

引用:景云佳,朱妍,高昕,蒋健聪.越鞠丸类方治疗心衰并抑郁模型的作用及对Elk1-Ghrelin通路的影响[J].中医药导报,2025,31(7):46-50.

# 越鞠丸类方治疗心衰并抑郁模型的作用 及对Elk1-Ghrelin通路的影响\*

景云佳<sup>1</sup>,朱妍<sup>1</sup>,高昕<sup>2</sup>,蒋健聪<sup>1</sup>

(1.宜兴市中医医院,江苏 宜兴 214200;

2.江苏省中西医结合医院,江苏 南京 210028)

[摘要] 目的:探讨越鞠丸类方治疗心衰并发抑郁的作用及其对转录激活因子ETS样蛋白1(Elk1)-促生长激素释放多肽(Ghrelin)通路的影响。方法:采用冠状动脉左前降支结扎(LAD)联合慢性温和应激(CMS)法建立心衰并发抑郁小鼠模型。将60只C57BL/6小鼠随机分为6组:对照组、模型组、假手术CMS组、越鞠丸类方治疗组、AAV-mElk1组和AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组。通过行为学测试、超声心动图、血清学检测和分子生物学实验评估越鞠丸类方的治疗效果及其对Elk1-Ghrelin通路的影响。结果:越鞠丸类方显著改善模型小鼠的抑郁样行为,提高血清Ghrelin水平,降低B型尿钠肽(BNP)水平,改善心脏功能指标[左心室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短率(LVFS)、左心室舒张末期内径(LVIDd)、左心室收缩末期内径(LVIDs)、舒张早期(E峰)与晚期(A峰)血流速度比值(E/A)]。同时,越鞠丸类方下调了海马和心脏组织中Elk1 mRNA和Elk1蛋白表达水平。越鞠丸类方治疗组治疗效果最佳。海马组织中Elk1表达水平( $r=-0.78, P<0.01$ )、心脏组织中Elk1表达水平( $r=-0.82, P<0.01$ )均与Ghrelin呈明显负相关。结论:越鞠丸类方可能通过下调Elk1表达,提高血清Ghrelin水平,从而改善心衰并发抑郁模型小鼠的心脏功能和抑郁样行为。

[关键词] 心力衰竭;抑郁;越鞠丸类方;转录激活因子;ETS样蛋白1;促生长激素释放多肽;小鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)07-0046-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.07.007

## The Effect of Yuejue Wan(越鞠丸) Derivative Formula on Heart Failure and Depression Model and Its Impact on Elk1 and Ghrelin Pathways

JING Yunjia<sup>1</sup>, ZHU Yan<sup>1</sup>, GAO Xin<sup>2</sup>, JIANG Jiancong<sup>1</sup>

(1.Yixing Traditional Chinese Medicine Hospital, Yixing Jiangsu214200, China;

2.Jiangsu Province Hospital on Integrated of Chinese and Western Medicine, Nanjing Jiangsu 210028, China)

[Abstract] Objective: To investigate the therapeutic effects of Yueju Wan derivative formula on heart failure complicated with depression and its effect on Elk1-Ghrelin pathway. Methods: A mouse model of heart failure complicated with depression was established using left anterior descending coronary artery ligation (LAD) combined with chronic mild stress (CMS). Totally 60 C57BL/6 mice were randomly divided into six groups, including control group, model group, sham operation CMS group, Yueju Wan derivative formula treatment group, AAV-mElk1 group, and AAV-mElk1+Yueju Wan derivative formula treatment group. The therapeutic effects of Yueju Wan derivative formula and its impact on the Elk1-Ghrelin pathway were evaluated through behavioral tests, echocardiography, serological detection, and molecular biology experiments. Results: Yueju Wan derivative formula significantly improved depressive-like behaviors in model mice, increased serum Ghrelin levels, decreased BNP levels, and improved cardiac function indicators (LVEF, LVFS, LVIDd, LVIDs and E/A). Simultaneously, Yueju Wan derivative formula decreased the Elk1 mRNA and Elk1 protein expression levels in hippocampal and cardiac tissues. The Yueju Wan derivative formula treatment group showed the best therapeutic

