

抑郁症葡萄糖代谢失衡机制 及其中医药研究的思考*

李晓娟¹, 马庆宇¹, 邱文琪², 陈家旭^{1,2**}

(1. 暨南大学中医学院方证研究中心 广州 510632; 2. 北京中医药大学中医学院 北京 100029)

摘要:抑郁症是一种常见的严重危害人类身心健康的精神疾病。抑郁作为一种生物-心理-社会交互致病的疾病,其发病机制至今仍未达成一致。近年来,抑郁症和糖尿病伴发或共病的临床和基础研究日益增多,使得葡萄糖代谢特别是中枢葡萄糖代谢、胰岛素抵抗在抑郁症发病过程中的作用受到关注。中医“肝”和“脾”是生理上相互依赖,病理上相互影响的两个藏象系统。大量研究证实,中医肝—脾互为病理的核心生物学内涵是“情志—能量网络的失衡”,其与抑郁症葡萄糖代谢失衡机制有相通之处。因此,需要将中医肝脾互为病理的生物学内涵与现代医学有机结合起来进行研究,为进一步探索抑郁症发病机制、寻找抑郁症中医药补充替代治疗提供科学依据。

关键词:抑郁症 葡萄糖代谢 肝 脾 情志—能量网络 逍遥散

doi:10.11842/wst.2018.06.004 中图分类号:R277.7 文献标识码:A

抑郁症是一种常见的情感障碍性精神疾病,其高患病率、高复发率、高致残率以及高自杀率严重危害人类健康。随着社会节奏的日益加快,抑郁症的发病率逐年上升,据最新的WHO报道,预计到2020年,抑郁症将成为导致人类死亡和致残的第二大类疾病^[1]。抑郁症的病因不明,虽然国内外对抑郁症的研究从未间断,但其发病机制仍处于探索之中,至今并没有形成统一的认识。因此,即便是一线的抗抑郁药物,其治疗率也仅为30%,抑郁症状的复燃和复发给患者带来了极大的痛苦。

抑郁症可以与很多疾病伴发或共病,如糖尿病、摄食障碍、睡眠障碍、焦虑障碍、冠心病等,无论是伴发抑或是共病,均会导致原发疾病的复杂和难治。近年来,研究较多的是抑郁症和糖尿病二者的伴发或共病。研

究证实糖尿病患者患有抑郁症的几率是非糖尿病的2倍,而且抑郁不利于糖尿病患者的血糖控制,从而加重糖尿病症状以及增加并发症发生的风险^[2]。这就让我们的关注点从单胺类递质、神经内分泌免疫、HPA轴等抑郁症发病假说转移到葡萄糖代谢特别是中枢葡萄糖代谢上来。实际上,在中枢,葡萄糖代谢的关键性载体是胶质细胞,葡萄糖供能给胶质系统以维持神经递质的合成和功能等神经传递的各个过程。一旦中枢的葡萄糖代谢紊乱、胰岛素敏感性下降会导致大脑功能和结构改变,从而诱发抑郁症发生。因此,在这篇文章中,我们通过临床和基础研究来展现葡萄糖代谢和胰岛素在抑郁症发病过程的作用,以期从新的角度阐释抑郁症发病学机制。

1 葡萄糖代谢失衡是抑郁症发病的重要机制

1.1 临床研究—抑郁症葡萄糖代谢失衡

抑郁症和糖尿病作为危害人类健康的两大疾病,

收稿日期:2018-05-26

修回日期:2018-06-11

* 国家自然科学基金委重点项目(81630104):基于证候病机的逍遥散-肝郁脾虚证方证相关的生物学基础研究,负责人:陈家旭;教育部教育领域交流与合作项目:“一带一路”背景下推动构建中东欧国家“三位一体”中医药文化传播格局的研究,负责人:陈家旭;暨南大学中央高校基本科研业务费专项资金资助项(21618334):基于下丘脑nesfatin-1-oxytocin-脑干POMC通路的肝郁脾虚证脑-肠相关性研究,负责人:马庆宇。

