网络出版时间:2025 - 06 - 30 13:11:25 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250630.0856.005

丰富环境通过调节 NF - κB/NLRP3 通路对孕期 OSAHS 小鼠认知功能损害和 GAP - 43 含量变化的影响

程云舟[1],厉雪艳[2],张月明[2],危如梦[2],王 杨[3]

(安徽医科大学附属巢湖医院[1] 儿科、[2] 睡眠障碍科,合肥 238000;
[3] 安徽医科大学第一附属医院新生儿科,合肥 230022)

摘要 **目的** 探讨丰富环境对孕期阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)造成的小鼠认知功能损害和生长相关蛋白 43(GAP-43)含量变化的影响及其相关炎症通路机制。**方法** 实验组 C57BL/6J 小鼠孕第 15 天予以连续 7 d 间歇性缺氧环境,对应子鼠分别在第 21 天至 2 月龄放于丰富环境中饲养(OSAHS + EE 组)和正常环境中饲养(OSAHS 组)。对照组孕鼠置于正常氧气环境,对应子鼠在相同月龄期放于丰富环境饲养(Control + EE)和正常环境饲养(Control 组)。在小鼠 2 月龄用 Morris 水迷宫评估空间学习记忆能力,用实时荧光定量 PCR 检测小鼠海马 NF-κB、NLRP3 和 GAP-43 mRNA 水平,Western blot 检测海马 NLRP3 和 GAP-43 蛋白含量。**结果** 与 Control 组比较,OSAHS 组游泳路程增加($P<0.01$),记忆期靶象限游泳路程百分比降低($P<0.01$);海马 NF-κB mRNA、NLRP3 mRNA 和蛋白含量升高,GAP-43 mRNA 和蛋白含量降低($P<0.01$)。与 Control 组比较,OSAHS + EE 组游泳路程、游泳路程百分比、NF-κB mRNA、NLRP3 mRNA 和蛋白含量无明显差异。**结论** 孕期 OSAHS 导致子代小鼠学习记忆能力受损和 GAP-43 蛋白水平降低,其机制可能与 NF-κB/NLRP3 水平升高有关,而丰富环境可改善这种损害。

关键词 丰富环境;OSAHS;认知损害;GAP-43;NF-κB;NLRP3
中图分类号 R 741.02
文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2025)07 - 1212 - 06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2025.07.007

2025 - 03 - 15 接收
基金项目:安徽省高等学校科研计划项目(编号:2022AH050759)
作者简介:程云舟,男,硕士研究生;
王 杨,男,主任医师,硕士生导师,通信作者,E-mail:w.yang126@126.com

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome,OSAHS)可导致夜间频繁低氧血症、高碳酸血症、睡眠结构紊乱[1],甚至可引起认知障碍、心血管疾病、代谢障碍等严重并发症[2]。研究[3]显示,OSAHS 引起的认知功能障碍可

25-HC. The symptom changes of the mice were evaluated by assessing the disease activity index(DAI), and the tissue changes were judged by histological scoring. The expression of interleukin-17 and its signaling pathways in the mice were detected by Western blot, qRT-PCR, immunohistochemistry/fluorescence, and flow cytometry. Combined with the detection of tight junction proteins in the intestinal epithelium of the mice, the mechanism by which 25-HC affects IBD in mice was explored. ***Results*** In comparison to the DSS control group, The DSS + 25-HC experimental group mice exhibited a reduction in body weight($F=30.1$, $P<0.000\ 1$), a shortened colon ($F=63.8$, $P<0.05$), and elevated DAI($F=774.5$, $P<0.000\ 1$) and histopathological scores($F=141.5$, $P<0.05$). Additionally, the expression of tight junction-associated proteins(ZO-2, Occludin, JAM and Claudin-4) was found to be significantly reduced. The level of IL-17 significantly decreased, and its expression level was positively correlated with tight junction proteins. ***Conclusion*** 25-HC inhibited IL-17 production by colonic γδ T cells through the RORγt pathway, aggravated mucosal injury, and promoted the development of DSS-induced acute colitis in mice.

