

慢性间歇性低氧对大鼠认知功能及前额叶皮层神经元的影响*

李立群, 曹进丽, 李琳, 韩晓庆, 王红阳[△], 梁小梅, 王玲, 张敏, 王亚因, 段丽君

华北理工大学附属医院呼吸科(唐山 063000)

【摘要】 目的 观察慢性间歇性低氧对大鼠认知功能及前额叶皮层神经元的影响。方法 将成年雄性 Wistar 大鼠 48 只, 随机分为对照组、50 mL/L 间歇低氧组(50 mL/L CIH 组)。50 mL/L CIH 组采用低氧舱模拟间歇低氧环境制造低氧模型, 在间歇低氧 7 d、14 d、21 d、28 d 时间点采用 Morris 水迷宫检测大鼠的学习记忆功能, 免疫印迹法检测观察前额叶皮层半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-8(caspase-8)蛋白表达的变化, TdT 介导的脱氧核糖核酸切口末端标记法(TUNEL)检测神经细胞凋亡。结果 与对照组相比, 50 mL/L CIH 组逃避潜伏期在 14 d、21 d、28 d 时间点均延长, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 跨越目标象限时间亦缩短, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 50 mL/L CIH 组内不同时间点比较, 从 14 d 起随低氧时间延长大鼠逃避潜伏期延长, 跨越目标象限时间缩短, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比, 50 mL/L CIH 组额叶皮层神经元 caspase-8 的表达在各个时间点均增加, 于 28 d 达高峰, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 额叶皮层神经元出现明显结构受损、神经元密度明显减少; 神经细胞凋亡指数增高($P < 0.05$), 且神经细胞凋亡指数的变化具有时间依赖性, 随着时间的延长逐渐升高($P < 0.05$)。结论 重度慢性间歇性低氧可以引起大鼠前额叶皮层的病理学改变, 可能通过促进促凋亡因子 caspase-8 阳性表达, 引起神经细胞凋亡, 从而导致大鼠认知功能降低。

【关键词】 慢性间歇性缺氧 认知功能 Caspase-8 前额叶皮层

The Effect of Chronic Intermittent Hypoxia on Cognitive Function and Prefrontal Cortex Neurons in Rats LI Li-qun, CAO Jin-li, Li Lin, HAN Xiao-qing, WANG Hong-yang[△], LIANG Xiao-mei, WANG Ling, ZHANG Min, WANG Ya-nan, DUAN Li-jun. Pulmonary Department, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China

[△]Corresponding author, E-mail: tsmwhy2010@163.com

【Abstract】 **Objective** To determine the effect of chronic intermittent hypoxia on cognitive function and prefrontal cortex neurons in rats. **Methods** 48 adult male Wistar rats were randomly divided into two groups: control group and 50 mL/L intermittent hypoxia group (50 mL/L CIH). Rats in the CIH group were placed in the low oxygen tank, simulating intermittent hypoxia environment. At 7 d, 14 d, 21 d, and 28 d, the learning and memory ability of the rats was assessed with the Morris water maze (MWM) test; the expressions of cysteinyl aspartate specific protease (caspase)-8 protein in their prefrontal cortex were determined using Western blot method; the apoptosis of neurons was detected by the TdT mediated UTP nick end labeling (TUNEL) method. **Results** Compared with the controls, the CIH rats had significantly prolonged escape latency at 14 d, 21 d, and 28 d ($P < 0.05$) and decreased target quadrant time ($P < 0.05$). The prolonged escape latency increased and target quadrant time shortened with length of exposure to hypoxia ($P < 0.05$). Compared with controls, the CIH rats had gradually increased caspase-8 in their frontal cortex neurons, peaked at 28 d ($P < 0.05$). The CIH rats showed obvious structural damage and reduced neuron density in their frontal cortex neurons. They had higher levels of nerve cell apoptosis ($P < 0.05$), with apoptosis index increasing with length of exposure to hypoxia ($P < 0.05$). **Conclusion** Severe chronic intermittent hypoxia can lead to pathological changes of frontal cortex of rats, possibly through promoting apoptosis factors caspase-8 expression which results in decreased cognitive function.

