

丹参有效成分及其制剂抗抑郁药理作用研究进展

王 昕¹, 施阳扬¹, 万梅绪^{2,3}, 张燕欣^{2,3}, 李 智^{2,3}, 原 景^{2,3}, 郭 虹¹, 李德坤^{2,3}, 刘春华^{4*}, 鞠爱春^{2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617
2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410
3. 天津市中药注射剂安全性评价重点实验室, 天津 300410
4. 南开大学 医学院, 天津 300071

摘 要: 抑郁症作为一种常见的心理疾病, 给患者的身心健康带来了巨大的负担, 为社会卫生服务体系带来巨大挑战。临床上常用的抗抑郁化学药物主要是 5-羟色胺再摄取抑制剂, 疗效确切, 但存在靶点单一、不良反应大、服药周期长、患者依从性差等缺点。中医药具有多靶点、多层次、多途径等特点, 且不良反应小, 在改善抑郁症患者症状、降低复发率等方面具有独到的优势。作为一种药用历史悠久的中药材, 丹参在心脑血管疾病的防治中应用广泛, 其针对抑郁症状的治疗近年来也被频繁使用, 在抗抑郁领域展现出潜在治疗效果。对丹参有效成分水溶性成分(丹酚酸 B、迷迭香酸、咖啡酸、丹参素钠)、脂溶性成分(丹参酮、丹参酮II_A、隐丹参酮)及丹参类制剂(注射用丹参多酚酸、复方丹参滴丸等)在抗抑郁药理作用及机制的研究进展进行系统总结, 旨在为丹参进一步开发和临床应用提供科学依据, 为抑郁症治疗提供新思路。

关键词: 抑郁症; 丹参; 有效成分; 丹参类制剂; 丹酚酸 B; 迷迭香酸; 咖啡酸; 丹参素钠; 丹参酮; 丹参酮II_A; 隐丹参酮; 注射用丹参多酚酸; 复方丹参滴丸

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)02-0296-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.003

Research progress on antidepressant pharmacological effects of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* active ingredients and its preparations

WANG Xin¹, SHI Yangyang¹, WAN Meixu^{2,3}, ZHANG Yanxin^{2,3}, LI Zhi^{2,3}, YUAN Jing^{2,3}, GUO Hong¹, LI Dekun^{2,3}, LIU Chunhua⁴, JU Aichun^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China
3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China
4. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract: As a common mental illness, depression has brought a huge burden to the physical and mental health of patients and brought great challenges to the social health service system. The commonly used antidepressant chemical drugs in clinical practice are serotonin reuptake inhibitors, which have definite therapeutic effects. However, they have disadvantages such as single target, large adverse reactions, long medication cycles, and poor patient compliance. Traditional Chinese medicine has the characteristics of multi-target, multi-level, and multi pathway, and has minimal adverse reactions. It has unique advantages in improving symptoms of depression patients and reducing recurrence rates. As a traditional Chinese medicine with a long history, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* is widely used in the prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Its treatment for depressive symptoms has also been frequently used in recent years, showing potential therapeutic effects in the field of antidepressants. In this paper, the research progress of water-soluble components (salvianolic acid B, rosmarinic acid, caffeic acid, sodium danshensu), fat-soluble

收稿日期: 2024-07-19

基金项目: 天津市制造业高质量发展专项资金—天津天士力之骄药业有限公司技术中心创新能力建设 (ZZY20232088)

作者简介: 王 昕, 硕士, 研究方向为中药药理。E-mail: wx291274@163.com

*通信作者: 刘春华, 女, 副研究员, 主要从事心脑血管药理学与神经生理学的基础研究。E-mail: liuchunhua@nankai.edu.cn

鞠爱春, 男, 正高级工程师, 主要从事中药注射剂工艺及质量控制研究。E-mail: Juach@tasly.com

components (tanshinone, tanshinone II_A, cryptotanshinone) and salvia preparations (Salvianolic Acids for Injection, Compound Danshen Dropping Pills, etc.) in antidepressant pharmacological effects were systematically summarized, aiming to provide scientific basis for the further development and clinical application of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, and provide new ideas for the treatment of depression.

Key words: depression; *Salvia miltiorrhiza* Bunge; effective components; salvia preparations; salvianolic acid B; rosmarinic acid; caffeic acid; sodium danshensu; tanshinone; tanshinone II_A; cryptotanshinone; Salvianolic Acid for Injection; Compound Danshen Dripping Pills

抑郁症是一种常见的精神情感障碍疾病,主要表现为情绪低落、思维迟钝、自主活动减少,严重者可能会出现自残甚至自杀行为^[1]。根据世界卫生组织统计,全世界有超过 4 亿人患有抑郁症,发病率呈逐年上升趋势且年轻化^[2]。另外,预计到 2030 年,抑郁症可能成为全球疾病负担的首要原因^[3]。临床上常用的抗抑郁化学药物主要是 5-羟色胺再摄取抑制剂,代表药物有氟西汀、舍曲林、帕罗西汀,疗效确切,但存在靶点单一、不良反应大、服药周期长、患者依从性差等缺点^[4]。中医药具有多靶点、多层次、多途径等特点,且不良反应小,在改善抑郁症患者症状、降低复发率等方面具有独到的优势。

丹参为唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根和根茎,具有活血祛瘀、养血安神、清心除烦的功效^[5],为我国治疗心脑血管疾病的传统中药材之一^[6]。血瘀是抑郁症的重要病机,丹参因其具有活血养血、祛瘀止痛的功效,被广泛应用于包括抑郁症在内的各种瘀血病症。此外,还能有效地缓解郁病郁结、长期化火,从而达到改善抑郁症状的效果^[7]。本文将系统综述国内外近年来关于丹参有效成分及其制剂抗抑郁的药理作用研究进展,以期对丹参在抗抑郁方向的新药开发及临床应用提供依据。

1 丹参有效成分抗抑郁作用

丹参含有多种活性成分,主要包括以酚酸类为代表的水溶性成分和以丹参酮类为代表的脂溶性成分两大类^[8]。水溶性成分主要有丹酚酸 B (SalB)、咖啡酸 (CA)、迷迭香酸 (RA)、丹参素钠,脂溶性成分主要有丹参酮、丹参酮 II_A、隐丹参酮等,这些成分均具有抗抑郁作用。

1.1 水溶性成分

SalB、CA、RA、丹参素钠主要是通过减少氧化应激和炎症反应损伤达到改善抑郁样行为的作用。SalB 可以抑制海马和皮层中小胶质细胞相关的细胞凋亡;CA 能抑制花生四烯酸-环氧化酶-2/花生四

烯酸 5-脂氧酶 (AA-COX-2/AA5-LO) 通路活性,调节单胺类神经递质系统;RA 可以激活蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Akt/mTOR) 信号通路,调控神经元细胞的修复,促进神经营养因子的释放;丹参素钠能保护神经细胞,抑制神经元激活,从而表现出较好的抗抑郁活性。

