

## 弥散富氧对高原颅脑损伤小鼠行为学及海马CA1区的影响

李远轍<sup>1</sup>, 闫茜<sup>2</sup>, 阮俊勇<sup>3</sup>, 翟明明<sup>1</sup>, 汤池<sup>1</sup>, 罗二平<sup>1</sup>, 刘娟<sup>1</sup>

1. 空军军医大学军事生物医学工程学系, 陕西 西安 710032; 2. 空军军医大学第二附属医院皮肤科, 陕西 西安 710032; 3. 海军青岛特勤疗养中心医学工程科, 山东 青岛 266071

**【摘要】目的:**探索低压低氧环境下弥散富氧对颅脑损伤小鼠的行为学以及海马CA1区的影响。**方法:**利用低压低氧舱模拟海拔6 000 m环境,利用便携式膜法氧气机与IVC笼构建弥散富氧笼。将21只雄性C57小鼠随机分为颅脑损伤(TBI)平原组(Sham组)、TBI低氧组(TLO组)和TBI富氧组(THO组)。TLO组与THO组置于模拟舱内饲养1周(24 h/d),THO组每天24 h富氧30%±3%(V/V),Sham组置于当地海拔约400 m同时饲养。1周后,对小鼠体质量、行为学指标进行测量,并观察海马体结构。**结果:**实验前各组小鼠体质量无统计学差异( $P>0.05$ );实验后TLO组与THO组体质量显著降低( $P<0.05$ ),且THO组较TLO组小鼠体质量显著上升( $P<0.05$ )。与Sham组相比,TLO组垂直活跃度显著降低( $P<0.05$ );与TLO组相比,THO组水平活跃度及垂直活跃度显著增强( $P<0.05$ )。TLO组海马锥体细胞胞核体积缩小,染色加深;THO组海马锥体细胞结构损伤显著减轻,排列相对整齐。**结论:**模拟海拔6 000 m进行弥散富氧干预可有效减轻高原TBI小鼠海马损伤,降低其烦躁和焦虑程度,提高空间探索能力。

**【关键词】**C57小鼠;弥散富氧;低压低氧;颅脑损伤;海马

**【中图分类号】**R318;R338.2

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2020)09-1198-05

## Effects of diffuse oxygen enrichment on the behavior and hippocampal CA1 area of mice with traumatic brain injury at high altitude

LI Yuanzhe<sup>1</sup>, YAN Xi<sup>2</sup>, RUAN Junyong<sup>3</sup>, ZHAI Mingming<sup>1</sup>, TANG Chi<sup>1</sup>, LUO Erping<sup>1</sup>, LIU Juan<sup>1</sup>

1. Department of Military Biomedical Engineering, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 3. Department of Medical Engineering, Qingdao Special Service Sanatorium Center of PLA Navy, Qingdao 266071, China

**Abstract: Objective** To explore the effects of diffuse oxygen enrichment on the ethology and the hippocampus CA1 area of mice with traumatic brain injury (TBI) in hypobaric hypoxia. **Methods** The hypobaric hypoxic chamber was used to simulate the special environment of high altitude at 6 000 m, while the portable membrane oxygen enricher and IVC cage were used to construct a diffuse oxygen-enriched cage. Twenty-one male C57 mice were randomly divided into TBI plain group (Sham group), TBI hypoxia group (TLO group) and TBI oxygen enrichment group (THO group). The mice in TLO group and THO group were placed in the simulated chamber for 1 week (24 h/d); and those in THO group were enriched with oxygen for 24 h every day (30%±3%, V/V). The mice in Sham group were raised at the local altitude (about 400 m). After a week of experiment, the body weight and behavioral indexes of the mice were measured, and the structure of the hippocampus was also observed. **Results** There was no significant difference in body weight among 3 groups before the experiment ( $P>0.05$ ). After the experiment, the mice in both TLO group and THO group had significantly lower body weight than those in Sham group ( $P<0.05$ ), and the body weight of the mice in THO group was significantly higher than that of the mice in TLO group ( $P<0.05$ ). Moreover, the vertical activity of the mice in TLO group was significantly inferior to that of the mice in Sham group ( $P<0.05$ ); and compared with those of the mice in TLO group, the horizontal activity and vertical activity of the mice in THO group were significantly increased ( $P<0.05$ ). In TLO group, the nuclei of hippocampal pyramidal cells were shrunk in volume, and the staining was deepened. However, the structural damage of hippocampal pyramidal cells in THO group was significantly alleviated, and the arrangement was relatively neat. **Conclusion** The diffuse oxygen enrichment can effectively prevent TBI mice at high altitude from hippocampal damages, reduce their irritability and anxiety and improve their capability for space exploration.

