

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0226

文章编号 1671-8852(2026)05-0581-06

早年应激引起大鼠性别差异性行为改变

熊 樱¹ 陈发帅¹ 张 敏² 徐 睿¹ 黄 欢¹ 刘忠纯^{1,3} 王高华^{1,3} 王惠玲^{1,3,4}

¹武汉大学人民医院精神科 湖北 武汉 430060;

²中国人民解放军空降兵部队医院 湖北 武汉 430012;

³湖北省精神医学临床医学研究中心 湖北 武汉 430060;

⁴发育源性疾病湖北省重点实验室 湖北 武汉 430071

摘要 目的:研究母婴分离(MS)对不同性别幼鼠海马相关蛋白表达的影响,探索早年应激诱导行为改变的性别差异机制。方法:Wistar大鼠在出生后第9天,建立24 h MS模型。在出生后第10天,通过蛋白免疫印迹和免疫荧光技术检测海马组织自噬相关蛋白(LC3 II / I、Beclin1、P62)、凋亡标志物(Bax、Bcl2)及TRPV1的表达水平。成年期通过旷场实验、新物体识别实验、巴恩斯迷宫实验、Y迷宫实验、前脉冲抑制实验比较MS对不同性别大鼠行为学的影响。结果:与同性别对照组相比,雄性MS组海马自噬水平显著升高,TRPV1蛋白水平显著降低,凋亡指标差异无统计学意义。雌性MS组各指标变化差异均无统计学意义。行为学结果显示:雄性MS大鼠旷场移动总距离显著增加,新物体识别指数降低,Y迷宫自主反应交替率降低,巴恩斯迷宫逃避潜伏期延长,前脉冲抑制率降低。而雌性MS大鼠上述行为指标差异均无统计学意义,且雌性MS大鼠在旷场中心区域停留时间减少。结论:早年应激可诱发性别特异性行为异常,雄性大鼠表现出认知灵活性和感觉门控功能受损等类精神分裂症样行为异常,雌鼠呈现焦虑样行为特征。海马自噬激活与TRPV1表达下调可能是雄性特异性行为异常的潜在分子机制。

关键词 早年应激;母婴分离;行为;认知功能;性别;TRPV1;自噬

中图分类号 R749

文献标志码 A

Early-life stress causes gender-specific behavioral changes in rats

XIONG Ying¹, CHEN Fashuai¹, ZHANG Min², XU Rui¹, HUANG Huan¹, LIU Zhongchun^{1,3},
WANG Gaohua^{1,3}, WANG Huiling^{1,3,4}

¹Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;

²People's Liberation Army Airborne Forces Hospital, Wuhan 430012, Hubei, China;

³Hubei Provincial Clinical Research Center for Psychiatry, Wuhan 430060, Hubei, China;

⁴Hubei Provincial Key Laboratory of Developmental Originated Disorder, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the effects of maternal separation (MS) on the expression of hippocampus-related proteins in male and female pups, and to explore the sex difference mechanism of early life stress-induced behavioral changes in rats. **Methods:** Wistar rats were separated from their mothers for 24 h on the 9th day after birth, and the MS model was established. The levels of autophagy related proteins (LC3 II / I, Beclin1, and P62), apoptotic markers (Bax and Bcl2), and TRPV1 in the hippocampus were detected by Western Blot and immunofluorescence on the 10th day after

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:82471523);湖北省重点研发专项(编号:2023BCB133);武汉大学人民医院交叉项目(编号:JCRCFZ-2022-003)。

