

王奕丹,张磊,王建楠,等. FTY720对卒中后抑郁大鼠单胺类神经递质影响的实验研究[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 38-43.

Wang YD, Zhang L, Wang JN, et al. Effects of FTY720 on monoamine neurotransmitters in rats with post-stroke depression [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(4): 38-43.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.04.007

FTY720对卒中后抑郁大鼠单胺类神经递质影响的实验研究

王奕丹¹, 张磊², 王建楠¹, 伍慧茹¹, 张玲¹, 杨洋¹, 隋汝波^{1*}

(1. 锦州医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁 锦州 121000; 2. 锦州医科大学护理学院, 辽宁 锦州 121000)

【摘要】 目的 探究芬戈莫德(Fingolimod, FTY720)对卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)大鼠行为学及单胺类神经递质的干预作用。方法 50只雄性SD大鼠随机分为假手术组、卒中组、PSD组、氟西汀(Fluoxetine, FLU)组及FLU联合FTY720治疗组。采取大脑中动脉线栓法建立局灶性脑缺血大鼠模型,联合慢性不可预见的温和性应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)及孤养法制备PSD大鼠模型。在应激第1、8、15、22、29天评估各组大鼠行为学指标,第29天处死大鼠,测定各组大鼠海马中单胺类神经递质的含量及单胺类神经递质合成限速酶的表达。结果 与假手术组及卒中组比较,PSD组大鼠同一时间点旷野实验得分、蔗糖水消耗比例显著减少($P < 0.05$);海马中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)含量显著降低($P < 0.05$);色氨酸羟化酶2(tryptophan hydroxylase2, TPH2)mRNA、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)mRNA的表达下降($P < 0.05$)。与PSD组比较,氟西汀组及联合治疗组大鼠同一时间点旷野实验得分、蔗糖水消耗比例升高($P < 0.05$);海马中5-HT、NE、DA含量升高($P < 0.05$);TPH2 mRNA、TH mRNA的表达上调($P < 0.05$)。两组间进一步比较发现联合治疗组治疗效果更为显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 FTY720对PSD大鼠的抑郁样行为具有改善作用,而这种作用与提高单胺类神经递质的水平有关。

【关键词】 卒中后抑郁;芬戈莫德;单胺类神经递质;海马

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021)04-0038-06

Effects of FTY720 on monoamine neurotransmitters in rats with post-stroke depression

WANG Yidan¹, ZHANG Lei², WANG Jiannan¹, WU Huiru¹, ZHANG Ling¹, YANG Yang¹, SUI Rubo^{1*}

(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China.

2. Department of Nursing, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000)

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of FTY720 on the behavior and monoamine neurotransmitters of post-stroke depression rats. **Methods** Fifty male SD rats were randomly divided into sham operation, stroke, PSD, FLU, and FLU+FTY720 groups ($n = 10$ each). The middle cerebral artery thread embolization method was used to establish a focal

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81371461, 81241050);辽宁省教育厅科技项目(JYTJCZR201903);辽宁省科学技术计划项目(2019-ZD-0802)。

【作者简介】 王奕丹(1995—),女,在读硕士研究生,研究方向:脑卒中与卒中后抑郁的临床及基础研究。E-mail:952478216@qq.com

【通信作者】 隋汝波(1971—),男,教授,博士,博士研究生导师,研究方向:脑血管疾病及其并发症的临床与基础研究。

E-mail:srb0416@163.com

cerebral ischemia rat model. The PSD rat model was established by combining chronic unpredictable mild stress and isolation method. At 1, 8, 15, 22, and 29 days of stimulation, the behavioral indexes of rats in each group were evaluated. The rats were sacrificed on day 29 and the content of monoamine neurotransmitters and expression of the rate-limiting enzyme of monoamine neurotransmitter synthesis in the hippocampus of rats in each group were analyzed. **Results** Compared with sham operation and stroke groups, the open field test score and volume ratio of sucrose water consumption of the PSD group were significantly reduced at the same time points ($P < 0.05$). Levels of 5-HT, NE, and DA were significantly reduced in the hippocampus ($P < 0.05$). Expression of TPH2 and TH mRNAs was decreased in the hippocampus ($P < 0.05$). Compared with the PSD group, the open field test score and volume ratio of sucrose water consumption of FLU and FLU+FTY720 groups were increased at the same time points ($P < 0.05$). Levels of 5-HT, NE, and DA were increased in the hippocampus ($P < 0.05$). Expression of TPH2 and TH mRNAs was upregulated in hippocampus ($P < 0.05$). **Conclusions** FTY720 improves the depression-like behavior of PSD rats and its effect is related to increasing the levels of monoamine neurotransmitters.

