

## 黄酮类化合物抗抑郁作用的研究进展

龚金炎<sup>1,2</sup>, 吴晓琴<sup>2</sup>, 毛建卫<sup>1</sup>, 张英<sup>2\*</sup>

1. 浙江科技学院 浙江省农产品化学与生物加工技术重点实验室, 浙江 杭州 310023
2. 浙江大学生物系统工程与食品科学学院, 浙江 杭州 310029

**摘要:** 随着生活节奏加快, 生活和工作压力增大, 抑郁症已成为严重危害人类健康的常见疾病之一。近年来, 黄酮类化合物的抗抑郁作用日益引起关注。黄酮类化合物抗抑郁作用机制复杂, 涉及到多种神经递质和机制。从黄酮类化合物抗抑郁的不同作用机制出发, 对近 5 年来国内外黄酮类化合物抗抑郁作用的研究进展进行综述。

**关键词:** 黄酮类化合物; 抗抑郁活性; 神经递质; 抗氧化活性; 构效关系

中图分类号: R286.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)01-0195-06

## Advanced in studies on antidepressant effect of flavonoids

GONG Jin-yan<sup>1,2</sup>, WU Xiao-qin<sup>2</sup>, MAO Jian-wei<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>2</sup>

1. Zhejiang Provincial Key Laboratory for Chemistry and Biology Processing Technology of Farm Products, Zhejiang University of Science and Technology, Hangzhou 310023, China
2. College of Biosystem Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China

**Key words:** flavonoids; antidepressant activity; neurotransmitter; anti-oxidant activity; structure-activity relationship

抑郁症是一种常见的情感性精神疾病, 是一种以显著而持久的心境低落为主要临床特征并伴有食欲减退、性功能减退、睡眠障碍等躯体性症状综合征。2005 年, 抑郁症的发病率达到世界总人口的 10%<sup>[1]</sup>。预计到 2020 年, 抑郁症将可能上升成为仅次于心脏病的第二大疾病, 且女性抑郁症患者是男性的 2 倍。据报道, 中国 20% 的人有抑郁症状, 7% 患有抑郁症<sup>[2]</sup>。因此, 对抑郁症的研究、预防及治疗工作日益迫切。

目前市场上已有很多抗抑郁药物具有较好的疗效, 但是存在不良反应, 如果使用不当还会危及生命。黄酮类化合物是一类广泛存在于自然界、具有多重药理活性的天然多酚类化合物。大量研究表明黄酮类化合物具有抗氧化、抗 HIV、抗辐射、扩张血管、降血糖、抗肿瘤等多种生理活性<sup>[3-6]</sup>。近年来, 黄酮类化合物的抗抑郁作用日益引起关注。本文就黄酮类化合物抗抑郁活性的最新研究进展进行综述。

### 1 抑郁症的发病机制

抑郁症的发病机制非常复杂, 从经典的神经递

质假说到后来的神经内分泌假说等, 抑郁症的研究涉及多个方面, 各种研究起到了相互支持和补充的作用。目前研究的发病机制主要涉及神经递质学说、神经可塑性假说、内分泌系统功能改变等。

#### 1.1 神经递质学说

大脑神经递质在神经突触间的浓度相对或绝对不足, 会导致整体精神活动和心理功能的全面低下。目前已知的神经递质主要包括去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 等。

#### 1.2 神经可塑性假说

神经可塑性假说认为, 抑郁症是人体中与控制心境相关的大脑不同区域神经可塑性改变的结果, 这些变化主要包括: 大脑海马区域神经发生减少、海马锥体神经元萎缩、神经胶质密度减低和前额叶皮质神经元体积减少。

#### 1.3 内分泌系统功能改变

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 与应激密切相关, 该轴释放的肾上腺激素主要功能是刺激促肾上腺皮质激素的分泌, 进而增加糖皮质激素的分泌;

收稿日期: 2010-08-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30972486); 国家“十一五”科技支撑计划项目 (2009BADB9B07); 浙江省自然科学基金资助项目 (Y307450); 浙江科技学院人才启动基金资助项目

作者简介: 龚金炎 (1982—), 男, 博士, 讲师, 研究方向为天然产物与功能性食品的研究与开发。E-mail: gongjinyan1982@163.com

