

·综述·

慢性应激中糖皮质激素及其受体在阿尔茨海默病中的作用

刘欢¹, 李墅明¹, 顾小萍^{1,2}

作者单位
1. 南京医科大学鼓楼临床医学院
南京 210008
2. 南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科
南京 210008
收稿日期
2021-09-27
通讯作者
顾小萍
xiaopinggu@nju.edu.cn

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的高患病率给家庭和社会带来沉重的负担。最近很多动物研究表明慢性应激导致的糖皮质激素(glucocorticoid, GC)水平增加及其受体功能异常参与AD的病理进程,其涉及的机制包括增加A β 沉积与tau蛋白过度磷酸化、损害突触可塑性、与小胶质细胞共同介导慢性炎症等。给予糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)拮抗剂能够改善AD动物模型的认知表现。本文综述了GC及GR在AD病理中的可能作用机制,并为AD的研究和治疗提供新的思路与方法。

关键词 慢性应激;糖皮质激素;糖皮质激素受体;阿尔茨海默病

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210887

本文引用格式:刘欢, 李墅明, 顾小萍. 慢性应激中糖皮质激素及其受体在阿尔茨海默病中的作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(9): 530-533.

The Role of Glucocorticoid and Its Receptor in Alzheimer's Disease during Chronic Stress LIU Huan¹, LI Shuming¹, GU Xiaoping^{1,2}. 1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; 2. Department of Anesthesiology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Abstract Alzheimer's disease (AD) is characterized by a high prevalence, which imposes a heavy burden on families and society. Recently, many studies in animals have shown that chronic stress-induced elevation of glucocorticoid (GC) level and dysfunction of GC receptor (GR) are involved in the pathological process of AD. The involved mechanisms include increased deposition of β -amyloid (A β), hyperphosphorylation of tau protein, damaged synaptic plasticity, and co-mediation of chronic inflammation with microglia. Treatment with GR antagonists can improve the cognitive performance of animal models of AD. This article reviews the possible mechanisms of GC and GR in AD pathology, providing new insights and approaches for the research and treatment of AD.

Keywords chronic stress; glucocorticoid; glucocorticoid receptor; Alzheimer's disease

人口老龄化促使神经退行性疾病患病率大幅提升,其中较为常见的一类是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)。AD 占有痴呆症病例的 50% ~ 70%,其早期特征是海马区依赖的记忆缺陷和突触可塑性受损,然而它的发病机制尚不清楚,目前亦无有效的治疗方法。AD 的病因和发病机制被认为是遗传和环境的复杂交互作用。目前研究所涉及的发病机制有:突触功能障碍与神经元丢失、 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的积聚、神经元 tau 蛋白的过度磷酸化、神经炎症等^[1-3]。最近很多研究表明糖皮质激素水平增加及受体功能异常参与AD的病理进程^[4,5]。

1 慢性应激

慢性不可预测和无法控制的应激源是神经退行性疾病、心血管疾病和抑郁症的高风险因素,特别是在易受压力及其有害影响的个体中^[6]。下丘脑-垂体-肾上腺素(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴是对应激做出反应的关键生理系统,它由下丘脑室旁核、垂体和肾上腺之间严格调控的通讯

网路组成。在下丘脑和垂体中,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)介导HPA轴的负反馈调节。应激源暴露导致HPA轴激活,致使糖皮质激素(glucocorticoid, GC)分泌到血液中,血液中的GC通过血脑屏障进入大脑,激活GR,调节大脑对应激的反应。研究表明,慢性应激能够引起HPA轴的适应性改变,增加GC的表达水平,引起大脑结构及功能的改变^[7]。在慢性应激下,GR介导的负反馈调节不足以应对环境挑战时,GC信号失调,HPA轴被长期激活,导致病理进程的发生发展^[8]。