作者简介:熊樱,女,2000—,医学硕士生,主要从事精神分裂症发病机制的研究,E-mail:2022203020025@whu.edu.cn。

通信作者:王惠玲,E-mail:hlwang@whu.edu.cn。

birth. The behavioral differences between male and female rats were compared by open field experiment, new object recognition experiment, Barnes maze experiment, Y maze experiment and pre-pulse inhibition experiment. **Results:** Compared with control group of the same sex, the level of autophagy in hippocampus of male MS group was increased, the expression of TRPV1 was decreased and the apoptotic indexes showed no significant difference. There was no significant difference between autophagy level and TRPV1 in female MS pups. In male MS rats, the total distance traveled in open field increased, the new object recognition index decreased, the Y maze spontaneous alternation decreased, the Barnes maze target hole escape latency increased, and the pre-pulse inhibition rate decreased. However, there was no statistical difference in the above behavioral indicators of female MS rats, and the residence time of female MS rats in open field center decreased. **Conclusion:** Early-life stress induces sex-specific behavioral abnormalities, with male rats exhibiting schizophrenia-like behavioral deficits including impaired cognitive flexibility and sensorimotor gating dysfunction, while female rats demonstrate anxiety-like behavioral traits. Hippocampal autophagy activation and downregulation of TRPV1 expression may contribute to the molecular mechanisms underlying male-specific behavioral abnormalities.

Key Words Early Life Stress; Maternal Separation; Behavioral; Cognitive Function; Sex; TRPV1; Autophagy

早年养育环境及生活经历对个体中枢神经和内分泌系统的发育有着深远影响,是精神分裂症等精神疾病的风险因素之一^[1]。研究^[2]表明,精神分裂症患者男女比例为 1.4:1,这种差异不仅体现在流行病学特征上,更反映在疾病表现、症状严重程度、神经病理、治疗反应等多个维度^[3]。经历早年应激的动物在认知功能及情绪调节能力方面呈现性别依赖性的影响^[4]。然而,目前相关机制研究多局限于雄性动物模型,导致性别特异性病理机制解析尚不明确。

自噬作为维持细胞稳态与神经元功能的核心过程,其异常与精神分裂症等神经发育障碍密切相关^[5]。研究表明,早年应激可以破坏发育中的大脑自噬过程,进而影响神经元存活^[6]、突触功能和成年期认知能力^[7],并且自噬相关蛋白 Beclin1 在小鼠中具有性别依赖性的促认知作用^[8]。因此,自噬相关蛋白介导早期不良应激诱导的性别差异行为异常值得研究。瞬时受体电位香草素 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)作为一种钙渗透阳离子通道,广泛参与钙稳态维持、神经炎症反应^[9]、突触可塑性和学习记忆功能^[10]。TRPV1 的功能调控可能存在性别二态性,在瘙痒、疼痛等方面的研究^[11]均显示 TRPV1 介导的病理效应存在性别差异。TRPV1 近年被发现可能参与精神分裂症的病理进程。既往临床研究^[12]显示,精神分裂症患者单核细胞中 TRPV1 表达显著降低,且与阴性症状严

重程度呈负相关;这种关联性在动物实验^[13-14]中得到进一步支持:母婴分离(maternal separation, MS)作为模拟早期压力的一种动物模型,已被证实能诱发成年大鼠出现类似精神分裂症的症状,包括活动量增加和前脉冲抑制功能受损,认知功能障碍,并且 MS 诱导雄性大鼠海马 TRPV1 表达降低,TRPV1 激动剂辣椒素可逆转 MS 诱导的精神分裂症样行为异常^[15]。早期不良应激诱导的 TRPV1 降低是否存在性别差异尚未阐明。本研究拟利用 MS 作为早年应激的范式,来研究早年应激对不同性别大鼠的行为表型的改变,从而探索其潜在机制。

1 材料与方法

1.1 实验设计与母婴分离方案 10 只雌性和 5 只雄性 8 周龄 Wistar 大鼠购自北京维通利华实验动物科技有限公司。大鼠在其 3 月龄时交配。将交配后的雌性大鼠单独饲养在通风塑料笼中,置于温度(25 ± 2)℃、湿度(50 ± 10)%的环境饲养,昼夜循环恒定 12 h;自由进食进水。新生 Wistar 大鼠随机分组为 Con 组、MS 组,雌雄各半。MS 方案:按照参考文献^[16]方法进行,在出生后第 10 天,各组取半数实验动物经麻醉后执行组织样本采集,剩余大鼠饲养至成年后进行行为学检测。所有涉及动物的实验均按照武汉大学人民医院机构动物伦理委员会的指导方针进行审批和执行(20230908B)。

