

番茄红素调节 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路对精神分裂大鼠认知障碍和氧化应激反应的影响

张晓莉¹, 董娇¹, 宁秋芬², 王新友^{1*}

1. 新乡医学院第二附属医院 精神科, 河南 新乡 453002

2. 信阳市精神病医院 精神科, 河南 信阳 464000

摘要: 目的 探究番茄红素调控 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Keap1)/核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/抗氧化反应元件 (ARE) 通路, 影响精神分裂症大鼠的氧化应激反应和认知功能。方法 构建精神分裂症大鼠模型, 将大鼠随机分为对照组、氯丙嗪组、模型组以及番茄红素高、低剂量组和番茄红素+Nrf2 抑制剂组, 每组各 10 例。Morris 水迷宫实验检测各组大鼠认知功能; Tunel 染色观察并计算各组大鼠海马组织中神经元凋亡率; 酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 检测大鼠血清中过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平; Western blotting 法检测各组大鼠海马组织中 Keap1、Nrf2 和 ARE 下游抗氧化蛋白 HO-1 的表达水平。结果 与模型组相比, 番茄红素组大鼠水迷宫实验中逃避潜伏期明显缩短 (2~5 d), 海马组织细胞凋亡率显著降低, 血清 CAT、GSH-Px、SOD 水平和海马组织 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白表达量显著升高 ($P<0.05$); 与番茄红素高剂量组相比, 番茄红素低剂量组、番茄红素+Nrf2 抑制剂组大鼠水迷宫实验中逃避潜伏期明显延长 (2~5 d), 海马组织细胞凋亡率显著升高, 血清 CAT、GSH-Px、SOD 水平和海马组织 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白表达量显著降低 ($P<0.05$)。结论 番茄红素可通过调控 Keap1/Nrf2/ARE 通路, 促进 Keap1、Nrf2、HO-1 的表达, 缓解氧化应激, 改善认知功能, 从而缓解精神分裂, 改善病情。

关键词: 番茄红素; 精神分裂症; Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件; 认知障碍; 氧化应激; 过氧化氢酶

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)11-2437-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.004

Effects of lycopene on cognitive impairment and oxidative stress response in schizophrenia rats by regulating Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway

ZHANG Xiao-li¹, DONG Jiao¹, NING Qiu-fen², WANG Xin-you¹

1. Department of Psychiatry, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China

2. Department of Psychiatry, Xinyang Psychiatric Hospital, Xinyang 464000, China

Abstract: Objective To explore lycopene participates in the oxidative stress response and cognitive function of schizophrenia rats by regulating Kelch-like epichlorohydrin-related protein 1 (Keap1)/nuclear factor erythroid-2 related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) pathway. **Methods** A schizophrenia rat model was constructed, and the rats were randomly divided into control group, chlorpromazine group, model group, high-dose lycopene group, low-dose lycopene group, and lycopene combined with Nrf2 inhibition group, and there were 10 cases in each group. Morris water maze test was performed to detect the cognitive function of rats in each group. Tunel staining was performed to observe and calculate the apoptosis rate of neurons in the hippocampus of rats in each group. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed to measure the levels of serum catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), and superoxide dismutase (SOD) of rats. Western blotting methods were performed to measure the expression levels of Keap1, Nrf2, and ARE downstream antioxidant protein HO-1 in the hippocampus of rats in each group. **Results** Compared with the model group, the escape latency in the water maze test of the lycopene groups was significantly shortened (2—5 d), the apoptosis rate of hippocampal cells was significantly decreased, the serum CAT, GSH-Px, SOD contents and hippocampal tissue

收稿日期: 2022-08-03

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2017T04021)

作者简介: 张晓莉 (1985—), 女, 山东平度人, 主治医师, 硕士, 从事精神病学方面的研究。E-mail: zhangxiaoli803219@163.com

