

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003469

Maresin-1 改善青少年期抑郁小鼠的抑郁样行为和神经炎症

陈羽佳¹, 石磊¹, 徐何雁¹, 王余娜¹, 杜宁², 彭志平³, 邱大川³, 夏铸⁴, 况利¹

(1.重庆医科大学附属第一医院精神科, 重庆 400016; 2.重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心, 重庆 401331;

3.重庆医科大学基础医学院放射医学科, 重庆 400016; 4.重庆医科大学附属第一医院核医学科, 重庆 400016)

【摘要】目的:阐明 Maresin-1 (MaR1) 对慢性社交挫败 (chronic social defeated stress, CSDS) 诱导青少年期 (5~8 周) 小鼠抑郁样行为的影响, 验证其在 CSDS 诱导的神经炎症中的作用, 为理解抑郁症的分子机制和探索生物标志物提供参考。**方法:**利用多种方法来检测 CSDS 诱导 10 d 后 C57BL/6J 小鼠的抑郁样行为和神经炎症。并每 2 d 注射 1 次 MaR1 (5 μ g/kg) 治疗小鼠, 以观察其对 CSDS 诱导的抑郁样行为和神经炎症的影响。行为学实验后进行 PET-CT 扫描并对 PET 图像进行定量分析; 收集小鼠脑组织样本进行免疫荧光染色, 采用 Image J 对海马区域 Iba-1 细胞、TSPO 免疫荧光强度进行统计; 将小鼠海马体在冰上分离, 并立即在液氮中快速冷冻, 然后储存在 -80 $^{\circ}$ C 下进行随后的 RNA 提取, 试剂盒检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 和 IL-4 含量。**结果:**与对照组相比, CSDS 应激后, 小鼠表现出低糖水偏好比 ($P=0.003$) 低社会交互比 ($P=0.000$)、更长的不动时间 ($P=0.002$), 在海马区域, 小胶质细胞活化, 表现为 SUV 值升高 ($P=0.020$), Iba-1 和 TSPO 的免疫荧光强度增强 ($P=0.000$) 和促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 升高 ($P=0.016, 0.036$)。而 MaR1 改善了上述 CSDS 诱导的抑郁样行为, 抑制小胶质细胞的激活和减少促炎因子的表达。**结论:**MaR1 能够缓解 CSDS 诱导的青少年期小鼠抑郁样行为, 抑制小胶质细胞的活化。神经炎症是青少年抑郁症的潜在致病因素, 具有抗炎特性的药物如 MaR1 有潜力作为临床相关的抗抑郁药, 需要进一步地研究。

【关键词】青少年; 抑郁症; 小胶质细胞; [18F]DPA-714PET; Maresin-1**【中图分类号】**R749.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2024-02-20

Improvement of depression-like behaviors and neuroinflammation in adolescent depressed mice using Maresin-1

Chen Yujia¹, Shi lei¹, Xu Heyan¹, Wang Yuna¹, Du Ning², Peng Zhiping³, Qiu Dachuan³, Xia Zhu⁴, Kuang Li¹

(1. Department of Psychiatry, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Mental Health Center, University-Town Hospital of Chongqing Medical University;

3. Department of Radiological Medicine, School of Basic Medical Sciences, Chongqing Medical University;

4. Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To elucidate the effect of Maresin-1 (MaR1) on chronic social defeated stress (CSDS)-induced depression-like behaviors in adolescent mice (5-8 weeks old), validate its role in CSDS-induced neuroinflammation, and provide a reference for understanding the molecular mechanisms of depression and exploring biomarkers. **Methods:** Multiple methods were used to measure depression-like behaviors and neuroinflammation in C57BL/6J mice ten days after CSDS induction. The mice were treated with MaR1 (5 μ g/kg) intravenously every two days to observe its effect on CSDS-induced depression-like behaviors and neuroinflammation. Behavioral experiments were followed by positron emission tomography-computerized tomography (PET-CT) scanning and quantitative analysis of PET images. The mouse brain tissue samples were collected for immunofluorescence staining, and the immunofluorescence intensities of Iba-1 cells in the hippocampal region and translocator protein (TSPO) were calculated using Image J. The mouse hippocampus was dissected on ice, immediately frozen in liquid nitrogen, and stored at -80 $^{\circ}$ C for subsequent RNA extraction. A kit was used to measure the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β), and IL-4. **Results:** Compared to the control group, mice subjected to CSDS stress showed a lower sucrose preference ratio ($P=0.003$), lower social interaction ratio ($P=0.000$), longer immobility time ($P=0.002$), and microglial cell activation in the hippocampal region evidenced by increased standardized uptake values ($P=0.020$), enhanced immunofluorescence intensity of Iba-1 and TSPO ($P=0.000$), and increased proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α ($P=0.016, 0.036$). In contrast, MaR1 improved

