(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103702676 A
(43)申请公布日 2014.04.02

(21)申请号 201280033764.X

(22)申请日 2012.06.05

(30)优先权数据
11168839.6 2011.06.06 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.01.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/060606 2012.06.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/168245 EN 2012.12.13

(71)申请人 雀巢产品技术援助有限公司
地址 瑞士沃韦

(72)发明人 J·杜尔加 T·昆茨 C·伊冯
D·库尔图瓦 J·于松
R·洛蒂-卡特 D·泰勒

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 贾士聪 黄革生

(51)Int.Cl.
A61K 36/28(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A23L 1/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54)发明名称

用于预防和治疗神经变性的菊苣

(57)摘要

本发明涉及包含菊苣、特别是烘烤的菊苣根的组合物，其用于预防或治疗神经变性障碍和/或认知能力损失。在另一个方面，本发明涉及用于维持精神或认知能力的非治疗方法。

CN 103702676 A

1. 包含烘烤的菊苣根的组合物，其用于预防或治疗神经变性障碍和 / 或认知能力损失。

2. 权利要求 1 的组合物，其中所述菊苣以提取物的形式被提供。

3. 权利要求 2 的组合物，其中所述提取物可由菊苣的乙酸乙酯提取或乙醇 / 水提取获得。

4. 以上权利要求之一的组合物，其中所述神经变性障碍是阿尔茨海默病、帕金森病、亨延顿舞蹈病、痴呆或癫痫。

5. 以上权利要求之一的组合物，其中所述认知能力损失是记忆力、注意力、语言、推理能力的损失和 / 或认知功能障碍。

6. 以上权利要求之一的组合物，其是药剂、食物产品或食物产品的补充剂。

7. 以上权利要求之一的组合物，其旨在用于被人、优选成年人消耗。

8. 权利要求 1 至 6 之一所述的组合物，其旨在用于被动物、优选猫或狗消耗。

9. 以上权利要求之一的组合物，其旨在用于历经延长的一段时间、优选历经数年的消耗方案。

10. 用于维持个体的精神或认知能力的非治疗方法，该方法包括给所述个体施用包含烘烤的菊苣根的组合物。

11. 权利要求 10 的非治疗方法，其中所述精神或认知能力选自精神集中、持续的注意力、有保持力的记忆力、精神警觉性、学习能力、执行功能、推理能力、情绪和对应激的耐受性。

用于预防和治疗神经变性的菊苣

发明领域：

[0001] 本发明涉及一种包含菊苣的组合物，其用于预防或治疗神经变性障碍和/或认知能力损失。在另一个方面，本发明涉及用于维持精神或认知能力的非治疗方法。

[0002] 发明背景：

[0003] 神经变性障碍特征在于神经元的结构和功能的进行性损失，最终导致神经元死亡。在许多疾病例如阿尔茨海默病、帕金森病或亨延顿舞蹈病中，神经变性过程是主要的有害组成部分，其调节疾病的过程。神经变性疾病最大的风险因素是老化。这些疾病中的许多疾病都是迟发性的，这意味着随着人变老有一些因素发生了改变。一个恒定不变的因素是，在每种疾病中，当疾病随着年龄进展时神经元逐渐丧失功能。这种持续的严重的神经元功能的损失的进一步结果是认知能力的损失，正如在不同形式的痴呆中可见的那样。因此，正常的认知功能可以被例如记忆力、注意力或精神集中、语言和解决问题的能力的损失影响。尤其是在神经变性病症的后期阶段，受影响的人可能会在时间、地点和人物方面发生定向障碍。尽管神经变性障碍在一定程度上常常是可治疗的，但是其通常是由进行性的和不可治愈的原因所导致的。在寻找预防和治疗由进行性神经元变性导致的神经变性障碍和认知能力损失的解决方案（特别是对于衰老人群而言）方面存在明确的、持续性的需求。

