

DOI: 10.11883/bzycj-2024-0216

# 突触后支架蛋白 Preso 在颅脑冲击伤诱导创伤后应激障碍中的作用机制\*

曹紫萱<sup>1,2</sup>, 张卓媛<sup>1,3</sup>, 刘丹<sup>1,3</sup>, 李田晶<sup>1,3</sup>, 廖丹<sup>1</sup>, 张敏<sup>1</sup>, 葛俊苗<sup>1</sup>, 罗鹏<sup>1</sup>, 李新<sup>1</sup>

(1. 空军军医大学西京医院, 陕西 西安 710032;

2. 空军军医大学基础医学院, 陕西 西安 710032;

3. 西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069)

**摘要:** 将36只雄性C57小鼠随机分为对照组(Sham组)、3.5 MPa 颅脑冲击伤(blast-related traumatic brain injury, bTBI)组、4.5 MPa bTBI组、5.5 MPa bTBI组、4.5 MPa bTBI+生理盐水组(bTBI+SA组)、4.5 MPa bTBI+小分子多肽组(bTBI+TAT-FERM组), 每组6只; 将12只 Preso<sup>-/-</sup>小鼠随机分为 Sham组和4.5 MPa bTBI组, 每组6只。对小鼠进行bTBI造模, 完成后常规饲养2周, 4.5 MPa bTBI+生理盐水组和4.5 MPa bTBI+TAT-FERM组在bTBI造模后每天通过尾静脉给药1次, 连续给药5 d。与对照组相比, 3.5 MPa bTBI组小鼠焦虑抑郁行为改变不显著; 4.5 MPa bTBI和5.5 MPa bTBI组小鼠出现创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)样症状。与对照组相比, 4.5 MPa bTBI组 Preso/mGluR1 复合体形成增加, 使用TAT-FERM可阻断 Preso 与 mGluR1 的相互作用, 可在不改变 Preso/mGluR1 复合体组成分子蛋白表达的情况下抑制 Preso/mGluR1 复合体形成, 并且改善 bTBI 所导致的 PTSD 症状。bTBI 促进 Preso/mGluR1 复合体形成是 bTBI 诱致 PTSD 症状的重要分子病理机制, 通过阻断 Preso 与 mGluR1 相互作用可减轻 bTBI 对 PTSD 的影响, 进而为治疗 bTBI 相关的 PTSD 提供了潜在靶点。

**关键词:** 颅脑冲击伤; 创伤后应激障碍; 突触后支架蛋白; 代谢性谷氨酸受体; 小分子多肽

中图分类号: O383

国标学科代码: 13035

文献标志码: A

## Role mechanism of the postsynaptic scaffold protein Preso in the induction of post-traumatic stress disorder by blast traumatic brain injury

CAO Zixuan<sup>1,2</sup>, ZHANG Zhuoyuan<sup>1,3</sup>, LIU Dan<sup>1,3</sup>, LI Tianjing<sup>1,3</sup>, LIAO Dan<sup>1</sup>,

ZHANG Min<sup>1</sup>, GE Junmiao<sup>1</sup>, LUO Peng<sup>1</sup>, LI Xin<sup>1</sup>

(1. Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China;

2. Basic Medical Science Academy, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China;

3. College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi, China)

**Abstract:** To investigate the mechanism of post-synaptic scaffold protein Preso in the exacerbation of post-traumatic stress disorder (PTSD) by blast-related traumatic brain injury (bTBI), thirty-six male C57 mice were randomly divided into the control group (Sham group), 3.5 MPa bTBI group, 4.5 MPa bTBI group, 5.5 MPa bTBI group, 4.5 MPa bTBI+saline group, 4.5 MPa bTBI+small molecule interfering peptide (TAT-FERM) group, and 6 mice in each group. And twelve Preso<sup>-/-</sup> mice were randomly divided into sham group and 4.5 MPa bTBI group, with 6 mice in each group. The mice were subjected to bTBI modelling and were routinely kept for 2 weeks after completion. 4.5 MPa bTBI+saline group and 4.5 MPa bTBI+TAT-FERM group were administered once a day through the tail vein for 5 consecutive days after bTBI modelling. Compared with the

\* 收稿日期: 2024-07-01; 修回日期: 2024-10-22

基金项目: 国家重点研发计划(2020-JCJQ-ZD-254-04); 国家自然科学基金(82171321)

