

脑心清片对抑郁及失眠动物药效作用及机制研究

张薇¹, 程宏辉¹, 刘睿婷², 余汇¹, 李淑如¹, 郭海彪^{1*}, 邱志权^{2*}

1. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515

2. 天津天诚新药评价有限公司, 天津 300130

摘要: 目的 探究脑心清片对抑郁及失眠动物药效及作用机制。方法 采用小鼠强迫游泳实验及小鼠悬尾实验观察脑心清片(0.25、0.50、1.00、2.00 g·kg⁻¹)对应激所致小鼠抑郁模型不动时间的影响。采用大鼠嗅球切除脑损伤抑郁模型, 评价脑心清片(0.25、0.50、1.00 g·kg⁻¹)对糖水偏爱率、跳台实验逃避潜伏期的影响, ELISA 法测定血清中促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮(CORT)水平, 皮层中脑源性神经营养因子(BDNF)、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)水平, 海马中环磷酸腺苷(cAMP)水平; Western blotting 法检测海马中蛋白激酶 A(PKA)、磷酸化环腺苷效应元件结合蛋白(p-CREB)水平。采用小鼠延长戊巴比妥钠睡眠时间实验评价脑心清片(0.5、1.0、2.0 g·kg⁻¹)对入眠潜伏期及睡眠时间的影响。采用氯苯丙胺(PCPA)致大鼠失眠模型实验, ELISA 法探究脑心清片(0.25、0.50、1.00 g·kg⁻¹)对血清 ACTH 水平和大脑中 5-HT、NE、肾上腺素(E)、DA、γ-氨基丁酸(GABA)水平的影响。结果 在强迫游泳所致小鼠抑郁模型中, 脑心清片 0.25、0.50、1.00、2.00 g·kg⁻¹ 预防给予 3 d 使小鼠静止不动时间均显著减少($P < 0.05$ 、0.01、0.001); 在悬尾所致小鼠抑郁模型中, 脑心清片 0.25、0.50、1.00、2.00 g·kg⁻¹ 预防给予 3 d 对小鼠静止不动时间未见显著影响。在大鼠嗅球切除模型中, 脑心清片 0.5、1.0 g·kg⁻¹ 给药 14 d 可以提高嗅球切除大鼠的糖水偏爱率($P < 0.05$ 、0.01); 1 g·kg⁻¹ 剂量显著提高皮层中 5-HT($P < 0.05$)及海马中 cAMP、PKA 含量($P < 0.05$), 皮层中 BDNF 及海马中 pCREB 含量亦有所提高; 对血清中 ACTH、CORT, 皮层中 DA、NE 含量均无明显影响。在延长戊巴比妥钠睡眠时间实验中, 脑心清片 0.5、1.0、2.0 g·kg⁻¹ 预防给药 3 d 后, 可缩短睡眠潜伏期($P < 0.001$), 脑心清片 1、2 g·kg⁻¹ 预防给药 3 d 后, 可延长睡眠时间($P < 0.05$ 、0.01)。在 PCPA 致大鼠失眠模型实验中, 脑心清片 0.5、1.0 g·kg⁻¹ 治疗给药 7 d 后能显著降低血清中 ACTH 含量($P < 0.05$ 、0.01), 降低大脑 NE 含量($P < 0.05$ 、0.001), 脑心清片 1 g·kg⁻¹ 治疗给药 7 d 后能提高大脑中 5-HT 含量($P < 0.05$)。结论 脑心清片有明显抗抑郁及失眠作用, 抗抑郁机制可能与抗应激、提高皮层中 5-HT 含量, 激活海马中 cAMP-PKA 信号通路有关; 抗失眠机制可能与降低大鼠血清 ACTH 含量、提高大脑 5-HT 含量及降低 NE 含量有关。

关键词: 脑心清片; 抑郁; 失眠; 5-HT; cAMP-PKA; ACTH; NE

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)04-1179-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.008

Investigating pharmacological effects and mechanisms of Naoxinqing Tablets on depression and insomnia in animal models

ZHANG Wei¹, CHENG Honghui¹, LIU Ruiting², YU Hui¹, Li Shuru¹, GUO Haibiao¹, DI Zhiquan²

1. Hutchison Whampoa Guangzhou Bai Yunshan Chinese Medicine Co., Ltd., Guangzhou 510515, China

2. Tianjin Tiancheng Drug Assessment Research Co., Ltd., Tianjin 300130, China

Abstract: Objective To study effects and mechanisms of Naoxinqing Tablets on animals with insomnia or depression. **Methods** The effects of Naoxinqing Tablets (0.25, 0.50, 1.00, 2.00 g·kg⁻¹) on immobility time in mice with depression models induced by stress were observed through forced swimming test and tail suspension test in mice. The effects of Naoxinqing Tablets (0.25, 0.50, and 1.00 g·kg⁻¹) on sucrose preference rate and escape latency in the step-down test in rats with olfactory bulbectomy-induced brain injury depression models were evaluated. The levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and corticosterone (CORT) in

收稿日期: 2025-08-25

基金项目: 广州市科学技术协会青年科技人才托举工程项目(QT-2025-029)

