

网络出版时间: 2022-04-01 10:28 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220330.1419.016.html>

红花椒提取物和青花椒提取物对慢性束缚 应激小鼠的抗抑郁作用

谭邦银^{1,2*}, 于浩飞^{2*}, 谢建平³, 张素婷¹, 王晶¹, 尹文耀¹, 丁彩凤², 张荣平², 郭英¹, 张兰春²

摘要 目的 研究红花椒提取物和青花椒提取物对慢性束缚应激抑郁模型小鼠的抗抑郁作用。方法 45只SPF级雄性ICR小鼠,随机分成5组,即正常组、模型组、盐酸舍曲林组、红花椒提取物组和青花椒提取物组,每组9只。除正常组外,其他组小鼠用慢性束缚应激复制小鼠抑郁模型。在正常组和模型组经灌胃给予橄榄油,其他组依次给予盐酸舍曲林(10 mg/kg)、红花椒提取物(200 mg/kg)和青花椒提取物

(200 mg/kg)治疗后,以旷场实验、强迫游泳实验评价各组小鼠抑郁行为,ELISA法测定小鼠血清和皮层脑源性神经营养因子(BDNF)、5-羟色胺(5-HT)、谷胱甘肽(GSH)及血清和脑组织一氧化氮(NO)的水平。结果 与模型组相比,红花椒提取物能降低小鼠强迫游泳的不动时间百分比,增加皮层BDNF水平,改善皮层和血清5-HT、GSH水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$);青花椒提取物能改善小鼠旷场实验及强迫游泳中的行为,增加皮层5-HT和血清GSH水平,降低血清和皮层NO的含量。结论 红花椒提取物和青花椒提取物均能改善慢性束缚应激小鼠的抑郁样行为。

关键词 红花椒;青花椒;抑郁;慢性束缚

中图分类号 R 965.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)04-0593-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.04.016

2022-03-07 接收

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(编号: 82060650); 云南省科技计划项目基础研究项目(编号: 202001AT070137、202001AY070001-017、2019FA033); 云南省重大科技专项(编号: 202002AA100007); 云南省天然药物药理重点实验室开放研究基金项目

作者单位: ¹ 昆明医科大学基础医学院,昆明 650500

² 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室、实验动物学部,昆明 650500

³ 云南民族大学图书馆,昆明 650500

作者简介: 谭邦银,男,硕士研究生;

郭英,女,副教授,责任作者,E-mail: guoying@kmmu.edu.cn;

张兰春,女,实验师,责任作者,E-mail: zhlch_2010@163.com;

* 对本文具有同等贡献

目前,临床多用西药治疗抑郁症,存在副作用大等问题,中药治疗副作用则相对较小,因而从中药中筛选抗抑郁的药用资源,逐渐受到关注^[1]。花椒为芸香科植物青花椒 *Zanthoxylum schinifolium* 或花椒 *Zanthoxylum bungeanum* 的干燥成熟果皮,其含有生物碱等化合物^[2]。花椒根部提取物可通过调节海马中的神经炎症和单胺类神经递质抑制脂多糖诱导

lar lavage fluid (BALF) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The differentially expressed lncRNAs were identified by RNA sequencing and functional enrichment analysis, and the competing endogenous RNAs (ceRNA) networks were predicted using RNAhybrid. Luciferase reporter was used to explore relationships between genes. **Results** In COPD model, compared with WT mice, the lung inflammation of TLR4-/- mice was significantly reduced, the expression of NF- κ B related protein, the levels of inflammatory factors (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) in BALF and Masson trichromatic staining area significantly decreased in TLR4-/- mice. RNA sequencing and functional enrichment analysis confirmed that RP11-20G6.3 was one of the differentially expressed lncRNA. RP11-20G6.3 was up-regulated in lung tissue of COPD patients, and its expression was significantly correlated with FEV1 ($\rho = 0.549$, $P = 0.047$). RP11-20G6.3 plasmid intervention aggravated the inflammation of lung tissue in TLR4-/- COPD mice, and increased the Masson tricolor area around bronchi and the levels of inflammatory factors (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) in BALF. Luciferase reporter gene analysis showed that RP11-20G6.3 acted as a ceRNA for miR-34c-5p in COPD, and sponges the latter to upregulate Col1a1. **Conclusion** TLR4/NF- κ B relays the damage signals following COPD and activates the downstream RP11-20G6.3/miR-34c-5p/Col1a1 ceRNA network which triggers airway inflammation and remodeling.

