

## 人参皂苷 Rh2 通过抑制氧化应激和神经炎症 缓解小鼠应激诱导的抑郁样行为

吴欢欢, 陆清溪, 陈晓群<sup>\*</sup>

(南通大学附属南通第三医院, 南通市第三人民医院药剂科, 江苏 南通 226000)

**摘要;目的** 初步阐明人参皂苷 Rh2 对抑郁症相关氧化应激和神经炎症具有抗抑郁药作用, 以及这些神经保护作用的可能机制。**方法** 首先构建 C57BL/6 J 小鼠慢性社交挫败应激(CSDS)模型, 根据社会交互作用指数(SIR)确定易感小鼠, 分为 CSDS 组、Rh2 组和氟西汀组, 每组 10 只, 另取对照组 C57BL/6 J 小鼠 10 只进行行为学实验(社会交互作用实验、强迫游泳实验、悬尾试验和糖水消耗实验), 检测 Rh2 能否减轻小鼠抑郁样行为。然后采用 ELISA 法和实时定量 PCR 法检测小鼠氧化应激因子(超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO))和炎症因子(肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1 $\beta$  和干扰素(IFN)- $\gamma$ )水平。采用免疫荧光染色、实时定量 PCR 法和 Western blot 法检测 Rh2 预处理能否对 CSDS 引起的 4-羟基壬烯酸(4-HNE)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和双皮质蛋白(DCX)变化产生抑制作用。**结果** 小鼠 CSDS 抑郁模型构建成功。人参皂苷 Rh2 治疗显著改善小鼠抑郁样行为。人参皂苷 Rh2 治疗的 CSDS 小鼠氧化应激产物水平, 抗氧化应激酶活性和神经炎症均有所降低或得到改善。**结论** Rh2 在 CSDS 诱导的小鼠体内具有抗抑郁作用, 其机制似乎涉及对氧化应激的保护, 从而防止炎症反应导致的神经元退化。

**关键词:** 抑郁症; 人参皂苷 Rh2; 氧化应激; 慢性社会挫败应激; 神经炎症

中图分类号: R749.4 文献标志码: A 文章编号: 2096-3882(2023)03-0163-07

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2023.03.002

## Ginsenoside Rh2 alleviates depression-like behaviors through suppression of oxidative stress and neural inflammation in CSDS-induced mice

WU Huanhuan, LU Qingxi, CHEN Xiaoqun<sup>\*</sup>

(Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Nantong University,  
the Third People's Hospital of Nantong, Jiangsu 226000, China)

**Abstract: Objective** To explore the possible mechanisms of ginsenoside Rh2 in alleviating antidepressant-like effects in chronic social defeat stress (CSDS) mice. **Methods** A CSDS model was established using C57BL/6 J and CD1 mice. Then, based on social interaction ratio, sensitive mice were determined and divided into three groups ( $n=10$ ): a CSDS group, a Rh2 treatment group, and a fluoxetine treatment group. Meanwhile, another ten C57BL/6J mice were selected as a control group. Then, the effect of Rh2 on alleviating depressive-like behaviors in CSDS mice were evaluated by sucrose preference test, forced swimming test, tail suspension test and social interation test. The levels of oxidative stress factors superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO), as well as inflammatory factors tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) were measured by ELISA and RT-qPCR. Furthermore, the effect of Rh2 on the changes of 4-hydroxynonenal (4-HNE), glial fibrillary acidic protein (GFAP), and doublecortin (DCX) were detected by immunofluorescence assay, real-time quantitative PCR and Western blot. **Results** The CSDS mouse model was successfully established. After Rh2 treatment, the depression-like behaviors in CSDS-induced mice were significantly improved, the activity of SOD and GSH-PX was enhanced, the content of MDA and NO was reduced, the level of 4-HNE was elevated, the protein and mRNA levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  were reduced, and neurogenesis was improved. **Conclusions** Rh2 can produce antidepressant-like effects on CSDS in mice, which may be associated with protection against oxidative stress and inhibition of neuronal deterioration, resulting in reduced neurogenesis.