2 GC与GR

GC是由肾上腺皮质束状带分泌的类固醇激素,可调节糖、脂、蛋白质合成与代谢,具有抑制免疫应答、抗炎等重要作用,同时GC也是机体应激反应重要的调节激素。GC在大脑中通过作用于GR和盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)发挥生物学效应。GR在海马、杏仁核、下丘脑室旁核和前额叶皮质高表达。GR发挥作用的经典机制是调节靶基因的转录:即非活性形式的GR定位于

细胞质中,与热休克蛋白结合形成一个伴侣复合体;当脂溶性的GC自由地或经转运蛋白帮助通过各种组织的细胞膜与GR结合时,GR复合体发生构象变化,包括翻译后的修饰,如磷酸化和乙酰化等。这种结构重排暴露了两个核定位信号,GR迅速移位到细胞核,并通过与靶基因启动子附近的特异性糖皮质激素反应元件(glucocorticoid responsive element, GRE)或负性糖皮质激素反应元件(negative GRE, nGRE)相结合,增强或抑制基因的表达。

3 GC及GR在AD中的作用

大多数神经退行性疾病均有一个共同的特征即:GC的过度驱动。表现为循环内高皮质醇血症、HPA轴及昼夜节律的紊乱。已有研究表明AD患者血浆和脑脊液中GC水平显著升高以及HPA轴功能异常,这在病理早期即有明显表现。在过表达促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropinreleasing factor, CRF)的小鼠中,循环中的GC水平明显升高,tau蛋白磷酸化水平增加,这在动物层面支持了GC水平异常参与了AD的发病过程。GC水平的持续升高被认为是导致AD病理过程中A β 积聚和tau过度磷酸化的原因^[9]。同时GR过度激活会损害突触可塑性,如抑制LTP、致使棘突丢失和树突状细胞萎缩等^[10];与小胶质细胞相互作用已被证明可以在AD病程中介导慢性炎症的发生^[11]。

3.1 GC增加A β 的产生和刺激tau蛋白过度磷酸化

A β 积聚以及tau过度磷酸化是导致AD病理发生与进展的关键因素。A β 通过激活小胶质细胞来驱动神经炎症。Tau蛋白存在于神经元的轴突中,可促进微管形成及稳定,过度磷酸化导致神经细胞骨架变形及损害轴突信号传导。

慢性应激介导的GC升高可触发淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)误处理,APP处理异常会引起LTP受损、神经元萎缩、突触丢失、线粒体功能障碍、氧化应激等,继而导致认知功能障碍。研究证明GC可以促使APP向A β 转变、其淀粉样变形成效应在海马与前额叶皮质明显,这一效应与AD早期发生神经病理改变的大脑区域相一致。在AD小鼠模型中,慢性应激介导的GC升高可增加A β 40、A β 42和tau的产生。在表达APP V717ICT-100的转基因小鼠中,慢性束缚应激会加速细胞外A β 沉积的出现,并加剧记忆障碍。给予年轻3xTg-AD小鼠GC处理时,也出现类似的表现。David等^[12]的实验通过对APP加工过程的分析表明,在给予糖皮质激素受体拮抗剂(glucocorticoid receptor antagonist, GRA)米非司酮后,APP酶切产生的C-末端片段C99和C83随之减少,进而减少A β 的产生。这些研究均表明GC参与APP及A β 水平的调节,并在AD的病理发展和认知功能下降中起着关键作用。

GC可以刺激tau蛋白过度磷酸化,改变tau蛋白的转运和稳定性^[13]。慢性应激介导的GC过度暴露可通过激活不同的激酶(如GSK3- β 和CDK5),触发主要定位于轴突的细胞骨架蛋白tau的异常磷酸化^[14]。在不同的AD动物模型中,慢性应激介导的GC升高能够磷酸化tau蛋白表位(如pSer262、pThr231),这与AD的细胞骨架病变、突触丢失和海马萎缩以及记忆和执行

功能相关。另有研究表明,在3xTg-AD小鼠模型中,GRA通过减少tau蛋白表位Thr181和Ser396/404处的磷酸化积累而改善AD^[12]。这些均表明tau可能参与GC介导的AD的疾病发展。

