

# CHỨC NĂNG HẢI MÃ BỊ SUY GIẢM BỞI CHẾ ĐỘ ĂN NHIỀU CHẤT BÉO NGẮN HẠN Ở CHUỘT: TĂNG TÍNH THÂM HÀNG RÀO MÁU NÃO VÀ VIÊM THÂN KINH LÀ CÁC SỰ KIỆN KHỞI PHÁT

Gabriela Cristina de Paula, Henver S. Brunetta, Daiane F. Engel, Joana M. Gaspar,  
Licio A. Velloso, David Engblom, Jade de Oliveira\* và Andreza Fabro de Bem\*

Đại học Liên bang Santa Catarina, Brazil • Đại học Campinas, Brazil  
Đại học Linköping, Thụy Điển • Đại học Liên bang Rio Grande do Sul, Brazil  
Đại học Brasília, Brazil

Frontiers in Neuroscience, 2021, Tập 15, Bài 734158  
DOI: 10.3389/fnins.2021.734158 | Truy cập mở — Open Access

## ĐIỂM NỔI BẬT

- ▶ Chế độ ăn nhiều chất béo (HFD) ngắn hạn ảnh hưởng đến khả năng học tập và trí nhớ phụ thuộc hải mã, cũng như hành vi cảm xúc ở chuột Swiss.
- ▶ Viêm thân kinh và rối loạn hàng rào máu não (BBB) đại diện cho các sự kiện khởi phát trong rối loạn chức năng hải mã do HFD.
- ▶ Ức chế con đường viêm TNF- $\alpha$  làm giảm nhẹ các tổn thương hành vi và rối loạn chức năng BBB ở chuột Swiss ăn HFD.

## TÓM TẮT

Trên toàn thế giới, và đặc biệt ở các nền văn minh phương Tây, hầu hết chế độ ăn chủ yếu chứa lượng lớn chất béo và carbohydrate tinh luyện, dẫn đến số lượng cá nhân béo phì ngày càng tăng. Ngoài việc gây ra các rối loạn chuyển hóa, việc tiêu thụ thực phẩm giàu năng lượng đã được đề xuất có thể làm suy giảm các chức năng não như nhận thức và kiểm soát tâm trạng. Ở đây chúng tôi chứng minh suy giảm chức năng trí nhớ chỉ sau 3 ngày bắt đầu phơi nhiễm với chế độ ăn nhiều chất béo (HFD), và hành vi trầm cảm trong bài kiểm tra treo đuôi sau 5 ngày. Những thay đổi này đi kèm với giảm mật độ synapse, thay đổi trong chức năng ty thể và kích hoạt tế bào sao trong hải mã.

Trước hoặc trùng hợp với các thay đổi hành vi, chúng tôi phát hiện sự cảm ứng của các cytokine tiền viêm TNF- $\alpha$  và IL-6, và tăng tính thấm của hàng rào máu não (BBB) trong hải mã. Cuối cùng, ở chuột được điều trị bằng chất ức chế TNF- $\alpha$ , các thay đổi hành vi và BBB do ăn HFD đã được giảm nhẹ, gợi ý rằng tín hiệu viêm là yếu tố then chốt cho các thay đổi này. Tóm lại, kết quả của chúng tôi gợi ý rằng HFD nhanh chóng khởi phát rối loạn chức năng hải mã liên quan đến gián đoạn BBB và viêm thân kinh, thúc đẩy sự suy giảm dần dần của chức năng synapse và chuyển hóa.

**Từ khóa:** chế độ ăn nhiều chất béo; nhận thức; viêm thân kinh; hàng rào máu não; trí nhớ; trầm cảm; ty thể; sinh năng lượng.

