

时钟基因 BMAL1 在认知功能障碍机制中的研究进展

余 愿 侯家保 刘旭珂 夏中元

摘 要 认知功能障碍易发于中老年人群中,危害人们的身体健康,影响生活质量。近年来研究表明,对昼夜节律进行调控会影响认知功能,而时钟基因在调控昼夜节律的过程中发挥关键作用,其核心时钟基因 BMAL1 (brain and muscle arnt - like protein 1) 的缺失会引起睡眠 - 觉醒节律的紊乱、学习和记忆功能减退,在生理行为上对认知功能有显著影响。本文介绍了时钟基因 BMAL1 与认知功能障碍的关系,围绕两者之间的机制展开讨论,为后续进一步研究其分子机制提供一定的指导意见。

关键词 时钟基因 BMAL1 认知功能障碍

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.034

随着我国国民经济的飞速发展和生活质量的提升,老龄化人口数量急剧增加,而老年人容易罹患的脑血管病、路易体病 (Lewy body disease)、额颞叶变性、创伤性脑损伤、感染等诸多疾病均会引起认知功能障碍,逐渐成为威胁老年人健康的因素,降低了老年人的生活质量。同时,认知功能随着年龄的增长和疾病的影响而逐渐下降,最终导致不可逆的阿尔茨海默症等认知功能障碍。昼夜节律是维持人体结构和功能健康的重要基础,其可以调控正常人睡眠、学习、记忆进而对认知产生影响,其中脑和肌肉 arnt 样蛋白 1 (brain and muscle arnt - like protein 1, BMAL1) 在整个昼夜节律的正常运行中起到重要作用,当敲除 BMAL1 时会对认知功能产生影响。本文对 BMAL1 调控认知功能的研究进展进行综述,旨在探究时钟基因 BMAL1 对认知功能障碍的研究机制,从而进一步预防和治疗认知功能障碍,提高人们的生活质量。

一、认知功能障碍

认知是机体对外部信息获取、认识并进行加工处理的过程,它包括学习、记忆、语言、思维、精神、情感等一系列社会心理行为,目前主要的神经认知领域包括学习和记忆、执行功能、复杂注意力、知觉或运动功能、语言和社交认知^[1]。认知功能障碍指人在任意一个或多个认知领域中比之前原有的功能水平下降,其主要表现包括谵妄、轻度认知功能障碍和痴呆,这些症状具有不同的临床特征和诱因,常见的诱因有阿

尔茨海默病、脑血管病、路易体病、额颞叶变性、创伤性脑损伤、感染和酗酒等^[2]。临床上多见的轻度认知功能障碍,它是介于衰老和痴呆之间认知功能下降的过渡阶段,患有轻度认知功能障碍的人群比普通人群出现痴呆的风险更大。据不完全统计,在中国 60 岁以上人群中,轻度认知障碍的患病率约为 15.5%,随着年龄的增长,患有轻度认知障碍的概率逐渐增加,且女性的患病风险比男性更高,并且伴随着大脑海马的萎缩、 β 淀粉样蛋白产生和降解的不平衡、炎症的激活以及与记忆相关区域的神经系统功能逐渐衰弱,最终导致认知功能障碍^[2]。这严重影响了中老年群体的生活质量,增加了社会负担。但是,目前尚无有效的方法治疗认知障碍,只能通过干预措施减少患病因素和预防痴呆。任何引起中枢神经系统功能紊乱的因素如脑血流减少、缺氧、神经炎症均可导致认知功能下降,因此,研究认知功能障碍的发病机制对预防和治疗认知障碍具有深远的意义。

二、认知功能障碍与时钟基因 BMAL1

时钟基因 BMAL1 可以维持血压、调节血管、代谢、免疫和治疗癌症,在改善认知功能方面也起到了重要作用。近年来,研究人员不断深入研究 BMAL1 在昼夜节律中调节认知功能机制,发现当 BMAL1 异常时可通过神经炎症、氧化应激、改变突触可塑性等病理生理引起中枢神经系统功能紊乱,进而导致认知功能障碍。