作者简介: 张薇, 女, 博士研究生, 高级工程师, 研究方向为中药药理学、中药药效物质基础及中药质量控制。E-mail: 751305770@qq.com

*通信作者: 郭海彪, 男, 博士研究生, 高级工程师, 主要从事中成药大品种二次开发研究。E-mail: 466612213@qq.com

邱志权, 男, 副研究员, 研究方向为药物非临床药理毒理学。E-mail: dizq@tjpr.com

serum, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE), and dopamine (DA) in cortex, and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in hippocampus were determined by ELISA. The levels of protein kinase A (PKA) and phosphorylated cAMP response element binding protein (p-CREB) in hippocampus were detected by Western blotting. The effects of Naoxingqing Tablets (0.5, 1.0, and 2.0 g·kg⁻¹) on sleep latency and sleep time were evaluated by pentobarbital sodium-induced prolonged sleep test in mice. The effects of Naoxingqing Tablets (0.25, 0.50, and 1.00 g·kg⁻¹) on the levels of ACTH in serum and 5-HT, NE, epinephrine (E), DA, and γ -aminobutyric acid (GABA) in brain were investigated by ELISA in rats with insomnia models induced by p-chlorophenylalanine (PCPA). **Results** In the mice depression model induced by the forced swimming test, pretreatment with Naoxingqing tablets at doses of 0.25, 0.50, 1.00, and 2.00 g·kg⁻¹ for three days significantly reduced immobility time ($P < 0.05$, 0.01, and 0.001) and ameliorated depressive-like behaviors. In the mice model of depression induced by the tail suspension test, pretreatment with Naoxingqing tablets at doses of 0.25, 0.50, 1.00, and 2.00 g·kg⁻¹ for three days did not significantly alter the immobility time of the mice. In the rat model of depression induced by olfactory bulbectomy, administration of Naoxingqing Tablets at doses of 0.5, and 1.0 g·kg⁻¹ for 14 days significantly elevated sucrose preference ($P < 0.05$, and 0.01) and administration of Naoxingqing Tablets at doses of 1 g·kg⁻¹ for 14 days significantly increased 5-HT levels in the cortex ($P < 0.05$), as well as cAMP and PKA levels in the hippocampus ($P < 0.05$). An increase was also observed in the levels of BDNF and hippocampal pCREB. However, no significant effects were observed on serum ACTH and CORT levels, cortical DA, and NE. In the prolonged pentobarbital-induced sleep test, pretreatment with Naoxingqing Tablets at doses of 0.5, 1.0, and 2.0 g·kg⁻¹ for three days decreased sleep latency ($P < 0.001$) and Naoxingqing Tablets at doses of 1, and 2 g·kg⁻¹ for three days extended sleep duration ($P < 0.05$, and 0.01). In the PCPA-induced rat insomnia model, treatment with Naoxingqing Tablets at doses of 0.5, and 1.0 g·kg⁻¹ for seven days significantly lowered serum ACTH levels ($P < 0.05$, and 0.01), reduced brain NE levels ($P < 0.05$, and 0.001) and treatment with Naoxingqing tablets at doses of 1 g·kg⁻¹ for seven days significantly increased brain 5-HT content ($P < 0.05$). **Conclusion** Naoxingqing Tablets have significant antidepressant and anti-insomnia effects. The antidepressant mechanism may be related to stress resistance, increased 5-HT content in the cortex, and activation of the cAMP-PKA signaling pathway in the hippocampus. The anti-insomnia mechanism may be related to decreased ACTH content in rat serum, increased brain 5-HT content, and decreased NE content.

Key words: Naoxingqing Tablets; depression; insomnia; 5-HT; cAMP-PKA; ACTH; NE

抑郁症是一种慢性、持续性发作的精神类疾病,以显著而持久的心境或情绪低落为主要临床特点,常伴有失眠、焦虑、思维迟缓、注意力和记忆力下降等症[1-3]。据《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》显示,我国抑郁症患病率为2.1%[4]。失眠作为一种高发的睡眠障碍,核心症状涵盖入睡困难、睡眠片段化(难以维持)或早醒,并伴随显著的日间功能损害。在当代社会快节奏与高压环境的驱动下,失眠患病率呈现持续攀升趋势,对个体的生活质量构成了严重威胁。根据《2023中国健康睡眠白皮书》的数据,我国有超过60%的人遭受睡眠障碍的困扰[5-7]。调查结果显示,大约85%的抑郁症患者存在失眠问题。失眠症状会加剧抑郁情绪的严重程度,抑郁状态的持续又会进一步恶化睡眠质量,二者相互影响,形成恶性循环,从而对疾病的治疗产生极为不利的影响[8]。当前迫切需要开展防治抑郁及失眠研究,为临床防治提供循证依据。

脑心清片以柿叶提取物加药用辅料制成,具有活血化瘀、通络的功效;用于脉络瘀阻,眩晕头痛,肢体麻木,胸痹心痛,胸中憋闷,心悸气短;临床

上多用于冠心病、动脉硬化等心脑血管疾病的治疗,疗效确切[9]。现代药理学研究发现,脑心清片具有多方面的显著药理作用,包括抗氧化、抗炎、抗凋亡等功效,还能有效改善血液流变学和血流动力学、抑制血小板聚集及血栓形成,同时具有降压的作用[10],这些作用使其在治疗由心肌缺血和脑缺血引发的心脑血管疾病方面表现出良好的疗效。文献报道金丝桃苷、槲皮素、异槲皮素等脑心清片含有的黄酮苷元和苷类化合物均具备抗抑郁活性[11-12]。在对老年H型高血压患者的临床治疗观察中,脑心清片被发现能够显著改善眩晕、头痛以及失眠等症状[12]。然而,脑心清片对抑郁及失眠药效作用及机制尚不明确。本研究将从整体动物水平探究脑心清片抗抑郁及失眠药效作用及机制。

1 材料

1.1 实验动物

120只C57BL/6小鼠,雌雄各半,体质量18~20g;60只ICR小鼠,雌雄各半,体质量(20±2)g;120只SD大鼠,雄性,体质量220~240g,购于斯贝福(北京)生物技术有限公司,动物生产

许可证号 SCXK(京)2019-0010。饲养在天津天诚新药评价有限公司动物实验楼(屏障环境),动物使用许可证号 SYXK(津)2016-0009,温度、湿度、换气次数由中央系统自动控制,温度维持在 20~26 °C,相对湿度维持在 40%~70%,通风次数为不少于 15 次·h⁻¹全新风,光照为 12 h 明、12 h 暗,期间自由摄食、饮水。动物实验经机构动物伦理委员会(IACUC)批准(2020050702、2020052703、2020060201、2020081903)。

1.2 药品及主要试剂

脑心清片,广州白云山和记黄埔中药有限公司,批号 20200306,每片 0.41 g;盐酸氟西汀分散片,法国 PATHEON FRANCE,每片 20 mg,批号 9503A;阿普唑仑片,天方药业有限公司产品,每片 0.4 mg,批号 191209177。

大鼠皮质酮(CORT)ELISA kit(批号 X08014673)、大鼠促肾上腺皮质激素(ACTH)ELISA kit(批号 C0146050112)、大鼠 5-羟色胺(5-HT)ELISA kit(批号 C0146070114)、大鼠脑源性神经营养因子(BDNF)ELISA kit(批号 X09014674)、大鼠去甲肾上腺素(NE)ELISA kit(批号 Z09015789)、大鼠多巴胺(DA)ELISA kit(批号 X17014676)购自武汉华美生物工程有限公司;Mouse/Rat 环磷酸腺苷(cAMP,批号 P247526)购自 RD SYSTEMS;γ-氨基丁酸(GABA)含量试剂盒(批号 G20210127K)购自上海酶联生物科技有限公司;对氯苯丙氨酸(PCPA,批号 SHBL0057)购自 SIGMA-ALDRICH;高效 RIPA 裂解液(批号 20201027)、蛋白酶磷酸酶抑制剂(批号 20200917)、牛血清白蛋白(批号 8081057)购自北京索莱宝科技有限公司;Anti-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)(phospho S133)(批号 GR3231215-2)、Anti-PKA R2/PKR2 (phospho S99)(批号 GR3234768-7)购自 Abcam 公司;Tubulin β Ab(批号 43p2910)、GAPDH(批号 62u0922)购自 Affinity 公司;HRP 标记山羊抗兔 IgG H&L(批号 UA1911U04)购自 ANOLA 公司。