\* 通信作者, E-mail: 819607266@qq.com

**Key words:** depression; ginsenoside Rh2; oxidative stress; chronic social defeat stress; neuroinflammation

抑郁症是心理健康相关疾病负担的主要原因。2019年全球约2.8亿人患有抑郁症<sup>[1]</sup>。抑郁症还与其他疾病和自杀导致的过早死亡有关<sup>[2-3]</sup>。近年来,尽管抑郁症的治疗取得了重大进展,但传统疗法对许多患者效果不佳<sup>[4]</sup>,临床常用的抗抑郁药物伴有较大的不良反应<sup>[5]</sup>。因此,迫切需要找出治疗抑郁症的新型候选药物。

氧化应激和炎症是抑郁症发病的重要组成部分<sup>[6]</sup>。研究表明,氧化应激标记物在抑郁症患者中增加<sup>[7]</sup>,而神经炎症介质的水平与抑郁症状的严重程度有关<sup>[8]</sup>。人参皂苷Rh2是人参的主要生物活性物质之一,在肿瘤治疗和肿瘤微环境免疫调节中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。研究表明,Rh2通过调节胆碱能传递和抑制氧化应激对东莨菪碱诱导的记忆障碍具有保护作用<sup>[10]</sup>。此外,Rh2通过抑制氧化应激和神经炎症神经毒性,显著抑制三甲基锡(TMT)诱发的小鼠癫痫发作和行为变化<sup>[11]</sup>。虽然Rh2在抑郁症中的作用已得到证实<sup>[12]</sup>,但目前尚不清楚Rh2是否通过抑制氧化应激或降低与抑郁相关的炎症水平发挥保护作用。因此,本研究拟探讨Rh2在抑郁症中的保护作用,特别是通过抑制氧化应激和神经炎症缓解小鼠应激诱导的抑郁样行为。研究结果将为理解Rh2在抑郁症治疗中的作用提供新的见解。

## 1 材料和方法

1.1 主要试剂 人参皂苷Rh2(Sigma),氟西汀(麦克林)。Rh2、氟西汀用1% DMSO溶解于生理盐水中,然后腹腔内注射不同剂量(Rh2:20 mg/kg,氟西汀:20 mg/kg)。小鼠超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)ELISA检测试剂盒(北京华夏远洋),丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)含量检测试剂盒(南京草本源),小鼠白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、干扰素(IFN)- $\gamma$ 和海马区肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )ELISA检测试剂盒(南京建成)。鼠来源单克隆4-Hydroxynonenal(4-HNE)抗体(Abcam, 1:25, ab48506),兔来源GFAP抗体(Abcam, ab7260),鼠来源GFAP抗体(Abcam, ab190288)。

1.2 实验动物 成年雄性C57BL/6J小鼠(20~22 g,8周龄)96只和雄性CD1小鼠48只(16~20周)购自南通大学实验动物中心。所以动物在标准条件下[12h光照/黑暗周期;室温25°C±2°C;(50±5)%相对湿度]持续1周,期间小鼠自由饮水和进食。所有

动物实验方案均获得南通大学机构动物伦理委员会批准(20171220—005)。

1.3 慢性社交挫败应激(CSDS)模型构建 CSDS造模步骤在前述基础上稍作修改<sup>[13-14]</sup>。简言之,首先筛选出具有攻击潜伏期的CD1小鼠,将其安置在使用穿孔有机玻璃分离器分隔的鼠笼右侧。实验组小鼠进行28 d的CSDS,即将C57BL/6J小鼠每天暴露于CD1攻击鼠5 min,随后置于各自攻击性CD1小鼠的鼠笼左侧,允许视觉、嗅觉和听觉接触24 h,每天更换新的CD1小鼠避免适应。28 d后,将攻击失败的小鼠单独饲养。对照组为C57BL/6J小鼠,每天与无攻击性的C57BL/6J小鼠(共12只)接触,随后每天更换新的C57BL/6J小鼠,连续28 d。记录实验组小鼠在有CD1小鼠的交互区花费的时间与没有CD1小鼠的交互区花费的时间。根据以下公式计算社会交互作用指数(SIR):SIR=有CD1小鼠在相互作用区停留的时间/没有CD1小鼠在相互作用区停留的时间。易感小鼠定义为SIT比值<1,而弹性小鼠定义为SIT比值≥1。将易感小鼠分为3组:CSDS组、Rh2组和氟西汀组,每组10只,另取对照组小鼠10只,进行后续的行为学实验。

