[文章编号] 1671-587X(2026)04-0914-07 DOI:10.13481/j.1671-587X.20260404

脑源性神经营养因子脂质体对阿尔茨海默病模型大鼠学习和记忆能力的改善作用及其机制

徐 磊[1]，刘玉珍[2]，武小萱[1]，张 欣[1]，史新秀[1]，邢 影[1]
（1. 吉林大学中日联谊医院神经内科，吉林 长春 130033；2. 山东省济南市第五人民医院神经内科，山东 济南 250022）

[摘 要] **目的：**探讨外源性脑源性神经营养因子（BDNF）靶向脂质体对阿尔茨海默病（AD）模型大鼠学习和记忆能力的改善作用，并阐明其可能作用机制。**方法：**32只SD雄性大鼠随机分为假手术组、AD模型组、低剂量BDNF组和高剂量BDNF组。除假手术组外，其余各组大鼠制备AD模型。低和高剂量BDNF组大鼠分别经尾静脉注射1及2 μL外源性BDNF脂质体。采用Morris水迷宫实验检测各组大鼠学习记忆能力，免疫组织化学染色法检测各组大鼠海马组织中BDNF蛋白表达水平和分布，Western blotting法检测各组大鼠海马组织中磷酸化Tau（p-Tau）（Thr231）蛋白表达水平。**结果：**Morris水迷宫实验，与假手术组比较，AD模型组大鼠逃避潜伏期明显延长（$P<0.05$）；与AD模型组比较，低和高剂量BDNF组大鼠穿越平台次数及目标象限停留时间明显增多（$P<0.05$）。免疫组织化学染色法，与AD模型组比较，低和高剂量BDNF组大鼠皮层及海马组织中BDNF蛋白表达水平均明显升高（$P<0.01$）。Western blotting法，与AD模型组比较，低和高剂量BDNF组大鼠海马组织中p-Tau（Thr231）蛋白表达水平均明显降低（$P<0.01$）；与低剂量BDNF组比较，高剂量BDNF组大鼠海马组织中p-Tau（Thr231）蛋白表达水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**静脉给予外源性BDNF脂质体可改善AD模型大鼠学习和记忆能力，其机制可能与上调脑皮层和海马组织中BDNF蛋白表达水平及降低海马组织中p-Tau（Thr231）蛋白表达水平有关。

[关键词] 外源性脑源性神经营养因子脂质体；阿尔茨海默病；学习能力；记忆能力；大鼠，SD
[中图分类号] R743 [文献标志码] A

Improvement effect of brain-derived neurotrophic factor liposomes on learning and memory abilities in Alzheimer's disease model rats and its mechanism

XU Lei[1], LIU Yuzhen[2], WU Xiaoxuan[1], ZHANG Xin[1], SHI Xinxiu[1], XING Ying[1]
(1. Department of Neurology, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China; 2. Department of Neurology, Fifth People's Hospital, Jinan City, Shandong Province, Jinan 250022, China)

ABSTRACT **Objective:** To discuss the improvement effect of exogenous brain-derived neurotrophic factor

[收稿日期] 2025-08-26 [录用日期] 2025-12-30
[基金项目] 吉林省教育厅科研项目（JJKH20201058KJ）
[作者简介] 徐 磊（1986－），男，吉林省吉林市人，副教授，副主任医师，主要从事脑血管病和认知障碍、眩晕和运动障碍疾病方面的研究。
[通信作者] 邢 影，教授，主任医师，硕士研究生导师（E-mail：xingying@jlu.edu.cn）

©《吉林大学学报（医学版）》编辑部，开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。
© Editorial Board of Journal of Jilin University（Medicine Edition）. Open access under CC BY-NC-ND license.

