

综述

运动调节组蛋白去乙酰化改善阿尔茨海默病的研究进展

汪紫微¹, 梁艳¹, 王运良¹, 沈文清¹, 戚慧¹, 何标^{1,2*}¹安徽师范大学体育学院, 芜湖 241002; ²安徽师范大学安徽省学生体质健康监测与研究中心, 芜湖 241002)

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以渐进性认知功能障碍和记忆损害为主要特征的神经退行性疾病, 是一种严重威胁老年人身心健康的中枢神经系统疾病。AD发病机制复杂, 已有的研究发现, 组蛋白去乙酰化参与调节AD的病理进程。运动作为一种行之有效的非药物干预手段对预防和延缓AD的发生具有重要作用。为此, 本文综述了组蛋白去乙酰化在AD发病中的作用及其在运动缓解AD中的作用机制。

关键词: 阿尔茨海默病; 运动; 组蛋白去乙酰化酶; 组蛋白去乙酰化

Research progress in the improvement of motion-regulated histone deacetylation in Alzheimer's disease

WANG Ziwei¹, LIANG Yan¹, WANG Yunliang¹, SHEN Wenqing¹, QI Hui¹, HE Biao^{1,2*}¹College of Physical Education, Anhui Normal University, Wuhu 241002, China; ²Anhui Province Student Physical Health Monitoring and Research Center, Anhui Normal University, Wuhu 241002, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive dysfunction and memory impairment. It is a central nervous system disease that seriously threatens the physical and mental health of old age. The pathogenesis of AD is complex. Previous studies have found that histone deacetylation is involved in regulating the pathological process of AD. As an effective non-drug intervention, exercise plays an important role in preventing and delaying the occurrence of AD. This paper reviewed the role of histone deacetylation in the pathogenesis of AD and the mechanism of action in the alleviation of AD by exercise.

Key Words: Alzheimer's disease; exercise; histone deacetylase; histone deacetylation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿、呈进行性发展的, 以执行功能障碍和人格异常等为特征的中枢神经系统退行性疾病, 是老年痴呆中最为常见的一种类型^[1,2]。AD的主要病理特征包括β淀粉样蛋白(amyloid β , A β)异常沉积形成细胞外老年斑和tau蛋白过度磷酸化形成的细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle,

NFT)以及神经元丢失。AD的临床表现为记忆力减退、语言障碍、失用、视空间能力受损、执行力下降以及人格改变等。AD发病机制复杂, 已有研究证实, 表观遗传学调控如组蛋白去乙酰化在AD病理进程中起到重要作用^[3]。同时, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)作为调节组蛋白去乙酰化修饰过程的关键酶, 可通过去除Lys残

收稿日期: 2024-01-17

基金项目: 安徽省社会科学创新发展课题项目(2023CX547); 安徽省自然科学基金面上项目(2108085MH265)

第一作者: E-mail: 2835013571@qq.com

*通信作者: E-mail: 273693810@qq.com

基末端乙酰基团使组蛋白发生去乙酰化, 从而阻止基因转录因子结合、抑制基因的转录。研究发现, 在AD患者脑内存在较高水平的HDACs, 且与其认知功能障碍成正相关^[4,5]。有研究证实, 运动可以延迟AD的发病或减缓其病理进程, 积极的体育锻炼可以降低AD和痴呆的发生率, 但其具体的作用机制尚不清楚^[6]。为此, 本文综述了组蛋白去乙酰化介导运动改善AD病理进程的作用机制, 旨在为预防和治疗AD提供新的研究方向。

1 HDACs概述

HDACs是一类重要的酶类蛋白质, 主要包括RPD3/HDA1-like家族、HD2家族和SIR2-like家族^[7]。去乙酰化酶家族参与调控染色质重组、转录活化或抑制基因表达、细胞周期、细胞分化和增殖以及细胞凋亡等一系列生物学过程。此外, HDACs可通过改变组蛋白的去乙酰化水平, 调节染色质的结构和基因表达, 部分亚型还通过调控细胞内其他物质的去乙酰化水平从而发挥相应的生物学效应。

2 HDACs参与AD的发生发展

HDACs的主要功能是移除组蛋白N端乙酰基团, 组蛋白的去乙酰化可导致染色质发生形变, 最终影响基因表达。HDACs是一类具有去乙酰化酶活性的酶, 存在于细胞质和细胞核中, 被认为参与调节AD的病理进程^[8,9]。此外, 还有研究发现, HDACs活性异常与AD的发病过程密切相关^[3]。有研究证实, HDAC1参与神经退行性疾病的病理进程, 其可能的机制是氧化应激、缺氧等内外界刺激调控组蛋白乙酰化修饰过程参与AD的发生发展^[10]。研究发现, 在AD小鼠脑内组蛋白去乙酰化酶2(histone deacetylases 2, HDAC2)过表达, 可使组蛋白H4K12与组蛋白H4K5去乙酰化水平显著升高, 导致脑内突触数量减少以及突触可塑性降低, 从而造成突触功能障碍^[11]。此外, 尸检结果发现, AD患者脑区组蛋白去乙酰化酶6(histone deacetylases 6, HDAC6)表达显著增多, 且可与tau蛋白结合, 从而反馈性地抑制tau蛋白磷酸化及聚集^[12]。上述研究结果提示, HDACs参与调节AD的病理进程。此外, 有研究证实, Zn^{2+} 依赖

