

中药防治糖尿病并发抑郁症药理作用和临床应用的研究进展

巫晓慧¹, 王君明^{1,2*}

1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘要: 抑郁症具有发病率高、致残率高和致死率高的巨大社会危害性,且在糖尿病人群中发病率是在正常人群的 2~3 倍,两者合并引发且加重了患者多种机体功能和心理障碍,使其自杀率增高。中药防治糖尿病并发抑郁症具有整体论治、不良反应小、疗效显著的优势,然而其科学内涵不十分清晰,现代研究与推广应用仍十分薄弱。综述了糖尿病并发抑郁症的发病机制和中药复方、单味中药、中药有效成分防治糖尿病并发抑郁症的现代动物研究和临床研究。结合中药在防治糖尿病并发抑郁症方面的现代研究概况,提出今后应以复方的临床效用为指导,加强有效复方中“君”“臣”“佐”“使”药及其有效成分防治糖尿病并发抑郁症的基础实验研究,为中药复方的物质基础和作用靶点的阐明提供依据,为糖尿病并发抑郁症的实验研究和临床应用推广提供一定的参考价值。

关键词: 中药; 糖尿病并发抑郁症; 发病机制; 药理作用; 临床应用; 作用靶点

中图分类号: R282.710.85 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)17-5531-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.17.031

Research progress on pharmacologic effects and clinical application of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of diabetic depression

WU Xiao-hui¹, WANG Jun-ming^{1,2}

1. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment & Chinese Medicine Development of Henan Province, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Depression has the huge social harm of high incidence, high disability, and high fatality rate, and its incidence rate in the diabetic population is 2 to 3 times of that in the normal population. The combination of the two diseases caused and aggravated a variety of physical functions and psychological disorders in patients, and increased the suicide rate. Traditional Chinese medicine has the advantages of holistic treatment, small side effects, and significant curative effects in the prevention and treatment of diabetic depression. However, its scientific connotation is not very clear, and the relevant modern research and promotion and application are still very weak. Pathogenesis of diabetic depression, and modern animal and clinical research on prevention and treatment of diabetic depression by traditional Chinese medicine prescription, single traditional Chinese medicine, and traditional Chinese medicine ingredients were reviewed in this paper. Combining with modern research status of traditional Chinese medicine in treatment of diabetic depression, it is suggested that clinical effect of traditional Chinese medicine compound should be taken as the guidance in the future, and study on “sovereign”, “minister”, “assistant” and “guiding” medicinal in the effective prescriptions and their active ingredients in prevention and treatment of diabetic depression should be strengthened to provide a basis for the elucidation of material basis and target of traditional Chinese medicine compound, in order to provide a certain reference value for experimental study and clinical application of diabetic depression.

Key words: traditional Chinese medicine; diabetic depression; pathogenesis; pharmacologic actions; clinical application; effect target

抑郁症是一种复杂多因素的全球性精神障碍疾病,具有高患病率、高致残率和高自杀率的巨大社会

危害,严重威胁人类的生命健康^[1-4]。临床上,抑郁症常与糖尿病并发,糖尿病患者中抑郁症的发病率

收稿日期: 2022-04-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81773928); 河南中医药大学仲景高层次人才专项基金资助项目(00104311-2021-1-43)

作者简介: 巫晓慧(1996—),女,博士研究生,主要从事中药药性药效机制研究。E-mail: wuxiaohui1010@126.com

*通信作者: 王君明(1980—),教授,博士后导师,博士后,主要从事中药药性药效机制研究。E-mail: mjw98_2010@163.com

是正常人的 2~3 倍^[5-6], 而糖尿病的发病人群也在逐渐扩大, 预计到 2030 年将上升到 10.2% (5.78 亿), 到 2045 年将上升到 10.9% (7 亿)^[7]。这意味着糖尿病并发抑郁症的人群可能也将逐渐增多。糖尿病和抑郁症两者联系紧密, 相互影响并加重彼此病情, 严重影响患者的机体功能和生活质量, 使患者自杀风险升高, 进一步加剧社会危害^[8-10], 因此, 寻找糖尿病并发抑郁症的有效应对方案迫在眉睫。然而, 目前治疗手段大多将糖尿病与抑郁症作为 2 个独立的疾病而忽略两者的整体关联与影响, 且部分药物还存在选择少、效果差、不良反应大的缺点^[11-12]。祖国医药学从消渴合并郁证范畴出发, 具有整体论治、多成分、多作用环节、多靶点等的作用特点和不良反应小的作用优势。但是, 目前中药防治糖尿病并发抑郁症的现代研究与推广应用仍十分薄弱, 科学内涵不十分清晰。本文综述了糖尿病并发抑郁症的发病机制, 并分别从中药复方防治糖尿病并发抑郁症的动物研究和临床研究层面, 单味中药和中药成分防治糖尿病并发抑郁症的动物研究层面进行归纳总结。希望为糖尿病并发抑郁症的基础实验研究和临床治疗研究以及中药防治糖尿病并发抑郁症的应用推广提供一定的参考价值。

1 发病机制

1.1 胰岛素抵抗

胰岛素已被公认为控制葡萄糖稳态的关键激素, 胰岛素信号传导缺陷是糖尿病的核心^[13]。糖尿病患者体内脂肪量增多、脂质代谢紊乱、胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 底物功能缺陷等又诱发或加重了胰岛素抵抗^[14-15]。胰岛素抵抗又会增加抑郁症的发病风险^[16], 甚至还有学者指出大脑胰岛素信号紊乱会影响与情绪有关的大脑回路, 引发抑郁症等神经类疾病^[13]。

1.2 细胞凋亡与自噬

异常的细胞凋亡与紊乱的细胞自噬是糖尿病并发抑郁症的诱因和加重因素。正常机体中, 细胞凋亡与自噬被认为是一种保护性的有序管家机制, 然而在代谢紊乱的机体中, 细胞凋亡与自噬水平的失调是糖尿病的重要促成因素^[17]。糖尿病进一步加剧了细胞凋亡和自噬失调^[18], 其中自噬通量增加会引起细胞线粒体损伤, 最终通过异常的谷氨酸-谷氨酸受体-Parkin 通路导致海马神经元凋亡, 引发了个体的抑郁行为^[19]。

1.3 神经营养降低

脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic

factor, BDNF) 是神经营养家族中研究较多一种类型, 可促进中枢神经系统和周围神经系统中神经元的生长、存活和分化^[20]。BDNF 表达水平对于糖尿病患者中抑郁症的发生息息相关^[21]。Huang 等^[22]研究发现葡萄糖增多导致了大鼠原代海马神经细胞 BDNF 的表达降低, 而 BDNF 水平异常可介导抑郁症的发生, 如研究显示糖尿病并发抑郁症个体常表现出 BDNF 水平降低^[23-24], 且 BDNF 的表达越低, 抑郁程度越高^[25]。

1.4 神经元损伤

目前已证实糖尿病并发抑郁症模型动物表现出海马神经元的结构和功能损伤^[26]。糖尿病引起的胰岛素信号传导障碍和神经营养因子表达降低相关, 进而会触发感觉神经元表型的改变^[27]。研究发现抑郁症以及其他精神疾病多以神经元结构病变为特征, 而这些病变即是由特定边缘区域和回路中神经胶质细胞的萎缩和丧失引起的神经元损伤^[28]。

1.5 炎症因子

炎症因子介导了糖尿病并发抑郁症的发生。糖尿病患者体内时常发生慢性炎症, 即表现出炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL) 因子水平的升高^[29]。而众所周知, 炎症因子将诱导个体行为改变引起诸如抑郁症的发生, 其基本的生物途径包括影响神经递质代谢 (包括单胺类在内的神经递质合成、释放和再摄取)、扰乱神经内分泌功能 (影响内分泌轴的反馈调节) 和降低神经可塑性 (致使神经营养减少、神经发生减少、谷氨酸活化增加、氧化损伤、细胞凋亡增加、神经胶质/神经元相互作用减少和认知功能失调) 等方面^[30]。

