

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.011

亚麻木酚素对 2 型糖尿病小鼠学习记忆的影响及其机制初探*

党学良¹ 刘继洋² 李文湖² 杨 乐^{1Δ}

(1 空军军医大学第二附属医院药剂科 陕西 西安 710038; 2 空军军医大学基础医学院学员队 陕西 西安 710038)

摘要 目的:研究亚麻木酚素(Flax ligands, FL)对 2 型糖尿病模型小鼠空间学习记忆的影响及其初步机制。**方法:**雄性 C57 小鼠随机分为对照组(Con)、糖尿病模型组(DM)及亚麻木酚素治疗组(DM+FL), DM 与 DM+FL 组给予高脂饮食加小剂量链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)诱导 2 型糖尿病模型, 之后 DM+FL 组灌胃给予 FL 10 mg/kg, 每日一次, 连续 14 天, Con 与 DM 组给予等量生理盐水。通过新物体识别试验、Morris 水迷宫试验检测小鼠的学习记忆能力, 利用 Western blot 技术测定小鼠海马脑源性神经营养因子(BDNF)及谷氨酸 AMPA 受体 845 位磷酸化(pGluA1-Ser845)蛋白表达水平。**结果:**与 Con 组比较, DM 组小鼠新物体识别指数显著下降($P<0.01$), 在 Morris 水迷宫中逃避潜伏期延长($P<0.05$), 在目的象限内徘徊时间减少($P<0.01$); 小鼠海马区 BDNF 和 pGluA1-Ser845 的蛋白表达水平均显著低于对照组 ($P<0.01$)。与 DM 组相比, DM+FL 组小鼠新物体识别指数显著提高($P<0.01$), 在 Morris 水迷宫中逃避潜伏期明显缩短($P<0.05$), 目的象限徘徊时间显著增多($P<0.05$); 小鼠海马区 BDNF 和 pGluA1-Ser845 的蛋白表达水平均显著升高($P<0.01$)。**结论:**亚麻木酚素对 2 型糖尿病小鼠学习记忆有明确改善作用, 增加海马 BDNF 和 pGluA1-Ser845 的表达可能是其潜在作用机制。

关键词:亚麻木酚素; 2 型糖尿病; 学习记忆; 海马; 突触可塑性

中图分类号:R-33; R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)02-259-05

Effects of Flax Lignans on Spatial Learning and Memory in Diabetic Encephalopathy Mice and Its Mechanism*

DANG Xue-liang¹, LIU Ji-yang², LI Wen-hu², YANG Le^{1Δ}

(1 Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Student corps of basic medical college, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: Study the effect and mechanism of Flax lignans on learning and memory in type 2 diabetic mice. **Methods:** Male C57 mice were randomly divided into 3 groups, control group (Con), type 2 diabetes mellitus group (DM) and Flax lignans treatment group (DM+FL). Except Con group, all mice were fed with high-fat diet and injected with streptozotocin intraperitoneally to induce type 2 diabetes mellitus, and the DM+FL mice were given 10 mg/kg FL by intragastric administration once daily for 14 days, mice in other two groups were given an equal volume of saline. New object recognition test and Morris water maze method were used to test the learning and memory function of mice, and protein levels of BDNF and pGluA1-Ser845 were detected by Western blot method. **Results:** Compared with the Con group, the recognition index was significantly decreased ($P<0.01$) in DM group during new object recognition test, the escape latency of the DM group mice was prolonged ($P<0.05$), and the wandering time in the target quadrant was reduced ($P<0.01$). Protein expression levels of BDNF and pGluA1-Ser845 in hippocampus of DM mice were significantly lower than those in Con group ($P<0.01$). Compared with the DM group, DM+FL group could increase the recognition index ($P<0.01$), reduce escape latency ($P<0.05$) and prolonged wandering time in the target quadrant ($P<0.05$). The protein expression levels of BDNF and pGluA1-Ser845 in hippocampus of DM+FL mice were significantly increased ($P<0.01$). **Conclusions:** Flax lignans could obviously improve the learning and memory in type 2 diabetic mice, and increasing protein levels of BDNF and pGluA1-Ser845 in hippocampus of DM mice may be the underlying mechanism.

