

追赶生长饮食诱导小鼠代谢综合征并发 脑衰老样病变模型的建立

金贺¹, 赵志炜¹, 王玉兰¹, 张旭¹, 王蓉^{1,2*}

(1. 首都医科大学宣武医院中心实验室, 北京市老年病医疗研究中心, 神经变性病教育部重点实验室, 北京 100053; 2. 北京脑重大疾病研究院, 北京 100053)

【摘要】目的 通过追赶生长饮食诱导 C57 小鼠出现代谢综合征并发脑衰老样病变动物模型, 并研究其可能的机制。**方法** 40 只 C57 小鼠随机分为 4 组, 正常对照组 10 只, 低能量饮食组 10 只, 高能量饮食组 10 只, 追赶生长组(先低能饮食喂养 6 周再开放高能量饮食) 10 只, 各组动物均连续喂养 12 周, 记录体重、血糖, 于实验末检测代谢综合征相关生化指标, 计算胰岛素抵抗指数, Western blot 技术检测衰老相关蛋白 P53 和磷酸化 P53 (ser15) 表达水平, 电镜下观察海马区脂褐素沉积情况。**结果** 低能量组小鼠体重、血糖、代谢综合征相关生化指标(血清胆固醇、三酰甘油、胰岛素样生长因子 1、胰岛素)以及 P53 和磷酸化 P53 蛋白表达水平低于正常对照组, 脂褐素沉着较少; 高能量组和追赶生长组代谢综合征指标显著高于对照组, 并出现明显 P53 和磷酸化 P53 蛋白表达量增多以及脂褐素沉积; 其中追赶生长组表现出更为明显的胰岛素抵抗倾向和脑衰老样变。**结论** 追赶生长饮食喂养可诱导小鼠代谢综合征模型并发脑衰老样病变, 本研究为饮食方式改变引起的代谢综合征及其并发症神经变性样动物模型的构建提供研究新思路。

【关键词】 追赶生长; 代谢综合征; 脑衰老

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 06-0681-07

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.06.002

Establishment of a model for catch-up growth diet induced metabolic syndrome with brain aging symptoms in mice

JIN He¹, ZHAO Zhiwei¹, WANG Yulan¹, ZHANG Xu¹, WANG Rong^{1,2*}

(1. Central Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing Geriatric Medical Research Center, Key Laboratory for Neurodegenerative Disease, Ministry of Education, Beijing 100053, China.

2. Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100053)

Corresponding author: WANG Rong. E-mail: rong_wang72@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the mechanism underlying catch-up growth diet-induced metabolic syndrome and brain aging symptoms in C57 mice. **Methods** Forty C57 mice were randomly divided into four groups; a normal control group ($n = 10$), a calorie-restricted group ($n = 10$), a high-energy-diet group ($n = 10$) and a catch-up growth group (calorie-restricted/high-energy-diet group, $n = 10$). These animals were continuously fed for 12 weeks. The body weight and blood glucose of the animals were recorded, biochemical indicators of metabolic syndrome were detected at the end of the experiment, HOMA-IR was calculated, the expression levels of senescence-associated protein P53 and phosphorylated P53 (ser15) were determined by Western blot, and the lipofuscin deposited in the hippocampus was

【基金项目】 国家自然科学基金(81600927); 国家重点研发计划(2018YFA0108503)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81600927), National Key R&D Program of China (2018YFA0108503).

