DOI:10.13880/j.cnki.65-1174/n.2026.22.018 文章编号:1007-7383(2026)05-0578-06

氟西汀通过调控海马小胶质细胞极化改善小鼠术后认知功能障碍

田壮壮,殷姜文,姚天锡,何海川,李燕*
(石河子大学第一附属医院,新疆 石河子 832002)

摘要:目的 探讨氟西汀对术后认知功能障碍小鼠海马小胶质细胞极化作用及认知功能的影响。**方法** 将 18 月龄雄性小鼠分为假手术组、POCD 模型组和氟西汀治疗组,利用行为学实验检测小鼠情绪认知相关行为;免疫荧光标记检测海马区 Iba1、CD86 和 CD206 阳性细胞表达情况;RT-qPCR 检测 IL-1β、TNF-α 的表达水平,免疫蛋白印迹检测小鼠海马组织小胶质细胞极化相关蛋白的表达水平。**结果** 水迷宫实验结果发现氟西汀改善了小鼠认知行为;免疫荧光检测结果发现 CD86 在 POCD 组表达明显增强,氟西汀治疗组表达下降,CD206 表达在治疗组增强,模型组表达较弱,RT-qPCR 检测发现 POCD 组 IL-1β、TNF-α mRNA 表达增高,治疗组降低,免疫蛋白印迹检测发现治疗组 CD86 降低,CD206 表达升高。**结论** 氟西汀促进了小胶质细胞 M1 向 M2 的极化,改善了小鼠认知水平。

关键词:小鼠;海马;小胶质细胞;细胞极化
中图分类号: R749.1 **文献标志码:**A

Fluoxetine ameliorates postoperative cognitive dysfunction in mice by regulating hippocampal microglial polarization

TIAN Zhuangzhuang, YIN Jiangwen, YAO Tianxi, HE Haichuan, LI Yan*
(The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of fluoxetine on the polarization of hippocampal microglia and cognitive function in mice with postoperative cognitive dysfunction (POCD). **Methods** Eighteen-month-old male mice were divided into three groups: sham operation group, POCD group, and fluoxetine treatment group. Behavioral experiments were used to detect cognitive and emotional behaviors in the mice. Immunofluorescence labeling was used to detect the expression of Iba1, CD86, and CD206 positive cells in the hippocampal region. RT-qPCR was used to detect the expression levels of IL-1β and TNF-α. Western blotting was used to detect the expression levels of microglial polarization-related proteins in the hippocampal tissue of mice. **Results** The results of the water maze experiment showed that fluoxetine improved the cognitive behavior of the mice. Immunofluorescence results showed that the expression of CD86 was significantly enhanced in the POCD group, while it decreased in the treatment group. The expression of CD206 was enhanced in the treatment group but weak in the model group. RT-qPCR detection revealed that the mRNA expression of IL-1β and TNF-α was increased in the POCD group and reduced in the treatment group. Western blotting detected decreased CD86 and increased CD206 expression in the treatment group. **Conclusion** Fluoxetine promotes the polarization of microglia from the M1 to M2 phenotype, thereby improving the cognitive level of the mice.

Key words: mouse; hippocampus; microglia; cell polarization

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction,POCD)是外科手术和麻醉后出现的一种以认知能力下降为核心表现的并发症,其主要临床特征为患者学习、记忆、注意力、情感等多维度认知能力的减退[1]。其发生机制与手术操作所诱发的先天免疫反应及神经元损伤密切相关,神经炎症扮演着重要角色[2],在中枢神经系统中,小胶质细胞参与主要的先天免疫功能,以维持中枢神经系统的

收稿日期:2026-02-27
基金项目:国家自然科学基金项目(82360242);新疆维吾尔自治区“天山英才”医药卫生领军人才计划项目(TSYC202401A091)
作者简介:田壮壮(1998—),男,硕士研究生,专业方向为麻醉学。
* **通信作者:**李燕(1977—),女,教授,主任医师,从事全麻机制神经环路方向的研究,e-mail:1249623003@qq.com。

稳态[3]。小胶质细胞根据激活状态主要分为经典激活型(M1)和替代激活型(M2)。M1 型细胞主要分泌促炎因子,包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)和一氧化氮(NO),以及细胞表面标志物 CD8 等,而 M2 型小胶质细胞则表达不同的因子,如 IL-4、精氨酸酶-1(Arg1),IL-10、几丁质酶 3 样蛋白 3(YM1)和 CD206 等[4]。M1 表型的小胶质细胞通过释放促炎介质导致神经元损伤。相反,M2 表型的小胶质细胞释放抗炎介质,从而发挥有益作用[5]。小胶质细胞过度激活以及随后的 M1/M2 极化失衡被认为是关键的 POCD 促成因素[6-7]。