【Keywords】 post-stroke depression; fingolimod; monoamine neurotransmitters; hippocampus

PSD 是脑卒中后出现的一类情感障碍性疾病,增加了患者的致残率及死亡率^[1-2]。然而,其发病机制尚不明,有多种学说并存^[3],其中单胺类神经递质学说最具代表性。然而,目前单纯补充单胺类神经递质的药物(如选择性 5-HT 再摄取抑制剂,SSRIs)对 PSD 患者疗效欠佳,且存在起效慢、毒副作用大、复发率高等问题^[4],因此为 PSD 寻找新的治疗药物势在必行。

经临床观察发现,患有风湿类疾病的 PSD 患者在应用免疫抑制剂后可改善 PSD 样表现。并且有研究显示,卒中后激活的免疫炎症反应使吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPA)过度表达^[5],最终导致单胺类神经递质的耗竭^[6]。因此可以猜测,抗炎可能会提高单胺类神经递质的水平,进而改善 PSD 样表现。为此本实验选用免疫抑制剂 FTY720 进行干预,采用行为学、分子学及基因学等实验方法证实 FTY720 可改善 PSD 大鼠的抑郁行为,提高单胺类神经递质的水平。本研究将为 PSD 的治疗提供新思路。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 60 只,雄性,6~7 周龄,体重(200 ± 20)g,购自锦州医科大学动物实验中心[SCXK(辽)2017-0006]。饲养于锦州医科大学 SPF 动物实验中心[SYXK(辽)2019-0007]。动物实验研究由锦州医科大学审批(IACUC 2019007),按照实验动物使用的 3R 原则予以人道关怀。

1.2 主要试剂与仪器

FTY720 源自美国 Sigma 公司,CAS:162359-56

-0;盐酸氟西汀胶囊,礼来(苏州)制药有限公司,国药准字 J20170022;ELISA 检测试剂盒(美国 R&D 公司,5-HT 批号:L190408615,NE 批号:L190501419,DA 批号:L190402208);酶标仪(批号:ELX-800,美国 BIOTEK 公司);荧光定量 PCR 仪(批号:Exicycler 96,韩国 BIONEER 公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及模型建立

大鼠适应性饲养 1 周后行旷野实验,选取评分相近的 60 只大鼠随机分为假手术组($n=10$)和模型组($n=50$)。假手术组除颈总动脉不插入栓线外,余操作相同。模型组大鼠参照 Zealunga 线栓法^[7]制备大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型。术后 24 h 行 Zealunga 神经行为学评分,选取评分 1~3 分的大鼠入组^[7-8]。将 MCAO 模型制备成功的大鼠再随机分为卒中组($n=10$)、PSD 组($n=10$)、FLU 组($n=10$)及联合治疗组($n=10$)。其中 PSD 组、FLU 组及联合治疗组大鼠在 MCAO 术后第 3 天单笼饲养并加以 Willner 等^[9]和 Katz 等^[10]方法改良的慢性不可预知的温和性刺激(CUMS),包括:①禁食禁水 20 h;②禁水 17 h;③潮湿垫料 21 h;④45°倾斜鼠笼 17 h;⑤行为限制 2 h;⑥持续照明 17 h;⑦4℃冰浴游泳 5 min;⑧水平震荡鼠笼 5 min;⑨夹尾 1 min,每日随机采取一种刺激方式,持续 28 d。

1.3.2 给药剂量及方法

治疗组于慢性应激刺激第 1 天时腹腔注射给药。FLU 组:盐酸氟西汀溶液(5 mg/kg),联合治疗组:盐酸氟西汀溶液(5 mg/kg)+FTY720(1 mg/kg)。假手术组、卒中组、PSD 组予等体积去离子水。

