

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体与阿尔茨海默病患者神经炎症反应、氧化应激的相关性分析

师强, 郑莹莹, 杨增辉

延安大学附属医院, 陕西 延安 716000

摘要:目的 探究核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体信号通路相关因子表达与阿尔茨海默病(AD)患者神经炎症反应及损伤和氧化应激的相关性。方法 选取该院2017年5月—2019年5月收治的116例AD患者,依照简易精神状态量表(MMSE)评分为轻度组(53例)、中度组(45例)和重度组(18例),另选取同期于该院进行健康体检的40例健康体检者作为对照组,对比各组日常生活能力量表(ADL)、阿尔茨海默病评定量表-认知(ADAS-Cog)评分。检测比较NLRP3炎症小体信号通路相关因子[NLRP3、白细胞介素(IL)-1 β 及胱天蛋白酶(caspase-1)]mRNA表达,炎症反应及损伤相关因子[核因子- κ B(NF- κ B)、神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及IL-18]及氧化应激相关因子[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、过氧化氢酶(CAT)及谷胱甘肽过氧化物酶(GPX-3)]水平,分析NLRP3炎症小体信号通路相关因子与炎症反应及损伤和氧化应激的相关性。结果 不同严重程度AD患者ADL评分及ADAS-Cog评分比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);且随着AD病情加重,患者ADL评分逐渐减低,ADAS-Cog评分升高($P<0.05$)。AD患者NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达水平高于对照组($P<0.05$),且随着病情加重,NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达水平逐渐升高($P<0.05$)。AD患者炎症反应及损伤因子NF- κ B、GFAP及IL-18水平高于对照组($P<0.05$),且随着病情加重,NF- κ B、GFAP及IL-18水平逐渐升高($P<0.05$)。AD患者氧化应激因子SOD、CAT及GPX-3低于对照组($P<0.05$),MDA高于对照组,且不同严重程度AD患者各指标比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示,NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达水平与炎症反应及损伤因子NF- κ B、GFAP及IL-18表达呈正相关($P<0.05$),与氧化应激相关因子SOD、CAT及GPX-3呈负相关,与MDA表达呈水平呈正相关($P<0.05$)。NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达水平与AD患者ADL评分呈负相关,与ADAS-Cog评分呈正相关($P<0.05$)。结论 NLRP3在AD的发生与进展中具有重要作用,与其调节AD患者神经炎症反应及氧化应激有着密切关系。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 115-119]

关键词:阿尔茨海默病;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3;炎症小体;神经炎症;氧化应激

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.003

Correlation of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3 inflammasome with neuroinflammatory response and oxidative stress in patients with Alzheimer's disease

SHI Qiang, ZHENG Ying-Ying, YANG Zeng-Ye

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shanxi 716000, China

Corresponding author: YANG Zeng-Ye, Email: 393447702@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the correlation of the expression of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3 (NLRP3) inflammasome signaling pathway-associated factors with neuroinflammatory response, neuroinflammatory injury, and oxidative stress in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 116 patients with AD who were admitted to our hospital from May 2017 to May 2019 were enrolled, and according to the Mini-Mental State Examination

基金项目:陕西省教育厅专项科研计划项目(19JK0972)

