

淫羊藿苷延缓衰老及抗抑郁症研究进展

张芷菁, 姚建平*, 郭子伊, 李迪
(河南中医药大学 中医学院, 郑州 450000)

[摘要] 人口老龄化成为当今社会人口结构的主要特点,延缓衰老是目前医学研究的主要领域和热点之一。肾虚致衰是中医衰老学说的基本理论,补肾方剂历史悠久,可提高生理机能,显著缓解衰老引发的相关疾病。但补肾方剂成方复杂、作用机制尚不明确。难以精确地分析疾病作用靶点以及代谢途径。补肾中药淫羊藿具有补肾壮阳的功效,不仅用于治疗肾虚衰老导致的相关疾病,在治疗精神情志类疾病方面也有独特的优势。现代药理研究证明,淫羊藿单体成分淫羊藿苷可对心血管系统、运动系统、生殖系统、神经系统等产生广泛的生物学功能,具有较强的抗氧化性、清除自由基、修复线粒体DNA损伤等作用,能够延缓衰老、抗抑郁症、提高免疫力等。本文利用知网、Pubmed、万方数据库、维普中文期刊服务平台、Web of science等数据库进行检索,对兼具延缓衰老和抗抑郁双重功效的单体成分淫羊藿苷的研究做一综述,以期为进一步开展中医药抗抑郁、延缓衰老研究提供基础。

[关键词] 淫羊藿苷; 延缓衰老; 抗抑郁症; 作用机制; 中医药

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)16-0276-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221638

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220625.1145.001.html>

[网络出版日期] 2022-06-27 16:30

Advances in Study of Icarrin for Anti-aging and Anti-depression: A Review

ZHANG Zhijing, YAO Jianping*, GUO Ziyi, LI Di

(School of Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Population aging has become a major feature of the demographic structure of today's society, and anti-aging is currently one of the major areas and hot spots of medical research. Kidney deficiency causes aging is the basic theory of aging in TCM, and kidney tonics have a long history of improving physiological functions and significantly alleviating aging-related diseases. However, the formulation of kidney tonics is complicated and the mechanism of action is still unclear. It is difficult to precisely analyze the targets of disease action and metabolic pathways. The kidney tonic herb Epimedium has the effect of tonifying the kidney and augmenting yang, and is not only used to treat diseases related to kidney deficiency and aging, but also has unique advantages in the treatment of mental and emotional diseases. Modern pharmacological studies have proved that Icarrin, a monomeric component of Epimedium, can produce a wide range of biological functions on cardiovascular system, exercise system, reproductive system, and nervous system, with strong antioxidant, free radical scavenging, and repair of mitochondrial DNA damage, which can anti-aging, anti-depression, and improve immunity, etc. In this paper, we searched databases such as CNKI, Pubmed, Wanfang database, Wipu Chinese journal service platform, and web of science to review the research on Icarrin, a monomeric ingredient that has both anti-aging and anti-depression effects, in order to provide a basis for further research on anti-depression and anti-aging in Chinese medicine.

[收稿日期] 2022-03-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273656);河南省高等学校重点科研项目(18A360002)

[第一作者] 张芷菁,在读硕士,从事方剂配伍及中医药延缓衰老研究,E-mail:525809280@qq.com

[通信作者] *姚建平,博士,教授,从事方剂配伍及中医药延缓衰老研究,E-mail:yjp740719@163.com

[Keywords] icarrin; anti-aging; anti-depression; mechanism of action; traditional Chinese medicine

中药淫羊藿别名仙灵脾,《本草纲目》记载:“淫羊藿,性温不寒,能益精气,真阳不足者宜之”,记述了淫羊藿补肾壮阳的功效。《本草新编》有云:“却老景昏耄,除中年健忘,益肾固筋,增力强志”,明确了淫羊藿改善和年龄增长相关的记忆力下降的功能。淫羊藿临床上常与其他药物相配伍治疗阿尔兹海默症、老年抑郁症等。淫羊藿主要含有黄酮类、多糖类、木脂素及生物碱等成分,其黄酮类的主要有效成分淫羊藿苷(ICA)具有强效的抗氧化性,在诸多体内外实验中发挥了延缓衰老、抗抑郁、抗骨质疏松、调节机体免疫力、抗肿瘤等作用,对心血管系统、中枢神经系统、免疫系统、生殖系统、运动系统具有广泛的生物功能^[1-2]。

