

隐丹参酮对慢性不可预见应激联合脂多糖所致抑郁小鼠氧化应激和炎症反应的影响

陈明珠, 黄幼霞, 廖婉婷, 林少梅

泉州医学高等专科学校 药学院, 福建 泉州 362000

摘要: 目的 观察隐丹参酮对慢性不可预见应激 (CUMS) 联合脂多糖 (LPS) 所致抑郁小鼠氧化应激和炎症反应的影响。方法 60 只清洁级 ICR 小鼠随机分为对照组、模型组、帕罗西汀组 (20 mg/kg) 及隐丹参酮低、中、高剂量 (10、20、40 mg/kg) 组, 每组 10 只。采用 CUMS+LPS 应激刺激 14 d 建立抑郁模型 (除对照组), 同时 ig 相应药物或生理盐水, 1 次/d, 连续 14 d。通过体重增量、糖水偏好指数、悬尾实验及新奇环境摄食测试评价抑郁行为, 并测定各组血清超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、丙二醛 (MDA), 海马和皮质白细胞介素 (IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 变化情况。结果 隐丹参酮 20、40 mg/kg 组体重增量及 SOD、CAT、GSH-Px 酶活性高于模型组, 不动时间短于模型组 ($P < 0.05$ 、 0.01), 海马 IL-6、海马和皮质 IL-1 β 含量低于模型组 ($P < 0.05$ 、 0.01)。各治疗组糖水偏好指数高于模型组、摄食潜伏期短于模型组 ($P < 0.05$ 、 0.01), 血清 MDA、皮质 TNF- α 含量低于模型组 ($P < 0.05$ 、 0.01)。隐丹参酮 40 mg/kg 组皮质 IL-6、海马 TNF- α 含量低于模型组 ($P < 0.01$)。结论 隐丹参酮对 CUMS 联合 LPS 致小鼠抑郁状态有改善作用, 其机制可能与抑制过强的氧化应激反应与神经炎症反应, 并减轻神经元损伤有关。

关键词: 隐丹参酮; 慢性不可预见应激; 脂多糖; 抑郁; 氧化应激; 炎症因子

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)07-1439-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.003

Effects of cryptotanshinone on oxidative stress and inflammatory response in depressed mice induced by chronic unpredictable stress combined with lipopolysaccharide

CHEN Ming-zhu, HUANG You-xia, LIAO Wan-ting, LIN Shao-mei

School of Pharmacy, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, China

Abstract: Objective To observe the effects of cryptotanshinone on oxidative stress and inflammatory response in depressed mice induced by chronic unpredictable stress (CUMS) combined with lipopolysaccharide (LPS). **Methods** Sixty clean grade ICR mice were randomly divided into control group, model group, paroxetine group (20 mg/kg), cryptotanshinone low-dose, medium-dose, and high-dose (10, 20, 40 mg/kg), with 10 mice in each group. Depression model was established by CUMS + LPS stress stimulation for 14 d. At the same time, relevant drugs or normal saline were given intragastrically, once daily, for consecutive 14 d. Depressive behaviors were evaluated by body weight gain, sugar water preference index, tail suspension test, and novel environmental feeding test, and serum superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-PX) and malondialdehyde (MDA) were determined. Changes of interleukin (IL-6), IL-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α in hippocampus and cortex were determined. **Results** Body weight increment, SOD, CAT, and GSH-Px enzyme activities in 20 and 40 mg/kg cryptotanshinone groups were higher than those in model group, and immobility time was shorter than that in model group ($P < 0.05$, 0.01). The contents of IL-6 in hippocampus, and IL-1 β in hippocampus and cortex were lower than those in model group ($P < 0.05$, 0.01). The preference index of sugar water in treatment groups was higher than that in model group, and the incubation period of ingestion was shorter than that in model group ($P < 0.05$, 0.01). The contents of MDA in serum and TNF- α in cortex were lower than those in model group ($P < 0.05$, 0.01). The contents of IL-6 in cortex and TNF- α in hippocampus of cryptotanshinone 40 mg/kg group were lower than those of model group ($P < 0.01$). **Conclusion** Cryptotanshinone can improve the depressive symptoms of CUMS + LPS mice, and the mechanism may be related to

收稿日期: 2022-04-09

基金项目: 福建省中青年教师教育科研项目 (JAT171155); 泉州市指导性科技计划项目 (2021N130S)

作者简介: 陈明珠 (1983—), 女, 副教授, 硕士, 研究方向为药理学。E-mail: 61153795@qq.com

the inhibition of excessive oxidative stress response, and neuroinflammatory response, and the alleviation of neuronal injury.