1.1.1 SalB Feng 等^[9]将 35 只 C57BL/6J 小鼠分为对照组、不同剂量 SalB 组 (5、10、20 mg·kg⁻¹)、丙咪嗪组 (20 mg·kg⁻¹),各组分别在行为测试前 0.5、1.0、24.0 h 连续 3 次 iv 给予相应药物,对照组给予等体积 0.9%氯化钠注射液。通过强迫游泳实验、悬尾实验和自主活动实验 3 个行为学测试共同评价 SalB 在急性动物模型的抗抑郁作用。结果显示,各剂量 SalB 在强迫游泳和悬尾测试中可以显著缩短小鼠不动持续时间 ($P < 0.05$),与丙咪嗪不同的是,SalB 不会影响小鼠的自主活动能力,排除了假阳性的可能。表明 SalB 具有抗抑郁作用,而且不会产生镇静效应的不良反应。

丰毅^[10]采用慢性温和应激 (CMS) 建立抑郁模型,将 168 只 C57BL/6J 小鼠随机分为对照组、模型组、SalB 组和丙咪嗪组。除对照组外,其余组别依照 CMS 实验设计持续应激 3 周后,分别 iv 给予 0.9%氯化钠注射液、20 mg·kg⁻¹ SalB、20 mg·kg⁻¹ 丙咪嗪,持续 3 周,给药同时 CMS 继续进行。结果表明,通过慢性给药,SalB 能够逆转小鼠抑郁样症状 (小鼠体质量增长缓慢、糖水偏好指数降低、强迫游泳和悬尾实验中静止时间延长、自主活动性下降)。SalB 组血浆皮质酮 (CORT) 水平及促炎因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达降低,表明 SalB 可以通过抗炎作用改善抑郁症状。Zhang 等^[11]在此基础上深入研究,SalB 不仅可以降低促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达,而且增加海马和皮层中 IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β) 抗炎因子的表达,显著降低了由 CMS 导致的海马体和皮层细胞凋亡和小胶质细胞活化情况,表明 SalB

有较强的抗抑郁活性,其作用机制与抑制海马和皮层中小胶质细胞相关的细胞凋亡有关。

1.1.2 CA 马庆阳等^[12]应用慢性不可预见性温和刺激(CUMS)建立抑郁大鼠模型,72只雄性SD大鼠分为对照组、模型组、舍曲林组($5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和CA组(10、30、 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),建模21d后,按照分组连续21d ig给予相应药物,进行行为学实验,并检测超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量变化及脑源性神经营养因子(BDNF)、突触体素(SYP)、突触后致密蛋白-95(PSD-95)和5-羟色胺1A受体(5-HT1A)表达情况。结果显示,行为学实验中,与模型组相比,CA各剂量组能显著缩短旷场停留时间和强迫游泳静止不动时间($P<0.01$),并且缩短开放臂停留时间占比,增加闭合臂停留时间占比($P<0.01$)。不同剂量的CA可以显著增加海马中SOD活性及BDNF、SYP、PSD-95和5-HT1A表达($P<0.01$);显著降低MDA、IL-1 β 、IL-6和TNF- α 含量($P<0.01$)。进一步表明CA是通过阻断5-脂氧酶(5-LO)通路,减轻氧化应激和炎症反应损伤,从而改善大鼠抑郁样行为。

罗映等^[13]选取10只雄性SD大鼠作为对照组,CUMS 48d后筛选成功造模的大鼠40只,随机分为模型组、美洛昔康($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、CA($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、联合组(美洛昔康 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ +咖啡酸 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),各组ig给药21d。通过旷场实验、强迫游泳、糖水消耗实验、Morris水迷宫、穿梭箱和跳台实验等行为学实验评估大鼠抑郁状态,检测大鼠海马组织IL-6、TNF- α 、MDA、白三烯B₄(LTB₄)、前列腺素E₂(PGE₂)含量、SOD活性及SYP、PSD-95、5-HT1A、BDNF、COX-2和5-LO蛋白表达情况。结果显示,与模型组相比,CA组能增加水平和垂直运动得分、糖水消耗量、下台潜伏期及穿越平台次数,减少游泳静止不动时间、寻台潜伏期及错误次数($P<0.01$)。CA组SOD活性增加,MDA、IL-6、TNF- α 、LTB₄、PGE₂含量减少,SYP、PSD-95、5-HT1A和BDNF表达增加,COX-2和5-LO表达降低($P<0.05$)。表明CA改善抑郁大鼠学习障碍是通过抑制AA-COX-2/AA5-LO通路活性,调节单胺神经递质系统功能,增加神经元可塑性实现的。

1.1.3 RA 晋翔等^[14-16]通过慢性不可预见刺激(CUS)建立抑郁大鼠模型,通过强迫游泳、旷场实验、水迷宫实验等行为学实验考察RA治疗对大鼠

抑郁样行为的影响,并分析其对海马区细胞外信号调节激酶(ERK)信号传递、BDNF、胶质源性神经营养因子(GDNF)水平的潜在作用。此外,还通过离体实验,进一步探讨了RA对海马星形胶质细胞活力、增殖的作用以及对其ERK1/2磷酸化水平和BDNF、GDNF表达的影响。研究结果显示 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ RA治疗显著改善了大鼠的抑郁症状($P<0.05$),上调p-ERK1/2及BDNF、GDNF表达。体外实验中,给予1、5、10、20、 $40\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ RA作用48h星形胶质细胞活力和增殖水平并没有受到显著影响,而作用72h则会对其产生促进作用。不同剂量RA作用48h对p-ERK1/2及BDNF表达存在显著差异,作用72h对GDNF具有促进作用($P<0.05$)。进一步说明RA可能是通过上调抑郁大鼠海马星形胶质细胞的ERK1/2磷酸化,促进神经营养因子释放,从而发挥抗抑郁作用。

曹晓品等^[17]通过CUMS联合孤养法构建大鼠抑郁模型成功后,给药组ip RA(5 、 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)28d,结果观察到不同剂量RA给药组大鼠行为学指标均得到显著改善。大鼠海马神经生长因子(NGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)mRNA表达显著增强($P<0.01$),阳性表达量显著升高($P<0.05$)。NSE在5-BrdU阳性细胞中的表达比例增加。在建立的CORT诱导原代海马神经元细胞损伤模型的实验研究中,发现给药RA(5 、 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)明显提高受损神经元细胞存活率,磷酸化蛋白-Akt(p-Akt)及磷酸化蛋白-mTOR(p-mTOR)的表达显著增加($P<0.05$)。实验表明RA可通过激活Akt/mTOR信号通路,调控神经元细胞的修复,从而发挥抗抑郁效应。

赖根祥等^[18]采用孤养结合CUMS法复制抑郁症大鼠模型,随机分为对照组、CUMS组、CUMS+RA($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组和CUMS+RA($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)+Nrf2抑制剂(Nrf2-IN-1, $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,于造模3周后连续给药3周。行为学实验结果显示,与CUMS组相比,RA治疗可以明显缩短强迫游泳和悬尾静止时间,上调糖水偏爱指数($P<0.05$)。RA治疗能降低活性氧(ROS)、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、和MDA水平($P<0.05$);增强SOD活性;上调Nrf2/HO-1信号通路血红素加氧酶-1(HO-1)、NAD(P)H醌脱氢酶1(NQO1)、BDNF和核/质核呼吸因子2(Nrf2)蛋白表达($P<0.05$)。进一步表明,RA可通过活化Nrf2/HO-1通路,减轻海马组织氧化应激和炎症损

