

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.006

两种赋形剂载体中姜黄素干预慢性应激大鼠抑郁样行为和肌肉炎性反应的作用研究*

姜 维¹ 胡 娜¹ 于娇妍¹ 陈永进² 张 旻² 苗 莉^{2Δ}

(1 空军军医大学第二附属医院药剂科 陕西 西安 710038;

2 军事口腔医学国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 / 陕西省口腔疾病国际联合研究中心 /

空军军医大学口腔医院急诊与综合临床科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:从抑郁样行为和肌肉炎性反应角度,研究姜黄素在由可可脂和花生油两种赋形剂载体时,对慢性应激大鼠的干预作用。**方法:**分别制备以可可脂和花生油为赋形剂的姜黄素制剂,使用 SD 雄性大鼠 50 只随机分为空白对照组、模型对照组、姜黄素可可脂组、姜黄素花生油组、阳性对照组,除空白对照组外,各组均采用束缚、噪音声刺激、冰水浴刺激、夹尾疼痛刺激等方法持续 6 周建立慢性应激大鼠模型,在维持模型刺激条件的基础上分别给予各种设计药物,连续用药 7 d 后在考察各组模型动物悬尾挣扎时间、机械痛阈、糖水偏好的行为学变化,然后使用 Elisa 试剂盒法检测各组大鼠脑中 5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)含量,制作大鼠咬肌组织的 HE 染色切片观察肌肉病理变化,检测咬肌组织中高迁移率族蛋白 B1(HMGB-1)、白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。**结果:**与模型组相比,两种姜黄素均能显著降低慢性应激大鼠抑郁样行为,改善脑内 5-HT 和 DA 含量的作用较阳性对照组弱,咬肌病理切片中两种姜黄素组可明显减少应激大鼠咬肌组织血管周围的炎性反应。两种姜黄素能显著降低咬肌组织中的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平($P<0.05$),其中姜黄素可可脂组作用最明显。**结论:**两种姜黄素制剂对抗慢性应激大鼠的抑郁样症状均有治疗作用,均可降低咬肌中炎性因子 HMGB-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,其中可可脂作为赋形剂时作用较显著,在姜黄素的抗抑郁制剂研究中具有较好的开发潜力。

关键词:姜黄素;赋形剂;慢性应激;抑郁;炎性反应

中图分类号:R-33;R783;R749.72 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)02-223-05

Effect of Curcumin in Two Carriers on Depression Behavior and Muscle Inflammatory Response in Chronic Stress Rats*

JIANG Wei¹, HU Na¹, YU Jiao-yan¹, CHEN Yong-jin², ZHANG Min², MIAO Li^{2Δ}

(1 Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi International Joint Research Center for Oral Diseases, Department of General Dentistry & Emergency, School of Stomatology, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: From the perspective of depression-like behavior and muscle inflammatory response, the curative effect of curcumin in two excipient carriers of cocoa butter and peanut oil on chronic stress rats was studied. **Methods:** Curcumin preparations were prepared with cocoa butter and peanut oil as excipients respectively, and 50 male SD rats were randomly divided into blank control group, model control group, curcumin cocoa butter group, curcumin peanut oil group, and positive control group. Except for the blank control group, each group used the methods of restraint, noise and sound stimulation, ice water bath stimulation, tail pain stimulation, etc. for 6 weeks to establish a chronic stress rat model. Each was given various design drugs based on maintaining the model stimulation conditions. After 7 days of continuous medication, the behavioral changes of the tail suspension struggling time, mechanical pain threshold, and sugar water preference of model animals in each group were investigated, and then use the Elisa kit method to detect the content of 5-HT and DA in the brain of each group of rats. Make HE-stained rat masseter tissue sections, observe the pathological changes of muscles, and detect the levels of HMGB-1, IL-1 β , IL-6, and TNF- α in masseter muscle. **Results:** Compared with the model group, both curcumin preparations can significantly reduce the depression-like behavior of stress rats and improve the content of 5-HT and DA in the brain. Compared with the positive control group, the two curcumin in the masseter muscle pathology section group can significantly reduce the inflammatory response around the masseter muscle vessels in stress rats. The two curcumin can significantly reduce the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in masseter muscle tissue ($P<0.05$), and the curcumin cocoa butter group had the most obvious effect. **Conclu-**

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671011);陕西省科技统筹创新工程计划项目(2016KTCQ03-05)

作者简介:姜维(1982-),硕士,主管药师,从事中药药理学研究,电话:029-84777857, E-mail: aact@163.com

Δ 通讯作者:苗莉(1979-),主治医师,从事军事心理应激研究,电话:010-667215974, E-mail: kiki-happy@263.net

(收稿日期:2020-07-03 接受日期:2020-07-27)

sions: Both curcumin preparations have a therapeutic effect against depression-like symptoms in chronic stress rats, and can reduce the levels of inflammatory factors HMGB-1, IL-1 β , IL-6, and TNF- α in masseter muscle. Cocoa butter has a significant effect when used as an excipient, and it has good development potential in the research of curcumin's antidepressant preparations.