氟西汀(fluoxetine,Fluo)是一种高选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂类经典抗抑郁药物,因其良好的安全性及较低的副作用发生率而广泛应用于临床[8]。新的研究发现,该药物还具有抗炎、抗氧化及抗凋亡等多重神经保护作用[9]。临床研究表明它能降低重度抑郁症患者 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 炎性因子的因子的升高[10]。氟西汀可以通过抑制小胶质细胞的活化并减少小胶质细胞数量来保护免受创伤后应激障碍样行为的影响[11]。而氟西汀是否对术后认知功能障(POCD)小胶质细胞的极化具体调节作用尚未见报道。

大脑海马依赖性空间记忆能力下降是 POCD 的典型表现之一[12],本研究通过脾切除术构建小鼠 POCD 模型,并在术后实施氟西汀腹腔注射处理,运用行为学、分子生物学等方法探索氟西汀调控海马小胶质细胞 M1/M2 极化作用及炎性因子分泌水平,旨在探讨氟西汀对 POCD 小胶质细胞激活作用及其潜在影响,为氟西汀作为 POCD 潜在治疗策略提供理论支持。

1　材料与方法

1.1　药物和试剂

Fluo(Sigma);CD86 抗体(华安生物,货号 ET1606-50);MRC1/CD206 抗体(Affinity Biosciences,货号:DF4149);HT-1B 抗体(华安生物,货号:ER65016);5HT4 抗体(华安生物,货号:ER1903-13);Iba1(Wako Chemicals,货号:019-19741);山羊抗兔 Cy3(Beyotime Biotech Inc,货号:A0516);山羊抗兔 FITC(Beyotime Biotech Inc,货号:A0562);IL-1β Elisa 试剂盒(cusabio,货号:CSB-E08054m-MS);TNF-α Elisa 试剂盒(cusabio,货号:CSB-E04741m-IS)。

1.2　动物模型制作及干预过程

选取老年雄性 C57BL/6J 小鼠,均为 18 月龄(购于济南鹏跃实验动物繁育有限公司),随机分为对照组(Sham 组),生理盐水预处理脾脏切除手术组(POCD 组),氟西汀预处理脾脏切除手术组(POCD+Fluo 组),每组 10 只。POCD+Fluo 组小鼠于术前连续 7 d 每日腹腔注射氟西汀,POCD 组给予等量生理盐水,Sham 组小鼠行开腹探查后缝合。各组小鼠于术后 1 d 水迷宫测试实验结束后进行相应取材。氟西汀的剂量选择参考文献[13-14],并结合预实验结果,最终确定其使用剂量为 10 $mg\cdot kg^{-1}$。

1.3　情绪认知相关行为学检测

莫里斯水迷宫(Morris water maze,MWM)是评估啮齿类动物海马依赖性学习记忆能力的经典实验范式,在相关研究中已被广泛采用。实验装置为圆柱形水槽,其几何尺寸包括直径 130 cm(半径 65 cm)、高度 50 cm,注水深度维持在 30 cm 左右,水体温度被精确控制于(24±2)℃范围内。为营造空间隐蔽环境,水槽中掺入适量二氧化钛颗粒,使水体呈现不透光特性。水槽内壁等间距标记东、南、西、北 4 个方位坐标点,将水槽空间均分为 4 个象限结构。目标平台呈圆柱状,半径 4.5 cm、高度 29 cm,被安置于第一象限中心区域,其顶端与水面保持 1 cm 的垂直距离。数据采集系统由置于水槽上方的摄像设备与配套的轨迹解析模块组成,能够实时追踪并记录实验对象的运动路径。整个测试过程中,迷宫周边的环境参照物保持固定空间位置,为动物提供稳定的视觉锚点以完成空间定位任务。各组小鼠在 POCD 动物模型术前 5 d 进行训练,固定平台位置,每天进行 2 次训练,每次从不同入水点(N/S/E/W)释放动物。每次训练最长 60 s,若未找到平台,引导动物至平台并停留 15 s。连续训练 5 d,取 5 d 均值为平均潜伏期。在术后 1 d,移除平台,将动物从远离原平台的位置放入水池,记录 60 s 内动物在目标象限的停留时间、穿越原平台位置的次数,进行空间探索实验并记录相应数据。