【Key words】 Chronic intermittent hypoxia Cognitive function Caspase-8 The prefrontal cortex

* 河北省自然科学基金(No. H2014209231)、河北省省级重大医学科研课题(No. zd2013091)和唐山市科技局课题(No. 13130221b)资助

[△] 通讯作者, E-mail: tsmwhy2010@163.com

阻塞性呼吸睡眠障碍低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hyperpnea syndrome, OSAHS)患者因睡眠状态下反复发生的低氧、高碳酸血症及睡眠结构紊乱,可发生一系列的病理生理

改变,引起多器官的损害。OSAHS 现被认为是心脑血管疾病、神经损伤以及机体代谢功能障碍的独立危险因素,尤以神经系统的认知功能障碍为著,且去除阻塞病因并不能使患者认知功能障碍完全逆转,严重危及到人类的健康和生命质量。但 OSAHS 导致认知功能障碍的发生机制尚不明确。目前海马是公认与空间学习记忆密切相关的大脑区域,所以大多 OSAHS 与认知功能相关的研究部位都集中在海马。随着对大脑功能的深入研究发现,认知功能和大脑的皮层也密切相关,特别是前额叶皮层接收来自其他皮层的信息参与认知、运动、社会行为等^[1]。半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-8 (caspase-8) 是关键的启动型 caspase, 其不仅参与死亡受体介导外源性的细胞凋亡通路^[2], 而且亦可启动细胞内途径促进细胞凋亡^[3]。本实验通过模拟重度睡眠呼吸暂停的病理生理特点, 建立不同暴露时间下重度间歇低氧的大鼠模型, 动态观察大鼠认知功能变化、前额叶皮层 caspase-8 的蛋白表达情况, 并结合该区域神经元凋亡的情况来探讨前额叶皮层在 OSAHS 所致神经元损伤中的作用。

1 材料与方法

1.1 主要仪器和试剂

低氧箱(长沙长锦科技有限公司);程序控制及监测系统(唐山友谊科技有限公司);无油润滑空气压缩机(型号:V-0.25/8,上海巨盛实业发展有限公司);空气净化装置(型号:XL-02,浙江温岭市巨霸机械厂);Morris 水迷宫系统(淮北正华生物仪器设备有限公司);caspase-8 兔抗鼠多克隆抗体、内参 β -actin(北京博奥森生物技术有限公司);TdT 介导的脱氧核糖核酸切口末端标记法(TUNEL)试剂盒(Roche 公司)。

1.2 动物与分组

无特定病原体(SPF)级成年雄性 Wistar 大鼠 48 只,体质量 140~160 g〔津市山川红实验动物科技有限公司,许可证编号:SCXK(津)2009-0001〕,经 Morris 水迷宫筛选记忆良好,随机分成正常对照组、50 mL/L 慢性间歇低氧(CIH)组,每组又分为 7 d、14 d、21 d、28 d 时间段,各时间段 6 只动物。

1.3 动物模型制作

按照冯靖等^[4]的造模方法,每天 8:30~16:30,将间歇低氧组动物置于模型舱内,向舱内循环充入氮气和空气,每次循环 2 min,连续给予氮气 30 s,维持舱内氧浓度最低至 50 mL/L,随后均复氧

至氧浓度 210 mL/L。对照组持续充入压缩空气,使其舱内氧浓度 210 mL/L。期间禁食水,实验结束送入普通饲养箱给予足够的食物及水,各组生活环境及饲养条件相同。在各时间段实验结束进行 Morris 水迷宫实验后,各组随机 3 只动物行免疫印迹检测观察前额叶皮层神经细胞 caspase-8 蛋白表达变化,余 3 只行 TUNEL 法检测前额叶皮层神经细胞凋亡情况。

