

- [12] 胡玉珍,唐洁,熊苏慧,等.不同产地山楂与野山楂果实 UPLC 指纹图谱的建立及模式识别[J].中成药,2018,40(4):982-987.
- [13] 李莉,孙宜春,庞媛媛,等.陈皮水提物指纹图谱的化学计量学分析及与糖尿病认知功能障碍的谱效关系[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(1):147-154.
- [14] 张艳欣,吴佩颖,王丹丹.中药指纹图谱中常用的数理统计方法[J].上海医药,2019,40(9):74-77.
- [15] 周霖,孙志,薛文华,等.基于 UPLC 指纹图谱结合化学模式识别的丹灯通脑软胶囊质量控制研究[J].中国中药杂志,2018,43(16):3279-3284.

栀子总环烯醚萜对抑郁模型小鼠神经递质的影响

曲书阅¹, 衡霞^{2,3}, 戚懿予^{2,3}, 葛平原^{2,3}, 杨念云^{2,3}, 朱华旭^{2,3}, 茅向军^{5*}, 张启春^{2,3,4*}

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; 2. 南京中医药大学, 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏南京 210023; 3. 南京中医药大学, 江苏省植物药深加工工程中心, 江苏南京 210023; 4. 南京中医药大学, 江苏省中药药效与安全评价重点实验室, 江苏南京 210023; 5. 贵州省食品药品检验所, 贵州 贵阳 550004)

摘要: **目的** 探讨栀子总环烯醚萜对抑郁模型小鼠神经递质的影响。**方法** 小鼠随机分为对照组、盐酸氟西汀组(20 mg/kg)、4 个不同时间点模型组(2、6、12、24 h)和 4 个总环烯醚萜组(2、6、12、24 h, 90 mg/kg), 各组连续给药 7 d, 于末次给药后 1 h, 腹腔注射脂多糖(0.83 mg/kg)建立小鼠抑郁模型。采用强迫游泳实验检测小鼠抑郁行为, 同时以 LC-MS/MS 分析小鼠海马区 GABA、Glu、ACh、5-HT 和 DA 水平。**结果** LPS 注射后 2 h 和 6 h, 总环烯醚萜可以缩短强迫游泳小鼠的不动时间($P<0.01$); 同时总环烯醚萜可以降低 2 h 和 6 h 抑郁模型小鼠海马区 Glu、ACh 水平($P<0.01$), 并升高 GABA、5-HT、DA 水平($P<0.01$)。**结论** 栀子总环烯醚萜可以改善脂多糖诱导的抑郁模型小鼠的行为, 其作用机制可能与总环烯醚萜调节 GABA、Glu、ACh、5-HT 和 DA 的水平有关。

关键词: 总环烯醚萜; 神经递质; 海马; 抑郁

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)04-1022-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.04.037

抑郁症是一种由生物学、心理、遗传、社会和家庭因素引发的疾病, 主要表现为自卑、快感不足、无价值感、自杀念头等症状^[1], 并具有易发病、易致残、易反复的特点^[2]。临床上以西药治疗为主, 但有不良反应、依从性差、易复发等缺点^[3]。因此, 越来越多的研究人员将目光投向于中草药, 中药成分多、靶点多、作用多的优点, 在药物开发和临床治疗中具有良好的应用前景^[4]。抑郁症发病机制复杂, 主要与神经递质、神经营养因子以及炎症因子有关。神经递质在突触传递中是充当“信使”的特定化学物质, 对维持人体正常的生理活动具有重要作用^[5], 其含量和受体功能的变化可导致抑

郁的发生, 主要包括单胺类、氨基酸类和胆碱类神经递质。

栀子为茜草科植物栀子的干燥成熟果实, 具有泻火除烦, 清热利尿, 凉血解毒的作用。总环烯醚萜作为栀子的主要活性成分, 具有抗抑郁、抗炎和保护细胞等作用^[6]。研究表明, 栀子苷抗抑郁的作用机制可能与小鼠脑组织中单胺类神经递质五羟色胺水平升高有关^[7]。但目前总环烯醚萜对不同时间点神经递质的时程性变化还有待研究, 因此我们建立了脂多糖诱导的小鼠抑郁模型, 探讨脂多糖作用后 2、6、12、24 h 对小鼠强迫游泳不动时间的影响以及小鼠海马区神经递质的含量变化。

收稿日期: 2020-05-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873027, 81573635); 江苏省青蓝工程项目(2018)

