

· 基础研究 ·

头孢他啶预处理对帕金森病小鼠模型的神经保护作用及机制研究

崔春^{1,2#}, 洪慧^{1,2#}, 乔晨萌^{1,2}, 赵炜疆^{1,2}, 申延琴^{1,2*}

(1. 江南大学无锡医学院神经退行和损伤研究室, 江苏 无锡 214122; 2. 江南大学MOE肠道微生物生态和慢性疾病医学基础研究创新中心, 江苏 无锡 214122)

摘要: **目的** 本研究旨在用小鼠模型探究针对革兰氏阴性菌的抗生素头孢他啶短期预处理对帕金森病(Parkinson's disease, PD)的影响。 **方法** 连续14 d给予C57BL/6J小鼠头孢他啶灌胃处理(100 mg/kg体重, 每天一次); 第15天行4次1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)腹腔注射(20 mg/kg·次)建立PD模型; 注射后的第7天行爬杆和悬挂实验的行为学测试, 并收集组织检测PD病理学指标。 **结果** 本研究所用的头孢他啶预处理方案改善了PD小鼠在悬挂实验中的表现; 虽未显著改善PD小鼠多巴胺能神经元的丢失及多巴胺的减少, 但抑制了神经炎症及多巴胺的代谢。 **结论** 本研究所用的头孢他啶预处理方案可通过多种机制发挥对PD小鼠的神经保护效应。

关键词: 帕金森病; 头孢他啶; 神经保护; 神经炎症**中图分类号:** R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-2639(2026)03-0001-09

Study on neuroprotective effect and its mechanism of ceftazidime pretreatment on Parkinson's disease mouse models

Cui Chun^{1,2#}, Hong Hui^{1,2#}, Qiao Chenmeng^{1,2}, Zhao Weijiang^{1,2}, Shen Yanqin^{1,2*}

(1. Laboratory of Neurodegenerative and Neuroinjury Diseases, Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. MOE Medical Basic Research Innovation Center for Gut Microbiota and Chronic Diseases, Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: **Objective** This study was to investigate the effects of short-term pre-administration of ceftazidime, an antibiotic against gram-negative bacteria on the mouse model of Parkinson's disease (PD). **Methods** C57BL/6J mice were given ceftazidime by gavage for 14 consecutive days (100 mg/kg body weight, once a day); four intraperitoneal injections of MPTP (20 mg/kg/injection) were administered on day 15 to establish the PD model. Behavioral tests, including the Pole test and Traction test, were carried out and tissues were collected for the examination of pathological indices of PD on Day 7 post-injection. **Results** The ceftazidime pretreatment regimen improved behavioral performance of PD mice in the Traction test. Although the loss of dopaminergic neurons and the decrease in dopamine release were not rescued, neuroinflammation and dopamine metabolism were reduced in PD mice. **Conclusion** The present ceftazidime pretreatment regimen showed neuroprotective effects in PD mice by multiple ways.

Key words: Parkinson's disease; ceftazidime; neuroprotection; neuroinflammation**基金项目:** 国家自然科学基金(82171429)**作者简介:** 崔春(1977—), 女, 吉林辽源人, 副教授, 博士。研究方向: 帕金森病。

洪慧(2019—), 女, 安徽桐城人, 硕士研究生。研究方向: 帕金森病。

* **通信作者:** 申延琴(1971—), 女, 陕西延安人, 教授, 博士。研究方向: 帕金森病研究。E-mail: shenyanqin@jiangnan.edu.cn# **共同第一作者**

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二大神经退行性疾病,仅次于阿尔茨海默病,严重困扰人类健康。该病是因遗传、环境等原因引发神经炎症、线粒体功能障碍、氧化应激、谷氨酸兴奋性毒性等病理学改变,从而导致黑质,尤其是黑质致密部(compact part of substantia nigra, SNpc)中的多巴胺能神经元死亡,使得释放到纹状体的多巴胺(dopamine, DA)减少^[1],从而出现典型的运动症状,如运动僵直综合征、姿势不稳、步态障碍等。目前尚无理想的预防措施及治愈方法。

近年,菌群-肠-脑轴被认为与PD的进展密切相关。肠道菌群或其代谢产物可以通过免疫、代谢、迷走神经等途径影响PD病理^[2]。由于肠道微生物群及其代谢物对环境敏感,在饮食^[3]、细菌移植^[4]、抗生素^[5]等因素的影响下会发生改变。其中,抗生素可根据不同的靶点和抗菌谱杀灭不同的细菌,因此是调节微生物群的有力工具^[6]。因此,日常生活中抗生素的使用对PD的影响也是不容忽视的问题。

研究^[7]发现,利用多种抗生素混合的鸡尾酒疗法清除肠道微生物群,可通过减少小胶质细胞的活化和 α -突触核蛋白的聚集改善PD小鼠模型的运动功能障碍,并可通过改变肠道微生物群的组成,保护多巴胺能神经元免受1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的神经毒性影响^[8]。此外,单一种类的抗生素也可基于抗炎、抗氧化、抗凋亡等机制影响PD病理学变化。米诺环素(minocycline)是第二代半合成四环素,有研究显示它能够抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化而缓解神经炎症,并能够通过清除过量的活性氧而发挥抗氧化作用,从而减轻PD小鼠的运动功能障碍和认知障碍^[9]。万古霉素(vancomycin)预处理可通过减少星形胶质细胞和小胶质细胞的活化而改善MPTP诱导的PD小鼠的运动症状^[10]。利福平(rifampicin)被证实

