

述 评

引用:张辉,王来法,王雪琴,等. 知母及其活性成分抗抑郁作用机制研究进展[J]. 现代中医药,2023,43(6):1-7.

知母及其活性成分抗抑郁作用 机制研究进展*

张辉¹ 王来法¹ 王雪琴² 邓玲² 崔艳慧^{1**}

(1. 长沙医学院 神经变性病基础与临床湖南省普通高等学校重点实验室,湖南 长沙 410000;

2. 长沙医学院 湖南省新型药物制剂研究与开发重点实验室,湖南 长沙 410000)

摘要:抑郁症发病机制复杂,目前抗抑郁药物可以有效缓解症状,但不能根治,而且长期使用可能会出现一些副作用和依赖性。传统中药知母用于抑郁症的治疗由来已久。随着研究的深入,知母的活性成分知母总皂苷、知母皂苷 B-II、知母皂苷 B-III、菝葜皂苷元、薯蓣皂苷元、知母宁以及知母皂苷 B-III 等陆续被鉴定和开发。知母的作用具有多靶点、多通路的特点,涉及了抗神经炎症、抗氧化应激、调节神经递质功能等机制,在抑郁症的治疗中展现出良好的潜力。结合文献,对知母及其活性成分抗抑郁作用机制的研究进展作以综述,以期研究者深入探究知母抗抑郁作用机制提供参考。

关键词:知母;活性成分;抗抑郁;作用机制;研究进展

中图分类号:R285.5 文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2023)06-0001-07

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2023.06.001

Research Progress on the Antidepressant Mechanism of Zhimu and Its Active Ingredients

ZHANG Hui¹ WANG Laifa¹ WANG Xueqin² DENG Ling² CUI Yanhui¹

(1. Key Laboratory of Neurodegenerative Disease Fundamentals and Clinical Practice in Hunan Province, Changsha Medical College, Changsha 410000, China; 2. Hunan Provincial Key Laboratory of New Drug Formulation Research and Development, Changsha Medical College, Changsha 410000, China)

Abstract: The pathogenesis of depression is complex. Currently, antidepressants can effectively alleviate symptoms. But it cannot be eradicated, and long-term use may lead to some side effects and dependence. The traditional Chinese medicine Zhimu has been used for the treatment of depression for a long time. With the deepening of research, the active components of Zhimu, including total saponins of Zhimu, saponins B-II, saponins B-III, saponins from Zhimu, diosgenins, saponins from Zhimu, and saponins B-III from Zhimu have been identified and developed. The role of Zhimu has the characteristics of multiple targets and pathways, involving mechanisms such as anti neuroinflammation, antioxidant stress, and regulation of neurotransmitter function, demonstrating good potential in the treatment of depression. The article will provide a review of the research progress on the antidepressant mechanisms of Zhimu and its active ingredients, in order to provide reference for researchers to further explore the antidepressant effects of Zhimu.

Key words: Zhimu; Active ingredients; Anti depression; Mechanism of action; Research progress

* 基金项目:湖南省教育厅科研基金项目(22C0673);湖南省自然科学基金项目(2023JJ30092,2021JJ40644);长沙医学院 2022 年第一批 ESI 学科建设专项课题(2022CYY013)

** 通讯作者:崔艳慧,助理研究员。E-mail:cuiyanhui@csu.edu.cn

抑郁症是一种情绪障碍,给社会和个人带来了巨大的负担。迄今为止,抑郁症的发病机制仍未完全阐明。目前研究认为,多种因素参与了抑郁症的发生发展,包括神经递质机制、损伤定位机制、炎性细胞因子机制以及基因多态性机制^[1]。抑郁症的特点是发病率高、死亡率高、致残率高,典型症状包括情绪低落、思维迟钝、意志活动丧失和认知障碍^[2]。尤其是近些年,随着新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)在全球范围的流行,严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 型(SARS-COV-2)所导致的焦虑、抑郁、睡眠紊乱和易于疲劳等神经系统症状,已经引起人们的广泛关注^[3]。有临床研究显示,有 55% 的 COVID-19 患者出现了不同程度的神经系统疾病,其中 30% 为抑郁症^[4]。一方面,除了呼吸细胞之外, SARS-COV-2 也可以通过血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体攻击中枢神经系统细胞,引发神经炎症反应^[5],提示 COVID-19 抑郁可能是 SARS-COV-2 直接感染所致。另一方面,对于 COVID-19 确诊者和密切接触者而言,社交隔离增大了该人群发生抑郁的风险^[6]。根据 COVID-19 的发病机制和当前抑郁症最新研究进展, COVID-19 抑郁与一般性抑郁具有共同的发病机制^[7]。当前,主流的合成抗抑郁药例如 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂和三环类药物等仍存在较多的局限性,包括需长时间服用、起效慢、副作用大、易复发等^[8]。

