

网络出版时间: 2023-12-28 12:07:31 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20231227.0758.017>

艾司氯胺酮对小鼠焦虑抑郁的影响及其机制

周静文¹, 李元海¹, 邱高林², 蔡雯¹, 赵园园¹, 夏晓琼¹

摘要 目的 探讨艾司氯胺酮对小鼠焦虑抑郁样行为的影响及其与炎症的关系。方法 SPF 级健康成年雄性 c57BL/6J 小鼠, 20~24 g/只, 采用随机数字表法分成 5 组($n=8$): 对照(Con)组、艾司氯胺酮(ESK)组、模型(LPS)组、模型+艾司氯胺酮预防(LPS+ESK1)组、模型+艾司氯胺酮治疗(LPS+ESK2)组。用腹腔注射 LPS 0.83 mg/kg 的方法制备炎症诱导的焦虑抑郁模型。ESK 组注射艾司氯胺酮 10 mg/kg; LPS 组注射 LPS; LPS+ESK1 组在注射 LPS 前 24 h, 注射艾司氯胺酮 10 mg/kg; LPS+ESK2 组注射 LPS, 30 min 后注射艾司氯胺酮 10 mg/kg。于腹腔注射 LPS 24 h 后, 采用行为学实验测定小鼠的焦虑抑郁样行为。行为学实验结束, 取脾立即称重; 取海马组织, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-6 的含量, 苏木精-伊红(HE)染色观察海马中神经元的病理变化。结果 与 Con 组比较, LPS 组小鼠焦虑抑郁样行为增加($P<0.05$), 脾质量/体质量增加($P<0.05$), IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 浓度升高($P<0.05$), 神经元变性坏死增多; ESK 组上述指标的差异无统计学意义。与 LPS 组比较, LPS+ESK1 组、LPS+ESK2 组小鼠的焦虑抑郁样行为减少($P<0.05$), 脾质量/体质量减轻($P<0.05$), IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 浓度降低($P<0.05$), 神经元变性坏死减少。与 LPS+ESK1 组比较, LPS+ESK2 组旷场实验中心区域移动距离和高架十字迷宫实验进入开臂的距离增加($P<0.05$), IL-6 及 TNF- α 浓度降低($P<0.05$), 神经元损伤程度减轻。结论 艾司氯胺酮能够改善 LPS 诱导的小鼠焦虑抑郁样行为和海马神经元的损伤, 其机制可能与炎症反应减轻有关。

关键词 艾司氯胺酮; 抑郁; 焦虑; 炎症; 脂多糖; 神经元

中图分类号 R 749.4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)01-0106-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.01.017

抑郁症是目前最常见的心理疾病之一。表现为

持续性的悲伤和(或)无法体验快乐等情绪障碍。抑郁症患者通常伴有焦虑, 也被视为抑郁行为的共病^[1]。抑郁症的发病机制比较复杂, 有研究^[2]表明炎症与抑郁症密切相关。重度抑郁症患者血清及自杀后的大脑样本中促炎因子水平升高, 而抗抑郁治疗后能明显降低重度抑郁症患者体内炎症因子水平。

氯胺酮是 N-甲基-D 天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂, 具有快速抗抑郁的效果^[3]。艾司氯胺酮作为氯胺酮的旋光异构体, 是 NMDA 受体拮抗剂和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体活化剂, 具有比氯胺酮起效更快的抗抑郁效果, 抑郁症患者在用药数小时内能迅速起效, 自杀念头在一天内得到明显抑制^[4]。目前, 关于艾司氯胺酮抗焦虑抑郁的作用机制仍不清, 它是否通过改善炎症起作用还需要进一步探究。该研究拟探讨艾司氯胺酮对 LPS 诱导的小鼠焦虑抑郁样行为和神经元的影响及其与炎症之间的关系, 为进一步明确其治疗机制提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物 实验动物为 SPF 级健康雄性 c57BL/6J 小鼠 40 只, 7~8 周龄, 体质量 20~24 g, 购于安徽医科大学实验动物中心, 许可证编号: SCXK(皖)2022-001。小鼠适应性饲养 1 周后进行实验。

1.2 实验试剂与仪器 本研究获安徽医科大学附属巢湖医院动物研究伦理委员会批准(编号: KYXM-202212-007)。艾司氯胺酮购自连云港恒瑞医药股份有限公司(货号: 211026BL); LPS(货号: 214A011)购自上海爱必信生物科技有限公司。酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购自武汉 Elabscience 酶联公司, 检测小鼠脑组织中的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α (产品货号: E-MSEL-M0003、E-MSEL-M0001、E-MSEL-M0002)水平。酶标分析仪(型号: RT-6100)购自深圳市雷杜生命科学有限公司; 漩涡混合器(型号:

2023-11-02 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82101349)

作者单位: ¹安徽医科大学附属巢湖医院麻醉科, 合肥 238000

²安徽医科大学第一附属医院麻醉科, 合肥 230022

作者简介: 周静文, 女, 硕士研究生;

李元海, 男, 教授, 博士生导师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: liyuanhai-1@163

GL-88B) 购自海门其林贝尔仪器制造公司; 电热恒温水槽(型号 DK-420) 购自上海三发科学仪器有限公司; 半自动轮转式切片机 HistoCore MULTICUT (型号: RM2245) 购于德国徕卡公司; 生物显微镜(型号: DM2500) 购于德国徕卡公司。

1.3 方法

1.3.1 小鼠焦虑抑郁模型的制备 采用随机数字表法将小鼠分为 5 组($n=8$): 对照(Con)组、艾司氯胺酮(ESK)组、模型(LPS)组、模型+艾司氯胺酮预防(LPS+ESK1)组和模型+艾司氯胺酮治疗(LPS+ESK2)组。参考文献^[8], 采用腹腔注射 LPS 0.83 mg/kg 的方法制备炎症诱导的小鼠焦虑抑郁模型; Con 组腹腔注射生理盐水; ESK 组腹腔注射艾司氯胺酮 10 mg/kg; LPS 组腹腔注射 LPS 0.83 mg/kg; LPS+ESK1 组在腹腔注射 LPS 0.83 mg/kg 前 24 h, 先腹腔注射艾司氯胺酮 10 mg/kg; LPS+ESK2 组腹腔注射 LPS 0.83 mg/kg, 30 min 后腹腔注射艾司氯胺酮 10 mg/kg。

1.3.2 小鼠焦虑抑郁样行为的测定 于注射 LPS 24 h 后行旷场实验、高架十字迷宫实验、悬尾实验和强迫游泳实验。观察小鼠在旷场中穿过中心区域的时间和距离; 高架十字迷宫实验中进入开臂的次数和移动距离; 以及记录小鼠在强迫游泳和悬尾实验中的不动时间。通过这些行为学实验, 评定小鼠的焦虑抑郁程度。

1.3.3 小鼠脾脏重量的测量 行为学实验结束后, 麻醉小鼠, 固定于操作台, 取脾, 立即称重。

1.3.4 HE 染色法检测海马神经元损伤情况 常规制备海马组织石蜡切片, 烘片后、脱蜡、脱水, HE 染色结束后, 置于光学显微镜下观察病理学结果。将 HE 染色海马组织 CA1 区域放大 400 倍, 观察神经元形态结构变化。

1.3.5 ELISA 法测定海马组织中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 含量 称取海马组织的质量, 称重后将组织剪碎。剪碎的海马组织与对应体积的 PBS(按照 1:9 的质量体积比, 即 1 g 的组织样品对应 9 ml 的 PBS) 加入到玻璃匀浆器中, 在冰上充分研磨, 最后将匀浆液离心, 取出上清液。在对应的板孔中加入 25 μ l 标准品工作液或样本, 37 $^{\circ}$ C 孵育 90 min。然后弃去板内液体后, 立即加入 50 μ l 生物素化抗体工作液, 37 $^{\circ}$ C 孵育 60 min。弃去板内液体, 洗板 3 次。每孔加入 50 μ l 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)结合物工作液, 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min, 弃掉板内液

体, 洗板 5 次。之后每孔加入 50 μ l 底物溶液四甲基联苯胺(TMB), 37 $^{\circ}$ C 孵育 15 min 左右。最后在每孔加入 25 μ l 终止液, 立即用酶标仪在 450 nm 波长测量各孔的吸光度值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行分析, 对数据进行正态性检验, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间总体比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 Bonferroni 法, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 艾司氯胺酮对小鼠海马 CA1 区神经元病理变化的影响 HE 染色显示, Con 组小鼠神经元结构完整, 细胞形态规则, 排列紧密有序, 核膜完整, 核仁清晰。与 Con 组比较: ESK 组神经元结构无明显变化; LPS 组神经元萎缩, 细胞排列松散, 部分细胞空泡变性, 核固缩, 胞浆深染, 部分神经元变性坏死; LPS+ESK1 组和 LPS+ESK2 组神经元变性坏死和损伤程度较 LPS 组少。与 LPS+ESK1 组比较, LPS+ESK2 组小鼠海马组织的病变神经元减少, 细胞结构更加完整, 排列顺序更规则紧密。见图 1。

