余煊,李祥磊,孙秀萍,等. REST/NRSF 对皮质酮应激模型小鼠抑郁与焦虑样行为影响［J］. 中国实验动物学报, 2021, 29(6): 707-714.
Yu X, Li XL, Sun XP, et al. Effect of REST/NRSF on depression- and anxiety-like behavior in repeated corticosterone injected mice［J］. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(6): 707-714.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.06.001

REST/NRSF 对皮质酮应激模型小鼠抑郁与焦虑样行为影响

余煊,李祥磊,孙秀萍,秦川*

(中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,国家人类疾病动物模型资源库,卫健委人类疾病比较医学重点实验室,北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,北京　100021)

【摘要】　目的　研究 REST 在皮质酮模型小鼠中的表达情况及 REST 表达上调时对小鼠抑郁与焦虑行为影响,探索其在小鼠抑郁模型中的作用。**方法**　重复皮下注射皮质酮建立小鼠慢性应激模型,利用 AAV 病毒载体过表达小鼠脑内 REST,行为学检测小鼠抑郁与焦虑表型变化,并用实时荧光定量 PCR 探索 REST 对相关基因的影响。**结果**　重复皮下注射皮质酮 4 周能够显著降低小鼠体重($P < 0.01$),诱导小鼠抑郁样行为。海马区过表达 REST 影响模型小鼠在抑郁和焦虑行为学测试中的表现,缓解抑郁样表型,降低模型小鼠在悬尾实验和强迫游泳实验中的不动时间;诱导焦虑症状,进入旷场中央区的次数减少,对高架十字迷宫封闭臂的探索次数和停留时间增加;同时能够调节 *Bndf*、*Nt3*、*Ngf*、*Fgf2* 的 RNA 转录水平。**结论**　REST 在皮质酮应激抑郁模型中起着双向调控作用,并不是单一缓解抑郁行为,其机制可能与其参与调节表达的多种基因及信号通路综合作用相关。

【关键词】　抑郁症;动物模型;行为学测试;腺相关病毒;转录调控因子
【中图分类号】Q95-33　　**【文献标识码】**A　　**【文章编号】**1005-4847(2021) 06-0707-08

Effect of REST/NRSF on depression- and anxiety-like behavior in repeated corticosterone injected mice

YU Xuan, LI Xianglei, SUN Xiuping, QIN Chuan*

(Institute of Medical Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences(CAMS), Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College(PUMC), National Human Disease Animal Model Resource Center, NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Beijing 100021, China)
Corresponding author: QIN Chuan. E-mail:qinchuan@pumc.edu.cn

【Abstract】　Objective　This research investigated the expression of REST in repeated corticosterone injected mice and the effects of REST on depression- and anxiety-like behaviors in model mice. **Methods**　A chronic stress mouse model was established by repeated subcutaneous injections of corticosterone. An AAV virus vector overexpressing REST was injected into the hippocampus of the mouse brain. Then, the depression- and anxiety-like behaviors of mice were assessed by several behavioral tests. Finally, we detected the expression of REST-related genes by real-time RT-PCR. **Results**　Repeated subcutaneous injections of corticosterone for 4 weeks successfully induced depression-like behavior and reduced body weight in mice ($P < 0.01$). REST overexpression in the hippocampus influenced the performance of model mice in

[**基金项目**]国家自然科学基金资助项目(81801333)。
Funded by the National Natural Science Foundation of China(81801333).
[**作者简介**]余煊(1990—),助理研究员,研究方向:神经退行性疾病、应激相关障碍。Email:yuxuan@cnilas.org
[**通信作者**]秦川(1959—),教授,博士生导师,研究方向:实验病理学、神经退行性疾病。Email:qinchuan@pumc.edu.cn

the depression and anxiety behavioral tests. Specifically, it reduced the immobility time of model mice in the tail suspension test and forced swimming test and the number of entries into the central area in the open field test. In addition, REST overexpression increased the exploration frequency and residence time in the enclosed arms of the elevated cross maze. The RNA transcription levels of *Bndf*, *Nt*3, *Ngf* and *Fgf*2 were also affected in model mice after REST overexpression. **Conclusions** REST plays a bidirectional role in the corticosterone-induced depression mouse model. Its mechanism may be related to its participation in the regulation of multiple target genes and the comprehensive effect of different signaling pathways.

