

· 基础研究 ·

基于 microPET/CT 探讨急性睡眠剥夺对大鼠脑内葡萄糖代谢及神经炎症反应的影响

戴梦雅¹ 相振宇¹ 张妍¹ 刘超锋¹ 高洁² 秦志星¹
王红亮¹ 武志芳¹ 李建国² 李思进¹

¹山西医科大学第一医院核医学科、分子影像山西省重点实验室、分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心,太原 030001;²中国辐射防护研究院放射医学与环境医学研究所,太原 030006

通信作者:李思进, Email: lisjnm123@163.com

【摘要】 目的 探讨急性睡眠剥夺(ASD)后对大鼠模型海马葡萄糖代谢和神经炎症反应的影响。**方法** 将 20 只 SD 大鼠(雌雄各 10 只)通过随机抽样法分为 4 组(每组 5 只),分别为雌性 ASD 组、雄性 ASD 组、雌性对照组、雄性对照组。其中 ASD 组构建 ASD 模型。72 h 睡眠剥夺后,所有大鼠分 2 d 分别进行¹⁸F-FDG 和 *N,N*-二乙基-2-(2-(4-(2-¹⁸F-氟乙氧基)苯基)-5,7-二甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)乙酰胺(¹⁸F-DPA-714) microPET/CT 脑显像,比较大鼠海马¹⁸F-FDG 与¹⁸F-DPA-714 SUV_{mean}的变化。另对大鼠进行脑组织病理学、免疫组织化学及免疫荧光染色检测。采用两独立样本 *t* 检验分析数据。**结果** ¹⁸F-FDG 显像示雌雄 ASD 组和对照组海马 SUV_{mean}(雌:4.11±0.35 和 1.89±0.28;雄:3.43±0.47 和 2.02±0.54)差异均具有统计学意义(*t* 值:9.65、3.92, *P* 值:<0.001、0.002)。¹⁸F-DPA-714 显像示雌雄 ASD 组和对照组海马 SUV_{mean}(雌:0.28±0.01 和 0.28±0.02;雄:0.26±0.02 和 0.31±0.04)差异均无统计学意义(*t* 值:-0.18、-2.24, *P* 值:0.859、0.056)。相对分子质量 18×10³ 转位蛋白(TSPO)免疫组织化学显示雌雄 ASD 组和对照组在脑内海马区域的表达量(雌:0.19±0.02 和 0.19±0.01;雄:0.21±0.01 和 0.20±0.01)差异均无统计学意义(*t* 值:-0.48、-1.67, *P* 值:0.651、0.139)。免疫荧光染色示 ASD 72 h 后脑内海马区域小胶质细胞胞体减小,突起点及周围分支显著减少。**结论** ASD 72 h 后大鼠海马葡萄糖代谢增高,但无明显神经炎症反应。

【关键词】 睡眠剥夺;海马;代谢;葡萄糖;神经炎症性疾病;正电子发射断层显像术;体层摄影术;X 线计算机;大鼠

基金项目:国家自然科学基金(U22A6008, 82027804);山西省高等教育“百亿工程”专项资助(BYYX001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241101-00375

MicroPET/CT-based exploration of the effects of acute sleep deprivation on glucose metabolism and neuroinflammation in rat brain

Dai Mengya¹, Xiang Zhenyu¹, Zhang Yan¹, Liu Chaofeng¹, Gao Jie², Qin Zhixing¹, Wang Hongliang¹, Wu Zhifang¹, Li Jianguo², Li Sijin¹

¹Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University; Shanxi Key Laboratory of Molecular Imaging; Collaborative Innovation Center for Molecular Imaging of Precision Medicine, Taiyuan 030001, China; ²Division of Radiation Medicine and Environmental Medicine, China Institute for Radiation Protection, Taiyuan 030006, China

Corresponding author: Li Sijin, Email: lisjnm123@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of acute sleep deprivation (ASD) on hippocampal glucose metabolism and neuroinflammation in rat models. **Methods** Twenty SD rats (10 males and 10 females) were divided into four groups (five in each group) by random sampling method: female ASD group, male ASD group, female control group, and male control group. Among them, the ASD group constructed the ASD model. After 72 h sleep deprivation, all rats underwent ¹⁸F-FDG and *N,N*-diethyl-2-(2-(4-(2-¹⁸F-fluoroethoxy) phenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl) acetamide (¹⁸F-DPA-714) microPET/CT brain imaging in 2 d to compare the changes of ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-DPA-714 SUV_{mean} in the hippocampus of rats. Brain histopathology, immunohistochemistry and immunofluorescence staining were detected in rats.

