·重大新药创制专项巡礼·

参葛补肾胶囊的多靶点抗抑郁机制研究

蒲长兵[1],董惠娟[2],郝　娟[3],胡时先[1],任　宾[1],杨朝竣[1*]
(1 新疆华春生物药业股份有限公司,乌鲁木齐 830000;2 新疆药物研究所,乌鲁木齐 830000;
3 清华大学药学院,北京 100084)

[**摘要**] **目的**:系统探究参葛补肾胶囊的多靶点抗抑郁作用机制,重点评估其对多巴胺(dopamine,DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)系统的直接影响以及对脑单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A,MAO-A)活性的抑制和对缺糖缺氧神经元的保护作用。**方法**:采用阿扑吗啡诱导的小鼠刻板行为模型和育亨宾增强毒性实验分别评价其对 DA 和 NE 系统的作用;通过体外荧光测定法研究其对小鼠脑 MAO-A 活性的影响;利用原代培养小鼠皮层神经元建立缺糖缺氧损伤模型,通过检测乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)逸漏率评估其神经保护活性。**结果**:参葛补肾胶囊对阿扑吗啡诱导的小鼠刻板行为无显著影响,且不增强育亨宾的致死毒性。体外实验表明,该药在 4×10^{-4} g·mL^{-1}浓度下对 MAO-A 具有显著抑制作用。在神经保护实验中,参葛补肾胶囊在 10×10^{-6} g·mL^{-1}的低浓度下即能显著降低缺糖缺氧神经元的 LDH 逸漏率,并呈浓度依赖性。**结论**:参葛补肾胶囊的抗抑郁作用并非通过直接调控 DA 或 NE 系统实现,其机制与抑制 MAO-A 活性以减少单胺类神经递质降解以及直接保护神经元免受损伤等多靶点协同作用有关。

[**关键词**] 参葛补肾胶囊;抗抑郁机制;单胺氧化酶 A;神经保护;多巴胺系统;去甲肾上腺素系统
[**中图分类号**] R965　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003－3734(2026)17－1822－06

Multi-target antidepressant mechanism of Shenge Bushen Capsules

PU Chang-bing[1], DONG Hui-juan[2], HAO Juan[3], HU Shi-xian[1], REN Bin[1], YANG Chao-jun[1*]
(1 *Xinjiang Huachun Biological Pharmaceutical Co., Ltd., Urumqi* 830000, *China*; 2 *Xinjiang Institute of Pharmaceutical Research, Urumqi* 830000, *China*; 3 *Tsinghua University School of Pharmacy, Beijing* 100084, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically explore the antidepressant multi-target mechanism of Shenge Bushen Capsules, and evaluate its direct effect on dopamine (DA) and norepinephrine (NE) system, as well as the inhibition of monoamine oxidase A (MAO-A) activity and the protective effect on glucose-deficient and hypoxic neurons. **Methods**: The effects of yohimbine on DA and NE systems were evaluated by apomorphine-induced mouse stereotyped behavior model and yohimbine-enhanced toxicity test, respectively. Its effect on MAO-A activity in mouse brain was studied by *in vitro* fluorescence assay. The model of oxygen-glucose deprivation injury was established by primary cultured mouse cortical neurons, and the neuroprotective activity was evaluated by detecting the leakage rate of lactate dehydrogenase (LDH). **Results**: Shenge Bushen Capsules had no significant effect on apomorphine-induced stereotyped behavior and did not enhance the lethal toxicity of yohimbine. *In vitro* experiments showed that the drug had a significant inhibitory effect on MAO-A at a concentration of 4×10^{-4} g·mL^{-1}. In the neuroprotective experiment, Shenge Bushen Capsules could significantly reduce the LDH leakage rate of glucose-deficient hypoxic neurons at a low concentration of 10×10^{-6} g·mL^{-1} in a concentration-dependent manner. **Conclusion**: The antidepressant effect of Shenge Bushen Capsules is not achieved by directly regulating the DA or

[**基金项目**] 国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2018ZX09731020)
[**作者简介**] 蒲长兵,男,本科,主要从事中药药理学研究。E-mail:1667548444@qq.com。
[**通讯作者**] *杨朝竣,男,博士,主要从事中药药理学研究。E-mail:yangzhaojun211@163.com。
[**DOI**]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.17.005

NE system. The mechanism is related to the inhibition of MAO-A activity to reduce the degradation of monoamine neurotransmitters and the direct protection of neurons from damage.

