

# 南极磷虾油对利血平诱导的斑马鱼抑郁模型的改善作用

## Improvement of Antarctic krill oil on reserpine induced zebrafish depression model

郭梦杰 刘 云 吴志强 姜国良

GUO Meng-jie LIU Yun WU Zhi-qiang JIANG Guo-liang

(中国海洋大学海洋生命学院, 山东 青岛 266000)

(College of Marine Life, Ocean University of China, Qingdao, Shandong 266000, China)

**摘要:**目的:探究南极磷虾油对抑郁相关症状的影响。方法:采用 40 mg/L 利血平对斑马鱼 (*Danio rerio*) 进行应激,诱导斑马鱼抑郁模型,分别设置空白对照组、模型组、氟西汀组、低剂量磷虾油组和高剂量磷虾油组进行新环境行为测试(NTT)和明暗箱行为测试(LDB),通过酶联免疫吸附测定中枢神经系统血清素(5-HT)、多巴胺(DA)、单胺氧化酶 A(MAO-A)、全脑白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和全身皮质醇(COR)水平。结果:40 mg/L 利血平使斑马鱼出现抑郁样行为,而磷虾油的添加使应激处理的斑马鱼的抑郁行为减轻,升高了脑内 5-HT 和 DA 等单胺类神经递质水平,降低了 MAO-A 水平,以及 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎性因子和全身 COR 水平。结论:南极磷虾油可以通过降低神经炎症以及调节神经内分泌来改善斑马鱼的抑郁状态。

**关键词:** 南极磷虾油; 利血平; 斑马鱼; 抑郁模型; 神经炎症

**Abstract: Objective:** This study aimed to investigate the effect of Antarctic krill oil on zebrafish model of depression. **Methods:** The zebrafish (*Danio rerio*) model of depression was induced by 40 mg/L reserpine, and five groups, i.e., blank control group, model group, fluoxetine group, low-dose krill oil group and high-dose krill oil group were investigated and compared, by using new tank test (NTT) and light dark box test (LDB). The central nervous system serotonin (5-HT), dopamine (DA), monoamine oxidase A (MAO-A), Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and systemic cortisol (COR) levels of the five groups

were analyzed. **Results:** Reserpine 40 mg/L caused depressive behavior in zebrafish, while the addition of prawn oil reduced the this behavior, by increasing the levels of monoamine neurotransmitters including 5-HT and DA in the brain and decreasing the levels of MAO-A, IL-6 and TNF- $\alpha$  proinflammatory factors and systemic COR levels. **Conclusion:** Antarctic krill oil can improve the depression of zebrafish by reducing neuroinflammation and regulating neuroendocrine.

**Keywords:** Antarctic krill oil; reserpine; zebrafish; depression model; neuroinflammation

抑郁症是常见且特殊的健康问题,其特点是持续存在,识别率低、复发率高、自杀率高,给许多患者造成了长期的健康影响<sup>[1]</sup>。抑郁症的发病机制有较多假说,例如单胺耗竭假说、神经内分泌假说和神经免疫异常假说等<sup>[2]</sup>。现有的抗抑郁药物普遍存在副作用较多或严重,或治疗效果不佳等问题<sup>[3]</sup>,因此寻找安全有效的活性物质成为了当下抑郁症研究的热点。

磷虾油营养丰富,主要包括  $n-3$  多不饱和脂肪酸( $n-3$  PUFA)、磷脂、虾青素、类黄酮、维生素 A 和维生素 E<sup>[4]</sup>。其中,磷虾油中发现的二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)已显示出多种有用的药理特性,可用于治疗多种慢性功能障碍,包括心血管和炎症疾病<sup>[5-7]</sup>,增强认知能力,改善小胶质细胞极化状态<sup>[7]</sup>,也对神经疾病行为具有潜在的调节作用<sup>[8-10]</sup>。此外,磷虾油中  $n3$  磷脂主要以磷脂酰胆碱(PC)形式存在,是细胞膜的主要组成部分,每克含有比标准鱼油更多的 EPA<sup>[11]</sup>,有更高的生物可及性<sup>[12]</sup>,利于机体吸收。

利血平是一种降低中枢神经系统神经元生理活动的药物,通过不可逆地阻断囊泡单胺转运蛋白来消耗单胺<sup>[13-14]</sup>,引发抑郁,在建立抑郁模型方面使用广泛且成

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:31101876)

