巴戟天提取物调节PI3K/Akt通路改善雄性抑郁小鼠社交认知能力

邓同兴[1]，王敏丽[2]，彭广飞[1]，常成[3]，曾维丽[1]，张煦然[4]，金少举[1]，范文娟[1*]

（1.漯河医学高等专科学校基础医学部，河南漯河 462002）（2.漯河医学高等专科学校第二附属医院，河南漯河 462300）（3.郑州大学基础医学院人体解剖学系，河南郑州 450001）（4.河南中医药大学管理科大联合学院，河南郑州 450001）

摘要：为了探讨巴戟天提取物（*Morinda officinalis* How., MO）对雄性抑郁小鼠社交认知能力的影响及其分子机制和作用靶点。采用不同剂量的 MO 干预慢性束缚应激（Chronic Restraint Stress, CRS）小鼠抑郁模型，测定其社交行为，酪氨酸羟化酶（Tyrosine Hydroxylase, TH）、黑色素瘤相关抗原 D1（Melanoma-associated Antigen D1, MAGE-D1）、磷酸化磷脂酰肌醇 3 激酶（Phospho-Phosphatidylinositol-3-Hydroxykinase, p-PI3K）、磷酸化蛋白激酶 B（Phospho-Protein Kinase B, p-PKB/Akt）等蛋白的表达水平，以及 MAGE-D1 与 MO 关键活性成分的分子对接。结果表明，中剂量 MO 显著改善雄性抑郁小鼠社交认知能力。同时，中剂量 MO 作用后海马体阿蒙角第 1 区（Cornu Ammonis 1, CA1）、阿蒙角第 3 区（Cornu Ammonis 3, CA3）、齿状回（Dentate Gyrus, DG）门区和中脑 TH 阳性表达明显增加，且阳性细胞数较 CRS 组分别增加了 47.52%、121.18%、26.12% 和 77.85%（P<0.01）；CA1、CA3 区 MAGE-D1 阳性表达明显增加，且阳性细胞数较 CRS 组分别增多了 72.06% 和 52.15%（P<0.001）；且大脑组织 p-PI3K、p-Akt 的蛋白表达水平较 CRS 组分别上调了 2.34 倍和 4.48 倍（P<0.001）。MO 活性成分与 MAGE-D1 具有较强的亲和活性。综上，50 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ MO 通过上调 PI3K/Akt 信号通路，增加 TH、MAGE-D1 的表达，改善雄性抑郁小鼠社交认知能力，且 MAGE-D1 可作为抗抑郁治疗的靶标，为男性抑郁症的临床预防和中医药治疗提供理论依据，并为抗抑郁新药研发提供参考。

关键词：巴戟天提取物；抑郁；社交认知能力；PI3K/Akt 信号通路；慢性束缚应激；黑色素瘤相关抗原 D1

文章编号：1673-9078(2026)10-151-160 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.10.1134

Morinda officinalis How. Extract Improves Social Cognitive Ability in Male Depressed Mice via the PI3K/Akt Pathway

DENG Tongxing[1], WANG Minli[2], PENG Guangfei[1], CHANG Cheng[3], ZENG Weili[1], ZHANG Xuran[4], JIN Shaoju[1], FAN Wenjuan[1*]

(1.Department of Basic Medicine, Luohe Medical College, Luohe 462002, China) (2.The Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe 462300, China) (3.Department of Human Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China) (4.Joint Institute of Management and Science University at Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: To investigate the effect of *Morinda officinalis* How. (MO) extract on social cognitive ability in male depressed mice and to elucidate its underlying molecular mechanisms and potential targets, different doses of MO were administered to

收稿日期：2025-08-11；修回日期：2025-10-28；接受日期：2025-11-04

基金项目：河南省科技厅科技攻关项目（242102310088；242102310199；242102111058）；河南省科技厅自然科学基金项目（232300420068）；河南省高等学校重点科研项目（26B550008；26B310006）；漯河市医学动物实验公共技术创新型科技团队项目（漯科〔2023〕54 号）；漯河市自然科学和工程技术类青年拔尖人才培育计划项目（漯人才〔2024〕1 号）；漯河市科技创新领军人才培育计划项目（漯人才〔2024〕1 号）；漯河医学高等专科学校科技创新项目（2021LYZTDXM009；2023ZD04；KJCX202404）

作者简介：邓同兴（1983-），男，硕士，副教授，研究方向：药食同源，E-mail：345782607@qq.com

通讯作者：范文娟（1981-），女，博士，副教授，研究方向：药食同源，E-mail：fwj81@126.com

intervene in chronic restraint stress (CRS) mice. Mice social behavior was measured and the expression levels of proteins, such as tyrosine hydroxylase (TH), melanoma-associated antigen D1 (MAGE-D1), phosphorylated phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (p-PI3K), and phosphorylated protein kinase B (p-PKB/Akt), were determined. Additionally, molecular docking was performed to analyze the interaction between MAGE-D1 and the key active components of MO. The results demonstrated that MO markedly improved the social cognitive ability of male depressed mice. Compared to the CRS group, treatment with medium-dose MO markedly increased TH-positive expression in the cornu ammonis 1 (CA1), cornu ammonis 3 (CA3), dentate gyrus (DG) hilus, and midbrain, with positive cell counts rising by 47.52%, 121.18%, 26.12%, and 77.85%, respectively (P<0.01). The positive expression of MAGE-D1 in the CA1 and CA3 was also significantly enhanced, with positive cell counts increasing by 72.06% and 52.15%, respectively (P<0.001). Furthermore, the expression levels of p-PI3K and p-Akt in brain tissue were upregulated by 2.34- and 4.48-fold, respectively (P<0.001). Molecular docking revealed a strong binding affinity between the active components of MO and MAGE-D1. In conclusion, 50 mg·kg^{-1}·d^{-1} MO may improve social cognitive ability in male depressed mice by upregulating the PI3K/Akt signaling pathway and increasing the expression of TH and MAGE-D1. MAGE-D1 was identified as a potential target for antidepressant therapy. These findings provide a theoretical basis for the clinical prevention and treatment of male depression with traditional Chinese medicine while also offering a reference for the research and development of new antidepressants.

Key words: *Morinda officinalis* How. extract; depression; social cognitive ability; PI3K/Akt signaling pathway; chronic restraint stress; melanoma-associated antigen D1

引文格式：

邓同兴,王敏丽,彭广飞,等. 巴戟天提取物调节PI3K/Akt通路改善雄性抑郁小鼠社交认知能力[J].现代食品科技,2026,42(10):151-160.

DENG Tongxing, WANG Minli, PENG Guangfei, et al. *Morinda officinalis* how. extract improves social cognitive ability in male depressed mice via the PI3K/Akt pathway [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(10): 151-160.