*通信作者: 王新友 (1972—), 男, 河南原阳人, 主任医师, 从事精神疾病基础和临床方面的研究。E-mail: wxyou0805@163.com

Keap1, Nrf2, HO-1 protein expression were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the high-dose lycopene group, the low-dose lycopene group and the lycopene combined with Nrf2 inhibition group had significantly longer escape latency (2 — 5 d) in the water maze test, the apoptosis rate of hippocampal cells was significantly increased, the serum CAT, GSH-Px, and SOD contents and hippocampal tissue Keap1, Nrf2, HO-1 protein expression were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Lycopene can regulate the Keap1/Nrf2/ARE pathway, promote the expression of Keap1, Nrf2, and HO-1, relieve oxidative stress and ameliorate cognitive function, thereby relieving schizophrenia and improving the disease.

Key words: lycopene; schizophrenia; Kelch-like epichlorohydrin-related protein 1/nuclear factor erythroid-2 related factor 2/antioxidant response element; cognitive impairment; oxidative stress; CAT

精神分裂症是一种常见认知障碍类疾病,作为一种终身性疾病,在青壮年人群中发病率较高,易造成患者学习、言语等功能障碍^[1]。精神分裂症与脑神经损伤和氧化应激反应引发的损伤息息相关,其中氧化应激反应是精神分裂症发作的重要标志^[2]。目前该疾病主要通过神经保护类药物进行缓解,亟需开发具有针对性的治疗药物^[3]。有多条通路参与调控氧化应激反应, Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Keap1) 存在于细胞质中,可与核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 结合,被认为是调节氧化损伤的重要影响因子^[4]。Keap1-Nrf2 作为氧化还原反应的传感器,可与抗氧化反应元件 (ARE) 结合,调控抗氧化酶活性,从而减轻氧化应激反应引起的损伤^[5]。番茄红素是从番茄等作物中提取的主要成分,已被证实对多种神经损伤引发的精神疾病具有良好的治疗作用,如阿尔茨海默病、抑郁症等^[6-7]。番茄红素可显著缓解神经损伤导致的认知功能障碍,参与抑制神经毒性,保护神经细胞^[8]。研究证明,番茄红素同样参与调控氧化应激反应,但对精神分裂症的影响、机制有待进一步明确^[9]。本研究通过构建精神分裂症大鼠模型,探究番茄红素通过调节 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路影响精神分裂症大鼠认知功能和氧化应激反应,并最终改善病情。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

HE-120 凝胶成像系统 (上海生工), 7500 荧光定量 PCR 仪 (ABI 公司)。

地卓西平 (质量分数 $\geq 99\%$, 货号 C275319) 购于 Aladdin 公司, 番茄红素 (质量分数 $> 96\%$, 货号 RK20210423) 购于陕西然糠生物科技有限公司, Nrf2 抑制剂 ML385 (质量分数 96.14%, 货号 HY-100523) 购于 MCE 公司, 氯丙嗪 (货号 31679) 购于 Merck 公司, 过氧化氢酶 (CAT) 酶联免疫 (ELISA) 试剂盒 (货号 AD32033)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) ELISA 试剂盒 (货号 AD30772)

购于艾迪抗生物 (武汉) 科技有限公司, 超氧化物歧化酶 (SOD) ELISA 试剂盒 (货号 HZ-0332) 购于上海沪震实业有限公司, Tunel 染色试剂盒 (货号 C1091) 购于碧云天生物科技有限公司, GAPDH 抗体 (货号 ab8245)、Keap1 抗体 (货号 ab226997)、Nrf2 抗体 (货号 ab92946)、HO-1 抗体 (货号 ab13243) 购于 Abcam 公司。

健康 SD 大鼠 60 只, 购自中国医学科学院医学实验动物研究所, 许可证号 SCXK (京) 2018-0002, 7 周龄, 体质量 (280 ± 30) g。

