

陈平, 李晓芳, 余颖, 等. 不同饮食模式对 CUMS 诱导的小鼠焦虑抑郁样行为的影响[J]. 华中农业大学学报, 2022, 41(5): 198-205.  
DOI: 10.13300/j.cnki.hnlkxb.2022.05.024

## 不同饮食模式对 CUMS 诱导的小鼠 焦虑抑郁样行为的影响

陈平<sup>1</sup>, 李晓芳<sup>1</sup>, 余颖<sup>1</sup>, 张颖莹<sup>1</sup>, 张家明<sup>1</sup>, 李春美<sup>1,2</sup>, 李凯凯<sup>1,2</sup>

1. 华中农业大学食品科学技术学院, 武汉 430070; 2. 华中农业大学环境食品学教育部重点实验室, 武汉 430070

**摘要** 为探究不同饮食模式对小鼠焦虑抑郁样行为的影响, 采用慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictability mild stress, CUMS)模型, 将 C57BL/6 小鼠随机分为正常饮食组(normal diet, ND)、正常饮食应激组(normal diet stress, NDS)、高脂饮食组(high fat diet, HFD)和高脂饮食应激组(high fat diet stress, HFDS), 对小鼠的行为、体质量、脂质和神经递质等指标进行测定。结果显示, 与 ND 组相比, HFD 组小鼠糖水偏好显著降低, 旷场试验中总运动距离、进入中心区域次数和跨格次数降低, HFDS 组部分行为学指标较 HFD 组更低, 且 HFDS 组部分行为学指标低于 NDS 组; HFD 组体质量、体脂比、总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平最高, CUMS 显著降低高脂饮食和正常饮食小鼠的体脂比、TC 和 TG 水平, 且与 NDS 组相比, 这些脂质指标水平在 HFDS 组更低。结果表明, 高脂饮食易诱导焦虑抑郁样行为, 且高脂饮食会加重 CUMS 诱导的焦虑抑郁样行为, 其机制可能与脂质代谢、中枢神经递质代谢途径有关。

**关键词** 慢性不可预见性温和应激(CUMS); 饮食模式; 行为; 焦虑抑郁; 脂质; 神经递质

**中图分类号** R749.4 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2022)05-0198-08

慢性压力是一个普遍存在的社会健康问题<sup>[1-2]</sup>, 会增加神经精神疾病<sup>[3]</sup>和一些其他慢性疾病(如功能性胃肠道疾病)的发生率<sup>[4]</sup>。有数据显示, 目前全球近 3 亿人承受慢性压力带来的健康困扰, 并且其危害程度还在不断扩大<sup>[5]</sup>。同时, 不同机体对慢性压力的响应不同, 例如肥胖和糖尿病会导致神经和情绪障碍的风险增加, 包括认知能力下降、抑郁、焦虑和痴呆的发病率增加等<sup>[6-8]</sup>。而且, 由于焦虑抑郁情绪导致的社会功能下降, 同时伴随着不健康饮食和缺乏运动<sup>[9-10]</sup>, 精神障碍等慢性疾病患者的肥胖发生率也高于正常人群<sup>[11]</sup>。然而到目前为止, 不同膳食模式对慢性压力诱导的焦虑和抑郁等的影响尚不清楚。本研究通过建立高脂饮食联合慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictability mild stress, CUMS)小鼠模型, 探究小鼠行为、脂质指标和神经递质水平在正常饮食模式和高脂饮食模式中的差异, 旨在阐明不同饮食模式对 CUMS 诱导的小鼠焦虑抑郁样行为形成的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物和分组

雄性 C57BL/6 小鼠购于湖北省疾控中心, 共 40 只, 体质量为(20±2) g。饲养环境为 12 h 的明暗循环, 温度为 24~26 °C, 湿度为 60% 相对湿度, 通风良好, 小鼠自由进食饲料和水。适应性饲养 1 周后, 随机分为对照组的正常饮食组(normal diet, ND)、高脂饮食组(high fat diet, HFD)和应激组的正常饮食应激组(normal diet stress, NDS)、高脂饮食应激组(high fat diet stress, HFDS), 每组各 10 只, 饲养 12 周。ND、NDS 喂食基础饲料, HFD、HFDS 喂食高脂饲料(D12492, 睿迪生物科技(深圳)有限公司)。NDS 和 HFDS 给予慢性不可预测温和应激, 共 12 周。

### 1.2 慢性不可预测温和应激(CUMS)方法

参照 Carter 等<sup>[12]</sup>的应激方法, 经改良后建立本试验的应激方法。应激类型包括禁食 24 h、禁水 24 h、45 °鼠笼倾斜 24 h、潮湿垫料 24 h、水平振荡 5 min、悬尾 3 min、45 °烘箱 5 min、光刺激、空笼 24 h(不放置

收稿日期: 2022-05-09

基金项目: 华中农业大学自主科技创新基金项目(2662020SPPY004)

