

论著

叶黄素对老年痴呆小鼠学习记忆能力的改善作用

史云洁¹,王鑫²,王沛²,马姗婕²,朱婧¹,常静一²,陈希民²,何梅¹

(1.北京市营养源研究所,北京 100069; 2.北京中科邦尼国际科技有限责任公司,北京 100069)

摘要:目的 探讨叶黄素对老年痴呆(AD)模型小鼠学习记忆能力的影响及相关作用机制。方法 采用5月龄雄性快速老化痴呆模型小鼠(SAMP8)作为自然发病的AD模型,随机分为AD模型组和3个叶黄素剂量组(15、30、60 mg/kg BW),采用正常老化小鼠(SAMR1)作为正常对照组,连续灌胃8周。灌胃结束后采用Morris水迷宫对小鼠进行学习记忆能力测验,取小鼠脑组织检测超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)和乙酰胆碱酯酶(AchE)水平,取小鼠海马组织进行病理学观察。结果 与AD模型组比较,叶黄素中、高剂量组的潜伏期明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$);3个叶黄素剂量组的CAT、AchE活性均明显升高,GSH含量明显增加,MDA含量明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);叶黄素高剂量组海马组织细胞异常明显减少。结论 叶黄素可改善快速老化痴呆模型小鼠的学习记忆能力,其作用机制之一可能是提升小鼠的抗氧化能力,减少氧化应激损伤。

关键词:叶黄素;老年痴呆;快速老化痴呆模型小鼠(SAMP8);抗氧化;学习记忆;Morris水迷宫;机制

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2016)06-0703-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2016.06.004

Effect of lutein intervention on cognitive competence in SAMP8SHI Yun-jie, WANG Xin, WANG Pei, MA Shan-jie, ZHU Jing, CHANG Jing-yi, CHEN Xi-min, HE Mei
(Beijing Research Institute for Nutrition Resources, Beijing 100069, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of lutein intervention on cognitive competence in mice with Alzheimer's disease (AD) and the related mechanism. **Methods** Use 5-month male senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) as a natural model of AD. SAMP8s were randomly assigned into 1 AD model group and 3 lutein intervention groups; senescence-accelerated mouse resistant 1 (SAMR1) were used as control. 15, 30, 60 mg/kg BW lutein was given to the 3 intervention groups, once a day via intragastric administration for 8 weeks. Cognitive competence was assessed by the Morris water maze after intervention. Levels of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and acetylcholinesterase (AchE) in brain tissue were measured. The pathological observation of the hippocampus was performed. **Results** Medium and high level of lutein intervention lowered the escape latency SAMP8 ($P < 0.05$). Lutein intervention increased the levels of CAT, GSH, AchE and lowered MDA ($P < 0.05$). High level lutein reduced the number of abnormal cells in hippocampus ($P < 0.05$). **Conclusion** Lutein can improve the cognitive competence of SAMP8 and one of its possible mechanisms was by enhancing oxidation resistance and reducing oxidative damage.

Key words: Lutein; Alzheimer's disease; senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8); antioxidant; cognitive competence; Morris water maze; mechanism

老年痴呆(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病,临床表现为认知功能受损、智

能衰退和行为障碍;因其发病率高、病程较长、治疗效果差,给家庭和社会造成了巨大的经济负担,已成为当前世界急需解决的社会问题。我国虽不是AD患病率最高的国家,却是AD患病率增长最快的国家。据统计,2010年我国已有AD患者约570万人^[1],65岁以上人群的患病率高达5.9%;预计到2020年,我国AD患者将超过1000万人。为缓解随之引发的经济压力和医疗负担,迫切需要有效的AD防治办法。

目前AD的原发因素尚不清楚,建立一种理想化

收稿日期:2016-10-27

基金项目:国家科技支撑计划课题(2012BAD33B01);北京市科学技术研究院海外人才专项资助项目(OTP-2014-001);北京市科学技术研究院创新团队计划(IG201407C2)

