

逍遥散对抑郁大鼠行为学及骨骼肌线粒体结构与功能的影响

冀 翠¹, 韩雨梅^{1*}, 赵伟迪¹, 刘相玉¹, 令狐婷², 田俊生², 秦雪梅^{2*}

1. 山西大学 体育学院, 山西 太原 030006

2. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

摘要: 目的 观察逍遥散对抑郁大鼠行为学及其骨骼肌线粒体超微结构和功能的影响。方法 将SD大鼠随机分为对照组、模型组、文拉法辛(给予盐酸文拉法辛胶囊 35 mg·kg⁻¹)组和逍遥散(生药 21.2 g·kg⁻¹)组,每组 12 只。除对照组外,采用孤养结合 28 d 慢性不可预知温和应激(CUMS)建立抑郁模型,造模同时给药,每天 1 次,连续给药 28 d。对大鼠的体质量、糖水偏爱率及旷场实验中的直立次数、穿越格数进行评价;在透射电镜下观察骨骼肌线粒体结构,试剂盒法检测骨骼肌线粒体中腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)和线粒体呼吸链复合体(MRCC) I、II、III、IV、V 水平。结果 与对照组比较,模型组大鼠体质量增长显著减缓、糖水偏爱率、直立次数和穿越格数显著减少($P<0.05$ 、 0.01);与模型组比较,文拉法辛组和逍遥散组造模第 3、4 周大鼠体质量显著增加($P<0.05$ 、 0.01),文拉法辛组造模第 2、3 周和逍遥散组造模第 1~4 周大鼠糖水偏爱率显著升高($P<0.05$ 、 0.01),文拉法辛组造模第 1、3、4 周和逍遥散组造模第 3、4 周大鼠直立次数显著增加($P<0.05$ 、 0.01),文拉法辛组造模第 1~4 周和逍遥散组造模第 3、4 周大鼠穿越格数显著增多($P<0.05$ 、 0.01)。透射电镜结果发现,与对照组比较,模型组大鼠骨骼肌线粒体数目减少、空泡变性及形态肿胀;与模型组比较,文拉法辛组和逍遥散组的大鼠骨骼肌线粒体结构和功能损伤较轻。与对照组比较,模型组大鼠骨骼肌中的 MRCC I、II、III、IV、V 和 ATP 水平显著下降($P<0.05$ 、 0.01);与模型组比较,文拉法辛组 MRCC I、II、IV 水平,逍遥散组 MRCC I、II、III、IV、V 和 ATP 水平均显著升高($P<0.05$ 、 0.01)。结论 抑郁大鼠出现骨骼肌线粒体结构和功能损伤,可能是引起抑郁大鼠产生疲劳的原因之一;逍遥散可通过保护骨骼肌线粒体结构和功能进而改善大鼠抑郁症状。

关键词: 逍遥散; 抑郁症; 骨骼肌; 线粒体超微结构; 线粒体功能

中图分类号: 285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)09-1763-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.009

Effects of Xiaoyaosan on behavior and skeletal muscle mitochondrial structure and function in depressed rats

Ji Cui¹, Han Yumei¹, Zhao Weidi¹, Liu Xiangyu¹, Linghu Ting², Tian Junsheng², Qin Xuemei²

1. School of Physical Education, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of Xiaoyaosan on the behavior of depressed rats and their skeletal muscle mitochondrial ultrastructure and function. **Methods** SD rats were randomly divided into control group, model group, venlafaxine hydrochloride capsule 35 mg·kg⁻¹ group and Xiaoyao powder (crude drug 21.2 g·kg⁻¹) group, with 12 rats in each group. Except for the control group, the depression model was established by solitary confinement combined with chronic unpredictable mild stress (CUMS) for 28 days. The model was administered simultaneously, once a day, for 28 days. In this experiment, behavioral indicators such as body weight, sugar-water preference, and the number of standing uprights and number of crossings in the open field experiment were evaluated. The structure of skeletal muscle mitochondria was observed under transmission electron microscope, and the levels of adenine nucleoside triphosphate (ATP) and mitochondrial respiratory chain complex (MRCC) I, II, III, IV, V in skeletal muscle mitochondria were detected by kit method. **Results** Compared with control group, the weight gain of model group was significantly

收稿日期: 2022-03-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074147)