Key words: Flax lignans; Type 2 diabetes mellitus; Learning and memory; Hippocampus; Synaptic plasticity

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)02-259-05

前言

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是临床最常见的慢性疾病之一, 目前全世界糖尿病患病人数已达 4.25 亿人, 其中近九成

* 基金项目: 陕西省重点研发一般项目(2018SF-305)

作者简介: 党学良(1983-), 男, 硕士, 主管药师, 主要研究方向: 中药药理, 电话: 029-84777764, E-mail: dangxueliang@126.com

Δ 通讯作者: 杨乐, 男, 博士, 讲师, 研究方向: 神经药理学, 电话: 029-84771763, E-mail: yangle@fmmu.edu.cn

(收稿日期: 2019-06-30 接受日期: 2019-08-01)

为2型糖尿病,每年用于糖尿病治疗的研究费用高达7.27亿美元,占全球卫生支出的12%,且这些数字还在呈逐年递增趋势^[1]。糖尿病能引起多种并发症,如心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病及中枢神经系统并发症等^[2,3],严重影响患者生活质量,并给患者家庭和整个社会增加经济负担。多项研究表明,2型糖尿病患者发病后学习记忆能力明显受损^[4,5],但其复杂病因和发病机制尚未明确,并且没有非常有效的治疗手段^[6]。因此,如果能够在糖尿病发生的早期采用一系列手段,干预或预防其发生、发展,具有重大的意义。

亚麻木酚素(Flax lignans, FL)是一类由苯丙素双分子聚合而成的天然活性物质,也是植物雌激素的一种,存在于亚麻(*Linum usitatissimum* L.)籽种皮中。研究证明,FL具有多种生物学活性,如抗肿瘤活性、抗氧化活性、调节脂质、胆固醇代谢等^[7,8],但尚缺乏FL对2型糖尿病小鼠学习记忆功能障碍影的相关研究报道。本研究旨在观察FL对2型糖尿病小鼠学习记忆功能的影响并对其机制进行初步探讨,为2型糖尿病诱导学习记忆功能障碍的防治提供理论参考。

1 实验材料

1.1 仪器与试剂

Morris 水迷宫(上海吉量软件科技有限公司);小鼠新物体识别箱(上海吉量软件科技有限公司);血糖仪(罗氏血糖健康医护公司);FL(上海纯优生物科技有限公司);STZ(美国Sigma公司);免疫蛋白印迹用抗体包括兔抗BDNF抗体(ab108319, abcam, 1:1000)、兔抗pGluA1-Ser845抗体(ab76321, abcam, 1:1000)、兔抗GluA1抗体(ab31232, abcam, 1:1000)、鼠抗 β -actin(ab8226, abcam, 1:5000)、二抗Goat Anti-Rabbit IgG H&L (HRP)(ab205718, abcam, 1:10000);PVDF膜(美国Millipore公司)。

1.2 实验动物

清洁级C57小鼠,雄性,6-7周龄,第四军医大学实验动物中心提供,动物许可证号:scxk(军)2013-0007。所有小鼠分笼饲养,保持12h昼夜节律,室温(23 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,自由饮水摄食。

