

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.004

维生素 D 对高脂诱导的 2 型糖尿病大鼠海马神经元损伤的影响 *

戚 瑞^{1,2} 王 颖¹ 王晓慧¹ 张 磊¹ 徐孝娜¹ 谢祥军¹ 杨瑞华^{1Δ}

(1 第四军医大学军事预防医学系营养与食品卫生学教研室 陕西 西安 710032;

2 第四军医大学西京医院内分泌代谢科 陕西 西安 710032)

摘要 目的: 观察活性维生素 D3 腹腔注射对 2 型糖尿病大鼠海马神经元的影响。**方法:** SD 大鼠 30 只, 随机分为空白对照组 (Control), 高脂组 (HF), 高脂 +VD 组 (HF+VD), 糖尿病组 (DM), 糖尿病 +VD 组 (DM+VD)。测定大鼠空腹血糖、胰岛素、维生素 D 等生化指标, 应用透射电镜观察海马神经元结构变化。**结果:** 与对照组相比, HF 组、HF+VD 组大鼠体重增加, (分别为 343.28 ± 10.41 g; 356.81 ± 36.20 g 和 360.18 ± 25.56 g), DM 组体重降低 (265.6 ± 16.11 g) ($P < 0.05$); DM 组 SDF-1 为 398.33 ± 15.01 ng/L, 低于 Control 组 (457.53 ± 26.56 ng/L), 骨化三醇干预后 SDF-1 显著升高 (448.54 ± 36.83 ng/L) ($P < 0.05$); DM 组 (25-OH-D) 水平为 165.25 ± 30.75 μ g/L, 低于 Control 组 213.65 ± 30.79 μ g/L, 补充骨化三醇后显著提高至 210.31 ± 50.69 μ g/L ($P < 0.05$); DM 组海马神经元 CXCR4 表达降低, 线粒体可见明显肿胀, DM+VD 组线粒体形态明显改善, 海马神经元 CXCR4 表达水平明显升高。**结论:** 常规量补充维生素 D 可提高糖尿病大鼠体内维生素 D 水平, 对海马神经元有明显保护作用。

关键词: 高脂膳食; 2 型糖尿病; 维生素 D; 认知障碍; 海马神经元

中图分类号: R-33; R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2017)19-3615-05

The Effect of Vitamin D on the Hippocampal Neurons in Type 2 Diabetic Rats Induced by High-fat Diet*

QI Rui^{1,2}, WANG Ying¹, WANG Xiao-hui¹, ZHANG Lei¹, XU Xiao-na¹, XIE Xiang-jun¹, YANG Rui-hua^{1Δ}

(1 Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Department of Endocrinology and Metabolism, Xijing Hospital affiliated with the Fourth Military Medical University, Xi'an,

Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of vitamin D3 on the hippocampal neurons of type 2 diabetic rats. **Methods:** 30 female SD rats were randomly divided into control group, high fat group (HF), high fat + vitamin D (HF + VD), diabetes mellitus group (DM), diabetes mellitus + vitamin D (DM + VD). The blood sugar, insulin and vitamin D level were detected at the beginning and end of the experimental period. The hippocampal neurons were observed by transmission electron microscope. **Results:** Compared with control group (343.28 ± 10.41 g), body weight of HF (356.81 ± 36.20 g), HF + VD rats (360.18 ± 25.56 g) increased and that of DM rats (265.6 ± 16.11 g) decreased ($P > 0.05$). SDF-1 decreased in diabetic rats (398.33 ± 15.01 ng/L). calcitriol treatment reversed the changes significantly (448.54 ± 36.83 ng/L) ($P < 0.05$). 25-OH-D decreased in DM rats (165.25 ± 30.75 μ g/L) and calcitriol treatment increased 25-OH-D in DM rats 210.31 ± 50.69 μ g/L ($P < 0.05$). The expression of CXCR4 decreased in hippocampal neurons of DM rats, and swelled mitochondria was observed in the neurons. calcitriol treatment improved the injury. **Conclusion:** calcitriol treatment increased vitamin D level, and has protective effect on hippocampal neurons in type 2 diabetes mellitus rats.

