

网络出版时间: 2024-12-26 14:17:11 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20241226.1135.011>

## 四氢姜黄素及其纳米制剂对脂多糖诱导的抑郁小鼠的改善作用

谭 慧<sup>1\*</sup>, 李远萍<sup>1\*</sup>, 孟靖源<sup>1</sup>, 马滕滕<sup>1</sup>, 杨 艳<sup>1</sup>, 杨正茂<sup>2</sup>, 马加庆<sup>1</sup>, 谢建平<sup>3</sup>, 郭 英<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 昆明医科大学基础医学院药理学系, 昆明 650500; <sup>2</sup> 浦瑞生物医药技术

有限公司, 湖州 313000; <sup>3</sup> 云南民族大学图书馆技术服务部, 昆明 650500)

**摘要** 目的 研究四氢姜黄素(THC)和纳米四氢姜黄素(THCN)的抗抑郁作用及机制。方法 将46只雄性ICR小鼠随机分为Con组、脂多糖(LPS)组、THC组、THCN组和舍曲林(SER)组。采用腹腔注射LPS建立小鼠抑郁模型。采用旷场实验和强迫游泳实验评估小鼠的焦虑及抑郁样行为; 髓鞘染色法检测长期实验小鼠前额皮层脱髓鞘程度; 免疫荧光法检测短期实验小鼠前额皮层和海马组织中胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和Toll样受体4(TLR4)表达水平。结果 与Con组相比, 长期和短期实验LPS组小鼠焦虑抑郁样行为均增加( $P < 0.05$ ); 长期实验LPS组小鼠脱髓鞘程度增加( $P < 0.01$ ); 短期实验LPS组小鼠GFAP表达减少( $P < 0.01$ ), TLR4表达增加( $P < 0.05$ ), THC组小鼠TLR4表达减少( $P < 0.01$ ), THCN组前额皮层的GFAP表达减少( $P < 0.01$ ), TLR4表达增加( $P < 0.05$ )。与LPS组相比, 长期实验THC组小鼠抑郁样行为减少( $P < 0.05$ ), THCN组和SER组小鼠焦虑抑郁样行为减少( $P < 0.05$ ), 短期实验THC组、THCN组小鼠焦虑抑郁样行为减少( $P < 0.05$ ); 长期实验THC组、THCN组和SER组小鼠脱髓鞘程度均减少( $P < 0.05$ ); 短期实验THC组GFAP表达增加( $P < 0.05$ ), TLR4表达减少( $P < 0.05$ ), THCN组GFAP表达增加( $P < 0.05$ )。与THC组相比, 长期实验THCN组、SER组焦虑样行为减少( $P < 0.05$ ); 短期实验THCN组前额皮层的GFAP表达减少( $P < 0.05$ ), 海马DG区TLR4表达增加( $P < 0.01$ )。结论 THC和THCN均能改善脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为和脱髓鞘化, THC的抗抑郁机制可能与下调TLR4、增加GFAP有关, THCN的抗抑郁机制可能与增加GFAP有关。

**关键词** 四氢姜黄素; 抑郁症; Toll样受体4; 胶质纤维酸性蛋白; 髓鞘; 脂多糖

**中图分类号** R 965.1

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2025)01-0079-08

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.01.011

抑郁症是一种常见的精神疾病, 主要症状包括长时间的情绪低落、兴趣减低、食欲下降、睡眠紊乱、思维迟缓、认知功能损害等。炎症与抑郁症的病理生理学息息相关<sup>[1]</sup>。Toll样受体4(toll like receptor 4 protein, TLR4)信号通路是经典的神经炎症通路, 在脱髓鞘和神经胶质细胞活化以及凋亡中起着重要作用, 与抑郁症的发生发展密切相关<sup>[2-4]</sup>。抑制TLR4信号通路活化可以减轻神经炎症, 从而改善抑郁样行为<sup>[5]</sup>。四氢姜黄素(tetrahydrocurcumin, THC)具有抗氧化、抗炎和抗癌等药理作用<sup>[6]</sup>。已有研究<sup>[7-8]</sup>报道, THC可以改善慢性束缚应激小鼠的

抑郁样行为, 但具体抗抑郁作用机制仍有待研究。该研究旨在初步探索THC及其纳米制剂对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的抑郁小鼠行为、髓鞘的影响以及作用机制。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** SPF级ICR雄性小鼠46只, 4~5周龄, 体质量18~22 g, 购于昆明医科大学动物实验中心。许可证编号: SCXK(滇)K2020-0004。小鼠适应性饲养1周后进行行为学实验。该实验获得昆明医科大学伦理审查委员会批准, 动物实验伦理号: kmmu20240223。

**1.1.2 实验试剂与仪器** THC(批号: 20230101)、纳米四氢姜黄素(tetrahydrocurcumin nanoparticle, THCN)(批号: 20230101)由湖州浦瑞生物医药公司生产; LPS由北京博奥拓达公司生产(货号: L2880D); 盐酸舍曲林片(sertraline, SER)由大连辉瑞制药公司生产(批号: FX3423); 劳克坚牢蓝(luxol fast blue, LFB)髓鞘染色试剂盒购自美国Abcam公

2024-11-21 接收

**基金项目:** 国家自然科学基金(编号: 82060650); 云南省科技厅科技计划项目(编号: 202405AC350045)

**作者简介:** 谭 慧, 女, 硕士研究生;

郭 英, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: guoying@kmmu.edu.cn;

