

和梦杰,戴雪伶,霍清,等.巴戟天寡糖抗抑郁作用机制的研究进展[J].中国比较医学杂志,2024,34(8):107-114.

He MJ, Dai XL, Huo Q, et al. Research progress on the mechanism of action of *Morinda officinalis* oligosaccharides on depression [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(8): 107-114.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.08.013

# 巴戟天寡糖抗抑郁作用机制的研究进展

和梦杰,戴雪伶,霍清,李昕\*

(北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室,北京 100191)

**【摘要】** 抑郁症是一种心理精神障碍疾病。近些年,全世界抑郁症发病率的不断升高,给社会带来沉重的经济负担。巴戟天寡糖(*Morinda officinalis* oligosaccharides, MOOs)是从中草药巴戟天中提取的活性物质,可以舒郁安神、补肾益智,同时对患者的认知障碍有一定的改善作用。本文基于抑郁症的假说机制,通过查阅现有的研究阐释MOOs与抑郁症之间的联系,提出MOOs通过调节单胺类神经递质水平,增强神经可塑性、调节HPA轴功能和细胞因子水平以及影响肠道菌群等机制改善抑郁症,为MOOs抗抑郁的研究提供新思路。

**【关键词】** 巴戟天寡糖;抑郁症;作用机制

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2024)08-0107-08

## Research progress on the mechanism of action of *Morinda officinalis* oligosaccharides on depression

HE Mengjie, DAI Xueling, HUO Qing, LI Xin\*

(Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Food, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

**【Abstract】** Depression is a psychosomatic disorder. The rising incidence rate of depression in recent years is placing a heavy economic burden on societies around the world. *Morinda officinalis* oligosaccharides (MOOs) are active substances extracted from the Chinese herb *Morinda officinalis* that can soothe depression and calm the mind, tonify the kidneys, and benefit the intellect, as well as improve cognitive disorders in patients to a certain extent. On the basis of the hypothesised pathological mechanism of depression, this study explains the link between MOOs and depression by reviewing existing studies. We propose that MOOs can improve depression through mechanisms that regulate the levels of monoamine neurotransmitters, enhance neuroplasticity, regulate the function of the HPA axis and levels of cytokines, and influence gut microbiota. This paper provides new ideas for research on the antidepressant effects of MOOs.

**【Keywords】** *Morinda officinalis* oligosaccharides; depression; mechanism of action

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

抑郁症是一种情绪低落且伴有各种躯体症状和生理功能障碍的综合征,抑郁患者会注意力丧失,对事物失去兴趣以及睡眠和食欲模式发生改变,严重者会产生自杀念头,对患者生活造成了极

大影响<sup>[1]</sup>。抑郁症的病因复杂,发病机制与多种因素有关,主要抑郁假说有单胺类神经递质假说、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic pituitary adrenal, HPA)轴功能亢进假说、神经可塑性假说、细胞因子

[基金项目] 国家自然科学基金项目(11975048);北京联合大学校级教改项目(JY2023Y008)。

[作者简介] 和梦杰(2001—),女,硕士研究生,研究方向:天然活性物质的功效研究。E-mail:1824206294@qq.com

[通信作者] 李昕(1971—),女,讲师,研究方向:生物活性物质功效研究。E-mail:lixinenglish@126.com

假说等<sup>[2]</sup>。遗传因素与社会环境也被认为是抑郁症的诱发因素之一<sup>[3]</sup>。也有研究者在多种肠道细菌中发现摩根氏菌属会增加重度抑郁症的患病风险,揭示特定肠道细菌是抑郁症的潜在致病因子,研究还进一步指示了由肠道微生物引起的炎症反应能影响人的情绪<sup>[4]</sup>。目前,临床上广泛应用的抗抑郁药物主要靶向单胺类神经递质及其受体,如单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)、三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)等<sup>[5]</sup>。然而,这些抗抑郁药物靶点单一、不良反应发生率高,对部分抑郁症患者起效缓慢,停药还可能导致戒断反应和抑郁症复发,导致用药周期增加,不能充分治疗抑郁症<sup>[6]</sup>。因此,探索疗效和安全性高的抗抑郁药物迫在眉睫。

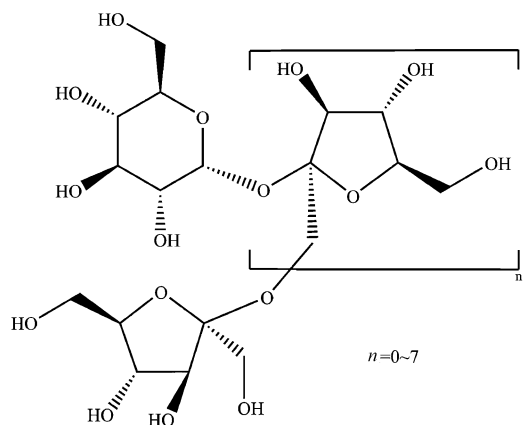
巴戟天寡糖(*Morinda officinalis* oligosaccharides, MOOs)来源于传统中草药巴戟天的根,为巴戟天抗抑郁作用的主要活性成分。早期研究表明,从巴戟天属植物巴戟天的根中提取分离出来的 5 种寡糖类化合物,具有显著的抗抑郁活性<sup>[7]</sup>。随着研究的深入,MOOs 在抑郁症中的作用机制逐渐被阐明,而关于 MOOs 与抑郁症及其假说机制相关研究鲜有系统报道。基于此,本文从 MOOs 对抑郁症作用机制的研究角度做一综述,使其药理效应能够被更好地理解,为 MOOs 临床应用于抑郁症的治疗和研究提供理论依据。

