

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.13.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/detail//50.1097.r.20230223.1030.002.html\(2023-02-23\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail//50.1097.r.20230223.1030.002.html(2023-02-23))阿魏酸钠通过 Notch1/Hes 信号通路对抗 A β 所致大鼠
海马神经元损伤的机制研究*邹珊珊^{1,2}, 闫恩志^{1△}

(1. 锦州医科大学基础医学院药理学教研室, 辽宁锦州 121001;

2. 赤峰学院附属医院药品供应科, 内蒙古赤峰 024005)

[摘要] **目的** 研究阿魏酸钠(SF)对 β 淀粉样蛋白 1-42(A β_{1-42})所致大鼠海马神经元损伤的保护作用,并阐明其相关机制。**方法** 将 SD 大鼠 40 只随机分为对照组、A β_{1-42} 模型组、SF 治疗组和 SF+Notch1 信号通路阻断剂(DAPT)组,每组 10 只。SF 治疗组连续灌胃给药 3 周(100 mg/kg),对照组、A β_{1-42} 模型组灌胃等量蒸馏水,SF+DAPT 组连续腹腔注射 DAPT(100 mg/kg)7 d,采用脑室内注射 A β_{1-42} (5 μ L,2 mmol/L)制备痴呆动物模型,对照组注射等量生理盐水,脑室注射后第 2 天进行 Morris 水迷宫实验,检测大鼠的学习记忆能力,采用 Nissl 染色观察海马 CA1 区锥体神经元损伤情况,免疫组织化学染色观察胶质纤维酸蛋白(GFAP)表达水平,Western blot 检测海马 CA1 区 Notch1、NICD、Hes1 蛋白表达。**结果** 与对照组比较,A β_{1-42} 模型组大鼠出现明显的空间学习记忆障碍,表现为逃避潜伏期较对照组明显延长,在原平台象限游泳时间占总时间百分比明显降低,同时伴有海马 CA1 区尼氏体碎裂,锥体神经元数目明显减少,差异均有统计学意义($P<0.05$);GFAP 免疫阳性细胞数明显增多,染色增强,胞体增大,突起增多并延长。Notch1、NICD、Hes1 蛋白表达明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 A β_{1-42} 模型组比较,SF 给药 3 周能明显改善大鼠的学习记忆障碍,并减轻 A β 所致的上述神经细胞损伤及改变蛋白表达水平,DAPT 可对抗 SF 对学习记忆的改善作用,下调 NICD、Hes1 蛋白表达,差异均有统计学意义($P<0.05$),并部分对抗 SF 对海马神经元的保护作用及星形胶质细胞的激活。**结论** SF 通过激活 Notch1/Hes 信号通路对抗 A β_{1-42} 所致大鼠海马神经元损伤及星形胶质细胞的活化。

[关键词] 阿魏酸钠; β 淀粉样蛋白;海马神经元;Notch1/Hes 信号通路**[中图分类号]** R742;R285.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)13-1943-06Study on mechanism of sodium ferulate antagonizing A β amyloid 1-42-induced rat
hippocampal neuron damage by Notch1/Hes signaling pathway*ZOU Shanshan^{1,2}, YAN Enzhi^{1△}

(1. Teaching and Researching Section of Pharmacology, College of Basic Medicine, Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Pharmaceutical Supply, Affiliated Hospital of Chifeng College, Chifeng, Inner Mongolia 024005, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of sodium ferulate (SF) on A β amyloid 1-42 (A β_{1-42}) -induced rat hippocampal neuron damage, and to clarify its relate mechanism. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into the control group, A β_{1-42} model group, SF treatment group and SF+Notch1 signal pathway inhibitor (DAPT) group, 10 cases in each group. The SF treatment group was given the medication (100 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, intravenous injection) for 3 weeks continuous intragastric administration. The control group and A β_{1-42} model group were given the same amount of distilled water by gastric gavage. The SF+DAPT group was given DAPT (100 mg/kg) by continuous intraperitoneal injection for 7 d. The dementia animal model was prepared by the intracerebroventricular injection of A β_{1-42} (5 μ L, 2 mmol/L). The control group was injected by the same amount of normal saline. The Morris water maze experiment was conducted to detect the rat learning and memory ability on the second day after cerebral ventricle injection. The Nissl staining was used to observe the injury of pyramidal neurons in hippocampal CA1 region. The immunohistochemical technique was used to observe the expression level of glial fibrillary acidic protein (GFAP). The expressions of Notch1,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81400875);辽宁省科技厅计划项目(2019-ZD-0823);锦州科学技术计划项目(JZ2022B040)。

