

逍遥散对抑郁大鼠运动能力和肝脏线粒体的影响

赵伟迪¹, 韩雨梅^{1*}, 冀翠¹, 武文泽², 赵云昊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 研究逍遥散对抑郁大鼠运动能力及肝脏线粒体结构和功能的影响。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 $35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组和逍遥散(生药 $21.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,除对照组外,采用慢性不可预知温和应激(CUMS)建立抑郁模型,于造模同时ig给药,连续28 d,每周称体质量。造模结束后进行旷场实验、糖水偏好实验、爬杆实验和转棒实验行为学测试;通过透射电镜观察肝脏线粒体超微结构;通过试剂盒测定血清睾酮、皮质酮水平和线粒体腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)和线粒体呼吸链复合体(MRCC) I、III、IV、V水平。结果 与对照组比较,模型组大鼠体质量增长缓慢($P<0.01$),糖水偏爱率、旷场实验的穿越格数及直立次数、爬杆实验得分和转棒实验在棒时间均显著下降($P<0.05$ 、 0.01);血清皮质酮水平显著增加($P<0.05$),睾酮水平和睾酮-皮质酮比值(T/C)显著降低($P<0.05$ 、 0.01);大鼠肝脏线粒体数目减少,外膜模糊,基质疏松;肝脏线粒体ATP水平及MRCC I、III、IV、V活性降低($P<0.05$ 、 0.01)。与模型组比较,逍遥散组大鼠体质量显著增加($P<0.05$),旷场实验穿越格数和直立次数增加($P<0.05$ 、 0.01),糖水偏好率显著增高($P<0.05$),爬杆实验得分显著增加($P<0.01$),转棒实验的在棒时间显著延长($P<0.05$);血清睾酮水平显著升高($P<0.05$),皮质酮水平显著降低($P<0.05$),T/C显著升高($P<0.01$);大鼠肝脏线粒体嵴清晰,结构较为完整;肝脏线粒体ATP水平和MRCC I、V活性显著增加($P<0.05$)。结论 逍遥散能够显著改善CUMS大鼠肝脏线粒体形态和功能,提高其运动能力,发挥抗抑郁作用。

关键词: 逍遥散; 抑郁症; 肝脏; 线粒体; 运动能力; 行为学; 睾酮; 皮质酮; 腺嘌呤核苷三磷酸; 线粒体呼吸链复合体
中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)01-0056-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.008

Effects of Xiaoyao San on exercise capacity and liver mitochondria in depressed rats

ZHAO Weidi¹, HAN Yumei¹, JI Cui¹, WU Wenzhe², ZHAO Yunhao², 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 This study aims to clarify the effects of Xiaoyao San on exercise capacity and liver mitochondrial structure and function in depressed rats. **Methods** SD rats were randomly divided into control group, model group, venlafaxine hydrochloride capsule $35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ group and Xiaoyao powder (crude drug $21.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) group. Except for the control group, the depression model was established by chronic unpredictable mild stress (CUMS) for 28 days. Rats were administered simultaneously, once a day, for 28 days during modeling. The rats were weighed weekly. After modeling, behavioral tests such as open field experiment, sugar-water preference experiment, pole test and rotarod test were performed, liver mitochondrial ultrastructure was observed by transmission electron microscopy. Serum levels of testosterone and corticosterone, mitochondrial adenine nucleoside triphosphate (ATP) and mitochondrial respiratory chain complex (MRCC) I, III, IV, V were determined by the kits. **Results** Compared with control group, rats in model group had slow body weight gain ($P<0.01$), sugar-water preference rate, number of crossing and rearing, score of pole test and time of rotarod test were significantly decreased ($P<0.05$ and 0.01), serum corticosterone level was significantly increased

收稿日期: 2022-09-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074147); 山西省基础研究计划项目(202103021224027)

