

中药治疗抑郁症的研究进展

张云波¹, 吴 威^{2*}, 周佳欣¹, 陈智慧¹, 张会永^{3*}

1. 辽宁中医药大学 中医脏象理论及应用国家教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110847

2. 珠海科技学院, 广东 珠海 519041

3. 中国医科大学附属第四医院 中医科, 辽宁 沈阳 110084

摘要: 抑郁症是一种常见的慢性严重性精神疾病, 以连续且长期的情绪低落、睡眠障碍、快感缺失、精神萎靡为主要临床表现, 严重影响人们的日常工作与生活。该病发病机制尚不明确, 目前药物治疗仍是抑郁症的主要治疗方法, 其中合成类第二代抗抑郁药物是临床治疗抑郁症的首选, 但存在不良反应大、且靶点单一、起效时间长、易产生耐药性等缺点。近年来, 随着社会与医学界对抑郁症防治工作的重视, 采用中医药治疗抑郁症的探索与研究逐渐增多。多项研究表明, 中医药可通过调节单胺神经递质浓度、下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴功能亢进、脑源性神经营养因子 (BDNF)、炎症细胞因子、脑-肠轴等分子机制发挥抗抑郁作用。从经典复方、中药药对、单味中药 3 个方面, 归纳总结近年来中医药治疗抑郁症的研究进展, 以期为进一步研究中医药防治抑郁症的作用机制及发现高效且安全的中药提供参考。

关键词: 抑郁症; 经典复方; 中药药对; 单味中药; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)09-2672-17

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.027

Research progress of traditional Chinese medicine in treatment of depression

ZHANG Yunbo¹, WU Wei², ZHOU Jiaxin¹, CHEN Zhihui¹, ZHANG Huiyong³

1. Key Laboratory of Ministry of Education for Traditional Chinese Medicine Viscera State Theory and Applications, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

2. Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519041, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, the Forth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110084, China

Abstract: Depression is a common chronic severe mental illness. The main clinical manifestations are continuous and long-term depression, sleep disorders, anhedonia, and mental malaise, which seriously affect people's daily work and life. The pathogenesis of the disease is still unclear. At present, drug therapy is still the main treatment method for depression. Among them, synthetic second-generation antidepressants are the first choice for clinical treatment of depression, but there are toxic and side effects, single target, long onset time, easy to produce drug resistance and other shortcomings. In recent years, with the emphasis on the prevention and treatment of depression in the social and medical circles, the exploration and research on the treatment of depression with traditional Chinese medicine has gradually increased. A number of studies have shown that traditional Chinese medicine can exert antidepressant effects by regulating the concentration of monoamine neurotransmitters, the hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), inflammatory cytokines, brain-gut axis and other molecular mechanisms. This article summarizes the research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of depression in recent years from three aspects: Classical compound prescription, Chinese medicine pair and single Chinese medicine, in order to further study traditional Chinese medicine.

Key words: depression; classical compound; Chinese medicine pair; single Chinese medicine; mechanism of action

收稿日期: 2025-03-20

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目 (2022-NLTS-13-05); 广东省自然科学基金项目 (2021A1515011485); 沈阳市中青年科技创新人才培育专项 (RC230077)

作者简介: 张云波 (1999—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药疗效评价方法。E-mail: 2464656263@qq.com

*通信作者: 吴 威 (1983—), 女, 教授, 主要从事基于中医理论的传统中药和方剂的药理学研究、中药及天然药物的活性化学成分研究。

E-mail: weiwu@zgst.edu.cn

张会永 (1983—), 男, 主任中医师, 教授, 主要从事中医古典方剂的文献整理研究及经典方剂的临床应用与实验研究。

E-mail: hyzhang24@cmu.edu.cn

抑郁症是由各种原因引起的情感性（心境）障碍，多表现为心境低落、思维迟缓、认知功能损伤以及意志活动减退，多数患者还伴有躯体症状，严重者可导致自杀^[1]。根据世界卫生组织 2017 年统计，全球抑郁症发病率约为 4.4%，终生患病率约为 16.7%，占全球非致命疾病总负担的 10%^[2]。中国精神卫生调查显示，目前我国患抑郁症人数 9 500 万。抑郁症是自杀的高危因素，每年导致全球近 80 万人自残^[3]。因此，抑郁症的防治工作已经成为社会和医学界广为关注、亟需解决的问题。

