

# 羟基红花黄色素 A 对脂多糖诱导抑郁模型大鼠的影响

## Effects of hydroxyl safflower yellow A on lipopolysaccharide induced depression model rats

依明·尕哈甫<sup>1</sup> 勉强辉<sup>1</sup> 韩南银<sup>2</sup> 阿不都热依木·玉苏甫<sup>1</sup>

YIMING Gaghafu<sup>1</sup> MIAN Qiang-hui<sup>1</sup> HAN Nan-yin<sup>2</sup> ABUDUREYIMU·Yusufu<sup>1</sup>

(1. 新疆医科大学药学院, 新疆 乌鲁木齐 830017; 2. 北京大学药学院, 北京 100191)

(1. Pharmacy College, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

**摘要:**目的:通过脂多糖(LPS)诱导建立大鼠抑郁模型,研究羟基红花黄色素 A 的抗抑郁作用。方法:腹腔注射 LPS 建立大鼠抑郁模型,设置正常对照组、模型组、阳性对照组和羟基红花黄色素 A 不同剂量给药组,评价大鼠抑郁样行为,检测大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、BDNF 和 5-HT 含量,观察海马组织病理学变化,检测 TLR/NLR 信号通路蛋白表达情况。结果:与抑郁模型组相比,羟基红花黄色素 A 各剂量组大鼠水平运动、垂直运动及糖水偏好率增加,悬尾和游泳不动时间减少( $P < 0.01$ );血清 BDNF、5-HT 水平升高, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平下降( $P < 0.01$ );海马组织 TLR2、NLRP1、NLRP3、ASC、TLR4 和 Caspase-1 蛋白表达水平平均降低( $P < 0.01$ )。结论:羟基红花黄色素 A 可改善 LPS 诱导的大鼠抑郁样行为,其机制可能与抑制 TLR/NLR 信号通路有关。

**关键词:**羟基红花黄色素 A; 脂多糖; 大鼠抑郁模型; TLR/NLR 信号通路

**Abstract; Objective:** This study aimed to investigate the antidepressant effect of hydroxyl safflower yellow A on rats induced by lipopolysaccharide. **Methods:** The depression model of rats was established by intraperitoneal injection of LPS. The normal control group, the model group, the positive control group and the hydroxyl safflower yellow A groups with different doses were set up, and the depression like behavior of rats was evaluated. The contents of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and BDNF,

5-HT in serum of rats were determined, and the histopathological changes of hippocampus were observed. The protein expression of TLR/NLR signaling pathway was detected. **Results:** Compared with the depression model group, the horizontal movement, vertical movement and sucrose preference of rats in each dose group of hydroxyl safflower yellow A group were increased, while tail suspension and swimming immobility time were decreased ( $P < 0.01$ ). the serum levels of BDNF and 5-HT were increased while the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 levels were decreased ( $P < 0.01$ ). The protein expression levels of TLR2, NLRP1, NLRP3, ASC, TLR4 and Caspase-1 in hippocampus tissue were decreased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Hydroxyl safflower yellow A can improve the depression-like behavior of rats induced by LPS, and the mechanism may be related to the inhibition of TLR/NLR signaling pathway.

**Keywords:** hydroxyl safflower yellow A; lipopolysaccharide; rat depression model; TLR/NLR signal pathway

抑郁症是困扰人类的一个全球性精神障碍性疾病<sup>[1]</sup>,其发生与多种因素有关。慢性神经炎症是诱发抑郁症发生的病因之一<sup>[2]</sup>,TLR/NLR 信号通路在此过程中发挥了重要的作用<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现,通过脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)诱导体内炎症反应会促使大鼠产生抑郁症状,因此,从具有调控炎症反应的天然食品药品中挖掘抗抑郁成分引起了广泛关注。

红花(*Carthamus tinctorius* L.)是一种具有多种功效的药食同源植物,Qazi 等<sup>[5]</sup>研究发现红花提取物可以改善抑郁模型大鼠的症状;最新的一项临床试验<sup>[6]</sup>表明,红花对抑郁症患者具有显著的治疗作用。红花的主要活性成分为羟基红花黄色素 A (hydroxysafflor yellow A, HSYA),2020 年版《中华人民共和国药典》中记载了羟基红花黄色素 A 具有抗氧化、抗炎以及抗凝血等多种生理

