

• 综 述 •

趋化因子及海马在抑郁与慢性疼痛共病中的
研究进展 *李晓洁^{1,2,3} 孙燕婷^{1,2} 孙秀健^{1,2} 程甜甜^{1,2} 彭惠生^{1,2} 徐 驰² 刘景根^{1,2 Δ}(¹ 浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; ² 浙江中医药大学第三临床医学院、康复医学院, 浙江省针灸神经病学研究重点实验室, 杭州 310053; ³ 武汉市汉口医院康复科, 武汉 430010)

摘 要 抑郁症是全球最常见精神类疾病之一, 其发病因素多种多样, 但慢性疼痛是其中一个重要因素。慢性疼痛是一种长期存在迁延不愈的身体不适感, 往往会导致多种并发症, 其中抑郁是最常见的并发症之一。疼痛与抑郁往往互为因果, 共同出现, 其共病机制复杂, 目前尚未完全阐明。众所周知, 海马是调节慢性疼痛和抑郁症神经通路和神经递质的共同区域, 疼痛和情绪障碍的产生可能通过海马进行联系。此外, 趋化因子家族在神经炎症及海马神经元增殖及分化过程中均有重要的参与作用, 同时也参与了抑郁情绪产生的关键过程。本文从近年来疼痛与抑郁之间可能存在的共同病理联系进行总结, 以为慢性疼痛伴发的抑郁情绪障碍提供新的治疗思路。

关键词 慢性疼痛; 抑郁症; 神经炎症; 趋化因子; 海马

Research progress of chemokines and hippocampus on the common pathologies of depression and chronic pain *LI Xiao-jie^{1,2,3}, SUN Yan-ting^{1,2}, SUN Xiu-jian^{1,2}, CHENG Tian-tian^{1,2}, PENG Hui-sheng^{1,2}, XU chi², LIU Jing-gen^{1,2 Δ}(¹ School of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; ² The Third School of Clinical Medicine (School of Rehabilitation Medicine), Key Laboratory of Acupuncture and Neurology of Zhejiang Province Zhejiang Chinese Medical University Zhejiang, Hangzhou 310053, China; ³ Department of Rehabilitation, Wuhan Hankou Hospital, Wuhan 430010, China)

Abstract Depression is a common mental disorder worldwide, with various pathological factors contributing to its development, among which chronic pain is one of the important factors. Chronic pain, characterized by long-lasting physical discomfort, is often closely associated with depression. However, the potential pathogenesis between chronic pain and depression is complicated and remains to further demonstrated. It is well known that the hippocampus plays a key role in regulating neural pathways and neurotransmitters in chronic pain and depression, and that the generation of pain and mood disorders may be linked by the hippocampus. Additionally, the chemokine family members may contribute to neuroinflammatory processes as well as the development of depression. This article summarizes the recent researches on the possible underlying pathological mechanism between the chronic pain and depression, aiming to provide a new perspective for the treatment of chronic pain alongside depression-like negative emotions.

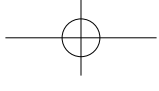
Keywords chronic pain; depression; neuroinflammation; chemokines; hippocampus

抑郁症是全球最常见精神类疾病之一, 可由多种因素引发, 其中一个不容忽视的因素是慢性疼痛。慢性疼痛是一种常见的疾病或症状, 以长期存在迁

延不愈的身体不适感为特点, 往往会导致多种并发症, 包括身体机能下降、睡眠障碍、情绪波动等, 其中抑郁样负性情绪是最常见的并发症之一^[1]。疼

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82030112)