【**Keywords**】 depressive disorder; animal model; behavior test; adeno-associated virus; transcription regulator
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

抑郁症又名重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD),是一种严重的情绪障碍和精神疾病。有证据表明,抑郁症同时受到环境和遗传因素的影响,其中应激引起的下丘脑垂体肾上腺轴(HPA 轴)功能异常活跃与抑郁症发病有着密切的联系[1-3]。抑郁患者检测发现皮质醇水平异常升高,皮质醇节律紊乱[4];同时地塞米松抑制实验发现,HPA 轴功能异常与急性抑郁状态存在相关性[5]。多个研究表明,长期反复皮下注射皮质酮可以诱导小鼠表现抑郁样行为,并且小鼠抑郁样行为随着注射时间增加而加重[6-9],可以用作研究慢性应激的抑郁模型[10-11]。

抑制元件 1 沉默转录因子(RE-1-silencing transcription factor, REST)也称为神经元限制性沉默因子(neuron restrictive silencer factor, NRSF)是通过与目标基因 RE-1/NRSE 序列结合,从而抑制其表达的重要转录调控因子[12-13];它可以与其他蛋白协同作用,在神经元的分化和发育中发挥多种广泛的调节作用[14-15]。REST 参与了神经发生(neurogenesis)和神经元表型的精细形成(neuronal phenotype elaboration)[16];能够调控各种编码和非编码神经元特异性基因,包括发育过程中编码突触可塑性和结构重塑的关键蛋白,如神经递质受体,离子通道,突触囊泡和 miRNA 等[17-20];通过表观遗传修饰参与染色质可塑性、神经应激反应[21-23];可以抑制凋亡、神经保护[24-25]等。REST 主要在小鼠胚胎的四肢和 CNS 中,成年小鼠肾上腺胸腺中高表达;而成年小鼠大脑皮层、前额叶、小脑中低水平表达,主要位于未分化的神经祖细胞和非神经元细胞[14,26]。REST 在神经系统的功能中有着重要作用,REST 与其靶基因的相互作用也涉及到精神和神经系统疾病,包括阿尔兹海默症、帕金森症、亨廷顿病、唐氏综合征、C1 型尼曼氏病等[14,18,25,27]。此外,临床研究脑成像结果和死后大脑解剖显示,抑郁症患者脑中神经元丢失和凋亡增加[28-29]。而且有一部分治疗抑郁症的抗抑郁药和情绪稳定剂,是通过增强神经营养和神经保护细胞机制产生作用,而 REST 抑制细胞死亡相关基因表达有着神经保护作用[27,30]。在一些抑郁动物模型和临床研究数据中,人们也发现应激压力能够使 REST 在转录和表达水平发生变化,例如幼年时期暴露于社会应激的大鼠脑内海马和内侧前额叶皮层 REST 水平下降,但是成年小鼠暴露于社会应激时海马 REST 表达量上升[27]。

转录调控因子 REST 在抑郁症的发病和治疗过程中发挥作用的具体功能和机制尚不明确。因此,本研究希望通过建立皮质酮小鼠模型,检测 REST 在该抑郁模型中的表达情况,并通过注射 AAV 上调小鼠海马内 REST 表达水平检测小鼠抑郁与焦虑行为变化,探索 REST 在小鼠应激模型中的生物学功能。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

48 只 6 ~ 7 周龄 SPF 级 BALB/c 小鼠,体重 22 ~ 24 g,购买自华阜康公司【SCXK(京)2019-0008】,饲养于中国医学科学院医学实验动物研究所啮齿类行为学 SPF 屏障设施【SYXK(京)2018-0019】,相对湿度约为 50%,温度控制 22 ~ 25℃,给予充足食物和饮水,12 h/12 h 固定灯光周期。动物实验方案通过中国医学科学院医学实验动物研究所实验动物管理和使用委员会审批(IACUC QC18001)。

1.1.2 主要试剂与仪器

动物组织总 RNA 提取试剂(DP431,天根生化有限公司),FastKing 一步法反转录-荧光定量试剂盒(SYBR Green)(FP313,天根生化有限公司)。动

物运动轨迹跟踪系统（Noldus，荷兰），CFX Connect™荧光定量 PCR 检测系统（Bio-rad，美国）。

1.2　方法

1.2.1　Rest-AAV 注射

Rest 组与 Rest 模型组 24 只小鼠被双侧注射 1 μL的 Rest 过表达载体病毒。在 0.4 L/min 的异氟烷深度麻醉下通过脑立体定位手术，使用 30 Ga 规格的微量注射器（Hamilton）和微量注射泵（WPI）向小鼠双侧海马注射 AAV 病毒（相对前囟坐标：−2.8 mm AP，± 2.5 mm ML，−3.2 mm DV），速度为 400 nL/min。注射完成 5 min 后，缓慢抽出注射针。

1.2.2　皮质酮模型

48 只小鼠随机分为对照组、模型组、REST-AAV 注射组（Rest 组）与 REST-AAV 注射并造模组（Rest 模型组），对照组和模型组小鼠进行假手术注射（sham）以去除手术损伤对小鼠行为学的影响。模型组与 Rest 模型组小鼠每天皮下注射皮质酮 20 mg/kg（1% DMSO，0.1% Tween-80）建立内分泌干扰的慢性抑郁模型，皮质酮溶液浓度为 4 mg/mL；对照组与 Rest 组每天注射相同体积溶剂作为对照。连续注射 4 周后进行行为学测试，然后灌流取材进行后续检测。