## 1.4 行为学实验

1.4.1 社会交互作用实验 将1个透明的有机塑料空盒子(10 cm×7 cm×18 cm)置于方形的开放场地(44 cm×44 cm×30 cm)一边。实验开始前指定互动区域。第一阶段,C57BL/6J小鼠在开放场地自由探索2.5 min,透明小塑料箱中无CD1小鼠,测试后放回鼠笼。第二阶段,将CD1小鼠置于透明小塑料箱中,然后将C57BL/6J小鼠放回开放场中并记录小鼠在互动区域的累积时间。每只小鼠测试后对敞箱进行清理,避免影响后续小鼠的行为。

1.4.2 强迫游泳实验 将小鼠轻轻放入玻璃筒(直径16 cm,高32 cm,内含25 °C水20 cm)中5 min,记录小鼠不动(没有运动或保持头部露出水面所需的小动作)时间。

1.4.3 悬尾实验 用胶带贴将小鼠尾部1 cm处固定并悬挂于地面上方40 cm处,计时6 min。使用EthoVision XT软件记录后4 min的不动时间。

1.4.4 糖水消耗实验 实验前,小鼠使用2个相同的水瓶饮用3 d。每只小鼠禁食禁水24 h,然后给予1%的水和蔗糖溶液。12 h后水瓶称重。根据以下公式,计算糖水偏好系数。糖水偏好系数=糖水消耗质

量/总消耗质量×100%。

**1.5 蛋白质印迹法** 取小鼠脑组织置于冰上, 使用BCA检测试剂盒(碧云天)测定蛋白浓度。每个样品的蛋白( $30\text{ }\mu\text{g}$ )在8%~12% SDS-PAGE凝胶中电泳分离。电泳电压条件为浓缩胶90V、分离胶110V, 转膜后, 用5%脱脂牛奶室温封闭1 h。将PVDF膜用一抗孵育过夜。加入HRP标记二抗, 室温下孵育2 h, ECL显影。采用Image J软件对蛋白条带密度进行定量。每只小鼠样品实验至少重复3次。

**1.6 ELISA法** 取小鼠脑组织称重, 按1:9的比例加入PBS。用组织裂解液(碧云天)处理样本, 然后以12 000 r/min、4℃离心匀浆10 min, 收集上清液进行测量。按照说明书, 加入100  $\mu\text{l}$  标准品/样品, 37℃孵育1 h, 然后每孔中加入生物素抗体, 37℃孵育1 h。洗涤缓冲液洗涤, 加入辣根过氧化酶标记链霉亲和素, 37℃孵育30 min。每孔中加入TMB底物, 洗净后37℃避光15 min。最后加入终止液, 使用MDA、SOD、GSH-PX、IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 活性测定试剂盒在450 nm处测定光密度。测定NO水平时, 亚曲霉还原酶将硝酸盐转化为亚硝酸盐, 用Griess试剂测定总亚硝酸盐含量, 最后室温孵育10 min, 使用分光光度计在543 nm处测定光密度。

**1.7 实时定量PCR** 使用EZ-press RNA纯化试剂盒提取总RNA并合成cDNA。扩增过程如下:95℃3

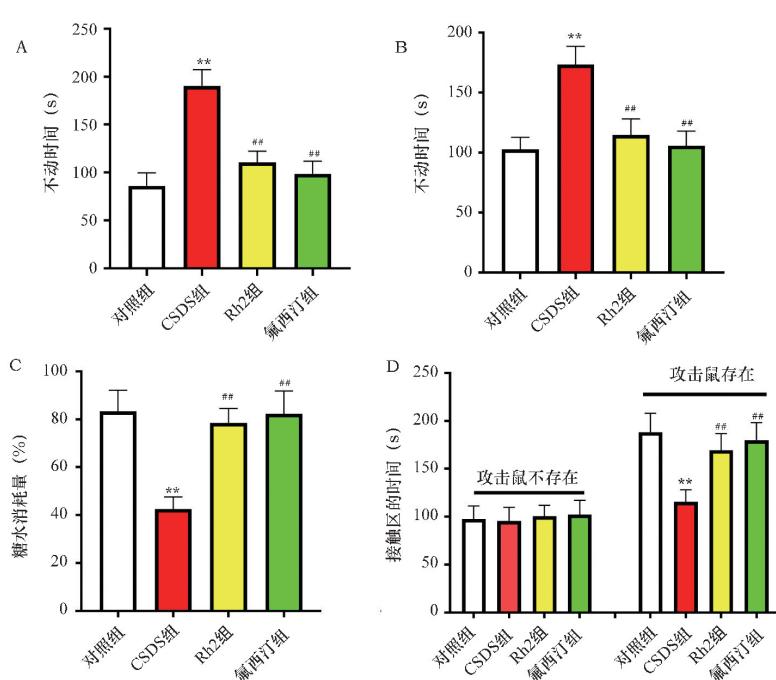
min, 95℃5 s, 60℃30 s, 循环40次, 最后以熔体曲线法结束。根据相对定量方程对IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、GFAP进行定量。

