



# 亚麻木酚素对反式脂肪酸致小鼠子代脑部炎性、氧化应激的保护作用及BDNF 28、TrkB蛋白的变化\*

马思雨<sup>1</sup>, 朱润泽<sup>1</sup>, 姜梦强<sup>2</sup>, 赵文红<sup>1Δ</sup>

1. 蚌埠医科大学公共卫生学院(蚌埠 233030); 2. 蚌埠医科大学临床医学院(蚌埠 233030)

**【摘要】目的** 探究亚麻木酚素(secoisolarciresinol digucoside, SDG)对反式脂肪酸(trans fatty acid, TFA)致小鼠子代脑部炎性反应及氧化应激的保护作用并探讨脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF 28)及其受体酪氨酸激酶B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)在其中的作用。**方法** 采用C57BL/6小鼠,先将30只妊娠期母代雌鼠分为5组:正常饮食组、反式脂肪酸组、低剂量SDG组、中剂量SDG组、高剂量SDG组。幼仔出生后,再次分组:妊娠期正常饮食组和妊娠期TFA组子代各分为2组,妊娠期低、中、高剂量SDG组子代各分为3组,哺乳期子代共分为13组,只对母鼠进行TFA暴露或SDG干预。期间观察子代的生长状况,21天哺乳期结束后处理子代并检测相应指标:脑组织海马区病理结构变化、炎性因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )水平、氧化应激指标(MDA、SOD、GSH/总谷胱甘肽比值),以及BDNF和TrkB mRNA及蛋白表达水平。**结果** 母代TFA暴露及SDG干预对子代体重、脑重及脑重系数影响差异无统计学意义( $P>0.05$ )。妊娠期及妊娠期+哺乳期TFA暴露导致子代脑组织病理改变,SDG干预可改善。TFA暴露可升高子代脑部炎症因子(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ )水平及氧化应激指标(MDA升高, SOD活性及GSH/总谷胱甘肽比值降低,  $P<0.05$ ),并上调BDNF mRNA(妊娠期及妊娠期+哺乳期)和蛋白(妊娠期、哺乳期及妊娠期+哺乳期)表达,下调TrkB蛋白(妊娠期及妊娠期+哺乳期)。SDG干预可改善上述异常:降低炎症因子(妊娠期+哺乳期低、中、高剂量)及氧化应激水平(妊娠期+哺乳期中、高剂量),同时下调BDNF mRNA及蛋白,上调TrkB蛋白( $P<0.05$ )。**结论** 母代小鼠妊娠期和哺乳期暴露于TFA环境下,可导致子代脑部出现不同程度的结构与功能损伤,且对子代脑部BDNF和TrkB蛋白的表达水平产生影响;在TFA暴露期间,SDG干预对子代小鼠脑部损伤有保护作用,可能通过调控BDNF和TrkB蛋白至合适水平,重启BDNF-TrkB下游信号通路,改善炎性与氧化损伤。

**【关键词】** 反式脂肪酸 亚麻木酚素 神经损伤 脑源性神经营养因子 酪氨酸激酶B

## Protective Effects of Secoisolarciresinol Digucoside on Trans Fatty Acid-Induced Brain Inflammation and Oxidative Stress in Offspring Mice and Changes in Brain-Derived Neurotrophic Factor 28 and Tropomyosin Receptor Kinase B

MA Siyu<sup>1</sup>, ZHU Runze<sup>1</sup>, JIANG Mengqiang<sup>2</sup>, ZHAO Wenhong<sup>1Δ</sup>. 1. School of Public Health, Bengbu Medical University, Bengbu 233030, China; 2. School of Clinical Medicine, Bengbu Medical University, Bengbu 233030, China

Δ Corresponding author, E-mail: 975643018@qq.com

**[Abstract] Objective** To investigate the protective effects of secoisolarciresinol digucoside (SDG) on trans fatty acid (TFA)-induced brain inflammatory response and oxidative stress in offspring mice, and to explore the roles of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 28 and tropomyosin receptor kinase B (TrkB) in this process. **Methods** Female C57BL/6 mice were used in the study. First, pregnant C57BL/6 mice were divided into 5 groups, receiving a normal diet, TFA, low-dose SDG, medium-dose SDG, and high-dose SDG, respectively. After birth, the offspring of the normal diet and TFA groups were subdivided into 2 groups, the normal diet during pregnancy group and the TFA during pregnancy group. The offspring of the low, medium, and high-dose SDG during pregnancy groups were subdivided into 3 groups of low, medium, and high-dose SDG. As a result, the offspring were divided into 13 groups during the lactation period. Only the mother mice were exposed to TFA or SDG intervention. The growth status of the offspring was

\* 蚌埠医学院自然科学重点项目(No. 2020byzd041)和安徽省高等学校自然科学重点研究项目(No. 2022AH051435)资助

Δ 通信作者, E-mail: 975643018@qq.com

出版日期: 2025-11-20

monitored. After 21 days of lactation, the offspring were sacrificed and the relevant indicators, including pathological changes in the hippocampal region of the brain, levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), antioxidant levels, and BDNF and TrkB mRNA and protein expression levels, were measured. **Result** Maternal TFA exposure and SDG intervention did not result in significant differences in the weight, brain weight, and brain weight coefficient of offspring ( $P > 0.05$ ). TFA exposure during pregnancy and TFA exposure during pregnancy + lactation led to pathological changes in offspring brain tissue, which were ameliorated by SDG intervention. TFA exposure increased the levels of inflammatory factors (IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ ) and oxidative stress markers (increased malondialdehyde [MDA] levels and decreased superoxide dismutase [SOD] activity and glutathione/total glutathione ratio [GSH/t-GSH],  $P < 0.05$ ) in offspring brains. In addition, TFA exposure upregulated the expression of BDNF mRNA (during pregnancy and pregnancy + lactation) and BDNF protein (during pregnancy, lactation, and pregnancy + lactation), while downregulated TrkB protein expression (during pregnancy and pregnancy + lactation). SDG intervention attenuated these abnormalities by reducing the levels of inflammatory factors (low, medium, and high doses during pregnancy and lactation) and oxidative stress (medium and high doses during pregnancy and lactation), downregulating BDNF mRNA and protein expression, and upregulating TrkB protein expression ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Maternal exposure to a TFA-enriched environment during pregnancy and lactation can induce varying degrees of structural and functional impairment in the brains of offspring and alter the expression levels of BDNF and TrkB proteins in the offspring brain. SDG intervention during TFA exposure exerts protective effects against brain injury in offspring mice, potentially by regulating BDNF and TrkB protein expression to appropriate levels, reactivating BDNF-TrkB downstream signaling pathways, and alleviating inflammatory and oxidative damage.

