

• 中医药疗效与机制研究专题 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250722.1129.002\(2025-07-22\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250722.1129.002(2025-07-22))

血塞通软胶囊抗卒中后抑郁的 PK-PD 研究*

杨娟¹, 李辉², 陆瑞¹, 俞洋洋¹, 樊若溪¹, 刘鷗霜³, 刘一丹⁴, 刘军锋⁴, 周宁娜^{1△}

(1. 云南中医药大学中药学院暨云南省南药可持续利用研究重点实验室, 昆明 650500;

2. 西双版纳傣族自治州傣医医院, 云南西双版纳 666100; 3. 博济医药科技股份有限公司,

广州 510640; 4. 昆药集团股份有限公司, 昆明 650106)

[摘要] 目的 初步探讨血塞通软胶囊(XST)对卒中后抑郁(PSD)的潜在疗效, 基于代谢组学结果探讨 XST 发挥抗 PSD 作用的物质基础, 解析其相关的药代动力学(PK)特征, 并进一步分析代表性成分的药效学(PD)方程。方法 通过检测大鼠的抑郁样行为及神经递质水平, 初步评估药物疗效。采用 Pearson 相关性分析法对 XST 调节的主要代谢物与 XST 入血皂苷成分进行关联性分析。在给药后的不同时间点, 测定 PSD 大鼠血清标本中人参皂苷 Re 的血药浓度和去甲肾上腺素(NE)浓度, 并拟合房室模型。此外, 采用液相色谱-质谱联用法测定 PSD 大鼠肝脏、脾脏、肾脏、前额叶皮层、海马和纹状体中人参皂苷 Re 含量。结果 经 Pearson 相关性分析, 人参皂苷 Re 显示出最佳相关性, 根据其药代动力学参数确定其与 NE 的药效学方程为 $E = 160.462 \times Ce / (38.663 + Ce)$ 。在大鼠的肝脏、脾脏、肾脏、前额叶皮层、海马和纹状体中, 人参皂苷 Re 的含量分别为 (17.23 ± 11.90) 、 (19.05 ± 5.67) 、 (1.95 ± 0.79) 、 (70.13 ± 6.75) 、 (57.03 ± 3.11) 和 (72.45 ± 5.45) ng/g。结论 XST 可通过调节神经递质 NE 和 5-HT 的表达水平改善 PSD 大鼠的抑郁样行为。其中人参皂苷 Re 可能是 XST 预防性治疗 PSD 的药效物质基础。

[关键词] 卒中后抑郁; 血塞通软胶囊; 去甲肾上腺素; 5-羟色胺; 人参皂苷 Re; PK-PD 模型**[中图法分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2007-07

PK-PD study on anti-post-stroke depression effect of Xuesaitong Soft Capsules*

YANG Juan¹, LI Hui², LU Rui¹, YU Yangyang¹, FAN Ruoxi¹, LIU Yanshuang³,LIU Yidan⁴, LIU Junfeng⁴, ZHOU Ningna^{1△}

(1. School of Chinese Materia Medical and Yunnan Provincial Key Laboratory of Southern Medicine Sustainable Utilization, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Xishuangbanna Dai Autonomous Prefecture Dai Medicine Hospital, Xishuangbanna, Yunnan 666100, China; 3. Boji Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Guangzhou, Guangdong 510640, China; 4. Kunming Pharmaceutical Group Co., Ltd, Kunming, Yunnan 650106, China)

[Abstract] **Objective** To preliminarily explore the potential efficacy of Xuesaitong Soft Capsule (XST) against post-stroke depression (PSD), and to investigate the material basis of XST's anti-PSD effect based on the metabolomics results to analyze its related pharmacokinetic (PK) characteristics and further analyze the pharmacodynamic (PD) equation of representative ingredients. **Methods** The initial evaluation of drug efficacy was conducted by detecting the depressive-like behavior and neurotransmitter levels in rats. The Pearson correlation analysis was employed to analyze the correlation between the main metabolites regulated by XST and the saponin components entering the bloodstream. At various time points after drug administration, the blood concentration of ginsenoside Re and the concentration of norepinephrine (NE) in the serum of PSD rats were measured, and the compartment model was fitted accordingly. Furthermore, the liquid chromatography-mass spectrometry was utilized to determine the content of ginsenoside Re in the liver, spleen, kidney, prefrontal cortex, hippocampus and striatum of PSD rats. **Results** Ginsenoside Re showed the optimal correlation by

* 基金项目: 云南(昆明)杨国源专家工作站项目(YSZJGZZ-2020037); 云南省教育厅科学基金项目(2023J0545)。△ 通信作者, E-mail: zhnningna@ynu.edu.cn

the Pearson correlation analysis. Based on its pharmacokinetic parameters, the pharmacodynamic equation with NE was $E=160.462\times Ce/(38.663+Ce)$. The contents of ginsenoside Re in the liver, spleen, kidney, prefrontal cortex, hippocampus and striatum of rats were (17.23 ± 11.90) , (19.05 ± 5.67) , (1.95 ± 0.79) , (70.13 ± 6.75) , (57.03 ± 3.11) , and (72.45 ± 5.45) ng/g, respectively. **Conclusion** XST could improve the depressive-like behaviors in PSD rats by regulating the expression levels of neurotransmitter NE and 5-HT. Ginsenoside Re may be the pharmacodynamical material foundation for XST's preventative treatment of PSD.