1.6 氧化应激

氧化应激是糖尿病并发抑郁症发生和发展最关键的因素。糖尿病患者体内葡萄糖代谢失调, 过高的葡萄糖或脂肪酸氧化产生的过量活性氧^[31], 导致体内过氧化产物和抗氧化防御能力的失衡, 加剧组织氧化损伤, 进而使糖尿病患者胰岛 β 细胞功能失调并紊乱胰岛素信号传导^[32]。最重要的是, 体内过量氧自由基通过损伤细胞的 DNA 和 RNA、激活炎症因子、诱导细胞凋亡等途径促使个体产生抑郁样行为^[33]。

1.7 下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴功能异常

HPA 轴亢进对糖尿病并发抑郁症的发生产生

了重要影响。一方面,HPA 轴是神经系统的重要内分泌轴,HPA 轴亢进可引起促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ATCH)和糖皮质激素如皮质酮(corticosterone, CORT)的持续升高,导致糖代谢紊乱和胰岛素抵抗等,进而加速糖尿病后续发展^[34]。另一方面,研究发现抑郁症与 HPA 轴失常和 CORT 升高所导致的 5-羟色胺系统障碍有关^[35]。且 HPA 轴失调还是抑郁症和糖尿病之间的重要生物学联系^[36]。

2 中药防治糖尿病并发抑郁症的动物实验研究

动物实验研究显示,糖尿病并发抑郁症动物模型的建立已有较成熟的体系,其性别为雄性,少见有雌性^[37],品系有 Sprague-Dawley (SD)、Wistar、Goto-Kakizak (GK)、Charles-Foster (CF) 大鼠、白化、昆明、BALB/c、C57BL/6J 小鼠等。大鼠常用的造模方式有单次 ip 链脲佐菌素(streptozocin, STZ) 50~65 mg/kg、高脂饮食+ip/尾 iv STZ 25~38 mg/kg 并结合慢性不可预测性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS) 0~8 周等。王文恺等^[38-39]采用自发性糖尿病大鼠+结合 CUMS (4 周)的造模方法。李娜等^[40]和杨蕙^[41]对高脂饮食和 ip STZ 结合 CUMS 的糖尿病并发抑郁症模型进行综合评价,发现模型动物的血糖升高、胰岛功能降低、糖耐量严重受损、脑内 5-羟色胺水平显著降低和自发活动度减小,这与糖尿病并发抑郁症临床患者血糖监控较差、胰岛功能降低、认知功能障碍、情绪低落,活动减少等有一定相似性,肯定了此模型适用于后续研究。小鼠常用的造模方式以单次 ip STZ 60~200 mg/kg 居多,但也有学者使用连续 5 次 ip STZ 50 mg/kg^[42]、连续 2 次 ip STZ 40 和 120 mg/kg^[37]、高脂饮食 24 周^[43]、高脂饮食 60 d 结合 CORT 饮水 30 d^[44]和单次 ip 四氧嘧啶溶液 250 mg/kg 结合 CUMS 4 周^[45]等造模方式。由此可见,STZ 是公认的糖尿病并发抑郁症的造模药物,而高脂饮食和 CUMS 是其常用的诱导因素。

2.1 中药复方

中药复方可改善动物的抑郁样行为,其中左归降糖解郁方^[46-48]、当归补血汤^[38-39]、丹栀逍遥散^[49]、逍遥散^[40,50]、降糖解郁茶饮^[51]还具有降糖功效。以杨蕙等^[46-48]为代表的研究团队,多年来对左归降糖解郁方的抗糖尿病并发抑郁症的机制进行了多维度研究,结果表明,左归降糖解郁方改善大鼠糖尿病并发抑郁症的机制涉及上调沉默调节蛋白 1 (sirtuin 1,

SIRT1)/雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, TORC1) 信号通路进而升高 BDNF 水平并增加海马神经元树突棘密度、上调 IR 底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)/磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路改善胰岛素抵抗、下调 CX3C 趋化因子受体 1 (CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 抑制神经炎症及降低 ACTH、CORT 水平并调节糖皮质激素受体等。王文恺等^[38-39]研究发现当归补血汤可以上调模型大鼠的环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)/BDNF/酪氨酸激酶 B 受体 (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 信号通路而保护海马神经元,增加 IL-10, 并降低炎症因子如 TNF- α 、超敏 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、IL-6、IL-8 水平进而抑制全身炎症反应;雷永华等^[52]研究发现疏肝健脾方可以上调海马 BDNF 的蛋白和基因表达。彭述珊等^[53]研究发现柴胡舒肝丸下调模型大鼠中枢凋亡因子 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (associated X protein, Bax) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinases, JNK) 表达并上调 Bcl-2 表达,进而抑制海马神经元凋亡。王晓敏等^[49]研究表明丹栀逍遥散可降低促皮质素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH)、ACTH、CORT 水平以纠正 HPA 轴亢进,同时提高 *IR*、*IRS-1* 的基因表达从而改善胰岛素信号传导。黄芳等^[54]研究发现六味地黄汤防治糖尿病并发抑郁症的机制涉及促进小胶质细胞自噬,抑制模型大鼠前扣带回皮层区炎症水平,改善少突胶质细胞增殖、分化的局部微环境,并最终促进受损髓鞘修复及再髓鞘化;另外,宁神颗粒可以上调海马多巴胺水平和钙调蛋白激酶 II (calmodulin kinase II, CaMKII) 的蛋白和基因表达^[55];逍遥散可升高血清多巴胺水平,改善海马神经元损伤^[40,50]。王震^[56]推测柴胡加龙骨牡蛎汤防治糖尿病并发抑郁症的机制与和 *Prkca* 基因有关;而降糖解郁茶饮的药效机制尚不十分明确^[51]。由此可看出中药复方防治糖尿病并发抑郁症的机制涉及上调海马神经营养相关通路、抗细胞凋亡、调节 HPA 轴紊乱、减轻炎症因子水平、调节神经递质释放、改善海马神经元损伤、调节胰岛素相关受体、调控自噬和神经元突触等。然而目前缺乏动物实验和临床研究相结合

的方式来验证中药复方防治糖尿病抑郁的可行性,对于临床上复方治疗糖尿病并发抑郁症的科学内涵不甚清晰,其网络靶点和通路机制有待进一步开展,

对于动物研究中具有显著药效的复方,有待在临床研究中进一步验证和推广。中药复方防治糖尿病并发抑郁症的现代动物实验研究见表 1。

表 1 中药复方防治糖尿病并发抑郁症的动物实验研究

Table 1 Animal studies on prevention and treatment of diabetic depression by traditional Chinese medicine prescription

