Modern Practical Medicine, May 2025, Vol.37, No.5

·论 著·

法舒地尔对慢性酒精中毒性脑损伤小鼠海马神经元突触损伤及认知功能障碍的影响

高大鹏，徐瑶，商清，韩栋，魏超，姚宇，殷冬培，李响，杨剑宏

【摘要】目的 探讨法舒地尔对慢性酒精暴露所致的小鼠海马神经元突触损伤和认知功能障碍的作用机制。**方法** 将72只雄性C57BL/6J小鼠随机分为对照组、模型组和模型+法舒地尔组，各24只。模型组小鼠除日常饮用5%酒精溶液外，同时28%酒精溶液（剂量6 g/kg）灌胃。对照组小鼠饮用水中不添加酒精同时以与乙醇等热量的麦芽糖糊精灌胃。模型+法舒地尔组小鼠在给酒造模的同时腹腔注射法舒地尔（剂量10mg/kg）。6周后，小鼠接受新物体识别和Morris水迷宫测试以评估其认知功能，高尔基染色分析小鼠海马区神经元树突分支数量和突触棘密度，试剂盒法测定小鼠海马区骨架蛋白[聚合型纤丝状肌动蛋白（F-actin）/游离型肌动蛋白（G-actin）]的聚合-解聚变化。**结果** 与对照组相比，模型组小鼠新物体识别指数下降，逃逸潜伏期延长，穿越平台次数和在目标象限的时间占比减少（均$P<0.05$）；海马CA1区的神经元树突分支减少，树突棘密度降低，骨架蛋白F-actin/G-actin比值下降（均$P<0.05$）。与模型组相比，模型+法舒地尔组小鼠新物体识别指数上升，逃逸潜伏期缩短，穿越平台次数和在目标象限的时间占比增多（均$P<0.05$）；海马CA1区的神经元树突分支增加，树突棘密度升高，骨架蛋白F-actin/G-actin比值上升（均$P<0.05$）。**结论** 法舒地尔可能通过增加酒精中毒性脑损伤小鼠海马区骨架蛋白中的F-actin聚合成G-actin，从而改善海马神经元突触损伤，进而改善认知障碍。

【关键词】 慢性酒精中毒性脑损伤；法舒地尔；突触；认知；骨架蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.003

【中图分类号】 R742 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)05-0450-06

The effect of Fasudil on synaptic damage of hippocampal neurons and cognitive dysfunction in mice with chronic alcohol-induced brain injury

GAO Dapeng, XU Yao, SHANG Qing, HAN Dong, WEI Chao, YAO Yu, YIN Dongpei, LI Xiang, Yang Jianhong

(The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315010, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective To investigate the effects and mechanisms of Fasudil on hippocampal neuronal synaptic damage and cognitive dysfunction caused by chronic alcohol exposure. **Methods** Seventy-two male C57BL/6J mice were randomly divided into control group, model group, and model+Fasudil group, with twenty-four mice in each group. The model group drank 5% alcohol solution daily and gavaged with 28% alcohol solution at the same time (6 g/kg). The control group drank water normally and gavaged with maltodextrin equivalent in calories to ethanol. The model+Fasudil group were intraperitoneally injected with Fasudil (10 mg/kg) on the basis of the model group. After six weeks, the novel object recognition (NOR1) and morris water maze tests were used to evaluate the cognitive function. The number of dendritic branches and spine density of hippocampal neurons were analyzed by Golgi staining. The polymerization/depolymerization changes of cytoskeletal proteins (F-actin/G-actin) in the hippocampal area were determined by kit method. **Results** Compared to the control group, the NOR index of model group was decreased, the escape latency during the hidden platform training period was extended, the number of platform crossings and the proportion of time spent in the target quadrant during the spatial exploration period were reduced (all $P<0.05$); the dendritic branches of neurons in the hippocampal CA1 area, the spine density, and the F-actin/G-actin ratio of cytoskeletal proteins were decreased (all $P<0.05$). Compared to the model group, the NOR index of model+

基金项目： 宁波市自然科学基金（2023J139）

作者单位： 315010 宁波，宁波大学附属第一医院

通信作者： 杨剑宏，Email：13705743956@139.com

Fasudil group was increased, the escape latency was shortened, the number of platform crossings and the proportion of time spent in the target quadrant were increased (all $P < 0.05$); the dendritic branches of neurons in the hippocampal CA1 area, the spine density, and the F-actin/G-actin ratio of cytoskeletal proteins were increased (all $P < 0.05$). **Conclusions** Fasudil may improve hippocampal neuronal synaptic damage and cognitive impairment by increasing the polymerization of G-actin into F-actin in the hippocampal area of mice with alcohol-induced brain injury.

