

穿心莲内酯对抑郁症大鼠相关神经递质及HMGB1/RAGE/TLR4信号通路的影响

胡文凤 张琳 孙佳林 王星辰 朱晓芳*

(南通大学附属南通妇幼保健院药学部, 南通 226007)

摘要 该文探讨了穿心莲内酯(Andr)对抑郁症大鼠相关神经递质及HMGB1/RAGE/TLR4信号通路的影响。将大鼠随机分为Control组、Model组、Andr低剂量(Andr-L)组、Andr高剂量(Andr-H)组、Andr-H+rHMGB1(HMGB1重组蛋白)组。评价大鼠抑郁行为和认知功能;检测血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NGF水平和海马组织中去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5羟色胺(5-HT)水平;观察海马组织形态;检测海马组织神经元凋亡情况;检测Cleaved-caspase-3、BDNF和HMGB1/RAGE/TLR4通路蛋白表达水平。与Control组相比,Model组大鼠海马组织有明显损伤,站立次数,蔗糖水饮用量,血清NGF水平,海马组织NE、DA和5-HT水平以及BDNF蛋白表达水平降低;游泳不动时间,血清TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平,海马组织神经元凋亡率以及Cleaved-caspase-3、HMGB1、RAGE和TLR4蛋白表达水平升高($P<0.05$);与Model组比较,Andr-L组和Andr-H组大鼠海马组织形态损伤有明显改善,站立次数,蔗糖水饮用量,血清NGF水平,海马组织NE、DA和5-HT水平以及BDNF蛋白表达水平升高;游泳不动时间,血清TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平,海马组织神经元凋亡率以及Cleaved-caspase-3、HMGB1、RAGE和TLR4蛋白表达水平降低($P<0.05$);rHMGB1可逆转Andr对抑郁症大鼠神经递质水平的改善作用($P<0.05$)。Andr可提高抑郁症大鼠海马组织神经递质水平,改善抑郁行为,可能与抑制HMGB1/RAGE/TLR4信号通路有关。

关键词 穿心莲内酯; HMGB1/RAGE/TLR4信号通路; 抑郁症; 认知障碍; BDNF

Effects of Andrographolide on Related Neurotransmitters and HMGB1/RAGE/TLR4 Signaling Pathway in Depressed Rats

HU Wenfeng, ZHANG Lin, SUN Jialin, WANG Xingchen, ZHU Xiaofang*

(Department of Pharmacy, Nantong Maternity and Child Health Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong 226007, China)

Abstract This study aimed to investigate the effects of Andr (andrographolide) on related neurotransmitters and HMGB1/RAGE/TLR4 signaling pathway in depressed rats. The rats were randomly divided into Control group, Model group, Andr low-dose (Andr-L) group, Andr high-dose (Andr-H) group, Andr-H+rHMGB1 (HMGB1 recombinant protein) group. Depressive behavior and cognitive function of rats were evaluated. The levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and NGF in the serum, as well as the levels of NE (norepinephrine), DA (dopamine) and 5-HT (serotonin) in the hippocampal tissue were detected. The morphology of hippocampus was observed. The neuronal apoptosis in hippocampus was detected. Expression levels of Cleaved caspase-3, BDNF, and HMGB1/RAGE/TLR4

收稿日期: 2025-09-09

接受日期: 2025-12-08

南通市卫生健康委员会科研课题(批准号: QN2023035)和南通大学临床医学专项科研基金(批准号: 2024JQ039)资助的课题

*通信作者。Tel: 0513-59008017, E-mail: 857960722@qq.com

Received: September 9, 2025

Accepted: December 8, 2025

This work was supported by the Scientific Research Project of Nantong Municipal Health Commission (Grant No.QN2023035), and the Special Research Fund for Clinical Medicine of Nantong University (Grant No.2024JQ039)

*Corresponding author. Tel: +86-513-59008017, E-mail: 857960722@qq.com

pathways were detected. Compared with Control group, the hippocampal tissue in Model group was significantly damaged, and the number of standing episodes, sucrose water consumption, serum NGF level, hippocampal NE, DA and 5-HT levels, as well as BDNF protein expression level were decreased. Swimming immobility time, serum TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels, hippocampal neuronal apoptosis rate, and protein expression levels of Cleaved caspase-3, HMGB1, RAGE and TLR4 were increased ($P<0.05$). Compared with Model group, the hippocampal tissue morphology of Andr-L and Andr-H groups was significantly improved, and the number of standing times, sucrose water consumption, serum NGF level, hippocampus NE, DA and 5-HT levels, as well as BDNF protein expression level were increased. Swimming immobile time, serum TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels, hippocampal neuron apoptosis rate, and protein expression levels of Cleaved caspase-3, HMGB1, RAGE and TLR4 were decreased ($P<0.05$). rHMGB1 could reverse the ameliorating effect of Andr on the neurotransmitter levels in depressed rats ($P<0.05$). Andr can increase the levels of neurotransmitters in rats with depression, improve depressive behaviors, and this may be related to the inhibition of the HMGB1/RAGE/TLR4 signaling pathway.