Key words interleukin-17; 25-hydroxycholesterol; inflammatory bowel disease; RORγt; γδT cells; mucosal damage
Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82001747); Basic and Applied Basic Research Foundation of Guangdong Province (No. 2020A1515110562)
Corresponding author Shen Juan, E-mail: shenjuan_lenry@163.com

中国知网 https://www.cnki.net

能与缺氧、睡眠破碎、神经递质、炎症介质以及海马突触改变有关。妊娠期 OSAHS 导致孕妇围产期疾病的风险显著增加，严重可导致早产、窒息、宫内发育受限等新生儿并发症增加[4]。但目前妊娠期合并 OSAHS 是否会导致子代出现认知功能减退及其可能机制并不明确。目前认为慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxic，CIH)诱发的神经炎症是 OSAHS 导致认知损伤的主要机制。CIH 能够增加缺氧诱导因子-1α 不断积累，进而激活 NF-κB/NLRP3 炎症反应通路[5]，导致海马突触改变。生长相关蛋白 43(growth-associated protein 43，GAP-43)是一种新型轴突磷酸化蛋白，与神经元生长发育和突触可塑性密切相关，在学习和记忆中扮演重要角色[6]。与标准环境比较，丰富环境是一种包含感官、认知和生理刺激的高水平环境模式。研究[7]显示，丰富环境提高了常氧和缺氧条件下幼龄和老年小鼠的认知能力。该研究将探索孕期 OSAHS 对子代认知功能影响和相关机制以及丰富环境是否能改善这种认知受损，为缺氧所致的认知功能损害防治提供新视角。

1 材料与方法

1.1 动物处理 C57BL/6J 小鼠购自于北京维通利华责任有限公司，常规条件下饲养至 2 月龄，再将雄鼠和雌鼠进行交配，第 2 天筛阴栓，将阴栓阳性的母鼠分笼饲养。实验组在孕晚期(孕第 15 天)运用塔望动物间歇低氧实验系统(型号 ProOx-100，上海塔望智能科技有限公司)将母鼠连续 7 d 暴露于间歇性缺氧环境，每天的持续时间段为 09:00—17:00，氧浓度在 90 s 的周期内不断变化，波动范围在 21%到 10%之间，构建孕晚期间歇性缺氧暴露的子代小鼠模型，对应子鼠分别在第 21 天至 2 月龄放于丰富环境中饲养(OSAHS + EE 组)和正常环境中饲养(OSAHS 组)。同时对照组母鼠放置于与低氧控制系统设备相同的容器中，但通入空气，对应子鼠在相同月龄期放于丰富环境饲养(Control + EE)和正常环境饲养(Control 组)。所有实验程序均经安徽医科大学实验动物委员会批准(批准号：LLSC20190710)。

1.2 子鼠分笼 子代小鼠第 21 天至 2 月龄，将 Control + EE 组和 OSAHS + EE 组小鼠置于较大的笼中(52 cm×40 cm×20 cm)，每笼 8 只；笼子里装着各种各样的玩具，比如不同颜色、塑料平台、木棚子、跑步轮、梯子和塑料隧道。这些物品每 2 周更换一次以保持环境的新颖性。Control 组和 OSAHS 组小鼠在标准笼(36 cm×20 cm×14 cm)中饲养，每笼 3 只，笼中不另外放置物品饲养。

