

槲皮素及其糖苷衍生物抗抑郁作用及其机制的研究进展

王叶情, 王宇红*, 邹蔓姝, 赵洪庆*

湖南中医药大学 科技创新中心, 湖南 长沙 410208

摘要: 槲皮素属于黄酮醇类生物活性物质, 具有抗抑郁、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌、免疫抑制、神经保护等多种药理学活性。从神经保护作用、炎症反应、氧化应激、神经递质、下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 轴及神经突触可塑性等方面总结槲皮素的抗抑郁作用机制。此外, 从槲皮素糖苷衍生物角度总结了异槲皮苷、金丝桃苷、芦丁、槲皮素 4'-O-葡萄糖苷、槲皮素-3- α -L-阿拉伯呋喃糖苷等抗抑郁活性, 以期为今后槲皮素及其糖苷衍生物抗抑郁的进一步研究以及为药物开发和应用提供思路。

关键词: 槲皮素; 异槲皮苷; 金丝桃苷; 芦丁; 抗抑郁; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)05-1548-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.031

Research progress on antidepressant effect and mechanism of quercetin and its glycoside derivatives

WANG Ye-qing, WANG Yu-hong, ZOU Man-shu, ZHAO Hong-qing

Institute of Innovation and Applied Research, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Quercetin is a flavonoid bioactive substance with many pharmacological activities such as anti-depression, anti-inflammation, anti-oxidation, anti-tumor, anti-microbial, immunosuppression and neuroprotection. The antidepressant mechanism of quercetin from the aspects of neuroprotection, inflammation, oxidative stress, neurotransmitter, HPA axis and neurosynaptic plasticity are summarized in this paper. In addition, the antidepressant activities of isoquercitrin, hyperin, rutin, quercetin 4'-O-glucoside and arabinofuran glycoside are summarized from the perspective of quercetin glycoside derivatives. It is expected to provide ideas for further antidepressant research and drug development and application of quercetin in the future.

Key words: quercetin; isoquercitrin; hyperin; rutin; anti-depression; mechanism of action

抑郁症是一种慢性精神疾病, 主要表现为持续的心境低落和情绪障碍, 与神经递质表达异常、炎症因子分泌、神经细胞通路改变和下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 持续紊乱等诸多因素有关, 严重危害人类健康。目前临床常用抗抑郁药有三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂等, 均具有多种不良反应^[1]。

槲皮素的化学式为 $C_{15}H_{10}O_7$ (图 1), 属于黄酮醇类化合物, 黄酮醇的水溶性较差, 具有亲脂性,

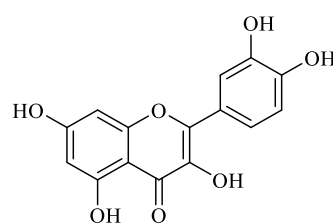


图 1 槲皮素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of quercetin

可以轻松地穿过细胞膜并发挥作用; 而其与糖结合形成的苷类则具有良好的水溶性, 在自然界中主要

收稿日期: 2021-06-05

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2017ZX09309026); 国家自然科学基金资助项目 (82174357); 国家自然科学基金资助项目 (82104836); 湖南省自然科学基金资助项目 (2019JJ50428); 湖南省研究生创新项目 (CX20200763); 湖南中医药大学校级科研基金资助项目 (2020XJJ007)

作者简介: 王叶情 (1996—), 女, 硕士, 主要从事中药神经药理研究。E-mail: 1963404637@qq.com

***通信作者:** 王宇红, 女, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药神经药理研究。E-mail: wyh107@126.com

赵洪庆, 男, 助理研究员, 主要从事中药神经精神药理研究。E-mail: 516005398@qq.com

以葡萄糖苷的形式存在。苹果和洋葱是槲皮素葡萄糖苷最丰富的食物来源之一。槲皮素具有广泛的药理作用，对精神疾病表现出潜在的药理活性，具有抗氧化、清除自由基、抗炎、抗肿瘤、抗菌、免疫抑制、神经保护等作用^[2-3]。近年来，有大量文献报道槲皮素及其糖苷衍生物在抗抑郁方面有良好的活性，且中药因其多成分、多效应、多环节、多通路、多靶点和不良反应小的优势成为抗抑郁药物研究中的热点领域^[4]，为了避免不良反应并提高疗效，目前的研究正在寻求常规抗抑郁药的替代品，而植物化学制品在抗抑郁疗法方面提供了广泛的研究领

域。本文对槲皮素及其糖苷衍生物抗抑郁作用及其机制的研究进展进行综述，为槲皮素的进一步研究和开发提供参考。

1 槲皮素的抗抑郁作用

目前主要在实验动物中，利用大、小鼠实验，给予应激方式造模，以糖水偏爱测试（sucrose preference test, SPT）、强迫游泳（forced swimming test, FST）、旷场实验（open field test, OFT）、悬尾实验（tail suspension test, TST）等经典动物抑郁模型为评价方法，研究槲皮素的抗抑郁作用，见表 1。

