

# 布南色林通过激活 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ 信号通路 对精神分裂症大鼠海马神经元损伤的影响

徐晓津<sup>1</sup>, 房茂胜<sup>1</sup>, 缪 楹<sup>1</sup>, 黎维勇<sup>2</sup>

**摘要** 目的 探究布南色林对 MK-801 诱导精神分裂症大鼠海马神经元损伤及 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  信号通路的影响。方法 采用 MK-801 诱导精神分裂症模型, 将 48 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、布南色林组(1 mg/kg 布南色林)、利培酮组(0.54 mg/kg 利培酮)。通过刻板行为、旷场实验和 Morris 水迷宫实验观察大鼠行为学, 用 HE 染色观察大鼠海马组织病理损伤并评分, 检测血清糖脂代谢指标水平, 实时荧光定量 PCR 和免疫印迹法检测海马组织磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(AKT)、糖原合成酶激酶 3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ ) mRNA 和蛋白表达。结果 与模型组比较, 布南色林组和利培酮组刻板行为评分、旷场实验总路程、逃避潜伏期及海马组织病理损伤评分降低; 穿越平台原位置次数, PI3K、AKT、GSK3 $\beta$  mRNA, PI3K、AKT 和 GSK3 $\beta$  磷酸化水平升高( $P < 0.05$ ); 但布南色林组和利培酮组上述指标的比较, 差异无统计学意义。正常组、模型组和布南色林组空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)水平的比较, 差异无统计学意义, 但利培酮组 FPG、HbA1c、TG 及 TC 水平较其他三组升高( $P < 0.05$ ), HDL 和 LDL 水平差异无统计学意义。结论 布南色林可能通过激活 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  信号通路对精神分裂症大鼠海马神经元损伤发挥神经保护作用, 改善其认知功能和学习记忆能力。

**关键词** 布南色林; 精神分裂症; PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  信号通路; 认知功能; 学习记忆; 糖脂代谢

中图分类号 R 971+.41

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)11-1801-06  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.11.020

精神分裂症是一种严重慢性精神疾患, 主要表现为感知觉、情感和行为异常, 与大脑结构异常、遗传因素、妊娠分娩及环境影响等有关<sup>[1]</sup>。近年来,

非典型抗精神病药物已逐渐成为首选药物用于各类精神疾病治疗, 但研究<sup>[2-3]</sup>表明, 利培酮、奥氮平等药物对患者糖脂代谢、体质量及激素水平存在不利影响。布南色林是一种新型治疗精神分裂症药物, 多项临床研究<sup>[4-5]</sup>结果表明, 布南色林对精神分裂症的阳性症状和阴性症状均有较好疗效, 且较少出现体质量增加、代谢异常等不良反应。PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  信号通路是细胞内信号转导的重要途径, 在精神分裂症的发生发展中有重要的调控作用。该研究将探究布南色林对 MK-801 诱导精神分裂症大鼠海马神经元损伤的影响及其中 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  信号通路作用。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 清洁级 SD 大鼠 48 只, 雄性, 6~8 周龄, 体质量 200~240 g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物许可证号: SCXK(京)2019-0002。

**1.2 实验材料** 布南色林片购自日本住友制药株式会社(国药准字: J20170045); 利培酮片购自西安杨森制药有限公司(国药准字: H20010309); 地卓西平马来酸盐(dizeuxipine maleate, MK-801)购自美国 Sigma 公司; 总 RNA 提取试剂盒购自美国 Invitrogen 公司; 逆转录试剂盒、SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒购自瑞士 Roche 公司; 引物由上海生工生物工程股份有限公司合成; RIPA 组织细胞快速裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自美国 Bio-Swamp 公司; 内参  $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、磷酸化 PI3K(phosphorylation PI3K, p-PI3K)、蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)、p-AKT、糖原合成酶激酶 3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )及 p-GSK3 $\beta$  蛋白一抗购自美国 Abcam 公司。动物行为自动跟踪分析系统(型号: Ethovision 3.0)购于荷兰 Noldus 公司; 动物行为记录分析系统(型号: Smart-16)购于西班牙 Panlab 公司; Morris 水迷宫视频分析系统(型号: XR-XM101)购于北京普析通用仪器有限责任公司;

