

甘草酸二铵抗抑郁作用机制的研究进展

史碧莹¹, 刘敏¹, 于春月¹, 王琪¹, 姜杰瑜², 魏太明^{1*}

1. 哈尔滨医科大学大庆校区药学院, 黑龙江 大庆 163319

2. 大庆市中医院, 黑龙江 大庆 163001

摘要: 抑郁症是一种广泛分布的严重精神病。全世界的患病率大约为 17%, 且持逐年增长趋势。抑郁症不仅影响人们在工作、学习和日常生活中的表现, 也严重影响了生活满意度和幸福感。现代药理研究表明甘草具有抗抑郁作用。甘草酸二铵是甘草中主要有效成分甘草酸的铵盐, 是已上市药品, 是一种活性较强的治疗慢性肝炎药, 具有较强的抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用。甘草酸二铵通过减少氧化应激引起的细胞损伤、减少细胞凋亡的发生、改善炎症因子水平、抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路、降低转化生长因子水平发挥抗抑郁作用。

关键词: 甘草酸二铵; 抑郁症; 炎症因子; 细胞凋亡

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)05-1595-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.070

Research progress on antidepressant mechanism of diammonium glycyrrhizinate

SHI Bi-ying¹, LIU Min¹, YUE Chun-yue¹, WANG Qi, JIANG Jie-yue², WEI Tai-ming¹

1. Department of Pharmacy, Harbin Medical University (Daqing), Daqing 163319, China

2. Daqing Hospital of TCM, Daqing 163001, China

Abstract: Depression is a widespread serious mental illness. The worldwide prevalence rate is about 17%, and it keeps increasing year by year. Depression not only affects people's performance in work, study, and daily life, but also seriously affects life satisfaction and happiness. Modern pharmacological studies have shown that *Glycyrrhiza uralensis* has antidepressant effect. Diammonium glycyrrhizinate is an ammonium salt of glycyrrhizic acid, which is the main active ingredient in *G. uralensis*. It is a kind of drug with strong activity for treating chronic hepatitis. It has strong anti-inflammatory, protective effect on hepatocyte membrane and improving liver function. Diammonium glycyrrhizinate exerts antidepressant effect through reducing cell damage caused by oxidative stress, reducing the occurrence of apoptosis, improving inflammatory cytokines levels, inhibiting MAPK pathway, and reducing transforming growth factor levels.

Key words: diammonium glycyrrhizinate; depression; inflammatory factors; cell apoptosis

抑郁症是一种普遍而严重的精神类疾病, 严重抑郁症的特征是情绪低落、失去兴趣、疲劳、睡眠困难、易怒、注意力不集中、自杀倾向、自我否定^[1]。世界卫生组织报告抑郁症是全球第 4 大疾病, 预计到 2030 年达到第 1 位^[2]。目前抑郁症的发病机制尚不明确, 存在多种假说: 神经递质假说, 细胞因子假说, 神经因子与神经元凋亡假说等^[3-6]。目前已上市的抗抑郁药治愈率低, 不良反应多, 毒副作用大, 停药后易复发, 给患者和家属带来巨大的经济压力

及精神痛苦。因此寻找低毒性、效果好的新型抗抑郁药迫在眉睫。调查发现 98.5% 肝病存在心理抑郁状态, 其中 21.5% 人有中度以上抑郁。中医认为肝主疏泄, 肝气疏泄不畅, 就会出现相应的情志变化, 很多疏肝解郁中药已被证明具有抗抑郁作用。甘草具有疏肝解郁的功效, 现代药理研究表明甘草具有抗抑郁作用^[7]。甘草酸二铵是甘草中主要有效成分甘草酸的铵盐, 其稳定性和生物活性均优于传统的甘草酸。甘草酸二铵是已上市药品, 是一种活

收稿日期: 2019-03-10

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: 史碧莹, 女, 研究方向为抑郁症。E-mail: 1037222518@qq.com

