

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.19.021

酸枣仁多糖治疗慢性不可预测性温和应激抑郁症小鼠的 疗效及作用机制分析*

张 晶¹, 张 露², 毕芳芳², 刘圆圆¹, 王颖娴¹, 杨玉琮^{1△}

1. 西安交通大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710061; 2. 西安培华学院
医学院, 陕西西安 710125

摘 要:目的 探讨酸枣仁多糖(ZSSP)对慢性不可预测性温和应激(CUMS)抑郁症小鼠抑郁行为的影响及作用机制。方法 将 60 只 SPF 级昆明雄性小鼠随机均分为对照组、模型组、小剂量组、中剂量组、高剂量组和盐酸氟西汀(Flu)组,除对照组外,其余 5 组均采用 CUMS 法制备小鼠抑郁症模型,小剂量、中剂量和高剂量组分别采用 50、100、150 mg/kg 的 ZSSP 进行灌胃处理,对照组和模型组用 0.9%氯化钠注射液灌胃,Flu 组用 10 mg/kg 的 Flu 灌胃。比较各组小鼠抑郁症行为学评分及血清炎症介质[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-18]、海马组织中 Toll 样受体 4(TLR4)、核因子 κ B(NF- κ B)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)、半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-1 水平。结果 与对照组比较,模型组、小剂量组、中剂量组、高剂量组和 Flu 组糖水偏好率下降,强迫游泳不动时间、悬尾不动时间均延长,旷场总路线缩短,血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-18 水平均升高,海马组织中 TLR4、NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 水平均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,小剂量组、中剂量组和高剂量组糖水偏好率升高,旷场总路线延长,强迫游泳不动时间、悬尾不动时间均缩短,血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-18 水平及海马组织中 TLR4、NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 水平均下降,且小剂量组、中剂量组、高剂量组小鼠抑郁症行为学评分、血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-18 水平及海马组织中 TLR4、NF- κ B、NLRP3、Capase-1 水平均呈现明显剂量依赖性,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 ZSSP 具有良好的抗抑郁作用,尤其是高剂量 ZSSP 抗抑郁效果更明显,其作用机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路激活有关。

关键词:慢性不可预测性温和应激法; 抑郁症; 酸枣仁多糖; NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 信号通路

中图法分类号:R749.7;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)19-2706-06

Efficacy and mechanism of jujube kernel polysaccharide in the treatment of chronic unpredictable mild stress depression in mice*

ZHANG Jing¹, ZHANG Lu², BI Fangfang², LIU Yuanyuan¹, WANG Yingxian¹, YANG Yucong^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong
University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Medical College, Xi'an
Peihua University, Xi'an, Shaanxi 710125, China

Abstract: Objective To investigate the effects of jujube seed polysaccharide (ZSSP) on depressive behavior in mice with chronic unpredictable mild stress (CUMS) and its mechanism. **Methods** Sixty SPF Kunming male mice were randomly divided into control group, model group, low-dose group, medium-dose group, high-dose group and fluoxetine hydrochloride (Flu) group. Except for the control group, the other five groups were treated with CUMS method to prepare depression models. The low-dose group, middle-dose group and high-dose groups were treated with 50, 100, and 150 mg/kg ZSSP by gavage respectively. The depression behavior score, serum inflammatory mediators [interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-18], Toll-like receptor 4 (TLR4), nuclear factor- κ B (NF- κ B), NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) and cysteinyl proteinase (Caspase)-1 level in hippocampus of each group were compared. **Results** Compared with the control group, the sucrose preference rate of the model group, the small-dose group, the medi-

* 基金项目:陕西省教育厅科学研究计划项目(23JK0582);陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2025JC-YBMS-962)。

作者简介:张晶,女,主管技师,主要从事临床分子生物与检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: yyc1103@xjtu.edu.cn。