**[Key words]** Trans fatty acids Secoisolariciresinol digucoside Nerve damage Brain-derived neurotrophic factor Tropomyosin receptor kinase B

近年来,随着我国膳食西方化趋势明显,人们摄入反式脂肪酸(trans fatty acid, TFA)的量相应增多。流行病学研究显示,过量摄取TFA可能会加快人的认知功能衰退,动物实验及其他研究也有相似的结果<sup>[1-2]</sup>。TFA对新生儿大脑发育及认知功能的影响可能更为显著。文献表明,妊娠期后三个月和出生后头两年的快速生长阶段,大脑尤其容易受到饮食的影响,且这种影响具有持久性<sup>[3]</sup>。在生命早期,子代完全依赖母代的脂肪酸摄入<sup>[4]</sup>,母代饮食中脂肪成分的失衡可能会损害子代脑部发育。胎儿晚期和新生儿早期,与母代妊娠期和哺乳期相对应,海马体、视觉和听觉皮质及纹状体等区域快速发育,涉及形态和突触形成<sup>[5]</sup>,母代在这两个时期的TFA暴露对子代脑部神经发育的不利影响可能是终身的,也是最为显著的。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其受体酪氨酸激酶B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)在神经系统发育、神经可塑性及认知功能中起着重要作用<sup>[6]</sup>。近年来的研究表明,BDNF-TrkB信号通路与炎症和氧化应激有着密切的关系<sup>[7]</sup>。BDNF-TrkB信号通路可以通过激活下游的生存信号(如PI3K/Akt信号通路),增强神经元对氧化应激的抵抗力<sup>[8]</sup>。反之,氧化应激也可能下调BDNF的表达,从而形成负反馈循环,加剧神经损伤。

亚麻木酚素(secoisolariciresinol diglucoside, SDG),属于植物多酚类化合物,主要存在于亚麻籽中(SDG约

1%),具有抗炎、抗氧化和防癌等作用<sup>[9]</sup>。其代谢产物较本体更易穿过血脑屏障,而且在体外对促炎细胞因子也有很好的抑制作用<sup>[10]</sup>,SDG在肠道内被代谢为肠内酯和肠二醇,具有植物雌激素作用和雌激素样活性<sup>[11]</sup>。植物雌激素与雌激素的化学结构和作用相似(雌激素和抗雌激素作用),具有认知促进作用<sup>[12]</sup>。虽然国内外对SDG的研究越来越多,但SDG与认知相关的研究很少,尤其是对特定暴露(TFA)造成的神经损伤的保护作用研究则是更少。

本课题组前期研究中发现妊娠期小鼠摄入反式脂肪酸可导致子代脑部氧化应激和炎症反应,亚麻木酚素对此有拮抗作用<sup>[13]</sup>。本研究在前期结果的基础上,拟对实验小鼠设置妊娠期、哺乳期及妊娠期+哺乳期反式脂肪酸暴露并进行亚麻木酚素干预,观察并比较三种情况子代脑部氧化应激和炎症反应的情况,同时初步探讨BDNF 28、TrkB蛋白在其中的变化及所起作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

亚麻木酚素(SDG)购自植标化纯生物技术有限公司;反式脂肪酸(TFA)购自上海TNI梯希爱有限公司,纯度>97%;SPF级C57BL/6小鼠,8~10周龄,30只雌鼠,18只雄鼠,购自河南省斯克贝斯生物,许可合格证编号:SCXK(豫),2020-0005;MDA试剂盒、SOD试剂盒、GSH、GSSG试剂盒、BCA水平测定试剂盒(增强型)均购自碧云

天生物公司; TNF- $\alpha$  ELISA试剂盒、IFN- $\gamma$  ELISA试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物公司; PDVF膜购自Millipore公司; TrkB抗体、BDNF抗体均购自Cell Signaling公司; DEPC水购自Biosharp公司。本研究经蚌埠医学院实验动物管理和伦理委员会批准, 批号: 伦动科批字[2021]第214号。

## 1.2 动物分组

小鼠分组分为2个阶段: 妊娠期, 30只雌性母鼠随机分为5组; 每只受孕小鼠产子5~7只, 将子鼠随母鼠分为哺乳期13组, 每组子鼠至少10只, 调整为10只。具体分组: 妊娠期正常饮食组, 母鼠6只, 小鼠出生后, 随机将母鼠及其子鼠分为哺乳期NN组和NT组, 每组包括3只母鼠及其子鼠10只。妊娠期TFA组, 6只母鼠, 小鼠出生后, 随机将母鼠及其子鼠分为哺乳期TN组和TT组, 每组包括3只母鼠及其子鼠10只。妊娠期低剂量SDG组, 6只母鼠, 小鼠出生后, 随机将母鼠及其子鼠分为哺乳期TS<sub>L</sub>N组、TS<sub>L</sub>T组和TS<sub>L</sub>TS<sub>L</sub>组, 每组包括2只母鼠及其子鼠10只。妊娠期中剂量SDG组, 6只母鼠, 小鼠出生后, 随机将母鼠及其子鼠分为哺乳期TS<sub>M</sub>N组、TS<sub>M</sub>T组和TS<sub>M</sub>TS<sub>M</sub>组, 每组包括2只母鼠及其子鼠10只。妊娠期高剂量SDG组, 6只母鼠, 小鼠出生后, 随机将母鼠及其子鼠分为哺乳期

TS<sub>H</sub>N组、TS<sub>H</sub>T组和TS<sub>H</sub>TS<sub>H</sub>组, 每组包括2只母鼠及其子鼠10只, 见图1。只对母鼠进行TFA暴露或SDG干预, 各组干预情况见网络资源附件附表1。21 d哺乳期干预结束后, 取子代样本进行指标测定。

## 1.3 TFA及SDG剂量的选择

世界卫生组织建议TFA总摄入量为低于2.2 g/d<sup>[14]</sup>。本研究根据前期研究<sup>[13]</sup>, 选择TFA 60 mg/(kg·d)剂量暴露(按标准人体质量60 kg换算, 摄入量约3.6 g/d), 此剂量略高于世卫推荐量, 且与人们日常生活中接触剂量相近, 使研究更具有实际意义。SDG剂量的选择参考文献<sup>[15]</sup>且结合前期实验结果, 采用每日母鼠SDG的干预剂量(按体重)为5 mg/kg(低)、10 mg/kg(中)、15 mg/kg(高)。具体情况为结合母鼠体重[(20±2)g]和每日食料量[(10±2)g], 换算SDG在普通饲料中的含量, 定制含10、20、30 mg/kg的SDG饲料作为低、中、高SDG干预组小鼠饲料, SDG干预采用自由饮食方式模拟人群饮食摄入情况。