中药复方	动物	造模方法	作用机制	来源
左归降糖解郁方	雄性 SD 大鼠	高脂乳剂 2 周+iv STZ 38 mg·kg ⁻¹ + CUMS 4 周	上调 SIRT1//TORC1 信号通路, 升高 BDNF 水平, 增加海马神经元树突棘密度; 上调 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路, 改善胰岛素抵抗; 下调 CX3CR1 和 NF-κB, 抑制炎症; 降低 ACTH、CORT 水平, 调节糖皮质激素受体	46-48
当归补血汤	雄性 GK 大鼠	自发性糖尿病+CUMS 4 周	减轻海马神经元损伤, 上调 CREB/BDNF/TrkB 信号通路, 增加 IL-10, 降低 TNF-α、CRP、IL-6 和 IL-8 水平	38-39
疏肝健脾方	雄性 SD 大鼠	ip 福氏佐剂 0.5 mL+ip STZ 30 mg·kg ⁻¹ , 3 次+CUMS 8 周	上调 BDNF	52
柴胡舒肝丸	雄性 SD 大鼠	高脂乳剂 2 周+iv STZ 38 mg·kg ⁻¹ + CUMS 4 周	下调 Bax、JNK, 上调 Bcl-2	53
丹栀逍遥散	雄性 SD 大鼠	高脂乳剂 6 周+iv STZ 30 mg·kg ⁻¹ + CUMS 3 周	降低 CRH、ACTH、CORT 水平以纠正紊乱 HPA 轴, 上调 IR、IRS-1	49
六味地黄汤	雄性 SD 大鼠	高脂饮食 2 周+iv STZ 38 mg·kg ⁻¹ + CUMS 4 周	升高 IL-10、IL-4, 降低 TNF-α、IL-1β、iNOS 水平, 上调 Beclin-1、LC3II、髓鞘碱性蛋白、髓鞘脂蛋白、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白、p62、精氨酸酶 1	54
宁神灵颗粒	雄性 SD 大鼠	高脂饮食 4 周+ip STZ 38 mg·kg ⁻¹ + CUMS 5 周	上调多巴胺和 CaMKII	55
逍遥散	雄性 Wistar 大鼠	高脂饮食 6 周+ip STZ 35 mg·kg ⁻¹ + 慢性束缚应激 3 周	升高 5-羟色胺和多巴胺水平, 改善海马神经元损伤	40,50
柴胡加龙骨牡蛎汤	雄性 SD 大鼠	高脂饮食 4 周+ip STZ 35 mg·kg ⁻¹ + CUMS 4 周	和 Prkca 基因有关	56
降糖解郁茶饮	雄性昆明小鼠	ip STZ 150 mg·kg ⁻¹	尚不明确	51

iNOS-诱导型一氧化氮合成酶 Beclin-1-Becclin-1 样蛋白 A LC3II-微管相关蛋白轻链 3II

iNOS-inducible nitric oxide synthase Beclin-1-Becclin-1-like protein A LC3II-microtubule-associated protein 3II

2.2 单味中药

芦荟、大蒜、玫瑰果、桑白皮、苎麻叶、栀子、黄连、贯叶连翘等可以改善动物抑郁样行为,其中桑白皮、栀子、黄连、贯叶连翘还能降低糖尿病并发抑郁症动物血糖^[45,57-60], 黄连和桑白皮又可以改善糖尿病并发抑郁症动物体质量下降和血脂参数^[45,58]。研究发现芦荟、大蒜和桑白皮改善糖尿病并发抑郁症的机制涉及增强模型动物的机体抗氧化防御水平并降低过氧化物水平^[60-62], 芦荟凝胶可减轻海马神经元损伤, 升高海马超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、过氧化氢酶(catalase, CAT)水平并降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)

水平^[60]; 大蒜匀浆可升高脑内 SOD、GPX 水平并降低 MDA 水平^[61]; 玫瑰果的甲醇提取物可以升高脑内总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC)水平并降低 MDA 水平^[62]。Ye 等^[58]研究发现桑白皮能显著逆转糖尿病大鼠的抑郁样行为,其机制与上调 BDNF 表达并增加丝裂原活化蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和 Akt 磷酸化水平有关。Patel 等^[42]发现苎麻叶可减轻海马神经元损伤和 DNA 断裂, 上调 BDNF、细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1-binding protein 1, Cyclin D1)、Bcl-2、自噬 5、自噬 7 的水平和 TrkB 的磷酸化水平, 并下调 iNOS、TNF-α 水平来调控中枢神经营养、细胞自噬、凋亡和炎症进而发挥抗糖尿

病并发抑郁症的作用。王君明等^[57]发现栀子水提取物和 80%醇提取物可以改善 STZ 诱导的高血糖小鼠的抑郁样行为。王凌等^[45]研究发现黄连水煎剂的正丁醇萃取部位和残留水层可以改善糖尿病小鼠的抑郁样行为。Husain 等^[59]发现贯叶连翘的水-醇提取物对糖尿病抑郁大鼠表现出有益的作用,然而

栀子、黄连、贯叶连翘的抗糖尿病并发抑郁症的作用机制至今为止还不十分明确。综上所述,对于单味中药防治糖尿病并发抑郁症的基础研究还很薄弱,至今暂无关于中药不同提取部位与中药抗抑郁药效的相关性研究。单味中药防治糖尿病并发抑郁症的动物实验研究见表 2。

表 2 单味中药防治糖尿病并发抑郁症的动物实验研究

Table 2 Animal studies on prevention and treatment of diabetic depression by single traditional Chinese medicine

中药	提取物	动物	造模方法	作用机制	文献
芦荟	凝胶	雄性 Wistar 大鼠	ip STZ 60 mg·kg ⁻¹	减轻海马神经元损伤, 升高 SOD、GPX、CAT 水平, 降低 MDA 水平	60
大蒜	匀浆	雄性 Wistar 大鼠	ip STZ 60 mg·kg ⁻¹	升高 SOD、GPX 水平, 降低 MDA 水平	61
玫瑰果	甲醇提取物	雄性白化小鼠	ip STZ 200 mg·kg ⁻¹	升高 TAC 水平, 降低 MDA 水平	62
桑白皮		雄性 SD 大鼠	高脂饮食 8 周 + ip STZ 25 mg·kg ⁻¹	上调 BDNF、ERK、AKT	58
荨麻叶	50%甲醇提取物	雄性 Swiss 白化小鼠	ip STZ 50 mg·kg ⁻¹ 5 d	减轻海马神经元损伤和 DNA 断裂, 上调 BDNF、TrkB、CyclinD1、Bcl-2、自噬 5、自噬 7, 下调 iNOS、TNF-α 水平	42
栀子	水提取物和 80%醇提取物	雄性昆明小鼠	ip STZ 150 mg·kg ⁻¹	尚不明确	57
黄连	水煎剂的正丁醇萃取部位和残留水层	雄性昆明小鼠	ip 四氧嘧啶 250 mg·kg ⁻¹ + CUMS 4 周	尚不明确	45
贯叶连翘	水-醇提取物	雄性 CF 大鼠	ip STZ 65 mg·kg ⁻¹	尚不明确	59

2.3 中药有效成分

单味中药治疗糖尿病并发抑郁症的动物实验研究涉及多酚二内酯、木脂素、环烯醚萜苷、苯丙酸、黄酮、萜烯、倍半萜、酚类、生物碱类等。鞣花酸、芝麻素、栀子苷、阿魏酸、玉米黄质、大麻二醇、β-石竹烯除了具有抗抑郁作用, 还具有降血糖水平的功效^[37,39,44,63-67]。在机制研究方面, Farbood 等^[63]和 Ghaderi 等^[67]研究发现, 鞣花酸和芝麻素改善糖尿病大鼠抑郁样行为的机制与改善神经元损伤, 增加脑内神经营养因子如神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、BDNF、促生长因子-1 (somatomedin C-1, IGF-1) 的活性, 降低炎症因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 等的水平有关。Wang 等^[64]发现栀子苷可以增强糖尿病小鼠海马 BDNF 及其受体 TrkB 的基因表达, 而后, Sun 等^[44]还发现 CREB 介导的神经元生长调节因子在栀子苷改善糖尿病小鼠抑郁样行为中也发挥着关键作用。在相似的机制研究中, 王文恺等^[39]发现阿魏酸可以改善自发性糖尿病大鼠的海马神经元损伤, 并上调海马 CREB/BDNF/TrkB 信号通路, 从而改善大鼠的

抑郁样行为。另外, 竹叶黄酮可改善 2 型糖尿病大鼠抑郁样行为, 其机制可能与减轻海马神经元损伤、下调晚期糖基化终产物受体 (glycation endproducts, RAGE)/p38/NF-κB 信号通路, 减少炎症因子的释放有关^[68]。二氢杨梅素通过降低嘌呤受体 (P2X purinoceptor 7, P2X7) 的表达来抑制 ERK1/2 通路的激活, 从而减少外周神经胶质细胞炎症因子的分泌, 从而改善动物抑郁的症状^[69]。玉米黄质和 β-石竹烯皆可通过降低 IL-6、IL-1β、TNF-α 炎症因子水平改善糖尿病动物的抑郁样行为^[37,65]。胡子奇等^[43]发现葛根素能够显著改善小鼠抑郁症状, 其机制可能是通过激活胰高血糖素样肽-1R (glucagon-like peptide-1R, GLP-1R)/Wnt/雷帕霉素 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 改善海马神经可塑性而实现。大麻二酚能升高小鼠神经递质 5-羟色胺、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NA) 的水平^[66]。此外, Wu 等^[70]发现地黄的主要活性成分梓醇可以上调海马和额叶皮层上调 PI3K/Akt/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid derived 2-like 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1

(heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路并增强其抗氧化防御从而减轻高血糖小鼠的抑郁样行为。Şahin 等^[71]研究表明白藜芦醇抗糖尿病并发抑郁症也与改善氧化应激有关。然而, 黄连素和槲皮素抗抑郁的机制至今尚不清晰^[72-73]。综上表明, 目前中药有效成分抗糖尿病并发抑郁症的机制主要涉及增加神经营养因子活性、增强抗氧化能力、降低炎症因

子、调节神经递质、增强神经可塑性和改善海马神经元损伤等。由此可见, 对于中药复方和中药有效成分防治糖尿病并发抑郁症的挖掘还十分薄弱, 应进一步加强临床有效复方中效用中药有效成分的基础研究, 为中药复方防治糖尿病并发抑郁症科学内涵的阐释提供理论支撑。中药有效成分防治糖尿病并发抑郁症的动物实验研究见表 3。

表 3 中药有效成分防治糖尿病并发抑郁症的动物实验研究

Table 3 Animal studies on prevention and treatment of diabetic depression by traditional Chinese medicine ingredients

有效成分	动物	造模方法	作用机制	文献
鞣花酸	雄性 Wistar 大鼠	ip STZ 60 mg·kg ⁻¹	改善神经元损伤, 增加 NGF、BDNF、IGF-1 水平, 降低 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平	63
芝麻素	雄性 Wistar 大鼠	ip STZ 60 mg·kg ⁻¹	改善神经元损伤, 增加 NGF、BDNF、IGF-1 水平, 降低 NF-κB、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平	67
栀子苷	雄性昆明小鼠、雄性 C57BL/6J 小鼠	ip STZ 60 mg·kg ⁻¹ ; 高脂饮食 60 d + CORT 30 d	上调了 BDNF、TrkB、CREB	44,64
阿魏酸	雄性 GK 大鼠	自发性糖尿 + CUMS 4 周	改善海马神经元损伤, 上调 CREB/BDNF/TrkB 信号通路	39
竹叶黄酮	雄性 SD 大鼠	高脂饮食 4 周 + ip STZ 35 mg·kg ⁻¹	减轻海马神经元损伤, 下调 RAGE/P38/NF-κB 信号通路, 降低 IL-1β、IL-6 水平	68
二氢杨梅素	雄性 SD 大鼠	高脂饮食 4 周 + STZ ip STZ 35 mg·kg ⁻¹ + CUMS 5 周	下调 P2X7 受体、ERK, 降低 IL-1β、TNF-α 水平	69
玉米黄质	雄性 SD 大鼠	高脂饮食 4 周 + STZ ip STZ 35 mg·kg ⁻¹	降低 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平	65
β-石竹烯	雌性 BALB/c 小鼠	ip STZ 40 mg·kg ⁻¹ + ip STZ 120 mg·kg ⁻¹	降低 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平	37
梓醇	雄性昆明小鼠	ip STZ 150 mg·kg ⁻¹	上调 PI3K/AKT/Nrf2/HO-1 信号通路, 升高 SOD、GSH-PX、GST、GSH 水平, 降低 MDA 水平	70
白藜芦醇	雄性 Wistar 大鼠	ip STZ 50 mg·kg ⁻¹	升高 SOD 水平, 降低还原型辅酶 II 氧化酶水平	71
葛根素	雄性 C57BL/6J 小鼠	高脂饮食 24 周	激活 GLP-1R/Wnt/mTOR 信号通路, 改善海马神经可塑性和神经元细胞凋亡	43
大麻二醇	雄性 Wistar 大鼠	ip STZ 60 mg·kg ⁻¹	升高 5-羟色胺、NA 水平	66
小檗碱	雄性 Wistar 大鼠	高脂饮食 8 周 + ip STZ 30 mg·kg ⁻¹ + CUMS 4 周	尚不明确	73
槲皮素	雄性 Wistar 大鼠	ip STZ 60 mg·kg ⁻¹	与 HPA 轴无关	72

从机制方面来看, 中药复方、单味中药、中药有效成分抗糖尿病并发抑郁症的机制主要涉及了抗神经元损伤、抗炎、上调神经营养、抗氧化、调节自噬、调节神经递质、改善胰岛素抵抗等、调节 HPA 轴紊乱、抗凋亡等, 如左归降糖解郁方、当归补血汤、六味地黄汤、芦荟、苘麻叶、鞣花酸、芝麻素、阿魏酸、竹叶黄酮、葛根素可以抗神经元损伤; 左归降糖解郁方、当归补血汤、六味地黄汤、苘麻叶、鞣花酸、芝麻素、竹叶黄酮、二氢杨梅、玉米黄质、

β-石竹烯能够抗炎; 左归降糖解郁方、当归补血汤、疏肝健脾方、桑白皮、苘麻叶、鞣花酸、芝麻素、栀子苷、阿魏酸能够上调神经营养; 芦荟、大蒜、玫瑰果、梓醇、白藜芦醇可以抗氧化; 六味地黄汤、苘麻叶、葛根素可以调节自噬; 宁神灵颗粒、逍遥散、大麻二醇可以调节神经递质; 左归降糖解郁方和丹栀逍遥散具有改善胰岛素抵抗的作用等。然而, 部分中药的抗糖尿病并发抑郁症的机制尚不明确, 见图 1。

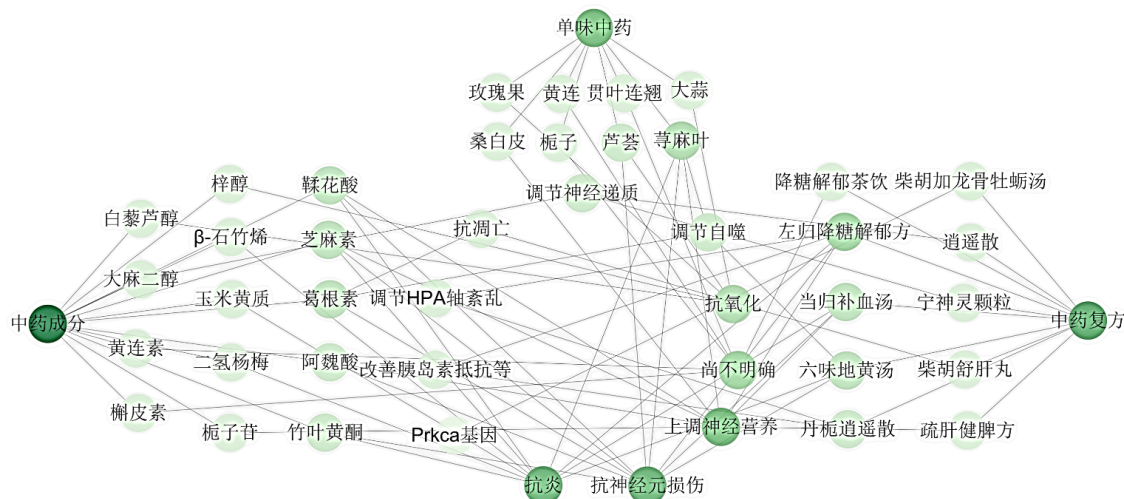


图 1 中药防治糖尿病并发抑郁症的现代动物研究机制可视化

Fig. 1 Visualization of modern animal research mechanism for prevention and treatment of diabetic depression by traditional Chinese medicine

