

人参-玉竹药对改善抑郁伴认知障碍机制研究

曹佳璐, 张华宇, 郑冰元, 刘 倩, 梁 可*, 乔 铁*

(辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032)

【摘要】目的 通过分析人参-玉竹药对对抑郁大鼠海马 PI3K、ICAM-1、MCP-1 表达的影响, 研究人参-玉竹药对改善抑郁症认知障碍的作用机制。**方法** 50 只雄性 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、西药组、人参-玉竹高、低剂量组。慢性不可预见性温和应激(CUMS)方法建立大鼠抑郁模型 21 d。西药组大鼠予灌胃盐酸氟西汀, 人参-玉竹高、低剂量组大鼠予人参-玉竹提取液, 共 14 d。旷场实验评估大鼠抑郁行为; HE 染色观察大鼠海马细胞形态; 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测大鼠海马 DA、5-HT 含量; PCR 法检测大鼠海马组织 ICAM-1 mRNA 水平; 免疫组化法测大鼠海马组织 NF- κ B、MCP-1 蛋白表达水平; 蛋白免疫印迹法(WB)检测大鼠海马组织 PI3K 蛋白相对表达。**结果** 给药 14 d 后, 与模型组相比, 人参-玉竹药对组大鼠总移动距离和移动平均速度显著升高, 海马区 DA、5-HT 含量水平上调, PI3K 蛋白相对表达量显著升高, NF- κ B、MCP-1 蛋白表达显著降低, ICAM-1 水平下降, 人参-玉竹药对组对以上指标均有改善作用。**结论** 人参-玉竹药对可改善 CUMS 大鼠抑郁行为及伴发认知障碍, 其发挥抗抑郁作用的机制可能与调控海马区促炎因子的释放及表达有关。

【关键词】 抑郁症; 认知障碍; 人参; 玉竹; 药对; 海马区

DOI 标识: doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2024.13.06

【中图分类号】R285.5 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-0805(2024)13-2939-07

抑郁症(Depression)是一种对公共健康造成重大威胁的精神类疾病, 其发病率高, 持续期长、不易治愈且易复发^[1,2], 根据世界卫生组织(WHO)最新数据显示, 全球有超过十亿的人口正在受到精神疾病的侵扰。中国精神卫生调查显示, 我国成年人的终身抑郁症发生率达到 6.8%^[3]。认知障碍作为抑郁症的持续症状和影响抑郁预后的消极因素^[4], 其持续时间占到抑郁症总发作时间的 85%~94%^[5], 从认知问题、精力不足和睡眠问题等各个方面都限制患者的功能并严重影响其生活质量, 故而解决抑郁症认知障碍成为当下亟待解决的难题。

海马体作为关键的中枢神经系统组织, 对于学习、记忆及情感至关重要, 其损伤或能解释抑郁和认知缺陷之间的关联^[6]。脑神经影像发现, 抑郁患者的大脑皮层和海马区会发生广泛的萎缩^[7], 并可能会引发糖皮质激素级联反应, 进而导致海马神经元的凋亡和神经活性减弱, 从而增加抑郁症个体认知衰退的风险^[8]。然而, 关于抑郁症患者认知受损的机制尚未完全明确。有研究发现, 炎症反应是其中一项重要作用机制, NF- κ B 通路一直是公认的促进炎症信号传导的主要路径^[9], 此外, 认知障碍的产生与 PI3K 信号通路被抑制损害中枢神经元和海马干细胞的功能有关^[10]。因此, PI3K 及炎症因子的释放与表达可能对抑郁症认知障

碍的发生发展有调控作用。

人参为中医临床治疗抑郁疾病常用的药食同源类中药^[11], 且现代药理实验也证明其成分人参皂苷 Rg1 对抑郁症有明显改善作用^[12]、拟人参皂苷 F11 能够明显改善小鼠的认知障碍^[13]。玉竹有滋养镇静神经的作用^[14], 其主要成分黄精总皂苷对抑郁患者老年性痴呆相关疾病方面有明显改善^[15]。山东名中医王中琳教授常用人参-玉竹药对辨证治疗抑郁症, 气阴并补, 二者一阴一阳, 固其本则邪易散, 可起益气养阴、安神益智、调气活血通脉之功, 且无补滞滋腻之弊。两者配伍协同增效, 且中药药对治疗具有副作用小、靶点多等优势^[16], 但有关人参-玉竹药对治疗抑郁症认知障碍的研究较少。因此, 本实验建立了慢性不可预见性温和应激(CUMS)大鼠抑郁模型, 通过对大鼠行为学及 PI3K、NF- κ B、MCP-1、ICAM-1 指标的检测, 进一步挖掘人参-玉竹药对抗抑郁作用及治疗认知障碍的可能潜在的机制, 亦为临床遣方用药提供一定参考。

1 材料与仪器

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 50 只, 8 周龄, 体质量(200±20) g, 由辽宁长生生物技术股份有限公司提供, 生产许可证号: SCXK(辽)2020-0001。

