

醒脑再造胶囊对甲醛致小鼠记忆损害的影响

盛志豪¹, 陈颖¹, 马瑞¹, 陈秋冲¹, 李雅静¹, 王丹^{2*}

(1. 徐州医科大学麻醉学院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学麻醉药理学教研室, 江苏 徐州 221004)

【摘要】 目的 探讨醒脑再造胶囊对甲醛所致小鼠记忆损害的影响及其作用机制。方法 将SPF级KM小鼠随机分为空白对照组, 溶剂对照组和低、中、高剂量组5组, 每组14只, 将除空白对照组以外的4组小鼠分别置于甲醛染毒装置中进行染毒, 持续14 d。通过避暗实验检测各组小鼠的学习记忆能力; 采用生化方法测定脑组织中一氧化氮合酶(NOS)、超氧化物歧化酶(SOD)活力以及丙二醛(MDA)水平; 采用苏木素-伊红染色法观察小鼠海马CA1区锥体细胞的数目及形态结构变化。结果 与空白对照组比较, 溶剂对照组小鼠避暗潜伏期缩短($P < 0.01$), 错误次数增加($P < 0.01$), 脑组织中NOS和SOD活力降低($P < 0.05$), MDA水平升高($P < 0.01$), 海马CA1区锥体细胞数目减少, 排列稀疏紊乱, 形态不规则。与溶剂对照组比较, 中、高剂量组小鼠潜伏期均延长($P < 0.05$), NOS和SOD活力均升高($P < 0.01$), 低、中、高剂量组小鼠错误次数均减少($P < 0.05$), MDA水平均降低($P < 0.01$)。低、中剂量组小鼠海马CA1区锥体细胞层数略有增多, 高剂量组海马CA1区锥体细胞层次清楚, 排列紧密, 数量明显增多。结论 醒脑再造胶囊可改善甲醛所致的小鼠记忆损害, 其机制可能与其抗氧化损伤作用及增加海马CA1区锥体细胞的数目有关。

【关键词】 醒脑再造胶囊; 甲醛; 一氧化氮合酶; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; 海马; 小鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 11-0042-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.11.008

Ameliorating effect of Xingnaozai capsule on formaldehyde-induced memory impairment in mice

SHENG Zhihao¹, CHEN Ying¹, MA Rui¹, CHEN Qiuchong¹, LI Yajing¹, WANG Dan^{2*}

(1. School of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China.

2. Department of Anesthetic Pharmacology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004)

【Abstract】 Objective To observe the effects of Xingnaozai capsule on formaldehyde-induced impairment of memory and preliminarily explore the mechanisms in mice. **Methods** Specific pathogen-free healthy KM mice were randomly divided into blank control, solvent control, and low-, medium- and high-dose groups with 14 mice in each group. The groups of mice, except the blank control group, were placed in a formaldehyde poisoning device for 14 days. The latency and number of errors in a step-through test were observed. The activities of nitric oxide synthase (NOS) and superoxide dismutase (SOD), and the content of malonaldehyde (MDA) in brain tissue were measured biochemically. The number and morphology of pyramidal neurons in the mouse hippocampal CA1 area were observed after HE staining. **Results** Compared with the blank control group, the latency was shortened ($P < 0.01$), the number of errors was increased ($P < 0.01$), NOS and SOD activities in brain tissue were decreased ($P < 0.05$), and the content of MDA was increased ($P <$

【基金项目】 国家级大学生创新创业训练计划项目(201710313025); 江苏省高等学校大学生创新创业训练计划重点项目(201710313025Z); 江苏高校品牌专业建设工程资助项目(PPZY2015A066)。

