

中文摘要

Ghrelin 对 LPS 诱导的抑郁样行为改善作用的研究

目的:

抑郁症是一种严重的精神疾病,预期到 2030 年,抑郁症将是全球死亡的首要原因。抑郁症的病因很复杂,主要包括单胺类、神经营养因子、神经传递、线粒体功能障碍、神经炎症和肠脑轴等因素,神经炎症目前被认为在抑郁症中起重要作用,同时也被认为是抗抑郁的新治疗方法。饥饿激素 (Ghrelin) 可抑制神经炎症,从而可以很大程度上对脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠抑郁样行为起到改善作用,本研究旨在评估 Ghrelin 对抑郁行为的影响,通过建立 LPS 诱导的炎症相关抑郁模型小鼠,来探索 Ghrelin 对抑郁样行为改善作用机制的研究,这可能为临床上治疗抑郁症提供新思路。

方法:

临床实验: 选择 37 名符合抑郁症诊断标准的患者作为抑郁组,另外还选择了 37 名健康人群作为对照组,经过临床资料对比后,然后采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法测定 Ghrelin、白介素-6 (interleukin-6,IL-6)、白介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine,5-HT) 的水平。

动物实验: 选取 60 只健康雄性 C57BL/6 小鼠,随机分为 6 组,每组 10 只老鼠,依次为对照组、抑郁模型组 (0.83mg/kg)、氟西汀组 (10mg/kg)、Ghrelin 低剂量组 (5 nmol/kg)、Ghrelin 中剂量组 (12nmol/kg)、Ghrelin 高剂量组 (30 nmol/kg)。通过对小鼠腹腔注射 LPS 建立炎症相关的抑郁模型,同时探究 Ghrelin 对抑郁样行为改善作用机制的研究: 1、在 LPS 造模成功后,对小鼠进行行为学测试 (TST、FST); 2、ELISA 方法检测小鼠血清、海马及前额叶皮质中 5-HT、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的含量。

结果:

1、与对照组相比，抑郁组患者血清中 5-HT 水平明显降低 ($P<0.01$)，而血清中 Ghrelin 及炎性因子水平 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) 均明显升高 ($P<0.01$)。

2、与对照组相比，抑郁模型组小鼠 TST、FST 中相对不动时间显著延长 ($P<0.01$)；与抑郁模型组比较，氟西汀组、Ghrelin 各剂量组小鼠 TST、FST 中相对不动时间显著降低 ($P<0.01$)，相对不动时间随 Ghrelin 给药剂量增加而降低，呈剂量依赖性，且 Ghrelin 高剂量组与氟西汀组药效相当。

3、与抑郁模型组相比，氟西汀组、Ghrelin 各剂量组小鼠血清中 5-HT 水平升高 ($P<0.01$)，5-HT 水平随 Ghrelin 给药剂量增加而升高，呈剂量依赖性；与抑郁模型组相比，Ghrelin 各剂量组小鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平降低 ($P<0.01$)，炎性因子水平随 Ghrelin 给药剂量增加而减低，呈剂量依赖性，且 Ghrelin 高剂量组与氟西汀组药效相当。

4、与抑郁模型组相比，氟西汀组、Ghrelin 中、高剂量组小鼠前额叶皮质中 5-HT 水平升高 ($P<0.01$)，5-HT 水平随 Ghrelin 给药剂量增加而升高，呈剂量依赖性；与抑郁模型组相比，Ghrelin 各剂量组小鼠前额叶皮质中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平降低 ($P<0.01$)，炎性因子水平随 Ghrelin 给药剂量增加而减低，呈剂量依赖性，且 Ghrelin 高剂量组与氟西汀组药效相当。

5、与抑郁模型组相比，氟西汀组、Ghrelin 各剂量组小鼠海马中 5-HT 水平升高 ($P<0.01$)，5-HT 水平随 Ghrelin 给药剂量增加而升高，呈剂量依赖性；与抑郁模型组相比，Ghrelin 各剂量组小鼠海马中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平降低 ($P<0.01$)，炎性因子水平随 Ghrelin 给药剂量增加而减低，呈剂量依赖性，且 Ghrelin 高剂量组与氟西汀组药效相当。

结论:

1. 抑郁患者血清中炎性因子水平 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) 增加，提示炎症反应参与了抑郁症的发生发展过程。
2. Ghrelin 可以显著改善 LPS 诱导的小鼠抑郁样行为。
3. Ghrelin 对 LPS 诱导的小鼠抑郁样行为的改善作用，可能是通过抑制海马、前额叶皮质中的炎症因子释放而发挥作用。

关键词:

Ghrelin; 5-HT; 炎性因子; LPS 诱导的抑郁小鼠模型

Abstract

A study of promotion mechanisms of Ghrelin on LPS-induced depression-like behaviors

Objective:

Depression is a serious mental illness and is expected to be the leading cause of death worldwide by 2030. The etiology of depression is complex and includes factors such as monoamines, neurotrophic factors, neurotransmission, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation and the gut-brain axis. Neuroinflammation is now considered to play an important role in depression and is also considered as a new treatment for antidepressants. Starvation hormone (Ghrelin) can inhibit neuroinflammation and thus can largely improve lipopolysaccharide (LPS)-induced depression-like behavior in mice. The aim of this study was to evaluate the effect of Ghrelin on depressive behavior and to explore the study of the mechanism of the effect of Ghrelin on the improvement of depressive-like behavior by establishing a mouse model of LPS-induced inflammation-related depression, which may provide provide new ideas for the clinical treatment of depression.

Methods:

Clinical experiment: 37 patients who met the diagnostic criteria of depression were selected as the depression group, and 37 healthy people were also selected as the control group. After the comparison of clinical data, then the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine Ghrelin, interleukin-6 (interleukin-6, IL-6), interleukin-1 β (interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and 5-hydroxytryptamine (5-HT).

Animal experiment: 60 healthy male C57BL/6 mice were selected and randomly divided into 6 groups of 10 mice each, in order of control group, depression model group (0.83 mg/kg), fluoxetine group (10 mg/kg), Ghrelin low dose group (5 nmol/kg), Ghrelin medium dose group (12 nmol/kg), Ghrelin high group (30 nmol/kg). The inflammation-related depression model was established by intraperitoneal injection of

LPS into mice, and the mechanism of the effect of Ghrelin on the improvement of depression-like behavior was also investigated: 1. After the successful modeling of LPS, behavioral tests (TST, FST) were performed on mice; 2. ELISA was used to detect 5-HT, IL-6, IL-1 β , and TNF- α in the serum, hippocampus, and prefrontal cortex of mice levels.

Results:

1. Compared with the control group, serum 5-HT levels were significantly lower in the depression group ($P < 0.01$), while serum levels of Ghrelin and inflammatory factors (IL-1 β , IL-6, TNF- α) were significantly higher ($P < 0.01$).

2, compared with the control group, the relative immobility time in TST and FST of mice in the depression model group was significantly prolonged ($P < 0.01$); compared with the depression model group, the relative immobility time in TST and FST of mice in the fluoxetine and Ghrelin dose groups was significantly reduced ($P < 0.01$), and the relative immobility time decreased with increasing dose of Ghrelin in a dose-dependent manner, and Ghrelin high dose group was comparable to fluoxetine group in terms of efficacy.

3. Compared with the depression model group, the serum levels of 5-HT in mice in the fluoxetine and Ghrelin dose groups increased ($P < 0.01$), and the levels of 5-HT increased with the increase of Ghrelin dose in a dose-dependent manner; compared with the depression model group, the serum levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in mice in the Ghrelin dose groups decreased ($P < 0.01$). The levels of inflammatory factors decreased with increasing dose of Ghrelin, which was dose-dependent, and the efficacy of Ghrelin was comparable to that of fluoxetine in the high-dose group.

4. Compared with the depression model group, the levels of 5-HT in the prefrontal cortex of mice in the fluoxetine and Ghrelin middle and high dose groups increased ($P < 0.01$), and the levels of 5-HT increased with increasing dose of Ghrelin in a dose-dependent manner; compared with the depression model group, the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the prefrontal cortex of mice in each dose group of Ghrelin decreased ($P < 0.01$). The levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the prefrontal cortex of the mice in

the Ghrelin dose group decreased ($P < 0.01$), and the levels of inflammatory factors decreased with the increase of Ghrelin dose in a dose-dependent manner, and the efficacy of the Ghrelin high dose group was comparable to that of the fluoxetine group.

