

人参皂苷 Rh2 对慢性不可预知应激所致抑郁小鼠的治疗作用及机制研究

方玲 杨莉莉

【摘要】 目的 探讨人参皂苷 Rh2 对慢性不可预知应激所致抑郁小鼠的治疗作用及机制。方法 将 100 只小鼠随机分为对照组、模型组(建立抑郁模型)及 Rh2 低、中、高剂量组[建立抑郁模型后分别予 5、10、40mg/(kg·d)人参皂苷 Rh2 治疗],每组 20 只。测定小鼠悬尾不动和强迫游泳不动时间百分比。免疫组化染色测定小鼠海马区 5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)和神经元核抗原(NeuN)表达情况。RT-PCR 和 Western blot 法分别测定小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 和蛋白表达水平。结果 5 组小鼠悬尾不动和强迫游泳不动时间百分比、海马区 BrdU 阳性细胞数和 NeuN 灰度值以及海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 和蛋白表达水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与对照组比较,模型组小鼠悬尾不动、强迫游泳不动时间百分比均明显增加(均 $P < 0.05$),海马区 BrdU 阳性细胞数明显减少($P < 0.05$),NeuN 灰度值明显升高($P < 0.05$),海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 和蛋白表达水平均增加(均 $P < 0.05$);与模型组比较,Rh2 中、高剂量组悬尾不动、强迫游泳不动时间百分比均明显降低(均 $P < 0.05$),海马区 BrdU 阳性细胞数均明显增加(均 $P < 0.05$),NeuN 灰度值均明显降低(均 $P < 0.05$),海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 和蛋白表达水平均降低(均 $P < 0.05$)。结论 人参皂苷 Rh2 可明显改善小鼠抑郁行为,其作用机制可能与 Rh2 可促进神经元发生、减轻神经炎症等有关。

【关键词】 人参皂苷 Rh2 抑郁症 神经元 NF- κ B TNF- α IL-1 β

Therapeutic effect and mechanism of ginsenoside Rh2 on mice with chronic unpredictable stress-induced depression FANG Ling, YANG Lili. Department of Psychiatry, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310013, China

【Abstract】 Objective To explore the therapeutic effect and mechanism of ginsenoside Rh2 on mice with chronic unpredictable stress-induced depression. Methods One hundred mice were randomly divided into control group, model group, low, medium and high dose Rh2 groups with 20 in each group. The depression was induced by chronic stress in mice of later 4 groups, which were given by gavage with 0, 5, 10 and 40mg/ (kg·d) ginsenoside Rh2, respectively. The tail-hanging test was used to determine the resting time of suspended tail. The forced swimming test was used to determine the time of forced swimming. Immunohistochemical staining was used to determine the expression of 5-bromodeoxyuridine (BrdU) and neuron nuclear antigen (NeuN) in the hippocampus of mice. RT-PCR and Western blot were used to detect the expression of NF- κ B p65, TNF- α and IL-1 β mRNA and protein in hippocampus of mice, respectively. Results Compared with the control group, in the model group the times of suspension and forced swimming were significantly increased ($P < 0.05$), the number of BrdU positive cells in the hippocampus were significantly decreased ($P < 0.05$), the NeuN gray value was significantly increased ($P < 0.05$), the expression of NF- κ B p65, TNF- α , IL-1 β mRNA and protein in hippocampus were significantly increased($P < 0.05$). Compared with the model group, in the Rh2 medium dose group and Rh2 high dose group the times of tail suspension and forced swimming were significantly decreased($P < 0.05$), the number of BrdU positive cells in the hippocampus were significantly increased ($P < 0.05$), the NeuN gray value was significantly decreased ($P < 0.05$), the expression of NF- κ B p65, TNF- α , IL-1 β mRNA and protein in hippocampus were significantly decreased ($P < 0.05$). Conclusion Ginsenoside Rh2 can significantly improve the depressive behavior of depressing mice, which may be related to promoting neuronal activity and reducing neuroinflammation.