表 1 槲皮素的抗抑郁作用
Table 1 Antidepressant effects of quercetin

动物模型	动物品系	给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	评价方法	作用	文献
母体分离	雄性 SD 大鼠	20	EPM、OFT、FST	减少不动时间，增加 EPM 开臂的次数	5
掠食性应激	雄性 ICR 小鼠	50	EPM	减轻抑郁样行为	6
CUS	雄性白化小鼠	30	TST、FST	改善抑郁行为，降低海马中胰岛素及受体的表达，增加海马中 GLUT-4 的表达	7
CUMS	雄性 ICR 小鼠	15、30	SPT、OFT、TST	增加蔗糖消耗，改善运动能力，缩短不动时间	8
CSDS	雄性 C57BL/6 小鼠	2、0.5 g·kg ⁻¹	SPT、OFT、EPM	高剂量可减轻抑郁样行为	9
结肠癌并抑郁症	雄性 Wistar 大鼠	50 联合运动	OFT、FST	降低血清和肿瘤组织中 IL-1β 和 TNF-α 水平，上调前额叶皮层 BDNF 蛋白表达	10
CUS	雄性白化小鼠	30	EPM、SPT、OFT、TST	显著降低焦虑，减轻抑郁，改善认知功能障碍，降低海马促炎细胞因子 IL-6、TNF-α、IL-1β 和 COX-2 的表达	11
脂多糖诱导	雄性白化 Wistar 大鼠	2、25+脂多糖 1	OFT、EPM	降低脑内 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平	12
嗅球切除	成年雄性 Wistar 大鼠	20、40、80+米诺环素 25	FST、OFT	降低海马和皮层中 TNF-α、IL-6、Caspase-3 水平	13
UCMS	成年雄性白化 Wistar 大鼠	30	SPT、OFT	降低 TNF-α、NF-κB、IL-1β、IL-6 表达及血清皮质酮水平	14
UCMS	雄性白化小鼠	25	OFT、TST	增加脑内 SOD、GSH、过氧化氢酶和 5-HT 水平，降低 TNF-α 和 IL-6 水平	15
固定化应激	雄性白化 Wistar 小鼠	20	EPM、水迷宫、FST、	调节 5-HT、乙酰胆碱酯酶水平，改善记忆，降低脑内 MDA 水平并显著增加 SOD、GPx 活性	16
嗅球切除	雌性 Swiss 小鼠	5、10、25	SPT、OFT、TST	减少不动时间，增加过氧化氢水平	17
CUMS	雄性 SD 大鼠	10、50	SPT	增加糖水消耗，降低血清 IL-1β、TNF-α、MAO 水平，显著升高 GSH 水平	18

续表 1

动物模型	动物品系	给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	评价方法	作用	文献
阿霉素诱导	雄性 Wistar 大鼠	60+阿霉素 7	FST、OFT、EPM	减轻焦虑、抑郁样行为,降低血清 CORT 水平	19
WIR 应激	雄性 Wistar 大鼠	2、10、50	CORT、ACTH	抑制应激组 CORT、ACTH 增加,抑制下丘脑 CRF mRNA 表达减弱 HPA 轴的激活	20
CRF 及拮抗剂安塔拉明诱导	成年雄性白化小鼠	10、20、40	FST	减少了不动时间,逆转 CRF 在小鼠中引起的焦虑和抑郁样作用	21
链脲佐菌素	成年雄性白化 Wistar 大鼠	50、100+链脲佐菌素 60	FST	减少大鼠不动时间	22-23
ER α 敲除	雌性 C57BL/6 小鼠和 ER α -KO 小鼠	100	OFT、TST、FST	减少不动时间,改善海马中 BDNF 蛋白表达	24
脂多糖诱导	雄性 SD 大鼠	40+脂多糖 0.5	SPT、OFT、FST、水迷宫、Y 迷宫	减轻抑郁样行为和学习记忆障碍,降低血清 IL-6 水平,改善海马和全氟碳化物中 BDNF 蛋白表达	25

CUS-慢性不可预知性应激 CUMS-慢性不可预见性温和应激 CSDS-慢性社交挫败应激 UCMS-不可预期慢性温和应激 WIR-浸水及束缚应激 CRF-促肾上腺皮质激素释放因子 ER α -雌激素受体 α EPM-高架迷宫 OFT-旷场实验 FST-强迫游泳 TST-悬尾实验 SPT-糖水偏爱 CORT-皮质醇 ACTH-促肾上腺皮质激素 GLUT-4-葡萄糖转运蛋白-4 IL-1 β -白细胞介素-1 β TNF- α -肿瘤坏死因子- α BDNF-脑源性神经营养因子 COX-2-环氧化酶-2 Caspase-3-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 NF- κ B-核因子 κ B SOD-超氧化物歧化酶 GSH-谷胱甘肽 5-HT-5-羟色胺 CAT-过氧化氢酶 MDA-丙二醛 GPx-谷胱甘肽过氧化物酶 MAO-单胺氧化酶

CUS-chronic unpredictable stress CUMS-chronic unpredictable mild stress CSDS-chronic social defeat stress UCMS-unpredictable chronic mild stress WIR-water immersion and restraint stress CRF-corticotropinreleasing factor ER α -estrogen receptor α EMP-elevated plus-maze OFT-open field test FST-forced swimming test TST-tail suspension test SPT-sucrose preference test CORT-cortistatin ACTH-adrenocorticotrophic hormone GLUT-4-glucose transporter 4 IL-1 β -interleukin-1 β TNF- α -tumor necrosis factor- α BDNF-brain derived neurotrophic factor COX-2-cyclooxygenase-2 Caspase-3-cystein-aspartate protease-3 NF- κ B-nuclear- κ B SOD-superoxide dismutase GSH-glutathione 5-HT-5-hydroxytryptamine CAT-catalase MDA-malonaldehyde GPx-glutathione peroxidase MAO-monoamine oxidase

