

玉米肽对慢性酒精中毒小鼠认知损伤的改善作用

林巍, 曲国强, 刘晓兰, 王晓杰, 景言

(齐齐哈尔大学食品与生物工程学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006)

摘要: 研究玉米肽对慢性酒精中毒小鼠认知损伤的影响。选取 80 只 ICR 小鼠, 随机分为 5 组, 分别为正常对照组、慢性酒精性脑损伤模型组(酒精模型组)、玉米肽高剂量组(2 g/kg)、玉米肽中剂量组(1 g/kg)、玉米肽低剂量组(0.5 g/kg)。首先进行神经行为学实验(Morris 水迷宫实验和避暗实验), 然后检测各组小鼠脑组织中多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)含量以及乙酰胆碱酯酶(AChE)、一氧化氮合成酶(NOS)活性, 并取大脑海马组织进行病理组织学观察。结果表明: Morris 水迷宫实验中, 与酒精模型组相比, 玉米肽中、高剂量组小鼠的逃避潜伏期显著缩短($P < 0.05$), 有效区域进入次数显著增加($P < 0.05$), 玉米肽中剂量组有效区域运动时间显著延长($P < 0.05$); 避暗实验表明, 玉米肽各剂量组均能显著降低小鼠酒后进入暗箱的错误次数, 延长逃避潜伏期($P < 0.05$); 脑病理组织学显示, 玉米肽中、高剂量组能够不同程度地减轻酒精对海马组织的损伤; 脑组织中神经递质含量分析发现, 玉米肽可调节酒后脑组织中 5-HT、DA 含量以及 NOS 的活性, 但对酒精导致的 AChE 活性和 GABA 含量升高没有下调作用。综上所述, 玉米肽可改善小鼠酒后脑组织中部分相关神经递质紊乱导致的细胞和突触功能障碍, 从而减轻酒精引起的认知损伤。

关键词: 玉米肽; 酒精; 认知损伤; 神经递质; 改善

中图分类号: TS201.4; TS229

文献标识码: A

文章编号: 1003-7969(2022)04-0029-07

Ameliorative effects of corn peptide on cognitive impairment in mice with chronic alcoholism

LIN Wei, QU Guoqiang, LIU Xiaolan, WANG Xiaojie, JING Yan

(College of Food and Bioengineering, Qiqihar University, Qiqihar 161006, Heilongjiang, China)

Abstract: The effect of corn peptide on cognitive impairment in mice with chronic alcoholism was studied. Eighty ICR mice were randomly divided into five groups: normal control group, chronic alcoholic brain injury model group (alcohol model group), high dosage corn peptide group (2 g/kg), medium dosage corn peptide group (1 g/kg) and low dosage corn peptide group (0.5 g/kg). First, the tests of neurobehavior (Morris water maze and passive avoidance test) were conducted, the levels of dopamine (DA), 5-hydroxytryptamine (5-HT), γ -aminobutyric acid (GABA) and the activities of acetylcholinesterase (AChE) and nitric oxide synthetase (NOS) in brain tissue of mice were detected, and then the brain hippocampal tissue was taken for histopathological observation. The results showed that

收稿日期: 2021-07-12; 修回日期: 2021-08-06

基金项目: 黑龙江省青年科学基金项目(QC2018028); 黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目(135409407); 齐齐哈尔大学研究生创新科研项目(YJSCX2020026); 中央支持地方高校发展改革资金高水平人才项目(2020GSP08)

作者简介: 林巍(1982), 女, 副教授, 博士, 研究方向为食品营养与安全(E-mail)0qiu@163.com。

in the Morris water maze test, compared with the alcohol model group, the escape latency of mice in the medium and high dosage corn peptide groups was significantly shorter and the crossing times significantly increased in the effective area ($P < 0.05$); the crossing time in the effective area in the medium dosage corn peptide group

significantly increased ($P < 0.05$). The passive avoidance test showed that corn peptide could significantly decrease the number of errors and increase the escape latency ($P < 0.05$). Histopathology showed that medium and high dosage groups of corn peptide could reduce the damage of alcohol to hippocampus in different degree. It was found that corn peptide could modulate the levels of 5-HT, DA and NOS in the brain after drinking, but could not decrease the levels of AChE and GABA induced by alcohol. In conclusion, corn peptide can improve the cellular and synaptic dysfunction caused by the disorder of some related neurotransmitters in the brain tissue of mice after drinking, so as to reduce the cognitive impairment caused by alcohol.

