

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-06-001

· 专家论坛 ·  
· EXPERT FORUM ·

## 整合性应激反应抑制剂 ISRIB 改善小鼠抑郁样行为<sup>①</sup>

刘时彦<sup>a②</sup>, 雷 思<sup>b②</sup>, 郑 静<sup>b</sup>, 田绍文<sup>ab③</sup>

(桂林医学院 a.药学院, b.基础医学院, 广西 桂林 541199)

**专家简介** 田绍文, 博士, 教授, 学术带头人, 硕士研究生导师。致力于从星形胶质细胞-神经元相互作用角度探讨学习记忆与抑郁行为的联系, 并为相关疾病防治提供新思路。曾任湖南省生理学学会常务理事、湖南省神经学学会青年委员会常务委员、南华大学神经科学研究所所长等职; 国家自然科学基金委通讯评审专家, 多省自然科学基金面上项目通讯评审专家, 多家杂志特邀审稿人; 湖南省优秀硕士毕业论文指导老师。主持国家自然科学基金面上项目及地区项目各1项、广西自然科学基金面上项目1项、湖南省自然科学基金重点及面上项目各1项, 湖南省教育厅优秀青年项目1项。在 *Neuropsychopharmacology*, *Hormones and Behavior*, *Neuroscience*, *European Neuropsychopharmacology* 等杂志上发表 SCI 收录论文 30 余篇, 获国家授权专利 1 项, 参编研究生教材 1 部。



**摘要** 目的: 评价整合性应激反应(integrated stress response, ISR)抑制剂 ISRIB 对小鼠抑郁样行为的影响。方法: 选取 8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠, 建立强迫游泳与脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的抑郁样小鼠模型。采用不动时间、糖水偏好及体重变化评价抑郁样行为; 采用开放场测试评价小鼠自发活动能力与焦虑程度; 采用 Western blot 技术检测 eIF2 $\alpha$  磷酸化水平。结果: 在强迫游泳模型中, 测试前 1 h 注射 ISRIB 缩短小鼠不动时间, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 测试前 23.5 h 注射 ISRIB, 小鼠的不动时间改变不明显, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); ISRIB 对开放场测试中的小鼠自发活动能力与焦虑没有明显影响( $P > 0.05$ )。LPS 诱导的小鼠抑郁样模型, 海马 eIF2 $\alpha$  磷酸化水平升高( $P < 0.05$ ); ISRIB 处理可拮抗 LPS 诱导的糖水偏好降低、强迫游泳中不动时间增加及体重减轻( $P < 0.05$ )。结论: ISRIB 能改善小鼠抑郁样行为, 提示它具有潜在的抗抑郁应用前景。

**关键词:** 整合性应激反应; ISRIB; 抗抑郁; 不动时间; 糖水偏好

中图分类号: R966; R749

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)06-0001-08

① 基金项目: 国家自然科学基金项目(32160197); 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA159001)。

② 第一作者简介: 刘时彦, 硕士研究生在读, 研究方向为抑郁症; 雷思, 硕士研究生在读, 研究方向为抑郁症。

③ 通信作者: 田绍文, E-mail: 47089887@qq.com。

# Integrated stress response inhibitor ISRIB ameliorates depression-like behaviors in mice<sup>①</sup>

LIU Shiyan<sup>a②</sup>, LEI Si<sup>b②</sup>, ZHENG Jing<sup>b</sup>, TIAN Shaowen<sup>ab③</sup>

(a. Pharmacy School, b. Faculty of Basic Medical Sciences, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract** Objective: To investigate the effect of the integrated stress response (ISR) inhibitor ISRIB on depression-like behaviors in mice. Methods: 8 weeks old male C57BL/6J mice were used to establish forced swimming test (FST) and lipopolysaccharide (LPS)-induced depression-like behaviors models. We adopted immobility time, sucrose preference and body weight loss to assess depression-like behaviors, and adopted open field test (OFT) to assess locomotor activity and anxiety level, finally adopted Western blot to assess the level of eIF2 $\alpha$  phosphorylation. Results: In the FST, ISRIB reduced immobility time when injected 1 h prior to the test session, with a statistically significant ( $P < 0.05$ ), but had no effect on immobility time when injected 23.5 h prior to the test session, without significant difference ( $P > 0.05$ ). Moreover, ISRIB had no effects on locomotor activity and anxiety level in the OFT ( $P > 0.05$ ). In the LPS-induced depression-like behaviors model, LPS treatment increased hippocampal eIF2 $\alpha$  phosphorylation ( $P < 0.05$ ). ISRIB alleviated LPS-induced decrease in sucrose preference, increase in immobility time in FST, and body weight loss ( $P < 0.05$ ). Conclusion: ISRIB ameliorates depression-like behaviors in mice, suggesting that ISRIB may act as a new antidepressant agent.