【Key words】 Ginsenoside Rh2 Depression Neurons Nuclear factor- κ B Tumor necrosis factor- α Interleukin-1 β

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.21.2019-1332

作者单位:310013 杭州市第七人民医院精神三科(方玲);安徽医科大学医学心理系(杨莉莉)

通信作者:方玲,E-mail:fanglingdr96@163.com

抑郁症是一种常见的情感精神障碍,严重患者可出现自杀念头。随着生活节奏的加快,人们工作和生活压力的增加,抑郁症发病率呈逐年上升趋势^[1-2]。目前关于抑郁症的发病机制尚未十分清楚,有研究认为慢性应激与抑郁症的发生关系密切。海马在学习记忆、情绪、行为等调节中具有重要作用,是应激反应的调节中枢;而慢性应激易损伤海马组织并引起海马结构功能发生变化^[3]。神经炎症在抑郁症的发生过程中也发挥着重要作用,抑郁症患者神经炎症因子水平往往升高^[4]。目前抑郁症的治疗手段主要有抗抑郁药物治疗、物理治疗、心理治疗、中医治疗等,其中抗抑郁药物治疗是最主要的方法,但存在药物价格昂贵、患者易复发、不良反应较为严重、靶点单一、依从性差等问题^[5-6]。人参皂苷 Rh2 是从人参中分离出来的单体,其药理作用广泛,在治疗恶性肿瘤、子宫内膜异位症、哮喘以及改善心肌缺血、调节免疫功能、抗过敏、抗辐射、抗抑郁等方面都有一定作用^[7-11]。本研究通过建立抑郁小鼠模型来观察人参皂苷 Rh2 对小鼠抑郁行为、神经元发生及神经炎症的影响,并探讨人参皂苷 Rh2 治疗抑郁症的可能机制。

1 材料和方法

1.1 动物和试剂 健康、清洁级、雄性、22~26g、10~12 周龄、C57BL/6J 的小鼠 100 只,购自上海斯莱克实验动物有限公司,许可证号:SCXK(沪)2012-0002。人参皂苷 Rh2(上海顺博生物工程有限公司);PCR 试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、蛋白裂解液、SP 检测试剂盒、RNA 提取试剂盒等(美国 Gibco 公司);NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β (上海生工生物有限公司合成);Trizol 试剂、多聚甲醛、结晶紫溶液、山羊血清、一抗、二抗等(美国 Sigma 公司)。

1.2 动物分组与处理 将 100 只小鼠随机分为对照组、模型组、Rh2 低剂量组、Rh2 中剂量组、Rh2 高剂量组,每组 20 只。模型组、Rh2 低剂量组、Rh2 中剂量组、Rh2 高剂量组小鼠建立慢性应激所致抑郁模型,应激源包括 2 次 5min 游泳、2 次 6h 饮水剥夺、1 次 30min 悬尾、2 次彻夜光照、3 次 10min 闪光、1 次 17h 湿笼、1 次 17h 空笼无垫料、1 次 17h 合笼、2 次 14h 食物剥夺、1 次 2h 合笼,以不可预知方式随机组合实施,每天实施 2 种应激源,持续 10 周;对照组小鼠不给予应激。从应激处理第 3 周开始,Rh2 低、中、高剂量组小鼠分别给予 5、10、40mg/(kg·d)的人参皂苷 Rh2(溶于 0.2ml 蒸馏水中)灌胃,1 次/d;对照组、模型组小鼠每天给予等量蒸馏水灌胃。

1.3 小鼠悬尾不动、强迫游泳不动时间百分比测定 第 10 周应激处理结束后,测定小鼠悬尾不动、强迫游泳不动时间百分比。(1)悬尾测试实验:固定小鼠远端尾部 1.5cm 处,鼠头向下、距离地面 35cm 悬挂,测定 360s 内小鼠悬挂时静止不动的时间百分比。(2)强迫游泳实验:在直径 25cm、高 30cm 透明玻璃水缸中注入 15cm 高的水,将小鼠放入水中,水温 21~25℃,记录 360s 内小鼠轻微肢体活动或漂浮不动的时间百分比。