第一作者: 赵伟迪(1998—),女,硕士,研究方向为运动与健康促进。E-mail: zhaoweidi111@163.com

*共同通信作者: 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

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

($P < 0.05$), and testosterone level and testosterone/corticosterone ratio (T/C) were significantly decreased ($P < 0.05$ and 0.01). The electron microscopic results showed that the number of mitochondria in the liver of rats was reduced, the outer membrane was blurred and the matrix was loose in model group compared with control group. The results of the kits showed that the liver mitochondrial adenine nucleoside triphosphate (ATP) content and respiratory chain complex I, III, IV and V activities were decreased in model group rats compared with control group ($P < 0.05$ and 0.01). Compared with model group, the body mass of rats in Xiaoyao San group was significantly increased ($P < 0.05$), the number of crossing cells and the number of upright times in open field experiment were increased ($P < 0.05$, 0.01), the sugar water preference rate was significantly increased ($P < 0.05$), the score in pole climbing experiment was significantly increased ($P < 0.01$), the time in rod spinning experiment was significantly extended ($P < 0.05$), corticosterone levels decreased ($P < 0.05$) and testosterone levels and T/C increased ($P < 0.05$). After the intervention of Xiaoyao San, the mitochondrial cristae were clear and the structure was more complete in the liver of rats. ATP content and respiratory chain complex I and V activities were increased after the intervention of Xiaoyao San compared with model group ($P < 0.05$). **Conclusion** It is concluded that Xiaoyao San can significantly improve the morphology and function of liver mitochondria, enhance exercise capacity and exert antidepressant effects in CUMS rats.

Key words: Xiaoyao San; depression; liver; mitochondrial; exercise capacity; behavioral science; testosterone; corticosterone; adenine nucleoside triphosphate; mitochondrial respiratory chain complex

抑郁症是一种严重的精神疾病,主要表现为情绪低落、兴趣丧失、精力不足和易疲劳等症状^[1]。研究表明,疲劳感是抑郁症患者一个非常普遍的症状^[2],其闭眼单脚站立平衡能力、选择反应时(协调性和快速反应能力)和10 m距离步行速度3项运动能力指标均显著低于健康组受试者^[3],说明抑郁症患者疲劳感同时往往伴有运动能力的下降。传统的抑郁症发病机制研究主要包括单胺类递质假说、神经内分泌假说和神经免疫假说等^[4],能量代谢障碍假说新近得到了学者们越来越多的关注。该假说认为,机体糖酵解/糖异生过程中营养物质利用障碍和线粒体结构、呼吸链功能损伤是导致抑郁症发生发展的主要原因^[5]。线粒体作为“能量工厂”,为机体提供大量的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)^[6-7]。因此,改善线粒体能量代谢障碍成为防治抑郁症的新靶点。

肝脏中存在大量线粒体,是机体调节能量代谢的重要器官^[8]。刘鑫等^[9]研究发现老年慢性睡眠剥夺模型大鼠肝脏线粒体结构损伤,ATP含量和复合体活性降低,柠檬酸合酶(CS)和异柠檬酸脱氢酶(IDH)蛋白表达降低,从而导致大鼠肝脏线粒体能量代谢异常。中医郁证多由长期情志不畅所致,其表现与现代医学中抑郁症相似^[10]。肝郁是郁证的核心,因此从调肝的角度探讨抑郁症发生发展的能量代谢障碍机制具有科学的理论基础^[11]。

逍遥散作为经典的抗抑郁药物,具有调和肝脾、疏肝解郁的作用,能够显著改善抑郁症大鼠体质量、摄食量和抑郁样行为^[12-13]。逍遥散在调节抑郁症能量代谢、神经递质、氧化应激和炎症因子等多个方面发挥重要作用^[14-15],还可以显著改善抑郁

患者的疲劳感^[16]。然而,逍遥散对抑郁状态下肝脏线粒体能量代谢的调节作用研究较少,机制尚不明确。本研究通过制备慢性不可预知温和应激(CUMS)模型,结合大鼠行为学指标、疲劳指标和肝脏线粒体形态与机能的测定分析,旨在阐明逍遥散改善大鼠抑郁状态的肝脏线粒体作用机制。

1 材料

1.1 实验动物

雄性SPF级SD大鼠,体质量180~200 g,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。本实验得到了山西大学动物实验伦理委员会批准(SXULL2020069)。

1.2 药材、药品与主要试剂

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,均购自山西华阳制药公司,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。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。

大鼠睾酮和皮质酮ELISA试剂盒(货号分别为H090-1-1、H205)购自南京建成生物工程研究所;组织线粒体分离试剂盒(货号C3606)购自上海碧云天生物技术有限公司;大鼠ATP和线粒体呼吸链复合体(MRCC)I、III、IV、V试剂盒(货号分别为E-200094、E-35294、E-35282、E-35297、E-35298)购自Andy gene公司。

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 逍遥散水提物的制备

参照课题组前期建立的方法制备逍遥散水提物^[17]。按照逍遥散原方比例,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,加入 10 倍量水浸泡 40 min,将逍遥散提取 2 h 后倒出提取物,再加入 8 倍量的水提取 1.5 h,将 2 次提取物合并,放置于 -20 °C 冰箱备用。