引用格式:张晶,张露,毕芳芳,等.酸枣仁多糖治疗慢性不可预测性温和应激抑郁症小鼠的疗效及作用机制分析[J].检验医学与临床, 2025, 22(19): 2706-2711.

um-dose group, the high-dose group and the Flu group decreased, the forced swimming immobility time and tail suspension immobility time were prolonged, the total route of mine length was shortened, and the serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-18 were increased, and the levels of TLR4, NF- κ B, NLRP3 and Caspase-1 in hippocampus were increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the model group, the sugar water preference rate increased in the low-dose group, medium-dose group and high-dose group, the total route of the mine manager was prolonged, the forced swimming immobility time and tail suspension immobility time were shortened, and the levels of serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-18 and the levels of TLR4, NF- κ B, NLRP3 and Caspase-1 in the hippocampal tissue decreased, and the depression behavior score, serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-18, and the levels of TLR4, NF- κ B, NLRP3 and Capase-1 in the hippocampus of the low-dose group, medium-dose group and high-dose group showed significant dose-dependent differences ($P < 0.05$). **Conclusion** ZSSP has a good antidepressant effect, especially the high dose of ZSSP, which mechanism of action may be related to the inhibition of TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway activation.

Key words: chronic unpredictable mild stress method; depression; jujube kernel polysaccharide; NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3 signaling pathway

抑郁症是临床患病率、复发率、致残率和自杀率均较高的精神障碍性疾病,患者中 50%~80% 会经历疾病反复发作,50% 以上的患者会有自杀倾向,给患者、家庭和社会造成沉重的负担^[1-2]。中国精神卫生调查显示,国内 18 岁以上人群抑郁症 12 个月患病率达 3.6%,终生患病率达 6.8%^[3],估计已成为导致中国居民残疾的第二大原因^[4]。目前抑郁症已成为中国主要公共卫生问题,采取措施防止抑郁症发展成为临床工作的重点。市面上虽已有多种抗抑郁症药物,但多数患者使用单一抗抑郁药物后抑郁症状并不能完全消退,且会引发胃肠道刺激、肝肾中毒、神经系统损伤,甚至形成药物依赖性^[5-6]。因此,寻找新的抗抑郁症药物已成为抑郁研究的重点目标。近年来,随着中医药学的深入研究和发 展,其在抑郁症等精神障碍类疾病治疗中的优势日渐凸显。酸枣仁是鼠李科植物酸枣的种子,具有养心益肝、镇静宁心、生津安神等功效。现代药理学研究表明,酸枣仁中内含酸枣仁多糖(ZSSP)类、黄酮类、三萜酸类等多种活性成分,具有抗炎、抗氧化、认知功能改善、免疫力增强、抗焦虑、镇静催眠等药理作用^[7-8]。抑郁症发病涉及内分泌和神经递质紊乱及炎症、氧化应激反应等多方面,NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体介导多种动物模型外周和中枢炎症反应及抑郁样行为表现^[9-10],Toll 样受体 4(TLR4)与炎症信号通路存在复杂的关联,被激活的 TLR4 可激活核因子 κ B(NF- κ B)^[11],从而激活 NLRP3 炎症小体,促进白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 等促炎介质释放^[10]。有研究显示,ZSSP 可通过调节 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,发挥良好的抗炎作用^[12]。由此推测,ZSSP 可通过抑制炎症反应,发挥抗抑郁作用,然而目前尚缺少此类研究。本研究拟通过观察 ZSSP 对

慢性不可预测性温和应激(CUMS)抑郁症小鼠的疗效,探讨可能治疗机制,以期探讨新的抑郁症药物提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物 10~14 周龄 SPF 级昆明雄性小鼠 60 只,由西安培华学院提供(XPHU2025007),控制室温[(22 $\pm$ 1) $^{\circ}$ C]、光照(昼夜周期 12 h/12 h)和湿度(65%~70%)对小鼠进行 72 h 的适应性喂养。本研究经西安交通大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准[2023(伦理)第(XA0609 号)]。