【Key words】 Chronic alcohol-induced brain injury; Fasudil; Synapse; Cognition; Cytoskeletal protein

[Modern Practical Medicine,2025,37(5):450-455]

慢性酒精相关性脑损伤以认知障碍为主要临床特征[1]，目前尚缺少针对该疾病的治疗药物。树突棘作为神经突触的关键部位，其形态和功能受细胞骨架蛋白的动态平衡调控[2]。游离型肌动蛋白（globular actin，G-actin）与聚合型纤丝状肌动蛋白（filamentous actin，F-actin）的聚合-解聚动态平衡构成细胞骨架重塑基础，直接影响树突棘的可塑性及认知功能[3]。Rho/ROCK 信号通路通过调控细胞骨架参与神经元发育和突触可塑性调节[4-5]。慢性酒精暴露可诱导海马区树突棘数量减少及认知功能障碍[6]，但其分子机制尚未完全阐明。本课题组前期发现酒精暴露可致小鼠海马病理损伤和认知功能障碍，提示细胞骨架紊乱可能参与致病过程[7]。法舒地尔作为经典 ROCK 抑制剂，其改善神经退行性疾病的作用已被证实[8]，但能否通过调节肌动蛋白聚合改善酒精性突触损伤尚不清楚。本研究拟探讨法舒地尔对慢性酒精暴露小鼠海马神经元突触损伤及认知功能障碍的保护作用及机制，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　实验动物　雄性 C57BL/6J 小鼠 72 只，鼠龄 6 ～ 7 周，体质量 18 ～ 20 g，购自浙江省维通利华实验动物科技有限公司[SYXK（浙）2024-0002]。小鼠在宁波大学动物中心适应性喂养 1 周后开始实验。饲养环境温度为（22±1）℃，相对湿度为（50±5）%，光照时间为 12 h。动物实验获得宁波大学实验动物伦理委员会批准，批准编号为 AEWC-NBU20230138。

1.2　主要仪器和试剂　北京二锅头酒 56 度（北京京极酒业有限公司），法舒地尔（北京索莱宝科技有限公司，IF0560），麦芽糖糊精（美国 Sigma），肌动蛋白一抗（AAN02，Cytoskeleton，CO，USA），抗鼠二抗（SA00001-1，Proteintech，IL，USA），蛋白质印迹检测试剂（RPN2232，GE Healthcare），快速高尔基染色试剂盒（上海尚宝生物科技有限公司，BA1808），In vivo F-actin/G-actin assay kit（美国 Cytoskeleton，BK037），ANY-maze 行为学分析系统（美国 Stoelting），振动切片机（德国徕卡 VT1200s），光学显微镜（德国徕卡 DM3000），化学发光扫描仪（天能 5300M）。

1.3　实验方法

1.3.1　动物建模及给药方法　将 72 只雄性小鼠随机分为对照组、模型组和模型+法舒地尔组，每组 24 只。模型组小鼠除日常饮用水中添加 5%酒精溶液外，同时 28%酒精溶液（剂量 6 g/kg，持续 6 周）灌胃。对照组小鼠饮用水中不添加酒精，同时以与乙醇等热量的麦芽糖糊精灌胃。模型+法舒地尔组小鼠在给酒造模的同时腹腔注射法舒地尔（法舒地尔用 0.9%氯化钠注射液溶解，剂量 10 mg/kg，治疗 6 周）。每组取 12 只小鼠进行认知行为学检测；剩余 12 只麻醉处死后取脑组织，其中 6 只进行高尔基染色突触形态学观察，另 6 只用于细胞骨架蛋白表达水平检测。

