

• 论 著 •

金丝桃苷调节 SDF-1 α /CXCR4 通路对抑郁大鼠学习记忆能力的影响

周璐¹, 邵慧静², 咎洪晶^{3 Δ}

山东省立第三医院:1. 精神心理科;2. 临床营养科;3. 肾内风湿免疫科, 山东济南 250031

摘要:目的 探讨金丝桃苷(Hyp)调节基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α)/CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)通路对抑郁大鼠学习记忆能力的影响。方法 将建模成功的 60 只大鼠采用随机数字表法分为模型组(Model 组)、Hyp 低剂量组(Hyp-L 组)、Hyp 中剂量组(Hyp-M 组)、Hyp 高剂量组(Hyp-H 组)、Hyp 高剂量+SDF-1 α /CXCR4 通路抑制剂组(Hyp-H+AMD3100 组),每组 12 只大鼠。12 只健康生长的大鼠作为对照组(Control 组)。检测大鼠抑郁行为和认知能力,收集各组大鼠海马组织分别检测炎症因子[白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β]水平和氧化应激因子[丙二醛(MDA)水平、超氧化物歧化酶(SOD)活性、过氧化氢酶(CAT)活性]、神经元凋亡情况、离子钙结合衔接分子 1(Iba-1)、SDF-1 α 、CXCR4、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)蛋白表达。结果 与 Model 组比较,随着 Hyp 剂量的提高,Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠逃跑潜伏期逐渐降低,糖水偏好度、平台停留时间占比增加($P<0.05$)。与 Model 组比较,随着 Hyp 剂量的提高,Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠海马组织 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 水平逐渐降低($P<0.05$),而 Hyp-L 组和 Hyp-M 组 IL-1 β 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与 Model 组比较,随着 Hyp 剂量的提高,Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠 MDA 水平明显下降、SOD 活性和 CAT 活性明显升高($P<0.05$)。与 Model 组比较,随着 Hyp 剂量的提高,Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠海马组织神经元凋亡占比[依次为(25.04 $\pm$ 4.16)%、(19.13 $\pm$ 3.21)%、(11.60 $\pm$ 2.04)%]明显降低($P<0.05$)。与 Model 组比较,随着 Hyp 剂量的提高,Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠海马组织 Iba-1 荧光强度[依次为(1.06 $\pm$ 0.07)%、(0.83 $\pm$ 0.06)%、(0.57 $\pm$ 0.04)%]明显降低($P<0.05$)。与 Model 组比较,随着 Hyp 剂量的提高,Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠海马组织 SDF-1 α 、CXCR4 和 Bcl-2 蛋白表达量明显增多,Bax 蛋白表达量显著降低($P<0.05$)。结论 Hyp 可改善抑郁大鼠脑组织损伤、抑制神经元凋亡、提高认知能力,其作用途径可能与激活 SDF-1 α /CXCR4 通路有关。

关键词:金丝桃苷; 基质细胞衍生因子 1 α /CXC 趋化因子受体 4 通路; 抑郁; 大鼠

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.23.017

中图法分类号:R749.4

文章编号:1673-4130(2025)23-2913-08

文献标志码:A

The effect of hyperoside regulating the SDF-1 α /CXCR4 pathway on the learning and memory ability of depressed rats

ZHOU Lu¹, SHAO Huijing², ZAN Hongjing^{3 Δ}

1. Department of Psychiatry and Psychology; 2. Department of Clinical Nutrition; 3. Department of Nephrology Rheumatology and Immunology, Shandong Provincial Third Hospital, Ji'nan, Shandong 250031, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of hyperoside (Hyp) regulating the stromal cell-derived factor 1 α (SDF-1 α)/CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) pathway on the learning and memory ability of depressed rats. **Methods** Sixty rats with successful modeling were randomly divided into the Model group (Model group), low-dose Hyp group (Hyp-L group), medium-dose Hyp group (Hyp-M group), high-dose Hyp group (Hyp-H group), and high-dose Hyp + SDF-1 α /CXCR4 pathway inhibitor group (Hyp-H + AMD3100 group) by the random number table method. There were 12 rats in each group. Twelve healthy growing rats were used as the Control group. Detect the depressive behaviors and cognitive abilities of rats. The hippocampal tissues of rats in each group were collected to detect the levels of inflammatory factors [in-

terleukin (IL)-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1 β], oxidative stress factors [malondialdehyde (MDA) level, superoxide dismutase (SOD) activity, catalase (CAT) activity], neuronal apoptosis, and the protein expressions of ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1), SDF-1 α , CXCR4, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), and Bcl-2 associated X protein (Bax), respectively. **Results** Compared with the Model group, with the increase of Hyp dose, the escape latency of rats in the Hyp-L group, Hyp-M group and Hyp-H group gradually decreased, and the preference for sugar water and the proportion of platform stay time increased ($P < 0.05$). Compared with the Model group, with the increase of Hyp dose, the levels of IL-1 β , IL-18 and TNF- α in the hippocampal tissues of rats in the Hyp-L group, Hyp-M group and Hyp-H group gradually decreased ($P < 0.05$), while there was no statistical significance in IL-1 β level between the Hyp-L group and the Hyp-M group ($P > 0.05$). Compared with the Model group, with the increase of Hyp dose, the MDA level of rats in the Hyp-L group, Hyp-M group and Hyp-H group decreased significantly, and the SOD activity and CAT activity increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the Model group, with the increase of Hyp dose, the proportions of neuronal apoptosis in the hippocampal tissue of rats in the Hyp-L group, Hyp-M group and Hyp-H group [(25.04 $\pm$ 4.16)%, (19.13 $\pm$ 3.21)%, (11.60 $\pm$ 2.04)% respectively] were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the Model group, with the increase of Hyp dose, the fluorescence intensities of Iba-1 in the hippocampal tissues of rats in the Hyp-L group, Hyp-M group and Hyp-H group [(1.06 $\pm$ 0.07)%, (0.83 $\pm$ 0.06)%, (0.57 $\pm$ 0.04)% respectively] were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the Model group, with the increase of Hyp dose, the protein expression levels of SDF-1 α , CXCR4 and Bcl-2 in the hippocampal tissues of rats in the Hyp-L group, Hyp-M group and Hyp-H group significantly increased, while the protein expression level of Bax significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Hyp can improve brain tissue injury, inhibit neuronal apoptosis and enhance cognitive ability in depressed rats. Its mechanism of action may be related to the activation of the SDF-1 α /CXCR4 pathway.

