

## 经颅电刺激对 AD 模型大鼠学习记忆能力和海马 CA1 区 BAX、BCL-2 表达的影响\*

刘 玥, 陈本启, 刘 芳\*\*

(贵州医科大学附院 神经内科, 贵州 贵阳 550004)

**[摘 要]** 目的: 探讨经颅电刺激对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠学习记忆能力和海马 CA1 区 BAX、BCL-2 表达的影响。方法: 将 90 只健康 SD 大鼠随机分为正常组、假手术组、模型组及经颅电刺激(TES)2 周、4 周、6 周组, 模型组及 TES 各组大鼠连续 6 周腹腔注射 1.25% D-半乳糖致衰老, 再给予大鼠侧脑室注射 10 g/L 凝聚态  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ 25-35)的复合造模方法建立 AD 动物模型, 假手术组侧脑室注射生理盐水, 正常组不注射; TES 各组大鼠于照模成功后第 8 天进行 TES 治疗(100  $\mu$ s 脉宽、1 000 V 窄高压方波), 每天连续刺激 10 次, 刺激间隔 2~3 s; 采用 Morris 水迷宫记录各组大鼠治疗前后逃避潜伏期和穿越平台次数, 用免疫组化染色观察大鼠海马 CA1 区 Bcl-2、Bax 阳性蛋白表达, 实时荧光定量 PCR 检测 Bax、Bcl-2 mRNA 表达。结果: 与正常组、假手术组比较, 模型组大鼠的逃避潜伏期延长, 穿越平台次数明显减少( $P < 0.05$ ), 提示造模成功; 与模型组比较, TES 4 周、6 周组逃避潜伏期明显减少, 穿越平台次数明显增多, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, TES 4 周、6 周组 Bcl-2 蛋白和 mRNA 表达不同程度升高, Bax 蛋白和 mRNA 表达不同程度降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: TES 能够改善 AD 模型大鼠的学习记忆能力, 其机制可能与增加海马 CA1 区 Bcl-2 mRNA 表达及减少 Bax mRNA 表达有关。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 经颅电刺激; 海马 CA1 区; 学习记忆; Bax; Bcl-2

**[中图分类号]** R749.16 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)02-0165-06

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.02.009

## Influences of Transcranial Electrical Stimulation on Learning and Memory Ability of Model Rat of Alzheimer's Disease and Expressions of BAX and BCL-2 in Hippocampal CA1 Region

LIU Yue, CHEN Benqi, LIU Fang

(Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the influences of transcranial electrical stimulation (TES) on learning and memory ability of model rat of Alzheimer's disease and expressions of BAX and BCL-2 in Hippocampal CA1 region. **Methods:** A total of 90 healthy SD rats screened by Morris water maze were enrolled and randomly divided into normal group, sham-operation group, model group, and 2-week, 4-week, and 6-week TES groups. The rats were induced to senility model by intraperitoneal injection of 1.25% D-galactose 50 mg/(kg · d) for 6 weeks, combined with lateral ventricle injection of A $\beta$ 25-35 (10 g/L)/condensed state  $\beta$ -amyloid peptide to establish AD animal models. Rats in sham-operation group received saline injection instead, and normal group got no injection. Eight days after successful modeling, TES (pulse width of 100  $\mu$ s, square wave of narrow high voltage of 1 000 V) was adopted to continuously stimulate the rats at 10 times daily with interval of 2-3 s. Morris water maze

\* [基金项目] 贵州省科技技术基金[黔科合 J 字(2011) 2236 号]

\*\* 通信作者 E-mail: liufang\_C@126.com

网络出版时间: 2017-02-17 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170217.1104.016.html>

experiment was used before and after treatment to test the learning and memory ability of rats in each group. Immunohistochemical staining was used to observe the protein expressions of Bcl-2 and Bax in rat hippocampal CA1 region, and R-T PCR was used to detect expression of BAX and Bcl-2 mRNA.

