

# 当归挥发油对小鼠抑郁行为的影响

谢云亮<sup>1\*</sup>, 张博<sup>2</sup>

(1. 苏州高新区人民医院神经内科, 江苏苏州 215129) (2. 苏州高新区人民医院医联体办公室, 江苏苏州 215129)

**摘要:** 通过建立慢性轻度不可知应激刺激 (CUMS) 诱导的小鼠抑郁模型, 研究当归挥发油对抑郁行为的影响及机制。小鼠随机分为正常组、模型组、低、中、高剂量当归挥发油组 (15、30、60 mg/kg) 及盐酸氟西汀组 (2.1 mg/kg)。干预4周后发现, 与模型组比较, 当归挥发油各剂量组小鼠中央穿越次数、中央区活动时间及糖水偏好度升高 ( $P<0.01$ ), 悬尾不动时间下降 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 海马 CA1 区病理变化减轻, 血清白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 含量降低 ( $P<0.01$ ), 而 IL-10 含量增加 ( $P<0.01$ ); 除低剂量当归挥发油组小鼠脑组织多巴胺 (DA) 含量及神经营养蛋白-3 (NT-3) 表达无明显变化外 ( $P>0.05$ ), 剩余各组小鼠 DA、去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT) 含量及神经生长因子 (NGF)、NT-3、脑源性神经营养因子 (BDNF) 表达均升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。上述结果表明, 当归挥发油具有改善 CUMS 诱导的小鼠抑郁行为作用, 该作用与抑制神经炎症、上调单胺类神经递质含量及促进神经营养因子表达有关。

**关键词:** 当归挥发油; 抑郁; 炎症; 单胺类神经递质; 神经营养因子

文章编号: 1673-9078(2024)03-9-17

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.3.0355

## Effects of *Angelica sinensis* Volatile Oil on Depressive Behavior in Mice

XIE Yunliang<sup>1\*</sup>, ZHANG Bo<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, Suzhou High-tech Zone People's Hospital, Suzhou 215129, China)

(2. Office of Medical Association, Suzhou High-tech Zone People's Hospital, Suzhou 215129, China)

**Abstract:** To determine the effects and mechanism of *Angelica sinensis* volatile oil (ASVO) on depressive behavior, chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced depression mouse models were established. Mice were divided into normal, model, low-dose, medium-dose, and high-dose ASVO (15, 30, and 60 mg/kg, respectively), and fluoxetine hydrochloride (2.1 mg/kg) groups. After four weeks of intervention, the number of central zone crossing, central zone activity duration, and sucrose preference were increased ( $P<0.01$ ) while the tail suspension time was reduced ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) in all ASVO groups compared with those in the model group. The pathological changes in the hippocampal CA1 region were alleviated, and the contents of serum interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) decreased ( $P<0.01$ ) while that of IL-10 increased ( $P<0.01$ ). Despite no significant changes in the dopamine (DA) content and neurotrophin-3 (NT-3) expression in the brain tissue of mice in the low-dose ASVO group ( $P>0.05$ ), the contents of DA, norepinephrine (NE), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) and the expression of nerve growth factor (NGF), NT-3, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) increased in the other groups ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). These results indicate that ASVO can

引文格式:

谢云亮,张博.当归挥发油对小鼠抑郁行为的影响[J].现代食品科技,2024,40(3):9-17.

XIE Yunliang, ZHANG Bo. Effects of *Angelica sinensis* volatile oil on depressive behavior in mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(3): 9-17.

收稿日期: 2023-03-26

基金项目: 吉林省教育厅科技项目 (JKH20210059KJ; JJKH20210055KJ)

作者简介: 谢云亮 (1981-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事神经系统疾病的营养防治工作, E-mail: xieyunliang2021@163.com

improve CUMS-induced depressive behavior in mice, which is related to the inhibition of neuroinflammation, upregulation of monoamine neurotransmitter contents, and promotion of neurotrophic factor expression.

**Key words:** *Angelica sinensis* volatile oil; depression; inflammation; monoamine neurotransmitters; neurotrophic factor

抑郁症是一种以长期心境低落、意志消沉为主要特征的慢性情绪障碍疾病，思维迟缓、快感缺乏、情绪低落、睡眠紊乱、食欲减退和认知功能降低是其表现，严重者可出现悲观厌世及自杀念头，对患者工作、学习及生活均可造成不利影响<sup>[1]</sup>。最新的数据统计表明<sup>[2]</sup>，抑郁症患者人数在 10 年内增加了 18.04%，全球目前有 4.4% 的人口为抑郁症患者，患者总人数已超过 3 亿。抑郁症的治疗以选择性单胺递质再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂及三环类抗抑郁药等口服药物为主，但存在作用靶点单一、治疗时间长、依赖性强、易复发、毒副作用大等缺点，效果难以令人满意<sup>[3]</sup>。中药及食药两用资源植物具有多成分、多靶点及低毒副作用等特点，在抑郁症治疗方面的优势引起了人们越来越多的关注<sup>[4]</sup>。近年来，有研究陆续指出<sup>[5-7]</sup>，黄精、人参与牡蛎等食物均具备抗抑郁作用，可以有效改善神经功能障碍。因此，从食药两用资源植物中寻找抗抑郁活性成分具有重要意义。