收稿日期: 2024-03-16; 修订日期: 2024-09-30

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目(2021MD703843); 辽宁省高等学校创新人才支持计划(LR2019039);

辽宁省自然科学基金(2024-BS-135);

作者简介: 曹佳璐(1998-), 女(汉族), 辽宁营口人, 辽宁中医药大学在读硕士研究生, 学士学位, 主要从事方剂配伍规律研究工作。

*通讯作者简介: 乔 铁(1976-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 辽宁中医药大学研究员, 博士学位, 主要从事方剂配伍规律研究工作。

*通讯作者简介: 梁 可(1986-), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 辽宁中医药大学高级实验师, 博士学位, 主要从事中药药效物质基础和作用机制研究工作。

1.2 药物与试剂

人参和玉竹购于北京同仁堂股份有限公司(批号为 20220819, 20220828), 盐酸氟西汀胶囊购于礼来苏州制药有限公司(批号为 22273A)。ELISA 试剂盒(上海广锐生物科技有限公司); 大鼠 5-HT 试剂盒(ER3460), 大鼠 DA 试剂盒(ER2776)。免疫组化试剂盒(英国 abcam 公司); Anti-NF- κ B antibody(ab16502); Anti-MCP1 antibody(ab7202)。PCR 试剂盒(日本 Takara 公司); PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser(RR047A), TB Green Premix Ex Taq II (Tli RNaseH Plus)(RR820A), PI3K 抗体(Santa Cruz, sc-365290), β -actin 内参(Affinity, AF7018)。

1.3 仪器

组织研磨仪(型号: CK1000D, Thmorgan 公司); 动物运动轨迹跟踪系统(荷兰 NOLDUS); 台式多功能冷冻高速离心机(型号: Stratos, Thermo scientific 公司); 酶标仪(型号: Multiskan FC, Thermo Fisher 公司); 电泳仪(Thermo Electron Corp, EC250-90), 切片机(莱卡石蜡切片机)。以上设备由辽宁中医药大学中医药创新工程技术中心提供。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

50 只大鼠随机分为空白组、模型组、西药组、人参-玉竹高剂量组、人参-玉竹低剂量组, 每组 10 只。适应性饲养 7 d。空白组大鼠 5 只 1 笼群养, 自由进食饮水, 不给任何刺激。模型组、西药组和人参-玉竹高、低剂量组都使用慢性不可预知性温和刺激的经典造模方式^[17], 每日随机安排两种刺激方式, 其中包括: 4℃冷水游泳 5 min、潮湿垫料 24 h、禁食 24 h、鼠笼倾斜 45° 24 h、夹尾刺激 2 min、昼夜颠倒 24 h、热刺激 5 min、陌生异物刺激 24 h。两种刺激不连续出现, 造模共持续 21 d。

确定模型成功后, 西药组大鼠给予氟西汀 2.10 mg·kg⁻¹, 人参-玉竹高剂量组、人参-玉竹低剂量组大鼠分别给予人参-玉竹提取液 17.01 g·kg⁻¹、1.89 g·kg⁻¹, 模型组和空白组大鼠给予等量生理盐水, 共 14 d。给药浓度源于张宏等^[18]灌胃给药量公式和《中国药典》2020 年版及临床用药经验, 确定成人日服人参-玉竹药对量各 9 g, 1:1 配比比例, 高剂量组为成人标准剂量的 9 倍, 低剂量组为成人标准剂量, 根据人与大鼠等效剂量换算公式为人: 大鼠=1:6 可得。

2.2 行为学测试

2.2.1 体质量检测

适应性饲养后, 于实验的第 1 天、第 7 天、第 14 天、第 21 天、第 28 天、第 35 天分别观察各组大鼠的体质量变化。

2.2.2 旷场实验

造模结束后进行旷场实验。实验场所为 100 cm × 100 cm 的黑色敞箱, 将大鼠缓慢地放进方格中央处, 顶部摄像机对其 5 min 行走总路程、平均速度等进行检测。每测试完 1 只大鼠后, 清理箱内大鼠遗留下的粪便和尿液, 试验后采集的轨迹和数据用 EthoVision XT 13 软件处理。

2.3 取材

末次给药后大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉(300 mg/kg), 腹主动脉取血后, 于超净工作台上进行取脑工作, 将取出的大脑放置于冰盒上, 按照大脑定位图谱, 快速将海马分离, 放置于冻存管中, -80℃冰箱保存备用。

2.4 HE 染色检测脑组织病理变化

取 4% 多聚甲醛固定的脑组织, 石蜡包埋, 切片(厚 4 mm)后进行染色。脱蜡、复水、苏木素染色、盐酸乙醇分伊红复染、无水乙醇脱水、二甲苯透明, 中性树脂封片。玻片晾干后, 显微镜下观察各组大鼠脑组织病理变化。

