

过表达 *NR2E1* 对糖尿病并发抑郁症大鼠 海马齿状回神经再生的保护作用研究

Research on the protective effects of overexpression of *NR2E1* on nerve regeneration in dentate gyrus of hippocampus in diabetic rats complicated with depression

杜青¹, 郭学俊¹, 徐琳本¹,
彭丽霞¹, 柳卓²

(1. 湖南省中医药研究院 医学实验动物中心,
湖南长沙 410013; 2. 湖南省中西医结合医院
科研科, 湖南长沙 410006)

DU Qing¹, GUO Xue-jun¹,
XU Lin-ben¹, PENG Li-xia¹,
LIU Zhuo²

(1. Medical Experimental Animal Center,
Hunan Institute of Traditional Chinese
Medicine, Changsha 410013, Hunan
Province, China; 2. Scientific Research
Section, Hunan Hospital of Integrated
Traditional Chinese and Western
Medicine, Changsha 410006, Hunan
Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(82305203, 82104839); 湖南省自然
科学基金资助项目(2023JJ60456,
2023JJ40402); 长沙市自然科学基金
资助项目(kq2208142); 湖南省中医
药研究院一般课题资助项目
(202106); 长沙市杰出创新青年资
助项目(KQ2306028)

作者简介: 杜青(1991-), 女, 硕士, 助理研究
员, 主要从事中药神经/精神药理
的相关研究

通信作者: 柳卓, 副研究员
MP: 13469438403

E-mail: 330811844@qq.com

摘要:目的 探讨孤儿核受体 TLX(*NR2E1*)过表达对糖尿病并发抑郁症大鼠海马齿状回(DG)神经再生的保护作用。方法 用尾静脉注射链脲佐菌素联合慢性不可预测性温和刺激复制糖尿病并发抑郁症大鼠模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组、对照组和实验组, 每组 8 只; 另取 8 只正常大鼠设为正常组。对照组注射腺相关对照病毒 4 μL ; 实验组注射 *NR2E1* 过表达腺相关病毒 4 μL ; 模型组和正常组均注射等量 0.9% NaCl。给药结束 14 d 后, 用 Morris 水迷宫检测大鼠抑郁样行为, 用血糖仪检测空腹血糖水平, 用酶联免疫吸附试验法检测血清胰岛素(INS)和海马 DG 区白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, 用免疫荧光法检测海马 DG 区胸苷类似物溴脱氧尿苷(BrdU)蛋白的表达情况, 用实时荧光定量聚合酶链反应法检测微小 RNA-let-7d(*miRNA-let-7d*)/*NR2E1*/沉默信息调节因子 1(*SIRT1*)基因的表达水平。结果 实验组、对照组、模型组和正常组的空间探索时间分别为(31.25 $\pm$ 9.94)、(25.50 $\pm$ 8.02)、(19.75 $\pm$ 5.82)和(43.87 $\pm$ 12.77) s, 空腹血糖分别为(19.28 $\pm$ 3.60)、(25.26 $\pm$ 5.25)、(23.71 $\pm$ 4.13)和(4.45 $\pm$ 0.40) mmol $\cdot$ L⁻¹, 胰岛素水平分别为(77.15 $\pm$ 3.03)、(80.53 $\pm$ 4.93)、(83.31 $\pm$ 5.77)和(48.15 $\pm$ 5.18) ng $\cdot$ mL⁻¹, IL-1 β 水平分别为(28.15 $\pm$ 4.68)、(36.83 $\pm$ 6.97)、(40.18 $\pm$ 4.40)和(19.15 $\pm$ 2.67) pg $\cdot$ mL⁻¹, TNF- α 水平分别为(281.15 $\pm$ 25.15)、(324.06 $\pm$ 16.85)、(337.08 $\pm$ 23.11)和(219.06 $\pm$ 27.68) pg $\cdot$ mL⁻¹, BrdU 积分光密度值分别为 1.70 $\pm$ 1.19、0.89 $\pm$ 0.12、0.93 $\pm$ 0.14 和 2.14 $\pm$ 0.15, *miRNA-let-7d* 相对表达水平分别为 2.02 $\pm$ 0.18、2.67 $\pm$ 0.54、2.88 $\pm$ 0.30 和 1.11 $\pm$ 0.16, *NR2E1* mRNA 相对表达水平分别为 2.87 $\pm$ 0.39、0.96 $\pm$ 0.09、1.07 $\pm$ 0.12 和 3.29 $\pm$ 0.35, *SIRT1* mRNA 相对表达水平分别为 1.62 $\pm$ 0.37、0.99 $\pm$ 0.08、1.04 $\pm$ 0.10 和 2.30 $\pm$ 0.34。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 *NR2E1* 过表达可能通过调控 *miRNA-let-7d*/*NR2E1*/*SIRT1* 信号传导, 从而保护糖尿病并发抑郁症大鼠海马 DG 神经再生。

