

星形胶质细胞脂代谢异常对孕期应激引起子代认知功能障碍的影响研究

袁孙强¹, 周晓丹¹, 王梦慈¹, 周献容¹, 赵子斌², 范芳菲³, 李政¹, 廖礼彬^{1,4}

¹新疆医科大学基础医学院组织胚胎学教研室, 新疆乌鲁木齐 830011; ²新疆医科大学第一临床医学院, 新疆乌鲁木齐 830011; ³新疆医科大学第五临床医学院, 新疆乌鲁木齐 830011; ⁴新疆地方病分子生物学重点实验室, 新疆乌鲁木齐 830011

摘要: **背景** 孕期应激可能导致星形胶质细胞脂代谢异常, 进而影响子代的认知发展。**目的** 探讨孕期应激是否通过引发星形胶质细胞脂代谢异常, 导致子代认知功能障碍。**方法** 选取SD孕鼠14只, 随机分为应激组(7只)和对照组(7只), 应激组孕鼠于妊娠第15~21天给予限制性应激, 对照组孕鼠按常规方式饲养。通过旷场、高架十字迷宫、新物体识别和Y迷宫实验评估成年子代大鼠认知功能; 油红O染色、Western blot、qRT-PCR和免疫荧光染色检测子代海马脂滴累积情况和星形胶质细胞脂代谢变化; qRT-PCR和ELISA分别检测子代海马组织炎症因子的mRNA表达水平与外周血中炎症因子的蛋白浓度。**结果** 应激组子代出生体重(P0)低于对照组($P<0.001$); 出生第0~5天(P0~P5)各时间点应激组体重均小于对照组。旷场实验显示, 应激组5 min内总运动距离和中央区运动距离较对照组均降低($P<0.05$); 高架十字迷宫实验显示, 应激组进入开放臂的次数、停留时间较对照组均降低($P<0.001$); 新物体识别实验显示, 两组物体探索总时间无统计学差异, 应激组新物体认知指数降低($P<0.001$); Y迷宫实验显示, 应激组在新异臂中探索时间和运动距离较对照组均降低($P<0.05$)。油红O染色结果显示, 应激组的海马区见大量红色脂滴。Western blot、qRT-PCR和免疫荧光染色结果均显示, 应激组脂滴包被蛋白2(perilipin 2, PLIN2)的表达升高($P<0.01$)。同时qRT-PCR结果显示炎症因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的mRNA相对表达水平升高($P<0.05$); 进一步的ELISA检测显示, 子代外周血中这3种炎症因子的蛋白表达水平也相应出现升高($P<0.001$)。**结论** 孕期应激可能通过诱发子代海马星形胶质细胞脂滴积聚及相关神经炎症, 介导其认知功能障碍。

关键词: 孕期应激; 星形胶质细胞; PLIN2; 脂滴堆积; 认知功能障碍

中图分类号: R321

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2026)01-0090-07

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25092908

引用本文: 袁孙强, 周晓丹, 王梦慈, 等. 星形胶质细胞脂代谢异常对孕期应激引起子代认知功能障碍的影响研究[J]. 解放军医学院学报, 2026, 47 (1): 90-96.

Effects of abnormal lipid metabolism in astrocytes on prenatal stress-induced cognitive impairment in offspring

YUAN Sunqiang¹, ZHOU Xiaodan¹, WANG Mengci¹, ZHOU Xianrong¹, ZHAO Zibin², FAN Fangfei³, LI Zheng¹, LIAO Libin^{1,4}

¹Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ²The First Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ³The Fifth Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ⁴Xinjiang Key Laboratory of Molecular Biology of Endemic Diseases, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding authors: LIAO Libin. Email: hunanzero@126.com

Abstract: Background Prenatal stress may influence offspring cognitive development through altered astrocytic lipid metabolism. **Objective** To investigate whether prenatal stress induces astrocytic lipid metabolism abnormalities, subsequently leading to cognitive dysfunction in offspring. **Methods** Fourteen SD pregnant rats were randomly divided into a stress group ($n=7$) and a control group ($n=7$). The stress group underwent restricted stress from gestational days 15 to 21, while the control group was housed under conventional conditions. Adult offspring cognitive function was assessed using the open field test, elevated plus maze,

收稿日期: 2025-09-29

基金项目: 新疆神经系统疾病研究重点实验室开放课题(XJDX1711-2432); 新疆医科大学大学生创新训练项目(202410760011)

第一作者: 袁孙强, 在读硕士。Email: 1017384367@qq.com

通信作者: 廖礼彬, 博士, 副教授。Email: hunanzero@126.com

novel object recognition test, and Y-maze test. Lipid droplet accumulation in the hippocampal astrocytes and lipid metabolism changes were detected in offspring using Oil Red O staining, qRT-PCR, Western Blot, and immunofluorescence staining. mRNA expression levels of inflammatory factors in hippocampal tissue and protein concentrations of inflammatory factors in peripheral blood were measured using qRT-PCR and ELISA, respectively. **Results** Offspring in the stress group exhibited lower birth weight (P0) than the control group ($P<0.001$). Body weight at all time points from birth to day 5 (P0-P5) was lower in the stress group than in the control group. The open field test revealed reduced total locomotor distance and central zone locomotor distance within 5 minutes in the stress group compared to the control group ($P<0.05$). The elevated plus maze test revealed that compared to the control group, the stress group exhibited reduced entries into the open arms and decreased dwell time in the open arms ($P<0.001$); The novel object recognition test showed no statistically significant difference in total object exploration time between the two groups, but the stress group exhibited a reduced novel object recognition index ($P<0.001$). The Y-maze test revealed that compared to the control group, the stress group had reduced exploration time and movement distance in the novel arm ($P<0.05$). Oil Red O staining revealed abundant red lipid droplets in the hippocampal region of the stress group. Western blot, qRT-PCR, and immunofluorescence staining results all indicated elevated expression of perilipin 2 (PLIN2) in the stress group ($P<0.01$). Concurrently, qRT-PCR results demonstrated elevated relative mRNA expression levels of inflammatory cytokines IL-6, IL-1 β , and TNF- α ($P<0.05$). Further ELISA analysis revealed corresponding increases in the protein expression levels of these three inflammatory cytokines in the offspring's peripheral blood ($P<0.001$). **Conclusion** Prenatal stress may mediate cognitive dysfunction in offspring by inducing lipid droplet accumulation in hippocampal astrocytes and associated neuroinflammation.

