

丰富环境对血管性痴呆大鼠神经炎症和反应性星形胶质细胞的影响

林璐, 周甜甜, 郝赤子, 廖维靖

【摘要】 目的:探究丰富环境(EE)对血管性痴呆(VaD)大鼠海马区神经炎症和反应性星形胶质细胞的影响。**方法:**将36只成年雄性SD大鼠随机分为假手术组、模型组和模型+EE组各12只。用永久性双侧颈总动脉结扎术(2-VO)制备VaD模型。4周环境干预后,采用Morris水迷宫实验、原位末端转移酶标记(TUNEL)染色、实时定量聚合酶链反应(RT-qPCR)和免疫荧光双标法分别检测VaD大鼠的学习和记忆能力、海马神经元凋亡情况、炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)和反应性星形胶质细胞中神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和脂质运载蛋白-2(LCN2)的表达变化。**结果:**模型+EE组在逃避潜伏期、目标象限所花时间和穿越平台次数上均表现得比模型组更好($P<0.05$),但低于假手术组($P<0.05$)。模型组大鼠神经元的TUNEL阳性细胞、IL-1 β 、GFAP和LCN2明显多于其余2组($P<0.05$),除GFAP以外,假手术组TUNEL阳性细胞、IL-1 β 和LCN2的表达均显著低于模型+EE组($P<0.05$)。**结论:**EE能减轻海马神经炎症和反应性星形胶质细胞的激活,同时伴随着VaD大鼠的认知功能的改善。

【关键词】 丰富环境;血管性痴呆;神经炎症;反应性星形胶质细胞

【中图分类号】 R49;R749.1 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2021.11.001

Effects of enriched environment on neuroinflammation and reactive astrocytes in vascular dementia rats Lin Lu, Zhou Tiantian, Hao Chizi, et al. Department of Neurological Rehabilitation, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of enriched environment (EE) on the hippocampus neuroinflammation and reactive astrocytes of vascular dementia (VaD) rats. **Methods:** Totally, 36 adult male SD rats were randomly divided into sham operation group, model group and model+EE group with 12 rats in each group. 2-vessel Occlusion (2-VO) surgery was used to make the rat model of VaD. After 4 weeks of environmental intervention, Morris water maze experiment, terminal deoxynucleotidyl transferase deoxyuridine triphosphate nick end labeling (TUNEL) staining, real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), and double immunofluorescence labeling were used to detect the changes of learning and memory ability, the hippocampus neuron apoptosis, interleukin-1 β (IL-1 β) and glial fibers in acidic protein (GFAP) and lipocalin-2 (LCN2) in reactive astrocytes of VaD rats. **Results:** The model+EE group performed better in escape latency, the time spent in target quadrant and the number of crossing platform than the model group ($P<0.05$), but still not as good as the sham group ($P<0.05$). The TUNEL positive cells, IL-1 β , GFAP and LCN2 in the model group were significantly increased as compared with those in the rest two groups ($P<0.05$). The expression levels of TUNEL positive cells, IL-1 β and LCN2 in the sham group were significantly lower than those in the model+EE group ($P<0.05$), except for GFAP. **Conclusion:** EE can reduce hippocampus neuroinflammation and the activation of reactive astrocytes, accompanied by improved cognitive function in VaD rats.

【Key words】 enriched environment; vascular dementia; neuroinflammation; reactive astrocytes

基金项目:湖北省卫生计生委中医药科研项目(SZY2019003)

收稿日期:2021-01-29

作者单位:武汉大学中南医院神经康复科,武汉 430071

作者简介:林璐(1995-),女,硕士研究生在读,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:廖维靖,weijingliao@sina.com

血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是第二常见的痴呆类型,占痴呆病人的15%左右^[1]。VaD的患病风险大约每3~5年增加一倍^[2],随着我国人口老龄化, VaD患病人数将大幅上升。认知障碍与跌倒的发生密切相关^[3],对患者安全造成极大威胁。虽然部分