抑郁症是影响健康相关生活质量的关键因素，与全因风险升高相关[1]。除情绪障碍外，抑郁症可对机体健康、认知能力、社交能力、日常生活能力和生活质量等产生广泛影响[2]。社交功能障碍是许多神经精神障碍如抑郁症和焦虑症的首要和最常见的特征之一，约 20%~35% 的抑郁症患者存在社会功能障碍，严重影响患者生活质量且增加死亡风险[3,4]。尽管抑郁症在老年和女性人群中最为普遍和严重，但男性人群年龄标准化发病率表现出明显的上升轨迹，且确诊率低，自杀率高[5,6]。因此，男性抑郁症负担不容忽视。目前临床可用的抗抑郁药仅对 50% 的抑郁症患者有效，且存在性别差异，约 20%~30% 的患者对特定抗抑郁药无反应[7]。大多数抗抑郁药在治疗后第 4 天至第 2 周时副作用发生频率、强度和负担显著增加[8]。一些药物如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂可引起性功能障碍、增加自杀风险等严重副作用，导致男性患者拒绝治疗，依从性差，严重影响疗效和生活质量，甚至加重抑郁症状[9]。

近年来，巴戟天（*Morinda officinalis* How., MO）以多活性成分、多生物效应、多作用靶点的抗抑郁治疗优势备受广泛关注[10]。MO 为茜草科 *Morinda* 属食药两用植物，常作为功能性食品用于滋补肾阳、强健筋骨、祛除风湿等，也是我国四大南药之一，已被用于 103 种中药制剂以及 223 种治疗某些慢性疾病和疑难杂症的经典方剂中[11]。近年来，MO 抗抑郁效应广受关注。Yang 等[12]发现 MO 通过上调线粒体融合蛋白-2（Mitofusion 2, Mfn2）表达，激活磷脂酰肌醇 3 激酶（Phosphatidylinositol-3-Hydroxykinase, PI3K）/ 蛋白激酶 B（Protein Kinase B, PKB/Akt）/ 雷帕霉素靶蛋白（Mammalian Target of Rapamycin, mTOR）通路介导的线粒体自噬而改善高血压患者的抑郁症状。然而，MO 是否通过 PI3K/Akt 通路改善男性社交认知能力尚未完全阐明。

近年来，越来越多的动物模型用于抑郁症行为学研究，常用雄性啮齿动物以减少雌激素对抑郁样行为的潜在影响，其中慢性束缚应激（Chronic Restraint Stress, CRS）动物模型对模拟抑郁样行为尤其是社交隔离，具有较好的结构效度和表面效度[13]。因此，本研究基于 CRS 小鼠模型，探讨 MO 提取物对雄性抑郁小鼠社交认知能力的影响及其分子机制和作用靶点，为男性抑郁症的临床预防和中医药治疗策略提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 材料

SPF 级雄性昆明小鼠，8 周龄 36 只，体质量（35±2）g，浙江维通利华实验动物技术有限公司，许可证：SCXK（浙）2020-0002；异戊巴比妥、多聚甲醛，上海阿拉丁公司；巴戟天提取物（98 wt.%），陕西新天域公司；盐酸氟西汀（Fluoxetine, FLX），上海麦克林公司；兔抗磷酸化 PI3K（Phospho-PI3K, p-PI3K）多抗（AF5905）、兔抗磷酸化 Akt（Phospho-Akt, p-Akt）多抗（AF2680）、特超敏 ECL 化学发光试剂盒（P0018AS），上海碧云天公司；小鼠抗酪氨酸羟化酶（Tyrosine Hydroxylase, TH）单抗（GTX10372）、兔抗黑色素瘤相关抗原 D1（Melanoma-associated Antigen D1, MAGE-D1）多抗（GTX00754），美国 Genetex 公司；小鼠抗神经元核抗原（Neuronal Nuclei, NeuN）单抗（ab104224）、Alexa Fluor® 488 标记的山羊抗小鼠 IgG（ab150113）、Alexa Fluor® 568 标记的山羊抗小鼠 IgG（ab175473）、Alexa Fluor® 568 标记的山羊抗兔 IgG（ab175471）、小鼠抗 β-actin 单抗（ab8226），英国 abcam 公司；辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG（SE134）和山羊抗小鼠 IgG（SE131），北京索莱宝公司。

1.2 仪器与设备

BX53F 型荧光显微镜，日本 Olympus 公司；VT1200S 型振动切片机，德国 Leica 公司；Universal Hood Ⅱ型全自动凝胶成像仪，美国 Bio-Rad 公司。

1.3 方法

1.3.1 动物分组与给药

8 周龄雄性昆明小鼠 36 只，体质量（35±2）g，按照《实验动物环境及设施》（GB14925-2023）和《关于善待实验动物的指导性意见》（国科发财字〔2006〕398 号）的要求随机分笼饲养（3 只 / 笼），自动 12 h/12 h 光暗循环，自由进食水，维持室温（23±2）℃，相对湿度 50%±5%。用随机数字法分为对照组（Cont）、模型组（CRS）、氟西汀组（FLX）、MO 低、中、高剂量组（MO-L、MO-M、MO-H），其中 FLX 组灌胃盐酸氟西汀 3.3 mg·kg^{-1}·d^{-1}，MO-L、MO-M、MO-H 分别灌胃 MO 提取物 25、50、100 mg·kg^{-1}·d^{-1}，灌胃体积为 0.01 mL·g^{-1}，干预实验持续 28 d。本研究经漯河医学高等专科学校实验动物福利伦理审查委员会批准，许可证：SYXK（豫）2023-0002，伦理批号：IACUC-LYZ-2024-003，符合国家及国际实验动物伦理及福利要求。

1.3.2 CRS抑郁小鼠模型的制备

参照 Chiba 等[14]的方法并略作修改，将小鼠适应性饲养 1 周后造模，除对照组外，其余组置于长 12 cm、直径 3 cm 两端可封闭的塑胶管中，束缚时间在 9:00~15:00 之间，6 h·d^{-1}。束缚 28 d 后参考 Strekalova 等[15]的方法进行糖水偏好实验，以糖水偏好率≤65% 为建模成功，>65% 者淘汰，重新补充建模。

