

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

芬戈莫德改善抑郁症模型大鼠抑郁行为的研究

Research on improvement effects of fingolimod on depressive behavior in a rat model of depression disorder

郭玲, 陈永权, 王玉龙,
姚卫东, 王浩, 陈伟

(皖南医学院 第一附属医院、弋矶山医院 麻醉科, 安徽 芜湖 241001)

GUO Ling, CHEN Yong-quan,
WANG Yu-long, YAO Wei-dong,
WANG Hao, CHEN Wei(Department of Anesthesiology, The First
Affiliated Hospital of Southern Anhui
Medical College, Yijishan Hospital, Wuhu
241001, Anhui Province, China)基金项目: 安徽省高校自然科学基金计划基金
资助项目(2023AH051745)作者简介: 郭玲(1989-), 女, 主治医师, 主要从事
认知与疼痛方面的工作通信作者: 陈永权, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13956196920
E-mail: chenyc263@163.com

摘要:目的 探讨芬戈莫德(FTY720)对抑郁症大鼠模型的抑郁行为的改善效果及相关作用机制。**方法** 将SD大鼠分为对照组(正常饲养)、模型组(构建抑郁模型)和低、中、高剂量组(构建抑郁模型前分别给予0.1、0.3和1.0 mg·kg⁻¹ FTY720),每组10只。用苏木精-伊红(HE)染色法检测海马组织形态,用糖水偏好实验评估抑郁症状,用Morris水迷宫实验评估认知功能,用原位末端转移酶标记法检测神经元细胞凋亡,用实时荧光定量聚合酶链反应及免疫荧光法检测核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体通路相关蛋白表达水平、高效液相色谱法检测各脑区多巴胺(DA)含量。**结果** 对照组、模型组和低、中、高剂量组的糖水偏好率分别为(81.95±9.06)%、(59.72±8.32)%、(62.34±7.58)%、(68.08±7.94)%和(79.61±9.25)%,逃逸潜伏期分别为(18.73±2.06)、(34.25±3.87)、(31.64±2.92)、(25.97±2.43)和(19.86±1.95)s,调亡率分别为(3.93±0.65)%、(28.75±5.94)%、(24.63±3.21)%、(15.27±2.58)%和(6.08±1.74)%,NLRP3 mRNA相对表达水平分别为1.00±0.17、4.89±0.64、4.31±0.72、2.52±0.58和1.87±0.25,调亡相关斑点样蛋白(ASC) mRNA相对表达水平分别为1.00±0.14、2.67±0.53、2.28±0.39、1.54±0.26和1.39±0.21,前额叶皮质区(PFC)DA含量分别为(795.42±64.38)、(547.93±52.65)、(571.08±51.97)、(662.45±73.89)和(748.96±81.53)μg·g⁻¹,伏隔核区(NAc)DA含量分别为(2186.53±124.97)、(1672.84±109.25)、(1769.65±112.14)、(1904.27±106.63)和(2065.92±127.58)μg·g⁻¹,腹侧被盖区(VTA)DA含量分别为(1765.83±108.29)、(1316.73±115.84)、(1378.52±94.36)、(1494.76±103.21)和(1653.94±108.45)μg·g⁻¹。模型组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均P<0.001);中剂量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);高剂量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<0.001)。**结论** FTY720可调节抑郁模型大鼠的神经元损伤及认知功能,其抗抑郁机制可能与抑制NLRP3炎症小体通路激活、增加PFC-NAc-VTA神经环路中DA的含量有关。**关键词:** 芬戈莫德;抑郁;海马组织;前额叶皮质;神经环路;多巴胺;核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.06.014