1.2.3　行为学测试

（1）旷场实验：测试小鼠被依次单独放在新颖的空旷方形盒子（50 × 50 × 30 cm）中央，记录并统计 5 min 内小鼠的总运动时间、运动路程以及在中心区域和边缘区域停留的时间。

（2）高架十字迷宫实验：十字迷宫包括一个中心平台（5 × 5 cm）、两个开放的手臂和两个封闭的手臂（30 × 5 cm），架于地板上方 55 cm。封闭臂有一个高10 cm的围墙，末端封闭，允许 5 勒克斯的光强度，而开放臂则完全打开。将小鼠放置在中心平台上，头部朝向开放臂，让其自由进入四臂探索 5 min。测量小鼠进入开放臂和封闭臂的次数以及在这些臂上停留的时间。

（3）悬尾实验：用胶带将小鼠尾巴粘在离底 20 cm 高的检测铁片上，使用 Noldus 系统实时记录受力变化判断小鼠处于运动或者不动状态，每组实验共 6 min，统计小鼠在此期间的不动时间。

（4）强迫游泳实验：将小鼠放置于盛有 15 cm 深温水（25 ± 1）℃的透明圆筒（高 25 cm，直径 10 cm）中，每组实验共 6 min，记录后 4 min 内小鼠的不动时间。每组实验结束后将小鼠擦干放在装有干燥垫料置于加热垫上的鼠盒中，直至小鼠毛发完全干燥。

1.3　统计学分析

使用 GraphPad Prism 8.0 软件对所有数据进行统计分析。使用 Shapiro-Wilk 法检验数据正态性。两组数据比较使用独立样本 t 检验或配对样本 t 检验；多组数据满足正态分布且方差齐，使用方差分析（ANOVA），并选择 Tukey HSD 法进行两两比较；多组数据满足正态分布但方差不齐，使用 Brown-Forsythe 检验，并选择 Games-Howell 法进行两两比较。双因素数据使用 Greenhouse-Geisser 校正的双因素重复测量方差分析（repeated measures two-way ANOVA），选择 Tukey 法进行组间变量的多重比较。数据表示为平均值 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义，$P < 0.01$ 为差异具有显著统计学意义，$P < 0.001$ 为差异具有极显著统计学意义。

2　结果

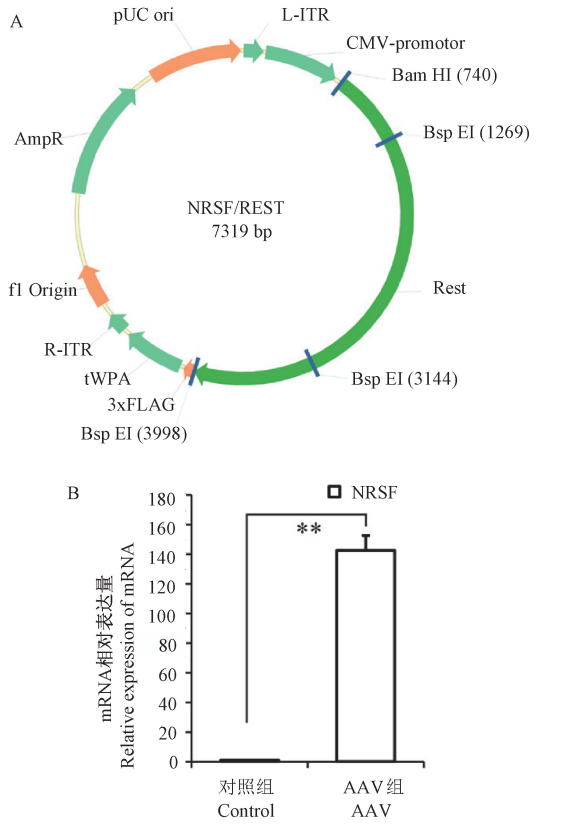
2.1　AAV 载体病毒注射提高小鼠脑海马中 REST/NRSF 的表达

根据 *Rest* mRNA 编码序列（NM_011263.2）设计 AAV 载体，由和元生物公司完成载体构建和 AAV 病毒合成，血清型 AAV2/9，质粒表达载体如图 1A 所示。所得的 REST-AAV 病毒及对照通过立体定位注射至小鼠脑两侧海马。2 周后，用实时荧光定量 PCR 检测病毒在小鼠脑内的表达效率，小鼠脑内 *Rest* 的 mRNA 表达水平较对照病毒注射小鼠有显著升高（$P < 0.001$），如图 1B 所示。检测结果表明，合成的 REST-AAV 病毒能够有效达到脑局部区域过表达 REST 的作用，可以用于后续实验调控 REST 水平。

