

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.002

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191226.1237.010.html>(2019-12-26)

沉默 miR-381-3p 对抑郁症大鼠海马 神经细胞生物学行为的影响^{*}

黄文武¹, 唐 伟², 郑 克³, 路 静^{4,5}

(1. 温州医科大学附属康宁医院临床心理科, 浙江温州 325007; 2. 温州医科大学附属康宁医院精神科, 浙江温州 325007; 3. 温州医科大学附属康宁医院精神卫生研究所, 浙江温州 325007; 4. 浙江大学医学院附属第一医院精神卫生科, 杭州 310003; 5. 浙江省精神障碍诊疗和防治技术重点实验室, 杭州 310003)

[摘要] **目的** 研究沉默 miR-381-3p 对抑郁症大鼠海马神经细胞生物学行为的影响。**方法** 选择 30 只 SPF 级 SD 健康大鼠, 随机选取其中 10 只作为空白对照组, 其余 20 只 SD 健康大鼠建立抑郁症模型, 将抑郁症模型大鼠随机分为模型组、沉默组, 每组各 10 只。模型组、沉默组在无菌环境下分别注射 10 μ L LV-sponge(抑制载体)和 10 μ L miR-381-3p 慢病毒悬液(病毒滴度为 10^8 TU/mL)至大脑海马区, 空白对照组不做处理。记录 3 组大鼠的行为学, 海马神经细胞凋亡、迁移、侵袭情况, 海马组织中脑源性神经营养因子/蛋白激酶 R 样内质网激酶(BDNF/pERK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路蛋白表达。**结果** 与空白对照组比, 模型组大鼠各时间点海马神经细胞凋亡率、迁移数、侵袭数、Bax、p-PI3K、p-Akt、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)表达量明显增高, 海马组织中 BDNF、pERK、血管生长因子(VGF)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)蛋白表达量明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与模型组比, 沉默组大鼠各时间点海马神经细胞凋亡率、迁移数、侵袭数、Bax、p-PI3K、p-Akt、N-cadherin、Vimentin 表达量明显降低, 海马组织中 BDNF、pERK、VGF、Bcl-2、E-cadherin 表达量明显增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 特异性沉默 miR-381-3p 可能通过调节 BDNF/pERK 信号通路和 PI3K/AKT 信号通路的蛋白而调控神经细胞凋亡、增殖、迁移、侵袭, 改善抑郁症大鼠海马神经细胞生物学的异常行为。

[关键词] miR-381-3p; 抑郁症; 海马神经细胞; 细胞生物学行为

[中图法分类号] R322 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)10-1554-06

Effects of silencing miRNA-381-3p on biological behavior of hippocampal neurons in depressed rats^{*}

HUANG Wenwu¹, TANG Wei², ZHENG Ke³, LU Jing^{4,5}

(1. Department of Clinical Psychology, Affiliated Kangning Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325007, China; 2. Department of Psychiatry, Affiliated Kangning Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325007, China; 3. Institute of Mental Health, Affiliated Kangning Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325007, China; 4. Department of Mental Health, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310003, China; 5. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Diagnosis, Treatment and Prevention of Mental Disorders, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

[Abstract] **Objective** To study the effects of silencing miRNA-381-3p on the biological behavior of hippocampal neurons in depressed rats. **Methods** A total of 30 SPF SD healthy rats were selected, and 10 of them were randomly selected as the blank control group and the other 20 SD healthy rats were divided into the model group and the silence group. The model group and the silent group were injected with 10 μ L LV-sponge (inhibitor carrier) and 10 μ L miR-381-3p lentivirus suspension (virus titer 10^8 TU/mL) into the brain hippocampus under the sterile environment. And the blank control group did not do any treatment. The behavior, hippocampal neuronal cell apoptosis, migration, and invasion of 3 groups were recorded. The expression of brain-derived neurotrophic factor/protein kinase-like ER kinase(BDNF/pERK), phosphoinositide 3-kinase/protein