**Keywords:** integrated stress response; ISRIB; antidepressant; immobility time; sucrose preference

抑郁症是一种慢性复发性脑疾病,以显著而持久的心境低落为主要临床特征,常伴认知障碍、思维迟缓及行为迟滞。难治性抑郁症患者常出现自杀念头与行为<sup>[1]</sup>。近年来抑郁症发生率仍呈逐年上升趋势,给患者家庭及社会带来沉重经济与社会负担。然而,临床上一线抗抑郁药物起效缓慢<sup>[2]</sup>,且仅能缓解部分抑郁症患者症状<sup>[3]</sup>。因此,阐明抑郁症发病机制及寻找新型抗抑郁剂具有重要的临床意义。整合性应激反应(integrated stress response, ISR)是一种进化上保守的适应性信号通路,在多种生理与病理过程中起着重要的调节作用<sup>[4-7]</sup>。ISR可被多种细胞应激信号激活<sup>[4]</sup>,4种特异性激酶(GCN2、HRI、PKR和PERK)可感受不同的应激信号,磷酸化共同底物蛋白,如真核翻译起始因子2 $\alpha$ (alpha subunit of eukaryotic translation initiation factor 2, eIF2 $\alpha$ )<sup>[5]</sup>。eIF2 $\alpha$ 磷酸化是ISR激活的核心事件,并最终导致整体的蛋白质翻译水平下调<sup>[4-5]</sup>。ISRIB是一种小分子ISR抑制剂,通过激活真核起始因子2B(eukaryotic initiation factor 2B, eIF2B)抑制ISR信号通路,进而

恢复整体的蛋白质合成<sup>[4]</sup>。已有研究表明,ISRIB可透过血脑屏障发挥多种神经保护作用<sup>[8-12]</sup>,但它是否参与负性情绪反应调节,目前仍不明确。蛋白质合成受损可导致抑郁样行为<sup>[13]</sup>,且多种抗抑郁剂的抗抑郁效能依赖于蛋白质合成的恢复<sup>[14]</sup>。因此,推测ISRIB可能也具有抗抑郁样效应。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性细菌的细胞壁成分,连续低剂量腹腔给予LPS可诱导小鼠抑郁样行为<sup>[15-16]</sup>。本研究基于经典的强迫游泳与LPS诱导建立小鼠抑郁样模型,探讨ISRIB对小鼠抑郁样行为的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 8周龄雄性C57BL/6J小鼠,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0004。小鼠单笼饲养于桂林医学院实验动物中心(12 h光/暗循环,照明时间为8:00~20:00,相对湿度45%~65%,室内温度22~

25 ℃),自由获取饮水和食物。实验开始前小鼠适应环境1周。本研究经桂林医学院实验动物伦理委员会批准(GLMC-IACUC-2020025)。

1.1.2 药物与主要试剂 ISRIB 购自美国 APEX BIO 生物科技有限公司;盐酸丙咪嗪购自阿拉丁生化科技股份有限公司;LPS 购自美国 Sigma-Aldrich 公司;p-eIF2 $\alpha$  (S51) 抗体与 eIF2 $\alpha$  抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司; $\beta$ -actin 抗体购自武汉 Proteintech 公司。辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠 IgG 与辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

## 1.2 方法

1.2.1 药物配制 ISRIB 溶液配制参考文献<sup>[10-11]</sup>。25 mg ISRIB 溶解于 12.5 mL 二甲基亚砷溶液中,在 40 ℃ 水浴中加热,并每 30 s 涡旋振荡 1 次,直至溶液变清澈,配制成 2 mg/mL 的 ISRIB 母液,-80 ℃ 冻存。根据所需浓度,取 1 mL ISRIB 母液,按比例依次加入 20  $\mu$ L 吐温-80、200  $\mu$ L 聚乙二醇 400,再用 5% 葡萄糖注射液定容至所需体积,以上溶液稀释操作均在 40 ℃ 水浴锅中进行。盐酸丙咪嗪与 LPS 溶解于 0.9% 的无菌氯化钠溶液中。所有药物均按照 10 mL/kg 体重腹腔注射给药。

1.2.2 强迫游泳测试(forced swimming test, FST) 强迫游泳测试的实验装置是一个透明亚克力圆桶(高 20 cm $\times$ 直径 18 cm)。实验时将圆筒放置于能隔音的外箱(长 74 cm $\times$ 宽 70 cm $\times$ 高 94 cm)中,桶内水深 13 cm,水温(23 $\pm$ 1) ℃。行为程序分为两个阶段:训练阶段与测试阶段,两者间隔 24 h。在训练阶段,小鼠被放入桶中自由游泳 15 min;测试阶段小鼠被放入桶中自由游泳 6 min,并用视频记录测试过程。盲法统计测试阶段后 4 min 内小鼠的累计不动时间<sup>[17]</sup>。

