

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research青蒿琥酯调节 JAK1/STAT3 信号通路对
精神分裂症大鼠海马神经元损伤的研究Research of artesunate on hippocampal neuronal damage in schizophrenia rats
by adjusting JAK1/STAT3 signaling pathway

雷 雨, 吴辉华, 刘 伟

(武汉精神卫生中心 精神科, 湖北 武汉 430022)

LEI Yu, WU Hui-hua,
LIU Wei(Department of Psychiatry, Wuhan
Mental Health Center, Wuhan 430022,
Hubei Province, China)

摘要:目的 探讨青蒿琥酯调节 Janus 激酶 1 (JAK1)/信号转导转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路对精神分裂症大鼠海马神经元损伤的影响及其机制。方法 通过氯胺酮诱导大鼠精神分裂症模型, 并分为模型组、低剂量实验组 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 青蒿琥酯)、中剂量实验组 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 青蒿琥酯) 和高剂量实验组 ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 青蒿琥酯), 每组 12 只, 另取 12 只大鼠为空白组 (正常喂养)。给药 21 天后, 用旷场测试和三箱社交行为实验检测大鼠的精神分裂症状; 用苏木精伊红 (HE) 染色法观察海马体神经组织; 用 Nissl 染色法观察神经元损伤; 用末端脱氧核糖核苷酸转移酶 dUTP 缺口末端标记 (TUNEL) 染色法检测海马体神经元凋亡; 用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法检测海马体脑源性神经营养因子 (BDNF); 用蛋白质印迹法检测海马体 JAK1 和 STAT3 相关蛋白表达。结果 空白组、模型组和低、中、高剂量实验组的中心区域交叉距离分别为 (0.65 ± 0.08)、(1.48 ± 0.18)、(1.27 ± 0.15)、(1.08 ± 0.13) 和 (0.77 ± 0.09) m; 社交互动时间分别为 (63.53 ± 7.39)、(31.73 ± 4.09)、(38.38 ± 5.32)、(44.97 ± 5.13) 和 (54.78 ± 6.27) s; 海马体 Nissl 阳性细胞数分别为 (121.38 ± 13.54)、(62.63 ± 6.87)、(80.85 ± 8.93)、(98.24 ± 9.49) 和 (118.23 ± 12.63) 个; 凋亡率分别为 (2.94 ± 0.46)%、(34.73 ± 3.83)%、(25.75 ± 2.92)%、(16.49 ± 2.21)% 和 (6.83 ± 1.02)%; BDNF 分别为 (172.58 ± 19.48)、(68.49 ± 8.31)、(92.26 ± 10.22)、(115.08 ± 13.34) 和 (142.82 ± 16.37) $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$; p-JAK1 蛋白相对表达水平分别为 0.38 ± 0.05 、 0.87 ± 0.09 、 0.73 ± 0.09 、 0.60 ± 0.08 和 0.44 ± 0.06 ; p-STAT3 蛋白相对表达水平分别为 0.31 ± 0.04 、 0.79 ± 0.09 、 0.66 ± 0.08 、 0.53 ± 0.06 和 0.38 ± 0.05 , 模型组的上述指标与空白组比较, 低、中、高剂量实验组的上述指标与模型组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结论 青蒿琥酯可能通过抑制 JAK1/STAT3 信号通路改善精神分裂症大鼠海马神经元损伤。

关键词: 青蒿琥酯; 精神分裂症; 神经元损伤; Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 3 信号通路

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.01.011

中图分类号: R749.3 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)01-0066-06

基金项目: 湖北省 2021-2022 年度卫生健康科研
基金资助项目 (WJ2021F007)

