

脑安胶囊对糖尿病大鼠海马 Tau 蛋白超磷酸化
及氧化应激的影响

蔡谋善, 黄肖群*, 曾令海, 沈春林, 宋承伟, 方明, 邹琼
(湖北省宜昌市人民医院, 三峡大学人民医院神经内科, 湖北 宜昌 443000)

〔摘要〕 目的: 研究脑安胶囊对糖尿病大鼠氧化应激、海马 Tau 蛋白过度磷酸化和认知功能改变的影响。方法: 利用链脲佐菌素(STZ) ip 造成糖尿病大鼠模型后按体重随机分为 3 组: 糖尿病对照组, 脑安胶囊高、低剂量治疗组(200, 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹), Y-型电迷宫检测认知功能, 免疫组化方法检测海马 Tau 蛋白过度磷酸化, 检测血浆及海马中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等氧化应激指标。结果: 与正常对照组相比, 在 8, 12, 16 周时的 Y-型电迷宫测定, 糖尿病组总反应时间(total reaction time, TRT) 和训练出错的次数(error number)增多, 海马中存在 Tau 蛋白的过度磷酸化, 16 周时血浆及海马中 SOD, GSH-Px 活性下降, MDA 升高。脑安胶囊可显著提高糖尿病大鼠血浆和海马中的 SOD, GSH-Px 活性、降低 MDA 含量, 提高学习记忆功能, 降低海马内 Tau 蛋白过度磷酸化。结论: 糖尿病导致认知功能下降, 可能与海马中 Tau 蛋白的过度磷酸化以及糖尿病时自由基的损伤和抗氧化能力下降有关。早期预防性使用脑安胶囊能有效抑制糖尿病大鼠的氧化应激反应, 改善海马中 Tau 蛋白的过度磷酸化及改善认知功能的下降。

〔关键词〕 脑安胶囊; 糖尿病; 认知功能; Tau 蛋白; 氧化应激
〔中图分类号〕 R285.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)03-0169-05

The Effects of Naoan Capsule on Oxidative Stress and Tau Protein
Hyperphosphorylated in Hippocampal Neurons of Diabetic Rats

CAI Mou-shan, HUANG Xiao-qun*, ZENG Ling-hai, SHEN Chun-lin,
SONG Cheng-wei, FANG Ming, ZOU Qiong
(The First People's Hospital of Yichang Hubei Province, People's
Hospital of Three Gorges Univesity, Yichang 443000, China)

〔Abstract〕 Objective: To investigate the effects of nao-an capsule (a traditional Chinese medicine) on oxidative stress and Tau protein hyperphosphorylated in hippocampal neurons of diabetic rats. Method: Thirty-six-4-week-old Male SD rats were randomly divided into 3 group: the diabetic model group(untreated). Naoan capsule 1 Group, treated with Naoan atonin (30 mg·kg⁻¹·d⁻¹) by gavage, Naoan 2 Group, treated with Naoan atonin (200 mg·kg⁻¹·d⁻¹) by gavage. Rat diabetic model was produced by streptozotocin, 12 normal rats were assigned to the normal control group. The Y-electrical-maze test was used to verify the changes of learning and memory functions of the two groups at 8-week, 12-week and 16-week. The hippocampus of rats were tested by immunohistochemical method. After 16-weeks the contents malondialhyde (MDA), activity of glutathione peroxidase (GSH-Px), and superoxide dismutase (SOD) of plasma and the hippocamp were measured. Result: The total reaction time and error number of diabetic rats in Y-electrical-maze was prolonged significantly. The contents of Tau hyperphosphorylation in the hippocampal neurons of the diabetic rat brain increased. Compared with the control group, plasma and hippocampal MDA of DM group rats increased, both GSH-Px and SOD activity decreased. Naoan

