

外源性孕酮对去势大鼠学习记忆的影响

胡志英 方马荣 王 静

摘 要 **目的** 研究外源性孕酮对去势大鼠的学习记忆能力的影响。**方法** 3 月龄及 5 月龄健康雌性 SD 大鼠各 60 只。每年龄组随机为 6 组:正常组、卵切组、卵切 + 孕酮组、卵切 + 芝麻油组、假手术 + 孕酮组及假手术 + 芝麻油组。孕酮组皮下注射孕酮 20mg/kg、芝麻油组皮下注射等体积的无菌芝麻油;以后每 7 天给药 1 次,共 4 次。给药 3 周后采用 Morris 水迷宫进行学习记忆能力检测。**结果** 3 月龄青年大鼠卵巢切除去势后逃避潜伏期明显延长($P < 0.01$)、平台次数明显减少($P < 0.01$),外源性孕酮能使逃避学习成绩明显提高($P < 0.01$)、使记忆能力稍有改善($P < 0.05$);5 月龄成年大鼠卵巢切除去势后逃避潜伏期延长($P < 0.05$)、平台次数明显减少($P < 0.01$),但外源性孕酮对逃避潜伏期及平台次数均无改善($P > 0.05$)。**结论** 卵巢切除去势会引起青年和成年雌性大鼠的学习记忆能力下降;外源性孕酮能改善青年去势大鼠的学习记忆障碍,但不能提高成年去势大鼠的认知能力。

关键词 孕酮 学习与记忆 Morris 水迷宫

Effects of Exogenous Progesterone on Learning and Memory of Ovariectomized Rats. Hu Zhiying, Fang Marong, Wang Jing. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhejiang Province Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Zhejiang 310003, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of exogenous progesterone on learning and memory in ovariectomized rats. **Methods** A total of 120 female Sprague – Dawley (SD) rats, three and five months old, were randomly divided into six groups: normal control (normal), ovariectomized (OVX), ovariectomized + progesterone (OVX + P), ovariectomized + sesame oil (OVX + oil), sham + progesterone (sham + P), sham + sesame oil (sham + oil) ($n = 10$ for each group). The rats in OVX + P and sham + P groups received subcutaneous injection of progesterone, 20mg/kg, and the rats in OVX + oil and sham + oil groups received injection of same volume of sesame oil, every 7 days for 4 administration. The learning and memory ability were tested on a Morris water maze 3 weeks later. **Results** The escape latency of 3 – month – old OVX was significantly longer than that of the control group ($P < 0.01$). The number for rats crossing platform was effectively decreased compared with the control ($P < 0.01$). Injection of progesterone led to a significant improvement in learning ($P < 0.01$) and memory ability of rats ($P < 0.05$) compared to OVX + oil group. The escape latency of 5 – month – old OVX rats was significantly longer ($P < 0.05$), and the number for rats crossing platform was significantly decreased ($P < 0.01$), as compared with the normal group, whereas exogenous progesterone injection did not result in any changes of the escape latency and the number for rats crossing platform in five – month – old OVX rats. **Conclusion** Ovariectomy operation led to an impairment of learning memory in 3 and 5 months old OVX rats. The exogenous progesterone attenuated impairments of learning and memory ability only in young OVX rats, but no significant improvement in the cognitive of adult OVX rats was observed.

Key words Progesterone; Learning and memory; Morris water maze

孕酮治疗月经病已广泛应用于临床,近年研究表明,其作用远超出生殖功能范畴,被称为“活性神经类固醇”。但有关它对学习记忆的影响,不同的研究结果不尽相同。本实验运用行为认知学检测手段,对 3 月龄和 5 月龄健康雌性 SD 大鼠,卵巢切除去势后

皮下注射孕酮,采用 Morris 水迷宫测试大鼠学习记忆能力变化,探讨外源性孕酮对去势大鼠的学习记忆能力的影响,以期为临床上医源性卵巢去势后的激素替代及某些疾病如早老性痴呆的治疗探索新的治疗线索并提供理论基础。

