DOI:10. 13880/j. cnki. 65-1174/n. 2026. 22. 016　　文章编号:1007-7383(2026)05-0584-10

噪声暴露通过 IL-6 调控 APOE 表达诱导小鼠海马神经元损伤及认知功能障碍

高娃[1,2],刘俊茹[2],宋亚茹[2,3],张可可[1,2],田雨禾[1],马莹芳[1],司军强[1],李丽[2*]
(1 石河子大学医学院,新疆 石河子 832000;2 嘉兴大学医学院,浙江 嘉兴 314000;
3 浙江理工大学生命科学学院,浙江 杭州 310018)

摘要:目的 探究 IL-6 分泌调控载脂蛋白 E(APOE)的表达在噪声暴露诱导小鼠认知障碍中的潜在影响,并阐明其可能的机制。**方法** 将 5 月龄 C57BL/6J 小鼠随机分为对照组(NN-C57)和噪声暴露组(NE-C57)。构建噪声暴露模型后,通过旷场、新物体识别及水迷宫等行为学测试评估小鼠的学习与空间记忆能力;HE 染色观察小鼠海马区的形态变化;Nissl 染色观察神经元的损伤;免疫荧光和 Western blot(WB)技术检测小鼠海马区 IL-6 与 APOE 的表达变化,并分析炎症因子及 IL-6 相关通路蛋白的表达变化。细胞实验取对数生长期的 HT22 细胞,随机分为对照组和 IL-6 组。WB 检测 IL-6 与 APOE 的蛋白水平,验证 IL-6 调控 APOE 的相关通路(ERK1/2-SP1)的影响。**结果** 动物实验:与对照组相比,噪声暴露组小鼠的学习与空间记忆能力下降,IL-6 炎症因子水平上升,APOE 表达也显著增多;同时相关通路蛋白 ERK1/2 磷酸化增强,转录因子 SP1 表达增加。细胞实验:与对照组相比,IL-6 干预组 APOE 蛋白的表达水平均显著增加;同时发现,IL-6 刺激处理后细胞关键激酶 P-ERK1/2 上调,必需转录因子 SP1 蛋白增加。**结论** 噪声暴露通过促进 IL-6 分泌调控 APOE 表达,从而引起神经元损伤导致小鼠的认知功能障碍。

关键词:噪声暴露;白细胞介素-6 (IL-6);载脂蛋白 E(APOE);海马;神经元损伤;认知功能障碍
中图分类号:R749. 1　　**文献标志码**:A

Noise exposure induces hippocampal neuronal damage and cognitive dysfunction in mice via Il-6-mediated APOE upregulation

GAO Wa[1,2], LIU Junru[2], SONG Yaru[2,3], ZHANG Keke[1,2], TIAN Yuhe[1], MA Yingfang[1], SI Junqiang[1], LI Li[2*]
(1 School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China;
2 College of Medicine Jiaxing University, Jiaxing, Zhejiang 314000, China;
3 College of Life Science and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou, Zhejiang 310018, China)

Abstract: Objective To investigate the potential impact of IL-6 secretion-regulated apolipoprotein E (APOE) on noise exposure-induced cognitive impairment in mice and clarify its possible mechanism. **Methods** Five-month-old male C57BL/6J mice were randomly divided into the control (NN-C57) group and the noise exposure (NE-C57) group. Noise exposure model was constructed, a series of behavioral tests including the open field test, novel object recognition test, and water maze test were carried out to assess the cognitive and spatial memory capabilities of the mice. The morphological changes of the hippocampus were observed by Hematoxylin and Eosin (HE) staining technique, and the neuronal impairment was scrutinized by NISSL staining. Furthermore, immunofluorescence and Western blot (WB) were used to detect the expression of IL-6 and the Apolipoprotein E (APOE) gene in the hippocampus, and the alterations in the expression of inflammatory factors and IL-6-related pathway proteins were analyzed. HT22 cells in the exponential growth phase were assigned to Control and IL-6 group. Western blot (WB) analysis was conducted to quantify the expression levels of IL-6 and APOE proteins, to verify the influence of IL-6 on the related pathways (ERK1/2-SP1) on APOE. **Results** Animal experiments: Compared with the control group, mice in the noise exposure group exhibit significant declines in learning and spatial memory

收稿日期:2026-04-21
基金项目:浙江省自然科学基金项目(LMS25H130002)
作者简介:高娃(1999—),女,硕士研究生,专业方向为基础医学。
* **通信作者**:李丽(1976—),女,教授,从事听觉功能障碍与其相关疾病对认知障碍的研究,e-mail:lily7588@ 163. com。

abilities, along with the elevated levels of IL-6 inflammatory factor markedly increased APOE expression. The phosphorylation of the related pathway protein ERK1/2 is enhanced, and the expression of the transcription factor SP1 increases. Cellular experiments: Compared with the control group, the expression levels of APOE proteins in the IL-6 group are significantly enhanced. At the same time, it finds that after IL-6 stimulation treatment, the key kinase P-ERK1/2 in the cells is upregulated, and the protein of the essential transcription factor SP1 increases. **Conclusion** Noise exposure regulates the expression of APOE by promoting the secretion of IL-6, thereby causing neuronal damage and resulting in cognitive dysfunction in mice.

Key words: noise exposure; interleukin-6 (IL-6); apolipoprotein E (APOE); hippocampus; neuronal damage; cognitive dysfunction

噪声危害早在 2011 年就被视为继空气污染之后人类公共健康的第二个杀手,其对人类所造成的健康负担已日益加重[1-3]。噪声作为一种非特异性应激源,能够激活自主神经系统和内分泌系统。长期暴露于低水平的噪声环境中可能会导致各种压力产生[4-5],进而引发慢性应激反应。流行病学研究反复证实,噪声不仅对听觉系统有影响,还会导致包括认知障碍在内的非听觉系统的健康问题[6-7]。这提示环境噪声可能是神经退行性疾病的重要可调控危险因素。海马作为空间记忆和情景记忆的关键脑区,对噪声应激表现出高度敏感性[8]。有动物实验表明,噪声诱导的应激会损伤海马体,通过神经炎症引起神经元结构和数量的变化,导致突触和神经元的丢失[8-11],引起认知障碍。然而目前为止,噪声暴露致认知功能障碍的具体机制仍亟待阐明。