第一作者: 曹紫萱(2001—), 女, 博士研究生, zixuancao2022@163.com

通信作者: 李新(1984—), 女, 博士, 副教授, li\_xin\_mail@126.com

control group, the anxiety and depression behavior of 3.5 MPa bTBI mice was not significantly changed. Mice in the 4.5 MPa bTBI and 5.5 MPa bTBI groups showed significant PTSD symptoms and promoted the formation of the Preso/mGluR1 complex. The use of TAT-FERM blocked the interaction between Preso and mGluR1, inhibited the formation of Preso/mGluR1 complex without altering the expression of Preso/mGluR1 complex component proteins, and ameliorated PTSD symptoms caused by bTBI. Results display that the promotion of Preso/mGluR1 complex formation by bTBI is an important molecular pathological mechanism by which bTBI induces PTSD symptoms. The effect of bTBI on PTSD can be attenuated by blocking the interaction between Preso and mGluR1, providing a potential target for the treatment of bTBI-associated PTSD.

**Keywords:** blast traumatic brain injury; post-traumatic stress disorder; postsynaptic scaffolding proteins; metabotropic glutamate receptors; small molecule peptides

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是现代战争中最主要的创伤类型,其中炸药、炮弹等爆炸所产生的冲击波是引起颅脑损伤的重要原因<sup>[1]</sup>。美军有关退伍军人的流行病学调查研究显示,颅脑冲击伤(blast-related traumatic brain injury, bTBI)的发生率接近 10%,且有 15%的 bTBI 伤员会在退伍后产生一系列创伤后的心理应激反应,以创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)最典型<sup>[2-3]</sup>。PTSD 是一种在重大创伤事件后出现的严重精神疾病,表现出对创伤记忆的过度反应、恐惧消退受损等临床特征,对家庭和社会造成极大的负担。目前,对于 bTBI 与 PTSD 之间产生相关性的具体机制仍不清楚,导致缺少有效的诊断标志物和药物治疗靶点。

大量的研究表明, TBI 导致的神经元兴奋性毒性损伤是引起继发性脑损害的重要机制之一,与突触后谷氨酸能受体功能异常密切相关<sup>[4]</sup>。Preso(也称 Preso1)是近期发现的一种突触后支架蛋白分子,可通过其 FERM 结构域与代谢性谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)形成突触后蛋白复合体,在神经元突触可塑性的调节过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。进一步的研究发现, TBI 后 Preso 促进 mGluR1 介导的神经元兴奋性毒性损伤,其具体机制与 Preso/mGluR1 复合体的形成有关<sup>[6]</sup>。但是, Preso/mGluR1 复合体在 bTBI 诱导 PTSD 样焦虑抑郁行为中的作用尚不明确。因此,本研究在构建小鼠 bTBI 模型的基础上,探讨 Preso/mGluR1 复合体在 bTBI 相关 PTSD 中的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

本实验采用约 8 周龄的雄性 C57 小鼠和 Preso 基因敲除(*Preso*<sup>-/-</sup>)小鼠,分别由空军军医大学实验动物中心和上海南方模式生物科技公司提供。小鼠饲养在 20~25 °C 的环境中,明暗交替时间为 12 h : 12 h,通风良好,自由进食与饮水。将 36 只 C57 小鼠适应性喂养 1 周后,随机分为对照组(Sham 组)、3.5 MPa bTBI 组、4.5 MPa bTBI 组、5.5 MPa bTBI 组、4.5 MPa bTBI+生理盐水组(bTBI+SA 组)和 4.5 MPa bTBI+小分子多肽组(bTBI+TAT-FERM 组),每组各 6 只;将 12 只 *Preso*<sup>-/-</sup>小鼠适应性喂养 1 周后,随机分为 Sham 组和 4.5 MPa bTBI 组,每组各 6 只。所有动物实验均经空军军医大学动物伦理委员会批准,许可证号为 20210419。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 冲击波模型的建立

本实验采用 BST- I 型生物激波管(陆军军医大学大坪医院)模拟 bTBI。每组 6 只小鼠麻醉后放于生物激波管末端动物固定架上,距离激波管末端挡板 10 cm 处,且均位于同一垂直平面上,右侧头部朝向冲击波来源方向,同时通过激波管爆炸冲击波(驱动段压力分别为 3.5、4.5 或 5.5 MPa)造成单次 bTBI。