中图分类号:R971 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)06-0822-06

Abstract: Objective To explore the effect of fingolimod(FTY720) on depressive behavior in depressive disorder rats and its related mechanism. **Methods** The SD rats were divided into the following groups: Control group (normal feeding), model group (depression model

construction), and low, medium, high groups (administering 0.1, 0.3 and 1.0 mg · kg⁻¹ FTY720 prior to constructing the depression model, respectively), with 10 rats in each group. The hippocampal tissue morphology was assessed using hematoxylin – eosin (HE) staining; depression symptoms were evaluated through the sucrose preference test; cognitive function was assessed using the Morris water maze test; neuronal apoptosis was detected by terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick – end labeling (TUNEL); levels of nucleotide – binding oligomerization domain – like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome pathway – related proteins were measured by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT – PCR) and immunofluorescence; dopamine (DA) content in different brain regions was analyzed by high – performance liquid chromatography. **Results** After different treatments, the sugar – water preference rates in control, model and low, medium, high groups were (81.95 ± 9.06)%, (59.72 ± 8.32)%, (62.34 ± 7.58)%, (68.08 ± 7.94)% and (79.61 ± 9.25)%, respectively; the escape latencies were (18.73 ± 2.06), (34.25 ± 3.87), (31.64 ± 2.92), (25.97 ± 2.43) and (19.86 ± 1.95) s, respectively; apoptosis rates were (3.93 ± 0.65)%, (28.75 ± 5.94)%, (24.63 ± 3.21)%, (15.27 ± 2.58)% and (6.08 ± 1.74)%, respectively; *NLRP3* mRNA relative expression levels were 1.00 ± 0.17, 4.89 ± 0.64, 4.31 ± 0.72, 2.52 ± 0.58 and 1.87 ± 0.25; *ASC* mRNA relative expression levels were 1.00 ± 0.14, 2.67 ± 0.53, 2.28 ± 0.39, 1.54 ± 0.26 and 1.39 ± 0.21; DA contents in PFC region were (795.42 ± 64.38), (547.93 ± 52.65), (571.08 ± 51.97), (662.45 ± 73.89) and (748.96 ± 81.53) μg · g⁻¹; DA contents in NAc region were (2 186.53 ± 124.97), (1 672.84 ± 109.25), (1 769.65 ± 112.14), (1 904.27 ± 106.63) and (2 065.92 ± 127.58) μg · g⁻¹; DA contents in the VTA region were (1 765.83 ± 108.29), (1 316.73 ± 115.84), (1 378.52 ± 94.36), (1 494.76 ± 103.21) and (1 653.94 ± 108.45) μg · g⁻¹. Compared with the control group, the above indexes in the model group were statistically significant (all *P* < 0.001). Compared with the model group, the above indexes in the middle dose group were statistically significant (all *P* < 0.05). Compared with the model group, the above indexes in the high dose group were statistically significant (all *P* < 0.001). **Conclusion** FTY720 can regulate neuronal damage and cognitive function in depressed model rats, and its antidepressant mechanism may be related to inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome pathway and increasing the content of DA in the neural circuit of PFC – ARC – VTA.

Key words: fingolimod; depression; hippocampal tissue; prefrontal cortex; neurocircuitry; dopamine; nucleotide – binding oligomerization domain – like receptor protein 3

抑郁症是一种以长期持续的兴趣减退、情绪低落等为主要临床特征的常见心理和精神疾病,严重时会导致多种躯体化症状,是影响全球健康的最大疾病^[1]。目前,临床上多选用选择性5 – 羟色胺再摄取抑制药等抗抑郁药物治疗,但多达40%患者疗效欠佳,且易出现复发和药物不良反应等问题^[2]。已有研究揭示,心理应激可转化为大脑和外周炎症信号,继而影响神经递质和神经回路,最终导致抑郁症的发生^[3]。芬戈莫德可以通过调节1 – 磷酸鞘氨醇受体(sphingosine – 1 – phosphate receptor, S1PR)介导多种免疫炎症及氧化应激反应,发挥对局灶性脑缺血大鼠的神经保护作用^[4]。本研究旨在探讨芬戈莫德对大鼠抑郁行为的影响及可能的作用机制。

材料与方法

1 材料

动物 SPF级健康雄性SD大鼠,鼠龄6周,体质

量(200 ± 20)g,购自安徽医科大学。动物生产许可证号:SCXK(皖)2022 – 0001。本研究经皖南医学院动物伦理委员会批准(伦理批号:WNMC – AWE – 2024291)。