Key words: Curcumin; Excipient; Chronic stress; Depression; Inflammatory reaction

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R783; R749.72 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)02-223-05

前言

心理应激在日常生活中较为多见,如情绪的急剧变化,长期的抑郁哀思等,均可以引起抑郁性情绪,是造成抑郁重要病因,严重影响人类身心健康^[1,2]。据统计,抑郁通常在女性中的发病率要高于男性,且临床整体发病率还在不断增加,可达到15-20%^[3,4]。当机体处于心理应激状态时,易出现肌肉活动增强,肌肉处于亢奋状态,肌肉的自主与不自主运动频率增加,如咀嚼肌的肌张力增加,出现咬合无力或颤抖等,应激反应的病理机制复杂,不仅涉及神经反应,还与肌肉的氧化应激和炎症反应有关,涉及多种炎症因子如高迁移率族蛋白 B1(HMGB-1)、白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等^[5-7]。

实验研究发现姜黄素具有显著的抗应激作用,可干预心理应激所致的焦虑抑郁^[8,9],但由于姜黄素通过肠道的生物利用度较差,常温下不稳定等问题,限制了姜黄素的制剂开发和临床使用^[10],目前实验研究常采用液体的花生油作为溶剂载体,对剂型开发的影响较大。可可脂是从可可豆中抽取的天然食用油,是制作巧克力和可可粉过程中的附带产品,由于可可脂熔点约为 34-38 $^{\circ}\text{C}$,与人体温相近,常温下为固体,常作为栓剂的基质来使用,因此,可可脂作为姜黄素制剂的赋形剂载体可以提供较好的制剂成型性,而目前关于可可脂为赋形剂载体的姜黄素研究较少。

本研究从抑郁样行为和肌肉炎症反应角度,研究两种赋形剂载体中的姜黄素对慢性应激大鼠的干预作用。通过对比慢性应激模型大鼠的抑郁样行为和肌肉组织病理形态影响,研究姜黄素在可可脂和花生油两种赋形剂载体下的药效学差异,初步探讨可可脂的制剂开发价值。

1 仪器与材料

1.1 实验仪器

CPA225D 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),Von Frey 痛阈纤维丝(Thermo),行为学实验软件系统(上海移数信息科技有限公司),Infinite M200 Pro 型酶标仪(上海帝肯贸易有限公司),CP225D 电子分析天平(德国 Sartorius 公司),Milli-Q AdvantageA10 超纯水机(美国密理博有限公司),小动物呼吸麻醉剂(深圳市瑞沃德生命科技有限公司)。

1.2 实验动物

SD 大鼠 70 只(雄性),重量为 220 ± 20 g,购买于空军军医大学实验动物中心,动物合格证号:医动字第 08-005 号,饲养条件:室温 25 $^{\circ}\text{C}$,自然光照,自由饮水。动物许可证号:SCXK(军)2014-007。

1.3 药品与试剂

姜黄素化学纯品(麦克林,批号 C10071193),氟西汀盐酸盐(安耐吉化学,批号:CL090016);可可脂和花生油(食品级,市售);5-HT 试剂盒(江苏晶美, JM-01849R1);DA 试剂盒(江苏晶美, JM-01762R1);HMGB-1(江苏晶美, JM-02180R1), IL-1 β 试剂盒(江苏晶美, JM-01454R1), IL-6(江苏晶美, JM-01597R1), TNF- α (江苏晶美, JM-01587R1)。

1.4 方法

1.4.1 姜黄素制剂的制备 量取 200 mL 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中融化的空白可可脂,加入姜黄素 400 mg,水浴恒温下充分研磨混匀,冷却后得到姜黄素可可脂溶液,-20 $^{\circ}\text{C}$ 冷藏备用,用时 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴融化。