作者简介: 曲书阅(1995—), 女, 硕士生, 研究方向为中药质量控制及新药开发。Tel: 18886081681, E-mail: m19985142969@163.com

* 通信作者: 茅向军(1964—), 男, 博士, 主任药师, 研究方向为药物质量控制。Tel: 13368610577, E-mail: 1074459931@qq.com
张启春(1976—), 男, 博士, 副研究员, 研究方向为中药药理学。Tel: 18951775276, E-mail: zhangqichun@njucm.edu.cn

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 ICR 小鼠，体质量 18~22 g，由青龙山动物繁殖中心提供，实验动物生产许可证号 SCXK（苏）2019-0009。在 24 h 的明暗周期中自由饮食饮水，温度（25±1）℃，相对湿度为（60±5）%。

1.2 药物与试剂 栀子（产地江西，批号 160501），购自安徽中州中药饮片有限公司，经生药学教授吴启楠博士鉴定（南京中医药大学药学院）为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* J. Ellis 的干燥成熟果实。对照品 γ -氨基丁酸（GABA，批号 100482-201601）、氯化乙酰胆碱（ACh，批号 111597-200331）、盐酸多巴胺（DA，批号 100070-201507）均购自中国食品药品检定研究院；L-谷氨酸（Glu，批号 111576-200201）、5-羟色胺盐酸盐（5-HT，批号 111656-200401）、栀子苷（纯度 98%，批号 FY18380711）均购自中国药品生物制品检定所；脂多糖（LPS，美国 Sigma 公司）；盐酸氟西汀（北京伊诺凯科技有限公司）；甲醇（色谱纯，江苏汉邦科技有限公司）；乙腈（色谱纯，美国默克公司）；甲酸（色谱级，阿拉丁）；羧甲基纤维素钠（CMC-Na，化学纯，国药集团化学试剂有限公司）；95%乙醇（江苏花厅生物科技有限公司）；AB-8 型和 HPD100 型大孔吸附树脂（南京良纬生物科技有限公司）；纯水和超纯水均为实验室自制。

1.3 仪器 液相色谱质谱联用仪 AB Q-Trap 5500（美国 AB SCIEX 公司）；Analyst 分析软件（美国 AB SCIEX 公司）；紫外可见分光光度计（北京普析通用仪器有限责任公司）；十万分之一电子分析天平（日本岛津公司）；冷冻干燥系统（南京新飞达光电科学技术有限公司）；旋转蒸发器（南京金正教学仪器有限公司）；实验室级超纯水仪（南京易普易达科技发展有限公司）；高速冷冻离心机（南京百奥生物科技有限公司）；全自动样品快速研磨仪（上海净信科技有限公司）；涡旋混合器（北京踏锦科技有限公司）。

2 方法

2.1 总环烯醚萜的提取和纯化 称取栀子 500 g，先加 5 L 水回流提取 1.5 h，再加 4 L 水回流提取 1 h。用纱布过滤后合并滤液，常压浓缩至生药浓度为 0.2 g/mL 的栀子水提浓缩液。将此溶液过 HPD100 和 AB-8（2：1）混合型大孔吸附树脂柱，大孔吸附树脂柱的径高比为 1：10，洗脱体积流量 1.5 mL/min，先用 2 BV 蒸馏水洗去杂质，再用 70%乙醇洗脱至无色，得到总环烯醚萜洗脱液^[8]。将洗脱液转入旋转蒸发器中浓缩后放入冷冻干燥机中冻干，得到总环烯醚萜冻干粉 32.79 g。

2.2 总环烯醚萜含量测定

2.2.1 标准曲线的制备 精密称取栀子苷对照品 2.72 mg，用甲醇溶解配制成 0.054 4 mg/mL 的对照品储备液。准确吸取对照品储备液 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 mL 定容于 5 mL 量瓶中，配制成系列浓度的标准品溶液。以甲醇为参比溶液，用紫外可见分光光度计于 238 nm 波长处测定吸光

度，以吸光度为纵坐标，溶液的浓度为横坐标，得到线性回归方程 $Y=27.359 X+0.017$ ，相关系数为 0.999 9。

2.2.2 含量测定结果 精密称取总环烯醚萜冻干粉 3.21 mg，用甲醇溶解于 25 mL 量瓶中，再准确吸取 2 mL 溶液定容于 50 mL 量瓶中，得到供试品溶液。用紫外可见分光光度计于 238 nm 波长处测定该溶液的吸光度为 0.626，求得溶液质量浓度为 0.022 26 mg/mL，总环烯醚萜含量为 86.68%。