Key words: cryptotanshinone; CUMS; LPS; depression; oxidative stress; inflammatory factor

抑郁症是临床常见且易被忽视的一种精神类疾病,影响全球超过 3 亿人的正常生活^[1],患者以心境低落、兴趣缺乏及快感缺失为主要表现^[2]。尽管近年来抗抑郁药物的开发取得重大进展,但仍有 30%~50% 的患者在药物治疗后未能有效缓解^[3]。机体的氧化应激异常及炎症反应是抑郁症发病的原因之一^[4-5],也是药物研发的方向之一。从中药中挖掘疗效佳、毒性低并具有调控氧化应激和炎症反应的抗抑郁药物得到了越来越广泛的关注。隐丹参酮是丹参中的主要活性成分,具有抗氧化应激、抗凋亡、抑制炎症反应、保护神经细胞、抗肿瘤等作用^[6-10]。本研究在前期研究发现隐丹参酮具有一定改善抑郁症状的基础上^[11],通过建立小鼠慢性不可预见应激(CUMS)联合脂多糖(LPS)致抑郁模型,进一步阐明其抗抑郁作用,并探讨对氧化应激及炎症反应的调控作用,旨在为隐丹参酮应用于抑郁症的治疗提供科学依据。

1 材料

1.1 实验动物

清洁级 ICR 小鼠,雄性,体质量 18~22 g,上海斯莱克实验动物有限责任公司供应[合格证号 20170005046309,许可证号 SCXK(沪)2017-0005]。小鼠饲养于泉州医学高等专科学校动物中心,实验动物使用许可证号:SYXK(闽)2016-0001,恒温恒湿,通风良好,自然照明,小鼠自由饮食饮水。本实验已通过学校伦理委员会批准[批准号:泉医高专动物伦理审字(2021006)号],对小鼠的处理符合动物伦理学标准。

1.2 药物与试剂

帕罗西汀由浙江华海药业股份有限公司生产(批号 0000020176);隐丹参酮由上海源叶生物供应(批号 S31670);LPS 由美国 Sigma 公司供应(批号 L2630);超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号 E202111281531)、过氧化氢酶(CAT)试剂盒(批号 E202111191028)、丙二醛(MDA)试剂盒(批号 E202111261457)、白细胞介素(IL)-6 试剂盒(批号 E202111290912)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(批号 E202111211346)、IL-1 β 试剂盒(批号 E202111271239)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 试剂盒(批号 E202111101452),以上试剂盒均购自上海钰博生

物科技有限公司。

1.3 仪器

FA2004 电子天平(上海良平仪器仪表有限公司);BW-DTS203 悬尾仪(上海软隆科技发展有限公司);酶标仪(TECAN Infinite M nano);DW-HL398S-80 $^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱(中科美菱低温科技股份有限公司);TG16-WS 台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);QUINTIX224-1CN 分析天平(德国赛多利斯)。

2 方法

2.1 小鼠 CUMS+LPS 抑郁模型的建立^[12]

连续 14 d 给予小鼠 CUMS,包括禁食、禁水、湿垫料、倾斜鼠笼、夹尾、冰水游泳、樟脑球刺激、热水游泳、水平震荡、昼夜颠倒。按照随机数字表法,每天给予 1~2 种刺激,刺激不连续且不规律出现,以免动物出现适应刺激现象。末次刺激后小鼠 ip LPS 溶液 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

2.2 动物分组与给药

动物适应性饲养 1 周后,按随机数字法分为 6 组,每组 10 只,分别为对照组、模型组、帕罗西汀(20 mg/kg)组、隐丹参酮低剂量(10 mg/kg)组、隐丹参酮中剂量(20 mg/kg)组、隐丹参酮高剂量(40 mg/kg)组。除对照组外,各组小鼠给予 CUMS,同时 ig 相应药物或生理盐水,1 次/d,连续 14 d。第 14 天给药后 1 h,小鼠 ip LPS 溶液 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。各组给药剂量参考预实验结果设定。

2.3 体质量记录

实验第 1、14 天测定每只小鼠体质量并计算体质量增量。

2.4 糖水偏爱实验

实验第 12 天,给予各组小鼠 2 瓶 1%的糖水,进行适应训练,第 13 天,禁食禁水,第 14 天,给予 100 mL/瓶的 1%糖水和纯水各 1 瓶,2 h 后记录糖水及纯水消耗量,并计算糖水偏爱指数。

