

[综述]

中药调控 SIRT1 介导线粒体功能抗抑郁作用机制研究进展

苏海龙¹, 邹蔓姝^{1,2}, 韩远山³, 赵洪庆^{1,2}, 贺海霞³, 唐林³, 王宇红^{1,2*}

(1. 湖南中医药大学中医药科学院, 湖南长沙 410208; 2. 抑郁类疾病中医药防治湖南省重点实验室, 湖南长沙 410208; 3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007)

摘要: 抑郁症作为一种严重危害人类健康的精神疾病, 临床治愈率低, 目前已成为全球重大公共卫生挑战。尽管现有研究已揭示该疾病的多种潜在致病机制, 但仍需深入探究。近年来研究显示, 沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 通过影响线粒体功能参与抑郁症的发生发展。中药在防治抑郁症方面具有多靶点调控优势, 并且 SIRT1 已被多项研究确认为多种中药及其活性成分、中药复方的重要作用靶点。本文通过总结中药及其活性成分、中药复方防治抑郁症相关文献, 聚焦于中药调控 SIRT1 水平, 探究 SIRT1 调控线粒体功能干预抑郁症发生发展的作用, 有助于进一步了解抑郁症的发病机制, 特别是中药结合的独特优势, 以期对抑郁症的综合治疗提供新的内涵。

关键词: 中药; 抑郁症; 线粒体功能障碍; 沉默调节因子 1 (SIRT1); 去乙酰化

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)04-1206-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.04.020

抑郁症是全球主要的精神疾病负担来源, 复发率高达 75%~90%。然而, 我国的诊疗现状严峻, 识别率、治疗率、充分治疗率分别仅为 21%、9.5%、0.5%^[1]。其发病机制复杂, 涉及单胺类神经递质异常、微生物-脑-肠轴失调、中枢炎症、线粒体功能障碍等多种因素^[2-5]。

线粒体功能障碍在抑郁症发病机制中的作用正日益受到重视。沉默信息调节因子 (silent information regulator, SIRT) 1 是一种氧化型烟酰胺腺嘌呤双核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖的蛋白去乙酰化酶, 在中枢神经系统中主要分布于神经元细胞核和线粒体, 通过去乙酰化作用调控线粒体关键因子^[6-8], SIRT1 缺失可导致线粒体蛋白特异性过度乙酰化, 进而破坏线粒体功能稳态^[9]。抑郁症患者外周血中 SIRT1 mRNA 表达降低^[10], 这可能与抑郁症病理机制密切相关。中药在抑郁症治疗中具有独特优势, 具有多组分、多靶点、多途径等特性。研究表明, 多种中药及其活性成分、中药复方可通过介导 SIRT1 水平调控线粒体功能, 从而发挥抗抑郁作用。

基于此, 本文聚焦于 SIRT1 对线粒体功能的关

键调控作用, 深入探讨中药在抑郁症发病机制中的作用, 发掘中药通过调节 SIRT1 介导线粒体功能展现出潜在抗抑郁价值, 深入阐明其作用机制, 有助于开发更具针对性的抑郁症防治新策略, 为临床提供新思路。

1 SIRT1 与抑郁症

SIRT 家族是一组与去乙酰化酶活性相关的蛋白质, 在能量代谢、氧化应激、炎症反应、神经保护等生理过程中起重要作用。近年来研究表明, 该家族成员, 特别是位于染色体 10q21.3 的人 SIRT1 基因, 在抑郁症发病机制中占据重要地位。SIRT1 蛋白拥有高度保守的 NAD⁺ 结合催化结构域和调控域^[11], 其催化域介导的去乙酰化作用是发挥功能的基础。在抑郁症研究中, SIRT1 通过调节线粒体功能, 发挥抗炎与抗氧化应激效应, 促进神经可塑性来改善症状。其对神经可塑性的调控尤其重要, 通过组蛋白去乙酰化影响基因表达和突触功能, 进一步凸显 SIRT1 在抑郁症机制解析和治疗策略探索中的关键价值。

而 SIRT3 主要定位于线粒体基质, 是其关键的去乙酰化酶, 在调节线粒体功能、能量代谢、缓解

收稿日期: 2025-09-05

基金项目: 国家自然科学基金 (82174357); 中药粉体与创新药物研究省部共建国家重点实验室培育基地开放基金 (24PTKF1013); 湖南省重大基础研究项目 (2025JC0006); 湖南省科药联合基金 (2025JJ80123); 湖南省科教联合基金 (2025JJ90061); 湖南省卫健委一般项目 (w20243097); 湖南省教育厅优青项目 (23B0360, 24B0342); 长沙市自然科学基金 (kq2502215)

作者简介: 苏海龙 (2001—), 男, 硕士在读, 研究方向为中药神经药理。E-mail: 3108063787@qq.com

* 通信作者: 王宇红 (1965—), 女, 教授, 研究方向为中药神经药理。E-mail: wyh107@126.com

氧化应激等方面发挥重要作用。SIRT3 通过去乙酰化修饰线粒体蛋白，优化呼吸链复合物功能，进而提升三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）生成效率，减轻氧化应激，从而改善线粒体功能^[12]。尽管 SIRT3 在调节线粒体功能和能量代谢方面发挥关键作用，并与抑郁症病理生理相关，但其作用范围相较于 SIRT1 更侧重于线粒体层面。Tabassum 等^[13]发现，在慢性温和不可预测应激（chronic unpredictable mild stress, CUMS）诱导的抑郁小鼠中，线粒体动力蛋白 1（dynamin-related protein 1, Drp1）表达升高，而白藜芦醇可激活 SIRT1 水平来升高过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α （peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α ）、SIRT3 表达，逆转 Drp1 表达异常和线粒体动力学紊乱，进而改善抑

