

慢性间断性缺氧对帕金森病模型小鼠认知功能及海马神经元结构的影响

刘海林 宋永斌 张子彦 李景春 徐江涛

【摘要】 **目的** 探讨慢性间断性缺氧对帕金森病模型小鼠认知功能、海马神经元结构及突触素表达水平的影响。**方法** 采用百草枯腹腔注射联合慢性间断性缺氧制备帕金森病伴睡眠障碍小鼠模型,通过电迷宫和跳台实验评价其学习和记忆能力,HE 和 Nissl 染色观察海马神经元形态及数目变化、免疫组织化学染色检测海马神经元突触素表达水平、电子显微镜观察海马神经元超微结构。**结果** 与对照组比较,百草枯组、慢性间断性缺氧组及其联合组小鼠学习和记忆成绩显著下降(均 $P < 0.05$),电迷宫和跳台实验总反应时间延长、错误反应次数增加;Nissl 染色阳性神经元数目减少、突触素表达水平升高。光学显微镜和电子显微镜观察显示,百草枯组、慢性间断性缺氧组及其联合组小鼠海马神经元均有不同程度损害,但以百草枯联合慢性间断性缺氧组最为明显(均 $P = 0.000$)。**结论** 慢性间断性缺氧可加重百草枯所致帕金森病模型小鼠的学习和记忆障碍,可能与海马神经元结构损害、突触功能减弱有关。

【关键词】 缺氧,脑; 百草枯; 帕金森病; 认知障碍; 疾病模型,动物

Effects of chronic intermittent hypoxia on the cognitive function and neuron structure of hippocampus in mouse model of Parkinson's disease

LIU Hai-lin, SONG Yong-bin, ZHANG Zi-yan, LI Jing-chun, XU Jiang-tao

Department of Neurology, Urumqi General Hospital, Lanzhou Command of Chinese PLA, Urumqi 830000, Xinjiang, China

Corresponding author: XU Jiang-tao (Email: xujiangtao1959@163.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of chronic intermittent hypoxia (CIH) on the cognitive function, neuron structure and synaptophysin (Syn) expression of the hippocampus in mouse model of Parkinson's disease (PD). **Methods** A hypoxia-reoxygen device was used to prepare the model of CIH. Meanwhile, the PD mouse model was built by intraperitoneal injection of paraquat (PQ). The cognitive function was evaluated by Y-type electric maze and step-down test. Syn expression in the hippocampus was estimated by immunohistochemistry. The neuron structure in the hippocampus was observed by HE staining, Nissl staining and the electron microscope. **Results** Comparing to control group, a significant decrease was found in learning and memorizing performance ($P < 0.05$, for all) and the amount of neuron, while a significant increase was seen in total reaction time (TRT) and error reaction (ER) in Y-type electric maze and step-down test and the gray value of Syn in the hippocampus in PQ, CIH, and PQ + CIH groups. Various degrees of anomaly were observed in neuron structure of hippocampus by HE staining, Nissl staining and electron microscopy in PQ, CIH, and PQ + CIH groups, while presented most obviously in the latter group. **Conclusion** The PQ-induced impairment of cognitive function in PD model mice was aggravated by CIH, which may be related to the damage of neuron structure and the decrease of synaptic function in hippocampus.

【Key words】 Hypoxia, brain; Paraquat; Parkinson disease; Cognition disorders; Disease models, animal

This study was supported by Medical Scientific Research Project of Chinese PLA (No. LXH2009024).

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.06.005

基金项目:全军医药卫生科研基金课题(项目编号:LXH2009024)

作者单位:830000 兰州军区乌鲁木齐总医院神经内科[刘海林(现在河南省洛阳市第三人民医院神经内科,邮政编码:471000)]

通讯作者:徐江涛(Email:xujiangtao1959@163.com)

帕金森病(PD)易并发各种睡眠障碍,其中睡眠呼吸暂停综合征(SAS)发生率可达 20%~31%^[1]。慢性间断性缺氧(CIH)是睡眠呼吸暂停综合征的主要病理生理过程之一,我们在前期研究中发现,慢性间断性缺氧可以加重百草枯(PQ)所致帕金森病模型小鼠的运动障碍和黑质-纹状体系统损害^[2-5],以及认知功能障碍和海马区胆碱能系统损害^[6]。在本研究中,我们拟进一步探讨慢性间断性缺氧对百草枯所致帕金森病模型小鼠认知功能及海马神经元病理改变的影响,从病因学机制为合并睡眠呼吸暂停综合征的帕金森病患者认知损害寻求病理学证据。

材料与方 法

一、实验材料

1. 实验动物 6 周龄雄性无特定病原体(SPF)级 C57BL/6 小鼠 50 只,由新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心提供,经电迷宫实验淘汰过于敏感或迟钝的小鼠,最终选择 44 只动物进入实验,体质量 18~22 g。于特定病原体动物实验室进行实验,实验环境通风良好,每日光照时间 8 h,自由进食水。