〔收稿日期〕 20110601(007)
〔基金项目〕 湖北省宜昌市医疗科技计划项目(A01301-25)
〔第一作者〕 蔡谋善 副主任医师, 从事老年性神经病变研究, Tel: 15907209668, E-mail: caims120@163.com
〔通讯作者〕 * 黄肖群, 副主任医师, 从事糖尿病神经病变研究, Tel: 15907209658, E-mail zq2505@126.com

capsule atonin increased reamakabli superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities and reduced malonaldehyde levels in plasma and hippocamp, and increased ability of learning and memory, reduced Tau hyperphosphorylation in the hippocampal neurons than DM group $P < 0.05$. **Conclusion** :The cognitive dysfunctions may be caused by diabetes, which might be associated to increasing the Tau hyperphosphorylation in the hippocampal neurons of the rat brain. Overproduction of reactive oxygen species and defficiency in antioxidant enzymes may contribute to the development of the diabetes's pathological changes central nervous system. Naoan capsule may inhibit oxidative stress in plasma and hippocamp, amendment the cognition and Tau protein hyperphosphorylated in hippocampal neurons of diabetic rats.

[**Key words**] diabetes; Naoan capsule; hippocampal; Tau protein; oxidative stress

糖尿病神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症之一,严重的大脑神经病变是导致患者认知功能下降因素之一,造成生活质量的下降。由于对其发病机制仍未完全明了,目前尚无特效的治疗方法。针对糖尿病中枢神经病变的发病机制和治疗进行的研究,一直是国内外糖尿病研究领域的热点和难点。本研究应用脑安胶囊对糖尿病大鼠进行干预 16 周,现将结果报道如下。

1 材料

1.1 动物 雄性 8 周龄 SD 大鼠,体重(220 ± 20) g,购自中科院上海实验动物中心,合格证号 SCXK(沪)2007-0005。动物分笼饲养,保持室内相对湿度(60 ± 5)%,温度 20 ~ 22 ℃,室内 12 h 明暗自动切换,自由饮水,饲养标准大鼠饲料(购自中科院上海实验动物中心)。

1.2 药品及试剂 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ),美国 Sigma 公司;脑安胶囊,上海祥鹤药业有限公司生产,脑安胶囊组方为川芎、当归、红花、人参、冰片等中药,批号 090919,以上 5 味,将人参粉碎成细粉,川芎、当归加入 90% 乙醇回流提取 2 次,滤过,合并滤液,回收乙醇后加入人参细粉拌匀,70 ℃ 热浸 2 次,滤过,合并滤液与上述当归、川芎煎液合并,浓缩至适量,冷却,加乙醇至含醇量为 60%,放置过夜,滤过,滤液回收乙醇,浓缩至稠膏,干燥,粉碎成细粉,冰片研细,与上述 2 种干膏粉混匀,装入囊中即得。本品依据《脑安胶囊质量标准》STP-QM0200101 检测合格。超氧化物歧化酶(SOD,批号 20091222),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px,批号 20091226)脂质过氧化物产物丙二醛(MDA)测定试剂盒(批号 20091120),购自南京建成生物工程研究所;抗 tau, Ptau(Ser199)多克隆抗体,英国 Abcam 公司生产,购自上海川翔生物科技有限公司,一抗为抗 NSE 多克隆抗体(1:250 稀释),二抗为生物素标记的山羊抗兔 IgG。柠檬酸、柠檬酸钠,国药集团化学

试剂有限公司。

1.3 仪器和设备 ACCU-CHEK 快速血糖测定仪(罗氏公司),MP120 电子天平(上海第二天平仪器厂),Y-型电迷宫(江苏张家港医学设备公司),Olympus CK-2 倒置显微镜(日本奥林巴斯公司),752 紫外分光光度计(上海分析仪器总厂),80-2 离心机(上海手术器械厂),电热恒温加热仪(上海医疗器械五厂)。

2 方法

2.1 STZ 糖尿病大鼠模型的建立 SD 大鼠,适应饲养 5 d,大鼠禁食不禁水 12 h 后,给予单次 ip STZ 60 mg·kg⁻¹(用前以 pH 4.2 的 0.1 mol·L⁻¹柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液新鲜配制),72 h 后尾静脉采血,ACCU-CHEK 快速血糖测定仪测定随机血糖,以血糖 > 16.7 mmol·L⁻¹ 确定为糖尿病模型。