## 1 MOOs 概述

药用植物巴戟天(*Morinda officinalis* How)为茜草科多年生木质藤本植物巴戟天的干燥根,含多种成分,其中的寡糖类物质具有较好的生物活性和较强的药用潜力,占巴戟天成分含量的 50% 以上,具有显著的增强免疫和抗抑郁作用<sup>[8]</sup>。MOOs 是从巴戟天根中提取的低聚糖,化学成分包含两种类型的寡糖(图 1),一种是巴戟天中典型的糖类化合物菊淀粉型寡糖(inulin-type oligosaccharides of *Morinda officinalis*, IOMO),其结构组成由单糖 D-葡萄糖和 D-果糖按不同比例构成,菊粉糖一端是蔗糖;另一种菊粉型低聚果糖(Fructooligosaccharides, FOS)是巴戟天中新发现的一类寡糖化合物,全部由果糖组成,其一端是吡喃型果糖<sup>[9]</sup>。据报道,IOMO 可有效治疗抑郁症,对抑郁症动物模型的症状改善具有重要作用<sup>[10]</sup>。主要含 FOS 的巴戟天寡糖胶囊,已于 2012 年被中国食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准为治疗轻、中度抑郁发作的口服处方药<sup>[11]</sup>。治疗轻中度抑郁的疗效不逊于常规抗抑郁药,可为临床替代选择抗抑郁药提供新的方向<sup>[12]</sup>。

另外,MOOs 具有多种药理作用,长期以来被用于滋养肾和增强人体免疫力。在一项研究中,将制备的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 解体的人精子与寡糖体外共培养,采用共聚焦显微拉曼光谱观察 DNA 的变化,发现 MOOs 能保护人类精子 DNA 免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 损伤以及增强生殖功能<sup>[13]</sup>。Deng 等<sup>[14]</sup>发现在阿尔茨海默病

菊淀粉型寡糖通式  
IOMO general formula



菊淀粉型低聚果糖通式  
FOS general formula

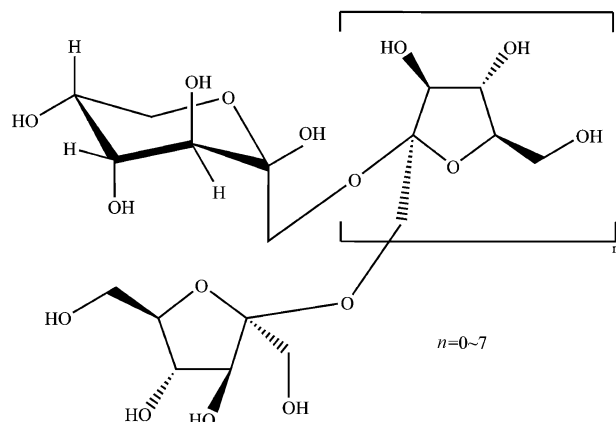


图 1 巴戟天寡糖结构式

Figure 1 Structural formula of *Morinda officinalis* oligosaccharides

(Alzheimer's disease, AD) 大鼠模型中, MOOs 可以预防 D-半乳糖和  $\text{A}\beta_{25-35}$  诱导的 AD 大鼠神经退行性变, 对海马体和皮层起到神经保护作用。MOOs 在急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 中也起到改善作用, MOOs 可以减轻脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 ALI 小鼠病理损伤, 降低促炎细胞因子的表达, 体外研究进一步表明, MOOs 显著减弱 LPS 诱导的 M1 极化, 抑制 LPS 诱导的 HSP90 和 NF- $\kappa$ B 上调<sup>[15]</sup>。同时, 通过观察抑郁症大鼠行为变化发现巴戟天提取物与临床有效的抗抑郁药物地昔帕明作用效果类似, 显示出很大的抗抑郁特性<sup>[16]</sup>。

## 2 MOOs 在抑郁症中的作用机制

### 2.1 MOOs 提高单胺类神经递质水平改善抑郁症

大脑功能依赖于脑内数十亿神经元突触前和突触后膜上各种神经递质的存在和作用, 特定神经递质在抑郁症的发展和临床表现中有一定的作用。抑郁症的单胺类神经递质假说认为中枢神经系统 (central nervous systems, CNS) 突触间隙中单胺类神经递质浓度水平和功能下降, 使神经传递减少和认知表现受损, 导致抑郁症的发生<sup>[17]</sup>。作为常见的单胺类神经递质, 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺 (dopamine, DA)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 大量存在于脑内, 在 CNS 中具有重要的调节作用。5-HT 是脑内最大的内聚神经递质系统, 支配着所有脑区, 其水平的变化与抑郁症行为症状和躯体功能变化有关; DA 调节奖赏、动机功能、工作记忆和注意力, 其分泌量的增加和传递可以增强行动的动机和决策的信心, 改善认知结果, 异常会导致动机、注意力和攻击性受损; NE 参与调节情绪、认知功能和应激反应等多种生理过程, 与 5-HT 和 DA 共同作用的低水平 NE 可以介导兴趣、攻击性、注意力、性和动机等广谱的抑郁症状。有证据表明, CNS 内神经递质能 (如 DA 能) 传递障碍会直接影响大脑的正常功能诱发抑郁, 这也是抑郁症病理生理学的关键特征之一<sup>[18]</sup>。