1.2 行为学测试 在大鼠8周龄时进行行为学测试(旷场实验、新物体识别实验、Y迷宫交替循环实验、巴恩斯迷宫实验、前脉冲抑制实验)。行为学测试均在光线昏暗,安静,恒温的环境进行。每只大鼠测试后,均用75%乙醇溶液清洁场地及设备。

1.2.1 旷场实验 使用动物行为自动跟踪系统Ethovision3.0对大鼠在100 cm×100 cm的旷场箱中的行为活动进行10 min的记录和自动分析,记录大鼠探索总路程,进入旷场中心区域的停留时间。

1.2.2 新物体识别实验 新物体识别实验包括三个阶段:习惯化、训练和测试。在适应阶段,每只大鼠被放置在旷场中心自由探索10 min。在训练阶段,大鼠被需要在两个相同的物体上探索10 min。24 h后测试,大鼠被允许探索10 min一个熟悉的物体和一个新的物体,记录大鼠的运动对新旧物体的探索时间,计算新物体识别指数(D2)的公式为: $D2 = N/(N+F)$, N 表示测试期时动物对新奇物体的探索时间, F 表示测试期动物对旧物体的探索时间。

1.2.3 Y迷宫实验 将待检测的大鼠放入起始臂末端,10 s后打开闸门,让动物自由活动8 min,记录运动轨迹,计算自发交替率($\%$)= $[(\text{自发交替次数})/(\text{进入臂的总次数}-2)] \times 100$ 。

1.2.4 巴恩斯迷宫实验 动物适应目标箱4 min后。第1天,每只动物都被放置在迷宫的中央黑色立方体中5 s,并在立方体被移除时被允许探索迷宫以找到目标孔洞。动物进入目标孔后放置30 s后拿出;如果3 min内没有找到,则将其带到目标孔,并允许它在目标孔内停留1 min。每只动物在白天接受两次实验,间隔4 h,该实验进行4 d。记录大鼠进入目标孔洞的潜伏期。

1.2.5 前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)实验 采用听觉惊恐反射来评估大鼠的感觉运动门控功能。所有测试期均在单室惊厥仪(AniLab科学仪器有限公司)中进行。将被测试的大鼠放置于限制器中,白噪声设定为70 dB,适应时间为5 min,首先是50 ms的间歇期,然后是75 dB、78 dB和82 dB的前脉冲刺激,持续时间为20 ms,然后是100 ms延迟,然后是40 ms刺激惊吓反射120 dB的白噪声。计算每个预脉冲强度诱导的PPI百分比= $[1-(\text{脉冲前试验的惊吓振幅}/\text{单独脉冲时的惊吓振幅})] \times 100\%$ 。

1.3 蛋白质提取和蛋白质印迹分析 母婴分离完成后,4组大鼠采用3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后断头取海马组织,加入300 μL 裂解液裂解组织,冰