资料与方法

1. 动物和分组:实验动物为 3 月龄及 5 月龄,体质量为 250 ± 20 g 的健康雌性 SD 大鼠各 60 只[浙江大学实验动物中心提供,SYXK(浙)2007 – 0099]。每年龄组随机为 6 组:①正常组;②卵切组;③卵切 + 孕酮组;④卵切 + 芝麻油组;⑤假手术 + 孕酮组;⑥假手术 + 芝麻油组。

2. 方法:(1)分组给药:正常组:不做任何处理;卵切组:切

基金项目:浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(2009B134);浙江省人口和计划生育科技项目(36);杭州市医药卫生科技重点项目(2006Z005)

作者单位:310003 杭州,浙江省中西医结合医院妇产科(胡志英);310058 杭州,浙江大学医学院(方马荣、王静)

通讯作者:胡志英,电子邮箱:huzhiying@yeah.net

除卵巢,不给予任何治疗;卵切+孕酮组:切除卵巢,皮下注射孕酮 20mg/kg 进行治疗;卵切+芝麻油组:切除卵巢,皮下注射等体积的无菌芝麻油进行治疗;假手术+孕酮组:打开腹腔,不切除卵巢,但是给予皮下注射孕酮 20mg/kg 进行治疗;假手术+芝麻油组:打开腹腔,不切除卵巢,给予皮下注射等体积的无菌芝麻油进行治疗。以后每 7 天给药 1 次,共 4 次。

(2) Morris 水迷宫行为学检测:给药 3 周后,参照 Morris 水迷宫,对大鼠进行空间记忆的训练和测试^[1]。水迷宫为直径 130cm,高 50cm 的圆形水池,水深 30cm,水温保持在 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 左右,平台为透明有机玻璃,实验过程中周围环境条件保持安静、稳定,实验分为训练期和测试期。第 1 天进行训练,将大鼠沿壁轻放入水中,记录大鼠的逃避潜伏期:即从大鼠入水到找到水下平台所需要的时间,若大鼠 120s 内未找到平台,则引导大鼠找到平台,逃避潜伏期以 120s 计。大鼠找到平台或被引导到平台上后停留 10s。然后擦干放回笼内。第 2 天开始直到第 5 天进行实际的行为学测验,以找到平台所需的时间的平均值(平均潜伏期)和找到平台的次数(平台次数)来表示。

3. 统计学方法:实验数据值均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行单因素方差分析(ANOVA),比较组间差异;两两比较用 Turkey 方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 月龄青年期大鼠:潜伏期是指在规定的 2min 内,需要多长时间能够找到平台。与正常组比较,3 月龄青年期大鼠卵巢切除去势后平均潜伏期明显延长($P < 0.01$);与卵切组及卵切+芝麻油组比较,卵切+孕酮组、假手术+孕酮组及假手术+芝麻油组逃避学习成绩明显提高($P < 0.01$);假手术+孕酮组与正常组及假手术+芝麻油组比较学习成绩无显著差异($P > 0.05$,表 1、图 1)。

表 1 3 月龄青年期大鼠平均潜伏期

组别 ($n=10$)	3 月龄平均潜伏期 (s)
正常组	32.07 ± 2.63
卵切组	$60.30 \pm 1.41^{\#}$
卵切+孕酮组	$36.70 \pm 2.71^{\Delta}$
卵切+芝麻油组	$54.07 \pm 2.70^{\#*}$
假手术+孕酮组	$34.73 \pm 2.11^{\Delta}$
假手术+芝麻油组	$38.13 \pm 3.91^{\Delta}$

$F=0.609$;与正常组相比, $^{\#}P < 0.01$;与卵切组相比, $^{\Delta}P < 0.01$;与卵切+孕酮组、假手术+孕酮组及假手术+芝麻油组相比, $^*P < 0.01$

