

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 24. 020

表没食子儿茶素没食子酸酯对丙泊酚诱发老年大鼠认知功能损伤的影响

刘文雄,高 敏[△]

陕西省西安市西电集团医院麻醉科,陕西西安 710077

摘 要:目的 探讨表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)对丙泊酚诱发的老年大鼠认知功能损伤的潜在治疗效果及机制。**方法** 将 36 只雄性 20 月龄大鼠随机等分为对照组、丙泊酚组和丙泊酚+EGCG 组,丙泊酚组和丙泊酚+EGCG 组腹腔注射丙泊酚 60 mg/kg,每小时注射 1 次(注射剂量为首次剂量的一半),维持麻醉 6 h。丙泊酚+EGCG 组大鼠每天进行 50 mg/kg 的 EGCG 灌胃处理,连续治疗 7 d。采用 Morris 水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力,采用酶联免疫吸附试验检测大鼠海马组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、神经生长因子(NGF)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平,采用原位末端标记染色评价海马组织细胞凋亡情况,采用蛋白质印迹法检测半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、核因子 κ B(NF- κ B)p65 及磷酸化 p65(p-p65)水平。**结果** EGCG 抑制了丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠逃逸潜伏期和游泳距离的增加及穿越平台次数的减少($P<0.05$);EGCG 抑制了丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织 TNF- α 、IL-6 水平升高及 NGF、BDNF 水平降低($P<0.05$);EGCG 抑制了丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织凋亡细胞比例、Caspase-3 水平、NF- κ B p-p65/p65 的升高($P<0.05$)。**结论** EGCG 能够缓解丙泊酚诱发老年大鼠认知功能的损伤,该效应与 NF- κ B 介导的海马组织细胞炎症反应、凋亡的抑制及神经营养因子活化有关。

关键词:表没食子儿茶素没食子酸酯; 丙泊酚; 认知功能; 海马组织; 炎症反应

中图分类号:R614 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)24-3392-05

Effects of epigallocatechin gallate on cognitive impairment induced by propofol in aged rats

LIU Wenxiong, Gao Min[△]

Department of Anesthesiology, Xidian Group Hospital, Xi'an, Shaanxi 710077, China

Abstract: **Objective** To investigate the potential therapeutic effect and mechanism of epigallocatechin gallate(EGCG) on cognitive impairment induced by propofol in aged rats. **Methods** A total of male 20-month-old rats were randomly divided into the control group, propofol group and propofol+EGCG group. The propofol group and propofol+EGCG group were intraperitoneally injected with propofol 60 mg/kg once per hour (the injection amount was half of the first dose), and anesthesia was maintained for 6 h. The rats in the propofol+EGCG group were treated with 50 mg/kg EGCG daily for 7 consecutive days. The Morris water maze experiment was used to examine the learning and memory ability of rats. The enzyme linked immunosorbent assay method was used to analyze the expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling staining was employed to examine the cellular apoptosis in hippocampus. The expression levels of cysteine aspartic protease-3 (Caspase-3), nuclear factor κ B (NF- κ B) p65 and p-p65 were assayed by using Western blott. **Results** EGCG inhibited the increase of escape latency, swimming distance and the decrease of the number of crossing platform in rats with propofol induced cognitive impairment ($P<0.05$). EGCG inhibited the increase of TNF- α and IL-6 levels and the decrease of NGF and BDNF levels in hippocampus of rats with propofol induced cognitive impairment($P<0.05$). EGCG inhibited the increase of the apoptosis cell percentage, Caspase 3 level, NF- κ B p-p65/p65 in hippocampus of rats with propofol induced cognitive impairment($P<0.05$). **Conclusion** EGCG can significantly alleviate the cognitive impairment induced by propofol in aged rats, which is related to the inhibition of NF- κ B-mediated inflammatory response and cellular apoptosis in hippocampus as well as the activation of hippocampal neurotrophic factors.