1.3.3 三箱社会交互实验

参考 Moy 等[16]的方法并略作修改，将实验分 4 步进行，第 1 步：将测试小鼠置于 60×40×22 cm 的三室交互箱中，适应训练 10 min。第 2 步：将同周龄雄性陌生小鼠 a 放置左隔间交互笼，右隔间放空交互笼，测试小鼠置于中隔间，记录测试小鼠 10 min 内与小鼠 a 的探索（用鼻嗅探或前爪触摸交互笼）时间，评估小鼠的社交偏好。第 3 步：将测试小鼠与小鼠 a 隔离 30 min。第 4 步：交互箱经清理消毒后，将小鼠 a 置于左隔间交互笼，同周龄雄性陌生小鼠 b 置于右隔间交互笼，测试小鼠置于中隔间，记录测试小鼠 10 min 内与小鼠 b 的探索时间，评估小鼠的社交新奇性偏好。计算公式如下所示。

$$P=\frac{T_a}{T_a+T_0}\times 100\% \quad (1)$$

$$P_1=\frac{T_b}{T_a+T_b}\times 100\% \quad (2)$$

式中：

P——社交偏好，%；

P_1——社交新奇性偏好，%；

T_0——与空交互笼探索时间，s；

T_a——与小鼠 a 探索时间，s；

T_b——与小鼠 b 探索时间，s。

1.3.4 免疫荧光染色

参考 Im 等[17]的方法，三箱交互实验结束后收集各组小鼠，腹腔注射 1 wt.% 的异戊巴比妥 40 mg·kg^{-1} 全麻开腹，经心灌注含 4 wt.%多聚甲醛的磷酸缓冲液，取脑放入 4 wt.% 多聚甲醛浸泡固定 48 h，4 ℃保存。取修切好的脑组织，用振动切片机冠状位切片，片厚约 50 μm，0.01 mol·L^{-1} PBS 液漂洗 3 次，每次 5 min。分别加入小鼠抗 TH 单抗（1:100），兔抗 MAGE-D1 多抗（1:100），小鼠抗 NeuN 单抗（1:600），4 ℃孵育 24 h 后用 0.01 mol·L^{-1} PBS 液冲洗 3 次，每次 5 min；再加相应二抗，室温下避光孵育 3 h 后经 0.01 mol·L^{-1} PBS 液冲洗 3 次，每次 5 min。封片后用荧光显微镜

观察并摄片。

1.3.5 Western Blot检测

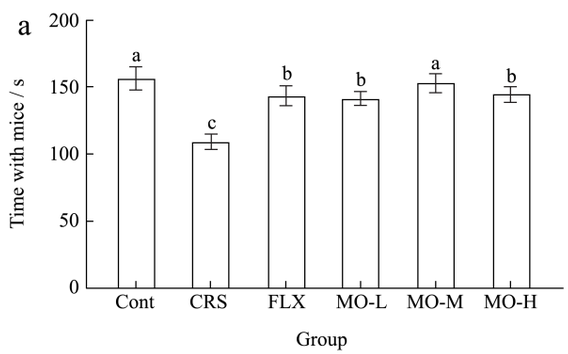
参考 Taylor 等[18]的方法，收集各组小鼠新鲜大脑组织，用 RIPA 裂解液提取脑组织的总蛋白，用分光光度计测蛋白浓度。各组蛋白进行 SDS- 聚丙烯酰胺凝胶电泳后，电转蛋白至 PVDF 膜上，5 wt.% 脱脂奶粉封闭 1 h 后，分别加兔抗 p-PI3K 多抗（1:1 000）、兔抗 p-Akt 多抗（1:1 000）、小鼠抗 β-actin 单抗（1:1 000）等一抗，室温孵育 3 h 后，TBST 清洗 5 遍，再加相应二抗，室温孵育 1.5 h 后，TBST 清洗 5 遍，按照 ECL 超敏发光试剂盒的说明显色条带，用伯乐凝胶成像系统摄片。

1.3.6 分子对接

将抑郁症、巴戟天化学成分、基因靶点数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件中，筛选得到关键活性成分包括 β-谷甾醇、异洋商陆素 A、1-羟基-6-羟基甲基苯二酚。选取 MAGE-D1 作为受体，在 PDB 数据库（https://www.rcsb.org/）下载分子结构 AF_Q9Y5V3_F1，Pymol 软件去水去残基后，用 Autodock 软件加氢处理，另存为 pdbqt 文件。以上关键活性成分的分子结构由 PubChem 数据库下载，先用 Chem3D 软件转换为 mol2 文件，再用 Autodock 软件处理，继续另存为 pdbqt 文件。通过 AutoDock Vina 1.1.2 分子对接软件将 MAGE-D1 和关键活性成分进行对接和模拟计算，若结合能＜−6 kcal·mol^{-1} 表明配体与受体可自发结合。对接结果使用 Pymol 3D 绘制软件进行三维作用力分析和可视化。

1.4 数据分析

本实验所涉及统计数据使用 SPSS 20.0 进行统计学处理，GraphPad Prism 9 软件作图，Image J 软件统计阳性细胞数及分析条带灰度值。计量资料（$\bar{x}\pm s$）多组间比较采用 One-Way ANOVA 的 Duncan 法，两组间比较采用 LSD 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义，$P<0.01$ 为差异显著。