Keywords andrographolide; HMGB1/RAGE/TLR4 signaling pathway; depression; cognitive impairment; BDNF

抑郁症是全球高发的精神心理疾病,以持续心境低落、愉悦感缺失为核心症状,常伴随认知功能减退、神经功能损伤,会对个体的思维、行为、睡眠、食欲等多个方面产生负面影响,严重影响患者生活质量和社会功能,甚至可能导致自杀等严重后果^[1]。抑郁症发病机制复杂,神经递质失衡、炎症反应过度激活及海马组织神经元损伤是其关键病理环节。大脑中神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、5羟色胺(serotonin, 5-HT)等失衡可影响大脑情绪调节、睡眠和食欲等功能,从而引发抑郁症^[2]。而炎症因子大量释放则会加剧神经元凋亡,形成炎症-神经损伤-抑郁加重的恶性循环^[3]。因此,开发调节神经递质水平、减轻炎症与神经元损伤的药物是医学研究的重要方向。穿心莲内酯(andrographolide, Andr)是从植物穿心莲中提取的天然活性成分,具有抗炎、抗菌、调节免疫的功效^[4]。研究显示Andr可减轻抑郁症大鼠炎症反应,改善大鼠抑郁样行为^[5],还可减轻阿尔茨海默病大鼠神经炎症,并减轻神经损伤^[6]。但其抗抑郁的具体分子机制尚未完全明确。HMGB1/RAGE/TLR4信号通路是一条在炎症反应、免疫调节、细胞凋亡等多种生理病理过程中发挥重要作用的信号转导通路^[7]。研究显示,抑制该通路可减轻肝郁脾虚抑郁症大鼠海马组织损伤,抑制小胶质细胞活化,改善抑郁行为^[7]。抑制HMGB1/RAGE信号通路可减轻抑郁小鼠炎症反应,抑制小胶质细胞激活,改善抑郁行为^[8]。但Andr是否通过调控该通路发挥抗抑郁作

用,尚未明确。基于此,本研究首次探讨Andr对抑郁症大鼠抑郁行为、神经递质及HMGB1/RAGE/TLR4通路的影响,明确其抗抑郁的分子机制,为Andr的临床转化提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 50只SPF级SD大鼠,雄性,8周龄,体质量为200~220 g,购自益诺思生物技术南通有限公司,生产许可证号:SYXK(苏)2023-0053。供试鼠饲养环境[温度($23\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$),光照和黑暗各持续12 h交替进行],自主饮水摄食。南通大学实验动物伦理委员会审批通过该研究,伦理号:S20240228-101。

1.1.2 试剂与仪器 Andr和HMGB1重组蛋白(HMGB1 recombinant protein, rHMGB1)购自美国MCE公司;TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NGF、NE、DA、5-HT ELISA、HE、TUNEL和BCA试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司;HMGB1、Cleaved-caspase-3、TLR4、 β -actin、RAGE、BDNF及二抗IgG购自英国Abcam公司;K3Plus酶标仪购自上海宝予德科学仪器有限公司;YD-1508冷冻石蜡两用切片机购自上海名元实业有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 分组造模与给药 依据随机数字表法将实验大鼠分为Control组、Model组、Andr低剂量(Andr-L)组、Andr高剂量(Andr-H)组、Andr-H+rHMGB1组,

每组各10只。除Control组外,其余各组均通过以下7种刺激构建抑郁症模型,具体包括:禁水24 h、慢性束缚3 h、禁食24 h、45 °C环境下将鼠笼倾斜1 h、夹尾1 min、4 °C冰水游泳5 min、湿笼饲养24 h。每日从上述刺激中随机选取1种施加于大鼠,且同一刺激不连续使用,持续干预21天。造模成功标志:大鼠活动量与摄食量显著减少、神情呆滞^[9]。

给药: Andr-L组大鼠每日灌胃Andr(50 mg/kg), Andr-H组大鼠每日灌胃Andr(100 mg/kg)^[10], Andr-H+rHMGB1组灌胃100 mg/kg的Andr并腹腔注射8 mg/kg的rHMGB1^[11]。Control组和Model组腹腔注射等体积生理盐水,1次/天,持续21天。

1.2.2 大鼠行为学分析 主要通过以下三个实验来对大鼠进行行为学分析。

(1) 旷场实验: 将大鼠置于无顶箱子里,该箱子大小为长100 cm、宽70 cm、高50 cm,在6 min时间内统计大鼠的站立次数。

(2) 糖水偏好测试: 将大鼠置于笼中,笼内放置两瓶各200 mL的1%蔗糖水溶液,让其在此环境中适应摄食24 h,随后倒掉这两瓶溶液,然后在其中一瓶中倒入200 mL纯水,在另外一个瓶子中倒入200 mL的1%蔗糖溶液,记录大鼠饮水情况。

(3) 强迫游泳实验: 取一个圆柱形水桶(直径30 cm,高40 cm),桶内加入约为3/4体积的水,水温维持在25 °C,将大鼠放入桶内适应15 min,捞出,24 h后再次将大鼠置于桶内,记录5 min内大鼠游泳不动时间。

1.2.3 样本采集 腹腔注射40 mg/kg的戊巴比妥钠将大鼠麻醉,腹主动脉采血2 mL,备测,颈椎脱臼法处死大鼠,小心开颅取出大鼠完整大脑,清洗备测。

1.2.4 ELISA实验 将大鼠新鲜血液置于半径为10 cm的离心机中,4 °C条件下以3 500 r/min离心10 min,收集血清用于分析TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NGF水平;精确称取部分海马组织,加入细胞裂解液后研磨匀浆,4 °C条件下以3 000 r/min将匀浆液离心10 min,取上清液用于分析NE、DA、5-HT水平;室温下将血清和上清液置于酶标管中,再依次加入ELISA试剂盒中,反应终止后加入显色试剂,酶标仪测定吸光度值,根据标准曲线[标准品吸光度(D_{450})值绘制]计算各指标水平。