[0004] 发明概述：

[0005] 本发明的目的是为上述需求提供一种天然的解决方案，其可通过药疗法而被应用或者作为食物被消耗，从而用于预防或治疗这类神经变性障碍。

[0006] 本发明的目的通过独立权利要求的主题而得以实现。从属权利要求进一步发展了本发明的思想。

[0007] 相应地，在第一方面，本发明提供了一种包含菊苣的组合物，其用于预防或治疗神经变性障碍和/或认知能力损失。

[0008] “神经变性障碍”在本文中被定义为以进行性神经系统功能障碍为特征的遗传性的或散发的病症。这些障碍常常与受影响的中枢或外周神经系统结构的萎缩相关。它们包括诸如以下疾病：阿尔茨海默病和其它痴呆、变性神经疾病(degenerative nerve disease)、癫痫、遗传性脑障碍(genetic brain disorder)、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化(ALS或Lou Gehrig病)、亨延顿舞蹈病和朊病毒疾病。

[0009] “认知能力”在本文中被定义为个体凭借其意识、察觉或领会思想的智力过程。认知能力包括认知的质量，其包括知觉、认识、观念、感知、思考、推理、记忆和成像的所有方面。认知能力损失是在处理新的信息或情形或者对新的信息或情形作出反应方面有困难。

[0010] 发明人已经令人惊奇地发现，菊苣提取物在体外神经元老化模型中强烈地增加神经元存活。因此，菊苣提取物可代表有吸引力的对抗神经变性的药物和/或营养方案。

[0011] 在进行体内测试（例如在动物研究中进行体内测试）之前，具有潜在神经保护活性的化合物或组合物典型地被首先在神经细胞培养物中进行体外测试。这还使得可进行进一步的机理研究，例如用转录组学(transcriptomic)和蛋白组学(proteomic)工具进行进一步的机理研究。这类化合物或组合物对细胞存活的有益作用经典地通过使用谷氨酸受体

激动剂（例如谷氨酸或者谷氨酸的盐或酯、N- 甲基 -D- 天冬氨酸 (NMDA) 或红藻氨酸）或氧化剂（例如过氧化氢，H_2O_2）用神经毒刺激 (neurotoxic insult) 攻击细胞培养物并且在有限的一段时间中、例如在几天中测量所产生的氧化应激和兴奋毒性 (excitotoxicity) 来研究 (Aksenova, M.V. 等人，2005, Curr. Neurovas. Res. 2, 73-89; Nicholls, D. G., 2004, Curr. Mol. Med. 4(2), 149-177)。然后在经处理的培养物与未经处理的培养物之间比较细胞存活。然而，在这类有限的时间中攻击细胞培养物很可能不能正确模拟在人或动物中自然发生的缓慢的变性过程。因此，发明人利用了其中不用神经毒刺激攻击神经元并且因此神经元在长得多的时间中、例如在数周中经历自然的进行性老化的细胞培养物。该生物测定法更好地模拟了体内所观察到的实际过程。

[0012] 因此，发明人发现，当在培养基中孵育数周时，与 DMSO 对照样品相比，多种不同的菊苣提取物显著地增加了神经细胞的存活。存活是用 NeuN（神经元核）免疫染色法 (Mullen, R. J. 等人，1992, Develop. 116, 201-211; Wolf, H. K. 等人，1996, Cytochem. 44(10), 1167-1171) 评价的。这种对细胞存活的显著作用通过在细胞培养物中观察连接性的指示物、即 PSD-95 被进一步确证 (Colledge, M. 等人，2003, Neuron40, 595-607)，当与对照样品相比时其也被显著保存。

[0013] 进一步与阳性对照样品平行进行菊苣提取物处理。该对照由抑制 SIRT2(AK-1) 的合成化合物组成，其之前被证明在帕金森病模型中防止细胞死亡 (Outeiro, T. M. 等人，2007, Science317, 516-519)。令人惊奇的是，该阳性对照样品尽管对未处理的细胞具有显著的阳性作用，但是在改进的细胞培养物生物学测定法中比菊苣提取物显示出更小的神经保护作用。这可以提示，菊苣的有益作用是通过更好的 SIRT2 抑制作用或者通过构成神经细胞的更大保护作用基础的不同机制介导的。目前，菊苣提取物对这些细胞的作用机制是未知的。

[0014] 附图简要说明：

[0015] 图 1：从 4 周龄到 (A)6 周龄和 (B)8 周龄所描绘的具有神经元死亡的皮层寿命模型。

[0016] 图 2：第 8 周时用烘烤的菊苣根的提取物（样本 1）体外处理的细胞的 NeuN 计数，其在 (A)50 μg/ml 和 (B)100 μg/ml 下显示出了神经保护作用。

