

基于PPAR信号通路探讨二陈汤对肥胖型CUMS小鼠的影响及作用机制

俞桥¹, 胡诗维², 张金融², 徐俊^{2,3*}, 赵敏^{2,3*}

(1. 解放军中部战区总医院, 武汉 430061; 2. 湖北中医药大学基础医学院, 武汉 430065;
3. 湖北时珍实验室, 武汉 430061)

[摘要] **目的:**观察二陈汤对肥胖型抑郁模型小鼠的疗效,并探究其作用机制。**方法:**将C57BL/6J小鼠随机分为正常组,模型组,二甲双胍($0.65\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组和二陈汤低、中、高剂量(3.35 、 6.7 、 $13.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,造模同时灌胃给药,连续28 d。通过行为学、肝脑指数、肝功能、血脂指标和肝、脑组织病理学改变评价二陈汤疗效;采用转录组测序技术(RNA-seq)对小鼠肝组织进行转录组学分析,筛选差异基因,对其进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析;通过蛋白免疫印迹法(Western blot)和实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测对筛选出的关键基因进行实验验证。**结果:**行为学、肝功能、血脂指标和肝、脑组织病理学改变均显示二陈汤对肥胖型抑郁模型小鼠具有治疗作用;转录组学KEGG通路富集分析表明二陈汤干预肥胖型抑郁模型小鼠均显著富集于过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路;Western blot及Real-time PCR验证结果表明,与模型组比较,二陈汤低、中、高剂量组小鼠肝组织中的脂肪酸结合蛋白(FABP)1蛋白及mRNA表达显著下降($P<0.01$),酰基辅酶A氧化酶(ACOX)1、PPAR α 、胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A)1、磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶(PCK)1蛋白及mRNA表达明显升高($P<0.05$)。**结论:**二陈汤对肥胖型抑郁具有一定疗效,其作用机制与调控PPAR信号通路及相关基因FABP1、ACOX1、PPAR α 、CYP7A1、PCK1表达有关。

[关键词] 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路;二陈汤;肥胖型抑郁;作用机制

[中图分类号] R259;R289.3;R749.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)19-0022-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20250719

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250630.1446.001>

[网络出版日期] 2025-06-30 15:35:45 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Erchentang Alleivates Depression in Obese Mice by Regulating PPAR Signaling Pathway

YU Qiao¹, HU Shiwei², ZHANG Jinrong², XU Jun^{2,3*}, ZHAO Min^{2,3*}

(1. Central Theater Command General Hospital of the People's Liberation Army, Wuhan 430061, China;
2. School of Basic Medical Sciences, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;
3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430061, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic effect of Erchentang on depression in obese mice and explore the therapeutic mechanism. **Methods:** C57BL/6J mice were randomized into the control, model, metformin ($0.65\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), and low-, medium-, and high-dose (3.35 , 6.7 , and $13.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, respectively) Erchentang groups. Gavage was initiated simultaneously with modeling and continued for 28 days. The therapeutic effects of Erchentang were evaluated through behavioral tests, liver and brain indices, liver function, lipid indicators, and histopathological changes in the liver and brain tissue. RNA-seq technology was used to conduct transcriptomic analysis of mouse liver tissue, and differentially expressed genes were screened and subjected to Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis. Key genes were further verified by Western blot and Real-time polymerase chain reaction(Real-time PCR). **Results:** Behavioral tests, liver function, lipid indicators, and histopathological changes in the

[收稿日期] 2025-04-30

[基金项目] 湖北省自然科学基金联合项目(2024AFD328)

[第一作者] 俞桥,硕士,主治医师,从事中西医结合治疗免疫系统疾病的临床研究,E-mail:441575423@qq.com

[通信作者] * 徐俊,博士,讲师,从事中医药防治肝病研究,E-mail:234152352@qq.com;

* 赵敏,博士,教授,从事生物技术在中医药研究中的应用研究,E-mail:zmin13@hbtcem.edu.cn

liver and brain tissue all demonstrated that Erchentang had therapeutic effects on depression in obese mice. KEGG pathway enrichment analysis of transcriptomic data indicated that Erchentang treated depression in obese mice mainly through the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) signaling pathway. Western blot and Real-time PCR results showed that compared with the model group, the low-, medium-, and high-dose Erchentang groups exhibited downregulated expression of fatty acid-binding protein (FABP) 1 ($P<0.01$) and upregulated expression of acyl-CoA oxidase (ACOX) 1, PPAR α , cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A) 1, and phosphoenolpyruvate carboxy kinase (PCK) 1 ($P<0.05$) in the liver tissue. **Conclusion:** Erchentang exerts therapeutic effects on obesity-associated depression by regulating the PPAR signaling pathway and the expression of related genes FABP1, ACOX1, PPAR α , CYP7A1, and PCK1.

[Keywords] peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) signaling pathway; Erchentang; obesity-associated depression; therapeutic mechanism

肥胖症是全球公共卫生领域不容忽视的重大挑战之一,2020年全国慢性病与营养监测数据显示,中国成年人中肥胖率为16.4%,超重率更是突破50%^[1-2]。肥胖是多种慢性疾病的危险因素。抑郁症是一种具有思维障碍、精神活动障碍、认知障碍和躯体症状等多重特征的综合性疾病。由于体象障碍、社会歧视及污名化等因素导致肥胖症患者抑郁症患病率更高,流行病学表明,肥胖症患者引发抑郁症的概率为55%^[3]。同时,肥胖型抑郁患者常试图通过摄取高热量饮食来缓解压抑情绪,但长期的不良饮食习惯导致肥胖进一步加重,形成肥胖-抑郁的恶性循环^[4-5]。

目前,肥胖型抑郁患者的临床治疗以抗抑郁化学类药物结合减质量锻炼为主,抗抑郁药物起效快、疗效确切,却存在依赖性高,复发率高、不良反应较大的缺点^[6-8],减质量锻炼存在体质量反复、难以坚持的问题。临床目前暂无肥胖、抑郁同治的有效药物。因此,从中医药探索和开发新药,对肥胖型抑郁的治疗和创新药物的挖掘具有重要意义。研究显示,过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路可能通过整合代谢与炎症信号在肥胖型抑郁中发挥“桥梁”作用,其机制涉及外周代谢改善、中枢抗炎、神经保护及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴调节,为开发新型抗肥胖抑郁药物提供了方向^[9-11]。二陈汤载于宋代《太平惠民和剂局方》,为经典化痰名方,具有燥湿化痰,理气和中的功效,传统主要用于痰湿壅盛所致的咳嗽痰多、胸膈痞闷、恶心呕吐等,本研究基于“痰湿郁阻”与肥胖及情志失调(抑郁)的中医病机关联性,创新性地将二陈汤应用于肥胖型抑郁这一现代疾病,拟通过构建肥胖慢性不可预知温和应激(CUMS)模型小鼠,观察二陈汤对其的疗效并探究相关机制,旨在探索经典化痰方剂在代谢-情绪共病领域的“旧方新用”价值,为中医药防治肥胖型抑郁提供新思路 and 实验依据。