Keywords: prenatal stress; astrocytes; PLIN2; lipid droplet accumulation; cognitive dysfunction

Cited as: Yuan SQ, Zhou XD, Wang MC, et al. Effects of abnormal lipid metabolism in astrocytes on prenatal stress-induced cognitive impairment in offspring[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2026, 47(1): 90-96.

妊娠期间各种生理或心理应激会显著干扰母体的内分泌与免疫稳态,活化下丘脑-垂体-肾上腺轴,导致母体糖皮质激素水平升高。过量糖皮质激素经胎盘进入胎儿体内,干扰海马等关键脑区的发育,对妊娠结局及子代认知功能产生不良影响^[1-3]。海马组织富含糖皮质激素受体,长期暴露于高浓度糖皮质激素可致其结构损伤与神经可塑性下降,进而损害学习记忆等认知功能^[4-5]。

星形胶质细胞在中枢神经系统中承担神经递质调节、能量供给及血脑屏障维持等重要功能^[6]。研究表明,应激可诱导星形胶质细胞内脂滴积聚,提示其脂质代谢发生应激性重编程,该代谢异常可能进一步损害突触可塑性及神经元功能^[7-8]。脂滴包被蛋白(perilipin 2, PLIN2)作为脂滴的关键衣壳蛋白,通过结合脂滴表面抑制脂肪酸动员,从而维持脂滴稳定性^[9]。在 β -淀粉样蛋白(amyloid β oligomers, A β)寡聚物等病理条件下,星形胶质细胞中脂滴积累常伴随PLIN2表达显著上调^[10]。本研究聚焦海马星形胶质细胞及其脂质代谢异常,探讨孕期应激是否通过改变子代该细胞脂质代谢介导认知功能损伤,旨在为早期干预提供可行的分子靶点。

1 材料与方法

1.1 实验材料和仪器

抗PLIN2抗体(武汉博士德生物工程有限公司, A04328-1);抗GFAP抗体(ABclonal, A19058);抗GAPDH抗体(Abcam, ab181602);山羊抗兔IgG-HRP (ABclonal, AS014); DAPI(艾方生物,

AFIHC024-Dipi);抗荧光淬灭液(艾方生物, AFIHC040);BCA蛋白定量试剂盒(Thermo公司);ELISA试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司, ER0042、ER1094、ER1393);高效RIPA裂解液(雅梅生物, PC101);蛋白酶抑制剂(武汉博士德生物工程有限公司, AR1179);一步法PAGE凝胶快速制备试剂盒(雅酶生物, PG222);高速低温离心机(湖南湘仪);全波长酶标仪(塞维尔生物);Western blot电泳仪(塞维尔生物);动物行为学检测仪器及分析软件(上海吉量软件科技有限公司)。

1.2 孕期应激模型建立

6~8周龄SD雄性大鼠和雌性大鼠购自新疆医科大学动物实验中心,动物使用许可证号:SYXK(新)2023-0001。常规给予标准饲料与饮用水,25 \pm 1 $^{\circ}$ C室温,75%空气湿度,照明与黑暗时间均为12h,动物活动自由。严格遵守新疆医科大学动物伦理委员会的相关规定(动物实验伦理审批号:IACUC-20211214-27),符合动物行为规范。

14只SD孕鼠随机分为对照组与应激组,每组7只,对照组常规饲养,应激组于妊娠第15~21天接受限制性应激干预。限制性应激参照文献方法^[11]执行,具体流程为:将孕鼠置于透明限制器(8.6 cm \times 21.6 cm)内限制其活动,期间禁水禁食,每日分别于10:00、14:00及18:00三个时间开始刺激孕鼠,45 min/次。每组子代出生后,记录出生体重,哺乳期子代与其母代同笼饲养,连续记录子代出生后5天内的体重增长变化。子代出生后第21天断奶,每组相同性别子代同笼饲养,待子代

8~9周成年后做行为学测试,行为学测试结束后取材。本研究中子代行为学及后续分子生物学实验每组样本量均为6只。

1.3 成年子代行为学检测

1.3.1 旷场实验 采用上海吉量动物行为学视频分析软件记录分析,旷场的尺寸为100 cm(长)×100 cm(宽)×40 cm(高)。测试前先将8~9周龄子代大鼠放在实验房间适应30 min,之后把大鼠放在旷场的中心格,每只子代大鼠放置于固定位置,让大鼠自由探索5 min。测试结束后,把大鼠放置在饲养笼内。用75%乙醇清洁大鼠探索的区域,在充分干燥后开始下一只动物的测试。测试过程中记录大鼠的中央区运动距离、运动总距离以及停留时间和速度等数据^[12]。

1.3.2 高架十字迷宫实验 采用上海吉量动物行为学视频分析软件进行记录并分析,将子代大鼠放在实验房间内适应30 min,再放置于高架十字迷宫中,头朝向开放臂中心,每只子代大鼠均从迷宫中央区出发,记录大鼠5 min内进入开放臂及闭合臂的次数以及停留在各个臂内的时间(四肢均进入臂内计为1次)^[13]。