1.2.5 HE染色 用4%的多聚甲醛固定海马组织8 h

(4 °C),清洗后脱水透明处理,浸蜡包埋,切成厚度为4 mm切片,脱蜡至水,HE染色,脱水,二甲苯透明(以上实验采用常规操作步骤、操作条件)。封片后观察海马组织病理形态。

1.2.6 TUNEL染色 取1.2.5中石蜡切片,二甲苯脱蜡,滴加蛋白酶K溶液进行修复,0.1% Triton X-100的PBS溶液通透处理15 min,再滴加TUNEL反应混合液,清洗,终止反应,再滴加荧光标记的dUTP进行显色(以上实验采用常规操作步骤、操作条件)。荧光显微镜观察凋亡神经元,并计算凋亡率。

1.2.7 蛋白表达分析 提取大鼠海马组织的总蛋白后,采用BCA法测定蛋白浓度,经100 °C水浴处理5 min,取10 μ L样本进行SDS-PAGE电泳。电泳完成后将蛋白转移至PVDF膜,用脱脂奶粉室温封闭2 h,随后加入一抗稀释液Cleaved-caspase-3、BDNF、HMGB1、RAGE、TLR4及 β -actin(稀释比例1:1 500)于4 °C孵育8 h,二抗(稀释比例1:4 000)室温孵育2 h,ECL显色,再采用ImageJ对蛋白灰度值进行分析。

1.3 统计分析

数据统计分析用GraphPad Prism 8.0.1,均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示数据。多组间比较采用单因素方差分析,进一步组内两两比较选用SNK- q 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

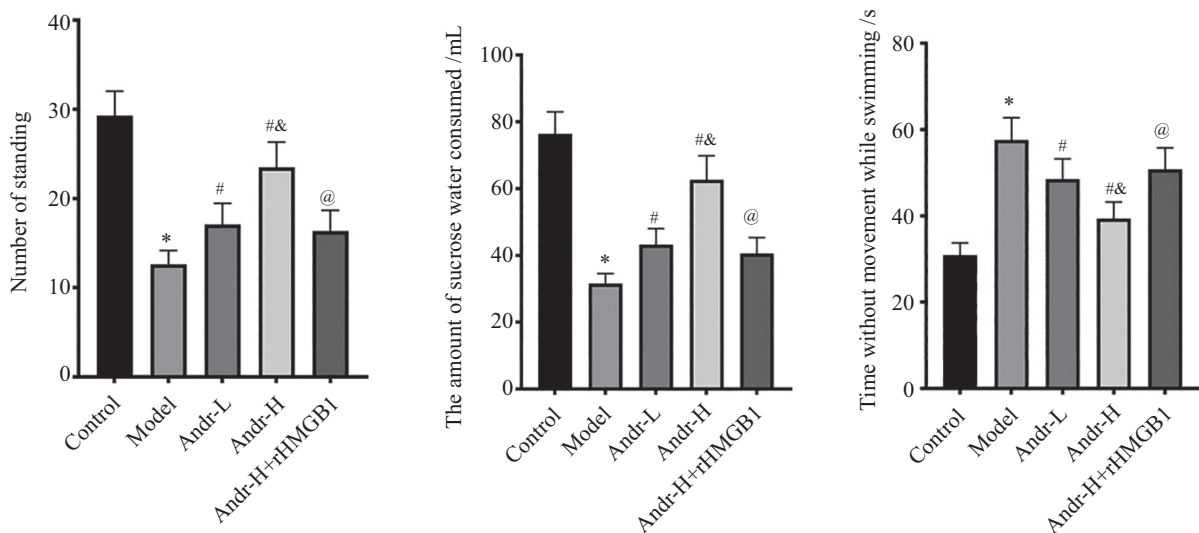
2 结果

2.1 Andr对大鼠行为学的影响

站立次数和蔗糖水饮用量比较: Model组低于Control组($P<0.05$), Andr-L组和Andr-H组高于Model组($P<0.05$), Andr-H+rHMGB1组低于Andr-H组($P<0.05$);游泳不动时间比较: Model组高于Control组($P<0.05$), Andr-L组和Andr-H组低于Model组($P<0.05$), Andr-H+rHMGB1组高于Andr-H组($P<0.05$);见图1。

2.2 Andr对大鼠TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和NGF水平的影响

TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平比较: Model组高于Control组($P<0.05$), Andr-L组和Andr-H组低于Model组($P<0.05$), Andr-H+rHMGB1组高于Andr-H组($P<0.05$); NGF水平比较: Model组低于Control组($P<0.05$), Andr-L组和Andr-H组高于Model组($P<0.05$), Andr-H+rHMGB1组低于Andr-H组