目前, 有效的抗抑郁药如氟西汀, 主要通过阻断单胺神经递质的再摄取和增加突触间隙中 5-HT、DA 和 NE 的水平来发挥抗抑郁作用<sup>[19]</sup>。Zhang 等<sup>[20]</sup>首次揭示 SD 大鼠经口服用的 MOOs 可作用于肠道菌群, 再通过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 促进脑内 5-HT 的产生, 发挥抗抑郁作用。研究显示, MOOs ( $P_6$ ) 或三环类抗抑郁药地昔帕明

(DIM) 能够抑制皮质酮 (corticosterone, CORT) 诱导的 PC12 细胞凋亡, 增强神经营养因子表达, 提高 5-HT 和 Gs-AC-cAMP 通路活性, 从而缓解抑郁<sup>[21]</sup>。

### 2.2 MOOs 增强神经可塑性改善抑郁症

当机体长期受到各种内外刺激时, 会引起 CNS 的结构和功能发生适应性变化, 其中, 前额叶、海马、杏仁核和伏隔核等多个脑区的谷氨酸能突触和树突棘异常, 导致脑中神经环路功能障碍, 从而出现抑郁症状<sup>[22]</sup>。其中, 评价神经可塑性的重要指标为神经营养因子, 在脑内合成且广泛分布于 CNS 内的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是与神经元的存活、分化和生长相关的神经营养因子<sup>[23]</sup>。BDNF 在 CNS 的生长和发育过程中起着重要的营养和保护作用, 它通过调控神经元形成, 轴突和树突的生长、重塑, 膜受体运输以及神经递质释放, 从而保护神经元免受应激引起的损伤<sup>[24]</sup>。BDNF 水平降低会引起脑神经元损伤后修复、再生能力下降。据报道, 抑郁症患者尸检结果显示 PFC 中 BDNF 外显子 IV 的表达明显降低<sup>[25]</sup>。对动物进行 BDNF 脑灌注则能明显改善其抑郁行为。

研究发现, 在慢性不可预知应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 和强迫游泳实验两种抑郁模型大鼠研究中, MOOs 治疗能够促进大鼠对应激的恢复能力, 介导内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex, mPFC) 中 BDNF、磷酸化-Ser9-GSK-3 $\beta$  蛋白、 $\beta$ -连环蛋白和突触蛋白表达增加, 从而调控 BDNF-GSK-3 $\beta$ - $\beta$ -连环蛋白信号通路实现抗抑郁作用<sup>[26]</sup>。有证据表明, 在 CORT 诱导的 PC12 细胞模拟抑郁患者脑神经元的病变状态研究中, MOOs 菊粉型六糖 (IHS) 逆转 PC12 细胞 NGF mRNA 水平的降低, 上调 AC-cAMP-CREB 信号通路来提高 BDNF 的表达, 并对 N-甲基-D-天冬氨酸损伤的大鼠大脑皮层细胞具有保护和抗抑郁作用, 认为神经保护作用为抗抑郁药的常见机制之一<sup>[27]</sup>。Zhu 等<sup>[28]</sup>发现脑卒中后抑郁 (poststroke depression, PSD) 大鼠 mPFC 葡萄糖消耗量降低, 葡萄糖转运蛋白-3 (GLUT3) 表达减少, 使葡萄糖代谢受到抑制, 而 MOOs 通过调控 PKA/pCREB 通路诱导 mPFC 中 GLUT3 的表达上调, 使 GLUT3 恢复到正常水平, 从而改善脑卒中后抑郁大鼠的葡萄糖代谢, 增强突触活性, 改善抑郁行为。

### 2.3 MOOs 调节 HPA 轴功能亢进改善抑郁症

HPA 轴由下丘脑、垂体前叶和肾上腺皮质的脑

室旁核组成,既是神经内分泌系统的重要组成部分,也是调节机体应激反应的神经内分泌系统,参与控制机体的多种活动,并将外周器官连接到 CNS<sup>[29]</sup>。当机体受到外界压力或刺激时,大脑皮层会将产生的刺激信号迅速传递到下丘脑,激活 HPA 轴,引起下丘脑的神经细胞释放大量促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH),CRH 进而刺激垂体前叶合成并分泌大量促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH),大量的 ACTH 会引起肾上腺皮质束状带分泌糖皮质激素,导致血清皮质醇水平升高,从而攻击富含糖皮质激素受体的海马区,造成海马区受损,导致抑郁症的发生<sup>[30]</sup>。研究发现,HPA 轴释放的 3 种主要激素有 CRH、ACTH 和 CORT,均已在抑郁症中进行了深入研究,它们介导抑郁症与 HPA 轴的密切关联,其中 CORT 是应激的主要指标<sup>[31]</sup>。Chi 等<sup>[32]</sup>将大鼠经 CUMS 程序处理 4 周建立抑郁模型后,发现大鼠尿液中 CORT 水平显著升高,FOS 治疗 3 周后,发现血浆和尿液中 CORT 水平显著降低,使应激下极度升高的 CORT 水平恢复到正常水平,通过调节 HPA 轴缓解 CUMS 后抑郁大鼠的抑郁样行为。

