

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220835

• 短篇论著 •

黄芪多糖对慢性轻度不可预见性应激抑郁小鼠核因子E2相关因子2通路和血清氧化指标的影响

袁前发, 徐志忠, 温春燕, 张贤华, 林多朵, 王文强*

厦门市仙岳医院(厦门医学院附属仙岳医院)精神卫生研究室, 福建省精神医学中心, 福建省精神疾病临床医学研究中心, 厦门 361012

[摘要] **目的** 探讨黄芪多糖(APS)对慢性轻度不可预见性应激(CUMS)抑郁模型小鼠核因子E2相关因子2(Nrf2)通路和血清氧化指标的影响。**方法** 将36只BALB/c小鼠随机分成4组:正常对照组、CUMS组、CUMS+氟西汀组(CUMS+F组)、CUMS+APS组,每组9只。CUMS、CUMS+F和CUMS+APS组小鼠采用CUMS刺激4周构建抑郁症模型。造模成功后,CUMS+F组小鼠每天给予氟西汀10 mg/kg腹腔注射,CUMS+APS组小鼠每天给予APS 400 mg/kg灌胃,正常对照组和CUMS组给予等体积的生理盐水,共干预治疗4周。通过行为学实验观察药物干预后小鼠抑郁状态是否改善。小鼠药物干预4周后经眼眶取血,采用ELISA检测血清丙二醛、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟自由基($\cdot OH$)水平。采用蛋白质印迹法检测小鼠海马组织中Nrf2蛋白的表达。**结果** 与CUMS组比较,CUMS+F组和CUMS+APS组小鼠悬尾实验不动时间缩短(P 均 <0.01),蔗糖偏好率、旷场实验穿越次数、高架十字迷宫实验开放臂的进入次数和停留时间均增加($P<0.05$, $P<0.01$);小鼠血清丙二醛含量下降(P 均 <0.05),SOD、GSH-Px、 $O_2^{\cdot-}$ 和 $\cdot OH$ 含量升高($P<0.05$, $P<0.01$);小鼠海马组织中Nrf2蛋白表达水平升高($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** APS对CUMS抑郁模型小鼠的抑郁状态具有改善作用,其作用可能是通过调节海马组织Nrf2通路和血清中的氧化指标实现的。

[关键词] 黄芪多糖;抑郁症;慢性轻度不可预见性应激;氧化;核因子E2相关因子2

[引用本文] 袁前发,徐志忠,温春燕,等.黄芪多糖对慢性轻度不可预见性应激抑郁小鼠核因子E2相关因子2通路和血清氧化指标的影响[J].海军军医大学学报,2023,44(12):1485-1489. DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20220835.

Effects of *Astragalus polysaccharide* on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway and serum oxidation indicators in mice with chronic unpredictable mild stress-induced depression

YUAN Qianfa, XU Zhizhong, WEN Chunyan, ZHANG Xianhua, LIN Duoduo, WANG Wenqiang*

Mental Health Research Laboratory, Xiamen Xianyue Hospital (Xianyue Hospital Affiliated to Xiamen Medical College) & Fujian Psychiatric Center & Fujian Clinical Research Center for Mental Disorders, Xiamen 361012, Fujian, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of *Astragalus polysaccharide* (APS) on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway and serum oxidation indicators in chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced depression model mice. **Methods** Thirty-six BALB/c mice were randomly assigned to normal control group, CUMS group, CUMS+fluoxetine group (CUMS+F group), or CUMS+APS group, with 9 mice in each group. The mice in the CUMS, CUMS+F and CUMS+APS groups were stimulated by CUMS for 4 weeks to construct depression models. After successful modeling, the mice in the CUMS+F group were intraperitoneally injected with 10 mg/kg of fluoxetine daily, the mice in the CUMS+APS group were given 400 mg/kg of APS by gavage daily, and the mice in the normal control group and CUMS group were given an equal volume of normal saline for 4 weeks. The depression status of the mice was observed by behavioral experiment after drug intervention. After 4 weeks of drug intervention, the eye socket blood was collected, and the levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$) and hydroxyl radical ($\cdot OH$) in the mouse serum were detected using enzyme-linked immunosorbent assay. The expression of Nrf2 in mouse hippocampal tissue was detected by Western blotting. **Results** Compared with the CUMS group, the immobility time of mice was significantly shortened in the CUMS+F group and CUMS+APS group in the tail suspension experiment

[收稿日期] 2022-10-27 [接受日期] 2023-04-06

[基金项目] 国家自然科学基金(81871058),福建省卫生健康青年科研项目(2019-2-54),厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20199092). Supported by National Natural Science Foundation of China (81871058), Fujian Provincial Health Youth Scientific Research Project (2019-2-54), and Xiamen Medical and Health Guidance Project (3502Z20199092).