[0017] 图 3：第 8 周时用烘烤的菊苣根的乙醇 / 水提取物（样品 2; A 和 B）或者用干燥的菊苣根的乙酸乙酯提取物（样品 4; C）或烘烤的菊苣根的乙酸乙酯提取物（样品 3; D）体外处理的细胞的 NeuN 计数。所述数据显示了在 (A)50 μg/ml 和 (B)100 μg/ml 下烘烤的菊苣根的乙醇 / 水提取物（样品 2）的神经保护作用。(C) 干燥的菊苣根的乙酸乙酯提取物（样品 4）在 50 μg/ml 下显示出了神经保护作用。(D) 烘烤的菊苣根（样品 3）在 100 μg/ml 下显示出了神经保护作用。

[0018] 发明详述：

[0019] 本发明涉及一种包含菊苣的组合物，其用于预防或治疗神经变性障碍和 / 或认知能力损失，其中所述菊苣是菊苣属植物的根。优选地，所述的根是干燥的或烘烤的。干燥的或烘烤的菊苣根是一种已经现有的工业原料。因此，这具有优势，即菊苣根能以工业上最可获得的形式、例如以干燥的根的形式或者以工业上提供用于生产特定饮料的烘烤的形式被使用。此外，就获得用于预防或治疗神经变性障碍或认知能力损失的活性组合物而言，干燥

的菊苣根、甚至更优选地烘烤的菊苣根被证明是优良的原料。

[0020] 使用烘烤的菊苣根的优势是，与由未烘烤的菊苣属植物材料生产的提取物相比，由此产生的提取物具有显著增加的生物学活性。有可能是热处理有助于释放活性分子和/或将一些非活性分子转化为活性分子。事实上，在烘烤过程中，许多分子发生了化学转化。就收率和生物学活性而言，可以通过选择适宜的溶剂和优化提取方法而进一步优化提取方法。

[0021] 使用烘烤的菊苣根的另一个优势是原料是工业上可获得的；所述烘烤的根在微生物学上是安全的，并且能在工业条件下安全地储存较长时间。

[0022] 在一个优选的实施方案中，所述的菊苣以提取物的形式被提供。一方面，这使得首先能浓缩菊苣的活性成分以便例如更有效地和更集中地给药，另一方面，还使得能在例如分批生产模式中标准化和更好地控制样品和它们的有效活性。

[0023] 在一个实施方案中，所述提取物可由菊苣根的乙醇-水提取获得。因此，首先将菊苣根切成片或块，并且干燥。其后，将它们直接用乙醇和水的混合物提取或者在烘烤后用乙醇和水的混合物提取。离心或过滤后，将液体蒸发，得到提取物。使用乙醇和水进行提取方法的优势在于能获得食品级的粗提取物。该可获得的提取物在水中或者在乙醇/水混合物中是可溶的。

[0024] 在另一个实施方案中，所述提取物可由菊苣根的乙酸乙酯提取获得。因此，将干燥的或烘烤的菊苣根的片或块研磨后，将所得的粉末用己烷提取以除去脂质，然后干燥。将该干燥的无脂质的粉末用沸腾的盐酸溶液处理，将其进一步用乙酸乙酯提取。将有机相分离并蒸发，得到乙酸乙酯提取物。乙酸乙酯提取的优势在于所获得的提取物浓度高得多。乙酸乙酯提取具有高得多的选择性，使得能更好地富集活性成分。然而，所得的提取物通常在水中不可溶，并且这种形式不能被认为可直接用在例如食物产品中。

[0025] 在一个实施方案中，本发明的组合物用于预防或治疗神经变性障碍，其中所述神经变性障碍是阿尔茨海默病、帕金森病、亨延顿舞蹈病、痴呆或癫痫。急性和慢性神经病学障碍（包括阿尔茨海默病(AD)、癫痫、创伤、中风和帕金森病(PD)）特征在于神经变性常常导致神经病学缺陷。所述神经病学缺陷可能非常严重以致于患者应对日常生活的能力大大受损，这因此降低了患者的生活质量。因此，已经致力于鉴定预防、延迟或减慢神经变性和作为结果预防、延迟或减慢认知功能减退(cognitive decline)的策略。已经证明鉴定能调节或停止细胞死亡途径并因此保护细胞免于发生神经变性的物质是困难的。用本发明靶向于健康的或受损的神经元能改善神经元应对或者甚至经受住神经毒性刺激（例如氧化应激）的能力，并且作为结果改善神经元的存活。这种对神经元存活的改善和相关的神经变性的减少可能也调节神经病学缺陷的过程。