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(81801340)。 作者简介: 黄文武(1967—), 副主任医师, 本科, 主要从事精神药理、神经症、心理治疗的研究。

kinase B (PI3K/AKT) signaling pathway proteins in hippocampus was recorded. **Results** Compared with the blank control group, the apoptosis rate, migration number, invasion number, Bax, p-PI3K, p-Akt, N-cadherin and Vimentin protein expression of the hippocampus in the model group at different time points significantly increased, and BDNF, pERK, vascular growth factor (VGF), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), E-cadherin protein expression in the hippocampus tissue significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the apoptosis rate, migration number, invasion number, Bax, p-PI3K, p-Akt, N-cadherin and Vimentin expression of the hippocampus in the silence group at different time points significantly decreased, and BDNF, pERK, VGF, Bcl-2, E-cadherin expression in the hippocampus tissue were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Specific silencing of miR-381-3p may regulate neuronal cell apoptosis, proliferation, migration and invasion by modulating the proteins of BDNF/pERK signaling pathway and PI3K/AKT signaling pathway, and improve the biological behavior of hippocampal neurons in depressed rats abnormal behavior.

[**Key words**] mir-381-3p; depression; hippocampal neurons; cellular biology

抑郁症属于一种临床上较为常见的慢性神经性疾病,此病发生后临床症状常表现为思维迟缓、情绪低落及行为缺乏主动等,若此类患者症状长期得不到改善,可能会影响患者生命健康^[1]。但目前抑郁症的药物治疗会对患者机体产生不同程度的毒副反应^[2]。因此从抑郁症的发病机制出发,寻找新的治疗靶点对临床上抑郁症的治疗具有重要的意义。有研究表明,miR-381-3p 不仅调控肿瘤细胞的增殖过程,还对神经干细胞的增殖分化过程进行调控^[3-4]。上述研究提示着 miR-381-3p 在细胞的生长过程中有着重要的作用,但目前临床上对于 miR-381-3p 与抑郁症神经细胞生物学行为变化是否相关的研究较少,因此在本研究中建立抑郁症模型大鼠,通过沉默 miR-381-3p 的表达,观察沉默 miR-381-3p 对抑郁症大鼠海马神经细胞生物学行为的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

研究动物:选择 30 只 SPF 级 SD 健康大鼠,由基尔顿生物科技(上海)有限公司提供。大鼠年龄 5~10 周龄,平均(7.5±2.0)周龄,体质量 220~245 g,平均(232.5±10.0)g,饲养温度 22~25℃,室内湿度 35%~40%,饲养室定时进行紫外线照射消毒。统一喂给标准饲料,自由活动,适应性饲养时间为 1 周。本文研究所做实验均获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 慢病毒载体构建

miR-381-3p 表达抑制的慢病毒载体构建及测定大鼠 miR-381-3p 的序列查找和设计由吉满生物科技(上海)有限公司完成。重组的 LV-miR-381-3p 和 LV-sponge(抑制载体)慢病毒表达载体由吉满生物科技(上海)有限公司合成,并经测序进行验证。之后行慢病毒滴度测定,制备完成后重组慢病毒在-80℃下保存。

1.2.2 建模及分组

10 只健康大鼠作为空白对照组,其余大鼠参照 LIU 等^[5]研究实验中抑郁症模型建立方法建立抑郁

症大鼠模型,慢性不可预见温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)的 9 种刺激可随机排列,但相同刺激不可连续出现,均连续刺激 8 周。将建模成功的抑郁症大鼠随机分为 2 组,即模型组和沉默组,每组各 10 只。模型组和沉默组大鼠分别在无菌环境下注射 10 μL LV-sponge(抑制载体)和 10 μL miR-381-3p 慢病毒悬液(病毒滴度为 10⁸ TU/mL)至大脑海马区,空白对照组不做处理。

1.2.3 行为学

记录 3 组大鼠的行为学,包括行动、饮食、毛发等。

1.2.4 切片及染色

每组随机选择 5 只大鼠,腹腔注射 80 mg/kg 3.0%戊巴比妥,全身麻醉,取大鼠脑组织,并迅速分离出海马组织,使用液氮进行快速冷冻后,在温度为-70℃的环境下保存,对 3 组大鼠的脑组织标本进行苏木素-伊红(HE)染色处理,染色完成后使用光学显微镜进行图像分析。

1.2.5 海马神经细胞采集

取每组剩余的 5 只大鼠,同 1.2.4 处理,分离出海马组织,采用酶消化法采集大鼠海马神经细胞,加入磷酸盐缓冲液(PBS)制备成单细胞悬液,调整细胞数为 1×10⁶ 个/mL。