【作者简介】 盛志豪(1995—), 男, 本科生, 研究方向: 神经药理学。E-mail: Zhihao_Sheng@hotmail.com

【通信作者】 王丹(1973—), 女, 副教授, 研究方向: 神经药理学和神经毒理学。E-mail: wdmingtiangenghao@126.com

0.01) in the solvent control group. The numbers of piramidal cells were reduced, cell arrangement was sparse and disordered, and the cell shape was irregular in the CA1 area of the hippocampus in the solvent control group. Compared with the solvent control group, the latencies of medium- and high-dose groups were lengthened ($P < 0.05$) and the numbers of errors in low-, medium- and high-dose groups were decreased ($P < 0.05$). The activities of NOS and SOD were increased in brain tissues of medium- and high-dose groups ($P < 0.01$). The contents of MDA were decreased in brain tissues of low-, medium- and high-dose groups ($P < 0.01$). The layers of pyramidal neurons in the mouse hippocampal CA1 area were increased slightly in the low- and medium-dose groups. The layers of pyramidal neurons were clear, cell arrangement was compact, and the numbers of cells were increased in the CA1 area of the hippocampus in the high-dose group. **Conclusions** Xingnaozai capsule improves formaldehyde-induced impairment of memory in mice. Its mechanisms may be associated with the effects of antioxidant injury and an increased number of pyramidal neurons in the CA1 area of the hippocampus.

[Keywords] Xingnaozai capsule; formaldehyde; nitric oxide synthase; superoxide dismutase; malonaldehyde; hippocampus; mouse

甲醛是一种广泛存在的空气污染物,主要来源除了化工业生产外,还有不合格的装修材料和室内燃气等^[1]。有研究显示,1990—2012 年我国各个城市住宅进行装饰装修时室内甲醛污染情况较为严重^[2]。甲醛不仅具有神经毒性、遗传毒性和致癌作用,还可对免疫系统和生殖系统产生毒性^[3],亦可导致哮喘^[4]。其可降低 DNA 甲基转移酶的活力,从而损害健康成年大鼠的空间记忆^[5]。长时间暴露于甲醛环境中可对神经化学物质的产生、释放、突触结合等环节造成直接干扰或伤害,使人或动物的认知、记忆和行为发生异常改变^[6]。醒脑再造胶囊主要由石菖蒲、胆南星、僵蚕等组成,具有化痰醒脑、祛风活络、醒脑益智的功能,临床上主要用于患者神志不清、语言蹇涩、口角流涎、肾虚痿痹、筋骨酸痛、手足拘挛、半身不遂以及脑血栓的恢复期和后遗症等治疗^[7]。关于醒脑再造胶囊能否改善甲醛所致小鼠记忆损害尚未见报道。本研究首先通过避暗实验观察醒脑再造胶囊是否对甲醛所致小鼠记忆损害具有保护作用,再进一步采用生物化学方法检测小鼠脑组织匀浆中的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力以及丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,并观察小鼠海马 CA1 区锥体细胞的数目和形态结构的变化,以初步探讨醒脑再造胶囊对甲醛致小鼠记忆损害的作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 KM 小鼠 70 只,由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供[SCXK(鲁)2014-0007],雌雄各半,体质量 16~18 g,4 周龄。小鼠饲养于徐州医科

大学麻醉学院机能学实验室屏障设施中[SYXK(苏)2016-0028],分笼饲养,每笼 5 只,自由摄食及饮水。并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。本研究经徐州医科大学实验动物伦理委员会审查批准(IACUC 审查号:2017062502)。

1.2 主要试剂与仪器

醒脑再造胶囊(西安大唐制药集团有限公司),用 0.9% 氯化钠溶液配制成混悬液,每次用毕于 4℃ 条件下保存;质量分数为 37.0%~40.0% 甲醛溶液(分析纯,上海中秦化学试剂有限公司);NOS、SOD、MDA 检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白浓度检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)。ZH-600 型避暗仪(安徽正华生物仪器设备有限公司);Multiskan™ GO 全波长酶标仪(美国赛默飞世尔科技公司);752 紫外光栅分光光度计(上海精密科学仪器有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与处理

小鼠经适应性饲养 1 周后,按性别将其 1:1 随机分为空白对照组、溶剂对照组和低、中、高剂量组,每组 14 只。低、中、高剂量组分别予剂量为 1.0、1.5、2.0 g/kg 体质量的醒脑再造胶囊混悬液灌胃,每次灌胃前将混悬液震荡摇匀,灌胃容积均为 20 mL/kg,空白对照组和溶剂对照组小鼠予等体积 0.9% 氯化钠溶液灌胃。建立甲醛染毒装置:制作 4 个 60 cm × 40 cm × 50 cm 的纸箱,于每个纸箱的 4 个角落各放置 1 个直径 6 cm、高 5 cm 的杯子,每个杯子每天均加入 10 mL 质量分数为 37.0%~40.0% 的甲醛溶液,造成一个甲醛超标的环境,将除空白对照组以外的 4 组小鼠分别置于上述装置中进行甲醛染毒,并将纸箱封口,2 h 后将小鼠取出^[8]。