2.2 动物分组及造模

雄性 SD 大鼠适应性喂养 1 周后,随机分为 4 组,分别为对照组、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(21.2 g 生药·kg⁻¹)^[18]组,每组 7 只。除对照组外,根据 Willner 等^[19]的方法制备 CUMS 模型,刺激因子包括:热刺激、4 °C 冰水浴、超声刺激、夹尾、禁食、禁水、足底电击、束缚、昼夜紊乱。连续饲养 4 周,于造模同时 ig 给药,每天 1 次,对照组和模型组每天 ig 等量蒸馏水,每周称 1 次体质量。

2.3 行为学指标

2.3.1 旷场实验 实验在旷场行为测试箱(长 100 cm、宽 100 cm、高 70 cm 的无顶部长方体)进行,适应 1 min,记录后 4 min 大鼠穿越格数和直立次数。在实验第 0 天和第 28 天测试各组大鼠旷场实验指标。

2.3.2 糖水偏好实验 造模结束后进行实验,参考 Yang 等^[20]的方法:在正式实验前,先给予大鼠 1 瓶 1% 蔗糖溶液和 1 瓶纯水适应。适应后,剥夺水和食物 12 h,给予小鼠 1% 蔗糖水和纯净水。在 24 h 后检测消耗水平,计算糖水偏爱率。

糖水偏爱率 = 糖水摄入量 / 总液体摄入量

2.4 运动能力指标

2.4.1 爬杆实验 造模结束后进行实验,杆高 100 cm,直径 2.5 cm,杆的顶端装有小球。实验时将大鼠头朝上置于杆顶部位置,让其向下爬,观察大鼠在爬下过程中的行为进行评分,共 5 分,标准如下:5 分:四肢并用,能够协调向下爬行;4 分:协调向下爬行但后肢有滑行行为;3 分:爬过一半距离后向下滑行;2 分:未爬过一半距离即出现滑行;1 分:爬过一半距离后不能抓杆从杆上滑落;0 分:未爬过一半距离就从杆上滑落。实验前让大鼠进行适应性训练,正式实验时连续测定 3 次,取平均值。

2.4.2 转棒实验 造模结束后进行实验,在实验

开始前,设置转棒式疲劳仪的转棒速度和时间等参数,先以较低转速(13 r·min⁻¹)对所有实验大鼠进行适应性训练以消除恐惧感。实验时,将大鼠放在转动的转棒上,测试 18 r·min⁻¹ 时大鼠在棒上的停留时间,超过 120 s 记为 120 s。每只大鼠测试 3 次,取平均值。

2.5 取材

行为学实验结束后,各组大鼠麻醉,在冰上解剖并获得血液和肝脏组织样本。将获得的肝脏组织样本置于 1.5 mL 的冻存管液氮速冻,于 -80 °C 的冰箱保存以备。后制备 10% 的肝脏组织匀浆,根据组织线粒体提取试剂盒说明书进行肝脏线粒体的提取。收集血液,静置 30 min 后离心,分离血清,分装于 EP 管中,每管约 2 mL,于 -80 °C 冰箱保存,用于后续生化指标测试。

2.6 血清疲劳生化指标的测定

按照试剂盒说明书方法测定血清睾酮、皮质酮含量。

2.7 线粒体超微结构的检测

将大鼠肝脏切割取出 1 mm³ 的组织,置于电镜固定液,并在 4 °C 冰箱固定 2 h 后移交给武汉赛维尔生物科技有限公司观察肝脏线粒体的超微结构。

2.8 线粒体功能指标测试

按照 ELISA 试剂盒说明书方法测定线粒体 ATP 含量和 MRCC I、III、IV、V 活性。

2.9 统计学分析

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,多组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 逍遥散对 CUMS 大鼠体质量和抑郁行为的影响

与对照组比较,模型组大鼠造模 1~4 周体质量显著降低($P < 0.01$),旷场实验中穿越格数、直立次数和糖水偏爱率显著降低($P < 0.05, 0.01$),表明 CUMS 模型制备成功,大鼠出现抑郁样行为。与模型组大鼠比较,文拉法辛组 2~4 周、逍遥散组 3~4 周大鼠体质量显著增加($P < 0.05$),旷场实验穿越格数和直立次数显著增加($P < 0.05, 0.01$),糖水偏好率显著增高($P < 0.05$),抑郁样行为得到改善。结果见表 1、2。