1.3.3 新物体识别实验 采用与旷场相同的方形开放场装置。选取形状/材质可区分且不可咬坏的实验物体,准备A、B(与A相同)与C(新异,与A、B不同)三种物体;为避免气味干扰,场地与各物体间以75%乙醇清洁并完全干燥。实验包含训练(T1)与测试(T2)两个阶段。T1:将A、B两物体置于场地对角线两端,将大鼠自中心点放入,自由探索5 min,记录其对A、B的探索时间(探索定义为鼻尖指向物体并在2~3 cm范围嗅探/触须扫动,攀坐不计)。T2(24 h后):以新物体C替换B,物体仍置于对角位置,将大鼠自同一位置放入,自由探索5 min,记录其对A、C的探索时间。为控制侧偏与物体偏好,A/C的物体种类与左右(或对角)位置在所有动物间进行完全平衡。通过比较测试阶段大鼠对新物体C与熟悉物体A的探索时间差异,来评估其识别记忆能力^[14]。

1.3.4 Y迷宫-新异臂探索实验 Y迷宫由3个臂组成,臂间夹角120°;采用每臂长50 cm、宽15 cm、高40 cm的装置。动物于实验房间适应30 min。实验分为训练与测试两阶段。训练阶段:用隔板封闭预定“新异臂”,将大鼠置于起始臂末端放入,自由探索5 min(录像记录)。测试阶段:间隔1 h后移除隔板开放三臂,将大鼠自同一起始臂放入,

自由探索5 min。期间记录各臂进入次数(四足完全进入计1次)、运动距离与停留时间。统计5 min内新臂运动距离/总距离的比例与新臂停留时间/总停留时间的比例^[15]。

1.4 油红O染色检测海马脂滴

分别取两组成年子代大鼠的海马组织,将新鲜海马组织用4%的多聚甲醛固定后,使用OCT包埋剂进行包埋,并制备厚度为8~10 μm的冰冻切片。切片于室温干燥15 min,浸入新鲜配制并过滤好的油红O工作液中,室温下避光染色10~15 min。染色结束后,将切片直接浸入60%异丙醇中分化。使用苏木素复染1 min,自来水冲洗返蓝5 min。封片,于显微镜下观察。

1.5 Western blot 检测子代大脑海马 PLIN2 的蛋白表达量

成年子代海马组织加入蛋白裂解液100 μL(RIPA:PMSF=100:1),组织研磨仪研磨裂解组织,4°C离心15 min(12 000×g)后取上清,用BCA试剂盒进行蛋白定量。每孔蛋白定量10 μL,10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离(电泳条件为:浓缩胶80 V,分离胶120 V,直至溴酚蓝前沿到达胶底)、转膜(转膜条件为200 mA恒流转膜2 h),TBST漂洗,5%脱脂牛奶室温封闭2 h,一抗PLIN2(1:500)4°C孵育过夜。次日,TBST漂洗,羊抗兔IgG(1:10 000)室温孵育1 h,漂洗后ECL显影观察条带,用ImageJ对条带进行光密度定量分析。目标蛋白水平用靶蛋白的光密度值/同膜GAPDH的光密度值表示。

1.6 qRT-PCR 检测 PLIN2 及炎症相关因子 mRNA 表达

Trizol法提取成年子代大鼠海马组织总RNA,反转录为cDNA。根据PerfectStartGreenqPCR SuperMix试剂说明书做实时定量PCR。配好反应体系,放入荧光定量PCR仪,反应条件为:95°C 15 min;94°C 20 s,60°C 34 s,40个循环。以GAPDH为内参,分析PLIN2、IL-6、IL-1β、TNF-α的mRNA相对表达水平。见表1。

1.7 免疫荧光染色子代大脑检测海马 GFAP、PLIN2 表达情况

将成年子代大鼠大脑组织用4%多聚甲醛后固定24 h以上,梯度乙醇脱水,石蜡包埋切片,切片厚度为3~4 μm,60°C烤片2 h,二甲苯、梯度乙醇脱蜡,采用柠檬酸钠盐(pH=6.0)95°C热修复法修复20 min,室温冷却1 h,PBS漂洗5 min×3次,

表1 引物序列

Tab.1 Primer sequences

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
<i>Plin2</i>	CTCCACTCCACTGTCCATCTGATTG	TCGTCCGTGTCGTCGTAGCC
<i>Il-6</i>	TCTCACAGCAGCATCTCGACAAG	CCACGGGCAAGACATAGGTAGC
<i>Il-1β</i>	GCCTTCTTGGGACTGATGTTGTTG	GTCTGTTGTGGGTGGTATCCTCTG
<i>Tnf-α</i>	ATGGGCTCCCTCTCAGTTCC	GCTCCTCCGCTTGGTTTG
<i>Gapdh</i>	ATGTTGCACACTCCTCC	CCGAGAGAGTGGTTCCATCG

过氧化氢阻断 15 min, PBS 漂洗 5 min \times 3 次, 封闭用山羊血清(工作液), 室温封闭 45 min, 兔抗 GFAP(1:100)、兔抗 PLIN2(1:100)、4 $^{\circ}$ C 过夜; 次日, PBS 漂洗 5 min \times 3 次, 偶联山羊抗兔 IgG(1:500)室温孵育 1 h; PBS 漂洗 3 次, DAPI 染核 10 min, PBS 漂洗 5 min \times 3 次, 抗荧光淬灭剂封片, 显微镜下拍照观察结果, ImageJ 进行统计光密度, Photoshop 完成作图。

