黄芪总苷防治氯胺酮麻醉致幼鼠记忆损伤的作用及其机制研究

杨 飞 钮峥嵘 李瑞轩 徐桂萍

摘 要 目的 探讨黄芪总苷防治氯胺酮麻醉致幼鼠记忆损伤的作用及机制。**方法** SD 幼年大鼠(幼鼠)50 只,随机分为正常对照组、氯胺酮组、氯胺酮 + 黄芪总苷高剂量(80mg/kg)组,氯胺酮 + 黄芪总苷中剂量(40mg/kg)组、氯胺酮 + 黄芪总苷低剂量(20mg/kg)组,每组 10 只。采用腹腔注射氯胺酮(50mg/kg)麻醉并行剖腹探查术,制造记忆损伤模型;造模后,氯胺酮 + 黄芪总苷各剂量组分别灌胃给药相应剂量黄芪总苷,正常对照组和氯胺酮组灌胃等体积的 0.9% 氯化钠溶液;末次给药后,进行定向航行实验和空间探索实验,并检测血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平,同时取大鼠脑组织,分别用于 HE 染色观察病理变化和 Western blot 法检测 caspase - 3、Bcl - 2 蛋白表达水平。**结果** 成功复制幼鼠记忆损伤模型;与正常对照组比较,氯胺酮组幼鼠血清 SOD 活性显著下降,MDA 含量显著提升($P < 0.05$);与氯胺酮组比较,氯胺酮 + 黄芪总苷各剂量组幼鼠血清 SOD 活性显著提升,MDA 含量显著降低($P < 0.05$);病理组织学检查结果显示,氯胺酮 + 黄芪总苷各剂量组幼鼠大脑组织海马区神经元细胞形态明显改善;与氯胺酮组比较,氯胺酮 + 黄芪总苷各剂量组幼鼠脑组织 caspase - 3 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$),而 Bcl - 2 表达水平均显著升高($P < 0.05$)。**结论** 黄芪总苷对氯胺酮麻醉致幼鼠记忆损伤具有显著的防治作用,其机制可能与调节脑组织海马区 caspase - 3、Bcl - 2 等凋亡蛋白表达、抑制氧化应激反应有关。

关键词 黄芪总苷 氯胺酮 幼鼠 记忆损伤 氧化应激 细胞凋亡

中图分类号 R338 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.017

Effect and Mechanism of Astragaloside on Memory Impairment Induced by Ketamine Anesthesia in Young Rats. *Yang Fei, Niu Zhengrong, Li Ruixuan, et al. Department of Anesthesiology, The Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Xinjiang 830001, China*

Abstract Objective To investigate the effect and mechanism of astragaloside on memory impairment induced by ketamine anesthesia in young rats. **Methods** Fifty SD rats were randomly divided into normal control group, ketamine group, ketamine + astragaloside high dose group (80mg/kg), ketamine + astragaloside medium dose group (40mg/kg), ketamine + astragaloside low dose group (20mg/kg), 10 rats in each group. The memory impairment model was made by intraperitoneal injection of ketamine (50mg/kg) anesthesia and laparotomy. After the establishment of the model, the corresponding dose of astragaloside was treated by intragastric administration in each dose group of ketamine + tastragaloside. The rats in the normal control group and the ketamine group were treated with the same volume of saline. After the last administration, the effect and mechanism of Astragaloside on memory impairment was explored by the directional navigation and space exploration experiments. The levels of SOD and MDA in serum were detected. At the same time, rat brain tissues were taken for HE staining to observe pathological changes. The expression levels of caspase - 3 and Bcl - 2 protein were detected by Western blotting. **Results** The model of memory impairment in the rats was successfully replicated. Compared with the normal control group, the activity of SOD and the content of MDA in serum of the rats in the ketamine group decreased significantly ($P < 0.05$). Compared with the ketamine group, the activity of SOD and the content of MDA in serum of the rats in the ketamine + astragaloside groups increased significantly ($P < 0.05$). The results of histopathological examination showed that the morphology of hippocampal neurons was significantly improved in all dose groups of ketamine + astragaloside, and the expression of caspase - 3 protein was significantly decreased ($P < 0.05$), while the expression of Bcl - 2 was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Astragaloside has a significant preventive and therapeutic effect on memory impairment induced by ketamine anesthesia in young rats. Its mechanism may be related to regulating the expression of caspase - 3 and Bcl - 2 apoptotic proteins in brain tissue and inhibiting oxidative stress response.