Key words lncRNA RP11-20G6.3; TLR4/NF- κ B signaling pathway; chronic obstructive pulmonary disease; airway inflammation; airway remodeling

的小鼠抑郁样行为^[3],而粗提物中化学成分种类较多,虽有抗抑郁作用,也不利于直接作为药物使用,更不利于从中分离高效的抗抑郁单体。本研究针对这一不足,鉴于临床疗效确切的抗抑郁药多为生物碱,故按富集生物碱的方法制备两受试物。根据预实验结果及文献^[3]资料,以单次灌胃 200 mg/kg 受试物进行治疗,并进行行为学测试,监测血清与皮层中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、5-羟色胺(5-hydroxytryptophan, 5-HT)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)以及血清和脑中一氧化氮(nitric oxide, NO)的水平变化,初步评价两受试物的抗抑郁作用,旨在从两受试物中分离高效低毒的抗抑郁单体提供药理学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级雄性 ICR 小鼠 45 只,4~5 周龄,体质量(20±2)g,购自昆明医科大学实验动物学部,实验生产许可证号:SCXK(滇)K2020-0004,动物实验获得昆明医科大学动物实验伦理委员会的同意。

1.2 主要仪器与试剂 多功能酶标仪、高速冷冻离心机(美国 Thermo Fisher Scientific);高速组织匀浆仪(武汉塞维尔生物科技有限公司);含种子的干青、红花椒果皮(市售);盐酸舍曲林片(辉瑞制药有限公司,批号:H10980141);橄榄油(益海嘉里食品营销有限公司);Mouse BDNF ELISA 检测试剂盒、Mouse 5-HT ELISA 检测试剂盒、Mouse GSH ELISA 检测试剂盒、Mouse NO ELISA 检测试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 花椒提取物的制备 分别取青花椒和红花椒粉末,加 3 倍量甲醇,(76±2)℃提取 3 次,每次 2 h,合并提取液,回收溶剂,得青花椒和红花椒浸膏。取青花椒浸膏,加水稀释,盐酸调 pH 为 2~3,抽滤,滤液加氨水调 pH 为 9~10,加 3 倍量乙酸乙酯,萃取 3 次,合并乙酸乙酯层,减压回收溶剂,冷冻干燥,即得青花椒提取物;另取红花椒浸膏,加水稀释, D101 大孔树脂吸附,依次用水、35% 甲醇及甲醇洗脱,收集甲醇洗脱液,回收甲醇,加少量乙酸乙酯,除去脂溶性成分,减压挥干溶剂,冷冻干燥,即得红花椒提取物。

1.4 分组与造模 将小鼠随机分成 5 组,每组 9 只,分别为正常组、模型组、盐酸舍曲林组(10 mg/kg)、红花椒提取物组(200 mg/kg)与青花椒提取物组(200 mg/kg);记录小鼠体质量 W_0 (g) 模型组及

给药组用慢性束缚应激的方式复制抑郁模型,具体方法为:将小鼠放入 50 ml 四周开有通气孔的特制离心管中,用纱布与胶带封住离心管口,连续 8 d,每天 11 h。