## 1. GIỚI THIỆU

Mặc dù chúng ta biết rằng phương châm "Ăn đúng cách và Tập thể dục" là bí quyết để duy trì cân nặng ổn định và sức khỏe tốt, nhưng môi trường gây béo phì trong xã hội phương Tây lại thúc đẩy việc tiêu thụ nhiều chế độ ăn nhiều chất béo (HFD) và lối sống ít vận động. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tỷ lệ béo phì đã tăng gấp đôi trong ba thập kỷ qua trên toàn thế giới, và hiện tại ít nhất một phần ba người trưởng thành trên 20 tuổi bị thừa cân hoặc béo phì.

Đặc biệt đáng lo ngại là các bằng chứng gần đây ngày càng chỉ ra tác động của chất béo trong chế độ ăn lên chức năng não và hành vi. Hải mã đặc biệt dễ bị tổn thương do các yếu tố chế độ ăn. Hải mã rất quan trọng cho nhiều loại quá trình học tập và trí nhớ, và các tổn thương/suy giảm trong vùng này có thể được tìm thấy ngay cả trong các giai đoạn đầu của chứng sa sút trí tuệ thoái hóa thần kinh, bao gồm sa sút trí tuệ mạch máu và bệnh Alzheimer (AD).

Lượng tiêu thụ chất béo và đường cao liên quan đến suy giảm học tập và trí nhớ phụ thuộc hải mã ở trẻ em, người trưởng thành và người cao tuổi, gợi ý tác động tiêu cực lên chức năng hải mã trong suốt vòng đời. Tương tự, các nghiên cứu tiền lâm sàng trên mô hình chuột đã xác nhận dữ liệu dịch tễ học cho thấy HFD có thể gây suy giảm trí nhớ phụ thuộc hải mã sau thời gian ăn dài hạn (hơn 4 tuần).

Ngoài các rối loạn trong chức năng nhận thức, dữ liệu dịch tễ học còn chỉ ra rằng ăn quá nhiều và béo phì cũng liên quan đến rối loạn tâm trạng. Mối liên hệ này được cho là hai chiều, trong đó những người béo phì có xu hướng phát triển lo âu và trầm cảm, và đồng thời những người bị trầm cảm lại có xu hướng áp dụng chế độ ăn nhiều calo, dẫn đến tăng dần cân nặng.

Một câu hỏi mở là sự chuyển đổi sang HFD ảnh hưởng đến chức năng hải mã và hành vi liên quan đến tâm trạng nhanh như thế nào. Mặc dù có nhiều cơ chế liên quan bao gồm (1) tín hiệu viêm như kích hoạt tế bào thần kinh đệm và tuyển dụng tế bào miễn dịch, (2) bất thường trong sinh năng lượng tế bào, chủ yếu là rối loạn ty thể, (3) tăng tính thấm BBB, và (4) suy giảm tính dẻo synapse — mối quan hệ nhân quả và diễn tiến thời gian của các sự kiện này chưa được xác lập rõ ràng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhằm làm sáng tỏ HFD gây ra rối loạn chức năng hải mã nhanh như thế nào và cơ chế nào liên quan.

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Động vật và Thiết kế nghiên cứu

Chuột Swiss đực 6 tuần tuổi được sử dụng. Chuột được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm: chế độ ăn tiêu chuẩn (SD) (10% calo từ chất béo, 20% protein, 70% carbohydrate) hoặc HFD (60% calo từ chất béo, 12% protein, 27% carbohydrate). Trong bước đầu tiên, chuột được nhận SD hoặc HFD trong 1, 2 hoặc 4 tuần. Trong vòng thí nghiệm thứ hai, chuột được cho ăn SD hoặc HFD trong 1 đến 6 ngày. Trong loạt thí nghiệm cuối, chuột ăn SD hoặc HFD được điều trị đồng thời với kháng thể đơn dòng kháng TNF- $\alpha$  Infliximab (10  $\mu$ g/kg, tiêm phúc mạc) một lần mỗi ngày trong 7 ngày.