1.3 方法

1.3.1 Morris 水迷宫实验 Morris 水迷宫是一种用于评估小鼠空间学习和记忆能力的实验装置。这个装置包括 1 个圆形的水池，直径为 120 cm，池子内部涂成白色。水池被划分为 4 个等分的区域，并且在水中放置 1 个直径和高度均为 24 cm 的圆形平台。小鼠需要通过学习和记忆来找到这个平台，以逃离水面。这个过程可以反映出小鼠的空间导航能力和记忆力。实验被划分为 2 个主要阶段：定位航行阶段(学习期)和空间探索阶段(记忆期)。① 定位航行阶段：每次随机将小鼠从水池的 4 个不同象限放入水中，均为背对池壁。小鼠在规定的 60 s 时间内去寻找并爬上平台。如果在规定时间内找到平台的小鼠，或者未找到平台的小鼠，让其在平台上停留 30 s，以适应环境。实验过程连续进行 7 d。② 空间探索阶段：在学习阶段的最后 1 d，将平台从水池中移除。然后，将小鼠从与目标象限相对的象限放入水中，让小鼠自由地在水池中探索 60 s。在这个阶段，使用 Any-Maze 软件来记录和分析小鼠在学习期间找到平台时的游泳路径和速度。同时，在空间探索阶段，也会分析小鼠在目标象限内游泳的路程所占的百分比。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 提取海马组织，首先利用 TaKaRa 逆转录试剂盒(型号：RR047A，Prime-Script™ RT reagent Kit with gDNA Eraser)将 RNA 逆转录成 cDNA，这些 cDNA 随后将被作为荧光定量 PCR 的模板。接着准备 PCR 反应混合物：5 μL 2 × SYBR Green mixture、1 μL 正向引物、1 μL 反向引物、1 μL cDNA 和 2 μL 无 RNase 水，以使反应体系达到适当的体积。反应条件如下：首先在 95 ℃下进行一次预变性，持续 1 min。然后，在 95 ℃下进行 40 次变性，每次 20 s。变性后，在 60 ℃下进行延长，持续 1 min。用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法测定 mRNA 含量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列表

Tab.1 List of primer sequences

Primer name	Forward primer(5′-3′)	Reverse primer(5′-3′)
NF-κB	GCTCCTGTTCGAGTCTCCAT	TTGCGCTTCTCTTCAATCCG
NLRP3	GCTGCTATCTGGAGGAACTT	TGAGGTCCACATCTTCAAGG
GAP-43	CTCCATAAAGGCCCTGACAT	GGAGTCATTCGAGACAAGGA

1.3.3 Western blot 分析 采用 Western blot 法检

中国知网 https://www.cnki.net

测子鼠大脑海马区 GAP43-Ⅰ 和 NLRP3-Ⅰ 的相对表达量。在完成水迷宫实验后的第 15 天，通过颈椎脱臼的方式对小鼠进行处理后，取出小鼠大脑。然后，从大脑中分离出海马区域的组织，将其充分研磨。接着，将研磨后的组织加入到 RIPA 细胞裂解液中，以裂解细胞并提取总蛋白。将裂解后的混合物在 12 000 r/min 的条件下离心 15 min，之后从上清液中收集总蛋白。为进行蛋白质的定量分析，将收集到的蛋白样品，按照 1 ∶ 4 的比例，加入 5 × SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液进行混合。再将混合物置于沸水中加热 10 min，以确保蛋白质完全变性。随后，按照 Western blot 法的操作流程，使用 GAP43-Ⅰ 和 NLRP3-Ⅰ 特异性抗体作为一抗，用羊 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 和山羊抗小鼠 IgG 作为二抗。利用 ImageJ 软件对 Western blot 的结果进行分析，通过比较蛋白条带的强度，来定量分析 GAP43-Ⅰ 和 NLRP3-Ⅰ 蛋白的表达量。

1.4 统计学处理 使用 Graphpad Prism 8.0 软件进行数据处理。所有的计量数据都遵循正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示。对 Morris 水迷宫实验中学习阶段的游泳路程和速度数据，采用重复测量方差分析来进行统计学分析。对记忆阶段目标象限的游泳路程百分比、血清炎症指标以及海马区的蛋白质表达的数据，采用两个独立样本的 t 检验来进行分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Morris 水迷宫实验