1.2 动物模型的构建

选取 10 只大鼠作为对照组, 除对照组外, 其余各组大鼠均 ip 地卓西平 1 mg/kg ^[10-11], 对照组大鼠 ip 等剂量的生理盐水。参考文献方法^[12], 通过刻板行为评分法对大鼠行为进行评分, 0 分以上则视为具有精神分裂症典型症状, 造模成功。评分标准如下: 0 分: 无任何生理不适, 与对照组无任何区别; 1 分: 出现短暂的兴奋症状, 偶尔摆动鼻子闻周边的物体; 2 分: 伴随持续性、周期性的兴奋活动, 经常性地摆动头部, 不停地闻周边的物体; 3 分: 伴随长时间的兴奋期, 在摆动头部的同时不停地闻周边的物体, 并间断性地出现撕咬、啃食的动作; 4 分: 持续不断地进行撕咬、啃食的动作, 会出现全身性的迅速移动位置。

1.3 分组和给药

将造模成功的大鼠随机分为模型组、氯丙嗪组以及番茄红素高、低剂量组和番茄红素+Nrf2 抑制剂组, 每组 10 只。氯丙嗪组大鼠每日 ip 氯丙嗪 5 mg/kg ^[13]; 番茄红素高、低剂量组大鼠每日 ip 番茄红素 20 、 5 mg/kg ^[14]; 番茄红素+Nrf2 抑制剂组大鼠每日 ip 番茄红素 20 mg/kg 和 Nrf2 抑制剂 ML385 30 mg/kg ^[15]; 对照组、模型组大鼠每日 ip 等剂量生理盐水。所有动物连续给药 14 d。

1.4 Morris 水迷宫实验

末次给药 48 h 后进行 Morris 水迷宫实验。定

制水迷宫为直径 200 cm、高 60 cm 的柱状水池，底部为黑色，内部设置 1 个圆柱形平台，直径 15 cm，高 30 cm，水温控制在 23 °C 左右。每日将大鼠从相同位置放入水中，通过视频记录仪记录大鼠的行为，用于后续实验数据分析。每日放于水中 3 次，共训练 5 d。随后将大鼠在不同方位放于水中，观察其自由找到平台的时间。若大鼠在 1 min 内找到平台并停留超过 15 s，则记为有效；若未找到平台，则再次训练 3 次，随后进行检测，连续检测 5 d，记录大鼠逃避潜伏期。

1.5 氧化应激相关因子检测

末次水迷宫实验后，麻醉各组大鼠，迅速处死，剖开腹部，暴露腹主动脉，经主动脉穿刺取血 2 mL，4 °C、3 000 r/min 离心 10 min，收集血清，按照 ELISA 检测试剂盒说明书方法对各组大鼠血清中 CAT、GSH-Px、SOD 水平进行检测。

1.6 Tunel 染色观察大鼠神经细胞

主动脉取血后，手术刀切开脑部，剥离脑组织，分离获取海马组织，切下部分液氮处理后研磨成粉末状，冻存备用。剩余组织置于 4% 多聚甲醛中，固定 12 h 后，不同浓度酒精梯度脱水，石蜡包埋后进行常规切片，随后脱蜡至水，按照 Tunel 染色试剂盒说明书方法进行染色，不同浓度酒精梯度脱水，二甲苯透明，中性树脂封片，置于显微镜下观察染色结果。视野内棕绿色细胞为凋亡细胞，计算细胞凋亡率（细胞凋亡率 = 凋亡细胞数/总细胞数）。

1.7 Western blotting 法检测海马组织 Keap1、Nrf2 和 HO-1 表达

取出冻存备用的海马组织粉末，加入蛋白裂解液进行组织匀浆，混匀后静置片刻，组织匀浆液在 4 °C、8 000 r/min 离心 5 min，收集上层清液，敞口干燥片刻，收集蛋白质。定量后与上样缓冲液混合，在十二烷基硫酸钠(SDS)负载缓冲液中煮沸 5 min，使蛋白变性。每个样品取等量蛋白质进行 SDS-PAGE 分离，然后转移到 PVDF 膜上，5% 脱脂奶粉封闭 2 h，加入一抗（GAPDH 抗体、Keap1 抗体、Nrf2 抗体、HO-1 抗体，1 : 1 500），4 °C 孵育过夜。次日加入辣根过氧化物酶标记的二抗（1 : 300），常温孵育 45 min；将发光染色液 A 液与 B 液混合，与膜浸泡片刻后取出，吸水纸吸干膜，置于 Syngene 光密度扫描系统上进行条带灰度分析。以 GAPDH 为内参，分析 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白的相对表达水平。

