

黄精多糖抗抑郁作用的研究进展

代婷莲, 杨桂娟*

重庆市精神卫生中心 长康精神科, 重庆 401147

摘要: 抑郁症是威胁人类身心健康的重要神经精神系统病变, 发病机制复杂, 与多种因素有关, 目前以心理调节和药物治疗为主。黄精多糖是黄精中的活性成分, 可通过调节单胺类神经递质的分泌、抑制下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴过度激活、降低炎症反应、降低氧化应激反应、抑制神经元细胞凋亡、增强神经突触可塑性、调节肠道菌群、抑制室旁核神经元异常激活发挥抗抑郁作用。总结了黄精多糖抗抑郁作用的研究进展, 为抑郁症的药物治疗提供参考。

关键词: 黄精多糖; 抑郁症; 单胺类神经递质; 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴; 炎症反应; 氧化应激反应; 神经元细胞凋亡; 神经突触可塑性; 肠道菌群; 室旁核神经元

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2025)02 - 0532 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.043

Research progress on antidepressant effect of *Polygonati Rhizoma* polysaccharides

DAI Tinglian, YANG Guijuan

Changkang Psychiatry Department, Chongqing Mental Health Center, Chongqing 401147, China

Abstract: Depression is an important neurological and psychiatric disorder that threatens human physical and mental health. Its pathogenesis is complex and related to multiple factors. Currently, psychological regulation and medication treatment are the main methods. *Polygonati Rhizoma* polysaccharides are the active ingredients in *Polygonati Rhizoma*. *Polygonati Rhizoma* polysaccharides can regulate the secretion of monoamine neurotransmitters, inhibit excessive activation of the HPA axis, reduce inflammatory reactions, lower oxidative stress responses, inhibit neuronal cell apoptosis, enhance synaptic remodeling, regulate gut microbiota, and inhibit abnormal activation of paraventricular nucleus neurons, and exert antidepressant effects. This article summarizes the research progress on antidepressant effect of *Polygonati Rhizoma* polysaccharides, providing reference for the drug treatment of depression.

Key words: *Polygonati Rhizoma* polysaccharides; depression; monoamine neurotransmitters; HPA axis; inflammatory reaction; oxidative stress response; neuronal cell apoptosis; synaptic remodeling; gut microbiota; paraventricular nucleus neuron

抑郁症是威胁人类身心健康的重要神经精神系统病变, 可表现为情绪低落、食欲降低、注意力下降、睡眠障碍、低价值感、内疚感等, 甚至产生自杀行为^[1]。大部分抑郁患者无法完全康复, 具有较高复发率, 严重影响患者生活质量。随着生活、工作压力的增大, 抑郁症的发病人群逐年提高, 一定程度危及公共健康, 给家庭和社会带来沉重的负担^[2]。抑郁的发病机制复杂, 与神经递质异常分泌、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺 (HPA) 轴障碍、氧化应激反应、炎症反应、神经元细胞凋亡、突触可塑性障碍、肠道菌群紊乱等多种因素有关。目前抑郁症的临床治疗以心理调节和药物治疗为主, 但常用药物

作用单一, 部分患者难以获得理想治疗效果, 探讨更有效的抗抑郁药物对改善患者预后具有积极意义^[3]。黄精多糖是黄精中的活性成分, 具有成骨活性、抗肥胖、抗糖尿病、抗抑郁、抗氧化、抗糖化、保护神经毒性和肠道微生物群调节活性, 可用于骨质疏松、肥胖、糖尿病、抑郁症、衰老、认知功能障碍等多种疾病的治疗^[4]。黄精多糖可通过调节单胺类神经递质的分泌、抑制 HPA 轴过度激活、降低炎症反应、降低氧化应激反应、抑制神经元细胞凋亡、增强神经突触可塑性、调节肠道菌群、抑制室旁核神经元异常激活发挥抗抑郁作用。本文总结了黄精多糖抗抑郁作用的研究进展, 为抑郁症的药物