近年来,多种中药成分被证实具有抗抑郁活性,因其具有低毒性、多靶点的优势,已经引起众多研究人员的关注。中药知母是百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎,具有清热泄火、滋阴润燥等功效,据《神农本草经》所述,知母“主消渴热中,除邪气肢体浮肿,下水,补不足,益气。”^[9]现代医学研究证实,知母在抗抑郁中具有较好的疗效。国内外研究人员已发现知母含有丰富的活性成分,包括皂苷类、黄酮类、生物碱、多糖类和氨基酸类等化合物,在抑郁、焦虑、帕金森病和阿尔兹海默病(alzheimer's disease, AD)等神经系统疾病治疗中发挥了重要作用^[10]。本文对近些年知母在抗抑郁方面的研究进展进行综述,

以探究各成分缓解抑郁的机制及靶点。

1 百合知母汤

百合知母汤由百合和知母组成,含有新芒果苷、芒果苷、王百合苷 A、王百合苷 I、天麻皂苷 B II、天麻皂苷 E、天麻皂苷 A III 等多种活性成分,具有改善心血管活性、调节内分泌、降血糖和抗抑郁等多种生理活性^[11-12]。百合知母汤最早记载于中国名医张仲景的《金匱要略》,是治疗百合病的传统方剂。百合病患者表现出与抑郁症患者非常相似的症状,包括精神恍惚和精神不稳定、肢体运动障碍、食欲不振和感觉障碍^[13]。Zhong M 等^[14]研究认为,百合知母汤中抗抑郁的主要活性成分包含知母皂苷 B- II 和知母皂苷 B- III。在国内,百合知母汤已被用于缓解患者的抑郁、焦虑和压力等情绪障碍^[15-16]。然而,关于百合知母汤抗抑郁的机制,目前仍所知甚少。

李子雯等^[17]在孤养配合慢性不可预见性温和刺激(chronic mild unpredictable stress, CUMS)诱导的大鼠抑郁模型中的研究发现,百合知母汤可通过激活色氨酸羟化酶 1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)促进 5-HT 的表达,并通过下调 5-HT 转运蛋白(serotonin transporter, SERT)抑制 5-HT 的再摄取,增加中枢中 5-HT 含量,表明百合知母汤抗抑郁的机制与调节 5-HT 的功能有关。袁丽等^[18]研究发现,百合知母汤可以上调钙调蛋白(calmodulin, CaM)通路关键分子如 CaM、CaM 激酶 II 和环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)反应元件结合蛋白的表达,保护抑郁大鼠海马神经元,发挥抗抑郁的作用。除了 CaM 通路之外,细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)^[19]和 cAMP 信号通路^[20]也参与了百合知母汤抗抑郁的分子机制。百合知母汤成分非常复杂,其抗抑郁的机制具有多途径、多靶点的特征。然而,当前研究大多仍只限于某个靶点或某条通路。刘职瑞等^[21]通过代谢组学方法分析发现,百合知母汤可以使抑郁大鼠血清中多个差异代谢物恢复正常水平,主要涉及脂肪酸酰胺代谢、苯丙氨酸代谢、甘氨酸代谢和脂质代谢,提示百合知母汤抗抑郁的机制可能与相关代谢通路有关。王博龙等^[22]利用网络药理学方法预