Key words Astragaloside; Ketamine; Young rats; Memory impairment; Oxidative stress; Apoptosis

---

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C147)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院麻醉科

通讯作者:徐桂萍,电子信箱:my7future7@163.com

氯胺酮(ketamine, KTM)是常用麻醉类药物,临床多用于婴幼儿麻醉[1,2]。近年来,随着国家计划生育政策的调整,新生儿数量不断增加,临床应用氯胺酮对婴幼儿实施检查和手术麻醉的病例亦不断增加。但有研究表明,氯胺酮在麻醉时可引发神经毒性和记忆损害等不良反应,并可引起认知功能减退[3,4]。因此,氯胺酮对发育中大脑的神经毒性作用越来越引起医学界的广泛重视[5]。

黄芪来源于豆科植物蒙古黄芪 Astragalus membranaceus(Fisch.) Bge. var. mongholicus(Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 Astragalus membranaceus(Fisch.) Bge. 的干燥根,被《中国药典》2015 年版收载,其性微温,味甘,具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌之功效[6]。黄芪总苷是黄芪中的主要药效成分,属于皂苷类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗缺血性脑损伤、抗衰老和改善记忆等多种药理作用[7~9]。但有关黄芪总苷对氯胺酮麻醉致幼鼠记忆损伤的防治作用及其机制研究尚未见报道。为此,本研究中以氯胺酮麻醉幼鼠复制记忆损伤模型,研究黄芪总苷对其治疗作用,并探讨其可能的作用机制。

材料与方法

1. 实验动物:SD 大鼠,50 只,清洁级,21 日龄幼鼠,雌雄各半,体质量 50 ± 2g,由新疆医科大学动物实验中心提供。

2. 药物与试剂:黄芪总苷(含量:98%,批号:EY - (USP) - 0202,上海远慕生物科技有限公司),盐酸氯胺酮注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司);超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒,南京建成生物工程研究所。caspase - 3 抗体、Bcl - 2 抗体、GAPDH 抗体、辣根过氧化物酶标记二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司),BCA 蛋白测定试剂盒(美国 Thermo 公司);ECL 发光液和硝酸纤维素膜(美国 Millipoer 公司)。

3. 仪器:Morris 水迷宫(上海基尔顿生物科技有限公司);Nikon ECLIPSE 80i 正置显微镜;H1650 台式高速离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司);SpectraMax iD5 - 多功能酶标仪(中国上海美谷分子仪器有限公司);BT125D 型万分之一电子天平(Sartorius 公司);Morris 水迷宫及视频分析软件。

4. 动物分组及给药:50 只 SD 幼鼠适应性喂养 1 周后,随机分为 5 组,即正常对照组、氯胺酮组、氯胺酮 + 黄芪总苷高剂量(80mg/kg)组,氯胺酮 + 黄芪总苷中剂量(40mg/kg)组、氯胺酮 + 黄芪总苷低剂量(20mg/kg)组,每组各 10 只。氯胺酮组及氯胺酮 + 黄芪总苷组腹腔注射氯胺酮(50mg/kg),空白对照组腹腔注射等体积 0.9% 氯化钠溶液。除正常对照组外,其余各组麻醉至翻正反射消失后,行假手术处理,无菌操作,于上腹部正中线做一长约 1.5cm 切口,探查腹部 5min,关腹,缝合伤口。术后,氯胺酮 + 黄芪总苷各组分别灌胃相应剂量黄芪总苷,1 次/天,连续 1 周,正常对照组、氯胺酮组灌胃等体积 0.9% 氯化钠溶液。

