

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.005

JAK2-STAT3 信号通路在天麻素改善小鼠抑郁样行为中的作用研究*

王 上 董文娟 刘鹏亮 杨根梦 沈宝玉 于 浩 张冬先 李利华 洪仕君[△]

(昆明医科大学法学院 云南 昆明 650500)

摘要 目的:观察天麻素对小鼠抑郁症模型异常行为的改善以及 Janus 激酶 2- 信号转导和转录激活因子 3(JAK2-STAT3)信号通路的表达变化。**方法:**40 只雄性昆明小鼠,随机分为正常组和模型组。模型组小鼠经过 4 周 CUMS 刺激建模,第 6 周检测小鼠行为学变化以验证建模效果。随后将模型组分为 CUMS+ 生理盐水、CUMS+ 氟西汀以及 CUMS+ 天麻素 3 个亚组,第 7-8 周继续进行 CUMS 刺激,同时对 3 个亚组小鼠腹腔注射给药。第 9 周再次进行行为学检测。取小鼠脑组织进行 HE 染色(hematoxylin-eosin staining)和蛋白免疫印迹(western blot)检测。**结果:**第 6 周检测结果显示:与对照组比较,模型组小鼠体重增幅显著降低($P<0.001$),悬尾和强迫游泳不动时间显著增加($P<0.001$ 、 $P<0.001$),糖水消耗率显著降低($P<0.001$)。第 9 周检测结果显示:与 CUMS+ 生理盐水组相比,CUMS+ 氟西汀组和 CUMS+ 天麻素组小鼠体重增幅显著增加($P<0.001$ 、 $P<0.001$),强迫游泳不动时间显著降低($P<0.001$ 、 $P<0.001$),悬尾不动时间显著降低($P<0.01$ 、 $P<0.01$),糖水消耗率显著增加($P<0.001$ 、 $P<0.001$)。与 CUMS+ 生理盐水组比较,CUMS+ 天麻素组小鼠 JAK2、STAT3、IL-1 β 蛋白表达显著降低($P<0.01$ 、 $P<0.01$ 、 $P<0.05$);HE 染色结果提示,CUMS+ 生理盐水组小鼠神经元形态发生改变,细胞结构不清晰,细胞核固缩、深染;与 CUMS+ 生理盐水组相比,CUMS+ 天麻素组小鼠神经元形态得到改善。**结论:**天麻素可以有效改善 CUMS 诱导的小鼠抑郁样行为,其作用可能与 JAK2-STAT3 信号通路关键蛋白的表达有关。

关键词:慢性不可预测轻度应激;天麻素;Janus 激酶 2;信号转导和转录激活因子 3

中图分类号:R-33;R749 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)19-3622-06

Gastrodin Ameliorates Depression-like Behavior of Mice through JAK2-STAT3 Signaling Pathway*

WANG Shang, DONG Wen-juan, LIU Peng-liang, YANG Gen-meng,

SHEN Bao-yu, YU Hao, ZHANG Dong-xian, LI Li-hua, HONG Shi-jun[△]

(The School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650500, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of gastrodin on the abnormal behaviors and the expressions of janus kinase 2-signal transducer and transcription activator 3 (JAK2-STAT3) signaling pathway in depression mice model. **Methods:** Forty male Kunming mice, were randomly divided into normal and model groups. After 4 weeks CUMS stimulation, the behavioral changes of mice were detected in week 6 to verify the modeling effect. The model was then composed of three subgroups: CUMS+saline, CUMS+fluoxetine and CUMS+gastrodin group, CUMS stimulation continued during weeks 7-8. At the same time, three subgroups of mice were injected intraperitoneally. The behavior test was carried out again in week 9. Mouse brain tissue was HE stained and Western blot. **Results:** The results of week 6 showed that, compared to control group, CUMS stimulation significantly decreased the weight change ($P<0.001$), increased the immobility time in tail suspension and forced swimming test ($P<0.001$, $P<0.001$) and decreased the percentage of sucrose intake($P<0.001$). At week 9, the results showed: compared to CUMS+saline group, CUMS+fluoxetine group and CUMS+gastrodin group significantly increased weight change ($P<0.001$, $P<0.001$), decreased the immobility time in forced swimming test ($P<0.001$, $P<0.001$), decreased immobility the time in tail suspension test ($P<0.01$, $P<0.01$) and increased the percentage of sucrose intake($P<0.001$, $P<0.001$). Compared with CUMS+saline group, the expression of JAK2, STAT3, IL-1 β in CUMS+gastrodin group decreased significantly($P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.05$); The results of HE staining showed that, the morphology of neurons in CUMS+saline group was changed, the cell structure was not clear, the nucleus shrank and dyed deeply, and the morphology of neurons in CUMS+gastrodin group was improved compared to that in CUMS+saline group. **Conclusion:** Gastrodin could effectively improve the CUMS induced depressive behaviors in mice, and its effect might be related to the expressions of key proteins in JAK2-STAT3 signaling pathway.