**Keywords:** C57 mouse; diffuse oxygen enrichment; hypobaric hypoxia; traumatic brain injury; hippocampus

**【收稿日期】**2020-06-18

**【基金项目】**装备军内课题(KJ2017A05193;2016ZBK04)

**【作者简介】**李远轍,研究方向:制供氧技术与装备基础及应用,E-mail: lyz510615392wulin@qq.com

**【通信作者】**刘娟,讲师,研究方向:高原抗缺氧技术与装备,E-mail: liujuan@fmmu.edu.cn

## 前言

在西藏、新疆等高原地区,交通事故导致的病死率一直居高不下<sup>[1]</sup>,其中颅脑损伤(Traumatic Brain Injury, TBI)致死率较高<sup>[2]</sup>。在平原地区,目前普遍认为影响TBI预后的关键因素是脑部缺血/缺氧<sup>[3]</sup>。高原地区具有低压低氧的典型环境特征,而低氧会对人的神经系统、循环系统和呼吸系统等造成持续性损伤,导致TBI进一步恶化<sup>[3-4]</sup>。因此,突然暴露于高海拔地区的TBI将会比平原地区更为复杂。

针对高原的低压低氧环境,富氧方法既可有效改善急性高原反应,又可完全摆脱鼻导管的限制,易于被人们接受。弥散富氧增氧的原理是通过提高使用者周围环境的氧气浓度,以提高氧的绝对含量,并且压力变化不作为提高氧分压的主要因素。目前已有大量的研究证明富氧可有效改善高原人群的心率、血氧饱和度、血气指标等<sup>[5-8]</sup>,但富氧是否对高原TBI产生影响尚不明确,因此本实验构建了急进高原TBI小鼠模型,施加富氧干预后对小鼠的运动水平进行观察,并对海马区进行检测。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

本实验采用8周龄左右健康雄性C57小鼠,体重(21.40±1.58) g,均由空军军医大学动物实验中心提供。领取小鼠后,在实验室饲养3 d以使其适应环境。实验室明暗交替时间为12 h:12 h,采用空调24 h通风,温度控制在20℃左右,相对湿度控制在40%~60%。保证饮水充足,给食充足。

### 1.2 实验仪器

小型动物实验用环境模拟舱由空军军医大学军事生物医学工程学系与苏州市利安特医疗设备有限公司联合研制。该设备舱体为钢化玻璃,便于观察记录舱内实验过程;通过控制真空泵,可对舱体进行抽气;设置气源调节阀,可调整舱体进出气比例,以模拟高原低压低氧环境;装配有指针式压力表和控制显示面板(接舱内压力传感器),可双重监测舱体内压力;装配有温湿度监测显示仪。

实验所用便携式膜法氧气机由空军军医大学军事生物医学工程学系自主研制,主要由风机、过滤网、真空泵、富氧膜组件和气体缓冲室组成。根据膜法富氧技术,真空泵产生负压使空气通过富氧膜组件后得到富氧空气,富氧浓度为30%±3% (V/V),流量为(6±1) L/min。

TBI造模用气动撞击装置为美国Hatteras公司生产的PCI3000精细颅脑损伤器。

动物行为分析采用意大利Ugo Basile公司生产的7420型小动物行为分析仪。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 实验分组** 对21只C57小鼠分别编号、称体质量、生成随机数,采用完全随机设计分组。主要设置TBI平原组(Sham组)、TBI低氧组(TLO组)和TBI富氧组(THO组),每组7只。

