

柴胡皂苷 a 抗抑郁作用机制的研究进展

刘 敏, 孙亚南, 于春月, 王 琪, 魏太明*

哈尔滨医科大学大庆校区 药学院, 黑龙江 大庆 163319

摘 要: 抑郁症是一种常见的精神类疾病, 发病率高、致死率高, 严重影响人类身体健康。柴胡具有疏肝解郁之功效, 临床上多用其复方制剂治疗抑郁症。近年来发现, 柴胡中的柴胡皂苷 a 具有潜在的抗抑郁作用, 能通过调节炎症因子及相关通路, 增强神经营养因子表达, 改善神经递质水平及神经元细胞凋亡, 下调下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴功能发挥抗抑郁作用。主要对柴胡皂苷 a 的抗抑郁作用机制进行综述, 便于为药物研发和抑郁症的研究提供思路。

关键词: 柴胡皂苷 a; 抑郁症; 神经炎症; 神经递质; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)03-0867-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.063

Research progress on antidepressant mechanism of saikosaponin a

LIU Min, SUN Ya-nan, YU Chun-yue, WANG Qi, WEI Tai-ming

College of pharmacy, Harbin Medical University (Daqing), Daqing 163319, China

Abstract: Depression is a common mental disease with high morbidity and mortality, which seriously affects human health. Bupleurum has the effect of soothing the liver and relieving depression, and treating depression with its compound preparation in clinic. In recent years, it has been found that saikosaponin a in Bupleurum has a potential antidepressant effect, which can enhance the expression of neurotrophic factors, improve the level of neurotransmitters and neuronal apoptosis by regulating inflammatory factors and related pathways and down-regulation of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis function. In this paper, the antidepressant mechanism of saikosaponin a is reviewed, in order to provide ideas for drug development and depression research.

Key words: saikosaponin a; depression; neuroinflammation; neurotransmitter; brain derived neurotrophic factor

抑郁症是一种普遍、慢性、复杂的精神疾病, 具有较高的发病率和致死率。据流行病学数据表明抑郁症在我国患病率为 3.02%, 抑郁症伴随自杀行为的死亡率为 3.4%, 全世界抑郁症的致残率约为 16%^[1]。据 WHO 数据统计, 到 2020 年抑郁症将成为人类致残的首要因素和全球疾病负担的第 2 大因素^[2]。目前, 抑郁症的发病机制尚不明确, 为临床诊断及治疗带来了困难, 大部分抗抑郁药物毒副作用大、不良反应多、治疗效果不理想。因此, 寻找新型、有效的治疗方法迫在眉睫。

中医学认为抑郁症属“郁证”范畴, 多由伤神过度、忧思郁结造成肝失疏泄、气机不畅, 导致肝气郁结, 最终致使气血生化之源不足, 心神失养而

发病, 因此中医临床多以疏肝、理气和解郁为原则治疗抑郁症^[3]。柴胡来源于伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinensis* DC. 或狭叶柴胡 *Bupleurum scorzonrifolium* Willd. 的干燥根, 具有疏散退热、疏肝解郁之功效, 是临床抗抑郁的常用中药。现代药理研究表明柴胡抗抑郁作用主要是通过调节单胺递质和受体表达, 乙酰胆碱转移酶蛋白及基因表达、抗免疫炎症损伤以及抗凋亡等途径来实现的^[4]。柴胡根中主要化学成分为柴胡皂苷, 主要包括柴胡皂苷 a、c 和 d 等成分^[5], 其中柴胡皂苷 a 和 d 为《中国药典》规定的有效成分。本文将对柴胡皂苷 a 的抗抑郁机制进行概述, 便于为药物研发和抑郁症的研究提供思路。

收稿日期: 2019-01-17

基金项目: 哈尔滨医科大学大庆校区校内科研基金资助项目 (2018XN-23)

作者简介: 刘 敏, 女, 研究方向为中药单体抗抑郁活性机制研究。E-mail: 775318428@qq.com

*通信作者 魏太明, 男, 教授, 博士, 研究方向为生物活性成分研究。E-mail: hydwtm@hotmail.com

1 抑制神经炎症

大量证据表明炎症在抑郁症的发生发展中起着至关重要的作用。抑郁症炎症假说认为应激刺激可以引发炎症过程,进而使 5-羟色胺(5-HT)和下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的正常生理功能发生异常改变,最终导致抑郁症的发生^[6]。研究表明柴胡皂苷 a 具有明显的抗炎活性,能够改善细胞因子、调节炎症相关通路,具有潜在的抗抑郁活性^[7]。