1.3.3 行为学指标测定

(1)旷野实验:参照 Papp 等方法^[11]制黑壁白底 80 cm×80 cm×50 cm 无盖纸箱,底部分为 25 个等格,将大鼠置于中央格内,待大鼠从中央格启动后记录,以穿越底面格数为水平运动得分,1 格计 1 分,以直立次数为垂直运动得分,动物双足离开底面,无论站立多长时间直至双足放下计 1 分,每次记录 5 min。

(2)蔗糖水消耗实验:参照 Willner 等方法^[9],实验前训练大鼠饮用 1%蔗糖水。大鼠禁食水 20 h 后,给予 1 瓶 1%蔗糖水和 1 瓶蒸馏水,1 h 后取出,测定大鼠蔗糖水消耗量与总液体消耗量比值。

1.3.4 ELISA 法检测大鼠海马中 5-HT、NE、DA 含量

大鼠于末次行为学指标测定后断头取脑,冰上分离海马组织,放入匀浆器中,加入生理盐水在冰浴中磨成匀浆液,离心 20 min 后取上清。按 ELISA 试剂盒说明书操作,测定 5-HT、NE、DA 含量。

1.3.5 Real-time PCR 法检测大鼠海马中 TPH2 mRNA、TH mRNA 的表达

取适量海马组织根据试剂盒说明书提取样本 RNA,进行逆转录得到 cDNA 样本后用 TPH、TH 的特异性引物进行荧光定量 PCR 扩增,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法进行荧光定量分析。引物序列见表 1。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 20.0 进行分析。计量资料符合正态性分布和方差齐性,不同组别间对比采用方差分析,同时分析时间和组别关系时采用重复测量方差分析,两两对比采用 LSD-*t* 检验,结果以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 旷野实验

(1)水平运动得分

第 1 天时,造模的四组大鼠与假手术组大鼠相比水平运动次数减少($P < 0.05$)。第 15、22、29 天时,与假手术组、卒中组比较,PSD 组大鼠水平运动次数逐渐减少($P < 0.05$);与 PSD 组比,FLU 组与联合治疗组大鼠水平运动次数显著增加($P < 0.05$);二者组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$) (见表 2)。

(2)垂直运动得分

第 1 天时,造模的四组大鼠与假手术组大鼠相比垂直运动次数减少($P < 0.05$)。第 15、22、29 天时,与假手术组、卒中组比较,PSD 组大鼠垂直运动次数明显减少($P < 0.05$);与 PSD 组比较,FLU 组与联合治疗组大鼠垂直运动次数增加($P < 0.05$);二者组间比较差异显著($P < 0.05$) (见表 3)。

(3)中央格停留时间

第 1 天时,各组大鼠中央格停留时间无统计学差异($P > 0.05$)。第 8、15、22、29 天时,与假手术组、卒中组比较,PSD 组大鼠中央格停留时间逐渐延长($P < 0.05$);与 PSD 组比较,FLU 组与联合治疗组大鼠中央格停留时间缩短($P < 0.05$);二者组间比较差异显著($P < 0.05$) (见表 4)。

2.2 蔗糖水消耗实验

第 1 天时,造模的四组大鼠与假手术组大鼠相比蔗糖水消耗比例降低($P < 0.05$)。第 8、15、22、29 天时,与假手术组、卒中组比较,PSD 组大鼠蔗糖水

表 1 PCR 引物序列

Table 1 PCR primer sequence

基因 Genes	上游引物(5'-3') Upstream primers	下游引物(5'-3') Downstream primers
TPH2	GGAGCAGGGTTACTTTCC	AGGTGCTGATTAGGCATT
TH	CAGTCTCCAGGACATTG	GCACCATAAGCCTTCAGC

表 2 各组大鼠水平运动得分比较($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 2 Comparisons of horizontal movement scores of rats in each group

组别 Groups	水平运动得分(分) Horizontal movement score(score)				
	1 天 1 d	8 天 8 d	15 天 15 d	22 天 22 d	29 天 29 d
	假手术组 Sham operation group	45±4.4	50.3±5.79	63.2±6.09	68±4.67
卒中组 Stroke group	39.1±4.77*	48±5.46	60.3±3.77	65.8±5.61	70±5.25
PSD 组 PSD group	38±4.32*	35.1±4.82**	31.8±5.81**	28.2±5.27**	25±4.85**
氟西汀组 Fluoxetine group	38.2±3.82*	44.8±2.53●	51.9±4.48●	57.7±5.93●	60.9±4.7●
联合治疗组 FLU+FTY720 group	38.1±4.51*	45.1±2.47●	56.5±3.14●△	65±5.08●△	67.1±4.86●△