2.2　REST/NRSF 过表达影响模型小鼠行为学变化

小鼠重复皮质酮注射建立抑郁模型后（实验流程第 15 天），每周对各组小鼠称量体重，并在注射结束后进行相关行为学测试，实验流程如图 2 所示。皮质酮对模型小鼠体重的影响如图 3 所示，双因素重复测量方差分析，时间主效应显著 $F(3.005, 132.2) = 39.48$，$P < 0.0001$；模型分组主效应显著 $F(3, 44) = 28.88$，$P < 0.0001$；交互作用显著 $F(12, 176) = 15.00$，$P < 0.0001$。对照组小鼠体重随小鼠年龄增加逐步增长至（27.2 ± 1.5）g；模型组和

Rest 模型组小鼠体重从第 2 周开始出现显著下降，分别为(24.3 ± 0.6) g 和(23.9 ± 0.9) g，两两比较均与对照组具有显著差异，这与前人研究报道结果相似[9]。而模型组与 Rest 模型组小鼠体重之间并无显著差异，这说明脑内过表达 REST 不能影响重复注射皮质酮引起的小鼠体重变化。



注：与对照组比较，** $P < 0.01$。

图 1 REST-AAV 病毒表达载体质粒及病毒小鼠体内表达效率

Note. Compared with control group, ** $P < 0.01$.

Figure 1 Expression vector plasmid of REST-AAV and expression efficiency in mice

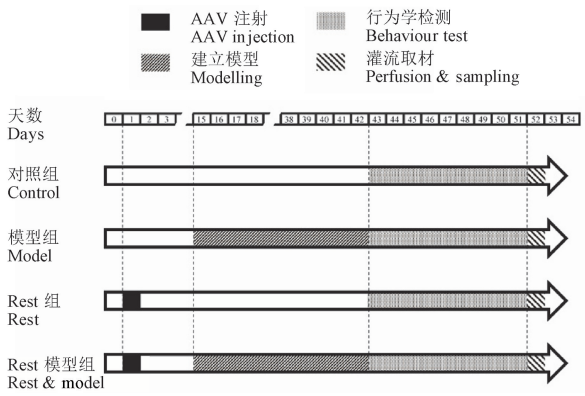
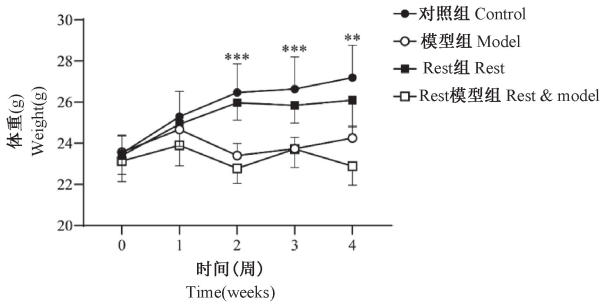


图 2 实验流程

Figure 2 Experimental procedure



注：与对照组比较，** $P < 0.01$，*** $P < 0.001$。时间主效应 $F(3.005, 132.2) = 39.48$，$P < 0.0001$；模型分组主效应 $F(3, 44) = 28.88$，$P < 0.0001$；交互作用 $F(12, 176) = 15.00$，$P < 0.0001$；受试者 $F(44, 176) = 5.068$，$P < 0.0001$。

图 3 小鼠体重变化

Note. Compared with control group, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. Factor time $F(3.005, 132.2) = 39.48$, $P < 0.0001$. Factor groups $F(3, 44) = 28.88$, $P < 0.0001$. Interactions $F(12, 176) = 15.00$, $P < 0.0001$. Subjects $F(44, 176) = 5.068$, $P < 0.0001$.

