

胆固醇代谢紊乱致脑内性激素稳态失衡与抑郁症及抗抑郁中药干预的研究策略

谢佳美¹, 贾崇宁¹, 王育静¹, 李凯文¹, 赵云昊¹, 田俊生^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 生物医药与健康山西省实验室, 山西 太原 030006

摘要: 胆固醇作为性激素合成的前体, 其代谢过程与抑郁症发生及抗抑郁药物干预密切相关。研究表明性激素稳态失衡与抑郁症易感性及进展高度相关, 胆固醇代谢紊乱可通过破坏脑内性激素微环境稳态导致抑郁症发生。而药物可通过介导胆固醇代谢、调控性激素及其受体水平、恢复脑内性激素微环境稳态发挥抗抑郁作用。通过综述胆固醇介导神经甾体缺乏、下丘脑-垂体-肾上腺轴过度激活、炎症通路激活 3 个途径的代谢紊乱致脑内性激素稳态失衡的机制; 并应用稳定同位素示踪、代谢组学、生物网络调控等技术揭示“胆固醇代谢-性激素稳态-抑郁症发生”的内在机制, 及药物干预对抑郁症的调控效应。为从性激素微环境稳态调控角度揭示抑郁症发生及药物干预机制提供研究策略。

关键词: 胆固醇代谢紊乱; 性激素稳态; 抑郁症; 抗抑郁药物; 研究策略; 菟丝子; 柴归颗粒

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)09-3600-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.09.028

Research strategies on relationship between depression and sex hormone imbalance caused by cholesterol metabolism disorder and Chinese herbal medicine intervention

XIE Jiamei¹, JIA Chongning¹, WANG Yujing¹, Li Kaiwen¹, ZHAO Yunhao¹, TIAN Junsheng^{1,2}

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

2. Shanxi Provincial Biomedical and Health Laboratory, Taiyuan 030006, China

Abstract: As the precursor of sex hormone synthesis, depression is profoundly influenced by metabolic pathways, which also affect how patients respond to antidepressants. In addition, when sex hormones are dysregulated, it significantly increases both the risk of developing depression and the likelihood of its worsening over time, and the disorder of cholesterol metabolism can lead to depression by disrupting the homeostasis of sex hormone microenvironment in the brain. Therefore, drugs can exert antidepressant effects by mediating cholesterol metabolism, regulating the levels of sex hormones and their receptors, and restoring the homeostasis of brain sex hormone microenvironment. This article aims to review the mechanism of the imbalance of brain sex hormone homeostasis caused by cholesterol mediated metabolic disorders of neurosteroid deficiency, hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivation, and inflammatory pathway activation. Furthermore, stable isotope tracing, metabolomics, biological network regulation and other technologies were applied to reveal the internal mechanism of “cholesterol metabolism sex hormone homeostasis depression”, as well as the regulatory effect of drug intervention on depression. It provides novel research strategies for revealing the mechanism of depression and drug intervention from the perspective of homeostatic regulation of sex hormone microenvironment.

Key words: disruption of cholesterol metabolism; sex hormone homeostasis; depression; antidepressant drugs; research strategies; *Cuscutae Semen*; Chaigui Granules

抑郁症是一种常见的精神障碍, 是由多种因素引起的具有显著的心理变化的一种心理障碍, 其主要

特征是具有显著而持久的情绪低落, 部分患者可能存在自伤、自杀行为, 甚至可能伴有妄想、幻觉

收稿日期: 2025-12-15

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (82374153)

作者简介: 谢佳美, 硕士研究生, 研究方向为中药神经精神药理。E-mail: x15249164577@163.com

*通信作者: 田俊生, 教授, 博士生导师, 从事中药神经精神药理研究。E-mail: jstian@sxu.edu.cn

等精神病性症状,严重影响患者的生活质量^[1]。近年来,我国精神类疾病的总体患病率呈上升趋势。在经济快速发展、社会转型与人口老龄化进程加速等多重因素共同作用下,抑郁症等常见精神障碍的疾病负担日益加重^[2]。为阐明抑郁症的发病机制以优化防治策略,相关研究日益深入。传统观点认为抑郁症的发病主要与神经递质失衡、遗传易感性及心理社会应激等有关。然而,近年研究表明,抑郁症患者常伴有性激素水平的显著波动。而性激素不仅调控生殖系统,亦与情绪调节和抑郁症的易感性密切相关^[3],因此,通过调控性激素稳态以改善抑郁样症状已成为极具前景的研究方向。

胆固醇作为神经甾体及性激素合成的共同前体,其代谢稳态对维持神经内分泌平衡具有重要作用。在神经精神系统疾病研究中,胆固醇代谢异常不仅影响细胞膜结构与功能,还可通过干扰神经活性甾体的生成、调节下丘脑-垂体-性腺轴功能等方式参与疾病发生。值得关注的是,胆固醇代谢紊乱可能导致性激素(雌激素、雄激素等)合成与信号传导异常,而这些激素本身对情绪调节、神经保护及突触可塑性具有直接影响,与抑郁症等情感障碍的病理机制密切相关^[4]。然而,胆固醇代谢紊乱是否以性激素失衡为中介,进而参与抑郁症的病理生理过程,其分子与系统机制尚未完全阐明。本文旨在综述近年来胆固醇代谢紊乱与性激素失衡之间的研究进展,重点聚焦二者在抑郁症发病中的交互作用及其潜在机制。通过对现有文献的整合分析,深入探讨胆固醇代谢异常如何通过影响性激素的稳态,进而参与情绪调节、神经可塑性改变及下丘脑-垂体-性腺轴功能失调等抑郁症相关病理过程,并阐明中药对胆固醇代谢及性激素稳态的调控作用,厘清胆固醇代谢紊乱以性激素失衡为中间环节影响抑郁症发生及抗抑郁作用的机制,为未来的研究方向提供思路和策略。