作者简介: 雷雨 (1981-), 女, 主治医师, 主要从事
精神疾病诊疗方面的研究

通信作者: 刘伟, 副主任医师

MP: 15337255608

E-mail: 929463289@qq.com

Abstract: Objective To investigate the effects and mechanism of artesunate on hippocampal neuronal damage in schizophrenia rats by adjusting Janus kinase 1 (JAK1)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway. **Methods** This study induced a rat model of schizophrenia using ketamine and divided them into model group, low-dose experimental group ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ artesunate), medium-dose experimental group ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$

artesanate), and high-dose experimental group ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ artesunate), each with 12 rats. Another 12 rats were considered as normal group. After 21 days of administration, the open field test and three box social behavior experiment were used to detect schizophrenia symptoms in rats; hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe hippocampal neural tissue; Nissl staining was used to observe neuronal damage; terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) staining was used to detect neuronal apoptosis in the hippocampus; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus; Western blotting was used to detect JAK1 and STAT3-related protein expression in the hippocampus.

Results The intersection distances of the central areas of blank group, model group and low, medium and high dose experimental groups were (0.65 ± 0.08), (1.48 ± 0.18), (1.27 ± 0.15), (1.08 ± 0.13) and (0.77 ± 0.09) m, respectively; social interaction times are (63.53 ± 7.39), (31.73 ± 4.09), (38.38 ± 5.32), (44.97 ± 5.13) and (54.78 ± 6.27) s, respectively; the number of Nissl-positive cells in the hippocampus were (121.38 ± 13.54), (62.63 ± 6.87), (80.85 ± 8.93), (98.24 ± 9.49) and (118.23 ± 12.63) cells, respectively; the apoptosis rates were (2.94 ± 0.46)%, (34.73 ± 3.83)%, (25.75 ± 2.92)%, (16.49 ± 2.21)% and (6.83 ± 1.02)%, respectively; the levels of BDNF were (172.58 ± 19.48), (68.49 ± 8.31), (92.26 ± 10.22), (115.08 ± 13.34) and (142.82 ± 16.37) $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$, respectively; p-JAK1 protein relative expression levels were 0.38 ± 0.05 , 0.87 ± 0.09 , 0.73 ± 0.09 , 0.60 ± 0.08 and 0.44 ± 0.06 , respectively; p-STAT3 protein relative expression levels were 0.31 ± 0.04 , 0.79 ± 0.09 , 0.66 ± 0.08 , 0.53 ± 0.06 and 0.38 ± 0.05 , respectively, when comparing the above indicators between model group and blank group, comparing the above indicators between low, medium, high dose experimental groups and model group, there were statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusion**

Artesunate may improve hippocampal neuronal damage in schizophrenia rats by inhibiting JAK1/STAT3 signaling pathway.

Key words: artesunate; schizophrenia; neuronal damage; Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway

精神分裂症受遗传和环境因素影响,在普通人群中终生患病率约为1%,表现为一系列症状,分别为阳性症状和阴性症状,影响患者的学习、注意力、执行功能和记忆,但目前,精神分裂症仍然没有好的治疗药物^[1]。青蒿琥酯是一种半合成青蒿素衍生物,除了治疗疟疾外,还具有多种药理活性。在创伤性脑损伤大鼠中,青蒿琥酯治疗能够保护血脑屏障的完整性,抑制神经炎症,改善远期神经功能恢复^[2]。精神分裂症患者常表现出外周和中枢神经系统的慢性低度炎症,促炎细胞因子结合受体后,激活 Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK 1) 和 JAK1 磷酸化信号转导转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 诱导炎症相关基因的表达。在精神分裂症患者中, JAK1/STAT3 信号通路相关蛋白差异表达^[3],被激活的 JAK1/STAT3 诱导小胶质细胞活化,从而引发慢性神经炎症,损伤神经元^[4]。然而,目前,青蒿琥酯调节 JAK1/STAT3 信号通路对精神分裂症大鼠神经元损伤的影响仍需进一步研究,本研究旨在对青蒿琥酯对精神分裂症大鼠海马神经元损伤的影响进行研究,从而为精神分裂症的治疗提供依据。