郁表型。提示 SIRT1 与 SIRT3 在抑郁症中可能存在功能互补。现有证据表明，SIRT1 不仅具备与 SIRT3 相似的调节线粒体功能、能量代谢、氧化应激的能力，还展现出更广泛的调控作用。因此，SIRT1 可能通过作用于更广泛的分子靶点和脑区网络，在抑郁症中扮演更为核心和多面的调节角色。

2 SIRT1 介导的线粒体质量控制抗抑郁症作用与机制

线粒体是分布于几乎所有真核细胞中的双膜细胞器，在能量转换、代谢、细胞存活、神经发育等关键生理过程发挥着核心作用^[14]；SIRT1 作为关键调控因子，广泛参与线粒体质量控制的调控过程^[15-16]，见图 1。

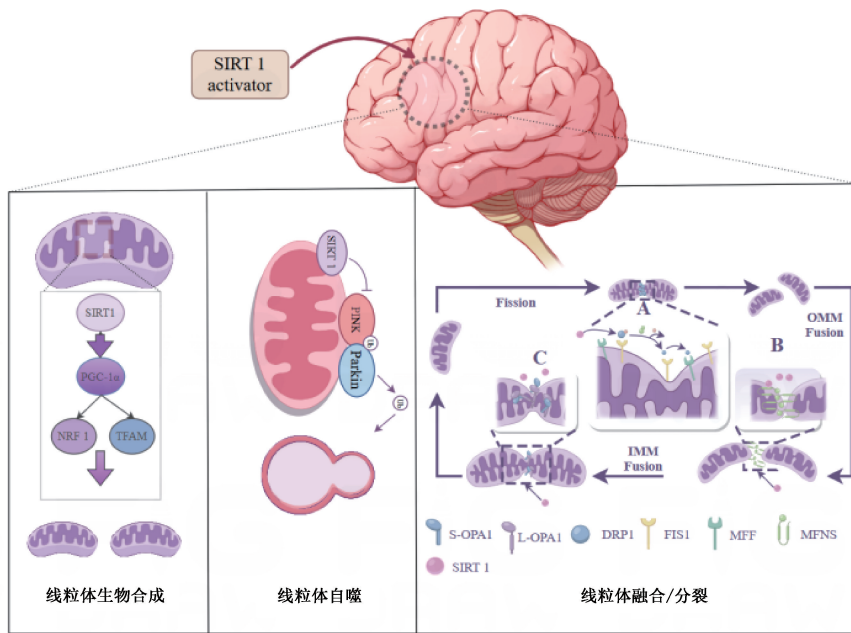


图 1 SIRT1 动态调控线粒体质量控制核心分子机制

2.1 线粒体生物合成 在低能量状态下，NAD⁺ 水平升高激活 SIRT1，进而增强肝糖异生和脂肪分解以调节能量代谢功能^[17]。SIRT1 通过多种机制调控线粒体能量代谢，包括影响其生物合成、氧化代谢、能量代谢以及调节解耦联蛋白表达^[18]。SIRT1 通过去乙酰化激活 PGC-1 α ，促进线粒体生物合成，增强有氧呼吸功能^[19]；PGC-1 α 作为中枢调节因子，激活核呼吸因子 1(nuclear respiratory factor 1, Nrf1)、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 表达，调控线粒体 DNA 的复制、转录和蛋白合成^[20]，促进大脑中线粒体的生物合成，以满足缺血神经元的能量需

求^[21]，然而 PGC-1 α 表达发生改变时，会中断线粒体生物合成过程，进而诱导线粒体功能障碍，导致抑郁症的发生。

研究表明，PGC-1 α 在抑郁症模型中表达降低，而 PGC-1 α 过表达可改善突触、线粒体功能^[22-23]。Duman 等^[24]提出，兴奋性突触功能障碍是抑郁样行为的产生原因之一，而恢复兴奋性突触功能在抗抑郁中起着关键作用。有研究报道，纳米颗粒包裹的姜黄素可靶向作用于炎症环境下受损神经元的线粒体，通过调节 NAD⁺/SIRT1/PGC-1 等关键信号通路，促进线粒体生物合成，减少线粒体活性氧生成，恢复膜电位与呼吸链完整性，从而改

善线粒体功能障碍,缓解由1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的帕金森病小鼠的焦虑行为^[25]。提示SIRT1可能是通过介导PGC-1 α 信号通路来调节线粒体生物合成,从而在抑郁症发生发展中起重要作用。

2.2 线粒体自噬 线粒体自噬功能障碍与抑郁症的发生发展密切相关。在活性氧等刺激作用下,线粒体膜电位去极化等损伤是触发线粒体自噬的关键前提^[26]。若此途径受损,缺陷线粒体累积将导致线粒体功能障碍,破坏神经细胞内稳态,诱发细胞变性或死亡,进而促进抑郁症的发生^[27]。PTEN诱导激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin RBR E3泛素蛋白连接酶(Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase, PRKN)信号通路是调控线粒体自噬的经典途径,其通过感知线粒体膜电位去极化启动自噬^[28]。研究发现,该信号通路异常与抑郁症密切相关,在CUMS诱导的抑郁合并失眠大鼠模型中,线粒体自噬受损,褪黑素水平降低,而PINK1/PRKN信号通路相关因子水平升高,提示该信号通路异常可能介导抑郁与失眠^[29]。