2. 试剂与仪器 (1)主要试剂:百草枯(批号:Lot SZE8163X;规格:0.40 mg/ml)由美国 Sigma 公司提供。免疫试剂中 I 抗工作液[为鼠抗人 SVP-38 多克隆抗体(1:500)]购自武汉博士德生物工程有限公司,通用型 SP 免疫组织化学检测试剂盒[含过氧化物酶阻断液、非免疫型动物血清、生物素标记的 IgG II 抗和链亲和素-过氧化物酶溶液],以及二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。(2)主要实验仪器:间断缺氧箱和对照箱由兰州军区乌鲁木齐总医院设计制作^[7]。Y 型电迷宫和 XZC-5A 型小白鼠刺激跳台均由张家港三兴教学机械厂提供。BI-2000 型图像分析系统购自成都泰盟软件有限公司。

二、实验方法

1. 帕金森病模型制备及实验分组 (1)动物模型制备:参照文献[8]方法,于小鼠腹腔内注射百草枯溶液(25 ml/kg),2 次/周,连续注射 6 周。(2)结果判断:小鼠注射百草枯 4 周后出现自发性活动减少,6 周后出现活动明显减少、爬行缓慢、反应迟钝、弓背姿势、不自主竖毛和轻微震颤等帕金森样表现,即为模型制备成功。(3)实验分组:44 只 C57BL/6 小鼠顺序编号,自随机数字表中任一行任一列开始

依次读取 3 位数作为一个随机数记录于编号下,然后将全部随机数由小到大排序(数据相同者按先后顺序排序),每个随机数对应的序号记录于随机数字表第 3 列中;其中规定序号 1~11 为第 1 组、12~22 为第 2 组、23~33 为第 3 组、34~44 为第 4 组。百草枯组(PQ 组)和对照组[腹腔注射等剂量生理盐水(25 ml/kg),2 次/周,连续注射 6 周]小鼠制模后直接置对照箱[8 h/d(10:00~18:00)]中进行行为学观察,慢性间断性缺氧组[CIH 组,腹腔注射等剂量生理盐水(25 ml/kg),2 次/周,连续注射 6 周]和百草枯联合慢性间断性缺氧组(PQ+CIH 组)小鼠制模后参照文献[7]方法置密闭容器中,通过开关通气孔控制容器与外界空气交换以达到模拟慢性间断性缺氧的生理过程,进行 4 周行为学观察。

2. 行为学评价 参照文献[9]中实验方法,分别进行小鼠电迷宫和跳台实验,前者观察不同处理组小鼠空间记忆力、后者反映其短时记忆力。(1)电迷宫实验:每只小鼠均测试 10 次,记录总反应时间(TRT)和错误反应次数(ER)作为学习成绩,24 h 后同法重复测试,作为记忆成绩。(2)跳台实验:分别记录小鼠首次跳上跳台的反应时间和 3 min 内错误反应次数作为学习成绩,24 h 后同法重复测试,作为记忆成绩。

3. 组织标本制备 实验终点时(10 周后)脱颈处死小鼠,冰块上快速切取并于矢状位分离双侧大脑,按照《大鼠脑立体定位图谱》^[10]切取约为 1 mm×1 mm×1 mm 大小的一侧海马组织(每组各 1 只小鼠),进行电子显微镜观察;其余组织置液氮迅速冷冻后-80℃保存,采用比色法检测乙酰胆碱(Ach)表达水平和乙酰胆碱酯酶(AchE)活性。自全脑中后 1/3 切开另一侧大脑,体积分数为 4%多聚甲醛溶液固定 24~48 h,常规脱水、石蜡包埋,连续冠状切取海马组织,制备 5~7 张切片,层厚 3~5 μm,分别行 HE、Nissl 和免疫组织化学染色。

4. 组织学及免疫组织化学染色 海马组织切片常规脱水、二甲苯透明、石蜡包埋,5 μm 层厚连续冠状切片、脱蜡至水。(1)HE 染色:体积分数为 10% Harris 苏木素染色 10 min,0.5%盐酸乙醇分色,饱和碳酸锂水溶液转蓝,蒸馏水漂洗,0.5%嗜伊红染色 1 min,梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树脂封片。(2)Nissl 染色:体积分数为 0.1%焦油紫(含焦油紫 0.10 g、蒸馏水 99 ml 和 1%冰醋酸 1 ml)37℃反应 10 min,蒸馏水漂洗,体积分数为 95%乙醇分化,光