3.2 逍遥散对 CUMS 大鼠运动能力的影响

如表 3 所示,与对照组比较,模型组大鼠爬杆实验得分和转棒实验的在棒时间显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,文拉法辛组和逍遥散组大鼠爬杆实验得分显著增加($P < 0.01$),转棒实验的在棒时间显著延长($P < 0.05$)。

表1 各组大鼠体质量变化($\bar{x}\pm s, n=7$)Table 1 Changes in body weight of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g				
		0周	1周	2周	3周	4周
对照	—	268.10±8.26	324.71±12.31	334.04±9.57	396.87±17.27	411.89±17.94
模型	—	267.51±4.87	297.96±8.89 ^{**}	308.21±7.22 ^{**}	355.94±9.21 ^{**}	365.23±18.14 ^{**}
文拉法辛	0.035	263.23±3.63	296.84±4.89	315.91±4.45 [#]	369.47±12.38 [#]	387.61±16.30 [#]
逍遥散	21.2	265.71±4.20	306.23±16.42	317.89±10.27	374.64±19.01 [#]	391.90±26.07 [#]

与对照组比较:^{**} $P<0.01$;与模型组比较:[#] $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group表2 各组大鼠穿越格数、直立次数和糖水偏爱率的变化($\bar{x}\pm s, n=7$)Table 2 Changes in number of crossing, number of standing and rate of sugar-water preference of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	旷场实验穿越格数	旷场实验直立次数	糖水偏爱率/%
对照	—	48.86±5.05	8.14±3.29	86.95±7.26
模型	—	20.43±6.83 ^{**}	3.86±1.68 [*]	71.86±9.82 ^{**}
文拉法辛	0.035	37.14±7.08 ^{##}	6.57±1.72 [#]	84.78±4.03 [#]
逍遥散	21.2	34.57±6.90 ^{##}	6.86±2.48 [#]	83.83±8.26 [#]

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 各组大鼠运动能力指标的变化($\bar{x}\pm s, n=7$)Table 3 Changes of exercise capacity indicators of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	爬杆实验得分	转棒实验在棒时间/s
对照	—	3.86±0.69	105.14±11.89
模型	—	1.29±0.76 ^{**}	81.71±8.86 ^{**}
文拉法辛	0.035	3.00±0.82 ^{##}	95.86±8.49 [#]
逍遥散	21.2	2.86±0.69 ^{##}	93.29±8.38 [#]

与对照组比较:^{**} $P<0.01$;与模型组比较:[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ ^{**} $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group

3.3 逍遥散对CUMS大鼠疲劳指标的影响

如表4所示,与对照组比较,模型组大鼠睾酮水平显著降低($P<0.01$),皮质酮水平显著升高($P<0.05$);与模型组比较,逍遥散组睾酮水平显著升高($P<0.05$),文拉法辛组和逍遥散组皮质酮水平显著降低($P<0.05$)。同时对睾酮/皮质酮(T/C)进行分析,与对照组比较,模型组大鼠T/C显著降低($P<0.05$),文拉法辛和逍遥散具有显著回调作用($P<0.05, 0.01$),差异具有统计学意义。

表4 各组大鼠血清疲劳指标的变化($\bar{x}\pm s, n=7$)Table 4 Changes in serum fatigue indicators of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	睾酮/(nmol·L ⁻¹)	皮质酮/(nmol·L ⁻¹)	T/C/%
对照	—	11.96±1.96	134.98±40.65	9.83±4.36
模型	—	7.78±2.36 ^{**}	217.93±65.50 [*]	3.96±1.88 [*]
文拉法辛	0.035	9.89±2.80	153.10±32.48 [#]	6.68±2.30 [#]
逍遥散	21.2	10.75±2.51 [#]	147.95±30.78 [#]	7.60±2.46 ^{##}

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

3.4 逍遥散对抑郁大鼠肝脏线粒体超微结构的影响

线粒体是机体内产生ATP的重要场所,正常细胞的能量代谢主要发生在线粒体内,线粒体结构影响线粒体功能,从而影响体内能量代谢的正常进行。本实验发现CUMS造模对大鼠肝脏线粒体超微结构产生影响。透射电镜可见,对照组肝细胞线粒体数目仍较多,分布密集,外膜较完整,未见线粒体肿胀及空泡变性。模型组的肝细胞线粒体数目减少,外膜不完整,多数内嵴模糊紊乱或溶解消失,基质疏松,存在部分线粒体肿胀情况。与模型组比较,文拉法辛组和逍遥散组的线粒体数量增加,形态改善。结果见图1。