#### 1.2.2 药物干预

实验所使用的小分子干扰多肽 TAT-FERM 由南京金斯瑞公司合成,通过小鼠尾静脉注射的方式将 TAT-FERM 以 3 nmol/g(小鼠体重)/天 10 μg/g 的剂量给药,4.5 MPa bTBI 造模后连续给药 5 d。

#### 1.2.3 旷场实验

每个旷场试验箱的尺寸为 40 cm × 40 cm × 35 cm,测试前首先将旷场反应箱底部、放置物以及侧壁

用 75% 酒精清理消毒, 防止之前小鼠所残留的气味、大小便等影响测试准确性; 将小鼠从饲养笼里取出, 背向实验者放在旷场的中央区域, 拉上帘子后实验者迅速离开, 任由小鼠在旷场反应箱中自由活动; 测试结束后要用 75% 酒精清理消毒整个旷场箱体, 等待晾干后更换小鼠继续重复以上实验(在测试下一只小鼠前需将酒精完全挥发)。利用 Smart 3.0 视频分析软件进一步分析小鼠在 15 min 内在中心位置的次数和运动距离百分比。如果小鼠更倾向于在旷场试验箱中间运动, 被认为是抗焦虑行为, 反之则是焦虑行为。

#### 1.2.4 高架十字迷宫实验

高架十字迷宫装置通常由两段开臂和两段闭臂构成, 距离地面高度 51 cm, 各臂长 66 cm, 宽 5 cm, 闭臂臂高 15 cm, 测试前要用 75% 酒精清理确保整个高架十字迷宫装置的清洁, 尽可能创造一个干净、无味道的理想试验环境; 将小鼠从饲养笼里取出, 背向实验者将小鼠轻轻放在高架十字迷宫装置的中央区域, 并使其面向开臂, 拉上帘子后迅速安静的离开; 实验结束后将其取出放回饲养笼, 做好实验完成动物的标记信息, 用 75% 酒精和纸巾清洁迷宫, 等待晾干后更换小鼠继续重复以上实验。用 Smart 3.0 视频软件进一步分析, 记录小鼠进入开臂的次数(open arm entry, OE,  $n_{oe}$ )和进入开臂的时间(arm opening time, OT,  $t_{ot}$ ), 进入闭臂的次数(closed arm entry, CE,  $n_{ce}$ )和进入闭臂的时间(arm closing time, CT,  $t_{ct}$ ), 计算小鼠进入开臂次数的百分比  $\gamma_{n_{oe}} = \frac{n_{oe}}{n_{oe} + n_{ce}} \times 100\%$  以及进入开臂时间的百分比  $\gamma_{t_{ot}} = \frac{t_{ot}}{t_{ot} + t_{ct}} \times 100\%$ 。

#### 1.2.5 免疫印记杂交 (Western blot)

bTBI 造模后第 17 d 每组取 3 只小鼠进行免疫印记杂交实验。提取蛋白时, 在新鲜的小鼠皮层脑组织样品中加入 RIPA 裂解液并匀浆, 离心后取上清, 制备好的蛋白样品于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存。使用 BCA 法测定蛋白样品浓度, 在 10% 的聚丙烯酰胺凝胶中电泳, 转膜至 PVDF 膜, 5% 脱脂牛奶封闭 2 h。一抗 Preso (1 : 1000, Abclonal)、mGluR1 (1 : 800, Abcam)、 $\beta$ -actin (1 : 1000, Proteintech) 于  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  孵育过夜, 在常温下二抗孵育 2 h, 在发光仪 (ChemiDoc Touch, Bio-Rad) 对条带发光。

#### 1.2.6 苏木精-伊红 (H&E) 染色

bTBI 造模后第 17 d 每组取 3 只小鼠进行 H&E 染色。将石蜡包埋好的脑组织切成  $10\text{ }\mu\text{m}$  薄片, 然后放入甲醇中脱脂 2 min, 再依次浸入 95% 乙醇、70% 乙醇和蒸馏水中进行脱水处理, 每次均为 2 min。将脱水后的切片依次浸入 hematoxylin 染料、蒸馏水、酸性洗涤剂 and eosin 染料中 10 min, 再次脱水后进行透明化处理并封片。