2.3 造模、分组与给药 小鼠适应性喂养 7 d 后，随机分为 10 组，每组 10 只，分别是对照组、盐酸氟西汀组（2 h-LPS+盐酸氟西汀组，20 mg/kg）、4 个 LPS 模型组（2 h-LPS 组、6 h-LPS 组、12 h-LPS 组、24 h-LPS 组）和 4 个总环烯醚萜给药组（2 h-LPS+环烯醚萜组、6 h-LPS+环烯醚萜组、12 h-LPS+环烯醚萜组、24 h-LPS+环烯醚萜组，90 mg/kg）。总环烯醚萜给药组和盐酸氟西汀组分别溶于 0.5% CMC-Na 中，各组以 0.2 mL/10 g 连续灌胃 7 d，每天 1 次，对照组和模型组给予 0.5% CMC-Na 溶液。在最后一次给药后 1 h，对照组小鼠腹腔注射生理盐水，其余小鼠注射 0.83 mg/kg LPS。LPS 注射 2 h 后，对照组、2 h-LPS+盐酸氟西汀组、2 h-LPS+环烯醚萜组和 2 h-LPS 组进行强迫游泳实验；LPS 注射 6 h 后，6 h-LPS+环烯醚萜组和 6 h-LPS 组进行强迫游泳实验；LPS 注射 12 h 后，12 h-LPS+环烯醚萜组和 12 h-LPS 组进行强迫游泳实验；LPS 注射 24 h 后，24 h-LPS+环烯醚萜组和 24 h-LPS 组进行强迫游泳实验。

2.4 强迫游泳实验 将小鼠放入直径约 12 cm、高约 25 cm 的透明圆筒中，筒内水深 15 cm，水温（25±1）℃，小鼠无法触碰圆筒底部。用摄像头记录小鼠 6 min 内的游泳行为，并统计小鼠在后 4 min 内的不动时间^[9]。

2.5 海马处理 强迫游泳结束后，立即处死小鼠，冰上分离出海马组织并于液氮中快速冷冻。精密称取海马组织，加入 10 倍量冰冷的 0.1% 甲酸，匀浆 3 min。取匀浆液 100 μ L，加入冰冷的 0.2% 甲酸-乙腈 200 μ L，涡旋振荡 3 min，在 4℃冷冻离心机中 12 000 r/min 离心 10 min，吸取上清液转入离心浓缩仪中浓缩挥干，0.1% 甲酸水复溶进样。

2.6 色谱条件 色谱柱 InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈（2.1 mm×100 mm，2.7 μ m）；流动相 A 为乙腈，B 为 0.1% 甲酸；柱温 30℃；体积流量 300 μ L/min；进样量 2 μ L；梯度洗脱（0~2 min，98%~95% B；2~3.5 min，95%~40% B；3.5~4 min，40%~98% B；4~6.1 min，98% B）。

2.7 质谱条件 电喷雾离子源（ESI），正离子模式，多反应监测（MRM）；毛细管电压 3.0 kV；锥孔电压 30.0 V；离子源温度 150℃；脱溶剂温度 500℃。质谱离子对信息见表 1。

2.8 统计学分析 实验数据以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，SPSS 17.0 软件进行数据分析处理，多组间比较采用单因素方差分析（one-way ANOVA）。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 神经递质的质谱信息			
成分	Q1→Q3 <i>m/z</i>	DP/V	CE /V
GABA	104. 0→87. 2	36	13
Glu	148. 0→84. 3	105	19
DA	154. 1→137. 1	130	13
5-HT	177. 1→160. 1	130	17
ACh	146. 1→87. 1	31	10

3 结果

3.1 总环烯醚萜对小鼠强迫游泳不动时间的影响 LPS 注射后, 4 个模型组 (2、6、12、24 h) 小鼠强迫游泳不动时间较对照组升高 ($P<0.01$), 同时, 阳性药盐酸氟西汀也能缩短小鼠强迫游泳的不动时间 ($P<0.01$), 表明造模成功。与模型 LPS 组比较, 2 h-LPS+环烯醚萜组和 6 h-LPS+环烯醚萜组均能缩短小鼠不动时间 ($P<0.01$), 12 h-LPS+环烯醚萜组和 24 h-LPS+环烯醚萜组小鼠强迫游泳不动时间无明显变化 ($P>0.05$)。表明总环烯醚萜在 LPS 注射后 2~6 h 具有抗抑郁作用。见表 2。