Key words: hyperoside; stromal cell-derived factor 1 α /CXC chemokine receptor 4 pathway; depression; rats

抑郁障碍是一种常见的精神疾病。虽然抗抑郁药和非典型抗精神病药已广泛用于治疗抑郁障碍,但仍有许多患者未能表现出药物疗效^[1]。大量的证据表明神经炎症与抑郁之间存在着密切的联系,炎症细胞因子过度产生诱导的神经炎症是抑郁障碍的重要发病机制^[2]。有研究表明慢性压力可导致大脑先天免疫系统的激活,而炎症细胞因子的增加可导致动物的抑郁行为及认知障碍^[3]。此外氧化应激反应失衡会加重患者的认知障碍^[4]。金丝桃苷(Hyp)是一种天然的黄酮醇糖苷,近年来在抗神经退行性作用方面逐渐引起关注。有研究显示,Hyp可减轻缺血脑灌注大鼠脑组织炎症和氧化应激反应,改善脑组织损伤,还可减轻阿尔茨海默病和帕金森病的恶性进展^[5-6]。但目前关于Hyp改善抑郁障碍的具体作用机制还未有研究。基质细胞衍生因子1 α (SDF-1 α)及其亲和受体CXC趋化因子受体4(CXCR4)在中枢神经系统中高表达,SDF-1 α 通过作用于其受体CXCR4参与大脑中的炎症反应和神经调节^[7]。既往研究显示激活SDF-1 α /CXCR4信号通路可减轻创伤性脑损伤大鼠炎症反应、抑改善脑损伤^[8];SDF-1 α /CXCR4通路还介导缺血后脑卒中大鼠神经功能的改善作用^[9]。本

研究旨在探讨Hyp能否通过调节SDF-1 α /CXCR4通路对抑郁障碍大鼠的脑损伤及学习记忆功能发挥改善作用,为临床抑郁症的用药及靶向治疗提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料来源 选择体重在(200 $\pm$ 20)g范围内的SPF级、雄性、SD大鼠[济南朋悦实验动物繁育有限公司,许可证号:SCXK(鲁)2022 0006]。所有大鼠单独饲养在25 $^{\circ}$ C、60%湿度下光暗(12 h光照/12 h黑暗)循环的通风环境中,进行7 d的适应性饲养。实验经济南朋悦实验动物繁育有限公司动物伦理委员会批准(批号:202403-127)。

1.2 仪器与试剂 酶标仪由北京海谊科技有限公司提供。荧光显微镜由上海兆仪光电科技有限公司提供。Hyp(CAS号:482-36-0,高效液相色谱法测得纯度为97%)购自温州科森生物科技有限公司;末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸原位切口末端标记(TUNEL)试剂盒(货号:AKE2010)购自Bio-radetech公司;离子钙结合衔接分子1(Iba-1)抗体购自艾美捷科技有限公司(货号:14395);SDF-1 α 、CXCR4、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和Bcl-2相关X蛋白

(Bax) 抗体购自 Abcam 公司(货号: ab25117、ab124824、ab194583、ab289364); 白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)酶联免疫吸附试验试剂盒购自 Solarbio 公司(货号: 0007、0034、0002、0025、5165、4780)。

1.3 方法

1.3.1 模型构建 大鼠给予随机的慢性不可预测的轻度应激刺激^[10], 包括剥夺食物和水 24 h、冰水 5 min、束缚应激 5 h、尾夹 2 min、足部电击 20 min、摇动笼子 5 min、噪音 1 h 和倾斜笼子 12 h。在 1 周内没有重复相同的应激刺激, 总建模时间为 5 周。当模型大鼠在糖水偏好度试验和水迷宫实验评分值与健康大鼠相比, 出现显著变化, 表示抑郁障碍模型大鼠构建成功。期间 3 只大鼠死亡。

1.3.2 分组及给药 将建模成功的 60 只大鼠采用随机数字表法分为模型组(Model 组)、Hyp 低剂量组(Hyp-L 组)、Hyp 中剂量组(Hyp-M 组)、Hyp 高剂量组(Hyp-H 组)、Hyp 高剂量 + SDF-1 α /CXCR4 通路抑制剂组(Hyp-H + AMD3100 组), 每组 12 只大鼠。另选择 12 只健康生长的大鼠作为对照组(Control 组)。其中 Hyp-L 组、Hyp-M 组、Hyp-H 组大鼠分别给予 9、18、36 mg/kg Hyp 灌胃治疗^[11], 每天 1 次, 持续 21 d。Hyp-H + AMD3100 组大鼠在给予 36 mg/kg Hyp 灌胃的同时腹腔注射 5 μ g/kg 的 AMD3100^[8]。Control 组和 Model 组大鼠分别灌胃等体积的生理盐水。