2.5 免疫组化染色检测各组大鼠海马 NF- κ B、MCP-1 表达水平

常规石蜡切片, 脱蜡复水, 玻片 37℃封闭 1 h。封闭结束后, 将 1:200 稀释的兔抗 NF- κ B、MCP-1 分别滴加到样本上, 孵育 4℃过夜。PBS 溶液洗涤 5 min 3 次, 加二抗孵育, 室温下 2 h。DAB 显色剂显色 5~10 min。苏木素复染色 5~10 s, 自来水冲洗反蓝 10 min。采用 Image-Pro Plus 7.0 图像分析系统对获得的图像进行定量分析, 依据积分光密度值(OD)/像素面积(Area)计算样本平均吸光度值。

2.6 Elisa 法检测各组大鼠海马组织中 5-HT、DA 的含量

冰箱中取出大鼠海马组织, 3000 r/min 离心 20 min(离心半径为 16 cm, 下同)后收集上清液。按 Elisa 试剂盒操作稀释标准品、加样、温育洗涤, 加入酶标试剂, 再次温育洗涤。加入显色剂 37℃避光显色 10 min, 终止反应后 450 nm 波长测量各孔的吸光度值。绘制标准曲线, 计算样品浓度。

2.7 Western blot 法检测大鼠海马组织中 PI3K 蛋白表达

取大鼠海马组织加入 RIPA 裂解液 1 mL 裂解, BCA 法检测蛋白浓度后, 变性, 待冷却至室温后使用。蛋白样品进行凝胶电泳后转膜, 加一抗 4℃孵育过夜, HRP 偶联的二抗室温孵育 1 h, 加入 TBST 洗涤; 按说明书配置发光液, 凝胶成像软件进行显影, 通过 Image J 软件分析条带的灰度值, 以目的蛋白与内参 β -actin 蛋白灰度值的比值作为目的蛋白的相对表达量。

2.8 RT-PCR 法检测各组大鼠海马 ICAM-1 mRNA

Trizol 法提取海马 RNA,使用 Nano prop 2000 测定 OD 值,根据逆转录说明书流程操作,将 mRNA 逆转录为 cDNA,按照 Takara 说明书设置反应参数,95℃ 预变性 30 s,95℃ 变性 5 s,60℃ 退火延伸 30 s,共 40 个循环。连续检测并记录扩增曲线,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目标蛋白 mRNA 的相对表达量。引物由日本 Takara 公司合成。引物序列见表 1。

表 1 RT-PCR 引物序列

Gene	Primer	Sequences(5' to 3')
β -actin	F	ACAACCTTCTTGCAGCTCCTC
	R	CTGACCCATACCCACCATCAC
ICAM-1	F	CGGTGCTCAGGTATCCATCC
	R	GGGAAGTACCCGTGTGAGGTG

表 2 人参-玉竹药对对抑郁大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天	第 35 天
空白组	250.74 ± 10.08	308.69 ± 21.33	362.413 ± 14.10	373.98 ± 22.40	390.43 ± 30.26	413.93 ± 41.84
模型组	251.03 ± 11.85	247.15 ± 12.88 **	235.33 ± 21.69 **	223.15 ± 13.35 **	237.85 ± 3.77 **	253.75 ± 7.78 **
西药组	251.97 ± 6.51	246.44 ± 5.11 **	235.37 ± 24.59 **	250.50 ± 12.80 **	287.74 ± 8.79 **	332.51 ± 21.76 **
人参-玉竹高剂量组	249.80 ± 7.36	239.42 ± 9.88 **	230.41 ± 1.13 **	248.98 ± 7.21 **	285.27 ± 30.01 **	321.10 ± 29.41 **
人参-玉竹低剂量组	250.06 ± 5.13	241.30 ± 3.72 **	233.00 ± 10.18 **	246.67 ± 9.42 **	258.94 ± 11.49 **	288.09 ± 14.56 **

与空白组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ** $P < 0.01$; $n = 10$

3.2 行为学结果

3.2.1 人参-玉竹药对对抑郁大鼠中央区停留时间及运动距离的影响

与空白组相比,模型组大鼠中央区停留时间、穿越中央区次数及运动距离显著减少。与模型组相比,西药组、人参-玉竹高剂量组和人参-玉竹低剂量组小鼠中央区停留时间显著增加。见表 3、图 1。

表 3 人参-玉竹药对对抑郁大鼠中央区停留时间及运动距离的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	平均速度 /cm · s ⁻¹	总移动距离 /cm
空白组	—	7.16 ± 0.51	2231.52 ± 51.29
模型组	—	3.96 ± 0.17 *	1174.13 ± 12.31 *
西药组	0.0021	6.54 ± 0.69 **	1939.96 ± 109.75 **
人参-玉竹高剂量组	17.01	6.02 ± 0.21 **	1907.56 ± 145.04 **
人参-玉竹低剂量组	1.89	4.34 ± 0.49 *	1298.67 ± 46.92 *

与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; $n = 10$

3.2.2 HE 染色观察大鼠海马神经元形态结果

100 倍显微镜下观察海马区形体变化,空白组神经元细胞结构正常,细胞圆润丰满,细胞核清楚,细胞间排列整齐;模型组神经元细胞数量明显减少,体积也变小,

2.9 统计学方法

采用 Graphpad Prism 9.5.1 统计学软件进行处理,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 表示组间差异有统计学意义。

