

·运动人体科学·

跑台运动对 TgAPP/PS1 小鼠海马 A β 转运清除的影响

何标¹, 梁艳¹, 徐波², 黄柔², 闫清伟², 李百侠², 梁菲²,
于海珍², 毛倩², 赵慧², 张宪亮³

(1.安徽师范大学 体育学院, 安徽 芜湖 241003; 2.华东师范大学“青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室”, 上海 200241; 3.山东大学 体育学院, 山东 济南 251016)

摘 要: 探讨 12 周中等强度跑台运动对 AD 小鼠海马内 A β 转运清除的影响。选 3 月龄雄性 Tg APP/PS1 小鼠, 随机分为转基因运动组(TE, $n=12$ 只)和转基因安静组(TC, $n=12$ 只); 选同窝野生型小鼠作为正常对照组(C, $n=12$ 只)和运动对照组(E, $n=12$ 只)。E 组和 TE 组小鼠给予 12 周中等强度的跑台运动, C 组和 TC 组安静饲养。选用蛋白质免疫印迹法检测小鼠海马 LRP-1 和 RAGE 蛋白相对表达水平; 选用酶联免疫吸附试验测定小鼠海马 A β 40、A β 42, 血液 A β 40、A β 42、sLRP-1 和 sRAGE 的质量浓度。结果: 1)TE 组小鼠海马 A β 40($P<0.05$)和 A β 42 质量浓度($P<0.05$)较 TC 组显著下降, TE 组小鼠血液 A β 40($P<0.01$)和 A β 42 质量浓度($P<0.01$)较 TC 组显著下降。2)TE 组小鼠海马 LRP-1 蛋白相对表达水平($P<0.01$)和血液 sLRP-1 质量浓度($P<0.05$)较 TC 组显著升高。3)TE 组小鼠海马 RAGE 蛋白相对表达水平($P<0.01$)和血液 sRAGE 质量浓度($P<0.01$)较 TC 组显著下降。结果说明, 12 周中等强度的跑台运动通过上调海马 LRP-1 的蛋白相对表达水平, 提高血液 sLRP-1 的质量浓度, 下调海马 RAGE 的蛋白相对表达水平, 降低血液 sRAGE 的质量浓度, 提高 Tg APP/PS1 小鼠海马 A β 40 和 A β 42 的转运清除速率。

关键词: 运动生物化学; 跑台运动; 海马 A β 转运; 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白; 小鼠
中图分类号: G804.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-7116(2018)04-0134-06

Effects of treadmill exercise on A β transfer and removal in Tg APP/PS1 mouse hippocampus

HE Biao¹, LIANG Yan¹, XU Bo², HUANG Rou², YAN Qing-wei², LI Bai-xia²,
LIANG Fei², YU Hai-zhen², MAO Qian², ZHAO Hui², ZHANG Xiang-liang³

(1.School of Physical Education, Anhui Normal University, Wuhu 241003, China; 2.Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 3.School of Physical Education, Shandong University, Jinan 251016, China)

Abstract: In order to probe into the effects of a 12-week medium intensity treadmill exercise on A β transfer and removal in AD mouse hippocampus, the authors selected 3 months old male Tg APP/PS1 mice, randomly divided them into a transgenic exercise group (TE, $n=12$) and a transgenic calm group (TC, $n=12$), selected littermate wild mice as a normal control group (C, $n=12$) and an exercise control group (E, $n=12$), let the mice in groups E and TE do a 12-week medium intensity treadmill exercise, bred the mice in groups C and TC in a calm condition, tested the protein relative expression levels of mouse hippocampus LRP-1 and RAGE by means of western blotting, measured the mass concentrations of mouse hippocampus A β 40 and A β 42, blood A β 40, blood A β 42, blood sLRP-1 and blood sRAGE by means of ELISA, and revealed the following findings: the mass concentrations of hippocampus A β 40 ($P<0.05$) and A β 42

收稿日期: 2017-12-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31571225); 2018 年度安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2018A0318); 安徽师范大学博士启动基金培育项目。