### 2.2. Các bài kiểm tra hành vi

Nhận diện đối tượng mới (NOR): Chuột được cho vào một đấu trường không gian mở. Sau 3 ngày quen hóa, động vật được cho tiếp xúc với một phiên huấn luyện 5 phút (với hai đối tượng giống hệt nhau) sau đó là phiên kiểm tra (với một đối tượng mới) sau 30 phút. Tăng khám phá đối tượng mới cho thấy chức năng trí nhớ nhận diện bình thường.

Bài kiểm tra treo đuôi (TST): Chuột được treo phía trên mặt đất bằng đuôi. Thời gian bất động tăng lên cho thấy hành vi trầm cảm. Chuột được coi là bất động chỉ khi chúng treo thụ động và hoàn toàn không chuyển động.

### 2.3. Xét nghiệm Fluorescein (đánh giá tính thấm BBB)

Sodium fluorescein 4% được tiêm tĩnh mạch dương vật và được phép lưu hành trong máu trong 30 phút. Sau đó động vật được tưới muối sinh lý qua tim và hải mã được phẫu thuật nhanh chóng. Dữ liệu được tính toán bằng cách sử dụng đường cong hiệu chuẩn sodium fluorescein và được biểu thị dưới dạng phần trăm (%) huỳnh quang rò rỉ so với nhóm SD.

#### **2.4. Hô hấp độ phân giải cao (đánh giá chức năng ty thể)**

Máy đo oxy Oxygraph-2k (O2k) được sử dụng để đo hô hấp. Các đồng nhất thể hải mã được chuẩn bị và đo tốc độ tiêu thụ O<sub>2</sub> liên quan đến: rò rỉ proton (LEAK), năng lực OXPHOS liên kết Phức hợp I (CIp), phosphoryl hóa oxy hóa (OXPHOS), hệ thống truyền điện tử tối đa (ETS), và năng lực OXPHOS liên kết Phức hợp II (CIIp).

#### **2.5. PCR thời gian thực (biểu hiện cytokine viêm)**

Biểu hiện mRNA của TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  và IL-6 được đo trong hải mã của chuột được cho ăn SD hoặc HFD đến 6 ngày. GAPDH được sử dụng làm kiểm soát nội sinh để chuẩn hóa. Các phản ứng PCR thời gian thực được thực hiện trong ba lần lặp.

### **3. KẾT QUẢ**

#### **3.1. HFD ngắn hạn làm suy giảm hành vi phụ thuộc hải mã và tính thâm BBB**

Chúng tôi bắt đầu bằng cách điều tra ảnh hưởng của HFD theo diễn tiến thời gian (1, 2 hoặc 4 tuần) lên các bài kiểm tra hành vi đánh giá học tập và trí nhớ cũng như tâm trạng.

*Kết quả NOR: Động vật ăn SD cho thấy trí nhớ nhận diện bình thường trong suốt tất cả các giai đoạn đánh giá. Tuy nhiên, chuột ăn HFD không cho thấy điểm phân biệt tăng đối với đối tượng mới. Hiệu ứng này được quan sát ở tất cả các thời điểm điều tra (1, 2 và 4 tuần).*

Hành vi trầm cảm của chuột được kiểm tra thêm trong TST, cho thấy thời gian bất động cao hơn đáng kể ở động vật được cho ăn HFD so với nhóm SD, sự khác biệt đã quan sát được trong tuần đầu tiên tiêu thụ chế độ ăn và vẫn tăng trong các tuần tiếp theo [ $p = 0,0294$  (1 tuần);  $p < 0,0001$  (2 tuần);  $p = 0,0445$  (4 tuần)].

Về tính thâm BBB: 1 tuần HFD làm tăng đáng kể sự rò rỉ sodium fluorescein trong hải mã ( $p = 0,0339$ ). Sau 2 tuần HFD, nồng độ huỳnh quang tương tự nhóm ăn SD, và tăng trở lại sau 4 tuần HFD ( $p = 0,0293$ ). Những kết quả này cho thấy rằng tiêu thụ chế độ ăn giàu lipid, ngay cả trong thời gian ngắn, dẫn đến suy giảm chức năng BBB.