作者简介:邹珊珊(1990—),主管中药师,硕士,主要从事神经药理学研究。△ 通信作者,E-mail:yanenzhi@jzmu.edu.cn。

Notch1 intracellular domain (NICD), Hairy and enhancer of split 1 (Hes1) protein were determined by the Western blot method. **Results** Compared with the control group, the $A\beta_{1-42}$ model group appeared the significant the spatial learning and memory impairments, showing that the escape latency stage was significantly prolonged compared with the control group. The percentage of swimming time in the original platform quadrant accounting for the total time was decreased significantly, meanwhile this was accompanied by fragmentation of Nissl in the CA1 region of hippocampus, the number of pyramidal neurons was decreased significantly, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The number of GFAP immunopositive cells was increased significantly, the staining was enhanced, the cell body was enlarged, and the protrusions were increased and prolonged. The expression levels of Notch1, NICD and Hes1 protein were decreased significantly, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the $A\beta_{1-42}$ model group, the SF administration for 3 weeks could markedly improve the learning and memory impairment, attenuated the $A\beta$ induced above neural cells injury, changed the protein expression level, DAPT could confront the improvement effect of SF in learning and memory, down-regulated the expression of NICD and Hes1 protein, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** SF confronts the $A\beta_{1-42}$ induced rat hippocampal neuron damage and activation of astrocytes via activating Notch1/Hes signaling pathway.

[Key words] sodium ferulate; β -amyloid protein; hippocampal neurons; Notch1/Hes signaling pathway

阿尔茨海默病(AD)为最常见的痴呆类型,目前,全球有近 5 亿患者,预计到 2050 年患病人数将增加 3 倍^[1]。虽然目前可以对疾病做出早期诊断,但尚无有效防治药物^[2]。越来越多的资料表明,星形胶质细胞激活引发的炎症反应可能是 AD 的主要发病机制,AD 最早期的神经病理学改变为在沉积的 β 淀粉样蛋白($A\beta$)周围聚集大量活化的星形胶质细胞。有研究证实,大脑星形胶质细胞的胶质化程度与认知功能损伤程度呈正相关^[3-4]。海马是学习、记忆的关键部位,AD 患者及动物模型均证实海马 CA1 区神经元容量和数量严重缺失,并伴有明显的 CA1 区星形胶质细胞的增殖和严重的胶质化^[5]。因此,促进海马神经细胞的再生、抑制星形胶质细胞的激活可能对改善 AD 患者学习、记忆功能具有重要意义。

阿魏酸具有抗氧化、抗自由基、抗炎等药理作用,是很有前景的 AD 防治药物^[6]。有研究表明,阿魏酸钠(SF)能改善 AD 模型大鼠及老年大鼠的学习记忆障碍^[7-8],但其作用机制尚未阐明。近年来,有研究表明,Notch 信号传导通路在 AD 发病调控中具有关键作用^[9-10]。Notch1/Hes 信号通路与神经元受损后修复密切相关,该通路的激活可以促进神经干细胞/前体细胞增殖,抑制前体细胞分化为神经元,进而参与神经系统增殖和分化。有研究表明,激活 Notch1/Hes 信号通路可对抗 $A\beta$ 所致的海马神经细胞的损伤,并促进神经细胞再生,抑制星形胶质细胞的激活和胶质化^[11]。一项最近的离体实验证实,阿魏酸通过 Notch 信号通路对抗 $A\beta_{1-42}$ 诱导海马神经元凋亡^[12]。本研究通过脑室注射 $A\beta_{1-42}$ 建立动物模型,进一步观察了 SF 的保护作用并探讨了其机制,旨在为其治疗 AD 提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SD 大鼠 40 只(雄性、体重 250~350 g)由锦州医科大学科学实验动物中心提供[动物合格证号:SCXK(辽)2017-0004]。

1.2 实验药品

SF(纯度大于 99%)购自苏州布莱恩斯(畅通化学)有限公司,使用时用蒸馏水溶解。 $A\beta_{1-42}$ 、焦油紫试剂、二甲基亚砜(DMSO)均购自美国 Sigma 公司, $A\beta_{1-42}$ 用前用无菌生理盐水稀释为 2 mmol/L,放置于 37 °C 温箱内孵育 24 h,使之变为凝聚态。Notch1 信号通路阻断剂(DAPT,临用前用 DMSO 溶解)、胶质纤维酸蛋白(GFAP)兔多克隆抗体、山羊抗兔 FITC/Cy3 标记的荧光二抗均购自美国 Santa Cruz 公司。兔抗大鼠 Notch1、兔抗大鼠 NICD、兔抗大鼠 Hes1 均购自美国 Abcam 公司。