作者简介:郭梦杰,男,中国海洋大学在读硕士研究生。

通信作者:姜国良(1964—),男,中国海洋大学教授,学士。

E-mail: gljiang@ouc.edu.cn

收稿日期:2022-11-14

改回日期:2023-04-26

熟。研究拟使用利血平诱导斑马鱼的抑郁模型,通过新环境行为试验和明暗箱行为试验测试斑马鱼行为变化,通过 ELISA 测定斑马鱼全脑单胺类神经递质、炎症细胞因子和全身皮质醇水平,探究磷虾油对于抑郁模型斑马鱼的探索行为和生理表型的影响,以探讨磷虾油对抑郁相关症状的实际作用,为磷虾油作为膳食添加剂改善神经健康状态提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

#### 1.1.1 材料与试剂

南极大磷虾 (*Euphausia superba*): 南极海域捕获, 实验室-80 °C 冰冻保存;

成年斑马鱼: 体长 2.5~3.0 cm, 青岛当地水族馆;

利血平: 色谱纯, 上海麦克林生化科技有限公司;

无水乙醇: 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司;

酶联免疫吸附测定试剂盒 (IL-6、TNF- $\alpha$ 、5-HT、DA、MAO-A 和 COR): 江苏酶免实业有限公司。

#### 1.1.2 主要仪器设备

旋转蒸发仪: R-3 型, 瑞士 BUCHI 公司;

循环水式真空泵: SHZ-D 型, 巩义市予华仪器有限公司;

电热鼓风干燥箱: 101-1 型, 上海一恒科学仪器有限公司;

酶标仪: DNM9602 型, 北京普朗新技术有限公司;

冷冻离心机: Sorvall ST 16R 型, 德国赛默飞世尔科技有限公司;

颗粒饲料制备机: BJ-150 型, 德清拜杰电器有限公司。

### 1.2 方法

1.2.1 磷虾油的提取 根据文献[15]将冷冻低温保存的南极磷虾置于室温环境解冻, 烘干, 粉碎; 以无水乙醇为提取剂进行提取, 其中料液比 ( $m_{\text{南极磷虾}} : V_{\text{乙醇}}$ ) 为 1 : 9 (g/mL), 提取温度为 45 °C; 过滤, 取上清液, 40 °C 减压蒸馏, 干燥, 得到南极磷虾油 (主要成分为 46% 饱和脂肪酸, 37% 单不饱和脂肪酸, 17% 总  $n-3$  多不饱和脂肪酸)。

1.2.2 斑马鱼的饲养 试验前于 40 L 水族箱内适应性饲养 14 d, 使用经曝气的自来水, 水温 (24 $\pm$ 2) °C, 配置过滤装置, 保持每天 12 h 的光暗循环, 每天上午 9 点和下午 4 点定时投喂日粮。试验时, 在磷虾油组斑马鱼基础日粮中额外添加质量分数为 0.5%, 2.5% 的磷虾油, 混匀, 烘干, 粉碎并过筛。

1.2.3 试验分组及处理 分为空白对照组、模型组、氟西汀组、低剂量磷虾油组和高剂量磷虾油组, 每组 12 尾, 重复 2 次。除空白对照组外, 其他组斑马鱼均接受利血平应激: 将斑马鱼置于装有 40 mg/L 利血平溶液的 2 L 塑料量杯中暴露 20 min (空白对照组斑马鱼采取同样程序,

但暴露于清水中)<sup>[16]</sup>, 结束后用清水缓慢清洗斑马鱼, 去除鱼身残留的利血平。氟西汀组作为阳性对照, 采用最常用和有效的抗抑郁药物氟西汀, 应激处理后的斑马鱼每天暴露于 0.01 mg/L 氟西汀中, 水浸给药<sup>[17]</sup>。低剂量磷虾油组和高剂量磷虾油组分别以添加质量分数为 0.5%, 2.5% 磷虾油的基础日粮进行饲喂, 周期为 14 d。

1.2.4 新环境行为测试 在上顶 28 cm, 下底 23 cm, 高 15 cm, 宽 7 cm 的梯形水槽中进行, 在水槽高度的 1/2 处绘制一条水平线, 将水槽分为上下两部分。每次放入一条斑马鱼, 随水流倒入水槽, 避免使用渔网, 以减少对斑马鱼的刺激, 过程中保证环境安静。从正面距离水槽 1 m 处记录斑马鱼的游动情况, 包括顶部运动总时间、穿越中线次数和潜伏时间, 时长为 6 min<sup>[18]</sup>。

1.2.5 明暗箱行为测试 使用一个长 20 cm, 宽 15 cm, 高 20 cm 的长方体水槽, 水槽右半部分隔绝光源, 另一半可透光。每次向透光的一侧随水流倒入一条斑马鱼, 从正面距离鱼缸 1 m 处记录斑马鱼的游动情况, 包括在暗箱的潜伏时间、在明箱运动的总时间和进入明箱次数, 时长为 6 min<sup>[19]</sup>。

