

• 综 述 •

多聚 ADP-核糖聚合酶-1 在放射性认知功能障碍中的研究进展*

李湘湘 综述, 张 平, 刘 芬, 邹 伟[△] 审校
(南华大学附属南华医院神经内科, 湖南 衡阳 421002)

[摘 要] 放射治疗后多聚 ADP 核糖聚合酶-1 (PARP-1) 的过度激活与神经炎症反应密切相关, 而神经炎症是放射性认知功能障碍 (RICD) 的主要发病机制。该文分析了 RICD 中神经炎症反应的病理生理机制, 包括小胶质细胞激活、星形胶质细胞的增生、少突胶质细胞的破坏、海马微环境改变和血脑屏障损伤, 并对 PARP-1 通过这些共同机制介导神经炎症反应进而加重 RICD 的研究进展进行综述。最后, 探讨了 PARP-1 抑制剂对 RICD 的潜在保护作用, 旨在为 RICD 防治药物的开发提供新方向。

[关键词] 放射性认知功能障碍; 多聚 ADP-核糖聚合酶-1; 神经炎症; 电离辐射; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.026 **中图法分类号:** R818

文章编号: 1009-5519(2024)12-2104-05

文献标识码: A

**Research progress of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 in the
radiation-induced cognitive dysfunction***

LI Xiangxiang, ZHANG Ping, LIU Fen, ZOU Wei[△]

(Department of Neurology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South
China, Hengyang, Hunan 421002, China)

[Abstract] It has been found that overactivation of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) after radiotherapy is closely related to the neuroinflammatory response, which is the main pathogenesis of radiation-induced cognitive decline (RICD). This article analyzed the pathogenic mechanisms of neuroinflammatory responses in RICD, including Microglia activation, astrocyte proliferation, oligodendrocyte destruction, hippocampal microenvironmental alterations, and blood-brain barrier damage, and reviewed the research progress on the exacerbation of RICD by PARP-1 mediating neuroinflammatory response through these common mechanisms. Finally, the potential protective effects of PARP-1 inhibitors against RICD are discussed, aiming to provide a new direction for the development RICD prevention and treatment drugs.

[Key words] Radiation-induced cognitive decline; Poly(ADP-ribose) Polymerase-1; Neuroinflammation; Ionizing radiation; Review

放射性认知功能障碍 (RICD) 是头颈部肿瘤放射治疗后最严重的并发症之一, 主要表现为学习、记忆和空间处理能力下降; 超过半数接受全脑照射的幸存者会出现认知功能障碍, 严重影响患者的生存质量^[1-2], 然而, 至今仍没有长期有效的治疗或预防策略。相关研究表明, 电离辐射诱发的神经炎症是 RICD 的关键预测指标之一^[3], RICD 的发病机制涉及多种细胞类型的相互作用, 最终产生炎症级联反应导致进行性神经损伤^[4-5]。多聚 ADP-核糖聚合酶-1 (PARP-1) 是一种 DNA 损伤修复酶^[6], 可促进电离辐射诱导的 DNA 损伤修复, 但电离辐射导致 PARP-1 过度激活后可诱导炎症介质从受损的免疫细胞中分泌并加重神经炎症^[7]。本文主要关注 PARP-1 在 RICD 神经炎症层面的特殊作用, 以期对 RICD 的防治打开新思路。

1 RICD 中的神经炎症反应

DEMOS-DAVIES 等^[3] 证实神经炎症会导致海马网络活动的长期中断最终产生放射性认知功能障碍。LUMNICZKY 等^[8] 也研究发现, 慢性神经炎症和大脑免疫反应是电离辐射的固有并发症, 与辐射后认知能力下降的发展直接相关。电离辐射引起的神经炎症反应的病理生理学包括原发性结构损伤和继发性细胞功能障碍, 如血脑屏障损伤、神经胶质细胞的直接激活、海马微环境改变及海马神经发生抑制, 这些病理改变将导致初始损伤后的长期认知能力下降^[1-3]。因此, 寻找特异性靶向抑制电离辐射后神经炎症的药物是亟待解决的科学问题。

1.1 神经胶质细胞的激活 中枢神经系统中胶质细胞包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞, 胶质细胞介导的炎症反应是 RICD 的主要诱因之一,