伤, 减少 CUMS 所致大鼠抑郁样行为。

Kondo 等^[19]以安非他酮作为阳性对照, 探讨 RA 对悬尾诱导小鼠抑郁模型作用的分子机制。实验结果显示, 给药 RA (5 、 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 7 d 能显著减少小鼠悬尾的静止时间, 从而证明其具有抗抑郁样作用。RA 组伴随着丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1 (Mkp-1) 的下调, 边缘系统中 BDNF、酪氨酸羟化酶 (Th) 和丙酮酸羧化酶 (Pc) 的上调达到对照组水平, RA 显著降低小鼠血清 CORT 水平, 增加大脑边缘系统多巴胺 (DA) 水平。证明了 RA 通过下调 Mkp-1、上调 BDNF 和调节 DA 和 CORT 合成而具有抗抑郁活性。

1.1.4 丹参素钠 丹参素是丹参中主要水溶性有效成分, 因其在自然界不稳定, 故常以钠盐形式存在, 即丹参素钠。石翠格等^[20]建立大鼠强迫游泳、小鼠强迫游泳、小鼠悬尾实验 3 种急性抑郁模型, 将实验动物随机分为 5 组, 对照组、丹参素钠 (12 、 24 、 $48\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组和阿米替林 ($5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组, ig 给药 60 min 后, 观察动物强迫游泳不动时间和悬尾不动时间。基于 3 种抑郁模型, 与对照组相比, 丹参素钠各剂量组均可减少小鼠的强迫游泳时间、悬尾不动时间和大鼠的强迫游泳时间。表明丹参素钠具有明显的抗抑郁作用。建立 CORT 损伤 PC12 细胞模型, 观察 PC12 细胞存活率。结果显示与 CORT 组相比, 丹参素钠 (1 、 10 、 $100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 可显著提高 PC12 细胞的存活率 ($P<0.05$)。表明丹参素钠可减轻 CORT 导致的 PC12 细胞损伤, 丹参素钠发挥抗抑郁作用机制可能与其保护神经细胞相关。

为进一步探讨丹参素钠抗抑郁作用机制, 王好峰等^[21]采用 CUS 建立大鼠抑郁模型, 丹参素钠各给药组 (12 、 $24\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 及阿米替林 ($5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组均于应激前 1 h 给药。结果表明, 与 CUS 模型组相比, 丹参素钠各剂量组和阿米替林组水平运动和垂直运动评分及蔗糖偏爱度明显升高 ($P<0.05$)。丹参素钠高剂量组和阿米替林组海马 CA1 区原癌基因蛋白 (c-fos) 表达降低。表明丹参素钠可逆转慢应激引起海马神经元形态结构和数目改变, 抑制神经元激活, 发挥抗抑郁作用。

1.2 脂溶性成分

丹参酮具有一定抗抑郁作用; 丹参酮 II_A 可以通过调节蛋白激酶-cAMP 反应元件结合蛋白-脑源性神经营养因子 (ERK-CREB-BDNF)、糖原合成酶激酶 3β /核因子 κB /环磷酸腺苷反应元件结合蛋白

(GSK3 β /NF- κB /CREB) 信号通路改善抑郁症状; 隐丹参酮能调节磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 通路、下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴功能和肠道菌群发挥抗抑郁作用。

1.2.1 丹参酮 张忠东等^[22]通过 iv 利血平 ($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、ip 丁苯那唑 ($40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 建立小鼠抑郁模型、iv 利血平 ($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 后进行悬尾、强迫游泳实验, 建立小鼠获得性绝望模型和 ip 单胺氧化酶抑制剂 (盐酸色胺) 建立大鼠惊厥模型, 探究丹参酮的抗抑郁作用。结果表明, 60 、 30 、 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丹参酮可以显著减少利血平诱导的抑郁小鼠眼帘下垂、僵住动物数, 显著升高小鼠肛温 ($P<0.05$); 60 、 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丹参酮可显著减少丁苯那唑诱导的抑郁模型小鼠眼帘下垂、僵住动物数 ($P<0.05$); 60 、 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丹参酮可显著缩短绝望模型小鼠悬尾不动、游泳不动时间 ($P<0.01$); 42 、 21 、 $14\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丹参酮可显著降低惊厥模型大鼠动作平均分, 42 、 $21\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丹参酮可显著缩短大鼠拍打动作持续时间 ($P<0.05$)。由此说明, 丹参酮具有一定抗抑郁作用。

1.2.2 丹参酮 II_A 丹参酮类中丹参酮 II_A 含量最为丰富, 药理活性最为广泛, 常被作为丹参质量控制的主要检测指标。路家琦等^[23]通过 3 周的空间行为限制建立 ICR 小鼠模型及地塞米松诱导建立细胞应激模型, 考察丹参酮 II_A 的抗抑郁作用及机制。结果表明, ip $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丹参酮 II_A 可以显著减少小鼠在悬尾实验和强迫游泳中的不动时间 ($P<0.05$)。动物水平和细胞水平上, 与模型组相比, 丹参酮 II_A 处理后, ERK-CREB-BDNF 信号通路相关蛋白 p-EPK、p-CREB 和 BDNF 表达明显升高 ($P<0.05$)。因此认为, 丹参酮 II_A 具有良好的抗抑郁作用, 其抗抑郁机制是通过激活 ERK-CREB-BDNF 信号通路来发挥作用的。

孔俊虹等^[24]采用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠, 并进行 CUMS 构建冠心病伴抑郁小鼠模型, 将动物随机分为对照组、模型组及丹参酮 II_A 低、高剂量 (30 、 $60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组。与模型组相比, 丹参酮 II_A 低、高剂量组强迫游泳和悬尾不动时间显著减少 ($P<0.01$), 蔗糖偏好率显著增加 ($P<0.01$)。促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平显著降低, 抗炎因子 IL-10 含量显著增加 ($P<0.01$)。p-GSK3 β (Ser9) /GSK3 β 和 p-CREB/CREB 的值呈剂量依赖性增加 ($P<0.05$), p-NF- κB /NF- κB 值显著降低 ($P<0.01$)。因此认为, 丹参酮 II_A 能显著改善 ApoE^{-/-}小鼠冠心病伴抑郁症

状,其作用机制是通过调节 GSK3 β /NF- κ B/CREB 信号通路来实现的。

1.2.3 隐丹参酮 陈明珠等^[25]采用小鼠悬尾实验、强迫游泳实验、利血平拮抗实验、5-羟基色氨酸(5-HTP)增强实验,考察隐丹参酮的抗抑郁作用。结果表明,给予 10、20、30 mg·kg⁻¹ 隐丹参酮能够显著缩短悬尾和强迫游泳小鼠的不动时间($P<0.05$);对抗利血平引起的小鼠眼睑下垂、体温降低及出圈率下降($P<0.05$);增加 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数($P<0.05$)。进一步表明,隐丹参酮具有抗抑郁样作用。

