

内侧前额叶皮质 PTGES3/HSP90 调控肥胖 相关认知障碍的机制研究

汪堇颜,胡 佳,胡 锐,黄春霞,薛 琦

(安徽医科大学第二附属医院麻醉与围术期医学科,

麻醉与围术期医学安徽普通高校重点实验室,合肥 230601)

摘要 **目的** 研究内侧前额叶皮质前列腺素 E 合成酶 3 (PTGES3)/热休克蛋白 90 (HSP90) 调控肥胖相关认知功能障碍的作用机制。**方法** 该研究分为临床试验和动物实验 2 个部分。第一部分,选择拟行减重手术的肥胖症患者,同期招募性别、年龄相匹配的健康成年人,每组各 10 例。以连线测试 A (TMT-A) 和维多利亚斯特鲁普测试 (VST) 评估认知水平。采用四维数据非依赖采集 (4D-DIA) 方法筛选外周血中蛋白组变化。第二部分,选取 40 只 SPF 级健康雄性 C57BL/6J 小鼠随机平分为 4 组:① 普通饮食喂养组 (ND 组);② 高脂饮食诱导肥胖组 (DIO 组);③ 高脂饮食诱导肥胖 + 对照病毒注射组 (DIO + Scramble 组);④ 高脂饮食诱导肥胖 + 干扰病毒注射组 (DIO + shPTGES3 组)。使用 Morris 水迷宫实验评估 4 组小鼠的认知行为变化。采用免疫荧光染色法检测内侧前额叶皮质 PTGES3 和 HSP90 的含量以及离子钙接头蛋白分子 1 (IBAI) 标记的小胶质细胞活化水平。**结果** 病例 - 对照研究结果显示,肥胖组患者认知功能显著降低,同时外周血中 PTGES3 含量明显增加,且 PTGES3 水平与认知功能呈负相关关系。动物实验中,与 ND 组比较,DIO 组小鼠 Morris 水迷宫实验潜伏期延长和目标象限停留时间缩短,伴有内侧前额叶皮质 PTGES3 和 HSP90 的含量明显增多以及小胶质细胞的活化水平升高。与 DIO + Scramble 组比较,DIO + shPTGES3 组小鼠的 Morris 水迷宫实验潜伏期缩短,目标象限停留时间延长,内侧前额叶皮质 PTGES3 和 HSP90 的表达以及共定位水平均明显降低,小胶质细胞的活化水平也减少。**结论** 肥胖相关认知功能障碍可能与内侧前额叶皮质 PTGES3/HSP90 介导的中枢神经炎症有关。

关键词 PTGES3; HSP90; 肥胖; 认知功能障碍; 神经炎症

中图分类号 R 338.2 + 5

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492 (2025) 04 - 0596 - 08

doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2025.04.002

肥胖作为一个日益严重的公共卫生健康问题,不仅提高了罹患代谢性疾病和心血管疾病等的风险,而且大幅度增加了阿尔茨海默病等认知功能障碍相关疾病的患病风险^[1]。肥胖与中枢神经炎症存在相关性^[2],并且神经胶质细胞和神经元中持续增加的炎症反应被认为是认知缺陷的关键驱动因素^[3]。内侧前额叶皮质相关研究在近几年被广泛证明参与肥胖和认知的发生发展中。内侧前额叶皮质中的星形胶质细胞激活促进肥胖相关抑郁样行为^[4],而内侧前额叶皮质到内侧隔核的通路激活可

提高大鼠的认知功能^[5]。然而,内侧前额叶皮质参与肥胖伴认知功能障碍相关的分子机制仍不清楚。伴侣系统的功能变化参与认知功能障碍和神经系统病变^[6]。热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 是一种参与神经退行性疾病调控的分子伴侣蛋白^[7]。而前列腺素 E 合成酶 3 (prostaglandin E synthase 3, PTGES3) 作为 HSP90 的主要分子伴侣之一,具有内在分子伴侣活性^[8]。但是,PTGES3/HSP90 是否参与了肥胖相关认知功能障碍目前尚不明确。该研究拟明确 PTGES3/HSP90 在肥胖相关认知功能障碍的作用,为明确其机制提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例资料 筛选 2020 年 7 月 15 日—2021 年 7 月 23 日在安徽医科大学第二附属医院计划进行减重手术的肥胖症患者 (伦理批件号 PJ-YX2018-026,注册号 ChiCTR1800019236)。纳入标准:① ASA (American society of anesthesiologists, ASA) 分级

2024 - 12 - 20 接收

基金项目:国家自然科学基金项目 (编号:82300945);安徽省转化医学研究院科研基金项目 (编号:2022zhyx-CS3);安徽医科大学校科研基金项目 (编号:2022xkj040);国家自然科学基金基金孵育计划项目 (编号:2022GQFY07)

作者简介:汪堇颜,女,硕士研究生;