5. 学习记忆实验:采用 Morris 水迷宫,末次给药后,将各组动物禁食不禁水 12h,进行定向航行实验和空间探索实验。将各组幼鼠放入水槽自由游泳 2min,适应迷宫内、外环境及游泳状态,持续训练 3 天,2 次/天;第 4 天起,开始定位巡航实验,幼鼠从 4 个不同的标记点分别入水,记录其自入水到爬上平台所需要的时间(逃避潜伏期),如果幼鼠在 90s 内未找到平台,则将其引导至平台休息 10s,逃避潜伏期记为 90s。定位巡航结束后进行 1 天的空间探索实验,撤出平台,将幼鼠放入水中自由游泳,记录各鼠首次穿过平台所在象限需要的时间以及在 90s 内穿过平台的次数。采用 Morris 水迷宫图像自动监视处理系统完成数据的采集和处理。

6. 血清 SOD、MDA 水平测定:学习记忆实验结束后,以 10% 水合氯醛(3.5ml/kg)对各组幼鼠进行麻醉,腹主动脉取血 5ml,室温静置 2h,4℃下 3000r/min 离心 5min,分离血清,迅速至 - 80℃冰箱保存,用于检测血清 SOD 活性及 MDA 含量。

7. 脑组织病理学检查:取血完毕后,立即断头取幼鼠大脑海马组织,一部分置液氮中冻存,另一部分以 4% 多聚甲醛溶液固定,4℃过夜,梯度乙醇脱水、石蜡包埋、制成 4μm 切片,用于苏木精 - 伊红(HE)染色检测病理变化。

8. Western blot 法检测脑组织中 Bcl - 2、caspase - 3 蛋白的表达:处死动物后,取冻存海马区脑组织 50mg,液氮中研磨,加入组织裂解液裂解后,BCA 法进行蛋白定量,加 5 × 上样缓冲液煮沸 10min,进行 SDS - PAGE 凝胶电泳,电泳结束后经 PVDF 膜转膜,5% 脱脂奶粉封闭过夜,Bcl - 2、caspase - 3 一抗(1∶1000)稀释液室温孵育 2h,继以辣根酶标记的二抗(1∶5000)稀释液室温孵育 1h,按照 ECL 试剂盒说明书进行操作,将发光液均匀地滴在 PVDF 膜上,反应 1 min,最后将膜放入暗室压片成像。结果用目的蛋白

的灰度值与内参(GAPDH)的灰度值的比值表示,用 Image J 软件对成像结果进行定量。

9. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,所有数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异使用方差分析(*one - way ANOVA*),两组间比较采用 *LSD* 法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1. 黄芪总苷对氯胺酮麻醉致记忆损伤幼鼠脑组织病理形态学影响:正常对照组幼鼠大脑组织海马区神经元细胞密集,数量多,椭圆形或圆形,排列整齐,神经元胞质丰满,核仁明显;氯胺酮组海马区神经元细胞排列疏松,细胞体积缩小,细胞核紧缩,神经元细胞数量较少,提示氯胺酮麻醉可导致幼鼠海马区神经元细胞损伤;氯胺酮 + 黄芪总苷各剂量组神经细胞排列较为紧密,细胞核仁清晰,数量较多,提示黄芪总苷对氯胺酮导致幼鼠海马区损伤的神经元细胞具有一定的修复作用(图 1)。

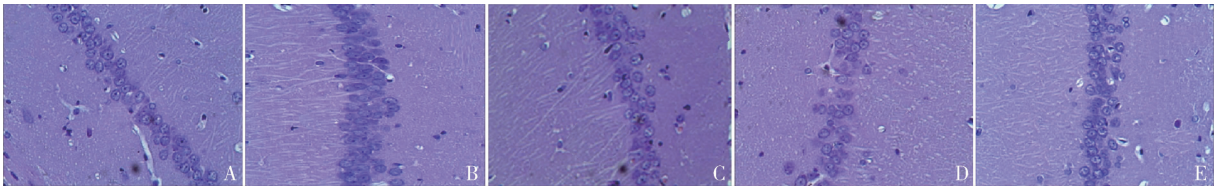

图 1　各组幼鼠脑组织病理形态学比较(HE, ×400)

