

· 基础研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.05.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240227.1405.010\(2024-02-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240227.1405.010(2024-02-27))

$A\beta_{25\sim35}$ 致阿尔茨海默病小鼠的脑海马组织炎症因子及 BDNF 表达分析*

陆雯¹, 任锦烨¹, 何湘伟¹, 唐亮², 李建明^{1△}

(长沙医学院:1. 临床学院;2. 神经变性病基础与临床湖南省高校重点实验室, 长沙 410219)

[摘要] **目的** 探究 β -淀粉样蛋白 25~35 ($A\beta_{25\sim35}$) 致阿尔茨海默病 (AD) 样小鼠脑海马炎症因子及脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达。**方法** 取 40 只 6 周龄雄性昆明小鼠, 采用双侧脑室注射 $A\beta_{25\sim35}$ 构建 AD 样小鼠模型, 分为 0 d、7 d、14 d、28 d 组进行观察, 各 10 只。采用 Y 迷宫和新物体识别测试检测小鼠学习和记忆功能, 采用苏木素-伊红 (HE) 染色观察海马区神经元损伤程度, 采用免疫组织化学染色检测海马组织磷酸化 tau (p-tau)、CD11b、BDNF 的表达, 采用 ELISA 检测海马组织炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达水平, 采用实时荧光定量逆转录 PCR (RT-qPCR)、Western blot 检测 BDNF mRNA 和蛋白相对表达水平。**结果** $A\beta_{25\sim35}$ 可损伤小鼠记忆和认知功能。与 0 d 组相比, 14 d、28 d 组小鼠海马组织神经元数量明显减少 ($P<0.05$), p-Tau、CD11b 光密度值和 IL-1 β 、TNF- α 表达水平明显升高 ($P<0.05$)。此外, 与 0 d 组相比, 7 d 组小鼠海马组织 BDNF mRNA 和蛋白相对表达水平明显升高 ($P<0.05$), 14 d、28 d 组 BDNF mRNA 和蛋白相对表达水平明显降低 ($P<0.05$)。**结论** $A\beta_{25\sim35}$ 可能通过活化小胶质细胞, 增加海马组织 TNF- α 、IL-1 β 及 p-tau 的表达, 进而损伤小鼠记忆和认知功能, 且海马组织 BDNF 表达水平在损伤期先增后降。

[关键词] 阿尔茨海默病; 海马组织; 炎症因子; 脑源性神经营养因子; β -淀粉样蛋白**[中图分类号]** R749.16**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)05-0657-07

Analysis of inflammatory factors and BDNF expression in the brain hippocampus of Alzheimer's disease-like mice caused by $A\beta_{25-35}$ *

LU Wen¹, REN Jinye¹, HE Xiangwei¹, TANG Liang², LI Jianming^{1△}

(1. School of Clinical Medicine; 2. Hunan Provincial University Key Laboratory of the Fundamental and Clinical Research on Neurodegenerative Diseases, Changsha Medical University, Changsha, Hunan 410219, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of inflammatory factors and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the brain hippocampus of Alzheimer's disease (AD)-like mice caused by amyloid β -protein 25-35 ($A\beta_{25-35}$). **Methods** A total of 40 six-week-old male Kunming mice were taken to construct an AD-like mouse model using bilateral ventricular injection of $A\beta_{25-35}$, and were divided into the 0 d, 7 d, 14 d, and 28 d groups for observation, with 10 mice in each group. The Y-maze and new object recognition assay were used to test the learning and memory functions of the mice. The hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the neuronal damage in the hippocampal region. Immunohistochemical staining was used to detect the expression levels of phosphorylated-tau (p-tau), CD11b and BDNF in hippocampus. ELISA was used to detect the expression levels of inflammatory factors in hippocampus, including interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and real-time quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR) and Western blot were used to detect the mRNA and protein expression levels of BDNF. **Results** $A\beta_{25-35}$ could impair memory and cognitive function in the mice. Compared with the 0 d group, the neuron number in the hippocampal tissue of mice in the 14 d and 28 d groups was significantly reduced ($P<0.05$), and the optical density values of p-Tau and CD11b, and expression levels of IL-1 β and TNF- α in the hippocampal region of mice in the 14 d and 28 d groups were significantly increased ($P<0.05$). In addition, compared with the 0 d

* 基金项目: 湖南省教育厅重点项目(22A0662, 23A0661); 湖南省长沙市杰出创新青年人才计划项目(kq2206058); 湖南省大学生创新项目(湘教通[2019]219号-2393); 湖南省双一流应用特色学科(湘教通[2022]351号); 湖南省普通高等学校科技创新团队支持计划项目(湘教通[2023]233号)。△ 通信作者, E-mail: ljmingcsu@163.com。

group, the relative expression levels of BDNF mRNA and protein in the hippocampal tissue of mice were significantly increased in the 7 d group ($P<0.05$), while the relative expression levels of BDNF mRNA and protein were significantly decreased in the 14 d and 28 d groups ($P<0.05$). **Conclusion** $A\beta_{25-35}$ may increase the expression of TNF- α , IL-1 β and p-tau in hippocampal tissue by activating microglia, which in turn impaired the memory and cognitive functions of mice, and the expression level of BDNF in hippocampal tissue showed a first increase and then a decrease in the injury period.