**Results:** Compared with model group, the escape latency times in 4-week and 6-week TES groups were significantly shorter ( $P < 0.05$ ), and the crossing platform numbers of rats were obviously larger ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, Bcl-2 protein expressions in 4-week and 6-week TES groups significantly increased to different degrees ( $P < 0.05$ ), while Bax protein expressions significantly decreased to different degrees ( $P < 0.05$ ). Changes of Bax and Bcl-2mRNA were in consistency with the changes of Bax and Bcl-2 proteins. **Conclusions:** TES can improve learning and memory ability of dementia rats. The mechanism might relate to the increase of Bcl-2 expression and the decline of Bax expression in hippocampal CA1 region, which play a role in resisting apoptosis of nerve cells and repairing the damaged neurons.

[ **Key words** ] Alzheimer's disease; transcranial electrical stimulation; hippocampal CA1 region; learning and memory ability; Bax; Bcl-2

阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是常见的老年退行性疾病,是造成老年人脑功能障碍的主要病因之一。 $\beta$  淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 在大脑内的沉积是 AD 的主要病理病因,海马区细胞凋亡与  $A\beta$  神经毒性作用密切相关,而 Bcl-2 和 Bax 在细胞凋亡的基因调控过程中起着至关重要的作用<sup>[1-2]</sup>。经颅电刺激 (transcranial electrical stimulation, TES) 是一种非侵入性的皮质刺激技术,可诱发皮质功能的重组,影响皮质兴奋性;研究证实,对脑梗死大鼠皮质运动区采用 TES 可改善瘫痪大鼠运动功能<sup>[3-5]</sup>。本研究采用 TES 对老年 AD 模型大鼠进行干预,测定大鼠行为学和脑内 Bcl-2 和 Bax 表达,探讨 TES 对 AD 的治疗作用及机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物、药物、主要设备与试剂

健康 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 100 只,雌雄各半, (230  $\pm$  10) g, 购自贵州医科大学实验动物中心 [合格证号 SCXK (黔) 200220001]。CCS-1 型大脑皮质电刺激仪 (河南)、DNS-2 型全自动 Morris 水迷宫 (中国医学科学院药物研究所)、Olympus CX41 摄像系统及 Image-pro plus6.0 图像分析软件 (Olympus 公司)。Real-timePCR 检测仪 ABI-7500 (美国 ABI 公司,自带数据分析软件 ABI Prism 7500 SDS Software), D-半乳糖 (Galactose, C6H12O6, 批号 010524) 购自贵州赛兰德生物科技公司, Bcl-2、Bax 兔抗鼠多克隆抗体购自武汉博士德生物有限公司, SYBRGreen PCR 试剂盒 (上海杰瑞生物科技公

司)。

### 1.2 动物分组及 AD 模型制备

**1.2.1 实验动物筛选** 采用 Morris 水迷宫对 100 只 SD 大鼠进行训练,每日上午及下午相同时间各训练 1 次,连续 4 d。Morris 水迷宫第 III 象限设置没入水中平台 (水面下 1 cm),将大鼠于 4 个象限边缘 1/2 弧度处头朝池壁入水,记录大鼠入水后站上平台时间 (逃避潜伏期);经 60 s 未找到平台的大鼠,将其引领至平台,放置 30 s,引导学习记忆。第 5 天把大鼠 I 象限中点面朝水池壁放入水池中,记录大鼠找到平台的时间 (逃避潜伏期) 及游泳速度,连测 4 次,计算每只大鼠的平均逃避潜伏期及平均游泳速度,以这两项指标反映大鼠的学习能力,计算每只大鼠的平均逃避潜伏期、平均游泳速度与参考值之差所占该鼠的平均值的比值,保留介于该值  $\pm 20\%$  的大鼠,将学习记忆能力及游泳速度异较大者剔除。

**1.2.2 动物模型的建立** Morris 水迷宫训练后获得符合标准的 90 只健康 SD 大鼠,随机均分为正常组、假手术组、模型组及 TES 2 周、4 周、6 周组 (TES 组)。模型组及 TES 各组大鼠腹腔注射 1.25% D-半乳糖 50 mg/(kg  $\cdot$  d)、连续 6 周致衰老,假手术组腹腔注射等容积生理盐水。将  $A\beta$ 25-35 用生理盐水稀释为 10 g/L,37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 1 周,使其变为聚集状态 (凝聚态),侧脑室注射。侧脑室注射:SD 大鼠 10% 水合氯醛 (300 mg/kg) 腹腔注射麻醉后固定于大鼠脑立体定位仪上,参照文献 [5] 选择右侧侧脑室为注射靶区 (前囟向后 1.0 mm,中线旁开 1.7 mm,深 3.8 mm),钻开颅