1.2.6 细胞凋亡检测

使用流式细胞仪检测 3 组大鼠海马神经细胞凋亡情况,将细胞进行传代处理,传代至 5 孔板中,将其放置在 5% CO₂、温度为 37℃的环境下进行培养,培养 24、48、72 h,并将 0.25%的胰蛋白酶加入后进行消化处理,之后进行离心处理,使用转速为 2 000 r/min 离心机进行离心,离心时间为 5 min,将离心处理后的细胞收集,使用 PBS 洗涤,反复洗涤 2 次,每次洗涤 3 min,再次进行离心处理,离心处理后再次收集稀薄细胞,将 1 mL 碘化丙啶(PI)染液加入,放置于常温环境中 1 h(避光),之后使用特异荧光进行标记,标记后在鞘液包裹下高速流动,在流动期间发射光子,利用发光信号测量仪检测光子数值,之后使用流式细胞仪

对细胞凋亡情况进行检测。

1.2.7 细胞迁移、侵袭能力检测

采用细胞划痕实验检测 3 组大鼠海马神经细胞迁移能力,采用 Transwell 小室检测细胞侵袭能力。

1.2.8 Western blot

使用 Western blot 检测 3 组大鼠海马组织中脑源性神经营养因子/蛋白激酶 R 样内质网激酶(BD-NF/pERK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路蛋白表达量,将采集到的标本研磨后加入蛋白缓冲液,进行常规蛋白提取,采取 BCA 法进行定量分析。50 μg 的蛋白样品上样后行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),通过蛋白电转到 PVDF 膜,使用 5%的脱脂奶粉 TBST 中进行避光封闭 1 h,洗涤之后加入一抗稀释溶液(按照 1:1 000 比例进行稀释),在 4 ℃ 的环境中过夜保存,洗涤后加入二抗稀释溶液(按照 1:5 000 比例进行稀释),在温床中孵育 1 h 后再次洗涤,加入电化学发光试剂(ECL),曝光 2~3 次,取重叠值。使用软件分析蛋白条带灰度值。内参蛋白是甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件包进行统计分析处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,3 组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组大鼠一般状态情况分析

空白对照组大鼠活力充沛,饮食正常,毛色明亮;模型组大鼠精神萎靡,沉默寡欢,毛色较为暗淡,眼睛无神,无任何饮食;沉默组大鼠精神略微萎靡,眼睛无神,毛色略微暗淡,无进食。

2.2 3 组大鼠海马组织病变 HE 染色

空白对照组细胞排列较为整齐,轮廓清晰、紧密,核仁清晰,染色质均匀,胞浆透明。模型组大鼠细胞密度低,排列稀疏、紊乱,锥体细胞层薄,可见有细胞边缘模糊;沉默组大鼠锥体细胞层厚,细胞密度相对较大,细胞排列较为紧凑、整齐,海马结构相对完整。见图 1。

表 3 3 组大鼠海马组织中 BDNF/pERK 信号通路蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	BDNF	pERK	VGF	Bax	Bcl-2
空白对照组	1.65±0.10	1.69±0.15	1.53±0.11	0.05±0.02	1.59±0.39
模型组	0.73±0.18 ^a	0.68±0.11 ^a	0.83±0.10 ^a	0.32±0.05 ^a	0.60±0.09 ^a
沉默组	1.32±0.01 ^{ab}	1.52±0.29 ^{ab}	1.21±0.30 ^{ab}	0.11±0.01 ^{ab}	1.12±0.25 ^{ab}
<i>F</i>	129.050	172.489	114.766	201.000	33.035
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

^a: $P < 0.05$,与空白对照组比较;^b: $P < 0.05$,与模型组比较。

2.3 3 组大鼠海马神经细胞凋亡情况比较

模型组、沉默组各时间点海马神经细胞凋亡率高于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);沉默组大鼠各时间点海马神经细胞凋亡率低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 3 组大鼠海马神经细胞迁移、侵袭情况比较

模型组、沉默组海马神经细胞迁移数、侵袭数高于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);沉默组大鼠海马神经细胞迁移数、侵袭数低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2、图 2、图 3。

2.5 3 组大鼠海马组织中 BDNF/pERK 信号通路蛋白表达量比较

模型组、沉默组海马组织中 BDNF、pERK、血管生长因子(VGF)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白表达量低于空白对照组,Bax 蛋白表达量高于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);沉默组大鼠海马组织中 BDNF、pERK、VGF、Bcl-2 蛋白表达量高于模型组,Bax 蛋白表达量低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、图 4。