第一作者: 冀 翠(1995—),女,硕士研究生,研究方向为运动与健康促进。E-mail:jicui9806@163.com

*共同通信作者: 秦雪梅,女,博士生导师,研究方向为中药质量控制与新药研发。Tel: (0351)7011501 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

韩雨梅,女,硕士生导师,研究方向为运动与健康促进。Tel: (0351)7010611 E-mail: hanyumei@sxu.edu.cn

slowed down, the sugar water preference rate, the number of upright and the number of crossing grids were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). Compared with model group, the body weight of rats in venlafaxine group and Xiaoyaosan group was significantly increased at the 3rd and 4th week of modeling ($P < 0.05, 0.01$), and the sugar water preference rate of rats in venlafaxine group was significantly increased at the 2nd and 3rd week of modeling and Xiaoyaosan group was significantly increased at the 1st to 4th week of modeling ($P < 0.05, 0.01$). The upright times of rats in venlafaxine group at 1, 3 and 4 weeks and Xiaoyaosan group at 3 and 4 weeks were significantly increased of modeling ($P < 0.05, 0.01$), and the crossing grid number of rats in venlafaxine group at 1 to 4 weeks of modeling and Xiaoyaosan group at 3 and 4 weeks of modeling were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). The results of lens showed that compared with control group, the number of mitochondria in skeletal muscle of rats in model group decreased, vacuolar degeneration and morphological swelling. Compared with the model group, the skeletal muscle mitochondria of rats in the venlafaxine group and Xiaoyaosan group had no significant change with the control group. Compared with the control group, the levels of MRCC I, II, III, IV, V and ATP in skeletal muscle of the model group were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). Compared with model group, the levels of MRCC I, II and IV in venlafaxine group, and the levels of MRCC I, II, III, IV, V and ATP in Xiaoyaosan group were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** The structure and function of skeletal muscle mitochondria are damaged in CUMS rats, which may be one of the reasons for fatigue in CUMS rats. Xiaoyaosan can improve depressive symptoms in rats by protecting the structure and function of skeletal muscle mitochondria.

Key words: Xiaoyaosan; depression; skeletal muscle; mitochondrial ultrastructure; mitochondrial function

抑郁症是一种慢性精神疾病,对个人和家庭有重大影响^[1],具有高流行率、高自杀率、高死亡率和高复发率等特点,是社会经济负担的重要来源^[2-3]。抑郁症的病理机制复杂,现有的抑郁症发病机制不能充分解释抑郁症认知能力下降、情绪低落、易感疲劳等机体能量低下的生理学机制。近年来有部分学者提出了抑郁症的线粒体功能异常假说^[4],越来越多的临床试验也表明抑郁症的病理表现与机体线粒体能量代谢异常有密切关系^[5-6],然而其作用机制尚不明确。骨骼肌是一个复杂的能量生产和消耗系统,骨骼肌的适应性在代谢反应和调节全身代谢稳态方面起着关键作用。骨骼肌过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子-1 α (PGC-1 α)通过基因转录调控的途径改善外周色氨酸代谢、减轻中枢炎症反应、增加脑源性神经营养因子(BDNF)的表达,从而远程作用于脑组织发挥抗抑郁作用。基于整合生物学理论,有研究提出骨骼肌PGC-1 α 介导的外周-中枢“对话”模式^[7]。本课题组前期研究^[8]发现,骨骼肌与海马的肌脑“对话”是通过肌动蛋白PGC-1 α 、含III型纤连蛋白域蛋白5(FNDC5)来与海马中BDNF的交流来实现的。骨骼肌PGC-1 α 、FNDC5以及海马中的BDNF可能通过提高机体能量代谢,促进和改善体内线粒体功能与生物发生,从而为抑郁症的治疗提供新靶点。

逍遥散是中医经典名方,由白术、柴胡、白芍、茯苓、当归、甘草、薄荷和生姜组成,具有疏肝解郁、调和肝脾、养血健脾之功效^[9]。本课题组前期研究证实逍遥散能够明显改善大鼠的抑郁行为^[10-11],但

逍遥散能否通过改善线粒体功能发挥抗抑郁作用还有待探讨,因此本研究聚焦逍遥散对抑郁大鼠行为学及其骨骼肌线粒体超微结构和功能的影响,明确其具体作用机制,为抑郁症的临床治疗提供新思路。