测和筛选了百合知母汤抗抑郁的作用靶点,研究结果表明,百合知母汤可通过作用于神经、激素等相关的靶点及通路,发挥抗抑郁作用。将多种实验技术与生物信息学方法相结合,将有助于全面揭示百合知母汤通过多通路、多靶点抗抑郁的作用机制,为百合知母汤在临床抗抑郁中的应用提供更多的理论依据。

2 知母皂苷

皂苷类化合物是知母的主要活性成分,含量可达 6%,种类多样,已报道的皂苷类成分有 40 余种,包括有知母皂苷 A I ~ A IV、知母皂苷 B I ~ B VI、知母皂苷 C I、知母皂苷 C 2、知母皂苷 D 等^[23]。根据苷元不同,可分为薯蓣皂苷元、菝葜皂苷元、马尔可皂苷元、新莰脱皂苷元等^[24]。

2.1 知母总皂苷 知母总皂苷 (total timosaponin, TT) 是从知母中提取的皂苷类活性物质,约占总成分的 6%,TT 具有缓解抑郁症状、改善认知行为、抗糖尿病、抗癌等多种生理活性。任利翔等^[25]最初通过强迫游泳实验 (forced swim test, FST) 和悬尾实验 (tail suspension test, TST) 证实,TT 具有抗抑郁作用,同时可提高育亨宾给药后 4 h 的小鼠死亡率,并且显著增加 5-羟色胺酸诱导小鼠的甩头次数,提示 TT 抗抑郁可能与增强去甲肾上腺素能及 5-HT 能神经系统有关。此外,作者在 PC12 细胞中的研究发现,TT 可明显改善皮质酮诱导的 PC12 细胞形态,提示抑制皮质酮诱导的细胞损伤也可能是 TT 抗抑郁的作用机制^[26]。龚林等^[27]在血管性抑郁小鼠模型中的研究表明,TT 可以明显增加运动得分和垂直运动得分,缩短小鼠悬尾和游泳不动时间,TT 可以有效改善脑组织病变,对神经细胞也具有明显的保护作用,生化结果显示,TT 可以显著抑制小鼠模型脑组织中炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 的表达,提示抑制神经炎症也与 TT 抗抑郁的作用有关。

2.2 知母皂苷 B-Ⅱ 知母皂苷 B-Ⅱ (timosaponin B-Ⅱ, TB-Ⅱ) 是知母的主要成分之一,约占知母总皂苷提取物的 50%。TB-Ⅱ 具有广泛的药理活性,包括抗痴呆、抗血小板聚集、抗炎、抗氧化应激、抗纤维化等作用^[28]。在大脑中动脉短暂性闭塞诱导的大鼠血管性痴呆模型中,TB-Ⅱ 可以通过抑制炎

症发挥神经保护的作用^[29]。Zhao X 等^[30]在东莰萜碱诱导的 AD 小鼠模型中研究发现,TB-Ⅱ 可以有效抑制小鼠大脑皮层和海马区的乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性,并缓解氧化应激损伤,对 AD 小鼠学习记忆等认知行为具有明显的改善作用。目前,关于 TB-Ⅱ 在抗抑郁中的研究还较少,最早见于 2010 年的报道。路明珠等^[31]通过 TST、FST 等行为学实验研究发现,不同剂量的 TB-Ⅱ (100 mg · kg⁻¹、150 mg · kg⁻¹) 均具有显著的抗抑郁效果,高剂量 TB-Ⅱ (150 mg · kg⁻¹) 可增加 5-HT 至甩头作用及多巴胺 (dopamine, DA) 至小鼠死亡作用。提示 TB-Ⅱ 抗抑郁作用可能与脑内 5-HT 和 DA 神经系统作用有关。然而,TB-Ⅱ 分子量 (920 Da) 较高,具有许多氢键供体和受体,导致其口服利用率较低,而且在体内易于代谢,限制了其在神经系统疾病中的应用。为此,Chen WY 等^[32]制备了一种携带 TB-Ⅱ 的温度和离子双响应水凝胶,可通过鼻腔经嗅觉神经通路递送 TB-Ⅱ 至脑组织发挥作用,与对照组相比,TB-Ⅱ 对脑组织的靶向性显著提高,治疗后 AD 小鼠空间记忆和自主行为得到了明显改善。相信随着材料科学及靶向递送技术的进步,TB-Ⅱ 在抗抑郁中的研究及应用,将会有进一步的发展。