谢建平, 男, 硕士, 副研究员, 通信作者, E-mail: 26328188@qq.com

\* 对本文具有同等贡献

司(货号: ab150675); TLR4 一抗(货号: AF7017) 和 FITC 二抗(货号: S0007) 均购自美国 Affinity 公司; 胶质纤维酸性蛋白( glial fibrillary acidic protein, GFAP) 抗体购自杭州华安生物公司(货号: EM140707); Cy3 二抗购自广州爱博泰克生物科技公司(货号: AS007); DAPI 购自北京索莱宝公司(货号: S2110)。徕卡正置显微镜(型号: DM4000B) 购于德国 Leica 公司; 荧光倒置显微镜(型号: Axio ob-SERver. Z1) 购于德国 ZEISS 公司。

## 1.2 方法

1.2.1 小鼠抑郁模型的建立及给药方法 参照文献<sup>[8]</sup>, 每日腹腔注射 LPS 建立小鼠抑郁模型(长期给药实验: 2 mg/kg, 5 d; 短期给药实验: 4 mg/kg, 3 d)。长期给药实验将小鼠随机分为 5 组: 正常(Con)组、模型(LPS)组、THC 组、THCN 组、阳性对照(SER)组, 每组 6 只, Con 组和 LPS 组给予等量的蒸馏水, THC 和 THCN 组每日分别灌胃 THC 和 THCN 10 mg/kg, 连续 21 d, SER 组灌胃 SER 10 mg/kg, 连续 10 d。短期给药实验将小鼠随机分为 4 组: Con 组、LPS 组、THC 组、THCN 组, 每组 4 只, THC 和 THCN 组每日分别灌胃 THC 和 THCN 40 mg/kg, 连续 3 d。

1.2.2 小鼠的焦虑抑郁样行为测定 参照文献<sup>[10]</sup>, 于最后一次注射 LPS 24 h 后进行旷场实验和强迫游泳实验。在旷场实验中通过 SMART 3.0 记录小鼠 6 min 内的活动情况, 并分析小鼠的中心区域运动时间百分比、中心区域运动路程百分比和穿梭次数。把旷场实验结束 1 h 后的小鼠置于水深 20 cm, 水温控制在(25 ± 2) °C 的玻璃缸中强迫游泳, 实验总时间为 6 min, 小鼠的不动状态判定标准为: 小鼠放弃挣扎, 在水中漂浮, 四肢和尾部基本保持不动, 只做必要的动作使其头部露出水面。由实验人员通过观察强迫游泳实验视频统计后 4 min 的不动时间, 并分析小鼠不动时间占总时间的百分比。通过这些行为学实验评定小鼠的焦虑抑郁样程度。

1.2.3 LFB 髓鞘染色法检测前额皮层脱髓鞘程度 行为学检测后对小鼠进行麻醉, 灌流后取脑, 用 4% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋并切片, 按照 LFB 髓鞘染色试剂盒的要求进行操作。选择每个样本同一区域统计髓鞘数量和髓鞘长度。

1.2.4 免疫荧光实验测定前额皮层和海马组织的 GFAP、TLR4 蛋白表达水平 取小鼠脑组织切片, 经二甲苯脱蜡复水处理后, 置于枸橼酸钠抗原修复液中煮沸 15 min, 10% 山羊血清封闭 1 h, 滴加一抗(稀

释比例参照说明书), 4 °C 孵育过夜, 加相应的 Cy3 二抗或者 FITC 二抗, 室温孵育 2 h, 用含 DAPI 的封片剂染核封片, 避光晾干。在荧光显微镜下采集图片, 对图片进行统计分析, 计算样本的 GFAP、TLR4 平均荧光强度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 进行分析, GraphPad Prism 9 作图, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间总体比较用单因素方差分析, 进一步两两组间比较采用 LSD-*t* 事后检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 THC 及其纳米制剂对小鼠焦虑样行为的影响

长期实验中, 与 Con 组相比, LPS 组旷场实验中心区域时间百分比、中心区域运动路程百分比差异均无统计学意义, 仅穿梭次数减少( $P = 0.009$ ); 与 LPS 组相比, THC 组各指标差异均无统计学意义; THCN 组中心区域运动路程百分比( $P = 0.006$ )、穿梭次数增加( $P = 0.006$ ); SER 组以上指标皆增加( $P = 0.008$ ,  $P = 0.009$ ,  $P = 0.004$ ); 与 THC 组相比, THCN 组( $P = 0.047$ )、SER 组( $P = 0.031$ )穿梭次数增加。见表 1。

短期实验中, 与 Con 组比较, LPS 组中心区域时间百分比( $P = 0.009$ )、中心区域运动路程百分比( $P = 0.012$ )、穿梭次数均减少( $P = 0.001$ ); 与 LPS 组比较, THC 组( $P = 0.002$ ,  $P = 0.003$ ,  $P < 0.01$ )、THCN 组的上述指标均有增加( $P = 0.021$ ,  $P = 0.040$ ,  $P = 0.003$ )。见表 2。

表 1 长期给药实验中 5 组小鼠在旷场实验中焦虑样行为的比较( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of the anxiety-like behavior of five groups of mice in open field test in the long-term experiment ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

| Groups         | Time in center zone (%)     | Distance in center zone (%) | Zone transition number           |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Con            | 11.36 ± 7.33                | 18.59 ± 6.16                | 54.00 ± 22.06                    |
| LPS            | 4.82 ± 2.51                 | 10.95 ± 6.94                | 25.17 ± 11.77**                  |
| THC            | 7.20 ± 3.50                 | 15.69 ± 5.64                | 34.33 ± 16.48                    |
| THCN           | 14.27 ± 7.72                | 23.60 ± 8.45 <sup>##</sup>  | 55.67 ± 14.68 <sup>##&amp;</sup> |
| SER            | 18.23 ± 13.67 <sup>##</sup> | 22.90 ± 8.57 <sup>##</sup>  | 57.67 ± 21.23 <sup>##&amp;</sup> |
| <i>F</i> value | 2.719                       | 3.139                       | 4.135                            |
| <i>P</i> value | 0.052                       | 0.032                       | 0.010                            |

\*\*  $P < 0.01$  vs Con group; <sup>##</sup>  $P < 0.01$  vs LPS group; <sup>&</sup>  $P < 0.05$  vs THC group.