陈明珠等^[26]通过连续 21 d 注射 CORT(20 mg·kg⁻¹) 建立抑郁模型,造模期间同时给药。与模型组相比,隐丹参酮各剂量(10、20、40 mg·kg⁻¹) 组小鼠体质量增多,中央格停留时间缩短,水平穿越格数、修饰次数显著增多,血清中 CORT、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平明显降低($P<0.05$)。隐丹参酮中、高剂量组糖水消耗比升高,不动时间、逃避潜伏期缩短,直立次数增多,目标象限停留时间、站台周围活动路程延长,海马和前额叶皮质 BDNF 含量明显升高($P<0.05$)。由此表明隐丹参酮对 CORT 所致小鼠抑郁模型具有一定治疗作用,中、高剂量组效果更为显著,其作用机制可能与调节 HPA 轴功能、改善脑内神经营养因子有关。

陈明珠等^[27]采用 CUMS 联合脂多糖(LPS)建立抑郁模型,探究隐丹参酮对抑郁小鼠氧化应激和炎症反应的影响。将 ICR 小鼠随机分为对照组、模型组、帕罗西汀组(20 mg·kg⁻¹)及隐丹参酮低、中、高剂量(10、20、40 mg·kg⁻¹) 组。连续 14 d 给予 CUMS,期间同时给药,每天 1 次。末次刺激后,小鼠 ip LPS 溶液 200 μ g·kg⁻¹。结果发现,与模型组相比,各治疗组糖水偏好指数显著升高,摄食潜伏期显著缩短,血清 MDA、皮质 TNF- α 含量显著降低($P<0.05$)。隐丹参酮中、高剂量组体质量增量及 SOD、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性显著升高,不动时间明显缩短,海马 IL-6、海马和皮质 IL-1 β 含量显著降低($P<0.05$)。隐丹参酮高剂量组皮质 IL-6、海马 TNF- α 含量明显降低($P<0.01$)。以上说明,隐丹参酮对 CUMS 联合 LPS 诱导的抑郁有明显的改善作用,其机制可能与抑制氧化应激与神经炎症反应,减轻神经元损伤有关。

Bian 等^[28]采用 CUMS 建立大鼠抑郁模型,进

行行为分析(露天实验、高架交叉迷宫实验、糖水偏好实验、强迫游泳实验)和炎症因子评估。在露天实验中,发现不同组大鼠的总运动距离无显著差异,与对照组相比,CUMS 显著减少了大鼠进入空旷场地中心区域的停留时间和移动距离($P<0.01$),而用隐丹参酮处理的大鼠停留时间和移动距离显著增加($P<0.01$)。在高架交叉迷宫实验中,与模型组相比,隐丹参酮治疗后,大鼠的手臂张开次数和持续时间增加。2 个行为学评估表明隐丹参酮给药可以缓解大鼠 CUMS 诱导的探索行为减少。在糖水偏好实验和强迫游泳实验中,CUMS 模型显著降低了蔗糖偏好指数、增加了游泳不动时间($P<0.01$),而给予 20 mg·kg⁻¹ 隐丹参酮可显著逆转这一趋势($P<0.05$)。表明隐丹参酮给药可以缓解大鼠 CUMS 诱导的抑郁样行为。此外,与模型组相比,大鼠血清中炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量显著降低($P<0.05$),表明隐丹参酮可以缓解大鼠 CUMS 诱导的炎症反应。通过 16S rDNA 分析,隐丹参酮给药后,可以减少导致大鼠肠道抑郁的有害细菌。通过转录组学分析和分子对接对隐丹参酮抗抑郁作用的分子机制初步探索表明,隐丹参酮可能通过调节 PI3K-Akt 通路发挥其作用。以上说明隐丹参酮具有良好的抗抑郁作用,可以通过调节肠道菌群和 PI3K-Akt 通路来实现。

丹参有效成分抗抑郁作用及机制汇总见表 1。

2 丹参类制剂

具有抗抑郁作用的丹参制剂以不同剂型存在,以适应不同患者需求和治疗情况,主要包括注射剂和口服剂。

2.1 注射剂

注射用丹参多酚酸(SAFI)是一种源于传统中药丹参提取物的现代中药粉针注射剂,主要活性成分为丹参多酚酸,其可以通过活血化瘀功效而达到抗抑郁效果。

贾立娜等^[29-30]采用 CMS 建立抑郁大鼠模型,研究 SAFI 对大鼠抑郁样行为和认知功能的改善作用。将 SD 大鼠随机分为 5 组,分别为对照组、模型组、氟西汀组(20 mg·kg⁻¹)、SAFI 组(40 mg·kg⁻¹)和联合组(20 mg·kg⁻¹ 氟西汀+40 mg·kg⁻¹SAFI)。应激 3 周后,各组每天分别 ip 相应药物,同时继续应激,持续 3 周。结果显示,与模型组相比,SAFI 组和联合组大鼠体质量增加值、糖水偏好率、站立次数均值明显升高,静止不动时间减少($P<$

表 1 丹参有效成分抗抑郁药理作用机制

Table 1 Pharmacological mechanism of antidepressant of active ingredients of <i>Salvia Miltiorrhizae Radix et Rhizoma</i>		
成分类型	成分名称	作用机制
水溶性成分	SalB	影响海马体和皮层中抑制小胶质细胞相关的细胞凋亡 ^[11]
	CA	抑制 5-LO 活性, 进一步减少氧化应激和炎症反应, 减轻海马神经细胞损伤 ^[12] 抑制 AA-COX-2/AA5-LO 通路活性, 调节单胺递质系统功能, 增加 SYP、PDS-95、BDNF 表达, 增加神经元可塑性 ^[13]
	RA	上调抑郁大鼠海马星形胶质细胞的 ERK1/2 磷酸化, 促进神经营养因子释放 ^[14-16] 激活 AKT/mTOR 信号传导通路, 改善神经元再生 ^[17] 活化 Nrf2/HO-1 通路, 减轻海马组织氧化应激和炎症损伤 ^[18] 下调 Mkp-1、上调 BDNF 和调节 DA 和 CORT 合成 ^[19]
	丹参素钠	保护神经细胞 ^[20] 逆转慢应激引起海马神经元形态结构和数目改变, 抑制神经元激活 ^[21]
	脂溶性成分	
脂溶性成分	丹参酮IIA	激活 ERK-CREB-BDNF 信号通路 ^[23] 调节 GSK3β/NF-κB/CREB 信号通路 ^[24]
	隐丹参酮	调节 HPA 轴功能、改善脑内神经营养因子 ^[26] 抑制氧化应激与神经炎症反应, 减轻神经元损伤 ^[27] 调节肠道菌群和 PI3K-AKT 通路 ^[28]

0.001)。在 Morris 水迷宫实验中, 前 5 d, 5 组大鼠逃避潜伏期差异有统计学意义 ($P<0.01$), 第 6 天, 模型组穿越平台象限时间短于对照组、SAFI 组和联合组 ($P<0.001$)。表明 SAFI 能改善大鼠抑郁相关行为和抑郁大鼠认知功能。