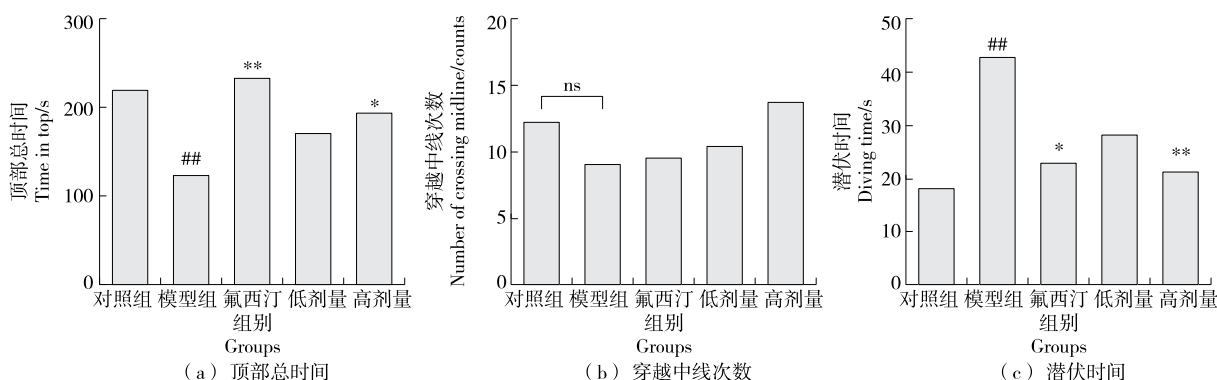
1.2.6 斑马鱼生化指标测定 行为学测试后, 将斑马鱼置于冰水混合物中快速冷却麻醉 (避免使用直接作用于中枢神经的麻醉剂), 在冰上快速解剖, 取斑马鱼脑和全部身体用于 ELISA 检测。使用酶联免疫吸附试剂盒分别测定斑马鱼脑的 5-HT、DA、MAO-A、IL-6、TNF- $\alpha$  含量和全身 COR 含量。

1.2.7 数据处理 数据以平均值 $\pm$ 标准差表示; 方差齐性结果采用单因素方差分析, 配对  $t$  检验; 非齐性结果采用非参数检验; 使用 GraphPad Prism 8.0 软件绘图,  $P < 0.05$  代表结果有显著性差异。

## 2 结果与分析

### 2.1 磷虾油对斑马鱼抑郁行为的影响

2.1.1 新环境测试 行为测试中, 斑马鱼进入新水槽因害怕捕食者的潜在威胁, 会潜入水箱底部, 避免潜在的危险。这种行为被解释为焦虑反应, 鉴于焦虑和抑郁在临床上经常重叠, 且均对抗抑郁药有反应, 因而常通过斑马鱼的焦虑程度和探索欲望来分析其抑郁状态<sup>[20]</sup>。由图 1 可知, 模型组应激处理的斑马鱼在顶部活动时间显著降低 ( $P < 0.01$ ); 穿越中线次数并无显著变化; 在底部的潜伏时间极显著延长 ( $P < 0.01$ ); 说明利血平的诱导增强了斑马鱼的底栖行为, 探索欲望降低。氟西汀处理后的斑马鱼, 顶部游动总时间显著增加 ( $P < 0.01$ ), 且底部潜伏时间降低 ( $P < 0.05$ )。高剂量磷虾油延长了顶部游动时间 ( $P < 0.05$ ), 缩短了潜伏时间 ( $P < 0.01$ )。其中模型组斑马鱼穿越中线次数对比空白对照组无显著变化, 推测是斑马鱼由于应激而在中线附近频繁地不稳定穿梭运动<sup>[21]</sup>导致, 结合顶部运动总时间、潜伏时间分析, 高剂量



# 表示与对照组相比差异显著 ( $P < 0.05$ ); ## 表示与对照组相比差异极显著 ( $P < 0.01$ ); \* 表示与模型组相比差异显著 ( $P < 0.05$ ); \*\* 表示与模型组相比差异极显著 ( $P < 0.01$ ); ns 表示组间无显著性差异

图 1 磷虾油对斑马鱼在新环境测试中行为的影响

Figure 1 Effects of krill oil on zebrafish behavior by NTT ( $n=9$ )

