

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.20.015

左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠海马趋化因子 CX3C 受体 1 和炎症因子的影响

杨蕙¹, 王宇红^{2*}, 孟盼², 杜青³, 柳卓², 刘检¹, 杨琴², 凌佳²

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南省长沙市雨花区韶山中路 95 号, 410007; 2. 湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地; 3. 湖南省中医药研究院)

摘要 目的 探讨左归降糖解郁方治疗糖尿病并发抑郁症的可能作用机制。方法 40 只 SD 大鼠随机分为正常组, 模型组, 西药组及中药高、低剂量组, 每组 8 只。除正常组外, 其余各组通过高脂乳剂灌胃、尾静脉注射链脲佐菌素和慢性应激建立糖尿病并发抑郁症模型。应激造模的同时西药组给予二甲双胍 0.18 g/(kg·d) + 氟西汀 1.8 mg/(kg·d) 灌胃; 中药高、低剂量组分别给予左归降糖解郁方 20.53、10.26 g/(kg·d) 灌胃, 正常组和模型组给予等体积蒸馏水灌胃, 均每日 1 次。灌胃 28 天后, 检测大鼠海马中炎症因子白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的含量, 小胶质细胞的标记物离子钙接头蛋白分子 1 (Iba-1)、趋化因子 CX3C 受体 1 (CX3CR1)、核转录因子 κ B (NF- κ B) 及磷酸化核转录因子 κ B (pNF- κ B) 蛋白表达。结果 与正常组比较, 模型组大鼠海马 IL-1 β 、TNF- α 表达及其小胶质细胞 Iba-1、CX3CR1、pNF- κ B 表达均显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 西药组及中药高剂量组大鼠海马 IL-1 β 和 TNF- α 表达及其小胶质细胞 Iba-1、CX3CR1、pNF- κ B 表达均显著下降, 中药低剂量组 IL-1 β 、TNF- α 、CX3CR1 和 pNF- κ B 表达亦下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与中药高剂量组比较, 中药低剂量组 CX3CR1 及 pNF- κ B 表达显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 左归降糖解郁方可显著降低糖尿病并发抑郁症大鼠的海马炎症水平, 该作用可能与其抑制小胶质细胞激活并下调 CX3CR1 和 NF- κ B 表达有关。

关键词 糖尿病并发症; 抑郁症; 左归降糖解郁方; 海马; 炎症因子; 趋化因子 CX3C 受体 1

免疫系统可通过炎症信号通路、迷走神经调控等途径与中枢神经系统相互作用, 进而发挥神经免疫调节功能^[1]。近年来随着糖尿病的“炎症学说”被逐渐认可, 神经炎症与糖尿病脑病的关系获得了更多的关注^[2]。小胶质细胞作为中枢神经系统中固有的免疫细胞, 是大脑免疫防御的首道防线^[3]。研究认为, 在病理状态下小胶质细胞活化后可通过分泌多种炎症因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 等加重神经元的炎性损伤^[4]。趋化因子 CX3C 受体 1 (CX3CR1) 因几乎只表达于小胶质细胞膜表面, 被认为是小胶质细胞和神经元信息传递的重要桥梁^[5]。课题组前期研究发现, 左归降糖解郁方对于糖尿病并发抑郁症大鼠海马神经炎症具有较好的调节作用^[6]。在此基

础上进一步研究该复方是否通过调节小胶质细胞 CX3CR1 的表达影响炎症信号通路, 进而发挥对糖尿病并发抑郁症神经炎症的保护作用。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 55 只, 8 周龄, 180 ~ 220 g, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供, 实验动物许可证号: SCXK (湘) 2013-0004。实验前适应性饲养 3 天, 动物自由摄食与饮水。

1.2 药物

左归降糖解郁方组成: 黄芪 18 g, 连翘 3 g, 姜黄 9 g, 熟地黄 15 g, 山萸肉 12 g, 枸杞子 12 g, 菟丝子 9 g, 杜仲 9 g, 丹参 12 g, 牡丹皮 6 g, 牛膝 9 g, 原材料购自湖南中医药大学第一附属医院, 并由医院药剂科制备成浓度为 1.14 g/ml 的水煎剂。盐酸二甲双胍片, 规格 0.25 g, 批号 170218, 湖南湘雅制药有限公司。盐酸氟西汀胶囊 (百忧

基金项目: 湖南省教育厅科研项目 (17B201); 国家自然科学基金 (81403379)