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与卒中组比较,# $P < 0.05$;与 PSD 组比较,● $P < 0.05$;与 FLU 组比较,△ $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with the stroke group, # $P < 0.05$. Compared with the PSD group, ● $P < 0.05$. Compared with the FLU group, △ $P < 0.05$.

消耗比例明显下降 ($P < 0.05$); 与 PSD 组比较, FLU 组与联合治疗组大鼠蔗糖水消耗比例升高 ($P < 0.05$); 二者组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 5)。

2.3 海马中 5-HT、NE、DA 含量

与假手术组、卒中组比较, PSD 组大鼠海马中 5-HT、NE、DA 的含量显著降低 ($P < 0.05$); 与 PSD 组比较, FLU 组与联合治疗组大鼠海马中 5-HT、NE、DA 的含量升高 ($P < 0.05$); 二者组间比较差异显著 ($P < 0.05$) (见图 1)。

2.4 海马中 TPH2 mRNA、TH mRNA 表达

与假手术组、卒中组比较, PSD 组大鼠海马中 TPH2 mRNA、TH mRNA 的表达水平显著降低 ($P < 0.05$); 与 PSD 组比较, FLU 组与联合治疗组大鼠海马中 TPH mRNA、TH mRNA 的表达量均升高 ($P < 0.05$); 二者组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) (见图 2)。

3 讨论

PSD 是脑卒中后最常见的情绪障碍, 是危害社会和公共卫生的严重问题。然而目前针对 PSD 的治疗药物较少且具有局限性, 因此为 PSD 探索新的治疗途径至关重要。

表 3 各组大鼠垂直运动得分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Comparisons of vertical movement scores of rats in each group

组别 Groups	垂直运动得分(分) Vertical movement score(score)				
	1 天 1 d	8 天 8 d	15 天 15 d	22 天 22 d	29 天 29 d
	假手术组 Sham operation group	12.1 ± 3.73	14.1 ± 3.64	16.1 ± 2.92	17 ± 2.79
卒中组 Stroke group	8.5 ± 2.84*	13 ± 3.3	14.9 ± 3.25	15.6 ± 3.1	16.1 ± 2.69
PSD 组 PSD group	8 ± 1.94*	7.6 ± 2.55*#	7 ± 2.31*#	6 ± 2.36*#	5.2 ± 1.87*#
氟西汀组 Fluoxetine group	8.2 ± 1.93*	11.1 ± 1.91●	12 ± 2.58●	12.5 ± 2.59●	13.5 ± 2.64●
联合治疗组 FLU+FTY720 group	8.1 ± 2.03*	11.3 ± 2.21●	14.5 ± 1.43●△	15.0 ± 2.31●△	16.4 ± 3.72●△

注: 与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与卒中组比较, # $P < 0.05$; 与 PSD 组比较, ● $P < 0.05$; 与 FLU 组比较, △ $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with the stroke group, # $P < 0.05$. Compared with the PSD group, ● $P < 0.05$. Compared with the FLU group, △ $P < 0.05$.

表 4 各组大鼠中央格停留时间比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Comparisons of central grid stay time of rats in each group

组别 Groups	中央格停留时间(s) Central grid stay time				
	1 天 1 d	8 天 8 d	15 天 15 d	22 天 22 d	29 天 29 d
	假手术组 Sham operation group	0.81 ± 0.47	1.02 ± 0.36	1.81 ± 0.4	4.52 ± 0.56
卒中组 Stroke group	0.81 ± 0.42	0.93 ± 0.38	1.93 ± 0.65	5.2 ± 0.58	7 ± 1.06
PSD 组 PSD group	0.9 ± 0.37	4.02 ± 0.8*#	7.07 ± 0.89*#	12.18 ± 0.93*#	14.03 ± 1.17*#
氟西汀组 Fluoxetine group	0.89 ± 0.37	2.4 ± 0.65●	4.5 ± 0.78●	8.82 ± 0.91●	11.05 ± 1.11●
联合治疗组 FLU+FTY720 group	0.81 ± 0.43	0.95 ± 0.38●△	2 ± 0.65●△	5.71 ± 0.82●△	8.5 ± 0.97●△

注: 与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与卒中组比较, # $P < 0.05$; 与 PSD 组比较, ● $P < 0.05$; 与 FLU 组比较, △ $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with the stroke group, # $P < 0.05$. Compared with the PSD group, ● $P < 0.05$. Compared with the FLU group, △ $P < 0.05$.