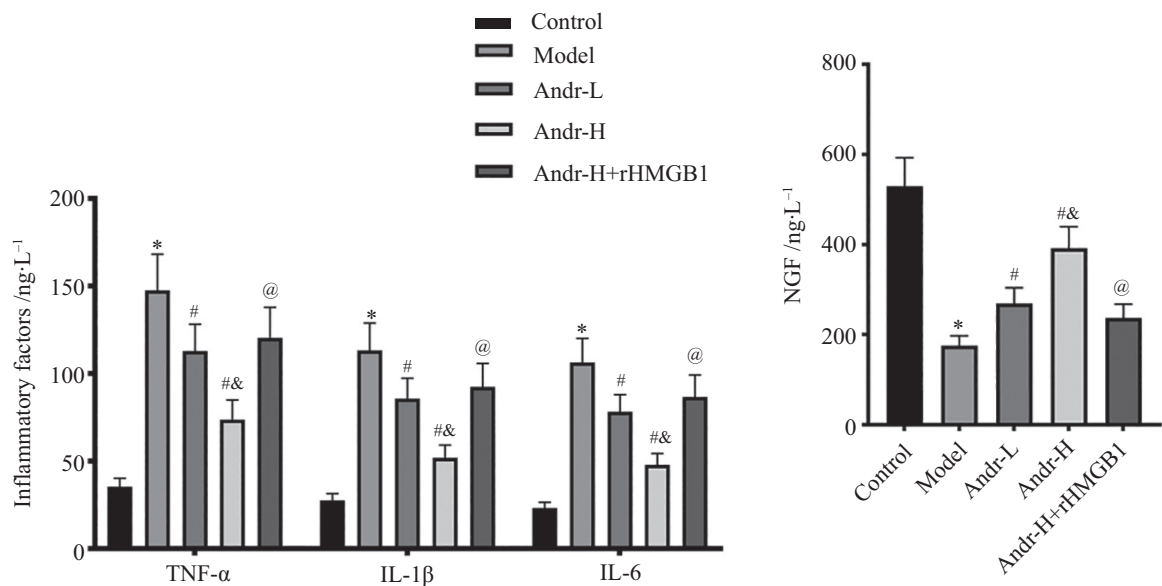


* $P < 0.05$, 与Control组比较; # $P < 0.05$, 与Model组比较; & $P < 0.05$, 与Andr-L组比较; @ $P < 0.05$, 与Andr-H组比较。 $\bar{x} \pm s$, $n = 10$ 。

* $P < 0.05$ compared with the Control group; # $P < 0.05$ compared with the Model group; & $P < 0.05$ compared with the Andr-L group; @ $P < 0.05$ compared with the Andr-H group. $\bar{x} \pm s$, $n = 10$ 。

图1 各组大鼠行为学指标比较

Fig.1 Comparison of behavioral indicators among rats in different groups



* $P < 0.05$, 与Control组比较; # $P < 0.05$, 与Model组比较; & $P < 0.05$, 与Andr-L组比较; @ $P < 0.05$, 与Andr-H组比较。 $\bar{x} \pm s$, $n = 10$ 。

* $P < 0.05$ compared with the Control group; # $P < 0.05$ compared with the Model group; & $P < 0.05$ compared with the Andr-L group; @ $P < 0.05$ compared with the Andr-H group. $\bar{x} \pm s$, $n = 10$ 。

图2 各组大鼠TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和NGF水平比较

Fig.2 Comparison of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and NGF levels among rats in different groups

($P < 0.05$); 见图2。

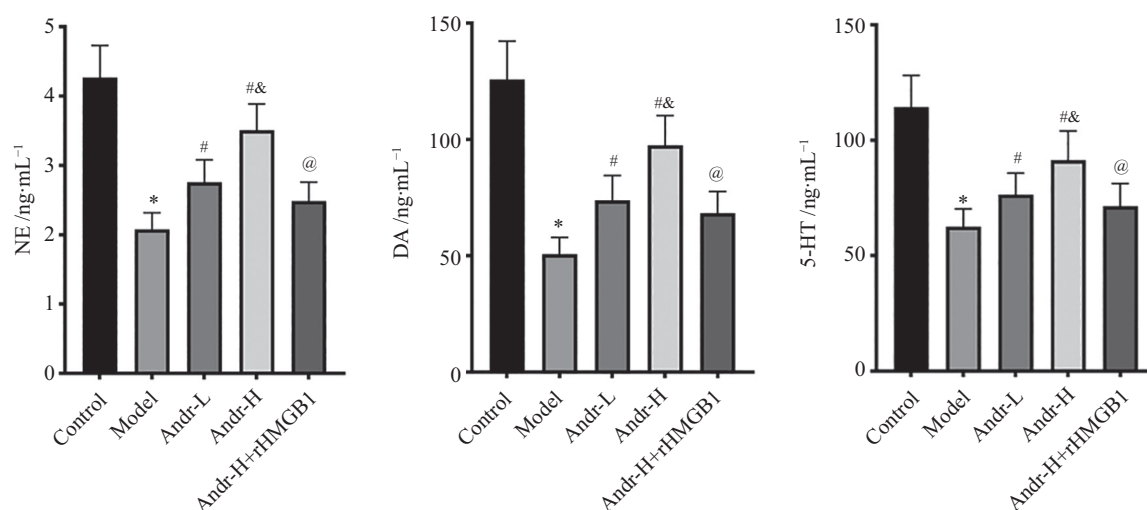
2.3 Andr对大鼠海马组织NE、DA和5-HT水平的影响

NE、DA和5-HT水平比较: Model组低于Control组 ($P < 0.05$), Andr-L组和Andr-H组大鼠高于Model

组 ($P < 0.05$), Andr-H+rHMGB1组大鼠低于Andr-H组 ($P < 0.05$); 见图3。

2.4 Andr对大鼠海马组织形态的影响

Control组大鼠的海马组织在形态学上未观察到明显异常; Model组大鼠则出现神经元间隙增宽、



* $P < 0.05$, 与Control组比较; # $P < 0.05$, 与Model组比较; & $P < 0.05$, 与Andr-L组比较; @ $P < 0.05$, 与Andr-H组比较。 $\bar{x} \pm s$, $n = 5$ 。

* $P < 0.05$ compared with the Control group; # $P < 0.05$ compared with the Model group; & $P < 0.05$ compared with the Andr-L group; @ $P < 0.05$ compared with the Andr-H group. $\bar{x} \pm s$, $n = 5$ 。

