

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.01.005

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191101.1323.009.html>(2019-11-04)

脂多糖激活 NMDARs 诱导小鼠抑郁样行为的机制研究*

杨建波¹, 姜伟玲¹, 张力三^{2△}

(1. 浙江省江山市人民医院/浙江大学医学院附属邵逸夫医院江山分院神经内科 324100;

2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科, 杭州 310016)

[摘要] **目的** 探讨脂多糖通过导致小鼠脑细胞炎性反应诱导小鼠抑郁样行为的病理机制。**方法** 将 60 只小鼠分为对照组、抑制剂组、脂多糖组、脂多糖+抑制剂组、激动剂组, 每组 12 只。抑制剂组和脂多糖+抑制剂组腹腔注射 MK801 给药保护, 其他组给予生理盐水, 连续给药 7 d 后, 脂多糖组和脂多糖+抑制剂组侧脑室注射脂多糖, 激动剂组注射 N-甲基-D 天冬氨酸受体(NMDARs)激动剂, 其他组给予生理盐水, 小鼠麻醉恢复 24 h 后进行行为学实验。取小鼠完整脑组织用于 Nissl 染色, 取小鼠海马组织用于肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和 NLRP3、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(cleaved-caspase-1)、天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)蛋白检测。**结果** 行为学数据显示, 脂多糖组和激动剂组小鼠产生了抑郁样行为, 而脂多糖+抑制剂组小鼠抑郁样行为明显改善。脂多糖组与激动剂组小鼠海马中各项炎性细胞因子水平升高, 而脂多糖+抑制剂组炎性因子水平降低。Nissl 染色显示, 脂多糖组和激动剂组小鼠海马神经细胞有损伤, 而脂多糖+抑制剂组则明显改善了细胞损伤。此外, 脂多糖组和激动剂组海马 CA1 区神经细胞中 NLRP3 和 cleaved-caspase-1 表达水平升高, 而脂多糖+抑制剂组表达降低。**结论** 脂多糖可通过激活 NMDARs 活化炎症小体 NLRP3 和 caspase-1 蛋白, 促进炎性细胞因子释放, 造成神经细胞损伤, 诱导小鼠抑郁样行为。

[关键词] 脂多糖类; 受体, N-甲基-D-天冬氨酸; MK801; 神经炎; 抑郁症**[中图分类号]** R749.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)01-0023-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Study on the mechanism of lipopolysaccharide inducing depression-like behavior in mice through NMDARs*

YANG Jianbo¹, JIANG Weiling¹, ZHANG Lisan^{2△}

(1. Department of Neurology, Jiangshan People's Hospital/Jiangshan Branch of Zhejiang University Medical College Affiliated Sir Run Shaw Hospital, Jiangshan, Zhejiang 324100, China;

2. Department of Neurology, Zhejiang University Medical College Affiliated Sir Run Shaw Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the pathological mechanism of lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction and depression-like behavior in mice. **Methods** A total of 60 mice were divided into the control group, the inhibitor group, the lipopolysaccharide group, the lipopolysaccharide+inhibitor group and the agonist group, with 12 mice in each group. MK801 was intraperitoneally injected in advance for protection in the inhibitor group and the lipopolysaccharide+inhibitor group, the other groups received saline injections. After 7 days of continuous administration, the lipopolysaccharide group, the lipopolysaccharide+inhibitor group received an intracerebroventricular lipopolysaccharide injection, and the agonist group received an intracerebroventricular N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) agonist injection, the other groups received saline injections. After the mice recovered for 24 h, the behavioral experiment was performed. Then, the whole brain tissues were taken for Nissl staining and the hippocampus tissues were collected for tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , IL-6 detections and NLRP3, cleaved-caspase-1, caspase-1 expression detections. **Results** Depression-like behavior was observed in mice in the lipopolysaccharide group and the agonist group, while depression-like behavior in the lipopolysaccharide+inhibitor group was improved. In addition, the levels of inflammatory factors increased in the lipopolysaccharide group and the agonist group, which decreased in the