当归是食药两用资源植物，又名秦归、云归、干归等，为伞形科植物 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根，其主要活性成分包括挥发油、黄酮、氨基酸、有机酸和多糖等，具有抑制炎症、止咳平喘、提高免疫力、促进造血功能及保肝护肾等药理作用<sup>[8]</sup>。研究发现<sup>[9]</sup>，当归多糖能够通过纠正小鼠兴奋抑制功能紊乱及调节神经递质传导等机制，改善小鼠抑郁行为。当归水提物同样可以通过提高海马组织中神经营养因子和单胺类神经递质含量等机制发挥抗抑郁作用<sup>[10]</sup>。以当归为君药的当归芍药散对大鼠抑郁行为的改善作用，与调节脑内单胺类神经递质 5-羟色胺 (5-Hydroxytryptamine, 5-HT)、5-羟吲哚乙酸及多巴胺 (Dopamine, DA) 等的表达有关<sup>[11]</sup>。但目前为止，当归的主要活性成分当归挥发油 (*Angelica sinensis* Volatile Oil, ASVO) 是否同样具有抗抑郁作用及相关机制研究未见报道。

抑郁症的发病机制尚不清楚，目前多数学者认为抑郁症的发生与进展涉及体内复杂的信号网络改变，单一的机制很难解释疾病的成因，其中炎症反

应、单胺类神经递质及神经营养因子缺乏等假说备受关注。研究发现<sup>[12]</sup>，抑郁症患者小胶质细胞激活，外周和脑内炎症因子含量增加，表明了炎症与抑郁症存在内在联系。单胺类神经递质假说认为一种或多种单胺类神经递质水平的异常是抑郁发生的重要机制，选择性单胺递质再摄取抑制剂等早期抗抑郁药的开发均基于该假说，通过使单胺神经递质含量升高而改善抑郁症状<sup>[13]</sup>。神经营养因子可以减轻神经元损伤及促进神经元可塑性，进而使抑郁行为得以缓解<sup>[14]</sup>。本研究通过慢性轻度不可知应激刺激 (Chronic Unknown Mild Stress, CUMS) 法建立小鼠抑郁模型，经过不同剂量的当归挥发油干预后，评价抑郁行为及海马组织病理变化，并通过对炎症反应、单胺类神经递质及神经营养因子等指标的检测，初步阐明当归挥发油改善小鼠抑郁行的潜在机制，旨在为当归挥发油作为抗抑郁功能食品或药品的开发奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 受试物制备

当归挥发油 (总挥发油含量 80 wt%，其中藁本内酯含量 60 wt%，丁烯基酰内酯、香荆芥酚、癸二酸、茴香酸、菖蒲二烯含量为 20 wt%)，为南京草本源生物科技有限公司产品，批号 2021120415。准确称重当归挥发油 7.20 g，按照吐温 -80: 当归挥发油 = 1:2 的比例混合，进行 30 min 超声后，加蒸馏水至 1 200 mL，制备成含当归挥发油 6 mg/mL 的储存液。使用时分别加适量蒸馏水配制成含当归挥发油 1.5、3.0、6.0 mg/mL 的使用液。

#### 1.1.2 主要试剂

盐酸氟西汀分散片 (批号 20210512)，每片 20 mg，礼来苏州制药有限公司；尼氏检测试剂盒 (批号 SBJ-0491)，南京森贝伽生物科技有限公司；白细胞介素 -1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ，批号 H002-1-2)、IL-6 (批号 H007-1-2)、IL-10 (批号 H009-1-2) 及

肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , 批号 H052-1-2) 含量检测试剂盒, 南京建成生物工程研究所; DA (批号 PHR1090)、去甲肾上腺素 (Norepinephrine, NE, 批号 Y0000686) 及 5-HT (批号 A1824) 标准品, 美国 Sigma-Aldrich 公司; 兔抗小鼠多克隆抗体如神经生长因子 (Nerve Growth Factor, NGF, 批号 ab6199)、神经营养蛋白-3 (Neurotrophin-3, NT-3, 批号 ab16640)、脑源性神经营养因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF, 批号 ab226843)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase, GAPDH, 批号 ab9485) 及羊抗兔 IgG 二抗 (批号 ab6721), 美国 Abcam 公司。

### 1.1.3 主要仪器

JA2003 型电子天平, 德国 Sartorius 公司; Noldus Etho Vision XT9 型信号采集与处理系统, 荷兰 Noldus 公司; RM2005 切片机, 德国 Leica 公司; DP72 型显微镜, 日本 Olympus 公司; M200 型多功能酶标仪, 奥地利 Tecan 公司; 1100LC 型高效液相色谱仪, 日本 Agilent 公司; DYY-600 型电泳及转印设备, 北京东方瑞利科技有限公司; Gel Doc EZ 型凝胶成像系统, 美国 Bio-Rad 公司。

### 1.1.4 实验动物

SPF 级 ICR 小鼠, 雄性, 体质量为  $(20 \pm 2)$  g, 购于斯贝福 (苏州) 生物技术有限公司, 合格证号 SCXK (苏) 2022-0006。小鼠饲养于苏州大学实验动物中心 SYXK (苏) 2022-0043, 饲养的环境温度为  $(24 \pm 1)$  °C、湿度为 40%~50%, 自由摄食及进水, 适应环境 1 周后用于实验。本研究经我院伦理委员会批准, 相关操作符合 3R 原则, 审批号 2023-007。