A. 正常对照组;B. 氯胺酮组;C. 氯胺酮 + 黄芪总苷高剂量组;D. 氯胺酮 + 黄芪总苷中剂量组;E. 氯胺酮 + 黄芪总苷低剂量组

2. 黄芪总苷对氯胺酮麻醉致幼鼠记忆损伤的影响:定位巡航阶段第 1 天和第 2 天,氯胺酮组、氯胺酮 + 黄芪总苷各剂量组的潜伏期均显著高于正常对照组($P<0.05$),氯胺酮组与氯胺酮 + 黄芪总苷各剂量组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示氯胺酮麻醉可造成幼鼠记忆损伤。第 3 天氯胺酮 + 黄芪总苷各剂量组与正常对照组幼鼠逃避潜伏期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),显著低于氯胺酮组($P<0.05$),详见表 1。空间探索实验中,氯胺酮组首次穿过平台所在象限需要的时间显著长于正常对照组,穿台次数显著少于正常对照组,氯胺酮 + 黄芪总苷各剂量组首次穿过平台所在象限需要的时间显著短于氯胺酮组($P<0.05$),穿台次数显著多于氯胺酮组($P<0.05$),详见表 2。

3. 黄芪总苷对氯胺酮麻醉致幼鼠记忆损伤幼鼠血清 SOD、MDA 水平的影响:与正常对照组比较,氯胺酮组幼鼠血清 SOD 活性显著下降,MDA 含量显著提升($P<0.05$);与氯胺酮组比较,氯胺酮 + 黄芪总苷各剂量组幼鼠血清 SOD 活性显著提升,MDA 含量显著降低($P<0.05$),详见表 3。

表 1　黄芪总苷对氯胺酮麻醉致记忆损伤幼鼠定位巡航实验结果的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量(mg/kg)	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天
正常对照组	–	34.21 ± 3.35	36.75 ± 4.08	33.23 ± 3.08	34.05 ± 3.17
氯胺酮组	–	58.62 ± 5.61*	60.14 ± 5.92*	66.25 ± 6.24*	67.31 ± 6.65*
氯胺酮 + 黄芪总苷组	80	54.62 ± 5.56*	52.21 ± 5.45*	40.16 ± 4.25#	36.40 ± 3.54#
	40	53.98 ± 5.35*	51.18 ± 5.50*	41.17 ± 4.24#	35.35 ± 3.25#
	20	55.21 ± 5.56*	52.02 ± 5.55*	40.25 ± 4.13#	36.31 ± 3.14#

与正常对照组比较,*$P<0.05$;与氯胺酮组比较,#$P<0.05$

表 2　黄芪总苷对氯胺酮麻醉致记忆损伤幼鼠空间探索实验结果的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量(mg/kg)	首次穿过平台时间(s)	90s 内穿过平台次数(次)
正常对照组	–	18.21 ± 1.34	5.96 ± 0.68
氯胺酮组	–	30.62 ± 3.52*	1.14 ± 0.15*
氯胺酮 + 黄芪总苷组	80	22.98 ± 3.01#	5.18 ± 0.25#
	40	23.14 ± 2.42#	5.13 ± 0.50#
	20	23.01 ± 2.18#	5.04 ± 0.52#

与正常对照组比较,*$P<0.05$;与氯胺酮组比较,#$P<0.05$

表 3　黄芪总苷对氯胺酮麻醉致幼鼠记忆损伤幼鼠血清中 SOD、MDA 水平的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg/kg)	SOD(U/ml)	MDA(nmol/L)
正常对照组	–	308.28 ± 31.56	5.09 ± 0.53
氯胺酮组	–	204.10 ± 18.19*	7.98 ± 0.81*
氯胺酮 + 黄芪总苷组	80	297.55 ± 31.88#	5.14 ± 0.44#
	40	295.14 ± 28.05#	5.05 ± 0.51#
	20	301.01 ± 32.54#	5.09 ± 0.48#