* 基金项目: 浙江省科技计划项目(2016C33132)。

作者简介: 杨建波(1985-), 主治医师, 本科, 主要从事脑血管病、眩晕症、帕金森、焦虑抑郁等疾病研究。

△ 通信作者, E-mail: rnglnice@163.com。

lipopolysaccharide+inhibitor group. Nissl staining also showed that there was cell damage in the lipopolysaccharide group and the agonist group, while which improved in the lipopolysaccharide + inhibitor group. NMDARs agonist was similar to lipopolysaccharide in pharmacological, whose administration caused damage to hippocampal neurons. Moreover, the levels of NLRP3 and cleaved-caspase-1 increased in hippocampal neurons CA1 district of the lipopolysaccharide group and the agonist group, while which decreased in the lipopolysaccharide + inhibitor group. **Conclusion** Lipopolysaccharide may activate NMDARs, mature NLRP3 inflammasome and caspase-1 protein, which caused elevated levels of pro-inflammatory cytokines and lead to nerve cells damage in mice with depression-like behavior.

[Key words] lipopolysaccharides; receptors, N-methyl-D-aspartate; MK801; neuritis; depressive disorder

抑郁症是一种以持久性心境低落、认知功能损伤为特征,伴有易疲劳、厌食、失眠的躯体症状的精神类疾病^[1]。2018 年 WHO 报告显示,世界上约有 3 亿人患有抑郁症,但仅有 30% 接受了治疗,且治疗成功率低^[2]。抑郁症发病机制复杂,其中炎性细胞因子假说是近年来抑郁症发病机制研究的热点^[3-4]。

脂多糖又称内毒素,可以激活机体的免疫系统,产生免疫应答和炎性反应,影响神经递质的传递和炎性细胞因子的表达,其可以诱发类似抑郁症患者的抑郁样症状^[5]。N-甲基-D 天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDARs)是中枢神经系统中的谷氨酸受体。NMDARs 的过度激活会导致多种神经和精神类疾病发生,包括抑郁症、阿尔兹海默病^[6-7]。动物实验中,NMDARs 抑制剂氯胺酮可以产生快速抗抑郁作用^[4],而抑制 NMDARs 也可以缓解链脲霉素(streptozotocin, STZ)诱导的神经炎症^[8]。因此,NMDARs 可能与抑郁症患者脑组织炎症有着紧密的关系。

现阶段,脂多糖研究主要集中于其与 Toll 样受体(Toll like receptor, TLR) 4 受体结合,激活小胶质细胞产生炎性反应^[9],而脂多糖与 NMDARs 的关系却少有报道。此外,虽然 NMDARs 影响抑郁症的发病,但 NMDARs 改善小鼠抑郁样行为的机制尚未阐明。因此,本研究模拟临床患者脑组织炎症,使用脂多糖为造模剂,通过侧脑室将其注射进入海马区域,产生炎性反应,探究 NMDARs 与脂多糖、炎性细胞因子表达水平的关系,以及 NMDARs 与抑郁症发病的关系,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

美国癌症研究所(institute of cancer research, ICR)小鼠,60 只,无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雄性幼鼠,平均体质量(20±2)g,由新疆医科大学提供。

1.1.2 药物与试剂

NMDARs 激动剂喹啉酸、NMDARs 拮抗剂 MK801 购自美国 Apex 生物科技有限公司;脂多糖购自美国 Sigma 生物科技有限公司;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)试剂盒、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 试剂盒、BCA 试剂盒购自南京建成生物技术有限公司;NLRP3 抗体、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(cleaved-cysteinylaspartate specificproteinase-1, cleaved-caspase-1)抗体、天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)抗体、 β 肌动蛋白(β -actin)抗体、辣根过氧化物酶标记二抗购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.1.3 仪器

Nikon ECLIPSE 80i 正置生物显微镜;强迫游泳,悬尾行为学仪器及分析软件(北京众实迪创科技发展有限公司);全波长多功能酶标仪(美国 Thermo 公司);Western blot 装置(美国 Bio-Rad 公司);凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与给药

小鼠适应性喂养 7 d 后分为 5 组,每组 12 只:对照组、抑制剂组、脂多糖组、脂多糖+抑制剂组、激动剂组。抑制剂组和脂多糖+抑制剂组腹腔注射 MK801(1 mg/kg)进行药物保护,其他组给予生理盐水。连续给药 7 d 后,水合氯醛麻醉小鼠,脑室定位仪打孔(坐标:前后向-0.5 mm,中外侧±1.0 mm,背腹侧-2.5 mm)^[10]。脂多糖组和脂多糖+抑制剂组脑室微量进样器给予脂多糖溶液(10 mg/mL),激动剂组给予 NMDARs 激动剂溶液(6 mg/mL),其他组给予生理盐水。每次给予溶液体积共 1 μ L,速率为 0.25 μ L/min,给药 4 min,留针 2 min。小鼠麻醉恢复 24 h 后测试行为学。行为学测试结束后,每组取 3 只小鼠麻醉后心脏灌流取全脑,剩余的处死后取海马组织,-80 $^{\circ}$ C 冻存。