PINK1/PRKN信号通路受上游因子精细调控,特别是SIRT1。SIRT1可以通过激活PINK1/PRKN信号传导途径来诱导线粒体自噬,从而改善线粒体的形态与功能^[30]。使用SIRT1激活剂SRT1720能有效调控PINK1/PRKN信号通路介导的自噬并改善线粒体功能^[31]。多种天然化合物也通过此机制发挥作用,比如小檗碱可经由SIRT1介导的PINK1/PRKN信号通路调控线粒体自噬,改善线粒体功能^[32];槲皮素能调节多巴胺能神经元线粒体病变,并通过激活星形胶质细胞中SIRT1/PINK1/PRKN信号通路介导的线粒体自噬维持线粒体功能,逆转抑郁样行为^[33]。提示调控SIRT1/PINK1/PRKN信号通路介导的线粒体自噬,可改善线粒体功能,具有抗抑郁作用。

2.3 线粒体融合-分裂 线粒体动态平衡由融合与分裂机制协同调控,其稳态失衡导致线粒体能量生成减少,氧化应激增加,细胞代谢紊乱,会对神经发育中的突触形成与神经发育产生不利影响^[34-35]。线粒体融合-分裂功能与神经发育之间存在密切关系,在该过程中,能量代谢与氧化还原平衡直接调控突触形成。临床证据显示,抑郁症患者额颞叶皮层存在线粒体分裂-融合稳态失调,表现为线粒体融合蛋白(mitofusin, Mfn)2表达异常,引起线粒体-内质网偶联障碍,Drp1过度活化导致线粒体

碎片化,最终因ATP供应不足和突触囊泡释放异常损害神经发育^[36]。

SIRT1通过多种机制调节线粒体融合和分裂^[16],在缺氧条件下,SIRT1过表达可抑制Drp1、线粒体分裂蛋白1(mitochondrial fission protein 1, Fis1)表达,从而抑制线粒体分裂;相反,抑制SIRT1水平会升高Drp1、Fis1表达,促进线粒体分裂^[37]。SIRT1可通过激活PGC-1 α 表达,从而促进线粒体生物合成与融合^[38-39]。烟酰胺单核苷酸可通过激活SIRT1/PGC-1 α 信号通路,升高Mfn1、Mfn2表达,降低Drp1、Fis1表达,改善神经元的线粒体功能和能量代谢^[7]。线粒体动力学失衡与抑郁症密切相关,研究发现,抑郁模型动物伏隔核神经元中Mfn2表达降低,升高其表达可逆转抑郁样行为^[40]。慢性应激可异常激活Drp1表达,导致线粒体功能障碍、能量代谢异常^[41]。在CUMS诱导的抑郁模型小鼠中,海马线粒体出现超微结构损伤并伴随Drp1异常表达,给予20(S)-原人参二醇可激活SIRT1/PGC-1 α 信号通路,抑制Drp1表达与线粒体过度分裂,从而缓解抑郁样行为,然而,SIRT1抑制剂EX-527可阻断20(S)-原人参二醇的保护效应,表明20(S)-原人参二醇的抗抑郁作用依赖于SIRT1/PGC-1 α 信号通路^[42]。提示SIRT1可能是通过激活PGC-1 α /Mfn1/Mfn2信号通路,抑制Drp1/Fis1信号通路介导的线粒体过度分裂,恢复融合-分裂稳态及能量代谢,从而发挥抗抑郁作用。

3 中药介导SIRT1调控线粒体干预抑郁症作用机制

3.1 中药活性成分 绞股蓝作为我国传统医学中安神解郁的经典草药,其药用记载最早可追溯至《本草纲目》。现代药理学研究证实,绞股蓝皂苷是其发挥药理活性与临床疗效的核心物质基础,且绞股蓝皂苷在抗抑郁领域具有显著潜力。Liu等^[43]采用CUMS建立大鼠抑郁表型,发现绞股蓝皂苷可减轻大鼠海马区氧化应激和神经损伤,给予SIRT1抑制剂EX527后可逆转绞股蓝皂苷的抗抑郁效应及其诱导的PINK1/PRKN信号通路的激活。提示绞股蓝皂苷抗抑郁潜在机制可能是通过调控SIRT1/PINK1/PRKN信号通路介导线粒体自噬,增强海马抗氧化能力,促进受损线粒体清除,从而保护神经元并改善抑郁样行为。这为绞股蓝传统的安神解郁功效提供了现代科学内涵,也为其开发与临床转化奠定了理论与实验基础。

柴胡皂苷 A 作为柴胡的核心活性成分, 近年研究表明其通过调节神经递质、抑制神经炎症、修复海马神经元、调控脑-肠轴、脂质代谢等多途径发挥抗抑郁作用。Wang 等^[44]发现小鼠腹腔注射利血平后海马脑内炎症因子水平升高, 导致神经元损伤, 而柴胡皂苷 A 可降低小鼠海马脑区的白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 表明柴胡皂苷 A 可通过改善神经元损伤发挥抗抑郁作用。Jiang 等^[45]发现, 柴胡皂苷通过调节细胞内 NAD⁺/还原型辅酶 I (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 比值来激活 SIRT1 水平, 进而激活 PINK1/PRKN 信号通路来诱导线粒体自噬, 提示柴胡皂苷 A 介导 SIRT1 激活 PINK1/PRKN 信号通路, 调节受损神经元的线粒体自噬, 改善线粒体形态与功能, 保护神经元, 从而起到抗抑郁作用。