### 2.2 THC 及其纳米制剂对小鼠抑郁样行为的影响

长期实验中, 单因素方差分析显示各组强迫游泳

表2 短期给药实验中4组小鼠在旷场实验中  
焦虑样行为的比较( $n=4, \bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of the anxiety-like behavior of four groups of mice in open field test in the short-term experiment ( $n=4, \bar{x} \pm s$ )

| Groups  | Time in center<br>zone (%) | Distance in center<br>zone (%) | Zone transition<br>number |
|---------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Con     | $7.78 \pm 2.35$            | $15.78 \pm 1.78$               | $42.25 \pm 5.06$          |
| LPS     | $1.44 \pm 0.24^{**}$       | $6.04 \pm 1.15^*$              | $9.00 \pm 1.16^{**}$      |
| THC     | $9.61 \pm 3.16^{##}$       | $17.91 \pm 5.96^{##}$          | $51.25 \pm 18.14^{##}$    |
| THCN    | $6.79 \pm 4.13^{\#}$       | $13.59 \pm 6.77^{\#}$          | $38.00 \pm 11.78^{##}$    |
| F value | 6.043                      | 4.983                          | 10.802                    |
| P value | 0.009                      | 0.018                          | 0.001                     |

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs Con group;  $^{\#}P < 0.05$ ,  $^{##}P < 0.01$  vs LPS group.

不动时间百分比差异具有统计学意义( $F = 6.632$ ,  $P = 0.001$ )。进一步分析结果显示,与 Con 组比较,LPS 组强迫游泳实验的不动时间百分比增加 [ $15.28 \pm 8.17$ ] % vs [ $3.82 \pm 1.07$ ] %,  $P < 0.001$ ];与 LPS 组比较,THC 组、THCN 组和 SER 组小鼠的不动时间百分比减少 [ $6.11 \pm 4.86$ ]、 $[4.44 \pm 2.47]$ 、 $[4.79 \pm 2.25]$  % vs [ $15.28 \pm 8.17$ ] %;  $P = 0.002$ ,  $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ]。

短期实验中,单因素方差分析显示各组强迫游泳不动时间百分比差异具有统计学意义( $F = 8.813$ ,  $P = 0.002$ )。进一步分析结果显示,与 Con 组比较,LPS 组强迫游泳实验的不动时间百分比增加 [ $10.63 \pm 2.98$ ] % vs [ $2.19 \pm 0.52$ ] %;  $P = 0.001$ ];与 LPS 组比较,THC 组、THCN 组小鼠的不动时间百分比减少 [ $5.63 \pm 4.16$ ]、 $[2.50 \pm 1.18]$  % vs [ $10.63 \pm 2.98$ ] %;  $P = 0.020$ ,  $P = 0.001$ ]。

2.3 THC 及其纳米制剂对小鼠前额皮层脱髓鞘的影响 长期给药实验中,与 Con 组相比,LPS 组的髓鞘数量和髓鞘长度减少( $P < 0.01$ );与 LPS 组相比,THC 组、THCN 组和 SER 组的髓鞘数量和髓鞘长度均增加( $P < 0.05$ )。见图 1。

2.4 THC 及其纳米制剂对小鼠前额皮层中 GFAP、TLR4 蛋白表达的影响 短期实验中,单因素方差分析显示各组 GFAP 和 TLR4 表达差异具有统计学意义( $F = 11.406$ ,  $P = 0.003$ ;  $F = 6.014$ ,  $P = 0.019$ )。进一步分析结果显示,与 Con 组相比,LPS 组和 THCN 组的 GFAP 平均免疫荧光强度减少( $P < 0.01$ ),TLR4 平均免疫荧光强度增加( $P < 0.05$ );与 LPS 组相比,THC 组的 GFAP 平均免疫荧光强度增加,TLR4 平均免疫荧光强度减少( $P < 0.05$ );与 LPS 组相比,THCN 组上述指标差异均无统计学意义;与 THC 组相比,THCN 组 GFAP 平均免疫荧光强度减少( $P < 0.05$ )。见图 2。

2.5 THC 及其纳米制剂对小鼠海马组织中 GFAP、TLR4 蛋白表达的影响 与 Con 组相比,LPS 组海马 CA1、CA2 区的 GFAP 平均免疫荧光强度减少( $P < 0.05$ );与 LPS 组相比,THC 组海马 CA1、CA2、CA3 和 DG 区的 GFAP 平均免疫荧光强度增加( $P < 0.05$ ),THCN 组在 CA2 区 GFAP 平均免疫荧光强度增加( $P < 0.05$ )。见图 3 及表 5。

与 Con 组相比,LPS 组海马 DG 区的 TLR4 平均免疫荧光强度增加( $P < 0.05$ ),THC 组海马 CA3、DG 区的 TLR4 平均免疫荧光强度减少( $P < 0.05$ );与 LPS 组相比,THC 组的海马 DG 区 TLR4 平均免