材料与方法

1 材料

动物 60 只 9 周龄成年雄性 Wistar 大鼠, 体重 250 ~ 350 g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司湖北分公司, 生产许可证号: SCXK(鄂)2022-0030, 使用许可证号: SYXK(京)2022-0052。放在同一房间内分笼饲养, 每笼饲养 5 只, 12 h 明暗循环, (22 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 并随意进食和饮水。本实验经武汉市精神卫生中心动物伦理委员会批准(伦理批号: 2024ZK-08-065)。

药品与试剂 盐酸氯胺酮注射液, 规格: 2 mL/0.1 g, 批号: 20230612, 批准文号: 国药准字 H50021106, 重庆药友制药有限责任公司生产; 青蒿琥酯, 纯度: 99.89%, 规格: 200 mg, 批号: HY-N0193, 美国 Med Chem Express 公司生产; 苏木素伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒, 大连美仑生物技术有限公司生产; 大鼠脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 酶联免疫吸附试验 (enzyme

linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒、一步法末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 缺口末端标记 (terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick - end labeling, TUNEL) 细胞凋亡检测试剂盒、尼氏 (Nissl) 染色液 (C0117)、放射免疫沉淀试验 (radio immunoprecipitation assay, RIPA) 裂解液和超敏增强型 (enhanced chemiluminescence, ECL) 化学发光试剂盒, 均由上海碧云天生物技术有限公司生产; STAT3 兔单克隆抗体、JAK1 兔单克隆抗体、甘油醛 - 3 - 磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde - 3 - phosphate dehydrogenase, GAPDH) 兔单克隆抗体 (ab181602) 和山羊抗兔免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 二抗, 均由英国 Abcam 公司生产。

仪器 WZ - 50C6T 微量注射泵, 浙江史密斯医学仪器有限公司产品; ECLIPSE Ts2 倒置生物显微镜, 日本尼康株式会社产品; HistoCore BIOCUT 石蜡切片机, 德国徕卡相机股份公司产品; Tetra Cell 垂直电泳仪, 伯乐生命医学产品 (上海) 有限公司产品; HM - 96A 全自动酶标仪, 山东恒美电子科技有限公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建^[5]

大鼠均腹腔注射 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 氯胺酮以诱导精神分裂症, 每天 1 次, 持续 15 天。15 天后, Morris 水迷宫检测大鼠平均逃避潜伏期, 若造模大鼠的平均逃避潜伏期与空白组大鼠的差值高于其平均逃避潜伏期的 20%, 则视为精神分裂症大鼠造模成功^[6]。

2.2 动物分组与处理方法

60 只大鼠随机选择 12 只为空白组, 空白组正常喂养, 其他 48 只造模大鼠分为模型组、低剂量实验组、中剂量实验组和高剂量实验组。低、中、高剂量实验组分别每天 1 次腹腔注射 5、10、20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 青蒿琥酯^[7], 其余组腹腔注射等量生理盐水, 给药 21 天。

2.3 旷场测试法检测大鼠的紧张、焦虑和探索活动^[8]

大鼠旷场测试在一个长 100 cm、宽 100 cm、高 70 cm 的箱体中进行。大鼠单独接受 5 min 的训练。通过分析在场地中间停留时间的百分比来研究焦虑情况。跟踪和测量总覆盖距离和中心区域交叉情况。

2.4 三箱社交行为实验法检测大鼠社交功能^[8]

实验装置由 3 个箱子组成, 每个箱子尺寸为 $19 \text{ cm}^2 \times 45 \text{ cm}^2$ 。每个箱子之间的隔板是透明的玻璃

树脂板, 中间设有通道; 在左右 2 个箱子的中央, 放置 1 个均匀的金属笼子, 足以容纳 1 只大鼠。实验前, 将大鼠带入行为测试室 0.5 h; 实验开始后, 将 1 只陌生大鼠放入箱子一侧的金属笼子中, 而箱子另一侧的金属笼子是空的, 将测试大鼠放在另一侧的箱子中停留 5 min。然后移除隔开箱子的玻璃树脂板, 使测试大鼠在 3 个箱子中自由活动 5 min。记录大鼠与陌生大鼠的交流时间。