Independent-sample *t* test was used to analyze the data. **Results** ^{18}F -FDG imaging showed the hippocampal SUV_{mean} between ASD group and control group (female: 4.11 ± 0.35 vs 1.89 ± 0.28 ; male: 3.43 ± 0.47 vs 2.02 ± 0.54) were statistically significant (*t* values: 9.65, 3.92, *P* values: <0.001 , 0.002). ^{18}F -DPA-714 imaging showed the hippocampal SUV_{mean} between ASD group and control group (females: 0.28 ± 0.01 vs 0.28 ± 0.02 ; male: 0.26 ± 0.02 vs 0.31 ± 0.04) were not statistically significant (*t* values: -0.18, -2.24, *P* values: 0.859, 0.056). The 18×10^3 translocator protein (TSPO) immunohistochemistry showed the expression in the hippocampal region of the brain between ASD group and control group (female: 0.19 ± 0.02 vs 0.19 ± 0.01 ; male: 0.21 ± 0.01 vs 0.20 ± 0.01) were not statistically different (*t* values: -0.48, -1.67, *P* values: 0.651, 0.139). Immunofluorescence staining showed that microglial cytosol in the hippocampal region of the brain decreased after 72 h of ASD, and the protrusion points and surrounding branches were significantly reduced. **Conclusion** Increased hippocampal glucose metabolism in rats is observed after 72 h of ASD without significant neuroinflammation.

【Key words】 Sleep deprivation; Hippocampus; Metabolism; Glucose; Neuroinflammatory diseases; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Rats

Fund program: National Natural Science Foundation of China (U22A6008, 82027804); Shanxi Province Higher Education "Billion Project" Science and Technology Guidance Project (BYYX001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241101-00375

急性睡眠剥夺(acute sleep deprivation, ASD)是指个体由于自身或环境等原因所致的短期内(一般指 24~72 h)始终保持不眠的状态^[1],为睡眠障碍及阿尔茨海默病发病的高危因素^[2]。既往研究表明 ASD 会损伤小鼠的认知功能^[3],功能性 MRI 亦发现睡眠剥夺改变了海马网络的连接性^[4]。虽然 MRI 可观察 ASD 后脑内解剖及功能的变化,但其表征神经炎症反应能力有限^[5]。研究表明,长期慢性睡眠剥夺会导致海马小胶质细胞激活,炎症反应增强, ^{18}F -FDG 代谢水平显著增高^[6]。目前,关于 ASD 后海马区域神经炎症反应及糖代谢的研究少见。

相对分子质量 18×10^3 转位蛋白(translocator protein, TSPO)低表达于脑内正常胶质细胞线粒体外膜,当发生神经炎症反应时,激活的小胶质细胞 TSPO 表达会显著升高^[7]。目前,TSPO PET 已成功用于多种神经炎症反应相关疾病的活体显像^[8],是诊断神经炎症反应的“金标准”。

本研究以 ASD 大鼠为研究模型,通过 ^{18}F -FDG 与 *N,N*-二乙基-2-(2-(4-(2- ^{18}F -氟乙氧基)苯基)-5,7-二甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)乙酰胺(*N,N*-diethyl-2-(2-(4-(2- ^{18}F -fluoroethoxy)phenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)acetamide, ^{18}F -DPA-714) microPET/CT 显像联合应用,探讨 ASD 72 h 后大鼠海马葡萄糖代谢及神经炎症反应的变化情况。

材料与方法

1. 实验材料。DPA-714 前体购自天津晟诺生物医药科技有限公司,并由该公司提供标准品进行验证。 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -DPA-714 由山西医科大学第一医院核医学科制备,放化纯 $>98\%$ 。显像采用法国

Inviscan (IRIS127.0.0.1) microPET/CT 仪。胶质细胞标志物 TSPO、离子化钙结合适配分子 1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba1) 和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)抗体及辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗分别购自北京博奥森生物技术有限公司、武汉三鹰生物技术有限公司和英国 Abcam 公司;小胶质细胞 Iba1 免疫荧光标记抗体购自英国 Abcam 公司;酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒购自泉州市九邦生物科技有限公司。