2 方法

2.1 模型的建立与给药

C57小鼠适应性喂养一周后,除了Con组,所有小鼠给予高脂饲料喂养30天后禁食不禁水12h,腹腔一次性注射STZ(40 mg/kg,临用前溶于pH值4.5,0.1 mol/L柠檬酸缓冲液),空白对照组给予普通饲料,空腹腹腔注射等量柠檬酸缓冲液。72小时后测空腹血糖值 ≥ 16.7 mmol/L,作为判断2型糖尿病小鼠模型是否成功标准^[9],称量小鼠体重(第34天)。造模成功后,DM+FL组连续灌胃给予FL(10 mg/kg,1次/日,8:30 am),Con和DM组灌胃给予等体积生理盐水。14天后(第48天)测量血糖值并称量体重,进行新物体识别和Morris水迷宫试验,待行为学试验结束后,10%水合氯醛麻醉小鼠,迅速断头取脑并分离出海马组织,用于免疫蛋白印迹试验。

2.2 观测指标及检测方法

2.2.1 小鼠新物体识别试验 试验第1天:将小鼠放入新物体识别箱(40 cm $\times$ 40 cm $\times$ 25 cm)中,自由探索10 min。第2天:箱内对角放置两个相同圆柱体,将小鼠背向积木放入盒内,自

由探索10 min,视频记录并分析小鼠在两个物体周围(外表面5 cm半径内)探索时间。第3天:将其中一个圆柱体换为正方体,将小鼠背向积木放入盒内,自由探索5 min,视频记录并分析小鼠在新旧两个物体周围探索时间^[10]。以对新物体和旧物体探索时间的比值作为新物体识别指数,越大说明小鼠的学习记忆能力越强。

2.2.2 小鼠水迷宫试验 水迷宫装置为直径120 cm,高40 cm的圆形水池,平均分为四个象限,每个象限的水池壁有不同标志物供小鼠识别。试验时,在第3象限直立一直径10 cm的圆形平台,在水中灌水,水温由控制电子控温器控制在 25 ± 1 $^{\circ}\text{C}$,水面高出平台1.5 cm。训练第1天,以1、3、2、4的象限顺序将小鼠头部向池壁放入水中,每次入睡时间间隔5 min,记录小鼠游到平台所需时间记为逃避潜伏期,对60 s内无法找到平台的小鼠,用木棍指引其上平台,所有小鼠在平台上停留观察20 s后将其捞出并用毛巾尽量擦干水分,放回笼中。训练第二、三、四天依次改变起点位置。第五天撤去平台,于第1象限放入小鼠,自由探索90 s,记录小鼠在目的象限(第3象限)的探索时间,记为徘徊时间^[11]。逃避潜伏期越短,在目的象限徘徊时间越长,说明小鼠的学习记忆能力越强^[12]。

2.2.3 海马组织免疫蛋白印迹 超声裂解大鼠海马组织提取总蛋白,BCA法定量后,加入5 $\times$ 蛋白上样缓冲液并煮沸10 min使蛋白变性,进行SDS-PAGE电泳,恒压湿法将印迹转移到PVDF膜上,用5%脱脂牛奶封闭1 h后孵育一抗过夜。次日用TBS-T清洗PVDF膜(10 min/次,3次)后,孵育二抗1 h,再用TBS-T洗膜,最终应用ECL荧光底物试剂盒进行曝光显影。

2.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学处理,实验数据均采用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间数据比较采用t检验,多组均数比较采用方差分析。相关性分析采用直线相关法。

3 结果

3.1 亚麻木酚素对2型糖尿病模型小鼠体重和血糖的影响

造模后,DM和DM+FL组小鼠均出现多食、多饮、多尿的症状,但行动正常,与Con组相比,DM组小鼠体重无明显差异,血糖值显著增高($P < 0.01$);与DM组比较,FL干预对小鼠体重无显著影响,小鼠血糖值有降低趋势,但无统计学意义。见表1。

3.2 亚麻木酚素对2型糖尿病小鼠新物体识别能力的影响

新物体识别试验结果表明,DM组小鼠对新物体的探索时间百分比与Con组相比明显下降($P < 0.01$),灌胃给予FL干预14 d后,小鼠新物体识别指数较DM组明显上升($P < 0.01$),说明亚麻木酚素对DM小鼠新物体辨别能力改善显著。见图1。