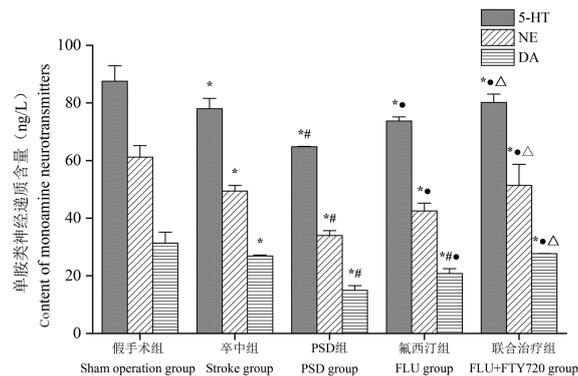
表 5 各组大鼠蔗糖水消耗比例比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Comparisons of volume ratio of sucrose water consumption of rats in each group

组别 Groups	蔗糖水消耗比例(%) Volume ratio of sucrose water consumption				
	1 天 1 d	8 天 8 d	15 天 15 d	22 天 22 d	29 天 29 d
	假手术组 Sham operation group	66 ± 13.78	69.6 ± 10.56	75.3 ± 12.53	84.3 ± 15.71
卒中组 Stroke group	53.7 ± 10.14*	63.3 ± 13.38	69.6 ± 12.15	79.5 ± 14.85	83.7 ± 14.24
PSD 组 PSD group	52.5 ± 11.94*	46.5 ± 12.43*#	42.6 ± 8.46*#	36.9 ± 8.95*#	31.2 ± 8.85*#
氟西汀组 Fluoxetine group	51 ± 12.33*	57 ± 10.77●	61.5 ± 11.94●	65.4 ± 14.82●	69 ± 17.49●
联合治疗组 FLU+FTY720 group	54 ± 13.42*	67.5 ± 5.52●△	72.3 ± 11.53●△	78 ± 10.95●△	82.5 ± 13.87●△

注: 与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与卒中组比较, # $P < 0.05$; 与 PSD 组比较, ● $P < 0.05$; 与 FLU 组比较, △ $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with the stroke group, # $P < 0.05$. Compared with the PSD group, ● $P < 0.05$. Compared with the FLU group, △ $P < 0.05$.

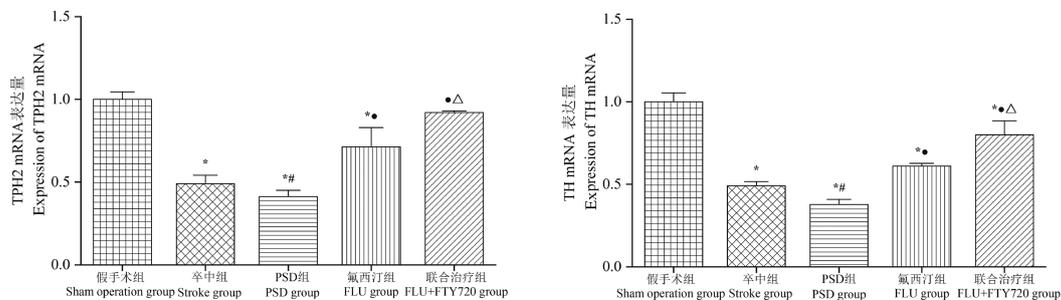


注:与假手术组比较, * $P < 0.05$;与卒中组比较, # $P < 0.05$;与 PSD 组比较, ● $P < 0.05$;与 FLU 组比较, △ $P < 0.05$ 。

图 1 大鼠海马中单胺类神经递质含量比较

Note. Compared with the sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with the stroke group, # $P < 0.05$. Compared with the PSD group, ● $P < 0.05$. Compared with the FLU group, △ $P < 0.05$.