3 结果

3.1 人参-玉竹药对对抑郁大鼠体质量的影响

21 d 造模后,除空白组外各组大鼠体质量均显著低于空白组($P < 0.01$),显示造模成功。药物治疗后,西药组、人参-玉竹各剂量组大鼠体质量相较于模型组有显著增长($P < 0.01$),此表现说明人参-玉竹药对可改善抑郁大鼠体质量降低现象。见表 2。

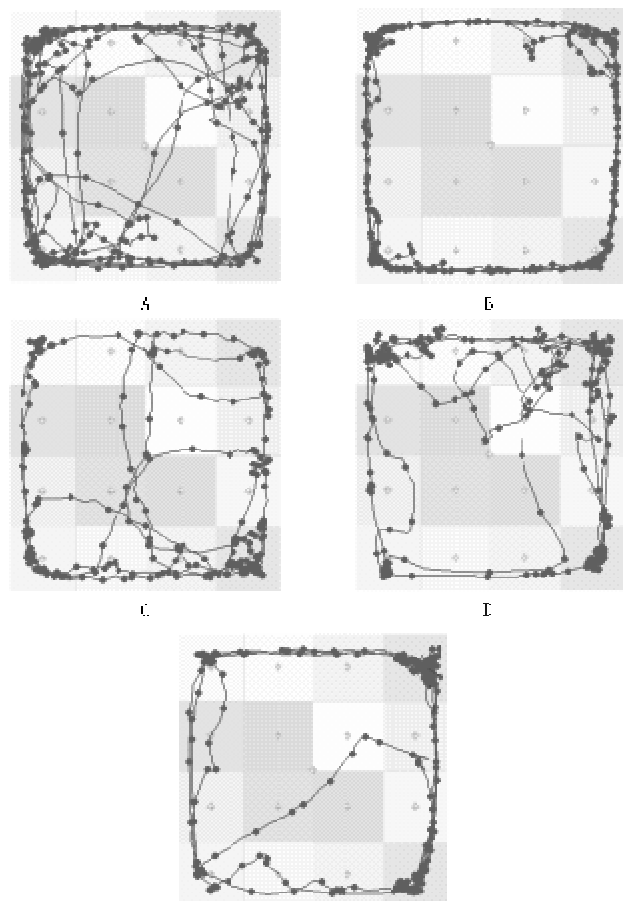
部分细胞核仁模糊不清,且排列松散不规则;人参-玉竹各剂量组和西药组海马区神经元细胞病理改变与模型组相比均有不同程度上的改善,其中西药组和人参-玉竹高剂量组的改变更为明显。见图 2。

3.3 人参-玉竹药对对抑郁大鼠海马 MCP-1、NF- κ B 蛋白表达的影响

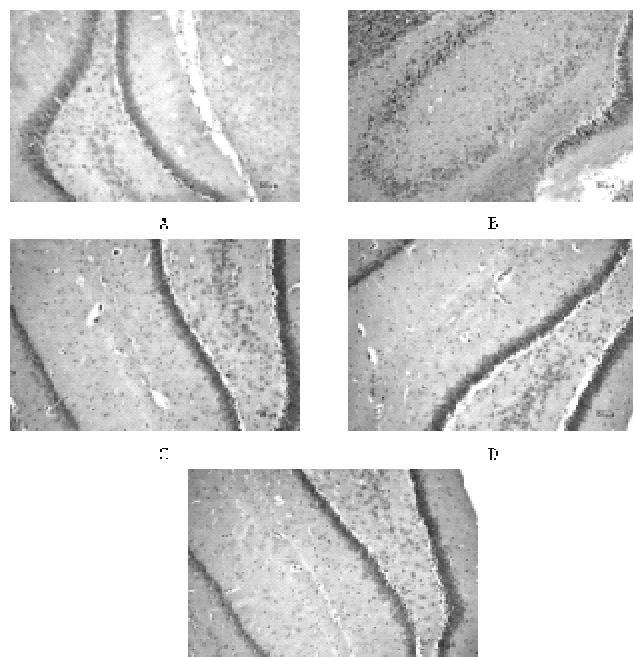
见图 3、图 4 及表 4。模型组大鼠海马区神经元细胞排列稀疏,不规则,MCP-1 及 NF- κ B 表达显著高于空白组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。西药组和人参-玉竹高剂量组大鼠海马区神经元细胞排列相对整齐、规则,且西药组大鼠海马区 MCP-1 阳性表达率显著低于模型组($P < 0.05$),人参-玉竹高、低剂量组阳性表达率虽低于模型组,但其差异无统计学意义。西药组和人参-玉竹高剂量组大鼠海马区 NF- κ B 表达显著低于模型组($P < 0.05$, $P < 0.01$),但人参-玉竹低剂量组阳性表达率无统计学意义。