药品与试剂 盐酸芬戈莫德胶囊(FTY720),规格:每粒0.5 mg,批号:SKHF6,注册证号:国药准字J20190024,购自瑞士Novartis Pharma Stein AG公司;盐酸多巴胺(dopamine, DA),纯度:≥98%,批号:101185,购自中国食品药品检定研究院。凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis – associated speck – like protein containing a CARD, ASC)、核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3(nucleotide – binding oligomeric structural domain – like receptor protein 3, NLRP3)、甘油醛 – 3 – 磷酸脱氢酶(glyceraldehyde – 3 – phosphate dehydrogenase, GAPDH)、胱天蛋白酶 – 1(cysteiny l aspartate specific proteinase – 1, Caspase – 1)引物,均购自生工生物工程公司;原位末端转移酶标记技术(terminal

deoxynucleotidyl transferase – mediated dUTP nick end labeling, TUNEL) 细胞凋亡检测试剂盒、苏木精 – 伊红 (hematoxylin – eosin, HE) 染色试剂盒, 均购自上海碧云天生物技术公司; NLRP3 抗体、Alexa FluorTM 标记的山羊抗鼠免疫球蛋白 G 二抗, 均购自美国 Thermo Fisher 公司。

仪器 LightCycler 480 II 荧光定量聚合酶链反应 (quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT – PCR) 仪, 瑞士 Roche 公司产品; Morris 水迷宫, 上海欣软信息科技有限公司产品; Eclipse Ti – SR 荧光显微镜, 日本尼康公司产品; L – ECD – 6A 电化学检测器, 日本岛津公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建^[5]

用慢性不可预知性温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 结合孤养法建立抑郁模型大鼠。每笼饲养 1 只大鼠并接受各种不同的应激刺激, 每天从以下 9 种方法随机选取 1 种进行刺激, 共刺激 6 周。①禁食 24 h; ②禁水 24 h; ③潮湿垫料; ④倾笼; ⑤行为限制; ⑥昼夜颠倒; ⑦4 ℃冰浴游泳; ⑧电击足底; ⑨夹尾 1 min。

2.2 动物分组与处置方法

将大鼠分为对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组, 每组 10 只。对照组: 正常饲养, 给药期间给予等体积去离子水, 持续腹腔注射 6 周。模型组: 按“2.1”的方法造模, 给药期间给予等体积去离子水, 持续腹腔注射 6 周。低、中、高剂量组: 按“2.1”的方法造模前 1 d, 分别腹腔注射给予 0.1、0.3 和 1.0 mg · kg⁻¹ FTY720, 持续腹腔注射 6 周。

2.3 糖水偏好实验评估抑郁症状^[6]

在实验开始前先放置 2 瓶 1% 蔗糖溶液使大鼠适应 24 h, 之后再随机放置一瓶蔗糖溶液和一瓶纯净水适应 24 h。正式的糖水偏好实验前所有大鼠禁水禁食 24 h, 然后随机放置已知质量的一瓶纯水和一瓶蔗糖溶液, 1 h 后记录纯水和蔗糖溶液质量及糖水偏好率。

2.4 Morris 水迷宫实验评估大鼠认知功能^[7]

水迷宫水池 (高 50 cm, 直径 150 cm, 水深 25 cm) 中置入圆形平台 (直径 12 cm, 高 22 cm) 并划分为 4 个均等象限, 第三象限处放入大鼠并引导其停留平台 20 s 后推入水池, 每天 4 次, 训练 5 d, 用计算机系统记录穿越平台次数和逃避潜伏期, 第 6 天取出平台。

2.5 HE 染色法检测海马组织的形态^[8]

各大鼠取血后, 迅速用 4% 多聚甲醛于心脏进行

灌注固定, 并取大鼠大脑的海马组织, 脱水、包埋、切片、HE 染色、光学显微镜成像。

2.6 TUNEL 法检测大鼠神经细胞的凋亡情况^[8]

脑皮质组织石蜡切片脱蜡、水化、修复、透化后, 按照 TUNEL 试剂盒说明书进行操作, 4', 6 – 二脒基 – 2' – 苯基吲哚 (4', 6 – diamidino – 2' – phenylindole, DAPI) 染色后洗涤、封片, 在光镜下计数总细胞数和阳性细胞数, 并计算细胞凋亡率。