#### **3.2. Tác động muộn của HFD lên chức năng ty thể hải mã và kích hoạt tế bào sao**

Hoạt động ty thể được kiểm tra trong đồng nhất thể hải mã bằng hô hấp độ phân giải cao. Không có thay đổi đáng kể nào trong chức năng ty thể hải mã đến 2 tuần HFD. Tuy nhiên, 4 tuần ăn HFD gây ra rối loạn ty thể nghiêm trọng: kích thích LEAK với PM cho thấy mức tiêu thụ O<sub>2</sub> thấp hơn đáng kể; kích thích bởi succinate tăng năng lực hô hấp OXPHOS nhưng thấp hơn 25% ở chuột HFD ( $p = 0,0173$ ); và ETS giảm đáng kể ( $p = 0,0083$ ).

Nhuộm GFAP tăng đáng kể trong hải mã của chuột ăn HFD trong 4 tuần ( $p = 0,0319$ ), trong khi tăng nhỏ quan sát ở các thời điểm sớm hơn không đạt ý nghĩa thống kê. Astrogliosis là dấu hiệu của chấn thương hệ thần kinh trung ương và đã được quan sát trong nhiều mô hình chuột thoái hóa thần kinh.

#### **3.3. Diễn tiến thời gian sớm của các tổn thương não do HFD**

Để xác định chính xác sự khởi phát của các thay đổi não và hành vi, chúng tôi đánh giá hàng ngày trong 6 ngày đầu phơi nhiễm HFD. Không có thay đổi về cân nặng cơ thể động vật trong thời gian ngắn của tiêu thụ HFD này.

Dòng	thời gian	các sự kiện	quan trọng:
• Ngày 1-2:	Tăng tính thấm BBB	( $p = 0,0418$ vào ngày 1; $p = 0,0215$ vào ngày 2); Tăng xu hướng TNF- $\alpha$	( $p = 0,057$ vào ngày 2) và tăng đáng kể IL-6 ( $p = 0,0154$ vào ngày 2)
• Ngày 3:	Suy giảm nhận thức	(trí nhớ nhận diện giảm đáng kể)	
• Ngày 5:	Hành vi trầm cảm	( $p = 0,0385$ )	
• Ngày 7:	Giảm 25,7% mật độ synapse	(SYP, $p = 0,0079$ )	
• Tuần 4:	Rối loạn ty thể và kích hoạt tế bào sao	(tăng GFAP)	

Không có sự khác biệt đáng kể nào trong mức IL-1 $\beta$  mRNA được quan sát trong 6 ngày. Điều này cho thấy rằng một quá trình viêm xảy ra nhanh chóng sau phơi nhiễm HFD và có thể liên quan đến các giai đoạn đầu của rối loạn chức năng hải mã.

### 3.4. Trung hòa miễn dịch TNF- $\alpha$ làm giảm nhẹ hành vi và tổn thương BBB

Chúng tôi đã sử dụng kháng thể đơn dòng blocking TNF- $\alpha$  là Infliximab ở chuột được cho ăn SD hoặc HFD. Kết quả của chúng tôi cho thấy suy giảm trí nhớ nhận diện quan sát ở chuột sau 1 tuần tiêu thụ HFD được giảm nhẹ bởi điều trị đồng thời với Infliximab.

ANOVA hai chiều tiếp theo chỉ ra rằng chế độ ăn và điều trị Infliximab có xu hướng tương tác lên tính thấm fluorescein [ $F(1,12) = 4,25$ ;  $p = 0,06$ ]. So sánh post hoc tiếp theo cho thấy tăng tính thấm sodium fluorescein trong hải mã của chuột phơi nhiễm HFD, có xu hướng được giảm bởi ức chế TNF- $\alpha$ .