*通信作者 魏太明, 男, 教授, 博士, 研究方向为中药化学物质抗抑郁活性研究。E-mail: hydwtm@hotmail.com

性较强的治疗慢性肝炎药,具有较强的抗肿瘤、抗病毒和抗炎作用^[8]。甘草酸二铵通过减少氧化应激引起的细胞损伤、减少细胞凋亡的发生、改善炎症因子水平、抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、降低转化生长因子水平对抑郁症起到改善。本文将具体针对甘草酸二铵的抗抑郁作用展开分析,便于对药物开发及抑郁症的研究展开思路。

1 减少氧化应激引起的细胞损伤

研究表明抑郁症伴随着神经细胞的程序性凋亡、神经退行性改变和神经元可塑性改变^[9]。提高抗氧化物的浓度和抑制氧化应激反应有助于改善抑郁症,因此如何抑制氧化应激反应、提高抗氧化物浓度成为治疗抑郁症的关键。据文献报道在慢性温和应激诱导的小鼠抑郁模型中发现,丙二醛(MDA)等脂质过氧化物作用增强,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)水平升高,超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化防御酶活性降低^[10]。由此可推论抑制脂质过氧化物活性及提高抗氧化防御酶活性可能是治疗抑郁症的新方向。据文献报道建立 McFarlane 皮瓣模型,实验组分别每天注射 10 mg/kg 甘草酸二铵一次和两次。结果表明甘草酸二铵可提高 iNOS 和过氧化氢酶的活性并显著降低嗜中性粒细胞的密度,并且降低 MDA 和活性氧(ROS)水平^[11]。甘草酸二铵较强的非特异性抗炎作用与皮质醇类似,能够与体内受体蛋白及类固醇激素靶细胞结合,出现类似糖皮质激素样的药理作用,但是甘草酸二铵对糖皮质激素轴的活性并无影响,因而不会出现外源性糖皮质激素样的全身性副作用^[12]。研究表明甘草酸二铵通过减少糖皮质激素引起的氧化应激导致的细胞损伤而起到保护作用。

2 减少细胞凋亡的发生

细胞凋亡指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主的有序的死亡。凋亡是多基因严格控制的过程。Bcl-2 家族、caspase 家族线粒体是细胞生命活动控制中心,而且是细胞凋亡调控中心。实验表明细胞色素 C(cyt-c)从线粒体释放是细胞凋亡的关键步骤。细胞凋亡作为抑郁症发病机制的致病因子发挥关键作用^[13]。甘草酸二铵能强烈减弱细胞内钙离子超载和下调 Bax、caspase-3 和 cyt-c 蛋白表达,上调 bcl 蛋白表达。从而可以以此减少细胞凋亡的发生^[14]。用甘草酸二铵预处理降低了皮质酮诱导的由线粒体膜电位耗散引起线粒体功能障碍。甘草酸二铵治疗后逆转 β -淀粉样蛋白(A β)诱导的阿尔茨

海默病的标志是线粒体功能障碍。甘草酸二铵对 A β 引起的神经保护作用活力损失和细胞凋亡,降低的线粒体膜电位,均有明显逆转。为进一步证实甘草酸二铵对 A β 介导的毒性的神经保护作用,采用 AnnexinV 和 PI 染色法检测神经元凋亡。细胞凋亡被证实。此外,还证实了甘草酸二铵对 A β 诱导的神经元死亡的抑制作用。因此,这些结果表明甘草酸二铵可以改善 A β 通过防止线粒体功能障碍和氧化应激引起的神经元损伤并且改善阿尔茨海默病小鼠认知功能障碍^[15]。

3 改善炎症因子水平

细胞因子是抑郁症发病机制假说之一。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激活小胶质细胞和改变脑结构的功能有关。据研究甘草酸二铵可以显著下调 IL-1 和环氧合酶-2^[16]。这些结果将引起,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。白细胞介素的转录则依赖于 NF- κ B 的激活,另已知通过抑制促炎通路,可有效降低抑郁大鼠海马 NF- κ B 的表达,保护海马神经元而起到抗抑郁作用^[17]。在丙戊酸诱导的肝毒性模型中,小鼠 ig 甘草酸二铵 60 mg/kg, 1 次/d, 连续 14 d。在丙戊酸处理的小鼠中观察到与炎症性细胞因子诱导一致的肝脏中 NF- κ B 水平增加。甘草酸二铵抑制 NF- κ B 易位并降低炎症性细胞因子^[18]。