## 1.2 方法

### 1.2.1 分组、模型建立及干预

将适应环境 1 周的 ICR 小鼠随机分为正常组、模型组、低、中、高剂量当归挥发油组 (15、30、60 mg/kg) 及盐酸氟西汀组 (2.1 mg/kg), 每组 10 只。通过 CUMS 法复制小鼠抑郁模型<sup>[15]</sup>。正常组小鼠常规环境饲养, 按时给予水、食; 其余各组小鼠接受随机循环进行的 7 种慢性轻度不可知应激刺激 (昼夜颠倒 24 h, 3 mA 电击足部 1 次, 8 °C 冷水游

泳 5 min, 禁食 24 h, 禁水 24 h, 夹尾 5 min, 悬尾 5 min), 其中禁水、禁食不可连续进行。每天进行 1 种刺激, 7 种刺激轮流进行, 每周以不同的顺序循环 1 次, 共计 6 周。从第 3 周开始灌胃干预, 当归挥发油的剂量参考文献<sup>[16]</sup>, 盐酸氟西汀的剂量参考文献<sup>[17]</sup>, 灌胃体积为 10 mL/kg, 正常组及模型组用蒸馏水灌胃。实验期间观察小鼠精神状态、毛色光滑度及饮水量、进食量, 并每周记录各组小鼠体质量。

### 1.2.2 行为学实验

#### 1.2.2.1 开放旷场试验

自制敞箱, 长、宽各 100 cm, 高 40 cm, 其内漆为黑色。将小鼠放入旷场中央适应 2 min 后, 拍摄记录连续 5 min 内的中央穿越次数及中央区活动时间。

#### 1.2.2.2 悬尾试验

将小鼠尾尖用胶带固定在挂钩上, 头朝下距地面约 25 cm, 悬挂 6 min, 记录后 5 min 内小鼠静止不动、放弃挣扎的时间。

#### 1.2.2.3 糖水偏好试验

糖水偏好试验前, 小鼠需禁水、禁食 24 h。每个鼠笼放置 1 瓶蒸馏水及 1 瓶 1% 蔗糖水, 且需要 0.5 h 更换位置 1 次。自由饮水 12 h, 分别测定蒸馏水和蔗糖水的消耗量。

$$B = \frac{D}{D+E} \times 100\% \quad (1)$$

式中:

$B$ —糖水偏好度, %;

$D$ —蔗糖水消耗量;

$E$ —蒸馏水消耗量。

### 1.2.3 取材

行为学实验完成后, 通过摘眼球法取血, 分离血清; 采用颈椎脱臼法将小鼠处死后, 断头取脑。

### 1.2.4 海马CA1区病理变化观察

小鼠海马组织石蜡切片脱蜡后, 用甲苯胺蓝染色, 依次经水洗、冰醋酸分化及终止反应, 用烘箱将切片烘干; 在二甲苯中透明, 通过中性树胶进行封片, 拍照后进行观察。

### 1.2.5 血清炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 含量检测

通过酶联免疫吸附法检测各组小鼠血清炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10 及 TNF- $\alpha$  含量, 操作步骤严

格遵循试剂盒操作指南。

### 1.2.6 脑组织神经递质DA、NE和5-HT含量检测

分离海马组织，称重后加入适量组织裂解液，冰浴超声破碎后，离心（4℃，15 000 r/min，30 min），分离上清液，即为海马组织匀浆液。用0.22 μm 滤器过滤，取20 μL 滤液按照李明<sup>[18]</sup>的操作步骤通过高效液相色谱法检测脑组织神经递质DA、NE和5-HT含量。

### 1.2.7 脑组织神经营养因子NGF、NT-3和BDNF表达检测

采用蛋白免疫印迹法检测各组小鼠脑组织神经营养因子NGF、NT-3和BDNF表达<sup>[19]</sup>。取“1.7”中的海马组织匀浆液，通过二喹啉甲酸法测总蛋白浓度，各组等蛋白量上样，行SDS-PAGE电泳、半干法转膜及封闭（5 wt% 脱脂奶粉），加入稀释至合适比例的NGF、NT-3、BDNF及GAPDH抗体（1:2 500），于4℃环境下孵育过夜。TBST溶液洗涤3次，加入IgG二抗（1:5 000），于常温环境下孵育1 h。TBST溶液再次洗涤3次，显影剂显色，曝光和成像后分析各条带灰度值。

### 1.2.8 统计学处理

所得数据均用 $\bar{x}\pm s$ 表示，通过SPSS 22.0 统计学软件进行处理。两组间数据比较采用LSD 检验，多组间数据比较采用单因素方差分析， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果与讨论

### 2.1 当归挥发油对各组小鼠一般状态及体质量的影响

正常组小鼠食欲正常，毛发光泽，精神状态良好；模型组小鼠食欲减退，毛色黯淡且杂乱，精神状态较差，常处于不动蜷缩状态；低、中、高剂量当归挥发油组及盐酸氟西汀组小鼠食欲减退现象缓解，毛发较光泽，精神状态好转。当归挥发油对各组小鼠体质量的影响，如图1所示。造模之前，各组小鼠体质量无明显差异（ $P>0.05$ ）；造模之后，正常组小鼠体质量稳步快速增加，模型组小鼠体质量增加缓慢，从造模第1周开始就低于正常组（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）；各干预组小鼠体质量增长趋势快于模型组，与模型组比较，低（第6周）、中（第5、6周）、高（第5、6周）剂量当归挥发油组

及盐酸氟西汀组（第4、5、6周）小鼠体质量明显增加（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）。