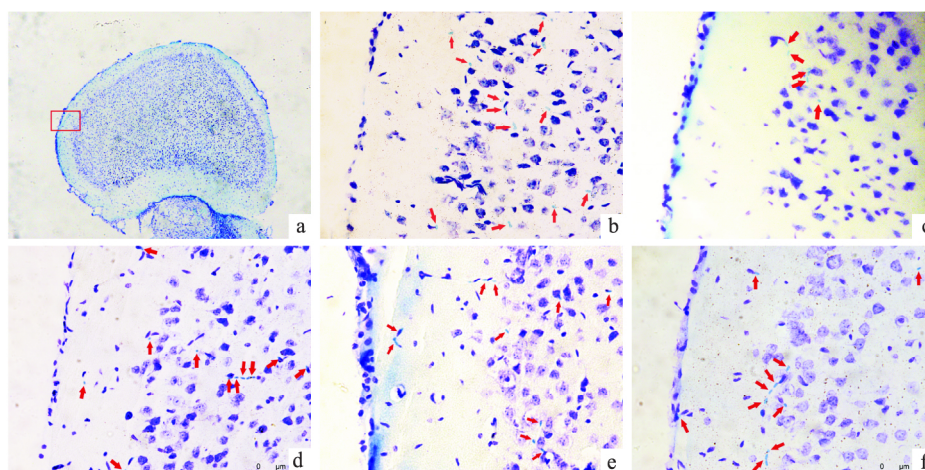


图1 长期给药实验中5组小鼠在前额皮层中脱髓鞘程度的比较

Fig.1 Comparison of the degree of demyelination in the prefrontal cortex of five groups of mice in the long-term experiment

a: PFC zone  $\times 100$ ; b: Con group  $\times 400$ ; c: LPS group  $\times 400$ ; d: THC group  $\times 400$ ; e: THCN group  $\times 400$ ; f: SER group  $\times 400$ ; Red arrows: Indicate myelin sheath.

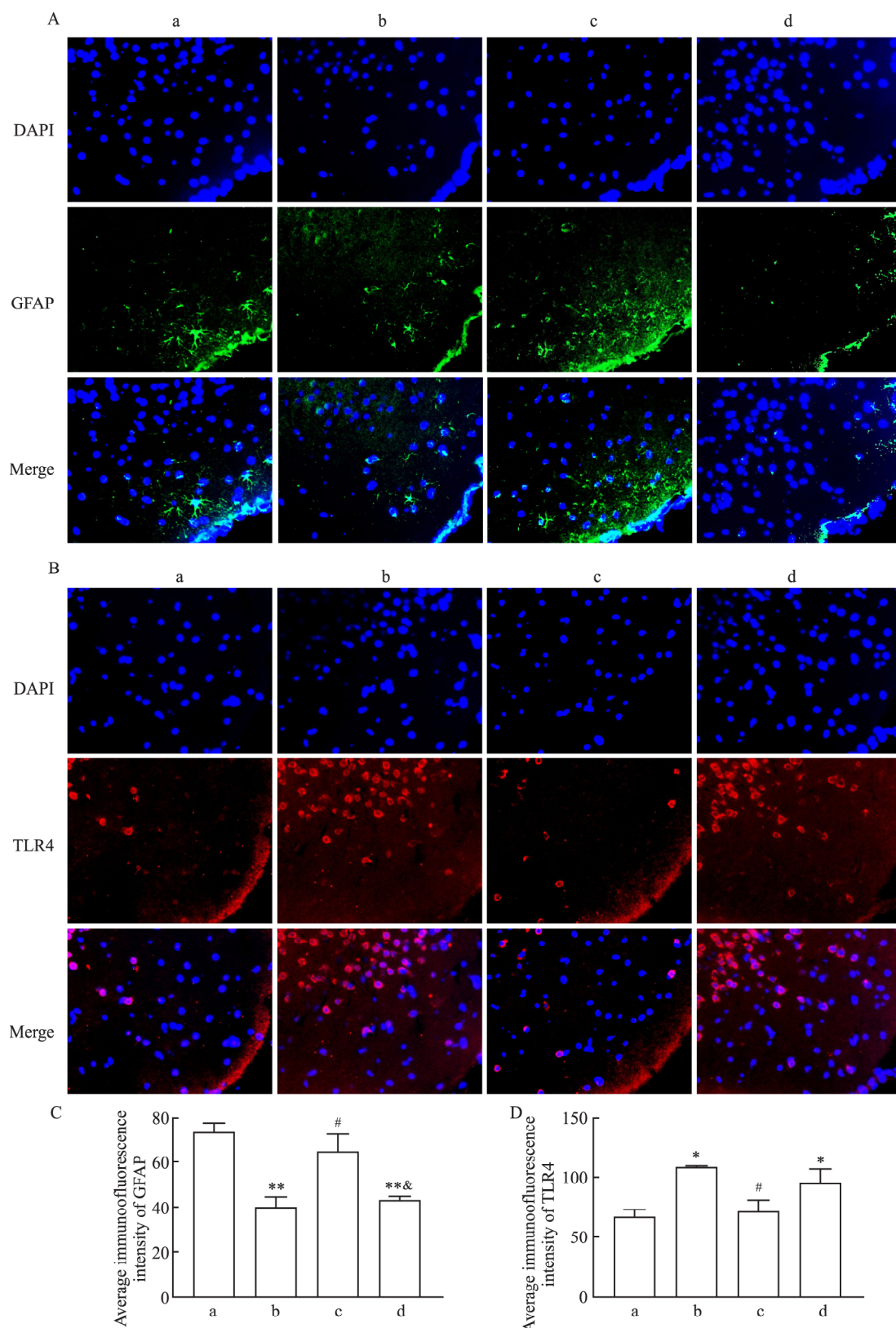


图2 短期给药实验中4组小鼠前额皮层中GFAP和TLR4平均免疫荧光强度的比较

Fig. 2 Comparison of the average immunofluorescence intensity of GFAP and TLR4 in the prefrontal cortex of four groups of mice in the short-term experiment

A: Immunofluorescence of GFAP in the prefrontal cortex  $\times 400$ ; B: Immunofluorescence of TLR4 in the prefrontal cortex  $\times 400$ ; C,D: Comparison of the average immunofluorescence intensity of GFAP, TLR4 in the prefrontal cortex of each group; a: Con group; b: LPS group; c: THC group; d: TH-CN group; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs Con group; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$  vs LPS group; &  $P < 0.05$  vs THC group.