20 只 6~8 周龄 SD 大鼠(雌雄各 10 只,体质量 230~270 g)由北京斯贝福生物技术有限公司提供[生产许可证号:SCXK(京)2019-0010],所有实验动物按照光照条件为每 12 h 昼夜交替,自由进食进水饲养 1 周后进行模型制作。动物实验经中国辐射防护研究院伦理委员会同意审批[编号:CIRP-IACUC-(G)2023337],并严格按照动物伦理要求进行饲养及实验。

2. ASD 模型的构建及分组。按雌雄分类通过随机抽样法分为 ASD 组(雌雄各 5 只)和对照组(雌雄各 5 只)。采用改良多平台的方法建立 ASD 模型:自制睡眠剥夺箱大小为 140 cm $\times$ 50 cm $\times$ 40 cm,箱底镶嵌高 10 cm、直径 6.5 cm 的圆形小平台若干,平台间距 15 cm。利用大鼠不喜水特性,箱内注水 9 cm,当大鼠在小平台进入睡眠状态时,肌张力降低,头部或身体触水后会立即惊醒,并重新返回小平台处于睡眠剥夺状态。剥夺箱上置网盖,放置饲料及饮用水,保障大鼠自由饮食。雌雄模型组大鼠连续进行 72 h 睡眠剥夺,对照组在笼内饲养。

3. MicroPET/CT 显像。ASD 72 h 后立即进行 microPET/CT 显像,显像前均禁食 6 h。显像第 1 天

大鼠经异氟烷麻醉,经尾静脉注射约 7.0 MBq ^{18}F -FDG,50 min 后头部静态采集 10 min,用于观察大鼠脑内葡萄糖代谢的变化。 ^{18}F -DPA-714 于 ^{18}F -FDG 显像后第 2 天进行,经尾静脉注射约 7.0 MBq 显像剂后 40 min,行头部静态采集 10 min,用于观察大鼠脑内的神经炎症反应。MicroPET/CT 图像均采用有序子集最大期望值迭代法重建。

4. MicroPET/CT 图像分析。采用 PMOD 4.1 软件对图像数据进行处理。在 Fusion 模块中,将 microPET/CT 图像与 MRI(T_1 加权成像)大鼠脑模板进行融合配准,采用自动分区工具,提取获得全脑及海马区域 ^{18}F -FDG 与 ^{18}F -DPA-714 的 SUV_{mean} 。

5. 病理学及炎症因子检测。显像完成后将大鼠麻醉处死,取脑组织制成 4 μm 厚的病理切片。行 HE 染色观察 ASD 后脑组织细胞形态变化。采用免疫组织化学检测脑内海马区域 TSPO、小胶质细胞 Iba1 以及星形胶质细胞 GFAP 标志物的表达量,以观察胶质细胞活化情况。采用小胶质细胞 Iba1 免疫荧光染色观察海马小胶质细胞形态。每张切片在高倍视野下随机拍照,使用 Image J 软件进行定量分析。

按照 ELISA 试剂盒说明书步骤检测各组脑组织匀浆中白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

6. 统计学分析。采用 IBM SPSS Statistics 26.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较采用两独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义(双侧检验)。

结 果

1. 大鼠一般情况。ASD 前各组大鼠的精神状态尚可。ASD 后模型组大鼠摄食饮水量减少,并出现毛发暗淡无光、攻击性行为。

2. ASD 72 h 后对大鼠脑内 ^{18}F -FDG 代谢的影响。 ^{18}F -FDG microPET/CT 显像示:雌性 ASD 组与对照组全脑 ^{18}F -FDG SUV_{mean} 分别为 4.02 ± 0.31 、 1.87 ± 0.23 ($t = 11.03$, $P < 0.001$),2 组海马区域分别为 4.11 ± 0.35 、 1.89 ± 0.28 ($t = 9.65$, $P < 0.001$);雄性 ASD 组与对照组全脑 ^{18}F -FDG SUV_{mean} 分别为 3.28 ± 0.53 、 2.02 ± 0.54 ($t = 3.71$, $P = 0.006$),2 组海马区域分别为 3.43 ± 0.47 、 2.02 ± 0.54 ($t = 3.92$, $P = 0.002$),ASD 组 ^{18}F -FDG 摄取均显著增高。