骨、暴露硬脑膜,微量进样器缓慢将 A $\beta$ 25-35 10  $\mu$ g 注入,注射时间为 10 min,留针 10 min,使 A $\beta$ 25 - 35 充分弥散,缝合皮肤,常规饲养;假手术组注入等容积生理盐水,正常组不处理。

**1.2.3 模型成功标准** 大鼠术后第 7 天,按 1.2.1 方法行 Morris 水迷宫实验,各组大鼠适应训练 2 d,至逃避潜伏期成绩基本稳定,于第 3 天测逃避潜伏期,造模大鼠逃避潜伏期大于参考值 20% 则认定为造模成功。

**1.3 TES 治疗**

采用 CCS—I 型大脑皮质电刺激仪(河南),将表面电极改装为圆形刺激电极,直径 0.2 cm,阴极和阳极间距为 1.5 cm。TES 治疗时,两级分别置于双侧海马区两侧,用 100  $\mu$ s 脉宽、1 000 V 高压刺激,每天连续刺激 10 次,刺激时间 2 ~ 3 s。TES 组分别刺激 2 周、4 周及 6 周。

**1.4 观察指标**

**1.4.1 大鼠学习记忆能力** 正常组、假手术组、模型组、TES 各组(于 2 周、4 周、6 周)行 Morris 水迷宫实验,适应训练 2 d,第 3 天行定位航行及空间搜索实验。定位航行实验记录逃避潜伏期,空间搜索实验记录 60 s 内大鼠穿越平台次数。

**1.4.2 海马 CA1 区 Bcl-2、Bax 蛋白及 mRNA** 各组实验终点,处死大鼠,迅速取脑,置于 4% 多聚甲醛中固定,石蜡包埋、CA1 区连续切片 5 片,常规 HE 染色及免疫组织化学染色。免疫组织化学染色采用链霉素-卵白素-生物素-过氧化物酶法(SABC),具体操作按试剂盒说明书进行。每只大鼠选片 1 张,每张切片随机选取 5 个高倍视野进行显微镜下图象分析,各组所选取部位相同。Bcl-2、Bax 阳性细胞为胞浆或胞核呈黄色,应用 Image-pro plus6.0 图像分析软件计算平均吸光度。各实验组动物于相应时间点断头处死,取海马区脑组织,置冻存管中放入液氮保存。实时定量 PCR(Real-time reverse transcription-quantitative PCR, RT-qPCR)检测海马 CA1 区 Bcl-2、Bax mRNA 表达。Bcl-2 mRNA 的引物序列:正义链 5'-ACA ATC AAT GGT GGG AAA C-3',反义链 5'-GAA ACA AGG TCA AAG GGA-3'。Bax mRNA 的引物序列:正义链 5'-ACC AAG AAG CTG AGC GAG TGT C-3',反义链 5'-ACA AAG ATG GTC ACG GTC TGC C-3'。以甘油醛 3-磷酸脱氢酶基因(GAPDH)为内参基因,计算 Bcl-2、Bax mRNA 相对表达量(RQ), $RQ = 2^{-\Delta ct} \times 100\% \Delta ct = \text{目标基因(Bcl-2、Bax mRNA)}$

Ct 值 - 内参 Ct 值。RT-qPCR 仪分析软件获得每个样品每次反应的 Ct 值。

**1.5 统计学方法**

使用 SPSS 20.0 版统计软件包进行数据分析,采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验, $P < 0.05$  表示有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 学习记忆能力**

与正常组、假手术组比较,模型组大鼠的平均逃避潜伏期明显延长,穿越平台次数明显减少( $P < 0.05$ ),提示模型组及 TES 各组大鼠学习记忆能力降低,造模成功;但 TES 4 周及 6 周组大鼠的逃避潜伏期明显短于模型组,穿越平台次数明显多于模型组( $P < 0.05$ ),提示 TES 可提高 AD 模型大鼠学习、记忆能力。见表 1。

表 1 各组大鼠平均逃避潜伏期及穿越平台次数( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Average escape latency and crossing platform times of rats in each group