Δ 通信作者 刘景根 jgliu@simm.ac.cn



痛与抑郁之间相互影响,通常共同出现,疼痛持续无法治愈致使病人出现难以排解的消极情感,而抑郁情绪的产生反过来又会干扰疼痛的治疗效果,形成恶性循环。目前,对于抑郁症的治疗,除了各种形式的心理咨询外,也依赖于药物的干预,但许多抑郁症和慢性疼痛病人对药物治疗并不敏感,甚至会产生不良反应。近年来对慢性疼痛伴发抑郁负性情绪的机制研究越来越受到人们的重视,因此探究慢性疼痛引发抑郁负性情绪的相关靶点,寻找一种潜在的策略来减轻疼痛相关的抑郁至关重要。抑郁与慢性痛可能共存着一些病因学上的因素,而并非简单的单向因果关系。探究和了解这些因素,对于抑郁相关负性情绪的治疗、慢性疼痛的缓解以及两者共病情况的改善,都具有极为重要的临床意义。近年来,越来越多的研究发现大脑中不同的分区在情绪和躯体感受方面均有不同程度的参与,其中海马在调节慢性疼痛和干预抑郁症方面具有共同的神经通路和神经递质分布区域,极大可能是疼痛和情绪障碍产生的内在联系区。此外,趋化因子家族不仅广泛参与神经炎症的发展过程,同时在海马神经发生中也扮演着重要角色,与抑郁情绪的产生关系密切。本文将从海马及趋化因子角度对近年来疼痛与抑郁之间可能存在的共病联系进行总结,以期为慢性疼痛伴发的抑郁情绪提供新的治疗思路。

一、慢性疼痛与抑郁的临床联系

1. 慢性疼痛的发病特点

根据国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 的定义,当疼痛的持续时长超过了正常结构修复所需要的时间即可被认定为慢性疼痛^[2],慢性疼痛往往会导致身体机能的下降、睡眠障碍、情绪异常甚至抑郁等并发症,而抑郁是最常见的并发症之一^[1]。

2. 慢性疼痛引发的抑郁负性情绪影响

抑郁与疼痛之间关系密切,不仅影响彼此的产生,而且也影响相互的发展。调查显示,当疼痛持续时间超过6个月(慢性),病人会继发产生抑郁情绪^[3],抑郁症在慢性疼痛病人中发病率更高,抑郁症所产生的悲伤和无助感等负面情绪会加剧病人对慢性疼痛的感受^[4],影响临床多种疼痛的发展和维持(如腰痛、多发性硬化等)。研究证实,根据疼痛症状可预估病人2年后产生抑郁情绪的可能性,而根据抑郁表现同样也能预测2年后受试者是否会受疼痛困扰,同时抑郁的严重程度也可作为疼痛严重程度的有力评估依据^[5]。

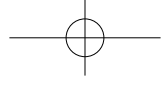
3. 抑郁情绪对慢性疼痛发生发展的影响

据统计,全球约有3.8%的人口患有抑郁症^[6],其中疼痛与抑郁的共同患病率甚至可达30%~50%^[7]。在一项临床性研究中发现,抑郁症在身体活动对自杀行为的影响条件中居首位(占比43%),其次是慢性疼痛(占比29%)^[8]。临床上多数抑郁症病人会在主诉中强调其身体疼痛的表现,而慢性疼痛病人同时患有抑郁时,其疼痛症状则更为强烈、维持时间更久、预后效果也更差;长期存在难以治愈的疼痛作为一种应激源会增加病人罹患抑郁的可能性,并加剧抑郁的发展,而受抑郁困扰的病人则会增加慢性疼痛发病的可能性^[9]。在治疗方面,抗抑郁药对共病慢性疼痛病人的疗效不佳,抑郁症又会恶化慢性疼痛病人的预后并降低镇痛药物的治疗效果^[10]。

二、海马与慢性疼痛共病抑郁之间的联系

海马是边缘系统的核心组成部分,主要参与调节空间记忆和情绪情感的产生,是人类和其他哺乳动物在整个成年期能够持续进行细胞增殖和神经发生的大脑区域之一。成体海马神经发生主要在海马齿状回(dentate gyrus, DG)的亚颗粒区,是神经元可塑性的重要表现,新生神经元对于海马的正常功能至关重要。

研究表明,腹侧海马主要与情绪有关,抑制腹侧DG中对焦虑敏感的颗粒细胞可缓解慢性应激造成的负面影响,而激活腹侧DG神经元则可以降低焦虑抑郁水平^[11]。腹侧DG中的成体细胞更易遭受压力的影响,长期的压力源存在会发生损害神经,而低神经发生水平则无法对抗压力,加剧成体神经元的损耗,最终导致焦虑和抑郁样情绪的产生^[12]。在实验室研究中,通过模拟抑郁症病人的主要临床表现(即绝望情绪的产生和快感的缺失)来评价实验动物抑郁情绪的产生情况,抑郁样行为学检测主要包括蔗糖偏好实验(评价快感的缺失程度)、悬尾实验和强迫游泳实验(评估绝望程度的产生情况)等^[13]。研究发现,暴露于急性应激刺激中的小鼠会产生短期情绪变化,表现为蔗糖偏好实验中小鼠的蔗糖偏好程度下降,当消除刺激因素后,情绪改变则会康复^[14],此外,长期暴露于刺激因素中会引发小鼠情绪的转变,小鼠悬尾实验中不动时间延长,同时DG区的神经发生水平也受到了抑制^[15]。一系列临床研究发现海马神经发生水平衰退(包括DG区新生神经元减少、海马体积减少)与抑郁症发作密切相关。重度抑郁症病人DG区神经颗粒细胞减少,且DG体积也明显减小^[16]。此外,由于癌症治疗可