Key words: corn peptide; alcohol; cognitive impairment; neurotransmitter; improvement

酒精滥用和酒精依赖已成为当今影响人类健康的重要因素之一,世界卫生组织报道全球每年约有300万人死于酒精相关疾病,占有所有死亡人数的5.3%^[1-4]。长期饮酒可导致200多种疾病,酒精暴露能够破坏大脑的表观遗传和转录过程,损害神经再生,诱发神经炎症^[5-6],因此长期饮酒可引起许多神经系统不可逆的反应,进而引起以神经精神症状为主的疾病。学习、记忆功能损害是慢性酒精性脑损伤神经行为学变化的早期重要症状之一,目前已有许多学者从不同的角度对酒精中毒导致学习能力减退、认知障碍进行了研究^[7-9]。中枢神经递质在大脑思维、学习、记忆等高级功能中发挥着重要作用,脑内短时间的高酒精浓度能干扰神经递质和神经受体的活动,引起细胞和突触功能障碍,影响神经元对信息的反应和传递,最终影响大脑的学习记忆行为^[10-11]。目前对于酒精性脑损伤的治疗,临床上主要采取戒酒、营养支持和对症治疗等综合疗法,但这只能减轻酒精性脑病临床症状,阻止酒精性脑病的进一步发展,因而预防酒精中毒对脑组织的损伤至关重要。

玉米蛋白多肽链中存在多个功能区,经过蛋白酶控制性酶解后得到的玉米肽具有显著的生物学活性。近年来众多学者分别制备出具有体外醒酒活性的玉米肽^[12-14]。动物实验表明玉米肽具有良好的解酒效果及护肝作用^[15-17]。酒醉除了损害肝脏,还可引起中枢神经系统毒性,影响大脑的学习记忆行为,本实验室研制开发的玉米肽具有解醉的功效,并且能够减轻酒精对神经系统刺激,缓解醉酒后头痛^[18-19]。但是玉米肽如何降低酒精对脑组织的损伤作用,是否可以改善酒后学习、记忆功能尚未清楚。本研究在前期研究的基础上,进一步证实了玉米肽对酒精引起的认知损伤的改善作用,探讨了玉米肽对慢性酒精中毒小鼠中枢神经递质合成和/或代谢的调节作用,以期找到玉米肽改善酒精性认知

损伤的客观依据,为预防脑损伤的天然保健食品的研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

清洁级ICR小鼠,体重(18 ± 2)g,实验动物生产许可证号为SCXK(吉)2015-0005,长春市亿斯实验动物技术有限责任公司;玉米肽粉(蛋白质含量45.3%,其余为淀粉,肽分子质量 < 1 kDa),依据发明专利ZL 201910249682.2实验室自制;基础鼠粮,长春市亿斯实验动物技术有限责任公司;小鼠多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、乙酰胆碱酯酶(AChE)、一氧化氮合成酶(NOS)、 γ -氨基丁酸(GABA)试剂盒,上海江莱生物科技有限公司。

EnSpire全波长多功能酶标仪,美国珀金埃尔默公司;CF15RXII型高速低温离心机,日本日立公司;WMT-100水迷宫视频分析系统、PAT-8避暗实验视频分析系统,成都泰盟科技有公司;MT70挤压膨化机,济南美腾机械设备有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 动物饲养与分组

加肽鼠粮的制作:以1 g/kg中剂量玉米肽为例说明添加玉米肽鼠粮的制作。首先,用粉碎机将基础鼠粮粉碎,之后将玉米肽与粉碎后的基础鼠粮以质量比1:1 000用搅拌机混合均匀,最后将混合后的饲料利用挤压膨化机制作成具有一定硬度的圆柱体饲料。高剂量玉米肽和低剂量玉米肽的制作,除玉米肽与粉碎后的基础鼠粮质量比分别为2:1 000和0.5:1 000外,其余过程均与中剂量玉米肽的制作过程一致。

ICR小鼠80只(雌雄各半),随机分为5组,每组16只,分别为正常对照组、慢性酒精性脑损伤模型组(酒精模型组)、玉米肽高剂量组(2 g/kg)、玉米肽中剂量组(1 g/kg)、玉米肽低剂量组(0.5 g/kg)。慢性酒精性脑损伤模型组的建立参考