2.7 qRT – PCR 法检测 NLRP3 相关蛋白的 mRNA 水平^[9]

用 TRizol 试剂从大鼠脑皮质组织中分离总 RNA, 鉴定纯度及完整性后, 将总 RNA 反转录为互补 DNA, 以 GAPDH 为内参进行 PCR 扩增。用 2^{-ΔΔCt} 法计算 NLRP3、ASC 及 Caspase – 1 mRNA 相对表达水平。

2.8 高效液相色谱法检测各脑区 DA 含量^[10]

将大鼠脑组织置于冰盘上, 根据大鼠脑立体定位图取 PFC 区、NAc 区及 VTA 区组织, 液氮急冻, 24 h 后于 -80 ℃ 冻存。测定条件: DiamonsilTM C₁₈ 色谱柱 (200 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为柠檬酸缓冲液 (A) – 甲醇 (B) (85:15, V/V), pH = 3.7, 梯度洗脱: 0 ~ 10 min, 5% B; 10 ~ 15 min, 10% B; 15 ~ 30 min, 15% B; 30 ~ 40 min, 25% B; 40 ~ 50 min, 40% B, 流速为 1.0 mL · min⁻¹, 柱温为 37 ℃。测定前对各区脑组织称质量后, 制备进样样品 (加入 0.1 mol · L⁻¹ 高氯酸溶液后匀浆, 离心, 取上清液), 电化学系统记录峰面积, 根据 DA 的标准曲线定量。

3 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间用单因素方差分析, 组间比较用独立样本 *t* 检验。

结 果

1 FTY720 对抑郁模型大鼠糖水偏好率的影响

对照组大鼠正常饲养, 模型组用 CUMS 结合孤养法构建抑郁症模型, 低、中、高剂量组构建抑郁症模型以及分别给予 0.1、0.3、1.0 mg · kg⁻¹ FTY720。

糖水偏好实验结果显示: 对照组、模型组和低、中、高剂量组大鼠的糖水偏好率分别为 (81.95 ± 9.06)%、(59.72 ± 8.32)%、(62.34 ± 7.58)%、(68.08 ± 7.94)% 和 (79.61 ± 9.25)%。模型组与对照组比较, 大鼠的糖水偏好率显著降低 (*P* < 0.001); 中、高剂量组大鼠的糖水偏好率均较模型组显著提高 (*P* < 0.05, *P* < 0.001)。

2 FTY720 对抑郁模型大鼠认知功能的影响

水迷宫实验结果显示:对照组、模型组和低、中、高剂量组大鼠的逃避潜伏期分别为(18.73 ± 2.06)、(34.25 ± 3.87)、(31.64 ± 2.92)、(25.97 ± 2.43)和(19.86 ± 1.95)s,穿越平台次数分别为(12.58 ± 2.42)、(6.14 ± 1.53)、(7.69 ± 1.78)、(8.25 ± 1.64)和(10.73 ± 2.31)次。模型组与对照组比较,逃逸潜伏期显著增加,穿越平台次数显著降低(均 $P < 0.001$);中、高剂量组逃逸潜伏期均较模型组显著降低(均 $P < 0.001$),穿越平台次数均较模型组显著增加($P < 0.01$, $P < 0.001$)。

3 FTY720 对抑郁模型大鼠海马组织病理损伤的影响

HE 染色结果显示:对照组海马组织神经元形态结构正常;模型组和低剂量组分别与对照组比较,神经元出现核固缩、胞质染色加深、胞体水肿等现象;中、高剂量组与模型组比较,海马组织病理损伤程度呈剂量依赖性减轻,上述病理症状均得到改善,见图 1。

4 FTY720 对抑郁模型大鼠脑皮质组织神经细胞凋亡的影响

TUNEL 结果显示:对照组、模型组和低、中、高剂

量组大鼠脑部神经细胞的凋亡率分别为(3.93 ± 0.65)%、(28.75 ± 5.94)%、(24.63 ± 3.21)%、(15.27 ± 2.58)%和(6.08 ± 1.74)%。模型组与对照组比较,大鼠脑部神经细胞的凋亡率显著升高($P < 0.001$);中、高剂量组大鼠脑部神经细胞的凋亡率均较模型组显著下降(均 $P < 0.001$),见图 2。