型HDACs有望成为防治AD的靶点^[13,14]。因此, HDACs对AD的病理进程起着重要的调节作用。

2.1 HDAC1与AD

组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylases 1, HDAC1)是组蛋白去乙酰化酶家族 I 类型成员, 具有调节染色质结构和转录的能力。HDAC1参与神经退行性疾病如AD的发生发展。提高HDAC1的活性可通过降低Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4, KLF4)的乙酰化, 增加炎症因子的表达, 从而加速神经炎症反应。相反, 抑制HDAC1可使甲基胞嘧啶双加氧酶2(Ten-eleven translocation 2, Tet2)表达增加, 从而抑制小胶质细胞过度活化和减少促炎因子分泌, 改善AD相关的记忆和认知功能障碍^[15], 提示HDAC1参与了AD脑内炎症反应。在麻醉或手术诱导的术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)模型小鼠海马中发现, HDAC1表达明显增加, 并伴有严重的中枢炎症反应和学习记忆障碍^[16]。在创伤性脊髓损伤(trumatic spinal cord injury, TSCI)模型小鼠海马中发现, 孤雄性内酯可通过下调HDAC1的表达或失活信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), 促进小胶质细胞由M1型向M2型的转变^[17]。此外, 在七氟醚诱导的小鼠海马损伤以及术后认知功能障碍模型小鼠海马中发现, 抑制C/EBP α 的表达可通过减少海马HDAC1和STAT3的表达, 抑制HDAC1/STAT3信号通路活性, 促进小胶质细胞由M型向M2型转变, 减少中枢神经炎症反应, 从而减轻海马病理性变化及结构损伤, 改善其认知功能^[18]。上述研究表明, HDAC1可通过诱导中枢神经炎症反应加剧认知损害, 而抑制HDAC1活性可有效改善认知功能障碍。Chen等^[19]研究发现, 在创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)模型小鼠海马中, HDAC1、还原型辅酶 II 氧化酶-4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase type 4, NOX4)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的含量显著上升, 从而导致小鼠脑内氧化应激水平异常增加, 且HDAC1与NOX4的表达成正相关。而抑制或敲除HDAC1可以抑制创伤性脑损伤小鼠海马组织中NOX4的蛋白质表达, 从而降低小鼠脑内的氧化应

激水平。此外,在亚慢性应激诱导的焦虑样行为小鼠模型海马中发现,HDAC1蛋白表达水平显著升高,且与焦虑水平一致,而使用罗布麻素干预后小鼠海马内HDAC1含量显著降低,且小鼠焦虑样行为得到明显改善^[20]。综上,HDAC1可通过减少脑内炎症反应和氧化应激水平等参与AD病理进程,抑制HDAC1活性可有效改善AD,减轻认知功能障碍。

2.2 HDAC2与AD

HDAC2属于I型家族成员之一,广泛存在于中枢神经系统内,对学习记忆和突触可塑性具有负向调控作用。有研究表明,上调HDAC2的表达对认知功能具有重要的抑制作用,HDAC2表达增加可导致组蛋白H3和H4去乙酰化水平升高,从而导致小鼠脑内记忆相关蛋白如脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和谷氨酸受体1(glutamate receptor 1, Glur1)表达受到抑制^[21]。有研究发现,亚慢性氟诱导的认知障碍模型小鼠海马HDAC2 mRNA和蛋白质表达均显著升高,脑内组蛋白乙酰化水平异常修饰,从而降低BDNF蛋白含量,最终加重小鼠认知障碍^[22]。此外,动物及人体实验均发现,神经退行性疾病脑内HDAC2表达均显著升高^[23]。HDAC2过表达可使突触数量减少,并对突触可塑性和记忆的形成具有负向调控作用,相反,抑制或敲除小鼠脑内HDAC2基因,可使海马树突数量显著增多,学习记忆能力得到明显改善^[24]。此外,HDAC2过度表达还会导致神经元突触后膜表面 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体含量增加,并抑制大鼠海马突触后神经元兴奋性,而抑制或敲除HDAC2会出现相反的结果^[25]。该研究提示,HDAC2在学习记忆的形成过程中具有负向调控作用,抑制HDAC2蛋白表达对改善认知功能障碍具有重要作用。有研究发现,低聚果糖可通过抑制HDAC2蛋白表达,降低组蛋白去乙酰化水平,显著增加AD小鼠脑内脑啡肽酶(neprilysin, NEP)的含量,进而加速A β 的降解,改善认知功能障碍^[26]。同时,在蛛网膜下腔出血(fructooligosaccharides, SHA)模型小鼠海马中发现,提高HDAC2含量显著降低了谷氨酸转运体-1(glutamate transporter-1, GLT-1)的表达,而使用HDAC2抑制剂可以显著增