3 中药防治糖尿病并发抑郁症的临床研究

3.1 中药复方

中药复方防治糖尿病并发抑郁症的临床研究, 涉及针对肝肾阴虚、肝郁、脾虚、气郁、内热、痰湿等中医证候的糖尿病并发抑郁症的防治。刘美莲^[74]发现血府逐瘀汤临床上可调节糖尿病合并抑郁证患者血清中 CRP、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、BDNF 水平, 进而改善患者血糖异常和抑郁症状。王桂娟^[75]观察了柴胡加龙骨牡蛎汤治疗少阳郁火型消渴郁证的中医证候临床疗效, 证实柴胡加龙骨牡蛎汤可显著改善患者的抑郁情绪、糖代谢及胰岛素抵抗, 并且其机制可能与血清 BDNF 水平上调相关。陈明等^[76]发现加味丹栀逍遥丸治疗肝胃郁热型糖尿病合并抑郁症可明显改善患者血糖水平和抑郁症状, 机制涉及调节血清脂联素(adiponectin, APN)、高敏 CRP、IL-6 水平。毕菲菲等^[77]研究得出, 疏肝健脾方加减方可以调节糖尿病并发抑郁症患者神经内分泌功能, 提高机体血糖控制水平, 改善患者抑郁情绪状态, 其机制涉及下调 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎性小体基因表达、上调内源性分泌型 RAGE 水平。方利伟^[78]发现化浊解毒加减方可有效改善糖尿病患者抑郁情况, 同时对于患者血糖控制与心态调节还有积极意义。刘刚等^[79]在临床上采用逍遥散合温胆汤加减方治疗糖尿病并发抑郁症疗效显著。还有

其他临床研究发现, 芪参通络解郁方、降糖解郁汤、黄连温胆汤、滋肾清肝饮治、降糖解郁安神方、疏肝健脾活血汤、百合解郁汤、逍遥散、逍遥散衍生方、旋覆理血汤、滋水清肝饮、柴苓降糖方等皆可明显改善糖尿病并发抑郁症中症候, 又在控制血糖、疾病预后发展方面都产生重要作用^[80-89], 这些集中体现了中药复方治疗糖尿病并发抑郁症辨证论治、疗效显著、不良反应小的优势。中药复方防治糖尿病并发抑郁症的临床研究见表 4。

3.2 中药复方联合化学药或其他手段

除此之外, 还包括了中药复方或制剂联合化学药及中医药的物理手段治疗糖尿病并发抑郁症的临床研究。陈久富等^[90]研究发现芪参通络解郁方联合度洛西汀治疗糖尿病伴抑郁患者能明显提升抗抑郁的临床疗效。李海霞^[91]从糖尿病抑郁患者总有效率、血糖以及胰岛素相关指标、中医证候评分以及汉密尔顿抑郁量表评分等多个指标综合证实乌灵胶囊联合氟西汀胶囊的临床疗效显著。何丽等^[92]发现养阴益气型中药联合盐酸帕罗西汀片治疗糖尿病并发抑郁症, 可控制患者血糖水平并改善抑郁症状, 最终提高患者生活质量。张永选等^[93]调查与分析得到解郁丸联合胰岛素治疗糖尿病伴发抑郁症患者的疗效良好。另外, 中药复方联合中医药的其他手段, 包括针灸、拔罐、五行情志干预等可有效改善糖尿病并发抑郁症的治疗效果。王丽哲等^[94]发现一贯煎加减方联合针刺治疗糖尿病合并抑郁症能明显提高

表 4 中药复方防治糖尿病并发抑郁症的临床研究

Table 4 Clinical studies on prevention and treatment of diabetic depression by traditional Chinese medicine prescription

单位	方剂	纳入证型	功效	文献
山西省中医院	血府逐瘀汤	未提及	降低 HAMD-17 评分、血糖值、HbA1c、CRP、Hcy, 升高 BDNF 水平及生活质量量表评分	74
广州中医药大学附属宝安中医院	柴胡加龙骨牡蛎汤	少阳郁火	降低中医证候积分、HAMD-17 评分、血糖值、HbA1c, 改善胰岛素抵抗, 升高血清 BDNF	75
南京中医药大学江阴附属医院	加味丹栀逍遥丸	肝胃郁热	降低中医证候积分、HAMD-17 评分、SDS 评分、血糖值、HbA1c 水平, 升高血清 APN、Hs-CRP、IL-6 水平	76
唐山市中医医院	疏肝健脾方	肝郁脾虚	降低 HAMD-17 评分、血糖值、HbA1c、ACTH、CORT 水平, 降低血清簇集蛋白、水通道蛋白-4、IL-1 β 、IL-6、IL-18、单个核细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的基因表达, 升高 esRAGE 水平	77
齐齐哈尔市精神卫生中心医学	化浊解毒加减方	未提及	降低 HAMD-17 评分、血糖值、hs-CRP、APN	78
广东省第二中医院	逍遥散	肝郁脾虚	降低中医证候积分、HAMD-17 和 SDS 评分、血糖值、ACTH、CORT 水平	80
未提及	黄连温胆汤加减方	痰热内蕴	降低中医证候积分、HAMD-17 评分、血糖值、HbA1c、体质量指数, 改善血脂	81
江苏省中医院	滋肾清肝饮	肝肾阴虚	降低中医证候积分、HAMD-17 评分、SDS 评分、血糖值	82
山西省中西医结合医院	百合解郁汤	未提及	降低中医证候积分、HAMD-17 评分、SDS 评分、血糖值	83
河北省石家庄市妇幼保健院	降糖解郁汤	未提及	降低 HAMD-17 评分及 TNF- α 、IL-6、ACTH、CORT 水平, 改善胰岛素抵抗、血脂	85
首都医科大学附属北京中医医院	芪参通络解郁方	气阴两伤、络气郁滞	降低中医证候积分、HAMD-17 评分、血糖值	86
上海市普陀区人民医院	旋覆理血汤	脾虚气郁	降低中医证候积分、SDS 评分、HbA1c、生命质量特异性量表评分、不良发生率	87
山东中医药大学附属医院	滋水清肝饮	肝肾阴虚	降低中医证候积分、SDS 评分、血糖值, 改善生活质量积分	88
未提及	柴苓降糖方	肝郁脾虚	降低中医证候积分、HAMD-17 评分、血糖值	89
HAMD-17-汉密尔顿抑郁量表 17 项 HbA1c-糖化血红蛋白 SDS-抑郁自评量表 ASC-凋亡相关性斑点样蛋白 Caspase-1-半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶-1				
HAMD-17-hamilton depression scale-17 HbA1c-hemoglobinA1c SDS-self-rating depression scale ASC-apoptosis-associated spot-like protein Caspase-1-cystein-aspartate protease-1				

患者 NA 及 5-羟色胺水平。刘鼎等^[95]发现针灸联合糖郁汤加减方治疗糖尿病周围神经病变伴抑郁患者的疗效显著, 值得临床推广。李君泽等^[96]发现解郁汤与耳针联合胰岛素对女性更年期糖尿病并发抑郁症患者表现出更优的治疗效果。毕菲菲等^[97]得出疏肝健脾方配合中医五行情志干预用于治疗糖尿病并发抑郁症有利于改善患者心境状态及血糖控制水平, 提高其生活质量。刘永进等^[98]临床观察得到, 交泰疏肝汤加减方辅助降糖药或胰岛素等手段治疗糖尿病抑郁患者可改善抑郁状态, 并对血糖控制有积极意义。邝子琴^[99]采用甘麦大枣汤加味联合耳穴

压豆治疗 2 型糖尿病抑郁状态, 可明显缓解患者抑郁的负性情绪; 除此之外, 舒肝解郁胶囊联合化学药可提高糖尿病并发抑郁症的治疗效果^[100]。

4 结语

抑郁症在糖尿病人群中的发病率很高, 社会危害性极大, 而中药在防治糖尿病并发抑郁症方面显示出卓越的优势。本文总结了糖尿病并发抑郁症的病理机制, 并从中药复方、单味中药、中药有效成分方面综述并分析了近年糖尿病并发抑郁症的防治进展。本文结果显示, 糖尿病并发抑郁症的发病机制主要有胰岛素抵抗、细胞凋亡与自噬、神经营养

