

论 著
(基础研究)

奥沙利铂化疗对小鼠行为及内侧前额叶皮层中少突胶质细胞前体细胞的影响

岳 亮, 李 坤, 庞金卫, 熊源长

[摘要] 目的 探究奥沙利铂化疗对小鼠行为的影响,并进一步分析这种影响与小鼠内侧前额叶皮层(mPFC)中的少突胶质细胞前体细胞(OPCs)之间的潜在联系。方法 构建奥沙利铂诱导的小鼠抑郁模型,采用随机数字表法将 26 只小鼠随机分为对照组和奥沙利铂组,每组 13 只小鼠。在每组中随机选取 10 只小鼠进行行为学实验,以评估其抑郁样行为,具体通过强迫游泳实验、糖水偏好实验和悬尾实验来完成,另外 3 只小鼠进行 5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)标记实验。在行为学试验结束后,每组随机取 4 只小鼠,应用免疫荧光技术检测小鼠 mPFC 中 OPCs 的密度和增殖情况。将来自 SD 大鼠的体外培养 OPCs 用随机数字表法分为对照和不同浓度奥沙利铂处理组(0.25、0.5、1、2 $\mu\text{mol/L}$),每组 4 孔,应用免疫荧光技术检测体外大鼠 OPCs 的增殖情况。结果 奥沙利铂组小鼠的强迫游泳实验中不动时间较对照组延长,蔗糖偏好指数较对照组降低,悬尾实验中不动时间较对照组延长,差异均有统计学意义($P<0.05$)。第 22 天时,奥沙利铂组小鼠 mPFC 区内每平方毫米的 OPCs 数量及 OPCs 占总细胞数的比例较对照组明显减少($P<0.05$)。第 9 天时,奥沙利铂组小鼠 mPFC 区 OPCs 每平方毫米的数量相较于对照组明显减少($P<0.05$),奥沙利铂组小鼠 mPFC 区域中 BrdU⁺ OPCs 占 OPCs 的比例相较于对照组显著减少($P<0.05$)。体外实验显示,各浓度奥沙利铂 BrdU⁺ OPCs 占 OPCs 的比例及 Ki67⁺ OPCs 占 OPCs 的比例较对照明显减少,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 奥沙利铂化疗可诱导小鼠出现抑郁样行为,降低了小鼠 mPFC 中 OPCs 的密度,并抑制了其增殖,OPCs 增殖受损与奥沙利铂化疗导致的抑郁样行为之间存在潜在的联系。

[关键词] 奥沙利铂;抑郁;内侧前额叶皮层;少突胶质细胞前体细胞

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-2768(2025)01-0001-08

[DOI] 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.01.001

Effects of oxaliplatin chemotherapy on behavior and oligodendrocyte precursor cells in the medial prefrontal cortex of mice

YUE Liang¹, LI Kun², PANG Jinwei², XIONG Yuanchang¹

(1. Department of Pain Management, the First Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Anesthesiology, the 985th Hospital of the Joint Logistic Support Force, PLA, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of oxaliplatin chemotherapy on the behavior of mice, and to further analyze the potential relationship between this effect and oligodendrocyte precursor cells (OPCs) in the medial prefrontal cortex (mPFC) of mice.

Methods A depression model was established in mice by the induction of oxaliplatin. Through random number table method, 26 mice

were randomly divided into control group and oxaliplatin group with 13 mice in each group. Ten mice in each group were randomly selected for behavioral experiments to assess depression-like behavior, which were completed through forced swimming test, sucrose preference test and tail suspension test. The remaining 3 mice in each group were used for 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) labeling experiments. After the behavioral experiment, 4 mice were randomly selected from each group to detect the density and proliferation of OPCs in mPFC of mice by immunofluorescence technique. OPCs cultured in vitro from

基金项目:国家自然科学基金(81971048)

作者单位:200433 上海,海军军医大学第一附属医院疼痛治疗科[岳 亮(现在解放军联勤保障部队第九八五医院麻醉科工作)、熊源长];030001 太原,解放军联勤保障部队第九八五医院麻醉科(李 坤、庞金卫)

通信作者:熊源长, E-mail: proychxiong@163.com

SD rats were divided into control groups and oxaliplatin treatment groups (0.25, 0.5, 1, 2 $\mu\text{mol/L}$) with different concentrations by random number table method, with 4 wells in each. The proliferation of OPCs in vitro rats was detected by immunofluorescence technique. **Results** The immovable time in oxaliplatin group was longer than that in control group in forced swimming test, the sucrose preference index was lower than that in control group, and the immovable time in tail suspension test was longer than that in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). On day 22, the number of OPCs per square millimeter and the proportion of OPCs to total cell number in mPFC area of oxaliplatin group were significantly decreased compared with control group ($P < 0.05$). On day 9, the number of OPCs per square millimeter in mPFC region of mice in oxaliplatin group was significantly reduced compared with control group ($P < 0.05$), and the proportion of Brdu⁺ OPCs in mPFC region of mice in oxaliplatin group was significantly reduced compared with control group ($P < 0.05$). In vitro experiments showed that the proportion of oxaliplatin Brdu⁺ OPCs in OPCs and the proportion of Ki67⁺ OPCs in OPCs were significantly decreased compared with the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Oxaliplatin chemotherapy can induce depression-like behavior in mice, reduce the density of OPCs in mPFC, and inhibit their proliferation. There is a potential relationship between impaired proliferation of OPCs and depression-like behavior induced by oxaliplatin chemotherapy.