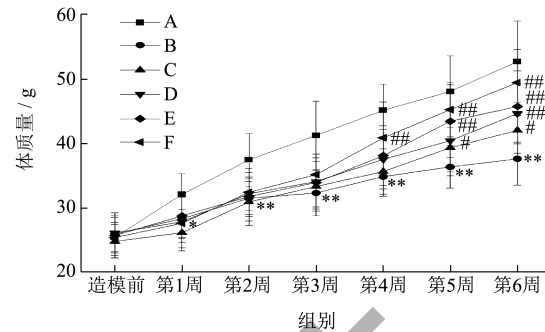


图1 当归挥发油对各组小鼠体质量的影响

Fig.1 Effects of ASVO on body weight of mice in each group ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

注：A. 正常组；B. 模型组；C. 低剂量当归挥发油组；D. 中剂量当归挥发油组；E. 高剂量当归挥发油组；F. 盐酸氟西汀组。与正常组比较，\* $P<0.05$ ，\*\* $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，### $P<0.01$ 。图4同。

### 2.2 当归挥发油对各组小鼠探索行为的影响

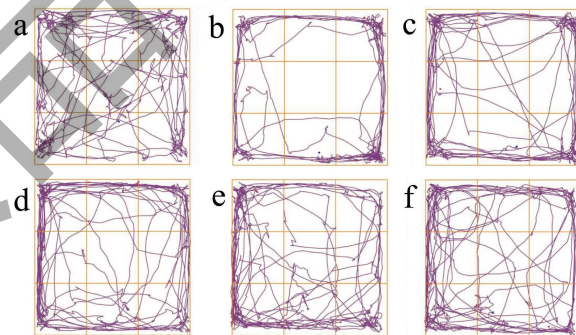


图2 各组大鼠运动轨迹图

Fig.2 Movement tracks of mice in each group

注：(a) 正常组；(b) 模型组；(c) 低剂量当归挥发油组；(d) 中剂量当归挥发油组；(e) 高剂量当归挥发油组；(f) 盐酸氟西汀组。图3同。

开放旷场试验常用于评估小鼠的探索行为和自主活动能力，在新异环境中小鼠自发活动能力减少、探索行为降低，提示存在较严重的抑郁倾向<sup>[20]</sup>。研究证实<sup>[21]</sup>，CUMS 诱导的抑郁模型小鼠会逐渐丧失对外界的兴趣，即探索能力明显下降，且随着应激时间的延长有逐渐加重趋势，同时当环境压力超过其承受能力时自主活动能力也会减弱。本研究发现，与正常组比较，模型组小鼠中央穿越次数和中央区活动时间显著下降（ $P<0.01$ ），提示其探索行为和自主活动能力减弱，抑郁行为较严重；与模型组比较，低、中、高剂量当归挥发油组及盐酸氟西汀组小鼠中

央穿越次数和中央区活动时间显著升高 ( $P < 0.01$ ), 提示其探索行为和自主活动能力增强, 抑郁行为有所缓解, 结果见表 1 及图 2。

### 2.3 当归挥发油对各组小鼠悬尾不动时间及糖水偏好的影响

悬尾试验常用于评价小鼠的行为绝望状态, 悬尾不动时间越久, 说明其越绝望<sup>[22]</sup>。快感缺乏为抑郁症的主要表现, 糖水偏好度试验是有效反映小鼠快感缺乏的经典实验, 糖水偏好度下降意味着对甜食快感及奖赏兴趣的缺乏, 提示抑郁症状的发生<sup>[23]</sup>。悬尾试验与糖水偏好试验结果发现, 模型组小鼠悬尾不动时间较正常组明显增加 ( $P < 0.01$ ), 而糖水偏好度显著下降 ( $P < 0.01$ ); 低、中、高剂量当归挥发油组及盐酸氟西汀组小鼠悬尾不动时间较模型组明显下降 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 而糖水偏好度显著增加 ( $P < 0.01$ ), 结果见表 2。以上结果表明, 当归挥发油可降低小鼠悬尾不动时间, 增加糖水偏好度, 从而改善抑郁行为。

### 2.4 当归挥发油对各组小鼠海马 CA1 区病理变化的影响

海马 CA1 区是参与情绪信息处理和记忆的关键脑区, 容易损伤且对应激反应敏感, 在抑郁症的发

病机制中海马 CA1 区是最受关注的脑区<sup>[24]</sup>。大量基础和临床工作均证实<sup>[25]</sup>, 慢性应激抑郁模型动物及抑郁症患者海马 CA1 区最易受到损伤, 主要体现在神经元凋亡、再生减少和萎缩。本研究通过尼氏染色结果发现, 正常组小鼠 CA1 区神经元分布均匀、排列整齐紧密, 尼氏体数量多且大; 模型组小鼠 CA1 区神经元密度降低, 排列散乱稀疏, 尼氏体数量减少且变小; 与模型组比较, 低、中、高剂量当归挥发油组及盐酸氟西汀组小鼠 CA1 区神经元密度增加, 排列较整齐、紧密, 尼氏体数量有所升高, 其中以高剂量当归挥发油组及盐酸氟西汀组改善最为显著 (见图 3), 提示当归挥发油对小鼠海马神经元的损伤具有一定的修复作用。

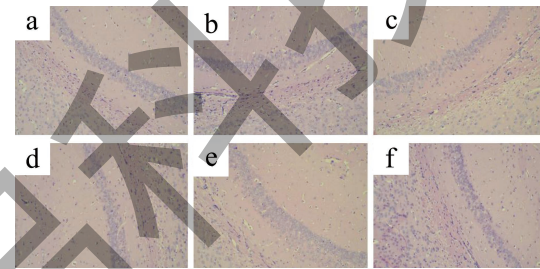


图 3 当归挥发油对各组小鼠海马 CA1 区病理变化的影响 (尼氏染色, 200×)