* 通讯作者: wyh_107@163.com

解), 规格 20 mg, 批号 6663B, 法国 Patheon 公司。

1.3 主要试剂与仪器

链脲佐菌素 (STZ, 美国 Sigma 公司, 批号: 1122F031); IL-1 β 和 TNF- α ELISA 试剂盒 (上海晶天生物科技有限公司, 批号 20160729); 离子钙接头蛋白分子 1 (Iba-1, 批号 10904-1-AP)、 β -肌动蛋白 (β -actin, 批号 66009-1-Ig) 兔抗大鼠多克隆抗体均为 Proteintech 公司产品; CX3CR1 兔抗大鼠多克隆抗体 (Bioss 公司, 批号 bs-4728R); 核转录因子 κ B (NF- κ B, 批号 8242) 和磷酸化核转录因子 κ B (pNF- κ B, 批号 3033) 兔抗大鼠多克隆抗体均为 Cell Signaling 公司产品; 山羊抗兔多克隆抗体 IgG (Bioswamp 公司, 批号 PAB160011); 化学发光试剂 (Millipore 公司, 批号 WBKLS0010); 水合氯醛 (天津市科密欧化学试剂有限公司, 批号 20160913)。

MK3 型酶标仪, 美国 Thermo 公司; mini prote-an 3 cell 型电泳仪, Bio-Rad 公司; PS-9 型电转仪, 大连竞迈科技有限公司; Tanon-5200 型全自动化学发光分析仪, 上海天能科技有限公司; Z32HK 型高速冷冻离心机, 德国 Hermle 公司。

1.4 动物造模、分组及给药

将 55 只 SD 大鼠采用随机数字表法按照体重随机分为造模组 47 只, 正常组 8 只。造模组参照文献 [7] 制备糖尿病并发抑郁症模型: 大鼠以高脂乳剂 (10% 胆固醇、0.2% 丙硫氧嘧啶、20% 猪油、2% 胆酸钠、20% 吐温-80、20% 丙二醇) 10 ml/(kg·d) 连续灌胃 14 天, 每天 1 次。末次灌胃高脂乳剂后禁食 24 h, 尾静脉注射 STZ (溶于新鲜配制的枸橼酸缓冲液中, 浓度为 0.1 mol/L, pH = 4.5, 4℃ 保存) 38 mg/kg, 正常组大鼠 1 次性尾静脉注射枸橼酸缓冲液 2 ml/kg。造模 72 h 后测定大鼠空腹血糖, 并将空腹血糖 ≥ 16.00 mmol/L 的大鼠纳入为糖尿病大鼠^[8], 共 32 只造模成功。按照血糖值采用随机数字表法分为模型组, 西药组, 中药高、低剂量组, 每组 8 只。分组后即开始对上述 4 组大鼠进行 28 天慢性应激抑郁造模具体包括 4℃ 冰水浴 5 min, 45℃ 热刺激 5 min, 倾笼 45° 24 h, 噪音 8 h, 昼夜颠倒 24 h, 潮湿垫料 (200 ml/笼) 24 h, 夹尾 1 min。每天采用一种刺激, 同种刺激不连续出现^[9]。应激造模的同时西药组给予盐酸二甲双胍片 0.18 g/(kg·d) + 盐酸氟西汀胶囊 1.8 mg/(kg·d) 灌胃, 每天 1 次; 中药高、低剂量组分别给予左归降糖解郁方 20.53、10.26 g/(kg·

d) 灌胃, 正常组和模型组给予等体积蒸馏水, 均每天 1 次, 连续 28 天。模型组大鼠空腹血糖 ≥ 16.00 mmol/L, 在行为上表现为角落静卧少动, 触之无反应, 开野实验活动次数 < 10 次, 此外, 造模大鼠表现出明显的认知障碍, 即学习能力明显降低, 记忆力明显减退, 在水迷宫实验中与正常组有显著性差异, 认为糖尿病并发抑郁症模型造模成功^[8]。

1.5 观察指标及方法

给药结束后, 禁食不禁水 12 h, 采用水合氯醛 0.03 g/kg 麻醉大鼠。于冰上取大鼠海马并一分为二, 左侧立刻匀浆并于 4℃, 12000 r/min 低温离心 15 min, 取上清用于炎症因子的检测; 右侧立刻放入液氮中预冻存, 随后置于 -80℃ 冰箱中保存, 用于 Western-blot 检测。

1.5.1 海马 IL-1 β 和 TNF- α 含量 检测严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