[Key words] oxaliplatin; depression; medial prefrontal cortex; oligodendrocyte precursor cells

0 引言

临床研究数据显示,在癌症化疗患者中,有 40%~70% 的患者表现出抑郁和认知障碍的症状^[1]。奥沙利铂作为一种广泛应用于多种实体瘤治疗的第三代铂类抗肿瘤药物,在结直肠癌治疗中效果尤为显著^[2-3]。然而,关于化疗药物是否会在人脑中累积的问题,学界一直存在争议。化疗药物累积的影响可能因化疗类型、剂量密度以及其他可能破坏血脑屏障等因素而有所不同^[4]。但近期的研究提供了新的视角,在非人灵长类动物模型中,奥沙利铂能够穿透血脑屏障并在大脑脑脊液中积累^[5],长期的奥沙利铂治疗会导致铂在大鼠脑内累积^[6]。进而对包括氧化应激在内的多种神经生物学过程产生影响^[7-10]。从细胞层面来看,化疗药物不仅靶向作用于中枢神经系统的增殖细胞,还会改变神经祖细胞的分化和细胞功能^[11]。化疗药物具有强大的神经毒性,它们可能参与了与铂-DNA 结合相关的细胞凋亡和细胞死亡等神经生物学病理过程^[12]。此外,内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)作为大脑情感处理和执行功能的关键区域,在抑郁症等情感障碍的发病中也起着重要作用^[13-14]。因此,通过研究奥沙利铂对动物模型 mPFC 中高增殖细胞的影响,可以进一步阐释其对抑郁的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 20~30 g 的雄性健康 C57BL/6 小鼠 26 只,6~8 周龄,购自 SPF 级饲养环境的海军军医大学实验动物中心,实验动物许可证号:SCXK(沪)2017-0012。动物饲养在标准实验室条件下:温度

保持在 $(22 \pm 1)^\circ\text{C}$,相对湿度 $(55 \pm 5)\%$,12 h 光照/黑暗循环。小鼠可不受限制地摄取常规食物和水(实验程序期间除外)。在实验进行前均适应性饲养 2 周。所有实验操作过程均严格遵守动物伦理相关规定。

1.1.2 原代少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPCs)培养 12 只出生 1 天(P1)的 SD 大鼠[上海南方模式生物科技股份有限公司,许可证:SCXK(沪)2019-0002],大脑皮层组织经 0.25% 胰蛋白酶消化、离心后,重悬于含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中。细胞接种于多聚赖氨酸预包被的培养皿,在 37°C 、5% CO_2 条件下培养。通过差速贴壁和特定生长因子(PDGF-AA 和 FGF-2)的添加来纯化和扩增 OPCs。每 3 天更换培养基,细胞达到适当密度后可进行实验研究。

1.1.3 仪器 动物行为学分析系统(上海吉量);行为学视频记录与分析系统 SMART 3.0(Panlab,美国);转盘共聚焦成像系统(Dragonfly 200, ANDOR, 英国)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及用药方案 采用随机数字表法将 26 只小鼠分为对照组和奥沙利铂组,每组 13 只。每组随机选取 10 只小鼠进行行为学实验,另外 3 只小鼠进行 5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)标记实验。在行为学试验结束后,每组随机取 4 只小鼠的大脑组织冰冻切片后进行后续实验。

奥沙利铂(S1224, Selleck)溶解于 5% 的葡萄糖溶液中,通过调整溶液体积,确保其浓度达到 1 mg/mL。实验第 1 天,奥沙利铂组动物腹腔内注射奥沙利铂,剂量为 6 mg/kg,每隔 1 天注射 1 次,治疗周期共计注射 4 次^[15-16]。对照组动物则按照相同的注射

方案和频率,腹腔内注射等体积的 5% 葡萄糖溶液作为安慰剂。

在体外实验,将奥沙利铂溶于二甲基亚砜(DMSO)中,随后使用 PBS 进行稀释,并最终添加到大鼠 OPCs 细胞培养基中以分别达到 0.25、0.5、1、2 $\mu\text{mol/L}$ 。细胞处理后在 DMEM 培养基中继续培养 3 h,然后用 4% 多聚甲醛(PFA)进行固定处理。在整个实验过程中,确保细胞未暴露于浓度超过 0.1% DMSO 中。对于涉及光敏药物的研究,所有操作步骤均在避光条件下进行。