* 基金项目: 湖南省卫生健康委员会一般指导课题 (202203074169)。

[△] 通信作者, E-mail: zouwei415@163.com。

电离辐射后神经胶质细胞的激活是多种因素共同作用的结果。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是脓毒症的关键晚期介质, 与各种急性和慢性炎症密切相关。ZHANG 等^[9] 研究发现, 神经元受到电离辐射后分泌的 HMGB1 与小胶质细胞上的 Toll 样受体 4 结合促进小胶质细胞激活; ZHONG 等^[10] 发现, 辐射诱导的 DNA 损伤也可触发核因子 κ B (NF- κ B) 和激活蛋白-1 等转录因子的激活, 进一步导致小胶质细胞激活。

电离辐射后被激活的小胶质细胞处于 M1 极化状态, 具有较大的胞体和较短的突起, 其增强受损神经细胞的吞噬作用并导致多种炎症介质的释放, 例如白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、活性氧、肿瘤坏死因子 α 、环氧合酶-2、单核细胞趋化蛋白等, 最终导致神经元死亡、神经发生抑制和突触结构损伤^[11-12]。在电离辐射之后, 小胶质细胞会立即感知微环境的变化, 然后通过与神经元、内皮细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞相互作用来介导血脑屏障破坏、外周免疫细胞浸润、神经元死亡、神经发生抑制和突触结构损伤^[9-10]。

星形胶质细胞在成熟的中枢神经系统中起着支持神经元、维持体内平衡和调节神经递质动力学的作用。有研究发现, 对大鼠大脑进行单次 15 Gy X 线照射, 可在 30 min 时增加星形胶质细胞中炎症标志物的水平。颅内照射后, 星形胶质细胞增殖并形成瘢痕组织, 这一过程称为反应性神经胶质增生, 而激活的小胶质细胞释放的前列腺素 E2 可能是触发星形胶质细胞增殖的因素之一^[12]。另外, 少突胶质细胞祖细胞的耗竭和弥漫性脱髓鞘也是 RICD 主要的病理特征之一^[12]。因此, 选择性抑制 HMGB1 和 NF- κ B 介导的胶质细胞激活所产生的神经炎症是改善辐射后晚期认知障碍的关键一环。

1.2 海马微环境改变 相关研究表明, RICD 涉及多种神经细胞类型的损伤, 导致脑血管和神经胶质细胞群的结构和功能改变, 进而抑制海马神经发生和增加神经炎症^[13]。成体神经发生主要位于对电离辐射具有高度敏感性的海马齿状回、颗粒下区及侧脑室下区, 这些区域在头颈部放射治疗时难以回避, 且对电离辐射具有高度敏感性^[13-14]。有研究证实, 辐射会诱导这些区域的微环境改变, 其具体机制为炎症诱发微血管损伤, 然后释放信号分子, 以抑制海马神经发生和神经元死亡的方式改变神经祖细胞生态位的微环境^[15-16]。PAZZAGLIA 等^[17] 发现, 祖细胞微环境中的神经元损伤和信号传导改变也会加剧神经发生的失调, 导致进行性神经元丢失和认知障碍。

总之, 脑辐射通过微血管损伤诱发早期炎症导致海马微环境改变, 神经元的长期功能障碍和耗竭。持续激活的神经胶质细胞也不断释放促炎因子, 维持大脑微环境的炎症状态, 进一步造成神经元和神经祖细胞死亡^[12], 导致以神经胶质细胞激活、炎症因子释放和神经元死亡为特征的恶性循环。因此, 进一步研究预防或改善辐射后海马神经毒性微环境中的神经炎

症反应有望改善 RICD。

1.3 血脑屏障破坏 血脑屏障主要由脑微血管内皮细胞 (BMECs)、周细胞和星形胶质细胞终足组成, 它们形成紧密连接并限制体循环中有害物质进入中枢神经系统。血脑屏障破坏会导致外周免疫细胞迁移到脑实质并推动神经炎症^[18]。BMECs 是大脑中对辐射最敏感的细胞结构之一, 高剂量电离辐射可通过各种机制直接诱导 BMECs 凋亡并强烈抑制其增殖能力。NIKOLOPOULOS 等^[19] 已证明, 辐射诱导的 BMECs 凋亡与血脑屏障通透性急剧增加存在直接联系。