（BDNF）targeted liposomes on the learning and memory abilities of Alzheimer's disease（AD）model rats, and to clarify its possible mechanism. **Methods**: Thirty-two SD male rats were randomly divided into sham operation group, AD model group, low dose of BDNF group, and high dose of BDNF group. Except for sham operation group, the rats in the other groups were prepared as AD models. The rats in low and high doses of BDNF groups were injected with 1 and 2 μL of exogenous BDNF liposomes *via* tail vein, respectively. Morris water maze test was used to detect the learning and memory abilities of the rats in various groups; immunohistochemistry staining was used to detect the expression level and distribution of BDNF protein in hippocampus tissue of the rats in various groups; Western blotting method was used to detect the expression levels of phosphorylated Tau（p-Tau）（Thr231）protein in hippocampus tissue of the rats in various groups. **Results**: The Morris water maze test results showed that compared with sham operation group, the escape latency of the rats in AD model group was significantly prolonged（$P<0.05$）; compared with AD model group, the numbers of crossing platform position and the residence time in target quadrant of the rats in low and high doses of BDNF groups were significantly increased（$P<0.05$）. The immunohistochemistry staining results showed that compared with AD model group, the expression levels of BDNF protein in cortex and hippocampus tissues of the rats in low and high doses of BDNF groups were significantly increased（$P<0.01$）. The Western blotting method results showed that compared with AD model group, the expression levels of p-Tau（Thr231）protein in hippocampus tissue of the rats in low and high doses of BDNF groups were significantly decreased（$P<0.01$）; compared with low dose of BDNF group, the expression level of p-Tau（Thr231）protein in hippocampus tissue of the rats in high dose of BDNF group had no statistically significant difference（$P>0.05$）. **Conclusion**: Intravenous administration of exogenous BDNF liposomes can improve the learning and memory abilities of AD model rats, and the mechanism may be related to up-regulating the expression level of BDNF protein in cerebral cortex and hippocampus tissue and decreasing the expression level of p-Tau（Thr231）protein in hippocampus tissue.

KEYWORDS　Exogenous brain-derived neurotrophic factor liposomes; Alzheimer's disease; Learning ability; Memory ability; Rats, SD

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种进行性神经退行性疾病，临床表现为进行性认知能力下降，伴有记忆丧失和人格改变，是老年人出现痴呆症状的最常见原因[1]。AD导致的认知功能障碍是由神经变性引起的，其病理特征主要表现为认知功能相关区域（如大脑皮层和海马）出现β淀粉样蛋白（β-amyloid，Aβ）沉积形成的弥漫性斑块、突触丢失，以及磷酸化Tau蛋白聚合形成的胞内神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles，NFT）等。流行病学调查[2]显示：全世界每3秒就会新增1例AD患者，尤其在中低等收入国家中，AD发病率正在逐年提高。中国AD患者已超过1 000万人，数量和发病率均居全球第一，65岁以上人群AD发病率为5%，80岁以上人群AD发病率则超过30%；据推算，至2050年，中国65岁以上老年人数量将达3.66亿，占总人口的26.1%[3]。因此，未来AD患者数量将激增。开发用于控制AD的有效治疗策略迫在眉睫。研究[4]显示：AD认知功能障碍导致的神经变性与缺乏神经营养因子或其功能失调密切相关。脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）在神经元存活、分化和突触可塑性中发挥着关键作用。BDNF功能包括增强突触传递，提高突触可塑性，促进突触生长，及改善认知障碍[5]。BDNF能够促进神经细胞再生，尤其对海马的神经发生起关键作用。此外，其能防止神经元受损死亡、改善神经元病理状态、促进受损伤神经元再生和分化，是神经元维持生存及正常生理功能所必需的因子[6-7]。然而内源性BDNF含量较少，且相对分子质量较大，难以直接进入脑组织；外源注射需要保证BDNF的靶向性，避免其在外周循环过程中被分解。研究[8]显示：BDNF靶向脂质体能够透过血脑屏障发挥作用。本文作者探讨外源性BDNF脂质体对AD模型大鼠认知功能的影响，为BDNF脂质体靶向治疗AD提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　实验动物、主要试剂和仪器　32只SPF级雄

