

- 半乳糖致衰老小鼠作用的研究[J]. 中国食品添加剂, 2021, 32(12): 1-8.
- [10] Xiang A N, Li W T, Zhao Y N, *et al.* Purification, characterization and antioxidant activity of selenium-containing polysaccharides from pennycress (*Thlaspi arvense* L.) [J]. *Carbohydr Res*, 2022, 512: 108498.
- [11] 王 喆, 马璐瑶, 林海峰, 等. 干燥方式对秋葵多糖结构特征和抗氧化性的影响[J]. 中国食品学报, 2022, 22(2): 310-318.
- [12] Shinto S, Matsuoka Y, Yamato M, *et al.* Antioxidant nitroxides protect hepatic cells from oxidative stress-induced cell death[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2018, 62(2): 132-138.
- [13] 赵丽萍, 杨帅杰, 高 鑫, 等. GPC-GC-MS/MS法测定食用植物油中抗氧化剂 BHA、BHT 和 TBHQ[J]. 食品工业, 2022, 43(1): 290-292.
- [14] Huang G L, Huang S Y. The structure-activity relationships of natural glucans [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(6): 2890-2901.
- [15] Liao N B, Chen S G, Ye X Q, *et al.* Structural characterization of a novel glucan from *Achatina fulica* and its antioxidant activity[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(11): 2344-2352.
- [16] 张佳琦. 桑葚多糖精细结构鉴定及铁修饰对其结构、活性的影响[D]. 广州: 华南理工大学, 2020.
- [17] Ahmadi E, Rezadoost H, Alilou M, *et al.* Purification, structural characterization and antioxidant activity of a new arabinogalactan from *Dorema ammoniacum* gum[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 194: 1019-1028.
- [18] Li X J, Chen Q, Liu G K, *et al.* Chemical elucidation of an arabinogalactan from rhizome of *Polygonatum sibiricum* with antioxidant activities[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 190: 730-738.
- [19] Kang J, Cui S W, Phillips G O, *et al.* New studies on gum ghatti (*Anogeissus latifolia*) part II. Structure characterization of an arabinogalactan from the gum by 1D, 2D NMR spectroscopy and methylation analysis [J]. *Food Hydrocolloids*, 2011, 25(8): 1991-1998.

加味百合地黄汤通过调控 SDF-1/CXCR4 轴对围绝经期抑郁症大鼠下丘脑炎性损伤的改善作用

刘 洋, 李翎熙, 周 密, 吴敏学, 王宇红, 赵洪庆*

(湖南中医药大学科技创新中心/中药粉体与创新药物国家重点实验室培育基地, 湖南长沙 410208)

摘要: 目的 探究加味百合地黄汤对围绝经期抑郁症 (PDD) 大鼠下丘脑神经炎性损伤的作用。方法 大鼠随机分为正常组、模型组、阳性药组 (氟哌噻吨美利曲辛片, 1.89 mg/kg) 和加味百合地黄汤高、中、低剂量组 (16.2、8.1、4.05 g/kg), 每组 10 只, 除正常组外, 其余各组均通过卵巢摘除 (OVX) 联合慢性不可预见性应激 (CUS) 建立 PDD 模型, 给予相应剂量药物干预 21 d。采用糖水偏好实验和旷场实验评价抑郁样行为, 酶联免疫吸附法检测脑脊液炎症因子水平, HE 染色观察下丘脑组织结构变化, 免疫荧光染色、RT-qPCR、Western blot 检测小胶质细胞 Iba-1 及 SDF-1/CXCR4 轴相关因子的表达。结果 与模型组比较, 加味百合地黄汤高剂量组抑郁样行为改善 ($P < 0.01$); 下丘脑脑体肿胀、间隙增加、炎性浸润等病理损伤缓解; 脑脊液中促炎因子 IL-1 β 、IL-6 水平降低 ($P < 0.05$), 抗炎因子 IL-4、IL-10、IGF-1 水平升高 ($P < 0.01$), Iba-1、SDF-1、CXCR4 表达降低 ($P < 0.05$), PSD-95、BDNF、NGF 表达升高 ($P < 0.05$)。结论 加味百合地黄汤抗 PDD 的作用可能与其抑制 SDF-1/CXCR4 轴进而改善下丘脑神经炎性损伤有关。

关键词: 加味百合地黄汤; 围绝经期抑郁症 (PDD); SDF-1/CXCR4 轴; 小胶质细胞; 下丘脑; 脑脊液

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)01-0250-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.01.043