1 材料

1.1 动物 SPF级雄性C57BL/6J小鼠60只,体质量18~22 g,购自湖北省实验动物研究中心,实验动物生产合格证号SCXK(鄂)2020-0019。饲养于湖北中医药大学动物实验中心,温度22~25℃,相对湿度45%~55%,明暗交替,不限制活动和摄食水,适应性喂养1周。

1.2 伦理 本研究经过湖北中医药大学动物伦理委员会批准(动物伦理审批号HUCMS00300840)。

1.3 药物 二陈汤由法半夏15 g、橘红15 g、白茯苓9 g、甘草4.5 g、乌梅3 g、生姜5 g组成,药材购自湖北中医药大学附属医院中药房。法半夏、乌梅、生姜(广州康美药业有限公司,批号分别为240203711、240203751、240203707),橘红、茯苓(湖北辰美中药饮片有限公司,批号分别为2425030104、2425030103)、甘草(广州苏紫堂中药饮片公司,批号240109)。药材加8倍量双蒸水浸泡30 min后,加热回流煎煮,过滤药液;滤液减压浓缩至质量浓度为0.67 g·mL⁻¹的药液,冷却后4℃冰箱保存;正式实验时,使用蒸馏水配置成所需浓度,室温静置后使用。盐酸二甲双胍片(北京京丰制药集团,国药准字H11021518,规格0.25 g/片,批号2310052)。

1.4 试剂 小鼠丙氨酸氨基转移酶(ALT)测定试剂盒、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)测定试剂盒、白蛋白(ALB)测定试剂盒、总白蛋白(TP)测定试剂盒、碱性磷酸酶(ALP)测定试剂盒、血脂总胆固醇(TC)试剂盒、甘油三酯(TG)试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(深圳雷杜生命科学股份有限公司,批号分别为S03030、S03040、S03043、S03043、S03038、S03042、S03027、S03029、S03025);总胆红素(TBIL)测定试剂盒、直接胆红素(D-BIL)测定试剂盒(长春汇力生物科技有限公司,批号分别为2400082、2400084),伊红、苏木素染液(武汉塞维

尔,货号分别为G1001、G1004);聚氰基丙烯酸正丁酯(BCA)蛋白浓度测定试剂盒(美国Biosharp生物公司,货号BL521S); β -肌动蛋白(β -actin)、PPAR α 一抗(英国Abcam公司,货号分别为ab8226、ab314112);酰基辅酶A氧化酶(ACOX)1、胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A)1、磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶(PCK)1一抗(武汉三鹰生物技术有限公司,货号分别为10957-1-AP、18054-1-AP、66862-1-Ig);脂肪酸结合蛋白(FABP)1一抗(美国CST公司,货号#13368)、辣根过氧化物酶(HRP)羊抗兔二抗(美国Jackson公司,货号JAC-111-035-003)。

1.5 仪器 CA431B型全自动血液生化分析仪(美国CA公司);TDL-5型高速离心机(上海安亭科学仪器厂);BSA124S型电子天平(德国Sartorius公司);m μ ISKANMK3型酶标仪(美国Thermo Fisher公司);580BR10905型聚合酶链式反应(PCR)仪、HE-120型电泳仪(美国Bio-Rad公司);JT-12J型生物组织脱水机(武汉俊杰电子有限公司);BX53型生物显微镜(日本Olympus公司);DYCZ-40D型转膜仪(北京六一仪器厂);1600R型Tanon凝胶成像分析系统(美国Tanon公司);ZS-ZFT型旷场实验视频分析系统(北京众实迪创科技发展有限公司)。

2 方法

2.1 造模 参照文献[12]造模方法,建立慢性不可预知温和应激(CUMS)抑郁动物模型。除正常组小鼠常规饲养,不接受任何刺激外,其余各组接受28 d造模程序,主要包括热刺激、4℃冰水游泳、超声刺激、夹尾、昼夜颠倒、足底电击、禁水(24 h)束缚和禁食(24 h)等。每组动物每天随机给予1种刺激,同一种刺激累计使用不超过4次。同时,使用60%脂肪占比的高脂饲料进行饲养,构造肥胖型CUMS模型。造模28 d后,模型组随机挑选3只,进行Lee's指数和行为学检测(糖水实验和旷场实验)。若小鼠Lee's指数 ≥ 3.5 ,同时表现出糖水偏爱率显著降低(快感缺失),小鼠移动总距离和经过中央区域次数显著减少(精神运动迟滞和动机缺乏),表明模型成功。Lee's指数=体质量(g)^{1/3} $\times$ 10/体长(mm)。

2.2 分组与给药 60只小鼠随机分为正常组,模型组、二甲双胍组和二陈汤低、中、高剂量组,每组10只,小鼠造模同时给药,各给药组按10 mL $\cdot$ kg⁻¹灌胃相应药物。根据普通成人(体质量70 kg)的临床用量、动物与人间的等效剂量换算公式,二陈汤中剂量组按照6.7 g $\cdot$ kg⁻¹灌胃,二陈汤低、高剂量组分

别按照中剂量的1/2和2倍(即3.35、13.4 g $\cdot$ kg⁻¹)予以灌胃,二甲双胍组按照0.65 g $\cdot$ kg⁻¹灌胃,正常组和模型组灌胃等体积蒸馏水,1次/d,连续28 d。给药结束后,以1%戊巴比妥腹腔注射麻醉,心脏取血,4℃,3 000 r $\cdot$ min⁻¹离心15 min(离心半径13 cm),取上清置于-80℃冰箱保存,取血后进行灌流处理,分离肝脏组织与脑组织,测定湿质量后,部分固定石蜡包埋,另取部分样本于-80℃冰箱冻存,用于蛋白免疫印迹法(Western blot)及实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测。

2.3 行为学检测

2.3.1 糖水实验 参考文献[13]方法进行糖水实验。糖水偏爱率=消耗的蔗糖水溶液的质量/(消耗的蔗糖水溶液的质量+消耗日常饮用水的质量) $\times$ 100%。