表 1 4 组大鼠海马神经细胞凋亡情况比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	24 h	48 h	72 h
空白对照组	5.12±0.24	5.28±0.57	5.32±0.39
模型组	28.65±3.24 ^a	36.12±5.23 ^a	46.24±6.12 ^a
沉默组	16.25±2.12 ^{ab}	14.23±1.01 ^{ab}	10.24±0.98 ^{ab}
<i>F</i>	276.186	263.152	388.241
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01

^a: $P < 0.05$,与空白对照组比较;^b: $P < 0.05$,与模型组比较。

表 2 3 组大鼠海马神经细胞迁移、侵袭情况比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	细胞迁移数(个)	细胞侵袭数(个)
空白对照组	16.25±1.02	15.23±1.35
模型组	368.29±10.24 ^a	215.24±6.31 ^a
沉默组	86.25±5.15 ^{ab}	95.25±1.45 ^{ab}
<i>F</i>	7 868.069	6 950.534
<i>P</i>	<0.01	<0.01

^a: $P < 0.05$,与空白对照组比较;^b: $P < 0.05$,与模型组比较。

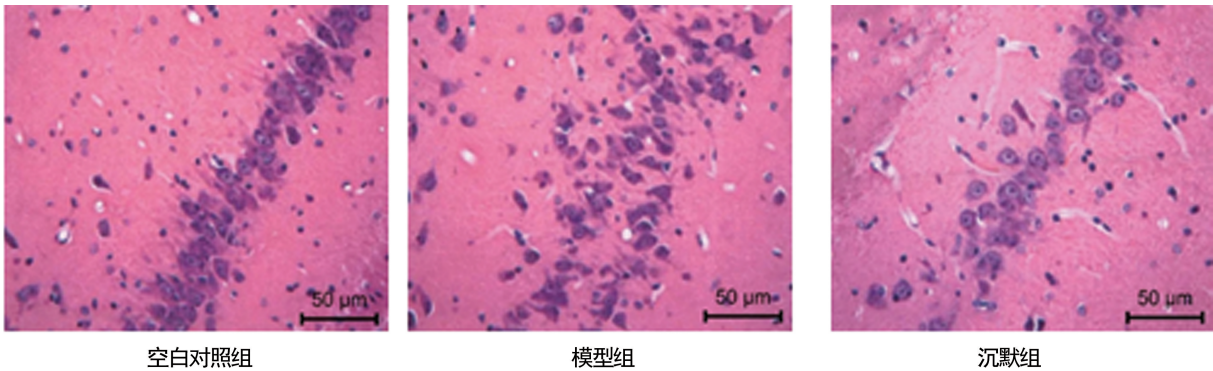


图 1 3 组大鼠脑组织病变 (HE×200)

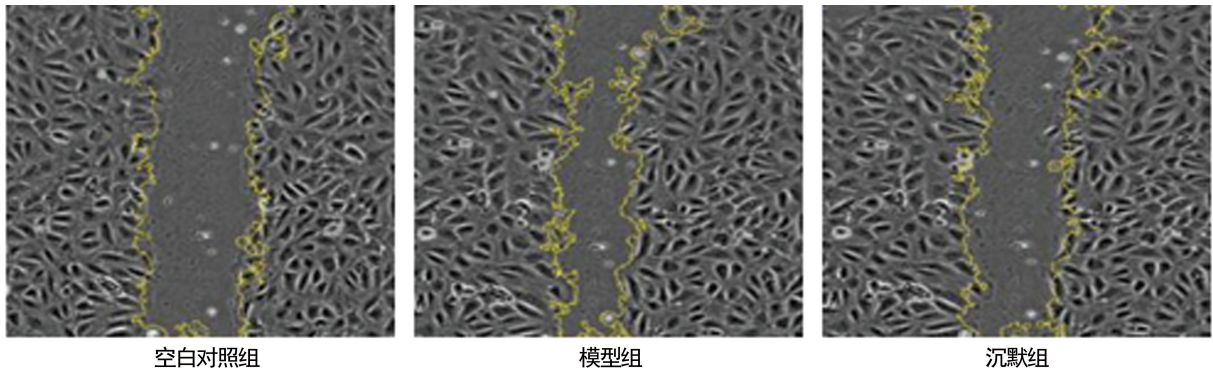


图 2 3 组大鼠海马神经细胞迁移图 (×100)