**基金项目:**新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(编号:2022D01C197);新疆天然药物活性成分与释药技术重点实验室(编号:XJDX1713)

**作者简介:**依明·尕哈甫,男,新疆医科大学药学院讲师,博士。

**通信作者:**阿不都热依木·玉苏甫(1971—),男,新疆医科大学药学院教授,博士。E-mail:531608791@qq.com

**收稿日期:**2022-11-01 **改回日期:**2023-04-11

活性。目前,羟基红花黄色素 A 抗抑郁作用相关的研究主要在细胞水平开展,特别是基于脂多糖诱导的神经炎症抑郁动物模型的试验研究还未见报道。

研究拟通过脂多糖诱导大鼠体内炎症反应,建立大鼠抑郁模型,考察羟基红花黄色素 A 对大鼠抑郁样行为的影响及机制,旨在为开发具有神经保护功能的红花保健食品提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物与试剂

#### 1.1.1 试验动物

SPF 级雄性 SD(Sprague Dawley)大鼠 72 只,体重约为 180~200 g,由新疆医科大学动物实验中心提供(许可证号:SCXK 新 2003-2001),试验动物处理严格按照新疆医科大学实验动物伦理委员会的伦理要求执行,伦理内容审批号:IACUC-20211016-40。

#### 1.1.2 主要试剂

盐酸氟西汀片:礼来苏州制药有限公司;

羟基红花黄色素 A:纯度>98%,上海源叶生物科技有限公司;

脂多糖:分析纯,美国 Sigma 公司;

TLR4 兔源抗体、半胱氨酸酶 Caspase-1 大鼠源抗体、凋亡相关斑点样蛋白大鼠源抗体(apoptosis-associated speck-like protein,ASC):美国 Santa Cruz 公司;

TLR2 兔源抗体、NLRP3 兔源抗体、NLRP1 兔源抗体:美国 Abcam 公司;

$\beta$ -actin 大鼠源抗体:美国 CST 公司;

TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、脑源性神经营养因子(BDNF)以及 5-羟色胺(5-HT):上海星泰生物科技有限公司。

#### 1.2 主要仪器

旷场试验箱:50 cm×50 cm×50 cm,实验室自制;

病理切片机:RM2016 型,德国 Leica 公司;

酶标仪:Infinite F50 型,瑞士 Tecan 公司;

电泳仪:PowerPacTMBasic 型,美国 BIO-RAD 公司。

### 1.3 试验方法

1.3.1 动物分组与模型制备 将 72 只大鼠随机分为 6 组,分别为正常对照组、抑郁模型组、羟基红花黄色素 A 低、中、高剂量组[15,30,60 mg/(kg·d)],盐酸氟西汀阳性对照组[3.5 mg/(kg·d)],每组 12 只,参照《实验动物学》中人与动物之间的剂量换算标准,按照体表面积计算法确定给药组大鼠的给药剂量,正常对照组和模型组灌胃生理盐水,其余组连续灌胃给药 14 d。参照文献[7]方法,在第 12~14 天给药 2 h 后,正常对照组大鼠注射等量生理盐水,其他小组大鼠经腹腔注射 LPS[0.5 mg/(kg·d)]建立大鼠抑郁模型,连续注射 3 d。对各组大鼠进行行为学检测后,所有大鼠以 1%戊巴比妥钠(45 mg/kg)经腹腔注射麻醉后处死,取大鼠脑组织和血清在-80℃冰箱中冻存。

1.3.2 旷场试验 将各大鼠置于自制旷场试验箱(50 cm×50 cm×50 cm)中心位置,记录 5 min 内各大鼠水平运动得分(穿越格子数)和垂直运动得分(抬腿次数)。

1.3.3 糖水偏好试验 适应性训练:先给大鼠笼放置 2 瓶 2%的蔗糖水溶液,24 h 后每个鼠笼分别放置 1 瓶 2%的蔗糖水溶液和 1 瓶纯水;24 h 后大鼠禁食禁水 24 h,在各鼠笼上放置 1 瓶 2%的蔗糖水溶液和 1 瓶纯水,12 h 之后将蔗糖水溶液和纯水互换位置以排除位置的影响。24 h 之后测定糖水消耗量,按式(1)计算糖水偏好率。

$$c = \frac{v_1}{v_2} \times 100\%, \quad (1)$$

式中:

$c$ ——糖水偏好率,%;

$v_1$ ——糖水消耗体积,mL;