1.3.3 糖水偏爱度试验 于开始测试前的 3 d 训练大鼠饮用糖水, 每笼分别放置日常饮用水和糖水, 瓶子外观无差别, 每 6 小时更换瓶子的位置, 整个实验过程更换 4 次。记录糖水消耗量和日常饮用水消耗量。糖水偏爱度 = 糖水消耗量 / (糖水消耗量 + 日常饮用水消耗量) $\times$ 100%。

1.3.4 水迷宫实验 将一个装满水的圆形水池均分为 4 个象限(A、B、C、D), 在 A 中央设置 1 个略低于水面的圆形平台, 作为安全停留区域。将大鼠随机释放在其中 1 个象限, 让大鼠在 60 s 内寻找该安全平台(记为逃跑潜伏期), 并让其在平台上停留 10 s。如果大鼠未找到平台则将其引导至平台。正式实验时, 在 C 象限面对水池壁释放大鼠, 记录大鼠逃跑潜伏期及平台停留时间占比。

1.3.5 海马组织炎症因子和氧化应激因子指标检测 各组随机取 6 只大鼠安乐死后, 取一部分海马组织, 经匀浆、离心后取蛋白上清, 按照试剂盒的说明检测炎症因子(IL-6、TNF- α 、IL-1 β)水平和氧化应激因子(MDA 水平、SOD 活性、CAT 活性)。

1.3.6 海马组织神经元凋亡情况检测 各组剩余 6 只大鼠安乐死后, 取海马组织常规石蜡切片, 切片脱蜡、脱水后按试剂盒说明书进行染色处理, 于显微镜下观察。其中凋亡细胞核染成绿色, 神经元细胞核为蓝色, 细胞凋亡率为绿色荧光细胞占蓝色荧光细胞的百分比。

1.3.7 海马组织 Iba-1 蛋白表达量检测 按照 1.3.6 步骤处理后的海马组织切片脱蜡后进行抗原修复, 置于 3% 过氧化氢中室温孵育 1 h。加 Iba-1 一抗、荧光标记的二抗 37 $^{\circ}$ C 孵育, 4'-6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)复染。Image J 软件进行定量分析。

1.3.8 海马组织中 SDF-1 α 、CXCR4、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达检测 将 1.3.5 中用于炎症因子和氧化应激因子检测的海马组织, 经蛋白裂解液反应后提取并定量总蛋白。蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳法进行电泳分离、转膜、5% 脱脂奶粉封闭后, 膜分别与 SDF-1 α 、CXCR4、Bcl-2、Bax、 β -actin 一抗在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜, 之后 TBST 洗膜后加入二抗室温孵育。可视化处理后, Image J 软件进行条带灰度分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。数据经 Shapiro-Wilk 检验, 符合正态分布的计量资料, 采用单因素方差分析进行多组间比较, 进一步的两两比较采用 SNK- q 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