1.3 主要仪器

VMR 台式小动物麻醉机,美国 MatrX 公司;TDZ5-WS 型医用低速离心机,长沙湘仪离心机仪器有限公司;RT6100 酶标仪,雷杜公司;SCIENTZ-IIID 超声波细胞粉碎机,新芝生物科技股份有限公司;AP-01D 真空泵,天津奥特赛恩斯仪器有限公

司;FE1146 凝胶成像系统,美国 protein simple 公司;JZZ98-CM 动物自主活动检测仪,中国医学科学院药物研究所;电泳槽,BIO-RAD 公司;DYCZ-40F 转印电泳仪,北京六一生物科技有限公司。

2 方法

2.1 对应激所致小鼠抑郁模型的影响

2.1.1 小鼠强迫游泳实验 C57BL/6J 小鼠,18~20 g,雌雄各半,随机分为对照组、氟西汀(阳性药,12 mg·kg⁻¹,临床等效剂量)组、脑心清片 4 个剂量(0.25、0.50、1.00、2.00 g·kg⁻¹)组,每组 10 只。小鼠连续 ig 给药 3 d,每天 1 次,给药体积 20 mL·kg⁻¹,对照组给予等体积 0.5% CMC-Na。末次给药 1 h 后放入水缸中观察 6 min,记录后 4 min 内不动时间,计算抑郁改善率。

抑郁改善率=(对照组静止不动时间-给药组静止不动时间)/对照组静止不动时间

2.1.2 小鼠悬尾实验 C57BL/6J 小鼠分组及给药同“2.1.1”项,末次给药 1 h 后将尾部固定在同一水平悬空柜上,观察 6 min,记录后 4 min 不动时间。

2.2 对脑损伤大鼠抑郁模型的影响

2.2.1 模型制备及分组给药 雄性 SD 大鼠,220~240 g,根据文献报道^[14-15]方法用 3%戊巴比妥钠(60 mg·kg⁻¹) ip 麻醉,在两耳连线中点处将皮肤切开,暴露颅骨,在距前凶前 8 mm,与正中缝两侧旁 2 mm 的交点处,分别用电动磨钻将颅骨钻 2 个直径 2 mm 的小孔,用探针搅动破坏嗅球后,再用真空泵将破坏的嗅球组织吸出。将吸收性明胶海绵填入小孔止血。假手术组大鼠采用相同的手术方法,但在手术定位点上钻孔后不损伤嗅球。

嗅球捣毁吸出 14 d 后,将与假手术组均值相比糖水偏爱率下降 20%以上的大鼠视为造模成功大鼠,并分为模型组、氟西汀(6 mg·kg⁻¹,临床等效剂量)组、脑心清片 3 个剂量(0.25、0.50、1.00 g·kg⁻¹)组,每组 10 只,另设 10 只假手术组。假手术组和模型组给予等体积 0.5% CMC-Na,连续 ig 给药 14 d,每天 1 次,给药体积 10 mL·kg⁻¹。

2.2.2 糖水偏爱实验 各组大鼠先进行蔗糖饮水训练:禁食 48 h,前 24 h 只给予 1%蔗糖水;后 24 h 同时给予 2 瓶不同的水,一瓶为 1%蔗糖水、一瓶为自来水。训练结束后,禁水 24 h,然后让大鼠自由饮用 2 瓶不同的水,测定 1 h 的饮水量,计算蔗糖水偏爱率(训练阶段和检测阶段需要将大鼠

单笼饲养)。

糖水偏爱率 = 蔗糖水饮用量 / (蔗糖水饮用量 + 自来水饮用量)

2.2.3 跳台实验 跳台实验属一次性刺激回避反应实验。跳台法的实验装置为一长方形反射箱,底部铺以间距为 5 mm 的铜栅,可通适当的电流。小箱内有一个高和直径均为 4.5 cm 的小平台。实验时,首先将大鼠放在铜栅上,当铜栅通电时,跳在铜栅上的大鼠受到电击,其正常反应是躲避电击跳上平台,大鼠有可能再次或多次跳下平台受到电击,受到电击时又会迅速跳回平台。如此训练 5 min, 24 h 后重新测验,此次测验时,首先将鼠放在跳台上,记录第一次跳下的时间(潜伏期)来反映记忆保持情况。

2.2.4 ELISA 法测定血清中 ACTH、CORT 含量 实验结束后,腹主动脉采血,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 后取血清,ELISA 法测定血清中 ACTH、CORT 含量。

2.2.5 ELISA 法测定皮层中神经递质及因子含量 实验结束后,断头取大脑皮层,用 0.9%氯化钠溶液制备 10%匀浆液,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 后取上清液,ELISA 法测定皮层中 BDNF、5-HT、NE、DA 含量。

2.2.6 测定海马中 cAMP、PKA、p-CREB 含量 实验结束后取脑,左侧海马用 0.9%氯化钠溶液制备 10%匀浆液,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 后取上清液,ELISA 法测定 cAMP 的含量。

前 5 只大鼠右侧海马,称质量后在冰上加入蛋白裂解液,用匀浆器破碎 90 s,冰上继续裂解 30 min,12 000 × g、4 °C 离心 15 min,吸取上清置于 -80 °C 保存。根据目标蛋白的相对分子质量,配制 10%的分离胶和 5%的积层胶,进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳。电转仪恒压 100 V,室温转移 90 min,转印后的硝酸纤维素膜用 5% BSA 封闭液室温封闭 1.5 h;用 TBST 稀释一抗 (PKAR2/PKR2 1 : 1 000, CREB 1 : 5 000; Tubulin 1 : 10 000; GAPDH 1 : 10 000),4 °C 孵育过夜;一抗杂交后的膜在 TBST 中漂洗 3 次,每次室温轻摇 10 min;加入 TBST 稀释的相应辣根酶标记二抗(稀释度均为 1 : 10 000),室温轻摇 1 h;二抗杂交后的膜在 TBST 中漂洗 3 次,TBST 中漂洗 3 次,每次室温轻摇 10 min;采用 protein simple 凝胶成像仪显影,Image J 测量相应抗体与内参的灰度比值表示蛋白的相对表达量。

2.3 对失眠的作用

2.3.1 延长戊巴比妥钠睡眠时间实验 ICR 小鼠,20~22 g,雌雄各半,随机分为对照组、阿普唑仑(阳性对照,0.1 mg·kg⁻¹,临床等效剂量)组、脑心清片 4 个剂量(0.25、0.50、1.00、2.00 g·kg⁻¹)组,每组 10 只。ICR 小鼠连续 ig 给药 3 d,每天 1 次,给药体积 20 mL·kg⁻¹,对照组给予等体积 0.5% CMC-Na。末次给药 1 h 后 ip 戊巴比妥钠 45 mg·kg⁻¹,注射体积 0.018 mL·g⁻¹,睡眠以翻正反射消失为指标,观察睡眠潜伏期和睡眠时间,探索药物有效剂量,计算入睡时间缩短百分率及睡眠时间延长百分率。