研究发现,淫羊藿苷不仅能延长小鼠自然寿命,在神经系统疾病中也发挥着重要的作用,尤其是各种应激下产生的抑郁障碍^[3]。肾虚致衰是中医衰老的重要观点,临床延年益寿方剂大多基于补肾中药组成。本课题组前期研究发现补肾壮阳功效的方剂,如左归丸、右归丸,在作用机制上通过调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴、增加海马组织中单胺神经递质、神经干细胞含量、改善氧化应激,对于延缓衰老及抗抑郁均起到了显著作用^[4-6]。中药淫羊藿的单体成分淫羊藿苷可能同时具备抗衰老以及抗抑郁的双重功效,有望成为临床上治疗衰老相关疾病及抑郁障碍类疾病的新型药物。笔者就单体淫羊藿苷延缓衰老及抗抑郁症的研究进展做一综述,以期更好地阐述淫羊藿苷作用的分子机制以及应用前景。

1 淫羊藿苷延缓衰老作用研究

1.1 改善细胞分泌表型 细胞是构成人体结构和生理功能的基本单位,细胞衰老是衰老及导致衰老相关疾病的重要原因^[7],其机制包括氧化应激学说、线粒体功能障碍学说、端粒缩短学说等,细胞衰老表现^[8]为细胞凋亡、生长周期停滞、增殖能力下降以及衰老相关基因表达异常,其特征包括溶酶体酶衰老相关 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)的活动,形成异染色质病灶;p53/p21信号通路调节细胞周期,与分泌炎症细胞因子、基质降解蛋白酶合起来称为衰老相关分泌表型(SASP)^[9]。张素琴等^[10]发现淫羊藿苷能够明显降低细胞表型的SA- β -gal阳性率,延缓人二倍体成纤维细胞MRC-5的复制性衰老,具有明显的促增殖作用;王鹏珍等^[11]利用淫羊藿苷联合碱性

成纤维细胞生长因子对大鼠外周血间充质干细胞(rPBMSCs)进行干预,结果表明淫羊藿苷不仅有促进rPBMSCs增殖的作用,加速受损细胞凋亡,并且下调了衰老相关基因p53、p21的蛋白表达水平,为淫羊藿苷抗衰老提供了又一有利证据。高浓度状态下的淫羊藿苷抑制了内源性细胞凋亡^[12],促进表皮细胞的迁移与增殖,这一机制可能是通过激活蛋白激酶B/细胞外信号调节激酶(Akt/ERK)信号通路,调节下游p53蛋白所发生的效应。

衰老相关的主要分子特征是端粒缩短,缩短的端粒导致了细胞染色体结构不稳定性^[13]。淫羊藿总黄酮能增加衰老细胞端粒的长度,延长人二倍体成纤维细胞的寿命,其机制可能是抑制p16基因的表达,从而提高磷酸化细胞视网膜母细胞瘤蛋白活性^[14]。综上所述,淫羊藿苷对不同环境下诱导的细胞衰老具有明显的保护作用,通过多种信号通路改善细胞分泌表型,促进细胞增殖,并重新激活其生长周期,达到干预细胞衰老进程的预期。但是关于淫羊藿苷如何改善细胞分泌表型的机制尚无明确定论,并缺少相关研究,衰老跟细胞自噬假说联系密切,因此淫羊藿苷调控细胞衰老的更深的机制可能与调控细胞自噬、使蛋白质发生突变和修饰有关,是近期的重点研究方向之一。

1.2 抑制氧化应激 机体内氧化和抗氧化失衡可导致机体氧化损伤,这种状态被称为氧化应激(OS),线粒体产生过量的活性氧(ROS),造成脂质过氧化、端粒DNA链损伤,代谢途径受损诱导细胞凋亡,损伤组织器官,是机体衰老的主要原因之一^[15-16]。血红素加氧酶-1(HO-1)作为一种抗氧化剂,可调节活性氧的水平,核因子E2相关因子2(Nrf2)启动细胞保护基因的转录以应对氧化应激造成的损伤,是抗氧化反应核心。通过免疫组织化学和反转录实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)显示,淫羊藿苷增强了Nrf2、HO-1 mRNA的表达,表明HO-1/Nrf2通路可能介导了淫羊藿的抗炎抗氧化作用^[17]。

氧化应激与线粒体功能障碍有关,当过量的ROS堆积,破坏细胞大分子结构使细胞DNA受到损伤,纯化的DNA解链后诱导受损细胞凋亡以保持基因组的稳定性^[18]。中药单体能够保护线粒体功能障碍伴随着膜电位下降以及ATP合成减少下的受损细胞^[19],淫羊藿苷对线粒体障碍造成的DNA