1.2.3 开放场测试(open field test, OFT) 开放场测试的实验装置是一个白色亚克力开放场(20 cm $\times$ 20 cm $\times$ 20 cm),放置在一个具有隔音效果的外箱(74 cm $\times$ 70 cm $\times$ 94 cm)中。行为程序分为两个阶段:习惯化阶段与测试阶段,二者间隔 24 h。在习惯化和测试阶段,小鼠分别被放置在开放场中自由活动 10 min 和 5 min。用视频采集测试阶段小鼠在开放场中的活动情况,并通过中国上海吉量软件技术

有限公司提供的商业软件对小鼠活动总路程(作为自发活动能力的测量)和在中央区的时间与周围区的时间之比(焦虑水平指标)进行分析。

1.2.4 糖水偏好测试(sucrose preference test, SPT) 糖水偏好测试方法参照文献<sup>[15]</sup>。糖水偏好行为程序分为两个阶段:适应阶段与测试阶段。适应阶段共计 3 d,在适应的第 1 天予以小鼠两瓶 1% 蔗糖溶液;在适应的第 2 天与第 3 天,均予以 1% 蔗糖溶液与清水各 1 瓶,每 12 h 交换 1 次两瓶位置,每 24 h 称两个瓶的重量;在适应的第 3 天行糖水偏好测试,计算糖水偏好率作为基线,计算公式为:糖水偏好率=蔗糖溶液摄入量/(蔗糖溶液摄入量+清水摄入量)。在测试阶段,进行糖水偏好实验,每天均予以 1% 蔗糖溶液与清水各 1 瓶,每 12 h 交换 1 次两瓶位置,24 h 后称两个瓶的重量,计算糖水偏好率。整个实验期间,小鼠无禁食禁水限制。

1.2.5 Western blot 法 取-80 ℃ 冻存的小鼠海马组织,用研磨棒磨碎并加入苯甲磺酰氟与组织裂解液 RIPA,于冰上裂解 30 min,裂解后将含有组织裂解液的 EP 管放入冷冻离心机离心,收集上清液并用微量核酸蛋白浓度分析仪进行蛋白浓度测定。根据检测的蛋白浓度加入 4 $\times$ 蛋白上样缓冲液和组织裂解液 RIPA,混均后 100 ℃ 煮沸 5 min 使蛋白质充分变性,然后上样,采用 10% SDS-PAGE 凝胶进行电泳分离,经过转膜、封闭、洗涤后,4 ℃ 孵育一抗过夜,p-eIF2 $\alpha$  抗体(1:1 000)、eIF2 $\alpha$  抗体(1:1 000)和  $\beta$ -actin 抗体(1:20 000)。用 1 $\times$ TBST 洗涤 PVDF 膜 3 次,每次 10 min;室温用对应的二抗(1:2 500)孵育 1.5 h;用 1 $\times$ TBST 洗涤 3 次,每次 10 min;使用发光剂和多功能化学发光成像仪进行化学发光检测。采用 visionworks 软件量化蛋白条带灰度。

1.2.6 强迫游泳法测试 ISRIB 的抗抑郁效应 本研究设计了 3 个实验对该问题进行探讨。实验 1 评价不同剂量 ISRIB 的抗抑郁作用。40 只 8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为 5 组:溶媒组、3 个 ISRIB 剂量组(剂量分别为 1.25、2.50 及 5.00 mg/kg)和丙咪嗪组(剂量为 32 mg/kg),其中溶媒为二甲基亚砷、吐温-80、聚乙二醇 400 与 5% 葡萄糖溶液的混合溶液,配制比例为 1 mL 二甲基亚砷溶液中加入 20  $\mu$ L 吐温-80、200  $\mu$ L 聚乙二醇 400,再用 5% 葡萄糖溶

液定容至所需体积。丙咪嗪组作为阳性对照组。第1天行游泳训练15 min,训练结束后24 h行强迫游泳,测试6 min。在测试前1 h经腹腔注射溶媒、ISRIB或丙咪嗪。记录小鼠在测试阶段后4 min内的不动时间,实验流程见图1A。实验2,延长药物注射与测试之间的时间间隔,评价ISRIB的抗抑郁效应与时间的关联。39只8周龄雄性C57BL/6J小鼠随机分为5组:溶媒组、3个剂量不同的ISRIB组和丙咪嗪组,剂量同实验1。实验的第1天行游泳训练15 min,训练结束后24 h行强迫游泳,测试6 min。在测试前23.5 h经腹腔注射溶媒、ISRIB或丙咪嗪。记录小鼠在测试阶段后4 min内的不动时间,实验流程见图2A。为探讨ISRIB对自发活动能力及焦虑的影响,进行了实验3。32只8周龄雄性C57BL/6J小鼠随机分为5组:溶媒组、3个剂量不同的ISRIB组和丙咪嗪组,剂量同实验1。实验的第1天行开放场习惯化训练10 min,习惯化训练结束后24 h进行开放场测试5 min。在开放场测试前1 h经腹腔注射溶媒、ISRIB或丙咪嗪。记录小鼠在测试阶段的活动总路程、处在中央区与处在周围区的时间比值,实验流程见图3A。