2.5 HE 染色法检测海马体神经组织^[9]

实验结束后, 麻醉大鼠并通过断头处死。解剖大鼠大脑以获得海马体组织, 制成冷冻切片, 储存在 -80°C 下。取冷冻切片, 用 4% 多聚甲醛固定 10 min, 苏木素染液染色 10 min, 冲洗并分化后, 置伊红染液 2 min, 冲洗并脱水, 透明, 封片, 用显微镜观察。

2.6 Nissl 染色法检测神经元损伤^[10]

用甲苯胺蓝对冷冻切片进行染色, 然后用酒精梯度 (75%、85%、95%) 脱水。染色液染色 5 min, 蒸馏水洗涤 2 次, 用 70% 乙醇洗涤 2 次。用 95% 乙醇脱水 2 次, 每次 2 min, 用二甲苯清洗载玻片 2 次, 每次 5 min。封片, 用显微镜观察, 用图像软件分析细胞数量。

2.7 TUNEL 染色法检测海马体神经元凋亡^[11]

将海马组织在 4% 多聚甲醛中固定 30 min, 洗涤, 然后在 0.5% Triton X - 100 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) 中透化 15 min, 洗涤, 加 TUNEL 检测液 50 μL , 37°C 避光孵育 60 min, PBS 洗涤 3 次, 用抗荧光淬灭封片液封片后, 用荧光显微镜捕获荧光图像。

2.8 ELISA 法检测海马体中 BDNF 水平

将海马组织用 RIPA 缓冲液裂解, 在 4°C 下以 $1.20 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 收集上清液, 严格按照 ELISA 试剂盒说明书测定 RIPA 可利用的 BDNF 水平。

2.9 蛋白质印迹法检测海马体 JAK1 和 STAT3 相关蛋白表达

用 RIPA 裂解液裂解大鼠海马体, 以 $1.20 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 并收集上清液。通过二喹啉甲酸法 (bicinchoninic acid, BCA) 蛋白质试剂盒定量蛋白质浓度。通过 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS - PAGE) 电泳分离蛋白质并转移到硝酸纤维素膜上。在 25°C 的 5% 脱脂牛奶中浸泡 0.5 h 后, 将膜与一抗 (JAK1 和 STAT3) 在 4°C 下孵育过夜, 然后将印迹与辣根过氧化物酶 (horseradish

peroxidase, HRP)偶联的羊抗兔 IgG 二抗在 25 ℃ 下偶联 1 h, ECL 显色后, 观察图像并计算相对表达水平。

3 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组数据比较用单因素方差分析, 组内比较用 Tukey 检验。

结 果

1 各组大鼠旷场测试结果的比较

与空白组相比, 模型组大鼠旷场覆盖的总距离在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但中心区域交叉距离显著增加 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 低、中、高剂量实验组大鼠中心区域交叉距离均显著减少 (均 $P < 0.05$), 且与剂量呈负相关, 见表 1。

2 各组大鼠三箱社交行为实验结果的比较

空白组、模型组和低、中、高剂量实验组大鼠社交互动时间分别为 (63.53 ± 7.39)、(31.73 ± 4.09)、(38.38 ± 5.32)、(44.97 ± 5.13) 和 (54.78 ± 6.27) s。与空白组相比, 模型组大鼠社交互动时间显著缩短 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 低、中、高剂量实验组大鼠社交互动时间均显著增加 (均 $P < 0.05$), 且与剂量呈正相关。

3 各组大鼠海马体 HE 染色

空白组大鼠海马体神经元结构正常, 排列规则; 模型组大鼠海马体神经元排列丧失, 细胞核固缩; 与模型组相比, 低、中、高剂量实验组神经元细胞核退化现象逐渐减轻, 见图 1。

4 各组大鼠海马体 Nissl 染色

与空白组相比, 模型组大鼠海马体 Nissl 阳性细胞数量显著减少 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 低、中、高剂量实验组大鼠海马体 Nissl 阳性细胞数量均显著增加 (均 $P < 0.05$), 且与剂量呈正相关, 见表 2。