[0026] 在另一个实施方案中，本发明的组合物用于预防或治疗认知能力损失，其中所述的认知能力损失是记忆力、注意力、语言、推理能力的损失和/或认知功能障碍。

[0027] 本发明的组合物可以是药剂、食物产品或食物产品的补充剂。

[0028] 在一个实施方案中，本发明的组合物旨在用于被人、优选成年人消耗。许多神经变性障碍或认知功能障碍随着个体年龄的进展而发生。因此临床表现常常只在成年阶段或在已经高龄时才被察觉到。因此，本发明优选旨在在所述神经变性障碍或认知能力损失发作的同时或之前用于成年人。因此，有利的是，及早治疗所述障碍或认知功能障碍，以便限制

或减少神经元细胞变性的进一步进展。甚至理想的是，这类变性的发作能由于在成年阶段（此时个体仍然是健康的并且具有完整的认知能力）早应用而被延迟或减少。

[0029] 在一个作为替代选择的实施方案中，本发明的组合物旨在被动物、优选猫或狗消耗。与人类似，神经变性也能在动物中、特别是在农场动物和作为宠物饲养的动物中观察到。因此，对于猫或狗的主人而言，看到他们亲爱的伴侣动物随着动物年龄的进展而受到神经变性障碍或认知能力损失的影响是特别困难的和令人心碎的。有利的是，本发明提供了一种解决方案，其也能由其主人提供给伴侣动物。

[0030] 本发明的组合物优选旨在用于历经延长的一段时间、优选历经数年的消耗方案。神经变性障碍和认知能力损失是缓慢的过程，其只能逐渐地、但历经很多年进展性地发生，并且最后可导致受影响的个体死亡。典型地，受这类变性障碍影响的人可以被影响并且存活 5、10、15、20 年或更长时间，这取决于该疾病的性质。因此，有利的是，本发明的组合物用于整个该时期或者优选地甚至在这类障碍在个体中发作之前已经开始使用，以便是最有效的。

[0031] 本发明的另一个方面是用于维持个体的精神或认知能力的非治疗方法，该方法包括给所述个体施用包含菊苣的组合物。本发明的非治疗方法的优势是用于未被诊断为神经变性障碍或不具有神经变性障碍的即时风险的健康个体。因此，健康个体能在任何疾病或障碍状态显现之前预防或停止已经存在的非常轻微的神经变性作用。因此，这些个体的精神或认知能力能被维持或者甚至改善。

[0032] 在一个特定的实施方案中，本发明的非治疗方法涉及精神或认知能力，其选自精神集中 (mental concentration)、持续的注意力 (sustained attention)、有保持力的记忆力 (retentive memory)、精神警觉性 (mental alertness)、学习能力、执行功能、推理能力、情绪和对应激的耐受性 (resistance to stress)。

[0033] 本领域技术人员可以理解的是，它们能自由地组合本文所公开的本发明的所有特征。具体地，针对本发明的组合物所描述的特征可以与本发明的非治疗方法组合，反之亦然。另外，针对本发明的不同实施方案所描述的特征可以被组合。本发明的另外的优点和特征根据附图和实施例而变得显而易见。

[0034] 实施例：

[0035] 实施例 1：由烘烤的菊苣根制备乙醇 / 水提取物

[0036] 将菊苣根切成片并以工业规模于 160℃烘烤 80 分钟。烘烤后，将根磨成粉末 (0.5mm 筛)，用乙醇 / 水 (50/50) 混合物 (2.5L 乙醇 / 水溶液 /500g 菊苣根粉末) 在搅拌下提取 2h。于 20℃在 6000 rpm 下离心 10 分钟后，蒸发掉乙醇 (于 46℃用 Rotavapor)。将剩余的水相冷冻干燥，得到提取物。该提取物的收率是 :585g 提取物 /1kg 初始的菊苣粉末。