1.2.2 糖水偏好实验

参考文献[11]方法,实验开始前,禁食禁水 12 h,每组小鼠给予 1 瓶纯水和 1 瓶 1%蔗糖水适应。12 h

后,所有小鼠单独饲养,每只小鼠给予 1 瓶纯水和 1 瓶蔗糖水,称量水瓶并记录水瓶重量。小鼠饮水 12 h 后,取下水瓶再次称量水瓶重量。两次称量水瓶重量的差值记为纯水消耗量和蔗糖水消耗量;糖水偏好率=蔗糖水消耗量/(蔗糖水消耗量+纯水消耗量)×100%。

1.2.3 强迫游泳实验

将小鼠置于强迫游泳容器中,适应 2 min,记录随后 4 min 内小鼠静止不动的时间。

1.2.4 悬尾实验

将小鼠尾尖悬挂于悬尾装置上,适应 2 min,记录随后 4 min 内小鼠静止不动的时间。

1.2.5 海马组织中炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平测定

取海马组织,将组织与磷酸盐缓冲液(PBS)按照质量:体积=1:9 匀浆,12 000 r/min 离心 30 min 后取上清液用于试剂盒检测。根据试剂盒说明书的步骤加入样品、试剂,孵育抗体。在指定波长处使用酶标仪扫描光密度(optical density,OD)值,绘制标准曲线,计算 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达水平。

1.2.6 脑组织 Nissl 染色检测

Nissl 染色是检测活性细胞形态的重要手段之一,在代谢功能旺盛的神经元细胞中,尼氏体表达丰富,而当神经元细胞受到损伤时,尼氏体出现解体、减少甚至消失^[12]。水合氯醛麻醉小鼠,生理盐水心脏灌注,取出完整的大脑,4%多聚甲醛溶液保存,4℃过夜。乙醇溶液梯度脱水,石蜡包埋,切片机切成 4 μm

切片,根据 Nissl 染色试剂盒说明书染色,封胶,正置生物显微镜拍片。

1.2.7 Western blot 检测脑组织中 NLRP3、cleaved-caspase-1、caspase-1 蛋白的表达

取海马组织,加入组织裂解液,冰块上匀浆,12 000 r/min 离心 30 min 后取上清液,BCA 法进行蛋白定量,加入上样缓冲液沸水浴 10 min。以蛋白量 10 μg 为标准上样,进行凝胶电泳,电泳结束后经聚偏氟乙烯(PVDF)膜转膜,封闭液封闭 2 h,一抗稀释液 4℃孵育过夜,二抗稀释液室温孵育 1 h,发光液均匀滴在 PVDF 膜上,自动成像仪成像。结果用 Image J 软件进行定量分析。

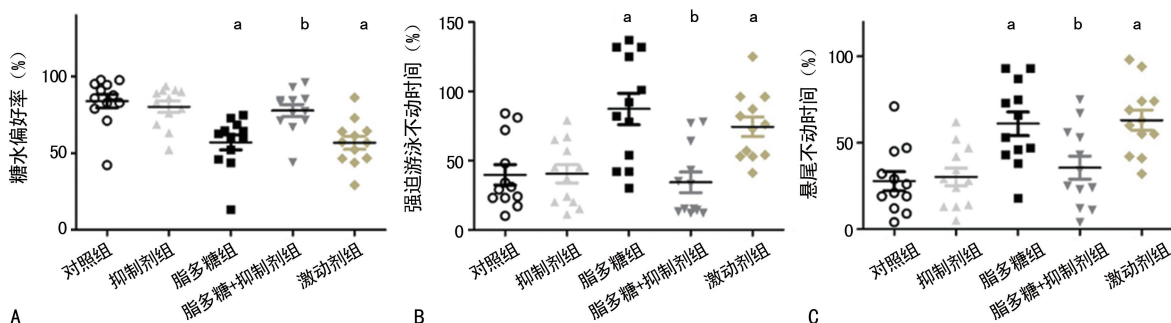
1.3 统计学处理

采用 Graphpad prism5 软件单因素方差分析中 one-way analysis of variance(ANOVA)和 Tukey's test 进行统计分析并作图,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