关键词: 孤儿核受体 TLX; 微小 RNA-let-7d; 沉默信息调节因子 1; 糖尿病并发抑郁症; 海马齿状回

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.013

中图分类号: R97 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)09-1275-05

Abstract: Objective To explore the protective effects of orphan nuclear receptor subfamily 2 group E member 1 (*NR2E1*) overexpression on nerve regeneration in dentate gyrus (DG) of diabetic rats complicated with depression. **Methods** The rat model of diabetes complicated with depression was established by injecting streptozotocin into the tail vein

combined with chronic unpredictable mild stimulation. The successful rats were randomly divided into model, control and experimental groups, with 8 rats per group; another 8 normal rats were set as normal group. Control group was injected adeno - associated control virus 4 μL . Experimental group was injected with adeno - associated virus of overexpress NR2E1 4 μL ; model and normal groups were injected with 0.9% NaCl. After 14 days, the depression - like behavior of rats was detected by Morris water maze, the fasting blood glucose level was detected by blood glucose meter, and the serum insulin (INS), interleukin - 1β (IL - 1β) and tumor necrosis factor - α (TNF - α) levels in DG area were detected by enzyme - linked immunosorbent assay. The expression of thymidine analogue bromodeoxyuridine (BrdU) in DG region was detected by immunofluorescence method, and the signal transduction expression levels of microRNA - let - 7d (*miRNA - let - 7d*)/NR2E1/silencing information regulatory factor 1 (*SIRT1*) gene were detected by real - time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. **Results** The space exploration time of experimental, control, model and normal groups was (31.25 ± 9.94), (25.50 ± 8.02), (19.75 ± 5.82) and (43.87 ± 12.77) s; the fasting blood glucose were (19.28 ± 3.60), (25.26 ± 5.25), (23.71 ± 4.13) and (4.45 ± 0.40) mmol $\cdot \text{L}^{-1}$; the insulin levels were (77.15 ± 3.03), (80.53 ± 4.93), (83.31 ± 5.77) and (48.15 ± 5.18) ng $\cdot \text{mL}^{-1}$; the IL - 1β levels were (28.15 ± 4.68), (36.83 ± 6.97), (40.18 ± 4.40) and (19.15 ± 2.67) pg $\cdot \text{mL}^{-1}$; the TNF - α levels were (281.15 ± 25.15), (324.06 ± 16.85), (337.08 ± 23.11) and (219.06 ± 27.68) pg $\cdot \text{mL}^{-1}$; the integrated optical density of BrdU were 1.70 ± 1.19 , 0.89 ± 0.12 , 0.93 ± 0.14 and 2.14 ± 0.15 ; the relative expression levels of *miRNA - let - 7d* were 2.02 ± 0.18 , 2.67 ± 0.54 , 2.88 ± 0.30 and 1.11 ± 0.16 ; the relative expression levels of NR2E1 mRNA were 2.87 ± 0.39 , 0.96 ± 0.09 , 1.07 ± 0.12 and 3.29 ± 0.35 ; the relative expression levels of *SIRT1* mRNA were 1.62 ± 0.37 , 0.99 ± 0.08 , 1.04 ± 0.10 and 2.30 ± 0.34 , respectively. Compared with the model group, the above indexes in experimental group have statistical significance (all $P < 0.05$). **Conclusion** The overexpression of NR2E1 receptor in isolated nucleus may protect the dentate gyrus nerve regeneration in diabetic rats with depression by regulating *miRNA - let - 7d*/TLX/*SIRT1* signal transduction.

