Tianjin Med J, August 2021, Vol. 49 No. 8

实验研究

富氢水对小鼠脓毒症胰腺损伤的改善作用

李悦娴[1]，秦树存[2]，张锦[1△]

摘要：目的 探讨富氢水（HRS）对脂多糖（LPS）诱导的小鼠脓毒症胰腺损伤的影响及可能机制。**方法** 采用LPS尾静脉注射的方法建立小鼠脓毒症胰腺损伤模型。按随机数字表法将C57BL/6J雄性小鼠分为对照组、模型组（LPS组，LPS 5 mg/kg尾静脉注射）和HRS处理组（LPS+HRS组，LPS造模1 h后HRS 10 mL/kg腹腔注射），每组6只。制模后观察各组小鼠行为学表现，24 h后对各组小鼠进行胰腺组织苏木素伊红（HE）染色，并于显微镜下进行改良Schmidt组织病理学评分，酶联免疫吸附测定（ELISA）法检测血清淀粉酶含量、胰腺组织中肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素（IL）-6、髓过氧化物酶（MPO）和丙二醛（MDA）水平。**结果** 与对照相比，LPS组小鼠表现为嗜睡、寒战、行动迟缓，梳毛活动减少，并出现严重腹泻；胰腺组织出现水肿、炎性细胞浸润、出血和坏死，各项改良Schmidt组织病理学评分及总分升高；血清淀粉酶水平升高，胰腺组织中TNF-α、IL-6、MPO和MDA水平升高（均$P<0.05$）。与LPS组相比，LPS+HRS组小鼠嗜睡和寒战程度减轻、梳毛活动增加、腹泻减轻、排泄物减少；胰腺组织水肿、炎性细胞浸润、出血和坏死程度减轻，各项改良Schmidt组织病理学评分无明显变化（$P>0.05$），改良Schmidt组织病理学评分总分降低；血清淀粉酶水平，胰腺组织中TNF-α、IL-6、MPO和MDA水平显著降低，但仍高于对照组（均$P<0.05$）。**结论** 富氢水可通过抑制炎症反应和减轻氧化应激改善LPS诱导的小鼠脓毒症胰腺损伤。

关键词：脓毒症；胰腺疾病；氧化性应激；炎症；富氢水；胰腺损伤

中图分类号：R631，R576　　**文献标志码：**A　　**DOI：**10.11958/20203619

The effect of hydrogen-rich saline on pancreatic injury in septic mice

LI Yue-xian[1], QIN Shu-cun[2], ZHANG Jin[1△]

1 Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2 Institute of Atherosclerosis, Shandong First Medical University, Taishan Hydrogen Biomedical Research Institute

△Corresponding Author　E-mail: zhangj_sj@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of hydrogen-rich saline (HRS) on endotoxin (LPS)-induced pancreatic injury in mice with sepsis and its possible mechanism. **Methods** The mouse model of pancreatic injury of sepsis was established by tail intravenous injection of LPS. Male C57BL/6J mice were randomly divided into 3 groups with 6 mice in each group. They were control group, model/LPS group (LPS 5 mg/kg tail vein injection) and HRS treatment/LPS+HRS group (HRS 10 mL/kg intraperitoneal injection 1 h after LPS modeling). After modeling, the behavioral manifestations were observed in three groups of mice. After 24 h, pancreatic tissue was stained with hematoxylin eosin (HE), and the modified Schmidt pancreas histopathological score was performed under microscope. The serum amylase, levels of tumor necrosis factor (TNF)-α and interleukin (IL)-6, myeloperoxidase (MPO) and malonaldehyde (MDA) in the pancreatic tissues were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the control group, mice in the LPS group showed drowsiness, shivering, slow movement, less grooming activities and severe diarrhea. There were occurred edema, inflammatory cell infiltration, hemorrhage and necrosis in pancreatic tissues. The modified Schmidt histopathologic score increased. The serum amylase level increased, and TNF-α, IL-6, MPO and MDA levels in pancreatic tissues were also increased ($P<0.05$). Compared with the LPS group, the drowsiness and shivering were reduced, the combing activity was increased and diarrhea was alleviated with less excreta in the LPS+HRS group. The edema, inflammatory cell infiltration, hemorrhage and necrosis in pancreatic tissues were reduced in mice. There were no significant changes in the modified Schmidt histopathology scores between the two groups ($P>0.05$). The serum amylase level, and TNF-α, IL-6, MPO and MDA levels in the pancreas were significantly decreased, but which were still higher than those of control group ($P<0.05$). **Conclusion** HRS can significantly improve LPS-induced septic pancreatic injury in mice by inhibiting inflammatory