1.3 方法

1.3.1 动物分组、给药及模型制备

将 SD 大鼠 40 只随机分为对照组、 $A\beta_{1-42}$ 模型组、SF 治疗组和 SF+DAPT 组,每组 10 只。SF 给药剂量及模型制备参考文献[7,13]的方法,SF 连续灌胃给药 3 周(100 mg/kg),对照组、 $A\beta_{1-42}$ 模型组灌胃等量蒸馏水,SF+DAPT 组在脑室注射前连续腹腔注射 DAPT(100 mg/kg)7 d。通过脑立体定位仪在无菌条件下将 $A\beta_{1-42}$ (5 μ L, 2 mmol/L)恒速注入左侧脑室(前囟后 0.8 mm、前囟左 1.3 mm、深 3.5 mm)建立 AD 动物模型,对照组注射等量生理盐水。

1.3.2 Morris 水迷宫实验

参照文献[8,13]的方法进行 Morris 水迷宫实验。脑室注射后第 2 天进行定位航行实验,连续训练 5 d,记录大鼠爬上平台所需的逃避潜伏期,第 6 天撤出平台进行空间探索实验,记录 60 s 内大鼠在原平台象限游泳时间占总游泳时间百分比。

1.3.3 尼氏染色

用 10 % 水合氯醛腹腔麻醉大鼠后取脑组织制备冰冻切片进行焦油紫染色,去掉多余的染色液后中性树脂封片,晾干后镜下观察拍照。海马锥体神经元计数方法为在低倍镜(40×)下确定海马 CA1 区位置,然后在高倍镜(400×)下连续计数 2 个视野的海马锥体神经元数目,取平均值,每只动物计数 4 张切片,取平均值,即为该只大鼠海马 CA1 区锥体神经元数。

1.3.4 免疫组织化学荧光染色

将制备完成的切片贴片并晾干放入 0.1% TritonX-100(含 5% 山羊血清)封闭液中室温封闭 1 h,封闭后用含 5% 山羊血清的一抗杂交液、4℃ 杂交过夜,用三羟甲基氨基甲烷缓冲液(TBS)洗 3 次后加入二抗避光孵育 1 h,用 TBS 避光漂洗 3 次后将抗荧光淬灭封片剂[含 4,6 联脒-2-苯基吡啶(DAPI)]滴在载玻片上,用眼科弯镊子夹取盖玻片进行封片,使用 Leica 4000B 荧光显微镜观察、照相及分析。

1.3.5 Western blot 检测大鼠海马组织 Notch1、NICD、Hes1 蛋白表达

提取总蛋白,采用蛋白质定量(BCA)法测蛋白浓度,用 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳法分离蛋白质,每个泳道蛋白上样量为 30 μg,然后转移至聚偏氟乙烯膜,以含 1% 牛蛋白血清(BSA)的 TBST(TBS + Tween)室温封闭 2 h;加入一抗[Notch1(1 : 1 000)、NICD(1 : 1 000)、Hes1(1 : 1 000)、β-actin(1 : 10 000)]4℃ 孵育过夜;用 TBST 洗涤 4 次,每次 5 min;二抗室温 2 h,用 TBST 洗涤 4 次,每次 5 min。增强化学发光(ECL)显影,采用 Image J 软件分析灰度值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 one-way ANOVA、LSD's post hoc test 等。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 学习记忆能力