** 通讯作者:陈家旭,教授,博士生导师,主要研究方向:中医证候生物学基础研究。

患病人口分别占全球人口的10%和8.3%^[3,4]。早期的流行病学调查发现,实际的抑郁症和糖尿病共病人数是预测人数的2倍有余^[5],这一结果使得抑郁症和糖尿病伴发或共病研究成为热点。实际上,抑郁症和糖尿病的伴发是相互的^[6],研究发现1型或2型糖尿病患者中约25%表现出抑郁症状,有10-15%的患者被正式确诊为抑郁症^[5]。最近一项纳入了将近5,0000例糖尿病患者的Meta分析发现,这些患者的抑郁症患病风险提升了24%^[7],而且研究发现糖尿病患者一旦伴发抑郁症状将会持续很久,少则一年多则数十年。相反的,抑郁症患者的患有糖尿病的风险也会大大增加,9个队列研究发现抑郁症患者患有糖尿病的风险增加了37%^[8],同时还有研究表明糖尿病伴有2个或以上并发症者患抑郁的风险又增加了2倍^[9]。此外,抑郁症患儿或抑郁症青少年患糖尿病的风险也增加额9%-26%不等^[10]。

抑郁症发病涉及到大脑的众多区域,中枢的葡萄糖代谢失衡可能与抑郁症发病有关。对抑郁症患者大脑的正电子发射计算机断层扫描结果显示大脑的内侧前额叶皮质、内侧和尾侧眶皮层、杏仁核、海马、基底神经节腹内侧区和前扣带皮层的葡萄糖代谢发生明显改变。具体表现为:大脑前额叶皮质葡萄糖代谢活动明显减少,导致了前额叶皮质灰质体积变小;而,杏仁核、前扣带皮层、腹内侧皮层则表现出葡萄糖代谢活跃^[11]。但是,由于抑郁症患者的异质性,抑郁症患者大脑中葡萄糖代谢活动分区的研究结果不尽一致。有研究发现,女性抑郁症患者的大脑中主要呈现低葡萄糖代谢,以额叶脑回为主,且双相情感障碍和单相情感障碍患者同一脑区的葡萄糖代谢也不尽相同^[12]。老年抑郁症患者的大脑前扣带皮层和脑岛区域葡萄糖代谢活性增强,这可能与老年患者的脑体积减少有关^[13]。青年重性抑郁症和双相情感障碍患者均表现出胰岛素敏感度明显下降以及血清脂联素水平下降^[14]。尸检研究发现,抑郁症患者大脑顶叶皮层组织的糖酵解初始和速率限制酶—己糖激酶1(hexokinase 1, HK1)的线粒体分离明显增加,从而导致了抑郁症患者脑组织毒性和细胞肿胀的发生^[15]。由此可见抑郁症患者确实存在葡萄糖代谢异常的现象。

1.2 基础研究—抑郁症中枢葡萄糖稳态失衡机制

1.2.1 应激激活HPA轴从而影响葡萄糖代谢

应激(stress)是目前抑郁症发病公认的病因,应激能够激活HPA轴,从而影响神经递质、免疫以及内分泌系统的功能,最终导致中枢神经细胞的结构和功能

发生变化,在这个过程中有葡萄糖代谢的参与。应激导致HPA轴的活化,最终刺激了肾上腺皮质合成和释放糖皮质激素的增加。糖皮质激素不仅可以通过刺激葡萄糖产生酶而直接增加葡萄糖的水平^[16],而且可以削弱胰岛素将细胞内的SLC2A4葡萄糖转运体转移到细胞表面的能力^[17],从而增加影响葡萄糖的代谢。糖皮质激素作为临床常用药物,其本身便很容易引起高血糖的发生^[18]。研究发现慢性不可预知性温和应激大鼠的HPA轴活性增加,使得模型大鼠的葡萄糖和脂质代谢紊乱,最终导致了大鼠出现胰岛素抵抗^[19]。还有研究发现,孕鼠高糖皮质激素水平能够导致其肝脏葡萄糖异生和肝糖皮质激素受体的异常改变,从而导致子代鼠极易出现葡萄糖耐受不良^[20]。同时,研究还发现长期给予糖皮质激素能够大大降低大鼠顶颞皮层和海马的糖酵解酶活性^[21],从而影响这些脑区的葡萄糖代谢和胰岛素的活动。此外,糖皮质激素还会导致游离脂肪酸增加,因此高皮质酮往往会导致代谢综合征、胰岛素抵抗以及2型糖尿病等代谢性疾病的发生^[22]。