收稿日期: 2024-12-23

作者简介: 代婷莲 (1991—), 女, 医师, 本科, 研究方向为精神病学。E-mail: dtl707521827@163.com

*通信作者: 杨桂娟 (1990—), 女, 主治医师, 本科, 研究方向为精神病学。E-mail: ygj0326@163.com

治疗提供参考。

1 调节单胺类神经递质的分泌

单胺类神经递质广泛分布于脑组织内，去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 等神经递质功能失调可造成内分泌失调、昼夜节律紊乱、失眠、厌食等，可造成抑郁症的易感性，参与抑郁症的发生、发展^[5]。陈辰^[6]使用 100、200、400 mg/kg 黄精多糖干预慢性不可预知温和应激建立的抑郁症小鼠，可促进小鼠体质量的增长，缩短悬尾不动时间和逃避潜伏期，提高平台象限的搜索时间，减轻小鼠抑郁样行为，通过抑制白细胞介素 (IL) -2 的分泌促进脑组织内 5-HT、NE、DA 水平的恢复。申丰铭^[7]使用 100、200、400 mg/kg 黄精多糖 ig 治疗脂多糖和慢性不可预知温和应激建立的抑郁症大鼠，可显著降低大鼠悬尾实验和强迫游泳实验的不动时间，减轻大鼠抑郁样行为，提高大鼠的体质量和糖水偏好程度，促进海马脑区 5-HT 水平的恢复。韦震等^[8]使用 100、200、400 mg/kg 黄精多糖治疗急性抑郁症小鼠，可促进小鼠体质量的增加，改善小鼠自主活动和缩短悬尾实验和强迫游泳实验的不动时间，通过调控色氨酸/犬尿氨酸/3-羟基犬尿氨酸 (Trp/Kyn/3-HK) 代谢通路，促进神经细胞中 5-HT、NE、DA 的水平恢复有关。

2 抑制 HPA 轴过度激活

HPA 轴的过度激活可导致糖皮质激素进入血液和中枢神经，造成中枢神经组织神经炎症和海马细胞死亡，是导致抑郁症发生的主要原因^[9]。100、200、400 mg/kg 黄精多糖可通过抑制脂多糖和慢性不可预知温和应激建立的抑郁症大鼠 HPA 轴过度增强，继而下调血清皮质酮的水平，显著减轻大鼠抑郁样行为^[7]。Shen 等^[10]使用 100、200、400 mg/kg 黄精多糖治疗脂多糖建立的抑郁症大鼠，可显著降低 HPA 轴亢进的标志物皮质酮的水平，降低大鼠抑郁样行为，减轻神经元和突触损伤。

3 降低炎症反应

3.1 调节磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/Toll 样受体 4/核因子-κB (PI3K/Akt/TLR4/NF-κB) 信号通路

PI3K/Akt 的下调可造成 TLR4/NF-κB 信号通路活化，进而促进炎症因子的释放，加重神经炎症反应^[11]。1 项 100、200、400 mg/kg 黄精多糖治疗急性抑郁症小鼠的研究中，黄精多糖可通过抑制血清 IL-10、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 的水平，显著减轻神经炎症反应^[8]。100、200、400 mg/kg 黄精多糖

可通过降低抑郁症大鼠海马组织中 NF-κB 阳性计数，降低细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 磷酸化水平，从而抑制 NF-κB 信号通路的激活，降低星形胶质细胞中胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 活化标志物，降低血清、前额皮质、海马区的 TNF-α、IL-1β 水平，显著降低神经炎症反应^[10]。400 mg/kg 黄精多糖干预慢性不可预知温和应激建立的抑郁症小鼠的研究中，黄精多糖可通过调节 PI3K/Akt/TLR4/NF-κB 信号通路显著减轻小鼠海马组织中 TNF-α、IL-1β、IL-6、脂多糖、γ-干扰素 (IFN-γ) 的表达水平，显著减轻神经炎症反应，发挥抗抑郁作用^[12]。

3.2 阻止小胶质细胞 M1/M2 极化

小胶质细胞 M1/M2 极化参与神经炎症反应，诱导促炎因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 等释放，抑制抗炎因子 IL-10 等分泌，加剧神经元的炎性损伤^[13]。Zhang 等^[14]使用 400、800、1 000 μg/mL 黄精多糖治疗脂多糖建立的抑郁症小鼠，可降低小胶质细胞 Iba-1 蛋白的表达，通过阻止小胶质细胞 M1/M2 极化引起的神经炎症，降低促炎细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6、诱导型 NO 合成酶 (iNOS) 的水平，下调 CD16/32 蛋白的表达，显著降低神经炎症反应，发挥抗抑郁作用。Zhang 等^[15]研究也证实，50、100、200、400 mg/L 黄精多糖可减轻慢性不可预知温和应激诱导的抑郁症斑马鱼的抑郁样行为，黄精多糖通过调节小胶质细胞 M1/M2 极化，显著降低血清中皮质酮、IL-1β、IL-6、TNF-α 的水平和提高 IL-10 的水平，逆转慢性不可预知温和应激引起的尼氏小体阳性数量增加，减轻脑组织基底膜收缩，保护血脑屏障功能。

