

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201127.1501.023.html\(2020-11-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201127.1501.023.html(2020-11-27))

白藜芦醇通过调节海马中小胶质细胞的极化状态 改善 APP/PS1 小鼠的认知功能*

陈晓燕¹, 王 礼¹, 李 啸^{2△}

(1. 陆军军医大学第二附属医院神经内科, 重庆 400037; 2. 重庆市高新区人民医院内科 400039)

[摘要] **目的** 探讨白藜芦醇(RSV)对阿尔茨海默病(AD)小鼠认知功能的影响及其机制。**方法** 共纳入 45 只 9 月龄雄性小鼠,其中包括 15 只野生型(WT)小鼠和 30 只 APP/PS1 转基因 AD 模型小鼠。实验分为野生型对照组(WT 组, $n=15$),AD 模型组(AD 组, $n=15$)和 AD RSV 治疗组(AD+RSV 组, $n=15$)。采用 Morris 水迷宫、实时定量 PCR、免疫荧光及 Western blot 等方法,检测小鼠认知功能、海马炎症因子水平、海马小胶质细胞数量及其极化状态。**结果** 与 WT 组比较,AD 组小鼠 Morris 水迷宫试验找到平台所需要的时间明显增加($P<0.01$),在目标象限停留的时间明显降低($P<0.01$),海马促炎因子白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-6 表达明显增加($P<0.05$),沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)与离子钙接头蛋白 1(Iba-1)双标的小胶质细胞数量明显降低($P<0.05$);与 AD 组比较,AD+RSV 组小鼠找到平台所需要的时间明显降低($P<0.05$),在目标象限停留的时间明显增加($P<0.05$),IL-1 β 和 IL-6 表达明显降低($P<0.01$),而抗炎因子 IL-10 和 Arginase1 表达明显增高($P<0.05$),SIRT1 与 Iba-1 双标的小胶质细胞数量明显增加($P<0.05$)。**结论** RSV 改善 AD 小鼠的认知功能障碍,可能与其促使海马小胶质细胞 M2 型极化进而减轻炎症损伤有关。

[关键词] 阿尔茨海默病;白藜芦醇;沉默信息调节因子 2 相关酶 1;小胶质细胞;神经炎症**[中图分类号]** R741.05**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1441-05

Resveratrol improves cognitive function of APP/PS1 mice via regulating polarization status of microglial cell in hippocampus*

CHEN Xiaoyan¹, WANG Li¹, LI Xiao^{2△}

(1. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Chongqing High-Tech District People's Hospital, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of resveratrol (RSV) on the cognitive function of Alzheimer's disease (AD) mice and its mechanism. **Methods** A total of 45 9-month-old male mice were enrolled, including 15 wild-type mice (WT) and 30 APP/PS1 transgenic AD model mice. The experiment was divided into the wild type (WT) control group ($n=15$), AD model group ($n=15$) and AD + RSV group ($n=15$). The Morris water maze, real-time quantitative PCR, immunofluorescence and Western blot were used to detect the cognitive function, hippocampus inflammation factor level, hippocampus microglia count, and polarized status in mice. **Results** Compared with the WT group, the time for finding a platform in the AD group was significantly increased ($P<0.01$), and the stay time in the target quadrant was significantly reduced ($P<0.01$), hippocampus proinflammatory factors IL-1 β and IL-6 expressions were significantly increased ($P<0.05$), the number of SIRT1 and Iba-1 double-labeled microglia was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the AD group, the time for finding the platform in the AD+RSV group was significantly reduced ($P<0.05$), and the stay time in the target quadrant was significantly increased ($P<0.05$), IL-1 β and IL-6 expressions were significantly reduced ($P<0.01$), while anti-inflammatory factor IL-10 and Arginase1 expressions were significantly increased ($P<0.05$), and the number of SIRT1 and Iba-1 double-labeled microglia was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion** Resveratrol improves the cognitive dysfunction in AD mice, which may be associated with promoting M2-type polarization of hippocampal microglia, thus reducing inflammatory damage.