槲皮素可预防母体分离模型引起的大鼠抑郁和焦虑样症状^[5]。掠食性刺激引起的心理压力为抑郁模型之一;采用掠食性刺激持续 3 d 建立小鼠抑郁模型,研究槲皮素的抗抑郁作用,结果表明 ip 槲皮素 50 mg/kg,可改善小鼠抑郁样症状^[6]。此外,Mehta 等^[7]发现槲皮素 30 mg/kg 可以显著降低海马中胰岛素及其受体的表达,增强 GLUT-4 的表达,从而通过调节海马胰岛素信号通路改善 CUS 模型小鼠行为障碍。综上,从整体动物水平证明槲皮素具有显著的抗抑郁活性。

2 槲皮素的抗抑郁作用机制

槲皮素可能通过多种方式发挥其抗抑郁作用如神经保护作用、抗炎、抗氧化应激、增加中枢神经系统中神经递质表达、调节 HPA 轴及神经突触可塑性等。

2.1 神经保护作用

槲皮素对神经元和神经细胞损伤具有明显的保

护作用。Ma 等^[8]发现槲皮素 15、30 mg/kg 能够显著降低 CUMS 模型小鼠抑郁样行为,其抗抑郁效果源自其可提高海马 DG 区叉头转录因子 G1 (forkhead box G1, FOXG1)、磷酸化的环磷腺苷反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 和 BDNF 表达水平,从而促进海马神经干细胞发生发挥抗抑郁作用。体外实验研究显示,槲皮素对皮质酮损伤的鼠肾上腺嗜铬细胞瘤的细胞株 PC12 细胞有明显的保护作用,其抗抑郁作用与经典抗抑郁药氯丙咪嗪的作用效果相当^[26]。另外一项研究中,摄入含一定量槲皮素的食物可减轻 CSDS 诱导的抑郁行为,当长期饲养与正常饮食小鼠相比,前额叶皮层和海马中自发性兴奋性突触后电流 (excitatory post-synaptic current, EPSC) 和自发性抑制性突触后电流 (inhibitory postsynaptic potential, IPSC) 频率明显增加;通过向内侧前额叶

和海马中注入化学原性腺相关病毒激活星形胶质细胞,发现前者能显著降低 EPSC 和 IPSC 频率,提示槲皮素可通过抑制星形胶质细胞再次激活,发挥神经保护作用,减轻抑郁样症状^[9]。

2.2 抗炎

越来越多研究发现炎症因子与抑郁症的发生密切相关,机体通过释放炎症细胞因子,导致外周免疫激活,引起神经内分泌以及免疫系统的功能紊乱。近年来研究发现,槲皮素通过抑制炎症因子表达及炎症酶活性^[27],起到抗抑郁作用。

槲皮素联合运动治疗可显著降低 1,2-二甲基胍诱发的结直肠癌抑郁模型大鼠血清及内侧前额叶中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平,并上调 BDNF 蛋白表达,随后作用于酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) / β -连环蛋白 (β -catenin) 轴来发挥抗抑郁作用^[10]。环氧酶的异常表达通常都是由炎症反应引起的,研究发现槲皮素可降低 CUS 模型小鼠海马炎症因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 表达,抑制 COX-2 分泌,恢复海马区炎症水平,降低一氧化氮的表达^[11],从而发挥抗抑郁作用。此外,在脂多糖诱导的大鼠抑郁模型中,槲皮素 2 mg/kg 即可降低模型大鼠脑内 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达水平,从而抑制炎症反应^[12]。既往研究认为,抑郁症与海马区神经元凋亡关系紧密,凋亡是典型的程序性死亡方式,典型特征是细胞皱缩,形成凋亡小体, Caspase 等凋亡蛋白激活等;在大鼠嗅球切除抑郁模型中,槲皮素能够抑制海马中 TNF- α 、IL-6 表达增加、Caspase-3 激活,提示其抗抑郁作用机制可能与抑制神经炎症-凋亡级联反应有关^[13]。NF- κ B 是一条经典的炎症通路,槲皮素可抑制 NF- κ B 及其下游 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的过度表达,减轻慢性轻度应激抑郁模型大鼠炎症反应,从而发挥抗抑郁作用^[14]。

2.3 抗氧化应激

目前研究发现氧化应激可能参与了抑郁症的病理过程,抑郁症发作患者存在 MDA 升高以及抗氧化酶 SOD、CAT 和 GPx 的降低^[28],并且氧化应激指标与抑郁症患者的病程、症状等临床特征存在关联^[29]。细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 是体内参与药物氧化代谢的一类酶,可引起药物药动学的改变,从而使药效发生变化,已有大量文献报道槲皮素对 CYP1A2 和 CYP2C8 有较强的抑制作用^[30-31]。

SOD 是体内重要的抗氧化酶,能有效清除机体自由基;MDA 是脂质过氧化的代谢产物,在脑内大

量堆积时可通过蛋白质一级氨基基团反应与蛋白质交联,破坏膜脂质双分子层,导致细胞通透性改变,最终引起神经元的变性、凋亡^[32]。槲皮素的抗抑郁作用可能与其较强的清除自由基能力,抑制脂质过氧化效果和较强的过氧化酶 SOD、CAT 活性相关。在慢性轻度应激抑郁模型中,大鼠 ip 槲皮素可改善 SPT,降低应激大鼠输精管炎症反应,并上调谷胱甘肽、SOD 及下调 MDA 表达量,当前研究表明槲皮素通过对输精管的抗氧化应激和抗炎作用预防慢性应激诱发抑郁症相关的输精管功能障碍^[14]。此外,在上述同种抑郁模型中,发现槲皮素能明显增加脑内谷胱甘肽、SOD、CAT 活性,抑制氧化应激,再次提示槲皮素抗抑郁作用与过氧化酶 SOD、CAT 活性密切相关^[15]。与之类似,当采用固定应激抑郁模型时,通过 EMP、水迷宫和 FST 监测应激行为,发现槲皮素同样可降低脑内 MDA 水平并显著增加 SOD 活性,改善小鼠抑郁样行为^[16]。Holzmann 等^[17]采用嗅球切除法建立小鼠抑郁症模型,发现模型组海马中谷胱甘肽水平降低,脂质氢过氧化物含量增加,槲皮素能够逆转上述现象,同时发现槲皮素的抗抑郁作用可能与增强 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid, NMDA) 受体表达有关。