**1.8 免疫荧光染色** 行为学实验结束后, 麻醉小鼠, 灌注4%多聚甲醛。将小鼠脑样本连续切成冠状冰冻切片( $25\text{ }\mu\text{m}$ )。使用4-羟基壬烯酸(4-HNE)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和双皮质蛋白(DCX)抗体4℃孵育过夜。随后将切片与Alexa Fluor 555标记山羊抗兔IgG二抗室温孵育2 h, 最后用DAPI复染7 min。使用徕卡共聚焦激光扫描显微镜获得图像。

**1.9 统计学处理** 采用GraphPad Prism 5进行统计学处理。计量资料以均数±标准差表示。数据采用单因素方差分析(ANOVA), 然后用Tukey事后检验进行多重均值比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 Rh2缓解CSDS小鼠抑郁样行为** 与对照组相比, CSDS不仅显著延长了小鼠在强迫游泳实验和悬尾实验中的不动时间, 而且降低了小鼠的糖水消耗量和社会交互时间( $P<0.01$ )。Rh2给药后这些效应被明显逆转( $P<0.01$ )。Rh2的上述作用与经典抗抑郁药氟西汀治疗的效果相似( $P>0.05$ )。这些结果表明Rh2能有效缓解CSDS小鼠抑郁样行为。见图1。

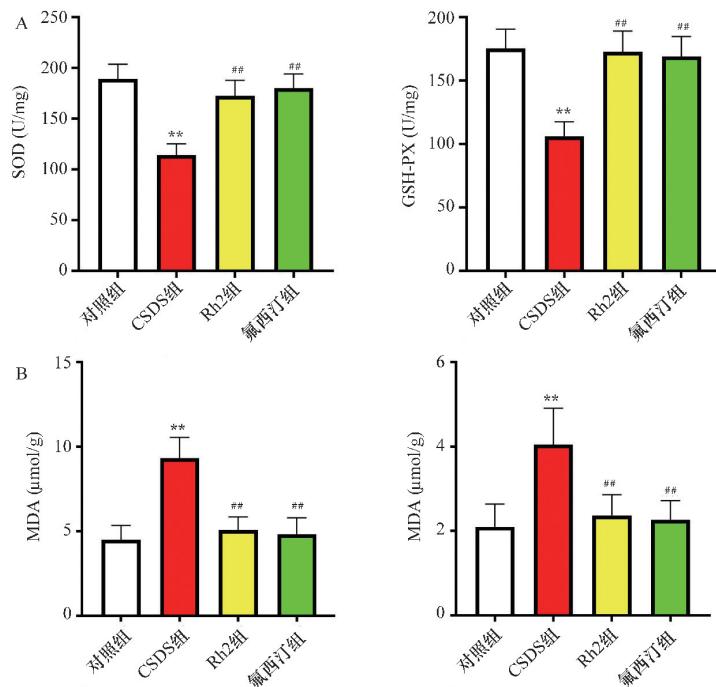


A. 强迫游泳实验; B. 悬尾实验; C. 糖水消耗实验; D. 社会交互作用实验。

与对照组比较: \*\*  $P<0.01$ ; 与CSDS组比较: #  $P<0.01$

图1 Rh2缓解CSDS小鼠抑郁样行为( $n=10$ )