[Key words] Alzheimer's disease; hippocampal tissue; inflammatory factors; brain-derived neurotrophic factor; amyloid β -protein

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)以进行性的学习和记忆功能下降为主要临床表现^[1], 65 岁以上人群 AD 的发病率约为 5%^[2]。AD 的发病机制尚不明确, 脑内局部炎症被认为是 AD 发生、发展的重要因素^[3-4]。目前, 神经胶质细胞尤其是小胶质细胞的活化在神经炎症中的作用已被广泛证实^[5]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在哺乳动物海马的发育、营养支持和神经可塑性中起着重要作用^[6]。研究表明, BDNF 或其受体酪氨酸激酶受体(tropomyosin-related kinase B, TrkB)水平降低的动物存在行为缺陷^[7]。BDNF 诱导缺失的小鼠涉及前脑包括皮质、海马体和杏仁核特异性缺失^[8]。此外, 研究表明 BDNF 与 AD、帕金森病和神经退行病变相关^[9-11]。AD 和帕金森病患者 BDNF mRNA 和蛋白表达降低^[12-13]。但在 AD 动物模型中, BDNF 表达趋势说法不一致。本研究通过双侧脑室注射 β -淀粉样蛋白 25~35(amyloid β -protein 25-35, $A\beta_{25-35}$)构建 AD 样小鼠模型, 采用苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色、ELISA、Western blot、免疫组织化学、实时荧光定量逆转录 PCR(real-time quantitative reverse transcription PCR, RT-qPCR)等方法, 探讨 $A\beta_{25-35}$ 脑内注射对炎症因子及 BDNF 表达的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组

动物实验均在长沙医学院神经科学与行为研究中心完成。动物实验过程遵循道德标准和《赫尔辛基宣言》, 研究过程得到了长沙医学院动物伦理委员会的批准。取 40 只 6 周龄雄性昆明小鼠(长沙天勤生物科技有限公司), 均置于可控条件下饲养, 温度(23.0 ± 0.6) $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度(55 ± 8)%, 光暗周期 12 h: 12 h。采用随机数字表法, 将小鼠分为 4 组(各 10 只), 均采用单次双侧脑室注射 $A\beta_{25-35}$ 20 mg/kg 建立 AD 小鼠模型, 注射后分别观察 0 d(0 d 组)、7 d(7 d 组)、14 d(14 d 组)和 28 d(28 d 组)。

1.1.2 主要仪器与试剂

小鼠脑立体定位仪(安徽正华生物仪器设备有限公司)、Y 迷宫(上海欣软信息科技有限公司), 新物体识别(new object recognition, NOR)仪(上海然哲仪

器设备有限公司)。 $A\beta_{25-35}$ (美国 Sigma 公司), BSA(瑞士 Roche 公司), BCA 蛋白测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司), 二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司), HE 染液(上海源叶生物科技有限公司), 抗磷酸化 tau(p-Tau)抗体、抗 CD11b 抗体、抗 BDNF 抗体(英国 Abcam 公司), 山羊抗兔 IgG 抗体(江苏亲科生物研究中心有限公司), SuperScript VILOTMcDNA 试剂盒(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。HieffTM qPCR SYBR[®]Green Master Mix(大连 TaKaRa 公司); 白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)ELISA 检测试剂盒(日本 Sigma 公司)。

1.2 方法

1.2.1 Y 迷宫

Y 迷宫由 3 个相同的臂以 120 $^{\circ}$ 相互连接组成, 从一个中央平台向外辐射。将小鼠放置在一臂末端, 并让其在 5 min 内自由接触所有臂, 记录 5 min 内每只小鼠在各个臂的穿梭次数。小鼠进入每个臂的标准为四肢完全进入。小鼠依次进入 3 个不同臂是 1 个正确的交替; 而每次探索中有 2 个臂未进入时, 则为 1 个错误的交替。计算正确交替百分比, 正确交替百分比=正确交替数/总交替数 $\times 100\%$ 。

1.2.2 NOR

测试仪器由一个黑色有机玻璃盒子组成, 放置在光线昏暗的测试室内。测试中使用 A、B、C 3 个物体, 其中 A、B 一样, C 与 A、B 不同。小鼠在装置内(无物体)自由运动 10 min, 再放入 A、B 物体, A、B 均无气味且固定, 距离两侧壁约 10 cm。将小鼠背朝物体从距物体等距离处放入装置中, 记录小鼠在 3 min 内探索每个物体的时间(用鼻子在 1 cm 半径内嗅探物体和/或触摸物体)。间隔 24 h 后将 A、B 其中一个替换成 C, 以同样的方式将小鼠放入装置中 3 min, 记录小鼠在 3 min 内探索每个物体的时间。计算区分新物体和熟悉物体的辨别指数(discrimination index, DI), $DI=(\text{探索新物体的时间}-\text{探索熟悉物体的时间})/(\text{探索新物体的时间}+\text{探索熟悉物体的时间})\times 100\%$ 。

1.2.3 组织采集

采用 0.4%戊巴比妥钠进行腹腔注射麻醉, 断头取脑。左侧半脑组织($n=10$)置于 4%多聚甲醛中用

于形态学分析;右侧半脑取海马组织($n=10$)快速冻存于液氮,继而置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中用于生化分析。