每天上午 8:30 ~ 9:30 进行灌胃, 9:30 ~ 11:30 进行甲醛染毒, 持续 14 d。在染毒时段内, 小鼠禁食禁水, 其余时间自由进食和饮水。

1.3.2 避暗实验

于实验第 13 天甲醛染毒结束后, 从每组小鼠中各随机选取 10 只进行避暗实验。训练时先将小鼠放入避暗反应箱中适应 3 min, 再在暗室底部铜栅通以 0.2 mA、50 Hz 交流电, 将小鼠背对洞口放入明室, 小鼠进入暗室即受电击, 立即取出小鼠; 24 h 后将小鼠再次放入明室, 记录其第 1 次进入暗室所需的时间(即避暗潜伏期)和 5 min 内进入暗室的次数(即错误次数)。若 5 min 内小鼠未进入暗室, 错误次数记为 0, 潜伏期记为 300 s。

1.3.3 脑组织匀浆中 NOS、SOD、MDA 检测

避暗实验结束后, 将小鼠迅速断头处死, 剥离脑组织, 取双侧大脑半球, 分离除去嗅球、脑干, 准确称质量, 在冰上按质量体积比加 0.9% 氯化钠溶液制成 10.0% 的脑组织匀浆, 在 4℃ 下以 2500 r/min 离心 15 min, 取上清液置于 -20℃ 冰箱中保存。根据试剂盒说明书, 在波长 530 nm, 1 cm 光径下测定吸光度值, 检测每只小鼠脑组织匀浆中 NOS、SOD 活力以及 MDA 水平。

1.3.4 海马 CA1 区病理组织学检查

将各组其余的 4 只小鼠断头处死, 分离脑组织放置于质量分数为 10.0% 甲醛溶液中固定, 选取双侧海马进行石蜡包埋、切片(厚度为 5 μm)、苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色, 光学显微镜下观察海马 CA1 区锥体细胞的数目及形态结构的变化。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。实验结果均以平均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组组间比较

采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 避暗实验结果

与空白对照组比较, 溶剂对照组小鼠潜伏期缩短($P < 0.01$), 错误次数增加($P < 0.01$), 表明甲醛可对小鼠的记忆造成损害。与溶剂对照组比较, 中、高剂量组小鼠潜伏期均延长($P < 0.05$), 低、中、高剂量组小鼠错误次数均减少($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 脑组织匀浆中 NOS、SOD、MDA 检测结果

与空白对照组比较, 溶剂对照组小鼠 NOS 和 SOD 活力均降低($P < 0.05$), MDA 水平升高($P < 0.01$)。与溶剂对照组比较, 中、高剂量组小鼠 NOS 和 SOD 活力均升高($P < 0.01$), 低、中、高剂量组小鼠 MDA 水平均降低($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 小鼠避暗实验结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Groups	潜伏期(s) Latency	错误次数 Times of errors
空白对照组 Blank control group	175.50 ± 113.81	0.80 ± 0.63
溶剂对照组 Solvent control group	33.80 ± 33.03**	5.10 ± 3.63**
低剂量组 Low-dose group	101.90 ± 83.10	2.80 ± 2.25 [#]
中剂量组 Medium-dose group	125.90 ± 121.32 [#]	1.80 ± 2.25 ^{##}
高剂量组 High-dose group	171.60 ± 121.31 ^{###}	0.60 ± 0.52 ^{###}

注:与空白对照组比较, ** $P < 0.01$;与溶剂对照组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the blank control group, ** $P < 0.01$. Compared with the solvent control group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$.