[Key words] post-stroke depression; Xuesaitong Soft Capsule; norepinephrine; 5-hydroxytryptamine; ginsenoside Re; PK-PD model

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是卒中后常见且严重的并发症,死亡率和复发率较高,极大地影响患者的预后和生活质量。治疗药物以抗抑郁药物为主^[1],这类药物易诱发神经系统疾病、5-HT综合征、癫痫、恶心、呕吐等不良反应^[2],对认知和运动协调能力改善作用也较弱^[3],亟需寻找更有优势的药物。近年来中成药治疗 PSD 取得了较好的治疗效果,如乌灵胶囊和疏肝解郁胶囊等^[4-5]。

血塞通软胶囊(Xuesaitong Soft Capsule, XST)是由三七提取物制成的中药制剂,主要成分为三七总皂苷,用于瘀血阻滞所致的缺血性中风病(脑梗死)经络恢复期,但对 PSD 的干预治疗效果尚未研究报道。因此,本研究通过复制 PSD 大鼠模型,首先检测其体重、抑郁样行为及单胺类神经递质水平评价初步疗效,其次根据本课题组前期研究中的代谢组学结果,探讨 XST 发挥抗 PSD 作用的物质基础,将其代表性成分进行药代动力学分析获得药物代谢动力学(pharmacokinetic, PK)参数;通过高效液相色谱法检测大鼠血清中 NE 的浓度获得药物效应动力学(pharmacodynamic, PD)参数;最后建立代表性成分人参皂苷 Re 在体内 PSD 状态下的 PK-PD 模型,确定药效学方程,以期为其抗 PSD 的作用机制研究及治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 8 周龄 SD 大鼠 48 只,雄性,体重 180~200 g[斯贝福(北京)生物科技有限公司,生产许可证编号:SCXK(京)2019-0004]。动物饲养环境为室温 20~26 ℃,相对湿度 50% 左右。动物均自由饮水和进食。本研究动物实验方案已通过云南中医药大学动物实验伦理委员会批准(审批号:R-062022167)。

1.1.2 试剂与仪器

XST(昆药集团股份有限公司,22HQ-01),氢溴酸西酞普兰(Citalopram,丹麦灵北制药公司,5990707)。人参皂苷 Re 对照品(上海起发实验试剂有限公司,SG8310),地高辛(四川维克奇生物公司,

Wkq23040611),去甲肾上腺素(norepinephrine, NE, 北京索莱宝科技有限公司,909E022),线栓(北京西浓科技有限公司,A4-263450),异氟烷(深圳振强生物技术有限公司,20220801)。

小动物麻醉机(北京众实迪创科技发展有限公司, ZS-MV-IV),酶标仪(美国 BioTek 公司, BioTek ELx800),悬尾实验装置(上海欣软科技有限公司, XR-XQ203),质谱仪(安捷伦科技有限公司, 6545LC/Q-TOF),超高压液相色谱仪(安捷伦科技有限公司, Agilent 1290),氮吹仪(天津恒奥科技公司, HSC-12A),超声波系统(Diagenode, Bioruptor),C18 色谱柱(安捷伦科技有限公司, Agilent RRHD)。

1.2 动物实验方法

1.2.1 PSD 大鼠模型复制及分组给药

采用短暂性大脑中动脉栓塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)手术,结合采取空间禁锢方式进行慢性束缚刺激(chronic restraint stress, CRS)和孤养联合复制 PSD 大鼠模型。以线栓法复制缺血性卒中大鼠模型,选取 Longa 评分 ≥ 2 分的 tMCAO 造模大鼠术后恢复 7 d 后进行 CRS 和孤养干预,每天持续 CRS 6 h,连续 28 d,同时给予药物干预。除 Sham 组大鼠 8 只外,将剩余 40 只缺血性卒中大鼠随机分为 PSD 组、Citalopram 组(10 g/kg)、XST 低剂量组(0.3 g/kg)、XST 中剂量组(0.6 g/kg)和 XST 高剂量组(1.2 g/kg),每组各 8 只。记录药物干预 28 d 的大鼠空腹体重。

1.2.2 行为学检测

蔗糖偏好试验(sucrose preference test, SPT)包括训练阶段和测试阶段,测试结束称量水瓶质量,记录蔗糖消耗和纯水消耗,蔗糖偏好率(%)=蔗糖消耗量/(蔗糖消耗量+纯水消耗量)×100%。悬尾试验(tail suspension test, TST)将大鼠倒挂在头部距离地面 50 cm 高度的悬尾实验装置上,根据 Smart2.5 软件记录 5 min 内大鼠的不动时长。

1.2.3 标本采集与处理

在给药干预第 28 天时(tMCAO 后第 35 天),大

鼠禁食不禁水 12 h, 麻醉后暴露髂静脉, 插入静脉留置针(加入肝素抗凝), 分别于给药前 10 min 和给药后 0.08、0.17、0.5、1、2、4、8、10、12、24 h 收集血液标本。每次采血 200 μL 于离心管中, 经 12 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, -80 °C 冰箱保存备用。取血结束后将肝脏、脾脏、肾脏和脑组织取出, -80 °C 保存备用。