1.2.2 胰岛素信号影响能量、葡萄糖代谢以及神经生物学过程

大脑中大部分的胰岛素来自于外周血,但还有一小部分来自大脑自身合成。胰岛素敏感的葡萄糖转运体4和8存在于小脑、下丘脑等脑区,胰岛素受体广泛分布于大脑的神经元和胶质细胞中,大脑胰岛素的活动主要依赖PI3/AKT和MAPK级联通路实现信号传递。由于大脑的胰岛素信号可以参与调控摄食、肝脏的葡萄糖产生、学习认知、神经分化与再生、神经递质传递和神经突触可塑性等过程,因此胰岛素信号在抑郁症的发病过程扮演着非常重要的角色。

胰岛素可以参与中枢能量和葡萄糖代谢平衡的调控。大脑的胰岛素能够与下丘脑的促食和厌食神经元相互作用,从而参与调控摄食、维持体重和葡萄糖代谢的平衡。研究发现,胰岛素可以同时作用于下丘脑弓状核厌食的POMC神经元和促食的AgRP和NPY神经元,从而最终激活下丘脑室旁核的MCR 3和4两个受体,起到抑制摄食和调控葡萄糖代谢的作用^[23]。同时,胰岛素还能协同瘦素共同产生抑制摄食效果。胰岛素还可以作用于下丘脑的腹内侧核神经元调控谷氨酸能神经元向弓状核厌食神经元POMC的投射。此外,大脑的胰岛素还可以影响中枢多巴胺神经元,通过调控中枢奖赏机制来调节摄食和能量代谢^[23]。

除了调控摄食和葡萄糖代谢外,大脑中的胰岛素

还是一种生长因子,能够促进神经元的存活和改善认知行为。例如,研究发现胰岛素可以保护海马神经元免受氧糖剥夺的损害,还可以保护神经元细胞免受淀粉样蛋白b寡聚物的沉积^[24]。此外,研究发发现,胰岛素信号可以调控突触的密度、突触传递以及树突的结构可塑性,结果有利于改善啮齿类动物的学习认知能力^[25]。

胰岛素抵抗指的是各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和效率下降,即对胰岛素的敏感性降低,2型糖尿病为典型的胰岛素抵抗代表。然而,胰岛素抵抗不仅出现在外周系统,在中枢同样存在胰岛素抵抗的表现。研究发现,高脂饲料喂养的大鼠下丘脑胰岛素受体抑制,表现出胰岛素抵抗的情况,这一现象在抑郁症动物模型中也被发现^[26]。

1.3 抗抑郁药对葡萄糖代谢的调控

抗抑郁药对糖尿病患者或动物模型的葡萄糖代谢有作用。然而,在此方面的研究,由于干预药物及干预时间的不同,研究结果不尽一致,这现象在临床报道多见。有临床研究发现,短期内服用选择性色氨酸受体再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)能够调节非糖尿病的抑郁症患者的血糖代谢情况,同时还有利于2型糖尿病的抑郁症患者的血糖控制,然而服用三环和去甲肾上腺抗抑郁药却能使体重增加,同时诱发糖尿病的发生^[27]。不一致的是,有研究表明,每天服用传统的抗抑郁药能够使中度或重度抑郁症患者的糖尿病患病风险增加95%–165%^[28],而短期内服用SSRIs则能够改善对葡萄糖的调节^[27]。此外,动物实验发现抗抑郁药氟西汀能够明显增加小鼠大脑葡萄糖转运体的基因表达^[29],氟西汀还能减少星形胶质细胞糖原水平,提高葡萄糖的利用率,从而影响葡萄糖的代谢^[30]。由此可见,抗抑郁药的确存在调控葡萄糖代谢的作用,进一步论证了葡萄糖代谢在抑郁症发病过程中的作用。

2 中医“肝—脾系统”的生理病理内涵是抑郁症葡萄糖代谢失衡的研究切入点

2.1 中医肝—脾系统的生理病理内涵与抑郁症葡萄糖代谢

中医肝脏在五行中属木,通于春气,性喜调达。肝最重要的生理功能是“主疏泄”,即疏通、宣泄、畅达之义。肝主疏泄,是指肝具有疏通、调畅全身气机的生理作用,肝的气机疏泄与否影响着血液、津液的运行,脾