损伤具有同样的作用。王学美等^[20]向老年大鼠施予淫羊藿治疗,发现淫羊藿提高心、骨骼肌线粒体呼吸链复合酶IV及脑线粒体呼吸链复合酶I活力,对于促进心、脑线粒体ATP的合成,对mtDNA氧化损伤有保护作用。陈晓亮等^[21]通过检测DNA损伤检验点上的关键分子共价失调毛细血管扩张突变基因(ATM)、细胞周期检测点激酶2(Chk2)、p53基因的mRNA表达水平,证实淫羊藿了激活ATM-Chk2-p53通路,修复线粒体DNA损伤。综上所述,表明淫羊藿具有极强的抗氧化性,通过抑制过度氧化清除自由基,修复线粒体DNA损伤,使线粒体内膜和分子ATP发生了改变,维持了基因组的稳定性,这可能是通过HO-1/Nrf2、ATM-Chk2-p53信号通路完成的抗氧化活性,更多调节氧化应激的信号通路与分子靶点还待进一步研究。

1.3 提高机体免疫力 机体衰老同时伴见免疫力的下降,跟免疫细胞衰老有关,包括T细胞、B细胞数量以及功能的降低,自然杀伤细胞表面分子表达谱的改变^[22]。淫羊藿具有双向的免疫调节作用,促进免疫细胞分化,同时起到抗炎的效果。张伟等^[23]发现淫羊藿能够促进小鼠免疫器官脾脏和胸腺的生长及巨噬细胞、淋巴细胞的分化增殖,使小鼠血清溶血素增加,提高其非特异性免疫的功能。刘天明等^[24]研究发现淫羊藿能单独促进淋巴细胞增殖,通过促淋巴细胞分泌细胞因子IL-2增强免疫应答的调节作用。在减弱脂多糖诱导的急性炎症反应中,淫羊藿减少IL-1 α 、IL-1 β 和IL-6等促炎症细胞因子的生成,减轻炎症堆积和炎症反应^[25]。综上所述,淫羊藿促进免疫细胞的增殖,使非特异性免疫得到提高,改善了机体的内在环境,巨噬细胞在免疫调节中起着重要的作用,但关于淫羊藿是否能通过多靶点促进巨噬细胞极化达到抗炎效果,减轻组织损伤,尚无明确定论,但已知巨噬细胞极化与Toll样受体4/抑制核因子- κ B(TLR4/NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路有关,关于淫羊藿提高免疫力方向可能会从靶向激活巨噬细胞极化进行论述。

1.4 改善肠道菌群的活性 “脑-肠轴”作为近年来的新兴研究,将机体的各个部位有机联系在了一起。研究表明肠道菌群维持着人体生理代谢和免疫的变化,通过生物分子、信号通路等多种途径对机体产生影响,由肠道菌群丰度变化引发的炎症反应和衰老之间具有明显的相关性,肠道菌群的变化

导致了免疫功能的失调并诱导促炎介质产生^[26],在给予老年小鼠淫羊藿后,降低了老年小鼠血清及其他组织中的氧化应激标志物,减少促炎因子的发生^[27],显著改变了肠道及大脑中衰老相关基因表达,如端粒结合蛋白1 α (Pot1 α),叉头框蛋白O1(FoxO1)转录因子等。淫羊藿可改善肠道菌群的种类和活性^[28],对机体的自然衰老起到延缓的作用,“脑-肠轴”通过免疫、神经-内分泌、微生物等途径相互发生影响,肠道菌群及其基因组参与调节机体衰老及衰老相关疾病的炎症反应与代谢状态,目前淫羊藿通过肠道菌群延缓衰老的相关内容较少,机制尚不清楚,淫羊藿以微生物组作为靶点,通过多系统优势,延缓衰老以及治疗衰老相关疾病的机制有待更深入实验研究和临床观察。

1.5 保护细胞凋亡条件下受损的脑神经元 在衰老产生的一系列相关疾病中,不可逆性的脑神经元损伤尤为明显,包括阿尔兹海默症、帕金森病、老年抑郁症等,脑神经元受损通常表现为思维能力以及记忆力下降,跟机体生理功能的衰老退化有关,而多种内外因素导致的细胞凋亡是神经元受损发生的主要原因^[29]。1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)的存在能够诱导神经细胞凋亡并破坏线粒体的功能^[30],淫羊藿可逆转抗MPP⁺诱导下的MES23.5多巴胺神经元细胞产生的细胞毒素,对神经元细胞起到明显的保护作用^[31]。核转录因子类红细胞2相关因子1(NFE2L1)诱导滑膜素表达,以保护神经元免受内质网应激(ERS)诱导的细胞凋亡,增强了小鼠海马的神经发生^[32]。表明淫羊藿对于神经系统疾病具有良好的药理活性