1 胆固醇代谢及其调控机制与抑郁症

1.1 胆固醇代谢的生理过程

胆固醇是生物体内最丰富的固醇类化合物,既是细胞膜的结构组分,又是类固醇激素、胆汁酸及维生素D生物合成的前体,其代谢稳态涉及合成、吸收、运输、转化及排泄等环节^[5]。其中,转化过程生成多种具有重要生理作用的物质,如在肾上腺皮质及性腺内,胆固醇经细胞色素P450侧链裂解酶(cholesterol side-chain cleavage enzyme, CYP11A1)

催化生成孕烯醇酮,进而转化为糖皮质激素和盐皮质激素及性激素如睾酮、雌酮及孕酮等^[6-7]。在皮肤中,胆固醇可转化为7-脱氢胆固醇,后者经紫外线照射转变为维生素D3(胆钙化醇),进一步在肝、肾中羟化为活性形式1,25-二羟维生素D3,调节钙磷代谢^[8]。在肝脏中,胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)催化胆固醇转化为胆汁酸(如胆酸、鹅脱氧胆酸),参与脂质消化、胆汁分泌及代谢稳态的维持^[9]。因此,胆固醇是维持动物体内稳态的重要物质。

1.2 胆固醇转化在抑郁症中的调控机制

胆固醇作为性激素合成的主要前体,其在外周器官(如性腺和肾上腺)中的转化过程直接影响性激素水平,而性激素不仅在外周发挥生理作用,还能通过血脑屏障调节中枢神经系统功能。抑郁症的发生与性激素的稳态失衡密切相关,外周及中枢性激素水平的异常改变,是导致神经内分泌网络广泛失调的重要因素。因此,胆固醇的代谢转化可能通过调控性激素的合成与分布,进而参与抑郁症的病理生理机制。

1.2.1 神经甾体的缺乏 神经甾体的外周合成场所为性腺及肾上腺,而胆固醇是合成神经甾体(如孕烯醇酮和脱氢表雄酮等)的前体,作为关键调控因子,这些甾体物质深度参与神经可塑性的调节、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能突触传递的修饰及应激应答的整合过程^[10]。抑郁症患者常表现出脑脊液中孕烯醇酮水平降低^[11],其机制与胆固醇转化酶CYP11A1活性下降密切相关。该酶是催化胆固醇转化为孕烯醇酮的关键酶,是神经甾体合成的限速步骤。研究表明,类固醇激素合成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)的表达下降会阻碍胆固醇向线粒体的转运,进一步限制神经甾体的合成。如Sun等^[12]通过每日饮食补充慢性胆固醇于抑郁模型大鼠,发现其内侧前额叶皮层的胆固醇水平可通过增强5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体功能改善抑郁样行为,而阻断5-HT_{1A}受体则逆转了这一效应。

神经甾体的缺乏还与突触结构异常有关。胆固醇含量异常会导致树突棘的生长和修剪异常,影响谷氨酸能和GABA能突触传递^[13]。如别孕烯醇酮作为GABA受体的正变构调节剂,其缺乏会削弱GABA能抑制性传递,导致神经元过度兴奋和抑郁样行为。临床研究显示,合成神经甾体布雷沙诺龙

通过靶向 GABAA 受体,稳定别孕烯醇酮水平波动,快速缓解产后抑郁症症状,为神经甾体替代治疗提供了直接证据^[14]。

1.2.2 下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴过度激活 HPA 轴的慢性激活是抑郁症的标志性特征。抑郁症患者常表现为 HPA 轴功能失调^[15],其释放的皮质醇通过多重机制干扰胆固醇转化。皮质醇通过糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GCR) 激活肝脏低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR), 促进胆固醇摄取并转化为糖皮质激素前体。如慢性应激诱导的 GCR-高迁移率族蛋白 B2-LDLR 轴激活,导致肾上腺胆固醇转化为糖皮质激素的效率升高,减少神经甾体前体供应^[16],进而引发抑郁样行为。

HPA 轴过度激活还通过正反馈途径加剧胆固醇代谢紊乱。HPA 轴兴奋可促使下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 进入垂体门脉系统,刺激垂体促肾上腺皮质激素,导致肾上腺糖皮质激素分泌^[17]。皮质醇主要由糖皮质激素及盐皮质激素组成,皮质醇升高会进一步抑制海马 GCR 的负反馈功能,导致 CRH 持续分泌^[18],形成“压力-皮质醇-胆固醇消耗”的恶性循环。如 Gao 等^[19]在经期昼夜节律调节器 3 (period circadian regulator 3, *PER3*) 基因突变小鼠模型中,发现 *PER3* 基因突变小鼠的 StAR 蛋白稳定性增强,促进皮质酮合成,同时抑制背缝核中色氨酸羟化酶 2 表达,减少 5-HT 合成,最终引发抑郁行为。

