

栀子活性成分及其中药复方抗抑郁作用研究进展

傅亚楠¹, 傅 静², 徐翠翠¹, 郭庆梅¹, 高玉民^{3*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530000

3. 济南市农业科学研究院, 山东 济南 250316

摘 要: 抑郁症全球发病率持续升高, 已成为临床最常见的精神疾病之一。相较于单一靶点的化学药治疗, 传统中药凭借多靶点、多通路、整体性调控的独特优势, 在抑郁症防治领域备受关注。栀子作为传统中药材, 具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒的功效。现有研究证实, 栀子中的栀子苷、京尼平、藏红花素等主要活性成分, 以及栀子厚朴汤、越鞠丸、加味逍遥丸、栀子豉汤等含栀子经典中药复方, 可有效改善抑郁症核心症状, 同时缓解患者伴随的焦虑、失眠、认知功能减退等并发症。其抗抑郁作用机制主要与调控单胺类神经递质分泌、调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能、介导脑源性神经营养因子(BDNF)表达、抑制神经炎症、改善神经可塑性等多种途径密切相关。系统梳理栀子单味药活性成分及含栀子复方的抗抑郁相关研究进展, 总结其药效作用与分子机制, 旨在为栀子应用于抑郁症的临床治疗提供科学理论支撑, 同时为栀子抗抑郁的现代化研究提供参考。

关键词: 栀子; 中药复方; 抑郁症; 单胺类神经递质; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 神经营养因子; 炎症; 神经可塑性

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)07-2613-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.031

Research progress on antidepressant effects of active components in *Gardenia jasminoides* and its traditional Chinese medicine formulations

FU Yanan¹, FU Jing², XU Cuicui¹, GUO Qingmei¹, GAO Yumin³

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China

3. Jinan Academy of Agriculture Sciences, Jinan 250316, China

Abstract: The global incidence of depression continues to rise, making it one of the most common mental disorders in clinical practice. Compared with single-target chemical drugs, traditional Chinese medicine (TCM) has attracted significant attention in the prevention and treatment of depression due to its unique advantages of multi-target, multi-pathway, and holistic regulation. *Gardenia jasminoides*, a traditional Chinese herb, is known for its properties of clearing heat, relieving irritability, promoting diuresis, cooling blood, and detoxifying. Current research has confirmed that major active components in *G. jasminoides*—such as gardenoside, genipin, and crocin, as well as classic TCM compound formulas containing *G. jasminoides*, including Zhizi Houpo Decoction, Yueju Pills, Jiawei Xiaoyao Pills, and Zhizichi Decoction, can effectively alleviate core symptoms of depression while also mitigating associated complications such as anxiety, insomnia, and cognitive impairment. The antidepressant mechanisms are closely related to multiple pathways, including modulation of monoamine neurotransmitter secretion, regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function, mediation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression, suppression of neuroinflammation, and enhancement of neural plasticity. This review systematically summarizes recent advances in research on the antidepressant effects of *G. jasminoides*'s active compounds and *G. jasminoides*-containing herbal formulations, elucidates their pharmacological actions and molecular mechanisms, and aims to provide scientific theoretical support for the clinical application of gardenia in treating depression, as well as to offer reference for modern research on its antidepressant effects.

收稿日期: 2026-01-19

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2021MH123); 山东中医药大学科学研究基金项目(KYZK2024Z03)

作者简介: 傅亚楠(2001—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药质量分析与资源研究。E-mail: fl7616705120@163.com

*通信作者: 高玉民(1970—), 高级工程师, 主要从事中草药育种与栽培研究。E-mail: gym13563420006@qq.com

Key words: *Gardenia jasminoides* Ellis; Chinese herbal formulae; depression; monoamine neurotransmitters; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; neurotrophic factors; inflammation; neuroplasticity

抑郁症是当前全球最为突出、亟待解决的心理疾病之一，临床核心表现为持续性情绪低落、思维迟缓、睡眠障碍等一系列症状，重症患者可伴随自杀倾向与自杀行为，危害极大^[1]。据世界卫生组织 2025 年最新调研数据显示，全球抑郁症发病率呈逐年攀升趋势，总体患病率达总人口的 5%^[2]，其中我国抑郁症患病人数已高达 9 500 万。现有研究证实，抑郁症与多种躯体疾病存在双向因果关联。肥胖、长期吸烟、慢性疼痛、社会孤独等不良因素会显著提升抑郁症的发病风险；同时，抑郁症的遗传易感特性，也会大幅增加机体罹患心血管疾病、2 型糖尿病、甲状腺功能减退、慢性疼痛及慢性炎症等多种疾病的概率^[3]。

现阶段临床治疗抑郁症的主流药物主要分为 3 类，即选择性 5-羟色胺 (5-HT)-去甲肾上腺素 (NE) 再摄取抑制剂 (SNRI)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 及三环类抗抑郁药 (TCA)。但临床应用发现，此类化学药物可引发出血风险^[4]、心血管损伤^[5]、胃肠道不适^[6]、肝毒性损伤^[7]、癫痫发作^[8]等多种不良反应，临床应用存在一定局限性。相较于化学药单一的干预模式，中药治疗抑郁症具备多靶点、多通路、多层次的整体调控优势。中药治疗以人体整体辨证为核心，并非单纯缓解情绪相关临床症状，在提升抗抑郁治疗效果、降低药物不良反应、改善患者机体体质、预防病情复发 4 个维度均展现出独特的临床应用价值^[9-11]。

栀子为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实，是我国卫生部首批认证的药食同源物质，广泛应用于食品加工与中医药诊疗领域。中医理论认为，栀子具有清热除烦、凉血解毒的功效，对肝郁化火、热扰心神所致的情志异常病症疗效显著，临床常配伍入复方，结合辨证论治原则用于情志疾病的治疗^[12-13]。现代药理学研究进一步证实，栀子及其活性成分可通过多种分子机制发挥抗抑郁效应，主要包括提升突触传递效率、抑制炎症因子过度表达、调控单胺类神经递质分泌、调节下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴功能紊乱等^[14-16]。

古代医籍早已记载栀子类方剂的解郁功效，元代朱丹溪所著《丹溪心法》中明确记载越鞠丸可“解

诸郁”，是中医治疗情志郁证的经典方剂^[17]；栀子豉汤自 2007 年起便被证实具有确切的抗抑郁药理活性^[18]。基于此，本文系统梳理栀子单体活性成分、栀子提取物及含栀子经典复方的抗抑郁作用机制，旨在为研发低毒、高效的新型临床抗抑郁药物提供理论参考与创新思路。

1 抑郁症主要发病机制

抑郁症发病机制复杂，目前尚未被完全阐明，学界已从多维度提出相关理论以解析其潜在病理机制。现阶段被广泛采信的说主要包括单胺假说、神经炎症假说、神经内分泌异常假说及肠道菌群失衡假说等^[19]，分别从环境应激、免疫活化、神经可塑性重塑与肠道微生物共生失衡等层面，阐释了参与抑郁症发生、发展的多类关键影响因素 (图 1)。

2 栀子中作用于中枢神经系统的活性成分

栀子富含多种活性成分，是其药用功效的物质基础。其中，栀子苷、京尼平与藏红花素为作用于中



ROS-活性氧; DA-多巴胺; BDNF-脑源性神经营养因子; ACTH-促肾上腺皮质激素; CRH-促肾上腺皮质激素释放激素; GC-糖皮质激素; iNOS-诱导型一氧化氮合酶; TNF- α -肿瘤坏死因子- α ; IL-1 β -白细胞介素-1 β ; IL-6-白细胞介素-6; “ $\uparrow$ ”表示上调; “ $\downarrow$ ”表示下调。

ROS-reactive oxygen species; DA-dopamine; BDNF-brain-derived neurotrophic factor; ACTH-adrenocorticotrophic hormone; CRH-corticotropin-releasing hormone; GC-glucocorticoids; iNOS-inducible nitric oxide synthase; TNF- α -tumor necrosis factor- α ; IL-1 β -interleukin-1 β ; IL-6-interleukin-6; “ $\uparrow$ ” indicates upregulation; “ $\downarrow$ ” indicates downregulation.