\*基金项目:无锡市卫生健康委员会科研项目(Q202354)

通信作者:蒋健聪,男,副主任中医师,研究方向为冠心病及介入治疗、心衰

effect. The expression levels of Elk1 in hippocampal tissue ( $r=-0.78$ ,  $P<0.01$ ) and Elk1 in cardiac tissue ( $r=-0.82$ ,  $P<0.01$ ) were negatively correlated with ghrelin. Conclusion: Yueju Wan derivative formula may improve cardiac function and depressive-like behaviors in mice with heart failure complicated with depression by down-regulating Elk1 expression, thereby increasing serum Ghrelin level.

[Keywords] heart failure; depression; Yueju Wan derivative formula; transcriptional activator; Elk1; Ghrelin; mouse

心力衰竭(心衰)是一种复杂的临床综合征,不仅严重影响患者的生活质量,还与较高的死亡率相关<sup>[1-2]</sup>。近年来,研究发现心衰患者常伴随抑郁症状,这种并发症进一步加重了患者的病情<sup>[3]</sup>。然而,目前针对心衰并发抑郁的治疗策略仍然有限,既往研究表明,现有一线治疗药物在心衰的治疗中效果仍不够理想<sup>[4]</sup>。亟需开发新的有效治疗方法。中医药在治疗复杂疾病方面展现出独特优势。越鞠丸作为经典中药复方,由苍术、香附、神曲、川芎和栀子5味药组成,具有理气解郁、消食化滞的功效<sup>[5]</sup>。近期研究表明,越鞠丸及其类方在治疗抑郁症、心血管疾病等方面具有显著效果。周思敏等<sup>[6]</sup>的研究发现,越鞠丸可以通过调节神经内分泌-免疫网络来改善抑郁症状<sup>[6]</sup>。此外,越鞠丸类方能有效改善心衰患者的心功能指标和生活质量<sup>[6]</sup>。然而,其在心衰及抑郁治疗中的作用及分子机制尚未充分阐明。

促生长激素释放多肽(Ghrelin)作为一种多功能激素肽,在心血管保护和情绪调节中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。LIU H等<sup>[9]</sup>的研究发现,Ghrelin可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路来保护心肌细胞免受缺氧损伤。而转录激活因子ETS样蛋白1(E-twenty-six-like transcription factor 1, Elk1)作为重要的转录因子,参与调控多种基因的表达,包括可能与Ghrelin相关的基因。SHARMA A等<sup>[10]</sup>的研究揭示,Elk1可以直接结合到Ghrelin基因的启动子区域,正向调控其表达。这些发现为探索心衰并发抑郁的潜在机制提供了新的思路。基于以上背景,本研究旨在探讨越鞠丸类方治疗心衰并发抑郁的作用及其对Elk1-Ghrelin通路的影响,为疾病治疗提供参考。

## 1 材料

1.1 实验动物 健康C57BL/6J小鼠60只,8周龄,雄性,体重20~25 g,购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司动物生产许可证号:SZXK(苏)2022-0008;动物质量合格证号:SCXK(豫)2020-0005。小鼠饲养温度为 $(22\pm 2)^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度为50%~60%,12 h明暗循环的SPF级动物房内,自由饮水进食。动物使用许可证号:SYXK(苏)2022-0043,所有动物实验操作均经过动物伦理委员会批准[批准号:20230720(22)]。

1.2 试剂与药物 苍术(批号:231112)、香附(批号:240110)、川芎(批号:240109)、栀子(批号:231214)、泽泻(批号:231213)、葶苈子(批号:230727)均购自江苏华洪药业科技有限公司,神曲(苏州市天灵中药饮片有限公司,批号:231201),经宜兴市中医医院中药房主任药师鉴定符合《中华人民共和国药典》(2020年版)标准。异氟烷(批号:IF20230501)购于美国雅培制