**1.3.2 高原TBI模型的建立** 在低压低氧舱内对TLO组和THO组小鼠进行3 d饲养后,与Sham组小鼠同时进行颅脑损伤造模。颅脑损伤模型的建立使用可控的大脑皮质打击方法。小鼠以戊巴比妥钠进行腹腔注射麻醉,麻醉后参照Feeney自由落体冲击造模法:沿颅骨正中线纵行切开头皮分离至颅骨,于矢状缝右旁2 mm、冠状缝后2 mm处用双氧水清理头部的结缔组织后,使用打磨钻进行右侧颅骨开孔。以此孔为中心,用显微镊挑开直径约3 mm的圆形骨窗,深度至硬脑膜,但保持硬脑膜完整。随后使用气动撞击装置配合直径3 mm的金属撞击头对小鼠头部开孔部位进行撞击,造成右侧大脑皮质局限性脑挫裂伤,然后将小鼠头皮缝合。模型建立相关参数为撞击深度1.02 mm,撞击持续时间120 ms,撞击速度2 m/s。

**1.3.3 分组干预** 将TLO组小鼠置于低压低氧舱内,在模拟海拔6 000 m缺氧环境下饲养1周(24 h/d),不施加任何干预。将THO组小鼠置于富氧饲养笼(富氧饲养笼内进行24 h有效富氧),同时将富氧饲养笼置于低压低氧舱内,模拟海拔6 000 m缺氧环境下饲养1周(24 h/d)。对Sham组小鼠不施加富氧干预,也不置于低压低氧舱内,但置于当地(西安)海拔约400 m饲养1周(24 h/d)。低压低氧舱中小鼠可自由摄取食水。

**1.3.4 小鼠体质量测量** 分别在实验前和实验后对各组小鼠的体质量进行测量并记录。

**1.3.5 行为学分析** 分别将每只小鼠放入分析仪中,连续记录5 min水平及垂直活跃度,用以检测小鼠行为学指标。

**1.3.6 小鼠海马CA1区锥体细胞病理观察** 将小鼠脱颈处死后,在冰上迅速分离全脑,浸泡于4%多聚甲醛溶液内,待完全固定后对各组小鼠脑组织进行苏木精-伊红染色(HE染色),在光镜下观察其病理改变。每组选取5个400倍海马CA1区视野进行拍照并记录变性锥体细胞数。

### 1.4 统计学方法

实验数据以均数±标准差表示,用SPSS软件进行统计学分析。方差齐性检验采用Levene检验。组间差

异比较采用单因素方差分析(*F*检验)及SNK-*q*检验,检验水准 $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 体质量比较

实验前及实验1周后各组小鼠的体质量见表1。实验前,3组小鼠体质量无统计学差异( $P>0.05$ )。实验1周后,与Sham组相比,TLO组和THO组小鼠体质量均显著降低( $P<0.05$ );THO组较TLO组小鼠体质量显著上升( $P<0.05$ )。

表1 实验前后各组小鼠的体质量(g,  $\bar{x} \pm s$ )  
Tab.1 Body weight of mice in each group before and after experiment (g, *Mean*±*SD*)

组别	<i>n</i>	实验前	实验后
Sham组	7	19.57±0.98	21.53±1.00
TLO组	7	19.67±1.73	18.18±1.06*
THO组	7	19.67±1.15	19.62±1.23*#

\*表示与Sham组比较, $P<0.05$ ;#表示与TLO组比较, $P<0.05$

### 2.2 行为学指标比较

模拟海拔6 000 m低压低氧环境实验1周后,各组小鼠行为学检测结果见表2。与Sham组相比,TLO组与THO组水平活跃度均无统计学差异( $P>0.05$ ),但是TLO组垂直活跃度显著降低( $P<0.05$ )。THO组水平活跃度及垂直活跃度较TLO组显著增强( $P<0.05$ )。

表2 各组小鼠行为学测量结果( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab.2 Behavioral measurement results of mice in each group (*Mean*±*SD*)

组别	<i>n</i>	水平活跃度	垂直活跃度
Sham组	7	578.20±95.01	65.00±9.57
TLO组	7	492.60±20.79	38.40±13.09*
THO组	7	693.20±75.63#	67.00±13.59#