1.2.2 蔗糖偏好实验 在第 19 天对两组小鼠进行为期 2 d 的蔗糖偏好训练。在训练期间实验小鼠单独饲养,每只小鼠均给予 1 瓶纯净水和 1 瓶 1% 蔗糖溶液,并且每 6 小时交换 2 个瓶子的位置,以消除位置偏好对实验结果的影响。在第 21 天,对实验小鼠进行 18 h 的禁食禁水处理。在第 22 天 00:00,向每只小鼠提供两个预先称重好的瓶子,记录其在 6 h 内的饮用情况。实验结束后,再次对两个瓶子进行称重,并根据所消耗的蔗糖溶液量占总液体摄入量的百分比计算蔗糖偏好指数。

1.2.3 悬尾实验 蔗糖偏好实验结束后,在第 22 天 8:00 对两组小鼠进行悬尾实验。在本实验中,小鼠的尾巴尖端约 1/3 处被用医用胶带固定在距离地面 60 cm 的悬尾钩上,并使其悬挂 6 min。悬尾箱的设计确保了小鼠在实验过程中无法接触到箱体的其他任何部分,且两只小鼠互不可见。实验期间,对每只小鼠保持静止不动(即四肢和头部均无活动)的时间进行了精确记录。实验在双盲条件下进行。

1.2.4 强迫游泳实验 悬尾实验结束后,在首次注射奥沙利铂后的第 22 天 20:00 进行。实验时,将小鼠置于透明圆柱形水箱(高 30 cm,直径 20 cm)内,注入 $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的纯净水,确保小鼠无法触及底部且无法逃脱。测试总时长 6 min,分析后 4 min 数据(因小鼠初 2 min 通常较活跃)。不动时间指小鼠为保持平衡和头部露出水面所必需的动作时间。为更直观,先测量每只小鼠的主动活动时间,再从总测试时间中减去,得出不动时间。实验在双盲条件下进行。

1.2.5 组织冰冻切片的制备 行为学实验结束后,两组小鼠用随机数字表法各选取 4 只小鼠,给小鼠腹腔注射一定量的 5% 水合氯醛,待其完全麻醉后,将小鼠妥善固定,打开胸腔,进行心脏灌流操作。缓慢推注等渗盐水,直至肝颜色变浅发白。随后,改用 4% 多聚甲醛进行推注,直至小鼠身体完全僵直。接着,小心剥离脑组织,并将其放入 4% 多聚甲醛中进行再次固定。24 h 后,将脑组织依次置于 10%、

20% 和 30% 的梯度蔗糖溶液中进行脱水处理。脱水完成后,使用 OCT 包埋剂进行包埋并冷冻。最后,利用冰冻切片机将脑组织切成厚度为 10 μm 的切片,并将其存放于 -40°C 的冰箱中备用。

1.2.6 免疫组织荧光 从冰箱中取出切片盒,待其恢复至室温后取出黏附载玻片,放置于平皿中并用 PBS 缓冲液漂洗;接着进行抗原修复,将切片浸于抗原修复液并置于 95°C 水浴锅中处理,自然冷却后用 PBS 漂洗;然后进行封闭处理,用 0.3% Triton 打孔并用含 0.2% TritonX-100 的 5% BSA 封闭液封闭;随后进行抗体孵育,先加一抗 Sox10(1:100)、PDGFR α (1:75)、BrdU(1:100)在 4°C 孵育过夜,再用 PBS 洗去一抗并加荧光二抗(1:200)室温避光孵育,最后使用 Hoechst33342 染色并用 PBS 漂洗;之后用防淬灭荧光封片剂封固并避光保存;最后,使用共聚焦显微镜进行图像采集与分析。

1.2.7 免疫细胞荧光 使用 pH 值为 7.4 的 4% PFA 在室温下固定大鼠 OPCs 细胞 15 min;接着用含 0.6% Triton X 的磷酸盐缓冲液(PBS)处理 15 min 进行细胞透化;然后,以含 3% 牛血清白蛋白(BSA)的 PBS 在室温下封闭 1 h。封闭完成后,用 PBS 洗涤 3 次,每次 5 min,随后滴加配制好的一抗 BrdU(1:200)、Ki67(1:400)、Sox10(1:150),并置于湿盒内 4°C 孵育过夜。次日,用 PBS 洗去一抗,重复 3 次后滴加对应的荧光二抗(1:200),室温避光孵育 1h,之后再 用 PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。最后,用防淬灭荧光封片剂封固,并避光干燥保存。免疫荧光图像采集则使用共聚焦显微镜完成。