已经有报道指出,无论是在外周听觉系统还是中枢听觉通路中,噪声暴露均会诱导显著的神经炎症反应,表现为应激激素和炎症信号分子(IL-6、IL-1β、TNF-α 等)的释放增多[12-14],可见噪声危害已不再停留于单纯的“机械损伤”,其可能会通过神经炎症级联反应对中枢神经系统造成损害。在众多炎症信号分子中,IL-6 作为功能最多、影响最广泛的炎症细胞因子之一,在免疫调节和炎症级联反应中起重要作用[15]。相关 Meta 分析证实血浆 IL-6 水平升高与认知功能下降及痴呆风险增加呈显著正相关[16],提示 IL-6 可能是噪声诱导认知障碍的关键介导因子。然而,IL-6 在噪声暴露致神经元损伤中的作用及机制仍尚不明确。

载脂蛋白 E(APOE)是中枢神经系统中的主要脂质载体蛋白,正常生理状态下负责调节胆固醇和脂质的运输,但在病理条件(如应激、兴奋毒性、缺血等)下,应激神经元中 APOE 的表达会急剧上调[17-19]。APOE 是阿尔茨海默病(AD)公认的最关键和最普遍的遗传风险因子,其参与了 AD 中约 3/4 的病例[17],APOE 可以通过调节脂质代谢、神经炎症、tau 蛋白磷酸化和 Aβ 代谢等多种过程驱动阿尔茨海默病的发病[20]。尤为重要的是,近年研究提示 IL-6 的失调与多种认知功能障碍相关,与 IL-6 浓度低的个体相比,血液中 IL-6 水平升高会加剧 APOE 诱导的神经炎症,且个体的整体认知能力下降的风险也更高,表明 IL-6 与 APOE 之间存在特定联系[16,21],从而导致认知障碍。鉴于神经炎症是噪声暴露和 APOE 相关神经退行性变的共同病理基础,我们推测 IL-6 可能通过调控 APOE 表达介导噪声诱导的认知功能障碍。

基于此,本研究以 C57BL/6J 小鼠为研究对象建立噪声暴露模型,旨在从 IL-6 调控 APOE 表达的角度探讨噪声暴露致小鼠海马区神经元损伤和认知功能障碍的潜在分子机制,为靶向干预噪声相关的神经退行性病变提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　实验动物分组

本研究选用的实验动物为 30 只雄性 C57BL/6J 小鼠,饲养条件为室内温度(23±2)℃、相对湿度为 45%~55%。接受 12 h 光照和 12 h 的黑暗循环,并可自由获取食物和水。所有动物实验方案均遵循实验动物保护原则,并获得石河子大学第一附属医院实验动物伦理委员会审查批准(批准编号:A2023-273-01)。在实验开始之前,给小鼠一周时间适应环境,随后随机分为对照组(NN-C57)和噪声暴露组(NE-C57)。

1.2　噪声暴露模型制备

接受噪声暴露的小鼠被放置于隔音室内的金属笼中。噪声强度维持在(98±2)dB SPL。噪声的频谱范围覆盖 20 Hz 到 20 kHz。小鼠每天 9:00—13:00 暴露于噪声中,每次持续 4 h,持续 28 d[22-23]。

1.3　细胞培养

HT22 细胞系于 RPMI-1640 培养基中培养,含 10%特级胎牛血清,并在 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养。重组人 IL-6 蛋白(HY-P7044)购自 MCE,使用前用 PBS 稀释至储存浓度 5 μg·mL^{-1}。用于处理 HT22

细胞的IL-6重组蛋白的工作浓度为25 ng·mL^{-1}。

1.4 细胞分组与给药

选取对数生长期细胞,随机分组:对照组,正常培养;IL-6组:IL-6终浓度为25 ng·mL^{-1}的培养基培养。

1.5 旷场测试(OFT)

实验当天,使动物适应实验环境2 h。之后,将小鼠放置在被划分为16个区域的开放场中。每只小鼠都于同一位置放入,自由探索5 min。使用Any-maze软件记录小鼠在开放场中的总移动距离和小鼠高速运动的时间。

1.6 新物体识别测试(NOR)

在OFT测试后的第二天进行新物体识别测试。第一阶段,将两个相同的物体放置在旷场中,小鼠从等距的点背对物体放入场内,使其自由探索10 min。1 h后进行第二阶段探索,此时将第一阶段的一个物体替换为不同的物体,其他条件保持不变。再次让小鼠进行10 min的探索。使用Any-maze软件记录小鼠对物体的探索时间。

1.7 Morris水迷宫测试

Morris水迷宫由实验池、摄像系统和数据处理系统组成。水池中注入自来水,水深控制在刚好没过平台1 cm,水温保持在(22±2)℃。水池被划分为四个虚拟象限,并用不同图形标记。实验包括定位导航和空间探索两个阶段。定位导航阶段持续5 d,每天从小鼠非平台所在象限的中点处放入水池,记录其游泳数据。设定游泳时间为120 s,小鼠爬上逃生平台并站立至少5 s后,记录停止,这段时间即为逃避潜伏期。若小鼠未能在120 s内爬上平台,则由实验人员引导其上台,并记录逃避潜伏期为120 s。实验重复3次,取平均值,每次从小鼠不同的象限放入。空间探索阶段在第六天进行,记录小鼠的游泳轨迹、总距离、速度、穿越平台次数以及在目标象限的停留时间比。

1.8 HE染色

在噪声暴露的最后一天结束时,小鼠通过心脏灌注后立即取脑制备切片。切片厚度为4 μm,用于后续染色分析。采用苏木精和伊红染色对石蜡切片进行染色,以评估组织结构和细胞形态。

1.9 尼氏染色

冷冻切片后,脑组织用4%多聚甲醛固定20 min,进行尼氏染色。用尼氏染色液(solarbio,G1434)染色30 min。尼氏染色使得神经元的尼氏体呈现深蓝色,而背景则为浅蓝色或无色,从而清晰地显示神经元内的细胞结构。

1.10 酶联免疫吸附测定(ELISA)

通过眼内眦采血,将全血样本收集于血清分离管中,并在室温下静置2 h,随后以1 000×g的速度离心20 min以分离出血清。使用小鼠IL-6试剂盒(bioswamp, MU30044)进行ELISA检测。在确保酶标板无水滴和气泡后,使用酶标仪在450 nm波长下测量各孔的光密度(OD值)。

1.11 蛋白质印迹(Western blot, WB)

噪声暴露后,动物处理:取小鼠双侧海马进行分离和均质处理提取总蛋白;细胞处理:取对数生长的细胞接种于6孔板,按照“1.4 细胞分组与给药”收集细胞上清液提取总蛋白后进行上样、电泳、电转操作,再用5%脱脂乳阻断膜2 h。然后用针对以下蛋白质的一抗孵育膜:IL-6(1∶1 000, ab290735, abcam)、ERK1/2(1∶1 000, ab184699, abcam)、Phospho-ERK1/2(1∶1 000, ab278538, abcam)、SP1(1∶1 000, A00110-1, boster)、APOE (1∶1 000, PA5-Q294, ThermoFisher),在4 ℃下摇床孵育过夜。次日,使用合适的种特异性二抗孵育膜1 h。使用化学发光HRP底物可见免疫反应条带。

