

[综述]

中药有效成分治疗糖尿病合并抑郁症作用机制研究进展

吕世盟¹, 董婷¹, 于沂弘², 孙鹏³, 马月香^{1*}, 毕德众^{4*}

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东济南250355; 2. 山东中医药大学管理学院, 山东济南250355;
3. 山东中医药大学中医药创新研究院, 山东济南250355; 4. 山东中医药大学实验中心, 山东济南250355)

摘要:本文通过检索知网、万方、维普、谷歌学术、PubMed等数据库,对近年来中药有效成分治疗糖尿病合并抑郁症的国内外研究进行综述,并分析其作用机制,发现中药有效成分主要通过抑制炎症反应、保护神经元、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴、调控单胺类神经递质水平、缓解胰岛素抵抗等方面,来发挥控制血糖以及抗抑郁作用。但当前大部分中药有效成分研究只停留在动物模型层面,仍缺乏大量的临床双盲对照试验来进一步验证,并且面临稳定性差、溶解性差、难以通过血脑屏障等问题,缺乏对不同靶点和信号通路之间协同作用的探讨。

关键词:中药有效成分;糖尿病;抑郁症

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2023)01-0161-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.01.029

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,临幊上以高血糖为主,具有高发病率和高死亡率的特点^[1]。重度抑郁障碍也称抑郁症,是一种慢性、反复发作且可能危及生命的严重精神障碍^[2]。研究表明,糖尿病和抑郁症之间关系密切,抑郁症会增加患糖尿病概率,有一半以上的糖尿病患者被证实同时患有各种程度的抑郁症,同时糖尿病与抑郁症之间病理机制相互影响,促进疾病发展^[3-4]。在临幊上以控制血糖以及抗抑郁药物联用等西医药治疗为主,但大多数存在延迟效应、无应答率高等问题^[5-6]。因此,应该研发出更有疗效的治疗药物。中药具有多成分、多靶点、多通路的特点^[7],并且中医以“整体观念”为指导思想,强调“天人相应,形神合一”,对于糖尿病合并抑郁症的治疗有独特优势^[8]。本文就近年来国内外文献进行检索,对中药有效成分治疗糖尿病合并抑郁症的作用机制进行综述,以期为其后续的产业转化及临幊应用提供参考。

1 抑制炎症反应

炎症的过度反应是糖尿病和抑郁症发病的重要危险因素之一^[9],能通过转录因子介导的分子途径、氧化应激反应等激活促炎症介质,直接或间接地干扰胰岛素信号通路从而导致糖尿病发生发展^[10],并且会促进抑郁症的易感性,使抑郁症患者体内促炎标志物升高,同时使用促炎药物会增加患抑郁风险^[11]。因此,抑制炎症过度活跃是预防和控制糖尿病及其并发症的重要措施^[12]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)为促炎细胞因子,在糖尿病和抑郁症发病中扮演着重要的

角色^[2,12]。

虾青素是一种天然类胡萝卜素^[13],其能抑制STZ诱导的糖尿病小鼠海马组织IL-6、IL-1 β 、环氧化酶2(COX2)的过度表达^[14]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)在多种人类以及啮齿类动物的细胞中表达,并参与炎症因子水平的调控^[15]。天麻素是从天麻中提取出来的化合物^[16],Ye等^[17]研究发现,天麻素能改善糖尿病小鼠血糖、血脂水平的异常,并通过抑制海马组织NLRP3炎症小体激活以及内质网应激反应,发挥抗抑郁作用。二氢杨梅素是藤茶中主要活性成分^[18],嘌呤能受体P2X7R是一种ATP门控的非选择性阳离子通道,可调节先天免疫和炎症反应^[19],研究发现,二氢杨梅素能降低背根神经节、脊髓、海马组织P2X7R表达,缓解血清促炎细胞因子的过表达,从而治疗糖尿病合并抑郁症^[20]。马钱苷是从山茱萸中提取得到的活性成分^[21],其能通过降低血糖和促炎细胞因子水平来缓解糖尿病相关的抑郁和焦虑行为^[22]。鞣花酸是一种天然多酚类化合物^[23],其能抑制链脲佐菌素(STZ)诱导糖尿病大鼠海马组织和脑皮层TNF- α 、IL-6的过表达^[24]。 β -石竹烯是一类双环倍半萜型天然物质^[25],玉米黄质是一种天然色素^[26],它们分别通过抑制STZ诱导的糖尿病抑郁大鼠血清和海马组织中炎症因子的过表达,改善大鼠的病理状态^[27-28]。百里醌是从黑种草籽中提取的主要活性成分^[29],能抑制大鼠血清中促炎细胞因子的过表达,改善糖尿病大鼠的抑郁样行为^[30]。