1.2.3 炎症通路激活 白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子通过多途径干扰胆固醇转化,形成“炎症-胆固醇转化异常-神经炎症”的病理网络。首先,促炎因子激活吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 等途径,将色氨酸代谢从 5-HT 合成转移到神经毒性犬尿氨酸代谢物,消耗合成 5-HT 的前体^[17]。其次,炎症因子可直接抑制胆固醇转化酶的活性。TNF- α 通过 TNFR1 受体,依赖 c-Jun 氨基末端激酶 1 (c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1) 及 NF- κ B 通路,诱导 c-Jun 和 NF- κ B 亚基与转录因子 NR5A2 相互作用,从而抑制 CYP11A1 和 CYP11B1 的表达,减少肠道糖皮质激素 (如皮质酮) 的合成^[20]。此外,炎症还通过鞘磷脂酶-神经酰胺通路影响胆固醇代谢,酸性鞘磷脂酶被氧化应激激活后,会增加炎症因子的释放,并且生成大量神经

胺,后者抑制胆固醇逆向转运,并通过激活 HPA 轴进一步恶化代谢紊乱,加剧抑郁症的发生发展^[21]。

巨噬细胞和小胶质细胞的胆固醇代谢紊乱,是驱动神经炎症发生发展的重要病理环节。IDO1 在炎症状态下被激活诱导抑制性细胞,间接削弱了巨噬细胞对胆固醇的外排功能,导致胆固醇在细胞内蓄积,加速泡沫细胞的形成,加剧炎症因子的释放。抑制 IDO1 可恢复胆固醇代谢能力,并减轻神经炎症,进而改善抑郁样行为^[22]。

2 胆固醇代谢紊乱导致性激素稳态失衡的机制

2.1 胆固醇合成异常

胆固醇合成是一个复杂的多步骤生化过程,主要在肝脏、小肠、肾上腺皮质等组织的细胞内进行,核心场所为细胞质和内质网。该过程以乙酰辅酶 A 为原料,消耗大量三磷酸腺苷和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,最终合成胆固醇。其合成以甲羟戊酸的生成限速为起点,途经鲨烯的聚合前体阶段,最终通过甾核的环化与侧链修饰完成组装^[23]。

2.1.1 胆固醇合成不足: 性激素前体“原料匮乏” 胆固醇合成通路的速率受限于 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶的催化活性,其活性受到腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 的调控^[24]: 当细胞能量不足 (单磷酸腺苷升高) 时, AMPK 激活并磷酸化 HMG-CoA 还原酶,使其失活,抑制胆固醇合成^[25],胆固醇作为性激素合成的前体物质,其合成不足时,影响性激素合成,导致性激素缺乏引发的疾病的发生,如抑郁症、阿尔茨海默病、冠心病及心血管疾病等。此外,他汀类药物可竞争性结合 HMG-CoA 还原酶,使其活性降低,长期使用他汀类药物可抑制 HMG-CoA 还原酶,虽显著降低血胆固醇,但可能减少性腺胆固醇储备,使性激素前体供应不足,影响性激素稳态^[26]。

胆固醇最终合成步骤中 7-脱氢胆固醇还原酶缺陷也会影响胆固醇的合成。如 Steiner 等^[27]在 7-脱氢胆固醇还原酶缺乏症患者中发现,由于 7-脱氢胆固醇还原酶基因突变导致酶活性缺陷,胆固醇生物合成受阻,使得患者全身胆固醇合成显著减少,同时前体 7-脱氢胆固醇及其衍生物等在体内异常累积。

2.1.2 胆固醇合成过剩 胆固醇合成过剩可通过不同通路影响性激素稳态。Yu 等^[28]经高脂饮食喂养

建立高胆固醇血症大鼠模型,发现高胆固醇饮食使睾丸间质细胞中的胆固醇蓄积,超过线粒体代谢能力,引发内质网应激。应激激活蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) /真核翻译起始因子 2 α 亚基 (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) /激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 通路,抑制 StAR 转录,导致胆固醇向线粒体转运受阻,最终降低睾丸间质细胞中的睾酮水平。其次,胆固醇合成过剩时,CYP27A1 的活性升高,生成过量的 27-羟基胆固醇 (27-hydroxycholesterol, 27-OH) 进一步激活肝脏 X 受体,介导胆固醇外流增加,同时抑制固醇调节元件结合蛋白 2 活性,减少 LDLR 的表达,使黄体细胞内胆固醇储备不足^[29],导致孕酮水平降低。

2.2 胆固醇转运障碍

作为在合成、摄取及外排等环节受到精密调控的动态网络,胆固醇代谢环节发生异常可能打破机体整体平衡。当合成途径出现紊乱导致胆固醇过量累积或前体物质代谢受阻时,紧随其后的转运环节也会受到影响。

胆固醇需经 StAR 介导,从胞质转运至线粒体内膜 (P450_{scc} 酶位点)^[30-31],其突变导致胆固醇蓄积于胞质,线粒体胆固醇供应不足,孕烯醇酮合成减少,进而阻断所有性激素 (睾酮、雌二醇) 合成。此外,尼曼-匹克病 C 型 (Niemann-Pick disease type C, NPC) 1/2 蛋白负责溶酶体胆固醇外排,其缺乏导致胆固醇滞留于溶酶体,无法参与性激素合成。睾丸间质细胞中胆固醇转运受阻,睾酮合成减少,性激素合成显著降低^[32]。