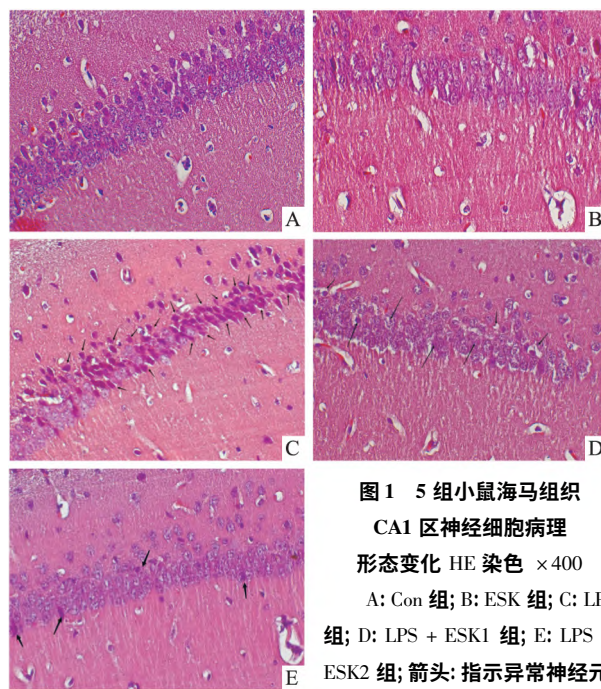


图 1 5 组小鼠海马组织 CA1 区神经细胞病理形态变化 HE 染色 $\times 400$

A: Con 组; B: ESK 组; C: LPS 组; D: LPS+ESK1 组; E: LPS+ESK2 组; 箭头: 指示异常神经元

2.2 艾司氯胺酮对小鼠焦虑抑郁样行为的影响 在旷场实验中, 与 Con 组比较, LPS 组小鼠进入中心区域的时间和距离减少, 差异有统计学意义($P<0.05$), ESK 组上述指标差异无统计学意义。与 LPS

组比较, LPS + ESK1 组和 LPS + ESK2 组进入中心区域的时间和距离增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。5 组小鼠在旷场中移动的总距离差异无统计学意义。与 LPS + ESK1 组比较, LPS + ESK2 组进入中心区域的距离增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 5 组小鼠在旷场实验中移动的总距离, 进入中心区域时间和距离的比较 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	移动总距离 (m)	中心区域时间 (s)	中心区域距离 (m)
Con	11.37 ± 0.97	22.8 ± 1.9	2.19 ± 0.09
ESK	11.12 ± 0.97	22.3 ± 1.8	2.13 ± 0.11
LPS	11.10 ± 0.93	14.8 ± 1.3 [*]	0.95 ± 0.09 [*]
LPS + ESK1	11.11 ± 0.81	17.9 ± 1.5 [#]	1.50 ± 0.16 [#]
LPS + ESK2	10.98 ± 0.97	19.1 ± 1.7 [#]	1.83 ± 0.17 ^{#&}
F 值	—	30.97	128.61
P 值	—	<0.000 1	<0.000 1

与 Con 组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 LPS 组比较: [#] $P < 0.05$; 与 LPS + ESK1 组比较: [&] $P < 0.05$

2.3 艾司氯胺酮对小鼠焦虑抑郁样行为的影响

在高架十字迷宫、悬尾和强迫游泳实验中, 与 Con 组比较, LPS 组在高架十字迷宫实验中进入开臂的次数和距离减少, 悬尾和强迫游泳实验的不动时间增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ESK 组上述指标差异无统计学意义。与 LPS 组比较, LPS + ESK1 组和 LPS + ESK2 组进入开臂的次数和距离增加, 绝望不动时间减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 LPS + ESK1 组比较, LPS + ESK2 组进入开臂的距离增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 5 组小鼠在高架十字迷宫中进入开臂的次数和距离, 悬尾实验和强迫游泳实验不动时间的比较 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	进入开臂 的次数	开臂的移动 距离(m)	悬尾实验 不动时间(s)	强迫游泳实验 不动时间(s)
Con	15 ± 2	1.43 ± 0.93	100 ± 9	101 ± 8
ESK	13 ± 2	1.35 ± 0.87	100 ± 9	105 ± 7
LPS	7 ± 1 [*]	0.59 ± 0.03 [*]	119 ± 12 [*]	124 ± 10 [*]
LPS + ESK1	11 ± 1 [#]	0.97 ± 0.10 [#]	107 ± 12 [#]	113 ± 7 [#]
LPS + ESK2	12 ± 1 [#]	1.13 ± 0.09 ^{#&}	102 ± 8 [#]	111 ± 6 [#]
F 值	35.25	135.53	10.04	4.98
P 值	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	0.03