图 1 抑郁症的病理机制

Fig. 1 Pathological mechanism of depression

枢神经系统的关键药效物质。梔子苷作为梔子的标志性活性成分,在脑部疾病、心脑血管疾病、肝病、肿瘤等多种病症中展现出丰富的药理活性,其对脑组织的多靶点保护效应已成为当下研究热点^[20]。梔子苷的水解苷元京尼平同样药理活性突出,现有研究表明其兼具抗炎、神经保护、诱导神经发生、降糖及抗抑郁等药理功效^[21];如京尼平可通过下调磷酸化 Tau 蛋白与 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的生成,进而发挥抗阿尔茨海默病的药效^[22]。藏红花素是一类天然类胡萝卜素,在梔子与番红花中均有分布,凭借抗氧化、抗炎、抑制细胞凋亡等神经药理活性,能够防护神经退行性病变,还可上调脑源性神经营养因子含量、改善动物探究行为与神经信号传导功能^[23]。

3 梔子活性成分抗抑郁作用机制

3.1 增强单胺类神经递质水平

单胺类神经递质是中枢神经系统关键化学信号分子,以 5-HT、NE、DA 为核心代表,该类物质通过靶向结合特异性受体,参与机体奖赏调节、认知调控、肢体运动协调等多项脑部生理功能。现有研究证实,若突触前膜神经递质释放不足,或是神经信号转导环节出现功能缺陷,会造成 5-HT、NE、DA 等单胺类递质信号传导紊乱,继发受体调控失衡、受体功能异常,或是胞内信号传导通路运转受阻,最终诱发抑郁相关病理改变^[24]。动物模型实验结果显示:相较于慢性温和不可预知应激 (CUMS) 诱导的抑郁模型大鼠,经京尼平干预后,大鼠海马组织内 5-HT、NE 含量显著上升,5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 含量下降,同时 *BDNF* 的 mRNA 表达量明显上调^[25]。梔子中的藏红花素兼具神经修复与递质调控双重功效,一方面可修复海马齿状回 (DG)、CA1、CA3 区受损神经元,实现神经保护;另一方面通过下调 5-羟色胺转运体 (5-HTT) 表达,阻滞 DA、NA 的重摄取过程,并上调抑制性神经递质 γ 氨基丁酸 (GABA) 表达,以此发挥抗抑郁药理作用^[26]。

单胺氧化酶 (MAO) 是调控单胺类神经递质分解代谢的关键酶类,人体主要存在 MAO-A、MAO-B 2 种同工亚型^[27]。其中 MAO-A 多富集于儿茶酚胺能神经元,MAO-B 主要分布在 5-HT 能神经元、组胺能神经元与神经胶质细胞内,2 种酶均可催化单胺类神经递质氧化失活^[28-29]。相关药理实验表明,从梔子中提取纯化的藏红花素富集组分 GJ-4,

能够逆转利血平致抑郁模型小鼠大脑皮层 MAO 异常高表达的现象,阻断单胺类递质的氧化降解;同时该组分可显著提升小鼠脑组织中 5-HT 与 3,4-二羟基苯乙酸 (DOPAC) 的含量^[30]。综上,梔子中各类活性成分可从促进神经递质释放、抑制递质氧化降解 2 条途径共同作用,提高突触间隙内单胺类神经递质的有效利用率,进而改善单胺系统紊乱引发的抑郁病理状态。

3.2 抑制 HPA 轴功能亢进

HPA 轴是机体神经内分泌系统的关键核心,负责协调机体对应激压力的反应^[31],依靠多级神经内分泌因子的层级级联调控发挥生理作用。生理稳态条件下,HPA 轴受刺激激活后,下丘脑合成分泌 CRH,进一步促进垂体释放 ACTH,最终驱动肾上腺合成、释放皮质醇 (CS)、皮质酮 (CORT) 等糖皮质激素。若 CRH 与 CS 长期异常高表达,可破坏海马、颞叶组织结构与生理功能,诱发锥体神经元萎缩、神经再生受阻,造成海马缺损与颞叶萎缩,是抑郁症发生发展的重要诱因^[32-33]。此外,CORT 可通过负反馈调控通路,结合并激活垂体前叶及多个脑区的糖皮质激素受体 (GR)、盐皮质激素受体 (MR),反向调控自身激素分泌水平^[34]。

相关研究显示,25、50、100 mg·kg⁻¹ 梔子苷干预可明显下调 CUMS 模型大鼠血清 CORT 含量,改善长期应激所致肾上腺指数异常升高,同时上调下丘脑糖皮质激素受体- α (GR α) 的 mRNA 与蛋白表达,优化下游靶基因调控效率,重塑 HPA 轴生理稳态^[35];衍生物五乙酰梔子苷可显著抑制下丘脑 *CRH* 基因的异常过表达,同步降低血清 CORT 浓度与肾上腺指数^[36]。产前应激 (PS) 致子代抑郁模型同样验证,梔子苷能够下调 HPA 轴关键激素 CRH、ACTH、CORT 的血清水平,促进海马组织 GR 入核转位,完善下游信号调控,修复紊乱的 HPA 轴功能^[37]。另有研究发现,由京尼平与酪氨酸反应制得的梔子蓝素同样具备显著抗抑郁活性,其可逆转脂多糖 (LPS) 诱导的海马 CORT 蓄积,降低外周血浆 CRH、ACTH、CORT 等 HPA 轴相关应激激素含量,以此发挥抗抑郁药理效应^[38]。

综上所述,梔子来源活性成分主要通过抑制 HPA 轴异常活化,减少 CRH 合成释放,降低外周循环 ACTH、CORT 等应激激素水平,并上调 GR 表达以修复受损的 HPA 轴负反馈环路,实现 HPA 轴功能复衡。

3.3 增加神经营养因子水平

神经营养因子的表达及生理功能与海马体、前额叶皮层 (PFC) 的神经发生、树突伸长及树突棘密度调控密切相关。应激可抑制海马体内 BDNF 的合成, 而抗抑郁干预能够诱导海马体发生神经发生、突触形成、神经元成熟等多种神经元可塑性改变^[39-40]。现阶段围绕神经营养因子的抑郁症发病假说, 研究多聚焦于成熟型 BDNF、脑源性神经营养因子前体 (proBDNF) 与成熟脑源性神经营养因子 (mBDNF) 等单一神经营养分子和抑郁症的关联性探索^[41]。