1.2.8 BrdU 标记 对照组和奥沙利铂组各 3 只。将 BrdU 在 PBS 中稀释至 10 mg/mL,制备成无菌溶液。造模用药方案同前,从造模第 1 天起,连续 7 d,每天对实验小鼠进行 3 次腹腔注射 BrdU 溶液,注射剂量为 100 mg/kg。经过 BrdU 处理后,在第 9 天固定并取出大脑组织后行冰冻切片,切片厚度为 10 μm 。将制备好的切片加入适量的 PBS 缓冲液。漂洗切片 3 次,每次 5 min。随后,在 37°C 下将切片用 2 mol/L HCl 孵育 30 min,以促使 DNA 解离并暴露出 BrdU 标记的位点。之后,去除 HCl,并在室温下用 pH 8.5 的 0.1mol/L 硼酸钠缓冲液中和切片 10 min,以终止酸处理并恢复组织的正常 pH 值。接下来,用 PBS 洗涤切片 3 次,每次约 5 s。最后,根据前述的免疫组织荧光染色步骤,继续进行染色处理。

BrdU 体外标记方法:将 3 mg BrdU 溶解于 1 mL 纯水中,制备成 10 mmol/L 的 BrdU 标记溶液。用细胞培养基将 10 mmol/L 的 BrdU 标记溶液稀释至

10 μmol/L。在无菌操作条件下,通过0.2 μm的过滤器过滤该10 μmol/L的BrdU标记溶液。移除细胞培养皿中的原培养基,替换为已过滤的10 μmol/L BrdU标记溶液。将细胞置于37 °C的CO₂培养箱中,在BrdU标记溶液中孵育12 h。孵育结束后,移除BrdU标记溶液,先用PBS快速洗涤2次,每次约5 s,以去除残留的培养基,随后再进行3次PBS洗涤,每次持续2 min,以确保细胞清洁。将细胞在37 °C下用2 mol/L HCl孵育30 min,使DNA解离。移除HCl后,用0.1 mol/L、pH 8.5的硼酸钠缓冲液在室温下中和细胞30 min。再次用PBS洗涤细胞3次,每次约5 s。最后,根据免疫细胞荧光染色的标准步骤对细胞进行染色处理。

1.3 统计学分析 使用GraphPad Prism 8.0进行统计分析。定量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组间数据比较采用独立样本*t*检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 奥沙利铂对小鼠行为学实验的影响 在第22天进行的蔗糖偏好实验中,奥沙利铂组小鼠的蔗糖偏好指数较对照组显著降低($P < 0.05$)。在悬尾实验中,奥沙利铂组小鼠的不动时间较对照组显著延长($P < 0.05$)。在强迫游泳实验中,奥沙利铂组小鼠的不动时间较对照组显著延长($P < 0.05$)。见表1。

2.2 奥沙利铂对小鼠 mPFC 中 OPC 的密度的影响 在第22天时,观察到奥沙利铂组小鼠 mPFC 区内每平方毫米的 OPCs 数量较对照组显著减少($P <$

0.05)。同样地,奥沙利铂组小鼠 mPFC 区内的 OPCs 占总细胞数的比例较对照组显著降低($P < 0.05$)。见表2,图1。

表1 奥沙利铂对小鼠行为学实验的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Effects of oxaliplatin on behavioral tests in mice ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	蔗糖偏好指数(%)	悬尾实验不动时间(s)	强迫游泳不动时间(s)
对照组	10	83.07±4.27	103.26±18.07	106.04±10.44
奥沙利铂组	10	60.96±6.61	168.09±22.92	171.21±20.70
<i>t</i> 值		8.883	7.025	8.890
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 第22天奥沙利铂对小鼠 mPFC 中 OPCs 密度的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Effects of oxaliplatin on OPC density in the mPFC of mice at day 22($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Sox10 ⁺ /PDGFRα ⁺ (细胞/mm ²)	Sox10 ⁺ /PDGFRα ⁺ in Hoechst ⁺ (%)
对照组	4	61.63±6.21	38.43±3.18
奥沙利铂组	4	31.08±6.74	21.93±5.53
<i>t</i> 值		6.669	5.175
<i>P</i> 值		<0.001	0.002

2.3 奥沙利铂对小鼠 mPFC 中 OPC 的增殖的影响 在第9天,奥沙利铂组小鼠 mPFC 区 OPCs 每平方毫米的数量相较于对照组明显减少($P < 0.05$)。奥沙利铂组小鼠 mPFC 区域中 Brdu⁺ OPCs 占 OPCs 的比例相较于对照组显著减少($P < 0.05$)。见表3,图2。

2.4 体外实验奥沙利铂对 OPCs 增殖的影响 体外实验结果显示,奥沙利铂组 Brdu⁺ OPCs 占 OPCs 的比例较对照组显著减少($P < 0.05$)。奥沙利铂组中 Ki67⁺ OPCs 占 OPCs 的比例较对照组显著减少($P < 0.05$)。见表4,图3。

