

槲皮素对高脂日粮小鼠学习记忆能力的影响研究

郑 静¹, 田英杰¹, 陈立立¹, 乐国伟^{1,2}, 施用晖^{1,2}

(1. 江南大学食品学院食品营养与安全研究所, 江苏无锡 214122;

2. 江南大学食品安全与科学教育部重点实验室, 江苏无锡 214122)

摘 要:探讨槲皮素对高脂日粮小鼠学习记忆的影响及可能机制。4 周龄 C57B/L 雌性小鼠 45 只, 随机分为三组: 对照组(基础日粮), 高脂组(约 20% 脂肪), 槲皮素组(高脂日粮 + 0.01% 槲皮素)。第 26 周进行 Morris 水迷宫实验, 实验结束后取小鼠大脑皮层和海马组织测定氧化应激指标, 荧光定量 PCR 检测海马组织中脑源性神经营养因子(BDNF)、核转录因子 Nrf2 及血红素单加氧酶(HO-1)的基因表达。结果显示, 高脂组小鼠学习记忆能力显著下降, 脑组织出现明显的氧化应激, Nrf2、HO-1 和 BDNF 基因表达显著下调; 槲皮素干预后, 大脑氧化应激程度减轻, Nrf2、HO-1 和 BDNF 基因表达上调, 学习记忆能力得到显著改善。槲皮素改善高脂日粮小鼠学习记忆, 可能与上调 Nrf2/HO-1 通路及 BDNF 的基因表达有关。

关键词:高脂日粮, 氧化应激, 槲皮素, 核转录因子 Nrf2, 学习记忆

Effect of quercetin on learning and memory of mice fed high fat diet

ZHENG Jing¹, TIAN Ying-jie¹, CHEN Li-li¹, LE Guo-wei^{1,2}, SHI Yong-hui^{1,2}

(1. Jiangnan University, School of Food Science and Technology, The Institution of Food Nutrition and Safety, Wuxi 214122, China;

2. The State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: To explore the effect of quercetin on learning and memory in C57B/L mice fed high-fat diet and potential mechanism. 45 female C57B/L mice were randomly divided into three groups: control group (normal diet), high-fat diet group (about 20% fat), quercetin group (high-fat diet supplemented with 0.01% quercetin). Morris water maze experiment was conducted at the 26th week. After that, mice were sacrificed. Then oxidative stress indexes in cortex and hippocampus were tested and the expression of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), Heme oxygenase-1 (HO-1) and Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus were evaluated by RT-PCR. Compared to the control group, there was a significant deficit in learning and memory in HFD group ($p < 0.05$). The cortex and hippocampus of mice fed high-fat diet were exposed to significant oxidative damage ($p < 0.05$). Furthermore, the expression of Nrf2, HO-1 and BDNF in hippocampus tissue decreased significantly ($p < 0.05$) in HFD group. After treated with quercetin, oxidative damage of cortex and hippocampus was alleviated. Additionally, the expression of Nrf2, HO-1 and BDNF were up-regulated and learning and memory was improved significantly ($p < 0.05$). Quercetin could improve high-fat diet induced memory and learning impairment, which might be attributed to up-regulate the expression of Nrf2, HO-1 and BDNF.

Key words: high-fat diet; oxidative stress; quercetin; NF-E2-related factor 2 (Nrf2); learning and memory

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2013)19-0332-05

氧化应激(Oxidative stress, OS)即体内活性氧的产生与抗氧化防御体系之间失衡, 从而导致组织损伤的一种状态。氧自由基(ROS)生成增加, 损害正常细胞, 诱发各种人类疾病, 其中就包括神经退行性

病变^[1], 如帕金森, 阿尔兹海默病, 临床上共同表现为记忆认知能力的下降。核转录因子 Nrf2 属于 CNC 亮氨酸拉链转录激活家族, 可以诱导抗氧化物质和细胞保护成分的基因表达。研究表明^[2]长期高脂饲料喂小鼠脑部氧化应激增加, 核转录因子 Nrf2 水平和活性下降, 从而引起记忆能力衰退。血红素单加氧酶 1 (HO-1) 亦称热休克蛋白, 能在氧化应激或其他不利的刺激下迅速作出保护性应答。研究发现抗氧化剂正二氢愈创酸(NDGA)可以通过激活抗氧化通