1.12 实时定量聚合酶链反应(RT-qPCR)

使用Trizol试剂提取海马组织的总RNA,随后将RNA逆转录为cDNA。将cDNA与正反向引物以及ChamQ SYBR Color qPCR Master Mix(Q421-02,Vazyme)混合,形成20 μL的反应体系,然后加入96孔qPCR板进行实时定量PCR分析。

1.13 免疫荧光

每组取6只小鼠进行免疫荧光染色实验。噪声暴露后对小鼠进行安乐死,鼠脑在4 ℃下固定过夜。后续进行脱水、包埋处理、连续切片,厚度设置为5 μm。将载玻片烘烤后进行脱蜡、水化和抗原修复处理。随后用5% Triton X-100处理20 min,以及5%牛血清白蛋白(BSA)封闭1 h,接着将脑片与针对APOE的一抗(1∶1 000稀释, PA5-Q294, ThermoFisher)在4 ℃下孵育过夜。次日,切片用山羊抗兔IgG二抗 (1∶2 000稀释, ab150077, abcam)孵育2 h,显微镜观察。

1.14 数据分析统计

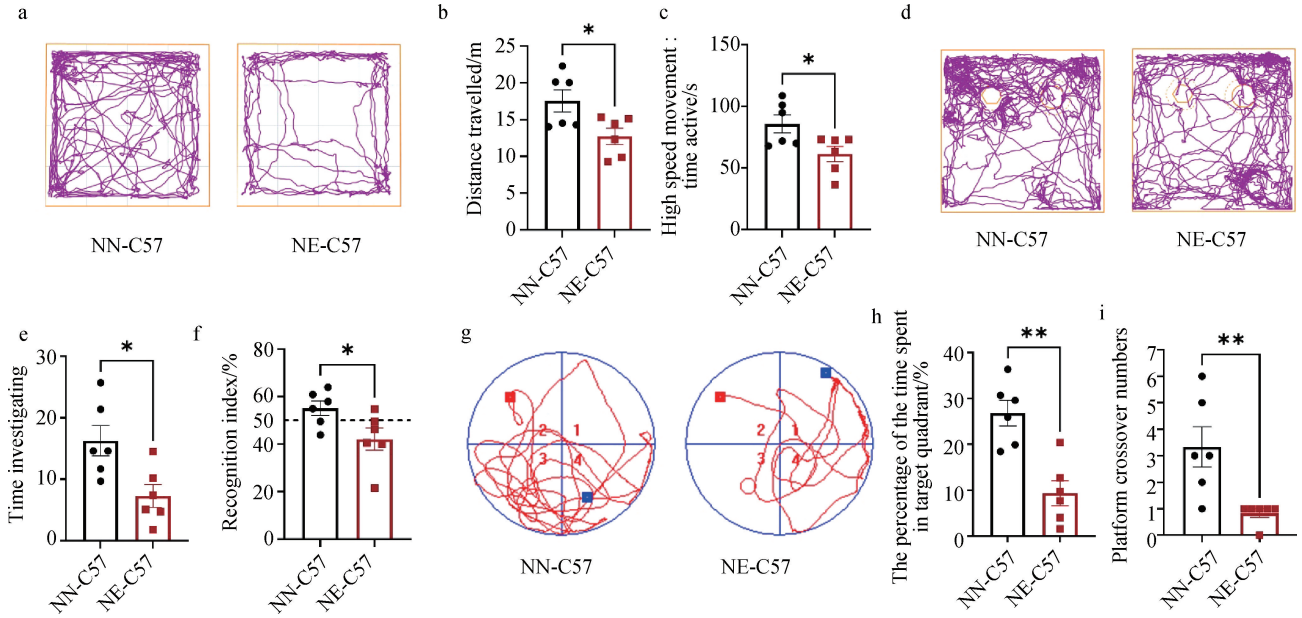
数据分析工作采用GraphPad Prism 9软件完成。对于呈正态分布的定量数据,我们以均值±标准误差(±SEM)的形式进行表示。两组之间的比较

采用独立样本 t 检验进行。在统计分析中，$P<0.05$ 被认为表示差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　噪声暴露会加重 C57BL/6J 小鼠认知功能障碍

首先在噪声暴露后对小鼠进行行为学测试，结果如下：旷场测试中，NE-C57 组的总移动距离和平均速度均减少（* 表示 $P<0.05$），表明噪声暴露后小鼠运动活动和探索动力的减少；新物体识别测试中，与正常组小鼠对比，NE-C57 组小鼠的物体总探索时间有一定减少（* 表示 $P<0.05$），物体辨别指数（新物体的探索时间与对新、旧物体总探索时间的比值）也显著降低（* 表示 $P<0.05$），表明小鼠识别和记忆能力受损；此外，在 Morris 水迷宫测试中，与 NN-C57 组相比，NE-C57 组在平台象限内的活动时间减少（** 表示 $P<0.01$），穿越隐藏平台次数减少（** 表示 $P<0.01$），这表明其空间记忆能力明显下降（图 1）。



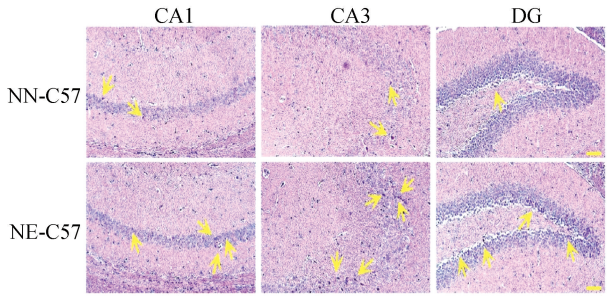
a：旷场实验中小鼠的轨迹图；b-c：两组小鼠在旷场实验中的总移动距离和高速移动时间；d：新物体识别实验中小鼠的轨迹图；e-f：新物体识别任务中小鼠的总探索时间和物体辨别指数；g：水迷宫实验的代表性图示；h-i：水迷宫实验中两组小鼠在目标象限所花费的时间百分比和平台穿越次数，$n=6$，* 表示 $P<0.05$，** 表示 $P<0.01$。