陈平, E-mail: PingChen980108@webmail.hzau.edu.cn

通信作者: 李凯凯, E-mail: likaikai@mail.hzau.edu.cn

垫料)。每天随机选择1~2种应激,连续3 d 应激类型不重复。

### 1.3 糖水偏好试验

测试之前,小鼠自由饮食24 h,保持小鼠能自由饮用2瓶不同的水,其中一瓶为蒸馏水,另一瓶为1%的蔗糖水。为了防止小鼠对糖水位置有偏爱,在此期间,每隔12 h对调蒸馏水瓶和蔗糖水瓶的位置。此训练结束后,小鼠禁食禁水12 h,蔗糖水瓶和蒸馏水瓶称质量后放到鼠笼上,给予小鼠自由饮水6 h,然后称量2个水瓶质量。根据以下公式计算糖水偏好率:糖水偏好率=(糖水消耗量/总液体消耗量)×100%。

### 1.4 旷场试验

小鼠单独放入敞箱(50 cm×50 cm×40 cm)的中央格中,自由探索5 min。用视频跟踪系统记录小鼠的运动距离、进入中心区域次数、支撑性站立次数等指标。每次试验结束后,用75%的乙醇清洗试验区域。

### 1.5 明暗箱试验

该测试装置为1个(42 cm×21 cm×25 cm)盒子,盒内分为小(1/3)暗室和大(2/3)亮室,1个3 cm高、4 cm宽的受限开口连接2个腔室。小鼠单个放置在有照明的隔间里,并可在2个隔间之间自由移动。用视频跟踪系统记录5 min内小鼠在光室和暗室的停留时间及穿梭次数。试验结束时,及时清理小鼠的排泄物。

### 1.6 高架十字迷宫试验

高架迷宫装置的主体部分由大小相同的2个张开的臂和2个闭合的臂(5 cm×15 cm×35 cm)组成。1个中央开放区域(5 cm×5 cm)连接4个手臂,让小鼠自由地进入每个臂。小鼠被单独地放在中央区域,面对张开的臂,自由探索5 min,视频跟踪系统将小鼠在迷宫中的活动记录下来。为避免前一只小鼠的气味干扰,后一只小鼠测试前,用75%的乙醇清洗除掉小鼠的尿液和粪便。

### 1.7 组织收集

小鼠处死前,对其禁食但不禁水12 h。采用摘除眼球取血的方式取血后,立即颈椎脱臼处死小鼠,打开头颅取脑,并在冰上剥离海马体。打开腹腔,取出肾周脂肪组织、附睾脂肪组织、腹股沟脂肪组织等,称脂肪组织的质量。全血室温静置30 min后,1 300 r/min 4℃离心15 min,用移液枪小心吸取上层血清于干净EP管中备用,用于后续脂质指标及神经递质含量的测定。血清和海马体样本及时放在-80℃冰箱中保存。

### 1.8 理化指标检测

使用试剂盒(A111-1-1, A110-1-1, 南京建成生物

工程研究所)测定血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)含量;按照相应ELISA试剂盒(DB1296-Mu, DB459-Mu, 上海沪鼎生物科技有限公司)操作手册,测定血清和海马体中的5-羟色胺(serotonin, 5-HT)和去甲肾上腺素(nor-epinephrine, NE)含量。组织样本预处理方法如下:称取海马体组织,每10 mg组织加入100 μL的RIPA (RIPA:PMSF=100:1),在冰上裂解30~40 min,然后于12 000 r/min 4℃离心10 min,小心吸取上清,进行测定。

### 1.9 数据分析

数据使用GraphPad Prism version 8和SPSS 25.0进行统计,分别使用Shapiro-Wilk检验和单因素变量方差分析(ANOVA)检验进行正态性和方差齐性检验,数据以“平均值±标准差”表示,当 $P<0.05$ 时,判定数据间有显著性差异。

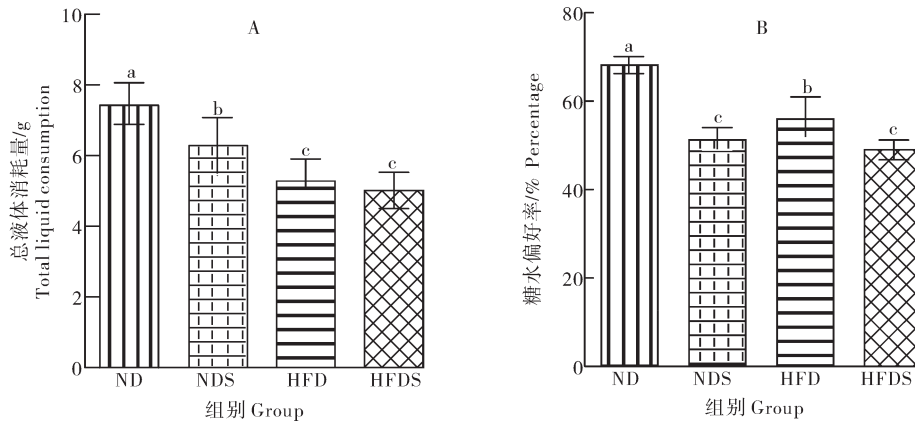
## 2 结果与分析

### 2.1 不同饮食模式下CUMS应激小鼠的糖水偏好情况

如图1所示,饲喂高脂饲料的小鼠(HFD, HFDS)总液体消耗量显著低于饲喂正常饲料的小鼠(ND, NDS)。与ND组相比,HFD组总液体消耗量和糖水偏好率显著降低。且联合CUMS干预后,饲喂高脂饲料小鼠(HFDS)的糖水偏好率更低。这些数据表明,高脂饮食更易诱导抑郁样行为,且联合CUMS会加重这种异常行为。虽然NDS组和HFDS组蔗糖偏好率没有差异,但是HFDS组的总液体消耗量显著低于NDS组,说明HFDS组的蔗糖水消耗量低于NDS组。糖水偏好试验结果表明高脂饮食会加重CUMS诱导的抑郁样行为。