收稿日期: 2023-07-04

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82104836); 中药粉体与创新药物国家重点实验室培育基地开放基金项目 (21PTKF1017); 湖南省自然科学基金项目 (2023JJ60482); 湖南省青年人才托举工程项目 (2023TJ-N22); 中医学一流学科开放基金项目 (2022ZYX18)

作者简介: 刘 洋 (1997—), 男, 硕士生, 从事中药神经精神药理研究。Tel: 17863979421, E-mail: 948414284@qq.com

* 通信作者: 赵洪庆 (1992—), 男, 博士, 助理研究员, 从事中药神经精神药理研究。Tel: 15074956491, E-mail: 516005398@qq.com

围绝经期抑郁症 (perimenopausal depressive disorder, PDD) 是中老年女性常见的情感障碍性精神疾病, 严重者会出现自闭、妄想、自残、躯体化障碍等症状行为, 严重影响患者生活质量。PDD 病理机制目前仍聚焦于神经内分泌的改变, 即内分泌轴功能改变引发脑内神经递质变化及神经传导障碍^[1]。炎症激活是机体神经内分泌失衡后常见的继发反应, 但其在 PDD 病理进程中的作用尚缺乏深入研究。小胶质细胞 (microglia, MG) 主要调控机体神经免疫, 是抑郁症病理改变的重要结构基础^[2-3]。基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 对 MG 具有特殊趋化作用, 其与趋化因子受体-4 (chemokine receptor-4, CXCR4) 结合后生理状态下能促进神经元发育与受损神经元修复, 但当其过度表达后可参与 MG-神经元相互作用引起神经炎症微环境, 导致抑郁症状产生^[4]。

加味百合地黄汤以《金匱要略》百合地黄汤为基础加味而成, 具有补益气血、调和阴阳、活血安神的功效, 主治妇女围绝经期抑郁、焦虑、失眠病证, 与原方相比, 其活血清心之力更甚, 兼具补益之功, 与中医抗 PDD 病机更为契合。该方能改善 PDD 模型大鼠的抑郁样行为, 调节雌激素水平, 抑制下丘脑-垂体-卵巢 (HPO) 轴功能紊乱, 增加脑内雌激素受体表达, 但具体机制尚不明确。本研究将围绕神经炎症探讨加味百合地黄汤治疗 PDD 的作用机理, 为其后续应用提供理论支撑。

1 材料

1.1 动物 60 只 SPF 级健康雌性 SD 大鼠, 体质量 200~220 g, 购于湖南斯莱克实验动物有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2019-0004], 饲养于湖南中医药大学实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK (湘) 2019-0009]。本实验经湖南中医药大学实验动物伦理委员会批准 (伦理号 LLBH-202206280001)。

1.2 药物 加味百合地黄汤由百合 30 g、生地黄 9 g、麦冬 9 g、苏叶 6 g、夜交藤 15 g、郁金 9 g、五味子 6 g、白芍 6 g 组成, 饮片均购自湖南中医药大学第一附属医院, 经湖南中医药大学王宇红研究员鉴定为正品, 质量均符合 2020 年版《中国药典》规定, 混匀后分别加入 10、6 倍量水, 提取 2 次, 合并 2 次提取液, 浓缩至生药量 1.62 g/mL。阳性药为氟哌噻吨美利曲辛片 (丹麦 H. Lundbeck A/S 公司, 国药准字 H20171104, 批号 2691302)。

1.3 试剂 白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-4、IL-10、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 酶联免疫吸附试剂盒 (江苏菲亚生物科技有限公司, 批号 2209R21、2209R23、2209R35、2209R32、2209R46); RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒 (苏州近岸蛋白科技股份有限公司, 批号 E096-01、E047-01); 离子钙接头蛋白 1 (ionized calcium binding adapter 1, Iba-1)、SDF-1、CXCR4 一抗 (美国 Proteintech 公司, 批号 10904-1-AP、17402-1-AP、11073-2-AP)。

1.4 仪器 G3 型旋转蒸发仪 (德国 Heidolph 公司);