1.8 统计学方法

数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间差异比较采用 SPSS 25.0 软件中的单因素方差分析 (One-way ANOVA)，两两比较采用 SNK-*q* 检验。

2 结果

2.1 番茄红素对精神分裂症大鼠刻板行为评分的影响

与对照组比较，模型组大鼠刻板行为评分显著升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，氯丙嗪组、番茄红素组大鼠刻板行为评分均显著降低 ($P < 0.05$)；与番茄红素高剂量组相比，番茄红素低剂量组、番茄红素 + Nrf2 抑制剂组大鼠刻板行为评分显著升高 ($P < 0.05$)，氯丙嗪组大鼠刻板行为评分无统计学差异。见表 1。

表 1 番茄红素对精神分裂症大鼠刻板行为评分的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Effects of lycopene on restricted repetitive behavior scores of schizophrenia rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	刻板行为评分
对照	—	0.18 ± 0.04
模型	—	3.29 ± 0.48*
氯丙嗪	5	0.53 ± 0.11#
番茄红素	5	1.03 ± 0.16#**
	20	0.55 ± 0.12#
番茄红素 + Nrf2 抑制剂	20 + 30	3.08 ± 0.57**

与对照组比较：* $P < 0.05$ ；与模型组比较：# $P < 0.05$ ；与番茄红素高剂量组比较：** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; ** $P < 0.05$ vs lycopene high dose group

2.2 番茄红素对精神分裂症大鼠认知功能的影响

Morris 水迷宫实验 1 d，各组大鼠逃避潜伏期无显著差异。Morris 水迷宫实验 2~5 d，与对照组相比，模型组大鼠逃避潜伏期明显延长 ($P < 0.05$)；与模型组相比，氯丙嗪组、番茄红素组大鼠逃避潜伏期明显缩短 ($P < 0.05$)；与番茄红素高剂量组相比，番茄红素低剂量组、番茄红素 + Nrf2 抑制剂组大鼠逃避潜伏期延长 ($P < 0.05$)，氯丙嗪组比较无差异。见表 2。

2.3 番茄红素对精神分裂症大鼠神经元细胞凋亡的影响

相比于对照组，模型组大鼠海马组织细胞凋亡

表 2 番茄红素对精神分裂症大鼠不同时间逃避潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of lycopene on escape latency at different times of schizophrenia rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	逃避潜伏期/s				
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
对照	—	110.52±5.62	74.34±4.26	39.25±5.36	20.17±4.27	9.25±3.52
模型	—	112.25±4.83	109.15±4.25*	87.33±4.52*	62.63±5.34*	39.63±2.73*
氯丙嗪	5	110.34±5.73	89.14±3.52#	52.47±5.27#	38.26±3.26#	22.52±3.36#
番茄红素	5	111.51±5.28	98.41±4.26#**	69.25±4.73#**	47.46±5.16#**	30.83±2.35#**
	20	108.25±4.38	90.03±4.21#	52.63±4.35#	37.66±3.57#	21.25±3.44#
番茄红素+Nrf2 抑制剂	20+30	110.24±5.13	102.18±2.67**	74.26±4.61**	51.25±4.48**	32.41±2.73**

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与番茄红素高剂量组比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; ** $P < 0.05$ vs lycopene high dose group

率升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 氯丙嗪组、番茄红素组大鼠海马组织细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.05$); 与番茄红素高剂量组相比, 番茄红素低剂量