图 1　噪声暴露后两组小鼠行为学变化

Figure 1　Behavioral changes in two groups of mice after noise exposure

2.2　噪声暴露会导致小鼠海马神经元受损

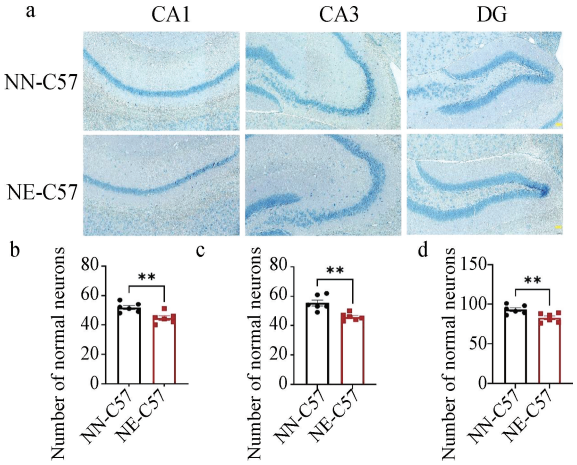
采用 HE 和尼氏染色检测小鼠海马区的神经元状况。HE 染色发现，噪声暴露后 NE-C57 组小鼠海马区细胞受损，出现核固缩、溶解，空泡增多等（用黄色箭头标识）（图 2）。



两组小鼠海马组织 HE 染色的代表性图，比例尺 = 50 μm，$n=6$。

图 2　噪声暴露后小鼠海马区细胞损伤

Figure 2　Cellular damage in the mouse hippocampus after noise exposure



a：两组小鼠海马区尼氏染色，比例尺 = 50 μm；b、c、d 分别代表尼氏染色后海马 CA1 区、CA3 区、DG 区的阳性细胞率，$n=6$，** 表示 $P<0.01$。

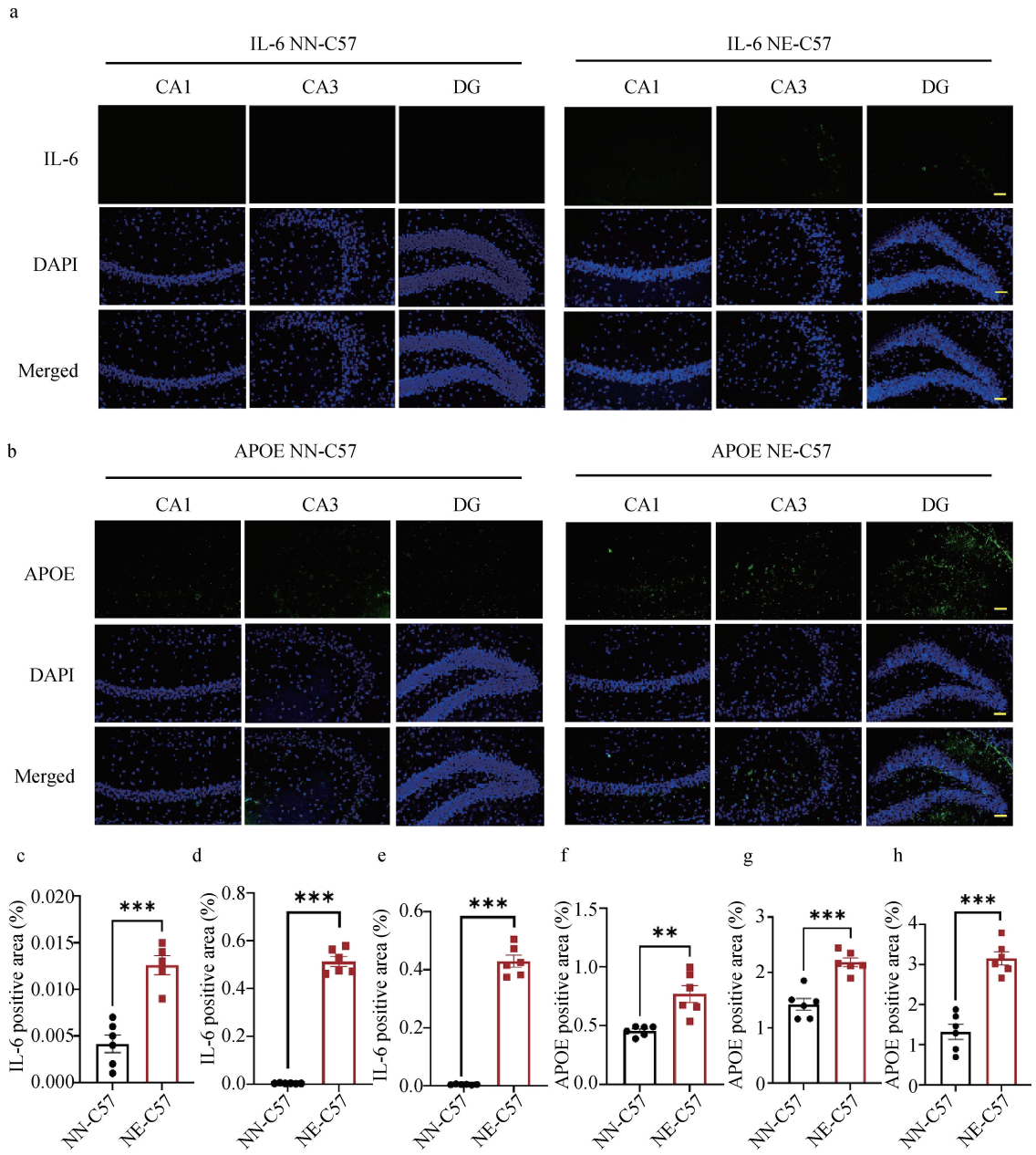
图 3　噪声暴露后小鼠海马区神经元损伤

Figure 3　Neuronal damage in the murine hippocampus after noise exposure

尼氏染色也显示了在 NE-C57 组中,神经元排列紊乱、尼氏小体数量减少,海马 CA1、CA3、DG 脑区内正常神经元细胞数量显著减少(** P<0.01),表明噪声暴露可损伤海马区神经元细胞。结合行为学结果,发现噪声暴露会损伤小鼠认知功能(图 3)。

2.3 噪声暴露影响小鼠海马脑区 IL-6 的分泌和 APOE 的表达

为进一步探讨噪声暴露诱导小鼠认知功能障碍的潜在机制,我们采用免疫荧光、WB 和 RT-qPCR 检测不同组小鼠 IL-6 和 APOE 的表达水平。荧光结果显示,与 NN-C57 组相比 NE-C57 组海马 CA1、CA3 和 DG 脑区 IL-6 阳性荧光信号的面积增多(*** 表示 P<0.001)。同时我们也发现 NE-C57 组海马 CA1、CA3 和 DG 脑区 APOE 阳性荧光信号的面积也显著增多(** 表示 P<0.01; *** 表示 P<0.001)(图 4、图 5)。