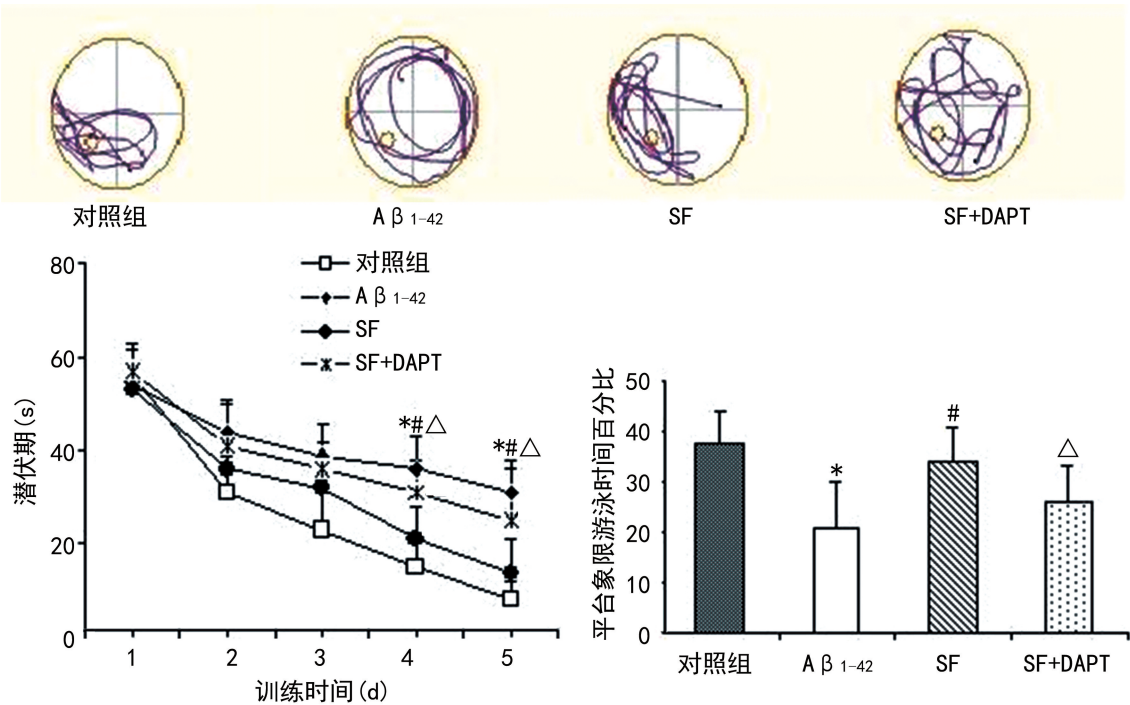
与对照组比较, $A\beta_{1-42}$ 模型组大鼠第 4~5 天定位航行实验中逃避潜伏期明显延长,第 6 天空间探索实验中在原平台象限游泳时间百分比明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 $A\beta_{1-42}$ 模型组比较, SF 组大鼠第 4~5 天的逃避潜伏期缩短,原平台象限游泳时间占总游泳时间的百分比增大, DAPT 可对抗 SF 对学习记忆的改善作用,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.2 神经元形态和数量

与对照组比较, $A\beta_{1-42}$ 模型组大鼠海马 CA1 区锥体神经元数量明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);细胞肿胀,细胞质内尼氏体减少,突触回缩,神经元不整齐。与 $A\beta_{1-42}$ 模型组比较, SF 组大鼠海马 CA1 区锥体神经元排列整齐,细胞数量明显增多, DAPT 可对抗 SF 对神经元损伤的保护作用,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

2.3 GFAP 表达

与对照组比较, $A\beta_{1-42}$ 模型组大鼠海马 CA1 区星形胶质细胞胞体增大,突起增多、延长,染色增强。与 $A\beta_{1-42}$ 模型组比较, SF 组大鼠海马 CA1 区 GFAP 阳性细胞染色减弱,胞体变小,突起短细, DAPT 可对抗 SF 对星形胶质细胞激活的抑制作用,见图 3。



*: $P < 0.05$, 与对照组比较; #: $P < 0.05$, 与 $A\beta_{1-42}$ 模型组比较; Δ: $P < 0.05$, 与 SF 组比较。