组别	平均逃避潜伏期(s)	穿越平台(次数)
正常组	14.24 $\pm$ 4.43	8.05 $\pm$ 0.96
假手术组	14.97 $\pm$ 5.63	7.95 $\pm$ 0.97
模型组	52.27 $\pm$ 6.28 <sup>(1)</sup>	2.04 $\pm$ 0.64 <sup>(1)</sup>
TES 组		
2 周	52.64 $\pm$ 4.57 <sup>(1)</sup>	2.05 $\pm$ 0.53 <sup>(1)</sup>
4 周	31.57 $\pm$ 5.28 <sup>(1)(2)</sup>	3.77 $\pm$ 1.30 <sup>(1)(2)</sup>
6 周	29.84 $\pm$ 7.51 <sup>(1)(2)</sup>	4.63 $\pm$ 0.64 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup>与模型组比较, $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup>与正常组、假手术组比较, $P < 0.05$

**2.2 海马 CA1 区 Bcl-2、Bax 蛋白表达**

结果表明,模型组和 TES 各组大鼠海马 CA1 区的 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达都高于正常组和假手术组大鼠;与模型组大鼠比较,TES 4 周、6 周组 Bcl-2 蛋白表达不同程度升高,Bax 蛋白表达不同程度降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2,图 1、图 2。

**2.3 大鼠海马 CA1 区 Bcl-2、Bax mRNA 表达**

结果表明,模型组和 TES 各组大鼠海马 CA1 区的 Bcl-2 mRNA 的表达都高于正常组和假手术组大鼠;与模型组大鼠比较,TES 4 周、6 周组 Bcl-2 mRNA 的表达不同程度升高,差异有统计学意义

( $P < 0.05$ )。模型组和 TES 各组大鼠海马 CA1 区的 Bax mRNA 的表达都低于正常组和假手术组大鼠;与模型组大鼠比较, TES 4 周、6 周组 Bcl-2 mRNA 的表达不同程度降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 各组大鼠海马 CA1 区 Bcl-2、Bax 蛋白表达的吸光度值( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

Tab.2 The average absorbance values of hippocampal Cal region of each group showing expression of Bcl-2 and Bax proteins

组别	Bax	Bcl-2
正常组	0.13 ± 0.05	0.11 ± 0.06
假手术组	0.13 ± 0.04	0.11 ± 0.07
模型组	0.39 ± 0.06 <sup>(1)</sup>	0.24 ± 0.02 <sup>(1)</sup>
TES 组		
2 周	0.38 ± 0.16 <sup>(1)</sup>	0.24 ± 0.03 <sup>(1)</sup>
4 周	0.35 ± 0.04 <sup>(1)(2)</sup>	0.32 ± 0.03 <sup>(1)(2)</sup>
6 周	0.25 ± 0.03 <sup>(1)(2)</sup>	0.41 ± 0.04 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 与正常组、假手术组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与模型组比较,  $P < 0.05$

表 3 各组大鼠海马 CA1 区 Bcl-2、Bax mRNA 表达( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

Tab.3 The expression of Bcl-2 and Bax mRNA in rat hippocampal Cal region of different groups

组别	mRNA(相对表达量 RQ)	
	Bax	Bcl-2
正常组	0.08 ± 0.04	0.13 ± 0.03
假手术组	0.08 ± 0.02	0.10 ± 0.02
模型组	0.82 ± 0.03 <sup>(1)</sup>	1.54 ± 0.05 <sup>(1)</sup>
TES 组		
2 周	0.76 ± 0.08 <sup>(1)</sup>	1.58 ± 0.06 <sup>(1)</sup>
4 周	0.27 ± 0.08 <sup>(1)(2)</sup>	1.92 ± 0.06 <sup>(1)(2)</sup>
6 周	0.13 ± 0.04 <sup>(1)(2)</sup>	2.40 ± 0.04 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 与正常组、假手术组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与模型组比较,  $P < 0.05$

