

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.13.004

## 染色域 Y 样蛋白介导的组蛋白巴豆酰化与抑郁小鼠模型中 NGF 和炎症因子水平及神经功能紊乱的关系\*

张欢<sup>1</sup> 郭改艳<sup>2Δ</sup> 黄娜<sup>3</sup> 马新欣<sup>1</sup> 朱梅<sup>3</sup> 刘亚楠<sup>4</sup>

(1 西安交通大学医学院第二附属医院心理精神科 陕西 西安 710004; 2 延安大学附属医院神经内科 陕西 延安 716000;

3 西安交通大学医学院第二附属医院中心实验室 陕西 西安 710004;

4 西安交通大学医学院第一附属医院精神心理科 陕西 西安 710061)

**摘要 目的:**探究染色域 Y 样蛋白介导的组蛋白巴豆酰化与抑郁小鼠模型中神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)和炎症因子水平及神经功能紊乱的关系。**方法:**32 只成年雄性 C57BL/6 小鼠分为 4 组:对照组、模型组、CDYL 过表达组、CDYL 敲低组,各 8 只。通过慢性束缚应激诱导抑郁模型,通过旷场试验记录中心时间和中心距离,通过强迫游泳测试记录不动时间。通过 RT-qPCR 和蛋白质免疫印迹检测 CDYL mRNA 和蛋白质表达水平。通过 ChIP-seq 检测组蛋白赖氨酸巴豆酰化。通过 ELISA 检测 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达水平。通过 RT-qPCR 检测检测海马组织 5-HT 和 IDO mRNA 表达水平。通过免疫组织化学染色检测检测海马组织 NGF、BDNF 和突触素(Synaptophysin, SYP)表达水平。通过 BrdU 免疫荧光染色检测神经系统的发育以及识别大脑中的神经发生。**结果:**模型组中心时间和中心距离较对照组降低,不动时间较对照组升高( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组中心时间和中心距离较模型组降低,不动时间较模型组升高( $P < 0.05$ )。CDYL 敲低组中心时间和中心距离较模型组升高,不动时间较模型组降低( $P < 0.05$ )。模型组 CDYL mRNA 和蛋白质表达水平较对照组升高( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组 CDYL mRNA 和蛋白质表达水平较模型组升高( $P < 0.05$ )。CDYL 敲低组 CDYL mRNA 和蛋白质表达水平较模型组降低( $P < 0.05$ )。模型组组蛋白巴豆酰化水平较对照组降低( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组组蛋白巴豆酰化水平较模型组降低( $P < 0.05$ )。CDYL 敲低组组蛋白巴豆酰化较模型组升高( $P < 0.05$ )。模型组 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达水平较对照组升高( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达水平较模型组升高( $P < 0.05$ )。CDYL 敲低组 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达水平较模型组降低( $P < 0.05$ )。模型组 5-HT mRNA 表达水平较对照组降低,IDO mRNA 表达水平较对照组升高( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组 5-HT mRNA 表达水平较模型组降低,IDO mRNA 表达水平较模型组升高( $P < 0.05$ )。CDYL 敲低组 5-HT mRNA 表达水平较模型组升高,IDO mRNA 表达水平较模型组降低( $P < 0.05$ )。模型组 NGF、BDNF 和 SYP 表达水平较对照组降低( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组 NGF、BDNF 和 SYP 表达水平较模型组降低。CDYL 敲低组 NGF、BDNF 和 SYP 表达水平较模型组升高( $P < 0.05$ )。**结论:**慢性束缚应激诱导抑郁模型组蛋白巴豆酰化降低、炎症因子水平升高、NGF、BDNF 和 SYP 水平降低以及神经功能紊乱,CDYL 过表达组较慢性束缚模型组进一步加剧炎症反应和神经功能紊乱,而 CDYL 敲低对慢性束缚应激引起的新生细胞和未成熟神经元损伤具有保护作用。