降低、神经元损伤、炎症因子、氧化应激、HPA 轴功能异常等,对于防治糖尿病并发抑郁症的研究方面,模型动物的性别以雄性为主,品系有 SD、Wistar、GK、CF 大鼠,白化、昆明、BALB/c、C57BL/6J 小鼠等,常用的造模方式有单次 ip STZ、高脂饮食结合 ip STZ、高脂饮食+ip STZ 并结合外界应激等。近年关于防治糖尿病并发抑郁症的中药复方主要有疏肝健脾方、逍遥散加减方、降糖解郁方、左归降糖解郁方、当归补血汤等,方中柴胡、白芍、茯苓、甘草、当归、地黄、郁金、白术等出现频率较高;单味中药主要涵盖荨麻叶、芦荟、栀子、桑白皮、玫瑰果、黄连、贯叶连翘、大蒜等防治糖尿病并发抑郁症的动物实验研究;中药有效成分主要涵盖环烯醚萜苷、黄酮、萜类、酚类、生物碱类等防治糖尿病并发抑郁症动物的动物实验研究。中药防治糖尿病并发抑郁症的作用机制有抗神经元损伤、抗炎、上调神经营养、抗氧化、调节自噬、调节神经递质、改善胰岛素抵抗、调节 HPA 轴紊乱、抗凋亡等。

然而一方面,相比于其他疾病的研究,目前国内

对于糖尿病并发抑郁症的病理机制和防治机制研究还比较薄弱,对于糖尿病并发抑郁症发病机制和防治机制的阐明还不够系统,相关研究水平高低不一,质量参差不齐,样本量较小,缺乏研究深度。另外,动物与人体的研究也存在较大差异。因此,建议加强相关临床研究的实施,大力开展全国甚至世界性的多中心合作的临床实验研究,增加研究的样本量,规范临床实验研究方法和实施过程,进而提高研究的质量和水准,形成高质量、高水平的相关研究成果,为糖尿病并发抑郁症的发病及防治机制阐释提供更高层级的相关循证医学证据。另一方面,中药复方是中药防治糖尿病并发抑郁症的主要临床形式,具有整体论治、多通路、多靶点的优势,然而复方的物质基础和作用靶点不甚清晰,且缺乏方中单味药的药效基础和作用机制研究。由图 2 可见,本研究中收录的近年关于防治糖尿病并发抑郁症的动物和临床研究涉及到的中药复方有 30 个,方中出现频率较高的中药有柴胡、白芍、茯苓、甘草、当归、地黄、郁金、白术、栀子、半夏、黄芪、酸枣仁、合欢皮等,然而

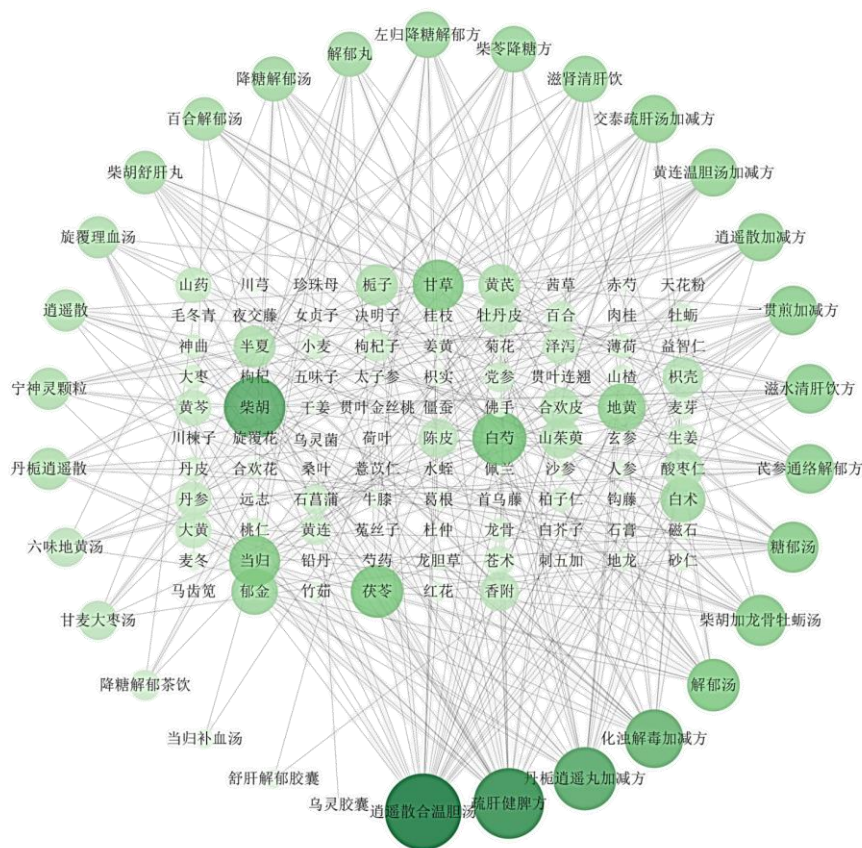


图2 防治糖尿病并发抑郁症动物和临床研究的中药复方可视化

Fig. 2 Visualization of traditional Chinese medicine prescription for animal and clinical research on preventing and treating diabetes depression

目前对于这些单味药或其中有效成分抗糖尿病并发抑郁症药效和机制的研究还十分欠缺,这对阐明中药防治糖尿病并发抑郁症的作用机制、开发新药或剂型并广泛应用造成了阻碍。中药防治糖尿病并发抑郁症科学内涵的阐释应该最好以复方的临床效用为指导,从有效成分出发研究“君”“臣”“佐”“使”药进而“以小见大”,来研究整个复方的药效物质基础和作用机制,从而不断揭示其最终的科学内涵。因此,今后应加强中药复方中单味中药和中药有效成分治疗糖尿病并发抑郁症的实验研究,为中药复方治疗糖尿病并发抑郁症的物质基础和作用机制阐明提供依据。其次,考虑到糖尿病并发抑郁症的发病因素综合社会、心理、病理等因素,应加强心理干预或多种中医药疗法联合治疗糖尿病并发抑郁症的动物和临床实验研究,为中医药防治糖尿病并发抑郁症临床广泛应用提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ebert D D, Buntrock C, Mortier P, *et al.* Prediction of major depressive disorder onset in college students [J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36(4): 294-304.
- [2] O'Rourke M C, Jamil R T, Siddiqui W. *Suicide Screening and Prevention* [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022: 1-10.
- [3] Vahratian A, Blumberg S J, Terlizzi E P, *et al.* Symptoms of anxiety or depressive disorder and use of mental health care among adults during the COVID-19 pandemic-United States, August 2020-February 2021 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(13): 490-494.
- [4] Xia W Q, Jiang H, Di H K, *et al.* Association between self-reported depression and risk of all-cause mortality and cause-specific mortality [J]. *J Affect Disord*, 2022, 299: 353-358.
- [5] Anderson R J, Freedland K E, Clouse R E, *et al.* The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(6): 1069-1078.
- [6] Bădescu S V, Tătaru C, Kobylinska L, *et al.* The association between diabetes mellitus and depression [J]. *J Med Life*, 2016, 9(2): 120-125.
- [7] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [8] Barnard-Kelly K D, Naranjo D, Majidi S, *et al.* Suicide and self-inflicted injury in diabetes: A balancing act [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2020, 14(6): 1010-1016.
- [9] Egede L E, Hernández-Tejada M A. Effect of comorbid depression on quality of life in adults with Type 2 diabetes [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2013, 13(1): 83-91.
- [10] Holt R I G, de Groot M, Lucki I, *et al.* NIDDK international conference report on diabetes and depression: Current understanding and future directions [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2067-2077.
- [11] Gauffin H, Fast T, Komkova A, *et al.* Narcolepsy treatment in Sweden: An observational study [J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 145(2): 185-192.
- [12] Lin C H, Wang S H, Lane H Y. Effects of sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, on perceived stress and cognitive function among patients with late-life depression: A randomized, double-blind, sertraline- and placebo-controlled trial [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(7): 545-555.
- [13] Gerich J E. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(4): 447-456.
- [14] Jung U J, Choi M S. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6184-6223.
- [15] Savage D B, Petersen K F, Shulman G I. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2): 507-520.
- [16] Calkin C V, Chengappa K N R, Cairns K, *et al.* Treating insulin resistance with metformin as a strategy to improve clinical outcomes in treatment-resistant bipolar depression (the TRIO-BD study): A randomized, quadruple-masked, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2022, 83(2): 21m14022.
- [17] Wang F L, Jia J, Rodrigues B. Autophagy, metabolic disease, and pathogenesis of heart dysfunction [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(7): 850-859.
- [18] Yang C C, Liao P H, Cheng Y H, *et al.* Diabetes associated with hypertension exacerbated oxidative stress-mediated inflammation, apoptosis and autophagy leading to erectile dysfunction in rats [J]. *J Chin Med Assoc*, 2022, 85(3): 346-357.
- [19] Liu J, Liu L, Han Y S, *et al.* The molecular mechanism underlying mitophagy-mediated hippocampal neuron apoptosis in diabetes-related depression [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(15): 7342-7353.