几乎所有的机体组织都表现出基因调控的昼夜振荡,而驱动昼夜节律有效运转是基于一个复杂的转录 - 翻译负反馈环路,其中转录因子 BMAL1 在整个转录翻译过程中至关重要。时钟基因 BMAL1 编码 BMAL1 蛋白,它与时钟 (circadian locomotor output cy-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82001119);湖北省自然科学基金资助项目(2020CFB224)

作者单位:武汉大学人民医院麻醉科

通讯作者:夏中元,电子邮箱:xiazhongyuan2005@aliyun.com

cles kaput, CLOCK) 形成异二聚体, 其结合周期 (period, PER) 家族基因和隐花色素 (cryptochrome, CRY) 家族基因的启动子 E-box, 进而激活这些基因的转录, 同时 PER 和 CRY 形成复合物可负反馈抑制 BMAL1/CLOCK 的活性, 形成转录-翻译负反馈环路^[3,4]。REV-ERB α (reverse viral erythroblastosis oncogene product α) 和维甲酸孤儿受体 (retinoic acid-related orphan receptors, RORS) 代表的是另一个额外的循环, REV-ERB α 负调控 BMAL1 的表达, 而 RORS 正调控 BMAL1 的表达^[4]。BMAL1 的缺失会破坏核心时钟振荡转录与翻译功能, 引起昼夜节律紊乱, 导致大脑中广泛的胶质细胞激活、神经炎症和氧化应激^[5]。当从组胺能神经元细胞中选择性的敲除 BMAL1 会促使日间产生更高的组氨酸脱羧酶, 导致小鼠出现睡眠-觉醒节律紊乱、睡眠剥夺后恢复睡眠功能受阻、记忆力受损等不良反应^[6]。这些不良反应会对蛋白质翻译产生负面影响, 其中睡眠剥夺严重损害大鼠的学习记忆, 同时伴有 REV-ERB α 、BMAL1 表达含量的下降, 而使用 REV-ERB α 激动剂 SR9009 可有效改善记忆功能^[7]。

Snider 等^[8] 研究发现, 敲除前脑神经元中的 BMAL1 而保持视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 完整时, 小鼠对新物体的识别和记忆都出现了障碍。同时 Yoo 等^[9] 在阿尔兹海默症患者受损的大脑皮质中发现星形胶质细胞中的 BMAL1 和 CLOCK 蛋白水平明显升高, 而 BMAL1 和 CLOCK 的过表达可以通过抑制胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 引起星形胶质细胞的功能损害, 进而导致认知功能障碍。因此, 时钟基因 BMAL1 对维持正常的大脑形态和功能有重要作用, 一旦 BMAL1 表达失调, 即可导致一系列神经疾病的发生。

三、时钟基因 BMAL1 导致认知功能障碍的机制

时钟基因 BMAL1 可在不同的脑部区域对生物体的学习和记忆进行调节。海马组织是学习和记忆的重要部位, 在小鼠海马中, 长时程增强 (long time potentiation, LTP) 需要通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, CAMP) 依赖通路激活转录因子反应元件结合蛋白 (camp-response element binding protein, CREB)^[10]。而 CAMP/MAPK/CREB 转录通路会在海马组织发生昼夜振荡, BMAL1 缺失的小鼠海马中 MAPK 活性减少, CAMP 的昼夜振荡降低, 小鼠情景性恐惧记忆的维持被抑制, 均表明

海马中记忆所需的关键信号事件依赖于 BMAL1^[11,12]。BMAL1 缺失的小鼠会表现出明显的神经变形, 包括严重的自发性星形胶质病、氧化损伤增加、突触退化、大脑功能连续受损、海马神经发生改变以及学习和记忆受损^[13,14]。因此, 时钟基因 BMAL1 异常会损害认知功能, 本部分将结合认知功能障碍的发病机制展开叙述。

1. 氧化应激: BMAL1 缺失的小鼠表现出生理和行为昼夜节律紊乱, 学习和记忆障碍, 这与大脑中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加, 以及氧化应激增加和加速老化密切相关, 说明 BMAL1 异常可通过调节小鼠大脑的氧化还原紊乱来参与神经元损伤^[14]。神经元对氧化应激介导的损伤十分敏感, 活性氧自由基和氧化损伤标志物水平升高是氧化应激的表现。胫骨骨折术后的老年大鼠出现海马和前额叶皮层蛋白氧化应激增加, 抗氧化活性降低, 线粒体相关蛋白酶功能受损, 脑源性营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平降低, 记忆功能障碍^[15]。