Key words: orphan nuclear receptor subfamily 2 group E member 1; microRNA - let - 7d; silent information regulator 1; diabetes complicated with depression; dentate gyrus of hippocampus

糖尿病并发抑郁症 (diabetes mellitus with depression, DD) 是糖尿病最常见的脑神经精神疾病类并发症, 其中糖尿病患者的抑郁症患病率为 10% ~ 15%, 大约是非糖尿病患者抑郁症发生率的 2 倍^[1-2]。海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 作为海马感知压力和处理情绪门控区域, 在受到外界刺激时, DG 成体海马神经发生 (adult hippocampal neurogenesis, AHN) 抑制, 并介导包括抑郁样症在内的神经退行性疾病的产生。DG 区神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 异常增殖分化, 是 AHN 功能损伤的关键。孤儿核受体 TLX (orphan nuclear receptor subfamily 2 group E member 1, NR2E1) 是维持 DG 区 AHN 的重要调节因子, NR2E1 缺乏会导致 NSCs 增殖功能障碍, 并通过许多不同的基因和途径减弱学习记忆功能^[3]。本研究通过构建 DD 大鼠动物模型, 脑立体定位注射 NR2E1 过表达腺相关病毒进行干预, 旨在探明 TLX 对糖尿病并发抑郁症大鼠海马 DG 神经再生的影响及其作用机制。

材料与方法

1 材料

动物 SPF 级 SD 雄性大鼠, 鼠龄 6 周, 体重 180 ~ 220 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司。动物许可证号: SYXK (湘) 2020 - 0008。本实验经湖南省中医药研究院动物伦理福利委员会批准 (伦理批号: 2022 - 0027)。

药品与试剂 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ), 规格: 每瓶 1 g, 批号: S8050 - 1000, 美国 Sigma 公司生产。高脂肪饮食, 购自湖南斯莱克景达有限公司; 胰岛素 (insulin, INS) 试剂盒, 购自上海酶联生物科技有限公司; 白细胞介素 - 1β (interleukin - 1β , IL - 1β)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α) 试剂盒, 均购自江苏晶美生物技术有限公司; 腺相关对照病毒 (adeno - associated control virus, AAV2/9 - CMV - GFP)、NR2E1 腺相关病毒 (AAV2/9 - CMV - r - TLX - 3xflag - GFP) 载体注射剂, 均购自上海吉凯基因医学科技股份有限公司; 胸苷类似物溴脱氧尿苷

(bromodeoxyuridine, Brdu), 购自美国 Sigma 公司; 微小 RNA - let - 7d (microRNA - let - 7d, *miRNA - let - 7d*)、*NR2E1*、沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, *SIRT1*) 引物, 均由上海生工生物工程有限公司。

仪器 RWD 标准型脑立体定位注射仪, 深圳瑞沃德生命科技有限公司产品; supermaze + 动物行为学分析系统, 上海欣软信息科技有限公司产品; Eclipse Ti - E 激光共聚焦显微镜, 日本 Nikon 公司产品; ABI7500 荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 仪, 美国 Thermo 公司产品; EnVision 多功能酶标仪, 美国 Perkinelmer 公司产品; GA - 3 血糖仪, 三诺生物传感有限公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建^[4]

大鼠给予高脂饲料喂养 4 周后, 尾静脉注射 $38 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ STZ, 3 d 后检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FGB), 将 $\text{FGB} \geq 16.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的大鼠纳入本实验。然后, 给予 28 d 慢性不可预测性温和刺激, 包括倾笼 45° 24 h、昼夜颠倒 24 h、夹尾 2 min、噪声 8 h、50 V 电击 3 min、潮湿垫料 12 h, 按顺序每天进行一种方式的刺激, 并孤笼饲养。另取 8 只正常大鼠设为正常组, 给予正常摄食和饮水。