2.3.2 旷场实验 将小鼠放入旷场实验装置(规格为50 cm $\times$ 50 cm $\times$ 40 cm)中央区域,并立即离开。打开动物行为学分析软件,自动记录3 min内小鼠在箱体内的活动轨迹,并统计小鼠在实验过程中的活动总距离和进入中央区域的次数。

2.4 肝脏指数与脑指数测定 记录各组小鼠体质量,然后对分离的肝脏组织与脑组织进行湿质量测定,然后根据以下公式计算出小鼠肝脏指数与脑指数。肝指数=肝脏湿质量(g)/体质量(g) $\times$ 100%;脑指数=全脑湿质量(g)/体质量(g) $\times$ 100%。

2.5 肝功能与血脂生化指标检测 通过试剂盒检测小鼠血中ALT、AST、ALP、ALB、TP、TBiL、D-BiL、TC、TG、LDL-C、HDL-C的含量。

2.6 苏木素-伊红(HE)染色观察肝组织与脑组织病理改变 取小鼠分离的肝脏组织与脑组织,4%多聚甲醛固定,石蜡包埋后制成切片,进行HE染色,光镜下观察肝组织与脑组织的病理变化。

2.7 转录组测序分析

2.7.1 文库建立 正常组、模型组、二陈汤低剂量组、二陈汤中剂量组、二陈汤高剂量组各随机选取3个样本进行转录组学分析,通过寡聚脱氧胸腺嘧啶核苷酸[Oligo(dT)]磁珠富集带有多聚腺苷酸(Poly A)尾的mRNA,随后在逆转录酶体系中合成cDNA,经纯化、末端修复、加尾、连接测序接头、PCR扩增纯化后得到文库,进行初步定量后进行文库质检以保证文库质量。

2.7.2 参考基因组比对 将clean reads比对到参考基因组上。并将配对末端clean reads与参照基因组进行快速精确比对,获取reads在参考基因组上的定

位信息。进行了样品间基因表达水平相关性检验。

2.7.3 差异基因 将正常组、模型组、二陈汤低剂量组、二陈汤中剂量组、二陈汤高剂量组进行两两比较,使用差异表达测序分析(DESeq2)软件进行2个比较组合之间的差异表达分析。选取 $|\log_2(\text{Fold Change})| \geq 1$ 和 $P_{\text{adj}} \leq 0.05$ 被分配为差异表达基因。

2.7.4 差异基因聚类 对差异基因集进行聚类分析,用气泡图将表达模式相近的基因或样本聚集在一起;通过京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析描述差异基因作用。

2.8 Western blot及Real-time PCR测定相关蛋白及基因 RAPI裂解液提取小鼠肝组织总蛋白,BCA法测定蛋白浓度,加热变性,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)电泳,转膜,5%脱脂牛奶室温封闭1.5 h后,TBST溶液洗涤3次,加ACOX1(1:5 000)、FABP1(1:1 000)、PPAR α (1:1 000)、CYP7A1(1:1 000)、PCK1(1:2 000)、 β -actin(1:10 000)一抗4℃孵育过夜,TBST洗涤3次,用二抗(1:10 000)室温孵育60 min,TBST溶液洗涤后,将PVDF膜置于化学发光系统中检测,应用ECL显色剂在暗室中曝光成像观察蛋白信号,结果用Image J软件量化处理。

提取肝组织RNA,遵循逆转录试剂盒的操作步骤,将提取的RNA反转录为cDNA。25℃预反应5 min,51℃反转录15 min,83℃变性5 min,4℃退火10 min。扩增过程中将5倍稀释的cDNA(4 μ L)与上下游引物(各4 μ L)混合。应用Real-time PCR方法检测ACOX1、FABP1、PPAR α 、CYP7A1、PCK1 mRNA的相对表达水平,93℃预变性10 min,95℃变性10 s,60℃退火延伸30 s,

连续40个循环。用相对定量 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析结果。所有引物委托武汉赛维尔生物科技有限公司合成,序列见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
ACOX1	上游 ATGCCTTCCACTTTCTCGGA	173
	下游 GCAAGCCATCCGACATTCTT	
FABP1	上游 GAAGGCAATAGGTCTGCCCCG	168
	下游 GTCATGGTCTCCAGTTCGCA	
PPAR α	上游 CAAGTGCCTGTCTGTCGG	236
	下游 GCGGGTTGTTGCTGGTCT	
CYP7A1	上游 GGCATTGACACAGAAGCA	196
	下游 ATACATCCCTTCCGTGACCC	
PCK1	上游 AGAACAAGGAGTGGAGACCG	212
	下游 TCCTACAAACACCCCATGCT	
β -actin	上游 CCAGCCTTCCTTCTTGGGTAT	103
	下游 GTTGGCATAGAGGTCTTTACGG	

2.9 统计学分析 使用SPSS 26.0统计软件进行所有数据的统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,满足正态分布且方差齐性,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用最小显著性差异法(LSD)分析,不满足正态分布和方差齐性,采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 行为学检测结果

3.1.1 糖水实验 与正常组比较,模型组小鼠糖水偏爱率显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠糖水偏爱率显著增加($P < 0.01$)。见表2。

表2 二陈汤对肥胖型CUMS小鼠行为学的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of Erchentang on behavior of obese CUMS mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	糖水偏爱率/%	移动总距离/mm	进入中央区域次数/次
正常组		92.87 $\pm$ 6.77	20 476.26 $\pm$ 1 284.85	13.06 $\pm$ 2.06
模型组		65.09 $\pm$ 5.82 ¹⁾	10 049.09 $\pm$ 688.61 ¹⁾	4.25 $\pm$ 0.62 ¹⁾
二甲双胍组	0.65	75.47 $\pm$ 6.01 ³⁾	24 208.64 $\pm$ 1 371.80 ³⁾	10.17 $\pm$ 1.67 ³⁾
二陈汤低剂量组	3.35	79.44 $\pm$ 5.11 ³⁾	14 877.56 $\pm$ 932.89 ³⁾	5.48 $\pm$ 0.69 ³⁾
二陈汤中剂量组	6.7	83.19 $\pm$ 6.70 ³⁾	13 412.96 $\pm$ 839.24 ³⁾	6.55 $\pm$ 1.18 ³⁾
二陈汤高剂量组	13.4	86.62 $\pm$ 5.99 ³⁾	19 047.08 $\pm$ 1 024.57 ³⁾	8.04 $\pm$ 1.30 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表3-表7同)