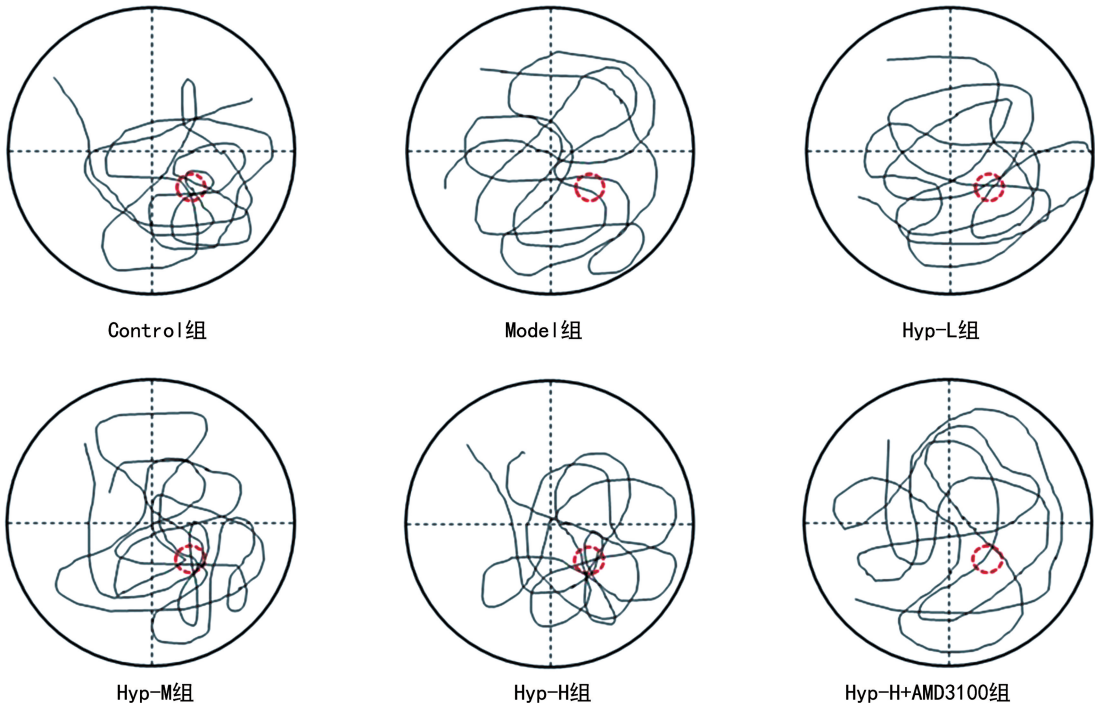
2 结果

2.1 Hyp 对大鼠抑郁行为和认知功能的影响 与 Control 组比较, Model 组大鼠逃跑潜伏期增加, 糖水偏好度、平台停留时间占比减少($P < 0.05$); 与 Model 组比较, 随着 Hyp 剂量的提高, Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠逃跑潜伏期逐渐降低, 糖水偏好度、平台停留时间占比增加($P < 0.05$); 与 Hyp-H 组比较, Hyp-H + AMD3100 组大鼠逃跑潜伏期增加, 糖水偏好度、平台停留时间占比减少($P < 0.05$)。见图 1、表 1。

2.2 Hyp 对大鼠海马组织炎症因子水平的影响 与 Control 组比较, Model 组大鼠海马组织 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 水平明显升高($P < 0.05$); 与 Model 组比较, 随着 Hyp 剂量的提高, Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠海马组织 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 水平逐渐降低($P < 0.05$), 但 Hyp-L 组和 Hyp-M 组 IL-1 β 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 与 Hyp-H 组比较, Hyp-H + AMD3100 组大鼠海马组织 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 水平明显升高($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 Hyp 对大鼠海马组织氧化应激反应的影响 与 Control 组比较, Model 组大鼠海马组织 MDA 水平明显升高、SOD 活性和 CAT 活性明显降低($P < 0.05$);

与 Model 组比较,随着 Hyp 剂量的提高,Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠 MDA 水平明显下降、SOD 活性和 CAT 活性明显升高($P<0.05$);与 Hyp-H 组比较,Hyp-H+AMD3100 组大鼠 MDA 水平明显升高、SOD 活性和 CAT 活性明显降低($P<0.05$)。见表 3。



注:黑色线条表示水迷宫实验中大鼠的运动轨迹,红色圆圈表示安全平台的位置。

图 1 水迷宫实验轨迹图

表 1 各组大鼠抑郁行为和认知功能比较($\bar{x}\pm s,n=12$)

组别	糖水偏好度(%)	逃跑潜伏期(s)	平台停留时间占比(%)
Control 组	88.15±6.54	12.26±3.15	85.20±5.72
Model 组	51.63±5.07 ^a	43.60±5.37 ^a	26.63±4.81 ^a
Hyp-L 组	59.47±4.80 ^b	35.05±4.26 ^b	38.02±5.45 ^b
Hyp-M 组	68.52±5.98 ^{bc}	26.27±3.05 ^{bc}	51.44±4.90 ^{bc}
Hyp-H 组	79.66±8.45 ^{bcd}	19.85±2.42 ^{bcd}	76.83±6.35 ^{bcd}
Hyp-H+AMD3100 组	55.14±4.37 ^e	39.31±5.20 ^e	33.62±5.07 ^e

注:与 Control 组比较,^a $P<0.05$;与 Model 组比较,^b $P<0.05$;与 Hyp-L 组比较,^c $P<0.05$;与 Hyp-M 组比较,^d $P<0.05$;与 Hyp-H 组比较,^e $P<0.05$ 。

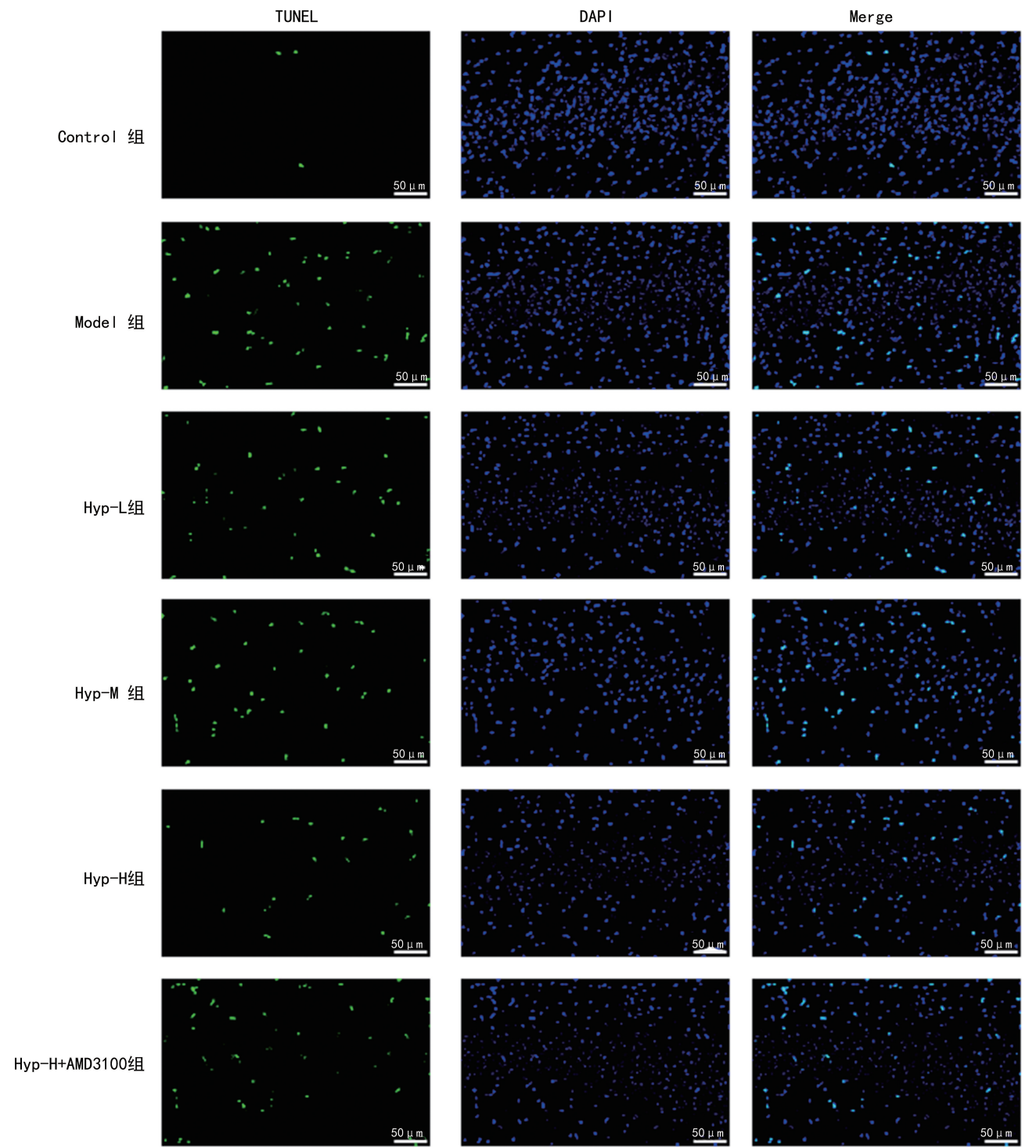
表 2 各组大鼠海马组织炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s,n=6$)