Key words: High-fat diet; Type 2 diabetes; Vitamin D; Organization disorder; Hippocampal neuron

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3615-05

前言

2 型糖尿病(T₂DM)在中国呈逐年增长的趋势。随着疾病病程的增长, T₂DM 会对中枢认知功能造成损害, 主要表现为学习和记忆能力的下降^[1], 而轻度的认知功能障碍(MCI)正是介于正常衰老和老年痴呆之间的状态^[2], 多项研究发现 T₂DM 是

导致轻度认知障碍的独立危险因素^[3], 胰岛素抵抗及高胰岛素血症的发生与认知功能减退有关^[4,5]。Spearman 相关分析显示, 糖尿病认知障碍患者 MoCA 量表评分与维生素 D 水平呈正相关^[6], Przybelsk 以及 Oudshoorn 也发现维生素 D 水平与认知功能呈正相关^[7,8], 这都提示维生素 D 在维持记忆功能中起重要作用。体外研究和动物实验均显示, 1,25-(OH)₂D₃ 具有中枢神经系

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81271194); 陕西省自然科学基金项目(2011JM4002)

作者简介: 戚瑞(1987-), 硕士研究生, 主要研究方向: 营养与慢性病防治, E-mail: lameihuaduo@126.com

Δ 通讯作者: 杨瑞华(1970-), 博士生导师, 教授, 主要研究方向: 营养与慢性病防治, E-mail: 99612635@qq.com, 电话: 13991170181

(收稿日期: 2017-02-11 接受日期: 2017-03-06)

统保护作用^[9,10],人群流行病学研究也显示,血清 25(OH)D 的水平和老年人学习认知能力正相关^[11],膳食补充维生素 D 可降低阿尔兹海默症的发病风险^[12],维生素 D 受体与阿尔兹海默病的发生关系密切^[13]。在中国,中老年人整体维生素 D 水平较低,中老年中维生素 D 充足的个体仅占 6.4%,69.2%的人维生素 D 缺乏,而维生素 D 不足者也高达 24.4%^[14]。本文以高脂膳食加小剂量 STZ 诱导大鼠 2 型糖尿病,探讨维生素 D 对 2 型糖尿病大鼠糖代谢和海马神经元损伤的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

SPF 级 SD 大鼠 30 只,体重为 150 ± 20 g,购于第四军医大学实验动物中心,适应性喂养 3 天后随机分为 5 组:对照组(Control),糖尿病组(DM),高脂组(HF),高脂+VD 组(HF+VD),糖尿病+VD 组(DM+VD),每组 6 只,自然光照,自由摄食水。对照组用基础饲料喂养,其他组用高脂饲料(20%猪油+80%基础饲料)喂养 5 周后,DM 组和 DM+VD 组空腹腹腔注射 STZ 30 mg/kg,其他三组空腹腹腔注射同体积枸橼酸钠缓冲液,注射后 24 小时和 72 小时测量血糖,2 次空腹血糖水平持续高于 16.7 mmol/L 为判断成模的标准。DM 造模成功后,HF+VD 组和 DM+VD 组大鼠隔日腹腔注射骨化三醇 $0.06 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,注射 5 周。实验期间每周测量大鼠的体重,第 10 周乙醚麻醉后处死,注射器心包采全血,离心后留取血清标本待测。

1.2 材料和方法

1.2.1 仪器和设备 STZ (美国 sigma 公司);血糖仪和试纸(ACCU-CHEK®,德国罗氏);骨化三醇(活性维生素 D)(上海罗氏制药有限公司);显微镜(日本 olympus 公司)。