糖水偏爱指数=糖水消耗/总液体消耗

2.5 悬尾实验

实验第 14 天小鼠呈倒挂状态,尾部约 1 cm 处用胶带固定在悬尾仪上,头部离台面约 10 cm,正对镜头,四面以不透明隔板隔离其视线。摄像记录小鼠的绝望行为,测试时间共 6 min,统计后 4 min

内的累计不动时间,以小鼠放弃挣扎,四肢呈垂直倒悬的不动状态为评定标准。

2.6 新奇环境摄食测试

实验第 15 天小鼠禁食禁水 24 h 后,放入 250 mm×250 mm 的旷场箱中,中央放置 1 粒鼠粮,摄像记录 5 min,以小鼠进入后至首次进食鼠粮为摄食潜伏期。

2.7 血清 SOD、CAT、GSH-Px、MDA 含量测定

行为学实验结束后,小鼠 ip 20%乌拉坦溶液(7.5 mL/kg)进行麻醉,眼球取血,室温下静置 1 h,离心 15 min 分离血清(4 ℃,3 000 r/min)。ELISA 法测定 SOD、CAT、MDA 和 GSH-Px 含量。

2.8 海马和皮质 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量测定

小鼠麻醉后断头取脑,剥除两侧脑膜,冰上迅速分离海马和皮质。取海马、皮质匀浆,离心 15 min(4 ℃,10 000 r/min),取上清液。ELISA 法测定海马和皮质 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量。

2.9 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间的数据比较进行单因素方差分析,两两比较进行 LSD-*t* 检验。

3 结果

3.1 行为学测评

造模与给药第 14 天,与对照组比较,模型组的体质量增量显著减少($P<0.01$);与模型组比较,帕罗西汀组及隐丹参酮 20、40 mg/kg 组的体质量增量显著增加($P<0.01$)。与对照组比较,模型组的糖水偏爱指数显著降低($P<0.01$);与模型组比较,帕罗西汀组和隐丹参酮各给药组的糖水偏爱指数显著提高($P<0.05$ 、 0.01),见表 1。

表 1 小鼠体质量增量、糖水偏爱指数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)
Table 1 Comparison of body weight increment and sugar water preference index in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ (mg kg ⁻¹)	体质量增量/g	糖水偏爱指数/%
对照	—	11.30±1.64	65.80±6.39
模型	—	5.10±2.02**	44.20±8.72**
帕罗西汀	20	10.10±1.97▲▲	60.30±3.41▲▲
隐丹参酮	10	5.70±1.25	52.60±7.52▲
	20	7.60±1.83▲▲	55.30±8.13▲▲
	40	9.80±1.69▲▲	64.00±4.84▲▲

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ vs model group

悬尾实验和新奇环境摄食测试显示,与对照组比较,模型组小鼠的不动时间、摄食潜伏期显著延长($P<0.01$);与模型组比较,帕罗西汀组、隐丹参酮 20、40 mg/kg 组的不动时间显著缩短($P<0.05$ 、 0.01),帕罗西汀组、隐丹参酮各给药组的摄食潜伏期显著缩短($P<0.05$ 、 0.01),见表 2。

表 2 小鼠不动时间、摄食潜伏期比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 2 Comparison of immobility time and feeding latency of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ (mg kg ⁻¹)	不动时间/s	摄食潜伏期/s
对照	—	92.90±26.51	122.10±26.20
模型	—	130.10±22.45**	190.60±35.14**
帕罗西汀	20	88.90±34.62▲▲	119.70±30.43▲▲
隐丹参酮	10	114.40±28.84	160.30±27.30▲
	20	95.90±31.31▲	143.10±34.85▲▲
	40	86.70±35.00▲▲	130.30±31.46▲▲

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ vs model group

3.2 血清 SOD、CAT、GSH-Px、MDA 水平

与对照组比较,模型组的 SOD、CAT、GSH-Px 酶活性显著降低,MDA 水平显著升高($P<0.01$);与模型组比较,帕罗西汀组、隐丹参酮 20、40 mg/kg 组的 SOD、CAT、GSH-Px 酶活性显著增高($P<0.05$ 、 0.01),帕罗西汀组、隐丹参酮各给药组的 MDA 水平显著降低($P<0.05$ 、 0.01),见表 3。