抑郁症中抗炎性因子的活性是下调的,抗炎性细胞因子的激活与前炎性细胞因子的激活共同发生,能拮抗前炎性细胞因子的作用,主要负责在免疫反应或炎症中保护自身细胞,并在病原体被清除后结束免疫反应或炎症。在有关细胞因子假说的研究中,IL-10 是最受关注的一种抗炎性细胞因子。IL-10 由辅助 T 细胞 2(Th2)分泌,能够抑制辅助 T 细胞 1(Th1)分泌白介素 2(IL-2)和 IFN- γ 等前炎性细胞因子。抑郁患者的血清 IL-10 水平显著低于健康对照者^[19]。研究指出抑郁患者血清前炎性细胞因子 IL-6 与 IL-10 的比值显著高于健康对照者^[20]。

Feng 等^[21]研究表明甘草酸二铵预处理可提高 IL-10 的表达。

4 抑制 MAPK 通路

MAPK 是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者。调节着细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等多种重要的细胞生理/病理过程。在抑郁症中 MAPK 通路被激活^[22]。通过选择性 5-羟色胺 (5-HT) 再吸收抑制剂 (SSRI), 抑制 5-HT 激动突触后膜 5-HT_{1A} 受体, 进而上调丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路可逆转抑郁症海马神经再生障碍并发挥其治疗效应。Zhao 等^[23]报道称甘草酸二铵能抑制 MAPK 和 NF-κB 信号转导途径的活化和 Aβ (1-42) 诱导的阿尔茨海默病小鼠衰减的记忆缺陷。

5 降低转化生长因子水平

转化生长因子-β (TGF-β) 属于一组新近发现的调节细胞生长和分化的 TGF-β 超家族。与 IL-6 结合可保护 IL-6, 不易被胰蛋白酶、糜蛋白酶以及组织蛋白酶 G 作用, 从而延长血浆中 IL-6 的半衰期^[24]。抑郁症中 TGF-β₁ 过度表达, 用甘草酸二铵干预可显著降低 TGF-β₁ 的表达^[25]。在动物实验中已发现, 甘草酸二铵对急性肺损伤具有保护作用, 并能抑制急性肺损伤时 TG-β₁ 的过度表达^[26]。

6 结语

目前已知甘草具有良好的抗抑郁作用^[27]。作为其主要成分, 甘草酸二铵理论上可以从多方面对抑郁症起作用, 其多靶点、多效应、多途径的特点对于病因不明、现有医药治疗效果差的抑郁症有特定的优势。作为已上市药物, 甘草酸二铵毒性低, 副作用少, 价格低廉。目前甘草酸二铵抗抑郁的研究还处在初级水平, 应从细胞模型、动物模型, 到临床患者结合现代先进的基因组学、蛋白质组学、代谢组学技术进一步筛查作用靶点, 解决有效性、靶向性等问题。针对线粒体能量代谢、氧化应激、神经递质、转化生长因子、信号通路、认知抉择、记忆、神经环路和突触信号等方面对其进行更深入的研究。

参考文献

[1] Greenlee H, DuPont-Reyes M J, Balneaves L G *et al.* Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 194-232.
 [2] Devleeschauwer B, Haagsma J A, Angulo F J, *et al.*