*Bằng chứng then chốt: Khi trung hòa TNF- $\alpha$ , các rối loạn trong tính thấm BBB và nhận thức, cũng như kiểu hình trầm cảm do HFD không còn quan sát được — xác nhận tín hiệu viêm là yếu tố then chốt trong các thay đổi hành vi và BBB do HFD.*

## 4. THẢO LUẬN

### 4.1. Suy giảm nhận thức và hành vi trầm cảm sớm

Bằng chứng lâm sàng cho thấy chỉ 4 ngày tiêu thụ chế độ ăn kiểu phương Tây ảnh hưởng đến học tập và trí nhớ phụ thuộc hải mã ở người trẻ tuổi. Nghiên cứu này tiết lộ không chỉ rằng phơi nhiễm ngắn với HFD ảnh hưởng đến chức năng não, mà còn thời điểm các thay đổi này xảy ra theo thời gian. Chúng tôi phát hiện suy giảm trí nhớ chỉ sau 3 ngày và hành vi trầm cảm sau 5 ngày ăn HFD.

### 4.2. BBB là sự kiện khởi phát

Ở đây chúng tôi cho thấy chức năng BBB bị suy giảm ngay từ ngày đầu tiên của HFD, ảnh hưởng sớm đến kết quả hành vi. Tính dẻo và động lực của BBB liên tục điều chỉnh để duy trì nội môi. Điều này có thể giải thích tại sao phản ứng ban đầu với việc đưa vào HFD đã tạm thời biến mất, dao động giữa tính thấm cao hơn và trở về điều kiện cơ sở.

### 4.3. Viêm thần kinh là cơ chế khởi phát

Chúng tôi quan sát thấy tăng IL-6 hải mã và xu hướng tăng biểu hiện gen TNF- $\alpha$  (từ ngày thứ 2 của HFD), ngay cả trước khi các thay đổi chuyển hóa có thể được phát hiện. Những phát hiện này chỉ ra rằng một quá trình viêm xảy ra nhanh chóng sau phơi nhiễm HFD và có thể liên quan đến các giai đoạn đầu của rối loạn chức năng hải mã. Điều quan trọng, kết quả của chúng tôi gợi ý rằng, bằng cách ức chế một trong các con đường viêm, các tổn thương hành vi và rối loạn chức năng BBB được giảm nhẹ.

### 4.4. Mật độ synapse và chức năng ty thể

Giảm trong nhuộm CA1 hải mã của protein presynaptic quan sát ở đây gợi ý rằng các thay đổi trong mật độ synapse xảy ra sớm hơn so với báo cáo trước đây. Liu và cộng sự (2015) và Hwang và cộng sự (2010) đã báo cáo các thay đổi trong mức synaptophysin sau 12 tuần và 9–12 tháng HFD, tương ứng.

Đôi với ty thể, chúng tôi chỉ quan sát thấy thay đổi trong tiêu thụ oxy ty thể hải mã ở thời điểm muộn hơn, sau 4 tuần HFD. Có vẻ như ty thể hải mã ban đầu có thể chống lại thách thức của viêm và tăng tính thấm BBB. Tuy nhiên, phơi nhiễm kéo dài với chất béo bão hòa dẫn đến rối loạn ty thể hải mã.

## 5. KẾT LUẬN

Quan sát của chúng tôi chỉ ra rằng tiêu thụ quá nhiều chất béo trong chế độ ăn gây ra suy giảm hải mã nhanh chóng và năng động. HFD nhanh chóng gây ra suy giảm trí nhớ và hành vi tâm trạng. Các sự kiện này liên quan đến sự tăng sớm tính thấm BBB hải mã và sản xuất cytokine viêm, dẫn đến rối loạn synapse. Suy giảm muộn hơn trong chức năng ty thể và kích hoạt tế bào sao có thể chỉ ra vai trò trong tiến triển của rối loạn chức năng hải mã.