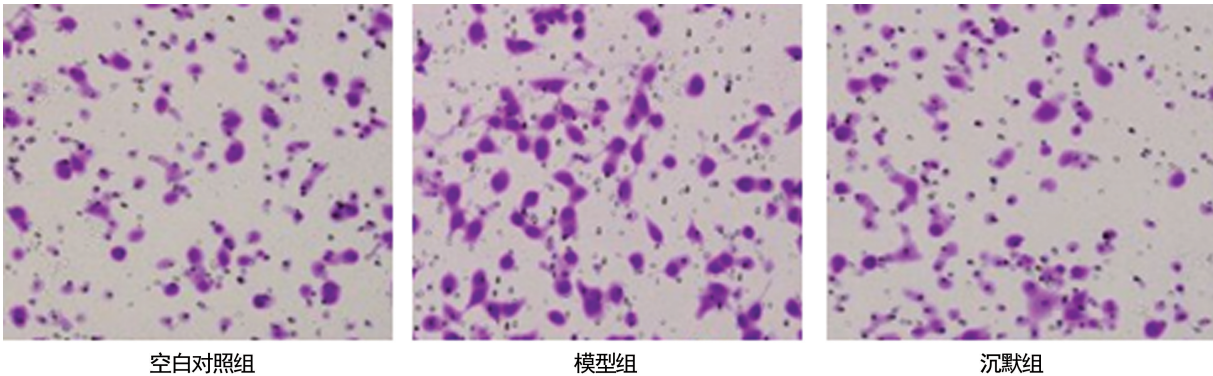


图 3 3 组大鼠海马神经细胞侵袭图 (×100)

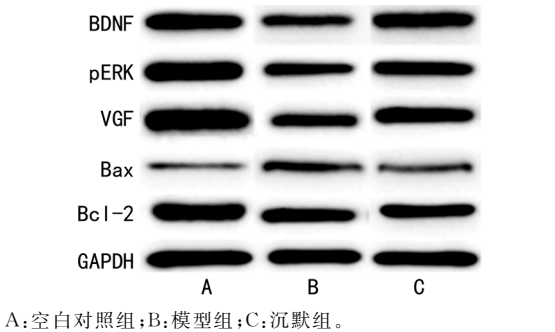


图 4 3 组大鼠海马组织中 BDNF/pERK 信号通路蛋白 Western blot 检测

2.6 3 组大鼠海马组织中 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达量比较

模型组、沉默组海马组织中 p-PI3K、p-Akt、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)表达量均高于空白对照组,上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)表达量低于

空白对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);沉默组大鼠海马组织中 p-PI3K、p-Akt、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达量均低于模型组,E-cadherin 蛋白表达量高于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4、图 5。

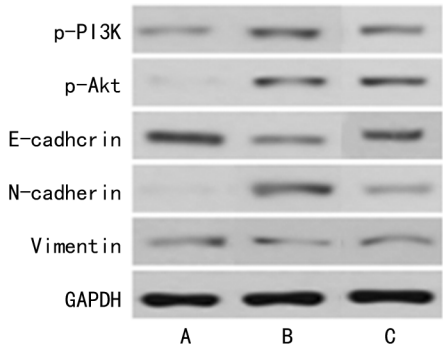


图 5 3 组大鼠海马组织中 PI3K/AKT 信号通路蛋白 Western blot 检测

表 4 3 组大鼠海马组织中 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达量比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	p-PI3K	p-Akt	E-cadherin	N-cadherin	Vimentin
空白对照组	0.21±0.15	0.15±0.10	1.35±0.13	0.16±0.05	0.21±0.05
模型组	0.98±0.01 ^a	0.87±0.09 ^a	0.68±0.09 ^a	0.79±0.09 ^a	0.81±0.08 ^a
沉默组	0.61±0.10 ^{ab}	0.56±0.07 ^{ab}	1.10±0.15 ^{ab}	0.49±0.02 ^{ab}	0.51±0.01 ^{ab}
F	136.472	170.130	72.400	144.612	158.824
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