Turchan 等^[20]的方法,将小鼠适应性饲养1周后,正常组饮用蒸馏水,饲喂基础鼠粮;慢性酒精性脑损伤模型组依次饮用体积分数为6%、12%、15%、20%的酒精溶液,饲喂基础鼠粮,其中体积分数为6%、12%、15%的酒精溶液分别饮用1周,体积分数为20%的酒精溶液一直饮用到实验结束。玉米肽实验组按分组分别饲喂加肽鼠粮,饮用酒精溶液同酒精模型组;各组小鼠皆自由摄食,实验周期为5个月。实验结束后,先进行动物行为学实验(Morris水迷宫实验和避暗实验),然后颈椎脱臼处死,取脑组织,一半用于病理组织学观察,一半用于脑组织中各项指标的测定。

1.2.2 Morris水迷宫实验

参照许亚军等^[21]的方法,并作修改。

学习获得实验:训练部分为5 d,第1天让小鼠自由游泳2 min,适应实验环境。从第2天起,每天训练时分别随机从4个象限各选1个入水点,将小鼠面向池壁放入水中,令其在水中寻找180 s,由视频采集系统记录小鼠的运动轨迹和其找到平台位置的时间(逃避潜伏期)。若180 s内小鼠未找到平台的位置则由测试者将小鼠引至平台,将其放在平台上再滞留30 s,未找到平台的小鼠逃避潜伏期记为180 s。最后记录在第二象限入水时的逃避潜伏期,以此结果判断学习获得能力和短时记忆能力。

记忆保持实验:第6天进行记忆保持实验,先将小鼠在平台上放置30 s,然后将平台撤掉。从平台对侧象限将小鼠面朝桶壁投入池中。视频采集系统记录每只小鼠空间运动轨迹和逃避潜伏期等,以此结果判断长期记忆保持能力。

1.2.3 避暗实验

使用PAT-8避暗实验视频分析系统进行避暗实验。小鼠避暗箱分为前部明室和后部暗室两部分,两室间有直径3 cm的空洞相通。底部为铜栅,前半部明室以高强度灯光刺激,后半部暗室通以40 V电压,实验时将小鼠背对入口放入明室,记录从小鼠放入明室至钻进暗室触电的时间,即逃避潜伏期,同时记录小鼠在5 min内进入暗室的次数,即错误反应次数。

1.2.4 病理组织学观察

神经行为学实验结束后,取小鼠脑组织,剥离海马组织,制成HE染色切片并进行病理学观察。

1.2.5 脑组织中神经递质的测定

小鼠脱臼处死后迅速取脑组织,用4℃生理盐水漂洗,拭干,称重,然后加入9倍0.9%冰生理盐水,磨浆,再用高速低温离心机以2 000 r/min离心

10 min,取上清液置4℃冰箱保存,按试剂盒说明书测定多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)含量以及乙酰胆碱酯酶(AChE)、一氧化氮合成酶(NOS)活性。

1.2.6 数据处理

应用SPSS 19.0软件,对数据进行单因素方差分析,差异显著者再进行LSD检验。各组数据结果以“平均值±标准差”表示。

2 结果与分析

2.1 Morris水迷宫实验

玉米肽对小鼠学习获得实验结果的影响见图1。

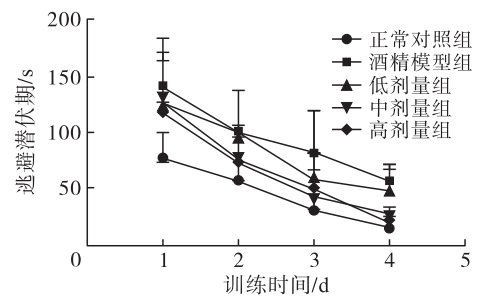


图1 玉米肽对小鼠学习获得实验结果的影响

由图1可知:各组小鼠寻找平台所需逃避潜伏期均有随着训练进程而下降的趋势,与正常对照组相比,酒精模型组小鼠的逃避潜伏期均显著延长($P < 0.05$);训练第4天时,与酒精模型组相比,玉米肽中、高剂量组小鼠逃避潜伏期显著缩短,与正常对照组无显著差异($P > 0.05$)。这表明长期的酒精处理导致小鼠学习记忆能力下降,影响小鼠学习获得能力和短时记忆能力,给予玉米肽对由酒精导致的学习获得能力和短时记忆能力下降具有一定缓解作用。