治疗阿尔兹海默病的药物能改善 VaD 症状,但仍面临耐药性和经济负担重的问题。VaD 主要表现为学习和记忆缺陷。海马的损伤是认知缺陷的主要原因。研究表明,神经炎症抑制海马神经发生,导致 VaD 认知障碍^[4-5]。最近的研究指出,抑制炎症可以缓解啮齿类低灌注模型的行为缺陷^[4]。星形胶质细胞参与介导 VaD 海马神经炎症,占大脑所有胶质细胞的 20%~40%^[6]。脑损伤时,星形胶质细胞迅速作出反应并发展为反应性星形胶质细胞。丰富环境(enriched environment, EE)具有神经保护作用,已被广泛应用于神经系统疾病的研究,例如卒中^[7-8],阿尔兹海默症和脑损伤^[9]。此外,研究表明 EE 能够提高海马相关学习和记忆任务的表现,对老年大鼠的海马功能有显著作用^[11-13]。但是,很少证据表明 EE 能够减轻 VaD 的神经炎症。此外,探究 EE、VaD 神经炎症和星形胶质细胞三者关系的研究更是寥寥无几。本研究探索 EE 对 VaD 大鼠神经炎症和反应性星形胶质细胞的作用,旨在为临床治疗 VaD 提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料 成年 Sprague-Dawley 雄性大鼠购自斯贝福(北京)生物技术有限公司。所有大鼠居住在 SPF 级环境(4 只/笼,22~24℃,12h 昼夜循环,相对湿度 50%~60%),提供充足的饮水和食物。所有的实验步骤均获武汉大学动物伦理委员会批准(No: 2019130)。分组前排除怕水、活动缓慢的大鼠。36 只大鼠随机分 3 组:假手术组,模型组和模型+EE 组,每组 12 只。见图 1。

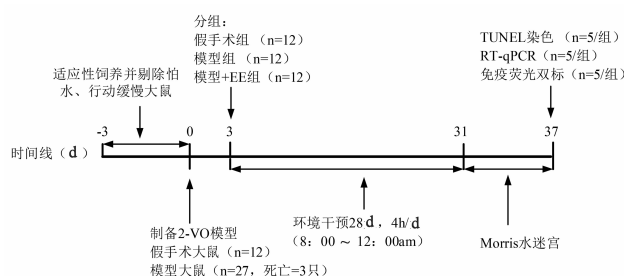


图 1 实验时间线

1.2 方法 ①制作动物模型:模型组和模型+EE 组均接受永久性双侧颈总动脉结扎术(2-vessel occlusion, 2-VO),过程参照 Du 等^[11-13]的所述。使用 10%水合氯醛(0.35ml/100g)麻醉大鼠,将其固定在加热垫上,直肠温度保持在 37~38℃。沿颈正中线切开,暴露右侧颈总动脉,使之与迷走神经分离,结扎该侧颈总动脉近端和远端并从中间剪断。用同样的方式结扎左侧颈总动脉。假手术组大鼠进行相同的手术流程,但没有结扎颈总动脉。所有大鼠术后 3d 均生活在标准环境,并进行水迷

宫实验,检测模型是否成功。模型成功率为 88.9%(成功 24 只,死亡 3 只)。②环境干预:EE 和标准环境下的大鼠均可自由饮水和进食。标准环境使用正常尺寸的笼子(44 cm×32 cm×20 cm,4 只/笼)。EE 笼(90 cm×75 cm×50 cm,12 只/笼)配备许多玩具,包括跑轮、各式 PVC 管道、秋千、台阶和彩色的海洋球、铃铛及串珠,每天变换这些玩具的位置。模型+EE 组大鼠在 EE 笼中活动 4h/d(8:00~12:00),其余时间居于标准笼。干预自术后第 4 天始,持续 28d。