收稿日期:2020-10-20;修回日期:2021-03-24

作者简介:师强,硕士,主要从事老年神经病学研究。

通信作者:杨增辉,硕士。Email:393447702@qq.com。

(MMSE) score, the patients were divided into mild group with 53 patients, moderate group with 45 patients, and severe group with 18 patients; 40 individuals who underwent physical examination in our hospital during the same period of time were enrolled as control group. The above groups were compared in terms of Activities of Daily Living (ADL) score and Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) score. The correlation of NLRP3 inflammasome signaling pathway-associated factors with inflammatory response, inflammatory injury, and oxidative stress was analyzed by measuring and comparing the mRNA expression of NLRP3 inflammasome signaling pathway-associated factors [NLRP3, interleukin-1 β (IL-1 β), and caspase-1], the levels of factors associated with inflammatory response and injury [nuclear factor-kappa B (NF- κ B), glial fibrillary acidic protein (GFAP), and interleukin-18(IL-18)], and the levels of oxidative stress-related factors [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPX-3)]. **Results** There were significant differences in ADL and ADAS-Cog scores between the patients with different severities of AD ($P<0.05$), and ADL score gradually decreased and ADAS-Cog score gradually increased with the aggravation of AD ($P<0.05$). The patients with AD had significantly higher mRNA expression levels of NLRP3, IL-1 β , and caspase-1 than the control group ($P<0.05$), and the mRNA expression levels of NLRP3, IL-1 β , and caspase-1 gradually increased with the aggravation of the disease ($P<0.05$). The patients with AD had significantly higher levels of the factors associated with inflammatory response and injury NF- κ B, GFAP, and IL-18 than the control group ($P<0.05$), and the levels of NF- κ B, GFAP, and IL-18 gradually increased with the aggravation of the disease ($P<0.05$). The patients with AD had significantly lower levels of the oxidative stress-related factors SOD, CAT, and GPX-3 than the control group ($P<0.05$), and there were significant differences in the levels of these factors between the patients with different severities of AD ($P<0.05$). The correlation analysis showed that the mRNA expression levels of NLRP3, IL-1 β , and caspase-1 were positively correlated with the expression levels of the factors associated with inflammatory response and injury NF- κ B, GFAP and IL-18 ($P<0.05$), negatively correlated with the levels of the oxidative stress-related factors SOD, CAT, and GPX-3, and positively correlated with the expression level of MDA ($P<0.05$). The mRNA expression levels of NLRP3, IL-1 β , and caspase-1 were negatively correlated with ADL score and positively correlated with ADAS-Cog score in AD patients ($P<0.05$). **Conclusions** NLRP3 plays an important role in the development and progression of AD, possibly by regulating neuroinflammatory response and oxidative stress in AD patients. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 115-119]

Keywords: Alzheimer's disease; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3; inflammasome; neuroinflammation; oxidative stress

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)主要病理变化为胶质细胞增生、神经元胞体出现神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)及细胞外老年斑(senile plaques, SP)激增^[1-2]。AD的病理变化与大脑组织中的非特异性炎症有着密切关系,研究认为 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)在AD发生与发展中发挥主要作用^[3-4]。A β 可导致tau蛋白磷酸化异常,导致钙离子内流、DNA损伤、氧化应激等变化,促使AD患者病变的逐步发展;A β 还能促使线粒体及内质网炎症应激反应激活,引发神经元细胞膜功能丧失,突触完整性受损及细胞凋亡,导致AD患者出现认知功能障碍和记忆能力降低。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain receptor protein 3, NLRP3)炎症小体是白细胞介素(IL)-1 β 和胱天蛋白酶(caspase)-1激活的重要介质,其也是模式识别受体(PRR)的重要成员,NLRP3炎症小体通路激活导致神经免疫炎症反应,进而导致了AD的发生与发展^[5]。研究显示^[6],A β 对于NL-

RP3的介导作用促进了AD的病理进展。本研究对NLRP3炎症通路相关因子的表达情况及与AD患者神经炎症损伤和氧化应激的相关性进行了分析,以期为AD患者的临床诊断和治疗提供有效依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取我院2017年5月—2019年5月收治的116例AD患者,另选取同期于我院进行健康体检的40例健康体检者作为对照组。

纳入标准:①均符合美国神经语音障碍与卒中研究所—阿尔茨海默病与相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)^[7]及《神经病学》^[8]中关于AD的诊断标准;②均出现进展性记忆力及其他认知功能降低,时长 ≥ 6 个月;③依照简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)量表评分 < 27 分,分为21~26分(轻度组,53例),10~20分(中度组,45例), < 10 分(重度组,18例)^[9];④患者及家属对本研究内容知情并自愿签署知情同意书。

排除标准:①合并肝、肾、心等重要脏器功能障碍者;②存在恶性肿瘤、免疫性疾病、造血功能障碍等严重原发性疾病者;③精神病患者;④临床资料缺失及无法配合完成此研究者。

4组受试者在性别、年龄、受教育年限等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

本研究内容取得我院医学伦理委员会批准。

表1 不同组别AD受试者的一般资料

组别	性别/例		年龄/岁	病程/年	受教育年限/年
	男	女			
对照组	23	17	72.3±4.5	—	9.8±2.9
轻度组	28	25	72.2±4.1	2.8±0.7	9.2±2.4
中度组	24	21	71.8±4.3	4.7±0.9	9.5±2.3
重度组	10	8	71.8±4.4	6.8±1.2	9.1±2.6