**1.2.7 LPS法诱导抑郁样模型评价ISRIB的抗抑郁效应** 本研究设计2个实验对该问题进行探讨。实验4,LPS处理对eIF2 $\alpha$ 磷酸化的影响。18只8周龄雄性C57BL/6J小鼠,随机分为溶媒组与LPS组。溶媒组经腹腔注射0.9%的无菌氯化钠溶液,LPS组经腹腔注射0.5 mg/kg LPS,每天1次,连续10 d。其中每组4只小鼠在第5天取海马组织,余下的小鼠在第11天取海马组织。采用Western blot法检测eIF2 $\alpha$ 磷酸化情况,评价ISR激活情况。实验5,检测ISRIB对小鼠抑郁样行为的影响。35只8周龄雄性C57BL/6J小鼠随机分为4组:溶媒1+溶媒2组、ISRIB+溶媒2组、溶媒1+LPS组、ISRIB+LPS组,其中溶媒1为二甲基亚砜、吐温-80、聚乙二醇400与5%葡萄糖溶液的混合溶液,配置方法同前。溶媒2为0.9%的无菌氯化钠溶液。LPS注射前连续3 d行糖水偏好适应训练,并将第3天的糖水偏好作为基线。在糖水偏好适应结束后,经腹腔注射溶媒2或0.5 mg/kg的LPS,每天1次,连续10 d。LPS注射期间,每次注射溶媒2或LPS前1.5 h,经腹腔注射溶

媒1或2.5 mg/kg的ISRIB。LPS注射结束后第11天与第12天,继续注射溶媒1或ISRIB,每天1次,连续2 d。在LPS注射后的第5天与第12天,进行糖水偏好测试,在第11天进行强迫游泳测试。

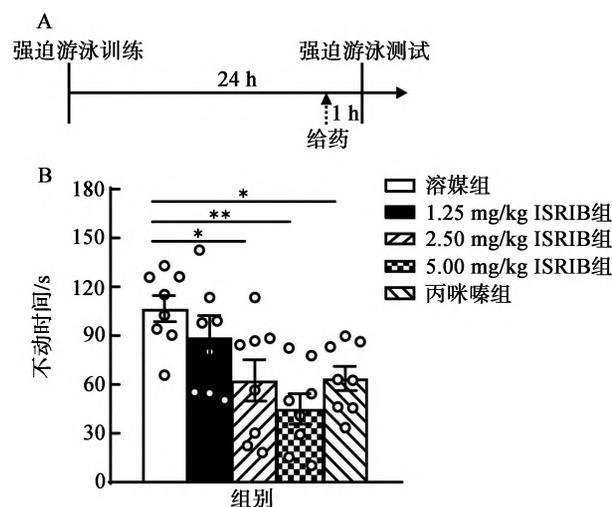
### 1.3 统计学方法

使用Sigma Stat 3.10软件进行数据统计分析。计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ISRIB对小鼠不动时间的影响

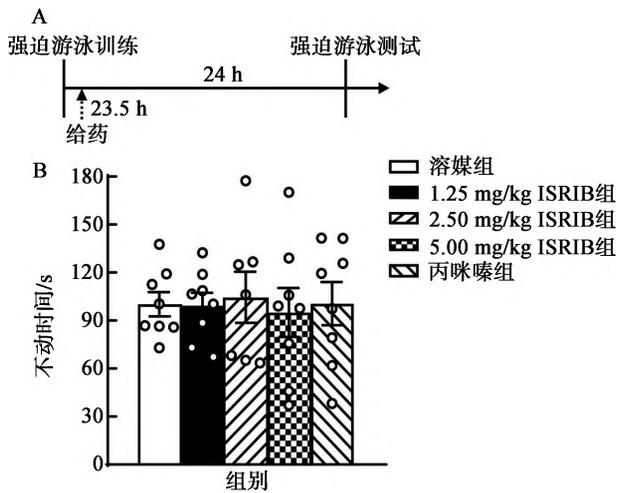
强迫游泳测试前1 h给予ISRIB,2.50、5.00 mg/kg ISRIB组小鼠在强迫游泳测试中的不动时间均低于溶媒组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),1.25 mg/kg ISRIB组小鼠与溶媒组小鼠的不动时间相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。丙咪嗪组小鼠的不动时间亦低于溶媒组( $P<0.05$ ),见图1B。