1.4 标本采集 悬尾测试、强迫游泳实验结束后,每组取 10 只小鼠,用戊巴比妥钠麻醉后打开小鼠腹腔、暴露心脏,200ml PBS 灌流,多聚甲醛灌流固定;断头取脑、分离脑组织,多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片,取 4 μ m 冠状脑组织切片用于免疫组化染色。每组剩余 10 只小鼠快速断头处死,冰上分离海马组织,液氮中速冻,用于 RT-PCR 和 Western blot 实验。

1.5 小鼠海马区 5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)和神经元核抗原(NeuN)表达情况检测 采用免疫组化染色法。(1)BrdU 表达检测:小鼠脑组织切片用 PBS 洗涤,HCl 孵育 30min;硼酸缓冲液洗涤,PBS 洗涤,H₂O₂ 孵育 10min;PBS 洗涤,山羊血清封闭 45min。加入小鼠抗 BrdU 抗体过夜孵育;PBS 洗涤,加入抗小鼠二抗孵育。阴性对照以 PBS 代替一抗,PBS 洗涤,DAB 显色,脱水、透明、封固。采用体视学方法分析 BrdU 免疫组化染色结果,观察并统计 BrdU 阳性细胞数。(2)NeuN 表达检测:小鼠脑组织切片用 PBS 洗涤,加入 Tritonx-100 孵育 30min;PBS 洗涤,H₂O₂ 室温孵育 10min;PBS 洗涤,山羊血清封闭 45min。加入小鼠抗 NeuN 抗体过夜孵育;PBS 洗涤,加入抗小鼠二抗。阴性对照以 PBS 代替一抗,PBS 洗涤,DAB 显色,脱水、透明、封固。采用 Carl Zeiss Axio Vision Rel.4.6 图像分析系统分析 NeuN 免疫组化染色图像,NeuN 表达量以灰度值表示,灰度值越大表示 NeuN 表达量越少。

1.6 小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平测定 采用 RT-PCR 法。取约 100mg 小鼠海马组织,加入裂解液,匀浆器匀浆后提取总 RNA;取 1 μ g RNA 反转录获得海马组织 cDNA,以 cDNA 为模板进行 PCR,以 β -actin 为内参照,反应条件:94℃ 5min;94℃ 30s,55℃ 30s,72℃ 30s,共 40 个循环;72℃ 10min。NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 相对表达量以 2^{- Δ CT} 表示。

1.7 小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达水平测定 采用 Western blot 法。取小鼠海马组织 50mg,加入裂解液提取海马组织总蛋白,BCA 法测定海马组织总蛋白浓度。制备电泳凝胶,每孔加入 10 μ l 上样

液进行电泳分离,将得到的目的蛋白转移至 PVDF 膜上,脱脂奶粉封闭,加入 NF- κ B p65 抗体(1:1 000 稀释)、TNF- α 抗体(1:200 稀释)、IL-1 β 抗体(1:200 稀释)、 β -actin 抗体(1:5 000 稀释)过夜孵育,加入二抗(1:5 000 稀释)孵育 2h。采用 Tanon-4200 凝胶成像系统对结果进行分析,NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达水平以 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β 条带吸光度值/ β -actin 条带吸光度值的比值表示。

1.8 统计学处理 应用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 组小鼠悬尾不动、强迫游泳不动时间百分比比较 5 组小鼠悬尾不动、强迫游泳不动时间百分比比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与对照组比较,模型组小鼠悬尾不动、强迫游泳不动时间百分比均明显增加(均 $P < 0.05$);与模型组比较,Rh2 中、高剂量组小鼠悬尾不动、强迫游泳不动时间百分比均明显降低(均 $P < 0.05$),而 Rh2 低剂量组有所降低但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 5 组小鼠悬尾不动、强迫游泳不动时间百分比比较(%)