2.2 动物分组与给药方法

将模型大鼠随机分为模型组、对照组和实验组, 每组 8 只。用 2% 戊巴比妥腹腔麻醉后, 固定大鼠暴露颅骨, 以前囟为原点, 确定双侧海马 DG 区坐标 ($X = \pm 2.3 \text{ mm}$, $Y = -3.8 \text{ mm}$, $Z = -3.2 \text{ mm}$), 钻孔后以 $0.5 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度注射纯化浓缩病毒溶液, 对照组注射 AAV2/9 - CMV - GFP 4 μL , 实验组注射 AAV2/9 - CMV - r - TLX - 3xflag - GFP 4 μL , 模型组和正常组均注射等量 0.9% NaCl。

2.3 动物行为学分析系统检测大鼠抑郁样行为^[5]

给药结束 14 d 后, 用 Morris 水迷宫实验测定大鼠学习记忆能力, 前 4 d 开展适应性训练, 分别从 4 个不同象限放入水池, 每次 90 s, 第 5 天开展定位航行训练, 记录逃避潜伏期。第 6 天进行空间探索试验, 记录大鼠在原平台象限停留时间。

2.4 血糖仪检测大鼠血糖水平

给药结束 14 d 后, 清洁大鼠尾尖后, 采血针刺破血管取血, 用三诺血糖仪检测 FGB 水平。

2.5 酶联免疫吸附试验法检测大鼠血清 INS 和海马 DG 区中炎症因子的水平

待行为学检测结束后, 取大鼠血清样本和海马

DG 区组织, 严格按照试剂盒说明书操作, 用酶联免疫吸附试验法检测血清 INS 和海马 DG 区中 IL - 1 β 和 TNF - α 的水平。

2.6 免疫荧光法检测大鼠海马 DG 区 NSCs 增殖情况^[6]

组织收集前 1 d, 腹腔注射 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Brdu 溶液用于标记 NSCs 增殖情况, 注射 3 次, 每次间隔 4 h。次日 4% 多聚甲醛灌注后, 取大鼠脑组织制成石蜡切片, 取海马 DG 区完整脑片脱蜡脱水以及抗原修复, 封闭后加入对应抗体 Brdu 孵育, DAPI 复染, 封片, 激光共聚焦显微镜下观察海马 DG 区 NSCs 分布, 用 Image J 软件分析记录累积 Brdu 积分光密度值。

2.7 实时荧光定量 PCR 法检测大鼠海马 DG 区中 *miRNA - let - 7d*、*NR2E1* 和 *SIRT1* 基因的表达水平^[7]

大鼠麻醉后, 取海马 DG 区组织, 液氮速冻后, 用 Trizol 提取组织中的总 RNA, 并根据试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA, 用 PCR 法进行扩增。循环条件包括预 95°C 变性 10 min、 95°C 变性 10 s、 65°C 退火 20 s、 72°C 延伸 10 s 共 40 个循环, 然后 4°C 终止。以 β - *actin* 作内参, 用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法分析基因相对表达水平。

3 统计学处理

用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较用单因素方差分析 (one - way ANOVA), 方差齐时, 组间比较用 LSD - *t* 检验, 两两比较用双侧检验。

结 果

1 各组大鼠学习记忆能力比较

实验组给予 AAV2/9 - CMV - r - TLX - 3xflag - GFP 4 μL ; 对照组给予 AAV2/9 - CMV - GFP 4 μL ; 模型组和正常组均注射等量 0.9% NaCl。

在定位航行实验中, 从第 3 天开始模型组的逃避潜伏期均较正常组明显增加 (均 $P < 0.05$); 对照组与模型组比较, 逃避潜伏期无明显变化 (均 $P > 0.05$), 实验组从第 4 天开始逃避潜伏期均明显减少 (均 $P < 0.05$)。在空间探索实验中, 模型组与正常组比较, 大鼠在目标象限停留时间明显减少 ($P < 0.01$); 对照组与模型组比较, 大鼠在目标象限停留时间无明显变化 ($P > 0.05$), 实验组在目标象限停留时间显著增加 ($P < 0.05$)。结果见表 1。