3.1.2 旷场实验 与正常组比较,模型组小鼠移动总距离和经过中央区域次数显著减少($P < 0.01$);与模型组比较,二陈汤低、中、高剂量组和二甲双胍组

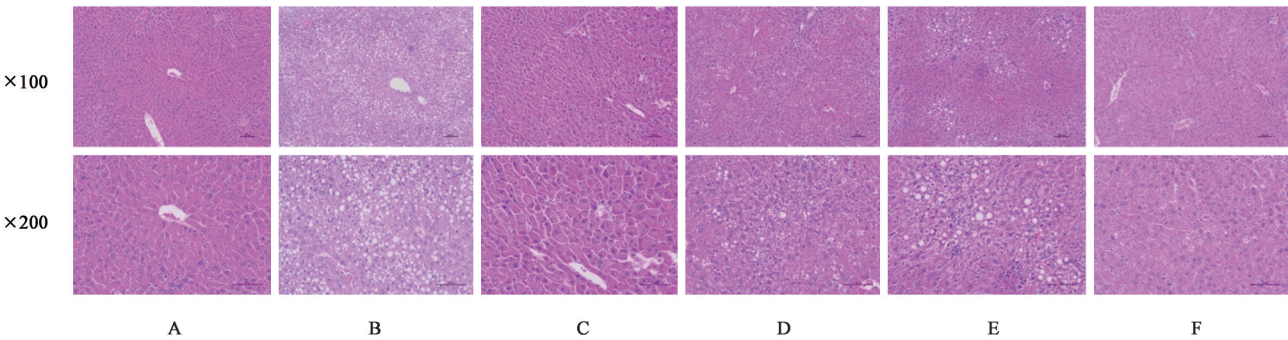
小鼠移动总距离显著增加($P < 0.01$),二陈汤低、中、高剂量组和二甲双胍组小鼠经过中央区域次数显著增加($P < 0.01$)。见表2和增强出版附加材料。

3.2 二陈汤对肥胖型 CUMS 小鼠肝、脑指数的影响 与正常组比较,模型组小鼠肝指数表达显著升高($P<0.01$),脑指数差异无统计学意义;与模型组比较,二陈汤低、中、高剂量组及二甲双胍组小鼠肝指数表达显著下降($P<0.01$),脑指数差异无统计学意义。见表3。

表3 二陈汤对肥胖型 CUMS 小鼠肝、脑指数的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)
Table 3 Effect of Erchentang on liver and brain index of obese CUMS mice ($\bar{x}\pm s, n=10$) %

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	肝指数	脑指数
正常组		4.20 ± 0.48	1.60 ± 0.16
模型组		$9.90\pm 0.84^{1)}$	1.30 ± 0.25
二甲双胍组	0.65	$3.90\pm 0.32^{3)}$	1.60 ± 0.14
二陈汤低剂量组	3.35	$7.80\pm 1.10^{3)}$	1.40 ± 0.16
二陈汤中剂量组	6.7	$6.80\pm 0.45^{3)}$	1.40 ± 0.21
二陈汤高剂量组	13.4	$4.30\pm 0.59^{3)}$	1.60 ± 0.21

3.3 二陈汤对肥胖型 CUMS 小鼠肝组织与脑组织病理学的影响 肝组织 HE 染色结果显示,正常组小鼠肝小叶结构清晰,肝细胞以中央静脉为中心,呈放射状形成肝细胞索,体积正常,模型组小鼠肝小叶结构出现不同程度的紊乱,肝细胞索排列不规整,肝细胞可见大小不等的脂肪空泡,肝细胞体积增大,细胞肿胀明显,肝组织有炎性细胞浸润。二陈汤低、中、高剂量组及二甲双胍组小鼠肝组织脂肪变性及炎症浸润较模型组有所减轻。见图1。脑组织 HE 染色结果显示,正常组小鼠脑组织神经元排列整齐有序,层次清晰,神经元大小正常,细胞间隙正常,模型组小鼠脑组织神经元排列不再有序,层次结构模糊,神经元体积出现缩小,胞体皱缩,细胞间隙增宽,二陈汤低、中、高剂量组及二甲双胍组小鼠脑组织异常改变较模型组有所减轻。见图2。



注:A.正常组;B.模型组;C-E.二陈汤低、中、高剂量组(图2-图4同)
图1 二陈汤对肥胖型 CUMS 小鼠肝组织的影响 (HE)

Fig. 1 Effect of Erchentang on liver tissue in obese CUMS mice (HE)

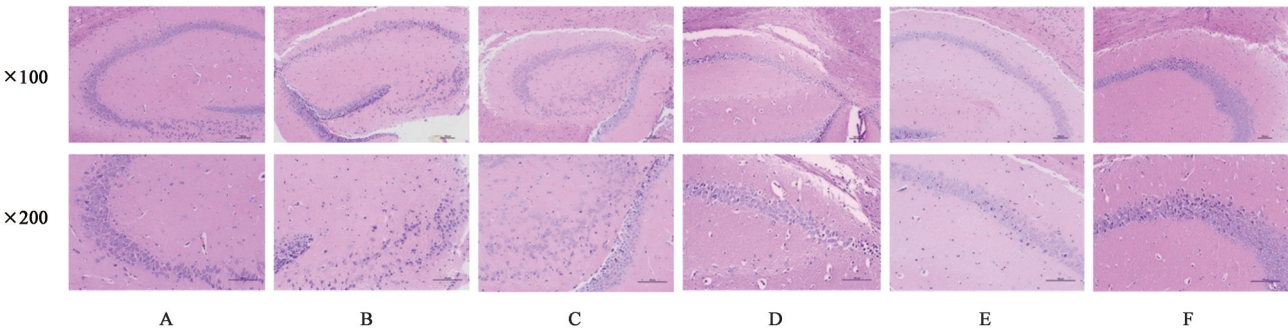


图2 二陈汤对肥胖型 CUMS 小鼠脑组织病理学的影响 (HE)

Fig. 2 Effect of Erchentang on histopathology of brain tissue in obese CUMS mice (HE)

3.4 二陈汤对肥胖型 CUMS 小鼠肝功能的影响 与正常组比较,模型组 ALT、AST、ALP、TBiL、D-BIL 表达显著升高($P<0.01$),ALB、TP 表达显著下降($P<0.01$);与模型组比较,二陈汤低、中、高剂量组及二甲双胍组 ALT、AST、ALP、TBiL、D-BIL 表达显著下降($P<0.01$),ALB、TP 表达显著升高($P<0.01$)。见表4。