1.2.4 ELISA 检测

-80 °C 冰箱取出标本, 按照 ELISA 试剂盒步骤检测大鼠海马中 NE 和 5-HT 表达水平。

1.3 XST 作用的主要代谢物与入血皂苷成分的关联性分析

大鼠在 XST 干预第 28 天时(tMCAO 后第 35 天), 灌胃 2 h 后麻醉大鼠, 迅速打开腹腔, 腹主动脉采血收集标本, 经 12 000 r/min 离心 15 min 吸取上清液, 进行入血成分分析, 同时, 通过代谢组学检测, 分析 PSD vs. Sham、XST vs. PSD 的差异代谢物, 两组差异代谢物交集中经 XST 调节趋向生理状态的代谢物, 即为 XST 作用的主要代谢物。将吸收入血的皂苷成分与 XST 作用的主要代谢物的所有相对含量数据导入 Pearson 相关分析平台, 计算二者之间的相关系数(r)识别出高度相关的化合物, $|r|$ 在 0.6~0.7 为相关性高, 0.7~1.0 为相关性极好。被吸收的成分必须至少与 6 个主要代谢物高度相关, 才能将该成分视为高度相关的成分^[6-7]。最后将两个变量(XST 作用的主要代谢物和血清成分)的相关性分析结果导入 Origin2021 软件生成不同颜色的热图, 用于筛选与药效相关的活性成分。

1.4 XST 入血成分人参皂苷 Re 的 PK(UPLC-MS) 分析

1.4.1 含药血清及组织分析标本制备

将标本于室温下解冻, 准确吸取 50 μL 于离心管中, 加入 10 μL 的地高辛内标液(100 μg/mL)及 200 μL 甲醇, 经 12 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 氮气吹干, 加入甲醇复溶, 振荡 3 min, 经 2 000 r/min 离心 10 min, 取上清液进样分析。称取 0.5 g 组织标本, 加入合适的生理盐水, 进行组织匀浆, 后处理方式同血清。

1.4.2 人参皂苷 Re 标准溶液制备

精确称量人参皂苷 Re 10 mg 于 10 mL 的容量瓶中, 制备成浓度为 1.0 mg/mL 的储备液, -20 °C 保存备用。

1.4.3 色谱条件

色谱柱: 安捷伦 RRHD 柱(2.1 mm × 50 mm, 1.8 μm); 流动相: 水(0.1% 甲酸 A 相), 乙腈(B 相); 梯度

洗脱程序见表 1; 柱温 30 °C, 流速 0.4 mL/min, 进样量: 5 μL。

表 1 梯度洗脱程序

| 洗脱时间(min) | A 相(%) | B 相(%) |
|-----------|--------|--------|
| 1 | 80 | 20 |
| 1.5 | 60 | 40 |
| 0.5 | 42 | 58 |
| 1 | 80 | 20 |
| 1 | 80 | 20 |

1.4.4 质谱条件

质谱条件: ESI 源, 负离子模式; 鞘气流速: 11 L/min; 干燥气流速: 5 L/min; 干燥气温度: 320 °C; 雾化气压力: 45 PSI; 毛细管电压: 3 500 V; 扫描方式: 自动 MS2; 扫描范围: 100~1 700 m/z。

1.5 PSD 大鼠血清中 NE 的 PD(UPLC) 分析

1.5.1 含药血清标本及 NE 标准溶液制备

在室温下解冻标本后, 吸取 50 μL 于离心管中, 加 200 μL 0.1% 甲酸水-乙腈(2:3)溶液去蛋白, 涡旋 2 min, 经 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后进样分析。精确称量 NE 10 mg 于 10 mL 的容量瓶中, 制备成浓度为 1.0 mg/mL 的储备液, -20 °C 保存备用。

1.5.2 色谱条件

色谱柱: 安捷伦 RRHD 柱(2.1 mm × 50 mm, 1.8 μm); 流动相: 甲醇-0.1 mol/L 磷酸二氢钾(20:80); 柱温: 30 °C; 检测波长: 205 nm; 流速: 0.5 mL/min。

1.6 PK-PD 结合模型的建立

以不同时间点血清标本中人参皂苷 Re 浓度为 PK 指标, 以不同时间点血清标本中 NE 浓度为 PD 指标, 二者拟合后建立 PK-PD 模型。将所得的 PK 和 PD 参数带入模型中, 得到 XST 干预后人参皂苷 Re 血药浓度与效应之间的定量方程, 即药效学方程。药动学数据采用 DAS3.0 进行数据分析, 拟合房室模型, 计算相关动力学参数。