称取姜黄素 400 mg,加入 200 mL 空白花生油,充分研磨混匀,得到姜黄素花生油溶液,-20 $^{\circ}\text{C}$ 冷藏备用,用时 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴预热摇匀。

1.4.2 分组与慢性应激大鼠模型的建立 SD 雄性大鼠 50 只随机分为空白对照组、模型对照组、姜黄素可可脂组、姜黄素花生油组、阳性对照组(氟西汀),除空白对照组外,各组均采用每天束缚 12 h、噪音声刺激 2 h、冰水刺激、夹尾疼痛刺激 10 min,昼夜颠倒的方法持续 6 周建立慢性应激大鼠模型。在维持模型刺激调节的基础上分别给予各种设计药物,连续用药 7 d 后,考察各组模型动物的行为学和肌肉炎症反应。

1.4.3 行为学实验 将各种大鼠倒吊于距地面 60 cm 的横杆上 6 min,大鼠的固定位点为距离尾稍 10 cm 处,观察记录前 2 min 内大鼠的不动潜伏期和 4 min 大鼠总不动时间,不动状态定义为大鼠停止挣扎,躯体呈放松状态。

在静谧环境下,采用 Von-Frey 纤维丝法测量各组大鼠足底机械缩足阈,纤维丝强度从 4.0 g 开始,依次刺激大鼠左后爪足底,以大鼠最早出现缩足、甩足、抬足及舔足为痛阈阳性反应,记录阳性反应时的纤维丝强度为痛阈。

测试各组实验大鼠对 1%蔗糖溶液的偏爱度。实验前 3 天先进行适应性饲养,第 4 天各实验组大鼠禁食禁水 24 h,然后同时放置 1%蔗糖水及正常饮用纯净水各一瓶,记录糖水和纯净水在 1 h 内的消耗量,计算糖水消耗量占消耗总液体量的比例为糖水偏好程度。

1.5 病理学和相关炎症因子测定

各组大鼠麻醉后脱颈处死,取部分深层咬肌组织,HE 染色观察病理学变化。用 Elisa 试剂盒检测各组大鼠脑中 5-HT 和 DA 含量,咬肌组织中 HMGB-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。

1.6 数据分析

收集各实验组检测结果,采用 SPSS 19.0 软件分析,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学实验结果

与空白组相比,模型组的悬尾挣扎时间显著缩短,痛阈显

著降低,糖水偏好程度也显著降低($P<0.05$),两种姜黄素制剂组和阳性药组与模型组相比,悬尾挣扎时间均显著延长,痛阈均显著提高,糖水偏好程度也显著提高($P<0.05$),两种姜黄素制剂的作用差异不显著($P>0.05$),结果见表1。

表1 大鼠的行为学实验($\bar{x} \pm s$, $n=10$)
Table 1 Behavioral statistics of rats($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Groups	Behavioral statistics		
	Hanging tail struggling time(s)	Mechanical pain threshold(g)	Syrup preference test(%)
Control	205.8 $\pm$ 26.11	24.17 $\pm$ 4.49	94.15 $\pm$ 1.39
Model	77.54 $\pm$ 14.55*	7 $\pm$ 1.67*	80.63 $\pm$ 3.77*
Curcumin cocoa butter	137.52 $\pm$ 25.97 ^{ab}	17.5 $\pm$ 7.12 ^{ab}	92.27 $\pm$ 5.62 ^{ab}
Curcumin peanut oil	143.43 $\pm$ 37.55 [#]	15.33 $\pm$ 5.96 [#]	93.12 $\pm$ 8.34 [#]
Positive control	110.29 $\pm$ 16.17 [#]	18.92 $\pm$ 7.71 [#]	93.71 $\pm$ 6.54 [#]

Note: Compare with the control group, * $P<0.05$; Compared with model group, ^a $P<0.05$; Compared with Curcumin peanut oil group, ^b $P>0.05$.