胃的运化、情志的变化以及生殖功能。脾在五行中属土,其最重要的生理功能是“主运化”,运即转运输送,化即消化吸收。脾主运化是指脾具有把摄入的水谷化为精微,并将精微物质转输至心肺、化生气血布散于周身,使得脏腑、组织、经络得以充分的营养。因此,生理情况下,肝木调达,脾土健运,肝木脾土和谐,则周身气血畅通且充盈,人体的精神饱满、心情舒畅。然而,正是由于木土之间的生克制化导致了中医肝脾在生理功能上相互依赖,而病理上往往相互影响。当病理情况下,无论是肝木失于调达还是脾土失于健运均会影响彼此。例如,肝失疏泄,气机雍滞,则中焦脾胃升降失司,出现木郁土壅的病理表现;脾失健运,气血化生乏源,则肝木失荣,肝主疏泄功能受累。

肝与脾这一生理相互依赖,病理上相互影响的中医两个系统与抑郁症葡萄糖代谢失衡的病理过程有高度的相似之处。(1)目前肝失疏泄引起的情志不畅与抑郁症的发病和症状表现较为相似,由肝失疏泄导致的肝郁相关证候在抑郁症的中医药研究中关注度最高。首先,大量的临床流行病学调查发现肝郁脾虚证是抑郁症最为重要的一个证候分型^[31–33]。其次,抑郁症关键性诱因—应激与中医肝系统密切相关。黄炳山先生将应激机体的反应与中医证候对应起来:应激反应的起始阶段即警觉期主要与肝胆不宁和肝郁气滞证关系密切;应激反应的第二期即抵抗期主要与肝郁气滞及其相关衍化证密切相关;应激反应的第三期即衰竭期与肾阳虚证密切相关^[34],而且对800例应激反应抵抗期患者进行辨证分析发现肝郁气滞证与肝郁气滞相关证候约占总体的1/3^[35]。事实上,应激是目前中医学界研究肝郁及其相关证候的关键性模型建立手段。此外,现阶段中医肝郁动物模型往往表现出抑郁样的行为特征,用以评价抑郁症核心症状的行为手段如旷场实验、糖水消耗实验、强迫游泳实验等常常被用以评价肝郁动物模型的成功与否^[36,37]。(2)脾胃为气血化生之源,为机体的“后天之本”,通过脾的运化功能,将水谷精微化生为精、气、血、津液等营养物质,所以脾实现了物质间的转化及物质转变为能量的过程^[38]。葡萄糖是机体至关重要的能量来源,脾化生和运输的“精微物质”中最重要的便是葡萄糖。大量研究发现,脾虚动物模型出现小肠对葡萄糖吸收下降,其主要归因于小肠粘膜上的钠依赖性葡萄糖转运体(SGLT1)和葡萄糖转运体2(GLUT2)表达下降^[39,40],而葡萄糖转运体表达下降还可见于脾虚大鼠的心肌组织上^[41],表明脾虚时葡萄

糖转运和利用力低下。正是由于脾虚时葡萄糖转运能力下降,从而出现脾虚患者的糖耐量下降^[42],以及脾虚大鼠的骨骼肌的葡萄糖转运和糖储存被低血糖和胰岛素所抑制^[43]。更重要的是,有研究报道脾虚大鼠大脑下丘脑的葡萄糖转运体1和3表达下降,提示脾虚大鼠中枢可能存在葡萄糖代谢的紊乱^[44],然而此方面的研究并不多。由此可见,中医“脾”的生理病理在机体葡萄糖代谢过程的重要作用。(3)肝—脾两个系统病理上相互影响的核心科学内涵是:情志—能量网络的失衡。首先,肝—脾病理上互相影响的核心症候包括一组肝郁症候“胸胁胀痛、情绪抑郁”和一组脾虚症候“腹胀、食少、便溏”,从临床症状体现了“情志”和“能量代谢”这两个轴心。其次,肝与脾相互为病的生物学基础研究发现:情绪抑郁和体重、摄食减少是肝失疏泄脾失健运动物的核心表征,出现这一表征的机制可能与调控情绪的脑区(海马、额叶皮层、杏仁核)色氨酸能、多巴胺、谷氨酸能等神经元机能受损^[45-48],同时与调控摄食的脑区(下丘脑弓状核、腹外侧核、室旁核)促食和抑食神经元投射紊乱^[49-52]以及胃肠道生物活性肽(VIP、MTL、GAS、Ghrelin、CCK等)^[53-55]异常表达有关。值得注意的是,最近我们课题组对肝郁脾虚证大鼠摄食脑区—下丘脑弓状核的全基因组甲基化进行测序,发现胰岛素信号通路重点参与了肝郁脾虚证大鼠大脑的病变过程,同时最终确定了编码葡萄糖转运蛋白4的Slc2a4基因是肝郁脾虚证大鼠“情绪—能量代谢”网络紊乱的生物标志物^[56]。综上,肝与脾系统互为病理的核心环节—“情绪—能量代谢”网络紊乱与抑郁症葡萄糖代谢紊乱有相通之处,因此从中医肝—脾系统,特别是中医肝调畅情志和脾调控能量代谢的生理病理过程可以作为抑郁症葡萄糖代谢失衡的中医研究切入点。