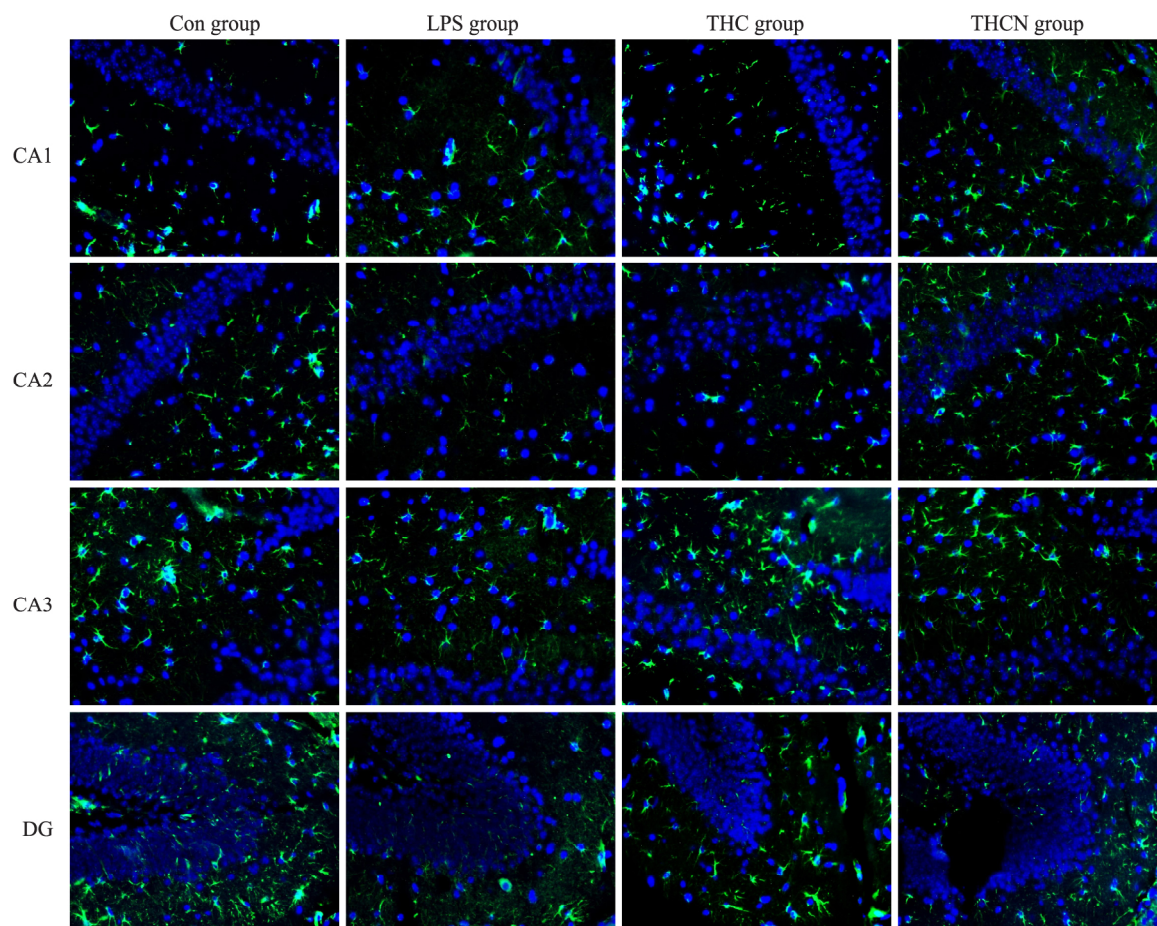


图3 短期给药实验中海马组织的 GFAP 免疫荧光图 ×400

Fig. 3 Immunofluorescence images of GFAP in hippocampus in the short-term experiment ×400

表5 短期给药实验中4组小鼠海马组织中 GFAP 平均免疫荧光强度的比较(  $n=3, \bar{x} \pm s$  )Tab. 5 Comparison of the average immunofluorescence intensity of GFAP in hippocampal tissue of four groups of mice in the short-term experiment (  $n=3, \bar{x} \pm s$  )

| Groups  | CA1             | CA2                       | CA3                         | DG                          |
|---------|-----------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Con     | 105.55 ± 22.59  | 96.40 ± 9.47              | 97.96 ± 19.38               | 85.28 ± 19.49               |
| LPS     | 61.97 ± 24.77*  | 58.37 ± 22.88*            | 73.14 ± 19.74               | 59.25 ± 26.07               |
| THC     | 108.54 ± 12.40* | 96.22 ± 6.55*             | 106.33 ± 16.61 <sup>#</sup> | 100.00 ± 18.73 <sup>#</sup> |
| THCN    | 78.05 ± 16.94   | 91.95 ± 5.80 <sup>#</sup> | 88.38 ± 2.28                | 72.07 ± 4.88                |
| F value | 3.848           | 5.865                     | 2.325                       | 2.562                       |
| P value | 0.057           | 0.020                     | 0.151                       | 0.128                       |

\*  $P < 0.05$  vs Con group; <sup>#</sup>  $P < 0.05$  vs LPS group.