### 2.2 不同饮食模式下CUMS应激小鼠旷场行为

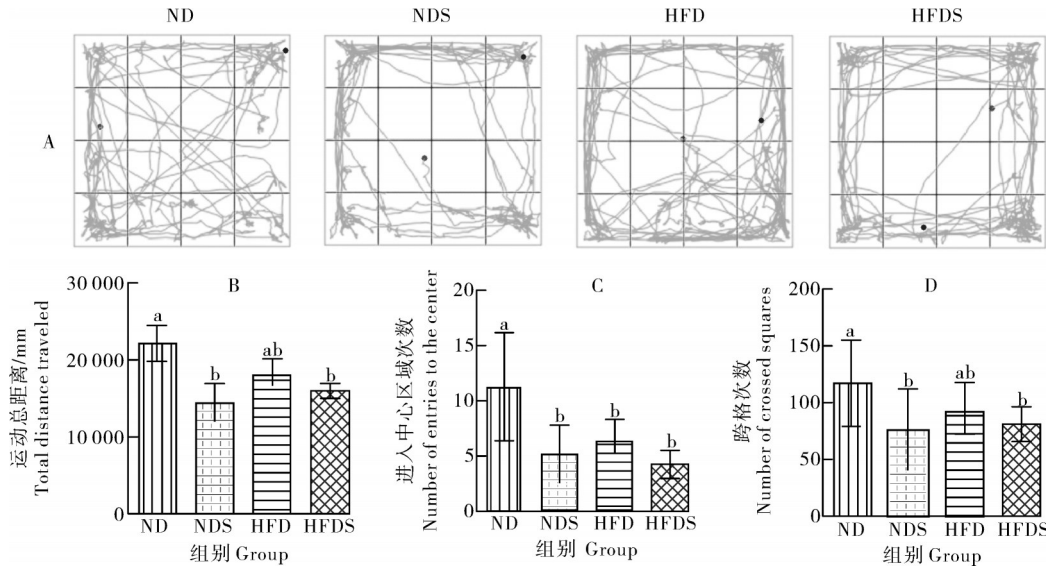
如图2所示,从运动轨迹图(图2A)可以看出,与正常饮食组(ND)相比,高脂饮食组(HFD)和CUMS组(NDS, HFDS)的小鼠更倾向于在周边区域运动。而且,高脂饮食组和CUMS组小鼠在旷场中运动的总距离、进入中心区域次数和跨格次数显著低于正常饮食组。表明高脂饮食和CUMS会显著降低小鼠的运动能力和探索能力。虽然NDS和HFDS组小鼠的旷场行为指标没有显著差异,但是相较HFD组, HFDS组小鼠的运动轨迹更集中于周边区域,且探索和运动能力较弱。旷场试验结果表明,不同饮食模式下,小鼠的运动轨迹表现出明显差异,高脂饮食会加重CUMS应激小鼠的探索运动能力的减少。



A:液体总消耗量;B:糖水偏好率。柱上不同字母表示组间具有显著性差异, $P<0.05$ , $n=6$ 。A: Total liquid consumption; B: Sucrose preference. Different letters in the same graph indicate significant differences,  $P<0.05$ ,  $n=6$ .

图1 糖水偏好试验

Fig.1 Sucrose preference test



A:运动轨迹;B:运动总距离;C:进入中心区域次数;D:跨格次数。柱上不同字母表示组间具有显著性差异, $P<0.05$ , $n=6-8$ 。A: Trajectory diagram; B: Total distance; C: Number of entries to the center; D: Number of crossed squares. Different letters in the same graph indicate significant differences,  $P<0.05$ ,  $n=6-8$ .