3. ASD 72 h 后对大鼠脑内神经炎症反应的影响。 ^{18}F -DPA-714 microPET/CT 显像示:雌性 ASD 组与对照组全脑 ^{18}F -DPA-714 SUV_{mean} 分别为 0.42 ± 0.03 、

0.45 ± 0.06 ($t = -0.98$, $P = 0.358$),2 组海马区域分别为 0.28 ± 0.01 、 0.28 ± 0.02 ($t = -0.18$, $P = 0.859$);雄性 ASD 组与对照组全脑 ^{18}F -DPA-714 SUV_{mean} 分别为 0.46 ± 0.04 、 0.48 ± 0.05 ($t = -0.69$, $P = 0.508$),2 组海马区域分别为 0.26 ± 0.02 、 0.31 ± 0.04 ($t = -2.24$, $P = 0.056$);2 组相比差异均无统计学意义。

4. ASD 72 h 后对大鼠脑内神经炎症因子的影响。ASD 72 h 后,雌雄大鼠脑组织中的 IL-1 β (雌雄 ASD 组: 29.32 ± 2.76 、 27.55 ± 1.03 ,雌雄对照组: 14.76 ± 1.55 、 17.97 ± 1.67 ; t 值: -10.08 、 -13.76 ,均 $P < 0.001$)、IL-6(雌雄 ASD 组: 130.05 ± 7.68 、 117.93 ± 8.69 ,雌雄对照组: 96.27 ± 11.45 、 92.89 ± 14.56 ; t 值: -5.03 、 -3.30 , P 值: 0.002 、 0.011)的表达较对照组均明显上调。但 ASD 72 h 后,雌雄大鼠脑组织内 TNF- α 表达(雌雄 ASD 组: 179.31 ± 3.07 、 179.16 ± 3.76)与对照组(雌雄对照组: 177.80 ± 2.57 、 175.96 ± 3.89)的差异均无统计学意义(t 值: -8.44 、 -1.32 , P 值: 0.423 、 0.223)。

5. 免疫组织化学结果。HE 染色及 TSPO 免疫组织化学检测结果见图 1。雌雄 ASD 组小胶质细胞 Iba1 及星形胶质细胞 GFAP 分别与雌雄对照组相比未见明显变化(t 值: $-1.75 \sim -0.58$,均 $P > 0.05$)。雌雄 ASD 组 TSPO 表达量与雌雄对照组相比差异均无统计学意义(雌: 0.19 ± 0.02 、 0.19 ± 0.01 ,雄: 0.21 ± 0.01 、 0.20 ± 0.01 ; t 值: -0.48 、 -1.67 , P 值: 0.651 、 0.139)。

6. 免疫荧光染色结果。与对照组相比,ASD 72 h 后大鼠脑内海马区域小胶质细胞胞体减小,突起点及周围分支显著减少(图 2)。

讨 论

ASD 现象在日常生活中越来越常见^[9]。研究表明,慢性睡眠剥夺会直接影响海马区域小胶质细胞反应性,使其通过增强代谢能力以应对长时间清醒的能量需求^[10]。还有报道,海马区域反应性小胶质细胞介导的神经炎症反应与认知功能障碍密切相关^[11]。但目前关于 ASD 对海马区域代谢水平及炎症水平的研究少见。本研究采用 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -DPA-714 microPET/CT 显像表征 ASD 72 h 对大鼠模型脑内葡萄糖代谢及神经炎症反应的影响。ASD 72 h 后,大鼠全脑及海马区域葡萄糖代谢显著增高,但无明显的神经炎症反应;此外,大鼠脑内 IL-6、IL-1 β 的表达显著升高,而 TNF- α 表达未见明显增高。

本研究中 ASD 72 h 后,雌雄大鼠全脑及海马区域 ^{18}F -FDG 摄取均显著增高。葡萄糖代谢水平与神经元的活动程度关系紧密相连^[12],本实验中雌雄