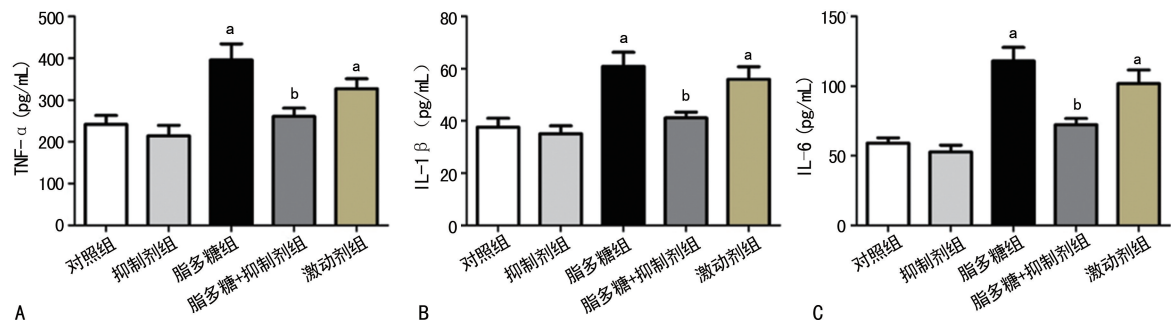
2.1 NMDARs 对小鼠抑郁样行为的影响

糖水偏好实验中,与对照组比较,脂多糖组和激动剂组小鼠糖水偏好率明显降低,强迫游泳不动时间与悬尾不动时间明显增多(P<0.05)。与脂多糖组比较,脂多糖+激动剂组糖水偏好率升高,强迫游泳不动时间和悬尾不动时间减少(P<0.05),见图 1。



A:糖水偏好率;B:强迫游泳不动时间;C:悬尾不动时间;*:P<0.05,与对照组比较;b:P<0.05,与脂多糖组比较。

图 1 LPS 诱导小鼠抑郁样行为学检测



A:TNF-α;B:IL-1β;C:IL-6;*:P<0.05,与对照组比较;b:P<0.05,与脂多糖组比较。

图 2 脂多糖诱导小鼠脑组织中炎症细胞因子检测

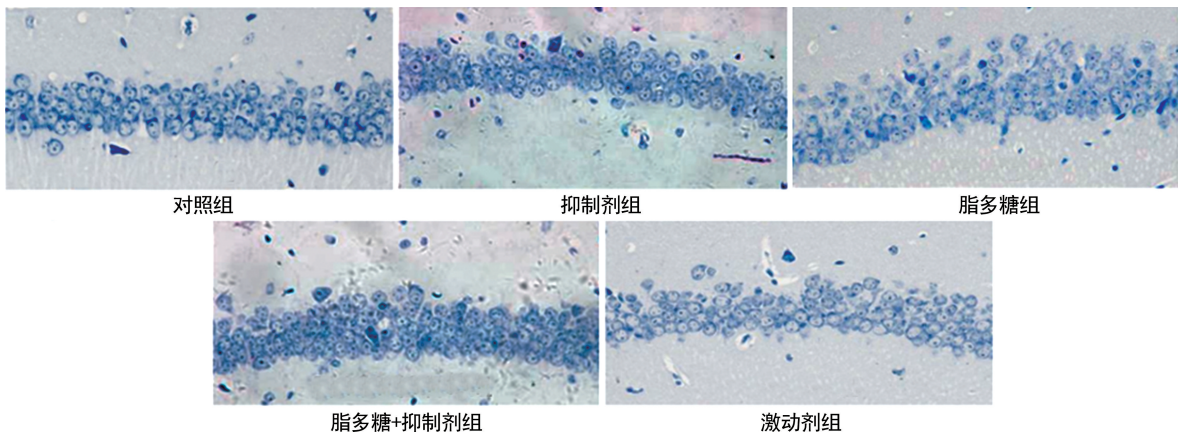
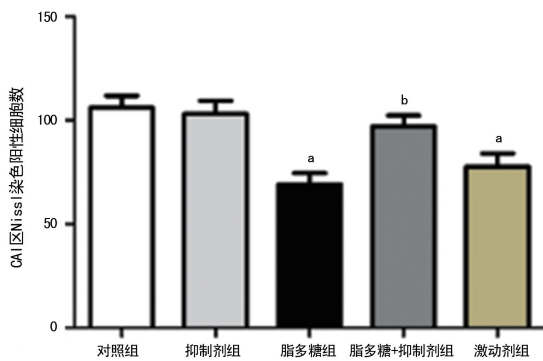