1.5 给药与行为学测试 整个实验过程只给予一次药物治疗,具体方法为:造模结束 1 d 后,记录小鼠体质量 W_1 (g)。称取盐酸舍曲林,加橄榄油配成 1 mg/ml 的混悬液;取青花椒和红花椒提取物用橄榄油各配成 20 mg/ml 的混悬液,按 0.1 ml/10 g 灌胃给药,正常组和模型组则同法给予橄榄油。给药后第 1 天进行旷场实验:将小鼠放入长、宽均为 50 cm,高为 40 cm,底部为黑色的敞口木箱中央,记录 6 min 内小鼠进入中央区域次数(central area times, CAT)、中央时间百分比(percentage of central time, PCT)和中央路程百分比(percentage of central distance, PCD)。每只小鼠测试结束后,用 75% 乙醇溶液擦拭箱底,除去上一只小鼠留下的排泄物及气味,待酒精挥干后,再测试下一只小鼠。给药后第 2 天进行强迫游泳实验:将小鼠放入装有 4.5 L 水的 5 L 透明烧杯中,水温(25±2)℃,待小鼠自由游泳适应 2 min 后,记录 6 min 内小鼠的不动时间百分比。每测完一只小鼠更换一次水。

1.6 ELISA 法检测 BDNF、5-HT、GSH 及 NO 的含量 给药后第 3 天,记录小鼠体质量 W_2 (g),用 2% 水合氯醛麻醉小鼠,心尖取血,全血 4℃ 下 10 000 r/min 离心 10 min,取上清液,即得待测液;取血后,处死小鼠并迅速取出小鼠大脑,液氮冷冻 20 min 后移至 -80℃ 冰箱保存。指标测试前,取出小鼠大脑,冰上快速分离皮层,称重 9 g 样品加 2% PBS 溶液 1 ml,匀浆,4℃ 下 10 000 r/min 离心 10 min,取上清液,即得 BDNF、GSH 及 5-HT 待测液;取去除大脑皮层的半脑,称重 10 g 样品加 1 ml 的 NO 提取液,匀浆,4℃ 下 10 000 r/min 离心 10 min,取上清液,即得 NO 待测液。按 ELISA 试剂盒说明书测定上述待测液中 BDNF、5-HT、GSH 及 NO 的含量。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间检验方差齐性后采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 花椒提取物对小鼠体质量的影响 与正常组相比,各组小鼠 W_0 无明显差异($F_{W_0} = 0.80$, $P > 0.05$),各组小鼠 W_1 均降低,表明慢性束缚应激可

致小鼠体质量降低 ($F_{W_1} = 5.39, P < 0.01$)。与模型组相比, 盐酸舍曲林组与红花椒提取物组小鼠 W_2 均增加, 提示红花椒提取物能逆转小鼠体质量的降低 ($F_{W_2} = 4.09, P < 0.05$), 作用效果与盐酸舍曲林相当, 见表 1。

表 1 花椒提取物对小鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	W_0	W_1	W_2
正常	35.78 ± 2.06	36.36 ± 2.07	38.66 ± 3.67
模型	34.20 ± 2.46	32.46 ± 2.56 ^{##}	34.12 ± 2.28 ^{##}
盐酸舍曲林	34.43 ± 2.11	32.69 ± 1.49 ^{##}	36.61 ± 1.73 [*]
红花椒提取物	34.34 ± 2.38	32.78 ± 2.42 ^{##}	36.88 ± 2.48 [*]
青花椒提取物	34.74 ± 1.53	33.07 ± 1.77 ^{##}	35.68 ± 1.62 [#]
F 值	0.80	5.39	4.09
P 值	0.53	0.01	0.01

与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与正常组比较: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

2.2 花椒提取物对小鼠旷场行为的影响 与正常组相比, 模型组 PCT、PCD 及 CAT 均降低 ($P < 0.05, P < 0.01, P < 0.01$), 表明慢性束缚应激可致小鼠焦虑样行为; 与模型组相比, 红花椒提取物组 PCD 和 CAT 均增加 ($F_{PCD} = 5.03, F_{CAT} = 4.25; P < 0.01, P < 0.05$); 盐酸舍曲林组和青花椒提取物组的 PCT、PCD 和 CAT 均增加 ($F_{PCT} = 3.60, F_{PCD} = 5.03, F_{CAT} = 4.25; P < 0.01$); 表明红花椒、青花椒提取物均可改善小鼠焦虑样行为, 作用效果同盐酸舍曲林。见表 2。