薛 琦,女,博士,硕士生导师,通信作者, E-mail: xueqi@ahmu.edu.cn

I 或 II 级;② 年龄 18 ~ 65 岁全麻择期手术患者;③ 患者 BMI > 40 kg/m² 或 > 35 kg/m² 合并一项基础疾病;④ 患者知情同意。排除标准:① 由内分泌疾病引起的肥胖;② 合并已知的该研究相关的药物过敏,严重的心脏、呼吸、肾或肝脏疾病;③ 凝血功能障碍;④ 存在意识精神障碍(可能影响疼痛干预和评价)。最终纳入 10 例。招募性别、年龄相匹配的健康成年人 10 例,作为健康对照组(伦理批件号 YX2021-122,注册号 ChiCTR2200059230)。纳入标准:① ASA 分级 I ~ III 级;② 年龄 18 ~ 65 岁的健康人。排除标准:① 合并已知的严重心脏、呼吸、肾或肝脏疾病;② 凝血功能障碍;③ 精神病学的或神经系统疾病;④ 存在意识精神障碍;⑤ 使用镇痛药物或接受精神类药物治疗;⑥ 存在慢性疼痛性疾病。

1.1.2 实验动物及分组 SPF 级健康雄性 C57BL/6J 小鼠,8 周龄,体质量 20 ~ 25 g[购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司,许可证号:SCXK(苏)-2018-0008]。保证相关实验符合 SPF 实验动物管理规范,符合实验动物福利与伦理原则(伦理批件号:LLSC20232161)。所有小鼠在(23 ± 1) °C 下维持 12 h 的昼夜循环,并自由地获取食物和水。采用随机数字表法,将小鼠分为 4 组($n = 10$):① 普通饮食喂养组(ND 组);② 高脂饮食诱导肥胖组(DIO 组);③ 高脂饮食诱导肥胖对照病毒注射组(DIO + Scramble 组);④ 高脂饮食诱导肥胖干扰病毒注射组(DIO + shPTGES3 组)。

1.1.3 肥胖模型的建立 DIO 组、DIO + Scramble 组、DIO + shPTGES3 组小鼠给予高脂纯化配方饲料(货号:MD12033,江苏美迪森生物医药有限公司),喂养 5 个月。饲料能量配比为:60 % 脂肪,20 % 碳水化合物,20 % 蛋白质。喂养高脂饮食的 3 组小鼠体质量大于 ND 组小鼠体质量 30 % 即视为肥胖模型制备成功^[9]。

1.1.4 体质量的测定 每周同一时间使用电子天平称量所有小鼠体质量,直至小鼠取材。尽量保证小鼠处于安静不动的状态下记录体质量。

1.2 方法

1.2.1 认知功能的评价指标 在减重手术前采用连线测试 A(trail making test part A, TMT-A)和维多利亚斯特鲁普测试 2(victoria stroop test 2, VST-2)、维多利亚斯特鲁普测试 3(victoria stroop test 3, VST-3),评估两组受试者的认知功能。两种测试目前被广泛应用于评估受试者的执行功能和注意力。测试完成时间越久(单位为 s),提示受试者的认知功能

越差^[10]。

1.2.2 外周血 PTGES3 水平的检测 留取两组受试者的外周血,3 000 r/min 离心 15 min 后提取血浆,−80 °C 冰箱保存。采用四维数据非依赖采集(four-dimensional data-independent acquisition, 4D-DIA)定量蛋白质组学技术筛选调查对象的外周差异表达蛋白。

1.2.3 PTGES3 的干预 肥胖模型建立完成后,DIO + Scramble 组小鼠经尾静脉注射 200 μl 浓度为 5.57×10^{12} vg/ml 的对照病毒(rAA-U6-shRNA(scramble)-CMV-EGFP-SV40 polyA),DIO + shPTGES3 组小鼠经尾静脉注射 200 μl 浓度为 5.19×10^{12} vg/ml 的干扰病毒(AAV-U6-shRNA(PTGES3)-CMV-EGFP-WPRE-PA)(武汉枢密脑科学技术有限公司)。病毒注射后,小鼠保持高脂饮食直至小鼠取材。

1.2.4 Morris 水迷宫实验 Morris 水迷宫系统包括一个直径 1.2 m 并盛有水的圆形迷宫、隐藏在水面下的平台以及一套 Morris 水迷宫视频分析系统(Smart 3.0,深圳瑞沃德生命科技有限公司)。将水池分为 4 个象限,在所有实验期内平台都置于象限区的中央,通过观测和记录小鼠学会在迷宫内游泳并找到水下平台的耗时、游泳轨迹和搜索策略,分析和推断小鼠的学习、记忆和空间认知等方面的能力。实验流程分为 3 部分:① 平台可见期(1 d):搭建实验设施,使平台高于水位 1 cm 左右。将 4 组小鼠分别依次头朝池壁放入水中,每天每只小鼠进行 4 次实验,前两次和后两次平台分别放在两个不同的位置,放小鼠的位置在平台所在象限对面象限的两侧位置。小鼠在水中自由探索 1 min,超过 1 min 未找到平台,则引导小鼠到平台并让小鼠在平台上停留 15 s。② 平台隐藏期(5 d):搭建实验设施,使平台高度低于水位 0.5 ~ 1.0 cm 左右,并在水池内部粘贴方位提示物,在所有隐藏平台期内的平台位置固定。将 4 组小鼠分别依次头朝池壁放入水中,每天每只小鼠进行 4 次实验,放小鼠的 4 个位置进行随机排序。小鼠在水中自由探索 1 min,超过 1 min 未找到平台,则引导小鼠到平台并让小鼠在平台上停留 15 s。③ 无平台期(1 d):撤去平台,将小鼠从离目标平台最远的位置放入。小鼠在水中自由探索 1 min,记录小鼠运动过程以便后续分析。注意每只小鼠一次训练结束,迅速将其擦干,必要时进行烘照灯烘干,再放入下一只小鼠前,清理水池表面的粪便,每只小鼠两次下水的时间间隔不少于 20 min。