3.5 二陈汤对肥胖型 CUMS 小鼠血脂的影响 与正常组比较,模型组 TC、TG、LDL-C 表达显著升高($P<0.01$),HDL-C 表达显著下降($P<0.01$);与模型组比较,二陈汤低、中、高剂量组及二甲双胍组 TC、TG、LDL-C 表达明显下降($P<0.05, P<0.01$),HDL-C 表达明显升高($P<0.05, P<0.01$)。见表5。

表4 二陈汤对肥胖型CUMS小鼠肝功能的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Effect of Erchentang on liver function of obese CUMS mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	ALP/U·L ⁻¹	TBiL/μmol·L ⁻¹	D-BIL/μmol·L ⁻¹	ALB/g·L ⁻¹	TP/g·L ⁻¹
正常组		39.36±4.80	83.26±11.85	67.57±10.66	9.89±1.74	1.98±0.30	27.77±2.42	58.23±5.83
模型组		139.81±10.47 ¹⁾	259.13±17.84 ¹⁾	210.09±14.39 ¹⁾	32.46±2.72 ¹⁾	5.23±0.62 ¹⁾	11.77±1.34 ¹⁾	26.44±3.70 ¹⁾
二甲双胍组	0.65	66.34±9.02 ³⁾	125.93±14.64 ³⁾	102.15±13.11 ³⁾	14.87±2.04 ³⁾	2.99±0.31 ³⁾	25.11±2.30 ³⁾	52.43±4.97 ³⁾
二陈汤低剂量组	3.35	119.46±11.92 ³⁾	208.45±16.68 ³⁾	167.68±15.40 ³⁾	25.38±2.29 ³⁾	4.67±0.47 ³⁾	18.15±2.50 ³⁾	36.20±3.63 ³⁾
二陈汤中剂量组	6.7	101.24±9.38 ³⁾	164.72±16.10 ³⁾	134.10±14.10 ³⁾	19.77±2.78 ³⁾	3.80±0.38 ³⁾	20.87±2.44 ³⁾	42.51±3.93 ³⁾
二陈汤高剂量组	13.4	78.27±7.74 ³⁾	136.39±17.34 ³⁾	109.95±10.99 ³⁾	16.16±1.89 ³⁾	3.17±0.29 ³⁾	23.72±2.34 ³⁾	49.17±3.58 ³⁾

表5 二陈汤对肥胖型CUMS小鼠血脂的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 5 Effect of Erchentang on blood lipid in obese CUMS mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常组		2.66±0.37	1.38±0.16	0.22±0.02	1.50±0.18
模型组		11.70±0.82 ¹⁾	5.43±0.46 ¹⁾	0.09±0.012 ¹⁾	4.65±0.35 ¹⁾
二甲双胍组	0.65	5.14±0.60 ³⁾	2.74±0.28 ³⁾	0.19±0.015 ³⁾	2.26±0.28 ³⁾
二陈汤低剂量组	3.35	9.34±0.81 ²⁾	4.92±0.32 ³⁾	0.13±0.016 ²⁾	3.81±0.37 ²⁾
二陈汤中剂量组	6.7	7.61±0.71 ³⁾	4.14±0.44 ³⁾	0.15±0.016 ³⁾	2.95±0.20 ³⁾
二陈汤高剂量组	13.4	6.46±0.54 ³⁾	3.40±0.41 ³⁾	0.18±0.011 ³⁾	2.45±0.23 ³⁾

3.6 二陈汤对肥胖型CUMS小鼠肝脏转录组学的影响

3.6.1 差异基因分析 采用DESeq对基因表达进行差异分析,与正常组比较,二陈汤低剂量组共有1 750个显著差异表达基因,其中显著上调的差异基因为839个,显著下调的差异基因为911个;与正常组比较,二陈汤低中剂量组共有2 239个显著差异表达基因,其中显著上调的差异基因为1 114个,显著下调的差异基因为1 125个;与正常组比较,二陈汤高剂量组共有1 277个显著差异表达基因,其中显著上调的差异基因为781个,显著下调的差异基因为496个。与模型组比较,二陈汤低剂量组共有1 304个显著差异表达基因,其中显著上调的差异基因为450个,显著下调的差异基因为854个;与模型组比较,二陈汤中剂量组共有2 612个显著差异表达基因,其中显著上调的差异基因为1 214个,显著下调的差异基因为1 398个;与模型组比较,二陈汤高剂量组共有1 097个显著差异表达基因,其中显著上调的差异基因为586个,显著下调的差异基因为511个。见增强出版附加材料。

3.6.2 差异基因聚类分析 将正常组对比二陈汤低剂量组与模型组对比二陈汤低剂量组的差异表达基因取交集后,进行KEGG通路富集分析,结果显示,差异表达基因显著富集到的信号通路主要有补体和凝血级联反应、视黄醇代谢、胆汁分泌、PPAR

信号通路、类固醇激素生物合成、胆固醇代谢、细胞黏附分子、戊糖和葡萄糖相互转化等。将正常组对比二陈汤中剂量组与模型组对比二陈汤中剂量组的差异表达基因取交集后,进行KEGG通路富集分析,结果显示,差异表达基因显著富集到的信号通路主要有补体和凝血级联反应、PPAR信号通路、视黄醇代谢、脂肪酸降解、类固醇激素生物合成、不饱和脂肪酸的生物合成、胆汁分泌、脂肪酸代谢等。将正常组对比二陈汤高剂量组与模型组对比二陈汤高剂量组的差异表达基因取交集后,进行KEGG通路富集分析,结果显示,差异表达基因显著富集到的信号通路主要有PPAR信号通路、类固醇激素生物合成、大鼠肉瘤病毒癌基因(Ras)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶信号通路(MAPK)信号通路、不饱和脂肪酸的生物合成、视黄醇代谢、补体和凝血级联反应、核转录因子-κB(NF-κB)信号通路等。

由上述结果可知,二陈汤低、中、高剂量组干预肥胖型CUMS小鼠的差异基因都显著富集到PPAR信号通路。基于PPAR信号通路对测序结果进一步挖掘,对PPAR信号通路相关的差异表达基因进行统计分析,得出差异较明显的基因为FABP1、ACOX1、PPARα、CYP7A1、PCK1,即二陈汤干预肥胖型抑郁的核心靶点。见增强出版附加材料。