淫羊藿苷是淫羊藿的主要黄酮类活性成分, 其神经保护及抗抑郁潜力近年来已被多项体内外研究系统证实。Zhao 等^[46]利用 CUMS 大鼠模型发现淫羊藿苷可与 SIRT1 结合, 升高其蛋白表达, 并增强其脱乙酰酶活性, 促进 PGC-1 α 去乙酰化, 激活线粒体生物合成信号通路, 改善大鼠的线粒体功能障碍和抑郁样行为。提示淫羊藿苷可能通过激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路, 改善线粒体功能障碍, 从而发挥抗抑郁作用。

根据已有研究显示, 小檗碱具有抗抑郁样作用, Fan 等^[47]在双侧卵巢切除联合 CUMS 构建的绝经后抑郁小鼠模型中发现, 模型组海马脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 蛋白及 mRNA 表达降低, 突触后致密蛋白-95 (postsynaptic density protein 95, PSD-95)、突触素 (synaptophysin, Syn) 水平降低, 小檗碱干预可逆转上述改变, 并缓解小鼠的抑郁样行为。进一步整合现有证据发现, SIRT1 在突触可塑性及情绪调控中发挥核心作用^[48], 提示小檗碱可能通过激活 SIRT1 水平, 抑制 miR-134 表达, 解除其对环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB) /BDNF 信号通路的负向调控, 最终恢复突触可塑性并产生抗抑郁效应, 后续可以采用 SIRT1 抑制剂或者敲除 SIRT1 进一步验证小檗碱是否通过 SIRT1 发挥抗抑郁作用。

3.2 单味中药 红景天作为藏药, 有“雪山仙草”的美称, 近期研究发现红景天及其活性成分具有抗抑郁功效。韩亚琼等^[49]发现, 红景天提取

物及红景天苷能缩短抑郁模型大鼠的强迫游泳不动时间, 升高大鼠海马区 BDNF、CREB 表达, 从而发挥抗抑郁作用, 而 SIRT1 可通过调控 miRNA-134/CREB/BDNF 信号轴, 影响突触可塑性。Hou 等^[50]研究发现, 红景天及其活性成分可通过介导 SIRT1/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路来调控线粒体内三羧酸循环, 增加 ATP 的生成。提示红景天抗抑郁作用可能是通过满足受损神经组织的能量需求, 发挥神经保护作用来实现的。

研究发现, 芍药及其活性成分可以改善线粒体功能障碍, 发挥抗抑郁作用^[51], 其通过升高核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、SIRT1 水平, 降低 IL-6 水平, 激活 PINK1/PRKN 信号通路^[52]。Chen 等^[53]研究发现, 芍药通过 SIRT1/PINK1/PRKN 信号通路介导线粒体自噬, 改善线粒体功能。而 PINK1/PRKN 信号通路异常可能介导抑郁的发生, 提示芍药抗抑郁作用可能与调控 SIRT1/PINK1/PRKN 信号通路, 恢复神经元线粒体稳态有关。

地黄能改善 CUMS 大鼠的抑郁样行为, 减轻海马神经元细胞病理损伤, 调节海马单胺类神经递质水平, 其作用机制可能与调控海马 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 神经递质的合成、转运、代谢有关^[54], 这为地黄抗抑郁作用机制及临床应用提供科学依据。研究发现, 位于雌性小鼠脑中中线、中脑导水管下方的背缝核区的 SIRT1 水平降低与抑郁样行为的产生显著相关, 特异性敲除神经元中的 SIRT1 会降低神经元兴奋性, 降低色氨酸羟化酶 2 (tryptophan hydroxylase 2, Tph2) 表达, 抑制细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) /CREB 信号通路, 最终诱发雌性特异性抑郁表型, 而 SIRT1 过表达则可逆转这些效应^[55-56]。提示地黄的抗抑郁作用可能与激活 SIRT1 水平有关。

3.3 中药复方 逍遥散是一种传统的中药方剂, 主要用于治疗肝郁脾虚。赵伟迪等^[57]发现, 逍遥散可使 CUMS 诱导抑郁表型大鼠肝脏线粒体嵴变得清晰, ATP 水平和线粒体呼吸链复合体 I、III、IV、V 活性增加, 表明逍遥散能改善 CUMS 大鼠肝脏线粒体的形态和功能, 提高其运动能力, 发挥抗抑郁作用。Zhang 等^[58]研究发现, SIRT1 通过去乙酰化作用增强线粒体呼吸链复合体 I~V 活性, 提高线粒体生物能量转换。提示逍遥散抗抑郁机制可

能是通过调控 SIRT1 水平，改善线粒体呼吸链功能实现。

柴胡桂枝汤是《伤寒论》中的经典复方，由柴胡、桂枝、黄芩、人参、半夏等组成，葛鑫宇等^[59]发现，柴胡桂枝汤可使小鼠海马区 SIRT1 蛋白表达升高，p53 蛋白乙酰化，进而调节神经元突触可塑性，发挥抗抑郁作用。这与复方中所含的柴胡皂苷、芍药苷等相关，它们可能通过多种途径介导 SIRT1 水平，改善神经元线粒体的功能，发挥抗抑郁作用。

