DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.032

补肾功效助力山茱萸抗抑郁的炮制增效作用研究

弓明珠[1],张月月[1],宋玲玲[1],巫晓慧[1],王君明[1,2,3],王彦嵋[1],纪丽婕[1],何庆文[1],张天柱[1]
(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;3.豫药全产业链研发河南省协同创新中心,河南 郑州 450046)

摘要:目的 观测补肾中药山茱萸生品与其酒制品抗抑郁作用及其机制的差异,评价补肾功效对山茱萸抗抑郁的炮制增效作用的助力。方法 采用经典的慢性不可预知温和应激(CUMS)小鼠抑郁模型,通过糖水偏爱、不动时间等常规行为测试指标评价山茱萸水提物的抗抑郁作用,进一步在中医"肾通于脑"理论的指导下通过对小鼠氧化/抗氧化相关指标的检测分析以初探其抗抑郁机制。结果 山茱萸生品及其酒制品的水提物(150 mg/kg)灌服35 d均能够显著改善CUMS诱导的小鼠糖水偏爱的降低及强迫游泳和悬尾的不动时间的延长($P<0.01$)等抑郁样行为,且山茱萸酒制品的作用显著优于生品($P<0.01$);山茱萸生品与其酒制品能显著改善CUMS诱导的海马、肾过高的脂质过氧化产物丙二醛、亚铁离子以及过低的总超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平($P<0.01$),而山茱萸生品对此远不及其酒制品($P<0.01$)。结论 补肾功效助力山茱萸酒制品比其生品具有更强的抗抑郁作用,其机制可能与增强肾与脑的抗氧化防御能力及抑制脂质过氧化损伤以提升"肾通于脑"有关。

关键词:山茱萸;酒制品;补肾功效;炮制增效;肾通于脑;抗氧化防御;补肾中药
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0176-05

Tonifying Kidney Efficacy Enhances Antidepressant Effect of Shanzhuyu (Corni Fructus) After Processing

GONG Mingzhu[1], ZHANG Yueyue[1], SONG Lingling[1], WU Xiaohui[1], WANG Junming[1,2,3], WANG Yanmei[1], JI Lijie[1], HE Qingwen[1], ZHANG Tianzhu[1]
(1. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China;
2. Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment & Chinese Medicine Development of Henan Province, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China;
3. Collaborative Innovation Center of Research and Development on The Whole Industry Chain of Yu - Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China)

Abstract: *Objective* To observe the differences in antidepressant effects and mechanisms between the crude and wine products of Shanzhuyu (Corni Fructus), evaluating the assistance of tonifying kidney efficacy in potentiating the antidepressant effect of Shanzhuyu (Corni Fructus) after processing. *Method* The commonly used classic chronic unpredictable mild stress (CUMS) mouse depression model was used to evaluate the antidepressant effect of water extract of Shanzhuyu (Corni Fructus) through routine behavioral testing indicators such as sugar water preference and immobility time. Further, under the guidance of the traditional Chinese medicine theory of "kidney connected to brain", the antidepressant mechanism was explored by detecting and analyzing oxidative/antioxidant related indicators in mice. *Result* The water extract of crude and wine products of Shanzhuyu (Corni Fructus) (150 mg/kg) administered orally for 35 days, significantly improved depression - like behaviors induced by CUMS in mice, such as reduced sugar water preference and prolonged forced swimming and tail suspension time ($P<0.01$), and the effect of Shanzhuyu (Corni Fructus) wine products was significantly better than that of crude products ($P<0.01$). Crude and wine products of Shanzhuyu (Corni Fructus) significantly improved the increase of CUMS - induced lipid peroxidation malondialdehyde and ferrous ions, as well as the decrease of total superoxide dismutase and glutathione peroxidase levels ($P<0.01$) in hippocampus and kidney, while crude products of Shanzhuyu (Corni Fructus) were far inferior to its wine products in this regard ($P<0.01$). *Conclusion* The tonifying kidney efficacy enhances the antidepressant effect of wine products of Shanzhuyu (Corni Fruc-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82374068);河南省自然科学基金青年基金项目(252300423825);中原科技创新领军人才项目(254200510005);河南省高校科技创新团队支持计划项目(26IRTSTHN020);河南省自然科学基金杰出青年科学基金项目(232300421012)
作者简介:弓明珠(1995-),女,河南郑州人,博士在读,研究方向:中药药性药效机理与安全性评价。
通讯作者:王君明(1980-),男,河南洛宁人,教授,博士后合作导师,博士,研究方向:中药药性药效机理与安全性评价研究。E-mail:mjw98_2010@163.com。

tus) compared to its crude products, and the mechanism may involved enhancing the antioxidant defense ability and inhibiting lipid peroxidation damage in the kidneys and brain to improve the theory of "kidney connected to brain".