2.2 中医疏肝健脾复方—逍遥散在改善抑郁症葡萄糖代谢中的前景

复方逍遥散出自宋代《太平惠民和剂局方》,脱胎于张仲景四逆散、当归芍药散之法,是疏肝解郁的中医经典名方之一。逍遥散对精神障碍疾病包括抑郁症和焦虑症,特别是逍遥散的抗抑郁效果已受到国内外的认可,其抗抑郁的作用机制涉及HPA轴、中枢单胺类神经递质代谢、神经突触可塑性、神经元微结构、神经营养因子、神经免疫等方面机制,参与脑区包括海马、杏仁核、额叶皮层、纹状体以及下丘脑等,充分体现了中药复方治疗多靶点、多环节和多系统的治疗特色和优势^[57]。

“方从法出,法随证立”,一个方剂的制方要素(药味、药量、剂型、用法)与其所主治的病证(方证)病机(病因、病性、病位、病势)之间存在高度的关联或对应性,即方剂和证候的相关性或对应性是中医辨证论治个体化诊疗思想的体现^[58]。复方逍遥散是由一组疏肝药物和一组健脾药物构成的,逍遥散方的配伍、功效与肝郁脾虚证的主症甚至兼症、病机存在高度的针对性和统一性,临床上逍遥散可以广泛应用于内、妇、儿、男、五官等临床各科的肝郁脾虚证候患者。因此可见,逍遥散能够同时针对“肝郁”和“脾虚”两个病机环节发挥作用,不仅能够疏肝以缓解抑郁情绪,而且能够针对“脾虚”来改善能量代谢失衡。事实上,研究发现逍遥散可以同时调控摄食中枢—下丘脑弓状核抑食Nesfatin-1、Leptin及其受体ob-R、阿片-促黑素细胞皮质素原/阿黑皮素(Proopiomelanocortin, POMC)、 α -MSH神经元、促食NPY神经元^[49, 59, 60],以及胃肠的生物活性肽,来发挥改善肝郁脾虚大鼠能量代谢失衡的作用。如前文所述,葡萄糖代谢在抑郁症发病过程中扮演着重要的角色,中医肝调畅情志和脾调控能量代谢的生理病理过程是其中医研究的切入点,研究发现逍遥散的确能够改善糖尿病合并抑郁大鼠的血糖和糖耐量^[61],逍遥散发挥降低血糖作用可能与其促进胰岛 β 细胞及肝细胞内IRS-1的表达,从而促进了胰岛素的分泌,加快了肝糖元的合成^[62]。我们最新的研究发现,逍遥散有效治疗肝郁脾虚证涉及能量调控脑区的胰岛素信号、脂肪酸合成、糖代谢以及2型糖尿病等信号通路,表明逍遥散治疗机制与中枢的葡萄糖等能量代谢密切相关,同时我们还初步确定了下丘脑的葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)是逍遥散调控肝郁脾虚证“情绪—能量”网络的关键分子事件^[56]。然而,围绕“情绪—能量”网络特别是抑郁情绪引起葡萄糖代谢失衡,逍遥散在此方面的作用机制研究还远远不足,国内外学者亟需认识到复方逍遥散在改善抑郁症葡萄糖代谢中的研究和治疗前景,以进一步深入探索其作用及潜在的作用机理。

3 结语

抑郁症是一种病因复杂、机制不清的临床常见情感障碍性疾病,其高患病率、高复发率、高致残率以及高自杀率严重危害人类健康。随着抑郁症和糖尿病相伴发病或共病临床案例和基础研究的积累,使我们认识到机体的葡萄糖代谢特别是中枢的葡萄糖代谢在抑

郁症发病过程中的重要作用。肝与脾这一生理相互依赖,病理上相互影响的中医两个系统,其病理上相互影响而表现出的“情志—能量网络失衡”的生物学内涵与抑郁症葡萄糖代谢失衡机制有相通之处。因此,如何将中医肝—脾互为病理的生物学内涵与抑郁症葡萄糖

