

基于转录组学与代谢组学的有氧运动改善大鼠阿尔茨海默病作用机制研究*

王春晓¹ 姚 远¹ 李 丽¹ 刘国良^{1,2}

摘要

目的:探究有氧运动对阿尔茨海默病的作用靶点和作用机制。

方法:使用雄性清洁级 Wistar 大鼠 32 只,随机分为空白组、模型组、阳性药组、有氧运动组。分别对阳性药组和有氧运动组给予 0.45g/kg/d 的盐酸多奈哌齐片和针对性有氧运动干预,4 周干预后,通过 Morris 水迷宫评估大鼠的学习记忆能力,苏木素-伊红染色观察海马组织病理学变化。结合转录组学和代谢组学对脑组织进行测序和筛选差异代谢物,分析与疾病进展相关的关键基因和代谢物,并通过整合分析聚焦关键基因的表达。

结果:水迷宫实验结果表明,有氧运动显著改善了 D-半乳糖诱导的阿尔茨海默病模型大鼠的学习和认知能力。病理染色显示,模型组大鼠海马 CA1 区锥体细胞数量减少,细胞核质深染,细胞固缩,排列松散紊乱,胞核与胞质界限模糊,间隙变大。有氧运动组大鼠海马神经元细胞结构较为清晰,趋于完整,细胞间隙有变小趋势,视野内未见大范围的神经元固缩,体积相对正常。转录组学筛选出吲哚胺 2,3-双加氧酶 1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1,IDO1)、色氨酸 2,3-双加氧酶 2(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO2)、丛状蛋白 B1(Recombinant Plexin B1, PLXNB1)、三联基序蛋白 11(tripartite motif protein 11, TRIM11)的 4 个基因为主的关键基因,代谢组学筛选出 10 个差异代谢物,包括 N-乙酰基犬尿氨酸、色氨酸、犬尿氨酸、5-羟色胺、5-羟色氨酸、肌酸、N-乙酰天冬氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、羟脯氨酸、吡哆醇。该研究表明有氧运动能显著提高了 D-半乳糖诱导的阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力,减轻了海马神经 CA1 区神经元的损伤和减少,通过整合分析发现色氨酸、犬尿氨酸、5-羟色胺及 5-羟色氨酸的含量直接由 IDO1 和 TDO2 调控生成。

结论:IDO1 和 TDO2 是有氧运动治疗阿尔茨海默病的重要靶点,保护神经元、减少氧化应激炎症是有氧运动治疗阿尔茨海默病的关键机制。

关键词 有氧运动;转录组学;代谢组学;阿尔茨海默病;作用机制

中图分类号:R749.16,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2025)-08-1129-08

Mechanistic study on the improvement of aerobic exercise on Alzheimer's disease in rats based on transcriptomics and metabolomics/WANG Chunxiao, YAO Yuan, LI Li, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2025, 40(8): 1129—1136

Abstract

Objective: To explore the targets and mechanisms of aerobic exercise on Alzheimer's disease (AD).

Method: Thirty-two male clean-grade Wistar rats were randomly assigned to one of four groups: control, model, positive drug and aerobic exercise. After intervention, the Morris water maze was employed to assess the learning and memory capabilities of the rats, and hematoxylin and eosin staining was utilized to observe pathological changes in hippocampal tissue. Transcriptomic and metabolomic analyses were conducted to identify differential metabolites and key genes associated with disease progression, with a focus on the expression of key genes through integrated analysis.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2025.08.001

*基金项目:黑龙江省省属本科高校基本科研业务费项目(2023KYYWF-PY03)

1 哈尔滨体育学院,黑龙江省哈尔滨市,150006; 2 通讯作者

第一作者简介:王春晓,女,博士,副教授; 收稿日期:2025-03-08

Result: The water maze experiment showed that the aerobic exercise group significantly improved the learning and cognitive abilities of D-galactose-induced Alzheimer's disease model rats. Pathological staining showed a decrease in the number of cells in the hippocampal CA1 region of the model group rats, characterized by deep staining of the nucleus and cytoplasm, cell shrinkage, loose and disordered arrangement, blurred boundaries between the nucleus and cytoplasm, and increased gaps. The cell structure of hippocampal neurons in the aerobic exercise group of rats was relatively clear and tends to be complete, with a decreasing trend in intercellular gaps. No large-scale neuronal shrinkage was observed in the field of view, and the cell volume appeared normal. Transcriptomics screened out key genes mainly including four genes: indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1), tryptophan 2,3-dioxygenase 2 (TDO2), plexin B1 (PLXNB1), and tripartite motif protein 11 (TRIM11). Metabolomics screening identified ten differential metabolites, including N-formylcarnitine, tryptophan, Kynurenine, 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan, creatine, N-acetylaspartate glutamate, histidine, Hydroxypropyl-Isoleucine, and pyridoxine. This study showed that aerobic exercise significantly improved the learning and memory abilities of D-galactose-induced AD model rats, alleviated the damage and reduction of hippocampal CA1 neurons. Integrated analysis found that the content of tryptophan, kynurenine, 5-hydroxytryptamine, and 5-hydroxytryptophan was directly regulated by IDO1 and TDO2.