由Morris水迷宫空间探索轨迹(图2)直观可得,正常对照组小鼠的运动轨迹大多集中在有效区域象限,与正常对照组相比,酒精模型组小鼠的运动轨迹分布随机。

玉米肽对小鼠记忆保持实验结果的影响见图3。由图3可知:与空白对照组相比,酒精模型组小鼠逃避潜伏期显著延长,运动总距离及有效区域运动时间显著缩短,有效区域进入次数显著减少($P < 0.05$);与酒精模型组相比,玉米肽中、高剂量组小鼠逃避潜伏期均显著缩短,有效区域进入次数显著增加($P < 0.05$),玉米肽中剂量组有效区域运动时间显著延长($P < 0.05$),但玉米肽低、中剂量组运动总距离没有显著改变($P > 0.05$)。到达隐藏平台的路径和时间与动物的完整记忆有关,表明酒精对小鼠的记忆保持能力有明显损伤作用,而玉米肽对由酒精造成的小鼠记忆保持能力的损伤有一定的改善作用。

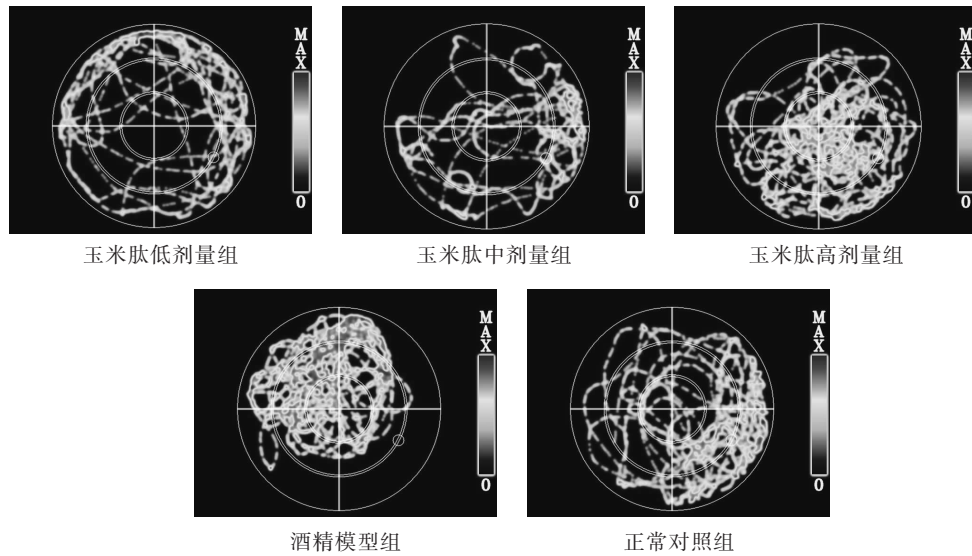
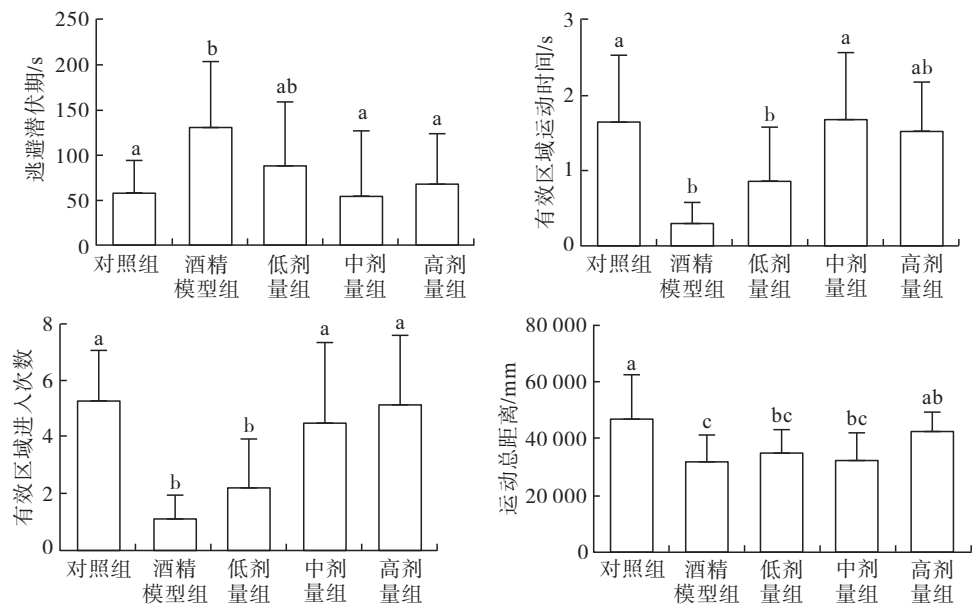