2. 平台次数:平台次数是指在规定的 2min 内找到平台的次数。与正常组比较,3 月龄青年期大鼠卵巢切除去势后平台次数明显减少($P < 0.01$);与卵切

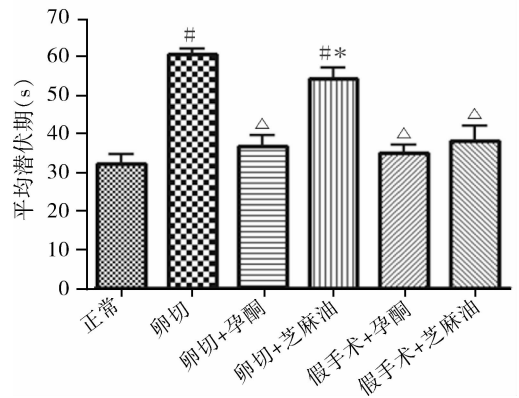


图 1 3 月龄青年期大鼠不同组别平均潜伏期比较

与正常组相比, $^{\#}P < 0.01$;与卵切组相比, $^{\Delta}P < 0.01$;与卵切+孕酮组、假手术+孕酮组及假手术+芝麻油组相比, $^*P < 0.01$

组比较卵切+孕酮组、假手术+孕酮组及假手术+芝麻油组空间记忆能力稍有改善($P < 0.05$);假手术+孕酮组与正常组及假手术+芝麻油组比较学习成绩无显著差异($P > 0.05$,表 2、图 2)。

表 2 3 月龄青年期大鼠平台次数

组别 ($n=10$)	3 月龄平台次数 (次)
正常组	6.00 ± 1.00
卵切组	$2.00 \pm 1.00^{\#}$
卵切+孕酮组	$4.67 \pm 0.58^{\Delta}$
卵切+芝麻油组	$2.33 \pm 0.58^{\#}$
假手术+孕酮组	$5.33 \pm 1.15^{\Delta*}$
假手术+芝麻油组	$4.67 \pm 0.58^{\Delta}$

$F=0.674$;与正常组相比, $^{\#}P < 0.01$;与卵切组相比, $^{\Delta}P < 0.05$;与卵切+芝麻油组相比, $^*P < 0.05$

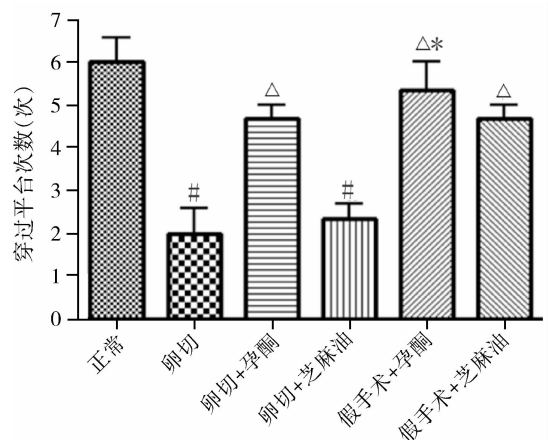


图 2 3 月龄青年期大鼠不同组别平台次数比较

与正常组相比, $^{\#}P < 0.01$;与卵切组相比, $^{\Delta}P < 0.05$;与卵切+芝麻油组相比, $^*P < 0.05$

3.5 月龄成年期大鼠:(1)平均潜伏期:与正常组比较,5 月龄成年期大鼠卵巢切除去势后平均潜伏期延长($P<0.05$);假手术 + 孕酮组学习成绩明显优于卵切组及卵切 + 芝麻油组($P<0.01$);与卵切组及卵切 + 芝麻油组比较卵切 + 孕酮组学习成绩无显著差异($P>0.05$);假手术 + 孕酮组与正常组及假手术 + 芝麻油组比较学习成绩亦无显著差异($P>0.05$,表 3、图 3)。(2)平台次数:与正常组比较,5 月龄成年期大鼠卵巢切除去势后平台次数明显减少($P<0.01$);假手术 + 孕酮组学习成绩优于卵切组($P<0.05$,表 4、图 4)。

表 3 5 月龄成年期大鼠平均潜伏期

组别($n=10$)	五月龄平均潜伏期(s)
正常组	25.47 ± 1.62
卵切组	48.03 ± 0.81 #
卵切 + 孕酮组	37.40 ± 1.39 #
卵切 + 芝麻油组	45.13 ± 5.05 #
假手术 + 孕酮组	31.17 ± 3.40 * △
假手术 + 芝麻油组	35.33 ± 6.21 *