Tracking Master V3.0 系统 (香港博睿唯思科技公司); MK3 型酶标仪 (美国 Thermo 公司); Axio Scan. Z1 全自动数字玻片扫描系统 (德国 Zeiss 公司); ChemiDoc XRS+ 型凝胶成像分析系统、实时荧光定量 PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 分组与造模 将 60 只大鼠随机分为正常组、模型组、阳性药 (氟哌噻吨美利曲辛片) 组和加味百合地黄汤高、中、低剂量组, 每组 10 只。参考文献 [5] 报道, 采用双侧卵巢摘除 (ovariectomized, OVX) 联合慢性不可预见性应激 (chronic unpredictable stress, CUS) 的方法建立 PDD 模型, 其中 OVX 为模拟人围绝经期状态的常用模型, 以连续 5 d 阴道涂片未见动情周期表示模型建立成功; CUS 为模拟抑郁状态的经典模型, 以动物出现快感缺失、活动受限、行为绝望等行为表征表示模型建立成功。实验期间, 大鼠均单笼饲养。

2.2 给药与取材 在 CUS 造模 7 d 后开始灌胃给药, 阳性药物给予目前临床治疗 PDD 的首选药物氟哌噻吨美利曲辛片溶液 (1.89 mg/kg), 加味百合地黄汤高、中、低剂量组分别给予相应药液 (16.2、8.1、4.05 g/kg), 正常组与模型组给予等量蒸馏水, 灌胃容积为 10 mL/kg, 共 21 d。给药结束后进行行为学检测, 之后麻醉大鼠, 腹主动脉取血, 脑立体定位仪固定, 采用微量注射器从枕骨大孔抽取脑脊液, 留取脑组织或分离下丘脑组织备用。

2.3 行为学检测

2.3.1 糖水偏好实验 参考文献 [6] 报道, 实验分为适应与测试 2 个阶段。适应期间第 1 天给予每只大鼠 2 瓶 2% 蔗糖水, 第 2 天给予蔗糖水、蒸馏水各 1 瓶, 并在 12 h 时切换两者位置, 然后禁水不禁食 12 h; 测试时同时给予大鼠 1 瓶蔗糖水与 1 瓶蒸馏水, 记录 2 h 内糖水与蒸馏水的摄入量, 为避免位置偏好, 于测试 1 h 时调换两者位置, 计算糖水偏好率, 公式为糖水偏好率 = [糖水摄入量 / (糖水摄入量 + 蒸馏水摄入量)] \times 100%。

2.3.2 旷场实验 参考文献 [7] 报道, 在测试空间提前适应 12 h 以上, 采用 80 cm \times 80 cm \times 40 cm 大鼠专用旷场箱, Tracking Master V3.0 系统将其底部均匀划分为 25 个方格, 将大鼠从中央放入, 自由活动 30 s 后记录其 4 min 内自主活动距离。

2.4 酶联免疫吸附实验检测炎症因子水平 大鼠脑脊液收集完成后 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液, 按照酶联免疫吸附试剂盒说明书检测促炎因子 IL-1 β 、IL-6 与抗炎因子 IL-4、IL-10、IGF-1 水平。

2.5 HE 染色观察脑组织病理变化 取充分固定后的大鼠脑组织, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 制备 5 μ m 切片, 烤干后脱蜡, 水洗, 苏木素、伊红先后染色, 常规脱水透明后封片, 于显微镜下观察, 采用数字玻片扫描仪对切片进行扫描, 观察下丘脑区域病理变化。

2.6 免疫荧光染色检测脑组织 Iba-1 表达 取大鼠脑组织

切片 (10 μm), 用 PBST 溶液浸泡 30 min, 再用含 5% 正常山羊血清 的 PBST 液在室温下封闭 1 h, 加入稀释后的一抗, 在 4 °C 下孵育过夜, 次日取出切片, 用 PBST 溶液洗涤 3 次, 加入二抗室温避光孵育 1.5 h, 再次洗涤, 滴加抗荧光淬灭剂, 封片, 扫描, 选取下丘脑区 3 个视野, 通过 Image J 软件计算平均荧光强度。

2.7 Western blot 法检测脑组织 SDF-1、CXCR4 蛋白表达 取大鼠下丘脑组织, 加入组织裂解液, 于冰上匀浆, 静置 30 min 后离心取上清液, 检测蛋白浓度, 制胶, 蛋白上样量为 30 μg, 经电泳、转膜后脱脂奶粉溶液室温封闭 2 h, 洗膜后加入稀释后的一抗, 4 °C 冰箱孵育过夜, 洗膜后加入稀释后的二抗于室温下孵育 2 h, 洗膜, 滴加显影液, 化学发光法显影, 通过 Image J 软件分析目的蛋白与内参的灰度值, 并计算前者相对表达。