\*通讯作者 张英 E-mail: yzhang@zju.edu.cn Tel: (0571)86049803

另一个功能是调控应激时的情绪行为反应。

## 2 目前抗抑郁作用动物实验研究的主要方法

### 2.1 行为绝望模型

行为绝望动物模型主要指大、小鼠强迫游泳模型 (FST) 和小鼠悬尾模型 (TST)。这一类动物模型具有简单、快速、敏感等特点, 常用于抗抑郁药的初筛。大鼠或小鼠的强迫性游泳是目前评价抗抑郁药作用效果最常用的公认抑郁动物模型。

### 2.2 获得性无助模型

获得性无助抑郁模型是指动物受到无法逃避的应激刺激如电击, 经过多次尝试不能逃离应激情境, 开始变得被动接受, 在此后的认知作业中出现更多的行为缺陷。该模型对抗抑郁药高度敏感, 不仅可用于这些药物的筛选, 也可用于研究这些药物的作用机制。

### 2.3 慢性轻度应激

慢性轻度应激模型是指动物长时间地接受轻度应激刺激后, 食物消耗和饮水量减少, 反映了内源性抑郁症的中心症状, 即快感缺失。该模型比较现实地模拟人们在日常生活中所遇到的“困难”, 如模型中动物对糖水摄入量降低的行为就较好的模拟了人类快感缺乏、兴趣降低这一核心症状<sup>[7]</sup>。

## 3 黄酮类化合物的抗抑郁作用

贯叶金丝桃又称贯叶连翘, 在西方国家称为圣约翰草, 用于治疗抑郁症等疾病已有几百年的历史。贯叶金丝桃总黄酮 (去除贯叶金丝桃素 hyperforin, 40、80、160、240 mg/kg) 能显著缩短小鼠 FST 和 TST 的不动时间, 表现出抗抑郁作用<sup>[8]</sup>; 同属植物元宝草总黄酮 (总黄酮 68.30%) 也能显著缩短小鼠 FST 的不动时间, 且存在剂量依赖关系<sup>[9]</sup>。万德光等<sup>[10]</sup>采用 FST 和 TST 对元宝草、扬子小连翘和贯叶金丝桃的醇提物的抗抑郁作用进行比较研究, 发现 3 种醇提物都能使小鼠的不动时间缩短, 具有抗抑郁作用, 但贯叶金丝桃醇提物的抗抑郁作用明显强于扬子小连翘。罗布麻叶提取物的主要活性成分为金丝桃苷 (hyperoside) 和异槲皮素 (isoquercetin), 研究发现罗布麻叶提取物 (125 mg/kg) 可明显缩短大鼠 FST 不动时间, 作用与米帕明相当<sup>[11]</sup>。Nöldner 等<sup>[12]</sup>从贯叶金丝桃中提取出金丝桃苷、异槲皮素 (isoquercitrin) 和槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸苷 (miquelianin) 等多种黄酮类化合物, 在小鼠 FST 中均表现出明显的抗抑郁活性, 其中槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸苷作用最强, 作用与丙咪嗪 (imipramine)

相当。王卫星等<sup>[13]</sup>利用小鼠 FST 和 TST 对金丝桃苷等 10 个典型黄酮类化合物的抗抑郁活性作了初步筛选, 结果发现 10 mg/kg 金丝桃苷、落新妇苷 (astilbin) 和黄芩苷 (baicalin) 与空白组相比都能够显著降低小鼠 FST 和 TST 的不动时间, 具有一定的抗抑郁活性。研究表明金丝桃提取物、芦丁 (rutin) 和异鼠李素 (isorhamnetin) 都有抗抑郁作用, 其中异鼠李素活性最强, 1 600 mg/kg 金丝桃提取物与 100 mg/kg 异鼠李素抗抑郁作用相当<sup>[14]</sup>。合欢花醋酸乙酯提取物中含有山柰酚 (kaempferol)、槲皮素 (quercetin)、山柰酚-3-O-鼠李糖苷 (kaempferol-3-O-rhamnopyranoside) 和槲皮苷 (quercitrin) 等黄酮类化合物, 其能显著缩短小鼠 FST 游泳的不动时间<sup>[15]</sup>。淫羊藿苷 (icariin) 可以显著缩短小鼠 FST 和 TST 的不动时间<sup>[16]</sup>; 甘草苷 (liquiritin) 和异甘草苷 (isoliquiritin, 10、20、40 mg/kg) 也可以显著减少大鼠 FST 和 TST 的不动时间<sup>[17]</sup>。