Conclusion: IDO1 and TDO2 are important targets for aerobic exercise in the treatment of AD. The neuroprotective effects and reduction of oxidative stress and inflammation are the key therapeutic mechanisms of aerobic exercise in AD.

Author's address Harbin Sport University, Harbin,150006

Key word aerobic exercise; transcriptomics; metabolomics; Alzheimer's disease; mechanism

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病。根据世界卫生组织的数据,全球痴呆症患者约有5000万人,AD患者占这些病例的60%—70%^[1-2]。此外,这一数字预计每5年翻一番,到2050年可能达到1.52亿。目前,尚无对AD的有效治疗方案及药物。越来越多的研究表明,有氧运动对该疾病的不同阶段的生物标志物产生了积极影响^[3-6]。了解AD患者的发病机制,通过有氧运动进行有效治疗,以延缓和/或改善与该疾病相关的认知缺陷,变得势在必行。因此,本研究以有氧运动对AD的方式为切入点,并揭示其作用机制。

组学技术是目前公认的应对复杂体系的最佳解决方法之一^[7]。随着科研探索的不断深入,单一组学的数据已经很难系统和全面的表征复杂的生理调控分子机制。因此需要利用多个组学相互补充,从多维度进行深度的数据挖掘。转录组和代谢组作为两种最常用的组学研究方法,他们分别研究基因转录的RNA水平和生物体内代谢产物的变化^[8-11]。代谢组学与转录组学关联分析筛选出可能和表型变化相关的通路来研究,从而在代谢通路上更好地解释转录调控机制。因此,本研究采用代谢组学联合转

录组学技术对其进行研究,用以深入揭示有氧运动对AD的机制。

1 材料与方法

1.1 动物

雄性清洁级Wistar大鼠32只,体重150—160g,购置于哈尔滨医科大学实验动物中心[SCXK(黑)2023-018],饲养温度(24±1)℃、湿度50%±5%,给予规范化饲养。本实验由哈尔滨体育学院学术伦理委员会审批通过(伦理审批号2024048)。

1.2 仪器与试剂

Ekspert ultra LC100液相色谱仪(AB Sciex集团公司,美国);AB Sciex Triple TOF 5600+质谱仪(AB Sciex集团公司,美国);Progenesis QI(Waters集团公司,美国);KDC-160HR型高速低温离心机(科大创新股份公司,中国);Morris水迷宫系统(安徽正华生物仪器设备有限公司);动物实验跑台(安徽正华生物仪器设备有限公司);Agilent 2100 bio-analyzer(安捷伦公司,美国);NanoDrop分光光度计(Thermo公司,美国);VX-II多管涡旋振荡器(北京踏锦科技有限公司,中国);PB1501-N型电子分析天

平(梅特勒托利多仪器有限公司,中国)。

氯仿(国药集团化学试剂有限公司); Trizol (Magen公司,美国); RNase-free水(Magen公司,美国); 乙腈(色谱级, Merck技术有限公司,德国); 甲醇(色谱级, Merck技术有限公司,德国); 甲酸(色谱级, 科密欧化学试剂有限公司,中国); 蒸馏水(广州屈臣氏食品饮料公司,中国)。戊巴比妥钠(批号AZ3017-6); D-半乳糖(上海麦克林生化科技有限公司); 盐酸多奈哌齐片(安理申, 卫材药业有限公司, 国药准字H20230978)。

1.3 分组造模及治疗

雄性清洁级 Wistar 大鼠 32 只随机分为 4 组, 即空白组($n=8$)、模型组($n=8$)、阳性药组($n=8$)、有氧运动组($n=8$)。空白组皮下注射生理盐水, 其余各组每天腹腔注射 D-半乳糖 63mg/kg, 共 15 周^[12]。

盐酸多奈哌齐片(安理申)研磨成粉, 加纯水配制成含生药量为 0.45g/L 的溶液, 按照 0.45g/kg 给药剂量给予阳性药组进行灌胃, 共 4 周。有氧运动组只进行单纯的有氧运动进行干预。有氧运动开始前, 阳性药组和有氧运动组进行为期 3 天, 每天 10min 的适应性训练。适应性训练后的正式实验周期为 4 周, 设置跑台的坡度为 0°, 跑速为 15m/min。每次训练 15min 为一个小节^[13]。在第 1、2 周每天进行 2 个小节训练, 第 3 周每天进行 3 个小节训练, 第 4 周每天进行 4 个小节训练, 小节间休息 5min, 空白组和模型组大鼠自由饲养于相同跑台环境内, 持续 4 周。

1.4 行为学实验

实验第 20 周, 采用 Morris 水迷宫试验研究不同组大鼠的空间学习和记忆能力, 包括定位航行实验和空间探索内容^[14]。将浸没在水面下 2cm 处的平台放置在第四象限, 与池壁保持 20cm 距离。在定向导航实验中, 将大鼠置于其他象限面向池壁放入水中, 连续 4d 寻找平台, 90s 内找到平台并停留 30s, 未找到平台的大鼠人为引导, 使其停留 30s, 记录逃避潜伏期, 即大鼠找平台的时间。水迷宫实验第 5 天进行空间探索实验。撤去第四象限平台, 于其他象限入水点将大鼠放入水中, 90s 内记录其第四象限的停留时间。记录平台位置、有效区域穿过的次数。