性SD大鼠，体质量180～220 g，购自辽宁长生生物技术股份有限公司，动物生产许可证号：SCXK（辽）2015-0001。所有大鼠饲养于温度为21 ℃～25 ℃、相对湿度为47%～54%、12 h明/暗循环的环境中，自由饮水进食。本研究经吉林大学中日联谊医院伦理委员会批准。BDNF靶向脂质体转铁蛋白-胶质纤维状酸性蛋白-脑源性神经营养因子-聚乙二醇（transferrin-glial fibrillary acidic protein-brain-derived neurotrophic factor-polyethylene glycol，Tf-pGFAP-BDNF-PEG）。前期已于本实验室制备完成。BDNF抗体（产品编号：bs-4989R）、磷酸化Tau（phosphorylated Tau，p-Tau）（Thr231）抗体和Aβ1-40溶液均购自北京博奥森生物技术有限公司。Morris水迷宫（型号：XR-XM101）购自上海欣软信息科技有限公司，病理切片机（型号：RM2016）购自上海徕卡仪器有限公司，脱水机（型号：JJ-12J）购自武汉俊杰电子有限公司，包埋机（型号：JB-P5）购自武汉俊杰电子有限公司。

1.2 Morris水迷宫实验检测各组大鼠空间学习和记忆能力 给药结束后，每组8只大鼠进行水迷宫实验。在1个直径为1.6 m的圆形塑料水池中，池壁东、西、南、北四面各有1个入水点，目标象限中央水面下0.8 cm处放置直径为9 cm的圆形隐藏逃生平台，在整个水迷宫实验期间平台的位置保持不变。本实验选用白色大鼠，故使用黑色墨水将水染黑，以隐藏平台并提高摄像时水面与大鼠毛色的对比度，使用加热装置将水温保持在（22±2）℃。水池中央上方布置摄像机并连接记录系统。对大鼠进行为期4 d的水迷宫实验训练，每只鼠每天依次从4个标记的起点进入水迷宫，摄像机在大鼠进入水迷宫后开始记录，直到大鼠到达平台并且停留30 s。若大鼠60 s内找不到平台则停止记录，并且引导大鼠找到平台，停留30 s。水迷宫实验训练阶段检测各组大鼠逃避潜伏期，即每次从任意1个象限将大鼠置入水池中，记录找到逃生平台的时间。第5天正式实验时，检测大鼠穿越平台位置次数和平台位置停留时间，即移除平台后，将大鼠从原平台对侧的象限放入水中，记录60 s内大鼠穿越平台位置的次数和在原平台区域的停留时间。

1.3 实验动物筛选 采用Morris水迷宫检查筛选大鼠。水迷宫练习4 d，第5天正式进行水迷宫检测，记录建模前大鼠的水迷宫实验结果。剔除在水中不动或打转、出现明显划水困难的大鼠，筛选出行动灵活、反应灵敏、精神状态无明显差异的大鼠纳入后续实验。

1.4 大鼠AD模型的制备和给药 定位注射构建AD模型：对SD大鼠腹腔注射2%戊巴比妥钠溶液（剂量45 $mg\cdot kg^{-1}$）进行麻醉，随后放置于立体定向仪上，剪去颅顶被毛，暴露皮肤，消毒。矢状线方向切开皮肤，剥开骨膜，暴露颅骨。根据大鼠脑立体定位图谱定位海马区坐标：前囟后4.2 mm，中线向右侧旁开2.6 mm，进针2.8 mm。牙科钻在颅骨上打孔，然后用微量注射针注射Aβ1-40溶液5 μL（1 $g\cdot L^{-1}$），注射速度1 $\mu L\cdot min^{-1}$，留针10 min以保证注射液充分弥散，而后缓慢退针。假手术组大鼠在上述相同位点注射等体积磷酸盐缓冲液（phosphate buffered saline，PBS）。术后每日注射青霉素10万单位，连续5～7 d，防止感染。