组、番茄红素+Nrf2 抑制剂组大鼠海马组织细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.05$), 氯丙嗪组大鼠海马组织细胞凋亡率无显著差异, 见图 1、表 3。

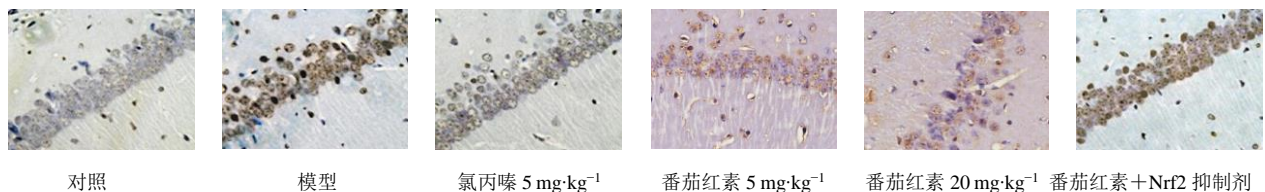


图 1 番茄红素对精神分裂症大鼠海马组织细胞凋亡率的影响 (Tunel 染色)

Fig. 1 Effects of lycopene on apoptosis rate in hippocampus of schizophrenia rats (Tunel staining)

表 3 番茄红素对精神分裂症大鼠海马组织细胞凋亡率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of lycopene on apoptosis rate in hippocampus of schizophrenia rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	细胞凋亡率/%
对照	—	4.52±0.56
模型	—	57.51±4.51*
氯丙嗪	5	14.73±1.36#
番茄红素	5	24.21±2.25#**
	20	15.03±1.59#
番茄红素+Nrf2 抑制剂	20+30	45.35±4.16**

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与番茄红素高剂量组比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; ** $P < 0.05$ vs lycopene high dose group

2.4 番茄红素对精神分裂症大鼠氧化应激反应的影响

与对照组相比, 模型组大鼠血清 CAT、GSH-

Px、SOD 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 氯丙嗪组、番茄红素组大鼠血清 CAT、GSH-Px、SOD 水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与番茄红素高剂量组相比, 番茄红素低剂量组、番茄红素+Nrf2 抑制剂组大鼠血清 CAT、GSH-Px、SOD 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 氯丙嗪组的各指标比较无差异, 见表 4。

2.5 番茄红素对精神分裂症大鼠海马组织 Keap1、Nrf2、HO-1 表达的影响

与对照组相比, 模型组大鼠海马组织 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白表达量显著降低 ($P < 0.05$), 与模型组相比, 氯丙嗪组、番茄红素高、低剂量组和番茄红素+Nrf2 抑制剂组大鼠海马组织 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白表达量显著升高 ($P < 0.05$), 与番茄红素高剂量组相比, 番茄红素低剂量组、番茄红素+Nrf2 抑制剂组大鼠海马组织 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白表达量降低 ($P < 0.05$), 氯丙嗪组比较无差异, 见表 5、图 2。