1 材料

1.1 实验动物

成年SD雄性大鼠,SPF级,体重180~200 g;饲养温度(25±2)℃,湿度(50±20)%,12 h昼夜节律光照;所有大鼠均购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2020-0006。动物饲养和所有实验方案均按照中华人民共和国国家科学技术委员会“实验动物管理条例”的规定进行,实验方案均经山西大学科学伦理委员会批准(SXULL2020069)。

1.2 药品与主要试剂

柴胡、白术、茯苓、白芍、当归、薄荷、甘草和生姜均购于山西和仁堂中药饮片有限责任公司,经山西大学中医药现代研究中心秦雪梅教授鉴定均符合《中国药典》2020年版标准。参照本课题组前期已建立的方法^[12],逍遥散按原方配比,分别称取柴胡(30 g)、白芍(30 g)、当归(30 g)、白术(30 g)、甘草(15 g)、茯苓(30 g)、薄荷(10 g)、干姜(10 g),放入5 L的圆底烧瓶中,再加入10倍的水,浸泡40 min,加热提取2 h,倒出提取液,再加8倍的水提取1.5 h,合并2次提取液,在旋转蒸发仪上浓缩至所需浓度(生药2.12 g·mL⁻¹),分装到50 mL的EP管中放在-80℃冰箱中保存。

盐酸文拉法辛胶囊购于成都康弘药业集团股份有限公司,批号为17103。腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)和线粒体呼吸链复合体(MRCC)I、II、III、IV、V试剂盒,购自Andy gene公司,货号分别为E-200094、E-35294、E-35282、E-35297、E-35298;硬组织线粒体分离试剂盒(碧云天生物公司,产品编号C3606)。

1.3 主要仪器

高速冷冻离心机(安徽中科中佳仪器有限公司);高通量组织研磨仪(宁波洛尚智能科技有限公司);酶标仪(瑞士Tecan Trading AG公司);电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组、抑郁症模型的建立及给药

选取体质量在180~200 g的SD雄性大鼠48只,适应性喂养7 d后随机分为对照组、模型组、文拉法辛(给予盐酸文拉法辛胶囊35 mg·kg⁻¹)组和逍遥散(生药21.2 g·kg⁻¹)^[12]组,每组12只。实验前4组大鼠之间体质量及行为学数据不具有统计学差异。

通过孤养结合慢性不可预知温和应激(CUMS)建立抑郁大鼠模型^[8]。刺激因子包括禁食24 h、禁水24 h、4℃冰水游泳5 min、45℃热刺激10 min(将大鼠置于45℃的电热恒温箱)、夹尾2 min(用长尾夹夹住距大鼠尾根部1 cm处持续2 min直到大鼠发出哀鸣声)、电击足底5 min(将大鼠置于电压32 V的足底电击箱中,每10 s电击1次,每次持续2 s)、噪音刺激3 h(功率60 W的超声刺激3 h)共7种,每天1种,每种刺激随机实施3~4次,造模持续28 d,对照组不给予任何刺激,保持正常饮水和喂养。造模期间每周(周六)测定各组大鼠的体质量、糖水偏爱率以及旷场实验中的直立次数、穿越格数等,以评估大鼠的抑郁程度。

在造模的同时给药,盐酸文拉法辛胶囊和逍遥散均使用蒸馏水溶解,根据大鼠体质量每天ig给药1次,给药体积10 mL·kg⁻¹,连续28 d。对照组和模型组每天ig等量蒸馏水。

2.2 糖水偏爱实验

各组大鼠在分组前及分组后第1、2、3、4周(每周五)进行糖水偏爱实验。通过各组大鼠饮用糖水量的不同,观察它们的快感缺失情况。首先,准备两瓶1%蔗糖溶液以训练大鼠对蔗糖的适应,持续24 h,然后将其中一瓶替换为自来水,持续24 h。适应训练结束以后,所有大鼠被剥夺食物和水12 h,然