赵永娜等^[31]采用 CUMS 建立抑郁模型, 将 SD 大鼠随机分为对照组, 模型组, SAFI 低、高剂量组 (20、40 mg·kg⁻¹), JAK2 抑制药组 (pacritinib, 10 mg·kg⁻¹)。应激处理前 30 min, 分别 ip 给予相应药物。与模型组比较, SAFI 高剂量组和 pacritinib 组进食潜伏期和静止不动时间均缩短, 蔗糖偏爱度明显升高 ($P<0.05$); 海马星形胶质细胞标记物胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 和成纤维细胞生长因子 (FGF) 表达明显升高, IL-6、IL-1β、TNF-α 炎症因子水平显著降低, 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 和 DA 含量明显升高, p-JAK2/Janus 蛋白酪氨酸激酶 2 (JAK2) 和 p-STAT3/信号传导和转录激活子 3 (STAT3) 表达显著降低 ($P<0.05$)。表明 SAFI 能有效改善大鼠抑郁样行为, 可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路, 减轻神经炎症反应的激活, 调节单胺类神经递质水平, 改善星形胶质细胞功能途径实现。

于鲁璐等^[32]采用 CUMS 造模, 检测抑郁大鼠海马及前额叶皮质细胞因子和糖皮质激素系统的变化, 探讨 SAFI 对抑郁的干预作用及其机制。与模

型组相比, 给予 40 mg·kg⁻¹SAFI 后大鼠前额叶皮质 IL-1β 和 TNF-α、海马 IFN-γ 和 TNF-α 及前额叶皮质和海马 CORT 水平明显降低 ($P<0.05$); 前额叶皮质 FK506 结合蛋白 (*Fkbp5*) mRNA 表达量显著降低 ($P<0.01$), 而海马 *Fkbp5* mRNA、前额叶皮质和海马 FKBP5 蛋白、前额叶皮质和海马基因核受体亚家族 3C 组成员 1 (*Nr3c1*) mRNA 及糖皮质激素受体 (GR) 蛋白表达水平的组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。表明 SAFI 可能是通过糖皮质激素及其受体的介导来发挥抗抑郁作用的。

甄凤亚等^[33-34]探讨 SAFI 对大鼠 CMS 诱导的抑郁样行为的治疗作用及其与 Toll 样受体 4 (TLR4) 和髓样分化因子 88 (MyD88) 的关系。给药 21d 后发现, 与模型组相比, SAFI (40 mg·kg⁻¹) 组和联合给药 (40 mg·kg⁻¹SAFI+20 mg·kg⁻¹氟西汀) 组体质量更大, 糖水偏好率高, 静止不动时间减少; 大鼠前额叶皮质和海马中 *TLR4* mRNA、*MyD88* mRNA 的表达水平均降低 ($P<0.05$)。进一步评估 *TLR4* mRNA 表达与 *MyD88* mRNA 表达、炎症细胞因子分泌和行为表现的相关性, 研究结果表明, 海马和前额皮质 *TLR4* mRNA 水平与 *MyD88* mRNA 表达、TNF-α 分泌和不动时间呈正相关, 而与蔗糖偏好呈负相关。*TLR4* mRNA 表达与大鼠前额叶皮层 IL-1β 分泌呈正相关。SAFI 能减轻抑郁症状, 其机制与抑制 TLR4/MyD88 信号通路所致的炎症反应相关。

2.2 口服剂

2.2.1 滴丸剂 复方丹参滴丸是一种中药滴丸剂，是在中药丸剂基础上发展起来的一种新剂型，主要由丹参、三七、冰片组成，具有活血化瘀功效^[35]。目前，中药复方丹参滴丸的研发和使用多以心血管系统为主，而对神经系统方面的研究较少。李云等^[36]采用 LPS 注射建立抑郁小鼠模型，以炎症因子为切入点，探讨复方丹参滴丸的抗抑郁作用机制。结果表明，复方丹参滴丸高、低剂量（270、135 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ）组都能显著提高小鼠站立次数，并显著减少强迫游泳不动时间，复方丹参滴丸高剂量组能显著提高小鼠旷场活动距离（ $P<0.05$ ）；复方丹参滴丸各剂量组都能够显著降低血清中 IL-6、TNF- α 水平，升高 IL-10 水平（ $P<0.05$ ）；复方丹参滴丸各剂量组都能够显著对抗 LPS 引起的大脑皮层中 IL-6 和 IL-10 升高（ $P<0.05$ ），高剂量组能够明显对抗 LPS 引起的大脑皮层中 TNF- α 升高（ $P<0.05$ ）。复方丹参滴丸对抑郁症状具有一定的改善作用，可能与其抗炎免疫作用有关，其具体机制有待进一步研究。

2.2.2 汤剂 冠心二号方是活血化瘀方的代表，由丹参、川芎、红花、赤芍、降香按 2:1:1:1:1 组成^[37]。丹川红由丹参、川芎、红花按 2:1:1 比例配制而成，是以冠心二号方为基础，经改良后制成^[38]。夏亮等^[39]基于颅脑损伤（TBI）模型探究冠心二号（15 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）和丹川红（10 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）对颅脑损伤大鼠的抗抑郁作用。通过强迫游泳及旷场实验，发现与模型组相比，丹川红降低了大鼠 35.2% 的不动时间，增加了 83.4% 的爬行距离，而冠心二号降低了大鼠 39.9% 的不动时间，增加了 92.1% 的爬行距离。实验表明冠心二号和丹川红在 TBI 大鼠模型中能够发挥抗抑郁作用。

2.2.3 颗粒剂 养心生脉颗粒由人参、丹参、麦冬、五味子等组成，主要功效包括养心安神、活血化瘀等，临床实践多用于心脏疾病的治疗^[40]。张明倩等^[41]采用 CUMS 建立大鼠抑郁模型，持续 28 d，于第 15 天结扎冠状动脉左前降支建立心肌缺血再灌注（I/R）模型，探究养心生脉颗粒对冠心病伴抑郁大鼠的干预作用。将大鼠分为假手术组，模型组，养心生脉颗粒低、中、高剂量（2.1、4.2、8.4 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）组及联合组（0.29 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 复方丹参片+0.01 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 氟西汀），各组 ig 蒸馏水或相应药液 2 周，结果发现，与模型组相比，各给药组大鼠进入旷场中心区域的

次数、时间以及运动轨迹总路程显著升高（ $P<0.01$ ）；海马组织 BDNF、磷酸化酪氨酸激酶受体 B/酪氨酸激酶受体 B（p-TrkB/TrkB）蛋白水平明显升高（ $P<0.05$ ）。养心生脉颗粒能激活 BDNF/TrkB 信号途径，改善大鼠抑郁症状。

镇惊泻火颗粒是在镇惊泻火方的基础上研发而来，由甘草、淮小麦、丹参、百合等 9 味药组成^[42]。奚之骏等^[42]采用小鼠悬尾和小鼠强迫游泳 2 种实验，探究镇惊泻火颗粒的抗抑郁作用。4 组小鼠分别连续 ig 镇惊泻火颗粒（58.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）、镇惊泻火合剂（8 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）、盐酸氟西汀（0.02 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）、0.9% 氯化钠注射液 7 d，发现镇惊泻火颗粒组的小鼠悬尾和强迫游泳不动时间均显著短于阴性对照组（ $P<0.01$ ）。表明镇惊泻火颗粒具有良好的抗抑郁作用。