【作者简介】 金贺(1991—), 女, 博士研究生, 从事阿尔茨海默病发病机制研究。Email: 91jinhe@sina.com

【通信作者】 王蓉(1963—), 女, 研究员, 博士研究生导师, 从事神经系统退行性疾病相关研究。Email: rong_wang72@aliyun.com

observed by electron microscopy. **Results** Compared with the normal control group, the calorie-restricted group had lower body weight, blood glucose, and biochemical indicators, its levels of P53 and phosphorylated P53 protein expression were downregulated, and lipofuscin deposition was reduced. Meanwhile, compared with the normal control group, the metabolic syndrome indicators of the high-energy group and the catch-up growth group were significantly higher, the levels of P53 and phosphorylated P53 protein expression were increased, and more lipofuscin deposition was observed. Furthermore, the catch-up growth group showed more pronounced insulin resistance and brain aging symptoms. **Conclusions** A catch-up growth diet can induce metabolic syndrome in mice with brain aging. This study provides new research ideas for the construction of animal models with metabolic syndrome and neurodegenerative dysfunction caused by different dietary patterns.

【Keywords】 catch-up growth; metabolic syndrome; brain aging

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

衰老是生命过程中的必然规律,神经系统作为重要的人体机能调节系统,是受衰老影响最大的系统之一。衰老脑组织发生的一系列特征性改变,包括脂褐素沉积、髓鞘发育受损、神经细胞萎缩、细胞间突触联系减少、生化物质异常等与神经退行性疾病的发生密切相关,可能是疾病的初级阶段^[1-2]。因此,了解导致脑衰老,尤其是病理性脑衰老的危险因素及其相关分子机制对预防神经系统退行性疾病具有重要意义。

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为核心病理改变的各种代谢性疾病的总称,是腹型肥胖、糖代谢异常、2型糖尿病、脂代谢紊乱、高血压、高胰岛素血症等多种代谢异常症状集中发生在某一个体的异常病理现象。代谢综合征在机制上可引起机体发生胰岛素抵抗、能量代谢异常、氧化应激、炎症反应、自噬过程改变等,而近年来基础及临床研究表明这些可调节性信号转导通路的异常与脑衰老、阿尔茨海默病等神经退行性病密切相关^[3-7]。大量流行病学研究证实,与代谢综合征相关的糖尿病、高血压、肥胖等是脑衰老的潜在独立危险因素,故代谢紊乱可能是病理性脑衰老发生的始动因子^[8]。

对代谢综合征的研究目前大多采用高脂高糖饮食喂养模型,但这一模型忽略了饮食结构的改变对机体造成的影响^[9]。追赶生长的概念由 Leitch 在 1951 年总结提出,饥荒、饮食不当或某些引起生长发育受限的疾病都可继发出现追赶生长(catch-up growth, CUG)^[10-11]。CUG 主要表现为生长抑制在营养恢复后机体出现的代偿性快速生长现象。成年期遭遇营养不良的个体,后续由于生活水平快速提高导致营养过剩的“追赶生长”现象在我国及其他发展中国家经历饥荒 40-50 年后普遍存在,并且

节食减肥突然中断的现象在当今社会人群中亦为广泛^[12]。大量研究证实,CUG 会对机体造成长期不利影响,导致代谢综合征、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、二型糖尿病等疾病的发病率增高,但对衰老及神经系统的影响尚鲜有报道^[13]。本研究以不同能量饮食喂养为切入点,诱导 C57 小鼠出现代谢综合征模型,以期对代谢综合征及其并发症神经功能损害的防治提供新的研究思路和防治策略。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

4 周龄 SPF 级 C57BL/6 J 小鼠 40 只,雄性,体重(17.2 ± 0.9)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2016-0011】,饲养于首都医科大学宣武医院实验动物中心屏障环境中【SYXK(京)2015-0016】。

课题得到首都医科大学宣武医院动物伦理委员会的批准(伦理审批号:20170630)。

1.1.2 主要试剂和仪器

血糖仪及血糖试纸(美国罗氏);三酰甘油(triglyceride, TG)试剂盒、总胆固醇(total cholesterol, TC)试剂盒、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)试剂盒、胰岛素(Insulin)试剂盒(南京建成生物工程研究所);H-7500 透射电子显微镜(日本),P53 抗体、磷酸化 P53 抗体(美国, Cell Signaling Technology)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组及模型的建立