作者简介:史云洁 女 研究实习生 研究方向为营养干预与健康
E-mail:yunjie_s@126.com

通信作者:何梅 女 研究员 研究方向为食物营养和保健食品功能评价
E-mail:hemei2003@163.com

的AD动物模型进行相关机制和治疗方法的研究成为热点。快速老化小鼠SAM(senescence accelerated mouse)是一种近交系衰老模型鼠,包括快速老化的SAMP(senescence-accelerated mouse prone)和正常老化的SAMR(senescence-accelerated mouse resistant)两种品系。快速老化痴呆模型小鼠SAMP8是SAMP系中的一个亚系,可作为自然发病的老化痴呆鼠模型,既有自然衰老小鼠特征,又有类似AD脑部病理改变及学习记忆功能衰退的特征,显示出早期老化和加速老化的特点,主要表现为学习记忆障碍、脑内 β -淀粉样蛋白(beta amyloid protein, A β)颗粒样结构广泛沉着、皮质萎缩、海马锥体细胞减少等^[2-3],被认为是一种较为理想的AD模型。

叶黄素具有较强的抗氧化能力,其总抗氧化能力是虾青素的50倍、角黄素的75倍;叶黄素不仅能有效清除自由基,还能与脂类结合,有效抑制脂质氧化,抵御自由基在人体内造成细胞与器官衰老损伤^[4]。目前虽已有研究证实抗氧化剂对AD的病情具有改善作用^[5-7],但缺乏叶黄素对AD影响的研究,且以SAMP8作为模型的研究较少。因此,本研究采用SAMP8作为自然发病的AD模型,考察叶黄素对AD小鼠学习记忆能力的影响,并通过对抗氧化能力指标和神经递质酶活性的检测、对海马组织进行病理学观察,探讨叶黄素的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及样品

SPF级5月龄雄性SAMP8小鼠64只,SPF级5月龄雄性SAMR1小鼠16只,体质量27~41g,均购自北京莱艾特科技发展有限公司[许可证号:SCXK(京)2014-0004]。小鼠饲养于SPF屏障系统[许可证号:SCXK(京)2006-0009],食、水自由摄取,温度19~25℃,相对湿度30%~70%,12h光照交替,每小时12次室内空气更新。

食品级水溶性叶黄素粉(纯度5%),购自西安仁邦生物科技有限公司,密封避光,于4℃冷藏。

1.1.2 主要仪器与试剂

Sly-WMS Morris水迷宫(北京硕林苑科技有限公司)、KDC-2046离心机、Synergy H4多功能酶标仪(美国BioTek)、TU-1901紫外可见分光光度仪、Olympus BX41光学显微镜。

超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒(19160)、过氧化氢酶(CAT)检测试剂盒(CAT100)、谷胱甘肽(GSH)检测试剂盒(CS0260)、丙二醛(MDA)检测试剂盒(MAK085)、乙酰胆碱酯酶(AchE)检测试剂

盒(MAK119)均购自美国Sigma-Aldrich。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及处理

将64只SAMP8小鼠随机分为4组,即1个AD模型组和3个叶黄素剂量组,每组16只;将16只SAMR1小鼠作为正常对照组。适应性喂养5天后开始试验。3个叶黄素剂量组分别灌胃给予15、30、60mg/kg BW的叶黄素(溶于生理盐水),AD模型组和对照组灌胃等量生理盐水(0.1ml/10g BW),每天1次,连续8周。

1.2.2 Morris水迷宫行为学观察

最后一次灌胃结束24h后,采用Morris水迷宫进行学习记忆能力测验。水迷宫直径100cm,水深21cm,水池内壁已做黑色喷塑处理,平台直径9cm,平台高度20cm,肉眼观察水面无法看到平台位置,水温21~22℃。试验共历时4天,每天于固定时间段训练4次。

定位航行试验:将小鼠放入水池中(不放平台)自由游泳2min,使其熟悉迷宫环境。训练开始时,将平台置于NE象限,从池壁四个起始点的任一点将小鼠面向池壁放入水池。自由录像记录系统记录小鼠找到平台的时间(逃避潜伏期)和游泳路径,4次训练即将小鼠分别从四个不同的起始点(不同象限)放入水中。小鼠找到平台后或120s内找不到平台(潜伏期记为120s),则由实验者将其拿上平台,在平台上休息15s,再进行下一次试验。每日以小鼠4次训练潜伏期的平均值作为小鼠当日的潜伏期。

空间探索试验:在潜伏期检测完成后,进行小鼠的穿台试验,即把水下的平台撤掉,记录小鼠在120s内穿越平台的次数。图像数据分析采用Sly-WMS Morris水迷宫分析系统。