1.8 ELSIA 检测子代大鼠外周血炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的含量

外周血炎症因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)检测根据试剂盒说明书进行操作。每孔加入 50 μ L 炎症因子标准品或样品, 立即向每个孔中加入 50 μ L HRP 酶结合抗体工作液, 混匀后, 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h, 洗涤液手动洗涤 5 次。每孔中加入 90 μ L 底物溶液(TMB), 37 $^{\circ}$ C 避光孵育 15 min。每孔中加入 50 μ L 终止液, 终止反应。用酶标仪检测在各孔的光密度(OD 值), 波长为 450 nm, 根据所测 OD 值计算出相应的浓度。

1.9 统计学分析

所有数据采用 GraphPad Prism 8.0 软件对实验数据进行统计学分析并绘图。定量数据服从正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示。两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

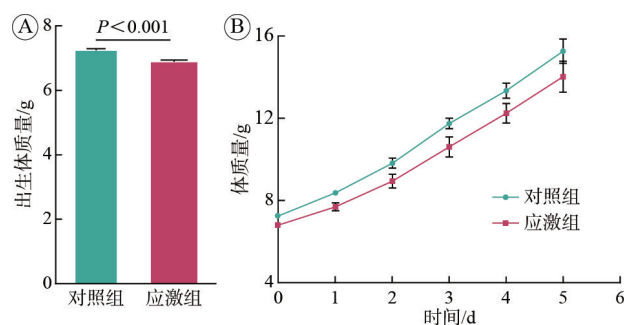
2 结果

2.1 孕期应激子代出生体质量及其增长速度下降

测定各组子代出生后第 0~5 天(P0~P5)的体质量, 结果表明出生时(P0), 应激组体质量低于对照组($P<0.001$, 图 1A); P1~P5 各时间点应激组体质量均小于对照组(图 1B)。由此可见, 孕期应激可以导致子代出生体质量下降, 并对其子代出生后早期体质量产生持续不利影响。

2.2 孕期应激子代成年期认知功能下降

为验证孕期应激对子代成年后认知功能及焦



A: 子代出生体质量; B: 子代体质量变化。

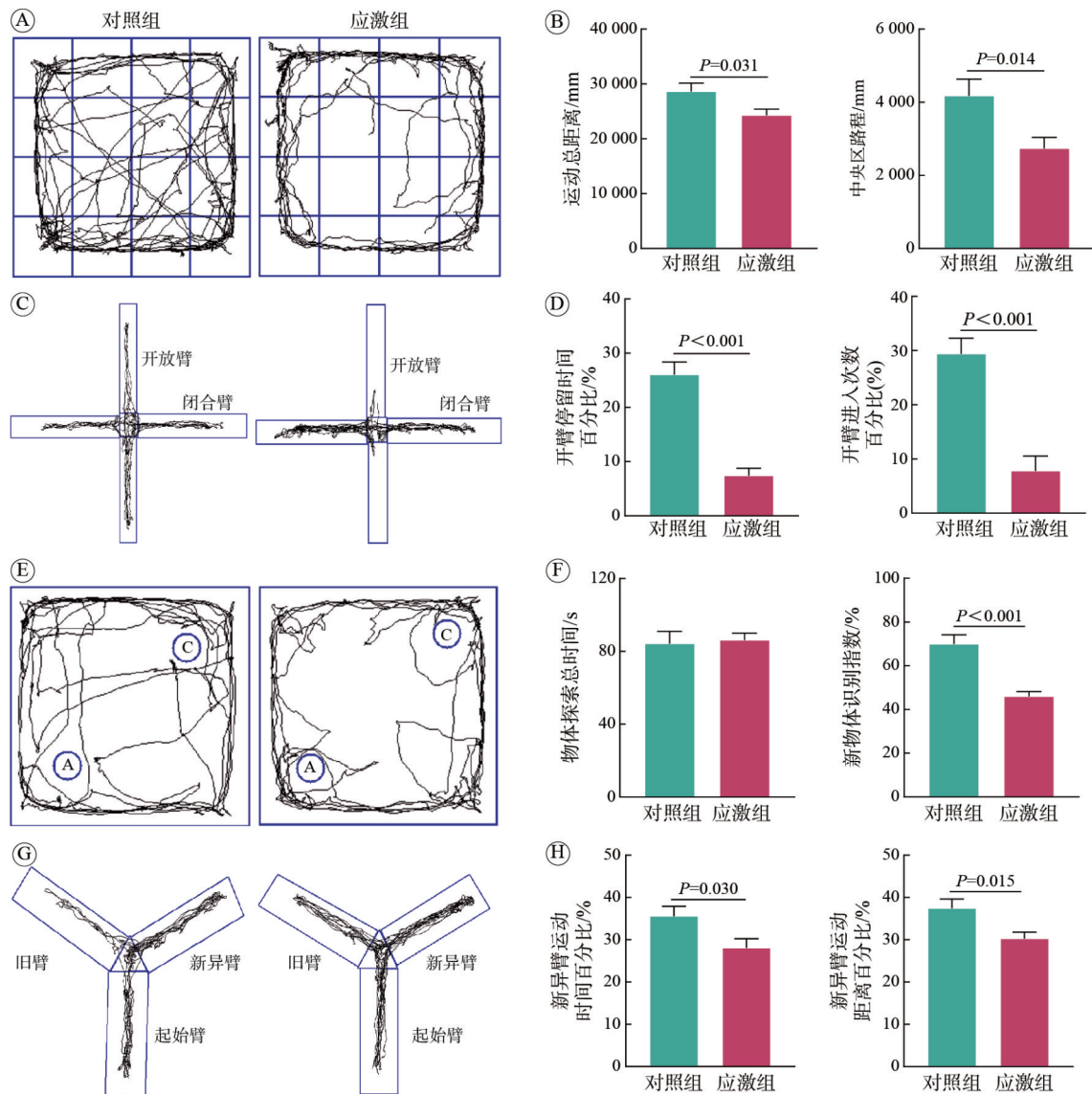
图 1 孕期应激子代出生体质量及其早期持续影响

Fig. 1 The birth weight of offspring exposed to maternal stress during pregnancy and its early persistent effects