2.2 肌肉组织 HE 病理结果

模型组大鼠咬肌组织(B)较空白组(A)出现明显的炎性细

胞聚集反应(黑色箭头处),两种姜黄素制剂(C和D)给药组和阳性对照组(E)咬肌组织中无显著炎性反应,见图1。

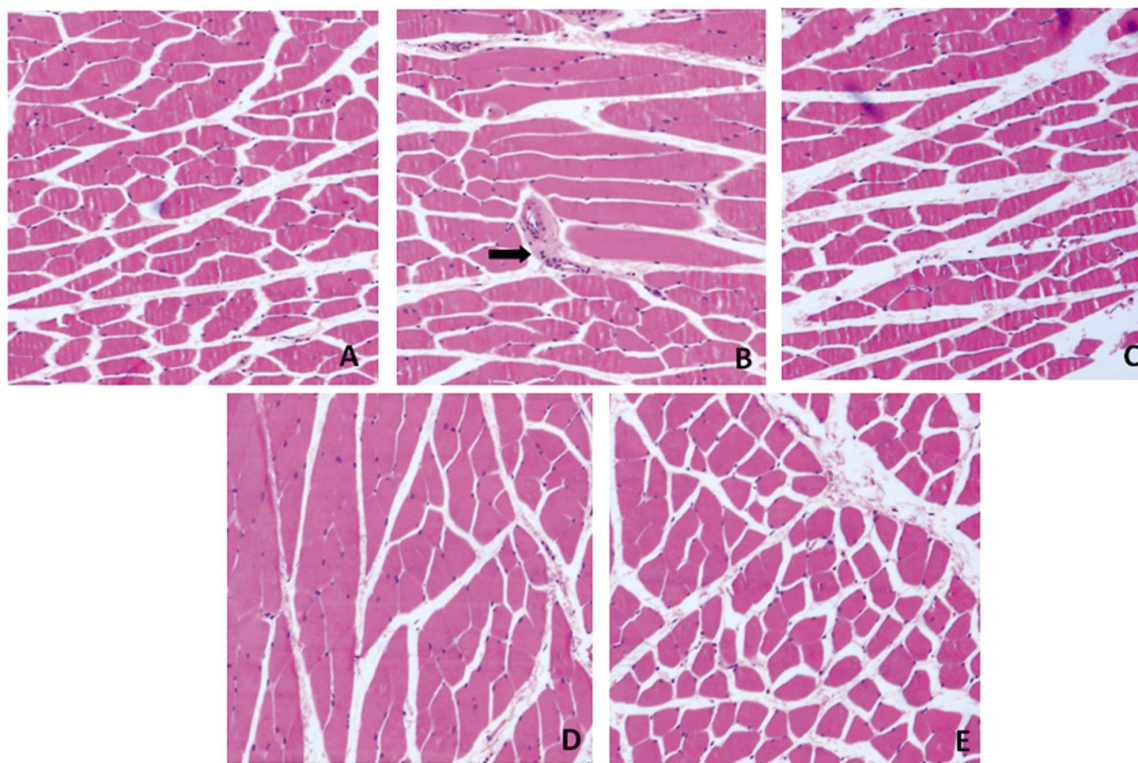


图1 大鼠肌肉组织病理切片(HE, $\times 40$), A 空白组; B 模型组, 血管周围有炎性聚集; C 姜黄素可可脂组; D 姜黄素花生油组; E 阳性对照组

Fig.1 Pathological section of rat muscle tissue, A control group(HE, $\times 40$); B model group; C curcumin cocoa butter group, inflammatory aggregation around muscle vessels; D curcumin peanut oil group; E positive control group

2.3 大鼠脑组织中 5-HT 和 DA 含量

结果显示,模型组大鼠脑组织中 5-HT 和 DA 含量较空白组显著降低($P<0.05$),与模型组比较,两种姜黄素制剂组及阳性药物组大鼠脑组织中 5-HT 和 DA 含量显著升高($P<0.05$),其中姜黄素可可脂组和姜黄素花生油组对 5-HT 和 DA 的作用无显著差异($P>0.05$)。见表2。

2.4 大鼠咬肌组织中 HMGB-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平

与正常对照组比较,模型组大鼠咬肌组织中 HMGB-1、

IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均显著升高($P<0.05$),与模型组相比,各给药组均可不同程度降低大鼠咬肌组织中的炎性因子($P<0.05$),其中可可脂姜黄素组咬肌组织中 HMGB-1 含量较花生油组有显著差异($P<0.05$),IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平则差异不显著($P>0.05$),见表3,图2。

3 讨论

姜黄素是从姜科植物姜黄、郁金的根茎中提取分离的一

表 2 大鼠脑组织中 5-HT 和 DA 的含量($\bar{x} \pm s$, n=10)Table 2 Levels of 5-HT, DA in rat brain ($\bar{x} \pm s$, n=10)