3.2 GR损害突触可塑性

皮质醇在海马区突触可塑性中起着重要作用^[15]。GC可改变海马体、杏仁核、前额叶皮质等区域的突触可塑性。慢性GC暴露可引起神经细胞损伤和树突萎缩,减少海马神经发生,损害突触可塑性。

在兴奋性突触中研究最多的可塑性形式是NMDAR依赖的长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)。高GC作用下的GR过度激活损害海马CA1区的LTP,而诱导LTD。LTD在高GC浓度下(即GR活性发挥时)最明显,而在低(正常)或极低GC时被抑制。最佳GC浓度使突触后表达的TrkB受体数量最大化,相关的突触前/后活性分子使突触间隙中成熟的脑源性神经营养因子(mature brain-derived neurotrophic factor, mBDNF)的浓度最大。BDNF通过其受体TrkB稳定新形成的突触,促进学习和记忆^[16,17],提示GR和LTP之间的关键联系是BDNF介导的信号传递。在高亲和力受体TrkB和低亲和力受体p75NTR产生的情况下这种联系尤为明显,TrkB受体信号转导促进LTP,而p75NTR受体信号转导促进LTD。实验表明,在低GC浓度下,MR可促进TrkB产生和LTP。当GC浓度较高时,GR抑制TrkB产生和LTP^[18]。GC还可诱导突触前内源性大麻素形成,抑制突触前谷氨酸及GABA释放,有报道慢性大麻素治疗会减轻暴露在慢性束缚应激下的记忆损伤和突触可塑性的改变。

长期升高的GC对边缘脑区(如海马)的结构和功能可塑性有不利影响,包括棘突丢失和树突萎缩^[19]。树突棘是一种可塑性结构,它们的动态变化对哺乳动物大脑的学习和记忆过程具有重要意义。Belfiore等^[20]研究表明3xTg-AD小鼠在淀粉样斑块出现之前,GC即可引起海马CA1区树突棘密度的丧失。慢性应激介导的GC升高导致海马CA3区和内侧前额叶锥体细胞顶端树突的树突萎缩、棘突密度降低以及齿状回神经再生减少^[21]。先前的研究也表明,长期(10~21 d)过量使用GC会使海马区和内侧前额叶皮质的棘突密度降低20%,树突状细胞萎缩,相关的记忆过程受损,导致神经退行性疾病的发生。GR还通过HDAC2参与神经退行性变的表观遗传学机制:在细胞外A β 、H₂O₂和细胞内p25积累等神经毒性损伤下,GR1磷酸化并激活,与GRE在HDAC2启动子近端区域结合,刺激HDAC2的表达。升高的HDAC2与学习、记忆及突触可塑性相关的基因(如BDNF IV、突触素等)的启动子区结合,阻止了RNA聚合酶结合及基因转录,继而导致突触素等基因表达减少。因此GR通过沉默神经可塑性基因导致神经退行性小鼠突触可塑性降低和记忆能力低下^[22]。

3.3 GR与小胶质细胞相互作用介导慢性神经炎症

研究表明,小胶质细胞是中枢神经系统正常发育和维持稳态所必需的一类细胞,其功能障碍与AD等神经退行性疾病的发生发展密切相关^[23]。小胶质细胞通过杀死病原体、清除碎片、

清除β淀粉样蛋白、提供营养因子等途径发挥保护神经元及维持大脑网络稳定的作用^[24]。小胶质细胞活化是神经炎症过程的关键介质^[25]，在AD中，活化的小胶质细胞可以通过直接和间接途径损伤神经元进而导致疾病的进展。小胶质细胞表达GR^[26]，研究表明，慢性应激介导的GC水平异常介导小胶质细胞活化，这一过程与AD的发生发展密切相关^[27]。

