

• 实验研究 •

DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2026.09.015

酸枣仁汤对慢性不可预知应激模型大鼠的抗抑郁样作用及机制研究

车金鑫¹, 姚钦钦¹, 屈媛媛², 冯楚文², 杨添淞^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学研究生院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

摘要: **目的** 探究酸枣仁汤对慢性不可预知性应激 (CUMS) 所致大鼠抑郁样行为的改善作用及其对 AKT/GSK3 β /Nrf2/HO-1 通路的调控机制。 **方法** 采用 CUMS 法建立大鼠抑郁模型, 随机分为对照组、模型组、氟西汀组 (0.003 6 g·kg⁻¹)、酸枣仁汤低剂量组 (2.5 g·kg⁻¹) 和酸枣仁汤高剂量组 (10 g·kg⁻¹), 每组 12 只。给药组于造模同时每日灌胃给药 1 次。通过糖水偏好、旷场实验及体质量变化评价抑郁样行为; ELISA 法检测海马组织 5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 及血清去甲肾上腺素 (NE)、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平; HE 染色、尼氏染色及透射电镜观察海马神经元病理与超微结构; RT-qPCR 和 Western blot 检测海马 AKT、GSK3 β 、Nrf2、HO-1 mRNA 及蛋白表达。 **结果** 与对照组相比, 模型组大鼠体质量增长、糖水偏好率及旷场评分显著下降 ($P < 0.01$), 海马组织 5-HT、DA 及血清 NE 降低, ACTH 升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 海马神经元排列紊乱、尼氏小体减少, 同时存在超微结构损伤; 海马组织 AKT、GSK3 β 、Nrf2、HO-1 的 mRNA 与蛋白表达水平均显著下调 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 酸枣仁汤高剂量组及氟西汀组体质量增长幅度、糖水偏好率及旷场运动评分显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 海马组织 5-HT、DA 含量及血清 NE 水平亦显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 血清 ACTH 水平则显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 海马神经元损伤明显改善; 海马组织 AKT、GSK3 β 、Nrf2、HO-1 在 mRNA 与蛋白层面的表达水平均明显上调 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。 **结论** 酸枣仁汤可有效改善 CUMS 诱导的大鼠抑郁样行为, 其机制可能与调控海马组织 AKT/GSK3 β /Nrf2/HO-1 信号通路、减轻神经元损伤密切相关。

关键词: 酸枣仁汤; 抑郁症; 慢性不可预知性应激; AKT/GSK3 β /Nrf2/HO-1 信号通路; 海马神经元

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2026)09-1073-08

Antidepressant-like effects and mechanism of Suanzaoren Decoction on chronic unpredictable stress model rats

CHE Jinxin¹, YAO Qinqin¹, QU Yuanyuan², FENG Chuwen², YANG Tiansong^{2*}

(1. Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: **Objective** To investigate the ameliorative effects of Suanzaoren Decoction (SZRD) on depressive-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress (CUMS) in rats and its regulatory mechanism on the AKT/GSK3 β /Nrf2/HO-1 signaling pathway. **Methods** A rat depression model was established using the CUMS method, and the rats were randomly divided into the control group, the model group, the fluoxetine group (0.003 6 g·kg⁻¹), the low-dose SZRD group (2.5 g·kg⁻¹), and the high-dose SZRD group (10 g·kg⁻¹), with 12 rats in each group. The drug-administered groups received intragastric administration once daily simultaneously with model establishment. Depressive-like behaviors were evaluated using the sucrose preference test, open field

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (LH2024H050)

作者简介: 车金鑫 (2002—), 男, 硕士研究生, 主要从事针药结合治疗神经系统疾病的基础和临床研究

* 通信作者: 杨添淞, 女, 主任医师, 博士研究生导师, 电子信箱-Yangtiansong2006@163.com

test, and body weight changes. The levels of hippocampal 5-hydroxytryptamine (5-HT) and dopamine (DA), as well as serum norepinephrine (NE) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) were measured by ELISA. Hippocampal neuron pathology and ultrastructure were observed using HE staining, Nissl staining, and transmission electron microscopy. The mRNA and protein expression levels of protein kinase b (AKT), glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3 β), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), and heme oxygenase-1 (HO-1) in the hippocampus were detected by RT-qPCR and Western blot. **Results** Compared with the control group, the model group showed a significant decrease in body weight gain, sucrose preference rate, and open field scores (all $P<0.01$), and the levels of hippocampal 5-HT and DA, and serum NE were significantly decreased, while serum ACTH level was increased in the model group ($P<0.05$, $P<0.01$); Moreover, the model group exhibited disordered arrangement of hippocampal neurons, reduced Nissl bodies, and ultrastructural damage; And the mRNA and protein expression levels of AKT, GSK3 β , Nrf2, and HO-1 in the hippocampus were significantly down-regulated (all $P<0.01$). Compared with the model group, the high-dose SZRD group and the fluoxetine group showed significantly increased body weight gain, sucrose preference rate, and open field scores ($P<0.05$, $P<0.01$); The hippocampal 5-HT and DA levels and serum NE level were significantly elevated ($P<0.05$, $P<0.01$); Serum ACTH level was significantly decreased ($P<0.05$, $P<0.01$); Hippocampal neuronal damage was markedly improved; And mRNA and protein expression levels of AKT, GSK3 β , Nrf2, and HO-1 in the hippocampus were significantly up-regulated ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion** Suanzaoren decoction can effectively improve CUMS-induced depression-like behaviors in rats, and its mechanism may be closely related to upregulating the AKT/GSK3 β /Nrf2/HO-1 signaling pathway in the hippocampus and alleviating neuronal damage.