2.1.1 学习期 小鼠的游泳路程随着天数增加而逐渐减少（$F=134.90$，$P<0.01$），且四组间游泳路程有着明显的统计学差异（$F=14.20$，$P<0.01$）。通过进一步的两两比较分析，发现 OSAHS 组游泳路程较 Control 组游泳路程长（$P<0.01$），见图 1A；OSAHS + EE 组游泳路程相比 OSAHS 组缩短（$P<0.01$），但与 Control 组相比，游泳路程无统计学差异（$P>0.05$），见图 1A。四组间小鼠的游泳速度比较差异无统计学意义（$F=0.75$，$P>0.05$），见图 1B。

2.1.2 记忆期 在靶象限游泳路程百分比方面，四组小鼠之间存在显著的统计学差异（$F=7.78$，$P<0.01$）。组间比较显示，与 Control 组相比，OSAHS 组靶象限游泳路程百分比显著下降（$P<0.01$）；OSAHS + EE 组靶象限游泳路程百分比较 OSAHS 组增加（$P<0.01$），与 Control 组比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见图 1C。

2.2 海马 NF-κB、NLRP3 及 GAP-43 mRNA 实时荧光定量 PCR 结果分析 四组间 NF-κB mRNA 含量差异有统计学意义（$F=20.74$，$P<0.01$），两组间比较显示 OSAHS 组相对含量较 Control 组升高（$P<0.01$），而 OSAHS + EE 组较 OSAHS 组降低（$P<0.01$）、较 Control 组无明显变化（$P>0.05$），见图 2A。四组间 NLRP3 mRNA 含量差异有统计学意义（$F=17.20$，$P<0.01$），两组间比较显示 OSAHS 组相对含量较 Control 组升高（$P<0.01$），而 OSAHS + EE 组较 OSAHS 组降低（$P<0.01$）、较 Control 组无明显变化（$P>0.05$），见图 2B。四组间 GAP-43 mRNA 含量差异有统计学意义（$F=17.20$，$P<0.01$），两组间比较显示 OSAHS 组相对含量较 Control 组降低（$P<0.01$），而 OSAHS + EE 组较 OSAHS 组升高（$P<0.01$）、较 Control 组无明显变化（$P>0.05$），见图 2C。

2.3 海马 NLRP3 及 GAP-43 蛋白 Western blot 结果分析 四组间 NLRP3 蛋白含量差异有统计学意义（$F=9.39$，$P<0.01$）。两组间比较显示 OSAHS 组海马 NLRP3 蛋白水平较 Control 组升高（$P<0.01$），而 OSAHS + EE 组较 OSAHS 组下降（$P<$

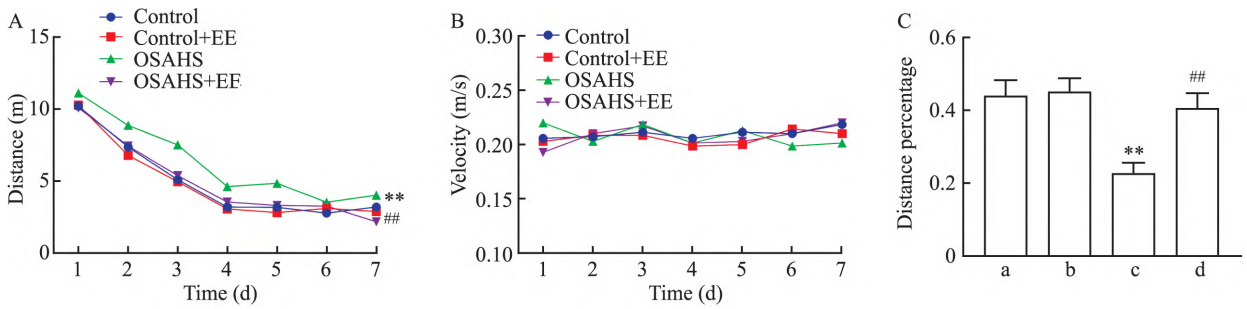

图 1 小鼠 Morris 水迷宫学习期游泳路程、游泳速度和记忆期靶象限路程百分比比较

Fig. 1 Swimming distance, swimming speed and percentage of distance in the target quadrant during the learning period of mice in the Morris water maze

a: Control group; b: Control + EE group; c: OSAHS group; d: OSAHS + EE group; $^{**}P<0.01$ *vs* Control group; $^{\#\#}P<0.01$ *vs* OSAHS group.