[作者简介] 袁前发,硕士,助理研究员. E-mail: yqf1123@hotmail.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0592-5392504, E-mail: wwq53926616@sina.com

(both $P < 0.01$), while the sucrose preference rate, crossing times of open-field test, and the entry times of open arm and time spent in open arm in the elevated cross maze experiment were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the level of MDA in the mouse serum was significantly decreased (both $P < 0.05$), while the levels of SOD, GSH-Px, O_2^- and $\cdot OH$ were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); and the expression level of Nrf2 in the mouse hippocampal tissue was significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** APS can improve the depressive state of CUMS-induced depression model mice, which may be achieved by regulating Nrf2 pathway in hippocampal tissue and serum oxidative indicators.

[**Key words**] *Astragalus polysaccharide*; depressive disorder; chronic unpredictable mild stress; oxidation; nuclear factor erythroid 2-related factor 2

[**Citation**] YUAN Q, XU Z, WEN C, et al. Effects of *Astragalus polysaccharide* on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway and serum oxidation indicators in mice with chronic unpredictable mild stress-induced depression[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(12): 1485-1489. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220835.

抑郁症是一种长期心情低落导致的精神类疾病,据 WHO 预测,到 2030 年抑郁症将成为全球首要的疾病负担^[1]。目前临床上多以神经递质再摄取抑制剂如 5-羟色胺进行抗抑郁治疗,同时给予患者相应的心理疏导,但部分抑郁症患者对此类药物的敏感性较低,长期服用不仅会加重患者对药物的依赖性,还会造成性功能障碍等不良反应^[2]。加之目前市面上治疗抑郁症的药物大多是化学药物,寻找安全、低毒的天然药物十分必要。

黄芪多糖 (*Astragalus polysaccharide*, APS) 是中药黄芪干燥根茎提取得到的大分子多糖,是黄芪的主要活性成分。研究证明 APS 具有抗抑郁的作用^[3],但其作用机制尚不清楚。氧化应激参与了抑郁的发生、发展,核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的抗氧化作用已得到证实^[4]。在正常生理状态下, Nrf2 在细胞质内且处于抑制状态,但当其被有毒、有害物质激活转位进入细胞核后会与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合,形成 Nrf2-ARE 信号通路发挥作用^[5]。Nrf2 信号通路是机体重要的氧化调节通路,研究表明大量可对 Nrf2 信号通路发挥调节作用的天然产物具有显著的抗抑郁功效^[6]。APS 是否通过 Nrf2 信号通路改善抑郁症状及 APS 调控 Nrf2 信号通路后血清氧化指标变化的相关研究较少,本研究以此为出发点,探讨 APS 抗抑郁的作用机制。

1 材料和方法

1.1 动物、药品、试剂与仪器 36 只 8 周龄雄性 BALB/c 小鼠,体重 18~20 g,由厦门大学实验动物中心提供,实验动物使用许可证号为 SYXK (闽) 2018-0009,动物实验获得厦门大学实验动物伦理委员会审批。小鼠饲养于湿度 40%~50%、

温度 (24.0 ± 1.0) °C 的通气笼系统。

APS 购于上海江莱生物科技有限公司 (货号 JL210102003),溶于超纯水中配成 400 mg/kg 的溶液;氟西汀购于中国食品药品检定研究院 (批号 100513-201602),溶于 0.9% 生理盐水中配成 1 mg/mL 的注射液;丙二醛检测试剂盒、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 检测试剂盒和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 检测试剂盒均购于上海江莱生物科技有限公司 (货号分别为 JL20282、JL1227、JL49904);超氧阴离子 (O_2^-) 检测试剂盒、羟自由基 ($\cdot OH$) 检测试剂盒均购于北京索莱宝生物科技有限公司 (货号分别为 20210127、20201231);Nrf2 抗体、 β -肌动蛋白抗体购于英国 Abcam 公司 (货号分别为 ab31163、GR265013-1)。168-1130 型全自动酶标仪购于美国 Bio-Rad 公司。