以消除包括成体神经干细胞在内的分裂细胞,因此接受癌症治疗的病人也会随之产生抑郁情绪^[17]。

海马结构可塑性与慢性疼痛之间同样关系密切。一项临床案例研究中报道了患有慢性疼痛的老年人海马体积也明显减少^[18]。在慢性疼痛的动物研究中,在坐骨神经分支选择性损伤后,海马 DG 中增殖细胞、新生未成熟神经元以及发育成熟的神经元数量显著减少;在慢性神经压迫性损伤模型和完全弗氏佐剂引起的慢性炎症性疼痛模型中也观察到了双侧 DG 区域 DCX (双皮质素,未成熟神经元标志)和 NeuroD (神经元标志)阳性细胞的减少,表明海马神经发生的减少,导致海马中短期突触可塑性的丧失,同时模型小鼠在悬尾实验和强迫游泳中不动时间明显延长,代表小鼠绝望感的产生,表明模型小鼠产生了抑郁情绪^[19]。在坐骨神经慢性压迫损伤模型中,小鼠产生持续的热超敏反应和机械异常性疼痛现象,长时间的疼痛减少了去甲肾上腺素的分泌,促使海马 DG 中 DCX 和 Ki67 (神经元增殖标志物)阳性细胞的表达减少,海马神经发生受到了抑制,在新奇抑制喂养测试中进食潜伏期增加,表明小鼠快感缺乏,产生了抑郁情绪^[20]。

三、趋化因子的特性

趋化因子家族分为受体 (R) 和配体 (L),趋化因子以前缀 CCL-、CXCL-、XCL-或 CX3CL-来命名,其受体则相应的分为四个亚家族,包括 CCR-、CXCR-、XCR-和 CX3CR-,趋化因子不仅由免疫细胞产生,还可以由神经元和神经胶质细胞产生,并负责免疫细胞的趋化性 (如粒细胞、淋巴细胞和单核细胞等)^[21]。

1. 趋化因子家族与抑郁的联系

趋化因子在大脑的发育和稳态中充当神经调节剂,与抑郁症的发生发展密切相关。重度抑郁病人表现出显著的神经炎症反应,包括脑脊液中促炎细胞因子、趋化因子及其受体水平的改变^[22]。通过对趋化因子与抑郁的研究发现,趋化因子参与调节神经发生及突出重塑等来调节抑郁行为表现^[23]。大脑中炎症和抑郁密切相关,抑郁症病人对病原体 and 应激源的细胞因子反应增强,导致细胞免疫受损和炎症的产生,加剧抑郁的产生^[24]。

2. 趋化因子家族与疼痛的联系

在许多神经退行性和神经免疫性疾病中,趋化因子的产生增加常伴有神经病理性疼痛的产生,研究发现 CXCR1 由脊髓神经元表达,并在骨癌痛的发展过程中表达上调^[25]。在慢性神经压迫损伤大鼠模型中疼痛的产生同时也伴随着脊髓水平的 CXCL5

表达上调^[26]。在糖尿病神经病变模型中, CXCR1 蛋白表达上调,通过鞘内给予 CXCL5 中和抗体后可显著减少神经病理性疼痛相关行为^[27]。此外,研究发现趋化因子介导的内在促炎反应可阻断神经元分化、降低新生神经元的存活,从而抑制海马神经发生^[28]。

3. 趋化因子在疼痛及抑郁中的参与作用 (见图 1)