1.4　组织取材

组织灌注固定取材:每组随机取 5 只小鼠,采用 5%戊巴比妥溶液以 1 mL/10 g 腹腔注射进行小鼠麻醉,利用生理盐水冲洗循环血液,然后利用 4%多聚甲醛溶液进行小鼠灌注固定,待灌注固定成功后,取小鼠海马,取脑置于含 4%多聚甲醛溶液中再次固定后进行震荡切片用于形态学检测。

组织新鲜取材:小鼠麻醉后断头处死,低温环境

快速分离海马组织,置于离心管中液氮速冻,后放入-80 ℃冰箱保存,用于后续组织 RT-qPCR 和免疫印迹试验。

1.5 免疫荧光染色

脑组织震荡切片加入 5%正常山羊血清常温封闭 90 min。分别加入一抗(Iba1,1∶2 000;CD86,1∶200;CD206,1∶200)置于 4 ℃过夜孵育,PBS 洗涤,根据一抗动物种属来源加入对应荧光二抗(1∶500)室温避光孵育 1.5 h,PBS 洗涤 3 次,DAPI 溶液避光染色 15 min,PBS 洗涤。使用激光共聚焦显微镜观察组织切片并采集图像。

1.6 RNA 提取和定量实时聚合酶链反应(qRT-PCR)

依据 GeneBank 检索到各基因序列,用 Primer 5.0 软件设计引物,引物序列委托上海生工生物科技有限公司合成。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

Gene	Forward (5′-3′)	Reverse (3′-5′)
Il-6	GCAACTGTTCCTGAACTCAACT	ATCTTTTGGGGTCCGTCAACT
TNF-α	CCCTCACACTCAGATCATCTTCT	GCTACGACGTGGGCTACAG

总 RNA 使用 TRIzol 试剂(Takara,货号:9108)提取。逆转录和 PCR 扩增分别按照 RevertAid First Strand cDNA 合成试剂盒(Thermo,货号:K1622),反转录模板采用 SYBR® Premix Ex Taq™II(Takara,货号:RR820A)试剂盒进行荧光定量检测,其步骤均按说明书进行。用 Light Cycler® 96 定量 PCR 仪(Roche),采用三步法 PCR 扩增程序,β-tubulin 用作内源性参照基因。数据用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行定量分析。

1.7 免疫蛋白印迹

提取海马组织蛋白,一步法制备 10%凝胶板,进行电泳、转膜,一抗兔抗 CD86、兔抗 CD206、内参 β-tubulin 分别于 4 ℃孵育 24 h,TBST 清洗一抗后加入二抗(山羊抗兔 1∶3 000),摇床室温孵育 1 h,清洗后加入曝光试剂后曝光成像系统采集图片,利用 ImageJ 测定蛋白印迹光密度值。

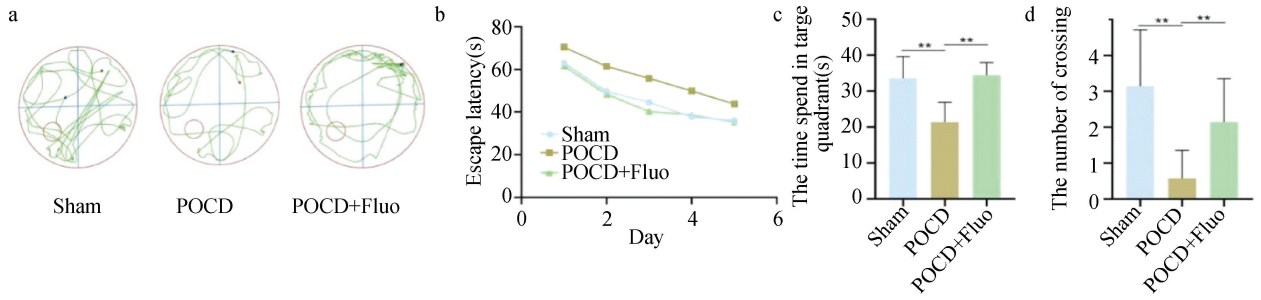
1.8 统计学处理

本研究数据处理与统计分析使用 GraphPad Prism 8 软件。所有实验数据以 $\overline{X}\pm S$ 表示,采用单因素方差分析,设定显著性水平为 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 氟西汀对小鼠术手术后认知功能障碍的影响