Keywords: Suanzaoren Decoction; depression; chronic unpredictable mild stress; protein kinase b/glycogen synthase kinase-3 beta/ nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway; hippocampal neurons

抑郁症是一种综合性心理疾病,常伴有认知缺陷、持续性消极情绪及生理功能损害等症状,严重限制患者从事主要生活活动的能力^[1]。截至2017年,全球抑郁症患者已超过3亿,预计到2030年,重性抑郁障碍将成为全球首位致残原因^[2]。中医学虽无“抑郁症”之病名,但根据其临床表现,可归属于“郁证”“脏躁”“不寐”等范畴。中医理论认为,抑郁症的核心病机在于情志不舒、气机郁滞,其病位主要在肝,涉及心、脾、肾等脏腑^[3]。肝主疏泄,调畅气机与情志活动,若肝失疏泄,则气机不畅,郁而化火,上扰心神,出现烦躁、失眠、多梦等症;气郁日久,耗伤阴血,心神失养,则见悲伤欲哭、神疲乏力、兴趣减退等表现^[4-5]。因此,疏肝解郁、养血安神、清热除烦是抑郁症的重要治法。

酸枣仁汤源自汉代张仲景所著《金匱要略》,由酸枣仁、知母、茯苓、川芎、甘草五味药组成,具有养血安神、清热除烦之功效,临床广泛应用于失眠、焦虑、抑郁等情志疾病的治疗^[6]。现代药理研究^[7]表明,酸枣仁汤可调节中枢神经递质水平、抑制神经炎症反应、改善神经细胞损伤,但其具体的抗抑郁机制尚未被系统阐明。

近年来,越来越多的证据表明抑郁症的发病与

信号通路异常调控密切相关。其中,蛋白激酶B/糖原合成酶激酶-3 β (protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 beta, AKT/GSK3 β) 信号通路是调控细胞存活、增殖及氧化应激的关键通路,其异常调控与抑郁症密切相关。核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1) 信号通路是重要的抗氧化防御系统,其功能紊乱也会加剧神经细胞损伤,参与抑郁样行为的发生发展。同时,已有研究^[8]证实,AKT/GSK3 β 与Nrf2/HO-1信号通路存在密切交叉调控关系,可协同参与神经细胞的氧化应激防御及存活调控,这为探索抑郁症发病新机制及寻找潜在治疗靶点提供了重要研究方向。目前二者在酸枣仁汤抗抑郁中的协同机制尚未见系统报道。基于此,本研究以大鼠抑郁样模型为对象,聚焦AKT/GSK3 β /Nrf2/HO-1信号通路,探讨酸枣仁汤改善抑郁样行为的潜在分子机制。

1 材料

1.1 实验动物

健康雄性SD大鼠,体质量(220 $\pm$ 20)g,6~7周龄,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供,生产许可证编号:SCXK(黑)2024-004。所有大鼠饲

养于受控环境条件下(温度20~22℃,相对湿度30%~40%),自由摄食、饮水。本研究获得黑龙江中医药大学动物伦理委员会批准(批准号:2025120507)。

1.2 药物与主要试剂

酸枣仁汤由炒酸枣仁20 g,茯苓10 g,川芎10 g,知母10 g,甘草5 g五味中药组成,方药剂量出自张仲景《金匱要略》。本研究所用汤剂凭处方购自本校附属第一医院药房,经黑龙江中医药大学中药资源教研室鉴定,所有饮片均符合药用标准。

氟西汀(A87180,美国Sigma公司);5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) ELISA试剂盒(H104-1-1、H170-1-1、H096-1-2、H097-1-1,南京建成生物工程研究所有限公司);尼氏染色液(C0117,上海碧云天生物技术有限公司);磷酸化AKT(phosphorylated AKT, p-AKT)、磷酸化GSK3 β (phosphorylated GSK3 β , p-GSK3 β)、Nrf2、HO-1抗体(ab81283、ab75814、ab62352、ab13243,英国Abcam公司)。

1.3 主要仪器

Hitachi H-7500透射电子显微镜(日本日立公司);SMZ-171体视显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司);ABI StepOnePlus实时荧光定量PCR仪(美国Thermo Fisher公司);Azure 600多功能分子成像系统(美国Azure公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模及干预