栀子醇提取物单次给药可在 24 h 内显著缩短小鼠悬尾实验与强迫游泳实验的不动时长, 并上调海马组织 BDNF 蛋白表达水平, 表现出明显抗抑郁活性^[42]; 栀子石油醚活性组分 GJ-PE1 起效更为迅速, 给药 2 h 即可发挥药效, 其作用机制依赖于快速上调 BDNF、下调磷酸化真核延伸因子 2 (p-eEF2) 表达^[43]。藏红花素可改善 CUMS 模型小鼠抑郁样行为, 恢复 BDNF、磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (p-mTOR)、磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶 (p-ERK) 及突触后致密蛋白 95 (PSD95) 的异常表达; 若采用雷帕霉素提前预处理阻断通路, 藏红花素的抗抑郁效应被显著拮抗, 提示藏红花素抗抑郁靶点与 mTOR 信号通路相关^[44]。体外细胞实验进一步佐证 mTOR/BDNF 通路介导其药效: 经藏红花素干预的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞, 神经元轴突长度明显增加, 细胞内 BDNF 与 p-mTOR 蛋白表达同步升高^[45]。另有研究证实, 京尼平通过抑制 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 介导的 DNA 甲基化修饰, 逆转海马组织 BDNF 表达下调, 使其恢复至正常水平^[46]。综上所述, 栀子来源活性成分可从基因表达调控、翻译抑制调控、关键信号通路调控多个层面, 纠正 BDNF 的异常表达, 实现 BDNF 水平正常化。

3.4 抑制炎症反应

炎症反应异常参与抑郁症病理生理进程已得到广泛证实, 现有研究明确抑郁症患者先天免疫与适应性免疫普遍存在功能紊乱^[47]。机体发生炎症应答时, TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子大量合成释放, 抗炎细胞因子表达下调, 造成免疫系统过度活化, 继发神经内分泌与免疫网络调控失衡, 持续性炎症浸润进一步诱发抑郁症^[48]。

在 LPS 介导的小胶质细胞活化及抑郁动物模型中, 藏红花素可靶向抑制核苷酸结合寡聚化结构域

样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体、核因子 (NF)- κ B 信号通路活化, 并诱导小胶质细胞由促炎 M1 型向抗炎 M2 型极化, 以此发挥抗抑郁药理活性^[49-50]。代谢组学研究显示, 抑郁模型小鼠血清与海马组织内花生四烯酸、葡萄糖代谢通路异常亢进, 经栀子苷干预后可逆转上述代谢紊乱, 同时下调组织与外周血清中 TNF- α 、IL-1 β 的表达含量^[51]。五乙酰京尼平苷能够改善 CUMS 诱导的前额叶皮层 (PFC) 损伤, 显著抑制该区域 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 在基因与蛋白层面的异常高表达, 阻滞核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B α) 磷酸化降解, 下调 NF- κ B p65 亚基及 NLRP3 的 mRNA 与蛋白表达^[52]; 京尼平则通过抑制下丘脑室旁核、杏仁中央核的神经元异常活化与局部炎症浸润, 改善 LPS 诱导的动物抑郁样行为学改变^[53-54]。综上所述, 栀子主要经由下调各类促炎因子表达、阻断 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B/NLRP3 炎症小体信号轴、调控花生四烯酸异常代谢通路发挥抗炎抗抑郁功效。

3.5 增强神经可塑性

神经可塑性假说认为神经可塑性异常与抑郁症发病密切相关^[27]。应激可诱发海马区神经元萎缩、凋亡, 并抑制海马神经元新生, 上述病理改变均是神经可塑性受损的典型表现^[55]。

栀子苷可改善皮质酮 (CORT) 诱导的 PC12 细胞损伤, 显著上调 PSD-95、生长相关蛋白 43 (GAP43) 的表达水平^[56]; 在慢性不可预知应激 (PS) 动物模型中, 栀子苷能够上调海马微管相关蛋白 2 (MAP2) 与 GAP43 表达, 提升突触可塑性相关蛋白含量^[37]。针对高脂饮食诱导的肥胖合并抑郁模型, 栀子苷可增加杏仁核突触活性区长度与突触后致密区厚度、缩窄突触间隙, 通过修复突触微观结构发挥抗抑郁药效^[57]。藏红花素可靶向激活生长激素促分泌素受体 (GHSR) 及其下游磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路, 上调海马突触可塑性相关蛋白表达, 在 PS 模型中表现出起效迅速、作用持久的抗抑郁活性^[58-59]。栀子主要活性成分可依托 GHSR/PI3K/Akt 信号通路修复受损神经可塑性, 兼具快速抗抑郁作用; 该类成分还可上调树突相关蛋白表达, 调控突触活性区长度、突触后致密区厚度与突触间隙宽度, 优化突触结构, 最终改善并提升神经可塑性。

栀子活性成分及提取物抗抑郁作用机制总结见表 1。

表 1 梔子活性成分/提取物抗抑郁的作用机制

Table 1 Mechanisms of action of <i>G. jasminoides</i> active components/extracts in antidepressant effects			
活性成分/提取物	研究模型	剂量	作用机制
京尼平	CUMS 雄性 SD 大鼠	25、50、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	NE↑、5-HT↑ ^[25]
	PS 后代小鼠	25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	DNMT1 去甲基化↓、BDNF↑ ^[46]
	LPS 诱导 BV2 小胶质细胞模型	500 μg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	iNOS↓、COX2↓、IL-1β↓和 IL-6↓ ^[53]
	LPS 诱导雄性 ddY 小鼠模型	100、300 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	iNOS↓、COX2↓、IL-1β↓和 IL-6↓，减弱下丘脑室旁核和杏仁核中央亚区的神经激活 ^[53]
栀子苷	CUMS 雄性 SD 大鼠	10 mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	CORT↓、肾上腺指数↓、 <i>CRH</i> mRNA↓； <i>GRα</i> mRNA↑、 <i>GRα</i> 蛋白↑ ^[35]
	PS 后代小鼠	25、50、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	CRH↓、ACTH↓、CORT↓和海马体的葡萄糖↓ ^[37]
	PS 后代小鼠	25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	<i>Bdnf-i</i> ↑、 <i>Bdnf-iv</i> ↑、 <i>Bdnf-vi</i> ↑和 <i>Bdnf-ix</i> ↑ ^[46]
	CUMS C57BL/6J 雄性小鼠	—	花生四烯酸↓、葡萄糖代谢↓、TNF-α↓和 IL-1↓ ^[51]
藏红花素	雄性 SD 大鼠	2.25、4.50、9.00 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	5-HTT↓、GABA↓、DA↓、NA↓ ^[26]
	CORT 诱导 PC12 细胞模型	1、10、30 μmol·L ⁻¹	增加神经元轴突长度 ^[45]
	CUMS 雄性 ICR 小鼠	10、30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	BDNF↑、P-mTOR/mTOR↑、P-ERK/细胞外信号调节激酶（ERK）↑和突触蛋白 PSD95↑ ^[44]
	LPS 诱导 BV2 小胶质细胞模型	5~20 μmol·L ⁻¹	分化簇 16/32↓、iNOS↓、NF-κB p65↓、IL-1β↓、IL-18↓、TNF-α↓ ^[49]
	LPS 诱导 KM 小鼠模型	20、40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	NLRP3↓、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1（Caspase-1）↓、IL-1β↓、IL-18↓、TNF-α↓ ^[49]
	CUMS SD 大鼠	50 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	TLR4/髓样分化因子 88/NF-κB 信号通路↓ ^[50]
	PS 后代小鼠	10、20、40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	GHSR↑、PI3K 的磷酸化水平↑、Akt↑ ^[58]
栀子蓝素	CUMS SD 大鼠	35、70、140 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	CORT↓、ACTH↓、CRH↓、睾酮↑ ^[38]
GJ-4	利血平诱导 ICR 小鼠模型	25、50、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	MAO-A↓、DOPAC↑、5-HT↑ ^[30]
五乙酰栀子苷	CUMS 雄性 SD 大鼠	40、80 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	IL-1β↓、IL-6↓、TNF-α↓、减少 PFC 中 IκBα 的降解和磷酸化及核 NF-κB p65 蛋白的降解和磷酸化 ^[52]
	CUMS 雄性 SD 大鼠	25、50、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	<i>CRH</i> mRNA↓、CORT↓和肾上腺指数↓ ^[36]
栀子乙醇提物	KM 雄性小鼠	0.01 mL·g ⁻¹	BDNF↑ ^[42]
栀子石油醚部位	KM 小鼠	0.07 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	BDNF↑、p-eEF2↓ ^[43]