1.2.2 试剂 大鼠血清胰岛素(FINS)、基质细胞衍生因子(SDF-1)、维生素 D(25-OH-D)分别使用胰岛素 ElisaKIT 试剂盒、SDF-1 酶联免疫试剂盒及大鼠(25-OH-D)酶联免疫试剂盒检测。

1.2.3 海马电镜标本的制备 取出完整的海马组织在 4°C 冰浴下振动切片机切片,片厚设定为 $300 \mu\text{m}$,3%戊二醛聚合 24 h 后制备超薄切片,片厚 50 nm ,铀、铅进行双重染色,100CX-II 型透射电镜观察神经元超微结构。

1.2.4 冰冻切片及免疫荧光染色 用 10%水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠,生理盐水左心室灌注冲洗后 4%多聚甲醛进行灌注,取海马组织置于用 PBS 配好的蔗糖溶液, 4°C 过夜,组织沉底后,修剪海马组织,恒冷切片机连续冠状切片,片厚约 $14\text{--}16 \mu\text{m}$,以 CXCR4 多克隆抗体及荧光二抗进行染色,荧光显微镜下观察。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 高脂膳食及糖尿病对大鼠体重的影响

高脂饲料喂养大鼠第 6 周体重达到 315.92 ± 22.31 g 明显高于对照组 (311.58 ± 11.76 g, $P < 0.05$),HF+VD 组大鼠体重 328.82 ± 17.26 g,与 HF 组之间没有明显差异。糖尿病组大鼠体

重 289.73 ± 12.14 g,显著低于对照组和糖尿病补充维生素 D 组 294.68 ± 34.48 g ($P < 0.05$),补充维生素 D 可增加糖尿病大鼠的体重,但仍然显著低于对照组大鼠体重 ($P < 0.05$) (图 1)。

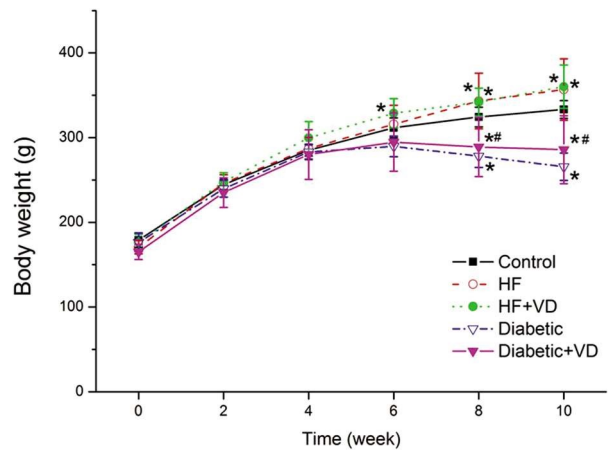


图 1 大鼠体重变化

Fig.1 The change of body weight of rats

2.2 高脂膳食及糖尿病对大鼠血糖的影响

HF 组、HF+VD 组与对照组比较,血糖差异无统计学意义(分别为 4.86 ± 0.18 mmol/L; 5.25 ± 0.27 mmol/L 和 4.91 ± 0.20 mmol/L);STZ 注射后 3 天,糖尿病大鼠血糖高达 20.20 ± 1.75 mmol/L,明显高于对照组 6.03 ± 0.25 mmol/L ($P < 0.05$),且高血糖持续到实验第 10 周末。骨化三醇作用 5 周后,糖尿病大鼠血糖水平 15.96 ± 1.67 mmol/L,较 DM 组 22.50 ± 2.09 mmol/L 显著降低 ($P < 0.05$) (Fig.2)。各组血清胰岛素水平无明显差别 ($P > 0.05$)。根据 $(\text{FBG} \times \text{胰岛素}) / 22.5$ 公式计算稳态模型的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[16],结果显示,糖尿病组胰岛素抵抗指数明显升高,骨化三醇作用后降低,但是仍然高于对照组 ($P < 0.05$) (表 1)。