2.8 RT-qPCR 法检测脑组织各基因 mRNA 表达 采用 RNA 提取试剂盒提取脑组织样本总 RNA, 并将其逆转录成 cDNA, 进行 PCR 反应, 条件为 95 °C 预变性 15 min, 95 °C 变性 10 s, 60 °C 退火延伸 30 s, 共 40 个循环。测定目的基因和内参基因 β-actin 的 PCR 产物 C_t 值, 采用 2^{-ΔΔCT} 法分析前者 mRNA 相对表达。引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成, 序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	引物序列(5'→3')
SDF-1	正向 AGAGACCCCTTTCCTAGCCGT
	反向 CATTGGCAGGTCAGGCTACA
CXCR4	正向 CTGAACCCCATCTCTACGC
	反向 GAAGAGTGTCACCCCGTTT
Iba-1	正向 AGCTCCTGATATAGCTTTCCAC
	反向 TGTTCATCCAGTTCCTGCTCC
PSD-95	正向 AGCCGGCGGGGATGA
	反向 GCAAACCGACACATCTCCCT
BDNF	正向 CCCGCACACTCTGTGTAGTT
	反向 CAGCCTTCATGCAACCGAAG
NGF	正向 CATCACTGTGGACCCCAAACCTGT
	反向 GTCGGTGGCTGTGGTCTTATCTC
β-actin	正向 CAGGCATTGCTGACAGGATG
	反向 TGCTGATCCACATCTGCTGG

表 3 各组大鼠脑脊液炎症因子水平比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	IL-1β	IL-6	IL-4	IL-10	IGF-1
正常组	247.2±25.4	447.5±55.1	53.1±6.3	126.7±13.7	517.1±67.2
模型组	323.7±31.2**	557.0±49.2**	37.1±4.4**	94.4±7.2**	309.2±35.7**
阳性药组	298.3±27.5	483.3±35.9 ^{##}	51.9±4.6 ^{##}	109.5±10.8 [#]	435.1±22.9 ^{##}
加味百合地黄汤高剂量组	271.6±20.2 [#]	468.7±43.0 ^{##}	62.2±7.5 ^{##}	118.4±13.8 ^{##}	422.9±35.9 ^{##}
加味百合地黄汤中剂量组	289.2±25.1	477.4±48.5 [#]	53.0±4.5 ^{##}	103.8±8.5	382.5±40.5 ^{##}
加味百合地黄汤低剂量组	325.6±36.6	490.0±38.9 [#]	42.3±5.5	98.9±7.1	350.4±32.3

注: 与正常组比较, ** P<0.01; 与模型组比较, [#]P<0.05, ^{##}P<0.01。

元密度增大, 胞核清晰, 但仍可见少量核固缩与炎性浸润情况, 其中以加味百合地黄汤高剂量组效果最强, 见图 1。

3.4 加味百合地黄汤对 PDD 大鼠下丘脑小胶质细胞激活的影响 如图 2~3 所示, 与正常组比较, 模型组下丘脑小胶质细胞染色数量增加, 可见明显的分支, Iba-1 荧光强度

2.9 统计学分析 通过 SPSS 21.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 齐时采用 LSD-*t* 检验, 不齐时采用 Dunnett-*t* 检验。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 加味百合地黄汤对 PDD 大鼠抑郁样行为的影响 与正常组比较, 模型组大鼠糖水偏好率、自主活动距离减少 (P<0.01); 与模型组比较, 阳性药组和加味百合地黄汤高剂量组大鼠糖水偏好率、自主活动距离增加 (P<0.01), 中剂量组糖水偏好率增加 (P<0.05), 见表 2。

表 2 各组大鼠糖水偏好率和自主活动距离比较 ($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	糖水偏好率/%	自主活动距离/cm
正常组	75.54±9.86	1 595.1±606.7
模型组	44.40±15.47**	917.6±344.0**
阳性药组	66.83±12.16 ^{##}	1 380.4±440.3 ^{##}
加味百合地黄汤高剂量组	78.00±12.69 ^{##}	1 453.1±577.0 ^{##}
加味百合地黄汤中剂量组	65.36±18.00 [#]	1 265.4±612.3
加味百合地黄汤低剂量组	63.39±19.53	1 210.9±427.8