入睡时间缩短百分率 = (对照组入睡时间 - 给药组入睡时间) / 对照组入睡时间

睡眠时间延长百分率 = (给药组睡眠时间 - 对照组睡眠时间) / 对照组睡眠时间

2.3.2 PCPA 致大鼠失眠模型实验

(1) 模型制备及分组给药: PCPA 是一种 5-HT 合成抑制剂,能够抑制大鼠大脑 5-HT 合成导致睡眠昼夜节律消失。SD 大鼠 ip PCPA 400 mg·kg⁻¹,连续 3 d,每天 1 次。末次注射 24 h 后,出现昼夜节律消失,完全失眠状态,视为造模成功^[16-17]。

挑选 50 只造模成功的 SD 大鼠,分为模型组、阿普唑仑(阳性对照,0.05 mg·kg⁻¹,临床等效剂量)组、脑心清片 3 个剂量(0.25、0.50、1.00 g·kg⁻¹)组,每组 10 只,另设 10 只对照组。大鼠连续 ig 给药 7 d,每天 1 次,给药体积 10 mL·kg⁻¹,对照组和模型组给予等体积 0.5% CMC-Na。

(2) ELISA 法测定血清中 ACTH 含量: 末次给药 2 h 后,腹主动脉采血,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 后取血清,ELISA 法测定血清中 ACTH 含量。

(3) ELISA 法测定大脑中神经递质含量: 末次给药 2 h 后,断头取大脑,用 0.9%氯化钠溶液制备 10%匀浆液,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 后取上清液,ELISA 法检测大脑中枢神经递质 5-HT、NE、肾上腺素(E)、DA、GABA 的含量。

2.4 数据处理

所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组之间的比较用 One-Way ANOVA 进行分析,方差齐性用 LSD 检验,方差不齐用 Dunnett's T3 检验。

3 结果

3.1 对应激所致小鼠抑郁模型的影响

3.1.1 小鼠强迫游泳实验 在强迫游泳所致小鼠

抑郁模型中,与对照组相比,各给药组小鼠静止不动时间均显著减少 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001),脑心清片 0.25、0.50、1.00、2.00 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 预防给予 3 d 抑郁改善率分别为 38.1%、56.1%、61.0%、61.1%,氟西汀改善率为 42.0%,提示抑郁症状得到改善。结果见表 1。

表 1 脑心清片对强迫游泳所致小鼠抑郁模型的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effect of Naoxinqing Tablet on mice with depression induced by forced swimming test ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ ($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	静止不动时间/s	抑郁改善率/%
对照	—	77.9 ± 29.6	—
氟西汀	0.012	45.2 ± 27.9*	42.0
脑心清片	0.25	48.2 ± 32.0*	38.1
	0.50	34.2 ± 24.7**	56.1
	1.00	30.4 ± 34.9***	61.0
	2.00	30.3 ± 18.9***	61.1

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group.

3.1.2 小鼠悬尾实验 在悬尾所致小鼠抑郁模型中,与对照组比较,脑心清片各剂量组预防给予 3 d 对小鼠静止不动时间无明显影响,氟西汀组小鼠静止不动时间显著减少 ($P < 0.001$)。结果见表 2。

表 2 脑心清片对悬尾所致小鼠抑郁模型的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of Naoxinqing Tablet on mice with depression induced by tail suspension test ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	静止不动时间/s
对照	—	110.3 ± 13.6
氟西汀	0.012	39.4 ± 26.5***
脑心清片	0.25	108.1 ± 25.8
	0.50	112.3 ± 29.5
	1.00	113.3 ± 15.9
	2.00	114.5 ± 33.9

与模型组比较: *** $P < 0.001$ 。

*** $P < 0.001$ vs model group.

3.2 对脑损伤大鼠抑郁模型的影响

3.2.1 对糖水偏爱实验的影响 如表 3 所示,嗅球切除模型组大鼠的糖水偏爱率明显降低,与假手术组比较有显著性差异 ($P < 0.001$)。脑心清片 0.50、1.00 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组给药 14 d 可以提高嗅球切除大鼠的糖水偏爱率,与模型组比较有显著性差异 ($P < 0.05$ 、 0.01),氟西汀给药 14 d 亦能提高糖水偏爱率 ($P < 0.01$)。

表 3 脑心清片对嗅球切除大鼠抑郁模型糖水偏爱率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Effect of Naoxinqing Tablet on sucrose preference of rats with olfactory bulbectomy-induced depression ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	糖水偏爱率/%
假手术	—	89.6 ± 7.1
模型	—	75.7 ± 7.8###
氟西汀	0.006	85.7 ± 6.8**
脑心清片	0.25	80.7 ± 7.3
	0.50	83.2 ± 7.2*
	1.00	84.8 ± 4.0**

与假手术组比较: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

$P < 0.001$ vs sham operation group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

3.2.2 对跳台实验的影响 嗅球切除模型组大鼠的逃避潜伏期有明显缩短趋势,表明嗅球切除后大鼠的逃避反应能力降低。脑心清片 0.25、0.50、1.00 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组给药 14 d 有提高嗅球切除大鼠的逃避反应能力趋势,因为大鼠个体差异较大,未见统计学差异。氟西汀给药 14 d 亦有提高大鼠逃避反应能力趋势。结果见表 4。

表 4 脑心清片对嗅球切除大鼠抑郁模型逃避潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 4 Effect of Naoxinqing Tablet on escape latency of rats with olfactory bulbectomy-induced depression ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	逃避潜伏期/s
假手术	—	132.0 ± 77.5
模型	—	83.2 ± 83.9
氟西汀	0.006	132.2 ± 61.4
脑心清片	0.25	117.2 ± 82.3
	0.50	126.5 ± 71.9
	1.00	131.7 ± 65.7

3.2.3 对血清中 ACTH、CORT 的影响 与假手术组比较,嗅球切除模型组大鼠血清中 ACTH、CORT 水平明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01),表明大鼠应激反应提高,糖皮质激素水平升高,长期造成神经元损伤,糖皮质激素受体受损和密度下降,使下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴抑制,出现亢进^[18]。与模型组比较,脑心清片 0.25、0.50、1.00 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药 14 d 对血清中 ACTH、CORT 未见明显影响 ($P > 0.05$)。氟西汀给药 14 d 能明显降低血清中 ACTH 含量 ($P < 0.001$)。结果见表 5。

表 5 脑心清片对嗅球切除大鼠抑郁模型血清中 ACTH、CORT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 5 Effect of Naoxinqing Tablet on ACTH and CORT levels in serum of rats with olfactory bulbectomy-induced depression ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	ACTH/ (pg·mL ⁻¹)	CORT/ (pg·mL ⁻¹)
假手术	—	11.6±2.3	804.5±265.0
模型	—	15.3±2.9 ^{##}	1 075.2±239.4 [#]
氟西汀	0.006	8.9±2.3 ^{***}	856.5±277.3
脑心清片	0.25	14.1±3.3	984.7±270.4
	0.50	14.0±2.7	931.5±269.2
	1.00	13.5±2.6	902.7±254.1

与假手术组比较: [#]*P*<0.05 ^{##}*P*<0.01; 与模型组比较: ^{***}*P*<0.001。

[#]*P*<0.05 ^{##}*P*<0.01 vs sham operation group; ^{***}*P*<0.001 vs model group.