Keywords: Shanzhuyu (Corni Fructus); wine product; tonifying kidney efficacy; enhancing effect after processing; kidney connected to brain; antioxidant defense; Chinese herbs of tonifying kidney

抑郁症作为一种发病率、复发率、致残率、病死率均高[1-3]的精神障碍类疾病,严重威胁着人类的生命和健康。近年来,在治则方面,抑郁症已从肝论治为主逐渐拓展到与从他脏论治特别是从肾论治[4-6]并存,而肾(主骨生髓)通于脑则是抑郁症从肾论治的重要理论基础[7]。山茱萸为山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果肉,始载于《神农本草经》并被列为上品[8],而酒萸肉为其临床常用的也是现行2020年版《中华人民共和国药典》中山茱萸唯一的炮制品,比生品具有更强的补肾功效。以补肾中药山茱萸生品或其炮制品酒萸肉作为重要组成的一些常用方(如左归降糖解郁方、六味地黄丸、滋水清肝饮)[9-11]能够有效用于抑郁症的防治。本研究采用常用的与人类抑郁症核心症状最接近的慢性不可预知温和应激(CUMS)[12-14]诱导的小鼠抑郁症模型,在中医"肾通于脑"理论指导下,围绕抗氧化防御,旨在首次探究补肾功效助力山茱萸的抗抑郁作用及其初步的机制,以期为促进山茱萸在防治抑郁症方面的科学合理应用提供临床前重要的实验支撑。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级昆明雄性小鼠50只,3~4周龄,体质量18~20 g,购自河南省实验动物中心,饲养于室温21 ℃~25 ℃,相对湿度50%~60%,所有小鼠均自由饮水饮食,保持安静并定期消毒。本实验动物实验经河南中医药大学实验动物伦理委员会审查批准,动物伦理审查批准编号(DWLL202212021)。

1.2 药品与试剂

山茱萸(安徽协和成药业饮片有限公司,产地河南南阳,批号21081303),经河南中医药大学药学院陈随清教授鉴定为山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的干燥块根;盐酸氟西汀(纯度≥98%,上海源叶生物科技有限公司,批号Y18S8C44099)。

考马斯亮蓝蛋白试剂盒、总超氧化物歧化酶(T-SOD)试剂盒、微量还原型谷胱甘肽(GSH)试剂盒、丙二醛(MDA)试剂盒、亚铁离子(Fe^{2+})试剂盒均购于南京建成生物工程研究所,批号分别为20240927、20230722、20240910、20240821、20240821。

1.3 仪器

JX-FSTPRP-48型全自动样品快速研磨仪(上海净信科技有限公司);KQ-500DV型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);TGL-16M型高速冷冻离心机(常州金坛良友仪器有限公司);Epoch酶标仪(美国伯腾仪器有限公司)。

2 方法

2.1 山茱萸酒制品的制备

山茱萸按如下方法进行酒制:取适量山茱萸,用黄酒拌匀,待酒被吸尽后,置蒸制容器内蒸制,用武火加热,至药物色变黑润,取出干燥。

2.2 酒制前后山茱萸水提物的制备

山茱萸生品及山茱萸酒制品经粉碎机粉碎,称取适量的药材粉末,加入10倍量的水煎煮1 h,经纱布过滤后收集滤液,将药材残渣再加入10倍量的水重复上述操作1次,合并2次滤液,浓缩至药液质量浓度2 g·mL^{-1},封瓶后放入冰箱备用。

2.3 动物分组、造模与给药

小鼠适应性饲养7 d后,将小鼠随机分为5组,即正常组、模型组、CUMS+山茱萸生品水提物(150 mg·kg^{-1})组、CUMS+山茱萸酒制品水提物(150 mg·kg^{-1})组、CUMS+盐酸氟西汀组(10 mg·kg^{-1}),每组10只。正常组小鼠不接受任何刺激,其余各组小鼠每天随机给予1种刺激,连续35 d,同种刺激不可连续出现,避免小鼠产生适应性。CUMS刺激因子包括:禁食(24 h)、(45±2) ℃热刺激(5 min)、超声(3 h)、水平摇晃(10 min)、潮湿垫料(24 h)、夹尾(1 min)、禁水(24 h)、(4±2) ℃冰水浴(5 min)。造模同时各给药组在刺激2 h后以20 mL·kg^{-1}体质量灌胃给药,正常组和模型组分别给予等体积的0.9%氯化钠溶液,时间为9:00—11:00,1次/d,连续35 d。