表 2 花椒提取物对小鼠旷场行为的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	PCT (%)	PCD (%)	CAT (次)
正常	8.05 ± 5.88	15.69 ± 7.76	27.67 ± 10.52
模型	3.90 ± 3.26 [#]	7.13 ± 6.25 ^{##}	12.67 ± 12.71 ^{##}
盐酸舍曲林	9.71 ± 4.14 ^{**}	15.55 ± 4.64 ^{**}	28.00 ± 9.68 ^{**}
红花椒提取物	7.48 ± 2.22	14.15 ± 3.27 ^{**}	22.44 ± 7.67 [*]
青花椒提取物	9.85 ± 2.31 ^{**}	17.68 ± 3.99 ^{**}	27.89 ± 6.23 ^{**}
F 值	3.60	5.03	4.25
P 值	0.01	0.01	0.01

与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与正常组比较: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

2.3 花椒提取物对小鼠强迫游泳不动时间百分比的影响 如图 1 所示, 与正常组相比, 模型组不动时间百分比增加 ($P < 0.05$), 表明慢性束缚应激可致小鼠抑郁样行为; 与模型组相比, 盐酸舍曲林组、红花椒提取物组及青花椒提取物组均能降低小鼠不动时间百分比 ($F = 3.599; P < 0.05, P < 0.05, P < 0.01$), 提示红花椒提取物和青花椒提取物均能改

善小鼠的抑郁样行为, 作用效果与盐酸舍曲林相当。

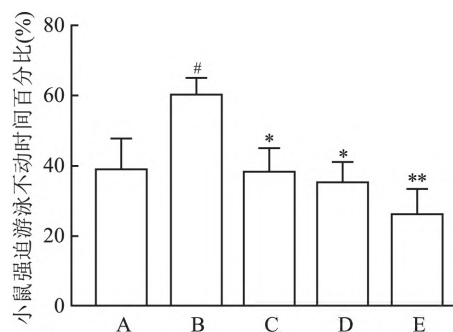


图 1 花椒提取物对小鼠强迫游泳不动时间百分比的影响 ($n = 9$)

A: 正常组; B: 模型组; C: 盐酸舍曲林组; D: 红花椒提取物组; E: 青花椒提取物组; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与正常组比较: [#] $P < 0.05$

2.4 花椒提取物对小鼠血清和皮层中 BDNF 的影响 血清 BDNF 水平: 与正常组相比, 模型组、红花椒提取物组和青花椒提取物组均降低 ($P < 0.01, P < 0.01, P < 0.05$); 与模型组相比, 红花椒提取物组和青花椒提取物组均无明显变化 ($F_{血清} = 5.467, P > 0.05$); 红花椒提取物组较盐酸舍曲林组有差异 ($P < 0.05$), 表明前者作用较后者弱, 见图 2a; 皮层 BDNF 水平: 与正常组相比, 模型组降低 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 盐酸舍曲林组和红花椒提取物组均增加 ($F_{皮层} = 9.893, P < 0.01$), 提示红花椒提取物抗抑郁作用与改善小鼠大脑皮层中的 BDNF 水平有关, 作用效果与盐酸舍曲林相当, 见图 2b。

2.5 花椒提取物对小鼠血清和皮层中 5-HT 的影响 如图 3 所示, 与正常组相比, 模型组小鼠血清和皮层中 5-HT 水平均降低 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 红花椒提取物组小鼠血清和皮层中 5-HT 水平均增加 ($F_{血清} = 3.121, F_{皮层} = 2.105; P < 0.05$), 表明红花椒提取物抗抑郁作用与改善小鼠血清和皮层中的 5-HT 水平有关; 青花椒提取物组小鼠皮层中 5-HT 的水平增加 ($F_{皮层} = 2.105, P < 0.05$), 血清中无明显变化, 提示青花椒提取物抗抑郁作用与改善小鼠皮层中 5-HT 水平有关, 两花椒提取物改善血清或皮层中 5-HT 水平的作用与盐酸舍曲林相当。

2.6 花椒提取物对小鼠血清和皮层中 GSH 的影响 如图 4 所示, 与正常组相比, 模型组小鼠血清和皮层中 GSH 水平均降低 ($P < 0.01, P < 0.05$); 与模型组相比, 红花椒提取物组小鼠血清和皮层中 GSH 水平均改善 ($F_{血清} = 12.271, F_{皮层} = 2.664; P < 0.01$), 表明红花椒提取物抗抑郁作用与增加小鼠