表1 各组大鼠学习记忆能力的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of learning and memory ability of rats in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	n	EL(s)					SEP(s)
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	
Normal	8	84.25 ± 8.50	75.50 ± 13.23	55.63 ± 20.63	51.13 ± 8.61	37.87 ± 15.90	43.87 ± 12.77
Model	8	89.38 ± 1.19	87.00 ± 6.41	82.38 ± 10.68 ^{**}	79.62 ± 12.36 ^{**}	66.13 ± 12.61 ^{**}	19.75 ± 5.82 ^{**}
Control	8	88.50 ± 3.12	84.12 ± 7.90	85.00 ± 6.65	74.87 ± 17.87	71.50 ± 16.89	25.50 ± 8.02
Experimental	8	89.75 ± 0.71	81.63 ± 9.46	73.63 ± 15.31	61.62 ± 18.41 [#]	49.60 ± 15.60 [#]	31.25 ± 9.94 [#]

Normal group: Ordinary feeding; Model group: High-fat feeding + 0.9% NaCl; Control group: High-fat feeding, AAV2/9-CMV-GFP 4 μ L; Experimental group: High-fat feeding, AAV2/9-CMV-r-TLX-3xflag-GFP 4 μ L; EL: Escape latency; SEP: Space exploration period; Compared with normal group, ^{**} $P < 0.01$; Compared with model group, [#] $P < 0.05$.

表2 各组大鼠空腹血糖(FBG)、血清胰岛素(INS)和海马齿状回炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of fasting blood glucose(FBG), serum insulin(INS) and levels of inflammatory factors in dentate gyrus of hippocampus content in rats of each group($\bar{x} \pm s$)

Group	FBG (mmol · L ⁻¹)	INS (ng · mL ⁻¹)	IL-1 β (pg · mL ⁻¹)	TNF- α (pg · mL ⁻¹)
Normal	4.45 ± 0.40	48.15 ± 5.18	19.15 ± 2.67	219.06 ± 27.68
Model	23.71 ± 4.13 ^{**}	83.31 ± 5.77 ^{**}	40.18 ± 4.40 ^{**}	337.08 ± 23.11 ^{**}
Control	25.26 ± 5.25	80.53 ± 4.93	36.83 ± 6.97	324.06 ± 16.85
Experimental	19.28 ± 3.60 [#]	77.15 ± 3.03 [#]	28.15 ± 4.68 ^{##}	281.15 ± 25.15 ^{##}

Dose and n refer to table 1; IL-1 β : Interleukin-1 β ; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; Compared with normal group, ^{**} $P < 0.01$; Compared with model group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$.

2 各组大鼠 FBG、INS 和海马 DG 区炎症因子水平的比较

模型组与正常组比较,FBG、INS 和海马 DG 区中 IL-1 β 、TNF- α 水平均显著升高(均 $P < 0.01$);对照组与模型组比较,FBG、INS 和海马 DG 区中 IL-1 β 、TNF- α 水平均无明显变化(均 $P > 0.05$);实验组与模型组比较,FBG、INS 和海马 DG 区中 IL-1 β 、TNF- α 水平均显著减少(均 $P < 0.05$)。结果见表2。

3 各组大鼠海马 DG 区 NSCs 增殖情况比较

实验组、对照组、模型组和正常组的 Brdu 相对积分光密度值分别为 1.70 ± 1.19 、 0.89 ± 0.12 、 0.93 ± 0.14 和 2.14 ± 0.15 。模型组与正常组比较,大鼠海马 DG 区 Brdu 蛋白相对积分光密度值显著降低($P < 0.01$);对照组与模型组比较,海马 DG 区 Brdu 蛋白积分光密度值无明显变化($P > 0.05$);实验组与模型组比较,海马 DG 区 Brdu 蛋白积分光密度值显著增加($P < 0.01$)。结果见图1。