表 1 不同处理组小鼠电迷宫实验测试成绩的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of the performance records of Y-type electric maze test among different groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Learning		Memorizing	
		TRT (s)	ER (times)	TRT (s)	ER (times)
Control (1)	11	68.73 ± 11.64	2.45 ± 1.51	59.27 ± 7.19	1.73 ± 1.02
PQ (2)	11	79.37 ± 7.17	4.10 ± 1.88	73.36 ± 6.57	3.10 ± 1.15
CIH (3)	11	81.47 ± 10.307	4.18 ± 0.98	76.55 ± 8.94	3.55 ± 1.38
PQ + CIH (4)	11	97.27 ± 11.50	5.55 ± 1.04	96.64 ± 13.11	5.37 ± 1.29
F value		14.389	30.167	30.167	17.004
P value		0.000	0.000	0.000	0.000

TRT, total reaction time, 总反应时间; ER, error reaction, 错误反应次数。The same as Table 2-4

表 2 不同处理组小鼠电迷宫实验成绩两两比较的 LSD-t 检验

Table 2. Paired comparison of performance records of Y-type electric maze test among different groups (LSD-t test)

Paired comparison	Learning (P value)		Memorizing (P value)	
	TRT	ER	TRT	ER
(1) : (2)	0.020	0.009	0.001	0.012
(1) : (3)	0.006	0.006	0.000	0.001
(1) : (4)	0.000	0.000	0.000	0.000
(2) : (3)	0.637	0.879	0.427	0.383
(2) : (4)	0.000	0.019	0.000	0.000
(3) : (4)	0.001	0.027	0.000	0.001

学显微镜($\times 200$)下观察出现蓝紫色尼氏小体后以 100%乙醇脱水、透明、封固。采用 BI-2000 型图像分析系统,光学显微镜($\times 400$)下对海马组织 Nissl 染色阳性神经元进行双盲计数,不同处理组随机选择 3 个视野,计数阳性神经元数目,取平均值。(3)免疫组织化学染色(SP 二步法)检测突触素(Syn)表达变化:小鼠抗突触素多克隆抗体(1:500)经稀释后,切片置 60 °C 烤箱过夜,脱蜡至水,以 0.01 mol/L(pH 值 7.20)枸橼酸抗原修复液微波修复 10 min,室温下温度降至 50 °C,磷酸盐缓冲液冲洗,依次滴加过氧化物酶阻断液、非免疫型动物血清、鼠抗人 SVP-38 多克隆抗体(I 抗),磷酸盐缓冲液冲洗,37 °C 反应 4 h,磷酸盐缓冲液冲洗 5 min($\times 2$ 次);滴加生物素标记的 IgG II 抗和链亲和素-过氧化物酶溶液,磷酸盐缓冲液冲洗 5 min($\times 2$ 次),DAB 显色,蒸馏水冲洗,苏木素染色,光学显微镜($\times 200$)下观察海马神经元呈棕黄色(神经毡区呈颗粒状或点状标记)者为突触素表达阳性,分化返蓝、脱水、透明、封固。光学显微镜($\times 400$)下经标准灰度值校正后测定海马组织,随机选择 3 个视野,取平均值作为突触素定量检测指标。所有灰度值测定均在相同光学条件下完成。

5. 超微结构观察 体积为 1 mm \times 1 mm \times 1 mm 的海马组织于 2%~3%戊二醛溶液预固定 2 h、1%锇酸溶液固定 2 h,固定前后以 0.10 mol/L 磷酸盐缓冲液冲洗 20 min,然后依次加入 30%、50%、70%、90%和 100%乙醇脱水 10 min,置 Epon812 包埋液反应 1 h,聚合、超薄切片,电子显微镜($\times 4000$)下观察海马神经元超微结构。

三、统计分析方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同处理组小鼠学习和记忆成绩,以及海马 Nissl 染色阳性神经元数目和突触素表达水平的比较均采用单因素方差分析,两两比较行 LSD-t 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、帕金森病模型小鼠认知功能评价

1. 电迷宫实验 与对照组比较,其余 3 组小鼠无论学习成绩(总反应时间、错误反应次数)或记忆成绩(总反应时间、错误反应次数)均显著降低($P < 0.05$),其中以 PQ + CIH 组下降最明显(均 $P = 0.000$),并分别低于 PQ 组和 CIH 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而 PQ 组与 CIH 组之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1,2)。

2. 跳台实验 与对照组比较,其余 3 组小鼠无论学习成绩(总反应时间、错误反应次数)或记忆成绩(总反应时间、错误反应次数)均显著降低($P < 0.05$),其中以 PQ + CIH 组测试成绩下降最显著(均 $P = 0.000$),且分别低于 PQ 组和 CIH 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而 PQ 组与 CIH 组之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 3,4)。