2.4 行为学检测

2.4.1 *蔗糖偏爱实验* 为了使小鼠适应蔗糖溶液,正式实验开始前对小鼠进行72 h适应性训练,每个小鼠笼子中放置两瓶1%蔗糖溶液24 h,然后,用一瓶纯净水替换一瓶1%糖水溶液24 h,接着,禁水禁食24 h。适应后,在下午5点进行蔗糖偏爱实验,将每只小鼠单独放置于1瓶装有纯净水和1%蔗糖溶液的笼中,24 h后,分别称量并记录含有1%蔗糖溶液和纯净水瓶子的重量,并使用以下公式计算糖水偏爱率:糖水偏爱率(%)=糖水消耗量(g)/[糖水消耗量(g)+纯净水消耗量(g)]×100%。

2.4.2 *强迫游泳实验* 将小鼠单独放置在装有15 cm深的水[温度为(24±2) ℃]透明玻璃塑料圆筒(高度:30 cm,直径:15 cm)中游泳15 min(预实验)。24 h后,在与预试验相同装置中进行5 min正式测试,由对实验分组全然不知且训练有素的观察员记录小鼠5 min内的不动时间。不动时间是指小鼠在水中漂浮而不挣扎,只做轻微的动作使其头部露出水面。

2.4.3 *悬尾实验* 用胶带在距离小鼠尾巴末端1 cm处进行固定,悬挂在离地面50 cm的支架上,并在安静的环境中进行6 min的测试。在6 min的测试过程中,每只小鼠在悬挂状态下适应2 min,并由对实验分组全然不知且训练有素的观察员记录后4 min的不动时间。不动时间是指小鼠被悬挂并保持完全静止状态或间歇性轻微摆动。

2.5 小鼠海马、肾组织样本的采集

行为学测试完毕后,处死小鼠,于冰台上迅速取出小鼠的海马、肾组织,存于-80 ℃超低温冰箱中用于后续的检测分析。

2.6 海马、肾组织蛋白含量的测定

取各组小鼠海马、肾组织,制成10%的组织匀浆液。用生理盐水将10%的海马、肾组织匀浆液稀释至1%。严格按照试剂盒说明书考马斯亮蓝法测定海马、肾中待测蛋白的含量,用

于后续计算。

2.7 多种试剂盒法检测海马、肾组织中SOD、GSH、MDA、Fe^{2+}的水平

取2.6项下1%的海马、肾组织匀浆液，严格按照试剂盒说明书羟胺法检测海马、肾组织匀浆液的吸光度，并按公式除以2.6项下所测海马、肾组织的蛋白含量，计算海马、肾组织中SOD水平；取10%的海马、肾组织匀浆液，严格按照试剂盒说明书硫代巴比妥酸（TBA）法检测海马、肾组织匀浆液，并按公式除以2.6项下所测海马、肾组织的蛋白含量，计算海马、肾组织中MDA水平；取10%的海马组织、肾匀浆液，严格按照试剂盒说明书比色法检测海马、肾组织匀浆液，并按公式除以2.6项下所测海马、肾组织的蛋白含量，计算海马、肾组织中GSH和Fe^{2+}水平。

2.8 统计分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析，计量数据以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析（One-way ANOVA），若方差齐性，采用最小显著性差异（LSD）法，若方差不齐性，采用Dunnett's $T3$检验，$P<0.05$表示具有统计学意义。此外，皮尔逊相关系数介于-1~1，其中$r>0$表示正相关，$r<0$表示负相关，且r越接近1提示相关程度越强。

3 结果

3.1 酒制前后山茱萸水提物对CUMS诱导的小鼠抑郁样行为学的影响

如表1所示，与正常组比较，模型组小鼠糖水偏爱率显著下降（$P<0.01$）、强迫游泳和悬尾实验的不动时间显著延长（均$P<0.01$），提示造模成功；连续35 d口服150 mg/kg山茱萸生品及其酒制品的水提物和10 mg/kg盐酸氟西汀均可显著逆转CUMS诱导的抑郁样小鼠糖水偏爱率的降低（$P<0.01$）、强迫游泳和悬尾实验的不动时间的延长（均$P<0.01$）；就对糖水偏爱率及强迫游泳和悬尾实验的不动时间而言，山茱萸生品水提物组与正常组、山茱萸酒制品水提物组和盐酸氟西汀组相比差异具有统计学意义（$P<0.01$），而山茱萸酒制品水提物组与正常组和盐酸氟西汀组相比差异无统计学意义（$P>0.05$），故山茱萸酒制品对CUMS诱导的抑郁样行为的改善效果显著优于其生品。上述结果表明酒制前后山茱萸水提物均改善了CUMS诱导的小鼠抑郁样行为，且山茱萸酒制品在抗抑郁效果方面显著优于其生品。