1.3.2　行为学测试方法

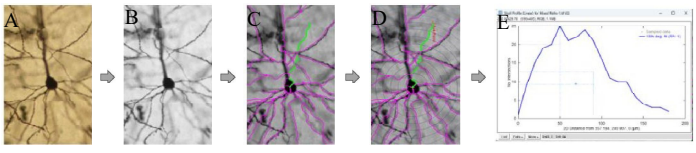
13.2.1　新物体识别测试[9]　训练前 1 d，小鼠在一个 25 cm×25 cm×25 cm 的实验场地中进行 30 min 的适应性练习。训练时，提供两个相同的物体，供小鼠进行 10 min 的探索。训练结束后 1 h，其中一个旧物体被新物体替换，观察小鼠与新旧物体的互动。记录小鼠与这些物体互动的时间。如果小鼠鼻子在物体 2 cm 范围内或指向物体，则被认为“探索”。新物体识别测试的辨别指数作为识别记忆的指标，该辨别指数=（$t_{新物体}-t_{旧物体}$）/（$t_{新物体}+t_{旧物体}$）。

1.3.2.2　Morris 水迷宫测试[10]　将一个直径为 125 cm、高 75 cm 的圆柱形水池分为四个象限，每个象限的水池内壁标记指示信号（如黑色等）。水池中注满自来水，水中加入可食用钛粉，水温维持在（22±1）℃。实验中使用的逃生平台直径为 9 cm，固定在距离池边缘 30 cm 处的第三象限内。实验流程如下：首先

进行为期 1 d 的环境适应性练习（平台高于水面 0.5 cm），随后进行为期 5 d 的隐藏平台定位航行训练（平台边缘低于水面 0.7 cm），最后进行 1 d 的平台移除后的空间探索实验。在定位航行阶段，小鼠从四个象限的随机位置放入池中，自由游动寻找平台；若 90 s 内未能找到平台，则由实验者引导至平台上，并让其停留 15 s 以加强记忆，每天进行 3 轮训练。在空间探索阶段，小鼠从固定位置放入池中，自由探索 60 s。小鼠的活动轨迹由安装在水池上方的摄像头捕捉，并使用 ANY-mazeTM 软件进行分析处理。记录各组小鼠在隐藏平台定位航行阶段的逃逸潜伏期（从放入水池到找到隐藏平台的时间），以及空间探索阶段的穿越平台次数、在平台象限的停留时间百分比和搜索路径。小鼠在定位航行阶段和空间探索阶段的表现，可以全面评估小鼠的空间学习和记忆能力。

1.3.3　高尔基染色　根据快速高尔基染色试剂盒的操作步骤说明书进行样本制备与检测。步骤如下：从每组小鼠中随机选取 6 只，将动物麻醉后取脑组织，置于试剂盒提供的溶液 A 和溶液 B 的等体积混合液中避光保存 2 周，在浸泡次日及之后每隔 1 天更换新的浸泡液以保持溶液的活性；取出脑组织，转移到溶液 C 中，避光脱水至少 72 h。使用切片机将脑组织切成 100 ～ 200 μm 厚的切片，并将其转移到涂有明胶的显微镜载玻片上避光阴干。切片依次用超纯水冲洗 2 次，4 min/次；然后置于由 1 份溶液 D、1 份溶液 E 和 2 份超纯水混合而成的染色液中，持续 10 min。染色完成后，切片再次用超纯水冲洗 2 次，4 min/次；随后，在 50%，75%和 95%的乙醇溶液中逐级脱水，每个浓度乙醇溶液中脱水 4 min；最后，在无水乙醇中进行 4 次脱水，4 min/次。切片在二甲苯中进行透明化处理 3 次，4 min/次。使用树脂封片剂对盖玻片进行封片，每个样本制备 8 ～ 10 片切片，显微镜下进行海马区观察拍照。用图像分析软件 Image J（版本 1.54f，NIH）进行图像处理，采用软件中的 Neuroanatomy 插件的 Simple Neurite Tracer 算法对神经元树突形态进行追踪描绘，并用插件中的 Sholl 算法对神经元树突分支的复杂性进行分析，具体分析流程图见图 1；使用软件中的 Skeleton 算法对树突棘的数量进行分析，具体分析流程图见图 2。每个样本至少观察 8 个神经元树突形态结构，每个神经元分析 1 ～ 4 根树突上的树突棘。