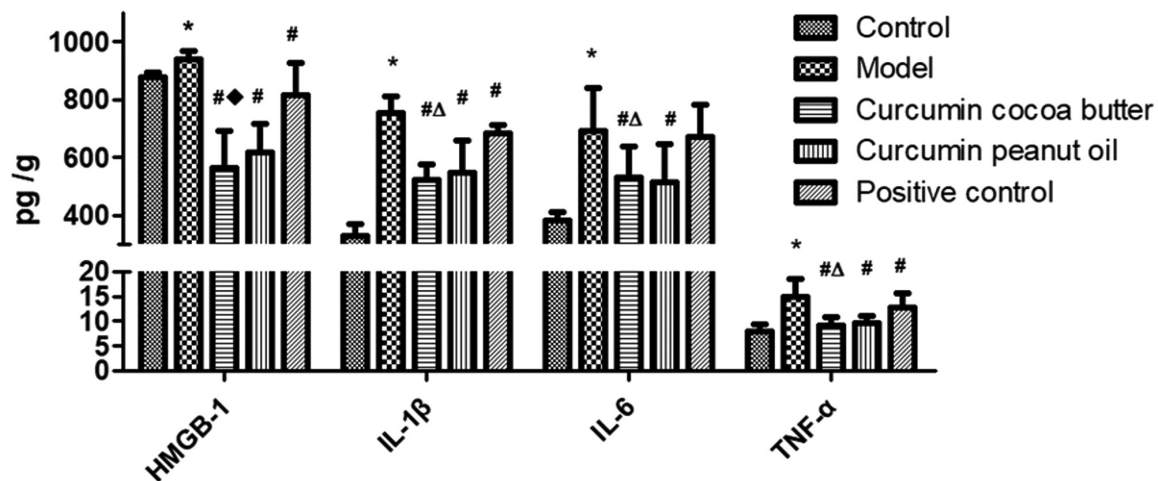
Groups	5-HT (pg·g ⁻¹)	DA (pg·g ⁻¹)
Control	325.17± 35.64	9.35± 1.52
Model	199.42± 28.1*	5.74± 2.75*
Curcumin cocoa butter	270.32± 25.03 [△]	8.10± 1.25 [△]
Curcumin peanut oil	263.99± 27.74 [#]	8.48± 1.74 [#]
Positive control	276.09± 34.15 [#]	7.54± 2.39 [#]

Note: Compare with the control group, * $P < 0.05$; Compared with model group, [#] $P < 0.05$; Compared with Curcumin peanut oil group, [△] $P > 0.05$.

表 3 大鼠咬肌组织中 HMGB-1、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平($\bar{x} \pm s$, n=10)Table 3 Levels of HMGB-1, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in rat masseter muscle ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Groups	HMGB-1 (pg/g)	IL-1 β (pg/g)	IL-6 (pg/g)	TNF- α (pg/g)
Control	877.69± 15.28	328.55± 40.77	384.8± 27.24	7.98± 1.47
Model	938.39± 27.98*	753.48± 58.81*	694.23± 144.36*	14.88± 3.7*
Curcumin cocoa butter	563.15± 130.29**	522.45± 55.21 [△]	531.66± 105.21 [△]	9.1± 1.83 [△]
Curcumin peanut oil	616.35± 101.89 [#]	547.25± 112.75 [#]	515.53± 131.11 [#]	9.61± 1.44 [#]
Positive control	815.12± 111.91 [#]	684.8± 27.24 [#]	671.83± 112.27	12.64± 2.9 [#]

Note: Compare with the model group, * $P < 0.05$, Compared with model group, [#] $P < 0.05$; Compared with Curcumin peanut oil group, [△] $P > 0.05$, * $P < 0.05$.

图 2 大鼠咬肌组织中 HMGB-1、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平Fig.2 Levels of HMGB-1, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in rat masseter muscle

Note: Compare with the model group, * $P < 0.05$; Compared with model group, [#] $P < 0.05$; Compared with Curcumin peanut oil group, [△] $P > 0.05$, * $P < 0.05$.