健脑解郁方是在固元健脑方基础上，依据补肾健脾、活血通络、疏肝解郁的治疗法则，结合百事乐方加减化裁而成。研究证实，该方能改善模型大鼠的抑郁样行为，其通过升高血清中 5-HT、 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 水平，降低一氧化氮 (nitric oxide, NO)、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、谷氨酸、IL-6、TNF- α 水平，改善海马及脑白质区域的病理损伤，减少海马神经元凋亡，并升高 BDNF、Syn、PSD-95 水平^[60]。SIRT1 通过其去乙酰化，在海马神经元突触可塑性的调节中具有重要作用，提示健脑解郁方可能通过调控 SIRT1 水平，促进海马突触可塑性，提升神经细胞营养供给，减轻脑组织病理损伤，调节相关神经内分泌因子水平，改善脑小血管病并发抑郁症模型大鼠的认知功能和情绪障碍，减少海马神经元凋亡，进而发挥抗抑郁作用。

加味大柴胡汤是治疗抑郁症最常用的中药方剂之一，由柴胡、黄芩、半夏、白芍、生姜、枳壳、大黄、姜黄、利湿草、酸枣等组成。Shi 等^[61]研究发现，加味大柴胡汤提取物能通过激活 SIRT1/

PGC-1 α 信号通路及其与 Lon 蛋白酶 (Lon protease, Lon) 的相互作用来维持线粒体稳定性。表明加味大柴胡汤可能通过协同调控 SIRT1/PGC-1 α /Lon 信号通路网络，从线粒体生物合成、动力学平衡等方面维持线粒体稳态，保障神经元能量供应，从而发挥抗抑郁作用。

交泰丸由药黄连、肉桂组成，可改善 CUMS 诱导抑郁模型小鼠海马区及血清中的异常生化指标。该方能降低小鼠海马及血清中异常升高的促炎因子水平，升高小鼠海马及血清中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性及谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平，改善海马神经元损伤^[62]。近年研究发现，交泰丸的神经保护作用与其调控 SIRT1 介导的神经保护信号通路密切相关。提示 CUMS 抑郁模型小鼠海马及血清中氧化-抗氧化系统的失调可能与海马中降低的 SIRT1 水平及升高的核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 表达有关，交泰丸对抑郁模型小鼠氧化-抗氧化系统的调节可能与升高海马区 SIRT1 水平有关。

综上所述，多种中药活性成分、单味中药及复方通过多维度、多层次调控 SIRT1 及其下游信号通路，在改善线粒体功能障碍、抑制神经炎症、减轻氧化应激、促进神经保护与突触可塑性等方面发挥关键作用，见表 1。未来研究需进一步深入阐明不同层次中药物质，尤其是中药复方，调控 SIRT1 水平的具体环节与协同机制，探索基于 SIRT1 的中药抗抑郁新药研发策略，为抑郁症的防治提供重要的科学依据。

表 1 中药调控 SIRT1 介导线粒体功能抗抑郁作用机制

类别	名称	研究对象	造模方式	剂量	核心作用机制	文献
中药活性成分	绞股蓝皂苷	SD 大鼠	CUMS 抑郁模型	50、100 mg/kg	激活 SIRT1/PINK1/PRKN 信号通路,调控线粒体自噬	[43]
	柴胡皂苷 A	C57BL/6 小鼠	利血平诱导抑郁模型	50 mg/kg	NAD ⁺ /NADH 比值升高,激活 SIRT1/PINK1/PRKN 信号通路,诱导线粒体自噬,降低 IL-1 β 、TNF- α 水平,改善神经元损伤	[44-45]
	淫羊藿苷	SD 大鼠	CUMS 抑郁模型	40、80 mg/kg	升高脱乙酰酶活性,激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路,调控线粒体生物合成,改善线粒体功能障碍	[46]
	小檗碱	ICR 小鼠	绝经后抑郁模型	5.0、10.0 mg/kg	升高 SIRT1 水平,抑制 miR-134 表达,激活 CREB/BDNF 信号通路,升高 BDNF、PSD-95、Syn 表达,恢复突触可塑性	[47-48]
单味中药	红景天	SD 大鼠	CUMS 抑郁模型	12.5、25、50 mg/kg	激活 SIRT1/AMPK 信号通路,改善三羧酸循环,增加 ATP 生成;升高 BDNF、CREB 表达,改善突触可塑性	[49-50]
	芍药	H9C2 细胞	心肌缺血再灌注损伤模型	1.25、2.5、5、7.5 μ g/mL	激活 SIRT1/Nrf2、PINK1/PRKN 信号通路,降低 IL-6 水平,诱导线粒体自噬,改善线粒体功能	[51-53]