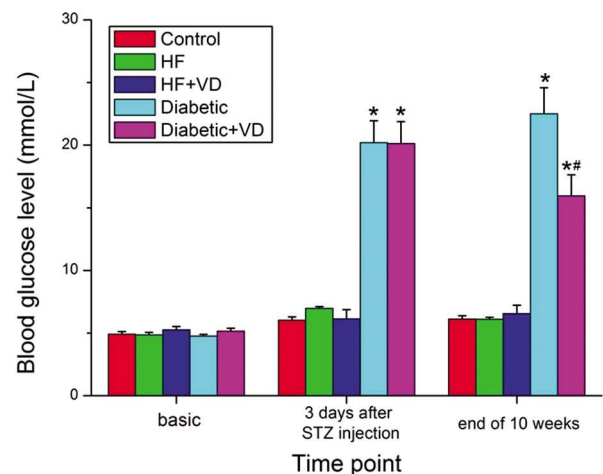


图 2 大鼠血糖变化情况

Fig.2 Change of blood glucose in rats

2.3 糖尿病大鼠血清 25-(OH)-D 浓度的变化

HF 组 25-(OH)-D 浓度为 $194.27 \pm 20.81 \mu\text{g/L}$,HF+VD 组为 $205.97 \pm 28.76 \mu\text{g/L}$ 与对照组 $213.65 \pm 30.79 \mu\text{g/L}$ 比较,差异无统计学意义;糖尿病大鼠血清 25-(OH)-D 为 $165.25 \pm 30.75 \mu\text{g/L}$,明显低于对照组 ($P < 0.05$),糖尿病补充维生素 D 组

大鼠血清 25-(OH)-D 水平 $210.31 \pm 50.69 \mu\text{g/L}$ 与对照组相似, 明显高于糖尿病大鼠 ($P < 0.05$) (图 3A)。

表 1 各组大鼠 HOMA-IR 指数

Table 1 HOMA-IR index of Rats

Groups	Glucose (mmol/L)	Insulin (mIU/L)	HOMA-IR
Control	6.13 ± 0.25	8.45 ± 0.75	2.28 ± 0.84
HF	6.11 ± 0.15	8.78 ± 0.55	2.39 ± 0.71
HF+VD	6.56 ± 0.67	7.41 ± 0.47	2.14 ± 0.74
DM	22.50 ± 2.09	8.12 ± 0.23	$8.15 \pm 0.98^*$
DM+VD	15.96 ± 1.67	7.97 ± 0.88	$5.65 \pm 0.87^{*#}$

Note: *VS control group, #VS diabetic group.