双心方是赵海滨教授根据临床多年经验所创制，由丹参、川芎、酸枣仁、百合组成，临床应用效果良好^[43]。黄乐曦等^[44]采用左冠状动脉前降支结扎法联合 CUMS 建立复合心肌梗死后抑郁模型，进行双心方治疗心肌梗死后抑郁研究。针对抑郁方面，行为学实验中，双心方（生药 6 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）组糖水偏好率、水平运动总距离和竖直运动显著高于模型组（ $P<0.05$ ）；ELISA 检测双心方组 DA、NE 均高于模型组，Western blotting 检测到双心方组 p-PI3K、p-Akt、Bcl-2 蛋白含量显著高于模型组（ $P<0.05$ ）；磷酸化蛋白 GSK3 β （p-GSK3 β ）、Bcl-2 相关 X 蛋白（Bax）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3（c-Caspase-3）蛋白含量显著低于模型组（ $P<0.05$ ）。双心方可能是通过 PI3K/Akt 信号通路介导，发挥抗海马神经元凋亡作用，进而有效改善大鼠抑郁状态。

2.2.4 片剂 养心氏片是由人参、丹参、党参等 13 味药材组成的复方制剂，其中黄芪、人参、丹参、党参为君药，具有益气养血、活血化瘀的功效^[45]。陈安妮^[45]连续 5 周每天予以实验大鼠 2 种不同刺激构建 CUMS 模型，进行养心氏片抗抑郁作用研究。实验结果表明，与模型组相比，养心氏片各剂量（250、500、1 000 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）组均能使 CUMS 大鼠体重增加，蔗糖水消耗量明显升高，强迫游泳不动时间明显减少，水平穿越格数、竖立次数显著增加。养心氏片低剂量组血清 5-HT、ACTH 水平显著升高（ $P<0.01$ ）；中、高剂量组 CORT、ACTH 水平显著升高（ $P<0.01$ ）。表明养心氏片具有抗抑郁作用，且机制与抑制 HPA 轴兴奋有关。

丹参制剂抗抑郁作用机制汇总见表 2。

表 2 丹参制剂抗抑郁作用机制

Table 2 Pharmacological mechanism of antidepressant action of <i>Salvia Miltiorrhizae Radix et Rhizoma</i> preparation			
剂型		制剂名称	作用机制
注射剂	粉针剂	SAFI	抑制 JAK2/STAT3 信号通路,减轻神经炎症反应的激活,调节单胺类神经递质水平,改善星形胶质细胞功能 ^[31]
			介导糖皮质激素及其受体 ^[32]
			抑制 TLR4/MyD88 信号通路所致的炎症反应 ^[33-34]
口服剂	滴丸剂	复方丹参滴丸	抗炎免疫 ^[36]
	颗粒剂	养心生脉颗粒	激活 BDNF/TrkB 信号途径 ^[41]
		双心方	介导 PI3K/Akt 信号通路,抗海马神经元凋亡 ^[44]
	片剂	养心氏片	抑制 HPA 轴兴奋 ^[45]

3 结语

抑郁症从其发病机制和临床疗效来看,当属于“郁证”的一种^[46]。《医林改错》所云:“瞢闷,即小事不能开,即是血瘀”。血瘀是郁证的常见证型,是郁证的主要发病机制^[47]。故临床治疗郁证以活血化瘀法为主要治则。丹参作为临床上应用频率较高的活血化瘀类中药,逐渐被纳入抗抑郁中药研究之列。

结合近年研究,本文对丹参有效成分及制剂抗抑郁作用进行综述,进一步揭示了丹参抗抑郁作用机制。目前,抗抑郁的发病机制假说有炎症学说、单胺类神经递质假说、HPA 轴功能失常假说及肠道菌群失调假说等^[48-50]。炎症学说方面,主要表现为减少氧化应激和炎症反应损伤:丹参有效成分及其制剂可以通过活化 Nrf2/HO-1 通路、Akt/mTOR 通路等抑制炎症因子表达和小胶质细胞相关细胞凋亡,上调星形胶质细胞 ERK1/2 磷酸化,促进神经元再生,从而保护脑神经。单胺类神经递质假说方面,丹参类制剂可以增加海马内单胺类神经递质(5-HT、DA、NE)的含量产生抗抑郁作用。HPA 轴功能失常假说方面,丹参类制剂可以抑制 HPA 轴功能亢进,产生抗抑郁作用。肠道菌群失调假说方面,隐丹参酮可以激活 PI3K-Akt 通路,调节肠道菌群,改善抑郁样行为。丹参抗抑郁作用机制研究主要集中在以上几个方面,对其他机制方面研究较少,未来可对其他方面的机制开展研究。

丹参活性成分中,相较于 20 mg·kg⁻¹ 丙咪嗪,SalB 具有较强的抗抑郁药效。CA 抗抑郁药效优于 5 mg·kg⁻¹ 舍曲林。因此,SalB 和 CA 有望进一步开发成新型抗抑郁药物。而其余单体成分抗抑郁药效均不及阳性药,但天然单体活性成分毒性小,可通过增加给药周期而达到与阳性药相同的效果,有效

改善抑郁症状。

相对于丹参单药,丹参可与其他具有安神、疏肝解郁的中药如合欢皮、酸枣仁、茯苓等配伍使用,以增强整体的治疗效果,合力治疗抑郁症。目前研究主要在集中在动物水平,丹参及其制剂用于治疗抑郁症,其有效性和安全性还需临床试验进一步验证,确保其安全、有效、广泛地应用于临床。本综述为丹参的进一步开发利用提供参考,对抗抑郁新药的研发提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 丁砚秋,袁惠民,陈潇,等. 抑郁症的现代医学研究与治疗进展 [J]. 西部医学, 2024, 36(4): 614-618.
Ding Y Q, Yuan H M, Chen X, et al. Progress in modern medical treatment of depression [J]. Med J West China, 2024, 36(4): 614-618.

[2] Miret M, Ayuso-Mateos J L, Sanchez-Moreno J, et al. Depressive disorders and suicide: Epidemiology, risk factors, and burden [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(10 Pt 1): 2372-2374.

[3] Malhi G S, Mann J J. Depression [J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2299-2312.

[4] 张咪雪,刘莎. 抑郁症的药物治疗新进展 [J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(5): 631-637.
Zhang M X, Liu S. Recent advances in pharmacotherapy for depression [J]. J Chongqing Med Univ, 2024, 49(5): 631-637.

[5] 高兵. 丹参的药理作用及临床应用分析 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(1): 196-197.
Gao B. Analysis of pharmacological action and clinical application of *Salvia miltiorrhiza* [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2018, 12(1): 196-197.