中枢神经递质含量的失调也是脑神经元受损的可能发生机制之一。谷氨酸(Glu)是一种兴奋性神经递质,对神经元的生长发挥了促进的作用,当其过多堆积时则会导致神经元受损。研究发现淫羊藿通过阻断HT22细胞中Glu诱导的氧化应激反应,抑制其诱导的凋亡发生,从而减少了受损的神经元^[33]。改善神经元自噬,是淫羊藿缓解脑衰老的机制之一。CHEN等^[34]发现淫羊藿使SAPM8小鼠衰老细胞得到延缓,使海马结构发生改变,降低了自噬相关蛋白微管相关蛋白1轻链3II(LC3II)和p62的表达。ZHENG等^[35]发现淫羊藿可能通过腺苷酸活化蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白/Unc-51样激酶1(AMPK/mTOR/ULK1)信号通路,增强了自噬神经元活性而使衰老大鼠的脑功能衰退得到改善。综上所述,内质网应激、免疫调节下

降、氧化应激反应等均可损伤脑神经元,淫羊藿苷通过激活 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路,可以阻断兴奋递质,调节神经自噬,减少细胞凋亡,促进神经元分化,改善因衰老造成的认知障碍以及记忆力退化。

2 淫羊藿苷抗抑郁症作用研究

2.1 增加单胺神经递质的含量 抑郁症的病变部位在脑,单胺类神经递质如多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、肾上腺素(NE)等神经递质在皮层、海马、下丘脑、杏仁核等部位均有广泛分布以及表达,能够输出抑郁、焦虑、恐惧等负性情绪,同时也对以上负性情绪起到调节作用。因此 DA、NE、5-HT 的紊乱是精神疾病发生的基础,抑郁障碍的典型症状常见于持续性的情绪低落、兴趣减退、快感缺失,单胺氧化酶抑制剂如苯乙肼、超环苯丙胺等降低单胺类氧化酶,增加 5-HT 含量起到抗抑郁症的治疗效果,但长期用药后,疗效会减退并产生加重病情的风险^[36]。淫羊藿苷在动物实验中可调节单胺类递质水平,抑制血中乙酰胆碱水平,起到抗抑郁的作用而未见明显不良反应。张聪等^[37]利用慢性不可预知温和刺激(CUMS)大鼠模型施加淫羊藿苷治疗后,淫羊藿苷组大鼠水平运动次数和垂直运动次数显著增加,强迫游泳实验时间降低,糖水偏好度显著增加,大鼠海马及纹状体中的 NE、DA 和 5-HT 含量显著增加,证明淫羊藿苷逆转大鼠抑郁行为的作用机制可能是调节脑内单胺类神经递质产生的效果;在围绝经期抑郁症大鼠模型中,淫羊藿苷^[38]增加了脑匀浆中单胺类神经递质 5-HT、DA 和 NE 的表达水平,减轻了模型大鼠的抑郁。淫羊藿苷通过增加中枢神经系统中单胺类神经递质的含量提高突触活性、改善神经元结构达到抗抑郁的治疗效果。单胺神经递质假说作为经典的抑郁症机制,与 HPA 轴、脑源性神经营养因子等假说在一定的程度上相互佐证,证实淫羊藿苷在增加单胺神经递质的同时调节 HPA 轴、抗氧化应激、增加脑源性神经营养因子含量,将单胺神经递质假说与其他假说机制共同进行验证有利于从多角度阐明淫羊藿苷的抗抑郁机制。

2.2 调节 HPA 轴 HPA 轴神经内分泌系统是应激反应的主要输出系统之一,在持续应激的状态下,HPA 轴释放大量的糖皮质激素(GC)、皮质酮、促肾上腺皮质激素(ACTH),诱发多系统功能紊乱,影响机体的正常生理功能的活动变化,如高皮质酮血症,与精神障碍类疾病的发生、转归以及愈后状况密切