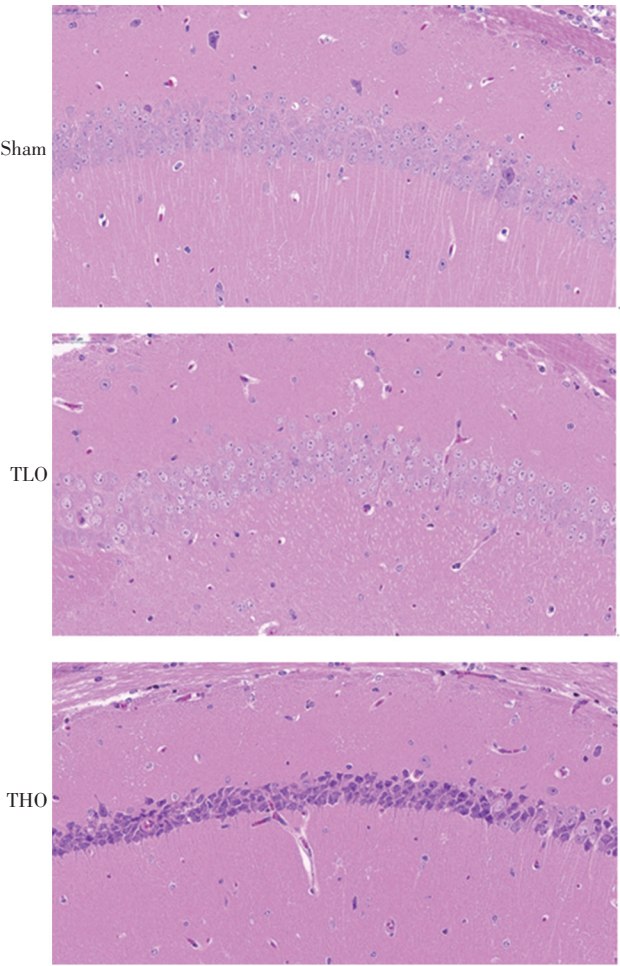
\*表示与Sham组比较, $P<0.05$ ;#表示与TLO组比较, $P<0.05$

### 2.3 小鼠海马CA1区锥体细胞病理观察

小鼠海马CA1区HE染色结果见图1a。Sham组海马锥体细胞形态规则,排列整齐密集,胞核大而圆,染色呈均匀淡蓝色,核仁清楚,细胞质丰富,层次及细胞线清晰。TLO组海马锥体细胞排列散乱,胞核体积缩小,染色加深,与胞质界线不清。THO组海马锥体细胞结构损伤显著减轻,排列相对整齐,与Sham组对照无明显差异。

每组选取5个400倍CA1视野进行拍照并记录

变性锥体细胞数后,行统计学分析,结果见图1b。模拟6 000 m海拔高原环境TLO组海马CA1区锥体细胞变性数( $63.10\pm9.37$ )明显多于Sham组( $6.95\pm1.32$ ) ( $P<0.05$ )和THO组( $7.39\pm1.21$ ) ( $P<0.05$ ),THO组和Sham组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。



a:小鼠海马CA1区HE染色结果

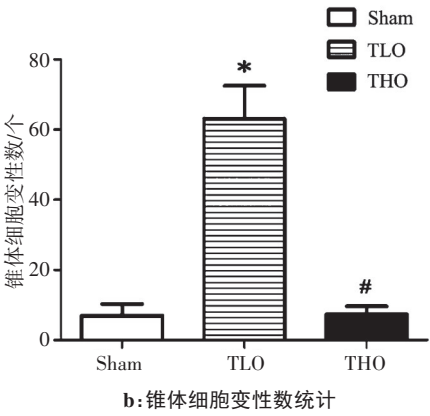


图1 小鼠海马CA1区锥体细胞病理观察(400×)以及锥体细胞变性数

Fig.1 Pathological observation of pyramidal cells in hippocampus CA1 area of mouse (400×) and the number of pyramidal cell degeneration