代谢失衡机制结合起来研究成为一个亟待解决的问题,在此基础上有望阐明相关复方或效方的治疗机理以及促进新药研发,增加抑郁症治疗的补充替代药物,进一步改善抑郁症治疗应答率低、毒副作用高、复发率等临床现状。

参考文献

- 1 Cojocaru D C, Costin M, Badeanu L E, *et al.* Depression—a fellow traveler with systemic lupus erythematosus. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2015, 119(4): 974–981.
- 2 Detka J, Kurek A, Basta-Kaim A, *et al.* Neuroendocrine link between stress, depression and diabetes. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(6): 1591–1600.
- 3 Whiting D R, Guariguata L, Weil C, *et al.* IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(3): 311–321.
- 4 Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Bull World Health Organ*, 2000, 78(4): 413–426.
- 5 Anderson R J, Freedland K E, Clouse R E, *et al.* The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2001, 24(6): 1069–1078.
- 6 Golden S H, Lazo M, Carnethon M, *et al.* Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA*, 2008, 299(23): 2751–2759.
- 7 Nouwen A, Winkley K, Twisk J, *et al.* Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2010, 53(12): 2480–2486.
- 8 Knol M J, Twisk J W, Beekman A T, *et al.* Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus – a meta-analysis. *Diabetologia*, 2006, 49(5): 837–845.
- 9 van Steenbergen-Weijnenburg K M, van Puffelen A L, Horn E K, *et al.* More co-morbid depression in patients with Type 2 diabetes with multiple complications, an observational study at a specialized outpatient clinic. *Diabet Med*, 2011, 28(1): 86–89.
- 10 Reynolds K A, Helgeson V S. Children with diabetes compared to peers: depressed? Distressed? A meta-analytic review. *Ann Behav Med*, 2011, 42(1): 29–41.
- 11 Drevets W C, Price J L, Furey M L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, 2008, 213(1–2): 93–118.
- 12 Hosokawa T, Momose T, Kasai K. Brain glucose metabolism difference between bipolar and unipolar mood disorders in depressed and euthymic states. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(2): 243–250.
- 13 Marano C M, Workman C I, Kramer E, *et al.* Longitudinal studies of cerebral glucose metabolism in late-life depression and normal aging. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28(4): 417–423.
- 14 Hung Y J, Hsieh C H, Chen Y J, *et al.* Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 67(5): 784–789.
- 15 Regenold W T, Pratt M, Nekkhalu S, *et al.* Mitochondrial detachment of hexokinase 1 in mood and psychotic disorders: implications for brain energy metabolism and neurotrophic signaling. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(1): 95–104.
- 16 Li L, Li X, Zhou W, *et al.* Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. *J Endocrinol*, 2013, 217(2): 175–184.
- 17 Coderre L, Vallega G A, Pilch P F, *et al.* In vivo effects of dexamethasone and sucrose on glucose transport (GLUT-4) protein tissue distribution. *Am J Physiol*, 1996, 271(4 Pt 1): E643–E648.
- 18 Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(1): 114–120.
- 19 Garcia-Diaz D F, Campion J, Milagro F I, *et al.* Chronic mild stress induces variations in locomotive behavior and metabolic rates in high fat fed rats. *J Physiol Biochem*, 2007, 63(4): 337–346.
- 20 Nyirenda M J, Welberg L A, Seckl J R. Programming hyperglycaemia in the rat through prenatal exposure to glucocorticoids—fetal effect or maternal influence?. *J Endocrinol*, 2001, 170(3): 653–660.
- 21 Hoyer S, Lannert H. Long-term effects of corticosterone on behavior, oxidative and energy metabolism of parietotemporal cerebral cortex and hippocampus of rats: comparison to intracerebroventricular streptozotocin. *J Neural Transm (Vienna)*, 2008, 115(9): 1241–1249.
- 22 Shpilberg Y, Beaudry J L, D'Souza A, *et al.* A rodent model of rapid-onset diabetes induced by glucocorticoids and high-fat feeding. *Dis Model Mech*, 2012, 5(5): 671–680.
- 23 Vogt M C, Bruning J C. CNS insulin signaling in the control of energy homeostasis and glucose metabolism – from embryo to old age. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(2): 76–84.
- 24 Beauquis J, Roig P, De Nicola A F, *et al.* Neuronal plasticity and antidepressants in the diabetic brain. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1153: 203–208.
- 25 Stern S A, Chen D Y, Alberini C M. The effect of insulin and insulin-like growth factors on hippocampus- and amygdala-dependent long-term memory formation. *Learn Mem*, 2014, 21(10): 556–563.
- 26 Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, *et al.* Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(11): 3463–3468.