1.2.3 生化指标测定

水迷宫测试结束后,将小鼠麻醉处死,分离脑组织,准确称量待测脑组织重量,按重量(g):体积(ml)=1:9的比例,加9倍生理盐水,冰浴条件下制成10%的组织匀浆,10000r/min离心20min后,取上清液,按试剂盒操作说明检测SOD、CAT和AchE活性及GSH和MDA的含量。采用考马斯亮蓝法检测蛋白质含量。

1.2.4 海马组织病理学观察

取小鼠海马组织,用4%多聚甲醛溶液固定,常规方法制成石蜡切片后苏木精-伊红染色(HE染色),中性树胶封片、晾干后,用光学显微镜观察细胞的形态学变化。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。试验

数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用LSD检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 叶黄素对 SAMP8 水迷宫行为学的影响

Morris 水迷宫定位航行试验和空间探索试验的结果见表1。定位航行试验中,随着试验天数和训

练次数的增加,各组小鼠寻找平台的潜伏期均有所缩短。试验三天中,AD 模型组和3个剂量组小鼠的潜伏期均高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);叶黄素中、高剂量组的潜伏期均低于AD 模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验前两天,叶黄素低剂量组的潜伏期与AD 模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),第三天时与AD 模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 叶黄素对 SAMP8 水迷宫行为学的影响($\bar{x} \pm s$)

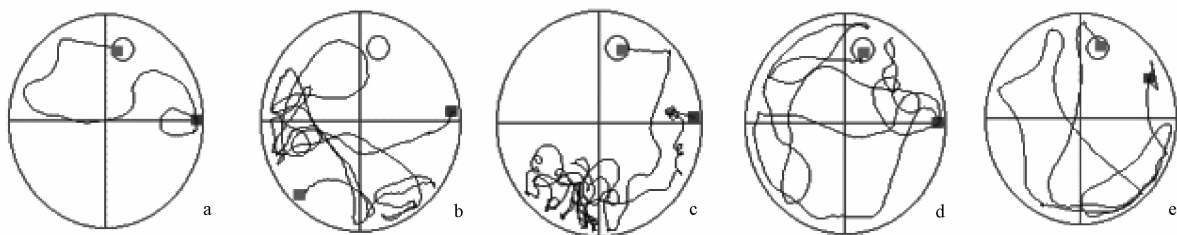
Table 1 Effect of lutein intervention on SAMP8's behavior in the Morris water maze test

组别	潜伏期/s			穿台次数/次 M(P25,P75)
	第一天	第二天	第三天	
正常对照组	95.78 ± 9.99	74.01 ± 12.80	44.74 ± 13.78	1(1,3)
AD 模型组	109.45 ± 7.47*	99.98 ± 8.62*	92.98 ± 14.44*	0(0,0)*
叶黄素低剂量组	102.93 ± 8.96*	92.25 ± 12.26*	76.75 ± 11.56*#	0(0,1)
叶黄素中剂量组	98.18 ± 11.15*#	87.21 ± 11.79*#	67.21 ± 9.16*#	1(0,2)
叶黄素高剂量组	100.76 ± 6.15*#	83.82 ± 5.82*#	76.49 ± 10.11*#	2(0,3)

注:潜伏期数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;穿越平台次数由中位数(M)和P25,P75表示;*表示该组数据与正常对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);#表示该组数据与AD 模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)

由图1中小鼠游泳轨迹可以看出,正常对照组小鼠可以很快找到平台,AD 模型组小鼠找不到平台,叶黄素剂量组的小鼠可以找到平台,但路径长

于正常对照组。可见低、中、高剂量的叶黄素干预均可不同程度地缩短 SAMP8 的潜伏期,但最终第三天的结果不呈剂量效应关系。



注:a为正常对照组;b为AD 模型组;c为叶黄素低剂量组;d为叶黄素中剂量组;e为叶黄素高剂量组;图中小圆圈代表平台所在位置,右侧方块代表起点,左侧方块代表终点,曲线代表小鼠游泳路径

图1 实验小鼠水迷宫实验轨迹图

Figure 1 Swimming paths of SAMP8 and SAMR1 in the Morris water maze test

空间探索试验中,由于小鼠的穿台次数不符合正态分布,故采用中位数(P25,P75)表示、非参数检验进行统计分析。AD 模型组小鼠的穿台次数低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),叶黄素剂量组的穿台次数较AD 模型组有所提高,且呈一定的剂量效应关系,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

