

实验研究

丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物对 D-半乳糖致小鼠衰老模型的抗氧化作用研究^{*}

王荣¹ 宋闯¹ 陈庆庆^{1,2} 王娜娜¹ 张德柱³ 王晓茹⁴ 秦蓓^{1,2**}

(1. 西安医学院药学院, 陕西 西安 710021; 2. 成都医学院药学院, 四川 成都 610500;

3. 陕西盘龙药业集团股份有限公司, 陕西 西安 710025; 4. 陕西功能食品工程中心有限公司, 陕西 西安 710065)

摘要:目的 研究丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物对衰老模型小鼠的抵抗作用。方法 采用小鼠颈背部皮下注射 D-半乳糖的方法构建小鼠衰老模型;模型小鼠随机分为模型组、丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物高(200 mg·kg⁻¹)、中(100 mg·kg⁻¹)、低(50 mg·kg⁻¹)剂量组,每天按规定给药剂量分别灌胃,维生素 C 对照组每天按 100 mg·kg⁻¹ 的给药剂量进行灌胃。连续给药 4 w 后,观察并记录小鼠体重和形态方面的变化,测定小鼠胸腺和脾脏指数,检测小鼠血清及肝脏组织中丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活力和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)活力三个指标。结果 与空白组相比较,模型组小鼠的体质量和脏器指数明显下降,血清和各脏器组织中的 SOD、GSH-Px 活力均有所降低,MDA 含量有所升高,且大部分差异显著($P<0.05$),说明衰老小鼠模型构建成功。与模型组相比,复配物各剂量组小鼠体质量和脏器指数均有所升高,血清和脏器中的 SOD、GSH-Px 活力均有不同程度的回升,MDA 含量显著下降($P<0.05$)。其中复配物高剂量组大鼠血清中 SOD、GSH-Px 和 MDA 含量分别为(118.78±6.87)U·mL⁻¹、(111.27±10.36)U·mL⁻¹和(3.86±2.13)nmol·mL⁻¹,大鼠肝脏中 SOD、GSH-Px 和 MDA 含量分别为(126.73±11.48)U·mg⁻¹、(105.56±11.57)U·mg⁻¹和(7.95±0.99)nmol·mg⁻¹,与模型组相比具有显著差异($P<0.05$)。结论 丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物能有效提高衰老小鼠的抗氧化能力,高剂量组作用效果最为显著。其抗氧化机制可能与抑制氧化酶的活性,增强机体抗氧化酶的活性有关。

关键词:复配物;衰老模型小鼠;D-半乳糖;体内抗氧化

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2023)02-0095-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.02.015

衰老是生物随着时间的推移,结构发生退行性变化、代谢功能障碍及机能衰退的一个必然过程^[1-2]。衰老与诸多年龄相关性疾病发生息息相关,因此,抗衰老活性物质的研发日渐受到重视。目前自由基学说是衰老公认机制之一,自由基过剩发生氧化损伤进而会对机体产生损害^[3]。

有文献研究,石榴皮^[4]、金银花^[5]、牡丹^[6]中的各活性成分具有清除自由基,抗氧化的药用功能,对机体各免疫器官具有良好的保护作用。石

榴含有多种抗氧化活性成分如多酚、生物碱、黄酮等,可通过抑制氧化酶活性、淬灭活性氧等途径发挥抗氧化作用^[7],其中没食子酸是其酚类物质之一。绿原酸和丹皮酚是经典的酚类化合物。绿原酸是金银花抗氧化的主要成分,对羟基和自由基的清除率较高^[8-9]。丹皮酚是牡丹皮的主要有效成分,具有显著的抗氧化和抗炎的作用^[10]。大量研究发现,两种以上抗氧化剂复配后其抗氧化效果往往高于单一抗氧化剂,具有协同增效的作

^{*} 基金项目:西安市科技计划项目(2020KJRC0135);西安市未央区科技计划项目(201930);西安医学院校级重点药学科(西医发[2019]96号);西安医学院校级科技创新团队(2021TD03)

