

补硒治疗甲状腺功能正常的慢性淋巴细胞性甲状腺炎的疗效探究

洗秋花 刘美志 孙杜桑 邱军辉 雷 涛

摘 要 **目的** 观察补硒治疗甲状腺功能正常的慢性淋巴细胞性甲状腺炎(桥本甲状腺炎,HT)的临床疗效。**方法** 选取上海中医药大学附属普陀医院内分泌科 2016 年 10 月~2018 年 10 月收治的 120 例(其中 TPOAb、TGAb 未达到峰值者 66 例, TPOAb、TGAb 达到峰值者 54 例)甲状腺功能正常的 HT 患者为研究对象。给予硒酵母胶囊(每次 200 μ g,每日 2 次)治疗,比较患者治疗前后的游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)水平变化。**结果** 当 TPOAb、TGAb 未达到峰值时(即 TPOAb < 1300U/ml,且 TGAb < 500U/ml),与治疗前比较,治疗 3、6、12 个月后患者血清 TPOAb 水平明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。补硒治疗 3 个月后,TGAb 水平下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6、12 个月后 TGAb 水平显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。当 TPOAb、TGAb 达到峰值时(即 TPOAb > 1300U/ml 或 TGAb > 500U/ml),补硒治疗 3、6 个月与治疗前血清 TPOAb、TGAb 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗 12 个月后,TPOAb、TGAb 水平下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。不管 TPOAb、TGAb 是否达到峰值, FT_3 、 FT_4 、TSH 水平与治疗前比较均无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 补硒治疗能够有效地降低慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者体内 TPOAb、TGAb 水平,改善免疫反应,但对甲状腺功能无明显影响。

关键词 慢性淋巴细胞性甲状腺炎 硒 甲状腺抗体 甲状腺功能

中图分类号 R581

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.018

Study on the Effect of Selenium Supplementation on Hashimoto's Thyroiditis with Normal Thyroid Function. Xian Qiuhua, Liu Meizhi, Sun Dusang, et al. Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Abstract **Objective** To observe the clinical efficacy of selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis with normal thyroid function. **Methods** A total of 120 HT patients (Among them, 66 cases failed to reach the peak value of TPOAb and TGAb, and 54 cases reached the peak value of TPOAb and TGAb) with normal thyroid function treated in the Department of Endocrinology of Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine between October 2016 and 2018 October were selected as subjects. The patients were treated with selenious yeast capsules (200 μ g, 2 times per day). Changes in FT_3 , FT_4 , TSH, TGAb and TPOAb levels were compared before and after treatment. **Results** When TPOAb and TGAb did not reach their peaks, compared with before treatment, serum TPOAb level reduced significantly 3, 6 and 12 months after treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). TGAb level decreased 3 months after selenium supplementation, without statistically significant difference ($P > 0.05$). And TGAb level reduced significantly 6 and 12 months after treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). When TPOAb and TGAb reached their peaks, serum TPOAb and TGAb levels of selenium supplementation 3 months and 6 months after treatment were significantly different from those before treatment ($P < 0.05$). After 12 months of treatment, TPOAb and TGAb levels decreased, but there was no statistical significance ($P > 0.05$). Whether the TPOAb and TGAb reach the peak value or not, FT_3 , FT_4 , TSH levels showed no obvious changes before and after treatment, without statistically significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** Selenium supplementation can effectively reduce TPOAb and TGAb levels and improve immune response in patients with hashimoto's thyroiditis, but has no significant effect on thyroid function.

Key words Hashimoto's thyroiditis; Selenium; Thyroid antibody; Thyroid function

基金项目:上海市医学重点专科科研项目(20174Y0181);上海市普陀区临床重点专科支撑项目(2016PTZK05)

作者单位:200062 上海中医药大学附属普陀医院(洗秋花、刘美志、孙杜桑、邱军辉、雷涛);201203 上海中医药大学(洗秋花)

通讯作者:雷涛,电子信箱:leitao5899@126.com

慢性淋巴细胞性甲状腺炎(hashimoto thyroiditis, HT)是T细胞介导的免疫炎性反应,由日本研究者慢性淋巴细胞性策于1912年首先报道而得名,归属于自身免疫性甲状腺炎。HT以甲状腺肿、甲状腺内淋巴细胞浸润与血清中甲状腺特异性自身抗体——