**关键词:**染色域 Y 样蛋白;组蛋白巴豆酰化;抑郁;神经生长因子;炎症因子

中图分类号:R-33;R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)13-2422-05

## The Relationship between Histone Crotonylation Mediated by Chromodomain Y-like Protein and the Levels of NGF, Inflammatory Factors and Neurological Dysfunction in a Mouse Model of Depression\*

ZHANG Huan<sup>1</sup>, GUO Gai-yan<sup>2Δ</sup>, HUNAG Na<sup>3</sup>, MA Xin-xin<sup>1</sup>, ZHU Mei<sup>3</sup>, LIU Ya-nan<sup>4</sup>

(1 Department of Psychiatry, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710004, China;

2 Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China;

3 Central Laboratory of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an, Shaanxi 710004, China;

4 Department of Psychiatry, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the relationship between histone crotonylation mediated by staining domain Y-like protein and the levels of nerve growth factor (Nerve growth factor, NGF) and inflammatory factors and neurological disorders in a mouse model of depression. **Methods:** Thirty-two adult male C57BL/6 mice were divided into 4 groups: control group, model group, CDYL overexpression group, and CDYL knockdown group, with 8 mice in each group. Induce depression model through chronic restraint

\* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2020SF-078)

作者简介:张欢(1978-),男,硕士,主治医师,研究方向:精神科、抑郁症与神经生长因子基因等相关,

电话:18192391030, E-mail: few98741@163.com

Δ 通讯作者:郭改艳(1981-),女,本科,副主任医师,研究方向:头痛眩晕、脑血管病,电话:18691178879, E-mail: few98741@163.com

(收稿日期:2021-11-25 接受日期:2021-12-21)

stress. The center time and center distance were recorded through the open field test, and the immobility time was recorded through the forced swimming test. CDYL mRNA and protein levels were detected by RT-qPCR and Western blotting. The histone lysine crotonylation was detected by ChIP-seq. The levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 were detected by ELISA. The levels of 5-HT and IDO mRNA in hippocampus were detected by RT-qPCR. The levels of NGF, BDNF and Synaptophysin (SYP) in hippocampus were detected by egg immunohistochemical staining. Detect the development of the nervous system and identify neurogenesis in the brain by BrdU immunofluorescence staining. **Results:** The center time and center distance of the model group were lower than control group, and the immobility time was higher than control group ( $P<0.05$ ). The center time and center distance in the CDYL overexpression group were lower than the model group, and the immobility time was higher than that of the model group ( $P<0.05$ ). The center time and center distance of the CDYL knockdown group were higher than that of the model group, and the immobility time was lower than that of the model group ( $P<0.05$ ). The levels of CDYL mRNA and protein in the model group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of CDYL mRNA and protein in the CDYL overexpression group were higher than those in the model group ( $P<0.05$ ). The levels of TCDYL mRNA and protein in the CDYL knockdown group were lower than those in the model group ( $P<0.05$ ). The protein crotonylation level of the model group was lower than that of the control group ( $P<0.05$ ). The CDYL overexpression group protein crotonylation level was lower than that of the model group ( $P<0.05$ ). The protein crotonylation of CDYL knockdown group was higher than that of model group ( $P<0.05$ ). The levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in the model group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in the CDYL overexpression group were higher than those in the model group ( $P<0.05$ ). The levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in the CDYL knockdown group were lower than those in the model group ( $P<0.05$ ). The 5-HT mRNA level of the model group was lower than that of the control group, and the IDO mRNA level was higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). The 5-HT mRNA level in the CDYL overexpression group was lower than that in the model group, and the IDO mRNA level was higher than that in the model group ( $P<0.05$ ). The 5-HT mRNA level in the CDYL knockdown group was higher than that in the model group, and the IDO mRNA level was lower than that in the model group ( $P<0.05$ ). The levels of NGF, BDNF and SYP in the model group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of NGF, BDNF and SYP in the CDYL overexpression group were lower than those in the model group. The levels of NGF, BDNF and SYP in the CDYL knockdown group were higher than those in the model group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Chronic restraint stress induces depression model histone crotonylation decreased, inflammatory factor levels increased, NGF, BDNF and SYP levels decreased, and neurological dysfunction. The CDYL overexpression group further aggravated inflammation and nerves than the chronic restraint stress model. Dysfunction, and CDYL knockdown has a protective effect on the damage of new cells and immature neurons caused by chronic restraint stress.