^{**} 通讯作者:秦蓓,教授。E-mail:qinbei0526@163.com

用^[11-12]。在前期研究中,我们采用二苯代苦味酰基自由基和 2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐模型评价了丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配的抗氧化活性。结果显示,复配后具有良好的清除自由基的能力,且优于单一化合物。本研究在前期研究基础上,采用 D-半乳糖皮下注射诱导的衰老小鼠模型,评价丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物在衰老小鼠体内的抗氧化作用,为复配抗氧化剂的开发利用提供理论依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器 YP50001 电子分析天平(美国 OHAUS);1510 自动全波长酶标仪、Biofuge Stratos 高速冷冻离心机(美国赛默飞世尔科技有限公司);T10 微量组织匀浆器(艾卡仪器设备有限公司);YLS-4C 转棒仪(上海软隆科技发展有限公司)。

1.2 试剂 丹皮酚、绿原酸、没食子酸(纯度 $\geq 98\%$,中国药品生物制品检定研究院);D-半乳糖(R24011H128688,上海源叶生物科技有限公司),丙二醛(MDA,批号:20210511);超氧化物歧化酶(SOD,批号:20210508);谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px,批号:20210512);总蛋白测试盒(BCA 法,批号:20210510)均由南京建成生物工程研究所提供。

1.3 实验动物 实验动物:雄性昆明小鼠,体重(20 ± 2)g,由成都达硕实验动物有限公司提供,动物许可证号:SCXK(川)2015-030。实验期间,不限制所有小鼠进食和饮水,且饲养环境设定适宜的温度和湿度。

2 方法

2.1 实验动物分组及衰老模型的构建 60 只雄性昆明小鼠按照常规饲养条件适应性饲养 3 d 后,分为:空白组 10 只及造模组 50 只,造模组进行颈背部皮下注射 10 % D-半乳糖,给药体积为 $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$,每日 1 次,连续注射 4 w^[13]。建模后,50 只小鼠随机分为:模型组、VC 对照组、丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物高、中、低剂量组($200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),每组 10 只。模型组、VC 对照组($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、丹皮酚、绿原酸和没食子酸的复配物高、中、低剂量组,灌胃体积为 $0.02 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$,每日 1 次,连续灌胃

30 d。

2.2 观察指标 小鼠体重和运动能力的测定:小鼠每周称重 1 次,并观察小鼠精神状态、皮肤毛发等状况。末次灌胃后采用转棒疲劳仪检测小鼠的运动能力,记录小鼠在棒时长。

血清和组织样品的制备:所有小鼠在末次灌胃后禁食 12 h,眼球采血 0.5 mL,血样于 4°C 、 $3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 条件下离心 10 min 后取上层血清待测。另取出肝脏组织,按质量与体积(mL)比 1:9 加入生理盐水,制备 10 % 的组织匀浆液,于 4°C 、 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 条件下离心 10 min 后取上清液待测。离心后的血清与组织样品放于 -80°C 冰箱中贮藏待测。

小鼠脏器指数与体重的测定:称量并记录解剖小鼠后取出的胸腺与脾脏质量,按照下列公式计算脏器系数。脏器系数($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$) = 脏器质量(mg)/小鼠体质量(g)。

抗氧化指标的测定:血清和肝脏组织中 SOD 活力、GSH-Px 活力、MDA 含量的测定按照相应试剂盒的操作说明书进行测定。

2.3 统计学方法 SPSS 25.0 对实验数据进行处理和分析,全部数据以平均数 \pm 标准差表示,进行多组间单因素比较,采用双侧 t 检验法, $P < 0.05$ 被认为有统计学差异。