组别	<i>n</i>	悬尾不动	强迫游泳不动
Rh2 低剂量组	20	55.24 ± 8.79*	87.23 ± 17.32*
Rh2 中剂量组	20	48.35 ± 7.58* [△]	78.15 ± 17.04* [△]
Rh2 高剂量组	20	42.73 ± 6.97* [△]	69.03 ± 14.52* [△]
模型组	20	59.82 ± 10.24*	96.27 ± 18.92*
对照组	20	32.14 ± 5.47	55.24 ± 12.13
<i>F</i> 值		37.017	19.409
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$

2.2 5 组小鼠海马区 BrdU 和 NeuN 表达情况比较 免疫组化染色显示,BrdU 阳性细胞散在或成簇分布在齿状回颗粒下区,呈梭形或圆形,见图 1(插页);NeuN 阳性细胞广泛密集分布在海马区,见图 2(插页)。5 组小鼠海马区 BrdU 阳性细胞数和 NeuN 灰度值比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与对照组比较,模型组小鼠海马区 BrdU 阳性细胞数明显减少($P < 0.05$),NeuN 灰度值明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,Rh2 中、高剂量组小鼠海马区 BrdU 阳性细胞数均明显增加(均 $P < 0.05$),NeuN 灰度值均明显降低(均 $P < 0.05$),而 Rh2 低剂量组小鼠海马区 BrdU 阳性细胞数和 NeuN 灰度值变化均不明显(均 $P > 0.05$),见表 2。

表 2 5 组小鼠海马区 BrdU 阳性细胞数和 NeuN 灰度值比较

组别	<i>n</i>	BrdU 阳性细胞数(个/mm ²)	NeuN 灰度值
Rh2 低剂量组	10	13.24 ± 2.43*	1624.35 ± 157.68*
Rh2 中剂量组	10	16.73 ± 3.57* [△]	1505.35 ± 152.13* [△]
Rh2 高剂量组	10	20.68 ± 4.57* [△]	1432.24 ± 142.63* [△]
模型组	10	10.97 ± 2.36*	1653.21 ± 165.37*
对照组	10	24.31 ± 4.25	1342.35 ± 143.74
<i>F</i> 值		23.228	7.278
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$

2.3 5 组小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平比较 5 组小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与对照组比较,模型组小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平均明显升高(均 $P < 0.05$);与模型组比较,Rh2 中、高剂量组小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平均明显降低(均 $P < 0.05$),而 Rh2 低剂量组有所降低但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 3 5 组小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达水平比较

组别	<i>n</i>	NF- κ B p65	TNF- α	IL-1 β
Rh2 低剂量组	10	1.95 ± 0.43*	1.86 ± 0.42*	2.04 ± 0.44*
Rh2 中剂量组	10	1.70 ± 0.36* [△]	1.61 ± 0.32* [△]	1.73 ± 0.36* [△]
Rh2 高剂量组	10	1.54 ± 0.32* [△]	1.45 ± 0.28* [△]	1.52 ± 0.33* [△]
模型组	10	2.14 ± 0.56*	1.93 ± 0.45*	2.31 ± 0.53*
对照组	10	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.03
<i>F</i> 值		13.077	12.307	17.667
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$

2.4 5 组小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达水平比较 5 组小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与对照组比较,模型组小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达水平均明显升高(均 $P < 0.05$);与模型组比较,Rh2 中、高剂量组小鼠海马区 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达水平均明显降低(均 $P < 0.05$),Rh2 低剂量组有所降低但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见图 3 和表 4。