图 3 Nissl 染色检测脂多糖对小鼠海马神经细胞的影响



^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与脂多糖组比较。

图 4 Nissl 染色阳性细胞数统计图

2.2 NMDARs 对小鼠脑组织中炎性细胞因子表达水平的影响

与对照组比较,脂多糖组与激动剂组 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平明显升高 ($P < 0.05$)。与脂多糖组比

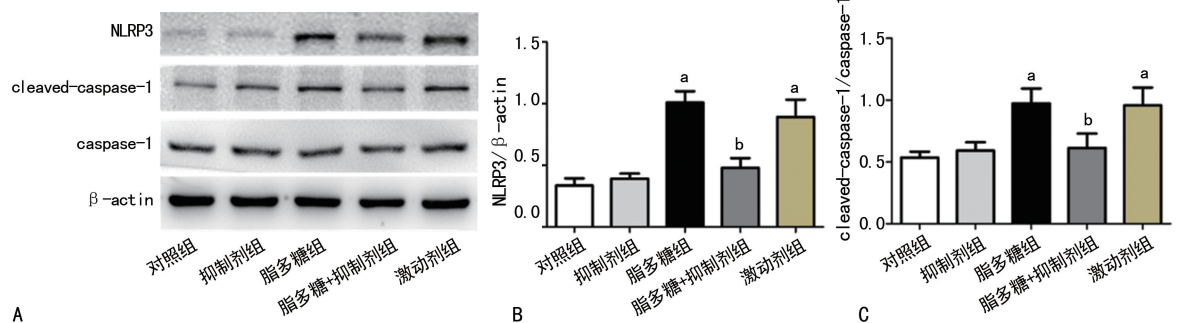
较,脂多糖+抑制剂组 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 降低 ($P < 0.05$),见图 2。

2.3 NMDARs 对小鼠海马 CA1 区神经细胞的影响

对照组海马 CA1 区尼氏小体阳性细胞数较多,神经元细胞密集且细胞之间排列整齐。与对照组比较,脂多糖组与激动剂组海马 CA1 区尼氏小体阳性细胞数较少 ($P < 0.05$),神经元细胞疏松且细胞体积缩小。与脂多糖组比较,脂多糖+抑制剂组尼氏小体阳性细胞数量明显增多 ($P < 0.05$),见图 3、4。

2.4 NMDARs 对其下游炎性蛋白的影响

与对照组比较,脂多糖组与激动剂组小鼠脑组织中 NLRP3 蛋白和 cleaved-caspase-1 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05$)。与脂多糖组比较,脂多糖+抑制剂组小鼠 NLRP3 蛋白和 cleaved-caspase-1 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$),见图 5。



A: 各组蛋白的 Western blot 表达; B: NLRP3/ β -actin 的量化统计; C: cleaved-caspase-1/caspase-1 的量化统计; ^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与脂多糖组比较。

图 5 Western blot 检测各组 NLRP3、cleaved-caspase-1、caspase-1 蛋白相对表达水平

3 讨论

研究发现,抑郁样行为动物脑组织中伴有严重的炎性反应与神经细胞损伤,表现出与临床抑郁症患者相似的自主活动降低、快感缺失、认知功能障碍等症状^[13]。在探究抑郁样行为实验中,糖水偏好实验是探究小鼠喜感偏好的实验方法,而强迫游泳实验、悬尾

实验则是研究小鼠求生反应的手段^[14]。本研究中使用侧脑室注射脂多糖的方法引起神经细胞损伤,造成小鼠糖水偏好率明显降低及强迫游泳不动时间、悬尾不动时间明显升高的状况,说明小鼠出现了快感缺失、行为绝望的症状。因此,本实验成功复制了小鼠抑郁样行为模型。此外,NMDARs 激动剂的干预也引起了小鼠海马组织神经细胞损伤与抑郁样行为,而 MK801 的拮抗改善了脂多糖诱导的神经细胞损伤与