**Key words:** Staining domain Y-like protein; Histone crotonylation; Depression; Nerve growth factor; Inflammatory factor

**Chinese Library Classification (CLC):** R-33; R743 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2022)13-2422-05

## 前言

抑郁症是临床常见精神障碍疾病,其对神经结构和功能产生深远的影响<sup>[1,2]</sup>。已有研究表明:遗传因素、环境因素和压力是抑郁症的主要危险因素<sup>[3,4]</sup>。研究发现,促炎细胞因子可导致 5-羟色胺的消耗,在神经内分泌、神经递质耗竭、神经可塑性和局部大脑活动中发挥关键作用<sup>[5,6]</sup>。海马萎缩被认为是抑郁症风险的生物标志物,海马神经发生可能对抑郁症的治疗至关重要<sup>[7,8]</sup>。组蛋白乙酰化和 H3K4/9/27(H3K4/9/27me)甲基化在包括抑郁症在内的神经元疾病中的作用<sup>[9-11]</sup>。据报道,经典乙酰转移酶 p300 可以添加组蛋白乙酰化,而组蛋白去乙酰化酶 1/2/3 和 Sirtuin1/2/3 可以去除乙酰化<sup>[12,13]</sup>。本研究旨在探究 CDYL 介导的组蛋白乙酰化与抑郁小鼠模型中 NGF 和炎症因子水平及神经功能紊乱的关系。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

32 只 8 周龄成年雄性 C57BL/6 小鼠用于建立抑郁症模型。将小鼠单独饲养在标准条件下:12 h 光 / 暗循环;22 $\pm$  1 $^{\circ}$ C 温度;52 $\pm$  2%湿度;自由获得食物和水。在实验开始前,让小鼠适应新的环境 1 周。

### 1.2 慢性束缚应激诱导抑郁模型

将需要造模的鼠置于 50 mL 塑料管中,通过慢性束缚应激诱导抑郁模型。管子上有几个孔,以保持每天 4 h 的空气流通。在实验时间内,模型小鼠处于水和食物匮乏的状态。对照小鼠可自由获取食物和水。实验共 28 d。

### 1.3 实验分组及干预

同上实验分为 4 组:对照组(正常健康对照小鼠, n=8)、模型组(慢性束缚应激诱导抑郁模型小鼠, n=8)、CDYL 过表达组(合成 CDYL 的编码 DNA 序列并克隆到 pLVX-Puro 质粒中以获得 CDYL 过表达载体,转染慢性束缚应激诱导抑郁模型小鼠, n=8)和 CDYL 敲低组(构建 CDYL 干扰慢病毒并插入 pLKO.1-Puro 质粒,抑制 CDYL 的表达,转染慢性束缚应激诱导抑郁模型小鼠, n=8)。

### 1.4 方法

**1.4.1 行为测试** 旷场试验:将每只小鼠单独放在盒子的中心(45 $\times$  45 $\times$  45 cm)。先让小鼠探索盒子 6 min 后。记录最近 5 min 的中心距离和中心时间。强迫游泳测试:在实验前一天,分配小鼠进行预测试(15 min)游泳。每只小鼠单独放入装有 18 cm 水(24 $\pm$  1 $^{\circ}$ C)的 Plexigals 圆柱体(直径 15 cm,高度 30 cm)中。每次测试后更换水。记录 5 min 内不动时间。