1.7 统计学处理

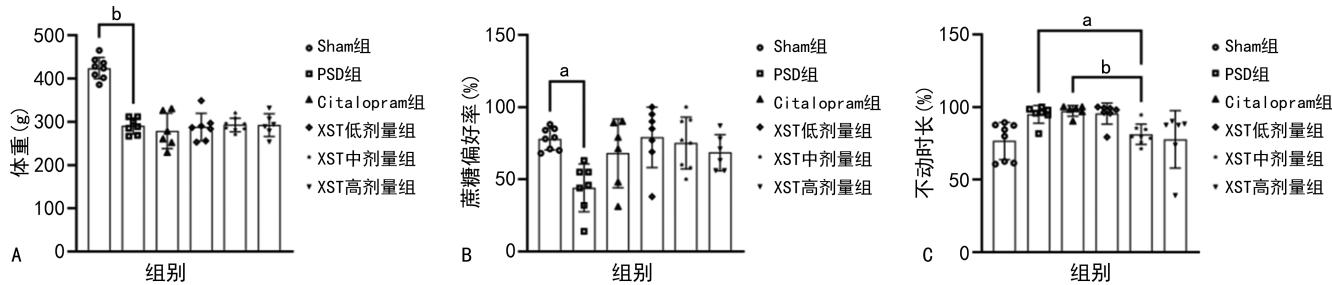
使用 GraphPad Prism9.3.0 软件进行数据分析, 符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用使用方差齐性检验, 方差齐采用单因素方差分析, 方差不齐采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 XST 对 PSD 大鼠体质量和抑郁样行为的影响

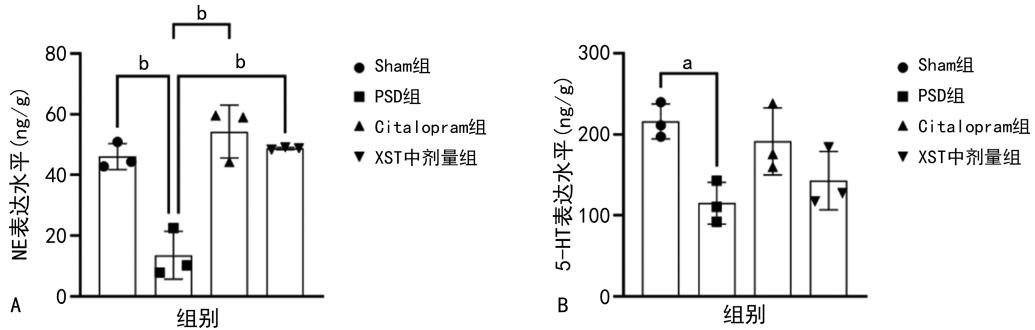
在药物干预 28 d 后, 与 Sham 组相比, PSD 组大鼠体重明显降低($P < 0.001$), 蔗糖偏好率明显下降

($P < 0.05$)。与 PSD 组相比,XST 及 Citalopram 组蔗糖偏好率均呈不同程度的增加趋势。在 TST 实验中,与 Sham 组相比,PSD 组不动时长增加;与 PSD 组相比,XST 中剂量组大鼠的不动时长明显缩短($P < 0.05$);与 XST 组相比,Citalopram 组不动时长指标的改善作用弱($P < 0.01$),见图 1。



^a: 与 PSD 组比较, $P < 0.05$; ^b: 与 PSD 组比较, $P < 0.001$ 。

图 1 XST 对 PSD 大鼠体重和抑郁样行为的影响



^a: 与 PSD 组比较, $P < 0.05$; ^b: 与 PSD 组比较, $P < 0.001$ 。

图 2 XST 对 PSD 大鼠海马中 NE 和 5-HT 表达水平的影响

2.3 XST 作用的主要代谢物与入血皂苷成分的关联性分析结果

利用 UPLC-Q-TOF/MS 技术对 XST 进行入血成分鉴定,共鉴定出人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rg2、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rh1、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 R2、人参皂苷 F5、人参皂苷 IX 和三七皂苷 M 等 10 个成分能够入血。利用代谢组学进行差异代谢物鉴定,根据 $VIP > 1.0$ 且 $P < 0.05$ 的标准筛选大鼠血清差异代谢物,筛选出 34 个 XST 作用的主要代谢物,见图 3。

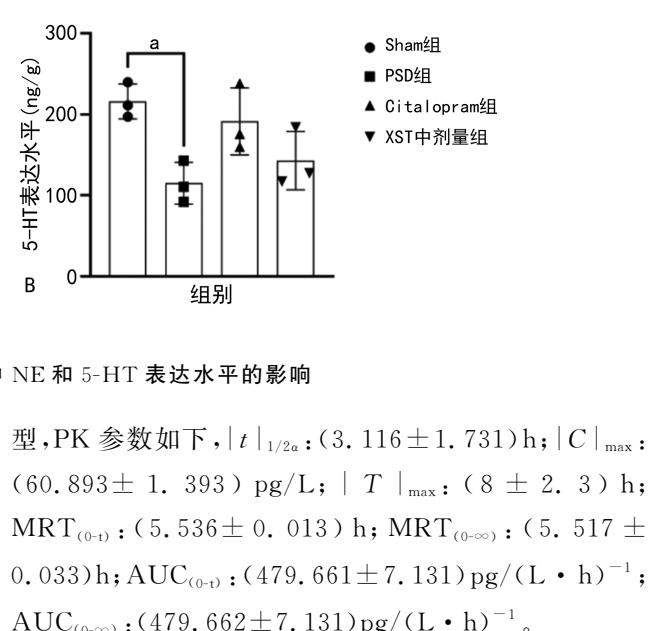
采用 Pearson 相关分析法进行关联分析。选择 $|r| \geq 0.7$ 的相关数据作为 q 标记,结果显示人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rg2、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rh1、三七皂苷 R1、人参皂苷 R2、人参皂苷 F5、三七皂苷 M 等 8 个皂苷成分和主要代谢物高度相关,其中人参皂苷 Re 的相关度最好。