作者简介: 何标(1982-), 男, 讲师, 博士, 研究方向: 体育学习与身心健康。E-mail: 273693810@qq.com

($P<0.05$) of the mice in group TE decreased significantly as compared with those of the mice in group TC; the mass concentrations of blood A β 40 ($P<0.01$) and A β 42 ($P<0.01$) of the mice in group TE decreased significantly as compared with those of the mice in group TC; 2) the protein relative expression level of hippocampus LRP-1 ($P<0.01$) and the mass concentration of blood sLRP-1 ($P<0.05$) of the mice in group TE increased significantly as compared with those of the mice in group TC; 3) the protein relative expression level of hippocampus RAGE ($P<0.01$) and the mass concentration blood sRAGE ($P<0.01$) of the mice in group TE decreased significantly as compared with those of the mice in group TC. The said findings indicated the followings: By increasing the protein relative expression level of hippocampus LRP-1, the 12-week medium intensity treadmill exercise increased the mass concentration of blood sLRP-1, decreased the protein relative expression level of hippocampus RAGE, decreased the mass concentration of blood sRAGE, and increased the hippocampus A β 40 and A β 42 transfer and removal rate of Tg APP/PS1 mice.

Key words: sports biochemistry; treadmill exercise; hippocampus A β transfer and removal; Alzheimer disease; A β ; mouse

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种与年龄相关的进行性神经退行性疾病,以渐进的记忆丢失和认知功能障碍为主要临床特征,以海马神经元丢失、神经纤维缠结和细胞外老年斑为主要病理特征^[1]。“A β 学说”认为脑内 A β 的生成和清除失衡引起 A β 聚集加速,导致 AD 的发生^[2]。家族型 AD(familial Alzheimer's disease, fAD)(仅占总发病的 5%)因过表达 AD 致病基因,导致 A β 生成增多;而散发性 AD(sporadic Alzheimer's disease, sAD)(占总发病的 95%)主要是由脑内 A β 清除功能障碍引起的^[3]。脑内 A β 的清除对延缓 A β 异常聚集具有重要作用^[4]。机体清除 A β 的主要途径是通过转运功能将脑内的 A β 转出脑组织并进入外周血液^[5]。该途径主要是在低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1)和晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)作用下完成的,脑内 A β 转运到外周是一个双向的过程,LRP-1 是 A β 由脑内运至外周组织的主要载体,RAGE 则是 A β 从外周运至脑内的主要载体,LRP-1 功能异常或表达减少降低了脑内 A β 的转运速率,增加脑内可溶性 A β 的浓度,最终导致脑内老年斑积聚速度加快^[6]。与正常大脑相比,AD 患者脑内 A β 的清除能力降低了约 30%左右^[7]。

研究表明:长期中等强度的有氧运动可以延缓 AD 的病理进程^[8]。运动通过抑制 A β 生成降低脑内 A β 的含量已经得到证实^[9]。运动通过提高 A β 降解酶活性和激活小胶质细胞的吞噬功能加速 A β 的清除也得以证实^[10]。目前,鲜有运动对 A β 转运清除方面的研究,鉴于上述研究现状,本实验就运动对 TgAPP/PS1 小鼠海马内 A β 的转运清除进行研究,为阐述运动预防和缓解 AD 的发生提供理论和实践依据。

1 实验材料及方法

1.1 实验动物及分组

选 3 月龄雄性 Tg APP/PS1 小鼠,随机分为转基因运动组(TE, $n=12$ 只)和转基因安静组(TC, $n=12$ 只),选同窝野生型小鼠作为正常对照组(C, $n=12$ 只)和运动对照组(E, $n=12$ 只)。T 组和 TE 组小鼠给予 12 周中等强度的跑台运动,C 组和 TC 组安静饲养。实验动物置于标准动物房,常规分笼饲养,自由饮食进水,自然光照。(鉴于该种系小鼠死亡率高,为防止实验过程中小鼠意外死亡,实际实验小鼠多于 48 只)。