基金项目：国家自然科学基金面上项目（81770855）；辽宁省沈阳市科技计划项目（17-230-9-45）

作者单位：1 中国医科大学附属盛京医院麻醉科（邮编110004）；2 山东第一医科大学动脉粥样硬化研究所，泰山氢生物医学研究院

作者简介：李悦娴（1995），女，硕士在读，主要从事富氢水和脓毒症相关研究。E-mail：liyuexian_mz@163.com

△通信作者　E-mail：zhangj_sj@163.com

response and alleviating oxidative stress.

Key words: sepsis; pancreatic diseases; oxidative stress; inflammation; hydrogen-rich saline; pancreatic injury

脓毒症是宿主对感染反应失调造成的一种严重全身炎症反应综合征，最终导致多器官功能衰竭和脓毒性休克[1]，是重症感染死亡的主要原因。胰腺损伤是脓毒症重要的器官功能障碍之一[2]。氢分子具有选择性清除羟基自由基和过氧亚硝酸盐阴离子的作用，是一种新型抗氧化剂，于2007年被首次应用于医疗领域[3]。本课题组前期研究发现，氢分子可明显改善脓毒症诱导的肝损伤[4]、心功能障碍[5]和肺损伤[6-8]。氢分子对脓毒症肾损伤亦有治疗作用[9]，但对脓毒症胰腺损伤是否有改善作用却鲜见报道。本实验通过脂多糖（LPS）尾静脉注射建立小鼠胰腺损伤模型，观察氢分子对脓毒症胰腺损伤的作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料 LPS购自美国Sigma-Aldrich公司；富氢水（HRS）购自北京活力氢源公司；异氟烷购自深圳瑞沃德公司；无水乙醇、二甲苯、中性塑胶购自国药集团化学试剂有限公司；HE染液套装购自武汉Servicebio公司；淀粉酶检测试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司；肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素（IL）-6、髓过氧化物酶（MPO）和丙二醛（MDA）检测试剂盒购自武汉优尔生公司；包埋机JB-P5购自武汉俊杰电子有限公司；病理切片机RM2016购自上海徕卡仪器有限公司；正置光学显微镜Eclipase E100、成像系统DS-U3购自日本尼康公司；低温高速离心机3-18K购自德国SIGMA公司；酶标仪ELX 808购自美国Biotek公司。

1.2 动物模型制备及分组 SPF级C57BL/6J雄性小鼠18只，体质量18~20 g，购自中国医科大学实验动物部。所有动物管理和手术操作均经中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会批准（伦理编号：2020PS701K）。小鼠饲养于标准化环境中，环境温度为（24±2）℃，光照条件为12 h昼夜节律，可自由食用标准食物和饮水。

按随机数字表法将C57BL/6J雄性小鼠分为对照组、模型组（LPS组）和HRS处理组（LPS+HRS组），每组6只。LPS组和LPS+HRS组小鼠给予尾静脉单次注射LPS 5 mg/kg，建立胰腺损伤模型[8]，对照组小鼠尾静脉给予相同剂量的生理盐水。参考本课题组前期研究[5-6]，LPS+HRS组小鼠在LPS给药后1 h给予10 mL/kg HRS腹腔注射，对照组和LPS组小鼠于相同时间点腹腔注射相同剂量的生理盐水。