#### 1.2.7 统计学分析

实验数值以  $\bar{x} \pm s$  表示, 利用 GraphPad Prism 9.0 进行统计学分析与作图。多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 若方差齐性, 则用 Turkey 检验法进行两组间比较, 以  $P < 0.05$  表示数据具有统计学差异。

## 2 结 果

### 2.1 bTBI 可诱导小鼠 PTSD 样焦虑抑郁行为

分别使用驱动段压力为 3.5、4.5 和 5.5 MPa 的爆炸冲击波建立小鼠 bTBI 模型, 波形曲线(图 1)显示, 小鼠头部实际受到的冲击波超压峰值分别为 225、360 和 410 kPa。在造模后第 15 d 和第 16 d 分别对各组小鼠进行旷场实验和高架十字迷宫实验的行为学检验。旷场实验结果显示(表 1), 与 Sham 组相比, 3.5 MPa bTBI 组进入中心区域次数和中心区域运动距离百分比无明显差异; 4.5 和 5.5 MPa bTBI 组进入中心区域次数和中心区域运动距离百分比均显著降低 ( $P < 0.05$ )。高架十字迷宫实验结果显示(表 2), 与 Sham 组相比, bTBI 各组进入开臂次数百分比 ( $\gamma_{n_{oe}}$ ) 和进入开臂时间百分比 ( $\gamma_{t_{ot}}$ ) 均显著降低 ( $P < 0.05$ )。在造模后第 17 d H&E 染色显示(图 2), 与 Sham 组相比, 3.5 MPa bTBI 组小鼠未见明显组织、细胞结构损伤; 4.5 和 5.5 MPa 组皮层组织出现部分细胞结构破坏。以上结果表明, bTBI 可诱导小鼠 PTSD 样焦虑抑郁行为。