MAO 被认为是治疗抑郁症、焦虑症和神经退行性疾病的重要靶标。Guan 等^[18]研究发现槲皮素 10、50 mg/kg 可显著降低 CUMS 模型大鼠血清 MAO 水平,升高谷胱甘肽水平,通过减轻氧化应激反应,发挥抗抑郁作用。此外,进一步研究发现,槲皮素对 MAO 具有强大的抑制活性^[33-35]。

2.4 调节神经递质

神经递质是神经元之间或神经元与效应器细胞如肌肉细胞、腺体细胞等之间传递信息的化学物质。根据神经递质的化学组成特点,主要有胆碱类(乙酰胆碱)、单胺类(去甲肾上腺素、多巴胺和 5-羟色胺)、氨基酸类和神经肽类等。抑郁症的单胺递质假说为抑郁症的发病机制之一,然脑内单胺递质的含量也常作为评价抑郁模型的重要指标^[36]。抑郁症发病机制复杂,胆碱能假说近年来也受到非常大的关注。已有大量临床及临床前研究表明,乙酰胆碱受体的拮抗剂和部分激动剂对于抗抑郁治疗具有显著作用,可以改善患者海马功能,从而缓解抑郁症的作用^[37]。

基于网络药理学预测发现,槲皮素主要通过单胺类神经递质和环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号传导以及神经活性配

体-受体相互作用途径发挥抗抑郁作用^[38]。在体实验研究发现,槲皮素可通过改善小鼠脑内 5-HT、乙酰胆碱酯酶水平,调节神经递质系统,从而发挥抗抑郁作用^[34]。此外,槲皮素为贯叶连翘中黄酮类成分,研究指出,该黄酮类成分可通过提高脑内 5-HT、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)的水平而产生抗抑郁作用^[39]。

2.5 调节 HPA 轴

HPA 轴功能紊乱或不足容易诱发抑郁症;目前在抑郁症患者中通常发现促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)、ACTH 和皮质醇的分泌受损^[40]。研究发现,槲皮素可通过调节 HPA 轴发挥抗抑郁作用。

阿霉素是临床上常用的一种蒽环类抗肿瘤药,Merzoug 等^[19]探讨槲皮素对阿霉素引起的类焦虑抑郁行为等不良反应的影响,通过抑郁行为学 FST、OFT、EPM 测试发现,槲皮素可以改善大鼠焦虑抑郁症状,并显著降低血清皮质醇水平,使过度活跃的 HPA 轴正常化;还发现槲皮素治疗同时减轻了阿霉素引起的大鼠脑内的氧化应激状态及免疫功能障碍。研究报道槲皮素 20 mg/kg 能够显著逆转 CRF 诱导的大鼠焦虑和抑郁样行为^[41];槲皮素 50 mg/kg 能够通过显著抑制 CRF mRNA 的表达而抑制 HPA 轴机能亢进^[20-21],实现抗抑郁作用。同时槲皮素对抑郁并发症也具有抗抑郁作用,但其作用机制需深入研究。如槲皮素对糖尿病大鼠具有抗抑郁样作用^[22],其机制与 HPA 轴无关。研究发现槲皮素 50 mg/kg 可

以明显减少糖尿病大鼠不动时间;但槲皮素不影响糖尿病大鼠血清 CRF、皮质醇的浓度^[23]。因此,槲皮素在抑郁动物模型中可通过调节 HPA 轴发挥抗抑郁作用,但在糖尿病并发抑郁症大鼠模型中其抗抑郁机制是否与 HPA 轴有关仍需进一步实验研究证明。

2.6 调节神经突触可塑性

神经营养因子是神经可塑性的关键介质,抑郁症的发病涉及到神经营养因子及其异常基因^[42]。BDNF 是哺乳动物大脑中的一个关键的神经营养因子,可促进突触可塑性发挥抗抑郁作用;TrkB 是 BDNF 的高亲和力受体,与抑郁症联系密切。ERα 在抑郁症防治中起重要作用,研究发现 ERα 敲除小鼠 BDNF 水平显著降低,进而影响其下游靶点 TrkB、蛋白激酶 B (protein kinases B, PKB/Akt) 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 磷酸化水平;槲皮素可以逆转 BDNF 信号传导,参与调节突触可塑性,从而逆转 ERα 敲除诱导的抑郁样症状^[24]。最近研究显示,BDNF/TrkB-ERK/Akt 信号通路被激活后,大鼠的抑郁症状明显得到改善^[43]。体外研究发现,槲皮素可增强 PC12 细胞中神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的作用,以及神经突触增生和 ERK1/2 磷酸化^[44]。此外,在脂多糖诱导抑郁模型大鼠实验中,槲皮素可以改善模型组大鼠体质量、SPT 及减少 FST 不动时间;免疫印迹试验结果表明,槲皮素可增加突触可塑性相关蛋白 BDNF 表达^[25]。