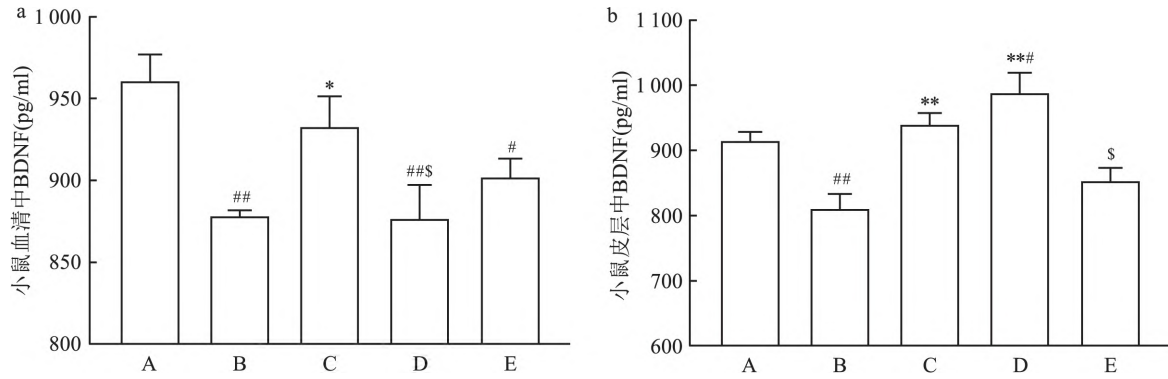


图2 花椒提取物对小鼠血清中和皮层中 BDNF 的影响 (n = 5)

a: 花椒提取物对小鼠血清中 BDNF 水平的影响; b: 花椒提取物对小鼠皮层中 BDNF 水平的影响; A: 正常组; B: 模型组; C: 盐酸舍曲林组; D: 红花椒提取物组; E: 青花椒提取物组; 与模型组比较: * P < 0.05, ** P < 0.01; 与正常组比较: # P < 0.05, ## P < 0.01; 与盐酸舍曲林组比较: § P < 0.05

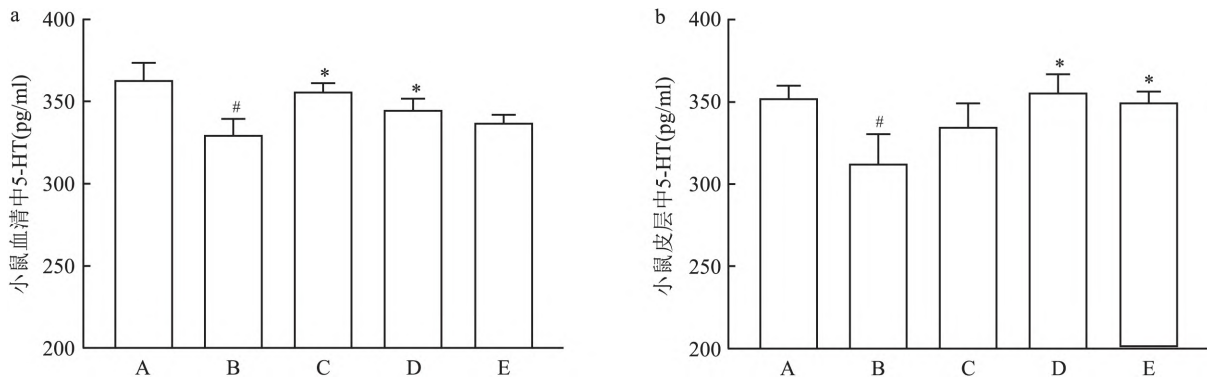


图3 花椒提取物对小鼠血清中和皮层中 5-HT 的影响 (n = 5)

a: 花椒提取物对小鼠血清中 5-HT 水平的影响; b: 花椒提取物对小鼠皮层中 5-HT 水平的影响; A: 正常组; B: 模型组; C: 盐酸舍曲林组; D: 红花椒提取物组; E: 青花椒提取物组; 与模型组比较: * P < 0.05; 与正常组比较: # P < 0.05