利用水迷宫行为学检测结果发现,与 Sham 组相比,POCD 组小鼠在目标象限停留时间及穿越平台次数均显著降低,提示小鼠学习记忆功能出现下降,POCD 模型成功建立。相比于 PCCD 组,Fluo 组小鼠目标象限停留时间及平台穿越次数上升(图 1a—1d,$n=7$,$P<0.05$)。该结果提示,氟西汀预处理可减轻脾切除术所致的小鼠术后认知功能障碍。



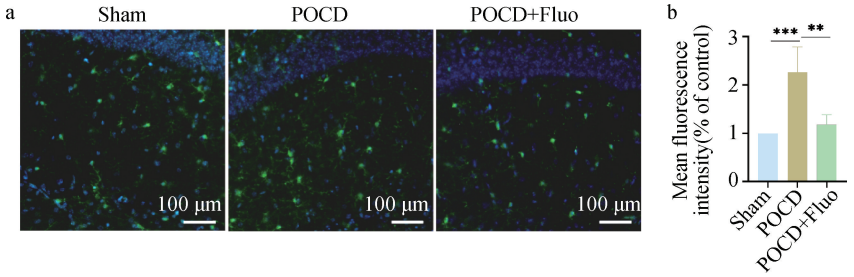
a:各组小鼠测试阶段典型水迷宫轨迹图;b:各组小鼠训练阶段潜伏期;c:各组小鼠目标象限停留时间;d:各组小鼠目标象限经过次数(* 表示 $P<0.05$,** 表示 $P<0.01$,$n=7$)。

图 1 氟西汀减轻小鼠脾脏切除术后学习记忆损伤

Figure 1 Fluoxetine ameliorates postoperative learning and memory deficits in splenectomized mice

2.2 小鼠海马 CA1 区小胶质细胞变化情况

海马 CA1 区是学习和记忆的主要区域,利用小胶质细胞标记物 Iba1 荧光标记 CA1 区发现,POCD 组小胶质细胞数量较 Sham 组增多,细胞胞体增大,细胞形态向阿米巴样转变,Fluo 治疗组小胶质细胞较 POCD 组减少,细胞胞体与 Sham 组大小相似(图 2)。表明 Fluo 抑制了 POCD 小鼠海马小胶质细胞的活化,从而改善炎性反应。



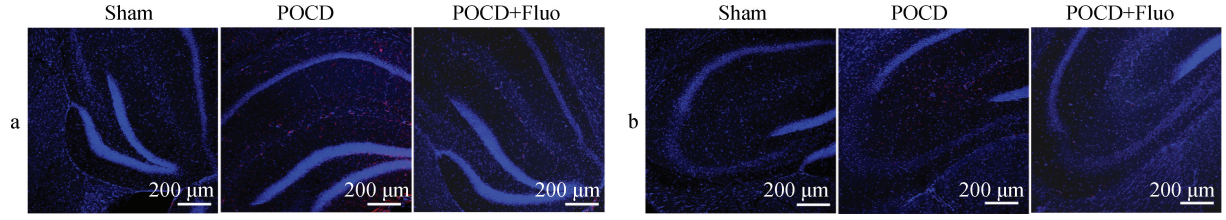
a：海马体 CA1 区 Iba1 的免疫荧光标记；b：Iba1 相对荧光强度分析，** 表示 $P<0.01$，*** 表示 $P<0.001$，$n=5$。