3.7 Real-time PCR对差异基因验证 为了对转录组学结果进行验证,通过Real-time PCR实验验证得

出差异基因 FABP1、ACOX1、PPAR α 、CYP7A1、PCK1 mRNA 表达情况,与正常组比较,模型组 FABP1 mRNA 表达显著升高($P<0.01$),ACOX1、PPAR α 、CYP7A1、PCK1 mRNA 表达显著下降($P<0.01$);与模型组比较,二陈汤低、中、高剂量组及二甲双胍组 FABP1 mRNA 表达显著下降($P<0.01$),ACOX1、PPAR α 、CYP7A1、PCK1 mRNA 表达明显升高($P<0.05$, $P<0.01$)。见表6。

表6 二陈汤对肥胖型CUMS小鼠目的基因mRNA表达的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)
Table 6 Effect of Erchentang on target genes of obese CUMS mice ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ACOX1	FABP1	PPAR α	CYP7A1	PCK1
正常组		1.08±0.08	0.99±0.08	1.02±0.05	1.15±0.14	1.04±0.05
模型组		0.44±0.07 ¹⁾	3.10±0.20 ¹⁾	0.33±0.03 ¹⁾	0.41±0.07 ¹⁾	0.41±0.09 ¹⁾
二甲双胍组	0.65	0.88±0.04 ³⁾	1.56±0.08 ³⁾	0.82±0.05 ³⁾	0.82±0.08 ³⁾	0.85±0.06 ³⁾
二陈汤低剂量组	3.35	0.61±0.08 ²⁾	2.63±0.21 ³⁾	0.57±0.05 ³⁾	0.58±0.07 ³⁾	0.54±0.04 ²⁾
二陈汤中剂量组	6.7	0.73±0.07 ³⁾	2.05±0.11 ³⁾	0.66±0.07 ³⁾	0.72±0.04 ³⁾	0.66±0.07 ³⁾
二陈汤高剂量组	13.4	0.83±0.08 ³⁾	1.64±0.13 ³⁾	0.76±0.10 ³⁾	0.75±0.06 ³⁾	0.77±0.08 ³⁾

3.8 Western blot对转录组学结果进行验证 对转录组学结果进行进一步验证,通过 Western blot实验验证 FABP1、ACOX1、PPAR α 、CYP7A1、PCK1 的蛋白表达情况,与正常组比较,模型组 FABP1 表达显著升高($P<0.01$),ACOX1、PPAR α 、CYP7A1、PCK1 表达显著下降($P<0.01$);与模型组比较,二陈汤低、中、高剂量组及二甲双胍组 FABP1 表达显著下降($P<0.01$),ACOX1、PPAR α 、CYP7A1、PCK1 表达显著升高($P<0.01$),差异具有统计学意义。见表7、图3。

表7 二陈汤对肥胖型CUMS小鼠目的蛋白的影响($\bar{x}\pm s$, $n=3$)
Table 7 Effect of Erchentang on target protein of obese CUMS mice ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ACOX1/ β -actin	FABP1/ β -actin	PPAR α / β -actin	CYP7A1/ β -actin	PCK1/ β -actin
正常组		0.99±0.08	0.17±0.04	1.08±0.15	1.02±0.14	1.06±0.05
模型组		0.19±0.04 ¹⁾	1.09±0.12 ¹⁾	0.18±0.03 ¹⁾	0.11±0.03 ¹⁾	0.19±0.09 ¹⁾
二甲双胍组	0.65	0.30±0.05 ³⁾	0.70±0.11 ³⁾	0.44±0.07 ³⁾	0.32±0.05 ³⁾	0.38±0.06 ³⁾
二陈汤低剂量组	3.35	0.34±0.06 ³⁾	0.44±0.09 ³⁾	0.53±0.07 ³⁾	0.29±0.04 ³⁾	0.62±0.05 ³⁾
二陈汤中剂量组	6.7	0.67±0.08 ³⁾	0.27±0.06 ³⁾	0.79±0.09 ³⁾	0.46±0.07 ³⁾	0.89±0.08 ³⁾
二陈汤高剂量组	13.4	0.57±0.07 ³⁾	0.29±0.07 ³⁾	0.77±0.11 ³⁾	0.66±0.09 ³⁾	0.73±0.09 ³⁾

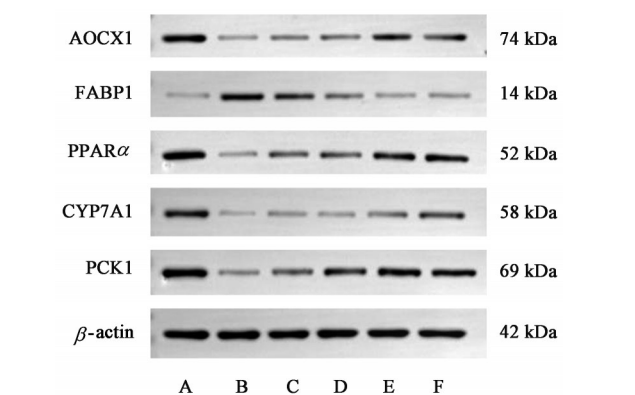


图3 各组小鼠肝组织目标蛋白表达电泳
Fig. 3 Expression of target protein in liver tissue of mice in each group

4 讨论

肥胖型抑郁在中医学中并无相应病名记载,根据其临床症状可归属于“肥胖”“郁证”范畴。痰

湿内蕴、情志不舒、气机被遏发而为病。《丹溪心法》:“痰之为物,随气升降,无处不到。”痰浊导致气机淤滞而作用于体,则出现郁证相关临床症状。《杂病广要》:“人之一身,无非血气周流,痰亦随之。夫痰者……其所以使之流行于上下者,亦气使之然耳。大抵气滞则痰滞,气行则痰行。”亦表明痰浊具有随气血循行于全身的特点。《张氏医通》:“郁则津液不行而积为痰涎”,表明气机壅滞又可引起津液运行不畅,停聚成痰而加重痰湿。因此,肥胖型抑郁患者应以治痰为要。二陈汤为中医化痰经典方,方中法半夏辛温性燥,燥湿化痰,降逆和胃,消痞除满,为君药。橘红理气行滞,燥湿化痰,使气顺痰消,为臣药。君臣相配,等量合用,不仅相辅相成,增强燥湿化痰之力,而且体现了治痰宜同时理气,气顺则痰消之意。茯苓甘淡,健脾渗湿,使湿祛痰

消,治其生痰之源,为佐药。甘草化痰和中,调和诸药,为使药。煎时加生姜降逆止呕,又制半夏之毒;乌梅收敛肺气,使本方散中有收。诸药合用,标本兼顾,燥湿化痰,理气和中,契合肥胖型抑郁的中医病机。