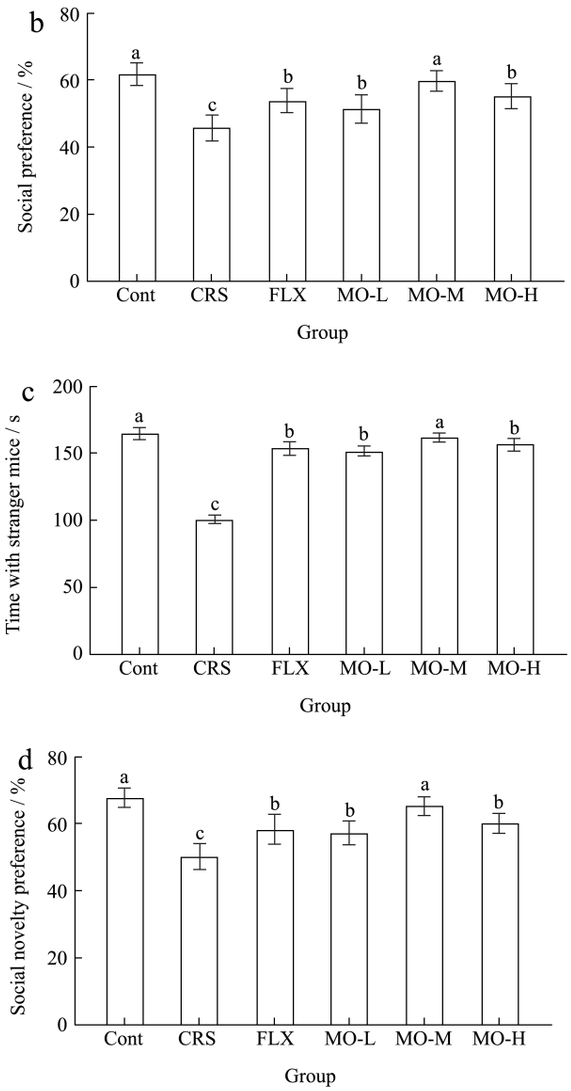


图 1 MO 对 CRS小鼠社交行为的影响

Fig.1 Effect of MO on social behavior of CRS mice

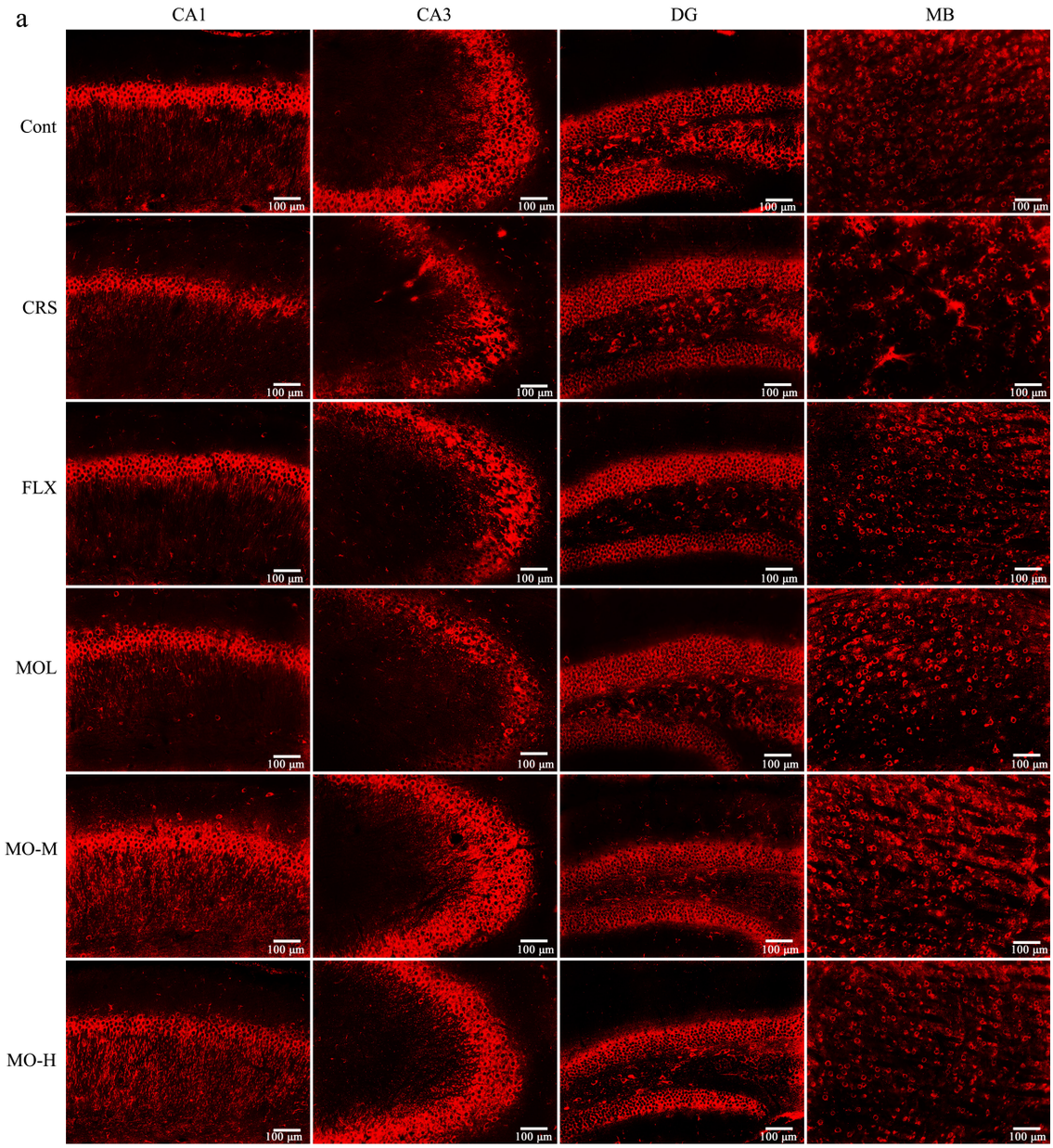
注：a-与目标小鼠交互时间；b-社交偏好；c-与陌生小鼠交互时间；d-社交新奇性偏好。图中柱上不同小写字母表示组间差异显著（$P<0.05$），下图同。

2 结果与讨论

2.1 MO对CRS小鼠社交认知能力的影响

如图 1 所示，与 Cont 组比较，CRS 组与目标动物交互时间减少了 30.11%（图 1a，$P<0.001$），与陌生小鼠交互时间减少了 39.04%（图 1c，$P<0.001$）、社交偏好下降了 25.85%（图 1b，$P<0.001$）、社交新奇性偏好下降了 25.84%（图 1d，$P<0.001$）。与 CRS 组相比，FLX 组和 MO 组以上指标均显著升高（$P<0.01$），其中 MO-M 组较为明显，以上指标分别增加了 40.03%、61.28%、30.58%、29.93%（$P<0.001$）。

适应性社交功能是人类生存所必需的，研究发现神经精神疾病尤其是重度抑郁症患者的社交行为往往受到严重阻碍，即使在抑郁症状完全缓解后，仍残余功能障碍[19]。三箱社会交互实验主要考察小鼠的社交认知能力，可反映其社交状态，单位时间内小鼠与目标动物或陌生小鼠交互时间越长代表小鼠的社交性或社交新奇性越好[16]。本实验中，CRS 组小鼠在与目标动物和陌生小鼠的交互时间、社交偏好及社交新奇性偏好均显著下降，表明 CRS 成功诱发了抑郁相关的社交认知障碍。这一结果与 Park 等[20]的研究一致，即抑郁状态下动物表现出明显的社交退缩行为。值得注意的是，MO 干预后，上述行为指标均得到显著逆转，MO-M 组的表现尤为突出，其社会交互时间和偏好指标均接近对照组水平，说明中剂量 MO 在调节社交认知方面具有潜在的中枢神经调控作用。



