

慢性子代应激改善妊娠期慢性应激诱导的子代雄鼠抑郁

陶 龙^{1,2}, 刘 锐¹, 徐家雯¹, 张 阔¹, 姚余有^{1,2}

摘要 目的 探讨妊娠期慢性应激(CSDP)联合慢性子代应激(COS)在诱导子代雄性小鼠抑郁的作用和机制。方法 将C57/BL6J孕鼠分为正常处理组和慢性应激组,子鼠出生后选取雄性小鼠,分为妊娠期正常对照+子代正常对照组(NC+NC组)、妊娠期正常对照+子代慢性应激组(NC+COS组)、妊娠期慢性应激+子代正常对照组(CSDP+NC组)、妊娠期慢性应激+子代慢性应激组(CSDP+COS组)。通过强迫游泳实验和高架十字迷宫实验检测子鼠的抑郁程度;运用高尔基染色法观察海马CA3区神经元树突损伤;使用TUNEL染色观察海马CA3区神经元凋亡情况;采用Western blot技术测定海马组织mTOR和p-mTOR(Ser2448)蛋白含量,计算mTOR蛋白活性。结果 妊娠期慢性应激引起子代雄鼠抑郁样行为,导致海马CA3区神经元树突损伤和神经元凋亡,mTOR蛋白活性降低。当子鼠再经历慢性应激后,可改善妊娠期慢性应激诱导的雄性子代小鼠抑郁样行为,降低海马CA3区神经元凋亡指数,减轻CA3区神经元树突损伤,同时提高了mTOR蛋白活性。结论 妊娠期慢性应激可致雄性子代小鼠出现抑郁样行为,慢性子代应激可以改善由妊娠期慢性应激所诱导的雄性子代小鼠的抑郁样行为和海马CA3区的神经元树突损伤和凋亡,慢性子代应激可

能通过调节mTOR信号通路来改善由妊娠期慢性应激引起的子代抑郁样行为。

关键词 抑郁;海马;慢性子代应激;妊娠期慢性应激;mTOR
中图分类号 R 749.4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)08-1210-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.08.007

抑郁症作为一种全球性的精神疾病,其特点是消极和动机减少,严重危害人们的身心健康^[1],是全球总体疾病负担的主要原因^[2]。目前,抑郁症的发病机制尚未阐明,有研究^[3]显示暴露于慢性应激事件可以增加人类患抑郁症的风险。同时,动物研究^[4-5]发现,孕鼠在怀孕期间遭受慢性应激会诱导其后代出现抑郁样行为,且雄性子代更易出现。当今社会竞争激烈,孕妇和其子代都有可能暴露于慢性应激环境中,但很少有研究关注慢性子代应激对妊娠期慢性应激的子代抑郁有何影响。因此,该文拟通过观察妊娠期慢性应激和慢性子代应激联合作用对子鼠抑郁样行为的影响,研究慢性子代应激对妊娠期慢性应激的子代抑郁有何作用,并探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 60只7周龄C57/BL6J小鼠(40只雌性、20只雄性)购自江苏集萃药康生物科技公司,体质量17~20g。在标准实验室条件下[室温

2022-05-10 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81773452)

作者单位:安徽医科大学公共卫生学院¹ 卫生检验与检疫学系、² 人口健康与优生安徽省重点实验室,合肥 230032

作者简介:陶 龙,男,本科;

姚余有,男,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: yaoanqi71@aliyun.com

(25 mg/kg) and CBD high-dose group (50 mg/kg). The mice in each group were given intragastric administration one hour before the behavioral experiment. After the behavioral experiment, the hippocampus and prefrontal cortex specimens were collected, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), postsynaptic density protein 95 (PSD-95), synaptophysin (SYP) and target of rapamycin (mTOR) were tested by ELISA. **Results** Compared with the model group, the central area activity distance percentage, the central area activity time percentage and total distance increased in the open field experiment in the CBD low-dose group. Compared with the model group, the percentage of immobility in the forced swimming experiment in the low-dose CBD group decreased. The ELISA test results showed that CBD could rapidly increase the concentration of BDNF and PSD-95 in the prefrontal cortex, as well as the concentration of SYP and mTOR in the hippocampus and prefrontal cortex. **Conclusion** CBD can rapidly improve the behavioral performance of depression-like mice, and rapidly up-regulate the level of BDNF and synaptic protein in the hippocampus or prefrontal cortex.