4 梔子相关复方在抗抑郁中的应用

4.1 梔子厚朴汤

梔子厚朴汤源自《伤寒论》，由梔子、厚朴、枳实 3 味药材配伍而成。现代药理研究证实，该复方对焦虑障碍、抑郁状态、睡眠紊乱等多种情感障碍均具有明确的干预作用，可有效改善抑郁模型动物的异常行为，并通过调控中枢神经系统关键神经递质水平发挥抗抑郁效应^[60]。相关机制研究表明，梔子厚朴汤可上调 5-HT、DA、色氨酸（Trp）、酪氨酸（Tyr）、色氨酸羟化酶 2（TPH2）及酪氨酸羟化酶（TH）的表达，下调大鼠血清素转运蛋白

（SERT）水平，显著逆转 CUMS 所致大鼠海马齿状回新成熟与未成熟神经元数量的衰减^[61]。除此之外，梔子厚朴汤能够上调 *BDNF* 的 mRNA 及蛋白表达水平，修复神经损伤，有效改善模型小鼠的抑郁样行为^[62]。

4.2 越鞠丸

越鞠丸载于《丹溪心法》卷三，为解诸郁、调气机的经典方剂，主治气、血、痰、火、湿、食六郁之证，组方包含香附、川芎、苍术、神曲、梔子 5 味药材。现阶段抗抑郁相关研究表明，越鞠丸挥发油芳香疗法可明显改善利血平诱导的小鼠抑郁样行为，其

作用机制与调控 PI3K/Akt 信号通路密切相关。该疗法可上调小鼠海马组织中 PI3K、Akt、BDNF 蛋白表达,降低 PI3K、Akt 磷酸化水平,进而抑制 NF- κ B 核转位,减少促炎因子释放,缓解中枢神经炎症损伤^[63]。同时,越鞠丸可通过提升大鼠前额皮层场电位与长时程增强效应,增强突触传递效率,改善中枢神经突触功能,发挥抗抑郁作用^[64]。另有研究证实,越鞠丸可靶向调控肠道菌群结构与机体代谢通路,重塑肠道微生态平衡。其可富集肠道真杆菌属、奥西利杆菌、玫瑰菌属、隆布氏菌属等有益菌群,调控嘌呤代谢、色氨酸代谢、初级胆汁酸生物合成、谷氨酸代谢等关键代谢途径;同时能够下调大鼠海马组织 IL-1 β 含量,抑制 NLRP3 炎症小体活化,上调结肠组织闭锁小带蛋白-1 (ZO-1) 表达,修复肠道屏障损伤,通过肠-脑轴协同发挥抗抑郁功效^[65]。

4.3 加味逍遥丸

逍遥丸为宋代《太平惠民和剂局方》收录的疏肝健脾经典名方,加味逍遥丸又称丹栀逍遥丸,是明代《内科摘要》在逍遥丸原方基础上配伍丹皮、栀子化裁而来,强化了原方清泻肝经郁热、凉血解郁的功效。药理实验显示,在皮质酮 (CORT) 诱导的抑郁小鼠模型中,加味逍遥丸可通过激活钙调蛋白激酶 II (CaMKII) 信号通路,启动 BDNF/mTOR 信号传导,上调 BDNF 表达水平,增强海马组织神经可塑性,实现快速抗抑郁效果^[66]。同时,该方可有效改善抑郁模型小鼠体质量下降的症状,减轻肝脏炎症损伤,修复海马神经元病理结构损伤,显著降低血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及脂多糖结合蛋白 (LBP) 的表达,抑制全身及中枢炎症反应^[67-68]。加味逍遥散胶囊可调控 CUMS 抑郁模型动物下丘脑单胺类神经递质稳态,调节 DA、5-HT 及其代谢产物 5-HIAA 的水平,纠正中枢神经递质紊乱,进而缓解抑郁症状^[69]。多项研究一致证实,丹栀逍遥散可通过抑制中枢神经炎症反应,发挥显著的抗抑郁作用^[70]。高效液相色谱-串联质谱 (HPLC-MS/MS) 定性定量分析显示,丹栀逍遥丸的核心活性成分为芍药苷、栀子苷、甘草苷、芍药醇、白术内酯 III 等^[71]。进一步机制研究表明,丹栀逍遥散可降低模型动物脑组织 Ca²⁺ 浓度与炎症因子水平,抑制 PLC γ 磷酸化、激活 PKC γ ,进而阻断 p38/NF- κ B 炎症信号通路,调控海马小胶质细胞 M1/M2 极化平衡,缓解中枢神经炎症微环境损伤^[72]。临床研究亦证实,丹栀逍遥散可有效抑制抑郁症患者体内 IL-1 β 、IL-6 等炎

症因子异常升高,显著改善患者情绪低落、思维迟缓等核心临床症状^[73]。

4.4 栀子豉汤

栀子豉汤出自东汉张仲景《伤寒论》,由栀子、淡豆豉 2 味药材精简配伍而成,主治热郁胸膈证。该方针对无形邪热郁滞胸膈、气机失畅、心神被扰所致的心烦、郁闷、失眠等症候,是清热解郁、除烦安神的经典方剂。现代药理研究表明,栀子豉汤具有显著的抗抑郁活性。在 CUMS 抑郁小鼠模型中,高剂量栀子豉汤可有效逆转模型小鼠海马神经元树突棘密度下降的病理改变,修复突触损伤、提升突触传递效率、增强中枢神经可塑性^[74]。分子机制研究进一步证实,栀子豉汤可促进 14-3-3 ζ 蛋白与磷酸化糖原合酶激酶-3 β (p-GSK-3 β) Ser9 位点结合,上调 GSK-3 β Ser9 及环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (CREB) Ser133 位点的磷酸化水平,进而激活下游通路、上调 BDNF 表达,通过 14-3-3 ζ /GSK-3 β /CREB/BDNF 信号轴改善神经可塑性,发挥抗抑郁作用^[75]。

非靶向脑代谢组学研究显示,栀子豉汤的抗抑郁作用与调控脑内代谢紊乱密切相关,可显著调节 CUMS 模型大鼠脑组织苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸生物合成及谷胱甘肽代谢等多条代谢通路。结合细胞代谢组学验证发现,栀子豉汤可精准调控脑内谷胱甘肽代谢水平,减轻中枢氧化应激损伤,是其抗抑郁的重要机制之一^[76]。肠道微生态研究表明,栀子豉汤可改善抑郁模型大鼠肠道菌群失调,降低拟杆菌门 (Bacteroidota) 等致病菌群丰度,恢复抑郁状态下紊乱的代谢酶活性,减少抗抑郁活性环烯醚萜苷的异常消耗,助力抑郁症状改善^[77]。同时,该方可通过调控肠道菌群结构促进肠道丁酸盐合成与分泌,逆转 CUMS 诱导的盲肠丁酸盐含量降低,丁酸盐经肠-脑轴介导抗炎调控、神经递质分泌及内分泌调节,并协同上调 BDNF 表达,多途径发挥抗抑郁效应^[78]。