注射后5～7 d，观察到大鼠反应迟缓、摄食减少、精神萎靡，则AD大鼠建模成功[9]。将建模成功的大鼠进行水迷宫实验，对比建模前后大鼠的行为学变化。将建模成功的24只大鼠随机分为AD模型组、低剂量BDNF脂质体处理组（低剂量BDNF组）和高剂量BDNF脂质体处理组（高剂量BDNF组），每组8只。低和高剂量BDNF组大鼠通过尾静脉注射制备好的外源性BDNF脂质体1及2 μL，每毫升包含不少于1 000个Tf-pGFAP-BDNF-PEG；AD模型组大鼠尾静脉注射等剂量生理盐水。

BDNF脂质体注射后观察5～7 d，随后各组大鼠进行水迷宫实验，记录逃避潜伏期和穿越平台次数等。

1.5 免疫组织化学染色法检测各组大鼠脑组织中BDNF蛋白表达水平 水迷宫实验后处死大鼠，取大脑分为左侧和右侧两部分，分离海马及皮层组织，一部分于－70 ℃冰箱中冻存；另一部分组织样本用4%多聚甲醛固定，脱水、包埋、切片，进行免疫组织化学染色，观察海马组织病理形态表现。采用Image J软件定量分析各组大鼠脑组织中BDNF蛋白表达水平。

1.6 Western blotting法检测各组大鼠海马组织中p-Tau（Thr231）蛋白表达水平 将冻存的海马组织融化，并在4 ℃下裂解细胞，高速离心15 min，取上清液。通过二喹啉甲酸（bicinchoninic acid，BCA）法对样本中蛋白浓度进行定量，对蛋白进行高温变性后，开展十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel

electrophoresis，SDS-PAGE）凝胶电泳实验。将电泳后的凝胶在转膜液中浸泡数分钟进行平衡，随后将蛋白转印到硝酸纤维素膜上。用含5%脱脂奶粉的封闭液室温封闭1 h，用PBST缓冲液洗膜3次，每次5 min。将洗干净的膜取出，加入一抗p-Tau（Thr231）（1∶1 000稀释），室温孵育4 h。随后将膜用PBST缓冲液洗涤3次，每次5 min，然后加入辣根过氧化物酶（horseradish peroxidase，HRP）标记的二抗（1∶2 000），室温孵育2 h。洗膜后，避光将显影剂A液与B液等体积混匀后，立即滴加到膜上，反应1 min，随后曝光。采用Image J软件分析蛋白条带灰度值，以β-actin为内参，计算目的蛋白表达水平。目的蛋白表达水平＝目的蛋白条带灰度值/内参蛋白条带灰度值。

1.7　统计学分析　采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。各组大鼠逃避潜伏期、穿越平台位置次数、目标象限停留时间和脑组织中BDNF及p-Tau（Thr231）蛋白表达水平均符合正态分布，以$\bar{x}\pm s$表示，多组间样本均数比较采用单因素方差分析，组间样本均数两两比较采用LSD-t检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　各组大鼠逃避潜伏期　与假手术组比较，AD模型组大鼠逃避潜伏期明显延长（$P<0.05$）；与AD模型组比较，低和高剂量BDNF组大鼠逃避潜伏期明显缩短（$P<0.05$）。见表1。

2.2　各组大鼠跨越平台次数和目标象限停留时间　与假手术组比较，AD模型组大鼠穿越平台次数和目标象限停留时间明显减少（$P<0.05$）（见图1）；与AD模型组比较，低和高剂量BDNF组大鼠穿越平台次数明显增多（$P<0.05$），目标象限停留时间明显延长（$P<0.05$）。见图1和表1。