3.4 人参-玉竹药对对抑郁型大鼠海马 5-HT、DA 含量的影响

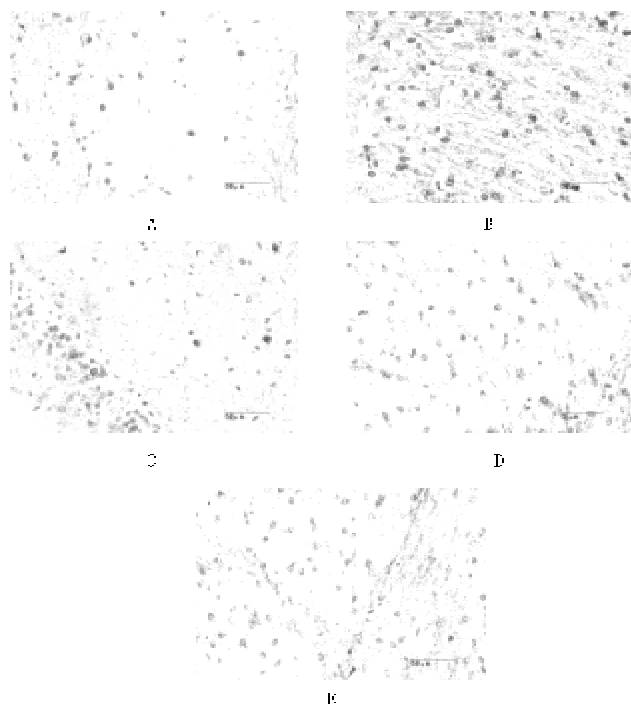
与空白组相比,模型组大鼠 5-HT、DA 含量均显著减少($P < 0.01$);与模型组相比,各给药组大鼠海马 5-HT、DA 的含量均增加,西药组、人参-玉竹低、高剂量组大鼠 DA 含量均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 5。



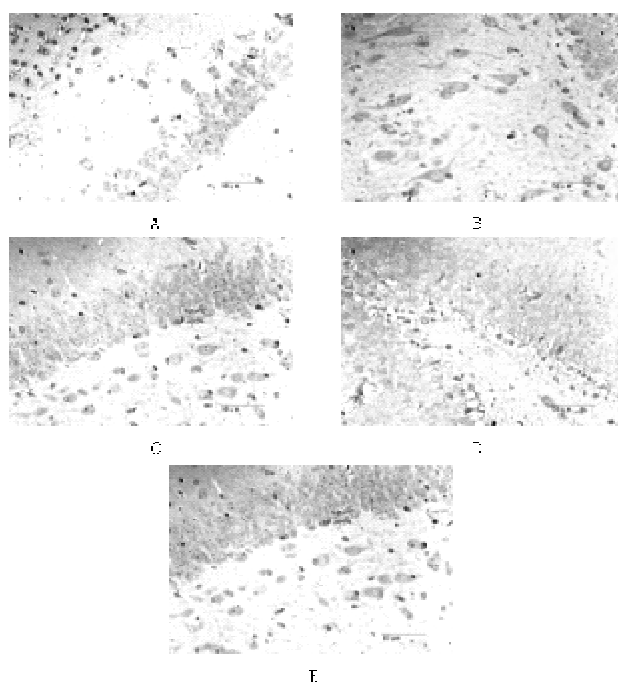
A. 空白组 B. 模型组 C. 西药组
D. 人参玉竹高剂量组 E. 人参玉竹低剂量组
图 1 各组大鼠运动轨迹图 ($\bar{x} \pm s, n=10$)



A. 空白组 B. 模型组 C. 西药组
D. 人参玉竹高剂量组 E. 人参玉竹低剂量组
图 2 各组大鼠海马神经元形态图 (HE, 100 ×)



A. 空白组 B. 模型组 C. 西药组
D. 人参玉竹高剂量组 E. 人参玉竹低剂量组
图 3 人参-玉竹药对抑郁大鼠海马 MCP-1 蛋白表达的影响
(免疫组化法, 50 ×)



A. 空白组 B. 模型组 C. 西药组
D. 人参玉竹高剂量组 E. 人参玉竹低剂量组
图 4 人参-玉竹药对抑郁大鼠海马 NF-κB 蛋白表达的影响
(免疫组化法, 40 ×)

3.5 人参-玉竹药对抑郁大鼠海马 PT3K 蛋白表达的影响

与空白组相比,模型组海马 PT3K 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$);与模型组相比,西药组、人参-玉竹高剂

量组 PI3K 蛋白表达均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), 人参-玉竹低剂量组差异无统计学意义。见图 5 及表 6。

表 4 人参-玉竹药对对抑郁大鼠海马 MCP-1、NF- κ B 阳性表达率的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	MCP-1	NF- κ B
空白组	0.108 $\pm$ 0.010	0.140 $\pm$ 0.027
模型组	0.142 $\pm$ 0.006 [*]	0.213 $\pm$ 0.010 ^{**}
西药组	0.115 $\pm$ 0.014 [*]	0.151 $\pm$ 0.003 ^{**}
人参-玉竹高剂量组	0.117 $\pm$ 0.009	0.158 $\pm$ 0.013 ^{**}
人参-玉竹低剂量组	0.120 $\pm$ 0.011	0.182 $\pm$ 0.007