表 2 小鼠脑组织匀浆中 NOS、SOD、MDA 检测结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 NOS, SOD, and MDA activities in the brain tissues of mice

组别 Groups	NOS(U/mg prot)	SOD(U/mg prot)	MDA(nmol/mg prot)
空白对照组 Blank control group	3.59 ± 1.58	13.26 ± 2.03	3.69 ± 0.74
溶剂对照组 Solvent control group	1.02 ± 0.44**	2.84 ± 1.99*	7.37 ± 4.54**
低剂量组 Low-dose group	1.86 ± 0.84	12.55 ± 4.29	4.69 ± 1.47 ^{##}
中剂量组 Medium-dose group	4.01 ± 2.51 ^{###}	24.43 ± 18.50 ^{###}	2.51 ± 0.72 ^{##}
高剂量组 High-dose group	5.50 ± 3.20 ^{###}	30.10 ± 15.45 ^{###}	2.63 ± 0.38 ^{##}

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与溶剂对照组比较, ^{##} $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the blank control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with the solvent control group, ^{##} $P < 0.01$.

2.3 海马 CA1 区病理组织学检查结果

空白对照组海马 CA1 区锥体细胞有 3~5 层,层次清楚,排列整齐紧密,染色均匀;细胞呈圆形或椭圆形,形态结构完整,核仁清晰(图 1A)。溶剂对照组 CA1 区锥体细胞层次变薄,为 1~3 层;细胞排列稀疏紊乱,数量减少,部分细胞形态不规则,胞体有不同程度的缩小,胞质深染,可见核碎裂、核溶解现象,灶性区域可见炎细胞浸润(图 1B)。低、中剂量组海马 CA1 区锥体细胞层数减少,细胞疏松,胞质浓染,但较溶剂对照组排列整齐,且细胞层数较溶剂对照组增多,达 3~4 层,但依旧可见核溶解以及炎细胞浸润(图 1C、1D)。高剂量组海马 CA1 区锥体细胞排列为 3~5 层,层次清楚,细胞数量较溶剂对照组和低、中剂量组增多,排列较紧密,着色均匀,胞浆深染的神经细胞少见(图 1E)。

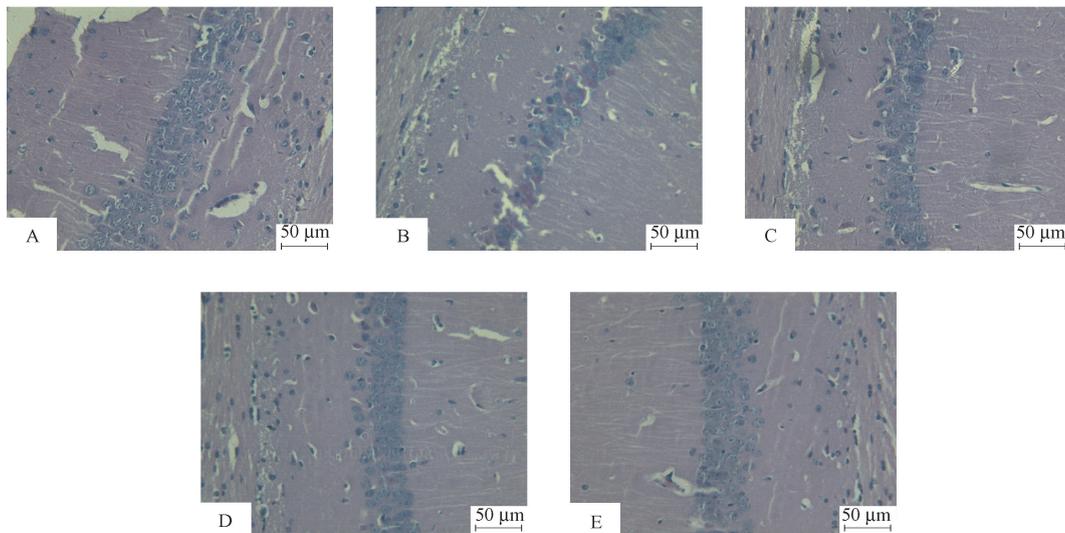
3 讨论

甲醛是一种常见的环境污染物,甲醛暴露可引起多种病理表现^[9],其在机体认知障碍的发生发展过程中亦起重要作用。有研究发现,甲醛引起的脑代谢和氧化应激改变,可能与神经退行性疾病的病理进展有关^[10]。大鼠经侧脑室注射甲醛染毒可损伤其在 Morris 水迷宫中的学习记忆能力和对新物体识别能力,并促进海马细胞凋亡和脂质过氧化物的形成^[11]。而吸入甲醛可导致动物记忆丧失和人类认