1.2 试剂与仪器 ZSSP 购自上海莫奇生物科技有限公司,盐酸氟西汀(Flu)购自汉江万全医药化工有限公司,IL-1 β 试剂盒购自上海传秋生物科技有限公司,IL-6 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒购自武汉益普生物科技有限公司,IL-18 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,RIPA 裂解液购自武汉卡诺斯科技有限公司,BCA 蛋白定量检测试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司,抗 TLR4(小鼠)单克隆抗体-200-301-I25 购自艾美捷科技有限公司,抗 NF- κ B p65 抗体购自上海抚生实业有限公司,抗 NLRP3 单克隆抗体(abnova)、抗半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-1 抗体购自上海雅吉生物科技有限公司,抗 LC3-I/II 抗体(Sigma-Aldrich)、山羊抗小鼠 IgG 二抗(HRP 标记,Biogradetech)、抗 GAPDH 小鼠单克隆抗体内参购自艾美捷科技有限公司,分析电子天平(Kalstein、型号:YR05577)、多功能酶标仪(型号:Feyond-A500)购自杭州奥盛仪器有限公司,双垂直电泳仪(型号:DP-DYCA-24)购自北京亚欧德鹏科技有限公司,全自动凝胶成像分析系统(型号:ZF-288)购自上海楚定分析仪器有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 模型制备 随机取 50 只小鼠,依据文献[13]选用 CUMS 法建立小鼠抑郁症模型:每日随机用 2~3 种刺激方式对小鼠进行处理,包括禁饮(24 h)、禁食(24 h)、足底电击(0.65 mA, 20 次,5 min)、夹尾(5 min/h)、约束(6 h)、昼夜颠倒(12 h)、白噪音刺激(85 dB, 6 h)、鼠笼倾斜刺激(45°, 16 h)、冰水游泳(4 °C, 5 min)、拥挤饲养(每 6~7 只小鼠饲养于体积为 420 mm×240 mm×240 mm 的笼子内, 24 h),连续 2 d 内选用不同应激源刺激以预防小鼠对应激源形成适应,持续刺激饲养 6 周建立抑郁症小鼠模型。剩余 10 只常规饲养,纳入对照组。

1.3.2 实验分组和处理 将小鼠模型随机分为模型组、小剂量组、中剂量组、高剂量组和 Flu 组,其中小剂量组、中剂量组、高剂量组参照文献[14]分别设定 50、100 和 150 mg/kg 的 ZSSP 进行灌胃处理,1 次/d;Flu 组采用 10 mg/kg 的 Flu 进行灌胃处理;对照组和模型组均选用 0.9%氯化钠注射液进行灌胃处理。各组小鼠均持续灌胃处理 21 d。小剂量组在灌胃处理过程中有 1 只死亡,最终剩余 9 只参与后续实验。

1.3.3 观察指标 持续灌胃处理后,采用行为学检测以判断小鼠抑郁行为状态;行为学实验完成后留取各组小鼠静脉血标本,用于炎症介质水平检测;随后处死各组小鼠,剥离小鼠大脑海马 CA3 区组织,用于 NLRP3 及相关蛋白水平检测。(1)小鼠行为学。①糖水偏好实验:将小鼠进行 48 h 适应性训练,即 24 h 内箱笼内左右两侧各放入 1%的蔗糖溶液,之后 12 h 箱笼两侧分别放置 1%蔗糖水和饮用水,12 h 左右蔗糖水溶液和饮用水互换位置;适应性训练后禁饮禁食 24 h;禁饮禁食后开始箱笼左侧放 1%蔗糖水溶液,右侧放置饮用水,持续 12 h,期间每间隔 6 h 更换一次两侧溶液的位置,记录 12 h 内蔗糖水溶液和饮用水的缺失量,计算糖水偏爱率。糖水偏爱率=[糖水饮用量/(糖水饮用量+饮用水饮用量)×100%]。以糖水偏爱率<40%或以糖水偏爱率明显低于对照组判为抑郁行为,否则为无抑郁行为。②强迫游泳实验:将实验小鼠放入水深 40 cm 的圆形玻璃容器中,记录小鼠 6 min 内游泳不动状态(小鼠在容器中未表现出明显游泳动作),秒表记录强迫游泳后 4 min 内的累积不动时间。游泳水温(24±1)°C。③悬尾实验:将小鼠倒挂于头部距离地面 20 cm 的装置中,视频记录小鼠 6 min 内悬尾不动状态(被动悬挂时没有任何肢体活动),秒表计算悬尾不动后 4 min 内累计不动时间。④矿场实验:在末次灌胃处理后 24~48 h 内对每组小鼠完成矿场实验,将小鼠放入灰色有机玻璃材料制成的 40 cm×40 cm×40 cm 敞箱(箱子底面由 25 个等面积大小的方格组成)底面中心,箱子中央安装 VisuTrack 视频记录分析软件,记录分析小鼠在 6