[0037] 实施例 2：由烘烤的菊苣根制备乙酸乙酯提取物

[0038] 如实施例 1 中那样将菊苣根切成片并烘烤。烘烤后，将根磨成粉末 (0.5mm 筛)，用己烷提取 3 次，每次提取 1 小时。弃去己烷相，将渣滓 (ground) 于室温干燥过夜。然后将该干燥的渣滓用 1N HCl 溶液于 100℃水解 1 小时 30 分钟 (850ml HCL 1N/100g 粉末)。1 小时 30 分钟后，将酸性水性级分用 500ml 乙酸乙酯萃取 3 次。将三个乙酸乙酯相结合，用水洗涤以降低酸度，然后蒸发，得到乙酸乙酯级分。收率是 :76g 提取物 /1kg 初始的菊苣粉

末。

[0039] 实施例 3：原代皮层神经元老化模型

[0040] 用于研究化合物对神经元老化的作用的原代皮层培养物系统已经被开发并应用于研究菊苣对神经元存活的作用。该细胞培养物系统已经被开发为神经元老化模型，以便模拟在没有神经毒性攻击的情况下在神经元的正常老化期间发生的过程。利用该模型，能研究对抗老化期间生理学神经变性的有益作用，并且能鉴定增加神经元存活的化合物。这是一种与现有技术所述的模型不同的方法，在现有技术所述的模型中用神经毒性刺激攻击细胞以便诱导不同程度的神经变性。使用抗原 NeuN（神经核）（其是神经变性的一种敏感标记物）的免疫 - 细胞化学分析，已经建立了一种可靠的用于检查培养物中皮层神经元的寿命的方法。NeuN 的灵敏性可归因于随着神经元变性而发生的其表达密度的稳定减少，这不同于许多其表达仅区分为活神经元和死神经元的抗原。在铺板后 4 周至 6 周之间，皮层神经元开始变性，从而导致在这段期间中 NeuN 计数的非显著性趋势（图 1A）。到第 8 周，与第 4 周相比 NeuN 计数的减少是显著性的（图 1B），这表明在数周中存在神经元的逐渐损失，从而提供了筛选具有降低该神经元老化的斜率的能力的营养性化合物的长期窗。所有测试都被固定在 6 周至 8 周之间的时间点。

[0041] 原代培养物制备：

[0042] 来自 E16 大鼠的纹状体和皮层培养物是根据之前描述的操作 (Zala 等人，2005, Neurobiol. Dis. 20(3), 785-798) 制备的。将怀孕的 Sprague-Dawley 大鼠 (Charles River Laboratories, 法国）通过 CO_2 吸入处死。在冰上收集胚胎并在含有无 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的磷酸盐缓冲盐水、0.6%D- 葡萄糖、1% 青霉素 - 链霉素 (10,000U/ml) 和 10mM HEPES(Invitrogen AG, 瑞士）的介质中用立体显微镜解剖。将分开的脑区用镊子切碎，除去解剖介质，将组织通过在含有 1% 牛血清白蛋白 (Fluka, 瑞士）的 DMX 中反复抽吸进行匀化。离心 (4℃，5min, 1000Xg) 并在 Neurobasal™ 培养基 (Invitrogen AG, 瑞士）中再混悬后，将细胞以 50000 个细胞 / 孔的密度铺在用 0.1mg/ml 聚赖氨酸 (MW:30000-70000, Sigma, 瑞士）包被的 96 孔培养皿（COSTAR®, Corning Incorporate, USA）中。将细胞于 37℃ /5%CO_2 下在补充了 1X B-27 添加剂、1X 青霉素 / 链霉素、500μM L- 谷氨酰胺和 15mM KCl 的 Neurobasal™ 培养基中孵育，直至第 8 周进行神经元存活分析。

[0043] NeuN 免疫染色：

[0044] 将神经元用 4% 低聚甲醛 /PBS(4℃，10min) 固定（在体外于 6-8 周），然后用 1XPBS 清洗三次。将含有具有 10% 正常山羊血清和 0.1%Triton-X 的 PBS 的封闭溶液应用于神经元 (RT, 1h, 温和振摇），然后将细胞与抗 -NeuN(1:400; Chemicon, 德国）一起在含有 5% 正常山羊血清和 0.1%Triton-X 的 PBS 中孵育 (4℃，过夜，轻微摇摆）。然后将神经元用 1XPBS 清洗三次，然后与抗小鼠 Cy™3- 轭合的 AffiniPure F(ab')2 片段二级抗体 (1:800; Jackson ImmunoResearch Laboratories Inc., UK) 一起在用铝箔覆盖的情况下孵育 (RT, 2h, 温和振摇）。然后将培养物用 1XPBS 清洗三次并且在此期间避光，然后进行分析。除了固定是在 100% 甲醇中 (-20℃，10min) 以外，PSD-95 标记是相同的。抗 -PSD-95(ABR-Affinity Bioreagents) 以 1:500 的浓度使用。NeuN 细胞计数的评估是用 BD Pathway™855High-Content Bioimager(BD Biosciences, 比利时）进行的。每个孔的自动化图片是用相同的参数得到的，以便在各条件之间进行无偏比较。通过用内置