(1) CXCL8: CXCL8 是 CXCR1 和 CXCR2 共同的配体,由巨噬细胞、小胶质细胞和内皮细胞等产生,在多发性神经病变的病人以及糖尿病神经病理性疼痛病人的血清中, CXCL8 的水平显著升高,其中 CXCL8 外周水平的升高与精神分裂症、双相情感障碍及自闭症谱系障碍等情绪类疾病有密切关联^[29]。在乳腺癌病人中, CXCL8 水平较高的病人罹患炎症相关性抑郁症及复发性抑郁的可能性更低^[30]。然而实验室研究发现,由小胶质细胞产生的 CXCL8 水平较低的大鼠反而在药物和电休克干预后,抑郁情绪的改善更为显著^[31]。由于 CXCL8 水平在抑郁发展阶段其外周与中枢水平可能并不一致,目前对于 CXCL8 与疼痛伴发抑郁之间的关联尚未明确,需要更为完整的研究来了解 CXCL8 水平的变化与慢性疼痛共病抑郁发展的可能内在联系。

(2) CXCR2: CXCR2 是参与神经病变最重要的 CXCR 受体之一,有 3 种内源性选择性配体 (CXCL1-3) 和 4 种非选择性配体 (CXCL5-8)。在紫杉醇诱发的周围神经病变中,脊髓神经元 CXCR2 的水平表达上调^[32],同时在正常小鼠鞘内注射 CXCR2 的配体可上调脊髓神经元 CXCR2 的表达,产生促伤害作用。使用 CXCR2/CXCR1 双重拮抗剂 SCH527123 可有效逆转创伤性脑损伤后的中枢敏化,减轻神经病理性疼痛症状^[33]。研究发现, CXCR2 在海马广泛分布,并参与海马神经的早期发育过程,颅内注射脂多糖后,在神经元急性变性期间,激活 CXCR2 可提高中性粒细胞和单核细胞的募集,促使神经祖母细胞向神经炎症部位迁移,促进脑损伤区域神经元的恢复^[34]。CXCR2 可促进神经干细胞向神经元分化,增加海马神经元的存活率,提高海马 DG 神经发生水平,减少社交失败模型小鼠的悬尾实验中不动时间,改善抑郁行为^[20]。

(3) CXCL14-CXCR4: CXCR4 的配体为 CXCL14,在中枢神经系统中组成型表达,研究发现在紫杉醇诱导的神经病理性疼痛的发展中,脊髓水平的 CXCL14 显著增加,而抑制 CXCL14 水平可显著减轻模型小鼠的疼痛超敏反应^[35]。此外在脊神经结扎

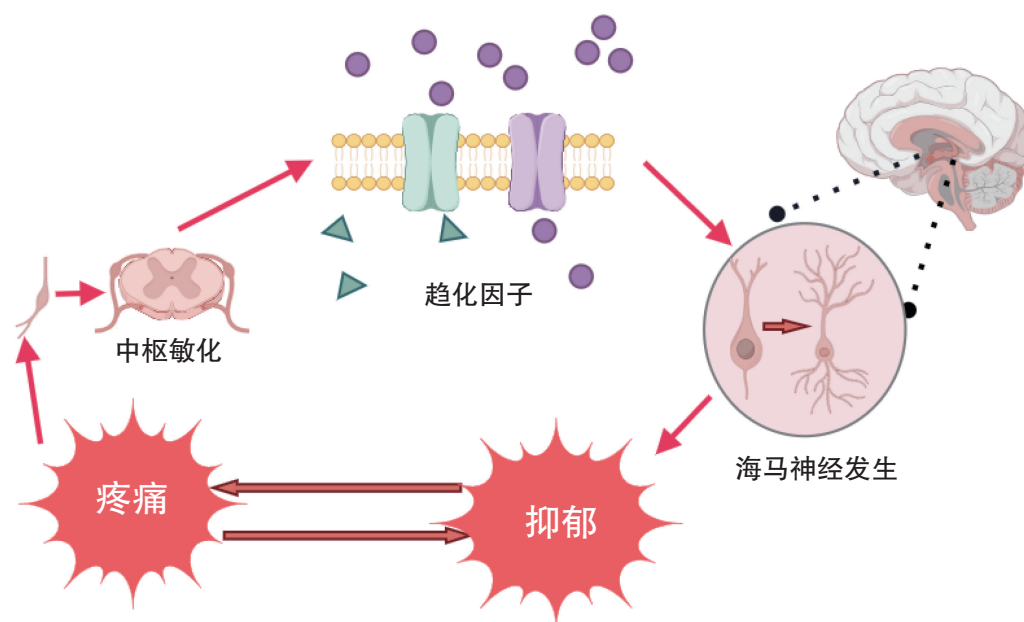


图1 海马神经发生及趋化因子在疼痛与抑郁共病中的参与作用 (本图由 Figdraw 绘制)