1.1 调节炎症因子

炎症因子分为前炎性细胞因子和抗炎性细胞因子。细胞因子假说是抑郁症发病机制之一。在抑郁症患者中,伴随着神经功能紊乱,血清中的前炎性细胞因子如白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等表达水平明显上调,其可能机制是前炎性细胞因子的过度表达与 5-HT 的减少,HPA 轴的异常活跃、激活小胶质细胞和脑结构的功能改变有关^[8]。而抗炎性细胞因子如白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-13(IL-13)、白介素 1 受体拮抗剂、转化生长因子 β 和脂联素等表达水平明显下调^[9]。这些结果将引起 5-羟色胺量的变化,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族成员 C-Jun N 端激酶(JNK)、p38 和细胞外调节信号激酶(ERK)的转导以及 HPA 轴的异常兴奋,进一步会导致抑郁症的发生。

Chen 等^[10]报道,在慢性轻度不可预见性应激模型(CUMS)诱导的围绝经期雌性大鼠抑郁模型中,po 4 周柴胡皂苷 a (25、50、100 mg/kg)可改善大鼠的围绝经期快感缺失及绝望样抑郁行为,并且可下调白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 和 TNF- α 的表达水平,可能作用机制是通过恢复神经炎症,神经内分泌和神经营养因子等系统来起到抗抑郁作用。文献报道 ip 柴胡皂苷 a 5 mg/kg 可改善大鼠颅脑创伤后的脑水肿情况,证明是通过下调 TNF- α 和 IL-6 的表达水平来起到神经保护的作用^[11]。柴胡皂苷 a 也可通过抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 的活性而减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 的产生^[12]。朱双龙等^[13]研究 ip 不同剂量柴胡皂苷 a (5、10、20 mg/kg)对大鼠急性脊髓损伤早期组织和血清中 TNF- α 和 IL-6 表达水平的影响。结果表明柴胡皂苷 a 通过影响急性脊髓损伤早期炎症因子的表达来减轻继发性免疫炎症反应,从而改善机体免疫功能;且 10 mg/kg 组效果优于其他实验组,说明该药物可能部分通过

脊血屏障。

在抑郁症患者中,抗炎性细胞因子表达是下调的,其能拮抗前炎性细胞因子,在免疫反应或炎症中主要负责保护自身细胞,并在病原体被清除后结束免疫反应或炎症^[9]。不同浓度柴胡皂苷 a 对脂多糖(LPS)刺激 RAW264.7 的抗炎活性及其分子机制的研究表明柴胡皂苷 a 可显著抑制环氧合酶-2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、TNF- α 、IL-1 β 以及 IL-6 的表达,还能明显上调抗炎性细胞因子 IL-10 的表达^[14]。

1.2 调节 NF- κ B 通路

研究表明在神经炎症过程中,NF- κ B 可调节多种促细胞炎症因子的表达,引发神经炎症导致抑郁症^[15]。在 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中,柴胡皂苷 a 可通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥消炎和增强免疫功能的作用^[14]。柴胡皂苷 a 可能通过抑制 IL-1R I 蛋白表达进一步阻止 NF- κ B p65 蛋白表达,从而阻断 IL-1 β -IL-1R I -NF- κ B p65 这一信号转导通路来降低 IL-1 β 对体外培养神经元样大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞的兴奋性毒性^[16]。柴胡皂苷 a 通过抑制 NF- κ B 抑制剂 α (I κ B α)的磷酸化,从而使 p65 NF- κ B 在细胞质中保持不变,防止 NF- κ B 向细胞核的移位^[14]。文献报道柴胡皂苷 a 剂量相关性抑制 LPS 刺激的人脐静脉内皮细胞中 ROS、TNF- α 、IL-8、COX-2 和 iNOS 的产生,并且可抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 活化,但不影响 LPS 诱导的 toll 样受体 4 (TLR-4) 的表达^[17]。柴胡皂苷 a 还可以抑制肥大细胞 3T3-L1 脂肪细胞中相关基因的表达,是 NF- κ B 活化的一种有效抑制剂^[18]。ip 柴胡皂苷 a (6.25、12.5、25 mg/kg) 14 d 可改善大鼠坐骨神经慢性收缩性损伤引起神经病理性疼痛模型的痛觉过敏与机械性异常性疼痛的评价行为,抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-2 水平升高,并能有效抑制 p38 MAPK 通路和 NF- κ B 的活化^[19]。