槲皮素抗抑郁的作用机制见图 2。

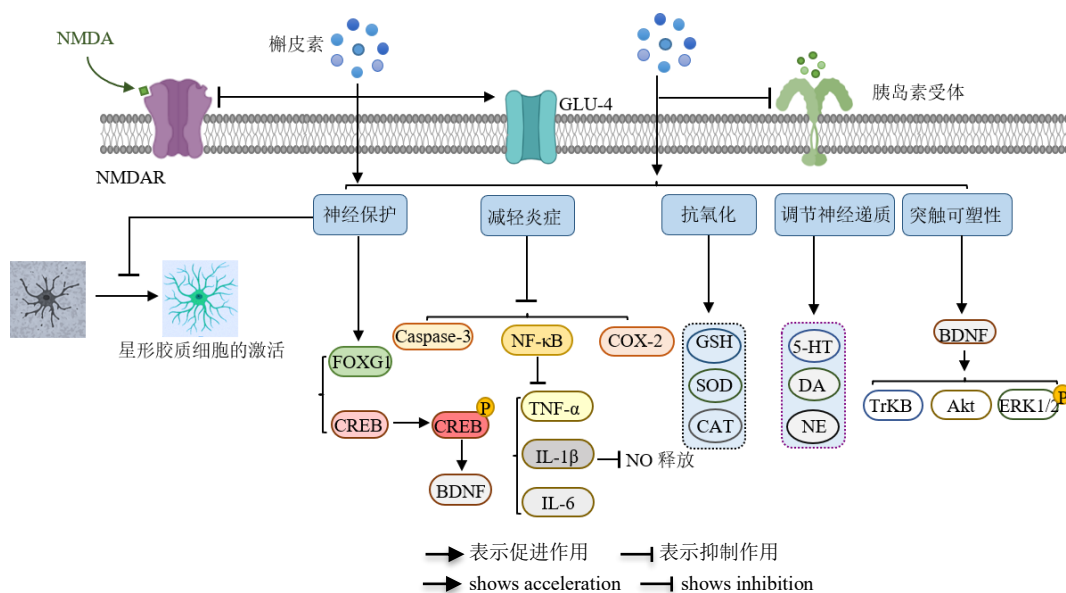


图 2 槲皮素抗抑郁作用机制

Fig. 2 Antidepressant mechanism of quercetin

3 槲皮素糖苷衍生物的抗抑郁作用

据报道,槲皮素衍生物可通过提高促黑素皮质激素及减少细胞因子具备抗抑郁潜力^[45],把槲皮素糖苷转化成苷元形式,是提高其生物利用率的方法之一。槲皮素的糖基化最常见的位置是 3-OH,糖配基主要是葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、木糖等单糖;其中 O-糖苷类衍生物是槲皮素糖苷类衍生物之一,几乎存在于所有植物性食物以及许多中草药中^[46]。研究表明,槲皮素的分布可能取决于糖苷或植物基质的糖部分,少部分槲皮素糖苷类衍生物如异槲皮苷、金丝桃苷、芦丁等具有抗抑郁活性。

3.1 异槲皮苷

异槲皮苷又名槲皮素-3-O-葡萄糖苷,已经被证实比槲皮素或芦丁具有更高的生物利用度和更快的吸收速度,其速度大约是槲皮素的 2 倍,而比芦丁则要高 10 倍。根据国内外研究发现,异槲皮苷具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗菌、抗病毒、降血压、调血脂、神经保护等生物活性^[47],但其在抗抑郁方面的研究颇少。在一项实验研究中,通过观察异槲皮苷对小鼠 FST 和 TST 的影响,结果发现异槲皮苷 0.3 mg/kg 具有一定的抗抑郁活性,其机制可能与其抗氧化作用及抑制皮质激素分泌有关^[48]。美洲槲树属叶片的甲醇提取物中含有效成分异槲皮苷,进一步对该甲醇提取物进行抗抑郁作用研究,发现该混合物具有抗抑郁活性;同时还评估了槲皮素苷元代谢产物的药理作用,发现其苷元代谢产物 3,4-二羟基苯酸和对羟基苯乙酸可降低小鼠不动时间^[49]。

3.2 金丝桃苷

金丝桃苷是一种从天然植物中提取出来的黄酮醇苷类化合物,又名槲皮素-3-O-β-D-吡喃半乳糖苷,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、扩血管、抗病毒等作用,同时对神经系统具有一定的保护作用^[50],具有抗抑郁活性。HPA 激活是重度抑郁症患者常见的生物学变化,表现为 ACTH 和皮质醇的分泌过多,金丝桃苷能调控 HPA 轴的功能,使 ACTH 和皮质酮水平下降,从而发挥抗抑郁的作用^[51]。其中金丝桃苷 10 mg/kg 即能显著减少小鼠 FST 和 TST 中不动时间,降低 CUMS 大鼠海马活性氧和 MDA 含量以及 CRH、ACTH 和皮质醇水平,同时增加海马 SOD 活性和糖皮质激素受体的表达,提示金丝桃苷抗抑郁作用可能与其调节 HPA 轴和降低海马氧化应激水平有关^[52]。进一步研究发现,金丝桃苷和 5-HT 受体阻断剂联合给药比金丝桃苷单独给药能明

显延长小鼠 TST 中的不动时间,提示金丝桃苷的抗抑郁活性可能与 5-HT 能系统有关^[53]。通过体外构建 PC12 细胞的抗抑郁损伤模型,结果发现金丝桃苷干预皮质酮处理的 PC12 细胞的存活率显著升高,与经典抗抑郁药盐酸氟西汀的作用效果相当,表明金丝桃苷有显著的抗抑郁作用,其机制可能与神经保护作用有关^[54]。此外,黄蜀葵花乙醇提取物可以减少小鼠 FST 的不动时间,具有抗抑郁作用;应用超高压液相色谱-串联质谱(UPLC-MS)技术在动物脑组织中鉴定出其潜在抗抑郁作用的有效物质基础是黄酮类化合物,如金丝桃苷^[55]。由此可见,金丝桃苷可通过神经保护作用、调节 HPA 轴、抑制氧化应激等作用机制发挥抗抑郁作用,亦是抗抑郁中药中的有效成分之一。