种主要有效成分^[11,12]。姜黄、郁金素属于活血化淤类中药,具有破血行气、通经止痛的功效,中医用于治疗多种气血瘀滞、情志病等。姜黄素在现代医学中则多用于抗炎抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化、抗突变等。近年来有大量研究和报道发现,姜黄素具有显著的抗抑郁功效,具有显著的抗应激作用,可有效缓解心理应激引起的焦虑抑郁状态^[12-14]。但由于姜黄素通过肠道的吸收效率低,生物利用度较差,而实验研究常以液体的花生油为溶剂,对剂型开发的影响较大,开发高生物利用度和较强制剂成型性的载体是目前研究的热点^[15]。可可脂是常作为栓剂的基质来使用,具有较好的制剂成型性,可以提高姜黄素的生物利用度,促进姜黄素抗心理应激抗抑郁的功效^[16]。本研究从抑郁样行为和

肌肉炎性反应角度,研究两种赋形剂载体中的姜黄素对慢性应激大鼠的干预作用药效学差异,初步探讨姜黄素在可可脂和花生油两种赋形剂载体下的药效一致性,以及可可脂在姜黄素制剂中应用潜力。

心理应激是人在非正常情况下收到的无法应付或承受,或超出机体的适应能力的刺激因素,从而产生的超负荷反应,常与负性压力事件或消极情感有关^[17,18]。慢性心理应激由于作用时间长,对机体的损伤范围也非常广泛,心理应激研究证实,75%-90%的人类主要疾病与应激机制的激活有关^[4]。抑郁是慢性心理应激引起的主要病症,抑郁在临床主要表现为情绪低落、主动性行为下降、思维迟缓等精神运动性迟滞症状,并伴有

兴趣减低,患者常心神哀怨、自卑且常伴有神经官能症状等,严重时则绝望悲观、食欲不振、体重减轻等症状,甚至厌世,有严重自杀倾向^[19,20]。在动物模型中抑郁样行为则表现为悬尾挣扎时间、机械痛阈、糖水偏好的行为学变化^[21-23]。

5-HT 和 DA 是和机体情绪密切相关的神经递质,其中 5-HT 主要分布于松果体和下丘脑,参与痛觉、睡眠和体温等生理功能的调节,而 DA 则和人的学习记忆、感觉、兴奋有关,中枢神经系统 5-HT 和 DA 含量是维持机体正常精神状态和功能基础^[24,25]。当脑内 5-HT 和 DA 水平过低时容易诱发机体的抑郁状态^[26,27],可以作为实验研究中评价动物模型的重要内源性指标。

本试验考察了可可脂和花生油两种载体的姜黄素制剂抗心理应激抗抑郁样行为的作用。结果表明,两种姜黄素制剂均可增加模型大鼠的自主行为,其中可可脂姜黄素制剂增加悬尾求生挣扎的时间更显著,恢复模型的痛阈值作用较明显,并且显著增加抑郁大鼠的糖水偏好;在中枢神经递质方面,两种均可显著提高脑内 5-HT 和 DA 的水平,缓解抑郁状态,两组作用强度相似。

慢性应激不仅对人体精神健康造成严重的威胁,还可造成机体对其他疾病的易感性或不可逆的改变^[2],诸如肿瘤、心脑血管疾病、消化道疾病、内分泌疾病等疾病的病理机制中均具有重要影响。当机体处于慢性应激状态时,长期的肌肉亢奋状态肌肉疲劳性损伤,在咀嚼肌上表现为肌肉的自主与不自主运动频率增加,肌张力增加,咬合无力或颤抖等,肌肉组织中的氧化应激和炎症反应增加,涉及多种炎症因子^[28]。IL-1 β 是免疫反应的快速反应因子,在产生炎症疼痛中发挥着重要作用,在生理条件下组织的 IL-1 β 含量非常低,但在慢性应激反应下可刺激免疫细胞迅速释放 IL-1 β ,并诱导产生 IL-6 形成早期炎症反应^[29],随着的炎症深入,刺激炎症组织细胞核释放促炎因子 HMGB-1 到细胞外。HMGB-1 也可刺激单核-巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞释放 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等更多种炎症介质,加重炎症反应并使炎症反应扩散^[30],长期的慢性炎症是引起痛觉过敏的重要因素^[31-33]。因此,咬肌组织中 HMGB-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平可以作为研究肌肉炎症反应程度和进程的重要指标。本试验考察了心理应激的肌肉炎症性损伤,组织病理切片结果发现,可可脂和花生油两种载体的姜黄素制剂可有效减轻咬肌组织中的炎症反应,抑制炎症细胞的渗出和聚集。从炎症因子角度比较,可可脂姜黄素降低咬肌组织中相关炎症因子 HMGB-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平的作用更显著。