作者介绍: 陈羽佳, Email: chen yujia@stu.cqmu.edu.cn,

研究方向: 抑郁症与炎症。

通信作者: 况利, Email: kuangli0308@163.com。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20240425.1602.002>

(2024-04-26)

CSDS-induced depression-like behaviors, inhibited microglia activation, and reduced the expression of proinflammatory factors.

Conclusion: MaR1 can alleviate CSDS-induced depression-like behaviors in adolescent mice and inhibit the activation of microglia. Neuroinflammation is a potential pathogenic factor for depression in adolescents, and drugs with anti-inflammatory properties such as MaR1 hold promise for use as a clinically relevant antidepressant, which needs further investigation.

【Key words】adolescent; depression; microglia; [^{18}F]DPA-714PET; Maresin-1

抑郁症作为一种严重的、危及生命的精神疾病是青少年中最普遍的精神障碍^[1]。全球约有 34% 的 10~19 岁青少年有患有抑郁症的风险,特别是来自中东、非洲和亚洲的青少年患抑郁症的风险最高^[2]。1 项荟萃分析显示,在中国约有 19.85% 的儿童和青少年患有抑郁症^[3]。目前对于抑郁症的诊断主要依靠临床症状和量表,然而患有抑郁症的青少年更容易出现易怒和不稳定的情绪^[4],而不是经典的抑郁核心症状(情绪低落),且使用不同的量表,对于抑郁的诊断也具有很大的差异^[5],因此为了更加准确对青少年抑郁症的诊断,迫切地需要找到一个客观的生物标志物。

另一方面,临床上常用的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂可能会导致更多的不良事件,如自杀风险增高^[5]。因此寻找一些新的治疗靶点也迫在眉睫。事实上,越来越多的研究认为炎症在抑郁症的发生发展中起着重要作用^[6-8]。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻巨噬细胞,被认为与中枢神经系统炎症和疾病进展密切相关^[9-10]。小胶质细胞能够对神经炎症做出反应,并通过释放炎症诱导的细胞因子及其代谢产物从而来调节抑郁症状。MaR1 是一种抗炎和促分解介质,具有再生组织的潜力^[11]。1 项临床研究发现,青少年抑郁症患者的 MaR1 水平较低,抗抑郁治疗后 MaR1 水平升高^[12]。MaR1 可能在抑郁症状的发展以及药物治疗中起关键作用。

因此,本研究旨在阐明 MaR1 对慢性社交挫败(chronic social defeated stress, CSDS)诱导青少年期(5~8 周)小鼠抑郁样行为的影响,验证其在 CSDS 诱导的神经炎症中的作用,更好地为青少年抑郁症的治疗提供潜在的治疗靶点,为理解抑郁症的分子机制和探索生物标志物提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物

40 只雄性 CD-1 小鼠和 60 只雄性 C57BL/6J 小鼠(年龄为 4 周龄,重 15~20 g),均购自重庆医科大学动物实验中心。

在获得小鼠后,将小鼠适应性饲养 1 周(1 只/笼)。饲养条件包括室内温度为 $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$;小鼠的昼夜节律为 12 h,即 8:00 (开灯)至 20:00 (关灯);每周更换 1 次垫料;以及获得充足的饲料和水。对这些小鼠进行的实验程序得到了重庆医科大学伦理委员会(K2023-010)的正式批准。

1.2 实验流程

建模前, C57BL/6J 和 CD-1 小鼠被分开关在笼子里适应 1 周,并让后者形成领地意识。CD-1 小鼠仅用于 CSDS 中。根据攻击潜伏期和 1 min 内攻击次数等参数对攻击性 CD-1 小鼠进行了 3 次筛选。