表 4 番茄红素对精神分裂症大鼠血清 CAT、GSH-Px、SOD 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 4 Effects of lycopene on serum contents CAT, GSH-Px, and SOD of schizophrenia rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	CAT/($\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$)	GSH-Px/(nmol·mL ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)
对照	—	172.25 ± 3.52	251.77 ± 3.62	16.37 ± 1.47
模型	—	137.02 ± 3.17*	179.35 ± 3.53*	7.46 ± 0.71*
氯丙嗪	5	158.53 ± 2.84 [#]	238.52 ± 3.74 [#]	13.35 ± 0.87 [#]
番茄红素	5	149.52 ± 3.36 ^{#**}	218.52 ± 4.46 ^{#**}	10.21 ± 0.54 ^{#**}
	20	160.27 ± 3.63 [#]	237.63 ± 3.35 [#]	12.84 ± 0.76 [#]
番茄红素+Nrf2 抑制剂	20+30	145.63 ± 2.27 ^{**}	188.46 ± 3.28 ^{**}	9.29 ± 0.41 ^{**}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与番茄红素高剂量组比较: ^{**} $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; ^{**} $P < 0.05$ vs lycopene high dose group表 5 番茄红素对精神分裂症大鼠海马组织 Keap1、Nrf2 蛋白表达量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 5 Effects of lycopene on Keap1 and Nrf2 protein expression in hippocampus of schizophrenia rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	Keap1/GAPDH	Nrf2/GAPDH	HO-1/GAPDH
对照	—	0.97 ± 0.12	0.91 ± 0.06	0.94 ± 0.05
模型	—	0.11 ± 0.03*	0.15 ± 0.08*	0.23 ± 0.06*
氯丙嗪	5	0.74 ± 0.07 [#]	0.68 ± 0.11 [#]	0.72 ± 0.13 [#]
番茄红素	5	0.43 ± 0.07 ^{#**}	0.51 ± 0.12 ^{#**}	0.53 ± 0.11 ^{#**}
	20	0.72 ± 0.11 [#]	0.71 ± 0.07 [#]	0.75 ± 0.14 [#]
番茄红素+Nrf2 抑制剂	20+30	0.28 ± 0.09 ^{**}	0.43 ± 0.13 ^{**}	0.41 ± 0.12 ^{**}

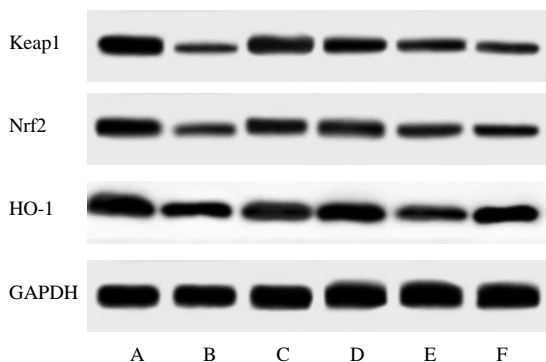
与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与番茄红素高剂量组比较: ^{**} $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; ^{**} $P < 0.05$ vs lycopene high dose groupA-对照 B-模型 C-氯丙嗪 D-番茄红素 20 mg·kg⁻¹ E-番茄红素 5 mg·kg⁻¹ F-番茄红素 20 mg·kg⁻¹+Nrf2 抑制 30 mg·kg⁻¹A-control group B-model group C-chlorpromazine group D-lycopene 20 mg·kg⁻¹ group E-lycopene 5 mg·kg⁻¹ group F-lycopene 20 mg·kg⁻¹ combined with Nrf2 inhibition 30 mg·kg⁻¹ group

图 2 番茄红素对精神分裂症大鼠海马组织 Keap1、Nrf2 蛋白表达量的影响

Fig. 2 Effects of lycopene on Keap1 and Nrf2 protein expression in hippocampus of schizophrenia rats

3 讨论

精神分裂症是由神经功能缺陷引起的功能障碍性疾病。有研究证实,精神分裂症与氧化应激反应存在必然联系,当体内 CAT、GSH-Px、SOD 水

平降低时,机体抗氧化能力显著降低,导致氧自由基水平过高,从而加剧神经损伤,引发精神分裂症,使患者产生认知功能障碍,对生活产生诸多不利影响^[11-12]。认知功能检测是判断精神分裂症发病情况的重要依据^[13]。本研究通过构建精神分裂症大鼠模型,选用 Morris 水迷宫实验测试动物的学习记忆能力^[14],以此评定大鼠的认知能力,发现精神分裂大鼠逃避潜伏期明显延长,且根据刻板行为评分法判定具有精神分裂症症状,表明模型构建成功。