1.2.4 HE 染色

将小鼠左侧半脑组织浸蜡包埋,蜡块修整后切片。于 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温水中摊平组织, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 烤箱烘干。切片于苏木素染 5 min ,加入 1% 盐酸乙醇、 0.6% 氨水,再于伊红染液中染色 3 min ;经梯度乙醇干燥后,置于二甲苯中使组织透明,中性树胶封片。光镜下计数海马神经元数量(个/ mm^2)。

1.2.5 免疫组织化学染色

半脑组织切片复温 30 min ,加入 3% 过氧化氢(H_2O_2)溶液去除内源性过氧化物酶;再置于含 5% 正常马血清的反应管,摇床上室温孵育 2 h ,封闭组织中的非特异性抗原位点。加入一抗[抗 p-tau($1:800$)、抗 CD11b($1:1\,000$)、抗 BDNF($1:1\,000$)],室温摇床孵育 2 h , $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 摇床孵育过夜。每张组织切片加 $80\text{ }\mu\text{L}$ 山羊抗兔 IgG 抗体, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 50 min ; 0.05% DAB 覆盖染色,预孵 3 min 后依次加入 0.03% H_2O_2 ,避光显色;浸泡于苏木素染液中染色后,流水冲洗。将组织切片浸入弱碱性溶液中返蓝,依次经 80% 、 90% 、 100% 、 100% 梯度乙醇脱水,置于二甲苯中 2 次使组织透明。组织切片在每个梯度浸没 $8\sim 10\text{ min}$;自然风干,随后用中性树脂封片保存。采用 Ckx53 倒置显微镜(日本 Olympus 公司)以 200 倍倍率拍摄光学显微镜图像。采用 Image-Pro Plus6.0 软件(美国 Media Cybernetics 公司)分析免疫反应物(p-tau、CD11b、BDNF)的光密度值。

1.2.6 ELISA

将海马组织制成 10% 的匀浆, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 $4\,500\text{ r/min}$ 离心 10 min ,收集上清液。采用 ELISA 试剂盒检测海马组织中 IL-1 β 和 TNF- α 表达水平。检测在 DR-200Bs 酶标仪(深圳 DiaTek 公司)中完成,过程严格按照说明书操作。

1.2.7 RT-qPCR

采用 TRIZOL(美国 Invitrogen 公司)分离海马组织总 RNA,用 UV-9000 紫外分光光度计(上海精密仪器有限公司)测定 RNA 水平和完整性。采用 DNase 纯化总 RNA,cDNA 用 SuperScript VILOTM cDNA 试剂盒合成。采用 HieffTM qPCR SYBR[®]Green Master Mix 在 LightCycler[®]2.0 上进行 RT-qPCR。以 β -actin 作为标准内参,BDNF mRNA 相对表达水平按照 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行计算。

1.2.8 Western blot

采用 BCA 蛋白测定试剂盒分析脑组织标本总蛋白水平。十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE) 80 V 下电泳 1 h ,使用 Trans-Blot[®]TurboTM(美国 Bio-Rad 公司)将蛋白转移到膜上。总蛋白分别与兔抗小鼠 BDNF 单克隆抗体($1:1\,000$,英

国 Abcam 公司)、兔抗小鼠 β -actin 单克隆抗体($1:1\,000$,英国 Abcam 公司)在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 过夜,然后用山羊抗兔 IgG 抗体($1:8\,000$)在室温下放置 2 h ,电化学发光(ECL)液曝光。使用 Image-Pro Plus6.0 软件(美国 Media Cybernetics 公司)分析 BDNF 蛋白灰度值,与内参 β -actin 比值后进行统计学分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料用百分比或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;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 A $\beta_{25\sim 35}$ 可损伤小鼠记忆和认知功能

Y 迷宫测试结果显示,各组间穿梭次数无明显差异($P>0.05$),见图 1A。与 0 d 组相比, 14 d 、 28 d 组正确交替百分比明显降低($P<0.05$), 7 d 组与 0 d 组正确交替百分比无明显差异($P>0.05$),见图 1B。NOR 测试结果显示,各组的总探索时间无明显差异($P>0.05$),见图 1C。与 0 d 组相比, 14 d 、 28 d 组小鼠 DI 明显降低($P<0.05$), 7 d 组与 0 d 组 DI 无明显差异($P>0.05$),见图 1D。

2.2 A $\beta_{25\sim 35}$ 可损伤神经元和增加 p-tau 表达

HE 染色结果显示, 0 d 组海马细胞排列规则,边缘清晰,细胞核及核仁清晰,见图 2A; 7 d 、 14 d 、 28 d 组海马细胞排列不规则,结构模糊,细胞核收缩,染色深,见图 2B~D。与 0 d 组相比, 14 d 、 28 d 组小鼠海马组织神经元数量明显减少($P<0.05$), 7 d 组神经元数量与 0 d 组比较无明显差异($P>0.05$),见图 2E。免疫组织化学结果显示,与 0 d 组相比, 7 d 组小鼠海马区 p-Tau 表达光密度值无明显差异($P>0.05$), 14 d 、 28 d 组小鼠海马区 p-Tau 表达光密度值明显升高($P<0.05$),见图 2F~J。

2.3 A $\beta_{25\sim 35}$ 可活化小胶质细胞和增加 TNF- α 、IL-1 β 表达

免疫组织化学结果显示,与 0 d 组相比, 14 d 、 28 d 组小鼠海马 CD11b 光密度值明显增加($P<0.05$),见图 3。ELISA 结果显示,与 0 d 组相比, 14 d 、 28 d 组小鼠海马组织 IL-1 β 和 TNF- α 表达水平明显升高($P<0.05$),见表 1。