模型中,小鼠脊髓背角的 CXCR4 与小胶质细胞共定位,抑制 CXCL12 表达或阻断 CXCR4 均可明显改善模型小鼠的疼痛症状^[36]。此外,研究发现 CXCR4 在海马齿状回的颗粒细胞层高表达,敲除成年小鼠神经干细胞中 CXCR4,可显著减少 DG 区未成熟神经元的数目,抑制神经干细胞向神经元的分化,降低神经发生水平^[37]。在压力所致的抑郁模型小鼠中,海马 CXCR4 显著下降,同时抗抑郁药物氟西汀可以提高 CXCR4 的水平,改善抑郁表现^[38]。

(4) CXCL3-CXCR5: CXCR5 是 CXCL13 的选择性受体,在坐骨神经慢性压迫损伤后,模型小鼠产生神经病理性疼痛,同时 CXCL13 的基因和蛋白质水平在脊髓和背根神经节中均显著增加,鞘内注射 CXCL13 可通过受体 CXCR5 诱导疼痛超敏反应的产生和星形胶质细胞的活化,而鞘内注射 CXCL13 的干扰病毒则可减少模型小鼠的神经病理性疼痛^[39]。也有研究发现,降低 CXCR5 的表达可提高脓毒症相关脑病小鼠模型的海马神经元的增殖水平,提高未成熟和成熟神经元的数量,改善模型小鼠 DG 神经发生的缺陷及抑郁情绪和认知障碍的产生^[40]。

四、结论

海马神经发生与慢性疼痛共病抑郁之间存在着密切联系,而趋化因子可以通过调节细胞免疫、神经结构重塑等途径参与慢性疼痛共病抑郁的产生和维持。通过改变趋化因子家族成员分子的活性来调节神经元-神经胶质-免疫细胞之间的相互作用可以有

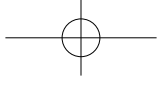
效改善神经病理性疼痛病人的生活质量,为临床干预慢性疼痛及抑郁共同发病的诊疗提供新的思路。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Sheng J, Liu S, Wang Y, *et al.* The link between depression and chronic pain: neural mechanisms in the brain[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017:9724371.
- [2] 宋学军,樊碧发,万有,等.国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析[J].*中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(9):641-644.
- [3] Verma S, Gallagher RM. The psychopharmacologic treatment of depression and anxiety in the context of chronic pain[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2002, 6(1):30-39.
- [4] Ten Brink AF, Peters L, Kompouli PI, *et al.* 商澜锴 (译). 复杂性区域疼痛综合征和纤维肌痛病人的身体变化及感官敏感度[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(3): 166-169.
- [5] Wilson JM, Colebaugh CA, Flowers KM, *et al.* Applying the rapid OPPERA algorithm to predict persistent pain outcomes among a cohort of women undergoing breast cancer surgery[J]. *J Pain*, 2022, 23(12):2003-2012.
- [6] Abdelzaher WY, Mohammed HH, Welson NN, *et al.* Rivaroxaban modulates TLR4/Myd88/NF- κ B signaling pathway in a dose-dependent manner with suppression of oxidative stress and inflammation in an experimental model of depression[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 715354.