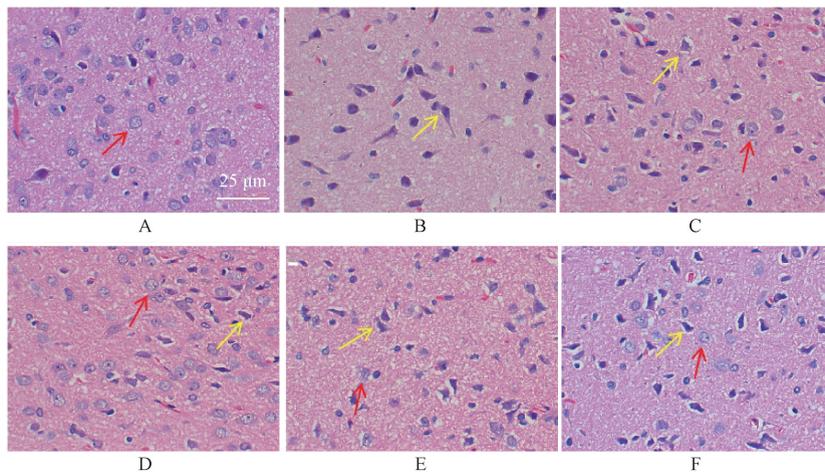
注: 与正常组比较, ** P<0.01; 与模型组比较, [#]P<0.05, ^{##}P<0.01。

3.2 加味百合地黄汤对 PDD 大鼠脑脊液炎症因子水平的影响 与正常组比较, 模型组脑脊液内促炎因子 IL-1β、IL-6 水平升高 (P<0.01), 抗炎因子 IL-4、IL-10、IGF-1 水平降低 (P<0.01); 与模型组比较, 阳性药组 IL-6 水平降低 (P<0.01), IL-4、IL-10、IGF-1 水平升高 (P<0.05, P<0.01), 加味百合地黄汤高剂量组 IL-1β、IL-6 水平降低 (P<0.05, P<0.01), IL-4、IL-10、IGF-1 水平升高 (P<0.01), 中剂量组 IL-6 水平降低 (P<0.05), IL-4、IGF-1 水平升高 (P<0.01), 低剂量组 IL-6 水平降低 (P<0.05), 见表 3。

3.3 加味百合地黄汤对 PDD 大鼠下丘脑组织形态的影响 正常组下丘脑神经元形态正常, 结构完整, 胞核清晰, 未见损伤; 模型组神经元出现核固缩、深染, 部分胞体空泡、肿胀, 间隙增大, 密度降低, 可见炎性细胞浸润; 各给药组下丘脑整体损伤情况得到一定程度的缓解, 神经

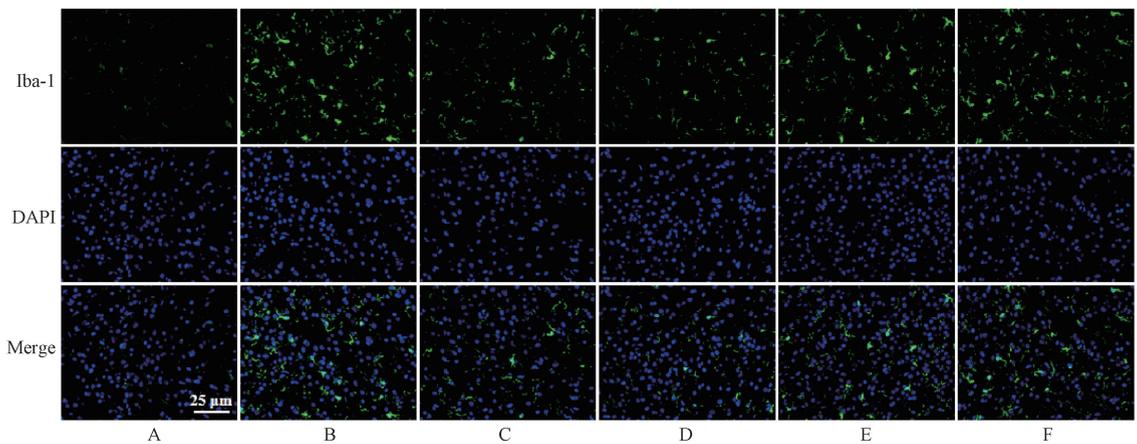
与 mRNA 表达升高 (P<0.01); 与模型组比较, 阳性药组和加味百合地黄汤高、中剂量组小胶质细胞激活程度减轻, Iba-1 荧光强度与 mRNA 表达降低 (P<0.05, P<0.01)。