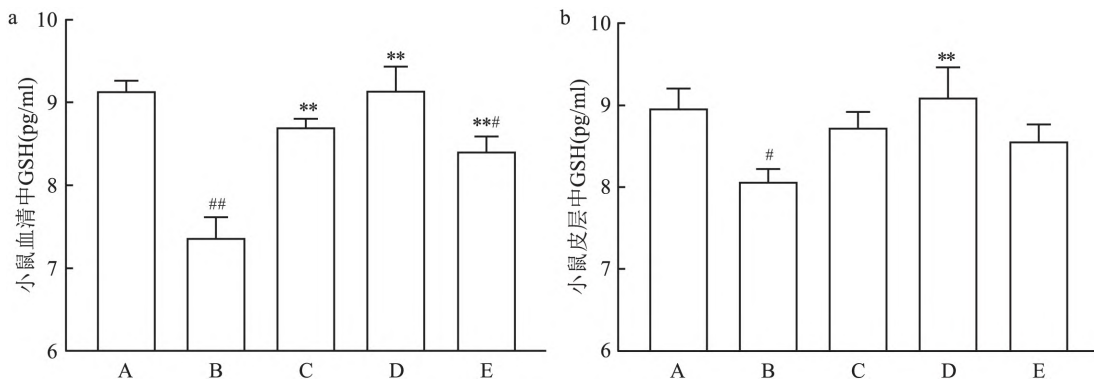


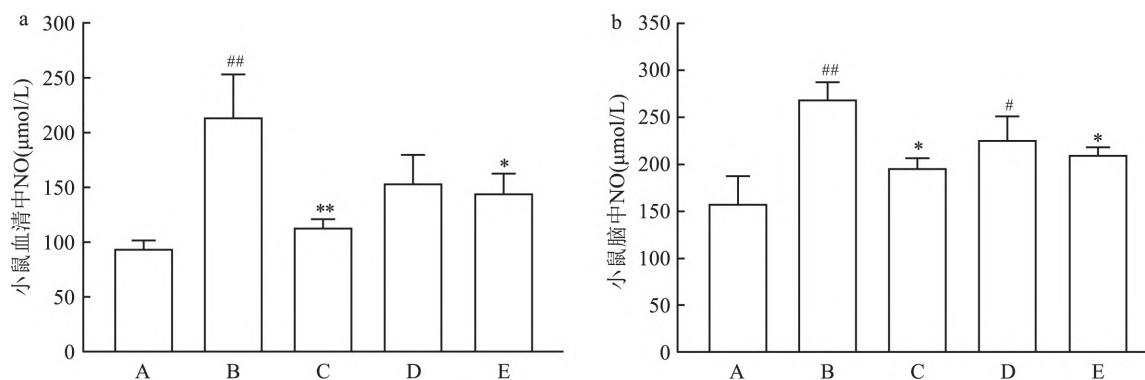
图4 花椒提取物对小鼠血清中和皮层中 GSH 的影响 (n = 5)

a: 花椒提取物对小鼠血清中 GSH 水平的影响; b: 花椒提取物对小鼠皮层中 GSH 水平的影响; A: 正常组; B: 模型组; C: 盐酸舍曲林组; D: 红花椒提取物组; E: 青花椒提取物组; 与模型组比较: ** P < 0.01; 与正常组比较: # P < 0.05, ## P < 0.01

血清和皮层中 GSH 的水平密切相关; 盐酸舍曲林组和青花椒提取物组小鼠血清中 GSH 的水平均增加 (F_{血清} = 12.271, P < 0.01), 皮层中 GSH 的水平均

无明显变化, 提示青花椒提取物的抗抑郁作用与改善血清中 GSH 水平有关。

2.7 花椒提取物对小鼠血清和脑中 NO 的影响

图5 花椒提取物对小鼠血清和脑中 NO 的影响 ($n=5$)

a: 花椒提取物对小鼠血清中 NO 水平的影响; b: 花椒提取物对小鼠脑中 NO 水平的影响; A: 正常组; B: 模型组; C: 盐酸舍曲林组; D: 红花椒提取物组; E: 青花椒提取物组; 与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与正常组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

