

淫羊藿苷通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路改善慢性温和不可预知应激模型小鼠抑郁样行为

李艳省¹, 宋文磊², 刘秀勤³, 谭洁⁴, 谢芳钦^{5*}

1. 河南护理职业学院 药学与医学技术系, 河南 安阳 455000

2. 昆山市疾病预防控制中心 结核病防治科, 江苏 昆山 215300

3. 河南科技大学第一附属医院 临床营养科, 河南 洛阳 471000

4. 杭州市妇产科医院(杭州市妇幼保健院) 膳食营养科, 浙江 杭州 310000

5. 福建省疾病预防控制中心 免疫规划所, 福建 福州 350000

摘要: **目的** 探讨淫羊藿苷对慢性温和不可预知应激(CUMS)构建抑郁样行为小鼠的影响及对 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子 κ B (TLR4/MyD88/NF- κ B) 通路的调节作用。**方法** 药效实验: 12 只小鼠作为对照组, 其余小鼠经 CUMS 构建抑郁症模型, 连续 3 周。第 4 周进行糖水偏好测试, 将糖水偏好率 $\leq 75\%$ 的小鼠认定为模型构建成功, 随机分为模型组和淫羊藿苷高、中、低剂量(120、40、10 mg·kg⁻¹)组, 每组 12 只。淫羊藿苷经 0.5%羧甲基纤维素钠溶解后 ig 给药, 连续 21 d, 期间持续造模, 对照组与模型组小鼠 ig 0.5%羧甲基纤维素钠。机制研究: 8 只小鼠作为对照组, 剩余小鼠进行 CUMS 造模, 取 24 只模型构建成功小鼠, 分为模型组、淫羊藿苷(120 mg·kg⁻¹)组、淫羊藿苷(120 mg·kg⁻¹)+GSK1795091 (TLR4 激动剂, 每只 0.1 μ g 经鼻滴给药, 10 μ g·mL⁻¹、每只 10 μ L)组。经糖水偏好测试、旷场测试、悬尾测试与强迫游泳测试, 评价动物抑郁样行为; 小鼠处死后取全脑组织, 经苏木精-伊红(HE)染色评价脑组织病理结构改变; 取海马组织, 通过酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测海马中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, Western blotting 检测 Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路相关蛋白表达。**结果** 与对照组相比, 模型组小鼠蔗糖水偏好率显著减少($P<0.05$), 旷场测试中穿格次数显著减少($P<0.05$), 悬尾不动时间与强迫游泳不动时间显著增加($P<0.05$), HE 染色显示大量细胞呈现萎缩、肿胀、坏死或异型核状态, ELISA 检测显示脑组织中 IL-6、IL-1 β 与 TNF- α 水平显著增加($P<0.05$), Western blotting 检测显示 TLR4、髓样分化因子(MyD88)蛋白与磷酸化核因子 κ B (p-NF- κ B)蛋白表达显著上调($P<0.05$); 与模型组相比, 淫羊藿苷高、中剂量小鼠蔗糖水偏好率显著增加($P<0.05$), 旷场测试穿格次数显著增加($P<0.05$), 悬尾与强迫游泳不动时间显著减少($P<0.05$), 神经细胞大小和形状逐渐恢复正常, 萎缩、肿胀、坏死或异型核细胞减少, 海马组织中 IL-6、IL-1 β 与 TNF- α 水平显著减少($P<0.05$), TLR4、MyD88 与 p-NF- κ B 蛋白表达显著下调($P<0.05$), 淫羊藿苷低剂量组各项指标没有明显变化。与淫羊藿苷高剂量组相比, 淫羊藿苷(120 mg·kg⁻¹)+GSK1795091 组蔗糖水偏好率显著减少($P<0.05$), 悬尾与强迫游泳不动时间显著增加($P<0.05$), 旷场测试中穿格次数显著减少($P<0.05$); 此外, 炎症细胞因子 IL-6、IL-1 β 与 TNF- α 水平显著增加($P<0.05$)。**结论** 淫羊藿苷可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路活化, 调节免疫炎症反应, 在小鼠体内发挥抗抑郁作用。

关键词: 淫羊藿苷; 抑郁症; 神经炎症; Toll 样受体 4; 核因子 κ B; 慢性温和不可预知应激模型

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)03-0805-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.007

Icariin improves depression-like behavior in mice induced by CUMS through TLR4/MyD88/NF- κ B pathway

LI Yanxing¹, SONG Wenlei², LIU Xiuqin³, TAN Jie⁴, XIE Fangqin⁵

1. Department of Pharmacy and Medical Technology, Henan Vocational College of Nursing, Anyang 455000, China

2. Tuberculosis Prevention and Control Department, Kunshan City Center for Disease Control and Prevention, Kunshan 215300, China

收稿日期: 2025-10-10

基金项目: 福建省科技计划项目(2021Y0099)

作者简介: 李艳省(1983—), 女, 河南濮阳人, 硕士研究生, 讲师。E-mail: icshh1@163.com

*通信作者: 谢芳钦, 研究方向为传染病控制。E-mail: okxfq@163.com

3. Department of Clinical Nutrition, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China
4. Diet and Nutrition Department, Hangzhou Women's Hospital (Hangzhou Maternity and Child Health Care Hospital), Hangzhou 310000, China
5. Institute of Immunization Planning, Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou 350000, China