3.3 亚麻木酚素对2型糖尿病小鼠空间学习记忆能力的影响

水迷宫试验结果可见,DM组小鼠与Con组比较,逃避潜伏期显著延长($P < 0.05$),而在目的象限徘徊时间明显减少($P < 0.01$),说明DM小鼠空间学习记忆能力显著受损;而给予FL干预后,小鼠逃避潜伏期明显缩短($P < 0.05$),且在目的象限徘徊时间明显增加($P < 0.05$),说明FL对DM小鼠的空间学习能力有改善作用。结果见图2。

3.4 亚麻木酚素对2型糖尿病小鼠海马BDNF蛋白表达水平

表 1 各组小鼠治疗前后体重、血糖的水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 1 Change of body weight and blood glucose levels of mice in each group pre and post treatment($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Groups	Weight(g)		Blood glucose level(mmol/L)	
	Day 34	Day 48	Day 34	Day 48
Con	25.82 $\pm$ 1.49	29.35 $\pm$ 2.17	5.28 $\pm$ 0.76	5.97 $\pm$ 0.81
DM	27.06 $\pm$ 1.72	30.29 $\pm$ 1.86	23.82 $\pm$ 4.95**	24.13 $\pm$ 4.61**
DM+FL	26.37 $\pm$ 2.03	29.62 $\pm$ 2.09	24.15 $\pm$ 3.79**	18.63 $\pm$ 3.34**

Note: compared with Con group, ** $P < 0.01$.

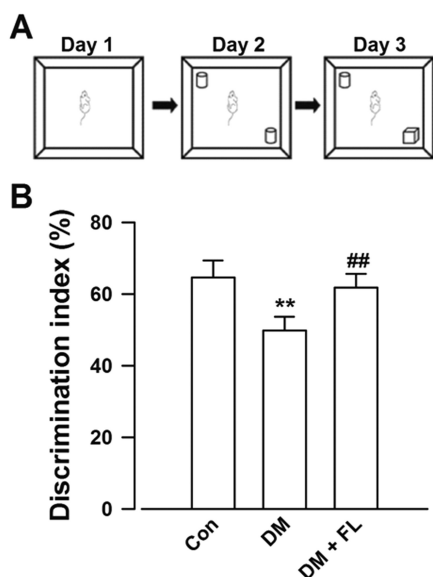


图 1 亚麻木酚素对糖尿病小鼠新物体识别能力的影响。A. 小鼠新物体识别试验示意图;B. 小鼠新物体识别指数(与 Con 组比较, ** $P < 0.01$;与 DM 组比较, ## $P < 0.01$; $n=10$)

Fig. 1 Effect of FL on recognition of new objects in diabetic encephalopathy mice. A. Schematic diagram of new object recognition experiment in mice; B. New object recognition index of mice (compared with Con group, ** $P < 0.01$; compared with DM group, ## $P < 0.01$. $n=10$)

的影响

与 Con 组比较,DM 组小鼠海马 BDNF 蛋白的表达水平显著下调($P < 0.01$),而 FL 干预后,小鼠海马 BDNF 蛋白表达水平较 DM 组明显上调($P < 0.01$),结果见图 3。

3.5 亚麻木酚素对 2 型糖尿病小鼠海马 GluA1 受体丝氨酸 845 位点磷酸化蛋白表达水平的影响

与 Con 组比较,DM 组小鼠海马 GluA1 丝氨酸 845 位点磷酸化蛋白表达水平显著下调($P < 0.01$);而 FL 干预后,小鼠海马 GluA1 丝氨酸 845 位点磷酸化水平明显上调($P < 0.01$),各组小鼠海马 GluA1 总蛋白表达水平无显著差异,结果见图 4。