可以防止 α -突触核蛋白的聚集,改善线粒体功能障碍或氧化应激损伤^[11]。一般来说,通过使用窄谱抗生素或细菌特异性抗生素选择性地消除肠道微生物群,有助于揭示特定微生物群的作用及机制。因此,本研究采用头孢他啶(ceftazidime)改变肠道微生物群。头孢他啶是第三代头孢菌素(β -内酰胺类抗生素),可特异性地抑制革兰氏阴性菌细胞壁的合成^[12]。革兰氏阴性菌的抗原结构(如脂多糖)与炎症反应及炎症性肠病的发病有关^[13]。Matheoud等^[14]的研究表明,革兰氏阴性细菌的肠道感染在Pink1^{-/-}小鼠引发了PD样的运动障碍,可能与革兰氏阴性菌引发了线粒体抗原提呈和线粒体特异性自反应CD8⁺ T淋巴细胞的聚集,导致了纹状体多巴胺神经元轴突末梢的变性。而头孢他啶处理对PD的影响目前尚不清楚。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

6周龄雄性SPF级C57BL/6J小鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司,中国北京)饲养在无病原体、12 h光/暗循环、温度为(24 $\pm$ 2.0) $^{\circ}$ C、湿度为(55 $\pm$ 10)%的环境下,自由进食和饮水;此外,每天记录小鼠体重。所有实验方案均按照江南大学动物伦理委员会的要求执行。

首先,使小鼠在新环境中适应7 d。在7周龄时,将小鼠随机分为四组($n=13$ 只/组):①灌胃对照+生理盐水组(control+saline),用蒸馏水灌胃给药14 d,然后腹腔注射生理盐水;②头孢他啶+生理盐水组(ceftazidime+saline),用头孢他啶溶液灌胃给药14 d,然后腹腔注射生理盐水;③灌胃对照+MPTP组(control+MPTP):用蒸馏水灌胃给药14 d,然后腹腔注射MPTP;④头孢他啶+MPTP组(ceftazidime+MPTP):头孢他啶溶液灌胃给药14 d,然后腹腔注射MPTP。实验流程图见图1。

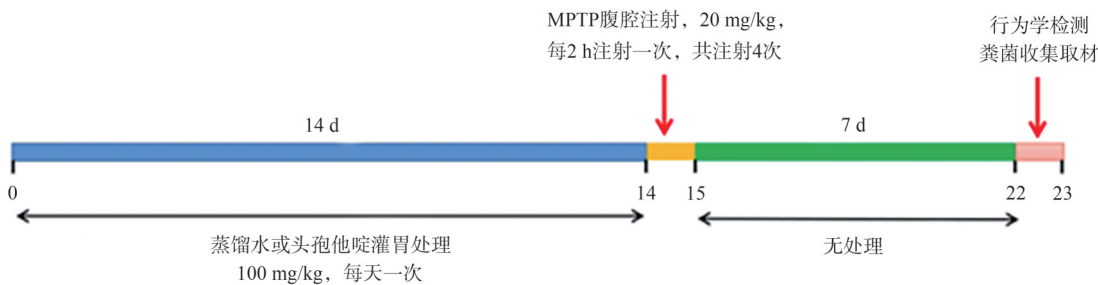


图1 实验流程图

1.2 头孢他啶及MPTP给药方案

头孢他啶给药方案:将头孢他啶(HY-B0593, MedChemExpress, 美国)溶于蒸馏水中至浓度为10 mg/mL。以灌胃方式给予动物头孢他啶溶液,剂量为100 mg/kg体重,每天一次,连续灌胃14 d;对照组灌胃同等剂量的蒸馏水。

MPTP给药方案:为建立急性PD模型,将MPTP(MO896, Sigma-Aldrich, USA)溶于生理盐水中,浓度为2 mg/mL,行腹腔注射,注射体积为10 mL/kg·次,每天注射4次,每次间隔2 h。对照组使用同等剂量生理盐水。

1.3 行为学检测

动物在接受生理盐水或MPTP腹腔注射造模4 d后,接受行为预训练,每天一次,持续3 d天。正式行为测试在造模后的第8天进行。所有行为实验均采用双盲法。

爬杆实验:将一根直径为1 cm、长50 cm的杆子放在笼子中,杆子上缠有非粘性纱布。将小鼠头朝下放在杆子顶端,然后记录小鼠下降回笼所需时间。每只小鼠测试3次,计算平均时间。所记录的时间代表运动迟缓的程度。

悬挂实验:要求动物用两只前爪抓住一根直径为5 mm、距地面30 cm的水平绳索,呈悬挂状态,观察10 s,然后对其肢体位置从0到4分进行评分,评分规则如下:用两只后爪抓住绳子的动物得4分;用一只后爪抓住绳子的动物得3分;用两只前爪抓住绳子的动物得2分;用一只前爪抓住绳子的动物得1分;两只前爪均抓不住绳子的动物计0分。每只动物进行3次测试。评分用于评估前肢抓握力和平衡能力。

1.4 标本收集和准备

新鲜标本的收集和准备:为了获得新鲜的纹状体组织,用异氟烷对小鼠进行深度麻醉,并在MPTP处理后第8天将小鼠处死。在冰上解剖小鼠并获取纹状体等脑组织,并将其立即保存在-80 °C。

用于冰冻切片的脑组织的收集和准备:用无菌PBS经心脏灌注小鼠,然后用pH 7.4的4%多聚甲醛灌注。全脑取出后,在4%多聚甲醛中4 °C固定过夜,然后在4 °C下相继在20%和30%的蔗糖中梯度脱水,随后进行OCT胶包埋,在-80 °C保存至下次使用。