1.2 研究方法

1.2.1 量表调查 所有患者入院后采用MMSE量表、日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)^[10]、阿尔茨海默病评定量表-认知(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-Cog)^[11]对患者神经心理状态等进行评估。其中MMSE量表包括6个维度,总分0~30分,分数越高,症状越轻。ADL量表包括14个条目,总分14~56分,分数越高,活动能力障碍越明显。ADAS-Cog评分包括12个条目,总分0~75分,分数越高,认知受损越严重。

1.2.2 NLRP3炎症通路相关因子测定 所有患者入院后次日清晨抽取5 mL空腹静脉血,加入EDTA抗凝管中,分离淋巴细胞,磷酸缓冲液冲洗3次,RT-PCR检测NLRP3、IL-1 β 及胱天蛋白酶(caspase)-1 mRNA表达。引物序列由日本TaKaRa公司提供,以总RNA为模板,反转录合成cDNA,ABI7300型荧光定量PCR测定RNA相对表达,计算Ct值,设置 β -actin为内参,以公司2^{- $\Delta\Delta$ Ct}计算表达量。见表2。

表2 引物序列

NLRP3	正向	5'-GTGGAGATCCTAGGTTTCTCTG-3'
	反向	5'-CAGGATCTCATTCTCTTGATC-3'
IL-1 β	正向	5'-TGCCTGTCTGACCCATGTGAG-3'
	反向	5'-GTCCTGTCTGTCTCTCCTTG-3'
Caspase-1	正向	5'-GAGCTGATGTTGACCTCAGAG-3'
	反向	5'-CTGTGAGAAGTCTGTGCTCTG-3'
β -actin	正向	5'-AGACCTTCAACACCCAG-3'
	反向	5'-CACGATTCCCTCTCAGC-3'

1.2.3 炎症损伤相关因子测定 所有患者入院后清晨抽取5 mL空腹静脉血,3000 r/min离心10 min获取血清,-80℃保存待测。采用酶联免疫吸附法测定血清核因子- κ B(NF- κ B)、神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及白介

素(IL)-18表达。NF- κ B及IL-18试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司;GFAP试剂盒购自美国Bio-Techne公司。严格执行试剂盒说明书各项操作。

1.2.4 氧化应激相关因子测定 所有患者入院后清晨抽取5 mL空腹静脉血,3000 r/min离心10 min获取血清,-80℃保存待测。采用ELISA法测定超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、过氧化氢酶(CAT)及谷胱甘肽过氧化物酶(GPX-3)水平。试剂盒购自上海拜沃生物科技有限公司。严格执行试剂盒说明书各项操作。

1.3 统计学方法

本研究采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计量资料数据用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验。相关性分析采用Pearson相关分析法。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同严重程度AD患者ADL评分及ADAS-Cog评分比较

不同严重程度AD患者ADL评分及ADAS-Cog评分比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);随着AD病情加重,患者ADL评分逐步降低及ADAS-Cog评分逐步升高($P<0.05$);各组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 各组AD患者ADL评分及ADAS-Cog评分比较 分

组别	例数	ADL评分	ADAS-Cog评分
轻度组	53	59.3±6.0	17.5±3.5
中度组	45	33.5±4.6 ^①	26.7±4.3 ^①
重度组	18	25.8±4.1 ^{①②}	51.4±6.2 ^{①②}
F值		18.316	20.577
P值		0.000	0.000

注:①与轻度组比较, $P<0.05$;②与中度组比较, $P<0.05$

2.2 各组NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达比较

轻度组、中度组和重度组患者NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达水平高于对照组($P<0.05$),且随着病情加重,NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达水平逐渐升高;各组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.3 各组炎症反应及损伤因子水平比较