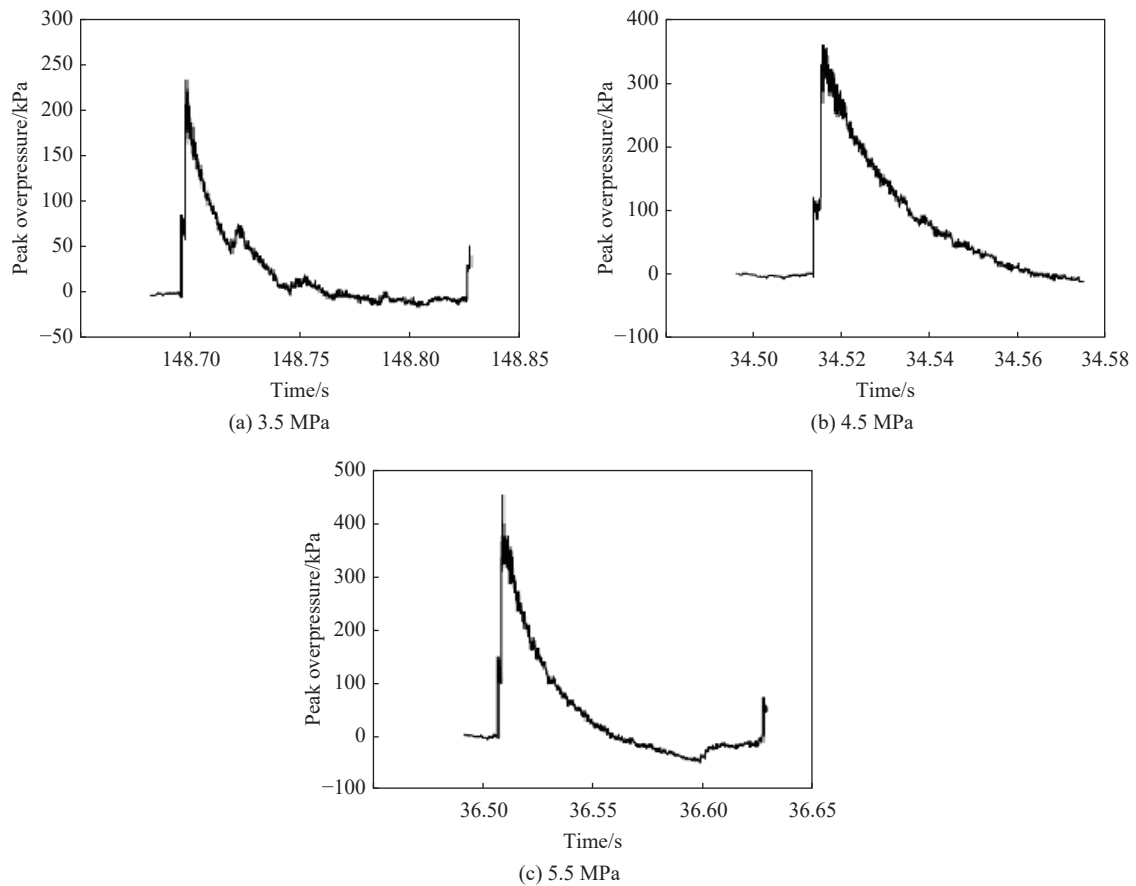


图 1 3 组不同驱动压力爆炸冲击波实际加载的波形曲线

Fig. 1 Three types of waveform curves for actual loading of blast shock wave with different driving pressures

表 1 4 组小鼠旷场实验结果对比

Table 1 Comparison of results of four groups of mice in open-field experiment

分组	进入中心区域次数	中心区域运动距离百分比/%
Sham	5.83±0.65	15.12±1.74
3.5 MPa bTBI	5.67±0.52	14.75±1.55
4.5 MPa bTBI	4.33±0.44	10.43±1.16
5.5 MPa bTBI	3.50±0.55	7.47±0.37

表 2 4 组小鼠高架十字迷宫实验结果的比较

Table 2 Comparison of results of elevated cross maze experiments in four groups of mice

分组	$\gamma_{noc}/\%$	$\gamma_{not}/\%$
Sham	14.02±1.32	12.15±1.55
3.5 MPa bTBI	10.57±0.83	10.03±0.54
4.5 MPa bTBI	9.41±0.96	8.11±0.88
5.5 MPa bTBI	5.38±0.75	4.95±1.28

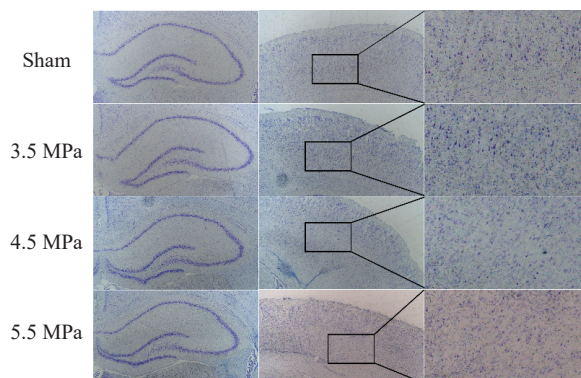


图 2 4 组小鼠脑组织 HE 染色结果的比较

Fig. 2 Comparison of HE staining results in brain tissue of four groups of mice

## 2.2 *Preso*<sup>-/-</sup>动物 bTBI 造模后未见明显焦虑抑郁样行为

Zhang 等<sup>[6]</sup>前期已建立 *Preso*<sup>-/-</sup>动物, 实验表明 *Preso* 基因敲除不影响健康成年小鼠的运动、焦虑和空间记忆。为了确定 *Preso* 是否与 bTBI 诱导的 PTSD 样焦虑抑郁行为有关, 选择驱动段压力为 4.5 MPa 的爆炸冲击波建立 bTBI 模型, 通过旷场实验和高架十字迷宫实验对 *Preso*<sup>-/-</sup>小鼠进行行为学检验。旷场实验结果(表 3)显示, 与 Sham 组相比, bTBI 组进入中心区域次数和中心区域运动距离百分比无明显差异。高架十字迷宫实验结果(表 4)显示, 与 Sham 组相比, bTBI 组  $\gamma_{noc}$  和  $\gamma_{not}$  无明显差异。以上结果表明, *Preso* 可能是 bTBI 诱导 PTSD 样焦虑抑郁状态的关键因素。

表 3 2 组 *Preso*<sup>-/-</sup>小鼠旷场实验结果对比

分组	进入中心区域次数	中心区域运动距离百分比/%
Sham	6.33±0.65	14.81±0.84
bTBI	5.33±0.52	13.94±1.35

表 4 2 组 *Preso*<sup>-/-</sup>小鼠高架十字迷宫实验结果比较

分组	$\gamma_{noc}/\%$	$\gamma_{not}/\%$
Sham	13.34±0.98	11.15±1.43
bTBI	12.55±1.28	10.03±1.24