1.5 海马组织取材及病理变化检测

行为学实验结束后腹腔注射 3% 的戊巴比妥钠

麻醉(0.3g 溶于 10mg, 每只大鼠注射 0.5ml), 每组取 6 只大鼠在冰盘上快速断头剥离大脑, 取海马组织, 称重后迅速放入液氮罐中, -80°C 冰箱保存至转录组学及代谢组学分析; 另外 2 只大鼠, 4% 多聚甲醛进行心脏灌流, 在冰盘上迅速取脑, 4% 多聚甲醛固定 48h, 用于 HE 染色。

1.6 脑组织转录组学分析

各组随机选取 3 只大鼠, 取海马组织进行 RNA 的提取及文库的建立。首先将样品加入 Trizol 试剂用以释放细胞内 RNA, 用氯仿等试剂分离 RNA 与其他物质, 使用异丙醇沉淀 RNA, 用 RNase-free 水溶解 RNA, 使用 Nanodrop 检测 RNA 样本纯度, 采用 Agilent 2100 bioanalyzer 测定 RNA 的 RIN 值, 评估 RNA 完整性和降解程度。再经过 PCR 扩增纯化等, 最终得到构建完成的文库; 然后进行测序及质控分析和序列比对分析; 对上述过程得到的基因检测结果进行表达量与差异表达分析, 选择 FC 值 >1.5 的基因被确定为差异表达基因。

1.7 脑组织代谢组学分析

各组大鼠随机选取 3 只取海马组织进行非靶向代谢组学分析。 -80°C 取出海马组织加入预冷的 1ml 甲醇和 50 μl 正庚烷匀浆, 匀浆液在 4°C 下 14000r/min 离心 10min, 取上清 0.5ml 用于代谢组学分析。采用 UPLC-Q/TOF-MSMS 技术对样本在 0—1200m/z 范围内进行扫描, 色谱柱: ACQUITY UPLCTM HSS T3 column (100mm $\times$ 2.1mm i.d., 1.8 μm); 流动相: A 为 0.1% 甲酸乙腈, B 为 0.1% 甲酸水; 柱温预设: 41°C ; 流速: 0.4ml/min; 进样体积: 2 μl ; 梯度洗脱程序为: 0—1.5min, 1%—13% A; 1.5—3.5min, 13%—22% A; 3.5—7.0min, 22%—39% A; 7—11min, 39%—99% A。质谱分析条件: 电喷雾离子源正负离子扫描模式; 脱溶剂气流量: 790L/h; 脱溶剂气温度: 450°C ; 离子源温度: 115°C ; 锥孔电压: 20.0V; 毛细管电压: 3.0kV; 质量扫描范围: $m/z=50-1000\text{Da}$, 扫描时间 0.2s。通过 XCMS 软件对样本的代谢数据进行主成分分析(principal component analysis, PCA), 利用 Ezinfo 软件对代谢组数据集进行统计分析, 采用正交偏最小二乘法判别分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA)筛选组间差异代谢物, 条件为: VIP $>$

1且TEST<0.05。

1.8 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行数据分析,数据分析前已对各组数据进行正态性检验和方差齐性检验,均符合正态分布和方差齐性假设,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 具有显著性差异, $P<0.01$ 为具有极显著性差异。

2 结果

2.1 有氧运动对大鼠学习和记忆能力的影响

定位航行实验中,与空白组比较,模型组大鼠的逃避潜伏期显著延长、穿越平台次数显著减少、在目标象限停留时间显著缩短($P<0.01$);与模型组比较,阳性药组和有氧运动组大鼠逃避潜伏期显著缩短、穿越平台次数显著增加、在目标象限停留时间显著延长($P<0.05$),结果见表1。

第5天进行空间探索实验,各组大鼠的运动轨迹见图1。由图可知,空白组大鼠运动轨迹穿越目标象限次数较多,且多次在较短时间内找到并驻足

在平台位置;模型组大鼠在目标象限交汇明显减少,且经常出现不能在规定时间内找到目标平台的现象。与模型组相比,阳性药组和有氧运动组大鼠的上述两种现象都有显著改善。

2.2 有氧运动对大鼠海马组织的影响

各组大鼠海马HE染色情况如图2所示,空白组大鼠海马CA1区细胞形态规则,排列紧密,结构清晰,神经元细胞核以及核膜完整,神经元数量多;模型组大鼠海马CA1区锥体细胞数量减少,细胞核质深染,细胞固缩,排列松散紊乱,胞核与胞质界限模糊,间隙变大;阳性药组大鼠海马CA1区神经元细胞形态正常,神经元数量增多,相互排列较为致密,