**1.4.2 RNA 提取和实时 PCR** 通过 TRIzol 试剂方法提取总

RNA, 并使用大容量 cDNA 存档试剂盒逆转录 1  $\mu\text{g}$  RNA。TaqMan 基因表达分析来自 Applied Biosystems。在带有 Prism 7000 系统 SDS 软件的 7500 实时 PCR 系统中进行定量 PCR, 并将 RNA 表达校正为 GAPDH 表达。

**1.4.3 蛋白质印迹分析** 收集总蛋白, 用 BCA 法测定每个样品的总蛋白浓度。蛋白质样品与上样缓冲液混合并在 95°C 下变性, 然后进行 SDS-PAGE 并转膜, 封闭 1h, PBS 洗涤, 并与多克隆抗 CDYL (1:1000) 孵育, 并与 HRP 偶联的二抗 (1:2000) 一起孵育。用含有吐温的 PBS 洗涤后, 使用 ImageQuant LAS 400 系统 (GE Healthcare) 通过化学发光法 (ECL) 使印迹显影。使用 Quantity One 软件 (Bio-Rad) 分析图像。

**1.4.4 ChIP-seq** 分离细胞或肾组织 100  $\mu\text{g}$  和 5  $\mu\text{g}$  抗巴豆酰赖氨酸抗体, 进行组蛋白赖氨酸巴豆酰化 ChIP-seq。ChIPed DNA 首先用 END-IT DNA 修复试剂盒钝化, 与 Klenow 片段 (3'→5' exo) (MA) 和 dATP 一起孵育以生成单个 -base 3'-dA 突出端。将 Illumina 测序接头连接到所得 DNA 上, 在 8% 丙烯酰胺凝胶上进行大小选择 (180-400 bp)。在用 DNA 引物 (Illumina) 进行 PCR 扩增后, 重复此大小选择步骤。然后使用 Illumina GAI 或 HiSeq 机器对文库进行测序。在测序簇成像之后, 使用 Illumina 管道进行碱基检出。使用 bowtie 软件包将读数映射到小鼠 mm10 基因组构建。

**1.4.5 酶联免疫吸附试验** 将脑组织制备为组织匀浆, 根据 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 的 ELISA 试剂盒方案进行测定。使用酶标仪 (iMark) 测量 450 nm 处的吸光度。

**1.4.6 免疫组织化学染色** 切片用洗涤缓冲液洗涤 5 min, 并通过与含有 5% 牛奶的 PBS 孵育 30 min 封闭。对于免疫染色, 切片用抗巴豆酰赖氨酸抗体 (PTM Biolabs) 在 TBS 0.5% 牛奶中以 1:250 稀释 2 h, 洗涤 3 次, 与生物素化二抗 (1:2000) 孵育 30 min, 洗涤并与 AB 链霉亲和素复合物一起孵育。用 TBS 清洗载玻片, 用 DA 染色并观察。

## 1.5 统计分析

所有分析均使用 SPSS 进行。数据表示为平均值  $\pm$  SD。所有分析均使用单向方差分析、t 检验分析进行。显著性水平设置为  $P \leq 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 CDYL 敲低增加中心时间和中心距离

模型组中心时间和中心距离较对照组降低, 不动时间较对照组升高 ( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组中心时间和中心距离较模型组降低, 不动时间较模型组升高 ( $P < 0.05$ )。CDYL 敲低组中心时间和中心距离较模型组升高, 不动时间较模型组降低 ( $P < 0.05$ )。(表 1)。

### 2.2 CDYL 敲低抑制 TCDYL mRNA 和蛋白质表达水平

模型组 CDYL mRNA 和蛋白质表达水平较对照组升高 ( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组 CDYL mRNA 和蛋白质表达水平较模型组升高 ( $P < 0.05$ )。CDYL 敲低组 TCDYL mRNA 和蛋白质表达水平较模型组降低 ( $P < 0.05$ )。(表 2)。