Key words cannabidiol; antidepressant effects; prefrontal cortex; hippocampus

(24 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 湿度 $50\% \pm 2\%$, 光照 12 h 循环, 无病原体环境] 饲养。开始实验前适应性喂养 7 d, 自由获取水和食物。

1.2 试剂与仪器

1.2.1 主要仪器 垂直电泳仪、转移槽、凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司); ELX 全自动酶标仪(美国 BD 公司); Centrifuge5424R 冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司); 正置荧光显微镜(德国莱卡仪器有限公司); SuperMaze 系列行为学实验系统(上海欣软公司)。

1.2.2 主要试剂 TUNEL 试剂盒(上海罗氏制药有限公司); mTOR 单克隆抗体(美国 Abmart 公司); p-mTOR(Ser24448)单克隆抗体(美国 Cell Signaling Technology 公司); 山羊抗兔 IgG 抗体和 DBA 显色液(北京中杉金桥生物技术有限公司); BCA 测定试剂盒(上海碧云天公司)。

1.3 动物模型建立方案及分组 C57/BL6J 小鼠以雌雄 2 : 1 的比例在 19 : 00 进行合笼, 第二天 07 : 00 查阴栓, 查到阴栓后将其进行单笼饲养, 为怀孕第一天。正常饲养 1 周后, 随机选取 20 只孕鼠进行妊娠期慢性应激(chronic stress during pregnancy, CSDP)。应激方式包括: ① 禁水 24 h; ② 禁食 24 h; ③ 束缚 2 h; ④ 温水游泳 15 min; ⑤ 冰水游泳 5 min; ⑥ 夹尾 5 min; ⑦ 昼夜颠倒 12 h。自孕第 7 天开始, 采用随机数表法每天进行一种应激, 直至孕鼠分娩。子鼠出生后于第 21 天被随机分为母代正常对照 + 子代正常对照组(NC + NC); 母代正常对照 + 子代慢性应激组(NC + COS); 母代妊娠期慢性应激 + 子代正常对照组(CSDP + NC); 母代妊娠期慢性应激 + 子代慢性应激组(CSDP + COS), 每组 8 只。子代应激方式同孕鼠应激方式, 在出生第 21 天至 35 天进行 14 d 的慢性应激。

1.4 行为学实验

1.4.1 高架十字迷宫实验(elevated plus maze, EPM) 实验时, 将每组的 8 只小鼠单独置于离地面 50 cm 高度的迷宫中, 在迷宫上方固定摄像机, 记录小鼠运动情况。在测试前, 用 75% 酒精溶液清洗迷宫, 以避免嗅觉提示。每只小鼠被放置在迷宫的中央, 面对着其中一只闭合的臂。每只动物探索时间为 5 min。

1.4.2 强迫游泳实验(forced swimming test, FST)

在实验开始前, 将每组的 8 只小鼠单独置于直径 20 cm 的透明桶中游泳 15 min(深度 12 cm, 水温 $23 \sim 25$ $^{\circ}\text{C}$)。第二天, 将小鼠单独放置在桶中进行游

泳 6 min, 统计最后 4 min 不动时间总和。

1.5 TUNEL 检测海马 CA3 区神经元凋亡 用石蜡对脑组织进行包埋, 在相应位置进行切片, 经二甲苯脱蜡乙醇水化后, PBS 清洗 3 次, 滴加 0.1% TritonX-100, 0.1% 柠檬酸钠室温消化 8 min, PBS 清洗 3 次后滴加 TUNEL 反应混合物, 37 $^{\circ}\text{C}$ 、60 min, PBS 清洗后滴加 DAPI 染液复染 10 min, 在荧光显微镜下($\times 200$)观察。统计 TUNEL 阳性细胞数与细胞总数, 阳性细胞数/细胞总数即为凋亡指数。