1.3.4　骨架蛋白 F-actin/G-actin 比值测定　根据 In vivo F-actin/G-actin assay kit 的操作步骤说明书进行样本制备和检测。新鲜的海马组织在冰上用裂解缓冲液和含有 1 mmol/L ATP 及蛋白酶抑制剂混合物的 F-actin 稳定化缓冲液以 10 倍体积进行细胞研磨破碎。将得到的组织裂解液进行两次离心（2 100 r/min，10 min，4 ℃），并将液体上清液转移到标记的超速离心管中。上清液经过额外一轮的离心（10 300 r/min，60 min，4 ℃），分离出含 G-actin 的上清液与含 F-actin 的沉淀，于冰上冷藏。F-actin 沉淀使用 F-actin 解聚缓冲液重新溶解，并在冰上孵育 60 min，每 15 分钟混合 1 次，通过 BCA 蛋白测定试剂盒测定样本的蛋白浓度。样本 G-actin 和 F-actin 部分的 10 μg 蛋白在 SDS 样品缓冲液中溶解，85 ℃孵育 5 min，通过 12% SDS 聚丙烯酰胺凝胶分离，并转移到 PVDF 膜上。用 5%脱脂牛奶在 TBST 中处理 30 min 以防止非特异性结合，随后在 4 ℃下用抗肌动蛋白一抗（稀释 1∶1 000）孵育过夜。洗涤 3 次后，在室温下用抗鼠二抗（稀释 1∶5 000）孵育 1 h。目标蛋白带通过蛋白质印迹检测试剂放大信号，并用化学发光扫描仪检测。使用 Image J 软件进行密度分析以量化条



注：A 为光学显微镜下见清晰居中的神经元图像（×200）；B 为将图像导入 Image J 软件，进行图像预处理；C 为使用软件 Neuroanatomy 插件的 Simple Neurite Tracer 算法，追踪描绘出神经元胞体和各级树突分支；D 为 Image J 软件中调用 Sholl 算法，即以神经元胞体为中心，以 10 μm 为增量半径绘制同心圆，进而统计树突与这些同心圆的交点数目；E 为所得数据以离神经元胞体的距离为横坐标（同心圆半径），同心圆与树突的交点数为纵坐标，画出 Sholl 分析图

图 1　神经元树突分支复杂性的流程图



注：A 为油镜下拍摄的神经元树突图像中，截取待分析的一段树突（×1 000）；B 为将图像导入 Image J 软件，二进制图像；C 为 Image J 软件中调用 Skeleton 算法，使得图像骨骼化；D 为得到棘数量和树突长度数据，计算树突棘密度

图 2　神经元树突棘密度的流程图

带强度。

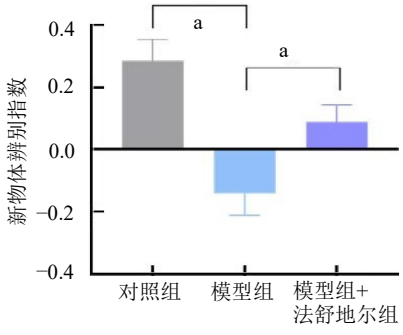
1.4　统计方法　实验数据使用 GraphPad Prism 9.5 统计软件进行分析及绘图，实验结果用均数±标准误表示，多组比较采用单因素方差分析或双因素方差分析，多重比较采用 Bonferroni 事后检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　3 组小鼠认知行为学测试结果比较　模型组小鼠新物体辨别指数低于对照组（$P < 0.05$），模型+法舒地尔组小鼠新物体辨别指数高于模型组（$P < 0.05$），见图 3。Morris 水迷宫测试中，在暗平台训练第 1 天，3 组小鼠的逃逸潜伏期差异无统计学意义（$P > 0.05$）；训练第 5 天，模型组小鼠逃逸潜伏期长于对照组（$P < 0.05$），模型+法舒地尔组小鼠的逃逸潜伏期短于模型组（$P < 0.05$），见图 4。在第 7 天的空间探索期，模型组小鼠的穿越平台次数和平台象限停留时间百分比均低于对照组（均 $P < 0.05$），且搜索路径分散；模型+法舒地尔组小鼠的穿越平台次数和平台象限停留时间百分比均高于模型组（均 $P < 0.05$），且搜索路径更为集中在目标象限，见图 5。