表 1 中心时间和中心距离和不动时间

Table 1 Center time and center distance and stationary time

| Groups                    | Center time     | Center distance  | Dead time         |
|---------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Control group             | 7.56 $\pm$ 0.18 | 13.68 $\pm$ 1.14 | 32.77 $\pm$ 2.25  |
| Model group               | 4.36 $\pm$ 0.12 | 7.52 $\pm$ 0.47  | 81.64 $\pm$ 1.32  |
| CDYL overexpression group | 3.58 $\pm$ 0.33 | 5.38 $\pm$ 0.29  | 104.45 $\pm$ 8.37 |
| CDYL knockdown group      | 6.49 $\pm$ 0.25 | 11.46 $\pm$ 1.15 | 43.26 $\pm$ 2.87  |
| F                         | 15.326          | 14.236           | 18.265            |
| P                         | <0.001          | <0.001           | <0.001            |

### 2.3 CDYL 敲低激活组蛋白巴豆酰化

模型组 (0.67 $\pm$  0.08) 组蛋白巴豆酰化水平较对照组 (1.03 $\pm$  0.16) 降低 ( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组 (0.42 $\pm$  0.09) 组蛋白巴豆酰化水平较模型组降低 ( $P < 0.05$ )。CDYL 敲低组 (0.92 $\pm$  0.06) 组蛋白巴豆酰化较模型组升高 ( $P < 0.05$ )。

### 2.4 CDYL 敲低抑制 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 和 IL-6 表达

模型组 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达水平较对照组升高 ( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达水平较模型组升高 ( $P < 0.05$ )。CDYL 敲低组 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达水平较模型组降低 ( $P < 0.05$ )。(表 3)。

### 2.5 CDYL 敲低抑制 IDO mRNA 表达, 激活 5-HT mRNA 表达

模型组 5-HT mRNA 表达水平较对照组降低, IDO mRNA 表达水平较对照组升高 ( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组 5-HT mRNA 表达水平较模型组降低, IDO mRNA 表达水平较模型组升高 ( $P < 0.05$ )。CDYL 敲低组 5-HT mRNA 表达水平较模型组升高, IDO mRNA 表达水平较模型组降低 ( $P < 0.05$ )。(表 4)。

### 2.6 CDYL 敲低激活 NGF, BDNF 和 SYP 表达

模型组 NGF, BDNF 和 SYP 表达水平较对照组降低 ( $P < 0.05$ )。CDYL 过表达组 NGF, BDNF 和 SYP 表达水平较模型组降低。CDYL 敲低组 NGF, BDNF 和 SYP 表达水平较模型组升高 ( $P < 0.05$ )。(表 6)。

## 3 讨论

大脑中的神经元结构和功能在应对各种刺激 (包括压力和炎症) 时会发生变化, 从而导致神经损伤并最终导致抑郁<sup>[14,15]</sup>。抑郁症是一种多因素疾病, 遗传和环境因素共同促成了其发病<sup>[16,17]</sup>。研究显示: 慢性压力会增加个体患神经精神综合征的风险, 包括重度抑郁症、创伤后应激障碍和其他情感疾病<sup>[18]</sup>。在抑郁症患者的外周血白细胞或不同的大脑区域 (如应激性抑郁症的啮齿动物的海马或杏仁核) 中发现组蛋白去乙酰化酶的表达失调。本研究发现组蛋白巴豆酰化在慢性束缚应激诱导抑郁模型中被选择性下调, CDYL 过表达组组蛋白巴豆酰化水平较慢

性束缚应激诱导抑郁模型降低,CDYL 敲低组组蛋白巴豆酰化 较慢性束缚应激诱导抑郁模型升高。

表 2 CDYL mRNA 和蛋白质表达水平  
Table 2 CDYL mRNA and protein expression levels

| Groups                    | CDYL mRNA  | CDYL egg white |
|---------------------------|------------|----------------|
| Control group             | 1.28± 0.22 | 1.06± 0.33     |
| Model group               | 4.38± 0.25 | 3.57± 0.42     |
| CDYL overexpression group | 7.87± 0.54 | 8.48± 0.59     |
| CDYL knockdown group      | 2.25± 0.26 | 1.96± 0.25     |
| F                         | 19.236     | 16.324         |
| P                         | <0.001     | <0.001         |