1.2 运动方案

把实验小鼠置于标准动物房适应性喂养 2 周,然后进行 1 周的适应性跑台训练:先将 E 组和 TE 组小鼠置于静止的跑台上适应 2 d,每天 30 min,第 3 天开始进行 15 min 的跑台训练,第 4 天进行 30 min 的跑台训练,第 5 天进行 45 min 的跑台训练,第 6 天和第 7 天休息。随后, E 组和 TE 组小鼠进行为期 12 周的跑台训练,每周 5 次,每次训练持续 45 min,速度为 9 m/min,每天下午 16:00 进行跑台训练,训练强度参照文献[11]进行,运动强度为小鼠最大摄氧量的 45%~55%。

1.3 取材

小鼠末次运动后,禁食 12 h,摘除眼球取血;脱颈处死,取左右侧海马置-80℃冰箱,待测。所有操作均在冰上进行。

1.4 酶联免疫吸附剂测定海马内 A β 40 和 A β 42 的质量浓度

取 10~20 mg 海马,按 1:10(质量比)加入 PBS 溶液,重复均浆 2~3 次,12 000 g/min 低温离心 20 min,取上清检测海马 A β 40 和 A β 42 质量浓度,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。用酶标仪在 450 nm 波长下测定光密度值 $D(\lambda)$,通过标准曲线计算样品中 A β 40 和 A β 42 的质量浓度。

1.5 酶联免疫吸附剂测定血液 A β 40、A β 42、sLRP-1 和 sRAGE 的质量浓度

小鼠末次运动后,禁食 12 h 摘眼球取血,置于离

心管内, 4 °C 静置过夜, 4 000 r/min 离心 20 min, 取上清置离心管内, 检测血液 A β 40、A β 42、sLRP-1 和 sRAGE 的质量浓度, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行: 每孔先加样品稀释液 40 μ L, 然后再加待测样品 10 μ L(最终稀释样品浓度 5 倍), 用酶标仪在 450 nm 波长下测定光密度值 $D(\lambda)$, 通过标准曲线计算样品中所含 A β 40、A β 42、sLRP-1 和 sRAGE 的质量浓度。

1.6 蛋白质免疫印迹法检测海马 LRP-1 和 RAGE 蛋白相对表达水平

取 20~30 mg 海马组织, 按 1 : 7(质量比)加入混有 PMSF 的裂解液, 重复均浆 3~4 次, 12 000 g/min 低温离心 5 min, 取上清, 用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。用 SDS-PAGE 进行凝胶电泳, 进行 PVDF 转膜, 用 5% 脱脂牛奶封闭 2 h, 加一抗稀释液(LRP-1, ab92544, 1 : 1 000; RAGE, ab172473, 1 : 1 000), 4 °C 摇床过夜, 次日加二抗, 孵育 2 h, TBST 摇床洗 3 次, 暗室 ECL 显影, 用 Alpha 成像系统曝光, ImageJ1.46 进行灰密度值分析, 将目的蛋白与内参平均密度的比值作为目的蛋白相对表达水平。

1.7 统计分析

用 SPSS18.0 软件对所获数据进行统计分析, 所有数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用双因素方差分析(Two-way ANOVY), 事后比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 表示差异有显著性统计学意义, $P < 0.01$ 表示差异有非常显著性统计学意义。

2 结果及分析

2.1 运动对小鼠海马 A β 40 和 A β 42 的影响

实验结果显示, 与 C 组比较, TC 组小鼠海马 A β 40 的质量浓度升高, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$)。与 TC 组比较, TE 组小鼠海马 A β 40 的质量浓度下降, 差异具有显著性统计学意义($P < 0.05$)。与 C 组比较, TC 组小鼠海马 A β 42 的质量浓度升高, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$)。与 TC 组比较, TE 组小鼠海马 A β 42 的质量浓度下降, 差异具有显著性统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

表 1 各组小鼠海马 A β 40 和 A β 42 质量浓度($\bar{x} \pm s$) (pg \cdot mL $^{-1}$)

组别	n/只	ρ (A β 40)	ρ (A β 42)
C	6	489.59 \pm 162.45	50.07 \pm 18.34
E	6	361.97 \pm 154.82	36.57 \pm 6.81
TC	6	993.87 \pm 68.56 ¹⁾	99.74 \pm 10.21 ¹⁾
TE	6	693.45 \pm 309.10 ²⁾	78.49 \pm 8.45 ²⁾