A. 实验设计流程图;B. 5组小鼠强迫游泳测试中的不动时间比较。与溶媒组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

图1 强迫游泳测试前1 h给予ISRIB对小鼠不动时间的影响

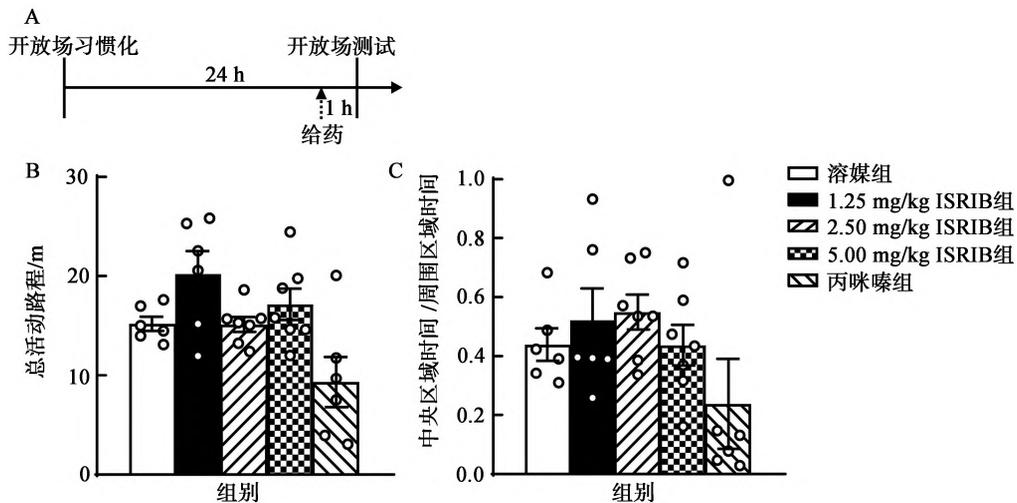
强迫游泳测试前23.5 h给予ISRIB,不同剂量的ISRIB组小鼠在强迫游泳测试中的不动时间与溶媒组的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。丙咪嗪组小鼠的不动时间与溶媒组小鼠的不动时间比较,差异亦无统计学意义( $P>0.05$ ),见图2B。



A. 实验设计流程图;B. 5 组小鼠强迫游泳测试中的不动时间比较。  
图 2 强迫游泳测试前 23.5 h 给予 ISRIB 对小鼠不动时间的影响

### 2.2 ISRIB 对小鼠自发活动能力及焦虑的影响

在开放场测试中,3 组不同剂量 ISRIB 组,小鼠活动的总路程与溶媒组的比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),丙咪嗪组小鼠活动的总路程与溶媒组的比较,差异亦无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见图 3B。3 组不同剂量 ISRIB 组,小鼠在中央区与在周围区的时间比值与溶媒组的比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),丙咪嗪组小鼠在中央区与在周围区的时间比值与溶媒组的比较,差异亦无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见图 3C。



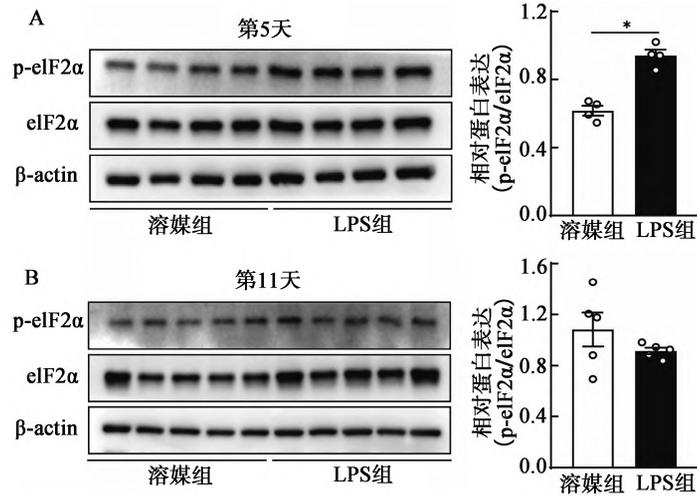
A. 实验设计流程图;B. 5 组小鼠开放场测试中活动总路程的比较;C. 5 组小鼠在开放场测试中中央区与周围区的时间比值比较。