2.3 知母皂苷 B-Ⅲ 知母皂苷 B-Ⅲ (timosaponin B-Ⅲ, TB-Ⅲ) 是从知母中分离得到的甾体皂苷,具有抗炎、抗血小板聚集和抗抑郁和抗肿瘤等多种生物活性。Jiang WX 等^[33]通过旷场实验 (open field test, OFT)、TST 和 FST 等行为学实验证实,TB-Ⅲ 及其衍生物 M1 和 M3 均表现出较好的抗抑郁活性。Zhang XL 等^[34]进一步探讨了 TB-Ⅲ 的抗抑郁的作用机制,作者采用妊娠期注射地塞米松磷酸钠建立了产后抑郁 (postpartum depression, PPD) 小鼠模型,结果显示,与对照组比较,TB-Ⅲ 干预显著降低 FST 和 TST 的静止时间,并显著降低了血清和海马组织中细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 水平,显著提高海马组织中脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF)、胰高血糖素合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、谷氨酸受体亚基 1 (GluR1)、突触后密度蛋白 95 (PSD95) 和突触蛋白 I (synapsin I) 的表达水平,提示 TB-Ⅲ 在

PPD 中表现出抗抑郁作用,这种作用可能是通过调节炎症因子、BDNF 信号通路和突触可塑性相关蛋白介导。

2.4 菝葜皂苷元 菝葜皂苷元(Sarsasapogenin)在多种神经系统疾病中发挥了抗炎、保护神经和增强记忆等作用^[35]。Zhang YM 等^[36]在糖尿病引起的阿尔茨海默样脑病中的研究表明,菝葜皂苷元激活 PPAR γ /BACE1 信号通路和 PPAR γ /AKT/GSK-3 β 信号通路,保护神经系统,提高糖尿病大鼠的学习记忆能力。早期有文献报道,菝葜皂苷元可以通过提高乙酰胆碱受体的密度,改善老年大鼠和神经退行性疾病大鼠的学习记忆能力^[37]。Feng B 等^[38]构建了嗅球切除(olfactory bulbectomy, OB)大鼠抑郁模型,研究发现,菝葜皂苷元可以逆转 OB 诱导的抑郁样行为,改善胆碱能系统功能障碍。此外,菝葜皂苷元激活 $\alpha 7$ -和 $\alpha 4$ -烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)的表达,提高 AChE 的活性,提示菝葜皂苷元可能是通过胆碱能信号通路发挥抗抑郁的作用。此外,菝葜皂苷元也可提高去甲肾上腺素和血清素水平,抑制抑郁小鼠脑组织中单胺氧化酶的活性,改善小鼠抑郁样行为,提示菝葜皂苷元的抗抑郁活性与中枢单胺能神经递质系统有关^[39]。

2.5 薯蓣皂苷元 薯蓣皂苷元(diosgenin)是一种天然甾体皂苷,具有抗神经炎症、抗氧化应激、抗凋亡等生物活性,对多发性硬化、脊髓损伤、神经痛、中风和血栓具有神经保护作用^[40]。目前,关于薯蓣皂苷元在抗抑郁中的研究较少。据文献报道,薯蓣皂苷元对乳腺癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、鳞状细胞癌和肝细胞癌等具有抗癌活性^[41]。有研究显示,癌症患者患抑郁的风险是正常人的 2~3 倍,可导致癌症患者预后不佳等^[42]。因此,需要寻求新的干预措施,在抑制肿瘤的同时缓解抑郁症状。Hina Khan 等^[43]研究发现,薯蓣皂苷元可以有效抑制(glioblastoma multiforme, GBM)细胞株 U87-MG 细胞的增殖,在刀豆素 A 诱导的小鼠疾病行为模型中,薯蓣皂苷元能显著缓解焦虑样行为和抑郁样行为,病理学实验分析证实,薯蓣皂苷元能够通过减少炎症细胞浸润来抑制大脑的炎症。另外,作者采用 Tween 80 包被的硬脂酸固体脂质