LPS给药后24 h，小鼠异氟烷麻醉后仰卧固定，乙醇消毒，经腹正中线剪开皮肤，暴露腹主动脉取血0.5 mL；而后脱颈处死小鼠，取胰腺组织。血液室温自然凝固10~20 min，3 000 r/min离心20 min，吸取上清液，置于-80 ℃冰箱保存备用。胰腺组织一半完全浸泡于10%福尔马林溶液，另一半于-80 ℃冰箱保存。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 小鼠行为学表现 LPS给药后观察各组小鼠精神状态和活动状况。

1.3.2 胰腺组织HE染色和改良Schmidt组织病理学评分 取经10%福尔马林溶液固定后的胰腺组织，用磷酸盐缓冲液（PBS）冲洗，经70%、80%、90%和无水乙醇浸泡梯度脱水，纯二甲苯透明后，进行石蜡包埋。包埋后切成5 μm厚切片，经脱蜡、复水后，苏木素染色5~10 min，PBS洗涤，0.1%盐酸乙醇分化液分化10 s，伊红染色30 s~2 min，PBS洗去多余染液。经脱水、透明和中性塑胶封片后，置于显微镜下观察。对Schmidt胰腺组织病理学评分[10]进行改良，从水肿、炎症、出血和坏死4个方面对进行胰腺组织病理学量化评分[11]。将出血（实质出血面积）评分进一步改进为：0分，无；1分，≤25%；2分，>25%~50%；3分，>50%~75%；4分，>75%~100%。

1.3.3 酶联免疫吸附测定（ELISA）法检测血清淀粉酶、胰腺组织炎性因子、MPO和MDA水平 从-80 ℃冰箱取出小鼠血清和胰腺组织。胰腺组织用PBS冲洗后称质量剪碎，按10%匀浆比例加入预冷的含蛋白酶抑制剂的PBS匀浆。吸取匀浆液到离心管，4 ℃、5 000 r/min离心5~10 min，取上清液，严格按照试剂盒说明书操作测定血清淀粉酶，胰腺组织TNF-α、IL-6、MPO和MDA水平。

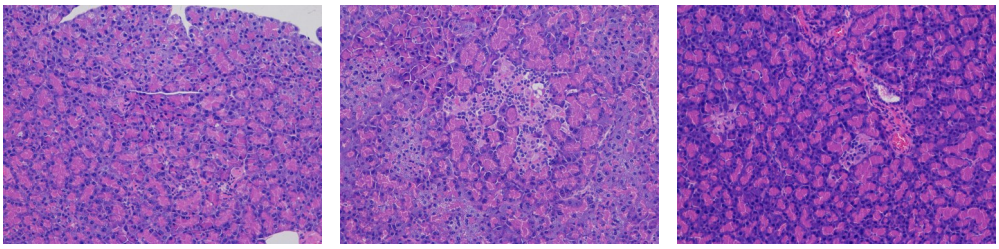
1.4 统计学方法 采用GraphPad Prism 8.0.1软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间多重比较行LSD-t检验；非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验，组间多重比较行Dunn's检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠行为学表现 LPS给药后10 h LPS组小鼠出现1只死亡。因此，各组小鼠24 h检测数据样本量均为5只。与对照组相比，LPS组小鼠表现为嗜睡、寒战、行动迟缓，梳毛活动减少，并出现严重腹泻。与LPS组相比，LPS+HRS组小鼠嗜睡和寒战程度减轻、梳毛活动增加、腹泻减轻、排泄物减少。

2.2 各组小鼠胰腺组织形态学变化 HE染色结果显示，与对照组相比，LPS组小鼠胰腺出现组织水肿、炎性细胞浸润、出血及坏死，各项改良Schmidt组织病理学评分及总分升高（$P<0.05$）；与LPS组相比，LPS+HRS组水肿、炎性细胞浸润、出血及坏死程度和范围明显减轻，各项改良Schmidt组织病理学评分无明显变化（$P>0.05$），改良Schmidt组织病理学评分总分降低（$P<0.05$）；LPS+HRS组与对照组差异无统计学意义（$P>0.05$），见图1、表1。