组别	IL-1 β (pg/mg)	IL-18(pg/mg)	TNF- α (pg/mg)
Control 组	45.69±6.23	181.48±16.42	56.62±3.31
Model 组	117.81±13.04 ^a	293.74±14.17 ^a	117.33±8.05 ^a
Hyp-L 组	96.97±8.61 ^b	269.33±11.03 ^b	101.60±5.41 ^b
Hyp-M 组	83.72±6.20 ^b	244.10±13.25 ^{bc}	82.70±4.85 ^{bc}
Hyp-H 组	67.89±5.46 ^{bcd}	202.42±16.98 ^{bcd}	68.32±5.47 ^{bcd}
Hyp-H+AMD3100 组	105.56±8.37 ^e	288.60±15.46 ^e	108.41±6.52 ^e
F	59.344	59.501	102.234
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Control 组比较,^a $P<0.05$;与 Model 组比较,^b $P<0.05$;与 Hyp-L 组比较,^c $P<0.05$;与 Hyp-M 组比较,^d $P<0.05$;与 Hyp-H 组比较,^e $P<0.05$ 。

2.4 Hyp 对大鼠海马组织神经元凋亡的影响 与 Control 组 $[(1.42 \pm 0.39)\%]$ 比较, Model 组大鼠海马组织神经元凋亡占比 $[(31.20 \pm 5.47)\%]$ 明显增多 $(P < 0.05)$;与 Model 组比较,随着 Hyp 剂量的提高, Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠海马组织神经

元凋亡占比[依次为 $(25.04 \pm 4.16)\%$ 、 $(19.13 \pm 3.21)\%$ 、 $(11.60 \pm 2.04)\%$]明显降低 $(P < 0.05)$;与 Hyp-H 组比较, Hyp-H+AMD3100 组大鼠海马组织神经元凋亡占比 $[(28.87 \pm 4.25)\%]$ 显著增多 $(P < 0.05)$ 。见图 2。



注: Merge 表示合并图像,展示凋亡细胞的 TUNEL 绿色荧光与所有细胞的 DAPI 蓝色荧光的叠加。

图 2 大鼠海马神经元凋亡情况(TUNEL 染色、DAPI 染色, $\times 200$)