纳米颗粒(SLNPs)封装薯蓣皂苷元,明显提高了薯蓣皂苷元对血脑屏障的通透性。对于薯蓣皂苷元调控炎症的具体分子机制还需要进一步探讨,以揭示其在抑郁和肿瘤中的治疗作用。

3 知母皂苷衍生物

如前所述,知母皂苷具有抗抑郁的生物活性。有研究以 TB-III 为先导化合物进行设计合成了一系列知母皂苷衍生物,包括 YY-21 和 YY-23。研究发现,YY-21 可明显促进突触前谷氨酸释放其活性。在 CUMS 抑郁小鼠模型中的研究表明,YY-21 可以有效缓解 CUMS 小鼠焦虑和抑郁等情绪行为学障碍,生化结果表明,YY-21 激活 BDNF 依赖的 mTOR 信号通路,促进突触后蛋白 PSD-95 和 GluA1 的表达,该机制可能参与了 YY-21 抗抑郁和抗焦虑的作用^[44]。在大鼠海马 CA1 区神经元中,YY-23 对 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)诱导的电流具有选择性和可逆性抑制作用,这种抑制是非竞争性的,不具有电压依赖性的特征。用 YY-23 对应激小鼠模型进行治疗,有效逆转了 CUMS 模型的蔗糖偏好不足和静止时间以及慢性社交挫败应激模型(chronic social defeat stress, CSDS)的社交活动减少,表现出类似抗抑郁样的作用,效果优于氟西汀。然而,YY-23 的作用机制还需要通过进一步研究加以明确^[45]。

4 知母宁

知母宁(chinonin),又称芒果苷(mangiferin),是一种具有 C-糖苷和氧杂蒽酮成分的天然化合物,是知母中双苯吡酮类化合物的主要成分。知母宁生物活性非常广泛,包括抗炎、抗氧化、调节免疫、抗肿瘤、抗病毒、抗糖尿病和保护心脑血管等^[46]。知母宁对神经系统疾病具有良好的神经保护作用。知母宁显著降低氧化应激标志物水平、炎症细胞因子水平和海马组织中 BDNF 含量,对氯化铝诱导的小鼠神经毒性和认知功能损伤具有细胞保护作用^[47]。知母宁可减缓多巴胺的消耗,改善 MPTP 诱导的 C57BL/6 小鼠的认知行为障碍^[48]。研究表明,知母宁对年轻雄性 Wistar 大鼠大脑中的神经炎症和氧化损伤提供保护,不同浓度的知母宁(15 mg·kg⁻¹、30 mg·kg⁻¹和 60 mg·kg⁻¹)可以抑制血浆 IL-1 β 和糖皮质激素的水平,调节细胞

氧化还原平衡和过氧化氢酶脑水平,抑制炎症介质(如 TNF- α , NF- κ B, TNF 受体 1)及其合成酶(如 iNOS 和 COX-2)的表达,抑制脂质过氧化^[49]。知母宁为神经系统疾病治疗提供了一种潜在的策略^[50]。

Jangra A 等^[51]在 LPS 诱导的抑郁小鼠模型中的研究发现,知母宁可以有效减少 FST 和 TST 中的静止时间,表明知母宁对 LPS 诱导的抑郁样行为有明显的缓解作用。知母宁的抗抑郁作用可能与抑制腹腔注射 LPS 诱导的海马炎症反应有关^[52]。Cao CF 等^[53]进一步探讨了知母宁对慢性轻度应激(chronic mild stress, CMS)小鼠行为改变和炎症反应的影响,糖水偏好实验(sucrose preference test, SPT)、FST 和 TST 和研究结果表明,知母宁可以明显改善 CMS 小鼠的抑郁样行为。此外,知母宁显著抑制了 CMS 小鼠血清皮质酮水平,降低海马区 NLRP3、ASC 和 caspase-1 的表达,进而降低了 CMS 小鼠 IL-1 β 和 IL-18 的产生,提示知母宁可能是通过抑制 NLRP3 炎症小体相关通路发挥抗抑郁的作用。知母宁可通过多种靶点来抑制神经炎症。近期 Yan MC 等^[54]在 PPD 小鼠模型中的研究发现,知母宁可以显著减轻小鼠模型的抑郁症状,生化分析表明母宁可通过靶向丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路来抑制小胶质细胞的激活,从而降低下游炎症细胞因子的水平。除了抑制神经炎症,知母宁还可以通过抗氧化、保护线粒体功能、免疫调节多种机制发挥对神经系统疾病的治疗作用^[55-56]。深入探讨知母宁抗抑郁的机制,有助于为临床上治疗抑郁提供新的靶点。