#### 2.4 MOOs 调节细胞因子水平改善抑郁症

抑郁症细胞因子假说认为抑郁症是一种与免疫应答系统相关的神经心理免疫紊乱性疾病,外周免疫系统激活释放大量促炎细胞因子,促炎细胞因子通过 BBB 进入大脑,破坏神经递质传递功能,影响机体精神活动,产生各种抑郁相关行为,导致机体抑郁的发生,进而使神经内分泌和神经生化发生改变<sup>[33]</sup>。临床证据表明,促炎细胞因子尤其是白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、白细胞介素 1 $\beta$ (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )和急性期反应物 CRP 的异常可能导致抑郁症的发生、复发和发展<sup>[34]</sup>。

研究显示,MOOs 通过 I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B p65 信号通路抑制 LPS+ATP 处理的原代大鼠小胶质细胞 NLRP3 炎症小体活化,降低脑卒中后抑郁大鼠缺血海马区 IL-18、IL-1 $\beta$  和 NLRP3 炎症小体表达来抑制炎症反应,改善大鼠的抑郁样行为<sup>[35]</sup>(表 1)。Zhu 等<sup>[36]</sup>研究发现,在慢性轻度应激(chronic mild stress, CMS)模型小鼠或 LPS 和 ATP 刺激的 BV2 细

胞中,CMS 诱导 E2F2 和 My D88 的 mRNA 表达上调,MOOs 通过抑制 E2F2 调控的 My D88/PI3K 信号通路,使 E2F2、My D88、p-AKT、p-NF- $\kappa$ B p65 和 p-PI3K 的蛋白水平下调,减轻 CMS 小鼠抑郁行为和炎症。在动物研究中,MOOs 和艾司西酞普兰联合使用,显著提高海马神经递质和神经营养因子水平,刺激 CMS 小鼠海马神经发生,调节 CMS 小鼠 CNS 小胶质细胞极化过程,缓解小鼠中枢神经系统 CNS 小胶质细胞过度激活和炎症反应,产生抗抑郁活性<sup>[37]</sup>。同样,Lai 等<sup>[38]</sup>分别对慢性约束应激(chronic restraint stress, CRS)和 LPS 诱导的模型小鼠进行研究,发现 CRS 刺激使海马小胶质细胞数量增加,28 d IOMO 治疗显著降低 CRS 诱导的海马炎症细胞因子 IL-6 的表达,显著抑制小胶质细胞的活化,使海马小胶质细胞的活性正常化,IOMO 治疗还能明显抑制 LPS 诱导引起的 INOS、NLRP3 炎症小体、caspase-1 和 IL-1 $\beta$  的表达升高。有证据表明,MOOs 改善了高血压伴随抑郁症模型大鼠脑组织核溶解、炎性浸润、线粒体肿胀、核固缩和神经元结构模糊,抑制了高血压伴抑郁症期间 LPS 刺激的星形胶质细胞内促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的释放和线粒体损伤,此外,在分子水平上,MOOs 还上调了星形胶质细胞中 Mfn2 表达,激活 PI3K/Akt/mTOR 途径介导的星形胶质细胞中的线粒体自噬,从而去除星形胶质细胞中受损的线粒体,表现出抗抑郁的特性<sup>[39]</sup>。

#### 2.5 MOOs 影响肠道菌群改善抑郁症

肠-脑轴促进肠道微生物群和代谢物之间的双向交流,已成为治疗抑郁症的一个有前景的靶点。有报道称,人体肠道中存在着多种细菌,这些肠道微生物不仅可以调节神经递质水平,如乳酸菌和双歧杆菌可产生  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)和组胺,大肠杆菌可产生 5-HT、DA 和 NE,而且它们产生的特征代谢物还能影响 CNS 发育和功能,从而影响宿主心理和行为能力<sup>[40]</sup>。然而,在正常生理条件下,GABA、5-HT 和 DA 不能穿过 BBB,而某些神经递质的前体通过 BBB 转化为有活性的神经递质。其中,色氨酸是血清素的前体,其可用性受肠道细菌的影响。众所周知,压力可以激活犬尿氨酸途径的酶,从而减少用于血清素合成的色氨酸的量。因此,认为犬尿氨酸在抑郁障碍的发病机制中起重要作用<sup>[41]</sup>。