加海马GLT-1蛋白表达,提高小鼠的学习记忆能力^[27]。此外,研究发现,激活小胶质细胞可增加HDAC2基因表达水平,使海马谷氨酸能神经元中BDNF的转录受到抑制,从而导致学习记忆障碍^[28]。相反,抑制HDAC2的表达可以提高海马谷氨酸能神经元中的BDNF含量,抑制小胶质细胞激活,从而改善实验小鼠的认知功能障碍。还有研究发现,在应激诱导的认知损害中,抑制海马HDAC2蛋白表达可激活PI3K/AKT信号通路增强突触可塑性,从而改善认知功能^[29]。上述研究表明,HDAC2参与的乙酰化修饰在调节AD认知功能障碍、维持突触可塑性和记忆形成过程中具有重要作用,而抑制HDAC2的表达可降低脑内去乙酰化水平,延缓AD的病理进程。

2.3 HDAC6与AD

HDAC6是组蛋白去乙酰化酶家族II B型成员之一,主要存在于细胞质中,其含有两个功能上相互独立的HDAC催化位点。研究发现,AD患者大脑皮质及海马内HDAC6含量显著增加^[30]。这与AD患者脑内神经元微管蛋白乙酰化水平降低一致^[31]。有研究发现,AD患者脑区HDAC6表达显著增加,而抑制HDAC6蛋白活性可减少tau蛋白磷酸化及其聚集程度^[32]。此外,HDAC6可通过调节 α -微管乙酰化维持微管的稳定性,而抑制HDAC6表达可减少 α -微管去乙酰化水平,从而降低微管的生长和收缩速率^[33]。该研究提示HDAC6与AD的病理进程密切相关,抑制HDAC6活性可提高学习记忆能力。Ding等^[30]研究发现,HDAC6可与tau蛋白相互作用,并促进tau蛋白的磷酸化,而抑制HDAC6可减少tau蛋白在Thr231位点的磷酸化水平。Chen等^[34]研究发现,HDAC6参与调控线粒体转运过程,而抑制HDAC6活性可增强海马神经元线粒体的转运。此外,神经调节剂血清素可通过抑制Akt-GSK3 β 信号通路降低HDAC6活性,从而增加海马神经元中微管蛋白的乙酰化水平,促进线粒体转运。张玉兰等^[35]发现,敲除HDAC6基因可有效抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)等促炎细胞因子的表达,提示抑制HDAC6蛋白表达可通过其抗炎作用来发挥神经保护作用。此外,抑制或敲除HDAC6

能够保护原代神经元抗氧化应激的能力, 且可提高神经突触的再生^[36]。以上研究结果表明, HDAC6与神经元骨架蛋白微管的形成有关, HDAC6可通过调控tau蛋白的代谢、减轻氧化应激水平以及降低炎症反应等参与调节AD病理进程。因此, 抑制HDAC6蛋白表达可提高学习和记忆能力, 改善认知。

3 运动改善AD病理进程

运动可以加速血液循环和机体新陈代谢, 提高肌肉力量, 改善心肺耐力水平等身体素质。研究证明, 运动可以潜在地延迟AD的发病及减缓其病理进程, 积极参与体育锻炼、保持一定规律的运动可降低AD和痴呆的发生率, 减缓病理进程, 而运动缺乏可增加AD的发病率^[37]。12周的跑台运动被证实可上调*NSE/Tau23*转基因AD小鼠脑内腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)以及蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的活性, 从而减少tau蛋白磷酸化水平, 改善认知^[38]。有研究对TgCRND8 AD小鼠进行为期5个月的自主跑轮运动后, 发现自主跑轮运动可显著降低小鼠大脑皮质和海马A β 含量, 增强AD小鼠的记忆能力^[39]。还有研究发现, 10周的跑轮运动显著减少了AD小鼠海马内星形胶质细胞中胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)数量、A β 斑块和P-tau含量, 促进海马神经发生, 改善AD小鼠空间学习记忆能力^[40]。王亚鑫等^[41]发现, 8周有氧运动干预可通过提高胰岛素酶1(hexokinase 1, HK1)和丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)的蛋白质表达, 改善APP/PS1/tau三转基因小鼠海马糖酵解代谢过程, 同时还通过上调单羧酸转运蛋白2、单羧酸转运蛋白4和缝隙连接蛋白3(recombinant connexin 3, CX43)的表达, 促进脑内乳酸的代谢及转运, 改善AD小鼠的学习记忆能力。此外, 研究发现, 运动可通过降低脑内炎症反应、减少A β 沉积水平、促进神经营养素的合成和释放以及改善大脑血流量等机制改善AD病理进程^[42]。还有研究发现, 8周中等强度有氧运动可激活AD模型大鼠海马内AMPK/mTOR/ULK1信号通路, 使LC3 II/LC3 I 比值增加, 增强自噬水平, 改善AD大鼠自噬功能障