相关^[39]。HPA 轴的持续亢进促使 GC 与糖皮质激素受体(GR)结合,GR 通过负反馈调节 HPA 轴的平衡。石翠格等^[40]通过建立皮质酮损伤 p12 细胞模型,淫羊藿苷增加了皮质酮诱导的 p12 细胞存活率,对受损细胞起到了保护作用。淫羊藿苷对于抑郁症伴见的多种慢性疾病有显著的治疗效果,刘运琴^[41]发现淫羊藿苷调控了小鼠糖皮质激素受体水平,使 HPA 轴调整至正常水平,改善了小鼠社交抑郁状态。当 HPA 轴亢进时,淫羊藿苷通过下调皮质酮、ACTH 水平,增加 GR 的基因表达,减少糖皮质激素的释放,将人体内分泌系统调节至生理水平。综上所述,证实淫羊藿苷通过调节 HPA 轴发挥抗抑郁的作用,近期研究发现 HPA 轴功能的失调与 HPA 轴相关基因及其靶基因的表观遗传变化有关,应激源的压力下促使 DNA 甲基化也是重要原因之一,但关于淫羊藿苷促进 HPA 轴相关基因表观遗传变化尚未有相关研究报道。

2.3 抑制胶质细胞炎症 氧化应激和神经炎症被认为是抑郁症发生的关键因素,其中最主要的特征是小胶质细胞与星形胶质细胞的激活,并见趋化因子发生改变^[42]。小胶质细胞活化后分为 M1 促炎症型和 M2 抗炎型, M1 型介导了促炎反应的发生,并诱导细胞凋亡,损伤神经元,产生神经炎症的改变^[43]。Nrf2 信号通路与小胶质细胞表型转换有关,ZHANG 等^[44]发现淫羊藿苷对 Nrf2 敲除小鼠无法产生神经保护作用,证明淫羊藿苷的神经保护作用依赖 Nrf2 对小胶质细胞促 M2 型的转变介导而产生。淫羊藿苷^[45]通过激活 Nrf2 信号通路可抑制小胶质细胞的炎症反应。研究发现^[46]淫羊藿苷对 CUMS 大鼠海马氧化应激具有抗炎作用,其作用机理可能是通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路发挥显著抗抑郁的活性。

薛亚兰等^[47]发现淫羊藿苷降低了大鼠脑内神经元细胞的炎症反应和氧化应激水平,改善了动物的抑郁行为。LIU 等^[48]发现淫羊藿苷及淫羊藿素对应激大鼠抑郁行为有显著的逆转作用,增加了海马微管相关蛋白 2(MAP2)蛋白表达,并使促炎症细胞因子,高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)从细胞质转移到细胞核中,这一机制可能是淫羊藿苷及淫羊藿素通过抑制高迁移率族蛋白 B1-晚期糖基化终末产物受体(HMGB1-RAGE)信号通路来改善海马神经炎症,激活 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制炎症反应发生起到神经保护作用。苏晓乾等^[49]采用网络药理学方法预测淫羊藿治疗抑郁症的炎症因子,

表明淫羊藿苷与关键抗炎靶点能够最佳结合。综上所述,淫羊藿苷通过Nrf2、TLR4/NF- κ B、HMGB1-RAGE信号通路抑制小胶质细胞炎症,改善氧化应激,促进神经修复功能,表明了淫羊藿苷通过抗炎对中枢神经系统发挥的作用,淫羊藿苷通过多种信号途径促小胶质细胞向M2型转化、改善神经炎症,增加细胞自噬的抗抑郁机制有待进行更深入研究。

2.4 增加脑源性神经营养因子(BDNF),提高神经突触活力 BDNF在海马和大脑皮层中含量最多,促进神经元和非神经元的再生以及参与突触可塑性,与下游效应子酪氨酸蛋白激酶(TrkB)共同构成BDNF/TrkB信号通路,包括下游的MAPK/ERK等途径,共同调节脑内神经元的再生和凋亡。BDNF是抗抑郁症的治疗中发挥关键作用的因子,是五羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)产生治疗效果的必经信号通路^[50]。临床发现抑郁症患者血清中BDNF水平明显下降,证明BDNF可作为评价抑郁症的指标之一。LU等^[51]发现淫羊藿苷可逆转BDNF基因敲低小鼠海马组织中的BDNF、TrkB的下调,促进海马神经元细胞的活力和分化。刘运琴等^[52]发现淫羊藿苷通过促进脑源性神经营养因子/细胞外信号调节激酶/环磷腺苷反应元件结合蛋白(BDNF/ERK/CREB)信号通路的基因表达,调节胆碱能系统,改变大鼠认知状态。而在皮质酮诱导的抑郁症大鼠模型中,淫羊藿苷显著增加了海马BDNF水平^[53]并减少了强迫游泳的不动时间,表明淫羊藿苷极具抗抑郁的活性。尤其是淫羊藿苷通过PI3K/Akt信号通路抑制应激下的神经元凋亡^[54],减少海马损伤,促进神经元的存活,提高神经突触的活力,使大鼠的抑郁行为得到逆转。综上所述,淫羊藿苷通过激活BDNF/TrkB/CREB信号通路、PI3K/Akt信号通路增加前额皮层及海马中的BDNF含量,并增强5-HT再摄取是可能的抗抑郁机制之一,BDNF在中枢神经系统中的活动范围广泛,目前缺少关于杏仁核、带状前回、基底核、颞叶等部位的相关研究,淫羊藿苷是否能通过增加脑内其他部位的BDNF含量达到抗抑郁的效果有待进一步阐明。