3 结果

3.1 对小鼠形态、体重及运动能力的影响 建模前小鼠体毛光滑柔顺,行动敏捷、精神状态活跃。四周建模过程中,除空白组外,各组小鼠出现炸毛、脱毛、反应迟钝等现象。经过 30 d 的灌胃给药后,VC 对照组、丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物高、中、低剂量组的小鼠行动变快,精神活跃。由表 1 可知,与空白组比较,模型组小鼠平均体重增长缓慢;与模型组相比较,VC 对照组及三个不同剂量组的丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物的小鼠平均体重增长明显,其中高剂量组增长最为显著($P < 0.05$)。用转棒仪测定各组小鼠在棒时间,根据各组小鼠在棒时间的长短来判断其动作协调性与精神状态的活跃度。由表 2 可知,与空白组比较,模型组小鼠在棒时间缩短较明显,说明颈背部皮下注射 D-半乳糖可致小鼠运动能力降低。与模型组相比较,VC 对照组、丹皮酚、绿原酸和没食子

酸复配物高、中、低剂量组小鼠在棒时间有所延长,高剂量组在棒时间延长最为显著($P<0.05$)。

3.2 对衰老模型小鼠脾脏和胸腺指数的影响
脏器系数是毒理实验中常用来判断生物体内脏器损伤程度的一个常用指标。脏器系数增大,表示脏器增大肥生;脏器系数减小,表示脏器萎缩及其他退行性改变。胸腺是机体内最先衰老且具有免疫调节活性作用的重要淋巴器官之一;脾脏有大量的淋巴细胞和免疫细胞,与机体的免疫代谢有紧密联系。因此,可根据胸腺和脾脏系数的变化来判断动物免疫功能下降的幅度及小鼠的衰老进程^[14]。由表3可知,与空白组比较,模型组小鼠的脾脏和胸腺指数下降幅度较大;与模型组相比较,VC对照组和丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物高、中、低剂量组小鼠的脾脏和胸腺指数均有所上升,其中高剂量组小鼠的脾脏和胸腺指数上升较明显($P<0.05$)。

表1 丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物对衰老模型小鼠体质量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	灌胃前(g)	灌胃后(g)	增长量(g)
空白组	10	47.16±2.48	51.97±2.62	4.87±0.14
模型组	10	43.57±2.96	46.21±3.38	2.64±0.42
VC对照组	10	44.99±2.71	50.18±3.46	5.19±0.75
高剂量组	10	45.56±2.45	52.48±3.83	6.92±1.38*
中剂量组	10	46.33±2.40	51.75±3.58	5.42±1.18
低剂量组	10	45.78±2.39	50.39±3.54	4.61±1.15

注:*表示与模型组比较, $P<0.05$

表2 小鼠在棒时间的测定结果(s)

组别	<i>n</i>	在棒时间(s)
空白组	10	69.60±18.62
模型组	10	46.52±17.46
VC对照组	10	65.51±14.71
高剂量组	10	73.50±12.63*
中剂量组	10	70.65±16.39
低剂量组	10	67.80±11.43

注:*表示与模型组比较, $P<0.05$

3.3 对衰老模型小鼠血清和肝组织中MDA含量的影响
MDA是一个衡量脂质过氧化程度的常用指标之一,也是氧化应激的标志物^[15],其含量的高低可反映机体脂质过氧化速率和强度,也能间接

反映组织过氧化损伤程度^[16]。因此可用来判断机体衰老程度的变化。由表4可知,与空白组比较,模型组小鼠的血清和肝组织的MDA含量上升幅度较大,说明衰老模型建造成功。与模型组相比较,VC对照组和丹皮酚、绿原酸和没食子酸的复配物高、中、低剂量组小鼠的血清和和肝组织中MDA含量都有所降低,其中高剂量组的血清及肝组织中的MDA含量下降较明显($P<0.05$)。

表3 丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物对衰老小鼠脾脏和胸腺指数的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	剂量(mg·kg ⁻¹)	胸腺指数	脾脏指数
空白组	10	—	1.54±0.91	3.27±0.51
模型组	10	—	0.61±0.57	2.03±0.41
VC对照组	10	100	1.31±0.77	3.12±0.76
高剂量组	10	200	1.58±0.35 ^a	3.55±0.83*
中剂量组	10	100	1.42±0.47	3.34±0.68
低剂量组	10	50	1.38±0.46	3.05±0.42