研究发现,三丁基锡可能对生殖系统有毒,影响性激素失衡。Huang 等^[33]在给予三丁基锡氯化物的雄性大鼠模型中发现,经三丁基锡干预的大鼠,其精子数量及精子形成时间均有所降低,睾酮水平降低,并显著抑制类固醇生成相关酶 (如 CYP11A1、CYP17A1) 的蛋白表达,降低胆固醇向类固醇激素的转运,间接影响性激素的稳态。

2.3 氧化胆固醇的干扰

胆固醇氢过氧化产物 (如 7 α -氢过氧基胆固醇、7 β -氢过氧基胆固醇) 在胆固醇代谢紊乱时蓄积,可通过破坏线粒体功能干扰性激素合成。Pabisz 等^[34]在小鼠睾丸上皮样 MA-10 细胞中发现,当细胞暴露于胆固醇 7-氢过氧化物 (cholesterol 7-

hydroperoxide, 7-OOH) 脂质体时,7-OOH 与胆固醇共同转运至线粒体,引发脂质过氧化反应,导致谷胱甘肽过氧化物酶 4 活性下降,最终抑制 CYP11A1 活性,减少孕烯醇酮的生成。此外,研究发现,CYP27A1 可催化胆固醇生成其氧化衍生物 27-OH,其水平直接受胆固醇代谢状态调控。27-OH 是首个被鉴定的内源性选择性雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 调节剂,其核心功能是通过调控 ER 信号,间接影响性激素平衡。雄性睾丸中 ER α 表达较低,27-OH 主要通过抑制 StAR 蛋白,减少胆固醇向线粒体的转运,间接阻断睾酮合成^[35]。

3 稳定同位素示踪及代谢组学技术研究胆固醇代谢紊乱导致性激素失衡

机制的研究依赖于技术的发展,胆固醇代谢紊乱的机制大部分在体内研究,如给予动物高脂饮食构建高胆固醇血症模型,采用生化分析方法,对动物样本中胆固醇水平及相关酶活性进行含量测定,聚焦 PERK/eIF2 α /ATF4 通路,对通路进行解析,发现胆固醇过量会降低性激素水平^[28]。近年来,胆固醇与性激素关联研究的方法论革新呈现显著的技术融合特征,研究方式从单一的通路解析向动态网络检测跃迁。传统研究依赖免疫检测和体外实验,难以捕捉体内代谢的动态变化,而新兴技术突破了这一局限。

3.1 稳定同位素示踪技术

稳定同位素示踪技术的基本原理在于,以 ¹³C、¹⁵N 等非放射性同位素对代谢物前体进行标记,利用质谱等技术追踪标记物在生物体内的转化路径、速率及分配比例的技术^[36]。Crick 等^[37]使用含氘代胆固醇 (26,26,26,27,27,27-²H₆-胆固醇) 的饲料喂养雄性 pdgfb^{ret/ret} 小鼠,构建周细胞缺陷小鼠模型,结合液相色谱-质谱 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 技术分析检测血浆代谢物氘富集度,检测脑来源的胆固醇代谢产物及不同胆固醇池 (脑、循环、肝脏等) 对血浆中胆固醇和胆甾烯酸的贡献,研究解决正常血脑屏障限制脑胆固醇外流的研究障碍问题,发现不同代谢物的氘富集差异聚焦到 3 条主要合成路径: (1) 肝脏主导的 7 α 羟化路径; (2) 外周主导的直接侧链氧化路径; (3) 脑主导的 24S 羟化路径。结果明确胆固醇代谢物的多胆固醇池起源,鉴定新型微量代谢物并明确其来源。

3.2 代谢组学技术

代谢组学技术分为非靶向代谢组学和靶向代

代谢组学, 非靶向代谢组学指通过 LC-MS 或气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 技术, 无偏向性的检测生物样本中的小分子代谢物, 并通过生信分析筛选差异代谢物, 对差异代谢物进行通路分析, 揭示其变化的生理机制^[38-39]。如 Ma 等^[40]在卵巢切除诱导的雌激素缺乏大鼠模型中使用 GC-TOF-MS 进行非靶向代谢组学分析, 通过对血清中 110 多种内源代谢物进行分析发现, 雌激素水平降低的卵巢切除大鼠, 其血清胆固醇水平显著升高, 雌激素对肝脏胆固醇 7 α -羟化酶(胆固醇降解关键酶) 具有正向调控作用, 其缺乏将导致该酶活性下降, 导致胆固醇降解受阻、产生蓄积, 而胆固醇是性激素合成的前体, 其代谢紊乱会进一步影响性激素水平。

靶向代谢组学是一种对特定代谢物或一组代谢物进行定量分析的代谢组学研究方法, 通过使用标准品和内标法, 实现对目标代谢物的高灵敏度、高特异性绝对定量检测^[41-42]。Moon 等^[43]在前列腺癌患者中, 利用 GC-MS 靶向定量毛发中的 18 种固醇(胆固醇、6 种胆固醇脂、8 种氧化胆固醇) 及 20 种类固醇激素(睾酮、二氢睾酮等), 发现前列腺癌患者体内胆固醇含量升高, 胆固醇蓄积激活 CYP17A1 活性, 同时类固醇 5 α -还原酶活性增强, 驱动胆固醇向睾酮转化加速, 睾酮/脱氢表雄酮、二氢睾酮/睾酮