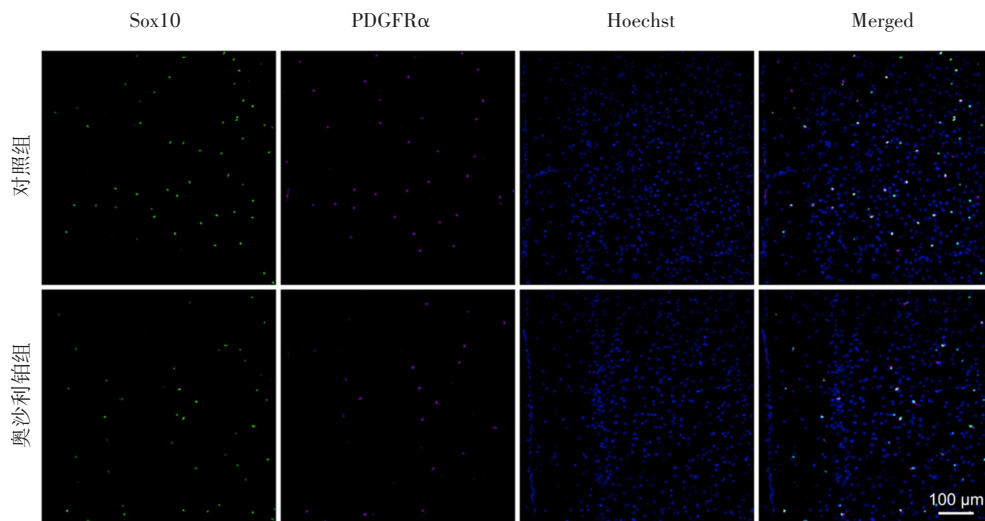


图1 镜下观察第22天小鼠 mPFC 中 OPCs 的密度(免疫荧光染色 ×40)

Figure 1 Observation of OPC density in the mouse mPFC at day 22 (Immunofluorescence staining ×40)

表3 第9天奥沙利铂对小鼠mPFC中OPCs密度和增殖的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Effects of oxaliplatin on OPC density and proliferation in the mPFC of mice at day 9($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Sox10 ⁺ /PDGFR α ⁺ (细胞/mm ²)	BrdU ⁺ /PDGFR α ⁺ /ox10 ⁺ in PDGFR α ⁺ /Sox10 ⁺ (%)
对照组	3	72.37±10.33	80.07±2.05
奥沙利铂组	3	44.47±3.46	37.50±7.22
t值		4.435	9.824
P值		0.011	<0.001

表4 体外不同浓度奥沙利铂对大鼠OPCs增殖的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Effects of oxaliplatin at different concentrations on OPC proliferation in rats *in vitro* ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BrdU ⁺ /Sox10 ⁺ in Sox10 ⁺ (%)	Ki67 ⁺ /Sox10 ⁺ in Sox10 ⁺ (%)
对照	4	34.23±2.04	50.38±2.20
0.25 μ mol/L 奥沙利铂组	4	27.83±1.32*	37.73±1.54*
0.5 μ mol/L 奥沙利铂组	4	21.80±2.59*	27.98±2.19*
1 μ mol/L 奥沙利铂组	4	15.85±1.35*	19.68±2.37*
2 μ mol/L 奥沙利铂组	4	11.63±0.92*	13.90±2.35*

与对应对照比较, *P<0.01

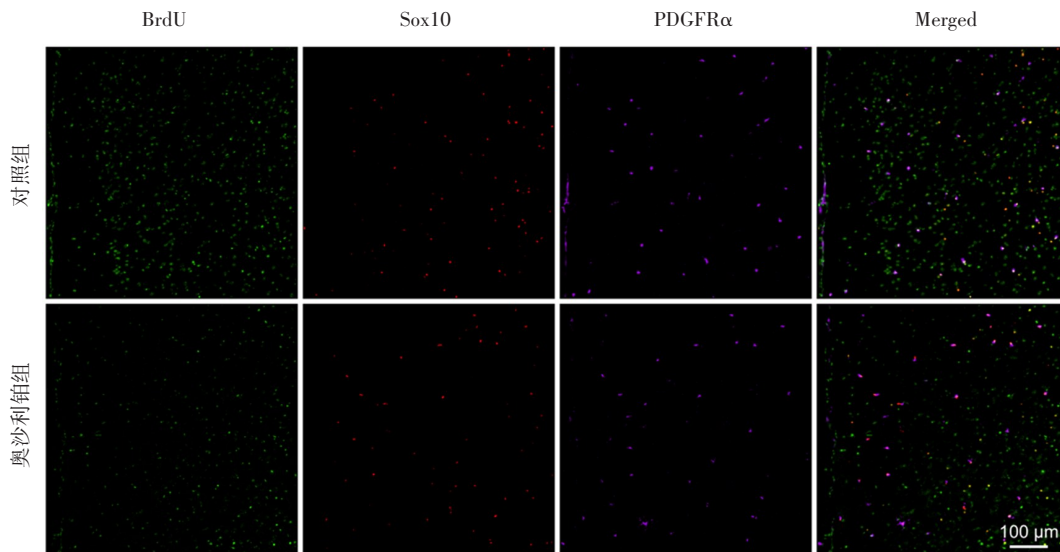


图2 镜下观察第9天小鼠mPFC中OPCs的密度和增殖(免疫荧光染色×40)