Key words: epigallocatechin gallate; propofol; cognitive impairment; hippocampus; inflammation

丙泊酚是目前临床应用最为广泛的快速、强效全身麻醉剂,具有药效快速、麻醉平稳、苏醒快速等优

点^[1]。在临床上,丙泊酚以首次相对较高的剂量给药使患者失去意识,然后以较小的剂量连续输注,以保持患者无反应的镇静状态。但是丙泊酚具有一些药物不良反应,尤其是对神经系统的认知功能损伤最为突出^[2]。研究发现,丙泊酚注射能够引起患者产生不同程度的认知功能损伤,其中以对儿童和老年人的认知功能损伤更为明显^[3-4]。但是,目前临床上尚缺乏应对丙泊酚诱发的认知功能损伤的安全、有效的防治方法。表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是一种抗炎和抗氧化剂多酚,主要存在于绿茶中。研究发现,EGCG 对癌症、肥胖、高血糖、动脉粥样硬化和神经退行性疾病具有积极的治疗作用^[5-6]。流行病学调查也证实了长期服用低剂量 EGCG 的生物安全性^[7]。但是,目前国内外关于 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤的影响及机制报道较少。本研究通过构建丙泊酚诱发的老年认知功能损伤大鼠模型,研究 EGCG 对该大鼠模型认知功能损伤的潜在治疗效果并探讨相关的作用机制。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 Morris 水迷宫购自上海移数信息科技有限公司;病理切片机(型号 RM2016)购自德国徕卡公司;激光扫描共聚焦显微镜(型号 FV1200)购自日本奥林巴斯公司;双垂直电泳仪(型号 DYCZ-24DN)购自北京六一仪器厂;酶标检测仪(型号 Rt2100c)购自美国 Rayto 公司;凝胶成像系统购自美国 Bio-Rad 公司;半干转膜仪(型号 Trans-Blot SD System)购自美国 Bio-Rad 公司;丙泊酚注射液购自西安立邦制药有限公司;EGCG 购自美国 Apexbio 公司;酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自武汉华美生物公司;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、核因子 κ B(NF- κ B)p65、磷酸化 p65(p-p65)和 GAPDH 抗体购自美国 Abcam 公司;原位末端标记(TUNEL)凋亡荧光检测试剂盒购自美国 Abcam 公司。

1.2 分组处理 36 只雄性 20 月龄 SPF 级 Sprague-Dawley 大鼠,体质量 405~430 g,购自成都达硕实验动物有限公司。全部实验动物随机等分为对照组、丙泊酚组和丙泊酚+EGCG 组,每组 12 只。对照组大鼠腹腔注射生理盐水(5 mL/d),丙泊酚组和丙泊酚+EGCG 组腹腔注射丙泊酚 60 mg/kg,每小时注射 1 次丙泊酚(注射剂量为首次剂量的一半),维持麻醉 6 h。每次麻醉后立即躺在自制的吸氧箱上,以 5 L/min 的流量持续供氧,待翻正反射恢复后,将大鼠从吸氧箱中取出。除实验时间外,大鼠可以自由进食和饮水。丙泊酚+EGCG 组大鼠每天进行 50 mg/kg 的 EGCG 灌胃处理,连续治疗 7 d。对照组和丙泊酚组的大鼠每天给予相同体积的生理盐水灌胃处理。

1.3 Morris 水迷宫实验 7 d 的治疗结束后,采用

Morris 水迷宫实验评价 3 组大鼠的学习记忆能力。测试前,将平台放置在水迷宫东北象限的中心,高度在水面以下 2 cm 处。在池子里加入适量的墨水,使动物无法分辨平台。游泳池的墙上挂着几个物体作为参考。将水温加热至 24~26 °C,进行定位导航试验 5 d。每天分为 2 个时段,每时段 4 次训练。在 4 次训练中,将大鼠分别置于不同象限的水中,用秒表记录大鼠找到平台前的持续时间(逃逸潜伏期)。两次训练间隔 1 min。第 5 日下午进行探索实验。平台被移走,动物们被从西南象限放入水中,使用摄像机记录大鼠在迷宫里 2 min 内的游泳距离和穿越平台次数。

1.4 大鼠海马组织炎症因子和神经营养因子水平检测 Morris 水迷宫实验结束后,立即使用过量戊巴比妥钠腹腔注射处死各组大鼠。随后,对大鼠开颅提取海马组织,将海马组织等分为 3 份,分别用于 ELISA、组织切片染色和蛋白质印迹法(Western blot)检测。使用生理盐水(1:10)快速制备匀浆,3 000 r/min 离心 10 min,获得上清液。采用 ELISA 试剂盒检测海马组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、神经生长因子(NGF)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平。全过程严格按照试剂盒中说明书操作步骤执行。