4 讨论

目前,2 型糖尿病并发认知功能障碍临床发病率日益增高,患者出现认知功能减退、学习记忆能力减弱等症状,是导致阿尔兹海默症等神经退行性疾病的主要因素之一^[13],目前对其发病机制尚不清楚,因而缺乏有效的防治手段^[14]。本研究通过高脂饮食与空腹一次性注射链脲佐菌素诱导制备 2 型糖尿病小鼠模型,给予亚麻木酚素治疗后,对各组小鼠的一般状况以及学习记忆能力进行测试,并测定其海马组织中 BDNF 和 pGluA1-Ser845 蛋白表达变化,初步探讨了亚麻木酚素改善糖尿病小鼠的作用机制。

2 型糖尿病引起的学习记忆功能减退主要有情景记忆和空间记忆等受损,严重影响患者的生活和工作质量^[15,16]。本研究

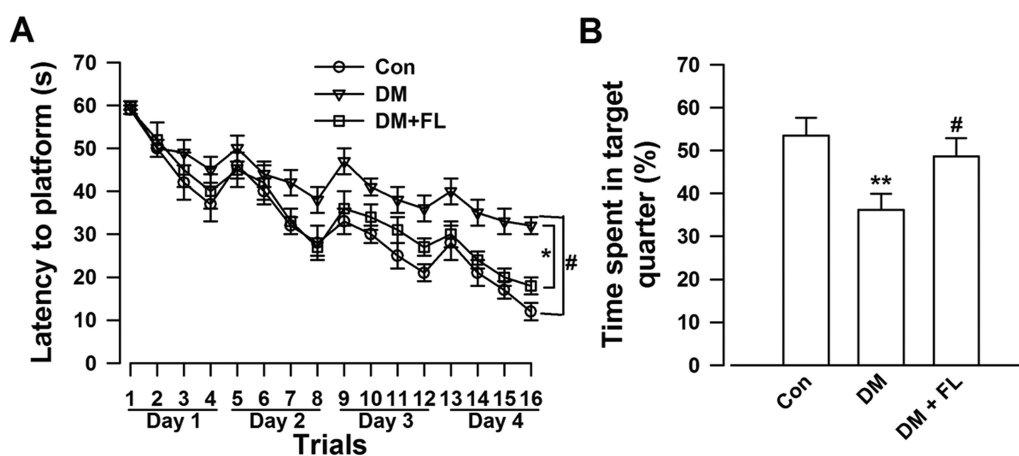


图 2 亚麻木酚素对 2 型糖尿病小鼠空间学习记忆能力的影响。A. 小鼠 Morris 水迷宫试验训练阶段(有不可见平台)逃避潜伏期;

B. 小鼠 Morris 水迷宫测试阶段(无平台)目标象限徘徊时间(与 Con 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 DM 组比较, # $P < 0.05$; $n=10$)

Fig. 2 Effect of FL on spatial learning and memory of mice with type 2 diabetes mellitus. A. Mouse Morris water maze experiment training phase (with invisible platform) escape latency; B. Mouse Morris water maze test stage (No platform) target quadrant wandering time.

(compared with Con group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; compared with DM group, # $P < 0.05$; $n=10$)