二、海马神经元形态及数目变化

1. HE 染色 光学显微镜观察显示,对照组小鼠海马神经元分布均匀,细胞核结构清楚(图 1a);PQ 组和 CIH 组小鼠部分海马神经元肿胀,间质水肿,细胞核固缩,细胞质呈嗜酸性变性(图 1b,1c);CIH +

表 3 不同处理组小鼠跳台实验测试成绩的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of performance records of step-down test among different groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Learning		Memorizing	
		TRT (s)	ER (times)	TRT (s)	ER (times)
Control (1)	11	3.09 ± 0.71	2.65 ± 0.82	3.01 ± 1.00	2.45 ± 0.94
PQ (2)	11	4.46 ± 1.51	3.73 ± 0.91	4.18 ± 1.55	3.82 ± 0.88
CIH (3)	11	4.64 ± 1.36	3.84 ± 1.40	4.29 ± 1.56	4.01 ± 1.85
PQ + CIH (4)	11	6.10 ± 1.82	5.10 ± 1.51	5.64 ± 1.13	5.46 ± 1.93
<i>F</i> value		8.379	8.795	7.917	7.610
<i>P</i> value		0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 不同处理组小鼠跳台实验测试成绩两两比较的 LSD-*t* 检验

Table 4. Paired comparison of performance records of step-down test among different groups (LSD-*t* test)

Paired comparison	Learning (<i>P</i> value)		Memorizing (<i>P</i> value)	
	TRT	ER	TRT	ER
(1) : (2)	0.028	0.028	0.035	0.036
(1) : (3)	0.014	0.011	0.016	0.018
(1) : (4)	0.000	0.000	0.000	0.000
(2) : (3)	0.763	0.706	0.739	0.774
(2) : (4)	0.009	0.007	0.011	0.013
(3) : (4)	0.020	0.018	0.024	0.026

PQ 组小鼠海马神经元分布稀疏、排列紊乱,大部分神经元结构崩解、消失(图 1d)。

2. Nissl 染色 不同处理组小鼠海马 Nissl 染色阳性神经元数目比较,差异有统计学意义($P = 0.000$, 表 5)。与对照组比较,其余 3 组小鼠海马 Nissl 染色阳性神经元数目显著减少,以 PQ + CIH 组减少最显著($P = 0.000$),并分别低于 PQ 组($P = 0.014$)和 CIH 组($P = 0.001$);而 PQ 组与 CIH 组之间差异无统计学意义($P = 0.378$)。

3. 免疫组织化学染色 不同处理组小鼠海马突触素免疫组织化学染色阳性神经元数目差异具有统计学意义($P = 0.000$, 表 5)。与对照组比较,其余 3 组小鼠海马突触素表达水平均显著升高,其中以 PQ + CIH 组表达水平最高($P = 0.000$),且分别高于 PQ 组($P = 0.023$)和 CIH 组($P = 0.034$);而 PQ 组与 CIH 组之间差异无统计学意义($P = 0.866$)。

三、海马神经元超微结构观察

电子显微镜观察显示,对照组小鼠海马神经元内细胞器丰富,染色质均匀,核仁清楚(图 2a);PQ 组核糖体、内质网、线粒体等细胞器数目减少,溶酶体颗粒增多(图 2b);CIH 组细胞器数目减少,溶酶体颗粒增多,细胞核呈不规则形,神经元周围纤维呈轻度脱髓鞘改变(图 2c);CIH + PQ 组核糖体、内质网、线粒体等细胞器数目明显减少,溶酶体颗粒增多,细胞核呈扭曲形,神经元周围髓鞘呈空泡变性及脱髓鞘改变(图 2d)。

讨 论

睡眠呼吸暂停综合征是临床常见睡眠障碍,通过反复缺氧伴二氧化碳潴留干扰睡眠,导致组织器官

损害^[11]。通常采用慢性间断性缺氧模型模拟睡眠呼吸暂停综合征的临床过程^[12-13],在我们的既往研究中,采用自行设计的慢性间断性缺氧实验箱成功地建立了慢性间断性缺氧小鼠模型^[7],并通过多项动物实验证实该模型可导致小鼠学习能力和记忆力下降^[3-6],与同类研究结论一致^[14]。在本研究中,我们通过图像分析系统检测小鼠海马突触素表达水平,结果显示 CIH 组小鼠海马突触素表达水平显著低于对照组,组织形态学和超微结构观察显示 CIH 组小鼠海马神经元结构异常,表明慢性间断性缺氧导致的认知损害可能与海马神经元损害和突触素表达水平降低有关。

采用 C57BL/6 小鼠腹腔注射百草枯制备帕金森病动物模型已是一项成熟的实验室技术^[8]。我们以往的研究显示,C57BL/6 小鼠腹腔注射百草枯后 6 周即可出现动作缓慢、震颤等帕金森样表现,纹状体多巴胺表达水平降低、氧化应激反应增强,黑质多巴胺能神经元减少,细胞凋亡^[3]。临床研究表明,帕金森病患者大多伴有认知功能障碍^[15]。我们的研究也显示,百草枯所致帕金森病模型小鼠学习和记忆能力均较对照组下降,且伴有海马乙酰胆碱表达水平及其活性下降^[6]。提示百草枯慢性中毒可导致认知损害,与国内以往的研究结果一致^[16]。