抑郁症病因复杂，并非简单的功能性精神障碍，而是一种涉及遗传、心理、生物化学和社会环境等因素的疾病，基于此形成从不同角度阐述抑郁症病机的假说。代表性学说包括下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失常假说、单胺类神经递质及其受体假说、神经可塑性与神经营养因子假说、细胞分子机制假说、炎症与细胞因子假说、兴奋性氨基酸假说、肠道菌群失调假说等^[4-5]。目前，合成类第二代抗抑郁药物是临床治疗抑郁症的首选，但抗抑郁药起效时间长、靶点单一、容易产生不良反应和耐药性，严重影响抑郁症的治疗效果，另一方面新开发的抗抑郁化学药物价格又较昂贵，不能满足抑郁症患者的日常服用需求^[6-7]。

中医药治疗具有多靶点、多途径、协同作用强、整体调节、安全性高等优势，恰恰契合抑郁症这种多病因性质疾病的本质。现代基础和临床研究不仅证实中医药的抗抑郁作用，更进一步发现中医药治疗抑郁症的相关分子基础和作用机制。另有研究表明，与传统抗抑郁药物相比，中医药治疗抑郁症的疗效更佳、不良反应较少^[8-9]。这些研究充分证实中医药在预防和治疗抑郁症方面具有一定的优势和潜能。笔者从中药复方、中药药对、单味中药 3 个方面，对近年中医药治疗抑郁症的实验研究进行阐述与归纳，以期对抑郁症的药物治疗和作用机制的深入研究提供参考。

1 经典复方治疗抑郁症

纵观历代医家对郁证的阐述中，普遍认为郁证与情志内伤密切相关，病位以肝为主，基本病机为情志失调、气机郁滞，进而引发肝失疏泄、脾失健运、郁而化火、心失所养、脏腑气血阴阳功能失调等。并根据抑郁症的不同中医诊断证型，运用疏肝、健脾、滋阴、理气、化痰、祛瘀、清热等治法的结合，采用相对应的中药复方进行干预，取得较好的

临床疗效及研究进展^[10-11]。

1.1 理气解郁类

肝主疏泄以调畅情志，肝的自身生理功能失调及有形实邪阻碍气机，均会引起气机郁滞，进而导致情志不畅的表现，因此理气解郁是中医药治疗抑郁症的主要治则之一。大量相关研究表明，理气解郁类方剂可以通过多种作用机制来发挥抗抑郁作用。柴胡类方是疏肝理气代表性方剂，研究发现小柴胡汤对多种作用因素所致的抑郁模型的抑郁行为均有改善作用，其作用机制与维持各类神经递质的稳态，增强神经营养，调节雌、孕激素及其下游信号通路，保护神经元^[12]，抑制蛋白酪氨酸激酶 2（JAK2）、信号转导和转录激活因子 3（STAT3）通路磷酸化有关^[13]。四逆散能够升高大鼠海马脑源性神经营养因子（BDNF），5-羟色胺（5-HT）含量，上调酪氨酸激酶受体 B（TrkB），5-HT_{1A} 受体（5-HT_{1A}R）和糖皮质激素受体（GR）mRNA 及蛋白表达水平，下调盐皮质激素受体（MR）mRNA 及蛋白表达水平，从而抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA）亢进，增强海马组织神经元的再生和修复^[14]。逍遥散可以逆转慢性轻度温和不可预知应激（CUMS）诱导的 HPA 轴皮质酮（CORT）变化，影响海马体内 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体的星形胶质细胞活性并下调谷氨酸（NR2B）亚基^[15]。柴胡疏肝散可能通过降低 CUMS 大鼠眶额叶皮层（OFC）中小胶质细胞标志物离子钙结合适配器分子 1（Iba-1）的表达，升高 BDNF 及其高亲和力受体 TrkB 及下游磷酸化激活的细胞外信号调节激酶（p-ERK）的表达发挥治疗抑郁症作用^[16]。柴胡桂枝汤通过沉默调节蛋白 1（sirt1）-p53 信号通路及突触可塑性机制发挥抗抑郁效应^[17]。柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁作用可能与肝脏可溶性环氧化物水解酶（sEH）含量变化有关^[18]。另外，在理气的同时兼以消食、化痰、活血等治法的方剂中，如半夏厚朴汤具有行气散结、降逆化痰之功，是治疗郁证中梅核气的代表方剂。吕昊哲等^[19]采用改进的慢性应激和孤养 2 种经典造模方法建立抑郁症大鼠模型，研究显示半夏厚朴汤能够明显促进 BDNF 阳性细胞的表达，与模型组比较有极显著差异，说明半夏厚朴汤的抗抑郁作用可能与增加 BDNF 表达有关，从而促进神经元存活。温胆汤具有理气化痰、行气和中之效，主治胆郁痰扰型抑郁症。王默然等^[20]通过温胆汤 ig 给予帕金森病伴抑郁行为模型大鼠，发现大鼠内侧前额叶