图3 各组大鼠NE、DA和5-HT水平比较

Fig.3 Comparison of NE, DA and 5-HT levels among rats in different groups

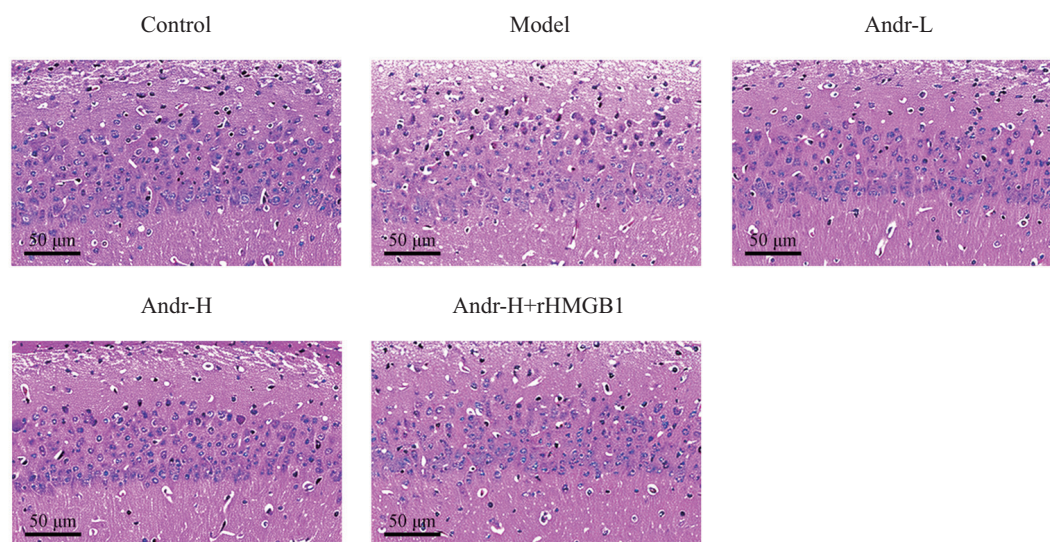


图4 海马组织形态

Fig.4 Morphology of hippocampal tissue

核固缩变形且排列紊乱的情况, 同时出现显著空泡形成、胞体肿胀及神经元坏死等现象; 而Andr-L组和Andr-H组大鼠的海马组织损伤状况均有明显缓解; Andr-H+rHMGB1组大鼠海马组织损伤程度较Andr-H组更严重; 见图4。

2.5 Andr对大鼠海马神经元凋亡率的影响

神经元凋亡率比较: Model组大鼠高于Control组 ($P < 0.05$); Andr-L组和Andr-H组大鼠低于Model组 ($P < 0.05$), Andr-H+rHMGB1组大鼠高于Andr-H组

($P < 0.05$); 见图5和图6。

2.6 Andr对大鼠海马组织相关蛋白表达水平的影响

Cleaved-caspase-3、HMGB1、RAGE和TLR4蛋白表达水平比较: Model组大鼠高于Control组 ($P < 0.05$), Andr-L组和Andr-H组大鼠低于Model组 ($P < 0.05$), Andr-H+rHMGB1组大鼠高于Andr-H组 ($P < 0.05$); BDNF蛋白表达水平比较: Model组大鼠低于Control组 ($P < 0.05$), Andr-L组和Andr-H组大鼠高于

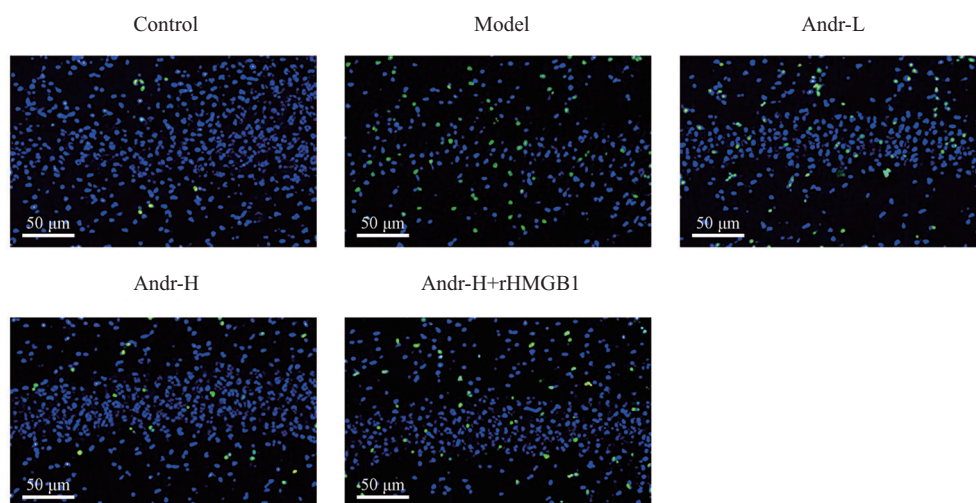
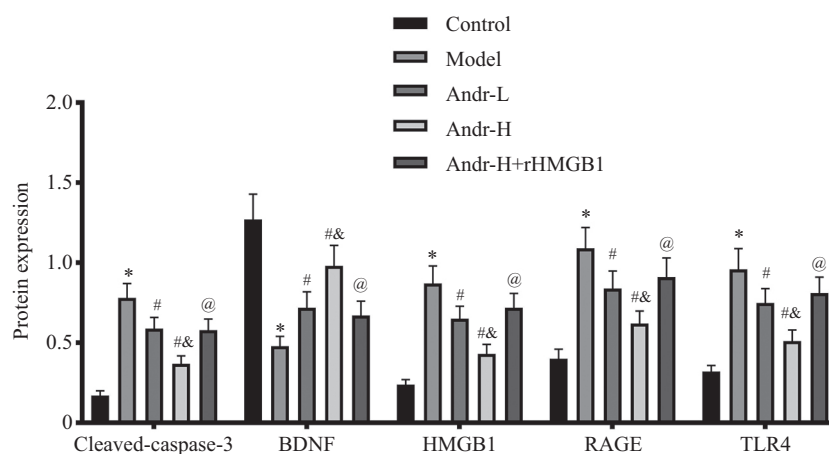