收稿日期: 2012-12-06

作者简介: 郑静(1988-), 女, 硕士, 研究方向: 食品功能因子与代谢调控。

基金项目: 十二五支撑计划(2012BAD33B05)。

路 Nrf2/HO-1, 减轻氧化应激对小脑神经元的损害^[3]。脑源性神经营养因子 (Brain - derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经营养因子家族中的一员, 对神经元的分化、存活起着重要的作用, 在海马、下丘脑、大脑皮层中表达尤为丰富^[4], 与学习记忆能力密切相关。有研究发现 HO-1 可以通过其下游产物胆红素和一氧化碳 (CO) 调控神经元和神经胶质细胞中 BDNF 和胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 的表达^[5]。以上研究说明 Nrf2/HO-1 是细胞抗氧化的重要通路, 同时在维持大脑的正常功能中起重要作用。槲皮素 (Quercetin, Q) 及其衍生物是最常见的黄酮类化合物, 广泛存在于蔬菜、水果及植物中, 具有良好的抗氧化及保护神经元, 抗焦虑, 增强认知能力的作用。Heo 发现槲皮素可以保护中枢神经细胞, 减轻氧化应激对神经细胞的毒性作用, 从而保护大脑的正常生理功能。本实验以长期高脂日粮饲喂诱导氧化应激模型, 通过 Morris 水迷宫实验测定小鼠空间学习记忆能力的变化, 并测定氧化应激相关指标及基因的表达, 探讨槲皮素对高脂膳食小鼠学习记忆能力的影响及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

实 4 周龄 C57B/L 雌性小鼠 上海斯莱克动物中心; 槲皮素 Sigma 公司, 纯度为 99.5%; 总抗氧化能力 (T-AOC)、丙二醛 (MDA) 测定试剂盒 南京建成生物工程研究所; 3-硝基酪氨酸 (3-NT)、4-羟基壬烯酸 (4-HNE) 测定试剂盒 厦门慧嘉生物科技有限公司; AccuPower™ Greenstar qPCR PreMix 试剂盒 上海 BIONEER 公司。

Morris 水迷宫 北京硕林苑科技有限公司; F96 荧光分光光度计 上海棱光技术有限公司; 荧光定量 PCR 仪 美国 AB 公司。

1.2 动物分组和饲养

选用 C57B/L 雌性健康小鼠 4 周 45 只, 1 周预饲养后, 根据体重随机均分为 3 组: 正常对照组 (Control, 正常日粮), 高脂模型组 (HFD, 约 20% 脂肪), 槲皮素组 (HFD + Q, 高脂日粮添加 0.01% 槲皮素) (日粮配方见表 1)。实验用小鼠同室分笼饲养, 自然光照, 自由采食, 充足饮水, 室内温度 (20 ± 2)℃, 相对湿度 55%。

1.3 Morris 水迷宫实验

26 周进行 Morris 水迷宫实验, 实验程序包括定位航行实验和空间探索实验两部分。其中定位航行实验 (Place navigation) 即每天将小鼠面向池壁从特定的入水点放入水中, 每次找到水面下的平台后任其在平台上停留 20s, 然后拿出小鼠擦干, 休息 30s 后从下一个入水点再次放入水中, 每只小鼠每天都从 4 个特定的入水点被放入水中, 共持续 4d, 记录每一次小鼠寻找到平台的时间 (逃避潜伏期, escape latency); 第 5d 空间探索实验 (spatial probe) 是在定位航行实验后去除平台, 然后任选一个入水点将小鼠放入水池中, 记录其在 60s 内的游泳轨迹, 记录并统计原平台象限游泳时间与总时间之比以及游泳路

程与总路程之比, 考察小鼠对原平台的记忆。

表 1 实验日粮配方及营养成分

Table 1 Formula and nutrients content of the dietary

饲料成分	含量 (%)	
	正常日粮	高脂日粮
玉米粉	53.00	31.00
豆粕	24.44	31.00
小麦粉	9.00	12.24
麦麸	6.00	3.00
氯化钠	0.20	0.20
碳酸氢钙	1.20	1.20
碳酸钙	1.60	1.60
猪油	2.80	18.00
矿物质添加剂	0.06	0.06
赖氨酸	0.28	0.28
蛋氨酸	0.20	0.02
复合维生素	0.02	0.02
蔗糖	0.10	0.10
氯化胆碱	0.10	0.10
胆固醇	1.00	1.00