min 之内行走轨迹路线和到达活动中心的次数,小鼠自主运动路线越长,抗抑郁作用越强;与对照组比较,小鼠不动时间明显增加记为抑郁行为。(2)血清炎症介质。取各组小鼠外周静脉血静置 30 min,2 000×g 离心 10 min,吸取血清,采用 ELISA 检测各组小鼠血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18 水平,检测过程参照试剂盒自带说明书执行。避光显色,15 min 内使用酶标仪检测 450 nm 处检测结果。(3)海马组织 NLRP3 及相关蛋白。采用预热的磷酸盐缓冲液冲洗小鼠大脑海马 CA3 区脑组织,去除残留血渍,称重后剪碎,加入 RIPA 裂解液进行组织总蛋白提取,采用 BCA 蛋白定量检测试剂盒对提取蛋白做定量分析和调平处理;十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳进行蛋白分离,湿转法将分离蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜中,脱脂奶粉封闭处理 2 h,加入 TLR4、NF-κB、NLRP3、Caspase-1 和 GAPDH 内参蛋白一抗,4 °C 孵育过夜,洗膜,加入辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 2 h,再次洗膜。增强型化学发光显影,采用全自动凝胶成像分析系统以蛋白质免疫印迹法检测蛋白条带灰度,计算 TLR4、NF-κB、NLRP3、Caspase-1 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠行为学评估结果比较 与对照组比较,模型组、小剂量组、中剂量组、高剂量组和 Flu 组糖水偏好率均下降,强迫游泳不动时间、悬尾不动时间均延长,矿场总路线缩短,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,小剂量组、中剂量组、高剂量组和 Flu 组糖水偏好率均升高,强迫游泳不动时间、悬尾不动时间均缩短,矿场总路线延长,且小剂量组、中剂量组和高剂量组糖水偏好率、强迫游泳不动时间、悬尾不动时间和矿场总路线变化均存在明显剂量依赖性,差异均有统计学意义($P < 0.05$);高剂量组糖水偏好率低于 Flu 组,强迫游泳不动时间、悬尾不动时间均长于 Flu 组,矿场总路线短于 Flu 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组小鼠血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18 水平比较 与对照组比较,模型组、小剂量组、中剂量组、高剂量组和 Flu 组血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18 水平均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,小剂量组、中剂量组、高剂量组和 Flu 组血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18 水平均下降,且小剂量组、中剂量组、高剂量组血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18 水平变化均呈现明显剂量依赖性,差异均有统计学意义($P < 0.05$);高剂量组血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-

18 水平均高于 Flu 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组小鼠海马组织中 TLR4、NF-κB、NLRP3、Caspase-1 水平比较 与对照组比较, 模型组、小剂量组、中剂量组、高剂量组和 Flu 组海马组织中 TLR4、NF-κB、NLRP3、Caspase-1 水平均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 小剂量组、中剂