1.2 慢性轻度不可预见性应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 抑郁模型小鼠的构建 参照文献 [7] 的方法对小鼠进行单笼饲养,并给予每天 6 种刺激方式 (固定在塑料管内、鼠笼倾斜、不筑巢、拥挤环境、明暗颠倒、白噪声) 中的任意 2 种进行刺激。每天的 2 种刺激方式为随机选取,同一刺激方式不同时出现,各刺激方式按随机原则分布于各应激周期。给予小鼠上述刺激 4 周建立 CUMS 抑郁模型,采用行为学实验评价造模是否成功。

1.3 动物分组及处理 36 只小鼠随机分成 4 组:正常对照组、CUMS 抑郁模型组 (CUMS 组)、CUMS 抑郁模型+氟西汀干预组 (CUMS+F 组) 和 CUMS 抑郁模型+APS 干预组 (CUMS+APS 组),每组 9 只。造模成功后,CUMS+F 组小鼠每天给予氟西汀 10 mg/kg 腹腔注射,同时给予灌胃刺激;CUMS+APS 组小鼠每天给予 APS 400 mg/kg 灌胃 (结合预实验结果和文献^[8]确定灌胃剂量),

同时给予注射针刺刺激;正常对照组和CUMS组小鼠给予等体积超纯水灌胃和注射针刺刺激。各组均连续干预4周,然后通过行为学实验观察小鼠抑郁状态的改善情况。

1.4 行为学实验

1.4.1 蔗糖偏好实验 将小鼠置于有2个饮水瓶的鼠笼中适应24 h,其中一瓶装1%蔗糖水,另一瓶装普通水,12 h后互换2个饮水瓶的位置。实验开始后小鼠禁食过夜,8 h后测量2个饮水瓶液体消耗体积。计算公式:蔗糖偏好率(%) = $V_{\text{蔗糖溶液}} / (V_{\text{蔗糖溶液}} + V_{\text{普通水}}) \times 100\%$

1.4.2 高架十字迷宫实验 将小鼠从中央格面向闭合臂放入高架迷宫,用ANY-maze动物行为分析系统记录5 min内小鼠进入开放臂的次数和在开放臂停留的时间。每只小鼠实验结束后在实验平台喷洒75%乙醇,以消除其运动痕迹对后面测试的影响。

1.4.3 旷场实验 将小鼠放置于尺寸为90 cm×90 cm×30 cm的木箱中5 min,用ANY-maze动物行为分析系统记录小鼠在测试时间内跨越方块的次数。每只小鼠实验结束后在实验平台喷洒75%乙醇,以消除其运动痕迹对后面测试的影响。

1.4.4 悬尾实验 将小鼠放置在悬尾实验平台上6 min,用ANY-maze动物行为分析系统记录小鼠在后4 min测试时间内的不动时间。

1.5 小鼠血清与脑海马组织标本采集 小鼠药物干预4周后眼眶取血,将血液静置2 h后600×g离心10 min,收集上层血清于-80℃冰箱保存。处死小鼠取出海马组织,置于-80℃冰箱保存。

1.6 小鼠血清氧化指标检测 采用ELISA检测试剂盒测定小鼠血清丙二醛、SOD、GSH-Px、O₂⁻

和·OH水平,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.7 蛋白质印迹法检测小鼠海马组织中Nrf2蛋白的表达 每组随机选取6只小鼠的海马组织置于匀浆器中球状部位,用干净的剪刀将组织块剪碎,加入1 mL单去污剂裂解液(含苯甲基磺酰氟)于匀浆器中匀浆,然后在4℃下2 400×g离心5 min,蛋白质上清液使用BCA试剂盒测定浓度,采用10% SDS-PAGE分离蛋白质并转移至PVDF膜。在室温下用5%脱脂牛奶封闭1 h,加入Nrf2抗体(稀释比例为1:500)和β-肌动蛋白抗体(稀释比例为1:5 000),4℃孵育过夜。次日用TBST冲洗3次后加入二抗孵育2 h,然后加化学发光液观察。使用ImageJ软件分析条带的相对灰度。