表 1 小鼠海马组织 TNF- α 和 IL-1 β 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α	IL-1 β
0 d 组	10	93.61 $\pm$ 10.42	67.33 $\pm$ 11.61
7 d 组	10	114.06 $\pm$ 7.97	92.64 $\pm$ 17.16
14 d 组	10	259.60 $\pm$ 26.70 ^a	189.86 $\pm$ 10.79 ^a
28 d 组	10	591.64 $\pm$ 8.12 ^a	248.33 $\pm$ 33.44 ^a

^a: $P<0.05$,与 0 d 组比较。

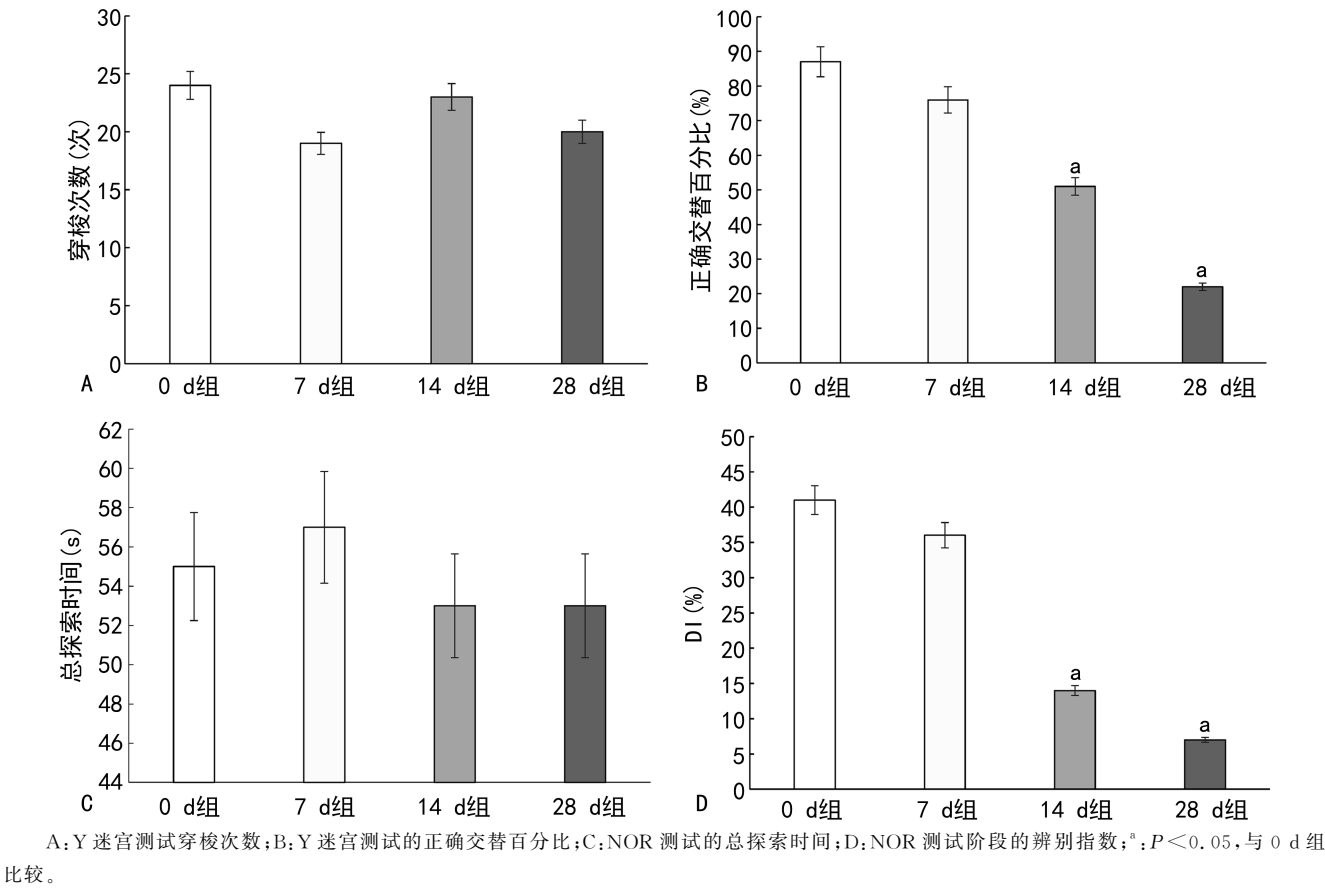


图 1 Y 迷宫和 NOR 检测

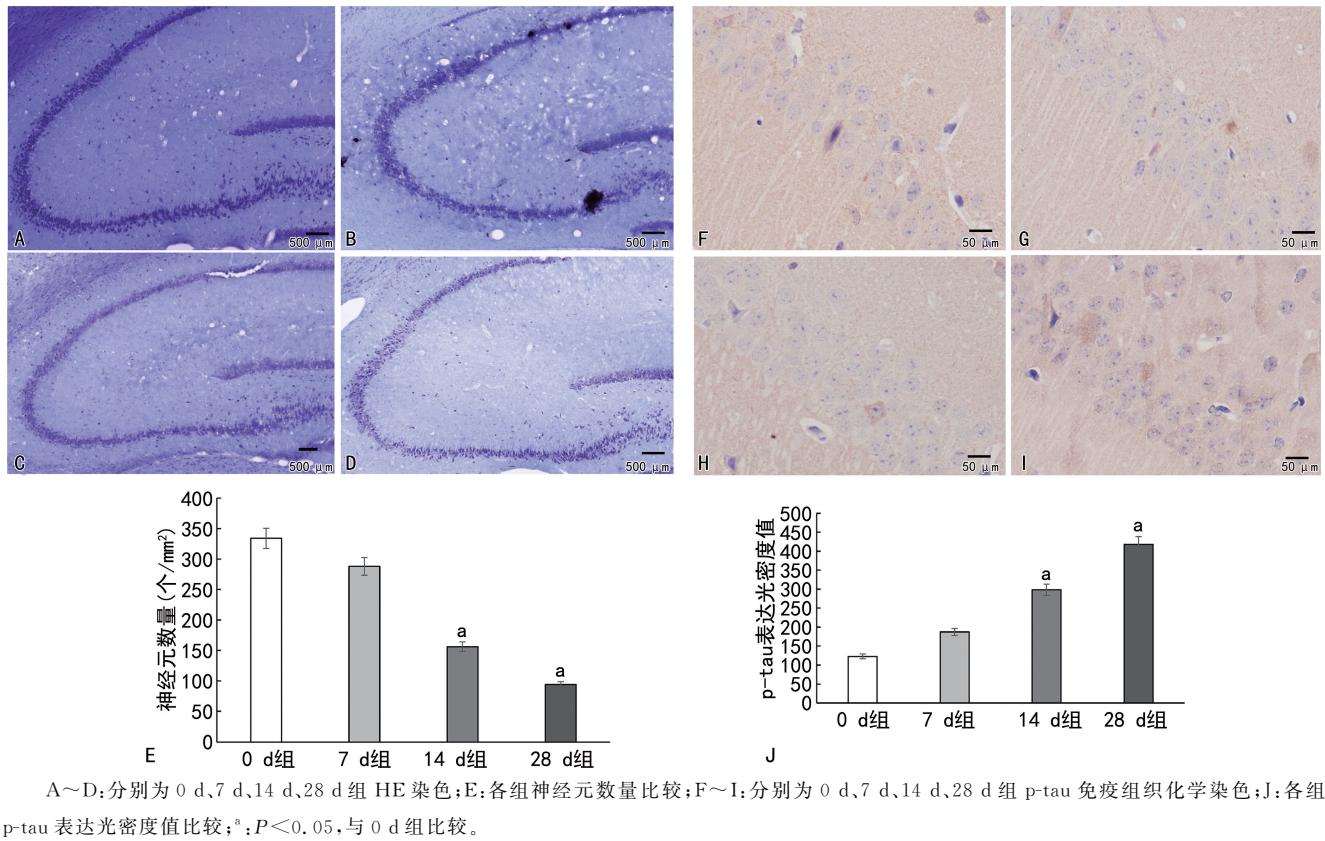
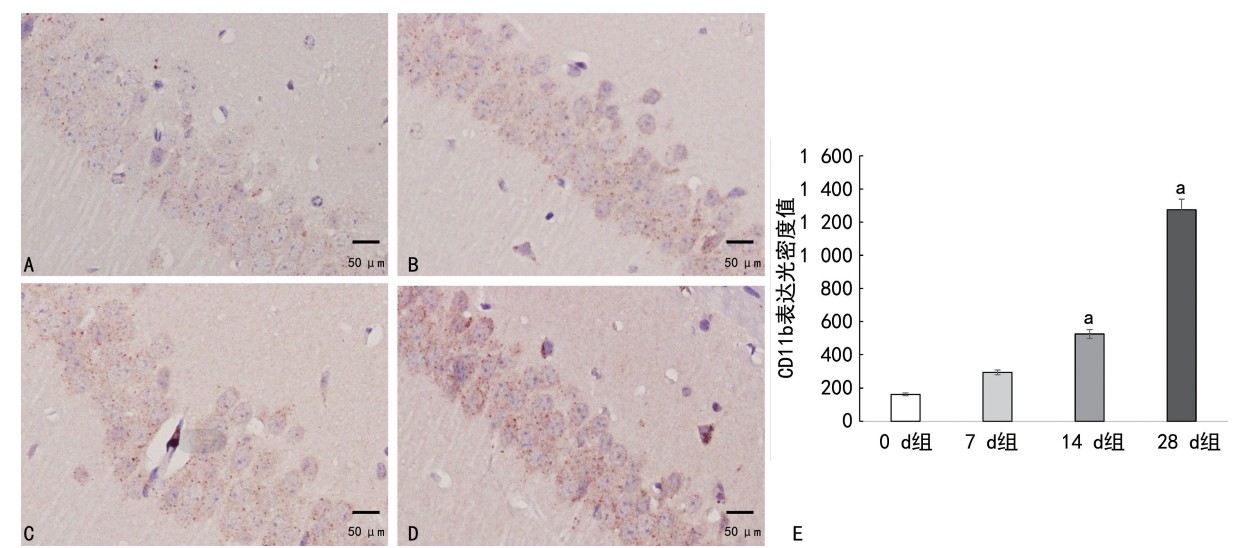