5. Compared with the depression model group, 5-HT levels in the hippocampus of mice in the fluoxetine and Ghrelin dose groups increased ($P < 0.01$), and 5-HT levels increased with increasing dose of Ghrelin in a dose-dependent manner; compared with the depression model group, IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels in the hippocampus of mice in the Ghrelin dose groups decreased ($P < 0.01$). The levels of inflammatory factors decreased with increasing dose of Ghrelin in a dose-dependent manner, and the efficacy of Ghrelin was comparable to that of fluoxetine in the high-dose group.

Conclusions:

1. Increased serum levels of inflammatory factors (IL-1 β , IL-6, TNF- α) in depressed patients suggest that the inflammatory response is involved in the development of depression.
2. Ghrelin significantly improved LPS-induced depression-like behaviors in mice.
3. The ameliorative effect of Ghrelin on LPS-induced depression-like behavior in mice may act by inhibiting the release of inflammatory factors in the hippocampus and prefrontal cortex.

Keywords:

Ghrelin; 5-HT; inflammatory factor; LPS-induced depression in mouse models

关于学位论文使用授权的声明

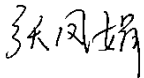
本人完全了解吉林大学有关保留、使用学位论文的规定，同意吉林大学保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权吉林大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。


（保密论文在解密后应遵守此规定）

论文级别： 硕士 博士

学科专业： 临床医学硕士（神经病学）

论文题目： Ghrelin 对 LPS 诱导的抑郁样行为改善作用的研究

作者签名： 

教师签名： 

2023 年 5 月 25 日

目 录

第 1 章 引言	1
1.1 研究背景与目的.....	1
1.2 文献综述.....	2
1.2.1 抑郁症与神经炎症	2
1.2.2 LPS 与抑郁症.....	7
1.2.3 Ghrelin 的抗炎抗抑郁作用	7
第 2 章 材料及方法	9
2.1 实验材料.....	9
2.1.1 临床研究对象	9
2.1.2 实验动物	9
2.1.3 主要实验药品及试剂	9
2.1.4 主要实验仪器	10
2.2 实验方法.....	10
2.2.1 临床实验分组及方法	10
2.2.2 动物实验分组及方法	11
2.3 统计方法.....	13
第 3 章 结果	14
3.1 临床实验.....	14
3.1.1 两组临床基本资料比较	14
3.1.2 两组血清中 5-HT 及 Ghrelin 水平比较	14
3.1.3 两组血清中炎性因子水平比较	15

3.2 Ghrelin 对 LPS 诱导小鼠抑郁样行为的改善作用	16
3.2.1 小鼠 TST 结果比较	17
3.2.2 小鼠 FST 结果比较	18
3.3 小鼠血清中 5-HT 及炎性因子水平比较	18
3.3.1 小鼠血清中 5-HT 水平比较	19
3.3.2 小鼠血清中 IL-1 β 水平比较	20
3.3.3 小鼠血清中 IL-6 水平比较	21
3.3.4 小鼠血清中 TNF- α 水平比较	21
3.4 小鼠前额叶皮质中 5-HT 及炎性因子水平比较	22
3.4.1 小鼠前额叶皮质中 5-HT 水平比较	23
3.4.2 小鼠前额叶皮质中 IL-1 β 水平比较	24
3.4.3 小鼠前额叶皮质中 IL-6 水平比较	24
3.4.4 小鼠前额叶皮质中 TNF- α 水平比较	25
3.5 小鼠海马中 5-HT 及炎性因子水平比较	26
3.5.1 小鼠海马中 5-HT 水平比较	27
3.5.2 小鼠海马中 IL-1 β 水平比较	27
3.5.3 小鼠海马中 IL-6 水平比较	28
3.5.4 小鼠海马中 TNF- α 水平比较	29
第 4 章 讨论	30
4.1 抑郁症与 LPS、炎症的关系	30
4.2 Ghrelin 在 LPS 小鼠抑郁模型中的抗炎、抗抑郁作用	32
第 5 章 结论	34