Figure 3 Body weight of mice

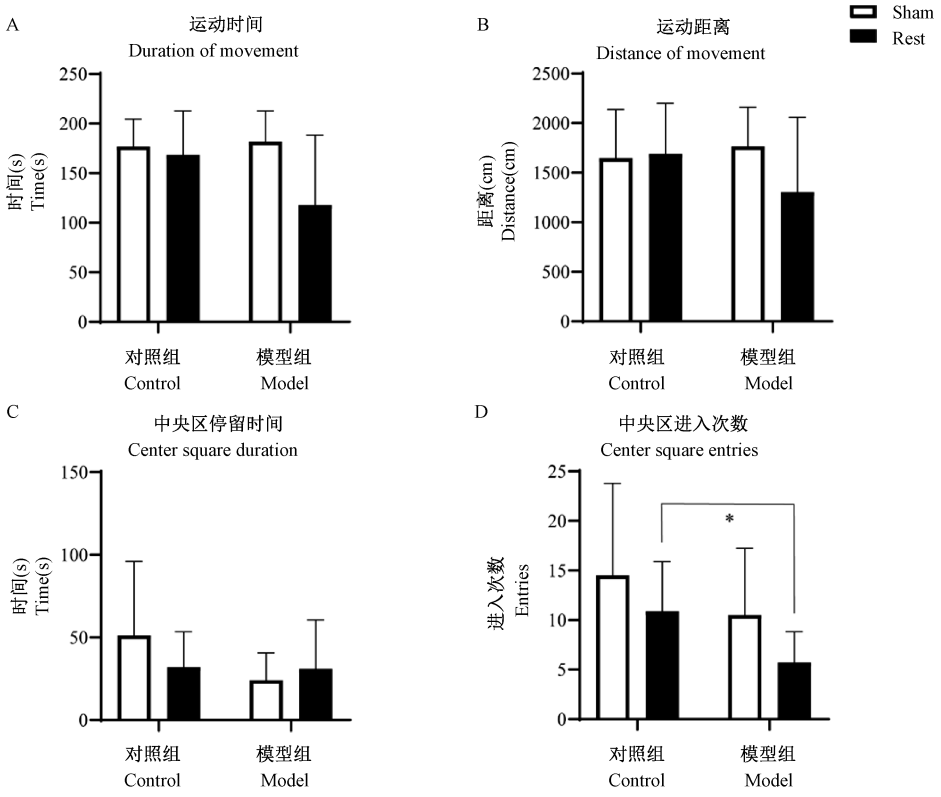
重复注射皮质酮造模结束后，首先进行旷场实验和高架迷宫实验。旷场实验中，Rest 模型组小鼠总运动时间有所减少，但与其他各组均无显著性差异(图 4A)；各组小鼠总运动距离也无显著性差异(图 4B)。小鼠在旷场中央区所处的时间和进入中央区探索的次数是反应小鼠焦虑状态的重要指标。实验结果表明，各组小鼠在中央区停留的时间并没有差异(图 4C)，但是 Rest 模型组小鼠进入中央区的次数较对照组减少，表现出一定的焦虑倾向，如图 4D 所示，$F(3.000, 28.05) = 3.879$，$P = 0.0194$。高架迷宫实验中，对照组和模型组小鼠在开放臂的探索次数和停留时间比例都略大于封闭臂的，但没有显著性差异，Rest 组小鼠在不同臂的探索次数和停留时间没有区别；但是 Rest 模型组小鼠对封闭臂的探索次数和停留时间都显著大于在开放臂的($P < 0.01$)，表现出较为明显的焦虑行为(图 5A，5B)。

随后，进一步使用悬尾实验和强迫游泳实验检测各组小鼠的抑郁样行为。在悬尾实验中，模型组小鼠的不动时间相对对照组增加，Rest 模型组小鼠的不动时间则有所下降，与对照组和 Rest 组小鼠没有显著性差异，如图 6A 所示。相似的在强迫游泳实验中(图 6B)，实验记录后 4 min 内模型组小鼠的不动时间较对照组显著性上升，而过表达 REST 能减少皮质酮诱导模型引起的不动时间增加(Rest 模型组)，$F(3, 44) = 4.932$，$P = 0.0049$。单独过表达 REST，未重复注射皮质酮诱

导应激模型,对小鼠的悬尾和游泳不动时间均无显著影响。

2.3　REST/NRSF 过表达调控相关基因变化

行为学实验结束后,将各组小鼠快速安乐死取材,分离小鼠海马区域脑组织提取总 RNA,并进行实时荧光定量 PCR 检测。*Rest* 基因的表达与之前相似,注射有 AAV 的 Rest 组和 Rest 模型组小鼠脑内海马 *Rest* 水平较对照组和模型组显著提高。有趣的是皮质酮注射应激模型也能引起小鼠海马 *Rest* 水平上调,但是在注射 AAV 的小鼠上建立该抑郁应激模型反而导致 *Rest* 水平下降。此外,还检测了 *Grin2b*、*Bndf*、*Nt3*、*Ngf*、*Fgf2* 等抑郁应激相关的基因表达。检测结果发现,皮质酮注射应激模型,对除 *Grin2b* 外基因表

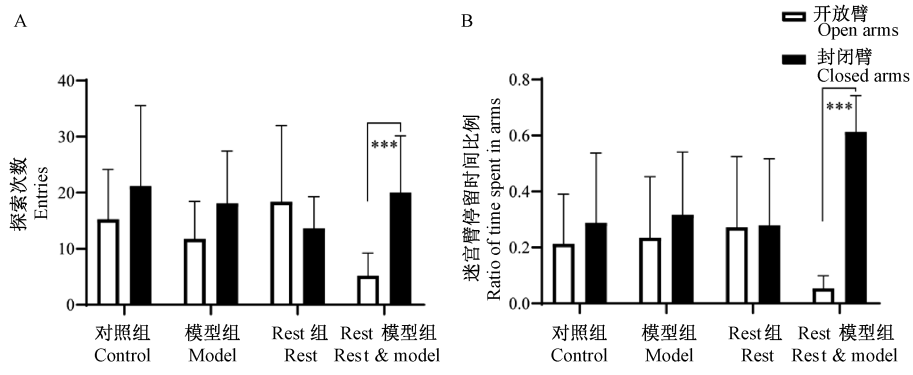


注:与对照组比较,$^{*}P < 0.05$。中央区进入次数:F (3.000, 28.05) = 3.879, $P = 0.0194$。

图 4　小鼠旷场实验自发活动

Note. Compared with control group, $^{*}P < 0.05$. Center square entries. F (3.000, 28.05) = 3.879, $P = 0.0194$.