Machado 等<sup>[18-19]</sup>研究发现, 秘鲁乳香树 *Schinus molle* L. 提取物在小鼠 FST 和 TST 中均表现出抗抑郁作用, 从中提取的芦丁 (0.3~3.0 mg/kg) 也可以减少小鼠在 TST 中的不动时间, 这种作用与复合胺 (SE)、NE 和 DA 有关。葛根提取物可以显著降低 CIR (中脑缺血再灌注) 雄性小鼠 FST 和 TST 的不动时间。在 CIR 小鼠中, NE 显著降低, 但 5-HT 没有改变<sup>[20]</sup>。小补心汤总黄酮提取物 (XBXT-2) 对小鼠有抗抑郁作用, 长期摄入 XBXT-2 能恢复绝望小鼠的行为和提高血清中肾上腺酮的水平<sup>[21]</sup>。槲皮素-3-芹菜糖基芦丁糖 (CTN-986) 是从无毒棉花籽中提取的一种全新的黄酮苷, 小鼠 ip 30 min 后, FST 不动时间显著缩短, 4~40  $\mu\text{mol/L}$  就能防止皮质酮所致的 PC12 神经细胞损伤, 故认为其抗抑郁机制可能与神经细胞的保护作用有关<sup>[22]</sup>。

研究发现多数抑郁患者血小板腺苷环化酶的活性较低。因此, 血小板腺苷环化酶活性升高被作为治疗抑郁的主要指标。芹菜素 (apigenin) 可以升高慢性应激诱导大鼠血清中肾上腺酮浓度和减弱血小板腺苷环化酶活性; 削弱慢性应激诱导的 5-HT 的改变及其代谢产物 5-HIAA、DA 和 5-HT/5-HIAA 在大脑中的水平; 抑制单胺氧化酶 (MAO) 的活性, 增强大脑中单胺的水平; 抑制  $\gamma$ -氨基丁酸 (NMDA) 和 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸 (NMDA) 受体的功能<sup>[23]</sup>。给 ddY 小鼠 ip 芹菜素 (12.5、25.0 mg/kg) 可以缩短 FST 的不动时间和削弱 DA 的水平, 而 ICR 雄性

小鼠在连续摄入芹菜素 (10、20 mg/kg) 两周, 才显示出抗抑郁活性, 这说明芹菜素长期摄入才有抗抑郁的作用; 另有实验证实缓慢摄入的芹菜素 (7、14 mg/kg) 具有一定的抗抑郁作用, 能恢复慢性应激诱导减少的蔗糖摄入<sup>[24]</sup>。

#### 4 黄酮类化合物抗抑郁作用的机制

##### 4.1 黄酮类化合物对生物胺的影响

单胺类神经递质包括 NE、5-HT、DA 等。黄酮类化合物主要通过提高生物胺的量、抑制突触体对生物胺的再摄取和 MAO 活性发挥抗抑郁作用。

**4.1.1 提高生物胺量** 高浓度的金丝桃黄酮可能通过升高脑垂体和脑干中的 5-HT、DA、NE 浓度而产生抗抑郁作用<sup>[25]</sup>。摄入贯叶金丝桃提取物 Ph-50 [含 0.3% 金丝桃素 (hypericin)、50 % 黄酮、4.5% 贯叶金丝桃素] 250、500 mg/kg 可以明显增加雄性 SD 大鼠大脑中 5-HT、DA、NE 的量, 并减少其在 FST 中的不动时间<sup>[26]</sup>。