1.5.2 海马 Iba-1、CX3CR1、NF- κ B、pNF- κ B 蛋白表达 用 Western-blot 法检测。将大鼠海马组织按照 10 mg: 100 μ l 的比例置于预冷裂解液中, 裂解液中加入蛋白酶和磷酸酶抑制剂, 于冰上匀浆至组织完全裂解。然后匀浆液于 4℃, 12000 r/min 离心 15 min, 取上清测定总蛋白含量。取各组大鼠等量蛋白样本变性、上样、电泳、湿转膜至 PVDF 膜。将膜浸没于脱脂奶粉中并封闭 4 h, 用 TTBS 洗 3 次, 每次 8 min。分别在 Iba-1 (1: 300)、CX3CR1 (1: 1000)、NF- κ B (1: 1000)、pNF- κ B (1: 1000)、 β -actin (1: 5000) 一抗稀释液中 4℃ 孵育过夜。次日取出, 放至室温, 用 TTBS 洗 3 次, 每次 8 min。加入相应的二抗, 常温摇床孵育 1 h。采用 ECL 化学发光法进行检测。以 β -actin 为内参, 各组 Iba-1、CX3CR1 数据用与其灰度值比表示。pNF- κ B 以 NF- κ B 为内参, pNF- κ B 结果以 pNF- κ B/NF- κ B 表示。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 16.0 分析数据。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 方差齐者采用 LSD (L) 法进行统计学分析, 方差不齐者采用 Dunnett's T3 法进行统计学分析。采用双侧检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 各组大鼠海马炎症因子表达比较

表 1 示, 与正常组比较, 模型组大鼠海马

表 1 各组大鼠海马炎症因子、Iba-1 及 CX3CR1 及 pNF-κB 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TNF-α (ng/L)	IL-1β (pg/mL)	Iba-1 (/β-actin)	CX3CR1 (/β-actin)	pNF-κB (/TNF-α)
正常组	8	77.10 ± 10.61	22.21 ± 1.52	0.11 ± 0.03	0.09 ± 0.04	0.12 ± 0.05
模型组	8	117.46 ± 9.48*	41.29 ± 3.90*	1.11 ± 0.09*	0.87 ± 0.08*	0.86 ± 0.08*
西药组	8	96.56 ± 10.43 ^{△△}	30.27 ± 3.08 ^{△△}	0.88 ± 0.12 ^{△△}	0.23 ± 0.06 ^{△△}	0.33 ± 0.11 ^{△△}
中药高剂量组	8	101.02 ± 12.64 [△]	35.55 ± 2.98 ^{△△△}	1.01 ± 0.09 ^{△△}	0.33 ± 0.08 ^{△△△△}	0.40 ± 0.08 ^{△△}
中药低剂量组	8	110.47 ± 7.63 ^{△△}	37.38 ± 2.48 ^{△△△△}	1.09 ± 0.13 ^{△△}	0.61 ± 0.09 ^{△△△△##}	0.51 ± 0.09 ^{△△△#}

注: TNF-α, 肿瘤坏死因子 α; IL-1β, 白细胞介素 1β; Iba-1, 离子钙接头蛋白分子 1; CX3CR1, 趋化因子 CX3C 受体 1; pNF-κB, 磷酸化核转录因子 κB; NF-κB, 核转录因子 κB; 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与西药组比较, $\Delta\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.01$; 与中药高剂量组比较, $\#P < 0.05$, $\#\#P < 0.01$

TNF-α、IL-1β 表达显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 西药组及中药高、低剂量组海马 TNF-α、IL-1β 表达降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与西药组比较, 中药高剂量组 IL-1β 含量显著升高 ($P < 0.01$), 而中药低剂量组 TNF-α 和 IL-1β 含量均显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。中药高、低剂量组间 TNF-α 和 IL-1β 含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 各组大鼠海马 Iba-1、CX3CR1 及 NF-κB 蛋白表达比较

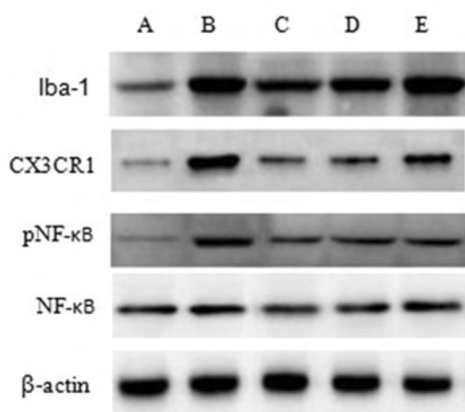
图 1、表 1 示, 与正常组比较, 模型组 Iba-1、CX3CR1 及 pNF-κB 蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 西药组和中药高剂量组 Iba-1、CX3CR1 及 pNF-κB 蛋白表达显著下降, 中药低剂量组 CX3CR1 和 pNF-κB 蛋白表达亦下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与西药组比较, 中药高剂量组 Iba-1 和 CX3CR1 表达显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而中药低剂量组 Iba-1、CX3CR1 及 pNF-κB 蛋白表达均显著升高 ($P < 0.01$)。与中药