$F=0.125$;与正常组相比,# $P<0.05$;与卵切组相比,* $P<0.05$;与卵切组及卵切 + 芝麻油组相比,△ $P<0.01$

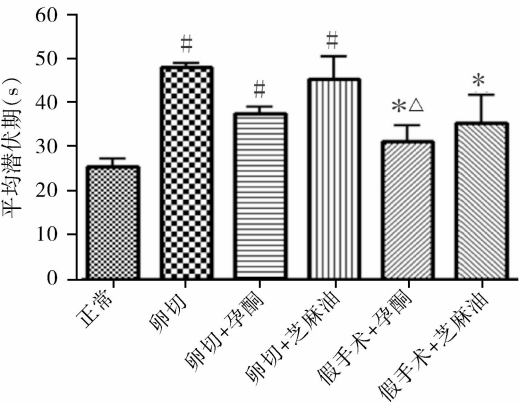


图 3 5 月龄成年期大鼠不同组别平均潜伏期比较
与正常组相比,# $P<0.05$;与卵切组相比,* $P<0.05$;与卵切组及卵切 + 芝麻油组相比,△ $P<0.01$

表 4 5 月龄成年期大鼠平台次数

组别($n=10$)	5 月龄平台次数(次)
正常组	4.33 ± 0.58
卵切组	1.00 ± 0.00 #
卵切 + 孕酮组	2.67 ± 0.58
卵切 + 芝麻油组	1.33 ± 0.58 #
假手术 + 孕酮组	3.00 ± 1.00 *
假手术 + 芝麻油组	2.67 ± 0.58

$F=0.191$;与正常组相比,# $P<0.01$;与卵切组相比,* $P<0.05$

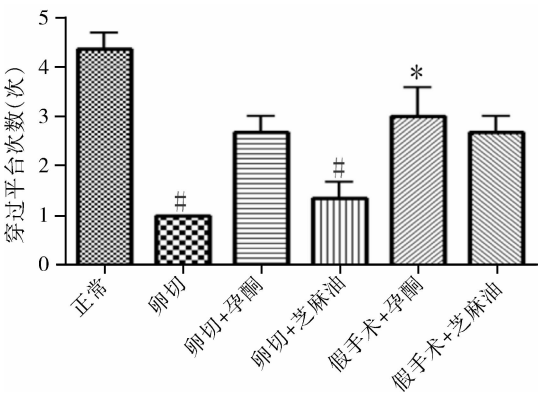


图 4 5 月龄成年期大鼠不同组别平台次数比较
与正常组相比,# $P<0.01$;与卵切组相比,* $P<0.05$

讨 论

Morris 水迷宫 (Morris water maze, MWM) 是英国心理学家 Morris 于 20 世纪 80 年代初设计的用于研究大鼠空间学习记忆的装置^[2],是神经科学领域检测动物学习记忆能力的常用工具,在世界上已经得到广泛地认可,是医学院校开展行为学研究尤其是学习与记忆研究的首选经典实验^[3]。Morris 水迷宫实验的基础是,啮齿类动物在水中有强烈的逃避水环境的动机,并以最快、最直接的途径逃离水环境。学会逃避水环境的过程体现动物的学习能力;根据周围环境进行空间定位,有目的地游往水中安全的地方(平台),体现动物的空间记忆能力。