注:*表示与模型组比较, $P<0.05$

表4 丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物对衰老模型小鼠血清和肝组织中MDA含量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	剂量(mg·kg ⁻¹)	血清(nmol·mL ⁻¹)	肝(nmol·mg ⁻¹)
空白组	10	—	4.61±1.63	8.21±0.97
模型组	10	—	8.38±1.28	12.43±1.08
VC对照组	10	100	5.57±1.35	8.62±0.87
高剂量组	10	200	3.86±2.13 ^a	7.95±0.99*
中剂量组	10	100	5.63±1.48	9.58±1.12
低剂量组	10	50	6.05±1.71	10.03±0.78

注:*表示与模型组比较, $P<0.05$

3.4 对衰老模型小鼠血清和肝组织中SOD活力的影响
SOD是一种机体天然存在的超氧自由基清除因子及含有金属元素的活性蛋白酶,其具有特殊的生理活性,且是生物体内清除自由基的首要抗氧化酶^[17]。SOD在生物体内活力水平的高低与体内自由基含量呈负相关;其活力的大小反映机体抗氧化能力的强弱。由表5可知,与空白组比较,模型组小鼠的肝组织和血清中SOD活力降低幅度较大,说明衰老模型建造成功。与模型组相比较,VC对照组和丹皮酚、绿原酸和没食子酸的复配物高、中、低剂量组小鼠血清及肝组织中SOD活力均有所上升,其中高剂量组小鼠血清和肝组

织中 SOD 活力升高较明显($P < 0.05$)。

表 5 丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物对衰老模型小鼠血清和肝组织中 SOD 活力的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量(mg · kg ⁻¹)	血清(U · mL ⁻¹)	肝(U · mg ⁻¹)
空白组	10	—	112.19 ± 10.71	121.34 ± 9.37
模型组	10	—	94.59 ± 6.55	101.52 ± 8.61
VC 对照组	10	100	115.44 ± 9.37	113.65 ± 10.27
高剂量组	10	200	118.78 ± 6.87 *	126.73 ± 11.48 *
中剂量组	10	100	108.26 ± 7.18	116.44 ± 10.53
低剂量组	10	50	105.91 ± 8.79	114.86 ± 9.86

注: *表示与模型组比较, $P < 0.05$

3.5 对衰老模型小鼠血清和肝组织中 GSH-Px 活力的影响 GSH-Px 是机体内广泛存在的一种重要的过氧化物分解酶^[18]。通过催化 GSH 还原过氧化物,使有毒的过氧化物还原成无毒的羟基化合物,同时促进过氧化氢的分解,从而保护机体组织及功能不受过氧化物的干扰和损害。其活力水平的高低反映机体抗氧化能力的强弱。由表 6 可知,与空白组比较,模型组小鼠肝组织和血清中 GSH-Px 活力明显降低;与模型组相比较,VC 对照组和丹皮酚、绿原酸和没食子酸的复配物高、中、低剂量组小鼠肝组织和血清中 GSH-Px 活力都有所上升,其中高剂量组衰老小鼠血清及肝组织中 GSH-Px 活力上升明显($P < 0.05$)。

表 6 丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物对衰老模型小鼠血清和肝组织中 GSH-Px 活力的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量(mg · kg ⁻¹)	血清(U · mL ⁻¹)	肝(U · mg ⁻¹)
空白组	10	—	104.68 ± 13.52	101.48 ± 9.23
模型组	10	—	81.56 ± 11.18	83.62 ± 10.34
VC 对照组	10	100	106.74 ± 13.25	99.87 ± 8.46
高剂量组	10	200	111.27 ± 10.36 *	105.56 ± 11.57 *
中剂量组	10	100	103.83 ± 12.54	98.41 ± 8.32
低剂量组	10	50	99.68 ± 11.73	92.75 ± 9.63