3.3 海马和皮质 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量

与对照组比较,模型组海马和皮质的 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量显著增加($P<0.01$);与模型组比较,帕罗西汀组海马和皮质的 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量均显著降低($P<0.05$ 、 0.01);隐丹参酮 20、40 mg/kg 组海马 IL-6 含量显著降低($P<0.01$),隐丹参酮 40 mg/kg 组皮质 IL-6 含量显著降低($P<0.01$);隐丹参酮 20、40 mg/kg 组海马和皮质 IL-1β 含量均显著降低($P<0.05$);隐丹参酮 40 mg/kg 组海马 TNF-α 含量和隐丹参酮各给药组皮质 TNF-α 含量均显著降低($P<0.05$ 、 0.01),见表 4、5。

4 讨论

CUMS 动物模型是现今研究抑郁症病因学与治疗学最常用的动物抑郁造模方法,其诱因与表型均与患者临床症状甚为相似。但该模型尚存在对应激源变化敏感性高、模型稳定性不够好、造模时间

表 3 各组小鼠血清 SOD、CAT、GSH-Px、MDA 活性比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 3 Comparison of serum SOD, CAT, GSH-Px, and MDA activities of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	SOD/(U mL ⁻¹)	CAT/(U mL ⁻¹)	GSH-Px/(U mL ⁻¹)	MDA/(nmol mL ⁻¹)
对照	—	278.13 ± 20.52	57.69 ± 6.34	170.88 ± 21.48	14.38 ± 2.66
模型	—	212.40 ± 23.71**	44.84 ± 7.73**	107.10 ± 22.31**	20.58 ± 1.91**
帕罗西汀	20	262.84 ± 29.07▲▲	54.63 ± 5.60▲▲	158.83 ± 22.21▲▲	15.67 ± 2.33▲▲
隐丹参酮	10	222.90 ± 28.96	50.51 ± 6.11	117.60 ± 26.34	18.50 ± 2.86▲
	20	246.05 ± 22.85▲▲	52.76 ± 6.64▲	136.10 ± 25.68▲	17.51 ± 2.53▲▲
	40	256.63 ± 19.52▲▲	53.13 ± 7.68▲	143.18 ± 16.81▲▲	16.83 ± 2.41▲▲

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs model group

表 4 各组小鼠海马 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 4 Comparison of the contents of IL-6, IL-1 β , and TNF- α in hippocampus of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	IL-6/(ng g ⁻¹)	IL-1 β /(ng g ⁻¹)	TNF- α /(ng g ⁻¹)
对照	—	6.60 ± 1.03	6.14 ± 1.85	37.18 ± 5.85
模型	—	10.73 ± 1.42**	10.30 ± 2.40**	57.07 ± 7.07**
帕罗西汀	20	7.41 ± 1.22▲▲	8.75 ± 2.04▲	44.33 ± 6.40▲▲
隐丹参酮	10	9.50 ± 1.21	9.19 ± 2.35	55.67 ± 6.14
	20	8.10 ± 1.03▲▲	8.98 ± 1.60▲	50.46 ± 6.97
	40	7.11 ± 0.98▲▲	8.49 ± 1.62▲	47.85 ± 5.59▲▲

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs model group

表 5 各组小鼠皮质 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 5 Comparison of the contents of IL-6, IL-1 β , and TNF- α in the cortex of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	IL-6/(ng g ⁻¹)	IL-1 β /(ng g ⁻¹)	TNF- α /(ng g ⁻¹)
对照	—	5.45 ± 1.01	6.17 ± 1.07	36.18 ± 6.09
模型	—	9.88 ± 1.89**	9.92 ± 1.61**	58.60 ± 6.68**
帕罗西汀	20	6.24 ± 1.53▲▲	7.21 ± 1.16▲▲	42.87 ± 5.08▲▲
隐丹参酮	10	8.48 ± 9.20	8.82 ± 1.26	49.75 ± 6.12▲
	20	8.19 ± 1.66	8.32 ± 1.18▲	46.71 ± 5.96▲▲
	40	7.17 ± 1.40▲▲	7.86 ± 1.15▲	44.42 ± 5.67▲▲