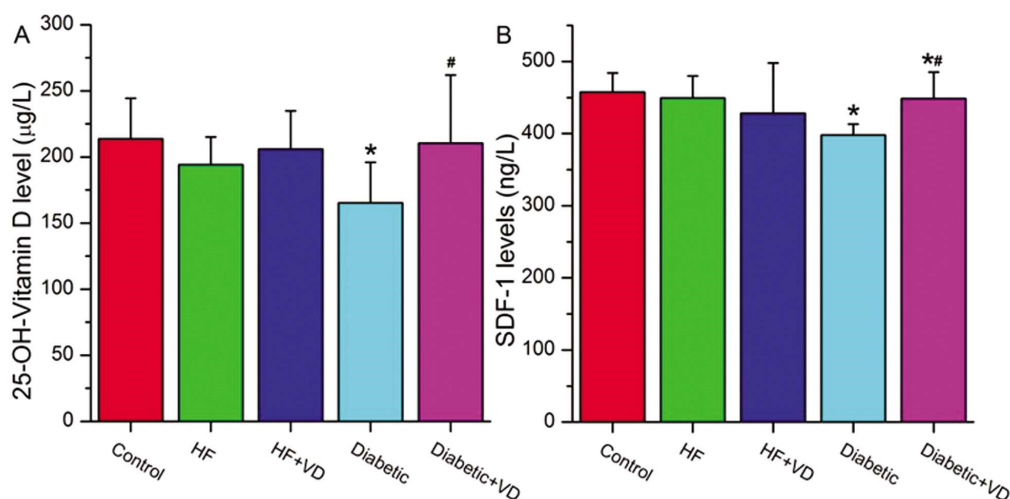


图 3 大鼠血清 25-OH-D 和 SDF-1 水平

Fig.3 Level of 25-OH-D and SDF-1 in the serum of rats

2.4 糖尿病对大鼠 SDF-1 水平的影响

高脂组 $449.34 \pm 30.77 \text{ ng/L}$ 和高脂 +VD 组 $428.45 \pm 69.39 \text{ ng/L}$ 与对照组 $457.53 \pm 26.56 \text{ ng/L}$ 比较, 差异无统计学意义; 糖尿病组大鼠血清 SDF-1 为 $398.33 \pm 15.01 \text{ ng/L}$, 明显低于对照组, 骨化三醇作用可以明显增加糖尿病大鼠血清 SDF-1 水平 $448.54 \pm 36.83 \text{ ng/L}$, 虽然未达到对照组水平, 但明显高于糖尿病组 ($P < 0.05$) (图 3B)。

2.5 高脂膳食及糖尿病对大鼠海马神经元的影响

免疫荧光染色可见, 高脂组和糖尿病组大鼠海马 CA1 区锥体神经元 CXCR4 表达明显降低, 骨化三醇作用可以明显提高糖尿病大鼠海马神经元 CXCR4 表达水平 (图 4); 透射电镜下可见对照组海马神经元线粒体结构完整, 高脂组和糖尿病组海马神经元线粒体膜不完整, 出现肿胀和空泡样变, 骨化三醇作用可在一定程度上改善糖尿病大鼠海马神经元线粒体超微结构 (图 5)。

3 讨论

糖尿病可引起中枢神经系统损害, 导致轻至中度的认知障碍和大脑神经生理及结构改变, 以获得性认知和行为缺陷为特征, 称为糖尿病脑病 (diabetic encephalopathy)。近年研究更认为糖尿病引起的认知功能障碍是诱发老年性痴呆的危险因素之一。研究表明, 糖尿病可引起脑内氧化应激、海马神经元超微结

构损害和细胞凋亡, 对神经元内信号转导通路及多种基因的表达水平均有明显影响, 糖尿病动物海马突触传递和突触可塑性都发生变化, 这些研究从不同侧面阐述了糖尿病影响认知功能的机制。基于人群的流行病学调查和实验室基础实验发现, 糖尿病患者补充维生素 D 可对胰岛 β 细胞的功能起到保护作用, 降低急性高糖应激下胰岛 β 细胞损伤, 预防并延缓 2 型糖尿病并发症的发生^[17]。本研究中, 高脂喂养大鼠体重明显高于对照组, 糖尿病大鼠出现了体重下降的表现, 单纯高脂喂养未发现大鼠血糖明显变化, 糖尿病大鼠血糖明显升高, 而在预防性补充维生素 D 5 周后, 糖尿病大鼠血糖及 HOMA-IR 指数明显改善, 体重也较糖尿病组明显增加。研究表明, 海马是管理哺乳动物学习、记忆、认知功能的重要中枢之一, 海马结构和功能的变化与糖尿病认知功能障碍密切相关^[18], 脑神经元的受损和缺失以及神经元功能的下降是糖尿病造成认知学习记忆功能障碍的重要原因, 糖尿病会造成多种海马蛋白的表达从而影响海马神经元突触的可塑性^[19], 提示在整个糖尿病病程中, 导致学习记忆障碍的重要原因可能就是海马蛋白的改变。形态学上, 高血糖状态下海马细胞凋亡数目增加^[20], 出现核膜变薄, 染色不均等现象^[21]。除此之外, 糖尿病发生认知障碍时炎症细胞因子、趋化因子升高, 而 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 通过抑制炎症反应, 对各种神经营养因子的合成起到了促进作用, 并且通过调节细胞内钙稳态和各种免疫调节作用对中枢神经系统起到保护作用, 从