经典的水迷宫试验分为空间定向航行 (place navigation) 试验和空间搜索 (spatial probe) 试验两部分,其中定向航行试验用于测量大鼠对水迷宫学习的能力,以动物潜伏期时间的长短衡量其学习能力,潜伏期愈短其学习能力愈强;而空间搜索试验用于测量大鼠学会寻找平台后,对平台空间位置记忆的能力,以动物站台区域停留时间和穿越站台区域次数评价其空间记忆能力,动物穿越站台区域次数愈多则表明其空间记忆能力愈强。本实验以 Morris 水迷宫试验作为动物学习记忆能力测试手段,为排除手术及皮下注射的干扰,将卵切 + 孕酮组 (即切除卵巢,皮下注射孕酮进行治疗) 作为实验观察组,将正常组 (即不做任何处理)、卵切组 (即切除卵巢,不给予任何治疗)、卵切 + 芝麻油组 (即切除卵巢,皮下注射等体积的无菌芝麻油) 及假手术 + 孕酮组 (即打开腹腔,不切除卵巢,但给予皮下注射孕酮进行治疗) 和假手术 + 芝麻油组 (即打开腹腔,不切除卵巢,皮下注射等体积的无菌芝麻油) 作为实验对照组,观察研究外源

性孕酮对去势大鼠学习记忆能力的影响。实验发现卵巢切除去势对3月龄青年期和5月龄成年期SD大鼠的学习及记忆能力均是有害的,表现为寻找隐匿平台的平均潜伏期延长,穿过平台区域的次数减少,提示大鼠对水迷宫学习记忆能力明显下降可能与卵巢切除去势后雌、孕激素的缺乏有关。

学习记忆与海马神经元突触可塑性密切相关,而生殖内分泌的状态、卵巢缺失以及出现早老性痴呆(AD)相关的病理学变化都会调整卵巢类固醇激素引起的神经可塑性。已证实围绝经期及绝经后妇女应用激素替代治疗(HRT)能改善围绝经期症状,在词汇记忆、警觉和推理等方面均有改善,可能减少或延迟AD的发生。妇女在绝经期激素丧失会使认知能力退化,使女性的AD患病率明显高于男性,有研究提示HRT能通过减少痴呆发病的风险来抵消这种AD发病率的性别差异,改善脑部功能退化,延缓或预防AD的发生^[4-6]。而近年美国一项大规模的临床前瞻性研究报道了令学者们困惑的结果:雌孕激素联合治疗可能会增加妇女患AD的风险^[7]。雌孕激素联合治疗对AD患者认知能力可能是有损害的,而单用雌激素治疗有益于认知能力^[8-10]。故目前有人主张对女性绝经后应补充小剂量雌激素,认为可以减少脑卒中和老年痴呆的发病率,对是否同时应用孕激素,目前尚有争议^[7,11,12]。

孕酮对女性的生理和病理生理影响已有很多的研究及实际的临床应用,但对神经系统作用直至近年方引起关注。近年的研究表明,孕酮的作用已远远超出生殖功能的范畴,它不仅可在神经系统中合成分泌,并且能影响神经系统的结构和功能,是神经系统中一种重要的信号分子。在类固醇激素家族中,孕酮作为一种可以在神经系统合成并发挥作用的神经活性甾体,其作用机制正逐渐被国内外学者所研究。尽管孕酮作用机制尚不很清楚,但对这一传统类固醇激素有了新的认识,而最近不断的一些新发现也逐渐引起人们对其在临床应用上的一些新思索^[13]。近年来,孕酮对脑、脊髓和周围神经的保护及损伤后修复等研究引起了人们极大的兴趣。研究发现孕酮在多种脑损伤动物模型的治疗中具有神经保护作用,能改善模型动物的学习记忆能力,减轻脑水肿、延缓神经细胞的凋亡、防止神经元的减少和促进神经髓鞘的合成^[7,14,15]。有学者在实验动物脑损伤前或后的一段时间,发现给予动物外源性孕酮治疗,能减轻损伤所致的组织学和行为学的损害。尽管众多实验证实了