Abstract: Objective To explore the effects of icariin (ICA) on the depression-like behavior in mice induced by chronic unpredictable mild stress (CUMS) and its regulatory role in the toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/nuclear factor κ B (TLR4/MyD88/NF- κ B) pathway. **Methods** Pharmacodynamic experiment: 12 mice were used as the control group, and the remaining mice were subjected to CUMS to establish a depression model for 3 consecutive weeks. In the 4th week, a sucrose preference test was conducted. Mice with a sucrose preference rate $\leq 75\%$ were considered to have successfully established the model and were randomly divided into the model group and the icaritin high-, medium-, and low-dose (120, 40, and 10 mg·kg⁻¹) groups, with 12 mice in each group. Icaritin was dissolved in 0.5% sodium carboxymethyl cellulose and administered ig for 21 consecutive days. During this period, the model was continuously established. Mice in the control group and the model group were ig administered 0.5% sodium carboxymethyl cellulose. Mechanism study: 8 mice were used as the control group, and the remaining mice were subjected to CUMS to establish a model. 24 successfully established model mice were selected and divided into the model group, the icaritin (120 mg·kg⁻¹) group, and the icaritin (120 mg·kg⁻¹) + GSK1795091 (TLR4 agonist, 0.1 μ g per mouse, 10 μ g·mL⁻¹, 10 μ L per mouse) group. The sucrose preference test, open field test, tail suspension test, and forced swimming test were conducted to evaluate the depressive-like behaviors of the animals. After the mice were sacrificed, the whole brain tissue was taken and stained with hematoxylin-eosin (HE) to evaluate the pathological structure changes of the brain tissue. The hippocampal tissue was taken, and the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the hippocampus were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. The expression of proteins related to the toll-like receptor 4 (TLR4) signaling pathway was detected by Western blotting. **Results** In the pharmacodynamics study, compared with the control group, the sucrose preference of the CUMS group was decreased ($P < 0.05$), the crossing number of open field test were decreased ($P < 0.05$), the immobility time of tail suspension and forced swimming were increased ($P < 0.05$), and HE staining revealed that a large number of neurons exhibited atrophy, swelling, necrosis, or abnormal nuclear morphology, the contents of IL-6, IL-1 β and TNF- α in hippocampal tissue were increased ($P < 0.05$), and the expression of TLR4, MyD88 and p-NF- κ B protein were up-regulated ($P < 0.05$). Compared with the CUMS group, the sucrose preference rate was increased ($P < 0.05$), the scores of open field test were increased ($P < 0.05$), the immobility time of tail suspension and forced swimming were decreased ($P < 0.05$) in the ICA-H and ICA-M group, as well as HE staining showed that the size and shape of neurons gradually returned to normal, with a decrease in atrophic, swollen, necrotic, or cells with abnormal nuclei, and the contents of IL-6, IL-1 β and TNF- α in brain were decreased ($P < 0.05$), the expression of TLR4, MyD88 and p-NF- κ B protein were down-regulated ($P < 0.05$). However, there were no significant changes in all parameters in ICA-L group. In the mechanism research, compared with the ICA-H group, the sucrose preference rate of the ICA-H+A group was decreased ($P < 0.05$), and the scores of open field test were decreased ($P < 0.05$), the immobility time of tail suspension and forced swimming tests were increased ($P < 0.05$). In addition, the levels of inflammatory cytokines IL-6, IL-1 β and TNF- α were increased ($P < 0.05$). **Conclusion** ICA may regulate the immune inflammatory response by inhibiting the activation of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway and play an antidepressant role in mice.

Key words: icariin; depression; neuroninflammation; Toll-like receptor 4; nuclear factor κ B; chronic unpredictable mild stress

随着生活压力和社会压力的增加,抑郁症的患病率和发病率持续上升,呈年轻化发展,给个人、家庭和社会带来沉重负担,已成为全球公共卫生问题^[1]。慢性温和不可预知应激(CUMS)属于抑郁症研究广泛应用的动物模型,通过模拟人类所经历的常见压力源,诱导内分泌失调、免疫炎症与氧化应激,诱发与临床症状相似的抑郁样行为^[2]。

淫羊藿苷是淫羊藿中主要生物活性成分之一,

具有多种药理作用。最新证据表明,淫羊藿苷通过激活蛋白酶体依赖信号通路来保护神经细胞免受 β -淀粉样(A β)蛋白诱导的胰岛素抵抗^[3]。此外,也有证据表明淫羊藿苷通过减轻氧化应激来保护缺氧诱导的新生癫痫大鼠的神经细胞损伤和改善认知功能^[4]。Toll样受体4(TLR4)属于细胞膜表面一类跨膜蛋白,主要表达于单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞膜表面。已有研究显示淫羊藿苷在宫颈

癌中可以通过抑制 TLR4/髓样分化因子 88/核因子 κ B (MyD88/NF- κ B) 信号通路发挥抗炎、抗增殖作用^[5]。然而,在中枢神经系统疾病中,淫羊藿苷是否是通过调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路发挥抗炎、抗抑郁作用尚未有研究探索。本研究旨在观察淫羊藿苷对抑郁症小鼠抑郁样行为的调节作用,并探讨其可能机制。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级雄性 BALB/c 小鼠,5~7 周龄,体质量 18~22 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(京)2021-0011。本实验经河南护理职业学院动物实验中心伦理委员会批准,伦理编号 23012516。