2 保护神经元

脑源性神经营养因子(BDNF)是一种被广泛研究的

收稿日期: 2022-06-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81874419)

作者简介: 吕世盟(1995—),男,硕士生,从事中医藏象理论与临床应用研究。E-mail: simonx24@163.com

*通信作者: 马月香,女,博士,教授,博士生导师,从事中医藏象理论与临床应用研究。E-mail: myx1008@126.com

毕德众,男,讲师,从事中医藏象理论与临床应用研究。E-mail: bidezh@163.com

生长因子，在大脑的神经元成熟、突触形成等过程中发挥重要作用^[31]，研究发现，糖尿病动物和患者BDNF水平降低与疾病发展的严重程度呈正相关^[32]，并且BDNF水平降低会导致神经元萎缩，突触可塑性下降，进而导致抑郁症的发生^[33]，故调节机体BDNF水平是治疗糖尿病合并抑郁症的重要机制。激活环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)/BDNF/络氨酸激酶B(TrkB)通路可促进神经细胞的生长，减少海马组织细胞的凋亡，促进神经发育^[34]。

京尼平昔是源于栀子中的有效成分^[35]，能改善糖尿病大鼠的代谢异常与抑郁行为，其作用机制与增强海马组织CREB蛋白表达和促进海马组织神经元发生有关^[36]，并且在昆明小鼠上也有类似的作用^[37]。二氢杨梅素通过升高海马组织BDNF/TrkB蛋白表达以及缓解海马组织炎症因子水平来发挥治疗糖尿病合并抑郁症的作用^[38]。虾青素则通过升高前额叶皮质BDNF、P-ERK水平，治疗糖尿病合并抑郁症^[39]。芝麻素是芝麻中一种主要的活性成分^[40]，Ghaderi等^[41]发现，STZ诱导的糖尿病大鼠脑组织BDNF水平降低，炎症因子水平升高，而给予芝麻素后上述现象得到改善，大鼠的抑郁样行为得到缓解。葛根素是从葛根中提取的异黄酮类衍生物^[42]，能激活糖尿病小鼠海马组织BDNF信号通路，保护海马组织神经元细胞^[43]。根皮昔是从苹果中提取的黄酮类化合物，对葡萄糖吸收起重要作用^[44]，能通过提高糖尿病合并抑郁症小鼠脑组织BDNF、CREB、TrkB水平，发挥抗抑郁作用^[45]。

3 调节下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴是神经-内分泌系统的重要组成部分，参与控制应激的反应，当下丘脑-垂体-肾上腺轴被激活时，下丘脑室旁核释放促肾上腺皮质激素释放激素，该激素向垂体前叶发出信号，使其向血流中分泌促肾上腺皮质激素，而促肾上腺皮质激素作用于肾上腺皮质，刺激皮质醇的分泌^[46]。研究表明，糖尿病患者的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进，皮质醇水平随糖尿病发展而升高^[47]，并且抑郁症患者也同样存在下丘脑-垂体-肾上腺轴负反馈失调，下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进^[48]，而改善下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的异常能改善糖尿病和抑郁症患者的预后^[49]。黄连素是从黄连中提取的有效成分，其临床应用广泛^[50]，人参皂昔Rb1是人参的主要活性成分之一，具有多种药理作用^[51]，结果显示，黄连素与人参皂昔Rb1联合使用能改善葡萄糖代谢失常并且降低血浆皮质醇、促肾上腺皮质激素水平，缓解抑郁样行为^[52]。

4 调控单胺类神经递质

单胺类神经递质是中枢神经递质，主要包括儿茶酚胺、吲哚胺，儿茶酚胺包括多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素，吲哚胺主要是5-羟色胺，多巴胺是学习和动机的重要调节因子^[53]，5-羟色胺和去甲肾上腺素主要参与调控情绪认知和睡眠，而当单胺类神经递质紊乱时会导致各种情绪变化^[48]。研究表明，单胺类神经递质分泌不足是糖尿病合并抑郁症发病的主要原因^[4]，而增加单胺类突触表达的药物