图5 海马神经元凋亡图

Fig.5 Apoptosis of hippocampal neurons



* $P < 0.05$, 与Control组比较; # $P < 0.05$, 与Model组比较; & $P < 0.05$, 与Andr-L组比较; @ $P < 0.05$, 与Andr-H组比较。 $\bar{x} \pm s$, $n = 5$ 。

* $P < 0.05$ compared with the Control group; # $P < 0.05$ compared with the Model group; & $P < 0.05$ compared with the Andr-L group; @ $P < 0.05$ compared with the Andr-H group. $\bar{x} \pm s$, $n = 5$ 。

图6 各组大鼠海马神经元凋亡率比较

Fig.6 Comparison of apoptosis rates of hippocampal neurons among rats in different groups

Model组 ($P < 0.05$), Andr-H+rHMGB1组大鼠低于 Andr-H组 ($P < 0.05$); 见图7和图8。

3 讨论

抑郁症是一种典型的情绪障碍, 其症状包括情绪低落、思维迟缓、意志活动减退及认知功能损害^[12]。目前, 该病的病理机制仍未被完全阐明。临床上广泛使用的抗抑郁药多为合成化合物, 此类药物虽能缓解部分症状, 但超过半数的患者无法实现临床痊愈^[13-14]。因此, 探寻新型、高效的抗抑郁药物已成为当前研究的迫切需求。Andr是从植物中提取的天然二萜内酯类化合物, 具有抗炎、保护

神经和免疫调节的功效。ALDURRAH等^[15]研究表明 Andr可改善慢性不可应激斑马鱼抑郁行为。蔡颀瀚等^[16]研究表明 Andr可减轻围绝经期抑郁小鼠炎症、氧化应激反应和神经损伤, 改善抑郁行为。这推测 Andr可能通过多途径发挥抗抑郁作用。

抑郁症患者会表现出情绪低落、思维迟缓和意志活动减退, 并在行为、社交及生理功能等方面产生一系列变化, 旷场实验、糖水偏好实验和强迫游泳实验被用于评价大鼠抑郁行为^[5]。本研究中, 与 Control组相比, Model组大鼠站立次数和蔗糖水饮用量减少, 游泳不动时间延长, 出现明显抑郁行为, 提示抑郁症模型建立成功。Andr干预可明显改善大

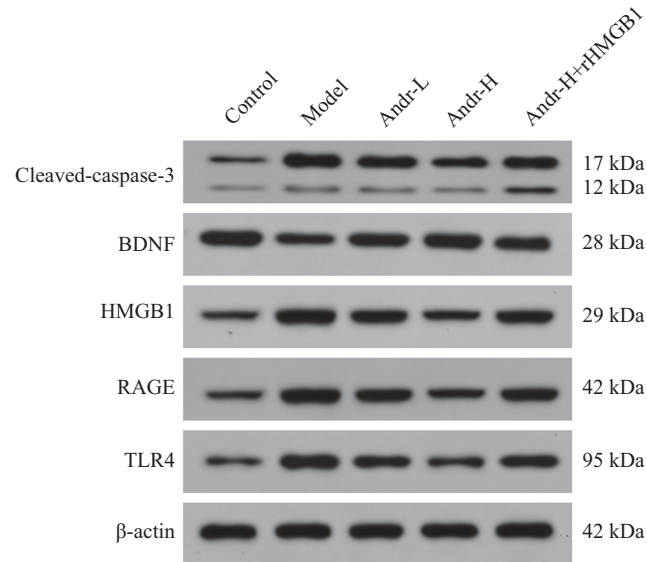
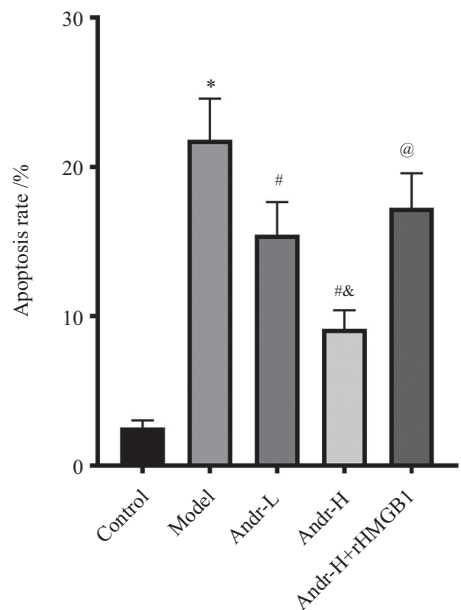


图7 Western blot检测Cleaved-caspase-3、BDNF、HMGB1、RAGE、TLR4蛋白表达情况
Fig.7 Western blot analysis of the expression levels of Cleaved-caspase-3, BDNF, HMGB1, RAGE, and TLR4 proteins



* $P<0.05$, 与Control组比较; # $P<0.05$, 与Model组比较; & $P<0.05$, 与Andr-L组比较; @ $P<0.05$, 与Andr-H组比较。 $\bar{x}\pm s$, $n=5$ 。
* $P<0.05$ compared with the Control group; # $P<0.05$ compared with the Model group; & $P<0.05$ compared with the Andr-L group; @ $P<0.05$ compared with the Andr-H group. $\bar{x}\pm s$, $n=5$.