[**Key words**] Shenge Bushen Capsules; antidepressant mechanism; monoamine oxidase A; neuroprotection; dopamine system; norepinephrine system

抑郁症是一种复杂、高致残性的精神障碍,全球患病人数众多,据 WHO 统计,全球约 2.8 亿人受其影响,占全球成年人口约 5%,且呈逐年上升趋势[1]。抑郁症的临床表现多样,包括情绪持续低落、兴趣减退、精力缺乏、认知功能障碍以及多种躯体症状,严重者可导致自杀行为,给家庭和社会带来沉重负担[2]。尽管抑郁症的发病机制尚未完全阐明,但单胺类神经递质假说仍然是目前最广泛接受的理论之一。该假说认为,大脑中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)和多巴胺(dopamine,DA)的功能不足是抑郁症的核心病理环节[3]。

基于单胺类神经递质假说开发的抗抑郁药物,如选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor,SSRIs)、5-HT 及 NE 再摄取抑制剂(serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor,SNRIs)以及三环类抗抑郁药等,虽在临床广泛应用,但仍存在诸多局限性。研究表明,30% ~50% 的患者对现有抗抑郁药物反应不佳,且普遍存在起效延迟、不良反应明显以及停药后复发率高等问题[4]。此外,传统的单胺类抗抑郁药物主要作用于神经递质系统,对神经保护和神经可塑性的关注不足,而这被认为是影响抑郁症长期预后的关键因素[5]。

近年来,中医药在抑郁症治疗领域展现出独特优势。中医理论认为“肾藏精,精舍志”,肾脏与精神情志活动密切相关[6]。临床研究表明,补肾类中药及复方对抑郁症、焦虑症等精神疾病具有良好的疗效,其作用机制涉及调控下丘脑-垂体-靶腺轴、调节神经递质平衡以及促进神经营养因子合成与释放等多方面[7]。参葛补肾胶囊是于 2022 年 12 月获国家药品监督管理局批准上市的一款中药 1.1 类创新药,被列入国家“十三五”重大新药创制科技重大专项,由太子参总多糖、葛根素和淫羊藿总黄酮主要有效成分组成[8]。全方具有益气、养阴、补肾的功效。现代药理研究表明,其主要药效物质包括太子参多糖、淫羊藿总黄酮等。该药批准的临床适应证为轻中度抑郁症中医辨证属气阴两虚、肾气不足证,常见症状包括情绪低落、多思善虑、心悸胆怯、少寐多梦、食少倦怠等。前期研究证实其具有显著的抗抑郁活性,并能升高脑内 5-HT 和 NE 水平,但其对 DA 水平无显著影响[9]。进一步机制研究表明,其作用与上调 5-HT 合成限速酶色氨酸羟化酶 2 的表达密切相关[10]。

然而,参葛补肾胶囊升高单胺递质水平的作用是源于对神经递质系统的直接干预还是通过其他间接机制实现尚不清楚。为系统阐明此问题,本研究设计了一系列互补的药理学实验,不仅通过经典的阿扑吗啡和育亨宾模型评估了参葛补肾胶囊对 DA 和 NE 系统的直接作用,更进一步探究了其对单胺类神经递质关键降解酶脑单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A,MAO-A)的抑制能力[11]及其在细胞水平上对神经元的直接保护作用,从而为其抗抑郁作用提供更全面深入的多靶点机制阐释。

材料与方法

1 药物与试剂

参葛补肾胶囊(新疆华春生物药业股份有限公司,批号:SC20211201);盐酸育亨宾(上海试剂公司,批号:991105);阿扑吗啡(Sigma 公司,批号:83F-03581);阿米替林(湖南制药厂,批号:000812);美多巴(上海罗氏制药有限公司,批号:291002);吗氯贝胺(湖南制药厂,批号:001211);司立吉林、犬尿氨(Sigma 公司,批号分别为 141939、045981);血塞通注射液(昆明生物制药有限公司,批号:971104);谷氨酸、甘氨酸、RPMI Medium 1640(Gibco-BRL 公司,批号分别为 674482、841652、475169);乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)测定试剂盒(北京中生公司,批号:020604)。