2022-07-17 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 8217131142); 武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(编号: WX18D32)

作者单位: <sup>1</sup>武汉市精神卫生中心精神科, 武汉 430012

<sup>2</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部, 武汉 430022

作者简介: 徐晓津, 女, 硕士, 主治医师;

房茂胜, 男, 博士, 主任医师, 责任作者, E-mail: yish-eng0212021@163.com

全自动生化分析仪(型号: XL-600) 购于德国 Erba 公司; 实时荧光定量 PCR 仪(型号: CFX Connect) 购于美国 BioRad 公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 动物分组、建模与处理** 将 48 只 SD 大鼠随机分为 4 组: ① 正常组, 正常饲养; ② 模型组, 一次性腹腔注射 0.6 mg/kg MK-801 诱导精神分裂症模型; ③ 布南色林组, 一次性腹腔注射 0.6 mg/kg MK-801 诱导精神分裂症模型, 灌胃 1 mg/kg 布南色林, 连续灌胃 2 周, 每日 2 次; ④ 利培酮组, 一次性腹腔注射 0.6 mg/kg MK-801 诱导精神分裂症模型, 灌胃 0.54 mg/kg 利培酮, 每组 12 只。MK-801 诱导造模后连续 2 周监测大鼠行为学变化, 选取稳定模型大鼠进行给药处理<sup>[6]</sup>。根据大鼠与人之间用药剂量换算公式: 大鼠剂量(mg/kg) = 6.3 × 人剂量(mg/kg) / 70 kg 成人每日利培酮剂量 6 mg、布南色林剂量 12 mg 计算<sup>[7]</sup> 利培酮组灌胃 0.54 mg/kg 利培酮, 布南色林组灌胃 1 mg/kg 布南色林。

**1.3.2 行为学观察** 给药结束后进行行为学观察。

**1.3.2.1 刻板行为** 参照 Sams Dodd 刻板行为标准<sup>[8]</sup> 对各组大鼠进行评分, 分值范围 0 ~ 5 分; 其中几乎静止不动评为 0 分, 正常生理活动、偶尔向前运动评为 1 分, 活动并伴有反复向前闻嗅探索为 2 分, 连续向前闻嗅探索为 3 分, 重复地摇头、抬头或旋转为 4 分, 快速地摇头、转圈或头的背腹运动为 5 分。上述评分过程采用双盲法, 取均值为最终结果。

**1.3.2.2 旷场实验** 用一个开口的黑色木箱, 长宽高分别为 81、81、28 cm, 连接动物行为自动跟踪分析系统和动物行为记录分析系统, 将大鼠轻放入木箱, 让大鼠自由探索 3 min, 记录大鼠活动总路程。

**1.3.2.3 Morris 水迷宫实验** 水迷宫实验由定位航行实验和空间探索实验组成, 前 5 d 进行定位航行实验, 将大鼠从水迷宫的不同象限位置(远离隐藏平台位置)、面朝黑色壁池放入水中, 记录大鼠爬上隐藏平台的时间(逃避潜伏期), 取每日逃避潜伏期均值为最终结果; 第 6 天进行空间探索实验, 撤去水池中的隐藏平台, 以相同方法将大鼠放入水中, 记录大鼠 1 min 内穿越平台原位置的次数。

**1.3.3 样本采集** 行为学观察结束后, 禁食进水 12 h 后, 尾静脉取血 2 ml, 静置 20 min, 离心分离血清, 置于 -80 °C 冰箱中冻存备测。麻醉、处死大鼠, 分离海马组织, 经 4% 多聚甲醛固定, 制备组织病理切片(厚度为 5 μm), 剩余组织置于液氮罐保存备测。