番茄红素是植物中存在的一类胡萝卜素,具有极强的抗氧化性,被用作多种抗氧化保健食品的原料^[15]。番茄红素被证实参与调控氧化应激反应,可缓解阿尔兹海默病大鼠海马组织中的氧化应激反应,减轻神经损伤,从而缓解疾病^[16]。本研究推测番茄红素可通过抑制神经损伤、缓解氧化应激治疗精神分裂症,并选用对精神分裂具有良好治疗效果的氯丙嗪作为阳性对照^[17],发现不同剂量番茄红素和氯丙嗪作用后,精神分裂大鼠逃避潜伏期明显缩短,表明番茄红素很可能参与改善精神分裂。为了进一步证实,本实验通过检测海马组织细胞凋亡率和血清中氧化应激反应相关因子水平,发现精神

分裂大鼠海马组织细胞凋亡率显著升高, 血清 CAT、GSH-Px、SOD 水平显著降低, 而不同剂量番茄红素和氯丙嗪作用后, 海马组织细胞凋亡率显著降低, 血清 CAT、GSH-Px、SOD 水平显著升高, 表明番茄红素可通过增强抗氧化能力缓解氧化应激反应, 从而抑制细胞凋亡, 缓解神经损伤, 从而改善疾病, 但具体的作用机制有待进一步探索。

Kelch-Nrf2 被认为在氧化应激反应调控中发挥重要作用, 可与配件 ARE 进一步结合, 参与解毒和中和作用, 进而促进下游抗氧化蛋白 HO-1 的表达, 加速清除氧化毒素^[18]。Keap1/Nrf2/ARE 通路也被视作治疗神经退行性疾病的药物靶点^[19]。研究发现, 番茄红素可促进 Nrf2-AMPK 的表达, 清除小鼠肾脏毒素, 缓解阿特拉津引发的小鼠肾脏疾病^[20]。故本研究推测番茄红素可通过调控 Keap1/Nrf2/ARE 通路影响精神分裂症。经研究发现, 精神分裂大鼠海马组织 Keap1、Nrf2 蛋白表达量显著降低, 而不同剂量番茄红素和氯丙嗪作用后, Keap1、Nrf2 蛋白表达量显著升高, 表明番茄红素很可通过 Keap1/Nrf2/ARE 通路发挥作用。为了进一步证实, 本实验在番茄红素作用的同时抑制 Nrf2 表达, 发现大鼠海马组织 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白表达量显著降低, 同时大鼠逃避潜伏期明显延长, 海马组织细胞凋亡率显著升高, 血清 CAT、GSH-Px、SOD 水平显著降低, 进一步验证相关假设。