1.5 免疫荧光及图像分析

使用冰冻切片机(CM1950, 德国徕卡)将大脑

切成厚度为10 μm的冠状切片,收集从前额2.92 mm至3.52 mm含黑质的切片。取5个代表性切片(间距100 μm)进行免疫染色,并用其相邻切片重复3次。

切片染色过程如下:首先,将切片置于55 °C烘箱烘片30 min。将脑切片浸入pH 6.0的柠檬酸盐溶液,在95 °C水浴锅中加热45 min进行抗原修复,然后在室温冷却,进而用PBS冲洗3次。然后,将脑组织切片在含5%山羊血清的PBS溶液中37 °C孵育30 min,进行封闭。继而在4 °C进行一抗孵育过夜。一抗信息如下:抗酪氨酸羟化酶[TH, 多巴胺能神经元标志物(1:1000, MAB318, Millipore, 美国)];抗GFAP[星形胶质细胞标志物(1:2000, Z0334, Dako, Denmark)],抗Iba-1[(小胶质细胞标志物(1:1000, 019-19741, Wako, Japan)];抗CD68[小胶质细胞激活标志物:(1:200, BA3638, Boster, 中国)]。二抗信息如下:与FITC结合的山羊抗小鼠IgG(1:1000, A0568, Beyotime, 中国)、与Cy3结合的山羊抗兔IgG(1:1000, A0516, Beyotime, 中国)。使用Axio Imager Z2荧光显微镜(蔡司)进行检测,并使用ZEN软件及Image J软件对荧光图像进行计数或荧光强度的定量分析。

1.6 蛋白印迹实验(western blot, WB)

用200 μL RIPA缓冲液(P0013B, Beyotime, 中国)和2 μL蛋白酶抑制剂(PMSF)(碧云天, 中国)以及4 μL磷酸酶抑制剂(P1081, 碧云天, 中国)超声匀20 mg纹状体组织,提取纹状体总蛋白。随后,将匀浆在13 000 r/min、4 °C下离心5 min并收集上清液,并使用BCA蛋白检测试剂盒(BL521A, Biosharp, 中国)检测蛋白质浓度。上清液在SDS样品缓冲液中煮沸5 min变性后,30 μg总蛋白经8%~10% SDS-PAGE分离,转移至PVDF膜(ISEQ00010, Millipore, 美国),然后用以下一抗进行检测:抗酪氨酸羟化酶(TH, 1:1000, AB152, Millipore, 美国)、抗GAPDH(1:8000, 10494-1-AP, Proteintech, 美国)。二抗采用与辣根过氧化物酶结合的山羊抗兔IgG(1:4000, abs20002ss, Boster, 中国)和兔抗鼠IgG(1:5000, BA1058, Boster, 中国)。蛋白条带用BeyoECL Plus(P90720, Millipore, 美国)孵育约1 min后,用凝胶成像系统(5200, Tanon, 中国)成像。使用Image J软件进行密度测定。

1.7 神经递质检测

采用高效液相色谱法(HPLC, Waters 2489, Wa-

ters,美国)和荧光检测器(Waters 2475,Waters,美国)定量检测纹状体 DA 及其代谢物(高香草酸(HVA)、和 3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)的含量。新鲜纹状体组织称重后,用新鲜的 0.1 M 高氯酸(10 μ L/mg 纹状体组织)在 4 $^{\circ}$ C 下超声匀浆,匀浆后在 13 000 r/min、4 $^{\circ}$ C 条件下离心 10 min,收集上清,用 0.22 μ m 过滤器过滤上清液,将样品分别注入 Atlantis T3 色谱柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m, Waters)。流动相为乙腈、超纯水和 0.01 M PBS(pH 4.0),采用梯度洗脱,流速为 1.0 mL/min。

1.8 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,多组之间以单因素方差分析和 Tukey HSD 事后分析,数据以($\bar{x}\pm s$)表示,将 $P<0.05$ 设定为显著性阈值(*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$,***表示 $P<0.001$)。