40 只 C57 小鼠适应性喂养 1 周后,随机分为 4 组:正常对照组(normal control group, NC),以正常能量饲料(粗蛋白 19.1%,粗脂肪 4%,碳水化合物

59%, 总代谢能 3.484 Kcal/g) 喂养; 低能量组 (calorie-restricted group, CR), 以低能量饲料 (粗蛋白 19.145%, 粗脂肪 2.52%, 碳水化合物 37.17%, 总代谢能 2.479 Kcal/g) 喂养; 高能量组 (high energy group, HE), 以高能量饲料 (粗蛋白 19.145%, 粗脂肪 21.52%, 碳水化合物 47.17%, 总代谢能 4.589 Kcal/g) 喂养; 追赶生长组 (catch-up growth group, CUG), 低能量饮食喂养六周后开放高能饮食喂养, 各组动物均连续喂养 12 周。饲料配方购自军事医学科学院实验动物中心。以上动物均于天黑前投食, 低能量饮食喂养的动物投食量与同体重正常对照组动物的进食量相一致。动物饲养员每周 2~3 次更换锯末垫料, 每周室温和相对湿度控制在 $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ 和 $(55 \pm 5)\%$, 每天 12 h 光照/12 h 黑夜, 动物可自由饮水。

1.2.2 生化指标检测严格按照试剂盒说明书进行

计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR): $\text{HOMA-IR} = (\text{FPG} \times \text{FINS}) / 22.5$ 。

1.2.3 蛋白质印迹技术检测海马组织 P53 蛋白和磷酸化 P53 蛋白水平

10% 水合氯醛麻醉小鼠, 牺牲取脑, 冰浴中分离海马组织, 包入预先做好的锡箔纸中, 投入液氮速冻, -80°C 保存。取冻存的海马组织, 置于玻璃匀浆器内匀浆, 随后加入蛋白裂解液冰上裂解 30 min, 4°C 12 000 r/min 离心 10 min 取上清。各吸取 3 μL , BCA 法检测蛋白浓度, 加入 6 \times 蛋白上样缓冲液调整上样量 15 μL / 孔, 100°C 变性 5 min。采用 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳法上样电泳, PVDF 转膜, 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h; 然后分别与目的抗体 P53 (1:1000) 和磷酸化 P53 (1:1000) 4°C 杂交过夜; TBST 洗膜 3 次 \times 10 min; 杂交二抗, 室温孵育 2 h, TBST 洗膜 3 次 \times 10 min; 使用 Millipore 发光液, 计算机凝胶显影系统曝光、显影, Image J 软件进行条带灰度分析。

1.2.4 电镜技术观察海马区脂褐素

10% 水合氯醛对小鼠进行腹腔注射麻醉, 经左心室-升主动脉插管灌注并固定, 首先灌注生理盐水 100~150 mL, 同时剪开右心耳, 待肝完全变白, 右心耳流出澄清液体后, 注入 4°C 预冷的 4% 多聚甲醛固定液缓慢灌注, 待肝变硬、四肢僵硬, 断头取脑, 分离海马组织, 切成 1 mm^3 组织块。置于 2% 多聚甲醛 + 2.5% 戊二醛固定液中 4°C 固定 2 h。梯度酒精脱水、置换、包埋, 半薄切片定位, 超薄切片机切

片, 厚度为 100 nm, 捞在 150 目的铜网上, 1% 醋酸双氧铀染色 20 min, 冲洗晾干后柠檬酸铅染色 2 min, 透射电镜观察。

1.3 统计学方法

采用统计软件 SPSS21.0, 结果以均数 \pm 标准差表示。体重、血糖采用重复测量数据方差分析, 组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 认为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠体重和血糖的变化