孕酮对缺血再灌注损伤脑的保护作用,但也有不一致的结果,如Murphy等的结果显示孕酮加重去势大鼠局灶性脑缺血后纹状体的损伤程度,而外源性孕酮对去势造成绝经大鼠模型的学习记忆能力的影响,对空间学习记忆能力的改善有利抑或有害尚未见相关文献报道。为此,我们将3月龄和5月龄SD大鼠卵巢切除去势后皮下注射孕酮,采用Morris水迷宫进行学习记忆能力检测,观察孕酮对大鼠行为认知能力的影响,实验观察到外源性孕酮能改善青年期去势大鼠的学习记忆能力,使逃避学习成绩明显提高,平台次数稍有增加,但不能提高成年期去势大鼠的认知能力,提示外源性孕酮对去势大鼠学习记忆能力的改善与年龄有关,与Singh等报道一致,可能与孕酮可减少与年龄相关的神经易损性的毒性损伤有关^[7,14]。Anderson等研究发现不同剂量孕酮对DNA损伤应答、细胞增殖和凋亡的调控、先天的免疫应答及血管的重塑等均有不同的反应。本实验中外源性孕酮不能提高成年期去势大鼠的学习记忆能力,是否还与成年期大鼠生殖内分泌的状态有关:即体内已含有一定量的雌孕激素,这样要达到孕酮保护作用的阈值比较高,而使得孕酮的应用未达到适当的治疗或保护剂量有关?

总之,孕酮在许多方面具有潜在的应用价值,且目前国内外已有不少有关临床应用治疗各种神经损伤的报道。本研究为孕酮安全用于激素替代,并可作为一种临床治疗医源性的卵巢去势引起的学习记忆能力的下降,以及有可能用于某些疾病如早老性痴呆的治疗探索新的治疗线索并提供一定理论基础。但仍存在一些问题需进一步解决,如因经费问题未同时观察外源性孕酮对老年期去势大鼠学习记忆的影响、治疗不同剂量和治疗时间窗的选择以及孕酮发挥作用的途径等方面尚需在以后的研究中进一步探讨。

参考文献

- 1 Harburger LL, Bennett JC, Frick KM. Effects of estrogen and progesterone on spatial memory consolidation in aged females [J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(4):602-610
- 2 Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues [J]. *LearnMotiv*, 1981, 12: 239-260
- 3 D'Hooge R, De Deyn PP. Application of the Morris water maze in the study of learning and memory [J]. *Brain research reviews*, 2001, 36(1):60-90
- 4 Baum LW. Sex, hormones, and Alzheimer's disease [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(6):736-743
- 5 Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(5):1802-1810 (转第164页)

OprJ 表达,从而减轻细菌耐药。

多重耐药 Pa 外排泵基因表达的危险因素分析,发现碳青霉烯类和糖肽类抗生素的使用是 Pa MexAB - OprM 外排泵诱导性高表达的危险因素,碳青霉烯类和大环内酯类抗生素的使用是 Pa MexEF - OprN、MexCD - OprJ 外排泵诱导性表达的危险因素,提示不合理的抗生素滥用可能是诱导多重耐药 Pa 外排泵基因表达的危险因素。在 Pa 外排泵基因表达的传播性危险因素分析中,侵入性操作如气管插管机械通气、深静脉置管和留置导尿管等、低 WBC、贫血、慢性基础疾病、入住 ICU 病房是 Pa MexAB - OprM、MexEF - OprN、MexCD - OprJ 3 种外排泵传播性表达或高表达的共同危险因素,可能是因为侵入性操作,破坏了机体的自然免疫屏障,增加了细菌接触机会,从而增加了耐药菌株在不同个体之间的传播。ICU 病房环境中存在多数耐药菌株^[13],加之患儿免疫力低下及实施各种侵入性操作,极易导致周围耐药菌株的定植并感染。多因素 Logistic 回归分析发现,碳青霉烯类抗生素的使用、侵入性操作(包括气管插管呼吸机辅助通气和深静脉置管、留置尿管)、入住 ICU 病房是 Pa 3 种常见外排泵表达或高表达共同的独立危险因素。

总之,多重耐药铜绿假单胞菌对临床常用抗生素耐药严重,其耐药部分是由于 Pa 多重耐药外排泵表达或高表达所致。严格规范碳青霉烯类抗生素,大环内酯类及糖肽类抗生素的使用、防止患儿出现各种导致免疫力低下的因素以及严格把握入住 ICU 病房的准入标准,减少不必要的侵入性操作对于防止 Pa 多药外排泵系统诱导或传播性表达的产生具有重要意义。