药公司;戊巴比妥钠(批号:PB20230601)购于德国默克公司。Ghrelin酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(批号:GH20230701)购于美国默飞世尔科技公司;B型尿钠肽(B-type Natriuretic Peptide, BNP)ELISA试剂量(批号:BNP20230702)购于美国R&DSystems公司;TRIzol试剂(批号:TR20230801)购于美国Invitrogen公司;逆转录试剂盒(批号:RT20230901)购于日本TaKaRa公司;SYBR Green PCR Master Mix(批号:SG20231001)购于美国Applied Biosystems公司。过表达mElk1腺相关病毒(Adeno-Associated Virus-mElk1, AAV-mElk1)由上海吉凯基因科技有限公司构建和包装。

1.2 主要仪器 超声心动图仪(加拿大Visual Sonics公司,型号:Vevo2100);实时荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems公司,型号:ABI7500);酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司,型号:Multiskan FC);立体定位仪(深圳瑞沃德生命科技公司,型号:RWD68000);高架十字迷宫(上海欣软信息科技有限公司,型号:XR-XM1014);强迫游泳装置(上海欣软信息科技有限公司,型号:XR-XC777)

## 2 方法

2.1 动物分组 将60只小鼠随机分为对照组、模型组、假手术慢性温和应激(chronic mild stress, CMS)组、越鞠丸类方治疗组、AAV-mElk1组和AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组,每组10只。对照组:假手术[不结扎冠状动脉左前降支(left anterior descending artery, LAD)]+常规饲养;模型组:LAD手术+CMS处理;假手术CMS组:假手术+CMS处理;越鞠丸类方治疗组:LAD手术+CMS处理+越鞠丸类方给药;AAV-mElk1组:LAD手术+CMS处理+AAV-mElk1注射;AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组:LAD手术+CMS处理+AAV-mElk1注射+越鞠丸类方给药。

2.2 心衰并发抑郁模型制备 采用LAD联合CMS法建立心衰并发抑郁模型,具体步骤如下。(1)LAD手术:小鼠腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉后,固定于手术台上。消毒胸部皮肤,于左胸第3~4肋间开胸,暴露心脏。在左心耳下方2~3 mm处用6-0丝线结扎左冠状动脉前降支。对照组和假手术组仅穿线不结扎。缝合胸壁肌肉和皮肤,术后给予青霉素预防感染。(2)CMS处理:LAD手术后1周开始进行为期4周的CMS处理,包括:禁食(24 h)、禁水(24 h)、昼夜颠倒(24 h)、笼底潮湿(24 h)、45°笼倾斜(24 h)、束缚(2 h)、夹尾(1 min)等刺激,每周按照预设的顺序进行,确保每种刺激在一周内均被使用1次,且相邻2 d不重复同一种刺激。

2.3 AAV-mElk1 处理 AAV-mElk1 组和 AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组的小鼠在 LAD 手术后第 7 天进行 AAV-mElk1 注射。具体步骤:腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉小鼠后将小鼠固定于立体定位仪上,剪去头顶毛发,消毒皮肤,沿矢状缝切开皮肤,暴露颅骨,根据小鼠脑图谱,确定海马 CA1 区注射点坐标:距前囟 2.3 mm、距中线 2.5 mm、颅骨表面下 2.0 mm。后在注射点钻孔,使用 Hamilton 微量注射器,缓慢注射 2  $\mu$ L AAV-mElk1 病毒悬液(滴度为  $1\times 10^{12}$  vg/mL),注射速率为 0.2  $\mu$ L/min,注射完毕后,针头停留 5 min 后缓慢撤出。然后缝合切口,涂抹碘伏消毒,术后给予青霉素预防感染,并进行常规护理。