$v_2$ ——总液体消耗体积,mL。

1.3.4 悬尾试验 在大鼠尾部距末端约 1/3 处粘贴医用胶布,使大鼠倒悬挂固定于吊环上,保持其头部距离地面约 20 cm。各大鼠悬尾总时常为 6 min,大鼠首先适应 1 min,从第 2 min 开始记录 5 min 内各大鼠的停止挣扎或没有任何动作的总时间,即不动时间的总和。

1.3.5 强迫游泳试验 将各组大鼠放入一个直径约为 20 cm,高度约为 50 cm 的透明圆筒中,加水至高度为 25 cm,保持水温(25±2)℃,水中的大鼠后爪无法触碰圆筒底部。记录各大鼠在 6 min 内的游泳行为并对后 5 min 内的不动时间进行统计。

1.3.6 海马组织病理学检查 快速分离各大鼠的海马组织,置于 10%甲醛溶液中固定,常规石蜡包埋后连续切片,脱蜡,苏木精-伊红(HE)染色后中性树胶封片,随后通过光学显微镜观察各组大鼠海马组织的病理学变化。

1.3.7 酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中神经递质及炎症因子含量 取大鼠血清,按照试剂盒说明,ELISA 法测定各组大鼠血清中 BDNF、5-HT、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 的水平。

1.3.8 蛋白免疫印迹法检测大鼠海马组织中 TLR/NLR 通路相关蛋白表达 提取大鼠海马总蛋白后通过 BCA 法测定蛋白质总质量浓度,取 20  $\mu$ g 蛋白进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜,通过 Tris 缓冲液洗膜后用质量分数为 5%的牛奶封闭,加入 TLR/NLR 信号通路相关蛋白 TLR2、TLR4、NLRP1、NLRP3、ASC 及 Caspase-1 的一抗(1:1 000),4℃冰箱孵育过夜后洗膜,再加入二抗(1:2 000),室温下孵育 1.5 h,再次洗膜后加入增强化学发光液,通过图像分析系统拍照分析。

### 1.4 统计学处理

采集的数据利用 SPSS 21.0 统计软件处理进行统计学分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )方式表示,组间比较用方差分析和  $t$  检验处理,各组之间的比较用最小显著性差异法(LSD)。

## 2 结果与分析

### 2.1 行为学结果

2.1.1 对各组大鼠自主行为和糖水偏好率的影响 由表 1 可知,与正常对照组大鼠相比,LPS 抑郁模型组大鼠水平运动、垂直运动及糖水偏好率明显减少( $P < 0.01$ ),表明大鼠产生了抑郁样行为。与 LPS 抑郁模型组大鼠比较,盐酸氟西汀阳性对照组及羟基红花黄色素 A 低、中、高剂量组大鼠的水平运动、垂直运动及糖水偏好率显著

增加( $P < 0.01$ )。试验结果表明,羟基红花黄色素 A 可以改善 LPS 诱导的抑郁大鼠的抑郁样行为。抑郁症患者因中枢系统氧化损伤,会影响情绪并导致认知障碍,自主行为能力下降及糖水摄入量减少是抑郁模型大鼠的典型表现<sup>[8]</sup>。Liu 等<sup>[3]</sup>研究指出,羟基红花黄色素 A 对慢性不可预知性温和应激(CUMS)抑郁模型大鼠的抑郁样行为也具有改善作用。综上,羟基红花黄色素 A 可以改善大鼠抑郁症状,具有抗抑郁作用。

表 1 羟基红花黄色素 A 对各组大鼠自主行为及糖水偏好率的影响<sup>†</sup>

Table 1 Effects of hydroxyl safflower yellow A on the self-behavior and sucrose preference

rate of rats in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )	水平运动 (穿越格数)	垂直运动 (抬腿次数)	糖水偏好率/ %
正常对照组	—	41.30 ± 2.83	25.87 ± 4.12	88.09 ± 2.13
抑郁模型组	—	11.24 ± 1.01 **	9.21 ± 1.11 **	46.23 ± 2.05 **
阳性对照组	3.5	31.33 ± 3.25 ##	19.28 ± 2.26 ##	82.17 ± 2.86 ##
低剂量组	15	18.87 ± 1.19 ##	16.74 ± 3.10 ##	74.88 ± 7.03 ##
中剂量组	30	24.66 ± 2.74 ##	19.33 ± 4.21 ##	79.82 ± 4.52 ##
高剂量组	60	27.21 ± 3.19 ##	20.42 ± 4.20 ##	80.18 ± 4.31 ##