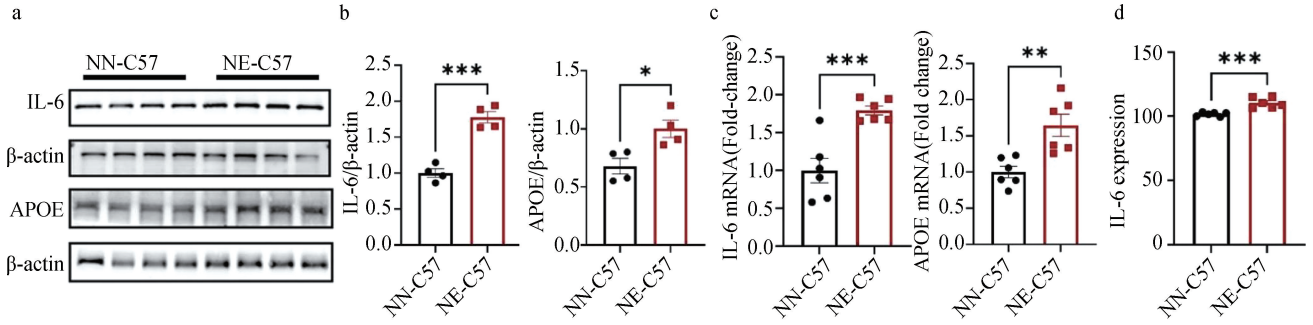


a: 小鼠海马区 IL-6 的代表性免疫荧光图像,标尺 = 50 μm;b:两组小鼠海马区 APOE 表达的代表性免疫荧光图像,标尺 = 50 μm;c、d、e 分别代表两组小鼠海马 CA1 区、CA3 区、DG 区 IL-6 阳性荧光信号的面积;f、g、h 分别代表两组小鼠海马 CA1 区、CA3 区、DG 区 APOE 阳性荧光信号的面积,n = 6, ** 表示 P<0.01, *** 表示 P<0.001。

图 4 噪声暴露后小鼠海马区 IL-6 和 APOE 的表达显著增加

Figure 4 IL-6 and APOE expression in the mouse hippocampus significantly increased after noise exposure

WB 和 RT-qPCR 检测 NE-C57 海马组织 IL-6 和 APOE 蛋白及 mRNA 表达水平结果如下,与 NN-C57 组相比,NE-C57 组小鼠海马区 IL-6 蛋白及 mRNA 表达水平均显著升高(*** P<0.001),ELISA 检测到 NE-C57 组小鼠血清中 IL-6 的分泌增多(*** 表示 P<0.001);且与 NN-C57 组相比,NE-C57 组小鼠海马区 IL-6 和 APOE 蛋白的表达均显著增多(* 表示 P<0.05)(图 5)。



a: 海马体中 IL-6 和 APOE 代表性免疫印迹图像;b:IL-6 和 APOE 蛋白表达水平统计结果;c:海马体中 IL-6 和 APOE 的 mRNA 表达情况;d: ELISA 测定小鼠血清中 IL-6 含量,n=4~6, * 表示 P<0.05, ** 表示 P<0.01, *** 表示 P<0.001。

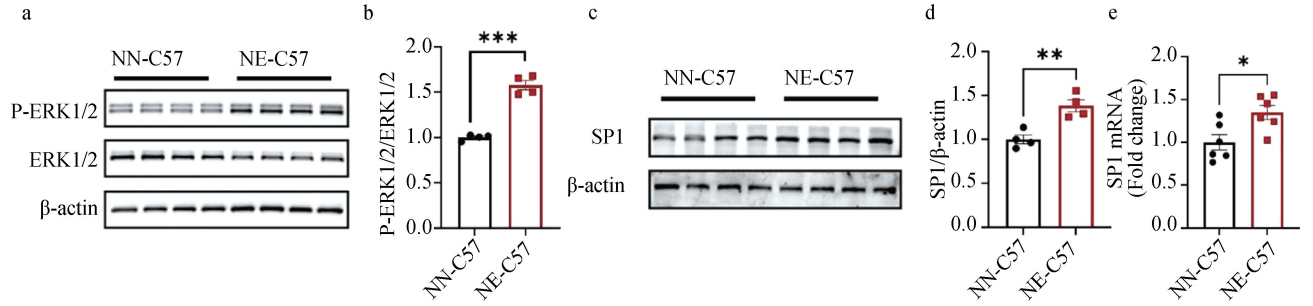
图 5　噪声暴露后小鼠海马体中 IL-6 和 APOE 的蛋白与 mRNA 水平升高

Figure 5　IL-6 and APOE protein and mRNA levels in the hippocampus of mice increased after noise exposure

2.4　噪声暴露激活的相关通路表达

WB 和 RT-qPCR 检测又发现 NE-C57 组中关键激酶 P-ERK1/2 的上调(*** P<0.001),以及必需转录因子 SP1 的蛋白和 mRNA 表达水平显著增加(** 表示 P<0.01; * 表示 P<0.05)。

以上结果提示,ERK1/2 和 SP1 可能参与了 IL-6 和 APOE 表达相关的重要分子途径(图 6)。



a: 海马体中 P-ERK 和 ERK 的代表性免疫印迹图像;b:P-ERK 和 ERK 蛋白表达水平的统计结果;c:小鼠海马体中 SP1 的代表性免疫印迹图像;d: SP1 蛋白表达水平的统计结果;e:海马中 SP1 的 mRNA 表达,n=4~6, * 表示 P<0.05, ** 表示 P<0.01, *** 表示 P<0.001。

图 6　噪声暴露激活的相关信号通路表达

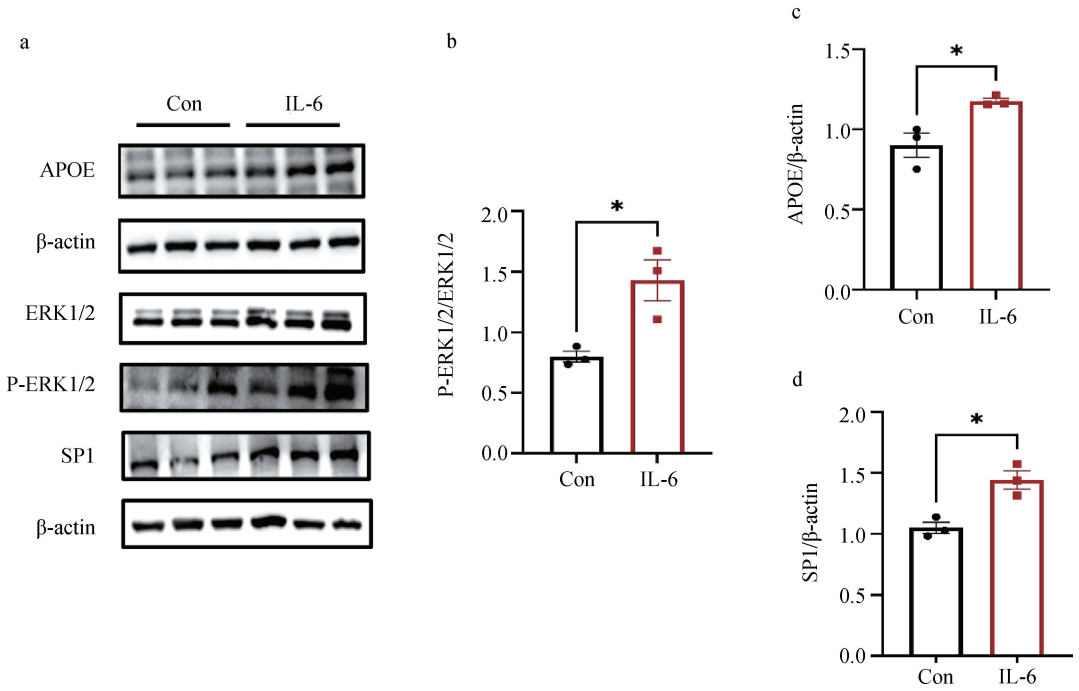
Figure 6　Expression of related signaling pathways activated by noise exposure