表1 定位航行实验中各组大鼠记录结果 ($\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	逃避潜伏期 (s)	穿越平台次数 (次)	在目标象限停留时间 (s)
空白组	20.5±3.6	6.1±1.3	40.6±6.4
模型组	64.5±16.5 ^①	1.6±0.9 ^①	10.8±4.6 ^①
阳性药组	39.6±9.5 ^②	3.9±1.1 ^②	29.1±5.6 ^②
有氧运动组	25.1±3.1 ^③	5.4±1.9 ^③	36.5±3.7 ^②

注:①与空白组比较, $P<0.01$;②与模型组比较, $P<0.05$,③与模型组比较, $P<0.01$

图1 空间探索实验各组大鼠的运动轨迹

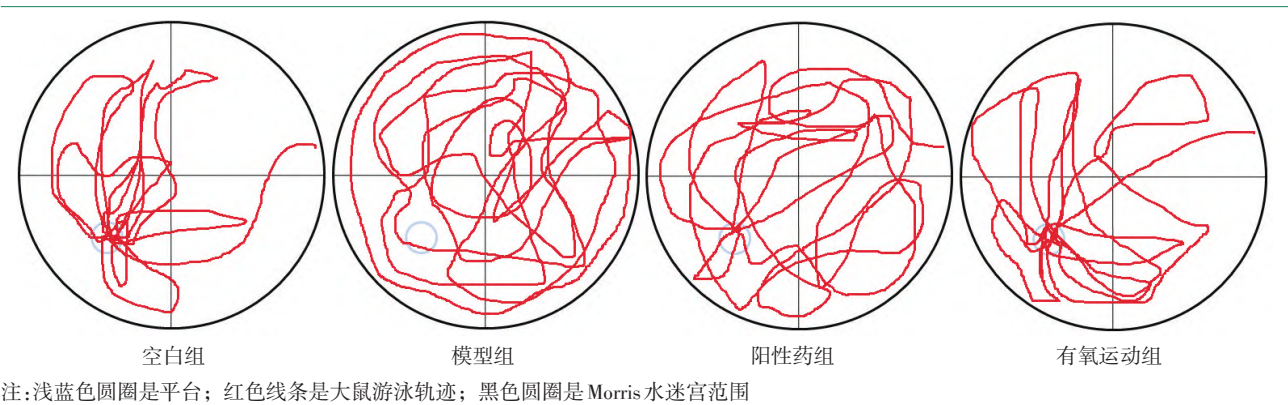
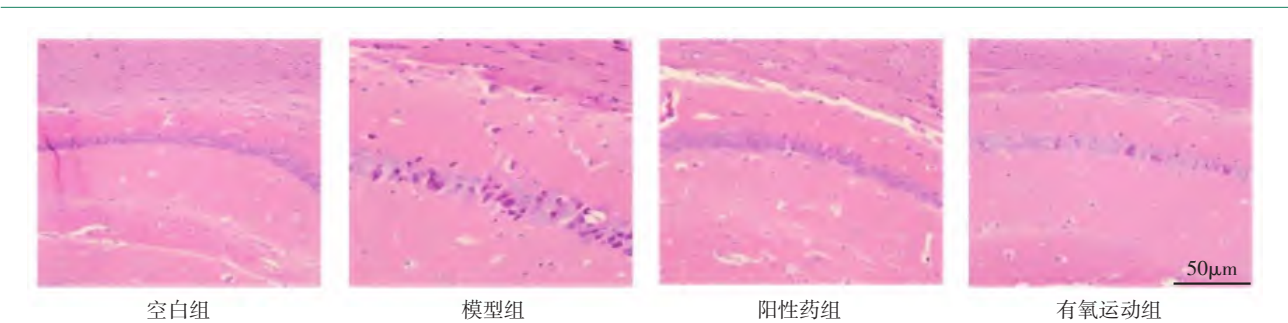


图2 各组大鼠海马CA1区HE染色情况

(200×)



有少量异染色质;有氧运动组大鼠海马神经元细胞结构较为清晰,趋于完整,细胞间隙有变小趋势,视野内未见大范围的神经元固缩,体积相对正常。

2.3 大鼠海马组织转录组学结果

转录组学研究结果显示,空白组与模型组比较差异表达基因共 568 个,其中 211 个基因上调,357 个基因下调(图3)。结合既往文献结果^[14-20],锁定了 4 个关键基因,即吲哚胺 2,3-双加氧酶 1(indole-amine 2,3-dioxygenase 1,IDO1)、色氨酸 2,3-双加氧酶 2(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO2)、丛状蛋白 B1(Recombinant Plexin B1, PLXNB1)、三联基序蛋白 11(tripartite motif protein 11, TRIM11),表 2 所示,与空白组比较,模型组大鼠海马组织中 IDO1、TDO2、PLXN-B1 的 mRNA 表达显示上调,TRIM11 的 mRNA 表达显示下调,与模型组比较,有氧运动组大鼠脑组织上述成分具有显著回调。