[Key words] Alzheimer's disease; resveratrol; silent mating-type information regulation 2 homolog 1; microglia; neuroinflammation

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81701123)。 作者简介:陈晓燕(1974-),主任医师,本科,主要从事缺血性脑血管疾病及神经系统变性疾病的研究。 △ 通信作者, E-mail:874859267@qq.com。

阿尔茨海默病(AD)是最常见的一种中枢神经系统退行性疾病,是造成痴呆的最主要原因。其起病隐匿,早期症状不明显,然而随着病程进展,恶化迅速,易衍变成不可逆的损害。 β -淀粉样蛋白(A β)沉积、神经纤维缠结和神经元丢失是 AD 的主要病理表现,其中 A β 沉积导致的过度炎症水平是 AD 的主要发病机制之一^[1]。而中枢固有免疫细胞小胶质细胞则可以通过调节脑内的炎症水平参与 AD 的发生与发展,其中当小胶质细胞向 M1 型极化时,会引起过度的炎症反应,而当其向 M2 型极化时,则可以有效地抑制炎症反应^[2]。最新研究表明,调节小胶质细胞向 M2 型极化可有效改善 AD 小鼠模型的认知功能障碍^[3]。白藜芦醇(RSV)作为一种天然的多酚类物质,其主要来源于花生、葡萄等植物中,有研究表明其具有抗炎、抗氧化应激及抗衰老等作用^[4]。而 RSV 能否通过调节小胶质细胞的极化来改善 AD 小鼠的认知功能障碍目前尚少有报道。本研究采用 APP/PS1 转基因的

经典 AD 模型小鼠,给予 RSV 处理,观察其对 APP/PS1 小鼠认知功能的改善作用及小鼠海马中小胶质细胞极化水平的影响,并探讨其中相关的分子机制,为 AD 的防治提供新思路和新策略。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要材料与试剂

RSV(美国 Sigma 公司),沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)抗体(英国 Abcam 公司),离子钙接头蛋白 1(Iba-1)抗体(英国 Abcam 公司),GAPDH 抗体(美国 Boster 公司),荧光二抗(美国 Life Technologies 公司),逆转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒(日本 TaKaRa 公司),Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司),白细胞介素(IL)-6, IL-1 β 、IL-10、Arginase1、GAPDH 引物(上海生工公司)等。合成引物序列见表 1。

表 1 合成引物序列

基因名称	正向 (5'-3')	反向 (5'-3')
IL-6	CCA ATG CTC TCC TAA CAG AT	TGT CCA CAA ACT GAT ATG CT
IL-1 β	TTC AGG CAG GCA GTA TCA	GTC ACA CAC CAG CAG GTT AT
IL-10	ACA TAC TGC TAA CCG ACT CC	CCA CTG CCT TGC TCT TAT T
Arginase1	GCT TGC TTC GGA ACT CAA C	CGC ATT CAC AGT CAC TTA GG
GAPDH	TCA ACA GCA ACT CCC ACT CTT CCA	ACC CTG TTG CTG TAG CCG TAT TCA

1.1.2 实验动物

9 月龄的雄性 APP/PS1 小鼠及同窝野生型(WT)雄性小鼠购买自南京模式动物中心,所有的小鼠都饲养在适宜湿度(50%左右)及适宜温度(21℃左右)的洁净环境中分笼饲养,水与食物供给充足,自由进食。有关动物的相关实验流程与规范都按照陆军军医大学实验动物管理及保护的有关规定进行。

1.2 方法

1.2.1 实验分组与药物处理

共纳入 45 只雄性小鼠,其中 15 只 WT 小鼠为对照组(WT 组),另外 30 只 APP/PS1 小鼠采用随机数字表的方法将其分为 AD 模型组(AD 组)与 AD RSV 治疗组(AD+RSV 组),每组 15 只。参照文献^[4]报道的方法,给予 AD+RSV 组小鼠腹腔注射 RSV(40 mg/kg),总共注射 28 d。WT 组与 AD 组小鼠给予等剂量的生理盐水。