量组、高剂量组和 Flu 组海马组织中海马组织中 TLR4、NF-κB、NLRP3、Caspase-1 水平均下降, 且小剂量组、中剂量组、高剂量组海马组织中 TLR4、NF-κB、NLRP3、Caspase-1 水平变化均呈现明显剂量依赖性, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 高剂量组 TLR4、NF-κB、NLRP3、Caspase-1 水平均高于 Flu 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 各组小鼠行为学评估结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	糖水偏好率 (%)	强迫游泳不动时间 (s)	悬尾不动时间 (s)	旷场总路线 (cm)
对照组	10	80.10±5.09	97.10±4.55	80.79±7.22	1 154.67±149.19
模型组	10	42.63±3.98 [*]	164.82±9.44 [*]	137.66±12.27 [*]	517.04±96.56 [*]
小剂量组	9	51.44±3.41 ^{*#}	151.85±8.73 ^{*#}	125.61±10.83 ^{*#}	632.27±111.27 ^{*#}
中剂量组	10	59.97±4.56 ^{*#△}	135.03±13.55 ^{*#△}	116.18±9.05 ^{*#△}	749.23±60.43 ^{*#△}
高剂量组	10	69.92±3.72 ^{*#△▽}	123.18±13.45 ^{*#△▽}	102.77±8.24 ^{*#△▽}	879.73±58.51 ^{*#△▽}
Flu 组	10	75.54±5.27 ^{*#△▽▲}	112.94±12.14 ^{*#△▽▲}	93.48±8.09 ^{*#△▽▲}	967.35±72.16 ^{*#△▽▲}
<i>F</i>		106.952	52.731	49.540	57.053
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$; 与小剂量组比较, [△] $P < 0.05$; 与中剂量组比较, [▽] $P < 0.05$; 与高剂量组比较, [▲] $P < 0.05$ 。

表 2 各组血清炎症介质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1β (pg/mL)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	IL-18 (pg/mL)
对照组	10	21.93±4.17	14.95±4.71	86.35±20.64	16.18±3.45
模型组	10	72.84±6.61 [*]	81.91±6.30 [*]	175.54±25.29 [*]	88.48±8.29 [*]
小剂量组	9	64.40±7.59 ^{*#}	72.61±5.69 ^{*#}	153.09±15.57 ^{*#}	76.35±14.35 ^{*#}
中剂量组	10	54.17±6.36 ^{*#△}	58.64±13.54 ^{*#△}	135.09±15.57 ^{*#△}	61.85±10.64 ^{*#△}
高剂量组	10	41.55±6.18 ^{*#△▽}	46.70±10.49 ^{*#△▽}	116.03±17.09 ^{*#△▽}	46.26±10.12 ^{*#△▽}
Flu 组	10	35.06±3.66 ^{*#△▽▲}	38.09±9.83 ^{*#△▽▲}	98.06±19.89 ^{*#△▽▲}	36.50±11.35 ^{*#△▽▲}
<i>F</i>		102.945	71.447	34.538	66.567
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$; 与小剂量组比较, [△] $P < 0.05$; 与中剂量组比较, [▽] $P < 0.05$; 与高剂量组比较, [▲] $P < 0.05$ 。

表 3 各组小鼠海马组织 TLR4、NF-κB、NLRP3、Caspase-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TLR4	NF-κB	NLRP3	Caspase-1
对照组	10	0.18±0.03	0.26±0.07	0.24±0.06	0.20±0.06
模型组	10	0.48±0.08 [*]	0.83±0.11 [*]	0.80±0.19 [*]	0.72±0.08 [*]
小剂量组	9	0.43±0.05 ^{*#}	0.74±0.09 ^{*#}	0.66±0.11 ^{*#}	0.64±0.08 ^{*#}
中剂量组	10	0.37±0.05 ^{*#△}	0.61±0.10 ^{*#△}	0.53±0.14 ^{*#△}	0.54±0.12 ^{*#△}
高剂量组	10	0.32±0.06 ^{*#△▽}	0.49±0.09 ^{*#△▽}	0.41±0.12 ^{*#△▽}	0.44±0.09 ^{*#△▽}
Flu 组	10	0.27±0.04 ^{*#△▽▲}	0.38±0.07 ^{*#△▽▲}	0.32±0.09 ^{*#△▽▲}	0.36±0.09 ^{*#△▽▲}
<i>F</i>		40.911	59.442	29.673	49.184
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$; 与小剂量组比较, [△] $P < 0.05$; 与中剂量组比较, [▽] $P < 0.05$; 与高剂量组比较, [▲] $P < 0.05$ 。