1.2 试剂和仪器

淫羊藿苷购自上海阿拉丁公司,质量分数 $\geq 96\%$,批号 267832;GSK1795091 (TLR4 激动剂) 购自美国 MCE 公司,质量分数 94.48%,批号 789221;苏木精-伊红(HE)染色试剂盒购自北京索莱宝公司;白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) ELISA 试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司;兔抗小鼠 TLR4 蛋白多克隆抗体、兔抗小鼠 MyD88 蛋白多克隆抗体、兔抗小鼠磷酸化核因子 κ B (p-NF- κ B) 蛋白多克隆抗体购自英国 Abcam 公司;兔抗小鼠 NF- κ B 蛋白多克隆抗体、兔抗小鼠 β -肌动蛋白(β -actin)多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司;二喹啉甲酸(BCA)化学试剂盒、辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗小鼠/兔二抗购自上海碧云天生物技术股份有限公司;超敏发光液购自上海天能生命科学有限公司。

1.3 实验仪器

SA209 小鼠悬尾、强迫游泳、旷场实验仪器购自江苏赛昂斯生物科技有限公司;PanoVIEW VS200 全景病理扫描仪购自佰诺全景生物技术有限公司;Mini-PROTEAN Tetra Cell 电泳仪、Trans-Blot Turbo 转膜仪购自美国 Bio-Rad 公司;Tanon 5200 化学发光成像仪购自上海天能生命科学有限公司;Multiskan FC 酶标仪购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

2 方法

2.1 抑郁症模型构建、动物分组与给药

药效实验:取 80 只小鼠,12 只作为对照组,其余小鼠经 CUMS 方式构建抑郁症模型,CUMS 方式包括:昼夜颠倒(36 h)、45° 倾斜鼠笼(12 h)、

禁水(12 h)、禁食(12 h)、噪音(金属冲击 2 h)、潮湿垫料(12 h)、无垫料(12 h)、夹尾(2 h)、水平振动(20 min)、攻击性小鼠刺激(6 h)、孤养(24 h),每只小鼠每天接受 2 种方式刺激^[6],连续 3 周。第 4 周进行糖水偏好测试,将糖水偏好测试结果 $\leq 75\%$ 的小鼠认定为模型构建成功,随机分为模型组和淫羊藿苷高、中、低剂量(120、40、10 mg·kg⁻¹)组,每组 12 只。淫羊藿苷经 0.5%羧甲基纤维素钠溶解后 ig 给药,连续 21 d,期间持续 CUMS 造模。对照组与模型组小鼠 ig 0.5%羧甲基纤维素钠。

机制研究:取 40 只小鼠,经检疫合格后入组,8 只小鼠作为对照组,剩余 32 只小鼠进行 CUMS 造模,方式同药效实验,取 24 只模型构建成功小鼠,分为模型组、淫羊藿苷(120 mg·kg⁻¹)组、淫羊藿苷(120 mg·kg⁻¹)+GSK1795091 (TLR4 激动剂,每只 0.1 μ g 经鼻滴给药,10 μ g·mL⁻¹、每只 10 μ L)^[7]组,淫羊藿苷给药方式同“药效实验”,除淫羊藿+GSK1795091 组外,另外 3 组经鼻滴给药 0.9%氯化钠溶液。

治疗后行为学检测,再处死、取材。

2.2 糖水偏好测试^[2]

首先开展糖水偏好适应训练,每笼分别给予 1 瓶 1%蔗糖水和 1 瓶纯净水。禁水 12 h,取小鼠单笼饲养,每笼重新放入 1 瓶 1%蔗糖水和 1 瓶纯净水,糖水偏好测试 12 h,计算小鼠糖水偏好率。

糖水偏好率=(蔗糖水消耗量)/(蔗糖水消耗量+纯净水消耗量)

2.3 旷场测试

将小鼠放入旷场测试箱中,中央摄像机拍摄记录小鼠在箱体中行为活动情况。计算机软件分析各小鼠穿越中心正方形的次数(最高记录 200 次)。

2.4 悬尾测试

将小鼠用医用胶带固定悬挂在悬尾测试箱中,悬挂处距尾尖约 1 cm 处,记录小鼠悬挂后挣扎情况。计算机软件分析各组小鼠测试过程中不动时间(最高记录 240 s)。

2.5 强迫游泳测试

将小鼠投入游泳水箱中,维持水温(22±2)℃,记录小鼠投入水中行为。计算机软件分析各组小鼠测试过程中不动时间(最高记录 240 s)。

2.6 HE 染色

取 3 只小鼠处死后收集全脑组织,4%多聚甲醛固定,梯度蔗糖溶液脱水,石蜡包埋、切片。取海马

区明显的组织切片、脱蜡、水化、透化。将切片浸入 3% 苏木精溶液中, 染色 3~5 min。切片浸入酸水及氨水中分色 5~10 s, 蒸馏水冲洗, 梯度酒精脱水, 再经伊红染色 2~3 min, 以中性树脂封片, 通过光学显微镜观察并拍片。脑组织病理损伤采用半定量评分法, 选取神经元水肿、细胞核固缩、空泡变性、炎性细胞浸润 4 个观察维度, 每个维度按病变程度分为 0~4 级: 0 级为无明显病变, 1 级为轻度病变, 2 级为中度病变, 3 级为重度病变, 4 级为极重度病变; 总病理评分为 4 个维度得分之和, 总分范围 0~16 分。