- 27 Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry*, 2013, 26(1): 60–65.
- 28 Kivimaki M, Hamer M, Batty G D, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*, 2010, 33(12): 2611–2616.
- 29 Nagai K, Inoue T, Konishi H. Increased gene expression of glucose transporters in the mouse brain after treatment with fluoxetine and pergolide. *Drug Res (Stuttg)*, 2014, 64(7): 389–391.
- 30 Allaman I, Fiumelli H, Magistretti P J, et al. Fluoxetine regulates the expression of neurotrophic/growth factors and glucose metabolism in astrocytes. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 216(1): 75–84.
- 31 王昆阳. 基于关联规则的焦虑抑郁共病中医证候规律研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2017.
- 32 高亚斌. 抑郁、焦虑与精神分裂症患者共情能力及中医证候的差异性研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2017.
- 33 周玲, 陈文垚, 梅晓云, 等. 抑郁症中医证候的群体分布特点及其相关因素研究. *中国中西医结合杂志*, 2006(2): 106–109.
- 34 黄柄山. 从应激综合征与“基本证候”的联系探讨中西医结合之途径. *中医药信息*, 2004(4): 1–2.
- 35 黄柄山, Steven A, 何玉信, 等. 再论肝郁气滞及其有关证候之病生基础. *中医药学报*, 2009(5): 3–6.
- 36 赵宏波, 白晓晖, 李晓娟, 等. 逍遥散治疗慢性束缚应激焦虑模型大鼠行为学评价. *中华中医药杂志*, 2014(5): 1669–1673.
- 37 岳利峰, 丁杰, 陈家旭, 等. 肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价. *北京中医药大学学报*, 2008(6): 396–400.
- 38 刘毅, 冯晓桃, 王文健. “脾主运化”理论再认识——“脾主运”与“脾主化”之辨析. *中医杂志*, 2011(15): 1264–1266.
- 39 刘海涛, 施家希, 黄张杰, 等. 补中益气汤不同配伍对脾虚大鼠免疫器官及小肠黏膜转运体蛋白表达的影响. *中药材*, 2017(2): 466–469.
- 40 郑媛嘉, 张磊, 郭文峰. 黄芪对脾虚大鼠小肠葡萄糖吸收功能的影响及机制. *中药新药与临床药理*, 2017(6): 703–707.
- 41 宋君, 王艳杰. 脾气虚模型大鼠心肌 GLUT4 表达变化及四君子丸对其调控作用的研究. *现代医药卫生*, 2018(12): 1769–1771.
- 42 孙建功, 刘孝梅, 白永清. 糖耐量低减患者血脂水平与中医辨证分型关系探究. *中医临床研究*, 2011(8): 96–97.
- 43 衣雪洁, 张庆荣, 于莹. 健脾补糖对过度训练脾虚大鼠骨骼肌 GLUT4 和 P38 活性的影响. *北京体育大学学报*, 2007(9): 1212–1215.
- 44 丛培玮, 尚冰, 王艳杰, 等. 脾气虚和脾阳虚模型大鼠脑肠肽与下丘脑葡萄糖转运体 1 及葡萄糖转运体 3 表达水平变化的实验研究. *中国全科医学*, 2016(18): 2201–2205.
- 45 焦海燕, 严志祎, 马庆宇, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠海马 TPH2 与 IDO1 的调节作用. *世界中医药*, 2017(3): 494–498.
- 46 于琦, 金光亮. 三种复方对慢性应激肝郁模型大鼠海马 5-HT_{1A} 受体基因表达的影响. *北京中医药*, 2008(1): 57–59.
- 47 岳利峰, 王玲, 王福, 等. 激动肝郁脾虚证大鼠海马 CA1 区 AMPA 受体对杏仁核区 AMPA 受体亚基基因表达的影响及逍遥散的调节作用. *中华中医药杂志*, 2013(1): 64–67.
- 48 岳广欣, 王竹风, 张巧丽, 等. 束缚应激大鼠中枢 AMPA 受体和相关蛋白 mRNA 表达的变化及逍遥散对其调节作用. *中国中西医结合杂志*, 2007(12): 1110–1115.
- 49 马庆宇. 肝郁脾虚证大鼠下丘脑 nesfatin-1-POMC/OT 网络的变化及逍遥散的调节作用. 北京: 北京中医药大学博士学位论文, 2017.
- 50 钟欢, 郁保生, 邹旭峰, 等. 小柴胡汤对肝郁脾虚型 FD 大鼠 Ghrelin 和胃排空的影响. *世界华人消化杂志*, 2015(28): 4542–4547.
- 51 饶红梅. 慢性束缚应激大鼠行为学及 NPY、CCK 变化与肝主疏泄的关系. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2007.
- 52 王杰鹏, 旷湘楠, 张城浩, 等. 慢性应激肝郁脾虚模型大鼠行为学变化及逍遥散调节作用. *河北中医药学报*, 2016(4): 7–10.
- 53 徐派的, 杨云, 辛玉, 等. 电针对功能性消化不良肝郁脾虚型大鼠中枢及外周 VIP 及其受体 VPAC-1 的影响. *中华中医药杂志*, 2016(8): 3020–3024.
- 54 潘烜, 闫丽辉, 穆标, 等. 胃肠安丸对功能性消化不良肝郁脾虚大鼠胃动素的影响. *中草药*, 2016(20): 3673–3676.
- 55 谭芊任, 崔峻松, 肖政华. 胃康 3 号治疗肝郁脾虚型 FD 及对 MTL、GAS 的影响研究. *亚太传统医药*, 2017(3): 144–146.
- 56 李晓娟. 肝郁脾虚证-逍遥散(方证)弓状核的全基因组 DNA 甲基化及其调控. 北京: 北京中医药大学博士学位论文, 2018.
- 57 李晓娟, 陈家旭, 周雪明, 等. 逍遥散抗抑郁和抗焦虑研究进展. *世界科学技术-中医药现代化*, 2017(8): 1300–1306.
- 58 谢鸣. “方证相关”逻辑命题及其意义. *北京中医药大学学报*, 2003(2): 11–12.
- 59 Wang S X, Chen J X, Yue G X, et al. Xiaoyaosan decoction regulates changes in neuropeptide y and leptin receptor in the rat arcuate nucleus after chronic immobilization stress. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 381278.
- 60 旷湘楠. 慢性应激肝郁脾虚模型大鼠下丘脑弓状核 ob-R、CART、 α -MSH 变化及逍遥散调节作用. 石家庄: 河北医科大学硕士学位论文, 2017.
- 61 Li N, Liu Q, Li X J, et al. TCM formula Xiaoyaosan decoction improves depressive-like behaviors in rats with type 2 diabetes. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 415243.
- 62 朱艳芳. 加减逍遥散影响慢性心理应激 T2DM 小鼠 IR 机制的研究. 广州: 广州中医药大学博士学位论文, 2013.