3.5 加味百合地黄汤对 PDD 大鼠下丘脑 SDF-1/CXCR4 轴相关基因表达的影响 与正常组比较, 模型组下丘脑 SDF-



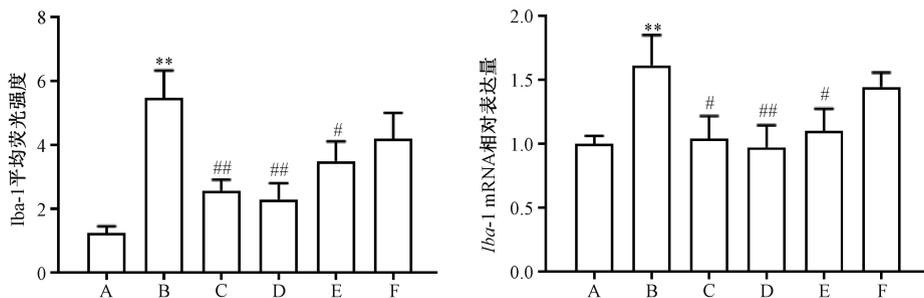
注：A 为正常组，B 为模型组，C 为阳性药组，D~F 分别为加味百合地黄汤高、中、低剂量组。红色箭头代表正常神经元，黄色箭头代表变性神经元。

图 1 各组大鼠下丘脑组织 HE 染色



注：A 为正常组，B 为模型组，C 为阳性药组，D~F 分别为加味百合地黄汤高、中、低剂量组。与正常组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图 2 各组大鼠下丘脑 Iba-1 荧光表达 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)



注：A 为正常组，B 为模型组，C 为阳性药组，D~F 分别为加味百合地黄汤高、中、低剂量组。与正常组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图 3 各组大鼠下丘脑 Iba-1 mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

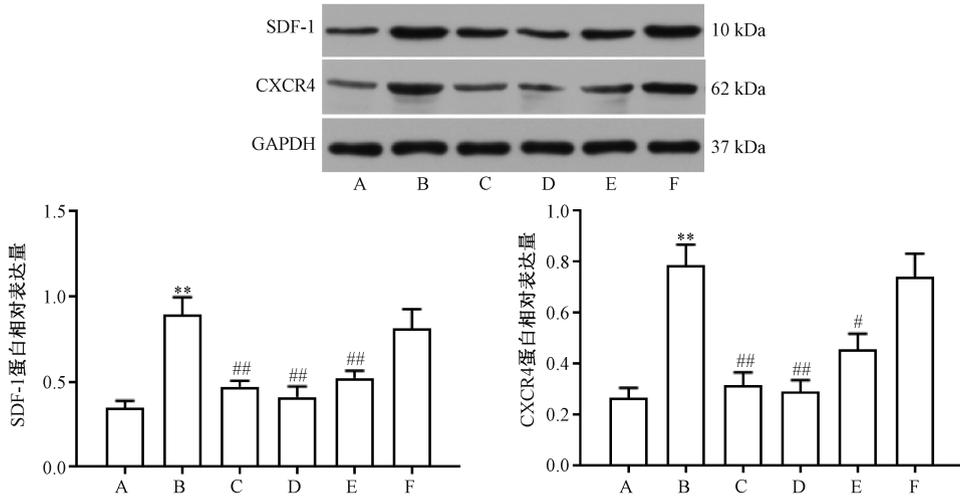
1、*CXCR4* mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)，*PSD-95*、*BDNF*、*NGF* mRNA 表达降低 ($P < 0.01$)；与模型组比较，阳性药组和加味百合地黄汤高、中剂量组 *SDF-1*、*CXCR4* mRNA 表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，*PSD-95*、*BDNF*、*NGF* mRNA 表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，低剂量组 *BDNF* mRNA 表达升高 ($P < 0.05$)，见表 4。

3.6 加味百合地黄汤对 PDD 大鼠下丘脑 *SDF-1/CXCR4* 轴蛋白表达的影响 与正常组比较，模型组下丘脑 *SDF-1*、*CXCR4* 蛋白表达升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，阳性药组和加味百合地黄汤高、中剂量组 *SDF-1*、*CXCR4* 蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，见图 4。