1.4 大鼠学习记忆能力测试

动物模型建立后,参阅王鸿^[5]的方法,应用 Morris 水迷宫系统测定大鼠空间学习记忆能力。每只动物晨起进行逃避潜伏及穿越平台训练 5 次后分别在上、下午各测试 6 次,并且随时记录各组动物的逃避潜伏期时间和其跨越目标象限时间(单位:s),然后取检测记录的均值。

1.5 免疫印迹法测定前额叶皮层 caspase-8 蛋白的表达

用 10%水合氯醛(300 mg/kg)将各组大鼠麻醉断头、取出脑组织,剥离取额叶组织,称量 0.85 g,4 °C PBS 充分洗涤后,加入 1 mL 全细胞裂解液,冰浴中匀浆,4 °C 离心 15 min,15 000 r/min,取上清。用 BCA 法蛋白定量,取 20 μ L 样品,100 g/L 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳、转膜将蛋白转到 PVDF 膜上;脱脂奶粉封闭 1 h;将 PVDF 膜在鼠抗 caspase-8 (1:50)、鼠抗 β -actin (1:500)中孵育,4 °C 冰箱过夜。将 PVDF 膜在羊抗兔二抗(1:1 000)中孵育 2 h;NBT/BCIP 显色;用 Image J 软件分析系统分析条带的吸光度(A)值。 β -actin 作为内部参照,每个样本重复 3 次,用每个样本目的蛋白的 A 值与内参 A 值的比值作为最后结果。

1.6 前额叶皮层神经细胞凋亡的测定

按 TUNEL 检测试剂盒说明进行操作,DAB 显色,苏木素复染、酸化、水化,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。镜下观察,每张切片在相同倍数(400 倍)镜下随机选取 10 个高倍视野,分别计算凋亡细胞数与总细胞数,细胞凋亡指数(apoptotic index, AI, %) = 凋亡细胞数/总细胞数 \times 100%。

1.7 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组内各时点比较采用单因素方差分析,组间比较采用 *t* 检验, $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 大鼠学习记忆能力

与对照组比较,50 mL/L CIH 组大鼠在 14 d、21 d、28 d 逃避潜伏期均延长,差异有统计学意义($P < 0.05$);50 mL/L CIH 组从 14 d 开始随低氧暴露时间延长,大鼠逃避潜伏期逐渐延长,不同时间点间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠逃避潜伏期比较($\bar{x} \pm s, s$)

Table 1 Escape latency of rats ($\bar{x} \pm s, s$)

Group	n	7 d	14 d	21 d	28 d
Control	6	22.21 ± 1.30	20.10 ± 2.87	22.16 ± 2.87	20.43 ± 3.05
50 mL/L CIH	6	20.74 ± 3.36	32.52 ± 2.41 [#]	44.61 ± 3.897 ^{*·#}	57.88 ± 3.63 ^{*·#}

$P < 0.05$, vs. control group; * $P < 0.05$, vs. previous time point in the same group

表 2 各组大鼠跨越目标象限时间的比较($\bar{x} \pm s, s$)

Table 2 Target quadrant time of rats ($\bar{x} \pm s, s$)

Group	n	7 d	14 d	21 d	28 d
Control	6	56.23 ± 4.30	57.76 ± 5.74	58.25 ± 4.29	56.15 ± 4.30
50 mL/L CIH	6	56.12 ± 4.31	45.58 ± 5.50 [#]	39.76 ± 2.71 ^{*·#}	32.59 ± 5.21 ^{*·#}

$P < 0.05$, vs. control group; * $P < 0.05$, vs. previous time point in the same group

2.2 前额叶皮层神经元 caspase-8 的表达变化

结果见图 1、表 3。对照组 caspase-8 蛋白有微量的表达。与对照组比较,50 mL/L CIH 组大鼠在 7 d、14 d、21 d、28 d caspase-8 蛋白表达均增加($P < 0.05$);且随缺氧时间延长其表达量逐渐增加,不同时间点间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 大鼠前额叶皮层神经元凋亡的变化