中国知网 https://www.cnki.net

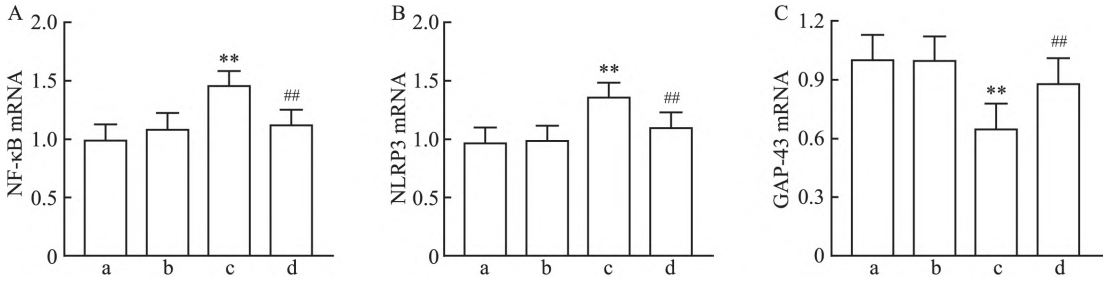

图2 小鼠海马 NF-κB mRNA、NLRP3 mRNA 和 GAP-43 mRNA 水平

Fig. 2 NF-κB mRNA, NLRP3 mRNA, and GAP-43 mRNA level in mouse hippocampus

A: NF-κB mRNA level; B: NLRP3 mRNA level; C: GAP-43 mRNA level; a: Control group; b: Control + EE group; c: OSAHS group; d: OSAHS + EE group; $^{**}P<0.01$ *vs* Control group; $^{\#\#}P<0.01$ *vs* OSAHS group.

0.01)、较 Control 组差异无统计学意义($P>0.05$)，见图3A。四组间 GAP-43 蛋白含量差异有统计学意义($F=29.76$，$P<0.01$)。两组间比较显示 OSAHS 组海马 GAP-43 水平较 Control 组降低($P<0.01$)，而 OSAHS + EE 组较 OSAHS 组升高($P<0.01$)、较 Control 组差异无统计学意义($P>0.05$)，见图3B。

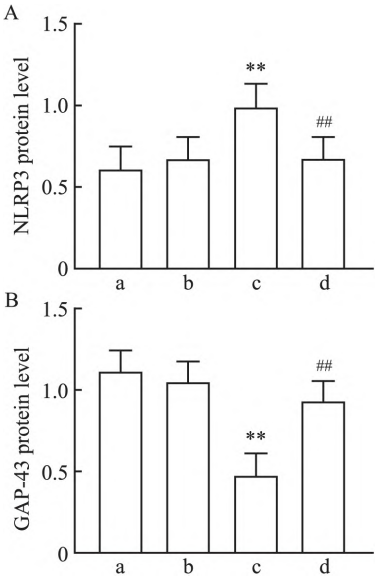

图3 小鼠海马 NLRP3 蛋白和 GAP-43 蛋白含量

Fig. 3 The levels of NLRP3 protein and GAP-43 protein in mouse hippocampus

A: Relative level of NLRP3 protein; B: Relative level of GAP-43 protein; a: Control group; b: Control + EE group; c: OSAHS group; d: OSAHS + EE group; $^{**}P<0.01$ *vs* Control group; $^{\#\#}P<0.01$ *vs* OSAHS group.