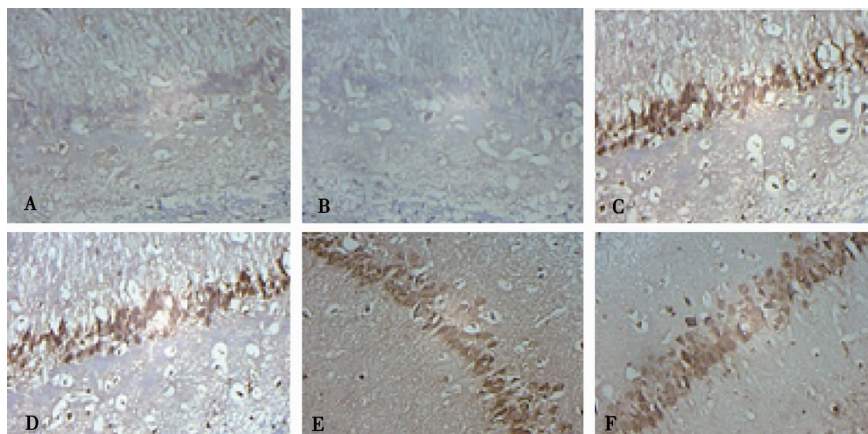
2.4 大鼠海马 CA1 区组织形态学

光镜下,假手术组及正常组神经细胞未见明显病理变化,胞膜、核膜清晰,核仁明显,胞浆无红染;模型组见大量神经元变性,细胞数目,层次减少,排列结构紊乱,细胞间隙增宽,组织疏松;TES 2 周组变化大鼠海马 CA1 区病理稍好于模型组,随治疗周期的增加, TES 4 周、6 周组可见神经元数目增加,形态更接近正常,排列较整齐,结构较完整,其中 TES 6 周组大鼠海马 CA1 区细胞结构轻度紊乱,细胞形态较为正常。见图 3。

3 讨论

目前,AD 有的病因和治疗目前仍然是世界性的难题,AD 的主要表现为渐进性记忆、认知功能和定向障碍,同时还伴有推理、逻辑思维、情绪和行为异常,是一种严重影响老年人社交、工作与生活的疾病,给家庭和社会带来沉重的负担<sup>[6]</sup>。随着我国人口的不断老龄化,对 AD 防治已引发社会各界的广泛关注,目前已成为神经病学研究领域的热点。TES 技术是近代神经科学的重大进展之一,它是通过物理电荷直接兴奋脑组织。近年发现 TES 不仅可以用于检测整个运动神经传导通路的结构和功能完整性,而且重复 TES 可改善偏瘫患者运动功能,笔者所在课题组前期研究也提示 TES 有促进脑的可塑性的作用<sup>[7-8]</sup>。目前 TES 的安全性,以及其对脑卒中、难治性癫痫和帕金森的有效性已被反复证明<sup>[9]</sup>。TES 对健康人和卒中患者的认知的提高具有积极地作用,包括视觉的提高、语言加工能力的处理、记忆力的改善、健康人触觉空间辨别能力的提高等<sup>[10]</sup>。国外研究表明, TES 治疗对 AD 有效。Ferrucci 等<sup>[11]</sup>研究发现 TES 阳极刺激 AD 患者颞顶区后,患者的认知记忆能力得到明显的改善。Boggio PS 等<sup>[12]</sup>对 AD 患者进行了类似的研究,通过电刺激左背外侧前额叶和左颞叶皮层,患者视觉认知记忆能力得到明显改善。目前国内尚鲜见类似报道。本研究通过 Morris 水迷宫学习记忆实验观察到造模成功后,AD 模型组与正常组、假手术组比平均逃避潜伏期明显延长,穿越平台次数明显减少,表明造模成功,AD 模型组大鼠存在学习记忆障碍。TES 治疗 4 周及 6 周后大鼠逃避潜伏期较 AD 模型组缩短,而穿越平台次数明显多于模型组,说明 TES 治疗可改善 AD 大鼠学习记忆功能。