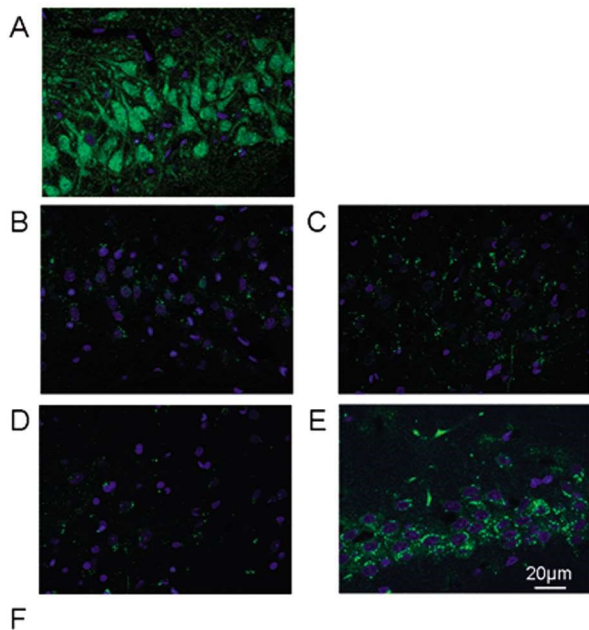


图4 海马锥体神经元 CXCR4 表达情况

A.对照组;B.高脂组;C.高脂+VD组;D.糖尿病组;E.糖尿病+VD组;
F.CXCR4 表达阳性神经元统计结果

Fig.4 The expression of CXCR4 in hippocampal neurons. A.control group;
B.high fat diet group; C.high fat diet+VD group; D.diabetic group;
E.diabetic+VD group; F.the statistic analysis of CXCR4 positive cells.

而改善 2 型糖尿病的认知功能障碍, 在本研究中,DM 组线粒体肿胀变形, 双层膜模糊不清, 而预防性补充维生素 D 后线粒体形态有所改善, 修复包括线粒体嵴在内的完整的线粒体结构。HF 组线粒体也有部分变形, 肿胀, 但数量不及 DM 组, 但给予维生素 D 补充后也有轻度改善。

基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 是骨髓基质细胞产生的趋化蛋白, SDF-1 及其特异性受体 CXCR4 组成的 SDF-1/CXCR4 轴介导的信号转导通路与炎症反应、神经细胞迁移和轴突生长以及受损神经元修复等密切相关^[22,23]。研究表明 CXCR4 广泛地表达于神经系统多个脑区, 与神经系统发育密切相关, 成年后在室管膜、大脑皮层、海马、小脑和脑干仍有表达, 在神经系统疾病中起着至关重要的作用^[24,25]。当颅脑损伤时病灶区的 SDF-1 会表达升高, SDF-1 会与神经干细胞表达的 CXCR4 结合, 趋化诱导神经干细胞迁移到病灶区, 对损伤脑组织进行修复^[26]。干扰 SDF-1 或者阻断 CXCR4 受体, 都可以使 SDF-1/CXCR4 轴失去作用, 减弱细胞迁移作用^[27]。本研究结果提示, DM 大鼠的基质细胞衍生因子 1(SDF-1)表达