## 1.4 子代的体重、脑重系数

体重: 实验结束, 子代取材当天称重3次取均值(精确度0.1 g); 脑重系数: 子鼠注射戊巴比妥钠麻醉, 颈椎脱臼处死, 取脑组织称重(精确度0.01 g), 脑重系数=脑重量/

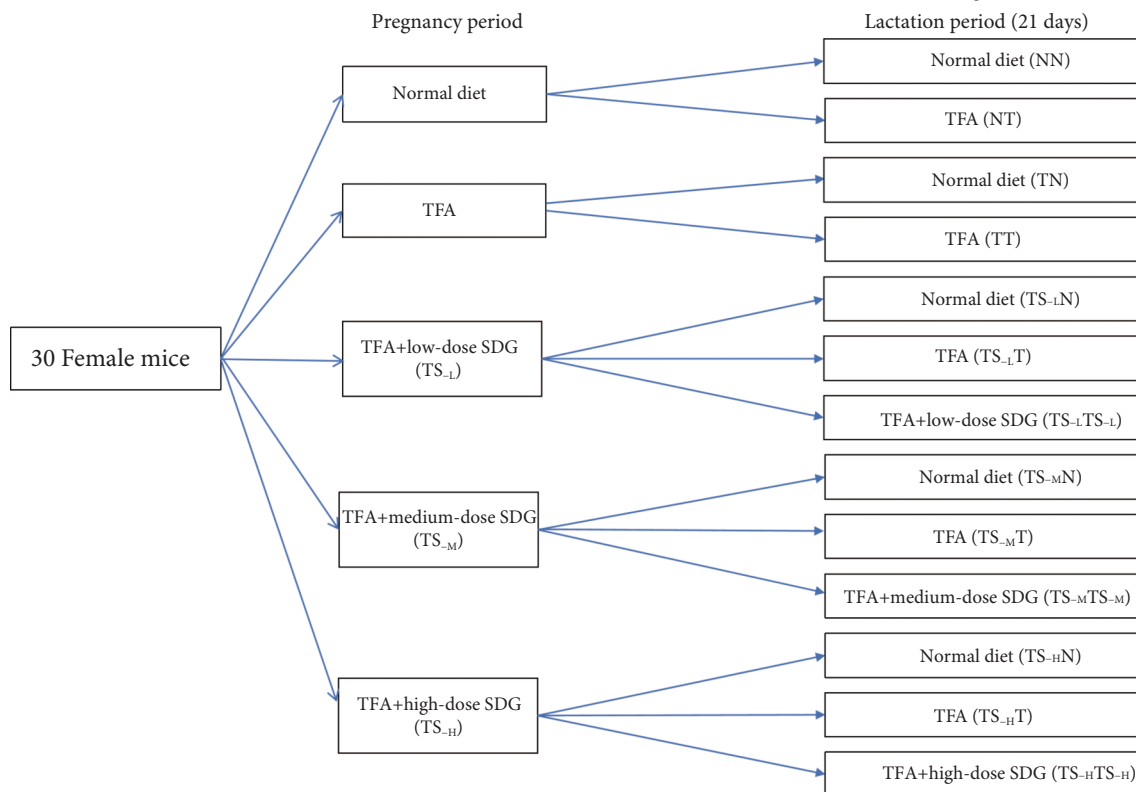


图1 分组示意图

Fig 1 Schematic diagram of group and subgroup division

TFA: trans fatty acid; SDG: secoisolariciresinol digucoside

小鼠体重。

### 1.5 脑组织形态学观察

脑组织的石蜡切片经冲洗、脱水、透明、浸蜡、包埋等处理后进行常规HE染色,显微镜下观察各组小鼠脑组织病理学变化情况。

### 1.6 炎症因子水平检测

制备脑组织悬液,离心取上清,按照ELISA试剂盒说明书检测TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 水平。

### 1.7 氧化应激指标检测

按照氧化应激试剂盒说明书分别检测脑组织匀浆液中SOD、MDA、GSH水平。

### 1.8 *TrkB*、*BDNF* mRNA水平检测

使用荧光定量PCR(RT-PCR)检测子代脑组织*TrkB* mRNA、*BDNF* mRNA水平,引物序列详见表1,首先提取子代鼠脑组织总RNA,再将其逆转录为cDNA,最后进行荧光定量PCR。

表 1 引物序列  
Table 1 Primer sequences

Gene	Primer sequence (5'-3')	Product length/bp
<i>TrkB</i>	F: 5'-NTNAGATNAGGNTNGCGAAT-3'	85
	R: 5'-CGTGAGATGATTNNGGAGGG-3'	
<i>BDNF</i>	F: 5'-ATTAGCGAGTGGGTNACAGC-3'	103
	R: 5'-TNAGTTGGNNTTTGGATANN-3'	
$\beta$ -actin	F: 5'-GCAGGAGTACGATGAGTNNG-3'	74
	R: 5'-ACGCAGNTNAGTAACAGTNN-3'	

### 1.9 BDNF 28、TrkB蛋白水平检测

用Western blot免疫印迹法检测子代脑组织液BDNF 28和TrkB蛋白,先进行蛋白样品制备,再进行蛋白测定。Image-J软件进行曝光条带灰度值计算。

### 1.10 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。若资料满足正态分布以及各组间满足方差齐性的条件,采用方差分析,组间两两比较采用LSD检验;不满足上述条件则采用Dunnett's T3检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般生长情况

在习服和受孕及哺乳期间,各组母鼠毛发光泽顺滑,精神状态良好,饮食量、饮水量正常。

### 2.2 母代TFA暴露和SDG干预对子代脑重系数的影响

由网络资源附件附表2可知,母代妊娠期、哺乳期和妊娠期+哺乳期的TFA暴露及SDG干预对子代体重、脑重和脑重系数均无影响( $P > 0.05$ )。

### 2.3 母代TFA暴露和SDG干预对子代脑组织形态的影响

#### 2.3.1 TFA组与正常饮食组比较

见图2。与NN组相比,TN组和TT组子代脑部海马区海马齿状回层细胞,核固缩,深染,神经元排列紊乱,有少量小胶质细胞被吞噬形成格子细胞。周围有空泡提示存在水肿,其中TT组损伤更加明显。表明母代妊娠期、妊娠期+哺乳期的TFA暴露可导致子代脑组织发生病理学改变。