Figure 2 Observation of OPC density and proliferation in the mouse mPFC at day 9 (Immunofluorescence staining ×40)

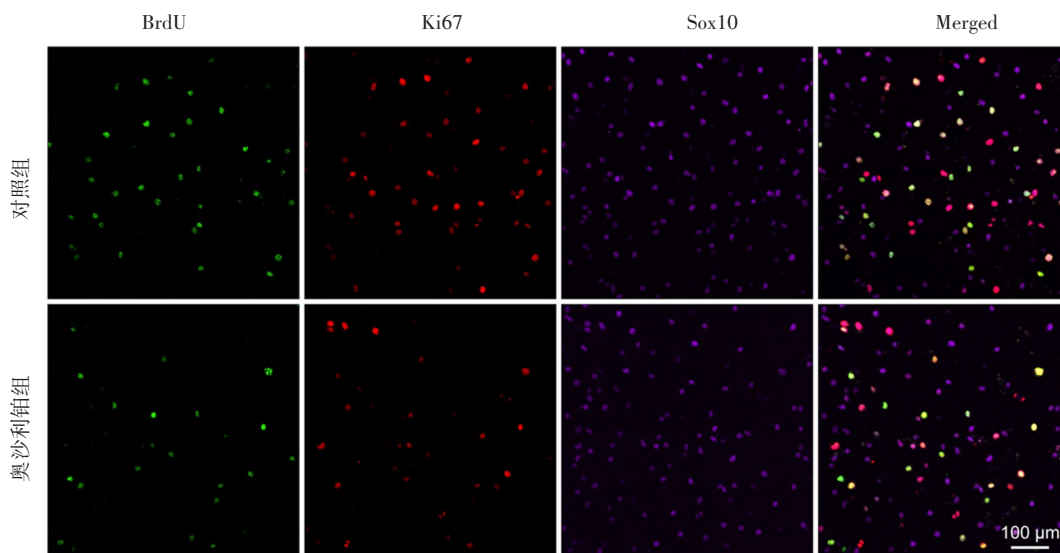


图3 镜下观察体外实验大鼠OPCs的增殖(免疫荧光染色×40)

Figure 3 In vitro observation of OPC proliferation in rats (Immunofluorescence staining ×40)

3 讨 论

奥沙利铂作为一种常用的化疗药物,其对高增殖细胞的杀伤作用是通过多种机制实现的,包括直接的 DNA 损伤、抑制关键的细胞生存信号通路以及可能的免疫调节作用^[17]。然而,随着奥沙利铂剂量的累积,患者的抑郁症发病率明显提高,患者的生活质量也受到严重影响^[18]。本研究利用奥沙利铂诱导抑郁模型该模型,观察到奥沙利铂可诱导出小鼠的抑郁样行为,这与既往的研究结果相一致^[19-21]。该模型能够模拟接受奥沙利铂治疗的患者所出现的抑郁样症状。抑郁样症状均通过重复注射奥沙利铂进行诱导,从而更真实地反映了患者的临床状况。关于化疗药物是否会在人脑中累积的问题,学界一直存在争议。这种累积的影响可能因化疗类型、剂量密度以及其他可能破坏血脑屏障的因素而有所不同^[4]。但近期的研究提供了新的视角,有证据表明,长期的奥沙利铂治疗会导致铂在大鼠脑内累积^[6]。这一发现为进一步理解化疗药物对中枢神经系统的影响提供了新的思路。

人类的背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)在情感的调节中起着至关重要的作用^[22-24]。相应地,啮齿类动物的 mPFC 在结构上被认为与灵长类动物的 dlPFC 具有同源性^[25]。尸检研究结果显示,抑郁症患者中胶质细胞的密度和数量均明显减少,神经元胞体也有所缩小,这些变化在前额叶和扣带回等皮质区域尤为显著^[26]。另一项抑郁症患者的尸检结果显示,其大脑中的髓鞘含量、轴突数量以及髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)的表达均有所减少,并且各脑区出现反应性神经胶质增生的现象。有研究指出,重度抑郁症患者 mPFC 中 OPCs 的密度明显降低^[27]。越来越多的证据表明,在生理和病理状态下,前额叶皮层中的少突胶质细胞再生和髓鞘化过程对应激反应高度敏感^[28]。长期的社会孤立状态可减少髓鞘相关基因的表达,并影响核异染色质的形成,进而诱导前额叶皮层中少突胶质细胞发生转录和超微结构上的改变。这些改变最终会导致成年后髓鞘形成的受损^[29]。本研究结果显示,奥沙利铂化疗对 mPFC 中的 OPCs 增殖具有显著抑制作用,进而致使其密度降低。同时,我们通过体外实验进一步验证了这一发现,证实奥沙利铂治疗会显著减少 OPCs 的增殖。