1.2.5 免疫荧光染色 使用3%七氟烷麻醉小鼠后开胸,先后用预冷的PBS和4%多聚甲醛经心脏充分灌流固定,迅速剥离脑组织并置于4%多聚甲醛,于4℃中固定24 h。脑组织转移至梯度蔗糖溶液(10%、20%、30%)中分别脱水24 h,OCT包埋,使用冰冻切片机(型号:NX 50,美国赛默飞世尔科技公司)切片,冠状位,厚度为20 μm,−80℃中保存。用PBS清洗脑片3次,每次5 min。室温下0.3% Triton X-100(货号:1139ML100,德国 Biofroxx 公司)通透15 min,5% BSA[货号:A600332-0025,生工生物工程(上海)股份有限公司]封闭1 h后,孵育特异性一抗PTGES3兔抗(1:200,货号:ab92503,英国 Abcam 公司),HSP90鼠抗(1:200,货号:60318-1-Ig,武汉三鹰生物技术有限公司),IBA1兔抗(1:400,货号:019-19741,日本和光纯药工业株式会社),4℃过夜。PBS清洗3次,每次5 min,分别加入山羊抗兔荧光二抗(1:500,货号:A-11008,美国 Invitrogen 英杰生命技术公司)或山羊抗鼠荧光二抗(1:500,货号:A-11011,美国 Invitrogen 英杰生命技术公司),室温孵育1 h。PBS清洗后使用抗荧光淬灭封片液(含 DAPI)(货号:P0131-25ml,上海碧云天生物科技股份有限公司)进行封片。采用VS 200研究级玻片扫描系统(日本 Olympus 公司)进行拍摄。使用Image J软件分别分析4组小鼠内侧前额叶皮质PTGES3、HSP90的平均荧光强度和共定位水平,以及离子钙接头蛋白分子1(ionized calcium binding adapter molecule 1, IBA1)标记的小胶质细胞的活化水平。

1.3 统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。服从

正态分布的数据两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,非正态分布的数据采用 Mann-Whitney *U* 检验,相关性分析采用 Spearman 等级相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床样本中PTGES3的表达及其与认知功能的关系分析 根据病例-对照研究结果显示,与健康对照组相比,肥胖组患者VST-2时间延长和标化信息处理速度减慢($P < 0.05$),提示认知功能显著降低。同时采用4D-DIA定量蛋白质组学技术筛选两组受试者的外周差异表达蛋白,并显示两组之间的平均log₂丰度比以及相应的*P*值,外周血中PTGES3含量明显增加($FC = 3.26, P = 1.225 \times 10^{-5}$)。根据相关性分析得出,PTGES3的含量与VST-2时间($P = 0.008, r_s = 0.573$)、标化信息处理速度($P = 0.011, r_s = 0.556$)呈正相关关系,即PTGES3与认知功能呈负相关。见表1和图1。

2.2 敲低PTGES3对肥胖小鼠认知功能的影响 为了进一步研究PTGES3在肥胖相关认知功能障碍中的作用,在高脂饮食诱导的肥胖模型建立完成后,尾静脉注射相应的空病毒或PTGES3敲低病毒,等待病毒表达4周,开始Morris水迷宫实验。与ND组相比,DIO组小鼠在Morris水迷宫实验中的逃避潜伏期明显延长,在目标象限的停留时间缩短($P < 0.001$)。与DIO组相比,DIO + Scramble组上述指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。与DIO + Scramble组比较,DIO + shPTGES3组逃避潜伏期缩短,在目标象限停留时间延长($P < 0.001$)。见表2和图2。

表1 肥胖比对照认知功能测评结果比较[$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.1 Comparison of cognitive function assessment results between obesity and control group [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Index	Healthy control group	Obese group	<i>t</i> / <i>Z</i> value	<i>P</i> value
<i>n</i>	10	10		
Gender (male/female)	5/5	5/5	1.000	1.000
Age (years)	31.40 ± 5.34	30.30 ± 4.95	0.478	0.638
BMI (kg/m ²)	22.07 ± 1.52	46.80 ± 7.62	−10.068	<0.001
PTGES3	11.95 ± 0.33	14.50 ± 1.38	−5.685	<0.001
TMT-A (s)	33.35 (21.35, 36.05)	31.00 (27.98, 36.30)	−0.481	0.631
VST-2 (s)	15.21 ± 2.30	18.22 ± 3.16	−2.434	0.026
VST-3 (s)	24.06 ± 2.00	32.33 ± 11.74	−2.194	0.054
Processing seed Z-Score ^a	−0.48 (−0.71, −0.21)	0.24 (0.04, 0.83)	−2.270	0.023

^a:Processing seed Z-Score is the standardized information processing speed, which is calculated as the average of the standardized TMT-A, standardized VST-2, and standardized VST-3.