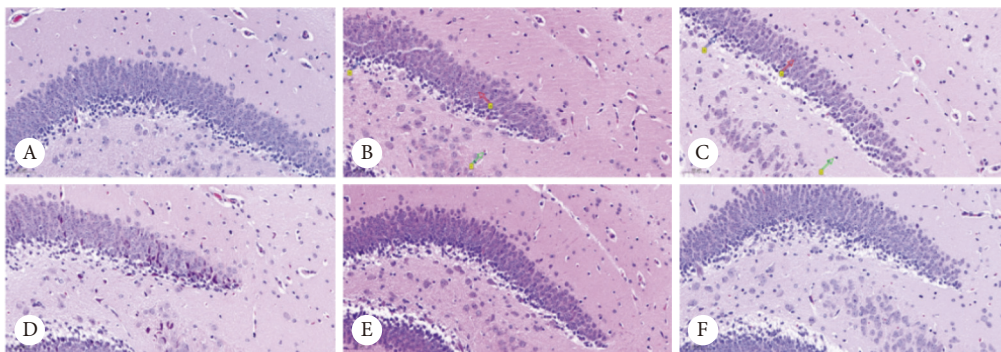


图 2 小鼠脑组织海马区切片 ( $\times 200$ )

Fig 2 Hippocampal area sections of mouse brain tissue ( $\times 200$ )

A: NN group; B: TN group; C: TT group; D:  $TS_L TS_L$  group; E:  $TS_M N$  group; F:  $TS_M T$  group. Red arrows indicate unclear boundary between cytoplasm and nucleus; blue arrows indicate hyperchromatic nucleus; green arrows indicate gitter cells.

#### 2.3.2 SDG组与TFA组比较

见图2。与TN组及TT组相比, $TS_L TS_L$ 、 $TS_M N$ 、 $TS_M T$ 组子代脑部海马区神经元排列整齐均一,细胞结构完整,

海马损伤明显减轻。表明母代妊娠期中剂量SDG干预,妊娠期+哺乳期的低、中剂量SDG干预可以改善同时期TFA暴露造成的病理学改变。

## 2.4 母代TFA暴露和SDG干预对子代脑部炎性指标的影响

### 2.4.1 TFA组与正常饮食组比较

见图3。TN组、TT组和NT组子代脑部IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 含量高于NN组,且含量均增加至NN组的两倍以上( $P < 0.05$ )。表明母代妊娠期、哺乳期和妊娠期+哺乳期的TFA暴露均可导致子代脑部IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 含量增加。

### 2.4.2 SDG组与TFA组比较

TS<sub>L</sub>TS<sub>L</sub>组、TS<sub>M</sub>TS<sub>M</sub>组和TS<sub>H</sub>TS<sub>H</sub>组子代脑部IFN- $\gamma$ 含量低于TT组( $P < 0.05$ ),表明母代妊娠期+哺乳期低、中、高剂量的SDG干预可抑制同时期TFA暴露所致的子代脑部IFN- $\gamma$ 含量增加。TS<sub>M</sub>TS<sub>M</sub>组子代脑部TNF- $\alpha$ 含量低于TT组( $P < 0.05$ ),表明母代妊娠期+哺乳期中剂量SDG干预可以抑制同时期TFA暴露下的子代脑部TNF- $\alpha$ 含量升高。见图3。

## 2.5 母代TFA暴露和SDG干预对子代脑部氧化应激的影响

### 2.5.1 TFA组与正常饮食组比较

见图4。TN组、TT组、NT组子代脑部SOD活性低于NN组,MDA含量高于NN组,GSH/t-GSH比值低于NN组,且TT组子代脑部GSH/t-GSH比值低于NT组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明母代妊娠期、哺乳期和妊娠期+哺乳期的TFA暴露均可降低子代脑部SOD活性和GSH/t-GSH比值,增加MDA含量,妊娠期+哺乳期的TFA暴露在导致GSH/t-GSH比值降低方面更为突出。

### 2.5.2 SDG干预组与TFA组比较

见图4。TS<sub>L</sub>TS<sub>L</sub>组、TS<sub>M</sub>TS<sub>M</sub>组和TS<sub>H</sub>TS<sub>H</sub>组子代脑部SOD活性高于TT组( $P < 0.05$ )。母鼠妊娠期+哺乳期处于TFA暴露时,低、中、高剂量SDG干预可抑制子代脑部

SOD活性下降。

TS<sub>M</sub>TS<sub>M</sub>组和TS<sub>H</sub>TS<sub>H</sub>组子代脑部MDA含量低于TT组,且降幅约达2/3( $P < 0.05$ )。表明母代妊娠期+哺乳期的中、高剂量SDG干预可降低同时期TFA暴露下的子代脑部MDA含量。

TS<sub>L</sub>TS<sub>L</sub>组、TS<sub>M</sub>TS<sub>M</sub>组和TS<sub>H</sub>TS<sub>H</sub>组子代脑部GSH/t-GSH比值高于TT组( $P < 0.05$ )。表明母鼠妊娠期+哺乳期处于TFA暴露时,低、中、高剂量SDG干预均可抑制子代脑部GSH/t-GSH比值下降。

## 2.6 母代TFA暴露和SDG干预对子代脑部BDNF、TrkB mRNA表达的影响

### 2.6.1 TFA组与正常饮食组比较

见图5。TT组、TN组子代脑部BDNF mRNA水平高于NN组( $P < 0.05$ )。说明母代妊娠期和妊娠期+哺乳期的TFA暴露可提高子代脑部BDNF mRNA水平。TT组、NN组、NT组和TN组之间子代TrkB mRNA水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明母代妊娠期、哺乳期和妊娠期+哺乳期的TFA暴露不会导致子代脑部TrkB mRNA水平的变化。

### 2.6.2 SDG组与TFA组比较

TS<sub>L</sub>TS<sub>L</sub>组、TS<sub>M</sub>TS<sub>M</sub>组和TS<sub>H</sub>TS<sub>H</sub>组子代脑部BDNF mRNA水平低于TT组( $P < 0.05$ );说明母代妊娠期+哺乳期低、中、高剂量SDG干预可降低子代脑部BDNF mRNA水平。见图5。