1.5 大鼠海马组织 TUNEL 荧光染色 对提取的大鼠海马组织进行 4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,病理切片机下进行组织切片,二甲苯和梯度酒精中脱蜡。采用 TUNEL 工作液将组织切片进行孵育,37 °C 避光 1 h,随后采用 4',6-二脒基-2-苯基吲哚复染,37 °C 避光 1 h,封片后在激光共聚焦显微镜下进行图像采集和数据分析。

1.6 大鼠海马组织蛋白的 Western blot 检测 将大鼠海马组织在玻璃研磨机中充分研磨,随后加入 1 mL 细胞裂解液裂解 30 min,然后以 2 000 r/min 离心 5 min,获取上清液,使用 BCA 法对蛋白水平进行测定。随后以 4:1 比例上样,煮沸后进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜及封闭后,分别使用 Caspase-3、NF- κ B p65、NF- κ B p-p65 的一抗进行过夜孵育,充分漂洗后孵育二抗,进行显影和蛋白水平的半定量分析。以 GAPDH 作为内参。

1.7 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠学习记忆能力的影响 与对照组比较,丙泊酚组大鼠的逃逸潜伏期和游泳距离增加,穿越平台次数减少($P < 0.05$);与丙泊酚组比较,丙泊酚+EGCG 组大鼠的逃逸潜伏期和游泳距离减少($P < 0.05$),穿越平台次数

增加($P<0.05$);对照组与丙泊酚+EGCG 组大鼠在逃逸潜伏期、游泳距离和穿越平台次数上比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠学习记忆能力的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	逃逸潜伏期 (s)	游泳距离 (cm)	穿越平台次数 (次)
对照组	12	16.1±2.8	130.9±15.3	5.9±1.0
丙泊酚组	12	31.8±4.6 ^a	279.5±22.9 ^a	2.2±1.2 ^a
丙泊酚+EGCG 组	12	18.9±4.2 ^b	151.5±19.6 ^b	5.7±1.1 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与丙泊酚组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织炎症因子水平的影响 与对照组比较,丙泊酚组大鼠海马组织中 TNF- α 、IL-6 水平升高($P<0.05$);与丙泊酚组比较,丙泊酚+EGCG 组大鼠海马组织中 TNF- α 、IL-6 水平降低($P<0.05$);对照组与丙泊酚+EGCG 组大鼠海马组织中 TNF- α 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织炎症因子水平的影响($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	TNF- α	IL-6
对照组	12	33.8±6.7	24.1±4.2
丙泊酚组	12	115.6±15.2 ^a	91.5±10.3 ^a
丙泊酚+EGCG 组	12	45.1±8.3 ^b	33.5±5.6 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与丙泊酚组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织神经营养因子水平的影响 与对照组比较,丙泊酚组大鼠海马组织中 NGF、BDGF 水平降低($P<0.05$);与丙泊酚组比较,丙泊酚+EGCG 组大鼠海马组织中 NGF、BDGF 水平升高($P<0.05$);对照组与丙泊酚+EGCG 组大鼠海马组织中 NGF、BDGF 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织神经营养因子水平的影响($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	NGF	BDGF
对照组	12	7.2±1.2	11.5±2.4
丙泊酚组	12	2.4±0.6 ^a	4.7±1.0 ^a
丙泊酚+EGCG 组	12	6.8±1.2 ^b	11.8±2.9 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与丙泊酚组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织细胞凋亡的影响 与对照组比较,丙泊酚组大鼠海马组织细胞凋亡比例升高($P<0.05$);与丙泊酚组比较,丙泊酚+EGCG 组大鼠海马组织细胞凋亡比例降低($P<0.05$)。见表 4。与对照组比较,丙泊酚组大鼠海马组织中凋亡因子 Caspase-3 水平、NF- κ B p-p65/p65 升高($P<0.05$);与丙泊酚组比较,丙泊酚+

EGCG 组大鼠海马组织中 Caspase-3 水平、NF- κ B p-p65/p65 降低($P<0.05$);丙泊酚组与丙泊酚+EGCG 组大鼠海马组织 Caspase-3 水平、NF- κ B p-p65/p65 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1、表 5。

表 4 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织细胞凋亡的影响($\bar{x}\pm s$,%)

组别	<i>n</i>	凋亡细胞比例
对照组	12	6.7±1.5
丙泊酚组	12	61.7±8.9 ^a
丙泊酚+EGCG 组	12	10.5±2.1 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与丙泊酚组比较,^b $P<0.05$ 。