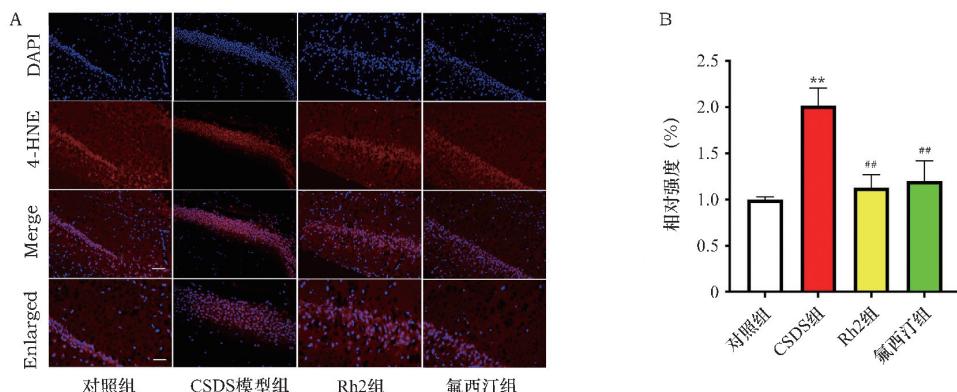
**2.2 Rh2 缓解 CSDS 小鼠海马区的氧化应激** 结果显示,CSDS 组小鼠海马区 SOD 和 GSH-PX 的活性明显低于对照组,而 Rh2 给药后 SOD 和 GSH-PX 的活性显著增强( $P<0.01$ ,图 2A)。此外,CSDS 组小鼠的氧化应激产物 MDA 和 NO 水平显著高于对照组,Rh2 预处理后 MDA 和 NO 的生成明显减少( $P<0.01$ ,图 2B)。



A. Rh2 提高 CSDS 小鼠体内 SOD 和 GSH-PX 的活性;B. Rh2 降低 CSDS 小鼠体内 MDA 和 NO 含量。

与对照组比较: \*\*  $P<0.01$ ; 与 CSDS 组比较: #  $P<0.01$

图 2 Rh2 缓解 CSDS 小鼠海马区的氧化应激( $n=5$ )



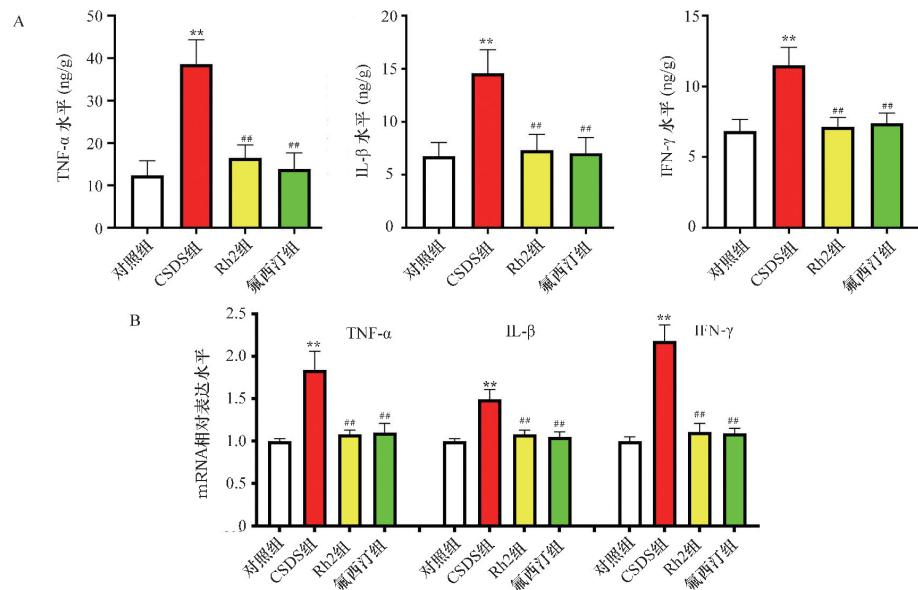
A. 各组小鼠海马区 4-HNE 的代表性免疫荧光染色;B. Rh2 对 CSDS 小鼠海马区 4-HNE 的影响。与对照组比较: \*\*  $P<0.01$ ; 与 CSDS 组比较: #  $P<0.01$

图 3 Rh2 抑制 CSDS 小鼠海马区 4-HNE 水平升高(比例尺 = 50 μm,  $n=5$ )

**2.4 Rh2 缓解 CSDS 小鼠海马区的炎症反应** 与对照组相比,CSDS 组小鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  的蛋白表达水平明显升高( $P<0.01$ ),而 Rh2 和氟西汀

可显著抑制炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  的表达( $P<0.01$ )。此外,与对照组相比,CSDS 诱导的小鼠海马区域内 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  的 mRNA 表