图2 玉米肽对小鼠记忆保持实验空间探索轨迹的影响



注:不同小写字母表示差异显著($P < 0.05$)。下同

图3 玉米肽对小鼠记忆保持实验结果的影响

2.2 避暗实验

玉米肽对小鼠避暗实验结果的影响见表1。

表1 玉米肽对小鼠避暗实验结果的影响

组别	逃避潜伏期/s	错误次数
正常对照组	300.02 ± 0.03 ^a	0.00 ± 0.00 ^b
酒精模型组	184.01 ± 67.46 ^c	1.20 ± 0.92 ^a
玉米肽低剂量组	242.34 ± 93.14 ^b	0.30 ± 0.48 ^b
玉米肽中剂量组	287.17 ± 40.61 ^{ab}	0.10 ± 0.32 ^b
玉米肽高剂量组	283.18 ± 53.19 ^{ab}	0.10 ± 0.32 ^b

注:同列不同字母表示差异显著($P < 0.05$)。下同

由表1可见:与正常对照组相比,酒精模型组小鼠进入暗箱的错误次数和逃避潜伏期均有显著变化($P < 0.05$),表明慢性酒精性脑损伤模型对小鼠被动回避记忆能力造成损害;与酒精模型组相比,玉米

肽各剂量组均能降低由酒精引起的进入暗箱的错误次数,延长逃避潜伏期($P < 0.05$),这说明玉米肽对由酒精引起的被动回避记忆能力损害有所缓解。

2.3 玉米肽对慢性酒精中毒小鼠海马组织病理学的影响(见图4)

由图4可知:正常对照组小鼠海马区椎体细胞排列规则,层次清楚,细胞结构完整,细胞核清晰;与正常对照组相比,酒精模型组小鼠海马组织病理组织图呈现神经细胞固缩或结构模糊、神经胶质细胞数量增多的形态变化,表明长期较高浓度的酒精作用可导致海马组织细胞病变,进而引起酒精性认知损伤,这与李一欣等^[22]的研究结果一致。与酒精模型组相比,玉米肽低剂量组小鼠海马组织损伤未见明显改善,玉米肽中、高剂量组海马组织损伤情况有

不同程度的减轻,但海马区内仍有部分神经细胞结构模糊,神经胶质细胞数量略增多。病理组织学结

果表明玉米肽可减轻酒精对小鼠海马组织的损伤作用,从而改善酒后认知损伤。

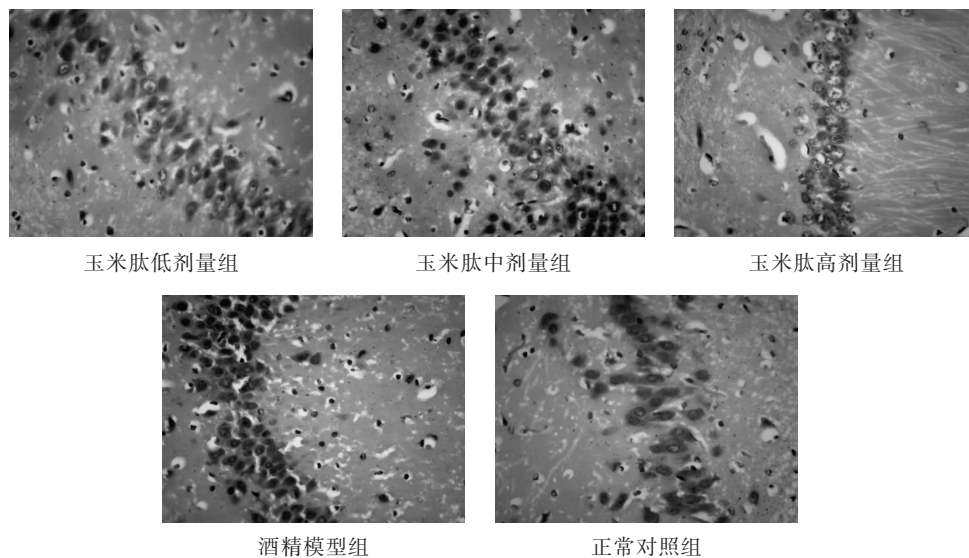


图 4 小鼠海马组织病理学观察结果(400 ×)