3.2 酒制前后山茱萸水提物对CUMS诱导的抑郁样小鼠海马、肾组织脂质过氧化水平的影响

如表2所示，与正常组比较，模型组小鼠海马、肾组织中的脂质过氧化产物MDA水平显著升高（$P<0.01$）；连续35 d口服150 mg/kg山茱萸生品及其酒制品的水提物和10 mg/kg盐酸氟西汀显著逆转CUMS诱导的抑郁样小鼠海马、肾中MDA水平的异常升高（$P<0.01$）；就对小鼠海马MDA水平而言，山茱萸生品水提物组与正常组、山茱萸酒制品水提物组和盐酸氟西汀组相比差异具有统计学意义（$P<0.01$），而山茱萸酒制品水提物组与正常组和盐酸氟西汀组相比差异无统计学意义（$P>0.05$）；就对小鼠肾MDA水平而言，山茱萸生品水提物组与正常组、山茱萸酒制品水提物组和盐酸氟西汀组相比差异具有统计学意义（$P<0.01$），盐酸氟西汀组与正常组和山茱萸酒制品相比差异有统计学意义（$P<0.05$），而山茱萸酒制品水提物组与正常组相比无统计学差异（$P>0.05$），故山茱萸酒制品在抑制肾脂质过氧化方面效果极显著优于其生品，也显著优于阳性药盐酸氟西汀。此外，经Pearson相关系数分析结果显示，肾MDA与海马MDA水平呈正相关（相关系数$r=0.976$，$P<0.01$）。上述结果表明，酒制前后山茱萸水提物的抗抑郁作用可能涉及抑制CUMS诱导的抑郁样小鼠肾与脑的脂质过氧化产物水平，且山茱萸酒制品在抑制脂质过氧化方面显著优于其生品。

3.3 酒制前后山茱萸水提物对CUMS诱导的抑郁小鼠海马、肾组织抗氧化SOD和GSH水平的影响

如表3和表4所示，与正常组比较，模型组小鼠海马、肾中的主要抗氧化指标SOD和GSH水平显著降低（$P<0.01$）。连续35 d口服150 mg/kg山茱萸生品及其酒制品的水提物和10 mg/kg盐酸氟西汀均显著逆转CUMS诱导的抑郁样小鼠海马、肾中SOD和GSH水平的异常升高（$P<0.01$）；就对小鼠海马SOD和GSH水平而言，山茱萸生品水提物组与正常组、山茱萸酒制品水提物组和盐酸氟西汀组相比差异具有统计学意义（对于SOD，$P<0.01$；对于GSH，$P<0.05$），而山茱萸酒制品水提物组与正常组和盐酸氟西汀组相比差异无统计学意义（$P>0.05$）；就对小鼠肾SOD和GSH水平而言，山茱萸生品水提物组与正常组、山茱萸酒制品水提物组相比差异具有统计学意义（$P<0.01$），盐酸氟西汀组与正常组和山茱萸酒制品相比差异有统计学意义（$P<0.05$），而山茱萸酒制品水提物组与正常组相比无统计学差异（$P>0.05$），故山茱萸酒制品在抗氧化方面效果极显著优于其生品，也显著优于阳性药盐酸氟西汀。此外，经Pearson相关系数分析结果显示，肾SOD和GSH与海马SOD和GSH水平呈正相关（对于SOD，相关系数$r=0.939$，$P<0.01$；对于GSH，$r=0.910$，$P<0.05$）。上述结果表明，酒制前后山茱萸水提物的抗抑郁作用可能涉及调节CUMS诱导的抑郁小鼠肾与脑的抗氧化相关指标，且山茱萸酒制品在抗氧化方面显著效果优于其生品。