1.2.2 Morris 水迷宫行为学实验

在给药结束后,采用 Morris 水迷宫行为学系统对小鼠的空间学习和记忆能力进行检测。参照文献^[5]方法进行,小鼠在正式检测前接受 1 d 的适应性训练,以消除不同实验组中对实验平台每个象限之间的偏好,再对小鼠进行 4 d 正式的实验训练,让它们找到一个隐藏的平台,习惯于游泳和找到对应的平台,每天进行 4 次训练,每次训练 60 s,让小鼠每次在平台上停留 20 s。在第 5 天的时候,为了评估小鼠对有平

台象限的记忆水平,进行正式检测,并移除平台。记录每只小鼠搜索到正确象限的时间,并测量进入正确象限的次数。

1.2.3 免疫组织化学(IHC)与免疫荧光检测

小鼠行为学检测后,取材,利用 4%多聚甲醛固定 24 h,接着用 30%蔗糖+4%多聚甲醛脱水 48 h 后,用冰冻切片机进行组织切片。用 0.01 mol/L 的磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗小鼠脑组织切片,加入相对应的一抗(兔抗 SIRT1、鼠抗 Iba-1),并放入到 4℃冰箱中孵育 12 h,用 PBS 漂洗,加入对应的荧光二抗(488 抗鼠、Cy3 抗兔),接着放入 37℃中继续孵育 2 h,用 PBS 漂洗,IHC 采用 SABC 继续孵育 1 h 后,用二氨基联苯胺(DAB)显色。免疫荧光的则直接利用 4,6-二氨基-2-苯基吡啶(DAPI)染色细胞核,继续用 PBS 漂洗,贴片,干燥,封片。采用荧光显微镜拍照,并统计海马中 Iba-1 阳性细胞及 Iba-1 与 SIRT1 双阳性细胞的密度。每组共采用 4 个样本进行检测。

1.2.4 Western blot 检测

将海马组织在冰上分离出来,按照 100 μ L/mg 加入组织裂解液,利用组织破碎机进行充分研磨,离心后取上清液。并采用二喹啉甲酸(BCA)法测出蛋白浓度。配置十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶,在每个凝胶孔中加入各组对应的蛋白样品,放入电泳槽中进行 SDS-PAGE,接着进行转膜,再将膜放入到 5%的脱脂奶粉溶液中常温下封

闭 3 h, 分别加入 SIRT1 和 GAPDH 的抗体, 放在 4 °C 条件下孵育 12 h, 并用 TBST 清洗, 加入对应的二抗, 在 37 °C 孵箱中孵育 2 h, 并用 TBST 清洗, 加入发光液曝光, 将聚偏氟乙烯 (PVDF) 膜上的水吸干, 用 Bio-Rad ChemiDoc MP 多功能成像系统显影采图。用 ImageJ 软件进行灰度值分析, 以 GAPDH 为内参算出 SIRT1 蛋白的相对表达水平, 并以 WT 组为对照, 分别计算出 AD 组和 AD+RSV 组的相对表达量, 每组采用 4 个样本进行检测。

1.2.5 实时定量 PCR

在冰上分离海马组织, 并放入到 1.5 mL 无酶管中, 每管分别加入 1 mL 的 Trizol, 利用组织破碎机充分研磨, 接着每管中加入 200 μL 的氯仿, 盖好盖子进行剧烈震荡 15 s 再放置 3 min, 离心, 吸取上层无色水相层, 转移到另外一个无酶管中, 并加入等体积的异丙醇, 颠倒混匀, 在室温条件下静置 10 min, 离心, 去掉上清液, 用 75% 乙醇洗涤沉淀, 室温放置晾干, 每管中加入 20 μL 的无酶水溶解 RNA, 采用紫外分光光度仪检测 RNA 浓度和纯度。接着按照说明书上的方法去除 DNA 杂质, 并将 RNA 逆转录成 cDNA, 最后