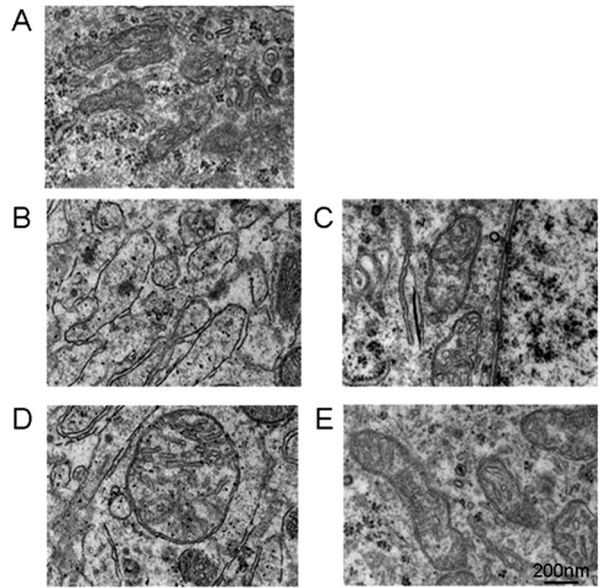


图5 海马神经元超微结构变化

A.对照组;B.高脂组;C.高脂+VD组;D.糖尿病组;E.糖尿病+VD组。

Fig.5 The ultrastructure of hippocampal neurons

A.control group; B.high fat diet group; C.high fat diet+VD group;
D.diabetic group; E.diabetic+VD group.

降低, 海马锥体神经元免疫荧光染色也显示其受体 CXCR4 表达水平明显降低, 而补充维生素 D 后 SDF-1 水平有所升高, 海马锥体神经元 CXCR4 表达水平也有明显增加, 提示维生素 D 可提高 SDF-1 水平及增加其受体 CXCR4 在海马神经元的表达, 从而改善海马神经元结构, 达到保护神经元状态的作用。综上所述, 糖尿病大鼠血清维生素 D 水平降低, 海马形态和神经元细胞结构发生损害, 而常规量补充维生素 D 可改善大鼠糖代谢水平, 并修复异常海马形态, 适当补充维生素 D 可改善 2 型糖尿病大鼠糖代谢水平, 预防糖尿病大鼠神经系统损伤, 其机制需要进一步深入研究。

参考文献 (References)

- [1] 许保磊, 王蓉, 张茁. 阿尔茨海默病与 2 型糖尿病[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(12): 1338-1340
Xu Bao-Lei, Wang Rong, Zhang Zhuo. Alzheimer's disease and type 2 diabetes [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2012, 14(12): 1338-1340
- [2] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies[J]. Diabetologia, 2005, 48(12): 2460-2469
- [3] Young SE, Mainous AG, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a Middle-Age cohort [J]. Diabetes Care, 2006, 29(12): 2688
- [4] 卢正红, 方小正, 陈敏, 等. 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与认知功能的关系[J]. 中国老年病杂志, 2010, 30(9): 2412-2414
Lu Zheng-hong, Fang Xiao-zheng, Chen Min, et al. The relationship between Insulin resistance and Cognitive function in type 2 Diabetes [J]. Chinese journal of gerontology, 2010, 30(9): 2412-2414
- [5] 周广举. 高 Hcy 血症对高龄 2 型糖尿病患者认知功能的影响[J]. 安徽医药, 2014, 18(8): 1505-1506
Zhou Guang-ju. Cognitive impairment in elderly type 2 diabetic pa-