高剂量组比较, 中药低剂量组 CX3CR1 及 pNF-κB 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3 讨论

刘完素《三消论》曰“消渴者, ……耗乱精神, 过违其度, 而燥热郁盛之所成也。”历代医家早已认识到消渴发病与肝关系密切。清代黄坤载《素灵微蕴·消渴解》云“消渴之病, 则独责肝木而不责肺金。”此外, 也有大量消渴病与情志异常的记载, 如王焘《外台秘要》曰“消渴病人, 悲哀憔悴伤也”。肝郁失疏乃“消渴”发生发展的重要因素。糖尿病属中医学“消渴”范畴, 与肾密切相关。肾主藏精而寓元阴元阳, 肾失濡养, 则元阴不足; 阴损及阳, 则肾气虚弱。肾阴亏虚, 虚火内生, 中灼脾胃, 脾失健运, 则中气虚衰。肾通于脑, 肾阴精不足, 则髓海空虚, 气虚无以行血则血停为瘀, 瘀阻脑络, 终致清窍失养, 神明不用。其因情而郁, 气血失调, 又致气阴更虚, 血脉更瘀^[9]。故认为糖尿病并发抑郁症中医病机可用“虚、瘀、郁”概括。针对此病机, 本研究采用了滋阴益气、化瘀解郁治法, 并以张景岳左归饮、左归丸为基础方化裁得到左归降糖解郁方。方中熟地黄为君, 滋养肾阴; 山萸肉、枸杞子为臣, 合君药以加强滋补肾阴作用; 佐以菟丝子、牛膝、杜仲补肝肾, 黄芪健脾益气, 丹参、牡丹皮活血散瘀, 姜黄、连翘化瘀行气、疏肝解郁。

研究表明, 糖尿病作为一种慢性疾病, 可导致患者精神与行为异常, 并直接降低其生活质量, 其并发抑郁症的概率要远远高于正常人^[10]。研究认为, 在糖尿病时, 作为调控情绪和认知的重要脑区, 海马更易受到高糖或高胰岛素等因素的攻击而发生损伤, 且在这个损伤过程中, 神经炎症发挥了极大的作用^[11]。李培育等^[12]通过观察 2 型糖尿病伴抑郁症患者血清中 Th1/Th2/Th17 相关细胞因子的表达发现, 干扰素 γ (IFN-γ)、白细胞介素 4



注: A, 正常组; B, 模型组; C, 西药组; D, 中药高剂量组; E, 中药低剂量组; Iba-1, 离子钙接头蛋白分子 1; CX3CR1, 趋化因子 CX3C 受体 1; pNF-κB, 磷酸化核转录因子 κB; NF-κB, 核转录因子 κB

图 1 各组大鼠海马 Iba-1、CX3CR1、pNF-κB 蛋白电泳图

(IL-4) 水平明显降低, 而白细胞介素 17 (IL-17) 水平明显升高。而 Zhou 等^[13] 通过动物实验发现, 在具有明显抑郁表现的糖尿病大鼠海马中, 白细胞介素 6 (IL-6)、IL-1 β 、TNF- α 含量显著增加。前期研究已证实, 采用高脂乳剂、STZ、慢性应激联用的方法所构建的糖尿病并发抑郁症模型大鼠具有明显血糖升高、血脂紊乱、胰岛素抵抗等症状和活动兴趣低下、认知障碍等行为表现^[1]。本研究进一步发现, 糖尿病并发抑郁症大鼠海马中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达同样显著增加。