1.3 评定标准 ①Morris 水迷宫用于评估大鼠的学习及空间记忆能力^[16];干预期后进行水迷宫实验,具体操作如前所述^[17]。前五天进行定向航行训练,大鼠面朝池壁,每天从四个象限分别入水一次,记录大鼠寻找平台所花时间。若 60s 内未找到平台,便将大鼠引导至平台处并停留 20s,逃避潜伏期记为“60s”。第 6 天空间探索测试时将移走平台,大鼠从东南象限入水,记录 60s 内大鼠在西北象限花费的时间、穿越原平台的次数及游泳速度。数据由动物视频跟踪分析系统(Anilab 科学仪器有限公司,宁波,中国)记录。②采用原位末端转移酶标记 (terminal deoxynucleotidyl transferase deoxyuridine triphosphate nick end labeling, TUNEL) 染色(试剂盒 11684817910, Roche)检测海马细胞凋亡:VaD 海马 CA1 锥体神经元易损伤是认知障碍发生的关键^[18]。如前所述^[17],将 4μm 厚切片脱蜡、破膜后,浸入末端脱氧核糖核酸转移酶 (terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT):脱氧尿嘧啶核苷三磷酸 (deoxyuridine triphosphate, dUTP) = 1:9 的反应混合物中,37℃ 水浴锅孵育 60 min, PBS (pH = 7.4) 洗涤 3 次。用 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI, AS1075, Wuhan) 覆盖切片上,室温孵育 5min,洗净后在荧光显微镜下观察。用 Image-Image-Pro Plus 计定量海马 CA1 区的 TUNEL 阳性细胞,每个样本选取 3 个视野 (×400) 并求平均值。③实时定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 检测海马白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β):IL-1β 是一种细胞因子,在细胞活化、增殖和分化中起主要作用^[19]。如前所述^[17],使用 TRIpure (EP013, ELK Biotechnology) 从海马组织中提取 RNA。采用 EntiLink™ 第一链 cDNA 合成试剂盒 (EQ003, ELK Biotechnology) 合成第一链 cDNA。使用 EnTurbo™ SYBR Green PCR SuperMix 试剂盒 (EQ001, ELK Biotechnology) 和 tepOne™ Real-Time PCR 仪 (Life Technologies 公司) 进行检测。用 2-ΔΔCT 分析 RT-qPCR 检测的基因表达相对变化。β-ac-

tin 作为内参。cDNA 序列如下:β-actin 上游为 5'-CGTTGACATCCGTAAAGACCTC-3'(110),下游为 5'-TAGGAGCCAGGGCAGTAATCT-3'(110)。IL-1β 上游为 5'-ATGAAAGACGGCACACCCAC-3'(156),下游为 5'-GGTGCTGATGTACCAGTTGGG-3'(156)。

④免疫荧光双标法标记海马的星形胶质细胞的神经胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)和脂质运载蛋白-2(lipocalin-2, LCN2):GFAP 和 LCN2 的上调是出现为反应性星形胶质细胞的标志物^[20-21]。LCN2 作为反应性星形胶质的自分泌因子,参与调节 VaD 的神经炎症^[21]。4μm 厚的海马石蜡冠状切片脱蜡后,依次加入 50μl 稀释的一抗(GFAP(1:300)、LCN2(1:100))和二抗。随后每个切片滴加 50 μl DAPI 染色液,室温避光孵育 5min 后滴加适量的抗荧光淬灭剂,在荧光显微镜下观察(OLYMPUS, IX51)。用成像系统(MicroPublisher, Q-IMAGING)定量 IOD/面积,每个切片取 3 个视野(500μm×500μm)并求平均值。

1.4 统计分析 采用 SPSS 22.0 进行统计分析,所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 GraphPad Prism 8.0 绘图。采用两因素重复测量方差分析和 LSD 检验比较各组间的逃避潜伏期。其他数据采用单因素方差分析和 LSD 检验进行组间两两比较。采用 Spearman 进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EE 对大鼠学习和空间记忆能力的影响 环境干预 28d 后进行水迷宫实验。从定向航行训练的第 2 天开始,模型组的逃避潜伏期明显长于假手术组($P < 0.05$),第 3 天开始模型组的逃避潜伏期也比模型+EE 组更长($P < 0.05$),这种差异一直持续到定向航行训练的第 5 天。虽然模型+EE 组大鼠的逃避潜伏期在训练中不断缩短,但始终高于假手术组($P < 0.05$)。见表 1。在水迷宫实验的第 6 天的空间探索测试中。模型组大鼠在目标象限停留时间少于假手术组($P < 0.05$),也少于模型+EE 组($P < 0.05$),模型+EE 组和假手术组之间的差异同样具有统计学意义($P < 0.05$);此外,3 组穿越原平台的次数也大有不同($P < 0.05$),假手术组穿越次数最多,其次是模型+EE 组,模型组最少;3 组 2-VO 大鼠平均游泳速度的差异不具有统计学意义。见表 2。