## 2.3 *Preso*/mGluR1 复合体在 bTBI 后的表达变化

bTBI 损伤后, 对 C57 小鼠脑组织进行 Western blot 检测, 结果显示 bTBI 组中的 *Preso* 和 mGluR1 与 Sham 组相比表达无显著性差异(图 3(a))。进一步的免疫共沉淀结果显示 bTBI 组中 *Preso* 与 mGluR1 之间的相互作用显著增多( $P < 0.05$ , 图 3(b))。以上结果提示, bTBI 并不影响 *Preso*/mGluR1 复合体中相关分子的表达变化, 而是会增加 *Preso* 与 mGluR1 之间的相互作用, 进而促进 *Preso*/mGluR1 复合体的形成。

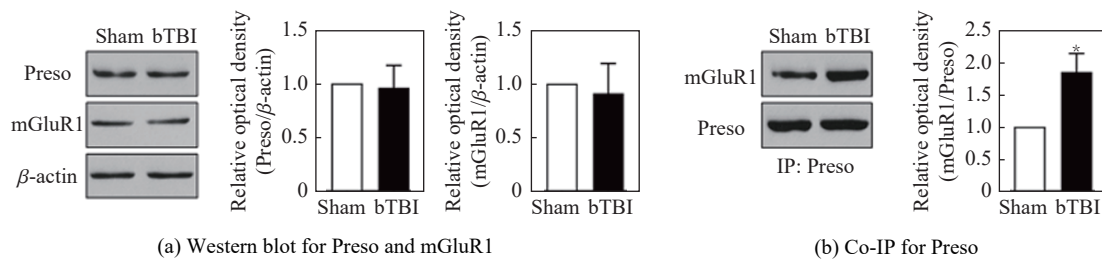


图 3 *Preso*/mGluR1 复合体在 bTBI 后的表达变化

Fig. 3 Alteration of *Preso*/mGluR1 complex after bTBI

## 2.4 TAT-FERM 可阻断 bTBI 后 *Preso* 与 mGluR1 之间的相互作用

针对 *Preso* 与 mGluR1 之间的相互作用位点设计小分子干扰多肽 TAT-FERM(GRKKRRQRRRPQKT-LYNVEEE), 阻断 *Preso* 的 FERM 结构与 mGluR1 的结合。Western blot 结果显示, bTBI+TAT-FERM 组与 bTBI+生理盐水(SA)组相比, *Preso* 和 mGluR1 的表达未见明显改变(图 4(a)), 但 *Preso* 与 mGluR1 的相互作用显著减少( $P < 0.05$ , 图 4(b)), 这表明 TAT-FERM 有效阻断了 *Preso* 与 mGluR1 之间的结合。

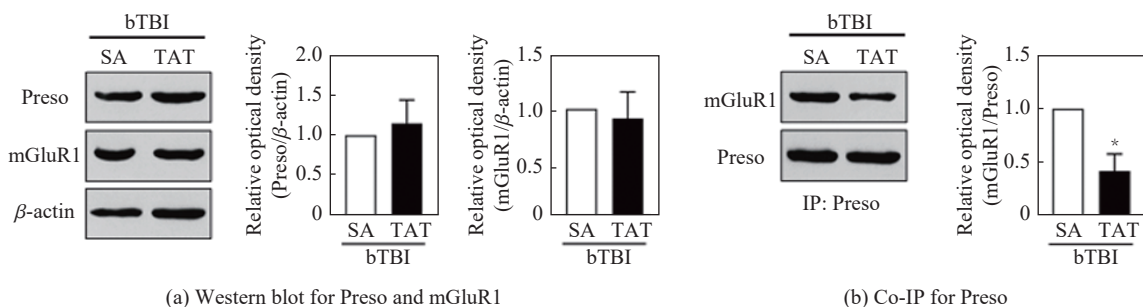


图 4 TAT-FERM 对 *Preso*/mGluR1 复合体在 bTBI 后的表达影响

Fig. 4 Effects of TAT-FERM on *Preso*/mGluR1 complex after bTBI

## 2.5 TAT-FERM 减轻 bTBI 对小鼠 PTSD 样焦虑抑郁状态的影响

建立 C57 小鼠 bTBI 模型后连续 5 d 给其尾静脉注射小分子多肽 TAT-FERM 和生理盐水(SA), 随后通过旷场实验和高架十字迷宫实验对其进行行为学检验。旷场实验结果(表 5)显示, 与 SA 组相比, TAT-FERM 组进入中心区域次数无明显差异, 但中心区域运动距离百分比显著升高( $P < 0.05$ )。高架十字迷宫实验结果(表 6)显示, 与 SA 组相比, TAT-FERM 组的  $\gamma_{noc}$  和  $\gamma_{not}$  均显著升高( $P < 0.05$ )。以上结果表明, bTBI 造模能诱致小鼠 PTSD 样焦虑抑郁状态。