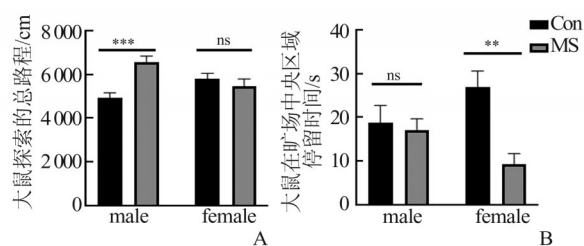
浴匀浆,4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min,取上清液,用BCA试剂盒测定蛋白质浓度。通过10%SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离每个样品中的30 μg 蛋白质,并转移到PVDF膜上。使用以下一抗对蛋白质印迹进行孵育:抗LC3 I/II抗体(1:2 000, Service-bio),抗Beclin1抗体(1:5 000, ABclonal),抗P62抗体(1:5 000, ABclonal),抗Bax抗体(1:2 000, absin),抗Bcl-2抗体(1:1 000, absin),抗TRPV1抗体(1:1 000, Abcam),抗 β -actin抗体(1:5 000, absin),在4 $^{\circ}\text{C}$ 下过夜。经洗涤后,采用1:5 000稀释的二抗工作液于室温下孵育1 h,随后进行免疫反应显影,通过化学发光成像系统完成图像采集,使用Image J进行灰度值分析。

1.4 免疫荧光染色测定 每组选择3只动物,麻醉后用PBS灌注心脏,然后用4%多聚甲醛灌注。然后将大脑后固定在4%多聚甲醛中过夜。将脑切片包埋在石蜡中,并以4 μm 的厚度切割。将石蜡包埋的组织横截面在二甲苯中脱蜡,再水化,置于柠檬酸钠中,微波进行抗原修复,然后用PBS洗涤,用1%BSA在PBS中封闭,在室温下放置2 h。将切片在4 $^{\circ}\text{C}$ 下与抗Neuro(1:100)、抗TRPV1(1:500)一起孵育过夜,抗鼠IgG(Cy3)(1:200)、兔IgG(488)(1:200)孵育1 h后。使用DAPI作为细胞核染色剂。图像是在倒置荧光显微镜下获得,ImageJ 8.0版用于分析。

1.5 数据统计和分析 采用SPSS 29.0进行数据分析,对所有计量数据首先进行正态分布检验:当数据符合正态分布时,以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,随后进行方差齐性检验,若满足方差齐性,采用单因素方差分析(One-way ANOVA);若不满足方差齐性,则采用Kruskal-Wallis非参数检验。当数据不符合正态分布时,采用Kruskal-Wallis非参数检验。 $P < 0.05$ 时为差异具有统计学意义。

2 结果

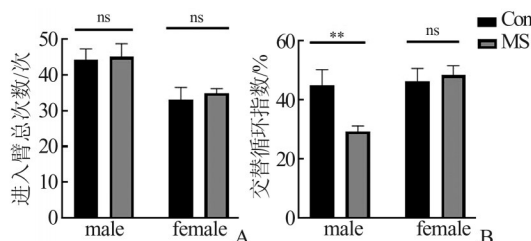
2.1 MS诱导雄性大鼠自发活动增加,雌性大鼠焦虑样行为增加 旷场实验中移动总距离结果显示,与同性别Con组相比,雄性MS组大鼠移动总距离显著增加($P < 0.001$),而雌性MS组大鼠差异无统计学意义。旷场实验中心区域停留时间结果显示,与同性别对照组相比,雌性MS组大鼠在中心区域停留时间显著降低($P < 0.01$),而雄性MS组大鼠差异无统计学意义(图1)。



A. 大鼠在旷场中探索的总路程; B. 大鼠在旷场中央区域停留时间。*** $P < 0.01$, ** $P < 0.001$, ns. $P > 0.05$; $n = 9$ 。

图1 旷场实验中的指标比较

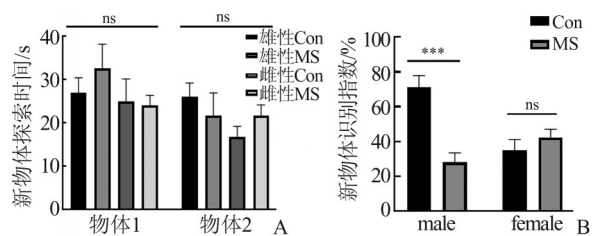
2.2 MS诱导雄性大鼠空间工作记忆缺陷 Y迷宫实验结果显示,四组大鼠进入Y迷宫每个臂的总次数差异无统计学意义;与同性别Con组相比,雄性MS组大鼠自主反应交替率降低($P < 0.01$),而雌性MS组大鼠差异无统计学意义(图2)。