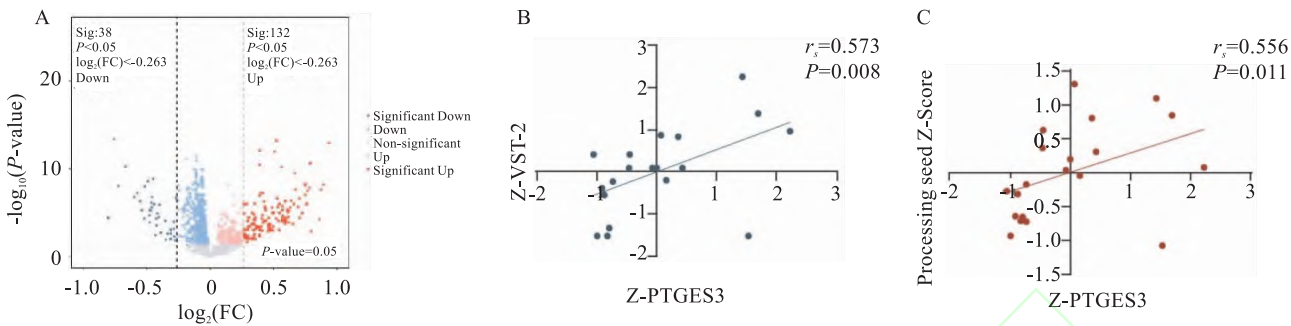


图 1 外周血 PTGES3 水平和认知水平的相关性

Fig.1 Correlation between PTGES3 level in peripheral blood and cognitive level

A: Volcano plot of different expressed proteins in peripheral blood of two groups; Dark red dots indicate significant up-regulation and dark blue dots indicate significant down-regulation; B: Spearman rank correlation analysis between standardized PTGES3 and standardized VST-2 ; C: Spearman rank correlation analysis between standardized PTGES3 and processing speed Z-Score.

表 2 4 组小鼠体重、水迷宫实验潜伏期及在目标象限停留时间的比较 (n = 10, $\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of body weight, latency of MWM and residence time in the target quadrant of four groups (n = 10, $\bar{x} \pm s$)

Index	ND	DIO	DIO + Scramble	DIO + shPTGES3	F value	P value
Body mass (g)	30.33 ± 1.55	43.65 ± 3.70 ***	43.39 ± 2.70 ***	43.68 ± 3.77 ***	46.70	<0.001
Escape latency in the water maze (s)	13.74 ± 3.76	25.58 ± 2.02 ***	24.77 ± 1.90	17.74 ± 2.72 ###	44.43	<0.001
Residence time in the target quadrant (%)	38.19 ± 7.37	19.73 ± 5.63 ***	19.83 ± 5.63	31.55 ± 4.39 ###	24.31	<0.001

*** P < 0.001 vs ND group; ### P < 0.001 vs DIO + Scramble group.

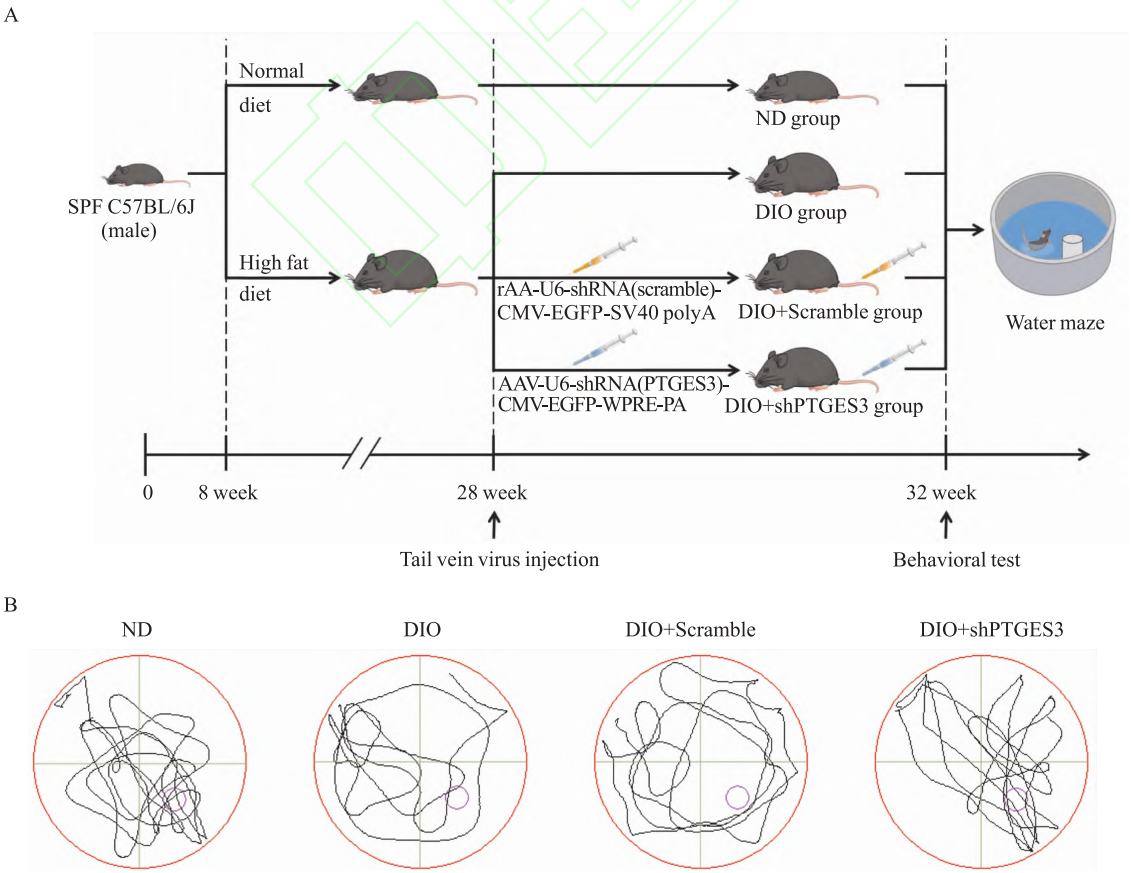


图 2 4 组小鼠实验设计和 Morris 水迷宫实验代表性轨迹图 (n = 10)