\*表示与Sham组比较, $P<0.05$ ;#表示与TLO组比较, $P<0.05$



### 3 讨论

高原地区的自然环境非常特殊,除低温、强紫外线辐射以及干燥等气候特征外,尤属低氧对人体健康造成的威胁最大。随着交通的日益便捷,人们进入高原的频率增加,交通事故发生率也有所上升。据目前的文献报道,在交通事故中TBI的致死率较高,高原TBI的预后差,并且针对高原TBI尚无用氧指导。因此,本研究针对弥散富氧对高原急性TBI的影响进行了探究。

目前已有大量研究表明,高原的低压低氧环境对体质量影响显著,可引起高山运动、训练等人体或动物体质量的显著降低<sup>[9]</sup>。本实验同样发现,当处于低压低氧暴露状态时,TLO组的体质量较Sham组显著降低,但THO组与Sham组相比无统计学差异,而且THO组较TLO组体质量显著上升。高海拔环境下体重减轻的机制尚不完全清楚,但已知的是机体的能量平衡调节参与其中。能量平衡调节需要外周激素和多种细胞因子参与<sup>[10]</sup>。当处于高原环境中时,为适应低氧环境,机体内分泌和血液循环加快,因此增加了能量的消耗。已有研究表明,在持续低氧或间歇低氧暴露后,平均血清瘦素水平显著升高,而瘦素是调节能量平衡的关键调节因子<sup>[11-12]</sup>。

Burke等<sup>[13]</sup>对身体质量指数与TBI患者功能恢复的相关性进行了研究,并未发现任何联系。本实验中,TLO组体质量较Sham组显著下降,水平活跃度与Sham组相比无统计学差异,与Burke等<sup>[13]</sup>的研究相似。但在本实验的结果中,TLO组与Sham组相比,不仅体质量下降,而且垂直活跃度显著减少,表明颅脑损伤小鼠在小型低氧舱模拟海拔6 000 m高原低氧环境下饲养1周,小鼠的空间探索及水平自发活动降低较明显。而富氧干预后的THO组的体质量和垂直活跃度较TLO组均显著增加,表明颅脑损伤小鼠在富氧后,小鼠空间探索行为明显改善。与Sham组相比,TLO组和THO组小鼠的水平自发活动虽有差异,但无统计学意义,表明颅脑损伤小鼠在小型低氧舱模拟海拔6 000 m高原低氧环境下饲养1周,未出现烦躁、焦虑情绪,这可能与高原习服有关及机体代谢有关<sup>[14]</sup>。而THO组较TLO组水平活动活跃度显著增加,预示富氧有助于改善高原TBI预后。TLO组与Sham组、THO组比较,垂直活跃度差异显著,可能与低氧的环境刺激有关,影响了空间探索和学习的恢复,而富氧可以有效改善该部分的功能,这与已有的相关文献报道结果一致<sup>[15]</sup>。

认知能力指神经系统加工、储存和提取信息的能力,包括记忆、语言、计算和理解等方面。认知障

碍指与学习记忆、思维判断有关的高级神经加工过程出现异常的病理过程<sup>[16]</sup>。从神经生物解剖学和生物化学的角度看,认知能力的实现必然与神经系统的正常结构有关。为探究影响高原TBI小鼠空间探索行为学变化的可能原因,本实验选取了海马体部分进行了观察,发现TLO组CA1区锥体细胞变异个数显著增多,神经系统结构受到影响,而Sham组与THO组无明显损伤。海马体是大脑边缘系统的重要组成部分,主要负责记忆的存储转换、信息巩固和空间定向等功能,是和学习记忆最为相关的结构<sup>[17]</sup>。有研究表明,动物的双侧海马被破坏后,其空间学习记忆能力会受到严重影响<sup>[18-19]</sup>。相关研究表明,急性低氧暴露会影响海马组织的正常生理结构。马文科等<sup>[20]</sup>、Piel<sup>[21]</sup>和Trevlopoulou等<sup>[22]</sup>通过低压舱模拟6 000 m海拔高原环境,对小鼠进行1 h、3 h、7 d低压低氧暴露,结果发现各低氧组小鼠海马CA1区都出现细胞排列紊乱、核固缩等病理改变,但是低氧7 d组损伤较轻,说明6 000 m低氧暴露1 d即可损伤小鼠海马组织的正常生理结构,而随着低氧暴露时间的延长,低氧习服机制可能会缓解其继续恶化。而本实验发现,模拟高原6 000 m急性低压低氧环境暴露7 d后,TLO组小鼠海马CA1区出现锥体细胞排列紊乱、染色加深、形态变异等病理改变,且变性锥体细胞数量显著增加,海马组织正常生理结构受损依然较重,说明TBI在低氧环境下进一步恶化,而采用弥散富氧干预后能有效缓解低氧对神经系统的损伤,从而在一定程度上保证了小鼠保持正常的空间探索能力。