表1 酒制前后山茱萸水提物对CUMS诱导的抑郁样小鼠行为学的影响（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	剂量/（mg·kg^{-1}）	糖水偏爱率/（%）	升高率/（%）	强迫游泳不动时间/（s）	下降率/（%）	悬尾不动时间/（s）	下降率/（%）
正常组	10	-	60.2±1.5	-	55.4±2.9	-	42.6±2.1	-
模型组	10	-	37.8±1.0[2)]	-	167.9±6.5[2)]	-	73.8±4.0[2)]	-
山茱萸生品水提物组	10	150	46.6±1.0[2,4)]	23.3	83.6±3.6[2,4)]	50.2	54.9±2.2[2,4)]	24.3
山茱萸酒制品水提物组	10	150	57.2±0.8[4,6)]	51.3	64.5±5.0[4,6)]	61.6	50.7±2.6[4,6)]	38.1
盐酸氟西汀组	10	10	57.5±1.6[4,6)]	52.1	59.2±7.6[4,6)]	64.7	47.2±2.5[4,6)]	37.6

注：2）与正常组相比，$P<0.01$；3）与模型组相比，$P<0.05$；4）与模型组相比，$P<0.01$；5）与CUMS+山茱萸生品水提物组相比，$P<0.05$；6）与CUMS+山茱萸生品水提物组相比，$P<0.01$。

表 2 酒制前后山茱萸水提物对 CUMS 诱导的抑郁小鼠海马、肾组织脂质过氧化产物水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/(mg·kg^{-1})	MDA(海马)/(nmol·mg^{-1}prot)	下降率/(%)	MDA(肾)/(nmol·mg^{-1}prot)	下降率/(%)
正常组	10	-	5.61±0.26	-	8.56±0.33	-
模型组	10	-	17.07±0.67$^{2)}$	-	21.69±1.08$^{2)}$	-
山茱萸生品水提物组	10	150	11.34±0.54$^{2,4)}$	33.6	12.80±0.43$^{2,4)}$	41.0
山茱萸酒制品水提物组	10	150	6.33±0.21$^{4,6)}$	62.9	8.85±0.20$^{4,6)}$	59.2
盐酸氟西汀组	10	10	6.13±0.25$^{4,6)}$	64.1	10.17±0.34$^{1,4,6,7)}$	53.1

注:1)与正常组相比,$P<0.05$;2)与正常组相比,$P<0.01$;4)与模型组相比,$P<0.01$;6)与 CUMS+山茱萸生品水提物组相比,$P<0.01$;7)与 CUMS+山茱萸酒制品水提物组相比,$P<0.05$。

表 3 酒制前后山茱萸水提物对 CUMS 诱导的抑郁小鼠海马、肾组织抗氧化指标 SOD 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/(mg·kg^{-1})	SOD(海马)/(U·mg^{-1}prot)	升高率/(%)	SOD(肾)/(U·mg^{-1}prot)	升高率/(%)
正常组	10	-	107.95±1.78	-	158.92±3.52	-
模型组	10	-	62.00±2.42$^{2)}$	-	105.74±4.56$^{2)}$	-
山茱萸生品水提物组	10	150	87.37±1.52$^{2,4)}$	40.9	122.59±5.42$^{2,4)}$	15.9
山茱萸酒制品水提物组	10	150	104.81±1.36$^{4,6)}$	69.0	151.27±4.34$^{4,6)}$	43.1
盐酸氟西汀组	10	10	103.52±2.68$^{4,6)}$	67.0	136.80±4.56$^{1,4,5,7)}$	29.4

注:1)与正常组相比,$P<0.05$;2)与正常组相比,$P<0.01$;4)与模型组相比,$P<0.01$;5)与 CUMS+山茱萸生品水提物组相比,$P<0.05$;6)与 CUMS+山茱萸生品水提物组相比,$P<0.01$;7)与 CUMS+山茱萸酒制品水提物组相比,$P<0.05$。

表 4 酒制前后山茱萸水提物对 CUMS 诱导的抑郁小鼠海马、肾组织抗氧化指标 GSH 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/(mg·kg^{-1})	GSH(海马)/(μmol·g^{-1}prot)	升高率/(%)	GSH(肾)/(μmol·g^{-1}prot)	升高率/(%)
正常组	10	-	108.82±2.48	-	64.83±5.37	-
模型组	10	-	42.96±2.15$^{2)}$	-	19.81±1.63$^{2)}$	-
山茱萸生品水提物组	10	150	98.00±1.65$^{2,4)}$	127.9	43.74±1.15$^{1,4)}$	120.8
山茱萸酒制品水提物组	10	150	105.52±2.46$^{4,5)}$	145.3	56.87±2.58$^{4,6)}$	187.1
盐酸氟西汀组	10	10	106.22±1.49$^{4,6)}$	147.0	45.48±4.69$^{1,4,7)}$	131.1