上述结果表明,SAMP8 的学习、记忆能力均明显低于SAMR1;使用不同剂量的叶黄素进行干预后,SAMP8 的学习能力均有所提高,但仍低于SAMR1(定位航行试验);叶黄素干预对SAMP8 的记忆能力改善不明显(空间探索试验)。

2.2 叶黄素对 SAMP8 脑组织中抗氧化指标的影响

各组小鼠脑组织中SOD、CAT 活性及GSH、MDA 含量见表2。AD 模型组的SOD、CAT 活性及

GSH 含量均低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),MDA 含量高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。叶黄素低剂量组的SOD 活性高于AD 模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$),中、高剂量组SOD 活性较AD 模型组有所升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。叶黄素低、中、高剂量组的CAT 活性及GSH 含量均高于AD 模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$),MDA 含量低于AD 模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,3个叶黄素剂量组的CAT 活性均低于正常对照组,中、高剂量组的CAT 活性高于低剂量组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);低剂量组的GSH 含量低于正常对照组,高剂量组的GSH 含量高于低剂量组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 叶黄素对 SAMP8 脑组织中抗氧化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of lutein intervention on antioxidant indicators in brain tissue of SAMP8

组别	SOD	CAT	GSH	MDA
	/(U/mg pro)	/(U/mg pro)	/(nmol/mg pro)	/(nmol/mg pro)
正常对照组	61.09 ± 5.97	26.54 ± 3.61	15.70 ± 2.21	26.29 ± 3.73
AD 模型组	55.97 ± 4.15*	14.61 ± 1.91*	10.56 ± 1.72*	73.94 ± 12.80*
叶黄素低剂量组	65.30 ± 6.37 [#]	17.58 ± 1.35* [#]	13.25 ± 1.94* [#]	26.69 ± 4.25 [#]
叶黄素中剂量组	60.48 ± 4.30	22.05 ± 3.20* [#] [§]	15.01 ± 1.55 [#]	24.21 ± 4.26 [#]
叶黄素高剂量组	59.98 ± 3.77	21.78 ± 2.22* [#] [§]	15.41 ± 2.05 [#] [§]	27.88 ± 2.26 [#]

注: *表示该组数据与正常对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); #表示该组数据与 AD 模型组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); §表示该组数据与叶黄素低剂量组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)

上述结果说明, SAMP8 的抗氧化能力明显低于 SAMR1; 叶黄素干预能提高 SAMP8 体内的抗氧化酶活性(SOD、CAT)和抗氧化物质含量(GSH), 并减少脂质过氧化产物(MDA)的产生, 从而提升小鼠的抗氧化能力, 减少氧化应激损伤; 不同剂量叶黄素的干预效果存在差异, 仅 GSH 含量随叶黄素剂量增大而升高, 其他指标没有剂量效应关系。

2.3 叶黄素对 SAMP8 脑组织中 AchE 活性的影响

各组小鼠脑组织中 AchE 活性见表3。AD 模型组的 AchE 活性与正常对照组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 叶黄素低、中、高剂量组的 AchE 活性均高于 AD 模型组, 叶黄素高剂量组的 AchE 活性高于低剂量组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。说明叶黄素干预可提高 SAMP8 脑中 AchE 活性, 高剂量叶黄素干预效果最为明显。