后正式进行糖水偏爱测试,给予各组大鼠预先称质量的100 mL的蔗糖溶液和100 mL的自来水各1瓶,3 h后对两瓶溶液进行称质量。

糖水偏爱率=糖水摄入量/总液体摄入量

2.3 旷场实验

旷场为100 cm×100 cm×70 cm的露天环境,四周和底部为黑色金属材质,底部被平均分为25个同等大小的方形格。将大鼠放置在中央格,记录其在5 min内直立次数和穿越格数的总和,记录期间房间内保持安静,避免影响大鼠的行为活动。直立次数和穿越格数分别反映大鼠的探索能力与运动能力。

2.4 样本的收集与处理

2.4.1 肌肉组织的收集 实验第28天,所有大鼠进行最后1次行为学评定后禁食过夜。次日麻醉大鼠后,将其仰卧位固定住,快速开胸处死,用湿棉花擦大鼠腿部,防止其毛发等污染,之后沿着大腿内侧正中纵线纵向剪开皮肤,钝性剥离大鼠腿部肌肉组织,用预冷的生理盐水冲洗,用滤纸吸干。清除肌肉周围多余结缔组织,分离比目鱼肌,每组各随机取3只大鼠的适量比目鱼肌进行形态学观察,其余进行分装。

2.4.2 线粒体的提取 使用硬组织线粒体分离试剂盒对骨骼肌线粒体进行提取。具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

2.5 指标检测

将骨骼肌组织匀浆,提取骨骼肌线粒体,按照试剂盒说明书测定骨骼肌线粒体ATP和MRCC I、II、III、IV、V含量。

2.6 统计方法

采用SPSS 26.0软件进行数据分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较用独立样本 t 检验,多组比较用单因素方差分析,使用GraphPad Prism 6.0软件生成图形。

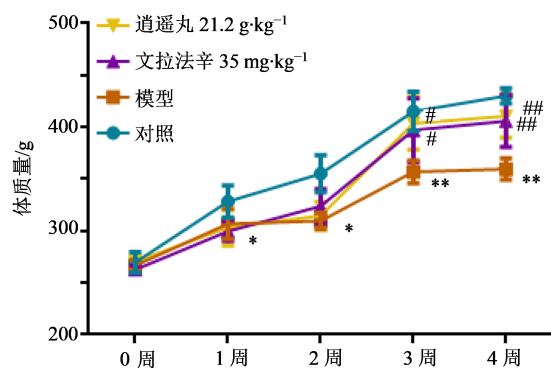
3 结果

3.1 各组大鼠体质量变化情况

造模第1~4周,与对照组比较,模型组大鼠体质量增长缓慢($P<0.05, 0.01$);造模第3、4周,与模型组比较,文拉法辛组和逍遥散组大鼠体质量显著增加($P<0.05, 0.01$)。结果见图1。

3.2 各组大鼠糖水偏爱率比较

造模第1、3、4周,与对照组比较,模型组大鼠糖水偏爱率显著降低($P<0.05, 0.01$);与模型组比较,文拉法辛组造模第2、3周和逍遥散组造模第1~4



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

图1 各组大鼠应激前后体质量变化($\bar{x} \pm s, n=12$)

Fig. 1 Body weight changes before and after stress in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n=12$)

周大鼠糖水偏爱率显著升高($P < 0.05, 0.01$)。结果见表1。

3.3 各组大鼠旷场实验结果比较

造模第1~4周,与对照组比较,模型组大鼠直立次数显著减少($P < 0.05, 0.01$);与模型组比较,文拉法辛组造模第1、3、4周和逍遥散组造模第3、4周大鼠直立次数显著增加($P < 0.05, 0.01$)。与对照组比较,模型组大鼠穿越格数显著减少($P < 0.05, 0.01$);与模型组比较,文拉法辛组造模第1~4周和逍遥散组造模第3、4周大鼠穿越格数显著增多($P < 0.05, 0.01$)。结果见表2和3。

3.4 各组大鼠骨骼肌超微结构的变化

如图2所示,对照组大鼠的骨骼肌肌丝排列整齐,肌节清晰,具有明暗相间的横纹,Z线、M线清晰且排列更有规则,线粒体结构完好,外膜完整,内嵴

表1 各组大鼠应激前后糖水偏爱率($\bar{x} \pm s, n=12$)