的值升高, 证实胆固醇向雄激素的合成通量增加; 同时, 毛发中 27-OH 降低、4 β -羟胆固醇升高, 说明氧化胆固醇介导的反馈失衡加剧调控异常, 明确毛发代谢组学能有效揭示胆固醇对性激素的合成调控及证实胆固醇向二氢睾酮的转化偏向。

3.3 稳定同位素示踪代谢组学 (stable isotope-resolved metabolomics, SIRM) 技术

SIRM 是一种将稳定同位素标记的化合物引入生物体系, 通过追踪同位素在代谢通路中的分布和变化, 定量分析代谢物的动态转化过程的技术^[44]。该技术整合了稳定同位素示踪技术的精准追踪能力和代谢组学的全局分析优势, 可进一步清晰揭示代谢网络中物质的流向、代谢通路的活性及各代谢物之间的相互关系, 为研究生物体的代谢机制、疾病发生发展、药物作用靶点等提供重要依据, 也为从胆固醇代谢紊乱致性激素失衡的角度探索抑郁症发病机制, 开辟了新的研究方向。

4 中药调控胆固醇代谢与性激素稳态在抗抑郁中的作用

目前抑郁症的病理机制远超出传统单胺类神经递质假说, 近年来的研究显示, 其病理机制与性激素稳态密切相关, 而性激素的合成依赖于胆固醇代谢。因此, 调节胆固醇代谢成为重塑神经内分泌平衡、改善抑郁症状的新兴策略(图 1)。然而, 现

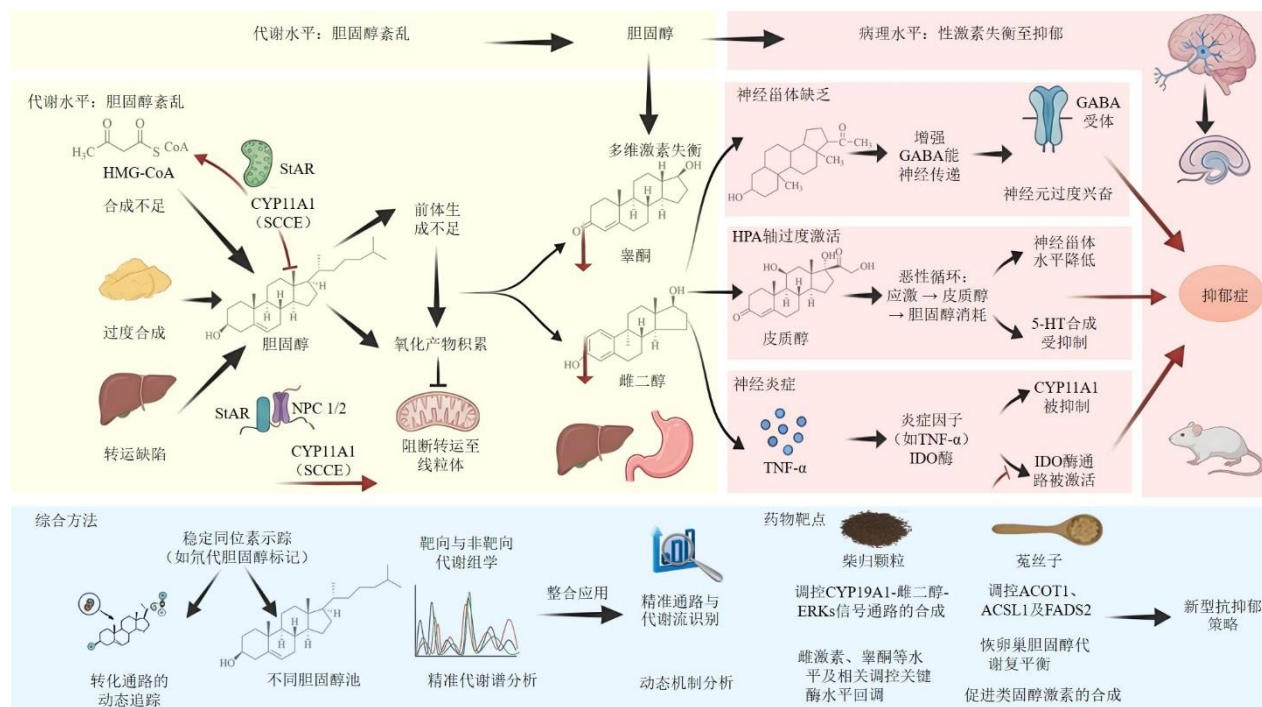


图 1 胆固醇代谢致性激素紊乱与抑郁症发生机制图

Fig. 1 Mechanistic diagram of sex hormone disturbance induced by cholesterol metabolism in depression pathogenesis

有药理学研究尚未证实任何药物能够通过干预“调节胆固醇代谢→影响性激素水平→产生抗抑郁作用”这一完整链条发挥抗抑郁作用，胆固醇、性激素与抑郁症三者之间的因果关系仍不明确。

目前研究表明部分药物(如菟丝子、柴归颗粒)可同时调节胆固醇代谢与性激素水平/卵巢功能,虽均未进行中介分析来证明二者之间存在因果关系,但为抑郁症治疗提供了新的视角。菟丝子和柴归颗粒以胆固醇代谢与性激素紊乱为切入点,研究思路相对清晰、作用机制较为明确,且符合中药“由点及面”特点的代表性药物。此外,交泰丸、补肾活血方等中药复方及黄连生物碱等活性成分亦涉及类似双重调控机制,本文仅以单味药菟丝子及中药复方制剂柴归颗粒为例进行阐述。