由于 ROS 是大脑中神经元活动增加的副产物, 时钟基因 BMAL1 可能会调节抗氧化还原的相关基因表达与大脑的代谢活动变化, 正常昼夜节律功能的紊乱, 使大脑更容易受到氧化损伤, 从而促进神经退行性变。BMAL1 驱动大脑中氧化还原相关基因的转录, 包括醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, Nqo1) 和线粒体醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, Aldh2), Nqo1 和 Aldh2 都是细胞抗氧化反应的关键介质, 并与神经退行性变密切相关, 在小鼠中 Aldh2 的缺失可导致氧化应激增强和神经元死亡, 而 Aldh2 活性降低被认为是帕金森病多巴胺能神经退行性变的原因^[14,16]。Nqo1 催化活性醌类和氧化蛋白的还原, 防止 ROS 介导的细胞毒性, 在阿尔兹海默症的部分脑区呈上调^[11]。因此, Aldh2 和 Nqo1 表达受损可能参与条件性 BMAL1 敲除脑的神经元氧化还原进程。在体内和体外 BMAL1 表达降低会加重氧化应激引起的神经元死亡, 最终导致记忆力减退, 认知功能下降。

2. 神经炎症: 神经炎症现已成为神经系统损伤的主要致病机制之一, 神经炎症是由血-脑脊液屏障 (blood brain barrier, BBB) 破坏后, 星形胶质细胞和小胶质细胞的激活, BDNF 下调导致的, 其后果表现为神经元死亡和认知功能障碍^[17]。BMAL1 敲除会引起脑周细胞功能障碍, 脑周细胞是维持 BBB 的重要

基础,其功能异常可引起 BBB 的通透性升高,导致年龄依赖性的脑周细胞覆盖的 BBB 丧失,损伤认知功能^[18]。星形胶质细胞和小胶质细胞都具有昼夜节律性,BMAL1 缺失时胶质纤维酸性蛋白表达增加导致星形胶质细胞活性增强,肌动蛋白结合蛋白水平降低,Rho-GTP 激活降低,这些形态学改变可能导致神经元突触功能改变,诱发昼夜节律紊乱的认知功能障碍^[19]。当条件性敲除星形胶质细胞中的 BMAL1 时,可通过 GABA 信号通路使小鼠的昼夜运动行为改变以及认知能力下降^[20]。BMAL1 还可通过调节小胶质细胞介导的中枢神经炎症,维持多巴胺能神经元的存活和多巴胺信号通路的正常功能^[21]。

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)参与学习和记忆的调控,神经炎症可通过小胶质细胞激活增加海马神经元中 HDAC2 的表达,HDAC2 的高表达降低了 BDNF 和 c-fos 的转录,导致记忆受损,而抑制 HDAC2 的表达能减少炎症细胞因子和小胶质细胞的激活^[22]。因此,抑制海马体中的 HDAC2 是一种治疗炎症诱导认知缺陷的可行途径。MS-275 可通过抑制 HDAC 降低海马中 HDAC2 的表达和 HDAC 的活性,减轻大鼠海马神经炎症,从而有效改善术后认知功能障碍^[23]。