如图 5 所示,与正常组相比,模型组小鼠血清和脑中的 NO 的水平均增加 ($P < 0.01$);与模型组相比,青花椒提取物组小鼠血清和脑中的 NO 的水平均降低 ($F_{血清} = 3.881, F_{脑} = 4.161, P < 0.05$) 表明青花椒提取物的抗抑郁作用与降低 NO 水平密切相关,且作用与盐酸舍曲林相当;红花椒提取物组小鼠血清和脑中的 NO 水平只呈现出降低的趋势。

3 讨论

抑郁症的发病率逐年增加,严重威胁人类生命健康^[4],盐酸舍曲林作为一线抗抑郁药物,具有较好的疗效,在临床被广泛应用,有研究^[5-6]表明其治疗效果与文拉法辛相当,治疗总有效率达 83.33%,但其也具有可累及神经系统、循环系统等全身多个重要系统器官,且为迟发型的不良反应。近年来,天然产物因其安全性高,从中筛选抗抑郁药物逐渐受到重视,五乙酰栀子苷、姜黄素等正广泛开展抗抑郁研究,结果表明两者均具有较好的抗抑郁作用,其中五乙酰栀子苷可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA) 轴,进而改善慢性轻度不可预见性应激所致大鼠抑郁行为^[7-8]。花椒是一种药食同源的日常调味品,安全性高,有研究^[3]表明其根部提取物具有较好的抗抑郁作用,具有深入研究的价值。

慢性束缚应激是使小鼠长时间束缚于密闭环境,最终感到逃脱无望而产生类似人类绝望、乏力等症状,广泛用于复制小鼠抑郁模型。旷场实验常用于评价焦虑状态,强迫游泳则广泛用于评价抑郁状态。本研究通过慢性束缚应激复制抑郁模型,经旷场及强迫游泳实验评价小鼠焦虑和抑郁状态,结果

表明慢性束缚应激可致小鼠体质量降低,并产生典型的焦虑和抑郁样行为;较模型组,红花椒提取物可逆转慢性束缚应激所致小鼠的体质量降低,且给药组均能改善抑郁小鼠异常的行为学指标。

抑郁是一种复杂的精神疾病,具体发病机制尚不清楚,但增加 5-HT 水平,对改善抑郁症状有明确的疗效。BDNF 具有调节和保护 5-HT 和多巴胺能神经元的作用,是两种神经元的重要调控物质^[9],上调抑郁模型大鼠海马区 BDNF 的表达可促进 5-HT 的水平增加。NO 含量显著增加,负反馈抑制四氢生物蝶呤的合成,进而影响 5-HT 的生物合成,降低 NO 水平,可改善 5-HT 水平;而且 NO 能使 HPA 轴亢进,进而导致抑郁;钩藤总生物碱能通过 HPA 轴降低肿瘤坏死因子及 NO 的水平,明显改善小鼠的抑郁行为^[10]。因此改善抑郁小鼠的 5-HT 和 BDNF,降低 NO 水平可明显改善抑郁症状。除此,增加大鼠血清和皮质部位 GSH 的水平,也可改善模型大鼠抑郁样行为^[11]。本研究结果表明,按本研究方法制备的两受试物均能不同程度地改善上述因子水平,从而发挥一定的抗抑郁作用。

综上,按本研究方法制备的青花椒和红花椒提取物均表现出一定的抗抑郁作用,是筛选抗抑郁生物碱单体的理想原料。本研究的受试物为混合物,作用机制较复杂,清楚地阐明其抗抑郁机制比较困难,故只对其进行了抗抑郁的初步评价。对其抗抑郁的具体机制,还有待于后期进一步对两受试物中的主要化学成分分离以及各成分的药理研究。