与 Con 组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 LPS 组比较: [#] $P < 0.05$; 与 LPS + ESK1 组比较: [&] $P < 0.05$

2.4 艾司氯胺酮对焦虑抑郁样小鼠的脾重和海马组织 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 水平的影响 与 Con 组

比较, LPS 组脾脏质量、脾脏质量/体质量增加 ($P < 0.05$) (图 2 和表 3), 海马组织中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 浓度升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ESK 组上述指标差异无统计学意义。与 LPS 组比较, LPS + ESK1 组和 LPS + ESK2 组脾脏质量、脾脏质量/体质量减少, 海马组织中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 浓度降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 LPS + ESK1 组比较, LPS + ESK2 组小鼠海马组织中 TNF- α 和 IL-6 浓度降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

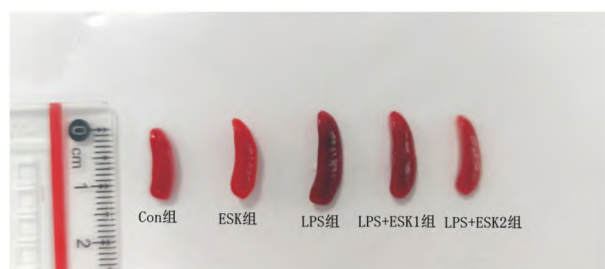


图 2 5 组小鼠脾脏组织形态变化比较

表 3 5 组小鼠脾脏质量、脾质量/体质量的比较 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	脾脏质量(mg)	脾质量/体质量(%)
Con	84.31 ± 6.17	0.372 ± 0.016
ESK	87.60 ± 8.00	0.380 ± 0.029
LPS	139.76 ± 3.67 [*]	0.622 ± 0.009 [*]
LPS + ESK1	102.99 ± 5.38 [#]	0.453 ± 0.016 [#]
LPS + ESK2	95.24 ± 5.58 [#]	0.418 ± 0.015 [#]
F 值	113.52	205.18
P 值	<0.000 1	<0.000 1

与 Con 组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 LPS 组比较: [#] $P < 0.05$

表 4 5 组小鼠海马组织中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 浓度的比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	IL-1 β	TNF- α	IL-6
Con	13.66 ± 1.30	11.52 ± 1.32	8.06 ± 0.96
ESK	14.55 ± 1.40	12.47 ± 1.65	8.95 ± 1.06
LPS	21.26 ± 1.94 [*]	21.95 ± 2.20 [*]	17.15 ± 1.66 [*]
LPS + ESK1	18.09 ± 1.60 [#]	16.94 ± 1.60 [#]	12.96 ± 1.47 [#]
LPS + ESK2	17.03 ± 1.52 [#]	14.03 ± 1.81 ^{#&}	10.99 ± 1.39 ^{#&}
F 值	29.74	46.77	59.19
P 值	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

与 Con 组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 LPS 组比较: [#] $P < 0.05$; 与 LPS + ESK1 组比较: [&] $P < 0.05$

3 讨论

抑郁症是一种情绪持续性低落的精神类疾病, 可有焦虑、精力减退等多方面表现^[9]。虽然抑郁症的病因并不是十分清楚, 但可以肯定的是炎症与抑

郁症的发病过程密切相关,有报道^[1]炎症在抑郁症病因学中起到了重要作用,其中包括外周和中枢炎症标志物的水平升高。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性菌外膜的主要成分,在小鼠体内腹腔注射LPS会导致小鼠的脾脏肿大和IL-1 β 、TNF- α 及IL-6水平升高,而且这种脾脏肿大在炎症诱导的行为异常中可能发挥作用^[8-9]。据报道^[10],LPS诱导后会引小鼠产生时间依赖性的行为改变,24 h后会转变为抑郁样行为。LPS目前被广泛的用于诱导啮齿类动物的抑郁状态,来模拟临床上急性感染性疾病中发生的抑郁症状^[10]。因此,本研究采用单次腹腔注射LPS法制备小鼠焦虑抑郁模型,并采用旷场实验、十字高架迷宫实验、悬尾和强迫游泳实验评估小鼠的焦虑抑郁样行为。结果显示,LPS组小鼠在旷场实验中进入中心区域的时间和距离减少,高架十字迷宫中进入开臂的次数和距离减少,悬尾实验和强迫游泳实验中绝望不动时间增加;表明LPS诱导的焦虑抑郁模型构建成功。