免疫荧光强度减少(  $P < 0.01$  ); 与 THC 组相比, THCN 组的海马 DG 区 TLR4 平均免疫荧光强度增加(  $P < 0.01$  )。见图 4 及表 6。

### 3 讨论

THC 作为一种具有神经保护作用的化合物, 通过调控氧化应激、炎症反应和自噬等生物过程, 在许

表6 短期给药实验中4组小鼠海马组织中 TLR4 平均免疫荧光强度的比较(  $n=3, \bar{x} \pm s$  )Tab. 6 Comparison of the average immunofluorescence intensity of TLR4 in hippocampal tissue of four groups of mice in the short-term experiment (  $n=3, \bar{x} \pm s$  )

| Groups  | CA1            | CA2            | CA3            | DG                                  |
|---------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------|
| Con     | 122.97 ± 3.97  | 121.17 ± 22.47 | 125.50 ± 15.22 | 116.58 ± 4.57                       |
| LPS     | 133.63 ± 12.38 | 130.90 ± 6.53  | 122.59 ± 9.00  | 131.49 ± 3.10*                      |
| THC     | 108.18 ± 22.74 | 110.36 ± 11.63 | 106.05 ± 9.82* | 101.45 ± 9.81* <sup>##</sup>        |
| THCN    | 130.50 ± 11.42 | 124.61 ± 14.33 | 125.31 ± 3.96  | 126.87 ± 6.57 <sup>&amp;&amp;</sup> |
| F value | 1.892          | 1.000          | 2.444          | 12.513                              |
| P value | 0.209          | 0.441          | 0.139          | 0.002                               |

\*  $P < 0.05$  vs Con group; <sup>##</sup>  $P < 0.01$  vs LPS group; <sup>&&</sup>  $P < 0.01$  vs THC group.

多神经病变中起到重要作用。研究<sup>[7-11]</sup>表明, THC 可能通过减轻神经炎症改善小鼠的抑郁样行为。LPS 作为炎症的诱导剂, 腹腔注射 LPS 能够诱导小鼠出现抑郁样行为。通常在 LPS 注射后 24 h 进行行为学实验以评估抑郁模型<sup>[12]</sup>。长期给药及短期给药实验结果显示, LPS 处理后的小鼠旷场实验中

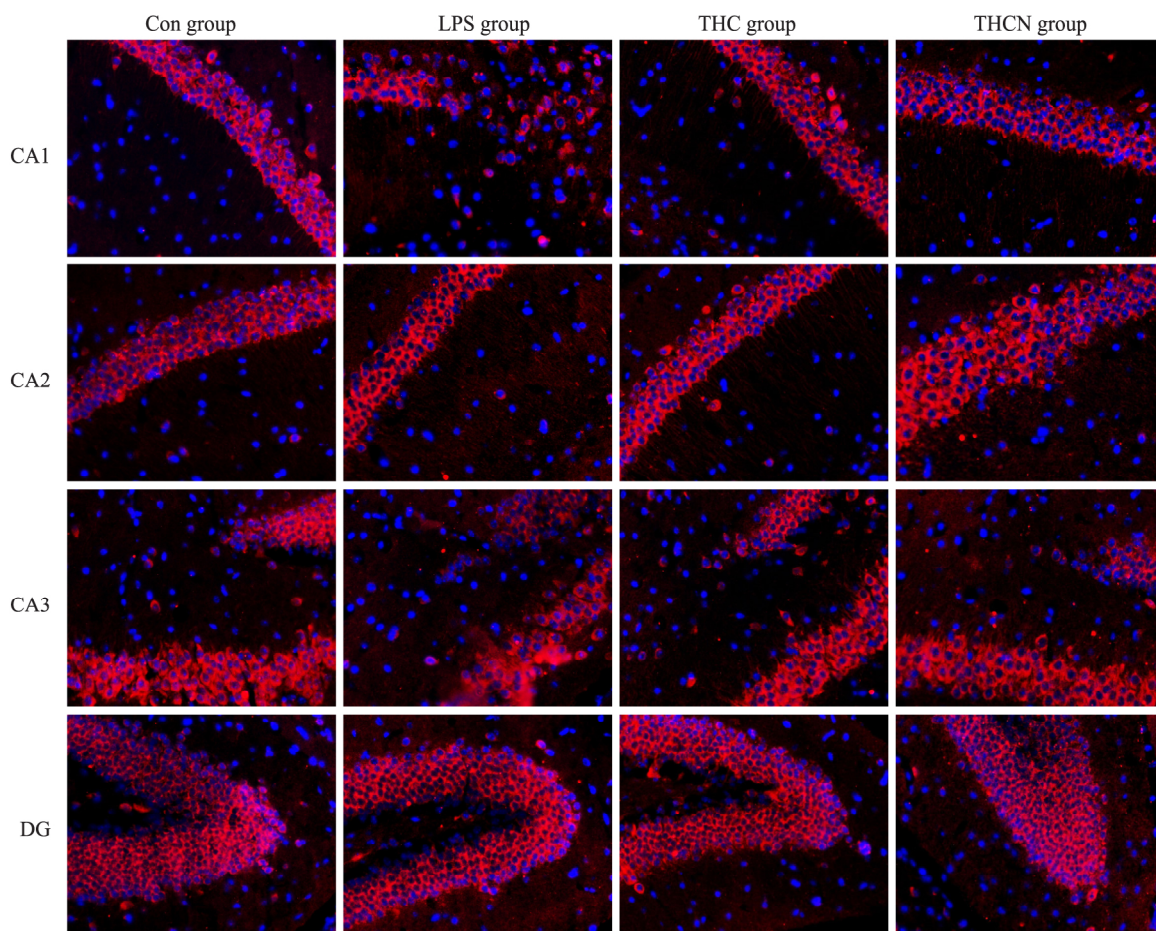


图4 短期给药实验中海马组织的 TLR4 免疫荧光图 ×400

Fig. 4 Immunofluorescence images of TLR4 in hippocampus in the short-term experiment ×400