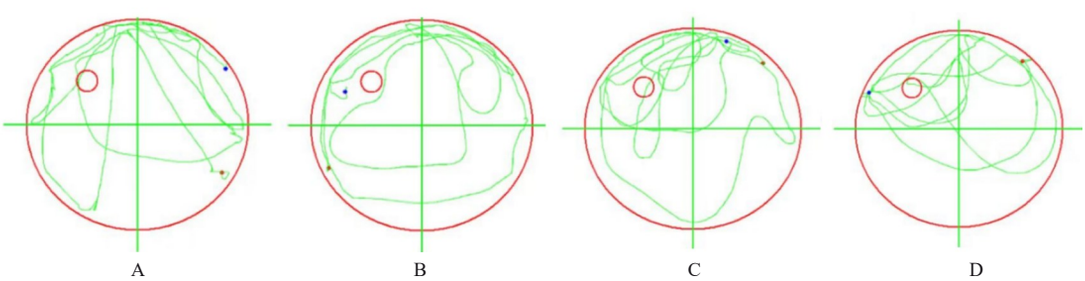
表1　各组大鼠逃避潜伏期、穿越平台次数和目标象限停留时间

Tab.1　Escape latencies, numbers of crossing platform, and residence time in target quadrant of rats in various groups

（$n=8,\bar{x}\pm s$）

Group	Escape latency（t/s）	Number of crossing platform	Residence time in target quadrant（t/s）
Sham operation	24.87±5.26	6.88±1.17	48.03±3.81
AD model	53.28±9.57*	1.63±0.48*	26.13±3.37*
Low dose of DBNF	30.69±6.49△	3.01±0.87△	33.25±2.91△
High dose of DBNF	31.80±6.18△	4.25±0.97△	37.75±3.03△

*$P<0.05$ *vs* sham operation group，△$P<0.05$ *vs* AD model group.



A：Sham operation group；B：AD model group；C：Low dose of DBNF group；D：High dose of DBNF group.

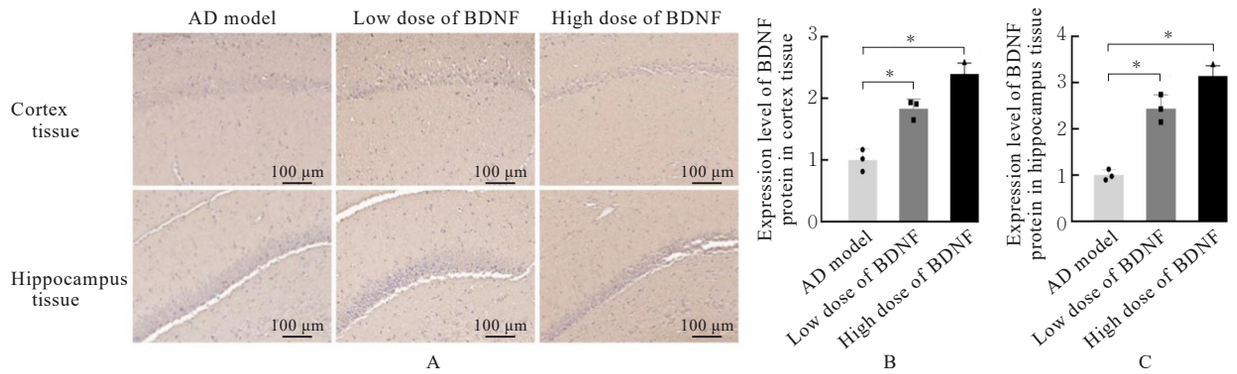
图1　各组大鼠Morris水迷宫轨迹图

Fig. 1　Morris water maze track diagrams of rats in various groups

2.3　各组大鼠脑皮层和海马组织中BDNF蛋白表达水平　在皮层组织（主要分布于大脑皮层锥体细胞层），与AD模型组比较，低剂量BDNF组和高剂量BDNF组大鼠皮层组织中BDNF蛋白表达水平升高（$P<0.01$）；与AD模型组比较，低剂量BDNF组和高剂量BDNF组大鼠海马组织中BDNF蛋白表达水平明显升高（$P<0.01$）。见图2。