图 2　海马 CA1 区 Iba1 蛋白表达

Figure 2　The expression of Iba1 protein in the CA1 region of the hippocampus

2.3　各组小鼠海马小胶质细胞 M1 型和 M2 型标记蛋白表达改变

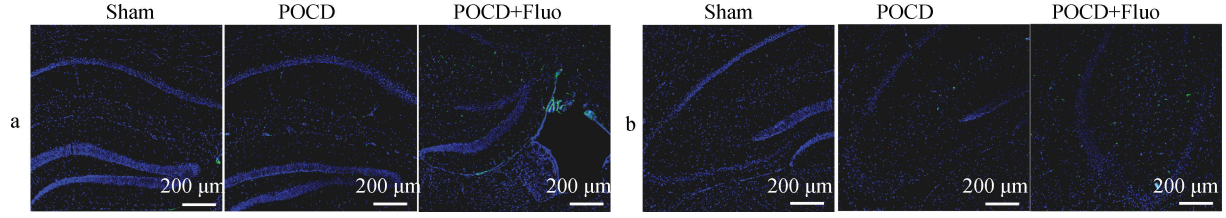
免疫荧光标记海马组织发现 M1 型标记蛋白 CD86 在 Sham 组表达微弱，在 POCD 组在海马各区表达明显增强，Fluo 治疗组能够显著抑制小胶质细胞向 M1 表型的转化，下调 CD86 表达。同时增强了小胶质细胞 M2 型的转化，上调了标记蛋白 CD206 的表达，尤其在 CA1、CA3 区增强明显，POCD 模型组 CA1 和 CA3 区微弱表达，DG 区少量表达，结果详见图 3、图 4。



a：海马 CA1 和 DG 区；b：海马 CA2 和 CA3 区。

图 3　海马小胶质细胞 M1 标记物 CD86 荧光标记

Figure 3　Fluorescent labeling of CD86, an M1 marker of microglia, in the hippocampus



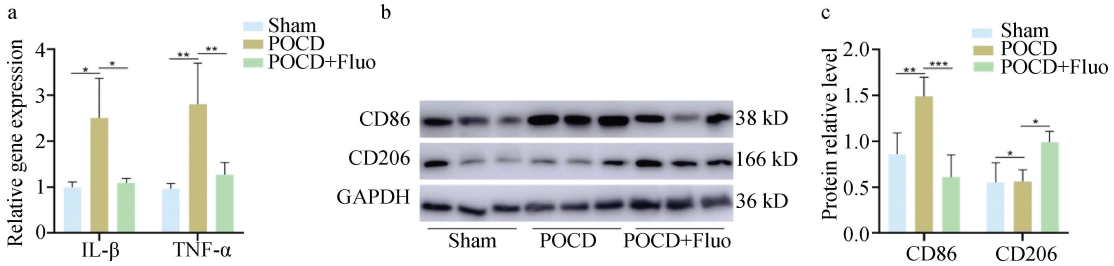
a：海马 CA1 和 DG 区；b：海马 CA2 和 CA3 区。

图 4　海马小胶质细胞 M2 标记物 CD206 荧光标记

Figure 4　Fluorescent labeling of CD206, an M2 marker of microglia, in the hippocampus

2.4　各组小鼠海马炎症相关基因和蛋白表达情况

RT-qPCR 检测发现 POCD 组表达增高，Fluo 治疗组 IL-1β、TNF-α mRNA 表达明显降低（图 5a）；免疫蛋白印迹检测发现治疗组 CD86 表达降低，CD206 表达升高，而 POCD 组 CD86 升高，CD206 表达降低（图 5b、5c）。说明 Fluo 抑制了炎症因子的分泌，同时促进了小胶质细胞 M1 向 M2 型的转化。



a：海马 IL-1β、TNF-α mRNA 表达统计分析；b、c：海马 CD86 和 CD206 蛋白表达与统计分析，* 表示 $P<0.05$，** 表示 $P<0.01$，*** 表示 $P<0.001$，$n=5$。

图 5　小鼠海马炎性相关基因和蛋白表达

Figure 5　Expression of inflammation-related genes and proteins in the mouse hippocampus.

3 讨论

在中枢神经系统中,小胶质细胞被认为是大脑组织的常驻巨噬细胞,在免疫监视方面起着关键作用,能够迅速对由损伤引起的外周刺激做出反应[15]。海马体中的神经炎症直接与记忆衰退和神经认知障碍相关联,POCD 引起的神经炎症激活小鼠海马区小胶质细胞,促进炎症因子的释放,介导海马炎症的级联反应[16]。在 M1 小胶质细胞(以 CD86 为标志)存在的情况下,会发生各种炎症性神经退行性疾病,可以产生促炎细胞因子,ROS 和 NO,并进一步促进中枢神经系统内神经网络的功能障碍,M2 小胶质细胞(以 CD206 为标志)可以释放抗炎介质,触发抗炎机制和神促进小胶质细胞表型从 M1 向 M2 的转变[17]。本研究结果表明氟西汀有效地将小胶质细胞极化状态从以 M1 型为主的破坏性模式,转向以 M2 型为主的抗炎/修复性模式。从而减轻了神经组织炎性损伤,改善了术后认知障碍。