皮层中 5-HT、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)水平明显升高。越鞠丸具散郁结、畅中焦之效,王艳等^[21-22]课题组围绕海马垂体腺苷酸环化酶激活多肽(PACAP)进行研究,结果表明越鞠丸可能通过 PACAP 及其受体 PAC1-R 调控 BDNF 表达,进而改善小鼠抑郁样行为及胃肠功能障碍。血府逐瘀丸由四逆散、桃红四物汤、牛膝、桔梗组成,是行气活血的代表方剂。刘英等^[23]研究发现血府逐瘀丸抗抑郁作用可能与影响海马 5-HT 水平及 5-HT_{1A}受体表达有关。上述结果表明,上调脑内神经递质含量,纠正 HPA 轴亢进,调节脑内神经营养因子,保护神经细胞等,可能是疏肝理气类中药复方发挥抗抑郁的生物学基础,值得进一步加强研究。

1.2 滋阴清热类

抑郁症发病亦可由“年四十,阴气自半”或“五志过极,化火伤阴”,进而导致阴阳失衡,虚热内生所成。临证治疗当以滋补阴精和清热安神 2 方面入手,以求标本兼治。如滋水清肝饮、黄连阿胶汤等正是根据该治法所立方剂。滋水清肝饮具有滋肾养阴、清泻肝火功效,临床用于治疗抑郁、失眠等精神类疾病。曹珊珊研究团队^[24-25]通过建立慢性束缚应激(CRS)小鼠抑郁模型发现,滋水清肝饮可通过提高 5-HT 水平,降低炎症因子水平,调控细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、丝氨酸激酶(GSK3 β)、环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)、BDNF 通路,以及重塑小鼠肠道菌群发挥抗抑郁作用。在皮质醇代替饮水的小鼠抑郁模型中发现,滋水清肝饮改善皮质醇代替饮水小鼠的抑郁样行为,减轻炎症反应,改善 HPA 轴紊乱,其作用机制可能与调控小鼠海马 JAK2、ERK1/2、STAT3 信号通路有关^[26]。并在脂多糖诱导的抑郁小鼠模型中发现,滋水清肝饮的抗抑郁作用,可能与抑制 ERK、核因子- κ B(NF- κ B)通路、降低 3-双加氧酶 1(IDO1)水平、改善神经炎症有关^[27]。黄连阿胶汤,具有心肾交合、水升火降、滋阴泄火之功。程硕等^[28]通过网络药理学结合实验验证的研究表明,黄连阿胶汤可能通过缺氧诱导因子(HIF)-1 通路、肿瘤坏死因子(TNF)通路和环磷酸腺苷(cAMP)通路,白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、TNF、蛋白激酶 B(Akt1)和信号转导及转录激活因子 3(STAT3)靶点调节氧平衡、炎症因子和神经营养因子,从而对抑郁症发挥治疗作用。由此可见,滋阴降火类中药复方的抗抑郁作用,多与抑制血清炎症因子水平,逆转神经