2.4　各组大鼠海马组织中p-Tau(Thr231)蛋白表达水平　Western blotting法检测结果显示：与AD模型组比较，低和高剂量BDNF组大鼠海马组织中p-Tau（Thr231）蛋白表达水平均明显降低（$P<0.05$），其中高剂量BDNF组大鼠海马组织中

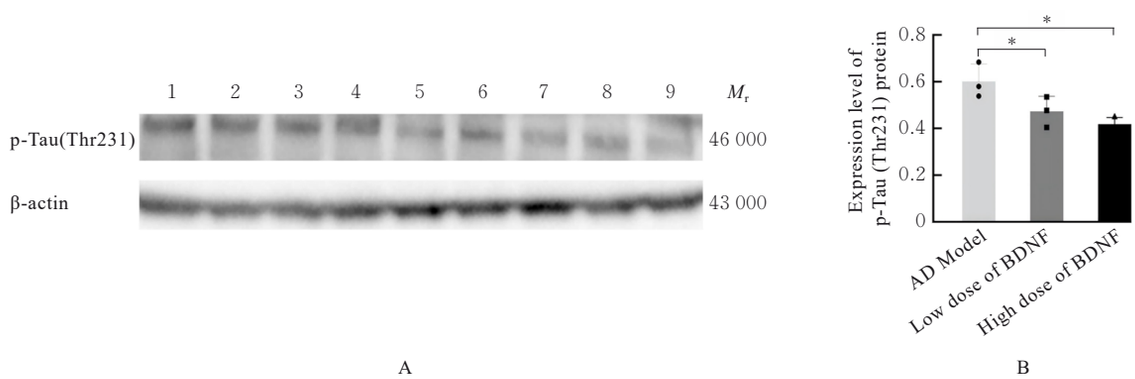
p-Tau（Thr231）蛋白表达水平降低幅度更大；低和高剂量BDNF组大鼠海马组织中p-Tau(Thr231)蛋白表达水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。见图3。



A：Morphology（×200）；B，C：Histograms（$^*P<0.01$）；B：Expression level of BDNF protein in cortex tissue；C：Expression level of BDNF protein in hippocampus tissue.

图2　免疫组织化学法检测各组大鼠脑皮层和海马组织中BDNF蛋白表达情况（×200）

Fig. 2　Expression of BDNF protein in cerebral cortex and hippocampus tissue of rats in various groups detected by immunohistochemistry assay (×200)



Lane 1－3：AD model group；Lane 4－6：Low dose of BNDF group；Lane 7－9：High dose of BNDF group.$^*P<0.05$.

图3　各组大鼠海马组织中p-Tau(Thr231)蛋白表达电泳图(A)和直条图(B)

Fig. 3　Electrophoregram(A) and histogram(B) of expressions of p-Tau (Thr231) protein in hippocampus tissue of rats in various groups

3　讨　论

AD是最常见的老年期痴呆症，患者普遍表现出认知功能障碍，随着AD的进展，患者会出现认知能力下降，最终导致死亡[10]。AD的病理特征为Aβ在海马中聚积而导致神经原纤维缠结，海马在短期记忆和长期记忆的信息整合中起重要作用，海马的损伤将进一步导致认知功能和行为能力受损[11]。此外，Aβ的聚积还会造成小胶质细胞炎症反应，导致神经元损伤甚至坏死，进而引起认知功能障碍[12]。

Morris水迷宫测试是评估啮齿类动物空间学习与记忆能力的重要方法。本实验研究结果显示：与假手术组比较，AD模型组大鼠逃避潜伏期明显延长，穿越平台次数和目标象限停留时间明显减少，反映模型组大鼠的学习和空间记忆能力明显降低。与AD模型组比较，低和高剂量BDNF组大鼠逃避潜伏期明显缩短，穿越平台次数明显增多，目标象限停留时间明显延长，反映BDNF组大鼠学习和空间记忆能力明显增强。上述结果表明：大鼠AD模型制备成功，低和高剂量BDNF组对模型组大鼠的学习和记忆能力具有明显改善作用。