低能量组体重持续低于正常对照组 ($P < 0.05$); 高能量组体重显著高于正常对照组, 差异有显著性 ($P < 0.01$); 追赶生长组于开放饮食两周后, 体重追赶上正常对照组 ($P < 0.05$), 但未追赶上高能量组。低能量组血糖处于最低状态, 于实验第 6 周开始与正常对照组相比差异有显著性 ($P < 0.05$); 高能量组血糖持续高于正常对照组, 差异有显著性 ($P < 0.01$); 追赶生长组在开放饮食两周后, 血糖明显高于正常对照组 ($P < 0.01$), 并接近高能量组血糖水平。(图 1)

2.2 代谢综合征相关指标的变化

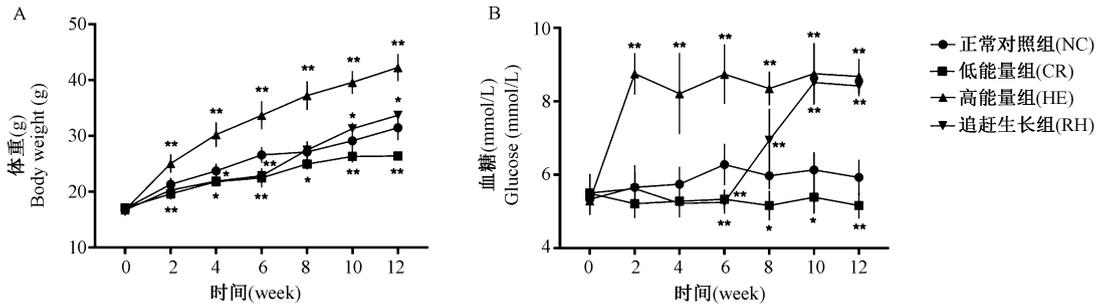
低能量组小鼠胆固醇、三酰甘油、胰岛素样生长因子 1、胰岛素、HOMA-IR 均低于正常对照组, 其中胰岛素样生长因子 1 显著低于正常对照组, 差异有显著性 ($P < 0.05$); 高能量组各指标均高于正常对照组, 胆固醇和胰岛素样生长因子 1 差异有显著性 ($P < 0.05$); 追赶生长组胆固醇水平和胰岛素样生长因子 1 水平显著高于正常对照组 ($P < 0.01$), HOMA-IR 高于正常对照组 ($P < 0.05$)。(表 1)

2.3 海马组织 P53 蛋白与磷酸化 P53 蛋白的表达

低能量组 P53 与磷酸化 P53 蛋白表达水平低于正常对照组, 但在统计学上差异无显著性 ($P > 0.05$); 高能量组和追赶生长组 P53 与磷酸化 P53 蛋白表达水平均高于正常对照组 ($P < 0.05$), 其中追赶生长组升高尤为明显 ($P < 0.01$) (图 2)。

2.4 海马组织脂褐素沉积

与正常对照组相比, 在特定大小的脑区内低能量组脂褐素沉着较少, 可见少量散在的脂褐素颗粒; 高能量组和追赶生长组可见明显脂褐素蓄积, 胞质内脂褐素小体沉积成簇状; 其中追赶生长组脂褐素沉积最为明显 (图 3)。



注:A. 各组小鼠体重变化;B. 各组小鼠血糖变化。与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图1 小鼠体重和血糖的变化

Note. A. Changes in body weight of mice in each group. B. Changes in blood glucose of mice in each group. NC, normal control group. CR, calorie-restricted group. HE, high-energy group. RH, catch-up growth group. Compared with the normal control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Figure 1 Changes in body weight and blood glucose in mice