*Ý nghĩa lâm sàng: Ngoài việc làm sáng tỏ mối liên hệ giữa chế độ ăn và chức năng nhận thức, kết quả của chúng tôi có thể liên quan đến việc hiểu quá trình thoái hóa thần kinh. Việc sử dụng thuốc đã được phê duyệt như Infliximab cải thiện các tính năng chuyển dịch của công trình.*

## TÀI LIỆU THAM KHẢO (Chọn lọc)

- Attuquayefio T.N. và cộng sự (2017). Chế độ ăn kiểu phương Tây can thiệp 4 ngày gây giảm học tập và trí nhớ phụ thuộc hải mã. *PLoS One* 12:e0172645.
- Brunetta H.S. và cộng sự (2019). Giảm hô hấp ty thể cơ soleus lúc nghỉ và kích thích insulin là sự kiện sớm trong béo phì do chế độ ăn ở chuột. *Exp. Physiol.* 104, 306–321.
- Carraro R.S. và cộng sự (2018). Bất thường ty thể vùng dưới đồi xảy ra xuôi dòng của viêm trong béo phì do chế độ ăn. *Mol. Cell Endocrinol.* 460, 238–245.
- Davidson T.L. và cộng sự (2013). Mối quan hệ qua lại giữa chế độ ăn, béo phì và chức năng nhận thức phụ thuộc hải mã. *Neuroscience* 253, 110–122.
- De Souza C.T. và cộng sự (2005). Tiêu thụ chế độ ăn giàu chất béo kích hoạt phản ứng tiền viêm và gây kháng insulin trong vùng dưới đồi. *Endocrinology* 146, 4192–4199.
- Hao S. và cộng sự (2016). Béo phì do chế độ ăn có thể đảo ngược gây ra tước synapse bởi microglia và làm suy giảm tính dẻo hải mã. *Brain Behav. Immun.* 51, 230–239.
- Kanoski S.E. & Davidson T.L. (2011). Tiêu thụ chế độ ăn phương Tây và suy giảm nhận thức: mối liên hệ với rối loạn chức năng hải mã và béo phì. *Physiol. Behav.* 103, 59–68.
- Kanoski S.E. và cộng sự (2010). Tác động của chế độ ăn giàu năng lượng lên chức năng hải mã và tính toàn vẹn hàng rào máu não ở chuột. *J. Alzheimers Dis.* 21, 207–219.
- McLean F.H. và cộng sự (2018). Suy giảm nhanh và có thể đảo ngược của trí nhớ theo tình tiết bởi chế độ ăn nhiều chất béo ở chuột. *Sci. Rep.* 8:11976.
- Milanski M. và cộng sự (2012). Ức chế viêm vùng dưới đồi đảo ngược kháng insulin gan do chế độ ăn. *Diabetes* 61, 1455–1462.
- Nakandakari S.C.B.R. và cộng sự (2019). HFD ngắn hạn điều biến nhiều dấu hiệu viêm, stress ER và apoptosis trong hải mã của chuột non. *Brain Behav. Immun.* 79, 284–293.
- Pistell P.J. và cộng sự (2010). Suy giảm nhận thức sau tiêu thụ chế độ ăn nhiều chất béo liên quan đến viêm não. *J. Neuroimmunol.* 219, 25–32.
- Saiyasit N. và cộng sự (2020). Loạn khuẩn ruột phát triển trước rối loạn chuyển hóa và suy giảm nhận thức trong tình trạng béo phì do HFD. *Nutrition* 69:110576.
- Spencer S.J. và cộng sự (2017). Chế độ ăn nhiều chất béo và lão hóa tương tác để tạo ra viêm thần kinh và suy giảm trí nhớ phụ thuộc hải mã và hạnh nhân. *Neurobiol. Aging* 58, 88–101.
- Thaler J.P. và cộng sự (2012). Béo phì liên quan đến tổn thương vùng dưới đồi ở chuột và người. *J. Clin. Invest.* 122, 153–162.

---

© 2021 de Paula, Brunetta, Engel, Gaspar, Velloso, Engblom, de Oliveira và de Bem.  
Bài báo truy cập mở theo Giấy phép Creative Commons Attribution (CC BY).  
Bản dịch tiếng Việt – Lưu hành nội bộ giáo dục. DOI: 10.3389/fnins.2021.734158