图 1 各组大鼠典型游泳轨迹图及实验结果比较

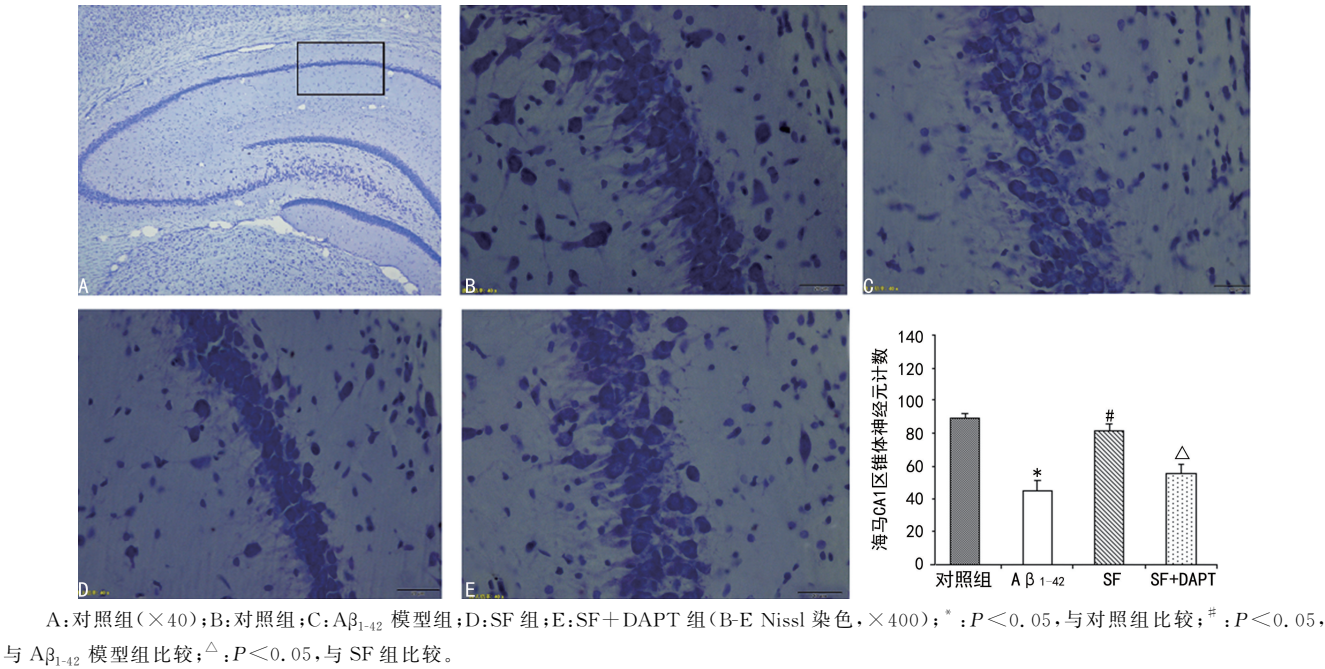


图 2 各组大鼠海马 CA1 区尼氏染色及计数比较

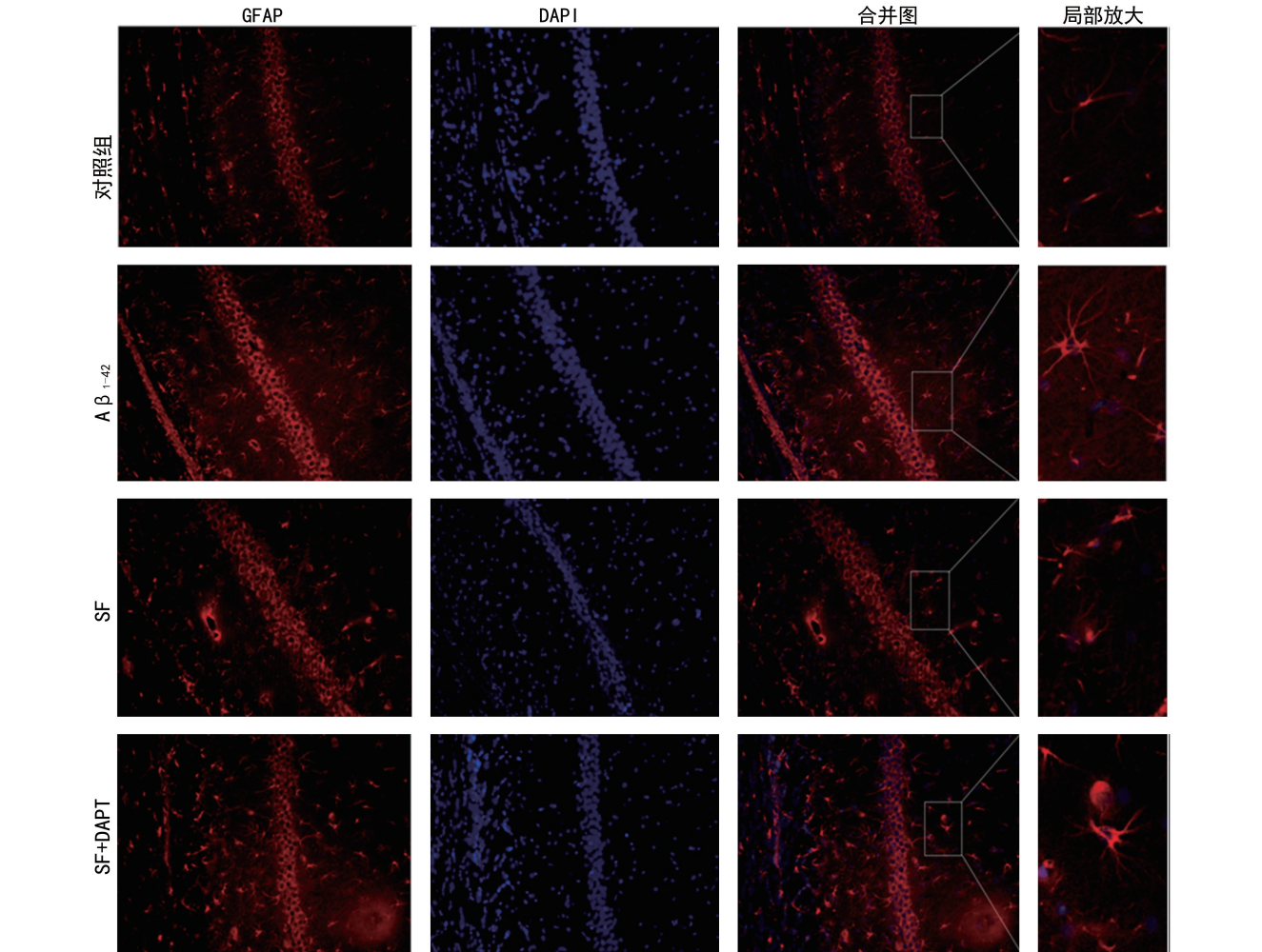


图 3 各组大鼠海马 CA1 区 GFAP 免疫荧光染色影像图

2.4 Notch1、NICD、Hes1 蛋白表达

与对照组比较, Aβ₁₋₄₂ 模型组大鼠海马 CA1 区 Notch1、NICD、Hes1 蛋白表达均明显减少, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 Aβ₁₋₄₂ 模型组比较, SF 组

大鼠海马 CA1 区 Notch1、NICD、Hes1 蛋白表达均明显增加, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); DAPT 可抑制 SF 升高 NICD、Hes1 蛋白表达的作用, 但对 Notch1 蛋白表达无影响, 见图 4。

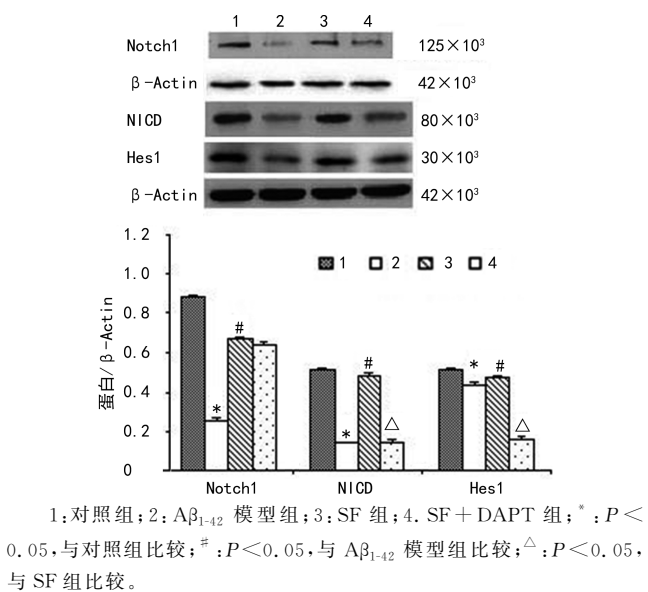


图 4 各组大鼠海马 CA1 区 Notch1、NICD、Hes1 蛋白表达比较

3 讨论

AD 病因复杂,发病机制尚不清楚,目前尚未开发出有效的治疗药物。阿魏酸是蔬菜、水果、谷物中广泛存在的一种酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、神经保护、抑制 Aβ 形成、Tau 蛋白磷酸化等药理作用^[14]。已有研究表明,长期小剂量使用阿魏酸能延缓 AD 的发生、发展^[6,15-17],但其机制目前还不清楚。有研究表明,SF 可通过调节 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/蛋白激酶(ERK)等多种信号通路发挥其保护作用^[7,13]。Notch 信号通路与 JNK、ERK 通路关联紧密,激活 Notch 通路不仅可直接抑制 JNK 通路^[18],Notch 受体与配体结合后还经过 γ-分泌酶裂解,释放胞内段,参与了基因转录调控,ERK 是 γ-分泌酶活性的重要调节因子^[19],参与了 Notch 信号通路的生物学效应。因此,可以推测激活 Notch 信号通路可能是 SF 发挥其保护作用的主要机制之一,研究并阐明 SF 作用机制可能在探寻 AD 新的治疗策略方面具有重要意义。