表 3 TNF-α,IL-1β 和 IL-6 表达水平  
Table 3 TNF-α Cut, IL-1β And IL-6 expression level

| Groups                    | TNF-α(pg/mL) | IL-1β(pg/mL) | IL-6(pg/mL)   |
|---------------------------|--------------|--------------|---------------|
| Control group             | 21.06± 2.22  | 11.23± 1.21  | 11.08± 1.13   |
| Model group               | 114.26± 8.34 | 64.32± 3.28  | 74.55± 6.37   |
| CDYL overexpression group | 195.53± 9.48 | 126.32± 8.26 | 136.64± 10.32 |
| CDYL knockdown group      | 52.26± 1.54  | 32.24± 4.15  | 31.87± 3.16   |
| F                         | 12.324       | 15.236       | 14.228        |
| P                         | <0.001       | <0.001       | <0.001        |

表 4 5-HT 和 IDO mRNA 表达水平  
Table 4 5-HT and Ido mRNA expression levels

| Groups                    | 5-HT       | IDO        |
|---------------------------|------------|------------|
| Control group             | 8.84± 0.16 | 1.26± 0.25 |
| Model group               | 5.33± 0.43 | 3.77± 0.24 |
| CDYL overexpression group | 1.18± 0.25 | 6.58± 0.52 |
| CDYL knockdown group      | 7.26± 0.63 | 1.96± 0.27 |
| F                         | 19.264     | 15.326     |
| P                         | <0.001     | <0.001     |

表 5 NGF,BDNF 和 SYP 表达水平  
Table 5 The NGF, BDNF and SYP expression levels

| Groups                    | NGF        | BDNF       | SYP        |
|---------------------------|------------|------------|------------|
| Control group             | 4.78± 0.42 | 6.81± 0.37 | 7.22± 0.56 |
| Model group               | 2.67± 0.32 | 3.82± 0.53 | 4.78± 0.41 |
| CDYL overexpression group | 1.12± 0.16 | 1.15± 0.22 | 2.24± 0.18 |
| CDYL knockdown group      | 3.55± 0.32 | 5.68± 0.37 | 6.35± 0.67 |
| F                         | 13.849     | 17.826     | 11.536     |
| P                         | <0.001     | <0.001     | <0.001     |

神经炎症被认为是抑郁症的重要病理原因,已发现重度抑郁症患者表现出增强的炎症生物标志物,包括炎症细胞因子,其中促炎细胞因子可导致疾病行为和细胞损伤<sup>[19,20]</sup>。本研究发现 TNF-α,IL-1β 和 IL-6 在慢性束缚应激诱导抑郁模型中上调,CDYL 过表达组 TNF-α,IL-1β 和 IL-6 水平较慢性束缚应激诱导抑郁模型增加,CDYL 敲低组 TNF-α,IL-1β 和 IL-6 较慢性束缚应激诱导抑郁模型降低,Cui M 等<sup>[21]</sup>研究显示:促炎因

子增加与抑郁症状有关,并与大脑相互作用,影响神经传递、神经内分泌活动以及大脑结构和功能,从而改变情绪、认知和行为,与本研究结果一致,且为本研究作出解释。另外,研究显示:IDO 可导致 5-HT 缺乏和神经毒性代谢物的产生,而抑郁样行为与 5-HT 合成减少和边缘 - 皮质 - 纹状体 - 苍白球 - 丘脑回路中神经毒性代谢物的产生有关<sup>[22,23]</sup>。本研究结果显示:IDO 在慢性束缚应激诱导抑郁模型中上调,而 5-HT 下调;CDYL 过表

达组 IDO 水平较慢性束缚应激诱导抑郁模型增加,而 5-HT 降低;CDYL 敲低组 IDO 较慢性束缚应激诱导抑郁模型降低,而 5-HT 升高,表明 CDYL 敲低对模型细胞的损伤具有保护作用。