† 与正常对照组相比, \*\*  $P < 0.01$ ; 与抑郁模型组相比, ##  $P < 0.01$ 。

2.1.2 对各组大鼠悬尾及强迫游泳不动时间的影响 由表 2 可知,与正常对照组大鼠相比,LPS 抑郁模型组大鼠在悬尾试验和强迫游泳试验中的不动时间显著增加( $P < 0.01$ ),表明 LPS 注射延长了大鼠绝望行为时间;与 LPS 抑郁模型组大鼠比较,盐酸氟西汀阳性对照组及羟基红花黄色素 A 低、中、高剂量组大鼠在悬尾试验和强迫游泳试验中的不动时间显著减少( $P < 0.01$ )。试验结果表明,羟基红花黄色素 A 可以缩短抑郁大鼠的不动时间。悬尾试验和强迫游泳试验中的不动时间增加是抑郁症大鼠产生了抑郁绝望行为的表现<sup>[9]</sup>。Analia 等<sup>[10]</sup>研究指出,抗抑郁药物可以缩短不动时间从而改善这种绝望行为,与试验结果一致。综上,羟基红花黄色素 A 具有潜在的改善抑郁症状的作用。

碍,进而引发抑郁症,减轻海马组织损伤及保护神经元是改善抑郁症状的重要途径,与试验结果一致。综上,羟基红花黄色素 A 对抑郁大鼠海马组织具有保护作用。

### 2.3 对各组大鼠血清炎症因子及神经递质及水平影响

由表 3 可知,与正常对照组相比,LPS 抑郁模型组大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平显著升高( $P < 0.01$ ),BDNF、5-HT 水平显著降低( $P < 0.01$ ),与 LPS 抑郁模型组比较,盐酸氟西汀阳性对照组及羟基红花黄色

表 2 羟基红花黄色素 A 对各组大鼠悬尾及强迫游泳不动时间的影响<sup>†</sup>

Table 2 Effects of hydroxyl safflower yellow A on the immobility time of rats in tail suspension test and forced swimming test ( $\bar{X} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )	悬尾不动 时间/s	强迫游泳不动 时间/s
正常对照组	—	68.46 ± 12.39	56.88 ± 3.22
抑郁模型组	—	126.52 ± 18.21 **	106.55 ± 4.19 **
阳性对照组	3.5	82.63 ± 17.52 ##	62.54 ± 6.03 ##
低剂量组	15	98.74 ± 16.31 ##	74.99 ± 7.68 ##
中剂量组	30	96.59 ± 14.87 ##	69.74 ± 6.05 ##
高剂量组	60	88.96 ± 15.64 ##	66.09 ± 7.28 ##

† 与正常对照组相比, \*\*  $P < 0.01$ ; 与抑郁模型组相比, ##  $P < 0.01$ 。

### 2.2 对各组大鼠海马组织病理形态学的影响

由图 1 可知,正常对照组大鼠的海马神经元分布均匀,结构完整、排列规则,细胞核呈紧密有序排列;LPS 抑郁模型组大鼠海马组织存在神经元细胞坏死、体积变小的现象,神经元细胞分布散乱无序,且密度有所下降。与 LPS 抑郁模型组大鼠相比,盐酸氟西汀阳性对照组及羟基红花黄色素 A 低、中、高剂量组大鼠海马组织神经元细胞坏死情况有所减轻,神经元密度较模型组增加。试验结果表明,羟基红花黄色素 A 可以减轻海马组织损伤并减少神经元凋亡。海马组织病理学改变和神经元损伤是抑郁症发生机制的重要组成部分,研究<sup>[11]</sup>表明,神经炎症会导致海马神经元数量下降、海马体萎缩及大脑功能障碍

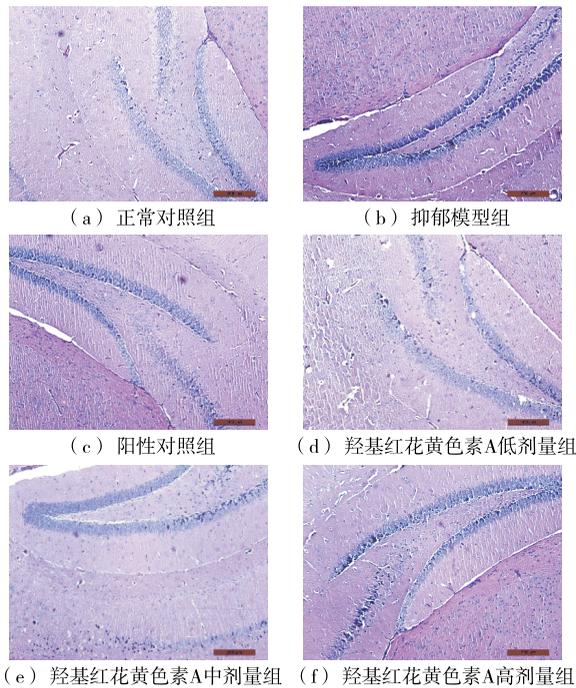


图 1 羟基红花黄色素 A 对各组大鼠组织病理形态的影响(HE)