图2 旷场试验

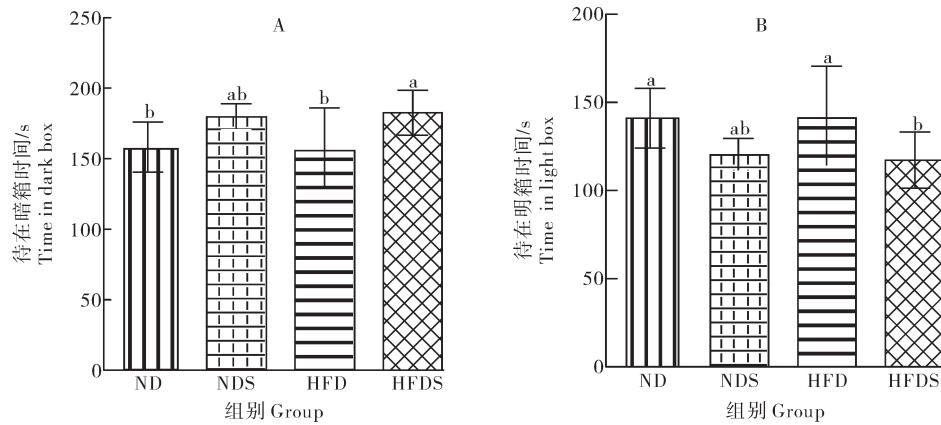
Fig.2 Open field test

2.3 不同饮食模式下CUMS应激小鼠的明暗箱行为

如图3所示,正常饮食组(ND)和高脂饮食组(HFD)小鼠在明室和暗室的停留时间没有差异。施加CUMS后,正常饮食应激组和高脂饮食应激组的小鼠待在暗室的时间增加。与NDS组相比,HFDS组小鼠待在暗室的时间增加,待在明室的时间减少。研究结果表明CUMS会诱导小鼠焦虑样行为的产生,而且不同饮食模式下表现不同,高脂饮食会加重CUMS诱导的焦虑样行为。

2.4 不同饮食模式下CUMS应激小鼠的高架十字迷宫行为

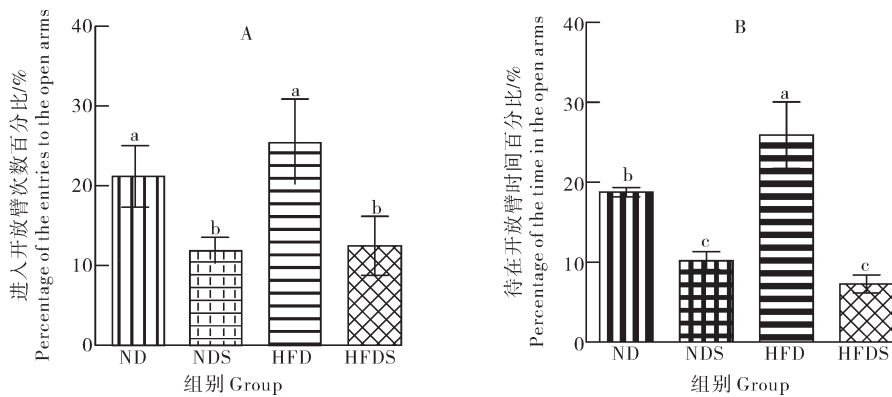
如图4所示,ND组和HFD组小鼠进入开放臂次数的占比无差异,但是HFD组待在开放臂时间的占比高于ND组。无论是正常饮食模式还是高脂肪饮食模式,接受CUMS的小鼠进入开放臂次数和待在开放臂时间都会显著降低。HFDS组待在开放臂时间的占比低于NDS组,但2组之间没有显著性差异。高架十字迷宫试验结果同样表明不同饮食模式小鼠行为存在显著差异,高脂饮食会加重CUMS诱导的



A:待在暗箱时间;B:待在明箱时间。图中不同字母表示组间具有显著性差异( $n=6\sim 8$ ), $P<0.05$ 。A: Time in dark box; B: Time in light box. Different letters in the same graph indicate significant differences,  $P<0.05$ .

图3 明暗箱试验

Fig.3 Light/dark test



A:进入开放臂次数的百分比;B:待在开放臂时间的百分比。图中不同字母表示组间具有显著性差异( $n=6\sim 8$ ), $P<0.05$ 。A: Percentage of the entries to the open arms; B: Percentage of the time in the open arms. Different letters in the same graph indicate significant differences,  $P<0.05$ .