作为一种抗原提呈细胞, 小胶质细胞在中枢神经系统中主要负责免疫监视的作用。疾病状态下, 小胶质细胞被激活, 不仅可直接通过分泌大量的细胞因子、一氧化氮 (NO) 自由基、氧自由基等可溶性因子, 炎性损伤神经元还可通过增加诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 转录和激活还原型辅酶 II (NAPDH) 等途径导致细胞内过氧化自由基生成增多, 并作为第二信使, 调节其他免疫炎症分子和神经毒性因子, 间接发挥神经炎症作用^[14]。Wadhwa 等^[15] 通过给予小胶质细胞抑制剂米诺环素后发现, 睡眠剥夺大鼠海马反应性胶质细胞增生明显抑制, 且海马中促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达显著减少而抗炎细胞因子 IL-4 和白细胞介素 10 (IL-10) 表达显著增加。本实验发现, 糖尿病并发抑郁症大鼠海马小胶质细胞标记物 Iba-1 表达显著升高, 提示糖尿病并发抑郁症大鼠海马小胶质细胞明显激活; 而给予左归降糖解郁方后, 中药高剂量组大鼠 Iba-1 的表达显著下降。由此可见, 该方对激活的小胶质细胞具有一定的调控作用。

趋化因子 CX3CR1 是小胶质细胞的特异性受体, 当其与 CX3CL1 结合后, 将维持小胶质细胞处于“关闭”状态, 并抑制促炎症因子的释放; 而缺乏 CX3CR1 将导致促炎症因子的生成增多^[16]。研究认为, CX3CR1 对炎症因子的调控可能与 NF- κ B 炎症信号通路密切相关^[17]。Ding 等^[18] 在脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型中发现, 活化的 CX3CL1/CX3CR1 轴可以增加 NF- κ B 的磷酸化水平, 且 CX3CR1 基因敲除小鼠的 pNF- κ B 水平明显下降。NF- κ B 是调节免疫基因和炎症基因的一个重要信号转录分子, 可以调节多种促炎症因子的表达^[19]。本研究结果显示, 模型组大鼠海马 CX3CR1 和 pNF- κ B 表达均显著增加; 给予左归降糖解郁方后, 中药高、低剂量组大鼠海马 CX3CR1、pNF- κ B 表达及 TNF- α 、IL-1 β 含量也明

显下降。

综上所述, 左归降糖解郁方对于糖尿病并发抑郁症大鼠的海马神经炎症保护作用, 可能与其调控小胶质细胞活性, 降低 CX3CR1, 并通过抑制 NF- κ B 磷酸化表达进而调节炎症信号通路有关。

参考文献

- [1] CALCIA MA, BONSALL DR, BLOOMFIELD PS, et al. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233 (9): 1637-1650.
- [2] 王婧, 庄明伟, 张艳军. 神经炎症在 2 型糖尿病脑病发病机制中作用的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30 (4): 470-474.
- [3] 张琼, 刘文娟, 曹霞. 小胶质细胞特性及其功能的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30 (2): 216-219.
- [4] 刘绪华, 王孝庆, 王中苏, 等. 姜黄素减弱 A β 25-35 致大鼠原代小胶质细胞的神经炎症反应 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32 (9): 1635-1641.
- [5] MILIOR G, LECOURS C, SAMSON L, et al. Fractalkine receptor deficiency impairs microglial and neuronal responsiveness to chronic stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 55: 114-125. doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.024.
- [6] 杨蕙, 韩远山, 王宇红, 等. 基于免疫激活研究左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠海马谷氨酸重摄取的干预作用 [J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34 (5): 644-648.
- [7] 杨蕙. 糖尿病并发抑郁症动物模型的建立及中药干预作用 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013: 43-46.
- [8] WANG Y, YANG H, LI W, et al. Zuogui Jiangtang Jieyu Formulation Prevents Hyperglycaemia and Depressive-Like Behaviour in Rats by Reducing the Glucocorticoid Level in Plasma and Hippocampus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 158361. doi: 10.1155/2015/158361.
- [9] 蔺晓源, 韩远山, 孟盼, 等. 糖尿病并发抑郁症“虚、瘀、郁”的中医病机探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27 (8): 1942-1943.
- [10] JOHARI N, MANAF ZA, IBRAHIM N, et al. Predictors of quality of life among hospitalized geriatric patients with diabetes mellitus upon discharge [J]. *Clin Interv Aging*, 2016, 11: 1455-1461.
- [11] ZHOU XY, ZHANG F, HU XT, et al. Depression can be prevented by astaxanthin through inhibition of hippocampal inflammation in diabetic mice [J]. *Brain Res*, 2017, 1657: 262-268. doi: 10.1016/j.brainres.2016.12.018.
- [12] 李培育, 高宏伟, 董天崴, 等. 2 型糖尿病伴抑郁症患者外周血 Th1/Th2/Th17 相关细胞因子水平变化 [J]. *中国老年学*, 2015, 35 (16): 4559-4561.