分别加入对应的引物进行实时定量 PCR。每组共检测 4 个样本。

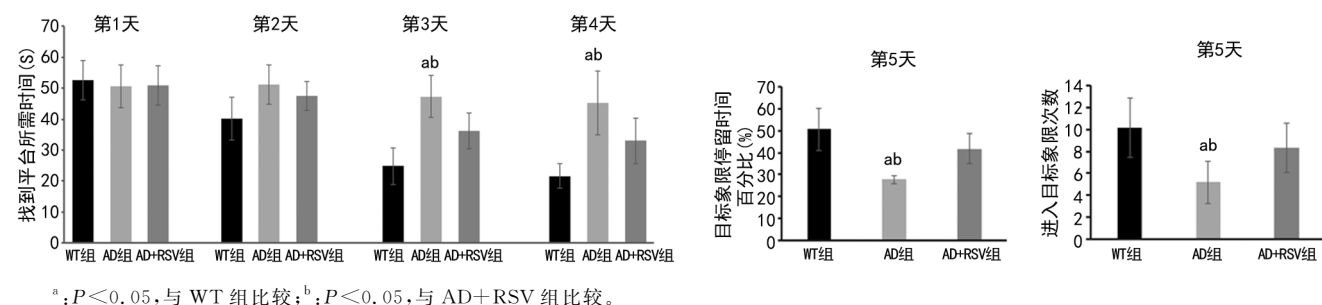
1.3 统计学处理

数据采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较进行 LSD-*t* 检验, 多组间比较都采用单因素方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠认知功能相关指标比较

利用 Morris 水迷宫行为学检测发现, 在训练的 第 3、4 天, AD 组的小鼠找到平台所需要的时间较 WT 组明显增加 ($P<0.05$), 而在训练的第 3、4 天, AD+RSV 组小鼠找到平台所需的时间较 AD 组明显降低 ($P<0.05$)。在第 5 天撤去平台后, AD 组小鼠比 WT 组小鼠在目标象限停留的时间明显降低 ($P<0.05$), 且进入目标象限的次数也明显减低 ($P<0.05$); 与 AD 组小鼠比较, AD+RSV 组小鼠在目标象限停留的时间及进入目标象限的次数均明显增加 ($P<0.05$), 见图 1。



^a: $P<0.05$, 与 WT 组比较; ^b: $P<0.05$, 与 AD+RSV 组比较。

图 1 各组小鼠认知功能相关指标比较

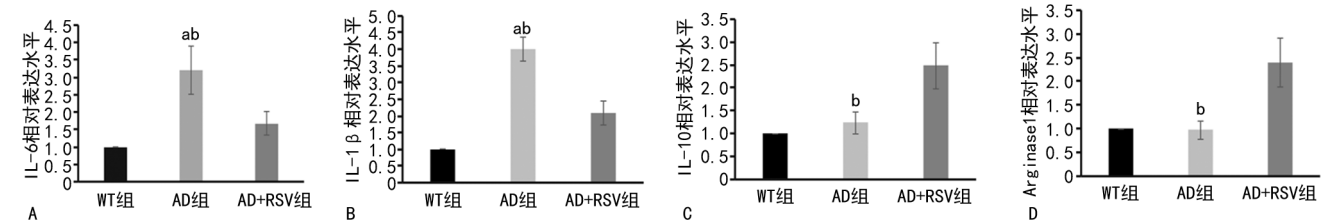
2.2 各组小鼠海马中炎症因子相对表达水平比较

利用实时定量 PCR 对小鼠海马中的炎症因子检测发现, 与 WT 组小鼠比较, AD 组小鼠海马中的 M1 型小胶质细胞相关的促炎因子 IL-6 与 IL-1 β 表达水平明显增加 ($P<0.05$)。与 AD 组小鼠比较, AD+RSV 组小鼠海马中 M1 型小胶质细胞相关的炎症因子 IL-6 与 IL-1 β 的表达水平明显降低 ($P<0.05$), 同时 AD+RSV 组小鼠海马中 M2 型小胶质细胞相关抗炎因子 IL-10 与 Arginase1 的表达水平明显增加 ($P<0.05$), 见图 2。