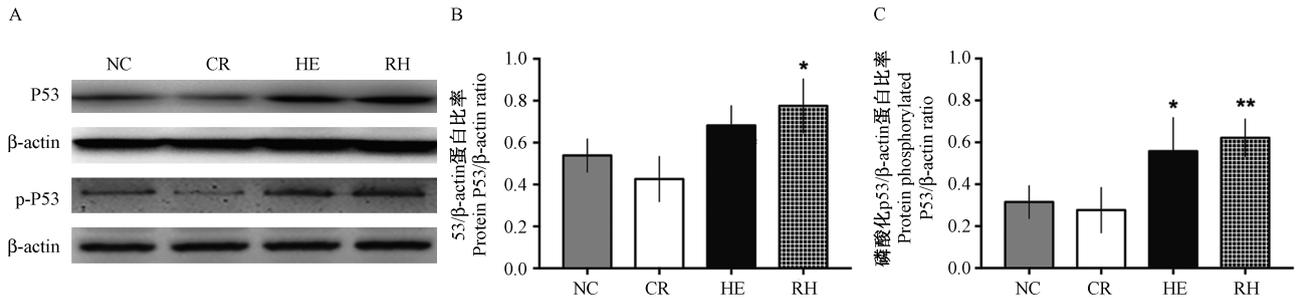
表1 小鼠血清学相关指标的变化

Table 1 Changes of serum indicators of mice in each group

组别 Groups	胆固醇 Cholesterol (mmol/L)	三酰甘油 Triglyceride (mmol/L)	胰岛素样生长因子1 IGF-1 (mg/L)	胰岛素 Insulin (ng/mL)	胰岛素抵抗指数 HOMA-IR
正常对照组 (NC)	2.492 ± 0.271	0.556 ± 0.122	0.197 ± 0.034	0.885 ± 0.169	0.708 ± 0.211
低能量组 (CR)	1.532 ± 0.532	0.342 ± 0.096	0.120 ± 0.012 *	0.751 ± 0.226	0.491 ± 0.143
高能量组 (HE)	4.422 ± 1.150 **	0.762 ± 0.139	0.276 ± 0.052 *	1.186 ± 0.252	1.340 ± 0.219
追赶生长组 (RH)	4.144 ± 0.183 **	0.704 ± 0.189	0.294 ± 0.044 **	1.336 ± 0.398	1.579 ± 0.698 *

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note. NC, normal control group. CR, calorie-restricted group. HE, high-energy group. RH, catch-up growth group. Compared with the normal control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.



注:A. 各组小鼠脑海马组织 P53 蛋白和磷酸化 P53 蛋白免疫印迹;B. P53 蛋白表达水平;C. 磷酸化 P53 蛋白表达水平。NC, 正常对照组; CR 低能量组; HE, 高能量组; RH, 追赶生长组。与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图2 小鼠脑海马组织 P53 蛋白与磷酸化 P53 蛋白表达水平

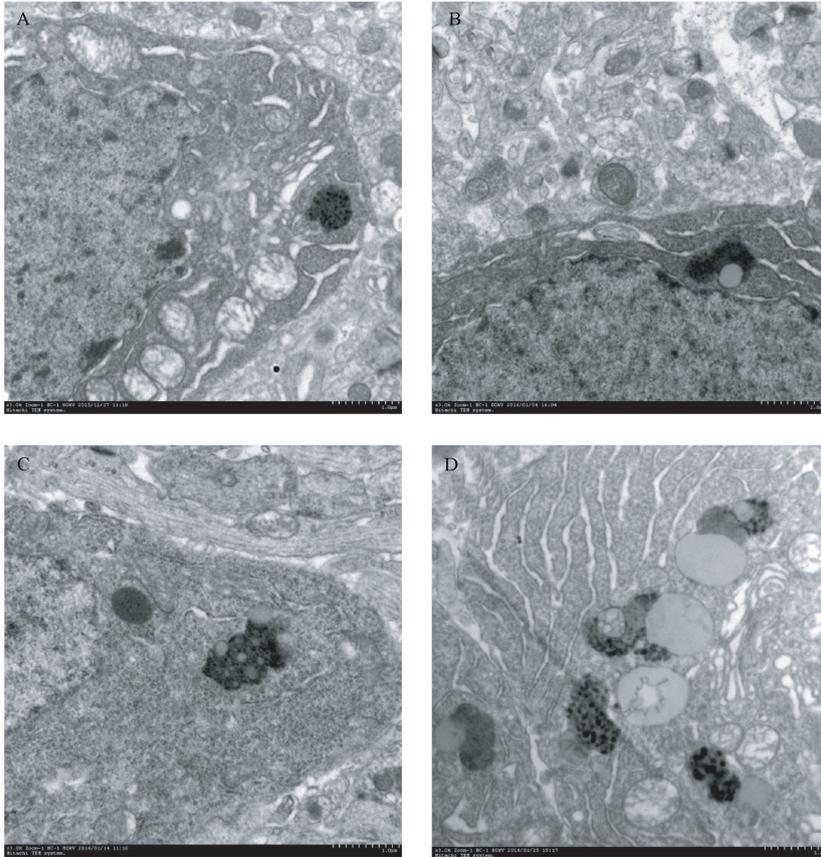
Note. A. Immunoblotting of P53 protein and phosphorylated P53 protein in hippocampus of mice in each group. B. P53 protein expression level. C. Phosphorylated P53 protein expression level. NC, normal control group. CR, calorie-restricted group. HE, high-energy group. RH, catch-up growth group. Compared with the normal control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Figure 2 Expression of P53 protein and phosphorylated P53 protein in hippocampus of brain tissue