5 各组大鼠海马神经元凋亡率的比较

与空白组相比, 模型组大鼠海马神经元凋亡率显著上升 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 低、中、高剂量实验组大鼠海马神经元凋亡率均显著降低 (均 $P < 0.05$), 且与剂量呈负相关, 见表 3。

表 1 各组大鼠总覆盖距离和中心区域交叉距离的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of total coverage distance and central area crossing distance of rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Total coverage distance (m)	Central area crossing distance (m)
Blank	12	21.58 ± 2.63	0.65 ± 0.08
Model	12	23.34 ± 2.78	1.48 ± 0.18*
Low - dose experimental	12	22.63 ± 2.73	1.27 ± 0.15 [#]
Medium - dose experimental	12	21.89 ± 2.68	1.08 ± 0.13 [△]
High - dose experimental	12	21.75 ± 2.71	0.77 ± 0.09 [▲]

Blank group: Normal treatment; Modeled group: Intraperitoneal injection of 25 mg · kg⁻¹ ketamine; Low - dose experimental group: Intraperitoneal injection of 5 mg · kg⁻¹ artesunate; Medium - dose experimental group: Intraperitoneal injection of 10 mg · kg⁻¹ artesunate; High - dose experimental group: Intraperitoneal injection of 20 mg · kg⁻¹ artesunate; Compared with blank group, * $P < 0.05$; Compared with model group, [#] $P < 0.05$; Compared with low - dose experimental group, [△] $P < 0.05$; Compared with medium - dose experimental group, [▲] $P < 0.05$.

表 2 各组大鼠海马体 Nissl 染色阳性细胞数的比较 ($\times 200$) ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of number of Nissl - positive cells in hippocampus of rats in each group ($\times 200$) ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Number of nissl positive cells
Blank	12	121.38 ± 13.54
Model	12	62.63 ± 6.87*
Low - dose experimental	12	80.85 ± 8.93 [#]
Medium - dose experimental	12	98.24 ± 9.49 [△]
High - dose experimental	12	118.23 ± 12.63 [▲]

Compared with blank group, * $P < 0.05$; Compared with model group, [#] $P < 0.05$; Compared with low - dose experimental group, [△] $P < 0.05$; Compared with medium - dose experimental group, [▲] $P < 0.05$.

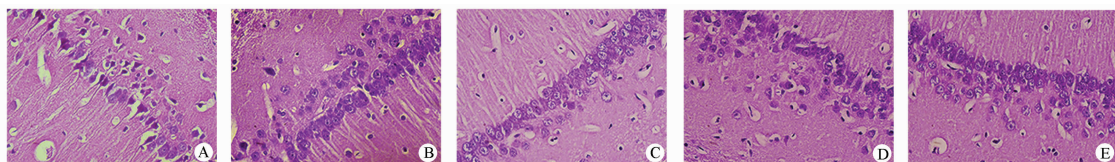


图 1 苏木精 - 伊红 (HE) 染色法检测各组大鼠海马体神经元结构 ($\times 200$)

Figure 1 Neuronal structure of hippocampus in rats in each group detected by hematoxylin - eosin (HE) ($\times 200$)

A: Blank group; B: Model group; C: Low - dose experimental group; D: Medium - dose experimental group; E: High - dose experimental group.

6 各组大鼠海马体中 BDNF 水平的比较

空白组、模型组和低、中、高剂量实验组大鼠 BDNF 水平分别为 (172.58 ± 19.48) 、 (68.49 ± 8.31) 、 (92.26 ± 10.22) 、 (115.08 ± 13.34) 和 $(142.82 \pm 16.37) \text{ pg} \cdot \text{mg}^{-1}$ 。与空白组相比,模型组大鼠海马体中 BDNF 水平显著降低 ($P < 0.05$);与模型组相比,低、中、高剂量实验组大鼠海马体中 BDNF 水平均显著升高 (均 $P < 0.05$),且与剂量呈正相关。