2.7 ELISA 试剂盒检测

取 6 只小鼠处死后收集海马组织, 匀浆后取上清液, 采用双抗体夹心法检测细胞因子。取预包被特异性抗体的 96 孔板, 每孔加入 100 μ L 待测样品或标准品, 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h。用 PBS 洗涤 3 次, 加入对应的生物素化抗体 (抗鼠 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 蛋白抗体), 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h。用 PBST 洗涤 3 次, 加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素, 室温避光孵育 30 min。用 PBST 缓冲液洗涤 3 次, 加入 TMB 显色底物, HRP 催化反应生成蓝色产物, 加入终止液后呈黄色。通过酶标仪检测 450 nm 处的吸光度 (A_{450} 值), 根据对照品浓度与 A_{450} 值绘制标准曲线, 通过标准曲线计算样品中目标细胞因子的浓度, 其浓度与 A_{450} 值呈正相关。

2.8 Western blotting 实验

取 3 只小鼠处死后收集海马组织, 匀浆提取蛋白, 制成电泳样品。取出电泳凝胶, 上样后开启电泳。将凝胶取出经湿法转膜、封闭, 以不同的 TLR4 蛋白抗体 (1:2 000)、MyD88 蛋白抗体 (1:2 000)、p-NF- κ B 蛋白抗体 (1:2 000) 溶液孵育, 4 $^{\circ}$ C 过夜。次日, 洗去一抗, 孵育 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗溶液 (1:5 000), 2 h 后洗去二抗, 滴加超敏发光液, 显影获得目的蛋白条带。

2.9 统计学分析

数据均 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经 SPSS 22.0 软件统计分析。各组间比较采用单因素方差分析 (one way ANOVA), 组间两两比较使用 LSD。

3 结果

3.1 淫羊藿苷明显减轻小鼠抑郁样行为

如图 1 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠蔗糖水偏好率显著降低 ($P < 0.05$), 旷场测试中穿格次数显著减少 ($P < 0.05$), 悬尾不动时间与强迫游泳不动时间显著增加 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 淫羊藿苷高、中剂量组小鼠蔗糖水偏好率显著增加 ($P < 0.05$), 旷场测试中穿格次数显著增加 ($P < 0.05$), 悬尾不动时间与强迫游泳不动时间显著减少 ($P < 0.05$), 低剂量组小鼠各项指标没有明显变化。

3.2 淫羊藿苷减轻抑郁模型小鼠神经炎症

如图 2 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠海马组织 IL-6、IL-1 β 与 TNF- α 含量显著增加 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 淫羊藿苷高、中剂量组小鼠海马组织中 IL-6、IL-1 β 与 TNF- α 含量减少 ($P < 0.05$), 低剂量组小鼠海马组织中各炎症细胞因子含量没有明显变化。

3.3 淫羊藿苷减轻抑郁模型小鼠脑组织损伤

如图 3 所示, 对照组小鼠海马 CA1、CA2、CA3 及 DG 区神经细胞大小、形态均一, 排列规则、紧密, 细胞膜清晰; 与对照组相比, 模型组小鼠大脑海马细胞呈现胞质萎缩、肿胀、坏死或异形核状态, 排列无序、间隙较大, 细胞膜破裂, 病理评分显著增加 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 淫羊藿苷高、中剂量组神经细胞大小和形状逐渐恢复正常, 萎缩、肿胀、坏死或异形核细胞减少, 病理评分显著降低 ($P < 0.05$), 低剂量组细胞没有明显变化。

3.4 淫羊藿苷降低抑郁模型小鼠脑组织海马区 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路蛋白表达

与对照组相比, 模型组小鼠脑组织中 TLR4、

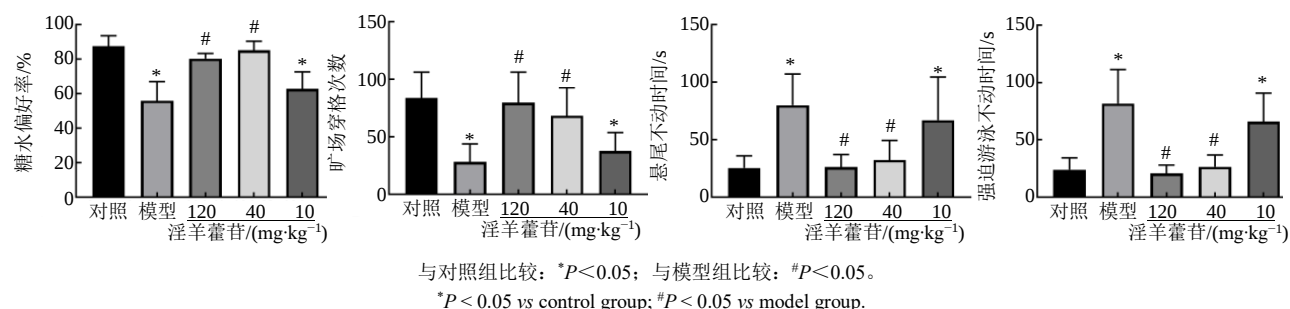
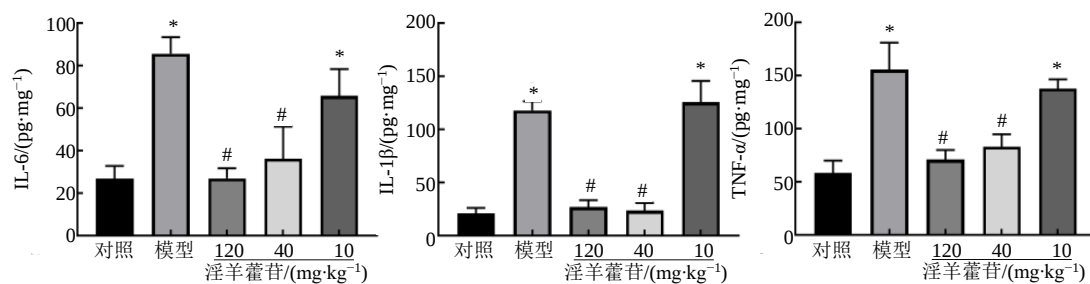