### 4 结语

综上所述,本实验初步证明在模拟海拔6 000 m低压低氧环境下,低氧影响TBI小鼠海马组织的正常生理结构以及行为学指标。采用便携式氧气机施加富氧干预后,TBI小鼠烦躁和焦虑程度大大降低,空间探索能力明显改善,对高原TBI的预后及脑功能防护具有一定的促进作用。下一步课题组将对富氧改善TBI小鼠空间认知功能及海马CA1区的分子机制进行探究。

### 【参考文献】

- [1] ZHAO H, YIN Z, XIANG H, et al. Preliminary study on alterations of altitude road traffic in China from 2006 to 2013[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e171090.
- [2] VICKERS M L, COOREY C P, MILINOVICH G J, et al. Bibliometric analysis of military trauma publications: 2000-2016[J]. *J Roy Army Med Corps*, 2018, 164(3): 142-149.
- [3] HU S, LI F, LUO H, et al. Amelioration of rCBF and PbtO<sub>2</sub> following

- TBI at high altitude by hyperbaric oxygen pre-conditioning[J]. *Neurol Res*, 2013, 32(2): 173-178.
- [4] WOODS D R, OHARA J P, BOOS C J, et al. Markers of physiological stress during exercise under conditions of normoxia, normobaric hypoxia, hypobaric hypoxia, and genuine high altitude[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2017, 117(5): 893-900.
- [5] 阮俊勇, 雷涛, 董旭, 等. 急性低压低氧环境下富氧干预对大鼠认知功能及海马CA1区形态学的影响[J]. *中国医疗设备*, 2018, 33(12): 39-41.
- RANG J Y, LEI T, DONG X, et al. Effects of oxygen enrichment intervention on cognitive function and morphology of hippocampus CA1 region of rats under acute hypobaric hypoxia environment[J]. *China Medical Devices*, 2018, 33(12): 39-41.
- [6] 李静杰, 颜泽栋, 李理, 等. 新型高原弥散富氧设备的研制及实地性能测试[J]. *医用气体工程*, 2018, 3(3): 12-16.
- LI J J, YAN Z D, LI L, et al. Development of a new plateau dispersion type oxygen enricher and evaluation of practical application at plateau[J]. *Medical Gases Engineering*, 2018, 3(3): 12-16.
- [7] 李毅, 尹星, 李娟, 等. 富氧环境对急进高原人体生理指标和工作效能的影响[J]. *临床医学工程*, 2014, 21(10): 1236-1238.
- LI Y, YIN X, LI J, et al. Effects of oxygen enriched environment on SpO<sub>2</sub>, HR and working performance score of rush entry people at high altitude[J]. *Clinical Medical & Engineering*, 2014, 21(10): 1236-1238.
- [8] 陆保革, 郭志坚, 黄慧群, 等. 高原地区使用富氧装置与鼻导管给氧对血氧饱和度和心率的影响[J]. *交通医学*, 2008, 22(5): 578-579.
- LU B G, GUO Z J, HUANG H Q, et al. The effect of oxygen-enriched device and nasal cannula on oxygen saturation and heart rate in plateau area[J]. *Medical Journal of Communications*, 2008, 22(5): 578-579.
- [9] 路璐丽, 谢敏豪, 冯连世. 高原/低氧与减控体重研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2012, 31(2): 169-174.
- LU Y L, XIE M H, FENG L S. Plateau/hypoxia and weight loss control[J]. *Chinese Journal of Sports Medicine*, 2012, 31(2): 169-174.
- [10] WALLENIUS V, WALLENIUS K, AHREN B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity[J]. *Nat Med*, 2002, 8(1): 75-79.
- [11] 陈云天, 胡颖, 张雪峰, 等. 急性缺氧对人体血清中瘦素水平的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2006, 23(3): 231-232.
- CHEN Y T, HU Y, ZHANG X F, et al. Effect of acute hypoxia on serum leptin level in human[J]. *Journal of Environment and Health*, 2006, 23(3): 231-232.