Figure 1 Effects of hydroxyl safflower yellow A on histopathology of rats (HE)

素 A 低、中、高剂量组大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平显著下降 ( $P < 0.01$ ), BDNF、5-HT 水平显著升高 ( $P < 0.01$ ), 提示羟基红花黄色素 A 给药可以提高大鼠血清中 BDNF 和 5-HT 的水平并抑制体内的炎症反应。炎症反应是抑郁症发生发展的一个重要诱因, 一般情况下, 各类持续的应激会导致炎症因子释放并进一步引起慢性神经炎症, 进而诱发抑郁症状<sup>[12]</sup>。同时, 抑郁症的发病机理与体内 BDNF、5-HT 含量下降变化有关, BDNF 和 5-HT 被认为是体内参与神经可塑性的重要因子<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>表明, 羟基红花黄色素 A 通过抑制抑郁症大鼠脑内 HPA 信号通路从而减轻炎症和氧化应激反应, 可以降低促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ )的产生, 与试验结果一致。综上, 抑制体内炎症反应并提高 BDNF、5-HT 水平是羟基红花黄色素 A 发挥抗抑郁作用的重要途径。

#### 2.4 对各组大鼠海马组织中 TLR/NLR 信号通路的影响

由表 4 及图 2 可知, 与正常对照组相比, LPS 抑郁模型组大鼠海马组织中 TLR2、TLR4、NLRP1、NLRP3、ASC 及 Caspase-1 蛋白表达水平均上调 ( $P < 0.01$ ); 与 LPS 抑郁模型组比较, 盐酸氟西汀阳性对照组及羟基红花黄色素 A 低、中、高剂量组大鼠海马组织中 TLR2、TLR4、NLRP1、NLRP3、ASC 及 Caspase-1 蛋白表达水平均下调 ( $P < 0.01$ )。试验发现 LPS 诱导的抑郁模型大鼠

表 3 羟基红花黄色素 A 对各组大鼠血清炎症因子及神经递质水平的影响<sup>†</sup>

Table 3 Effects of hydroxyl safflower yellow A on levels of serum inflammatory factors and neurotransmitter of rats ( $\bar{X} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ (mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> )	BDNF/ (ng · mL <sup>-1</sup> )	5-HT/ (ng · mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ / (pg · mL <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ / (pg · mL <sup>-1</sup> )	IL-6/ (pg · mL <sup>-1</sup> )
正常对照组	—	1.63 ± 0.18	179.28 ± 7.81	52.82 ± 1.21	32.49 ± 1.88	49.17 ± 4.02
抑郁模型组	—	0.92 ± 0.10 **	137.98 ± 10.02 **	108.18 ± 4.16 **	79.67 ± 5.29 **	147.28 ± 9.10 **
阳性对照组	3.5	1.47 ± 0.22 #	160.41 ± 11.59 #	71.91 ± 3.02 #	40.40 ± 6.19 #	101.14 ± 7.49 #
低剂量组	15	1.14 ± 0.09 #	146.88 ± 9.14 #	90.91 ± 1.91 #	55.19 ± 2.28 #	124.23 ± 11.57 #
中剂量组	30	1.19 ± 0.13 #	148.64 ± 10.32 #	84.66 ± 3.57 #	53.72 ± 4.41 #	116.24 ± 12.54 #
高剂量组	60	1.22 ± 0.08 #	149.88 ± 9.39 #	80.33 ± 2.15 #	51.49 ± 5.55 #	113.25 ± 8.52 #

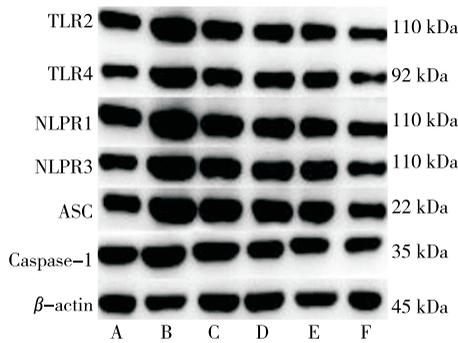
<sup>†</sup> 与正常对照组相比, \*\*  $P < 0.01$ ; 与抑郁模型组相比, #  $P < 0.01$ 。