Table 1 Sugar water preference before and after stress in rats ($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量	糖水偏爱率/%				
		0周	1周	2周	3周	4周
对照	—	81.1±6.2	93.9±5.1	87.0±6.1	91.0±5.2	92.0±3.8
模型	—	78.2±6.5	81.5±4.6**	81.3±2.9	84.7±5.2*	83.1±6.7*
文拉法辛	35 mg·kg ⁻¹	78.1±8.4	82.9±9.9	91.1±3.5##	92.0±3.6#	88.0±5.2
逍遥散	21.2 g·kg ⁻¹	82.2±6.8	86.5±5.2#	87.1±3.6#	93.5±1.2##	95.0±1.5##

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

表2 各组大鼠应激前后旷场实验中直立次数结果比较($\bar{x} \pm s, n=12$)

Table 2 Comparison of results of upright times in rats before and after stress ($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量	直立次数				
		0周	1周	2周	3周	4周
对照	—	15.8±2.1	14.9±3.2	9.8±6.3	11.4±7.4	7.4±3.7
模型	—	14.8±1.4	5.1±2.3**	1.9±1.6**	1.9±3.2*	2.0±1.6**
文拉法辛	35 mg·kg ⁻¹	14.9±2.9	9.5±4.6#	5.4±4.6	5.3±2.5#	6.5±3.8#
逍遥散	21.2 g·kg ⁻¹	15.1±2.4	5.5±2.9	3.9±3.3	15.3±7.8##	8.0±5.8#

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

表3 各组大鼠应激前后旷场实验中穿越格数结果比较($\bar{x} \pm s, n=12$)

Table 3 Comparison of results of crossing grids in rats before and after stress ($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量	穿越格数				
		0周	1周	2周	3周	4周
对照	—	82.0±13.9	65.8±15.8	69.9±21.0	69.1±17.5	41.4±9.2
模型	—	81.4±12.7	42.0±18.2*	14.0±16.3**	9.8±14.4**	12.0±8.3**
文拉法辛	35 mg·kg ⁻¹	79.1±18.1	76.1±28.2#	40.8±29.3#	56.5±16.4##	30.4±10.1##
逍遥散	21.2 g·kg ⁻¹	79.0±21.1	55.0±22.8	32.8±32.0	69.0±17.2##	45.0±28.2#

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

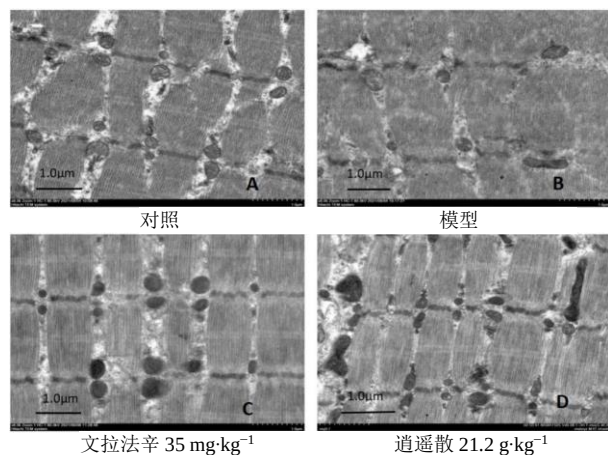
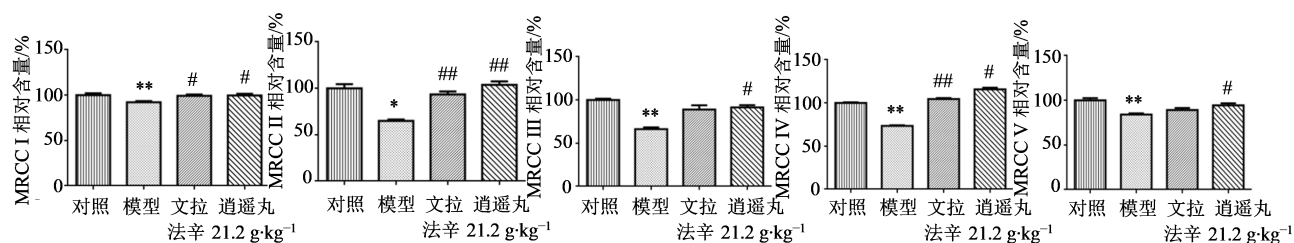