穿梭次数减少,强迫游泳实验中不动时间百分比增加,表明模型建立成功。上述焦虑抑郁样行为在 THC 及其纳米制剂给药的小鼠中明显得到改善,在长期实验中,THCN 相较于 THC,在改善小鼠焦虑样行为方面展现出更优的效果,表明 THC 及其纳米制剂均具备抗焦虑抑郁的潜力。特别是,在长期给药的过程中,THCN 的抗焦虑效果尤为显著。THC 在短期给药(40 mg/kg)中,表现出明显的抗焦虑抑郁作用,而长期给药 THC(10 mg/kg)并未发现明显的抗焦虑效果。

轴突髓鞘形成是中枢神经系统中的一个至关重要的过程,在神经系统的电活动功能中起到维护作用。慢性束缚应激和 LPS 引起抑郁样小鼠的腹侧海马脱髓鞘化,髓鞘碱性蛋白和突触蛋白水平降低;通过促进髓鞘再生可以改善抑郁样行为<sup>[13]</sup>。该研究长期给药实验中 LPS 组小鼠前额皮层中髓鞘损失严重,THC 及其纳米制剂治疗后改善了 LPS 诱导的脱髓鞘化。

GFAP 是反应性星形胶质细胞的细胞骨架标志

物,其功能包括调节神经元的增殖和神经突的生长,在维持神经系统中的稳态和修复过程中起到关键作用。星形胶质细胞作为神经胶质细胞中重要的一员,在控制情绪、学习和记忆的相关神经元回路中起着关键作用,同时星形胶质细胞还参与了各种炎症信号转导的调节过程,与神经炎症的发展息息相关<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>表明,下调 TLR4 表达,平衡下游 NF- $\kappa$ B 的活化可以抑制神经炎症并改善抑郁症状。该研究短期实验结果显示,THC 有效地逆转 LPS 诱导的小鼠前额皮层以及海马 GFAP 表达减少、TLR4 表达增加,THCN 改善了 LPS 诱导的海马 GFAP 表达减少,但 THCN 对 LPS 诱导的前额皮层的 GFAP 和 TLR4 表达没有改善作用;另外,在海马 DG 区 THC 对 TLR4 下调程度都远远超过了 THCN。表明 THC 可能通过抑制 TLR4,提高 GFAP 的表达发挥抗抑郁作用;THCN 可能对 TLR4 没有直接影响,而是通过提高海马的 GFAP 表达发挥抗抑郁作用。

综上所述,THC 和 THCN 可以改善 LPS 诱导的小鼠抑郁样行为和脱髓鞘化,THC 的抗抑郁机制可



能与下调 TLR4、增加 GFAP 有关, THCN 的抗抑郁机制可能与增加 GFAP 有关。该研究样本数较少, 对于其作用机制的探讨也尚未深入, 存在一定的局限性。

### 参考文献

- [1] Kouba B R, de Araujo Borba L, Borges de Souza P, et al. Role of inflammatory mechanisms in major depressive disorder: from etiology to potential pharmacological targets [J]. *Cells*, 2024, 13(5): 423. doi: 10.3390/cells13050423.
- [2] Liu H, Wu X, Luo J, et al. Pterostilbene attenuates astrocytic inflammation and neuronal oxidative injury after ischemia-reperfusion by inhibiting NF- $\kappa$ B phosphorylation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2408. doi: 10.3389/fimmu.2019.02408.
- [3] Rutkowska A, Sailer A W, Dev K K. EBI2 receptor regulates myelin development and inhibits LPC-induced demyelination [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 250. doi: 10.1186/s12974-017-1025-0.
- [4] Ebrahim Soltani Z, Badripour A, Haddadi N S, et al. Allergic rhinitis in BALB/c mice is associated with behavioral and hippocampus changes and neuroinflammation *via* the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108725. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108725.
- [5] 沈诗娜, 管秀璐, 宋鸿儒, 等. 黄芩苷对脂多糖诱导大鼠抑郁样行为和神经炎症的调节作用及机制 [J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(4): 338-46. doi: 10.11669/cpj.2023.04.008.
- [6] Shen S Y, Guan X L, Song H R, et al. Regulating effect and mechanism of baicalin magnesium on lipopolysaccharide-induced depressive behaviors and neuroinflammation in rats [J]. *Chin Pharm J*, 2023, 58(4): 338-46. doi: 10.11669/cpj.2023.04.008.
- [7] Zhang Z B, Luo D D, Xie J H, et al. Curcumin's metabolites, tetrahydrocurcumin and octahydrocurcumin, possess superior anti-inflammatory effects *in vivo* through suppression of TAK1-NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1181. doi: 10.3389/fphar.2018.01181.
- [8] 顾江娜, 孙毓媛, 温朕勇, 等. 四氢姜黄素抗焦虑及抗抑郁作用的机制研究 [J]. *华西药理学杂志*, 2023, 38(4): 381-4. doi: 10.13375/j.cnki.wjps.2023.04.005.
- [9] Gu J N, Sun Y Y, Wen Z Y, et al. Study on anxiolytic and antidepressant mechanisms of tetrahydrocurcumin [J]. *West China J Pharm Sci*, 2023, 38(4): 381-4. doi: 10.13375/j.cnki.wjps.2023.04.005.
- [10] Yang Y, Yang J, Ma T, et al. The role and mechanism of TGF- $\beta$ 1 in the antidepressant-like effects of tetrahydrocurcumin [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 959: 176075. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176075.
- [11] Yin R, Zhang K, Li Y, et al. Lipopolysaccharide-induced depression-like model in mice: meta-analysis and systematic evaluation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1181973. doi: 10.3389/fimmu.2023.1181973.
- [12] 周静文, 李元海, 邱高林, 等. 艾司氯胺酮对小鼠焦虑抑郁的影响及其机制 [J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(1): 106-10. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.01.017.
- [13] Zhou J W, Li Y H, Qiu G L, et al. Effect and its mechanism of esketamine on anxiety and depression in mice [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(1): 106-10. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.01.017.
- [14] Gao Y, Li J, Wu L, et al. Tetrahydrocurcumin provides neuroprotection in rats after traumatic brain injury: autophagy and the PI3K/AKT pathways as a potential mechanism [J]. *J Surg Res*, 2016, 206(1): 67-76. doi: 10.1016/j.jss.2016.07.014.
- [15] Qiu J, Liu R, Ma Y, et al. Lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors is ameliorated by sodium butyrate *via* inhibiting neuroinflammation and oxido-nitrosative stress [J]. *Pharmacology*, 2020, 105(9-10): 550-60. doi: 10.1159/000505132.
- [16] Li Y, Su P, Chen Y, et al. The Eph receptor A4 plays a role in demyelination and depression-related behavior [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e161559. doi: 10.1172/JCI161559.
- [17] Colombo E, Farina C. Astrocytes: key regulators of neuroinflammation [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(9): 608-20. doi: 10.1016/j.it.2016.06.006.
- [18] Xu X, Piao H N, Aosai F, et al. Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation *via* HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$ /TNFR1/NF- $\kappa$ B pathways [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(22): 5224-45. doi: 10.1111/bph.15261.