3 讨论

有研究发现人参皂苷 Rh2 可改善结肠癌模型小鼠的抑郁行为,降低抑郁相关细胞因子水平,同时认为人

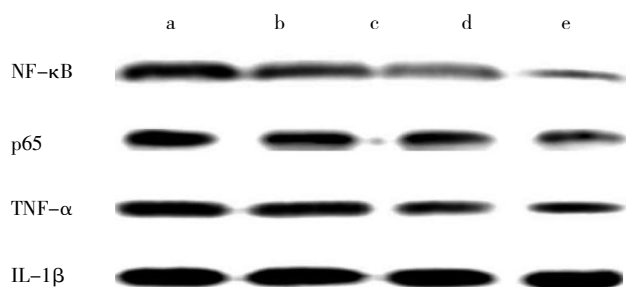


图 3 5 组小鼠海马区 NF-κB p65、TNF-α、IL-1β 蛋白表达的电泳图(a:对照组;b:模型组;c:Rh2 低剂量组;d:Rh2 中剂量组;e:Rh2 高剂量组)

表 4 5 组小鼠海马区 NF-κB p65、TNF-α、IL-1β 蛋白表达水平比较

组别	n	NF-κB p65	TNF-α	IL-1β
Rh2 低剂量组	10	0.87 ± 0.14*	0.83 ± 0.18*	0.82 ± 0.13*
Rh2 中剂量组	10	0.52 ± 0.11* [△]	0.57 ± 0.14* [△]	0.45 ± 0.11* [△]
Rh2 高剂量组	10	0.23 ± 0.09* [△]	0.28 ± 0.12* [△]	0.36 ± 0.10* [△]
模型组	10	0.96 ± 0.15*	0.94 ± 0.17*	0.91 ± 0.14*
对照组	10	0.12 ± 0.03	0.14 ± 0.04	0.19 ± 0.04
F 值		110.403	60.872	78.513
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$

参皂苷 Rh2 可能通过降低抑郁相关细胞因子水平来发挥抗抑郁作用^[12]。本文通过慢性不可预知应激建立抑郁小鼠模型并给予人参皂苷 Rh2 治疗,结果发现人参皂苷 Rh2 中、高剂量均可有效改善抑郁小鼠的悬尾不动和强迫游泳不动时间百分比,笔者认为人参皂苷 Rh2 能抑制小鼠的抑郁行为,且可能呈剂量依赖性。

成年动物的海马组织每天会生成大量新神经元,而海马齿状回终生具有生成新神经元的能力。齿状回是海马组织的重要信息传入通路,齿状回新生的神经元对学习记忆功能具有重要作用。成年动物的海马神经干细胞分布在海马齿状回颗粒细胞及亚颗粒区的最内层,海马神经干细胞产生的新生细胞可以分化为神经元。近年来研究发现,神经发生障碍与抑郁症的发病关系密切,是抑郁症的发病基础之一,抗抑郁药可通过增加海马区神经发生来发挥抗抑郁的作用^[13]。NeuN 在成熟神经元中特异表达,而 BrdU 在细胞中永久存在,可用于标记处于 DNA 合成期的齿状回先祖细胞,NeuN 和 BrdU 标记的阳性神经元变化可反映神经细胞增殖和分化情况^[14-15]。本研究结果发现,抑郁模型小鼠海马区 NeuN 表达下降(NeuN 灰度值升高)、BrdU 阳性细胞数减少,表明抑郁可引起小鼠海马神经元损伤及神经发生减少;

而人参皂苷 Rh2 中、高剂量治疗可增加抑郁小鼠海马区 NeuN 表达及 BrdU 阳性细胞数。分析原因,笔者认为人参皂苷 Rh2 可能通过促进抑郁症小鼠海马神经元成熟和神经发生、恢复海马组织的结构和功能来发挥抗抑郁作用。