参考文献	35
作者简介及在学期间取得的科研成果.....	47
致 谢	48

中英文缩略词表

英文简写	英文全称	中文名称
LPS	Lipopolysaccharide	脂多糖
IL-1 β	interleukin-1 β	白细胞介素-1 β
IL-6	interleukin-6	白细胞介素-6
TNF- α	tumor necrosis factor- α	肿瘤坏死因子- α
IFN- α	interferon- α	α -干扰素
NS	normal saline	生理盐水
HPA	the hypothalamic-pituitary-adrenal axis	下丘脑-垂体-肾上腺轴
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-羟色胺
SERT	serotonin transporter	5-HT 转运体
SSRIs	selective serotonin reuptake inhibitors	5-羟色胺再摄取抑制剂
MAOI	monoamine oxidase inhibitor	单胺氧化酶抑制剂
BBB	blood-brain barrier	血脑屏障
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	脑源性神经营养因子
CNS	central nervous system	中枢神经系统
IDO	indoleamine 2,3-dioxygenase	吲哚胺 2,3-双加氧酶
KYN	Kynurenine	犬尿氨酸
NF- κ B	nuclear factor kappa-B	核转录因子 κ B
GR	glucocorticoid receptor	糖皮质激素受体
GC	Glucocorticoids	糖皮质激素
P38 MAPK	P38 mitogen-activated protein kinases	P38 丝裂原活化蛋白激酶
MAPK	mitogen-activated protein kinase	丝裂原活化蛋白激酶
NO	nitric oxide	一氧化氮
EAAT	excitatory amino acid transporters	兴奋性氨基酸转运体
TLR4	Toll-like receptor 4	Toll 样受体 4
TST	tail suspension test	鼠尾悬吊实验
FST	forced swimming test	强迫游泳实验
NSCs	neural stem cell	神经干细胞

续表:

英文简写	英文全称	中文名称
CUMS	Chronic unpredicted mild stress	慢性不可预知性温和应激
LTP	long-term potentiation	长时程增强

第 1 章 引言

1.1 研究背景与目的

抑郁症属于精神障碍，受环境、社会、个体等多种因素相互作用的诱导，主要的临床表现是持久且明显的心境或情绪低落，伴随着认知与行为上的不同改变^[1, 2]。世卫组织把抑郁症列为全球第四大残疾原因^[3]，并且预期，到 2030 年，抑郁症将是全球死亡的首要原因^[4]。重度抑郁障碍（major depressive disorder, MDD）的病因很复杂，主要包括心理、生物和环境因素，长期慢性应激是抑郁症的主要诱发因素^[5]，目前研究的主要途径包括单胺类、神经营养因子和神经发生、神经传递、线粒体功能障碍、神经炎症和肠脑轴等^[6]，在不同分子水平上的研究表明，许多相互关联的途径具有高度复杂性，这目前是抑郁症的基础。抑郁症的治疗手段多种多样，如药物、锻炼、电休克疗法、光疗、心理干预，其中，抗抑郁药是治疗抑郁症最常见的方法，对未经药物处理的抑郁病人，经过一种疗法后，大约有 50% 的病人可以恢复到疾病发生之前的水平，有 28% 的病人需要综合治疗才可减轻症状^[7]。抗抑郁药物常被应用于临床，然而，仅有 1/3 的患者具有良好的药物疗效，现在临床上应用的大部分抗抑郁药物的作用机理都是以单胺类神经递质为作用靶点^[8]。除此之外，还有越来越多的证据表明临床使用抗抑郁药会有复杂的不良反应，包括头晕、震颤、认知障碍、尿潴留和性功能障碍^[9]。因此，开发新型抗抑郁药已经成为迫切需求，需要探索更好的治疗手段来提高抑郁症治疗的疗效和安全性。

近年来抑郁症相关炎症因子假说受到学者们的普遍重视。炎症因子是一种具有生物活性的小分子蛋白质或多肽的总称，主要是由炎细胞产生的，活化的炎细胞可以分泌促炎或者抗炎细胞因子，两者的动态平衡决定了炎症的结局，有时会导致机体产生过度的免疫反应，越来越多地研究证明抑郁症可以视为“免疫过度活跃症”^[10, 11]。免疫细胞在机体内环境中起着重要的调节作用，它可通过识别细胞损伤，介导炎症。然而，如果出现持续的免疫反应，如感染、恶性肿瘤或者自身免疫性疾病，可能会导致抑郁症，其实，持续的免疫反应与 MDD 紧密联系，MDD 又可称为“细胞因子理论”^[6]，横截面研究会发现，在抑

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/865021224211011114>