与空白组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; $n = 3$

表 5 人参-玉竹药对对抑郁型大鼠海马 5-HT、DA 含量的影响($\bar{x} \pm s$) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	5-HT 含量	DA 含量
空白组	22.74 $\pm$ 2.71	19.01 $\pm$ 0.68
模型组	9.82 $\pm$ 3.01 ^{**}	12.50 $\pm$ 0.57 ^{**}
西药组	20.03 $\pm$ 0.71 ^{**}	17.82 $\pm$ 0.42 ^{**}
人参-玉竹高剂量组	17.57 $\pm$ 1.11 [*]	16.78 $\pm$ 0.37 [*]
人参-玉竹低剂量组	14.51 $\pm$ 0.30 [*]	15.47 $\pm$ 0.57 [*]

与空白组比较, ^{**} $P < 0.01$, 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; $n = 3$

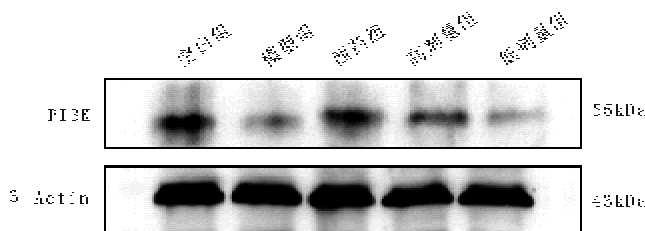


图 5 人参-玉竹药对对抑郁大鼠海马 PI3K 蛋白表达的影响

表 6 人参-玉竹药对对抑郁大鼠海马 PI3K 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	β -actin/PI3K
空白组	1.28 $\pm$ 0.09
模型组	2.87 $\pm$ 0.43 ^{**}
西药组	1.35 $\pm$ 0.14 ^{**}
人参-玉竹高剂量组	1.99 $\pm$ 0.03 [*]
人参-玉竹低剂量组	2.42 $\pm$ 0.11

与空白组比较, ^{**} $P < 0.01$, 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; $n = 3$

3.6 人参-玉竹药对对抑郁大鼠海马 ICAM-1 mRNA 表达的影响

与空白组相比, 模型组大鼠海马 ICAM-1 mRNA 表达明显上升($P < 0.01$)。给药后, 与模型组相比, 各

给药组 ICAM-1 mRNA 表达均有下降趋势且有显著性差异($P < 0.01$)。见表 7。

表 7 人参-玉竹药对对抑郁大鼠海马 ICAM-1 mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	ICAM-1 mRNA
空白组	1.00 $\pm$ 0.03
模型组	1.50 $\pm$ 0.08 ^{**}
西药组	1.12 $\pm$ 0.07 ^{**}
人参-玉竹高剂量组	1.20 $\pm$ 0.07 ^{**}
人参-玉竹低剂量组	1.28 $\pm$ 0.08 ^{**}

与空白组比较, ^{**} $P < 0.01$, 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; $n = 3$

4 讨论

朱震亨在《丹溪心法》中说:“气血冲和, 百病不生; 一有拂郁, 诸病生焉”。抑郁症是由于气血不足而致气机紊乱, 损害脏腑之气, 影响脏腑的正常功能的一种疾病。认知障碍是介于正常衰老认知功能减退与阿尔兹海默症前期的过渡、痴呆前期的一个病理状态^[19], 且在抑郁症发病期和缓解期均有不同程度的学习、记忆等方面的功能障碍。

当下, 抑郁症患病率与复发率在高速社会节奏推波助澜之下逐年升高, 且伴随认知障碍的患者亦在趋向年轻化。《2022 国民抑郁症蓝皮书》显示, 新冠疫情后, 全球精神障碍疾病负担更加沉重, 抑郁症患者激增 5300 万, 增幅高达 27.6%。目前临床上治疗抑郁症的传统抗抑郁药存在复发率高、副作用严重的局限性, 超过一半的重度抑郁症患者在初始抗抑郁药物治疗后未能缓解^[20], 且会伴随认知功能障碍、性功能障碍和睡眠障碍等^[21]不良反应, 这对于抑郁症患者无疑更是雪上加霜。

故而, 具有高安全性和耐受性的天然产物可用作抑郁症药物的替代品。中药药对在治疗抑郁症具有一定优势, 可增效减毒^[22], 人参-玉竹药对首次出现于《本草新编》:“葳蕤补阴, 必得人参补阳, 则阴阳有既济之妙, 所收功用实奇”。久郁伤脾, 饮食减少则生化乏源, 以致气血不足, 阴虚内热。人参补气之功与玉竹滋阴效果的结合, 起到协同增效的作用, 盖人参得葳蕤而益力, 葳蕤得人参而鼓勇也。且玉竹性甘平滋润, 尤有补而不腻, 不寒不燥之功, 在长期抗抑郁伴认知障碍治疗中更温润平和, 补而不碍邪, 不闭门留寇。

本课题组的实验研究表明, 人参-玉竹药对对 CUMS 诱导的大鼠抑郁样行为具有潜在的抗抑郁作用。同时, 大鼠胃内给予人参-玉竹提取液 14 d 后, 大鼠的自由活动能力和记忆力明显提高。这些结果都指出了人参-玉竹可能对抑郁症大鼠的快感缺乏和认知迟缓产生抑制作用。