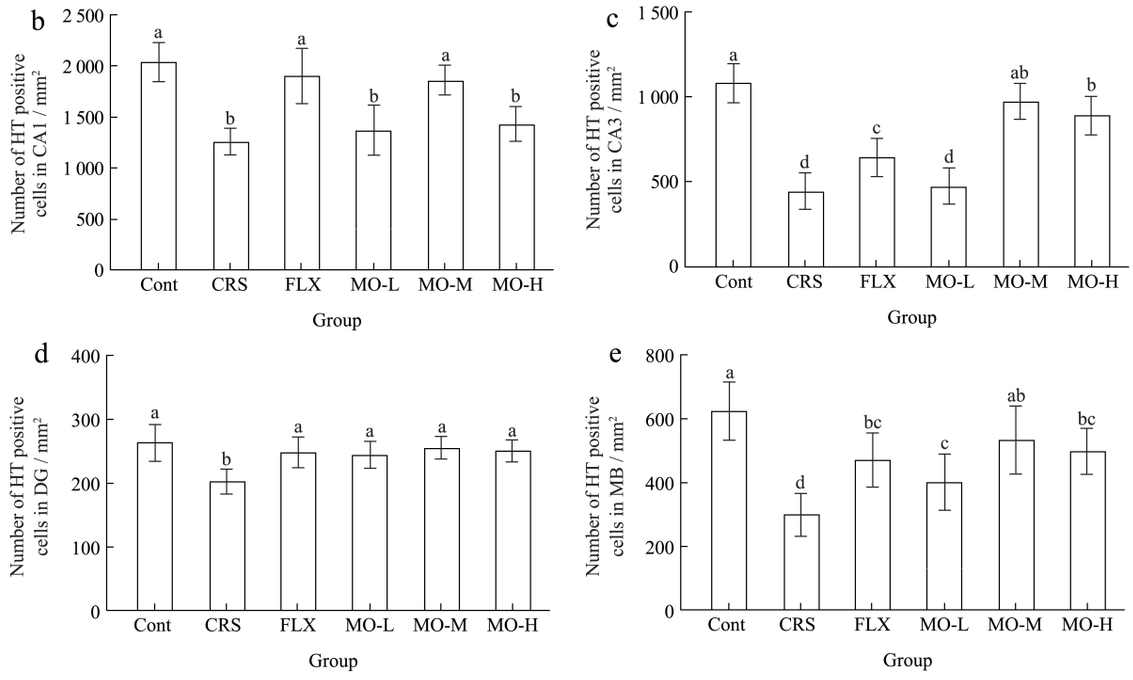


图 2 MO 对 CRS 小鼠海马和中脑 TH 表达的影响

Fig.2 Effect of MO on TH expression in hippocampus and midbrain of CRS mice

注：（a）海马和中脑组织 IF 染色，比例尺 =100 μm；DG：齿状回；MB：中脑；（b）CA1 区 TH 阳性细胞数量；（c）CA3 区 TH 阳性细胞数量；（d）齿状回门区 TH 阳性细胞数量；（e）中脑 TH 阳性细胞数量。

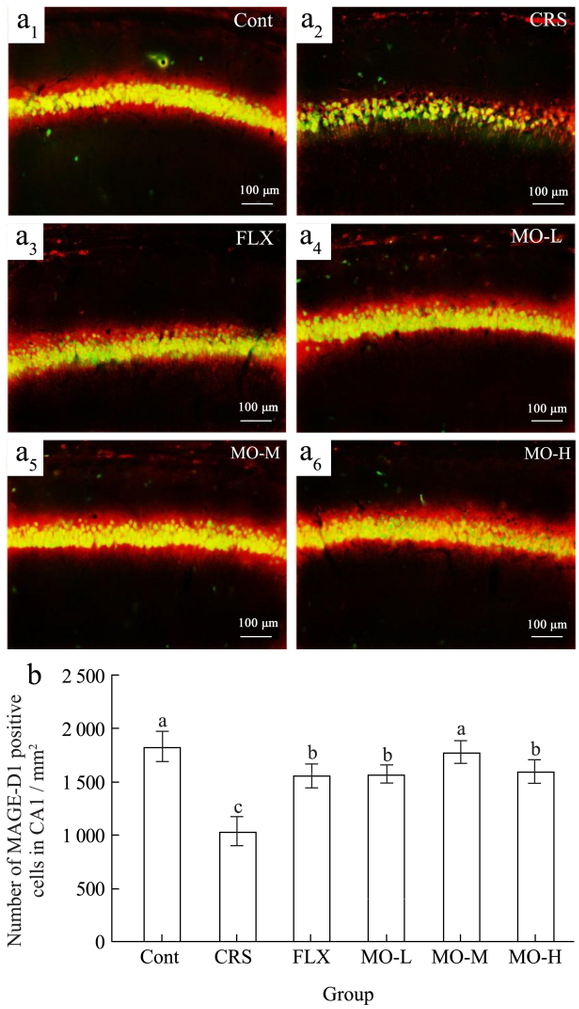
2.2 MO对CRS小鼠海马和中脑TH表达的影响

如图 2a 中所示，TH 在海马和中脑均有表达，主要表达于神经元胞膜和轴突。与 Cont 组比较，CRS 组海马体阿蒙角第 1 区（Cornu Ammonis 1, CA1）、阿蒙角第 3 区（Cornu Ammonis 3, CA3）、齿状回（Dentate Gyrus, DG）门区和中脑 TH 阳性表达减少；与 CRS 组相比，FLX 组和 MO-M 组 TH 阳性表达均明显增加，其中 MO-M 组与 Cont 组较为接近。如图 2b~e 中所示，与 Cont 组相比，CRS 组 CA1、CA3、DG 门区和中脑 TH 阳性细胞数分别减少了 38.28%、59.29%、23.29% 和 52.06%（P ＜0.001）；与 CRS 组相比，除 MO-L 组和 MO-H 组 CA1 区 TH 阳性细胞数差异无统计学意义外，这两组其余脑区、以及 FLX 组和 MO-M 组均明显增多（P ＜0.05），其中 MO-M 组分别增多了 47.52%、121.18%、26.12% 和 77.85%（P ＜0.01）。TH 是儿茶酚胺合成的限速酶，可催化酪氨酸羟基化成左旋多巴，是决定多巴胺（Dopamine, DA）水平的主要分子因子之一，常作为 DA 能神经元的经典标志物[21,22]。在动物模型中，抑郁样状态与 DA 能神经传递的改变有关，包括 DA 水平、TH 活性和 DA 受体表达的变化[23]。因此，DA 能神经元可能参与了抑郁症社交认知障碍的形成。本实验中，抑郁小鼠海马、中脑 TH 阳性细胞显著减少，尤其是 CA3 和中脑区较为明显，提示抑郁状态下 DA 能神经元功能受损，这一发现进一步证实了 Varela 等[24]的研究结论。在人类和动物中，海马主要参与社交识别记忆和情景记忆，执行嗅探行为的社交记忆传递，其中 CA1 区存储社交记忆，CA3 区编码社交记忆，而 DG 通过门区细胞将社交记忆传递至 CA3 区，参与物体识别记忆[25,26]。在中脑尤其是腹侧被盖区（Ventral Tegmental Area, VTA）是 DA 的重要来源，调节目标和奖赏导向的社交行为[26]。本实验结果表明，中剂量 MO 可显著增加抑郁小鼠海马和中脑 TH 的表达，可能通过修复或保护 DA 能神经元，增强 DA 合成与释放，进而改善与社交记忆和奖赏行为相关的神经环路功能。已有研究指出从中脑 VTA 投射到海马和前额叶皮质（Prefrontal Cortex, PFC）的 DA 能神经元在社交学习和记忆形成中起关键作用[26,27]。本研究结果进一步支持了 DA 系统在抑郁社交障碍中的核心地位。

2.3 MO对CRS小鼠海马MAGE-D1表达的影响

如图 3a 和图 3c 中所示，MAGE-D1 在海马 CA1、CA3 区均有表达，主要表达于神经元胞质。与 Cont 组比较，CRS 组 CA1、CA3 区 MAGE-D1 阳性表达明显减少；与 CRS 组相比，FLX 组和 MO 组 MAGE-D1 阳性表达均明显增加，其中 MO-M 组较为明显，且与 Cont 组接近。如图 3b 和图 3d 中所示，与 Cont 组相比，CRS 组 CA1、CA3 区 MAGE-D1 阳性细胞数分