注: 玉米粉, 豆粕, 小麦粉, 麦麸所含脂肪比例分别为: 3.3%, 1.9%, 1.7%, 3.9%。矿物质添加剂 (mg/kg 饲料): Fe, 53.7; Cu, 6.45; Mn, 53.7; Zn, 32.09; Se, 0.11; I, 0.32。复合维生素 (mg/kg 饲料): V_{B1}, 6; V_{B2}, 6; V_{B3}, 30; V_{B5}, 16; V_{B6}, 7; V_{B11}, 2; V_{B12}, 0.01; V_A, 1.32; 生物素, 0.2; V_D, 0.025; V_E, 50; V_K, 2; 加入小鸡多维至 200mg。

1.4 样品采集和指标测定

实验结束后, 以戊巴比妥钠麻醉小鼠, 摘眼球取血, 在冰浴上开颅, 迅速分离双侧大脑皮层和海马, 用 0.9% 生理盐水冲洗除去表面残血, 左侧皮层和海马按重量体积比 1:10 用 0.9% 的预冷生理盐水制成匀浆液用于氧化应激指标的测定, 右侧海马加入装有 1mL Biozol 的 DEPC 处理过的 EP 管中, 于 -70℃ 保存, 用于基因测定。利用张迺哲等学者的荧光法在 430nm 波长下测定还原型谷胱甘肽 (GSH) 和氧化型谷胱甘肽 (GSSG) 吸光度 (OD) 值, 通过标准曲线计算样品中 GSH 和 GSSG 浓度, 算出 GSH/GSSG。按照相应的试剂盒说明书用酶标仪在 520nm 波长下测定 T-AOC 吸光度 (OD) 值, 以及在 532nm 波长下测定 MDA 吸光度 (OD) 值, 根据相应的公式计算出组织中 T-AOC 和 MDA 含量。ELISA 试剂盒应用双抗体夹心法, 用酶标仪在 450nm 波长下测定皮层中 3-NT 和海马中 4-HNE 吸光度 (OD) 值, 通过标准曲线计算 3-NT 和 4-HNE 含量。荧光定量 PCR 技术检测海马组织中 Nrf2, HO-1 以及 BDNF 的基因表达。

1.5 RNA 提取和逆转录实时荧光定量 PCR

按 Biozol 提供的说明书提取海马组织的总 RNA, 紫外分光光度计鉴定其质量和浓度。取合格的 RNA 样品 2μg, 加入 OligdT 2μL, 20mmol/mL dNTP2μL, 用 DEPC 水补足体系至 10μL, 70℃ 水浴 5min 后, 冰浴迅速冷却; 随后加入: 5 × RT Buffer

表2 实时荧光定量 PCR 引物序列

Table 2 Sequences of primers in quantitative real-time PCR

基因简称	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
Nrf2	AGCACATCCAGACAGACACCACT	TTCAGCGTGGCTGGGGATAT
HO-1	ACAGGGTGACAGAAGAGGCTAAGAC	ATTTTCCTCGGGGCGTCTCT
BDNF	TGTGACAGTATTAGCGAGTG	CAGCCTTCCTTGGTGTAAC
β -actin	GGCTGTATTCCCTCCATCG	CCAGTTGGTAACAATGCCATG

表3 槲皮素对高脂日粮小鼠 Morris 水迷宫实验结果的影响($n=10, \bar{x} \pm SD$)Table 3 The effect of quercetin on the results of Morris Water Maze experiment of mice fed high-fat diet($n=10, \bar{x} \pm SD$)

项目	逃避潜伏期(s)		
	正常组	高脂组	槲皮素组
第1d	31.78 $\pm$ 6.71	34.81 $\pm$ 6.91	33.64 $\pm$ 5.43
第2d	25.64 $\pm$ 5.58	30.56 $\pm$ 5.63	25.42 $\pm$ 4.03
第3d	17.29 $\pm$ 5.97 ^a	27.48 $\pm$ 5.86 ^b	20.66 $\pm$ 6.48 ^{ab}
第4d	10.98 $\pm$ 1.95 ^a	23.23 $\pm$ 3.30 ^c	16.31 $\pm$ 5.98 ^b
平台象限游泳时间比例(%)	51.86 $\pm$ 1.27 ^b	33.84 $\pm$ 9.02 ^a	46.37 $\pm$ 4.32 ^b
平台象限游泳路程比例(%)	49.04 $\pm$ 7.20 ^b	33.17 $\pm$ 9.07 ^a	44.39 $\pm$ 3.10 ^b