虑样行为的影响, 在子代 8~9 周成年后分别用旷场试验、高架十字迷宫检测子代的焦虑样行为, 用 Y 迷宫、新物体识别检测其学习记忆。旷场实验结果表明, 与对照组比较, 应激组子代在旷场边缘运动(图 2A), 5 min 内的总运动距离($P<0.05$)和中心区的运动距离($P<0.05$, 图 2B)低于对照组。高架十字迷宫实验结果显示, 与对照组比较, 应激组子代进入开放臂次数($P<0.001$)和停留在开放臂的时间($P<0.001$, 图 2D)小于对照组。提示孕期应激致子代焦虑样改变。新物体识别实验结果显示, 两组对两个物体探索的总时间无统计学差异, 应激组子代对新物体的识别指数降低($P<0.001$, 图 2F)。Y 迷宫-新异臂实验中, 应激组大鼠出现新旧臂交换次数少, 新异臂中的探索时间($P<0.05$)、运动距离($P<0.05$, 图 2H)均少于对照组, 这提示其工作记忆和参考记忆都受到了损害。

2.3 孕期应激导致子代海马脂滴堆积

油红 O 染色结果显示, 应激组海马含有大量红色脂滴(图 3A)。海马是大脑学习记忆的重要中枢之一, 包括陈述性记忆和空间记忆, 其受损往往会破坏脑内学习记忆核心环路, 进而造成严重的认知功能障碍^[16]。检测脂滴相关分子 PLIN2 在子代海马的表达情况, 结果显示, 在 mRNA 水平, PLIN2 在应激组的表达升高($P<0.001$)。表明孕期



A: 对照组与应激组旷场运动轨迹图; B: 各组子代在旷场、中央区的运动路程定量分析; C: 对照组与应激组高架十字运动轨迹图; D: 各组子代在开臂停留时间、进入次数的百分比比较; E: 对照组与应激组新物体识别运动轨迹图; F: 各组子代物体探索总时间与新物体识别指数定量分析; G: 对照组与应激组Y迷宫运动轨迹图; H: 各组子代在新异臂运动时间、运动距离的百分比定量分析。

图2 孕期应激对成年子代认知功能影响的行为学检测

Fig. 2 Behavioral assessment of prenatal stress effects on cognitive function in adult offspring

应激会导致子代海马发生脂滴堆积(图3)。

2.4 孕期应激导致子代海马星形胶质细胞脂代谢异常

星形胶质细胞的代谢异常和神经退行性疾病有相关性^[17]。免疫荧光的检测星形胶质细胞中PLIN2蛋白的表达情况,在应激组中PLIN2蛋白的荧光信号覆盖面积相较于对照组增加($P < 0.01$)。进一步通过曼德斯共定位系数^[18]分析表明,应激组中PLIN2与星形胶质细胞的共定位程度高于对照组($P < 0.01$)。提示孕期应激可导致子代海马星形胶质细胞中脂滴蓄积。见图4。

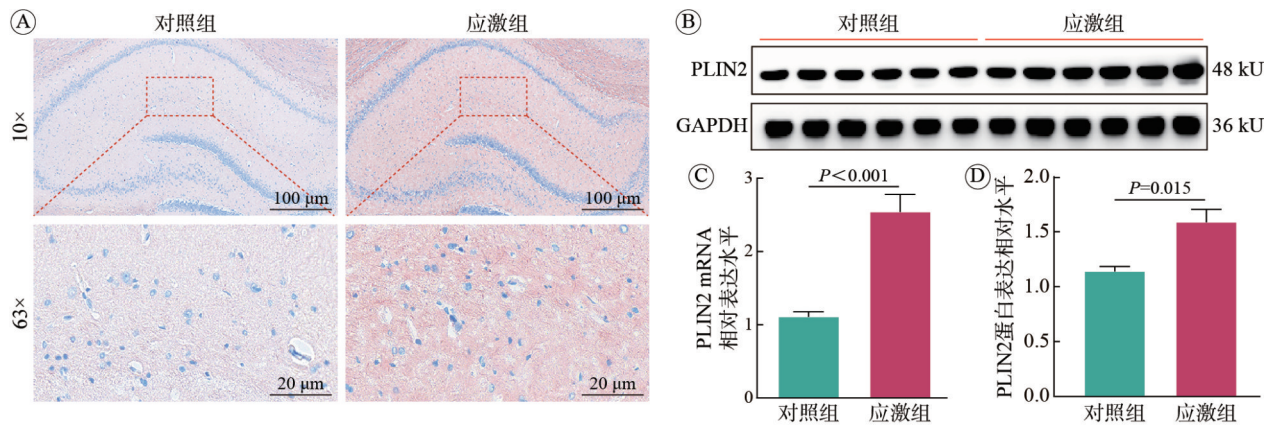
2.5 孕期应激导致子代海马和外周血炎症因子水

平升高

为检测孕期应激子代模型炎症水平, qRT-PCR检测发现, 孕期应激导致子代海马炎症因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的mRNA表达水平上调($P < 0.05$, 图5A)。进一步ELSIA检测显示, 子代外周血中这3种炎症因子的蛋白表达水平也相应出现升高($P < 0.001$, 图5B)。以上结果提示, 孕期应激模型的子代海马内存在炎症反应。