3 讨论

动物饮食由低能量骤然提升至高能量的改变被称为“追赶生长饮食模式”,可导致机体发生加速生长,不同组织追赶生长的速度不同,脂肪组织的

生长速度明显高于其他组织,可形成“追赶性肥胖”^[14]。在本实验之前,对追赶生长的研究一直较多关注内分泌系统,少有文章报道机体发生追赶生长对神经系统的影响,直到最近肖荣教授课题组通过大规模流行病学研究发现生命早期经历营养不



注:A. 正常对照组;B. 低能量组;C. 高能量组;D. 追赶生长组。

图3 电镜下脑组织海马区脂褐素($\times 30\ 000$,标尺:1.0 μm)

Note. A. normal control group. B. calorie-restricted group. C. high-energy group. D. catch-up growth group.

Figure 3 Lipofuscin in the hippocampus of brain tissue under an electron microscope ($\times 30\ 000$, scale = 1.0 μm)

良,而后营养水平大幅提升的人群,在中老年期出现认知功能下降的风险显著增高^[15]。本研究采用不同能量饮食喂养小鼠,试从机制上探讨饮食模式的改变对神经系统的影响。

实验结果显示,追赶生长组小鼠胆固醇、三酰甘油、胰岛素样生长因子1等代谢指标升高的同时,表现出明显的胰岛素抵抗倾向。胰岛素受体亦分布在大脑的广泛区域,尤其是与记忆功能密切相关的海马组织。大量临床、基础和流行病学研究提供了充分的证据表明胰岛素抵抗参与神经退行性疾病的病理过程,与认知功能下降具有明显相关性^[16-17]。中年期肥胖个体并同时伴有胰岛素抵抗,是其老年期神经退行性疾病发病的独立危险因素^[8]。

形态学检测发现追赶生长喂养的小鼠海马区出现明显的P53和磷酸化P53-ser15蛋白表达水平升高。P53基因作为一种重要的抑癌基因,编码

393个氨基酸组成的含磷蛋白质,可诱发多种细胞凋亡,是公认的衰老标志分子。体外实验和动物实验均表明,神经细胞发生凋亡时,伴随P53基因的高水平表达^[18-21]。DNA损伤可引起P53在ser15位点磷酸化(P53-ser15),磷酸化的P53在神经细胞凋亡中起重要作用,而且P53-ser15磷酸化及P53蛋白高水平表达可能会加快脑老化和神经退行性疾病的进展^[19]。