- tients with hyperhomocysteinaemia [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2014, 8(8): 1505-1506
- [6] 李姝婷, 方群慧, 张楠, 等. 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍的危险因素分析[J]. *安徽医药*, 2015, 19(4): 690-693
Li Shu-ting, Fang Qun-hui, Zhang Nan, et al. Risk Factors of Mild Cognitive Impairment in resident Patients with Type 2 Diabetes[J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2015, 19(4): 690-693
- [7] Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 460(2): 202-205
- [8] Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, Vander Velde N, et al. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25(6): 539-543
- [9] Francesca Uberti, Vera Morsanuto, Claudio Bardelli, et al. Protective effects of 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 on cultured neural cells exposed to catalytic iron[J]. *Physiol Rep*, 2016, 4 (11): e12769
- [10] Hua F, Reiss JI, Tang H, et al. Progesterone and low-dose vitamin D hormone treatment enhances sparing of memory following traumatic brain injury[J]. *Horm Behav*, 2012, 61: 642-651
- [11] Llewellyn DJ, Lang KM, Langa IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2009, 22: 188-195
- [12] Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of alzheimer's disease: a 7-year follow-up [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67 (11): 1205-1211
- [13] Lehmann DJ, Refsum H, Wardena DR, et al. The vitamin D receptor gene is associated with Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 504: 79-82
- [14] 赵彦杰, 杜丽丽. 血清维生素 D 水平、骨密度与 2 型糖尿病的相关性[J]. *宁夏医学杂志*, 2016, 38(9): 793-795
Zhao Yan-jie, Du Li-li. The relationship of hydroxyvitamin D level in serum and bone mineral density with type 2 diabetes mellitus [J]. *Ningxia Med J*, 2016, 38(9): 793-795
- [15] 程义勇. 中国居民膳食营养素参考摄入量 2013 修订版简介[J]. *营养学报*, 2014, 36(4): 313-317
Cheng Yi-yong. Reference intake of nutrients in dietary for Chinese people, 2013 revision [J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2014, 36 (4): 313-317
- [16] 李光伟. 胰岛素抵抗评估及其临床应用 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2004, 3(1): 11-12
Li Guang-wei. Insulin resistance evaluation and its clinical application[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly Mar*, 2004, 3(1): 11-12
- [17] Friedrichs K, Baldus S, Klink A. Fibrosis in Atrial Fibrillation-Role of Reactive Species and MPO[J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 214
- [18] 樊睿, 朱绍琼. 海马蛋白与学习记忆的研究 [J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(24): 3745-3747
Fan Rui, Zhu Zhao-qiong. Protein of hippocampus and learning and memory research[J]. *Journal of Modern Medicine & Health*, 2011, 27 (24): 3745-3747
- [19] Willem Hendrik, Geert JB. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus[J]. *Trends Neurosci*, 2000, 23: 542-549
- [20] Yang RH, Lin J, Hou XH, et al. Effect of Docosahexaenoic acid on hippocampal neurons in high glucose condition: involvement of PI3K/AKT/nuclear factor- κ B-mediated inflammatory pathways[J]. *Neurosci*, 2014, 274: 218-228
- [21] Zhao CH, Liu HQ, Yang RH, et al. Effects of dietary fish oil on learning function and apoptosis of hippocampal pyramidal neurons in streptozotocin-diabetic rats[J]. *Brain Res*, 2012, 1457: 33-43
- [22] Stumm R, Holtt V. CXCR4 chemokine receptor 4 regulates neuronal migration and axonal pathfinding in the developing nervous system: implications of neuronal regeneration in the adult brain [J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 38: 377-200
- [23] Gleichmann M, Gillen C, Czardybon M, et al. Cloning and characterization of SDF-1 γ , a novel SDF-1 chemokine transcript with developmentally regulated expression in the nervous system [J]. *Eur J Neurosci*, 2000, 12(6): 1857-1866
- [24] Lazarini F, Tham TN, Casanova P, et al. Role of the alpha-chemokine stromal cell-derived factor (SDF-1) in the developing and mature central nervous system[J]. *Glia*, 2003, 42: 139-148
- [25] Wong ML, Xin WW, Duman RS. 1996. Rat LCR1: cloning and cellular distribution of a putative chemokine receptor [J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 1: 133-133pt
- [26] Imitola J, Raddassi K, Park KI, et al. Directed migration of neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor/CXCR4 chemokine receptor 4 pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(52): 18117-18122
- [27] Mu LJ, Ding P, Wang CQ. In vitro effect of stromal cell derived factor-1 on the migration of neural stem cells [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2011, 15(21): 5058-5062