- [12] 杜霞, 藤井久雄, 马福海. 不同海拔高度低氧暴露及运动对大鼠血脂及瘦素的影响[J]. *体育成人教育学报*, 2018, 34(3): 91-94.
- DU X, TENGJING J X, MA F H. Influence of hypoxic exposure and sport at different height on serum lipids and leptin of rats[J]. *Journal of Sports Adult Education*, 2018, 34(3): 91-94.
- [13] BURKE D T, BELL R B, AL ADAMI S, et al. The effect of body mass index on the functional prognosis of traumatic brain injury patients[J]. *PM R*, 2019, 11(10): 1045-1049.
- [14] 仲晓寒, 高梦雅, 姜淑杰. 不同低氧水平暴露对大鼠空间学习记忆、探究能力的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2015, 31(3): 265-269.
- ZHONG X H, GAO M Y, LOU S J. Effects of different hypoxic exposure on spatial learning, memory and emotions in rats[J]. *Chinese Journal of Neuroanatomy*, 2015, 31(3): 265-269.
- [15] 周保柱, 张泉龙, 李茂星, 等. 高原环境对记忆功能影响的研究进展[J]. *解放军药学报*, 2015, 31(1): 75-79.
- ZHOU B Z, ZHANG Q L, LI M X, et al. Research progress of the effects of plateau environment on memory function [J]. *Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2015, 31(1): 75-79.
- [16] HOANG T, ALIANE V, MANAHAN-VAUGHAN D, et al. Novel encoding and updating of positional, or directional, spatial cues are processed by distinct hippocampal subfields: evidence for parallel information processing and the "what" stream[J]. *Hippocampus*, 2018, 28(5): 315-326.
- [17] CHEE M W, CHUAH L Y, VENKATRAMAN V, et al. Functional imaging of working memory following normal sleep and after 24 and 35 h of sleep deprivation: correlations of fronto-parietal activation with performance[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(1): 419-428.
- [18] 杨有利, 周其全, 石自福, 等. 高原重体力劳动人群返回平原后心功能脱适应康复的动态观察[J]. *西北国防医学杂志*, 2014, 35(3): 207-211.
- YANG Y L, ZHOU Q Q, SHI Z F, et al. Dynamic observation of cardiac function in population of de-adaptation to low altitude after strenuous physical activity at high altitude[J]. *Medical Journal of National Defending Forces in Northwest China*, 2014, 35(3): 207-211.
- [19] ZHU X, WANG P, LIU H, et al. Changes and significance of SYP and GAP-43 expression in the hippocampus of CIH rats[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 394-402.
- [20] 马文科, 罗鹏, 戴舒惠, 等. 高原低氧环境对小鼠海马神经元自噬的影响及意义[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 16(2): 120-123.
- MA W K, LUO P, DAI S H, et al. Influence and implication of high-altitude hypoxia exposure on autophagy of hippocampal neurons[J]. *Chinese Journal of Neurosurgical Disease Research*, 2017, 16(2): 120-123.
- [21] PIEL M J. Assessment of knee joint pain in experimental rodent models of osteoarthritis[J]. *Osteoporos Osteoarthritis*, 2015, 1226: 175-181.
- [22] TREVLOPOULOU A, TOUZLATZI N, PITSIKAS N, et al. The nitric oxide donor sodium nitroprusside attenuates recognition memory deficits and social withdrawal produced by the NMDA receptor antagonist ketamine and induces anxiolytic-like behaviour in rats[J]. *Psychopharmacology*, 2016, 333(6): 1045-1054.

(编辑:谭斯允)