磷虾油组对斑马鱼抑郁模型的低探索欲望和底栖行为具有改善作用,且呈一定的剂量依赖性。

**2.1.2 明暗箱测试** 在明暗箱试验中,对暗箱的偏好被认为代表了斑马鱼的焦虑程度<sup>[22]</sup>。由图 2 可知,模型组斑马鱼潜伏时间延长 ( $P < 0.01$ ),在明箱中游泳的总时间减少,进入明箱次数减少;与模型组相比,氟西汀组缩短了潜伏期 ( $P < 0.01$ ),增加了明箱中游泳的总时间 ( $P < 0.05$ ) 以及进入明箱次数 ( $P < 0.01$ );高剂量磷虾油组减少了应激后潜伏时间 ( $P < 0.01$ ),延长了明箱活动的总时间 ( $P < 0.05$ ),进入明箱次数呈增加趋势。因此,可推测磷虾油对斑马鱼在明暗箱中的探索欲望及趋暗性具有改善作用。

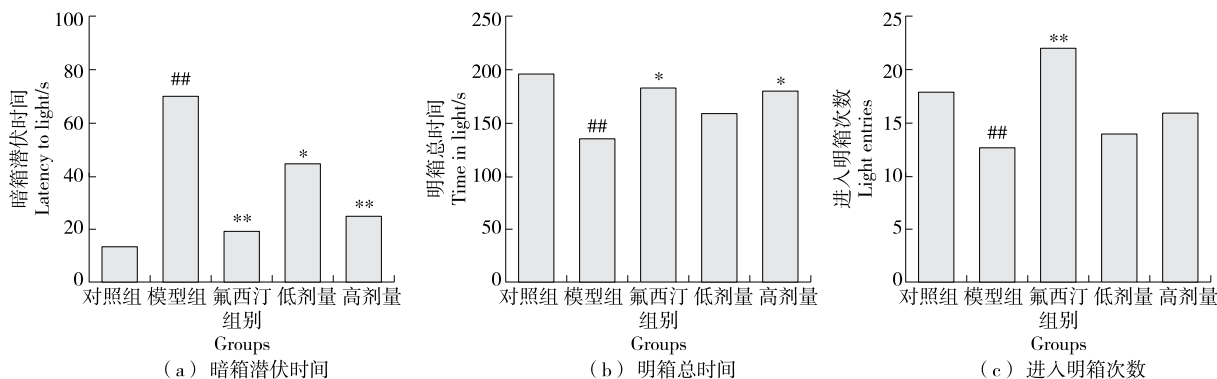
Mendoza 等<sup>[23-24]</sup>发现磷虾油降低了创伤后应激障碍(PTSD)模型啮齿动物在强迫游泳测试中的不动值,增强了认知能力,与磷虾油具有改善斑马鱼行为学上活动减退的作用相似。这可能与磷虾油中含有以磷脂酰胆碱形式存在的磷脂有关,可以为乙酰胆碱提供合成来源,从而使乙酰胆碱释放增加。

## 2.2 磷虾油对斑马鱼炎症因子的影响

免疫异常假说认为,抑郁症的发病与机体炎症状态有紧密联系,炎症和压力会触发小胶质细胞的激活<sup>[25]</sup>,活化的小胶质细胞产生促炎细胞因子,这些细胞因子可通过下丘脑—垂体—肾上腺轴 (HPA) 的过度激活导致 COR 的分泌增加,破坏神经内分泌稳态。由表 1 可知,模型组的促炎性因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平显著升高 ( $P < 0.01$ ),而氟西汀逆转了该变化 ( $P < 0.01$ );高剂量磷虾油组显著降低了促炎因子水平 ( $P < 0.05$ ),缓解了中枢炎症状态,与 Andraka 等<sup>[26]</sup>的结论一致,说明磷虾油的补充降低了全身的促炎因子水平,而细胞因子可通过血脑屏障缺失的驻点或载体蛋白主动转运入脑,改变中枢小胶质细胞的极化状态。由于外周免疫与中枢神经系统的这种紧密联系<sup>[27]</sup>,也使得中枢炎症得到缓解。此外,磷虾油中结合磷脂的 EPA 和 DHA 容易被大脑吸收和利用,也是磷虾油可作用于中枢系统的重要原因。

## 2.3 磷虾油对斑马鱼全身 COR 的影响

COR 在生理上介导斑马鱼下丘脑—垂体—肾上腺组织



# 表示与对照组相比差异显著 ( $P < 0.05$ ); ## 表示与对照组相比差异极显著 ( $P < 0.01$ ); \* 表示与模型组相比差异显著 ( $P < 0.05$ ); \*\* 表示与模型组相比差异极显著 ( $P < 0.01$ ); ns 表示组间无显著性差异

图 2 磷虾油对斑马鱼在明暗箱测试中行为的影响

Figure 2 Effects of krill oil on zebrafish behavior by LDB ( $n=9$ )