表4 各组大鼠下丘脑 SDF-1/CXCR4 轴相关基因表达比较 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	SDF-1	CXCR4	PSD-95	BDNF	NGF
正常组	1.018±0.016	1.055±0.050	1.080±0.068	1.089±0.078	0.995±0.029
模型组	1.613±0.072**	1.528±0.064**	0.504±0.048**	0.472±0.081**	0.476±0.041**
阳性药组	0.958±0.045###	0.949±0.269#	0.828±0.127#	0.775±0.088#	0.940±0.155##
加味百合地黄汤高剂量组	0.931±0.280#	0.960±0.109###	0.936±0.039###	0.813±0.074###	0.733±0.115#
加味百合地黄汤中剂量组	0.893±0.102###	1.007±0.125###	0.884±0.147#	0.808±0.134#	0.719±0.121#
加味百合地黄汤低剂量组	1.294±0.148	1.275±0.169	0.606±0.026	0.707±0.076#	0.524±0.063

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，### $P<0.01$ 。



注：A为正常组，B为模型组，C为阳性药组，D~F分别为加味百合地黄汤高、中、低剂量组。与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，### $P<0.01$ 。

图4 各组大鼠下丘脑 SDF-1、CXCR4 蛋白表达 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

4 讨论

PDD临床症状与中医古籍中“百合病”“脏躁”“卑慄”等病症相似，五脏虚损是其发病之本，血脉瘀阻是发病之标，由虚致瘀，因瘀致郁是该病基本发生过程，治疗当以补虚扶正、活血安神，系统性调节。加味百合地黄汤以张仲景《金匮要略》百合地黄汤为基础，基于PDD病机根本，加味郁金、白芍、麦冬、夜交藤、茯神、苏叶等药物而成。方中百合调和五脏、养心安神，兼具补益功效，为君药；生地黄偏于泻，能清热生津、滋阴凉血，白芍偏于补，能养血荣筋、柔肝缓急，郁金行气活血，善破血瘀气结，使机体气机通达，兼能清心开窍而安神，麦冬润肺清心、养阴生津，可助百合调和之功，四者共为臣药；夜交藤、茯神味甘性平，均有宁心安神之功，夜交藤还能调和阴阳，苏叶调和脾胃，三者共为佐药。大量研究表明，百合地黄汤加减治疗原发性抑郁症和继发性抑郁症均有显著的疗效^[8]，联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗PDD总有效率及不良反应发生率均优于单一用药组^[9]。现代药理研究也发现，百合、生地黄、郁金、白芍等单味药均具有良好的抗抑郁功效^[10]，苏叶挥发油也是潜在的具有开发前景的抗抑郁药物^[11]。白芍、茯神、夜交藤均为治疗围绝经期综合征的常用中药，其中白芍为用药频次最高的药物^[12]。诸药合用，共奏“补益气血、调和阴阳、活血安神”之功，通过多种有效成分有机合理的组合，多途径作用于机体，

最大限度发挥抗围绝经期抑郁的功效。

绝经前后通常伴随着卵巢功能的严重衰退，并影响HPO轴的平衡，使雌激素分泌减少，进而减弱下丘脑负反馈调节作用，导致下丘脑处于持续兴奋状态，容易诱发精神疾病^[13]。MG作为脑内第一道免疫防线，正常状态下，在保护大脑正常活动及中枢神经系统的组织维持、损伤反应和病原体防御等方面发挥重要作用，并作为吞噬细胞维持组织内平衡^[14]；而病理状态下，受病理刺激的MG迅速激活并表现出双重功能，一方面介导炎症反应，刺激促炎细胞因子和炎症介质如IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、iNOS等的分泌^[15]，另一方面也可以释放抗炎细胞因子如IL-10、IGF-1等拮抗炎症级联反应^[16]。研究表明，慢性应激可诱导下丘脑MG过度激活，导致其形态功能改变，该过程可能与下丘脑所调控的下丘脑-垂体-肾上腺轴异常兴奋有关^[17]。本研究发现，模拟围绝经期大鼠接受慢性应激后，下丘脑神经细胞体肿胀，间隙增加，炎性细胞浸润，MG分支增加，其标志蛋白Iba-1表达增加，脑脊液中促炎因子水平增加而抗炎因子降低，进一步说明该模型大鼠下丘脑处于明显的炎症激活状态。

SDF-1/CXCR4轴失调可能是激活MG的重要环节。正常脑组织中，神经元、胶质细胞和血管内皮细胞可持续低水平表达SDF-1和CXCR4；慢性不可预见性应激条件下，SDF-1表达异常或者其与CXCR4受体的特异性结合被干扰，