3.3 抑制钙蛋白酶的活化

神经炎症是造成抑郁发生的重要原因，可造成突触功能损伤，钙蛋白酶为钙离子依赖蛋白酶，其活化可引起神经炎症反应^[16]。申丰铭^[7]使用 400 mg/kg 黄精多糖治疗脂多糖建立的抑郁症大鼠，可显著抑制海马细胞核内 NF-κB 的表达，抑制星形胶质细胞的活化和炎症通路的激活，继而降低血清和脑组织中 TNF-α、IL-1β 的水平，通过抑制海马组织中钙蛋白酶 (Calpain) -1 的激活和底物的降解，显著降低神经组织的炎性损伤。1 项 400 mg/kg 黄精多糖治疗抑郁症小鼠的研究中，黄精多糖可防止 Calpain-1 表达的增加和底物的降解，抑制脂多糖诱导的钙蛋白酶抑制蛋白的表达降低，发挥抗神经炎症反应^[17]。

3.4 抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的活化

NLRP3 炎症小体的活化参与抑郁症的发生,可激活半胱天冬酶 (Caspase)-1 的表达,促进 IL-1 β 的分泌,诱导 TLR4/NF- κ B 信号通路活化,加重神经元损伤^[18]。Shen 等^[17]使用 400 mg/kg 黄精多糖治疗脂多糖建立的抑郁症小鼠,可通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化抑制海马组织中 GFAP、Iba1 的表达,降低 ERK、NF- κ B 的磷酸化和 IL-1 β 的表达,继而降低海马组织中 TNF- α 的水平,减轻小鼠抑郁样行为。Yuan 等^[19]使用 100、200、400 mg/kg 黄精多糖治疗慢性束缚应激建立的抑郁症状小鼠,可抑制 NLRP3 炎症小体的活化,抑制 TLR4、NF- κ B 的磷酸化和 IL-1 β 的表达,抑制神经炎症反应,降低小胶质细胞的活化,通过抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1/IL-1 β 信号通路减轻小鼠快感缺失、绝望等抑郁样行为。Xie 等^[20]使用 200、400、800 mg/kg 黄精多糖治疗创伤后应激障碍小鼠,可通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化,进而降低血清皮质酮、TNF- α 、IL-1 β 的水平,降低海马 CA1 区神经元结构和排列紊乱,减轻小鼠应激障碍性行为、抑郁和恐惧样行为。

4 降低氧化应激反应

核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 信号通路的活化可增强机体抗氧化能力,提高超氧化物歧化酶 (SOD) 的表达,降低活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA) 的水平,减轻神经元氧化损伤^[21]。Shen 等^[17]研究证实,400 mg/kg 黄精多糖可通过促进抑郁症小鼠 Nrf2/HO-1 信号通路激活,提高 SOD 的活性,降低 MDA 的水平,降低 ROS 沉积,减轻神经组织的炎性损伤。在 200、400、800 mg/kg 黄精多糖干预创伤后应激障碍小鼠的研究中,黄精多糖可激活 Nrf2/HO-1 信号通路,提高 SOD 活性,降低 MDA 的水平,显著减轻神经组织的氧化损伤^[20]。

5 抑制神经元细胞凋亡

蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Akt/mTOR) 信号通路参与细胞的增殖和存活,活化后激活下游多种转录因子,抑制 Caspase-3 的活化,降低神经细胞凋亡^[22]。申丰铭^[7]研究报道证实,400 mg/kg 黄精多糖可通过促进 Akt/mTOR 信号通路的活化,进而阻止 Caspase-3 的活化,改善脂多糖引起的抑郁症大鼠尼氏小体阳性数量减少和海马神经元丢失,抑制海马组织中 GluN2A、GluN2B 的表

达和促进 GluA1、GluA2 的表达,继而减轻神经突触蛋白的损伤。Shen 等^[10]使用 100、200、400 mg/kg 黄精多糖治疗脂多糖和慢性不可预知温和应激建立的抑郁症大鼠,可通过促进 Akt/mTOR 磷酸化显著抑制 Caspase-3 的表达,降低大鼠海马 DG 区颗粒粒细胞的丢失,减轻小鼠抑郁样行为。