可以改善抑郁症的症状^[2]。橙皮昔是从陈皮、枳实等中药分离得到的活性成分，能逆转STZ诱导的大鼠脑内单胺类神经递质紊乱，同时抑制炎症和缓解氧化应激^[54]。染料木黄酮是大豆以及豆制品中主要的异黄酮类成分，属于大豆异黄酮的活性因子^[55]，Phadnis等^[56]发现，染料木黄酮能使糖尿病小鼠脑组织单胺类神经递质代谢正常化，从而发挥降糖和抗抑郁作用。

5 缓解胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指肝脏组织、肌肉组织、脂肪组织等胰岛素作用的靶器官对胰岛素的敏感性降低^[57]，研究表明，胰岛素抵抗会影响脑组织葡萄糖利用效果，降低神经元兴奋性，导致传输速度减缓，进而发展为糖尿病并发抑郁症^[58]。研究发现，当胰岛素与胰岛素受体结合会促使其构型发生变化，导致多种胰岛素受体底物(IRS)与酪氨酸结合并发生磷酸化，磷酸化的胰岛素受体底物激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路，促进葡萄糖向细胞内转移，从而改善胰岛素抵抗^[59-60]。研究显示，葛根素能使糖尿病小鼠肝脏组织Akt表达升高，从而改善胰岛素抵抗，发挥降糖、抗抑郁作用，并且葛根素对小鼠海马组织神经元具有保护作用^[61]。姜黄素是从姜科植物姜黄根茎中提取得到的二酮类化合物，具有调节免疫、调节代谢等药理作用^[62]，研究发现，姜黄素能通过升高肝脏组织IRS-1、P-Akt水平，逆转慢性应激引起的胰岛素抵抗，从而治疗糖尿病合并抑郁症^[63]。

中药有效成分治疗糖尿病合并抑郁症作用机制详见图1、表1。

6 结语与展望

糖尿病是一种常见的内分泌代谢性疾病，临幊上主要以慢性高血糖为主要特征，而抑郁症是其严重的并发症之一，随着“生理-心理-社会医学”模式在临幊上的普及，糖尿病与抑郁症共病逐渐受到重视^[64]。随着中药及其提取物的研究越来越受到关注，中药有效成分治疗糖尿病合并抑郁症的研究不断深入，目前主要是通过抑制炎症过度反应、保护神经元、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴、调控神经递质、缓解胰岛素抵抗等作用来发挥降糖以及抗抑郁作用。尽管中药有效成分治疗糖尿病合并抑郁症具有较高的研究价值，但当前的研究仍主要停留于动物模型层面，缺乏临幊验证来评估对患者的疗效；当前虽然多种中药有效成分已被证实对糖尿病合并抑郁症有一定的治疗效果，但大部分中药有效成分存在稳定性差、溶解性差以及难以通过血脑屏障问题，导致治疗效果受到严重限制；同时当前的大多数研究局限在单一的靶点或单一的信号通路上，而靶点和通路之间的相互作用机制缺乏深入探索。

在今后的研究中，应在中医理论的指导下，开展临幊随机双盲对照试验，进一步研究中药有效成分能否改善患者血糖升高以及抑郁情绪；并且加强中药靶向递送系统研究，进一步增加药物在中枢神经系统的浓度以及作用时间，提高疗效；同时结合多组学技术，深入发现靶点和信号通