3.3 芦丁

芦丁是广泛存在于植物中的黄酮醇配体,具有抗氧化、抗炎、降压、维持血管弹性和神经保护等多种药理活性,又名槲皮素-3-O-鼠李糖(1→6)葡萄糖苷。通过 FST、TST、OFT 测试发现,芦丁 30、60、120 mg/kg 能显著降低小鼠不动时间及绝望状态,发挥抗抑郁作用^[56]。基于 21 d CUS 小鼠抑郁模型中,发现芦丁可以逆转应激引起的行为障碍,同时对海马 CA3 区神经元具有保护作用^[57-58]。进一步研究发现,在母体分离应激小鼠模型中,芦丁 100 mg/kg 明显减少 FST 中不动时间,增加海马 CA3 直径,其机制可能与降低模型小鼠 NMDA 受体表达有关^[59]。

3.4 其他

槲皮素 4'-O-葡萄糖苷来自洋葱外皮醋酸乙酯提取物当中的生物活性成分。在抑郁症患者大脑中可以检测到 MAO 活性升高,研究显示槲皮素 4'-O-葡萄糖苷 20 mg/kg 可以逆转 CUMS 诱导的小鼠抑郁样行为,缩短 FST 不动时间与氟西汀相当,提示抗抑郁作用与抑制脑内 MAO 活性并提高 5-HT 水平有关^[60]。扁蓄苷亦是槲皮素糖苷衍生物,又称槲皮素-3-α-L-阿拉伯呋喃糖苷。体内研究发现扁蓄苷 2.5 mg/kg 能改善 CUMS 模型小鼠 SPT、缩短 FST 和 TST 不动时间,显著降低海马内 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平及小鼠海马神经元的凋亡率,从而产生抗抑郁作用^[61]。

槲皮素糖苷衍生物的抗抑郁作用见表 2。

4 结语与展望

槲皮素作为一种广泛存在于自然界的天然黄酮类化合物,具有抗氧化、清除自由基,抑制脂质过氧化等多种功效;在细胞和动物实验中发现可以用

表 2 槲皮素糖苷衍生物的抗抑郁作用

Table 2 Antidepressant effects of quercetin glycoside derivatives

衍生物	模型	给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	评价方法	作用	文献
异槲皮苷		0.3	FST、TST	增加蔗糖消耗, 缩短不动时间	48
异槲皮苷			FST、OFT	降低小鼠不动时间	49
金丝桃苷	CUMS	10、20	TST、FST	减少不动时间、降低活性氧和 MDA 表达	52
金丝桃苷		20	FST、TST	减少不动时间	53
芦丁		30、60、120	FST、TST、OFT	显著降低小鼠不动时间, 绝望状态	56
芦丁	CUS	100	OFT、SPT、EPM	减少小鼠不动时间、改善认知和运动能力、海马 CA3 区神经元具有保护作用	58
芦丁	MS	100	FST	减少 FST 中不动时间	59
槲皮素 4'-O-葡萄糖苷	UCMS	20	FST	减轻抑郁样行为、抑制脑内 MAO-A 活性并提高 5-HT 水平	60
扁蓄苷	CUMS	2.5、5.0	SPT、FST、TST	缩短 FST 和 TST 不动时间, 降低海马内 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平	61

来治疗神经系统疾病等。在抗抑郁方面, 大量动物实验研究表明槲皮素具有明显改善大、小鼠抑郁的作用, 主要有神经保护、抗氧化应激、抗炎、调节神经递质系统、HPA 轴及神经突触可塑性等多种途径, 是否也通过其他途径发挥抗抑郁作用还需要进一步的实验研究。另外, 异槲皮苷、金丝桃苷、芦丁、槲皮素 4'-O-葡萄糖苷、扁蓄苷等槲皮素糖苷衍生物类亦具有抗抑郁活性, 然而对于槲皮素糖苷类衍生物抗抑郁作用应该仍有很多未被发现, 这需要大量的实验去发掘。槲皮素对不同应激动物模型均具有抗抑郁作用; 而海马在抑郁症的发生发展中扮演着重要的角色, 海马区是与抑郁症相关的重要解剖区域。研究发现, 抗抑郁药物可以通过改变海马体的可塑性来治疗抑郁症^[62]; 但槲皮素对体外海马神经元抑郁模型的实验研究, 相关文献报道较少, 亟待深入探讨。目前对于槲皮素抗抑郁的应用开发仍然相对薄弱, 以槲皮素作为先导化合物合成出性能优良、溶解性能好、生物利用度高、代谢稳定、不良反应小、生物活性显著的槲皮素衍生物, 将为抗抑郁药物开发提供可靠的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Simon G E, Savarino J, Operskalski B, *et al.* Suicide risk during antidepressant treatment [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1): 41-47.
- [2] 杨颖, 王芸芸, 蒋琦辰. 槲皮素药理作用的研究进展 [J]. 特种经济动植物, 2020, 23(5): 24-28.
- [3] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 221-224.
- [4] 任莉, 王凯杰, 宗阳. 基于网络药理学和分子对接法探讨槲皮素治疗 2 型糖尿病的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(10): 1964-1970.
- [5] Donoso F, Egerton S, Bastiaanssen T F S, *et al.* Polyphenols selectively reverse early-life stress-induced behavioural, neurochemical and microbiota changes in the rat [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 116: 104673.
- [6] Anggreini P, Ardianto C, Rahmadi M, *et al.* Quercetin attenuates acute predator stress exposure-evoked innate fear and behavioral perturbation [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2019, doi: 10.1515/jbcpp-2019-0242.
- [7] Mehta V, Singh T R, Udayabanu M. Quercetin ameliorates chronic unpredicted stress-induced behavioral dysfunction in male Swiss albino mice by modulating hippocampal insulin signaling pathway [J]. *Physiol Behav*, 2017, 182: 10-16.
- [8] Ma Z X, Zhang R Y, Rui W J, *et al.* Quercetin alleviates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors by promoting adult hippocampal neurogenesis via FoxG1/CREB/ BDNF signaling pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 406: 113245.
- [9] Zhang J, Ning L, Wang J. Dietary quercetin attenuates depressive-like behaviors by inhibiting astrocyte reactivation in response to stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 1338-1346.