4.1 菟丝子

菟丝子作为传统中药,具有抗骨质疏松、抗抑郁、保肾、保肝及拟雌激素的作用^[45]。近年来,现代药理学机制研究取得突破性进展,研究表明菟丝子一方面主要通过调节小鼠海马解偶联蛋白2/硫氧还蛋白互作蛋白/NOD样受体热蛋白结构域3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)信号通路,抑制神经炎症反应,并促进海马神经元修复来保护神经功能;另一方面其活性成分紫云英苷能激活沉默信息调节蛋白1/NLRP3炎症小体通路,从而发挥抗抑郁作用^[46]。史若怡^[47]通过建立慢性不可预知性轻微应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)抑郁小鼠模型,结合卵巢转录组学、蛋白组学及网络药理学分析,发现菟丝子可通过调控脂质代谢关键酶酰基辅酶A硫酯酶1(acyl-CoA thioesterase 1, ACOT1)、长链酰基辅酶A合成酶1(acyl-CoA synthetase long chain family member 1, ACSL1)和脂肪酸去饱和酶2(fatty acid desaturase 2, FADS2)的表达,恢复卵巢胆固醇代谢平衡,进而促进类固醇激素(如雌二醇)的合成,改善卵巢功能异常,并显著逆转CUMS诱导的抑郁样行为。

4.2 柴归颗粒

柴归颗粒是在经典方剂逍遥散基础上自主研发的治疗抑郁症中药新药,已被国家药品监督管理局批准为一种潜在的新型抗抑郁药物^[48]。本课题组前期研究发现CUMS大鼠血清与海马组织中雌激素、睾酮等水平及相关调控关键酶与对照组相比发生显著变化,而给予柴归颗粒通过调控大鼠雌二

醇及CYP19A1-雌二醇-细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERKs)信号通路的合成,对其有显著的回调作用,而且对脑内的调节作用比外周更为明显,进而发挥抗抑郁作用^[49-50]。在此研究基础上,本课题组聚焦脑内性激素稳态调控,并采用同位素示踪胆固醇的方法对脑内有关性激素水平及相关受体进行定性和定量追踪,旨在寻找性激素与抑郁症发生及药物干预的直接证据。同时也在跟踪国内外最新研究进展,为胆固醇代谢致性激素紊乱与抑郁症发生及抗抑郁药物干预提供支撑^[51-52]。

5 结语与展望

胆固醇作为性激素合成的主要前体,其代谢稳态与性激素平衡及抑郁症发病机制存在紧密的层级关联,三者构成“代谢-激素-神经功能”的复杂调控网络。

在代谢层面,胆固醇的合成、转运及氧化转化异常是触发性激素失衡的核心诱因:胆固醇合成不足(如HMG-CoA还原酶活性抑制)导致性激素前体“原料匮乏”,而合成过剩(如高胆固醇饮食诱导)则通过内质网应激抑制StAR蛋白功能,阻断胆固醇向线粒体的转运;同时,转运蛋白(如NPC)功能缺失与氧化甾醇(如27-OH)蓄积,进一步干扰孕烯醇酮生成及睾酮、雌二醇等性激素的合成效率,形成多维度的激素失衡。

在病理传导层面,性激素失衡通过神经递体缺乏、HPA轴过度激活及炎症通路放大三重机制介导抑郁发生:神经递体(如孕烯醇酮)不足削弱GABA能抑制性传递,导致神经元过度兴奋;HPA轴异常激活形成“应激-皮质醇-胆固醇消耗”恶性循环,减少神经递体供应并抑制5-HT合成;炎症因子(如TNF- α)则通过抑制CYP11A1活性及激活IDO通路,同步干扰胆固醇转化与神经递质代谢,加剧神经炎症与抑郁表型。

技术层面,稳定同位素示踪技术(如氘代胆固醇标记)能够实时监测胆固醇向性激素的代谢转化过程,明确脑、肝脏等不同胆固醇池的贡献差异;靶向与非靶向代谢组学则精准捕捉了胆固醇-性激素轴的代谢物谱紊乱,为机制解析提供了全景式数据支撑,二者的整合应用结合了二者的优势,准确揭示代谢物的代谢通路及代谢通量的变化规律,推动抑郁症及其他疾病研究从静态关联向动态机制跃迁,为通过胆固醇代谢紊乱导致性激素失衡在抑

郁症机制的研究提供新思路。

在药物治疗方面,目前通过靶向胆固醇代谢通路调控性激素稳态进而改善抑郁样行为的药物相对较少,菟丝子作为传统中药,其能够通过调节脂质代谢关键酶的表达进而恢复卵巢胆固醇代谢稳态,促进性激素合成,改善卵巢功能异常,进而改善抑郁样行为;柴归颗粒通过调控雌二醇及 CUMS 诱导抑郁大鼠 CYP19A1-雌二醇-ERKs 信号通路的合成,进而发挥抗抑郁作用,但二者均只从胆固醇代谢调节及性激素水平 2 方面进行研究,并未直接研究二者之间的因果关系,为后续开发新型抗抑郁策略提供更充分的理论与实验依据。