综上所述,慢性应激对抑郁的发生发展具有非常重要的意义,本研究对比了两种赋形剂载体中的姜黄素对慢性应激大鼠的干预作用,发现两种姜黄素制剂均对慢性应激模型大鼠的抑郁样行为和肌肉组织的炎症病变具有显著的抑制作用,其中可可脂姜黄素的药效学作用更显著,证明姜黄素在使用可可脂作用赋形剂载体时可有效促进姜黄素的药学作用,具有较好的制剂开发价值。

参考文献(References)

- [1] Papp M, Gruca P, Lason-Tyburkiewicz M, et al. Dopaminergic mechanisms in memory consolidation and antidepressant reversal of a chronic mild stress-induced cognitive impairment[J]. *Psychopharmacology(Berl)*, 2017, 234(17): 2571-2585
- [2] 杨帆,王玉红,高江彦,等.心理干预对 ACOS 患者炎症、应激及心理状态的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26(09): 1406-1410
- [3] Storey KB. Environmental stress and gene regulation [M]. Oxford; Washington DC: Bios Scientific Publishers, 1999
- [4] Kulkarni SK, Dhir A. Current investigational drugs for major depression[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(6): 767-788
- [5] 邓道坤,刘佳,杨久慧,等.心理应激对牙周炎组织氧化还原反应影响的动物实验研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(03): 418-423
- [6] 赵雅娟,张旻,黄飞,等.慢性不可预知性应激对大鼠实验性牙周炎预后的影响[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2012, 22(04): 208-214+230
- [7] 张庆捷,陆建锋,李雪豪,等.高迁移率族蛋白 B1 参与介导创伤后大鼠肝组织内质网应激 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(04): 306-311
- [8] Lin CM, Lee JF, Chiang LL, et al. The protective effect of curcumin on ischemia-reperfusion-induced liver injury [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(4): 974-977
- [9] 陈文星,刘乐平,李磷,等.姜黄素抗抑郁作用及其机理研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2006, 17(5): 317-320
- [10] 周阿容,葛胜黔,孔子浩,等.姜黄素的功能特性及其毒理学研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(16): 219-224
- [11] 贾坤,李锐,张全.国内不同产地姜黄药材的指纹图谱分析与含量测定[J]. *西南农业学报*, 2015, 28(5): 1920-1925
- [12] 傅品悦,钟静,梁明坤,等.桂郁金的活性成分姜黄素对抑郁症作用机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(03): 160-163
- [13] 王善钰.姜黄素的提取及应用进展 [J]. *现代食品*, 2019, (14): 155-157
- [14] 崔冬月,李媛媛,肖宝平,等.姜黄素抗氧化的初步机理研究[J]. *食品安全导刊*, 2019, (20): 68-72
- [15] 周阿容,林以琳,邱建清,等.姜黄素膜运载体系的构建及功能性应用研究进展[J]. *食品科学*, 2020, 41(07): 266-274
- [16] Manzar M K, Piruzifard M K, Hamishehkar H, et al. Cocoa butter and cocoa butter substitute as a lipid carrier of Cuminum cyminum L. essential oil; physicochemical properties, physical stability and controlled release study[J]. *J MOL LIQ*, 2020, 113638
- [17] Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010) [J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(2): 155-162
- [18] Obulareddy VT, Chava VK, Nagarakanti S. Association of stress, salivary cortisol, and chronic periodontitis: a clinico-biochemical study[J]. *Contemp Clin Dent*, 2018, 9(Suppl 2): S299-S304
- [19] 郭磊,徐飘然,姚菲,等.重大疫情下我国公众急性应激障碍对负性情绪的影响--社会支持的调节作用[J]. *西南大学学报(自然科学版)*, 2020, 42(05): 21-30
- [20] 李红娟,李洁,徐海婷,等.青少年的抑郁情绪和认知情绪调节策略方式[J]. *中国心理卫生杂志*, 2019, 33(01): 47-51
- [21] Antoniuk S, Bijata M, Ponimaskin E, et al. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 99: 101-116
- [22] Willner P, Gruca P, Lason M, et al. Validation of chronic mild stress in the Wistar-Kyoto rat as an animal model of treatment-resistant depression [J]. *Behav Pharmacol*, 2019, 30 (2 and 3-Special Issue): 239-250
- [23] Willner P. Reliability of the chronic mild stress model of depression: A user survey[J]. *Neurobiol Stress*, 2016, 6: 68-77