原花青素 (procyanidin) 能阻止单胺在中枢神经系统的消耗和多种抑郁模型中的激活。*Cecropia glazioui* Sneth. 正丁醇提取物含儿茶素 (catechin)、原花青素 B3 (procyanidin B3) 和原花青素 B2 (procyanidin B2) 等成分。在被该正丁醇提取物处理后, 小鼠海马趾中单胺的水平显著增加; 该正丁醇提取物及其所含 6 个黄酮类化合物都能通过大脑不同的突触体抑制 5-HT、DA 和 NE 的消耗, 其中对 NE 影响最大<sup>[27]</sup>。甘草苷和异甘草苷能显著增加海马趾-下丘脑和皮质中的 5-HT 和 NE 量, 但对 DA 的浓度没有影响; 同时降低海马趾和下丘脑中 5-HIAA/5-HT 的比例和减少皮质中 5-HT 的代谢<sup>[17]</sup>。

**4.1.2 抑制 MAO 的活性** 研究表明 MAO 抑制剂可增加 5-HT、NE 和 DA 等单胺在神经元突触体的水平, 进而改善抑郁的临床症状。

贯叶金丝桃总黄酮可降低 MAO 活性, 对抗利血平致小鼠抑郁症模型, 明显改善利血平效应引起的小鼠眼睑下垂及自主活动减少症状, 显著增加大脑内 5-HT 和 NE 的量<sup>[28]</sup>。甘草提取物通过抑制 MAO 活性, 增加大脑中 NE 和 DA 量, 在 TST 中发挥抗抑郁作用<sup>[29]</sup>。

黄酮类化合物的结构与合成的 MAO 抑制剂相似。研究发现黄酮类化合物槲皮苷、芒果苷元 (mangiferin aglycon)、山柰酚、芹菜素、白杨素 (chrysin)、甘草素 (liquiritigenin)、异甘草素 (isoliquiritigenin)、槲皮素、木犀草素 (luteolin)、

柚皮素、金丝桃苷、甘草苷、儿茶素和表儿茶素 (epicatechin) 都具有 MAO 抑制作用, 被认为是潜在的抗抑郁剂<sup>[10, 26, 29-31]</sup>。山柰酚、芹菜素和白杨素抑制 MAO 的 IC<sub>50</sub> 分别为 0.7、1.0、2.0 μmol/L<sup>[29]</sup>。槲皮素抑制 MAO A 的 IC<sub>50</sub> 很低, 仅为 0.01 μmol/L<sup>[32]</sup>; 芦丁和槲皮素抑制 MAO B 的 IC<sub>50</sub> 分别为 3.89、10.89 μmol/L<sup>[33]</sup>。3 种异戊二烯化异黄酮 gancaonin A、4'-O-methylalpinumisoflavone 和 alpinumisoflavone 抑制 MAO 的 IC<sub>50</sub> 分别为 19.4、23.9、25.8 μmol/L, 其中 gancaonin A 抑制 MAO B 的活性强于对 MAO A, IC<sub>50</sub> 分别为 0.8 和 >800 μmol/L<sup>[34]</sup>。

**4.1.3 抑制突触体对生物胺的重吸收** 银杏叶提取物 (EGb761, 含黄酮 ≥ 24%) 可影响 5-HT 重吸收。当 EGb761 质量浓度大于 32 μg/mL 时, 可剂量依赖性地减少 5-HT 重吸收, 2 mg/mL 时能达到 80% 抑制率; 通过突触体减少 5-HT 受体数目和抑制儿茶素-O-甲基转移酶 (COMT) 活性可能在抑制 5-HT 重吸收中起重要作用<sup>[25]</sup>。

##### 4.2 黄酮类化合物对神经内分泌的影响

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 被认为是抑郁的一个关键神经生理学的因素, 在抑郁症的发病机制中起重要作用。