2.4 玉米肽对小鼠酒后脑组织中神经递质及受体的影响

2.4.1 玉米肽对小鼠脑组织中 AChE 活性的影响 (见图 5)

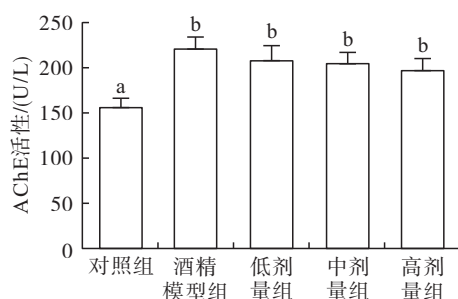


图 5 玉米肽对小鼠脑组织中 AChE 活性的影响

由图 5 可知,与正常对照组相比,酒精模型组小鼠脑组织中 AChE 活性显著升高($P < 0.05$),表明酒精可引起脑中 AChE 活性的改变。AChE 能特异性水解乙酰胆碱,当 AChE 活性升高时,可加快对乙酰胆碱的水解,使其含量下降,从而导致认知功能下降。与酒精模型组相比,玉米肽低、中、高剂量组小鼠脑组织中 AChE 活性未见显著改变($P > 0.05$)。玉米肽对酒后脑组织中 AChE 活性的增加没有改善作用,表明玉米肽对酒后脑组织损伤的保护作用不是通过调节 AChE 活性以及乙酰胆碱含量实现的。

2.4.2 玉米肽对小鼠脑组织中 5-HT 含量的影响 (见图 6)

由图 6 可知,与正常对照组相比,酒精模型组小鼠脑组织中 5-HT 含量显著升高($P < 0.05$)。摄入酒精后,乙醇脱氢酶能催化酒精生成乙醛,乙醛可抑制醛脱氢酶而影响 5-HT 在中枢神经系统中的代

谢,减弱其降解,导致 5-HT 含量升高,这也是酒精中毒后促进睡眠的原因^[23]。与酒精模型组相比,玉米肽低剂量组中 5-HT 含量没有显著变化($P > 0.05$),但玉米肽中、高剂量组中 5-HT 含量显著降低($P < 0.05$)。这表明玉米肽可通过下调酒后脑组织中 5-HT 含量来减轻酒精性脑损伤,从而改善认知损伤。

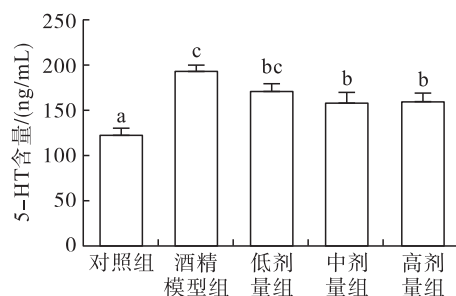


图 6 玉米肽对小鼠脑组织中 5-HT 含量的影响

2.4.3 玉米肽对小鼠脑组织中 DA 含量的影响 (见图 7)

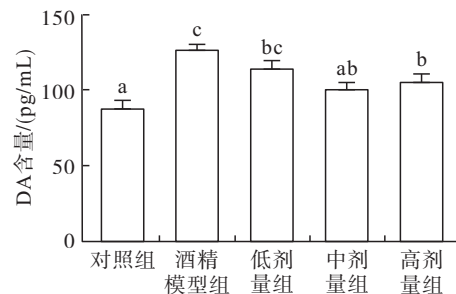


图 7 玉米肽对小鼠脑组织中 DA 含量的影响

由图 7 可见,与正常对照组相比,酒精模型组小鼠脑组织中 DA 含量显著升高($P < 0.05$),表明酒精可使多巴胺能神经元释放的 DA 增多,这与刘坤

等^[24]的结论一致。酒精是亲神经性兴奋性毒物,可通过 DA 转运蛋白进入神经元,直接激动中脑-边缘 DA 系统和 中脑-额叶 DA 系统,使得脑内 DA 的区域神经元兴奋性增强,并引起多巴胺能神经元释放 DA 增多,同时还可抑制 DA 的分解^[25]。与酒精模型组相比,玉米肽中、高剂量组小鼠脑组织中 DA 含量显著降低($P < 0.05$)。这表明玉米肽可调节脑组织中 DA 含量,减轻酒精对神经递质 DA 的干扰,改善神经元对信息的反应和传递异常,恢复神经细胞的正常功能。