TPOAb、TGAb 水平升高为主要特征^[1]。在我国 HT 的发生率呈上升趋势,其发生率为 0.3%~10.0%,女性发生率是男性的 5~10 倍,以 30~50 岁女性居多^[2]。HT 患者甲状腺多呈弥漫性肿大、质韧硬,有咽部不适、吞咽困难、颈部压迫感等临床症状,其病理检查可见大量淋巴细胞及浆细胞浸润。但 HT 的发病机制尚未明确,可能与遗传因素、免疫失调、细胞凋亡及碘的摄入等因素有关^[3]。除肝脏、肾脏组织外,碘在甲状腺组织中的含量明显比其他组织高。据相关研究报道,碘是人体内的一种必需微量元素,以碘蛋白形式杀伤炎性细胞,可抑制甲状腺组织的氧化反应,具有免疫增强的作用,能改善 HT 患者的自身免疫情况^[4]。本研究旨在探讨补碘对甲状腺功能正常的 HT 患者自身抗体及甲状腺功能的影响,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选择 2016 年 10 月~2018 年 10 月在上海中医药大学附属普陀医院内分泌科接受治疗的甲状腺功能正常的 HT 患者 120 例,均符合 1975 年 Fisher 提出的慢性淋巴细胞性甲状腺炎诊断标准。纳入标准:①性别不限;②年龄 18~70 岁;③甲状腺功能正常且甲状腺抗体水平升高者,血清 TPOAb $\geq$ 60U/ml 和(或)TGAb $\geq$ 60U/ml;④具备对药物药理特性及可能发生反应的认知能力;⑤对本研究知情,并签署知情同意书者。排除标准:①甲状腺肿瘤患者;②经¹³¹I 治疗者;③对试验药物过敏者;④妊娠期或哺乳期女性;⑤伴有自身免疫性肾上腺皮质功能减退、系统性红斑狼疮等其他自身免疫性疾病者;⑥有严重的心脏、肝脏、肾脏、脑和造血系统及代谢性疾病,或合并精神病或抑郁症;⑦近 3 个月服用免疫调节药物者。所有患者除患 HT 外未发现其他明显脏器病变。对所有患者予以硒酵母胶囊(每次 200 μ g,每天 2 次)治疗 3、6、12 个月,观察治疗前后血清中甲状腺自身抗体水平及甲状腺功能的变化。

2. 治疗方法:对所有患者均给予硒酵母胶囊(商品名富希康,芜湖华信生物药业股份有限公司出品,每粒含硒 100 μ g,批号:H20052532),每天 2 次,每次 2 粒,口服,疗程为 12 个月。

3. 观察指标及其检测方法:测定治疗前后甲状腺功能及甲状腺自身抗体。分别在治疗前、治疗 3、6、12 个月后抽取患者静脉血 3ml,采用化学发光微粒子免疫法检测血清 FT₃、FT₄、TSH、TGAb、TPOAb 水平。

4. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数

据进行统计分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后比较一般采用配对 *t* 检验,若治疗前后指标差值不满足正态性,采用 Wilcoxon 符号秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 甲状腺功能指标比较:当 TPOAb、TGAb 未达到顶值时(即 TPOAb $<$ 1300U/ml,且 TGAb $<$ 500U/ml),66 例患者补碘治疗 3、6、12 个月后与治疗前血清 FT₃、FT₄、TSH 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。当 TPOAb、TGAb 达到顶值时(即 TPOAb $>$ 1300U/ml 或 TGAb $>$ 500U/ml),54 例患者补碘治疗 3、6、12 个月后与治疗前血清 FT₃、FT₄、TSH 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

表 1 66 例患者甲状腺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间点($n=66$)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (μ IU/ml)
治疗前	4.58 $\pm$ 0.49	14.73 $\pm$ 2.82	2.50 $\pm$ 1.91
治疗 3 个月	4.63 $\pm$ 0.60	15.26 $\pm$ 2.79	2.75 $\pm$ 2.14
治疗 6 个月	4.60 $\pm$ 1.08	15.37 $\pm$ 3.30	2.58 $\pm$ 2.49
治疗 12 个月	4.70 $\pm$ 1.06	15.13 $\pm$ 2.84	3.49 $\pm$ 5.16