碍^[43]。综上, 运动可有效地延缓AD病理进程, 促进认知和学习记忆能力的改善。

4 运动调节去乙酰化改善AD的可能机制

HDACs是一类重要的酶类蛋白质, 参与调控染色质重组、转录活化以及细胞凋亡等一系列生物学过程。此外, HDACs作为调节组蛋白去乙酰化修饰过程的关键酶, 可使组蛋白发生去乙酰化, 从而阻止基因转录因子结合、抑制基因的转录。而运动作为一种行之有效的非药物干预手段, 可通过调控组蛋白去乙酰化酶, 进而调节组蛋白去乙酰化水平, 改善AD病理进程。

4.1 运动调节组蛋白去乙酰化提高BDNF水平

BDNF是与认知功能相关的一类重要的神经营养因子, 是中枢神经系统中分布最广的神经营养因子, 主要产生于大脑皮层和海马中, 其主要功能包括促进神经细胞的发育、分化、存活、突触形成以及学习和记忆的形成等^[44,45], 在AD等神经退行性疾病中发挥重要的神经保护作用。以往的研究发现, AD患者海马及皮层BDNF表达均显著降低, 且BDNF表达减少与认知功能障碍成正相关^[46]。此外, 对AD模型小鼠侧脑室注射BDNF可有效提高AD小鼠的学习记忆能力^[47]。上述结果提示, BDNF对大脑功能和学习记忆能力具有重要调节作用。有研究发现, 给予重度抑郁症模型小鼠高强度间歇运动, 可抑制实验小鼠海马腹侧HDAC2蛋白表达, 减少去乙酰化水平, 从而上调BDNF的蛋白质表达, 减轻抑郁样行为^[48]。还有研究发现, 有氧运动可通过抑制Wister大鼠海马HDACs的表达, 增加脑内乙酰化水平, 而上调BDNF蛋白表达, 发挥神经保护作用^[49]。此外, 有氧运动通过抑制海马组蛋白去乙酰化酶5(histone deacetylases 5, HDAC5)的表达, 减少脑内去乙酰化水平, 提高海马BDNF蛋白含量, 发挥神经保护作用, 改善认知功能^[50]。Intlekofer等^[51]发现, 有氧运动可降低HDACs的表达, 增加组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)的活性, 提高组蛋白乙酰化水平, 从而上调BDNF的蛋白质表达, 提高学习记忆能力。Maejima等^[52]研究发现, 4周的有氧运动通过抑制HDACs活性, 提高BDNF、神经营养-4(neurotrophin-4, NT-4)的转录水平, 从而

改善学习记忆能力。研究发现,运动可使组蛋白乙酰化水平增加,从而增加BDNF表达,改善老年妇女的认知能力^[53]。Lu等^[54]研究发现,运动可诱导肝脏内代谢变化,使肝脏中酮体 β -羟基丁酸(β -hydroxybutyrate, DBHB)表达增加,同时, DBHB通过血液循环系统进入海马,增加海马组织中的HAT含量并降低HDACs活性,进而减少HDAC2与BDNF启动子的结合,促进BDNF的转录和表达,增强大脑可塑性来改善认知。金圣杰等^[55]发现,运动可降低海马组织内HDACs的表达,进而上调BDNF蛋白含量以及促进BDNF基因转录,改善大鼠抑郁样行为。此外,运动可通过抑制HDACs活性,促进BDNF蛋白表达,增强大脑可塑性,提高学习记忆能力^[56]。有研究发现,运动可通过抑制HDACs活性,促进BDNF蛋白表达,增强大脑可塑性,提高学习记忆能力^[57]。上述研究结果证实,运动可通过抑制HDACs蛋白表达,增加BDNF含量进而发挥神经保护作用,提高学习记忆能力。