此外, LECUYER 等^[20] 研究发现, 小胶质细胞和星形胶质细胞分泌的炎症介质如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 也可刺激 BMECs 增加脑微血管管腔表面黏附分子的表达, 如细胞间黏附分-1 和血管细胞黏附分子-1, 此类分子表达增加已在多种损伤和疾病模型中被证实与血脑屏障破坏相关。随后白细胞附着于 BMECs, 与小胶质细胞一起分泌基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 来破坏实质基底膜的稳定, 使白细胞能够跨血脑屏障和血管周围间隙迁移到脑实质, 进一步加重神经炎症^[21]。研究表明, 抑制 BMECs 凋亡、脑微血管管腔表面黏附分子表达和 MMP-9 分泌能减少血脑屏障破坏和神经炎症, 有望改善 RICD 的预后。

2 电离辐射诱导 PARP-1 激活加重神经炎症反应

人类多聚 ADP-核糖聚合酶家族由至少 18 个成员组成, 是一类多功能蛋白质翻译后修饰酶, 广泛存在于多种真核细胞中。其中 PARP-1 承担约 90% 活性, 参与 DNA 损伤修复、基因组细胞稳定性维持和染色质重塑等多种生物学过程^[22]。多聚 ADP-核糖基化修饰是一种由多聚 ADP-核糖聚合酶家族催化的翻译后修饰过程, 可介导聚 ADP-核糖向靶蛋白的转移, 即通过利用与靶蛋白共价结合的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸为底物合成聚 ADP-核糖链, 并将其连接于组蛋白、松弛染色质并募集修复蛋白, 从而参与细胞的 DNA 损伤修复过程, 在细胞生理学和应激反应中发挥着重要的作用。

放射治疗主要通过电离辐射引起 DNA 断裂, 启动 DNA 损伤反应, 中断细胞周期进程, 促进 DNA 损伤修复。电离辐射等外源性刺激引起 DNA 损伤时, 作为 DNA 损伤反应主要响应者之一的 PARP-1 可以识别受损 DNA 并与其断端结合, 催化 PARylation^[23]。相关证据表明, PARP-1 在调节中枢神经系统的炎症反应中发挥了关键作用, 其过度激活已被证明与多种中枢神经系统疾病的神经炎症有关^[24]。但目前尚缺乏抑制 PARP-1 可改善 RICD 的直接证据, 因此, 深入了解 PARP-1 介导神经炎症反应的机制对 RICD 的进一步研究至关重要。

2.1 PARP-1 介导神经胶质细胞激活 活化的神经胶质细胞过度释放促炎产物会导致神经毒性并参与 RICD 的发生发展。有研究表明, 神经胶质细胞的激

活受到 PARP-1 的调节^[7]。PARP-1 被认为是 NF- κ B 的共激活因子,可促进小胶质细胞中 NF- κ B 与 DNA 的结合,从而调节 NF- κ B 驱动的炎症介质表达,并影响小胶质细胞迁移。NF- κ B 是一种促炎转录因子,调节多个免疫和炎症基因表达。在一般情况下,NF- κ B 定位于细胞质,但辐射诱导的 DNA 损伤触发其激活后会经历核转位,在核内单独或联合其他转录因子与 DNA 结合并增加趋化因子、黏附分子和诱导型一氧化氮合酶、白细胞介素-6、活性氧、肿瘤坏死因子 α 等炎症介质的转录^[10]。TUFAN 等^[25] 研究发现,PARP-1 通过调节 NF- κ B 和激活蛋白-1 等促炎转录因子,触发小胶质细胞内 NF- κ B 核转位,从而增加白细胞介素-6、活性氧、肿瘤坏死因子 α 等炎症介质的转录。LIU 等^[26] 证实,小胶质细胞中 PARP-1 的过度激活也会直接导致谷氨酸摄取受损和神经元损伤产生慢性炎症。ZENG 等^[27] 发现,PARP-1 还通过上调 HMGB1 的乙酰化,诱导 HMGB1 从细胞核到胞浆的迁移介导神经炎症,在细胞外环境中 HMGB1 能以促炎细胞因子样方式发挥作用,从而激活小胶质细胞、损害血脑屏障并促进炎症细胞因子的表达^[11,28]。