将 C57BL/6J 小鼠随机分为生理盐水对照组(CON 组)、CSDS+生理盐水组(CSDS+NS 组)和 CSDS+MaR1 ($5\text{ }\mu\text{g/kg}$)组(CSDS+MaR1 组)。CON 组和 CSDS+NS 组每 2 d 腹腔注射 1 次 2 mL 生理盐水;CSDS+MaR1 组每两日注射 1 次 Maresin1 药物。CSDS+NS 组和 CSDS+MaR1 组小鼠每天会被 CD-1 鼠攻击 5~10 min。之后,该组小鼠将与 CD-1 鼠饲养在同一笼盒,笼盒中间用带有小孔的透明隔板隔开,使 C57BL/6J 小鼠仍然可以看到和闻到 CD-1 鼠,但不能与 CD-1 鼠直接接触。每天移动 C57BL/6J 小鼠的位置,使得其每天被不同的 CD-1 鼠攻击,慢性社交挫败共持续 10 d。

1.3 行为学测试

1.3.1 糖水偏好实验(sucrose preference test, SPT) 进行这项测试是为了评估小鼠快感缺失^[13]。每只小鼠的笼子里都放着 2 个形状、大小、外观相同的水瓶,一瓶装有纯净水,另一瓶装有 1% 的蔗糖溶液。瓶子随机摆放在两侧。为避免外界干扰,测试在给小鼠足够食物和安静的环境中进行。计算 24 h 内糖水偏好百分比公示如下:

$$\text{糖水偏好百分比} = \frac{\text{蔗糖水消耗量}}{\text{蔗糖水消耗量} + \text{纯净水消耗量}} \times 100\%$$

1.3.2 社会交互实验(social interaction test, SIT) 该测试的目的是评估小鼠社交回避行为^[14]。测试分为 2 个阶段,每个阶段持续 2.5 min。在初始阶段,将正方体空场测试箱(大小为 $50\text{ cm} \times 50\text{ cm} \times 50\text{ cm}$)底部的其中一侧的中间(范围为 $9.5\text{ cm} \times 9.5\text{ cm} \times 6.5\text{ cm}$)放入 1 个没有 CD-1 鼠的网笼,然后将小鼠放在测试箱中央自由探索。第一阶段结束后将小鼠拿出,并放回原来笼盒 30 s,为了去除气味,用酒精擦拭网笼和测试箱。第二阶段,放入 1 个有 CD-1 鼠的网笼,将小鼠放在测试箱中央自由探索。当小鼠进入互动区(网笼周围 $20\text{ cm} \times 30\text{ cm}$)计时并记录。计算社交交互比率(social interaction ratio, SI),即在有 CD-1 小鼠的互动区所花费的时间

与在没有 CD1 小鼠的互动区所花费的时间之比。

1.3.3 悬尾实验(tail suspension test, TST) 小鼠被悬挂在工作台上 30 厘米处,其头部距离工作台 15 cm,并用胶带封住其尾巴后部的 1/3 共 6 min。测量实验的最后 4 min 的不动时间。根据小鼠在悬尾试验中的不动时间来评估与行为绝望一致的抑郁样反应^[15]。

1.4 PET-CT 扫描

使用[18F]DPA-714 对小鼠大脑进行 PET-CT 扫描。每组随机选择 4 只小鼠在通过外侧尾静脉注射[18F]DPA-714 后,使用纳米 PET 扫描仪(Medisso Ltd., Budapest, Hungary)进行 PET-CT 扫描。在异氟烷麻醉下,将小鼠置于扫描仪视野的中心进行全脑扫描,在 PET 扫描后 0~20 min 内测量区域脑摄取值,以便对小鼠的摄取值进行标准化(standardize uptake values, SUV)。对 PET 图像进行定量分析,计算公式如下:

$$SUV = \frac{\text{组织放射性浓度(Bq/cm}^3\text{)}}{\text{注射剂量(Bq)/体质量(g)}}$$

1.5 免疫荧光分析

行为学测试结束后使用戊巴比妥钠麻醉小鼠。将脑组织灌注入含有 0.01 M 磷酸盐缓冲液和 4% 多聚甲醛的溶液中进行固定,然后在 4℃ 下保存并用 4% 多聚甲醛固定。对脑组织进行切片,厚度为 3~5 μm,并将其包埋在石蜡中并干燥。在抗原提取之前,在微波炉中使用 EDTA 缓冲液(PH=8.0)处理 25 min 以去除蜡质。随后,在 4℃ 下孵育时加入抗 TSPO (1:2 000, Abcam, UK) 和抗 Iba-1 (1:1 000, Novus, USA)。经过 PBS 冲洗后,在 37℃ 下与羊抗小鼠 IgG (1:100, Servicebio) 和羊抗兔 IgG (1:100, Servicebio) 结合荧光素异硫氰酸酯孵育 90 min。然后,在给切片 PBS 冲洗之前,使用 DAPI 溶液复染 10 min。利用配备 Fluoview FVX 共聚焦扫描头和激光扫描共聚焦显微镜(Olympus SP2 倒置显微镜, Leica Microsystems Heidelberg GmbH, Germany),将切片放置于载玻片上,并覆盖玻片进行扫描。通过 Image J 程序来确定海马切片中 GFAF、TSPO 和 Iba-1 的免疫荧光强度。

1.6 实时荧光定量 PCR 分析

行为学测试后,将小鼠进行大脑切除。将海马在冰上分离,并立即在液氮中快速冷冻,然后储存在-80℃ 下进行随后的 RNA 提取。使用试剂盒(Tiangen Biotechnology, 中国)从海马组织中提取总 RNA,并使用 NanoDrop 2000 分光光度计(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)测量浓度。

然后使用逆转录试剂盒(Servicebio)将 RNA 逆转录 cDNA,该试剂盒使用实时荧光定量 PCR 系统(ABI Prism 7500)、SYBR Green qPCR 预混液(High ROX)(Servicebio)和以下引物进行扩增:IL-1β(上游引物为 5'-GCATCCAGCTTC AAATCTCGC-3',下游引物为 5'-TGTTTCATCTCGGAGCCTG TAGTG-3');TNF-α(上游引物为 5'-GGCAGCCTTGTCCTTG -3',下游引物为 5'-GCCTCCCTCTCATCAGTTCTA-3');IL-4(上游引物为 5'-TGTCATCCTGCTCTTCTTTCTCG-3',下游引物为 5'-TTTGGCACATCCATCTCCGT-3')。使用 GAPDH 作为参考,通过 2^{-ΔΔCt} 方法计算相对表达。

1.7 统计学方法

使用 GraphPad Prism 9.5.1 分析数据,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用单因素方差分析(ANOVA)各组间的差异,并采用 *t* 检验评估 2 组间差异的显著性。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 MaR1 治疗改善 CSDS 诱导的青少年期小鼠抑郁症状

10 d CSDS 应激后,在小鼠中观察到抑郁样行为。具体表现为,对照组相比,糖水偏好比降低($P=0.003$)、在 TST 中的不动时间增加($P=0.002$),社会交互比率降低($P=0.000$),结果如表 1 所示。结果表明,CSDS 能够成功诱导青少年期小鼠的抑郁样行为。与 CSDS+NS 组相比,CSDS+MaR1 组在 TST 中的不动时间显著降低($P=0.002$),此外 CSDS+MaR1 组的糖水偏好比、社会交互比率均升高($P=0.019$ 、 0.004),结果说明 MaR1 治疗成功改善 CSDS 诱导的青少年期小鼠抑郁症状(表 1)。

2.2 MaR1 治疗降低体内青少年期小鼠颅内 PET-CT 中 [18F]DPA-714 的 SUV 值

[18F]DPA-714 PET 成像方法用于监测 3 组小鼠的 TSPO 水平,以评估小胶质细胞活化。标准化摄取值(SUV, g/mL)用于监测全脑和不同脑区对[18F]DPA-714 的摄取。在本研究中,每组各 3 只雄性 C57BL/6J 小鼠接受了[18F]DPA-714 PET(图 1A)。结果如表 2、图 1B 所示。CSDS 应激诱导下,[18F]DPA-714 信号在大脑中明显增加。用 MaR1 治疗逆转了 SUV 的增加。具体而言,CSDS 诱导下,青少年期小鼠海马区域 SUV 较对照组增加($P=0.020$),而 MaR1 治疗组的小鼠, SUV 值较 CSDS+NS 组有所缓解($P=0.029$),这表明 MaR1 可