Figure 1 Comparison of the content of monoamine neurotransmitters in the hippocampus of rats



注:与假手术组比较, * $P < 0.05$;与卒中组比较, # $P < 0.05$;与 PSD 组比较, ● $P < 0.05$;与 FLU 组比较, △ $P < 0.05$ 。

图 2 大鼠海马中单胺类神经递质合成限速酶表达量比较

Note. Compared with the sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with the stroke group, # $P < 0.05$. Compared with the PSD group, ● $P < 0.05$. Compared with the FLU group, △ $P < 0.05$.

Figure 2 Comparison of the expression levels of rate-limiting enzymes in the synthesis of monoamine neurotransmitters in the hippocampus of rats

本实验在应用线栓法制备 MCAO 模型的基础上加用 CUMS 法结合孤养法制备 PSD 大鼠模型。该模型的制备原理是锯齿类动物经过 CUMS 应激之后出现活动能力下降、兴趣丧失、缺乏探索等一系列抑郁样表现^[12-13],较好的模拟了临床上 PSD 的核心症状。同时孤养法也模拟了病人患病后住院时的孤独状态,因此该模型在 PSD 的相关研究中广泛应用^[14]。

实验大鼠模型的成功制备是相关行为学指标测定的前提。旷野实验水平运动反映大鼠的运动活动性水平;垂直运动反映大鼠对新鲜环境的好奇程度^[15];中央格停留时间反映大鼠启动活动的潜伏期^[16];蔗糖水消耗实验反映了大鼠对奖赏后的快感反应^[17]。本实验结果显示,与假手术组、卒中组比较,PSD 组大鼠旷野实验得分及蔗糖水消耗比例明显下降,提示 PSD 模型造模成功。与 PSD 组比较,FLU 组及联合治疗组大鼠行为学得分升高,二者进

一步比较发现联合治疗组疗效更显著,证实 FTY720 可明显改善 PSD 大鼠的抑郁样行为。目前免疫抑制剂在治疗 PSD 方面的研究较少,有少量报道显示 FTY720 可以改善单纯抑郁样行为^[18],PSD 作为一种特殊的抑郁类型,本实验已证实 FTY720 对 PSD 同样具有确切的疗效,为 PSD 的治疗提供新思路。

前文已证实 FTY720 对 PSD 大鼠的抑郁样行为具有改善作用,本研究的另一核心是进一步观察这种改善作用是否与单胺类神经递质有关。结果发现,PSD 组大鼠海马中 5-HT、NE、DA 含量明显降低,FLU 组与联合治疗组大鼠海马中 5-HT、NE、DA 的含量升高,进一步比较发现,联合治疗组大鼠海马中 5-HT、NE、DA 的含量升高更显著,证实 FTY720 对 PSD 大鼠行为学的改善作用是通过提高单胺类神经递质水平实现的。单胺类神经递质是一类具有广泛生物学活性的物质,其中 5-HT、NE、

DA 与抑郁症关系最为密切。目前有理论研究表明,卒中后中枢及外周发生的炎症反应将继发一系列改变^[19-20],不仅过度激活 IDO 酶,导致色氨酸(5-HT 的前体)被降解,分解成的喹啉酸及犬尿酸抑制 DA 的释放^[21],而且会过度激活 HPA 轴,使皮质醇过量分泌^[5,22],进一步诱导降解酪氨酸(NE 的前体)^[23]。由此可见单胺类神经递质减少的根源在于炎症反应的激活,本次研究也通过动物实验证实抗炎后可以提高单胺类神经递质的含量,为上述理论研究提供了可行性。

为了进一步探究 FTY720 提高单胺类神经递质含量的机制,本次实验还发现 FTY720 可以调控单胺类神经递质合成限速酶的表达。结果提示,PSD 组大鼠海马中 THP2 及 TH mRNA 表达量显著下降,与 PSD 组比较,FLU 组及联合治疗组大鼠海马中 THP2 及 TH mRNA 表达量升高,二者进一步比较发现,联合治疗组大鼠海马中 THP2 及 TH mRNA 表达升高更显著。TPH2 与 TH 属芳香族氨基酸羟化酶家族,分别负责 5-HT 及儿茶酚胺类神经递质(NE、DA)合成的最初步骤^[24],是催化 5-HT、NE、DA 合成的限速酶。目前国内在 FTY720 对单胺类神经递质合成限速酶表达方面的作用尚无报道,本实验证实了 FTY720 在调控单胺类神经递质合成限速酶表达方面的有效性,进而也证实了 FTY720 可通过此途径来提升单胺类神经递质的水平。