3 讨论

妊娠期液体潴留、体质量增加、上呼吸道体积减小、高雌激素水平引起水肿加重、妊娠期肺力学所致的功能容量和残积减少都是 OSAHS 的风险因素[8]。妊娠期 OSAHS 对母体和胎儿结局都有不良影响。研究[9]表明，随着孕周增加，孕期打鼾发生率逐渐增加或者 OSAHS 逐渐加重，妊娠期 OSAHS 与妊娠高血压综合征、妊娠期糖尿病、宫内发育迟缓以及新生儿早产有关。对非妊娠 OSAHS 患者的研究[10]发现，该疾病可引起长期全身性炎症，并可因慢性低氧血症和氧化应激引起机体认知功能障碍。因临床研究的局限性，目前对于母体 OSAHS 对子代青少年期持久的影响研究甚少，本研究利用在孕晚期对母鼠进行间歇性缺氧，构建孕晚期 OSAHS 模型，探索妊娠晚期 OSAHS 对子代青少期影响。

NF-κB 是缺氧诱导因子-1α 的重要转录因子，通过激活 NLRP3 炎症小体，调节下游的炎症反应信号通路相关基因，如肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 及白细胞介素-1β 等表达，加重炎症反应[11]。NF-κB 编码与长期记忆形成和海马可塑性相关的多种靶基因，在调节与记忆和学习能力相关的基因表达中扮演着重要角色[12]。该信号通路出现失调，可能会对海马区的功能造成负面影响。在小鼠加速衰老模型 SAMP8 小鼠中，如果在早期给予丰富环境的处理，可以观察到与 NF-κB 信号通路相关的炎症反应基因表达水平降低，同时抗氧化相关基因的表达水平提高[13]。也就是说，通过在 SAMP8 小鼠的早期生活中提供丰富的环境刺激，可以减少与 NF-κB 通路激活相关的炎症基因的活性，并且增加抗氧化基因的表达，这有助于减轻衰老过程中的氧化应激和炎症反应。本研究结果显示 2 月龄 OSAHS 组小鼠 NF-κB mRNA 和 NLRP3 mRNA 水平较 Control 组升高。而 OSAHS + EE NF-κB mRNA 和 NLRP3 mRNA 水平和 Control 组之间无统计学差异，表明丰富环境

中国知网 https://www.cnki.net

可抑制孕晚期 CIH 暴露导致的子代炎症反应。

研究[14]表明孕晚期炎症暴露导致子代海马突触相关蛋白改变，学习记忆能力下降。本研究显示 OSAHS 组小鼠探索期路程百分比显著低于 Control 组，提示 OSAHS 组小鼠学习记忆力下降，而 OSAHS + EE 组 Morris 水迷宫成绩与 Control 组比较无明显差异，提示孕期 OSAHS 可能通过 NF-κB /NLRP3 通路，激活炎症反应，导致子代青年期学习记忆能力较 Control 组下降，而丰富环境处理可缓解这种损害。

GAP-43 蛋白在出生后 2 周大鼠海马和新皮层的表达达到峰值[6]，这与突触的形成过程相吻合，并且与大部分脑区域 GAP-43 mRNA 和蛋白质的表达水平相一致。过表达 GAP-43 基因小鼠的长期记忆和学习能力增强，提示 GAP-43 参与了学习记忆和突触可塑性调节。研究[15]显示，CIH 导致大鼠海马 GAP-43 含量较正常对照组逐渐降低。与上述研究一致，本研究显示 OSAHS 组海马 GAP-43 含量显著降低，OSAHS + EE 组与 Control 组比较无明显差异，提示孕晚期 CIH 导致子代青少年期突触相关蛋白 GAP-43 含量降低，而丰富环境处理改善了这种损害。