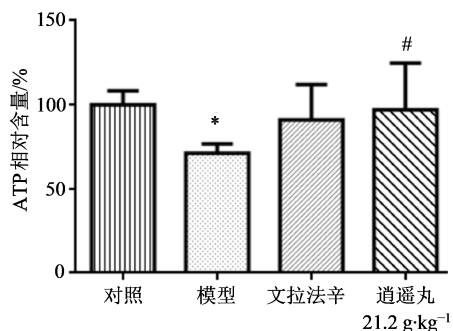
图2 电镜下各组大鼠骨骼肌线粒体形态

Fig. 2 Mitochondrial morphology of rat skeletal muscle in each group under EM

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group图3 各组大鼠骨骼肌MRCC I~V的比较($\bar{x} \pm s, n=10$)Fig. 3 Changes in I—V content of MRCC in rat skeletal muscle in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

3.6 各组大鼠骨骼肌线粒体ATP含量的比较

与对照组比较,模型组大鼠骨骼肌线粒体ATP含量显著下降($P < 0.05$);与模型组比较,文拉法辛组大鼠骨骼肌线粒体ATP含量有上升的趋势,逍遥散组大鼠骨骼肌线粒体ATP含量显著升高($P < 0.05$)。见图4。

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group图4 各组大鼠骨骼肌线粒体ATP含量的比较($\bar{x} \pm s, n=10$)Fig. 4 Comparison of mitochondrial ATP content in rat skeletal muscle in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

清晰,内部基质均匀。模型组大鼠的骨骼肌横纹明暗带模糊且排列紊乱,局部肌丝溶解,肌节欠清晰,线粒体数目减少,且形状不规则,内嵴溶解缺失明显,多数线粒体出现空泡,膜溶解并相互连接。文拉法辛组肌节清晰,明暗带差异明显,线粒体数量较模型组明显增多且形状趋于规则。逍遥散组骨骼肌肌原纤维排列较整齐,肌节清晰,线粒体结构接近对照组,数量较模型组显著增多。

3.5 各组大鼠骨骼肌MRCC含量的比较

与对照组比较,模型组大鼠骨骼肌中的MRCC I、II、III、IV、V水平显著下降($P < 0.05, 0.01$);与模型组比较,文拉法辛组MRCC I、II、IV水平和逍遥散组MRCC I、II、III、IV、V水平显著升高($P < 0.05, 0.01$)。见图3。

4 讨论

CUMS是经典的抑郁动物模型之一,应激源通常采用不可预测且多变的刺激^[13],本研究中大鼠接受应激后,模型组大鼠的体质量增长明显缓慢,糖水偏爱率、旷场实验中直立次数和穿越格数也明显减少,这些快感缺失、自主活动量减少等表现,符合抑郁症的主要行为学特点。

骨骼肌作为外周组织,是能量平衡的重要调节器。刘姝含等^[14-15]发现CUMS大鼠的骨骼肌出现线粒体数目减少和能量代谢异常等现象,明确提出了CUMS大鼠与骨骼肌线粒体能量代谢异常密切相关,且中医干预可以通过调节线粒体异常来改善抑郁症。线粒体作为体内的“动力工厂”,是能量代谢的重要细胞器,不仅能够产生ATP,还在细胞氧化还原、活性氧的产生、Ca²⁺稳态、细胞凋亡中起着重要作用^[16]。线粒体结构和功能的损伤会导致能量代谢障碍,进而引起相关组织发生病变,尤其是对能量代谢需求较大的器官如大脑、肌肉等。本实验利用透射电镜观察到应激后各组大鼠的骨骼肌线粒

体超微结构变化,发现模型组大鼠的骨骼肌存在明显的线粒体结构损伤,表明线粒体形态和功能的异常改变可能与抑郁症的发生发展相关。

本研究同时还检测了抑郁大鼠骨骼肌中的MRCC I~V含量变化,它们是电子传递过程的不同酶组成的复合物,共同发挥着对呼吸链的调节作用,代表着线粒体的基本功能,并且还能将一系列递氢和递电子反应依次排列成连续的反应体系,经氧化还原形成能量^[17]。MRCC I催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)的2个电子传递至辅酶(CoQ),同时向线粒体外泵出4个质子^[18],这个过程产生大量的ATP,它是线粒体代谢过程中的关键限速酶,也是活性氧(ROS)的主要产生部位^[19]。ROS会损伤线粒体DNA和蛋白质活性,进而导致线粒体相关疾病的发生^[20]。本研究结果显示,CUMS应激4周后,MRCC I~V含量均显著下降,说明慢性应激造成了线粒体功能指标的损伤,进而导致机体能量供应不足,与临床上抑郁症患者疲乏无力等低动力症状相类似。