表 1 巴戟天寡糖抗抑郁作用机制

Table 1 Antidepressant mechanism of action of *Morinda officinalis* oligosaccharides

| 研究对象<br>Investigator  | 动物模型及干预措施<br>Animal model and<br>intervention study   | 作用部位<br>Site of action                 | 抑郁假说<br>Depression hypothesis   | 作用机制及调控途径<br>Mechanisms of action and regulatory pathways   |
|---|---|--|---|---|
| MOOs ( P <sub>6</sub> )<br>或 DIM <sup>[21]</sup><br>MOOs ( P <sub>6</sub> )<br>or DIM | CORT 诱导 PC12<br>细胞<br>CORT induced<br>PC12 cells  | PC12 细胞<br>PC12 cells                  | 单胺类神经递质假说、<br>神经可塑性假说<br>Monoamine<br>neurotransmitter<br>hypothesis,<br>neuroplasticity<br>hypothesis                                    | 增加 5-HT 含量、HPA 轴功能亢进状态正常化、提<br>高 Gs-AC-cAMP 通路活性<br>Increase in 5-HT content, normalization of the<br>hyperfunctional state of the HPA axis, increase in Gs-<br>AC-cAMP pathway activity  |
| MOOs <sup>[26]</sup>  | CUMS 和强迫游泳<br>模型大鼠<br>CUMS and forced<br>swimming model rats                                      | mPFC                                   | 神经可塑性假说<br>Neuroplasticity<br>hypothesis  | BDNF、突触蛋白表达增加,调控 BDNF-GSK-3β-β-<br>连环蛋白信号通路<br>Increased expression of BDNF, synaptophysin, and<br>regulation of the BDNF-GSK-3β-β-linker protein<br>signalling pathway   |
| MOOs(IHS) <sup>[27]</sup>   | CORT 诱导的 PC12<br>细胞<br>CORT induced<br>PC12 cells   | PC12 细胞<br>PC12 cells                  | 神经可塑性假说<br>Neuroplasticity<br>hypothesis  | 提高 NGF mRNA 水平,上调 AC-cAMP-CREB 信号<br>通路促进 BDNF 的表达<br>Increasing NGF mRNA levels and upregulating the<br>AC-cAMP-CREB signalling pathway promotes<br>BDNF expression  |
| MOOs <sup>[28]</sup>  | PSD 大鼠<br>Poststroke<br>depression rats   | mPFC                                   | 神经可塑性假说<br>Neuroplasticity<br>hypothesis  | 调控 PKA/pCREB 通路诱导 GLUT3 表达上调<br>Modulation of PKA/pCREB pathway induces<br>upregulation of GLUT3 expression   |
| FOSs <sup>[32]</sup>  | CUMS 模型大鼠<br>CUMS model rats  | 血浆、尿液<br>Plasma, urine                 | HPA 轴功能亢进假说<br>HPA axis<br>hyperfunction hypothesis   | 降低 CORT 水平,调节 HPA 轴<br>Reducing CORT levels and regulating the HPA axis   |
| MOOs <sup>[35]</sup>  | LPS + ATP 处理原<br>代大鼠小胶质细<br>胞、PSD 大鼠<br>LPS+ATP treatment<br>of primary rat<br>microglia, PSD rat | 海马、小胶质细胞<br>Hippocampus,<br>microglia  | 细胞因子假说<br>Cytokine hypothesis   | 降低 IL-18、IL-1β 表达,通过 IκB/NF-κB p65 信号<br>通路抑制的 NLRP3 炎症小体活化<br>Reduced IL-18, IL-1β expression and NLRP3<br>inflammatory vesicle activation inhibited by the IκB/<br>NF-κB p65 signaling pathway  |
| MOOs <sup>[36]</sup>  | CMS 模型小鼠、<br>LPS 和 ATP 处理的<br>BV2 细胞<br>CMS model mice,<br>LPS and ATP<br>treated BV2 cells       | 海马、BV2 细胞<br>Hippocampus,<br>BV2 cells | 细胞因子假说<br>Cytokine hypothesis   | 抑制 E2F2 调控的 MyD88/PI3K 信号通路,使<br>E2F2、My D88、p-AKT、p-NF-κB p65 和 p-PI3K 的<br>蛋白水平下调<br>Inhibition of the E2F2-regulated MyD88/PI3K<br>signaling pathway resulted in down-regulation of<br>protein levels of E2F2, My D88, p-AKT, p-NF-κB<br>p65 and p-PI3K  |
| MOOs 联合艾司<br>西酞普兰 <sup>[37]</sup><br>MOOs<br>combined<br>escitalopram                 | CMS 模型小鼠<br>CMS model mice  | 海马、小胶质细胞<br>Hippocampus,<br>microglia  | 单胺类神经递质假说、<br>神经可塑性假说、细胞<br>因子假说<br>Monoamine<br>neurotransmitter<br>hypothesis,<br>neuroplasticity<br>hypothesis,<br>cytokine hypothesis | 提高海马神经递质和神经营养因子水平,刺激海<br>马神经发生,调节小胶质细胞极化过程,缓解 CMS<br>小鼠 CNS 小胶质细胞过度激活和炎症反应<br>Increasing hippocampal neurotransmitter and<br>neurotrophic factor levels, stimulating hippocampal<br>neurogenesis, modulating microglial cell polarisation<br>processes and alleviating CNS microglial cell<br>hyperactivation and inflammatory responses in<br>CMS mice |
| IOMO <sup>[38]</sup>  | CRS 和 LPS 诱导的<br>模型小鼠<br>CRS and LPS<br>induced model mice  | 海马、小胶质细胞<br>Hippocampus,<br>microglia  | 细胞因子假说<br>Cytokine hypothesis   | 降低海马炎症细胞因子 IL-6 的表达,抑制小胶质<br>细胞的活化,抑制 INOS、NLRP3 炎症小体、<br>caspase-1 和 IL-1β 的表达升高<br>Reduced expression of the hippocampal inflammatory<br>cytokine IL-6, inhibited microglia activation, and<br>suppressed elevated expression of INOS, NLRP3<br>inflammatory vesicles, caspase-1 and IL-1β  |