2.2 EE 对大鼠海马神经元的影响 Tunel 染色的结果显示,干预 28d 后,模型组大鼠海马组织神经元凋亡的数量远大于假手术组($P < 0.05$),模型+EE 组神经元凋亡的数量明显小于模型组($P < 0.05$),但仍高于

假手术组($P < 0.05$)。见图 2,表 3。

表 1 干预 28d 后 3 组大鼠逃避潜伏期的比较 $s, \bar{x} \pm s$

组别	n	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
假手术组	12	53.67±3.11	38.57±3.41 ^a	28.27±3.18 ^a	14.69±2.12 ^a	9.76±2.03 ^a
模型组	12	53.45±2.98	46.59±3.04	40.98±3.54 ^b	36.06±2.86 ^b	29.50±2.44 ^b
模型+EE 组	12	53.93±3.38	45.40±3.20 ^c	36.57±1.66 ^c	22.23±1.46 ^c	15.53±2.06 ^c

与模型组比较,^a $P < 0.05$;与模型+EE 组比较,^b $P < 0.05$;与假手术组比较,^c $P < 0.05$

表 2 干预 28d 后 3 组大鼠在空间探索测试中的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	n	西北象限所花时间(s)	穿越原平台次数(次)	游泳速度(s)
假手术组	12	34.57±4.26 ^a	8.17±1.70 ^a	30.59±2.97
模型组	12	17.34±4.30 ^b	2.58±1.08 ^b	29.21±2.39
模型+EE 组	12	27.79±2.53 ^c	5.91±1.78 ^c	29.27±2.91

与模型组比较,^a $P < 0.05$;与模型+EE 组比较,^b $P < 0.05$;与假手术组比较,^c $P < 0.05$

2.3 EE 对 VaD 大鼠海马炎症因子的影响 28d 的环境干预后,3 组大鼠海马区炎症因子 IL-1β 的表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。模型组 IL-1β mRNA 含量高于其他组($P < 0.05$),模型+EE 组的炎症因子的含量比假手术组高($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 EE 对 VaD 大鼠海马区反应性星形胶质细胞的影响 免疫荧光的结果显示,28d 的环境干预后,模型组 GFAP 水平明显高于其他 2 组($P < 0.05$)。而假手术组与模型+EE 组之间的 GFAP IOD/Area 无明显差异。模型组 LCN2 IOD/Area 最高,其次是模型+EE 组,假手术组 LCN2 最低,且 3 组之间的差异存在统计学意义($P < 0.05$)。见图 3、表 3。

表 3 干预 28d 后 3 组大鼠海马细胞凋亡、IL-1β、反应性星形胶质细胞相关蛋白的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	n	假手术组	模型组	模型+EE 组
CA1 区神经元凋亡比(%)	5	10.16±1.26 ^a	44.53±2.65 ^b	22.17±2.38 ^c
海马区 IL-1β mRNA 相对量	5	0.99±0.08 ^a	2.58±0.14 ^b	1.49±0.13 ^c
海马区 GFAP IOD/Area	5	2.90±0.40 ^a	6.47±0.21 ^b	3.31±0.35
海马区 LCN2 IOD/Area	5	2.45±0.10 ^a	4.17±0.13 ^b	3.31±0.76 ^c

与模型组比较,^a $P < 0.05$;与模型+EE 组比较,^b $P < 0.05$;与假手术组比较,^c $P < 0.05$

2.5 相关性分析 Spearman 相关系数(rs)显示,环境干预 28d 后,大鼠在目标象限停留时间与炎症因子 IL-1β(rs = -0.859, $P < 0.05$)和 GFAP(rs = -0.830, $P < 0.05$)、LCN2(rs = -0.866, $P < 0.05$)显著负相关。见图 4。

3 讨论

2-VO 模型是大鼠慢性全脑缺血最常见的模型,学习和记忆的缺陷明显,可较好模拟人类 VaD 的慢性脑低灌注病理生理过程。因此,2-VO 模型广泛用于 VaD 的研究^[14,22]。本研究中 2-VO 大鼠在水迷宫实验中的表现明显不如假手术组,TUNEL 染色的阳性细胞比例及海马中 GFAP 的相对量均显著高于正常