与 C 组比较, 1) $P < 0.01$; 与 TC 组比较, 2) $P < 0.05$

2.2 运动对小鼠血液 A β 40 和 A β 42 的影响

实验结果显示, 与 C 组比较, E 组小鼠血液 A β 40

的质量浓度下降, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$); 与 C 组比较, TC 组小鼠血液 A β 40 的质量浓度上升, 差异具有显著性统计学意义($P < 0.01$); 与 TC 组比较, TE 组小鼠血液 A β 40 的质量浓度下降, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$); 与 C 组比较, E 组小鼠血液 A β 42 的质量浓度下降, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$)。与 C 组比较, TC 组小鼠血液 A β 42 的质量浓度上升, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$); 与 TC 组比较, TE 组小鼠血液 A β 42 的质量浓度降低, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 小鼠血液 A β 40 和 A β 42 质量浓度($\bar{x} \pm s$) (pg \cdot mL $^{-1}$)

组别	n/只	ρ (A β 40)	ρ (A β 42)
C	6	337.38 \pm 71.90	26.90 \pm 1.69
E	6	215.57 \pm 40.19 ¹⁾	21.61 \pm 3.46 ¹⁾
TC	6	817.82 \pm 49.71 ¹⁾	70.87 \pm 1.94 ¹⁾
TE	6	691.62 \pm 71.95 ²⁾	53.55 \pm 3.91 ²⁾

与 C 组比较, 1) $P < 0.01$; 与 TC 组比较, 2) $P < 0.01$

2.3 运动对小鼠海马 LRP-1 和 RAGE 蛋白相对表达水平的影响

蛋白实验结果显示, 与 C 组比较, E 组小鼠海马 LRP-1 蛋白相对表达水平提高, 差异具有显著性统计学意义($P < 0.05$); 与 C 组比较, TC 组小鼠海马 LRP-1 蛋白相对表达水平降低, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$); 与 TC 组比较, TE 组小鼠海马 LRP-1 蛋白相对表达水平提高, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$)。蛋白实验结果显示, 与 C 组比较, E 组小鼠海马 RAGE 蛋白相对表达水平下降, 差异具有显著性统计学意义($P < 0.05$); 与 C 组比较, TC 组小鼠海马 RAGE 蛋白相对表达水平升高, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$); 与 TC 组比较, TE 组小鼠海马 RAGE 蛋白相对表达水平降低, 差异具有非常显著性统计学意义($P < 0.01$)(见表 3)。

表 3 小鼠海马 LRP-1 和 RAGE 相对内参蛋白表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	RAGE 蛋白	LRP-1 蛋白
C	6	0.24 \pm 0.09	3.34 \pm 0.34
E	6	0.16 \pm 0.01 ¹⁾	3.74 \pm 0.18 ¹⁾
TC	6	0.44 \pm 0.05 ²⁾	2.66 \pm 0.38 ²⁾
TE	6	0.25 \pm 0.04 ³⁾	3.32 \pm 0.26 ³⁾

与 C 组比较, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; 与 TC 组比较, 3) $P < 0.01$

2.4 运动对小鼠血液 sLRP-1 和 sRAGE 的影响

与 C 组比较, E 组小鼠血液 sLRP-1 质量浓度升高, 差异具有显著性统计学意义($P < 0.05$); 与 C 组比较,

TC 组小鼠血液 sLRP-1 质量浓度下降,差异具有非常显著性统计学意义($P<0.01$);与 TC 组比较,TE 组小鼠血液 sLRP-1 质量浓度升高,差异具有显著性统计学意义($P<0.05$)。与 C 组比较,E 组小鼠血液 sRAGE 质量浓度下降,差异具有非常显著性统计学意义($P<0.01$)。与 C 组比较,TC 组小鼠血液 sRAGE 质量浓度上升,差异具有非常显著性统计学意义($P<0.01$);与 TC 组比较,TE 组小鼠血液 sRAGE 质量浓度下降,差异具有非常显著性统计学意义($P<0.01$)(见表 4)。

表 4 小鼠血液 sLRP-1 和 sRAGE 质量浓度($\bar{x} \pm s$) ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)