别减少了 43.59% 和 36.15%（$P<0.001$）；与 CRS 组相比，FLX 组和 MO 组 MAGE-D1 阳性细胞数均明显增多（$P<0.01$），其中 MO-M 组分别增多了 72.06% 和 52.15%（$P<0.001$）。*MAGE-D1* 是 x 连锁 *MAGE* 基因，在神经系统特别是脑中高度表达，参与神经元分化、迁移、凋亡、细胞信号传导等[28]。本实验中，CRS 小鼠 CA1、CA3 区 MAGE-D1 阳性表达降低，表明抑郁可引起 MAGE-D1 低表达。已有文献报道，MAGE-D1 可通过增强 cAMP 反应元件结合蛋白（cAMP Response Element Binding Protein, CREB）转录活性参与海马依赖性学习记忆[29]，其缺失可导致社交行为缺陷[30]。因此，MAGE-D1 可能具有调节社交行为的功能。本实验结果表明，中剂量 MO 可显著增加抑郁小鼠海马 MAGE-D1 的表达，结合三箱社会交互实验结果和以上研究观点可知，中剂量 MO 可能通过上调 MAGE-D1 的表达，增强海马 CA3-CA1 回路的突触可塑性，进而促进社交识别记忆的形成与提取。



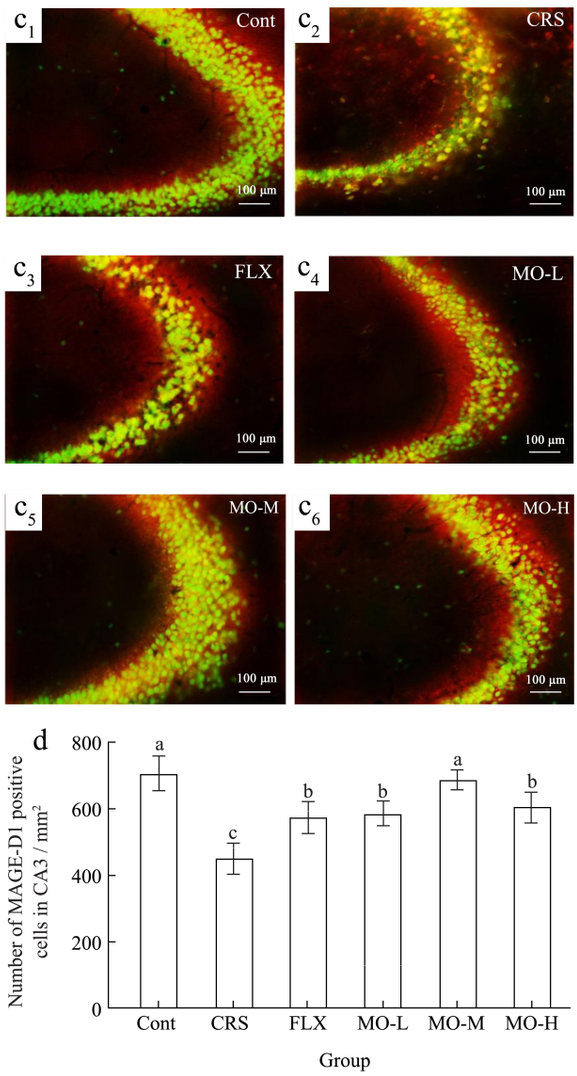


图 3 MO 对 CRS 小鼠海马 MAGE-D1 表达的影响

Fig.3 Effect of MO on MAGE-D1 expression in hippocampus of CRS mice

注：（a）海马 CA1 区 IF 双重染色（红：MAGE-D1，绿：NeuN）；（b）CA1 区 MAGE-D1 阳性细胞数量；（c）海马 CA3 区 IF 双重染色（红：MAGE-D1，绿：NeuN）；（d）CA3 区 MAGE-D1 阳性细胞数量。

从图 4 分子对接结果可知，MAGE-D1 与 MO 关键活性成分 *β*-谷甾醇、异洋商陆素 A、1-羟基-6-羟基甲基苯二酚结合自由能分别为−8.53、−7.61、−7.14 kcal/mol，均＜−7.00 kcal/mol。表明 MO 活性成分与 MAGE-D1 具有较高的结合亲和力，且结合稳定，可形成复合物结构，在人体中可能发挥着重要的功能作用。综合以上结果，本研究认为 MAGE-D1 可作为抗抑郁治疗的潜在靶标。