当慢性间断性缺氧和百草枯同时作用于小鼠时,其认知功能障碍更为突出,海马胆碱能系统损害更为严重^[6]。有研究显示,记忆力衰退的老年小鼠海马齿状回穿孔性突触数目显著减少,海马突触素表达水平降低^[17]。在本研究中,CIH 组和 PQ 组小鼠海马突触素表达水平均高于对照组($P < 0.05$),表明慢性间断性缺氧和百草枯可使小鼠海马突触数

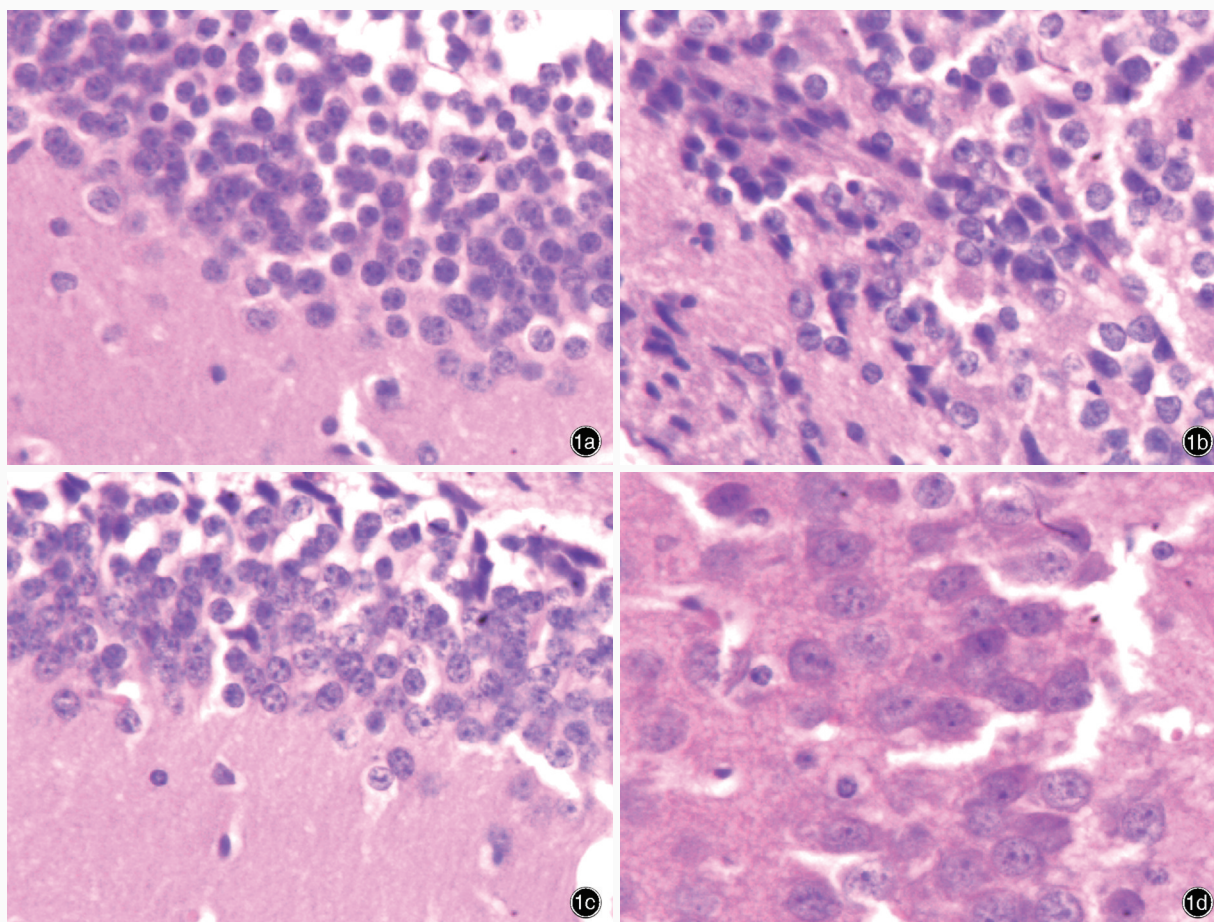


表 5 不同处理组小鼠海马 Nissl 染色阳性神经元数目和突触素表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5. Comparison of the Nissl staining positive neuron and expression level of Syn in hippocampus among different groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Nissl staining positive neuron (/HPF)	Syn (gray value)
Control	11	264.91 ± 12.78	129.61 ± 1.84
PQ	11	239.73 ± 14.80	132.39 ± 2.96
CIH	11	244.73 ± 13.35	132.58 ± 3.08
PQ + CIH	11	225.37 ± 11.42	135.08 ± 2.62
<i>F</i> value		17.047	7.718
<i>P</i> value		0.000	0.000