3 讨论

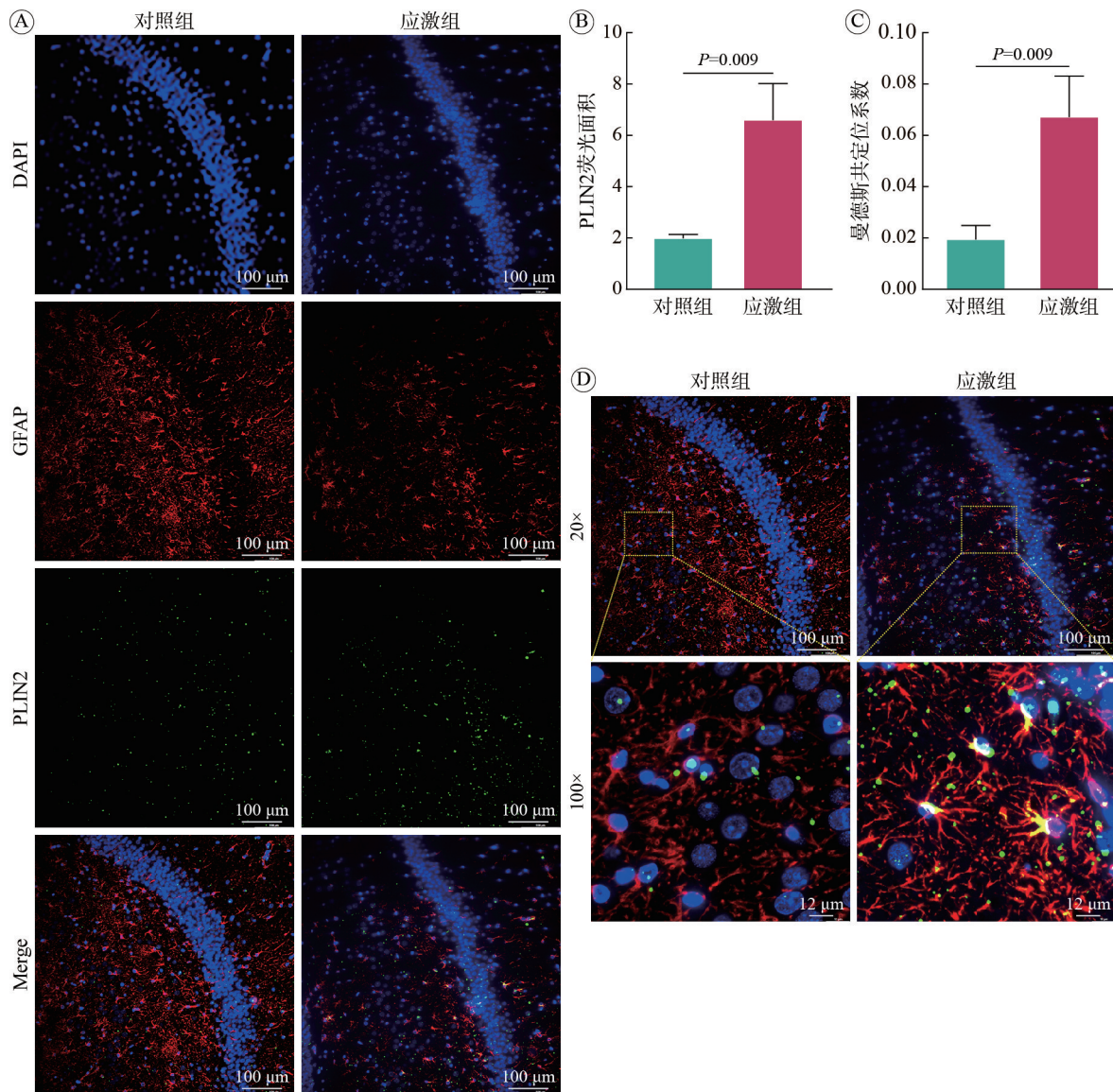
星形胶质细胞是中枢神经系统最多的胶质细胞, 在调节血脑屏障的完整性、维持脑内细胞外



A: 光镜下成年子代海马油红O染色(上10×, 下63×); B: Western blot检测海马PLIN2蛋白的表达; C: qRT-PCR检测海马PLIN2 mRNA的表达; D: 海马PLIN2蛋白积分光密度值定量分析。

图3 孕期应激对成年子代海马脂代谢影响

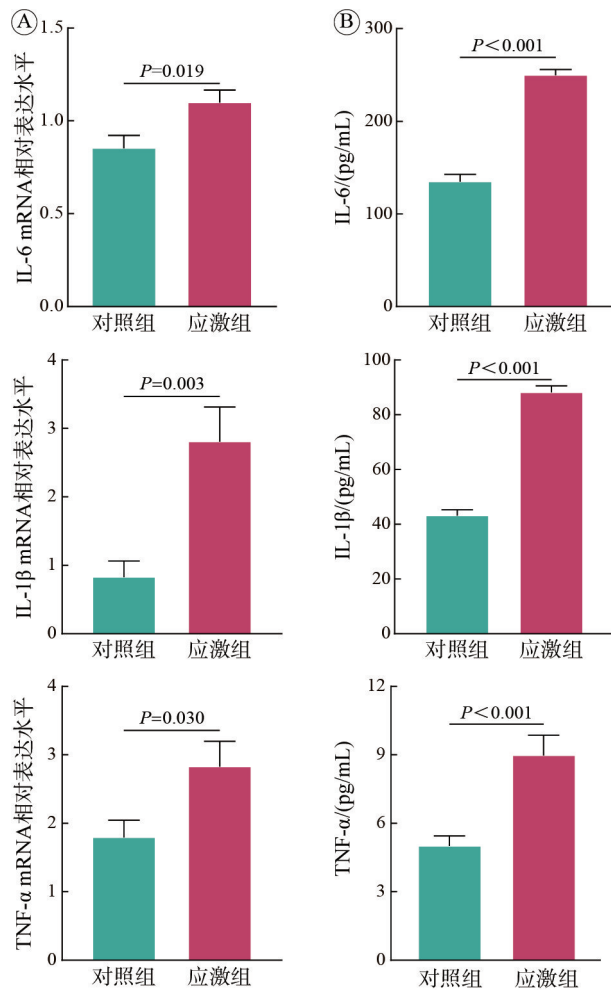
Fig. 3 Effects of prenatal stress on hippocampal lipid metabolism in adult offspring