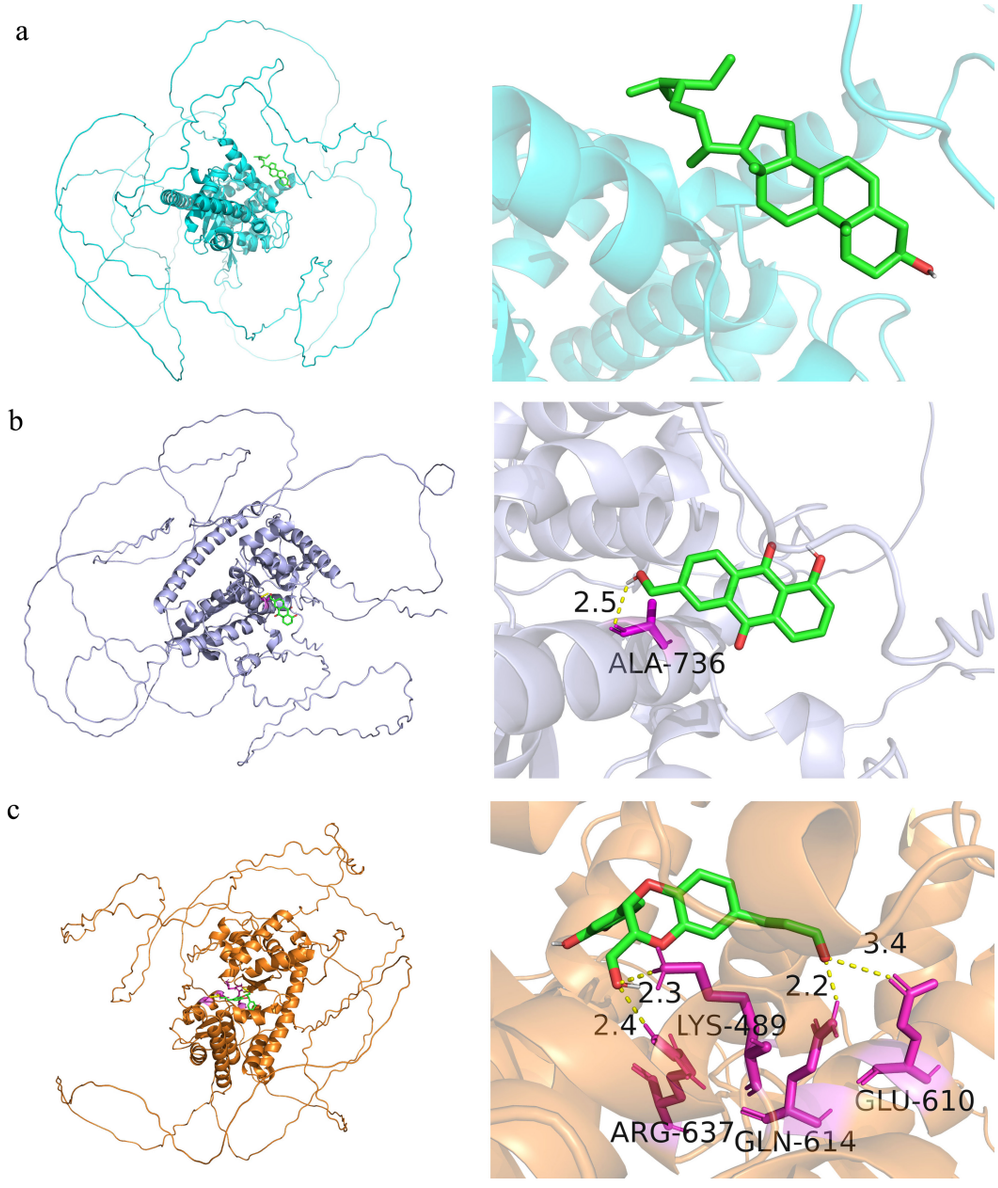


图 4 MO 活性成分与 MAGE-D1 分子对接

Fig.4 Molecular docking of MO active ingredient with MAGE-D1

注：（a）MAGE-D1 与 β-谷甾醇分子对接；（b）MAGE-D1 与异泮商陆素 A 分子对接；（c）MAGE-D1 与 1-羟基-6-羟基甲基苯二酚分子对接。

2.4 MO对CRS小鼠PI3K/Akt信号通路蛋白表达的影响

如图 5 中所示，与 Cont 组比较，CRS 组大脑组织 p-PI3K、p-Akt 蛋白的表达分别下调了 30.61% 和 60.78%（$P<0.001$）；与 CRS 组相比，FLX 组和 MO-M 组大脑组织 p-PI3K、p-Akt 蛋白的表达水平明显升高（$P<0.001$），其中 MO-M 组分别上调了 2.34 倍和 4.48 倍（$P<0.001$），而 MO-L 组和 MO-H 组差异无统计学意义。在大脑中，PI3K/Akt 信号通路广泛表达于 PFC 和海马等与情绪相关的脑区，是神经元中重要的信号通路，对神经元的成熟、发育和突触可塑性至关重要，其功能障碍可诱发神经退行性疾病、癫痫、抑郁症等[31]。PI3K/Akt 通路的激活可能通过多种机制协同改善社交认知：（1）通过磷酸化 CREB 促进 TH 转录，增加 DA 合成[32]；（2）调控 MAGE-D1 等蛋白表达，影响神经元存活与功能；（3）抑制神经炎症、促进海马神经发生，从而改善突触可塑性和行为输出[31,32]。在本实验中，CRS 小鼠脑组织 PI3K 和 Akt 的磷酸化水平显著降低，表明抑郁可降低 PI3K/Akt 信号通路活性，TH 的表达也表现出同步下降，这进一

步证实了 Guo 等[32]的研究结论。邓少东等[33]的网络药理学证据发现 PI3K/Akt 信号通路参与了 MO 的抗抑郁作用。Zhu 等[34]发现 MO 可增强 PI3K 和 Akt 磷酸化抑制海马炎症而发挥抗抑郁活性。本实验中，CRS 小鼠在三箱社会交互实验中表现出明显的社交能力降低状态，且 TH 和 MAGE-D1 阳性表达、p-PI3K 和 p-Akt 蛋白表达水平较 Cont 组显著下降，灌胃给予中剂量 MO 干预后的 CRS 小鼠社交能力显著改善，且上述指标均显著升高，表明中剂量 MO 能够有效激活 PI3K/Akt 信号通路，可能通过上调 PI3K 和 Akt 的磷酸化水平，增加 TH 的表达调节社交记忆，增加 MAGE-D1 的表达调节社交行为，进而改善雄性 CRS 小鼠的社交认知能力。

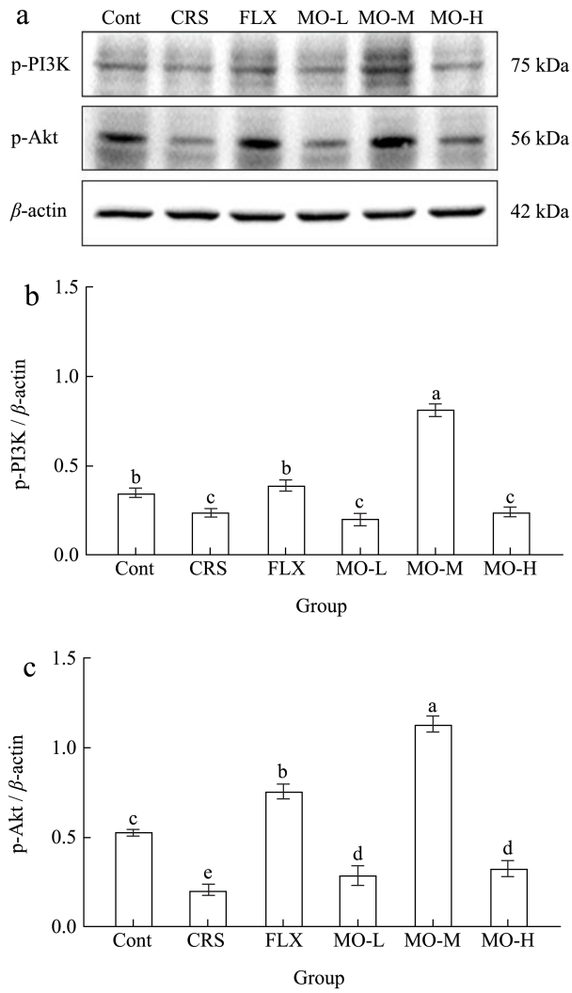


图 5 MO 对 CRS 小鼠 PI3K/Akt 信号通路蛋白表达的影响

Fig.5 Effect of MO on PI3K/Akt signaling pathway protein expression in brain of CRS mice

注：（a）Western Blot；（b）p-PI3K 蛋白灰度值；（c）p-Akt 蛋白灰度值。

3 结论

本文通过三箱社会交互实验研究发现中剂量 MO 能显著改善雄性 CRS 抑郁小鼠的社交认知能力，并明显增加 TH、MAGE-D1 的表达，以及 PI3K/Akt 信号通路蛋白的磷酸化水平。综上所述，50 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ MO 对 CRS 诱导的雄性抑郁模型小鼠具有显著的改善社交认知能力作用，其作用机制可能与上调 PI3K/Akt 信号通路活性，增加 TH、MAGE-D1 的表达，进而调节社交记忆和社交行为有关。本研究首次在 MO 干预的抑郁模型中，将 PI3K/Akt 通路、TH 与 MAGE-D1 的表达变化与社交行为改善相联系，为理解 MO 的多靶点抗抑郁机制提供了新的实验依据。此外，MAGE-D1 可作为抗抑郁治疗的靶标，为抗抑郁新药研发提供了理论参考。尽管 MO 在改善社交认知能力中显示出较好的治疗作用，但本研究局限于动物模型，且样本小，单一用药等，未来可结合人体临床试验进一步探索组合处方，明确其在人体内吸收代谢机制，以及肠道菌群变化等。

参考文献

[1] WANG T, ZHANG S, YANG Y, et al. Health-related quality of life and its factors in Chinese people with depression and anxiety: A national multi-center cross-sectional study [J]. Journal of Affective Disorders, 2025, 372: 241-250.