轻度组、中度组和重度组患者炎症反应及损伤因子

表4 各组NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达比较

组别	例数	NLRP3	IL-1 β	Caspase-1
对照组	40	2.8±0.5	1.6±0.2	1.5±0.3
轻度组	53	3.6±1.0 ^①	2.0±0.3 ^①	2.2±0.4 ^①
中度组	45	4.7±1.3 ^{①②}	2.9±0.6 ^{①②}	2.7±0.5 ^{①②}
重度组	18	7.2±1.8 ^{①②③}	3.8±0.8 ^{①②③}	3.7±0.9 ^{①②③}
F值		10.188	10.535	10.305
P值		0.000	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P<0.05$;②与轻度组比较, $P<0.05$;③与中度组比较, $P<0.05$

NF- κ B、GFAP及IL-18水平高于对照组,且随着病情加重,NF- κ B、GFAP及IL-18水平逐渐升高;各组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 各组炎症反应及损伤因子水平比较

组别	例数	NF- κ B/(pg/mL)	GFAP/(μ g/L)	IL-18/(pg/mL)
对照组	40	102.3 \pm 9.6	4.1 \pm 1.1	55.3 \pm 6.5
轻度组	53	125.7 \pm 10.6 ^①	5.0 \pm 1.3 ^①	67.8 \pm 6.6 ^①
中度组	45	145.6 \pm 10.0 ^{①②}	7.6 \pm 1.8 ^{①②}	83.2 \pm 7.1 ^{①②}
重度组	18	182.3 \pm 14.5 ^{①②③}	9.2 \pm 2.3 ^{①②③}	104.4 \pm 8.2 ^{①②③}
F值		22.262	11.357	23.880
P值		0.000	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P<0.05$;②与轻度组比较, $P<0.05$;③与中度组比较, $P<0.05$

2.4 各组氧化应激相关因子水平比较

轻度组、中度组和重度组患者氧化应激因子SOD、CAT及GPX-3水平低于对照组($P<0.05$),且随着病情加重,SOD、CAT及GPX-3水平逐渐降低;MDA高于对照组($P<0.05$),且随着病情加重,MDA水平逐渐升高;各组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

表6 各组氧化应激相关因子水平比较

组别	例数	SOD/(u/mL)	MDA/(μ mol/L)	CAT/(u/mL)	GPX-3/(u/mL)
对照组	40	85.7 \pm 6.5	2.2 \pm 0.2	35.5 \pm 3.1	120.3 \pm 8.5
轻度组	53	71.4 \pm 4.9 ^①	2.8 \pm 0.5 ^①	29.5 \pm 2.3 ^①	89.5 \pm 7.3 ^①
中度组	45	62.3 \pm 5.9 ^{①②}	4.2 \pm 0.9 ^{①②}	24.8 \pm 2.6 ^{①②}	83.9 \pm 6.8 ^{①②}
重度组	18	52.3 \pm 5.5 ^{①②③}	5.3 \pm 1.3 ^{①②③}	17.7 \pm 2.4 ^{①②③}	77.7 \pm 7.0 ^{①②③}
F值		20.841	18.183	23.238	20.703
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P<0.05$;②与轻度组比较, $P<0.05$;③与中度组比较, $P<0.05$

2.5 NLRP3炎症通路相关因子与炎性损伤因子、氧化应激因子的相关性

NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达与炎症反应及损伤因子NF- κ B、GFAP及IL-18表达存在正相关性($P<0.05$)。与氧化应激相关因子SOD、CAT及GPX-3存在负相关性,与MDA表达存在正相关性($P<0.05$)。见表7-8。

表7 NLRP3炎症小体通路相关因子与炎性损伤因子的相关性

项目	NF- κ B		GFAP		IL-18	
	r	P	r	P	r	P
NLRP3	0.507	0.000	0.596	0.000	0.580	0.000
IL-1 β	0.565	0.000	0.620	0.000	0.611	0.000
Caspase-1	0.591	0.000	0.554	0.000	0.596	0.000

2.6 NLRP3炎症通路相关因子与ADL评分、ADAS-Cog评分的相关性

NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达与ADL评分呈负

表8 NLRP3炎症小体通路相关因子与氧化应激因子的相关性

项目	SOD		MDA		CAT		GPX-3	
	r	P	r	P	r	P	r	P
NLRP3	-0.702	0.000	0.543	0.000	-0.605	0.000	-0.621	0.000
IL-1 β	-0.723	0.000	0.519	0.000	-0.580	0.000	-0.673	0.000
Caspase-1	-0.719	0.000	0.557	0.000	-0.541	0.000	-0.597	0.000