5 小结

中药知母及其活性提取物具有多靶点、多作用通路、安全性好等特征,在抗抑郁的临床实践中正展现出巨大的潜力。本文主要基于最新文献报道,对知母中成药、知母活性成分、知母皂苷衍生物抗抑郁的作用和机制做一总结。对于知母抗抑郁活性成分、药理毒理和作用机制的深入研究,有利于从中医药宝库中发掘更加安全有效的抗抑郁药物,对于开发中国特色的具有自主知识产权的创新性抗抑郁药物大有帮助。

参考文献

[1] Jiang WX, Gong L, Liu F, et al. Alteration of gut microbiome and correlated lipid metabolism in post-stroke depression[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 663967.

[2] Pandarakalam JP. Challenges of treatment-resistant depression[J]. *Psychiatria Danubina*, 2018, 30(3): 273-284.

[3] Nath A. Long-haul covid[J]. *Neurology*, 2020, 95(13): 559-560.

[4] Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020, 89: 594-600.

[5] Ye Q, Wang BL, Mao JH. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine storm’ in COVID-19[J]. *Journal of Infection*, 2020, 80(6): 607-613.

[6] Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, et al. Psychological and behavioral impact of lockdown and quarantine measures for COVID-19 pandemic on children, adolescents and caregivers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2021, 67(1): fmaa122.

[7] da Silva Lopes L, Silva RO, de Sousa Lima G, et al. Is there a common pathophysiological mechanism between COVID-19 and depression? [J]. *Acta Neurologica Belgica*, 2021, 121(5): 1117-1122.

[8] Liang ZH, Jia YB, Wang ML, et al. Efficacy of ginkgo biloba extract as augmentation of venlafaxine in treating post-stroke depression[J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2019, 15: 2551-2557.

[9] 陈万生, 乔传卓. 知母本草学研究[J]. *中药材*, 1997, 20(1): 53-54.

[10] 张治强, 李霞, 孙连娜. 知母皂苷及其苷元在中枢神经系统的药理作用[J]. *医药导报*, 2009, 28(10): 1318-1321.

[11] Li GL, Tang ZS, Yang J, et al. Simultaneous determination of five components in rat plasma by UPLC-MS/MS and its application to a comparative pharmacokinetic study in Baihe Zhimu Tang and Zhimu extract [J]. *Molecules*, 2015, 20(4): 6700-6714.

[12] Yang B, Liu ZR, Wang Q, et al. Pharmacokinetic comparison of seven major bioactive components in normal and depression model rats after oral administration of Baihe Zhimu Decoction by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomed-*