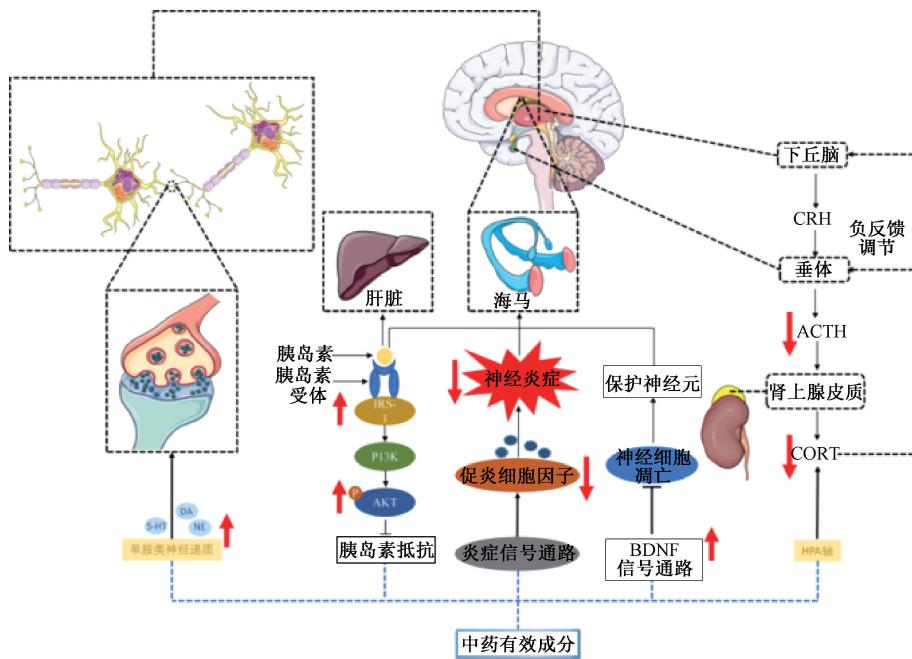


图1 中药有效成分治疗糖尿病合并抑郁症流程

表1 中药有效成分治疗糖尿病合并抑郁症作用机制

成分	造模方法	实验对象	剂量	作用机制	文献
虾青素	STZ	雄性 ICR 小鼠	25 mg/kg	小鼠海马组织和下丘脑组织 IL-6、IL-1 β 、COX2 水平降低, 海马组织、杏仁核组织和下丘脑组织 caspase-3 蛋白表达降低, 海马组织和下丘脑组织 GFAP 表达降低	[14]
天麻素	STZ	雄性糖尿病小鼠(C57BLKS/J-leprdb/leprdb)和普通小鼠	70, 140 mg/kg	小鼠海马组织 NLRP3 炎性小体活性降低, 海马组织炎症因子水平降低, 海马组织病理损伤得到改善	[17]
二氢杨梅素	高脂饮食+ STZ+CUS	雄性 SD 大鼠	30 mg/kg	大鼠背根神经节、脊髓和海马组织 P2X7R 表达降低, 血清炎症因子水平降低	[20]
马钱子	STZ	雄性 Wistar 大鼠	40 mg/kg	大鼠血清 TNF- α 、IL-6 水平降低	[22]
鞣花酸	STZ	雄性 Wistar 大鼠	50 mg/kg	大鼠海马组织和脑皮层组织 TNF- α 、IL-6 水平降低, 海马组织神经元营养作用得到改善, 海马组织神经元丢失得到缓解	[24]
β -石竹烯	STZ	雌性 BALB/c 小鼠	10 mg/kg	小鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平降低	[27]
玉米黄质	STZ	雄性 SD 大鼠	50 mg/kg	大鼠海马组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平降低	[28]
百里醌	STZ	雄性 Wistar 大鼠	20 mg/kg	大鼠血清促炎细胞因子水平降低, 血清 GSH 表达升高	[30]