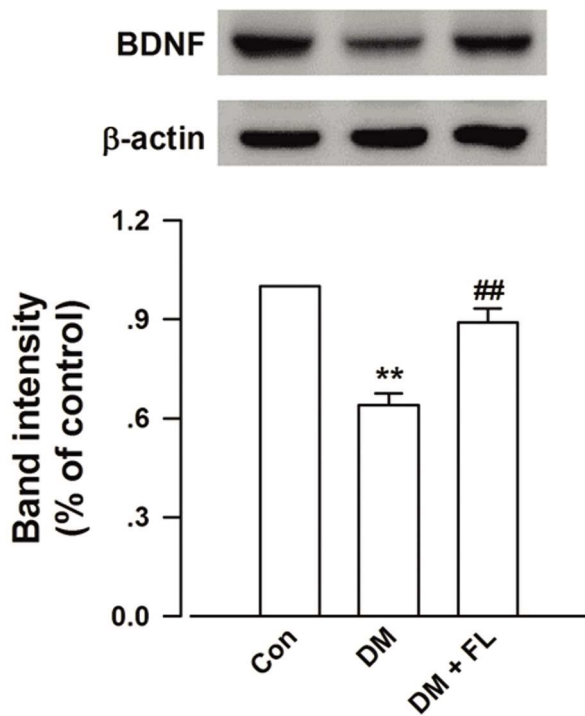


图3 亚麻木酚素对2型糖尿病小鼠海马BDNF蛋白表达水平的影响
(与Con组比较, ** $P < 0.01$; 与DM组比较, ## $P < 0.01$; $n=3$)

Fig. 3 Effect of FL on expression level of BDNF protein in hippocampus in type 2 diabetic mice (compared with Con group, ** $P < 0.01$; compared with DM group, ## $P < 0.01$. $n=3$)

中,新物体识别试验结果显示,与对照组相比,模型组小鼠新物体识别指数明显下降,而使用亚麻木酚素干预后,模型小鼠的新物体识别指数有显著提升;Morris水迷宫试验结果显示与对照组相比,模型组小鼠的逃避潜伏期显著延长、目标象限徘徊时间显著缩短,而使用亚麻木酚素干预后,模型小鼠的逃避潜伏期显著减少、目标象限徘徊时间显著增加。结果说明亚麻木酚素对2型糖尿病小鼠的学习记忆能力具有改善作用。

脑源性神经营养因子(BDNF)被认为是对学习记忆功能影响最重要的分子之一^[17],其在神经细胞的发育和存活中都起到重要作用。已有研究表明,大脑海马区BDNF的缺失会引起新物体识别障碍和空间学习记忆能力的缺失^[18]。本研究发现,与对照组小鼠相比,模型组小鼠海马区BDNF蛋白表达量显著降低,这可能是导致模型组小鼠学习记忆能力受损的重要原因。使用亚麻木酚素干预后,模型小鼠海马BDNF表达量显著上调,说明亚麻木酚素可能通过抑制BDNF的减少而改善模型小鼠的学习记忆能力。

谷氨酸 α -氨基羧甲基恶唑丙酸(α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体由4个亚基组成,参与调节与学习记忆相关的突触可塑性(Synaptic plasticity)。长时程增强(Long-term potentiation, LTP)是突触可塑性的一种重要形式^[19,20],反映突触水平信息存储的能力,其诱发需要AMPA 1型受体(GluA1)的参与。GluA1在突触后膜上的量越多,可接受信息传递的能力越高,机体学习记忆的能力也就越强^[21]。GluA1丝氨酸845位点的磷酸化水平升高将促进GluA1从胞浆向胞膜的转运,反之,其磷酸化水平降低会使突触膜上的