表 1 各组小鼠糖水偏好比、在悬尾试验中不动时间、在社会交互实验中的社会交互比率($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	糖水偏好比(%)	不动时间(s)	社会交互比率(%)
CON 组	78.354 ± 2.273	135.137 ± 15.562	1.999 ± 0.270
CSDS+NS 组	58.329 ± 11.392 ^a	168.137 ± 9.615 ^a	0.568 ± 0.273 ^a
CSDS+MaR1 组	73.639 ± 4.373 ^b	138.803 ± 12.129 ^b	1.026 ± 0.035 ^b
<i>F</i> 值	10.670	10.190	53.920
<i>P</i> 值	0.001	0.002	0.000

注:a,与 CON 组比较, $P=0.003$ 、 0.002 、 0.000 ;b,与 CSDS+NS 组比较, $P=0.019$ 、 0.002 、 0.004

能具有抑制小胶质细胞的活化的作用。

表 2 各组小鼠海马区域[18F]DPA-714 标准化摄取值 (SUV, g/mL) ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	海马
CON 组	0.011 ± 0.001
CSDS+NS 组	0.014 ± 0.001^a
CSDS+MaR1 组	0.012 ± 0.001^b
<i>F</i> 值	8.537
<i>P</i> 值	0.018

注:a, 与 CON 组比较, $P=0.020$; b, 与 CSDS+NS 组比较, $P=0.029$

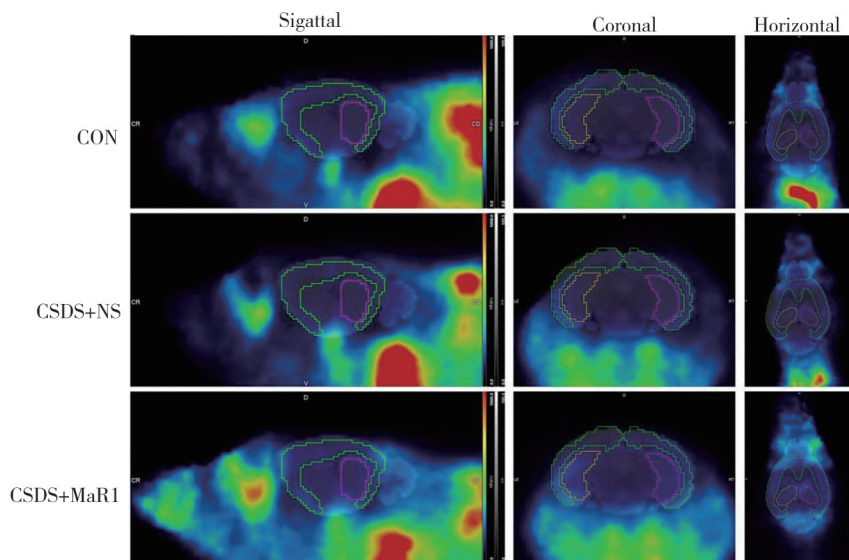
2.3 MaR1 治疗降低 CSDS 青少年期小鼠海马体小胶质细胞标志物的表达

对小鼠海马区域小鼠脑片进行免疫荧光染色, 示意图如

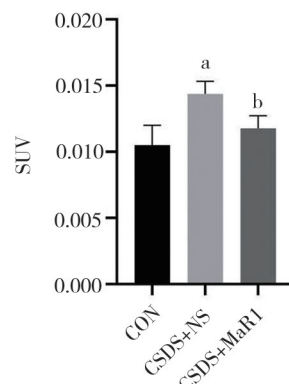
图 2。对不同组间海马体中小胶质细胞标志物 Iba-1 表达的差异进行分析, 同时使用 Image J 分析 Iba-1、TSPO 的免疫荧光强度。在海马组织中, CSDS+NS 组 Iba-1、TSPO 免疫荧光强度都明显高于 CON 组 ($P=0.000, 0.000$)。用 MaR1 治疗后逆转了小胶质细胞活化的趋势, CSDS+MaR1 组免疫荧光强度明显低于 CSDS+NS 组 ($P=0.038, 0.049$) (图 3、表 3)。

2.4 各组小鼠海马炎症因子的变化 (IL-1 β 、TNF- α 、IL-4)