Fig.2 Experimental design and representative video tracks of MWM in four groups (n = 10)

A: Flow chart of mouse experiments, horizontal axis is the actual age of mice; B: Representative video tracks of MWM in four groups.

2.3 PTGES3 与 HSP90 相互作用 分子伴侣在蛋白质折叠和蛋白质稳态中发挥重要作用,PTGES3 作为 HSP90 主要分子伴侣之一,二者是否共同参与肥胖相关认知功能障碍有待研究。免疫荧光染色结果显示,与 ND 组比较,DIO 组小鼠内侧前额叶皮质 PTGES3 和 HSP90 的含量以及两者共表达的水平显著增多($P < 0.001$)。与 DIO 组相比,DIO + Scramble 组上述指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 DIO + Scramble 组比较,DIO + shPTGES3 组内侧前额叶皮质 PTGES3 和 HSP90 含量以及两者共表达的水平减少($P < 0.001$)。见图 3。

2.4 敲低 PTGES3 对中枢神经炎症的影响 中枢神经炎症与认知障碍密切相关,PTGES3 是否通过中枢神经炎症参与肥胖相关认知功能障碍有待验证。与 ND 组相比,DIO 组小鼠内侧前额叶皮质小胶质细胞的活化水平明显升高($P < 0.001$)。与 DIO 组相比,DIO + Scramble 组内侧前额叶皮质小胶质细胞活化水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 DIO + Scramble 组比较,DIO + shPTGES3 组内侧前额叶皮质小胶质细胞活化水平降低($P < 0.001$)。见图 4 和表 3。