大量证据表明, 炎症在抑郁症的发展中起着至关重要的作用。抑郁症的炎症假说表明, 应激刺激可引发炎

症过程,导致 5-羟色胺和多巴胺的生理功能异常,从而对海马体和前额叶皮层造成损害,在学习和记忆方面引发抑郁和认知障碍^[23]。抑郁症患者表现为神经功能障碍,伴有促炎细胞因子上调。这种上调可能是由于促炎细胞因子(包括 MCP-1)的过表达,5-HT 的减少和 HPA 轴的异常激活^[24]。

PI3K 作为一种细胞内磷脂酰肌醇激酶,是信号转导过程中的重要成员,PI3K 通路是对抗涉及神经发生受损的疾病(如阿尔茨海默病,重度抑郁症和焦虑症)的靶点之一^[25],被认为是治疗抑郁症的重要级联信号通路^[26],精神障碍的产生是因为 PI3K 信号通路被抑制会损害中枢神经元和海马干细胞的功能^[27]。

PI3K 信号通路上调可降低 NF- κ B。NF- κ B 信号通路的激活有助于抑郁症的发展^[28],这一过程背后的主要机制是 NF- κ B 可以促进炎症因子的释放及炎症因子的表达,如 MCP-1、ICAM-1 等,并引发神经炎症,最终导致抑郁^[29]。作为重要的转录因子,NF- κ B 对多种促炎症细胞因子、黏附分子、趋化因子和生长因子等的表达起着关键的调控作用^[30],可诱导内皮细胞(EC)的活化,随后上调细胞粘附分子,如细胞间粘附分子-1(ICAM-1)和趋化因子如单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1),ICAM-1 为受 NF- κ B 调控的前炎症递质,可促进白细胞聚集、黏附和浸润,促进淋巴细胞活化,介导免疫炎症反应,MCP-1 是一种有效的促炎趋化因子,参与单核细胞迁移和浸润,而本杰明等^[31,32]又证实,MCP-1 与 ICAM-1 可能与重度抑郁症有因果关系,因此 MCP-1 与 ICAM-1 在探讨与抑郁症认知障碍的相关性方面比其他观察指标具有更好的特异性。

本研究发现,CUMS 一方面显著降低了大鼠海马组织中 PI3K 的表达水平,另一方面显著提高了 NF- κ B、MCP-1、ICAM-1 表达水平,可有效缓解 CUMS 大鼠抑郁样行为。实验结果提示人参-玉竹药对发挥抗抑郁作用对大鼠认知行为的保护可能与炎症因子及促炎因子的释放及表达有一定关系。然而,目前的工作存在一定的局限性,需要进一步深入研究来了解人参-玉竹药对通过调控炎症因子及促炎因子来改善抑郁症伴认知障碍机制。

参考文献:

- [1] Rosas LG, Xiao L, Lv N, et al. Understanding mechanisms of integrated behavioral therapy for co-occurring obesity and depression in primary care: a mediation analysis in the RAINBOW trial[J]. Transl Behav Med, 2021, 11(2):382.
- [2] Lautarescu A, Craig MC, Glover V. Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development[J]. Int Rev of Neurobiol, 2020, 150:17.
- [3] Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2021, 8(11):981.
- [4] Czerskańska A, Pawowski T. Cognitive dysfunctions in depression - significance, description and treatment prospects[J]. Psychiatr Pol, 2020, 54(3):453.
- [5] Comadi EJ, Ommel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study[J]. Psychol Med, 2011, 41(6):1165.
- [6] Shinoda H, Park H, Makizako H, et al. Depressive symptoms and cognitive performance in older adults[J]. J Psychiatr Res, 2014, 57:149.
- [7] 杨栋, 湛益华, 彭红莉, 等. 重复经颅磁刺激治疗首发抑郁疗效和认知功能研究[J]. 精神医学杂志, 2017, 30(1):56.
- [8] Zucková L, Jání M, Brázdil M, et al. Cognitive impairment and depression: Meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies[J]. Neuroimage Clin, 2021, 32:102830.
- [9] Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(6):a001651.
- [10] Emanian ES, Hall D, Birnbaum MJ, et al. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 β signaling in schizophrenia[J]. Nat Genet, 2004, 36(2):131.
- [11] 黄世敬. 人参抗抑郁研究进展[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(1):175-2.
- [12] 张阔, 张真, 杨静玉, 等. 拟人参皂苷-F11 对 SAMP8 小鼠认知障碍的改善作用及机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6):467.
- [13] 吴海芬, 朱春辉, 郭建友. 人参皂苷 Rg1 对抑郁症模型大鼠行为学及海马氨基酸的影响[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20):3117.
- [14] 晏春琳, 曹瑞芳. 玉竹的研究进展与开发利用[J]. 中国现代中药, 2007, 9(4):33.
- [15] 金谢, 袁永帅, 张丹参. 黄精属植物在老年性痴呆相关疾病的药理作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6):467.
- [16] 段金庭, 宿树兰, 扈子平, 等. 中药药对配伍组合的现代认识[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(5):330.
- [17] 许晶, 李晓秋. 慢性应激抑郁模型的建立及其评价[J]. 中国行为医学科学, 2003, 12(1):14.
- [18] 张宏, 王旭昀, 刘美奇, 等. 中药含药血清实验动物灌胃给药剂量探讨[J]. 吉林中医药, 2015, 35(6):623.
- [19] 倪嘉纘, 陈平, 刘琼, 等. 阿尔茨海默病的防治策略研究进展[J]. 深圳大学学报(理工版), 2013, 30(4):331.
- [20] Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, et al. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013[J]. Psychiatr Serv, 2014, 65(8):977.
- [21] 冯殿伟. 抑郁症治疗靶标及其药物研发进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4):443.
- [22] 徐磊, 张丽萍, 宋瑞雯, 等. 中药抗炎治疗抑郁症研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3):141.
- [23] Streinu N, Suchanekova P, Nilsson S, et al. Expression of inflammatory markers in a genetic rodent model of depression[J]. Behav Brain Res, 2015, 281:348.
- [24] Yang Yj, Lin Mh, You Fx, et al. Role of Proinflammatory Cytokines in Depression[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(22):4393.
- [25] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. PI3K/Akt 信号通路在抑郁症及抗抑郁中药作用机制研究中的进展[J]. 中草药, 2019, 50(18):4461.
- [26] Dunan RS, Voleti B. Signaling Pathways Underlying the Pathophysiology and Treatment of Depression: Novel Mechanisms for Rapid-Acting Agents[J]. Trends Neurosci, 2011, 35(1):47.
- [27] Emanian ES, Hall D, Birnbaum MJ, et al. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 β signaling in schizophrenia[J]. Nat Genet, 2004, 36(2):131.
- [28] Zou L, Nang C, Luo F, et al. Esculetin attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammatory processes and depressive-like