结果见图 2、表 4。光学显微镜下观察发生凋亡的神经细胞形态不规整,细胞皱缩,变暗,细胞核固缩或碎裂成数个圆形颗粒的凋亡小体,经 TUNEL 染色为阳性反应,呈圆形或椭圆形,胞核呈棕黄色或棕褐色。而非凋亡细胞胞核被苏木素复染呈蓝色,

与对照组相比,50 mL/L CIH 组在 14 d、21 d、28 d 跨越目标象限时间均缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$);50 mL/L CIH 组从 14 d 开始随缺氧暴露时间延长,跨越目标象限时间逐渐缩短,不同时间点间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

核相对较大,形态大小较为一致。与对照组比较,50 mL/L CIH 组大鼠在 7 d、14 d、21 d、28 d 神经元 AI 均增高($P < 0.05$);且随缺氧时间延长 AI 逐渐

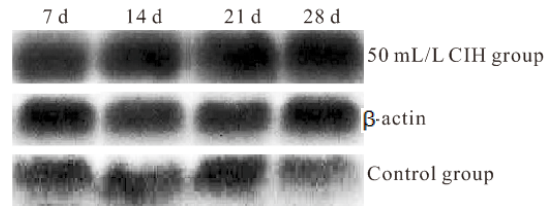


图 1 两组大鼠前额叶皮层神经元 caspase-8 免疫印迹分析结果
Fig 1 Caspase-8 in the frontal neurons of rats as detected by Western blot

表 3 各组大鼠前额叶皮层 caspase-8 免疫印迹分析结果的比较($\bar{x} \pm s, A$ 值)

Table 3 Western blot analysis results of caspase-8 in the frontal cortex of rats ($\bar{x} \pm s, A$ value)

Group	n	7 d	14 d	21 d	28 d
Control	3	0.47 ± 0.08	0.47 ± 0.06	0.47 ± 0.05	0.48 ± 0.10
50 mL/L CIH	3	0.82 ± 0.05 [#]	0.96 ± 0.09 ^{*·#}	1.08 ± 0.03 ^{*·#}	1.23 ± 0.06 ^{*·#}

$P < 0.05$, vs. control group; * $P < 0.05$, vs. previous time point in the same group

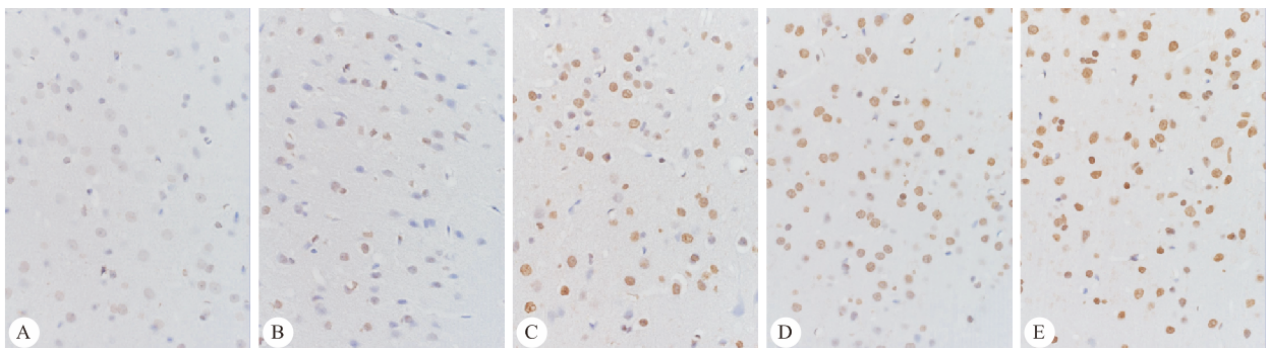


图 2 两组大鼠前额叶皮层神经元 TUNEL 染色。× 400

Fig 2 Frontal cortex neuron changes in the rats; TUNEL staining. × 400

A: Control group; B-E: 50 mL/L CIH group (7 d, 14 d, 21 d, 28 d)