续表 1

| 研究对象<br>Investigator | 动物模型及干预措施<br>Animal model and<br>intervention study   | 作用部位<br>Site of action                        | 抑郁假说<br>Depression hypothesis              | 作用机制及调控途径<br>Mechanisms of action and regulatory pathways   |
|----------------------|---|---|--|---|
| MOOs <sup>[39]</sup> | 高血压伴随抑郁症<br>模型大鼠、LPS 刺<br>激原代星形胶质细<br>胞和原代神经元<br>Hypertension<br>accompanied by<br>depression model<br>rats, LPS<br>stimulation of<br>primary astrocytes<br>and primary neurons | 脑组织、星形胶质<br>细胞<br>Brain<br>tissue, astrocytes | 细胞因子假说<br>Cytokine hypothesis              | 抑制促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ 的释放和<br>线粒体损伤,上调星形胶质细胞中 Mfn2 表达,激<br>活 PI3K/Akt/mTOR 途径介导的星形胶质细胞中<br>的线粒体自噬<br>Inhibition of pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ , IL-6<br>and IL-1 $\beta$ release and mitochondrial damage, up-<br>regulation of Mfn2 expression in astrocytes, and<br>activation of mitochondrial autophagy in astrocytes<br>mediated by the PI3K/Akt/mTOR pathway |
| MOOs <sup>[20]</sup> | CUMS 模型大鼠、<br>肠道菌群培养物<br>CUMS model rats,<br>cultures of rat<br>gut microbiota  | 肠道菌群<br>Gut microbiota                        | 微生物群-肠-脑轴<br>Microbiota-gut-<br>brain axis | 增加肠道菌群中 5-HTP,调节色氨酸 $\rightarrow$ 5-HTP $\rightarrow$ 血<br>清素(5-HT)代谢途径<br>Increase 5-HTP in intestinal flora, regulate tryptophan<br>$\rightarrow$ 5-HTP $\rightarrow$ serotonin (5-HT) metabolic pathway  |
| FOSs <sup>[32]</sup> | CUMS 模型大鼠<br>CUMS model rats  | 肠道菌群<br>Gut microbiota                        | 微生物群-肠-脑轴<br>Microbiota-gut-<br>brain axis | 调节抑郁症大鼠中有益细菌的出现和抑郁相关细<br>菌的消失,促进细菌门蓝藻的丰度,调节宿主肠道<br>菌群<br>Modulation of the emergence of beneficial bacteria and<br>the disappearance of depression-associated bacteria in<br>depressed rats, promotion of the abundance of<br>bacteriophage cyanobacteria, and modulation of host<br>intestinal flora   |

研究表明,在 APP/PS1 小鼠的粪便样本中,MOOs 给药使一些细菌的丰度在属和科水平上表现出实质性的变化,特别是使乳酸菌、异芽菌、乳杆菌科和螺旋藻科的丰度明显增加,表明 MOOs 在预防动物肠道菌群失调方面具有益生元作用<sup>[42]</sup>。一项研究首次揭示口服 MOOs 通过调节色氨酸 $\rightarrow$ 5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP) $\rightarrow$ 血清素(5-HT)代谢途径作用于肠道微生物群,研究显示 MOOs 提高肠道微生物群中色氨酸羟化酶水平,从而加速色氨酸和 5-HTP 生产,同时,MOOs 抑制 5-羟色氨酸脱羧酶活性,从而减少 5-HT 产生,并积累 5-HTP,而从肠道微生物群中升高的 5-HTP 被大量吸收到血液中,然后穿过 BBB 提高大脑中 5-HT 水平,因此,MOOs 使肠道微生物群中的 5-HTP 增加来缓解抑郁症<sup>[20]</sup>。有研究表明,正常大鼠和 CUMS 大鼠的肠道菌群呈远距离聚集,主要与抑郁症大鼠中有益细菌(如不动杆菌属、巴恩斯氏菌属、粪球菌属、小杆菌属、乳酸杆菌属和类芽孢杆菌属)的消失和抑郁相关细菌(如厌氧棒状菌属、颤杆菌属、变形菌门和链球菌属)的出现有关,而抑郁症大鼠肠道菌群失调在 FOSs 治疗后得以恢复。另外,FOSs 可减轻 CUMS 大鼠抑郁样行为,修复肠上皮损伤,还

能促进以分泌药理上重要的代谢物(如 H<sub>2</sub>S)而闻名细菌且具有抗抑郁特性的蓝藻的丰度。研究还表明,将 FOSs 的成分、聚合度(degree of polymerization, DP)5 与标准抗抑郁药物氟西汀相比,FOSs 诱导的肠道菌群调节更具抗抑郁作用,表明 FOSs 的抗抑郁功效与宿主肠道菌群的调节作用且密切相关<sup>[32]</sup>。