Curtis 等^[24]研究发现,BMAL1 通过活化核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路在巨噬细胞炎症反应调控中调节促炎性细胞因子。NF- κ B 是炎症反应中最重要的核转录因子之一,在脂多糖刺激的胶质细胞中处于高度激活状态,细胞内氧化还原相关蛋白可调节 NF- κ B 的激活,小胶质细胞中 ROS 的适度减少可以抑制 NF- κ B 的激活,进而抑制小胶质细胞介导的神经炎症^[21]。研究表明,BMAL1 可调节白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6) 的表达和分泌,并且单核细胞中的 BMAL1 可调控 CCL2、IL-1 β 、IL-6 和 IFN- γ 等炎性细胞因子的循环水平,BMAL1 缺失会导致单核细胞和巨噬细胞中 CCL-2 和 CCL-8 mRNA 表达升高^[25,26],因此昼夜节律失调或 BMAL1 低表达会导致循环系统中促炎性细胞因子水平升高。此外,海马或皮质的局部炎症可以直接抑制周围神经元和胶质细胞中 BMAL1 的表达,导致 BMAL1 介导的氧化应激相关基因的表达受损,并使这些细胞发生神经变性,从而引起神经元坏死^[27]。由此可知,BMAL1 可通过调控神经炎症来影响认知功能,但时钟基因并不是唯一诱导因素,其他影响因素的相关机制还有待于进一步研究。

3. 蛋白质稳态:许多神经退行性疾病的特征之一是标记蛋白的聚集,如阿尔兹海默症中异常 tau 蛋白和淀粉样蛋白斑块 A β 的积累,这表明负责降解受损蛋白质的系统遇到故障。蛋白酶体维持着人体正常的生物钟,其降解能表现为昼夜节律振荡,细胞内蛋白质降解的主要系统包括泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统,自噬是由溶酶体降解细胞质成分的过程,可分为微自噬、伴侣介导的自噬和巨自噬。泛素-蛋白酶体系统是由泛素与底物结合,引起蛋白酶体降解异常折叠或其他异常修饰的蛋白质。其中未折叠蛋白是蛋白异常折叠的表现形式之一,未折叠蛋白的增加会导致内质网应激,热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)作为分子伴侣,能去除未折叠蛋白,防止蛋白聚集,促进内质网应激恢复,维持蛋白质稳态^[28]。

热休克因子 1(heat shock factor 1, HSF1) DNA 结合呈现出强大的昼夜节律调控,而 HSF1 缺失会改变昼夜节律时钟振荡的正常运行,时钟基因 BMAL1 与 HSF1 相互作用中断,SGT1/HSP90 的异常也可通过泛素-蛋白酶体系统导致 BMAL1 的降解,昼夜节律的改变^[29,30]。因此,随着时钟基因 BMAL1 降解,热休克蛋白功能受损可导致蛋白质稳态失衡,异常蛋白质聚集,从而影响认知功能。目前,时钟基因 BMAL1 如何控制大脑中的节律性蛋白降解的机制尚不清楚,但在认知功能障碍中,异常蛋白的聚集,降解系统受破坏是明确的,而时钟基因 BMAL1 可参与调控,进而影响认知功能。

4. 突触可塑性:突触由突触前膜、突触间隙和突触后膜组成,是神经元与其他细胞连接的部位,突触连接在改善认知过程中起着关键作用,与大脑对信息的加工处理密切相关,时钟基因 BMAL1 可通过调节突触可塑性改变认知功能。活性调节的细胞骨架相关蛋白(activity-regulated cytoskeleton-associated protein, Arc)是突触激活的调节因子之一,其作为一种多功能活动诱导的中枢蛋白,可以调控 LTP,睡眠-觉醒和昼夜节律,对学习、记忆和行为产生影响,15 月龄的小鼠相比于 3 月龄的小鼠海马区 Arc 含量升高,学习、记忆功能减退^[31]。

糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)是一种可以在多种组织中表达的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,其不仅参与神经发生和突触可塑性等活动,而且在海马和皮质层中表达水平最高,在小鼠海马神经元中 GSK3 β 活性增加会降低 BMAL1 蛋白的表达,引起 LTP 水平显著降低,学习记

忆出现障碍,而 GSK3 抑制剂氯化锂抑制 GSK3 β 活性可提高 BMAL1 蛋白的稳定性,激活昼夜节律中 BMAL1 的转录,调节突触可塑性^[32]。在突触水平上,星形胶质细胞通过神经胶质和神经递质与神经元传递信息,BMAL1 敲除的小鼠在 24 周龄时出现突触末端退化,皮质连接功能受损,引起星形胶质细胞功能受损从而导致神经元功能障碍。研究表明,星形胶质细胞突触覆盖率的变化与突触特性和功能输出的变化直接相关,在超微结构方面,星形胶质细胞的远端涵盖了苔藓纤维出芽(mossy fiber sprouting,MFS),MFS 通过终止海马区 CA3 透明层中锥体神经元上齿状回颗粒细胞的轴突而产生,能参与学习和记忆的形成^[33]。Ali 等^[19]研究发现,BMAL1 - / - 小鼠中 MFS 的星形胶质细胞覆盖率降低,这表明星形细胞 BMAL1 对于正常的大脑功能和体内平衡至关重要。因此,时钟基因 BMAL1 可通过海马和星形胶质细胞依赖的突触可塑性来调控大脑。