1.3 MAPK 通路

MAPK 是胞浆内广泛分布的含有丝氨酸/苏氨酸的蛋白激酶。细胞生长、分化、分裂、发育等多种生理病理过程都由 MAPK 介导,在体内与炎症、应激等反应调控密切相关,与抑郁症的发生关系密切。柴胡皂苷 a (12.5、25、50 μ mol/L) 能改善骨质疏松样症状,其可能机制是通过抑制核因子受体激活因子 B 配体(RANKL)诱导的 p-38、ERK、JNK 的磷酸化和 NF- κ B 的激活而抑制破骨作用^[20]。Wu^[21]报道柴胡皂苷 a (12.5 mg/mL) 触发肝肿大细

胞生长的抑制是通过 ERK 信号通路调节的。Zhu 等^[14]证明柴胡皂苷 a (3.125、6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 还能抑制 MAPK 信号通路, 通过下调 MAPK 家族的 3 个关键成分 p38 MAPK、c-JNK 和 ERK 的磷酸化而实现抗炎活性。iv 柴胡皂苷 a 20 mg/kg 可减轻受控皮层冲击后的体质量下降, 改善神经功能和认知功能, 减轻脑水肿和血脑屏障通透性; 抑制水通道蛋白-4 (AQP-4)、基质金属蛋白-9 (MMP-9)、MAPK、c-JNK、TNF- α 和 IL-6; 以上作用可能是通过减弱外伤性脑损伤后的反应和神经功能缺陷, 通过抗过敏反应和抑制 MAPK 信号通路来实现的^[22]。

2 调节脑源性神经营养因子

脑源性神经营养因子 (BDNF) 在中枢神经系统中是最普遍存在的一种神经营养性因子, 它对于神经系统的发展和神经元重塑非常重要。证据表明在抑郁症患者中枢神经系统和外周血中的 BDNF 水平是下降的, 慢性应激会引起神经化学和行为的改变, 包括应激激素水平的异常, 海马体轴突损伤, 认知功能受损等, 这可能影响海马区神经细胞的再生及突触的可塑性, 其功能异常可能参与抑郁症的病因和病理过程^[23]。

研究表明柴胡皂苷 a 可增强鼠的 BDNF 的表达^[24]。Chen 等^[10]研究发现灌胃柴胡皂苷 a 会通过上调海马体中 BDNF 的表达对 CUMS 诱导的围绝经期雌性大鼠抑郁模型中快感缺失、绝望行为和新鲜事物的好奇感等行为有所改善。文献报道 ip 柴胡皂苷 a 25 mg/kg 对 CUMS 结合孤养抑郁大鼠海马体神经细胞凋亡的保护作用^[25], 结果表明柴胡皂苷 a 可增加敞箱实验的自发活动以及糖水偏好率等行为, 柴胡皂苷 a 处理组使海马体神经元细胞胞体基本恢复正常, 细胞凋亡率下降; 其作用机制主要是通过柴胡皂苷 a 抗抑郁症的作用机制可能与其促进海马区 BDNF 蛋白与 mRNA 的活性和表达, 进而减少神经细胞凋亡有关。柴胡皂苷 a 还能明显改善创伤性脑损伤大鼠认知功能, 其机制可能与其激活环磷酸腺苷/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cAMP/CREB) 信号通路及上调 BDNF 的表达有关^[26]。文献提出对于注意缺陷多动障碍小鼠模型来说, po 柴胡皂苷 a (12.5、25、50 mg/kg) 可减少多动和改善空间学习记忆等行为, 可能机制是通过增加多巴胺 (DA) 的浓度以及 BDNF 的水平来实现的^[24]。