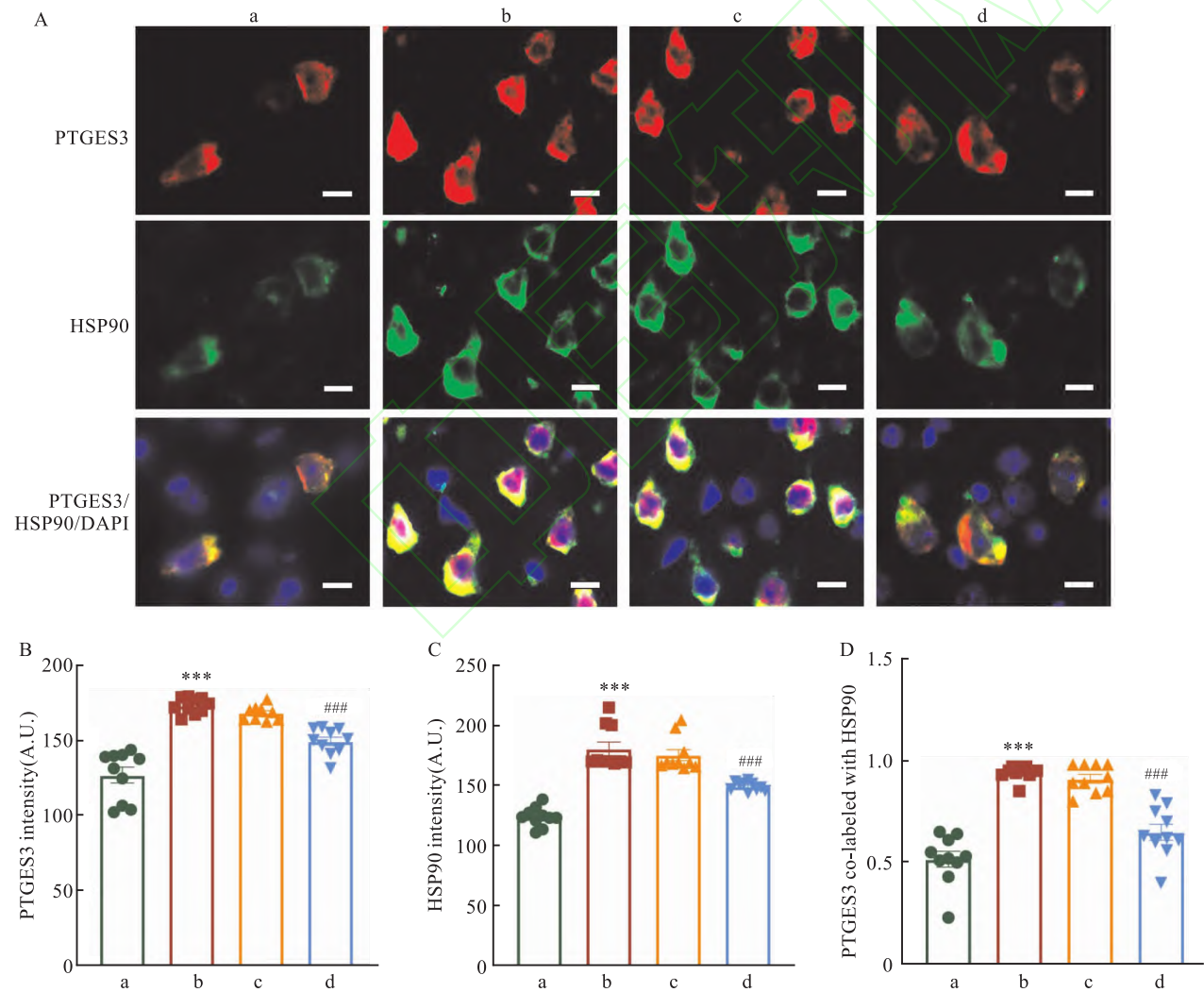


图 3 4 组小鼠内侧前额叶皮质 PTGES3、HSP90 免疫荧光图及分析 ($n = 10$)

Fig. 3 Immunofluorescence and analysis of PTGES3 and HSP90 in the medial prefrontal cortex of four groups ($n = 10$)

A: Representative images showed PTGES3 and HSP90 expression in the medial prefrontal cortex of four groups $\times 20$; B: Analysis of average fluorescence intensity of PTGES3 of four groups; C: Analysis of average fluorescence intensity of HSP90 of four groups; D: Analysis of co-localization levels of PTGES3 and HSP90 of four groups; a: ND group; b: DIO group; c: DIO + Scramble group; d: DIO + shPTGES3 group; *** $P < 0.001$ vs ND group; ### $P < 0.001$ vs DIO + Scramble group.

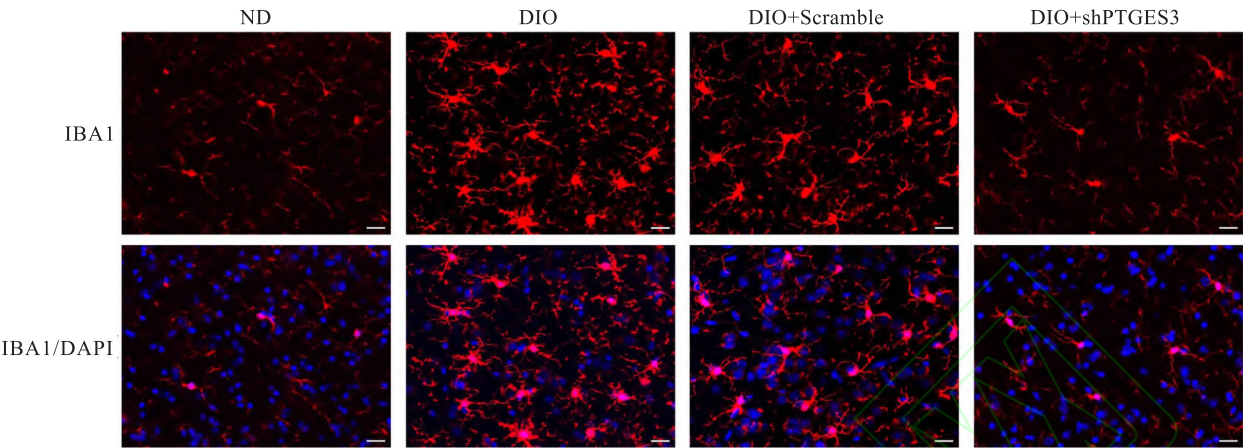


图 4 4 组小鼠内侧前额叶皮质小胶质细胞免疫荧光图 (n = 10, × 10)

Fig. 4 Immunofluorescence images of microglia in medial prefrontal cortex of four groups (n = 10, × 10)

表 3 4 组小鼠内侧前额叶皮质小胶质细胞活化水平的比较 (A. U, n = 10, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of activation levels of microglia in medial prefrontal cortex between four groups (A. U, n = 10, $\bar{x} \pm s$)

Index	ND	DIO	DIO + Scramble	DIO + shPTGES3	F value	P value
IBA1	117.30 ± 3.95	147.88 ± 5.46 ***	142.85 ± 6.83	124.61 ± 4.40 ###	61.29	< 0.001

*** P < 0.001 vs ND group; ### P < 0.001 vs DIO + Scramble group.

3 讨论

中枢神经炎症导致的神经元损伤、突触可塑性受损以及神经传导功能障碍可促进阿尔茨海默病等神经退行性疾病的发生^[11]。PTGES3 是前列腺素 E2 合酶 (prostaglandin E2 synthases, PGESs) 的主要形式^[12]。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 在大脑中的水平升高可导致神经元损伤和炎症反应^[13]。PTGES3 通过调节 PGE2 的合成, 导致全身炎症和持续的神经退行性变, 从而诱发认知功能障碍以及谵妄发作^[14]。PTGES3 的耗竭可增强巨噬细胞的吞噬活性^[15], 因此, PTGES3 含量增多可能不利于炎症的恢复, 造成认知功能障碍。该研究表明, PTGES3 在肥胖患者外周血中的含量与认知功能水平存在负相关关系。此外, 使用高脂饮食诱导小鼠肥胖模型, 行为学测试结果表明肥胖小鼠学习以及记忆能力等相关认知功能水平明显低于正常饮食小鼠。免疫荧光染色显示, 内侧前额叶皮质 PTGES3 含量增多, 并伴有广泛的小胶质细胞激活。为了进一步研究 PTGES3 在肥胖相关认知功能障碍中的作用, 通过尾静脉注射干扰病毒来降低肥胖小鼠 PTGES3 的表达。行为学测试发现, 肥胖小鼠学习与记忆能力得到改善, 大脑内侧前额叶皮质 PTGES3 含量降低, 小胶质细胞激活减少, 这些结果表明 PTG-