与正常对照组比较,*$P<0.05$;与氯胺酮组比较,#$P<0.05$

4. 黄芪总苷对氯胺酮麻醉致记忆损伤幼鼠脑组织中 Bcl－2、caspase－3 蛋白水平的影响：与正常对照组比较，氯胺酮组幼鼠脑组织 caspase－3 蛋白表达水平显著升高，而 Bcl－2 表达水平显著降低（$P<0.05$）；与氯胺酮组比较，氯胺酮＋黄芪总苷各剂量组幼鼠脑组织 caspase－3 蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$），而 Bcl－2 表达水平均显著升高（$P<0.05$），详见图 2。

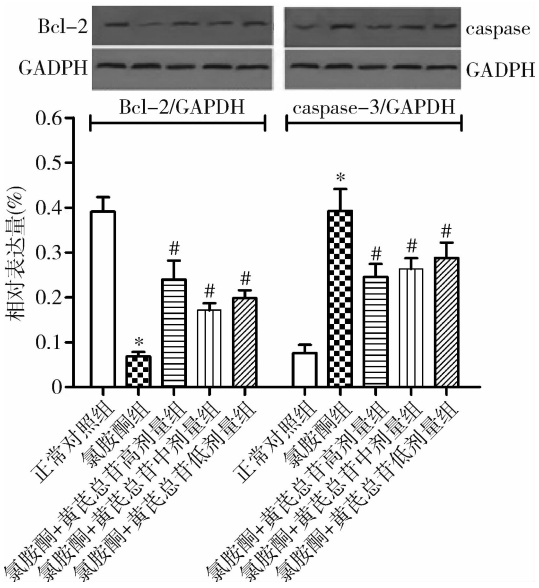

图 2　各组幼鼠脑组织中 Bcl－2、caspase－3 蛋白相对表达量比较

与正常对照组比较，$^{*}P<0.05$；与氯胺酮组比较，$^{\#}P<0.05$

讨　论

全身麻醉药的主要不良反应表现为学习记忆功能障碍。越来越多的研究表明，氯胺酮可影响幼年幼鼠学习和记忆功能[10]。研究发现，多次使用氯胺酮可损伤动物海马神经元，影响其学习记忆功能，其机制与氯胺酮影响动物脑内 5－羟色胺（5－HT）和乙酰胆碱（Ach）水平有关[11]。水迷宫实验是一种强迫大鼠、小鼠等实验动物游泳，经过训练对环境和平台有空间记忆，判断并寻找隐藏在水中平台的一种实验方法，主要用于测试实验动物对空间位置感和方向感的学习记忆能力，当水下平台被撤回时，通过平台位置的插入频率来确定动物的记忆。该实验方法广泛应用于学习记忆、阿尔茨海默病、智力与衰老等方面的研究，是目前公认的用于研究学习和记忆能力的方法[12,13]。本研究通过水迷宫实验证实，应用氯胺酮麻醉后，幼鼠逃避潜伏期显著延长，提示复制氯胺酮致幼鼠记忆功能损伤模型成功。

细胞凋亡反映细胞损伤的表现形式之一，其形成过程涉及到多种影响因素和作用机制所介导的细胞死亡过程。但无论哪种作用因素诱导细胞凋亡，其信号通路中均存在共同的调控靶点。凋亡蛋白酶 caspase－3 的激活是细胞凋亡的指示剂，属于 caspase 级联反应中最关键的凋亡执行蛋白酶，其在细胞凋亡程序中起枢纽作用。Bcl－2 是一种抑制凋亡基因，在细胞凋亡过程中，Bcl－2 亦发挥关键作用，其可通过与其他凋亡蛋白的协同作用，调节细胞内线粒体膜通透性，从而调节细胞凋亡信号转导[14～16]。