**1.3.4 糖脂代谢指标的检测** 经全自动生化分析仪检测大鼠血清空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin Alc, HbA1c)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)及低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)水平。

**1.3.5 海马组织病理损伤观察** 取海马组织石蜡切片, 行常规 HE 染色, 光镜下观察大鼠海马组织病理损伤情况, 并根据文献<sup>[9]</sup>方法评分。

**1.3.6 实时荧光定量 PCR 检测海马组织 PI3K、AKT、GSK3β mRNA 表达** 取海马组织约 100 mg, 参照 RNA 提取试剂盒提取总 RNA, 取等量合格样品使用逆转录试剂盒合成 cDNA 链, 再使用 SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒, 上实时荧光定量 PCR 仪扩增。反应条件: 95 °C 预变性 1 min, 95 °C 变性 15 s, 60 °C 退火 30 s, 共 42 个循环。以 GAPDH 为内参基因, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  相对定量法计算目的基因的表达。

**1.3.7 蛋白免疫印迹法检测海马组织 PI3K/AKT/GSK3β 通路蛋白表达** 取海马组织约 100 mg 加入 RIPA 组织细胞快速裂解液提取蛋白, BCA 法测定蛋白浓度, 各组取等量蛋白进行电泳(分离胶浓度为 10%) 经湿转法转移至 PVDF 膜, 再取出 PVDF 膜置于含有 5% 脱脂牛奶中封闭 2 h, 分别加入对应蛋白一抗 4 °C 下孵育过夜, 第 2 天洗膜后加入 HRP 标记的山羊抗兔/小鼠二抗, 37 °C 下孵育 1 h, 再次洗膜后进行化学发光、显影。应用 Image J 软件测定蛋白条带灰度值, 以 p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-GSK3β/GSK3β 表示 PI3K、AKT、GSK3β 磷酸化水平。

**1.4 统计学处理** 采用统计学软件 SPSS 17.0 分析处理, 数据均为数值型, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD 法, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 布南色林对精神分裂症大鼠行为学的影响** 与正常组比较, 模型组刻板行为评分、旷场实验总路程及逃避潜伏期升高, 穿越平台原位置次数降低( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 布南色林组和利培酮组刻板行为评分、旷场实验总路程及逃避潜伏期降低, 穿越平台原位置次数升高( $P < 0.05$ ); 但布南色林组与利培酮组行为学观察数据的比较, 差异无统计学

表1 布南色林对精神分裂症大鼠行为学的影响( $\bar{x} \pm s$   $n=12$ )

组别	剂量 (mg/kg)	刻板行为评分 (分)	旷场实验总路程 (cm)	逃避潜伏期 (s)	穿越平台原位置次数 (次)
正常	-	0.35 ± 0.10	2 359.32 ± 154.27	29.53 ± 4.53	4.62 ± 0.98
模型	-	2.52 ± 0.37*	4 532.69 ± 389.65*	46.29 ± 8.54*	1.21 ± 0.29*
布南色林	1	1.39 ± 0.31 <sup>#</sup>	3 249.88 ± 262.10 <sup>#</sup>	37.24 ± 7.50 <sup>#</sup>	3.14 ± 0.47 <sup>#</sup>
利培酮	0.54	1.32 ± 0.25 <sup>#</sup>	3 162.51 ± 284.37 <sup>#</sup>	35.69 ± 7.21 <sup>#</sup>	3.26 ± 0.54 <sup>#</sup>
F 值		123.773	119.211	11.403	60.655
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与正常组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup>  $P < 0.05$

表2 布南色林对精神分裂症大鼠糖脂代谢指标水平的影响( $\bar{x} \pm s$   $n=12$   $\mu\text{mol/L}$ )