3.5 逍遥散对抑郁大鼠肝脏线粒体功能的影响

线粒体能量代谢障碍除线粒体结构异常外,还表现为线粒体ATP含量降低和电子呼吸链异常等。如图2所示,与对照组比较,模型组大鼠肝脏线粒体ATP含量显著降低($P<0.05$);与模型组比较,文拉法辛组和逍遥散组大鼠肝脏线粒体ATP含量显著上升($P<0.05$)。

如图3所示,与对照组比较,模型组大鼠肝脏

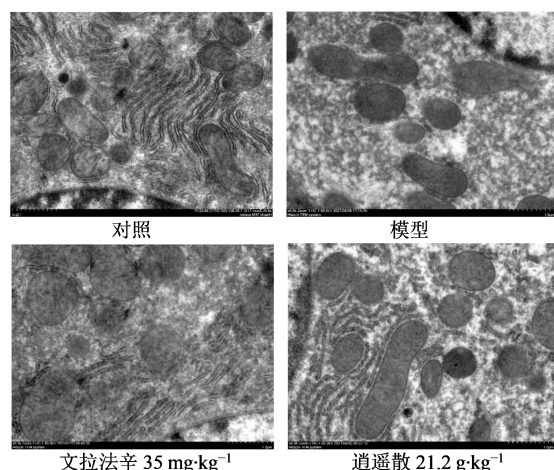
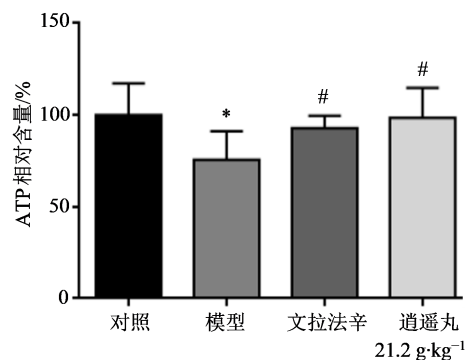
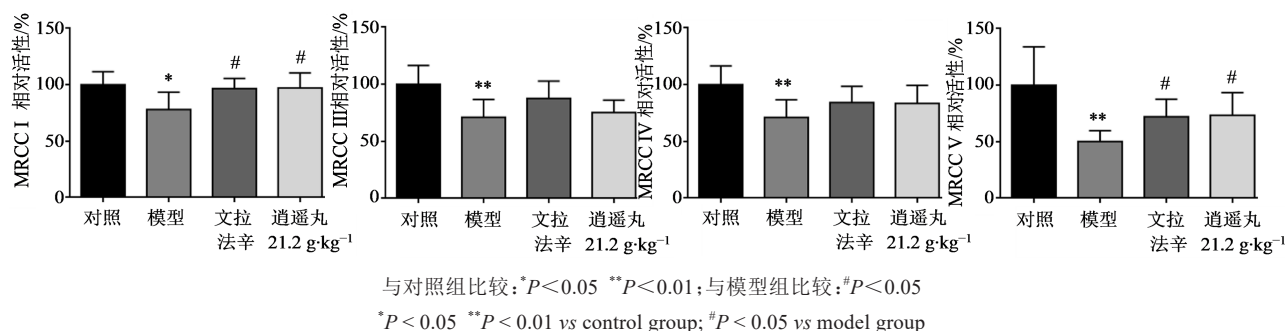


图1 电镜下各组大鼠肝脏线粒体形态

Fig. 1 Mitochondrial morphology of rat liver in each groups by transmission electron microscopy

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2 各组大鼠ATP含量的变化($\bar{x} \pm s, n=7$)Fig. 2 Changes in ATP content of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=7$)与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group图3 各组大鼠MRCC I、III、IV、V活性的变化($\bar{x} \pm s, n=7$)Fig. 3 Changes in activity of mitochondrial respiratory chain complexes I, III, IV and V of rats in each groups($\bar{x} \pm s, n=7$)

MRCC I、III、IV、V活性显著下降($P < 0.05, 0.01$);与模型组比较,文拉法辛组和逍遥散组大鼠肝脏线粒体MRCC I、V活性显著增加($P < 0.05$)。

4 讨论

逍遥散是由柴胡、白术、白芍、当归、茯苓、薄荷、甘草和生姜组成的中医经典名方,具有调和肝脾、疏肝解郁、养血健脾之功效,主治肝郁脾虚证。研究发现逍遥散能治疗抑郁症情绪低落的同时,还能明显改善疲劳症状,使患者情绪愉悦^[16]。本研究根据Willner等^[19]的实验方法制备CUMS抑郁模型,并采用旷场实验和糖水偏爱实验评价动物的抑郁样行为。本研究发现CUMS大鼠旷场实验的穿越格数和直立次数减少,糖水偏好率降低,而逍遥散可以逆转这种变化,与之前研究结果一致^[21-22]。综合2种行为学实验结果,证实了逍遥散在CUMS模型中的抗抑郁作用。