2.4 叶黄素对 SAMP8 海马组织病理变化的影响

各组小鼠海马组织的病理变化见图2。正常对照组小鼠海马组织可见海马神经细胞结构完整、饱满, 呈椭圆形, 细胞核清晰, 细胞质分布均

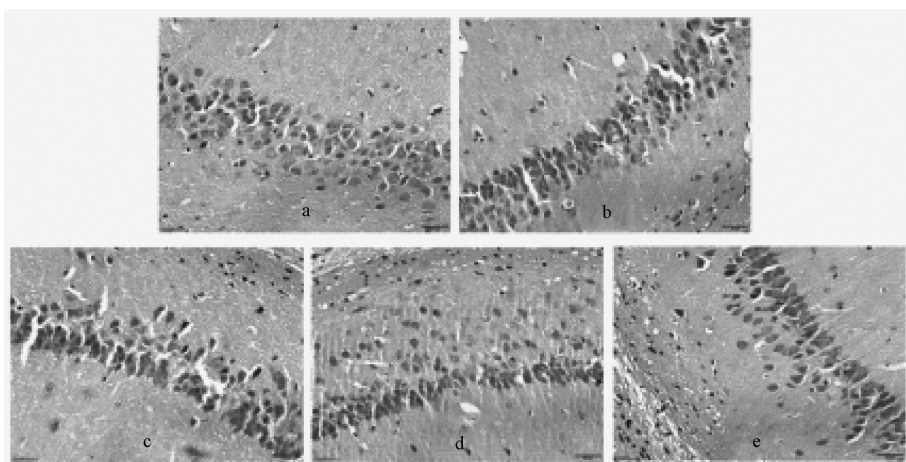
表3 叶黄素对 SAMP8 脑组织中 AchE 活性的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of lutein intervention on AchE activity in brain tissue of SAMP8

组别	AchE/(U/mg pro)
正常对照组	0.29 ± 0.04
AD 模型组	0.26 ± 0.04
叶黄素低剂量组	0.38 ± 0.03 [#]
叶黄素中剂量组	0.33 ± 0.06 [#]
叶黄素高剂量组	0.46 ± 0.08 [#] [§]

注: #表示该组数据与 AD 模型组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); §表示该组数据与叶黄素低剂量组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)

匀、饱满。AD 模型组小鼠海马组织出现异常细胞, 呈凋亡特征, 细胞排列紊乱, 部分细胞结构不完整, 细胞发生皱缩、界限不清。叶黄素低、中、高剂量组小鼠的海马组织细胞数量有所减少, 细胞排列稍有紊乱; 叶黄素高剂量组可见少量的细胞胞体缩小, 胞核染色略加深, 但细胞形态基本正常。说明叶黄素干预能改善 SAMP8 海马组织神经细胞出现的异常, 以高剂量组的改善效果最为明显。



注: a 为正常对照组; b 为 AD 模型组; c 为叶黄素低剂量组; d 为叶黄素中剂量组; e 为叶黄素高剂量组; 放大倍数 200 ×

图2 叶黄素对 SAMP8 海马组织 HE 染色结果的影响

Figure 2 Effect of lutein intervention on HE staining of hippocampus from SAMP8

3 讨论

3.1 抗氧化能力对 SAMP8 学习记忆能力的影响

自由基理论是衰老的基本理论, 机体的抗氧化

能力与年龄相关性的神经退行性变及认知功能降低密切相关。AD 是一种以进行性记忆力障碍、判断推理能力障碍、运动障碍为主要临床特征的老年退行性疾病, 主要病理特征为大脑出现以 $A\beta$ 为核

心的老年斑和 tau 蛋白过度磷酸化而导致的神经纤维缠结,以及神经元的广泛缺失。目前 AD 的原发因素尚不清楚,存在多种发病假说,氧化应激学说是其中之一^[2-3]。

活性氧(ROS)是指由氧衍生出来的自由基及其产物,可引发生物大分子的过氧化,从而导致细胞结构被破坏、生物功能丧失。脂质过氧化作用是自由基引发并参与氧化应激的一个重要途径,MDA 是细胞膜脂质过氧化的终产物之一,其含量可间接反映脂质过氧化的程度。为了防止和抵御 ROS 造成危害,机体内存在一个抗氧化防御系统,包括能清除 ROS 的抗氧化酶(如 SOD、CAT)、自由基清除剂(如 GSH)等。抗氧化酶的活性与消除自由基的能力成正比,与生物年龄的增长成反比;其活性越高,说明机体抗氧化能力越强。GSH 量的多少则是衡量机体抗氧化能力大小的重要因素^[8]。

SAMP8 的诸多老化特征都与体内氧化应激水平的升高有关^[3]。研究显示,与同龄 SAMR1 相比,SAMP8 在幼年时就出现较高的氧化应激水平,说明氧化应激可能是导致 SAMP8 快速老化和神经系统退化的重要原因^[9-10]。因此,补充抗氧化剂可能会减轻甚至修复 SAMP8 体内氧化应激所导致的老化损伤,从而改善其 AD 病情。