Methodological framework for world health organization estimates of the global burden of foodborne disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0142498.
 [3] Bus B A, Molendijk M L. The neurotrophic hypothesis of depression [J]. *Tijdschr Psychiatr*, 2016, 58(3): 215-222.
 [4] Thompson S M, Kallarackal A J, Kvarata M D, *et al.* An excitatory synapse hypothesis of depression [J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(5): 279-294.
 [5] Alexopoulos G S, Morimoto S S. The inflammation hypothesis in geriatric depression [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(11): 1109-1118.
 [6] Folstein M, Liu T, Peter I, *et al.* The homocysteine hypothesis of depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(6): 861-867.
 [7] 樊紫周, 赵伟鸿, 果嘉, 等. 甘草黄酮的抗抑郁作用及对海马脑区神经再生的保护作用 [J]. *药学学报*, 2012, 47(12): 1612-1617.
 [8] 凌青霞, 金宏慧, 郑建铭, 等. 甘草酸二铵脂质复合物肠溶胶囊与甘草酸二铵胶囊对照治疗慢性病毒性肝炎 687 例荟萃分析 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(6): 411-415.
 [9] Palta P, Samuel L J, Miller E R, *et al.* Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies [J]. *Psychosom Med*, 2014, 76(1): 12-19.
 [10] Cheng J, Dong S Q, Yi L T, *et al.* Magnolol abrogates chronic mild stress-induced depressive-like behaviors by inhibiting neuroinflammation and oxidative stress in the prefrontal cortex of mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59: 61-67.
 [11] Lv Q B, Gao X, Lin D S, *et al.* Effects of diammonium glycyrrhizinate on random skin flap survival in rats: An experimental study [J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(3): 383-389.
 [12] 孙立娟, 李霞, 方慧, 等. 甘草酸二铵对脂多糖诱导下人牙周膜成纤维细胞表达前列腺素 E₂ 的影响 [J]. *中国医药导报*, 2013, 10(3): 37-39.
 [13] Arantes-Gonçalves F, Coelho R. Depression and treatment. Apoptosis, neuroplasticity and antidepressants [J]. *Acta Med Port*, 2006, 19(1): 9-20.
 [14] Zhou Y Z, Li X, Gong W X, *et al.* Protective effect of isoliquiritin against corticosterone-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Food Funct*, 2017, 8(3): 1235-1244.
 [15] Zhu X, Chen C, Ye D, *et al.* Diammonium glycyrrhizinate upregulates PGC-1α and protects against Aβ₁₋₄₂-induced neurotoxicity [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35823.
 [16] Hou S Z, Li Y, Zhu X L, *et al.* Ameliorative effects of diammonium glycyrrhizinate on inflammation in focal cerebral ischemic-reperfusion injury [J]. *Brain Res*, 2012, 1447: 20-27.

- [17] 邵润慧, 金树英, 卢峻, 等. 针刺对慢性应激抑郁大鼠海马核转录因子 kappa B 信号通路的影响 [J]. 针刺研究, 2015, 40(5): 368-372.
- [18] Jin J, Xiong T, Hou X, *et al.* Role of Nrf2 activation and NF- κ B inhibition in valproic acid induced hepatotoxicity and in diammonium glycyrrhizinate induced protection in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 73: 95-104.
- [19] 郑蕾, 王艺明. 抑郁症患者血清 IFN- γ 、IL-10 水平与 NGF、NT-3 的相关研究 [J]. 贵州医药, 2013, 37(7): 592-593.
- [20] Dinkel K, Dhabhar F S, Sapolsky R M. Neurotoxic effects of polymorphonuclear granulocytes on hippocampal primary cultures [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(1): 331-336.
- [21] Feng C, Wang H, Yao C, *et al.* Diammonium glycyrrhizinate, a component of traditional Chinese medicine Gan-Cao, prevents murine T-cell-mediated fulminant hepatitis in IL-10- and IL-6-dependent manners [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(10): 1292-1298.
- [22] Su W J, Zhang Y, Chen Y, *et al.* NLRP3 gene knockout blocks NF- κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt A):1-8.
- [23] Zhao H, Wang S L, Qian L, *et al.* Diammonium glycyrrhizinate attenuates A β (1-42)-induced neuroinflammation and regulates MAPK and NF- κ B pathways *in vitro* and *in vivo* [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(2): 117-124.
- [24] 程晓娜, 潘彦舒, 王东辉, 等. 基于脑内神经递质拮抗关系建立新型抑郁症大鼠模型的实验研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(6): 1141-1146.
- [25] Egan M F, Kojima M, Callicott J H, *et al.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function [J]. *Cell*, 2003, 112(2): 257-269.
- [26] Bahramabadi R, Fathollahi M S, Hashemi S M, *et al.* Serum Levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and TGF- β in Chronic HBV-Infected Patients: Effect of Depression and Anxiety [J]. *Lab Med*, 2017, 49(1): 41-46.
- [27] Cai W Y, Gu Y Y, Li A M, *et al.* Effect of alprostadil combined with diammonium glycyrrhizinate on renal interstitial fibrosis in SD rats [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7(11): 900-904.