1.8 统计学处理 应用SPSS 20.0软件进行统计学分析。因正常对照组有1只小鼠行为学实验数据与其他8只偏离较大,故予以剔除,为保证统计一致性,每组实际只统计8只小鼠的行为学实验和血清氧化指标结果。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,任意两组间比较采用独立样本t检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 各组小鼠行为学实验结果比较 与正常对照组比较,CUMS组小鼠悬尾实验不动时间延长,蔗糖偏好率、旷场实验穿越次数、高架十字迷宫实验开放臂进入次数和停留时间均下降,差异均有统计学意义(P均<0.01)。与CUMS组比较,CUMS+F组和CUMS+APS组小鼠悬尾实验不动时间缩短,蔗糖偏好率、旷场实验穿越次数、高架十字迷宫实验开放臂进入次数和停留时间均增加,差异均有统计学意义(P<0.05, P<0.01)。见表1。

表1 各组小鼠行为学实验结果比较

指标	n=8, $\bar{x} \pm s$			
	正常对照组	CUMS组	CUMS+F组	CUMS+APS组
悬尾实验不动时间/s	50.70±6.18	89.15±8.11**	59.73±5.12 ^{△△}	64.24±4.98 ^{△△}
蔗糖偏好率/%	71.00±5.43	49.94±8.79**	63.83±13.05 [△]	56.66±4.30 [△]
旷场实验穿越次数	51.79±8.38	31.64±6.45**	44.74±5.15 ^{△△}	40.61±3.75 [△]
高架十字迷宫实验开放臂进入次数	16.11±5.44	9.07±3.94**	12.97±2.81 [△]	11.55±2.75 [△]
高架十字迷宫实验开放臂停留时间/s	26.17±5.05	10.22±2.41**	20.97±4.93 ^{△△}	18.92±3.91 ^{△△}

**P<0.01 与正常对照组比较;[△]P<0.05, ^{△△}P<0.01 与CUMS组比较.CUMS:慢性轻度不可预见性应激;F:氟西汀;APS:黄芪多糖。

2.2 各组小鼠血清氧化指标比较 与正常对照组比较,CUMS组小鼠血清丙二醛含量升高(P<0.01),而血清SOD、GSH-Px、O₂⁻、·OH含量均下降,差异均有统计学意义(P<0.05, P<0.01)。

与CUMS组比较,CUMS+F组和CUMS+APS组小鼠血清丙二醛含量下降,而血清SOD、GSH-Px、O₂⁻、·OH含量均升高,差异均有统计学意义(P<0.05, P<0.01)。见表2。

表2 各组小鼠血清氧化指标比较

指标	正常对照组	CUMS组	CUMS+F组	CUMS+APS组
丙二醛/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.67±1.86	21.32±2.96**	10.65±2.17 Δ	14.36±2.01 Δ
SOD/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	83.64±8.62	45.16±7.82**	70.16±7.31 $\Delta\Delta$	65.42±7.16 Δ
GSH-Px/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	56.17±5.92	32.57±6.12*	45.64±7.01 Δ	41.13±6.69 Δ
O ₂ ⁻ %	54.17±5.16	32.16±2.67*	46.71±3.92 Δ	42.57±4.01 Δ
•OH/%	73.64±6.21	45.17±5.16**	65.69±6.02 Δ	58.76±5.27 Δ

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 与正常对照组比较; $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 与CUMS组比较. CUMS:慢性轻度不可预见性应激; F:氟西汀; APS:黄芪多糖; SOD:超氧化物歧化酶; GSH-Px:谷胱甘肽过氧化物酶; O₂⁻:超氧阴离子; •OH:羟自由基.

2.3 各组小鼠海马组织 Nrf2 表达水平比较 与正常对照组比较, CUMS组小鼠海马组织中 Nrf2 蛋白表达水平下降 ($P<0.01$). 与 CUMS组比较, CUMS+F组和 CUMS+APS组小鼠海马组织中 Nrf2 蛋白表达水平均升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$). 见图1.