图 2 海马组织 HE 染色及 p-tau 免疫组织化学染色

2.4 Aβ_{25~35} 可影响 BDNF 表达

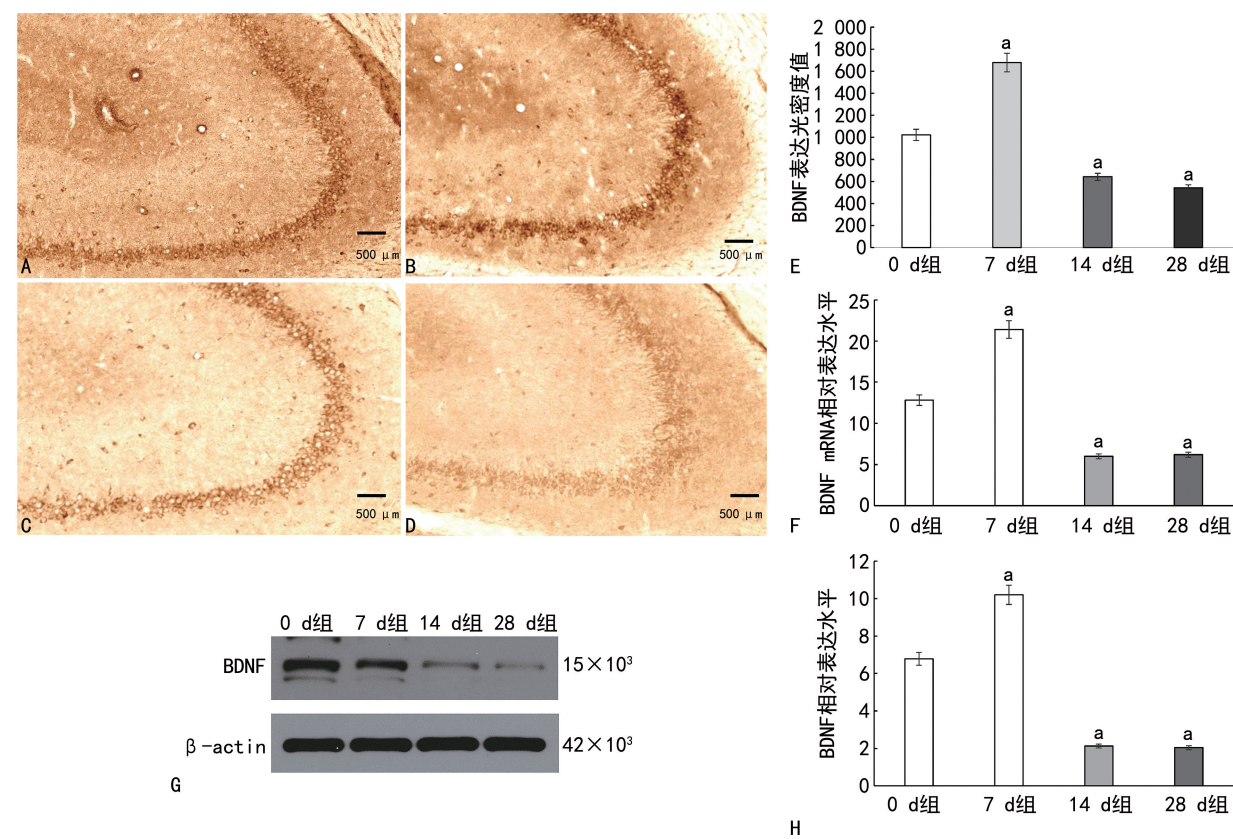
与 0 d 组相比, 7 d 组小鼠海马组织 BDNF mRNA 和蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$), 14 d、28 d 组小鼠海马组织 BDNF mRNA 和蛋白表达水平明显

降低($P<0.05$),见图 4。



A~D:分别为 0 d、7 d、14 d、28 d 组 CD11b 免疫组织化学染色;E:各组 CD11b 表达光密度值比较;^a: $P<0.05$,与 0 d 组比较。

图 3 海马组织 CD11b 免疫组织化学染色



A~D:分别为 0 d、7 d、14 d、28 d 组 BDNF 免疫组织化学染色;E:各组 BDNF 表达光密度值比较;F:各组 BDNF mRNA 相对表达水平比较;G:各组 BDNF 表达 SDS-PAGE 图;H:各组 BDNF 相对表达水平比较;^a: $P<0.05$,与 0 d 组比较。

图 4 海马组织 BDNF 表达水平

3 讨 论

AD 的病因复杂,神经炎症是 AD 发生、发展的主要因素之一,也是 AD 重要的治疗靶点之一^[14]。目前,神经胶质细胞特别是小胶质细胞在神经炎症中的作用已成为研究热点。研究表明,由小胶质细胞激活引起的炎症反应是神经损伤的主要原因之一,亦是神经退行性疾病发病的重要机制之一^[15-17]。大量研究

表明,在 AD 患者大脑皮质的神经炎症斑块病灶周围存在大量激活的小胶质细胞^[18-19]。小胶质细胞是炎症反应与中枢神经系统疾病相互作用的载体。IL-1 β 和 TNF- α 是促使小胶质细胞进入活跃状态并引起免疫反应的重要因子。在 AD 发展过程中,A β 聚合物可通过核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3,NLPR3)炎性小体与小胶质细