图 3 ISRIB 对小鼠自发活动能力及焦虑的影响

### 2.3 LPS 对 eIF2α 磷酸化水平的影响

LPS 连续处理,第 5 天 LPS 组海马组织 eIF2α 磷酸化水平高于溶媒组 ( $P<0.05$ ),见图 4A。LPS 连

续处理,第 11 天 LPS 组小鼠海马组织 eIF2α 磷酸化水平与溶媒组比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见图 4B。



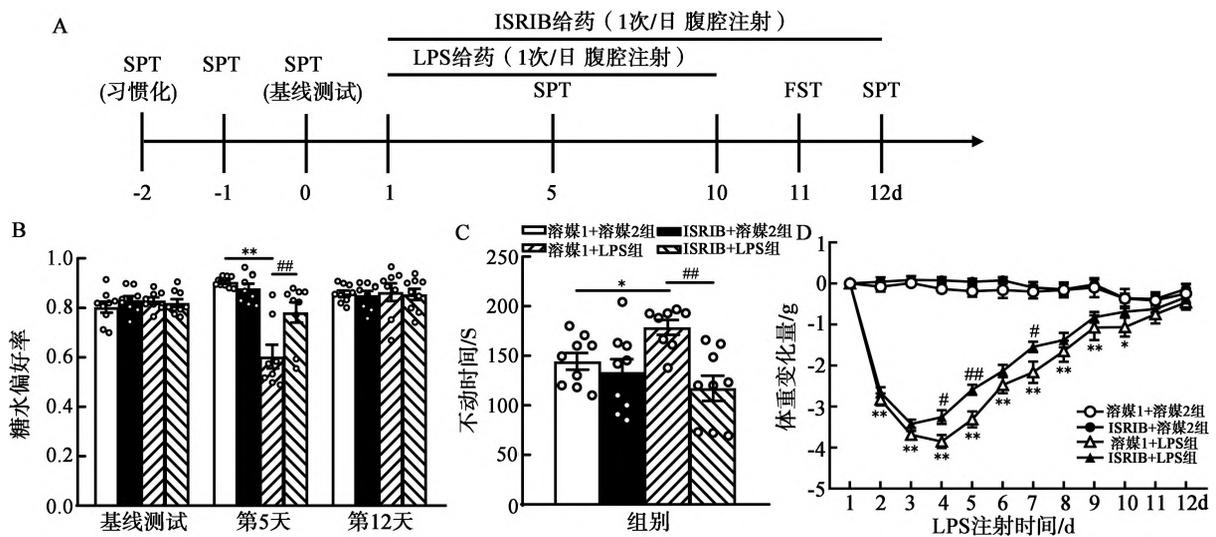
A. LPS 连续处理, 第 5 天两组小鼠海马 eIF2α 磷酸化水平比较; B. LPS 连续处理, 第 11 天两组小鼠海马 eIF2α 磷酸化水平比较。与溶媒组比较, \* $P < 0.05$ 。

图 4 LPS 对 eIF2α 磷酸化水平的影响

### 2.4 ISRIB 对 LPS 诱导小鼠抑郁样行为的影响

LPS 处理后的第 5 天, 小鼠糖水偏好降低 ( $P < 0.01$ ), ISRIB 处理可阻止 LPS 产生的糖水偏好降低效应 ( $P < 0.01$ ); LPS 处理后的第 12 天, 4 组小鼠表现出同等水平的糖水偏好率 ( $P > 0.05$ ), 见图 5B。在强迫游泳测试中, LPS 处理, 小鼠不动时间增加 ( $P <$

$0.05$ ), ISRIB 处理可对抗 LPS 产生的时间增多效应 ( $P < 0.01$ ), 见图 5C。此外, LPS 处理, 小鼠体重在第 2 天至第 10 天明显下降 ( $P < 0.05$ ), ISRIB 连续处理, 第 4 天开始, LPS 处理引起的体重下降得到明显缓解 ( $P < 0.05$ ), 但第 8 天后, 体重下降的缓解作用无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 5D。



A. 实验设计流程图; B. 4 组小鼠分别在基线测量、LPS 处理后的第 5 天与第 12 天, 糖水偏好率比较; C. 4 组小鼠在强迫游泳测试中的不动时间比较; D. 4 组小鼠体重变化比较; 与溶媒 1+溶媒 2 组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $PP < 0.01$ ; 与溶媒 1+LPS 组比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。

图 5 ISRIB 对 LPS 诱导的小鼠抑郁样行为影响

### 3 讨论

本研究旨在明确 ISR 抑制剂 ISRIB 是否具有抗抑郁效应。结果显示,ISRIB 具有剂量和时间依赖性减少小鼠在强迫游泳测试中的不动行为;同时本研究发现连续 5 d 的 LPS 处理激活 ISR,ISRIB 处理缓解 LPS 诱导的快感缺失、强迫游泳测试中的不动时间的增加及体重减轻。这些实验结果支持 ISRIB 具有抗抑郁样效应。