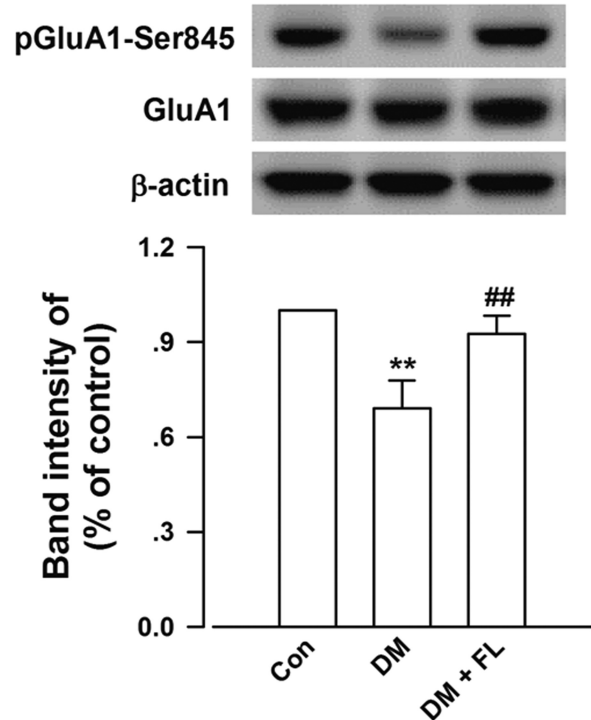


图4 亚麻木酚素对2型糖尿病小鼠海马pGluA1-Ser845蛋白表达水平的影响(与Con组比较, ** $P < 0.01$; 与DM组比较, ## $P < 0.01$; $n=3$)

Fig. 4 Effect of FL on expression level of pGluA1-Ser845 protein in hippocampus of type 2 diabetic mice (compared with Con group, ** $P < 0.01$; compared with DM group, ## $P < 0.01$. $n=3$)

GluA1更易被内吞入胞浆。本研究结果显示,与对照组小鼠相比,模型组小鼠海马区pGluA1-Ser845表达水平显著降低,提示2型糖尿病可能引起小鼠海马区突触可塑性的变化,从而损伤小鼠学习记忆能力。使用亚麻木酚素干预后,模型小鼠海马pGluA1-Ser845表达水平显著增高,说明亚麻木酚素可能通过调节小鼠海马区的突触可塑性来改善模型小鼠的学习记忆能力。

我们的研究还发现,亚麻木酚素虽有降低模型小鼠的血糖水平的趋势,但统计学分析后无显著差异,可能经过改构后能有一定的降血糖效果,需要进一步进行设计和探究。

综上所述,亚麻木酚素可通过上调2型糖尿病小鼠海马区BDNF和pGluA1-Ser845蛋白表达,改善2型糖尿病小鼠海学习记忆能力。本研究结果为2型糖尿病所致学习记忆能力损伤的预防和治疗提供了一种新的思路,也为亚麻木酚素作为改善糖尿病患者认知损伤的用药提供了研究基础。

参考文献(References)

- [1] Feldman E L, Callaghan B C, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 41
- [2] 杨丽,徐利满,朱晓丹,等.金芪降糖片对糖尿病引发的认知功能障碍的影响及机制[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(01): 146-152
- [3] 刘晓红,安春耀,刘德山.糖尿病脑病发病探究[J].河北中医,2019,41(01): 133-135
- [4] Huang X, Wang C, Tian S, et al. Higher Plasma Level of Namp1 Presaging Memory Dysfunction in Chinese Type 2 Diabetes Patients with Mild Cognitive Impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2019
- [5] Dey A, Hao S, Wosiski-Kuhn M, et al. Glucocorticoid-mediated