3 调节神经递质

神经递质在突触传递中是担当“信使”的特定

化学物质, 简称递质。主要分为原胺类和氨基酸等。目前研究较多的抑郁症机制多集中于脑内中枢神经递质的调节, 主要有 5-羟色胺、去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺、氨基酸类等神经递质。研究表明, 抑郁症患者中脑内单胺递质 5-HT、NE 和 DA 的水平是降低的, 而抗抑郁药物可改善其神经系统的稳态平衡, 从而达到治疗抑郁症的作用^[27]。灌胃柴胡皂苷 a 能够显著增加小鼠脑内 5-HT 水平, 改善抑郁小鼠的悬尾和强迫游泳的绝望行为^[28]。戈宏焱等^[29]研究了柴胡皂苷 a 对 CUMS 模型抑郁大鼠脑内的单胺类神经递质水平的影响, 给予大鼠灌胃柴胡皂苷 a 处理 28 d 后, 能明显改善大鼠的糖水消耗率和减少强迫游泳不动时间等行为, 同时上调高香草酸、5-HT、NE 和 DA 的水平, 使其与正常大鼠脑内的浓度接近。Gao 等^[30]报道戊四氮诱导的癫痫模型, ip 柴胡皂苷 a 1.8 mg/kg 可通过减少大鼠海马体中的谷氨酸 (Glu) 表达水平来改善其癫痫样症状。

4 调节神经内分泌

近年来, 发现 HPA 轴的兴奋异常与抑郁症密切相关, 作为 HPA 轴的媒介者, 长期持续升高的血清促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和糖皮质激素可能导致抑郁样行为, 包括记忆、认知和神经再生的改变^[31]。抑郁症患者中, CRH 过度分泌, 使血液、脑脊液和代谢物中水平增高, 导致 CRH 受体下调, 使 CRH 失去了其作用位点, 进而使 CRH 在体内恶性循环升高, 导致抑郁症的发生^[32]。研究表明在 CUMS 诱导的围绝经期雌性大鼠抑郁模型中, 由于 HPA 轴的异常活跃, 血清中 ACTH 和皮质酮的水平上升, 灌胃 28 d 柴胡皂苷 a 后, 模型组皮质酮的水平下调, 而血清中 CRH 的水平没有明显变化。通过检测下丘脑中的 CRH 蛋白水平, 发现其水平在模型组的下丘脑中是上调的, 表明柴胡皂苷 a 是通过 HPA 的中枢系统而不是外周系统发挥作用^[10]。

5 结语

中药治疗疾病具有多靶点、多效应、多途径的特点, 尤其是对于抑郁症这种病因不明、西药治疗效果不佳的异质性疾病来说, 中药复方更具优势。综上所述, 柴胡在众多抗抑郁的复方中药制剂中往往作为君药使用, 可见其作用之重, 而柴胡皂苷 a 作为柴胡的主要有效成分, 它与抑郁症多种病因学假说具有相关性, 有可能是通过多种复合途径发挥抗抑郁作用, 具有及其重大的研究价值。然而目前

有关柴胡皂苷 a 抗抑郁研究还处于初步阶段, 作用机制尚未完全阐明, 在其他方面, 如线粒体能量代谢、氧化应激、神经可塑性、突触重塑、筛选蛋白生物标志物、认知功能、记忆、神经环路和神经因子相关通路等方面研究尚未开展。因此, 深入挖掘柴胡皂苷 a 的抗抑郁机制将对药物研究以及抑郁症的病因学有着重要的意义。