2.4 XST 干预后的 PK 研究

XST 干预后人参皂苷 Re 在 PSD 大鼠体内的血药浓度-时间曲线,见图 4。其药动学行为呈现二室模

2.2 XST 对 PSD 大鼠海马中 NE 和 5-HT 表达水平的影响

PSD 组 NE 和 5-HT 表达水平明显降低;与 PSD 组相比,XST 中剂量组和 Citalopram 组 NE 含量明显升高($P < 0.05$),见图 2。



型,PK 参数如下, $|t|_{1/2\alpha}:(3.116 \pm 1.731) h$; $|C|_{max}:(60.893 \pm 1.393) \text{ pg/L}$; $|T|_{max}:(8 \pm 2.3) h$; $MRT_{(0-t)}:(5.536 \pm 0.013) h$; $MRT_{(0-\infty)}:(5.517 \pm 0.033) h$; $AUC_{(0-t)}:(479.661 \pm 7.131) \text{ pg}/(\text{L} \cdot \text{h})^{-1}$; $AUC_{(0-\infty)}:(479.662 \pm 7.131) \text{ pg}/(\text{L} \cdot \text{h})^{-1}$ 。

2.5 XST 干预后的 PD 研究

XST 干预后,血清标本中 NE 在 PSD 大鼠体内的效应-时间曲线,见图 5。

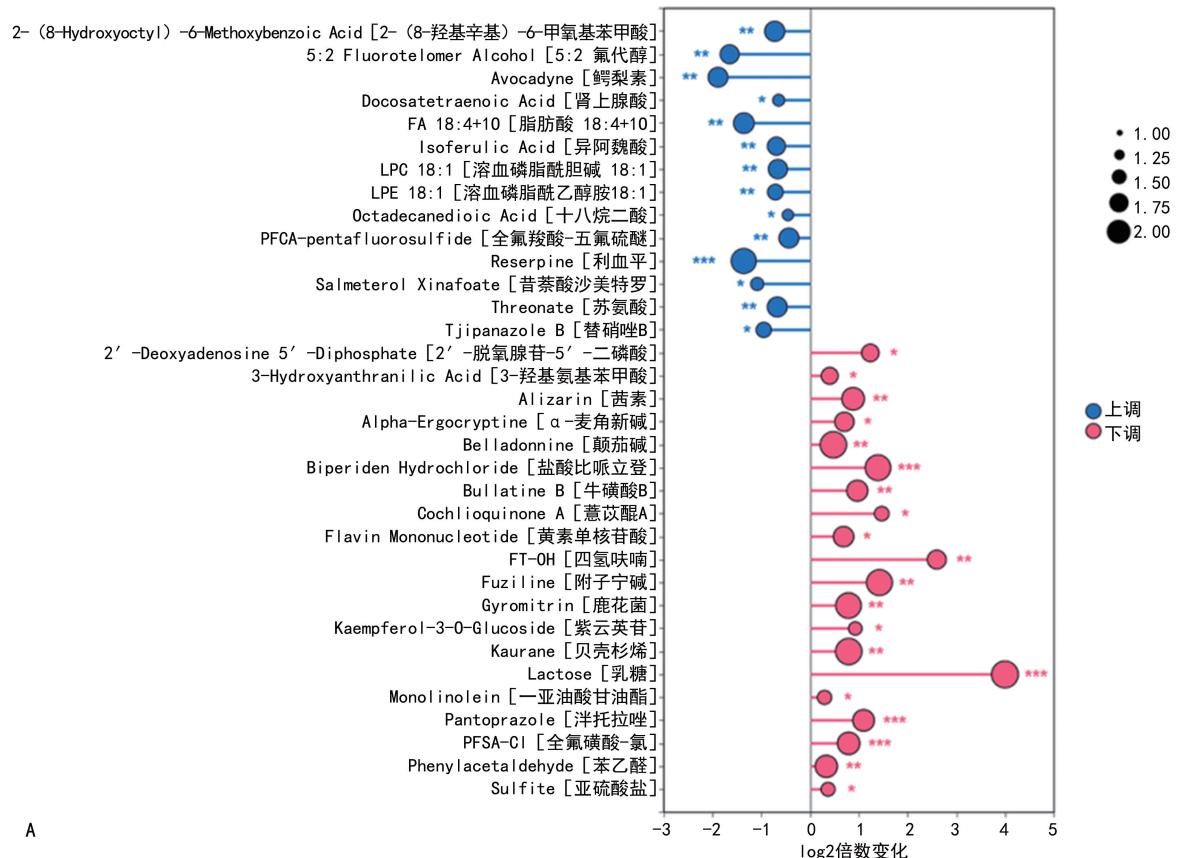
2.6 XST 干预后的 PK-PD 模型研究

将 NE 作为药效学指标,人参皂苷 Re 在 PSD 大鼠体内的效应室质量浓度-效应曲线,成分结合药效指标后的效应室浓度-效应谱曲线表现为顺时针滞后环,见图 6,将各参数进行拟合分析,得到药效学方程为 $E = 160.462 \times Ce / (38.663 + Ce)$, Ce 为效应室浓度。