叶黄素作为一种较强的抗氧化剂,能有效地淬灭单线态氧,与自由基反应,形成无害产物,或通过破坏自由基链反应,将自由基清除^[4]。叶黄素的分子结构可使其最大程度地与极易氧化的细胞膜脂质结合在一起,以增强细胞膜强度,减少氧化损伤。叶黄素还是脂类过氧化反应的断链抗氧化剂,能与脂质结合而有效抑制脂质的氧化,从而抵御自由基在体内造成的细胞与器官衰老损伤。

本研究结果表明:SAMP8 的抗氧化能力明显低于同龄 SAMR1,而使用叶黄素干预后,SAMP8 脑组织中的抗氧化酶活性(SOD、CAT)和抗氧化物质含量(GSH)明显升高,脂质过氧化产物(MDA)明显降低;结合水迷宫行为学测试结果,说明叶黄素很可能是通过提高 SAMP8 的抗氧化能力、降低其氧化应激水平,从而改善了 SAMP8 的学习记忆能力。这一结果也与之之前同类研究的结果一致^[11-13]。除 CAT 活性外,叶黄素干预后 SAMP8 的其他抗氧化指标均接近正常组,尤其是高剂量组与 SAMR1 比较无差异,但该组水迷宫测试的潜伏期却仍明显高于 SAMR1,这说明仅提高抗氧化能力并不能使 SAMP8 的学习记忆能力恢复到正常水平,抗氧化水平的提高只是改善 AD 症状的可能机制之一。

3.2 AchE 活性对 SAMP8 学习记忆能力的影响

“胆碱能损害”学说是 AD 产生的另一个重要机制。乙酰胆碱(Ach)是脑组织中一种非常重要的神经递质,由胆碱乙酰转移酶(ChAT)催化合成,由 AchE 催化水解;胆碱能突触的突触前膜释放的 Ach 与突触后膜上的受体结合,从而完成信息传递过程。Ach 的减少程度与痴呆的严重性呈正相关^[11],老年动物脑组织中 AchE 活性降低是胆碱能神经元功能降低的标志^[14]。研究表明,SAMP8 与 SAMR1 脑组织中的 AchE 活性没有明显差异^[12,15],这与本研究的结果一致,说明 SAMP8 的痴呆症状可能与 AchE 活性无关。

AchE 活性可以反映 Ach 的含量^[16],Ach 含量的增加会诱导 AchE 将其水解。本研究发现,叶黄素干预明显提高了 SAMP8 脑中 AchE 的活性,以叶黄素高剂量组效果最为明显。这说明叶黄素干预可能增加了 SAMP8 脑中 Ach 的含量,从而使 AchE 活性增加。以往研究普遍认为,改善 AD 症状的功能成分是通过降低 AchE 活性进而提高 Ach 含量^[10-11],也有少量研究发现干预后 AchE 活性升高^[14],与本研究结果类似。本研究未对 Ach 含量进行测定,因此无法确定 AchE 活性的升高是否与 Ach 含量有关,这是本研究设计的不足之处,应在后续研究中加以验证。

3.3 海马组织病理变化对 SAMP8 学习记忆能力的影响

细胞凋亡是细胞死亡的一种形式,由抗凋亡基因 *Bcl-2* 蛋白和促凋亡基因 *Bax* 蛋白共同调控。研究发现,SAMP8 海马组织细胞出现凋亡,且 *Bcl-2* 蛋白表达减少,*Bax* 蛋白明显表达^[11]。本研究结果显示,叶黄素干预对 SAMP8 海马组织出现的细胞异常和凋亡有抑制作用,这可能与相关基因的表达有关。

综上所述,叶黄素干预能够改善 SAMP8 的学习记忆能力,但改善程度与叶黄素剂量之间不呈剂量效应关系。叶黄素的可能作用机制之一是通过提升 SAMP8 的抗氧化能力、减少氧化应激损伤,从而改善其 AD 症状。此外,叶黄素干预还提高了 SAMP8 脑组织中 AchE 活性、抑制了海马组织细胞的异常和凋亡,但这两项指标的具体作用机制还需进一步考察。由于本研究未发现剂量效应关系,叶黄素的有效干预剂量有待后续研究。

参考文献

- [1] Chan K Y, WANG W, WU J J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9882):