使 SDF-1/CXCR4 轴介导的信号转导通路失去活性, 神经元/胶质细胞迁移到受损脑组织的作用减弱, 影响损伤神经元的自我修复作用^[18]。研究显示, 脑区受损部位的 SDF-1/CXCR4 通路相关蛋白表达增加, 导致炎症因子聚集, 神经元受损^[19]。SDF-1 能够促进脑内 MG 的迁移与表达, 病理条件下也能促进其活化与增殖, 通过与 CXCR4 受体结合, 可参与 MG-星形胶质细胞-神经元相互作用引起的神经炎症微环境, 引发神经炎症失衡及神经元自我修复障碍^[20]。本研究也发现, PDD 模型大鼠 SDF-1、CXCR4 表达增加, 突触结构蛋白 PSD-95 以及与神经元生长修复相关的 BDNF、NGF 表达均降低, 而加味百合地黄汤能够逆转上述因子表达, 并抑制 MG 的过度激活, 调节促炎/抗炎因子的分泌水平, 保护下丘脑组织。

综上所述, 加味百合地黄汤对 PDD 大鼠的改善作用与其调节 SDF-1/CXCR4 轴抑制 MG 过度激活, 改善下丘脑神经炎症损伤有关, 为该方治疗 PDD 的临床应用提供了重要理论依据。

参考文献:

[1] Li J, He P, Zhang J, et al. Orcinol glucoside improves the depressive-like behaviors of perimenopausal depression mice through modulating activity of hypothalamic-pituitary-adrenal/ovary axis and activating BDNF-TrkB-CREB signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10): 5795-5807.

[2] Deng S, Chen J, Wang F. Microglia: A central player in depression[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(3): 391-400.

[3] Ling Z, Zhu Y, Tong C W, et al. Progressive dopamine neuron loss following supra-nigral lipopolysaccharide (LPS) infusion into rats exposed to LPS prenatally [J]. *Exp Neurol*, 2006, 199: 499-512.

[4] Stewart A N, Matyas J J, Welchko R M, et al. SDF-1 overexpression by mesenchymal stem cells enhances GAP-43-positive axonal growth following spinal cord injury [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(4): 395-411.

[5] Song Q, Huang W, Ye W, et al. Neuroprotective effects of estrogen through BDNF-transient receptor potential channels 6 signaling pathway in the hippocampus in a rat model of perimenopausal depression [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 869274.

[6] Choudhary K, Prasad S R, Lokhande K B, et al. 4-Methylesculetin ameliorates LPS-induced depression-like

behavior through the inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1120508.

[7] 赵洪庆, 唐林, 吴碧茹, 等. 百合地黄汤抑制 NLRP3 炎症小体激活改善焦虑性抑郁模型大鼠海马神经元损伤 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(20): 7-14.

[8] 朱巳昊, 谢鸣. 百合地黄汤临床研究进展 [J]. *中国药师*, 2021, 24(11): 2081-2088.

[9] 段士攀. 百合地黄汤加减联合氟哌噻吨美利曲辛治疗围绝经期抑郁症 [J]. *实用中西医结合临床*, 2020, 20(12): 84-86.

[10] Xia B, Chen C, Tao W. Neuroplasticity: A key player in the antidepressant action of Chinese herbal medicine [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(5): 1115-1133.

[11] Zhang Y, Long Y, Yu S, et al. Natural volatile oils derived from herbal medicines: A promising therapy way for treating depressive disorder [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105376.

[12] 卫若楠, 张伟, 周谷城, 等. 中药汤剂治疗女性围绝经期综合征的用药规律及机制探究 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(8): 1160-1166.

[13] 俞舒丹. 不同时机电针与 GnRH-a 预处理保护 POI 大鼠卵巢功能的效应与机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.

[14] Hickman S, Izzy S, Sen P, et al. Microglia in neurodegeneration [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1359-1369.

[15] Bernier L P, York E M, MacVicar B A. Immunometabolism in the brain: How metabolism shapes microglial function [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(11): 854-869.

[16] Gordon S, Martinez F. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions [J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 593-602.

[17] Batsukh S, Oh S, Rheu K, et al. Rice germ ameliorated chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior by reducing neuroinflammation [J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5382.

[18] 张德平, 宋彦泽, 谢祥军, 等. DHA 对糖尿病认知障碍大鼠海马神经元 SDF-1/CXCR4 通路的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2018, 34(2): 230-236.

[19] 刘华强. SDF-1/CXCR4 通路参与中暑致脑损伤作用的研究现状 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2021, 9(11): 14-15.

[20] Yang F, Luo W J, Sun W, et al. SDF1-CXCR4 signaling maintains central post-stroke pain through mediation of glial-neuronal interactions [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 226-231.