2.2 分组和给药 将成模的糖尿病模型大鼠取出 36 只,按体重和血糖随机分为 3 组,每组 12 只:糖尿病对照组(模型组);脑安胶囊低、高剂量组(30, 200 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。造模前预先设鼠龄、体重相匹配的正常组(正常组)大鼠 12 只。脑安胶囊溶于 2% 乙醇溶液,每日 16:00 ig 给药,持续给药 16 周后处死。正常组和模型组大鼠予等量的 2% 乙醇溶液 ig。所有大鼠自由饮水,标准大鼠饲料饲养,室内 12 h 明暗自动切换,保持室温在 20 ~ 22 ℃。每 2 周测量体重和血糖,血糖低于 16.7 mmol·L⁻¹ 的大鼠剔除。

2.3 观测指标和检测方法

2.3.1 一般状态观察 观察造模前后以及脑安胶囊干预后各组大鼠神态、毛色、摄食、饮水、尿量、体重以及活动状况等变化。大鼠饮水量以刻度瓶计量。

2.3.2 Y-型电迷宫测定 8,12 周和实验结束前用 Y 型电迷宫法进行主动逃避学习能力测试。(在造模前,先对大鼠进行预选,筛除对电特别敏感和不敏

感的大鼠 3 只。)实验开始时,先将大鼠放入迷宫箱中适应 5 min,然后从 I 臂开始随机变换测试,给电压 30 ~ 60 V(以使动物产生逃避行为而无躁动表现为准),延迟时间 5 s。电击后,大鼠从起步区直接逃至安全区为正确反应,否则为错误反应。每测 1 次休息 30 s,测 10 次休息 2 min。大鼠学习记忆成绩以连续 10 次测试中有 9 次正确反应前所需的电击次数表示,得分越高表示其学习记忆能力越差。观察指标包括总反应时间(total reaction time, TRT)和训练出错的次数(errornumber, EN),其中 TRT 为完成所有反应(包括正确与错误的反应)的总时间。

2.3.3 生化指标

2.3.3.1 血糖检测 实验开始后每 2 周尾静脉采血测定 1 次血糖。

2.3.3.2 海马组织蛋白测定 断头处死大鼠后,冰上分离海马组织,准确称取组织质量,按 1:19 的比例加入生理盐水,制成 5% 的匀浆,2 500 r·min⁻¹,离心 10 min,取上清再用生理盐水 1:1 稀释成 2.5% 组织匀浆,考马斯亮蓝法检测蛋白含量。

2.3.3.3 SOD,GSH-Px,MDA 检测 制备 5% 组织匀浆后,按照试剂盒说明,检测 SOD,GSH-Px 活性和 MDA 含量。

2.3.3.4 血浆 SOD,GSH-Px,MDA 检测 实验结束后,股静脉采血,离心后取上清液检测 SOD,GSH-Px 活性和 MDA 含量,严格按照试剂操作说明检测。

2.3.4 免疫组织化学 成模 16 周后对照组、糖尿病组动物用 10% 水合氯醛 10 mL·kg⁻¹ 的剂量 ip,动物瘫倒后开胸暴露心脏,经升主动脉插管,用生理盐水 100 mL 快速冲洗,再用 4% 多聚甲醛(pH 7.4,4℃)250 mL 快速灌注,随后慢速灌注 250 mL,随后

取出脑组织,分离出海马,4% 多聚甲醛浸泡固定 24 h,石蜡包埋,免疫组化染色,严格按试剂盒说明书步骤进行操作,阴性对照组一抗以正常鼠血清替代。光镜下观察,Tau 阳性细胞呈棕黄色颗粒。

结果观察为显微镜下形态学观察。定量分析:每组动物于相应海马部位连续切片,每隔 2 张取 1 张,共取 10 张,经通用医学图像分析系统(Leica, QWIN 2.0)处理,随机选取胞浆着色处测真色三色相素值以反映染色强度,每张切片于 CA1 区、CA2 区和齿状回处分别取 5 个点,每个区域共 50 个点,为排除可能出现的每张切片染色深浅不同而造成的误差,最后的矫正灰度值为阳性细胞胞浆着色处测真色三色相素值之和减去该片背景真色三色相素值之和。