综上所述, 番茄红素可通过调控 Keap1/Nrf2/ARE 通路, 促进 Keap1、Nrf2、HO-1 的表达, 促进抗氧化酶含量, 加速清除氧自由基, 缓解氧化应激, 从而抑制细胞凋亡, 保护神经细胞, 改善认知功能, 从而缓解精神分裂, 改善病情。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bezdicek O, Michalec J, Kaliová L, et al. Profile of cognitive deficits in schizophrenia and factor structure of the Czech MATRICS Consensus Cognitive Battery [J]. *Schizophr Res*, 2020, 218(1): 85-92.
- [2] Hursitoglu O, Orhan F O, Kurutas E B, et al. Diagnostic performance of increased malondialdehyde level and oxidative stress in patients with schizophrenia [J]. *Noro Psikiyatrs Ars*, 2021, 58(3): 184-188.
- [3] Gündomu B, Aydın M B, Öz S, et al. Clinical and demographic factors associated with early relapse in patients with schizophrenia: A naturalistic observation study [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2021, 36(6): 288-295.
- [4] Yu C, Xiao J H. The Keap1-Nrf2 system: A mediator between oxidative stress and aging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 1(4): 1-16.
- [5] Long X, Sun F, Wang Z, et al. Lactobacillus fermentum CQPC08 protects rats from lead-induced oxidative damage by regulating the Keap1/Nrf2/ARE pathway [J]. *Food Funct*, 2021, 12(13): 6029-6044.
- [6] Fang Y, Ou S, Wu T, et al. Lycopene alleviates oxidative stress via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway in a cell model of Alzheimer's disease [J]. *Peer J*, 2020, 8(1): 9308-9314.
- [7] Zhao B, Wu J, Li J, et al. Lycopene alleviates DSS-induced colitis and behavioral disorders via mediating microbes-gut-brain axis balance [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(13): 3963-3975.
- [8] Crowe-White K M, Phillips T A, Ellis A C. Lycopene and cognitive function [J]. *J Nutr Sci*, 2019, 8(20): 1-8.
- [9] Lee J, Lim J W, Kim H. Lycopene inhibits oxidative stress-mediated inflammatory responses in ethanol/ palmitoleic acid-stimulated pancreatic acinar AR42J cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2101-2118.
- [10] Romón T, Mengod G, Adell A. Expression of parvalbumin and glutamic acid decarboxylase-67 after acute administration of MK-801. Implications for the NMDA hypofunction model of schizophrenia [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 217(2): 231-238.
- [11] Niu J, Cao Y, Ji Y. Resveratrol, a SIRT1 activator, ameliorates MK-801-Induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11(1): 716-725.
- [12] 钟鸣, 刘传朋, 邱炳杰, 等. 奥氮平通过 PI3K/Akt 通路对精神分裂症模型大鼠发挥神经保护作用的研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(5): 554-558.
- [13] Ma J, Tai SK, Leung L S. Ketamine-induced deficit of auditory gating in the hippocampus of rats is alleviated by medial septal inactivation and antipsychotic drugs [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 206(3): 457-467.
- [14] Erten F. Lycopene ameliorates propionic acid-induced autism spectrum disorders by inhibiting inflammation and oxidative stress in rats [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(10): e13922-e13934.
- [15] Liu Y, Zhou J, Luo Y, et al. Honokiol alleviates LPS-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via Nrf2 activation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 127-145.
- [16] Loureiro C M, Fachim H A, Corsi-Zuelli F, et al. The relationship of childhood trauma and DNA methylation of NMDA receptor genes in first-episode schizophrenia [J]. *Epigenomics*, 2021, 13(12): 927-937.

- [17] 骆明杰, 陆承鹏. 枣仁安神胶囊联合阿立哌唑对精神分裂症患者血清神经递质、认知功能、生活质量的影响 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(7): 1471-1474.
- [18] 于欢, 薛姗姗, 赵建帅, 等. 重复经颅磁刺激对精神分裂症小鼠模型认知功能及海马内源性大麻素基因表达的影响 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(8): 533-539.
- [19] 朱殿明, 葛家宏, 杨俊杰, 等. 芍药提取物对高脂诱导大鼠认知功能的影响 [J]. 世界中医药, 2020, 15(22): 3410-3413.
- [20] Bali M, Chawla N, Jindal S K. Correlation between various biochemical constituents and fruit yield in lycopene rich genotypes of tomato [J]. *Agric Res J*, 2021, 58(1): 28-33.
- [21] 杨艳, 韦炎龙, 方峰. 番茄红素对中枢神经系统保护机制研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2019, 30(4): 560-566.
- [22] 于艳红, 王欣, 张军, 等. 首发精神疾病和精神分裂症患者粒细胞水平变化及其与氯丙嗪当量的相关性分析 [J]. 医学临床研究, 2021, 38(2): 209-212.
- [23] 孙晓伟, 肖华, 宋学术, 等. 萝卜硫素通过 Nrf2/ARE 通路缓解矽肺模型大鼠肺组织纤维化及氧化应激的实验研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(6): 586-589.
- [24] 姚娟, 吴平安, 李芸, 等. Keap1-Nrf2-ARE 信号通路及其激活剂的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10): 1342-1346.
- [25] Lin J, Xia J, Zhao H S, *et al.* Lycopene triggers Nrf2-AMPK cross talk to alleviate atrazine-induced nephrotoxicity in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(46): 12385-12394.

【责任编辑 解学星】