BDNF是中枢神经系统中含量最高且分布于整

个大脑（尤其在皮质、杏仁核、海马体、下丘脑、纹状体和小脑）中的神经营养因子。前体BDNF在粗面内质网中翻译，并转运至高尔基体，从其中释放出含有BDNF的囊泡，参与中枢神经系统的发育和成熟以及神经元分化、成熟和存活等细胞过程，对突触可塑性、记忆形成和认知功能起重要作用，增强成熟大脑中的突触传递、突触可塑性和树突生长[13-16]。本研究发现：在皮层组织（主要分布于大脑皮层锥体细胞层），与AD模型组比较，低和高剂量BDNF组大鼠脑组织中BDNF蛋白表达水平升高；同样，在海马组织中（海马齿状回颗粒细胞层及CA1-CA3区锥体细胞层），与AD模型组比较，低和高剂量BDNF组大鼠脑组织中BDNF蛋白表达水平亦升高，表明静脉注射外源性BDNF脂质体可上调脑皮层和海马组织中BDNF蛋白表达水平，提示外源性BDNF脂质体靶向脑皮层及海马组织可能为AD治疗提供新的思路。研究[17]显示大鼠海马体中BDNF的减少程度与认知障碍的严重程度密切相关。另有研究[18-19]发现：BDNF有促进神经元存活和改善学习与记忆的作用，可减缓老年人认知能力下降速度。大脑是一个高度可塑的器官，不断地接收和整合信号，在整个生命过程中产生功能和结构上的变化以及稳态适应，AD患者BDNF水平的下降会导致大脑可塑性降低和神经元死亡[20]，提高BDNF水平可改善成年大鼠神经元生成能力及AD小鼠的空间认知功能[21]。陈丽等[22]采用免疫组织化学法和Western blotting法检测的结果显示：AD模型组大鼠海马组织中BDNF阳性细胞数和BDNF蛋白表达水平均较对照组明显减少。

p-Thr231是指Tau蛋白在第231位苏氨酸（Threonine，Thr）残基发生磷酸化修饰，会显著降低Tau蛋白与微管的结合能力，导致微管稳定性下降，破坏神经元内的运输系统，最终导致细胞死亡，p-Thr231抗体常被作为检测和量化病理性Tau蛋白重要工具，其表达升高提示脑组织损伤严重、认知障碍严重[23]。本研究为明确外源性给予BDNF脂质体对p-Tau蛋白表达的调控，取大鼠海马组织进行Western blotting检测，结果表明：与AD模型组比较，低和高剂量BDNF组大鼠海马组织中p-Tau（Thr231）蛋白表达水平均降低，其中高剂量BDNF组蛋白表达水平降低更明显，表明静脉注射外源性BDNF脂质体可降低AD模型大鼠海马组织中p-Tau（Thr231）蛋白表达水平，提示海马组织中p-Tau（Thr231）蛋白表达水平降低可能与BDNF脂质体改善AD模型大鼠学习记忆能力有关。本研究结果显示：AD模型组大鼠逃避潜伏期明显延长，给予脑保护剂（外源性BDNF脂质体）处理后，大鼠逃避潜伏期缩短。但随着剂量的增加，上述现象未见明显改善，原因可能是干预时间短（药物发挥作用的时间）和样本量小，因此未能呈现出剂量与认知改善的正相关关系。BDNF剂量与大鼠行为学改善的相关性有待进一步深入研究。

综上所述，静脉给予外源性BDNF脂质体可改善AD模型大鼠学习和记忆能力，上调脑皮层和海马组织中BDNF蛋白表达水平，降低海马组织中p-Tau（Thr231）蛋白表达水平。

利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

徐磊和刘玉珍参与研究设计、数据分析及论文撰写，武小萱、张欣和史新秀参与实验操作及数据收集，邢影参与论文审阅和修改。

[参考文献]

[1] OSSENKOPPELE R, VAN DER KANT R, HANSSON O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(8): 726-734.