表 5 2 组 bTBI 小鼠旷场实验结果对比

给药分组	进入中心区域次数	中心区域运动距离百分比/%
SA	3.67±0.75	8.08±0.86
TAT-FERM	4.50±0.89	12.44±0.45

表 6 2 组 bTBI 小鼠高架十字迷宫实验结果比较

分组	$\gamma_{noc}$ /%	$\gamma_{not}$ /%
SA	5.21±0.76	5.18±0.45
TAT-FERM	9.79±1.15	9.32±0.59

## 3 讨论

既往的研究发现, TBI 不但会引起急性神经系统损伤, 其致伤效应还会不断累积, 进而导致远期神经功能障碍, 以认知障碍、情绪改变和创伤后应激等为典型症状<sup>[7]</sup>。bTBI 作为一种较特殊的 TBI 类型, 多见于经历战场环境的军事作业人员, 主要以轻型颅脑损伤为主<sup>[8]</sup>。虽然这种冲击波引起的损伤效应并未导致明显的脑组织结构性损害, 但通过对退伍军人的流行病学调查研究表明, bTBI 会显著提高 PTSD 的发生率<sup>[9]</sup>。

本研究通过小鼠动物模型模拟了不同致伤强度冲击波的脑损伤效应, 结果显示, 3.5 MPa 冲击波所造成的脑损伤程度较轻, 小鼠焦虑抑郁行为改变不显著; 经历过 4.5 和 5.5 MPa bTBI 的实验动物 PTSD 样改变更显著, 且与之对应的脑组织 HE 染色结果表明存在部分细胞结构破坏。然而, bTBI 诱致 PTSD 的生物学机制仍需要进一步探讨。

谷氨酸受体介导的兴奋性毒性损伤是 TBI 后继发性脑损害形成的重要机制, 其中谷氨酸受体异常激活是其中关键的分子病理改变。mGluR1 是重要的谷氨酸受体亚型, 在之前的研究中显示其异常激活在 TBI 后可加重神经元损伤<sup>[10]</sup>。此外, mGluR1 相关抑制剂可以在精神和心理疾病的治疗中发挥潜在在治疗作用<sup>[11]</sup>。但是, 一系列临床研究表明, 直接将 mGluR1 作为干预靶点进行治疗, 并未在 TBI 后 PTSD 患者中发挥预期的效果, 同时还带来了许多副作用<sup>[12]</sup>。由此可见, 深入探索 mGluR1 在 TBI 中的作用机理, 对于寻找新的干预措施具有重要意义。

作为一种多结构域的突触后支架蛋白, Preso 含有 1 个 FERM 结构域、1 个 WW 结构域和 2 个 PDZ 结构域, 其中 FERM 结构域可与 mGluR1 之间发生相互作用<sup>[5, 13]</sup>。本研究进一步证实, bTBI 造模未引起 *Preso*<sup>-/-</sup> 动物明显的焦虑抑郁样行为, 而 bTBI 造模对 C57 小鼠 Preso 和 mGluR1 的表达也无显著影响, 但引起 Preso 与 mGluR1 之间的相互作用增强, 从而促进 Preso/mGluR1 复合体形成。Zhang 等<sup>[6]</sup>的研究提示, 调控 Preso 与 mGluR1 之间的相互作用能够阻断 TBI 引起的急性神经元损伤。由此推测, bTBI 促进 Preso/mGluR1 复合体形成极有可能是其诱致 PTSD 症状的重要机制。

通过药理学手段干预复合体形成, 是探索突触后蛋白复合体作用机制和发现干预靶点的重要方式。为了进一步明确 Preso/mGluR1 复合体的作用, 本研究针对 Preso 与 mGluR1 发生相互作用的 FERM 结构域合成了小分子干扰多肽 TAT-FERM。研究结果显示, TAT-FERM 可以阻断 bTBI 后 Preso 与 mGluR1 之间的相互作用, 减少 Preso/mGluR1 复合体形成。进一步的干预实验表明, TAT-FERM 可以显著改善 bTBI 引起的 PTSD 症状。这些结果不但证实了 Preso/mGluR1 复合体在 bTBI 相关 PTSD 中的关键作用, 同时也为开发潜在的药物治疗靶点提供了新的突破点。