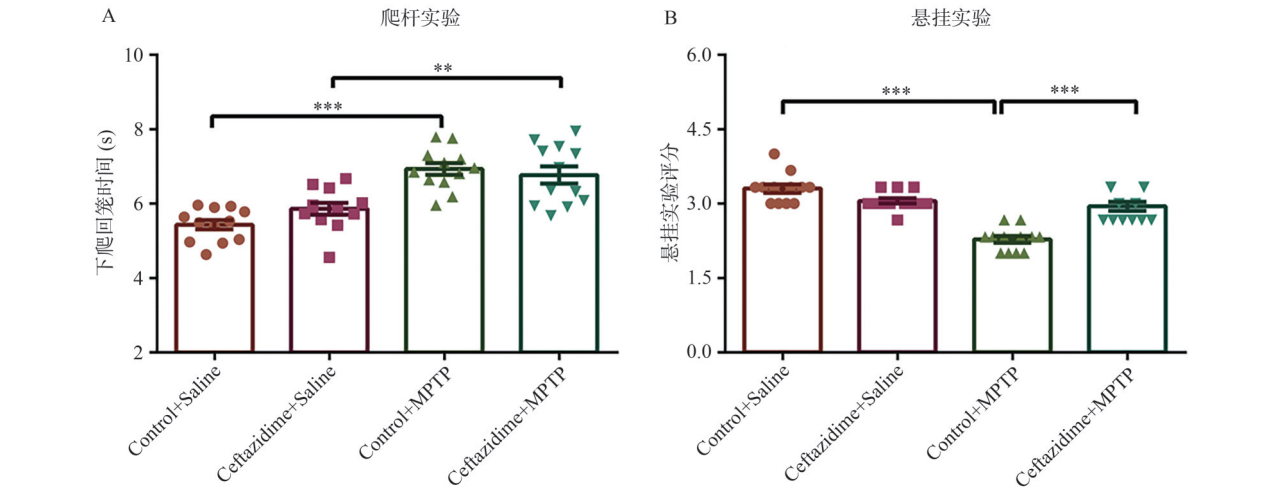
2 结果

2.1 头孢他啶预处理可改善 MPTP 诱导的 PD 小鼠的运动功能障碍

为探讨头孢他啶预处理对 MPTP 诱导的 PD 小鼠运动功能的影响,通过爬杆实验和悬挂实验检测

了小鼠的运动功能。

在爬杆实验中(图 2A),与 Control+Saline 处理的小鼠相比,Ceftazidime+Saline 小鼠用时无显著差异,说明头孢他啶预处理对正常动物在爬杆实验中的运动能力无影响;而 Control+MPTP 处理的小鼠,用时显著延长($P<0.001$),表明 MPTP 处理诱发了小鼠的运动功能障碍;但是,Control+MPTP 组小鼠和 Ceftazidime+MPTP 组小鼠之间用时并无显著差异,表明头孢他啶预处理未改善 PD 小鼠在爬杆实验中的运动能力。在悬挂实验中(图 2B),与 Control+Saline 组相比,Ceftazidime+Saline 组小鼠的评分无差异,说明头孢他啶预处理对正常动物在悬挂实验中的运动能力无影响;而 Control+MPTP 组小鼠得分显著降低($P<0.001$),表明 MPTP 处理诱发了小鼠的运动功能障碍。与 Control+MPTP 组小鼠相比,Ceftazidime+MPTP 组小鼠的得分显著提高($P<0.001$),表明头孢他啶预处理可显著改善 PD 小鼠在悬挂实验中的运动能力。这些结果表明,头孢他啶在一定程度上可缓解 MPTP 诱导的 PD 小鼠运动功能障碍。



A:爬杆实验,所用的时间代表运动障碍的程度(n=12);B:悬挂实验,悬吊反射评分用于评估肌肉力量和平衡能力(n=12)。**表示 $P<0.01$,***表示 $P<0.001$ 。

图2 头孢他啶预处理可改善 PD 小鼠的运动功能障碍

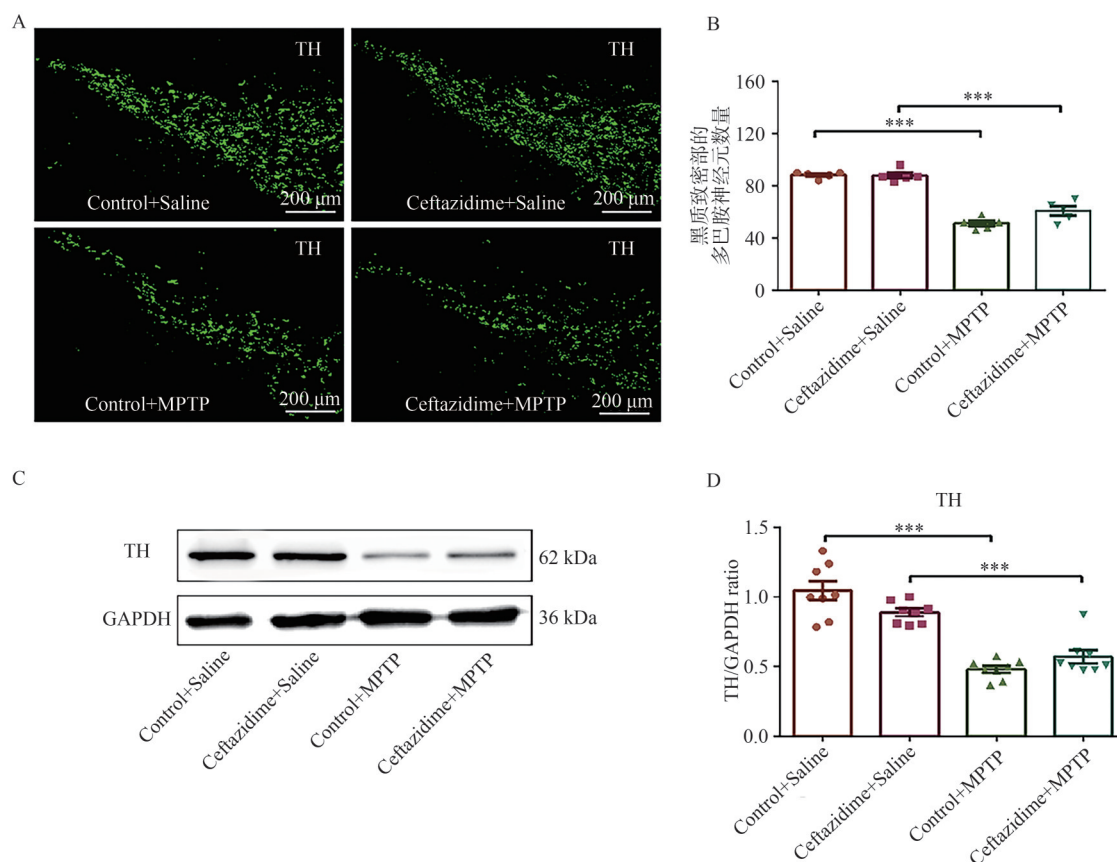
2.2 头孢他啶预处理对 PD 小鼠多巴胺能神经元的丢失无显著影响

为了研究头孢他啶预处理对 SNpc 中多巴胺能神经元的影响,通过免疫荧光染色评估了 SNpc 中 TH 阳性多巴胺能神经元的数量,并通过 Western blot 检测了 TH 在纹状体中的表达。与 Control+Saline 组小鼠相比,Ceftazidime+Saline 组小鼠 SNpc 中

TH 阳性神经元的数量(图 3A、3B)以及纹状体 TH 的表达(图 3C、3D)均无差异,说明头孢他啶预处理对正常动物多巴胺神经元的数量无影响;而 Control+MPTP 组小鼠 SNpc 中 TH 阳性神经元的数量(图 3A、3B, $P<0.001$)以及纹状体 TH 的表达(图 3C、3D, $P<0.001$)均显著降低,说明 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型表现出多巴胺神经元的丢失。但是,与 Control+