相关性,与ADAS-Cog评分呈正相关性($P<0.05$)。见表9。

表9 NLRP3炎症小体通路相关因子与ADL评分、ADAS-Cog评分的相关性

项目	ADL评分		ADAS-Cog评分	
	r	P	r	P
NLRP3	-0.733	0.000	0.756	0.000
IL-1 β	-0.582	0.000	0.590	0.000
Caspase-1	-0.596	0.000	0.615	0.000

3 讨论

随着我国社会老龄化的加剧,AD的发病率和患者人数不断增加^[12]。然而,目前尚无有效的治疗手段阻止或明显延缓AD患者病情的进展。

目前,NLRP3炎症小体在AD发病机制中的作用越来越受到人们的关注。炎症小体为NLR蛋白、Caspase-1前体蛋白(pro-caspase-1)及凋亡相关点样蛋白(ASC)组成,NLR蛋白能够特异识别配体及危险信号,pro-caspase-1产生活性Caspase-1,ASC则能激活并聚集效应蛋白^[13-14]。NLR是炎症小体多种蛋白质的核心组成部分,NLRP3则是众多NLRs中研究和应用最多的NLR蛋白。AD患者的脑组织存在炎症反应和氧化应激反应,这可能与NLRP3炎症小体及其通路相关因子的异常表达有关^[15-16]。

NLRP3对机体免疫系统有着重要调控作用。当NLRP3对于机体免疫系统功能的调控失衡时,可导致大量促炎细胞因子的生成,激发一系列炎症瀑布反应。有研究显示^[17],A β 生成和清除失衡是AD发病的重要环节,A β 过度积累能够促进蛋白酶激活,导致tau蛋白磷酸化,进而发生慢性炎症反应和氧化应激,使神经元损伤和死亡。本研究中,AD患者NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达水平高于正常人群,且随着病情加重,表达水平逐渐升高。这提示,在NLRP3炎症小体相关因子高表达的情况下,NLRP3信号通路激活可能是诱导AD发生、发展的因素之一。

NF- κ B对AD患者脑内炎性产物水平升高及慢性炎症反应有着促进作用,正常状态的NF- κ B主要位于细胞浆中,无明显活性,而在氧自由基、炎性因子等刺激下,其快速激活并进入细胞核,与靶基因结合,并转录释放多种促炎因子^[18]。GFAP为Ⅲ型中间丝状蛋白,主要以单体形式存在,其主要在中枢神经系统的星形胶质细胞中表达^[19]。星形胶质细胞具有分裂能力,激活后可促进炎症

因子的大量分泌。本研究中,AD患者炎症反应及损伤因子NF- κ B、GFAP及IL-18水平高于正常人群,且随着病情加重,水平逐渐升高。

小胶质细胞(MG)是中枢神经系统固有的吞噬细胞,活化的MG能有效清除凋亡细胞碎片及入侵病原体,维持脑组织内环境稳定;MG还能有效吞噬纤维化的A β ,对阻止AD患者病情发展具有重要作用^[20]。而过度活化的MG也会激活NLRP3信号通路,分泌大量分泌IL-1 β 、IL-18等致炎因子^[21]。大量炎症因子的释放会导致A β 表面的吞噬受体表达降低,使正常MG对于其吞噬能力降低,进而导致A β 介导的NLRP3水平升高。

有研究表明^[22],自由基代谢失衡导致的氧化应激损伤与多种神经退行性疾病有着密切关系。正常人体中ROS含氧化合物的产生与清除保持动态平衡,而在脑组织受到一些病原刺激时,ROS含量升高,抗氧化体系受损,使患者老年斑过量聚集,加速AD病理改变,造成不可逆损害。本研究中,AD患者氧化应激因子SOD、CAT及GPX-3的表达水平低于正常人群,MDA高于正常人群,这与符绩军等^[23]的研究结果一致。同时,NLRP3、IL-1 β 及Caspase-1 mRNA表达与炎症反应及损伤因子NF- κ B、GFAP及IL-18表达呈正相关性。提示NLRP3炎症小体相关炎症因子与机体其他炎症因子及氧化应激因子相互作用,共同导致了AD疾病的发生、发展。本研究结果还发现,随着NLRP3炎症小体信号通路mRNA表达水平越高,其MMSE、ADAS-cog评分越高,ADL评分越低。