艾司氯胺酮是氯胺酮的旋光异构体,是临床上常用的麻醉药品,相较于氯胺酮,对NMDA受体具有更强的亲和力。艾司氯胺酮的镇静镇痛效果显著,单独使用具有强大的抗抑郁作用,并且耐受性良好^[11]。在一项随机、双盲、对照实验^[12]中,亚麻醉剂量下的艾司氯胺酮能很好地改善宫颈癌患者的术后短期抑郁和疼痛。本实验参照文献^[13]氯胺酮的剂量,依据艾司氯胺酮效价是氯胺酮的2倍,选择艾司氯胺酮10 mg/kg进行实验。结果显示,给予艾司氯胺酮后,焦虑抑郁样小鼠在旷场实验中进入中心区域的时间和距离以及高架十字迷宫中进入开臂的次数和距离增加,悬尾实验和强迫游泳实验中绝望不动时间减少;表明艾司氯胺酮减轻了LPS诱导的小鼠焦虑抑郁样行为,具有一定的抗抑郁作用。在分析行为学数据结果时还发现,与预防性注射艾司氯胺酮的LPS+ESK1组比较,治疗性给予艾司氯胺酮的LPS+ESK2组小鼠抗焦虑抑郁样行为更加明显,提示了治疗性给予艾司氯胺酮比预防性给予具有更好的抗抑郁效果。

吲哚2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO)是色氨酸在犬尿氨酸途径代谢中分解的关键酶,在炎症和抑郁症研究中被广泛研究^[14]。在神经胶质细胞中犬尿氨酸可以转化为喹啉酸(QA),QA是一种能激活NMDA受体的有毒代谢物,从而使谷氨酸额外释放,过量的谷氨酸能引起兴奋性神

经毒性和脑源性神经营养因子(BDNF)的水平下降,而BDNF的水平下降与抑郁和自杀相关^[14]。在氯胺酮诱导的促炎细胞因子减少中,最常见的是IL-1 β 、IL-6和TNF- α ,这3种因子能上调IDO的活性,将色氨酸转化为犬尿氨酸,进一步将犬尿氨酸转变成具有神经毒性的代谢产物^[15]。研究^[15]表明,氯胺酮通过降低促炎细胞因子以下调IDO活性进而起到抗抑郁的治疗效果。在本实验的研究结果中,艾司氯胺酮能降低LPS诱导的IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平和外周炎症,同时也减轻了神经元的损伤。说明表明艾司氯胺酮能通过改善炎症起到抗焦虑抑郁和神经保护作用,而且对预防性给予艾司氯胺酮的LPS+ESK1组和治疗性给予艾司氯胺酮LPS+ESK2组进行比较时,发现治疗组的效果更好,这为临床给药时机提供了参考。

综上所述,艾司氯胺酮可改善LPS诱导的小鼠焦虑抑郁行为和神经元的损伤,其机制可能与其减轻炎症反应有关。

参考文献

- [1] McCarron R M, Shapiro B, Rawles J, et al. Depression [J]. Ann Intern Med, 2021, 174(5): ITC65-80.
- [2] Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: a review [J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1): 151-71.
- [3] Jelen L A, Stone J M. Ketamine for depression [J]. Int Rev Psychiatry, 2021, 33(3): 207-28.
- [4] Bahji A, Vazquez G H, Zarate C A Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis [J]. J Affect Disord, 2021, 278: 542-55.
- [5] Walker A K, Wing E E, Banks W A, et al. Leucine competes with kynurenine for blood-to-brain transport and prevents lipopolysaccharide-induced depression-like behavior in mice [J]. Mol Psychiatry, 2019, 24(10): 1523-32.
- [6] 赵振涛,程玉洁,梅金玉,等. 慢性间歇性缺氧调控mTOR-自噬信号致小鼠焦虑和抑郁样行为机制研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(9): 1413-8.
- [7] Kohler O, Krogh J, Mors O, et al. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment [J]. Curr Neuropsychopharmacol, 2016, 14(7): 732-42.
- [8] Ali T, Rahman S U, Hao Q, et al. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation [J]. J Pineal Res, 2020, 69(2): e12667.
- [9] Ma L, Zhang J, Fujita Y, et al. Effects of spleen nerve denervation on depression-like phenotype, systemic inflammation, and abnormal composition of gut microbiota in mice after administration of lipopolysaccharide: a role of brain-spleen axis [J]. J Affect Dis-