每组随机挑选 3 只小鼠, 使用 qRT-PCR 技术测量它们体内与小胶质细胞密切相关的多种细胞因子的水平。与对照组相比, 发现促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 升高 ($P=0.016, 0.036$)。研究结果表明, MaR1 能够部分逆转 CSDS 诱导的促炎因子的表达, 但这种差异并不显著 ($P>0.05$)。与对照组相比, IL-4 则呈下降的趋势, MaR1 也没有逆转此趋势 (图 4)。



A. 各组小鼠[18F]DPA-714 PET/CT 矢状面、冠状面和水平面显像



B. 各组小鼠海马区域[18F]DPA-714 标准化摄取值(SUV, g/mL)

注:a, 与 CON 组比较, $P=0.020$; b, 与 CSDS+NS 组比较, $P=0.029$

图 1 CSDS 诱导海马体的[18F]DPA-714 信号变化 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

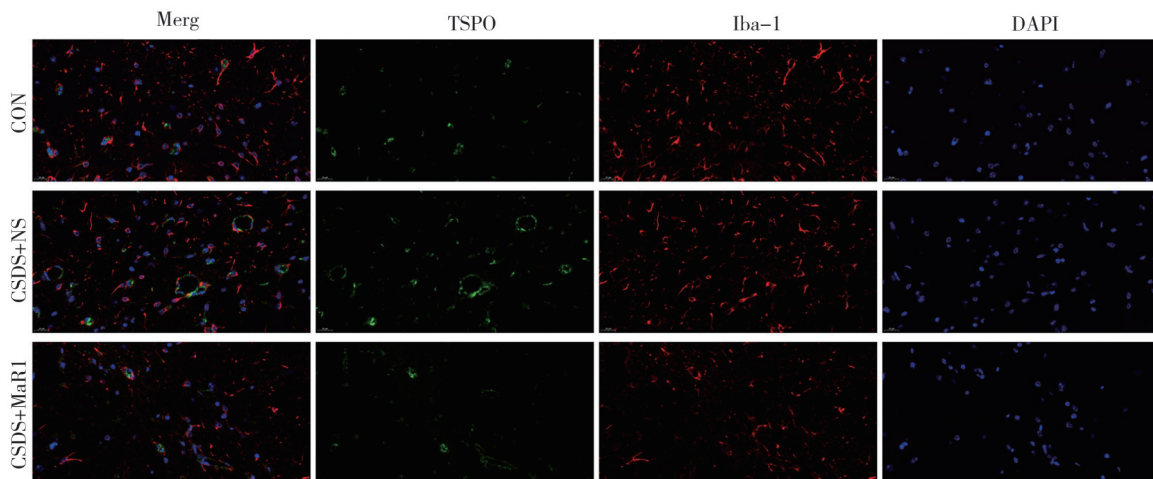
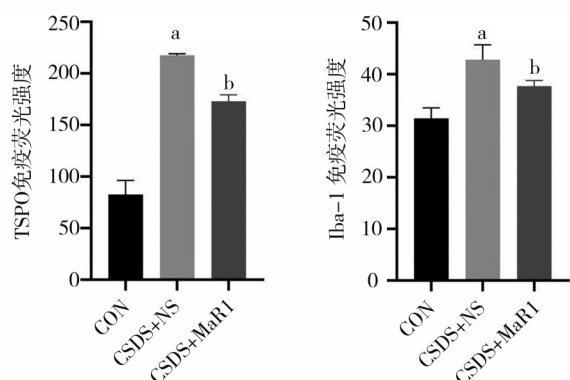


图 2 海马 Iba-1 (红色)、TSPO (绿色) 及 DAPI (蓝色) 免疫荧光图片 (标尺=20 μ m)



A. 海马内 TSPO 免疫荧光强度 B. 海马内 Iba-1 免疫荧光强度

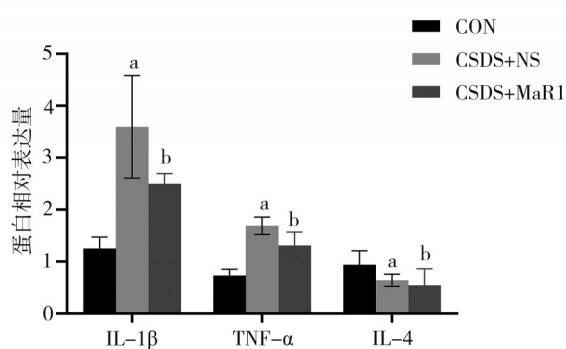
注: a, 与 CON 组比较, $P=0.000, 0.000$; b, 与 CSDS+NS 组比较, $P=0.038, 0.049$