- [3] ZHOU X, GAN T, FANG G, et al. Zeaxanthin improved diabetes-induced anxiety and depression through inhibiting inflammation in hippocampus [J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(3): 705-711.
- [4] 吴海歌, 高征, 罗福文, 等. 小胶质细胞内与神经炎症相关的信号通路 [J]. 现代免疫学, 2014, 34(6): 501-505.
- [5] WADHWA M, PRABHAKAR A, RAY K, et al. Inhibiting the microglia activation improves the spatial memory and adult neurogenesis in rat hippocampus during 48 h of sleep deprivation [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 222. doi: 10.1186/s12974-017-0998-z.
- [6] BOLÓS M, LLORENS-MARTÍN M, PEREA JR, et al. Absence of CX3CR1 impairs the internalization of Tau by microglia [J]. Mol Neurodegener, 2017, 12(1): 59. doi: 10.1186/s13024-017-0200-1.
- [7] DUAN M, YAO HH, CAI Y, et al. HIV-1 Tat disrupts CX3CL1-CX3CR1 axis in microglia via the NF- κ B-YY1 pathway [J]. Curr HIV Res, 2014, 12(3): 189-200.
- [8] DING XM, PAN L, WANG Y, et al. Baicalin exerts protective effects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating the crosstalk between the CX3CL1-CX3CR1 axis and NF- κ B pathway in CX3CL1-knockout mice [J]. Int J Mol Med, 2016, 37(3): 703-715.
- [9] WANG H, ZHANG L, XU S, et al. Surface-layer protein from lactobacillus acidophilus NCFM inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation through MAPK and NF- κ B signaling pathways in RAW264.7 cells [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(29): 7655-7662.

Effects of *Zuogui Jiangtang Jieyu Decoction* (左归姜汤解郁方) on Hippocampal Chemokine CX3C Receptor 1 and Neuroinflammatory Factors in Hippocampus of Diabetic Rats with Depression

YANG Hui¹, WANG Yuhong², MENG Pan², DU Qing³, LIU Zhuo², LIU Jian¹, YANG Qin², LING Jia²

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410007; 2. National Key Laboratory Base of Chinese Materia Medica Powder and Innovation Drugs Established by Province and Ministry; 3. Hunan Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of *Zuogui Jiangtang Jieyu Decoction* (左归姜汤解郁方) in treating diabetic rats with depression. **Methods** A total of 40 SD rats were randomly divided into normal group, model group, western medicine group and traditional Chinese medicine (TCM) high and low dose groups, with 8 rats in each group. Except for the normal group, rats were given administration of high fat emulsion, injection of streptozotocin (STZ) via coccygeal vein, and chronic stress to establish rat models of diabetes complicated with depression. During chronic stress modeling, the western medicine group was administrated with metformin 0.18 g/(kg·d) and fluoxetine 1.8 mg/(kg·d), and the TCM high and low dose groups were respectively given *Zuogui Jiangtang Jieyu Decoction* 20.53, 10.26 g/(kg·d). The normal group and the model group were given an equal volume of distilled water once a day. After 28 days, the levels of interleukin 1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in hippocampus were detected, and the expression of ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1), chemotactic factor CX3C receptor 1 (CX3CR1), nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) and phosphorylated nuclear transcription factors- κ B (pNF- κ B) proteins expressions in rats were determined. **Results** Compared with the normal group, the expression of IL-1 β and TNF- α in hippocampus were significantly increased ($P < 0.01$), the expression of Iba-1, CX3CR1 and pNF- κ B in the model group were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the model group, the expression of IL-1 β and TNF- α and the expression of Iba-1, CX3CR1 and pNF- κ B in western medicine group TCM high dose group was decreased significantly, and the expression of IL-1 β , TNF- α ; CX3CR1 and pNF- κ B in TCM low dose group was decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with TCM high dose group, CX3CR1 and pNF- κ B expressions in TCM low dose group increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** *Zuogui Jiangtang Jieyu Decoction* can significantly reduce the level of hippocampal inflammation factors in diabetic rats with depression, which may be related to the function of microglial activation inhibition and down-regulation the expression of CX3CR1 and NF- κ B.

Keywords diabetes complication; depression; *Zuogui Jiangtang Jieyu Decoction*; hippocampus; inflammation factors; chemotactic factor CX3C receptor 1

(收稿日期: 2018-03-07; 修回日期: 2018-08-10)

编辑: 王利芬