图 1 各组小鼠抑郁样行为指标的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Fig. 1 Changes in depressive-like behavior indicators in mice of different groups ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

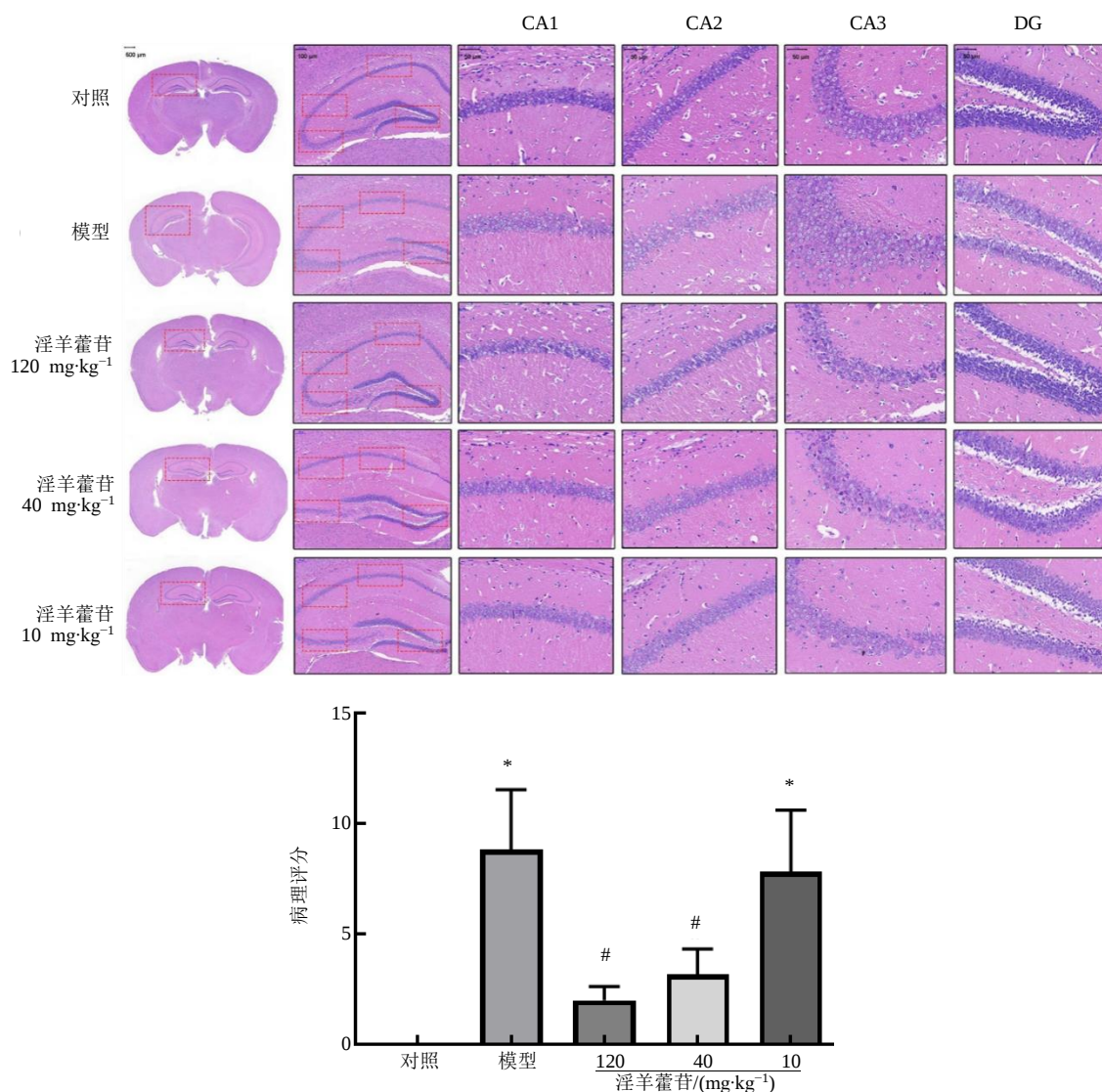


与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group.

图 2 各组小鼠脑组织中炎症细胞因子水平的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 2 Changes in levels of inflammatory cytokines in brain tissue in mice of different groups ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)



与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group.