4.2 运动调节去乙酰化提高海马突触可塑性

突触是神经元在功能上相互联系的场所,也是信息传递的关键场所,当突触功能受损时,神经冲动传导会受到阻碍,从而导致记忆和认知功能障碍。研究发现,海马突触结构异常或海马突触丧失可能是AD出现认知障碍的主要因素之一,海马突触可塑性异常可导致AD患者的认知功能受损^[58]。有研究发现,与正常人相比,AD患者海马突触蛋白含量显著降低,且大脑皮层和海马突触丢失与其痴呆程度呈一致性^[59]。在AD早期,海马出现突触丧失以及突触相关蛋白表达降低,使神经传递受到阻碍,进而导致认知能力下降。而规律性的体育锻炼对海马突触可塑性具有明显的改善作用^[60]。10周的有氧运动被证实可降低APP/PS1小鼠海马HDAC2蛋白表达,减少脑内组蛋白去乙酰化水平,增加突触后致密蛋白-95(postsynaptic density protein-95, PSD-95)的表达,从而增强海马突触可塑性,改善小鼠的认知障碍^[61]。此外,有研究在脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)模型大鼠海马中发现,HDACs活性显著增加,导致脑内组蛋白乙酰化水平降低,而给予大鼠4周有氧运动可抑制HDACs活性,增强海马神经可塑性,改善认知^[62]。刘远新^[63]发现,中等强度的有氧运动

通过抑制大鼠海马神经元HDAC2的表达,使突触数量增加、突触可塑性增强,从而提高大鼠学习记忆能力,改善认知。Li等^[64]研究发现,运动可通过抑制AD小鼠海马组织内HDAC2活性,提高组蛋白乙酰化水平,进而增强海马突触可塑性,减轻AD小鼠认知功能下降。还有研究发现,中等强度的有氧运动通过抑制海马组织内HDACs蛋白表达,增加脑内组蛋白乙酰化水平,进而调控突触可塑性来增加海马功能,改善学习记忆能力^[65]。综上,运动可抑制HDACs活性,增加海马组蛋白乙酰化水平,进而增加突触数量、突触蛋白含量以及增强突触可塑性,改善认知。但运动调节去乙酰化增强突触可塑性的相关研究较少,未来需要进一步研究证实。

4.3 运动调节去乙酰化提高中枢神经系统抗炎反应能力

中枢神经系统(central nervous system, CNS)中广泛发生的炎症反应称为神经炎症,是由星形胶质细胞和小胶质细胞介导的。有研究发现,神经炎症在病理条件下被长期激活,促炎因子持续释放,抗炎因子产生减少,过量产生的促炎细胞因子会进一步加重突触功能失调、神经元死亡并抑制神经形成^[66]。有研究发现,外周炎症可导致中枢神经炎症反应,从而激活胶质细胞,促使炎症因子大量分泌,增加脑内炎症反应并加速AD病理进程^[67]。而规律的有氧运动可通过调节炎症因子水平,减轻炎症反应。有研究在骨关节炎(osteoarthritis, OA)小鼠模型海马中发现,HDAC3表达水平增加可促进炎症因子的释放,进而加重炎症反应。而给予大鼠跑台运动干预可抑制HDAC3蛋白表达,减少脑内组蛋白去乙酰化水平,从而调节核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的转录活性及下游炎症因子的表达,降低炎症反应^[68]。Henrique等^[53]研究发现,运动可增加组蛋白乙酰化水平,减少炎症因子IL-1 β 、IL-6以及TNF- α 含量,增加抗炎因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的蛋白质表达,从而减少脑内炎症反应,提高认知。Lovatel等^[69]研究发现,2周中等强度跑台运动可降低HDACs蛋白表达,增加脑内乙酰化水平,减少了IL-1 β 、TNF- α 表达以及增加了IL-10、IL-4表达,恢复炎症细胞因子的