3 小结与展望

《黄帝内经·素问·生气通天论篇第三》曰:“阳气者,精则养神”“阳气者若天与日,失其所,则折寿而不彰”,肾中精气充盈与人的寿命长短密切相关,肾中所藏之精是脑中髓海的生成基础,脑为元神之府,肾精衰减则精不养神,神志随之衰弱,出现善忘、呆滞、行动迟缓等现象。故知“肾脑相关”,肾气

及阳气对人体衰老、精神情志活动异常有重要的作用。淫羊藿味辛、甘,性温,归肝、肾经,传统中医药常用于补肾中精气,壮一身阳气。抑郁症在中医学中被称为“郁证”,淫羊藿与四逆汤相配伍时,对于脾肾阳虚型抑郁症有良好的治疗效果^[55]。因此淫羊藿对于衰老及衰老相关疾病能起到治疗的作用,淫羊藿苷在抗抑郁症与抗衰老的机制方面,二者具有多重相似性与关联性。中医将机体看做一个整体,现代医学通过药代动力学等发现淫羊藿苷在干预抑郁和延缓衰老方面,其发生机制如氧化应激假说、细胞因子假说等之间并不是相互孤立的存在,而是通过多种信号通路或者分子相互联结,共同起到抗细胞凋亡、抗自噬、抗炎、抗氧化应激、提高免疫力、促进神经元分化等作用。因此本文提出的假设是:淫羊藿苷同时抗抑郁和延缓衰老是完全可行的。根据现有文献,当淫羊藿苷通过鼻-脑递送给药时,治疗抑郁症疗效显著,其抗抑郁活性被大大提高^[56],尚未阐明的是淫羊藿苷达到治疗作用的最佳有效剂量。本文论述了淫羊藿苷抗衰老及抗抑郁近年来的相关研究进展,不足的是缺乏更加深入的机制研究与临床佐证,相关论述尚未全面,有待通过网络药理学等预测分子靶点,利用基因组学和代谢组学等新技术,发现与淫羊藿苷延缓衰老以及抗抑郁机制相关的非编码RNA、生物标记物等,为淫羊藿苷投入临床应用提供科学依据,为延缓衰老以及抗抑郁治疗提供新思路。

【参考文献】

- [1] 李聪聪,赵鹏,秦燕勤,等.淫羊藿苷的药理活性研究进展[J].中医学报,2020,35(4):781-786.
- [2] 欧阳慧子,何俊.淫羊藿化学成分分析及其药代动力学研究进展[J].天津中医药大学学报,2019,38(3):219-227.
- [3] ZHANG S Q, CAI W J, HUANG J H, et al. Icaritin, a natural flavonol glycoside, extends healthspan in mice [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 69:226-235.
- [4] 姚建平,马书娟,李亚敏,等.补肾方对自然衰老大鼠海马组织 Nestin 和 Ki-67 蛋白表达的影响[J].时珍国医国药,2016,27(9):2082-2083.
- [5] 揭会贤,李显,姚建平,等.补肾疏肝方对老年抑郁症大鼠血清炎症因子和海马神经递质的影响[J].中成药,2021,43(12):3467-3471.
- [6] 张芷菁,姚建平,卫强,等.补肾疏肝方对老年抑郁症小鼠海马氧化应激及 TGF- β_1 /Smad 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(21):114-120.
- [7] LIU R M. Aging, cellular senescence, and Alzheimer's

- disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 1989.
- [8] 王培昌. 细胞衰老与衰老相关疾病[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(1): 7-11.
- [9] CHEN Q, SUN X, LUO X, et al. PIK3R3 inhibits cell senescence through p53/p21 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 798.
- [10] 张素琴, 周建华, 胡蓉. 淫羊藿苷对人胚肺二倍体成纤维细胞衰老的干预作用研究[J]. *老年医学与保健*, 2019, 25(1): 70-74.
- [11] 王鹏珍, 孟庆奇, 陈松生, 等. 淫羊藿苷联合碱性成纤维细胞生长因子促进外周血间充质干细胞自我更新[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(12): 1667-1674.
- [12] MI B, LIU J, LIU G, et al. Icariin promotes wound healing by enhancing the migration and proliferation of keratinocytes via the Akt and ERK signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2): 831-838.
- [13] 周勇, 刘晶, 陈刚. 淫羊藿苷对D-半乳糖诱导的脑衰老模型小鼠p53/p21信号通路的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(9): 2159-2162, 2316.
- [14] AGUADO J, D'ADDA DI FAGAGNA F, WOLVETANG E. Telomere transcription in ageing [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101115.
- [15] SHEN C Y, JIANG J G, YANG L, et al. Anti-ageing active ingredients from herbs and nutraceuticals used in traditional Chinese medicine: Pharmacological mechanisms and implications for drug discovery [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(11): 1395-1425.
- [16] 王芹, 杨晓葵, 辛志敏. 氧化应激、线粒体损伤与胚胎发育阻滞的相关性研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(7): 1030-1033.
- [17] EL-SHITANY N A, EID B G. Icariin modulates carrageenan-induced acute inflammation through HO-1/Nrf2 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109567.
- [18] Ni Y Q, XU H, LIU Y S. Roles of long non-coding RNAs in the development of aging-related neurodegenerative diseases [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 844193.
- [19] 张娜, 李勇. 柴胡皂苷d对抗线粒体损伤保护人肝细胞作用研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(12): 140-143, 226.
- [20] 王学美, 富宏, 刘庚信. 淫羊藿、枸杞子对老年大鼠线粒体DNA缺失、线粒体呼吸链酶复合体和ATP合成的影响[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2002, 34(1): 68-71.
- [21] 陈晓亮, 张素琴. 淫羊藿苷延缓衰老过程中对ATM-Chk2-p53通路的调节作用[J]. *老年医学与保健*, 2016, 22(6): 341-344.
- [22] 李忠, 白宗科, 张丽伟, 等. 免疫衰老及其相关疾病的防治[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(4): 341-350.
- [23] 张伟, 刘建伟. 淫羊藿苷对小鼠机体免疫及抗体生成的影响[J]. *中国地方病防治杂志*, 2016, 31(10): 1093-1094.
- [24] 刘天明. 淫羊藿苷对小鼠免疫细胞功能的调节作用[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2016.
- [25] XU C Q, LIU B J, WU J F, et al. Icariin attenuates LPS-induced acute inflammatory responses: Involvement of PI3K/Akt and NF-kappaB signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 642 (1/3): 146-153.
- [26] THEVARANJAN N, PUCHTA A, SCHULZ C, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(4): 570.
- [27] LI X, KHAN I, XIA W, et al. Icariin enhances youth-like features by attenuating the declined gut microbiota in the aged mice [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 168: 105587.
- [28] KIM S, JAZWINSKI S M. The Gut Microbiota and healthy aging: A Mini-Review [J]. *Gerontology*, 2018, 64(6): 513-520.
- [29] WANG S, MA J, ZENG Y, et al. Icariin, an up-and-coming bioactive compound against neurological diseases: Network pharmacology-based study a literature review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3619-3641.
- [30] SAI T, UCHIDA K, NAKAYAMA H. Acute toxicity of MPTP and MPP⁺ in the brain of embryo and newborn mice [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65(1/2): 113-119.
- [31] 徐爱丽, 姜明春, 陈筱涵, 等. 淫羊藿苷减轻MPP⁺对MES23.5细胞的神经毒性损伤[J]. *生理学报*, 2016, 68(5): 585-591.
- [32] 王臻, 朱婧, 薛彤, 等. 淫羊藿苷抑制内质网应激介导HT22细胞抗谷氨酸诱导凋亡[J]. *局解手术学杂志*, 2021, 30(4): 286-292.
- [33] LI F, GO B, DONG H, et al. Icariin induces synoviolin expression through NFE2L1 to protect neurons from ER stress-induced apoptosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119955.
- [34] CHEN F J, LIU B, WU Q, et al. Icariin delays brain aging in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) Model via inhibiting autophagy [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 369(1): 121-128.
- [35] ZHENG J, HU S, WANG J, et al. Icariin improves