MPTP 组小鼠相比, Ceftazidime+MPTP 组小鼠 SNpc 中 TH 阳性神经元的数量(图 3A、3B)、以及纹状体 TH 的表达(图 3C、3D)均无差异, 说明头孢他啶预处

理对 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型多巴胺神经元的丢失无显著影响。



A: SNpc 中具有代表性的 TH 免疫荧光染色 ($n=5$)。比例尺为 100 μ m; B: SNpc 中多巴胺能神经元数量的定量分析; C: 纹状体中 TH 表达的代表性 Western Blot 图; D: 对 WB 检测的 TH 的表达进行相对定量 ($n=8$)。***表示 $P<0.001$ 。

图 3 头孢他啶预处理对 PD 小鼠多巴胺能神经元和 TH 水平下降无显著影响

2.3 头孢他啶预处理可减轻 PD 小鼠的神经炎症

为进一步检测头孢他啶预处理对神经炎症的影响,进行了黑质 GFAP、Iba-1 和 CD68 的免疫荧光染色。结果显示,与 Control+Saline 组小鼠相比, Ceftazidime+Saline 组小鼠的三种抗体表达无显著差异(图 4A-4F),说明头孢他啶预处理不影响正常动物的神经炎症;而 Control+MPTP 组小鼠 SNpc 中三种抗体的表达均显著升高(图 4A-4F, $P<0.001$),说明 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型表现出神经炎症。但是,与 Control+MPTP 组小鼠相比, Ceftazidime+MPTP 组小鼠 SNpc 中三种抗体的表达均显著降低(图 4A, $P<0.001$; 4C-4F, $P<0.001$),说明头孢他啶预处理减轻了 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型的神经炎症。

2.4 头孢他啶预处理不影响 PD 小鼠纹状体中 DA 的水平但可抑制 DA 的代谢

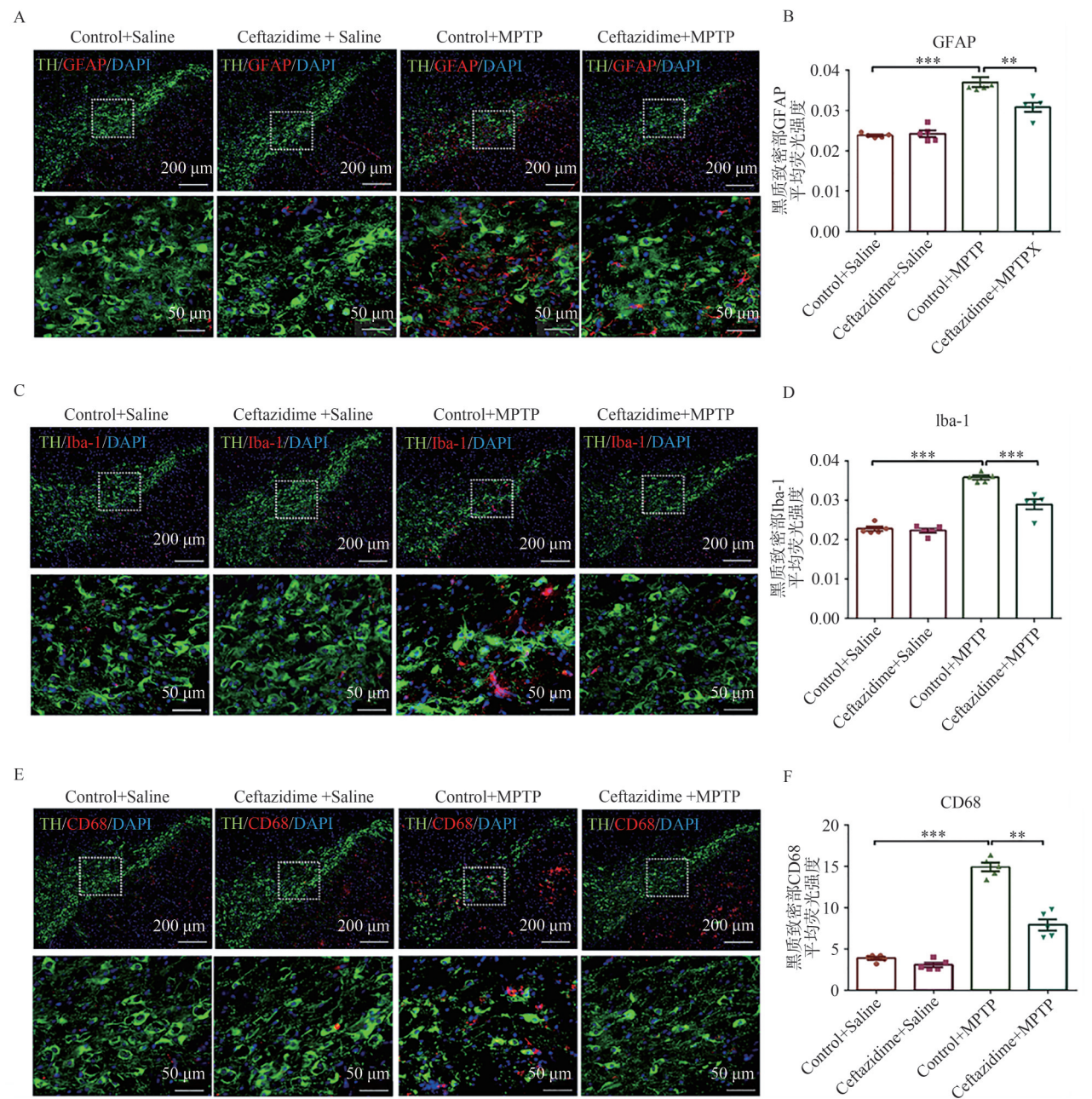
为了评估头孢他啶预处理对纹状体 DA (PD 的

关键神经递质)代谢的影响,进行了高效液相色谱分析。

通过检测 DA 的含量发现:与 Control+Saline 组小鼠相比: Ceftazidime+Saline 组小鼠纹状体中 DA 的含量无显著差异,而 Control+MPTP 组小鼠的 DA 含量显著降低(图 5A, $P<0.001$);与 Control+MPTP 组小鼠相比, Ceftazidime+MPTP 组小鼠 DA 的含量无显著差异(图 5A)。说明 MPTP 诱导的 PD 模型表现出纹状体 DA 的显著减少,头孢他啶预处理并未挽救 PD 小鼠纹状体 DA 含量的降低。