3.2 方法学考察

3.2.1 线性范围及定量限 精密称取 5 种神经递质对照品各 2 mg, 用 0.1% 甲酸溶解配制成 1 mg/mL 的对照品储备液。准确吸取 5 种对照品储备液各 200 μ L, 加 0.1% 甲酸至 10 mL, 配制成 20 μ g/mL 的混合对照品溶液, 0.1% 甲酸

表 2 各组小鼠强迫游泳不动时间的比较 ($\bar{x}\pm s, n=10$)		
组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	不动时间/s
对照组	—	96.30±15.16
2 h-LPS 组	—	156.00±19.33 ^{**}
2 h-LPS+盐酸氟西汀组	20	97.78±13.34 ^{##}
2 h-LPS+环烯醚萜组	90	93.55±18.52
6 h-LPS 组	—	157.60±17.80 ^{**}
6 h-LPS+环烯醚萜组	90	108.50±19.35 ^{&&}
12 h-LPS 组	—	147.20±27.61 ^{**}
12 h-LPS+环烯醚萜组	90	128.70±16.57
24 h-LPS 组	—	151.30±22.05 ^{**}
24 h-LPS+环烯醚萜组	90	133.70±21.75

注:与对照组比较,^{**} $P<0.01$;与 2 h-LPS 组比较,^{##} $P<0.01$;与 6 h-LPS 组比较,^{&&} $p<0.01$ 。

稀释至 5、10、50、100、200、400、500、1 000、2 500、10 000、20 000 ng/mL, 各取 2 μ L 进行 LC-MS/MS 分析, 并以各神经递质浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 进行线性回归。见表 3。

3.2.2 精密度试验 配制低、中、高 3 种质量浓度 (100、500、2 500 ng/mL) 的对照品溶液, 每个质量浓度 6 份, 每天测定 3 次, 连续 3 d, 计算日内和日间精密度。结果, GABA、Glu、DA、5-HT、ACh 的日内精密度 $RSD\leq 6.06$, 日间精密度 $RSD\leq 6.52$, 符合分析要求, 见表 4。

神经递质	回归方程	<i>r</i>	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	定量限/(ng·mL ⁻¹)
GABA	$Y=2\,314.5X+2\times10^6$	0.992 1	100~20 000	3.33
Glu	$Y=2\,986.6X+560\,874$	0.999 3	50~10 000	10.02
DA	$Y=4\,282.8X-1\,298.3$	0.999 8	10~2 500	6.08
5-HT	$Y=2\,437.1X-19\,516$	0.999 9	10~2 500	6.90
ACh	$Y=3\,617.2X+1\times10^6$	0.999 5	5~2 500	1.62

表 4 5 种神经递质的精密度试验结果 ($\bar{x}\pm s$)					
神经递质	加入量/ (ng·mL ⁻¹)	日内精密度		日间精密度	
		测得量/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	测得量/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%
GABA	100	103.69±3.86	3.73	104.41±6.36	6.09
	500	501.19±26.28	5.24	496.25±28.60	5.76
	2 500	2 505.94±83.91	3.35	2 526.93±52.17	2.06
Glu	100	98.15±4.90	5.00	97.31±4.42	4.54
	500	500.83±19.10	3.81	496.69±22.78	4.59
	2 500	2 487.49±56.62	2.28	2 486.05±57.21	2.30
DA	100	100.67±3.53	3.51	104.60±6.83	6.52
	500	499.20±21.34	4.28	499.98±20.93	4.19
	2 500	2 471.43±96.18	3.89	2 528.69±108.45	4.29
5-HT	100	97.18±4.81	4.95	100.33±3.25	3.24
	500	499.03±15.29	3.06	498.64±13.37	2.68
	2 500	2 479.52±112.06	4.52	2 537.95±137.11	5.40
ACh	100	103.51±6.27	6.06	104.79±5.80	5.54
	500	503.15±23.07	4.59	505.52±17.07	3.38
	2 500	2 478.44±75.48	3.05	2 496.80±77.27	3.09

3.2.3 稳定性试验 取低、中、高浓度的混合对照品溶液, 于 4 $^{\circ}$ C 保存, 分别在 0、2、4、8、12、24 h 进样分析, 各神经递质对照品 $RSD\leq 6.45\%$, 表明 4 $^{\circ}$ C 下 24 h 内对照

品稳定性较好。另取“2.5”项下的同一种脑组织的供试品溶液, 于 4 $^{\circ}$ C 保存, 分别在 0、2、4、8、12、24 h 进样分析, 各脑组织中神经递质 $RSD\leq 6.0\%$, 表明 4 $^{\circ}$ C 下 24 h