2.4 统计学方法 数据统计结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SAS 6.12 统计软件进行单因素方差分析检验,任意两组之间的比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 一般状态 造模成功后,糖尿病大鼠出现显著的多饮、多尿、多食,毛色无光泽,夜间活动显著减少。糖尿病对照组和各干预组没有明显区别。正常对照组大鼠则表现为饮食、饮水及活动正常,毛色光亮,体重渐长。

3.2 各组大鼠血糖、体重的变化 与正常对照组相比,各组糖尿病大鼠的体重明显降低、血糖明显升高。各治疗组之间相比,血糖之间差异无统计学意义,脑安胶囊大剂量组体重较糖尿病对照组有所提高(表 1 ~ 2)。

表 1 脑安胶囊对糖尿病大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

g

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	8 周	12 周	16 周
正常	—	330.25 ± 30.56	502.88 ± 26.04	612.50 ± 56.76
模型	—	283.00 ± 37.94 ¹⁾	289.88 ± 24.85 ²⁾	233.00 ± 25.20 ²⁾
脑安胶囊	30	286.75 ± 60.19 ¹⁾	264.50 ± 52.49 ²⁾	257.88 ± 69.83 ²⁾
	200	283.75 ± 47.74 ¹⁾	257.13 ± 38.76 ²⁾	252.88 ± 49.06 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2 ~ 6 同)。

表 2 脑安胶囊对糖尿病大鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

mmol·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	8 周	12 周	16 周
正常	—	5.15 ± 0.81	5.08 ± 0.73	5.16 ± 0.68
模型	—	21.35 ± 3.19 ²⁾	26.45 ± 3.28 ²⁾	30.11 ± 2.65 ²⁾
脑安胶囊	30	24.78 ± 3.43 ²⁾	26.60 ± 4.18 ²⁾	30.27 ± 2.62 ²⁾
	200	23.06 ± 5.04 ²⁾	24.79 ± 3.71 ²⁾	29.08 ± 2.95 ²⁾

3.3 Y-型电迷宫测定 从第 8 周开始,糖尿病大

鼠总反应时间延长和错误次数增多,脑安胶囊治疗

组和糖尿病组相比结果存在统计学差异,总反应时间和错误次数均减小,表 3。

3.4 各组大鼠血液和海马氧化应激指标变化 测定结果见表 4~5。

表 3 脑安胶囊对糖尿病大鼠 Y-型迷宫测定行为学的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	TRT 总反应时间/s			EN 错误数/次		
		8 周	12 周	16 周	8 周	12 周	16 周
正常	—	342.2 ± 62.3	322.6 ± 34.2	382.9 ± 43.2	14.3 ± 3.8	15.7 ± 4.6	16.8 ± 3.5
糖尿病	—	412.2 ± 16.8 ²⁾	498.2 ± 43.1 ²⁾	506.2 ± 51.1 ²⁾	21.7 ± 3.3 ²⁾	26.8 ± 4.7 ²⁾	28.5 ± 5.2 ²⁾
脑安胶囊	30	386.6 ± 45.2 ³⁾	457.6 ± 39.8 ^{2,4)}	452.3 ± 42.1 ²⁾	17.8 ± 3.5 ^{1,3)}	22.7 ± 3.9 ^{2,3)}	23.6 ± 3.9 ^{2,3)}
	200	372.5 ± 31.2 ⁴⁾	358.8 ± 41.2 ^{1,4)}	420.3 ± 32.8 ^{1,4)}	16.9 ± 3.9 ⁴⁾	20.7 ± 5.2 ^{1,4)}	21.2 ± 4.7 ^{1,4)}

注:与糖尿病组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 4~6 同)。

表 4 脑安胶囊对糖尿病大鼠血浆 SOD,GSH-Px 活性和 MDA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹	GSH-Px/U·mg ⁻¹	MDA/nmol·mg ⁻¹
正常	—	572.41 ± 61.76	839.77 ± 98.7	5.31 ± 0.72
糖尿病	—	455.84 ± 74.37 ²⁾	664.00 ± 98.91 ²⁾	6.64 ± 1.28 ²⁾
脑安胶囊	30	545.75 ± 67.22 ³⁾	786.49 ± 97.42 ³⁾	5.16 ± 0.73 ³⁾
	200	559.34 ± 47.59 ⁴⁾	844.37 ± 109.26 ⁴⁾	4.50 ± 0.60 ³⁾