研究[16]显示，丰富环境可改善认知功能，使其成为对抗神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)的潜在有效神经保护策略。长期暴露于丰富环境后，海马体积显著增加，细胞增殖和突触可塑性增强，导致认知能力改善。丰富环境已被证明可以预防缺氧引起的记忆障碍和神经退行性变[17]。最近一项关于丰富环境对慢性脑缺血小鼠模型的空间学习、记忆以及突触重塑影响的研究[18]显示，暴露于丰富环境 28 d 后的小鼠，与标准居住条件下的小鼠比较，突触蛋白 GAP-43 表达显著增加，海马突触数量增加，与本研究结果一致。

综上所述，孕期反复缺氧可导致自身和胎儿产生炎症反应，从而对子代神经生长发育造成不利影响，导致子代青少年期认知功能损害，而丰富环境起到神经保护作用和潜在的治疗作用，延缓了这种损害。临床需要重视孕期间歇性缺氧所带来的损害，而丰富环境可能作为一种新的防治方法。

参考文献

[1] Gottlieb D J, Punjabi N M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review [J]. JAMA, 2020, 323(14): 1389 - 400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.

[2] Benjafield A V, Ayas N T, Eastwood P R, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(8): 687 - 98. doi: 10.1016/S2213 - 2600(19)30198 - 5.

[3] Zhang P, Wang Y, Wang H, et al. Sesamol alleviates chronic intermittent hypoxia-induced cognitive deficits *via* inhibiting oxidative stress and inflammation in rats [J]. Neuroreport, 2021, 32(2): 105 - 11. doi: 10.1097/WNR.0000000000001564.

[4] Bonsignore M R, Saaresranta T, Riha R L. Sex differences in obstructive sleep apnoea [J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(154): 190030. doi: 10.1183/16000617.0030 - 2019.

[5] Zhang Y, Miao Y, Xiong X, et al. Microglial exosomes alleviate intermittent hypoxia-induced cognitive deficits by suppressing NLRP3 inflammasome [J]. Biol Direct, 2023, 18(1): 29. doi: 10.1186/s13062 - 023 - 00387 - 5.

[6] Qiang Q, Skudder-Hill L, Toyota T, et al. CSF GAP-43 as a biomarker of synaptic dysfunction is associated with tau pathology in Alzheimer's disease [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 17392. doi: 10.1038/s41598 - 022 - 20324 - 2.

[7] Bindra S, LaManna J C, Xu K. Environmental enrichment improved cognitive performance in mice under normoxia and hypoxia [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1269: 329 - 33. doi: 10.1007/978 - 3 - 030 - 48238 - 1_52.

[8] Balserak B I. Sleep-disordered breathing in pregnancy part 1 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(9): P18 - 9. doi: 10.1164/rccm.2009P18.

[9] Kidron D, Bar-Lev Y, Tsarfaty I, et al. The effect of maternal obstructive sleep apnea on the placenta [J]. Sleep, 2019, 42(6): zsz072. doi: 10.1093/sleep/zsz072.

[10] Bubu O M, Andrade A G, Umasabor-Bubu O Q, et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: a systematic review integrating three decades of multidisciplinary research [J]. Sleep Med Rev, 2020, 50: 101250. doi: 10.1016/j.smrv.2019.101250. Epub 2019 Dec 12.

[11] Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, et al. Chronic and cycling hypoxia: drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF-κB activation: a review of the molecular mechanisms [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10701. doi: 10.3390/ijms221910701.

[12] Neidl R, Schneider A, Bousiges O, et al. Late-life environmental enrichment induces acetylation events and nuclear factor κB-dependent regulations in the hippocampus of aged rats showing improved plasticity and learning [J]. J Neurosci, 2016, 36(15): 4351 - 61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3239 - 15.2016.

[13] Griñan-Ferré C, Puigoriol-Illamola D, Palomera-Ávalos V, et al. Environmental enrichment modified epigenetic mechanisms in SAMP8 mouse hippocampus by reducing oxidative stress and inflammaging and achieving neuroprotection [J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 241. doi: 10.3389/fnagi.2016.00241.