Key words: Chronic unpredictable mild stress (CUMS); Gastrodin; Janus kinase 2 (JAK2); Signal transducer and transcription

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760337;81560302);云南省科技厅-昆明医科大学联合专项(2017FE467-003);

云南省创新团队项目(2017HC007)

作者简介:王上(1995-),男,硕士研究生,主要研究方向:毒品滥用及毒性损害机制,E-mail:2740599469@qq.com

[△] 通讯作者:洪仕君,男,硕士生导师,副教授,主要研究方向:毒品滥用及毒性损害机制,E-mail:kmlhongshijun@126.com

(收稿日期:2021-03-31 接受日期:2021-04-27)

activator 3 (STAT3)

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R749 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)19-3622-06

前言

抑郁症是一种精神障碍性疾病,主要表现为情绪低落,伴有自杀倾向等。近年来,抑郁症(depression)逐渐在世界范围内成为一项严峻的公共卫生问题^[1]。目前,抑郁症尚无法被完全治愈,这很大程度上源于对抑郁症发病机制尚未完全了解。临床研究及临床前研究均表明,神经炎症、神经元受损等与抑郁症的发生、发展密切相关^[2-4]。但是具体发病机制仍需进一步阐释。

天麻是我国特有的名贵中药材,为兰科多年生草本植物天麻的干燥茎块,可用于治疗癫痫、抽搐、肢体麻木等神经系统疾病。天麻素(Gastrodin)是天麻的主要活性成分。研究表明,天麻素具有改善抑郁样行为的功效^[5]。天麻素也能够下调炎症因子的表达水平。Liu等^[6]发现,天麻素通过抑制大鼠炎症改善了亚急性期脑缺血再灌注损伤。Yao等^[7]发现天麻素通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制了活化小胶质细胞的增殖和炎症反应。然而,目前尚无研究表明天麻素是否可以通过下调炎症因子的表达,从而改善抑郁样行为。

Janus 激酶 2- 信号转导和转录激活因子 3(JAK2-STAT3)信号通路在多种类型的细胞免疫应答中发挥关键作用,该通路将信号从激活的受体传递到细胞核,从而激活和调节炎症因子、粘附分子等基因的转录。有研究表明 JAK2-STAT3 信号通路与炎症因子的表达紧密相关^[8],然而,很少有研究聚焦于该信号通路与抑郁症的关系。Guan等^[9]发现,大鼠下丘脑中 IL6/JAK2/STAT3 信号通路可能参与了慢性轻度应激大鼠抑郁样行为的发生。

本研究拟通过采用慢性不可预测轻度应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)方式构建小鼠抑郁症模型,以天麻素作为干预药物,观察天麻素对小鼠抑郁样行为的改善以及 JAK2-STAT3 信号通路关键蛋白的变化,探讨天麻素改善小鼠抑郁样行为的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器 手持式超声波细胞破碎(上海启前电子科技有限公司,型号 UP-250),仪台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室

仪器开发有限公司,型号 H165OR),电热恒温培养箱(上海精密仪器仪表有限公司,型号 DHP-9032),酶标仪(美国 Bio-Tek Instrument),Mini-PROTEAN Tetra 垂直电泳系统、Trans-Blot SD 半干转膜仪、凝胶成像系统(美国 BIO-RAD)。

1.1.2 试剂 天麻素(研究级标准品,昆明医科大学医学生物工程研究中心),溶于生理盐水,最终浓度为 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[10,11]。盐酸氟西汀(fluoxetine hydrochloride,商品名百忧解,利来苏州制药有限公司,200 mg/片),溶于生理盐水,最终浓度为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[12]。兔抗 JAK2 抗体(3230S,美国 Cell Signaling Technology,批号:No11)、鼠抗 STAT3 抗体(9139S,美国 Cell Signaling Technology,批号:No12);兔抗 IL-1 β 抗体(26048-1-AP,美国 Proteintech,批号:No26048-1-AP);鼠抗 β -actin 抗体(GB12001,中国赛维生物科技发展有限公司,批号:LS194237)。

1.1.3 动物 SPF 级雄性昆明小鼠 40 只,体质量 41-46 克,购于昆明医科大学实验动物中心[动物生产许可证号:SCXK(滇)K2015-0002]。按照随机数字表法将实验动物分为对照组($n=10$)、模型组($n=30$)。对照组小鼠每 5 只一笼饲养,模型组小鼠单笼单只饲养。动物饲养室以 12 小时白天/黑夜为循环周期,室内温度控制在 $23 \pm 1^\circ\text{C}$,适应饲养 1 周,小鼠在适应期间可自由摄取食物和水。