图像增强插件将所有图像转换成堆栈（stack）并且分析满足被认为是神经核的刚性大小（0.0014-0.028 方形像素）和圆度（0.5-1.0）要求的荧光实体的数量用 Image J 软件对图片进行分析。用于整合的像素密度测量的 PSD-95 图像是以与 NeuN 相同的方式获取的。使用**Microsoft®** Excel 用单尾 t- 检验评估数据对之间的统计学显著性。使用从 0.05 开始的 α - 水平来确定显著性。P 值代表星号，表示为 *-p<0.05。

[0045] 实施例 4：（实施例 1 的）菊苣提取物对（实施例 3 的）神经元老化模型的活性

[0046] 上文所述的菊苣提取物在体外皮层培养物老化模型中显示出了显著的神经保护作用。将细胞根据标准方案进行处理。在第 11 天将一半体积的培养基替换为正常培养基，在第 17 天通过将一半培养基替换为媒介物 DMSO（对照）或者需要量的提取物之一以达到所需的终浓度。每周用含有等量的媒介物或提取物的培养基替换一半培养基以达到所需的终浓度，以便维持细胞的生存力。将所有处理条件与用等浓度的 DMSO 或水媒介物处理的培养物进行比较。用上文所述的 NeuN 计数评价细胞生存力。用 NeuN 仅能评价细胞生存力，因此为了关联提取物另外对神经元功能的作用，使用了另一种标记物，即 PSD-95，其是神经元连接性的指示物。该辅助性读数给出了神经元健康的另一种量度。通过在体外聚谷氨酰胺疾病的皮层神经元模型中将 PSD-95 阳性突触的减少与簇状放电（burst firing）活动的减少相关联验证了 PSD-95 与神经元放电行为的关系。因此，我们确证了该测定法包括了我们的原代培养物中神经元功能的有意义的且相关的辅助性测试。

[0047] 烘烤的菊苣根的提取物（样品 1）在 50μg/ml（400%，图 2A）和 100μg/ml（650%，图 2B）下均产生了比相应的 DMSO 对照显著更高的 NeuN 计数。

[0048] 另一些菊苣提取物的测试确证了菊苣提取物的神经保护作用（图 3）。烘烤的菊苣根的水 / 乙醇提取物（样品 2）在 50μg/ml（～ 130%，图 3A）和 100μg/ml（～ 170-180%，图 3B）下均具有神经保护作用。在酸性水解后通过乙酸乙酯提取制备的烘烤的菊苣的提取物（样品 3）在 100μg/ml 下也显示出了神经保护作用（～ 300%，图 3D）。另一种来自干燥的根的、但是是通过酸性水解、然后进行甲醇和乙酸乙酯提取制备的提取物（样品 4）在 50μg/ml 下具有强神经保护作用（～ 330%，图 3C）。