元结构损伤有关。

1.3 养心安神类

气血亏虚,心神失养亦会出现焦虑失眠、多梦易醒、烦躁不安等抑郁症状,因此,补益安神是中医药治疗抑郁症的重要治法。大量研究表明,根据补益安神治法所立方剂,如归脾汤、酸枣仁汤、甘麦大枣汤、开心散等,可通过多种机制发挥抗抑郁作用。归脾汤具有益气补血、健脾养心之功效,主治心脾气血两虚型抑郁症。研究发现,归脾汤可降低抑郁大鼠脑内 L-谷氨酸(Glu)神经递质水平,对 γ -氨基丁酸(GABA)神经递质无明显影响^[29]。陈宝忠等^[30]建立 CUMS 抑郁大鼠模型发现,归脾汤低、中、高剂量(3.78、7.56、15.12 g $\cdot$ kg⁻¹)组可降低外周血中促肾上腺皮质激素(ACTH)、CORT 含量,纠正 HPA 轴亢进。酸枣仁汤具有养血安神、清热除烦的功效,主治肝血不足,虚热内扰之虚烦不眠证。实验研究结果表明^[31],酸枣仁汤可提高抑郁模型大鼠海马组织中 Dickkopf 相关蛋白-1(DKK-1)蛋白与 β -连环蛋白(β -catenin)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) mRNA 表达。田旭升等^[32]研究发现,酸枣仁汤可以增加抑郁模型大鼠体质量增长速度、糖水消耗及行为学运动得分,并下调海马组织中 TNF- α 、IL-1 β 、即刻早期基因 cFOS 转录翻译的产物(c-fos)的表达。甘麦大枣汤具有养心安神、和中缓急功效,是治疗“脏躁”的代表方剂,临床常用于治疗抑郁症。研究发现^[33],甘麦大枣汤通过升高血清 5-HT 水平、增加前额叶和杏仁核中 BDNF mRNA 及杏仁核中 5-羟色胺转运体(SERT) mRNA 的表达,对抑郁症发挥干预作用。郭锐等^[34]研究发现,甘麦大枣汤能有效改善抑郁模型大鼠的快感缺失、运动不能等抑郁特征,并升高海马单胺递质含量,调控突触结构蛋白中人微管相关蛋白 2(MAP-2)和生长相关蛋白 43(GAP-43)的表达,从而发挥神经保护作用。甘麦养心汤由栀子豉汤和甘麦大枣汤化裁而成,具有补益心脾、养心安神、清热解郁功效,临床治疗抑郁症效果较好。李超等^[35]等研究发现,甘麦养心汤可通过调节海马组织谷氨酸转运体表达、增加星形胶质细胞数量、降低谷氨酸含量,发挥改善抑郁症作用。开心散是宁心安神、健脾益智的代表方剂。相关研究证明,开心散可通过增加 BDNF 的表达发挥抗抑郁作用^[36-37],并且发现对中枢神经炎症的调控是中药复方开心散抗抑郁的重要作用机制^[38]。在对与开心散组成相同、剂量不同的定志

小丸、开心丸研究中发现，定志小丸具有明显的抗抑郁作用，开心丸在行为学实验中抗抑郁作用不明显。定志小丸的抗抑郁作用与调节中枢神经元氨基酸的分泌、逆转 HPA 轴功能的亢进、降低 IL-1 等细胞因子的免疫调节有关，并指出其组方的抗抑郁作用可能与人参皂苷等主要化学成分的含量密切相关^[39]。综上，在中药经典复方中存在组成相同，但配伍剂量不同的方剂，其治疗效果亦不相同。因此，笔者认为应对中药复方治疗抑郁症的配伍机制进一步深入研究，为抑郁症的治疗提供更为完善的理论依据。

1.4 补肾助阳类

肾者，属水主藏志，“阳气者，精则养神，柔则养筋”，肾精不足，阳气亏虚等会出现精力减退，认知迟钝，失眠健忘等症状。二仙汤有补肾精、温肾阳、泻相火、平阴阳之功效。李兰心等^[40]通过建立迟发性抑郁大鼠模型证实，二仙汤可通过减轻脑组织脉络丛结构损伤，调节脉络丛叶酸转运蛋白的表达，进而改善脉络丛叶酸转运障碍发挥抗抑郁作用。相关研究发现，二仙汤可通过提高生长分化因子 11 (GDF11)、神经细胞黏附分子 (NrCAM)、神经酪氨酸激酶受体 2 (NTRK2)、生长激素受体 (GhR) 等蛋白表达，促进海马神经发生，从而发挥抗抑郁的效应^[41]。亦可能通过调控脑脊髓液 (CSF) 中与核糖体、泛素介导的蛋白水解作用通路相关的蛋白，如重组人 40S 核糖体蛋白 (Rps) 19、Rps12、Rps14、波形蛋白 (Vim)、人泛素样修饰激活酶 1

(UBA1) 来缓解海马神经元损伤^[42]。青娥丸为补肾助阳之良方，由杜仲、补骨脂、核桃仁和大蒜组成。相关研究结果表明，青娥丸水提物可上调 CUMS 模型大鼠雌激素受体 α (ER α) 和雌激素受体 β (ER β) 蛋白的表达，并激活雌激素受体介导 ER β /BDNF/TrkB 通路起到神经保护作用^[43-44]。四神丸由补骨脂、吴茱萸、五味子、肉豆蔻和大枣组成，是治疗五更泻的代表方剂，研究发现，四神丸具有改善肠易激综合征合并抑郁模型大鼠肠道症状及抑郁样行为的作用，并可升高脑内 5-HT 的含量、增加 BDNF 的表达、缓解海马神经元损伤^[45]。大建中汤具有温阳散寒止痛之功，武静团队^[46]对大建中汤研究发现，其可促进小胶质细胞自噬调控其极化状态，提高小胶质细胞吞噬髓鞘碎片能力并缓解炎症，从而改善大鼠前扣带回皮层 (ACC) 局部微环境，通过再髓鞘化修复受损的髓鞘，发挥治疗腹泻型肠易激综合征内脏痛与抑郁症共病的作用。综上，补肾助阳类中药复方的抗抑郁作用，均与保护大脑神经细胞相关。并且临床中存在因郁致病或因病致郁的情况，应加强对抑郁症共病的深入研究，为临床治疗提供有效的理论依据。