1.6 Golgi-Cox 染色观察海马神经元树突变化

将小鼠大脑置于高尔基染色中浸泡 7 d 后, 将其置于 30% 蔗糖溶液中浸泡 3 d, 使用震动切片机对其进行冠状切片(200 μm)。切片分别在水(1 min)、氢氧化铵(30 min)、水(1 min)、显影液(30 min)、水(1 min)连续染色。然后将切片在(50%、75%、95%和 100%)酒精中连续脱水, 二甲苯清洗后, 中性树脂封片, 在显微镜下观察。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件分析实验所得数据, 所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用单因素方差分析比较多组间的差异, 用最小显著差异法(least significant difference, LSD)进行两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性子代应激对 CSDP 的子代雄鼠行为学影响 高架十字迷宫实验结果如图 1 所示。与 NC + NC 组相比, CSDP + NC 组开臂进入次数百分比降低($F_{(3,8)} = 24.689$, $P < 0.05$), CSDP + COS 组开臂进入次数百分比提高($F_{(3,8)} = 24.689$, $P < 0.001$), NC + COS 组开臂进入次数百分比差异无统计学意义; 与 CSDP + NC 组相比, CSDP + COS 组和 NC + COS 组开臂进入次数百分比均上升($F_{(3,8)} = 24.689$, $P < 0.001$)。此外, 与 NC + COS 组相比, CSDP + COS 组开臂进入次数百分比也上升($F_{(3,8)} = 24.689$, $P < 0.01$)。强迫游泳结果显示, 与 NC + NC 组相比, CSDP + NC 组强迫游泳不动时间提升($F_{(3,28)} = 3.631$, $P < 0.01$); 与 CSDP + NC 组相比, CSDP + COS 组强迫游泳不动时间降低($F_{(3,28)} = 3.631$, $P < 0.01$)。此外, 与 NC + COS 组相比, CSDP + NC 组和 CSDP + COS 组强迫游泳不动时间差异均无统计学意义; 与 NC + NC 组相比, NC + COS 组和 CSDP + COS 组强迫游泳不动时间差异亦无统计学意义。见图 2。

2.2 慢性子代应激对 CSDP 的子代雄鼠海马神经

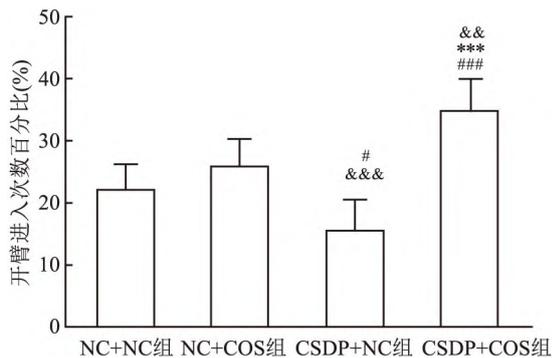


图1 各组雄性子代小鼠开管进入次数百分比

与 NC + NC 组比较: # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$; 与 CSDP + NC 组比较: *** $P < 0.001$; 与 NC + COS 组比较: && $P < 0.01$, &&& $P < 0.001$