氧化应激损伤是由于机体内的抗氧化系统遭到破坏致使自由基在体内发生负反应，生成超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢、过氧化亚硝基等自由基和非自由基活性产物，积累堆积造成机体组织细胞受损，从而导致细胞凋亡和坏死。因此，研究记忆损伤动物脑组织细胞凋亡时，并行研究氧化应激损伤，有助于分析记忆损伤机制[17,18]。SOD 是机体内重要的氧自由基清除酶之一，可有效清除细胞内各种自由基和非自由基活性产物，同时可以抑制过多的羟自由基的产生，从而抑制氧化应激反应，减少 MDA 等脂质过氧化产物生成[19,20]。

本研究结果显示，黄芪总苷具有防治氯胺酮麻醉致幼鼠记忆损伤的作用。氯胺酮＋黄芪总苷各剂量组的潜伏期均显著低于氯胺酮组，首次穿过平台所在象限需要的时间显著短于氯胺酮组，穿台次数显著多于氯胺酮组。氯胺酮组幼鼠血清中 SOD 活性下调、MDA 含量升高，脑组织中 Bcl－2 表达减少、caspase－3 表达量增高。给予不同剂量的黄芪总苷治疗后，该情况出现改善，氯胺酮＋黄芪总苷各剂量组幼鼠血清 SOD 活性显著提高，MDA 表达显著降低，脑组织 Bcl－2表达显著增加，caspase－3 表达减少。此研究结果表明，黄芪总苷能在一定程度上提高氯胺酮麻醉致记忆损伤幼鼠体内 SOD 活性，并有效清除氧自由基，增强机体的抗氧化损伤能力。此外，可促进抗凋亡蛋白 Bcl－2 的表达，降低凋亡相关蛋白 caspase－3 表达量。上述作用机制可能仅是一方面，有关黄芪总苷防治氯胺酮麻醉致幼鼠记忆损伤具体的作用机制，尚需进一步研究探讨。

参考文献

1　Jiang XL, Du BX, Chen J, *et al*. MicroRNA－34a negatively regulates anesthesia－induced hippocampal apoptosis and memory impairment through FGFR1[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 6760－6767

（下转第 72 页）

参考文献

1 Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto′s thyroiditis[J]. Endocr Dev, 2014, 26: 158 – 170

2 Azizi G, Keller JM, Lewis M, *et al*. Association of Hashimoto′s thyroiditis with thyroid cancer[J]. Endocrine Related Cancer, 2014, 21(6): 845 – 852

3 Ahmed R, Al – Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later[J]. Adv Anat Pathol, 2012, 19(3): 181 – 186

4 王艳,沈丽莎,季黎明,等. 硒酵母联合左旋甲状腺素片治疗桥本甲状腺炎的临床疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(23): 1975 – 1977

5 吴枢武,姜玲. 淋巴细胞性甲状腺炎采用硒酵母联合左旋甲状腺素治疗的临床体会[J]. 当代医学, 2015, 21(27): 148 – 149

6 徐小虹,汤志琴. 桥本甲状腺炎伴结节的外科诊治分析[J]. 中国医学创新, 2012, 9(28): 119 – 120

7 白超,杨雯雯,张丽. 硒与甲状腺癌风险相关性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(7): 842 – 846

8 党乐,胡雅婷,张永莉,等. 多种抗体检测在甲状腺疾病诊断中的应用价值[J]. 中国医药导报, 2016, 13(18): 65 – 68

9 王清华,余霄龙,王娈,等. 亚硒酸钠对桥本甲状腺炎患者血清甲状腺过氧化物酶抗体滴度及氧化应激水平的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(8): 668 – 672

10 陈万生. 淋巴细胞性甲状腺炎采用硒酵母联合左旋甲状腺素治疗的临床效果报道[J]. 数理医药学杂志, 2015, 28(10): 1515 – 1516

11 Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close – knit connection[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(12): 5180 – 5188

12 Inoue Y, Watanabe M, Inoue N, *et al*. Associations of single nucleotide polymorphisms in precursormicroRNA(miR) – 125a and the expression of mature miR – 125a with the development and prognosis of autoimmune thyroiddiseases[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 178(2): 229 – 235