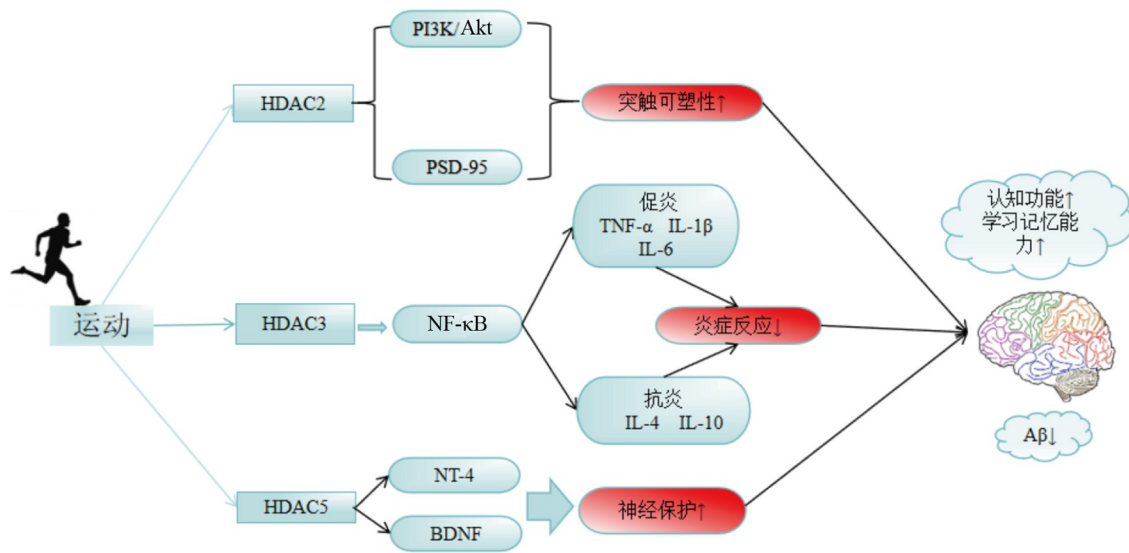


图1 运动调节组蛋白去乙酰化改善AD的分子机制图

稳态平衡, 延缓衰老大鼠的记忆下降。此外, 研究发现, 高强度间歇运动能通过抑制大鼠海马HDAC6活性, 减少脑内去乙酰化水平, 进而抑制促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的蛋白质表达, 通过其抗炎作用来发挥神经保护作用^[35]。综上, 运动可通过抑制HDACs的表达, 减轻脑内炎症反应, 改善认知。但运动调节去乙酰化降低脑内炎症反应的相关研究较少, 且中枢系统炎症反应较为复杂, 未来需进一步的研究证实。

5 小结

HDACs是一类去乙酰化酶, 是细胞重要的转录调控因子, 其主要存在于细胞质和细胞核中, 在AD发病机制中发挥重要作用。运动作为一种非药物手段可以潜在地延迟AD的发病或减缓其进程(图1)。通过上述研究发现, 运动可通过抑制HDACs的活性来减少脑内去乙酰化水平, 增加BDNF含量、降低脑内炎症反应、增强海马突触可塑性等, 起到延缓AD病理进程的效果。因此, HDACs可望成为运动调节脑内去乙酰化水平、减少AD病理特征、改善认知功能障碍的重要靶点。但运动调节HDACs的具体机制尚不明确, 且运动调节HDACs的相关文献较少, 未来需要进一步论证和补充, 为AD的预防和治疗提供新的研究方向。

参考文献

- [1] Miklosy J. Alzheimer's disease-a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflamm*, 2011, 8(1): 90
- [2] M. de la Monte S. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9(1): 35-66
- [3] Miller G. A role for epigenetics in cognition. *Science*, 2010, 329(5987): 27
- [4] Zhang K, Schrag M, Crofton A, et al. Targeted proteomics for quantification of histone acetylation in Alzheimer's disease. *Proteomics*, 2012, 12(8): 1261-1268
- [5] Francis YI, Fà M, Ashraf H, et al. Dysregulation of histone acetylation in the app/ps1 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis*, 2009, 18(1): 131-139
- [6] 姜一弘, 张丹, 张天择, 等. 核因子 κ B(NF- κ B)信号通路在炎症与肿瘤中作用的研究进展. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(12): 1130-1135
- [7] 钟理, 杨春燕, 吴佳海. 组蛋白去乙酰化酶(HDACs)及其调控的研究进展. *中国农学通报*, 2014, 21: 1-8
- [8] Gräff J, Rei D, Guan JS, et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature*, 2012, 483(7388): 222-226
- [9] Xu K, Dai XL, Huang HC, et al. Targeting hdacs: a promising therapy for Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2011, 2011: 143269
- [10] Liu H, Qiu H, Yang J, et al. Chronic hypoxia facilitates Alzheimer's disease through demethylation of γ -secretase by downregulating DNA methyltransferase 3b. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(2): 130-143