注: *表示与模型组比较, $P < 0.05$ 。

4 讨论

丹皮酚又名 2-羟基-4-甲氧基苯乙酮,其结构中含有酚羟基官能团,酚羟基可与自由基结合,具有去除自由基,阻止引发链式反应的作用^[19]。绿原酸又名咖啡鞣酸,是植物体内一种苯丙素类次生代谢产物,是咖啡酸羧基与奎宁酸羟基缩合而成的含酯键羟酚酸,其抗氧化作用突出,已广泛用

于食品保鲜领域^[20]。没食子酸是一类天然多酚类化合物,研究证实其对线粒体氧化应激具有保护作用^[21]。研究表明,多种抗氧化剂联合应用具有协同增效的作用^[12]。前期我们分别采用 DPPH ·、ABTS⁺ · 自由基清除法检测了丹皮酚、绿原酸和没食子酸的自由基清除能力,三者的自由基清除能力强弱依次为没食子酸 > 绿原酸 > 丹皮酚。另外,我们还探讨了三者复配物对自由基的清除能力,结果显示,复配物对 DPPH · 和 ABTS⁺ · 自由基能力与 VC 相当,对 DPPH · 自由基清除率的 IC₅₀ 分别为 6.03 和 5.74 μg · mL⁻¹,对 ABTS⁺ · 自由基清除率的 IC₅₀ 分别为 9.60 和 8.19 μg · mL⁻¹。以上结果表明,复配物具有良好的自由基清除能力。

在上述研究基础之上,本研究首次通过建立衰老小鼠模型评价丹皮酚、绿原酸、没食子酸复配物的体内抗氧化作用。本文采用连续 4 周颈背部皮下注射 D-半乳糖构建动物衰老模型^[22-23],该方法符合自然衰老的特征,是建立亚急性衰老模型最简单且经典的方法^[24]。半乳糖醇在醛糖还原酶的催化下被还原生成,其不能被细胞进一步代谢而储存在细胞内,影响体内正常渗透压,从而导致细胞肿胀和功能障碍,最终导致衰老^[25]。

MDA 被认为是衰老的一个代表性指标,其含量的高低反映机体受到脂质过氧化损伤的程度大小,即含量越高说明机体衰老程度越大,反之则相反。SOD 活力水平的高低反映机体抗氧化酶活性的强弱,即活力越大说明抗氧化酶活性越强,越小则越弱。GSH-Px 活力水平的高低也是反映机体抑制脂质过氧化能力的强弱,即越大说明抗氧化作用越强,越小则越弱。通过实验研究发现,模型组小鼠与空白组相比,其脏器系数显著降低,MDA 含量显著较高,SOD 和 GSH-Px 活力显著降低,说明衰老模型建造成功。小鼠经过 30 d 灌胃丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物后,小鼠体重及脏器指数均有所上升。与模型组相比,复配物高剂量组显著降低了小鼠血清和肝组织中的 MDA 含量,提供 SOD 活力与 GSH-Px 活力,表明丹皮酚、绿原酸和没食子酸的复配物具有抑制脂质过氧化和提高抗氧化酶活性的作用。