[2] MCKEOUGH J E, SHARPLEY C F, VESSEY K A, et al. Physical, cognitive, social, and functional health correlates of major depressive disorder subtypes: A systematic review [J]. Brain Sciences, 2025, 15(5): 525.

[3] BRAAK S, BAKKER G, SU T, et al. Social dysfunction and neural processing of emotional valence across depressive and anxiety disorders [J]. Depress Anxiety, 2024, 2024: 8564344.

[4] 王琦.肠道菌群介导柴归颗粒调节亮氨酸代谢改善CSDS小鼠社交回避行为的作用机制研究[D].太原:山西大学,2024.

[5] ZHANG Y, JIA X, YANG Y, et al. Change in the global burden of depression from 1990-2019 and its prediction for 2030 [J]. Journal of Psychiatric Research, 2024, 178: 16-22.

[6] OLIFFE J L, ROSSNAGEL E, SEIDLER Z E, et al. Men's depression and suicide [J]. Current Psychiatry Reports, 2019, 21(10): 103.

[7] URBANSKA N, ASHAOLU T J, MATTOVA S, et al. The potential of selected plants and their biologically active molecules in the treatment of depression and anxiety disorders [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(5): 2368.

[8] BRAUND T A, TILLMAN G, PALMER D M, et al. Antidepressant side effects and their impact on treatment outcome in people with major depressive disorder: an iSPOT-D report [J]. Translational Psychiatry, 2021, 11(1): 417.

[9] HRABAR V, STUDENIAK T, PRYIMA M, et al. From efficacy to adversity: understanding the side effects of antidepressants-systematic review [J]. Wiad Lek, 2025, 78(1): 187-196.

[10] HE M, HU M, WANG T, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides alleviate chronic unpredictable mild stress-induced depression through the BDNF/TrkB/CREB pathway and symptoms of sexual dysfunction in mice [J]. Frontiers in Neuroscience, 2025, 18: 1509543.

[11] LIU M, WANG C, ZHANG H, et al. A systematic review on polysaccharides from *Morinda officinalis* How: Advances in the preparation, structural characterization and pharmacological activities [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 328: 118090.

[12] YANG L, AO Y, LI Y, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides mitigate depression-like behaviors in hypertension rats by regulating Mfn2-mediated mitophagy [J]. Journal of Neuroinflammation, 2023, 20(1): 31.

[13] CZEH B, FUCHS E, WIBORG O, et al. Animal models of major depression and their clinical implications [J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2016, 64: 293-310.

[14] CHIBA S, NUMAKAWA T, NINOMIYA M, et al. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex [J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2012, 39(1): 112-119.

[15] STREKALOVA T, STEINBUSCH H W. Measuring behavior in mice with chronic stress depression paradigm [J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2010, 34(2): 348-361.

[16] MOY S S, NADLER J J, PEREZ A, et al. Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: an approach to assess autistic-like behavior in mice [J]. Genes, Brain and Behavior, 2004, 3(5): 287-302.

[17] IM K, MARENINOV S, DIAZ M F P, et al. An introduction to performing immunofluorescence staining [J]. Methods in Molecular Biology, 2019, 1897: 299-311.

[18] TAYLOR S C, POSCH A. The design of a quantitative western blot experiment [J]. Biomed Research International, 2014, 2014: 361590.

[19] SARIS I M J, PENNINX B W J H, DINGA R, et al. Default mode network connectivity and social dysfunction in major depressive disorder [J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 194.

[20] PARK H, CHUNG C. Regulation of sociability by the cortico-habenula pathway in an animal model of depression [J]. Progress in Neurobiology, 2025, 251: 102799.

[21] DAUBNER S C, LE T, WANG S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2011, 508(1): 1-12.

[22] MORALES M, MARGOLIS E B. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour [J]. Nature Reviews Neuroscience, 2017, 18(2): 73-85.

[23] SALACIAK K, KOSZALKA A, LUSTYK K, et al. Memory impairments in rodent depression models: A link with depression theories [J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2023, 125: 110774.

[24] VARELA R B, MACPHERSON H, WALKER A J, et al. Inflammation and metabolic dysfunction underly anhedonia-like behavior in antidepressant resistant male rats [J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2025, 127: 170-182.

[25] WANG X, ZHAN Y. Regulation of social recognition memory in the hippocampal circuits [J]. Frontiers in Neural Circuits, 2022, 16: 839931.

[26] JIANG Y K, DONG F Y, DONG Y B, et al. Lateral septal nucleus, dorsal part, and dentate gyrus are necessary for spatial and object recognition memory, respectively, in mice [J]. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 2023, 17: 1139737.

[27] LISMAN J E, GRACE A A. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory [J]. Neuron, 2005, 46(5): 703-713.

[28] MOURI A, NODA Y, WATANABE K, et al. The roles of MAGE-D1 in the neuronal functions and pathology of the central nervous system [J]. Reviews in the Neurosciences, 2013, 24(1): 61-70.

[29] YANG J, LAI B, XU A, et al. Maged1 co-interacting with CREB through a hexapeptide repeat domain regulates learning and memory in mice [J]. Molecular Neurobiology, 2015, 51(1): 8-18.

[30] MOURI A, SASAKI A, WATANABE K, et al. MAGE-D1 regulates expression of depression-like behavior through serotonin transporter ubiquitylation [J]. Journal of Neuroscience, 2012, 32(13): 4562-4580.

[31] ARENAS Y M, FELIPO V. Sustained hyperammonemia activates NF-κB in purkinje neurons through activation of the TrkB-PI3K-AKT pathway by microglia-derived BDNF in a rat model of minimal hepatic encephalopathy [J]. Molecular Neurobiology, 2023, 60(6): 3071-3085.

[32] GUO N, WANG X, XU M, et al. PI3K/AKT signaling pathway: Molecular mechanisms and therapeutic potential in depression [J]. Pharmacological Research, 2024, 206: 107300.

[33] 邓少东,郭上诗,江晓雯,等.基于网络药理学研究巴戟天抗抑郁的分子作用机制[J].中华中医药学刊,2021,39(2):147-150,278-279.

[34] 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]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 855964.