图4 高架十字迷宫试验

Fig.4 Elevated plus maze test

焦虑样行为。

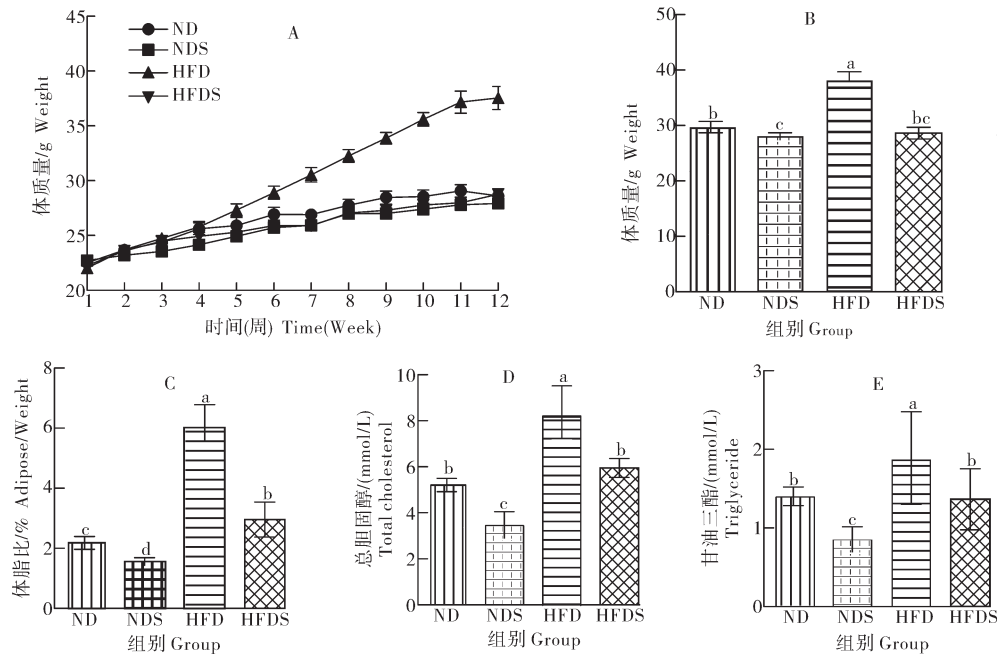
### 2.5 不同饮食模式下CUMS应激小鼠的体质量和脂肪指标变化

小鼠的体质量变化如图5所示。第5周开始,2种饮食模式下慢性应激组和对照组小鼠体质量出现差异。造模结束后,高脂饮食能引起小鼠体质量显著增加,而HFDS组小鼠体质量与饲喂正常饲料的小鼠(ND,NDS)体质量接近,由此可见,即使是在高脂饮食中,慢性应激也会引起小鼠体质量显著下降。第12周时,高脂饮食组(HFD)小鼠的白色脂肪组织占比和体质量最高。2种饮食模式下,CUMS组小鼠(NDS,HFDS)的体质量、体脂率、血清中TC和TG含量较对照组(ND,HFD)显著降低。而且,NDS组的体脂比、TC和TG含量低于HFDS组。这些结果表明CUMS会降低小鼠的体质量和脂肪指标值,这

个趋势在高脂饮食模式组更明显。

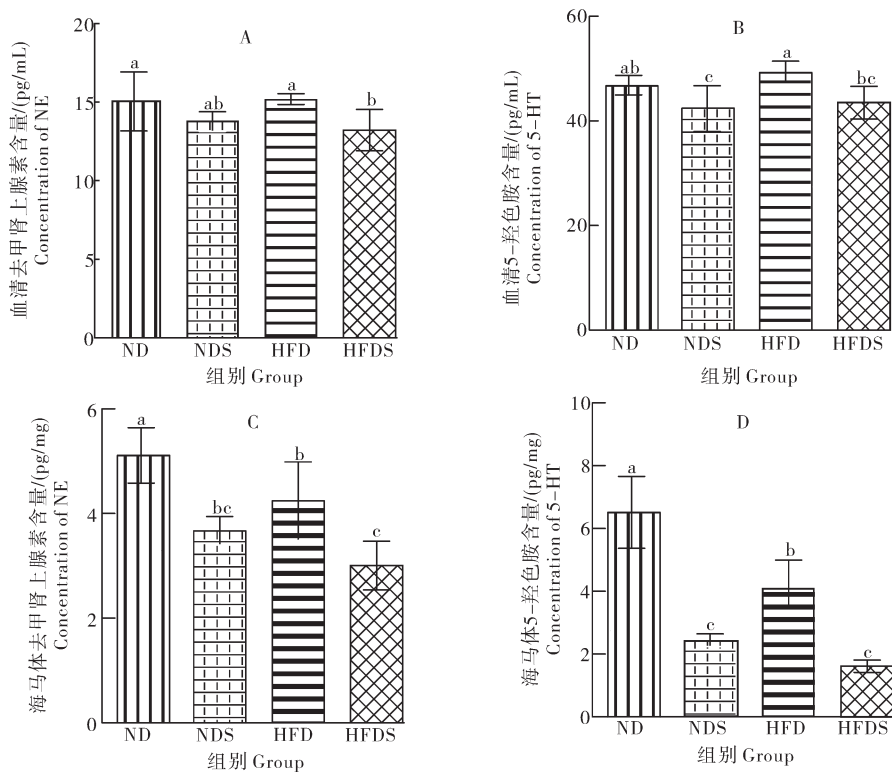
### 2.6 不同饮食模式下CUMS应激小鼠的血清和海马体中5-HT及NE水平

如图6所示,正常饮食组(ND)和高脂饮食组(HFD)的血清中5-HT及NE含量没有差异,但是ND组海马体中5-HT和NE水平显著高于HFD组。与HFD组相比,HFDS组的5-HT和NE水平(血清和海马体)显著降低。与NDS组相比,HFDS组5-HT和NE含量较低。这些数据显示高脂饮食和/或CUMS都会降低海马体5-HT和NE水平,且高脂饮食会加重CUMS诱导的神经递质水平降低。5-HT和NE水平与小鼠焦虑抑郁样行为密切相关,高脂饮食和CUMS可能主要损伤中枢神经递质系统,而不是外周神经系统,进而诱导小鼠焦虑抑郁样行为的发生。



A: 1~12周体重; B: 第12周的体重; C: 体脂比; D: 血清总胆固醇; E: 血清甘油三酯。图中不同字母表示组间具有显著性差异 ( $n=6\sim8$ ),  $P<0.05$ 。A: Body weight; B: Weight at week 12; C: Adipose/Weight; D: TC; E: TG. Different letters in the same graph indicate significant differences,  $P<0.05$ .

图5 小鼠体质量和血脂指标  
Fig.5 Body weight and blood lipids



图中不同字母表示组间具有显著性差异 ( $n=6\sim8$ ),  $P<0.05$ 。Different letters in the same graph indicate significant differences,  $P<0.05$ .