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs model group

长等缺点^[13]。研究发现,注射 LPS 可刺激免疫系统产生细胞因子并引起炎症反应,从而诱导小鼠出现轻度抑郁样行为^[14],应激可激发炎症反应,而炎症的增强又促使动物对应激所致的抑郁症状易感性增加^[15]。通过 CUMS 造模后给予 LPS,可增强抑郁症状,延长不动时间,提高脑内炎症水平^[16]。本实验参考文献方法^[12]进行造模,结果显示,动物接受 CUMS 刺激 14 d 后 ip LPS,模型组小鼠的体质量增量显著减少、糖水偏爱指数降低、不动时间和摄食

潜伏期延长、脑内炎症细胞因子水平升高,说明小鼠出现了明显抑郁样行为,该方法可以成功建立抑郁模型,缩短造模时间,适用于抗抑郁药物的筛选。

本实验的行为学测评显示,隐丹参酮能够对抗 CUMS+LPS 模型小鼠体质量增量及糖水偏爱指数的降低,缩短不动时间和摄食潜伏期,表明其对小鼠抑郁症状具有缓解作用,这与课题组前期的研究结果一致^[11]。

研究表明,氧化应激在抑郁症的病理机制中发

挥着重要作用。氧化应激反应过度激活被认为是 CUMS 刺激海马损伤及抑郁行为形成的重要原因之一^[17], 患者出现氧化通路过度激活、抗氧化物质减少并进一步引起脂质过氧化、DNA 及蛋白质损伤增强等现象^[18], 动物和临床研究则证实通过抑制过高的氧化应激有利于减轻抑郁行为^[19]。氧化应激的生物标志物中, MDA 含量能够反映机体氧自由基水平, SOD、CAT、GSH-Px 等则是体内重要的抗氧化酶。本实验中模型组小鼠血清 MDA 含量明显升高, 而 SOD、CAT、GSH-Px 酶活性则显著降低, 说明抑郁小鼠体内出现氧化应激损伤, 这与文献报道一致^[20]。而经过隐丹参酮干预后, 小鼠 MDA 含量降低, SOD、CAT、GSH-Px 酶活性上升, 提示隐丹参酮下调了抑郁模型小鼠体内的氧化应激水平。有学者认为体内氧自由基生成过多会造成神经元受到攻击并引起相应的细胞因子脑源性神经营养因子 (BDNF) 分泌减少^[21], 而课题组前期研究发现, 抑郁小鼠海马、前额叶皮质 BDNF 表达水平下调, 且隐丹参酮能够对抗该现象^[11]。据此, 推测隐丹参酮的抗抑郁机制可能是通过抑制过强的氧化应激反应, 并减轻神经元损伤而实现。

除氧化应激外, 神经炎症反应也参与了抑郁症的发生发展。研究显示, 抑郁症患者体内 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子表达水平明显升高, 对神经递质功能和相关神经回路造成损伤, 进而加重抑郁症的发展, 而抗抑郁药可以产生对抗作用^[22-23]。动物实验中, 王语聪等^[24]发现 CUMS 小鼠皮层和海马 IL-1 β 、TNF- α 和 iNOS mRNA 表达量明显升高, Boehme 等^[25]报道 IL-1 β 可抑制海马神经。Koo 等^[26]指出 CUMS 应激前给予细胞因子拮抗剂可以抑制抑郁样行为的发生, Kaster 等^[27]研究证实抑制 TNF- α mRNA 表达能显著改善小鼠抑郁样症状。本实验发现, 隐丹参酮能够降低 CUMS+LPS 抑郁模型小鼠海马和皮质中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达量, 提示其对神经炎症反应有一定的调节作用。

综上所述, 本实验建立了切实可行的 CUMS+LPS 小鼠抑郁模型, 观察到隐丹参酮对小鼠抑郁症状的缓解作用, 作用机制可能与抑制过强的氧化应激反应与神经炎症反应, 并减轻神经元损伤有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Amiri S, Behnezhad S. Depression symptoms and risk of sick leave: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int*

Arch Occup Environ Health, 2021, 94(7): 1495-1512.