5 FTY720 对抑郁模型大鼠 NLRP3 炎症小体的抑制作用

模型组与对照组比较,大鼠脑皮质组织中 *NLRP3*、*ASC*、*Caspase-1* mRNA 相对表达水平均显著上升(均 $P < 0.001$);中、高剂量组脑皮质组织中 *NLRP3*、*ASC*、*Caspase-1* mRNA 相对表达均较模型组显著下调(均 $P < 0.001$),见表 1。

6 FTY720 对抑郁模型大鼠 PFC - NAc - VTA 神经环路 DA 含量的影响

高效液相色谱法结果显示:模型组与对照组比较,大鼠 PFC 区、NAc 区和 VTA 区的 DA 含量均显著降低(均 $P < 0.001$);中、高剂量组大鼠 PFC 区、NAc 区和 VTA 区的 DA 含量均较模型组显著上升($P < 0.01$, $P < 0.001$),见表 2。

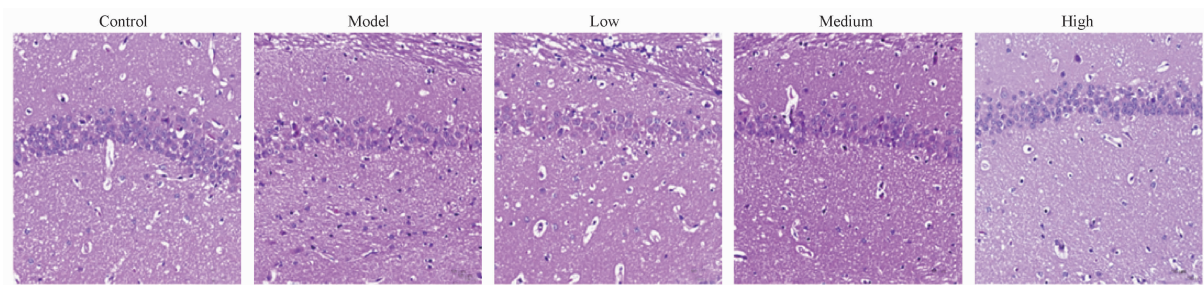


图 1 各组大鼠海马组织苏木精 - 伊红(HE)染色的结果($\times 200$)

Figure 1 Results of hematoxylin - eosin (HE) staining of hippocampal tissue in each group($\times 200$)

Control group: Normal + deionized water; Model group: Depression model + deionized water; Low group: Depression model + $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ fingolimod (FTY720); Medium group: Depression model + $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ FTY720; High group: Depression model + $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ FTY720.

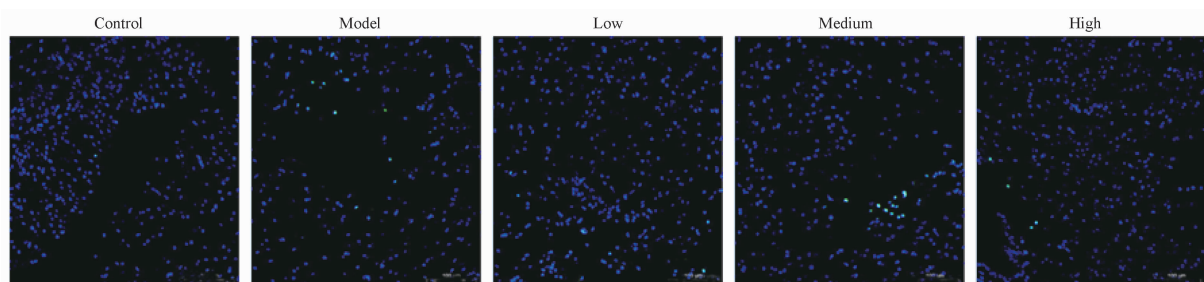


图 2 用原位末端转移酶标记法(TUNEL)检测各组大鼠脑部神经细胞的凋亡情况($\times 100$)