图 3 各组小鼠脑组织的 HE 染色结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 3 HE staining results of brain in mice of different groups ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

MyD88 与 p-NF- κ B 表达上调 ($P<0.05$)；与模型组相比，淫羊藿苷高、中剂量组小鼠脑组织中 TLR4、MyD88 与 p-NF- κ B 表达下调 ($P<0.05$)，但低剂量组各个蛋白表达没有明显变化。结果见图 4。

3.5 淫羊藿苷通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路改善小鼠抑郁样行为

对照组、模型组与淫羊藿苷高剂量组数据结果与药效研究中结果一致。此外，与淫羊藿苷高剂量组相比，淫羊藿苷高剂量+激动剂组小鼠蔗糖

水偏好率显著降低 ($P<0.05$)，旷场测试中穿格次数显著减少 ($P<0.05$)，悬尾不动时间与强迫游泳不动时间显著增加 ($P<0.05$)，且海马组织中炎症细胞因子 IL-6、IL-1 β 与 TNF- α 含量增加 ($P<0.05$)。结果见图 5。

4 讨论

持续的社会心理压力会影响思维与情绪，造成激素分泌失调，提高罹患抑郁症的风险^[8]。动物长期暴露于不可预知性刺激中，可模拟临床抑郁症患

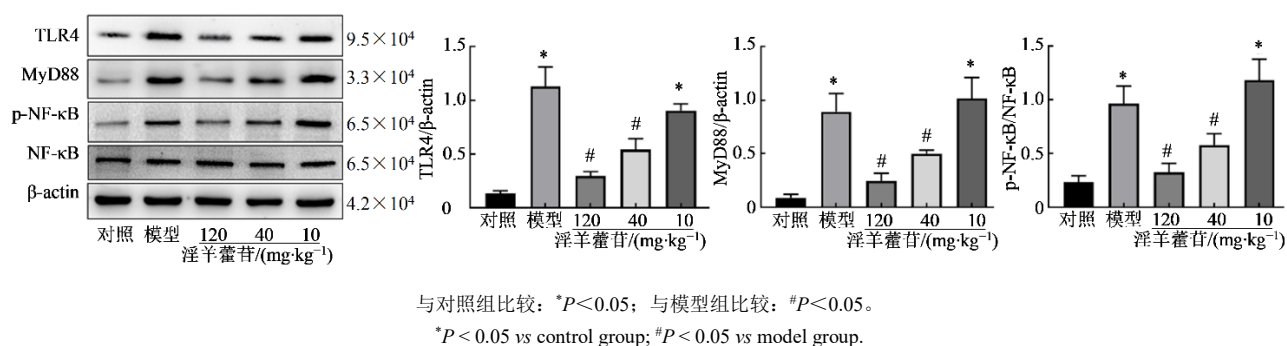


图 4 不同组别小鼠脑 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路蛋白表达的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 4 Changes in expression of proteins in TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in brain of mice across different groups ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