表 4 各组大鼠前额叶皮层神经元凋亡指数比较($\bar{x} \pm s, \%$)Table 4 Neuron apoptosis index in the frontal cortex of rats ($\bar{x} \pm s, \%$)

Group	n	7 d	14 d	21 d	28 d
Control	3	7.40±1.78	7.30±2.01	7.70±1.81	7.36±1.68
50 mL/L CIH	3	19.86±3.41 [#]	34.04±5.23 ^{*·#}	45.40±4.35 ^{*·#}	53.48±5.68 ^{*·#}

$P < 0.05$, vs. control group; * $P < 0.05$, vs. previous time point in the same group

增高,不同时间点间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

OSAHS 核心的病理损伤因素中具有特征性的依然是体内的 CIH 环境,因 CIH 对机体健康的危害呈多发性且严重,急切需要合适的治疗方法。近年来还没有统一的 CIH 动物模型。本研究的低氧模型采用实时氧检测反馈信号,以浓度结合时间切换方式,更加接近临床呼吸暂停事件的真实状况,实现了间歇低氧 30 次/h 的目标,最低氧浓度为 50 mL/L,血氧检测 SaO_2 最低在 60% 左右,模拟了人类重度 OSAHS 的状态。OSAHS 引起的认知障碍主要与低氧,尤其是间歇低氧程度及低氧频率有关^[6]。本研究结果显示,与对照组相比,低氧时间越长,模型组中动物逃避潜伏期时间延长、跨越目标象限时间缩短,认知功能下降越明显,提示间歇性低氧可损害大脑认知功能,其结果同以往的实验研究结果相符^[7],且损伤与低氧时间密切相关,提示重度间歇低氧损害学习记忆有“高度依赖形式”,与临床实际相一致,即在重度 OSAHS 中,随着病程延长,认知功能损害越严重。

OSAHS 导致的认知功能障碍与细胞凋亡关系紧密。OSAHS 患者存在明显的脑内形态学改变^[8],这可能是 OSAHS 患者出现认知功能损害的病理基础。甄先通^[9]用 MRI 检测阿尔茨海默病患者大脑皮层发现,随病程的进展,大脑皮层厚度逐渐萎缩变薄,由与认知相关的默认网络的核心区域萎缩发展到全脑萎缩。额叶尤其是额极的病变与记忆力、注意力减退等痴呆症状的发生密切相关。TUNEL 法前提是被检测细胞 DNA 发生断裂,细胞发生凋亡后,由于 DNA 在核糖体之间发生有规律的断裂,并形成大量的 3'-OH 断端,因此可以对单个凋亡细胞进行原位染色,能准确反映细胞凋亡典型的形态特征,是检测细胞凋亡的特异性和敏感性很高的方法^[10]。本研究中使用 TUNEL 染色法观察大鼠前额叶皮层神经细胞的凋亡情况,发现与对照组对比,随时间延长,模型组大鼠前额叶皮层神经元凋亡阳性细胞明显增多,这与大鼠行为学变化

趋势基本相符。提示重度慢性间歇低氧可通过促进前额叶皮层神经细胞的损伤,从而导致神经元的凋亡,引起大鼠认知功能障碍。同时我们还注意到,缺氧早期(7 d 时间段)大鼠前额叶神经细胞凋亡增多,但此时大鼠并未出现相应的学习记忆水平减退,本研究结果与 Tsai 等^[11]的研究结果不完全一致,原因可能与氧浓度、实验流程等不同有关。