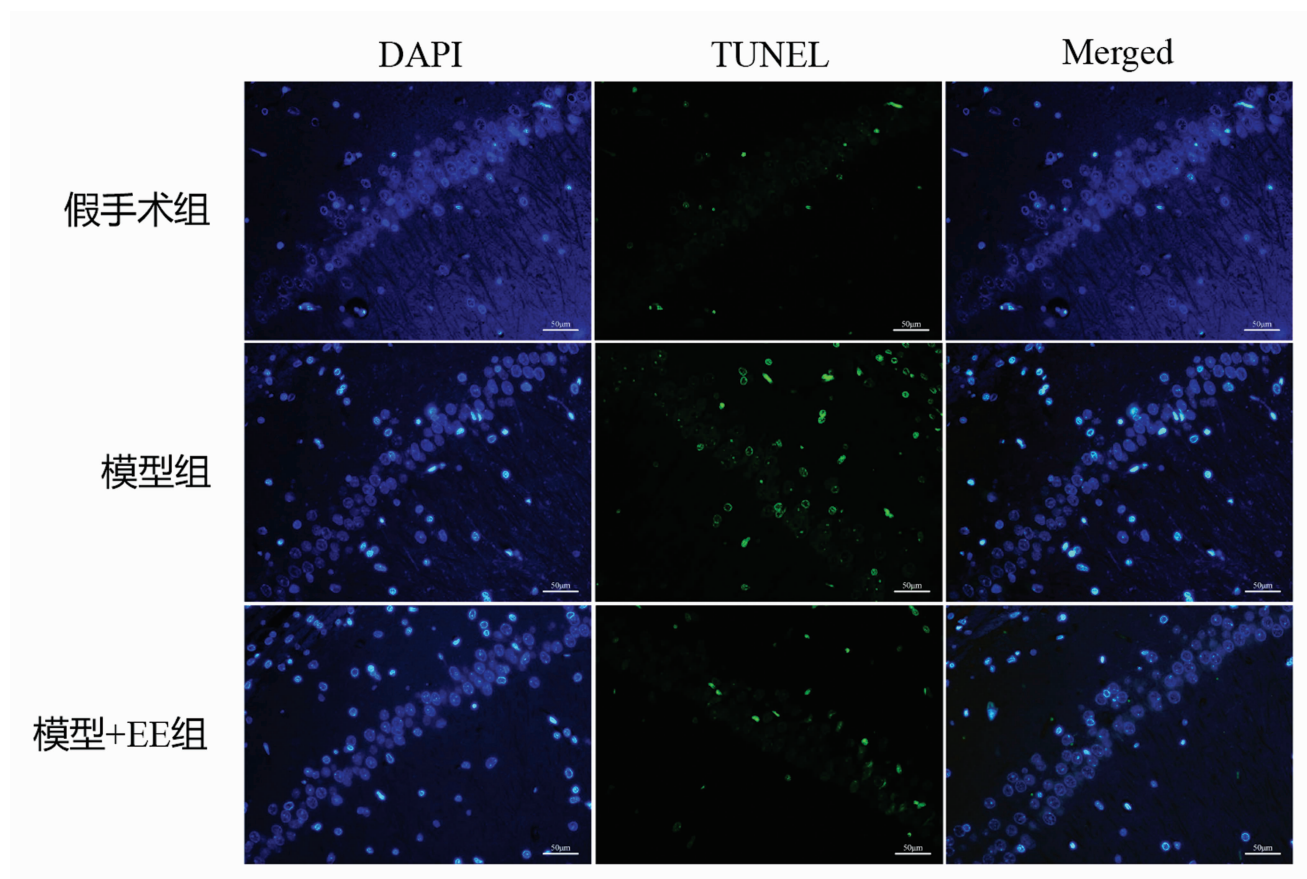


图2 干预28d后3组大鼠海马CA1区神经元凋亡比较(%, $\times 400$)