贯叶金丝桃提取物中黄酮类化合物对 HPA 的调节作用明显<sup>[35]</sup>。棉籽总黄酮 (CTN-T, 含黄酮 59.78%) 主要成分为 3 种槲皮素的糖苷, 采用大小鼠绝望模型发现 CTN-T 具有抗抑郁活性, 并且 CTN-T 的抗抑郁活性可能与其增强脑内 5-HT 神经功能, 进而增强 5-HT 受体后 AC-cAMP-CREB 通路功能及其介导的神经营养因子的表达, 改善神经元营养与可塑性<sup>[36]</sup>。海马趾神经合成与 BDNF 和 pCREB (Ser 133) 等相关重要因子的增加有关。CTN-T 对大鼠慢性应激模型具有抗抑郁作用, 其作用机制可能与上调海马 BDNF 相关的信号传导通路活性, 改善神经营养和神经可塑性有关<sup>[37]</sup>。在慢性应激实验中, 连续摄入 XBXT-2 (25、50 mg/kg) 可显著增加海马趾神经合成, 恢复压力诱导的海马趾 BDNF 和 pCREB (Ser 133) 的表达<sup>[38]</sup>。从无毒棉花籽分离的黄酮苷 (CTN-86) 能够对高浓度的皮质酮造成的 PC12 神经细胞损伤产生保护作用, 与 5-HT1A 有较强结合率<sup>[39]</sup>。

淫羊藿总黄酮提取物可以减少单胺神经递质, 如 5-HT 和 5-HIAA, 调节老年鼠中视丘下脑的神经递质的基因表达<sup>[40]</sup>。淫羊藿苷也可以显著提高慢性

轻微抑郁导致的蔗糖摄入量, 削弱慢性轻微抑郁导致的血液中促肾上腺皮质(激素)释放因子和皮质醇的水平, 同时也使血清中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  恢复到正常<sup>[41]</sup>。槲皮苷是三磷酸腺苷潜在的抑制剂; 双芹菜素(biapigenin)可抑制乙酰胆碱和三磷酸腺苷的电导; 金丝桃苷可抑制 ATP 和  $\alpha$ -氨基-3-OH-5-甲酸(AMPA), 除此以外双芹菜素、金丝桃苷和槲皮素也是神经元刺激因子<sup>[42]</sup>。

#### 4.3 黄酮类化合物对抗氧化体系的影响

SOD、GSH 等抗氧化剂对抗抑郁有一定的作用, 因此认为生物体内的抗氧化是抗抑郁的一个作用途径<sup>[43]</sup>。黄蜀葵总黄酮(含总黄酮 60%)主要活性成分为金丝桃苷、槲皮素和槲皮苷。郝吉莉等<sup>[44]</sup>观察黄蜀葵总黄酮对脑卒中后抑郁(PSD)大鼠开野行为、血液流变学以及脑组织脂质过氧化物的影响, 结果显示其具有抗 PSD 作用, 作用机制可能与改善血液流变学、抗脂质过氧化作用有关。慢性应激导致的自由基代谢异常在损害海马神经元的过程中起重要作用, 甘草苷可以恢复慢性应激模型鼠不动时间和糖水的摄入量, 增加 SOD 活性, 抑制脂质过氧化和减少 MDA 产生, 逆转慢性应激对大鼠行为学的损害, 作用机制可能与甘草苷通过提高机体 SOD 活性、清除自由基、阻止脂质的过氧化和减少 MDA 的生成有关<sup>[45-47]</sup>。

### 5 黄酮类化合物与抗抑郁作用的构效关系

#### 5.1 黄酮化合物类型及不同的连接方式对抗抑郁作用的影响

Han 等的研究表明芹菜素、木犀草素(黄酮)和槲皮素(黄酮醇)都表现出很强的抑制 MAO 活性, IC<sub>50</sub> 分别为 6.5、22.6、31.6  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[48]</sup>。王卫星等<sup>[13]</sup>研究发现二氢黄酮类化合物落新妇苷具有抗抑郁作用, 认为二氢黄酮类化合物的结构对抗抑郁更具潜力。研究证实, 金丝桃苷、异槲皮苷、槲皮素和槲皮素-3-葡萄糖醛酸苷能作用于 GABA 的受体, 穗花杉双黄酮最强, 可抑制配体与苯二氮类受体的结合<sup>[39]</sup>。

#### 5.2 黄酮类化合物的衍生化对抗抑郁作用的影响

一般认为黄酮类化合物的衍生化(糖苷化、醛酸化等)对其抗抑郁作用的影响不一。体外实验表明, 槲皮素的衍生物花旗松素(taxifolin)和香橙素(aromadendrin)抑制 MAO 活性的 IC<sub>50</sub> 分别为 154.7 和 153.1  $\mu\text{mol/L}$ , 远低于槲皮素(31.6  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>[48]</sup>; 不少研究表明, 黄酮类化合物的糖苷化, 对其抗抑