大鼠适应性饲养1周后,随机分为以下5组($n=12$):对照组、模型组、氟西汀组、酸枣仁汤低剂量组、酸枣仁汤高剂量组。参照既往已发表方案[9]并稍作修改,建立慢性不可预知应激大鼠模型(chronic unpredictable mild stress, CUMS):在为期28 d的造模过程中,除对照组外,采用随机排列的方法施加11种应激因素对大鼠予以不同的刺激,包括通宵闪光照明、8 h超声噪声、12 h潮湿垫料、12 h禁水、24 h禁食、4 h笼具倾斜、1 min夹尾、5 min冷水游泳(4℃)、2 h身体束缚、8 h刺激性气味暴露以及通宵光照。每日随机给予1~2种刺激且连续3 d内不安排同一种应激源,使大鼠无法预知刺激的

发生,从而避免产生适应性。每种应激刺激实验均在远离大鼠饲养笼的独立实验室中进行,大鼠接受应激处理后置入清洁笼具并送回饲养设施。从造模当日开始至行为学测试结束,于每日应激前30 min灌胃给予酸枣仁汤和氟西汀。按常规方法,将所有药物按适当比例混合,捣碎,加水浸泡40 min,煎煮2次,合并两次滤液,用纱布过滤。使用旋转蒸发仪将滤液浓缩,冷冻干燥制备冻干粉;用含0.5%羧甲基纤维素钠(carboxymethyl cellulose sodium, CMC-Na)水溶液为分散介质,配制为相应浓度混悬液。酸枣仁汤临床人用剂量为55 g·d⁻¹,根据大鼠与人体表面积换算算法,大鼠临床等效剂量为:55×0.018×5≈5 g·kg⁻¹·d⁻¹。据此,酸枣仁汤低、高剂量分别为2.5、10 g·kg⁻¹,对应临床等效剂量的0.5倍和2倍^[10]。氟西汀成人临床用量为20~60 mg,大鼠等效剂量换算为0.04×0.018×5≈0.003 6 g·kg⁻¹。对照组和模型组大鼠给予等体积0.5% CMC-Na溶液。

2.2 行为学测试

所有行为学测试在安静和黑暗环境下进行,由对分组情况不知情的同一观察者完成所有行为学检测。在实验结束时,于干预前(第0天)及末次应激暴露后12 h(第28天)进行体质量测量、蔗糖偏好实验和旷场实验。

体质量变化用于评估大鼠的营养状态,分别于第0天和第28天称量大鼠体质量,计算与基线相比的体质量增长量。

糖水偏好实验参照既往研究评估大鼠的快感缺乏样行为^[11]:测试期间每只大鼠单笼饲养,首先进行适应阶段:每只大鼠同时给予1瓶1%蔗糖水和1瓶纯水,持续24 h;适应期结束后,大鼠禁水24 h,随后进入测试阶段:每只大鼠给予1瓶1%蔗糖水和1瓶纯水。测试期间大鼠自由饮水3 h。通过容器饮用前后重量差计算纯水和蔗糖溶液的摄入量。蔗糖偏好(%)=蔗糖消耗量(mL)/[水消耗量(mL)+蔗糖消耗量(mL)]×100%。

旷场实验参照既往研究检测大鼠的自发活动能力^[12]:实验开始前,将大鼠带入测试室适应1 h。实验装置为一圆形敞箱(高40 cm,直径100 cm),底面等分为25个面积相等的小方格。将摄像机架设于敞箱正上方2 m处。测试开始时,将大鼠轻轻置于敞箱中央,自由活动5 min,采用小动物行为记录分析系统记录5 min内的水平运动评分(3只或4只爪

子进入同一方格计1分)和垂直运动评分(大鼠前肢同时离地计1分)。每次测试后,使用75%乙醇清洁敞箱以消除气味线索的影响。

2.3 组织样本采集

行为学检测全部结束后,各组大鼠深麻醉(1%戊巴比妥钠,每0.4 mL·100 g⁻¹,腹腔注射)后经腹主动脉采集血液。所取全血于室温静置30 min,离心分离获得血清,分装后置于-80℃冰箱冷冻保存,用于后续检测。同时,每组随机选取6只大鼠,经动脉灌注4%多聚甲醛固定全脑,于4℃保存,用于石蜡包埋。其余大鼠在相同麻醉条件下断头处死,冰上快速剥离海马组织,置于预冷的生理盐水中洗净残留血液,液氮速冻后转至-80℃保存,用于后续Western blot、RT-qPCR和ELISA等实验检测。

2.4 神经递质水平检测

行为学测试结束后,采用ELISA法检测海马组织中5-HT、DA以及血清NE、ACTH的含量。取上述冻存血清于冰上融化,按说明书操作检测血清NE和ACTH含量。同时,取适量冻存的海马组织放入2 mL离心管中,加入PBS缓冲液进行匀浆,匀浆经离心后取上清液,严格按照试剂盒说明书检测上清液中5-HT和DA含量。