动物研究表明间歇性低氧较慢性低氧更易引起神经细胞凋亡^[12]。细胞凋亡是受细胞内源性基因、酶和信号传导途径调控的一个“瀑布式”的激活过程,其中 caspase 的激活在细胞凋亡中起重要作用^[13],是所有细胞死亡基本的机制。而 caspase-8 是凋亡途径中的关键启动因子,在细胞凋亡过程中占据中心位置,直接参与早期凋亡启动、信号传递及晚期凋亡效应^[14]。Caspase-8 表达的异常可导致细胞凋亡和增殖失调,从而参与某些疾病的发生。袁伟伟等^[15]证实利用 caspase-8 shRNA 沉默人骨髓间充质干细胞(hMSCS)中 caspase-8 的表达可有效抑制去血清/缺氧诱导的 hMSCS 的凋亡。本研究结果发现,间歇低氧模型大鼠前额叶皮层神经细胞中的 caspase-8 蛋白表达随时间延长明显增高,而且演变过程与神经细胞凋亡基本一致,这提示随着前额叶皮层 caspase-8 的表达增多,启动了细胞凋亡程序,激活了 caspase 家族蛋白酶级联反应,促进前额叶神经细胞出现过度凋亡,这说明了 caspase-8 参与了慢性间歇低氧的神经细胞凋亡的调控过程,这与王一蓉等^[16]研究结果相一致。

综上所述,重度慢性间歇性低氧可能通过促进凋亡因子 caspase-8 阳性表达,引起神经细胞的凋亡,从而导致额叶区神经元及突触的丢失,引起认知功能障碍,但具体深层次的机制尚待进一步研究证实。

参 考 文 献

- 1 Cabeza R, Ciaramelli E, Moscovitch M. Cognitive contributions of the ventral parietal cortex: an integrative theoretical account. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(6):338-352.
- 2 Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*. 2009;40(5):e331-e339.

致孤立肾的代偿肥大,肾肥大既是 DN 的一个独立危险因素^[8],同时,与高糖、高脂等因素共同促使 DN 的进展,即结构上肾小球肥大甚至固缩、系膜增生、内皮细胞破坏、足细胞密度降低及结构异常等病理改变加重^[9],功能上 UmAlb 持续上升,甚至大量蛋白尿。

本研究发现, DN 组、空白组足细胞均有形态改变, DN 组病变更重,足突融合,裂孔膜增宽明显,两组肾组织中 nephrin、PCX 蛋白表达较 C57 组均下调,同时 UmAlb 及尿中 nephrin、PCX 蛋白含量升高, DN 组差异更明显。高糖、大量氧自由基、血管紧张素系统活化等均能抑制肾组织中 nephrin 表达^[10],而尿中 PCX 可从一定程度上反映足细胞的丢失情况^[11],提示 DN 组小鼠存在足细胞结构异常及足细胞丢失。相关性分析示尿中 nephrin、PCX 含量与蛋白尿呈正相关,说明足细胞结构损伤是导致蛋白尿的重要原因。因此,通过监测 DN 患者尿中 nephrin、PCX 蛋白含量的无创方法对于 DN 的临床诊治具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 Menzel S, Moeller MJ. Role of the podocyte in proteinuria. *Pediatr Nephrol*, 2011; 26(10): 1775-1780.
- 2 Torbjornsdotter TB, Perrin NE, Jaremko GA, *et al.* Widening of

(上接第 705 页)

- 3 Chen LH, Jiang CC, Watts R, *et al.* Inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of melanoma cells by the ARC protein. *Cancer Res*, 2008; 68(3): 834-842.
- 4 冯 婧, 陈宝元, 郭美南等. 间歇低氧气体环境模型的建立. *天津医科大学学报*, 2006; 12(4): 509-512.
- 5 王 鸿, 原福胜, 王君霞等. 甲醛和甲苯联合染毒对小鼠神经行为的影响. *环境与健康杂志*, 2010; 72(11): 959-962.
- 6 Quan Stuart F, Chan Cynthia S, Dement William C, *et al.* The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance—the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*, 2011; 34(3): 303B-314B.
- 7 Yang XH, Liu HG, Liu X, *et al.* Thioredoxin and impaired spatial learning and memory in the rats exposed to intermittent hypoxia. *Chin Med J (Engl)*, 2012; 125(17): 3074-3080.
- 8 O'nohgue FJ, Wellard RM, Rochford PD, *et al.* Magnetic resonance spectroscopy and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment. *Sleep*, 2012; 35(1): 41-48.
- 9 甄先通. 基于磁共振影像的阿尔茨海默病脑皮层厚度分析的研究. 兰州: 兰州大学, 2009.
- 10 Doonan F, Catter TG. Detection of DNA fragmentation in retinal apoptosis by TUNEL. *Methods Mol Biol*, 2013; 935

foot processes in normoalbuminuria adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol*, 2005; 20(6): 750-758.