Fig.3 Effects of ASVO on pathological changes in hippocampal CA1 region of mice in each group (Nissl's staining, 200×)

表 1 当归挥发油对各组小鼠中央穿越次数和中央区活动时间的影响

Table 1 Effects of ASVO on central crossing times and central region activity time of mice in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

分组	剂量/(mg/kg)	中央穿越次数/次	中央区活动时间/s
正常组	—	10.40±0.22	25.96±4.82
模型组	—	0.90±0.10**	3.23±0.47*
低剂量当归挥发油组	15	4.20±0.54##	16.39±2.14##
中剂量当归挥发油组	30	4.70±0.61##	18.66±2.21##
高剂量当归挥发油组	60	5.50±0.58##	21.27±3.83##
盐酸氟西汀组	2.1	6.40±0.96##	22.35±2.62##

注: 与正常组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。下表同。

表 2 当归挥发油对各组小鼠悬尾不动时间及糖水偏好的影响

Table 2 Effects of ASVO on tail suspension time and sugar water preference of mice in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

分组	剂量/(mg/kg)	悬尾不动时间/s	糖水偏好度/%
正常组	—	75.14±8.42	62.34±6.07
模型组	—	129.45±14.93**	41.71±5.35**
低剂量当归挥发油组	15	113.26±16.57#	50.86±6.58##
中剂量当归挥发油组	30	106.21±12.88##	51.20±7.42##
高剂量当归挥发油组	60	80.48±10.60##	56.67±5.17##
盐酸氟西汀组	2.1	82.09±11.53##	57.83±6.20##

表 3 当归挥发油对各组小鼠血清炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 含量的影响Table 3 Effects of ASVO on serum inflammatory factor contents of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  of mice in each group ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

分组	剂量/(mg/kg)	IL-1 $\beta$ /(ng/L)	IL-6/(ng/L)	IL-10/(ng/L)	TNF- $\alpha$ /(ng/L)
正常组	—	58.80 $\pm$ 6.87	80.46 $\pm$ 9.64	179.42 $\pm$ 20.03	67.04 $\pm$ 7.44
模型组	—	106.47 $\pm$ 11.75**	294.34 $\pm$ 34.31**	76.81 $\pm$ 8.19**	149.33 $\pm$ 16.82**
低剂量当归挥发油组	15	84.51 $\pm$ 10.80##	227.69 $\pm$ 25.36##	105.19 $\pm$ 11.58##	118.69 $\pm$ 13.93##
中剂量当归挥发油组	30	68.37 $\pm$ 7.04##	189.27 $\pm$ 21.70##	127.86 $\pm$ 14.81##	104.51 $\pm$ 12.55##
高剂量当归挥发油组	60	61.28 $\pm$ 8.32##	156.73 $\pm$ 18.46##	140.17 $\pm$ 15.53##	86.48 $\pm$ 8.23##
盐酸氟西汀组	2.1	53.02 $\pm$ 6.58##	152.30 $\pm$ 14.73##	164.92 $\pm$ 18.65##	72.37 $\pm$ 9.12##

表 4 当归挥发油对各组小鼠脑组织DA、NE和5-HT含量的影响

Table 4 Effects of ASVO on contents of DA, NE and 5-HT in brain tissue of mice in each group ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=5$ )

分组	剂量/(mg/kg)	DA/(ng/mL)	NE/(ng/mL)	5-HT/(ng/mL)
正常组	—	38.85 $\pm$ 5.41	71.87 $\pm$ 9.05	2.56 $\pm$ 0.42
模型组	—	17.24 $\pm$ 2.76**	27.22 $\pm$ 4.28**	1.09 $\pm$ 0.21**
低剂量当归挥发油组	15	19.10 $\pm$ 2.35	34.25 $\pm$ 3.61#	1.35 $\pm$ 0.13##
中剂量当归挥发油组	30	24.81 $\pm$ 3.79##	42.03 $\pm$ 5.23##	1.43 $\pm$ 0.22##
高剂量当归挥发油组	60	26.47 $\pm$ 4.82##	49.62 $\pm$ 8.35##	1.77 $\pm$ 0.34##
盐酸氟西汀组	2.1	30.33 $\pm$ 4.93##	70.85 $\pm$ 8.48##	2.16 $\pm$ 0.37##

## 2.5 当归挥发油对各组小鼠血清炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 含量的影响

抑郁症发病涉及多种机制，其中炎症反应对抑郁症有重要影响，IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子及IL-10等抗炎因子均参与了抑郁症的病理生理进程，抑郁严重程度与促炎因子水平呈正相关<sup>[26]</sup>。临床研究也发现<sup>[27]</sup>，抑郁症患者改善症状的同时，外周血IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子的高表达水平也随之下降。在大鼠缺血再灌注致心肌损伤模型中，当归挥发油能减少IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子表达，抑制炎症反应，最终发挥保护心肌损伤作用<sup>[28]</sup>。在脂多糖诱导的大鼠急性炎症模型中，当归挥发油也可以通过抑制促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的分泌，促进抗炎细胞因子IL-10的产生，发挥抗炎作用<sup>[29]</sup>。在本研究中，同样发现了当归挥发油具有抑制抑郁小鼠炎症反应的作用，结果如表3所示。与正常组比较，模型组小鼠血清炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6及TNF- $\alpha$ 含量明显增加，而IL-10含量明显降低，差异具有统计学意义( $P<0.01$ )；与模型组比较，低、中、高剂量当归挥发油组及盐酸氟西汀组小鼠血清炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6及TNF- $\alpha$ 含量明显降低，而IL-10含量明显增加，差异具有统计学意义( $P<0.01$ )，表明当归挥发油可以通过抑制炎症反应，进而缓解抑郁行为。