目前,现有研究在“胆固醇代谢紊乱-性激素稳态-抑郁症发病”理论的关联上已形成广泛共识,普遍认同胆固醇合成、转运及氧化转化异常极大影响脑内性激素稳态,性激素失衡通过神经垂体缺乏、HPA 轴过度激活及炎症通路放大 3 重机制共同驱动抑郁发生,同时稳定同位素示踪与代谢组学的整合应用被证实为解析该代谢通量的有效技术路径。但在具体的机制方面仍然存在分歧。胆固醇代谢异常的方向与性激素稳态失衡之间的具体机制尚不明确,炎症因子与胆固醇-性激素轴的交互主次存在分歧,而药物干预的效应也只是分别说明胆固醇代谢与性激素水平相关,但未直接表明二者直接的因果关系。因此,未来研究需聚焦因果机制验证,通过实验研究明确胆固醇代谢紊乱调控性激素稳态在抑郁发病中的直接作用。其中,可以引入稳定同位素示踪代谢流分析技术,定量解析胆固醇合成、转运及氧化转化路径中的代谢通量变化,追踪关键代谢物节点的流向与流量,从而揭示代谢流重编程如何驱动性激素失衡及抑郁行为表型。在临床转化方面,基于胆固醇代谢开展一系列研究与药物比较,为精准抗抑郁策略提供可干预的靶点依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张云波, 吴威, 周佳欣, 等. 中药治疗抑郁症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(9): 2672-2688.
- [2] 包晓琳, 魏洪娟, 边鑫鑫, 等. 1990—2021 年中国老年抑郁症的疾病负担分析及预测 [J]. 协和医学杂志, 2025, 16(2): 361-369.
- [3] Song X D, Yan S Y, Lai S K, *et al.* Gender differences of neurometabolic and neuroendocrine alternations and its lateralization in adolescents with major depressive disorder [J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 949.
- [4] 王艳辉, 张洪友, 杨威, 等. 胆固醇在哺乳动物体内的代谢调节 [J]. 现代畜牧兽医, 2016(11): 53-57.
- [5] 赵谭军, 付可沁, 施树成, 等. 雷公藤红素促进小肠上皮细胞肝 X 受体 α 表达调控胆固醇代谢研究 [J]. 中草药, 2024, 55(11): 3716-3725.
- [6] Miller W L. Steroid hormone synthesis in mitochondria [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 379(1/2): 62-73.
- [7] McHenry J, Carrier N, Hull E, *et al.* Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2014, 35(1): 42-57.
- [8] Mohammedsaeed W. Exploring the interplay between DHCR7, vitamin D deficiency, and type 2 diabetes mellitus (T2DM): A systematic review [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 1123.
- [9] 张军霞, 马娇娇, 李艳杰, 等. 基于肠道菌群的中药治疗高血脂血症作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 2171-2183.
- [10] 崔旅纯, 洪武, 方贻儒. 神经垂体在抑郁发作治疗中的作用 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2018, 38(6): 685-689.
- [11] George M S, Guidotti A, Rubinow D, *et al.* CSF neuroactive steroids in affective disorders: Pregnenolone, progesterone, and DBI [J]. *Biol Psychiatry*, 1994, 35(10): 775-780.
- [12] Sun S Q, Yang S, Mao Y J, *et al.* Reduced cholesterol is associated with the depressive-like behavior in rats through modulation of the brain 5-HT1A receptor [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1): 22.
- [13] 李媛媛. δ -GABAAR 在青春期雌性小鼠抑郁行为中的作用机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [14] Edinoff A N, Odisho A S, Lewis K, *et al.* Brexanolone, a GABA_A modulator, in the treatment of postpartum depression in adults: A comprehensive review [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 699740.
- [15] 曾九僧, 陈力, 彭希, 等. 逍遥散拆方药队醋酸乙酯部位抗抑郁作用的 HPA 轴-神经可塑性关联调控机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3534-3547.
- [16] Wang T, Wang X Y, Wang K K, *et al.* Chronic stress-induced cholesterol metabolism abnormalities promote ESCC tumorigenesis and predict neoadjuvant therapy response [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(5): e2415042122.
- [17] Xu M J, Zhang Z Y, Zhang Z D, *et al.* The pathogenesis and medical treatment of depression: Opportunity and challenge [J]. *Neurol Int*, 2025, 17(8): 120.
- [18] 陈伟康, 令狐婷, 任燕. 中药治疗抑郁症作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(11): 4090-4102.
- [19] Gao Q, Tang Z W, Wang H L, *et al.* Human PERIOD3