2.4.4 玉米肽对小鼠脑组织中 GABA 含量的影响 (见图 8)

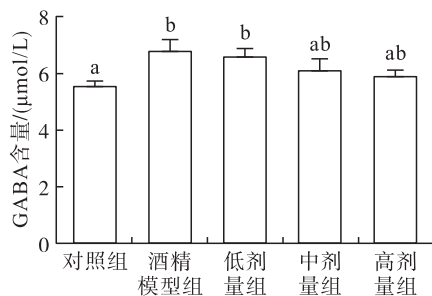


图 8 玉米肽对小鼠脑组织中 GABA 含量的影响

由图 8 可知:与正常对照组相比,酒精模型组小鼠脑组织中 GABA 含量显著升高($P < 0.05$),表明酒精可显著增加脑组织中抑制性氨基酸类神经递质 GABA 的水平;与酒精模型组相比,玉米肽低、中、高剂量组小鼠脑组织中 GABA 含量没有显著变化($P > 0.05$)。这表明玉米肽对酒精引起的 GABA 含量升高没有调节作用,玉米肽对酒后脑组织损伤的改善不是通过调节 GABA 水平发挥作用的。

2.4.5 玉米肽对小鼠脑组织中 NOS 活性的影响 (见图 9)

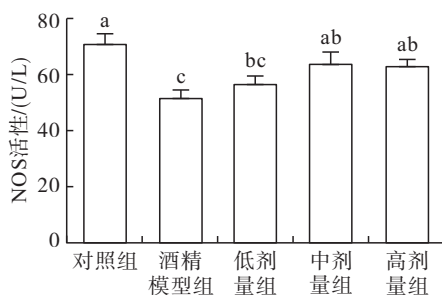


图 9 玉米肽对小鼠脑组织中 NOS 活性的影响

由图 9 可知,与正常对照组相比,酒精模型组小鼠脑组织中 NOS 活性显著降低($P < 0.05$)。NOS 是 NO 合成的关键酶,在神经系统中,NO 参与了学习和记忆等神经生理活动,还对脑部血流具有调节作用,并参与神经系统的免疫防御,酒精降低了脑组织中 NOS 活性,间接降低了 NO 的含量,因此影响

了小鼠的学习记忆能力。与酒精模型组相比,玉米肽中、高剂量组小鼠脑组织中 NOS 活性显著增加($P < 0.05$),玉米肽低剂量组未见显著改变($P > 0.05$)。这表明玉米肽可通过提高脑组织中 NOS 活性,恢复正常生理水平的 NO 含量,从而改善由酒精引起的学习记忆能力下降。

3 结论

玉米肽对慢性酒精中毒小鼠认知损伤具有明显的改善作用,可减轻酒精引起的海马组织细胞病变,提高酒后小鼠学习记忆能力;还可调节酒后脑组织中 5-HT、DA 含量以及 NOS 活性,但对酒精导致的 AChE 活性及 GABA 含量升高没有下调作用。由此可知,玉米肽对酒精性脑损伤具有预防作用,可改善酒后脑组织中部分相关神经递质紊乱导致的细胞和突触功能障碍,这可能是玉米肽改善慢性酒精中毒小鼠认知损伤的重要机制之一。提示饮酒前食用玉米肽,可改善酒精性认知损伤,减轻酒精对大脑的毒性作用。但是玉米肽预防酒精性脑损伤的具体分子机理尚不清楚,还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] BARVE S, CHEN S Y, KIRPICH I, et al. Development, prevention, and treatment of alcohol-induced organ injury: the role of nutrition[J]. *Alcohol Res*, 2017, 38 (2): 289-302.
- [2] SOUZA-SMITH F M, LANG C H, NAGY L E, et al. Physiological processes underlying organ injury in alcohol abuse[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311 (3): E605-E619.
- [3] MEWS P, EGERVARI G, NATIVIO R, et al. Alcohol metabolism contributes to brain histone acetylation[J]. *Nature*, 2019, 574: 717-721.
- [4] Collaborators GBD Alcohol. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2018, 392: 1015-1035.
- [5] DEGENHARDT L, BHARAT C, BRUNO R, et al. Concordance between the diagnostic guidelines for alcohol and cannabis use disorders in the draft ICD-11 and other classification systems: analysis of data from the WHO's World Mental Health Surveys[J]. *Addiction*, 2019, 114 (3): 534-552.
- [6] JIANG Y, LIU Y, GAO M, et al. Nicotinamide riboside alleviates alcohol-induced depression-like behaviours in C57BL/6J mice by altering the intestinal microbiota associated with microglial activation and BDNF expression[J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 378-391.
- [7] PASCUAL M, LOPEZ-HIDALGO R, MONTAGUD -