- [11] Zhang Y, Du L, Yan J, et al. Prenatal benzo[a]pyrene exposure impairs hippocampal synaptic plasticity and cognitive function in SD rat offspring during adolescence and adulthood via HDAC2-mediated histone deacetylation. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 246: 114180
- [12] Haggarty SJ, Koeller KM, Wong JC, et al. Domain-selective small-molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (HDAC6)-mediated tubulin deacetylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(8): 4389-4394
- [13] Grimm MOW, Lehmann J, Mett J, et al. Impact of vitamin D on amyloid precursor protein processing and amyloid- β peptide degradation in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*, 2014, 13(2-3): 75-81
- [14] Qin X, Li Y, Sun N, et al. Elevated homocysteine concentrations decrease the antihypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 166-172
- [15] Li L, Qiu Y, Miao M, et al. Reduction of Tet2 exacerbates early stage Alzheimer's pathology and cognitive impairments in 2 $\times$ Tg-AD mice. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(11): 1833-1852
- [16] Yin C, Zhang Q, Zhao J, et al. Necrostatin-1 against sevoflurane-induced cognitive dysfunction involves activation of BDNF/TRKB pathway and inhibition of necroptosis in aged rats. *Neurochem Res*, 2022, 47(4): 1060-1072
- [17] Gaojian T, Dingfei Q, Linwei L, et al. Parthenolide promotes the repair of spinal cord injury by modulating M1/M2 polarization via the NF- κ B and STAT 1/3 signaling pathway. *Cell Death Discov*, 2020, 6(1): 97
- [18] Xu Z, Yao X, Zhao Y, et al. C/EBP α involvement in microglial polarization via HDAC1/STAT3 pathway aggravated sevoflurane-induced cognitive impairment in aged rats. *PeerJ*, 2023, 11: e15466
- [19] Chen Y, Lu Y, Xu S, et al. HDAC1 expression is positively correlated with NADPH oxidase 4-mediated oxidative stress in a mouse model of traumatic brain injury. *J Neurophysiol*, 2022, 127(5): 1438-1444
- [20] Barbieri SS, Sandrini L, Musazzi L, et al. Apocynin prevents anxiety-like behavior and histone deacetylases Overexpression induced by sub-chronic stress in mice. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 885
- [21] Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature*, 2009, 459(7243): 55-60
- [22] 刘青松. 组蛋白乙酰化调节酶在氟致小鼠学习记忆损伤中的作用研究[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2024
- [23] 林佳美, 罗佛全. 孕早期母体丙泊酚暴露对子代学习记忆和组蛋白去乙酰化酶的影响. 医学研究生学报, 2017, 30(8): 804-807
- [24] 王冠玉, 刘森淇, 杨勇锋, 等. 组蛋白去乙酰化酶在孕鼠孕期免疫激活所致子代青春早期感觉门控损伤中的作用. 新乡医学院学报, 2024, 41(2): 101-108
- [25] Hanson JE, Deng L, Hackos DH, et al. Histone deacetylase 2 cell autonomously suppresses excitatory and enhances inhibitory synaptic function in CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci*, 2013, 33(14): 5924-5929
- [26] 蒋聪敏. 低聚果糖通过改变组蛋白乙酰化水平上调NEP表达的抗AD作用研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019
- [27] 赵学渊, 蔡青, 冯达云, 等. 组蛋白去乙酰化酶2抑制剂在蛛网膜下腔出血模型动物认知障碍调节中的作用. 临床神经外科杂志, 2019, 16(5): 410-414, 419
- [28] Sun XY, Zheng T, Yang X, et al. HDAC2 hyperexpression alters hippocampal neuronal transcription and microglial activity in neuroinflammation-induced cognitive dysfunction. *J Neuroinflamm*, 2019, 16(1): 249
- [29] Wu J, Liu C, Zhang L, et al. Histone deacetylase-2 is involved in stress-induced cognitive impairment via histone deacetylation and PI3K/AKT signaling pathway modification. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1846-1854
- [30] Ding H, Dolan PJ, Johnson GVW. Histone deacetylase 6 interacts with the microtubule-associated protein tau. *J Neurochem*, 2008, 106(5): 2119-2130
- [31] Hempen B, Brion JP. Reduction of acetylated α -tubulin immunoreactivity in neurofibrillary tangle-bearing neurons in Alzheimer's disease. *J NeuroPathol Exp Neurol*, 1996, 55(9): 964-972
- [32] 孙素娟, 刘学伍. 组蛋白脱乙酰酶6在中枢神经系统疾病中作用的研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(3): 84-90
- [33] Zilberman Y, Ballestrin C, Carramusa L, et al. Regulation of microtubule dynamics by inhibition of the tubulin deacetylase HDAC6. *J Cell Sci*, 2009, 122(19): 3531-3541
- [34] Chen S, Owens GC, Makarenkova H, et al. HDAC6 regulates mitochondrial transport in hippocampal neurons. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10848
- [35] 张玉兰, 许竞, 闫建军. 高强度间歇运动对脑梗死后大鼠的脑保护作用及HDAC6表达的影响. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(1): 407-413
- [36] Rivieccio MA, Brochier C, Willis DE, et al. HDAC6 is a target for protection and regeneration following injury in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(46): 19599-19604
- [37] 姜一弘, 张丹, 张天择, 等. 核因子 κ B(NF- κ B)信号通路在炎症与肿瘤中作用的研究进展. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(12): 1130-1135
- [38] Leem YH, Lim HJ, Shim SB, et al. Repression of tau hyperphosphorylation by chronic endurance exercise in aged transgenic mouse model of tauopathies. *J Neurosci*