图 1 光学显微镜观察所见 HE 染色 ×400 1a 对照组小鼠海马神经元分布均匀,细胞核结构排列整齐、密集 1b PQ 组小鼠部分海马神经元稍稀疏,细胞核固缩、溶解,间质水肿 1c CIH 组小鼠部分海马神经元排列紊乱,细胞核固缩、溶解,间质水肿 1d CIH + PQ 组小鼠海马神经元分布明显稀疏、排列紊乱,大部分神经元结构崩解、消失

Figure 1 Light microscopic findings. HE staining × 400 Neurons in the hippocampus of control group showed even density and distribution, and distinct nucleus texture (Panel 1a). Neurons in hippocampus were slightly sparse, and presented karyopyknosis, and karyolysis; interstitial edema was shown in PQ group (Panel 1b). Partial neuronal swelling and disarrangement, karyopyknosis, and interstitial edema were seen in hippocampus in CIH group (Panel 1c). Neuronal distribution in hippocampus in CIH + PQ group was obviously sparse and disarranged, and most neurons were integrated or disappeared (Panel 1d).

目明显减少;PQ + CIH 组小鼠突触素表达水平明显高于其他各组($P < 0.05$),进一步证实慢性间断性缺氧和百草枯联合作用对小鼠海马神经元损害更为严重。海马神经元损害是学习和记忆障碍的主要病理学基础^[18]。尼氏小体为神经元重要标志,病理状态或神经元变性时尼氏小体减少或缺失,因此可以作为反映神经元功能状态的可靠探针^[19]。组织

形态学和超微结构观察显示,慢性间断性缺氧与百草枯联合作用对小鼠海马神经元的损害较单纯百草枯更为明显,Nissl 染色阳性神经元数目明显减少;海马神经元内核糖体、内质网、线粒体等细胞器数目明显减少,溶酶体颗粒增多,细胞核呈扭曲形,神经元周围髓鞘呈空泡变性及脱髓鞘改变。提示慢性间断性缺氧可加重百草枯所致帕金森病模型

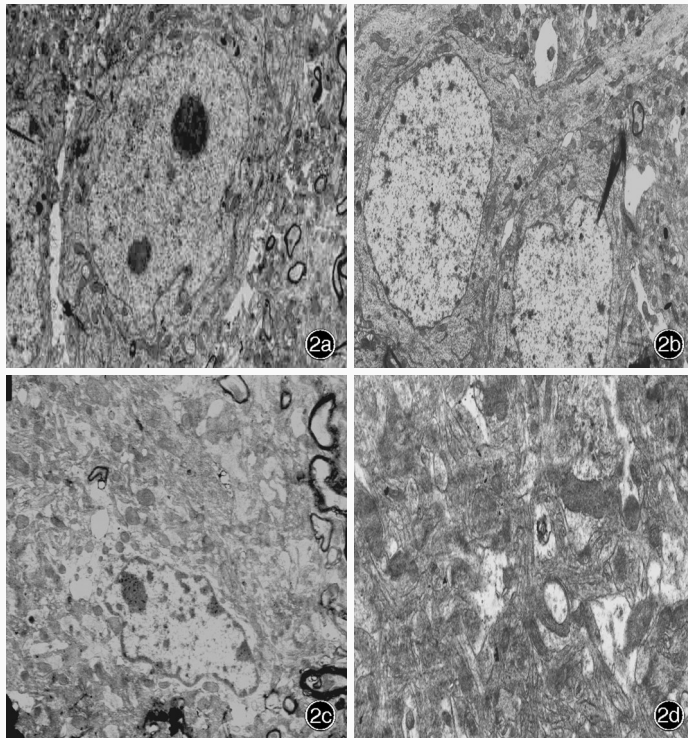


图 2 电子显微镜观察所见 醋酸铀染色 低倍放大
2a 对照组小鼠海马神经元内细胞器丰富,染色质均匀,核仁清楚 2b PQ 组小鼠神经元内核糖体、内质网、线粒体等细胞器数目减少,溶酶体颗粒增多 2c CIH 组小鼠神经元内细胞器数目减少,溶酶体颗粒增多,细胞核呈不规则形,神经元周围纤维呈轻度脱髓鞘改变 2d CIH + PQ 组小鼠神经元内核糖体、内质网、线粒体等细胞器数目明显减少,溶酶体颗粒增多,细胞核呈扭曲形,神经元周围髓鞘呈空泡变性及脱髓鞘改变

Figure 2 Electron microscopic findings Uranium acetate staining low power magnified In the neurons in hippocampus organellae were rich; chromatin were even; nucleolus were clear in the control group (Panel 2a). The number of ribosome, endoplasmic reticulum and mitochondrion was decreased and lysosomal granules were increased in the hippocampus of PQ group (Panel 2b). In the neurons in hippocampus the number of organelle was decreased; lysosomal granules increased; the nucleus was irregular. The peripheral neuron fibers were slightly demyelinated in CIH group (Panel 2c). The number of organelle including ribosome, endoplasmic reticulum and mitochondrion was obviously decreased, and lysosomal granule increased in the neurons in hippocampus of CIH + PQ group. The nuclei were distorted. The neural sheaths presented vacuolar degeneration and demyelination (Panel 2d).