1.2 方法

1.2.1 CUMS 模型构建及药物干预 采用 CUMS 方法制备动物模型,为期 4 周。模型制备按照参考文献^[13]方法并轻微调整。采用的轻微应激方式包括:潮湿垫料、禁食、禁水、鼠尾夹持、通宵照明、鼠笼倾斜、冰水游泳、鼠笼震荡 8 种应激刺激,每日以随机组合方式对小鼠施加 2 种应激刺激。第 6 周检测小鼠体重变化、强迫游泳实验、悬尾实验以及糖水偏好,验证建模效果。随后将模型组小鼠分为 3 个亚组:CUMS+生理盐水组、CUMS+氟西汀组、CUMS+天麻素组。第 7-8 周继续进行应激刺激,同时 3 个亚组小鼠分别腹腔注射生理盐水、氟西汀($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)或天麻素($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。对照组小鼠则正常饲养,不做任何处理。第 9 周再次检测行为学变化,检测指标同前述。行为学检测完成后 24 小时内取处死小鼠,灌注、取小鼠脑组织,进行相关指标检测(流程详见图 1)。

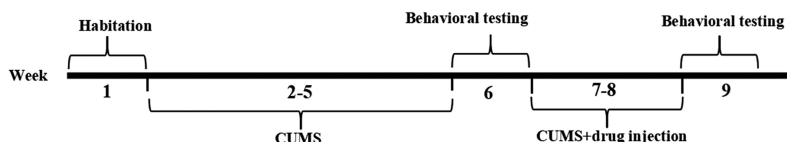


图 1 CUMS 模型构建及药物干预流程

Fig.1 CUMS Model Construction and Drug Intervention Process

1.2.2 悬尾实验(tail suspension test, FST) 将细绳一端系于距小鼠尾末端 2 cm 处,细绳另外一端系于横梁上,使小鼠身体自然垂落,头部距离地面 30 cm。该实验持续 6 分钟,将小鼠几乎不动或完全不挣扎定义为不动状态,观察并记录小鼠后 5 分钟

内的不动时间。

1.2.3 强迫游泳实验(forced swimming test, FST) 将小鼠置于 $20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$ 的玻璃容器中,水温 25°C ,让小鼠在容器内自由游泳 6 分钟,将小鼠停止挣扎、漂浮于水面或仅做一

些细肢体动作定义为不动状态,观察并记录小鼠后 5 分钟内的不动时间。

1.2.4 糖水偏好实验(sucrose preference test, SPT) 第 1 天给予每只小鼠一瓶 1%糖水,第 2 天给予每只小鼠一瓶蒸馏水,第 3 天所有小鼠禁水,第 4 天给予每只小鼠一瓶 1%糖水和一瓶蒸馏水,12 小时后更换瓶子位置,24 小时后精确测量糖水和蒸馏水的消耗量。糖水偏好率 = 糖水消耗体积(mL)/糖水消耗体积(mL)+蒸馏水消耗体积(mL)。

1.2.5 体重变化 第 1 周末次称量小鼠的体重(g);第 5 周末第二次称量小鼠的体重(g);第 8 周末最后一次称量小鼠体重(g)。

1.2.6 western blot 检测 JAK2、STAT3 的变化 麻醉小鼠,生理盐水心脏灌注,取出全脑组织后立即置于冰上,分离额叶皮质并保存于 -80 °C 备用。取绿豆样大小脑组织用含有 1% PMSF、蛋白酶及磷酸酶抑制剂的 RIPA 蛋白裂解液裂解(200 μ L),BCA 试剂盒测蛋白浓度。用 SDS-PAGE 电泳分离等量的蛋白质(上样量 30 μ g)并转移到 0.45 μ m 的 PVDF 膜上。5%脱脂牛奶将膜在室温下封闭 2 小时,分别加入 JAK2、STAT3 抗体(1:1000,1:1000),4 °C 冰箱孵育过夜。第二天添加对应二抗(1:5000,1:5000)并于室温下孵育 2 小时,膜上滴加 ECL 显影液显影;Bio-Rad 凝胶成像仪观察结果。用 β -actin 作为内参,Image J 软件对 Western blot 条带进行灰度值分析。

1.2.7 苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining) 麻醉小鼠,多聚甲醛灌注固定后取全脑组织,再用 4%多聚甲醛溶液固定充分,常规脑组织脱水、透明、浸蜡及包埋,制作厚度 5 μ m 的冠状石蜡切片,贴片、烤片,常规脱蜡至纯水;苏木精染色 10 min,染色结束后置于自来水中浸洗 1 min,1%盐酸乙醇分化 5 sec,转移到自来水中返蓝 15 min。待返蓝结束后转移到 90%乙醇浸泡 7 min,1%醇溶性伊红染色 30 sec,伊红染色后转移到梯度乙醇脱水,透明、封片。