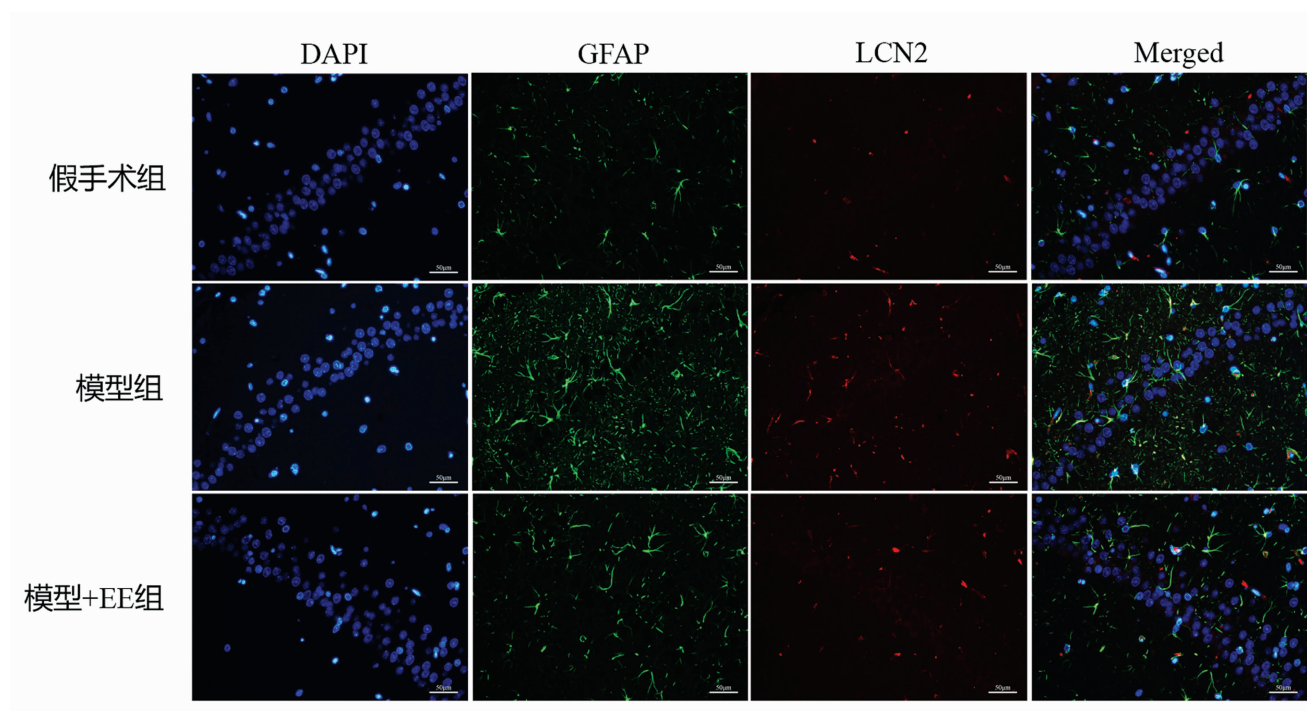


图3 干预28d后3组大鼠海马区反应性星形胶质细胞的比较(%, $\times 400$)

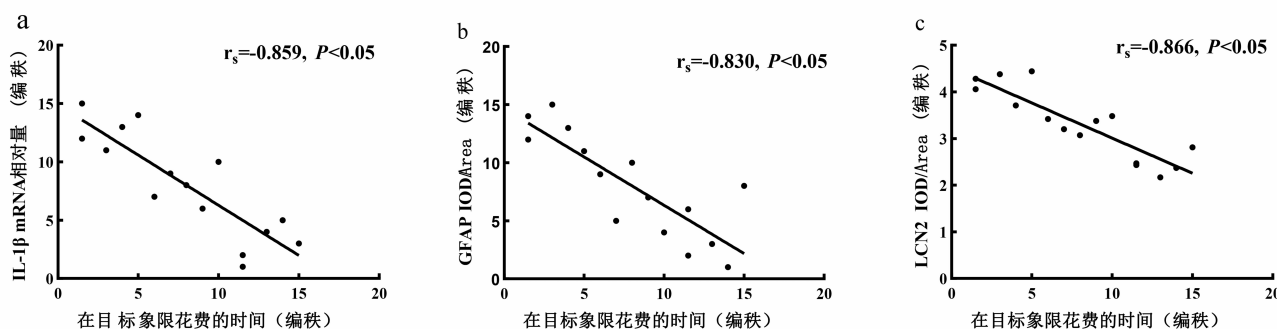


图 4a~c 干预 28d 后大鼠认知功能与海马区 IL-1 β 、GFAP 和 LCN2 的相关性分析

水平,这与先前的研究一致^[14,22],显示复制的 2-VO 大鼠模型是和血管性痴呆病理特征相符的。由于 2-VO 大鼠视力可能受损,故本研究对游泳速度进行分析,排除了 2-VO 模型视力障碍对认知表现的影响,认为 EE 减轻了 2-VO 大鼠的认知障碍。