综上所述,FTY720 对 PSD 大鼠的抑郁样行为具有明显改善作用,其作用机制为通过调控海马组织中单胺类神经递质合成限速酶的表达来提高单胺类神经递质的水平,进而改达到治疗效果。本次研究不仅为 PSD 的治疗提供了新的方向,也为单胺类神经递质学说提供了重要的补充。

参考文献:

[1] 罗琳,邓叔华,易健,等. 脑卒中后抑郁大鼠行为学的动态变化及中药补阳还五汤的干预作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(4): 8-13.

[2] Williams LS, Ofner S, Yu Z, et al. Pre-post evaluation of automated reminders may improve detection and management of post-stroke depression [J]. J Gen Inter Med, 2011, 26(8): 852-857.

[3] 李晶雪,王天俊. 卒中后抑郁发病机制及治疗研究进展 [J]. 临床荟萃, 2019, 34(6): 572-576.

[4] Baker C, Worrall L, Rose M, et al. A systematic review of rehabilitation interventions to prevent and treat depression in post-stroke aphasia [J]. Disabil Rehabil, 2018, 40(16): 1870-1892.

[5] Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: a review [J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(3): 221-231.

[6] 李爱平,田静,周芝文,等. 氟西汀对卒中后抑郁模型大鼠的行为及海马神经元新生的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(12): 41-47.

[7] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.

[8] 郑建峰. 缺血性脑卒中相关大脑中动脉梗阻模型制备的研究 [D]. 福州:福建医科大学, 2016.

[9] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. Psychopharmacology (Berl), 1987, 93(3): 358-364.

[10] Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression [J]. Neurosci Biobehav Rev, 1981, 5(2): 247-251.

[11] Papp M, Nalepa I, Antkiewicz-Michaluk L, et al. Behavioural and biochemical studies of citalopram and WAY 100635 in rat chronic mild stress model [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2002, 72(1-2): 465-474.

[12] Tao X, Yang W, Zhu S, et al. Models of poststroke depression and assessments of core depressive symptoms in rodents: How to choose? [J]. Exp Neurol, 2019, 322: 113060.

[13] Kim YR, Kim HN, Pak ME, et al. Studies on the animal model of post-stroke depression and application of antipsychotic aripiprazole [J]. Behav Brain Res, 2015, 287: 294-303.

[14] 孙奕,张志珺,王少华,等. 卒中后抑郁大鼠模型的建立及评估 [J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(11): 891-894.

[15] 薛涛,邹丽莎,刘新民,等. 抑郁动物模型及评价方法研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(3): 321-326.

[16] 裘涛,陈眉,代建峰,等. 脑卒中后抑郁动物模型的建立与评价 [J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(1): 12-13.

[17] 孙秀萍,王琼,石哲,等. 动物行为实验方法学研究的回顾与展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(3): 1-7.

[18] 舒亚桥. FTY720 改善慢性温和不可预知应激诱导的小鼠抑郁样行为的作用及机制研究 [D]. 武汉:华中科技大学, 2018.

[19] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression [J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(9): 732-741.

[20] 胡昊天,施福东. 卒中与免疫 [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(1): 18-21.

[21] Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Associations of cytokine gene polymorphisms with post-stroke depression [J]. World J Biol Psychiatry, 2012, 13(8): 579-587.

[22] Tsao CW, Lin YS, Chen CC, et al. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30(5): 899-905.

[23] Wang Z, Shi Y, Liu F, et al. Diverse etiologies for post-stroke depression [J]. Front Psychiatry, 2019, 9: 761.

[24] Roberts KM, Fitzpatrick PF. Mechanisms of tryptophan and tyrosine hydroxylase [J]. IUBMB Life, 2013, 65(4): 350-357.

[收稿日期] 2020-08-03