1.2.8 统计分析 实验数据使用 SPSS 19.0 和 GraphPad Prism5.0 统计分析;数据表示为均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm$ SD)。使用独立样本 T 检验方法分析第 6 周的行为学数据;使用单因素方差分析方法处理第 9 周的行为学以及 western blot 数据。

2 结果

2.1 CUMS 诱导的抑郁症小鼠的体重及行为学改变

与对照组比较,CUMS 组小鼠体重增幅显著降低($P<0.001$),结果详见图 2A。与对照组比较,CUMS 组小鼠强迫游泳实验的不动时间显著增加($P<0.001$),结果详见图 2B。与对照组比较,CUMS 组小鼠悬尾实验中的不动时间显著增加($P<0.001$),结果见图 2C。与对照组比较,CUMS 组小鼠的糖水偏好实验中糖水消耗率显著降低($P<0.001$),结果详见图 2D。

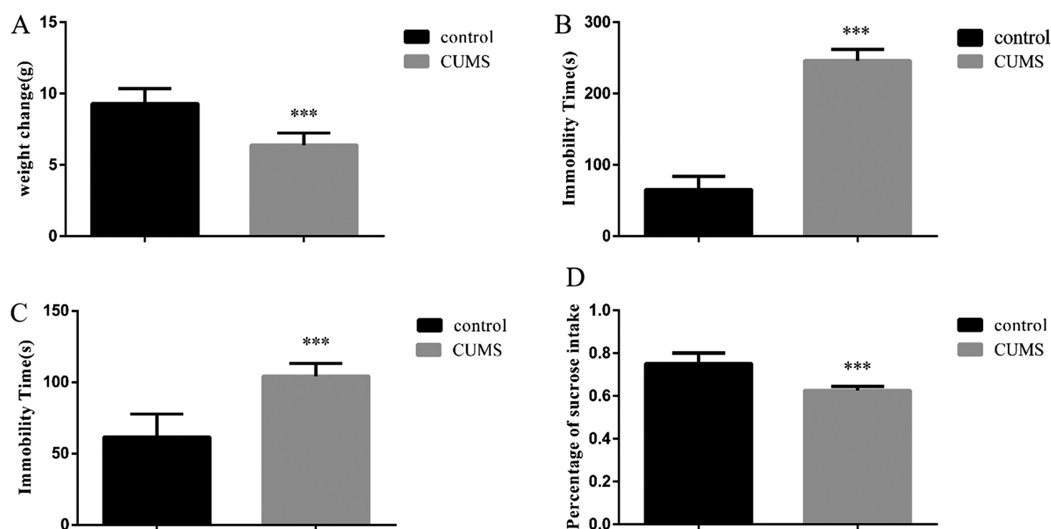


图 2 CUMS 对小鼠行为学及体重的改变

Fig. 2 Effects of CUMS stimulation on behaviors and weight in mice

Note: A: weight change; B: Immobility time in FST; C: Immobility time in TST; D: Percentage of sucrose intake in SPT; *** $P<0.001$ vs control group.

2.2 天麻素、氟西汀干预对 CUMS 诱导抑郁症小鼠体重及行为学的影响

2.2.1 天麻素、氟西汀干预对 CUMS 小鼠体重的影响 对照组与 CUMS+生理盐水组比较,小鼠的体重变化无统计学差异;与 CUMS+生理盐水组比较,CUMS+氟西汀组、CUMS+天麻素组小鼠的体重增幅显著增加($P<0.001$, $P<0.001$);CUMS+氟西汀组与 CUMS+天麻素组小鼠的体重增幅无显著差异(结果详见图 3A)。

2.2.2 天麻素、氟西汀干预对 CUMS 小鼠强迫游泳实验的影响

与对照组比较,CUMS+生理盐水组小鼠的强迫游泳不动时间显著增加($P<0.001$);经过 2 周药物干预后,与 CUMS+生理盐水组比较,CUMS+氟西汀组、CUMS+天麻素组小鼠的强迫游泳不动时间均显著降低($P<0.001$, $P<0.001$);CUMS+氟西汀组与 CUMS+天麻素组小鼠的强迫游泳不动时间无显著差异(结果详见图 3B)。

2.2.3 天麻素、氟西汀干预对 CUMS 小鼠悬尾实验的影响 与对照组比较,CUMS+生理盐水组小鼠的悬尾实验不动时间显著增加($P<0.01$);相比于 CUMS+生理盐水组,CUMS+氟西

汀组与 CUMS+ 天麻素组小鼠的悬尾不动时间显著减少 ($P < 0.01$, $P < 0.01$); CUMS+ 氟西汀组与 CUMS+ 天麻素组小鼠的悬尾不动时间无显著差异(结果详见图 3C)。