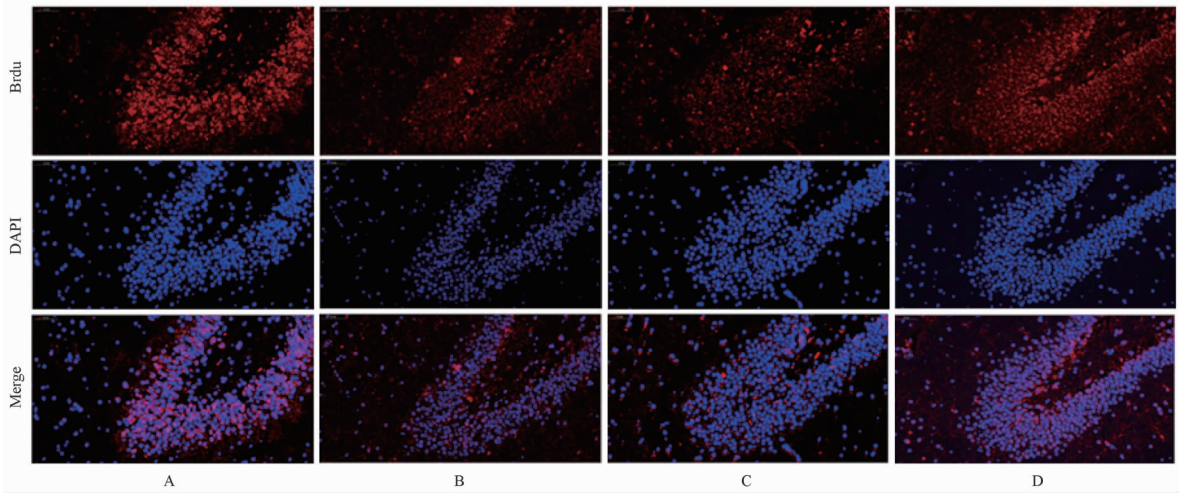


图1 用激光共聚焦显微镜下观察大鼠海马组织溴脱氧尿苷(BrdU)蛋白表达情况($\times 400$)

Figure 1 Observation of bromodeoxyuridine (BrdU) protein expression in rat colon tissue under confocal laser microscope ($\times 400$)

A: Normal group; B: Model group; C: Control group; D: Experimental group.

4 各组大鼠海马 DG 区中 *miRNA-let-7d*、*NR2E1* 和 *SIRT1* 基因水平的比较

模型组与正常组比较,大鼠海马 DG 区中 *miRNA-let-7d* 相对表达水平显著升高,*NR2E1* 和 *SIRT1* mRNA 相对表达水平均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);实验组与模型组比较,海马 DG 区中 *miRNA-let-7d* 相对表达水平显著降低,*NR2E1* 和 *SIRT1* mRNA 相对表达水平均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),而对照组的上述指标与模型组相比,均无明显变化(均 $P > 0.05$)。结果见表 3。

表 3 各组大鼠海马齿状回区中 *microRNA-let-7d* (*miRNA-let-7d*)、孤儿核受体 TLX(*NR2E1*)和沉默信息调节因子 1(*SIRT1*)基因水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of *microRNA-let-7d* (*miRNA-let-7d*), orphan nuclear receptor subfamily 2 group E member 1 (*NR2E1*) and silent information regulator 1 (*SIRT1*) gene levels in dentate gyrus region of hippocampus of rats in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	<i>miRNA-let-7d</i>	<i>NR2E1</i> mRNA	<i>SIRT1</i> mRNA
Normal	1.11 ± 0.16	3.29 ± 0.35	2.30 ± 0.34
Model	2.88 ± 0.30 **	1.07 ± 0.12 **	1.04 ± 0.10 **
Control	2.67 ± 0.54	0.96 ± 0.09	0.99 ± 0.08
Experimental	2.02 ± 0.18 ##	2.87 ± 0.39 ##	1.62 ± 0.37 #

Compared with normal group, ** $P < 0.01$; Compared with model group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