参考文献

- [1] Smith K. Mental health: a world of depression [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.
- [2] 郑 瑀, 许琳洁, 许周全. 更年期抑郁妇女心理特征研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22(16): 3199-3201.
- [3] 刘 超. 柴胡舒肝散联合西药治疗抑郁症患者疗效及对炎症因子、5-HT 的影响 [J]. *陕西中医*, 2017, 38(7): 873-874.
- [4] 张 颖, 陈宇霞, 黄世敬. 柴胡及柴胡类复方的抗抑郁研究现状 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(9): 985-988.
- [5] 史群云, 高丽丽. 柴胡的研究现状 [J]. *中国医药导报*, 2009, 6(3): 158-159.
- [6] Strenn N, Suchankova P, Nilsson S, *et al.* Expression of inflammatory markers in a genetic rodent model of depression [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 281: 348-357.
- [7] Lu C N, Yuan Z G, Zhang X L, *et al.* Saikosaponin a and its epimer saikosaponin d exhibit anti-inflammatory activity by suppressing activation of NF-kappa B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(1): 121-126.
- [8] 杨英杰, 刘茂航, 游芳馨, 等. 前炎症细胞因子在抑郁症中的作用 [J]. *医学综述*, 2017, 23(22): 4393-4396.
- [9] 徐 说, 林文娟. 抗炎性细胞因子与抑郁症 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(11): 1099-1108.
- [10] Chen X Q, Chen S J, Liang W N, *et al.* Saikosaponin A attenuates perimenopausal depression-like symptoms by chronic unpredictable mild stress [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662: 283-289.
- [11] 茆 翔, 朱振丹, 郝淑煜, 等. 柴胡皂苷 a 对创伤性脑水肿的保护作用 [J]. *中国医刊*, 2014, 49(7): 65-67.
- [12] Han N R, Kim H M, Jeong H J. Inactivation of cysteine-aspartic acid protease (caspase)-1 by saikosaponin A [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(6): 817-823.
- [13] 朱双龙, 陈旭义, 段会全, 等. 柴胡皂苷 a 影响大鼠急性脊髓损伤后机体炎症水平表达的实验研究 [J]. *天津医科大学学报*, 2017, 23(4): 300-303.
- [14] Zhu J, Luo C, Wang P, *et al.* Saikosaponin A mediates the inflammatory response by inhibiting the MAPK and NF-kappaB pathways in LPS-stimulated RAW 264.7 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(5): 1345-1350.
- [15] Surh Y J, Chun K S, Cha H H, *et al.* Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation [J]. *Mutat Res*, 2001(480/481): 243-268.
- [16] 朱琳琳. 柴胡皂苷 a 对 IL-1 β 刺激神经元样 PC12 细胞的干预作用及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [17] Fu Y, Hu X, Cao Y, *et al.* Saikosaponin a inhibits lipopolysaccharide-oxidative stress and inflammation in Human umbilical vein endothelial cells via preventing TLR4 translocation into lipid rafts [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 777-785.
- [18] Kim S O, Park J Y, Jeon S Y, *et al.* Saikosaponin a, an active compound of *Radix Bupleuri*, attenuates inflammation in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes via ERK/NF-kappaB signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(4): 1126-1132.
- [19] Zhou X, Cheng H, Xu D, *et al.* Attenuation of neuropathic pain by saikosaponin a in a rat model of chronic constriction injury [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(11): 2136-2142.
- [20] Zhou C, Liu W, He W, *et al.* Saikosaponin a inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by suppressing NF-kappaB and MAPK pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(1): 49-54.
- [21] Wu W S. ERK signaling pathway is involved in p15INK4b/p16INK4a expression and HepG2 growth inhibition triggered by TPA and Saikosaponin a [J]. *Oncogene*, 2003, 22(7): 955-963.
- [22] Mao X, Miao G, Tao X, *et al.* Saikosaponin a protects TBI rats after controlled cortical impact and the underlying mechanism [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(1): 133-141.
- [23] 王 丹. 海马及相关神经递质对抑郁症发病机制的影响 [J]. *西安文理学院学报: 自然科学版*, 2011, 14(2): 9-13.
- [24] Sun J C, Han X M, Ren X G, *et al.* Saikosaponin A alleviates symptoms of attention deficit hyperactivity disorder through downregulation of DAT and enhancing BDNF expression in spontaneous hypertensive rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 2695903.
- [25] 董海影, 张静艳, 柏青杨, 等. 柴胡皂苷 A 对抑郁模型大鼠海马神经细胞凋亡的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(7): 1935-1937.
- [26] 张列亮, 应 俊, 华福洲, 等. 柴胡皂苷 A 通过 cAMP/CREB 信号通路对脑损伤大鼠认知功能的影响 [J]. 临

- 床麻醉学杂志, 2016, 32(5): 484-487.
- [27] 任伟光, 黄世敬, 吴玉林, 等. 中药基于调节神经递质的抗抑郁作用机制研究进展 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2017, 19(11): 1861-1867.
- [28] 宁艳梅, 杨秀娟, 杨 韬. 甘肃产柴胡柴胡皂苷 a 含量测定及抗抑郁作用评价 [J]. 中兽医医药杂志, 2014, 33(6): 34-37.
- [29] 戈宏焱, 陈 博, 许 丹, 等. 柴胡皂苷 A 对抑郁模型大鼠脑中单胺类神经递质及其代谢产物含量的影响 [J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(8): 1535-1538.
- [30] Gao W, Bi Y, Ding L, *et al.* SSa ameliorates the Glu uptaking capacity of astrocytes in epilepsy via AP-1/miR-155/GLAST [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(3): 1329-1335.
- [31] Gold P W. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(1): 32-47.
- [32] 徐丽丽, 张 兰, 马秀云, 等. 抑郁症神经内分泌及细胞因子的研究进展 [J]. 中国医学创新, 2016, 13(34): 138-141.