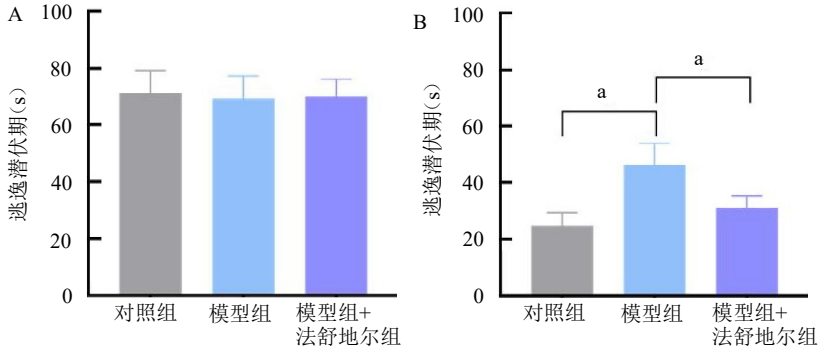
2.2　3 组小鼠高尔基染色结果比较　各组小鼠海马 CA1 区代表性神经元见图 6A。模型组海马神经元树突形态复杂性弱于对照组（$P < 0.05$），模型+法舒地尔组海马神经元树突形态复杂性强于模型组（$P < 0.05$），见图 6B。值得注意的是，模型组的 Sholl 交点数在达到峰值时对应的半径较对照组为小；而模型+法舒地尔组，在 Sholl 交点数达到峰值时对应的半径处出现了再次升高的现象。模型组海马神经元树突分支数少于对照组（$P < 0.05$），模型+法舒地尔组海马神经元树突分支数多于模型组（$P < 0.05$），见图 6C。各组典型的树突及其棘形态见图 7A。模型组树突棘密度低于对照组（$P < 0.05$），模型+法舒地尔组树突棘密度高于模型组（$P < 0.05$），见图 7B。

2.3　3 组小鼠骨架蛋白 F-actin/G-actin 比值比较　模型组小鼠海马组织 F-actin 水平、F-actin/G-actin 比值低于对照组，G-actin 水平高于对照组（均 $P < 0.05$）；模型+法舒地尔组小鼠海马组织 F-actin 水平、F-actin/G-actin 比值高于模型组，G-actin 水平降于模型组（均 $P < 0.05$），见图 8。