2 实验动物

ICR 小鼠(18 ~ 22 g,雄性)用于行为学和毒性实验,由新疆医科大学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(新)2019-0003。昆明种(KM)小鼠(18 ~ 22 g,雄性)用于 MAO-A 实验;KM 孕鼠(孕期 16 ~ 19 d)用于皮层神经元原代培养。所有动物饲养于控制环境下[温度(22 ± 2) ℃,湿度(50 ± 10)%,12/12 h 光暗周期],自由进食与饮水。所有动物实验均经新疆华春生物药业股份有限公司动物伦理委

员会批准(批准号:IACUC-2021-03-15)。

3 主要仪器与设备

EthoVision XT 型小鼠行为观察系统(中国医学科学院药物研究所);BP211D 型电子天平(Sartorius 公司);TGL－20M 型高速低温离心机(长沙湘仪公司);F－7000 型荧光分光光度计(Hitachi 公司);HE－240 型 CO_2 培养箱(美国 Precision 公司);MIC－300 型倒置显微镜(美国 American Optical 公司)。

4 实验方法

4.1 对 DA 及 NE 系统功能的体内评价 阿扑吗啡诱导刻板行为实验:将 60 只 ICR 小鼠随机分为 5 组(n = 12),分别为空白对照组(等体积生理盐水)、阳性对照组(美多巴 200 mg·kg^{-1})以及参葛补肾胶囊低、中、高剂量组(200、400、800 mg·kg^{-1})。灌胃给药,qd,连续 7 d。末次给药后 30 min,皮下注射阿扑吗啡(16 mg·kg^{-1}),观察记录刻板行为(如嗅探、舔毛、啃咬等)出现的潜伏期和 20 min 内站立次数。

育亨宾毒性增强实验[12]:将 60 只 ICR 小鼠随机分为 5 组(n = 12),分别为空白对照组(等体积生理盐水)、阳性对照组(阿米替林 70 mg·kg^{-1})以及参葛补肾胶囊低、中、高剂量组(200、400、800 mg·kg^{-1})。灌胃给药,qd,连续 7 d。末次给药后 30 min,皮下注射育亨宾(48 mg·kg^{-1}),记录 24、48、72 h 内的死亡率。

体内实验剂量设置说明:参葛补肾胶囊 200、400、800 mg·kg^{-1}的体内给药剂量设计主要基于前期药效学预实验的结果以及常规的药理学剂量探索范围。该剂量范围旨在覆盖从潜在有效剂量到接近最大耐受剂量的区间,以便系统观察其对神经行为模型的量效关系,并确保实验在安全范围内进行。阳性对照药美多巴与阿米替林的剂量则参照相关经典文献及预实验确定[13－14],能够确保模型成功建立。

4.2 体外条件下对 MAO-A 活性的作用 采用体外荧光测定法检测药物对 MAO-A 活性的影响[15]。脱颈处死 KM 小鼠,迅速取全脑,制备脑线粒体粗酶液。在反应体系中加入粗酶液、底物犬尿氨、MAO-B 不可逆抑制剂司立吉林以及不同浓度的参葛补肾胶囊提取物或阳性药吗氯贝胺。37 ℃温孵 1 h 后终止反应,离心取上清,用荧光分光光度计测定生成的 8-羟基喹啉的荧光强度,计算 MAO-A 的相对活性和药物抑制率。蛋白浓度采用 Bradford 法测定。

实验在酶学水平确认参葛补肾胶囊对 MAO-A 的抑制作用。考虑到中药复方多成分、多靶点的作用特点,其最终引起脑内单胺递质水平升高通常是其抑制 MAO-A 活性、减少递质降解与其他途径协同作用的综合结果。因此,直接检测其在细胞或组织水平上对神经递质含量的影响,虽能提供更直接的证据,但并非证明 MAO 抑制路径必要且唯一的环节。结合前期已观察到的整体动物脑内 5-HT、NE 水平升高的结果[10],认为当前在功能酶学水平上获得的抑制 MAO-A 活性数据已能合理解释其减少单胺递质降解的潜在路径之一,更深入的细胞水平递质检测可作为未来机制研究的拓展方向。

体外 MAO-A 抑制实验浓度设置说明:实验中参葛补肾胶囊提取物选择的浓度依据预实验筛选结果确定,该浓度范围旨在探索其对 MAO-A 酶活性的抑制趋势,其中 4×10^{-4} g·mL^{-1}及更高浓度显示出统计学意义的抑制效果。阳性对照药吗氯贝胺的浓度参考了该标准抑制剂在同类酶学实验中的常用有效浓度[15]。