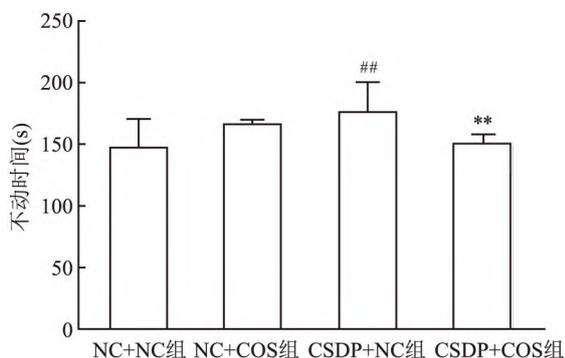


图2 各组雄性子代小鼠强迫游泳不动时间

与 NC + NC 组比较: ## $P < 0.01$, 与 CSDP + NC 组比较: ** $P < 0.01$

元的影响 在正置光学显微镜($\times 200$)下观察 Golgi - Cox 染色的小鼠脑切片,选取小鼠海马 CA3 区进行拍照(图 3A)。使用 sholl 分析海马神经元树突进行分析(图 3B)。与 NC + NC 组相比,CSDP + NC 组在 30 ~ 90 μm 同心圆上的树突交点数量减少(30 μm : $F_{(3,16)} = 54.00$, $P < 0.01$; 40 μm : $F_{(3,16)} =$

118.73, $P < 0.001$; 50 μm : $F_{(3,16)} = 106.05$, $P < 0.001$; 60 μm : $F_{(3,16)} = 103.12$, $P < 0.001$; 70 μm : $F_{(3,16)} = 59.27$, $P < 0.01$; 80 μm : $F_{(3,16)} = 40.20$, $P < 0.05$; 90 μm : $F_{(3,16)} = 25.78$, $P < 0.05$),CSDP + COS 组仅在 40 μm 和 90 μm 同心圆处存在差异(40 μm : $F_{(3,16)} = 118.733$, $P < 0.05$; 90 μm : $F_{(3,16)} = 25.783$, $P < 0.05$)。与 CSDP + NC 组相比,CSDP + COS 组树突交点数量在 30 ~ 70 μm 间增加(30 μm : $F_{(3,16)} = 54$, $P < 0.05$; 40 μm : $F_{(3,16)} = 118.733$, $P < 0.01$; 50 μm : $F_{(3,16)} = 106.05$, $P < 0.05$; 60 μm : $F_{(3,16)} = 103.117$, $P < 0.05$; 70 μm : $F_{(3,16)} = 59.267$, $P < 0.05$)。NC + COS 组和 CSDP + NC 组相比,NC + COS 组在 40 ~ 90 μm 同心圆内的树突交点数量增加(40 μm : $F_{(3,16)} = 118.733$, $P < 0.01$; 50 μm : $F_{(3,16)} = 106.05$, $P < 0.01$; 60 μm : $F_{(3,16)} = 103.117$, $P < 0.01$; 70 μm : $F_{(3,16)} = 59.267$, $P < 0.01$; 80 μm : $F_{(3,16)} = 40.2$, $P < 0.05$; 90 μm : $F_{(3,16)} = 25.783$, $P < 0.05$)。见图 4。

在正置荧光显微镜($\times 200$)下使用不同荧光波长观察 TUNEL 处理海马 CA3 区脑组织切片,DAPI 染色的细胞核呈蓝色,TUNEL 染色的细胞核呈绿色,凋亡指数 = TUNEL 阳性细胞数/总细胞数。如图 5 所示,与 NC + NC 组相比,CSDP + NC 组凋亡指数增大($F_{(3,8)} = 117.514$, $P < 0.001$); 与 CSDP + NC 组相比,CSDP + COS 组细胞凋亡指数降低($F_{(3,8)} = 117.514$, $P < 0.001$)。此外,NC + COS 组凋亡指数明显低于 CSDP + NC 组,差异有统计学意义($F_{(3,8)} = 117.514$, $P < 0.001$);NC + NC 组、NC + COS 组与 CSDP + NC 组 3 组之间细胞凋亡指数差异均无统计学意义($F_{(3,8)} = 117.514$)。见图 6。