参考文献

[1] 郑星星,刘嘉辉,刘明辉,等. 欧前胡素抗抑郁作用及机制研

- 究[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 101-5.
- [2] 吕双, 陈佳欢, 张涛, 等. 花椒果皮化学成分分离鉴定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 133-8.
- [3] Barua C C, Haloi P, Saikia B, et al. Zanthoxylum alatum abrogates lipopolysaccharide-induced depression-like behaviours in mice by modulating neuroinflammation and monoamine neurotransmitters in the hippocampus[J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 245-52.
- [4] Baggio S, Dupuis M, Wolff H, et al. Associations of lack of voluntary private insurance and out-of-pocket expenditures with health inequalities. Evidence from an international longitudinal survey in countries with universal health coverage[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204666.
- [5] 张洪银. 文拉法辛与舍曲林治疗抑郁的效果对比观察[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(41): 159-61.
- [6] 卢旗旗, 阎玺庆, 王瑞. 舍曲林药物不良反应文献分析[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(2): 17-20.
- [7] 薄秀梅, 贺玲, 张荣丽, 等. 姜黄素对脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为的影响及机制[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(7): 1064-8.
- [8] 赵霞, 蔡莉, 李荣, 等. 五乙酰栀子苷对 CUMS 大鼠抑郁行为及其对 HPA 轴的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(8): 1164-8.
- [9] Jin H J, Pei L, Li Y N, et al. Alleviative effects of fluoxetine on depressive-like behaviors by epigenetic regulation of BDNF gene transcription in mouse model of post-stroke depression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-15.
- [10] 刘松林, 徐玉秀, 黄燕俊, 等. 钩藤总生物碱对慢性束缚应激小鼠的抗抑郁作用[J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(1): 72-6.
- [11] 罗杰, 刘小波, 吕红君, 等. 逍遥散对抑郁大鼠的行为学及抗氧化作用的影响[J]. 中成药, 2019, 41(12): 2869-75.

Antidepressant effects of extracts from *Zanthoxylum bungeanum* and *Zanthoxylum schinifolium* in mice exposed to chronic restraint stress

Tan Bangyin^{1,2}, Yu Haofei², Xie Jianping³, Zhang Suting¹, Wang Jing¹,
Yin Wenyao¹, Ding Caifeng², Zhang Rongping², Guo Ying¹, Zhang Lanchun²

(¹School of Basic Medical Sciences, Kunming Medical University, Kunming 650500; ²School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Dept of Laboratory Animal Kunming Medical University Kunming 650500; ³Library of Yunnan Minzu University Kunming 650500)

Abstract Objective To study the antidepressant effects of extracts from *Zanthoxylum bungeanum* and *Zanthoxylum schinifolium* in mice exposed in chronic restraint stress. **Methods** 45 mice of SPF male ICR were randomly divided into five groups: normal group, model group, sertraline hydrochloride group, *Zanthoxylum bungeanum* extract group and *Zanthoxylum schinifolium* extract group, with 9 mice in each group. Except for the normal group, mice in all groups were chronically restrained to establish the depressive model. The normal group and model group were given olive oil by intragastric administration, and other groups were given sertraline hydrochloride (10 mg/kg), *Zanthoxylum bungeanum* extract (200 mg/kg) and *Zanthoxylum schinifolium* extract (200 mg/kg), respectively. The behaviors of mice in each group were evaluated by open-field test and forced swimming test. The levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), 5-hydroxytryptophan (5-HT), glutathione (GSH) and nitric oxide (NO) in serum and brain were determined by ELISA. **Results** Compared with model group, *Zanthoxylum bungeanum* extract could reduce the percentage of immobility time in forced swimming test, increase the level of cortical BDNF, and improve the levels of 5-HT and GSH in cortex and serum, with statistical significance ($P < 0.05$). *Zanthoxylum schinifolium* extract could improve the behavior of mice in open field test and forced swimming test, increase the levels of cortex 5-HT and serum GSH, and decrease the contents of NO in serum and cortex. **Conclusion** The extracts of *Zanthoxylum bungeanum* and *Zanthoxylum schinifolium* can improve the depression-like behaviors of mice exposed to chronic restraint stress.

Key words *Zanthoxylum bungeanum*; *Zanthoxylum schinifolium*; depression; chronic restraint stress