图 3 免疫荧光染色后各组小鼠海马内 TSPO(A)和 Iba-1(B)免疫荧光强度 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

表 3 免疫荧光染色后各组小鼠海马内 TSPO 和 Iba-1 免疫荧光强度 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	TSPO	Iba-1
CON 组	82.548 ± 11.306	31.431 ± 1.677
CSDS+NS 组	217.601 ± 1.132	42.819 ± 2.334 ^a
CSDS+MaR1 组	173.088 ± 5.028	37.676 ± 0.878 ^b
F 值	184.100	21.610
P 值	0.000	0.002

注: a, 与 CON 组比较, $P=0.000, 0.000$; b, 与 CSDS+NS 组比较, $P=0.038, 0.049$



注: a, 与 CON 组比较, $P=0.016, 0.036, 0.147$; b, 与 CSDS+NS 组比较, $P=0.133, 0.414, 0.077$

图 4 各组小鼠海马内的 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-4 的蛋白的 RNA 表达 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

3 讨论

本研究旨在探讨 MaR1 对 CSDS 诱导青少年小鼠抑郁样行为的影响,验证其在 CSDS 诱导的神经炎症中的作用。结果表明, MaR1 治疗改善了

CSDS 诱导的青少年小鼠的抑郁样行为和小鼠颅内小胶质细胞的激活,而活体大脑的全脑细胞扫描和海马组织的免疫荧光分析支持这一发现。

本研究通过行为学实验评估了 CSDS 诱导青少年小鼠抑郁行为和抗炎药物的治疗效果。糖水偏好实验被用作快感缺乏(抑郁症的核心症状)的评估^[16]。CSDS 应激降低了小鼠的糖水偏好百分比,而 MaR1 治疗逆转了小鼠的抑郁症状。同样的, MaR1 也明显缓解了 CSDS 诱导的小鼠悬尾实验的不动时间和社会交互比的下降,显示出该药物的抗抑郁效果。

越来越多的研究认为神经炎症在包括抑郁症在内的脑部疾病中起着至关重要的作用。小胶质细胞是中枢神经系统的巨噬细胞,正常情况下,小胶质细胞处于静息状态,当被激活后其能够产生促炎细胞因子和趋化因子,并导致神经退行性疾病^[17]。目前,TSPO-PET 成像是用于推断小胶质细胞活化状态的最广泛使用的体内方法,并且 TSPO 可以作为抑郁症等应激相关疾病的假定治疗效果的直接靶标^[18]。在 1 项荟萃分析中发现,抑郁症患者的海马、前额叶皮层、前扣带皮层等区域的 TSPO-PET 信号明显增加^[19],这与本研究结果一致。本课题组前期也在不同的抑郁动物模型中观察到[18F]DPA-714 信号的动态变化^[20-22],然而先前对啮齿动物模型的研究主要集中在成年小鼠上,且并没有人研究过青少年抑郁小鼠模型的神经炎症变化。海马作为与压力和抑郁有关的最重要的区域之一。本研究观察到[18F]DPA-714 的 SUV 在青少年抑郁小鼠海马区域中明显增加,表明小胶质细胞在海马区域被激活。同样的, MaR1 治疗抑制了小胶质细胞的激活,这提示该药物可能通过抑制小胶质细胞的激活来减轻小鼠抑郁样行为。此外,多项研究表明,与健康对照组相比,青少年抑郁症患者外周血中的 TNF- α 和 IL-6 水平明显增加^[23-25],这表明炎症细胞因子与青少年抑郁症之间存在很强的关联。本研究发现在 CSDS 诱导下,青少年 C57BL/6J 小鼠的促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 升高。MaR1 治疗后,促炎因子的升高有缓解的趋势,但没有统计学意义,另外与前人研究不一致的地方^[26],本研究发现抑郁样小鼠 IL-4 水平反而呈下降的趋势,这可能是由于样本量太小所致,有待进一步的研究。