图8 各组大鼠海马组织中相关蛋白表达水平比较
Fig.8 Comparison of expression levels of related proteins in the hippocampal tissues among rats in different groups

鼠抑郁行为。炎症在抑郁症的发生、发展过程中扮演着重要角色,神经递质是在神经元之间传递信息的化学物质,与抑郁症的发生、发展及治疗密切相关,NE、DA和5-HT为兴奋传导的神经递质,这些递质含量不足会阻碍神经兴奋传递,造成心境消沉,使人处于负面压抑的状态,长期持续的情绪低落可能引发抑郁症^[2]。本研究中,Model组大鼠神经递质水

平低于Control组,Andr干预可提高神经递质表达水平,改善抑郁行为。NGF在神经系统的发育、维持和修复中起着关键作用,可促进神经元的存活、生长和分化,调节神经递质的合成与释放,并参与神经可塑性的调节^[18];BDNF是一种脑源性神经营养因子,可促进神经干细胞的增殖和分化,增强突触传递效能,参与学习、记忆和情绪调节等重要的生理

过程, 抑郁症患者NGF和BDNF水平明显降低, 提高两者水平可改善抑郁症状^[19]; 抑郁症发作, 会造成脑组织形态的改变及神经元的凋亡, 进而引发神经功能的异常^[6]。本研究中, 与Control组相比, Model组大鼠NGF和BDNF水平明显降低, 凋亡蛋白Cleaved-caspase-3表达水平明显升高, Andr的治疗可提高NGF和BDNF水平, 降低Cleaved-caspase-3蛋白表达水平, TUNEL实验也表明Andr可抑制抑郁症大鼠神经元凋亡。HE染色也表明Andr可减轻抑郁症大鼠海马组织损伤。这提示Andr可提高抑郁症大鼠神经递质水平, 改善抑郁症状。

炎症反应可造成神经组织损伤, 影响神经递质的代谢和功能, 引起情绪障碍。而抑郁症又会通过多种途径加重炎症反应, 加剧神经损伤, 促进抑郁症发生发展^[17]。HMGB1/RAGE/TLR4信号通路是一条炎症通路, HMGB1存在于细胞核内, 在细胞受到损伤、坏死或炎症刺激时, HMGB1会被释放到细胞外, 与细胞表面的配体RAGE和TLR4结合, 激活细胞炎症反应^[7]。WU等^[20]研究显示抑制HMGB1/RAGE通路可改善抑郁症小鼠抑郁症状。抑制HMGB1/RAGE通路减轻抑郁大鼠海马组织损伤, 改善抑郁症状^[21]。本研究中, Andr干预可降低HMGB1、RAGE、TLR4蛋白表达水平和炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6表达水平, 减轻炎性损伤。这提示Andr可抑制HMGB1/RAGE/TLR4通路的激活。为进一步验证该通路的特异性介导作用, 本研究设置了回复实验, 结果显示, rHMGB1可显著逆转Andr的抗抑郁效应, 导致抑郁行为加重、神经递质水平降低、炎症因子水平升高、神经元凋亡水平增加及通路蛋白表达水平升高, 表明Andr的抗抑郁作用依赖于对HMGB1/RAGE/TLR4通路的抑制。

抑郁症病理机制涉及多通路交叉调控, Andr的抗抑郁效应可能并非单一通路介导, 推测其可通过调控多条通路协同作用, 分别从抗炎、抗凋亡、抗氧化等层面增强保护效应。Andr为天然纯中药成分, 具有低毒特性, 有望被开发为新型抗抑郁药物, 弥补现有药物起效慢、副作用大等不足。

综上所述, Andr可能通过抑制HMGB1/RAGE/TLR4信号通路来减少抑郁症大鼠抑郁行为, 减轻神经损伤, 提高神经递质水平。局限性有以下几点。(1) 仅检测血清中系统炎症因子水平, 未同步检测海马及相关脑区的局部炎症因子表达, 而脑内局部炎症

直接参与神经元损伤和神经递质调控, 缺失该数据可能影响抗炎机制阐释的精准性。(2) 仅聚焦海马组织的相关变化, 未涉及前额叶皮层、杏仁核等与情绪调节、认知功能密切相关的其他脑区, 难以完整揭示多脑区协同调控的抗抑郁机制。(3) 以“活动量与摄食量减少、神情呆滞”等定性观察为造模成功标志, 未监测摄食量变化、自发活动量变化等客观指标, 可能导致模型判断偏差。(4) 旷场实验仅统计站立次数, 未检测总路程(反映探索能力)、中心区域停留时间(反映焦虑情绪)等关键补充指标, 难以全面评估大鼠的行为学改变。

后续将进一步完善实验, 内容如下。(1) 补充海马、前额叶皮层等脑区样本, 检测局部炎症因子与抗炎因子水平, 对比血清数据, 提升抗炎机制阐释精准性。(2) 扩展前额叶皮层、杏仁核等脑区研究, 检测各脑区神经递质、通路蛋白及神经元凋亡情况, 揭示多脑区协同调控机制。(3) 监测摄食量变化、自发活动总路程等定量指标, 设定明确量化标准, 减少造模判断偏差。(4) 采用专业软件分析旷场实验中总活动路程、中心区域停留时间等指标, 以构建全面评价体系。

参考文献 (References)