## 2.7 母代TFA暴露和SDG干预对子代脑部BDNF 28、TrkB蛋白表达的影响

### 2.7.1 TFA组与正常饮食组比较

见图6和图7。TT组、TN组和NT组子代脑部BDNF 28水平均高于NN组( $P < 0.05$ );TT组和TN组子代脑部

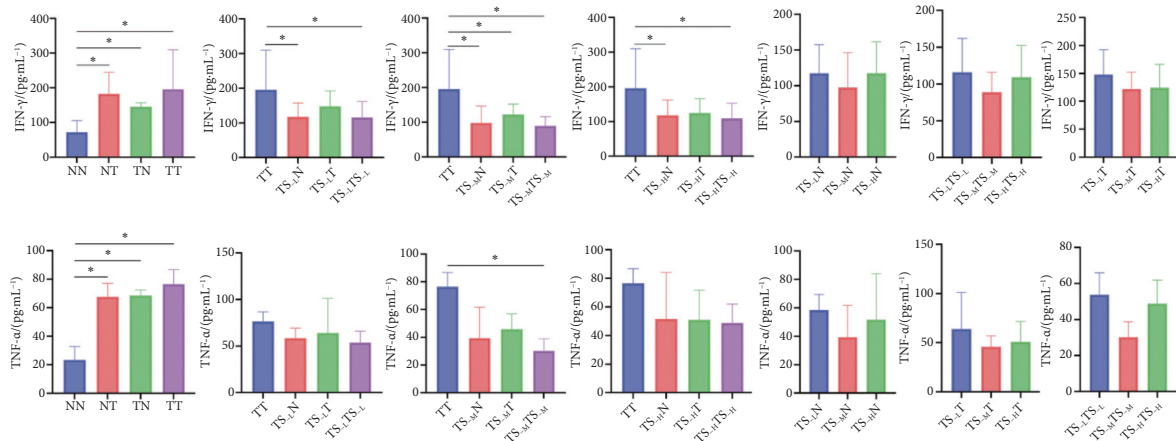


图3 母代TFA暴露及SDG干预对子代脑部IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 炎性因子的影响

Fig 3 Effects of maternal TFA exposure and SDG intervention on IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  inflammatory factors in offspring's brain

\*  $P < 0.05$ ,  $n = 4$ .

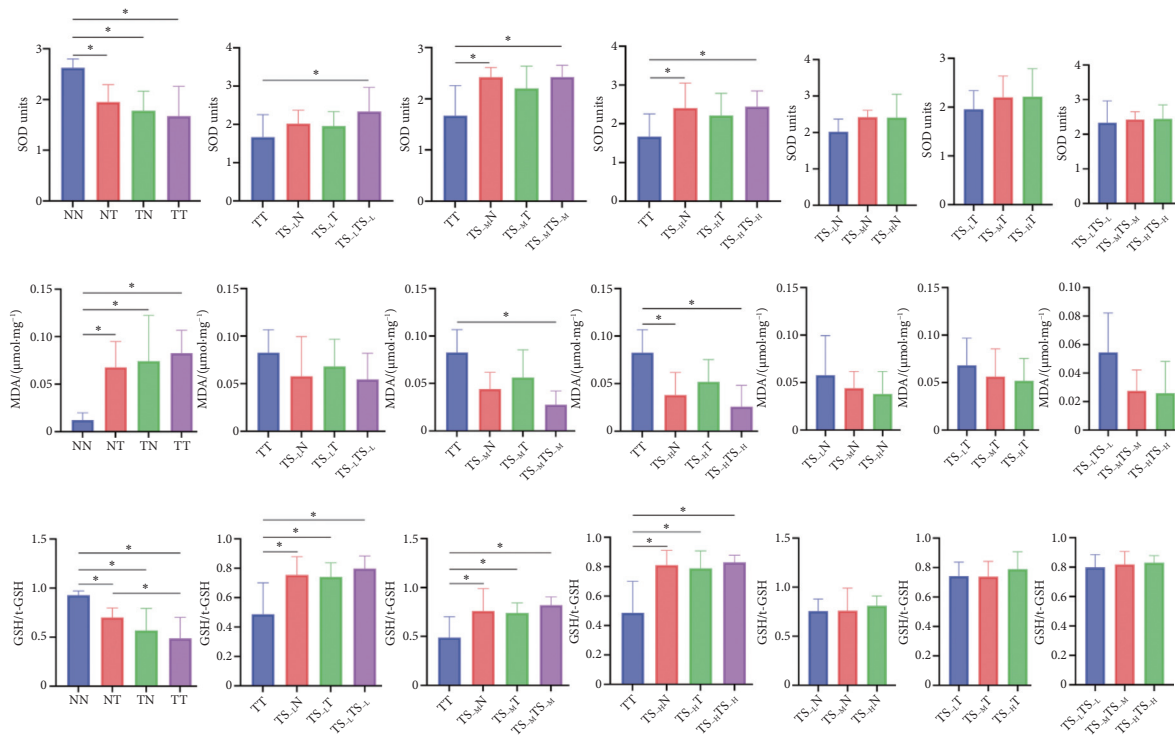


图 4 母代TFA暴露及SDG干预对子代脑部SOD、MDA及GSH/t-GSH的影响

Fig 4 Effects of maternal TFA exposure and SDG intervention on offspring brain SOD, MDA and GSH/t-GSH

\*  $P < 0.05, n = 4.$

BDNF 28水平高于NT组( $P < 0.05$ ); TT组子代脑部BDNF 28水平高于TN组( $P < 0.05$ )。表明母代妊娠期、哺乳期和妊娠期+哺乳期的TFA暴露均会导致子代脑部BDNF 28水平的升高;母代妊娠期、妊娠期+哺乳期TFA暴露所致的子代脑部BDNF 28水平上升程度高于哺乳期。

TT组、TN组子代脑部TrkB水平低于NN组( $P < 0.05$ ); TT组子代脑部TrkB水平高于TN组( $P < 0.05$ )。表明母代妊娠期和妊娠期+哺乳期的TFA暴露会降低子代

脑部TrkB水平;母代妊娠期的TFA暴露对子代脑部TrkB水平的降低作用要强于妊娠期+哺乳期的TFA暴露。

2.7.2 SDG组与TFA组比较

TS<sub>L</sub>TS<sub>L</sub>组、TS<sub>M</sub>TS<sub>M</sub>组和TS<sub>H</sub>TS<sub>H</sub>组子代脑部BDNF 28水平低于TT组( $P < 0.05$ )。表明母代妊娠期+哺乳期低、中、高剂量SDG干预可降低同时期TFA暴露所致的子代脑部BDNF28水平升高。