此外,基于双向固体发酵技术制备的栀子豉汤固体发酵菌质,是在原方基础上优化改良的新型制剂。药理实验证实,该发酵制剂可显著提升抑郁模型大鼠糖水偏好度,缩短悬尾、强迫游泳实验中不动时长,有效修复受损海马组织与肝组织,整体抗抑郁效果优于传统栀子豉汤^[79]。其增效机制可能与复合菌种发酵介导的药效成分生物转化相关,可将原方中栀子苷转化为栀子蓝素,进而显著提升复方抗抑郁活性^[80]。栀子相关复方抗抑郁的实验研究进展总结见表 2。

表 2 栀子相关复方抗抑郁的作用机制

Table 2 Mechanisms of action of *G. jasminoides*-related compound formulations in antidepressant effects

复方	模型	剂量	作用机制
栀子厚朴汤	CUMS 雄性大鼠	3.66、7.32、14.64 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	5-HT↑、DA↑、TPH2↑、TH↑、SERT↓ ^[61]
	雄性 ICR 小鼠	4、8、16 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 栀子豉汤水/乙醇提取物	栀子豉汤乙醇提取物: BDNF↑; 栀子豉汤水提取物 BDNF 无显著影响 ^[62]
	CORT 诱导 PC12 细胞模型	6.25、12.50、25.00、50.00、100.00、200.00、400.00、800.00 μg·mL ⁻¹ 栀子豉汤乙醇提取物	LDH 释放↓、BDNF mRNA↑、Bcl-2 mRNA↑、Bax mRNA↓ ^[62]
越鞠丸	利血平诱导雄性 ICR 小鼠模型	挥发油吸入 2、4、6 h·d ⁻¹	晚期糖基化终末产物↓、IL-1β↓、p-PI3K/PI3K↓、p-PI3K↓、p-Akt/Akt↓、p-Akt↓、NF-κB↓、PI3K↑、Akt↑、BDNF↑ ^[63]
	雄性 Balb/c 小鼠	—	增加 Balb/c 小鼠前额皮层的场电位及长时程增强 ^[64]
	CUMS 雄性大鼠	1.9、3.8、7.6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	DA↑、NE↑、ZO-1↑和 5-HT↑; IL-1β↓、NLRP3↓、凋亡相关斑点样蛋白↓和 Caspase-1↓ ^[65]
加味逍遥丸 (丹栀逍遥散)	CORT 诱导雄性 ICR 小鼠模型	1.4、1.8 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	PKA↑、BDNF↑、突触蛋白 I↑和 PSD95↑的表达 ^[66]
	CUMS 雄性大鼠	0.26、0.52 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	5-HT↑、5-HIAA↑、DA↑ ^[69]
	PSD 大鼠卒中后抑郁大鼠	4.55 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	显著恢复了 CA3 和 DG 区域的炎症损伤, 海马体中 IL-6↓、IL-1β↓和 TNF-α↓, 磷酸化蛋白激酶 C/蛋白激酶 C _γ ↓ ^[72]
	卒中后抑郁患者	每次 3 g, 每日 2 次	观察组 HAMD 评分整体水平明显低于对照组, IL-6↓、IL-1β↓和 TNF-α↓ ^[73]
栀子豉汤	CUMS C57BL/6J 小鼠	3.25、6.50 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	Synapsin-1↑、PSD-95↑、IL-1β↓、IL-18↓ ^[74]
	CUMS C57BL/6N 雄性小鼠	6 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	GSK-3β Ser9 和 133 位丝氨酸磷酸化的环磷酸腺苷反应元件结合蛋白↑、BDNF↑、MAP2+PSD95+↑ ^[75]
	CUMS 雄性 SD 大鼠	5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	ROS↓、还原型谷胱甘肽↑、氧化型谷胱甘肽↓、谷胱甘肽还原酶↑、谷胱甘肽过氧化物酶↑、超氧化物歧化酶↑ ^[76]
	CUMS SD 大鼠	10 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	β-葡萄糖苷酶↑、磺基转移酶↑、肠道微生物群的多样性和丰富度显著提升 ^[77]
	CUMS 雄性大鼠	10 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	厚壁菌门和候选解糖菌门的相对丰度↑、丁酸盐↑、BDNF↑、TNF-α↓、IL-1β↓ ^[78]
	CUMS 雄性大鼠	5.85 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	调节大鼠厚壁菌门/拟杆菌门比值调整至接近正常水平, 并能减缓抑郁大鼠肠道菌群乳杆菌丰度过度增高, 增加普雷沃菌属和拟杆菌属的相对丰度 ^[79]

5 结语与展望

栀子是我国传统药食同源资源, 应用历史悠久、适用场景广泛。其化学成分复杂多样, 主要包含环烯醚萜类、单萜苷类、二萜类、三萜类、挥发油、有机酸酯类、黄酮类、多糖及多种微量元素等^[81]。现代药理学研究证实, 栀子及栀子苷、京尼平、藏红花素等核心活性成分, 可通过调控神经炎症、神经元可塑性、神经递质分泌及细胞内信号通路等多种途径, 发挥显著的抗抑郁药理作用。相较于单一成分用药, 栀子中药复方充分彰显了中医药整体调控的独特优势, 凭借多靶点协同增效、减毒护效的作用

特点, 具备更稳定、更可靠的治疗效果。

近年来动物毒理学研究发现, 栀子存在显著的效毒双向特性, 具有潜在肝毒性风险。相关研究表明, 常规剂量 (28~100 mg·kg⁻¹) 的栀子苷可发挥肝脏保护与治疗作用, 但超剂量使用或长期连续干预 (≥6 个月) 时, 栀子苷会产生一定肝毒性, 引发肝脏损伤风险^[82]。因此, 客观认知栀子的效毒双向特征, 精准厘清用药剂量、干预时长与药效、毒性之间的关联, 能够为栀子的基础机制研究与临床合理应用提供科学理论支撑, 对规范栀子临床监管、保障安全用药具有重要指导意义^[83]。目前, 栀

子抗抑郁相关研究仍以动物实验、小样本临床观察为主, 缺乏大样本、多中心、随机对照的高质量临床研究, 尚无充足、可靠的循证医学证据支撑栀子单药用于抑郁症的临床治疗。未来针对栀子抗抑郁的研究, 可突破传统单一靶点的研究局限, 依托网络药理学、转录组与代谢组等多组学整合技术, 开展多通路、多维度的机制探究, 系统阐明栀子治疗抑郁症的整体调控机制与作用特点。同时, 需进一步完善栀子量-效-毒关联研究, 明确其临床安全给药剂量与标准疗程, 精准界定长期用药所致的肝、肾功能损伤、胃肠道损伤等潜在风险。此外, 可基于栀子抗抑郁有效单体成分, 研发高纯度提取物、缓释制剂、脑靶向递送等新型剂型, 以此提升药物入脑吸收率, 实现增效减量化的用药目标, 优化栀子抗抑郁的临床应用效果。