Figure 2 Terminal deoxynucleotidyl transferase - mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) detected the apoptosis of brain neurons in each group($\times 100$)

表1 各组大鼠核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体相关蛋白 mRNA 的相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The relative expression levels of nucleotide - binding oligomeric structural domain - like receptor protein 3 (NLRP3) inflammatior - related protein mRNA in each group of rats($\bar{x} \pm s$)

Group	n	NLRP3	ASC	Caspase - 1
Control	10	1.00 $\pm$ 0.17	1.00 $\pm$ 0.14	1.00 $\pm$ 0.16
Model	10	4.89 $\pm$ 0.64 ***	2.67 $\pm$ 0.53 ***	2.95 $\pm$ 0.43 ***
Low	10	4.31 $\pm$ 0.72	2.28 $\pm$ 0.39	2.71 $\pm$ 0.42
Medium	10	2.52 $\pm$ 0.58 ###	1.54 $\pm$ 0.26 ###	2.24 $\pm$ 0.28 ###
High	10	1.87 $\pm$ 0.25 ###	1.39 $\pm$ 0.21 ###	1.76 $\pm$ 0.23 ###

Dose refer to figure 1;ASC;Apoptosis - associated speck - like protein containing a CARD;Caspase - 1;Cysteinyl aspartate specific proteinase - 1; Compared with the control group, *** $P < 0.001$;Compared with the model group, ### $P < 0.001$.

表2 各组大鼠前额叶皮质(PFC) - 伏隔核(NAc) - 腹侧被盖区(VTA)神经环路多巴胺(DA)含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of dopamine (DA) content in the neural circuit of prefrontal cortex - nucleus accumbens - ventral tegmental area (PFC - NAc - VTA) in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	PFC area ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	NAc area ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	VTA area ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)
Control	795.42 $\pm$ 64.38	2 186.53 $\pm$ 124.97	1 765.83 $\pm$ 108.29
Model	547.93 $\pm$ 52.65 ***	1 672.84 $\pm$ 109.25 ***	1 316.73 $\pm$ 115.84 ***
Low	571.08 $\pm$ 51.97	1 769.65 $\pm$ 112.14	1 378.52 $\pm$ 94.36
Medium	662.45 $\pm$ 73.89 ###	1 904.27 $\pm$ 106.63 ###	1 494.76 $\pm$ 103.21 ##
High	748.96 $\pm$ 81.53 ###	2 065.92 $\pm$ 127.58 ###	1 653.94 $\pm$ 108.45 ###

Dose and n refer to tablet 1; Compared with the control group, *** $P < 0.001$; Compared with the model group, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$.

讨 论

快感缺失指动机下降且从活动中体验到的快乐减少,是抑郁症的核心缺损症状之一^[11]。FTY720 为强效脂质介质 S1PR 的结构类似物,可以竞争性结合相应受体 S1PRs,对细胞内多条通路进行信号传导,进而调节神经系统内具有自我更新和多向分化潜能细胞的存活、增殖、分化及迁移等生物学功能,可作为治疗多种神经系统疾病的替代药物^[12]。有研究报道,FTY720 可与淋巴细胞中的 S1PRs 结合抑制淋巴细胞从淋巴结迁入中枢神经系统,减轻温和应激所致的炎症反应^[13]。本研究发现,抑郁症大鼠糖水偏好率、穿越平台次数均明显降低,逃逸潜伏期增加,提示以快感缺失为主要表现的抑郁大鼠模型构建成功,而给予中、高剂量 FTY720 均可逆转其变化,证实 FTY720 可剂量依赖性改善 CUMS 诱导的大鼠抑郁行为,提高认知能力。慢性应激可损害大脑功能及增加神经元对

损伤的敏感性,而海马、皮质、杏仁核在内的前脑区域是应激反应及调节情绪的关键脑区。有研究证实,抑郁症大鼠存在海马结构受损,而海马神经元的凋亡增加、再生障碍等可导致抑郁症的发生^[14]。舒亚桥^[15]研究发现,FTY720 可以改善 CUMS 所致抑郁行为,通过激活丝氨酸/苏氨酸激酶/糖原合成酶激酶 - 3 β 信号通路,增强神经元可塑性,刺激神经元新生,与本研究结果类似,推测 FTY720 可能通过拮抗神经细胞凋亡来发挥抗抑郁作用。