续表 1

类别	名称	研究对象	造模方式	剂量	核心作用机制	文献
	地黄	SD 大鼠	CUMS 抑郁模型	1.8、7.2 g/kg	升高 5-HT 水平和 Tph2 表达, 激活 SIRT1、ERK/CREB 信号通路, 调节单胺类神经递质, 改善神经元损伤。	[54-56]
中药复方	逍遥散	SD 大鼠	CUMS 抑郁模型	21.2 g/kg	激活 SIRT1 信号通路, 升高线粒体呼吸链复合体 I、III、IV、V 活性, 增加 ATP 生成, 改善线粒体功能	[57]
	柴胡桂枝汤	C57BL/6 小鼠	慢性社会挫败应激模型	17 g/kg	激活 SIRT1 信号通路, 降低乙酰化 p53 水平, 调节神经元突触可塑性	[59]
	健脑解郁方	SD 大鼠	CUMS 抑郁模型	7.02、14.04、28.08 g/kg	激活 SIRT1 信号通路, 介导 5-HT/GABA/BDNF 信号通路, 升高 BDNF, Syn, PSD-95 表达, 降低 NO、ET-1、Glu、炎症因子水平, 改善突触可塑性及神经元凋亡	[60]
	加味大柴胡汤	C57BL/6 小鼠	AS+CUMS 抑郁模型	—	激活 SIRT1/PGC-1 α /Lon 信号通路, 维持线粒体稳定性(生物合成+动力学平衡)	[61]
	交泰丸	BALB/c 小鼠	CUMS 抑郁模型	2.5、5 g/kg	激活 SIRT1 信号通路, 升高 SOD、GSH 水平, 改善炎症反应、氧化应激及神经元损伤	[62]

4 结语与展望

近年来, 医学界对抑郁症的发病机制研究已取得显著进展。线粒体功能在抑郁症发生发展过程中的重要作用被广泛研究, 其中, SIRT1 通过调控线粒体功能参与到抑郁症的发病过程, 其可能是抑郁症发生发展中新的生物标志物。SIRT1 通过动态调控线粒体相关蛋白并维持其功能稳态, 如 SIRT1/PGC-1 α 信号通路抑制削弱线粒体 DNA 复制及呼吸链复合体活性, 这会造成 ATP 生成不足, 进而引发神经元能量危机^[63-64]; SIRT1 缺失会损害 PINK1/PRKN 信号通路介导的线粒体自噬, 导致损伤线粒体累积、氧化应激加剧及神经炎症反应^[31-32]; SIRT1 还通过降低 Drp1、Fis1 水平, 升高 Mfn1、Mfn2 表达, 维持线粒体动态平衡, 其紊乱引发线粒体碎片化及突触可塑性损伤^[37]。综上所述, SIRT1 在调控线粒体功能中具有极大的研究价值。

中药提取物及其活性成分可通过多途径介导 SIRT1 水平, 调控线粒体功能, 从而实现抗抑郁作用。五味子甲素通过调控 SIRT1/PGC-1 α /Nrf1 轴, 增强呼吸链功能并清除活性氧, 抑制神经炎症^[63,65]; 柴胡皂苷 D 通过 SIRT1/PINK1/PRKN 信号通路促进线粒体自噬, 修复形态与功能^[30,45]。中药的“多靶点-多通路”调控模式, 如同时改善能量代谢、抑制炎症等, 较单靶点西药更具整合优势, 为开发抗抑郁精准疗法提供了新的突破点。

此外, 代谢组学凭借其解析内源性小分子代谢物方面的独特优势, 在疾病诊断、病理机制探究以及药物作用机制阐明等方面展现出重要的应用价值。在抑郁症研究领域, 该技术通过高通量分析方法, 能够精确量化生物体内源性代谢物的动态变

化, 揭示发生紊乱的关键代谢通路, 并识别潜在的治疗干预靶点。未来在抑郁症的防治研究中, 可以将代谢组学与基因组学、转录组学、蛋白质组学等多元组学技术进行整合应用, 深入研究中药介导 SIRT1 与调控线粒体功能相关的蛋白分子之间的相互作用以及因果关联, 进一步为拓展中医药防治抑郁症增添新内涵。

参考文献:

- [1] 王刚, 冯媛, 柳进, 等.《中国抑郁障碍防治指南》(2024年版)计划书[J]. 中华精神科杂志, 2023, 56(6): 407-412.
- [2] Dong Z Q, Xie Q L, Xu F Y, et al. Neferine alleviates chronic stress-induced depression by regulating monoamine neurotransmitter secretion and gut microbiota structure[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 974949.
- [3] Mlynarska E, Gadzinowska J, Tokarek J, et al. The role of the microbiome-brain-gut axis in the pathogenesis of depressive disorder[J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1921.
- [4] Ji C H, Tang Y L, Zhang Y Y, et al. Microglial glutaminase 1 deficiency mitigates neuroinflammation associated depression [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 99: 231-245.
- [5] Fries G R, Saldana V A, Finnstein J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 284-297.
- [6] Ramadori G, Lee C E, Bookout A L, et al. Brain SIRT1: anatomical distribution and regulation by energy availability[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(40): 9989-9996.
- [7] Cheng Y H, Huang P X, Zou Q X, et al. Nicotinamide mononucleotide alleviates seizures via modulating SIRT1-PGC-1 α mediated mitochondrial fusion and fission[J]. *J Neurochem*, 2024, 168(12): 3962-3981.
- [8] Zhang X L, Wang J, Li S Y, et al. Mechanism of arsenic regulation of mitochondrial damage and autophagy induced