[14] 韦琪瑶，吴永芳，张雨欣，等. 胚胎期炎症影响衰老海马 SNAP-25 含量及认知功能 [J]. 安徽医科大学学报，2022，57(4)：604 - 9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2022.04.018.

[14] Wei Q Y, Wu Y F, Zhang Y X, et al. Effects of embryonic in-

中国知网 https://www.cnki.net

flammation on aging hippocampal SNAP-25 and cognitive function [J]. Acta Univ Med Anhui, 2022, 57(4): 604-9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.04.018.

[15] Zhu X, Wang P, Liu H, et al. Changes and significance of SYP and GAP-43 expression in the hippocampus of CIH rats [J]. Int J Med Sci, 2019, 16(3): 394-402. doi: 10.7150/ijms.28359.

[16] Liew A K Y, Teo C H, Soga T. The molecular effects of environmental enrichment on Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(12): 7095-118. doi: 10.1007/s12035-022-03016-w.

[17] Koester-Hegmann C, Bengoetxea H, Kosenkov D, et al. High-altitude cognitive impairment is prevented by enriched environment including exercise *via* VEGF signaling [J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 532. doi: 10.3389/fncel.2018.00532.

[18] Wang C J, Wu Y, Zhang Q, et al. An enriched environment promotes synaptic plasticity and cognitive recovery after permanent middle cerebral artery occlusion in mice [J]. Neural Regen Res, 2019, 14(3): 462-9. doi: 10.4103/1673-5374.245470.

The influence of enriched environment on cognitive impairment and GAP-43 content changes in pregnant mice with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome through regulating the NF-κB/NLRP3 pathway

Cheng Yunzhou[1], Li Xueyan[2], Zhang Yueming[2], Wei Rumeng[2], Wang Yang[3]

([1]*Dept of Pediatrics*, [2]*Dept of Sleep Disorders*, *The Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University*, *Hefei* 238000; [3]*Dept of Neonatology*, *The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University*, *Hefei* 230022)

Abstract ***Objective*** To investigate the effect of environmental enrichment on cognitive impairment and hippocampus GAP-43 changes induced by exposure to obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) during the period of late pregnancy in mice, and to explore relative inflammatory pathway mechanism. ***Methods*** The experimental group of C57BL/6J pregnant mice were exposed to an intermittent hypoxic environment for 7 consecutive days starting from gestational day 15. The corresponding offspring were then placed in an enriched environment from postnatal day 21 to 2 months of age (designated as OSAHS + EE group) or in a normal environment (designated as OSAHS group). Pregnant mice in the control group were maintained in a normal oxygen environment, and their corresponding offspring were placed in an enriched environment(designated as Control + EE group) or a normal environment (designated as Control group) at the same ages. The spatial learning and memory ability of the mice was assessed by Morris water maze at the age of 2 months. The mRNA levels of NF-kB, NLRP3 and GAP-43 in the hippocampus were detected by real-time fluorescence quantitative PCR, and the protein levels of NLRP3 and GAP-43 in the hippocampus were detected by Western blot. ***Results*** Compared with Control group, the swimming distance increased ($P<0.01$), and the percentage of swimming distance in target quadrant decreased ($P<0.01$) in OSAHS group. The level of NF-κB mRNA, NLRP3 mRNA and protein in the hippocampus was increased, and the level of GAP-43 mRNA and protein was decreased ($P<0.01$). Compared with the Control group, there were no significant differences in swimming distance, percentage of swimming distance, NF-κB mRNA, NLRP3 mRNA and protein content in the OSAHS + EE group. ***Conclusion*** OSAHS during pregnancy impairs the learning and memory ability of offspring mice and reduces the level of GAP-43 protein. The mechanism may be related to the increase of NF-κB /NLRP3 level, and environmental enrichment can improve the damage.

Key words enriched environment; OSAHS; cognitive impairment; GAP-43; NF-κB; NLRP3

Fund program Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH050759)

Corresponding author Wang Yang, E-mail: w.yang126@126.com

中国知网 https://www.cnki.net