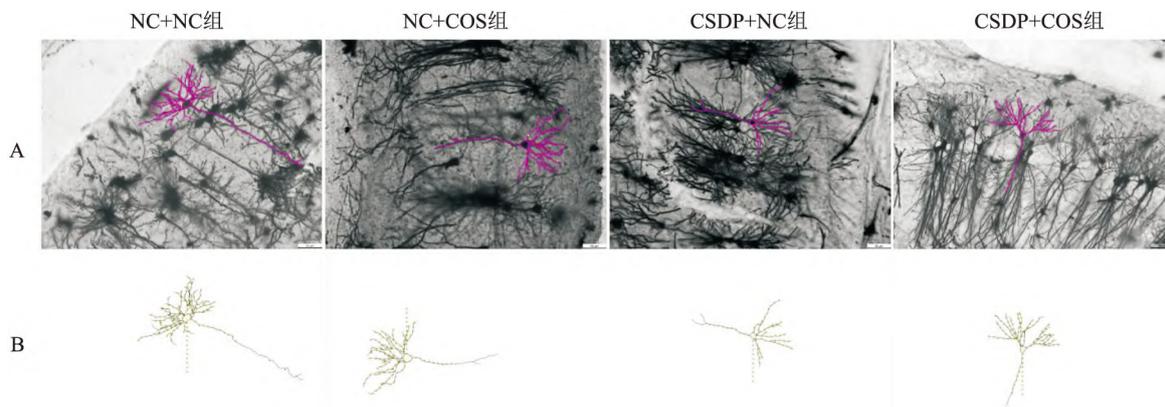


图3 Sholl 分析中各组具有代表性的神经元树突追踪

A:放大的海马神经元图片(红线为已分析神经元) $\times 200$;B:Sholl 分析的示意图

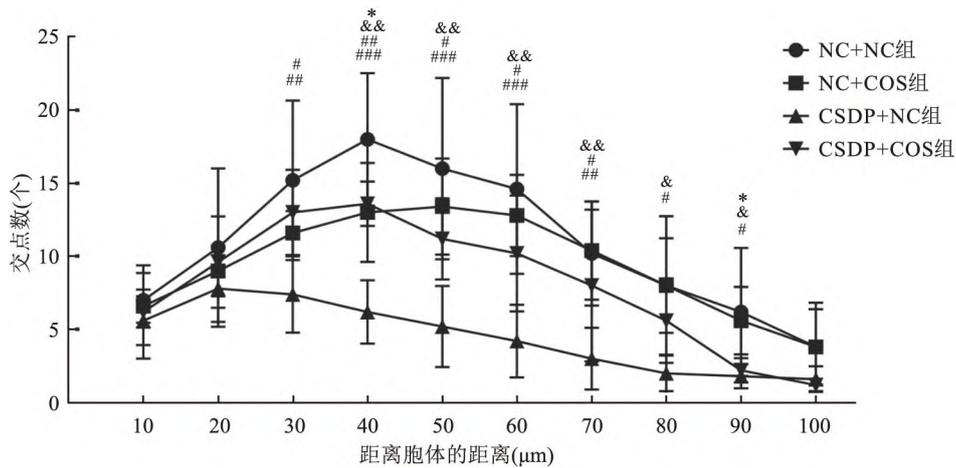


图4 各组海马神经元 sholl 分析的结果

与 CSDP + NC 组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$; 与 NC + COS 组比较: &# $P < 0.05$, &## $P < 0.01$; 与 NC + NC 组比较: * $P < 0.05$