2.4 越鞠丸类方治疗<sup>[9]</sup> 越鞠丸类方治疗组和 AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组在 LAD 手术后第 8 天开始给药,持续 4 周。(1)越鞠丸类方制备:苍术 15 g,香附 10 g,神曲 10 g,川芎 10 g,栀子 10 g,泽泻 15 g,葶苈子 30 g,中药研磨成细粉,过 60 目筛,混合均匀。每日新鲜配制悬浊液:将药粉以 1:10 的比例加入蒸馏水中,超声分散 10 min,搅拌均匀。(2)给药剂量:按照人体与小鼠体表面积换算,确定小鼠等效剂量为 5 g/(kg·d)(生药量)。给药途径:灌胃给药,每日 9:00:00—10:00:00 进行。给药体积:0.1 mL/10 g 体质量。对照组和模型组给予等量蒸馏水灌胃。

2.5 样本采集 实验结束时,小鼠禁水禁食 12 h 后,将其置于含有 3%~4% 异氟烷的诱导箱中进行麻醉诱导(2~3 min),然后转移至手术台,通过鼻罩持续输送 1.5%~2% 异氟烷维持麻醉。确认小鼠已完全麻醉后(如痛觉反射消失),采用眼球后静脉丛采血法收集血液样本(0.5~1.0 mL),采血后用无菌纱布轻压眼部止血,立即进行心脏超声检查。检查完毕,将麻醉浓度调至 4%~5%,待呼吸和心跳完全停止后(1~2 min),迅速取出小鼠心脏和脑组织。血液样本离心(3 000 r/min,离心半径为 6.5 cm,15 min,4  $^{\circ}$ C)分离血清,分装后于 -80  $^{\circ}$ C 保存待测。心脏组织一部分(约 50 mg)立即浸入预冷的生理盐水中,用于后续分子生物学实验;另一部分与海马组织放入液氮中速冻,-80  $^{\circ}$ C 保存待用。

2.6 观察指标

2.6.1 行为学评价 (1)糖水偏好试验:实验前 24 h,每笼放置两个水瓶,一瓶含 1% 蔗糖水,一瓶为纯水。24 h 后测量两瓶液体消耗量,计算糖水偏好率。(2)强迫游泳试验:将小鼠放入直径 20 cm、深 25 cm 的圆柱形容器中,水深 15 cm,水温(25 $\pm$ 1) $^{\circ}$ C。适应 5 min 后,记录 6 min 内小鼠的不动时间。(3)

新奇环境摄食抑制试验:小鼠禁食 24 h 后,放入新环境中,中央放置食物。检测 5 min,记录小鼠找到食物所花费的时间以及啃食食物的总重量。摄食潜伏期越长,表示其焦虑程度越高。(4)高架十字迷宫试验:将小鼠置于迷宫中心,面向开放臂,记录 5 min 内小鼠在开放臂的停留时间和进入次数。

2.6.2 血清学检测 采用 ELISA 检测血清中 Ghrelin 和 BNP 水平,严格按照试剂盒说明书操作。

2.6.3 超声心动图检查 在实验结束前进行超声心动图检查,以避免与最终取样产生干扰。使用 1.5%~2.0% 的异氟烷对小鼠进行轻度麻醉,保持自主呼吸。将小鼠仰卧固定于 37  $^{\circ}$ C 恒温平台上,剃去胸部毛发,涂抹超声耦合剂。使用 Vevo2100 小动物超声系统,配备 MS400 高频探头(18 MHz~38 MHz)。获取左心室长轴和短轴视图的 B 型和 M 型超声图像。测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、左心室舒张末期内径(left ventricular internal diameter at end-diastole, LVIDd)、左心室收缩末期内径(left ventricular internal diameter at end-systole, LVIDs)、舒张早期(E 峰)与晚期(A 峰)血流速度比值(E/A)。

2.6.4 分子生物学检测 (1)RT-qPCR:提取海马和心脏组织总 RNA,逆转录为 cDNA 后进行实时荧光定量 PCR,检测 Elk1 mRNA 表达水平。

(2)Western blotting:提取组织蛋白,通过 Western blotting 法检测 Elk1 蛋白表达水平。

2.7 统计学方法 所有数据使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。对计量资料进行正态分布及方差齐性检验,对符合正态分布的计量数据用“均数 $\pm$ 标准差”( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 各组小鼠行为学指标比较 与对照组相比,模型组小鼠的各项行为学指标均出现显著变化(*P*<0.05),表现为抑郁样行为。越鞠丸类方治疗组和 AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组的各项行为学指标均显著改善(*P*<0.05)。(见表 1)