胞结合,从而释放出 IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子及神经毒性物质^[20-22]。本研究结果显示,A β_{25-35} 处理小鼠后,脑海马组织小胶质细胞被大量激活,并有大量 IL-1 β 和 TNF- α 表达,从而引起 Tau 蛋白磷酸化增加,神经元结构受损,最终损伤了小鼠记忆和认知功能,这与既往研究^[23]有一定相似性。大量研究认为,基于小胶质细胞在神经炎症反应中的作用对 AD 进行治疗是可行的。非甾体抗炎药可以抑制小胶质细胞活化并减少活化小胶质细胞积累^[24]。具有抗氧化特性的酚类化合物,如橄榄苦苷和表没食子儿茶素没食子酸酯也被报道可抑制小胶质细胞活性,缓解神经炎症反应及 AD 样症状^[25]。此外,中药及中药提取物如片仔癀^[26]、石菖蒲提取物^[27]、小续命汤提取物^[28]等均可抑制小胶质细胞活性,从而减轻 AD 小鼠神经炎症反应并缓解认知功能障碍。上述研究提示,抑制小胶质细胞炎症可能有利于 AD 症状的改善。

临床研究表明,AD 患者会逐渐出现学习和记忆能力下降,并最终发展为行为障碍和人格缺陷^[29]。BDNF 具有增强突触可塑性的作用,这与学习能力和记忆形成及存储有着密不可分的关系。研究证实 AD 患者脑组织内 BDNF 水平可发生明显改变^[30]。BUCHMAN 等^[31]研究发现,脑组织 BDNF 水平与老年个体生前认知能力的衰退速度呈负相关。REX 等^[32]研究发现,AD 患者 BDNF 及其受体(TrkB)随着年龄的增长而减少;同时还表明,A β 在体内外均影响 BDNF 的产生及其信号通路。此外,AD 动物模型研究也发现脑内 BDNF 表达趋势呈现多样化。敖平等^[33]研究发现,A β -AD 大鼠模型组 BDNF 表达明显低于对照组;外源添加 BDNF 后,可增加 BDNF 的表达水平。巴迎春等^[34]研究发现,脑内局部炎症时,BDNF 在海马 CA1 区的表达先升后降。本研究发现,A β_{25-35} 处理小鼠 7 d 后 BDNF 表达水平明显升高,而处理 14、28 d 后 BDNF 表达水平较 0 d 组明显降低。A β 可激活小胶质细胞引起炎症反应,诱发氧化应激产生氧自由基,促进细胞凋亡及细胞内钙稳态失衡,导致神经元变性^[35]。体内也存在对 A β 的清除机制,BDNF 可保护神经元免受 A β 损伤。ARANCIBIA 等^[36]研究表明,在小鼠体内及体外研究中均可观察到 BDNF 对 A β 聚集沉积所致的神经毒性有保护作用。上述结果提示,A β_{25-35} 处理的 0~7 d 为急性损伤期,神经元损伤较严重,为抵御外来异物刺激,维持神经元存活,内源性 BDNF 表达水平明显升高,但具体机制尚不明确。可能与 BDNF 通过结合 TrkB 激活信号传导,调节钙离子表达,拮抗自由基损伤,提升细胞内抗氧化酶活性等,从而促进细胞修复、抑制细胞凋亡有关。

综上所述,A β_{25-35} 可损伤小鼠记忆和认知功能,其可能通过活化小胶质细胞,增加 TNF- α 、IL-1 β 及 p-tau 的表达实现。此外,AD 样小鼠脑海马区损伤早期

BDNF 表达升高,而损伤中晚期表达降低。

参考文献

- [1] 金洪,彭永,饶桂兰,等.阿尔茨海默病药物治疗的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2023,50(1):87-92.
- [2] 任汝静,殷鹏,王志会,等.中国阿尔茨海默病报告 2021[J].诊断学理论与实践,2021,20(4):317-337.
- [3] 翟雅莉,王晓明.阿尔茨海默病的发病机制研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2023,22(2):139-142.
- [4] LOW A, MAK E, MALPETTI M, et al. In vivo neuroinflammation and cerebral small vessel disease in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 92(1): 45-52.
- [5] 宋莎菲,毛善平.神经胶质细胞在阿尔茨海默病发病机制中的作用[J].卒中与神经疾病,2022,29(4):394-396.
- [6] 李晓婷.脑源性神经营养因子前体对海马神经元发育的影响[J].科技资讯,2015,13(14):241,243.
- [7] WANG Z H, XIANG J, LIU X, et al. Deficiency in BDNF/TrkB neurotrophic activity stimulates δ -secretase by upregulating C/EBP β in Alzheimer's disease[J]. Cell Rep, 2019, 28(3): 655-669.
- [8] 宋雨桐,仲达,高银,等.基底外侧杏仁核-上边缘皮质 BDNF 在小鼠围术期神经认知紊乱中的作用:与 TrkB 受体的关系[J].中华麻醉学杂志,2021,41(6):674-679.
- [9] 高嘉璐,王鑫,宋甜甜,等.脑源性神经营养因子在阿尔茨海默病治疗中进展[J].中国老年学杂志,2022,42(23):5889-5892.
- [10] 胡海冰.血清 BDNF, UA 水平与老年帕金森病患者认知功能的相关性[J].临床医学,2021,41(7):34-36.
- [11] 邢维昊,张婕,巫晓宇,等.脑源性神经营养因子与神经炎症在神经退行性疾病中的作用研究进展[J].中国医药科学,2022,12(10):21-24.
- [12] SCALZO P, KÜMMER A, BRETAS T L, et al. Serum levels of brain derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2010, 257(4): 540-545.
- [13] 俱西驰,王伟,屈秋民,等.血清 BDNF 水平与帕金森病抑郁的相关性[J].神经疾病与精神卫生,