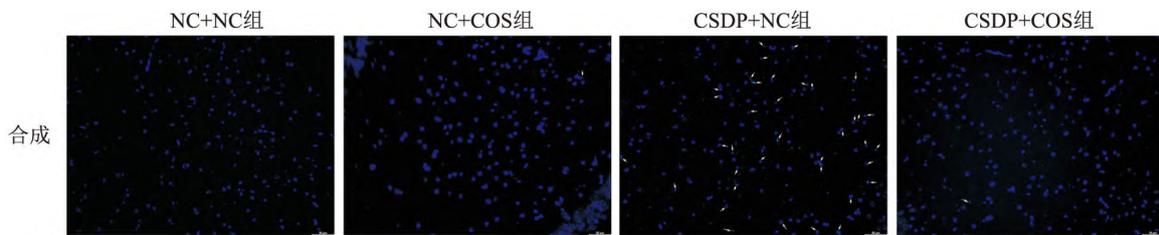


图5 TUNEL 染色法检测海马 CA3 区神经元凋亡图 ×200

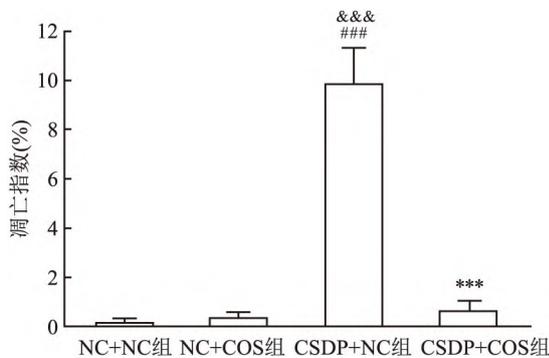


图6 各组 TUNEL 染色法凋亡指数

与 NC + NC 组比较: ### $P < 0.001$; 与 CSDP + NC 组比较: *** $P < 0.001$; 与 NC + COS 组比较: &### $P < 0.001$

2.3 慢性子代应激对 CSDP 的子代海马 mTOR 活性的影响 采用 Western blot 方法检测小鼠海马中 mTOR 和 p-mTOR 蛋白含量,使用 p-mTOR/m-TOR 来表示 mTOR 蛋白活性,结果如图 7 所示。与 NC + NC 组相比,CSDP + NC 组子代小鼠海马 mTOR 活性降低($F_{(3,8)} = 28.762, P < 0.01$),CSDP + COS 组海马 mTOR 活性增加($F_{(3,8)} = 28.762, P < 0.01$),NC

+COS 组海马 mTOR 活性呈下降趋势 ($F_{(3,8)} = 28.762, P < 0.05$); 与 CSDP + NC 组相比,CSDP + COS 组海马 mTOR 活性增加极为明显 ($F_{(3,8)} = 28.762, P < 0.001$)。此外,NC + COS 组与 CSDP + NC 组差异无统计学意义 ($F_{(3,8)} = 28.762, P > 0.05$); NC + COS 组相比于 CSDP + COS 组,其

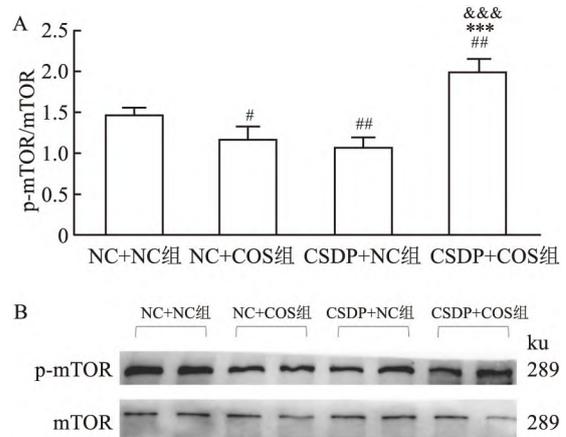


图7 各组小鼠海马 mTOR 蛋白活性

与 NC + NC 组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.05$; 与 NC + COS 组比较: &### $P < 0.001$; 与 CSDP + NC 组比较: *** $P < 0.001$

mTOR 活性较低 ($F_{(3,8)} = 28.762, P < 0.001$)。

3 讨论

越来越多的研究^[6-7]表明抑郁症与海马损伤息息相关。很多研究关注于 CSDP 对诱发子代抑郁的影响。关于 CSDP 和慢性子代应激在雄性子代抑郁中有何种交互作用的研究很少。因此,本文旨在探讨 CSDP 和慢性子代应激在诱导雄性子代抑郁中的相互作用及其机制。