抑郁症患者与海马体积减少、神经元萎缩和神经丢失有关,动物研究发现,海马神经发生可以通过直接靶向向下丘脑-垂体-肾上腺轴和相关神经肽来实现,从而通过促进神经发生来调节抑郁样行为,因此可通过增加成年海马神经发生减少焦虑和抑郁样行为<sup>[24,25]</sup>。慢性束缚应激可诱导神经元死亡,减少神经发生,并损害突触可塑性和记忆<sup>[26]</sup>。研究表明,慢性束缚应激会影响大脑中的 NGF 水平,BDNF 属于 NGF 家族,在神经元发育包括生长、分化和存活中起重要作用<sup>[27,28]</sup>。BDNF 信号通路调节海马中的突触可塑性,BDNF 注入大鼠海马可触发突触增强,其可通过神经元可塑性在抗抑郁药的作用中发挥着关键作用<sup>[29]</sup>。突触可塑性包括收集、评估和存储信息的能力,这种功能与抑郁症有关,包括 NGF 支持的丧失和炎性细胞因子的升高。SYP 现在被广泛接受为支架蛋白,其参与突触功能的调节<sup>[30]</sup>。在本研究中,慢性束缚应激诱导 NGF,BDNF 和 SYP 表达减少,CDYL 过表达组较慢性束缚应激模型 NGF,BDNF 和 SYP 表达进一步减少,CDYL 敲低改善 NGF,BDNF 和 SYP 减少,与上述相关研究<sup>[27-30]</sup>结果类似。

综上所述,慢性束缚应激诱导抑郁模型组蛋白巴豆酰化降低、炎症因子水平升高、NGF,BDNF 和 SYP 水平降低以及神经功能紊乱,CDYL 过表达组较慢性束缚应激模型激进一步加剧炎症反应和神经功能紊乱,而 CDYL 敲低对慢性束缚应激引起的新生细胞和未成熟神经元损伤具有保护作用,从而为明确慢性束缚应激诱导抑郁症的机制提供了研究基础。