郁作用的影响主要看糖的种类。王卫星等<sup>[13]</sup>对 5 个槲皮素糖苷的抗抑郁活性测试发现, 只有其半乳糖苷金丝桃苷表现出弱的抗抑郁作用, 其他 4 个均未表现出抗抑郁活性。在 0.4 mg/kg 剂量下, 金丝桃苷比槲皮素拥有更强的抗抑郁作用, 研究者认为 3-O-糖苷的黄酮醇活性与糖分子有关, 半乳糖、葡萄糖醛酸苷主要是在肠道吸收, 使其生物利用度提高, 从而增强了抗抑郁作用<sup>[39]</sup>。而黄酮类化合物的醛酸化对抗抑郁作用的影响, 体内外实验结论存在差异。体外实验表明, 黄酮类化合物的醛酸化, 使其抗抑郁作用的活性降低。芹菜素-7-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸苷和木犀草素-7-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸苷抑制 MAO 的 IC<sub>50</sub> 分别为 81.7、118.6  $\mu\text{mol/L}$ , 低于芹菜素(6.5  $\mu\text{mol/L}$ )和木犀草素(22.6  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>[48]</sup>。但与此不同, 体内实验研究表明, 黄酮类化合物的醛酸化可提高其抗抑郁作用, 黄芩苷(含葡萄糖醛酸基团)表现出较好的抗抑郁作用<sup>[13]</sup>; 槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸苷在贯叶金丝桃的黄酮类化合物中抗抑郁的作用最强<sup>[49]</sup>。

黄酮类化合物要发挥抗抑郁的作用, 很重要的一点是能透过血脑屏障, 到达中枢神经系统(CNS)。葡萄糖醛酸化是机体对外源物质代谢的主要途径之一, 通过该途径可以增强黄酮类化合物的吸收。因此, 黄芩苷除自身结构有可能产生抗抑郁作用外, 其易被机体吸收也是一个不可忽视的因素<sup>[23]</sup>。近期的研究表明槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸苷不仅可以通过小肠吸收, 而且能透过血脑屏障到达 CNS<sup>[33]</sup>。Paulke 等<sup>[50]</sup>的研究表明贯叶金丝桃提取物中的槲皮素、异槲柳素(tamarixetin)和异鼠李苷(isorhamnetin)能够透过血脑屏障到达 CNS, 其在大脑中的浓度为槲皮素 7 ng/g, 异鼠李苷/异槲柳素 357 ng/g; 在血液中浓度为 350、1 067 ng/mL。

### 6 展望

随着生活节奏的加快, 社会竞争的加剧, 抑郁症已成为现代社会的常见病、多发病。从天然植物中寻找安全、高效的抗抑郁药物, 是开发抗抑郁药物的重要途径。黄酮类化合物具有一定的抗抑郁活性, 而与传统的三环类抗抑郁药物比较, 具有不良反应小的优点, 越来越得到人们的重视。由于黄酮类化合物抗抑郁活性机制很复杂, 涉及到多种神经递质和机制。因此, 对其作用机制做更深一步的探讨和证实, 具有广泛而深远的研究意义。