注:同行数据右上角字母不同表明差异显著($p < 0.05$),有相同字母表示无显著性差异($p > 0.05$),表3同。

5 μ L, 40U/ μ L RNA 酶抑制剂 0.25 μ L, 200U/ μ L M-MLV 逆转录酶 0.5 μ L, DEPC 水 9.25 μ L。37℃ 水浴 1.5h, 95℃ 水浴 3min, 得到的 cDNA。

1.6 实时荧光定量 PCR

使用 BIONEER 公司的 AccuPower™ Greenstar qPCR PreMix 试剂盒, 每孔加入 cDNA 模板 0.5 μ L, 正负链引物(10mM)各 0.4 μ L, qPCR PreMix 5 μ L, 无菌双蒸水 3.7 μ L, 反应体系为 10 μ L。扩增条件: 95℃, 5min; 95℃, 20s; 60℃, 30s; 72℃, 20s; 45 个循环, 最后 72℃ 延伸 2min, 以 β -actin(100 μ mol/L)为内参基因进行荧光定量 PCR 分析。基因引物均由上海捷瑞生物工程有限公司设计合成(引物序列见表2)。RT-PCR 产物的特异性由溶解曲线评估。基因相对表达量的计算方法参照 Kenneth and Thomas 创立的方法。

1.7 数据处理与统计方法

采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行单因素方差分析、相关性分析, 并 Duncan 多重比较。实验数据用 $\pm$ SD 表示, 显著水平为 $p < 0.05$, 极显著水平为 $p < 0.01$ 。

2 结果与分析

2.1 槲皮素对高脂日粮小鼠水迷宫实验结果的影响

由表3可知, 前4d的定位航行实验中, 随着训练时间延长, 小鼠逃避潜伏期(escape latency, EL)逐渐缩短并出现分化, 至训练第3d, 与正常组相比, 高脂组小鼠 EL 显著延长($p < 0.05$), 槲皮素干预后 EL 下降, 但无显著性差异($p > 0.05$); 第4d, 高脂组小鼠 EL 显著延长($p < 0.05$), 槲皮素干预后 EL 显著缩短($p < 0.05$); 在第5d的空间搜索实验中, 高脂组原平台象限游泳时间比例和路程比例与正常组相比显著降低($p < 0.05$), 添加槲皮素后两项指标皆显著升高($p < 0.05$)。说明饲喂到26周时, 高脂组小鼠空间学习记忆能力显著性衰退, 槲皮素可以显著增强学习记忆能力。

2.2 槲皮素对高脂日粮小鼠大脑皮层和海马氧化还原状态的影响

由表4可知, 高脂组小鼠皮层和海马 T-AOC 与正常组相比显著降低($p < 0.05$), 给予槲皮素后显著上升($p < 0.05$); 皮层 GSH/GSSG 水平显著下降($p < 0.05$), 给予槲皮素后恢复至正常; 高脂组小鼠皮层中 3-NT、MDA 以及海马中 4-HNE、MDA 的含量显著升高($p < 0.05$), 添加槲皮素后, 可显著降低皮层 MDA 和海马 MDA、4-HNE 含量($p < 0.05$), 并使 3-NT 恢复至正常水平。

2.3 槲皮素对高脂日粮小鼠海马组织中 Nrf2、HO-1 和 BDNF 基因相对表达量的影响

如图1所示, 给予高脂膳食后, Nrf2、HO-1 和

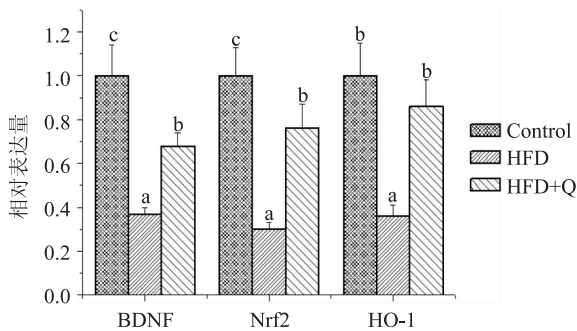


图1 槲皮素对高脂日粮小鼠海马组织中 BDNF、Nrf2 以及 HO-1 基因表达的影响($n=10, \bar{x} \pm SD$)

Fig.1 The effect of quercetin on the expression of BDNF, Nrf2 and HO-1 in hippocampus of mice fed high-fat diet($n=10, \bar{x} \pm SD$)