2.4 大鼠海马组织代谢组学结果

见图 4,主成分分析结果显示,QC 样本聚类明显,显示仪器状态良好。在此前提下发现空白组、模型组、阳性药组及有氧运动组的组内聚集明显、组间分离显著,且阳性药组及有氧运动组处于空白组和模型组之间,有氧运动组更趋近于空白组。由此可知,本次实验组内个体性差异较小、数据可靠,给予阳性药和有氧运动治疗后大鼠的体内代谢轨迹发生明显变化,由模型组向空白组方向移动,即由“AD”状态向“健康”状态变化。其中有氧运动的趋势比阳性药更为明显,提示有氧运动的效果好于阳性药,这与水迷宫结构一致;进一步通过偏最小二成判别分析(OPLS-DA)筛选得到空白组与模型组间 10 个差异较大的潜在生物标记物。即,N-甲酰基犬尿氨酸、色氨酸、犬尿氨酸、5-羟色胺、5-羟色氨酸、肌酸、N-乙酰天冬氨酸、谷氨酸、羟脯氨酸、吡哆醇(表3)。

2.5 转录组学与代谢组学整合分析结果

通过代谢通路富集分析可知,10 个代谢物标记物和 4 个差异基因之间具有密切的相关性。例如,差异基因 IDO1、TDO2 与代谢物标记物 N-甲酰基犬尿氨酸、色氨酸、犬尿氨酸、5-羟色胺及 5-羟色氨酸同属于色氨酸代谢通路中。最重要的是,上述 5 种差异代谢物是 IDO1 和 TDO2 的直接或间接代谢产物,即 IDO1 和 TDO2 直接调控色氨酸、犬尿氨酸、5-羟色胺及 5-羟色氨酸的生成。整合分析结果,表明 IDO1 和 TDO2 与 AD 密切相关。

3 讨论

阿尔茨海默病是一种缓慢进展的脑部疾病,其特征为认知能力下降、记忆力丧失、定向障碍和语言障碍。据世界卫生组织报告,全世界约有 5000 万阿尔茨海默病患者,到 21 世纪 50 年代,这一数字将增加到 1.52 亿^[2]。AD 的病理特征为淀粉样斑块,其细胞外空间中含有来源于淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的各种淀粉样 β (amyloid beta-protein, A β) 肽的聚集体,以及神经元中含有过度磷酸化 tau 蛋白的细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)的聚集体^[15]。异常通常首先在涉及海马体、额叶和颞叶的脑组织中被检测到,然

图3 转录组学分析火山图

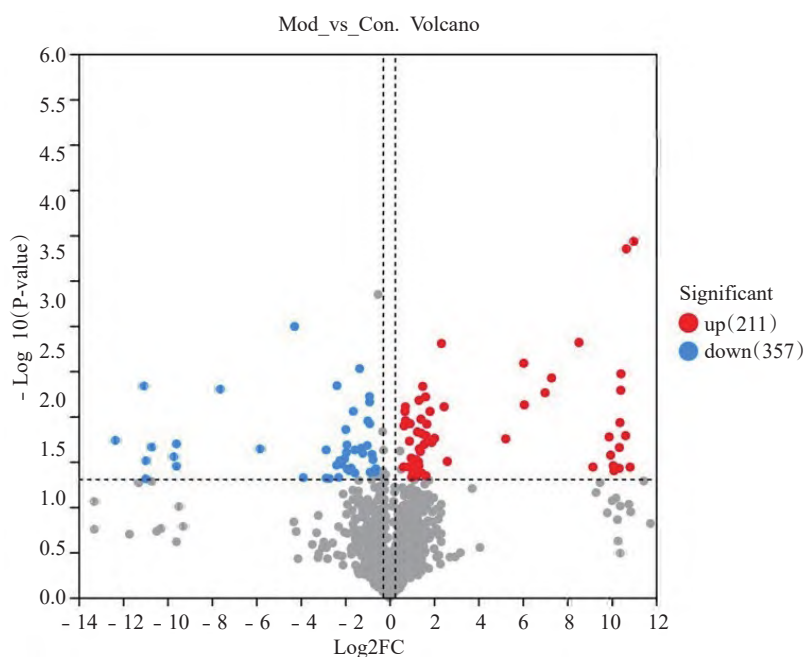
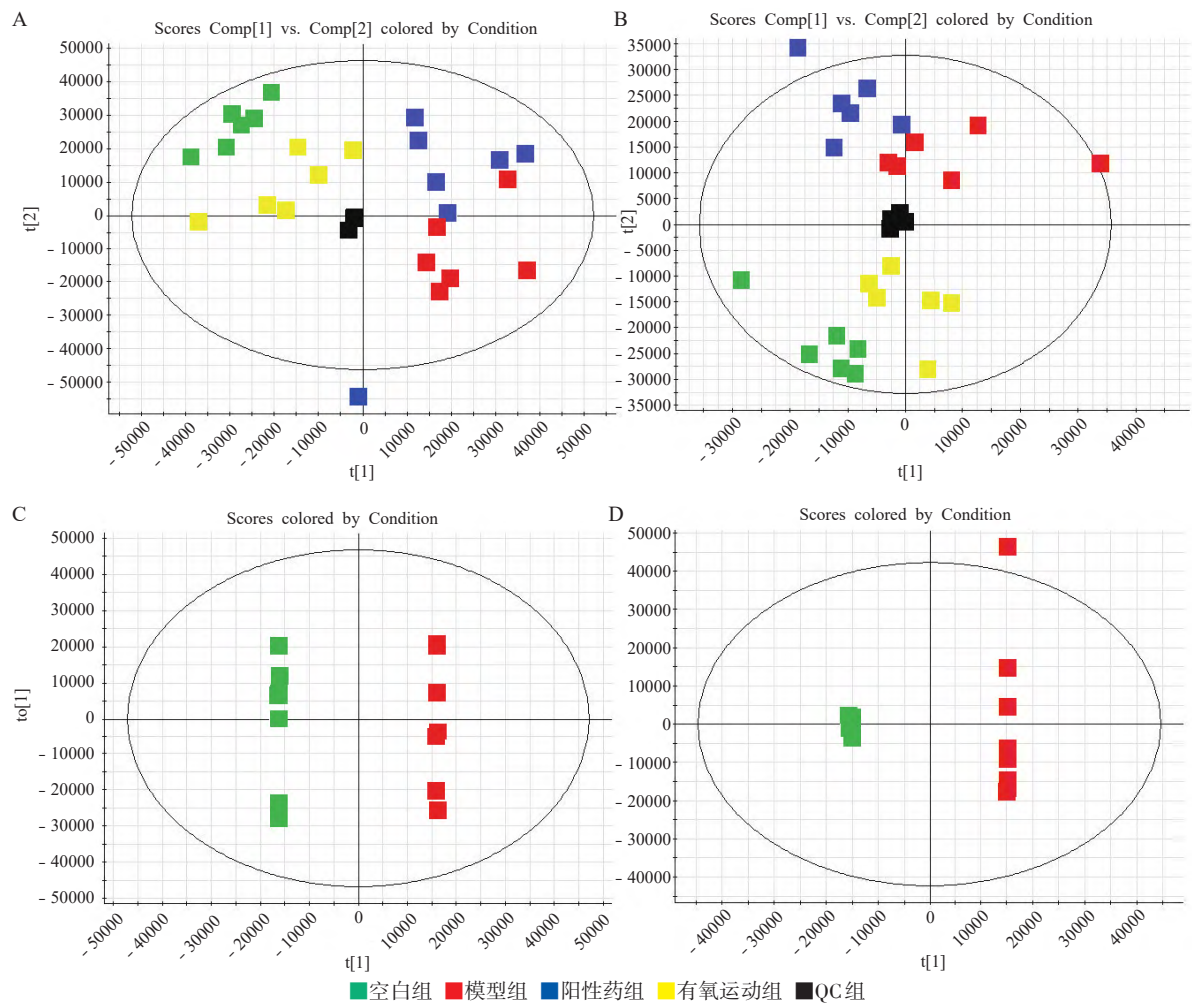