3.2 各组小鼠血清 Ghrelin 和 BNP 水平比较 模型组小鼠的血清 Ghrelin 水平显著降低,而 BNP 水平显著升高(*P*<0.05)。越鞠丸类方治疗组和 AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组的 Ghrelin 水平高于模型组,BNP 水平低于模型组(*P*<0.05)。(见表 2)

表 1 各组小鼠行为学指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	糖水偏好率/%	强迫游泳不动时间/s	新奇环境摄食潜伏期/s	高架十字迷宫开放臂停留时间/s
对照组	10	85.6 $\pm$ 4.2	62.3 $\pm$ 8.7	25.4 $\pm$ 3.8	78.5 $\pm$ 7.2
模型组	10	58.3 $\pm$ 5.7 <sup>a</sup>	135.6 $\pm$ 15.4 <sup>a</sup>	76.2 $\pm$ 8.5 <sup>a</sup>	32.1 $\pm$ 5.6 <sup>a</sup>
假手术 CMS 组	10	79.5 $\pm$ 4.5 <sup>ab</sup>	79.8 $\pm$ 9.6 <sup>b</sup>	38.2 $\pm$ 5.1 <sup>ab</sup>	69.8 $\pm$ 7.1 <sup>ab</sup>
越鞠丸类方治疗组	10	76.2 $\pm$ 4.8 <sup>ab</sup>	87.5 $\pm$ 10.2 <sup>ab</sup>	43.6 $\pm$ 5.7 <sup>ab</sup>	62.4 $\pm$ 6.8 <sup>ab</sup>
AAV-mElk1 组	10	60.1 $\pm$ 5.3 <sup>a</sup>	128.7 $\pm$ 14.9 <sup>a</sup>	72.8 $\pm$ 8.1 <sup>a</sup>	35.3 $\pm$ 5.9 <sup>a</sup>
AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组	10	68.4 $\pm$ 5.1 <sup>ab</sup>	102.4 $\pm$ 12.3 <sup>ab</sup>	58.9 $\pm$ 7.2 <sup>ab</sup>	48.7 $\pm$ 6.3 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		48.691	55.490	92.881	83.815
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与模型组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05。

表2 各组小鼠血清 Ghrelin 和 BNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	Ghrelin	BNP
对照组	10	256.7±28.4	78.3±9.6
模型组	10	198.6±24.3 <sup>a</sup>	178.9±22.3 <sup>a</sup>
假手术CMS组	10	153.5±23.1 <sup>ab</sup>	243.5±26.9 <sup>ab</sup>
越鞠丸类方治疗组	10	237.2±26.8 <sup>ab</sup>	132.6±16.7 <sup>ab</sup>
AAV-mElk1组	10	147.3±22.6 <sup>a</sup>	256.7±28.4 <sup>a</sup>
AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组	10	218.9±25.7 <sup>ab</sup>	147.2±18.5 <sup>ab</sup>
F		31.012	101.913
P		0.000	0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

3.3 各组小鼠心功能指标比较 与对照组比较,模型组小鼠的LVEF、LVFS、E/A比值降低,LVIDd、LVIDs升高( $P<0.05$ )。与模型组对比,越鞠丸类方治疗组和AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组的心脏功能指标改善( $P<0.05$ )。(见表3)