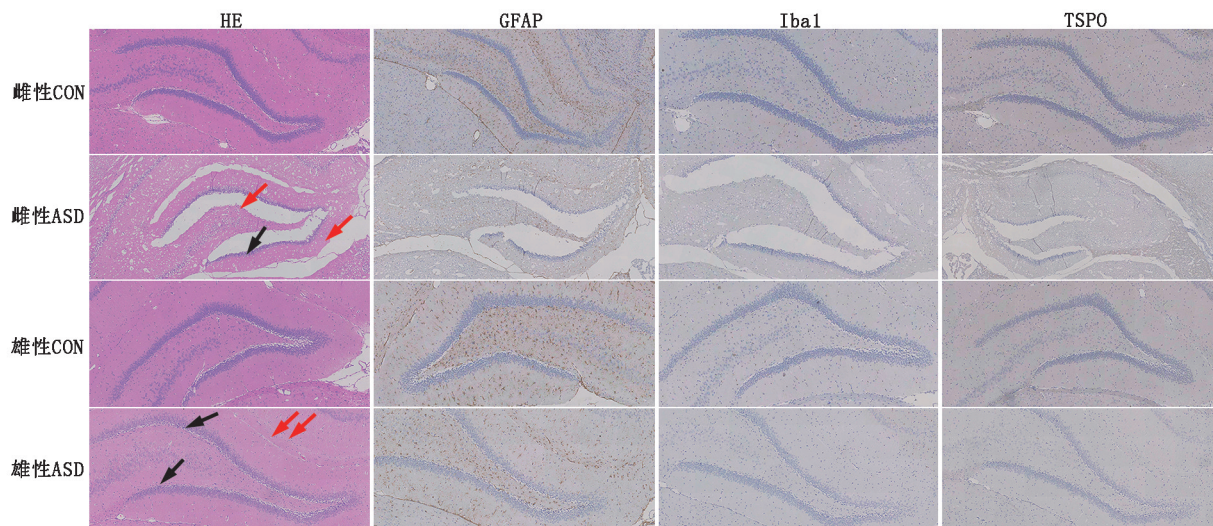


图1 雌雄 SD 大鼠各组脑组织 HE 染色图($\times 100$)及海马区域胶质细胞标志物[胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、离子化钙结合适配分子 1(Iba1)和相对分子质量 18×10^3 转位蛋白(TSPO)]免疫组织化学检查图(Envision 法 $\times 200$)。HE 染色示急性睡眠剥夺(ASD)组海马体结构不清,各层均可见部分神经元皱缩深染(黑箭头示),胞体缩小变形,胞核胞质分界不清,可见少量胶质细胞散在分布(红箭头示),未见明显增生,未见明显的坏死及炎性细胞浸润;免疫组织化学示雌雄 ASD 组 GFAP、Iba1、TSPO 表达较对照组(CON)均无明显变化

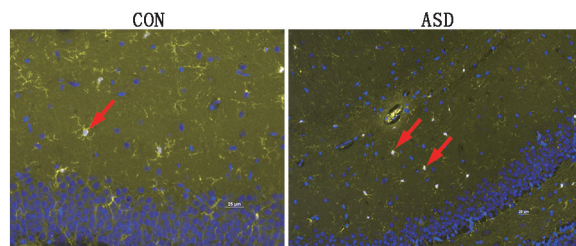


图2 对照组(CON)与 ASD 组 SD 大鼠脑内海马区域小胶质细胞 Iba1 免疫荧光染色图($\times 25$)。与 CON 相比,ASD 72 h 后大鼠海马区域小胶质细胞胞体减小,突起点及周围分支显著减少(箭头示)

ASD 组大鼠对抚摸等刺激均表现出后退、狂躁的“激惹”行为,这种过度的精神应激会增加神经元葡萄糖的消耗,导致 ^{18}F -FDG 摄取显著增加^[13]。尽管海马区域葡萄糖代谢升高是对 ASD 有害应激的良性代偿反应,但笔者推测其更有可能是对有害刺激适应不良的结果。前期研究发现,记忆力衰退有关疾病多会出现海马葡萄糖代谢的增加,与认知表现呈负相关^[14],且独立于整体神经元功能不良,葡萄糖代谢增加被认为是对有害刺激的适应不良^[15],并且高葡萄糖水平可促进小胶质细胞向促炎表型活化,进一步加重神经损伤^[16]。再者,本研究发现 ASD 72 h 后海马区域小胶质细胞胞体减小、突起点及分支显著减少,分支数减少是小胶质细胞处于激活状态的重要标志^[17],而胞体减小与细胞吞噬能力密切相关,这也是长期睡眠不足导致脑内 β -淀粉样蛋白沉积的重要机制^[10]。激活态小胶质细胞主要利用糖酵解作为能量来源,增加了海马区域葡萄糖