图6 血清(A、B)和海马体(C、D)中的5-羟色胺及去甲肾上腺素含量  
Fig.6 5-HT and NE levels in serum (A, B) and hippocampus (C, D)

### 3 讨论

本研究利用CUMS诱导焦虑抑郁模型,探究了不同饮食模式对小鼠行为、体质量、血脂、单胺类神经递质的影响,揭示了高脂饮食在CUMS诱导的焦虑抑郁样行为的形成过程中的作用。结合行为学试验结果表明,长期高脂饮食易诱导焦虑抑郁样行为的产生,且高脂饮食联合CUMS会加重抑郁样行为。与正常饮食组(ND)相比,高脂饮食组(HFD)小鼠的糖水偏好率、旷场中的运动总距离、进入旷场中心区域次数、跨越格子次数、待在明箱时间和进入开放臂次数显著降低,表明长期高脂饮食会诱导小鼠愉悦感、自发活动和探索能力降低。同样地,黄志惠<sup>[13]</sup>研究发现长期高脂饮食严重损害C57BL/6J小鼠的认知及情绪行为,具体表现为高脂饮食组的成年小鼠在旷场试验中的总运动距离显著降低,糖水偏好试验中总液体消耗量和糖水消耗量显著减少。本研究通过对比NDS组和HFDS组小鼠的行为学指标,发现HFDS组的焦虑抑郁样行为更显著,表明高脂饮食会加重CUMS诱导的焦虑抑郁样行为。类似地,余振<sup>[14]</sup>研究了36%脂肪供能高脂饲料和60%脂肪供能高脂饲料对小鼠抑郁样行为形成的影响,其结果也表明过高供能的高脂饮食能促进抑郁样行为的发生,并且在部分行为学上高脂束缚应激使小鼠抑郁样行为更显著。

脂代谢异常与肥胖、神经精神障碍等代谢紊乱疾病的发展密切相关<sup>[15-16]</sup>。血液指标中经常使用的血清脂质参数有总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)。本研究发现,无论是饲喂正常饲料还是高脂饲料的小鼠,施加CUMS刺激后(NDS和HFDS),血清胆固醇和甘油三酯较对照组(ND和HFD)都会降低。情绪低落导致的食欲降低,可能与低水平的胆固醇和甘油三酯有关<sup>[17]</sup>。类似地,Yagci等<sup>[18]</sup>发现胆固醇和甘油三酯的水平与抑郁、焦虑、自杀意念得分呈负相关。也有研究表明较高的胆固醇水平与异常情绪和行为有关,Apter等<sup>[19]</sup>将青少年的攻击、冲动和自杀行为与高胆固醇水平联系起来,与Yang等<sup>[20]</sup>研究结果相反。此外,本研究中高脂饮食组(HFD)的体脂比、总胆固醇和甘油三酯水平最高,而且行为指标较正常饮食组(ND)低,这些数据表明高脂饮食易诱导焦虑抑郁行为可能与高脂质水平有关。已经有研究发现小鼠的行为与海马体和下丘脑的瘦素受体蛋白水平有显著的相关性,即瘦素受体蛋白水平与糖

水偏好率成正相关。而且,与正常饮食应激组(NDS)相比,高脂饮食应激组(HFDS)小鼠的体脂比、TC和TG水平较高。Gao等<sup>[21]</sup>发现葛根素可通过修复TLR4介导的炎症损伤和磷脂代谢紊乱,减轻高脂饮食联合CUMS诱导的抑郁样行为。Zhang等<sup>[22]</sup>建立三叉神经痛大鼠模型,评估姜黄素抗抑郁特性和血清标志物的关系,发现姜黄素可能通过调节醚脂质代谢和甘油磷脂代谢通路来改善慢性疼痛诱导的抑郁。这些研究结果都提示血脂水平的改变可能在焦虑-抑郁症与饮食结构的关系中起重要作用,可为治疗不同饮食个体的焦虑抑郁症提供新的方向。

单胺类神经递质,例如5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素等,直接或间接参与调节人的情绪,其功能障碍与焦虑抑郁等精神障碍疾病有关<sup>[23-24]</sup>。本研究将高脂饮食和CUMS联合起来,研究了单胺类神经递质(5-HT, NE)在高脂饮食联合CUMS小鼠模型中的水平变化。与正常饮食组(ND)相比,高脂饮食组(HFD)的血清中5-HT和NE含量无显著差异,但海马体中神经递质水平显著降低。而且,与NDS组相比,HFDS组小鼠海马体内神经递质水平较低。证明不同饮食模式对CUMS的响应程度不同,高脂饮食会加重CUMS诱导的焦虑和抑郁。同时也说明焦虑抑郁样行为主要影响中枢神经递质能,对外周神经递质能影响较小。而且这些单胺类神经递质(5-HT、NE)无法透过血脑屏障,其合成的前体物质可以通过饮食等方式获取,当中枢神经递质系统受损时,外周神经递质系统通过负反馈调节合成和转运大量前体物质来调节机体神经递质系统,故外周神经递质含量差异较小。已有研究表明调节中枢神经递质系统是减轻焦虑、抑郁等心理障碍的有效途径<sup>[25-27]</sup>。此外,目前的研究也证实高脂饮食引起的代谢紊乱损害小鼠单胺类神经递质功能,进而诱导焦虑抑郁样行为<sup>[28-29]</sup>。已经有大量研究表明饮食模式或/和营养成分可以通过干涉单胺类神经递质代谢和肠道菌群来诱发或缓解焦虑抑郁<sup>[30-31]</sup>。