- [2] Espay A J, Aybek S, Carson A, *et al.* Current concepts in diagnosis and treatment of functional neurological disorders [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(9): 1132-1141.
- [3] Ezawa I D, Bartels G C, Strunk D R. Getting down to business: An examination of occupational outcomes in cognitive behavioral therapy for depression [J]. *Cogn Behav Ther*, 2021, 50(6): 479-491.
- [4] Shen F M, Song Z J, Xie P, *et al.* Polygonatum sibiricum polysaccharide prevents depression-like behaviors by reducing oxidative stress, inflammation, and cellular and synaptic damage [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 275: 114164.
- [5] 欧雯雯, 张燕, 刘帮杉, 等. 抑郁症神经炎症机制的研究进展 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2020, 45(11): 1372-1377.
- [6] Shi G, Wang Y, Yang J, *et al.* Effect of cryptotanshinone on measures of rat cardiomyocyte oxidative stress and gene activation associated with apoptosis [J]. *Cardiorenal Med*, 2021, 11(1): 18-26.
- [7] Li H Y, Gao C D, Liu C, *et al.* A review of the biological activity and pharmacology of cryptotanshinone, an important active constituent in Danshen [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111332.
- [8] Yue S T, Su X C, Teng J Y, *et al.* Cryptotanshinone interferes with chondrocyte apoptosis in osteoarthritis by inhibiting the expression of miR-574-5p [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 424.
- [9] 王加茹, 徐宛婷, 刘畅, 等. 隐丹参酮抗肿瘤药理作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(6): 1160-1163.
- [10] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 609-618.
- [11] 陈明珠, 廖婉婷, 黄幼霞. 隐丹参酮对慢性皮质酮注射诱导抑郁小鼠的干预作用 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(35): 23-27.
- [12] 卢永颖, 朱茂晶, 倪丽娜, 等. CUMS+LPS 致小鼠抑郁模型的建立及人参皂苷 Rb₁ 的抗抑郁机制研究 [J]. 烟台大学学报: 自然科学与工程版, 2019, 32(2): 146-150.
- [13] 张露文, 唐文娟, 李瑞瑞, 等. 慢性应激和脂多糖构建昆明种小鼠抑郁症动物模型 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(1): 30-39.
- [14] Zhang B, Wang P P, Hu K L, *et al.* Antidepressant-like effect and mechanism of action of honokiol on the mouse lipopolysaccharide (LPS) depression model [J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2035.

- [15] Xia J Y, Lu Z, Feng S W, *et al.* Different effects of immune stimulation on chronic unpredictable mild stress-induced anxiety- and depression-like behaviors depending on timing of stimulation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58: 48-56.
- [16] Couch Y, Trofimov A, Markova N, *et al.* Low-dose lipopolysaccharide (LPS) inhibits aggressive and augments depressive behaviours in a chronic mild stress model in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 108.
- [17] 宿宏佳, 王冬梅, 张腾, 等. 黄芪多糖对抑郁大鼠海马 Nrf2-ARE 通路的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(6): 839-843.
- [18] Abuelezz S A, Hendawy N, Magdy Y. Targeting oxidative stress, cytokines and serotonin interactions via indoleamine 2, 3 dioxygenase by coenzyme Q10: Role in suppressing depressive like behavior in rats [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2017, 12(2): 277-291.
- [19] Trofimova S A, Balunov O A, Dubinina E E. Oxidative stress and post-stroke depression [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2020, 120(7): 44-49.
- [20] Jiang N, LÜ J W, Wang H X, *et al.* Anti-depressive effect of ginsenoside Rg1 on chronic binding stress rat model [J]. *Digital Chin Med*, 2019, 2(4): 207-218.
- [21] Cichoń N, Bijak M, Czarny P, *et al.* Increase in blood levels of growth factors involved in the neuroplasticity process by using an extremely low frequency electromagnetic field in post-stroke patients [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 294.
- [22] Gold P W. Endocrine factors in key structural and intracellular changes in depression [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(4): 212-223.
- [23] Tauil C, da Rocha Lima A D, Ferrari B B, *et al.* Depression and anxiety in patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta or fingolimod: Role of indoleamine 2,3-dioxygenase and pro-inflammatory cytokines [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2020, 9: 100162.
- [24] 王语聪, 谢智鑫, 李春雨, 等. 火麻仁油及大麻二酚对抑郁模型小鼠行为及炎症反应的影响 [J]. *食品工业科技*, 2021, 42(9): 327-333.
- [25] Boehme M, Guenther M, Stahr A, *et al.* Impact of indomethacin on neuroinflammation and hippocampal neurogenesis in aged mice [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 572: 7-12.
- [26] Koo J W, Duman R S. Evidence for IL-1 receptor blockade as a therapeutic strategy for the treatment of depression [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(7): 664-671.
- [27] Kaster M P, Gadotti V M, Calixto J B, *et al.* Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 419-426.

[责任编辑 高源]