注: 状图上不同字母表示差异显著($p < 0.05$), 含有相同字母表示无显著差异($p > 0.05$)。

BDNF 的表达与正常组相比显著下调($p < 0.05$), 槲皮素干预后, Nrf2、HO-1 和 BDNF 的表达与高脂组相比显著上调($p < 0.05$), 其中 HO-1 表达恢复至正常水平。

表4 槲皮素对高脂日粮小鼠大脑皮层和海马氧化还原状态的影响($n=10, \bar{x} \pm SD$)

Table 4 The effect of quercetin on the redox state of cortex and hippocampus of mice fed high-fat diet($n=10, \bar{x} \pm SD$)

检测项	正常组	高脂组	槲皮素组
大脑皮层			
GSH/GSSG	0.91 ± 0.03 ^b	0.80 ± 0.03 ^a	0.88 ± 0.05 ^b
T-AOC(U/mg pro)	3.81 ± 0.42 ^c	2.40 ± 0.28 ^a	3.13 ± 0.43 ^b
MDA(nmol/mg pro)	2.77 ± 0.47 ^a	4.44 ± 0.72 ^c	3.59 ± 0.27 ^b
3-NT(nmol/L)	160.31 ± 0.31 ^a	178.40 ± 7.18 ^b	166.11 ± 1.90 ^a
海马			
T-AOC(U/mg pro)	2.54 ± 0.28 ^c	1.74 ± 0.33 ^a	2.15 ± 0.31 ^b
MDA(nmol/mg pro)	2.96 ± 0.49 ^a	4.81 ± 0.45 ^c	3.86 ± 0.53 ^b
4-HNE(ng/L)	6.64 ± 0.47 ^a	8.87 ± 0.63 ^c	7.89 ± 0.52 ^b

注:GSH/GSSG;还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽;T-AOC;总抗氧化能力;MDA;丙二醛;3-NT;3-硝基酪氨酸;4-HNE;4-羟基壬烯酸。

3 结论

3.1 认知能力下降伴随着衰老而发生,表现为思维敏捷程度下降以及学习记忆能力下降。近年来已有不少研究发现高脂膳食能造成认知障碍,但是迄今为止其具体机制仍不清楚。目前较为广泛接受的是氧化应激学说、胰岛素抵抗学说、tau 蛋白学说等,其中氧化应激学说在神经退行性病变过程中的作用越发受到关注。脑组织是体内氧负荷最大的器官之一,虽然人脑的重量仅占人体总重量 2%~3%,但却消耗了供应机体的 20% 的氧。脑部有着高的糖代谢和呼吸代谢,高浓度的不饱和脂肪酸组成脑神经元的膜结构,而且高浓度的反应铁离子和低浓度的抗氧化酶水平都使得脑组织更加容易受到 ROS 的损伤^[6]。Susan A^[7]发现 12 月龄的 SAMP8 小鼠脑中氧化应激产物含量显著高于 4 月龄小鼠,学习记忆能力显著下降,给予抗氧化剂 α-硫辛酸和 N-乙酰-半胱氨酸(NAC)后发现,大脑氧化应激程度减轻,学习记忆能力得到改善,说明氧化应激是学习记忆能力衰退的重要机制。本实验通过 Morris 水迷宫观察到 26 周高脂日粮小鼠学习记忆能力显著下降,氧化应激指标测定发现小鼠脑组织 GSH/GSSG 和 T-AOC 水平显著降低,蛋白质氧化产物 3-NT 和脂质过氧化产物 4-HNE、MDA 含量显著上升,槲皮素可以显著改善高脂膳食引起的氧化应激,增强学习记忆能力,说明长期高脂饲喂导致小鼠脑部氧化平衡状态被打破,引起了蛋白质氧化和脂质过氧化损伤,从而导致学习记忆能力下降,而槲皮素可以显著减轻脑部氧化应激程度,增强学习记忆能力。

3.2 核转录因子 Nrf2 能通过诱导一系列抗氧化剂保护蛋白的编码,促进细胞内氧化还原环境的条件调节,因此成为细胞抗氧化应激的重要通路。Andy^[8]发现神经胶质细胞中核转录因子 Nrf2 的激活可以引发强烈的抗氧化应答,尤其增加了 GSH 的合成和利用;亦有研究发现蒜素可以通过增强 Nrf2 抗氧化信号通路改善老龄小鼠学习记忆能力障碍^[9]。血红素氧合酶(HO-1)是体内广泛存在的一种抗氧化酶,HO-1 的诱导表达是通过激活 Nrf2 在 HO-1 基因启动子区域与抗氧化反应元件(ARE)的结合而