既往研究表明,炎症可能在脑缺血的慢性康复过程中导致认知障碍^[24]。炎症因子会加剧炎症反应和神经元损伤^[25]。其他研究发现,IL-1 β 的增加显著损害了海马的空间记忆^[26]。本研究中,VaD 大鼠海马炎症因子 IL-1 β 显著增加,EE 的介入下调了 IL-1 β 的表达。在之前的研究中,EE 还通过降低脑部炎症因子的表达来减轻阿尔茨海默病大鼠的记忆丧失^[9]。因此,本研究认为 EE 能够通过下调炎症因子,降低海马神经炎症。抗炎作用可能是 EE 减轻认知障碍的潜在机制。

星形胶质细胞在 VaD 海马神经炎症中发挥重要作用。先前的研究证实星形胶质细胞维持大脑的正常生理功能^[27]。星形胶质细胞增殖被认为与脑缺血后功能恢复有关。相反,先前也有研究表明星形胶质细胞参与调节 VaD 的病理生理过程^[28]。本研究显示 2-VO 术后应激形成的反应性星形胶质细胞会分泌 IL-1 β ,上调海马神经炎症,并认为 EE 下调了 VaD 大鼠海马区的反应性星形胶质细胞。Rodriguez-Arellano 等^[28]也发现,环境刺激可调节阿尔茨海默病中的星形胶质细胞。不同的研究证实了星形胶质细胞在 VaD 中的积极作用和消极作用,一种可能的解释是,大脑中存在两种扮演不同角色的反应性星形胶质细胞^[27]。

A1 反应性星形胶质细胞分泌 LCN2 和炎症因子(包括 IL-1 β 和 NO 等),发挥消极作用;A2 反应性星形胶质细胞发挥积极作用,负责产生神经营养因子^[27]。研究表明 A1 反应性星形胶质细胞与认知表现下降有关^[30]。因此,本研究认为 EE 通过下调海马区反应性星形胶质细胞,减少 IL-1 β ,发挥抗炎作用。

研究表明,LCN2 可通过激活星形胶质细胞,诱导

炎症因子(IL-1 β)放大神经炎症,进一步破坏海马,可能导致 VaD 患者的认知缺陷^[21]。虽然本研究发现 EE 可以抑制 VaD 大鼠海马区反应性星形胶质细胞的过度表达,但尚不能明确上述反应性星形胶质细胞的类型,以及 EE 对 A1 和 A2 反应性星形胶质细胞的影响是否不同。将脑损伤后的星形胶质细胞定向诱导为 A2 反应性星形胶质细胞和开发抗海马神经炎症的药物可成为 VaD 认知障碍治疗的新方向。由于实验室条件有限,本研究并未使用激光多普勒血流仪检测模型大鼠脑血流量的变化,后期的研究应该使用这种更为直观的方式检测模型的成功与否。另外,本研究缺乏模型+抗炎药物组,无法探究神经炎症在认知障碍中的作用,课题组后续的研究应该增加这样一个对照组。综上所述,本研究表明 EE 下调 VaD 大鼠海马神经炎症和反应性星形胶质细胞,并促进认知功能的恢复。

【参考文献】

- [1] O'Brien J T, Thomas A. Vascular dementia[J]. Lancet, 2015, 386(10004): 1698-1706.
- [2] Jorm A F, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis [J]. Neurology, 1998, 51(3): 728-733.
- [3] 叶明珠,熊健,王乐聪,等.老年认知障碍与跌倒的相关性研究进展[J].中国康复,2020,35(7): 383-386.
- [4] Ryan S M, Nolan Y M. Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate? [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 61(1): 121-131.
- [5] Belkhef M, Beder N, Mouhoub D, et al. The involvement of neuroinflammation and necroptosis in the hippocampus during vascular dementia[J]. J Neuroimmunol, 2018, 320: 48-57.
- [6] Ben H L, Carrillo-de S M, Ceyzeriat K, et al. Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases[J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9(1): 278-288.
- [7] Chen X, Zhang X, Xue L, et al. Treatment with Enriched Environment Reduces Neuronal Apoptosis in the Periinfarct Cortex after Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(4): 1445-1456.