表 1 磷虾油对斑马鱼全脑炎性因子的影响<sup>†</sup>

Table 1 Effects of krill oil on inflammatory factors in zebrafish brain (n=9) ng/mL

| 组别    | IL-6                  | TNF- $\alpha$         |
|-------|-----------------------|-----------------------|
| 空白对照组 | 0.505 $\pm$ 0.095 * * | 0.835 $\pm$ 0.055 * * |
| 模型组   | 0.891 $\pm$ 0.033     | 1.221 $\pm$ 0.023     |
| 氟西汀组  | 0.563 $\pm$ 0.115 * * | 1.008 $\pm$ 0.050 * * |
| 低剂量组  | 0.740 $\pm$ 0.017     | 1.098 $\pm$ 0.023     |
| 高剂量组  | 0.683 $\pm$ 0.036 *   | 1.035 $\pm$ 0.091 *   |

<sup>†</sup> \* 表示与模型组相比差异显著( $P<0.05$ ); \* \* 表示与模型组相比差异极显著( $P<0.01$ )。

轴(HPD)负反馈,并调节 COR 自身的分泌,该轴与人类 HPA 轴功能高度相似,并且其过度活跃与神经系统压力和炎症的增加密切相关<sup>[28-29]</sup>,且会扰乱单胺神经递质稳态,诱发各种抑郁症状。由图 3 可知,模型组斑马鱼的 COR 水平显著上升( $P<0.01$ ),氟西汀组和高剂量磷虾油组的显著降低( $P<0.01$ ),可以推测磷虾油调节了过度激活的 HPI 轴,影响了神经内分泌。

2.4 磷虾油对斑马鱼脑内单胺神经递质的影响

单胺耗竭假说认为,抑郁发病与单胺类神经递质水平过低有直接联系,如中枢神经系统重要的单胺类神经递质 5-HT、DA<sup>[30-31]</sup>,以及在生物胺代谢、氧化应激和神经炎症中起重要作用的 MAO-A。由表 2 可知,模型组的 5-HT 和 DA 两种单胺类神经递质水平显著低于对照组( $P<0.05$ ),且 MAO-A 水平显著升高( $P<0.05$ );氟西汀显著缓解了过低的单胺水平( $P<0.01$ )。低剂量和高剂量磷虾油组的 5-HT 和 DA 水平均显著提高( $P<0.05$ ),说明磷虾油对过低的单胺类神经递质水平有改善作用。

Kopschina 等<sup>[32]</sup>研究表明,促炎因子的过度分泌和 HPA 轴的过度激活会扰乱神经递质稳态。促炎细胞因

表 2 磷虾油对斑马鱼全脑单胺神经递质的影响<sup>†</sup>

Table 2 Effects of krill oil on monoamine neurotransmitters in zebrafish brain (n=9) ng/mL

| 组别    | 5-HT                  | DA                    | MAO-A                 |
|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 空白对照组 | 1.314 $\pm$ 0.203 *   | 0.631 $\pm$ 0.057 * * | 0.683 $\pm$ 0.074 *   |
| 模型组   | 0.899 $\pm$ 0.115     | 0.444 $\pm$ 0.021     | 0.993 $\pm$ 0.122     |
| 氟西汀组  | 1.608 $\pm$ 0.062 * * | 0.743 $\pm$ 0.038 * * | 0.605 $\pm$ 0.122 * * |
| 低剂量组  | 1.231 $\pm$ 0.110 *   | 0.545 $\pm$ 0.021 *   | 0.877 $\pm$ 0.073     |
| 高剂量组  | 1.326 $\pm$ 0.053 *   | 0.586 $\pm$ 0.034 * * | 0.859 $\pm$ 0.028     |

<sup>†</sup> \* 表示与模型组相比差异显著( $P<0.05$ ); \* \* 表示与模型组相比差异极显著( $P<0.01$ )。

子的升高会增强 5-HT 的再摄取,减少细胞外可用的 5-HT,直接引发抑郁症状。例如,单胺水平的变化会导致斑马鱼行为学上呈现运动减退和社会性缺陷<sup>[33]</sup>。而磷虾油促进单胺类神经递质水平的升高,可能与其降低促炎因子水平并发挥神经保护作用有密切的关联。

3 结论

试验表明,利血平诱导的抑郁模型斑马鱼在行为学测试上表现出探索欲望降低,活动减退;在 ELISA 测定中,全脑炎性因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平升高,5-HT 和 DA 水平降低,全身 COR 水平升高。而磷虾油调节了低欲望的探索行为和趋暗性,提升了中枢单胺类神经递质、促炎因子并降低全身 COR 的水平,改善了斑马鱼的抑郁状态。后续可研究磷虾油作用效果涉及的详细机制与靶点。

参考文献

[1] HERRMAN H, PATEL V, KIELING C, et al. Time for united action on depression: A lancet-world psychiatric association commission [J]. The Lancet, 2022, 399(2): 957-1 022.