该研究采用了慢性不可预测应激进行应激实验,避免孕鼠对应激产生适应性。有研究^[8]已证实鼠在妊娠期接受慢性不可预测应激后可表现出抑郁样行为。FST 和 EPM 已被广泛应用于测量抑郁样行为^[9]。在 FST 实验中,不动时间越长,表明小鼠抑郁程度越严重;在 EPM 实验中,开臂进入次数百分比越低,代表小鼠抑郁程度越严重。本研究结果显示,与 NC + NC 组相比,CSDP + NC 组雄性子代小鼠在 FST 中不动时间延长、在 EPM 中开臂进入次数百分比明显降低,表明抑郁样行为增加,求生欲望较低;与 CSDP + NC 组相比,CSDP + COS 组开臂进入次数百分比明显升高,强迫游泳不动时间降低。这些结果表明,CSDP 诱导子代雄鼠呈现抑郁样行为,慢性子代应激可以抑制妊娠期慢性应激诱导产生的雄性子代小鼠的抑郁样行为,这与 Van Den Hove et al^[10]课题组在 CSDP 所产成年子代大鼠身上进行实验所得到的结果具有相似性。本研究结果,慢性应激对子鼠抑郁样行为无明显影响,这可能与子鼠月龄较小且应激时间较短有关。

以往的研究^[11-12]表明海马 CA3 区与抑郁样行为存在着密切联系。本研究选取海马 CA3 区进行高尔基染色,结果显示,与 NC + NC 组相比,CSDP + NC 组在 30 ~ 90 μm 同心圆处树突交点数量减少,CSDP + COS 组仅在 40 μm 与 90 μm 同心圆处树突交点数量有差异;与 CSDP + NC 组相比,CSDP + COS 组在 30 ~ 70 μm 同心圆处树突交点数量明显增加。上述结果表明,CSDP 引起了海马 CA3 区神经元树突分支复杂性降低,慢性子代应激逆转了 CSDP 所引起的海马神经元树突损伤。为了进一步验证慢性子代应激是否能够改善 CSDP 引起的海马神经元损伤,课题组采用 TUNEL 染色法观察细胞凋亡,结果显示,与 NC + NC 组相比,CSDP + NC 组海马 CA3 区凋亡指数明显升高;与 CSDP + NC 组相

比,CSDP + COS 组海马 CA3 区细胞凋亡指数明显降低,这些结果进一步证实了 CSDP 诱导雄性子代小鼠海马神经元损伤,慢性子代应激减轻了 CSDP 引起的神经元损伤。

mTOR 信号通路参与调节神经元兴奋、神经元分化和突触的部分功能^[13]。最近的研究^[14]也表明 mTOR 可能介导了抑郁症的发生。本研究显示,与 NC + NC 组相比,CSDP + NC 组 mTOR 活性明显降低;与 CSDP + NC 组相比,CSDP + COS 组 mTOR 活性上升;CSDP + COS 组相较于 NC + NC 组,其 mTOR 活性更高,提示慢性子代应激可能通过 mTOR 信号通路改善 CSDP 引起的抑郁样行为和海马病理损伤。

总之,CSDP 诱导雄性子代小鼠出现抑郁样行为,并伴有海马神经元损伤和 mTOR 活性降低。慢性子代应激可以改善雄性子代小鼠的抑郁行为和海马的病理损伤。CSDP 和慢性子代应激在诱导雄性子代小鼠抑郁样行为中具有拮抗作用,mTOR 信号通路在其中发挥可能着重要作用,但更进一步的机制,有待深入研究。