组别	剂量 (mg/kg)	FPG	HbA1c	TG	TC	HDL	LDL
正常	-	4.21 ± 0.36	2.86 ± 0.31	0.63 ± 0.15	1.16 ± 0.18	1.37 ± 0.20	0.37 ± 0.11
模型	-	4.44 ± 0.41	2.95 ± 0.35	0.52 ± 0.09	1.24 ± 0.15	1.41 ± 0.16	0.36 ± 0.09
布南色林	1	4.37 ± 0.45	3.04 ± 0.29	0.68 ± 0.20	1.27 ± 0.17	1.36 ± 0.18	0.41 ± 0.11
利培酮	0.54	5.63 ± 0.74*	3.98 ± 0.62*	1.17 ± 0.81*	1.78 ± 0.23*	1.29 ± 0.15	0.45 ± 0.12
F 值		19.483	18.906	5.473	27.959	0.993	1.739
P 值		<0.001	<0.001	0.003	<0.001	0.405	0.173

与正常组比较: \*  $P < 0.05$

意义。见表1。

**2.2 布南色林对精神分裂症大鼠糖脂代谢指标水平的影响** 与正常组比较,模型组和布南色林组 FPG、HbA1c、TG、TC、HDL 及 LDL 水平的差异无统计学意义,但利培酮组 FPG、HbA1c、TG 及 TC 水平升高( $P < 0.05$ ),HDL 和 LDL 水平差异无统计学意义。见表2。

**2.3 布南色林对精神分裂症大鼠海马组织病理损伤的影响** 各组大鼠海马组织切片 HE 染色见图1。正常组大鼠海马组织细胞排列紧密整齐,结构层次清晰,胞体呈椭圆形或圆形;模型组海马组织细胞排列稀疏,无明显的结构层次,胞核固缩严重;布南色林组和利培酮组仍存在胞核固缩现象,但细胞形态和结构层次有改善。与正常组比较,模型组大鼠海马组织病理损伤评分升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,布南色林组和利培酮组大鼠海马组织病理损伤评分降低( $P < 0.05$ ),但布南色林组与利培酮组海马组织病理损伤评分的比较,差异无统计学意义。见表3。

**2.4 布南色林对精神分裂症大鼠海马组织 PI3K、AKT、GSK3 $\beta$  mRNA 表达水平的影响** 与正常组比较,模型组海马组织 PI3K、AKT、GSK3 $\beta$  mRNA 表达水平降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,布南色林组和利培酮组 PI3K、AKT、GSK3 $\beta$  mRNA 表达水平升高( $P < 0.05$ );但布南色林组和利培酮组 PI3K、AKT、GSK3 $\beta$  mRNA 表达水平的比较,差异无统计学意义。见表4。

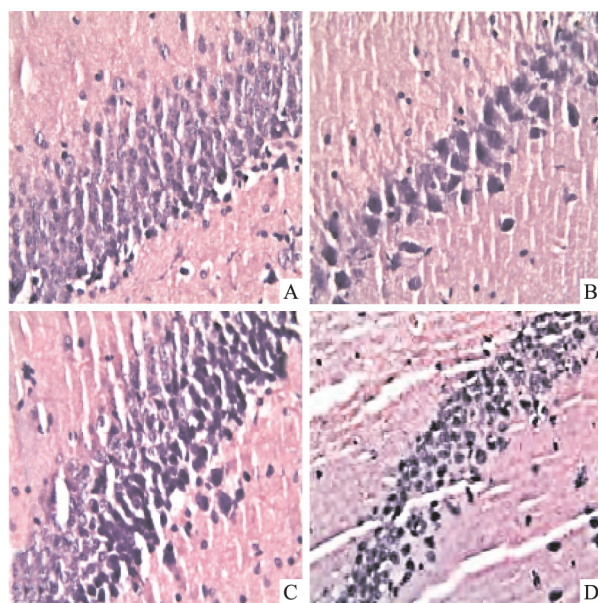


图1 布南色林对精神分裂症大鼠海马组织病理损伤的影响 HE 染色  $\times 400$

A: 正常组; B: 模型组; C: 利培酮组; D: 布南色林组

表3 布南色林对精神分裂症大鼠海马组织病理损伤评分的影响 ( $\bar{x} \pm s$   $n=12$ )