细胞因子对应激反应、免疫反应、炎症反应等具有调节作用,抑郁症患者的生理和心理应答与细胞因子的中枢效应关系密切,多种炎症介质及细胞因子等活性分子水平的改变与抑郁症的发生有关。在抑郁症的发生过程中,抑郁、焦虑等负面情绪可引起下丘脑-垂体-肾上腺轴负反馈失调,引起机体免疫功能异常^[16]。NF-κB 蛋白家族在中枢神经系统中广泛分布,NF-κB 为早期转录因子,参与包括 TNF-α、IL-1β 等多种炎症因子的生成。脑内 TNF-α、IL-1β 等一系列炎症细胞因子水平增加,可引起神经细胞损伤^[17-19]。本研究结果发现,抑郁模型小鼠海马组织 NF-κB p65、TNF-α、IL-1β 水平升高。慢性应激能激活海马组织 NF-κB,增加 NF-κB 表达水平,而 NF-κB 水平升高又进一步上调 TNF-α、IL-1β 等炎症细胞因子水平,从而引起海马神经元损伤;而人参皂苷 Rh2 治疗可降低海马组织 NF-κB、TNF-α、IL-1β 水平。故笔者认为,人参皂苷 Rh2 对抑郁症的治疗作用可能与人参皂苷 Rh2 抑制 NF-κB 信号通路,降低海马组织 TNF-α、IL-1β 水平有关。

综上所述,人参皂苷 Rh2 对抑郁症小鼠具有治疗作用,其作用机制可能是人参皂苷 Rh2 可促进海马神经元成熟和神经发生,并通过抑制 NF-κB 信号通路降低海马组织炎性反应来发挥抗抑郁作用。

4 参考文献

- [1] Yang L, Zhao Y, Wang Y, et al. The Effects of Psychological Stress on Depression[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(4):494-504. DOI:10.1111/sjop.12389.
- [2] Yrondi A, Brauge D, LeMen J, et al. Depression and sports-related concussion: A systematic review[J]. *Presse Med*, 2017, 46(10):890-902.DOI:10.1016/j.lpm.2017.08.013.
- [3] Matsui N, Akae H, Hirashima N, et al. Magnolol Enhances Hippocampal Neurogenesis and Exerts Antidepressant-Like Effects in Olfactory Bulbectomized Mice[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(11):1856-1861. DOI: 10.1002/ptr.5695.
- [4] Wei P, Zheng Q, Liu H, et al. Nicotine-Induced Neuroprotection against Cognitive Dysfunction after Partial Hepatectomy Involves Activation of BDNF/TrkB Signaling Pathway and Inhibition of NF-κB Signaling Pathway in Aged Rats[J]. *Nicotine Tob Res*, 2018, 20(4):515-522. DOI:10.1093/ntr/ntx157.
- [5] Kang S, Im K, Kim G, et al. Antiviral activity of 20(R)-ginsenoside Rh2 against murine gammaherpesvirus[J]. *J Ginseng Res*, 2017,