4.3 体外条件下对缺糖缺氧神经元的保护作用 采用原代培养的小鼠皮层神经元建立缺糖缺氧损伤模型以评估神经保护活性[16－17]。取孕鼠大脑皮质进行神经元原代培养,培养 8 ~ 10 d 后用于实验。实验分组:正常对照组、模型组、参葛补肾胶囊给药组、阳性药血塞通组。药物预孵育 24 h 后,进行缺糖缺氧处理,用无糖 Earle's 液替换正常培养液,置于 95% N_2 + 5% CO_2 密闭环境中 3 h。处理结束后继续培养 3 h,分别测定培养液和细胞冻融液中的 LDH 活性,计算 LDH 逸漏率,以此评价神经元损伤程度及药物的保护作用[18]。

体外神经保护实验浓度设置说明:神经保护实验中参葛补肾胶囊的浓度梯度是基于细胞毒性预实验和初步药效筛选设定。该宽范围设计旨在确定其发挥保护作用的起始有效浓度并观察其浓度依赖性,同时避免在培养体系中产生直接的细胞毒性。阳性药血塞通的浓度设置遵循相似的原则并参考相关研究文献[19]。

阳性药选择及剂量设置说明:基于其在临床前研究中公认的改善脑循环、抗缺血缺氧及神经保护功效,实验选取血塞通作为具有神经保护作用的阳性对照药,这与缺糖缺氧损伤模型在病理机制上具有相关性[20]。设置多个浓度旨在验证其在所用模型体系中的有效浓度范围,并与受试药参葛补肾胶囊的多浓度梯度设计相匹配,以便平行比较两者在相同实验条件下的量效趋势。

5 统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计量资料以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),若方差齐则用 LSD 法,方差不齐则用 Dunnett's T3 法。刻板行为数据若不符合正态分布,采用 Kruskal-Wallis 非参数检验。死亡率比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1 参葛补肾胶囊对 DA 及 NE 系统功能的影响

1.1 对阿扑吗啡致小鼠刻板行为的影响 结果如表 1 所示,与空白对照组相比,阳性药美多巴组能显著延长刻板行为出现的潜伏期并减少站立次数($P<0.05$),表明实验模型成功构建。而参葛补肾胶囊高、中、低 3 个剂量组在潜伏期和站立次数上与对照组相比均无显著性差异($P>0.05$),提示其对 DA 系统无直接激动或拮抗作用。

表 1 参葛补肾胶囊对阿扑吗啡致小鼠刻板行为的影响 $\bar{x} \pm s$, $n=12$

组别	剂量 /mg·kg^{-1}	潜伏期 /min	20 min 内站立次数
空白对照组	—	12.3 ± 3.2	38.5 ± 8.7
美多巴组	200	22.6 ± 4.1[a]	15.2 ± 5.3[a]
参葛补肾胶囊低剂量组	200	13.1 ± 2.8	36.8 ± 7.9
参葛补肾胶囊中剂量组	400	12.7 ± 3.5	37.2 ± 8.4
参葛补肾胶囊高剂量组	800	11.9 ± 3.8	39.1 ± 9.2

与空白对照组比较,a:$P<0.05$

1.2 对育亨宾致小鼠死亡的影响 结果如表 2 所示,阳性药阿米替林与育亨宾具有极显著的协同毒性,72 h 死亡率高达 66.67%($P<0.01$)。而参葛补肾胶囊各剂量组在 72 h 观察期内无死亡,死亡率均为 0%,与对照组相比(8.33%)无统计学差异,表明其不通过抑制 NE 再摄取增强 NE 能神经活性。

表 2 参葛补肾胶囊对育亨宾致小鼠死亡的影响 $n=12$

组别	剂量/mg·kg^{-1}	24 h 死亡率/%	48 h 死亡率/%	72 h 死亡率/%
空白对照组	—	0.00(0/12)	0.00(0/12)	8.33(1/12)
阿米替林组	70	41.67(5/12)[a]	58.33(7/12)[a]	66.67(8/12)[a]
参葛补肾胶囊低剂量组	200	0.00(0/12)	0.00(0/12)	0.00(0/12)
参葛补肾胶囊中剂量组	400	0.00(0/12)	0.00(0/12)	0.00(0/12)
参葛补肾胶囊高剂量组	800	0.00(0/12)	0.00(0/12)	0.00(0/12)