综上所述,NLRP3在AD疾病发生与发展中具有重要作用,并与AD患者神经炎症反应及氧化应激有着密切关系,对于AD患者的诊断和治疗效果有一定的预测价值。

参 考 文 献

- [1] Balthazar J, Schöwe NM, Cipolli GC, et al. Enriched environment significantly reduced senile plaques in a transgenic mice model of Alzheimer's disease, improving memory[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 288.
- [2] Lohith T, Bennacef I, Sur C, et al. Quantification of [18F]MK-6240, a new PET tracer targeting human neurofibrillary tangles (NFTs) in brain of healthy elderly and subjects with Alzheimer's disease[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(S1): 277.
- [3] 孙永安. β 淀粉样蛋白寡聚体细胞毒性传导途径在阿尔茨海默病发病中的作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(4): 337-339.
- [4] Lee J, Cho E, Kwon H, et al. The fruit of *Crataegus pinnatifida* ameliorates memory deficits in β -amyloid protein-induced Alzheimer's disease mouse model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 243: 112107.
- [5] 罗远超,郑敏,刘剑桥,等. 基于NLRP3炎症小体通路研究葡萄籽原花青素对AD大鼠的保护作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(5): 465.
- [6] Garcez ML, Mina F, Bellettini-Santos T, et al. The involvement of NLRP3 on the effects of minocycline in an AD-Like pathology induced by β -Amyloid oligomers administered to mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4): 2606-2617.
- [7] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 734-746.
- [8] 吴江,贾建平,崔丽英. 神经病学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 331-336.
- [9] 陈运仰,鲍娟,谈跃,等. 轻度认知功能障碍与脑白质弥散张量成像的相关性研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(2): 139-144.
- [10] 简文佳,时晶,倪敬年,等. 日常生活能力量表鉴别痴呆与轻度认知损害[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(4): 865-868.
- [11] 李霞,肖泽萍,肖世富,等. ADAS-Cog中文版信效度分析[J]. *中国临床心理学杂志*, 2009, 17(5): 538-540.
- [12] 黑鑫鑫,刘涛. 细胞焦亡与阿尔兹海默病及其中医药干预的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(12): 1319-1324.
- [13] Li LX, Ismael S, Nasoohi S, et al. Thioredoxin-interacting protein (TXNIP) associated NLRP3 inflammasome activation in human Alzheimer's disease brain[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(1): 255-265.
- [14] Shang JW, Yamashita T, Zhai Y, et al. Acceleration of NLRP3 inflammasome by chronic cerebral hypoperfusion in Alzheimer's disease model mouse[J]. *Neurosci Res*, 2019, 143: 61-70.
- [15] Tönnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4): 1105-1121.
- [16] Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease[J]. *Clin Biochem*, 2019, 72: 87-89.
- [17] 高珊,孔立红. Tau蛋白的过度磷酸化机制及其在阿尔茨海默病中的作用[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2016, 45(6): 711-715.
- [18] Fang WL, Liao W, Zheng YQ, et al. Neurotrophin reduces memory impairment and neuroinflammation via BDNF/NF- κ B in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(3): 1541-1554.
- [19] Oeckl P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(2): 481-488.
- [20] 刘小歌,张伦,于晓琳. 小胶质细胞对阿尔兹海默病发生发展的影响作用[J]. *过程工程学报*, 2018, 18(5): 900-907.
- [21] Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(2): 459-472.
- [22] 方威,胡国章,刘乃杰. 阿尔兹海默病与氧化应激的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(20): 5205-5207.
- [23] 符绩军,张金臣. 阿尔兹海默病患者认知功能变化与氧化应激指标、总雌二醇及生物可利用雌二醇变化的关系[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(10): 535-537.

责任编辑:龚学民