
学者提出卒中后适应性生酮代谢保护血脑屏障机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27646.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

学者提出卒中后适应性生酮代谢保护血脑屏障机制。近日，中山大学中山医学院教授项鹏团队联合中山大学附属第一医院助理研究员黄一浓团队，首次提出脑卒中早期的脂解生酮代谢通过组蛋白 羟丁酰化上调紧密连接蛋白（ZO-1）的表达，进而保护血脑屏障的新机制。相关成果在线发表于《先进科学》（Advanced Science）。

该研究首先构建了大脑中动脉闭塞（MCAO）的卒中小鼠模型，发现MCAO小鼠的白色脂肪组织发生了明显的脂解和棕化，同时伴随呼吸熵下降，提示卒中后小鼠更倾向于使用脂肪酸作为代谢底物。通过非靶向脂质组学和ELISA分析卒中后外周血中脂质谱的变化情况，研究人员发现甘油三酯和游离脂肪酸水平显著下降，下游代谢物BHB水平明显增高，提示卒中早期机体快速脂解生酮的适应性代谢改变。

同时，外源性补充 羟丁酸（BHB）可显著降低MCAO小鼠的死亡率、改善神经功能评分并维持血脑屏障完整性；应用脂肪酸氧化抑制剂或AAV特异性敲除肝脏中生酮关键酶HMGCS2的表达，抑制卒中后脂肪酸的氧化生酮过程，导致外周血中BHB水平明显下降，血脑屏障损伤加剧、小鼠死亡率增高，提示脑卒中后脂解生酮代谢途径通过保护血脑屏障稳态改善疾病预后。

利用单细胞测序数据，研究人员发现大脑内皮细胞特异性表达可转运BHB的单羧酸转运蛋白1（MCT1）；而使用MCT1抑制剂阻断内皮细胞对BHB的摄取加剧了卒中后血脑屏障的结构和功能紊乱，证实内皮细胞是BHB发挥神经保护作用的重要靶细胞。在分子机制层面，通过筛选检测多个表观遗传修饰位点及ChIP实验，研究人员发现BHB可通过上调组蛋白H3K9的羟丁酰化水平，促进ZO-1的表达，从而保护了糖氧剥夺条件下内皮细胞的屏障功能。

总的来说，该研究阐明了BHB是介导脂解发挥脑卒中后早期神经保护的关键代谢分子，其通过羟丁酰化上调ZO-1维持血脑屏障稳态及功能，显著改善疾病预后，为靶向代谢通路治疗脑卒中提供了新思路。（来源：中国科学报朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/advs.202400426>

作者：项鹏等 来源：《先进科学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发