研究表明,PARP-1 促进神经胶质细胞激活,然后通过 NF- κ B 和 HMGB1 介导神经炎症,这与 RICD 中胶质细胞介导神经炎症的作用机制高度一致。由此可见,抑制 PARP-1 极有可能阻断电离辐射后神经胶质细胞的激活,减轻神经炎症反应,达到改善 RICD 的目的。

2.2 PARP-1 介导海马微环境改变 PARP-1 可诱发微血管损伤并促进炎症介质的释放,然后抑制海马神经发生和神经元死亡,最终改变神经祖细胞生态位中的微环境^[29]。KAM 等^[30] 证实,PARP-1 激活会影响海马微环境,导致进行性神经元损伤、神经发生减少和认知功能障碍。海马祖细胞微环境中的神经元损伤和信号传导改变也会进一步加剧神经炎症,导致进行性认知障碍^[17]。另外,STOICA 等^[31] 研究表明 PARP-1 的过度激活可导致 NAD⁺ 和三磷酸腺苷衰竭,进而加速神经元死亡和海马微环境改变,并且进一步激活小胶质细胞维持大脑微环境的炎症状态。

研究表明,PARP-1 的过度激活会诱导脑微血管损伤、神经发生受到抑制和海马微环境改变,最终由于 NAD⁺ 和三磷酸腺苷水平的持续消耗,导致细胞程序性坏死,并促进小胶质细胞的进一步激活,加剧神经炎症。

2.3 PARP-1 介导血脑屏障损伤 STANISZEWSKA 等^[29] 发现,PARP-1 的激活和血脑屏障破坏存在联系,其机制尚未完全清楚。但有研究发现,PARP-1 可由 NF- κ B 或激活蛋白-1 刺激 MMP-9 从激活的小胶质细胞中释放;MMP-9 是促炎细胞及小胶质细胞释放的导致神经损伤的因子之一,其释放和激活会消化紧密连接和基底膜蛋白导致血脑屏障破坏并产生直接神经毒性^[32-33]。另外,PARP-1 介导的神经炎症

可增加控制白细胞跨血脑屏障迁移的细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 等微血管管腔表面黏附分子表达^[29]。

研究表明,PARP-1 的过度激活诱导 NF- κ B 介导的促炎信号转导、血脑屏障破坏、免疫细胞浸润。但当前的研究仅证实了 PARP-1 激活会导致血脑屏障损伤和海马微环境改变,且其内在机制与 RICD 中神经炎症的发生机制相似,但抑制 PARP-1 能否有效改善 RICD 还有待进一步研究。

3 PARP-1 抑制剂对 RICD 的潜在保护作用 许多研究已经证明,在帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病和脑卒中等多种中枢神经系统疾病模型中,PARP-1 激活促进神经胶质细胞激活、神经元死亡和神经炎症,而多种 PARP-1 抑制剂治疗后可显著抑制这些疾病中小胶质细胞激活、星形胶质细胞增生和神经炎症反应^[24,34-36]。具体机制可能是其可抑制小胶质细胞中 NF- κ B 的核转位,从而减少小胶质细胞活化并减少诱导型一氧化氮合酶、白细胞介素-1 β 、干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 等炎症介质的表达,同时增加白细胞介素-4、白细胞介素-10 等抗炎细胞因子表达^[35];除了抑制神经胶质细胞介导的神经炎症反应,PARP 抑制剂还可降低细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1、E-选择素和 MMP-9 的过度表达和减少免疫球蛋白的外渗,从而减少血脑屏障损害和缓解神经炎症^[24]。

那么 PARP-1 抑制剂是否有望成为治疗 RICD 的新药物呢? PARP-1 抑制剂主要作为放疗增敏剂与化疗药物联用治疗恶性肿瘤,虽然,当前尚少有 PARP-1 抑制剂可改善 RICD 的确切证据,但基于神经炎症反应在 RICD 发病中的关键作用,以及电离辐射后 PARP-1 被过度激活导致神经炎症的细胞内机制与上述中枢神经系统疾病有许多相同的信号通路。PARP-1 抑制剂对此类疾病已显示出明显的疗效,因此,PARP-1 抑制剂在抑制辐射诱导的神经炎症并改善相关的认知功能下降方面极有可能起到潜在的神经保护作用。