- behavior in mice[J]. *Physiol Behav*, 2016, 163:184.
- [29] Cherng JM, Tsai KD, Yu YW, et al. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of glycyrrhizic acid against UVB - radiation - induced carcinogenesis in SKH - 1 hairless mouse epidermis[J]. *Radiat Res*, 2011, 176(2):177.
- [30] Kiecolt - Glaser JK, Fagundes CP, Andridge R, et al. Depression, daily stressors and inflammatory responses to high - fat meals: when stress overrides healthier food choices[J]. *Nature Publishing Group*, 2017, 22(3):476.
- [31] Perry BI, Upthegrove R, Kappelmann N, et al. Associations of immunological proteins/traits with schizophrenia, major depression and bipolar disorder: A bi - directional two - sample mendelian randomization study[J]. *Brain Behav Immunity*, 2021, 97:176.
- [32] Müller N. The Role of Inter cellular Adhesion Molecule - 1 in the Pathogenesis of Psychiatric Disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1251.

Ginseng and Polygonatum Medicine for Improving Mechanisms of Depression with Cognitive Impairment

CAO Jia-lu, ZHANG Hua-yu, ZHENG Bing-yuan, LIU Qian, LIANG Ke*, QIAO Tie*

(*Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 110032, China*)

Abstract: **Objective** This study aimed to investigate the mechanisms by which a combination of Ginseng and Polygonatum (GP) improves cognitive impairment associated with depression by analyzing its effects on PI3K, ICAM - 1, and MCP - 1 expression in the hippocampus of depressive rats. **Methods** Fifty male SD rats were randomly divided into blank control, model, Western medicine, high - dose GP, and low - dose GP groups. A rat model of depression was established using chronic unpredictable mild stress (CUMS) for 21 days. Rats in the Western medicine group were orally administered fluoxetine hydrochloride, while rats in the high - dose and low - dose GP groups received GP extract for 14 days. Open field test was used to assess depressive behavior, HE staining was employed to observe hippocampal cell morphology, enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA) was conducted to measure hippocampal levels of DA and 5 - HT, PCR was used to measure ICAM - 1 mRNA levels in the hippocampus, immunohistochemistry was performed to measure NF - κ B and MCP - 1 protein expression levels, and Western blot (WB) was conducted to measure relative expression of PI3K protein in the hippocampus. **Results** After 14 days of treatment, compared with the model group, rats treated with GP showed significantly increased total distance moved and average speed in the open field test. Levels of DA and 5 - HT in the hippocampus were elevated, relative expression of PI3K protein was significantly increased, protein expression levels of NF - κ B and MCP - 1 were significantly decreased, and ICAM - 1 levels were reduced. GP treatment improved all these indicators in the treated groups compared to the model group. **Conclusion** GP treatment can improve depressive behavior and associated cognitive impairment in CUMS rats. The antidepressant effects of GP may be related to its regulation of hippocampal pro - inflammatory cytokine release and expression.

Key words: Depression; Cognitive impairment; Ginseng; Polygonatum; Drug pair

(责任编辑:吴慧康)