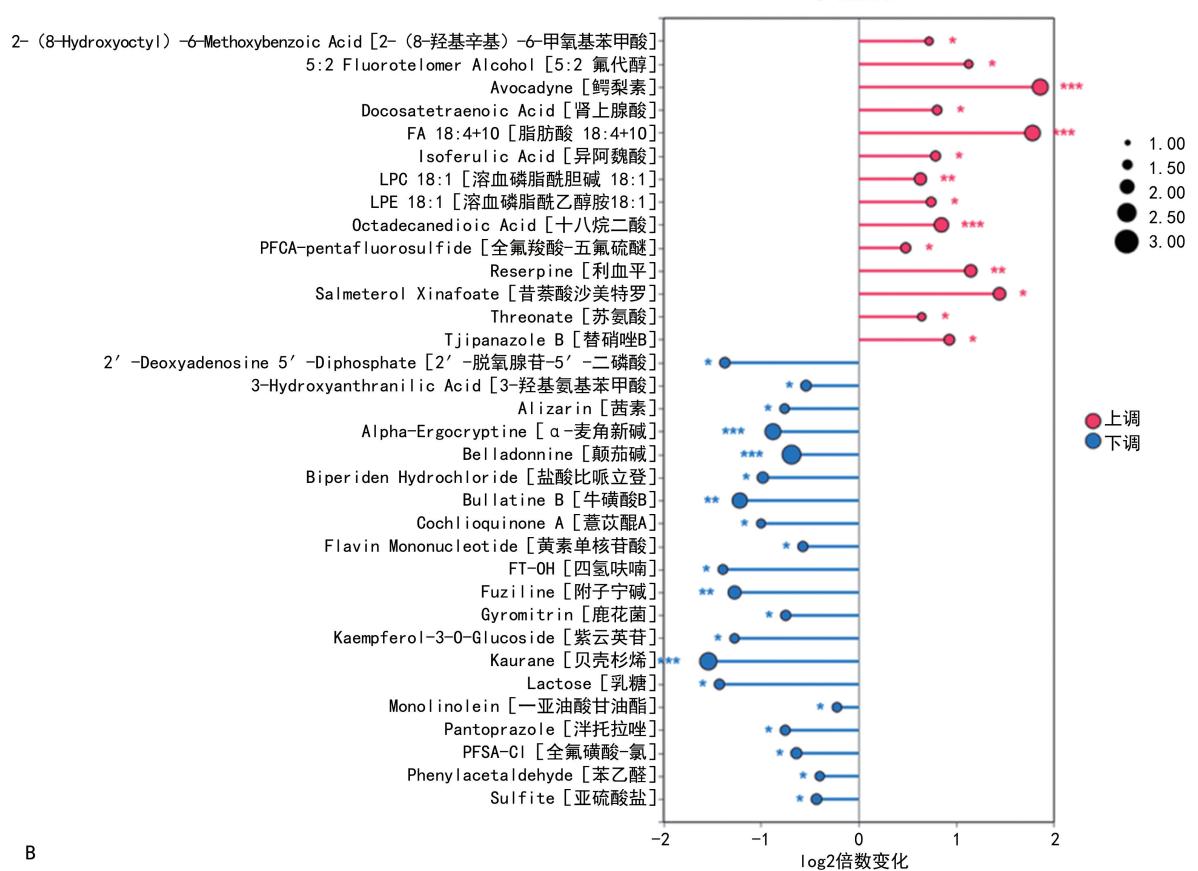
2.7 PSD 大鼠人参皂苷 Re 的分布情况

PSD 大鼠肝脏、脾脏、肾脏的人参皂苷 Re 含量分别为 (17.23 ± 11.90) 、 (19.05 ± 5.67) 、 $(1.95 \pm 0.79) \text{ ng/g}$ 。大脑中前额叶皮层、海马、纹状体的人参皂苷