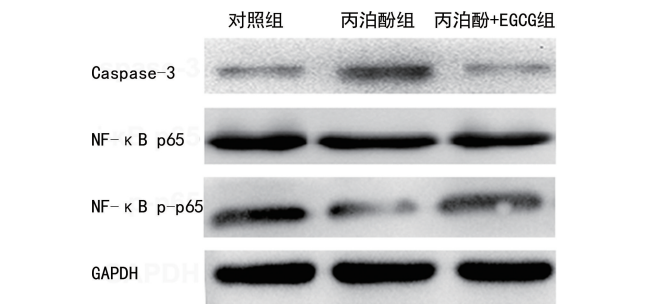


图 1 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织细胞 Caspase-3 和 NF- κ B 通路蛋白表达的影响

表 5 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织细胞 Caspase-3 和 NF- κ B 通路蛋白的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Caspase-3	NF- κ B p-p65/p65
对照组	12	1.0±0.4	1.0±0.3
丙泊酚组	12	2.8±0.8 ^a	2.7±0.7 ^a
丙泊酚+EGCG 组	12	1.3±0.4 ^b	1.2±0.3 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与丙泊酚组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

由于 EGCG 具有抗氧化和抗炎反应特性,因此近年来它广泛被用于疾病的防治。EGCG 的抗癌作用已在多种肿瘤细胞中得到证实^[8]。EGCG 已被证实能抑制癌变的诸多过程,如启动、促进和进展。此外 EGCG 还被证实能调节多种肿瘤细胞信号通路,如增殖、凋亡、血管生成和迁移等^[9]。EGCG 也被证实能产生抗肥胖和抗高血糖效应,学者们发现 EGCG 能抑制脂肪细胞生长和诱导脂肪细胞凋亡^[10-11]。研究也发现 EGCG 能够对阿尔兹海默病等神经退行性疾病产生积极影响^[12]。

丙泊酚是临床手术常见的麻醉药物,故它的药物不良反应也备受关注。研究发现丙泊酚麻醉后会产生不同程度的认知功能损伤,而其损伤程度与年龄相关^[13]。本研究通过 Morris 水迷宫实验发现一次性注射丙泊酚 7 d 后大鼠的逃逸潜伏期和游泳距离增加,而穿越平台次数减少,提示丙泊酚可诱发大鼠学习记忆能力降低,表明大鼠认知功能损伤模型构建成功。

本研究进一步发现连续 7 d EGCG 治疗可减少丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠的逃逸潜伏期和游泳距离,并增加其穿越平台次数,提示短期的 EGCG 治疗即可对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠的学习记忆能力产生显著的改善效果。

海马区炎症反应是认知功能损伤的重要因素,降低海马区炎症因子水平也是改善认知功能的重要手段^[14]。研究发现,丙泊酚能诱导海马组织处于高炎症反应状态^[15]。本研究发现,TNF- α 和 IL-6 是两个最常见的促炎因子,其在丙泊酚注射后的老年大鼠海马组织中处于高水平状态。而经 EGCG 治疗的丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织中 TNF- α 和 IL-6 水平接近对照组水平,提示 EGCG 能抑制丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织高炎症反应。本研究表明,EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠的学习记忆能力的改善与其对海马组织的抗炎症反应有关。

NGF 是中枢和外周神经细胞生长和发育不可或缺的因子,而 NGF 既可对海马组织的结构和功能发挥关键调控作用,且 NGF 也被认为是认知功能损伤的重要标志物^[16]。BDGF 也是神经营养素家族的关键成员。与 NGF 相比,BDGF 主要局限于中枢神经系统,它支持来自神经嵴和外胚层基板的初级感觉神经元的存活,这些神经元对 NGF 没有反应^[17]。研究也发现,海马组织中 NGF 和 BDGF 水平与认知功能呈高度线性正相关^[18]。本研究发现丙泊酚注射的老年大鼠海马组织中 NGF 和 BDGF 水平降低,进一步证实了丙泊酚通过诱导海马组织损伤引发老年大鼠认知功能损伤。而丙泊酚+EGCG 组大鼠海马组织中 NGF 和 BDGF 水平高于丙泊酚组,提示 EGCG 治疗后丙泊酚对海马组织的损伤效应显著减弱。