图4 代谢组学模式识别分析结果



注:A正离子模式PCA;B负离子模式PCA;C正离子模式OPLS-DA;D负离子模式OPLS-DA

表2 差异基因含量变化

基因_id	倍数变化	log2 倍数变化	变化趋势	FPKM_M1	FPKM_M2	FPKM_M3	FPKM_C1	FPKM_C2	FPKM_C3
IDO1	2.301732	1.20272	上调	0.428298	0.256221	0.218003	0.192581	0.116258	0.083515
TDO2	2.290433	1.19562	上调	0.023916	0.165705	0.045669	0.039191	0.052575	0.014996
PLXNB1	2.289513	1.195041	上调	0.102296	0.028351	0.061393	0.022351	0.022488	0.038486
TRIM11	2.285986	1.192817	下调	0.383858	0.523258	0.980785	0.40804	1.382175	2.510702

注:FPKM为“每百万映射片段中每千碱基外显子模型的片段数”,采用Fold change值对比两组的含量变化,选择FC值>1.5的基因被确定为差异表达基因

表3 海马组织生物标记物

NO	Rt min	M/Z Calculated	Scan Mode	HMDB	分子式	名称	Change Trend
1	2.95	236.224	ESI ⁻	HMDB0001200	C11H12N2O4	N-甲酰基犬尿氨酸	↑
2	3.16	204.2252	ESI ⁻	HMDB0000929	C11H12N2O2	色氨酸	↑
3	5.64	208.2139	ESI ⁻	HMDB0000684	C10H12N2O3	犬尿氨酸	↑
4	7.65	176.2151	ESI ⁺	HMDB0000259	C10H12N2O	5-羟色胺	↓
5	7.91	220.2246	ESI ⁻	HMDB0000472	C11H12N2O3	5-羟色氨酸	↓
6	8.16	131.1332	ESI ⁺	HMDB0000064	C4H9N3O2	肌酸	↓
7	8.67	304.2526	ESI ⁻	HMDB0001067	C11H16N2O8	N-乙酰天冬氨酰谷氨酸	↑
8	9.55	155.1546	ESI ⁺	HMDB0000177	C6H9N3O2	组氨酸	↑
9	9.64	244.2875	ESI ⁺	HMDB0028866	C11H20N2O4	羟脯氨酰异亮氨酸	↑
10	10.36	169.1778	ESI ⁺	HMDB0000239	C8H11NO3	吡哆醇	↑