- RO - MERO S, et al. Role of mTOR - regulated autophagy in spine pruning defects and memory impairments induced by binge - like ethanol treatment in adolescent mice [J]. *Brain Pathol*, 2021, 31(1): 174 - 188.
- [8] IBANEZ F, MONTESINOS J, URENA - PERALTA J R, et al. TLR4 participates in the transmission of ethanol - induced neuroinflammation via astrocyte - derived extracellular vesicles [J/OL]. *J Neuroinflamm*, 2019, 16(1): 136 [2021 - 07 - 12]. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1529-x>.
- [9] DU A L, DAI X, DONG J X, et al. Effects of aminooxyacetic acid on hippocampal mitochondria in rats with chronic alcoholism: the analysis of learning and memory - related genes [J]. *J Integr Neurosci*, 2019, 18(4): 451 - 462.
- [10] 李秀敏, 邓源. 乙醇的中枢神经系统损伤作用[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(21): 181 - 183.
- [11] MICHAEL J, TAMARA J. Mice selectively bred for high or low alcohol - induced locomotion exhibit differences in dopamine neuron function [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329(1): 342 - 349.
- [12] YU G C, LI J T, HE H, et al. Ultrafiltration preparation of potent bioactive corn peptide as alcohol metabolism stimulator in vivo and study on its mechanism of action [J]. *J Food Biochem*, 2013, 37(2): 161 - 167.
- [13] 赵谋明, 马梅, 苏国万, 等. 具有醒酒活性的玉米肽的制备、富集和鉴定[J]. *中国食品学报*, 2020, 20(9): 86 - 94.
- [14] LI H M, GUO P, HU X, et al. Preparation of corn (*Zea mays*) peptides and their protective effect against alcohol - induced acute hepatic injury in NH mice [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2007, 47(3): 169 - 174.
- [15] 李雍, 林峰, 秦勇, 等. 玉米肽对乙醇氧化损伤模型小鼠的抗氧化作用研究[J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(15): 31 - 35.
- [16] MA Z L, HOU T, SHI W, et al. Inhibition of hepatocyte apoptosis: an important mechanism of corn peptides attenuating liver injury induced by ethanol [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 22062 - 22080.
- [17] 宋雪梅. 玉米源肽对肝细胞酒精性损伤的保护作用 [D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [18] WANG X J, ZHENG X Q, KOPPARAPU N K, et al. Purification and evaluation of a novel antioxidant peptide from corn protein hydrolysate [J]. *Process Biochem*, 2014, 49(9): 1562 - 1569.
- [19] ZHENG X Q, WANG J T, LIU X L, et al. Effect of hydrolysis time on physicochemical and functional properties of corn glutelin hydrolysate by protamex [J]. *Food Chem*, 2015, 172: 407 - 415.
- [20] TURCHAN J, PRZEW B, TOTTH G, et al. The effect of repeated administration of morphine, cocaine and ethanol on mu and delta opioid receptor density in the nucleus accumbens and striatum of the rat [J]. *Neuroscience*, 1999, 91(3): 971 - 977.
- [21] 许亚军, 吴鉴明, 李永宏. 慢性酒精中毒致大鼠学习记忆障碍模型 [J]. *皖南医学院学报*, 2007, 26(3): 222 - 225.
- [22] 李一欣, 丁锵. 大鼠慢性酒精中毒模型的建立及病理学观察 [J]. *山东医药*, 2008, 48(32): 42 - 43.
- [23] HOYER D. Targeting the 5 - HT system: potential side effects [J/OL]. *Neuropharmacology*, 2020, 179: 108233 [2021 - 07 - 12]. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108233>.
- [24] 刘坤, 仓怀芹, 高华. 硫酸软骨素对慢性酒精中毒模型大鼠脑组织神经递质的影响研究 [J]. *中国药房*, 2011, 22(9): 798 - 800.
- [25] JIAO X, PARE W P, TEJANIBUTT S M. Alcohol consumption alters dopamine transporter sites in Wister - kyoto rat brain [J]. *Brain Res*, 2006, 16(3): 1073 - 1074.

· 公益广告 ·



节能减排，提质增效！

《中国油脂》宣