在 POCD 海马相关机制研究中,多数主要对海马 CA1 区进行代表性研究[18-19],可能与 CA1 区对缺氧/缺血高度敏感,并且 CA1 区作为海马三突触回路的最终共同输出通路,负责将整合后的情景信息发送至皮层下结构及联合皮层,是记忆巩固过程不可或缺的环节[20]。我们研究发现 POCD 小鼠模型在 CA1 区小胶质细胞活化,细胞发生阿米巴样改变。但 POCD 是一个神经损伤的综合性改变,其他区域同样发挥重要的作用。本研究发现氟西汀对 POCD 小鼠 CA1、CA3 区 M2 型小胶质细胞增强明显,CA3-CA1 区是认知功能重要的神经通路,其功能完整性直接影响记忆的形成[21],因此氟西汀改善 POCD 症状方面具有重要的炎性调节作用。

氟西汀显著减轻了 LPS 诱导的小胶质细胞增殖和/或存活以及形态激活,以及少突胶质前体细胞在基础状态下的增殖和/或存活具有抑制作用[22],氟西汀还能抑制慢性轻度应激小鼠海马体和巨噬细胞中的 NLRP3 炎症小体的激活[23]。本研究发现氟西汀促进了小胶质细胞从 M1 向 M2 表型的分化,从而抑制了促炎因子的释放,发挥神经保护作用。氟西汀通过干扰 5-羟色胺转运体选择性地抑制 5-羟色胺的突触前重吸收,从而增加大脑中可用的 5-羟色胺的数量[24],5-羟色胺是一种具有免疫调节功能的神经内分泌肽[25],5-羟色胺的缺乏会诱导神经元焦亡和认知功能障碍,而恢复 5-羟色胺水平则会抑制与焦亡相关的炎症级联反应,从而改善功能[26-27]。那么氟西汀是否是通过增加 POCD 动物模型 5-羟色胺的含量,从而调节小胶质细胞的极化,还是其药物具有和小胶质细胞作用的靶点值得进一步探讨。

本研究尚存在以下局限性:1)实验仅观察了术后早期(术后第 1 天)的变化,未能评估氟西汀的长期保护效应及其潜在的延迟作用;2)氟西汀的给药方式为术前预处理,临床实践中术后给药是否同样有效尚待验证;3)外周炎症因子对中枢炎症的调控作用及其机制尚未阐明;4)可利用基因修饰或特异性抑制剂对小胶质细胞极化进行干预,以进一步明确氟西汀在该效应中的因果关系。未来研究需针对上述问题开展更深入的系统性探讨。

总之,氟西汀促进了海马区微胶质从 M1 型向 M2 型的转变,从而改善了麻醉和手术引起的认知障碍。这种从小胶质细胞极化视角出发的机制阐释,不仅深化了我们对氟西汀神经保护作用的理解,也为将其作为 POCD 的潜在预防或治疗策略提供了重要的实验依据。

参考文献(References)

[1] Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33(1):101-108.

[2] Li Y, Peng Q, Lu J, et al. Cognitive change associated with anesthesia and surgery: An introduction to POCD for neuroscientists[J]. J Integr Neurosci, 2025, 24(7): 36785.

[3] Vidal-itriago A, Radford R A W, Aramideh J A, et al. Microglia morphophysiological diversity and its implications for the CNS, l[J]. Front Immuno, 2022, 19(13): 997786.

[4] Li J, Shi C, Ding Z, et al. Glycogen synthase kinase 3β promotes postoperative cognitive dysfunction by inducing the m1 polarization and migration of microglia[J]. Mediators Inflamm, 2020, 28(7): 7860829.

[5] Wang Y, Cai Z, Zhan G, et al. Caffeic acid phenethyl ester suppresses oxidative stress and regulates M1/M2 microglia polarization via sirt6/Nrf2 pathway to mitigate cognitive impairment in aged mice following anesthesia and surgery[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(3): 714-720.

[6] Zhao L, Huang Q, Li N, et al. HMGB1 promotes LPS-induced M1 polarization and apoptosis in microglia by mediating the expression of immune and inflammation-related genes[J]. Brain Res Bull, 2025(233): 111615.

[7] Li C, Cong Y, Song W, et al. Irisin regulates microglia

M1/M2 polarization and promotes autophagy through the sirt3 pathway to alleviate POCD[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2025, 20(1): 34.