## 2.6 当归挥发油对各组小鼠脑组织DA、NE和5-HT含量的影响

脑内单胺类神经递质DA、NE和5-HT浓度的降低是抑郁症发病的经典学说之一，因而可以通过增加脑内单胺类神经递质的含量达到治疗目的<sup>[30]</sup>。研究证实<sup>[31]</sup>，益生菌可以有效改善CUMS诱导的小鼠抑郁和焦虑症行为，其机制与改变肠道菌群组成及增加单胺类神经递质DA、NE和5-HT含量有关。本研究通过高效液相色谱法检测了当归挥发油对各组小鼠脑组织DA、NE和5-HT含量的影响，结果如表4所示。与正常组比较，模型组小鼠脑组织DA、NE和5-HT含量均显著下降( $P<0.01$ )；与模型组比较，除低剂量当归挥发油组小鼠脑组织DA含量无明显变化外( $P>0.05$ )，剩余各组小鼠脑组织DA、NE和5-HT含量均明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，提示当归挥发油也可以通过增加单胺类神经递质表达发挥抗抑郁作用。当归中的多种活性成分如有机酸类、苯酚类及多炔类等均可以通过调节单胺类神经递质的表达，改善抑郁行为<sup>[32]</sup>。当归多糖对慢性应激小鼠抑郁行为的改善作用，与升高 $\gamma$ -氨基丁酸/血糖比率、增加DA含量及促进5-HT合成等有关<sup>[9]</sup>。Zhang等<sup>[33]</sup>发现，当归挥发油可以促进单胺类神经递质5-HT的表达。上述研究结果进一步证实了增加单胺类神经递质表达是当归挥发油

发挥抗抑郁作用的重要机制。

### 2.7 当归挥发油对各组小鼠脑组织NGF、NT-3和BDNF表达的影响

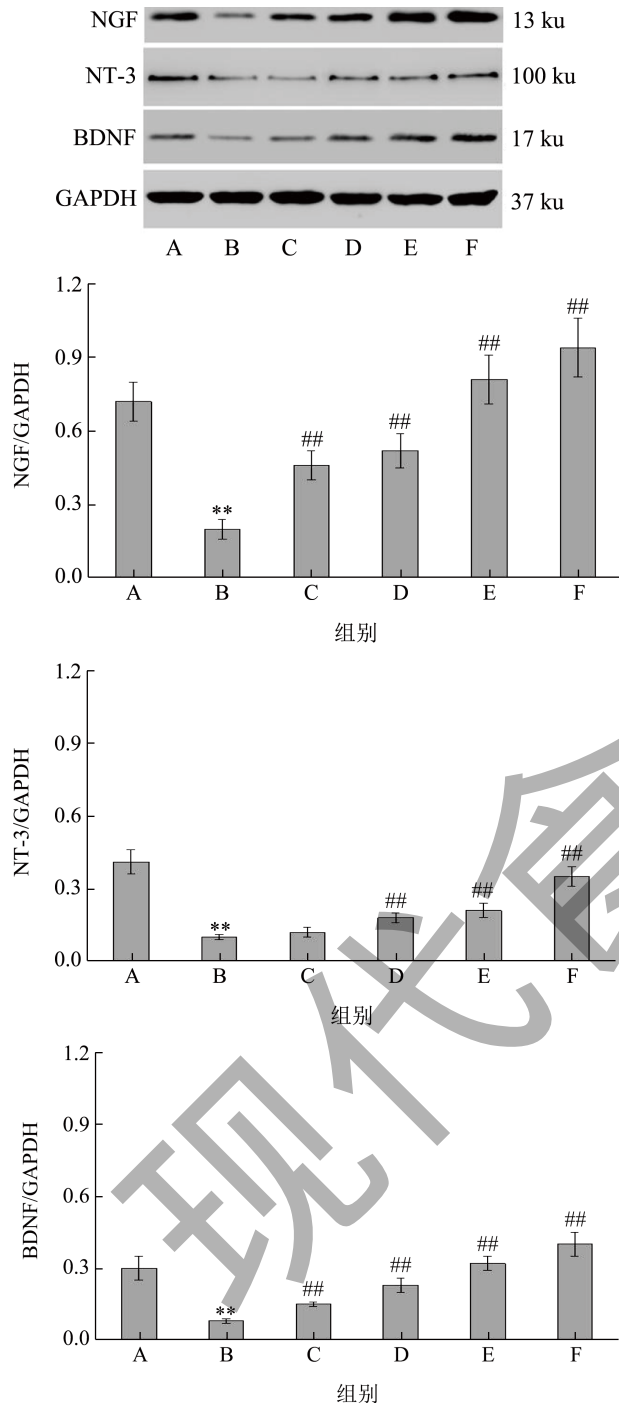


图4 当归挥发油对各组小鼠脑组织NGF、NT-3和BDNF表达的影响

Fig.4 Effects of ASVO on expressions of NGF, NT-3 and BDNF in brain tissue of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