2.5 Hyp 对大鼠海马组织 Iba-1 表达的影响 与 Control 组 $[(0.22 \pm 0.04)\%]$ 比较, Model 组大鼠海

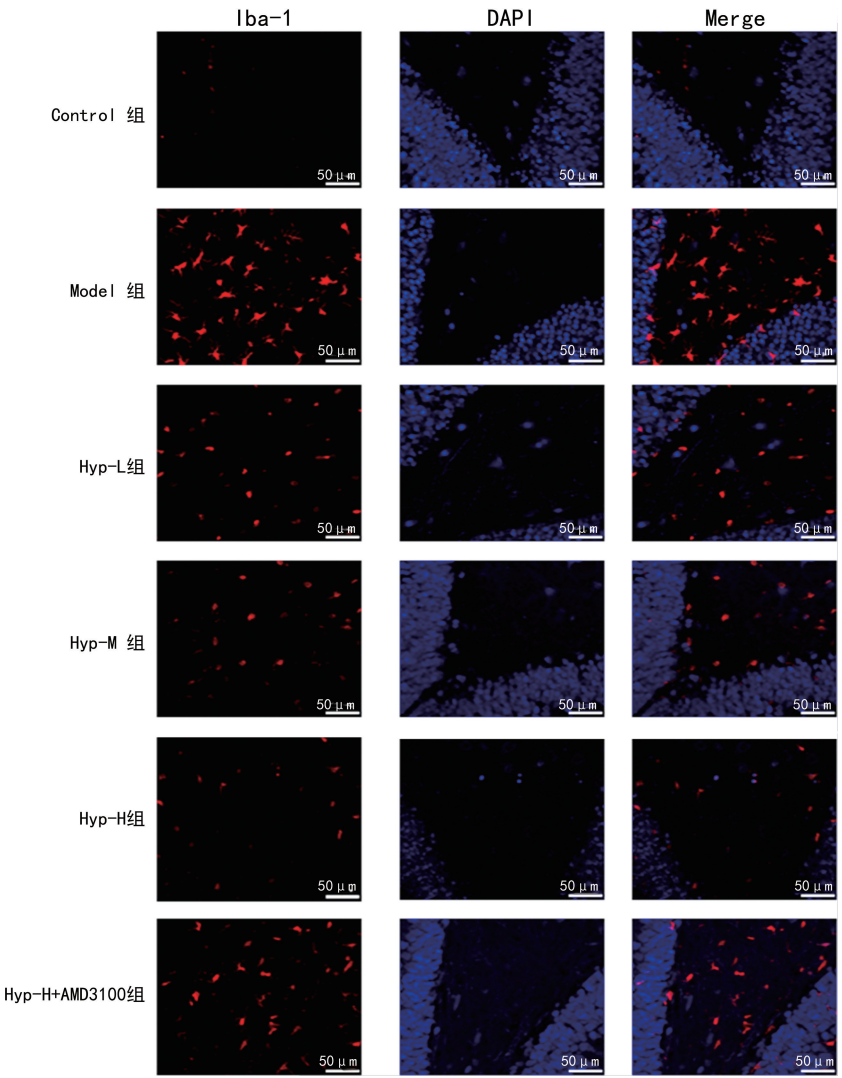
马组织 Iba-1 荧光强度 $[(1.41 \pm 0.08)\%]$ 明显增强 $(P < 0.05)$;与 Model 组比较,随着 Hyp 剂量的提高,

Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠海马组织 Iba-1 荧光强度〔依次为 $(1.06 \pm 0.07)\%$ 、 $(0.83 \pm 0.06)\%$ 、 $(0.57 \pm 0.04)\%$ 〕明显降低 ($P < 0.05$)；与 Hyp-H 组比较，Hyp-H+AMD3100 组大鼠海马组织 Iba-1 荧光强度〔 $(1.25 \pm 0.09)\%$ 〕显著增强 ($P < 0.05$)。见图 3。

表 3 各组大鼠海马组织氧化应激因子比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	MDA(nmol/mg)	SOD(U/mg)	CAT(U/mg)
Control 组	2.15 ± 0.13	206.27 ± 17.33	3.72 ± 0.51
Model 组	8.97 ± 0.47^a	115.51 ± 8.25^a	1.81 ± 0.25^a
Hyp-L 组	7.16 ± 0.54^b	135.28 ± 6.30^b	2.43 ± 0.21^b
Hyp-M 组	5.71 ± 0.34^{bc}	159.42 ± 14.47^{bc}	2.95 ± 0.30^{bc}
Hyp56.56.62-H 组	3.23 ± 0.49^{bcd}	187.72 ± 15.36^{bcd}	3.56 ± 0.17^{bcd}
Hyp-H+AMD3100 组	7.96 ± 0.68^e	126.45 ± 11.43^e	2.18 ± 0.33^e

注：与 Control 组比较，^a $P < 0.05$ ；与 Model 组比较，^b $P < 0.05$ ；与 Hyp-L 组比较，^c $P < 0.05$ ；与 Hyp-M 组比较，^d $P < 0.05$ ；与 Hyp-H 组比较，^e $P < 0.05$ 。



注：Merge 表示 Iba-1(红色，标记 Iba-1 表达的细胞)与 DAPI(蓝色，标记细胞核)图像的合并，展示了 Iba-1 表达的细胞与细胞核的重叠部分。

图 3 大鼠海马组织 Iba-1 表达(免疫荧光染色，×200)

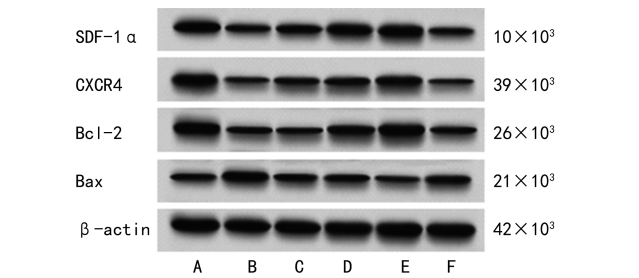
2.6 Hyp 对大鼠海马组织 SDF-1 α 、CXCR4、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响 与 Control 组比较，Model 组大鼠海马组织 SDF-1 α 、CXCR4 和 Bcl-2 蛋白表达量明显降低，Bax 蛋白表达量显著增多 ($P < 0.05$)；与 Model 组比较，随着 Hyp 剂量的提高，Hyp-L 组、Hyp-M 组和 Hyp-H 组大鼠海马组织 SDF-1 α 、CX-

CR4 和 Bcl-2 蛋白表达量明显增多, Bax 蛋白表达量显著降低 ($P<0.05$); 与 Hyp-H 组比较, Hyp-H+AMD3100 组大鼠 SDF-1 α 、CXCR4 和 Bcl-2 蛋白表达量明显降低, Bax 蛋白表达量显著增多 ($P<0.05$)。见表 4、图 4。