3 讨 论

抑郁症会使患者出现明显而持久的心境低落、身

体疲劳衰弱和思维迟缓等症状, 具有患病率高、复发
率高等特征^[1-2]。慢性且强烈的应激反应会使人类产

生负面情绪,增加应激障碍、抑郁症、认知功能障碍等精神障碍类疾病发病风险^[13]。CUMS 造模法模拟了大多数抑郁症患者发病的应激环境,可使动物出现行为绝望和快感缺失等抑郁症状^[15],应激后实验动物食欲下降、糖水偏爱率下降、强迫游泳实验中不动时间延长,继而出现体质量下降,是抑郁症模型建立成功的标志^[16]。Flu 作为 5-羟色胺(5-HT)摄取抑制剂类抗抑郁药物,可通过与 5-HT_{2B} 受体结合,抑制小鼠 A1 反应性星形胶质细胞活化,能明显改善抑郁症小鼠的抑郁样行为,因此可作为阳性对照实验药物^[17]。本研究结果显示,CUMS 持续处理 6 周后模型组小鼠糖水偏好率下降,强迫游泳不动时间、悬尾不动时间均延长,旷场总路线缩短,与耿梦军等^[18]在大鼠中观察结果相似,提示小鼠经应激处理后出现了抑郁样症状。

祖国中医药对抑郁症的认知久远,“抑郁”作为病症名早在明朝《医学正传》即已出现,主要病位在于肝脏,且与肾脏、脾脏、心脏等密切相关。酸枣仁是我国具有悠久药用历史的传统中药,在我国《神农本草经》《名医别录》《本草纲目》等中药论著中均有酸枣仁药用功效的记载,可安五脏、养肝宁心、补肾安神。近年来,各种体内外实验研究显示,酸枣仁提取物具有调节神经内分泌、抗炎、抗氧化、调节免疫等药理学功效,在抑郁症治疗中具有良好效果^[19]。ZSSP 是酸枣仁中提取的多糖物质,被证实具有明显的抗炎、抗氧化、免疫调节等功效^[20]。本研究结果显示,采用 ZSSP 和 Flu 对 CUMS 抑郁症小鼠进行灌胃处理后,小鼠糖水偏好率较模型组明显升高,强迫游泳不动时间、悬尾不动时间均明显缩短,旷场总路线延长,提示与 Flu 一样,ZSSP 可改善 CUMS 抑郁症小鼠的抑郁样行为。

炎症因子异常表达在抑郁症发生和发展过程中发挥重要作用。TLR4 受体是介导炎症反应的重要信号蛋白,与相应配体结合,会激活 NF- κ B,从而促进各种炎症因子表达。NLRP3 炎症小体是由凋亡相关的斑点样蛋白 ASC、Caspase-1 及 NLRP3 组成的蛋白复合物,静息状态下 NLRP3 在细胞中呈极低表达状态,无法用于组装或活化 NLRP3 炎症小体。在免疫细胞接受刺激时,NLRP3 会呈上调表达,从而激活炎症小体,参与全身性炎症反应,在多种疾病的发生和发展过程中发挥关键作用,NLRP3 炎症小体激活诱导炎症反应的过程需接受 TLR4/NF- κ B 信号激活的启动^[21]。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-18 是临床常用的炎症标志物,其血清水平与抑郁症的发生和发展及抗抑郁疗效存在明显相关性^[22-23]。急慢性应激可激活小胶质细胞 TLR 受体,与下游信号级联反应,从而激活 NF- κ B,活化的 NF- κ B 会上调 NLRP3 和 pro-IL-1 β