- [10] Sadighparvar S, Darband S G, Yousefi B, *et al.* Combination of quercetin and exercise training attenuates depression in rats with 1,2-dimethylhydrazine-induced colorectal cancer: Possible involvement of inflammation and BDNF signalling [J]. *Exp Physiol*, 2020, 105(9): 1598-1609.
- [11] Mehta V, Parashar A, Udayabanu M. Quercetin prevents chronic unpredictable stress induced behavioral dysfunction in mice by alleviating hippocampal oxidative and inflammatory stress [J]. *Physiol Behav*, 2017, 171: 69-78.
- [12] Sah S P, Tirkey N, Kuhad A, *et al.* Effect of quercetin on lipopolysaccharide induced-sickness behavior and oxidative stress in rats [J]. *Indian J Pharmacol*, 2011, 43(2): 192-196.
- [13] Rinwa P, Kumar A. Quercetin suppress microglial neuroinflammatory response and induce antidepressant-like effect in olfactory bulbectomized rats [J]. *Neuroscience*, 2013, 255: 86-98.
- [14] Şahin T D, Gocmez S S, Duruksu G, *et al.* Resveratrol and quercetin attenuate depressive-like behavior and restore impaired contractility of vas deferens in chronic stress-exposed rats: Involvement of oxidative stress and inflammation [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(5): 761-775.
- [15] Khan K, Najmi A K, Akhtar M. A natural phenolic compound quercetin showed the usefulness by targeting inflammatory, oxidative stress markers and augment 5-HT levels in one of the animal models of depression in mice [J]. *Drug Res*, 2019, 69(7): 392-400.
- [16] Samad N, Saleem A, Yasmin F, *et al.* Quercetin protects against stress-induced anxiety-and depression-like behavior and improves memory in male mice [J]. *Physiol Res*, 2018, 67(5): 795-808.
- [17] Holzmann I, da Silva L M, Corrêa da Silva J A, *et al.* Antidepressant-like effect of quercetin in bulbectomized mice and involvement of the antioxidant defenses, and the glutamatergic and oxidonitrogenic pathways [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 136: 55-63.
- [18] Guan T, Cao C, Hou Y, *et al.* Effects of quercetin on the alterations of serum elements in chronic unpredictable mild stress-induced depressed rats [J]. *Biometals*, 2021, 34(3): 589-602.
- [19] Merzoug S, Toumi M L, Tahraoui A. Quercetin mitigates Adriamycin-induced anxiety-and depression-like behaviors, immune dysfunction, and brain oxidative stress in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2014, 387(10): 921-933.
- [20] Kawabata K, Kawai Y, Terao J. Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(5): 374-380.
- [21] Bhutata P, Mundhada Y, Bansod K, *et al.* Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety-and depression-like effect in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(6): 955-960.
- [22] Anjaneyulu M, Chopra K, Kaur I. Antidepressant activity of quercetin, a bioflavonoid, in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *J Med Food*, 2003, 6(4): 391-395.
- [23] Demir E A, Gergerlioglu H S, Oz M. Antidepressant-like effects of quercetin in diabetic rats are independent of hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2016, 28(1): 23-30.
- [24] Wang G, Li Y, Lei C, *et al.* Quercetin exerts antidepressant and cardioprotective effects in estrogen receptor α -deficient female mice via BDNF-AKT/ERK1/2 signaling [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 206: 105795.
- [25] Fang K, Li H R, Chen X X, *et al.* Quercetin alleviates LPS-induced depression-like behavior in rats via regulating BDNF-related imbalance of copine 6 and TREM1/2 in the hippocampus and PFC [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1544.
- [26] 陈箐筠, 干信. 槲皮素对皮质酮损伤的 pc12 细胞的保护作用 [J]. *化学与生物工程*, 2009, 26(1): 47-49.
- [27] 舒心, 郭擎, 高彦祥. 槲皮素及其传递体系的研究进展 [J/OL]. *食品科学*, [2021-03-23]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20210322.1254.028.html>.
- [28] Tsai M C, Huang T L. Increased activities of both superoxide dismutase and catalase were indicators of acute depressive episodes in patients with major depressive disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 235: 38-42.
- [29] 阳璐, 陈俊, 方贻儒. 氧化应激指标在抑郁症中的研究进展 [J]. *临床精神医学杂志*, 2020, 30(3): 208-210.
- [30] 张璐, 王飞虎, 陈赛贞, 等. 天然抗抑郁药物与细胞色