组别	剂量 (mg/kg)	海马组织病理损伤评分 (分)
正常	-	0.86 ± 0.21
模型	-	3.89 ± 0.75*
布南色林	1	2.31 ± 0.52 <sup>#</sup>
利培酮	0.54	2.19 ± 0.58 <sup>#</sup>
F 值		60.831
P 值		<0.001

与正常组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup>  $P < 0.05$

表4 布南色林对精神分裂症大鼠海马组织 PI3K、AKT、GSK3β mRNA 表达水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量 (mg/kg)	PI3K	AKT	GSK3β
正常	-	1.00 ± 0.15	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.18
模型	-	0.32 ± 0.09*	0.28 ± 0.08*	0.36 ± 0.11*
布南色林	1	0.75 ± 0.15#	0.76 ± 0.16#	0.81 ± 0.15#
利培酮	0.54	0.80 ± 0.18#	0.71 ± 0.14#	0.75 ± 0.13#
F 值		45.974	67.686	41.306
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

与正常组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与模型组比较: #  $P < 0.05$

2.5 布南色林对精神分裂症大鼠海马组织 PI3K/AKT/GSK3β 通路蛋白表达的影响 与正常组比较 模型组海马组织 PI3K、AKT 和 GSK3β 磷酸化水平降低 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较 布南色林组和利培酮组 PI3K、AKT 和 GSK3β 磷酸化水平升高 ( $P < 0.05$ ); 但布南色林组和利培酮组 PI3K、AKT 和 GSK3β 磷酸化水平的比较 差异无统计学意义。见图 2。

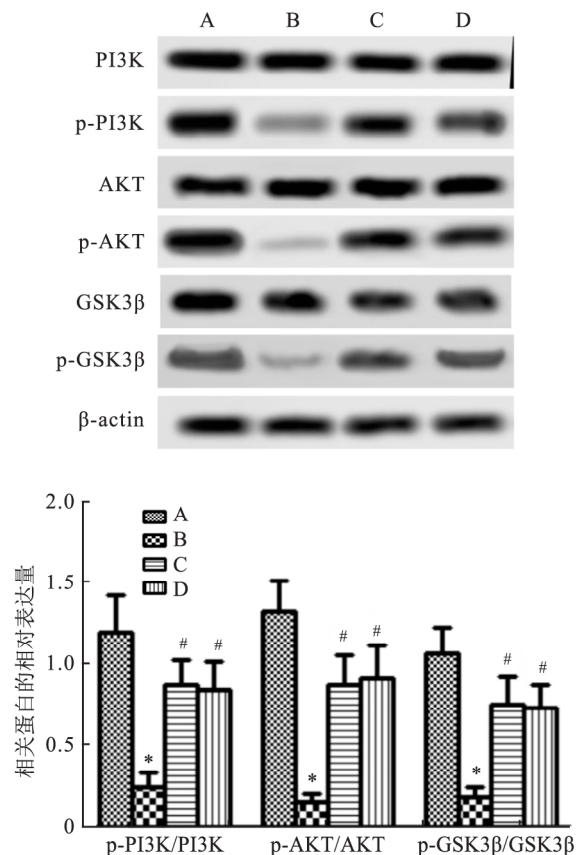


图2 布南色林对精神分裂症大鼠海马组织 PI3K/AKT/GSK3β 通路蛋白表达的影响

A: 正常组; B: 模型组; C: 布南色林组; D: 利培酮组; 与正常组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与模型组比较: #  $P < 0.05$