4 小 结

目前,对 RICD 的具体发病机制尚未完全了解,但已有证据表明神经炎症反应是放射治疗对认知功能不利影响的关键媒介,抑制电离辐射诱发的神经炎症可能是治疗 RICD 的关键一环。电离辐射后 PARP-1 过度激活加重神经炎症的病理生理机制与 RICD 发病机制存在多种共同点。同时,PARP-1 抑制剂可改善多种中枢神经系统炎症性疾病。因此,PARP-1 抑制剂也有望改善放射治疗诱发的神经炎症,并且在改善认知功能障碍的同时可增强放射治疗消融快速增殖肿瘤细胞的能力,成为治疗 RICD 的新药物。

参考文献

[1] HUNTOON K, ANDERSON S K, BALLMAN

- K V, et al. Association of circulating markers with cognitivedecline after radiation therapy for brain metastasis[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(6): 1123-1131.
- [2] CHENG J, JIANG J R, HE B X, et al. A phase 2 study of thalidomide for the treatment of radiation-induced blood-brain barrier injury[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(684): eabm6543.
- [3] DEMOS-DAVIES K, LAWRENCE J, ROGICH A, et al. Cancer treatment induces neuroinflammation and behavioral deficits in mice[J]. *Front Behav Neurosci*, 2023, 16: 1067298.
- [4] MARKARIAN M, RPK J R, BADDOUR J D, et al. Glia-selective deletion of complement C1q prevents radiation-induced cognitive deficits and neuroinflammation[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(7): 1732-1744.
- [5] HASEL P, AISENBERG W H, BENNETT F C, et al. Molecular and metabolic heterogeneity of astrocytes and microglia[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(4): 555-570.
- [6] KORNEPATI A, ROGERS C M, SUNG P, et al. The complementarity of DDR, nucleic acids and anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2023, 619(7970): 475-486.
- [7] LI W H, WANG F, SONG G Y, et al. PARP-1: A critical regulator in radioprotection and radiotherapy-mechanisms, challenges, and therapeutic opportunities [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1198948.
- [8] LUMNICZKY K, SZATMÁRI T, SÁFRÁNY G. Ionizing radiation-induced immune and inflammatory reactions in the brain[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 517.
- [9] ZHANG Z, JIANG J, HE Y, et al. Pregabalin mitigates microglial activation and neuronal injury by inhibiting HMGB1 signaling pathway in radiation-induced brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 231.
- [10] ZHONG K, LIU K, SONG Y, et al. A Synthetic Steroid 5 α -Androst-3 β , 5, 6 β -triol Alleviates Radiation-Induced Brain Injury in Mice via Inhibiting GBP5/NF- κ B/NLRP3 Signal Axis[J/OL]. (2023-12-07)[2023-12-22]. *Mol Neurobiol*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38057643/>.
- [11] GIBSON E M, MONJE M. Microglia in cancer Therapy-Related cognitive impairment [J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(6): 441-451.
- [12] KORIMERLA N, WAHL D R. A complementary strategy to mitigate radiation-induced cognitive decline [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(7): 1635-1636.
- [13] PARK D S, KOZAKI T, TIWARI S K, et al. IPS-cell-derived microglia promote brain organoid maturation via cholesterol transfer[J]. *Nature*, 2023, 623(7986): 397-405.
- [14] SALTA E, LAZAROV O, FITZSIMONS C P, et al. Adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease: a roadmap to clinical relevance [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(2): 120-136.
- [15] FAN H, SIEVERT W, HOFMANN J, et al. Partial-Brain Radiation-Induced microvascular cognitive impairment in juvenile murine unilateral hippocampal synaptic plasticity[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(3): 747-758.
- [16] ZHANG J, LIU Q, SU D, et al. Akebia saponin D acts via the ppar-gamma pathway to reprogramme a pro-neurogenic microglia that can restore hippocampal neurogenesis in mice exposed to chronic mild stress[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(9): 2555-2571.
- [17] PAZZAGLIA S, BRIGANTI G, MANCUSO M, et al. Neurocognitive decline following radiotherapy: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(1): 146.
- [18] JU L, GLASTAD K M, SHENG L, et al. Hormonal gatekeeping via the blood-brainbarrier governs caste-specific behavior in ants[J]. *Cell*, 2023, 186(20): 4289-4309.
- [19] NIKOLOPOULOS D, MANOLAKOU T, POLISIDIS A, et al. Brain damage and patterns of neurovascular disorder after ionizing irradiation. complications in radiotherapy and radiation combined injury[J]. *Radiat Res*, 2021, 196(1): 1-16.
- [20] LECUYER M A, KEBIR H, PRAT A. Microglia activation in the presence of intact blood-brain barrier and disruption of hippocampal neurogenesis via IL-6 and IL-18 mediate early diffuse neuropsychiatric lupus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(5): 646-657.
- [21] MONTAGNE A, NATION D A, SAGARE A P, et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline [J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 71-76.
- [22] PADELLA A, RORÀ A, MARCONI G, et al. Targeting parp proteins in acute leukemia: DNA damage response inhibition and therapeutic strategies [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15