^a: $P < 0.05$,与空白对照组比较;^b: $P < 0.05$,与模型组比较。

3 讨 论

抑郁症发生后的主要病理特征为内分泌系统紊乱,当内分泌系统发生紊乱后会引发皮质醇水平升高,进而引发神经细胞损伤。因此临床上认为保护神经细胞免受损伤是抑郁症治疗的新方向。

miR-381-3p 属于一种抑癌分子,具有调控细胞生物学行为的作用^[6]。有研究表明^[7],通过上调 miR-381-3p 的表达靶向 TMEM16A 可抑制胃癌细胞的增殖、侵袭。ZHANG 等^[8]在研究中认为肝细胞癌中 miR-381-3p 表达较低,当使其过表达后可通过对肝受体同系物-1 的靶向作用对肝细胞癌癌细胞增殖、侵袭产生抑制作用。有学者认为^[9],miR-381-3p 可作为口腔鳞状细胞抑制因子,通过靶向 FGFR2 来对癌细胞的增殖过程进行抑制。但临床上对于 miR-381-3p 在肿瘤的低表达有不同的研究,miR-381-3p 在胶质瘤、骨肉瘤中为异常高表达,为肿瘤的启动分子^[10-11]。雷娜等^[12]认为沉默 miR-381-3p 可减轻抑郁症大鼠海马神经元皮质酮损伤,提高海马神经元的存活率。基于上述报道,本研究制备抑郁症大鼠模型,采用 miR-381-3p 表达抑制的慢病毒载体构建沉默 miR-381-3p 的抑郁症大鼠,结果显示沉默 miR-381-3p 的表达可改善抑郁症大鼠的行为学,表现在改善抑郁症大鼠的活力、饮食及毛色。进一步分析对海马神经细胞生物学行为的影响,特异性沉默 miR-381-3p 可促进抑郁症大鼠海马神经的增殖,抑制凋亡、迁移、侵袭。

BDNF 属于一种脑源性神经营养因子,主要在中枢神经系统、外周神经系统中表达,具有神经修复、神经再生的功能^[13]。BDNF 通过对有丝分裂原激活蛋白激酶、酪氨酸激酶受体 B 之间的信号传导,来对抑郁症患者的生理机构、海马神经功能进行调控^[14]。细胞外信号调节激酶属于有丝分裂原活化蛋白激酶家族成员中的一个亚族,可分为多种亚型,如 ERK1、ERK2、ERK3 等,而 ERK1、ERK2 主要存在于脑组织中,在临床上被统称为 ERK1/2,属于有丝分裂原活化蛋白激酶信号级联中较为重要的蛋白之一^[15]。有研究表明^[16],ERK1/2 含量的降低可促进抑郁症的发生、发展,当 ERK 被磷酸化后会对细胞胞浆中的底物、转录因子 cAMP 反应元件产生激活作用,使其与 CREB 相结合,对细胞的增殖、凋亡过程进行调控,最终促进 BDNF 的表达。VGF 属于一种最早在 PC12

细胞诱导基因产物中所发现的神经生长因子,且目前研究表明^[17],VGF 主要是通过靶向 BDNF 来起到抗抑郁的作用。本文研究结果显示,沉默 miR-381-3p 后可显著抑制抑郁症大鼠海马组织的 BDNF/pERK 信号通路蛋白表达,上调 BDNF、pERK、VGF、Bcl-2 蛋白,下调 Bax,缓解抑郁症大鼠海马神经细胞凋亡进程,促进增殖。

PI3K/AKT 信号通路参与多种肿瘤细胞的生物学过程,可对其迁移、侵袭过程进行调控^[18]。AKT 作为 PI3K 所调控的下游靶基因,当 PI3K 发生磷酸化作用后,会将存在于细胞质中的 AKT 转移至细胞膜中,使其活化,之后活化后的 AKT 会发生磷酸化反应,传递生物学信号,最终参与肿瘤细胞的迁移、侵袭过程^[19]。而有研究认为,磷酸化的 ATK 除直接调控转录因子外,还可作用于上皮间质转化过程,通过抑制 E-cadherin 的表达,激活上皮间质转化过程,促进细胞的迁移、侵袭^[20]。本文研究结果显示,沉默 miR-381-3p 后可显著抑制抑郁症大鼠海马组织的 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达,下调 p-PI3K、p-Akt、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达,上调 E-cadherin 蛋白表达,即激活 PI3K/AKT 通路,影响上皮间充质细胞转化过程,调控抑郁症大鼠海马神经细胞的迁移与侵袭。