mRNA 转录水平,促使 NLRP3 呈高表达,从而完成 NLRP3 炎症小体的组装和激活。活化的炎症小体会诱导 IL-1 β 和 IL-18 成熟、释放,并启动下游炎症细胞表达释放炎症介质,引发炎症级联反应^[10]。NF- κ B 信号通路在急慢性应激抑郁样行为发生中扮演重要角色,通过调节炎症细胞转录和表达,参与学习记忆和神经元活动调节^[10]。动物模型实验研究结果显示,急慢性应激可增加啮齿类动物海马组织中 TLR4、NF- κ B、NLRP3 水平,加重动物抑郁样行为,而敲除 TLR4、NLRP3 基因则会改善 CUMS 抑郁症动物的抑郁样行为^[24-25];同时在抑郁症小鼠模型中 TLR4 与 NLRP3 水平存在高度一致性^[26]。本研究结果显示,模型组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-18 水平及海马组织中 TLR4、NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 水平均明显高于对照组,与吕霞等^[27]研究结果相一致,证实 CUMS 可激活 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路,引发小鼠体内炎症反应,从而参与抑郁症的发生。REN 等^[28]研究显示,酸枣仁可恢复失眠小鼠肠道中 IL-1 β 和 TNF- α 异常,从而减轻小鼠异常活动症状。LIU 等^[12]研究结果表明,可通过抑制 NF- κ B 信号通路,减轻结肠炎小鼠体内炎症细胞浸润。本研究结果显示,小剂量组、中剂量组、高剂量组和 Flu 组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-18 水平及海马组织中 TLR4、NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 水平均明显低于模型组,且随着 ZSSP 灌胃剂量增加,血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-18 水平及海马组织中 TLR4、NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 水平下降幅度越明显,提示 ZSSP 可通过激活 CUMS 抑郁小鼠体内 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路,抑制小鼠体内炎症介质表达释放,从而改善神经炎症所致的抑郁样行为,尤其是高剂量 ZSSP 对 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路激活和促炎介质表达的调节作用更为明显。

综上所述,ZSSP 具有良好的抗抑郁作用,尤其是高剂量 ZSSP 抗抑郁疗效更明显,其作用可能与抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路激活有关,可为抑郁症的临床治疗提供新的实验依据。

参考文献

- [1] REN X, YU S, DONG W, et al. Burden of depression in China, 1990 – 2017: findings from the global burden of disease study 2017[J]. J Affect Disord, 2020, 268: 95-101.
- [2] GAO P, CAO G, LIU J, et al. Global, regional, and national trends in incidence of depression among women, 1990–2019: an analysis of the global burden of disease study [J]. Psychiatry Res, 2024, 331: 115668.
- [3] HUANG Y, WWANG Y U, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211-224.