四、展 望

时钟基因 BMAL1 能通过多种机制调节人体的认知功能,现有研究表明,褪黑激素在光 - 暗周期能够调节视交叉上核中 BMAL1 和 CLOCK 表达的幅度,可通过结合光线和褪黑素等方法来调节昼夜节律紊乱从而改善认知功能,但关于两者之间的相关作用机制还有待深入研究。研究时钟基因 BMAL1 在认知功能调控中的机制有助于为潜在的疾病的防治提供线索,为揭开新的治疗靶点做准备,以时钟基因 BMAL1 等生物为目标可能是预防和治疗认知功能障碍的一个新方向。

参考文献

- 1 First MB, Gaebel W, Maj M, *et al.* An organization - and category - level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD - 11 and DSM - 5 [J]. *World Psychiatry*, 2021, 20(1): 34 - 51
- 2 Jia L, Du Y, Chu L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross - sectional study [J]. *The Lancet Public Health*, 2020, 5(12): 661 - 671
- 3 Trott AJ, Menet JS. Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK: BMAL1 [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(1): 1 - 34
- 4 Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(2): 90 - 99
- 5 Haque SN, Booreddy SR, Welsh DK. Effects of BMAL1 manipulation on the brain's master circadian clock and behavior [J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92(2): 251 - 258
- 6 Yu X, Zecharia A, Zhang Z, *et al.* Circadian factor BMAL1 in histaminergic neurons regulates sleep architecture [J]. *Curr Biol*, 2014, 24(23): 2838 - 2844
- 7 侯家保, 万杏, 沈倩妮, 等. REV - ERB α 对睡眠剥夺大鼠剖腹探查手术后工作记忆的调控作用及其机制研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(3): 253 - 259
- 8 Snider KH, Dziema H, Aten S, *et al.* Modulation of learning and memory by the targeted deletion of the circadian clock gene BMAL1 in forebrain circuits [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 308: 222 - 235
- 9 Yoo ID, Park MW, Cha HW, *et al.* Elevated CLOCK and BMAL1 contribute to the impairment of aerobic glycolysis from astrocytes in Alzheimer's Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7862 - 7879
- 10 Eckel - Mahan KL, Phan T, Han S, *et al.* Circadian oscillation of hippocampal MAPK activity and cAmp: implications for memory persistence [J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(9): 1074 - 1082
- 11 Wardlaw SM, Phan TX, Saraf A, *et al.* Genetic disruption of the core circadian clock impairs hippocampus - dependent memory [J]. *Learn Mem*, 2014, 21(8): 417 - 423
- 12 Xia Z, Storm D. Role of circadian rhythm and REM sleep for memory consolidation [J]. *Neurosci Res*, 2017, 118: 13 - 20
- 13 Ali AA, Schwarz - Herzke B, Stahr A, *et al.* Premature aging of the hippocampal neurogenic niche in adult BMAL1 - deficient mice [J]. *Aging*, 2015, 7(6): 435 - 449
- 14 Musiek ES, Lim MM, Yang G, *et al.* Circadian clock proteins regulate neuronal redox homeostasis and neurodegeneration [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5389 - 5400
- 15 Netto MB, Junior ANDO, Goldim M, *et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 661 - 669
- 16 Fitzmaurice AG, Rhodes SL, Lulla A, *et al.* Aldehyde dehydrogenase inhibition as a pathogenic mechanism in Parkinson disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(2): 636 - 641
- 17 Alam A, Hana Z, Jin Z, *et al.* Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment [J]. *EBioMedicine*, 2018, 37(37): 547 - 556
- 18 Nakazato R, Kawabe K, Yamada D, *et al.* Disruption of BMAL1 impairs blood - brain barrier integrity via pericyte dysfunction [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(42): 10052 - 10062
- 19 Ali AAH, Schwarz HB, Rollenhagen A, *et al.* Bmal1 - deficiency affects glial synaptic coverage of the hippocampal mossy fiber synapse and the actin cytoskeleton in astrocytes [J]. *Glia*, 2020, 68(5): 947 - 962
- 20 Barca MO, Pons EM, Follert P, *et al.* Astrocyte deletion of BMAL1 alters daily locomotor activity and cognitive functions via GABA signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14336 - 14350
- 21 Liu WW, Wei SZ, Huang GD, *et al.* BMAL1 regulation of microglia - mediated neuroinflammation in MPTP - induced Parkinson's disease mouse model [J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 6570 - 6581
- 22 Sun XY, Zheng T, Yang X, *et al.* HDAC2 hyperexpression alters hippocampal neuronal transcription and microglial activity in neuroinflammation - induced cognitive dysfunction [J]. *J Neuroinflamm*, 2019, 16(1): 249 - 266