- Methyladenosine Modification in Bone Biology and Osteoporosis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 10(10): e911
- [21] Lee E, Kim J, Kang Y, et al. A Platform for Studying of the Three-Dimensional Migration of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells[J]. Tissue Eng Regen Med, 2020, 17(1): 25-31
- [22] Zhang L, Jiao G, Ren S, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells enhance fracture healing through the promotion of osteogenesis and angiogenesis in a rat model of nonunion[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): e38
- [23] Matsushita Y, Nagata M, Kozloff KM, et al. A Wnt-mediated transformation of the bone marrow stromal cell identity orchestrates skeletal regeneration[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): e332
- [24] Ho YH, Méndez-Ferrer S. Microenvironmental contributions to hematopoietic stem cell aging[J]. Haematologica, 2020, 105(1): 38-46
- [25] Fan FY, Deng R, Qiu L, et al. miR-203a-3p.1 is involved in the regulation of osteogenic differentiation by directly targeting Smad9 in MM-MSCs[J]. Oncol Lett, 2019, 18(6): 6339-6346
- [26] Wilkesmann S, Fellenberg J, Nawaz Q, et al. Primary osteoblasts, osteoblast precursor cells or osteoblast-like cell lines: Which human cell types are (most) suitable for characterizing 45S5-bioactive glass?[J]. J Biomed Mater Res A, 2020, 108(3): 663-674
- [27] Kim J, Adachi T. Cell Condensation Triggers the Differentiation of Osteoblast Precursor Cells to Osteocyte-Like Cells [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2019, 23(7): e288
- [28] Yu H, Yu W, Liu Y, et al. Expression of HIF-1 α in cycling stretch induced osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5): 4489-4498
- [29] Jeon SA, Kim DW, Cho JY. Neural precursor cell-expressed, developmentally down-regulated 4 (NEDD4) regulates hydrogen peroxide-induced cell proliferation and death through inhibition of Hippo signaling[J]. FASEB J, 2019, 33(12): 14772-14783
- [30] Kim MK, Kwon JO, Song MK, et al. Salt-inducible kinase 1 regulates bone anabolism via the CRTC1-CREB-Id1 axis [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11): e826
- [31] Chen N, Schill RL, O'Donnell M, et al. The transcription factor NKX1-2 promotes adipogenesis and may contribute to a balance between adipocyte and osteoblast differentiation[J]. J Biol Chem, 2019, 294(48): 18408-18420
- [32] Li Y, Liu Z, Tang Y, et al. Schnurri-3 regulates BMP9-induced osteogenic differentiation and angiogenesis of human amniotic mesenchymal stem cells through Runx2 and VEGF [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1): e72

(上接第 227 页)

- [24] Vassalli, Anne, Paul Franken. "Hypocretin (orexin) is critical in sustaining theta/gamma-rich waking behaviors that drive sleep need"[J]. PNAS, 2017, 114(27): E5464-E5473
- [25] Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(3): 327-337
- [26] 张继良, 孙萌萌, 轩昂, 等. 首发抑郁症患者脑纹状体多巴胺 D₂ 受体结合力与脑功能局部一致性改变的多模态影像研究[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(07): 495-501
- [27] Cao, C., Rijlaarsdam, J., van der Voort, A., et al. Associations between dopamine D2 receptor (DRD2) gene, maternal positive parenting and trajectories of depressive symptoms from early to mid-adolescence[J]. J Abnorm Child Psychol, 2018, 46(2): 365-379
- [28] 刘琼, 李强, 赵寅华, 等. 心理应激对大鼠实验性口腔溃疡愈合的影响及其干预的研究[J]. 口腔医学, 2016, 36(04): 299-304
- [29] 王西建, 李琨, 焦宁波, 等. 艾司西酞普兰联合解郁安神颗粒治疗抑郁症的效果及对患者血清 IL-2、IL-6、TNF- α 、Hcy 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 4790-4793
- [30] 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
- [31] 刘杨, 苗莉, 赵雅娟, 等. 卫星胶质细胞活化在束缚应激致大鼠咬肌痛觉敏感中的作用[J]. 口腔医学研究, 2015, 31(12): 1174-1178
- [32] 刘杨, 张旻, 赵雅娟, 等. 星形胶质细胞活化在心理应激影响大鼠咬肌痛觉敏感中的作用 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2014, 24(05): 258-263
- [33] 黄飞, 苗莉, 陈永进, 等. 情绪应激对大鼠咀嚼肌疼痛敏感度的影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2008, (03): 320-323