A. 大鼠在Y迷宫中进入臂的总次数; B. 大鼠在Y迷宫中的交替循环指数; ** $P < 0.01$, ns. $P > 0.05$; $n = 9$ 。

图2 Y迷宫自主交替实验指标比较

2.3 MS诱导雄性大鼠新物体识别记忆能力减退 实验表明,在训练期,四组大鼠对两个相同物体的探索时间差异无统计学意义。在测试期,与同性别Con组相比,雄性MS组大鼠对新物体的探索减少,新物体识别指数降低($P < 0.001$),而雌性MS组大鼠的新物体识别指数差异无统计学意义(图3)。



A. 新物体识别训练期对两个相同物体的探索时间; B. 新物体识别实验测试期新物体的识别指数; *** $P < 0.001$, ns. $P > 0.05$; $n = 9$ 。

图3 新物体识别实验指标比较

2.4 MS诱导雄性大鼠学习记忆功能减退 巴恩斯迷宫测试表明,与同性别Con组相比,测试第1天,各组大鼠的逃避潜伏期差异均无统计学意义,测试第2天,雄性MS组大鼠的逃避潜伏期延长(P

< 0.01);测试第3天雄性MS组大鼠逃避潜伏期延长($P < 0.01$),测试第1~4天,雌性MS组大鼠的逃避潜伏期差异均无统计学意义(图4)。

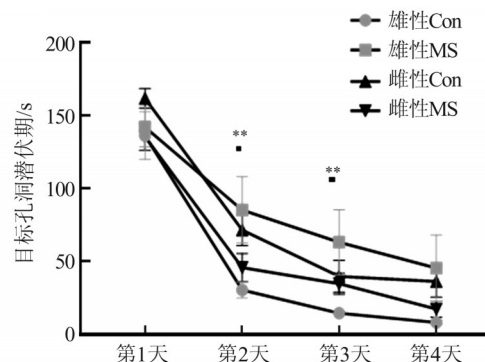
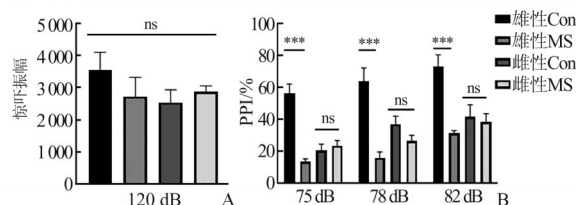


图4 巴恩斯迷宫逃避潜伏期变化图

注:雄性Con组与MS组比, ** $P < 0.01$; $n = 9$ 。

2.5 MS诱导了雄性大鼠的前脉冲抑制受损 前脉冲抑制实验表明,在120 dB的基线惊吓反应下,四组大鼠惊吓幅度差异无统计学意义。与同性别Con组相比,雄性MS组大鼠在75 dB、78 dB、82 dB不同前脉冲强度下,都观察到MS诱导的前脉冲抑制损伤,而雌性MS组大鼠的前脉冲抑制率差异无统计学意义(图5)。