本研究使用高脂饮食和慢性不可预知温和应激的方法获得了肥胖型 CUMS 小鼠模型,表现出行为学、肝指数、血脂水平、肝功能指标的异常状态,肝组织和脑组织也出现了不同程度的损伤,在灌胃二陈汤 28 d 后,行为学、肝指数、血脂、肝功能均得到了改善。同时,HE 染色显示肝组织和脑组织损伤有所改善,可见二陈汤可以改善肥胖型抑郁的相关指标和病理学表现。

转录组测序(RNA-seq)技术是在整体水平上研究组织或细胞所有基因转录及转录调控规律的方法,有助于了解疾病发生发展过程中基因的表达情况,进而从转录水平揭示生命过程的代谢网络及调控机制^[14]。为了进一步探究二陈汤治疗肥胖型抑郁的分子机制,本研究借助转录组测序技术,将正常组,模型组,二陈汤低、中、高剂量组小鼠肝组织进行 RNA-seq 分析并两两比较,并将筛选出的差异表达基因进行 KEGG 通路富集,发现二陈汤低、中、高剂量组均关联到 PPAR 信号通路这一核心机制。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是一类核激素受体,在调节能量代谢、炎症反应和神经可塑性等方面发挥重要作用。研究表明,PPAR 信号通路 with 抑郁症的病理生理机制密切相关,可通过调控神经炎症、改善神经可塑性及调整能量代谢等途径影响抑郁症行为^[15-16]。研究表明,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)激动剂可以抑制小胶质细胞活化,减少促炎因子释放,从而改善抑郁样行为。在改善神经可塑性方面,抑郁症患者存在海马神经元萎缩和突触可塑性受损^[17]。PPARs 可以促进神经营养因子表达,如脑源性神经营养因子(BDNF),从而促进神经元存活、突触可塑性和神经发生^[18]。抑郁症患者常伴有能量代谢紊乱。PPARs 能作为能量代谢的关键调节因子,改善线粒体功能,改善抑郁症状^[19]。PPAR 信号通路可通过调控下游靶基因的表达发挥作用,常见的靶基因包括脂质代谢相关基因和葡萄糖代谢相关基因,如脂肪酸结合蛋白(FABP)、脂蛋白脂酶(LPL)和酰基辅酶 A 氧化酶(ACOX)等和葡萄糖转运蛋白(GLUT)和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PCK),此外,PPAR 通路还可以间接调控炎症相关基因:如 NF- κ B 和肿瘤坏死因子- α

(TNF- α)等。

结合 PPAR 信号通路及二陈汤干预肥胖型抑郁的重要靶点,课题组筛选出了 5 个核心靶点,对这些核心靶点进行实验验证,Western blot 和 Real-time PCR 结果均显示,二陈汤可以下调 FABP1 的表达水平,上调 ACOX1、胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)、PPAR α 、PCK1 的表达水平。FABP1 是一种在肝脏和小肠中高度表达的蛋白质,主要负责细胞内脂肪酸的转运和代谢,可能通过影响线粒体功能和能量产生影响精神行为^[20-21]。ACOX1 是过氧化物酶体中脂肪酸 β -氧化的关键酶,主要负责长链脂肪酸的氧化分解,抑郁症患者存在氧化应激水平升高,而 ACOX1 是活性氧(ROS)的重要来源之一。研究表明,ACOX1 活性过高会导致 ROS 过量产生,引起氧化应激,从而损伤神经元,参与抑郁症的病理过程^[22-23]。同时,ACOX1 与 PPAR、NF- κ B 等信号通路存在相互作用,这些交互作用可能在抑郁症的机制中发挥重要作用^[24-25]。CYP7A1 是胆固醇代谢中的关键酶,主要负责将胆固醇转化为胆汁酸。胆固醇是大脑的重要组成部分,参与神经元膜的构建和神经递质的调节。研究表明,胆固醇代谢异常可能导致神经递质(如 5-羟色胺和多巴胺)的功能失调,进而引发抑郁症^[26]。CYP7A1 作为胆固醇代谢的关键酶,其活性变化可能影响胆固醇水平,从而间接影响神经系统的功能,同时,CYP7A1 催化的胆汁酸合成不仅影响胆固醇代谢,还可能通过调节神经炎症反应影响抑郁症的发病^[27-28]。胆汁酸已被证明具有抗炎和神经保护作用,而 CYP7A1 活性降低可能导致胆汁酸水平下降,进而加剧神经炎症,促进抑郁症的发展^[29]。PCK1 是糖异生途径中的关键酶,主要在肝脏和肾脏中表达,负责将草酰乙酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸。PCK1 作为糖异生的关键酶,其活性变化可能影响葡萄糖稳态和能量供应。研究发现,抑郁症患者中 PCK1 的表达水平可能发生改变,导致能量代谢失衡,进而影响神经元功能和情绪调节^[30]。PCK1 通过调节糖异生途径影响三羧酸循环(t-TCA cycle)中间产物的水平,这些中间产物是合成谷氨酸、 γ -氨基丁酸(GABA)等神经递质的重要前体。PCK1 活性降低可能导致 TCA 循环中间产物减少,进而影响神经递质的合成和功能可能是其影响抑郁的重要机制^[31]。