组别	n/只	ρ (sRAGE)	ρ (sLRP-1)
C	6	87.15 \pm 6.95	35.48 \pm 4.45
E	6	62.03 \pm 13.89 ²⁾	43.14 \pm 3.96 ¹⁾
TC	6	124.06 \pm 8.69 ²⁾	22.35 \pm 5.14 ²⁾
TE	6	91.4 \pm 17.29 ⁴⁾	29.68 \pm 6.25 ³⁾

与 C 组比较, 1) $P<0.05$, 2) $P<0.01$; 与 TC 组比较, 3) $P<0.05$; 4) $P<0.01$

3 讨论

本研究发现, Tg APP/PS1 小鼠海马 A β 40 和 A β 42 的质量浓度均显著高于野生型小鼠,说明本实验选用的 Tg APP/PS1 小鼠能够成功模拟 AD 病理特征,即脑内含有较高质量浓度的 A β 。通过比较两组转基因小鼠海马 A β 40 和 A β 42 的质量浓度发现,转基因运动组小鼠海马 A β 40 和 A β 42 的质量浓度显著下降,说明本实验选用的运动方案能够有效降低 Tg APP/PS1 小鼠海马 A β 40 和 A β 42 的质量浓度,进而达到延缓 AD 病理进程的目的。对两个野生型小鼠的比较发现,运动组小鼠海马 A β 40 和 A β 42 的质量浓度较对照组低,但差异均不具有显著性统计学意义,说明野生型小鼠海马 A β 40 和 A β 42 的质量浓度处于较低水平,可经过正常的机体代谢使其维持在合理的范围内,而转基因运动组小鼠海马 A β 40 和 A β 42 的质量浓度显著下降,可能是运动对较高质量浓度的 A β 40 和 A β 42 产生更好的调节效果。已有研究证实,对 Tg APP/PS1 小鼠进行 6 周无刺激的跑台运动(10 m/min, 每周 5 次)发现,与安静组比较,运动组小鼠海马 A β 40 和 A β 42 质量浓度显著降低^[12]。近期的研究证实,对 Tg NSE/APP 小鼠进行 7 周的跑台运动后发现,运动组小鼠皮层 A β 40 和 A β 42 的质量浓度较安静组显著降低^[13]。

A β 是一类由 39~42 个氨基酸组成的小分子疏水肽,以 A β 40 和 A β 42 最为人们所熟知,也是老年斑的主要成分,其中以对神经细胞毒性较大的 A β 42 为主要成分, A β 42 的积聚速率大于清除速率,就会导致 A β 42 细胞外异常沉积,进而导致 AD 的发生^[14]。因此,

提高 A β 的清除速率对延缓 AD 的病理进程至关重要^[15]。促进 A β 从脑内向血液流出,抑制血液中的 A β 流向脑内是降低脑内 A β 的重要手段^[16]。LRP-1 是 A β 转运至外周的主要载体,本实验证实, Tg APP/PS1 小鼠海马 A β 外转蛋白 LRP-1 蛋白相对表达水平显著降低, A β 内转蛋白 RAGE 蛋白相对表达水平显著提高,血液 sLRP-1 质量浓度显著降低,血液 sRAGE 质量浓度显著提高,说明该小鼠海马内 A β 外转速率下降,外周血液 A β 内转速率提高,导致海马内 A β 质量浓度增加。经过 12 周的跑台运动,转基因运动组小鼠海马 LRP-1 蛋白相对表达水平和血液 sLRP-1 质量浓度较转基因对照组显著增加,而转基因运动组小鼠海马 RAGE 蛋白相对表达水平和血液 sRAGE 质量浓度较转基因对照组显著降低。因此,跑台运动可能通过上调海马 A β 外转蛋白 LRP-1 蛋白相对表达水平和血液 sLRP-1 的质量浓度,下调了内转蛋白 RAGE 蛋白相对表达水平和血液 sRAGE 质量浓度,进而降低了 Tg APP/PS1 小鼠海马 A β 40 和 A β 42 的质量浓度。研究证实,对 6 月龄 Tg2576 小鼠进行 3 个月的跑台训练后发现,运动组小鼠海马 LRP-1 蛋白相对表达水平较对照组显著提高,且效果高强度运动优于低强度运动^[17]。