京尼平昔	高脂饮食+皮质醇	雄性 C57BL/6J 小鼠	20, 100 mg/kg	小鼠海马组织 CREB 蛋白表达升高, 促进海马组织神经元生长	[36]
京尼平昔	STZ	雄性昆明小鼠	50, 100 mg/kg	小鼠海马组织 BDNF、TrkB mRNA 表达升高	[37]
二氢杨梅素	高脂饮食+ STZ+CUS	雄性 SD 大鼠	30 mg/kg	大鼠海马组织 BDNF、TrkB 蛋白表达升高, 海马组织 IL-1 β 、TNF- α 水平降低	[38]
虾青素	STZ	雄性 SD 大鼠	7.5, 15, 25 mg/kg	大鼠前额叶皮质组织 BDNF、P-ERK 蛋白表达升高	[39]
芝麻素	STZ	雄性 Wistar 大鼠	30 mg/kg	大鼠脑组织 BDNF 表达升高, 抑郁脑区组织炎症因子水平降低	[41]
葛根素	高脂饮食	雄性 C57BL/6J 小鼠	150 mg/kg	小鼠海马组织 caspase-3 表达降低, 海马组织 BDNF 信号通路活性升高, 海马组织神经元细胞得到保护	[43]
根皮苷	高脂饮食+STZ	雄性 Swiss albino 小鼠	10, 20 mg/kg	小鼠脑组织 BDNF、TrKB、CREB 表达升高	[45]
黄连素+人参皂苷 Rb1	高脂饮食+ STZ+CUS	雄性 SD 大鼠	150 mg/kg 黄连素+ 20 mg/kg 人参皂苷 Rb1	大鼠血清皮质醇, 促肾上腺皮质激素水平降低, 海马组织 BDNF 表达升高, 海马组织神经元损伤得到缓解	[52]
橙皮苷	STZ	雄性 albino Wistar 大鼠	25, 50, 100 mg/kg	缓解大鼠脑区神经递质水平紊乱, 抑制脑区炎症和氧化应激	[54]
染料木黄酮	STZ	雄性 Swiss albino Wistar 小鼠	10 mg/kg	小鼠皮质组织 5HIAA/5-HT 表达降低	[56]
姜黄素	CMS	雄性 Wistar 大鼠	15, 30, 60 mg/kg	大鼠肝组织 IRS-1、P-Akt 表达升高, 糖异生得到抑制	[63]