与空白对照组比较,a:$P<0.01$

2 体外条件下参葛补肾胶囊对 MAO-A 活性的抑制作用

结果如表 3 所示,阳性药吗氯贝胺(3×10^{-4} g·mL^{-1})对 MAO-A 具有强效抑制作用,抑制率达 31.23%($P<0.01$)。参葛补肾胶囊在 8×10^{-4} 和 4×10^{-4} g·mL^{-1} 浓度下,对 MAO-A 均表现出显著的抑制作用(抑制率分别为 19.85% 和 15.49%,$P<0.01$ 和 $P<0.05$),其最低有效浓度为 4×10^{-4} g·mL^{-1}。

表 3 体外条件下参葛补肾胶囊对 MAO-A 活性的影响 $\bar{x} \pm s$, $n=3$

组别	浓度 /$\times10^{-4}$ g·mL^{-1}	$\triangle f_{380\ nm}$	抑制率 /%
对照组	—	4.13 ± 0.07	—
吗氯贝胺组	3	2.84 ± 0.24	31.23[b]
参葛补肾胶囊高剂量组	8	3.31 ± 0.04	19.85[b]
参葛补肾胶囊中剂量组	4	3.89 ± 0.13	15.49[a]
参葛补肾胶囊低剂量组	2	4.27 ± 0.31	0.00

与对照组比较,a:$P<0.05$,b:$P<0.01$

3 参葛补肾胶囊对缺糖缺氧神经元的保护作用

形态学观察显示,缺糖缺氧处理后,神经元突触收缩,折光性变弱,损伤明显,其变化趋势与文献中该类模型的典型形态学特征相符[16,21]。实验定量检测的核心指标为 LDH 逸漏率,该指标能客观、定量地反映细胞膜完整性及损伤程度。因此,在结果呈现上聚焦于 LDH 逸漏率这一关键定量数据,以更精确地评估药物的保护效应。后续生化检测结果证实,模型组 LDH 逸漏率显著高于正常对照组。参葛补肾胶囊在 10×10^{-6} g·mL^{-1} 的较低浓度下即开始显示出保护作用,能显著降低 LDH 逸漏率,且随着浓度升高,保护作用增强,在 $1\ 000\times10^{-6}$ g·mL^{-1} 时效果极为显著,其保护率甚至接近正常水平,见表 4。

讨　论

本研究通过体内外互补的药理学实验,系统阐释了参葛补肾胶囊抗抑郁作用的多靶点机制。经典

表 4 参葛补肾胶囊对体外缺糖缺氧神经元 LDH 逸漏率的影响 $\bar{x} \pm s$, $n = 3$

组别	LDH 逸漏率/%	保护率/%
正常对照组	28.5 ± 3.2	—
模型组	65.8 ± 5.7[b]	—
参葛补肾胶囊组		
1×10^{-6} g·mL^{-1}	60.3 ± 4.9	14.7
10×10^{-6} g·mL^{-1}	52.6 ± 4.1[a]	35.4
100×10^{-6} g·mL^{-1}	45.2 ± 3.8[b]	55.2
$1\,000 \times 10^{-6}$ g·mL^{-1}	32.7 ± 3.5[b]	88.7
血塞通组		
10×10^{-6} g·mL^{-1}	58.9 ± 5.2	18.5
100×10^{-6} g·mL^{-1}	49.7 ± 4.3[a]	43.1
$1\,000 \times 10^{-6}$ g·mL^{-1}	38.4 ± 3.7[b]	73.3

与模型组比较，a：$P < 0.05$，b：$P < 0.01$

的神经递质系统功能实验取得了明确的阴性结果：参葛补肾胶囊既未干扰阿扑吗啡介导的 DA 通路功能，亦未增强育亨宾诱导的 NE 能系统过度兴奋。这一结果表明，其抗抑郁效应并非通过直接作用于 DA 或 NE 的再摄取转运体而实现，这与三环类抗抑郁药阿米替林等药物的经典作用机制存在显著区别[13]。该特性可能与其潜在的不良反应风险较低相关，例如：由 DA 系统过度激活引发的运动障碍或由 NE 能系统过度增强导致的心血管不良反应[14]。