RAGE 能够与配体结合引起机体的炎症反应,被视为炎症受体因子。此外, RAGE 与 A β 在血脑屏障的管腔膜处结合,调节 A β 通过血脑屏障进入脑实质的速率^[18]。与其他小分子肽相比, RAGE 介导 A β 的内流速度是其他分子的 2~3 倍。本研究发现, TgAPP/PS1 小鼠海马 RAGE 蛋白相对表达水平显著高于野生型小鼠,而转基因运动组小鼠海马 RAGE 蛋白相对表达水平较转基因对照组低,实验结果提示,跑台运动能够降低 TgAPP/PS1 小鼠海马 RAGE 蛋白相对表达水平,降低外周血液 A β 入脑的速率。但有研究发现,与安静对照组比较,12 d 的自主跑轮运动显著降低侧脑室注射 A β 25~35 导致 AD 小鼠海马 RAGE 蛋白相对表达水平^[19]。还有研究证实,与安静对照组比较,10 周的跑台运动对 4 月龄 TgAPP/PS1 小鼠海马 RAGE 蛋白相对表达水平没有产生显著影响^[20]。本实验结果与上述实验结果不一致,其可能的原因是由选用实验小鼠的月龄不一致导致的。

血液中的 A β 主要来源于脑内,血液中 A β 仅占脑脊液 A β 1%左右,但血液中 A β 质量浓度的变化是早期检测 AD 的重要指标, Mehta 等^[21]检测了 78 例 AD 患者血液 A β 40 的质量浓度后发现: AD 患者外周血液 A β 40 质量浓度显著高于正常人群。本研究进一步验证了 12 周中等强度的跑台运动对 Tg APP/PS1 小鼠外周血液 A β 40 和 A β 42 质量浓度的影响,结果发

现,与野生型小鼠比较,转基因安静组小鼠血液 A β 40 和 A β 42 的质量浓度均显著升高,与各自安静组比较,正常运动组和转基因运动小鼠外周血液 A β 40 和 A β 42 的质量浓度显著降低。脑内 A β 进入外周血液后以可溶性的形式存在,血液中可溶性 A β 可以与多种分子颗粒结合形成复合物,LRP-1 在外周血液以可溶性的 LRP-1(sLRP-1)存在,sLRP-1 是外周组织与 A β 结合的主要蛋白,能够结合约 90% 的 A β ,A β 与 sLRP-1 结合所形成的复合物能够被肝脏和肾脏清除。AD 病人血液中 sLRP-1 的质量浓度显著低于正常人群,导致外周清除 A β 的能力下降^[2]。本研究进一步检测了 12 周中等强度的跑台运动对 TgAPP/PS1 小鼠血液 sLRP-1 和 sRAGE 质量浓度的影响,研究结果显示,转基因安静组小鼠血液 sLRP-1 的质量浓度显著低于正常对照组小鼠,与各自安静组比较,运动对照组和转基因对照组小鼠血液 sLRP-1 质量浓度显著升高。与安静对照组比较,转基因安静组小鼠血液 sRAGE 的质量浓度显著高于正常对照组小鼠,与各自安静组比较,运动对照组和转基因对照组小鼠血液 sRAGE 质量浓度显著下降,提示 12 周中等强度的跑台运动通过提高血液 sLRP-1 的质量浓度,降低血液 sRAGE 的质量浓度,从而降低了血液 A β 入脑的速率,加速外周 A β 的清除。

Tg APP/PS1 小鼠海马及外周血液 A β 40 和 A β 42 的质量浓度较同窝野生型小鼠均显著升高,其海马 LRP-1 蛋白相对表达水平和血液 sLRP-1 质量浓度均显著降低,海马 RAGE 蛋白相对表达水平和血液 sRAGE 质量浓度显著升高。12 周中等强度的跑台运动能够降低 TgAPP/PS1 小鼠海马和血液 A β 40 和 A β 42 质量浓度,推测中等强度的跑台运动可能通过提高海马 LRP-1 蛋白相对表达水平和血液 sLRP-1 质量浓度,降低海马 RAGE 蛋白相对表达水平和血液 sRAGE 质量浓度,进而提高了 Tg APP/PS1 小鼠海马 A β 向转运速率和外周清除速率,降低 Tg APP/PS1 小鼠海马和血液 A β 40 和 A β 42 质量浓度。

参考文献:

[1] SCOTT-MCKEAN J J, SUREWICZ K, CHOI J K, et al. Soluble prion protein and its N-terminal fragment prevent impairment of synaptic plasticity by Abeta oligomers: Implications for novel therapeutic strategy in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 91: 124-131.