7 各组大鼠海马体中 JAK1 和 STAT3 蛋白表达

与空白组相比,模型组大鼠海马体中 p-JAK1/JAK1 和 p-STAT3/STAT3 蛋白相对表达水平均显著升高 (均 $P < 0.05$);与模型组比较,低、中、高剂量实验组大鼠海马体中 p-JAK1/JAK1 和 p-STAT3/STAT3 蛋白相对表达水平均显著降低 (均 $P < 0.05$),且与剂量呈负相关,见图 2 与表 4。

表 3 各组大鼠海马体神经元凋亡率比较 ($\times 100$) ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of apoptosis rates of rat hippocampal neurons in each group ($\times 100$) ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Apoptosis rate (%)
Blank	12	2.94 ± 0.46
Model	12	$34.73 \pm 3.83^*$
Low-dose experimental	12	$25.75 \pm 2.92^\#$
Medium-dose experimental	12	$16.49 \pm 2.21^\Delta$
High-dose experimental	12	$6.83 \pm 1.02^\blacktriangle$

Compared with blank group, $*P < 0.05$; Compared with model group,

$^\#P < 0.05$; Compared with low-dose experimental group, $^\Delta P < 0.05$;

Compared with medium-dose experimental group, $^\blacktriangle P < 0.05$.

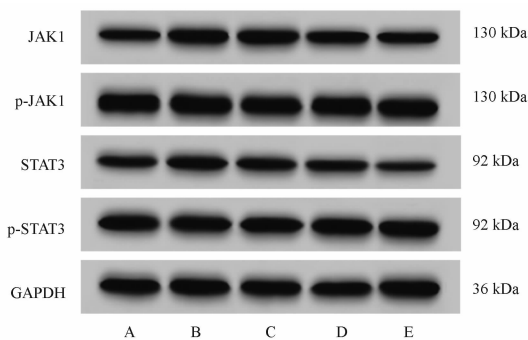


图 2 蛋白质印迹法检测激活 Janus 激酶 1 (JAK1) 和 JAK1 磷酸化信号转导转录激活因子 3 (STAT3) 相关蛋白相对表达水平

Figure 2 Janus kinase 1 (JAK1) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) related protein relative expression levels detected by Western blot

A: Blank group; B: Model group; C: Low-dose experimental group; D: Medium-dose experimental group; E: High-dose experimental group.

表 4 各组大鼠海马体磷酸化 - (p-) JAK1 和 p-STAT3 蛋白相对表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of phosphorylation - (p-) JAK1 and p-STAT3 protein relative expression levels in hippocampus of rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	p-JAK1/JAK1	p-STAT3/STAT3
Blank	12	0.38 ± 0.05	0.31 ± 0.04
Model	12	$0.87 \pm 0.09^*$	$0.79 \pm 0.09^*$
Low-dose experimental	12	$0.73 \pm 0.09^\#$	$0.66 \pm 0.08^\#$
Medium-dose experimental	12	$0.60 \pm 0.08^\Delta$	$0.53 \pm 0.06^\Delta$
High-dose experimental	12	$0.44 \pm 0.06^\blacktriangle$	$0.38 \pm 0.05^\blacktriangle$

Compared with blank group, $*P < 0.05$; Compared with model group,

$^\#P < 0.05$; Compared with low-dose experimental group, $^\Delta P < 0.05$;

Compared with medium-dose experimental group, $^\blacktriangle P < 0.05$.