TS<sub>H</sub>TS<sub>H</sub>组子代脑部TrkB水平高于TT组( $P < 0.05$ )。

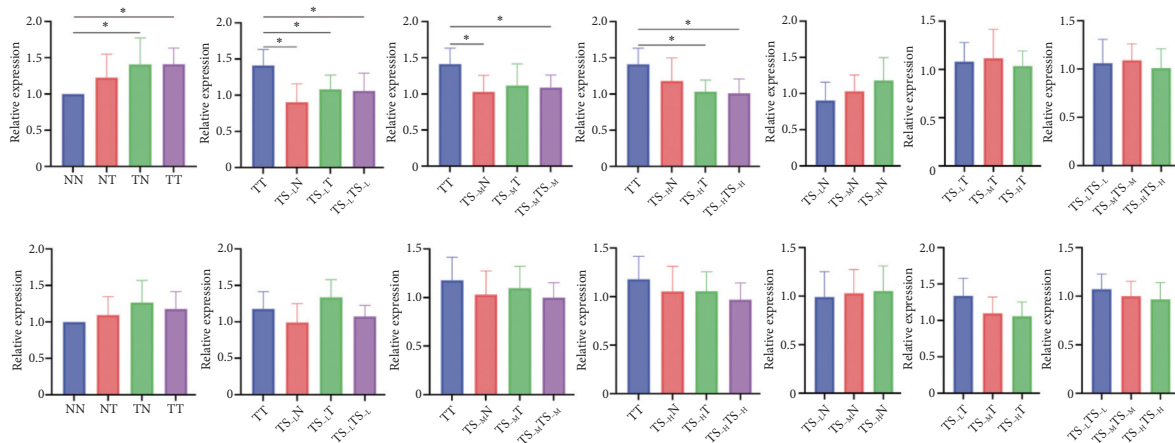


图 5 各组别BDNF mRNA (上) 和TrkB mRNA (下) 相对表达量

Fig 5 Relative expression of BDNF mRNA (the top row) and TrkB mRNA (the bottom row) in each group

\*  $P < 0.05, n = 3.$

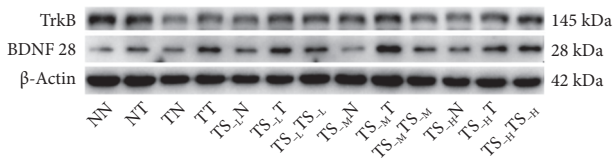


图 6 各组别BDNF 28、TrkB蛋白的Western blot条带图

Fig 6 Western blot bands of BDNF 28 and TrkB proteins in each group

表明母代妊娠期+哺乳期高剂量SDG干预可促进同时期的TFA暴露下子代脑部TrkB水平恢复正常, 而低、中剂量SDG则无此作用。见图7。

### 3 讨论

本研究显示, 母代妊娠期、哺乳期、妊娠期+哺乳期三个时期TFA暴露未改变子代鼠的体重、脑重和脑重系数。有研究显示, 6岁儿童的高反式脂肪酸摄入量与随后3年和7年体重指数的增加无关<sup>[16]</sup>。另一项研究显示, 两组Wistar大鼠分别饲喂4.5%反式脂肪和不含反式脂肪对照饲料, 持续16周, 两组体重无差异<sup>[17]</sup>。不同的是, 长期的TFA饮食可引起动物(猴子: 喂养6年)和人体(随访10年)体重的增加<sup>[18-19]</sup>, 而这些研究的时间跨度明显长于本实验的TFA暴露时间(妊娠期+哺乳期)。因此, 反式脂肪酸暴露时间的长短可能是其对体重影响的一个重要因素。本研究中TFA暴露组海马体神经元损伤严重, 同时期SDG干预可见海马体神经元受损情况明显改善, 说明SDG可以改善TFA暴露下子代脑组织病理学变化。本研究显示, 母代妊娠期、哺乳期和妊娠期+哺乳期的TFA暴露均可致子代脑部SOD活性及GSH/t-GSH降低、MDA含量升高, 使IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 水平升高, 即母代妊娠期和(或)哺乳期TFA暴露可引起子代氧化应激损伤及脑部炎性状

态; 同时母代不同剂量的SDG干预可改善氧化应激和炎性状态, 说明SDG起到抗氧化和神经炎症屏障保护剂的作用。在此过程中, 母代接触TFA的不同时期及SDG不同剂量有不同特点。如抗氧化作用的特点表现为: 母代妊娠期+哺乳期暴露于TFA时, 低、中、高剂量SDG对同时期TFA暴露所致的子代脑部SOD活性下降、MDA含量上升及GSH/t-GSH下降具有改善作用, 说明SDG的干预效果与母代TFA暴露时期有关。SDG抗炎作用的特点为: 母代妊娠期+哺乳期接触TFA时, 低、中、高剂量的SDG的干预可抑制TFA暴露所致的子代脑部IFN- $\gamma$ 含量的增加, 对TNF- $\alpha$ 含量升高的抑制作用只有中剂量SDG的干预发挥作用。因此, 哺乳期可能是SDG改善TFA暴露下子代脑部炎性作用的关键时期。值得注意的是, TFA对神经系统的损伤在轻度或急性阶段可能部分可逆, 但重度损伤的恢复受限于神经元再生能力<sup>[13]</sup>。母代妊娠期和(或)哺乳期SDG干预对TFA暴露所致的子代脑部损伤保护作用可能是通过改善炎性和氧化应激。具体而言, SDG通过多靶点干预可有效改善TFA诱导的神经损伤, 其效果持久性依赖于持续干预和综合治疗策略。

一般认为, BDNF的释放能够减轻炎症和氧化应激引起的神经元损伤, 促进神经元的生存和修复。所以, BDNF可以被认为是调节应激事件对大脑结构和功能负面影响的靶点。BDNF 28是BDNF的合成前体, 影响BDNF的生成量。但本研究表明母代TFA暴露下的子代脑部BDNF mRNA及蛋白水平升高; 对母代进行低、中、高剂量SDG干预可降低子代脑部BDNF mRNA及蛋白水平。本研究中, 母代妊娠期、哺乳期和妊娠期+哺乳期TFA暴露对子代鼠脑部TrkB mRNA水平无明显影响, TrkB蛋白水平降低; SDG干预后, 子代脑部TrkB mRNA及