2.5 HE染色

将大鼠海马组织置于4%组织细胞固定液中固定24 h,常规脱水、浸蜡、包埋,制备4 μm厚度的切

片。石蜡切片经脱蜡后,进行HE染色,随后将切片依次置于无水乙醇、正丁醇和二甲苯中处理,最后用中性树胶封片。采用全景数字切片显微扫描系统采集并分析显微图像。

2.6 尼氏染色

大鼠海马组织石蜡切片脱蜡复水后,尼氏染色液染色8 min,95%乙醇脱水2 min,重复脱水1次,再用二甲苯透明5 min,再次重复透明后以中性树胶封片,采用全景数字切片显微扫描系统采集图像^[13]。

2.7 海马超微结构观察

将海马组织切成1 mm³的小块,立即置于2.5%戊二醛固定2 h。用PBS洗涤后,1%四氧化锇-PBS溶液孵育1 h,乙醇脱水,1%醋酸铀染色对比,EPON树脂包埋。Leica EM-UC 6制备超薄切片,醋酸铀和碱性柠檬酸铅染色,在透射电子显微镜下观察。

2.8 RT-qPCR检测

使用Trizol试剂,按照制造商说明书从海马组织中提取总RNA。使用逆转录试剂盒(含gDNA Eraser)将RNA逆转录为cDNA。反应在ABI StepOnePlus实时荧光定量PCR仪上进行,扩增程序如下:95℃ 30 s,95℃ 5 s,60℃ 60 s,共进行40个循环^[10]。以GAPDH为内参,采用2^{-ΔΔCt}法计算目的基因的相对表达量。引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	上游引物 (5'~3')	下游引物 (5'~3')	产物长度/bp
AKT	TAGCCATTGTGAAGGAGGGC	CCTGAGGCCGTTCTTGTA	139
GSK3β	CAATCGCACTGTGTAGCCGTCTC	GGTGTGTCTCGCCCATTTGGTAG	201
Nrf2	TGACAATGGGTTTTTCGGCCTACG	GGAGAGGATGCTGTGTGAAGGAATC	172
HO-1	AGAGGCTAAGACCGCCTTCC	AGCGGTGTGTGTGTGGATGAAC	118
GAPDH	GAGTCAACGGATTGTGTCGT	GACAAGCTTCCCGTTCTCAG	142

2.9 Western blot检测

取冷冻海马组织,加入含PMSF的裂解缓冲液并制备组织匀浆。匀浆液经离心,收集上清。测定蛋白浓度后,蛋白样品经10% SDS-PAGE分离,转印至PVDF膜。封闭完成后,将膜与相应一抗于4℃条件下孵育过夜,其中目的蛋白的一抗稀释比例为1:2 000,内参GAPDH为1:10 000。洗涤后,再加入HRP标记的二抗(稀释比1:10 000),室温孵育30 min。最后,采用超敏ECL化学发光试剂盒进行

显影,并通过Image J软件对条带进行灰度值分析。

2.10 统计学方法

采用GraphPad Prism 8.0.2统计软件进行数据分析,结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间比较采用非配对t检验,多组间比较采用单因素方差分析。统计学显著性设定为P<0.05。

3 结果

3.1 酸枣仁汤对CUMS大鼠一般状况的影响

对照组活动自如、反应灵敏、摄食饮水正常、

被毛光滑有光泽;模型组出现明显的抑郁样体征,表现为摄食饮水减少、自主活动下降、对外界刺激反应迟钝、被毛蓬松粗糙且缺乏光泽,并伴有弓背姿态;酸枣仁汤低剂量组的毛发状况及活动水平仅有轻度改善,部分个体仍可见被毛蓬乱和行为活动减少;而酸枣仁汤高剂量组及氟西汀组