知衰退^[12]。既往本实验室研究发现,在避暗实验中,甲醛染毒可使小鼠的潜伏期缩短,错误次数增多,表明对小鼠的学习记忆能力造成了一定程度的损害^[8]。避暗实验是根据啮齿类动物趋暗避明的习性设计,一半是暗室,一半是明室,中间有一小门相连;暗室底部铺有通电的铜栅,动物进入暗室即受到电击。以潜伏期和错误次数作为指标,动物间差异较小,该实验简单易行,敏感性较高,是检测学习记忆能力的经典方法之一^[13-14]。因此,本研究采用避暗实验观察小鼠的记忆能力。

本研究结果证实,与空白对照组比较,溶剂对照组小鼠避暗潜伏期缩短,错误次数增加,差异有显著性,其表现主要体现为学习记忆功能的损害,为下一步的实验奠定了可靠的模型基础。而与溶剂对照组比较,中、高剂量组潜伏期均延长,低、中、高剂量组错误次数均减少,差异有显著性,说明预先给予醒脑再造胶囊对甲醛所致小鼠记忆损害有保护作用。

SOD 是体内天然存在的氧自由基清除剂,具有清除并阻止由氧自由基引发的自由基连锁反应的作用,其活力高低可作为评价机体清除氧自由基能力的指标^[15];MDA 则是体内脂质过氧化的主要代谢产物,其水平高低可作为机体细胞受自由基攻击程度的指标^[16]。有研究证实,小鼠若长时间吸入甲醛,会导致脑组织中 SOD 活力降低,MDA 水平升



注:A:空白对照组;B:溶剂对照组;C:低剂量组;D:中剂量组;E:高剂量组。

图 1 小鼠海马 CA1 区病理组织学检查结果(HE 染色, × 400)

Note. A: Blank control group; B: Solvent control group; C: Low-dose group; D: Medium-dose group; E: High-dose group.

Figure 1 Histopathology of the CA1 area in the hippocampus of mice. HE staining

高^[17]。适量的一氧化氮可清除自由基,调节脑血流量,加强学习记忆能力^[18],且对长时程增强作用(long-term potentiation, LTP)的形成和建立有重要作用。NOS 是催化生成一氧化氮的关键酶^[19],当 NOS 活力降低,一氧化氮生成不足,机体清除自由基的作用即减弱,LTP 的形成和突触可塑性的建立亦受到影响,从而影响学习记忆能力。本研究发现,与空白对照组比较,溶剂对照组小鼠 NOS 和 SOD 活力均降低,MDA 水平升高,差异有显著性,说明甲醛可促进脂质过氧化物的形成。与溶剂对照组比较,中、高剂量组小鼠 NOS 和 SOD 活力均升高,低、中、高剂量组小鼠 MDA 水平均降低,差异有显著性,因此我们推测预先给予醒脑再造胶囊对小鼠记忆损害的保护作用可能与其抗氧化损伤作用有关。

醒脑再造胶囊的主要成分为石菖蒲^[20],石菖蒲为天南星科多年生草本植物石菖蒲的干燥根茎,具有抗痴呆、改善记忆、抗抑郁、抗惊厥和抗癫痫的药理作用^[21]。有研究发现,石菖蒲水提取物可增强小鼠的学习记忆能力,提高脑组织 SOD 活力,降低 MDA 水平^[22]。Mao 等^[23]研究表明,石菖蒲及其活性成分细辛醚可通过调控细胞外调节蛋白激酶的级联反应,直接促进神经干细胞增殖和神经发生。本研究中预先给予醒脑再造胶囊对甲醛所致小鼠记忆损害具有保护作用,可能与其主要成分石菖蒲密切相关,与其他成分的关系尚有待进一步研究。

海马不仅与多种神经性和精神性疾病相关,且与空间学习记忆密切相关^[24],其结构中学习与记忆关系最为密切的是 CA1 功能区^[25]。本研究中,溶剂对照组小鼠海马 CA1 功能区锥体细胞层次变薄,细胞排列稀疏紊乱,可见核碎裂、核溶解现象,可能是甲醛致小鼠记忆损害的病理学基础。预先给予醒脑再造胶囊可显著增加甲醛小鼠海马 CA1 区锥体细胞数量,减少锥体细胞凋亡。可见,醒脑再造胶囊通过有效保护海马 CA1 区的神经锥体细胞,从而对甲醛致小鼠记忆损害有改善作用。