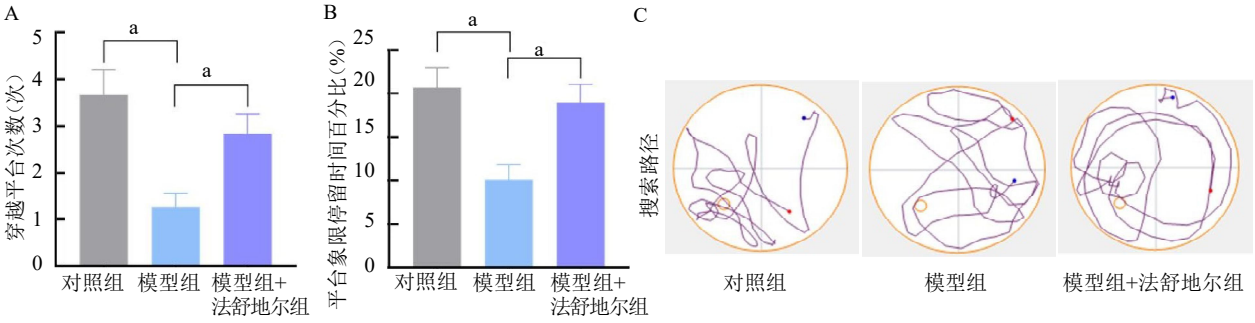
注：a$P < 0.05$

图 3　3 组小鼠新物体辨别指数比较



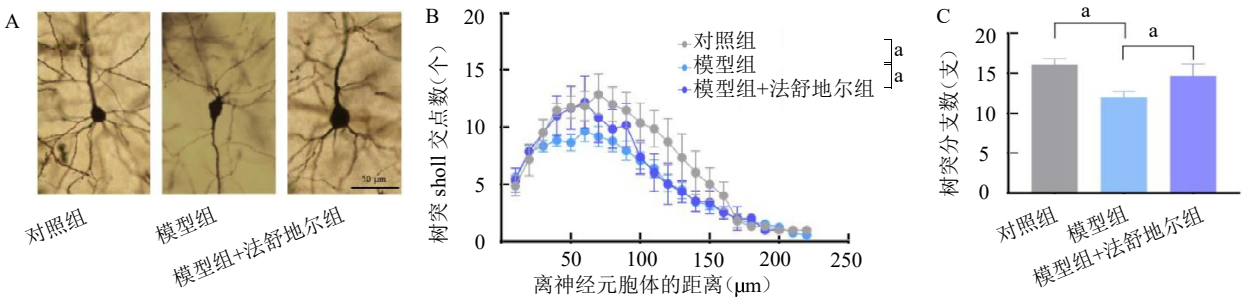
注：A 为水迷宫暗平台训练第 1 天，B 为暗平台训练第 5 天。a$P < 0.05$

图 4　3 组小鼠逃逸潜伏期比较



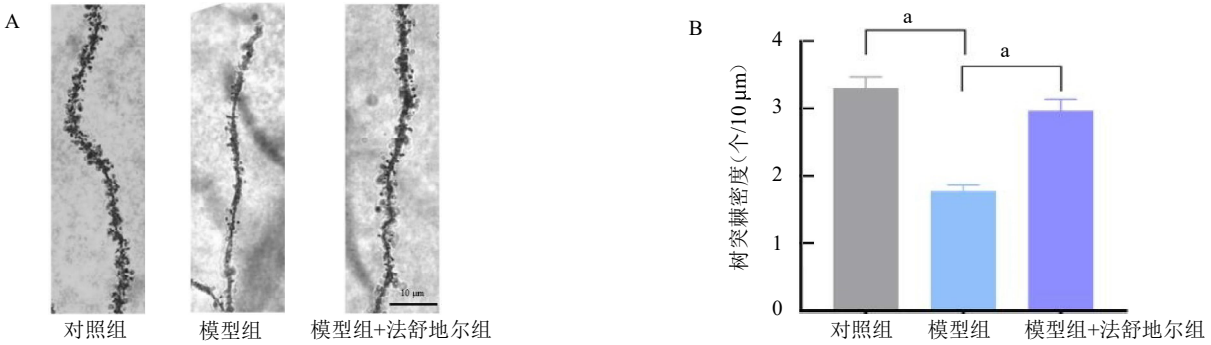
注：A 为 3 组 穿越平台次数比较，B 为 3 组平台象限停留时间比较，C 为 3 组搜索路径。a$P < 0.05$

图 5　3 组小鼠 Morris 水迷宫空间探索测试结果比较



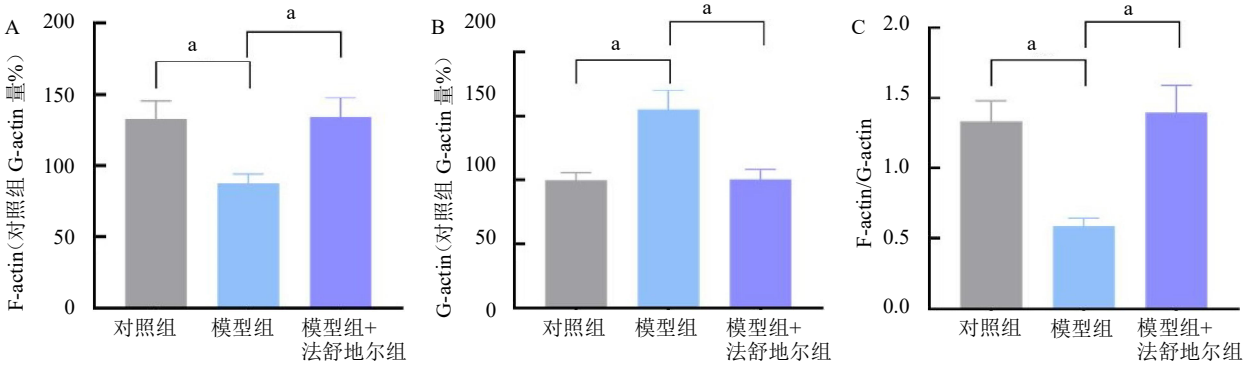
注：A 为 3 组海马 CA1 区代表性神经元，B 为 3 组海马神经元树突 Sholl 交点数，C 为 3 组海马神经元树突分支数。aP ＜ 0.05