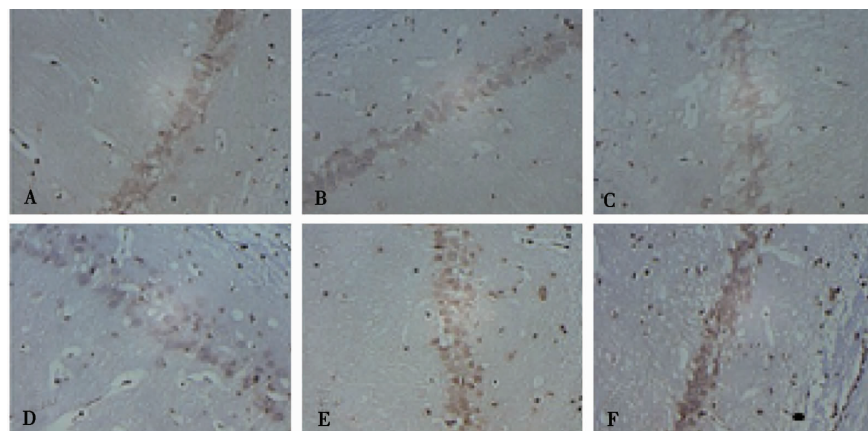
AD 主要的病理改变包括 A $\beta$  的形成,神经细胞内神经元纤维缠结(NFTs)和神经元凋亡,多种因素参与了神经细胞凋亡的过程,其中线粒体损伤介导的细胞凋亡信号转导通路是神经细胞凋亡的主要途径。Bcl-2 是 Bcl-2 家族最主要的凋亡抑制基因,Bax 是最主要的凋亡诱导基因<sup>[13]</sup>。AD 患者脑退化的神经细胞中, Bcl-2 基因的含量明显减少<sup>[14]</sup>。研究发现,Bcl-2 基因家族能作用于 AD 的多靶点,起到抗凋亡作用;其能降低 Tau 蛋白的磷酸化,减少 A $\beta$  在脑内的沉积,进而改善 AD 患者



注:图 A~F 分别为正常组、假手术组、模型组、经颅电刺激 2 周、4 周、6 周组

图 1 大鼠海马 CA1 区 Bax 蛋白表达(SABC,  $\times 400$ )

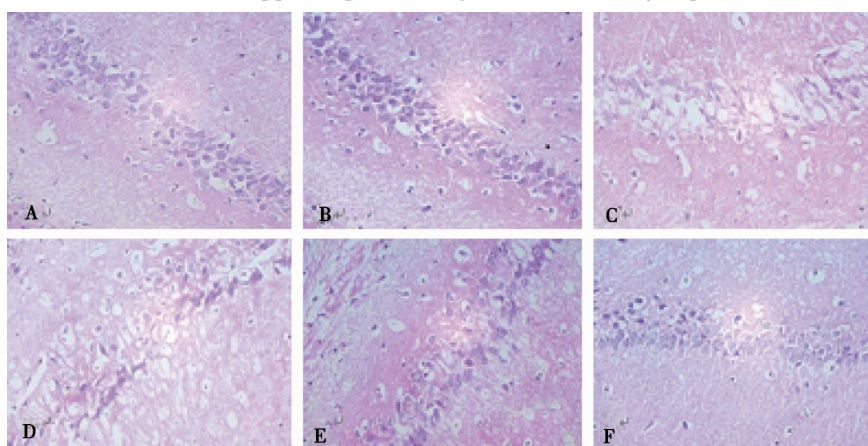
Fig. 1 Pictures of immunohistochemical staining showing Bax protein expression in rat hippocampal Cal region of different groups



注:图 A~F 分别为正常组、假手术组、模型组、经颅电刺激 2 周、4 周、6 周组

图 2 大鼠海马 CA1 区 Bcl-2 蛋白表达(SAC,  $\times 400$ )

Fig. 2 Pictures of immunohistochemical staining showing Bcl-2 protein expression in rat hippocampal Cal region of different groups



注:图 A~F 分别为正常组、假手术组、模型组、经颅电刺激 2 周、4 周、6 周组

图 3 各组大鼠海马 CA1 区组织观察(HE,  $\times 400$ )

Fig. 3 Histological pictures of rat hippocampal Cal region in different groups

的记忆、认知及情感状态<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,正常组,假手术组 Bcl-2、Bax 蛋白及 mRNA 表达量低,且表达强度相似,说明正常生理情况下神经元细胞存活及凋亡相对平衡。造模成功后,模型组、TES 组 Bcl-2 蛋白、Bax 蛋白表达均较正常组及假手术组显著增加,提示这两种蛋白的增加与脑损伤刺激有关。TES 4 周及 6 周组 Bax 蛋白表达明显低于模型组,Bcl-2 蛋白表达明显高于模型组,尤以 6 周组最为明显,说明 TES 治疗使抗凋亡因素更占优势,由此推测,经颅电刺激可通过上调 Bcl-2 表达,下调 Bax 表达,达到抑制神经元凋亡,改善记忆、认知功能的作用。

Bcl-2、Bax mRNA 的表达结果与 Bcl-2、Bax、蛋白表达存在一致性,表明经颅电刺激可通过促进海马 Bcl-2 mRNA 表达和抑制 Bax mRNA 表达,起到减少神经细胞凋亡的作用。

## 4 参考文献

[1] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease the amyloid cascade hypothesis [J]. Science, 1992 (256): 184 - 185.