- [20] Chao M V, Rajagopal R, Lee F S. Neurotrophin signalling in health and disease [J]. *Clin Sci*, 2006, 110(2): 167-173.
- [21] Yang T, Nie Z, Shu H F, *et al.* The role of BDNF on neural plasticity in depression [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 82.
- [22] Huang L N, Yan S J, Luo L, *et al.* Irisin regulates the expression of BDNF and glycometabolism in diabetic rats [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 1074-1082.
- [23] Prabu P, Poongothai S, Shanthirani C S, *et al.* Altered circulatory levels of miR-128, BDNF, cortisol and shortened telomeres in patients with type 2 diabetes and depression [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(7): 799-807.
- [24] Wang W K, Zhou Y, Fan L, *et al.* The antidepressant-like effects of Danggui Buxue Decoction in GK rats by activating CREB/BDNF/TrkB signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 89: 153600.
- [25] Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(6): 527-532.
- [26] Liu J, Wang Y H, Li W, *et al.* Structural and functional damage to the hippocampal neurovascular unit in diabetes-related depression [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(2): 289-297.
- [27] Verkhratsky A, Fernyhough P. Mitochondrial malfunction and Ca^{2+} dyshomeostasis drive neuronal pathology in diabetes [J]. *Cell Calcium*, 2008, 44(1): 112-122.
- [28] Duman R S. Neuronal damage and protection in the pathophysiology and treatment of psychiatric illness: Stress and depression [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2009, 11(3): 239-255.
- [29] Fadaei R, Bagheri N, Heidarian E, *et al.* Serum levels of IL-32 in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with TNF- α and IL-6 [J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154832.
- [30] Miller A H, Maletic V, Raison C L. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(9): 732-741.
- [31] Rehman K, Akash M S H. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: How are they interlinked? [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11): 3577-3585.
- [32] Newsholme P, Cruzat V F, Keane K N, *et al.* Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes [J]. *Biochem J*, 2016, 473(24): 4527-4550.
- [33] Bhatt S, Nagappa A N, Patil C R. Role of oxidative stress in depression [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(7): 1270-1276.
- [34] Erickson R L, Browne C A, Lucki I. Hair corticosterone measurement in mouse models of type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. *Physiol Behav*, 2017, 178: 166-171.
- [35] Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view [J]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 27: 101-111.
- [36] Joseph J J, Golden S H. Cortisol dysregulation: The bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1391(1): 20-34.
- [37] Aguilar-Ávila D S, Flores-Soto M E, Tapia-Vázquez C, *et al.* B-caryophyllene, a natural sesquiterpene, attenuates neuropathic pain and depressive-like behavior in experimental diabetic mice [J]. *J Med Food*, 2019, 22(5): 460-468.
- [38] 王文恺, 孙悦, 钟琪, 等. 当归补血汤对糖尿病合并抑郁症模型大鼠血清炎症因子的干预作用 [J]. 中医学报, 2020, 35(6): 1258-1261.
- [39] 王文恺, 张蔚, 孙悦, 等. 当归补血汤及其主要活性成分阿魏酸对糖尿病抑郁症模型大鼠的影响及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(6): 649-654.
- [40] 李娜, 刘群, 李晓娟, 等. 逍遥散对 2 型糖尿病兼抑郁症模型大鼠的作用效果 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1948-1952.
- [41] 杨蕙. 糖尿病并发抑郁动物模型的建立及中药干预作用 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [42] Patel S S, Ray R S, Sharma A, *et al.* Antidepressant and anxiolytic like effects of *Urtica dioica* leaves in streptozotocin induced diabetic mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(4): 1281-1292.
- [43] 胡子奇, 廖雁君, 刘玉民, 等. 葛根素对高脂诱导糖尿病小鼠抑郁症状的改善作用及机制研究 [J]. 药学报, 2021, 56(5): 1391-1399.
- [44] Sun B, Jia X Y, Yang F, *et al.* CREB-mediated generation and neuronal growth regulates the behavioral improvement of geniposide in diabetes-associated depression mouse model [J]. *Neurosci Res*, 2021, 165: 38-44.
- [45] 王凌, 王少明, 庄捷, 等. 黄连干预糖尿病并发抑郁症的有效部位筛选 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(3): 276-281.
- [46] 韩远山, 赵洪庆, 杨蕙, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠 HPA 轴及海马糖皮质激素受体表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(12): 1710-1713.
- [47] 杨蕙, 黄会珍, 金狮, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠下丘脑 IRS-1/PI3K/AKT 信号通路的影响 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(5): 1076-1079.
- [48] 杨蕙, 王宇红, 杜青, 等. 左归降糖解郁方通过调控 SIRT1/TORC1 通路增加糖尿病并发抑郁症大鼠海马神