A: 光镜下成年子代免疫荧光染色(20×); B: PLIN2荧光面积; C: 曼德斯共定位系数; D: 光镜下成年子代免疫荧光共定位(20×, 100×)。

图4 孕期应激导致子代海马星形胶质细胞脂代谢影响

Fig. 4 Effects of maternal stress during pregnancy on lipid metabolism in hippocampal astrocytes of offspring



A: qRT-PCR 检测海马 IL-6 mRNA、IL-1 β mRNA、TNF- α mRNA 的表达; B: ELISA 检测外周血 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达。

图 5 孕期应激导致子代海马炎症因子水平检测

Fig. 5 Detection of inflammatory factor levels in the hippocampus of offspring following maternal stress during pregnancy

离子稳态以及支持神经元等方面起重要作用^[19]。这类细胞也是孕期应激等不良环境因素的关键敏感靶标。本研究提示, 孕期应激会导致子代认知功能障碍, 并且这种认知功能障碍与子代海马的脂代谢紊乱有关联。

行为学实验观察发现经历孕期应激的子代大鼠出现了焦虑样行为及认知功能障碍, 且与对照组比较, 应激组子代大鼠出生后体重偏低, 且体重增长速度慢, 提示应激可能对整个机体的代谢功能产生广泛影响。为探究中枢神经系统内脂质代谢的变化, 本研究进一步对海马组织进行了脂滴沉积检测。油红 O 染色显示, 应激组子代海马组织中脂滴数目较对照组增加, 这提示脂质代谢可能出现了紊乱。PLIN 家族蛋白是关键的脂滴调控因子, 其中 PLIN2 的累积能够抑制脂肪酸的释

放, 阻止脂解的发生, 保护脂滴不被降解。本研究采用 qRT-PCR 和 Western Blot 分别检测海马组织 PLIN2 在 mRNA 和蛋白水平上的表达, 结果显示应激组子代中的 PLIN2 表达均升高。免疫荧光染色也验证了 PLIN2 在应激组海马星形胶质细胞有表达上调现象。这些发现表明, 孕期应激可能通过增加子代海马星形胶质细胞中 PLIN2 表达, 促进脂滴积累, 进而介导炎症的发生。为了探究炎症反应的状态, 本研究采用 qRT-PCR 和 ELISA 检测了海马组织和外周血中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达情况, 结果显示, 这些炎症因子的表达在应激组中均升高。

本研究进一步探究了星形胶质细胞中脂滴积聚致炎引起认知功能损害的机制, 并结合现有文献进行了分析。PLIN2 作为脂滴表面的核心骨架蛋白, 其功能具有双重性: 一方面, PLIN2 是脂滴的“建筑师”, 通过促进中性脂的包装与储存, 对维持细胞脂质缓冲能力至关重要; 另一方面, PLIN2 又是脂质代谢的“动态阀门”, 在基础状态下保护储存的脂质免受过早分解, 而在能量需求或应激状态下, 则通过介导程序性脂解(如脂噬)来协调脂质的可控释放与清除。本研究发现 PLIN2 在应激组海马表达上调, 而 PLIN2 的脂解抑制作用会加重星形胶质细胞的脂滴堆积。有研究表明, 由于线粒体脂解能力下降引起的脂滴堆积可以通过引起神经元的氧化应激、小胶质细胞的激活和脱髓鞘, 导致突触丧失、认知障碍等典型的神经退行性病变特征^[20-21]。使用二甲双胍处理原代真皮成纤维细胞证明 PLIN2 和 IL-6 存在正相关, 而小鼠海马长期处于高 IL-6 环境中会出现严重的神经退行性病变和脱髓鞘现象, 显著削弱其长时程增强作用, 并且 IL-6 还会降低神经甾体的产生, 增加皮质酮的水平, 从而影响认知功能^[22-23]。同时, 在高 IL-6 环境中, 存在 IL-1 β 和 TNF- α 等炎症性细胞因子基因的表达增加, 与本研究结果基本一致。TNF- α 和 IL-1 β 与许多神经退行性病变有关, 而且 IL-1 β 可以促进 IL-6 的生成, 并刺激星形胶质细胞中诱导型一氧化氮合酶的活性, 显著增加 NO 和过氧亚硝酸盐的水平, 导致中枢神经系统的损伤^[24]。而使用花青素、橙皮素等抗氧化剂可以通过抑制神经炎症有效缓解炎症对认知功能的损害^[25], 这从反向角度提示了神经炎症可能是导致认知功能障碍的一个重要原因。另外, 应激刺激小胶质细胞产生大量的活性氧引起脂质过氧化产生醛类物

质, 损伤神经元、破坏神经胶质细胞-神经元乳酸穿梭加剧神经退行性病变等由星形胶质细胞脂质代谢紊乱介导机制也会导致认知功能障碍^[26-28]。这些机制提示星形胶质细胞的脂代谢紊乱会通过IL-6驱动神经炎症的发生, 进而导致突触受损和认知功能障碍。

综上所述, 本研究揭示了孕期应激通过引发子代海马星形胶质细胞脂滴堆积, 进而诱导神经炎症与神经元损伤, 最终导致认知功能障碍。但星形胶质细胞脂滴影响认知的具体机制尚需进一步验证, 且动物模型(大鼠)与人类可能存在差异。未来研究将聚焦于脂代谢紊乱调控认知的分子机制, 并探索干预策略, 为临床转化提供理论基础。