参考文献

1 宁明哲,张之烽,沈瀚,等. 2005 ~ 2008 年铜绿假单胞菌耐药

(接第 168 页)

- 6 Barnes LL, Wilson RS, Schneider JA, *et al.* Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons [J]. *Neurology*, 2003, 60 (11):1777 - 1781
- 7 Singh M. Mechanisms of progesterone - induced neuroprotection [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1052(1):145 - 151
- 8 Culhane NS. Estrogen plus progestin may increase incidence of dementia [J]. *J Fam Pract*, 2003, 52(10):754 - 755
- 9 Yoon BK. Effects of estrogen plus progestin on risk of dementia. [J] *JAMA*, 2003, 290(13): 1707 - 1708
- 10 Shumaker SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study [J]. *JAMA*, 2004, 291 (24):2947 - 2958

情况变迁分析[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(1):91 - 93

- 2 Bay DC, Turner RJ. Diversity and evolution of the small multidrug resistance protein family[J]. *BMC Evol Biol*, 2009, 9:140
- 3 汪复,朱德妹. 2007 年 CHINET 细菌耐药性检测[J]. 中国感染与化疗志, 2008, 8(5):325 - 333
- 4 Juan F, Linares, JA. *et al.* Overexpression of the Multidrug Efflux Pumps MexCD - OprJ and MexEF - OprN is associated with a reduction of type III secretion in *Pseudomonas aeruginosa* [J] *J Bacteriol*, 2005, 187(4):1384 - 1391
- 5 Narcisa M, Youri G, *et al.* A combined phenotypic and genotypic method for the detection of Mex efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 59(3):378 - 386
- 6 Li Y, Mima T, Komori Y, Morita Y, *et al.* A new member of the tripartite multidrug efflux pumps, MexVW - OprM, in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Chemother*, 2003, 52(4):572 - 575
- 7 Li XZ, Nikaido H. Efflux - mediated drug resistance in bacteria [J]. *Drugs*, 2004, 64(2):159 - 204
- 8 Mima T, Sekiya H, Mizushima T, *et al.* Gene cloning and properties of the RND - type multidrug efflux pumps MexPQ - OpmE and MexMN - OprM from *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Microbiol Immunol*. 2005, 49(11): 999 - 1002
- 9 许黔宁, 王伟平, 张仙森. 铜绿假单胞菌感染分布及耐药分析 [J]. 中华志, 2005, 5(2):213 - 214
- 10 Piddock LJ. Multidrug - resistance efflux pumps - not just for resistance [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4(8):629 - 636
- 11 蔡兴东,胡成平,李玮等. 湖南省铜绿假单胞菌四种外排泵在多重耐药菌株中表达的分布及作用 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2010, 30(2):130 - 134
- 12 丁兆勇, 赵京明, 成炜, 等. 生物膜铜绿假单胞菌多药外排泵的表达研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(13):1825 - 1827
- 13 朱德全. 重症监护病房感染患者细菌分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(2):389 - 391

(收稿:2011 - 12 - 09)

(修回:2011 - 12 - 19)

- 11 Wojtal K, Trojnar MK, Czuczwar SJ. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids [J]. *Pharmacol Rep*, 2006, 58(3):335 - 340
- 12 Maki PM, Zonderman AB, Resnick SM. Enhanced verbal memory in nondemented elderly women receiving hormone - replacement therapy [J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(2):227 - 233
- 13 何璐,李云生. 孕酮对神经系统作用机制的研究进展 [J]. 解剖与临床, 2006, 11(4):291 - 293
- 14 Singh M, Sumien N, Kyser C, *et al.* Estrogens and progesterone as neuroprotectants: what animal models teach us [J]. *Front Biosci*, 2008, 13(5):1083 - 1089
- 15 Wise PM. Estrogen therapy: does it help or hurt the adult and aging brain? Insights derived from animal models [J]. *Neuroscience*, 2006, 138(3):831 - 835

(收稿:2011 - 10 - 24)

(修回:2011 - 11 - 11)