Tianjin Med J, August 2021, Vol. 49 No. 8



对照组　　LPS组　　LPS+HRS组

Fig. 1　HE staining of pancreatic tissues in the three groups of mice (×200)

图1　小鼠胰腺组织HE染色(×200)

Tab. 1　Histopathological scores of pancreatic injury in the three groups of mice

表1　各组小鼠胰腺损伤的组织病理学评分　[n=5,分,$M(P_{25},P_{75})$]

组别	水肿	炎症	出血	坏死	总分
对照组	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
LPS组	3.0(1.5,3.5)[a]	4.0(3.0,4.0)[a]	1.0(1.0,2.0)[a]	3.0(3.0,4.0)[a]	12.0(9.0,12.5)[a]
LPS+HRS组	1.0(1.0,2.0)	2.0(2.0,2.5)	1.0(0.0,1.0)	2.0(2.0,3.0)	7.0(5.0,8.0)[b]
H	10.370**	12.900**	9.818**	12.160**	13.060**

**P<0.01;[a]与对照组比较,[b]与LPS组比较,P<0.017

2.3　各组小鼠血清淀粉酶变化　LPS组小鼠血清淀粉酶水平显著高于对照组,LPS+HRS组小鼠血清淀粉酶水平明显低于LPS组,但仍高于对照组(均P<0.05),见表2。

Tab. 2　Comparison of serum amylase level, IL-6 and TNF-α levels in pancreatic tissue between the three groups of mice

表2　各组小鼠血清淀粉酶、胰腺组织IL-6和TNF-α水平比较　(n=5,$\bar{x}\pm s$)

组别	血清淀粉酶(U/L)	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)
对照组	551.80±26.10	9.15±0.59	51.53±1.74
LPS组	2 627.00±186.40[a]	27.81±0.93[a]	157.10±5.62[a]
LPS+HRS组	1 555.00±142.70[ab]	15.42±1.29[ab]	96.07±4.82[ab]
F	289.800**	471.800**	728.500**

**P<0.01;[a]与对照组比较,[b]与LPS组比较,P<0.05

2.4　各组小鼠胰腺组织炎性因子变化　LPS组小鼠胰腺组织中IL-6和TNF-α水平均高于对照组,LPS+HRS组小鼠胰腺组织中IL-6和TNF-α水平均低于LPS组,但仍高于对照组(均P<0.05),见表2。

2.5　各组小鼠胰腺组织中MPO和MDA水平比较　LPS组小鼠胰腺组织中MPO和MDA水平均高于对照组,LPS+HRS组小鼠胰腺组织中MPO和MDA水平均低于LPS组,但仍高于对照组(均P<0.05),见表3。

Tab. 3　Comparison of MPO and MDA levels in pancreatic tissues between the three groups of mice

表3　各组小鼠胰腺组织MPO和MDA水平比较　(n=5,$\bar{x}\pm s$)

组别	MPO(U/g)	MDA(μmol/g)
对照组	10.62±1.11	22.28±1.64
LPS组	24.84±0.62[a]	65.20±1.74[a]
LPS+HRS组	16.05±5.18[ab]	42.82±1.66[ab]
F	27.180**	815.700**

**P<0.01;[a]与对照组比较,[b]与LPS组比较,P<0.05

3　讨论

LPS注射是一种简便可重复的标准化脓毒症制模方式,广泛应用于脓毒症各种器官损害的研究。本研究采用LPS尾静脉注射的方式成功建立了小鼠脓毒症的胰腺损伤模型,脓毒症小鼠出现嗜睡、寒战和腹泻等脓毒症行为学表现。此外,本研究结果显示,脓毒症小鼠的胰腺组织学表现为水肿、炎性细胞浸润、出血及坏死,各项改良Schmidt组织病理学评分及总分、血清淀粉酶升高,与既往研究报道的脓毒症胰腺损伤的病理改变一致[2,11],提示在LPS诱导的脓毒症中存在严重的胰腺损伤。