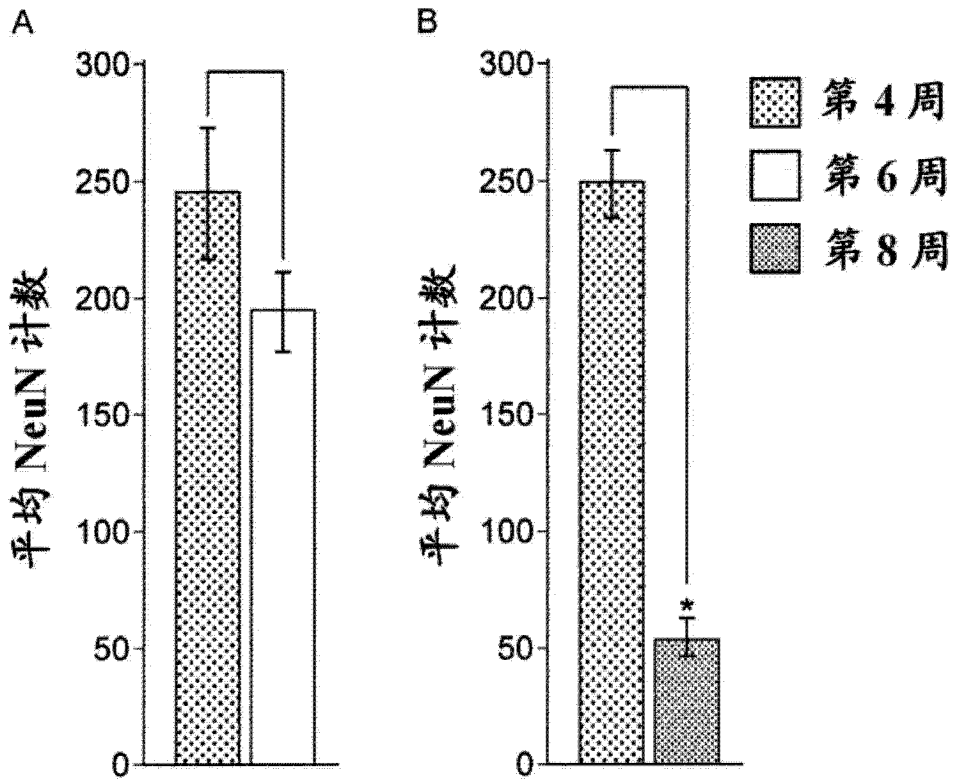

图 1

从 4 周龄到 (A)6 周龄和 (B)8 周龄所描绘的具有神经元死亡的皮层寿命模型

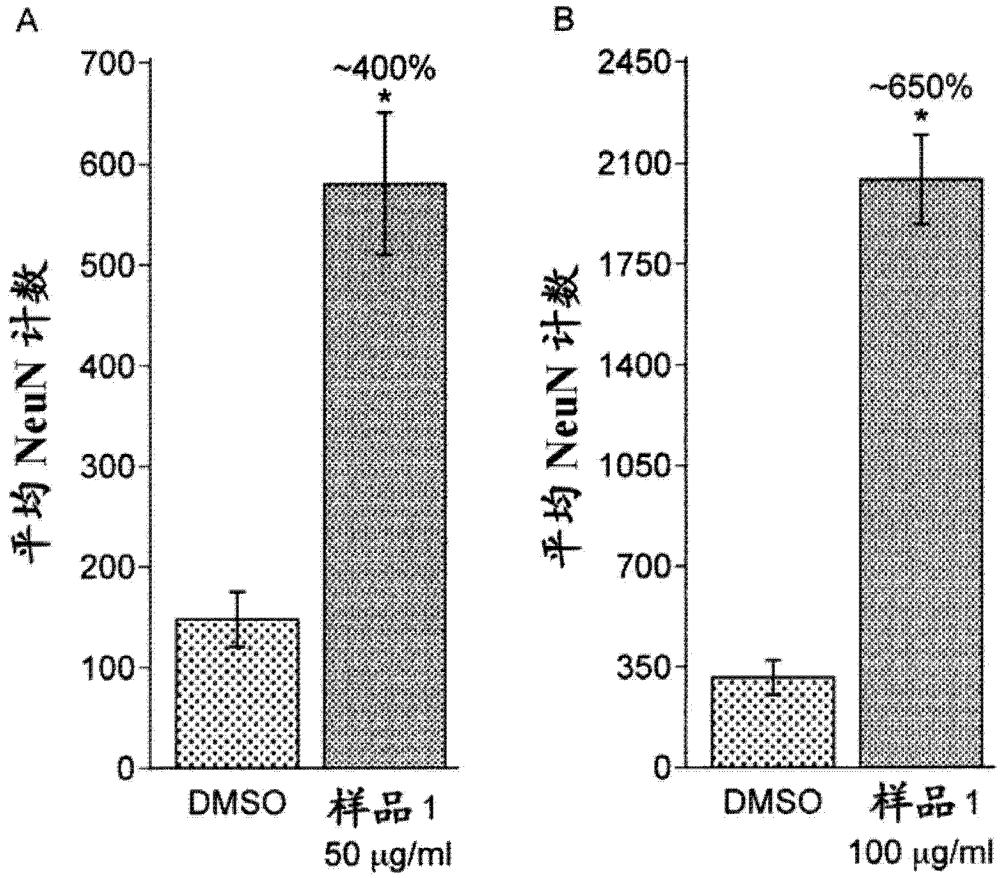
A
700
600
500
400
300
200
100
0
平均 NeuN 计数
~400%
*
DMSO
样品 1
50 μg/ml
B
2450
2100
1750
1400
1050
700
350
0
平均 NeuN 计数
~650%
*
DMSO
样品 1
100 μg/ml