表 6 脑心清片对嗅球切除大鼠抑郁模型皮层中神经递质及因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 6 Effect of Naoxinqing Tablet on neurotransmitters and factors in cerebral cortex of rats with olfactory bulbectomy-induced depression ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	5-HT/(ng·mL ⁻¹)	DA/(pg·mL ⁻¹)	NE/(pg·mL ⁻¹)	BDNF/(ng·mL ⁻¹)
假手术	—	1.35±0.38	1.85±0.4	2.31±0.14	9.89±1.50
模型	—	0.74±0.24 ^{###}	1.62±0.25	2.22±0.07	8.50±1.36 [#]
氟西汀	0.006	1.13±0.32 ^{**}	1.81±0.29	2.24±0.07	9.80±1.75
脑心清片	0.25	0.89±0.19	1.74±0.23	2.22±0.08	9.10±1.10
	0.50	0.92±0.24	1.76±0.2	2.26±0.09	9.57±1.00
	1.00	1.04±0.35 [*]	1.78±0.39	2.26±0.09	8.96±1.65

与假手术组比较: [#]*P*<0.05 ^{###}*P*<0.001; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01。

[#]*P*<0.05 ^{###}*P*<0.001 vs sham operation group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 vs model group.

降低 (*P*<0.05、0.001), pCREB 含量亦呈现下降趋势。与模型组比较, 脑心清片 0.25、0.50、1.00 g·kg⁻¹ 给药 14 d 能不同程度提高 cAMP、PKA 含量, 其中 1.00 g·kg⁻¹ 组差异显著 (*P*<0.05), pCREB 含量也有所升高, 显示抗抑郁机制可能与激活 cAMP-PKA 信号通路有关。结果见表 7、8 和图 1。

3.3 对失眠的作用

3.3.1 延长戊巴比妥钠睡眠时间实验 与模型组相比, 脑心清片 0.5、1.0、2.0 g·kg⁻¹ 预防给药 3 d 可缩短睡眠潜伏期 (*P*<0.001), 缩短百分率分别为 33.0%、37.0%、39.0%; 脑心清片 1、2 g·kg⁻¹ 组睡眠时间显著延长 (*P*<0.05、0.01), 延长百分率分别为 76.5%、89.8%; 阿普唑仑片给药后作用明显, 潜伏期显著缩短 (*P*<0.001), 缩短百分率为 61.1%, 睡眠时间显著延长 (*P*<0.001), 延长百分率 177.3%。结果见表 9。

3.2.4 对皮层中神经递质及因子的影响 与假手术组比较, 嗅球切除模型组大鼠皮层中兴奋性神经递质 5-HT 及 BDNF 含量明显降低 (*P*<0.05、0.001), 表明动物出现抑郁状态。与模型组比较, 脑心清片 1 g·kg⁻¹ 给药 14 d 能提高皮层中 5-HT 含量 (*P*<0.05), BDNF 含量亦有所上升, 对 DA、NE 作用不明显, 氟西汀给药 14 d 亦能明显提高皮层中 5-HT 含量 (*P*<0.01)。结果见表 6。

3.2.5 对海马中 cAMP、PKA 及 pCREB 的影响 cAMP-PKA-CREB 信号通路与免疫反应、神经递质的传递、激素调节均密切相关。cAMP 可能通过激活 PKA 系统从而实现对细胞的调节, PKA 能激活 CREB 磷酸化及蛋白合成。抑郁症大鼠明显抑制 cAMP-PKA-CREB 信号通路^[19]。与假手术组比较, 嗅球切除模型组大鼠海马中 cAMP、PKA 含量明显

表 7 脑心清片对嗅球切除大鼠抑郁模型皮层中 cAMP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 7 Effect of Naoxinqing Tablet on cAMP level in cerebral cortex of rats with olfactory bulbectomy-induced depression ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	cAMP/(pmol·mL ⁻¹)
假手术	—	102.8±17.1
模型	—	74.8±16.4 ^{###}
氟西汀	0.006	99.2±26.0 ^{**}
脑心清片	0.25	76.6±14.5
	0.50	85.9±25.2
	1.00	95.6±13.7 [*]

与假手术组比较: ^{###}*P*<0.001; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01。

^{###}*P*<0.001 vs sham operation group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 vs model group.

表 8 脑心清片对嗅球切除大鼠抑郁模型海马中 PKA 及 pCREB 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 8 Effect of Naoxinqing Tablet on PKA and pCREB in hippocampus of rats with olfactory bulbectomy-induced depression ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	PKA/ GAPDH	pCREB/ Tubulin β
假手术	—	1.16±0.62	0.39±0.12
模型	—	0.49±0.21 [#]	0.25±0.14
氟西汀	0.006	1.37±0.86	0.25±0.20
脑心清片	0.25	1.08±0.84	0.31±0.21
	0.50	1.53±1.19	0.37±0.15
	1.00	2.11±1.42 [*]	0.35±0.18

与假手术组比较: [#]*P*<0.05; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05。

[#]*P*<0.05 vs sham operation group; ^{*}*P*<0.05 vs model group.

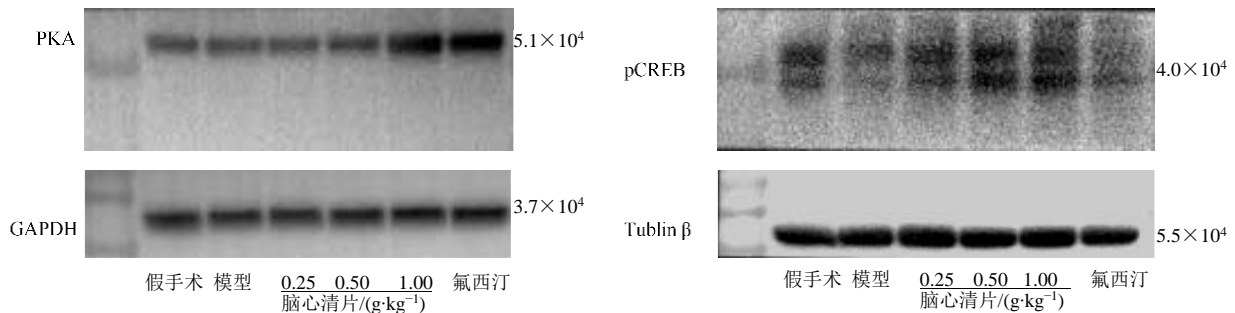


图 1 脑心清片对嗅球切除大鼠抑郁模型海马中 PKA、pCREB 蛋白表达的影响

Fig. 1 Effect of Naoxinqing Tablet on PKA and pCREB protein expression in hippocampus of rats with olfactory bulbectomy-induced depression