除了行为学方面的变化,抑郁症还具有低动力症状,包括精力减退,导致疲劳感增加和语言减少,

稍事活动即感劳累。低动力症状与情绪低落、兴趣或愉快感缺失并列为抑郁症的核心症状^[23]。血睾酮浓度反映体内合成代谢的情况,皮质酮浓度反映体内分解代谢的情况,通常把睾酮与皮质酮比值作为衡量合成—分解代谢平稳指标,其可以反映机体运动能力及疲劳程度^[24-25]。本实验发现,CUMS大鼠转棒实验的在棒时间减少,爬杆实验得分降低,血清皮质酮水平上升,睾酮水平和T/C降低,表明CUMS抑郁大鼠运动能力下降,出现疲劳;逍遥散具有回调作用,提示逍遥散能够缓解抑郁大鼠疲劳,改善抑郁大鼠运动能力。

相关研究报道,最易出现运动损伤的部位为肌肉和肝脏^[26]。并且肝在运动能力和抗疲劳方面具有调控作用^[27],研究发现,调肝治疗可提高强制性脊柱炎患者运动能力^[28]。肝脏能量代谢在提高运动能力方面发挥重要作用。肝细胞中存在大量线粒体,是调节能量代谢的关键因素^[8],因此线粒体能量代谢紊乱与抑郁症运动能力相关。

抑郁症的线粒体能量代谢障碍假说认为,线粒体能量代谢障碍是抑郁症发生发展的重要病理机制。细胞的能量代谢主要在线粒体中进行,因此抑郁症能量代谢与线粒体的功能和形态变化密切相关。抑郁症患者或模型动物体内线粒体结构发生变化,可导致ATP含量降低,最终造成线粒体能量代谢障碍^[29]。本实验发现,抑郁大鼠肝脏线粒体数量减少,形态异常,与上述变化相符合;给予逍遥散后,大鼠肝脏线粒体结构和功能均得到改善。

肝脏线粒体功能异常引起能量代谢紊乱,与抑郁症发生发展有关。MRCC由5个酶复合物构成,共同完成呼吸链的电子传递过程,其主要作用是通过自身中的递氢体和递电子体以及一系列的氧化还原过程形成能量^[30]。电子呼吸链受损,会导致ATP合成减少,能量代谢障碍。韩胜斌等^[31]采用CUMS抑郁大鼠模型,发现6周应激后大鼠肝脏线粒体损伤指标(MRCC I、II、III、IV含量)和能量代谢指标(ATP、Na⁺, K⁺-ATP酶、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP酶含量)下降,醒脾解郁方ig 6周可调节线粒体功能,改善能量代谢状态。研究发现,慢性皮质酮可以诱发抑郁样行为,使三羧酸循环(TCA)循环紊乱, NAD合成途径破坏, Sirt3活性降低, ATP减少, 导致肝脏线粒体功能障碍和能量代谢紊乱^[32]。本实验发现, CUMS大鼠肝脏MRCC I、III、IV、V活性降低,说明呼吸链受到影响,也导致ATP含量减少,能量代谢障碍。在给予逍遥散干预后,大鼠肝脏MRCC I和V活性增加,复合体III和IV活性具有上升趋势,ATP含量增加。