综上所述,二陈汤对肥胖型抑郁模型小鼠具有一定治疗作用,其机制与调节肝脏 PPAR 信号通路及核心靶点 FABP1、ACOX1、PPAR α 、CYP7A1、

PCK1有关,本研究可为二陈汤治疗肥胖型抑郁症提供一定的科学支撑和前期基础。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委员会肥胖症诊疗指南编写委员会. 肥胖症诊疗指南(2024年版)[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(1): 6-30.
National Health Commission Obesity Diagnosis and Treatment Guidelines Compilation Committee. Guidelines for the diagnosis and treatment of obesity (2024 edition) [J]. Chin Circul J, 2025, 40(1): 6-30.
- [2] 国家卫生健康委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[J]. 营养学报, 2020, 42(6): 521.
National Health Commission of the People's Republic of China. Report on the nutrition and chronic disease status of Chinese residents (2020) [J]. Acta Nutr Sin, 2020, 42(6): 521.
- [3] 瞿萍, 罗黎明, 徐磊, 等. 柴胡疏肝散化裁方加味江香薷对肥胖抑郁大鼠肠道炎症及菌群的影响[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(11): 9-17.
QU P, LUO L M, XU L, et al. Effects of modified Chaihu Shugan San combined with Jiangxiangru on intestinal inflammation and microbiota in obese depressed rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(11): 9-17.
- [4] MILANESCHI Y, SIMMONS W K, VAN R E, et al. Depression and obesity: Evidence of shared biological mechanisms[J]. Mol Psychiatry, 2019, 24(1): 18-33.
- [5] 李虹, 刘维新. 肠道菌群与肥胖相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(17): 3386-3393.
LI H, LIU W X. Research progress on the correlation between gut microbiota and obesity[J]. Med Rev, 2020, 26(17): 3386-3393.
- [6] 行浩然, 张曦, 张盈盈, 等. 青少年抑郁症使用抗抑郁药物的临床进展[J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(7): 168-176.
XING H R, ZHANG X, ZHANG Y Y, et al. Clinical progress of antidepressant use in adolescent depression[J]. J Kunming Med Univ, 2024, 45(7): 168-176.
- [7] 抑郁障碍中西医整合诊治专家共识组, 中国民族医药学会神志病分会. 抑郁障碍中西医整合专家共识[J]. 中国医药导报, 2021, 18(6): 4-12.
Expert Consensus Group on Integrative TCM-WM Diagnosis and Treatment of Depressive Disorders, Mental Disease Branch of China Medical Association of Minorities. Expert consensus on the integration of traditional Chinese and western medicine for depression disorders [J]. China Med Her, 2021, 18(6): 4-12.
- [8] 中华中医药学会血液病分会, 中国民族医药学会血液病分会, 中国中西医结合肿瘤专业委员会, 等. 肿瘤相关抑郁中医诊疗专家共识[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(1): 12-17.
Blood Diseases Branch of the China Association of Chinese Medicine, the Blood Diseases Branch of the China Association of Ethnic Medicine, the Tumor Professional Committee of the Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of tumor-related depression in traditional Chinese medicine [J]. J Beijing Univ Chin Med, 2023, 46(1): 12-17.
- [9] VILLAPOL S. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on brain and peripheral inflammation [J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(1): 121-132.
- [10] COLLE R, DE L D, ROTENBERG S, et al. PPAR- γ agonists for the treatment of major depression: A review [J]. Pharmacopsychiatry, 2017, 50(2): 49-55.
- [11] SANTANA-OLIVEIRA D A, FERNANDES-DA-SILVA A, MIRANDA C S, et al. A PPAR- α agonist and DPP-4 inhibitor mitigate adipocyte dysfunction in obese mice [J]. J Mol Endocrinol, 2022, 68(4): 225-241.
- [12] 王力文, 黄德华, 田俊生, 等. 基于外周血单个核细胞转录组学的柴归颗粒抗抑郁作用机制研究[J]. 中草药, 2022, 53(7): 2031-2043.
WANG L W, HUANG D H, TIAN J S, et al. Study on the antidepressant mechanism of Chai Gui granules based on transcriptional profiling of peripheral blood mononuclear cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(7): 2031-2043.
- [13] LI J, ZHANG Y, LI T, et al. High throughput mRNA sequencing reveals potential therapeutic targets of Si-Ni-San in the pons for a stress-induced depression model [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1383624.
- [14] LI J, TANG G, CHENG K, et al. Peripheral blood mononuclear cell-based metabolomic profiling of a chronic unpredictable mild stress rat model of depression [J]. Mol Biosyst, 2014, 10(11): 2994-3001.
- [15] DUMAN R S, AGHAJANIAN G K. Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets [J]. Science, 2012, 338(6103): 68-72.
- [16] KRISHNAN V, NESTLER E J. The molecular neurobiology of depression [J]. Nature, 2008, 455(7215): 894-902.
- [17] SU P, LIU L, GONG Y, et al. Kaempferol improves depression-like behaviors through shifting microglia polarization and suppressing NLRP3 via tilting the balance of PPAR γ and STAT1 signaling [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 3): 113538.
- [18] MORALES I, FARIAS G A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10): 24200-24232.
- [19] WANG Q, XU Y. PPARs in neurodegenerative diseases [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(4): 2616-2631.
- [20] ELMES M W, PRENTIS L E, MCGOLDRICK L L, et al. FABP1 controls hepatic transport and biotransformation of $\Delta(9)$ -THC [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 7588.
- [21] TSAI I T, WU C C, HUNG W C, et al. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy [J]. Int J Med Sci, 2020, 17

- (15):2338-2345.
- [22] SHI B, CHEN J, GUO H, et al. ACOX1 activates autophagy via the ROS/mTOR pathway to suppress proliferation and migration of colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1) : 2992.
- [23] KONG A, XU D, HAO T, et al. Role of acyl-coenzyme A oxidase 1 (ACOX1) on palmitate-induced inflammation and ROS production of macrophages in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) [J]. *Dev Comp Immunol*, 2022, 136: 104501.
- [24] DOMJANIĆ D S, ODEH D, ĐIKIĆ D, et al. The effects of nettle extract consumption on liver PPARs, SIRT1, ACOX1 and blood lipid levels in male and female C57Bl6 mice [J]. *Nutrients*, 2022, 14(21):4469.
- [25] GONZÁLEZ-MAÑÁN D, TAPIA G, GORMAZ J G, et al. Bioconversion of α -linolenic acid to n-3 LCPUFA and expression of PPAR-alpha, acyl Coenzyme A oxidase 1 and carnitine acyl transferase I are incremented after feeding rats with α -linolenic acid-rich oils [J]. *Food Funct*, 2012, 3 (7) : 765-772.
- [26] ZHANG J, LIU Q, CHEN X. The role of cholesterol metabolism in depression: A systematic review [J]. *J Affect Disord*, 2020, 267: 1-10.
- [27] WANG Y, LI H, ZHANG L. CYP7A1 gene polymorphisms and their association with major depressive disorder in a Chinese population [J]. *Psychiat Genet*, 2019, 29 (4) : 123-130.
- [28] SMITH R, JOHNSON A. Bile acids as modulators of neuroinflammation and depression: A potential therapeutic target [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136: 287-295.
- [29] SILVA J, ALVES C, PINTEUS S, et al. Disclosing the potential of eleganolone for Parkinson's disease therapeutics: Neuroprotective and anti-inflammatory activities [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 168: 105589.
- [30] KE L, WU J, ZHANG Y, et al. The role of phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (PCK1) in depression: Linking metabolism and neurobiology [J]. *J Psychiat Res*, 2023, 125: 1-8.
- [31] BROWN M, TAYLOR S. Metabolic dysregulation in depression: The role of PCK1 and gluconeogenesis [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(3):487-496.

[责任编辑 顾雪竹]