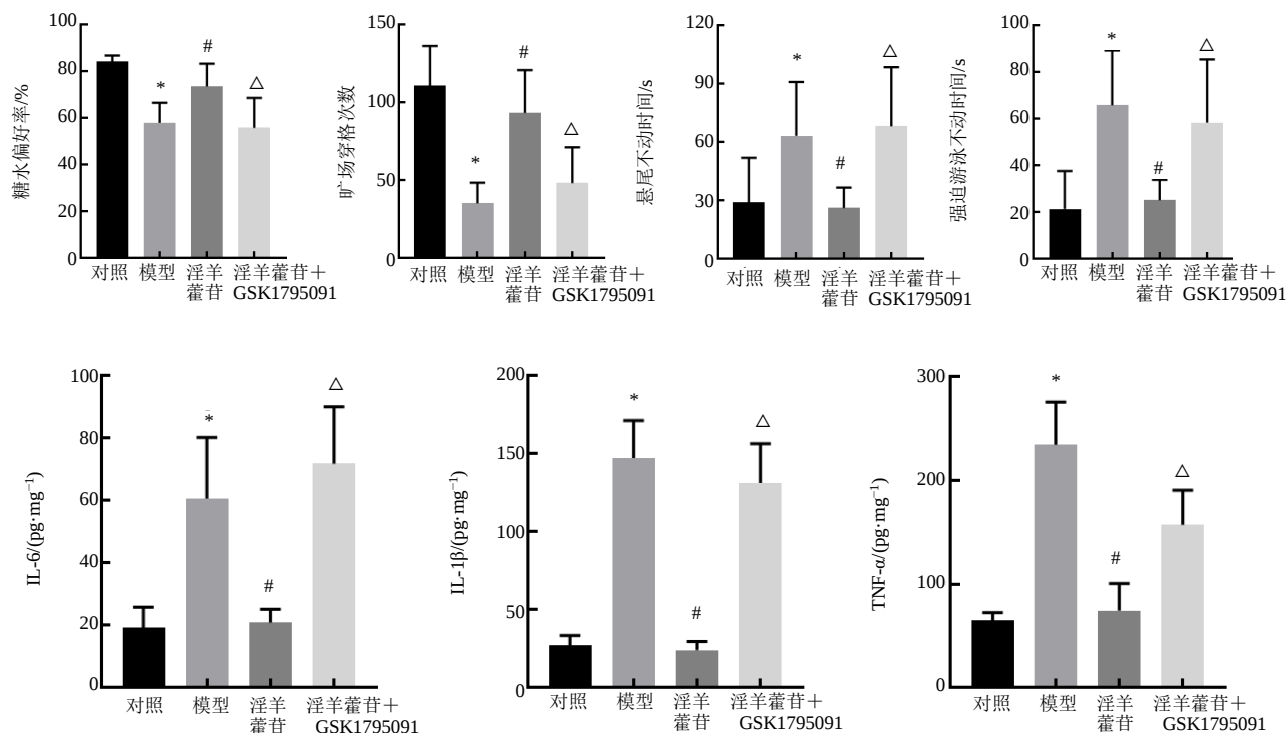


图 5 TLR4 激动剂对淫羊藿苷治疗作用的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Fig. 5 Impact of TLR4 agonists on therapeutic effect of icariin ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

者内分泌激素失调及神经生理学变化过程^[1]。本研究通过 CUMS 构建小鼠抑郁症模型,诱发与临床患者相似的快感缺失,探索欲、求生欲丧失的症状^[9]。与对照组相比,模型小鼠表现为糖水偏好水平降低,旷场试验中穿梭次数减少,强迫游泳与悬尾试验中不动时间延长,表明抑郁症模型构建成功。

先前研究显示,抑郁症相关的大脑区域主要为负责思考的前额叶皮层与负责情绪的边缘系统^[10]。大脑边缘系统中,海马区主要负责记忆,对情绪性记忆敏感。长期紧张、充满压力的状态会影响海马的正常生理功能,不仅表现为活性异常,严重的还会引起海马体萎缩,导致患者难以回忆快乐时光^[11]。因此,本研究专注于海马区域神经细胞变化与神经炎症反应。结果显示,与对照组相比,模型组小鼠海马区神经细胞损伤明显,HE 染色显示海马体各个区域神经细胞出现胞膜破裂、细胞核皱缩、排列无序的情况。其中 CA1 至 CA3 区神经细胞与情绪调控相关^[10],而 DG 区神经细胞功能往往与学习、记忆能力相关^[12]。该结果揭示了抑郁症患者往往学习、接受新事物能力较差原因。此外,免疫炎症检测显示,模型组小鼠海马区炎症细胞因子 IL-6、IL-1 β 与 TNF- α 含量明显升高。与临床上多数抑郁症患者脑组织及外周血中炎症细胞因子含量升高结果一致^[13]。

中药作为现代医学治疗的补充,在临床应用广泛。淫羊藿是传统的补益中药,具有温阳补肾、强筋健骨、祛风除湿的功效。现代医学研究显示,淫羊藿中主要成分淫羊藿苷属黄酮类化合物,具有明显的中枢神经系统保护作用^[14],对阿尔茨海默病^[3]、癫痫^[4]等神经退行性疾病均存在明显治疗作用。本研究结果提示淫羊藿苷能够明显改善小鼠抑郁样行为。与模型组相比,淫羊藿苷高、中剂量组小鼠蔗糖水偏好率明显提高,旷场测试评分增加,悬尾与强迫游泳不动时间减少。此外,淫羊藿苷高、中剂量组小鼠海马区神经细胞 HE 染色显示细胞状态明显恢复,且炎症细胞因子 IL-6、IL-1 β 与 TNF- α 含量明显降低,然而,淫羊藿苷低剂量对抑郁症小鼠各项指标的调控却没有明显影响。提示淫羊藿苷对抑郁症的治疗存在剂量相关性,且可能与免疫炎症反应相关。

已有研究对淫羊藿苷的免疫炎症反应调节作用进行了报道。淫羊藿苷可以通过血红素加氧酶-1 (HO-1)/核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 和 NF- κ B 信

号通路改善卡拉胶诱导炎症反应,减轻大鼠的足跖水肿^[15]。在肿瘤免疫微环境中,淫羊藿苷通过影响 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,发挥抑制宫颈癌的炎症、增殖、迁移和侵袭作用^[5]。本研究结果显示,高、中剂量的淫羊藿苷能够明显逆转 CUMS 激活的 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路蛋白表达,且对炎症反应存在明显抑制作用。此外,体外研究显示,淫羊藿苷单体对 TLR4 信号通路存在明显的抑制作用^[16]。为了进一步验证淫羊藿苷的作用机制,本研究应用了 TLR4 激动剂与高剂量淫羊藿苷共同干预。结果显示,TLR4 激动剂明显逆转了淫羊藿苷对抑郁症小鼠的改善作用,并加剧了小鼠脑组织中炎症反应。提示淫羊藿苷是通过抑制 TLR4 信号通路发挥抗抑郁作用。