- [1] HAN S, LI X X, WEI S, et al. Orbitofrontal cortex-hippocampus potentiation mediates relief for depression: a randomized double-blind trial and TMS-EEG study [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(6): 101060-72.
- [2] MENG P, LI C, DUAN S, et al. Epigenetic mechanism of 5-HT/NE/DA triple reuptake inhibitor on adult depression susceptibility in early stress mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(4): 848251-562.
- [3] LI Q, TAKEUCHI Y, WANG J, et al. Reinstating olfactory bulb-derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents [J]. *Neuron*, 2023, 111(13): 2065-75.
- [4] ZHOU X, LI J, QUAN S, et al. Andrographolide improves ApoE4-mediated blood-brain barrier injury by alleviating inflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(10): 7950-67.
- [5] 赵雯婧, 王婷婷, 邱雪, 等. 穿心莲内酯抑制IKK/I κ B α /NF- κ B信号通路改善抑郁症大鼠的抑郁样行为[J]. 河北医药(ZHAO W J, WANG T T, QIU X, et al. Kansuolactone inhibits the IKK/I κ B α /NF- κ B signaling pathway to alleviate depression-like behaviors in rat models of depression [J]. *Hebei Medical Journal*, 2023, 45(14): 2085-9.
- [6] JU Y, GU L, HU M, et al. Andrographolide exerts a neuroprotective effect by regulating the LRP1-mediated PPAR γ /NF- κ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 951(2): 175756-64.
- [7] 徐欣, 高丽丽, 李文萍. 电针对肝郁脾虚型抑郁症大鼠HMGB1/RAGE/TLR4通路及小胶质细胞活化的影响[J]. 陕西中医(XU X, GAO L L, LI W P. Effects of electricity on the HMGB1/RAGE/TLR4

- pathway and microglial activation in rats with liver depression and spleen deficiency type depression [J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 45(11): 1471-5.
- [8] XIE J, BI B, QIN Y, et al. Inhibition of phosphodiesterase-4 suppresses HMGB1/RAGE signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. Brain Behav Immun, 2021, 92: 67-77.
- [9] 贾晓蕾, 王颖. 痛泻要方合四逆散颗粒对CUMS诱导的抑郁大鼠HPA轴及PI3K/Akt信号通路的影响[J]. 四川中医 (JIA X L, WANG Y. The effects of Taixie Yaofang combined with sini san granules on the HPA axis and PI3K/Akt signaling pathway in depression rats induced by CUMS [J]. Sichuan Traditional Chinese Medicine), 2023, 41(12): 69-73.
- [10] 邓敏, 禹红, 周祥, 等. 穿心莲内酯调节Nrg-1/ErbB4信号通路对缺血性脑卒中大鼠神经元凋亡的影响[J]. 中国药房 (DENG M, YU H, ZHOU X, et al. The effect of oleanolic acid on neuronal apoptosis in ischemic stroke rats through regulating the Nrg-1/ErbB4 signaling pathway [J]. Chinese Pharmacy Journal), 2024, 35(21): 2634-9.
- [11] ZHAI Y, ZHU Y, LIU J, et al. Dexmedetomidine post-conditioning alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting high mobility group protein B1 group (HMGB1)/Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway [J]. Med Sci Monit, 2020, 26(3): e918617-e28.
- [12] LIU C, ZHAO Y, ZHAO W J. Positive effect of 6-gingerol on functional plasticity of microglia in a rat model of LPS-induced depression [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2024, 19(1): 20-31.
- [13] BAI J J, AO M, XING A, et al. Areca thirteen pill improves depression in rat by modulation of the chemokine/chemokine receptor axis [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(7): 4633-47.
- [14] LI J, GAO W, ZHAO Z, et al. Ginsenoside Rg1 reduced microglial activation and mitochondrial dysfunction to alleviate depression-like behaviour via the GAS5/EZH2/SOCS3/NRF2 axis [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(5): 2855-73.
- [15] ALDURRAH Z, MOHD KAULI F S, ABDUL RAHIM N, et al. Antidepressant evaluation of *Andrographis paniculata* Nees extract and andrographolide in chronic unpredictable stress zebrafish model [J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2023, 271(2): 109678-89.
- [16] 蔡硕瀚. 穿心莲内酯改善围绝经期小鼠抑郁样行为的机制研究[D]. 保定: 河北大学, 2023.
- [17] QIAO N, WANG Q, TAO Y, et al. α -Cyperone ameliorates depression in mammary gland hyperplasia and chronic unpredictable mild stress rat by regulating hormone, inflammation, and oxidative stress [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45(1): 73-82.
- [18] ČECHOVÁ B, MIHALČÍKOVÁ L, VACULIN Š, et al. Levels of BDNF and NGF in adolescent rat hippocampus neonatally exposed to methamphetamine along with environmental alterations [J]. Physiol Res, 2023, 72(S5): S559-S71.
- [19] AYGUN H, AKIN A T, KIZILASLAN N, et al. Probiotic supplementation alleviates absence seizures and anxiety- and depression-like behavior in WAG/Rij rat by increasing neurotrophic factors and decreasing proinflammatory cytokines [J]. Epilepsy Behav, 2022, 128(3): 108588-99.
- [20] WU M, ZHAO L, WANG Y, et al. Ketamine regulates the autophagy flux and polarization of microglia through the HMGB1-RAGE axis and exerts antidepressant effects in mice [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2022, 81(11): 931-42.
- [21] YANG F, ZHU W, CAI X, et al. Minocycline alleviates NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in monosodium glutamate-induced depressive rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 526(3): 553-9.