综上所述,高脂饮食更易诱导焦虑抑郁样行为的形成,且高脂肪饮食会加重CUMS诱导的焦虑抑郁样行为。不同饮食模式在CUMS诱导的小鼠焦虑抑郁样行为形成中的作用可能与脂质代谢、单胺类神经递质代谢途径有关,但是其具体机制仍待进一步研究。

## 参考文献 References

- [1] FAN L B, BLUMENTHAL J A, WATKINS L L, et al. Work and home stress: associations with anxiety and depression symptoms[J]. *Occupational medicine*, 2015, 65(2): 110-116.
- [2] HUA J W, LE SCANFF C, LARUE J, et al. Global stress response during a social stress test: impact of alexithymia and its subfactors[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 50: 53-61.
- [3] EVANS M, ANTONY J, GUTHRIE N, et al. A randomized double-blind, placebo controlled, four-arm parallel study investigating the effect of a broad-spectrum wellness beverage on mood state in healthy, moderately stressed adults [J]. *Journal of the American college of nutrition*, 2018, 37(3): 234-242.
- [4] MOLONEY R D, JOHNSON A C, MAHONY S M, et al. Stress and the *Microbiota*-gut-brain axis in visceral pain: relevance to irritable bowel syndrome[J]. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2016, 22(2): 102-117.
- [5] KUPFER D J, FRANK E, PHILLIPS M L. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives [J]. *The lancet*, 2012, 379(9820): 1045-1055.
- [6] RIEDERER P, KORCZYN A D, ALI S S, et al. The diabetic brain and cognition[J]. *Journal of neural transmission*, 2017, 124(11): 1431-1454.
- [7] SANDERLIN A H, TODEM D, BOZOKI A C. Obesity and comorbid conditions are associated with specific neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment [J/OL]. *Frontiers in aging neuroscience*, 2017, 9: 164 [2022-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28611655/>. DOI: 10.3389/fnagi. 2017.00164. eCollection 2017.
- [8] 李田园, 潘琦, 张梅, 等. 应用医院用焦虑抑郁量表探讨住院2型糖尿病患者焦虑抑郁的发生风险[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(9): 671-676. LI T Y, PAN Q, ZHANG M, et al. The incidence and influences of anxiety and depression in inpatients with type 2 diabetes mellitus based on hospital anxiety and depression scale[J]. *Chinese journal of diabetes*, 2019, 27(9): 671-676 (in Chinese with English abstract).
- [9] ÇELİK INCE S, PARTLAK GÜNÜŞEN N. The views and habits of the individuals with mental illness about physical activity and nutrition[J]. *Perspectives in psychiatric care*, 2018, 54(4): 586-595.
- [10] FORSYTH A, DEANE F P, WILLIAMS P. A lifestyle intervention for primary care patients with depression and anxiety: a randomised controlled trial [J]. *Psychiatry research*, 2015, 230(2): 537-544.
- [11] BREYMEYER K L, LAMPE J W, MCGREGOR B A, et al. Subjective mood and energy levels of healthy weight and overweight/obese healthy adults on high-and low-glycemic load experimental diets[J]. *Appetite*, 2016, 107: 253-259.
- [12] PAPP M, WILLNER P, MUSCAT R. An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress[J]. *Psychopharmacology*, 1991, 104(2): 255-259.
- [13] 黄志惠. 长期高脂饮食对C57BL/6J小鼠认知/情绪行为的影响及其炎症机制探索[D]. 南京: 东南大学, 2020. HUANG Z H. The effects of long-term high fat diet on cognitive and emotional function in C57BL/6J mice and related mechanisms [D]. Nanjing: Southeast University, 2020 (in Chinese with English abstract).
- [14] 余振. 高脂饮食在小鼠抑郁样行为形成过程中的作用[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2020. YU Z. The role of high-fat diet in the development of depressive-like behavior in mice [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2020 (in Chinese with English abstract).
- [15] FERNANDES M F, MUTCH D M, LERI F. The relationship between fatty acids and different depression-related brain regions, and their potential role as biomarkers of response to antidepressants [J/OL]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 298 [2022-05-09]. <https://doi.org/10.3390/nu9030298>.
- [16] ILOH G U P, IKWUDINMA A O, OBIEGBU N P. Obesity and its cardio-metabolic co-morbidities among adult nigerians in a primary care clinic of a tertiary hospital in south-eastern, Nigeria [J]. *Journal of family medicine and primary care*, 2013, 2(1): 20-26.
- [17] ZHANG S F, CHEN H M, XIONG J N, et al. Comparison of cognitive impairments with lipid profiles and inflammatory biomarkers in unipolar and bipolar depression [J]. *Journal of psychiatric research*, 2022, 150: 300-306.
- [18] YAGCI I, AVCI S. Biochemical predictors in presentations to the emergency department after a suicide attempt [J]. *Bratislavské lekárske listy*, 2021, 122(3): 224-229.
- [19] APTER A, LAUFER N, BAR-SEVER M, et al. Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression, and depression in adolescent psychiatric inpatients [J]. *Biological psychiatry*, 1999, 46(4): 532-541.
- [20] YANG J L, LIU D X, JIANG H, et al. The effects of high-fat-diet combined with chronic unpredictable mild stress on depression-like behavior and leptin/LepRb in male rats [J/OL]. *Scientific reports*, 2016, 6: 35239 [2022-05-09]. <https://doi.org/10.1038/srep35239>.
- [21] GAO L N, YAN M C, ZHOU L R, et al. Puerarin alleviates depression-like behavior induced by high-fat diet combined with chronic unpredictable mild stress via repairing TLR4-induced inflammatory damages and phospholipid metabolism disorders [J/OL]. *Frontiers in pharmacology*, 2021, 12: 767333 [2022-05-09]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.767333>.
- [22] ZHANG L, MA Z J, WU Z, et al. Curcumin improves chronic pain induced depression through regulating serum metabolomics in a rat model of trigeminal neuralgia [J]. *Journal of pain research*, 2020, 13: 3479-3492.
- [23] HAENISCH B, BÖNISCH H. Depression and antidepressants: insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters [J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2011, 129(3): 352-368.
- [24] QIAO Y J, ZHAO J B, LI C, et al. Effect of combined chronic predictable and unpredictable stress on depression-like symptoms in mice [J/OL]. *Annals of translational medicine*, 2020, 8(15): 942 [2022-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32953742/>. DOI: 10.21037/atm-20-5168.
- [25] QIU Z K, ZHONG D S, HE J L, et al. The anxiolytic-like effects of puerarin are associated with the changes of monoaminergic neurotransmitters and biosynthesis of allopregnanolone in the brain [J]. *Metabolic brain disease*, 2018, 33(1): 167-175.