但目前尚无对 miR-381-3p 与 PI3K/AKT 信号通路之间相互作用调控细胞迁移、侵袭的研究报道,加之本研究是体外探索,因此本文的研究结果仍需后续研究实验进一步证实。

综上所述,特异性沉默 miR-381-3p 改善抑郁症大鼠海马神经细胞生物学的异常行为,促进抑郁症大鼠海马神经增殖,抑制凋亡、迁移、侵袭,其作用机制可能与调控 BDNF/pERK、PI3K/AKT 信号通路的相关蛋白表达有关。

参考文献

[1] 李强,陈敏,杨泰,等. 抑郁症发病机制的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生,2016,16(5):524-527.
[2] WOO J, HONG J P, CHO S J, et al. Bidirectional association between first-episode panic

- disorder and major depressive disorder in a nationwide general population survey in Korea [J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(26):e181.
- [3] 唐乖, 龙鼎新. hsa-miR-381-3p 靶基因预测及其相关信号通路的生物信息学分析[J]. *生命科学研究*, 2018, 22(3):222-228.
- [4] SUN N, LEI L, WANG Y, et al. Preliminary comparison of plasma notch-associated microRNA-34b and -34c levels in drug naive, first episode depressed patients and healthy controls [J]. *J Affect Disord*, 2016, 194(1):109-114.
- [5] LIU D, WANG Z, GAO Z, et al. Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 271(1):116-121.
- [6] 孙宇, 张克让. 抑郁症 microRNAs 生物标记物研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(5):307-310.
- [7] CAO Q, LIU F, JI K, et al. MicroRNA-381 inhibits the metastasis of gastric cancer by targeting TMEM16A expression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 13(1):29.
- [8] ZHANG Q, ZHAO S, PANG X, et al. MicroRNA-381 suppresses cell growth and invasion by targeting the liver receptor homolog-1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3):1831-1840.
- [9] YANG X, RUAN H, HU X, et al. miR-381-3p suppresses the proliferation of oral squamous cell carcinoma cells by directly targeting FGFR2 [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(4):913-922.
- [10] LI Y, ZHAO C, YU Z, et al. Low expression of miR-381 is a favorite prognosis factor and enhances the chemosensitivity of osteosarcoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 18, 7(42):68585-68596.
- [11] WANG Z, YANG J, XU G, et al. Targeting miR-381-NEFL axis sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by regulating stemness factors and multidrug resistance factors [J]. *Oncotarget*, 2015, 20, 6(5):3147-3164.
- [12] 雷娜, 张学平, 王创. miR-381-3p 通过 BDNF 减轻抑郁症大鼠海马区细胞损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(4):699-704.
- [13] 李庆丽, 郭琴. 血清 IGF-1、AVP、BDNF 水平联合检测在抑郁症患者病情评估中的应用价值[J]. *医药论坛杂志*, 2017, 38(11):143-145.
- [14] 包玲, 胡晓华, 王宗琴, 等. 运动联合抗抑郁药物对大鼠海马细胞和 BDNF/pERK 信号通路的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(20):14-19.
- [15] 晋翔, 张雅红, 刘鹏. 迷迭香酸对新生大鼠海马星形胶质细胞 BDNF 表达的影响及其机制探讨[J]. *山东医药*, 2014, 54(12):26-28.
- [16] FAN L, XIONG Y, FU Z, et al. Polyaniline promotes peripheral nerve regeneration by enhancement of the brain derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor expression and activation of the ERK1/2/MAPK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):7534-7540.
- [17] MIZOGUCHI T, HARA H, SHIMAZAWA M. VGF has roles in the pathogenesis of major depressive disorder and schizophrenia: evidence from transgenic mouse models [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(6):721-727.
- [18] 江泽友, 徐灿, 葛一漫. shRNA 干扰 IRS-1 基因通过 PI3K/AKT 通路对人乳头状甲状腺癌细胞 TPC-1 增殖和转移能力的调控作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(11):1674-1678.
- [19] 曹煜姗, 孙达权, 夏庆, 等. PI3K/Akt 通路在肝癌细胞迁移和侵袭中的作用[J]. *山东医药*, 2018, 58(26):14-17.
- [20] 杜媛鲲, 米源, 廖海江, 等. Gli 通过 PI3K/AKT 途径促进食管腺癌 OE33 细胞上皮-间质转化[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(20):5019-5023.

(收稿日期:2019-09-24 修回日期:2020-01-07)