- ical Analysis, 2018, 148: 119-127.
- [13] Du HL, Wang KQ, Su L, et al. Metabonomic identification of the effects of the Zhimu-Baihe saponins on a chronic unpredictable mild stress-induced rat model of depression [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2016, 128: 469-479.
- [14] Zhong M, Tian XT, Chen SJ, et al. Identifying the active components of Baihe-Zhimu Decoction that ameliorate depressive disease by an effective integrated strategy: a systemic pharmacokinetics study combined with classical depression model tests [J]. Chinese Medicine, 2019, 14: 37.
- [15] 张海文, 邢红燕. 百合知母汤联合俞原配穴针刺治疗老年脑卒中后抑郁的临床效果 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(23): 5001-5004.
- [16] 刘智敏. 百合知母汤联合伏硫西汀治疗对抑郁症患者的影响 [J]. 中外医学研究, 2021, 19(21): 131-133.
- [17] 李子雯, 贾丹, 党院霞, 等. 百合知母汤总皂苷调节 5-HT 功能治疗抑郁症的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 131-138.
- [18] 袁丽, 刘奇, 范喆, 等. 百合知母汤对抑郁症大鼠海马组织钙调蛋白信号通路中关键分子水平的影响及其抗抑郁机制 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42(4): 704-710, 845.
- [19] 曹秋实, 李德顺, 袁丽, 等. 百合知母汤对 CUMS 抑郁症大鼠海马中 ERK1/2 信号通路关键分子的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(12): 3154-3157.
- [20] 李德顺, 袁丽, 刘奇, 等. 百合知母汤对抑郁症大鼠环磷酸腺苷信号通路的影响 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(6): 867-871.
- [21] 刘职瑞, 杨波, 刘芳, 等. 基于代谢组学的百合知母汤治疗抑郁症的作用研究 [J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(20): 1917-1925.
- [22] 王博龙, 刘志强, 陈春林. 百合知母汤抗抑郁作用机制的网络药理学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(12): 988-995.
- [23] 刘艳平. 知母皂苷成分的药理活性及作用机制研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2018, 36(1): 24-29.
- [24] 翁丽丽, 陈丽, 宿莹, 等. 知母化学成分和药理作用 [J]. 吉林中医药, 2018, 38(1): 90-92.
- [25] 任利翔, 罗轶凡, 宋少江, 等. 知母总皂苷抗实验性抑郁作用的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 28-31.
- [26] 任利翔, 罗轶凡, 宋少江, 等. 知母总皂苷抗实验性抑郁作用及其机制的初探 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(3): 172-176.
- [27] 龚林, 邱彦, 刘静, 等. 知母总皂苷对血管性抑郁小鼠抑郁行为和脑组织病理学的影响 [J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(2): 88-92.
- [28] Guo CR, Li L, Yang XL, et al. Protective effects of timosaponin B-II on high glucose-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2014, 37(1): 37-44.
- [29] Li TJ, Qiu Y, Yang PY, et al. Timosaponin B-II improves memory and learning dysfunction induced by cerebral ischemia in rats [J]. Neuroscience Letters, 2007, 421(2): 147-151.
- [30] Zhao X, Liu CM, Qi Y, et al. Timosaponin B-II ameliorates scopolamine-induced cognition deficits by attenuating acetylcholinesterase activity and brain oxidative damage in mice [J]. Metabolic Brain Disease, 2016, 31(6): 1455-1461.
- [31] 路明珠, 张治强, 伊佳, 等. 知母皂苷 B-II 抗抑郁作用及其机制研究 [J]. 药学实践杂志, 2010, 28(4): 283-287.
- [32] Chen WY, Li RT, Zhu SQ, et al. Nasal timosaponin BII dually sensitive in situ hydrogels for the prevention of Alzheimer's disease induced by lipopolysaccharides [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2020, 578: 119115.
- [33] Jiang WX, Guo J, Xue R, et al. Anti-depressive activities and biotransformation of timosaponin B-III and its derivatives [J]. Natural Product Research, 2014, 28(18): 1446-1453.
- [34] Zhang XL, Wang L, Xiong L, et al. Timosaponin B-III exhibits antidepressive activity in a mouse model of postpartum depression by the regulation of inflammatory cytokines, BDNF signaling and synaptic plasticity [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017, 14(4): 3856-3861.
- [35] Kashyap P, Muthusamy K, Niranjan M, et al. Sarsasapogenin: a steroidal saponin from Asparagus racemosus as multi target directed ligand in Alzheimer's disease [J]. Steroids, 2020, 153: 108529.
- [36] Zhang YM, Zheng T, Huang TT, et al. Sarsasapogenin attenuates alzheimer-like encephalopathy in diabetes [J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2021, 91: 153686.
- [37] Hu YE, Xia ZQ, Sun QX, et al. A new approach to the

pharmacological regulation of memory ;Sarsasapogenin improves memory by elevating the low muscarinic acetylcholine receptor density in brains of memory-deficit rat models [J]. Brain Research,2005,1060 (1/2) :26-39.

[38] Feng B,Zhao XY,Song YZ,et al. Sarsasapogenin reverses depressive-like behaviors and nicotinic acetylcholine receptors induced by olfactory bulbectomy [J]. Neuroscience Letters,2017,639:173-178.