[6] 徐怡,陈途,陈明. 丹参的化学成分及其药理作用研究

- 进展 [J]. 海峡药学, 2021, 33(5): 45-48.
- Xu Y, Chen T, Chen M. Research progress of chemical constituents and pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. Strait Pharm J, 2021, 33(5): 45-48.
- [7] 潘菊华, 王彦云, 张永超, 等. 丹参抗抑郁作用新探 [J]. 环球中医药, 2014, 7(6): 488-491.
- Pan J H, Wang Y Y, Zhang Y C, et al. Analysis for the antidepressant effect of *Radix Salvia Miltiorrhiza* [J]. Glob Tradit Chin Med, 2014, 7(6): 488-491.
- [8] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
- Wan X H, Wang Y L, Zhou C Z, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(3): 788-798.
- [9] Feng Y, You Z L, Yan S, et al. Antidepressant-like effects of salvianolic acid B in the mouse forced swim and tail suspension tests [J]. Life Sci, 2012, 90(25/26): 1010-1014.
- [10] 丰毅. 丹酚酸 B 的抗抑郁作用研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2013.
- Feng Y. Study on antidepressant effect of salvianolic acid B [D]. Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China, 2013.
- [11] Zhang J Q, Wu X H, Feng Y, et al. Salvianolic acid B ameliorates depressive-like behaviors in chronic mild stress-treated mice: Involvement of the neuroinflammatory pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(9): 1141-1153.
- [12] 马庆阳, 杨俊卿, 罗文, 等. 咖啡酸对慢性应激大鼠的抗抑郁作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(2): 173-176.
- Ma Q Y, Yang J Q, Luo W, et al. Effect of caffeic acid on depressive rats induced by chronic mild unpredictable stress [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2012, 26(2): 173-176.
- [13] 罗映. AA-COX2/5-LO 信号通路参与抑郁大鼠学习记忆障碍机制及干预 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- Luo Y. Mechanism and intervention of AA-COX2/5-LO signaling pathway in learning and memory impairment of depressed rats [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2015.
- [14] 晋翔, 刘鹏, 张雅红. 迷迭香酸对大鼠抑郁样行为的作用及其机制研究 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(5): 14-18.
- Jin X, Liu P, Zhang Y H. Effect and mechanism of rosmarinic acid on depressive-like behaviors in rats [J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2014, 26(5): 14-18.
- [15] 晋翔, 张雅红, 刘鹏. 迷迭香酸对新生大鼠海马星形胶质细胞 BDNF 表达的影响及其机制探讨 [J]. 山东医药, 2014, 54(12): 26-28.
- Jin X, Zhang Y H, Liu P. Effect of rosmarinic acid on BDNF expression in hippocampal astrocytes of neonatal rats and its mechanism [J]. Shandong Med J, 2014, 54(12): 26-28.
- [16] 晋翔, 刘鹏, 张雅红. 迷迭香酸对新生大鼠海马星形胶质细胞增殖的影响及其机制探讨 [J]. 山东医药, 2014, 54(8): 25-26, 112.
- Jin X, Liu P, Zhang Y H. Effect of rosmarinic acid on proliferation of astrocytes in hippocampus of neonatal rats and its mechanism [J]. Shandong Med J, 2014, 54(8): 25-26, 112.
- [17] 曹晓品, 赵美霞, 梁承磊. 迷迭香酸基于 AKT/mTOR 通路促进抑郁模型大鼠海马神经元再生 [J]. 海峡药学, 2022, 34(3): 39-45.
- Cao X P, Zhao M X, Liang C L. Rosmarinic acid induces hippocampal neurogenesis on chronic depression rats through AKT/mTOR signaling pathway [J]. Strait Pharm J, 2022, 34(3): 39-45.
- [18] 赖根祥, 朱桂东, 何慧明. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路研究迷迭香酸对抑郁模型大鼠的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(7): 1195-1201.
- Lai G X, Zhu G D, He H M. Protective effect of rosmarinic acid on depression model rats based on Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Chin J Pathophysiol, 2021, 37(7): 1195-1201.
- [19] Kondo S, El Omri A, Han J, et al. Antidepressant-like effects of rosmarinic acid through mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and brain-derived neurotrophic factor modulation [J]. J Funct Foods, 2015, 14: 758-766.
- [20] 石翠格, 李慧, 王丽丽, 等. 丹参素钠的抗抑郁作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 170-173.
- Shi C G, Li H, Wang L L, et al. Evaluation of antidepressant effect of tanshinol sodium [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2014, 20(7): 170-173.
- [21] 王好峰, 张莹, 张芬, 等. 丹参素钠对慢应激抑郁大鼠海马神经元的保护作用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(7): 757-759.
- Wang H F, Zhang Y, Zhang F, et al. Role of salvianic acid A sodium in protecting hippocampal neurons against damage in depressive chronic stress rats [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2018, 20(7): 757-759.
- [22] 张忠东, 曹莉, 程灶火. 丹参酮的抗抑郁作用研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(47): 4436-4438.
- Zhang Z D, Cao L, Cheng Z H. Study on anti-depression effect of tanshinone [J]. China Pharm, 2012, 23(47): 4436-