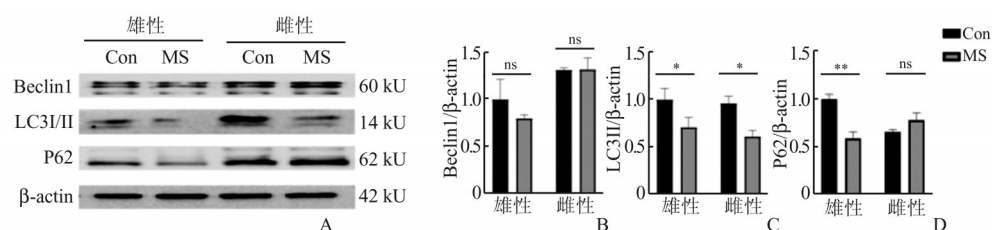


A. 大鼠在120 dB的听觉惊吓刺激的基线惊吓反应(标准化后的相对值); B. 不同预脉冲强度下的听觉惊吓反射前脉冲抑制率; *** $P < 0.001$, ns. $P > 0.05$; $n = 9$ 。

图5 前脉冲抑制实验指标比较

2.6 MS诱导雄性幼鼠海马组织自噬水平增加 蛋白免疫印迹结果表明,与Con组相比,不同性别MS组幼鼠海马LC3 II表达均降低($P < 0.05$)。与同性别Con组相比,雄性MS组幼鼠P62表达降低($P < 0.01$),雌性MS组幼鼠海马P62表达差异无统计学意义。Beclin1蛋白的表达在Con组与MS组间的差异无统计学意义,但性别间交互作用有统计学意义($P < 0.01$),即与雄性幼鼠相比,雌性幼鼠海马Beclin1表达增加(图6)。

2.7 MS诱导雄性幼鼠海马组织TRPV1下降 蛋白免疫印迹结果表明,与同性别Con组相比,雄性MS组幼鼠海马的TRPV1水平显著降低($P < 0.01$),雌性MS组幼鼠海马的TRPV1表达差异无统计学意

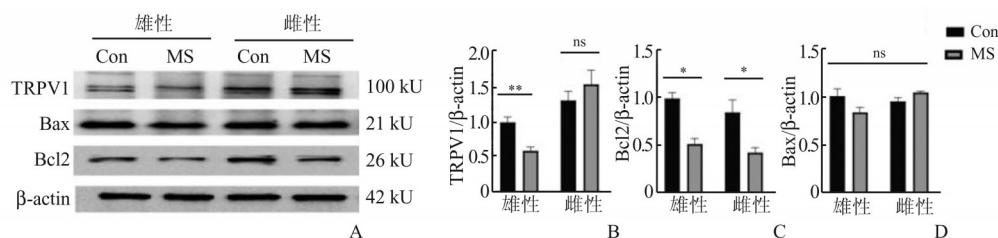


A. 各组幼鼠海马 Beclin1、LC3 II 和 P62 的代表性蛋白印迹图像;B. 各组幼鼠脑海马 Beclin1 的表达水平;C. 各组幼鼠脑海马 LC3 II 蛋白表达水平;D. 各组幼鼠脑海马 P62 蛋白表达水平; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, ns. $P > 0.05$; $n = 3$ 。

图 6 MS 诱导的不同性别幼鼠海马自噬相关蛋白的改变

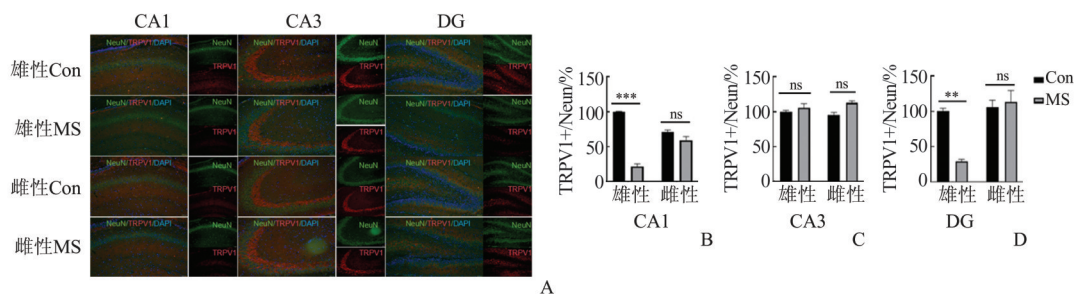
义。MS 雌雄幼鼠海马中 Bcl2 水平均显著降低 ($P < 0.05$), Bax 蛋白水平在四组之间差异无统计学意义 (图 7)。免疫荧光染色显示, 与同性别 Con 组相比, 雄性 MS 组幼鼠海马 TRPV1 在 CA1 区神经元上的表达