海马组织中凋亡细胞的进行性增多是认知功能损伤的关键诱因^[19]。本研究发现丙泊酚组海马组织凋亡细胞比例高于对照组,而 Western blott 结果也发现 Caspase-3 作为凋亡诱导因子和细胞凋亡标志物,在丙泊酚组大鼠海马组织中水平升高,进一步证实了丙泊酚能够诱发海马组织细胞凋亡。EGCG 治疗不仅可降低大鼠海马组织中凋亡的细胞数量,并且可降低海马组织中 Caspase-3 水平,提示 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤的治疗效果与其对海马组织细胞凋亡的抑制有关。

研究表明所有促炎因子的基因都包含 NF- κ B 结合位点,并受其转录调控^[20]。NF- κ B 是转录因子 Rel 家族的一员,是由 p50 和 p65 亚基组成的异二聚体。不活跃的 NF- κ B 复合物通过与抑制亚单位 I κ B 结合而被隔离在细胞质中。在外界刺激下,I κ B 蛋白被磷酸化、泛素化和降解,使 NF- κ B 转运到细胞核,在核内结合位于靶基因启动子区的特定 DNA 序列并激活基因转录。研究表明 NF- κ B 的激活伴随着促炎症细胞

因子的分泌,与阿尔茨海默病等诸多神经退行性病变有关,而通过药物抑制 NF- κ B 水平可以有效缓解神经炎症从而改善认知功能^[21]。本研究发现丙泊酚会诱发老年大鼠海马组织中 NF- κ B p-p65/p65 升高,而 EGCG 治疗后丙泊酚诱发的 NF- κ B p-p65/p65 被明显抑制,提示 EGCG 对丙泊酚诱发的认知功能损伤大鼠海马组织细胞的抗炎效应与其对 NF- κ B 水平抑制有关。

综上所述,本研究揭示了 EGCG 可有效缓解丙泊酚诱发老年大鼠认知功能损伤,而该效应与 NF- κ B 介导的海马组织细胞炎症反应和凋亡的抑制及神经营养因子活化有关。

参考文献

- [1] HEMPHILL S, MCMENAMIN L, BELLAMY M C, et al. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports[J]. Br J Anaesth, 2019, 122(4): 448-459.
- [2] SEPÚLVEDA V P O, DEMARÍA M C. Critical view of the effect site modelling of propofol[J]. Rev Esp Anestesiología Reanim, 2019, 66(8): 425-433.
- [3] FILHO E M, RIECHELMANN M B. Propofol use in newborns and children: is it safe? A systematic review[J]. J Pediatr (Rio J), 2020, 96(3): 289-309.
- [4] CHEN M, LU Y, LIU H, et al. The propofol-sparing effect of intravenous lidocaine in elderly patients undergoing colonoscopy: a randomized, double-blinded, controlled study[J]. BMC Anesthesiol, 2020, 20(1): 132.
- [5] ALMATROODI S A, ALMATROUDI A, KHAN A A, et al. Potential therapeutic targets of epigallocatechin gallate (EGCG), the most abundant catechin in green tea, and its role in the therapy of various types of cancer[J]. Molecules, 2020, 25(14): 3146.
- [6] OUYANG J, ZHU K, LIU Z, et al. Prooxidant effects of epigallocatechin-3-gallate in health benefits and potential adverse effect[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 9723686.
- [7] LI F, WANG Y, LI D, et al. Perspectives on the recent developments with green tea polyphenols in drug discovery[J]. Expert Opin Drug Discov, 2018, 13(7): 643-660.
- [8] XING L, ZHANG H, QI R, et al. Recent advances in the understanding of the health benefits and molecular mechanisms associated with green tea polyphenols[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(4): 1029-1043.
- [9] NEGRI A, NAPONELLI V, RIZZI F, et al. Molecular targets of epigallocatechin-gallate (EGCG): a special focus on signal transduction and cancer[J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1936.
- [10] CARRASCO-POZO C, CIRES M J, GOTTELAND M. Quercetin and epigallocatechin gallate in the prevention and treatment of obesity: from molecular to clinical studies[J]. J Med Food, 2019, 22(8): 753-770. (下转第 3400 页)

T2DM 并发 DPN 的 AUC 为 0.697,灵敏度为 70.69%,特异度为 65.79%。提示低水平的 TBA、TBIL 可能与 DPN 风险增加有关,TBA 水平降低可能与 DPN 的患病率升高有关。血清 TBA 具有神经保护作用,而低水平的 TBA 可能在 DPN 的发展中起重要作用,然而,需要更多的研究来确定血清 TBA 和 DPN 之间的关系。血清 TBIL 在 DPN 中具有潜在的保护作用,其可能是 DPN 发生的生物标志物,但是否与 DPN 发生的病理机制有关,需进一步研究。