氢分子是自然界中最小的分子,可穿透细胞膜和细胞器膜,作用于细胞核和线粒体等其他药物难以到达的靶点,可选择性清除人体内有害的活性氧(ROS)而不干扰人体内正常的氧化还原反应,且终产物为水,无毒无害,因此被众多学者应用于各种氧化损伤和炎症相关疾病的治疗研究中,包括脓毒症器官损伤[12]、胰腺炎[13]、缺血再灌注损伤[14]、阿尔茨海默症[15]和动脉粥样硬化[16]等。HRS是采用高压物理溶解的方式制成的富含氢分子的水溶液。本研究结果显示,HRS处理后小鼠的嗜睡、寒战和腹泻等行为学表现有所减轻,胰腺组织水肿、炎性细胞浸

润、出血及坏死程度降低、总改良 Schmidt 组织病理学评分和血清淀粉酶水平降低，提示 HRS 可明显改善内毒素诱导的小鼠胰腺损伤。与 LPS 组相比，LPS+HRS 组小鼠胰腺组织水肿、炎性细胞浸润、出血及坏死的各项改良 Schmidt 组织病理学评分无明显变化，推测可能是样本量较小的原因；但改良 Schmidt 组织病理学评分总分降低，改良 Schmidt 组织病理学评分总分更能评价胰腺组织的整体损伤程度。

炎症是脓毒症的重要病理之一。LPS 通过与脂多糖结合蛋白（LBP）结合形成 LPS-LBP 复合物，活化 Toll 样受体 4/核因子-κB（TLR4/NF-κB）通路[17]，促进炎性因子释放，造成级联放大的炎症反应，形成脓毒症炎症反应机制[18]。TLR4 亦存在于胰腺组织中[17,19]。研究发现，抑制 TLR4/NF-κB 通路介导的 IL-6 和 TNF-α 表达的升高从而降低炎症反应可以改善 LPS 诱导的脓毒症胰腺损伤[20]。本研究结果显示，LPS 组小鼠胰腺组织中 IL-6 和 TNF-α 较对照组升高，HRS 显著抑制了 LPS 诱导的脓毒症小鼠胰腺组织中 IL-6 和 TNF-α 表达的升高，提示 HRS 逆转了介导脓毒症胰腺损伤中的核心炎症机制。MPO 常被用来评价中性粒细胞浸润。既往实验研究发现，在脓毒症肺损伤[6]和胰腺炎[21]中 MPO 升高。在急性胰腺炎中，胰腺组织中的中性粒细胞可形成中性粒细胞胞外诱捕网（NETs），活化信号通路，参与炎症反应[13]。本研究结果显示，在脓毒症胰腺损伤中同样存在 MPO 升高，HRS 处理后 MPO 的升高被明显抑制，提示 HRS 可显著改善脓毒症胰腺组织中的中性粒细胞浸润，从而抑制炎症。此外，在胰腺炎中存在内源性 ROS 生成增多导致的过氧化水平升高[22]。本研究用 MDA 评价脓毒症小鼠胰腺组织的氧化应激水平，结果显示，LPS 组胰腺组织中 MDA 水平较对照组升高，HRS 处理显著降低了 MDA 水平，提示 HRS 可明显改善脓毒症胰腺组织的氧化应激损伤。同时，本研究结果显示，HRS 处理后血清淀粉酶、胰腺组织 IL-6、TNF-α、MPO 和 MDA 水平仍高于对照组，提示单次 10 mL/kg 剂量腹腔注射的 HRS 并不能独立用于治疗脓毒症胰腺损伤。

综上所述，HRS 可通过抑制炎症反应和降低氧化应激显著改善内毒素诱导的小鼠脓毒症胰腺损伤。HRS 具有温和抗氧化，可穿透细胞膜和细胞器膜，以及抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗休克，调节多种分子通路和自噬等多种作用机制，且成本低廉等优点，故具有较好的研究和应用前景。本研究尚存在不足之处，如未对 HRS 改善 LPS 诱导的脓毒症胰腺损伤的上下游信号通路进行探索，未设置脓毒症胰腺损伤多时间点和 HRS 多剂量观察，这将是本课题组下一步的研究方向。

参考文献

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

[2] Liu PP, Xiao ZH, Yan HP, et al. Baicalin suppresses Th1 and Th17 responses and promotes Treg response to ameliorate Sepsis-associated pancreatic injury via the RhoA-ROCK pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 86: 106685. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106685.