表3 各组小鼠心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LVEF/%	LVFS/%	LVIDd/mm	LVIDs/mm	E/A比值
对照组	10	68.5±3.7	37.2±2.5	3.62±0.18	2.28±0.15	1.82±0.12
模型组	10	39.8±4.3 <sup>a</sup>	19.7±2.6 <sup>a</sup>	4.72±0.23 <sup>a</sup>	3.79±0.20 <sup>a</sup>	1.02±0.11 <sup>a</sup>
假手术CMS组	10	60.2±3.9 <sup>ab</sup>	32.5±2.6 <sup>ab</sup>	3.95±0.19 <sup>ab</sup>	2.67±0.16 <sup>ab</sup>	1.67±0.14 <sup>ab</sup>
越鞠丸类方治疗组	10	56.3±4.1 <sup>ab</sup>	29.8±2.7 <sup>ab</sup>	4.15±0.20 <sup>ab</sup>	2.91±0.17 <sup>ab</sup>	1.53±0.13 <sup>ab</sup>
AAV-mElk1组	10	37.2±4.6 <sup>a</sup>	18.5±2.8 <sup>a</sup>	4.86±0.25 <sup>a</sup>	3.96±0.22 <sup>a</sup>	0.95±0.10 <sup>a</sup>
AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组	10	49.7±4.4 <sup>ab</sup>	25.6±2.9 <sup>ab</sup>	4.38±0.22 <sup>ab</sup>	3.26±0.19 <sup>ab</sup>	1.35±0.12 <sup>ab</sup>
F		83.782	74.629	48.538	126.405	84.439
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

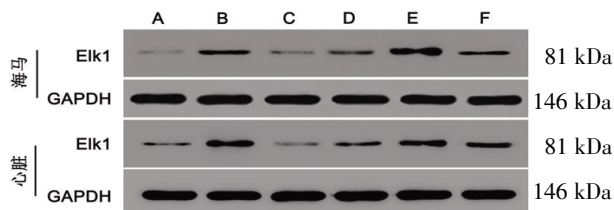
注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

3.4 各组小鼠Elk1表达水平比较 模型组小鼠海马和心脏组织中Elk1 mRNA和Elk1蛋白表达水平均显著升高( $P<0.05$ )。越鞠丸类方治疗组和AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组的Elk1 mRNA和Elk1蛋白的表达水平降低( $P<0.05$ )。(见表4、图1)

表4 各组小鼠 Elk1 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	海马Elk1 mRNA	海马Elk1蛋白	心脏Elk1 mRNA	心脏Elk1蛋白
对照组	10	0.43±0.08	0.12±0.01	0.45±0.09	0.15±0.04
模型组	10	1.00±0.11 <sup>a</sup>	0.51±0.03 <sup>a</sup>	1.00±0.12 <sup>a</sup>	0.56±0.09 <sup>a</sup>
假手术CMS组	10	0.46±0.09 <sup>ab</sup>	0.13±0.02 <sup>ab</sup>	0.48±0.10 <sup>ab</sup>	0.13±0.02 <sup>ab</sup>
越鞠丸类方治疗组	10	0.82±0.10 <sup>ab</sup>	0.35±0.03 <sup>ab</sup>	0.85±0.11 <sup>ab</sup>	0.38±0.06 <sup>ab</sup>
AAV-mElk1组	10	1.37±0.14 <sup>ab</sup>	0.76±0.03 <sup>ab</sup>	0.98±0.12 <sup>ab</sup>	0.58±0.11 <sup>ab</sup>
AAV-mElk1+越鞠丸类方治疗组	10	1.25±0.13 <sup>ab</sup>	0.41±0.07 <sup>ab</sup>	0.76±0.10 <sup>a</sup>	0.43±0.09 <sup>a</sup>
F		126.974	434.370	50.145	67.215
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。



注:A为对照组,B为模型组,C为假手术CMS组,D为越鞠丸类方剂治疗组,E为AAV-mElk1组,F为AAV-mElk1+越鞠丸类方剂治疗组。

图1 各组小鼠海马和心脏组织中 Elk1 蛋白的表达

3.5 Elk1表达水平与血清Ghrelin水平相关性分析 小鼠海马组织与心脏组织中Elk1与血清Ghrelin水平相关性,结果显示,海马组织中Elk1表达水平( $r=-0.78, P<0.01$ )、心脏组织中Elk1表达水平( $r=-0.82, P<0.01$ )均与Ghrelin呈明显负相关。