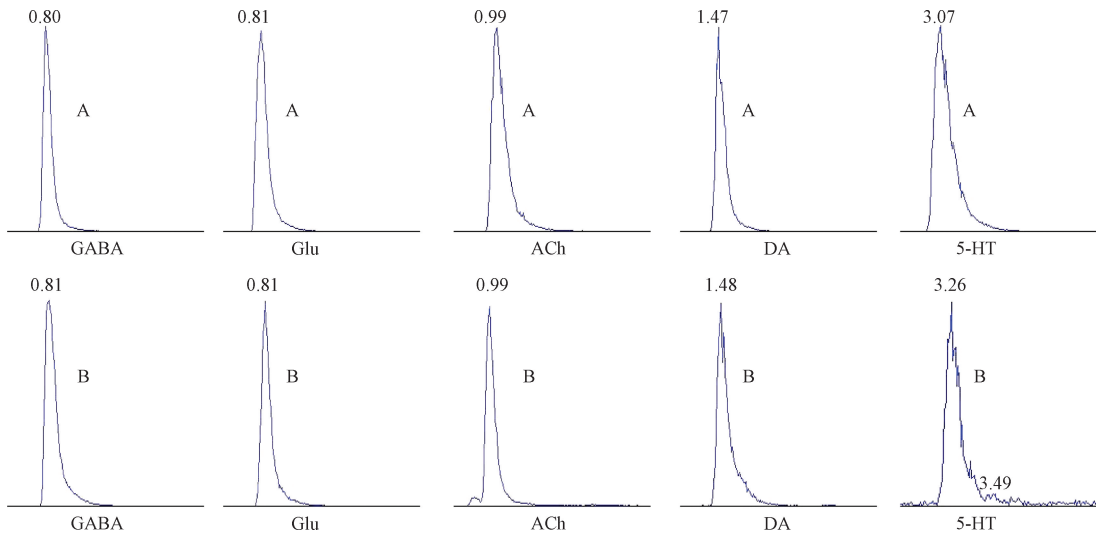
内样品稳定性较好。见表 5。

表 5 5 种神经递质的稳定性试验及加样回收率 ($\bar{x}\pm s$)

神经递质	加入量/ (ng·mL ⁻¹)	稳定性		加样回收率/%
		测得量/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	
GABA	100	101.53±6.55	6.45	108.04±8.38
	500	498.31±26.12	5.24	105.77±4.10
	2 500	2 505.22±83.93	3.35	99.15±2.44
Glu	100	97.59±4.28	4.38	106.75±11.04
	500	501.39±18.88	3.77	108.70±4.51
	2 500	2 488.60±58.41	2.35	108.20±6.20
DA	100	101.64±5.55	5.46	115.28±3.57
	500	497.25±21.71	4.37	106.59±6.60
	2 500	2 483.10±107.17	4.32	106.56±5.42
5-HT	100	97.53±5.24	5.37	98.37±6.19
	500	500.40±16.07	3.21	90.25±2.07
	2 500	2 485.68±115.89	4.66	89.98±4.51
ACh	100	103.85±6.24	6.01	94.29±7.93
	500	501.77±21.75	4.34	87.16±4.48
	2 500	2 483.97±77.52	3.12	93.28±10.95

3.2.4 加样回收率试验 取空白脑组织匀浆液 100 μL，加入已知量的各神经递质混合对照品溶液，配制成 100、500、2 500 ng/mL，每个质量浓度样品数为 6 份，按“2.5”项下方法操作，进样分析，记录所测峰面积，用 A 表示。另取空白脑组织匀浆液 6 份，每份 100 μL，同法处理，离心取上清后分别加入与上述等浓度的混合对照品溶液，放入离心浓缩仪中浓缩挥干，0.1% 甲酸复溶进样，记录所测峰面积，用 B 表示，加样回收率 = (A/B) × 100%。结果见表 5。

3.2.5 总环烯醚萜对海马中神经递质的影响 混合对照品及样品中神经递质色谱图见图 1。与对照组相比，2 h-LPS 组小鼠海马区 Glu、ACh 升高 ($P<0.01$)，GABA、5-HT、DA 降低 ($P<0.01$)；与模型 LPS 组相比，2 h-LPS+环烯醚萜组和 6 h-LPS+环烯醚萜组中 Glu、ACh 降低 ($P<0.01$)，2 h-LPS+环烯醚萜组和 6 h-LPS+环烯醚萜组中 GABA、5-HT、DA 升高 ($P<0.01$)，但 12 h-LPS+环烯醚萜组和 24 h-LPS+环烯醚萜组中各神经递质含量变化与模型组相比无明显变化 ($P>0.05$)。见图 2~3。