- Res, 2009, 87(11): 2561-2570
- [39] Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. *Afr H Sci*, 2016, 16(4): 1045-1055
- [40] Tapia-Rojas C, Aranguiz F, Varela-Nallar L, et al. Voluntary running attenuates memory loss, decreases neuropathological changes and induces neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Pathol*, 2016, 26(1): 62-74
- [41] 王亚鑫, 夏冬冬, 赵丽. 有氧运动调节AD模型小鼠海马乳酸代谢的适应性变化. 北京体育大学学报, 2023, 46(6): 103-112
- [42] De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci*, 2020, 9(5): 394-404
- [43] 张学杰. 中等强度跑台运动通过AMPK/mTOR/ULK1信号通路对阿尔茨海默症模型鼠的干预研究[D]. 西安: 西安体育学院, 2022
- [44] Lykissas M, Batistatou A, Charalabopoulos K, et al. The role of neurotrophins in axonal growth, guidance, and regeneration. *CNR*, 2007, 4(2): 143-151
- [45] Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(12): 850-860
- [46] Nagata T, Kobayashi N, Shinagawa S, et al. Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 2014, 121(4): 433-441
- [47] Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2009, 15(3): 331-337
- [48] Cai CY, Liang HY, Zhou T, et al. High-intensity interval training ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive behaviors via HDAC2-BDNF signaling in the ventral hippocampus. *Brain Res*, 2023, 1816: 148480
- [49] Spindler C, Cechinel LR, Basso C, et al. Treadmill exercise alters histone acetyltransferases and histone deacetylases activities in frontal cortices from wistar rats. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(8): 1097-1101
- [50] Maejima H, Ninuma S, Okuda A, et al. Exercise and low-level GABAA receptor inhibition modulate locomotor activity and the expression of BDNF accompanied by changes in epigenetic regulation in the hippocampus. *Neurosci Lett*, 2018, 685: 18-23
- [51] Intlekofer KA, Berchtold NC, Malvaez M, et al. Exercise and sodium butyrate transform a subthreshold learning event into long-term memory via a brain-derived neurotrophic factor-dependent mechanism. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(10): 2027-2034
- [52] Maejima H, Kitahara M, Takamatsu Y, et al. Effects of exercise and pharmacological inhibition of histone deacetylases (HDACs) on epigenetic regulations and gene expressions crucial for neuronal plasticity in the motor cortex. *Brain Res*, 2021, 1751: 147191
- [53] Henrique PPB, Perez FMP, Dorneles G, et al. Exergame and/or conventional training-induced neuroplasticity and cognitive improvement by engaging epigenetic and inflammatory modulation in elderly women: a randomized clinical trial. *Physiol Behav*, 2023, 258: 113996
- [54] Lu Y, Bu FQ, Wang F, et al. Recent advances on the molecular mechanisms of exercise-induced improvements of cognitive dysfunction. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 9
- [55] 金圣杰, 陈祥和, 房纹萱. 运动抗抑郁表观遗传机制. 中国老年学杂志, 2023, 43(9): 2296-2303
- [56] Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci BioBehav Rev*, 2017, 80: 443-456
- [57] Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *eLife*, 2016, 5: e15092
- [58] Hu Y, Chen W, Wu L, et al. TGF- β 1 restores hippocampal synaptic plasticity and memory in Alzheimer model via the PI3K/Akt/Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(1): 142-149
- [59] Bertoni-Freddari C, Fattoretti P, Casoli T, et al. Morphological adaptive response of the synaptic junctional zones in the human dentate gyrus during aging and Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1990, 517(1-2): 69-75
- [60] Pozueta J, Lefort R, Shelanski ML. Synaptic changes in Alzheimer's disease and its models. *Neuroscience*, 2013, 251: 51-65
- [61] 谢紫琪. 基于肠道菌群探讨有氧运动对APP/PS1双转基因小鼠认知及HDAC2蛋白影响的研究[D]. 西安: 西安体育学院, 2023
- [62] Maejima H, Okamura M, Inoue T, et al. Epigenetic modifications in the motor cortex caused by exercise or pharmacological inhibition of histone deacetylases (HDACs) after intracerebral hemorrhage (ICH). *Brain Res*, 2023, 1806: 148286
- [63] 刘远新. 运动对大鼠学习记忆功能和海马CA3区HDAC2表达的影响. 陕西医学杂志, 2012, 41(6): 655-657
- [64] Li D, Jia J, Zeng H, et al. Efficacy of exercise

- rehabilitation for managing patients with Alzheimer's disease. [Neural Regeneration Res](#), 2024, 19(10): 2175-2188
- [65] 钱萍. 运动调节小鼠海马蛋白质翻译后修饰的初步研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2023
- [66] 王春月. 连翘酯苷A通过Nrf2/GPX4调控铁死亡相关神经炎症缓解阿尔茨海默症的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022
- [67] Paouri E, Georgopoulos S. Systemic and CNS inflammation crosstalk: implications for Alzheimer's disease. [Curr Alzheimer Res](#), 2019, 16(6): 559-574
- [68] 张赫. HDAC3在运动治疗骨性关节炎中的作用和机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020
- [69] Lovatell GA, Elsner VR, Bertoldi K, et al. Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. [Neurobiol Learn Mem](#), 2013, 101: 94-102