小鼠抑郁样行为,提示海马神经细胞损伤与小鼠抑郁样行为可能与 NMDARs 相关。

在面对环境或生化应激时,淋巴细胞、巨噬细胞会分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎性细胞因子,参与免疫应答调节^[15-16]。炎性细胞因子的过度表达会导致神经内分泌失调及神经细胞损伤,引起机体产生抑郁样行为^[17]。动物实验中,侧脑室注射 IL-1 β 可以诱导大鼠产生抑郁样行为^[18]。临床报告显示,抑郁症患者脑组织中炎性细胞因子水平明显高于正常值^[19]。因此,神经炎症与抑郁症存在紧密的联系。本实验中,表现出抑郁样行为的脂多糖组与激动剂组小鼠脑组织中炎性细胞因子表达明显升高,而 MK801 既改善了小鼠脑组织中的炎性反应,又改善了小鼠抑郁样行为,说明炎性细胞因子水平升高是引起小鼠抑郁样行为的重要原因,而小鼠脑组织中炎性反应改善与 NMDARs 抑制相关。

NLRP3 炎性小体隶属于模式识别受体的 NLR 亚族,是一种多蛋白复合物,由 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ACS)和 caspase-1 蛋白组成^[20]。在接收到分子信号后,NLRP3 炎性小体组装并剪切 caspase-1 蛋白,转化 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子前体至成熟形式并释放进入细胞质中^[21-22]。细胞实验中,巨噬细胞被证明是以 NLRP3 独立方式分泌出 IL-1 β 和 IL-18^[23]。此外,NLRP3 或 caspase-1 的抑制可改善 NMDARs 激活引起的兴奋性毒性,反转炎症诱导的视网膜细胞损伤^[24]。本实验显示,脂多糖、NMDARs 激动剂可引起 NLRP3 与 cleaved-caspase-1 表达升高;而 MK801 反转了脂多糖诱导的 NLRP3 与 cleaved-caspase-1 表达升高,提示 NLRP3 介导的 caspase-1 的活化和炎性细胞因子的释放可能与 NMDARs 相关。

综上所述,脂多糖可以促使小鼠海马中 NLRP3、cleaved-caspase-1 蛋白表达,促进炎性细胞因子释放,而 NMDARs 抑制剂反转了这些炎性蛋白和炎性细胞因子表达水平的升高。NMDARs 激动剂也可诱导小鼠海马组织中炎性蛋白和炎性细胞因子表达水平的升高。因此,脂多糖与 NMDARs 激动剂的药理作用类似,可以激活 NMDARs,活化炎性蛋白,促进炎性细胞因子释放,引起海马组织神经细胞损伤,最终导致小鼠产生严重的抑郁样行为,而抑制 NMDARs 是降低炎性细胞因子水平、改善脂多糖诱导小鼠抑郁样行为的有效途径。

参考文献

[1] 陈达宁,王艺明. 盐酸舍曲林联合阿司匹林对抑郁症患者自杀风险的影响[J]. 重庆医学,2018,47(34):4379-4382,4386.
[2] WHO. Depression[R/OL]. (2018-03-22)[2019-01-

09]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>.

- [3] LEONARD B, MAES M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(2):764-785.
[4] 伏箫燕,李海燕,崔婷,等. IL-1 β 、IL-6 及下游 IDO 激活与小鼠抑郁行为的关系研究[J]. 重庆医学,2018,47(15):1986-1989
[5] VAN B E M, HANNES S, ERICH S, et al. Mouse repeated electroconvulsive seizure (ECS) does not reverse social stress effects but does induce behavioral and hippocampal changes relevant to electroconvulsive therapy (ECT) side-effects in the treatment of depression[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184603.
[6] KONO M, KAKEGAWA W, YOSHIDA K, et al. Interneuronal NMDA receptors regulate long-term depression and motor learning in the cerebellum[J]. *J Physiol*, 2019, 597(3): 903-920.
[7] KODIS E J, CHOI S, SWANSON E, et al. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx connects amyloid- β oligomers to ectopic neuronal cell cycle reentry in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(10): 1302-1312.
[8] ZANOS P, MOADDEL R, MORRIS P J, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites[J]. *Nature*, 2016, 533(7604):481-486.
[9] AMANI M, ZOLGHADRNASAB M, SALARI A A, et al. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease[J]. *Physiol Behav*, 2019, 202: 52-61.
[10] QIN L, WU X, BLOCK M L, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration[J]. *Glia*, 2010, 55(5):453-462.
[11] VAN BUEL E M, BOSKER F J, VAN DRUNEN J, et al. Electroconvulsive seizures (ECS) do not prevent LPS-induced behavioral alterations and microglial activation[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:232.
[12] ZHAO Y, LI H, FANG F, et al. Geniposide im-