ES3 水平与认知功能呈负相关关系, 降低 PTGES3 含量可以改善肥胖小鼠的认知功能障碍。

HSP90 作为分子伴侣, 通过与 PTGES3 结合形成复合物调节蛋白质的折叠、装配和稳定性^[8]。PTGES3 作为 HSP90 的辅助因子, 可增强 HSP90 对客体蛋白的结合能力, 进而促进客体蛋白在细胞内的功能发挥^[16]。因此, HSP90 与 PTGES3 之间的相互作用关系更值得探究。该研究利用肥胖和干扰病毒模型, 探究 PTGES3 和 HSP90 的含量与认知功能的关系。PTGES3 的增高伴随肥胖小鼠内侧前额叶皮质 HSP90 水平升高, 两种蛋白共定位增加。而 PTGES3 表达发生下调后, 大脑内侧前额叶皮质 HSP90 的含量以及两者共定位水平降低。肥胖个体 PTGES3/HSP90 水平升高可能导致神经炎症, 进而导致认知功能障碍。降低 PTGES3/HSP90 表达后, 在肥胖小鼠中可观察到认知功能得到显著改善。

以上结果表明肥胖相关认知功能障碍与大脑内侧前额叶皮质 PTGES3/HSP90 的增多有关, PTGES3/HSP90 在肥胖相关认知功能障碍中可能发挥着重要作用。PTGES3/HSP90 可能是肥胖相关认知障碍的潜在治疗靶点之一, 其相关分子作用机制可能通过介导中枢神经炎症改变发挥作用, 这对于肥胖相关认知功能障碍的治疗和预防具有重要的意义。

参考文献

- [1] O'Brien P D, Hinder L M, Callaghan B C, et al. Neurological consequences of obesity[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(6): 465 – 77. doi:10.1016/S1474-4422(17)30084-4.
- [2] Kim J D, Yoon N A, Jin S, et al. Microglial UCP2 mediates inflammation and obesity induced by high-fat feeding [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 952 – 62, e5. doi:10.1016/j.cmet.2019.08.010.
- [3] Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 165. doi:10.1186/s12974-023-02853-3.
- [4] Yu G, Cao F, Hou T, et al. Astrocyte reactivation in medial prefrontal cortex contributes to obesity-promoted depressive-like behaviors[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 166. doi:10.1186/s12974-022-02529-4.
- [5] Bortz D M, Feistritz C M, Grace A A. Medial prefrontal cortex to medial septum pathway activation improves cognitive flexibility in rats[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2023, 26(6): 426 – 37. doi:10.1093/ijnp/pyad019.
- [6] Mark Roe S, Török Z, McGown A, et al. The crystal structure of the Hsp90-LA1011 complex and the mechanism by which LA1011 may improve the prognosis of Alzheimer's disease [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7): 1051. doi:10.3390/biom13071051.
- [7] Bohush A, Bieganski P, Filipek A. Hsp90 and its co-chaperones in neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 4976. doi:10.3390/ijms20204976.
- [8] Madon-Simon M, Grad I, Bayo P, et al. Defective glucocorticoid receptor signaling and keratinocyte-autonomous defects contribute to skin phenotype of mouse embryos lacking the Hsp90 co-chaperone p23[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0180035. doi:10.1371/journal.pone.0180035.
- [9] Suzzi S, Croese T, Ravid A, et al. N-acetylneuraminic acid links immune exhaustion and accelerated memory deficit in diet-induced obese Alzheimer's disease mouse model[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1293. doi:10.1038/s41467-023-36759-8.
- [10] 孙 垚, 张 茹, 付宁宁, 等. 注意力训练结合奥塔戈运动在脑卒中后认知障碍病人中的应用[J]. *循证护理*, 2024, 10(6): 1054 – 8. doi:10.12102/j.issn.2095-8668.2024.06.016.
- [10] Sun Y, Zhang R, Fu N N, et al. Application of attention training combined with Otago motor training in patients with post-stroke cognitive impairment[J]. *Chin Evid Based Nurs*, 2024, 10(6): 1054 – 8. doi:10.12102/j.issn.2095-8668.2024.06.016.
- [11] Subhramanyam C S, Wang C, Hu Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 112 – 20. doi:10.1016/j.semedb.2019.05.004.
- [12] Héту P O, Riendeau D. Down-regulation of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 in adipose tissue by high-fat feeding[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15(1): 60 – 8. doi:10.1038/oby.2007.514.
- [13] Zhang X, Dong F, Ren J, et al. High dietary fat induces NADPH oxidase-associated oxidative stress and inflammation in rat cerebral cortex[J]. *Exp Neurol*, 2005, 191(2): 318 – 25. doi:10.1016/j.expneurol.2004.10.011.
- [14] Griffin é W, Skelly D T, Murray C L, et al. Cyclooxygenase-1-dependent prostaglandins mediate susceptibility to systemic inflammation-induced acute cognitive dysfunction[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(38): 15248 – 58. doi:10.1523/JNEUROSCI.6361-11.2013.
- [15] de Vries S, Benes V, Naarmann-de Vries I S, et al. P23 acts as functional RBP in the macrophage inflammation response [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 625608. doi:10.3389/fmolb.2021.625608.
- [16] Noddings C M, Wang R Y, Johnson J L, et al. Structure of Hsp90-p23-GR reveals the Hsp90 client-remodelling mechanism [J]. *Nature*, 2022, 601(7893): 465 – 9. doi:10.1038/s41586-021-04236-1.