- 神经元树突棘密度 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(3): 400-407.
- [49] 王晓敏, 谢斌, 周志愉, 等. 丹栀逍遥散对糖尿病抑郁大鼠胰岛素受体和胰岛素底物-1 mRNA 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(7): 1181-1183.
- [50] Li N, Liu Q, Li X J, *et al.* TCM formula Xiaoyaosan Decoction improves depressive-like behaviors in rats with type 2 diabetes [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 415243.
- [51] 王君明, 王月, 王沙沙, 等. 降糖解郁茶饮防治糖尿病并发抑郁症的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1542-1544.
- [52] 雷永华, 徐蓉娟, 李红. 疏肝健脾方对糖尿病抑郁大鼠 BDNF 干预作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(1): 31-34.
- [53] 彭述珊, 岳静. 柴胡疏肝丸对糖尿病合并抑郁大鼠行为学表现及认知功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24): 6069-6071.
- [54] 黄芳, 谭子虎, 陈奕妙, 等. 六味地黄汤促进自噬调控小胶质细胞表型减轻糖尿病抑郁大鼠 ACC 髓鞘损伤及抑郁行为 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 7-16.
- [55] 王磊. 宁神灵颗粒对糖尿病合并抑郁大鼠 DA、CaMKII 表达的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2019.
- [56] 王震. 基于 miR-299b-3p_R+5 探讨柴胡加龙骨牡蛎汤在糖尿病合并抑郁大鼠中的作用机制 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2021.
- [57] 王君明, 段佩利, 师燕然, 等. 栀子水提物和醇提物对糖尿病小鼠并发抑郁症的防治 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(18): 4410-4412.
- [58] Ye M, Ke Y T, Liu B Y, *et al.* Root bark of *Morus alba* ameliorates the depressive-like behaviors in diabetic rats [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 637: 136-141.
- [59] Husain G M, Chatterjee S S, Singh P N, *et al.* Beneficial effect of *Hypericum perforatum* on depression and anxiety in a type 2 diabetic rat model [J]. *Acta Pol Pharm*, 2011, 68(6): 913-918.
- [60] Tabatabaei S R F, Ghaderi S, Bahrami-Tapehebur M, *et al.* *Aloe vera* gel improves behavioral deficits and oxidative status in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 279-290.
- [61] Rahmani G, Farajdokht F, Mohaddes G, *et al.* Garlic (*Allium sativum*) improves anxiety- and depressive-related behaviors and brain oxidative stress in diabetic rats [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 126(2): 95-100.
- [62] Farajpour R, Sadigh-Eteghad S, Ahmadian N, *et al.* Chronic administration of *Rosa canina* hydro-alcoholic extract attenuates depressive-like behavior and recognition memory impairment in diabetic mice: A possible role of oxidative stress [J]. *Med Princ Pract*, 2017, 26(3): 245-250.
- [63] Farbood Y, Rashno M, Ghaderi S, *et al.* Ellagic acid protects against diabetes-associated behavioral deficits in rats: Possible involved mechanisms [J]. *Life Sci*, 2019, 225: 8-19.
- [64] Wang J M, Duan P L, Cui Y, *et al.* Geniposide alleviates depression-like behavior via enhancing BDNF expression in hippocampus of streptozotocin-evoked mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(5): 1113-1122.
- [65] Zhou X Y, Gan T, Fang G X, *et al.* Zeaxanthin improved diabetes-induced anxiety and depression through inhibiting inflammation in hippocampus [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(3): 705-711.
- [66] Chaves Y C, Genaro K, Stern C A, *et al.* Two-weeks treatment with cannabidiol improves biophysical and behavioral deficits associated with experimental type-1 diabetes [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 729: 135020.
- [67] Ghaderi S, Rashno M, Nesari A, *et al.* Sesamin alleviates diabetes-associated behavioral deficits in rats: The role of inflammatory and neurotrophic factors [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107356.
- [68] 甘甜, 周晓燕, 范高霞, 等. 竹叶黄酮对 2 型糖尿病大鼠抑郁的影响及机制 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(16): 1251-1255.
- [69] Guan S, Shen Y L, Ge H X, *et al.* Dihydromyricetin alleviates diabetic neuropathic pain and depression comorbidity symptoms by inhibiting P2X7 receptor [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 770.
- [70] Wu X H, Wang J M, Song L L, *et al.* Catalpol weakens depressive-like behavior in mice with streptozotocin-induced hyperglycemia via PI3K/AKT/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2021, 473: 102-118.
- [71] Şahin T D, Göçmez S S, Eraldemir F C, *et al.* Anxiolytic-like and antidepressant-like effects of resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Noro Psikiyatr Ars*, 2019, 56(2): 144-149.
- [72] 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.
- [73] 张京华, 邓岚, 甄仲. 黄连素对糖尿病合并抑郁症大鼠干预作用的实验研究 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(18): 2664-2666.
- [74] 刘美莲. 血府逐瘀汤治疗糖尿病合并郁证 29 例 [J]. 光明中医, 2022, 37(1): 83-86.
- [75] 王桂娟. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗少阳郁火型消渴郁证

- 的疗效观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [76] 陈明, 张梓岗, 夏晶晶, 等. 丹栀逍遥丸加味治疗肝胃郁热型 2 型糖尿病合并抑郁症临床研究 [J]. 陕西中医, 2020, 41(9): 1269-1272.
- [77] 毕菲菲, 张冬冬, 荀艳平, 等. 疏肝健脾方对 2 型糖尿病合并抑郁症肝郁脾虚证患者神经内分泌指标、血清簇集蛋白、AQP4、NLRP3 炎性小体和 esRAGE 水平的影响 [J]. 中医药导报, 2021, 27(3): 86-90.
- [78] 方利伟. 化浊解毒加减方治疗 2 型糖尿病合并抑郁症的临床研究 [J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(6): 93-95.
- [79] 刘刚, 刘怀珍. 刘怀珍论治 2 型糖尿病合并抑郁症经验 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29(11): 34-36.
- [80] 张杰文. 逍遥散对 2 型糖尿病共病抑郁障碍的治疗作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [81] 周帆. 黄连温胆汤加减方对糖尿病后抑郁患者的临床干预研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2014.
- [82] 程成. 滋肾清肝饮治疗 2 型糖尿病合并抑郁症的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [83] 李晶, 张靖, 贾文魁. 百合解郁汤治疗糖尿病后抑郁症的效果 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(34): 157-160.
- [84] 徐锋, 刘蓉, 曾南. 逍遥散及其衍生方治疗糖尿病及伴抑郁症的研究现状 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 219-223.
- [85] 王京贤, 张春平, 墨亚芳, 等. 降糖解郁汤治疗 2 型糖尿病共病抑郁患者临床疗效及机制分析 [J]. 河北中医, 2021, 43(3): 399-403.
- [86] 李益萌, 高彦彬, 卢伟, 等. 芪参通络解郁方治疗 2 型糖尿病合并抑郁状态的临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(6): 108-111.
- [87] 汪颖珏, 蒋毋右, 陈烨, 等. 旋覆理血汤改善 2 型糖尿病脾虚气郁型老年抑郁患者的疗效观察 [J]. 世界中医药, 2019, 14(11): 2945-2949.
- [88] 胡奕奕. 滋水清肝饮治疗 2 型糖尿病性抑郁状态的临床疗效观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [89] 刘晓琦. 柴苓降糖方治疗 2 型糖尿病肝郁脾虚证的临床研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2019.
- [90] 陈久富, 曹允军, 袁方妍. 芪参通络解郁方联合度洛西汀治疗 2 型糖尿病伴抑郁的疗效观察 [J]. 中国处方药, 2021, 19(11): 76-78.
- [91] 李海霞. 乌灵胶囊联合氟西汀胶囊治疗心肾不交型 2 型糖尿病伴情绪障碍的治疗价值分析 [J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(12): 68-71.
- [92] 何丽, 朱亚丽, 罗方, 等. 盐酸帕罗西汀片联合养阴益气中药治疗糖尿病合并抑郁症疗效研究 [J]. 陕西中医, 2019, 40(5): 645-647.
- [93] 张永选, 陈品, 魏晓华. 解郁丸联合德谷胰岛素对糖尿病伴发抑郁症患者糖脂代谢及心理状态的影响 [J]. 中国实用医刊, 2020, 47(16): 114-117.
- [94] 王丽哲, 刘延东, 王萌嘉, 等. 针刺联合一贯煎治疗糖尿病合并抑郁症的临床研究 [J]. 中医药信息, 2021, 38(7): 53-56.
- [95] 刘鼎, 李为. 针灸联合糖郁汤加减治疗糖尿病周围神经病变伴抑郁患者的疗效观察 [J]. 临床医学工程, 2020, 27(11): 1503-1504.
- [96] 李君泽, 张娟. 耳针与解郁汤联合胰岛素治疗女性更年期糖尿病抑郁焦虑症疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(32): 3612-3615.
- [97] 毕菲菲, 姚岚, 张冬冬, 等. 疏肝健脾方配合中医五行情志干预对糖尿病伴抑郁患者心境状态及血糖控制的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(10): 1850-1854.
- [98] 刘永进, 杜博, 李荷. 交泰疏肝汤辅助治疗糖尿病合并抑郁效果观察 [J]. 中国乡村医药, 2020, 27(15): 14-15.
- [99] 邝子琴. 耳穴压豆联合甘麦大枣汤加味治疗 2 型糖尿病合并焦虑抑郁状态的疗效观察 [J]. 中国处方药, 2020, 18(7): 147-149.
- [100] 高兴, 刘海燕, 陈丽萍, 等. 疏肝解郁胶囊联合西药对围绝经期女性 2 型糖尿病共病抑郁临床效果及对卵巢功能的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(10): 140-141.

[责任编辑 崔艳丽]