6 增强神经突触重塑性

脑源性神经营养因子 (BDNF) 参与神经突触的可塑性和生长的关键分子,酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 是 BDNF 的特异性受体,二者结合可增强突触可塑性,增强学习记忆功能和神经元存活^[23]。200、400、800 mg/kg 黄精多糖可通过促进 BDNF/TrkB 通路,促进突触蛋白的恢复,抑制海马组织中 GluN2B 的表达和促进 GluA1 的表达,增强神经突触的可塑性,减轻减轻创伤后应激障碍小鼠的抑郁、恐惧样行为^[20]。在 400、800、1 000 μ g/mL 黄精多糖干预抑郁小鼠的研究中,黄精多糖可上调 BDNF/TrkB/cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 信号通路的表达,诱导 Notch、Hes1 的表达,增加神经突触的可塑性,以降低小鼠的抑郁样行为^[14]。100、200、400 mg/kg 黄精多糖治疗慢性束缚应激建立的抑郁症状小鼠,可促进小胶质细胞 BDNF 的分泌,改善海马组织中 DCX 阳性细胞数量,促进神经发生,增强神经突触的可塑性^[19]。

7 调节肠道菌群

肠道菌群失调和屏障功能受损参与抑郁症的发生、发展,通过代谢、神经内分泌、自主神经途径影响中枢神经系统,菌群失调可通过微生物分泌物影响肠道屏障功能和神经信号传递,诱发认知功能障碍^[24]。Wang 等^[25]使用 400 mg/kg 黄精多糖治疗慢性不可预知温和应激建立的抑郁症小鼠,可改善小鼠肠道菌群的 OUT 数量和 chao1 指数,降低疣微菌门、弯曲杆菌门和变形菌门等菌群,提高厚壁菌门和拟杆菌门的相对丰度,调节小鼠半胱氨酸和蛋氨酸代谢、谷氨酸、丙氨酸和天冬氨酸代谢、分泌系统、原核生物的碳封存途径、线粒体生物合成、外泌体、丙酮酸代谢、氨基酸相关酶等生物学进程,促进闭合蛋白、封闭蛋白 1、封闭带 1 等紧密连接蛋白的恢复,减轻肠道屏障功能受损,减轻小鼠的抑郁样行为。Zhang 等^[12]使用 100 mg/kg 黄精多糖治疗慢性不可预知温和应激建立的抑郁症小鼠,有助于提高小鼠的体质量和运动时间,改善粪便微生物菌群,进而减轻小鼠抑郁样行为,恢复

肠屏障中连接蛋白的表达,减轻肠道屏障损伤,通过调节微生物-肠-脑轴改善肠道菌群发挥抗抑郁作用。

8 抑制室旁核神经元异常激活

室旁核神经元异常激活是抑郁症的发病机制之一,脂多糖刺激可造成旁核神经元的 δ 、 θ 和 α 波段振荡功率明显提高^[26]。1 项 400 mg/kg 黄精多糖治疗慢性不可预知温和应激建立的抑郁症小鼠研究中,黄精多糖可抑制室旁核神经元异常激活,降低引起的 δ 、 θ 和 α 波段振荡变化,改善小鼠抑郁样行为,为防治抑郁症提供了新的视角^[25]。

9 结语

抑郁症的病因和发病机制复杂,临床常规抗抑郁药物的作用机制单一,治疗效果受到限制。黄精多糖通过调节单胺类神经递质的分泌、抑制 HPA 轴过度激活、降低炎症反应、降低氧化应激反应、抑制神经元细胞凋亡、增强神经突触可塑性、调节肠道菌群、抑制室旁核神经元异常激活多途径、多靶点发挥抗抑郁作用,在抑郁症的治疗具有良好的运用前景。然而黄精多糖用于抑郁症的研究以动物和细胞实验为主,在人类的作用机制仍需多样本临床试验进行验证。黄精多糖中组分复杂,各成分间的量和相互作用尚不明确,还需加大对黄精多糖的组分研究,以保证药物临床疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾峰,董翠竹,王立娜. 难治性抑郁症治疗的研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2023, 31(9): 706-709.
- [2] 尹一淑,刘军莲,王佳平,等. 抑郁症相关发病机制研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2368-2372.
- [3] 杨潇,董再全,王瑜,等. 抑郁症病因学和治疗学的研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(11): 1678-1691.
- [4] 崔波,高华荣. 黄精多糖药理作用研究进展 [J]. 山东医药, 2014(34): 101-102.
- [5] Jiang Y, Zou D, Li Y, et al. Monoamine neurotransmitters control basic emotions and affect major depressive disorders [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(10): 1203.
- [6] 陈辰. 黄精多糖对慢性应激抑郁小鼠模型行为学的影响及其可能机制 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2009.
- [7] 申丰铭. 从 ROS-Calpain-炎症通路研究多花黄精多糖改善小鼠抑郁样行为的作用机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [8] 韦震,宋洪波,安凤平,等. 黄精多糖对急性抑郁小鼠

模型的改善作用及机制 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(6): 351-357.