参考文献

- [1] Zhou X M, Liu C Y, Liu Y Y, et al. Xiaoyaosan alleviates hippocampal glutamate-induced toxicity in the CUMS rats *via* NR2B and PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 586788.
- [2] Navas A, Carrascosa M D C, Artigues C, et al. Effectiveness of moderate-intensity aerobic water exercise during pregnancy on quality of life and postpartum depression: A multi-center, randomized controlled trial [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2432.
- [3] Gladstone T, Buchholz K R, Fitzgibbon M, et al. Randomized clinical trial of an internet-based adolescent depression prevention intervention in primary care: internalizing symptom outcomes [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(21): 7736.
- [4] Lv Y, Chen P, Kuang L, et al. Role of corticotropin-releasing hormone in the impact of chronic stress during pregnancy on inducing depression in male offspring mice [J]. *Brain Res*, 2020, 1747: 147029.
- [5] 陈鹏,况亮,吕逸丽,等. CRH 调节妊娠期慢性应激致子代雄性大鼠抑郁 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(3): 410-5.
- [6] Wu T, Li X, Li T, et al. Apocynum venetum leaf extract exerts antidepressant-like effects and inhibits hippocampal and cortical apoptosis of rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5916451.
- [7] 韩振敏,况亮,王正玉,等. 妊娠期慢性应激对不同性别子

- 代抑郁的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(7): 998 – 1002.
- [8] Mueller B R, Bale T L. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(36): 9055 – 65.
- [9] Crowley J J, Jones M D, O'leary O F, et al. Automated tests for measuring the effects of antidepressants in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 78(2): 269 – 74.
- [10] Van Den Hove D L, Leibold N K, Strackx E, et al. Prenatal stress and subsequent exposure to chronic mild stress in rats; interdependent effects on emotional behavior and the serotonergic system[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(4): 595 – 607.
- [11] Zhu C, Xu Q, Wang C, et al. Evidence that CA3 is underlying the comorbidity between pain and depression and the co-curation by wu-tou decoction in neuropathic pain[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11935.
- [12] Pousa P A, Souza R M, Melo P H M, et al. Telomere shortening and psychiatric disorders: A systematic review[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1423.
- [13] Van Skike C E, Lin A L, Roberts Burbank R, et al. mTOR drives cerebrovascular, synaptic, and cognitive dysfunction in normative aging[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(1): e13057.
- [14] Zhang M, Zhang Y, Sun H, et al. Sinisan protects primary hippocampal neurons against corticosterone by inhibiting autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 627056.

The chronic offspring stress ameliorated the depression-like behavior and pathological damage in male offspring mice caused by chronic stress during pregnancy

Tao Long^{1,2}, Liu Rui¹, Xu Jiawen¹, Zhang Kuo¹, Yao Yuyou^{1,2}

(¹Dept of Hygiene Inspection and Quarantine, ²Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health and Eugenics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the interactional roles and mechanism of the chronic stress during pregnancy (CSDP) and chronic offspring stress (COS) exposures in inducing male offspring depression. **Methods** The pregnant mice were randomly divided into the normal control group and the chronic stress group. After the offspring were born, male offspring were randomly divided into the normal control + normal control group (NC + NC), the normal control + chronic offspring stress group (NC + COS), the chronic stress during pregnancy + normal control group (CSDP + NC) and the chronic stress during pregnancy + chronic offspring stress group (CSDP + COS). The depression related indices in male offspring mice were detected by forced swim test and elevated plus maze. Pathological changes in hippocampus CA3 area were assessed by Golgi staining and TUNEL staining. The activity of hippocampal mTOR was investigated by using the Western blot to quantitatively detect the expression of mTOR and p-mTOR (Ser2448). **Results** Chronic stress during pregnancy induced depressive symptoms in male offspring accompanied by neuronal damage and apoptosis in the hippocampus and reduced mTOR activity. The chronic offspring stress ameliorated the depression-like behavior and pathological damage of hippocampal CA3 region in male offspring mice that caused by chronic stress during pregnancy. And the chronic offspring stress elevated mTOR activity. **Conclusion** Chronic stress during pregnancy induced depressive symptoms in male offspring. The chronic stress could ameliorate the depression-like behavior, neuronal damage and neuronal apoptosis in hippocampal CA3 region of male offspring mice that caused by chronic stress during pregnancy. The chronic offspring stress may improve the depression-like behavior of offspring caused by chronic stress during pregnancy through regulating mTOR activity by corticotropin releasing hormone (CRH).

Key words depression; hippocampus; chronic offspring stress; chronic stress during pregnancy; mTOR