图 2

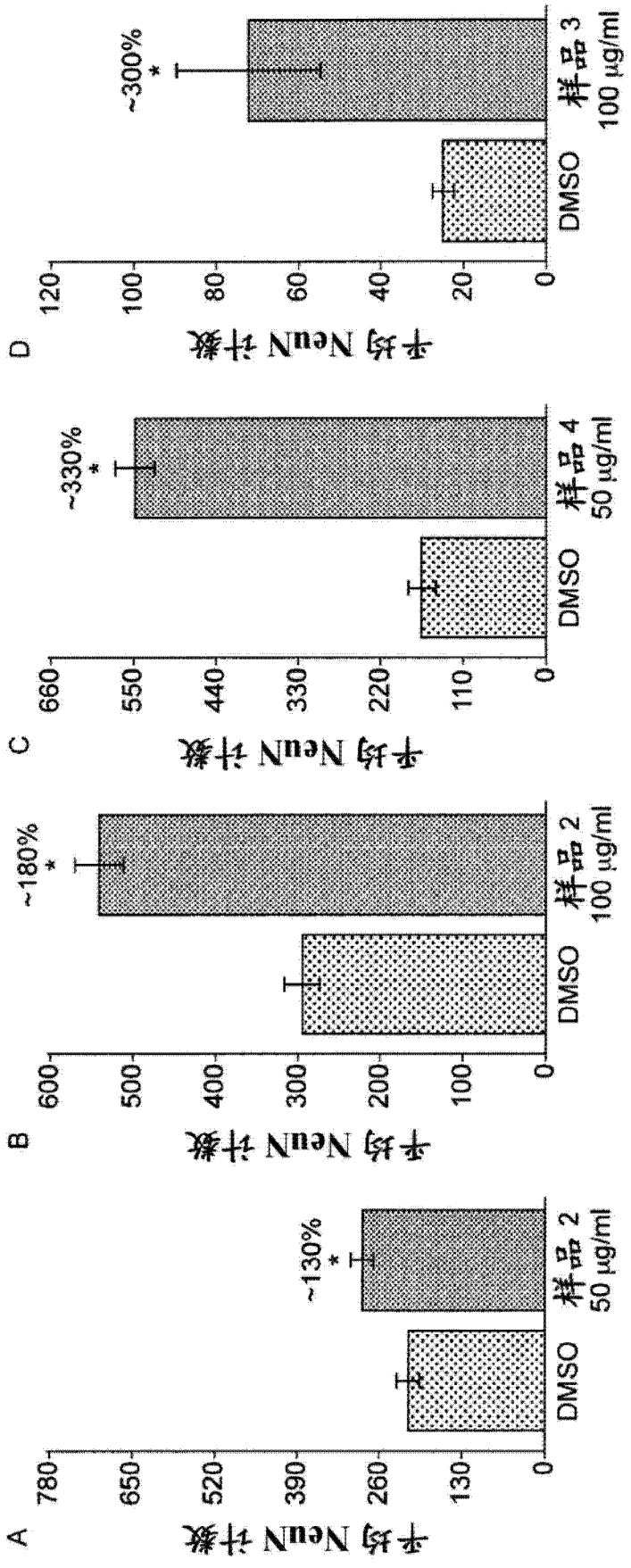
A
平均 NeuN 计数
780
650
520
390
260
130
0
DMSO
~130%
*
样品 2
50 μg/ml
B
平均 NeuN 计数
600
500
400
300
200
100
0
DMSO
~180%
*
样品 2
100 μg/ml
C
平均 NeuN 计数
660
550
440
330
220
110
0
DMSO
~330%
*
样品 4
50 μg/ml
D
平均 NeuN 计数
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
~300%
*
样品 3
100 μg/ml

图 3