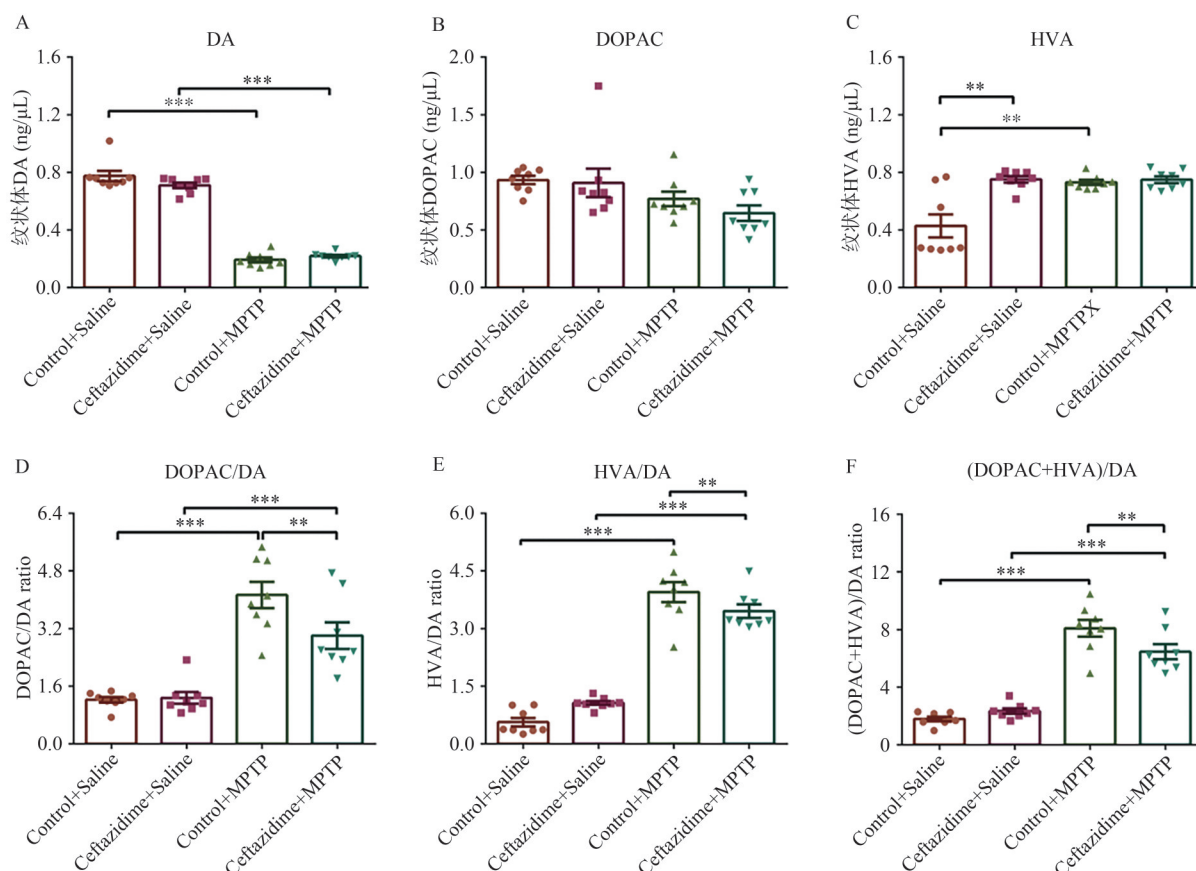
进一步检测 DA 代谢产物 DOPAC 和 HVA 的含量,并计算 DA 代谢产物/DA 的比值以更准确的评估 DA 的代谢率,发现 DOPAC 的含量在各组无显著差异(图 5B)。而与 Control+Saline 组小鼠相比,其余三组 HVA 的含量增加(图 5C, $P<0.01$);与 Control+MPTP 组小鼠相比, Ceftazidime+MPTP 组小鼠 HVA

的含量无显著差异。进一步计算 DOPAC/DA、HVA/DA、(DOPAC+HVA)/DA 的比值算出 DA 的代谢率发现:与 Control+Saline 组小鼠相比,Control+MPTP 组小鼠的这三个比值显著增高(图 5D-5F, $P<0.001$);与 Ceftazidime+Saline 组小鼠相比,Ceftazidime+MPTP 组小鼠的这三个比值同样显著增高(图 5D-5F,P<0.001),说明 MPTP 诱导的 PD 模型表现出 DA 代谢的显著增加。而与 Control+MPTP 组小鼠相比,Ceftazidime+MPTP 组小鼠的这三个比值显著下降(图 5D-5F, $P<0.01$),说明头孢他啶预处理抑制了 PD 小鼠 DA 的代谢。