Thoughts on the Imbalance Mechanism of Glucose Metabolism in Depression and its Research on Traditional Chinese Medicine

Li Xiaojuan¹, Ma Qingyu¹, Qiu Wenqi², Chen Jiayu^{1,2}

(1. Formula-pattern Research Center, School of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 2. School of Basic Medical Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Depression is a common mental illness that seriously harms to the physical and mental health of human beings. Due to its biological- psychological- social interaction pathogenic feature, researchers hold different opinions for the pathogenesis of depression. Recently, accumulating the clinical and basic researches on the comorbidity of depression and diabetes make the roles of glucose metabolism, especially central glucose metabolism and insulin resistance in the pathogenesis of depression get much more attention. It has been believed that the "liver" and "spleen" are closely related to each other physiologically and pathologically. A large number of studies have confirmed that the core biological connotation of liver-spleen and pathology of traditional Chinese medicine is "emotion-energy network imbalance", which has similarities with the mechanism of glucose metabolism imbalance in depression. Therefore, it is necessary to combine the biological connotation of the liver and spleen with the modern medicine to conduct the further research, which will consequently provide scientific basis for further exploring the pathogenesis of depression and finding complementary and alternative treatment for depression.

Keywords: Depression, glucose metabolism, liver, spleen, emotion-energy network, Xiaoyao Powder

(责任编辑:周哲琦 张娜娜,责任译审:王 昭)