[3] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen Acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. Nat Med, 2007, 13(6): 688-694. doi: 10.1038/nm1577.

[4] Xu XF, Zhang J. Saturated hydrogen saline attenuates endotoxin-induced acute liver dysfunction in rats [J]. Physiol Res, 2013, 62 (4): 395-403. doi: 10.33549/physiolres.932515.

[5] Tao BD, Liu LD, Wang N, et al. Hydrogen-rich saline attenuates lipopolysaccharide-induced heart dysfunction by restoring fatty acid oxidation in rats by mitigating C-Jun N-terminal kinase activation [J]. Shock Augusta Ga, 2015, 44 (6): 593-600. doi: 10.1097/SHK.0000000000000467.

[6] Zhang Y, Liu YM, Zhang J. Saturated hydrogen saline attenuates endotoxin-induced lung dysfunction[J]. J Surg Res, 2015, 198(1): 41-49. doi: 10.1016/j.jss.2015.04.055.

[7] Liu Y, Zhang J. Saturated hydrogen saline ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by reducing excessive autophagy [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6): 2609-2615. doi: 10.3892/etm.2017.4353.

[8] Fu ZL, Zhang Z, Wu XY, et al. Hydrogen-rich saline inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury and endothelial dysfunction by regulating autophagy through mTOR/TFEB signaling pathway [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 9121894. doi: 10.1155/2020/9121894.

[9] Liu W, Dong XS, Sun YQ, et al. A novel fluid resuscitation protocol: provide more protection on acute kidney injury during septic shock in rats[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(4): 919-926.

[10] Schmidt J, Lewandrowski K, Fernandez-del Castillo C, et al. Histopathologic correlates of serum amylase activity in acute experimental pancreatitis [J]. Dig Dis Sci, 1992, 37 (9): 1426-1433. doi: 10.1007/BF01296014.

[11] 陆志峰，赵丽，王胜. 乌司他丁对脓毒症大鼠胰腺外分泌功能的保护作用及机制研究[J]. 同济大学学报(医学版)，2018，39(2)：51-55. Lu ZF, Zhao L, Wang S. Protective effect of ulinastatin on pancreatic exocrine function in rats with sepsis and related mechanisms [J]. J Tongji Univ (Medical Science), 2018, 39(2): 51-55. doi: 10.16118/j.1008-0392.2018.02.010.

[12] Qiu P, Liu Y, Zhang J. Recent advances in studies of molecular hydrogen against Sepsis [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15 (6): 1261-1275. doi: 10.7150/ijbs.30741.

Tianjin Med J, August 2021, Vol. 49 No. 8

实验研究

LTBP2通过TLR4/NF-κB信号通路抑制糖尿病大鼠海马神经元凋亡

栾宁[1],刘丹[1],刘畅[1],王新杨[1],侯阳[2],张晓妍[1△]

摘要:目的 探讨沉默潜在转化生长因子β结合蛋白2(LTBP2)基因对糖尿病大鼠学习记忆功能的影响及机制。**方法** 雄性SD大鼠45只一次性腹腔注射链脲佐菌素(STZ)55 mg/kg,72 h后采尾静脉血测血糖,将血糖>16.7 mmol/L的大鼠定为糖尿病模型;模型诱导成功后将大鼠随机分成3组:糖尿病(DM)组、si-LTBP2组(大鼠海马给予腺病毒包装的针对LTBP2的siRNA 10 μL)、sc-LTBP2组(大鼠海马给予LTBP2对照序列10 μL),每组15只。另取15只正常大鼠作为对照(CON)组。12周后,水迷宫检测大鼠学习记忆能力;免疫组织化学染色和实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)检测海马LTBP2表达;Western blot检测海马LTBP2、Toll样受体4(TLR4)、核因子(NF)-κB蛋白相对表达量;TUNEL染色检测海马神经元凋亡。**结果** 与CON组相比,DM组、si-LTBP2组和sc-LTBP2组LTBP2、TLR4、NF-κB表达明显增加,海马神经元凋亡明显增多,大鼠学习记忆能力明显下降(均$P<0.05$)。与DM组相比,si-LTBP2组LTBP2、TLR4、NF-κB表达明显降低,海马神经元凋亡明显减少,大鼠学习记忆能力明显提升(均$P<0.05$)。**结论** 沉默海马LTBP2的表达可明显改善糖尿病大鼠学习记忆能力,其机制可能与抑制TLR4/NF-κB信号通路有关。