上述研究表明，中药复方能够通过不同机制发挥抗抑郁作用。但目前仍有许多临床证实有效的复方、自拟方的作用机制未进行深入研究。另外，中药复方剂量与配伍比例未能明确具体适用范围及潜在毒性。因此，应加强对其作用机制及配伍机制的深入研究。中药复方治疗抑郁症的机制归纳见表 1。

表 1 中药复方治疗抑郁症机制

Table 1 Mechanisms of traditional Chinese medicine compound in treatment of depression

中药复方 (组成)	实验对象、模型及剂量	作用机制
小柴胡汤 (柴胡、黄芩、人参、姜半夏、炙甘草、生姜、大枣)	CUMS 小鼠模型，2.3、7.0、21.0 g·kg ⁻¹ 抑郁大鼠模型，1.7、5.0、15 g·kg ⁻¹ CUMS 大鼠抑郁模型，0.6、1.7、5.0 g·kg ⁻¹ 孤养抑郁小鼠模型，0.8、2.3、7.0 g·kg ⁻¹ CUMS 结合孤养制备大鼠抑郁模型，5.94、11.88、23.76 g·kg ⁻¹	调节脑内神经递质：DA、5-HT、DOPAC、5-HIAA $\uparrow$ ；DA/DOPAC、5-HT/5-HIAA $\downarrow$ ；Glu $\downarrow$ ^[12] 调节脑内神经递质：DA、5-HT、GABA $\uparrow$ ；调节 HPA 轴：CORT $\downarrow$ ；增强神经营养，保护神经细胞：BDNF、NGF、Trkb、TrkA、NeuN $\uparrow$ ^[12] 雌二醇和孕酮含量 $\uparrow$ 、雌二醇和孕酮受体磷酸化水平 $\uparrow$ (p-ER α 、p-Er β 、p-PGR $\uparrow$)；p-Src、p-ERK、p-CREB 表达 $\uparrow$ ^[12] 抑制 JAK2/STAT3 通路磷酸化，降低神经炎症反应：Iba-1 免疫阳性细胞数量 $\downarrow$ ；p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达 $\downarrow$ ；皮质酮 $\downarrow$ 、促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 水平 $\downarrow$ ；抗炎因子 IL-10、TGF- β 水平 $\uparrow$ ^[13]

表 1 (续)