- [8] Wang C, Zhang Q, Yu K, et al. Enriched Environment Promoted Cognitive Function via Bilateral Synaptic Remodeling After Cerebral Ischemia[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10(11): 1189-1195.
- [9] Zhang Y, Wang G, Wang L, et al. The short-term improvements of enriched environment in behaviors and pathological changes of APP/PS1 mice via regulating cytokines[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(8): 2003-2011.
- [10] Liu X, Qiu J, Alcon S, et al. Environmental Enrichment Mitigates Deficits after Repetitive Mild Traumatic Brain Injury[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2017, 34(16): 2445-2455.
- [11] Wang L, Cao M, Pu T, et al. Enriched Physical Environment Attenuates Spatial and Social Memory Impairments of Aged Socially Isolated Mice[J]. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2018, 21(12): 1114-1127.
- [12] Mahati K, Bhagya V, Christofer T, et al. Enriched environment ameliorates depression-induced cognitive deficits and restores abnormal hippocampal synaptic plasticity [J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2016, 134(5): 379-391.
- [13] 王娟, 郝赤子, 廖维靖, 等. “形神共养”对 MCAO 大鼠学习记忆能力及 BDNF 表达的影响[J]. *中国康复*, 2017, 32(2): 91-94.
- [14] Du SQ, Wang X R, Xiao L Y, et al. Molecular Mechanisms of Vascular Dementia: What Can Be Learned from Animal Models of Chronic Cerebral Hypoperfusion[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3670-3682. [15] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [16] DHooge R, De Deyn P P. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2001, 36(1): 60-90.
- [17] Zhou T, Lin L, Hao C, et al. Environmental enrichment rescues cognitive impairment with suppression of TLR4-p38MAPK signaling pathway in vascular dementia rats[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 737(9): 135318-135330.
- [18] Counts S E, Alldred M J, Che S, et al. Synaptic gene dysregulation within hippocampal CA1 pyramidal neurons in mild cognitive impairment[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79(2): 172-179.
- [19] Jayaraj R L, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 142-151.
- [20] Sofroniew M V, Vinters H V. Astrocytes: biology and pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(1): 7-35.
- [21] Lee S, Park J Y, Lee W H, et al. Lipocalin-2 Is an Autocrine Mediator of Reactive Astrocytosis[J]. *Journal of Neuroscience*, 2009, 29(1): 234-249.
- [22] Jiwa N S, Garrard P, Hainsworth A H. Experimental models of vascular dementia and vascular cognitive impairment: a systematic review[J]. *J Neurochem*, 2010, 115(4): 814-828.
- [23] Nanri M, Watanabe H. Availability of 2VO rats as a model for chronic cerebrovascular disease[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 1999, 113(2): 85-95.
- [24] Shi E, Shi K, Qiu S, et al. Chronic inflammation, cognitive impairment, and distal brain region alteration following intracerebral hemorrhage[J]. *FASEB J*, 2019, 33(8): 9616-9626.
- [25] Burda J E, Sofroniew M V. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease[J]. *Neuron*, 2014, 81(2): 229-248.
- [26] Hein A M, Stasko M R, Matousek S B, et al. Sustained hippocampal IL-1beta overexpression impairs contextual and spatial memory in transgenic mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(2): 243-253.
- [27] Li K, Li J, Zheng J, et al. Reactive Astrocytes in Neurodegenerative Diseases[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(3): 664-675.
- [28] Jo W K, Law A C, Chung S K. The neglected co-star in the dementia drama: the putative roles of astrocytes in the pathogenesis of major neurocognitive disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(2): 159-167.
- [29] Rodriguez-Arellano J J, Parpura V, Zorec R, et al. Astrocytes in physiological aging and Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2016, 323(2): 170-182.
- [30] Zhang H Y, Wang Y, He Y, et al. A1 astrocytes contribute to murine depression-like behavior and cognitive dysfunction, which can be alleviated by IL-10 or fluorocitrate treatment[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 200-212.

欢 迎 投 稿