2.3 各组小鼠海马中小胶质细胞上 SIRT1 相对表达

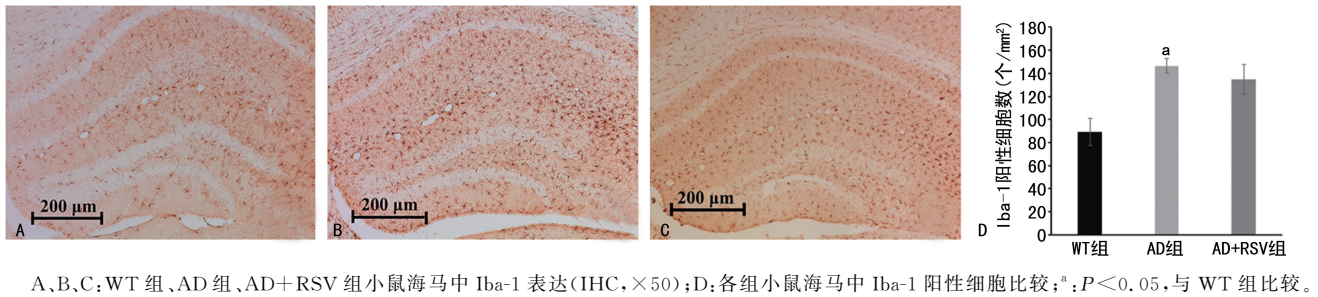
水平比较

利用免疫荧光染色发现, AD 组小鼠海马中的小胶质细胞数量较 WT 组小鼠明显增加 ($P<0.05$), 而相对于 AD 组, AD+RSV 组小鼠海马中的小胶质细胞数量无明显的变化 ($P>0.05$), 见图 3。同时, 利用免疫荧光双标发现, AD 组小鼠海马中 SIRT1 与 Iba-1 双标的数量较 WT 组明显降低 ($P<0.05$), 而 AD+RSV 组小鼠海马中 SIRT1 与 Iba-1 双标的数量较 AD 组明显增加 ($P<0.05$)。采用 Western blot 检测发现, 相对于 AD 组, D+RSV 组小鼠海马中 SIRT1 的相对表达水平明显增加 ($P<0.05$), 见图 4。



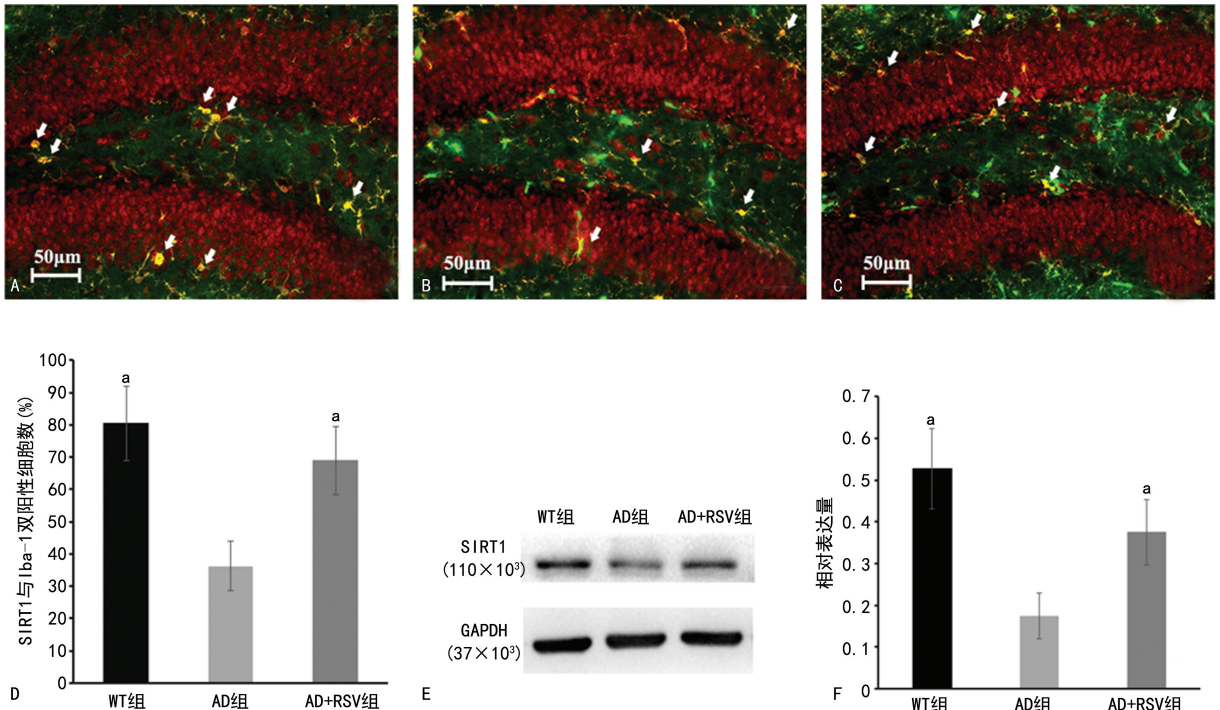
^a: $P<0.05$, 与 WT 组比较; ^b: $P<0.05$, 与 AD+RSV 组比较。