- proves repeated restraint stress-induced depression-like behavior in mice by ameliorating neuronal apoptosis via regulating GLP-1R/AKT signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 676:19-26.
- [13] LIU H, ZHOU J, GU L, et al. The change of HCN1/HCN2 mRNA expression in peripheral nerve after chronic constriction injury induced neuropathy followed by pulsed electromagnetic field therapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 8(1):1110.
- [14] QIN T, FANG F, SONG M, et al. Umbelliferone reverses depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by attenuating neuronal apoptosis via regulating ROCK/Akt pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317:147-156.
- [15] CZARNY P, WIGNER P, GALECKI P, et al. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C):309-321.
- [16] EHRlich K B, ROSS K M, CHEN E, et al. Testing the biological embedding hypothesis: Is early life adversity associated with a later proinflammatory phenotype? [J]. *Dev Psychopathol*, 2016, 28(4pt2):1273-1283.
- [17] HUI C W, ST-PIERRE M K, DETUNCQ J, et al. Nonfunctional mutant Wrn protein leads to neurological deficits, neuronal stress, microglial alteration, and immune imbalance in a mouse model of Werner syndrome [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73:450-469.
- [18] WONG M L, INSERRA A, LEWIS M D, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6):797-805.
- [19] ALLISON D J, DITOR D S. The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11:151.
- [20] 刘富群, 高崎, 王丹丹, 等. 银杏酮酯对抑郁症大鼠抑郁样行为及 NLRP3 炎症小体的作用 [J]. *上海中医药大学学报*, 2017, 31(5):60-65.
- [21] RUBARTELLI A. Redox control of NLRP3 inflammasome activation in health and disease [J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(5):951-958.
- [22] SAHIN OZKARTAL C, TUZUN E, ISMAIL KUCUKALI C, et al. Antidepressant-like effects of agmatine and NOS inhibitors in chronic unpredictable mild stress model of depression in rats; The involvement of NLRP inflammasomes [J]. *Brain Res*, 2019, 10:146438.
- [23] XIE Q, SHEN W W, ZHONG J, et al. Lipopolysaccharide/adenosine triphosphate induces IL-1 β and IL-18 secretion through the NLRP3 inflammasome in RAW264.7 murine macrophage cells [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(1):341-349.
- [24] LAMBUK L, JAFRI A J, ARFUZIR N N. Neuroprotective effect of magnesium acetyltaurate against nmda-induced excitotoxicity in rat retina [J]. *Neurotox Res*, 2017, 31(1):31-45.

(收稿日期:2019-03-20 修回日期:2019-06-04)

(上接第 22 页)

- 析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2017, 35(7):816-817.
- [16] 姜楠, 孙慧娟, 张媛媛, 等. 肠道菌群影响动脉粥样硬化免疫机制研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(5):531-535.
- [17] 曹向可, 钱庆增, 王维, 等. 3 岁以下喘息患儿肠道主要微生物变化研究 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(10):1392-1394.
- [18] 黄春风, 申红, 夏欢, 等. 蝇蛆抗菌肽对小鼠金黄色葡萄球菌性乳腺炎治疗效果的研究 [J]. *石河子大学学报(自然科学版)*, 2018, 36(5):631-636.
- [19] 付杰, 宋京易, 任冠朋, 等. 蝇蛆抗菌肽及其在动物生产中的应用 [J]. *中国饲料*, 2018, 29(17):11-17.
- [20] 郭文洁, 高锋, 吕磊, 等. 腹泻鸡粪培养蝇蛆抗菌肽对患病鸡疗效的研究 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2017, 60(18):154-156.

(收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-06-02)