## 参考文献

- [1] Holden C. Global survey examines impact of depression [J]. *Science*, 2000, 288(5463): 39-40.
- [2] 龚珍奇, 陈红兰. 抗抑郁功能食品的研究进展 [J]. 食品科学, 2007, 28(8): 532-535.
- [3] 龚金炎, 张英, 吴晓琴. 黄酮类化合物体外抗病毒活性的研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 623-627.
- [4] 龚金炎, 洪辉, 吴晓琴, 等. 黄酮类化合物的促氧化作用及其细胞毒性研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(12): 1905-1909.
- [5] 焦晶晶, 张英. 黄酮类化合物在防治糖尿病及其并发症方面的最新研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(7): 481-484.
- [6] 朱荣鑫, 张赛龙, 金永生. 黄酮类化合物抗肿瘤作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(1): 5-10.
- [7] 郑兴宇, 高晓霞, 刘晓节, 等. 基于代谢组学技术应激抑郁动物模型的评价 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(3): 175-179.
- [8] 石永平, 汪海. 高度富集黄酮类成分的贯叶连翘提取物抗抑郁作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(1): 4-7.
- [9] 郭澄, 郑清明, 郑汉臣. 元宝草黄酮类成分的抗抑郁作用研究 [J]. 药学实践杂志, 2005, 23(6): 345-348.
- [10] 万德光, 裴瑾, 周明眉, 等. 三种贯叶连翘组药植物醇提取物对小鼠的抗抑郁作用 [J]. 中药材, 2003, 26(3): 187-189.
- [11] Butterweck V, Nishibe S, Sasaki T, et al. Antidepressant effects of *Apocynum venetum* leaves in a forced swimming test [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(7): 848-851.
- [12] Nöldner M, Schötz K. Rutin is essential for the antidepressant activity of hypericum perforatum extracts in the forced swimming test [J]. *Planta Med*, 2002, 68(7): 577-580.
- [13] 王卫星, 胡新颖, 刘鹏, 等. 金丝桃苷等 10 个天然黄酮类化合物的抗抑郁活性筛选研究 [J]. 中草药, 2007, 38(6): 900-902.
- [14] Paulke A, Nöldner M, Schubert-Zsilavec M, et al. St. John's wort flavonoids and their metabolites show antidepressant activity and accumulate in brain after multiple oral doses [J]. *Pharmazie*, 2008, 63(4): 296-302.
- [15] 李作平, 张曼丽, 毛知娟, 等. 中药合欢花抗抑郁活性部位的初步筛选研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(8): 1388-1389.
- [16] Pan Y, Kong L D, Li Y C, et al. Icaritin from *Epimedium brevicornum* attenuates chronic mild stress-induced behavioral and neuroendocrinological alterations in male Wistar rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 87(1): 130-140.
- [17] Wang W X, Hu X Y, Zhao Z Y, et al. Antidepressant-like effects of liquiritin and isoliquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* in the forced swimming test and tail suspension test in mice [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2008, 32(5): 1179-1184.
- [18] Machado D G, Kaster M P, Binfaré R W, et al. Antidepressant-like effect of the extract from leaves of *Schinus molle* L. in mice: evidence for the involvement of the monoaminergic system [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2007, 31(2): 421-428.
- [19] Machado D G, Bettio L E, Cunha M P, et al. Antidepressant-like effect of rutin isolated from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 587(1-3): 163-168.
- [20] Yan B, Wang D Y, Xing D M, et al. The antidepressant effect of ethanol extract of *Radix Puerariae* in mice exposed to cerebral ischemia reperfusion [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 78(2): 319-325.
- [21] An L, Zhang Y Z, Jiang N, et al. Role for serotonin in the antidepressant-like effect of a flavonoid extract of Xiaobuxin-Tang [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 89(4): 572-580.
- [22] 李云峰, 杨明, 袁莉, 等. 槲皮素-3-芹糖基芦丁糖甙对小鼠的抗抑郁作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2000, 14(2): 125-127.
- [23] Yi L T, Li J M, Li Y C, et al. Antidepressant-like behavioral and neurochemical effects of the citrus-associated chemical apigenin [J]. *Life Sci*, 2008, 82(13-14): 741-751.
- [24] Nakazawa T, Yasuda T, Ueda J, et al. Antidepressant-like effects of apigenin and 2,4,5-trimethoxycinnamic acid from *Perilla frutescens* in the forced swimming test [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(4): 474-480.
- [25] 张庆建, 赵毅民, 杨明, 等. 黄酮类化合物对中枢神经系统的作用 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(8): 511-513.
- [26] Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, et al. Serotonin, norepinephrine and dopamine involvement in the antidepressant action of *Hypericum perforatum* [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34(2): 45-49.
- [27] Rocha F F, Lima-Landman M T R, Souccar C, et al. Antidepressant-like effect of *Cecropia glazioui* Sneth and its constituents – *In vivo* and *in vitro* characterization of the underlying mechanism [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(6): 396-402.
- [28] 徐立, 魏翠娥, 赵明波, 等. 贯叶金丝桃总黄酮对小鼠抑郁症模型的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(15): 1184-1188.