中药复方 (组成)	实验对象、模型及剂量	作用机制
四逆散 (柴胡、枳实、白芍、炙甘草)	CUMS 大鼠抑郁模型, 1.25、2.50、5.00 g·kg ⁻¹	抑制 HPA 轴功能亢进, 发挥神经保护作用: 血浆 CRH、ACTH、CORT↓, 海马 BDNF、5-HT↑; TrkB, 5-HT1AR 和 GR mRNA 及蛋白表达水平↑; MR mRNA 及蛋白表达水平↓ ^[14]
逍遥散 (柴胡、薄荷、白芍、当归、茯苓、白术、甘草、生姜)	CUMS 大鼠抑郁模型, 2.224 g·kg ⁻¹	血浆皮质酮↓; 海马 Glu↓; 海马中 GFAP 表达↑; 星形胶质细胞数量↑ ^[15]
柴胡疏肝散 (柴胡、白芍、川芎、枳壳、陈皮、甘草、香附)	CUMS 大鼠抑郁模型, 3.15、6.30、12.60 g·kg ⁻¹	改善 CUMS 大鼠肝脏血流动力学指标, 改善眶额叶皮层细胞病理形态: Iba-1 表达↓; BDNF、TrkB、p-ERK mRNA 及蛋白表达↑ ^[16]
柴胡桂枝汤 (柴胡、桂枝、白芍、黄芩、人参、姜半夏、炙甘草、生姜、大枣、龙骨、牡蛎、酸枣仁、合欢皮、远志、夜交藤)	慢性社会挫败应激模型 (CSDS) 和社会交互实验 (SI) 制备雄性 C57BL/6J 小鼠抑郁模型, 17 g·kg ⁻¹	通过海马 sirt1p53 信号通路调节神经元突触可塑性: sirt1 蛋白表达↑; sirt1 下游蛋白 p53 乙酰化水平↓; 突触可塑性基因 Syn1 mRNA 水平↑ ^[17]
柴胡加龙骨牡蛎汤 (柴胡、黄芩、龙骨、牡蛎、生姜、人参、茯苓、半夏、大黄、桂枝、大枣)	CUMS 大鼠抑郁模型, 1.625、3.25 g·kg ⁻¹	调节肝脏 sEH 水平: sEH mRNA 及蛋白表达↓ ^[18]
半夏厚朴汤 (半夏、厚朴、茯苓、紫苏、生姜、大枣)	CUMS 结合孤养方法制备大鼠抑郁模型, 6.75 g·kg ⁻¹	促进神经元存活: 海马和下丘脑 BDNF 阳性细胞表达↑ ^[19]
温胆汤 (半夏、陈皮、茯苓、甘草、竹茹、枳壳)	6 羟基多巴胺损毁大鼠单侧内侧前脑束建立大鼠 PD 模型, 12 g·kg ⁻¹	调节单胺神经递质: 大鼠内侧前额叶皮层和纹状体内 DA、5-HT、NA 含量↑ ^[20]
越鞠丸 (苍术、川芎、香附、栀子、神曲)	CMS 方法制备小鼠抑郁模型, 3 g·kg ⁻¹ CUMS 小鼠抑郁模型, 6.75、13.5 g·kg ⁻¹	调节神经可塑性: 海马 PACAP、PKA、pCREB/CREB 和 PSD95 的表达↑ ^[21] 调控胃肠运动作用: 改善十二指肠绒毛结构, 增加胃肠运动, 血清炎症因子 IL-6、TNF-α 水平↓ ^[22]
血府逐瘀丸 (桃仁、当归、生地、红花、枳壳、赤芍药、柴胡、甘草、桔梗、川芎、牛膝)	CUMS 大鼠抑郁模型, 10 g·kg ⁻¹	调节单胺神经递质: 5-HT 浓度↑; 5-HT1A 受体表达↑ ^[23]
滋水清肝饮 (熟地、山茱萸、山药、丹皮、茯苓、泽泻、柴胡、白芍、当归、栀子、酸枣仁)	CRS 小鼠抑郁模型, 8.835、17.670、35.340 g·kg ⁻¹ CRS 小鼠抑郁模型, 8.835、17.670、35.340 g·kg ⁻¹	调节单胺神经递质, 降低炎症因子水平, 参与神经元存活和神经保护: 5-HT 水平和 SOD 活性↑, MDA 及炎症因子 TNF-α、IL-1β 水平↓, BDNF、CREB、p-ERK1/2、p-GSK3β 蛋白表达↑、BDNF mRNA 表达水平↑ ^[24] 调控肠道内菌群: 益生菌丰度↑, 有害菌丰度↓; 调节单胺神经递质, 减轻氧化应激, 减轻炎症, 调节 HPA 轴: 血清中 5-HT 含量↑, SOD 活力↑, CORT、ACTH、CRH 及 MDA 含量↓; 前额叶皮层中 5-HT 及 BDNF 含量↑, SOD 活力↑, MDA 含量↓; 海马小胶质细胞标志物 Iba-1 表达↓, 海马、皮层及结肠的病理状态得到改善; BDNF、p-CREB、p-ERK1/2 蛋白表达↑ ^[25]
	皮质酮代替饮水法制备小鼠抑郁模型, 8.835、17.670、35.340 g·kg ⁻¹	减轻海马神经细胞损伤、改善 HPA 轴损伤: 血清及海马中的 5-HT 和 NA 含量↑, CORT 和 MDA 含量↑, 海马小胶质细胞标志物 Iba-1 荧光强度↑, 数量↑; 海马区 Tnfα、Il1β mRNA 表达↑; 减轻炎症反应: JAK2、STAT3 蛋白表达↓, ERK1/2 蛋白表达↑ ^[26]

表 1 (续)