- [4] LU J, XU X, HUANG Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981-990.
- [5] CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357-1366.
- [6] SCALA M, FANELLI G, DE RONCHI D, et al. Clinical specificity profile for novel rapid acting antidepressant drugs[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2023, 38(5): 297-328.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015 年版)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 156-157.
- [8] 李旭, 和建政, 陈彻, 等. 酸枣仁镇静催眠活性成分及药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 23-31.
- [9] LI Z, XU H, XU Y, et al. Morinda officinalis oligosaccharides alleviate depressive-like behaviors in post-stroke rats via suppressing NLRP3 inflammasome to inhibit hippocampal inflammation[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(12): 1570-1586.
- [10] ZHAO X H, AN N, XIA M H, et al. Nootkatone improves chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors by repressing NF- κ B/NLRP3-mediated neuroinflammation[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(1): 37-43.
- [11] QIU F, ZENG C, LIU Y, et al. J147 ameliorates sepsis-induced depressive-like behaviors in mice by attenuating neuroinflammation through regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Mol Histol*, 2023, 54(6): 725-738.
- [12] LIU Y, ZHAO X, LIN T, et al. Molecular mechanisms of polysaccharides from Ziziphus jujuba mill var. spinosa seeds regulating the bioavailability of spinosin and preventing colitis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 1393-1402.
- [13] GUO Q, LIN X M, DI Z, et al. Electroacupuncture ameliorates CUMS-induced depression-like behavior: involvement of the glutamatergic system and apoptosis in rats[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2021, 24(7): 996-1004.
- [14] 刘莹, 解军波, 张彦青. 食用酸枣仁多糖的小鼠肠道菌群培养上清液对 Caco-2 细胞吸收相关蛋白表达的影响[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(13): 302-306.
- [15] 韩朝军, 袁诗宇, 曹珊珊, 等. 滋水清肝饮对脂多糖诱导的抑郁小鼠的改善作用及对 ERK/NF- κ B 通路的影响[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(5): 1042-1050.
- [16] SONG N, LIU Z, GAO Y, et al. NAc-DBS corrects depression-like behaviors in CUMS mouse model via disinhibition of DA neurons in the VTA[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(5): 1550-1566.
- [17] FANG Y, DING X, ZHANG Y, et al. Fluoxetine inhibited the activation of A1 reactive astrocyte in a mouse model of major depressive disorder through astrocytic 5-HT₂BR/ β -arrestin2 pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 23-42.
- [18] 耿梦军, 冯来鹏, 谷景阳, 等. 下调丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1 表达可改善慢性不可预测性温和应激大鼠抑郁样行为及海马神经元凋亡[J]. *中华精神科杂志*, 2022, 55(1): 47-55.
- [19] 张明远, 许二平, 尚立芝, 等. 酸枣仁汤及其组分治疗抑郁症的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 48-54.
- [20] ZHANG H, XIAO F, LI J, et al. Immunomodulatory activity of semen Ziziphi spinosae protein: a potential plant protein functional food raw material[J]. *NPJ Sci Food*, 2023, 7(1): 32-44.
- [21] KOUBA B R, GIL-MOHAPEL J, SRODRIGUES A L. NLRP3 inflammasome: from pathophysiology to therapeutic target in major depressive disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 133-146.
- [22] TING E Y, YANG A C, TSAI S J. Role of interleukin-6 in depressive disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2194-2216.
- [23] SONG A Q, GAO B, FAN J J, et al. NLRP1 inflammasome contributes to chronic stress-induced depressive-like behaviors in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 178-190.
- [24] YANG E J, FROLINGER T, IQBAL U, et al. The role of the Toll like receptor 4 signaling in sex-specific persistence of depression-like behavior in response to chronic stress[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 115: 169-178.
- [25] ALCOCER-GÓMEZ E, ULECIA-MORÓN C, MARÍNA-GUILAR F, et al. Stress-induced depressive behaviors require a functional NLRP3 inflammasome[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 4874-4882.
- [26] HENDAWY N, SALAHELDIN T H, ABUELEZZ S A. PCSK9 inhibition reduces depressive like behavior in CUMS-exposed rats: highlights on HMGB1/RAGE/TLR4 pathway, NLRP3 inflammasome complex and IDO-1[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2023, 18(1/2): 195-207.
- [27] 吕霞, 黄丽, 张美琳, 等. 氟西汀调节 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症体信号通路改善 CUMS 大鼠抑郁样行为[J]. *天津医药*, 2023, 51(2): 160-165.
- [28] REN H, KONG X, ZHANG Y, et al. The therapeutic potential of Ziziphi spinosae semen and polygalae radix in insomnia management: insights from gut microbiota and serum metabolomics techniques[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 330: 118255.