讨 论

精神分裂症是一类以思维障碍、社交退缩、认知功能损伤为核心特征的严重精神疾病,其病理机制复杂[12]。目前,临床常用的多巴胺 D2 受体阻断类抗精神病药物存在明确局限性,难以治疗精神分裂症的全谱系症状,易引发运动障碍、体重增加、代谢紊乱等常见药物不良反应,因此,迫切需要开发新型治疗策略以满足精神分裂症患者的治疗需求[13]。

青蒿琥酯是 1 种半合成的倍半萜内酯类青蒿素衍生物,具有优异的水溶性、高稳定性和口服生物利用度[14]。研究表明,青蒿琥酯能够减轻神经炎症,缓解紫杉醇诱导的小鼠神经性疼痛[15];增强线粒体自噬,发挥神经保护作用,治疗 N-甲基天冬氨酸受体抗体脑炎[16]。BDNF 作为重要的神经营养因子,对神经元存活、分化及功能维持至关重要,其表达下调是精神分裂症的典型病理特征。本研究表明,与正常组相比,模型组大鼠的中心区域交叉距离增加,表明大鼠焦虑加重,而社交互动时间减少,表明大鼠社交能力下降;海马神经元损伤、Nissl 体数量减少、神经元凋亡增加;海马体 BDNF 水平显著降低;而低、中、高剂量的青蒿琥酯治疗均可以减轻大鼠的焦虑、社交障碍以及海马神经元的损伤和凋亡,增加 Nissl 体数量和 BDNF 水平,且高剂量优于中剂量和低剂量;提示青蒿琥酯能够上调 BDNF 表达、抑制神经元凋亡、促进神经修复,减轻氯胺酮诱导的精神分裂症大鼠海马体神经元损伤。此外,本研究仅用旷场测试和三箱社交实验评估大鼠行为学,主要聚焦精神分裂症的阳性症状及社交缺陷,不足之处在于行为学评价不够全面,后续研究可在此基础上补充更系统的行为学测试。

JAK/STAT 轴与癌症、炎症和免疫有关[17],多种细胞生长因子会影响 JAK/STAT 信号传导[18]。

JAK-STAT信号通路是高度保守的信号中枢,可以协调神经元活动和大脑发育。此外,JAK/STAT的过度激活与各种神经并发症有关,包括神经炎症、细胞凋亡和氧化应激,可能表现为神经和神经精神疾病^[19]。抑制JAK/STAT通路可以抑制先天和适应性细胞的激活和浸润,从而减少帕金森小鼠模型中的神经炎症^[20]。大剂量地塞米松在创伤性脑损伤后通过糖皮质激素受体/JAK1/STAT3信号通路调节小胶质细胞极化^[21]。因此,本研究检测JAK1、STAT3相关蛋白表达,结果发现,模型组大鼠海马体中p-JAK1、p-STAT3蛋白表达升高;而各剂量的青蒿琥酯可以抑制精神分裂症大鼠海马体中p-JAK1和p-STAT3蛋白表达,表明青蒿琥酯可以特异性抑制JAK1/STAT3通路的磷酸化激活,推测青蒿琥酯改善精神分裂症大鼠海马损伤的机制为通过抑制JAK1/STAT3信号通路过度激活,减少神经元凋亡、保护神经元结构,上调BDNF表达,进而改善海马体神经功能,最终缓解精神分裂症相关行为异常。

本研究提示:青蒿琥酯可以改善氯胺酮诱导的精神分裂症大鼠海马体神经元损伤,从而减轻大鼠的精神病性症状,其作用机制可能包括JAK1/STAT3信号通路的调控。本研究有助于研究精神分裂症的发病机制和开发精神分裂症的治疗药物。此外,本研究局限性在于仅选用雄性大鼠构建模型,未纳入雌性大鼠,因此,本研究仅能反映青蒿琥酯对雄性精神分裂症模型的作用,无法直接外推至雌性个体,后续研究可纳入雌性大鼠,并同步控制动情周期研究。

参考文献:

- [1] PAUL S M, YOHAN S E, BRANNAN S K, et al. Muscarinic receptor activators as novel treatments for schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2024, 96(8): 627—637.
- [2] ZHOU Z, HOU J, LI Q. Artesunate attenuates traumatic brain injury - induced impairments in rats[J]. *Transl Neurosci*, 2020, 11(1): 309—318.
- [3] FERNANDES B S, DAI Y, JIA P, et al. Charting the proteome landscape in major psychiatric disorders: From biomarkers to biological pathways towards drug discovery [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2022, 61(1): 43—59.
- [4] RIZOS E, THELERITIS C, TSOPORIS J N, et al. Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathway in schizophrenia (review)[J]. *Biomed Rep*, 2025, 24(1): 17.
- [5] VALVASSORI S S, CARARO J H, MENEGAS S, et al. Haloperidol elicits oxidative damage in the brain of rats submitted to the ketamine - induced model of schizophrenia[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 170(1): 246—253.
- [6] 王德佳, 杨波. 大黄素对精神分裂症大鼠海马组织PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响[J]. *河北医学*, 2024, 30(9): 1446—1451.
- [7] 曹银利, 孙亚洲, 崔清洋, 等. 青蒿琥酯通过抑制NLRP3炎性体激活和炎性细胞因子分泌减轻新生大鼠缺氧缺血性脑损伤[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2023, 39(5): 410—415.
- [8] GUO C, LIU Y, FANG M S, et al. ω -3PUFAs improve cognitive impairments through Ser133 phosphorylation of CREB upregulating BDNF/TrkB signal in schizophrenia[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 1271—1286.
- [9] JIANG H, CHEN L, LI Y, et al. Effects of acupuncture on regulating the hippocampal inflammatory response in rats exposed to post-traumatic stress disorder[J]. *Neurosci Lett*, 2023, 796(1): 137056.
- [10] LI C, WU Z, XUE H, et al. Ferroptosis contributes to hypoxic - ischemic brain injury in neonatal rats: Role of the SIRT1/Nrf2/GPx4 signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(12): 2268—2280.
- [11] DING L, YE H, GU L D, et al. Echinacoside alleviates cognitive impairment in cerebral ischemia rats through α 7nAChR - induced autophagy[J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(9): 809—816.
- [12] GEBREEGZIABHERE Y, HABATMU K, MIHRETU A, et al. Cognitive impairment in people with schizophrenia: An umbrella review[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2022, 272(7): 1139—1155.
- [13] KINON B J, LEUCHT S, TAMMINGA C, et al. Rationale for adjunctive treatment targeting multiple mechanisms in schizophrenia [J/OL]. *J Clin Psychiatry*, 2024, 85(3): 23nr15240. 2022 - 06 - 30 [2025 - 04 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35849970/>.
- [14] ZHANG J, LI Y, WAN J, et al. Artesunate: A review of its therapeutic insights in respiratory diseases [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104(1): 154259.
- [15] LI Y, KANG J, XU Y, et al. Artesunate alleviates paclitaxel - induced neuropathic pain in mice by decreasing metabotropic glutamate receptor 5 activity and neuroinflammation in primary sensory neurons[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15(1): 902572.
- [16] LIU J, HUANG Y, QIAN T, et al. Exploring the neuroprotective role of artesunate in mouse models of anti - NMDAR encephalitis: Insights from molecular mechanisms and transmission electron microscopy[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 269.
- [17] AGASHE R P, LIPPMAN S M, KURZROCK R. JAK: Not just another kinase[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(12): 1757—1764.
- [18] SAMRA S, BERGERSON J R E, FREEMAN A F, et al. JAK - STAT signaling pathway, immunodeficiency, inflammation, immune dysregulation, and inborn errors of immunity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2025, 155(2): 357—367.
- [19] KUMAR S, MEHAN S, NARULA A S. Therapeutic modulation of JAK - STAT, mTOR, and PPAR - γ signaling in neurological dysfunctions[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(1—2): 9—49.
- [20] HONG H, WANG Y, MENARD M, et al. Suppression of the JAK/STAT pathway inhibits neuroinflammation in the line 61 - PFF mouse model of Parkinson's disease[J/OL]. *Res Sq*, 2024, 7: 7273. 2024 - 09 - 01 [2025 - 04 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39218899/>.
- [21] YANG M, BAI M, ZHUANG Y, et al. High - dose dexamethasone regulates microglial polarization via the GR/JAK1/STAT3 signaling pathway after traumatic brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(9): 2611—2623.