WB 检测 HT22 细胞不同处理组中 IL-6 和相关通路蛋白的表达水平。与对照组相比,经过 IL-6 刺激处理后,IL-6 组中的 APOE 蛋白的表达水平均显著增加(* P<0.05),这表明 IL-6 可能调节 APOE 的表达;同时发现,IL-6 刺激处理后细胞关键激酶 P-ERK1/2 的上调(* P<0.05),以及必需转录因子 SP1 的蛋白的增加(* P<0.05),表明 ERK1/2 和 SP1 可能是 IL-6 介导 APOE 表达调节的分子途径(图 7)。

3　讨论

噪声暴露作为一种可能的环境风险因素,在神经退行性疾病中的作用越来越受到人们的关注。近几年,有流行病学研究和实验证据表明,噪声暴露会对中枢神经系统产生非听觉性影响。在本研究中,我们使用 C57BL/6J 小鼠模型探究噪声暴露对认知功能的潜在负面影响,发现:1)噪声暴露后,C57BL/6J 小鼠的认知能力有所下降;2)噪声暴露导致 C57BL/6J 小鼠海马区神经元受损;3)噪声暴露可能通过促进 IL-6 分泌诱导 APOE 的生成,进而影响认知功能。

根据咨询指南,人类健康的风险阈值为 50~55 dB[24],超过 60 dB 的噪声强度可能对健康产生更为严重的影响[25],当噪声强度达到 90 dB 时,它不仅可以诱发压力,其破坏性影响并不局限于听觉系统,而是扩展到许多其他系统[26]。我们的行为学结果



a: APOE、P-ERK1/2、SP1 代表性免疫印迹图像;b、c、d:P-ERK1/2、APOE、SP1 蛋白表达水平统计结果,$n=3$, * 表示 $P<0.05$。

图 7 HT22 细胞中 IL-6 通过调节 ERK1/2-SP1 信号途径促进 APOE 的表达

Figure 7 IL-6 promotes APOE expression in HT22 cells by modulating the ERK1/2-SP1 signaling pathway

显示,持续 28 天的中高强度噪声暴露显著损伤了 C57BL/6J 小鼠的空间学习与记忆能力,表现为噪声暴露组在旷场测试中总移动距离和平均速度均减少、新物体识别中物体辨别指数的降低及 Morris 水迷宫中目标象限停留时间缩短、穿越平台次数减少等;这些发现与 Cui 等的既往研究一致,发现慢性噪声暴露能够引起中枢神经系统的病变[27-29],证实噪声不仅造成听觉系统损伤,更通过非听觉途径影响海马依赖的高级认知功能。研究发现,在动物中诱导听力损失会导致认知能力下降,特别是海马功能障碍。数据表明,噪声暴露会在海马产生有毒环境,导致神经发生停止、突触丢失和 Tau 蛋白过度磷酸化等[30]。本研究中,噪声暴露导致海马 CA1、CA3 及 DG 区的神经元排列紊乱、尼氏小体数量减少,并伴有核固缩、空泡变性等病理改变。这种神经元损伤与行为学异常对应,提示神经元损伤是噪声诱导认知功能障碍的病理基础。另外,本研究采用的噪声暴露模式(中高强度、亚急性期)更接近现实生活环境中的噪声污染特征,而非单次高强度冲击,这使得研究结果具有更强的生态效度和临床转化价值[31]。

本研究中免疫荧光、Western blot 及 RT-qPCR 结果一致表明,噪声暴露组小鼠海马区 IL-6 表达显著上调,且血清 IL-6 水平同步升高,提示噪声应激激活了系统性炎症反应并累及中枢神经系统。IL-6 作为神经免疫交互中的关键信号分子,通过其多效性作用对健康和疾病至关重要[32]。值得注意的是,IL-6 具有双重生物学效应:既可通过神经保护机制调节脑损伤后神经元的存活[33],也被证明可以在大脑中诱导炎症反应产生神经毒性[34]。因此 IL-6 在神经元反应中的不同作用可能取决于不同的病理条件。近几年也有研究表明,在一些神经病理性疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病和多发性硬化症等认知障碍相关疾病中,IL-6 水平显著升高[35]。尽管这些疾病的具体机制各不相同,但 IL-6 升高可诱导神经炎症,从而促进异常蛋白聚集,损害功能神经元和突触功能,最终加剧神经退行性变。我们的研究结果发现,经过 28 天噪声暴露,与对照组相比,NE-C57 组小鼠的认知能力与空间记忆能力均显著下降,脑内 IL-6 的水平显著升高,且小鼠海马区细胞与神经元不同程度的受损,以上支持 IL-6 在此病理过程中发挥神经毒性作用。这些结论与 Hu J 等人在 PND8 小鼠模型中的发现一致,证明 IL-6 是导致认知能力下降的充分必要条件[36]。也与 Conroy 等在体外实验中观察到的结果一致,即长期暴露于 IL-6 中会导致神经元的死亡[37]。为进一步阐明这种受损的可能机制,我们对小鼠海马区进行荧光染色,观察到噪声暴露组小鼠海马区 IL-6 的表达增

高,同时也发现 APOE 表达呈现显著正相关增加,这暗示 IL-6 可能调控 APOE 的表达,细胞水平实验进一步证实,外源性 IL-6 刺激可直接诱导 HT22 细胞中 APOE 表达上调,提示了 IL-6 对 APOE 具有正向调控作用。Ribeiro 等早在 1992 年便在大鼠肝细胞中证实了 IL-6 可双向调控 APOE 的表达,低浓度 IL-6 可抑制 APOE mRNA 转录,但同时促进其蛋白翻译,这提示 IL-6 对 APOE 的调控具有浓度依赖性与细胞特异性[38]。本研究在小鼠海马组织及 HT22 神经元中均发现,慢性噪声应激诱导的高浓度 IL-6 可同步上调 APOE mRNA 与蛋白的表达水平,表明了慢性噪声应激下 IL-6 对 APOE 存在正向转录调控作用。以上结果表明,长期暴露于噪声的环境中会影响认知功能,而这种变化可能与 IL-6 调控 APOE 表达而诱发的神经炎症相关。