- [9] O'Keane V, Frodl T, Dinan T G. A review of atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(10): 1589-1599.
- [10] Shen F M, Song Z J, Xie P, et al. *Polygonatum sibiricum* polysaccharide prevents depression-like behaviors by reducing oxidative stress, inflammation, and cellular and synaptic damage [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 275: 114164.
- [11] Li X, Teng T, Yan W, et al. AKT and MAPK signaling pathways in hippocampus reveals the pathogenesis of depression in four stress-induced models [J]. *Transl Psychiat*, 2023, 13(1): 200.
- [12] Zhang Y Y, Sun Y, Liu Y P, et al. *Polygonum sibiricum* polysaccharides exert the antidepressant-like effects in chronic unpredictable mild stress-induced depressive mice by modulating microbiota-gut-brain axis [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(8): 3408-3423.
- [13] Wang H, He Y, Sun Z, et al. Microglia in depression: An overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression [J]. *J Neuroinflamm*, 2022, 19(1): 132.
- [14] Zhang Y Y, Wang D Y, Liu J M, et al. Investigating the antidepressant mechanisms of *Polygonum sibiricum* polysaccharides via microglial polarization [J]. *Nutrients*, 2024, 16(3): 438.
- [15] Zhang Y Y, Wang D Y, Liu J M, et al. Structural characterization and antidepressant-like effects of *Polygonum sibiricum* polysaccharides on regulating microglial polarization in chronic unpredictable mild stress-induced zebrafish [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2005.
- [16] Song Z, Shen F, Zhang Z, et al. Calpain inhibition ameliorates depression-like behaviors by reducing inflammation and promoting synaptic protein expression in the hippocampus [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 174: 108175.
- [17] Shen F M, Xie P, Li C, et al. Polysaccharides from *Polygonatum cyrtoneuma* Hua reduce depression-like behavior in mice by inhibiting oxidative stress-calpain-1-NLRP3 signaling axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022(1): 2566917.
- [18] Kaufmann F N, Costa A P, Ghisleni G, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 367-383.
- [19] Yuan Z Y, Zhang X, Yu Z Z, et al. *Polygonatum sibiricum* polysaccharides alleviate depressive-like symptoms in chronic restraint stress-induced mice via microglial

- regulation in prefrontal cortex [J]. *Polymers*, 2024, 16(16): 2358.
- [20] Xie P, Chen L X, Wang J, *et al.* Polysaccharides from *Polygonatum cyrtonema* Hua prevent post-traumatic stress disorder behaviors in mice: Mechanisms from the perspective of synaptic injury, oxidative stress, and neuroinflammation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319: 117165
- [21] Sani G, Margoni S, Brugnami A, *et al.* The Nrf2 pathway in depressive disorders: A systematic review of animal and human studies [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(4): 817.
- [22] Chen Y, Guan W, Wang M L, *et al.* PI3K-AKT/mTOR signaling in psychiatric disorders: A valuable target to stimulate or suppress? [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2024, 27(2): 10.
- [23] Zhang J, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-TrkB signaling in inflammation-related depression and potential therapeutic targets [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(7): 721-731.
- [24] Jiang Y, Zeng X, Dai H, *et al.* *Polygonatum sibiricum* polysaccharide regulation of gut microbiota: A viable approach to alleviate cognitive impairment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024: 134494.
- [25] Wang X Y, Wang X Q, Gao F, *et al.* Polysaccharides from *Polygonatum cyrtonema* Hua prevent depression-like behaviors in mice with chronic unpredictable mild stress through refining gut microbiota-lipopolysaccharide-paraventricular nucleus signal axis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e38554.
- [26] Gerald V, Gonçalves-Rosa N, Liu B, *et al.* Chronic depression of hypothalamic paraventricular neuronal activity produces sustained hypotension in hypertensive rats [J]. *Exp Physiol*, 2014, 99(1): 89-100.

【责任编辑 解学星】