强迫游泳测试是研究抗抑郁药物效应的预测模型之一,常用于初筛新型抗抑郁剂<sup>[18]</sup>。本研究发现 ISRIB 以剂量和时间依赖性减少小鼠在强迫游泳测试中的不动时间,且 ISRIB 的效应与阳性对照药物丙咪嗪的效应相当。实验数据表明,正常情况下,ISRIB 不影响小鼠的自发活动能力及情绪。这些实验结果提示 ISRIB 具有抗抑郁效应。

细菌或病毒可通过调节 PKR 或 PERK 信号通路激活 ISR<sup>[19]</sup>。宿主细胞中的 Toll 样受体(Toll-like receptors,TLR)可用于检测微生物病原体相关分子,如 LPS。TLR 的激活上调 PKR 或 PERK 信号通路,然后通过磷酸化 eIF2 $\alpha$  激活 ISR<sup>[4,20]</sup>。本研究发现 LPS 处理上调 eIF2 $\alpha$  磷酸化水平,表明 LPS 激活 ISR,这与之前的报告相一致<sup>[20]</sup>。最近的一项研究显示,单次注射完全弗氏佐剂诱导的慢性炎症甚至在药物注射 10 d 后仍能持续激活 ISR<sup>[21]</sup>。然而,本研究发现,LPS 诱导的 ISR 激活在 LPS 注射后第 11 天已恢复至对照水平,其原因还不太清楚,可能与连续低剂量注射 LPS 产生的免疫耐受有关<sup>[22]</sup>。另外,也许是因为在机体生理或病理过程中,生化指标的变化过程并不一定与行为学的表现一致;也有可能是抑郁行为的发生发展过程不仅涉及海马脑区,同时还伴随着其他脑区的共同参与,如内侧前额叶皮质、杏仁核、外侧缰核等。尽管 Western blot 结果表明,小鼠海马组织 ISR 在 LPS 注射后第 11 天恢复至对照水平,但行为学结果显示,第 11 天 LPS 处理的小鼠强迫游泳不动时间较对照组增加,说明小鼠在此时仍存在抑郁样表型,而这可能与其他抑郁症相关脑区 ISR 水平升高有关。

LPS 诱导的啮齿类动物抑郁模型已广泛用于评估药物的抗抑郁效应及其神经作用机制研究<sup>[15-16,23-24]</sup>。本研究发现,LPS 减少小鼠糖水偏好

与体重,增加小鼠在强迫游泳测试中的不动时间,表明 LPS 可诱导小鼠快感缺乏、体重减轻、绝望等抑郁样行为。此外,本研究还观察到 LPS 引起的体重及糖水偏好的降低在第 11 天就恢复至对照水平,原因亦可能与连续低剂量注射 LPS 产生的耐受有关<sup>[22]</sup>。另外,ISRIB 处理能缓解 LPS 诱导的快感缺乏、体重减轻及绝望行为,进一步证实 ISRIB 具有抗抑郁效应。

目前,ISRIB 抗抑郁效应的分子机制仍不明确。蛋白质合成在突触发生、突触可塑性及情绪调节中起着重要作用<sup>[25]</sup>,mTORC1 信号通路可通过调节 mRNA 的翻译参与蛋白质合成的调控。多种精神疾病(包括抑郁症)中 mTORC1 信号受损<sup>[14,26]</sup>,引起 mTORC1 依赖的蛋白质合成受阻,导致经典抗抑郁药和 NMDA 受体拮抗剂的抗抑郁效应丧失<sup>[27]</sup>。本研究发现,LPS 激活了小鼠 ISR,小鼠出现了抑郁样行为,提示 ISR 介导的蛋白质合成可能参与了抑郁样行为的发生。ISRIB 通过阻断 eIF2 $\alpha$  磷酸化,逆转 ISR 介导的整体性蛋白质翻译水平下调<sup>[28-29]</sup>。因此,蛋白质合成的恢复可能与 ISRIB 的抗抑郁样效应密切相关。

综上所述,本研究基于小鼠抑郁样模型探索 ISRIB 的抗抑郁样效应,不仅丰富了 ISRIB 的神经保护作用,也为 ISRIB 潜在的抗抑郁临床应用提供了实验依据。

#### 参考文献:

- [1] BROMET E, ANDRADE L H, HWANG I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode[J]. BMC Med, 2011,9:90.
- [2] 王琳,张兴军,金黎明,等.抗抑郁药物的研究进展[J].化学世界,2022,63(2):83-93.
- [3] RAMAKER M J, DULAWA S C. Identifying fast-onset antidepressants using rodent models[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(5):656-665.
- [4] COSTA-MATTIOLI M, WALTER P. The integrated stress response:from mechanism to disease[J]. Science, 2020, 368(6489):eaat5314.
- [5] PAKOS-ZEBRUCKA K, KORYGA I, MNICH K, et al. The integrated stressresponse[J]. EMBO Rep, 2016,17(10):1374-1395.