- [26] SUN X L, ZHANG T W, ZHAO Y, et al. Panaxynol attenuates CUMS-induced anxiety and depressive-like behaviors *via* regulating neurotransmitters, synapses and the HPA axis in mice [J]. *Food & function*, 2020, 11(2):1235-1244.
- [27] MA J, WANG F, YANG J Y, et al. Xiaochaihutang attenuates depressive/anxiety-like behaviors of social isolation-reared mice by regulating monoaminergic system, neurogenesis and BDNF expression[J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2017, 208:94-104.
- [28] ZEMDEGS J, QUESSEVEUR G, JARRIAULT D, et al. High-fat diet-induced metabolic disorders impairs 5-HT function and anxiety-like behavior in mice[J]. *British journal of pharmacology*, 2016, 173(13):2095-2110.
- [29] KIM M, BAE S, LIM K M. Impact of high fat diet-induced obesity on the plasma levels of monoamine neurotransmitters in C57BL/6 mice [J]. *Biomolecules & therapeutics*, 2013, 21(6):476-480.
- [30] ADAN R A H, VAN DER BEEK E M, BUITELAAR J K, et al. Nutritional psychiatry: towards improving mental health by what you eat [J]. *European neuropsychopharmacology*, 2019, 29(12):1321-1332.
- [31] MURAKAMI T, FURUSE M. The impact of taurine- and beta-alanine-supplemented diets on behavioral and neurochemical parameters in mice: antidepressant versus anxiolytic-like effects [J]. *Amino acids*, 2010, 39(2):427-434.

## Effects of different dietary patterns on anxiety and depression-like behavior induced by CUMS in mice

CHEN Ping<sup>1</sup>, LI Xiaofang<sup>1</sup>, YU Ying<sup>1</sup>, ZHANG Yingying<sup>1</sup>, ZHANG Jiaming<sup>1</sup>, LI Chunmei<sup>1,2</sup>, LI Kaikai<sup>1,2</sup>

1. College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China;

2. Key Laboratory of Environment Correlative Dietology, Ministry of Education,

Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China

**Abstract** Chronic unpredictability mild stress (CUMS) model was used to investigate the effects of different dietary patterns on anxiety and depression-like behaviors in mice. C57BL/6 mice were randomly divided into normal diet group (ND), normal diet stress group (NDS), high fat diet group (HFD) and high fat diet stress group (HFDS). The behavior, body weight, lipid profiles and neurotransmitters of mice were measured. The results showed that compared with the ND group, the sucrose preference of HFD group was significantly decreased, and the total movement distance, the number of entering the central area and the number of crossing squares were decreased in the open field test. Some behavioral indexes of HFDS group were lower than those of HFD group, and some behavioral indexes in HFDS group were lower than those in NDS group. The body weight, adipose/weight, TC and TG levels of HFD group were higher than those of the other groups, and CUMS significantly reduced the adipose/weight, TC and TG levels of the high-fat diet and normal diet mice, and these lipid indexes were lower in HFDS group than in NDS group. The contents of 5-HT and NE in HFD group were lower than those in ND group. CUMS significantly decreased the levels of 5-HT and NE in serum and hippocampus of high-fat diet and normal diet mice, and the levels of neurotransmitters in HFDS group were lower than that in NDS group. The results suggested that high-fat diet can easily induce anxiety and depression-like behaviors, and aggravate CUMS-induced anxiety and depression behaviors, which may be related to lipid metabolism and central neurotransmitter metabolism pathways.

**Keywords** chronic unpredictability mild stress (CUMS); dietary pattern; behavior; anxiety and depression; lipid; neurotransmitters

(责任编辑:边书京)