(1);10.

[23] SRIRAMULU S, THOIDING S, BROWN S L, et al. Molecular targets that sensitize cancer to radiation killing: from the bench to the bedside [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114126.

[24] HU M, PAN Y, YONG Y, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 and neurodegenerative diseases: past, present, and future [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 91: 102078.

[25] TUFAN A B, LAZAROW K, KOLESNICHENKO M, et al. TSG101 associates with parp1 and is essential for parylation and DNA damage-induced NF-κB activation [J]. *EMBO J*, 2022, 41 (21): e110372.

[26] LIU X, CHEN H, HOU Y, et al. Adaptive EGF expression sensitizes pancreatic cancer cells to ionizing radiation through activation of the cyclin D1/P53/PARP pathway [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(4): 1466-1480.

[27] ZENG H H, MA M, WANG Y L, et al. Hyperoside attenuates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis via the poly(ADP-ribose) polymerase-1-high mobility group protein 1 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 960: 176178.

[28] ROSADO M M, RADIOTHERAPY P C, INHIBITION P. And Immune-Checkpoint blockade: a triad to overcome the Double-Edged effects of each single player [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1093.

[29] STANISZEWSKA A D, PILGER D, GILL S J, et al. Preclinical characterization of AZD9574, a Blood-Brain barrier penetrant inhibitor of PARP1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 35(1): 28-36.

[30] KAM T I, MAO X B, PARK H, et al. Poly (ADP-ribose) drives pathologic α-synuclein-neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *Science*, 2018, 362(6414): eaat8407.

[31] STOICA B A, LOANE D J, ZHAO Z, et al. PARP-1 inhibition attenuates neuronal loss, microglia activation and neurological deficits after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(8): 758-772.

[32] DENG L, ZHANG J, CHEN S, et al. Mir-671-5p upregulation attenuates blood-brain barrier disruption in the ischemia stroke model via the NF-κB/MMP-9 signaling pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(7): 3824-3838.

[33] CHEN H, LIU J, WANG B, et al. Protective effect of lncrna crnde on myocardial cell apoptosis in heart failure by regulating hmgbl cytoplasm translocation through parp-1 [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(12): 1325-1334.

[34] CHEN J, LI X, XU S, et al. Delayed parp-1 inhibition alleviates post-stroke inflammation in male versus female mice: differences and similarities [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 77.

[35] CURTIN N J, SZABO C. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition: past, present and future [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(10): 711-736.

[36] MEKHAEIL M, CONROY M J, DEV K K. Olaparib attenuates demyelination and neuroinflammation in an organotypic slice culture model of metachromatic leukodystrophy [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(5): 1347-1368.

(收稿日期: 2023-12-22 修回日期: 2023-12-21)

(上接第 2103 页)

[27] PARDRIDGE W M. Treatment of Alzheimer's disease and blood-brain barrier drug delivery [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13 (11): 394.

[28] ELMALEH D R, FARLOW M R, CONTI P S, et al. Developing effective alzheimer's disease therapies: clinical experience and future directions [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(3): 715-732.

[29] DECOURT B, BOUMELHEM F, SHI J, et al. Critical appraisal of amyloid lowering agents in AD [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21 (8): 39.

[30] PARDRIDGE M W. Alzheimer's disease: Future drug development and the blood-brain barrier [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(7): 569-572.

(收稿日期: 2023-09-26 修回日期: 2023-12-21)