[2] 尹一淑, 刘军莲, 王佳平, 等. 抑郁症相关发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2 368-2 372.

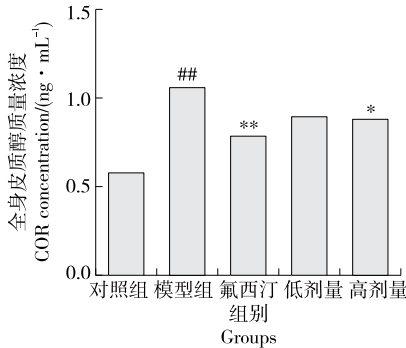
YIN Y S, LIU J L, WANG J P, et al. Research progress in pathogenesis of depression[J]. Medical Recapitulate, 2022, 28(12): 2 368-2 372.

[3] CARVALHO A F, SHARMA M S, BRUNONIA R, et al. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: A critical review of the literature [J]. Psychotherapy and Psychosomatics, 2016, 85(5): 270-288.

[4] COLLETTI A, CRAVOTTO G, CITIV, et al. Advances in technologies for highly active omega-3 fatty acids from krill oil: Clinical applications[J]. Marine Drugs, 2021, 19(6): 1-30.

[5] 吴永祥, 雍张, 王茵, 等. 鳊鱼内脏副产物中鱼油的精炼及其品质分析[J]. 食品与机械, 2022, 38 (9): 204-210.

WU Y X, YONG Z, WANG Y, et al. Refining and quality analysis of fish oil in byproducts of mandarin fish viscera [J]. Food &



# 表示与对照组相比差异显著( $P<0.05$ ); ## 表示与对照组相比差异极显著( $P<0.01$ ); \* 表示与模型组相比差异显著( $P<0.05$ ); \* \* 表示与模型组相比差异极显著( $P<0.01$ )

图 3 磷虾油对斑马鱼全身 COR 的影响

Figure 3 Effects of krill oil on COR in zebrafish body (n=9)