作者贡献 廖礼彬: 策划研究目标及目的; 袁孙强、周晓丹: 设计并完成实验, 收集分析数据, 撰写论文; 王梦慈、周献容: 完成动物行为学实验, 整理数据; 赵子斌、范芳菲、李政: 动物饲养及造模。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: 101381364@qq.com。

参考文献

- 1 Liu MY, Wei LL, Zhu XH, et al. Prenatal stress modulates HPA axis homeostasis of offspring through dentate TERT independently of glucocorticoids receptor [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28 (3): 1383-1395.
- 2 Glover V, O' Connor TG, O' Donnell K. Prenatal stress and the programming of the HPA axis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35 (1): 17-22.
- 3 孙绪琪, 吴伟, 徐若飞, 等. 孕期应激对子代呼吸系统影响的研究进展 [J/OL]. <https://xuebao.301hospital.com.cn/article/doi/10.12435/j.issn.2095-5227.25032302>.
- 4 Moog NK, Nolvi S, Kleih TS, et al. Prospective association of maternal psychosocial stress in pregnancy with newborn hippocampal volume and implications for infant social-emotional development [J]. *Neurobiol Stress*, 2021, 15: 100368.
- 5 Lei AA, Phang V, Lee YZ, et al. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus-A Mini Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (7): 2940.
- 6 Vanherle S, Loix M, Miron VE, et al. Lipid metabolism, remodelling and intercellular transfer in the CNS [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2025, 26 (4): 214-231.
- 7 Smolič T, Tavčar P, Horvat A, et al. Astrocytes in stress accumulate lipid droplets [J]. *Glia*, 2021, 69 (6): 1540-1562.
- 8 van Deijk AF, Camargo N, Timmerman J, et al. Astrocyte lipid metabolism is critical for synapse development and function in vivo [J]. *Glia*, 2017, 65 (4): 670-682.
- 9 Zhang LX, Zhou YF, Yang ZB, et al. Lipid droplets in central nervous system and functional profiles of brain cells containing lipid droplets in various diseases [J]. *J Neuroinflammation*,

2025, 22 (1): 7.

- 10 Zhang H, Huang YZ, Wang W. Aβ oligomers promote lipid droplet accumulation and inflammatory responses in astrocytes but not neurons [J]. *Brain Res Bull*, 2025, 231: 111556.
- 11 Buss C, Davis EP, Shahbaba B, et al. Maternal Cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (20): E1312-E1319.
- 12 Hoban AE, Moloney RD, Golubeva AV, et al. Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota depletion during adulthood in the rat [J]. *Neuroscience*, 2016, 339: 463-477.
- 13 Schneider P, Ho YJ, Spanagel R, et al. A novel elevated plus-maze procedure to avoid the one-trial tolerance problem [J]. *Front Behav Neurosci*, 2011, 5: 43.
- 14 Lueptow LM. Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice [J]. *JoVE*, 2017 (126): 55718.
- 15 Prieur E, Jadavji N. Assessing spatial working memory using the spontaneous alternation Y-maze test in aged male mice [J]. *Bio Protoc*, 2019, 9 (3): e3162.
- 16 付有娟, 刘志宏, 赵枫, 等. 母鼠孕期慢性应激对子代学习记忆功能及海马脑源性神经营养因子表达的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2020, 37 (3): 267-273.
- 17 Jurič DM, Kržan M, Lipnik-Stangelj M. Histamine and astrocyte function [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 774-783.
- 18 Dunn KW, Kamočka MM, McDonald JH. A practical guide to evaluating colocalization in biological microscopy [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300 (4): C723-C742.
- 19 Lee JA, Hall B, Allsop J, et al. Lipid metabolism in astrocytic structure and function [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 112: 123-136.
- 20 Mi YS, Qi GY, Vitali F, et al. Loss of fatty acid degradation by astrocytic mitochondria triggers neuroinflammation and neurodegeneration [J]. *Nat Metab*, 2023, 5 (3): 445-465.
- 21 柴冰茹, 田晓寒, 吕梦姣, 等. 母代孕期应激在损伤成年子代认知功能中对CX3CL1/CX3CR1轴的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2024, 45 (3): 283-289.
- 22 Conte M, Medici V, Malagoli D, et al. Expression pattern of perilipins in human brain during aging and in Alzheimer's disease [J]. *Neuropathology Appl Neurobio*, 2022, 48: e12756.
- 23 Parks EE, Logan S, Yeganeh A, et al. Interleukin 6 reduces allopregnanolone synthesis in the brain and contributes to age-related cognitive decline in mice [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61 (10): 1308-1319.
- 24 Rauf A, Badoni H, Abu-Izneid T, et al. Neuroinflammatory markers: key indicators in the pathology of neurodegenerative diseases [J]. *Molecules*, 2022, 27 (10): 3194.
- 25 Muhammad T, Ikram M, Ullah R, et al. Hesperetin, a Citrus Flavonoid, attenuates LPS-induced neuroinflammation, apoptosis and memory impairments by modulating TLR4/NF-κB signaling [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (3): 648.
- 26 Smith AN, Shaughnessy M, Collier S, et al. Therapeutic targeting of microglia mediated oxidative stress after neurotrauma [J]. *Front Med*, 2022, 9: 1034692.
- 27 Bogie JFJ, Haidar M, Kooij G, et al. Fatty acid metabolism in the progression and resolution of CNS disorders [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 198-213.
- 28 Liu L, MacKenzie KR, Putluri N, et al. The Glia-neuron lactate shuttle and elevated ROS promote lipid synthesis in neurons and lipid droplet accumulation in Glia via APOE/D [J]. *Cell Metab*, 2017, 26 (5): 719-737.

(责任编辑: 孟晓彤)