小鼠的认知功能障碍,可能与其加重小鼠海马神经元损害有关。

综上所述,慢性间断性缺氧联合百草枯可明显加重 C57BL/6 小鼠海马神经元损害,从而加重小鼠认知损害,较单纯百草枯的作用更为明显。原因可能与慢性间断性缺氧与百草枯具有协同作用,进一步加强海马神经元损害,减弱突触功能有关。提示应高度重视合并睡眠呼吸暂停综合征的帕金森患者的诊断与治疗。

参 考 文 献

- [1] Jahan I, Hauser RA, Sullivan KL, Miller A, Zesiewicz TA. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Dis Treat*, 2009, 5:535-540.
- [2] Guo YY, Xu JT, Song YB, Xu YH. Effect of chronic episodic hypoxia on behavior and striatal dopamine content in mice of Parkinson disease model. *Xian Dai Sheng Wu Yi Xue Jin Zhan*, 2008, 8:2217-2220. [郭云云, 徐江涛, 宋永斌, 许永华. 慢性间断性缺氧对帕金森病模型小鼠行为学及纹状体多巴胺含量的影响. *现代生物医学进展*, 2008, 8:2217-2220.]
- [3] Li JC, Xu JT, Song YB, Yang J, Xu YH, Zou SY, Shi WH, Liu HL, Zhang ZY. Effect of chronic intermittent hypoxia on the behavior and the pathology changes in substantia nigra of Parkinson's disease model mouse. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2010, 18:231-235. [李景春, 徐江涛, 宋永斌, 杨俊, 许永华, 邹赛英, 是文辉, 刘海林, 张子彦. 慢性间断性缺氧对帕金森病模型小鼠行为学及黑质病理改变的影响. *中国临床神经科学*, 2010, 18:231-235.]
- [4] Ma XJ, Xu JT, Song YB, Tang XP, Yang XL. Effect of chronic intermittent hypoxia on apoptosis-related protein Bcl-2 and Bax in substantia nigra of Parkinson's disease model mouse. *Zhongguo Xian Dai Yi Xue Za Zhi*, 2011, 21:3719-3722. [马孝俊, 徐江涛, 宋永斌, 唐新萍, 杨新玲. 慢性间断性缺氧对帕金森病模型小鼠黑质凋亡相关蛋白 Bcl-2 和 Bax 表达的影响. *中国现代医学杂志*, 2011, 21:3719-3722.]
- [5] Zhang ZY, Xu JT, Song YB, Yang J, Xu YH, Yu WZ, Liu HL, Li JC. The effect of chronic intermittent hypoxia on the oxidative stress in corpus striatum of Parkinson's disease model mouse. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2011, 31:3550-3552. [张子彦, 徐江涛, 宋永斌, 杨俊, 许永华, 余伍忠, 刘海林, 李景春. 慢性间断性缺氧对帕金森病模型小鼠纹状体氧化应激的影响. *中国老年学杂志*, 2011, 31:3550-3552.]
- [6] Liu HL, Xu JT, Song YB, Yang J, Xu YH, Yu WZ, Li JC, Zhang ZY. Effect of chronic intermittent hypoxia on the cognitive function of mouse model for Parkinson's disease. *Xin Yi Xue*, 2011, 42:382-385. [刘海林, 徐江涛, 宋永斌, 杨俊, 许永华, 余伍忠, 李景春, 张子彦. 慢性间断性缺氧对帕金森病模型小鼠认知功能的影响. *新医学*, 2011, 42:382-385.]
- [7] Liu HL, Zhang ZY, Guo YY, Li JC, Song YB, Xu JT. A mice mode of chronic intermittent hypoxia with carbon dioxide retention. *Zhongguo Bi Jiao Yi Xue Za Zhi*, 2012, 22:62-65. [刘海林, 张子彦, 郭云云, 李景春, 宋永斌, 徐江涛. 慢性间断性缺氧伴二氧化碳潴留小鼠模型的建立. *中国比较医学杂志*, 2012, 22:62-65.]
- [8] Zhang N, Chen X, Zhang SY. Research of Parkinson's disease model treated by Paraquat on C57BL mice. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 16:120-122. [张楠, 陈忻, 张思玉. 农药百草枯致小鼠帕金森病模型研究. *脑与神经疾病杂志*, 2008, 16:120-122.]
- [9] Li YK. *Experimental methodology of traditional Chinese medicine pharmacology*. Shanghai: Shanghai Science and