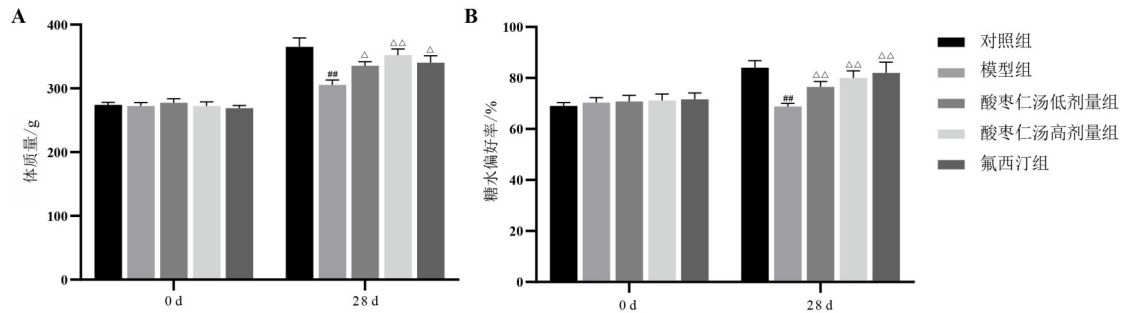
的整体状况则显著改善,表现为自主活动增加、摄食饮水趋于正常、被毛逐渐恢复光滑。

3.2 酸枣仁汤对CUMS大鼠抑郁样行为的影响

见图1、见图2。

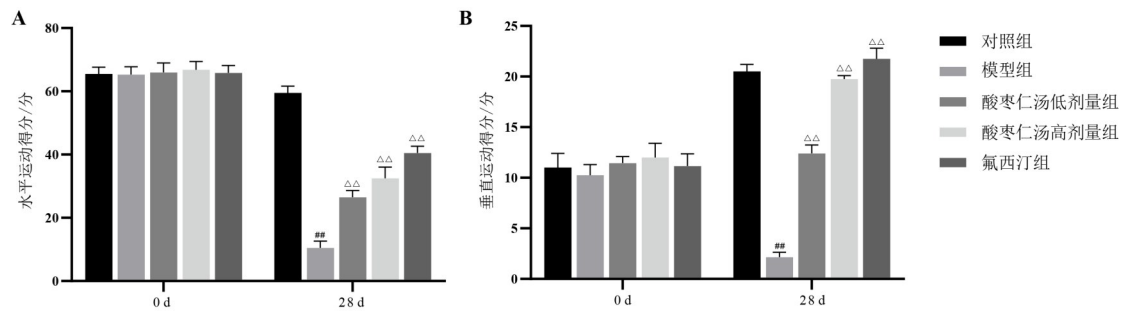
3.3 酸枣仁汤对CUMS大鼠神经递质水平的影响

见图3。



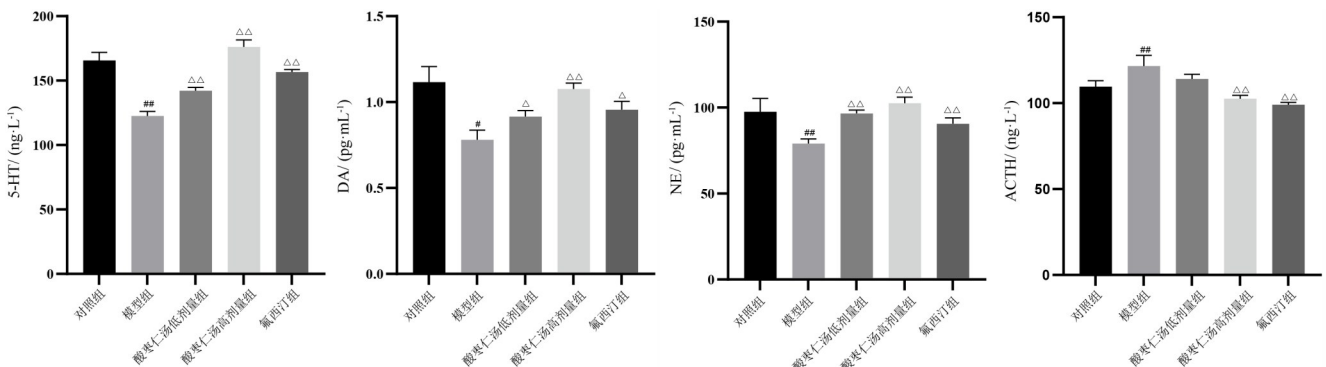
注:与对照组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

图1 酸枣仁汤对CUMS大鼠体质量及糖水摄入的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)



注:与对照组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,△△ $P < 0.01$

图2 酸枣仁汤对CUMS大鼠水平/垂直运动评分的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)



注:与对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;与模型组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

图3 各组海马5-HT、DA及血清NE、ACTH水平的测定结果($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

3.4 酸枣仁汤对CUMS大鼠海马病理改变的影响

HE染色观察显示,对照组大鼠海马CA1区的神经元排列规则形态正常、核仁染色清晰。模型组的海马神经元出现显著损伤,表现为细胞排列紊乱、间隙增宽、结构松散,细胞数量减少;可见细胞核固缩、深染,伴随明显的变性与坏死现象。经酸枣

仁汤和氟西汀干预后,大鼠海马神经元数量明显回升,细胞排列规则、分布均匀,细胞核固缩、溶解、碎裂等现象显著减轻。见图4。

3.5 酸枣仁汤对CUMS海马神经元的影响

尼氏染色观察显示,对照组大鼠海马区神经元形态规整、大小均一,胞质内含有大量尼氏小体。

模型组大鼠海马区神经元排列疏松紊乱，细胞肿胀，染色变浅，胞质内尼氏小体数量减少。与模型组相比，酸枣仁汤组及氟西汀组海马神经元排列更为密集，紫蓝色加深，尼氏小体增多，其中以高剂量组变化最为明显。见图5。