OPCs 是神经细胞中分裂最旺盛的细胞群,且分

布均匀,平均占中枢神经系统细胞总数的 5%^[30]。OPCs 具有高度的增殖能力,它们可以在适当的信号刺激下分化成为成熟的少突胶质细胞,并参与到神经髓鞘的形成和维持中。特别值得关注的是,OPCs 不仅能从神经元接收突触输入,还能释放神经调节剂,这些调节剂在调节神经元密度、活性、局部神经回路以及突触可塑性方面扮演着重要角色^[31]。尽管生成髓鞘是 OPCs 的主要任务,但其在大脑中的功能远不止于此;它们还积极参与调节突触连接^[32]。有研究报道小鼠前额叶皮层中 OPCs 的消融导致兴奋性谷氨酸能神经传递和星形胶质细胞外谷氨酸摄取的缺陷,并诱导小鼠抑郁样行为^[33]。有研究报道了 OPCs 与抑郁之间的联系。利用重复社交失败小鼠模型的研究揭示,慢性心理社会压力会持续损害 OPCs,导致其异常分化,并在 mPFC 内引发明显的髓鞘形成不足^[34]。另一项研究则提出,跑步运动可能对 mPFC 体积及其内少突胶质细胞产生积极影响,这可能是其发挥抗抑郁作用的重要结构基础^[35]。最近的研究进一步强调,在重度抑郁症中,OPCs 不仅作为少突胶质细胞的前体,还作为一种独立的细胞类型发挥重要作用^[36]。在成年人中,神经元活动的增强可以促进 OPCs 的增殖与分化,进而增加运动皮层的髓鞘形成。然而,慢性压力则会下调即时早期基因的表达,并对 mPFC 中 OPCs 的增殖及髓鞘形成产生不利影响^[37]。本研究体内和体外结果表明奥沙利铂化疗对 OPCs 增殖有长期抑制作用,小鼠 mPFC 中 OPCs 的密度在停止使用奥沙利铂后仍然没有恢复的迹象。奥沙利铂化疗诱导小鼠 mPFC 中 OPCs 密度的降低似乎与奥沙利铂化疗小鼠表现出的抑郁样行为有关。

综上所述,奥沙利铂化疗导致抑郁的发病机制复杂,其中 OPCs 增殖受损可能是一个重要因素,但奥沙利铂通过何种途径影响 OPCs 的增殖尚不清楚。尽管已有研究揭示了 mPFC 中 OPCs 的密度与抑郁症之间的紧密联系,但关于这一关联的具体分子机制、信号通路以及是否涉及其他细胞类型的交互等问题,本研究尚未得出明确的结论。这些未解之谜强调了进一步深入研究的必要性,以便更全面、更具体地理解奥沙利铂如何影响 OPCs 以及抑郁症的发病机理。尽管如此,本研究依然为理解奥沙利铂化疗所引发的抑郁症状提供了新的视角,有望对未来的治疗药物研发产生积极影响。