达水平均显著增加( $P<0.01$ )，但这一效应被Rh2和氟西汀抑制( $P<0.01$ )。因此，Rh2可能通过抗炎作用发挥抗抑郁作用。见图4。

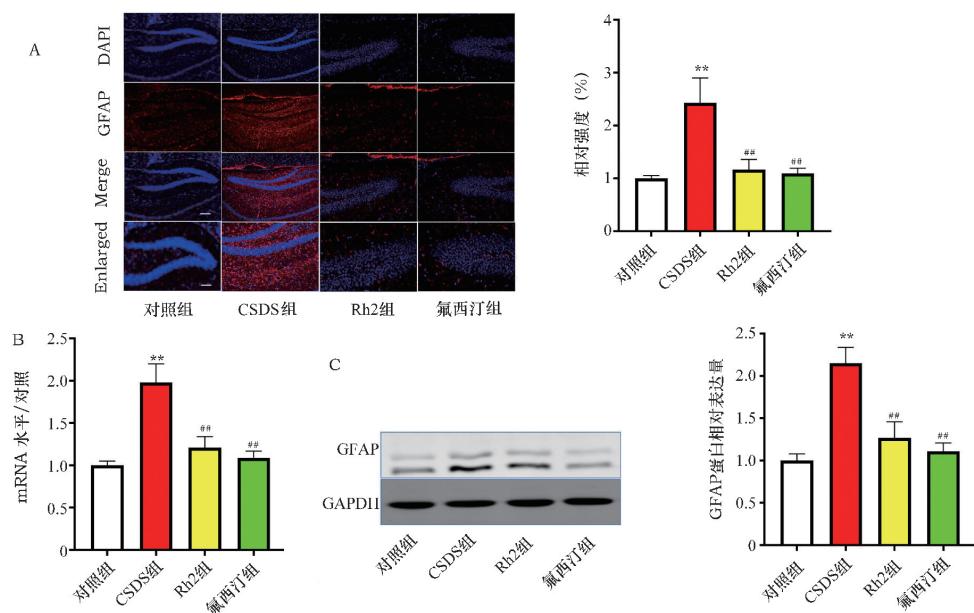


A. Rh2 对 CSDS 小鼠海马区 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  表达水平的影响；B. Rh2 对 CSDS 小鼠海马区 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  mRNA 表达水平的影响。与 Control 组比较：\*\*  $P<0.01$ ；与 CSDS 组比较：#  $P<0.01$

图 4 Rh2 缓解 CSDS 小鼠海马区的炎症反应( $n=5$ )

2.5 Rh2 降低 CSDS 小鼠 GFAP 表达 GFAP 是一种主要表达于星形胶质细胞的中间纤维蛋白。在不同的神经系统疾病(包括发育、感染和炎症、情绪障碍)中，GFAP 的表达会发生变化。与对照组相比，CSDS 小鼠大脑中 GFAP 阳性的星形胶质细胞数量明

显升高( $P<0.01$ )，GFAP 的 mRNA 和蛋白表达水平也明显增加( $P<0.01$ )。Rh2 给药后，CSDS 小鼠海马区 GFAP 阳性细胞数量显著降低，GFAP mRNA 和蛋白表达水平也显著降低( $P<0.01$ )。以上结果表明 Rh2 对抑郁小鼠有神经保护作用。见图 5。