13 薛利敏,刘阁玲,李红海. 硒、碘对自身免疫性甲状腺炎患者 TPO-Ab 及 TGAb 的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(11): 1557 – 1560

14 Rayman MP. Selenium and human health[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1256 – 1268

15 Kohrle J. Selenium and the thyroid[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(5): 441 – 448

16 韩娜. 硒元素对自身免疫性甲状腺炎伴亚临床甲减患者的临床疗效观察[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2017, 5(33): 183 – 184

17 吴文波,张凤梅. 补硒对自身免疫性甲状腺炎患者甲状腺抗体及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(13): 78 – 80

(收稿日期:2019 – 04 – 17)
(修回日期:2019 – 04 – 20)

(上接第 68 页)

2 李军, 楼群兵. 目前氯胺酮的应用[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(4): 1 – 3, 10

3 徐世霞,雷蕾,李菁,等. 氯胺酮麻醉及脾切除术对幼年大鼠学习记忆的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(9): 889 – 893

4 艾热提·阿布力孜, 王全胜. 异丙酚联合氯胺酮在小儿腹腔镜疝的应用[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5): 89 – 91

5 周纲, 应婷婷, 陈玲. 阳磷酸二酯酶4 抑制剂 Ro20 – 1724 对反复氯胺酮麻醉后幼年大鼠学习记忆障碍的改善作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(1): 38 – 43

6 国家药典委员会. 中国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 302

7 丁海霞, 樊成虎, 王玉泉, 等. 黄芪总苷对脊髓型颈椎病大鼠模型椎间盘细胞因子 IL – 6、TNF – α 的影响[J]. 西部中医药, 2017, 30(7): 20 – 25

8 付昱, 张良, 陈娜, 等. 黄芪总苷液对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖凋亡的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(6): 32 – 34

9 董华. 黄芪总苷和 MK – 801 对宫内窘迫后认知障碍的作用[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(18): 1823 – 1826

10 孙海燕,彭生,纪金芬. Ro20 – 1724 对多次氯胺酮麻醉幼年大鼠成年后学习记忆功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(1): 73 – 77

11 Wang C, Guo J, Guo R. Effect of XingPiJieYu decoction on spatial learning and memory and cAMP – PKA – CREBBDNF pathway in rat model of depression through chronic unpredictable stress[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 1 – 12

12 罗义, 王林, 焦勤, 等. Morris 水迷宫指导大鼠痉挛性脑瘫模型构建与评价的实验研究[J]. 西部医学, 2017, 29(6): 749 – 752

13 周娇娇, 阙建宇, 于雯雯, 等. Morris 水迷宫检测动物学习记忆水平的方法学[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24): 6274 – 6277

14 陈坤, 张明, 陈北冬, 等. 银杏内酯 B 抑制高糖诱导内皮细胞凋亡及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(3): 378

15 胡彦武. 淫羊藿苷通过影响 MAPK 信号通路抑制 ox – LDL 诱导的血管平滑肌细胞增殖作用研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3655 – 3660

16 Siddiqui WA, Ahad A, Ahsan H. The mystery of BCL2 family: Bcl – 2 proteins and apoptosis: an update[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(3): 289

17 Liu QF, Jeong H, Lee JH, *et al*. Coriandrum sativum suppresses Aβ42 – induced ROS increases, glial cell proliferation, and ERK activation[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(7): 1 – 23

18 于冬梅, 周锦, 张铁铮, 等. 异丙酚和氯胺酮对大鼠离体缺血再灌注损伤心肌脂质过氧化的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(23): 4443 – 4445

19 李莉, 李晓秀, 郭鹏骥, 等. 衰老模型大鼠空间记忆的改变及抑郁样行为的研究[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(9): 816 – 820

20 Murakami K, Murata N, Noda Y, *et al*. SOD1 deficiency drives amyloid β oligomerization and memory loss in a mouse model of Alzheimer′s disease[J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(3): 370 – 377

(收稿日期:2019 – 03 – 29)
(修回日期:2019 – 04 – 06)