【参考文献】

- [1] Vardy J, Wefel JS, Ahles T, *et al.* Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 (4): 623-629.
- [2] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al.* Perioperative FOLF-*OX4* chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): 1208-1215.
- [3] Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, *et al.* Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (18): 1941-1967.
- [4] Branca J, Maresca M, Morucci G, *et al.* Oxaliplatin-induced blood brain barrier loosening: a new point of view on chemotherapy-induced neurotoxicity [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(34): 23426-23438.
- [5] Jacobs S, McCully CL, Murphy RF, *et al.* Extracellular fluid concentrations of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin in brain, muscle, and blood measured using microdialysis in nonhuman primates [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65 (5): 817-824.
- [6] Rahman AA, Stojanovska V, Pilowsky P, *et al.* Platinum accumulation in the brain and alteration in the central regulation of cardiovascular and respiratory functions in oxaliplatin-treated rats [J]. *Pflugers Arch*, 2021, 473(1): 107-120.
- [7] Dietrich J, Han R, Yang Y, *et al.* CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo [J]. *J Biol*, 2006, 5(7): 22.
- [8] Shabani M, Nazeri M, Parsania S, *et al.* Walnut consumption protects rats against cisplatin-induced neurotoxicity [J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33(5): 1314-1321.
- [9] Husain K, Whitworth C, Hazelrigg S, *et al.* Carboplatin-induced oxidative injury in rat inferior colliculus [J]. *Int J Toxicol*, 2003, 22(5): 335-342.
- [10] 徐方宁, 刘清珍, 张利东. 脑源性神经营养因子与抑郁治疗相关性的研究进展 [J]. *医学研究与战创伤救治*, 2024, 37(2): 219-224.
- [11] Iarkov A, Appunn D, Echeverria V. Post-treatment with cotinine improved memory and decreased depressive-like behavior after chemotherapy in rats [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(5): 1033-1039.
- [12] Rzeski W, Pruskil S, Macke A, *et al.* Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo [J]. *Ann Neurol*, 2004, 56 (3): 351-360.
- [13] Bittar TP, Labonté B. Functional Contribution of the Medial Prefrontal Circuitry in Major Depressive Disorder and Stress-Induced Depressive-Like Behaviors [J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15: 699592.
- [14] 陈佳伟, 贾敏, 杨建军, 等. 抑郁症在不同脑区发生机制的研究进展 [J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(6): 655-660.
- [15] Poupon L, Lamoine S, Pereira V, *et al.* Targeting the TREK-1 potassium channel via riluzole to eliminate the neuropathic and depressive-like effects of oxaliplatin [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 140: 43-61.
- [16] Micov AM, Tomić MA, Todorović MB, *et al.* Vortioxetine reduces pain hypersensitivity and associated depression-like behavior in mice with oxaliplatin-induced neuropathy [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 103: 109975.
- [17] Pachman DR, Qin R, Seisler DK, *et al.* Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (30): 3416-3422.
- [18] Oh PJ, Lee JR, Kim SK, *et al.* Changes in chemotherapy-induced peripheral neuropathy, disturbance in activities of daily living, and depression following chemotherapy in patients with colorectal cancer: A prospective study [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2020, 44: 101676.
- [19] Micov AM, Tomić MA, Todorović MB, *et al.* Vortioxetine reduces pain hypersensitivity and associated depression-like behavior in mice with oxaliplatin-induced neuropathy [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 103: 109975.
- [20] Poupon L, Lamoine S, Pereira V, *et al.* Targeting the TREK-1 potassium channel via riluzole to eliminate the neuropathic and depressive-like effects of oxaliplatin [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 140: 43-61.
- [21] Illias AM, Yu KJ, Hwang SH, *et al.* Dorsal root ganglion toll-like receptor 4 signaling contributes to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy [J]. *Pain*, 2022, 163(5): 923-935.
- [22] Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation [J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 5): 1079-1091.
- [23] Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, *et al.* Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(46): 10410-10415.
- [24] Devoize L, Alvarez P, Monconduit L, *et al.* Representation of dynamic mechanical allodynia in the ventral medial prefrontal cortex of trigeminal neuropathic rats [J]. *Eur J Pain*, 2011, 15(7): 676-682.
- [25] Seamans JK, Lapish CC, Durstewitz D. Comparing the prefrontal cortex of rats and primates: insights from electrophysiology [J]. *Neurotox Res*, 2008, 14(2-3): 249-262.
- [26] Banasr M, Duman RS. Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(10): 863-870.
- [27] Birey F, Kloc M, Chavali M, *et al.* Genetic and Stress-Induced

- Loss of NG2 Glia Triggers Emergence of Depressive-like Behaviors through Reduced Secretion of FGF2 [J]. *Neuron*, 2015, 88 (5): 941-956.
- [28] Makinodan M, Rosen KM, Ito S, *et al.* A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination [J]. *Science*, 2012, 337(6100): 1357-1360.
- [29] Liu J, Dietz K, Deloyht JM, *et al.* Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(12): 1621-1623.
- [30] Fernandez-Castaneda A, Gaultier A. Adult oligodendrocyte progenitor cells-Multifaceted regulators of the CNS in health and disease [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 57: 1-7.
- [31] Fang LP, Bai X. Oligodendrocyte precursor cells: the multitaskers in the brain [J]. *Pflugers Arch*, 2023, 475(9): 1035-1044.
- [32] Auguste Y, Ferro A, Kahng JA, *et al.* Oligodendrocyte precursor cells engulf synapses during circuit remodeling in mice [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(10): 1273-1278.
- [33] Birey F, Kloc M, Chavali M, *et al.* Genetic and Stress-Induced Loss of NG2 Glia Triggers Emergence of Depressive-like Behaviors through Reduced Secretion of FGF2 [J]. *Neuron*, 2015, 88 (5): 941-956.
- [34] Kokkosis AG, Madeira MM, Mullahy MR, *et al.* Chronic stress disrupts the homeostasis and progeny progression of oligodendroglial lineage cells, associating immune oligodendrocytes with prefrontal cortex hypomyelination [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27 (6): 2833-2848.
- [35] Luo Y, Xiao Q, Wang J, *et al.* Running exercise protects oligodendrocytes in the medial prefrontal cortex in chronic unpredictable stress rat model [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 322.
- [36] Nagy C, Maitra M, Tanti A, *et al.* Single-nucleus transcriptomics of the prefrontal cortex in major depressive disorder implicates oligodendrocyte precursor cells and excitatory neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(6): 771-781.
- [37] Teissier A, Le Magueresse C, Olusakin J, *et al.* Early-life stress impairs postnatal oligodendrogenesis and adult emotional behaviour through activity-dependent mechanisms [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(6): 1159-1174.

(收稿日期: 2024-10-08; 修回日期: 2024-12-18)

(责任编辑: 缪琴; 英文编辑: 邵荣青)