表 9 脑心清片对阈剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 9 Effect of Naoxinqing tablet on sleep of mice induced by a threshold dose of pentobarbital sodium ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	入眠潜伏期/min	缩短百分率/%	睡眠时间/min	延长百分率/%
对照	—	6.94±2.02	—	34.4±13.8	—
阿普唑仑片	0.000 1	2.70±0.90 ^{***}	61.1	95.4±28.7 ^{***}	177.3
脑心清片	0.25	6.28±1.62	9.5	44.9±29.0	30.5
	0.50	4.65±1.07 ^{***}	33.0	50.5±18.9	46.8
	1.00	4.37±1.44 ^{***}	37.0	60.7±23.4 [*]	76.5
	2.00	4.23±1.10 ^{***}	39.0	65.3±28.4 ^{**}	89.8

与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001。

^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001 vs model group.

模型组比较, 脑心清片 1 g·kg⁻¹ 给药 7 d 能使大脑中 5-HT 含量升高 (*P*<0.05), NE 含量降低 (*P*<0.001); 阳性对照阿普唑仑亦使大鼠大脑中 5-HT 含量升高 (*P*<0.05), NE 含量降低 (*P*<0.001)。结果见表 11。

4 讨论

精神障碍构成全球重大公共卫生负担, 其中抑

3.3.2 对 PCPA 致大鼠失眠模型实验

(1) PCPA 致失眠大鼠血清中 ACTH 水平: 与对照组比较, PCPA 致失眠模型组大鼠血清中 ACTH 含量明显升高 (*P*<0.01), 表明大鼠应激反应提高, 糖皮质激素水平升高, 长期造成神经元损伤, 糖皮质激素受体受损和密度下降, 使 HPA 轴抑制, 出现亢进^[18]。与模型组比较, 脑心清片 0.25、0.50、1.00 g·kg⁻¹ 治疗给药 7 d 能使血清中 ACTH 含量分别降低 16.8%、24.2% (*P*<0.05)、29.9% (*P*<0.01); 阳性对照阿普唑仑亦使 ACTH 的含量降低了 31.1% (*P*<0.01)。结果见表 10。

(2) 对大脑中神经递质的影响: 与对照组比较, PCPA 致失眠模型组大鼠大脑中 5-HT 含量明显降低 (*P*<0.05), NE 含量明显升高 (*P*<0.001)。与

郁症与失眠障碍尤为高发。世界卫生组织数据显示, 全球抑郁症患者超 3.5 亿人, 失眠障碍患病率达 10%~15%^[20]。严彩英等^[21]报道, 脑心清片用于治疗老年抑郁症患者, 在治疗 2 周后临床总有效率、汉密尔顿抑郁量表评分和焦虑/躯体因子评分优于单纯服用文拉法辛的对照组, 且联合给药组的起效速度更快。汪瑾宇等^[22]报道, 脑心清片治疗血管性

表 10 脑心清片对 PCPA 致失眠大鼠血清中 ACTH 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 10 Effect of Naoxinqing Tablet on ACTH level in serum of rats with PCPA-induced insomnia ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	ACTH/ (pg·mL ⁻¹)	降低百分比/%
对照	—	6.75 ± 1.89	—
模型	—	9.89 ± 2.42 ^{##}	—
阿普唑仑	0.000 05	6.81 ± 2.94 ^{**}	31.1
脑心清片	0.25	8.23 ± 1.86	16.8
	0.50	7.50 ± 2.26 [*]	24.2
	1.00	6.93 ± 1.91 ^{**}	29.9

与假手术组比较: ^{##}*P*<0.01; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01。
^{##}*P*<0.01 vs sham operation group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 vs model group.

表 11 脑心清片对 PCPA 致失眠大鼠大脑中神经递质的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 11 Effect of Naoxinqing Tablet on neurotransmitters in brains of rats with PCPA-induced insomnia ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	5-HT/(ng·mL ⁻¹)	DA/(pg·mL ⁻¹)	NE/(pg·mL ⁻¹)	E/(pg·mL ⁻¹)	GABA/(μg·mL ⁻¹)
对照	—	7.16 ± 3.22	1.28 ± 0.34	5.35 ± 1.41	7.43 ± 3.29	11.0 ± 2.1
模型	—	4.22 ± 1.28 [#]	1.98 ± 0.25 ^{###}	16.40 ± 5.83 ^{###}	13.80 ± 5.46 ^{##}	10.0 ± 2.0
阿普唑仑	0.000 05	6.29 ± 2.11 [*]	1.36 ± 0.19 ^{***}	6.79 ± 2.93 ^{***}	9.49 ± 3.70	12.8 ± 2.1 [*]
脑心清片	0.25	4.48 ± 1.62	1.98 ± 0.41	15.60 ± 4.46	13.00 ± 7.51	11.2 ± 1.5
	0.50	4.46 ± 1.37	1.81 ± 0.39	12.50 ± 2.10 [*]	12.80 ± 5.03	11.4 ± 2.9
	1.00	5.83 ± 2.09 [*]	1.71 ± 0.34	7.47 ± 2.27 ^{***}	12.00 ± 3.74	12.8 ± 2.9 [*]

与假手术组比较: [#]*P*<0.05 ^{##}*P*<0.01 ^{###}*P*<0.001; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01。
[#]*P*<0.05 ^{##}*P*<0.01 ^{###}*P*<0.001 vs sham operation group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 vs model group.