有研究发现^[21],慢性应激能使抑郁小鼠脑内ATP水平降低,然而星形胶质细胞中ATP的释放量增多或颅内输注ATP均能起到快速抗抑郁效果,提示抑郁症患者体内能量代谢紊乱与ATP水平减少相关。线粒体生物能量学稳态的维持,是保证机体正常能量代谢的基础。值得注意的是,本研究同样在抑郁大鼠骨骼肌中检测到线粒体ATP的相似变化,与对照组比较,模型组大鼠的骨骼肌线粒体中ATP含量明显下降。

逍遥散出自宋代《太平惠民和剂局方》,有养血健脾、调和肝脾、疏肝解郁的功效,是治疗抑郁症的有效中药。研究发现,逍遥散可以改善大脑微循环,调节肾上腺素和多巴胺系统,并有抗氧化及免疫调节功能^[22],是目前中医抗抑郁的首选方药^[23]。本实验观察到逍遥散和文拉法辛均能明显增加大鼠体质量、提高大鼠的糖水偏爱率以及旷场实验中的直立次数和穿越格数;文拉法辛组和逍遥散组线粒体数量增多、肌节清晰、无肿胀空泡化现象,且MRCC I~V和ATP含量明显升高,提示逍遥散和文拉法辛均能改善大鼠骨骼肌线粒体结构和功能,进而缓解抑郁症状。

中药用于抑郁症的治疗具有多途径、多靶点、多层面、多机制的潜在优势和作用。逍遥散作为一种复方中药,已证实在治疗抑郁症中效果显著,本研究提示逍遥散对抑郁大鼠骨骼肌线粒体能

量代谢的调节作用是其改善抑郁症状的作用机制之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Malinowski A S, Veselka L, Atkinson B E. An investigation of vulnerability factors for depression [J]. *Pers Individ Differ*, 2017, 107: 126-130.
- [2] Silva M T, Galvao T F, Martins S S, et al. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Braz J Psychiatry*, 2014, 36(3): 262-270.
- [3] McIntyre R S, Ng-Mak D, Chuang C C, et al. Major depressive disorder with subthreshold hypomanic (mixed) features: A real-world assessment of treatment patterns and economic burden [J]. *J Affect Disord*, 2017, 210: 332-337.
- [4] Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2000, 2(3 Pt 1): 180-190.
- [5] Hroudová J, Fišar Z, Kitzlerová E, et al. Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients [J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(6): 795-800.
- [6] Gardner A, Boles R G. Mitochondrial energy depletion in depression with somatization [J]. *Psychother Psychosom*, 2008, 77(2): 127-129.
- [7] 夏杰, 刘微娜, 漆正堂, 等. PGC-1 α 介导的"肌脑 Crosstalk"与运动的抗抑郁机制: 基于整合生物学的反思与展望 [J]. *上海体育学院学报*, 2017, 41(4): 57-64. Xia J, Liu W N, Qi Z T, et al. PGC-1 α -mediated muscle/brain crosstalk and antidepressant effects of exercise-reflection and prospect from integrative biology [J]. *J Shanghai Univ Sport*, 2017, 41(4): 57-64.
- [8] 罗昕. 基于代谢组学研究运动干预CUMS大鼠抑郁样行为的肌脑交流机制 [D]. 太原: 山西大学, 2021. Luo X. Study on the mechanism of "muscle-brain crosstalk" of exercise intervention on depression-like behavior in CUMS rats based on metabolomics [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2021.
- [9] 朱十伟. 基于代谢组学的柴胡-白芍药对对逍遥散抗抑郁作用的贡献研究 [D]. 太原: 山西大学, 2019. Zhu S W. The contribution of *Radix Bupleuri-Radix Paeoniae Alba* to Xiaoyaosan prescription on antidepressant based on metabolomics [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2019.
- [10] 渐村, 李孟宇, 王雅泽, 等. 基于路径分析数学模型探讨逍遥散功效药队抗抑郁配伍关系 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(5): 871-877. Jian C, Li M Y, Wang Y Z, et al. Study on compatibility