[39] Ren LX,Luo YF,Li X,et al. Antidepressant-like effects of sarsasapogenin from Anemarrhena asphodeloides BUNGE (Liliaceae) [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin,2006,29 (11) :2304-2306.

[40] Semwal P,Painuli S,Abu-Izneid T,et al. Diosgenin: an updated pharmacological review and therapeutic perspectives [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022,2022:1035441.

[41] Cai BR,Zhang Y,Wang ZT,et al. Therapeutic potential of diosgenin and its major derivatives against neurological diseases: recent advances [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2020,2020:3153082.

[42] Walker J,Mulick A,Magill N,et al. Major depression and survival in people with cancer [J]. Psychosomatic Medicine,2021,83 (5) :410-416.

[43] Khan H,Nazir S,Farooq RK,et al. Fabrication and assessment of diosgenin encapsulated stearic acid solid lipid nanoparticles for its anticancer and antidepressant effects using in vitro and in vivo models [J]. Frontiers in Neuroscience,2022,15:806713.

[44] Guo F,Zhang B,Fu ZW,et al. The rapid antidepressant and anxiolytic-like effects of YY-21 involve enhancement of excitatory synaptic transmission via activation of mTOR signaling in the mPFC [J]. European Neuropsychopharmacology,2016,26 (7) :1087-1098.

[45] Zhang Q,Guo F,Fu ZW,et al. Timosaponin derivative YY-23 acts as a non-competitive NMDA receptor antagonist and exerts a rapid antidepressant-like effect in mice [J]. Acta Pharmacologica Sinica,2016,37 (2) :166-176.

[46] Imran M,Arshad MS,Butt MS,et al. Mangiferin: a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders [J]. Lipids in Health and Disease,2017,16 (1) :84.

[47] Kasbe P,Jangra A,Lahkar M. Mangiferin ameliorates aluminium chloride-induced cognitive dysfunction via alleviation of hippocampal oxido-nitrosative stress, proinflammatory cytokines and acetylcholinesterase level [J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology,2015,31:107-112.

[48] Kavitha M,Nataraj J,Essa MM,et al. Mangiferin attenuates MPTP induced dopaminergic neurodegeneration and improves motor impairment, redox balance and Bcl-2/Bax expression in experimental Parkinson's disease mice [J]. Chemico-Biological Interactions,2013,206 (2) :239-247.

[49] Márquez L,García-Bueno B,Madrigal JLM,et al. Mangiferin decreases inflammation and oxidative damage in rat brain after stress [J]. European Journal of Nutrition, 2012,51 (6) :729-739.

[50] Walia V,Chaudhary SK,Kumar Sethiya N. Therapeutic potential of mangiferin in the treatment of various neuropsychiatric and neurodegenerative disorders [J]. Neurochemistry International,2021,143:104939.

[51] Jangra A,Lukhi MM,Sulakhiya K,et al. Protective effect of mangiferin against lipopolysaccharide-induced depressive and anxiety-like behaviour in mice [J]. European Journal of Pharmacology,2014,740:337-345.

[52] Fu YY,Zhang F,Zhang L,et al. Mangiferin regulates interleukin-6 and cystathionine- β -synthase in lipopolysaccharide-induced brain injury [J]. Cellular and Molecular Neurobiology,2014,34 (5) :651-657.

[53] Cao CF,Su MQ,Zhou F. Mangiferin inhibits hippocampal NLRP3 inflammasome and exerts antidepressant effects in a chronic mild stress mice model [J]. Behavioural Pharmacology,2017,28 (5) :356-364.

[54] Yan MC,Bo XN,Zhang XC,et al. Mangiferin alleviates postpartum depression-like behaviors by inhibiting MAPK signaling in microglia [J]. Frontiers in Pharmacology, 2022,13:840567.

[55] Liu TJ,Song YJ,Hu AK. Neuroprotective mechanisms of mangiferin in neurodegenerative diseases [J]. Drug Development Research,2021,82 (4) :494-502.

[56] 冯思同,张毅. 知母宁在神经退行性疾病中作用机制的研究进展 [J]. 中草药,2020,51 (2) :542-548.

(修回日期:2022-11-23 编辑:崔春利)