[2] HARDY J A, HIGGINS G A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. *Science*, 1992,

256(5054): 184-185.

[3] KANG E B, KWON I S, KOO J H, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death and inflammation during abeta-induced ER stress by regulating unfolded protein response in aged presenilin 2 mutant mice[J]. *Apoptosis*, 2013, 18(11): 1332-1347.

[4] 李鹏,黄福开,杨春,等. 中药对 A β 清除作用的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2013(23): 4020-4023.

[5] ZLOKOVIC B V. Clearing amyloid through the blood-brain barrier[J]. *J Neurochem*, 2004, 89(4): 807-811.

[6] JEYNES B, PROVIAS J. The case for blood-brain barrier dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(1): 22-28.

[7] MAWUENYEGA K G, SIGURDSON W, OVOD V, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease[J]. *Science*, 2010, 330(6012): 1774.

[8] REVILLA S, SUNOL C, GARCIA-MESA Y, et al. Physical exercise improves synaptic dysfunction and recovers the loss of survival factors in 3xTg-AD mouse brain[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 81: 55-63.

[9] NICHOL K E, POON W W, PARACHIKOVA A I, et al. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid[J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5: 13.

[10] AMBREE O, LEIMER U, HERRING A, et al. Reduction of amyloid angiopathy and Abeta plaque burden after enriched housing in TgCRND8 mice: involvement of multiple pathways[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(2): 544-552.

[11] BAKER E J, GLEESON T T. The effects of intensity on the energetics of brief locomotor activity[J]. *J Exp Biol*, 1999, 202(Pt 22): 3081-3087.

[12] HUANG H J, LIANG K C, KE H C, et al. Long-term social isolation exacerbates the impairment of spatial working memory in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Brain Res*, 2011, 1371: 150-160.

[13] KOO J H, KANG E B, OH Y S, et al. Treadmill exercise decreases amyloid-beta burden possibly via activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 2017, 288: 142-152.

[14] CHOW V W, MATTSON M P, WONG P C, et al. An overview of APP processing enzymes and products[J]. *Neuromolecular Med*, 2010, 12(1): 1-12.

- [15] 何标. 跑台运动对 TgAPP/PS1 小鼠 A β 跨血脑屏障转运清除的影响[D]. 上海: 华东师范大学, 2017: 197.
- [16] ZLOKOVIC B V, DEANE R, SAGARE A P, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1: a serial clearance homeostatic mechanism controlling Alzheimer's amyloid beta-peptide elimination from the brain[J]. *J Neurochem*, 2010, 115(5): 1077-1089.
- [17] MOORE K M, GIRENS R E, LARSON S K, et al. A spectrum of exercise training reduces soluble A β in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 85: 218-224.
- [18] MACKIC J B, BADING J, GHISO J, et al. Circulating amyloid-beta peptide crosses the blood-brain barrier in aged monkeys and contributes to Alzheimer's disease lesions[J]. *Vascul Pharmacol*, 2002, 38(6): 303-313.
- [19] WANG Q, XU Z, TANG J, et al. Voluntary exercise counteracts A β 25-35-induced memory impairment in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256: 618-625.
- [20] LIN T W, SHIH Y H, CHEN S J, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2015, 118: 189-197.
- [21] MEHTA P D, PIRTILA T, MEHTA S P, et al. Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(1): 100-105.
- [22] SAGARE A, DEANE R, BELL R D, et al. Clearance of amyloid-beta by circulating lipoprotein receptors[J]. *Nat Med*, 2007, 13(9): 1029-1031.