表 4 羟基红花黄色素 A 对各组大鼠海马组织 TLR/NLR 信号通路相关蛋白表达的影响<sup>†</sup>

Table 4 Effects of hydroxyl safflower yellow A on expressions of TLR/NLR signal pathway related proteins in hippocampus of rats ( $\bar{X} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ (mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> )	TLR2	TLR4	NLRP1	NLRP3	ASC	Caspase-1
正常对照组	—	0.97 ± 0.11	0.19 ± 0.04	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.17 ± 0.02	0.20 ± 0.01
抑郁模型组	—	1.99 ± 0.08 **	0.72 ± 0.12 **	0.95 ± 0.06 *	1.08 ± 0.03 **	0.88 ± 0.10 **	1.18 ± 0.04 **
阳性对照组	3.5	1.33 ± 0.21 #	0.37 ± 0.05 #	0.30 ± 0.02 #	0.42 ± 0.05 #	0.51 ± 0.07 #	0.56 ± 0.04 #
低剂量组	1.0	1.68 ± 0.29 #	0.55 ± 0.03 #	0.52 ± 0.04 #	0.53 ± 0.02 #	0.67 ± 0.08 #	0.71 ± 0.06 #
中剂量组	2.0	1.64 ± 0.07 #	0.47 ± 0.06 #	0.42 ± 0.07 #	0.50 ± 0.03 #	0.62 ± 0.01 #	0.61 ± 0.03 #
高剂量组	3.0	1.52 ± 0.09 #	0.45 ± 0.01 #	0.40 ± 0.05 #	0.49 ± 0.05 #	0.59 ± 0.03 #	0.58 ± 0.06 #

<sup>†</sup> 与正常对照组相比, \*\*  $P < 0.01$ ; 与抑郁模型组相比, #  $P < 0.01$ 。



A. 正常对照组 B. LPS 抑郁模型组 C. 盐酸氟西汀阳性对照组 D~F. 羟基红花黄色素 A 低、中、高剂量组

图 2 各组大鼠海马组织 TLR/NLR 信号通路相关蛋白表达电泳图

Figure 2 Electrophoresis maps of TLR/NLR signal pathway related proteins in hippocampus of rats

海马组织中 TLR2、TLR4、NLRP1、NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平均比正常对照组的高,提示抑郁模型大鼠海马组织中 TLR/NLR 信号通路被激活,并引起了下游炎症因子水平升高。随后,在羟基红花黄色素 A 给药治疗后,大鼠海马组织中上述 TLR/NLR 信号通路相关蛋白及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平均降低。TLR/NLR 信号通路在机体炎症反应的发生中具有重要作用<sup>[15]</sup>;其中,TLR 蛋白主要监视识别细胞内外的炎性刺激,NLR 蛋白识别细胞内的炎性刺激。TLR 蛋白主要分为 TLR2、TLR3、TLR4 等亚型<sup>[16]</sup>,这些蛋白可启动 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 等炎症因子的合成、分泌从而提高体内水平;同时,还通过激活下游的炎性小体蛋白 NLRP1 及 NLRP3,加速 Caspase-1 的活化,促进炎性细胞因子的释放<sup>[17]</sup>。临床研究及药理学试验均证实了抑郁状态下体内 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平会升高,同时伴随炎性小体 NLRP1 及 NLRP3 的激活<sup>[18]</sup>。Liu 等<sup>[3]</sup>研究发现,羟基红花黄色素 A 通过抑制 CUMS 抑郁模型大鼠大脑中 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路减轻炎症反应,从而改善抑郁症状,与试验结果相类似。下调 TLR/NLR 信号通路并抑制抑郁模型大鼠的炎症反应,减少炎症因子释放是羟基红花黄色素 A 改善抑郁模型大鼠症状的一个可能机制。

### 3 结论

脂多糖可以激活 TLR/NLR 信号通路,诱发大鼠体内炎症反应,致使大鼠产生抑郁样行为并造成海马组织损伤和体内 BDNF、5-HT 水平下降,这是脂多糖导致抑郁症状的可能机制之一。羟基红花黄色素 A 可以改善大鼠抑郁样行为,下调 TLR/NLR 信号通路,从而抑制抑郁模型大鼠的炎症反应,提高大鼠体内 BDNF、5-HT 的水