心清片对急性应激引起的小鼠抑郁样行为有明显的改善作用。强迫游泳实验与悬尾实验虽均为“行为绝望”模型,用于抗抑郁药物初步筛选,但二者在应激类型、神经机制及行为表现等方面存在显著差异,常导致对同一药物的反应不一致。多项研究表明,强迫游泳实验与悬尾实验在不同种类抗抑郁药物的质反应与同一药物的量反应均不同,例如悬尾实验对 γ -氨基丁酸 B 受体拮抗剂不敏感^[24-26]。本研究结果显示,脑心清片对不同的应激行为通路具有特异性作用,提示其影响抑郁样绝望行为的生物学机制可能存在差异。嗅球切除诱导的大鼠模型应用于抑郁症的研究已有 40 余年的历史,是较早应用于抗抑郁药效学评价的动物模型,大鼠嗅球切除模型在新奇环境中表现出学习记忆能力降低、高活性等行为学特征^[27]。本研究采用大鼠嗅球切除脑损伤抑郁模型,评价脑心清片的抗抑郁作用及机制。已有研究表明,突触间隙内单胺类神经递质(如 5-HT、NE 和 DA)的缺乏是抑郁症的重要病理生理

抑郁 8 周,汉密尔顿量表评分降低更为显著。以上结果表明,脑心清片具有治疗抑郁症的潜在临床价值。然而以上研究并未直接证明脑心清片对抑郁症的药效作用。此外,本课题组前期临床研究发现脑心清片对脑卒中患者失眠多梦具有潜在的效果。因此,本研究开展脑心清片对抑郁及失眠动物药效作用及机制系统研究。

本研究通过急性应激小鼠模型和大鼠嗅球切除脑损伤抑郁模型探究脑心清片的抗抑郁药理作用。小鼠悬尾和强迫游泳评价模型是模拟人类行为绝望的应激动物模型,因其具有简便、快速、易操作等优点,是目前用于快速筛选药物抗抑郁活性的评价手段^[23]。脑心清片预防给药明显地减少强迫游泳所致小鼠抑郁模型中小鼠静止不动时间,表明脑

变化^[28]。cAMP/PKA 是参与神经干细胞分化、神经发生以及学习记忆过程的关键细胞内信号通路之一,该通路的功能失调与抑郁症的病理变化密切相关^[29-30]。本研究表明脑心清片可以提高嗅球切除大鼠的糖水偏爱率,不同程度提高皮层中 5-HT、BDNF 及海马中 cAMP、PKA、pCREB 含量。对血清中 ACTH、CORT,皮层中 DA、NE 含量均无明显影响,进一步证明脑心清片具有明显的抗抑郁作用,其机制可能与抗应激、提高皮层中 5-HT 含量,激活海马中 cAMP-PKA 信号通路有关。

戊巴比妥钠诱导的睡眠实验是用于评估药物的镇静/催眠活性的一种经典的药理学方法^[31]。PCPA 诱导的失眠动物模型是研究失眠潜在机制的广泛使用的方法^[32-33]。为了提供科学依据支持脑心清片改善失眠的潜力,本研究通过戊巴比妥钠诱导的睡眠实验及 PCPA 诱导的失眠动物模型对脑心清片的失眠动物药效作用及机制进行了系统评估。实验结果表明,在戊巴比妥钠延长睡眠时间实验中,

脑心清片可剂量相关性地缩短睡眠潜伏期并延长睡眠持续时间。近年来研究表明, 5-HT 与 NE 是调控睡眠与觉醒状态的关键神经递质。脑中富含 NE 神经元的蓝斑核和富含 5-HT 能神经元的中缝核, 作为与睡眠生成及维持密切相关的神经中枢, 发挥重要作用。研究显示, 在脑内 NE 水平不变或升高的情况下, 降低 5-HT 水平可导致失眠; 而在 5-HT 水平正常或增高时, 降低 NE 水平则会引发嗜睡^[34-35]。研究表明, ACTH 能够增强大脑皮质的兴奋性, 是睡眠-觉醒调节机制中的一个关键因子。在机体处于应激状态(如睡眠剥夺)时, ACTH 水平相应上升, 进而导致 HPA 轴功能亢进^[36-37]。本实验结果表明, 在 PCPA 诱导的大鼠失眠模型中, 脑心清片能够降低血清 ACTH 水平, 同时提高大脑中 5-HT 含量并降低 NE 含量。表明脑心清片具有显著的抗失眠作用, 机制可能与降低大鼠血清中 ACTH 含量, 提高大脑中 5-HT 含量, 降低 NE 含量有关。

脑心清片能显著减少强迫游泳所致抑郁小鼠的静止不动时间, 提高嗅球切除抑郁大鼠的糖水偏爱率, 显示有明显的抗抑郁作用, 机制可能与抗应激、提高皮层中 5-HT 含量, 激活海马中 cAMP-PKA 信号通路有关。脑心清片能剂量相关性地缩短戊巴比妥钠致小鼠睡眠潜伏期, 延长睡眠时间, 显示有明显抗失眠作用。PCPA 致失眠模型结果显示, 机制可能与降低大鼠血清中 ACTH 含量, 提高大脑中 5-HT 含量, 降低 NE 含量有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Smith K. Mental health: A world of depression [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.
- [2] Zhao W D, E C J, Jie Z, et al. Effects of Xiaoyao San on exercise capacity and liver mitochondrial metabolomics in rat depression model [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(1): 132-142.
- [3] 陈伟康, 令狐婷, 任燕. 中药治疗抑郁症作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4090-4102.
Chen W K, Linghu T, Ren Y. Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of depression [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(11): 4090-4102.
- [4] 国务院新闻办公室. 中国居民营养与慢性病状况报告 [EB/OL]. (2020-12-22) [2025-08-25]. http://www.scio.gov.cn/xwfb/fbhyg_13737/wqfbhyg/202307/t20230725_742732.html.
- [5] Pavlova M K, Latreille V. Sleep disorders [J]. *Am J Med*, 2019, 132(3): 292-299.
- [6] Sutton E L. Insomnia [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(3): ITC33-ITC48.
- [7] 李双艳, 张斌. 失眠障碍的研究现状与展望 [J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(6): 731-737.
Li S Y, Zhang B. Research status and challenges of insomnia disorder [J]. *J Pract Med*, 2024, 40(6): 731-737.
- [8] Liu J F, Meng F P, Zhou Y X. Research progress of the correlation between insomnia and depression [J]. *Chin Med Herald*, 2019, 16(1): 45-48.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1489.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 1489.
- [10] 郭海彪, 林娟, 刘旻, 等. 脑心清片化学成分、药理作用与临床应用研究进展 [J]. *中南药学*, 2021, 19(7): 1387-1392.
Guo H B, Lin J, Liu M, et al. Research progress in chemical composition, pharmacological effect and clinical application of Naoxinqing Tablets [J]. *Cent South Pharm*, 2021, 19(7): 1387-1392.
- [11] 王叶情, 王宇红, 邹蔓姝, 等. 槲皮素及其糖苷衍生物抗抑郁作用及其机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(5): 1548-1557.
Wang Y Q, Wang Y H, Zou M S, et al. Research progress on antidepressant effect and mechanism of quercetin and its glycoside derivatives [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(5): 1548-1557.
- [12] 陆嘉珺. 金丝桃苷改善脑缺血再灌注损伤作用与 TRPC6 通路的关系 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2022.
Lu J J. The relationship between the protective effect of hyperoside on cerebral ischemia-reperfusion injury and the TRPC6 pathway [D]. Wuhu: Southern Anhui Medical University, 2022.
- [13] 周静, 李熹娟. 脑心清片治疗老年 H 型高血压疗效观察 [J]. *新中医*, 2014, 46(5): 38-39.
Zhou J, Li X J. Observation on the therapeutic effect of Naoxinqing tablet on H-type hypertension in the elderly [J]. *J New Chin Med*, 2014, 46(5): 38-39.
- [14] 陈岚, 龚正华, 薛瑞, 等. 芍药内酯苷对嗅球切除抑郁模型大鼠行为学以及下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(3): 340-344.