- 3 Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG. Podocyte number predicts longterm urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and miemalbuminuria. *Diabetologia*, 1999; 42(11): 1341-1344.
- 4 Menon R, Mohd Noor FS, Draman CR, *et al.* A retrospective review of diabetic nephropathy patients during referral to the suburban nephrology clinic. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012; 23(5): 1109-1114.
- 5 吕娇凤, 姚全良, 胡龙华等. 尿液足细胞标志蛋白 podocalyxin 评估肾功能损伤的意义. *广东医学*, 2012; 33(22): 3440-3441.
- 6 喻 嵘, 成细华, 胡 伟等. MKR 转基因小鼠糖尿病发病特点的初步探讨. *中国实验动物学报*, 2007; 15(5): 333-337.
- 7 魏占英, 沈 丽, 冯晓慧等. 高脂饲料喂养时间和 STZ 剂量对建立 2 型糖尿病大鼠模型的影响. *医学研究杂志*, 2014; 43(2): 42-46.
- 8 杨俊伟, 黎磊石, 张 真等. 大黄治疗糖尿病肾病的实验研究. *中华内分泌代谢杂志*, 1993; 9(4): 222.
- 9 印红爱, 吴勇军, 喻 嵘等. 高脂喂养加单侧肾切除制作小鼠糖尿病肾病模型研究. *湖南中医药大学学报*, 2013; 33(11): 17-27.
- 10 杨涛涛, 陈民利. 足细胞蛋白 Nephrin、Podocin 与肾小球疾病. *中国比较医学杂志*, 2013; 23(11): 72-76.
- 11 Petemann A, Hoegge J. Podocyte damage resulting in podocytopathy: A potential diagnostic marker to assess glomerular disease activity. *Nephrol Clin Pmet*, 2007; 106(2): 61-66.

(2014 - 12 - 15 收稿, 2015 - 04 - 07 修回)

编辑 汤 洁

(14): 207-213.

- 11 Tsai YW, Wang YR, Wang PS, *et al.* Intermittent hypoxia after transient focal ischemia induces hippocampal neurogenesis and c-Fos expression and reverses spatial memory deficits in rats. *PLoS One*, 2011; 6(8): e24001. doi: 10.1371/journal.pone.000024001.
- 12 王赞峰, 代 冰, 康 健. 慢性间断低氧对大鼠脑内缺氧诱导因子-1 α 表达和神经细胞凋亡的影响. *中国病理生理杂志*, 2010; 26(3): 593-595.
- 13 Mazumdar B, Meyer K, Ray R. N-terminal region of gelsolin induces apoptosis of activated hepatic stellate cells by a caspase-dependent mechanism. *PLoS One*, 2012; 7(8): e44461. doi: 10.1371/journal.pone.0044461.
- 14 Tian XF, Cui MX, Yang SW, *et al.* Cell death, dysglycemia and myocardial infarction. *Biomed Rep*, 2013; 1(3): 341-346.
- 15 袁伟伟, 林秋雄, 朱杰宁等. 靶向 caspase-8 小发夹 RNA 减轻去血清/缺氧诱导的人骨髓间充质干细胞凋亡. *中国病理生理杂志*, 2014; 30(7): 1172-1178.
- 16 王一蓉, 毛海峰, 陈嘉勤. 虎纹捕鸟蛛毒素对脑缺血模型大鼠海马肿瘤坏死因子 α 通路的影响. *中国组织工程研究*, 2014; 36(18): 5813-1818.

(2014 - 10 - 27 收稿, 2015 - 03 - 27 修回)

编辑 余 琳