实现的。研究发现黑质中 HO-1 表达可以上调多巴胺能神经元中 BDNF 和神经胶质细胞中的 GDNF 表达水平;Yoshiko^[10]等人发现 4-愈创木酚(4-MC)可以诱导神经干细胞或祖细胞中 HO-1 的表达,对抗氧化应激引起的神经细胞凋亡,这一过程是依赖于 PI3K/Akt 通路实现的。上述研究表明 Nrf2/HO-1 通路在中枢神经系统中发挥着重要的抗氧化以及维持大脑正常功能的作用。本实验中,荧光定量 PCR 结果显示,26 周后,高脂组小鼠海马 Nrf2 和 HO-1 基因表达均出现显著性下调,槲皮素干预后,Nrf2 表达水平显著上调,HO-1 表达水平恢复至正常,说明长期高脂膳食抑制了 Nrf2/HO-1 通路的正常表达,破坏了大脑正常的抗氧化防御能力,导致学习记忆能力下降,槲皮素显著上调 Nrf2/HO-1 基因表达,增强了脑部抗氧化能力,从而改善了学习记忆能力减退。

3.3 脑源性神经营养因子(BDNF)与其高亲和力受体 TrkB 在维持神经元突触活性和可塑性的过程中发挥重要作用。Aiguo^[11]等人给予大鼠高脂膳食 2 个月后发现 BDNF、突触蛋白 1、CREB 等基因表达显著性下调,记忆认知能力衰退,给予抗氧化剂 VE 治疗后,脑部氧化应激程度减轻,突触蛋白 1 和 CREB 的激活过程正常化,记忆认知能力得到恢复,说明氧化应激可以通过影响 BDNF 体系来调控突触可塑性和认知能力。本实验结果显示,高脂组小鼠海马 BDNF 表达水平显著下调,给予槲皮素后,BDNF 表达水平显著上调,所以我们推测长期高脂膳食损害学习记忆能力可能是因为诱导了脑部氧化应激,削弱了神经元突触活性和可塑性。

3.4 槲皮素作为一种天然的黄酮类物质广泛存在于水果和蔬菜中,具有较强的抗氧化性和自由基清除能力。已有报道指出,槲皮素具有抗炎、抗凝血、抗缺血效应^[12]和神经保护作用。Mubeen Ahmad Ansari^[13]在海马细胞培养过程中加入 β-淀粉样蛋白(Aβ),发现细胞存活率下降,自由基水平上升,3-NT 和 4-HNE 含量升高,给予槲皮素预处理后发现 Aβ 诱导的细胞毒性减弱,细胞存活率增加,自由基、3-NT 和 4-HNE 水平都下降,说明适当剂量的槲皮素可以通过减轻氧化应激状态发挥神经元保护作用;亦有研究发现槲皮素可以通过促进神经元 Nrf2 核转

位,增加谷胱甘肽水平来阻止 H_2O_2 诱导的氧化应激引起神经元凋亡^[14];Shuang^[15]发现槲皮素可以显著减轻乙醇诱导的大鼠肝细胞氧化应激损害,并指出这一保护作用与激活 ERK 和上调 HO-1 基因表达有关。本实验发现给予槲皮素治疗后,小鼠空间学习记忆能力得到显著增强,氧化应激得到显著改善,Nrf2/HO-1 通路和 BDNF 基因表达显著上调,所以我们推测槲皮素增强高脂日粮小鼠空间学习记忆能力,可能与上调 Nrf2/HO-1 抗氧化通路的基因表达,改善脑部氧化应激,以及上调 BDNF 基因表达有关。