MAO-A 抑制实验揭示了参葛补肾胶囊的关键作用机制之一：MAO-A 是中枢神经系统内催化 5-HT 和 NE 降解的关键酶[15]。本研究结果表明，参葛补肾胶囊在体外能够浓度依赖性地抑制 MAO-A 的活性。尽管其抑制效力弱于特异性 MAO-A 抑制剂吗氯贝胺，但此种中等程度的抑制作用，在长期给药过程中，理论上足以减缓脑内 5-HT 和 NE 的代谢清除速率，从而可能导致其突触间隙浓度净增加，这为前期研究中观察到的“升高脑内 5-HT 和 NE 水平”现象提供了合理的酶学解释。此外，MAO-A 的催化过程伴随活性氧等有害副产物的生成[21-22]。因此，抑制 MAO-A 活性不仅能够减少单胺递质的降解，还可能通过降低氧化应激水平而发挥神经保护作用，这与后续的发现相呼应。

尤为重要的是，神经保护实验揭示了参葛补肾胶囊超越经典单胺递质理论的作用维度。大量证据表明，抑郁症与海马等脑区的神经可塑性损伤、神经元萎缩及凋亡密切相关[16]。多种应激源作为抑郁症的重要诱因，可导致神经元损伤[17]。本研究发现，参葛补肾胶囊能直接保护皮层神经元免受缺糖缺氧诱导的损伤，显著降低 LDH 逸漏率，表明其具有稳定神经元细胞膜、减轻损伤的效应，这种保护作用可能通过多重途径实现。① 其活性成分通过拮抗谷氨酸兴奋性毒性、调控钙离子稳态或清除氧自由基等机制直接保护神经元；② 通过调节脑源性神经营养因子等神经营养因子的表达，间接增强神经元的存活与可塑性。类似机制亦见于其他具有抗抑郁潜能的天然产物研究中[23-24]。

值得注意的是，参葛补肾胶囊在极低浓度下即显现出显著的神经保护活性，且呈明确的浓度依赖性，这提示其活性成分具备高效的作用潜力。这一特性与其作为中药复方所具有的多成分、多靶点协同作用特点相符。近年研究亦表明，部分补肾类中药复方可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）功能、抑制神经炎症等多途径发挥抗抑郁作用[25]，见表 5。

表 5 参葛补肾胶囊多靶点抗抑郁机制与其他抗抑郁策略的比较

作用机制	参葛补肾胶囊	传统 SSRIs	MAO-A 抑制剂	典型中药复方
5-HT 再摄取抑制	无直接影响	强效	无	可变
NE 再摄取抑制	无直接影响	部分有	无	可变
MAO-A 活性抑制	中等强度	无	强效	部分有
神经保护作用	强效	弱	中等	部分有
多靶点协同	是	否	否	是

综上所述，参葛补肾胶囊的抗抑郁作用机制可归纳为一个多靶点协同模型。① 通过抑制 MAO-A 活性，减少 5-HT 和 NE 的降解，间接提升其生物利用度；② 通过直接的神经营养和保护作用，增强神经元对应激损伤的抵抗力，维护神经网络的结构与功能完整性。与此同时，避免了对 DA 和 NE 再摄取过程的直接干预。这种“减少降解”与“增强保护”相结合的独特策略，体现了中药复方在多环节、多系

统进行整合调节的治疗优势。

从中医药理论角度看,参葛补肾胶囊的组方契合了“肾藏精,精舍志”的传统理论。方中太子参益气健脾、葛根生津通络、淫羊藿补肾助阳,诸药合用,共奏补肾填精、解郁安神之功[20]。现代药理学研究证实,这些中药所含的活性成分如葛根素、淫羊藿苷等具有神经保护、抗氧化和调节神经递质等多种药理作用,是参葛补肾胶囊发挥多靶点抗抑郁作用的物质基础。

实验证实,参葛补肾胶囊未显示出对 DA 能和 NE 能系统的直接药理活性,其确切的抗抑郁作用源于多靶点的协同效应。① 抑制脑内 MAO-A 活性,减少单胺类神经递质的降解;② 对缺糖缺氧损伤的神经元具有直接且显著的保护作用。这种同时作用于神经递质代谢和神经元本身的双重机制,为参葛补肾胶囊作为一款现代中药创新药治疗抑郁症提供了坚实的科学依据,也展现了其在抑郁症治疗策略中独特的价值和潜力。

[参 考 文 献]

[1] 谢丽颖. 抑郁症诊断方法与相关干预研究综述[J]. 社会科学前沿, 2024, 13(1): 1-7.