讨 论

NR2E1 的表达主要发生在成人大脑 DG 区的 NSCs 上,是 NSCs 自我更新维持和 AHN 的内在调节剂,通过许多不同的基因和途径增强学习记忆功能和认知能力^[3]。*NR2E1* 不仅在神经系统发育发挥重要作用,而且与代谢系统疾病相关,可以调控与糖尿病相关的胰岛 β 细胞增殖^[8]。通过 *NR2E1* 腺相关病毒注射可有效降低 DD 大鼠血糖和胰岛素水平,同时,行为学检测结果提示,*NR2E1* 过表达大幅缩短了 DD 大鼠的逃避潜伏期,延长了空间探索时间,显著抑制 DD 大鼠海马 DG 区促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的水平。本研究发现,*NR2E1* 的过表达可能通过缓解 DD 大鼠神经炎症,改善大脑认知功能。

功能性 miRNAs 的基因表达抑制与激活已被生命学术界用于神经精神疾病的治疗。*let-7d* 是 miRNAs 家族的创始成员之一,在神经系统中的作用逐渐被确定。*miRNA-let-7d* 过表达可以通过靶向转录 *NR2E1* 3'-UTR 保守结合位点,抑制 *NR2E1* 表达。*SIRT1* 是一种 NAD 依赖性核组蛋白脱乙酰酶,参与神

经炎症和 AHN 等过程,已被证明与 *NR2E1* 在 NSCs 中共定位。*NR2E1* 可以通过与 *SIRT1* 启动子中的 *NR2E1* 激活元件结合以增加 *SIRT1* 表达,而小干扰 RNA 敲除 *NR2E1* 会降低 NSCs 中 *SIRT1* 的含量。*NR2E1* 调节 AHN 相关基因 *SIRT1* 以介导 DG 颗粒下区 NSCs 增殖和自我更新,在维持细胞稳态(包括代谢、细胞存活和胰岛素抵抗)和大脑可塑性、记忆力和认知功能中起重要作用^[9]。前期研究也发现,DD 模型大鼠海马神经元中 *SIRT1* 表达明显抑制,树突棘损伤严重^[10]。本研究发现,*NR2E1* 过表达可以明显调控 *miRNA-let-7d*/*NR2E1*/*SIRT1* 信号传导以促进 NSCs 增殖分化,这说明过表达 *NR2E1* 可以有效保护 DD 大鼠 DG 神经再生功能。

参考文献:

- [1] 金狮,刘检,赵洪庆,等. 地西平马来酸盐对体外糖尿病并发抑郁大鼠海马神经元变性损伤及凋亡的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(17):1858—1861.
- [2] NIRMALYA M, SANTOSH K C. Depressive symptoms and disorders in type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2019, 32(5):416—421.
- [3] ISIAM M M, ZHANG C L. TLX: A master regulator for neural stem cell maintenance and neurogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849(2):210—216.
- [4] 杨蕙,王宇红,杨琴,等. 左归降糖解郁方改善糖尿病并发抑郁症大鼠抑郁样行为的作用及其机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(21):2167—2170.
- [5] TOPUZ R, GUNDUZ O, TASTEKIN E, et al. Effects of hippocampal histone acetylation and HDAC inhibition on spatial learning and memory in the morris water maze in rats [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020, 34(2):222—228.
- [6] FAN C, LI Y, LAN T, et al. Microglia secrete miR-146a-5p-containing exosomes to regulate neurogenesis in depression [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(3):1300—1314.
- [7] NIU J, CAO Y, JI Y. Resveratrol, a *SIRT1* activator, ameliorates MK-801-induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia [J/OL]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 716. 2020-07-24 [2024-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793005/>
- [8] SHI X, XIONG X, DAI Z, et al. Nuclear orphan receptor TLX affects gene expression, proliferation and cell apoptosis in beta cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468(1—2):387—393.
- [9] QU C, QU C, XU L, et al. Nuclear receptor TLX may be through regulating the *SIRT1*/NF- κ B pathway to ameliorate cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfusion [J/OL]. *Brain Res Bull*, 2021, 166:142—149. 2020-11-13 [2024-06-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197535/>.
- [10] 杨蕙,王宇红,杜青,等. 左归降糖解郁方通过调控 *SIRT1*/TORC1 通路增加糖尿病并发抑郁症大鼠海马神经元树突棘密度[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(3):400—407.

(收稿日期 2024-12-01)