- ord, 2022, 317: 156 – 65.
- [10] Zhao X, Cao F, Liu Q, et al. Behavioral, inflammatory and neurochemical disturbances in LPS and UCMS-induced mouse models of depression [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 364: 494 – 502.
- [11] Correia-Melo F S, Leal G C, Vieira F, et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: a randomized, double-blind, non-inferiority study [J]. *J Affect Disord*, 2020, 264: 527 – 34.
- [12] Wang J, Wang Y, Xu X, et al. Use of various doses of S-Ketamine in treatment of depression and pain in cervical carcinoma patients with mild/moderate depression after laparoscopic total hysterectomy [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e922028.
- [13] Schoepfer K J, Strong C E, Saland S K, et al. Sex- and dose-dependent abuse liability of repeated subanesthetic ketamine in rats [J]. *Physiol Behav*, 2019, 203: 60 – 9.
- [14] Halaris A, Cook J. The glutamatergic system in treatment-resistant depression and comparative effectiveness of ketamine and esketamine: role of inflammation? [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1411: 487 – 512.
- [15] Kopra E, Mondelli V, Pariante C, et al. Ketamine's effect on inflammation and kynurenine pathway in depression: a systematic review [J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(8): 934 – 45.

Effect and its mechanism of esketamine on anxiety and depression in mice

Zhou Jingwen¹, Li Yuanhai¹, Qiu Gaolin², Cai Wen¹, Zhao Yuanyuan¹, Xia Xiaoqiong¹

(¹Dept of Anesthesiology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000;

²Dept of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the effect of esketamine on anxiety-depressive-like behavior in mice and its relationship with inflammation. **Methods** SPF grade healthy adult male C57BL/6J mice, weighing 20 – 24 g, were used in the experiment. The random number table method was used to divide into 5 groups ($n = 8$): control group (Con group), esketamine group (ESK group), model group (LPS group), model + esketamine prevention group (LPS + ESK1 group) and model + esketamine treatment group (LPS + ESK2 group). An inflammation-induced anxiety-depression model was prepared by intraperitoneal injection of LPS 0.83 mg/kg. The ESK group was injected with esketamine 10 mg/kg; LPS group was injected with LPS 0.83 mg/kg; LPS + ESK1 group was injected with LPS 0.83 mg/kg before 24 hours intraperitoneal injection of esketamine 10 mg/kg; and the LPS + ESK2 group was injected with LPS 0.83 mg/kg and 30 minutes later with esketamine 10 mg/kg. 24 h after intraperitoneal injection of LPS, the anxiety-depression-like behaviors of mice were measured using behavioral experiments. At the end of behavioral experiments, the spleen was taken immediately; hippocampal tissues were taken and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the contents of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) and neuronal pathological changes in hippocampal tissues were observed by HE staining. **Results** Compared with the Con group, mice in the LPS group showed increased anxiety and depression-like behavior ($P < 0.05$), increased spleen weight/body weight ($P < 0.05$), increased hippocampal tissue concentrations of IL-1 β , TNF- α and IL-6 ($P < 0.05$), and increased neuronal degeneration necrosis, there was no statistically significant difference in these indicators in the ESK group compared with the Con group. Compared with the LPS group, mice in the LPS + ESK1 and LPS + ESK2 groups showed reduced anxiety-depression-like behavior ($P < 0.05$), decreased splenic weight/body weight ($P < 0.05$), hippocampal tissue IL-1 β , TNF- α , IL-6 concentrations were reduced ($P < 0.05$), and neuronal degeneration necrosis was reduced. Compared with the LPS + ESK1 group, the LPS + ESK2 group showed an increase in the distance travelled in the central area of the open field experiment and the distance into the open arm of the elevated cross maze experiment ($P < 0.05$), a decrease in IL-6 and TNF- α concentrations ($P < 0.05$), and a reduction in the degree of neuronal damage. **Conclusion** Esketamine ameliorates LPS-induced anxiety-depression-like behavior and neuronal damage in mice by a mechanism that may be related to reduced inflammation.

Key words esketamine; depression; anxiety; inflammation; lipopolysaccharide; neurons