2.2.4 天麻素、氟西汀干预对 CUMS 小鼠糖水偏好实验的影响
与对照组比较, CUMS+ 生理盐水组小鼠糖水消耗率显著降低 ($P < 0.001$); 相比于 CUMS+ 生理盐水组, CUMS+ 氟西汀组、CUMS+ 天麻素组小鼠的糖水消耗率显著增加 ($P < 0.001$, $P < 0.001$), CUMS+ 氟西汀组与 CUMS+ 天麻素组小鼠的糖水消耗率无显著差异(结果详见图 3D)。

2.3 天麻素、氟西汀对 CUMS 小鼠额叶皮质 JAK2、STAT3、IL-1 β 表达的影响

相比于正常组, CUMS+ 生理盐水组小鼠额叶皮质 JAK2、STAT3、IL-1 β 蛋白表达均显著增加 ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$); 与 CUMS+ 生理盐水组比较, CUMS+ 天麻素组小鼠额叶皮质 JAK2、STAT3、IL-1 β 蛋白表达均显著降低 ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$); 与 CUMS+ 生理盐水组比较, CUMS+ 氟西汀组小鼠额叶皮质 JAK2、STAT3、IL-1 β 蛋白表达无显著差异(结果详见图 4)。

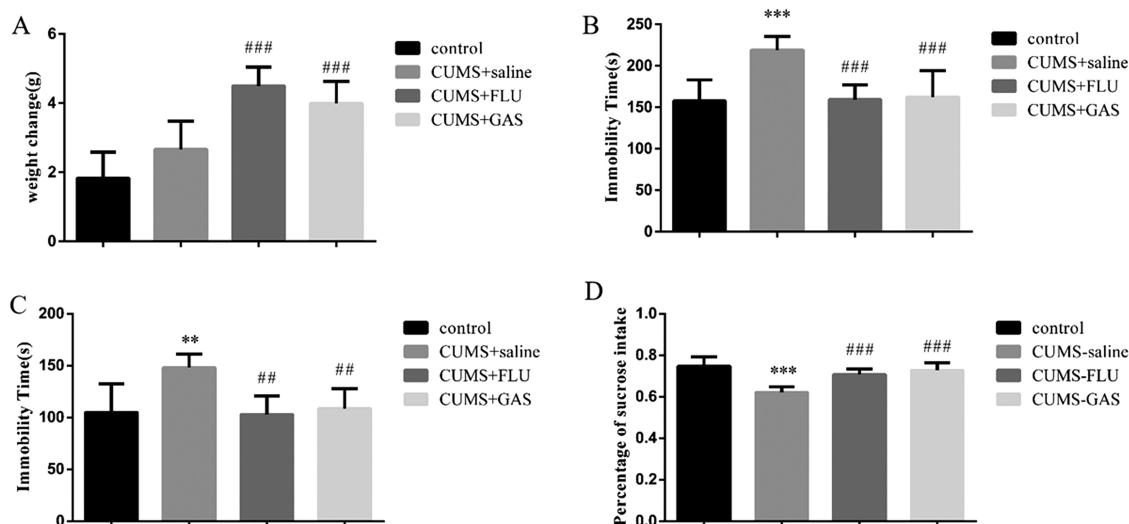


图 3 天麻素与氟西汀治疗对 CUMS 小鼠行为学及体重的影响

Fig. 3 Effects of gastrodin and fluoxetine on behaviors and weight in CUMS mice

Note: A: weight change; B: Immobility time in FST; C: Immobility time in TST; D: Percentage of sucrose intake in SPT; ** $P < 0.01$ vs control group; *** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.01$ vs CUMS+saline group; ### $P < 0.001$ vs CUMS+saline group.

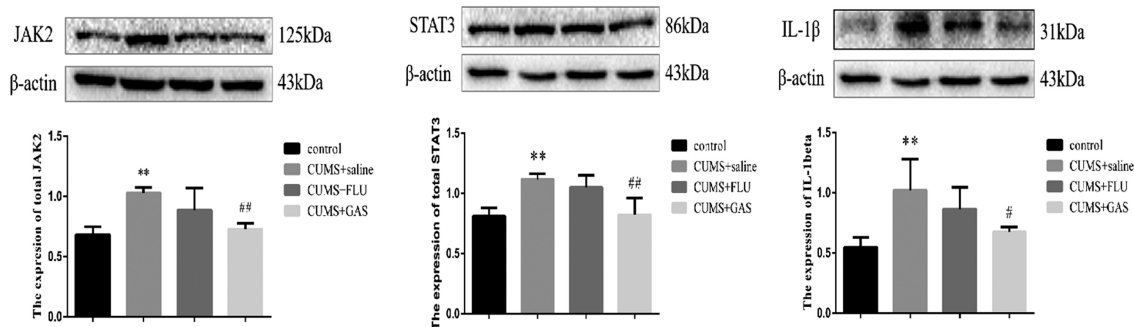


图 4 天麻素与氟西汀治疗对 JAK2、STAT3、IL-1 β 蛋白表达的改变

Fig. 4 Effect of gastrodin and fluoxetine treatment on the expressions of JAK2, STAT3 and IL-1 β

Note: ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ vs CUMS+saline group; ### $P < 0.01$ vs CUMS+saline group.