### 3 小结与展望

近年来,研究者对抑郁症开展大量深入研究,提出与抑郁症病因相关的各种假说,仍然未找到其确切的发病机制,但都为阐述抑郁症发病机制提供了可能性。MOOs 作为中草药巴戟天中抗抑郁的生物活性成分,其通过增加脑内 5-HT 的产生调节单胺神经递质水平,降低 CORT 含量调节 HPA 轴功能异常,提高 BDNF 与 NGF 表达水平、增加突触蛋白表达、刺激海马神经发生改善神经可塑性,抑制促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的释放,抑制 NLRP3 炎症小体的表达升高、抑制小胶质细胞的过度激活来降低炎症反应以及调控脑肠轴改善肠道菌群等多靶点、多途径、多层次的发挥了抗抑郁作用。总之,随着对抑郁症发病机制进行了广泛的

研究,MOOs 及其相关作用机制在抑郁症中的重要性也越来越被重视。MOOs 作为我国第一个抗抑郁症的中药,也是国际上首先发现的具有抗抑郁作用的寡糖。临床上,MOOs 的广泛应用填补了我国中药行业在治疗抑郁领域的空缺,也为抑郁症的治疗提供新的选择,对我国传统中药的发展具有重要意义。综上所述,MOOs 在抑郁症中的影响受到越来越多的关注,本文为未来 MOOs 抗抑郁机制的全面而深入的研究提供了理论依据,也为临床治疗抑郁症以及抗抑郁药物的研发提供新的思路。然而,MOOs 更为具体的相关效应成分及精准靶点仍需要进一步探究。

#### 参考文献:

- [ 1 ] WANG H Q, WANG Z Z, CHEN N H. The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: Genetic bases and biological correlates [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105542.
- [ 2 ] NEDIC ERJAVEC G, SAGUD M, NIKOLAC PERKOVIC M, et al. Depression: Biological markers and treatment [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 105: 110139.
- [ 3 ] ZHANG L, ZHANG Y, GUO W, et al. An effect of chronic negative stress on hippocampal structures and functional connectivity in patients with depressive disorder [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2024, 20: 1011–1024.
- [ 4 ] QIN Y, HAVULINNA A S, LIU Y, et al. Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota and incident disease in a single population cohort [J]. *Nat Genet*, 2022, 54 (2): 134–142.
- [ 5 ] GU X, GAO X, CHENG J, et al. Emerging application of metabolomics on Chinese herbal medicine for depressive disorder [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111866.
- [ 6 ] LI Q F, LU W T, ZHANG Q, et al. Proprietary medicines containing *Bupleurum chinense* DC. (Chaihu) for depression: network meta-analysis and network pharmacology prediction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 773537.
- [ 7 ] 崔承彬, 杨明, 姚志伟, 等. 中药巴戟天中抗抑郁活性成分的研究 [J]. *中国中药杂志*, 1995, 20(1): 36–39, 62–63. CUI C, YANG M, YAO Z, et al. Antidepressant active constituents in the roots of *Morinda officinalis* How [J]. *China J Chin Mater Med*, 1995, 20(1): 36–39, 62–63.
- [ 8 ] LIU M, CAI M, DING P. Oligosaccharides from traditional Chinese herbal medicines: a review of chemical diversity and biological activities [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(3): 577–608.
- [ 9 ] HAO Q, NAN T, ZHOU L, et al. Rapid simultaneous quantification of fructooligosaccharides in *Morinda officinalis* by ultra-high performance liquid chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2019, 42(13): 2222–2230.
- [ 10 ] QIU Z K, LIU C H, GAO Z W, et al. The inulin-type oligosaccharides extract from *Morinda officinalis*, a traditional Chinese herb, ameliorated behavioral deficits in an animal model of post-traumatic stress disorder [J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31 (5): 1143–1149.
- [ 11 ] CHI L, CHEN L, ZHANG J, et al. Development and application of bio-sample quantification to evaluate stability and pharmacokinetics of inulin-type fructo-oligosaccharides from *Morinda Officinalis* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 156: 125–132.
- [ 12 ] DU Y, ZHENG Q, OU Z H, et al. Efficacy and safety of *Morinda officinalis* oligosaccharide capsules for depressive disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Braz J Psychiatry*, 2021, 43(3): 306–313.
- [ 13 ] CHEN D L, LI N, LIN L, et al. Confocal mirco-Raman spectroscopic analysis of the antioxidant protection mechanism of the oligosaccharides extracted from *Morinda officinalis* on human sperm DNA [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(1): 119–124.
- [ 14 ] DENG S, LU H, CHI H, et al. Neuroprotective effects of OMO within the hippocampus and cortex in a D-galactose and  $\text{A}\beta_{25-35}$ -induced rat model of Alzheimer's disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1067541.
- [ 15 ] QING C, WU Y, LIU B, et al. Ameliorative effect of *Morinda officinalis* oligosaccharides on LPS-induced acute lung injury [J]. *Chem Biodivers*, 2024, 21(5): e202400506.
- [ 16 ] ZHANG Z Q, YUAN L, YANG M, et al. The effect of *Morinda officinalis* How, a Chinese traditional medicinal plant, on the DRL 72-s schedule in rats and the forced swimming test in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 72(1/2): 39–43.
- [ 17 ] HERSEY M, HASHEMI P, REAGAN L P. Integrating the monoamine and cytokine hypotheses of depression: Is histamine the missing link? [J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 55(9/10): 2895–2911.
- [ 18 ] D'ONOFRIO A M, PIZZUTO D A, BATIR R, et al. Dopaminergic dysfunction in the left putamen of patients with major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2024, 357: 107–115.
- [ 19 ] LIU H, ZHANG X, SHI P, et al.  $\alpha 7$  Nicotinic acetylcholine receptor: a key receptor in the cholinergic anti-inflammatory pathway exerting an antidepressant effect [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 84.
- [ 20 ] ZHANG Z W, GAO C S, ZHANG H, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides increase serotonin in the brain and ameliorate depression via promoting 5-hydroxytryptophan production in the gut microbiota [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(8): 3298–3312.
- [ 21 ] LI Y F, GONG Z H, YANG M, et al. Inhibition of the oligosaccharides extracted from *Morinda officinalis*, a Chinese traditional herbal medicine, on the corticosterone induced apoptosis in PC12 cells [J]. *Life Sci*, 2003, 72(8): 933–942.
- [ 22 ] LIU W, GE T, LENG Y, et al. The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex [J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 6871089.