水平显著降低 ($P < 0.001$), 在 DG 区的表达水平降低 ($P < 0.01$), 在 CA3 区表达差异无统计学意义, 雌性 MS 组幼鼠海马 TRPV1 在 CA1、CA3、DG 区神经元上的表达差异均无统计学意义 (图 8)。



A. 各组幼鼠海马 TRPV1、Bcl2 和 Bax 的代表性蛋白印迹图像;B. 各组幼鼠脑海马 TRPV1 蛋白表达水平;C. 各组幼鼠脑海马 Bcl2 蛋白表达水平;D. 各组幼鼠脑海马 Bax 蛋白表达水平。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, ns. $P > 0.05$; $n = 3$ 。

图 7 MS 诱导的不同性别幼鼠海马凋亡相关蛋白和 TRPV1 的改变



A. 免疫荧光染色海马齿状回 DG、CA1 和 CA3 区 TRPV1 (红色) 与 Neun (绿色) 共染的代表性图像;B. CA1 区域神经元中 TRPV1 的表达情况;C. CA3 区域神经元中 TRPV1 的表达情况;D. DG 区域神经元中 TRPV1 的表达情况。** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns. $P > 0.05$; $n = 3$ 。

图 8 MS 诱导不同性别幼鼠海马各脑区 TRPV1 的改变

3 讨论

MS 模型是一种经典的早年应激模型, 可再现精神分裂症样行为表型, 如认知缺陷、感觉门控异常^[17], 是研究早年应激诱导行为异常的神经生物学机制的重要工具。本研究发现早年应激诱导雄性 MS 组大鼠出现自主活动增加, 认知减退, 感觉门控缺陷, 而雌性 MS 组大鼠焦虑样行为增加。分析 MS 后 TRPV1、自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II、P62 以及

凋亡相关蛋白 Bcl2、Bax 的表达变化, 探讨 MS 诱导性别差异性行为异常的可能机制。在本研究中, 我们发现 TRPV1 和自噬相关蛋白的表达异常与性别有关, 即 MS 诱导雄性组幼鼠 TRPV1 表达降低, 而雌性幼鼠无明显改变。先前的研究^[12,15]表明, TRPV1 表达的减少会显著影响人类和大鼠的认知功能。激活 TRPV1 受体可以促进多巴胺神经递质的传递, 保护海马突触可塑性和空间记忆能力免受急性应激的影响^[18], 逆转 MS 诱导的精神分裂症样

行为,而 TRPV1 通道拮抗剂辣椒平和茶碱可调节大鼠的焦虑样行为^[19]。因此,TRPV1 性别差异化表达可能是早年应激诱导的成年期性别差异性行为的潜在机制之一。

MS 已被发现损害自噬通量,导致受损细胞成分的积累,破坏细胞稳态^[20],会破坏自噬相关蛋白(如 Beclin1、P62 和 LC3 II)的表达和功能。在本研究中,与同性别 Con 组相比,雌性 MS 组幼鼠 Beclin1 的表达无明显差异,但雌性幼鼠的 Beclin1 水平相较于雄性幼鼠表达增加。与临床研究一致,即升高的 Beclin1 活性增强了女性精神分裂症患者的树突棘密度和工作记忆^[8]。MS 导致不同性别幼鼠海马组织 LC3 II 表达降低,但雌雄组别之间无显著差异。另一方面,MS 暴露导致雄性幼鼠海马组织 P62 降低,表明自噬通量被激活,而雌性幼鼠 P62 无显著差异,P62 自噬的失调可导致 GABA 能信号的靶向减少,从而促进认知障碍的发生^[21]。因此,自噬相关蛋白性别差异性的改变,是早年应激诱导的成年期性别差异性行为的潜在机制。本研究中发现 MS 诱导 Bcl2 表达降低,对 Bax 表达无明显影响,并且 Bcl2 蛋白的表达在不同性别大鼠间无显著差异。因此,Bcl2 的降低可能不是影响精神分裂症的关键因素。