为进一步明确上述调控机制的病理生理意义,需首先厘清 APOE 的生物学功能:作为脂质转运的核心载体,APOE 在血液及中枢神经系统的脂质代谢中发挥关键作用,其表达异常与心血管疾病、阿尔茨海默病等疾病的发生发展密切相关。基于此,IL-6 对 APOE 的调控作用可能在噪声诱导的认知损伤中确实起到了关键作用,本研究进一步探讨了 IL-6 调控 APOE 表达的潜在分子机制。APOE 基因转录调控是一个高度复杂的过程,涉及多种转录因子与近端启动子及远端调控区域的相互作用。Chang 等(1990)发现,SP1 作为 APOE 基因 5′端上游增强子核心元件 PET(-161 至-141)的核心结合蛋白,通过直接激活转录正向调控 APOE 基因表达,同时结合近端启动子 GC box 维持其基础转录活性,是 APOE 基因转录调控的关键分子开关[39]。上述经典研究确立了 SP1 作为 APOE 基因核心转录调控因子的地位。在非小细胞肺癌的相关研究中,指出了 SP1 是 ERK1/2 信号通路的底物,ERK1/2 磷酸化激活 SP1,进而上调靶基因(如 Syncytin-1)表达[40];脊髓缺血/再灌注损伤模型中,作者验证了 Ferrostatin-1 通过激活 ERK1/2/SP1/GPX4 信号通路抑制神经元铁死亡发挥神经保护作用[41];有研究通过 IL-6 刺激人主动脉平滑肌细胞,脂联素会抑制 ERK1/2-SP1 通路,解除 IL-6 对 P4Hα1 的转录抑制,促进胶原成熟与分泌,稳定动脉粥样硬化斑块[42];在阿尔茨海默病中,炎症反应是 SP1 上调的重要驱动因素,AD 患者前额叶皮层和海马区 SP1 异常表达,激活的 SP1 作为转录因子,直接促进多个 AD 致病基因的表达[43]。以上均证实了 ERK1/2-SP1 轴在神经系统疾病中的功能相关性,这些证据共同支持了“ERK1/2 磷酸化激活 SP1,进而上调靶基因(包括 APOE)表达”这一调控模式在神经退行性疾病中的可能性。本研究中的体内实验结果表明,在噪声暴露小鼠海马组织中,伴随 IL-6 和 APOE 的上调,关键激酶 ERK1/2 的磷酸化水平及转录因子 SP1 的蛋白及 mRNA 表达均上调;体外实验进一步证实了随着 IL-6 分泌的增多,APOE 的表达也显著增加;除此之外,体外 IL-6 刺激亦可诱导 HT22 细胞中 ERK1/2 磷酸化及 SP1 表达增加。上述结果提示,ERK1/2-SP1 通路可能参与 IL-6 对 APOE 的调控。这与近年来 Cai 等在煤尘暴露模型中的发现高度一致,提示 ERK1/2/SP1 通路可能是 IL-6 调控 APOE 表达的保守机制[34]。然而,本研究尚未通过特异性抑制剂或基因干预手段验证 ERK1/2-SP1 通路在 IL-6 调控 APOE 中的必要性及充分性,因此该调控机制仅为初步推测。IL-6 调控 APOE 表达可能涉及多重信号通路,具体机制有待后续研究。

综上所述,本研究证实噪声暴露通过诱导 IL-6 分泌,激活 IL-6 相关信号通路上调 APOE 的表达,致使 C57 BL/6J 小鼠海马神经元受损及认知功能障碍。在全球人口老龄化加剧和城市化进程加快的背景下,环境噪声污染已成为不可忽视的公共卫生问题。本研究从分子机制层面揭示了噪声危害神经系统的新途径,为探索噪声暴露与认知功能障碍间的关系提供实验证据。

参考文献(References)

[1] Cheng L, Wang S H, Chen Q C, et al. Moderate noise induced cognition impairment of mice and its underlying mechanisms[J]. Physiology & Behavior, 2011, 104(5): 981-988.

[2] Cui B, Wu M Q, Zhu L X, et al. Effect of chronic noise exposure on expression of N-Methyl-D-aspartic acid receptor 2B and Tau phosphorylation in hippocampus of rats[J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2013, 26(3): 163-168.

[3] Paciello F, Rinaudo M, Longo V, et al. Auditory sensory deprivation induced by noise exposure exacerbates cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. eLife, 2021, 10(1), 70908.

[4] Thomas M, Andreas D, Sebastian S, et al. Effects of noise on vascular function, oxidative stress, and inflammation: Mechanistic insight from studies in mice. [J]. European Heart Journal, 2017, 38(37): 2838-2849.

[5] Fetoni A R, Paciello F, Rolesi R, et al. Targeting dysregulation of redox homeostasis in noise-induced hearing loss: Oxidative stress and ROS signaling[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2019, 17(2): 13546-13559.

[6] Osborne M T, Radfar A, Hassan M Z O, et al. A neurobiological mechanism linking transportation noise to cardiovascular disease in humans[J]. European Heart Journal, 2020, 41(6): 772-782.

[7] Melkonyan M, Manukyan A, Hunanyan L, et al. Alpha2-adrenoblockers regulate development of oxidative stress and cognitive behaviour of rats under chronic acoustic stress conditions[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(6): 529-529.

[8] Cheng L, Wang S H, Huang Y, et al. The hippocampus may be more susceptible to environmental noise than the auditory cortex[J]. Hearing Research, 2016, 333: 93-97.

[9] Wang S T, Yu Y H, Feng Y, et al. Protective effect of the orientin on noise-induced cognitive impairments in mice[J]. Behavioural Brain Research, 2016, 37(6): 296290-296300.

[10] Li X F, Fu B, Zhao C L, et al. Early-life noise exposure causes cognitive impairment in a sex-dependent manner by disrupting homeostasis of the microbiota gut brain axis[J]. Brain Behavior and Immunity, 2023, 29(3): 114221-114239.

[11] Manukyan A L. Noise as a cause of neurodegenerative disorders: molecular and cellular mechanisms[J]. Neurological Sciences, 2022, 43(5): 2983-2993.