- Machinery, 2022, 38 (9): 204-210.
- [6] BURRI L. Krill oil supplementation and cognitive function[M]// MARTIN C R, PREEDY V R. Diet and nutrition in dementia and cognitive decline. San Diego: Academic Press, 2015: 1 031-1 038.
- [7] Sanjay, PARK M, LEE H J. Roles of fatty acids in microglial polarization: Evidence from in vitro and in vivo studies on neurodegenerative diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(13): 1-28.
- [8] GU M, LI X, YAN L, et al. Endogenous  $\omega$ -3 fatty acids in fat-1 mice attenuated depression-like behaviors, spatial memory impairment and relevant changes induced by olfactory bulbectomy [J]. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2021, 171 (7): 1-10.
- [9] 陈彦婕, 唐嘉诚, 宫莹, 等. 鱼油提取、多不饱和脂肪酸富集及 EPA 和 DHA 的应用研究进展[J]. 食品与机械, 2021, 37(11): 205-210.
- CHEN Y J, TANG J C, GONG X, et al. Research progress on fish oil extraction, polyunsaturated fatty acid enrichment and application of EPA and DHA[J]. Food & Machinery, 2021, 37(11): 205-210.
- [10] VAN DER WURFF I S M, VON SCHACKY C, BERGELAND T, et al. Effect of one year krill oil supplementation on depressive symptoms and self-esteem of Dutch adolescents: A randomized controlled trial[J]. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2020, 163(1): 1-9.
- [11] LOGAN AC. Omega-3 fatty acids and major depression: A primer for the mental health professional[J]. Lipids in Health and Disease, 2004, 3(1): 1-8.
- [12] BATETTA B, GRIINARI M, CARTA G, et al. Endocannabinoids may mediate the ability of (n-3) fatty acids to reduce ectopic fat and inflammatory mediators in obese zucker rats[J]. The Journal of Nutrition, 2009, 139(8): 1 495-1 501.
- [13] PUTTONEN H A J, SEMENOVA S, SUNDEVIKM, et al. Storage of neural histamine and histaminergic neurotransmission is VMAT2 dependent in the zebrafish [J]. Scientific Reports, 2017, 7 (1): 30-60.
- [14] OSTADKARAMPOUR M, PUTNINSE. Monoamine oxidase inhibitors: A review of their anti-inflammatory therapeutic potential and mechanisms of action[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 16(12): 1-17.
- [15] 赵传凯, 姜国良, 赵静, 等. 南极大磷虾油脂的提取及其脂肪酸组成分析[J]. 食品工业科技, 2012, 33 (3): 207-209.
- ZHAO C K, JIANG G L, ZHAO J, et al. Extraction of oil from Antarctic krill and analysis of its fatty acid composition[J]. Science and Technology of Food Industry, 2012, 33(3): 207-209.
- [16] KYZAR E, STEWART A M, LANDSMAN S, et al. Behavioral effects of bidirectional modulators of brain monoamines reserpine and d-amphetamine in zebrafish[J]. Brain Research, 2013, 1 527: 108-116.
- [17] MARCON M, HERRMANN A P, MOCELINR, et al. Prevention of unpredictable chronic stress-related phenomena in zebrafish exposed to bromazepam, fluoxetine and nortriptyline [J]. Psychopharmacology, 2016, 233: 3 815-3 824.
- [18] FONSEKA T M, WEN X, FOSTERJ A, et al. Zebrafish models of major depressive disorders[J]. Journal of Neuroscience Research, 2016, 94(1): 3-14.
- [19] LACHOWICZ J, NIEDZIALEK K, ROSTKOWSKAE, et al. Zebrafish as an animal model for testing agents with antidepressant potential[J]. Life, 2021, 11(8): 1-19.
- [20] CAIO M, THIAGO M D B, CLAUDIO ALBERTO GELLIS DE MATTOSD, et al. Scototaxis as anxiety-like behavior in fish[J]. Nature Protocols, 2010, 5(2): 209-216.
- [21] MAXIMINO C, BRITO T, BATISTA A, et al. Measuring anxiety in zebrafish: A critical review[J]. Behavioural Brain Research, 2010, 214(2): 157-171.
- [22] MAXIMINO C, DA SILVA A W B, GOUVEIA A, et al. Pharmacological analysis of zebrafish (Danio rerio) scototaxis[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011, 35(2): 624-631.
- [23] MENDOZA C, PEREZ-URRUTIA N, ALVAREZ-RICARTESN, et al. Cotinine plus krill oil decreased depressive behavior, and increased astrocytes survival in the hippocampus of mice subjected to restraint stress[J]. Frontiers in Neuroscience, 2018, 12(12): 1-11.
- [24] WIBRAND K, BERGE K, MESSAOUDIM, et al. Enhanced cognitive function and antidepressant-like effects after krill oil supplementation in rats[J]. Lipids in Health and Disease, 2013, 12 (1): 1-13.
- [25] MARIANI N, EVERSON J, PARIANTE C M, et al. Modulation of microglial activation by antidepressants [J]. Journal of Psychopharmacology, 2022, 36(2): 131-150.
- [26] ANDRAKA J M, SHARMA N, MARCHALANT Y. Can krill oil be of use for counteracting neuroinflammatory processes induced by high fat diet and aging? [J]. Neuroscience Research, 2020, 157 (16): 1-14.
- [27] WOHLER E S, GODBOUT J P. Basic aspects of the immunology of neuroinflammation[J]. Inflammation in Psychiatry, 2013, 28(2): 1-19.
- [28] PARIANTEC M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation [J]. European Neuropsychopharmacology, 2017, 27(6): 554-559.
- [29] KELLER J, GOMEZ R, WILLIAMS G, et al. HPA axis in major depression: Cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition[J]. Molecular Psychiatry, 2017, 22(4): 527-536.
- [30] MAXIMINO C, PUTY B, BENZECRYR, et al. Role of serotonin in zebrafish (Danio rerio) anxiety: Relationship with serotonin levels and effect of buspirone, WAY 100635, SB 224289, fluoxetine and para-chlorophenylalanine (pCPA) in two behavioral models [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 3(6): 83-97.

(下转第 171 页)