### 3 讨论

精神分裂症病因复杂,其临床研究和治疗存在一定局限性,其研究进展缓慢,尤其是脑组织不同于其他外周组织易获取活体样本,多采用影像学 and 脑电生理学分析,但难以全面阐述其病因及发病机制,需构建合理的动物模型进行研究。MK-801 是典型非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体阻断剂,可广泛参与中枢神经冲动的传导,引发幻觉、妄想、感觉迟钝等精神分裂症典型临床症状,还会诱发刻板行为、共济失调等行为学表现,与临床精神分裂症的疾病谱基本相符。本研究采用 MK-801 诱导精神分裂症大鼠模型,行为学观察结果显示,与正常组比较,模型组大鼠刻板行为评分、旷场实验总路程及逃避潜伏期升高,穿越平台原位置次数降低,表明模型大鼠出现限制性和重复性的刻板行为,探索性活动减少,学习和记忆能力也下降,提示精神分裂症大鼠模型构建成功。

布南色林作为非典型抗精神病药物,对多巴胺 D2、D3 受体和 5-羟色胺 2A 受体均有较高的亲和力,D3 受体可抑制多巴胺的释放和流出,布南色林可拮抗 D3 受体,改善情绪、认知等功能损伤。而且,布南色林对 5-羟色胺 2C、肾上腺素  $\alpha_1$ 、组胺  $H_1$  等受体的亲和力较低,故发生体质量增加、代谢异常、过度镇静等风险也降低。本研究对精神分裂症大鼠分别给予布南色林、利培酮灌胃处理后,大鼠认知功能障碍及学习记忆能力提高,且两种药物改善能力相当,这与临床研究<sup>[10]</sup> 结果相符。进一步观察给药对模型大鼠体内糖脂代谢的影响,结果显示,相同给药时间下,利培酮可提高 FPG、HbA1c、TG 及 TC 水平,但布南色林对糖脂代谢指标无明显的影响,与 Mattingly et al<sup>[11]</sup> 报道一致。同时,观察大鼠海马组织病理损伤,结果显示, MK-801 处理后海马组织出现细胞排列疏松、细胞核固缩等明显病理损伤,布南色林组和利培酮组上述海马组织损伤明显减轻,表明布南色林和利培酮均可减轻 MK-801 诱导的海马组织病理损伤。

关于精神分裂症病因的假说很多,如多巴胺假说、神经发育假说等,但该疾病的真正病因尚不清楚。考虑精神分裂症具有高遗传性的特点,本研究从基因学角度出发,分析布南色林对精神分裂症的改善机制。PI3K/AKT/GSK3β 信号通路是细胞内信号转导的重要途径,且与轴突再生、神经元凋亡及神经系统稳定等密切相关<sup>[12]</sup>。PI3K 是重要的肌醇

和磷酸酰肌醇激酶,磷酸化产物可进一步招募并活化 AKT,激活的 AKT 可通过磷酸化 GSK3 $\beta$ ,降低 GSK3 $\beta$  过度表达。马征等<sup>[13]</sup> 研究显示,利培酮可能通过调控 PI3K/mTOR 信号通路,治疗癫痫所致精神障碍。Park et al<sup>[14]</sup> 报道,奥氮平可激活初级海马神经元的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 1 (mTORC1) 及其下游效应及上游激活子(PI3K、MEK) 的磷酸化,促进树突生长和突触蛋白表达,从而影响神经可塑性。推测同为非典型抗精神病药物的布南色林可能对 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  信号通路存在影响;本研究结果显示,布南色林治疗后,大鼠海马组织 PI3K、AKT 和 GSK3 $\beta$  磷酸化水平升高,表明布南色林可激活 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  信号通路,修复模型大鼠认知障碍和学习记忆减退。

综上所述,布南色林可能通过激活 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  信号通路,修复精神分裂症大鼠海马神经元损伤,改善其认知功能和学习记忆能力,但对大鼠糖脂代谢无明显影响。