海马 CA1 区是长时程记忆相关的重要脑区,该区损伤与 AD 患者典型的情节记忆和空间记忆障碍密切相关。有研究表明,CA1 区神经元更脆弱,损伤程度远高于其他脑区,AD 患者及动物模型均证实海马 CA1 区神经元容量和数量严重缺失,伴有明显的 CA1 区星形胶质细胞的增殖和严重的胶质化。因此,促进海马神经细胞的再生、抑制星形胶质细胞的激活可能对改善 AD 患者学习记忆功能具有重要意义。Notch 信号通路也是脑内调控星形胶质细胞活化和神经元再生的重要通路^[20-21]。Notch 为一个保守的细胞表面受体,通过与周围细胞的配体相结合而被激活。目前发现 Notch 共有 4 个受体,其中 Notch1 受体主要分布于神经元、星形胶质细胞、祖细胞、室管膜细胞、内皮细胞中。有研究表明,AD 发病早期海马 CA1 区 Notch1 信号传导通路活性增强,伴随大量被激活的星形胶质细胞^[22]。

星形胶质细胞在脑内具有双重作用,一方面可以

维持脑的许多重要功能,与神经元进行信息传递;另一方面过度激活的星形胶质细胞形成胶质瘢痕,释放炎症细胞因子和活化的氧自由基。有研究证实,Aβ 可刺激星形胶质细胞释放谷氨酸^[23]和肿瘤坏死因子-α、一氧化氮合酶(iNOS)、白细胞介素-1 等炎症细胞因子^[24],损伤海马神经元。如果可以减轻或延缓星形胶质细胞的激活,使其尽可能地发挥对神经元的保护作用就可以减轻或延缓 Aβ 对神经元的损伤,从而减轻因 Aβ 造成的大脑功能的损害。本研究结果显示,脑室注射 Aβ₁₋₄₂ 后出现了明显的神经元损伤及海马 CA1 区胶质化,SF 可对抗 Aβ 引起的神经元损伤及星形胶质细胞的激活,可能是其改善大鼠学习记忆障碍的主要机制。

Notch 信号通路还参与了神经再生过程,与轴突和树突生长密切相关,成年动物脑内 Notch1 信号通路对脑缺血损伤后的神经修复具有重要作用。有研究发现,AD 晚期出现 Notch 信号通路下调,并伴随海马神经元的丢失。本研究结果显示,脑室注射 Aβ₁₋₄₂ 后 Notch 通路相关蛋白表达减少,与 ZHANG 等^[11]研究结果一致。

为阐明 SF 的保护作用是否与激活 Notch 通路有关,本研究应用该通路的特异性抑制剂——DAPT,检测了各组大鼠海马 CA1 区 Notch 通路相关蛋白——Notch1、NICD、Hes1 的相对表达情况。由于 Notch1 被激活后在跨膜区近胞膜内位点经 γ-分泌酶水解释放胞内段 NICD^[25-26]。所以,本研究结果显示,与 SF 组比较,SF+DAPT 组大鼠经 DAPT 处理后海马 CA1 区 Notch1 蛋白表达无改变,但 NICD、Hes1 蛋白表达均明显降低。DAPT 在抑制 NICD、Hes1 蛋白表达的同时也对抗了 SF 的上述保护作用,说明激活 Notch 通路是 SF 的主要作用机制,但本研究进行的蛋白表达结果也显示,与 Aβ₁₋₄₂ 模型组比较,SF+DAPT 组仍高一些,说明 SF 的保护作用可能还与其他通路相关。

综上所述,SF 对脑室注射 Aβ₁₋₄₂ 所致大鼠海马神经元具有明显的保护作用,其机制可能与其激活 Notch1/Hes 信号通路有关,提示 SF 可能有望成为防治 AD 的潜在有效药物。但成年大鼠脑内 Notch1/Hes 通路调控机制比较复杂,该通路激活是否对其他信号通路具有调节作用尚需进一步研究。

参考文献

[1] TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14:5541-5554.

[2] HUSNA, IBRAHIM N, YAHAYA M F, et al. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: seeking clarity in a time of uncertainty[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:261.