表 4 各组大鼠海马组织 SDF-1 α 、CXCR4、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达对比 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	SDF-1 α / β -actin	CXCR4/ β -actin	Bcl-2/ β -actin	Bax/ β -actin
Control 组	0.91 $\pm$ 0.05	0.86 $\pm$ 0.06	0.97 $\pm$ 0.08	0.13 $\pm$ 0.02
Model 组	0.26 $\pm$ 0.04 ^a	0.17 $\pm$ 0.03 ^a	0.34 $\pm$ 0.05 ^a	0.68 $\pm$ 0.05 ^a
Hyp-L 组	0.41 $\pm$ 0.03 ^b	0.32 $\pm$ 0.05 ^b	0.48 $\pm$ 0.05 ^b	0.54 $\pm$ 0.05 ^b
Hyp-M 组	0.63 $\pm$ 0.05 ^{bc}	0.54 $\pm$ 0.06 ^{bc}	0.67 $\pm$ 0.05 ^{bc}	0.41 $\pm$ 0.03 ^{bc}
Hyp-H 组	0.82 $\pm$ 0.07 ^{bcd}	0.77 $\pm$ 0.05 ^{bcd}	0.88 $\pm$ 0.07 ^{bcd}	0.28 $\pm$ 0.04 ^{bcd}
Hyp-H+AMD3100 组	0.35 $\pm$ 0.05 ^e	0.26 $\pm$ 0.04 ^e	0.41 $\pm$ 0.05 ^e	0.59 $\pm$ 0.07 ^e
<i>F</i>	169.868	196.865	113.087	119.634
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Control 组比较, ^a $P<0.05$; 与 Model 组比较, ^b $P<0.05$; 与 Hyp-L 组比较, ^c $P<0.05$; 与 Hyp-M 组比较, ^d $P<0.05$; 与 Hyp-H 组比较, ^e $P<0.05$ 。



注: A 为 Control 组、B 为 Model 组、C 为 Hyp-L 组、D 为 Hyp-M 组、E 为 Hyp-H 组、F 为 Hyp-H+AMD3100 组。

图 4 各组大鼠海马组织 SDF-1 α 、CXCR4、Bcl-2 和 Bax 蛋白条带图

3 讨 论

抑郁障碍是常见的精神疾患类型, 目前虽然在抑郁障碍的治疗方面已经取得了一些进展, 但用于治疗抑郁障碍的化学合成药物有许多不良反应, 如夜间失眠、白天嗜睡和停药后复发, 这极大地阻碍了抑郁障碍的病情恢复。随着对新型抗抑郁药物需求的增加, 中草药因其有效性、安全性、不良反应少的特点受到广泛关注。Hyp 是贯叶连翘的主要活性成分之一, 具有抗癌、抗炎、镇痛、神经保护、抗氧化等广泛的药理作用。CAO 等^[12]指出 Hyp 可通过提高抗氧化水平和减少自噬来减轻癫痫引起的神经元损伤。XU 等^[13]指出 Hyp 在 1-甲基-4-苯基吡啶/1-甲基-4-苯基-1-2-3-6-四氢吡啶诱导的多巴胺能神经变性中发挥重要的神经保护作用。本研究经 Hyp 干预后发现大鼠的抑郁样行为减轻、认知能力提高, 表明 Hyp 具有改善抑郁障碍的药理作用。

海马 CA1 区是大脑的一个重要区域, 与认知、学习、情绪和记忆有关。海马区炎症反应是精神障碍的

病理生理学基础, 炎症的失衡会引发神经退行性疾病变, 最终导致抑郁障碍^[14]。氧化应激在抑郁障碍的发病机制中同样发挥重要作用, 氧化应激失衡并与脑组织损伤密切相关^[15]。此外小胶质细胞在大脑发育、稳态和组织修复中也发挥关键作用, 经典活化的小胶质细胞(M1 表型)可表现为促炎功能, 并对神经系统造成负面影响^[16]。Iba-1 是小胶质细胞活化的标志物, 可用于判断小胶质细胞是否处于活化状态。既往研究显示慢性不可预知诱导的抑郁小鼠海马组织中 Iba-1 表达显著增加, 加重海马组织炎症损伤^[17]。本研究结果显示, 抑郁大鼠海马组织中炎症反应和氧化应激反应显著增强, Iba-1 荧光强度增强; 而 Hyp 可减轻大鼠海马组织的炎症反应和 Iba-1 荧光强度、增强抗氧化功能。以上表明 Hyp 可发挥抗炎和抗氧化的功效, 减轻抑郁大鼠脑组织损伤。

SDF-1 α 是发挥神经保护的重要调节因子, SDF-1 α 通过作用于其受体 CXCR4 在治疗炎症性脑损伤疾病中发挥重要作用^[18]。宋雪梅等^[19]指出激活 SDF-1 α /CXCR4 通路可减轻缺血脑卒中大鼠炎症反应、改善脑组织损伤。神经元凋亡的增多与抑郁患者脑组织损伤密切相关, 研究表明减轻神经元的凋亡可改善抑郁大鼠认知障碍^[20]。本研究结果显示, 抑郁障碍大鼠海马组织中 SDF-1 α /CXCR4 通路蛋白表达量明显下降, 说明 SDF-1 α /CXCR4 通路活性降低; 而经 Hyp 干预后, SDF-1 α /CXCR4 通路及 Bcl-2 蛋白表达量增加、神经元凋亡数量减少, 推测 Hyp 可能通过激活 SDF-1 α /CXCR4 通路活性改善抑郁症状。为了证明 SDF-1 α /CXCR4 通路参与介导 Hyp 对抑郁大鼠海马组织病理变化的改善作用, 本研究在高剂量 Hyp