- synaptic damage through SIRT1 and protective effect of melatonin in HT22 cell[J]. *Chem Biol Interact*, 2025, 412: 111461.
- [9] Sun Y, Yang Y M, Hu Y Y, et al. Inhibition of nuclear deacetylase Sirtuin-1 induces mitochondrial acetylation and calcium overload leading to cell death[J]. *Redox Biol*, 2022, 53: 102334.
- [10] Lu G F, Li J G, Zhang H M, et al. Role and possible mechanisms of Sirt1 in depression[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8596903.
- [11] Davenport A M, Huber F M, Hoelz A. Structural and functional analysis of human SIRT1[J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(3): 526-541.
- [12] Xie X X, Xu H S, Shu R N, et al. Period3 modulates the NAD⁺-SIRT3 axis to alleviate depression-like behaviour by enhancing NAMPT activity in mice[J]. *J Adv Res*, 2025, 77: 309-320.
- [13] Tabassum S, Misrani A, Huang H X, et al. Resveratrol attenuates chronic unpredictable mild stress-induced alterations in the SIRT1/PGC1 α /SIRT3 pathway and associated mitochondrial dysfunction in mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(9): 5102-5116.
- [14] Iwata R, Casimir P, Erkol E, et al. Mitochondria metabolism sets the species-specific tempo of neuronal development[J]. *Science*, 2023, 379(6632): eabn4705.
- [15] Abe-Higuchi N, Uchida S, Yamagata H, et al. Hippocampal sirtuin 1 signaling mediates depression-like behavior[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(11): 815-826.
- [16] Wei X, Guo H J, Huang G S, et al. SIRT1 alleviates mitochondrial fission and necroptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury via SIRT1-RIP1 signaling pathway[J]. *MedComm (2020)*, 2025, 6(3): e70118.
- [17] Li X L. SIRT1 and energy metabolism[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(1): 51-60.
- [18] Zhou R, Barnes K, Gibson S, et al. Dual-edged role of SIRT1 in energy metabolism and cardiovascular disease[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 327(5): H1162-H1173.
- [19] 代洁, 张晓明, 林玲, 等. 能量敏感的 AMPK-SIRT1 通路与炎症调控[J]. *生命科学*, 2014, 26(4): 362-368.
- [20] Li D M, Zheng J, Wang M Y, et al. Changes of TSPO-mediated mitophagy signaling pathway in learned helplessness mice[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 245: 141-147.
- [21] Goetzl E J, Wolkowitz O M, Srihari V H, et al. Abnormal levels of mitochondrial proteins in plasma neuronal extracellular vesicles in major depressive disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(12): 7355-7362.
- [22] Jornayvaz F R, Shulman G I. Regulation of mitochondrial biogenesis[J]. *Essays Biochem*, 2010, 47: 69-84.
- [23] Zhao Y, Zhang J W, Zheng Y L, et al. NAD⁺ improves cognitive function and reduces neuroinflammation by ameliorating mitochondrial damage and decreasing ROS production in chronic cerebral hypoperfusion models through Sirt1/PGC-1 α pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 207.
- [24] Duman R S, Aghajanian G K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets[J]. *Science*, 2012, 338(6103): 68-72.
- [25] Zheng Q, Liu H H, Zhang H, et al. Ameliorating mitochondrial dysfunction of neurons by biomimetic targeting nanoparticles mediated mitochondrial biogenesis to boost the therapy of Parkinson's disease[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(22): e2300758.
- [26] Lu Y Y, Li Z J, Zhang S Q, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736-766.
- [27] Liu Y, Wang M, Hou X O, et al. Roles of microglial mitophagy in neurological disorders[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 979869.
- [28] Chourasia A H, Boland M L, Macleod K F. Mitophagy and cancer[J]. *Cancer Metab*, 2015, 3: 4.
- [29] Li Z R, Shu Y, Liu D G, et al. Pink1/Parkin signaling mediates pineal mitochondrial autophagy dysfunction and its biological role in a comorbid rat model of depression and insomnia[J]. *Brain Res Bull*, 2025, 220: 111141.
- [30] Huang S Y, Hong Z, Zhang L G, et al. CERKL alleviates ischemia reperfusion-induced nervous system injury through modulating the SIRT1/PINK1/Parkin pathway and mitophagy induction[J]. *Biol Chem*, 2022, 403(7): 691-701.
- [31] Chen L Y, Tang J M, Zuo X H, et al. SIRT1 alleviates oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction and mitochondria-associated membrane dysregulation in stress urinary incontinence[J]. *Cell Prolif*, 2025, 58(5): e70009.
- [32] Su X J, Yang D Q, Hu Y, et al. Berberine suppressed sarcopenia insulin resistance through SIRT1-mediated mitophagy[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220648.
- [33] Cui Z F, Zhao X T, Amevor F K, et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 943321.
- [34] Sabouny R, Shutt T E. The role of mitochondrial dynamics in mtDNA maintenance[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(24): jcs258944.
- [35] Fine A S, Nemeth C L, Kaufman M L, et al. Mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetase disorders: an emerging group of developmental disorders of myelination[J]. *J Neurodev Disord*, 2019, 11(1): 29.
- [36] 谢银平, 司璐佳, 葛海龙, 等. 线粒体稳态失衡和功能障碍在抑郁症发病机制中的作用[J]. *中华精神科杂志*, 2024, 57(12): 808-813.
- [37] 罗桂平, 蹇朝, 张华刚, 等. Sirt1在缺氧条件下对心肌细胞线粒体融合与分裂中的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(10): 1121-1126.
- [38] Rui Y X, Guo Y F, He L Y, et al. SIRT1/PGC-1 α -mediated mitophagy participates the improvement roles of BMAL1 in podocytes injury in diabetic nephropathy: evidences from *in vitro*