### 参考文献

- [1] 何孔亮,梁丹丹,李智勇,等. 高精度经颅直流电刺激对精神分裂症患者认知及社会功能的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(11): 1787-91.
- [2] Johnsen E, Kroken R A, Lberg E M, et al. Amisulpride, aripiprazole, and olanzapine in patients with schizophrenia-spectrum disorders (BeSt InTro): a pragmatic, rater-blind, semi-randomised trial[J]. Lancet Psychiatry, 2020, 7(11): 945-54.
- [3] 高景娜,崔利军,崔伟,等. 奥氮平、利培酮及喹硫平对老年精神分裂症患者糖脂代谢及性激素水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24): 6046-8.
- [4] Iwata N, Ishigooka J, Naoi I, et al. Long-term safety and efficacy of blonanserin transdermal patches in Japanese patients with schizophrenia: a 52-week open-label, multicenter study[J]. CNS Drugs, 2020, 34(1): 103-16.
- [5] 王朔,刘学兵,江涛. 布南色林治疗精神分裂症 37 例[J]. 医药导报, 2019, 38(10): 1292-4.
- [6] 徐义勇,朱丽娟,田真真,等. 温胆汤对精神分裂症模型鼠 NRG1-ErbB4 信号通路及海马组织超微结构的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1612-6.
- [7] 于欣,司天梅,陆峥,等. 布南色林治疗精神分裂症的临床应用中日专家建议[J]. 中国心理卫生杂志, 2021, 35(9): 751-7.
- [8] 万争艳,李宁,向玲玲,等. 精神分裂症模型大鼠前额叶皮质 PKA 和内皮细胞趋化因子-5 的表达变化[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(10): 92-7.
- [9] Cataltepe O, Vannucci R C, Heitjan D F, et al. Effect of status epilepticus on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat[J]. Pediatr Res, 1995, 38(2): 251-7.
- [10] 刘琦,张鸿燕,曹庆久,等. 国产布南色林片与利培酮片治疗精神分裂症的多中心随机双盲双模拟平行对照临床试验[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(7): 779-86.
- [11] Mattingly G W, Haddad P M, Tocco M, et al. Switching to lurasidone following 12 months of treatment with risperidone: results of a 6-month, open-label study[J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 199.
- [12] Hao Z A, Yu Y B, Min Z C, et al. Alteration in the expression of inflammatory cytokines in primary hippocampal astrocytes in response to MK-801 through ERK1/2 and PI3K signals[J]. Cytokine, 2021, 138: 155366.
- [13] 马征,彭丹涛. PI3K/mTOR 信号通路在利培酮联合拉莫三嗪治疗癫痫所致精神障碍患者中的表达[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(5): 250-2.
- [14] Park S W, Seo M K, McIntyre R S, et al. Effects of olanzapine and haloperidol on mTORC1 signaling, dendritic outgrowth, and synaptic proteins in rat primary hippocampal neurons under toxic conditions[J]. Neurosci Lett, 2018, 686: 59-66.

## Effects of Blonanserin on hippocampal neurons damage in schizophreniarats by activating PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ signaling pathways

Xu Xiaojin<sup>1</sup>, Fang Maosheng<sup>1</sup>, Miao Ying<sup>1</sup>, Li Weiyong<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Psychiatry, Wuhan Mental Health Center, Wuhan 430012; <sup>2</sup>Dept of Pharmacy, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022)

**Abstract Objective** To explore the effects of Blonanserin on hippocampal neurons damage and PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathways in rats with MK-801 induced schizophrenia. **Methods** The schizophrenia models were induced by one-time intraperitoneal injection of MK-801. A total of 48 SD rats were randomly divided into normal group, model group, Blonanserin group (1 mg/kg Blonanserin) and risperidone group (0.54 mg/kg risperidone), with 12 cases in each group. The behaviors of rats were observed by stereotyped behavior assay, open field test and Morris water maze. The pathological damage of hippocampus was observed by HE staining, which was scored. The