(下转第 162 页)

四、展 望

各类新式方法在肝脏外科中应用愈发常见,且普遍取得了相较于传统 LBL 方法更好的教学效果。将各类教学方法有机结合,各取所长,既节省了学生的学习时间和学习成本,又取得了更好的学习效果,最终学生的知识掌握情况以及临床实践能力均能有显著的提升。随着腔镜手术与机器人手术在肝脏外科的日常工作中成为普遍选择之一,肝脏外科的疾病谱越发复杂和多样,实际临床工作对学生理解肝脏复杂解剖结构与处理多变临床情况的能力要求越来越高。在此背景下,只有不断地革新教学方法,适应目前的临床需求,才能培养出符合时代要求的合格医生。相信随着多种新型教学模式有机结合,我国能够培养出更多的综合素质全面的肝脏外科医生。

参考文献

- Papis D, Vagliasindi A, Maida P. Hepatobiliary and pancreatic surgery in the elderly: current status [J]. *Ann Hepatobil Pancreat Surg*, 2020, 24(1): 1-5
- 谢夏,贺卫卫. 突出高职护理专业特色的人体解剖学教学改革与探究 [J]. *卫生职业教育*, 2021, 39(4): 47-48
- 辛思燕. 高等医学教育中教学模式研究分析 [J]. *教育现代化*, 2019, 6(48): 205-206
- 王珂杰,徐怡,丁文鸽,等. CBL-PBL-LBL 联合教学方法在骨科临床见习教学中的应用 [J]. *中国继续医学教育*, 2020, 12(35): 27-31
- 王强,刘武新,胡明超,等. 腹腔镜模拟操作系统在外科临床实践教学中的价值 [J]. *当代医学*, 2020, 26(24): 183-185
- Zeng HL, Chen DX, Li Q, et al. Effects of seminar teaching method versus lecture-based learning in medical education: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Med Teach*, 2020, 42(12): 1343-1349
- Burgess A, Bleasel J, Haq I, et al. Team-based learning (TBL) in the medical curriculum: better than PBL? [J]. *BMC Med Educ*, 2017, 17(1): 243
- McLean SF. Case-based learning and its application in medical and