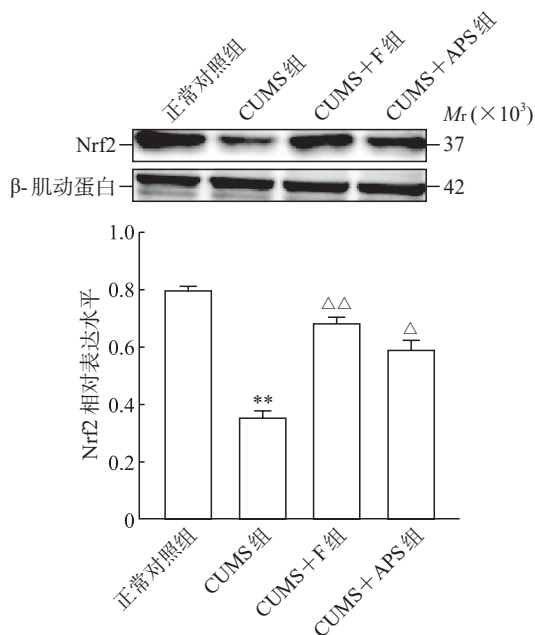


图1 各组小鼠海马组织中 Nrf2 蛋白表达水平比较 ** $P<0.01$ 与正常对照组比较; $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 与 CUMS组比较. $n=6$, $\bar{x}\pm s$. Nrf2:核因子E2 相关因子2; CUMS:慢性轻度不可预见性应激; F:氟西汀; APS:黄芪多糖.

3 讨论

研究发现抑郁样行为的发生与海马组织损伤、炎症反应和氧化应激等病理性改变有关^[9], 而 Nrf2 蛋白是一个重要的调控抗氧化酶系的转录因子^[10-11]. 本研究结果显示, 与正常对照组比较, CUMS组小鼠海马组织中 Nrf2 蛋白表达水平下降, 可能的原因为 CUMS 程序性刺激引起小鼠体内氧化应激水平升高, 过强的氧化应激负反馈性抑制了

Nrf2 表达, 影响了 Nrf2 由细胞质向细胞核移位, 使其活性受到抑制, 表达减少^[12]. 经 APS 干预后, CUMS+APS组小鼠海马组织中 Nrf2 蛋白表达水平较 CUMS组升高.

目前常使用动物模型进行抑郁症的相关分子机制研究, CUMS 是一种被广泛认可的抑郁症动物模型, 具有良好的外观效应、预测性和建构效度, 模型构建成功与否可通过行为学实验评价, 如通过糖水偏好实验检测快感的缺失情况来判断抑郁状态、通过旷场实验检测动物的探究能力、通过强迫游泳实验检测抑郁类行为等. 本研究行为学实验结果表明 CUMS 抑郁模型构建成功, 且经 APS 干预后小鼠悬尾实验不动时间缩短, 蔗糖偏好率、旷场实验穿越次数、高架十字迷宫实验开放臂进入次数和停留时间均增加. 以上结果说明 APS 可对抑郁症起到治疗作用, 且可能与 Nrf2 通路有关. 中医学认为抑郁症属于郁证的范畴, 其发病主要与气机失调有关^[13]. APS 是常见的补气中药, 这也在一定程度上为 APS 治疗抑郁症提供了理论基础.

氧化应激是指体内氧化与抗氧化失衡的状态, 机体内许多疾病的发生、发展与氧化应激具有一定的相关性. 当机体受到有害刺激时会导致体内高活性的自由基如活性氧、丙二醛等产生过多, 一旦超出 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶系统的清除能力就会造成氧化应激损伤^[14]. 当小鼠受到 CUMS 程序性刺激时, 小鼠机体表现出氧化应激异常增强, 本研究也观察到与正常对照组比较, CUMS组小鼠血清丙二醛含量升高, 而血清 SOD、GSH-Px 表达下降, 表明机体发生抑郁后氧化应激反应进一步增强, 同时也说明氧化应激增强能够诱导抑郁症的发生和发展. 给予 APS 干预后, 与 CUMS组比较, CUMS+APS组小鼠血清丙二醛含量下降, 而血清 SOD、GSH-Px 表达升高, 提示 APS 可能通过抑制机体的氧化应激反应改善 CUMS 抑郁模型小鼠的抑郁状

态。但本研究中 $O_2^{\cdot-}$ 、 $\cdot OH$ 含量不升反降,可能原因是本次造模成功后并没有继续使用CUMS程序性刺激,而轻度抑郁症在一定时间内能够自我修复,本研究为造模成功后经过4周才测量 $O_2^{\cdot-}$ 、 $\cdot OH$ 含量,在此过程中CUMS组小鼠通过自我修复使其体内 $O_2^{\cdot-}$ 、 $\cdot OH$ 含量呈上升趋势;正常对照组由于未受到相应刺激,其体内维持动态平衡,从而造成模型组 $O_2^{\cdot-}$ 、 $\cdot OH$ 含量低于正常对照组。这是本研究的一个不足之处,后续将继续完善。