后缓慢进展到新皮层的其他区域。

氨基酸代谢,特别是色氨酸代谢,有可能成为主要候选药物和可利用的替代生物分子靶点。色氨酸(tryptophan)及其相关代谢物能够抑制参与 β -淀粉样蛋白生物合成的各种酶,代谢物3-羟基邻氨基苯甲酸能够直接抑制神经毒性 β -淀粉样蛋白寡聚化;虽然某些色氨酸代谢物具有神经保护作用,但其他代谢物(如喹啉酸)对神经元有直接毒性,并且本身可能导致AD。色氨酸代谢物还能够影响小胶质细胞和相关细胞因子,从而调节引发AD促炎细胞毒性的神经炎症和神经免疫因子。另外,色氨酸和各种代谢物(包括褪黑激素)是睡眠调节剂,睡眠障碍是AD发展的重要风险因素。因此,色氨酸生物化学在AD中的参与是多因素的,并且在持续探索AD疗法中提供了大量挖掘潜力。本次通过整合分析研究发现,IDO1和TDO2及N-甲酰基犬尿氨酸、色氨酸、犬尿氨酸、5-羟色胺及5-羟色氨酸是本次组学研究中与AD密切相关的靶点或成分,对AD发病机制和靶向药物设计指导具有重要意义。

目前,已有研究发现阻断吡哆胺2,3-双加氧酶1能够恢复阿尔茨海默病小鼠模型的大脑星形胶质细胞的葡萄糖代谢,并挽救记忆和大脑功能。而IDO1抑制剂目前正在开发用于不同类型癌症(包括黑色素瘤、白血病和乳腺癌)的治疗,表明这种为治疗癌症而开发的药物有望成为治疗阿尔茨海默病等神经退行性疾病的新疗法^[16]。目前对色氨酸分解代谢途径的研究主要集中在犬尿氨酸途径上,因为它是色氨酸代谢的主要途径,占色氨酸代谢的90%以上。色氨酸2,3-双加氧酶2、吡哆胺2,3-双加氧酶1和IDO2是色氨酸代谢并启动犬尿氨酸途径的第一个限速酶^[17]。虽然TDO2主要在肝脏中表达,但它也存在于脑中。星形胶质细胞、小胶质细胞、微血管内皮细胞和巨噬细胞是表达IDO的主要细胞类型。

IDO的进一步下游犬尿氨酸途径代谢物,也称为犬尿氨酸(kynurenine),已被证明在大脑中发挥神经毒性(例如喹啉酸)和神经保护(例如犬尿氨酸)作用^[18-19]。犬尿氨酸作为一种代谢产物,通过与芳香烃受体相互作用,在炎症和肿瘤环境中引起免疫抑制。IDO1的活性受到多种免疫原性刺激的显著上调,并且在大脑中,IDO1在星形胶质细胞和小胶质

细胞中表达,但不在神经元中表达,其水平可因炎症刺激而增加。犬尿氨酸通路在星形胶质细胞中的过度激活会导致星形胶质细胞无法产生足够的乳酸作为神经元的能量来源,从而破坏健康的大脑代谢并损害突触;同时,犬尿氨酸途径还通过喹啉酸启动烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)的从头合成。NAD是一种对代谢,特别是对三磷酸腺苷产生起关键作用辅酶。研究表明,在正常衰老过程中,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸水平会降低,但在神经变性过程中也会更加降低^[20]。

此外,代谢组学研究发现的生物标记物与AD也有极大的相关性。例如,肌酸(creatine)在能源供应中扮演着关键角色,由于它对神经细胞具有一定的保护作用^[21],AD患者的体内肌酸水平可能会降低^[22],补充肌酸可以减弱退化状态引起的中枢神经疾病^[23]。从AD患者尸检报告来看,与非痴呆者脑海马相比,其大海马切片也发现比较多的肌酸堆积。因此推测,这种分子是一个疾病过程的标记^[24];N-乙酰天冬氨酸酰谷氨酸(N-acetylaspartylglutamic acid, NAAG)是一种存在于脑中的神经肽,分布于局部的谷氨酸能、胆碱能、GABA能细胞亚群,和去甲肾上腺素能神经系统^[25]。NAAG主要在星形胶质细胞外表面,由谷氨酸羧肽酶II异化为N-乙酰天冬氨酸和谷氨酸。一些神经精神疾病中,NAAG水平和羧肽酶II活性在一个特定区域发生改变^[26],本次研究发现模型组大鼠海马组织的NAAG含量升高,由此推断该区域的代谢发生明显异常。

参考文献

- [1] Jimenez-García AM, Villarino M, Arias N. A systematic review and meta-analysis of basal microbiota and cognitive function in Alzheimer's disease: A potential target for treatment or a contributor to disease progression?[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 16(4):e70057.
- [2] Rech MA, Carpenter CR, Aggarwal NT, et al. Anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease and amyloid-related imaging abnormalities: implications for the emergency medicine clinician[J]. *Ann Emerg Med*, 2025, 85(6):526-536.
- [3] Izquierdo M, de Souto Barreto P, Arai H, et al. Global consensus on optimal exercise recommendations for enhancing healthy longevity in older adults (ICFSR)[J]. *J Nutr Health Aging*, 2024, 29(1):100401.