本研究结果显示,淫羊藿苷极可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路激活,抑制免疫炎症反应,发挥抗抑郁作用。然而,本研究也存在一定局限性。已研究显示,淫羊藿苷相对分子质量较大,难以透过血脑屏障^[17],其对中枢 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的调控及抗抑郁效应更可能通过间接途径介导。其可能因素包括肠菌代谢产物介导途径,淫羊藿苷可被肠道菌群水解为宝藿苷 I、淫羊藿次苷 II 等小分子活性产物,穿透血脑屏障,直接抑制中枢神经胶质细胞活化、下调靶通路表达及促炎因子水平^[18];其次,外周免疫炎症调控的间接中枢途径,淫羊藿苷可直接抑制外周免疫细胞中 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路激活,降低血清 IL-1 β 、IL-6 等促炎因子水平,阻断“外周免疫-中枢炎症”轴的异常传导,间接抑制中枢神经炎症^[19]。进一步关于淫羊藿苷代谢产物的研究及体内药物分布探索仍待进一步探索,且针对这些代谢产品,其对 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的调控作用仍待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马欣旭,倪娜,薛姗姗,等. 奖赏环路异常在青少年抑郁症发病中的作用 [J]. 神经解剖学杂志, 2023, 39(1): 103-105.
Ma X X, Ni N, Xue S S, et al. The role of abnormal reward circuits in adolescent depression [J]. Chin J Neuroanat, 2023, 39(1): 103-105.
- [2] 吕金芝,向玉仙,王丹,等. 抑郁症啮齿动物模型的建立及评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5): 93-103.

- Lü J Z, Xiang Y X, Wang D, et al. Establishment and evaluation of rodent models of depression [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 93-103.
- [3] Zou X M, Feng X Y, Fu Y L, et al. Icariin attenuates amyloid- β (a β)-induced neuronal insulin resistance through PTEN downregulation [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 880.
- [4] Guo Y, Cai Y X, Zhang X G. Icariin ameliorates the cognitive function in an epilepsy neonatal rat model by blocking the GluR2/ERK I/II pathway [J]. Folia Neuropathol, 2020, 58(3): 245-252.
- [5] Li C Y, Yang S Q, Ma H Q, et al. Influence of icariin on inflammation, apoptosis, invasion, and tumor immunity in cervical cancer by reducing the TLR4/MyD88/NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathways [J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 206.
- [6] Deng X Y, Ji Z Y, Xu B R, et al. Suppressing the Na⁺/H(+) exchanger 1: A new sight to treat depression [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(5): 370.
- [7] Hug B A, Matheny C J, Burns O, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the TLR4 agonist GSK1795091 in healthy individuals: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending dose study [J]. Clin Ther, 2020, 42(8): 1519-1534.e33.
- [8] Zoubovsky S P, Hoseus S, Tumukuntala S, et al. Chronic psychosocial stress during pregnancy affects maternal behavior and neuroendocrine function and modulates hypothalamic CRH and nuclear steroid receptor expression [J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 6.
- [9] 叶子语, 梁英, 司天梅, 等. 青少年抑郁症快感缺失的评估与治疗研究进展 [J]. 中华精神科杂志, 2024, 57(6): 377-382.
- Ye Z Y, Liang Y, Si T M, et al. Progress in the assessment and treatment of anhedonia in adolescent depression [J]. Chin J Psychiatry, 2024, 57(6): 377-382.
- [10] Ma F H, Bian H J, Jiao W Y, et al. Single-cell RNA-seq reveals the role of YAP1 in prefrontal cortex microglia in depression [J]. BMC Neurol, 2024, 24(1): 191.
- [11] Sun D G, Kang H, Tetteh H, et al. Long term potentiation, but not depression, in interlamellar hippocampus CA1 [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5187.
- [12] Wang L P, Wang W Y, Li Y S, et al. Dopamine and D1 receptor in hippocampal dentate gyrus involved in chronic stress-induced alteration of spatial learning and memory in rats [J]. Neurobiol Stress, 2024, 33: 100685.
- [13] Liu F, Yang Y, Fan X W, et al. Impacts of inflammatory cytokines on depression: A cohort study [J]. BMC Psychiatry, 2024, 24(1): 195.
- [14] 侯凌波, 郭建文, 高小玲, 等. 淫羊藿及其复方干预中枢神经系统疾病的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(18): 6797-6808.
- Hou L B, Guo J W, Gao X L, et al. Research progress on mechanism of action of *Epimedium Folium* and its compound in intervention of central nervous system diseases [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(18): 6797-6808.
- [15] El-Shitany N A, Eid B G. Icariin modulates carrageenan-induced acute inflammation through HO-1/Nrf2 and NF- κ B signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109567.
- [16] Lei K, Ma B, Shi P, et al. Icariin mitigates the growth and invasion ability of human oral squamous cell carcinoma via inhibiting toll-like receptor 4 and phosphorylation of NF- κ B P65 [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 299-307.
- [17] Wang J, Kong L, Guo R B, et al. Multifunctional icariin and tanshinone II_A co-delivery liposomes with potential application for Alzheimer's disease [J]. Drug Deliv, 2022, 29(1): 1648-1662.
- [18] 刘涛, 彭晴, 余昌胤, 等. 淫羊藿次苷II对慢性脑低灌注大鼠学习记忆能力及海马轴突再生的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(10): 927-932.
- Liu T, Peng Q, Yu C Y, et al. Effect of icariside II on spatial learning and memory impairments and axonal regeneration in rats induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2017, 26(10): 927-932.
- [19] 赵伟, 程春雪, 赵悦, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨淫羊藿苷的抗抑郁作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(5): 569-575.
- Zhao W, Cheng C X, Zhao Y, et al. Study on the antidepressant effect of icariin based on the NLRP3 inflammasome [J]. Chin J Hosp Pharm, 2025, 45(5): 569-575.

[责任编辑 兰新新]