[3] TAKAHASHI R H, NAGAO T, GOURAS G

- K. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of β -amyloid in Alzheimer's disease[J]. *Pathol Int*, 2017, 67(4):185-193.
- [4] KASHON M L, ROSS G W, O'CALLAGHAN J P, et al. Associations of cortical astrogliosis with cognitive performance and dementia status[J]. *J Alzheimers Dis*, 2004, 6(6):595-604.
 - [5] LANA D, UGOLINI F, GIOVANNINI M G. Space-Dependent Glia-Neuron Interplay in the hippocampus of transgenic models of β -amyloid deposition[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9441.
 - [6] SGARBOSSA A, GIACOMAZZA D, DI CA RLO M. Ferulic acid: a hope for alzheimer's disease therapy from plants[J]. *Nutrients*, 2015, 7(7):5764-5782.
 - [7] 闫恩志, 范莹, 隋海娟, 等. 阿魏酸钠通过 JNK 信号传导通路对抗 $A\beta_{(1-42)}$ 引起的海马神经元凋亡[J]. *中国药理学通报*, 2013, 12(7):112-116.
 - [8] JIN Y, YAN E Z, LI X M, et al. Neuroprotective effect of sodium ferulate and signal transduction mechanisms in the aged rat hippocampus[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(12):1399-1408.
 - [9] ETHELL D W. An amyloid-notch hypothesis for Alzheimer's disease[J]. *Neuroscientist*, 2010, 16(6):614-617.
 - [10] SALAZAR J L, YANG S A, YAMAMOTO S. Post-developmental roles of notch signaling in the nervous system[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7):985.
 - [11] ZHANG S, WANG P, REN L, et al. Protective effect of melatonin on soluble $A\beta_{1-42}$ -induced memory impairment, astrogliosis, and synaptic dysfunction via the Musashi1/Notch1/Hes1 signaling pathway in the rat hippocampus[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1):40.
 - [12] 郭晓伟, 闫恩志. 阿魏酸钠通过 Notch1/Hes 信号通路对抗 $A\beta(1-42)$ 引起的 SD 胎鼠海马神经元凋亡[J]. *解剖科学进展*, 2022, 28(3):351-354.
 - [13] JIN Y, YAN E Z, FAN Y, et al. Sodium ferulate prevents amyloid-beta-induced neurotoxicity through suppression of p38 MAPK and up-regulation of ERK-1/2 and Akt/protein kinase B in rat hippocampus[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(8):943-951.
 - [14] SINGH Y P, RAI H, SINGH G, et al. A review on ferulic acid and analogs based scaffolds for the management of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 215:113278.
 - [15] DI GIACOMO S, PERCACCIO E, GULLI M, et al. Recent advances in the neuroprotective properties of ferulic acid in Alzheimer's disease: a narrative review[J]. *Nutrients*, 2022, 14(18):3709.
 - [16] WANG E J, WU M Y, LU J H. Ferulic acid in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review of preclinical studies[J]. *Cells*, 2021, 10(10):2653.
 - [17] TURKEZ H, ARSLAN M E, BARBOZA J N, et al. Therapeutic potential of ferulic acid in Alzheimer's disease[J]. *Curr Drug Deliv*, 2022, 19(8):860-873.
 - [18] CHEN G Q, WANG Q M, YU M, et al. Notch signaling is involved in regulation of LPS-induced macrophage apoptosis through JNK/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(1):10-16.
 - [19] KIM S K, PARK H J, HONG H S, et al. ERK1/2 is an endogenous negative regulator of the gamma-secretase activity[J]. *FASEB J*, 2006, 20(1):157-159.
 - [20] ABLES J L, BREUNIG J J, EISCH A J, et al. Not(ch) just development: Notch signalling in the adult brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(5):269-283.
 - [21] ALBERI L, HOEY S E, BRAI E, et al. Notch signaling in the brain: in good and bad times[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(3):801-814.
 - [22] KWAK Y D, MARUTLE A, DANTUMA E, et al. Involvement of notch signaling pathway in amyloid precursor protein induced glial differentiation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1):18-27.
 - [23] 刘琪, 张显晨, 李香雨, 等. 氯化锂对 $A\beta_{1-42}$ 引起的星形胶质细胞谷氨酸释放的抑制作用及其对海马神经元损伤的保护作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(1):35-43.
 - [24] 刘晓程, 苗永慧, 张博, 等. 阿魏酸钠通过抑制 β 淀粉样蛋白 1-42 所致的星形胶质细胞炎症因子释放保护海马神经元机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(5):35-38.
 - [25] ISO T, KEDES L, HAMAMORI Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2003, 194(3):237-255.
 - [26] KOPAN R, ILAGAN M X. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism[J]. *Cell*, 2009, 137(2):216-233.