2.4 天麻素对 CUMS 小鼠额叶皮质神经元形态的影响

正常对照组小鼠额叶皮质区神经元结构完整, 轮廓清晰, 细胞核大而圆、核仁清晰, 染色均匀且排列密集; CUMS+ 生理盐水组小鼠额叶皮质区部分神经元变形呈三角形, 细胞结构不清晰, 细胞核固缩、深染。与 CUMS+ 生理盐水组相比, CUMS+ 氟西汀组与 CUMS+ 天麻素组小鼠额叶皮质区神经元形态改善, 接近正常神经元的形态。(结果详见图 5)。

3 讨论

抑郁症对人类健康造成严重威胁, 给患者及家庭、社会带

来了沉重负担。目前常采用慢性不可预测轻度应激(CUMS)动物模型作为可靠稳定的抑郁症模型^[4]。研究表明, CUMS 可以诱导抑郁样行为的产生以及神经元的受损^[5]。本研究通过 4 周的 CUMS 刺激小鼠引发抑郁样行为, 表现为小鼠悬尾、强迫游泳不动时间显著增加, 体重增幅显著降低以及糖水消耗率显著降低, 表明抑郁症模型构建成功。

天麻素已被证明具有较强的抗氧化和抗炎作用^[6], 有研究表明天麻素也具有改善抑郁症的功能。Zhang 等^[1]发现天麻素可通过上调大鼠海马星形胶质细胞脑源性神经营养因子(BDNF)的表达, 改善大鼠抑郁样行为。本研究采用天麻素(100

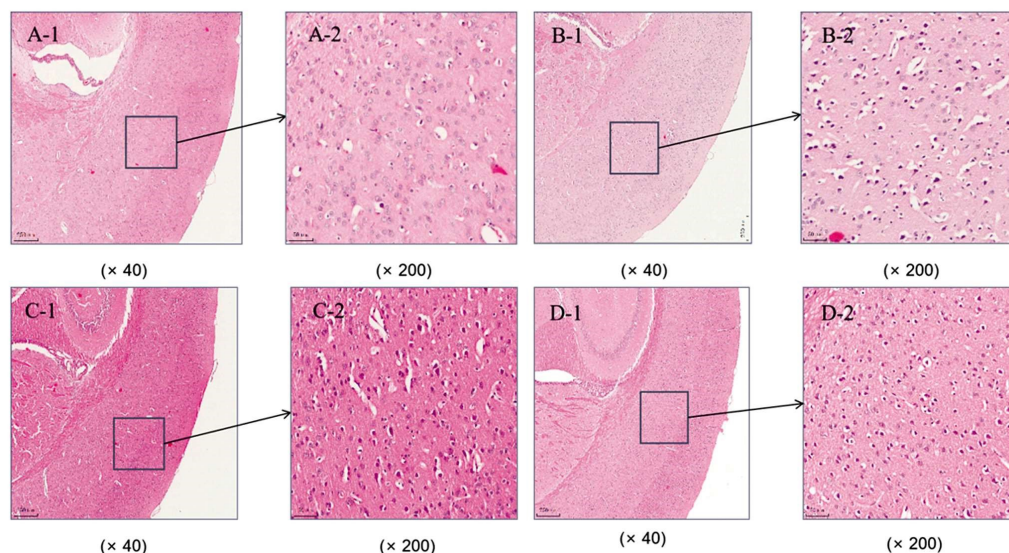


图 5 各实验组额叶皮质区神经元的形态

Fig. 5 Neurons of the frontal cortex in different experimental groups

Note: A-1($\times 40$), A-2($\times 200$): control group; B-1($\times 40$), B-2($\times 200$): CUMS+saline group;C-1($\times 40$), C-2($\times 200$): CUMS+FLU group; D-1($\times 40$), D-2($\times 200$): CUMS+GAS group.

mg $\cdot$ kg $^{-1}$, i.p.) 对 CUMS 小鼠进行 2 周给药干预, 结果提示 CUMS+ 天麻素组小鼠在悬尾实验、强迫游泳实验中不动时间显著降低, 体重增幅显著, 糖水消耗率也显著增加, 说明天麻素可以改善小鼠的抑郁样行为。