- 2016-2023.
- [2] Morley J E, Farr S A, Flood J F. Antibody to amyloid β protein alleviates impaired acquisition, retention, and memory processing in SAMP8 mice [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 78 (1): 125-138.
- [3] Mastugo S, Yasui F, Sasaki K. Analysis of the oxidative stress state in the brain and peripheral organs of senescence-accelerated mouse model [J]. *Int Congr Ser*, 2004, 1260:251-253.
- [4] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2013年版) [M]. 北京: 科学出版社, 2014:559-568.
- [5] 傅希玥, 李守民, 王婷婷, 等. 天麻素对老年痴呆动物模型的抗氧化作用及其机制 [J]. *解剖学报*, 2010, 41 (4): 485-490.
- [6] WANG N, CHEN X M, GENG D Q, et al. Ginkgo biloba leaf extract improves the cognitive abilities of rats with D-galactose induced dementia [J]. *J Biomed Res*, 2013, 27 (1): 29-36.
- [7] Nakajima A, Aoyama Y, Shin E J, et al. Nobiletin, a citrus flavonoid, improves cognitive impairment and reduces soluble $A\beta$ levels in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 289:69-77.
- [8] 黄雨三. 保健食品检验与评价技术规范实施手册 [M]. 北京: 清华同方电子出版社, 2003:154-160.
- [9] Yasui F, Ishibashi M, Matsugo S, et al. Brain lipid hydroperoxide level increases in senescence-accelerated mice at an early age [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 350 (1): 66-68.
- [10] GONG Y S, LIU L G, XIE B J, et al. Ameliorative effects of lotus seedpod proanthocyanidins on cognitive deficits and oxidative damage in senescence-accelerated mice [J]. *Behav Brain Res*, 2008, 194 (1): 100-107.
- [11] 龚玉石. 莲房原花青素对老年痴呆的防治作用及其机制的研究 [D]. 湖北: 华中农业大学, 2009.
- [12] 周伟勤. 淫羊藿苷对快速老化小鼠 SAMP8 学习记忆的影响及作用机理研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2009.
- [13] 李林子, 胡文敏, 唐颀, 等. 柠檬苦素对自然衰老大鼠抗氧化和学习记忆能力的影响 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2016, 28 (1): 22-27.
- [14] Arivazhagan P, Ayusawa D, Panneerselvam C. Protective efficacy of alpha-lipoic acid on acetylcholinesterase activity in aged rat brain regions [J]. *Rejuvenation Research*, 2006, 9 (2): 198-201.
- [15] Fernández-Gómez F, Muñoz-Delgado E, Montenegro M, et al. The level of butyrylcholinesterase activity increases and the content of the mRNA remains unaffected in brain of senescence-accelerated mouse SAMP8 [J]. *Chem Biol Interact*, 2008, 175 (1/3): 332-335.
- [16] Weiner L, Kreimer D, Roth E, et al. Oxidative stress transforms acetylcholinesterase to a molten-globule-like state [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1994, 198 (3): 915-922.

欢迎订阅 2017 年《中国消毒学杂志》

《中国消毒学杂志》于 1984 年创刊,是军事医学科学院主管、中国人民解放军疾病预防控制中心与中华预防医学会主办的国内外公开发行的国家级学术期刊。现为中国科技核心期刊、中国科技论文统计源期刊、中国自然科学核心期刊、中国医药卫生核心期刊、中文生物医药核心期刊和美国化学文摘(CA)收录期刊,入编北大中文核心期刊要目总览。

本刊是专业报道消毒与灭菌相关理论研究与应用成果的期刊,注重科学性、实用性与针对性,是我国消毒学相关研究学术交流的良好平台。本刊设置实验研究、调查研究、综述、专家论坛、综述、技术方法、消毒监测、医院消毒及医院感染控制等栏目,适合从事公共卫生、临床医学、微生物学、化学等相关领域的研究人员以及从事环境、食品、制药、兽医等专业领域的研发人员、技术人员投稿、阅读。

《中国消毒学杂志》为月刊,刊号:ISSN 1001-7658, CN 11-2672/R,每月 15 日出版,2017 年每期订价 15 元,全年 180 元。广大读者可通过当地邮局订阅,国内邮发代号 82-328,国外代号 MO4174,也可向编辑部直接订阅(免费邮寄)。

联系电话:010-66948537,66948363 传真:010-66948747

投稿网址:<http://zgxdx.bmi.ac.cn> 电子信箱:xd948537@126.com

联系地址:北京市丰台区东大街 20 号《中国消毒学杂志》编辑部邮政编码:100071