A:SNpc 中具有代表性的 GFAP 免疫荧光染色及框选区域的放大;B:SNpc 中荧光强度的定量分析($n=5$);C:SNpc 中具有代表性的 Iba-1 免疫荧光染色及框选区域的放大;D:SNpc 中荧光强度的定量分析($n=5$);E:SNpc 中具有代表性的 CD68 免疫荧光染色及框选区域的放大;F:SNpc 中活化小胶质细胞数量的定量分析($n=5$)。比例尺分别为 200 μm 和 50 μm 。**表示 $P<0.01$, ***表示 $P<0.001$ 。

图 4 头孢他啶预处理可减轻 PD 小鼠黑质的神经炎症



A-C: 采用高效液相色谱法分析纹状体DA及其代谢物DOPAC、HVA的水平($n=8$); D-F: DA代谢率采用DOPAC/DA(D)、HVA/DA(E)、(DOPAC+HVA)/DA(F)计算。**表示 $P<0.01$, ***表示 $P<0.001$ 。

图5 头孢他啶预处理可抑制PD小鼠纹状体DA代谢的增加

3 讨论

本研究以MPTP诱导的PD小鼠为模型,探究了头孢他啶预处理对PD小鼠运动行为、黑质多巴胺能神经元存活、神经炎症反应、纹状体DA含量及代谢的调控作用。结果显示,头孢他啶预处理对正常小鼠的运动能力及神经病理学变化等均无显著影响,证实该剂量给药无基础神经毒性。MPTP造模后小鼠出现显著运动功能障碍,表现为爬杆耗时延长、悬挂评分降低;而头孢他啶仅能显著提升悬挂实验评分,对爬杆实验运动迟缓无明显改善,提示本研究采用的头孢他啶预处理方案对PD小鼠运动功能具有部分保护作用,主要改善肌张力与肢体协调能力¹⁵,而非全面逆转运动迟缓表型。

进一步研究发现,头孢他啶预处理虽未显著挽救SNpc中TH⁺多巴胺能神经元的丢失,也未能恢复纹状体DA的含量,但显著减轻了SNpc的神经炎症(GFAP⁺星形胶质细胞和Iba-1⁺/CD68⁺小胶质细胞活化均显著降低),并抑制了DA的代谢(DOPAC/DA、

HVA/DA代谢比率显著下降)。由此可见,本研究的头孢他啶预处理方案可能通过抗炎及抑制DA代谢的对MPTP诱导的PD小鼠发挥神经保护作用、改善运动功能。

神经炎症是PD病理学进展的关键驱动因素,小胶质细胞异常活化、星形胶质细胞过度增殖引发的慢性神经炎症,会持续损伤神经微环境、并加重运动功能障碍,是PD神经病理学过程的核心靶点^[16-17]。抗生素抗神经炎症的作用已经被若干研究^[18]证实。同为 β -内酰胺类抗生素的头孢曲松被发现可通过降低TNF α 及IL-6的释放减轻神经炎症,并能够上调星形胶质细胞谷氨酸转运蛋白以促进胞外谷氨酸清除、从而降低兴奋性神经毒性^[19-20]。头孢他啶和头孢曲松结构相似,主要差异体现在C-3/C-7侧链结构不同。头孢他啶的C-3位含有吡啶鎓结构,C-7位侧链含有“1-羧基-1-甲基乙氧基”基团;而头孢曲松的C-3位含有三嗪基团,C-7位侧链为“甲氧亚氨基”结构;因此,使这两种药物体现出较大的代谢差异和抗菌性差异等^[12]。本

研究中头孢他啶预处理的抗炎效应未能挽救DA神经元的丢失,可能与MPTP急性模型的特性有关。MPTP诱导的DA神经元死亡在短时间内可能已达到不可逆的阈值,头孢他啶预处理虽能抑制继发性炎症损伤,但难以逆转已经发生的细胞死亡。

DA代谢紊乱是PD病理学进程中重要的继发性损伤机制,病理性状态下残存的多巴胺能神经元会出现DA代偿性高代谢,使大量DA分解为DOPAC、HVA等代谢产物,不仅降低神经递质利用效率,还会诱发氧化应激、加剧神经炎症,形成“代谢紊乱-炎症损伤”的恶性循环^[21]。DA代谢增加所产生的代谢物可与蛋白质结合,导致错误折叠和功能丧失,对多巴胺能神经元具有毒性^[22-23]。另一方面,树突状细胞可以吞噬DA的代谢物,进而直接激活、或者通过激活小胶质细胞间接激活T/B淋巴细胞的免疫应答,因此DA的过度代谢也可通过促进神经炎症反应和氧化应激损伤加重多巴胺能神经元的损伤^[24]。本研究发现头孢他啶预处理可降低DA代谢来减轻MPTP诱导的神经毒性和损伤,从而起到保护作用。其机制可能与抑制单胺氧化酶(MAO)、或儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)等DA代谢酶的活性,减少DA的氧化代谢有关^[23]。这种代谢调节作用也可能受微环境的影响,例如慢性应激和炎症状态可上调MAO表达^[25]。此外,肠道菌群对神经递质的代谢也有影响。例如,粪肠球菌(*E. faecalis*)能将左旋多巴(DA前体)脱羧为DA,减少其通过血脑屏障的比例,导致中枢DA利用率降低^[26]。但是,头孢他啶对PD模型肠道菌群的调控及其神经保护的具体作用机制仍需通过进一步的实验进行阐释。本团队前期研究^[10]还发现万古霉素(糖肽类抗生素)预处理同样对急性PD小鼠模型SNpc区DA神经元的丢失和DA含量的降低无显著改善,但可通过抑制纹状体MAO-B的表达显著抑制DA的代谢,并能减轻SNpc的胶质细胞活化。由此可见,万古霉素与头孢他啶虽然在结构上完全不同,但却呈现出相似的神经保护特征,这一现象提示“抑制DA代谢+减轻神经炎症”可能是一类抗生素预处理策略对急性PD小鼠模型的一种神经保护模式。