## Ameliorating effects of tetrahydrocurcumin and its nano-preparations on lipopolysaccharide-induced depression in mice

Tan Hui<sup>1</sup>, Li Yuanping<sup>1</sup>, Meng Jingyuan<sup>1</sup>, Ma Tengting<sup>1</sup>, Yang Yan<sup>1</sup>,  
Yang Zhengmao<sup>2</sup>, Ma Jiaqing<sup>1</sup>, Xie Jianping<sup>3</sup>, Guo Ying<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Basic Medical Science, Kunming

Medical University, Kunming 650500; <sup>2</sup>Purui Biomedical Technology Co. LTD., Huzhou 313000;

<sup>3</sup>Dept of Library Technical Service, Yunnan Minzu University, Kunming 650500)

**Abstract Objective** To investigate the antidepressant effects and the underlying mechanisms of tetrahydrocurcu-

min (THC) and its nanoparticle formulation (THCN). **Methods** Forty-six male ICR mice were randomly divided into Con group, LPS group, THC group, THCN group and SER group. A mouse depression model was established by intraperitoneal administration of LPS. The anxiety and depression-like behaviors of mice were evaluated by open field test (OFT) and forced swimming test (FST). Myelin staining was applied to assess the extent of demyelination in the prefrontal cortex of the mice. The prefrontal cortex and hippocampus were further examined for the expression levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and Toll-like receptor 4 (TLR4) through quantitative immunofluorescence assays. **Results** Compared with the Con group, the LPS group showed increased anxiety-like and depressive-like behaviors in both the long-term and short-term experiments ( $P < 0.05$ ); the degree of demyelination increased in the LPS group of the long-term experiment ( $P < 0.01$ ); the expression of GFAP was reduced in the LPS group of the short-term experiment ( $P < 0.01$ ), while the expression of TLR4 increased ( $P < 0.05$ ); the expression of TLR4 decreased in the THC group ( $P < 0.01$ ); the expression of GFAP in the prefrontal cortex of the THCN group was reduced ( $P < 0.01$ ), while the expression of TLR4 increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the LPS group, the THC group showed reduced depressive-like behaviors in the long-term experiment ( $P < 0.05$ ), while the anxiety-like and depressive-like behaviors of the THCN group and the SER group were reduced ( $P < 0.05$ ), and the anxiety-like and depressive-like behaviors of the THC group and the THCN group were reduced in the short-term experiment ( $P < 0.05$ ); the degree of demyelination was reduced in the THC group, THCN group and SER group in the long-term experiment ( $P < 0.05$ ); the expression of GFAP increased in the THC group of the short-term experiment ( $P < 0.05$ ), while the expression of TLR4 was reduced ( $P < 0.05$ ), and the expression of GFAP increased in the THCN group ( $P < 0.05$ ). Compared with the THC group, the THCN group and the SER group showed reduced anxiety-like behaviors in the long-term experiment ( $P < 0.05$ ); the expression of GFAP in the prefrontal cortex of the THCN group was reduced in the short-term experiment ( $P < 0.05$ ), while the expression of TLR4 in the hippocampal DG area increased in the short-term experiment ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Tetrahydrocurcumin and its nanoparticle formulation both exert significant ameliorative effects on depression-like behaviors and demyelination in mice induced by lipopolysaccharide. The antidepressant mechanism of THC appears to be mediated through the down-regulation of TLR4 and the up-regulation of GFAP. The mechanism underlying the antidepressant action of THCN seems predominantly focused on the enhancement of GFAP expression.

**Key words** tetrahydrocurcumin; depression; toll-like receptor 4; glial fibrillary acidic protein; myelin sheath; lipopolysaccharide

**Fund programs** National Natural Science Foundation of China (No. 82060650); Science and Technology Plan Project of Yunnan Province Science and Technology Department (No. 202405AC350045)

**Corresponding authors** Guo Ying, E-mail: guoying@kmmu.edu.cn; Xie Jianping, E-mail: 26328188@qq.com