#### 参考文献(References)

- [1] Ko SY, Wang SE, Lee HK, et al. Transient receptor potential melastatin 2 governs stress-induced depressive-like behaviors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(5): 1770-1775
- [2] 阎加民,赵爱芹,王莹,等.舍曲林联合经颅磁刺激对青少年首发抑郁症认知功能的影响[J].*现代生物医学进展*, 2021, 21(3): 590-595
- [3] Lopez J, Bagot RC. Defining valid chronic stress models for depression with female rodents [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90 (10161): 226-235
- [4] 周燕,潘玲玲,方亚.老年人心理社会因素与抑郁症状发生风险关系[J].*中国老年学杂志*, 2019, 39(16): 4092-4094
- [5] Lee JE, Kwon HJ, Choi J, et al. Stress-Induced Epigenetic Changes in Hippocampal Mkp-1 Promote Persistent Depressive Behaviors [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 8537-8556
- [6] Gerosa L, Grillo B, Forastieri C, et al. SRF and SRFΔ 5 Splicing Isoform Recruit Corepressor LSD1/KDM1A Modifying Structural Neuroplasticity and Environmental Stress Response [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57: 393-407
- [7] Zhou C, Wu Y, Ding X, et al. SIRT1 Decreases Emotional Pain Vulnerability with Associated CaMKIIα Deacetylation in Central Amygdala[J]. *J Neurosci*, 2020, 40: 2332-2342
- [8] Ershadi ASB, Amini-Khoei H, Hosseini MJ, et al. SAHA Improves Depressive Symptoms, Cognitive Impairment and Oxidative Stress: Rise of a New Antidepressant Class [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46: 1252-1263
- [9] 葛英为,秦娜,于修贤,等.NDRG2 对胶质瘤 U87-MG 细胞组蛋白乙酰化的影响及机制研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(13): 2431-2434+2480
- [10] 肖志朋,张晓华. SIRT5 去琥珀酰化及其在神经系统疾病中的作用机制[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2021, 17(1): 6
- [11] Singh L, Kaur A, Bhatti MS, et al. Possible Molecular Mediators Involved and Mechanistic Insight into Fibromyalgia and Associated Co-morbidities[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44: 1517-1532
- [12] Basu A, Mestres I, Sahu SK, et al. Phf21b imprints the spatiotemporal epigenetic switch essential for neural stem cell differentiation [J]. *Genes Dev*, 2020, 34: 1190-1209
- [13] Dudek KA, Dion-Albert L, Lebel M, et al. Molecular adaptations of the blood-brain barrier promote stress resilience vs. depression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 3326-3336
- [14] Gomolka Z. Neurons' Transfer Function Modeling with the Use of Fractional Derivative[M]. 2019
- [15] Suhan, Senova, Corentin, et al. Vagus nerve stimulation and depression[J]. *Presse Med*, 2019, 48(12): 1507-1519
- [16] Hereford V, Gilbert B, Platt S, et al. Does treatment of obstructive sleep apnea improve depression symptoms?[J]. *Evidence-Based Practice*, 2020[Publish Ahead of Print]
- [17] Zhu LJ, Sun YQ, Wang S, et al. Involvement of 5-HT1A receptor-mediated histone acetylation in the regulation of depression [J]. *Neuroreport*, 2021, 32: 1049-1057
- [18] Lopez J, Bagot RC. Defining valid chronic stress models for depression with female rodents [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90 (10161): 226-235
- [19] Miller ES, Sakowicz A, Roy A, et al. Plasma and Cerebrospinal Fluid Inflammatory Cytokines in Perinatal Depression [J]. *Obstetric Anesthesia Digest*, 2019, 39(4): 208-209
- [20] Pitzer C, La Porta C, Treede RD, et al. Inflammatory and neuropathic pain conditions do not primarily evoke anxiety-like behaviours in C57BL/6 mice[J]. *Eur J Pain*, 2019, 23: 285-306
- [21] Cui M, Liang J, Xu D, et al. NLRP3 inflammasome is involved in nerve recovery after sciatic nerve injury [J]. *Int. Immunopharmacol*, 2020, 84: 106492
- [22] Saha P, Gupta R, Sen T, et al. Histone Deacetylase 4 Downregulation Elicits Post-Traumatic Psychiatric Disorders through Impairment of Neurogenesis[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36: 3284-3296
- [23] 王锐,朱媛媛,樊译,等.慢性社交挫败小鼠抑郁模型的代谢组分析[J].*神经解剖学杂志*, 2020, 36(2): 117-123
- [24] Yu Z, Kong D, Liang Y, et al. Protective effects of VMY-2-95 on corticosterone-induced injuries in mice and cellular models [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2021, 11(7): 1903-1913
- [25] Cruz-Pereira JS, Rea K, Nolan YM, et al. Depression's Unholy Trinity: Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome [J]. *Annu Rev Psychol*, 2020, 71(1): 1-30
- [26] Ri A, Tn A, Yh A, et al. Chronic Restraint Stress Affects Network Oscillations in the Anterior Cingulate Cortex in Mice [J]. *Neuroscience*, 2020, 437(Pt 1): 172-183
- [27] Js A, Ling LA, Li B, et al. The involvement of Notch1 signaling pathway in mid-aged female rats under chronic restraint stress [J]. *Neurosci. Lett*, 2020, 738(Suppl. 1): 135313
- [28] 姜树原,王强,张晓璐,等.神经生长因子对小鼠海马神经元细胞系 HT22 分化及 DNMT 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40 (10): 133-136
- [29] E Castrén, Monteggia LM. BDNF signaling in depression and antidepressant action[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(Pt B): 128-136
- [30] Park D, Wu Y, Lee SE, et al. Cooperative function of synaptophysin and synapsin in the generation of synaptic vesicle-like clusters in non-neuronal cells[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 263