注:1)与正常组相比,$P<0.05$;2)与正常组相比,$P<0.01$;4)与模型组相比,$P<0.01$;6)与 CUMS+山茱萸生品水提物组相比,$P<0.01$;7)与 CUMS+山茱萸酒制品水提物组相比,$P<0.05$。

3.4 酒制前后山茱萸水提物对 CUMS 诱导的抑郁小鼠海马、肾组织 Fe^{2+} 水平的影响

如表 5 所示,与正常组比较,模型组小鼠海马、肾组织中的 Fe^{2+} 水平显著升高($P<0.01$)。连续 35 d 口服 150 mg/kg 山茱萸生品及其酒制品的水提物和 10 mg/kg 盐酸氟西汀均显著逆转 CUMS 诱导的抑郁样小鼠海马、肾中 Fe^{2+} 水平的异常升高($P<0.01$);就对小鼠海马 Fe^{2+} 水平而言,山茱萸生品水提物组与正常组、山茱萸酒制品水提物组和盐酸氟西汀组相比差异具有统计学意义($P<0.01$),而山茱萸酒制品水提物组与正常组和盐酸氟西汀相比差异无统计学意义($P>0.05$);就对小鼠肾 Fe^{2+} 水平而言,山茱萸生品水提物组与正常组、山茱萸酒制品水提物组相比差异具有统计学意义($P<0.01$),盐酸氟西汀组与正常组和山茱萸酒制品相比差异有统计学意义($P<0.01$),而经山茱萸酒制品水提物组与正常组相比差异无统计学意义($P>0.05$),故山茱萸酒制品在抑制 Fe^{2+} 过度生成方面效果极显著优于其生品和阳性药盐酸氟西汀。此外,经 Pearson 相关系数分析结果显示,肾 Fe^{2+} 与海马 Fe^{2+} 水平呈正相关(相关系数 $r=0.982$,$P<0.01$)。上述结果表明,酒制前后山茱萸水提物的抗抑郁作用可能涉及抑制 CUMS 诱导的抑郁小鼠肾与脑中 Fe^{2+} 过度生成,且山茱萸酒制品在抑制 Fe^{2+} 过度生成显著优于其生品。

表 5 酒制前后山茱萸水提物对 CUMS 诱导的抑郁小鼠海马、肾组织 Fe^{2+} 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/(mg·kg^{-1})	Fe^{2+}(海马)/(μmol·kg^{-1})	升高率/(%)	Fe^{2+}(肾)/(μmol·kg^{-1})	升高率/(%)
正常组	10	-	21.11±0.75	-	52.95±1.72	-
模型组	10	-	42.95±2.66$^{2)}$	-	141.06±5.17$^{2)}$	-
山茱萸生品水提物组	10	150	30.48±0.98$^{2,4)}$	29.1	83.34±5.30$^{2,4)}$	40.9
山茱萸酒制品水提物组	10	150	23.44±0.85$^{4,6)}$	45.4	57.55±1.27$^{4,6)}$	59.2
盐酸氟西汀组	10	10	24.19±0.70$^{4,6)}$	43.7	75.64±1.98$^{2,4,8)}$	46.4

注:2)与正常组相比,$P<0.01$;4)与模型组相比,$P<0.01$;6)与 CUMS+山茱萸生品水提物组相比,$P<0.01$;8)与 CUMS+山茱萸酒制品水提物组相比,$P<0.01$。

4 讨论

补肾中药山茱萸具有防治抑郁症的临床基础以及从肾论治的理论基础[9-11],然而,补肾功效是否对山茱萸的抗抑郁作用起到了助力以及其作用机制为何,迄今为止依然未知。本研究首次探究了补肾功效对山茱萸抗抑郁作用的助力,研究结果显示,补肾功效助力山茱萸酒制品比其生品具有更强的抗抑郁作用,其机制可能与增强肾与脑的抗氧化防御以提升“肾通于脑”有关。

CUMS 模型是目前国内外临床前研究最常用、最可靠、最经典的啮齿类动物抑郁模型,能够模拟人类抑郁症状[15-17]。兴趣减退、情绪低落和行动迟缓在临床上常被作为评判抑郁症的核心特征[18],其中,临床前常以蔗糖偏好降低作为评价动物的兴趣减退行为[19],强迫游泳和悬尾实验中的不动时间常作为评价抑郁类行为[20]。在本研究中,模型组小鼠糖水偏爱率的异常降低及强迫游泳和悬尾不动时间的异常延长,提示 CUMS 引发了小鼠的抑郁样行为,这与文献报道的结果一致或基本一致[21]。给予酒制前后山茱萸水提物均显著逆转了 CUMS 诱导的抑郁样行为,且山茱萸酒制品在抗抑郁效果方面显著优于其生品。这些结果表明补肾功效能够助力山茱萸酒制品比其生品具有更强的抗抑郁作用。