图 6　3 组小鼠海马 CA1 区神经元树突分支比较



注：A 为 3 组海马 CA1 区代表性神经元树突及树突棘，B 为 3 组海马神经元树突棘密度。aP ＜ 0.05

图 7　3 组小鼠海马 CA1 区神经元树突棘密度比较



注：A 为 3 组 F-actin 水平比较，B 为 3 组 G-actin 水平比较，C 为 3 组 F-actin/ G-actin 水平比较。aP ＜ 0.05

图 8　3 组小鼠海马骨架蛋白的聚合型纤丝状肌动蛋白（F-actin）/ 游离型肌动蛋白（G-actin）比较

3　讨论

酒精相关性脑损伤是由长期过量饮酒引起的大脑结构和功能的慢性损伤，以认知功能障碍为主要特征。本研究结果显示，模型组小鼠在 Morris 水迷宫测试中表现出显著的空间记忆缺陷，提示动物模型建立是成功的。与模型组相比，模型+法舒地尔组小鼠新物体识别指数上升，逃逸潜伏期缩短，穿越平台次数和在目标象限的时间占比增多（均P＜0.05）；海马 CA1 区的神经元树突分支增加，树突棘密度升高，骨架蛋白 F-actin/G-actin 比值上升（均P＜0.05）。这表明法舒地尔能改善慢性酒精暴露导致的认知功能障碍、海马树突分支数量和树突棘密度损失，而这些保护作用可能与海马组织内肌动蛋白细胞骨架组装动力学的调节有关。

在中枢神经系统中，ROCK 过度激活可引发氧化应激、失控的炎症反应、突触传递受损及神经细胞死亡，从而加速神经退行性疾病的发展[11]。有研究[12]发现，法舒地尔通过降低海马中淀粉样β（Aβ）42、磷酸化 tau 蛋白及β位点淀粉样前体蛋白裂解酶 1 的脑内水平，改善 APP/PS1 转基因小鼠的认知功能障碍。本研究认知行为学测试亦发现，法舒地尔能够缓解慢性酒精暴露引起的小鼠认知障碍，尤其是空间记忆和识别记忆的损伤。

肌动蛋白在 G-actin 与 F-actin 间的动态转换是维持树突棘结构功能的基础[13-14]。Rho/ROCK 通路通过调控肌动蛋白稳定性参与细胞骨架重塑[15]。Rho/ROCK 通路的激活会破坏树突棘的结构和功能，并对神经元的形态、延伸和发育造成损害[4, 16]。有研究发现，接受法舒地尔治疗的阿尔茨海默病患者大脑中树突数量显著增加，尤其是对认知功能至关重要的区域[17-18]。此外，在包括海马在内的不同大脑区域中，法舒地尔可以增加神经元树突棘密度，改善抑郁精神症状[19-20]。本研究发现，法舒地尔保护了慢性酒精暴露诱导的海马神经元树突分支数量和树突棘密度丢失。

之前研究表明，长期酒精暴露会调节小鼠海马区丝状肌动蛋白和微管的水平和组装[7]。因此，酒精可能通过干扰 F-actin/G-actin 平衡引发突触形态损伤和认知障碍，而法舒地尔通过调控该动态过程维持突触完整性。本研究结果表明，法舒地尔可减轻慢性酒精在海马中引起的F-actin/G-actin比值降低。这提示法舒地尔能有效对抗慢性酒精导致的肌动蛋白从聚合状态向非聚合状态的转变。因此，法舒地尔可能通过调节肌动蛋白细胞骨架的组装，减轻海马树突、树突棘丢失，部分缓解酒精引起得认知缺陷。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　高大鹏：撰写论文初稿、经费支持；高大鹏、徐瑶、商清：实验设计与操作；韩栋、魏超、姚宇：数据采集整理及统计学分析；殷冬培、李响：实验研究指导；杨剑宏：论文修改审定

参 考 文 献

[1] ZAHR N M, KAUFMAN K L, HARPER C G. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(5): 284-294.