## 4 结 论

颅脑冲击伤(bTBI)可通过促进突触后蛋白复合体 Preso/mGluR1 形成, 诱导 bTBI 相关 PTSD 样行为学改变, 而小分子多肽 TAT-FERM 阻断 Preso/mGluR1 复合体形成可改善 bTBI 诱导的 PTSD 症状。

感谢陆军军医大学大坪医院张安强副教授团队和清华大学庄茁教授团队对实验的支持和帮助。

## 参考文献:

- [1] LINDBERG M A, MOY MARTIN E M, MARION D W. Military traumatic brain injury: the history, impact, and future [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2022, 39(17/18): 1133–1145. DOI: 10.1089/neu.2022.0103.
- [2] TROYANSKAYA M, PASTOREK N J, SCHEIBEL R S, et al. Combat exposure, PTSD symptoms, and cognition following blast-related traumatic brain injury in OEF/OIF/OND service members and veterans [J]. *Military Medicine*, 2015, 180(3): 285–289. DOI: 10.7205/MILMED-D-14-00256.
- [3] KAPLAN G B, LEITE-MORRIS K A, WANG L, et al. Pathophysiological bases of comorbidity: traumatic brain injury and post-traumatic stress disorder [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2018, 35(2): 210–225. DOI: 10.1089/neu.2016.4953.
- [4] JAMJOOM A A B, RHODES J, ANDREWS P J D, et al. The synapse in traumatic brain injury [J]. *Brain*, 2021, 144(1): 18–31. DOI: 10.1093/brain/awaa321.
- [5] HU J H, YANG L L, KAMMERMEIER P J, et al. Preso1 dynamically regulates group I metabotropic glutamate receptors [J]. *Nature Neuroscience*, 2012, 15(6): 836–844. DOI: 10.1038/nn.3103.
- [6] ZHANG Z Y, GAO X Y, TIAN Z C, et al. Preso enhances mGluR1-mediated excitotoxicity by modulating the phosphorylation of mGluR1-Homer1 complex and facilitating an ER stress after traumatic brain injury [J]. *Cell Death Discovery*, 2024, 10(1): 153. DOI: 10.1038/s41420-024-01916-5.
- [7] RACE N S, ANDREWS K D, LUNGWITZ E A, et al. Psychosocial impairment following mild blast-induced traumatic brain injury in rats [J]. *Behavioural Brain Research*, 2021, 412: 113405. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113405.
- [8] KIM S Y, YE H P H, OLLINGER J M, et al. Military-related mild traumatic brain injury: clinical characteristics, advanced neuroimaging, and molecular mechanisms [J]. *Translational Psychiatry*, 2023, 13(1): 289. DOI: 10.1038/s41398-023-02569-1.
- [9] LAI C, KOSTAS-POLSTON E A, ENGLER M B, et al. Prevalence of PTSD in active duty members with mild traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis [J]. *Military Medicine*, 2024, 189(7/8): e1454–e1461. DOI: 10.1093/milmed/usae272.
- [10] CHEN T, ZHU J, WANG Y H, et al. Arc silence aggravates traumatic neuronal injury via mGluR1-mediated ER stress and necroptosis [J]. *Cell Death and Disease*, 2020, 11(1): 4. DOI: 10.1038/s41419-019-2198-5.
- [11] HENTER I D, PARK L T, ZARATE C A. Novel glutamatergic modulators for the treatment of mood disorders: current status [J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(5): 527–543. DOI: 10.1007/s40263-021-00816-x.
- [12] BARACALDO-SANTAMARÍA D, ARIZA-SALAMANCA D F, CORRALES-HERNÁNDEZ M G, et al. Revisiting excitotoxicity in traumatic brain injury: from bench to bedside [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(1): 152. DOI: 10.3390/pharmaceutics14010152.
- [13] LEE H W, CHOI J, SHIN H, et al. Preso, a novel PSD-95-interacting FERM and PDZ domain protein that regulates dendritic spine morphogenesis [J]. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(53): 14546–14556. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3112-08.2008.

(责任编辑 张凌云)