图 2 各组小鼠海马中炎症因子 mRNA 相对表达水平比较



A、B、C: WT组、AD组、AD+RSV组小鼠海马中 Iba-1 表达(IHC, $\times 50$); D: 各组小鼠海马中 Iba-1 阳性细胞比较; ^a: $P < 0.05$, 与 WT 组比较。

图3 各组小鼠海马中 Iba-1 表达及小胶质细胞数量比较



A、B、C: WT组、AD组、AD+RSV组小鼠海马中 Iba-1 和 SIRT1 免疫荧光双染色($\times 200$, 箭头代表 Iba-1 和 SIRT1 双阳性细胞); D: 各组小鼠海马中 Iba-1 与 SIRT1 双阳性细胞百分比比较; E: Western blot; F: SIRT1 蛋白半定量分析; ^a: $P < 0.05$, 与 AD 组比较。

图4 各组小鼠海马中 SIRT1 表达水平比较

3 讨论

本研究发现,对于 APP/PS1 转基因 AD 小鼠模型,给予 RSV 处理后,可以上调 AD 小鼠海马中小胶质细胞上 SIRT1 的表达,促使小胶质细胞向 M2 型极化,减轻脑内的炎性反应,进而有效地改善 AD 小鼠的认知功能障碍。本研究提示,RSV 可作为治疗 AD 的潜在药物,通过调节小胶质细胞上 SIRT1 的表达使其向 M2 型极化可能是治疗 AD 的一个新靶点。

众所周知,炎性反应在 AD 的发生发展中扮演着极其关键的作用^[6]。在 AD 的动物模型中发现, A β 和 tau 蛋白的聚集可以引起脑内过度的炎性反应,释放大量的促炎因子,包括 IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等,进而触发大脑的神经过度退化进程^[7]。另外,一项基于网络的 AD 相关基因整合分析显示,免疫/小胶质细胞基因网络与 AD 神经病理学的联系最为紧密^[8]。同时,在临床 AD 患者中研究发现,其脑内的炎症水平明显高于健康者^[9-10]。而小胶质细胞作为中枢系统中极其关键

的一种免疫细胞,可以及时应对大脑中的有害刺激,其中就包括 A β 等错误折叠的蛋白质。但如果这种刺激未得到及时解决,小胶质细胞的慢性激活将减弱其正常生理功能,变为过度活化状态,即 M1 型小胶质细胞,会过度表达促炎的标志物,比如 IL-1 β 、TNF- α 、CD36、CD14、CD11c 和 MHC-II 等,进而对神经元造成损伤^[11-12]。然而,当小胶质细胞处于抗炎保护状态,即 M2 型时,可以释放抗炎因子(IL-10, TGF- β)、细胞生长因子(IGF-1, FGF, CSF1)、神经营养因子(NGF, BDNF, GDNF),进而起到抗炎与神经保护作用^[13]。因此,小胶质细胞的极化状态,在 AD 的发生、发展中扮演至关重要的作用。而有研究表明,SIRT1 对小胶质细胞的极化状态能够起到调节作用,当上调 SIRT1 水平可以有效地使小胶质细胞向 M2 型极化,从而起到抗炎及神经保护的作用^[14-15],这也在本研究中得到了证实,本研究发现 RSV 处理后可以上调 SIRT1 的表达水平,进而使小胶质细胞向 M2 型转化。有研究发现,采用干预手段,如壳多糖酶处理,可

以通过使小胶质细胞向 M2 型转化进而改善 AD 大鼠的认知功能障碍^[16]。以上研究也进一步证实了小胶质细胞的极化状态在 AD 的发生、发展及治疗中发挥着关键作用,而调节 SIRT1 的表达可调节小胶质细胞的极化水平,进而为 AD 的治疗提供新靶点。