考虑到诸多研究表明抗抑郁药常通过抑制脂质过氧化水平和增加抗氧化酶水平,使抑郁患者氧化与抗氧化水平达到相对平衡,从而有效治疗抑郁症[22-24]。鉴于此,本研究从脂质过氧化和抗氧化两方面探讨了山茱萸的抗抑郁作用机制。结果显示,CUMS 引发小鼠海马、肾产生脂质过氧化损伤和氧化与抗氧化失调,表现在 MDA 水平异常升高及 SOD 和 GSH 异常降低,而给予酒制前后山茱萸水提物均显著逆转了 CUMS 诱导的抑郁样小鼠海马、肾中 MDA 水平的异常升高及 SOD 和 GSH 水平的异常降低。值得一提的是,山茱萸酒制品对 CUMS 诱导的小鼠海马中上述氧化相关指标异常水平改善作用均显著优于其生品,更需指出的是山茱萸酒制品对肾中上述氧化相关指标异常水平改善作用均极显著优于其生品,也显著优于阳性药盐酸氟西汀,提示补肾功效能明显提升山茱萸酒制品的抗氧化作用,从而更好地防治抑郁症。此外,大量研究表明铁死亡在氧化应激引发的抑郁症中发挥重要作用,而铁死亡是由 Fe^{2+} 积累和脂质过氧化引起的[25-27],鉴于此本研究进一步对 CUMS 诱导的小鼠海马、肾中 Fe^{2+} 进行检测,发现酒制前后山

茱萸水提物显著逆转了CUMS诱导的小鼠海马、肾组织中Fe^{2+}水平的异常升高，且山茱萸酒制品在抑制Fe^{2+}过度生成方面显著优于其生品。这些发现综合表明酒制前后山茱萸水提物抗抑郁机制可能与抑制肾与脑中脂质过氧化和Fe^{2+}过度生成及增强抗氧化防御有关，且山茱萸酒制品显著优于生品。

综上所述，本研究首次构建经典的CUMS抑郁小鼠病理模型为载体，以中医“肾通于脑”为理论指导，围绕抗氧化防御，证实了补肾功效助力山茱萸酒制品在抗抑郁作用方面显著优于其生品，其机制可能与增强肾与脑的抗氧化防御能力及抑制脂质过氧化损伤以提升“肾通于脑”有关。本研究不仅为从肾论治防治抑郁症提供新的视角，也更好助力开发安全有效抗抑郁药物，以期为抑郁症的防治和相应功能食品的开发提供新思路。

参考文献

[1] ZHANG Y F, WU J L, WANG Y Q, et al. Ventral striatal islands of Calleja neurons bidirectionally mediate depression – like behaviors in mice[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6887.

[2] SAMPOGNA G, TONI C, CATAPANO P, et al. New trends in personalized treatment of depression[J]. Curr Opin Psychiatry, 2024, 37(1): 3 – 8.

[3] MARWAHA S, PALMER E, SUPPES T, et al. Novel and emerging treatments for major depression[J]. Lancet, 2023, 401(10371): 141 – 153.

[4] 刘黎明，彭帅军，苏攀，等. 远志抗抑郁作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(5)：300 – 309.

[5] 刘慧慧，马丹，赵丹玉，等. 补肾填精方对抑郁样模型大鼠海马CaMKⅡ及CREB蛋白磷酸化水平的影响[J]. 时珍国医国药，2020，31(3)：575 – 579.

[6] 姚广大. 菟丝子中抗抑郁有效成分发现及其作用机制研究[D]. 银川：宁夏医科大学，2022.

[7] 马丽，黄世敬. 补肾固本法抗抑郁机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志，2016，43(6)：1323 – 1326.

[8] 杨菊花，李常学，郑璐瑶，等. 山茱萸山药水提物对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠免疫功能及其肠道微生物的影响[J]. 中药药理与临床，2024，40(11)：34 – 40.

[9] 曹珊珊，史磊磊，张雨涵，等. 滋水清肝饮对慢性束缚应激抑郁小鼠皮层ERK/CREB/BDNF通路及肠道菌群的影响[J]. 中草药，2024，55(2)：489 – 498.