- [7] Fabiano N, Gupta A, Wong S, *et al.* Physical activity, suicidal ideation, suicide attempt and death among individuals with mental or other medical disorders: a systematic review of observational studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 158:105547.
- [8] Humo M, Lu H, Yalcin I. The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 377(1):21-43.
- [9] Roughan WH, Campos AI, García-Marín LM, *et al.* Comorbid chronic pain and depression: shared risk factors and differential antidepressant effectiveness[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:643609.
- [10] Flores-García M, Rizzo A, Garçon-Poca MZ, *et al.* Converging circuits between pain and depression: the ventral tegmental area as a therapeutic hub[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1278023.
- [11] Anacker C, Luna VM, Stevens GS, *et al.* Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus[J]. *Nature*, 2018, 559(7712):98-102.
- [12] Snyder JS, Soumier A, Brewer M, *et al.* Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour[J]. *Nature*, 2011, 476(7361):458-461.
- [13] Ma H, Li CY, Wang JP, *et al.* 刘风雨 (译). 杏仁核-海马环路参与抑郁症的发病机制 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(2):93.
- [14] Boldrini M, Underwood MD, Hen R, *et al.* Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(11):2376-2389.
- [15] Boldrini M, Santiago AN, Hen R, *et al.* Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(6):1068-1077.
- [16] Boldrini M, Galfalvy H, Dwork AJ, *et al.* Resilience is associated with larger dentate gyrus, while suicide decedents with major depressive disorder have fewer granule neurons[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(10):850-862.
- [17] Hill AS, Sahay A, Hen R. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(10):2368-2378.
- [18] 王英, 岳广欣, 梁媛. 慢性疼痛与抑郁症的共同病理机制 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(5):366-370.
- [19] D'amico R, Fusco R, Siracusa R, *et al.* Inhibition of P2X7 purinergic receptor ameliorates fibromyalgia syndrome by suppressing NLRP3 pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6471.
- [20] Cardenas A, Caniglia J, Keljalic D, *et al.* Sex differences in the development of anxiodepressive-like behavior of mice subjected to sciatic nerve cuffing[J]. *Pain*, 2020, 161(8):1861-1871.
- [21] Zychowska M, Rojewska E, PilaT D, *et al.* The role of some chemokines from the CXC subfamily in a mouse model of diabetic neuropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:750182.
- [22] Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, *et al.* Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(2):339-350.
- [23] Hazeltine DB, Polokowski AR, Reigada LC. Inflammatory cytokines, but not dietary patterns, are related to somatic symptoms of depression in a sample of women[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:822466.
- [24] Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, *et al.* Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation?[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1):578.
- [25] Xu C, Zhao B, Xu L, *et al.* CXCR1 participates in bone cancer pain induced by walker 256 breast cancer cells in female rats[J]. *Mol Pain*, 2022, 18:17448069221135743.
- [26] Ostadkarampour M, Putnins EE. Monoamine oxidase inhibitors: a review of their anti-inflammatory therapeutic potential and mechanisms of action[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:676239.
- [27] Aaronson ST, Van Der Vaart A, Miller T, *et al.* Single-dose synthetic psilocybin with psychotherapy for treatment-resistant bipolar type II major depressive episodes: a nonrandomized controlled Trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2023, 6234685.
- [28] Chen L, Qin Q, Huang P, *et al.* Chronic pain accelerates cognitive impairment by reducing hippocampal neurogenesis may via CCL2/CCR2 signaling in APP/PS1 mice[J]. *Brain Res Bull*, 2023, 205:110801.
- [29] Sajjad MU, Blennow K, Knapskog AB, *et al.* Cerebrospinal fluid levels of interleukin-8 in delirium, dementia, and cognitively healthy patients[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(4):1363-1372.
- [30] Irwin MR, Olmstead R, Kruse J, *et al.* Association of interleukin-8 and risk of incident and recurrent depression in long-term breast cancer survivors[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 105:131-138.
- [31] Kruse JL, Boyle CC, Olmstead DR, *et al.* Interleukin-8 and depressive responses to an inflammatory challenge: secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):12627.
- [32] Piotrowska A, Rojewska E, Pawlik K, *et al.* Pharmacological blockade of spinal CXCL3/CXCR2 Signaling by NVP CXCR2 20, a selective CXCR2 antagonist, reduces neuropathic pain following peripheral nerve injury[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2198.
- [33] Manjavachi MN, Passos GF, Trevisan G, *et al.* Spinal blockage of CXCL1 and its receptor CXCR2 inhibits paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 151:136-143.
- [34] Semple BD, Kossmann T, Morganti-Kossmann MC.



- Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks[J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30:459-473.
- [35] Liu M, Zhang SB, Luo YX, *et al*. NFATc2-dependent epigenetic upregulation of CXCL14 is involved in the development of neuropathic pain induced by paclitaxel[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):310.
- [36] Liu ZY, Song ZW, Guo SW, *et al*. CXCL12/CXCR4 signaling contributes to neuropathic pain via central sensitization mechanisms in a rat spinal nerve ligation model[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(9):922-936.
- [37] Schultheis C, Abe P, Hoffmann F, *et al*. CXCR4 prevents dispersion of granule neuron precursors in the adult dentate gyrus[J]. *Hippocampus*, 2013, 23(12):1345-1358.
- [38] Trojan E, Ślusarczyk J, Chamera K, Kotarska K, *et al*. The modulatory properties of chronic antidepressant drugs treatment on the brain chemokine-chemokine receptor network: a molecular study in an animal model of depression[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:779.
- [39] Ma L, Yu L, Jiang BC, *et al*. ZNF382 controls mouse neuropathic pain via silencer-based epigenetic inhibition of Cxcl13 in DRG neurons[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(12):e20210920.
- [40] Shen Y, Jing L, Zhang Y, *et al*. CXCR5 knockdown attenuates hippocampal neurogenesis deficits and cognitive impairment in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy[J]. *Neuroscience*, 2020, 433: 212-222.

• 国际译文 •

鸢尾素通过 STAT6 重编程小胶质细胞且预防术后认知功能障碍的机制研究

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 作为老年病人麻醉、手术后最常见的并发症, 发病率较高, 且无有效的防治方法。POCD 不仅早期损伤病人认知功能, 远期还会增加阿尔茨海默病和死亡风险。中枢神经炎症反应是 POCD 的重要病理机制。已有动物研究表明, 适度运动能够有效改善 POCD 小鼠的认知损伤, 但对于临床中不便于运动的老年病人仍存在巨大挑战。目的: 探讨鸢尾素 (irisin) 预防中枢神经炎症的机制及其预防 POCD 发生的效果。方法: (1) 在临床研究中, ELISA 结果表明 70 岁以上术后阿尔茨海默病病人的术前血清 irisin 水平低于术后认知正常组。(2) 在基础研究中, 通过蛋白质组学检测发现, FNDC5-KO 小鼠 (FNDC5 为 irisin 的基因名) 表现为神经免疫系统异常, 尤其补体信号通路被显著抑制, 提示 irisin 缺失可能会导致机体免疫力减弱。(3) 通过构建 LPS 诱导的中枢神经炎症小鼠模型, 结合行为学检测 (以新位置识别为主)、脑片膜片钳、分子生物学 (PCR、免疫荧光染色、ELISA、流式细胞染色和蛋白质组学检测/分析) 和离体细胞系实验等, 验证了预防性使用 irisin 能够有效缓解脂多糖诱导的早期认知功能障碍, 其核心机制是通过抑制早期小胶质细胞活化; 进一步地, 通过构建 CX3CR1-Cre^{ERT2}::Ai9-Tdtomato 小鼠对小胶质细胞进行流式细胞分选和蛋白质组学检测。结果表明 irisin 并非广泛地抑制小胶质细胞活化, 而是通过 STAT6 重编程小胶质细胞由 M1 促炎表型向 M2 抗炎表型转化, 从而调控免疫微环境; 相反, 使用 STAT6 磷酸化抑制剂可以在一定程度上减弱 irisin 上述作用, 结果表明 irisin 可以通过激活 STAT6 调控小胶质细胞表型平衡, 改善神经元免疫微环境, 进而维持神经元正常功能。(4) 通过使用老年小鼠结合腹部手术构建 POCD 模型, 同样发现 irisin 可以有效地预防早期中枢神经炎症反应和术后认知功能障碍。综上所述, 本研究分别从行为学层面、细胞层面和分子生物学层面证明 irisin 有效地预防 LPS 或手术诱导的早期炎症和认知损伤的机制。Irisin 作为一种运动后表达增加的内源性蛋白具有不可替代的生物安全性。一方面, 本研究为 irisin 调节中枢免疫微环境提供了新的见解; 另一方面, 揭示 irisin 可能作为替代运动预防 POCD 或其他神经炎症性疾病的潜在疗法。临床外科老年病人多具有明确的手术时间, 为 irisin 的预防性使用提供了关键时间窗。

(Wang J, Gao S, Fu S, *et al*. Irisin reprograms microglia through activation of STAT6 and prevents cognitive dysfunction after surgery in mice. *Brain Behav Immun*, 2024, 125:68-91. 北京大学神经科学研究所, 王佳昕 译, 刘风雨 校)