[2] XUE C, LI J, HAO M Q, et al. High prevalence of subjective cognitive decline in older Chinese adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1277995.

[3] 彭希哲. 老龄化背景下的人口年龄结构[J]. 上海交通大学学报(哲学社会科学版), 2023, 31(2): 14-24.

[4] LU B, NAGAPPAN G, GUAN X M, et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(6): 401-416.

[5] GASCON S, JANN J, LANGLOIS-BLAIS C, et al. Peptides derived from growth factors to treat Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 6071.

[6] MITRA S, BEHBAHANI H, ERIKSDOTTER M. Innovative therapy for Alzheimer's disease-with focus on biodelivery of NGF[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 38.

[7] 张桂红. 脂质体包埋脑源性神经营养因子靶向透过血脑屏障[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(9): 1296-1300, 1305.

[8] 王虎平, 米彩云, 周　君, 等. 黑逍遥散通过调控PP2A/

GSK-3β通路对阿尔茨海默病大鼠的改善作用[J].中成药，2022，44(10)：3311-3314.

[9] LIU Y Q，TAN Y J，ZHANG Z Y，et al. The interaction between ageing and Alzheimer's disease：insights from the hallmarks of ageing [J]. Transl Neurodegener，2024，13(1)：7.

[10] FRÖLICH L，HAUSNER L. Lutz Frölich，Lucrezia Hausner. Disease-modifying treatment approaches for Alzheimer's disease[J]. Nervenarzt，2021，92(12)：1239-1248.

[11] XIE L S，ZHANG N，ZHANG Q，et al. Inflammatory factors and amyloid β-induced microglial polarization promote inflammatory crosstalk with astrocytes [J]. Aging，2020，12(22)：22538-22549.

[12] HEMPSTEAD B L. Brain-derived neurotrophic factor：three ligands，many actions[J]. Trans Am Clin Climatol Assoc，2015，126：9-19.

[13] KATOH-SEMBA R，TAKEUCHI I K，SEMBA R，et al. Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain[J]. J Neurochem，1997，69(1)：34-42.

[14] BRIGADSKI T，LEßMANN V. The physiology of regulated BDNF release[J]. Cell Tissue Res，2020，382(1)：15-45.

[15] SASI M，VIGNOLI B，CANOSSA M，et al. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling[J]. Pflugers Arch，2017，469(5/6)：593-610.

[16] EGAN M F，KOJIMA M，CALLICOTT J H，et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function[J].Cell，2003，112(2)：257-269.

[17] LIM J Y，REIGHARD C P，CROWTHER D C. The pro-domains of neurotrophins，including BDNF，are linked to Alzheimer's disease through a toxic synergy with Aβ[J]. Hum Mol Genet，2015，24(14)：3929-3938.

[18] BUCHMAN A S，YU L，BOYLE P A，et al. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults[J]. Neurology，2016，86(8)：735-741.

[19] MAHANTA A K，CHAULAGAIN B，TRIVEDI R，et al. Mannose-functionalized chitosan-coated PLGA nanoparticles for brain-targeted codelivery of CBD and BDNF for the treatment of Alzheimer's disease[J]. ACS Chem Neurosci，2024，15(21)：4021-4032.

[20] LOU S C，GONG D F，YANG M T，et al. Curcumin improves neurogenesis in Alzheimer's disease mice *via* the upregulation of Wnt/β-catenin and BDNF[J]. Int J Mol Sci，2024，25(10)：5123.

[21] 陈 丽，刘西玲，谷超超，等.吡格列酮对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆障碍的改善及海马区BDNF、TrkB表达的作用[J].中国临床研究，2016，29(1)：9-13.

[22] ICHIMATA S，MARTINEZ-VALBUENA I，LEE S，et al. Distinct molecular signatures of amyloid-beta and Tau in Alzheimer's disease associated with down syndrome[J]. Int J Mol Sci，2023，24(14)：11596.