NLRP3 炎症小体由 NLRP3、ASC 和 Caspase - 1 组成,当机体受到外界刺激时,NLRP3 炎症小体通路的激活会使小胶质细胞释放大量的白细胞介素 - 1 β 、白细胞介素 - 6 等炎症因子,导致外周免疫细胞通过损伤血脑屏障进入中枢神经系统,而持续不可控的炎症反应会对海马和中枢造成损伤,促进抑郁症的进展^[16]。本研究中,FTY720 可以显著抑制 CUMS 大鼠海马体中 NLRP3 炎症小体关键蛋白 NLRP3、ASC、Caspase - 1 的上调,表明 FTY720 可以抑制 NLRP3 炎症小体通路的激活,对此通路的调控可能是其缓解抑郁的潜在机制。大脑内 VTA 区分布的 DA 是产生快感的核心神经递质,可调节机体的快乐体验能力。研究发现,在脑部奖赏通路 PFC - NAc - VTA 神经环路中,各脑区神经递质如 DA、谷氨酸、 γ - 氨基丁酸等投射失调是抑郁症快感缺失的关键^[17]。DOYLE 等^[18]研究发现,FTY720 通过提高单胺类神经递质 DA、5 - 羟色胺水平来达到抗抑郁的治疗效果,与其下调炎症因子(如白细胞介素 - 1 β 、肿瘤坏死因子 - α 等)水平密切相关。本研究亦发现,FTY720 可通过总体上调神经环路中 PFC、NAc 及 VTA3 个脑区的 DA 含量,调节大鼠的抑郁样行为,这可能与抑制 NLRP3 炎症系统的激活有关。

本研究提示:FTY720 可以调节抑郁模型大鼠的神经元损伤及认知功能,其抗抑郁机制可能是通过抑制 NLRP3 炎症小体通路激活、增加 PFC - NAc - VTA 神经环路中 DA 的含量实现的。

参考文献:

[1] 刘冉,王文礼,高垣,等. 针灸治疗抑郁症的临床疗效与作用机制研究进展[J]. 世界中医药,2023,18(22): 3299—3305.
[2] 张咪雪,刘莎. 抑郁症的药物治新进展[J]. 重庆医科大学学报,2024,49(5): 631—637.
[3] 伍慧茹,张磊,黄美伊,等. 芬戈莫德(FTY720)通过激活 Nrf2/HO - 1 通路促进大鼠脑缺血再灌注损伤后神经功能恢复[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2021,37(5): 415—420.
[4] 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.
- [5] 夏军,叶慧,周义成,等. 慢性应激大鼠抑郁模型的建立及其有效性的探讨[J]. 华中科技大学学报(医学版),2005,34(4): 493—495.
- [6] 姚玲,权隆芳,谢振年,等. 基于TRPV4介导BDNF/TrkB/CREB信号通路探究畅舟通便方对功能性便秘合并抑郁样行为大鼠的干预机制[J]. 中药新药与临床药理,2024,35(9): 1289—1298.
- [7] 施学丽,黄辰杰,范丽丽,等. 酸枣仁-合欢花对抑郁模型大鼠海马内质网应激IRE1 α /ASK1/JNK通路的影响[J]. 中药新药与临床药理,2024,35(2): 200—207.
- [8] 胡振飞,黄一丹,戴晓雯. 右美托咪定对心肌缺血再灌注小鼠的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(4): 574—578.
- [9] 邓雍钲,孟庆良,马俊福,等. 痛风汤对急性痛风性关节炎模型大鼠踝关节滑膜组织中NLRP3炎症小体及NETs的影响[J]. 中医杂志,2024,65(17): 1816—1824.
- [10] 岳滢滢,许乐思,陈雨,等. 疏肝和胃汤对抑郁模型大鼠PFC-NAc-VTA神经环路DA含量的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5): 2036—2040.
- [11] 黄欣欣,刘超,吕钦谕,等. 谷氨酸通路基因多态性交互作用与快感缺失的关联研究[J]. 上海交通大学学报(医学版),2024,44(5): 576—583.
- [12] 王建楠,乔嘉璐,张磊,等. 芬戈莫德对卒中后抑郁大鼠的治疗作用[J]. 神经解剖学杂志,2020,36(4): 376—382.
- [13] 张莉. FTY720促进mPFC神经元髓鞘再生改善慢性不可预测温和性应激所致社交和认知功能障碍[D]. 湖北 武汉:华中科技大学,2019.
- [14] 任廷婷,王宇红,唐璎娟,等. 基于HDAC5/MEF2C通路探讨柴金解郁安神方调节失眠并发抑郁大鼠海马神经元突触可塑性的机制[J]. 中国药理学通报,2024,40(7): 1248—1257.
- [15] 舒亚桥. FTY720改善慢性温和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]. 湖北 武汉:华中科技大学,2018.
- [16] 肖敏,韩正茹,游秋云,等. 复方高滋斑片对抑郁大鼠海马NLRP3炎症小体的影响[J]. 中国医院药学杂志,2024,44(18): 2115—2121.
- [17] 庞坤坤. 中脑多巴胺能神经元亚群示踪定位及电生理特性分析[D]. 山东 济南:山东大学,2019.
- [18] DOYLE T M, HUTCHINSON M R, BRADEN K, *et al.* Sphingosine-1-phosphate receptor subtype 1 activation in the central nervous system contributes to morphine withdrawal in rodents[J]. *J Neuroinflammation*,2020,17(1): 314.