- 4438.
- [23] 路家琦. Tanshinone II_A 通过激活 ERK-CREB-BDNF 信号通路改善小鼠抑郁样行为 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- Lu J Q. Tanshinone II_A improves depression-like behavior in mice by activating ERK-CREB-BDNF signaling pathway [D]. Suzhou: Soochow University, 2018.
- [24] 孔俊虹, 陈弦, 沙晨曦, 等. 丹参酮II_A 抗 ApoE^{-/-}小鼠冠心病伴抑郁的作用及机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(4): 308-314.
- Kong J H, Chen X, Sha C X, et al. Study on the mechanism of tanshinone II_A against coronary heart disease with comorbid depression in ApoE^{-/-} mice [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2022, 38(4): 308-314.
- [25] 陈明珠, 陈静, 廖婉婷, 等. 隐丹参酮对小鼠抑郁样行为的影响 [J]. 海峡药学, 2021, 33(5): 10-13.
- Chen M Z, Chen J, Liao W T, et al. Anti-depressant-like effect of cryptotanshinone in mice [J]. Strait Pharm J, 2021, 33(5): 10-13.
- [26] 陈明珠, 廖婉婷, 黄幼霞. 隐丹参酮对慢性皮质酮注射诱导抑郁小鼠的干预作用 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(35): 23-27.
- Chen M Z, Liao W T, Huang Y X. Intervention of cryptotanshinone on depression induced by chronic corticosterone injection in mice [J]. China Med Her, 2021, 18(35): 23-27.
- [27] 陈明珠, 黄幼霞, 廖婉婷, 等. 隐丹参酮对慢性不可预见应激联合脂多糖所致抑郁小鼠氧化应激和炎症反应的影响 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(7): 1439-1444.
- Chen M Z, Huang Y X, Liao W T, et al. Effects of cryptotanshinone on oxidative stress and inflammatory response in depressed mice induced by chronic unpredictable stress combined with lipopolysaccharide [J]. Drugs Clin, 2022, 37(7): 1439-1444.
- [28] Bian L H, Wang S Q, Li W J, et al. Cryptotanshinone regulates gut microbiota and PI3K-AKT pathway in rats to alleviate CUMS induced depressive symptoms [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 169: 115921.
- [29] 贾立娜, 于鲁璐, 李云鹏, 等. 丹参多酚酸对慢性应激大鼠抑郁相关行为改善的研究 [J]. 中华精神科杂志, 2016, 49(5): 322-327.
- Jia L N, Yu L L, Li Y P, et al. The effects of salvianolic acid on depression related behavior in chronic mild stress rats [J]. Chin J Psychiatry, 2016, 49(5): 322-327.
- [30] 贾立娜, 于鲁璐, 陈欠欠, 等. 丹参多酚酸对抑郁模型大鼠认知功能的改善作用 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(4): 289-294.
- Jia L N, Yu L L, Chen Q Q, et al. Salvianolic acid improves cognitive function in rats with depression [J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2016, 25(4): 289-294.
- [31] 赵永娜, 曹利君. 丹参多酚酸对抑郁症大鼠模型的治疗效果及机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(12): 1768-1772.
- Zhao Y N, Cao L J. Therapeutic effect and mechanism of salvianolic acid on depression rat model [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(12): 1768-1772.
- [32] 于鲁璐, 甄凤亚, 韩冰, 等. 丹参多酚酸对慢性应激抑郁大鼠脑内细胞因子和糖皮质激素系统的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(9): 531-535.
- Yu L L, Zhen F Y, Han B, et al. Salvianolic acid reverses cytokines, glucocorticoid system changes in prefrontal cortex and hippocampus in rats with chronic stress [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2018, 44(9): 531-535.
- [33] 甄凤亚, 于鲁璐, 王岚, 等. 丹参多酚酸对抑郁模型大鼠行为及脑组织炎症因子的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(1): 10-16.
- Zhen F Y, Yu L L, Wang L, et al. Effect of salvianolic acid on behaviors and brain inflammatory factors in depression model rats [J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2022, 31(1): 10-16.
- [34] Zhen F Y, Yu L L, Wang L, et al. Salvianolic acids alleviate chronic mild stress-induced depressive-like behaviors in rats [J]. J Integr Neurosci, 2023, 22(3): 60.
- [35] 邹月. 复方丹参滴丸药理作用及代谢研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(3): 162-163.
- Zou Y. Research progress on pharmacological action and metabolism of Compound Danshen Dropping Pills [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2018, 11(3): 162-163.
- [36] 李云, 苟小军, 周明眉, 等. 复方丹参滴丸对 LPS 造抑郁样行为模型小鼠的抗抑郁作用实验研究 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(3): 83-86.
- Li Y, Gou X J, Zhou M M, et al. Antidepressant effects of "Compound Danshen Dripping Pill" on LPS-induced depressive-like behaviors in mice [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2016, 50(3): 83-86.
- [37] 焦东海. 郭士魁老中医冠心病II号方创立依据及经验方 [J]. 中成药, 1990, 12(3): 23.
- Jiao D H. The foundation and experience of Guo Shikui's prescription II for coronary heart disease [J]. Chin Tradit Pat Med, 1990, 12(3): 23.
- [38] Chapman K Z, Ge R M, Monni E, et al. Inflammation without neuronal death triggers striatal neurogenesis comparable to stroke [J]. Neurobiol Dis, 2015, 83: 1-15.
- [39] 夏亮. 离体-在体外推丹川红及其母方冠心II号在颅脑损伤大鼠中抗抑郁促动力成分研究 [D]. 南京: 南京

- 中医药大学, 2021.
- Xia L. Study on antidepressant and prokinetic components of Tuidanchuanhong and its mother prescription Guanxin II in rats with craniocerebral injury *in vitro* [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.
- [40] 林书旭, 黄礼, 张丹丹, 等. 养心生脉颗粒辅助治疗扩张性心肌病并心力衰竭的临床效果观察 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 200-203.
- Lin S X, Huang L, Zhang D D, et al. Adjuvant treatment of Yangxin Shengmai Particles to dilated cardiomyopathy with heart failure [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2017, 33(3): 200-203.
- [41] 张明倩, 崔爽, 梁五林, 等. 养心生脉颗粒对冠心病伴焦虑抑郁大鼠的干预作用及机制研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(8): 806-814.
- Zhang M Q, Cui S, Liang W L, et al. Intervention effect and mechanism of Yangxin Shengmai Granule on rats with coronary heart disease with anxiety and depression [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2022, 45(8): 806-814.
- [42] 奚之骏, 许丽雯, 史秀峰, 等. 镇惊泻火颗粒对小鼠的镇静催眠及抗抑郁作用 [J]. 药学服务与研究, 2015, 15(6): 431, 458, 480.
- Xi Z J, Xu L W, Shi X F, et al. Sedative, hypnotic and antidepressant effects of Zhenjing Xiehuo Granule on mice [J]. Pharm Care Res, 2015, 15(6): 431, 458, 480.
- [43] 侯季秋, 史金玉, 安莹, 等. 双心方治疗冠心病心绞痛合并抑郁状态临床观察 [J]. 河南中医, 2019, 39(2): 224-227.
- Hou J Q, Shi J Y, An Y, et al. The clinical research into angina pectoris combined with depression treated with Shuangxin prescription [J]. Henan Tradit Chin Med, 2019, 39(2): 224-227.
- [44] 黄乐曦. 双心方治疗心肌梗死后抑郁的网络药理学及实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- Huang Y X. Network pharmacology and experimental study of Shuangxin recipe in treating depression after myocardial infarction [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [45] 陈安妮. 基于组学技术的养心氏片抗慢性不可预知应激性抑郁作用研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- Chen A N. Study on the anti-chronic unpredictable stress depression effect of Yangxinshi Tablets based on omics technology [D]. Shanghai: Naval Medical University, 2019.
- [46] 张立娟, 张进强, 贺慧, 等. 丹参抗抑郁的神经免疫机制研究探讨 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(8): 1289-1293.
- Zhang L J, Zhang J Q, He H, et al. Antidepressant effects of *Salvia* through neuroinflammatory signaling related to neurogenesis [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2017, 19(8): 1289-1293.
- [47] 唐启盛, 曲淼, 徐向青, 等. 抑郁症中医证候的相关性研究 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(12): 2131-2133.
- Tang Q S, Qu M, Xu X Q, et al. Correlation study on TCM syndromes of depression [J]. Study J Tradit Chin Med, 2005, 23(12): 2131-2133.
- [48] 王元翀, 邱喜龙, 王博瑶. 中药调控单胺类神经递质治疗抑郁症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2182-2196.
- Wang Y C, Qiu X L, Wang B Y. Research progress in treatment of depression with traditional Chinese medicine by regulating monoamine neurotransmitters [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(9): 2182-2196.
- [49] 尹一淑, 刘军莲, 王佳平, 等. 抑郁症相关发病机制研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2368-2372.
- Yin Y S, Liu J L, Wang J P, et al. Research progress in pathogenesis of depression [J]. Med Recapitul, 2022, 28(12): 2368-2372.
- [50] 吴梦迪, 刘黎明, 苏攀, 等. 从神经炎症角度论丹栀逍遥散抗抑郁作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2442-2451.
- Wu M D, Liu L M, Su P, et al. Research progress on anti-depression effect of Danzhi Xiaoyao Powder from perspective of neuroinflammation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(7): 2442-2451.

[责任编辑 刘东博]