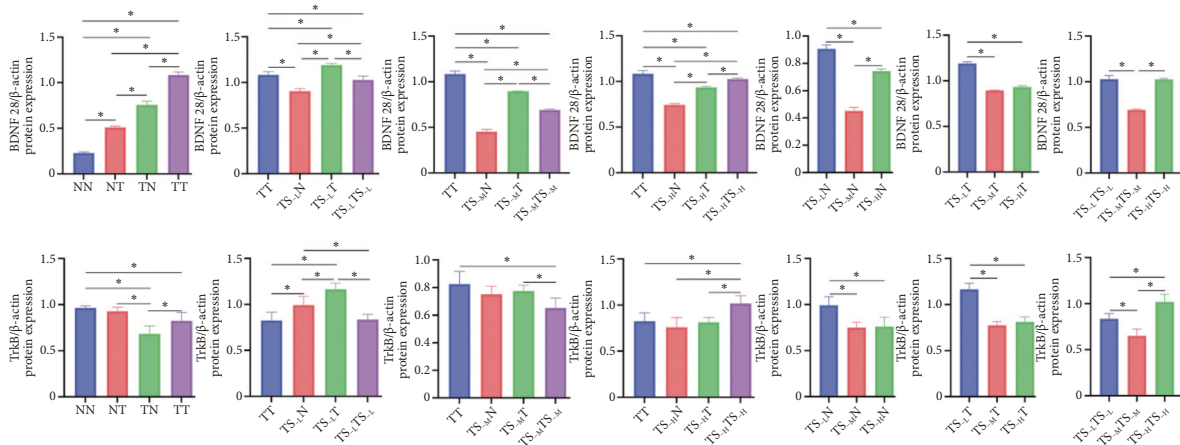


图 7 各组别BDNF 28和TrkB蛋白相对表达量

Fig 7 Relative expression of BDNF 28 and TrkB protein in each group

\*  $P < 0.05$ ,  $n = 3$ .

蛋白水平得到提高或促进其正常表达。所以,母代妊娠期和妊娠期+哺乳期的TFA暴露可能是作用于转录后蛋白的修饰来降低子代脑部TrkB水平。相似的结果也在其他相关研究中出现如:雄性小鼠外周神经损伤后BDNF mRNA表达呈现上调趋势<sup>[20]</sup>;长期摄入富含TFA的加工食品会提高脑部BDNF mRNA水平,并可能促进精神疾病的发展<sup>[21]</sup>;富含TFA饮食会导致大鼠海马区BDNF蛋白表达增加<sup>[22]</sup>。在妊娠期,补充氢化植物油饮食(富含TFA)的母代,其后代在应激暴露下也会导致BDNF的表达增加<sup>[23]</sup>。所以,本实验中子代小鼠脑部BDNF mRNA及蛋白水平升高可能是脑部损伤后的应激保护措施。这种过表达并未对TrkB mRNA水平产生影响,反而下调TrkB蛋白水平,原因可能是在过量BDNF刺激下,TrkB受体被标记,定向转运至溶酶体被降解,导致细胞膜表面TrkB减少,整体蛋白水平下降<sup>[24]</sup>,减弱了对促炎信号通路和抗氧化反应的抑制,进而促进炎症和氧化应激的发生。SDG干预后,可抑制子代脑部BDNF mRNA及蛋白的过表达并促进TrkB mRNA及蛋白恢复正常水平,从而恢复子代脑部BDNF-TrkB的下游通路信号,通过抑制促炎信号通路以及增强抗氧化反应,进而抑制炎症和氧化应激带来的伤害<sup>[7]</sup>。本研究为母代妊娠期和(或)哺乳期TFA暴露及不同剂量SDG干预对子代脑部损伤的作用机制提供了理论依据。

值得注意的是,本实验中BDNF过表达是属于脑部损伤的初级应激保护还是属于TFA暴露下的长期存在的现象,由于实验周期较短,尚不能做出明确的定论。所以,母代TFA暴露和SDG干预导致的子代脑部BDNF过表达需要进一步探究。另外,本文章涉及和研究指标众多,从统计学角度,存在多种假设检验的问题,可能存在假阳性风险,结果仅作为探索性分析。

综上,母代小鼠妊娠期和哺乳期暴露于TFA环境下,可导致子代脑部出现不同程度的结构与功能损伤,且对子代脑部BDNF和TrkB蛋白的表达水平产生影响。在TFA暴露期间,SDG干预对子代小鼠脑部损伤有保护作用,可能通过调控BDNF和TrkB蛋白至合适水平,重启BDNF-TrkB下游信号通路,改善炎症与氧化损伤。

\* \* \*

**作者贡献声明** 马思雨负责论文构思、正式分析、研究方法、软件、可视化、初稿写作和审读与编辑写作,朱润泽和姜梦强负责调查研究和研究项目管理,赵文红负责正式分析、经费获取、研究方法、软件、可视化、初稿写作和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

**Author Contribution** MA Siyu is responsible for conceptualization, formal analysis, methodology, software, visualization, writing--original

draft, and writing--review and editing. ZHU Runze and JIANG Mengqiang are responsible for investigation and project administration. ZHAO Wenhong is responsible for formal analysis, funding acquisition, methodology, software, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**Declaration of Conflicting Interests** All authors declare no competing interests.