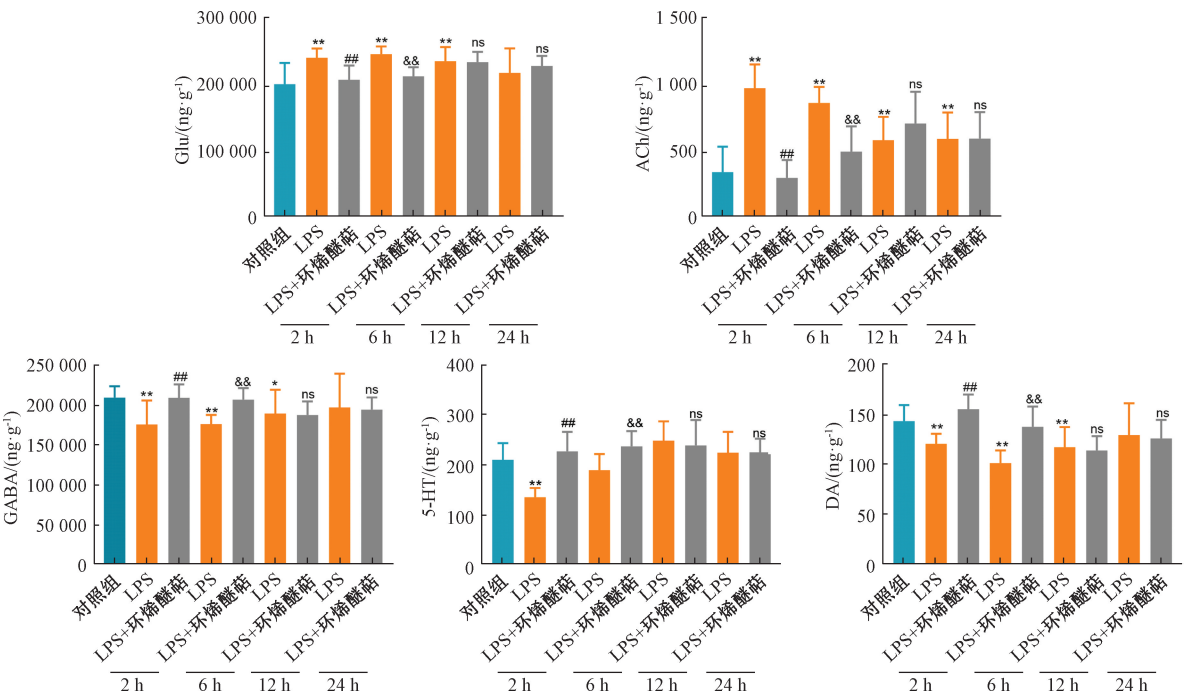


注：A 为对照品，B 为样品。
图 1 混合对照品和海马中各神经递质色谱图

4 讨论

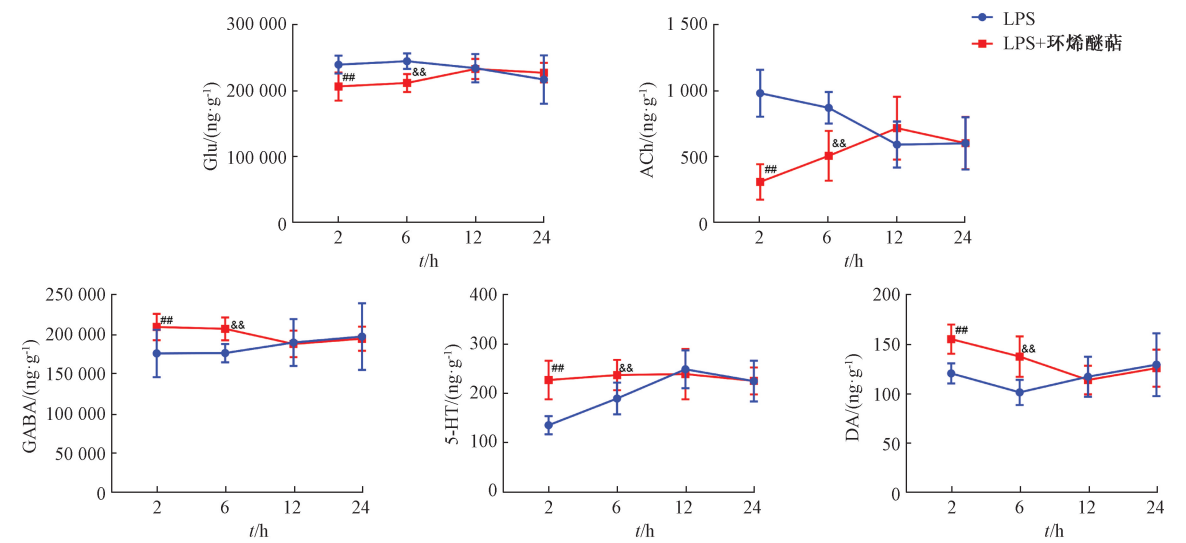
脂多糖是革兰氏阴性细菌细胞外壁的主要成分，能够诱导机体产生炎症细胞因子^[10]，炎症细胞因子通过影响脑中神经传递而发生氧化应激，从而导致抑郁症^[11]。脂多糖注射后会产生心情低落，体质量减轻，食欲不振等症状，