- experiments[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 29.
- [39] Wang X, Li Z Y, Xing Y, *et al.* Ameliorating effect of the aldose reductase inhibitor 1-acetyl-5-phenyl-1 H-pyrrol-3-ylacetate on galactose-induced cataract[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 12759.
- [40] Gebara E, Zanoletti O, Ghosal S, *et al.* Mitofusin-2 in the nucleus accumbens regulates anxiety and depression-like behaviors through mitochondrial and neuronal actions[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(11): 1033-1044.
- [41] Dong W T, Long L H, Deng Q, *et al.* Mitochondrial fission drives neuronal metabolic burden to promote stress susceptibility in male mice[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(12): 2220-2236.
- [42] Guo P L, Wang Z X, Sun L, *et al.* 20 (S) -protopanaxadiol alleviates DRP1-mediated mitochondrial dysfunction in a depressive model *in vitro* and *in vivo* via the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Molecules*, 2024, 29(21): 5085.
- [43] Liu Y H, Li Y F, Li J Q, *et al.* Gypenosides alleviate oxidative stress in the hippocampus, promote mitophagy, and mitigate depressive-like behaviors induced by CUMS *via* SIRT1[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118823.
- [44] Wang M L, Li H J, Zhang W J, *et al.* Saikosaponin A alleviates depressive-like behavior induced by reserpine in mice by regulating gut microflora and inflammatory responses[J]. *PLoS One*, 2025, 20(2): e0311207.
- [45] Jiang M Z, Feng Y, Wang J X, *et al.* Saikogenin A improves ethanol-induced liver injury by targeting SIRT1 to modulate lipid metabolism[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1547.
- [46] Zhao H, Zhang S S, Gong Z, *et al.* Icarin mitigates depressive-like behavior in rats by regulating mitochondrial function[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 350: 120036.
- [47] Fan J, Li B J, Ge T T, *et al.* Berberine produces antidepressant-like effects in ovariectomized mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1310.
- [48] Wang Y K, Huang Y L, Luo X X, *et al.* Deciphering the role of miRNA-134 in the pathophysiology of depression: A comprehensive review[J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e39026.
- [49] 韩亚琼, 李 涛, 谷 争, 等. 红景天苷对抑郁模型大鼠炎症反应和神经细胞凋亡的抑制作用及其机制[J]. *医药导报*, 2021, 40(5): 598-605.
- [50] Hou Y, Fan F H, Xie N, *et al.* Rhodiola crenulata alleviates hypobaric hypoxia-induced brain injury by maintaining BBB integrity and balancing energy metabolism dysfunction[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155529.
- [51] Su L L, Guo P L, Guo X J, *et al.* Paeoniflorin alleviates depression by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome *via* promoting mitochondrial autophagy[J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(6): 515-529.
- [52] 程泽芳, 刘 波, 沈长虹, 等. 芍药苷抗氧化应激研究进展[J]. *中草药*, 2025, 56(12): 4499-4515.
- [53] Chen X C, Sun T, Qi Y X, *et al.* Paeoniflorin ameliorates reperfusion injury in H9C2 cells through SIRT1-PINK1/parkin-mediated mitochondrial autophagy[J]. *Mol Immunol*, 2025, 177: 32-43.
- [54] 薛 剑. 百合地黄汤对 CUMS 抑郁模型大鼠的作用及机理研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [55] 田 萍, 张 薇, 李开言, 等. 地黄对慢性不可预知温和应激模型大鼠抑郁样行为及海马单胺类神经递质的影响[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(17): 4691-4697.
- [56] Xu L H, Cao Y F, Zhang S S, *et al.* Sirtuin 1 underlies depression-related behaviors by modulating the serotonin system in the dorsal raphe nucleus in female mice[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2025, 139: 111400.
- [57] 赵伟迪, 韩雨梅, 冀 翠, 等. 逍遥散对抑郁大鼠运动能力和肝脏线粒体的影响[J]. *药物评价研究*, 2023, 46(1): 56-63.
- [58] Zhang N, Zhao N, Xie L S, *et al.* Mitochondrial respiratory chain and its regulatory elements SIRT1 and SIRT3 play important role in the initial process of energy conversion after moxibustion at local skin[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2343817.
- [59] 葛鑫宇, 郭 芳, 范 俊, 等. 柴胡桂枝汤通过 sirt1-p53 信号通路产生抗抑郁作用[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(3): 399-405.
- [60] 戴 玲, 骆 妍, 侯光茵, 等. 健脑解郁方对脑小血管病并发抑郁症大鼠海马突触可塑性的影响[J]. *中草药*, 2023, 54(18): 5968-5979.
- [61] Shi H J, Sun M, Wang S, *et al.* Jiawei Dachaihu decoction protects against mitochondrial dysfunction in atherosclerosis (AS) mice with chronic unpredictable mild stress (CUMS) *via* SIRT1/PGC-1 α /TFAM/LON signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 330: 118150.
- [62] 戴国梁, 杨欣怡, 陈闪闪, 等. 基于脑内海马区 SIRT1 表达的变化研究交泰丸对 CUMS 抑郁模型小鼠的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(24): 6511-6519.
- [63] Guan Y Y, Li L, Yang R, *et al.* Targeting mitochondria with natural polyphenols for treating neurodegenerative diseases: a comprehensive scoping review from oxidative stress perspective[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 572.
- [64] Li J Z, Cui S Y, Li Y Q, *et al.* Sirtuin1 in spinal cord injury: regulatory mechanisms, microenvironment remodeling and therapeutic potential[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(2): e70244.
- [65] Wang Y, Liang X Y, Chen Y Q, *et al.* Screening SIRT1 activators from medicinal plants as bioactive compounds against oxidative damage in mitochondrial function[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4206392.