- 2018,18(10):691-693.
- [14] COPE E K,BORSOM E M,BOLYEN E K,et al. Influence of fecal microbiota transplantation on gut microbiota composition and neuroinflammation of 3xTg-AD mice[J]. *Alzheimers Dement*,2021,17(Suppl. 3):e054648.
- [15] SUBHRAMANYAM C S,WANG C,HU Q,et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases[J]. *Semin Cell Dev Biol*,2019,94:112-120.
- [16] QIAO O,JI H,ZHANG Y,et al. New insights in drug development for Alzheimer's disease based on microglia function[J]. *Biomed Pharmacother*,2021,140:111703.
- [17] WANG J,LIU B,XU Y,et al. Thioperamide attenuates neuroinflammation and cognitive impairments in Alzheimer's disease via inhibiting gliosis[J]. *Exp Neurol*,2022,347:113870.
- [18] JI Z,LIU C,ZHAO W,et al. Multi-scale modeling for systematically understanding the key roles of microglia in AD development[J]. *Comput Biol Med*,2021,133:104374.
- [19] KWON H S,KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes[J]. *Transl Neurodegener*,2020,9(1):42.
- [20] 郝一凝,张敏洁,冯一苇,等. 小胶质细胞外泌体通过 NLRP3/caspase-1 信号通路介导 α -突触核蛋白相关炎症并诱导神经元凋亡的作用机制[J]. *中国临床神经科学*,2022,30(3):247-254.
- [21] 刘欣,王俊力,孙亦轩,等. β -淀粉样蛋白 1-42 寡聚体对 BV2 小胶质细胞炎症反应的影响及机制研究[J]. *中国病理生理杂志*,2022,38(6):986-992.
- [22] 蒋玲芳,贺桂琼,汪克建,等. $A\beta$ 对阿尔茨海默病模型小鼠脑神经元及小胶质细胞内溶酶体的影响[J]. *重庆医科大学学报*,2021,46(8):869-874.
- [23] 王爱霞,董雅洁,狄婷婷,等. $A\beta_{25\sim 35}$ 对大鼠海马神经元及小胶质细胞的影响[J]. *中国老年学杂志*,2014,34(24):7019-7022.
- [24] WANG J,TAN L,WANG H F,et al. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease:an updated systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*,2014,44(2):385-396.
- [25] OMAR S,SCOTT C J,HAMLIN A S,et al. Olive biophenols reduces Alzheimer's pathology in SH-SY5Y cells and APPswe mice[J]. *Int J Mol Sci*,2018,20(1):125.
- [26] 黄贞伟,张庆,黄莉莉,等. 片仔癀通过抑制 TLR4/MAPK 信号通路减轻 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞神经炎症损伤研究[J]. *康复学报*,2021,31(1):44-51.
- [27] 吴昌安,曹岐新. 石菖蒲提取物调控小胶质细胞极化减轻 AD 小鼠神经炎症反应,缓解认知功能障碍的实验研究[J]. *浙江临床医学*,2022,24(7):970-972,975.
- [28] CHENG X,YANG H,YANG Y L,et al. Xiao-Xu-Ming decoction extract alleviates LPS-induced neuroinflammation associated with down-regulating TLR4/MyD88 signaling pathway in vitro and in vivo[J]. *J Chinese Pharm Sci*,2019,28(2):88-99.
- [29] KEIFER J,ZHENG Z,AMBIGAPATHY G. A MicroRNA-BDNF negative feedback signaling loop in brain:implications for Alzheimer's disease[J]. *Microrna*,2015,4(2):101-108.
- [30] GIROTRA P,BEHL T,SEHGAL A,et al. Investigation of the molecular role of brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease[J]. *J Mol Neurosci*,2022,72(2):173-186.
- [31] BUCHMAN A S,YU L,BOYLE P A,et al. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults[J]. *Neurology*,2016,86(8):735-741.
- [32] REX C S,LAUTERBORN J C,LIN C Y,et al. Restoration of long-term potentiation in middle-aged hippocampus after induction of brain-derived neurotrophic factor[J]. *J Neurophysiol*,2006,96(2):677-685.
- [33] 敖平,高超,柯红,等. β -淀粉样蛋白介导的阿尔茨海默病模型中 BDNF 及 TRPC3 表达及作用研究[J]. *脑与神经疾病杂志*,2022,30(8):510-514.
- [34] 巴迎春,王廷华,潘兴华,等. 慢性脑缺血大鼠海马 CA1 区中的 BDNF 表达[J]. *神经解剖学杂志*,2005,21(6):664-666.
- [35] 刘志安,林燕玲,韩爱东. $A\beta$ 寡聚体与阿尔茨海默病[J]. *中山大学学报(自然科学版)(中英文)*,2022,61(3):1-10.
- [36] ARANCIBIA S,SILHOL M F,MOULIÈRE F,et al. Protective effect of BDNF against beta-amyloid induced neurotoxicity in vitro and in vivo in rats[J]. *Neurobiol Dis*,2008,31(3):316-326.