Figure 4　Locomotor activity of mice in open field



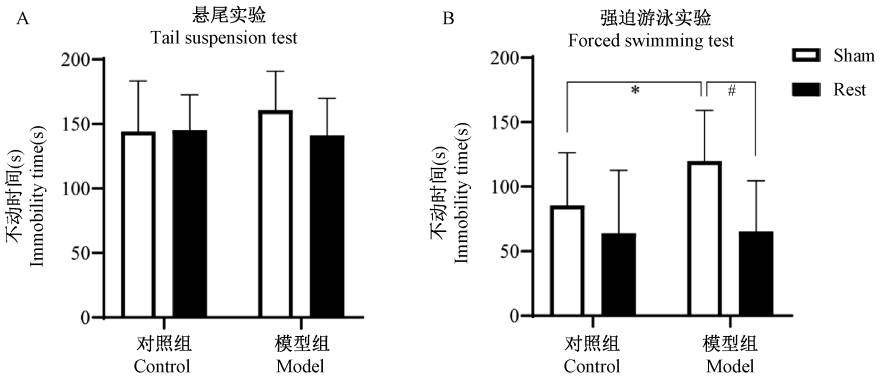
注:与 Rest 模型组比较,$^{***}P < 0.001$。

图 5　小鼠高架十字迷宫各臂探索次数及时间

Note. Compared with rest model group, $^{***}P < 0.001$.

Figure 5　Frequency and time of exploring each arm of elevated cross maze in mice

达水平都有着显著影响,如图 7 所示。模型组小鼠 *Bndf*、*Nt*3、*Ngf* 的表达水平下降,*Fgf*2 表达水平升高;过表达 *Rest* 则直接下调了 *Bndf*、*Nt*3、*Ngf* 的表达,但在此基础上建立皮质酮模型,这些基因表达再无进一步变化;但 *Fgf*2 在小鼠过表达 *Rest* 后,模型引起的表达上升转为下降,这表明过表达 REST 影响了多种相关基因表达,可能引起下游众多信号通路发生变化。

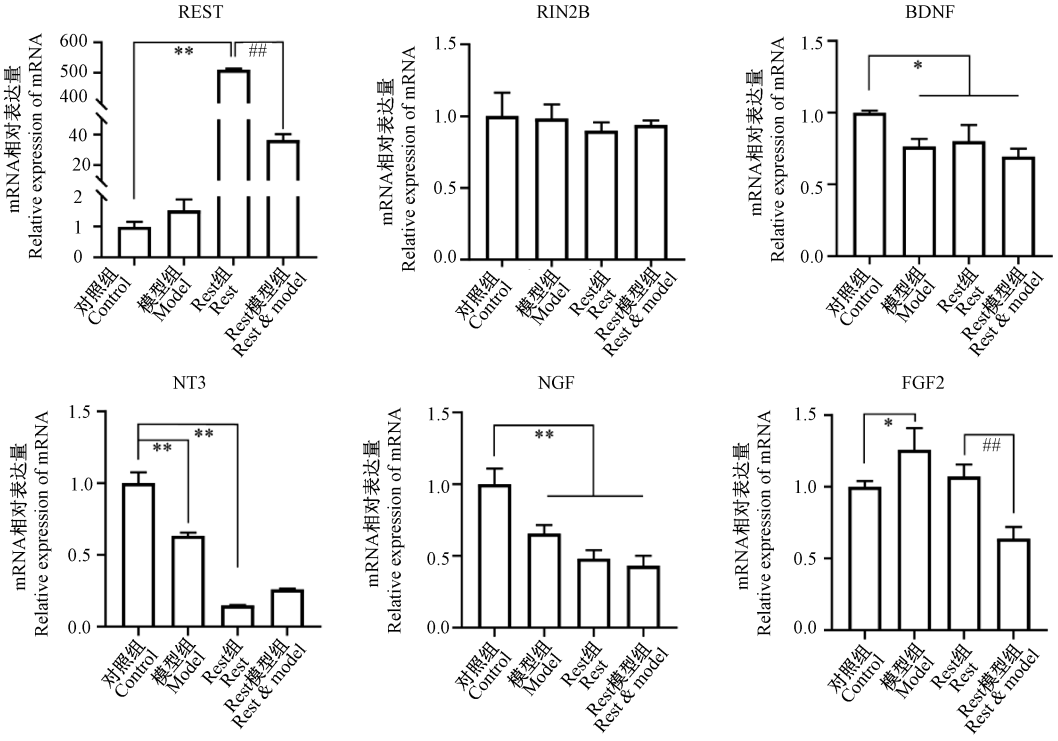


注:与对照组相比,$^{*}P < 0.05$;与 Rest 模型组比较,$^{\#}P < 0.05$;强迫游泳实验:F (3, 44) = 4.932,$P = 0.0049$。

图 6 小鼠悬尾实验和强迫游泳实验的不动时间

Note. Compared with control group, $^{*}P < 0.05$. Compared with rest model group, $^{\#}P < 0.05$. Forced swimming test F, (3, 44) = 4.932, $P = 0.0049$.