- of anti-depression effects of Xiaoyaosan's efficacy groups based on path analysis mathematical model [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(5): 871-877.
- [11] 林映仙, 杨文静, 曹宁宁, 等. 逍遥散及其加减方的抗抑郁作用比较研究 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 137-144.
- Lin Y X, Yang W J, Cao N N, et al. Comparison on antidepressant effects of modified Xiaoyao Powder [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(1): 137-144.
- [12] 高耀. 基于多组学和网络药理学的逍遥散抗抑郁作用机制整合研究 [D]. 太原: 山西大学, 2021.
- Gao Y. An integrated study on the antidepressant mechanism of Xiaoyaosan based on multi-omics and network pharmacology [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2021.
- [13] 宋兴伟. 慢性不可预计温和应激抑郁模型与慢性束缚应激抑郁模型比较的研究 [D]. 温州: 温州医科大学, 2009.
- Song X W. Comparison of chronic unpredictable mild stress depression model and chronic restraint stress depression model [D]. Wenzhou: Wenzhou Medical University, 2009.
- [14] 刘姝含, 郭蓉娟, 于姚, 等. 浅谈抑郁症脾虚病机与线粒体能量代谢障碍的相关性 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(9): 773-777.
- Liu S H, Guo R J, Yu Y, et al. Relationship between pathogenesis of spleen deficiency in depression and mitochondrial energy metabolism disorder [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2019, 42(9): 773-777.
- [15] 李阳, 袁清洁, 于姚, 等. 醒脾解郁方对CUMS大鼠脑内外组织MDA及ATP的调控作用 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(7): 1253-1258.
- Li Y, Yuan Q J, Yu Y, et al. The regulatory effect of XingpiJieyu recipe on MDA and ATP in CUMS rat brain [J]. World J Integr Tradit West Med, 2020, 15(7): 1253-1258.
- [16] 李则挚, 张晨, 方贻儒. 线粒体功能异常假说在抑郁症中的研究进展 [J]. 中华精神科杂志, 2012(3): 181-184.
- Li Z Z, Zhang C, Fang Y R. Research progress of mitochondrial dysfunction hypothesis in depression [J]. Chin J Psychiatry, 2012(3): 181-184.
- [17] 罗淳. 浅议线粒体呼吸链复合物的组成与功能 [J]. 山西农经, 2017(3): 101, 145.
- Luo C. A brief discussion on the composition and function of mitochondrial respiratory chain complexes [J]. Shanxi Agric Econ, 2017(3): 101, 145.
- [18] Zickermann V, Wirth C, Nasiri H, et al. Structural biology. Mechanistic insight from the crystal structure of mitochondrial complex I [J]. Science, 2015, 347(6217): 44-49.
- [19] 吕宝北, 赵鹏翔, 张鑫, 等. 线粒体呼吸链复合物I结构和功能的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(2): 356-359, 380.
- Lv B B, Zhao P X, Zhang X, et al. Research progress on structure and function of mitochondrial respiratory chain complex I [J]. Prog Mod Biomed, 2018, 18(2): 356-359, 380.
- [20] Breuer M E, Koopman W J, Koene S, et al. The role of mitochondrial OXPHOS dysfunction in the development of neurologic diseases [J]. Neurobiol Dis, 2013, 51: 27-34.
- [21] Cao X, Li L P, Wang Q, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors [J]. Nat Med, 2013, 19(6): 773-777.
- [22] 郑巧娟. 逍遥散联合舍曲林治疗脑卒中后抑郁的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(32): 65-67.
- Zheng Q J. Clinical effect of Xiaoyaosan combined with sertraline in the treatment of post-stroke depression [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(32): 65-67.
- [23] 王杰鹏, 王少贤, 方朝义, 等. 逍遥散对慢性应激模型大鼠下丘脑外侧区瘦素受体、食欲素A和食欲素受体1表达的影响 [J]. 中医杂志, 2018, 59(19): 1679-1684.
- Wang J P, Wang S X, Fang C /Z/Y, et al. Effects of Xiaoyaosan on the expressions of leptin receptor, orexin A and orexin receptor 1 in lateral hypothalamus of chronic stress model rats [J]. J Tradit Chin Med, 2018, 59(19): 1679-1684.

[责任编辑 兰新新]