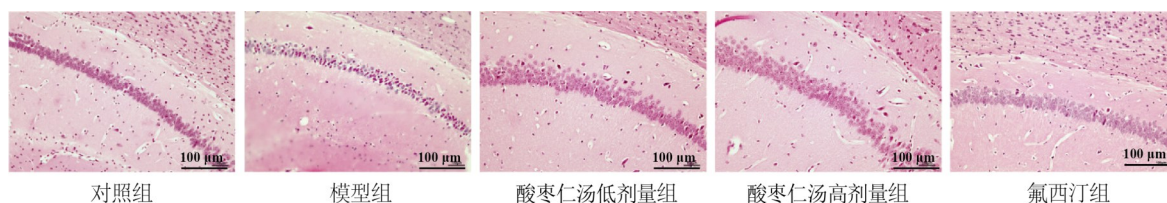


图4 各组海马CA1区病理形态 (HE染色, ×200)

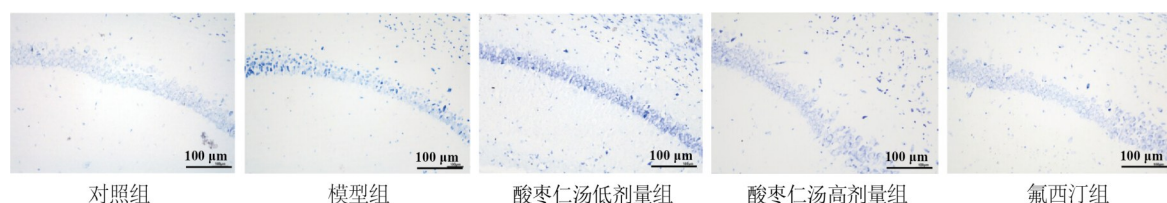


图5 各组海马CA1区神经元形态 (尼氏染色, ×200)

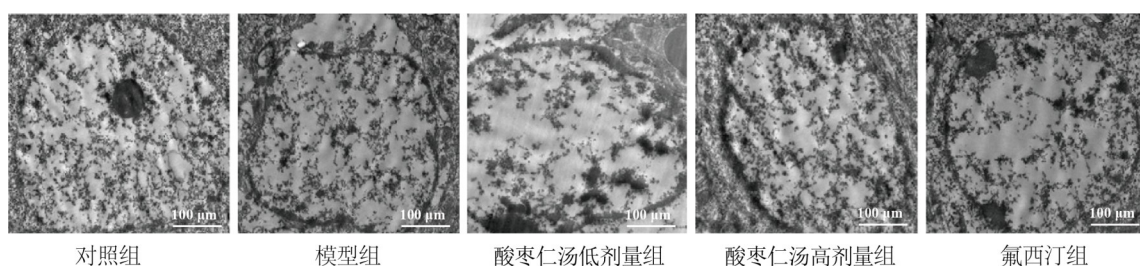


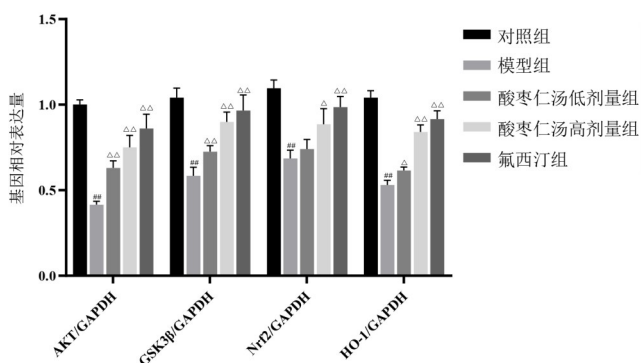
图6 各组海马区细胞核超微结构特征 (×20 000)

3.7 酸枣仁汤对CUMS大鼠海马组织目标通路相关基因表达的影响

见图7。

3.8 酸枣仁汤对CUMS大鼠海马组织目标通路相关蛋白表达的影响

见图8。



注：与对照组比较，## $P < 0.01$ ；与模型组比较， $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta\Delta P < 0.01$