本文系统梳理了栀子核心抗抑郁活性成分, 涵盖栀子苷、京尼平、藏红色素、栀子蓝素等, 同时总结了栀子厚朴汤、越鞠丸、加味逍遥丸、栀子豉汤等含栀子经典复方的抗抑郁作用机制。其核心作用通路可归纳为: 上调 5-HT、NE、DA 等神经递质表达水平, 激活 BDNF-TrkB-PI3K/Akt-CREB 神经营养通路, 抑制 NF- κ B 介导的炎症级联反应, 调控 HPA 轴亢进及肠-脑轴紊乱状态, 以期为栀子抗抑郁的现代机制研究与临床转化应用提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Raymond W L. *Depression* [M]. Oxford: Oxford University Press, 2018.
- [2] Fanelli G, Raschi E, Hafez G, et al. The interface of depression and diabetes: Treatment considerations [J]. *Transl Psychiatry*, 2025, 15: 22.
- [3] Pasman J A, Bergstedt J, Harder A, et al. An encompassing Mendelian randomization study of the causes and consequences of major depressive disorder [J]. *Nat Ment Health*, 2025, 3(9): 1002-1011.
- [4] Mokhtarian A, Siguret V, Jourdi G. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet functions: A literature review [J]. *Curr Opin Hematol*, 2025, 32(1): 22-33.
- [5] Behlke L M, Lenze E J, Carney R M. The cardiovascular effects of newer antidepressants in older adults and those with or at high risk for cardiovascular diseases [J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(11): 1133-1147.
- [6] Oliva V, Lippi M, Paci R, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 109: 110266.
- [7] Todorović Vukotić N, Đorđević J, Pejić S, et al. Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity [J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(3): 767-789.
- [8] Gur-Ozmen S, Mula M, Agrawal N, et al. The effect of depression and side effects of antiepileptic drugs on injuries in patients with epilepsy [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(9): 1135-1139.
- [9] 叶橙, 孙文军, 唐启盛, 等. 益肾调气法治疗肾虚肝郁型抑郁障碍远期复发率的多中心前瞻性队列研究 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(15): 2308-2313.
Ye C, Sun W J, Tang Q S, et al. Long-term recurrence rate of depressive disorder with kidney deficiency and liver depression syndrome by kidney-tonifying and qi-regulating therapy: A multi-centered, prospective cohort study [J]. *World Chin Med*, 2024, 19(15): 2308-2313.
- [10] Zhang H C, Wang W R, Zhang S X, et al. Systems pharmacology and multi-omics reveal synergistic antidepressant mechanisms of *Radix Bupleurum-Radix paeoniae Alba* via oxidative stress, neuroimmune balance, and circadian rhythm [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2026, 22: 560271.
- [11] 肖鹏, 战云鹤, 魏辰, 等. 肉蔻五味丸联合氟伏沙明治疗抑郁症的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(11): 2779-2783.
Xiao P, Zhan Y H, Wei C, et al. Clinical study of Roukou Wuwei Pills combined with fluvoxamine in treatment of depression [J]. *Drugs Clin*, 2025, 40(11): 2779-2783.
- [12] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(2): 281-289.
Shi Y P, Kong H T, Li H N, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Gardenia jasminoides* and predictive analysis on quality marker (Q-marker) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(2): 281-289.
- [13] 张嘉豪, 呼田, 周雪薇, 等. 栀子药理作用及临床应用研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(5): 93-98.
Zhang J H, Hu T, Zhou X W, et al. Research progress on the pharmacological effects and clinical application of Zhizi (*Gardeniae Fructus*) [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2024, 26(5): 93-98.
- [14] 付庆, 单淇, 周钰通, 等. 栀子中环烯醚萜类成分抗阿尔茨海默病的作用机制研究进展 [J]. *中国药房*, 2022,

- 33(1): 123-128.
- Fu Q, Shan Q, Zhou Y T, et al. Research progress on the mechanism of iridoids from *Gardenia jasminoides* against Alzheimer's disease [J]. China Pharm, 2022, 33(1): 123-128.
- [15] Tu Y Y, Li L L, Zhu L L, et al. Geniposide attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress and inflammation by activating the Nrf2 signaling pathway in experimental diabetic retinopathy [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021(1): 9247947.
- [16] 王婷, 赵娜. 栀子提取物对抑郁症小鼠的治疗作用及机制研究 [J]. 中国社区医师, 2023, 39(16): 18-21, 28.
- Wang T, Zhao N. Study on therapeutic effect and mechanism of *Gardenia jasminoides* Ellis extract in depression mice [J]. Chin Community Dr, 2023, 39(16): 18-21, 28.
- [17] 王庆彦, 郑洪新. 朱丹溪之六郁学说 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(1): 23-25.
- Wang Q Y, Zheng H X. Six types of depression theory of Zhu Danxi [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2019, 17(1): 23-25.
- [18] 高芳. 栀子豉汤治疗抑郁症的实验研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2007.
- GAO F. Experimental study on treating the depression with decoction of capejasmine and fermented soybean [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2007.
- [19] Ran S Z, Peng R, Guo Q W, et al. Bupleurum in treatment of depression disorder: A comprehensive review [J]. Pharmaceuticals, 2024, 17(4): 512.
- [20] Zhang W W, Zhang F L, Hu Q C, et al. The emerging possibility of the use of geniposide in the treatment of cerebral diseases: A review [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 86.
- [21] Li Y W, Li L, Hölscher C. Therapeutic potential of genipin in central neurodegenerative diseases [J]. CNS Drugs, 2016, 30(10): 889-897.
- [22] Li M T, Cai N, Gu L, et al. Genipin attenuates tau phosphorylation and $\alpha\beta$ levels in cellular models of Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(8): 4134-4144.
- [23] Fatemi R, Moghaddam H F, Farbod Y, et al. Effects of crocin on brain neurotrophins, cognition, balance and pain in toxic-induced demyelination model [J]. Acta Neurol Taiwanica, 2024, 33(2): 47-54.
- [24] Liu Y, Zhao J P, Guo W B. Emotional roles of monoaminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders [J]. Front Psychol, 2018, 9: 2201.
- [25] Wang Q S, Tian J S, Cui Y L, et al. Genipin is active via modulating monoaminergic transmission and levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat model of depression [J]. Neuroscience, 2014, 275: 365-373.
- [26] Zhang D D, Wu Z D, Yang D D, et al. Reversal of anxiety-like depression induced by chronic corticosterone by crocin I and surface-enhanced Raman spectroscopy monitoring of plasma metabolites [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1540551.
- [27] 陈悦, 施辉煌, 崔继哲, 等. 天麻及其活性成分抗抑郁作用的研究进展: 机制、应用及展望 [J]. 中草药, 2025, 56(15): 5678-5689.
- Chen Y, Shi H H, Cui J Z, et al. Research progress on antidepressant effects of *Gastrodia elata* and its active ingredients: Mechanisms, applications and perspectives [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(15): 5678-5689.
- [28] 陈函沐, 李惠, 赵菊梅, 等. 单胺氧化酶 A(MAOA) 在前列腺癌进展中的作用 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1598-1604.
- Chen H M, Li H, Zhao J M, et al. Role of monoamine oxidase A in prostate cancer progression [J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2023, 31(12): 1598-1604.
- [29] 胡胜全, 吴正治. 单胺氧化酶-B 致病机制及其天然抑制剂防治帕金森病的研究进展 [J]. 中国现代应用药理学, 2025, 42(14): 2527-2537.
- Hu S Q, Wu Z Z. Pathogenic mechanism of monoamine oxidase-B and research progress of its natural inhibitors for treating Parkinson's disease [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2025, 42(14): 2527-2537.
- [30] 李方园, 盛婵娟, 袁方玉, 等. 栀子提取物 GJ-4 对利血平致抑郁症小鼠的作用及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6): 751-757.
- Li F Y, Sheng C J, Yuan F Y, et al. Pharmacodynamics and mechanistic study of *Gardeniae Fructus* extract GJ-4 on depressed mice induced by reserpine [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2021, 32(6): 751-757.
- [31] DeMorrow S. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and disease [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 986.
- [32] Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, et al. HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: New therapeutic strategies based on its participation [J]. Brain Sci, 2021, 11(10): 1298.
- [33] 高显炘, 齐瑞, 陶吉明, 等. 基于神经内分泌视角探讨中医非药物疗法干预 PSD 的获效机制 [A]// 2024 中国针灸学会年会论文集 [C]. 上海: 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海中医药大学, 上海中医药大学附属曙光医院, 2024.
- Gao X X, Qi R, Tao J M, et al. To Discuss the Effective