- [29] Dhingra D, Sharma A. Antidepressant-like activity of *Glycyrrhiza glabra* L. in mouse models of immobility tests [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2006, 30(3): 449-454.
- [30] Olsen H T, Stafford G I, van Staden J, et al. Isolation of the MAO-inhibitor naringenin from *Mentha aquatica* L. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(3): 500-502.
- [31] Hou W C, Lin R D, Chen C T, et al. Monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition by active principles from *Uncaria rhynchophylla* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 100(1-2): 216-220.
- [32] Chimenti F, Cottiglia F, Bonsignore L, et al. Quercetin as the active principle of *Hypericum hircinum* exerts as elective inhibitory activity against MAO-A: extraction, biological analysis, and computational study [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(6): 945-949.
- [33] Lee M H, Lin R D, Shen L Y, et al. Monoamine oxidase B and free radical scavenging activities of natural flavonoids in *Melastoma candidum* D. Don. [J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(11): 5551-5555.
- [34] Han X H, Hong S S, Hwang J S, et al. Monoamine oxidase inhibitory constituents from the fruits of *Cudrania tricuspidata* [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(12): 1324-1327.
- [35] Butterweck V, Hegger M, Winterhoff H. Flavonoids of St. John's Wort reduce HPA axis function in the rat [J]. *Planta Med*, 2004, 70(10): 1008-1011.
- [36] 李云峰, 袁莉, 杨明, 等. 棉籽总黄酮抗抑郁作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(1): 60-63.
- [37] 赵楠, 李云峰, 杨红菊, 等. 棉籽总黄酮在大鼠慢性应激模型中的抗抑郁活性及其对海马神经营养通路的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2007, 21(3): 179-184.
- [38] An L, Zhang Y Z, Yu N J, et al. The total flavonoids extracted from Xiaobuxin-Tang up-regulate the decreased hippocampal neurogenesis and neurotrophic molecules expression in chronically stressed rats [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2008, 32(6): 1484-1490.
- [39] 方芳, 李春波, 吴文源. 抗抑郁中草药研究进展 [J]. 上海神经医学, 2003, 15: 54-56.
- [40] Pan Y, Kong L D, Xia X, et al. Antidepressant-like effect of icariin and its possible mechanism in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 82(4): 686-694.
- [41] Pan Y, Zhang W Y, Xia X, et al. Effects of icariin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis action and cytokine levels in stressed sprague-dawley rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(12): 2399-2403.
- [42] Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: What is known? [J]. *CNS Drugs*, 2003, 17(8): 539-562.
- [43] Zafir A, Ara A, Banu N. *In vivo* antioxidant status: A putative target of antidepressant action [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2009, 33(2): 220-228.
- [44] 郝吉莉, 周兰兰, 司力, 等. 黄蜀葵总黄酮对脑卒中后抑郁作用的研究 [J]. 中国药房, 2007, 18(12): 885-887.
- [45] 赵志宇, 王卫星, 郭洪祝, 等. 甘草苷对慢性应激抑郁模型大鼠的抗抑郁作用 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(27): 69-72.
- [46] 刘巍, 邢洁, 徐为人, 等. 查尔酮衍生物活性作用的虚拟评价 [J]. 药物评价研究, 2009, 32(2): 110-116.
- [47] Shang Q, Liu W, Xu W R, et al. Virtual evaluation on activities of flavonoids from *Scutellaria baicalensis* [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 136-140.
- [48] Han X H, Hong S S, Hwang J S, et al. Monoamine oxidase inhibitory components from *Cayratia japonica* [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(1): 13-17.
- [49] Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, et al. Effects of *Hypericum perforatum* on levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in the cortex, diencephalon and brainstem of the rat [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51(6): 723-728.
- [50] Paulke A, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M. Determination of St. John's wort flavonoid-metabolites in rat brain through high performance liquid chromatography coupled with fluorescence detection [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, 832(1): 109-113.