图7 各组海马组织目标通路相关基因的水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

3.6 酸枣仁汤对CUMS大鼠海马体超微结构的影响

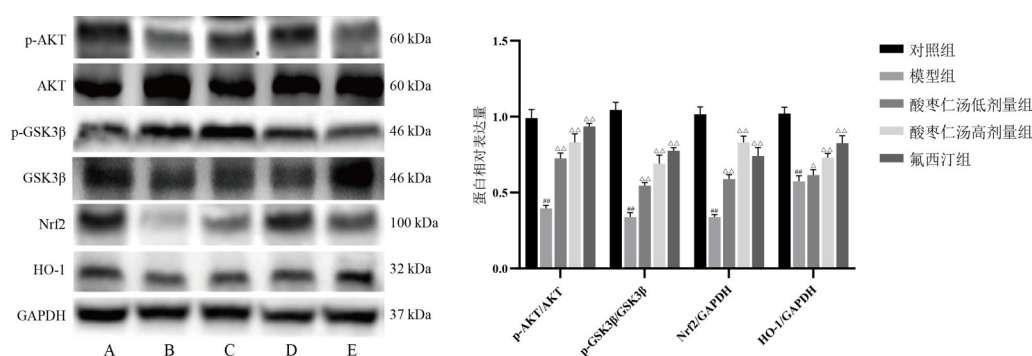
对照组的神经元呈现完整形态，核内染色质均匀分布；模型组则可见细胞核固缩、核膜结构破坏等典型改变。与模型组相比，酸枣仁汤能够减轻脑组织超微结构的损伤。见图6。

4 讨论

本研究以CUMS诱导的大鼠抑郁样模型为研究对象，从行为学、神经递质、病理形态及AKT/GSK3 β /Nr2/HO-1信号通路等多个层面，系统探讨酸枣仁汤的抗抑郁效应及潜在分子机制。

CUMS模型通过随机施加多种不可预知应激刺激，模拟人类抑郁症的病理生理过程。该模型可诱导大鼠出现快感缺乏、自发活动减少、体质量增长迟缓等典型抑郁样行为，与临床抑郁症患者核心症状高度相似^[14]。本研究行为学结果显示，模型大鼠出现典型的抑郁样行为，经酸枣仁汤干预后上述指标显著改善；其中高剂量组与氟西汀组效果相当，低剂量组改善作用较弱，提示酸枣仁汤的抗抑郁作用具有剂量依赖性，这与既往关于酸枣仁汤改善CUMS大鼠抑郁样行为的研究一致^[15]。

单胺假说认为，5-HT、DA、NE等单胺类神经递质功能低下是抑郁症发病的重要生化机制^[16]；



注: A. 对照组; B. 模型组; C. 酸枣仁汤低剂量组; D. 酸枣仁汤高剂量组; E. 氟西汀组。与对照组比较, $## P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

图8 酸枣仁汤对大鼠海马组织目标通路相关蛋白表达的影响

ACTH异常升高则与HPA轴功能亢进密切相关,可加重抑郁样行为^[17]。神经递质检测表明,酸枣仁汤高剂量组可显著逆转模型大鼠海马5-HT、DA及血清NE的降低,同时抑制ACTH的升高,提示其可调节单胺类神经递质紊乱并抑制HPA轴功能亢进。此外,海马是参与情绪调节、学习记忆的关键脑区^[18]。本研究病理学观察显示,酸枣仁汤可剂量依赖性改善海马CA1区神经元排列紊乱、核固缩、尼氏体减少及超微结构损伤,提示其具有保护神经元结构完整性的作用。该结果与现代药理研究中酸枣仁汤可减轻神经细胞损伤、抑制神经细胞凋亡的结论一致^[19]。

从中医学角度分析,抑郁症可归属于“郁证”“脏躁”等范畴,其核心病机为肝郁气滞,进而导致心神失养、阴血亏虚。酸枣仁汤正是针对这一病机而设。全方以养血为本、安神为用、疏调为助,共奏养血安神、清热除烦之功。本研究中,酸枣仁汤能够有效改善模型大鼠的快感缺失、活动减少及体重增长迟缓,这些行为学变化在中医理论中可对应为“肝气郁结则情志不舒、疏泄失职则活动减少、气血生化不足则体重增长缓慢”。而5-HT、DA、NE等神经递质的提升,则可理解为中药复方“调和气、濡养脑窍”的现代生物学基础。

本研究发现模型组大鼠海马组织中AKT、GSK3β、Nrf2、HO-1的mRNA及蛋白表达均显著下调,提示CUMS可抑制该通路活化。经酸枣仁汤干预后,上述指标均显著上调,且高剂量组效果更优。AKT/GSK3β信号通路是调控细胞存活与凋亡的关键通路,其下游Nrf2/HO-1通路是机体核心抗氧化防御系统^[20]。AKT激活后可磷酸化并抑制GSK3β活

性,进而减少神经细胞凋亡;GSK3β受抑制后又可促进Nrf2核转位,上调HO-1等抗氧化酶的表达,减轻氧化应激损伤^[21]。本研究结果表明,酸枣仁汤可能通过激活AKT/GSK3β/Nrf2/HO-1信号通路,发挥神经保护及抗抑郁作用。值得注意的是,这一分子机制与中医“养血安神”理论存在内在呼应:中医认为“血为神之物质基础”,养血可安神;现代研究中AKT通路是细胞存活、能量代谢的关键调控通路,其激活可促进神经元存活——二者或可理解为中医“养血”与西医“促存活”在不同话语体系下的同一实质。