[2] 吴惠玲,文国强,王冰雁. 阿尔茨海默病的细胞凋亡机制[J]. 海南医学, 2010(1):30 - 31.

[3] Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation[J]. J Clin Neurophysiol, 1998(15): 333 - 343.

[4] 刘芳,张璐. 经颅电刺激对脑梗死大鼠的运动功能及神经微丝表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004(8)449 - 451.

[5] Paxinos G, Waston C. The rat brain in dtereotaxic coordinates [M]. 4th edition. San Diego: Academic Press, 1998:206 - 216.

[6] 邹良玉,张丰,黄鹤鸣,等. BCL2L12 基因治疗对于小鼠阿尔兹海默病的影响及机制[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2014(4):380 - 385.

[7] 徐光军,张文渊,刘芳. 经颅电刺激在急性脑梗死患者运动功能康复中的作用[J]. 临床神经电生理杂志, 2007(5):281 - 285.

[8] 张璐,刘芳. 经颅电刺激对脑梗死大鼠的运动功能及星形胶织细胞活性的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2004(3)127 - 130.

[9] 张建飞,沈钢夫,杜迅,等. 经颅电刺激小脑顶核治疗帕金森病认知功能障碍效果[J]. 齐鲁医学杂志, 2013(1):53 - 55.

[10] 刘盼,刘世文. 经颅直流电刺激的研究及应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011(39):7379 - 7383.

[11] Ferrucci R, Mameli F, Psy D, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease[J]. Neurology, 2008(7):493 - 498.

[12] Boggio PS, Khoury LP, Martins DCS, et al. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease [J]. Journal of neurology neurosurgery and psychiatry, 2009(4): 444 - 447.

[13] O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protei n processing and Alzheimer's disease[J]. Annu Rev Neurosci, 2011(7):185 - 204.

[14] Ittner LM ,Götz J . Amyloid-  $\beta$  and Tau-atoxic pas de deux in Alzheimer' s disease [J]. Nat Rev Neurosci, 2011(2):67 - 72 .

[15] Chou CH , Chou AK , Lin CC ,et al. GSK3 $\beta$ regulates BCL2L12 and BCL2L12A anti-apoptosis signal in ginglioblastom a and is inhibited by LiCl [J]. Cell Cycle, 2012 (3):532 - 542.

(2016-10-20 收稿,2017-01-09 修回)

中文编辑: 文箬颖; 英文编辑: 苏晓庆

### 连续性数据分组的正确表示

问 “0 ~  $\leq 10$  岁,  $> 10 \sim \leq 20$  岁,  $> 20 \sim \leq 30$  岁……”的表示正确吗?

答 这其实是一个涉及连续性数据正确分组的问题。在少数书刊中,这组数据被莫名其妙地错写为“0 ~ 10 岁, ~ 20 岁, ~ 30 岁……”。而在众多书刊中,这组数据写为“0 ~ 10 岁, 10 ~ 20 岁, 20 ~ 30 岁……”。显然也是错误的,错在相邻 2 组数据中都有一个数值重叠,如 20 岁,既可属于“10 ~ 20 岁”组,也可属于“20 ~ 30 岁”组。将其改写为“0 ~  $\leq 10$  岁,  $> 10 \sim \leq 20$  岁,  $> 20 \sim \leq 30$  岁……”,纠正了相邻 2 组数据中存在数值重叠的错误,当然是正确的;但是,从科学表述的角度去衡量,这一表示中明显存在完全多余的符号“ $\leq$ ”,“0 ~  $\leq 10$  岁”就是“0 ~ 10 岁”,因此,这组数据最科学、简明、正确的表示应为“0 ~ 10 岁,  $> 10 \sim 20$  岁,  $> 20 \sim 30$  岁,……”。

《贵州医科大学学报》编辑部