Figure 6 Immobility time of mice in tail suspension test and forced swimming test



注:与对照组比较,$^{*}P < 0.05$,$^{**}P < 0.01$;与 Rest 模型组比较,$^{\#\#}P < 0.01$。

图 7 小鼠相关基因 RNA 表达水平

Note. Compared with control group, $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$. Compared with rest model group, $^{\#\#}P < 0.01$.

Figure 7 Expression of relative genes in mice

3　讨论

REST 是神经发育中的重要转录调控因子,同时也被证实在神经退行性疾病中起着神经保护功能[18,25,27],并有可能作为抑郁症的生物标志物和治疗对策[27]。在这项研究中,实验结果首次表明 REST 确实在皮质酮抑郁应激模型中起着重要的作用,海马区过表达 *Rest* 能够直接影响小鼠在抑郁和焦虑行为学测试中的表现,同时能够调节 *Grin2b*、*Bndf*、*Nt3*、*Ngf*、*Fgf2* 等多种相关基因的 RNA 转录水平。

研究报道称 REST 具有一定的神经保护功能,并可能与抑郁症发病过程中的细胞死亡/存活信号通路及脑神经元损伤机制相关[14,27],而皮质酮反复注射可能诱导模型小鼠海马内神经元发生退行性改变,因此,REST 的神经保护功能可能在此发挥作用。同时,实验结果表明 REST 过表达可能不是起单纯的神经保护作用:在悬尾实验和强迫游泳实验中,皮质酮模型小鼠表现出显著的抑郁样行为,而 REST 过表达能够减少这两组测试中小鼠的不同时间,表现出一定的抑郁缓解作用;但是在同时过表达 REST 和注射皮质酮诱导应激模型时,小鼠在高架十字迷宫中也表现出强烈的焦虑行为。mRNA 的检测结果从另一方面印证相关的猜测,*Bndf*、*Nt3*、*Ngf* 等神经营养因子在抑郁模型组小鼠中表达水平下降;但是在 Rest 模型组中,REST 过表达并没有上调相关的神经营养因子表达,反而进一步抑制了部分基因的表达。这些结果表明,单纯调控 REST 的表达水平可能并不能作为治疗抑郁症的良好靶点。由于 REST 调控众多重要基因,直接上调 REST 的表达水平可能引起下游众多信号通路发生变化,进一步引起相关神经元和神经环路功能的改变。

此外,构建 AAV 病毒载体过表达 REST 后,发现在实验中使用病毒浓度引起的小鼠海马内其转录水平浓度大幅升高,远超出其生理正常水平和应激模型诱导后表达水平。这可能导致 REST 调控的下游基因产生一系列不可预测的变化,会影响到小鼠抑郁和焦虑样行为。大量临床医学与动物实验科学研究认为应激通常是抑郁和焦虑的重要诱因,且在抑郁患者和抑郁动物模型的相关检测中焦虑反应与应激反应也常常伴随或交替出现,例如大鼠母子分离模型能导致类似焦虑和抑郁的行为增加,以及 HPA 反应变化[31]。关于 REST 过表达后的实验结果提示,其可能在焦虑和抑郁的行为变化中有一定功能。

综上所述,首次证实了调节 REST 在小鼠海马的表达,能够改善小鼠的抑郁样行为,但同时可能引起焦虑样行为;神经营养因子基因和神经递质相关基因表达在这一过程中发生了显著变化。由于神经元损伤是抑郁症的重要特征之一,具有神经保护功能的 REST 基因可以作为抑郁症机制和抑郁症治疗研究策略的新方向,实验结果为这一猜想提供了初步的理论依据,同时也提示抑郁症中 REST 的神经保护机制还需要进一步深入的探索。

参　考　文　献(References)

[1] Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression [J]. J Psychiatry Neurosci, 2004, 29(3): 185-193.

[2] Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1391(1): 20-34.

[3] Mazurka R, Wynne-Edwards KE, Harkness KL. Stressful life events prior to depression onset and the cortisol response to stress in youth with first onset versus recurrent depression [J]. J Abnorm Child Psychol, 2016, 44(6): 1173-1184.

[4] Catalán R, Gallart JM, Castellanos JM, et al. Plasma corticotropin-releasing factor in depressive disorders [J]. Biol Psychiatry, 1998, 44(1): 15-20.

[5] Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, et al. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis [J]. Am J Psychiatry, 1993, 150(11): 1618-1629.

[6] Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, et al. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats [J]. Behav Brain Res, 2005, 156(1): 105-114.