参考文献

- [1] Zhu X, Su B, Wang X, *et al.* Causes of oxidative stress in Alzheimer disease [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2007, 64(17): 2202-2210.
- [2] Morrison Christopher D, Pistell Paul J, Ingram Donald K, *et al.* High Fat Diet Increases Hippocampal Oxidative Stress and Cognitive Impairment in Aged Mice: Implications for decreased Nrf2 signaling [J]. Journal Neurochemistry, 2010, 114(6): 1581-1589.
- [3] Silvia Guzmán - Beltrán, Sandra Espada, Marisol Orozco - Ibarra, *et al.* Nordihydroguaiaretic acid activates the antioxidant pathway Nrf2/HO-1 and protects cerebellar granule neurons against oxidative stress [J]. Neuroscience Letters, 2008, 447(2-3): 167-171.
- [4] Scott EK, Robert LM, Amanda JM, *et al.* The effects of energy-rich diets on discrimination reversal learning and on BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex of the rat [J]. Behavioural Brain Research, 2007, 182(1): 57-66.
- [5] Park Hee Ra, Park Mikyung, Choi Jehun, *et al.* A high-fat diet impairs neurogenesis: Involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor [J]. Neuroscience Letters, 2012, 482(3): 235-239.
- [6] Emerit J, Edeas M, Bricaire F, *et al.* Neurodegenerative disease and oxidative stress [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2004, 58(1): 39-46.
- [7] Farr Susan A, Poon H. Fai, Dilek Dogrukol - Ak, *et al.* The antioxidants α -lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice [J]. Journal of Neurochemistry, 2003, 84(5): 1173-1183.
- [8] Shih Andy Y, Johnson Delinda A, Wong Gloria, *et al.* Coordinate Regulation of Glutathione Biosynthesis and Release by Nrf2-Expressing Glia Potently Protects Neurons from Oxidative Stress [J]. The Journal of Neuroscience, 2003, 23(8): 3394-3406.
- [9] Li Xian-Hui, Li Chun-Yan, Lu Jiang-Ming, *et al.* Allicin ameliorates cognitive deficits ageing-induced learning and memory deficits through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways [J]. Neuroscience Letters, 2012, 514(1): 46-50.
- [10] Furukawa Yoshiko, Urano Tomomi, Minamimura Misato, *et al.* 4-Methylcatechol-induced heme oxygenase-1 exerts a protective effect against oxidative stress in cultured neural stem/progenitor cells via PI3 kinase/Akt pathway [J]. Biomedical Research, 2010, 31(1): 45-52.
- [11] Wu Aiguo, Ying Zhe. The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition [J]. European Journal of Neuroscience, 2004, 19(7): 1699-1707.
- [12] Moon SK, Cho GO, Jung SY, *et al.* Quercetin exerts multiple inhibitory effects on vascular smooth muscle cells: role of ERK1/2 cell-cycle regulation, and matrix metalloproteinase-9 [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, 301(4): 1069-1078.
- [13] Mubeen Ahmad Ansari, Hafiz Mohammad Abdul, Gururaj Joshi, *et al.* Protective Effect of Quercetin in Primary Neurons Against $A\beta(1-42)$: Relevance to Alzheimer's Disease [J]. J Nutr Biochem, 2009, 20(4): 269-275.
- [14] Florencia Arredondo, Carolina Echeverry, Juan A Abin - Carriquiry, *et al.* After cellular internalization, quercetin causes Nrf2 nuclear translocation, increases glutathione levels, and prevents neuronal death against an oxidative insult [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2010, 49(5): 738-747.
- [15] Liu Shuang, Hou Wei, Yao Ping, *et al.* Heme oxygenase-1 mediates the protective role of quercetin against ethanol-induced rat hepatocytes oxidative damage [J]. Toxicology in Vitro, 2012, 26(1): 74-80.

(上接第 302 页)

- [12] 李权龙, 袁东星. 多壁碳纳米管用于富集水样中有机磷农药残留的研究 [J]. 厦门大学学报: 自然科学版, 2004, 43(4): 531-535.
- [13] 王学翠, 刘冰, 张璐鑫, 等. 多壁碳纳米管基质固相分散-

高效液相色谱测定牛奶中 6 种四环素 [J]. 食品科学, 2011, 32(14): 206-209.

[14] GB 2763-2012 食品安全国家标准 食品中农药最大残留限量 [S].

(上接第 331 页)

- 活性研究 [J]. 食品工业科技, 2012, 33(15): 90-92.
- [12] 李昌勤, 卢引, 顾雪竹, 等. 6 种栽培品种南瓜提取物的 α -葡萄糖苷酶抑制活性的研究 [J]. 食品工业科技, 2012, 33(21): 93-95.

[13] 常慧萍. 南瓜多糖的降血糖作用研究 [J]. 安徽农学通报, 2007, 13(19): 75.

[14] 金晖, 张拥军, 朱丽云, 等. 南瓜多糖对 α -葡萄糖苷酶抑制作用的研究 [J]. 中国食品添加剂, 2011(2): 111-114.