#### 4 讨论

心力衰竭(心衰)是一种复杂的临床综合征,西医治疗往往仅针对症状很难逆转病情,中西医结合是目前治疗的热门方向之一。越鞠丸作为经典中药复方,在治疗抑郁症和心血管病方面已显示出一定效果<sup>[11]</sup>。但其在心衰并发抑郁治疗中的作用及分子机制尚未充分阐明。因此,本研究旨在探讨越鞠丸类方通过调控Elk1基因表达影响Ghrelin水平,从而在心衰并发抑郁模型中发挥治疗作用的机制。这一研究不仅有助于阐明越鞠丸类方的作用机制,还可能为心衰并发抑郁的治疗提供新的策略。

本研究使用的越鞠丸类方组成为:苍术15 g,香附10 g,神曲10 g,川芎10 g,栀子10 g,泽泻15 g,葶苈子30 g。与越鞠丸原方(苍术、香附、神曲、川芎、栀子各等分)相比,主要增加了泽泻和葶苈子两味药。泽泻具有利水渗湿的功效,有助于减轻心衰患者的水肿症状,改善心脏功能<sup>[12]</sup>。心衰常伴有体液潴留,加用泽泻可以增强利水消肿的作用,更符合心衰的治疗原则。葶苈子具有泻肺平喘、行水消肿的功效,可用于治疗痰饮喘咳、胸水等病症<sup>[13]</sup>。心衰后期常出现肺部淤血、胸腔积液等并发症,加用葶苈子可以缓解这些症状,改善患者的呼吸功能。因此,本研究使用的越鞠丸类方在原方理气解郁的基础上,增强了利水消肿、泻肺平喘的作用,更适用于心衰并发抑郁的治疗。研究表明,越鞠丸类方能显著改善心衰并发抑郁模型小鼠的抑郁样行为。既往研究已证实越鞠丸可通过调节神经炎症、氧化应激、海马神经可塑性和神经营养因子表达来改善抑郁症状<sup>[14]</sup>。作为转录激活因子的Elk1在神经可塑性和情绪调节中起重要作用<sup>[15]</sup>,而本研究揭示了越鞠丸类方能可能影响了Elk1-Ghrelin通路,为理解越鞠丸类方对抑郁症的治疗提供了新的视角。

本研究显示,越鞠丸类方显著改善了心衰模型小鼠的心脏功能指标,包括LVEF、LVFS等。这一结果既往研究一致,越鞠丸能显著改善心绞痛患者和心电图疗效<sup>[16]</sup>。Ghrelin作为多功能激素肽,在心脏保护和情绪调节中发挥重要作用<sup>[17-18]</sup>。研究表明,Ghrelin可通过激活MAPK信号通路保护心肌细胞,而Elk1则可通过ERK途径参与抑郁调节<sup>[19-20]</sup>。本研究发现越鞠丸类方可上调Ghrelin表达,同时改善心功能和抑郁症状。这一发现不仅为研究心衰并发抑郁的病理机制提供新视角,也为心衰治疗提供新靶点。越鞠丸类方影响Elk1-Ghrelin通路的具体机制可能涉及表观遗传修饰,但尚需进一步研究验证。总体而言,本研究揭示了Elk1-Ghrelin通路在心脑联系中的关键作用,为心衰并发抑郁的治疗策略开辟了新思路。

尽管本研究取得了一些有意义的发现,但仍存在一些局限性:(1)本研究仅检测了基因表达水平,未能直接证实Elk1对Ghrelin的作用,其具体机制有待进一步研究;(2)动物模型与人类疾病存在差异,研究结果的临床转化还需要进一步验证;(3)本研究主要观察了短期治疗效果,长期疗效还需要进

一步评估;(4)越鞠丸类方可能还有其他潜在的作用机制有待探索。

本研究表明,越鞠丸类方可以改善心衰并发抑郁模型小鼠的心脏功能和抑郁样行为,并影响Elk1-Ghrelin信号通路。这一发现为心衰并发抑郁的治疗提供了新的策略,也为中医药现代化研究提供了科学依据。未来的研究应关注这一发现的临床转化,以及更深入的机制探讨,为患者提供更有效的治疗方案。