[7] Ngoupaye GT, Yassi FB, Bahane DAN, et al. Combined corticosterone treatment and chronic restraint stress lead to depression associated with early cognitive deficits in mice [J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(2): 421-431.

[8] Yokoyama R, Higuchi M, Tanabe W, et al. (S)-norketamine and (2S, 6S)-hydroxynorketamine exert potent antidepressant-like effects in a chronic corticosterone-induced mouse model of depression [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2020, 191: 172876.

[9] Zhao Y, Ma R, Shen J, et al. A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 581(1-2): 113-120.

[10] 高贵元, 黄捷, 刘丹, 等. 抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(1): 52-55, 70.
Gao GY, Huang J, Liu D, et al. The pathogenesis of depression and the research progress of antidepressants [J]. Chin Med Herald, 2021, 18(1): 52-55, 70.

[11] 徐雪娇, 李天英, 马芸瑄, 等. 抑郁症动物模型概述 [J]. 医学综述, 2021, 27(7): 1345-1349, 1357.
Xu XJ, Li TY, Ma YX, et al. Overview of animal models of depression [J]. Med Recapitulate, 2021, 27(7): 1345-1349, 1357.

[12] Chong JA, Tapia-Ramírez J, Kim S, et al. REST: a mammalian silencer protein that restricts sodium channel gene expression to neurons [J]. Cell, 1995, 80(6): 949-957.

[13] Schoenherr CJ, Anderson DJ. The neuron-restrictive silencer factor (NRSF): a coordinate repressor of multiple neuron-specific genes [J]. Science, 1995, 267(5202): 1360-1363.

[14] Zhao Y, Zhu M, Yu Y, et al. Brain REST/NRSF is not only a silent repressor but also an active protector [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(1): 541-550.

[15] 李白容, 刘厚奇. NRSF 与神经系统发育调控 [J]. 生命科学, 2011, 23(12): 1292-1295.
Li BR, Liu HQ. NRSF and regulation of nervous system development [J]. Chin Bull Life Sci, 2011, 23(12): 1292-1295.

[16] Johnson R, Teh CH, Kunarso G, et al. REST regulates distinct transcriptional networks in embryonic and neural stem cells [J]. PLoS Biol, 2008, 6(10): e256.

[17] Baldelli P, Meldolesi J. The transcription repressor REST in adult neurons: physiology, pathology, and diseases [J]. eNeuro, 2015, 2(4): 10-15.

[18] Hwang JY, Zukin RS. REST, a master transcriptional regulator in neurodegenerative disease [J]. Curr Opin Neurobiol, 2018, 48: 193-200.

[19] Paonessa F, Latifi S, Scarongella H, et al. Specificity protein 1 (Sp1)-dependent activation of the synapsin I gene (SYN1) is modulated by RE1-silencing transcription factor (REST) and 5'-cytosine-phosphoguanine (CpG) methylation [J]. J Biol Chem, 2013, 288(5): 3227-3239.

[20] Rodenas-Ruano A, Chávez AE, Cossio MJ, et al. REST-dependent epigenetic remodeling promotes the developmental switch in synaptic NMDA receptors [J]. Nat Neurosci, 2012, 15(10): 1382-1390.

[21] Hwang JY, Aromolaran KA, Zukin RS. The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection [J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18(6): 347-361.

[22] Mampay M, Sheridan GK. REST: An epigenetic regulator of neuronal stress responses in the young and ageing brain [J]. Front Neuroendocrinol, 2019, 53: 100744.

[23] Ballas N, Grunseich C, Lu DD, et al. REST and its corepressors mediate plasticity of neuronal gene chromatin throughout neurogenesis [J]. Cell, 2005, 121(4): 645-657.

[24] Guida N, Laudati G, Serani A, et al. The neurotoxicant PCB-95 by increasing the neuronal transcriptional repressor REST down-regulates Caspase-8 and increases Ripk1, Ripk3 and MLKL expression determining necroptotic neuronal death [J]. Biochem Pharmacol, 2017, 142: 229-241.

[25] Lu T, Aron L, Zullo J, et al. REST and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease [J]. Nature, 2014, 507(7493): 448-454.

[26] Yue F, Cheng Y, Breschi A, et al. A comparative encyclopedia of DNA elements in the mouse genome [J]. Nature, 2014, 515(7527): 355-64.

[27] Soga T, Nakajima S, Kawaguchi M, et al. Repressor element 1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencing factor (REST/NRSF) in social stress and depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 104: 110053.

[28] Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, et al. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder [J]. Brain Behav Immun, 2014, 36: 111-117.

[29] Fasick V, Spengler RN, Samankan S, et al. The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 53: 139-159.

[30] Hunsberger J, Austin DR, Henter ID, et al. The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents [J]. Dialogues Clin Neurosci, 2009, 11(3): 333-348.

[31] de Kloet ER, Sibug RM, Helmerhorst FM, et al. Stress, genes and the mechanism of programming the brain for later life [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2005, 29(2): 271-281.

[收稿日期] 2021-04-11