综上所述,醒脑再造胶囊可改善甲醛所致的小鼠记忆损害,其机制可能与其抗氧化损伤作用及增加海马 CA1 区锥体细胞数目有关。本研究可为临床工作中选择防治甲醛所致记忆损害的药物提供实验依据。有研究表明,甲醛可通过降低小鼠脑内脑源性神经营养因子水平引起小鼠学习记忆障碍^[26],还可影响未发育成熟大鼠海马 CA3 区钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 表达,降低其空间学习记忆

能力^[27]。醒脑再造胶囊对甲醛所致小鼠记忆损害的保护作用是否与这两项指标有关,尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] 宋静,李金泉,王晗,等. 甲醛暴露时间延长加剧小鼠哮喘模型肺氧化损伤并促进 IL-17 表达 [J]. 生态毒理学报, 2017, 12(1): 251-259.
- [2] 刘晓途,闫美霖,段恒轶,等. 我国城市住宅室内空气挥发性有机物污染特征 [J]. 环境科学研究, 2012, 25(10): 1077-1084.
- [3] 曹风华,李慧,张玉超,等. 甲醛对小鼠器官组织内 cAMP 含量的影响及其机理探讨 [J]. 华中师范大学学报(自然科学版), 2015, 49(1): 98-101, 107.
- [4] 颜彩虹,易继湖. 甲醛致哮喘机制研究进展 [J]. 中国职业医学, 2015, 42(6): 682-684.
- [5] Tong Z, Han C, Qiang M, et al. Age-related formaldehyde interferes with DNA methyltransferase function, causing memory loss in Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(1): 100-110.
- [6] 郝智慧,李文杰,崔志杰,等. 甲醛与阿尔茨海默病的基础与临床研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(10): 2466-2468.
- [7] 温志芳,黄北雄,莫明权. 醒脑再造胶囊化痰及对体内阻塞性血栓形成影响试验 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(15): 19, 21.
- [8] 周晗,许祥影,吴风,等. 天舒胶囊对甲醛致小鼠记忆损害的影响 [J]. 徐州医学院学报, 2017, 37(6): 369-371.
- [9] Guo J, Zhao Y, Jiang X, et al. Exposure to formaldehyde perturbs the mouse gut microbiome [J]. Genes (Basel), 2018, 9(4): E192.
- [10] Tulpule K, Dringen R. Formaldehyde in brain: an overlooked player in neurodegeneration? [J]. J Neurochem, 2013, 127(1): 7-21.
- [11] Tang XQ, Zhuang YY, Zhang P, et al. Formaldehyde impairs learning and memory involving the disturbance of hydrogen sulfide generation in the hippocampus of rats [J]. J Mol Neurosci, 2013, 49(1): 140-149.
- [12] Tong Z, Han C, Luo W, et al. Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline [J]. Age (Dordr), 2013, 35(3): 583-596.
- [13] 薛丹,陈善广,徐淑萍,等. 构建自动、智能及敏感度高的避暗实验检测系统 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(15): 2778-2782.
- [14] 卜兰兰,石哲,武宏伟,等. 达玛烷苷元对睡眠干扰所致小鼠学习记忆障碍的改善作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(10): 48-53, 66.
- [15] 王忆杭,肖培根,刘新民. 连翘酯苷对拟 AD 复合动物模型小鼠学习记忆的改善作用及其机制研究 [J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(5): 423-427, 445.
- [16] 董海影,张昊,帅智峰,等. β -细辛醚 + 远志皂苷对 APP/