表 5 脑安胶囊对糖尿病大鼠海马 SOD,GSH-Px 活性和 MDA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹	GSH-Px/U·mg ⁻¹	MDA/nmol·mg ⁻¹
正常	—	328.953 ± 32.45	30.670 ± 6.46	5.31 ± 0.72
糖尿病	—	195.618 ± 23.56 ²⁾	15.910 ± 4.38 ²⁾	6.92 ± 1.28 ²⁾
脑安胶囊	30	293.476 ± 27.98 ^{1,4)}	28.33 ± 3.53 ⁴⁾	5.36 ± 0.73 ⁴⁾
	200	324.67 ± 34.53 ⁴⁾	32.81 ± 3.56 ⁴⁾	4.62 ± 0.60 ⁴⁾

3.5 免疫组化染色 糖尿病大鼠 Tau 蛋白染色较 于 CA1 区。经图像分析后灰度值如表 6。

对照组明显染色,阳性细胞多见,其中阳性细胞多见

表 6 脑安胶囊对糖尿病大鼠海马中不同部位 Tau 蛋白染色灰度值的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	CA1	CA2	齿状回
正常	—	60.35 ± 2.85	57.30 ± 2.58	58.42 ± 4.76
糖尿病	—	128.17 ± 5.76 ²⁾	98.41 ± 2.89 ²⁾	107.06 ± 4.63 ²⁾
脑安胶囊	30	81.43 ± 4.26 ^{2,4)}	78.56 ± 4.75 ^{2,4)}	78.77 ± 4.23 ^{2,4)}
	200	65.56 ± 3.35 ^{1,4)}	60.23 ± 3.56 ⁴⁾	65.17 ± 4.89 ⁴⁾

4 讨论

通过大量深入的实验研究,基本把糖尿病动物模型的随机成模血糖值定在 11.1~16.7 mmol·L⁻¹ 左右^[1],以随机血糖大于 16.7 mmol·L⁻¹ 确定为糖尿病成模。

神经系统病变是糖尿病的一种重要的并发症^[2],在中枢神经系统表现为糖尿病脑病,可出现皮质和皮质下脑萎缩,卒中危险性增加^[3],导致 Alzheimer 病及其他类型的痴呆^[4],糖尿病神经病变在周围神经表现为糖尿病周围神经病(DPN)。相对周围神经系统并发症的病因学和病理学研究而

言,对中枢神经系统并发症的研究相对较少^[5]。糖尿病脑病以获得性认知和行为缺陷为特征。认知缺陷可影响患者的学习、记忆以及复杂的信息处理过程^[6]。海马在大鼠和人的学习、记忆和认知功能中有重要功能。曾有人发现糖尿病仅一个月及已造成大鼠学习记忆功能的损害,并且通过透射电镜发现发现海马、颞叶神经元的退行性改变^[7-8],实验发现高血糖持续 8 周即出现轻度认知功能障碍。

在 AD 和某些中枢神经系统退行性病变等造成认知功能下降的疾病中可发现最早出现的分子水平异常是 Tau 蛋白过度磷酸化^[9]。Tau 蛋白是一种微

管相关蛋白(MAP),它的细胞功能在于与微管蛋白结合促进其聚合形成微管,参与神经元的生长发育、维持轴突的形态。Tau 蛋白异常过度磷酸化被认为是 AD 等神经系统病变脑神经元降解的重要初始步骤,因为 Tau 蛋白过度磷酸化不仅使其本身促微管组装活性降低,还通过消耗正常 Tau、微管相关蛋白 MAP1 和 MAP2 进一步破坏微管。在笔者的实验中发现糖尿病大鼠海马脑区中存在 Tau 蛋白过度磷酸化,杨雁等的研究也发现了糖尿病大鼠海马的 Tau 蛋白过度磷酸化修饰^[10]。