神经营养因子家族具有调控神经传递、突触可塑性、轴突生长及神经元存活等作用，在神经营养

因子缺乏假说中，神经营养因子表达下降是诱导抑郁症发生的主要原因之一<sup>[34]</sup>。NGF、NT-3和BDNF是神经营养因子家族的核心成员，不仅对于维持海马功能具有重要的价值，也对抑郁症的情绪、行为有明显的缓解作用<sup>[35]</sup>。傅增辉等<sup>[36]</sup>研究发现，NGF、NT-3和BDNF含量下降及功能损失能够改变海马神经元形态及功能，促进抑郁症的发生和进展，因而使相关神经营养因子的含量升高可有效缓解抑郁行为。当归水提物对CUMS诱导的大鼠抑郁症的影响与增加脑组织BDNF蛋白表达有关<sup>[10]</sup>。Xin等<sup>[37]</sup>研究发现，当归中的有效成分藁本内酯能够通过增加BDNF等神经营养因子的表达，提升海马组织神经再生能力，进而改善大鼠认知衰退症状。本研究进一步探讨了当归中的挥发油成分对各组小鼠脑组织NGF、NT-3和BDNF表达的影响，结果如图4所示。与正常组比较，模型组小鼠脑组织NGF、NT-3和BDNF表达均明显降低( $P < 0.01$ )；与模型组比较，低、中、高剂量当归挥发油组及盐酸氟西汀组小鼠脑组织NGF、BDNF表达和中、高剂量当归挥发油组及盐酸氟西汀组NT-3表达均明显增加( $P < 0.01$ )。上述结果表明，当归挥发油的抗抑郁作用与增加神经营养因子表达有关。

### 3 结论

本研究通过CUMS法复制小鼠抑郁模型，采用开放旷场试验、悬尾试验与糖水偏好试验等从不同角度开展行为学评价，结果发现，模型组小鼠精神状态较差，体重增长缓慢，探索行为和自主活动能力减弱，悬尾不动时间增加且糖水偏好度下降，存在明显的抑郁行为，提示小鼠抑郁模型成功建立。当归挥发油各剂量组小鼠精神状态较好，体重增长明显，探索行为和自主活动能力增强，悬尾不动时间下降且糖水偏好度增加，抑郁行为得到明显改善，表明当归挥发油具有一定的抗抑郁作用。进一步的机制研究发现，当归挥发油可以降低CUMS小鼠血清IL-1 $\beta$ 、IL-6及TNF- $\alpha$ 含量，增加血清IL-10含量及脑组织DA、NE、5-HT含量和NGF、NT-3、BDNF表达，表明当归挥发油的抗抑郁作用与抑制神经炎症、上调单胺类神经递质含量及促进神经营养因子表达有关。本研究的相关结果，将为把当归挥发油开发成抗抑郁功能食品或药品奠定实验基础。此外，鉴于下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic Pituitary Adrenal, HPA)轴是脑内重要的神经内分

泌反馈调节轴，其在抑郁症的发生及进展中扮演着重要角色，本团队的下一步研究方向主要是探讨当归挥发油改善抑郁行为作用与HPA轴的相关性，以期进一步为抗抑郁功能食品或药品的研发提供新的思路和方法。