Re 含量分别为 (70.13 ± 6.75) 、 (57.03 ± 3.11) 、 (72.45 ± 5.45) ng/g。



A



B

A. PSD vs. Sham; B. XST vs. PSD.

图 3 XST 发挥抗 PSD 作用的主要代谢物点线图

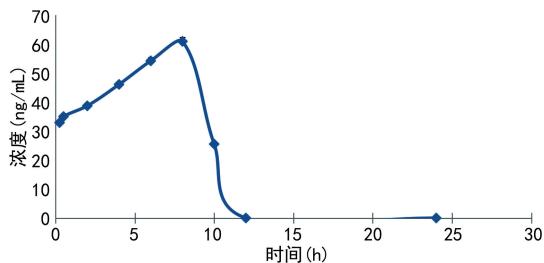


图 4 XST 干预后人参皂苷 Re 在 PSD 大鼠体内的血药浓度-时间曲线

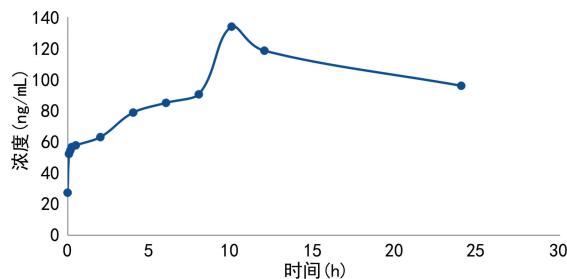


图 5 XST 干预后 NE 在 PSD 大鼠体内的效应-时间曲线

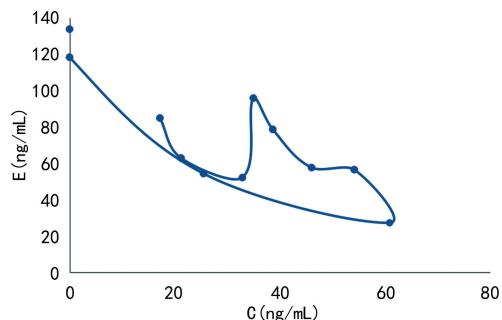


图 6 XST 在 PSD 大鼠体内的效应室质量浓度-效应曲线

3 讨 论

本研究采取 tMCAO+CRS(空间禁锢)+孤养联合复制 PSD 模型。采用蔗糖偏好率评估抑郁动物的兴趣缺失状态, 不动时长评估抑郁动物的绝望状态。XST 干预后, 与 Sham 组相比, PSD 组大鼠体重明显下降; 蔗糖偏好率明显下降, 情绪状态持续恶化, 欣快感缺失; 不动时长增加, 绝望行为加重。与 PSD 组相比, 各给药组大鼠体重几乎没有变化, 这可能与抗抑郁药物用药时长、疗程相关^[8-9], 蔗糖偏好率明显增加, 不动时长明显缩短, 这可能与兴趣缺失症状的改善有关^[10]; Citalopram 对 PSD 大鼠的抑郁样行为改善作用不明显, 其原因可能是单一作用于 5-HT 系统的药物可能无法全面改善 PSD 的多重病理机制^[11-12]。Citalopram 主要通过抑制 5-HT 的再摄取发挥抗抑郁作用。然而, PSD 的病理机制复杂, 不仅涉及 5-HT 系统的紊乱, 还可能包括神经炎症、神经可塑性改变以及多巴胺和去甲肾上腺素系统的异常^[13-14]。研究表明, Citalopram 在卒中后的早期阶段对脑梗死面积或水肿没有明显影响, 但其在后期可能通过减少脑部炎症和促进功能恢复发挥作用^[15-16], 这种延迟效应可能限制了其在 PSD 急性期的疗效。以上研究说明, XST 可改善 PSD 大鼠的抑郁样行为。

PSD 的发病机制复杂, 尚未完全阐明, 主流理论是单胺类神经递质失衡学说^[17], LOUIZOS 等^[18]证实 PSD 组患者血浆和脑脊液 5-HT、NE 和多巴胺等单胺类神经递质含量低于非 PSD 组与正常对照组。PSD 会引起从脑干上升到脑皮层的轴突缺损, 导致颞叶、额叶和基底神经节边缘区域的 5-HT、NE 和多巴胺合成减少。血清中单胺类神经递质及其代谢产物水平可直接反映中枢神经系统中单胺类神经递质的平衡状态, 外周血中的表达水平变化可以作为 PSD 的生化检测诊断的一个重要参考指标^[19]。

在单胺类神经递质 NE 的基础上建立 PK-PD 模型, XST 中人参皂苷 Re 的血药浓度经一个半衰期(11 h)与 NE 达峰时间(10 h)大体一致, 表明药物效应存在一定的滞后现象, 提示药物在作用部位的效应变化滞后于血药浓度的变化, 这可能是反馈调节、药物分布时间延迟和受体耐受等原因所致^[20]。上述结果表明人参皂苷 Re 可作为 XST 的现行质量标准的检测指标, 揭示了 XST 发挥抗 PSD 作用与调控 NE 水平有关, 且为阐明 XST 的活性物质及其治疗 PSD 的机制研究提供了参考。

基于血清药理学的中药 PK-PD 研究, 血清中出现的药物成分可能代表中药复方的活性成分^[21]。中药主要有效成分只有吸收入血后才能发挥药效, 本课题组前期利用 UPLC-Q-TOF/MS 技术对 XST 进行入血成分鉴定, 结果发现人参皂苷 Re、Rg1 和 Rg2 等 10 个皂苷成分均出现在大鼠的血清中, 可能是 XST 发挥抗 PSD 作用的物质基础。利用代谢组学进行差异代谢物鉴定, 筛选出 34 个 XST 作用的主要代谢物, 将二者进行 Pearson 相关性分析有利于更好地研究 XST 治疗 PSD 的药效物质基础, 对指导质量标准改进具有一定的科学意义。对临床而言, 病理状态下获得的药效指标更有意义。