[2] 朱紫青. 抑郁障碍诊疗关键[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2003: 89-149.

[3] 秦娟娟, 刘振华, 梁艳, 等. 5-羟色胺及其受体与抑郁症[J]. 国际药学研究杂志, 2012, 39(5): 409-413.

[4] 张陈平, 张翔. 抗抑郁药物的现状与新靶点的探索[J]. 药物化学, 2025, 13(2): 194-209.

[5] 黄良峰, 陈洋洋, 赵炳功, 等. 抑郁症的成因及其新药治疗研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(1): 180-185.

[6] 张海珊, 董惠娟, 扎克亚古丽·吾加买提, 等. 抗抑郁药参葛补肾胶囊的作用机制及临床应用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2026, 35(10): 1040-1045.

[7] 陈晶, 刘瑾春, 张鹏杰, 等. 维生素 B_{12}对抑郁大鼠行为学和脑单胺类神经递质及脑源性神经营养因子的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2025, 56(1): 206-214.

[8] 李成功, 胡时先, 任宾, 等. HPLC-一测多评法测定参葛补肾胶囊中总黄酮醇苷的含量[J]. 中国药物评价, 2024, 41(3): 198-203.

[9] KOCH S, PERRY KW, NELSON DL, *et al*. R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well As_5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus an *in vivo* microdialysis and receptor binding study[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27(6): 949-959.

[10] 万砚, 谢利娜, 王艺明. 抗抑郁剂对去卵巢抑郁模型大鼠色氨酸羟化酶 2 和血清素的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(5): 416-421.

[11] OSTADKARAMPOUR M, PUTNINS EE. Monoamine oxidase inhibitors: a review of their anti-inflammatory therapeutic potential and mechanisms of action[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 676239.

[12] 贾铷, 芦锰, 陈燕, 等. 解郁胶囊对药物所致抑郁模型小鼠的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(2): 278-281.

[13] 周燕, 武新安, 邓毅. 药物转运体与代谢酶间的协作关系对肠肝药物处置的影响[J]. 药学学报, 2020, 55(8): 1762-1767.

[14] 陈红. 长期高强度运动可能预防高血压还是可能诱发高血压?[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(6): 503-511.

[15] 代地林, 吴园, 包明威. 单胺氧化酶 A 介导的活性氧簇在心血管疾病中的作用[J]. 生物技术进展, 2023, 13(4): 542-546.

[16] 吴晨蕾, 王孟飞, 周荣易. 氧化应激在注意缺陷多动障碍发病机制中的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(2): 201-206.

[17] 龚胜兰, 富文俊, 黄彬青, 等. 抑郁症海马神经可塑性损伤机制探讨及丹栀逍遥散调控作用的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(3): 663-666.

[18] 郭沉. SST 中间神经元功能降低对抑郁症的影响[J]. 心理学进展, 2019(10): 1767-1777.

[19] 费慧芝, 王涵, 胡小娅, 等. 帕罗西汀抗抑郁作用涉及改善氧化应激状态、HPA 轴功能和海马脑源性神经营养因子表达[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(10): 1137-1142.

[20] ATES O, CAYLI SR, GURSES I, *et al*. Comparative neuroprotective effect of sodium channel blockers after experimental spinal cord injury[J]. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(7): 658-665.

[21] MA WN, LV L, GUO JG, *et al*. Effects of Xuesaitong on the pharmacokinetics of losartan: an *in vivo* UPLC-MS/MS study[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019: 8373476.

[22] BRUCKNER BA, AMMINI CV, OTAL MP, *et al*. Regulation of brain glucose transporters by glucose and oxygen deprivation[J]. *Metabolism*, 1999, 48(4): 422-431.

[23] 张薇, 李传玉, 张波. 氧化应激影响中枢谷氨酸神经递质系统诱发抑郁症[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(10): 1352-1361.

[24] 李会涛, 李剑男, 张桐, 等. 酸枣仁皂苷 A 对抑郁小鼠行为及突触可塑性相关蛋白的作用[J]. 现代食品科技, 2024, 40(2): 36-43.

[25] 袁莹, 齐艺彤, 林佳. 淫羊藿主要化学成分及其药理作用研究进展[J]. 生物医学, 2024, 14(4): 616-623.

编辑:毕晓帆/接受日期:2026-05-26