近几年的研究显示,糖尿病患者和糖尿病动物模型中均存在氧化应激,目前发现的诸多代谢途径异常均与氧化应激引起的自由基损伤有着密切的联系,被认为可能是各代谢通路的始动和/或共同效应通路,在糖尿病慢性并发症的发生中处于核心地位^[11]。抗氧化剂主要包括超 SOD, GSH-Px, CAT, glutathion reductase, NOS 等。SOD 和 GSH-Px 是中枢神经系统中重要的抗氧化酶,是自由基清除系统的重要组成成分。MDA 是氧自由基引起脂质过氧化的终产物,是反映氧自由基损害程度的重要指标。海马在学习记忆方面起到重要作用,与认知功能障碍关系密切,故本实验测定了此脑区内 SOD, GSH-Px, MDA 的变化。笔者的实验已经证明糖尿病大鼠存在氧化应激所致的推测自由基损伤和抗氧化能力下降,推测氧化应激造成对蛋白质、酶的损伤,从而导致蛋白质变性,功能丧失和酶失活。氧化应激导致的磷酸酯酶和蛋白激酶的异常诱发海马内 Tau 蛋白的磷酸化,从而造成认知功能的下降。

研究显示,与正常对照组相比,糖尿病大鼠存在认知功能的下降,海马内存在 Tau 蛋白的过度磷酸化,血浆和海马组织内的脂质过氧化产物 MDA 含量显著提高,抗氧化酶 SOD, GSH-Px 活性下降,提示糖尿病时机体内存在 ROS 的产生和机体抗氧化能力的下降,造成 Tau 蛋白的过度磷酸化,因此与糖尿病大鼠认知功能下降关系密切。脑安胶囊由川芎、当归、红花、人参等纯中药组成,具有行气活血、逐瘀通经、补气生津、活血养血、破血行瘀、益气生津等功效,经研究证实其具有抑制血小板聚集、抗血栓形成、扩张脑血管、降低脑血管阻力、增加脑血流量、减轻缺血脑组织损伤等作用^[12]。

给予脑安胶囊处理后可显著提高血浆和海马组织内的抗氧化酶 SOD, GSH-Px 活性,降低脂质过氧

化物酶 MDA 的产生,发挥抗氧化作用,从而降低高血糖导致的氧化应激对神经和认知功能的损伤。通过调节氧化应激达到预防糖尿病认知功能下降的目的提供了一个思路。

[参考文献]

- [1] 黄松, 洗苏. 糖尿病动物模型研究现状及进展[J]. 广西医学, 2002, 24(1):46.
- [2] Biessels G S, Cristino N A, Rutten G J, et al. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin diabetic rats. Course of development and effects of insulin treatment[J]. Brain, 1999, 122(4): 757.
- [3] Biessels G J, van der Heide L P, Kamal A, et al. Ageing and diabetes: implication for brain function[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 1(14):441.
- [4] Arvanitakis Z, Wilson R S, Bienias J L, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function[J]. Arch Neurol, 2004, 61(5):661.
- [5] Schechter R, Beju D, Miller K E. The effect of insulin deficiency on Tau and neurofilament in the insulin knockout mouse[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 334(4):979.
- [6] 孙海鸥, 殷玉华, 姬秋和. 糖尿病脑病[J]. 国外医学: 内分泌分册, 2004, 3(24):2.
- [7] 马学毅, 盛树力, 胡学景, 等. 糖尿病大鼠认知功能障碍与脑形态学改变关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 1997, 7(3): 150.
- [8] 卫重娟. 糖尿病周围神经病的形态学改变[J]. 职业与健康, 2002, 18(2):132.
- [9] 应春怡, 陈系古, 陈汝铸, 等. 神经系统退行性疾病的 Tau 蛋白及其转基因动物模型[J]. 中华神经医学杂志, 2005, 1(4/1):100.
- [10] 杨雁, 胡蜀红, 张建华, 等. 肥胖及 2 型糖尿病大鼠 Alzheimer 病样 Tau 蛋白过度磷酸化修饰及机制探讨[J]. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(5):458.
- [11] Feldman E L. Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem[J]. J Clin Invest, 2003, 111(4):431.
- [12] 郭吉平, 黄久仪. 脑安胶囊的实验研究与临床效果评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 7(4/7):13.

[责任编辑 聂淑琴]