- health-care fields: a review of worldwide literature [J]. *J Med Educ Curric Dev*, 2016, 3: 39
- Cloonan M, Fingeret AL. Developing teaching materials for learners in surgery [J]. *Surgery*, 2020, 167(4): 689-692
 - Nordquist J, Sundberg K, Johansson L, et al. Case-based learning in surgery: lessons learned [J]. *World J Surg*, 2012, 36(5): 945-955
 - Rhodes A, Wilson A, Rozell T. Value of case-based learning within STEM courses: is it the method or is it the student? [J]. *CBE Life Sci Educ*, 2020, 19(3): ar44
 - Moit H, Dwyer A, De Sutter M, et al. A standardized robotic training curriculum in a general surgery program [J]. *JSLs*, 2019, 23(4)
 - Chinese SODM, Liver CCOCMDA, Clinical PMCOCMDA, et al. Clinical practice guidelines for precision diagnosis and treatment of complex liver tumor guided by three-dimensional visualization technology (version 2019) [J]. *Nanfank Yike Daxue Xuebao*, 2020, 40(3): 297-307
 - Sampogna G, Pugliese R, Elli M, et al. Routine clinical application of virtual reality in abdominal surgery [J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2017, 26(3): 135-143
 - Burgess A, Roberts C, Ayton T, et al. Implementation of modified team-based learning within a problem based learning medical curriculum: a focus group study [J]. *BMC Med Educ*, 2018, 18(1): 74
 - Zhao W, He L, Deng W, et al. The effectiveness of the combined problem-based learning (PBL) and case-based learning (CBL) teaching method in the clinical practical teaching of thyroid disease [J]. *BMC Med Educ*, 2020, 20(1): 381
 - 张辉. 不同教学方法在肝胆外科教学中的应用分析 [J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(21): 24-26
 - 曾宁,范应方,杨剑,等. 数字虚拟技术在肝胆外科临床教学中的应用研究 [J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(33): 28-31
 - Yang WD, Kang F, MA WH, et al. Integrating LBL, PBL, CBL, TBL and RBL in teaching of nuclear medicine [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2019, 26(10): 1775
 - 武慧慧,崔曹哲,马彦云,等. 探索 LBL-CBL-PBL-RBL 模式在影像科住院医师规范化培训中的应用 [J]. *中国病案*, 2020, 21(6): 63-65
 - 叶丽君,喻长法,李建华,等. 以问题为导向的教学法在血液学实习带教中的应用 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(18): 2304-2305

(收稿日期: 2021-07-26)

(修回日期: 2021-08-10)

(上接第 154 页)

- Wu Y, Dou J, Wan X, et al. Histone deacetylase inhibitor MS-275 alleviates postoperative cognitive dysfunction in rats by inhibiting hippocampal neuroinflammation [J]. *Neuroscience*, 2019, 417: 70-80
- Curtis AM, Fagundes CT, Yang G, et al. Circadian control of innate immunity in macrophages by miR-155 targeting BMAL1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(23): 7231-7236
- Tran A, He W, Jiang N, et al. NAMPT and BMAL1 are independently involved in the palmitate-mediated induction of neuroinflammation in hypothalamic neurons [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11(11): 351-361
- Oishi Y, Hayashi S, Isagawa T, et al. BMAL1 regulates inflammatory responses in macrophages by modulating enhancer RNA transcription [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7086-7100
- Nguyen KD, Fentress SJ, Qiu Y, et al. Circadian gene BMAL1 regulates diurnal oscillations of Ly6C(hi) inflammatory monocytes [J]. *Science*, 2013, 341(6153): 1483-1488
- Purkayastha S, Zhang H, Zhang G, et al. Neural dysregulation of peripheral insulin action and blood pressure by brain endoplasmic reticulum

stress [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(7): 2939-2944

- Tamaru T, Ikeda M. Circadian adaptation to cell injury stresses: a crucial interplay of BMAL1 and HSF1 [J]. *J Physiol Sci*, 2016, 66(4): 303-306
- Lu R, Dong Y, Li JD. Necdin regulates BMAL1 stability and circadian clock through SGT1-HSP90 chaperone machinery [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(14): 7944-7957
- 张折折,吴永芳,李学伟,等. 中老年期 CD-1 小鼠海马突触蛋白 Arc 含量改变及其与认知功能下降的相关性研究 [J]. *安徽农业大学学报*, 2019, 46(3): 405-409
- 郭帅,孙聪,王昌图,等. 糖原合成酶激酶 3β 活性增加参与 β 淀粉样蛋白 31~35 诱导的 HT22 海马神经细胞 Bmal1 表达降低 [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(2): 96-102
- Vandael D, Borges MC, Zhang X, et al. Short-term plasticity at hippocampal mossy fiber synapses is induced by natural activity outbursts and associated with vesicle pool engram formation [J]. *Neuron*, 2020, 107(3): 509-521

(收稿日期: 2021-05-03)

(修回日期: 2021-05-28)