levels of serum glucose-lipid metabolism indexes were detected. The mRNA and proteins of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), protein kinase B (AKT) and glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) in hippocampal tissues were detected by real-time fluorescent quantitative PCR and Western blot. **Results** Compared with model group, scores of stereotyped behaviors, total distance in open field test, escape latency and score of pathological damage in hippocampus decreased in Blonanserin group and risperidone group, while times of crossing platform original site, levels of PI3K, AKT and GSK3 $\beta$  mRNA, and phosphorylation levels of PI3K, AKT and GSK3 increased ( $P < 0.05$ ). However, there was no significant difference in the above indexes between Blonanserin group and risperidone group. The differences in levels of fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) among normal group, model group and Blonanserin group was not statistically significant. However, levels of FPG, HbA1c, TG and TC in risperidone group were higher than those in the other three groups ( $P < 0.05$ ), and there was no significant change in HDL or LDL. **Conclusion** Blonanserin may protect schizophrenia rats from hippocampal neurons damage, improve cognitive function, learning and memory ability by activating PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathways.

**Key words** Blonanserin; schizophrenia; PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathway; cognitive function; learning and memory; glucose-lipid metabolism

(上接第 1800 页)

## The mechanism of *lbp* gene knockout alleviates sepsis liver injury in rat

Ma Wenxiao<sup>1,2</sup>, Chen Shuwen<sup>1,2</sup>, Liu Haifeng<sup>1,2</sup>, Yi Xinrui<sup>1</sup>, Wang Yong<sup>3</sup>,

He Zhixiang<sup>1,2</sup>, He Maozhang<sup>1</sup>, Xue Min<sup>1</sup>, Tang Yunshu<sup>1</sup>, Yan Yan<sup>1</sup>, Cheng Wenhui<sup>1</sup>, Zhu Yaling<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>*School of Basic Medical Sciences*, <sup>2</sup>*The First Clinical Medical College, Anhui Medical University, Hefei 230032*;

<sup>3</sup>*Dept of Obstetrics and Gynecology, The People's Hospital of Chizhou, Chizhou 247000*)

**Abstract Objective** To reveal the effect of lipopolysaccharide-binding protein (*lbp*) gene on sepsis in rats and its important regulatory mechanism. **Methods** The acute liver inflammatory injury model was induced by lipopolysaccharide (LPS). The levels of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were detected by biochemical analyzer to evaluate the liver injury, and the proinflammatory factors TNF- $\alpha$  and IL-6 were detected by RT-PCR to evaluate the level of inflammation, liver hematoxylin-eosin staining was used to observe the infiltration of inflammatory cells and hepatocyte injury in liver tissue. RNA-Seq was performed to compare the transcriptome expression differences between *lbp* gene knockout (*lbp*<sup>-/-</sup>) rats and wild-type (WT) rats to excavate the downstream genes regulated by *lbp* in LPS induced liver inflammatory injury. The biological process and signal pathway were explored by GO function annotation and KEGG enrichment analysis. RT-PCR was used to verify the mRNA expression level of differential genes. **Results** Compared with WT group, the levels of ALT, AST and pro-inflammatory factors in serum of *lbp*<sup>-/-</sup> rats decreased ( $P < 0.05$ ), and histological observation showed that the infiltration of inflammatory cells decreased. Transcriptomic analysis of liver tissue showed that 168 genes were differentially expressed after *lbp*<sup>-/-</sup> ( $P < 0.05$ ), among which *Cyp7a1*, *Cyp4a2* and other up-regulated genes were enriched in peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) signal pathway and steroid hormone synthesis pathway ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** *lbp*<sup>-/-</sup> may participate in biological processes such as bacterial clearance and lipid metabolism by promoting PPAR signal pathway, so as to reduce liver inflammatory injury and slow down the occurrence and development of sepsis.

**Key words** sepsis; LBP; LPS; differential genes; RNA-Seq; liver disorders