- activation of GSK3 β promotes tau phosphorylation and impairs memory in type 2 diabetes[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 57: 75-83
- [6] 刘春翠. 糖尿病周围神经病发病机制及治疗现状[J]. *实用医院临床杂志*, 2006, (01): 90-92
- [7] 彭郁, 李莱, 刘冰, 等. 亚麻木酚素提取技术及其检测方法的研究进展[J]. *食品工业*, 2016, 37(05): 242-245
- [8] Socrier L, Quero A, Verdu M, et al. Flax phenolic compounds as inhibitors of lipid oxidation: Elucidation of their mechanisms of action[J]. *Food Chem*, 2019, 274: 651-658
- [9] Zhang M, Zhang L, Hu J, et al. MST1 coordinately regulates autophagy and apoptosis in diabetic cardiomyopathy in mice [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(11): 2435-2447
- [10] 杜艳芳, 杨洋, 毕田田, 等. 行为箱形状对小鼠新物体识别实验结果的影响[J]. *实验动物科学*, 2019, 36(01): 22-25
- [11] 杨晓青, 王旭, 邵鑫. 糖脂清方通过保护海马神经元对提高 2 型糖尿病大鼠学习记忆能力的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(11): 144-149
- [12] 张卫华, 刘舟, 石富国, 等. 黄连温胆汤对 2 型糖尿病小鼠学习记忆及海马神经细胞形态的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(04): 948-949
- [13] Bishop N A, Lu T, Yankner B A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline[J]. *Nature*, 2010, 464(7288): 529-535
- [14] 师林, 柯斌, 杨玉彬, 等. 加味苓桂术甘汤联合限食对脾虚痰湿型糖尿病脑病大鼠海马组织 PI3K/Akt/mTOR 通路的影响 [J]. *中药材*, 2018, 41(05): 1186-1190
- [15] Groeneveld O N, Moneti C, Heinen R, et al. The Clinical Phenotype of Vascular Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(1): 311-322
- [16] 刘欣欣, 孙华磊, 葛惠娜, 等. 紫檀芪对 2 型糖尿病大鼠学习记忆能力及海马氧化应激水平的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2019, 54(01): 51-54
- [17] 孟德轩, 赵献民, 全君英, 等. 曲唑酮对脑卒中后抑郁大鼠学习记忆功能及海马区 BDNF、受体 TrkB 表达的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(09): 893-898
- [18] 白轩, 孙宏利, 卜岚. 急性应激对大鼠海马 BDNF 基因和蛋白表达及空间学习记忆的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(33): 1-2
- [19] 李炯, 张吉凤, 赵波, 等. 稳定表达 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 GluA1 亚基单克隆细胞株的构建 [J]. *解剖学报*, 2018, 49(05): 591-597
- [20] 姚茂麓. α -氨基羧甲基恶唑丙酸受体介导长时程增强表达作用的研究进展[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2008, 25(04): 69-71
- [21] AMPA receptor trafficking in inflammation-induced dorsal horn central sensitization[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2012, 28(02): 111-120

(上接第 236 页)

- [18] GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17: 939-953
- [19] Pessoa RR, Moro A, Munhoz RP, et al. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(12): 840-848
- [20] Vargas JY, Grudina C, Zurzolo C. The prion-like spreading of α -synuclein: From in vitro to in vivo models of Parkinson's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 89-101
- [21] Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management [J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2017, 7(6): 365-376
- [22] Nathoo N, Sankar T, Suchowersky O, et al. Deep Brain Stimulation as a Rescue When Duodenal Levodopa Infusion Fails [J]. *Can J Neurol Sci*, 2019, 46(1): 130-131
- [23] Baertschi M, Flores Alves Dos Santos J, Burkhard P, et al. The burden of normality as a model of psychosocial adjustment after deep brain stimulation for Parkinson's disease: A systematic investigation [J]. *Neuropsychology*, 2019, 33(2): 178-194
- [24] Roberts DP, Lewis SJG. Considerations for general anaesthesia in Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 48: 34-41
- [25] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136
- [26] Clendenen N, D'Alessandro A. High Throughput Metabolomics in Clinical Studies: Review and New Applications to Remote Ischemic Preconditioning[J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, 18(25): 2143-2153
- [27] van Zundert B, Brown RH Jr. Silencing strategies for therapy of SOD1-mediated ALS[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 636: 32-39
- [28] Kamiya T, Takeuchi K, Fukudome S, et al. Copper chaperone antioxidant-1, Atox-1, is involved in the induction of SOD3 in THP-1 cells[J]. *Biomaterials*, 2018, 31(1): 61-68
- [29] Zhang C, Li C, Chen S, et al. Berberine protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in PC12 cells and zebrafish through hormetic mechanisms involving PI3K/AKT/Bcl-2 and Nrf2/HO-1 pathways[J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 1-11
- [30] Sadeghnia HR, Kolangikhah M, Asadpour E, et al. Berberine protects against glutamate-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 and N2a cells[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(5): 594-603