以上研究表明,丹皮酚、绿原酸和没食子酸复配物对衰老模型小鼠体内抗氧化作用,具有提高

体内抗氧化酶活性及抑制脂质过氧化的作用,以上研究为酚类物质复配用于抗氧化剂开发提供理论参考。

参考文献

- [1] Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging[J]. *Rejuvenation Research*, 2015, 18(1): 57-89.
- [2] 高倩, 王玉成, 王琳娜, 等. 延年益寿仙苓汤抗衰老作用的实验研究[J]. *陕西中医药大学学报*, 2018, 41(2): 85-88.
- [3] 孙晓康, 张艳艳, 张晓元, 等. 衰老机制及抗衰老治疗的研究进展[J]. *食品与药品*, 2022, 24(1): 74-80.
- [4] 杨红澎, 李曦, 徐彤, 等. 石榴果实及果皮抗氧化成分的测定[J]. *中国食物与营养*, 2021, 27(9): 39-41.
- [5] 吕蕊, 徐文. 金银花不同花期有机酸、木犀草苷、花青素与抗氧化活性关系[J]. *分子植物育种*, 2021, 19(22): 7579-7587.
- [6] 李凯, 周宁, 李赫宇. 牡丹花、牡丹籽成分与功能研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2012, 33(3): 228-230.
- [7] 潘东升, 谭祖顺, 郭燕华, 等. 石榴皮多酚对植物油的抗氧化作用[J]. *食品工业*, 2021, 42(12): 264-267.
- [8] 赵正荣, 孟建国, 邵易珊, 等. 金银花中绿原酸提取工艺的实验研究[J]. *陕西中医药大学学报*, 2017, 40(5): 82-84, 95.
- [9] Miao MS, Xiang LL. Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid[J]. *Advances in Pharmacology*, 2020, 87: 71-88.
- [10] Liu DH, Agbo E, Zhang SH, et al. Anticonvulsant and neuroprotective effects of paeonol in epileptic rats[J]. *Neurochemical Research*, 2019, 44(11): 2556-2565.
- [11] 邹仕昱, 潘瑶, 陈璇, 等. 桑葚、蓝莓和红薯复配物的自由基清除能力研究[J]. *中国食品学报*, 2021, 21(1): 51-57.
- [12] 盛雪飞, 彭燕, 陈健初. 天然抗氧化剂之间的协同作用研究进展[J]. *食品工业科技*, 2010, 31(7): 414-417, 421.
- [13] 王荣, 杨宽, 陈春妮, 等. 亚麻籽提取物对 D-半乳糖致衰老小鼠的抗氧化保护机制研究[J]. *中国油脂*, 2019, 44(8): 92-95.
- [14] 王荣, 吴成蓉, 李冰, 等. 槐米提取物对衰老模型小鼠运动能力的影响及机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(12): 1752-1756.
- [15] 张秀琳, 汪茂荣. 单味中药对酒精性肝病的治疗作用研究进展[J]. *陕西中医药大学学报*, 2021, 44(4): 124-129.
- [16] 张凯丽, 陈博, 田昌义, 等. 归芪多糖延缓大鼠脑组织衰老的作用机制[J]. *食品与生物技术学报*, 2022, 41(2): 51-57.
- [17] 张丽, 梁卓菲, 张化为, 等. 珠子参总皂苷对四氯化碳致大鼠肝纤维化的影响[J]. *陕西中医药大学学报*, 2021, 44(3): 75-79.
- [18] 王建超, 银艳桃, 文彬, 等. 天然牛磺酸抗肝纤维化作用机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 144-147.
- [19] 张鹏, 尹星, 刘璐, 等. 丹皮酚对氧化应激和炎症信号通路的调控机制[J]. *中国畜牧杂志*, 2021, 57(1): 38-41.
- [20] 张艳, 严晓波, 姚秋萍, 等. 绿原酸的提取分离及其在食品中的应用[J]. *现代食品*, 2021(17): 19-22.
- [21] 秦昶晨, 王爱梅, 万晓波. 没食子酸对 6-羟基多巴诱导帕金森模型大鼠的抗氧化作用机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(6): 86-90.
- [22] Li F, Huang H, Wu YK, et al. *Lactobacillus fermentum* HFY06 attenuates d-galactose-induced oxidative stress and inflammation in male Kunming mice[J]. *Food & Function*, 2021, 12(24): 12479-12489.
- [23] El-Far AH, Lebda MA, Noreldin AE, et al. Quercetin attenuates pancreatic and renal D-galactose-induced aging-related oxidative alterations in rats[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(12): 4348.
- [24] 刘建亚, 冯文静, 王仁萍, 等. D-半乳糖致衰老动物模型及其机制研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(3): 224-227.
- [25] Anderson ND, Craik FIM. 50 years of cognitive aging theory[J]. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 2017, 72(1): 1-6.

(修回日期: 2022-05-24 编辑: 崔春利)