GC在炎症环境中虽能发挥抗炎作用，然而最近的研究表明，其在一定条件下也发挥促炎作用^[28]。在对慢性应激介导的GC水平升高的反应中，发现了高水平的促炎介质（如IL-1β），促炎介质诱导小胶质细胞活化，若未能限制这一过程的幅度和持续时间，可能会导致慢性炎症状态。Frank等^[29]提取预先注射皮质醇的雄性大鼠的海马小胶质细胞进行体外培养，给予LPS处理后，发现小胶质细胞释放的促炎因子较未注射皮质醇组明显增加，提示皮质醇升高能够增加海马小胶质细胞介导的促炎反应。GR在小胶质细胞中表达，因此也能调控小胶质细胞的激活。在炎症调控方面，小胶质细胞GR可调节3类炎症基因的表达，首先是增加促炎因子的表达，特别是TNF-α、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）、细胞间黏附分子（cell adhesion molecule, ICAM）；其次是抑制抗炎基因的表达，如MKP-1和IL-1R2；最后是影响炎性半胱氨酸蛋白酶1、4及TLR3/TLR4/TLR9/MyD88。有研究显示，在大鼠额叶皮质和海马区中高水平的GC浓度可增强LPS诱导的NFκB激活，促进促炎基因（iNOS、IL-1β、TNF-α）的表达，而经典抗炎因子（IL-1ra、IL-10和MKP-1）的表达水平较低，给予GR拮抗剂RU486的预处理逆转了这些效应。但在大鼠的下丘脑或心脏中上述表现并不明显，提示GC的促炎作用是区域依赖和GR介导的。当然，也有实验证明高水平的GC对趋化因子、CCL2、CINC-1或基线的NFκB活性没有实质性影响，但它们确实抑制了海马区CX3CL1、CX3CR1和CD22 mRNA的表达，而使IL-1βmRNA的表达增加了一倍^[30]。

GC可以通过小胶质细胞上的GR介导小胶质细胞活动，反之，小胶质细胞的活化同样可以引起内源性GC的水平改变。而在AD病理进程中，激活的小胶质细胞导致局部促炎因子产生增加，这些强效促炎介质（如TNF-α、IL-1β和IL-6）可通过直接刺激下丘脑室旁核神经元或间接刺激血管周围细胞产生前列腺素E2来诱导GC的释放。此外，IL-6通过其受体直接作用于垂体前叶细胞和肾上腺，分别刺激促肾上腺皮质激素和GC的合成。因此，随着促炎因子水平的升高，失控的免疫反应介导了HPA轴的慢性激活，从而增加了GC释放。GC再通过GR又可介导慢性炎症，两者相互影响，相互促进，共同推动了AD的进展。

4 GR拮抗剂对认知功能与学习记忆的修复作用

研究表明，糖皮质激素受体拮抗剂可以挽救认知功能的下降^[31]。糖皮质激素信号转导是导致AD小鼠模型中间歇性记忆丧失和早期突触衰竭的一个因素，提示了GR靶向治疗策略可能有助于延缓AD的进展。LANTé等^[32]证明了Tg2576转基因AD小鼠模型的早期阶段存在明显的HPA轴失调，皮质醇水平

异常升高会触发GR过度激活，进而损害小鼠的情景记忆形成，而给予RU486治疗可以挽救突触改变，逆转小鼠模型中早期的情景记忆损害和病理增强的LTD。另有研究证明，GR拮抗剂可以阻止皮质醇导致的Aβ沉积效应^[12,33]。米非司酮可显著增加3xTg-AD小鼠的树突棘密度，降低小胶质细胞密度，改善认知相关行为功能^[11]。因此，GR拮抗剂治疗能够改善突触可塑性，实现认知能力和行为表现的恢复，并部分减轻脑内的炎症水平。通过抑制GR活性来促进压力的减轻，可能代表着一种有希望的治疗策略，延缓甚至逆转AD的发病及进展。

5 结语

慢性应激导致HPA轴紊乱，继而引起GC浓度升高，GC通过GR作用于大脑不同区域的神经元，最终导致生理功能的改变，加剧AD的病理进展。主要涉及的几种机制包括：①增加Aβ产生，刺激tau蛋白过度磷酸化；②损害突触可塑性，抑制LTP产生；③与小胶质细胞相互作用介导慢性炎症反应。同时，动物模型中，GRA成功改善小鼠海马区依赖的记忆与认知功能的研究也为AD的治疗提供了潜在的靶点。因此，更好地理解GC及GR对AD患者大脑功能及行为的影响有助于启发全新的治疗靶点，最终达到延缓或治愈AD的目的。