中药复方 (组成)	实验对象、模型及剂量	作用机制
滋水清肝饮 (熟地、山茱萸、山药、丹皮、茯苓、泽泻、柴胡、白芍、当归、栀子、酸枣仁)	脂多糖 (LPS) 制备小鼠抑郁模型, 8.835、17.670、35.340 g·kg ⁻¹	改善神经炎症, 保护神经细胞: 小胶质细胞标志物 Iba-1↓, 血清中的 5-HT 水平↑, SOD 活力↑, TNF-α、IL-6、IL-1β、MDA 水平↓, 海马中 IDO1、KYN 水平↓, 5-HT 水平↑, 海马组织中 p-ERK/ERK、p-NF-κB 蛋白表达↓ ^[27]
黄连阿胶汤 (黄连、黄芩、白芍、阿胶、鸡子黄)	皮质酮造模的 PC12 细胞 (60 μmol·L ⁻¹ 槲皮素和 80 μmol·L ⁻¹ 黄芩素)	调节氧化应激、炎症因子和神经营养因子: 炎症因子 IL-1β mRNA、IL-6 mRNA 和细胞因子 STAT3 mRNA 表达水平↓ ^[28]
归脾汤 (白术、炙黄芪、当归、炙甘草、茯神、远志、炒酸枣仁、木香、龙眼肉、人参)	CUMS 大鼠抑郁模型, 3.78、7.56、15.12 g·kg ⁻¹	调节氨基酸神经递质: 脑内 Glu 氨基酸神经递质含量↓、GABA 氨基酸神经递质无明显影响 ^[29]
酸枣仁汤 (酸枣仁、川芎、知母、甘草)	CUMS 大鼠抑郁模型, 10 g·kg ⁻¹	纠正 HPA 轴亢进: 血中 ACTH、CORT 含量↓ ^[30]
甘麦大枣汤 (炙甘草、大枣、淮小麦)	CUMS 大鼠抑郁模型, 2.5、5、10 g·kg ⁻¹	保护海马神经元: DKK-1 蛋白阳性表达↓、海马 β-catenin、GSK-3β mRNA 相对表达量↑ ^[31]
	CUMS 大鼠抑郁模型, 2.475、4.95、9.9 g·kg ⁻¹	抑制神经元凋亡、减少脑损伤: 海马 TNF-α、IL-1β、c-fos 表达↓ ^[32]
	CUMS 联合孤养法制备大鼠抑郁模型, 25 g·kg ⁻¹	调节神经递质, 促进神经发生: 血清 5-HT 水平↑; 前额叶 BDNF mRNA 及杏仁核中 BDNF mRNA、SERT mRNA 相对表达量↑ ^[33]
	CUMS 大鼠抑郁模型, 4.86、9.72 g·kg ⁻¹	保护神经元突触: 海马突触结构蛋白 MAP-2 和 GAP-43 表达↑ ^[34]
甘麦养心汤 (炙甘草、酸枣仁、浮小麦、茯苓、桂圆、百合、栀子、淡豆豉、珍珠粉、大枣)	CUMS 大鼠抑郁模型, 7.67 g·kg ⁻¹	减轻神经元损伤: Glu 含量↓、海马 CA3 区 GFAP 阳性表达↑; 结合海马组织 Glu 含量↓ ^[35]
开心散 (人参、远志、茯苓、石菖蒲)	采用慢病毒介导短发夹状 RNA3 干预脑内齿状回的 BDNF 的表达, 建立 BDNF 沉默大鼠模型, 250、500 mg·kg ⁻¹	调节 BDNF 表达: 大鼠的海马各区 BDNF 表达↑ ^[36]
	CMS 大鼠抑郁模型, 1.787 g·kg ⁻¹	海马和前额叶皮层中 BDNF、pCREB 和 TrkB 的蛋白表达水平↑; pERK/ERK、Akt、pGSK3β/GSK3β 的蛋白表达↑; 细胞活力↑; TrkB 的抑制剂 K252a 抑制开心散组中 BDNF、pERK、pTrkB 的蛋白表达 ^[37]
	CUMS 小鼠抑郁模型, 3、10 g·kg ⁻¹	调控中枢神经炎症: 海马区中 LPS、IL-1β、IL-6、TNF-α 的表达↓; IL-1β、IL-6 与 TNF-α 的表达↓, 抑制 NF-κB 的入核过程, 且降低 NF-κB 的磷酸化水平 ^[38]
定志小丸 (人参、远志、茯苓、石菖蒲)	CUMS 小鼠抑郁模型, 1.785 g·kg ⁻¹	调节中枢神经元氨基酸分泌: 海马和皮层中 Glu 含量↓; GABA 含量↑; 逆转 HPA 轴功能的亢进: 血清 CRH、ACTH、CORT 含量↓; 调控免疫: 血清 IL-1、IL-6、IL-12、IFN-γ、TNF-α↓ ^[39]
开心丸 (人参、远志、茯苓、石菖蒲)		调节中枢神经元氨基酸分泌: 海马和皮层中 GABA 含量↑; 调控免疫: 血清 IL-1、IL-2、IL-6、IL-10、IL-12、IFN-γ、TNF-α↓
二仙汤 (淫羊藿、仙茅、巴戟天、当归、黄柏、知母)	CUMS 大鼠抑郁模型, 8 g·kg ⁻¹	促进神经干细胞向神经元分化: 巢蛋白和 DCX 蛋白表达↑; Ki-67/巢蛋白、BrdU/DCX 双阳性细胞数↑; 缓解叶酸转运障碍: 脑脊液中 5-MTHF 含量↑; 保护脉络丛结构: 大鼠 ZO-1、FRα、RFC、PCFT 蛋白表达和免疫荧光强度↑ ^[40]