The mechanism of PTGES3/HSP90 in the medial prefrontal cortex regulating obesity-related cognitive impairment

Wang Jinyan, Hu Jia, Hu Rui, Huang Chunxia, Xue Qi

(Dept of Anesthesiology and Perioperative Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Key Laboratory of Anesthesiology and Perioperative Medicine of Anhui Higher Education Institutes, Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the mechanism of prostaglandin E synthase 3 (PTGES3) / heat shock protein 90 (HSP90) in the medial prefrontal cortex regulating obesity-related cognitive dysfunction. **Methods** This study consisted of clinical trials and animal experiments. In part one, obese patients scheduled for bariatric surgery, and healthy adults matching gender and age were recruited at the same time to reach 10 cases in each group. The cognitive level was assessed with trail making test part A (TMT-A) and victoria stroop tests (VST). Four-dimensional data-independent acquisition (4D-DIA) was used to screen the proteome changes in peripheral blood. In part two,

forty SPF healthy male C57BL/6J mice were randomly divided into four groups: normal diet group (ND group), high fat diet induced obesity group (DIO group), DIO supplemented with the control virus group (DIO + Scramble group) and DIO supplemented with the interfering virus group (DIO + shPTGES3 group). The Morris water maze test was conducted to evaluate the cognitive behavior changes of the four groups of mice. The immunofluorescence staining was performed to detect the expression of PTGES3 and HSP90 in the medial prefrontal cortex and the activation of ionized calcium binding adapter molecule 1 (IBA1)-labeled microglia. **Results** In the case-control study, the cognitive function of obese patients significantly decreased, and the expression of PTGES3 in peripheral blood significantly increased, while the level of PTGES3 was negatively correlated with cognitive function. In animal experiments, compared with ND group, DIO group had significantly prolonged time reaching the target platform, otherwise, the residence time in the target quadrant was shortened in the Morris water maze test. Simultaneously, there were significant increase in the expression of PTGES3 and HSP90, and the activation of IBA1 in the medial prefrontal cortex. Compared with DIO + Scramble group, mice in the DIO + shPTGES3 group spent less time reaching the target platform, and stayed longer in the target quadrant. The expression and co-localization levels of PTGES3 and HSP90 in medial prefrontal cortex significantly decreased. The activation level of microglia cells was also attenuated by PTGES3 interference. **Conclusion** Obesity-related cognitive dysfunction may be attributed to PTGES3/HSP90 in the medial prefrontal cortex by mediating neural inflammation.

Key words PTGES3; HSP90; obesity; cognition disfunction; neuroinflammation

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82300945); Research Project of Anhui Provincial Institute of Translational Medicine (No. 2022zhxy-C53); Scientific Research Project of Anhui Medical University (No. 2022xkj040); Incubation Program of National Natural Science Foundation of China (No. 2022GQFY07)

Corresponding author Xue Qi, E-mail: xueqi@ahmu.edu.cn

(上接第 595 页)

fibroblasts (CFs) in C57BL/6 mice under angiotensin II (Ang II) stimulation. **Methods** The hearts were taken from 1 to 2 days C57BL/6 mice. After cutting and digesting, CFs were extracted by different adhesion centrifugation. After CFs attachment, the cells were cultured under control medium and Ang II (100 nmol/L) medium and treated using OE-SIRT2 plasmid to overexpression the SIRT2 gene. RT-qPCR was used to detect mRNA expression of SIRT2 proliferating cell nuclear antigen (PCNA), Periostin (POSTN) and type I collagen procollagen A1 (Col1A1), Western blot assay was used to measure the protein expression levels of SIRT2, PCNA, POSTN and Col1A1, CCK-8 assay and EdU assay were used to evaluate CFs proliferation rate, Transwell experiment was used to assess CFs migration activity. **Results** Compared with control group, Ang II stimulation led to down-regulation of SIRT2 expression in CFs, increased collagen expression, and promoted CFs proliferation and migration. The expression of SIRT2 was up regulated in CFs treated with OE-SIRT2 plasmid under Ang II stimulation, Col1A1, POSTN and PCNA expression was down regulated, and CFs proliferation and migration ability decreased. **Conclusion** Overexpression of SIRT2 can inhibit the proliferation and migration of CFs under Ang II stimulation, indicating that SIRT2 may be a key regulatory point in the onset and progression of cardiac fibrosis.

Key words SIRT2; cardiac fibroblasts; Ang II; proliferation; migration; cardiac fibrosis

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82170236); Key Research and Development Program of Anhui Province (No. 202104j07020037)

Corresponding author Tao Hui, E-mail: taohui@ahmu.edu.cn