综上,本研究显示头孢他啶灌胃预处理可部分地改善PD小鼠运动功能,虽然多巴胺神经元丢失和纹状体多巴胺的含量并未受到显著影响,但是可以减轻神经炎症,并降低DA的代谢,从而缓解PD小鼠的运动障碍,由此明确了头孢他啶预处理对

MPTP诱导PD小鼠的神经保护作用,呈现出此类药物在PD干预中的应用前景。本研究仍存在一定局限性,未深入挖掘其调控胶质细胞活化与DA代谢的具体分子通路;未结合肠道菌群、氧化应激等上下游机制展开验证。后续可围绕信号转导通路分子机制、肠道菌群变化等开展深入研究。

参考文献:

- [1] Duarte C, de Souza E B, Dias-Pinto J R, et al. Parkinson's disease: From metabolism to genetics: A comprehensive review [J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2026, 48(3):254.
- [2] Yadav S, Raj R G. Parkinson's disease and the gut microbiota connection: Unveiling dysbiosis and exploring therapeutic horizons [J]. *Neuroscience*, 2025, 581:1-15.
- [3] Sanz Y, Cryan J F, Deschasaux-Tanguy M, et al. The gut microbiome connects nutrition and human health [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2025, 22(8):534-555.
- [4] Sun M F, Zhu Y L, Zhou Z L, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2018, 70:48-60.
- [5] Koutzoumis D N, Vergara M, Pino J, et al. Alterations of the gut microbiota with antibiotics protects dopamine neuron loss and improve motor deficits in a pharmacological rodent model of Parkinson's disease [J]. *Experimental Neurology*, 2020, 325:113159.
- [6] Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: Between good and evil [J]. *Gut*, 2016, 65(11):1906-1915.
- [7] Sampson T R, Debelius J W, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease [J]. *Cell*, 2016, 167(6):1469-1480. e12.
- [8] Pu Y Y, Chang L J, Qu Y G, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion protects against MPTP-induced dopaminergic neurotoxicity in the brain [J]. *Aging*, 2019, 11(17):6915-6929.
- [9] Cheng G W, Liu Z W, Yan Z, et al. Minocycline nanoplateform penetrates the BBB and enables the targeted treatment of Parkinson's disease with cognitive impairment [J]. *Journal of Controlled Release*, 2025, 377:591-605.
- [10] Cui C, Hong H, Shi Y, et al. Vancomycin pretreatment on MPTP-induced Parkinson's disease mice exerts neuroprotection by suppressing inflammation both in brain and gut [J]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2023, 18(1):72-89.
- [11] Acuña L, Hamadat S, Corbalán N S, et al. Rifampicin and

- its derivative rifampicin quinone reduce microglial inflammatory responses and neurodegeneration induced *in vitro* by α -synuclein fibrillary aggregates [J]. *Cells*, 2019, 8(8):776.
- [12]Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling' [J]. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 26(6):526-537.
- [13]Vignsnaes L K , Brynskov J, Steenholdt C, et al. Gram-negative bacteria account for main differences between faecal microbiota from patients with ulcerative colitis and healthy controls [J]. *Beneficial Microbes*, 2012, 3 (4) : 287-297.
- [14]Matheoud D, Cannon T, Voisin A, et al. Intestinal infection triggers Parkinson's disease-like symptoms in *Pink1*^{-/-} mice [J]. *Nature*, 2019, 571(7766):565-569.
- [15]朱悦红,徐彬,李光璐,等. 姜黄素对小鼠帕金森病模型行为学的影响 [J]. *浙江临床医学*, 2016, 18(3):400-401+404.
- [16]权威,乔晨萌,钮谷雨,等. 氧化三甲胺加剧MPTP诱导的PD模型小鼠的神经炎症及行为障碍 [J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2023, 21(3):23-30.
- [17]马晓宇,乔晨萌,谭璐璐,等. 1-甲基色氨酸对帕金森病小鼠海马小胶质细胞活化的干预作用 [J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2025, 23(3):18-23.
- [18]牛露露,张飒乐. 基于肠脑轴探讨帕金森病治疗的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(9):21-24.
- [19]Sari Y, Swiss G M S, Alrashedi F A, et al. Effects of novel beta-lactam, MC-100093, and ceftriaxone on astrocytic glutamate transporters and neuroinflammatory factors in nucleus accumbens of C57BL/6 mice exposed to escalated doses of morphine [J]. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2024, 32(7):102108.
- [20]Shi X Z, Sun Y S, Hosseini S, et al. Ceftriaxone attenuates Poly I: C-induced neuroinflammation *in vitro* by modulating glutamate transport, synaptic integrity, and immunometabolic reprogramming [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2025, 19:1684398.
- [21]Chakrabarti S, Bisaglia M. Oxidative stress and neuroinflammation in Parkinson's disease: The role of dopamine oxidation products [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(4):955.
- [22]Vecchio L M, Sullivan P, Dunn A R, et al. Enhanced tyrosine hydroxylase activity induces oxidative stress, causes accumulation of autotoxic catecholamine metabolites, and augments amphetamine effects *in vivo* [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2021, 158(4):960-979.
- [23]Zhou Z D, Yi L X, Wang D Q, et al. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease [J]. *Translational Neurodegeneration*, 2023, 12(1):44.
- [24]De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2016, 15(10):1005-1011.
- [25]Fang M Q, Li Y, Liao Z Y, et al. Lipopolysaccharide-binding protein expression is increased by stress and inhibits monoamine synthesis to promote depressive symptoms [J]. *Immunity*, 2023, 56(3):620-634. e11.
- [26>Maini Rekdal V, Bess E N, Bisanz J E, et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism [J]. *Science*, 2019, 364(6445):eaau6323.

[收稿日期 2026-04-29;责任编辑 赵菊梅, 折建局]