Janus 激酶 - 信号转导和转录激活因子(JAK-STAT)信号通路参与多种细胞的免疫应答过程。JAK 和 STAT 分子的特定亚型被不同的配体激活, 进而发生不同的反应。在所有亚型中, JAK2-STAT3 是一条重要的与神经炎症相关的信号通路, 该通路参与了机体的免疫调节、血管生成及细胞的增殖分化等多种生理病理过程^[17]。已有研究表明, JAK2-STAT3 通路的激活会引发一系列炎症反应, 从而诱导神经元变性^[18]。本研究结果显示, CUMS+ 天麻素组小鼠的 JAK2、STAT3、IL-1 β 蛋白表达均显著降低, 提示天麻素给药后下调了 JAK2-STAT3 信号通路的功能以及下游炎症因子白介素 -1(IL-1 β) 的表达, 抑制了炎症反应, 减轻了抑郁症小鼠的炎症反应。

氟西汀 (fluoxetine) 属于选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI), 目前作为临床上主流的抑郁症治疗药物^[19], 故本研究选择氟西汀作为阳性对照, 评价天麻素的干预效果。研究结果表明, CUMS+ 氟西汀组和 CUMS+ 天麻素组小鼠的悬尾实验、强迫游泳实验的不动时间均显著降低, 体重增幅均显著增加, 糖水消耗率也显著增加, 说明氟西汀和天麻素均可改善小鼠的抑郁样行为, 且改善作用无显著性差异。然而与 CUMS+ 天麻素组小鼠的实验结果不同的是, 与 CUMS+ 生理盐水组小鼠相比, CUMS+ 氟西汀组小鼠的 JAK2、STAT3、IL-1 β 蛋白表达并无显著变化。此结果提示, 氟西汀改善小鼠抑郁样行为与 JAK2-STAT3 信号通路可能没有必然联系。

额叶皮质作为大脑中重要的思维和行为调节神经中枢, 在抑郁症发生、发展过程中发挥着重要作用^[20]。已有研究证明应激引起的额叶皮质结构、功能改变与人类及啮齿类动物的情绪障碍有关^[21]。因此, 本研究选择额叶皮质作为研究脑区。HE 染色结果显示, CUMS+ 生理盐水组小鼠的额叶皮质部分神经元

形态改变呈三角形, 细胞结构模糊, 细胞核固缩、深染。与 CUMS+ 生理盐水组相比, CUMS+ 氟西汀组与 CUMS+ 天麻素组小鼠额叶皮质区神经元形态得到明显改善, 接近正常神经元的形态。提示天麻素可以减少 CUMS 刺激抑郁症模型小鼠的神经毒性损害, 对神经元起到保护作用。

综上, 天麻素下调了 CUMS 诱导的抑郁症小鼠额叶皮质 JAK2-STAT3 信号通路的关键蛋白和下游炎症因子的表达, 改善了小鼠的抑郁样行为。其机制可能与 JAK2-STAT3 信号通路功能有关, 即: 天麻素通过下调 JAK2-STAT3 信号通路关键蛋白的表达, 进一步降低下游的炎症因子 IL-1 β 的表达, 减少了额叶皮质区神经元的炎症反应, 对神经元起保护作用, 从而改善了小鼠的抑郁样行为。

参考文献(References)

- [1] Kim J L, Cho J, Park S, et al. Depression symptom and professional mental health service use[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 261
- [2] Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review[J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1): 151-171
- [3] Slavich G M, Irwin M R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression[J]. Psychol Bull, 2014, 140(3): 774-815
- [4] 尚立芝, 毛梦迪, 许二平, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马组织 PI3K/Akt/GSK3 β / β -catenin 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 12-19
- [5] 付亚轩, 孟宪钰, 李明超, 等. 天麻抗抑郁药效物质及其作用机制研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5622-5630
- [6] Liu B, Li F, Shi J, et al. Gastrodin ameliorates subacute phase cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammation and apoptosis in rats[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5): 4144-4152
- [7] Yao Y Y, Bian L G, Yang P, et al. Gastrodin attenuates proliferation and inflammatory responses in activated microglia through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Brain Res, 2019, 1717: 190-203
- [8] Chen W D, Zhang J L, Wang X Y, et al. The JAK2/STAT3 signaling