进一步对脑组织进行病理学检查,我们发现追赶生长饮食喂养的小鼠海马区出现明显的脂褐素沉积现象。神经元内脂褐素沉积可使生物膜的通透性、酶的催化功能、受体的结构等发生异常改变,并常伴随晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)和丙二醛(malonaldehyde, MDA)的积聚,导致正常生化代谢过程减慢或停滞,最终引起脑内蛋白质发生改变,是迄今唯一较为明确而公认的脑衰老的特征性金标准^[22]。

本课题研究表明,追赶生长饮食模式可引起小鼠代谢综合征,同时诱发中枢神经系统促凋亡基因 P53 显著表达,以及明显的脂褐素沉积现象,进一步从病理学角度提供了追赶生长饮食模式导致小鼠发生病理性脑衰老的证据。而值得引起关注的是,追赶生长组动物肥胖水平虽不及高能量组动物,但脑衰老样病变却更加显著,由此我们推断追赶生长导致的机体胰岛素抵抗在致神经系统退行性变中发挥了重要作用。而在抗衰老的研究中,通过热量限制达到抗衰老效应已被证明是目前最为可靠的方法^[23]。1935 年 McCay 等研究发现啮齿类动物从幼年开始或成年期以后每天摄入正常饮食能量的 30%~50% 可使寿命延长 10%~20%,近年来许多科学家也通过研究表明 CR 能延缓衰老并预防衰老相关疾病的发生。CR 对神经系统的抗衰老效应包括提高机体认知和记忆能力,减缓神经退行性疾病的发生发展^[24-26]。因此,结合本课题的研究结果,我们推测追赶生长是机体处于饮食平衡状态时,由于营养摄入水平的大幅提高打破了 CR 形成的脑保护机制,从而对中枢神经系统产生不利影响。

中枢神经系统退行性疾病的发生与脑衰老密切相关^[27]。脑衰老过程是对神经保护机制和神经再生机制的挑战,最终发生的是“健康脑衰老”还是“非健康脑衰老”取决于基因和环境因素的共同参与和控制。随着全球人口老龄化进程的加快,如何防治衰老所致的神经系统退行性疾病是备受关注的问题。本研究着眼于广泛存在于当今社会的不同能量饮食问题,发现在追赶生长饮食模式下机体除可发生代谢综合征相关疾病,还可引起脑衰老样病变,这一神经-内分泌动物模型为进一步探讨如何预防和延缓脑衰老的发生和发展提供了新思路。

参 考 文 献(References)

- [1] Jové M, Portero-Otín M, Naudí A, et al. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(7): 640-657.
- [2] Duncan GW. The aging brain and neurodegenerative diseases [J]. *Clin Geriatr Med*, 2011, 27(4): 629-644.
- [3] Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 4162-4167.
- [4] Razay G, Vreugdenhil A. Obesity in middle age and future risk of dementia: midlife obesity increases risk of future dementia [J]. *BMJ*, 2005, 331(7514): 455.
- [5] Nunomura A, Perry G, Aliev G, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2001, 60(8): 759-767.
- [6] Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(3): 348-362.
- [7] Zare-Shahabadi A, Masliah E, Johnson GV, et al. Autophagy in Alzheimer's disease [J]. *Rev Neurosci*, 2015, 26(4): 385-395.
- [8] Imtiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M, et al. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 661-670.
- [9] 周永标,张讷敏,肖瑛,等. 诱发型代谢综合征动物模型的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2011, 8(11): 8-10.
Zhou YB, Zhang NM, Xiao Y, et al. Advances in research on animal models of induced metabolic syndrome [J]. *Chin Med Herald*, 2011, 8(11): 8-10.
- [10] Leitch I. Growth and health [J]. *Int J Epidemiol*, 2001, 30(2): 212-216.
- [11] Prader A, Tanner JM, von Harnack G. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man [J]. *J Pediatr*, 1963, 62: 646-659.
- [12] Chen LL, Hu X, Zheng J, et al. Lipid overaccumulation and drastic insulin resistance in adult catch-up growth rats induced by nutrition promotion after undernutrition [J]. *Metabolism*, 2011, 60(4): 569-578.
- [13] Li C, Lumey LH. Exposure to the Chinese famine of 1959-61 in early life and long-term health conditions: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(4): 1157-1170.
- [14] Hu X, Chen LL, Zheng J, et al. Increases in systemic and local stress: a probable mechanism of visceral fat accumulation and insulin resistance in adult catch-up growth rats? [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013, 238(1): 57-65.
- [15] Rong H, Xi Y, An Y, et al. The correlation between early stages of life exposed to Chinese famine and cognitive decline in adulthood: nutrition of adulthood plays an important role in the link? [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 9: 444.
- [16] Umegaki H. Insulin resistance in the brain: A new therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(2): 150-151.
- [17] Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study [J]. *Neurology*, 2010, 75(9): 764-770.
- [18] Xiang H, Kinoshita Y, Knudson CM, et al. Bax involvement in P53-mediated neuronal cell death [J]. *J Neurosci*, 1998, 18(4): 1363-1373.
- [19] Checler F, Alves da Costa C. P53 in neurodegenerative diseases and brain cancers [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(1): 99-113.
- [20] Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2004, 430(7000): 631-639.
- [21] LaFerla FM, Hall CK, Ngo L, et al. Extracellular deposition of