综上所述,本研究发现早年应激诱导成年大鼠性别差异性行为异常,即雄性大鼠表现为类精神分裂症样行为表型,雌性大鼠表现为焦虑样行为表型,并且揭示了自噬相关蛋白和 TRPV1 在早年应激诱导的不同性别行为差异中的潜在机制。本研究仍然存在局限性:本研究仅探讨自噬、TRPV1 的性别差异表达与异常行为的相关性,并且只研究了早年应激对幼年期大鼠海马相关蛋白的影响,自噬和 TRPV1 之间相互作用的机制以及成年期大鼠海马相关蛋白是否存在性别差异有待进一步探索。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] PAQUIN V, LAPIERRE M, VERU F, et al. Early environmental upheaval and the risk for schizophrenia [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2021, 17: 285-311.
- [2] GONÇALVES V F, CUPERFAIN A B, KENNEDY J L. Sex differences in schizophrenia: Estrogen and mitochondria[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(1): 216-217.
- [3] LI X, ZHOU W Y, YI Z H. A glimpse of gender differences in schizophrenia[J]. *Gen Psychiatr*, 2022, 35(4): e100823.
- [4] KEKESI G, PETROVSZKI Z, BENEDEK G, et al. Sex-specific alterations in behavioral and cognitive functions in a "three hit" animal model of schizophrenia [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 284: 85-93.
- [5] 熊樱,王惠玲. 自噬调控在精神分裂症中的研究进展 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2025, 20(2): 93-96.
XIONG Y, WANG H L. Research progress of autophagy regulation in schizophrenia[J]. *Neural Inj Funct Reconstr*, 2025, 20(2): 93-96.
- [6] JEONG S H, AN H K, HA S, et al. Distinct signaling pathways for autophagy-driven cell death and survival in adult hippocampal neural stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8289.
- [7] ZHANG H, SHANG Y C, XIAO X, et al. Prenatal stress-induced impairments of cognitive flexibility and bidirectional synaptic plasticity are possibly associated with autophagy in adolescent male-offspring[J]. *Exp Neurol*, 2017, 298: 68-78.
- [8] BJORNSON K J, VANDERFLOW A M, BHASKER A I, et al. Increased regional activity of a pro-autophagy pathway in schizophrenia as a contributor to sex differences in the disease pathology[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(7): 101652.
- [9] PICIU F, BALAS M, BADEA M A, et al. TRP channels in tumoral processes mediated by oxidative stress and inflammation[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(7): 1327.
- [10] WANG C F, HUANG W, LU J, et al. TRPV1-mediated microglial autophagy attenuates Alzheimer's disease-associated pathology and cognitive decline[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 763866.
- [11] MOTA-CARRILLO E, JUÁREZ-CONTRERAS R, GONZÁLEZ-RAMÍREZ R, et al. The influence of sex steroid hormone fluctuations on capsaicin-induced pain and TRPV1 expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8040.
- [12] HUANG J J, HUANG H, LIU M Y, et al. Involvement of the TRPV1 receptor and the endocannabinoid system in schizophrenia[J]. *Brain Res Bull*, 2024, 215: 111007.
- [13] HAO K K, CHEN F S, ZHAO L Y, et al. Nicotinamide ameliorates mitochondria-related neuronal apoptosis and cognitive impairment *via* the NAD⁺/SIRT3 pathway[J]. *Schizophrenia*, 2023, 9(1): 32.
- [14] AKSIC M, POLEKSIC J, ALEKSIC D, et al. Maternal deprivation in rats decreases the expression of interneuron markers in the neocortex and hippocampus[J]. *Front Neuroanat*, 2021, 15: 670766.

(下转第 596 页)