干预大鼠的同时腹腔注射 AMD3100 (SDF-1 α /CXCR4 通路抑制剂), 结果发现 Hyp 对抑郁大鼠认知能力及炎症、氧化应激反应的改善作用被逆转, 进一步说明 Hyp 可通过调节 SDF-1 α /CXCR4 通路改善大鼠的抑郁行为。

综上所述, Hyp 可能通过激活 SDF-1 α /CXCR4 通路减轻抑郁大鼠海马组织炎症和氧化应激反应、抑制神经元凋亡、改善大鼠抑郁行为和认知能力, 充分体现 Hyp 的抗抑郁功效。但本研究仍存在一些的不足之处, 后续有待进一步加强研究 Hyp 治疗抑郁障碍的更多作用机制, 以期对抑郁模型提供治疗方案。

参考文献

[1] VAS C, JAIN A, TRIVEDI M, et al. Pharmacotherapy for treatment-resistant depression: antidepressants and atypical antipsychotics[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2023, 46 (2): 261-275.

[2] 邓文鹏, 熊浩君, 胡光涛, 等. 血浆 miR-132、miR-134 联合 miR-124 对抑郁症患者的预测价值及疗效评估[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(16): 1962-1965.

[3] SHEN J, HAO C, YUAN S, et al. Acupuncture alleviates CUMS-induced depression-like behaviors of rats by regulating oxidative stress, neuroinflammation and ferroptosis [J]. *Brain Res*, 2024, 1826(1): 148715.

[4] SHEN F, XIE P, LI C, et al. Polysaccharides from *Polygonatum cyrtoneum* reduce depression-like behavior in mice by inhibiting oxidative stress-calpain-1-NLRP3 signaling axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2566917.

[5] 江飞飞, 陈志志, 徐晏雯, 等. 金丝桃苷保护大鼠脑缺血再灌注损伤的机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38 (12): 1448-1453.

[6] YUAN J, DONG X, ZHOU S, et al. Pharmacological activities and therapeutic potential of Hyperoside in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's diseases: a systemic review[J]. *Neuroscience*, 2024, 563(1): 136-147.

[7] ZHANG M F, WANG J H, SUN S, et al. Catalpol attenuates ischemic stroke by promoting neurogenesis and angiogenesis via the SDF-1 α /CXCR4 pathway [J]. *Phyto-medicine*, 2024, 128(1): 155362.

[8] 龚杨, 朱小芳, 陈亚玲, 等. 齐墩果酸调节 SDF-1/CXCR4 信号通路对创伤性脑损伤大鼠神经元凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(18): 4442-4447.

[9] DENG Y, GUO F, HAN X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases neurological function and endogenous neural stem cell migration via the SDF-1 α /CXCR4 axis after cerebral infarction in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 1037.

[10] LI Y, CHEN X, LAN T, et al. Targeting Phactr4 to rescue chronic stress-induced depression-like behavior in rats via regulating neuroinflammation and neuroplasticity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 273(Pt 2): 132854.

[11] 裴玲军, 王小玲, 张乃中, 等. 基于“心藏神”探讨金丝桃苷对心肌梗死后抑郁大鼠的治疗作用及机制[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(10): 2347-2353.

[12] CAO J, TANG C, GAO M, et al. Hyperoside alleviates epilepsy-induced neuronal damage by enhancing antioxidant levels and reducing autophagy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257(1): 112884.

[13] XU X J, PAN T, FAN H J, et al. Neuroprotective effect of hyperoside in MPP⁺/MPTP-induced dopaminergic neurodegeneration[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38 (3): 1035-1050.

[14] KOFOOD J, ELFVING B, NIELSEN E H, et al. Depression and inflammation: correlation between changes in inflammatory markers with antidepressant response and long-term prognosis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2022, 54(1): 116-125.

[15] DANG R, WANG M, LI X, et al. Edaravone ameliorates depressive and anxiety-like behaviors via Sirt1/Nrf2/HO-1/Gpx4 pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 41.

[16] YE X, ZHU M, CHE X, et al. Lipopolysaccharide induces neuroinflammation in microglia by activating the MTOR pathway and downregulating Vps34 to inhibit autophagosome formation[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 18.

[17] LU R, ZHANG L, WANG H, et al. Echinacoside exerts antidepressant-like effects through enhancing BDNF-CREB pathway and inhibiting neuroinflammation via regulating microglia M1/M2 polarization and JAK1/STAT3 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13(1): 993483.

[18] FANG C N, SONG T, TAO X, et al. Bone marrow stromal cells attenuate oxygen and glucose deprivation followed by reoxygenation-induced brain microvascular endothelial cell injury[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2022, 82(3): 398-407.

[19] 宋雪梅, 秦合伟, 李彦杰, 等. 基于 miR-381 调控 SDF-1/CXCR4 信号通路探讨电针对缺血性脑卒中后神经损伤修复的影响[J]. *中国针灸*, 2024, 44(2): 175-181.

[20] 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.