- brain function decline in aging rats by enhancing neuronal autophagy through the AMPK/mTOR/ULK1 pathway[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 183-191.
- [36] 唐梅,李向平. 抗抑郁药的不良反应及其在心血管病患者中的应用[J]. *中南大学学报:医学版*, 2020, 45(10): 1228-1233.
- [37] 张聪,卢慧勤,胡楚璇. 淫羊藿苷对慢性不可预知温和刺激诱导的大鼠抑郁行为和神经递质水平的影响[J]. *中国药学杂志*, 2018, 53(15): 1280-1284.
- [38] CAO L H, QIAO J Y, HUANG H Y, et al. PI3K-Akt signaling activation and icariin: The potential effects on the perimenopausal depression-like rat model[J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3700.
- [39] SPEER K E, SEMPLE S, NAUMOVSKI N, et al. HPA axis function and diurnal cortisol in post-traumatic stress disorder: A systematic review[J]. *Neurobiol Stress*, 2019, 11: 100180.
- [40] 石翠格,李慧,王丽丽. 淫羊藿苷抗抑郁及对皮质酮致PC12细胞损伤的保护作用研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2013, 10(5): 268-270.
- [41] 刘运琴,戢汉斌,肖文昊,等. 淫羊藿苷通过调控中枢CRF和HPA轴影响抑郁动物模型神经内分泌系统功能[J]. *重庆医学*, 2022, 51(9): 1453-1457, 1462.
- [42] 欧雯雯,张燕,刘帮杉,等. 抑郁症神经炎症机制的研究进展[J]. *中南大学学报:医学版*, 2020, 45(11): 1372-1377.
- [43] 刘丽荣. Nrf2调控小胶质细胞吞噬功能及表型转化在脑出血后血肿清除中的作用机制[D]. 太原:山西医科大学, 2021.
- [44] ZHANG B, WANG G, HE J, et al. Icariin attenuates neuroinflammation and exerts dopamine neuroprotection via an Nrf2-dependent manner[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 92.
- [45] HENG Y, ZHU G, HE J, et al. Icariin targets Nrf2 signaling to inhibit microglia-mediated neuroinflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 304-311.
- [46] LIU B, XU C, WU X, et al. Icariin exerts an antidepressant effect in an unpredictable chronic mild stress model of depression in rats and is associated with the regulation of hippocampal neuroinflammation[J]. *Neuroscience*, 2015, 294: 193-205.
- [47] 薛亚兰,许晶廷,邱继红. 淫羊藿苷对抑郁症大鼠抑郁样行为和神经元损伤的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(20): 2152-2156.
- [48] LIU L, ZHAO Z, LU L, et al. Icariin and icaritin ameliorated hippocampus neuroinflammation via mediating HMGB1 expression in social defeat model in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105799.
- [49] 苏晓乾,夏长波,严福林,等. 基于网络药理学和分子对接研究淫羊藿治疗抑郁症的抗炎作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(17): 162-169.
- [50] KUNUGI H, TIKHONOVA M. Recent advances in understanding depressive disorder: Possible relevance to brain stimulation therapies[J]. *Prog Brain Res*, 2022, 270(1): 123-147.
- [51] LU Q, ZHU H, LIU X, et al. Icariin sustains the proliferation and differentiation of $A\beta_{25-35}$ -treated hippocampal neural stem cells via the BDNF-TrkB-ERK/Akt signaling pathway[J]. *Neurol Res*, 2020, 42(11): 936-945.
- [52] 刘运琴,刘燕芹,戢汉斌,等. 淫羊藿苷对精神分裂症模型大鼠认知功能的改善作用及机制[J]. *中国药房*, 2021, 32(7): 812-818.
- [53] GONG M J, HAN B, WANG S M, et al. Icariin reverses corticosterone-induced depression-like behavior, decrease in hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and metabolic network disturbances revealed by NMR-based metabolomics in rats[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 123: 63-73.
- [54] ZENG N X, LI H Z, WANG H Z, et al. Exploration of the mechanism by which icariin modulates hippocampal neurogenesis in a rat model of depression[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(3): 632-642.
- [55] 陈烁,顾成娟,唐程,等. 态靶辨证在脾肾阳虚型抑郁症中的运用—四逆汤加仙茅、淫羊藿、巴戟天[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(9): 4-6.
- [56] XU D, LU Y R, KOU N, et al. Intranasal delivery of icariin via a nanogel-thermoresponsive hydrogel compound system to improve its antidepressant-like activity[J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119550.

[责任编辑 孙丛丛]