综上所述,酸枣仁汤可有效改善CUMS诱导的大鼠抑郁样行为,同时改善神经递质紊乱、神经元病理损伤和超微结构破坏,其机制可能与激活海马组织AKT/GSK3β/Nrf2/HO-1信号通路有关。研究结果有望为酸枣仁汤的临床抗抑郁应用提供新的实验依据,也为抑郁症的中医药治疗提供新的思路和靶点。

参考文献:

- [1] 张梦迪,张雨薇,仲丽丽,等.基于Wnt1和GSK-3β探究金郁欢对抑郁模型小鼠的抗抑郁机制研究[J].陕西中医,2025,46(5):579-584.
- [2] RICHARDSON E, PATTERSON R, MELTZER-BRODY S, et al. Transformative therapies for depression: Postpartum depression, major depressive disorder, and treatment-resistant depression[J]. Annual Review of Medicine, 2025, 76(1):81-93.
- [3] 孙燕,张雯.蔡定芳以“病证辨治”治疗抑郁症经验[J].上海中医药杂志,2021,55(3):8-11.
- [4] 胡超群,赵瑞珍,杨松,等.基于“虚气流滞”理论从“郁、滞、虚”辨治焦虑抑郁共病[J].湖北中医药大学学报,

- 2025,27(5):54-57.
- [5] 钟巍. 从脏腑辨证论治不寐经验初探[J]. 北京中医药, 2021,40(7):744-746.
- [6] 刘鑫,游秋云,王平,等. 酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠肝脏线粒体能量代谢及其机制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(16):53-58.
- [7] LONG Q, LI T, ZHU Q, et al. SuanZaoRen decoction alleviates neuronal loss, synaptic damage and ferroptosis of AD via activating DJ-1/Nrf2 signaling pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024,323:117679.
- [8] DENG X, WU Q, LIU Y. Eucommia ulmoides Oliv. leaves flavonoids attenuate methylglyoxal-induced endothelial cell apoptosis in vitro and in vivo by upregulating AKT-Nrf2 signaling and downregulating oxidative stress[J]. Food Science & Nutrition, 2024,12(10):7938-7953.
- [9] LI J, WU X, YAN S, et al. Understanding the antidepressant mechanisms of acupuncture: Targeting hippocampal neuroinflammation, oxidative stress, neuroplasticity, and apoptosis in CUMS rats[J]. Molecular Neurobiology, 2025,62(4):4221-4236.
- [10] 张浩,孙田昊泽,张策,等. 酸枣仁汤对抑郁模型大鼠海马 DKK-1 与 β -catenin、GSK-3 β 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(4):536-539.
- [11] 马瑞,古力巴克然木·阿布拉,张义,等. 二甲双胍对大鼠抑郁样行为的作用及机制研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2021,29(10):634-639.
- [12] 李玉波,于眉,李君玲,等. 方剂反证在构建病证结合动物模型中的作用——以逍遥散反证抑郁症肝郁脾虚证为例[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(23):44-50.
- [13] 李倩,张烨君,李燃,等. 麦冬皂苷 D 改善阿尔茨海默病模型大鼠认知功能的机制研究[J]. 局解手术学杂志, 2022,31(12):1046-1051.
- [14] FAN X, SUN W, LI Y, et al. Honokiol improves depression-like behaviors in rats by HIF-1 α - VEGF signaling pathway activation [J]. Frontiers in Pharmacology, 2022,13:968124.
- [15] 冯建宇,王文华,汪允文,等. 酸枣仁汤调控 SP1/SK1/S1PR1 信号通路改善抑郁模型大鼠海马神经炎症和突触可塑性的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(21):1-10.
- [16] ZHAO T, LIU T, WANG L, et al. Dysfunction of neurotransmitter metabolism is associated with the severity of depression in first-diagnosed, drug-naïve depressed patients [J]. Journal of Affective Disorders, 2024, 349: 332-341.
- [17] TIAN S, LIU M, YANG C, et al. The impact of ACTH levels on neurotransmitters and antioxidants in patients with major depressive disorder: A novel investigation[J]. Journal of Affective Disorders, 2024,365:587-596.
- [18] ZHANG J, SHEN S, SHEN Z, et al. Role of mitochondria-associated membranes in the hippocampus in the pathogenesis of depression [J]. Journal of Affective Disorders, 2024,361:637-650.
- [19] 杨恣旻,刘鑫,游秋云,等. 酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠中枢下丘脑线粒体损伤及细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(16):47-52.
- [20] INFERRERA F, TRANCHIDA N, FUSCO R, et al. Neuro-nutritional enhancement of antioxidant defense system through Nrf2/HO1/NQO1 axis in fibromyalgia[J]. Neurochemistry International, 2025,190:106057.
- [21] CAO Q, ZOU L, FAN Z, et al. Ozone causes depressive-like response through PI3K/Akt/GSK3 β pathway modulating synaptic plasticity in young rats[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2022,246:114171.