参考文献

[1] Arunsundar M, Shanmugarajan TS, Ravichandiran V. 3, 4-Dihydroxyphenylethanol Assuages Cognitive Impulsivity in Alzheimer's Disease by Attuning HPA-Axis via Differential Crosstalk of α7 nAChR with MicroRNA-124 and HDAC6[J]. ACS Chem Neurosci, 2018, 9: 2904-2916. DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00532.

[2] Dorostkar MM, Zou C, Blazquez-Llorca L, et al. Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer's disease: problems and opportunities[J]. Acta Neuropathol, 2015, 130: 1-19. DOI: 10.1007/s00401-015-1449-5.

[3] Ziegler-Waldkirch S, Meyer-Luehmann M. The Role of Glial Cells and Synapse Loss in Mouse Models of Alzheimer's Disease[J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 473. DOI: 10.3389/fncel.2018.00473.

[4] Canet G, Chevallier N, Zussy C, et al. Central Role of Glucocorticoid Receptors in Alzheimer's Disease and Depression[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 739. DOI: 10.3389/fnins.2018.00739.

[5] Canet G, Pineau F, Zussy C, et al. Glucocorticoid receptors signaling impairment potentiates amyloid-β oligomers-induced pathology in an acute model of Alzheimer's disease[J]. Faseb j, 2020, 34: 1150-1168. DOI: 10.1096/fj.201900723RRR.

[6] Liu YZ, Wang YX, Jiang CL. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases[J]. Front Hum Neurosci, 2017, 11: 316. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00316.

[7] Popp J, Wolfgruber S, Heuser I, et al. Cerebrospinal fluid cortisol and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzheimer's type[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36: 601-607. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.031.

[8] Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, et al. Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration[J]. Neural Plast, 2016, 2016: 6391686. DOI: 10.1155/2016/6391686.

[9] Stuart KE, King AE, Fernandez-Martos CM, et al. Environmental novelty exacerbates stress hormones and Aβ pathology in an Alzheimer's model[J]. Sci Rep, 2017, 7: 2764. DOI: 10.1038/s41598-017-03016-0.

[10] Vaz-Silva J, Gomes P, Jin Q, et al. Endolysosomal degradation of Tau and its role in glucocorticoid-driven hippocampal malfunction[J]. Embo j, 2018, 37: 10.15252/embj.201899084.