### 参考文献

- [1] SABIC Dzevad, SABIC Adela, BABIC-BECIROVIC Amila. Major depressive disorder and difference between genders [J]. *Materia Socio Medica*, 2021, 33(2): 105-108.
- [2] LI ZEPENG, AN ZHENGYI, CHENG WENCHUAN, et al. MHA: a multimodal hierarchical attention model for depression detection in social media [J]. *Health Information Science and Systems*, 2023, 11(1): 6.
- [3] ALBERT Umberto, LAMBA Pallavi, STAHL Stephen M. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action [J]. *CNS Spectrums*, 2021, 26(3): 232-242.
- [4] 杜秉健,唐晓双,翟晓娜,等.具有抗抑郁功效食品营养因子的研究进展[J].*食品科学*,2015,36(5):212-220.
- [5] 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):180-185,207.
- [6] 王伟,章国磊,李铮,等.林下参提取物对慢性不可预知温和应激模型小鼠抑郁样行为及HPA轴影响[J].*食品工业科技*,2023,44(14):377-385.
- [7] 陈贝贝,彭志兰,章超桦,等.牡蛎酶解物对慢性不可预知温和应激斑马鱼抑郁行为改善作用研究[J].*食品科学技术学报*,2021,39(4):55-63.
- [8] WEI WENLONG, ZENG RUI, GU CAIMEI, et al. *Angelica sinensis* in China—a review of botanical profile, ethnopharmacology, phytochemistry and chemical analysis [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, 190: 116-141.
- [9] 丁超,许寅,葛韵芝.当归多糖对慢性应激抑郁小鼠的行为影响及其机制研究[J].*西部中医药*,2021,34(6):21-27.
- [10] SHEN JUN, ZHANG JUNJIAN, DENG MIN, et al. The antidepressant effect of *Angelica sinensis* extracts on chronic unpredictable mild stress-induced depression is mediated via the upregulation of the BDNF signaling pathway in rats [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2016: 7434692.
- [11] 许钊,宋欣,陶春蕾,等.当归芍药散对慢性应激抑郁模型大鼠行为及中枢单胺类神经递质的影响[J].*中国中药杂志*,2011,36(13):1824-1826.
- [12] SLAVICH GEORGE M, SACHER JULIA. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: extending social signal transduction theory of depression to account for sex differences in mood disorders [J]. *Psychopharmacology*, 2019, 236(10): 3063-3079.
- [13] PRICE REBECCA B, SHUNGU DIKOMA C, MAO XIANGLING, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder [J]. *Biological Psychiatry*, 2009, 65(9): 792-800.
- [14] SCHURGERS GEERT, WALTER SHARON, PISHVA EHSAN, et al. Longitudinal alterations in mRNA expression of the BDNF neurotrophin signaling cascade in blood correlate with changes in depression scores in patients undergoing electroconvulsive therapy [J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2022, 63: 60-70.
- [15] 王超,李舜,戴陈伟,等.桂附汤对慢性不可预见性温和应激小鼠抑郁样行为及海马源性神经营养因子表达的影响[J].*食品安全质量检测学报*,2023,14(3):50-57.
- [16] 吴国泰,刘五州,杜丽东,等.当归挥发油对高脂模型大鼠的降血脂作用及血管内皮保护作用[J].*中国动脉硬化杂志*,2016, 24(10):989-993.
- [17] 丁继红,姜春玉,杨乐,等.刺五加多糖调控PI3K/Akt/mTOR通路改善大鼠抑郁行为的作用[J].*食品工业科技*,2022, 43(11):369-375.
- [18] 李明.黄精多糖对运动疲劳大鼠抗氧化及神经递质的影响[J].*食品科技*,2014,39(9):227-230.
- [19] LI JUNLONG, HE PINGYA, ZHANG JIAN, et al. Orcinol glucoside improves the depressive-like behaviors of perimenopausal depression mice through modulating activity of hypothalamic-pituitary-adrenal/ovary axis and activating BDNF-TrkB-CREB signaling pathway [J]. *Phytotherapy Research*, 2021, 35(10): 5795-5807.
- [20] ASENSIO ESTHER, SANVICENTE IZARBE, MALLOR CRISTINA, et al. Spanish traditional tomato. effects of genotype, location and agronomic conditions on the nutritional quality and evaluation of consumer preferences [J]. *Food Chemistry*, 2019, 270: 452-458.
- [21] CAO QINGYING, WANG ZIHE, BAI WENWEN, et al. Decreased phase information transfer from the mPFC to the BLA: during exploratory behavior in CUMS rats [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 17: 1145721.
- [22] MACHADO DANIELE G, CUNHA MAURICIO P, NEIS VIVIAN B, et al. Antidepressant-like effects of fractions, essential oil, carnosol and betulinic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L [J]. *Food Chemistry*, 2013, 136(2): 999-1005.
- [23] 敬思群,陈菲,叶俊,等.油莎草提取物对慢性应激诱导小鼠抑郁样行为的改善和作用机制初探[J].*中国食物与营养*,2022,28(8):70-76.
- [24] KHOO GUAN HOCK, LIN YUTING, TSAI TSUNG CHIH, et al. Perineuronal nets restrict the induction of long-term depression in the mouse hippocampal CA1 region [J]. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56(9): 6436-6450.



- [25] NOGOVITSYN NIKITA, MULLER MEGHAN, SOUZA ROBERTO, et al. Hippocampal tail volume as a predictive biomarker of antidepressant treatment outcomes in patients with major depressive disorder: a CAN-BIND report [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(2): 283-291.
- [26] PEIRCE JASON M, ALVIÑA KARINA. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety [J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2019, 97(10): 1223-1241.
- [27] KOFOD JOAKIM, ELFVING BETINA, NIELSEN ELISABETH HANDBERG, et al. Depression and inflammation: correlation between changes in inflammatory markers with antidepressant response and long-term prognosis [J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2022, 54: 116-125.
- [28] 寿晔,秦宇芬.当归挥发油对缺血再灌注致心肌损伤大鼠的心肌保护作用[J].*浙江中医杂志*,2022,57(2):99-100.
- [29] LI JIAN, HUA YONGLI, JI PENG, et al. Effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on an acute inflammation rat model [J]. *Pharmaceutical Biology*, 2016, 54(9): 1881-1890.
- [30] JIANG YAO, ZOU DI, LI YUMENG, et al. Monoamine neurotransmitters control basic emotions and affect major depressive disorders [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10): 1203.
- [31] HUANG LI, LV XIA, ZE XIAOLEI, et al. Combined probiotics attenuate chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like and anxiety-like behaviors in rats [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2022, 13: 990465.
- [32] DENG SHIXIN, CHEN SHAONONG, YAO PING, et al. Serotonergic activity-guided phytochemical investigation of the roots of *Angelica sinensis* [J]. *Journal of Natural Products*, 2006, 69(4): 536-541.
- [33] ZHANG WENQUAN, HUA YONGLI, ZHANG MAN, et al. Metabonomic analysis of the anti-inflammatory effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on rat model of acute inflammation [J]. *Biomedical Chromatography*, 2015, 29(6): 902-910.
- [34] IBRAHIM ABDALLAH MOHAMMAD, CHAUHAN LALITA, BHARDWAJ ADITI, et al. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1143.
- [35] OGLODEK EWA A, JUST MAREK J, SZROMEK ADAM R, et al. Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity [J]. *Pharmacological Reports*, 2016, 68(5): 945-951.
- [36] 傅增辉,金艳,林再红,等.白桦脂醇对慢性应激抑郁模型大鼠行为及神经营养因子表达的影响[J].*解剖学杂志*, 2020,43(3):200-205.
- [37] XIN JIAWEI, ZHANG JUNJIAN, YANG YING, et al. Radix *Angelica sinensis* that contains the component Z-ligustilide promotes adult neurogenesis to mediate recovery from cognitive impairment [J]. *Current Neurovascular Research*, 2013, 10(4): 304-315.