4周逍遥散ig给药能够显著改善CUMS大鼠运动能力和疲劳指标,提示逍遥散对抑郁大鼠肝脏线粒体结构和功能的调节作用是其改善抑郁大鼠运动能力的作用机制之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Song T B, Han X W, Du L, et al. The role of neuroimaging in the diagnosis and treatment of depressive disorder: A recent review [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(22): 2515-2523.
- [2] 李苗, 王群松, 贾竑晓. 抑郁症相关疲劳感的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(31): 3901-3904.
Li M, Wang Q S, Jia H X. Research progress on depression fatigue [J]. Chin Gen Pract, 2019, 22(31): 3901-3904.
- [3] 邓先强, 肖琳, 阚丽萍. 老年抑郁症患者运动能力及影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(11): 3107-3109.
Deng X Q, Xiao L, Kan L P. Exercise capacity and influencing factors in elderly patients with depression [J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(11): 3107-3109.
- [4] 胡亮, 韩雨晴. 运动抗抑郁的神经生物学机制研究新进展 [J]. 陕西师范大学学报: 自然科学版, 2019, 47(3): 9-20, 125.
Hu L, Han Y Q. Research progress on the neurobiological mechanism of the antidepressant effects of exercise [J]. J Shaanxi Norm Univ Nat Sci Ed, 2019, 47(3): 9-20, 125.
- [5] Wang W, Wang T, Bai S J, et al. D1-3-*n*-butylphthalide attenuates mouse behavioral deficits to chronic social defeat stress by regulating energy metabolism via AKT/CREB signaling pathway [J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 49.
- [6] 闫清伟, 色里玛, 巴桑次仁, 等. RNSP改善APP/PS1小鼠海马线粒体质量与学习记忆能力的研究 [J]. 陕西师范大学学报: 自然科学版, 2019, 47(3): 57-63, 125.
Yan Q W, Se L M, Ba S, et al. Effect of RNSP on mitochondrial quality and learning and memory abilities in Hippocampus of APP/PS1 mice [J]. J Shaanxi Norm Univ Nat Sci Ed, 2019, 47(3): 57-63, 125.
- [7] 朱潇旭, 邹小娟, 杨芙蓉, 等. 线粒体功能障碍与抑郁症发病关系的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3453-3456.
Zhu X X, Zou X J, Yang F R, et al. Research progress on the relationship between mitochondrial dysfunction and the pathogenesis of depression [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(6): 3453-3456.
- [8] 薛旻. SiO₂-NPs和HA-NPs致肝细胞线粒体能量代谢障碍的研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2013.
Xue Y. Study of mitochondrial energy metabolism impairment in hepatocytes induced by SiO₂-NPs and HA-NPs [D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2013.
- [9] 刘鑫, 游秋云, 王平, 等. 酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠肝脏线粒体能量代谢及其机制的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 53-58.
Liu X, You Q Y, Wang P, et al. Effect of Suanzaoren Tang on energy metabolism of liver mitochondria in aged rats with chronic rapid eye movement sleep deprivation and its mechanism [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(16): 53-58.
- [10] 范隆昌, 黄柄山, 李爱中. 肝郁气滞证及其相关证候的诊断标准 [J]. 黑龙江中医药, 1989, 18(5): 25.
Fan L C, Huang B S, Li A Z. Diagnostic criteria for liver depression and qi stagnation evidence and its related symptoms [J]. Heilongjiang J Tradit Chin Med, 1989, 18(5): 25.
- [11] 韩鑫, 李晓泓. 抑郁症与中医肝脏关系探讨 [J]. 山东中