本实验通过建立 PK-PD 模型发现, XST 中人参皂苷 Re 与 PSD 大鼠体内的 NE 表达水平有一定的相关性。人参皂苷 Re 在脑内的表达水平较高, 其中在纹状体表达水平最高, 前额叶皮层次之, 海马中最低, 表明在 PSD 疾病状态下, 大脑是人参皂苷 Re 的主要靶器官。人参皂苷 Re 能明显改善 MCAO 大鼠的脑线粒体膜流动性, 抑制脂质过氧化物的表达等来发挥缺血再灌注损伤的保护作用^[22]; 可通过调节大脑中枢去甲肾上腺素能系统和下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子来改善大鼠的体重、血清皮质酮水平、抑郁样行为和认知障碍^[23]; 可通过抗炎、抗氧化、升高海马中脑源性神经营养因子水平和可塑性相关蛋白的正向调节作用, 改善 CRS 诱导引起的记忆障碍^[24]。因此, 人参皂苷 Re 不仅对卒中有治疗作用, 同时也具有抗抑郁的作用, 表明人参皂苷 Re 可能靶向目标区域发挥抗 PSD 作用。

参考文献

- [1] GUO J, WANG J, SUN W, et al. The advances of post-stroke depression: 2021 update [J]. *J Neurol*, 2022, 269(3): 1236-1249.
- [2] WU J, QIN G. The efficacy and safety of fluoxetine versus placebo for stroke recovery: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Clin Pharm*, 2023, 45(4): 839-846.
- [3] LEGG L A, RUDBERG A S, HUA X, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): CD009286.
- [4] 于冉冉. 乌灵胶囊对卒中后抑郁疗效及 CPC 的影响 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2018.
- [5] 张春荣, 王帅. 舒肝解郁胶囊对脑卒中后抑郁患者血浆去甲肾上腺素及多巴胺水平的影响 [J]. *医药导报*, 2014, 33(2): 197-199.
- [6] XIONG H, ZHANG A H, ZHAO Q Q, et al. Discovery of quality-marker ingredients of Panax quinquefolius driven by high-throughput chinomedomics approach [J]. *Phytomedicine*, 2020, 74: 152928.
- [7] SUN H, ZHANG A H, YANG L, et al. High-throughput chinomedomics strategy for discovering the quality-markers and potential targets for Yinchenhao decoction [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 328-338.
- [8] ZHU Y, FAN Y, CAO X, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) modeling to study the hepatoprotective effect of Perilla Folium on the acute hepatic injury rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116589.
- [9] GAO J, LIN M, ZHAO J, et al. Different interventions for post-ischaemic stroke depression in different time periods: a single-blind randomized controlled trial with stratification by time after stroke [J]. *Clin Rehabil*, 2017, 31(1): 71-81.
- [10] 赵辉, 白玉彦, 温桂莲. 氢溴酸西酞普兰片联合针刺治疗 PSD 的疗效及对神经免疫炎症指标的影响 [J]. 重庆医学, 2018, 47(14): 1952-1954.
- [11] CIPRIANI A, PURGATO M, FURUKAWA T A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(7): CD006534.
- [12] ESPINERA A R, OGLE M E, GU X, et al. Citalopram enhances neurovascular regeneration and sensorimotor functional recovery after ischemic stroke in mice [J]. *Neuroscience*, 2013, 247: 1-11.
- [13] CHEN S, BENNET L, MCGREGOR A L. Delayed citalopram administration reduces brain inflammation and enhances skilled motor function after ischaemic stroke in ‘MacGreen’ mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 55(5): 1344-1355.
- [14] XU Z, GUO X, YANG Y, et al. Low-level laser irradiation improves depression-like behaviors in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 4551-4559.
- [15] 吕路线, 宋景贵, 卢红, 等. 卒中后抑郁状态患者的血浆、脑脊液单胺类神经递质测定 [J]. 中华精神科杂志, 2000, 43(1): 28-31.
- [16] 和昱辰, 张波, 瞿玮, 等. 血清单胺类神经递质及其代谢产物在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍诊断中的应用 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(8): 806-810.
- [17] 兰昀羲, 胡宇, 黄巍, 等. 关于动物实验的 PK-PD 模型对中药研究的思考 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(2): 395-397.
- [18] LOUIZOS C, YÁÑEZ J A, FORREST M L, et al. Understanding the hysteresis loop conundrum in pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2014, 17(1): 34-91.
- [19] 张王宁, 李爱平, 李科, 等. 中药药效物质基础研究方法进展 [J]. 中国药学杂志, 2018, 53(10): 761-764.
- [20] FENG C, FANG M, LIU X Y. The neurobiological pathogenesis of poststroke depression [J]. *SWJ*, 2014, 2014: 521349.
- [21] 罗太敏, 李晋奇, 童荣生. 药代动力学-药效动力学结合模型在中药研究中的应用现状及展望 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 332-335.
- [22] ZHOU X M, CAO Y L, DOU D Q. Protective effect of ginsenoside-Re against cerebral ischaemia/reperfusion damage in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(12): 2502-2505.
- [23] LEE B, SHIM I, LEE H, et al. Effect of ginsenoside Re on depression- and anxiety-like behaviors and cognition memory deficit induced by repeated immobilization in rats [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2012, 22(5): 708-720.
- [24] WANG H, LV J, JIANG N, et al. Ginsenoside Re protects against chronic restraint stress-induced cognitive deficits through regulation of NLRP3 and Nrf2 pathways in mice [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(5): 2523-2535.