综上所述,T2DM 并发 DPN 患者血清 TBA 和 TBIL 水平降低,低水平的 TBA、TBIL 可能与 DPN 的发生有关。TBA 和 TBIL 联合检测对 DPN 的诊断价值更高,可能是 DPN 的潜在生物标志物。但本研究有一定局限性,需要更多设计良好的前瞻性纵向研究来进一步确定血清 TBA、TBIL 水平对 DPN 发生的影响。

参考文献

[1] 周海平,周君,杨涛,等.糖尿病周围神经病变的发病机制及相关生物学标志物研究进展[J].中华糖尿病杂志,2021,13(2):187-190.

[2] 程志强,袁志娟.2 型糖尿病患者并发糖尿病周围神经病变危险因素分析[J].临床军医杂志,2021,49(7):801-803.

(上接第 3395 页)

[11] CASANOVA E, SALVADÓ J, CRESCENTI A, et al. Epigallocatechin gallate modulates muscle homeostasis in type 2 diabetes and obesity by targeting energetic and redox pathways; a narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(3):532.

[12] PRASANTH M I, SIVAMARUTHI B S, CHAIYASUT C, et al. A review of the role of green tea (camellia sinensis) in antiphotaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy[J]. Nutrients, 2019,11(2):474.

[13] LEE J M, AKEJU O, TERZAKIS K, et al. A prospective study of age-dependent changes in propofol-induced electroencephalogram oscillations in children[J]. Anesthesiology, 2017,127(2):293-306.

[14] PFAU M L, RUSSO S J. Neuroinflammation regulates cognitive impairment in socially defeated mice[J]. Trends Neurosci, 2016,39(6):353-355.

[15] MILANOVIC D, PESIC V, LONCAREVIC-VASILJKOVIC N, et al. The Fas ligand/Fas death receptor pathways contribute to propofol-induced apoptosis and neuroinflammation in the brain of neonatal rats[J]. Neurotox Res, 2016,30(3):434-452.

[16] FAHNESTOCK M, SHEKARI A. ProNGF and neurode-

[3] 石柱,杜兰,激力格尔,等.糖尿病周围神经病变相关机制研究进展[J/CD].足踝外科电子杂志,2021,8(1):53-56.

[4] 梁贝贝,凌宏威,周冬梅,等.血清总胆汁酸水平与 2 型糖尿病的关系[J].现代医学,2019,47(3):250-254.

[5] CHÁVEZ-TALAVERA O, TAILLEUX A, LEFEBVRE P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2017,152(7):1679-1694.

[6] 喻美玲,徐积兄.血清胆红素与 2 型糖尿病并发症关系研究进展[J].医药前沿,2020,10(18):7-9.

[7] 魏梦婷,孙曙光.血清胆红素在动脉粥样硬化中的研究进展[J].中国医学创新,2021,18(19):184-188.

[9] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[10] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组.糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(6):540-557.

[11] JIA W, XIE G X, JIA W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018,15(2):111-128.

[12] 李丹,孙冰,于斌,等.血清总胆红素与糖尿病微血管并发症的相关研究进展[J].中国医师进修杂志,2019,42(12):1137-1141.

(收稿日期:2022-02-16

修回日期:2022-08-20)

generation in alzheimer's disease[J]. Front Neurosci, 2019,13:129.

[17] DA SILVA S K, WIENER C, GHISLENI G, et al. Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder[J]. Braz J Psychiatry, 2018,40(4):361-366.

[18] IULITA M F, MILLÓN M B B, PENTZ R, et al. Differential deregulation of NGF and BDNF neurotrophins in a transgenic rat model of alzheimer's disease[J]. Neurobiol Dis, 2017,108:307-323.

[19] CHESNOKOVA V, PECHNICK R N, WAWROWSKY K. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior[J]. Brain Behav Immun, 2016,58:1-8.

[20] JIMI E, FEI H, NAKATOMI C. NF-κB signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(24):6275.

[21] SINGH S S, RAI S N, BIRLA H, et al. NF-κB-mediated neuroinflammation in parkinson's disease and potential therapeutic effect of polyphenols[J]. Neurotox Res, 2020,37(3):491-507.

(收稿日期:2022-03-10

修回日期:2022-08-02)