- [17] CHYLINSKA M, SZYMANSKA-CHARGOT M, ZDUNEK A. FT-IR and FT-Raman characterization of non-cellulosic polysaccharides fractions isolated from plant cell wall [J]. Carbohydrate polymers, 2016, 154: 48-54.
- [18] 赵婧. 南瓜酸性多糖的结构解析及其与功能蛋白的相互作用[D]. 北京: 中国农业大学, 2017: 20-21.
- ZHAO J. Structural elucidation of pumpkin acidic polysaccharides and their interactions with functional proteins[D]. Beijing: China Agricultural University, 2017: 20-21.
- [19] COBS-ROSAS M, CONCHA-OLMOS J, WEINSTEIN-OPPENHEIMER C, et al. Assessment of antiproliferative activity of pectic substances obtained by different extraction methods from rapeseed cake on cancer cell lines [J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 117: 923-932.
- [20] 周慧吉, 马海乐, 郭丹钊, 等. 不同体积分数乙醇沉淀桑黄胞内多糖的理化性质及抗氧化活性[J]. 食品科学, 2015, 36(19): 34-38.
- ZHOU H J, MA H L, GUO D Z, et al. Physicochemical properties and antioxidant activity of intracellular polysaccharides from *Phellinus igniarius* precipitated by different ethanol concentrations [J]. Food Sciences, 2015, 36(19): 34-38.
- [21] 王佳, 李进霞, 张慧芝, 等. 虎杖多糖乙醇分级纯化及其抗氧化性[J]. 食品工业科技, 2019, 40(1): 92-95.
- WANG J, LI J X, ZHANG H Z, et al. Ethanol fractional purification and antioxidant activities of polysaccharides from *Polygonum cuspidatum* [J]. Science and Technology of Food Industry, 2019, 40(1): 92-95.
- [22] 张梦洁, 易阳, 闵婷, 等. 不同浓度醇沉级分的莲藕多糖成分分析与对 RAW264.7 细胞免疫活性的影响[J]. 食品科技, 2021, 46(8): 162-170.
- ZHANG M J, YI Y, MIN T, et al. Composition analysis and in vitro evaluation of some activities of RAW264.7 of Lotus Root polysaccharide extracted by ethanol precipitation with different concentrations[J]. Food Science and Technology, 2021, 46(8): 162-170.
- [23] 康文艺, 蒙丽君, 王莉, 等. 花中多糖化学组成与生物活性研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(1): 1-13.
- KANG W Y, MENG L J, WANG L, et al. Chemical composition and biological activity of polysaccharides from flowers: A review [J]. Food Science, 2022, 43(1): 1-13.
- [24] CHEN L, HUANG G L. Antioxidant activities of sulfated pumpkin polysaccharides [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 126: 743-746.
- [25] SONG Y, NI Y Y, HU X S, et al. Effect of phosphorylation on antioxidant activities of pumpkin (*Cucurbita pepo*, Lady godiva) polysaccharide [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2015, 81: 41-48.
- [26] ZHANG H X, ZHAO J C, SHANG H M, et al. Extraction, purification, hypoglycemic and antioxidant activities of red clover (*Trifolium pratense* L.) polysaccharides[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 148: 750-760.
- [27] 赵婧, 袁驰, 周春丽, 等. 南瓜多糖降血糖作用研究进展[J]. 食品研究与开发, 2014, 35(7): 108-110.
- ZHAO J, YUAN C, ZHOU C L, et al. Research advance in hypoglycemic effects of pumpkin polysaccharides [J]. Food Research and Development, 2014, 35(7): 108-110.

(上接第 28 页)

- [20] 张健, 颜伟, 王佳晨, 等. 探讨血糖代谢障碍对心率变异性的影响[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(3): 277-283, 353.
- ZHANG J, YAN W, WANG J C, et al. Exploring the effect of impaired glucose metabolism on heart rate variability[J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2022, 43(3): 277-283, 353.
- [21] 孔令琴, 陈飞, 赵跃进, 等. 融合心率变异性与表情的非接触心理压力检测[J]. 光学学报, 2021, 41(3): 68-77.
- KONG L Q, CHEN F, ZHAO Y J, et al. Non-contact psychological stress detection by fusing heart rate variability with expression[J]. Acta Optica Sinica, 2021, 41(3): 68-77.
- [22] 史波林, 赵镭, 汪厚银, 等. 智能感官分析技术在茶叶品质检测中的应用[J]. 食品科学, 2009, 30(19): 351-355.
- SHI B L, ZHAO L, WANG H Y, et al. Application of intelligent sensory analysis technology in tea quality testing[J]. Food Science, 2009, 30(19): 351-355.
- [23] 余顺园. 信号与系统中时域频域的对称性[J]. 科技视界, 2012(25): 192-193.
- YU S Y. Symmetry in the time and frequency domains of signals and systems[J]. Science & Technology Vision, 2012(25): 192-193.

(上接第 156 页)

- [31] TANG Y, FAN Z, YANGM, et al. Low concentrations of the antidepressant venlafaxine affect courtship behaviour and alter serotonin and dopamine systems in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Aquatic Toxicology, 2022, 244(10): 60-82.
- [32] KOPSCHINA FELTES P, DOORDUIN J, KLEIN HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: Implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy [J]. Journal of Psychopharmacology, 2017, 31(9): 1 149-1 165.
- [33] NGUYEN M, STEWART A M, KALUEFF A V. Aquatic blues: Modeling depression and antidepressant action in zebrafish [J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2014, 55(12): 26-39.