路之间的联系以及药物整体干预机制, 进一步丰富中医药干预机制, 为后续的产业转化及临床应用提供指导。

参考文献:

[1] Zhang R, Jiang L, Li G F, et al. Advanced glycation end

products induced synaptic deficits and cognitive decline through ROS-JNK-p53/miR-34c/SYT1 axis in diabetic encephalopathy [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 87(2): 843-861.

[2] Wang Y S, Shen C Y, Jiang J G. Antidepressant active ingredients from herbs and nutraceuticals used in TCM:

- pharmacological mechanisms and prospects for drug discovery [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104520.
- [3] 王萍, 李娜. 糖尿病共病抑郁障碍与认知功能障碍的研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(5): 790-792.
- [4] Lu Y T, An T, Tian H, et al. Depression with comorbid diabetes: what evidence exists for treatments using traditional Chinese medicine and natural products? [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 596362.
- [5] Qu S Y, Li X Y, Heng X, et al. Analysis of antidepressant activity of Huang-Lian Jie-Du Decoction through network pharmacology and metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 619288.
- [6] Wei Y, Chang L J, Hashimoto K. Molecular mechanisms underlying the antidepressant actions of arketamine: beyond the NMDA receptor [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(1): 559-573.
- [7] Zhang Y, Li X Y, Xu X L, et al. Mechanisms of paeonia lactiflora in treatment of ulcerative colitis: a network pharmacological study [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7574-7580.
- [8] 赵少英, 许二平. 中医药防治糖尿病抑郁现状与思考 [J]. 中医学报, 2021, 36(4): 759-762.
- [9] Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(9): 505-522.
- [10] 陈锋, 张帆, 郝二伟, 莫柳英, 等. 中药多糖防治糖尿病及其并发症的作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 256-266.
- [11] Kohler O, Krogh J, Mors O, et al. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(7): 732-742.
- [12] Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha T E, et al. Diabetes mellitus and inflammation [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 435-444.
- [13] 梁少奎, 阳国梁, 胡慧, 等. 虾青素通过激活MAPK信号通路诱导睾丸生殖细胞瘤细胞凋亡和自噬 [J]. 生命科学, 2022, 26(1): 39-46; 53.
- [14] Zhou X Y, Zhang F, Hu X T, et al. Depression can be prevented by astaxanthin through inhibition of hippocampal inflammation in diabetic mice [J]. *Brain Res*, 2017, 1657: 262-268.
- [15] 毕菁菁, 唐宗浩. NLRP3炎性小体在卵巢病理生理中的作用及其调控 [J]. 西南医科大学学报, 2022, 45(2): 166-171.
- [16] 杨雪珂, 张晓丽娜, 陈澍雨, 等. 天麻素对M1型小胶质细胞中TNF- α 和CD86表达的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2022, 38(1): 28-32.
- [17] Ye T Y, Meng X B, Wang R Y, et al. Gastrodin alleviates cognitive dysfunction and depressive-like behaviors by inhibiting ER stress and NLRP3 inflammasome activation in db/db mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3977.
- [18] 毛敏, 李香香, 杨晶莹, 等. 二氢杨梅素硒化修饰及其理化性质研究 [J]. 中成药, 2022, 44(3): 902-907.
- [19] Tewari M, Seth P. Emerging role of P2X7 receptors in CNS health and disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24(Pt B): 328-342.
- [20] Guan S, Shen Y L, Ge H X, et al. Dihydromyricetin alleviates diabetic neuropathic pain and depression comorbidity symptoms by inhibiting P2X7 receptor [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 770.
- [21] 戴璇, 叶紫梦玮, 刘亚鸽, 等. 马钱苷与黄连素联合用药对糖尿病小鼠骨代谢的影响 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 239-247.
- [22] Rajabi M, Mohaddes G, Farajdokht F, et al. Impact of loganin on pro-inflammatory cytokines and depression- and anxiety-like behaviors in male diabetic rats [J]. *Physiol Int*, 2018, 105(3): 199-209.
- [23] 孙慧, 付千, 戴晨曦, 等. 鞣花酸对马兜铃酸I诱导小鼠急性肾损伤的保护作用 [J]. 食品科学, 2022, 43(5): 84-90.
- [24] Farbood Y, Rashno M, Ghaderi S, et al. Ellagic acid protects against diabetes-associated behavioral deficits in rats: possible involved mechanisms [J]. *Life Sci*, 2019, 225: 8-19.
- [25] 周智华, 杜琼颖, 邓青. β -石竹烯激活自噬减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及机制 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(11): 1379-1382; 1389.
- [26] 冯贺, 苗馨心, 郑大浩, 等. 玉米黄质的保健机制与生物合成研究进展 [J]. 延边大学农学学报, 2019, 41(4): 90-98.
- [27] Aguilar-Ávila D S, Flores-Soto M E, Tapia-Vázquez C, et al. β -caryophyllene, a natural sesquiterpene, attenuates neuropathic pain and depressive-like behavior in experimental diabetic mice [J]. *J Med Food*, 2019, 22(5): 460-468.
- [28] Zhou X Y, Gan T, Fang G X, et al. Zeaxanthin improved diabetes-induced anxiety and depression through inhibiting inflammation in hippocampus [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(3): 705-711.
- [29] Ali M Y, Akter Z, Mei Z Q, et al. Thymoquinone in autoimmune diseases: therapeutic potential and molecular mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111157.
- [30] Safhi M M, Qumayri H M, Masmali A U M, et al. Thymoquinone and fluoxetine alleviate depression via attenuating oxidative damage and inflammatory markers in type-2 diabetic rats [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 125(2): 150-155.
- [31] Björkholm C, Monteggia L M. BDNF-a key transducer of antidepressant effects [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 102: 72-79.
- [32] Kim O Y, Song J. The importance of BDNF and RAGE in diabetes-induced dementia [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105083.
- [33] van Zutphen E M, Rhebergen D, van Exel E, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a possible predictor of electroconvulsive therapy outcome [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 155.