RSV 作为一种多酚类化合物,其可以通过激活 SIRT1 基因来影响机体的代谢及表观遗传,进而起到抗炎、抗氧化、抗衰老等功能^[17]。一项临床试验研究发现,给予正常的老年患者连续服用 26 周的 RSV,可以明显地增加其海马中的神经发生与神经功能连接,进而改善老年患者的记忆认知功能^[18]。而 SIRT1 作为 RSV 的一个靶向调控基因,在 AD 的病理生理机制中也扮演关键作用。有研究表明,上调 SIRT1 的水平,可以有效地降低 AD 模型小鼠脑中的 A β 蛋白水平,进而改善其认知功能^[19]。在本研究中,通过 RSV 处理上调小胶质细胞上的 SIRT1 水平,可以促进小胶质细胞向 M2 型转化,进而改善 AD 模型小鼠的认知功能,进一步阐述了 RSV 改善 AD 模型小鼠认知障碍的相关机制。

综上所述,本研究从小胶质细胞极化的角度探讨了 RSV 对 AD 模型小鼠的治疗作用。从实验结果中发现,RSV 处理可以有效地上调 AD 模型小鼠海马中小胶质细胞上 SIRT1 的表达水平,进而促进小胶质细胞向 M2 型极化,减轻 AD 小鼠脑内的过度炎症反应,进而改善 AD 模型小鼠的认知功能障碍。该研究可为下一步治疗 AD 患者提供新的方向与靶点,并为 RSV 应用于临床治疗 AD 患者提供理论依据。

参考文献

- [1] GOLD M, EL KHOURY J. Beta-amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease [J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(6): 607-611.
- [2] TANG Y, LE W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1181-1194.
- [3] YANG Z, LIU B, YANG L E, et al. Platycodigenin as potential drug candidate for Alzheimer's disease via modulating microglial polarization and neurite regeneration [J]. *Molecules*, 2019, 24(18): 101-107.
- [4] HSIEH T C, WU J M. Resveratrol: Biological and pharmaceutical properties as anticancer molecule [J]. *Biofactors*, 2010, 36(5): 360-369.
- [5] WANG Z J, ZHAO F, WANG C F, et al. Xestospongin C, a reversible IP3 receptor antagonist, alleviates the cognitive and pathological impairments in APP/PS1 mice of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(4): 1217-1231.
- [6] MCGEER P L, ROGERS J, MCGEER E G. Inflammation, antiinflammatory agents, and Alzheimer's disease: the last 22 years [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(3): 853-857.
- [7] SHI S, LIANG D, CHEN Y, et al. Gx-50 reduces beta-amyloid-induced TNF-alpha, IL-1beta, NO, and PGE2 expression and inhibits NF-kappaB signaling in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(3): 665-676.
- [8] ZHANG B, GAITERI C, BODEA L G, et al. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease [J]. *Cell*, 2013, 153(3): 707-720.
- [9] KING E, O'BRIEN J T, DONAGHY P, et al. Peripheral inflammation in mild cognitive impairment with possible and probable Lewy body disease and Alzheimer's disease [J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31(4): 551-560.
- [10] MAGALHAES C A, FERREIRA C N, LOURES CMG, et al. Leptin, hsCRP, TNF-alpha and IL-6 levels from normal aging to dementia: Relationship with cognitive and functional status [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 56: 150-155.
- [11] MARTIN E, BOUCHER C, FONTAINE B, et al. Distinct inflammatory phenotypes of microglia and monocyte-derived macrophages in Alzheimer's disease models: effects of aging and amyloid pathology [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(1): 27-38.
- [12] SARLUS H, HENEKA M T. Microglia in Alzheimer's disease [J]. *J Clin Invest* 2017, 127(9): 3240-3249.
- [13] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35(1): 441-468.
- [14] CHEN H, JI H, ZHANG M, et al. An agonist of the protective factor SIRT1 improves functional recovery and promotes neuronal survival by attenuating inflammation after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(11): 2916-2930.
- [15] CHEN X, CHEN C, FAN S, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid attenuates the inflammatory response by modulating microglia polarization through SIRT1-mediated deacetylation of the HMGB1/NF-kappaB pathway following experimental traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 116-123. (下转第 1450 页)

西医科大学学报,2018,303(1):24-29.