平,恢复受损海马组织和神经元。后续将深入研究羟基红花黄色素 A 抗抑郁作用的相关靶点,并通过其他抑郁模型进一步探讨其抗抑郁活性。

### 参考文献

- [1] 魏婷,何先元,朱潇宏,等. 九制黄精及其配伍对 CUMS 抑郁模型小鼠物质能量代谢的影响[J]. 食品与机械, 2022, 38(7): 180-207.
- [2] WEI T, HE X Y, ZHU X H, et al. Comparative study of processed *Polygonatum cyrtoneum* and its compatibility affecting on material and energy metabolism in CUMS depressed model mice[J]. Food & Machinery, 2022, 38(7): 180-207.
- [3] GAECHA M, BLINIEWSKA-KOWALSKA K, MAES M, et al. Update on the neurodevelopmental theory of depression: Is there any 'unconscious code'? [J]. Pharmacological Reports, 2020, 73(2): 346-356.
- [4] LIU Z Q, ZOU Y Z, HE M, et al. Hydroxysafflower yellow A can improve depressive behavior by inhibiting hippocampal inflammation and oxidative stress through regulating HPA axis[J]. J Biosci, 2022, 47(1): 1-8.
- [5] LEANDRA K F H, MARTIN P P, JONATHAN S, et al. Toll-like receptor signaling in depression [J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 121(11): 104843.
- [6] QAZI N, KHAN R A, RIZWANI G H, et al. Short communication- Evaluation of antianxiety and antidepressant properties of *Carthamus tinctorius* L. (Safflower) petal extract[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(3): 991-995.
- [7] ASMA S A. The use of safflower (*Carthamus tinctorius*) in treating depression and anxiety[J]. Cureus, 2022, 14(2): e22278.
- [8] PENG Y, SHI Z, KUMARAN S, et al. Fish oil alleviates LPS-induced inflammation and depressive-like behavior in rats via restoration of metabolic impairments[J]. Brain Behav Immun, 2020, 90(11): 393-402.
- [9] LUO Y F, YE X X, FANG Y Z, et al. MTORC1 signaling pathway mediates chronic stress-induced synapse loss in the hippocampus[J]. Front Pharmacol, 2021, 12(12): 801234.
- [10] PENG W H, KAN H W, HO Y C, et al. Periaqueductal gray is required for controlling chronic stress-induced depression-like behavior[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 593(2): 28-34.
- [11] ANALIA R, MARINA C, ALEJANDRO F, et al. Maintenance treatment with Fluoxetine is necessary to sustain normal levels of synaptic markers in an experimental model of depression: Correlation with behavioral response [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(7): 1 896-1 908.
- [12] DEACON G, KETTLE C, HAYES D, et al. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2017, 57(1): 212-223.

(下转第 172 页)