(收稿日期 2024-10-30)

· 科学文摘 ·

新辅助帕博利珠单抗联合化疗改善早期高风险 ER⁺/HER2⁻乳腺癌患者的临床研究

引自: CARDOSO F, *et al.* Pembrolizumab and chemotherapy in high-risk, early-stage, ER⁺/HER2⁻ breast cancer: A randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*,2025,31(2): 442—448.

将帕博利珠单抗添加到新辅助化疗中,并在术后进行辅助性帕博利珠单抗治疗,可改善高风险早期三阴性乳腺癌患者的治疗结果。然而,添加帕博利珠单抗到化疗中是否会改善高风险早期雌激素受体阳性/人类表皮生长因子受体2阴性(estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative, ER⁺/HER2⁻)乳腺癌患者的治疗结果仍不明确。该研究为一项双盲、安慰剂对照的Ⅲ期研究(KEYNOTE-756),其中对之前未治疗过的ER⁺/HER2⁻3级高风险侵袭性乳腺癌患者[T1c-2(≥ 2 cm)、cN1-2或T3-4、cN0-2]进行随机分配(1:1),接受新辅助帕博利珠单抗200 mg或安慰剂,每3周1次,与每周1次的紫杉醇联合使用12周,然后进行4个周期的多柔比星或依托泊苷加环磷酰胺(每2周或每3周1次)。手术后(有/没有进行辅助放疗),患者继续接受9个周期的辅助帕博利珠单抗或安慰剂治疗,并辅以内分泌治疗。该研究的双主要终点为病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率和无事件生存期(event-free survival, EFS)在意向治疗人群中的表现。总共有635例患者被分配到帕博利珠单抗-化疗组,643例患者分配到安慰剂-化疗组。在研究预设的第1次中期分析中,帕博利珠单抗-化疗组的pCR率为24.3% [95%置信区间(confidence interval, CI), 21.0%~27.8%],安慰剂-化疗组为15.6% (95% CI, 12.8%~18.6%,治疗差异估计为8.5% (95% CI, 4.2~12.8; $P < 0.001$)。在新辅助阶段,帕博利珠单抗-化疗组和安慰剂-化疗组报告的治疗相关的不良事件(≥ 3 级)分别为52.5%和46.4%。本研究提示,帕博利珠单抗加入新辅助化疗显著提高了高风险早期ER⁺/HER2⁻乳腺癌患者的pCR率。安全性与以往研究治疗的已知安全性概况一致。目前,随访仍继续进行,以评估EFS的结果。