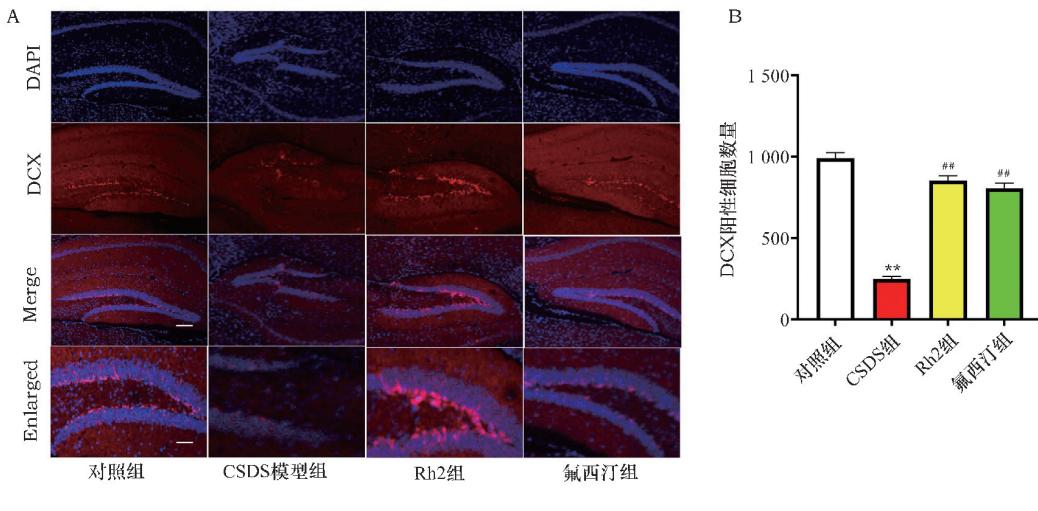


A. Rh2 对 CSDS 小鼠海马区 GFAP 阳性细胞影响的代表性免疫荧光染色和荧光强度分析；B. Rh2 对 CSDS 小鼠海马区 GFAP mRNA 表达水平的影响；C. Rh2 对 CSDS 小鼠海马区 GFAP 蛋白表达水平的影响和代表性免疫印迹图。与 Control 组比较：\*\*  $P<0.01$ ；与 CSDS 组比较：#  $P<0.01$

图 5 Rh2 降低 CSDS 小鼠 GFAP 表达(比例尺 = 100  $\mu\text{m}$ ,  $n=5$ )

2.6 Rh2 预防 CSDS 小鼠神经发生减少 DCX 是一种微管相关蛋白,作为细胞生长的标志物,在新生神经元中表达。结果表明,与对照组相比,CSDS 组 DCX 阳性细胞数量显著减少( $P<0.01$ )。与 CSDS 组相比,

Rh2 和氟西汀给药之后 DCX 阳性细胞数量显著增加( $P<0.01$ ),Rh2 组与氟西汀组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。这表明 Rh2 可缓解 CSDS 对未成熟神经元数量的负面影响。见图 6。



A. 各组小鼠海马区 DCX 的代表性免疫荧光染色;B. Rh2 对 CSDS 小鼠海马区 DCX 阳性细胞数量的影响。与对照组比较: \*\* $P<0.01$ ; 与 CSDS 组比较: # $P<0.01$

图 6 Rh2 预防 CSDS 小鼠神经发生减少(比例尺 = 50  $\mu\text{m}$ ,  $n=5$ )

### 3 讨论

Rh2 是中药人参的主要生物活性成分之一,具有抗肿瘤、抗疲劳、抗微生物等多种药理活性,同时具有增强免疫力的功效<sup>[15]</sup>。既往研究证明,人参皂苷可改善啮齿类动物的抑郁行为,发挥神经保护作用。例如,Rh2 给药后小鼠在强迫游泳实验和悬尾实验中抑郁行为得到明显改善,结肠癌小鼠的生存时间得到延长<sup>[16]</sup>。本研究发现,Rh2 可有效防止 CSDS 小鼠抑郁样行为的发展,Rh2 通过抑制氧化应激以及神经炎症来缓解 CSDS 小鼠抑郁行为。

最新证据表明,抑郁症与大脑功能、神经元可塑性的改变以及额叶皮层和海马体体积的减少有关<sup>[17]</sup>。抑郁期间大脑结构和功能紊乱的一个主要原因是氧化应激。临床前和临床研究表明,活性氧(ROS)生成的增加和抗氧化防御的衰竭是导致大脑结构改变的原因,该假说被称为抑郁症的氧化应激假说<sup>[18]</sup>。大脑中的磷脂易受 ROS 介导的过氧化作用的影响,脑脂质过氧化的增加是抑郁症发病机制中的一个重要事件<sup>[19]</sup>。MDA 被认为是脂质氧化损伤的生物标志物,为 ROS 在抑郁症中的机制提供了见解;此外,SOD 和 GSH-PX 抗氧化酶活性的测定,表明 ROS 在抑郁症中的作用<sup>[20]</sup>。谷胱甘肽是最重要的非酶内源性抗氧化剂。在生理水平上,ROS 是神经发生和神

经元活动的重要组成部分,其他氧化剂(例如 NO)也参与重要的生理功能。本研究结果提示,Rh2 对抑郁小鼠神经损伤的保护作用可能与降低氧化应激有关。

随着氧化应激的增加,促炎因子的激活也有助于抑郁症的发展。既往研究已经证明免疫系统的改变和抑郁症之间的密切联系<sup>[21]</sup>,抑制神经炎症可能是治疗抑郁症的另一种机制。本研究结果表明 Rh2 降低抑郁小鼠海马区域的炎症反应。