- 医杂志, 2001, 20(5): 326-328.
- Han C, Li X H. The correlation between of depression and liver of TCM [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2001, 20(5): 326-328.
- [12] 蓝敏敏, 张铮, 郑于林, 等. 逍遥散对肝郁脾虚型抑郁症大鼠模型行为学和学习记忆的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(1): 185-190.
- Lan M M, Zhang Z, Zheng Y L, et al. Effect of Xiaoyao Powder on behavior, learning and memory of depression model rats with liver depression and spleen deficiency [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2022, 49(1): 185-190.
- [13] 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.
- [14] 高耀, 王鹏, 许腾, 等. 逍遥散抗抑郁代谢特征综合分析及其调节能量代谢和神经递质机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1360-1368.
- Gao Y, Wang P, Xu T, et al. Comprehensive analysis of antidepressant metabolic characteristics of Xiaoyao San and its mechanism of regulating energy metabolism and neurotransmitter [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(5): 1360-1368.
- [15] 付劲静, 周延华, 卑红喆, 等. 逍遥散对卒中后抑郁大鼠的治疗机制研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(5): 1135-1142.
- Fu S J, Zhou Y H, Bei H Z, et al. Study on the therapeutic mechanism of Xiaoyaosan on post-stroke depression rats [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2022, 39(5): 1135-1142.
- [16] 冯光明, 田俊生, 武嫣斐, 等. 逍遥散治疗抑郁症临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(3): 512-516.
- Feng G M, Tian J S, Wu Y F, et al. Clinical study of Xiaoyao Powder in treatment of depression [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2014, 41(3): 512-516.
- [17] 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.
- [18] 冀翠, 韩雨梅, 赵伟迪, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(9): 1763-1769.
- Ji C, Han Y M, Zhao W D, et al. Effects of Xiaoyaosan on behavior and skeletal muscle mitochondrial structure and function in depressed rats [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(9): 1763-1769.
- [19] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. Psychopharmacology, 1987, 93(3): 358-364.
- [20] Yang Y, Hu Z Y, du X X, et al. miR-16 and fluoxetine both reverse autophagic and apoptotic change in chronic unpredictable mild stress model rats [J]. Front Neurosci, 2017, 11: 428.
- [21] Jiao H Y, Yan Z Y, Ma Q Y, et al. Influence of Xiaoyaosan on depressive-like behaviors in chronic stress-depressed rats through regulating tryptophan metabolism in Hippocampus [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 21-31.
- [22] Ma Q Y, Li X J, Yan Z Y, et al. Xiaoyaosan ameliorates chronic immobilization stress-induced depression-like behaviors and anorexia in rats: The role of the nesfatin-1-oxytocin-proopiomelanocortin neural pathway in the hypothalamus [J]. Front Psych, 2019, 10: 910.
- [23] 王喜红, 韩振蕴, 陈家旭, 等. 从脾论治抑郁症低动力症状 [J]. 现代中医临床, 2022, 29(2): 52-55.
- Wang X H, Han Z Y, Chen J X, et al. Treatment of hypodynamic symptoms in depression from the spleen [J]. Mod Chin Clin Med, 2022, 29(2): 52-55.
- [24] 吴方南, 呼德尔朝鲁, 田振军. 外源性VD3缓解运动诱导的慢性疲劳综合症的机制 [J]. 陕西师范大学学报: 自然科学版, 2020, 48(1): 106-113.
- Wu F N, Huder C L, Tian Z J. Mechanism of exogenous VD3 supplement alleviates the exercise-induced chronic fatigue syndrome [J]. J Shaanxi Norm Univ Nat Sci Ed, 2020, 48(1): 106-113.
- [25] 刘海龙, 高磊, 张治方, 等. 艾灸神阙穴对一次性力竭大鼠能量物质代谢及睾酮、皮质醇的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(4): 380-383.
- Liu H L, Gao L, Zhang Z F, et al. Effect of moxibustion at Shenque (CV8) on energy substance metabolism and testosterone and cortisol content in one time exhaustion rats [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(4): 380-383.
- [26] 王峰. 不同剂量大豆蛋白对大鼠抗疲劳和运动能力的影响 [J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(12): 5651-5656.
- Wang F. Effects of different doses of soy protein on anti-fatigue and exercise capacity in rats [J]. Genom Appl Biol, 2019, 38(12): 5651-5656.
- [27] 胡悦, 孙凯群, 孔宁. 筋痹论述对筋伤疾病诊治的思考 [J]. 中国骨伤, 2014, 27(8): 700-705.
- Hu Y, Sun K Q, Kong N. Study on tendon arthralgia syndrome and its application to diagnosis and treatment of tendon injury disease [J]. China J Orthop Traumatol,

- 2014, 27(8): 700-705.
- [28] 吴晓惠, 李敏, 王贵梅, 等. 调肝治疗对改善强直性脊柱炎脊柱核心肌群运动能力的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3754-3757.
- Wu X H, Li M, Wang G M, et al. Effects of liver-adjusting therapy on improving the ability of spinal core muscles in ankylosing spondylitis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(6): 3754-3757.
- [29] 刘少博, 令狐婷, 高耀, 等. 线粒体能量代谢障碍在抑郁症发病机制中的关键作用 [J]. 药学报, 2020, 55(2): 195-200.
- Liu S B, Linghu T, Gao Y, et al. The key role of mitochondrial energy metabolism disorder in the pathogenesis of depression [J]. Acta Pharm Sin, 2020, 55(2): 195-200.
- [30] 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. Composition and function of mitochondrial respiratory chain complexes [J]. Shanxi Agric Econ, 2017(3): 101, 145.
- [31] 韩胜斌, 郭蓉娟, 高维, 等. 醒脾解郁法对抑郁大鼠肝脏能量代谢的调控机制研究 [J]. 环球中医药, 2018, 11(12): 1862-1866.
- Han S B, Guo R J, Gao W, et al. Study on mechanism of regulating hepatic energy metabolism in depressed rats with Xingpi Jieyu Decoction [J]. Glob Tradit Chin Med, 2018, 11(12): 1862-1866.
- [32] Xie X X, Shen Q C, Yu C N, et al. Depression-like behaviors are accompanied by disrupted mitochondrial energy metabolism in chronic corticosterone-induced mice [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2020, 200: 105607.

【责任编辑 兰新新】