[11] Pedrazzoli M, Losurdo M, Paolone G, et al. Glucocorticoid receptors

- modulate dendritic spine plasticity and microglia activity in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 132: 104568. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104568.
- [12] Baglietto-Vargas D, Medeiros R, Martinez-Coria H, et al. Mifepristone alters amyloid precursor protein processing to preclude amyloid beta and also reduces tau pathology[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74: 357-366. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.12.003.
- [13] Silva JM, Rodrigues S, Sampaio-Marques B, et al. Dysregulation of autophagy and stress granule-related proteins in stress-driven Tau pathology[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26: 1411-1427. DOI: 10.1038/s41418-018-0217-1.
- [14] Sotiropoulos I, Sousa N. Tau as the Converging Protein between Chronic Stress and Alzheimer's Disease Synaptic Pathology[J]. *Neurodegener Dis*, 2016, 16: 22-25. DOI: 10.1159/000440844.
- [15] Khazen T, Hatoum OA, Ferreira G, et al. Acute exposure to a high-fat diet in juvenile male rats disrupts hippocampal-dependent memory and plasticity through glucocorticoids[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 12270. DOI: 10.1038/s41598-019-48800-2.
- [16] Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders[J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64: 238-258. DOI: 10.1124/pr.111.005108.
- [17] Harward SC, Hedrick NG, Hall CE, et al. Autocrine BDNF-TrkB signalling within a single dendritic spine[J]. *Nature*, 2016, 538: 99-103. DOI: 10.1038/nature19766.
- [18] Wosiski-Kuhn M, Erion JR, Gomez-Sanchez EP, et al. Glucocorticoid receptor activation impairs hippocampal plasticity by suppressing BDNF expression in obese mice[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 42: 165-177. DOI:10.1016/j.psyneuen.2014.01.020.
- [19] Sun X, Han R, Cheng T, et al. Corticosterone-mediated microglia activation affects dendritic spine plasticity and motor learning functions in minimal hepatic encephalopathy[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82: 178-187. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.08.18.
- [20] Belfiore R, Rodin A, Ferreira E, et al. Temporal and regional progression of Alzheimer's disease-like pathology in 3xTg-AD mice[J]. *Aging Cell*, 2019, 18: e12873. DOI:10.1111/ace1.12873.
- [21] Luczynski P, Moquin L, Gratton A. Chronic stress alters the dendritic morphology of callosal neurons and the acute glutamate stress response in the rat medial prefrontal cortex[J]. *Stress*, 2015, 18: 654-667. DOI: 10.3109/10253890.2015.1073256.
- [22] Gräff J, Rei D, Guan JS, et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain[J]. *Nature*, 2012, 483: 222-226. DOI:10.1038/nature10849.
- [23] McQuade A, Blurton-Jones M. Microglia in Alzheimer's Disease: Exploring How Genetics and Phenotype Influence Risk[J]. *J Mol Biol*, 2019, 431: 1805-1817. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.01.045.
- [24] Johnson ECB, Dammer EB, Duong DM, et al. Large-scale proteomic analysis of Alzheimer's disease brain and cerebrospinal fluid reveals early changes in energy metabolism associated with microglia and astrocyte activation[J]. *Nat Med*, 2020, 26: 769-780. DOI: 10.1038/s41591-020-0815-6.
- [25] Tronel C, Largeau B, Santiago Ribeiro MJ, et al. Molecular Targets for PET Imaging of Activated Microglia: The Current Situation and Future Expectations[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 802. DOI: 10.3390/ijms18040802.
- [26] Maatouk L, Compagnion AC, Sauvage MC, et al. TLR9 activation via microglial glucocorticoid receptors contributes to degeneration of midbrain dopamine neurons[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 2450. DOI: 10.1038/s41467-018-04569-y.
- [27] Bisht K, Sharma K, Tremblay M. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress[J]. *Neurobiol Stress*, 2018, 9: 9-21. DOI: 10.1016/j.ynstr.2018.05.003.
- [28] Piskunov A, Stepanichev M, Tishkina A, et al. Chronic combined stress induces selective and long-lasting inflammatory response evoked by changes in corticosterone accumulation and signaling in rat hippocampus[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31: 445-454. DOI:10.1007/s11011-015-9785-7.
- [29] Frank MG, Thompson BM, Watkins LR, et al. Glucocorticoids mediate stress-induced priming of microglial pro-inflammatory responses[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26: 337-345. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.10.005.
- [30] Sorrells SF, Munhoz CD, Manley NC, et al. Glucocorticoids increase excitotoxic injury and inflammation in the hippocampus of adult male rats[J]. *Neuroendocrinology*, 2014, 100: 129-140. DOI: 10.1159/000367849.
- [31] Horchar MJ, Wohleb ES. Glucocorticoid receptor antagonism prevents microglia-mediated neuronal remodeling and behavioral despair following chronic unpredictable stress[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81: 329-340. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.06.030.
- [32] Lanté F, Chafai M, Raymond EF, et al. Subchronic glucocorticoid receptor inhibition rescues early episodic memory and synaptic plasticity deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40: 1772-1781. DOI:10.1038/npp.2015.25.
- [33] Pineau F, Canet G, Desrumaux C, et al. New selective glucocorticoid receptor modulators reverse amyloid- β peptide-induced hippocampus toxicity[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 45: 109-122. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.05.018.

(本文编辑:王晶)