- 41(4):496–502. DOI:10.1016/j.jgr.2016.08.010.
- [6] 徐文,曹辉,杨远荣. 人参皂苷 Rh2 的药理活性研究进展[J]. 中国医药导报,2017,14(28):42–45.
- [7] Casey DA. Depression in Older Adults: A Treatable Medical Condition[J]. Prim Care, 2017, 44(3):499–510. DOI:10.1016/j.pop.2017.04.007.
- [8] Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. JAMA, 2016, 316(21):2214–2236. DOI:10.1001/jama.2016.17324.
- [9] Ge G, Yan Y, Cai H. Ginsenoside Rh2 Inhibited Proliferation by Inducing ROS Mediated ER Stress Dependent Apoptosis in Lung Cancer Cells[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(12):2117–2124. DOI:10.1248/bpb.b17-00463.
- [10] Lin Y, Li Y, Song ZG, et al. The interaction of serum albumin with ginsenoside Rh2 resulted in the downregulation of ginsenoside Rh2 cytotoxicity[J]. J Ginseng Res, 2017, 41(3):330–338. DOI: 10.1016/j.jgr.2016.06.005.
- [11] Li P, Zhou X, Qu D, et al. Preliminary study on fabrication, characterization and synergistic anti-lung cancer effects of self-assembled micelles of covalently conjugated celastrol-polyethylene glycol-ginsenoside Rh2[J]. Drug Deliv, 2017, 24(1):834–845. DOI:10.1080/10717544.2017.1326540.
- [12] 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.
- [13] Kumar S, Mondal AC. Neuroprotective, Neurotrophic and Anti-oxidative Role of Bacopa monnieri on CUS Induced Model of Depression in Rat[J]. Neurochem Res, 2016, 41(11):3083–3094.
- [14] Cahill SP, Yu RQ, Green D, et al. Early survival and delayed death of developmentally-born dentate gyrus neurons[J]. Hippocampus, 2017, 27(11):1155–1167. DOI:10.1002/hipo.22760.
- [15] Tamaki R, Orié SI, Alessandri B, et al. Spreading depression and focal venous cerebral ischemia enhance cortical neurogenesis[J]. Neural Regen Res, 2017, 12(8):1278–1286. DOI:10.4103/1673-5374.213547.
- [16] Shao A, Wu H, Hong Y, et al. Hydrogen-Rich Saline Attenuated Subarachnoid Hemorrhage-Induced Early Brain Injury in Rats by Suppressing Inflammatory Response: Possible Involvement of NF- κ B Pathway and NLRP3 Inflammasome[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(5):3462–3476. DOI:10.1007/s12035-015-9242-y.
- [17] Su WJ, Zhang Y, Chen Y, et al. NLRP3 gene knockout blocks NF- κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. Behav Brain Res, 2017, 322(Pt A): 1–8. DOI:10.1016/j.bbr.2017.01.018.
- [18] Fu XY, Li HY, Jiang QS, et al. Infliximab ameliorating depression-like behavior through inhibiting the activation of the IDO-HAAO pathway mediated by tumor necrosis factor- α in a rat model[J]. Neuroreport, 2016, 27(13):953–959. DOI:10.1097/WNR.0000000000000637.
- [19] Li J, Huang S, Huang W, et al. Paeoniflorin ameliorates interferon- α -induced neuroinflammation and depressive-like behaviors in mice[J]. Oncotarget, 2017, 8(5):8264–8282. DOI:10.18632/oncotarget.14160.

(收稿日期:2019-05-04)

(本文编辑:陈丹)

(上接第 2268 页)

- [6] Chen Z, Wang H, Xia Y, et al. Therapeutic potential of mesenchymal cell-derived miRNA-150-5p-expressing exosomes in rheumatoid arthritis Mediated by the Modulation of MMP14 and VEGF [J]. J Immunol, 2018, 201(8): 2472–2482. DOI: 10.4049/jimmunol.1800304.
- [7] Paradowska-Gorycka A, Pawlik A, Romanowska-Prochnicka K, et al. Relationship between VEGF gene polymorphisms and serum VEGF protein levels in patients with rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0160769. DOI:10.1371/journal.pone.0160769.
- [8] Hollander AP, Corke KP, Freemont AJ, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α by macrophages in the rheumatoid synovium: Implications for targeting of therapeutic genes to the inflamed joint[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(7):1540–1544. DOI: 10.1002/1529-0131(200107)44:73.0.CO;2-7.
- [9] Muz B, Khan MN, Kiriakidis S, et al. The role of hypoxia and HIF-dependent signalling events in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(1): 201. DOI:10.1186/ar2568.
- [10] Tang N, Wang L, Esko J, et al. Loss of HIF-1 α in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2004, 6(5): 485–495. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.09.026.
- [11] 李光庭,叶莹莹,唐开奖. 医用臭氧关节腔注射治疗类风湿关节炎关节疼痛的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(16):23–24. DOI: CNKI:SUN:WMIA.0.2019-16-009.
- [12] 姜瑞国,邢倩,徐晓娜. 针刀镜关节清理术联合臭氧注射治疗类风湿关节炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(5):628–630. DOI: 10.7661/j.cjim.20190325.107.

(收稿日期:2019-08-04)

(本文编辑:沈昱平)