# 参考文献

- [1] 贾盈盈,崔念奇,胡欢婷,等.中国心力衰竭患者死亡风险预测模型的系统评价[J].中国循环杂志,2023,38(10):1036-1041.
- [2] 刘雨,孔祥萍.慢性心力衰竭患者中医药服务利用情况调查及影响因素分析[J].中医药导报,2023,29(12):212-214.
- [3] FREEDLAND K E, STEINMEYER B C, CARNEY R M, et al. Depression and hospital readmissions in patients with heart failure[J]. Am J Cardiol,2022,164:73-78.
- [4] 付倩雨,吴小和.抗心力衰竭药物研究进展及心力衰竭全程管理[J].中国临床保健杂志,2021,24(04):441-446.
- [5] 蔡金阳,岳天祥,张月林,等.经典名方越鞠丸的历史沿革与处方考证[J].中草药,2023,54(19):6511-6519.
- [6] 朱文婷,赵瑞珍,程翰林,等.基于网络药理学分析越鞠丸治疗抑郁症的分子机制[J].实用药物与临床,2020,23(6):530-535.
- [7] 周思敏,徐思雨,姚魁武.从郁论治心血管疾病之越鞠丸应用[J].北京中医药,2021,40(11):1222-1224.
- [8] YUAN MJ,LIW,ZHONG P. Research progress of ghrelin on cardiovascular disease[J]. Biosci Rep,2021,29,41(1):20203387.
- [9] LIU H, LV W, XU O L et al. Ghrelin alleviates hypoxia/reoxygenation-induced H9C2 injury by activating autophagy and AMPK/ULK1 pathway[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2023,69(11):239-245.
- [10] SHARMA A. A neurotoxic phosphoform of Elk-1 is implicated in neurodegenerative disease[D]. Philadelphia: University of Pennsylvania,2009.
- [11] 张碧珂,艾志福,朱根华,等.越鞠丸治疗抑郁症的作用及机制探析[J].江西中医药大学学报,2023,35(1):112-115.
- [12] 刘莉,王凤荣.动脉粥样硬化临床前期中医证候特点及用药规律文献挖掘[J].中医药导报,2024,30(2):94-99.
- [13] 伍新诚,刘雨,柏正平.复方葶苈子汤通过调控HMGB1介导的细胞焦亡及免疫失衡治疗COPD相关性肺动脉高压[J].中国中药杂志,2023,48(11):3055-3065.
- [14] QUZ, W U S, ZHEN G Y, et al. Fecal metabolomics combined with metagenomics sequencing to analyze the antidepressant mechanism of Yueju Wan[J]. J Pharm Biomed Anal. 2024,238:115807.
- [15] LUO H J, LIU Z J, LIU B, et al. Virus-mediated overexpression of ETS-1 in the ventral hippocampus counteracts depression-like behaviors in rats[J]. Neurosci Bull,2019,35(6):1035-1044.
- [16] 沈智理.越鞠丸加味治疗冠心病心绞痛30例临床观察[J].湖南中医杂志,2007,23(3):11-13.
- [17] LV X, ZHANG Q P, CHENG B F, et al. Ghrelin alleviates endoplasmic reticulum stress in MC3T3E1 cells by inhibiting AMPK phosphorylation[J]. Oxid Med cell Longev,2021,2021(1):9940355.
- [18] 周旭芳.先天性心脏病儿童生长发育状况及血清Ghrelin与心脏几何结构相关性分析[D].苏州:苏州大学,2023.
- [19] APAZOGLU K, FARLEY S, GORGIEVSKI V, et al. Antidepressive effects of targeting ELK-1 signal transduction[J]. Nat Med,2018,24(5):591-597.
- [20] 程保玲,王小虎,田艳霞.血清BDNF、Ghrelin水平与冠心病患者抑郁情绪的关系[J].国际精神病学杂志,2022,49(1):87-89,96.

(收稿日期:2024-11-01 编辑:李海洋)