- [34] 田真真, 徐义勇, 朱金华, 等. 温胆汤含药血清对 CREB mRNA 沉默海马神经元细胞凋亡及 BDNF/TrkB/CREB 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 1-6.
- [35] 郭雄健, 卢盛文, 闫广利, 等. 基于代谢组学考察京尼平昔对慢性酒精中毒大鼠的神经保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 155-163.
- [36] Sun B, Jia X Y, Yang F, et al. CREB-mediated generation and neuronal growth regulates the behavioral improvement of geniposide in diabetes-associated depression mouse model [J]. *Neurosci Res*, 2021, 165: 38-44.
- [37] Wang J M, Duan P L, Cui Y, et al. Geniposide alleviates depression-like behavior via enhancing BDNF expression in hippocampus of streptozotocin-evoked mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(5): 1113-1122.
- [38] Ge H X, Guan S, Shen Y L, et al. Dihydromyricetin affects BDNF levels in the nervous system in rats with comorbid diabetic neuropathic pain and depression [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14619.
- [39] Ke Y T, Bu S Z, Ma H, et al. Preventive and therapeutic effects of astaxanthin on depressive-like behaviors in high-fat diet and streptozotocin-treated rats [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1621.
- [40] 黄传阳, 魏学鼎, 高盼, 等. 芝麻素的超声辅助提取工艺优化 [J]. 中国油脂, 2022, 47(3): 123-127.
- [41] Ghaderi S, Rashno M, Nesari A, et al. Sesamin alleviates diabetes-associated behavioral deficits in rats: the role of inflammatory and neurotrophic factors [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107356.
- [42] 董敏, 徐敏, 陈一源. 葛根素对多囊卵巢综合症大鼠糖代谢及 TLR4/NF-κB 信号通路的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(3): 758-763.
- [43] 胡子奇, 廖雁君, 刘玉民, 等. 葛根素对高脂诱导糖尿病小鼠抑郁症状的改善作用及机制研究 [J]. 药学学报, 2021, 56(5): 1391-1399.
- [44] Un H, Ugan R A, Gurbuz M A, et al. Phloretin and phloridzin guard against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice through inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. *Life Sci*, 2021, 266: 118869.
- [45] Kamdi S P, Raval A, Nakhate K T. Phloridzin ameliorates type 2 diabetes-induced depression in mice by mitigating oxidative stress and modulating brain-derived neurotrophic factor [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(1): 341-348.
- [46] Frankiensztajn L M, Elliott E, Koren O. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, 62: 76-82.
- [47] 黄燕婧, 董慧, 唐悦恒, 等. 糖尿病共病抑郁症的生物学机制研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(11): 870-873.
- [48] Wang X L, Feng S T, Wang Y T, et al. Paeoniflorin: a neuroprotective monoterpenoid glycoside with promising anti-depressive properties [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153669.
- [49] 张颖, 段冬梅, 胡园, 等. 抑郁症合并代谢性疾病的共病机制及其治疗药物的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 807-814.
- [50] 李智, 高铸烨, 别玉龙, 等. 黄连素通过 PPAR γ -LXR α -ABCA1 信号通路促进 ApoE $^{-/-}$ 小鼠胆固醇代谢的作用机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 28-32; 261.
- [51] 刘志文, 徐江雁, 张振强, 等. 人参皂苷 Rb1 通过调节 TGF- β_1 /Smad3 信号通路抑制肾小管上皮细胞-间质转化 [J]. 中国药房, 2022, 33(5): 535-541.
- [52] Zhang J H, Yang H Z, Su H, et al. Berberine and ginsenoside Rb1 ameliorate depression-like behavior in diabetic rats [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(5): 1195-1213.
- [53] Berke J D. What does dopamine mean? [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(6): 787-793.
- [54] El-Marasy S A, Abdallah H M, El-Shenawy S M, et al. Anti-depressant effect of hesperidin in diabetic rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(11): 945-952.
- [55] 李静, 沈建, 陈海波, 等. 染料木黄酮对缺氧复氧心肌细胞损伤的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(2): 108-112.
- [56] Phadnis P, Dey Sarkar P, Rajput M S. Improved serotonergic neurotransmission by genistein pretreatment regulates symptoms of obsessive-compulsive disorder in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2018, 29(4): 421-425.
- [57] 袁杨, 邵岩. 胰岛素抵抗伴有冠心病的中西医研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(7): 165-168.
- [58] 房丹. 疏肝解郁法联合针刺对糖尿病合并抑郁大鼠血糖、胰岛素受体及 ERK1/2、CaMK 信号通路表达的影响 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(4): 505-509.
- [59] 任鹏飞. 胰岛素信号通路在运动改善阿尔茨海默病中的作用机制 [J]. 体育科研, 2021, 42(5): 20-28.
- [60] 庞雅芬, 黄明, 李琳, 等. 丹葵片降低 db/db 小鼠肝脏脂肪生成及炎症反应改善胰岛素抵抗的作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3320-3327.
- [61] 胡子奇. 葛根素对糖尿病小鼠抑郁症状的干预作用及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [62] 秦文兵, 李瑞佳, 张月丽. 姜黄素对食管癌细胞中 5-FU 化疗敏感性的影响 [J/OL]. 中成药: 1-5 (2022-03-28) [2022-11-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20220325.1658.006.html>.
- [63] Shen J D, Wei Y, Li Y J, et al. Curcumin reverses the depressive-like behavior and insulin resistance induced by chronic mild stress [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(4): 1163-1172.
- [64] 潘瑾, 薛晓燕, 马婷, 等. 中医治疗糖尿病抑郁症共病的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 266-272.