代谢水平,与本研究发现结果一致^[18]。因此,海马区域通过激活小胶质细胞介导的过量葡萄糖代谢可能是减少 ASD 后神经损伤的有效靶点。

TSPO PET 作为检测神经炎症反应的“金标准”而被广泛用于中枢神经系统疾病神经炎症反应的诊断及监测,如卒中、多发性硬化症、阿尔茨海默病和帕金森病^[19],但本研究中未发现 ASD 72 h 后海马区域 ^{18}F -DPA-714 摄取的显著增高,表明 ASD 后海马区域并无显著的神经炎症反应。免疫组织化学结果亦显示 ASD 72 h 后小胶质细胞 Iba1 以及星形胶质细胞 GFAP 未见明显变化,TSPO 表达量亦未见显著增加,与 ^{18}F -DPA-714 显像结果一致。再者,Yunna 等^[20]研究示代谢型激活的小胶质细胞仅表现为过表达促炎因子(如 IL-6、IL-1 β 等),而不会显著增加细胞表面激活标记^[21],推测 ASD 后海马区域小胶质细胞可能多处于代谢激活型,并没有 TSPO 表达的显著增加。本研究亦发现,ASD 72 h 后海马区域 IL-6、IL-1 β 的表达显著升高,TNF- α 表达未见明显增高;IL-6、IL-1 β 表达的显著升高是小胶质细胞代谢激活表型转变的关键特征^[22],而 TNF- α 多在外周炎症反应介导中起重要作用。因此,ASD 72 h 后海马内的小胶质细胞多数处于代谢激活表型,主要表现为炎症因子的增高,而不会增加 TSPO 的表达。

本研究中样本量较小,后续需提高样本量进一步验证。综上,本研究发现 ASD 72 h 后大鼠脑内葡萄糖代谢增高,但无明显的神经炎症反应,且 micro-PET/CT 体内显像与病理学检测结果一致,可用于