- 素 P450 的相关研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 828-832.
- [31] Obach R S. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 294(1): 88-95.
- [32] 付亚轩, 孟宪钰, 李明超, 等. 天麻抗抑郁药效物质及其作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5622-5630.
- [33] Larit F, Elokely K M, Chaurasiya N D, *et al.* Inhibition of human monoamine oxidase A and B by flavonoids isolated from two Algerian medicinal plants [J]. *Phytomedicine*, 2018, 40: 27-36.
- [34] Herraiz T, Guillén H. Monoamine oxidase-A inhibition and associated antioxidant activity in plant extracts with potential antidepressant actions [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4810394.
- [35] Dimpfel W. Rat electropharmacograms of the flavonoids rutin and quercetin in comparison to those of moclobemide and clinically used reference drugs suggest antidepressive and/or neuroprotective action [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(4): 287-294.
- [36] 于泽胜, 路腾飞, 周好波, 等. 柴胡白芍药对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2887-2892.
- [37] 于子茹, 杜冠华. 乙酰胆碱 $\alpha 4\beta 2$ 型受体与抑郁症 [J]. 药学报, 2018, 53(10): 1583-1590.
- [38] Xiong W C, Wu H Z, Xiong Y Y, *et al.* Network pharmacology-based research of active components of albiziae Flos and mechanisms of its antidepressant effect [J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(1): 123-129.
- [39] Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, *et al.* Effects of hypericum perforatum on levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in the cortex, diencephalon and brainstem of the rat [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51(6): 723-728.
- [40] 王叶情, 王宇红, 刘检, 等. 胆囊收缩素与抑郁症的相关性研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(6): 672-679.
- [41] 李肖, 宫文霞, 周玉枝, 等. 逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(20): 3109-3116.
- [42] 王惠芹, 王真真, 林美好, 等. 抑郁症发病与神经营养因子异常研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(10): 1333-1337.
- [43] Chen X Q, Li C F, Chen S J, *et al.* The antidepressant-like effects of Chaihu Shugan San: Dependent on the hippocampal BDNF-TrkB-ERK/Akt signaling activation in perimenopausal depression-like rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 45-52.
- [44] Chan G K L, Hu W W H, Zheng Z X, *et al.* Quercetin potentiates the NGF-induced effects in cultured PC12 cells: Identification by HerboChips showing a binding with NGF [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 1502457.
- [45] Bahramsoltani R, Farzaei M H, Farahani M S, *et al.* Phytochemical constituents as future antidepressants: A comprehensive review [J]. *Rev Neurosci*, 2015, 26(6): 699-719.
- [46] 李素云, 李峥, 李敬来, 等. 槲皮素及其糖苷衍生物的研究进展 [J]. 解放军药学报, 2011, 27(6): 540-543.
- [47] 陈燕, 詹羽姣, 李晨阳, 等. 异槲皮苷的生物活性研究进展 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(12): 1579-1582.
- [48] 张利斌, 张晓庆, 李玉平. 异槲皮苷抗抑郁作用实验研究 [J]. 药实践杂志, 2011, 29(4): 272-273.
- [49] Martínez-Hernández G B, Jiménez-Ferrer E, Román-Ramos R, *et al.* A mixture of quercetin 4'-O-rhamnoside and isoquercitrin from *Tilia americana* var. *mexicana* and its biotransformation products with antidepressant activity in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113619.
- [50] 樊慧杰, 柴智, 周然. 金丝桃苷对神经系统保护作用的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4560-4562.
- [51] 严辉, 蓝锦珊, 濮宗进, 等. 梅花化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3453-3461.
- [52] 张彦, 祝晨曈. 金丝桃苷对慢性不可预知温和刺激大鼠抑郁行为的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(3): 150-156.
- [53] 郑梅竹, 范亚军, 潘炎, 等. 金丝桃苷抗抑郁作用参与 5-HT 能系统可能机制研究 [J]. 长春师范大学学报, 2018, 37(8): 83-87.
- [54] 郑梅竹, 时东方, 刘春明, 等. 金丝桃苷对皮质酮损伤的 PC12 细胞的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2): 279-281.
- [55] Guo J, Xue C, Duan J A, *et al.* Anticonvulsant,

- antidepressant-like activity of *Abelmoschus manihot* ethanol extract and its potential active components *in vivo* [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(14): 1250-1254.
- [56] Yusha'u Y, Muhammad U A, Nze M, *et al.* Modulatory role of rutin supplement on open space forced swim test murine model of depression [J]. *Niger J Physiol Sci*, 2017, 32(2): 201-205.
- [57] 韩晶晶, 吴俊丽, 张峰. 芦丁神经保护作用的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(7): 922-924.
- [58] Parashar A, Mehta V, Udayabanu M. Rutin alleviates chronic unpredictable stress-induced behavioral alterations and hippocampal damage in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 656: 65-71.
- [59] Anjomshoa M, Boroujeni S N, Ghasemi S, *et al.* Rutin via increase in the CA3 diameter of the hippocampus exerted antidepressant-like effect in mouse model of maternal separation stress: Possible involvement of NMDA receptors [J]. *Behav Neurol*, 2020, 2020: 4813616.
- [60] Singh V, Chauhan G, Shri R. Anti-depressant like effects of quercetin 4'-O-glucoside from *Allium cepa* via regulation of brain oxidative stress and monoamine levels in mice subjected to unpredictable chronic mild stress [J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(1): 35-44.
- [61] Shen Z, Xu Y, Jiang X, *et al.* Avicularin relieves depressive-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress in mice [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2777-2784.
- [62] Xu W, Yao X, Zhao F, *et al.* Changes in hippocampal plasticity in depression and therapeutic approaches influencing these changes [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8861903.

[责任编辑 崔艳丽]