- [6] TIAN X, ZHANG S, ZHOU L, et al. Targeting the integrated stress response in cancer therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:747837.
- [7] WU Y S, ZHANG Z D, LI Y M, et al. The regulation of integrated stress response signaling pathway on viral infection and viral antagonism [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 814635.
- [8] BUGALLO R, MARLIN E, BALTAÑÁS A, et al. Fine tuning of the unfolded protein response by ISRIB improves neuronal survival in a model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5):397.
- [9] JIANG L H, DONG R, XU M H, et al. Inhibition of the integrated stress response reverses oxidative stress damage-induced postoperative cognitive dysfunction [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16:992869.
- [10] KRUKOWSKI K, NOLAN A, FRIAS E S, et al. Small molecule cognitive enhancer reverses age-related memory decline in mice [J]. *Elife*, 2020, 9:e62048.
- [11] CHOU A, KRUKOWSKI K, JOPSON T, et al. Inhibition of the integrated stress response reverses cognitive deficits after traumatic brain injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(31):E6420-E6426.
- [12] 孙慧, 金宏福, 郭沈睿, 等. 整合应激反应在阿尔茨海默病发病中作用的研究进展 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2023, 43(6):755-760.
- [13] AGUILAR-VALLES A, HAJI N, GREGORIO D D, et al. Translational control of depression-like behavior via phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 4E [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2459.
- [14] LAGUESSE S, RON D. Protein translation and psychiatric disorders [J]. *Neuroscientist*, 2020, 26(1):21-42.
- [15] LENG L G, ZHUANG K, LIU Z Y, et al. Menin deficiency leads to depressive-like behaviors in mice by modulating astrocyte-mediated neuroinflammation [J]. *Neuron*, 2018, 100(3):551-563.
- [16] LU C L, REN J, MO J W, et al. Glucocorticoid receptor-dependent astrocytes mediate stress vulnerability [J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 92(3):204-215.
- [17] YANKELEVITCH-YAHAV R, FRANKO M, HULY A, et al. The forced swim test as a model of depressive-like behavior [J]. *JoVE*, 2015(97):52587.
- [18] ABELAIRA H M, RÉUS G Z, QUEVEDO J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression [J]. *Braz J Psychiatry*, 2013, 35(Suppl 2):S112-S120.
- [19] EMANUELLI G, NASSEHZADEH-TABRIZ N, MORRELL N W, et al. The integrated stress response in pulmonary disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2020, 29(157): 200184.
- [20] CLÁUDIO N, DALET A, GATTI E, et al. Mapping the crossroads of immune activation and cellular stress response pathways [J]. *EMBO J*, 2013, 32(9):1214-1224.
- [21] KHOUTORSKY A, SORGE R E, PRAGER-KHOUTORSKY M, et al. eIF2 $\alpha$  phosphorylation controls thermal nociception [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(42): 11949-11954.
- [22] SEELEY J J, GHOSH S. Molecular mechanisms of innate memory and tolerance to LPS [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(1):107-119.
- [23] TROUBAT R, BARONE P, LEMAN S, et al. Neuroinflammation and depression: a review [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(1):151-171.
- [24] LI W F, ALI T, HE K W, et al. Ibrutinib alleviates LPS-induced neuroinflammation and synaptic defects in a mouse model of depression [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 92:10-24.
- [25] DUMAN R S, AGHAJANIAN G K, SANACORA G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants [J]. *Nat Med*, 2016, 22(3):238-249.
- [26] 李颖, 田绍文. 抗抑郁效应的 mTOR 信号级联机制 [J]. *华夏医学*, 2014, 27(4):136-139.
- [27] TOMASZ C, DIANA P, MATTHIJS M, et al. MTORC1 signaling as a biomarker in major depressive disorder and its pharmacological modulation by novel rapid-acting antidepressants [J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2021, 11: 20451253211036814.
- [28] RABOUW H H, LANGEREIS M A, ANAND A A, et al. Small molecule ISRIB suppresses the integrated stress response within a defined window of activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(6):2097-2102.
- [29] SIDRAUSKI C, ACOSTA-ALVEAR D, KHOUTORSKY A, et al. Pharmacological brake-release of mRNA translation enhances cognitive memory [J]. *Elife*, 2013, 2:e00498.

[收稿日期:2023-08-27]

[责任编辑:涂剑,向秋 英文编辑:李佳睿]