- [23] AHMED A, ZENG G, AZHAR M, et al. Combination of Shengmai San and *Radix puerariae* ameliorates depression-like symptoms in diabetic rats at the nexus of PI3K/BDNF/SYN protein expression [J]. *Animal Model Exp Med*, 2023, 6(3): 211–220.
- [24] TIWARI S, QI L, WONG J, et al. Association of peripheral manifestation of brain-derived neurotrophic factor with depression; a meta-analysis [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(6): e32581.
- [25] HAN M, ZENG D, TAN W, et al. Brain region-specific roles of brain-derived neurotrophic factor in social stress-induced depressive-like behavior [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(1): 159–173.
- [26] XU L Z, XU D F, HAN Y, et al. BDNF-GSK-3 $\beta$ -Catenin pathway in the mPFC is involved in antidepressant-like effects of *Morinda officinalis* oligosaccharides in rats [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(1): 83–93.
- [27] LI Y F, LIU Y Q, YANG M, et al. The cytoprotective effect of inulin-type hexasaccharide extracted from *Morinda officinalis* on PC12 cells against the lesion induced by corticosterone [J]. *Life Sci*, 2004, 75(13): 1531–1538.
- [28] ZHU J, PENG Q, XU Y, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides ameliorate depressive-like behaviors in poststroke rats through upregulating GLUT3 to improve synaptic activity [J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 13376–13395.
- [29] THOMSON F, CRAIGHEAD M. Innovative approaches for the treatment of depression: targeting the HPA axis [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(4): 691–707.
- [30] ZHOU L, WANG T, YU Y, et al. The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113146.
- [31] CHAI Y, LI Q, WANG Y, et al. The value of HPA axis hormones as biomarkers for screening and early diagnosis of postpartum depression: updated information about methodology [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 916611.
- [32] CHI L, KHAN I, LIN Z, et al. Fructo-oligosaccharides from *Morinda officinalis* remodeled gut microbiota and alleviated depression features in a stress rat model [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67: 153157.
- [33] CATENA-DELL' OSSO M, BELLANTUONO C, CONSOLI G, et al. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(2): 245–255.
- [34] LIU C H, ZHANG G Z, LI B, et al. Role of inflammation in depression relapse [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 90.
- [35] LI Z, XU H, XU Y, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides alleviate depressive-like behaviors in post-stroke rats via suppressing NLRP3 inflammasome to inhibit hippocampal inflammation [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(12): 1570–1586.
- [36] ZHU Z H, YIN X Y, XU T S, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides mitigate chronic mild stress-induced inflammation and depression-like behaviour by deactivating the MyD88/PI3K pathway via E2F2 [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 855964.
- [37] PAN S M, YIN X Y, DAI D M, et al. Unraveling the potential of *Morinda officinalis* oligosaccharides as an adjuvant of escitalopram in depression treatment and exploring the underlying mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118124.
- [38] LAI Z K, YIN Y Y, YAN J Z, et al. Inulin-type oligosaccharides of *Morinda officinalis* exerted antidepressant effects by reducing hippocampal inflammation [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(6): 2065–2075.
- [39] YANG L, AO Y, LI Y, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides mitigate depression-like behaviors in hypertension rats by regulating Mfn2-mediated mitophagy [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 31.
- [40] CHUDZIK A, ORZYŁOWSKA A, ROLA R, et al. Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: modulation of the brain-gut-microbiome axis [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1000.
- [41] WANG X, ZHOU J, JIANG T, et al. Deciphering the therapeutic potential of SheXiangXinTongNing: Interplay between gut microbiota and brain metabolomics in a CUMS mice model, with a focus on tryptophan metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155584.
- [42] YANG X, CHEN D L, YANG J, et al. Effects of oligosaccharides from *Morinda officinalis* on gut microbiota and metabolome of APP/PS1 transgenic mice [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 412.

[收稿日期]2024-03-25