关键词:糖尿病,1型;Toll样受体4;NF-κB;细胞凋亡;学习;记忆;潜在转化生长因子β结合蛋白2;TLR4/NF-κB信号通路

中图分类号:R587.25　　**文献标志码:**A　　**DOI:**10.11958/20203525

基金项目:辽宁省自然科学基金指导计划(20180550197)

作者单位:1锦州医科大学附属第一医院老年医学科(邮编121001);2锦州医科大学生命科学院

作者简介:栾宁(1982),女,硕士,主管护师,主要从事老年病慢性病的治疗方面研究。E-mail:9771880@qq.com

△通信作者　E-mail:fs.zxy@163.com

[13]Li YX, Li GQ, Suo LY, et al. Recent advances in studies of molecular hydrogen in the treatment of pancreatitis[J]. Life Sci, 2021,264:118641. doi:10.1016/j.lfs.2020.118641.

[14]Guan P, Sun ZM, Luo LF, et al. Hydrogen protects against chronic intermittent hypoxia induced renal dysfunction by promoting autophagy and alleviating apoptosis[J]. Life Sci, 2019, 225:46-54. doi:10.1016/j.lfs.2019.04.005.

[15]Zhang L, Zhao PH, Yue CP, et al. Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease [J]. Biomaterials, 2019, 197: 393-404. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.037.

[16]Yang S, He J, Li XF, et al. Hydrogen attenuated oxidized low-density lipoprotein-induced inflammation through the stimulation of autophagy via sirtuin 1[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5):4042-4048. doi:10.3892/etm.2018.6691.

[17]Xia L, Xu Z, Zhou X, et al. Impaired autophagy increases susceptibility to endotoxin-induced chronic pancreatitis [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10):889. doi:10.1038/s41419-020-03050-3.

[18]李悦娴,索良源,张锦. 自噬在脓毒症胰腺损伤中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(4): 504-507. Li YX, Suo LY, Zhang J. Role of autophagy in pancreatic injury in sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (4): 504-507. doi: 10.3760/cma. j.cn121430-20191021-00063.

[19]Li Y, Zhou ZG, Xia QJ, et al. Toll-like receptor 4 detected in exocrine pancreas and the change of expression in cerulein-induced pancreatitis [J]. Pancreas, 2005, 30(4): 375-381. doi: 10.1097/01.mpa.0000160959.21580.41.

[20]Gupta P, Choudhury S, Ghosh S, et al. Dietary pomegranate supplement alleviates murine pancreatitis by modulating Nrf2-p21 interaction and controlling apoptosis to survival switch [J]. J Nutr Biochem, 2019, 66:17-28. doi:10.1016/j.jnutbio.2018.12.009.

[21]Chen H, Sun YP, Li Y, et al. Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of l-arginine-induced acute pancreatitis in rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393 (2): 308-313. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.005.

[22]Shi Q, Chen C, Deng WH, et al. Hydrogen-rich saline attenuates acute hepatic injury in acute necrotizing pancreatitis by inhibiting inflammation and apoptosis, involving JNK and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent reactive oxygen species [J]. Pancreas, 2016, 45(10): 1424-1431. doi: 10.1097/MPA.0000000000000678.

(2020-12-30收稿　2021-03-15修回)

(本文编辑　陈丽洁)