[10] 杨蕙，刘检，唐林，等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠海马胰岛素抵抗的影响[J]. 中草药，2020，51(11)：3013 – 3020.

[11] 刘琦，石云琼，张丙汉，等. 解郁安神片联合六味地黄丸治疗老年抑郁症的疗效观察[J]. 国际精神病学杂志，2017，44(1)：85 – 87，101.

[12] ZHOU Z J, WANG Y L, SUN S Q, et al. Paeonia lactiflora Pall. Polysaccharide alleviates depression in CUMS mice by inhibiting the NLRP3/ASC/Caspase – 1 signaling pathway and affecting the composition of their intestinal flora[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 316: 116716.

[13] LI T, LI Y W, CHEN J H, et al. Hyperibone J exerts antidepressant effects by targeting ADK to inhibit microglial P2X7R/TLR4 – mediated neuroinflammation[J]. J Adv Res, 2025, 72: 571 – 589.

[14] MAO Q C, ZHANG H X, ZHANG Z, et al. Co – decoction of Lilii bulbus and Radix Rehmannia Recens and its key bioactive ingredient verbascoside inhibit neuroinflammation and intestinal permeability associated with chronic stress – induced depression *via* the gut microbiota – brain axis[J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155510.

[15] SHEN J L, HAO C Y, YUAN S W, et al. Acupuncture alleviates CUMS – induced depression – like behaviors of rats by regulating oxidative stress, neuroinflammation and ferroptosis[J]. Brain Res, 2024, 1826: 148715.

[16] LI B Z, YAN Y Q, ZHANG T G, et al. Quercetin reshapes gut microbiota homeostasis and modulates brain metabolic profile to regulate depression – like behaviors induced by CUMS in rats[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1362464.

[17] LI Y N, LI J N, YANG L X, et al. Ginsenoside Rb1 protects hippocampal neurons in depressed rats based on mitophagy – regulated astrocytic pyroptosis[J]. Phytomedicine, 2023, 121: 155083.

[18] 田萍，张薇，李开言，等. 地黄对慢性不可预知温和应激模型大鼠抑郁样行为及海马单胺类神经递质的影响[J]. 中国中药杂志，2022，47(17)：4691 – 4697.

[19] LU R R, ZHANG L, WANG H H, et al. Echinacoside exerts antidepressant – like effects through enhancing BDNF – CREB pathway and inhibiting neuroinflammation *via* regulating microglia M1/M2 polarization and JAK1/STAT3 pathway[J]. Front Pharmacol, 2023, 13: 993483.

[20] WANG M Y, WEI X, JIA Y G, et al. Quercetin alleviates chronic unpredictable mild stress – induced depression – like behavior by inhibiting NMDAR1 with α2δ – 1 in rats[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(4): e14724.

[21] TAO W W, RUAN J, WU R Y, et al. A natural carotenoid crocin exerts antidepressant action by promoting adult hippocampal neurogenesis through Wnt/β – catenin signaling[J]. J Adv Res, 2023, 43: 219 – 231.

[22] MAHMOODZADEH Y, MAHMOUDI J, GORGANI – FIRUZJAEE S, et al. Effects of N – acetylcysteine on noise exposure – induced oxidative stress and depressive – and anxiety – like behaviors in adult male mice[J]. Basic Clin Neurosci, 2021, 12(4): 499 – 510.

[23] JOSHI A, AKHTAR A, SAROJ P, et al. Antidepressant – like effect of sodium orthovanadate in a mouse model of chronic unpredictable mild stress[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 919: 174798.

[24] HOU X L, LIU H H, PING Y K, et al. CDDO – Im exerts antidepressant – like effects *via* the Nrf2/ARE pathway in a rat model of post – stroke depression[J]. Brain Res Bull, 2021, 173: 74 – 81.

[25] LI C, GE H L, HUANG J J, et al. Resveratrol alleviates depression – like behaviors by inhibiting ferroptosis *via* AKT/NRF2 pathway[J]. Brain Res Bull, 2025, 220: 111136.

[26] WANG X M, LI S S, YU J Y, et al. Saikosaponin B2 ameliorates depression – induced microglia activation by inhibiting ferroptosis – mediated neuroinflammation and ER stress[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 316: 116729.

[27] ZHU Q, HAN Y S, HE Y, et al. Quercetin inhibits neuronal Ferroptosis and promotes immune response by targeting lipid metabolism – related gene PTGS2 to alleviate breast cancer – related depression[J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155560.