- [4] 蒋雪梅,权毅.上调 miRNA-27a-3p 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2019,54(2):136-140.
- [5] ZHOU L, LIANG X, ZHANG L, et al. MiR-27a-3p functions as an oncogene in gastric cancer by targeting BTG2[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32):51943-51945.
- [6] 黄鹏丽,许丽亭,江倩,等.血浆 miRNA 在儿童急性淋巴细胞白血病中表达特点[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2015,20(2):69-73.
- [7] DICCIANNI M B, CALIN G A, FERRACIN M, et al. MicroRNA profiles of childhood T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8):124-151.
- [8] 邱玲,范方毅,邓锐,等. miR-181a-5p 对 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 临床误诊误治,2019,32(3):46-51.
- [9] 王莹,桑威,孙财,等. has-miR-150 对 Jurkat 细胞增殖和凋亡的影响及其机制[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(1):94-98.
- [10] WANG H, GUO Q, ZHU G, et al. microRNA-452 exerts growth-suppressive activity against T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Investig Med*, 2018, 66(4):773-779.
- [11] ZHU H, MIAO M H, JI X Q, et al. miR-664 negatively regulates PLP2 and promotes cell proliferation and invasion in T-cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(2):340-345.
- [12] YAN X, YU H, LIU Y, et al. miR-27a-3p Functions as a tumor suppressor and regulates non-small cell lung cancer cell proliferation via targeting HOXB8[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18(2):1-7.
- [13] 杨志芳,杨颖,张瑞丽,等.微小 RNA-27a-3p 对肝癌细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(3):198-203.
- [14] CHANG S, HUANG D P, LIU J W, et al. miR-27a 3p regulates proliferation and apoptosis of colon cancer cells by potentially targeting BTG1[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3):2825-2834.
- [15] 王军杰,田宇,徐开林,等.他汀类药物通过抑制 Akt 通路调控急性 T 淋巴细胞白血病细胞增殖与凋亡[J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(2):359-367.
- [16] 李华侨,高美华,李冰,等. RNAi 沉默 CD59 对急性 T 系白血病 Jurkat 细胞株增殖的影响[J]. 免疫学杂志,2017,33(1):13-18.
- [17] DU X, TONG J, LU H, et al. Combination of bortezomib and daunorubicin in the induction of apoptosis in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1):101-108.
- [18] 焦健,左欣鹭,张爱东,等. 凋亡抑制蛋白基因 XIAP 与妇科肿瘤关系研究进展[J]. 河北医学, 2016, 22(10):1756-1758.
- [19] TOSELLO V, SACCOMANI V, YU J, et al. Calcineurin complex isolated from T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) cells identifies new signaling pathways including mTOR/AKT/S6K whose inhibition synergize with Calcineurin inhibition to promote T-ALL cell death[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29):45715-45729.
- [20] 朱秀丽,江莲,陈健,等. XIAP 抑制剂 Embelin 对人 T 淋巴瘤细胞 Jurkat 增殖抑制作用[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(22):1757-1760.

(收稿日期:2020-06-03 修回日期:2020-11-25)

(上接第 1445 页)

- [16] XIAO Q, YU W, TIAN Q, et al. Chitinase1 contributed to a potential protection via microglia polarization and Aβ oligomer reduction in D-galactose and aluminum-induced rat model with cognitive impairments[J]. *Neuroscience* 2017, 355(1):61-70.
- [17] SUN AY, WANG Q, SIMONYI A, et al. Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 41(2/3):375-383.
- [18] WITTE A V, KERTI L, MARGULIES D S, et al. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(23):7862-7870.
- [19] ZHANG Z, SHEN Q, WU X, et al. Activation of PKA/SIRT1 signaling pathway by photobiomodulation therapy reduces Aβ levels in Alzheimer's disease models[J]. *Aging Cell*, 2019, 19(1):1-15.

(收稿日期:2020-08-23 修回日期:2020-11-21)