- Mechanism of Traditional Chinese Medicine Non-drug Therapy in Post-stroke To Discuss the Effective Mechanism of Traditional Chinese Medicine Non-drug Therapy in Post-stroke [A] // Proceedings of the 2024 Annual Conference of the Chinese Acupuncture Association [C]. Shanghai: Yueyang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [34] Gjerstad J K, Lightman S L, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility [J]. *Stress*, 2018, 21(5): 403-416.
- [35] Cai L, Li R, Tang W J, et al. Antidepressant-like effect of geniposide on chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats by regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(8): 1332-1341.
- [36] 赵霞, 蔡莉, 李荣, 等. 五乙酰栀子苷对 CUMS 大鼠抑郁行为及其对 HPA 轴的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(8): 1164-1168.
- Zhao X, Cai L, Li R, et al. The effect of penta-acetyl geniposide on CUMS-induced depressive behaviors and HPA axis in rats [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2017, 52(8): 1164-1168.
- [37] Yu M, Li S X, Zhou R Y, et al. Geniposide improves depression-like behavior in prenatal stress male offspring through restoring HPA axis- and glucocorticoid receptor-associated dysfunction [J]. *Life Sci*, 2024, 340: 122434.
- [38] Li K D, Yan K, Wang Q S, et al. Antidepressant-like effects of dietary Gardenia blue pigment derived from genipin and tyrosine [J]. *Food Funct*, 2019, 10(8): 4533-4545.
- [39] Duman R S, Li N X. A neurotrophic hypothesis of depression: Role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists [J]. *Phil Trans R Soc B*, 2012, 367(1601): 2475-2484.
- [40] 李云, 彭春, 游俊杰, 等. 脑卒中后抑郁大鼠丘脑源性神经营养因子及酪氨酸激酶受体 B 蛋白的表达变化 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(5): 526-528.
- Li Y, Peng C, You J J, et al. Expression of BDNF and TrkB protein in post-stroke depression rats [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2014, 16(5): 526-528.
- [41] Diniz C R A F, Casarotto P C, Resstel L, et al. Beyond good and evil: A putative continuum-sorting hypothesis for the functional role of proBDNF/BDNF-propeptide/mBDNF in antidepressant treatment [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 70-83.
- [42] Zhang H L, Xue W D, Wu R J, et al. Rapid antidepressant activity of ethanol extract of *Gardenia jasminoides* Ellis is associated with upregulation of BDNF expression in the hippocampus [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2015, 2015(1): 761238.
- [43] 任荔, 陶伟伟, 柴毅, 等. 栀子石油醚有效部位的快速抗抑郁潜力与 BDNF、p-eEF2 的表达上调相关 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(9): 1224-1230.
- Ren L, Tao W W, Chai Y, et al. Potent rapid antidepressant effects of effective fraction of GJ-PE and up-regulation of BDNF and TrkB [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2016, 32(9): 1224-1230.
- [44] Wang Y, Zhou S X, Song X J, et al. Study on antidepressant effect and mechanism of crocin mediated by the mTOR signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(10): 3126-3136.
- [45] 陈春林, 胡玲榕, 杨玲, 等. 西红花苷快速抗抑郁作用及其调节 mTOR-BDNF 信号通路的研究 [J]. *井冈山大学学报 (自然科学版)*, 2022, 43(3): 41-46.
- Chen C L, Hu L R, Yang L, et al. Rapid antidepressant effect of crocin based on mTOR-bdnf signaling pathway [J]. *J Jinggangshan Univ Nat Sci Ed*, 2022, 43(3): 41-46.
- [46] Ye D, Zhang L, Fan W D, et al. Genipin normalizes depression-like behavior induced by prenatal stress through inhibiting DNMT1 [J]. *Epigenetics*, 2018, 13(3): 310-317.
- [47] Beurel E, Toups M, Nemeroff C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256.
- [48] 王睿, 黄树明. 抑郁症发病机制研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2014(12): 1332-1336.
- Wang R, Huang S M. The research progress of pathogenesis in depression [J]. *J Med Postgrad*, 2014(12): 1332-1336.
- [49] Zhang L, Previn R, Lu L, et al. Crocin, a natural product attenuates lipopolysaccharide-induced anxiety and depressive-like behaviors through suppressing NF- κ B and NLRP3 signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 142: 352-359.
- [50] 徐倩倩, 钱旭东, 孙凡, 等. 西红花苷对缺血性脑卒中后抑郁大鼠炎症反应及 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(2): 179-185.
- Xu Q Q, Qian X D, Sun F, et al. Effects of crocin on inflammatory response and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in post-stroke depression rats [J]. *Chin J Immunol*, 2021, 37(2): 179-185.
- [51] Chen G H, Zhang W B, Chen Q, et al. Geniposide exerts the antidepressant effect by affecting inflammation and