与治疗前比较,* $P<0.05$

表 2 54 例患者甲状腺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间点($n=54$)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (μ IU/ml)
治疗前	4.42 $\pm$ 0.43	14.62 $\pm$ 2.74	2.42 $\pm$ 1.83
治疗 3 个月	4.54 $\pm$ 0.58	15.08 $\pm$ 2.67	2.63 $\pm$ 2.02
治疗 6 个月	4.61 $\pm$ 1.02	15.21 $\pm$ 3.22	2.72 $\pm$ 2.38
治疗 12 个月	4.68 $\pm$ 0.93	15.03 $\pm$ 2.81	3.32 $\pm$ 4.94

与治疗前比较,* $P<0.05$

2. 甲状腺自身抗体水平比较:当 TPOAb、TGAb 未达到顶值时(即 TPOAb $<$ 1300U/ml,且 TGAb $<$ 500U/ml),66 例患者补碘治疗 3、6、12 个月后血清 TPOAb 水平低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,患者补碘治疗 3 个月后, TGAb 水平虽下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6、12 个月后 TGAb 水平显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表 3 66 例患者甲状腺自身抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间点($n=66$)	TGAb (U/ml)	TPOAb (U/ml)
治疗前	265.78 $\pm$ 177.28	947.57 $\pm$ 498.38
治疗 3 个月	259.70 $\pm$ 188.33	896.72 $\pm$ 496.79*
治疗 6 个月	253.94 $\pm$ 184.73*	851.26 $\pm$ 540.32*
治疗 12 个月	242.81 $\pm$ 174.51*	840.32 $\pm$ 575.85*

与治疗前比较,* $P<0.05$

3. 当 TPOAb、TGAb 达到顶值时(即 TPOAb $>$ 1300U/ml 或 TGAb $>$ 500U/ml),54 例患者补碘治疗

3、6 个月后与治疗前血清 TPOAb、TGAb 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗 12 个月后,TPOAb、TGAb 水平虽下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 4。

表 4 54 例患者甲状腺自身抗体水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间点($n=54$)	TGAb(U/ml)	TPOAb(U/ml)
治疗前	500 $\pm$ 0	1300 $\pm$ 0
治疗 3 个月	443.63 $\pm$ 117.03 *	1219.47 $\pm$ 213.47 *
治疗 6 个月	491.45 $\pm$ 23.77 *	1177.55 $\pm$ 332.47 *
治疗 12 个月	433.21 $\pm$ 109.49	1148.03 $\pm$ 390.32

与治疗前比较,* $P < 0.05$;达到顶值以顶值计数

讨 论

慢性淋巴细胞性甲状腺炎是在 1912 年由日本研究者 Hashimoto 提出的。该疾病近年来发生率持续增长,尤其常见于 30 ~ 50 岁女性,其隐匿性较强,早期可能无任何临床症状,发展进程较慢,待呈现明显甲状腺肿时,可能已潜伏 2 ~ 4 年^[5]。有相关研究表明 HT 与甲状腺癌的发病具有一定相关性^[6]。且低硒人群得甲状腺癌的风险高,可能是通过影响甲状腺自身免疫反应导致甲状腺癌,补硒可防治甲状腺癌^[7]。HT 可分为甲状腺功能亢进期(早期)、甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退并存期(中期)、甲状腺功能减退期(晚期),当患者出现明显症状就诊时,多处于中晚期。HT 以血清中甲状腺特异性自身抗体水平升高和甲状腺弥漫性肿大为主要特征,TGAb、TPOAb 与甲状腺相关受体结合,影响甲状腺球蛋白抗原的摄取、加工,激活自然杀伤细胞去攻击靶细胞,使甲状腺细胞被破坏,最终导致 HT^[8]。因而检测血清 TGAb、TPOAb 水平是否升高尤为重要,这样能做到早发现、早治疗。