- [4] Alimoradi Z, Taghian F, Jalali Dehkordi K. Effect of Linalool, Cineole, and β -Bourbonene coupled with aerobic training on the improvement of Presenilin-1/amyloid protein precursor/Interleukin-1 beta/CASPASE 1 network, oxidative capacity, and miRNA-210 in mice with Alzheimer's disease[J]. Arch Razi Inst, 2024, 79(3):629—638.
- [5] Bennett CG, Guttman RP, Hackney ME, et al. Impacts of adapted dance on mood and physical function among persons living with Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2025, 105(4):1148—1159. .
- [6] Fontanesi C, Newman-Bluestein D. Dancing through neurocognitive changes: dance/movement therapy supporting caregivers and people living with Alzheimer's and other dementias[J]. Front Psychol, 2024, 15:1504559.
- [7] Heffel MG, Zhou J, Zhang Y, et al. Temporally distinct 3D multi-omic dynamics in the developing human brain[J]. Nature, 2024, 635(8038):481—489.
- [8] Bian H, Liang X, Lu D, et al. In silico discovery of stapled peptide inhibitor targeting the Nur77-PPAR γ interaction and its anti-breast-cancer efficacy[J]. Adv Sci, 2024, 11(26):e2308435.
- [9] Bian Y, Xu S, Gao Z, et al. m6A modification of lncRNA ABHD11-AS1 promotes colorectal cancer progression and inhibits ferroptosis through TRIM21/IGF2BP2/FOXM1 positive feedback loop[J]. Cancer Lett, 2024, 596:217004.
- [10] Wu C, Liu S, Zhou L, et al. Cellular and molecular insights into the divergence of neural stem cells on matrigel and Poly-l-lysine interfaces[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16(25):31922—31935.
- [11] Song Y, Zhang J, Jiang C, et al. FOXO1 regulates the formation of bovine fat by targeting CD36 and STEAP4[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 248:126025.
- [12] 初航, 卢盛文, 孔玲, 等. 基于中医方证代谢组学的开心散干预老年痴呆症大鼠的效应物质动态分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(10):1653—1669.
- [13] Zagaar M, Dao A, Alhaider I, et al. Regular treadmill exercise prevents sleep deprivation-induced disruption of synaptic plasticity and associated signaling cascade in the dentate gyrus[J]. Mol Cell Neurosci, 2013, 56:375—383.
- [14] 杨娜, 薛傲, 徐艳明, 等. 二至丸改善 D-gal 致衰老小鼠学习记忆障碍的海马代谢组学研究[J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(6):18—23.
- [15] Masters CL, Bateman R, Blennow K, et al. Alzheimer's disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1:15056.
- [16] Minhas PS, Jones JR, Latif-Hernandez A, et al. Restoring hippocampal glucose metabolism rescues cognition across Alzheimer's disease pathologies[J]. Science, 2024, 385(6711):eabm6131.
- [17] Champagne J, Nielsen MM, Feng X, et al. Adoptive T cell therapy targeting an inducible and broadly shared product of aberrant mRNA translation[J]. Immunity, 2025, 58(1):247—262.e9.
- [18] Chelucci E, Daniele S, Vergassola M, et al. Trazodone counteracts the response of microglial cells to inflammatory stimuli[J]. Eur J Neurosci, 2024, 60(7):5605—5620.
- [19] Kis-György R, Körtési T, Anicka A, et al. The connection between the oral microbiota and the kynurenine pathway: Insights into oral and certain systemic disorders[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(11):12641—12657.
- [20] Vo ATT, Khan U, Liopo AV, et al. Harshly oxidized activated charcoal enhances protein persulfidation with implications for neurodegeneration as exemplified by Friedreich's ataxia[J]. Nanomaterials, 2024, 14(24):2007.
- [21] Klopstock T, Elstner M, Bender A. Creatine in mouse models of neurodegeneration and aging[J]. Amino Acids, 2011, 40(5):1297—1303.
- [22] Ge X, Xu XY, Feng CH, et al. Relationships among serum C-reactive protein, receptor for advanced glycation products, metabolic dysfunction, and cognitive impairments[J]. BMC Neurology, 2013, 13(1):1—8.
- [23] Gualano B, Artioli GG, Poortmans JR, et al. Exploring the therapeutic role of creatine supplementation[J]. Amino Acids, 2010, 38(1):31e44.
- [24] Meghan G, Margaret R, Adriana S, et al. Focally elevated creatine detected in amyloid precursor protein (APP) transgenic mice and Alzheimer disease brain tissue[J]. J Biol Chem, 2006, 281(1):5—8.
- [25] Coyle JT. The nagging question of the function of N-acetylaspartylglutamate[J]. Neurobiol Dis, 1997, 4(3—4):231—238.
- [26] Ma D, Zhang J, Sugahara K, et al. Simultaneous determination of N-acetylaspartic acid, N-acetylglutamic acid, and N-acetylaspartylglutamic acid in whole brain of 3-mercaptopropionic acid-treated rats using liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry[J]. Anal Biochem, 1999, 276(2):124—128.