此外这项研究还有 2 个局限性:①没有测量动

物大脑或者血液中的 MaR1 浓度,也没有用不同浓度的 MaR1 进行治疗;②在本研究中只用了雄性小鼠,没有排除性别和性激素的影响。总而言之,实验结果表明, MaR1 能够缓解 CSDS 诱导的青少年期小鼠抑郁样行为,抑制小胶质细胞的活化。这些结果表明神经炎症是青少年抑郁症的潜在致病因素,具有抗炎特性的药物如 MaR1 有潜力作为临床相关的抗抑郁药,需要进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] GBD Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204–1222.
- [2] Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Psychol*, 2022, 61(2): 287–305.
- [3] Rao WW, Xu DD, Cao XL, et al. Prevalence of depressive symptoms in children and adolescents in China: a meta-analysis of observational studies[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 272: 790–796.
- [4] Korczak DJ, Westwell–Roper C, Sassi R. Diagnosis and management of depression in adolescents[J]. *CMAJ*, 2023, 195(21): E739–E746.
- [5] Locher C, Koechlin H, Zion SR, et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(10): 1011–1020.
- [6] Brydges CR, Bhattacharyya S, Dehkordi SM, et al. Metabolomic and inflammatory signatures of symptom dimensions in major depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 102: 42–52.
- [7] Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: a review[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(1): 151–171.
- [8] Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, et al. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation?[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 578.
- [9] Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [10] Réus GZ, Manosso LM, Quevedo J, et al. Major depressive disorder as a neuro–immune disorder: origin, mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 155: 105425.
- [11] Wei JH, Su WF, Zhao YY, et al. Maresin 1 promotes nerve regeneration and alleviates neuropathic pain after nerve injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 32.
- [12] Qiu T, Li X, Chen WJ, et al. Prospective study on Maresin–1 and cytokine levels in medication–naïve adolescents with first–episode major depressive disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1132791.
- [13] Liu MY, Yin CY, Zhu LJ, et al. Sucrose preference test for measurement of stress–induced anhedonia in mice[J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(7): 1686–1698.
- [14] Golden SA, Covington HE 3rd, Berton O, et al. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice[J]. *Nat Protoc*, 2011, 6(8): 1183–1191.
- [15] Shi XY, Bai HY, Wang JM, et al. Behavioral assessment of sensory, motor, emotion, and cognition in rodent models of intracerebral hemorrhage[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 667511.
- [16] Primo MJ, Fonseca–Rodrigues D, Almeida A, et al. Sucrose preference test: a systematic review of protocols for the assessment of anhedonia in rodents[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2023, 77: 80–92.
- [17] Borst K, Dumas AA, Prinz M. Microglia: immune and non–immune functions[J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2194–2208.
- [18] Rupprecht R, Wetzel CH, Dorostkar M, et al. Translocator protein (18kDa) TSPO: a new diagnostic or therapeutic target for stress–related disorders?[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(7): 2918–2926.
- [19] Eggerstorfer B, Kim JH, Cumming P, et al. Meta-analysis of molecular imaging of translocator protein in major depression[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 981442.
- [20] Shi L, Xia Z, Guo JM, et al. Maresin–1 improves LPS–induced depressive–like behavior by inhibiting hippocampal microglial activation[J]. *J Affect Disord*, 2023, 328: 261–272.
- [21] Qiu T, Guo JM, Wang LX, et al. Dynamic microglial activation is associated with LPS–induced depressive–like behavior in mice: an [18F] DPA–714 PET imaging study[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2022, 22(4): 649–659.
- [22] Guo JM, Qiu T, Wang LX, et al. Microglia loss and astrocyte activation cause dynamic changes in hippocampal [18F]DPA–714 uptake in mouse models of depression[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 802192.
- [23] Ho TC, Kulla A, Teresi GI, et al. Inflammatory cytokines and callosal white matter microstructure in adolescents[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 100: 321–331.
- [24] Pallavi P, Sagar R, Mehta M, et al. Serum cytokines and anxiety in adolescent depression patients: gender effect[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 229(1/2): 374–380.
- [25] Rengasamy M, Marsland A, McClain L, et al. Longitudinal relationships of cytokines, depression and anhedonia in depressed adolescents[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 74–80.
- [26] Wachholz S, Knorr A, Mengert L, et al. Interleukin–4 is a participant in the regulation of depressive–like behavior[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 326: 165–172.

(责任编辑:周一青)