硒是人体内一种必需的微量元素,具有免疫增强作用,甲状腺是人体器官中含硒量最高的内分泌腺体。谷胱甘肽过氧化物酶能清除甲状腺体内过多的毒性物质,如 H_2O_2 、脂质、磷脂过氧化物、自由基等,使甲状腺滤泡上皮细胞免受氧化损伤^[9]。硒作为谷胱甘肽过氧化物酶的活性辅助因子及电子供体,主要通过硒蛋白发挥生理作用,可抑制甲状腺体内的氧化反应,阻止抗体升高,减轻甲状腺的炎性反应,防止甲状腺组织的进一步破坏^[10]。且硒蛋白可增强机体的体液免疫、细胞免疫^[11]。硒缺乏时 H_2O_2 及活性氧中间产物不能得到及时清除,会破坏甲状腺细胞,致使 TG、TPO 释放入血液循环,引起自身免疫反应。有机硒能催化氧化型谷胱甘肽转变为还原型谷胱甘肽,增

强机体自身的免疫力,对体内自由基进行清除、抑制过氧化脂质的产生、抗炎、抗氧化、排除机体内毒素^[12]。有研究表明,给予 93 例 HT 患者补硒治疗,可有效降低血清中 TPOAb 水平,减少自身抗体对甲状腺组织的破坏,缓解自身免疫炎性反应^[13]。但有研究发现硒对人体的健康作用呈 U 型曲线,缺硒状态补硒是有益的,高硒或正常状态时可能有害^[14]。Th1/Th2 比例升高可诱发抗体依赖与细胞介导的毒性作用。有研究发现,缺硒会导致机体内 T 淋巴细胞亚群的平衡倾斜,通过补硒治疗可减小 Th1/Th2 比例,使血清 TGAb、TPOAb 及甲状腺淋巴细胞的浸润水平降低^[15]。由此可见补硒疗效尚存争议,可能与个体的硒含量有关,仍需要开展大样本的临床研究来证实硒对 HT 的作用。

本研究结果显示,给予硒酵母胶囊 400 μ g/d 治疗 3、6、12 个月后,患者血清 TGAb、TPOAb 水平较治疗前下降。当 TPOAb、TGAb 未达到顶值时,补硒治疗 6、12 个月,差异有统计学意义($P < 0.05$);当 TPOAb、TGAb 达到顶值时,补硒治疗 3、6 个月,差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见,对于 HT 患者而言,补硒治疗 6 个月后,即可确定是否有疗效,再进一步确定治疗方案。本研究表明,硒对 HT 患者有一定的免疫调节作用,可能是通过打断免疫反应的连锁效应或阻断细胞免疫应答的某一个环节,从而减少 TGAb、TPOAb 的产生,进而发挥免疫调节作用,缓解甲状腺的自身免疫炎性反应。同时,硒可能是通过产生免疫激活效应,调节 T 淋巴细胞因子的分泌与 B 淋巴细胞的增殖、分化,进而增强机体免疫力。韩娜^[16]对自身免疫性甲状腺炎患者予以硒酵母片治疗,发现补硒可通过调节异常免疫反应降低 TSH、TPOAb、TGAb 水平,减小亚甲状腺功能减退、甲状腺功能减退发生的概率。吴文波等^[17]选用 74 例 HT 患者予以硒酵母治疗可降低血清 TPOAb、TgAb 水平,增高 $CD4^+/CD8^+$ 与 $CD4^+$ T 细胞百分比,说明硒作用机制可能与改善 T 淋巴细胞遗传缺陷有关。但其具体机制还有待于深入研究证实。补硒治疗的有效剂量和疗程等仍需进一步探索研究才能得以明确。

综上所述,缺硒会直接导致人体免疫力、甲状腺抗氧化能力下降;对慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者进行补硒治疗能有效降低 TGAb、TPOAb 抗体水平,抑制甲状腺体内的氧化反应,增强机体的免疫力,减轻自身免疫炎性反应,缓解病情的发展,预防甲状腺癌的发生,但对甲状腺功能无明显影响。

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, 王雯, 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 thyroid diseases [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中的应用 [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 A β 42 - 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, 郭鹏鹏, 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)