- Chen L, Gong Z H, Xue R, et al. Effect of albiflorin on behavior and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in olfactory bulbectomized rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2014, 28(3): 340-344.
- [15] 陈红霞, 张黎明, 薛瑞, 等. 大鼠嗅球切除抑郁症动物模型的改进与评价 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(3): 436-439.
- Chen H X, Zhang L M, Xue R, et al. Improvement and evaluation of olfactory bulbectomized rats as a model of depression [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2011, 27(3): 436-439.
- [16] 郭海波, 王慧. 对氯苯丙氨酸在动物失眠模型中的应用概述 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(6): 135-140.
- Guo H B, Wang H. Application of parachlorophenylalanine in animal models of insomnia [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(6): 135-140.
- [17] 石皓月, 鲁艺, 李钰昕, 等. 中药治疗对氯苯丙氨酸失眠模型大鼠影响的基础研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(11): 33-36.
- Shi H Y, Lu Y, Li Y X, et al. Research progress of treatment with Chinese medicine for insomnia rats induced by PCPA [J]. *China Med Her*, 2018, 15(11): 33-36.
- [18] 张敏, 黄俊山, 张一帆, 等. 归脾汤对慢性睡眠剥夺大鼠 HPA 轴功能及单胺类神经递质的影响 [J]. *福建中医药*, 2022, 53(2): 15-17.
- Zhang M, Huang J S, Zhang Y F, et al. Effect of Guipi decoction on HPA axis function and monoamine neurotransmitters in chronic sleep deprivation rats [J]. *Fujian J Tradit Chin Med*, 2022, 53(2): 15-17.
- [19] 雷晶晶, 何乾超, 高玉广, 等. 基于 cAMP/PKA/CREB/BDNF 通路的中药治疗抑郁症的药理机制研究进展 [J]. *环球中医药*, 2025, 18(2): 339-347.
- Lei J J, He Q C, Gao Y G, et al. Research progress in the treatment of depression with traditional Chinese medicine based on cAMP/PKA/CREB/BDNF pathway [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2025, 18(2): 339-347.
- [20] World Health Organization. *World Mental Health Report: Transforming mental health for all* [M]. World Health Organ, 2022.
- [21] 严彩英, 裴瑜, 赵梅珍, 等. 文拉法辛联合中药治疗老年抑郁症的临床研究 [J]. *国际精神病学杂志*, 2016, 43(5): 842-844, 866.
- Yan C Y, Pei Y, Zhao M Z, et al. Clinical study of venlafaxine combined with traditional Chinese medicine in the treatment of senile depression [J]. *J Int Psychiatry*, 2016, 43(5): 842-844, 866.
- [22] 汪瑾宇, 何影, 黄雨兰, 等. 脑心清片合并艾司西酞普兰治疗血管性抑郁临床研究 [J]. *新中医*, 2014, 46(2): 47-49.
- Wang J Y, He Y, Huang Y L, et al. Clinical study of Naoxingqing tablets combined with Escitalopram in the treatment of vascular depression [J]. *J New Chin Med*, 2014, 46(2): 47-49.
- [23] Heydarpour P, Rahimian R, Fakhfour G, et al. Behavioral despair associated with a mouse model of Crohn's disease: Role of nitric oxide pathway [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 131-141.
- [24] Bai F J, Li X, Clay M, et al. Intra- and interstrain differences in models of "behavioral despair" [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, 70(2/3): 187-192.
- [25] Lucki I, Dalvi A, Mayorga A J. Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice [J]. *Psychopharmacology*, 2001, 155(3): 315-322.
- [26] Mombereau C, Kaupmann K, Froestl W, et al. Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety- and antidepressant-like behavior [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(6): 1050-1062.
- [27] Song C, Leonard B E. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4/5): 627-647.
- [28] Wong M L, Licinio J. From monoamines to genomic targets: A paradigm shift for drug discovery in depression [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(2): 136-151.
- [29] Ren X G, Dwivedi Y, Mondal A C, et al. Cyclic-AMP response element binding protein (CREB) in the neutrophils of depressed patients [J]. *Psychiatry Res*, 2011, 185(1/2): 108-112.
- [30] Wang X L, Gao J, Wang X Y, et al. Treatment with Shuyu capsule increases 5-HT1AR level and activation of cAMP-PKA-CREB pathway in hippocampal neurons treated with serum from a rat model of depression [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3575-3582.
- [31] Wang L X, Zhao Q, Zhang Y, et al. Network pharmacology and pharmacological evaluation for deciphering novel indication of Sishen Wan in insomnia treatment [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154500.
- [32] 胡俊航, 许菲, 王桐生, 等. 茯神水煎液对 PCPA 致失眠小鼠 5-HT 系统和 GABA 表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(6): 1581-1591.
- Hu J H, Xu F, Wang T S, et al. Effect of Fushen Decoction on 5-HT system and GABA expression in mouse model of PCPA-induced insomnia [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(6): 1581-1591.

- [33] Lv Y B, Zhou Q, Yan J X, et al. Enzymolysis peptides from *Mauremys mutica* plastron improve the disorder of neurotransmitter system and facilitate sleep-promoting in the PCPA-induced insomnia mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 114047.
- [34] Murillo-Rodríguez E, Di Marzo V, Machado S, et al. Role of *N*-arachidonoyl-serotonin (AA-5-HT) in sleep-wake cycle architecture, sleep homeostasis, and neurotransmitters regulation [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 152.
- [35] 王子涵, 张杰, 刘飞祥, 等. 中药调节脑神经递质治疗失眠研究进展 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251621.
- Wang Z H, Zhang J, Liu F X, et al. Traditional Chinese medicine regulates brain neurotransmitters for treatment of insomnia: A review [J/OL]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251621.
- [36] 李春艳, 王宇红, 王华, 等. 抑郁合并失眠对大鼠 HPA 轴及下丘脑中氨基酸类和单胺类神经递质的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(6): 815-822.
- Li C Y, Wang Y H, Wang H, et al. Effects of depression and insomnia on HPA axis and amino acid and monoamine neurotransmitters in hypothalamus of rats [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2021, 37(6): 815-822.
- [37] Sun X L, Zhang T W, Zhao Y, et al. Panaxynol attenuates CUMS-induced anxiety and depressive-like behaviors via regulating neurotransmitters, synapses and the HPA axis in mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(2): 1235-1244.

[责任编辑 兰新新]