表征 ASD 大鼠葡萄糖代谢及神经炎症反应。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 戴梦雅:研究实施、论文撰写、统计学分析;相振宇:研究指导、论文修改;张妍、刘超峰、高洁、秦志星:技术支持;王红亮、武志芳、李建国、李思进:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 麦子峰,许鸿燕,马宁.急性睡眠剥夺对认知与情绪功能的影响及其神经机制的研究进展[J].中国全科医学, 2021, 24(29): 3653-3659. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.016.
Mai ZF, Xu HY, Ma N. Effect of acute sleep deprivation on cognition and emotion: an updated review[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(29): 3653-3659. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.016.
- [2] 陈磊,齐曼曼,王旭鹏,等. VX-765 对急性快动眼睡眠剥夺幼鼠认知功能的影响[J].中华麻醉学杂志, 2020, 40(5): 596-599. DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20191126.00520.
Chen L, Qi MM, Wang XP, et al. Effect of VX-765 on cognitive function in acute rapid eye movement sleep-deprived juvenile rats [J]. Chin J Anesthesiol, 2020, 40(5): 596-599. DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20191126.00520.
- [3] Wang X, Wang Z, Cao J, et al. Melatonin alleviates acute sleep deprivation-induced memory loss in mice by suppressing hippocampal ferroptosis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 708645. DOI:10.3389/fphar.2021.708645.
- [4] 轩昂,付畅,孙萌萌,等.睡眠剥夺状态下脑功能显像的多模态研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(7): 391-396. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201206-00435.
Xuan A, Fu C, Sun MM, et al. Multimodal study on cerebral functional imaging under sleep deprivation[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(7): 391-396. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201206-00435.
- [5] Garcia-Hernandez R, Cerdán Cerdá A, Trouve Carpena A, et al. Mapping microglia and astrocyte activation *in vivo* using diffusion MRI [J]. Sci Adv, 2022, 8(21): eabq2923. DOI: 10.1126/sciadv.abq2923.
- [6] Ba L, Huang L, He Z, et al. Does chronic sleep fragmentation lead to Alzheimer's disease in young wild-type mice? [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 759983. DOI:10.3389/fnagi.2021.759983.
- [7] Guilarte TR, Rodichkin AN, McGlothan JL, et al. Imaging neuroinflammation with TSPO: a new perspective on the cellular sources and subcellular localization [J]. Pharmacol Ther, 2022, 234: 108048. DOI:10.1016/j.pharmthera.2021.108048.
- [8] Van Camp N, Lavis S, Roost P, et al. TSPO imaging in animal models of brain diseases[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 49(1): 77-109. DOI:10.1007/s00259-021-05379-z.
- [9] Yang DF, Huang WC, Wu CW, et al. Acute sleep deprivation exacerbates systemic inflammation and psychiatry disorders through gut microbiota dysbiosis and disruption of circadian rhythms [J]. Microbiol Res, 2023, 268: 127292. DOI:10.1016/j.micres.2022.127292.
- [10] Parhizkar S, Gent G, Chen Y, et al. Sleep deprivation exacerbates microglial reactivity and A β deposition in a TREM2-dependent manner in mice[J]. Sci Transl Med, 2023, 15(693): eade6285. DOI:10.1126/scitranslmed.ade6285.
- [11] Wu H, Li N, Peng S, et al. Maresin1 improves hippocampal neuroinflammation and cognitive function in septic rats by activating the SLC7A11/GPX4 ferroptosis signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 131: 111792. DOI:10.1016/j.intimp.2024.111792.
- [12] Almeida A, Jimenez-Blasco D, Bolaños JP. Cross-talk between energy and redox metabolism in astrocyte-neuron functional cooperation[J]. Essays Biochem, 2023, 67(1): 17-26. DOI:10.1042/EBC20220075.
- [13] Daiber A, Kröller-Schön S, Oelze M, et al. Oxidative stress and inflammation contribute to traffic noise-induced vascular and cerebral dysfunction via uncoupling of nitric oxide synthases[J]. Redox Biol, 2020, 34: 101506. DOI:10.1016/j.redox.2020.101506.
- [14] Xiang X, Wind K, Wiedemann T, et al. Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases [J]. Sci Transl Med, 2021, 13(615): eabe5640. DOI:10.1126/scitranslmed.abe5640.
- [15] Apostolova I, Lange C, Mäurer A, et al. Hypermetabolism in the hippocampal formation of cognitively impaired patients indicates detrimental maladaptation[J]. Neurobiol Aging, 2018, 65: 41-50. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.002.
- [16] Wang X, Wu Y, Tian Y, et al. GLUT1-mediated microglial proinflammatory activation contributes to the development of stress-induced spatial learning and memory dysfunction in mice [J]. Cell Biosci, 2024, 14(1): 48. DOI:10.1186/s13578-024-01229-1.
- [17] Deng Q, Wu C, Parker E, et al. Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: significance and summary of recent advances [J]. Aging Dis, 2024, 15(4): 1537-1564. DOI:10.14336/AD.2023.0907.
- [18] Huang Q, Wang Y, Chen S, et al. Glycometabolic reprogramming of microglia in neurodegenerative diseases: insights from neuroinflammation [J]. Aging Dis, 2024, 15(3): 1155-1175. DOI:10.14336/AD.2023.0807.
- [19] 张玮珊,赵军,左传涛.基于转位蛋白靶点的 PET 小胶质细胞显像在帕金森病中的应用进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(8): 560-563. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.08.010.
Zhang WS, Zhao J, Zuo CT. Progress of microglial targeting PET imaging on translocator protein in Parkinson's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(8): 560-563. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.08.010.
- [20] Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877: 173090. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173090.
- [21] Coats BR, Schoenfelt KQ, Barbosa-Lorenzi VC, et al. Metabolically activated adipose tissue macrophages perform detrimental and beneficial functions during diet-induced obesity [J]. Cell Rep, 2017, 20(13): 3149-3161. DOI:10.1016/j.celrep.2017.08.096.
- [22] Robblee MM, Kim CC, Porter Abate J, et al. Saturated fatty acids engage an IRE1 α -dependent pathway to activate the NLRP3 inflammasome in myeloid cells [J]. Cell Rep, 2016, 14(11): 2611-2623. DOI:10.1016/j.celrep.2016.02.053.

(收稿日期:2024-11-01)