- beta- amyloid upon P53-dependent neuronal cell death in transgenic mice [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98 (7): 1626 - 1632.
- [22] 张蕾,王丽娜,樊东升,等. 阿尔茨海默病与脑老化因素 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2008, 8(2): 83 - 87.
- Zhang L, Wang LN, Pan DS, et al. Alzheimer's disease and brain aging factors [J]. *Nerv Dis Ment Health*, 2008, 8 (2): 83 - 87.
- [23] Hine C, Harputlugil E, Zhang Y, et al. Endogenous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits [J]. *Cell*, 2015, 160(1-2): 132 - 144.
- [24] McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935 [J]. *Nutrition*, 1989, 5(3): 155 - 171.
- [25] Rizza W, Veronese N, Fontana L. What are the roles of calorie restriction and diet quality in promoting healthy longevity? [J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 13: 38 - 45.
- [26] Van Cauwenbergh C, Vandendriessche C, Libert C, et al. Caloric restriction: beneficial effects on brain aging and Alzheimer's disease [J]. *Mamm Genome*, 2016, 27(7-8): 300 - 319.
- [27] Amaducci L, Tesco G. Aging as a major risk for degenerative diseases of the central nervous system [J]. *Curr Opin Neurol*, 1994, 7(4): 283 - 286.

[收稿日期] 2018 - 08 - 10

会 讯

关于举办“实验动物管理师高级研修班”的通知

实验动物管理是包含了实验动物饲养、福利和动物实验过程的一门综合工程。近年来,由于实验动物从业人员的日益多元化,快速发展的实验技术以及不断变化的政策和法规,实验动物机构管理者面对着更多的挑战。

本项目由中国实验动物学会主办,是国际实验动物科学协会(ICLAS)亚洲区域培训项目的一部分。希望针对实验动物机构中的管理人员开展培训,提高实验动物领域管理者的能力和专业素养,为规范化的实验动物使用和动物实验提供管理保障,为相关学科发展和经济发展提供国际先进水平的实验动物科学技术保障。

一、培训对象

本次培训主要面向全国实验动物机构中承担实验动物管理师职责的从业人员。

二、培训安排

培训地点:哈尔滨福顺天天大酒店(哈尔滨香坊区赣水路 20 - 22 号)

培训时间:2019 年 1 月 7 - 10 日(共 4 天)

具体安排:1 月 7 日 18:00 - 20:00 或 1 月 8 日 7:00 - 9:00 报到注册

1 月 8 - 9 日 培训

1 月 10 日 离会

参加本次培训可获得中国实验动物学会继续教育学分 4 分。