- PS1 双转基因小鼠 SOD、GSH-PX、CAT、MDA 和 HO-1 表达的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29 (9): 1551 - 1557.
- [17] 张黎, 梁明辉, 刘特, 等. 甲醛对小鼠记忆力影响及其机制 [J]. 现代预防医学, 2013, 40(3): 416 - 417, 422.
- [18] 孙彦辉, 梁玉磊, 张闯, 等. 不同时间电针对血管性痴呆小鼠学习记忆能力与海马氧自由基的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1549 - 1551.
- [19] 陈雅慧, 兰忠平, 符兆英, 等. 复方酸枣仁栀子油对去卵巢大鼠学习记忆的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2013, 29 (5): 406 - 409.
- [20] 苗明三, 张桂兰, 张玉林, 等. 醒脑再造胶囊对大鼠血瘀性脑缺血模型脑组织的影响 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23 (3): 69 - 70.
- [21] 林晨, 安红梅. 石菖蒲的中枢神经系统药理作用研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(2): 230 - 233.
- [22] 徐德军, 王丹, 张红英, 等. 石菖蒲水提取物对小鼠学习记忆及血液学指标的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16 (2): 226 - 228.
- [23] Mao J, Huang S, Liu S, et al. A herbal medicine for Alzheimer's disease and its active constituents promote neural progenitor proliferation [J]. Aging Cell, 2015, 14 (5): 784 - 796.
- [24] 史晴晴, 黄宁, 郭洋洋. 白芍总苷对脑缺血大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区神经元的保护作用 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(4): 415 - 420, 431.
- [25] 李弋, 马凤巧. 黄精对阿尔茨海默病大鼠海马组织形态学的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(9): 2099 - 2100.
- [26] 甘世明, 陈雪莹, 张礼茜, 等. 甲醛通过调节 BDNF 通路降低 ICR 小鼠学习记忆功能 [J]. 中国公共卫生, 2018, 34 (2): 246 - 248.
- [27] 廖双, 蒋莉, 张晓萍. 脑发育不同阶段甲醛暴露对大鼠学习记忆能力及海马 CA3 区 CaMK II 表达的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(3): 342 - 345.

[收稿日期]2018-07-16

(上接第 30 页)

2 型糖尿病与肝病之间有着复杂的牵连, 研究发现其引起的肝损伤以非酒精性脂肪性肝病最常见^[7]。目前临床用于治疗糖尿病的药物如二甲双胍、磺脲类药物、TZDs、DPP-4 等多禁用于肝功能不全的患者或会对一般患者的肝造成一定程度上的损伤^[8], 这就限制了糖尿病降糖药物的应用。因此, 观察糖尿病慢性肝损伤的病理特点和肝功能变化在研究糖尿病肝病的病程发生发展规律及降糖药物对肝损伤的治疗作用时具有非常重要的意义。

目前已发表文献中用 db/db 小鼠作 2 型糖尿病模型时, 以它作自身对照、饲养至 20 周以上的相对较少, 本实验通过对比 db/db 小鼠 16 周龄时和 32 周龄时的肝的病理变化特点, 为 db/db 小鼠作为 2 型糖尿病肝损伤模型以及不同时期的肝损伤模型的选择提供了依据。

参考文献:

- [1] Chen G, Wang R, Chen H, et al. Gossypol ameliorates liver fibrosis in diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin [J]. Life Sci, 2016, 149: 58 - 64.
- [2] 李娜, 张周. 两种自发性 2 型糖尿病小鼠生物学特性比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(1): 16 - 22.
- [3] 邢玮, 王政霖, 吕甜甜, 等. 2 型糖尿病 db/db 小鼠的生物学特性 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(8): 12 - 15.
- [4] Hamada H, Tagawa Y, Fujita T, et al. Cut-off values for AST and ALT as criteria for performing abdominal enhanced computed tomography (CT) in the diagnosis of blunt liver injury [J]. Nihon Kyukyū Igakukai Zasshi, 2012, 23(4): 142 - 150.
- [5] Koyama T, Hamada H, Nishida M, et al. Defining the optimal cut-off values for liver enzymes in diagnosing blunt liver injury [J]. BMC Res Notes, 2016, 9: 41.
- [6] 栾海艳, 隋洪玉, 张雪松, 等. 桔梗总皂苷对 2 型糖尿病肝病大鼠的干预作用 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(5): 1094 - 1095.
- [7] 赵旭敏, 李社莉. 胰岛素抵抗与 2 型糖尿病肝损伤的研究进展 [J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(1): 113 - 116.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2 - 42.

[收稿日期]2018-04-08