## 参 考 文 献

- [1] OTENG A B, KERSTEN S. Mechanisms of action of trans fatty acids. *Adv Nutr*, 2020, 11(3): 697-708. doi: 10.1093/advances/nmz125.
- [2] FAN R, HUA Y, SHEN J, et al. Dietary fatty acids affect learning and memory ability via regulating inflammatory factors in obese mice. *J Nutr Biochem*, 2022, 103: 108959. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.108959.
- [3] MONTAGNOLI C, SANTORO C B, BUZZI T, et al. Maternal periconceptional nutrition matters. A scoping review of the current literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 8123-8140. doi: 10.1080/14767058.2021.1962843.
- [4] ZOU R, LABRECQUE J A, SWANSON S A, et al. Prenatal exposure to trans fatty acids and head growth in fetal life and childhood: triangulating confounder-adjustment and instrumental variable approaches. *Eur J Epidemiol*, 2022, 37(11): 1171-1180. doi: 10.1007/s10654-022-00910-4.
- [5] 苏凤龙, 刘军, 郭艳苓, 等. 七氟醚对小鼠海马区BDNF-TrkB-CREB信号通路表达影响及其氧化应激机制研究. *中国实验诊断学*, 2024, 28(4): 469-473. doi: 10.3969/j.issn.1007-4287.2024.04.017.
- [6] SU F L, LIU J, GUO Y L, et al. Effects of sevoflurane on the expression of BDNF-TrkB-CREB signaling pathway in mouse hippocampus and its mechanism of oxidative stress. *Chin J Lab Diagn*, 2024, 28(4): 469-473. doi: 10.3969/j.issn.1007-4287.2024.04.017.
- [7] DU Q, ZHU X, SI J. Angelica polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(1): 1-10. doi: 10.1177/1535370219894558.
- [8] ZHU X Q, GAO D. Naringenin alleviates cognitive dysfunction in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury through up-regulating hippocampal BDNF-TrkB signaling: involving suppression in neuroinflammation and oxidative stress. *Neuroreport*, 2024, 35(4): 216-24. doi: 10.1097/wnr.0000000000001989.
- [9] XIANG X, XIA S, LI S, et al. Study on the role and mechanism of Tan IIA in Alzheimer's disease based on CREB-BDNF-TrkB pathway. *Neurosci Lett*, 2024, 830: 137769. doi: 10.1016/j.neulet.2024.137769.
- [10] 杨思雁, 周玉晶, 易灏森, 等. 亚麻木酚素的药理作用研究进展. *现代药物与临床*, 2024, 39(4): 1061-1066. doi: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.043.
- [11] YANG S Y, ZHOU Y J, YI H S, et al. Research progress on pharmacological effect of flax lignan. *Drugs & Clinic*, 2024, 39(4): 1061-1066. doi: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.043.
- [12] JOHNSON S L, KIRK R D, DASILVA N A, et al. Polyphenol microbial metabolites exhibit gut and blood brain barrier permeability and protect murine microglia against lps-induced inflammation. *Metabolites*, 2019, 9(4). doi: 10.3390/metabo9040078.
- [13] 梁国辉, 谢艳, 郭云鹏, 等. 亚麻木酚素对大鼠生长板软骨细胞凋亡的影响. *中国骨伤*, 2022, 35(11): 1087-1094. doi: 10.12200/j.issn.1003-0034.2022.11.015.
- [14] LIANG G H, XIE Y, GUO Y P, et al. Effect of Flax lignans on apoptosis of growth plate chondrocytes in rats. *China J Orthop Trauma*, 2022, 35(11): 1087-1094. doi: 10.12200/j.issn.1003-0034.2022.11.015.
- [15] RONCHETTI S, LABOMBARDA F, DEL CORE J, et al. The phytoestrogen genistein improves hippocampal neurogenesis and cognitive impairment and decreases neuroinflammation in an animal

- model of metabolic syndrome. *J Neuroendocrinol*, 2025, 37(2): e13480. doi: 10.1111/jne.13480.
- [13] 张畔畔, 陈美庆, 朱润泽, 等. 亚麻木酚素抑制反式脂肪酸致小鼠子代脑部氧化应激和炎症反应的作用. *卫生研究*, 2024, 53(5): 771-777. doi:10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2024.05.013. doi: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2024.05.013.
- ZHANG P P, CHEN M Q, ZHU R Z, *et al.* Suppression effect of secoisolaricresinol diglucoside against trans fatty acids-induced oxidative damage and inflammatory in brain of offspring mice. *J Hyg Res*, 2024, 53(5): 771-777. doi: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2024.05.013.
- [14] DEMONTY I, WANG K C, RONDEAU I, *et al.* Dietary intakes of trans fatty acids before the prohibition of partially hydrogenated oils in Canada. *Eur J Nutr*, 2024, 64(1): 59. doi: 10.1007/s00394-024-03569-7.
- [15] GE J, HAO R, RONG X, *et al.* Secoisolaricresinol diglucoside mitigates benzo[a]pyrene-induced liver and kidney toxicity in mice via miR-101a/MKP-1-mediated p38 and ERK pathway. *Food Chem Toxicol*, 2022, 159: 112733. doi: 10.1016/j.fct.2021.112733.
- [16] REN X, LARSEN S C, LAURITZEN L, *et al.* Intake of n-3 LCPUFA and trans-fatty acids is unrelated to development in body mass index and body fat among children. *BMC Nutr*, 2022, 8(1): 1. doi: 10.1186/s40795-021-00493-5.
- [17] HUANG Z, WANG B, PACE R D, *et al.* Trans fat intake lowers total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol levels without changing insulin sensitivity index in Wistar rats. *Nutr Res*, 2009, 29(3): 206-212. doi: 10.1016/j.nutres.2009.01.008.
- [18] KAVANAGH K, JONES K L, SAWYER J, *et al.* Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15(7): 1675-1684. doi: 10.1038/oby.2007.200.
- [19] KOH-BANERJEE P, CHU N F, SPIEGELMAN D, *et al.* Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16 587 US men. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(4): 719-727. doi: 10.1093/ajcn/78.4.719.
- [20] HUANG L, JIN J, CHEN K, *et al.* BDNF produced by cerebral microglia promotes cortical plasticity and pain hypersensitivity after peripheral nerve injury. *PLoS Biol*, 2021, 19(7): e3001337. doi: 10.1371/journal.pbio.3001337.
- [21] DIAS V T, TREVIZOL F, BARCELOS R C, *et al.* Lifelong consumption of trans fatty acids promotes striatal impairments on Na(+)/K(+) ATPase activity and BDNF mRNA expression in an animal model of mania. *Brain Res Bull*, 2015, 118: 78-81. doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.09.005.
- [22] KUHN F T, DIAS V T, ROVERSI K, *et al.* Cross-generational trans fat consumption favors self-administration of amphetamine and changes molecular expressions of BDNF, DAT, and D1/D2 receptors in the cortex and hippocampus of rats. *Neurotox Res*, 2015, 28(4): 319-331. doi: 10.1007/s12640-015-9549-5.
- [23] PASE C S, ROVERSI K, ROVERSI K, *et al.* Maternal trans fat intake during pregnancy or lactation impairs memory and alters BDNF and TrkB levels in the hippocampus of adult offspring exposed to chronic mild stress. *Physiol Behav*, 2017, 169: 114-23. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.11.009.
- [24] ANDRESKA T, LÜNINGSSCHRÖR P, SENDTNER M. Regulation of TrkB cell surface expression—a mechanism for modulation of neuronal responsiveness to brain-derived neurotrophic factor. *Cell Tissue Res*, 2020, 382(1): 5-14. doi: 10.1007/s00441-020-03224-7.

(2024-10-29 收稿, 2025-09-01 修回)

编辑 刘 华



**开放获取** 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0 国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

**OPEN ACCESS** This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*