[8] Reddihough D S, Marraffa C, Mouti A, et al. Effect of fluoxetine on obsessive-compulsive behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial[J]. Jama, 2019, 322(16): 1561-1569.

[9] Caiaffo V, Oliveira B D, De Sá F B, et al. Anti-inflammatory, antiapoptotic, and antioxidant activity of fluoxetine[J]. Pharmacol Res Perspect, 2016, 4(3): e00231.

[10] Lanquillon S, Krieg J C, Bening-abu-shach U, et al. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder[J]. Neuropsychopharmacology, 2021, 22(4): 370-379.

[11] Lou C, Fang M, Ye S, et al. Fluoxetine protects against inflammation and promotes autophagy in mice model of post-traumatic stress disorder[J]. Behav Brain Res, 2022(433): 114004.

[12] Liu Q, Sun Y M, Huang H, et al. Sirtuin 3 protects against anesthesia/surgery-induced cognitive decline in aged mice by suppressing hippocampal neuroinflammation[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 41.

[13] Kang X, Xie Z, Yang Y, et al. Hippocampal GPR35 is involved in the depression-like behaviors induced by inflammation and mediates the antidepressant effects of fluoxetine in mice[J]. Brain Behav Immun, 2025, 126: 189-213.

[14] Fang Y, Ding X, Zhang Y, et al. Fluoxetine inhibited the activation of A1 reactive astrocyte in a mouse model of major depressive disorder through astrocytic 5-HT(2B)R/β-arrestin2 pathway[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 23.

[15] Gao C, Jiang J, Tan Y, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: Mechanism and potential therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 359.

[16] Han X, Cheng X, Xu J, et al. Activation of TREM2 attenuates neuroinflammation via PI3K/Akt signaling pathway to improve postoperative cognitive dysfunction in mice[J]. Neuropharmacology, 2022(219): 109231.

[17] Du J, Chen C, Chen J. Cirsilineol improves anesthesia/surgery-induced postoperative cognitive dysfunction through attenuating oxidative stress and modulating microglia M1/M2 polarization[J]. PeerJ, 2024(12): e18507.

[18] Zhu Y, Wang Y, Yao R, et al. Enhanced neuroinflammation mediated by DNA methylation of the glucocorticoid receptor triggers cognitive dysfunction after sevoflurane anesthesia in adult rats subjected to maternal separation during the neonatal period[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 6.

[19] 李光耀, 魏顺民, 井紫薇, 等. 川穹嗪通过减弱血脑屏障损伤改善老年小鼠术后神经认知障碍[J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(4): 301-304.
Li Guangyao, Wei Shunmin, Jing Ziwei, et al. Tetramethylpyrazine improves postoperative neurocognitive disorders in old mice by attenuating blood-brain barrier injury[J]. J Air Force Med Univ, 2023, 44(4): 301-403

[20] Soltesz I, Losonczy A. CA1 pyramidal cell diversity enabling parallel information processing in the hippocampus[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(4): 484-493.

[21] Espadas I, Ortiz O, García-sanz P, et al. Dopamine D2R is required for hippocampal-dependent memory and plasticity at the CA3-CA1 synapse[J]. Cereb Cortex, 2021, 31(4): 2187-2204.

[22] Fukushima S, Kurganov E, Hiratsuka D, et al. Effect of fluoxetine on proliferation and/or survival of microglia and oligodendrocyte progenitor cells in the fornix and corpus callosum of the mouse brain[J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(2): 340-349.

[23] Du R H, Tan J, Sun X Y, et al. Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: Implication in depression[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2016, 19(9): 101093.

[24] Fuller R W, Wong D T, Robertson D W. Fluoxetine, a selective inhibitor of serotoninuptake[J]. Med Res Rev, 1991, 11(1): 17-34.

[25] Wan M, Ma Z, Han J, et al. 5-HT induces regulatory B cells in fighting against inflammation-driven ulcerative colitis[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 125(Pt A): 111042.

[26] Fu X, Yan S, Hu Z, et al. Guhan Yangsheng Jing mitigates hippocampal neuronal pyroptotic injury and manifies learning and memory capabilities in sleep deprived mice via the NLRP3/Caspase1/GSDMD signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024(326): 117972.

[27] Wang J, Zhang H. Serotonin mitigates depression in a rotenone-induced mouse Parkinson's disease model by inhibiting hippocampal neuronal pyroptosis and neuroinflammation[J]. Behav Brain Res, 2025(490): 115620.

(责任编辑:唐慧)