可用来模拟抑郁症的行为绝望状态^[12]。本研究结果显示，脂多糖注射后，模型组（2、6、12、24 h）小鼠强迫游泳不动时间增加，总环烯醚萜给药后，2 h 和 6 h 组小鼠强迫游泳不动时间减少，并与盐酸氟西汀和对照组小鼠不动时间相当，说明 LPS 注射后 2~6 h 总环烯醚萜可以改善小鼠



注：与对照组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与 2 h-LPS 组比较，## $P<0.01$ ；与 6 h-LPS 组比较，&& $P<0.01$ 。

图 2 总环烯醚萜对抑郁小鼠海马区神经递质的影响 (n=10)



注：与对照组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与 2 h-LPS 组比较，## $P<0.01$ ；与 6 h-LPS 组比较，&& $P<0.01$ 。

图 3 总环烯醚萜对不同时间点海马神经递质的影响 (n=10)

的抑郁样行为。

海马是大脑边缘系统的重要脑区，人体情绪的改变与海马组织密切相关^[13]。在抑郁症的发病过程中，海马区功能受损，神经递质的含量会发生改变。而抗抑郁药可以保护海马神经元细胞，促进海马神经发生^[14]。研究发现，大脑功能的正常运行依赖于氨基酸类神经递质的平衡，Glu 经谷氨酸脱羧酶脱羧生成 GABA，是中枢神经系统重要的抑制性递质，具有神经保护作用^[15]，当 GABA 缺乏时会造成情绪失落^[16]。Glu 是中枢神经系统中的兴奋性递质，是脑内含量最多的一种氨基酸。Glu 在正常情况下参与调节神经

系统发育和学习记忆等过程，但在病理状态下表现出神经毒性^[17]。唐亚梅等通过慢性不可预知应激模型发现抑郁模型大鼠中 Glu 水平升高^[18]，通过调节 Glu/GABA 的比值而起到神经保护的作用。单胺类神经递质作为中枢神经系统中的兴奋性递质，主要参与情感、睡眠、运动、神经内分泌的调节^[19]，其抗抑郁作用机制与神经递质的浓度及数量有关。研究表明抑郁模型大鼠可引起 5-HT 和 DA 含量下降^[20]。胆碱能系统参与情绪调节，抑郁症通常与胆碱类递质异常有关^[21]。ACh 在运动、感觉、活动、摄食、体温调节、睡眠和学习记忆中都起着重要的作用，当 ACh 增多、

释放减少时，可出现活动减少，嗜睡等现象^[22]。中药本身具有多成分，多靶点的作用优势，可通过有效物质成分作用于神经递质，调节体内各种神经递质的表达起到抗抑郁作用。

从本实验结果分析，海马区 GABA、5-HT、DA 在 LPS 注射后 2 h 和 6 h 比给药组降低，Glu 和 ACh 在 LPS 注射后 2 h 和 6 h 比给药组升高。但在 LPS 注射后 12 h 和 24 h 与给药组相比各神经递质含量无明显变化。表明栀子总环烯醚萜通过与海马区的神经递质相互作用，调节不同时间点神经递质的变化，结合此结果推测小鼠在 LPS 注射后 2 h~6 h 内总环烯醚萜有较好的抗抑郁作用，6 h 后总环烯醚萜无抗抑郁作用。产生此种变化的原因可能是由于栀子总环烯醚萜在体内逐渐代谢，6 h 后药效逐渐减弱，导致模型组和给药组没有差异。

本研究采用 LC-MS/MS 法同时测定 LPS 诱导的抑郁模型小鼠海马区 5 种神经递质的含量变化。结果表明总环烯醚萜在 LPS 注射后 2~6 h 具有良好的抗抑郁作用，其作用机制是通过提升海马区 GABA、5-HT、DA 水平以及降低 Glu、ACh 的水平实现的。揭示了总环烯醚萜对海马区神经递质具有调节作用，也为临床上栀子总环烯醚萜治疗抑郁症提供了实验依据。

参考文献：

[1] Boas G R V, de Lacerda R B, Paes M M, *et al.* Molecular aspects of depression: a review from neurobiology to treatment [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 851: 99-121.