- variants lead to winter depression-like behaviours via glucocorticoid signalling [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(12): 2267-2280.
- [20] Huang S C, Lee C T, Chung B C. Tumor necrosis factor suppresses NR5A2 activity and intestinal glucocorticoid synthesis to sustain chronic colitis [J]. *Sci Signal*, 2014, 7(314): ra20.
- [21] 杨文山, 王一晨, 王元博, 等. 脑内脂质代谢在抑郁症发生发展中作用的研究进展 [J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(3): 239-243.
- [22] Salminen A. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) and kynurenine pathway in the regulation of the aging process [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 75: 101573.
- [23] 高巧月, 孙晓惠, 李丽美, 等. 天然药物化学史话: 他汀创造的史上第一畅销药物传奇 [J]. 中草毒, 2018, 49(23): 5485-5495.
- [24] 周昶, 黄蓉, 蔡园, 等. 天然产物中生物碱类成分调血脂作用机制研究进展 [J]. 中草毒, 2024, 55(5): 1717-1727.
- [25] Ke R, Xu Q C, Li C, et al. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(4): 384-392.
- [26] Longo J, Mullen P J, Yu R, et al. An actionable sterol-regulated feedback loop modulates statin sensitivity in prostate cancer [J]. *Mol Metab*, 2019, 25: 119-130.
- [27] Steiner R D, Linck L M, Flavell D P, et al. Sterol balance in the Smith-Lemli-Opitz syndrome: Reduction in whole body cholesterol synthesis and normal bile acid production [J]. *J Lipid Res*, 2000, 41(9): 1437-1447.
- [28] Yu C X, Jiang F J, Zhang M J, et al. HC diet inhibited testosterone synthesis by activating endoplasmic reticulum stress in testicular Leydig cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3140-3150.
- [29] Xu Y F, Hutchison S M, Hernández-Ledezma J J, et al. Increased 27-hydroxycholesterol production during luteolysis may mediate the progressive decline in progesterone secretion [J]. *Mol Hum Reprod*, 2018, 24(1): 2-13.
- [30] 钱宏梁, 潘志强, 李亚, 等. 不同中药药对调节氢化可的松药源性证候小鼠肾上腺皮质功能的研究 [J]. 中草毒, 2019, 50(10): 2383-2389.
- [31] Koganti P P, Zhao A H, Kern M C, et al. STAR/STARD1: A mitochondrial intermembrane space cholesterol shuttle degraded through mitophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(41): e2508809122.
- [32] Miller W L, Bose H S. Early steps in steroidogenesis: Intracellular cholesterol trafficking [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(12): 2111-2135.
- [33] Huang X D, Ma T Y, Chen X Y. Tributyltin inhibits development of pubertal Leydig cells in rats [J]. *Reprod Toxicol*, 2022, 111: 49-58.
- [34] Pabisz P, Bazak J, Girotti A W, et al. Anti-steroidogenic effects of cholesterol hydroperoxide trafficking in MA-10 Leydig cells: Role of mitochondrial lipid peroxidation and inhibition thereof by selenoperoxidase GPX4 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 591: 82-87.
- [35] Houben T, Bitorina A V, Oligschlaeger Y, et al. Sex-opposed inflammatory effects of 27-hydroxycholesterol are mediated via differences in estrogen signaling [J]. *J Pathol*, 2020, 251(4): 429-439.
- [36] 令狐婷, 刘少博, 高耀, 等. 稳定同位素示踪技术在内源性物质代谢调控中的应用进展 [J]. 中草毒, 2018, 49(11): 2678-2685.
- [37] Crick P J, Yutuc E, Abdel-Khalik J, et al. Formation and metabolism of oxysterols and cholestenic acids found in the mouse circulation: Lessons learnt from deuterium-enrichment experiments and the CYP46A1 transgenic mouse [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 195: 105475.
- [38] 刘慧敏, 张悦, 王佳艺, 等. 代谢组学前沿技术进展及在中药现代研究中的应用 [J]. 中草毒, 2024, 55(3): 969-977.
- [39] 李丁, 王婉莹, 孙璐, 等. 组学新技术在中药毒性研究中的应用进展 [J]. 中草毒, 2025, 56(2): 731-741.
- [40] Ma B, Zhang Q, Wang G J, et al. GC-TOF/MS-based metabolomic profiling of estrogen deficiency-induced obesity in ovariectomized rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(2): 270-278.
- [41] 于强, 杨敏, 潘萍, 等. 基于广泛靶向代谢组学技术的掌叶覆盆子不同部位代谢产物差异分析 [J]. 食品科学, 2025, 46(17): 231-243.
- [42] 王雪文. 基于靶向代谢组学技术探究党参水提物对脑衰老小鼠海马的保护作用 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2025.
- [43] Moon J Y, Choi M H, Kim J. Metabolic profiling of cholesterol and sex steroid hormones to monitor urological diseases [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(10): R455-R467.
- [44] 武文泽, 令狐婷, 高耀, 等. 稳定同位素示踪代谢组学技术在葡萄糖分解代谢研究中的应用进展 [J]. 药学报, 2021, 56(5): 1286-1292.
- [45] 陈鲁宁, 胡扬, 辛国松, 等. 菟丝子化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草毒, 2024, 55(15): 5298-5314.
- [46] 宋安东, 李国花, 袁博, 等. 基于 UCP2/TXNIP/NLRP3 通路探讨菟丝子总黄酮对 CUMS 小鼠抗抑郁

- 的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(21): 109-119.
- [47] 史若怡. 基于脂质代谢途径探讨菟丝子改善抑郁症卵巢功能异常的机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2024.
- [48] Tian J S, Qin P F, Xu T, *et al.* Chaigui Granule exerts antidepressant effects by regulating the synthesis of estradiol and the downstream of CYP19A1-E2-ERKs signaling pathway in CUMS-induced depressed rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1005438.
- [49] 许腾. 柴归颗粒治疗性给药的抗抑郁药效及其调控 CYP19A1-E2-ERKs 通路作用机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [50] 秦鹏飞. 柴归颗粒调节 CUMS 大鼠雌二醇合成与分解代谢平衡抗抑郁作用机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2023.
- [51] 张卫健. 同位素稀释 UPLC-MS/MS 同时测定大鼠体内 17 种性激素的方法及柴归颗粒的干预作用研究 [D]. 太原: 山西大学, 2025.
- [52] 张卫健, 赵云昊, 贾崇宁, 等. 性激素微环境稳态与抑郁症及中药调控作用机制研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2025, 15(1): 25-32.

[责任编辑 赵慧亮]