[2] HOTULAINEN P, HOOGENRAAD C C. Actin in dendritic spines: Connecting dynamics to function[J]. J Cell Biol, 2010, 189(4): 619-629.

[3] BARRANTES F J. Cognitive synaptopathy: Synaptic and dendritic spine dysfunction in age-related cognitive disorders[J]. Front Aging Neurosci, 2024, 16: 1476909.

[4] BISBAL M, REMEDI M, QUASSOLLO G, et al. Rotenone inhibits axonogenesis via an Lfc/RhoA/ROCK pathway in cultured hippocampal neurons[J]. J Neurochem, 2018, 146(5): 570-584.

[5] KAN B H, DONG Z J, TANG Z Y, et al. Acupuncture improves synaptic plasticity of SAMP8 mice through the RhoA/ROCK pathway[J]. Curr Alzheimer Res, 2023, 20(6): 420-430.

[6] GASS J T, FOSTER OLIVE M. Neurochemical and neurostructural plasticity in alcoholism[J]. ACS Chem Neurosci, 2012, 3(7): 494-504.

[7] GAO D P, WANG L W, XIE D L, et al. Chronic alcohol exposure alters the levels and assembly of the actin cytoskeleton and microtubules in the adult mouse hippocampus[J]. J Integr Neurosci, 2024, 23(6): 118.

[8] WANG Q, SONG L J, DING Z B, et al. Advantages of Rho-associated kinases and their inhibitor fasudil for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(12): 2623-2631.

[9] LUEPTOW L M. Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice[J]. J Vis Exp, 2017(126): 55718.

[10] TIAN H L, DING N, GUO M W, et al. Analysis of learning and memory ability in an Alzheimer's disease mouse model using the Morris water maze[J/OL]. J Vis Exp, 2019(152).[2024-12-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736488/.

[11] CHONG C M, AI N N, LEE S M. ROCK in CNS: Different roles of isoforms and therapeutic target for neurodegenerative disorders[J]. Curr Drug Targets, 2017, 18(4): 455-462.

[12] YU J Z, LI Y H, LIU C Y, et al. Multitarget therapeutic effect of fasudil in APP/PS1transgenic mice[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2017, 16(2): 199-209.

[13] KONIETZNY A, BAR J, MIKHAYLOVA M. Dendritic actin cytoskeleton: Structure, functions, and regulations[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 147.

[14] SHIRAO T, GONZALEZ-BILLAULT C. Actin filaments and microtubules in dendritic spines[J]. J Neurochem, 2013, 126(2): 155-164.

[15] AMIN E, DUBEY B N, ZHANG S C, et al. Rho-kinase: Regulation, (dys)function, and inhibition[J]. Biol Chem, 2013, 394(11): 1399-1410.

[16] SWANGER S A, MATTHEYSES A L, GENTRY E G, et al. ROCK1 and ROCK2 inhibition alters dendritic spine morphology in hippocampal neurons[J]. Cell Logist, 2015, 5(4): e1133266.

[17] SUN J, XU J X, LING Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 189.

[18] RAKIC S, HUNG Y M A, SMITH M, et al. Systemic infection modifies the neuroinflammatory response in late stage Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2018, 6(1): 88.

[19] GARCIA-ROJO G, FRESNO C, VILCHES N, et al. The ROCK inhibitor fasudil prevents chronic restraint stress-induced depressive-like behaviors and dendritic spine loss in rat hippocampus[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2017, 20(4): 336-345.

[20] SHAPIRO L P, KIETZMAN H W, GUO J D, et al. Rho-kinase inhibition has antidepressant-like efficacy and expedites dendritic spine pruning in adolescent mice[J]. Neurobiol Dis, 2019, 124: 520-530.

收稿日期：2025-01-21

（本文编辑：孙海儿）