[12] Fuentes S V, Alvarado J, Melgar R P, et al. The role of glia in the peripheral and central auditory system following noise overexposure: contribution of TNF-α and IL-1β to the pathogenesis of hearing Loss[J]. Frontiers in Neuroanatomy, 2017, 23(2): 119-127.

[13] Andreas D, Swenja K S, Katie F, et al. Environmental noise induces the release of stress hormones and inflammatory signaling molecules leading to oxidative stress and vascular dysfunction-Signatures of the internal exposome[J]. BioFactors (Oxford, England), 2019, 45(4): 197-203.

[14] Wang W H, Zhang L S, Zinsmaier A K, et al. Neuroinflammation mediates noise-induced synaptic imbalance and tinnitus in rodent models[J]. PLoS biology, 2019, 17(6): e3000307.

[15] Wang M X, Chen L, He J, et al. Structural insights into IL-6 signaling inhibition by therapeutic antibodies[J]. Cell Reports, 2024, 43(3): 113819.

[16] Bradburn S, Sarginson J, Murgatroyd C A. Association of peripheral interleukin-6 with global cognitive decline in non-demented adults: A meta-analysis of prospective studies[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2018, 9(7): 438.

[17] Raulin A C, Doss S V, Trottier Z A, et al. ApoE in Alzheimer's disease: Pathophysiology and therapeutic strategies[J]. Molecular Neurodegeneration, 2022, 17(1): 72-79.

[18] Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield T R, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Pathobiology and targeting strategies[J]. Nature Reviews Neurology, 2019, 15(9): 501-518.

[19] Kloske C M, Wilcock D M. The important interface between apolipoprotein E and neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 754.

[20] Chen F, Zhao J, Meng F X, et al. The vascular contribution of apolipoprotein E to Alzheimer's disease[J]. Brain, 2024, 147(9): 2946-2965.

[21] Finch C, Morgan T. Systemic inflammation, infection, ApoE Alleles, and Alzheimer disease: A position paper[J]. Current Alzheimer Research, 2007, 4(2): 185-189.

[22] Zhou Z, Jiang W J, Li L, et al. Noise exposure increase apoptosis in the hippocampus of AD mice through the upregulation of CTSS[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2023, 681(7): 283-290.

[23] Zhou Z, Jiang W J, Li L, et al. The effects of noise exposure on hippocampal cognition in C57BL/6 mice via transcriptomics[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2024, 690(20): 149257.

[24] Hoffman H J, Dobie R A, Losonczy K G, et al. Kids nowadays hear better than we did: declining prevalence of hearing loss in US youth, 1966—2010[J]. The Laryngoscope, 2019, 129(8): 1922-1939.

[25] Christensen J S, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, et al. Road traffic and railway noise exposures and adiposity in adults: A cross-sectional analysis of the danish diet, cancer, and health cohort[J]. Environmental Health Perspectives, 2016, 124(3): 329-335.

[26] Liu L J, Shen P, He T T, et al. Noise induced hearing loss impairs spatial learning/memory and hippocampal neurogenesis in mice[J]. Scientific reports, 2016, 6(1): 20374.

[27] Cui B, Wu M Q, He X J, et al. Effects of chronic noise exposure on spatial learning and memory of rats in relation to neurotransmitters and NMDAR2B alteration in the

hippocampus [J]. Journal of Occupational Health, 2009, 51(2): 152-158.

[28] Cui B, Zhu L X, She X J, et al. Chronic noise exposure causes persistence of tau hyperphosphorylation and formation of NFT tau in the rat hippocampus and prefrontal cortex [J]. Experimental Neurology, 2012, 238(2): 122-129.

[29] Cui B, Li K. Chronic noise exposure and Alzheimer disease: Is there an etiological association? [J]. Medical Hypotheses, 2013, 81(4): 623-626.

[30] Nadhimi Y, Llano D A. Does hearing loss lead to dementia? A review of the literature [J]. Hearing Research, 2021, 402: 108038.

[31] Manohar S, Adler H J, Chen G D, et al. Blast-induced hearing loss suppresses hippocampal neurogenesis and disrupts long term spatial memory [J]. Hearing Research, 2020, 395(17): 108022.

[32] Kummer K K, Maximilian Z, Theodora K, et al. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function[J]. Cytokine, 2021, 27(3): 155582.

[33] Penkowa M, Giralt M, Carrasco J, et al. Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and neurodegeneration after brain injury in interleukin-6-deficient mice[J]. Glia, 2000, 32(3): 271-285.

[34] Cai F L, Xue S, Zhou Z, et al. Exposure to coal dust exacerbates cognitive impairment by activating the IL6/ERK1/2/SP1 signaling pathway [J]. Science of The Total Environment, 2024, 946: 174202.

[35] Shan C, Zhang C, Zhang C B. The Role of IL-6 in Neurodegenerative Disorders [J]. Neurochemical Research, 2024, 49(4): 834-846.

[36] Hu J, Feng X M, Valdearcos M, et al. Interleukin-6 is both necessary and sufficient to produce perioperative neurocognitive disorder in mice[J]. British Journal of Anaesthesia, 2018, 120(3): 537-545.

[37] Conroy S M, Nguyen V, Quina L A, et al. Interleukin-6 produces neuronal loss in developing cerebellar granule neuron cultures [J]. Journal of Neuroimmunology, 2004, 155(1-2): 43-54.

[38] Ribeiro A, Mangeney M, Bernard I, et al. IL-1beta and IL-6 modulate apolipoprotein E gene expression in rat hepatocyte primary culture [J]. Mediators Inflamm, 1992, 1(5): 329-333.

[39] Chang D J, Paik Y K, Leren T P, et al. Characterization of a human apolipoprotein E gene enhancer element and its associated protein factors[J]. Journal of Biological Chemistry, 1990, 265(16): 9496-9504.

[40] Li X H, Fu Y, Xia X Y, et al. Knockdown of SP1/Syncytin1 axis inhibits the proliferation and metastasis through the AKT and ERK1/2 signaling pathways in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Medicine, 2019, 8(12): 5750-5759.

[41] Liu S D, Chen F S, Han J, et al. Ferrostatin-1 improves neurological impairment induced by ischemia/reperfusion injury in the spinal cord through ERK1/2/SP1/GPX4 [J]. Experimental Neurology, 2024, 373(10): 114659.

[42] Li L, Zhang K, Cai X J, et al. Adiponectin upregulates prolyl-4-hydroxylase α1 expression in interleukin 6-stimulated human aortic smooth muscle cells by regulating ERK 1/2 and SP1[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22819.

[43] Citron B A, Dennis J S, Zeitlin R S, et al. Transcription factor SP1 dysregulation in alzheimer's disease [J]. Journal of Neuroscience Research, 2008, 86(11): 2499-2504.

(责任编辑:唐慧)