- pathway is required for inflammation and cell death induced by cerulein in A R42J cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1770-1777
- [9] Guan X, Wang Q, Liu M, et al. Possible Involvement of the IL-6/JAK2/STAT3 Pathway in the Hypothalamus in Depressive-Like Behavior of Rats Exposed to Chronic Mild Stress [J]. *Neuropsychobiology*, 2020, 1-9
- [10] Lee B, Sur B, Yeom M, et al. Gastrodin reversed the traumatic stress-induced depressed-like symptoms in rats [J]. *J Nat Med*, 2016, 70(4): 749-759
- [11] Zhang R, Peng Z, Wang H, et al. Gastrodin ameliorates depressive-like behaviors and up-regulates the expression of BDNF in the hippocampus and hippocampal-derived astrocyte of rats [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1): 172-179
- [12] Yang L, Chen H, Wang D, et al. PDTC Alleviates Depressive Symptoms and Colon Tissue Injury via Inhibiting NO Overproduction in CUMS Rats[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1327
- [13] Huang Y L, Zeng N X, Chen J, et al. Dynamic changes of behaviors, dentate gyrus neurogenesis and hippocampal miR-124 expression in rats with depression induced by chronic unpredictable mild stress[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(6): 1150-1159
- [14] Antoniuk S, Bijata M, Ponimaskin E, et al. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 99: 101-116
- [15] Zhong X, Li G, Qiu F, et al. Paeoniflorin Ameliorates Chronic Stress-Induced Depression-Like Behaviors and Neuronal Damages in Rats via Activation of the ERK-CREB Pathway[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 772
- [16] Wang H, Zhang R, Qiao Y, et al. Gastrodin ameliorates depression-like behaviors and up-regulates proliferation of hippocampal-derived neural stem cells in rats: involvement of its anti-inflammatory action [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 266: 153-160
- [17] 孟松, 周耀柱, 马永超, 等. 龙胆苦苷对人胰腺癌细胞 PANC-1 凋亡及 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路的影响 [J]. *中国药房*, 2020, 31(15): 1836-1841
- [18] Huang C, Ma R, Sun S, et al. JAK2-STAT3 signaling pathway mediates thrombin-induced proinflammatory actions of microglia in vitro[J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 204(1-2): 118-125
- [19] Micheli L, Ceccarelli M, D'Andrea G, et al. Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 143: 181-193
- [20] Treadway M T, Waskom M L, Dillon D G, et al. Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(3): 285-294
- [21] Seo J S, Wei J, Qin L, et al. Cellular and molecular basis for stress-induced depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(10): 1440-1447

(上接第 3621 页)

- [16] Seo S J, Kim T H, Choi S J, et al. Gene delivery techniques for adult stem cell-based regenerative therapy [J]. *Nanomedicine (London, England)*, 2013, 8(11): 1875-91
- [17] 苏玉金, 赵育梅, 顾漪. 腺相关病毒及慢病毒载体对骨髓间充质干细胞基因转染效率的比较 [J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 12: 1117-21
- [18] Seo J H, Jeong E S, Choi Y K. Therapeutic effects of lentivirus-mediated shRNA targeting of cyclin D1 in human gastric cancer [J]. *BMC cancer*, 2014, 14(175)
- [19] Jiang G L, Wang F, Lin F, et al. Lentivirus-mediated overexpression of TGF-beta inducible early gene 1 inhibits SW1990 pancreatic cancer cell growth [J]. *Cell biology international*, 2011, 35(9): 891-6
- [20] Jiaong W, Shuang L, Hongjuan P, et al. Lentivirus vectors mediated eGFP transfected into rat ovary in vivo [J]. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 2013, 40(1): 101-5
- [21] Dreyer J L. Lentiviral vector-mediated gene transfer and RNA silencing technology in neuronal dysfunctions [J]. *Molecular biotechnology*, 2011, 47(2): 169-87
- [22] Escors D, Breckpot K. Lentiviral vectors in gene therapy: their current status and future potential [J]. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 2010, 58(2): 107-19
- [23] Matrai J, Chuah M K, Vandendriessche T. Recent advances in lentiviral vector development and applications[J]. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 2010, 18(3): 477-90
- [24] 管小俊, 宋琳, 郭雪君, 等. 携带绿色荧光蛋白基因慢病毒转染的大鼠骨髓间充质干细胞的干细胞特性检测[J]. *诊断学理论与实践*, 2011, 10(6): 527-30
- [25] Xiong T, Li Y, Li Z, et al. In vivo monitoring the process of tumor growth, metastasis and bacterial infection expressing GFP via real-time optical imaging [J]. *Journal of biomedical nanotechnology*, 2013, 9(2): 274-80
- [26] Sahni G, Gopinath P, Jeevanandam P. A novel thermal decomposition approach to synthesize hydroxyapatite-silver nanocomposites and their antibacterial action against GFP-expressing antibiotic resistant *E. coli*[J]. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*, 2013, 103: 441-7
- [27] Thrasher A J. Progress in lentiviral vector technologies [J]. *Human gene therapy*, 2013, 24(2): 117-8
- [28] Lendahl U, Zimmerman L B, McKay R D. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein[J]. *Cell*, 1990, 60(4): 585-95
- [29] Neradil J, Veselska R. Nestin as a marker of cancer stem cells[J]. *Cancer Science*, 2015, 106(7): 803-11
- [30] Berezikov E, Guryev V, Van DE Belt J, et al. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes [J]. *Cell*, 2005, 120(1): 21-4
- [31] Joseph M, Das M, Kanji S, et al. Retention of stemness and vasculogenic potential of human umbilical cord blood stem cells after repeated expansions on PES-nanofiber matrices [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(30): 8566-75