本研究存在一些局限性。首先,Rh2 的抗抑郁机制仍不清楚。我们推测这种机制可能涉及脑源性神经营养因子(BDNF)。BDNF 与神经生长相关,同时 BDNF 水平降低与抑郁症有关<sup>[22-23]</sup>。除了抑郁症之外,BDNF 还代表了一种有前景的治疗帕金森病等精神疾病药物<sup>[24]</sup>,同时还提供心血管保护和对运动的反应<sup>[25]</sup>。因此,Rh2 可能发挥涉及 BDNF 的更多药理作用,这种可能性还有待进一步研究。其次,本研究仅使用 CSDS 模型,其他已建立的抑郁症模型包括慢性不可预知温和应激模型和慢性束缚应激模型,Rh2 是否能在这些模型中表现出抗抑郁样作用尚不清楚。此外,除了海马系统功能障碍和神经发生之外,抑郁症还伴有许多其他病理症状,包括单胺能缺乏、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴过度活动等,Rh2 是否也能改善这些症状,仍需继续研究。

综上,我们认为 Rh2 可有效防止 CSDS 小鼠抑郁

样行为的发展,其机制可能与抑郁氧化应激以及神经炎症有关。

#### 参考文献:

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990—2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [2] Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(4): 334-341.
- [3] Patel V, Chisholm D, Parikh R, et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition [J]. *Lancet*, 2016, 387(10028): 1672-1685.
- [4] Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression [J]. *Nature*, 2008, 455(7215): 894-902.
- [5] Abdel-Bakky MS, Amin E, Faris TM, et al., Mental depression: Relation to different disease status, newer treatments and its association with COVID-19 pandemic (Review) [J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 839.
- [6] Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(7): 1270-1276.
- [7] Ng F, Berk M, Dean O, et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(6): 851-876.
- [8] Köhler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 135(5): 373-387.
- [9] Sun X, Ying C. Role of ginsenoside Rh2 in tumor therapy and tumor microenvironment immunomodulation [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113912.
- [10] Lv J, Lu C, Jiang N, et al. Protective effect of ginsenoside Rh2 on scopolamine-induced memory deficits through regulation of cholinergic transmission, oxidative stress and the ERK-CREB-BDNF signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 337-345.
- [11] Hou J, Xue J, Wang Z, et al. Ginsenoside Rg3 and Rh2 protect trimethyltin-induced neurotoxicity via prevention on neuronal apoptosis and neuroinflammation [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(12): 2531-2540.
- [12] Shi LS, Ji CH, Liu Y, et al., Ginsenoside Rh2 administration produces crucial antidepressant-like effects in a CUMS-induced mice model of depression [J/OL]. *Brain Behav*, 2022, 12(8): e2705.
- [13] Shen SY, Yu R, Li W, et al. The neuroprotective effects of GPR55 against hippocampal neuroinflammation and impaired adult neurogenesis in CSDS mice [J/OL]. *Neurobiol Dis*, 2022, 169: 105743.
- [14] Jiang N, Huang H, Zhang Y, et al. Ginsenoside Rb1 produces anti-depressant-like effects in a chronic social defeat stress model of depression through the BDNF-TrkB signaling pathway [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 680903.
- [15] Yang X, Zou J, Cai H, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth via down-regulation of C/EBP $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1240-1245.
- [16] Wang J, Chen Y, Dai C, et al. Ginsenoside Rh2 alleviates tumor-associated depression in a mouse model of colorectal carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5): 2189-2195.
- [17] Belleau EL, Treadway MT, Pizzagalli DA. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(6): 443-453.
- [18] Michel TM, Camara S, Tatschner T, et al. Increased xanthine oxidase in the thalamus and putamen in depression [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2010, 11(2 Pt 2): 314-320.
- [19] Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 360438.
- [20] Salim S. Oxidative stress and the central nervous system [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 360(1): 201-205.
- [21] Yrondi A, Sporer M, Péran P, et al. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(1): 29-51.
- [22] Guan W, Xu DW, Ji CH, et al. Hippocampal miR-206-3p participates in the pathogenesis of depression via regulating the expression of BDNF [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105932.
- [23] Zhang JC, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-TrkB signaling in inflammation-related depression and potential therapeutic targets [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(7): 721-731.
- [24] Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, et al. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1170.
- [25] Pius-Sadowska E, Machaliński B. BDNF-A key player in cardiovascular system [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 110: 54-60.

收稿日期:2022-12-28 修回日期:2023-03-06

本文编辑:郭昊