本研究选择氟西汀作为阳性对照药,不仅因为氟西汀是临床治疗抑郁症的首选药物,而且有研究发现,氟西汀可改善脑卒中后抑郁大鼠的学习记忆能力,认为其机制可能与脑内丙二醛水平降低、SOD水平增加,从而改善氧化应激有关^[15]。我们前期研究发现,低剂量(每天5 mg/kg)氟西汀联合重复经颅磁刺激能够改善CUMS小鼠的抑郁状态,提示在不改变治疗效果的前提下降低化学药物的使用剂量能够缓解其带来的不良反应,但前期研究并未探讨其作用机制^[16]。本实验中给予氟西汀治疗后,CUMS抑郁模型小鼠的血清氧化指标明显改善,表明氟西汀在一定程度上也能够改善机体的氧化应激,从而对抑郁症起到治疗作用。

综上所述,APS能够缩短CUMS抑郁模型小鼠悬尾实验不动时间,增加蔗糖偏好、旷场实验穿越次数及高架十字迷宫实验开放臂进入次数和停留时间,从而改善抑郁状态,其作用可能是通过调节海马组织Nrf2通路和血清氧化指标实现的。

[参考文献]

- [1] MALHI G S, MANN J J. Depression[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- [2] ROTHMORE J. Antidepressant-induced sexual dysfunction[J]. *Med J Aust*, 2020, 212(7): 329-334. DOI: 10.5694/mja2.50522.
- [3] 刘佳蕾,王宇亮,赵宏,等.百合多糖与黄芪多糖联用对慢性应激小鼠抑郁行为的影响及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(5): 62-70. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220539.
- [4] 董渠龙,王华,侯海燕,等. Nrf2-ARE信号通路功能的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2015, 42(4): 425-428.
- [5] 吕容. 褶皱冠蚌JNK介导Nrf2-ARE通路调控抗氧化基因研究[D]. 南昌:南昌大学, 2020.
- [6] MAES M, FIŠAR Z, MEDINA M, et al. New drug targets in depression: inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. And new drug candidates—Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors[J]. *Inflammopharmacology*, 2012, 20(3): 127-150. DOI: 10.1007/s10787-011-0111-7.
- [7] WANG J, QIAO J, ZHANG Y, et al. Desvenlafaxine prevents white matter injury and improves the decreased phosphorylation of the rate-limiting enzyme of cholesterol synthesis in a chronic mouse model of depression[J]. *J Neurochem*, 2014, 131: 229-238. DOI: 10.1111/jnc.12792.
- [8] 李承德. 黄芪多糖的抗抑郁作用及其机制的实验研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2018.
- [9] ZHANG J C, 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. DOI: 10.2174/1570159x14666160119094646.
- [10] SHAW P, CHATTOPADHYAY A. Nrf2-ARE signaling in cellular protection: mechanism of action and the regulatory mechanisms[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3119-3130. DOI: 10.1002/jcp.29219.
- [11] 王磊,任冠宇,许成,等.核因子E2相关因子2在2型糖尿病膀胱功能障碍小鼠发病中的作用机制[J]. *海军军医大学学报*, 2022, 43(10): 1155-1162. DOI: 10.16781/j.cnki.2187/R.20220128.
- [12] WANG L, REN G Y, XU C, et al. Role of nuclear factor erythroid derived 2-like 2 in pathogenesis of bladder dysfunction in type 2 diabetic mice[J]. *Acad J Naval Med Univ*, 2022, 43(10): 1155-1162. DOI: 10.16781/j.cnki.2187/R.20220128.
- [13] 芦笛,惠旭东,赵琳,等.姜黄素激活Nrf2/ARE信号通路对产后抑郁症大鼠氧化应激损伤的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(3): 508-512. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbh.2023.03.005.
- [14] 程洪燕,武成. 81例抑郁症患者中医证候特征的临床调查[J]. *天津中医药大学学报*, 2010, 29(3): 129-131.
- [15] 王珑,王实涛. 抑郁症氧化应激发病机制及针刺治疗研究进展[J]. *针灸临床杂志*, 2017, 33(11): 76-80. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2017.11.021.
- [16] 方玲,马婉. 氟西汀对脑卒中后抑郁大鼠学习记忆能力和氧化应激反应的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(22): 5545-5547. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.22.066.
- [17] 袁前发,何珏,徐志忠,等.重复经颅磁刺激联合低剂量氟西汀对CUMS抑郁小鼠的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(6): 650-653. DOI: 10.12047/j.cjap.6070.2021.035.