- glucose metabolism in a mouse model of depression [J]. Chem Biol Interact, 2024, 400: 111182.
- [52] Cai L, Mu Y R, Liu M M, et al. Antidepressant-like effects of penta-acetyl geniposide in chronic unpredictable mild stress-induced depression rat model: Involvement of inhibiting neuroinflammation in prefrontal cortex and regulating hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106182.
- [53] Araki R, Hiraki Y, Yabe T. Genipin attenuates lipopolysaccharide-induced persistent changes of emotional behaviors and neural activation in the hypothalamic paraventricular nucleus and the central amygdala nucleus [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 741: 1-7.
- [54] 陈光辉, 陈强, 张玲莉, 等. 栀子苷及其苷元京尼平的抗抑郁作用及其潜在分子机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(10): 1877-1882.
- Chen G H, Chen Q, Zhang L L, et al. Role of gardenoside and its aglycone genipine in treatment of depression [J]. Chin J Pathophysiol, 2022, 38(10): 1877-1882.
- [55] Duman R S, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment [J]. Biol Psychiatry, 1999, 46(9): 1181-1191.
- [56] Ma Q, Ma Y, Sun S Z, et al. Geniposide improves corticosterone-induced toxicity in PC12 cells through the NMDARs and BDNF pathway [J]. Cell Biochem Biophys, 2025, 83(4): 5387-5400.
- [57] Yan Z Y, Chang L L, Sun S, et al. Geniposide attenuates obesity-related depression: Involvement of decreased neuroinflammation and synaptic engulfment [J]. Neuroreport, 2025, 36(15): 927-937.
- [58] Wu R Y, Xiao D, Shan X, et al. Rapid and prolonged antidepressant-like effect of crocin is associated with GHSR-mediated hippocampal plasticity-related proteins in mice exposed to prenatal stress [J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11(8): 1159-1170.
- [59] 王少贤, 陈紫薇, 冯佩诗, 等. 西红花抗抑郁和保肝作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7530-7538.
- Wang S X, Chen Z W, Feng P S, et al. Research progress on anti-depression and hepatoprotective effects of *Croci Stigma* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(21): 7530-7538.
- [60] 李春丽, 谭芳. 栀子厚朴汤对失眠患者不良情绪及血清 DA、5-HT、GABA 水平的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(19): 79-81.
- Li C L, Tan F. Effect of Zhizi houpu decoction on bad emotion and serum DA, 5-HT and GABA levels of insomnia patients [J]. Mod Med Health Res Electron J, 2020, 4(19): 79-81.
- [61] Xing H, Zhang X X, Xing N N, et al. Uncovering pharmacological mechanisms of Zhi-Zi-Hou-Po decoction in chronic unpredictable mild stress induced rats through pharmacokinetics, monoamine neurotransmitter and neurogenesis [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 243: 112079.
- [62] Bai Y T, Dai G L, Song L H, et al. Potential anti-depressive effects and mechanisms of Zhi-zi Hou-Po decoction using behavioral despair tests combined with in vitro approaches [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 918776.
- [63] 褚坦路, 郭泽君, 章伟, 等. 越鞠丸挥发油调控 AGE/PI3K/Akt 通路抑制炎症发挥抗抑郁的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(11): 3147-3158.
- Chu T L, Guo Z J, Zhang W, et al. Mechanistic of Yueju Wan volatile oil in inhibiting inflammation for antidepressant effects by regulating AGE/PI3K/Akt pathway [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(11): 3147-3158.
- [64] 薛文达, 聂瑞芳, 周童, 等. 越鞠丸对 Balb/c 小鼠和 C57BL/6J 小鼠抗抑郁作用与前额叶场电位差异性分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(9): 1666-1672.
- Xue W D, Nie R F, Zhou T, et al. Analysis of differences of antidepressant effect of Yueju Pill between balb/c mice and C57BL/6J mice [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2018, 20(9): 1666-1672.
- [65] Qu Z Y, Wu S, Zheng Y, et al. Fecal metabolomics combined with metagenomics sequencing to analyze the antidepressant mechanism of Yueju Wan [J]. J Pharm Biomed Anal, 2024, 238: 115807.
- [66] Zhang H L, Sun Y, Huang Z H, et al. Jiawei-Xiaoyao Pill elicits a rapid antidepressant effect, dependent on activating CaMKII/mTOR/BDNF signaling pathway in the hippocampus [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318: 117016.
- [67] Liu Y, Li B R, Li Y C, et al. Jiawei Xiaoyao Pills improves depression-like behavior in rats by regulating neurotransmitters, inhibiting inflammation and oxidation and modulating intestinal flora [J]. J South Med Univ, 2025, 45(2): 347-358.
- [68] Zhao W D, Ji C, Zheng J, 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.
- [69] 李红娅, 石延榜, 蒋艳玲. 丹栀逍遥散胶囊对慢性应激抑郁模型下丘脑单胺类神经递质的影响 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(30): 61-62.
- Li H Y, Shi Y B, Jiang Y L. Effect of Danzhi Xiaoyao San Capsule on monoamine neurotransmitters in

- hypothalamus of chronic stress depression model [J]. China Med Her, 2007, 4(30): 61-62.
- [70] 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.
- [71] Zhu Y L, Li S L, Jin J L, et al. Simultaneous determination of six components of Danzhi Xiaoyao Pill in beagle plasma by HPLC-MS/MS and a study of pharmacokinetic of paeoniflorin and geniposide after single-dose administration [J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 186: 113269.
- [72] Zeng J S, Xie Z Q, Xie H X, et al. Reducing neuroinflammation through PKC γ /p38/NF- κ B signaling pathway: The mechanism of Danzhi Xiaoyaosan in improving post-stroke depression [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 352: 120151.
- [73] 江利敏, 刘向哲. 丹栀逍遥散加减治疗卒中后抑郁的疗效及作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 108-113.
Jiang L M, Liu X Z. Effect and mechanism of modified Danzhi Xiaoyaosan in treating post-stroke depression [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(3): 108-113.
- [74] 陶伟伟, 白子君, 岳启予, 等. 栀子豉汤对慢性应激诱导的抑郁模型小鼠脑组织神经炎症和突触可塑性的影响 [J]. 中医杂志, 2022, 63(11): 1073-1079.
Tao W W, Bai Z J, Yue Q Y, et al. Effect of zhizichi decoction (栀子豉汤) on neuroinflammation and synaptic plasticity in brain tissue of chronic stress-induced depression model mice [J]. J Tradit Chin Med, 2022, 63(11): 1073-1079.
- [75] Tao W W, Yao G D, Yue Q Y, et al. 14-3-3 ζ Plays a key role in the modulation of neuroplasticity underlying the antidepressant-like effects of Zhi-Zi-Chi-Tang [J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154888.
- [76] Zhang Y, Fang Y C, Cui L X, et al. Zhi-zi-Chi decoction reverses depressive behaviors in CUMS rats by reducing oxidative stress injury via regulating GSH/GSSG pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 887890.
- [77] Gao F Y, Chen X F, Cui L X, et al. Gut microbiota mediates the pharmacokinetics of Zhi-zi-Chi decoction for the personalized treatment of depression [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 302: 115934.
- [78] Liu J L, Fang Y C, Cui L X, et al. Butyrate emerges as a crucial effector of Zhi-Zi-Chi decoctions to ameliorate depression via multiple pathways of brain-gut axis [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112861.
- [79] 陈丽艳, 陈雨竹, 宓月光, 等. 栀子豉汤及其固体发酵菌质对 CUMS 大鼠抗抑郁作用对比研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 5044-5051.
Chen L Y, Chen Y Z, Mi Y G, et al. Comparative study on anti-depressant effect of Zhizichi Decoction and its solid fermentation product on CUMS rats [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(19): 5044-5051.
- [80] 陈丽艳, 邢怡, 宓月光, 等. 栀子豉汤固体发酵菌质的制备及主要成分含量变化 [J]. 中国酿造, 2021, 40(3): 101-105.
Chen L Y, Xing Y, Mi Y G, et al. Preparation and main components content change of solid-state fermentation product of Zhizichi decoction [J]. China Brew, 2021, 40(3): 101-105.
- [81] 陈榕, 何梓炫, 颜烨, 等. 栀子及其主要成分的药理及毒性作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6092-6105.
Chen R, He Z X, Yan Y, et al. Research progress on pharmacological and toxic effects of *Gardeniae Fructus* and its main components [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(18): 6092-6105.
- [82] 田婧卓, 梁爱华, 易艳, 等. 栀子及其复方栀子豉汤长期用药潜在安全风险研究及建议 [J]. 中国食品药品监管, 2018(10): 25-34.
Tian J Z, Liang A H, Yi Y, et al. Study on potential safety risks of *Gardenia jasminoides* Ellis and its compound Gardenia sauce decoction after long-term administration and suggestions [J]. China Food Drug Adm Mag, 2018(10): 25-34.
- [83] 崔爽, 田婧卓, 梁爱华. 从栀子的效-毒双向作用论合理用药与科学监管 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(13): 3635-3644.
Cui S, Tian J Z, Liang A H. Rational use of drug and scientific regulation based on effect-toxicity bidirectional action of *Gardeniae Fructus* [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(13): 3635-3644.

[责任编辑 孙英杰]