[2] 张美芝, 高 杰. 中国人群抑郁症 5-羟色胺系统易感基因关联研究进展[J]. *精神医学杂志*, 2014, 27(3): 238-240.

[3] 沈 莉, 王新亮, 沈敬山. 关于中药抗抑郁研究的思考[J]. *中国中医药信息杂志*, 2007, 14(10): 81-82.

[4] 李天英, 田振坤. 中药抗抑郁机理研究进展[J]. *中医药信息*, 2019, 36(2): 121-125.

[5] 文 琼, 杨 舟, 刘 密, 等. 针灸对中枢神经递质影响的研究现状[J]. *中国中医急症*, 2011, 20(8): 1280-1282.

[6] 廖铁松, 闵建新, 潘玲玲, 等. 茜草科植物环烯醚萜类化合物的研究进展[J]. *中草药*, 2018, 49(6): 1437-1450.

[7] Liu S L, Lin Y C, Huang T H, *et al.* Anti-depressive activity of gardeniae fructus and geniposide in mouse models of depression [J]. *Afr J Pharm Pharmacol*, 2011, 5(13): 1580-1588.

[8] 杨军宣, 赵成城, 刘 昊, 等. 栀子环烯醚萜苷的大孔吸附

树脂纯化工艺研究[J]. *中草药*, 2012, 43(9): 1756-1759.

[9] Sulakhiya K, Kumar P, Jangra A, *et al.* Honokiol abrogates lipopolysaccharide-induced depressive like behavior by impeding neuroinflammation and oxido-nitrosative stress in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 744: 124-131.

[10] 赵约翰. 银杏叶提取物 EGb761 改善脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为及其机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.

[11] Aalling N, Hageman I, Miskowiak K, *et al.* Erythropoietin prevents the effect of chronic restraint stress on the number of hippocampal CA3c dendritic terminals—relation to expression of genes involved in synaptic plasticity, angiogenesis, inflammation, and oxidative stress in male rats[J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(1): 103-116.

[12] Ma M, Ren Q, Zhang J, *et al.* Effects of brilliant blue G on serum tumor necrosis factor- α levels and depression-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2014, 12(1): 31-36.

[13] 张焕丽, 王 微. 海马在抑郁障碍和慢性疼痛的发病机制中作用的研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2017, 55(5): 151-154.

[14] 陈 嘉, 董文心. 抗抑郁药物对海马神经元保护作用的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(6): 441-445.

[15] 吴海波, 熊嘉玮, 陈宝田. 安神方对失眠大鼠中枢氨基酸类神经递质的影响[J]. *热带医学杂志*, 2009, 9(6): 628-630.

[16] 李江娜, 安书成, 李 珍. 应激性抑郁样行为发生中眶额叶 5-HT1A 受体对谷氨酸和 γ -氨基丁酸的调节[J]. *心理学报*, 2015, 47(10): 1269-1278.

[17] 龙 锐, 杜俊蓉. 亲代谢型谷氨酸受体和相关神经疾病[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(8): 998-1001.

[18] 唐亚梅, 赵宏深, 秦立新, 等. 慢性轻度不可预见性应激抑郁模型大鼠脑组织谷氨酸和 γ -氨基丁酸浓度的变化[J]. *广东医学*, 2013, 34(20): 3098-3101.

[19] 王来海. 抑郁症治疗药物研究新进展[J]. *临床心身疾病杂志*, 2004, 10(1): 70-72.

[20] 陈昌华, 胡随瑜, 张春虎, 等. 白松片对慢性应激大鼠海马 5-羟色胺和多巴胺含量的影响[J]. *实用预防医学*, 2006, 13(3): 491-492.

[21] 董海影, 张晓杰. 柴胡疏肝散对抑郁模型大鼠海马乙酰胆碱代谢的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(1): 163-167.

[22] 许大剑. 抑郁症中医各证型脑功能 S-ET 图谱临床研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2012.