- LEI H, WANG Y, CAI L L, et al. Preventive and curative effects and mechanism of sesamin against nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Food Science*, 2012, 33(23): 331-335.
- [14] 盛冰莹, 陈振伟, 张晨霞, 等. 微波预处理对芝麻油中芝麻木酚素含量及油脂品质的影响[J/OL]. *中国油脂*. (2022-08-08) [2023-03-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1099.ts.20220805.1710.015.html>.
- SHENG B Y, CHEN Z W, ZHANG C X, et al. Effects of pretreatment with microwaves on the sesame lignan and quality of sesame oil[J/OL]. *China Oils and Fats*. (2022-08-08) [2023-03-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1099.ts.20220805.1710.015.html>.
- [15] 朱秀灵, 戴清源, 王枫, 等. 处理条件对芝麻素酚三糖苷稳定性的影响[J]. *食品与机械*, 2019, 35(6): 30-35.
- ZHU X L, DAI Q Y, WANG F, et al. The effects of different treatments on the stability of the sesaminol-triglucoside[J]. *Food & Machinery*, 2019, 35(6): 30-35.
- [16] GIRISH K S, KEMPARAJU K, SHANKAR R L, et al. Sesamol ameliorates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulating oxidative stress and inflammatory mediators[J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 2014, 14(7): 975-983.
- [17] CHU P Y, CHIEN S P, HSU D Z, et al. Protective effect of sesamol on the pulmonary inflammatory response and lung injury in endotoxemic rats[J]. *Food & Chemical Toxicology*, 2010, 48(7): 1 821-1 826.
- [18] WU P Y, YOU Y J, LIU Y J, et al. Sesamol inhibited melanogenesis by regulating melanin-related signal transduction in B16F10 cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(4): 1 108.
- [19] BAEK S H, LEE S H. Sesamol decreases melanin biosynthesis in melanocyte cells and zebrafish: Possible involvement of MITF via the intracellular cAMP and p38/JNK signalling pathways [J]. *Experimental Dermatology*, 2015, 24(10): 761-766.
- [20] SHENOY R R, SUDHEENDRA A T, NAYAK P G, et al. Normal and delayed wound healing is improved by sesamol, an active constituent of *Sesamum indicum* (L.) in albino rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 133(2): 608-612.
- [21] FL A, XL A, LIN W B, et al. Sesamol incorporated cellulose acetate-zein composite nanofiber membrane: An efficient strategy to accelerate diabetic wound healing[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 149: 627-638.
- [22] 刘宇, 赵京霞, 王燕, 等. 养血解毒方对银屑病角质形成细胞紧密连接的调节作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(3): 62-70.
- LIU Y, ZHAO J X, WANG Y, et al. Regulatory effect of yangxuejiedu decoction on tight junction of keratinocytes in psoriasis[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2020, 26(3): 62-70.
- [23] 刘思骥, 罗宇榕, 彭余, 等. 6-羟基多巴胺阻断交感神经对咪喹莫特诱导银屑病样小鼠模型的系统性炎症的影响[J]. *皮肤病诊疗学杂志*, 2022, 29(3): 212-219.
- LIU S Q, LUO Y R, PENG Y, et al. Effect of 6-hydroxydopamine blockade of sympathetic nerves on systemic inflammation in an imiquimod-induced psoriasis-like mouse model [J]. *Journal of Diagnosis and Therapy on Dermato-venereology*, 2022, 29(3): 212-219.
- [24] JABEEN M, BOISGARD A S, DANOY A, et al. Advanced characterization of imiquimod-induced psoriasis-like mouse model [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9): 789.

(上接第 165 页)

- [12] 张莉, 王慧慧, 徐瑞豪, 等. 皂角刺水提取物对皮质酮诱导小鼠抑郁症模型的研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(5): 100-104.
- ZHANG L, WANG H H, XU R H, et al. Study on water extract from *gleditsiae spina* in corticosterone induced depression mice model[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2020, 36(5): 100-104.
- [13] 聂春莹, 王江荟, 张海楼, 等. 越鞠丸对 LPS 抑郁模型小鼠抗抑郁作用的机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(4): 774-778.
- NIE C Y, WANG J H, ZHANG H L, et al. Study on mechanism of the antidepressant-like effect of Yueju pill in LPS-induced Mice[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2020, 31(4): 774-778.
- [14] WEI X B, LIU H Q, SUN X, et al. Hydroxysafflor yellow A protects rat brains against ischemia-reperfusion injury by antioxidant action[J]. *Neurosci Lett*, 2005, 386(1): 58-62.
- [15] 单佳铃, 魏荣锐, 王陆, 等. 基于 TLR2 /MyD88 /NF- $\kappa$ B 和 NALP3 信号通路探讨藏族药短穗兔耳草提取物抗慢性酒精性肝损伤大鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(2): 80-85.
- SHAN J L, WEI R R, WANG L, et al. Mechanism of anti-chronic alcoholic liver injury in rats of tibetan medicine *Lagotis brachystachys* extracts by TLR2 /MyD88 /NF- $\kappa$ B and NALP3 signaling pathway [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2020, 26(2): 80-85.
- [16] 邵国艳, 黄业晟, 祝梦娅, 等. 氨磺必利通过 TLR/NLR 通路对慢性应激抑郁大鼠的改善作用研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(1): 9-15.
- SHAO G Y, HUANG Y S, ZHU M Y, et al. Improvement of amisulpride on chronic stress-depression in rats by TLR/NLR pathway[J]. *Drugs & Clinic*, 2021, 36(1): 9-15.
- [17] DUTCHER E G, PAMA E, LYNALL M E, et al. Early life stress and inflammation: A systematic review of a key experimental approach in rodents[J]. *Brain Neurosci Adv*, 2020, 4(12): 1-11.
- [18] MOHAMMAD A T, MOHAMMAD N I, KAZI A A C, et al. Targeting neuroinflammation by polyphenols: A promising therapeutic approach against inflammation-associated depression [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 147(3): 12668.