- Technology Press, 1991: 175-176.[李仪奎. 中药药理实验方法学. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 175-176.]
- [10] Bao XM, Shu SY. The stereotaxic atlas of the rat brain. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991: 49-59.[包新民, 舒斯云. 大鼠脑立体定位图谱. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 49-59.]
- [11] Décarý A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep*, 2000, 23:369-381.
- [12] Kalaria RN, Spoons L, Laude EA, Emery CJ, Thwaites-Bee D, Fairlie J, Oakley AE, Barer DH, Barer GR. Hypoxia of sleep apnoea: cardiopulmonary and cerebral changes after intermittent hypoxia in rats. *Respir Physiol Neurobiol*, 2004, 140:53-62.
- [13] Tan SY, Yang Y, Luo YQ, Huang GQ, Liu D, Yan SL. Primary study on an established chronic-intermittent hypoxia model in rat. *Zhongguo Yi Xue Gong Cheng*, 2006, 14:595-598.[谭胜玉, 杨宇, 罗炎荃, 黄国庆, 刘丹, 颜素岚. 慢性间歇性缺氧大鼠模型的初步研究. 中国医学工程, 2006, 14:595-598.]
- [14] Muthuraju S, Maiti P, Solanki P, Sharma AK, Singh SB, Prasad D, Ilavazhagan G. Cholinesterase inhibitors ameliorate spatial learning deficits in rats following hypobaric hypoxia. *Exp Brain Res*, 2010, 203:583-592.
- [15] Chen HB. Cognitive impairment in Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:500-503.[陈海波. 帕金森病认知障碍. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7: 500-503.]
- [16] Yang YY, Niu ZS, Fu XM, Li GW. Learning and memory impairment in rat model of Parkinson disease. *Zhongguo Lin Chuang Kang Fu*, 2006, 10:83-86.[杨艳艳, 牛朝诗, 傅先明, 李光武. 帕金森病模型大鼠的学习记忆功能障碍. 中国临床康复, 2006, 10:83-86.]
- [17] Hong A, Yao ZB, Gu YM, Chen YC. Change of hippocampal synaptophysin in aged learning and memory deficits rat. *Jie Pou Xue Bao*, 1996, 27:164-168.[洪岸, 姚志彬, 顾耀铭, 陈以慈. 老年大鼠学习记忆减退与海马结构的突触素改变. 解剖学报, 1996, 27:164-168.]
- [18] Hayward L, Mant A, Eyland A, Hewitt H, Purcell C, Turner J, Goode E, Le Count A, Pond D, Saunders N. Sleep disordered breathing and cognitive function in a retirement village population. *Age*, 1992, 21:121-128.
- [19] Yasuhara T, Shingo T, Muraoka K, Kameda M, Agari T, Wen Ji Y, Hayase H, Hamada H, Borlongan CV, Date I. Neurorescue effects of VEGF on a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*, 2005, 1053:10-18.

(收稿日期:2013-05-07)

21st World Congress of Neurology

The 21st World Congress of Neurology will take place in September 21-26, 2013 in Vienna, Austria. The congress theme is "Neurology in the Age of Globalization", and it will discuss the major breakthroughs and developments in the field of neurology: from clinical practice to research and technology. In addition to a top-rate scientific program, there will be many opportunities for hands-on learning and networking as well as exciting social events. Major topics on the congress include: epilepsy, movement disorders, stroke, neuro-critical care, dementia, multiple sclerosis & demyelinating diseases, neuromuscular disorders, headache, pain and neurorehabilitation.

Time: September 21-26, 2013

Address: Vienna, Austria

Email: wcn@kenes.com

Website: www2.kenes.com/wcn/Pages/Home.aspx

Cold Spring Harbor Asia Conferences: Development, Function and Disease of Neural Circuits

The conference will include eight oral sessions and one poster session. Many talks will be selected from the openly submitted abstracts on the basis of scientific merit and relevance. Social events throughout the conference provide ample opportunity for informal interactions. Major topics on the conference include: neurogenesis, Axon guidance, synapse formation, dendrite morphogenesis, developmental plasticity, circuit function, axon regeneration, developmental and degenerative disorders. Keynote Speakers are Eric Nestler (Mount Sinai School of Medicine, USA) and Larry Zipursky (Howard Hughes Medical Institute, University of California, USA).

Time: October 21-25, 2013

Venue: Suzhou Dushu Lake Conference Center, Suzhou, Jiangsu, China

Website: <http://www.csh-asia.org/13circuit.html>

Abstract due date: August 9, 2013