表 1 (续)

中药复方 (组成)	实验对象、模型及剂量	作用机制
二仙汤 (淫羊藿、仙茅、巴戟天、当归、黄柏、知母)	自然衰老结合 CUMS 法制备大鼠抑郁模型, 4 g·kg ⁻¹	维持海马神经干细胞增殖分化: DG 区 Ki-67/Nestin、BrdU/DCX 双阳性细胞数↑, DG 区阳性细胞数显著增多, 缓解 CORT 合并 D-gal 模型的损伤, 蛋白组学: 共有 176 个显著差异蛋白; 其中与神经发生密切相关的有 GDF11、NrCAM、NTRK2、GhR 等; 而同时被 LOD 和 EXD 调控的蛋白共有 39 个 ^[41]
	CUMS 大鼠抑郁模型, 8 g·kg ⁻¹	缓解海马神经元损伤: 海马 DG 区的神经元数目增多、神经干细胞增殖分化增强, Rps19、Rps4x、Rps12、Rps14、Vim、UBA1↓ ^[42]
青娥丸 (盐杜仲、盐补骨脂、核桃仁、大蒜)	CUMS 大鼠抑郁模型, 11.22 g·kg ⁻¹	ERα 和 ERβ 蛋白表达量均呈现回调趋势 ^[43]
	CUMS 大鼠抑郁模型, 1.71、5.13、15.39 g·kg ⁻¹	上调雌性激素表达, 保护神经细胞: 海马中雌激素受体 ERα 与 BDNF 蛋白表达↑, Erα、Erβ、BDNF、TrkB 蛋白表达↑ ^[44]
四神丸 (盐补骨脂、煨肉豆蔻、醋五味子、制吴茱萸、大枣、生姜)	番泻叶浸剂 ig 联合 CUMS 法复制腹泻型肠易激综合征合并抑郁大鼠模型, 2.1、4.2、8.4 g·kg ⁻¹	调节海马内单胺类神经递质水平: 5-HT、DA、NE 含量↑; 缓解海马神经元损伤: BDNF 含量↑ ^[45]
大建中汤 (干姜、蜀椒、人参)	CUMS 联合葡聚糖硫酸钠方法建立腹泻型肠易激综合征内脏痛和抑郁症共病大鼠模型, 10.8 g·kg ⁻¹	促进小胶质细胞自噬调控其极化状态, 提高小胶质细胞吞噬髓鞘碎片能力并改善炎症情况: iNOS 蛋白表达↓; Arg1 蛋白表达↑; IL-1β、TNF-α 表达↓, IL-4、IL-10 表达↑; LC3-II、Beclin-1 蛋白表达↑; p62 蛋白表达↓, LC3-II、Iba1 共定位细胞数量及二者复合光平均光密度↑ ^[46]

↑-上调; ↓-下调。

↑-up-regulated; ↓-down-regulated.

2 经典复方联合化学药物治疗抑郁症

第二代合成类抗抑郁药物, 如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 等化学药物在临床广泛应用, 但其起效延迟、部分患者应答不足及胃肠道反应等不良反应问题依然存在。近年来, 中药经典复方联合化学药物的治疗方案逐渐受到关注, 其核心在于通过多靶点协同作用实现增效减毒的目标。朱悦团队^[47-49]通过开心散联合氟西汀干预慢性应激抑郁小鼠后发现, 其能够有效改善抑郁模型动物的抑郁样行为, 减少氟西汀临床用量, 调控肠道菌群组成, 抑制肠道致炎物质表达, 上调肠道屏障蛋白表达, 从而减少血清与中枢的致炎物质的表达。并且开心散具有改善氟西汀导致的抑郁小鼠胃肠道动力与肠道吸收功能损伤的效用, 其机制可能与其改善小肠中脑肠肽的表达, 抑制肠道绒毛损伤与肠道组织凋亡作用相关。郑劼等^[50]研究发现, 甘麦大枣汤联合氟西汀给药能显著提高 CUMS 小鼠体质量及糖水偏好率、降低尾悬实验累积静止不动时间、增加旷场实验水平运动次数、提高小鼠脑 5-HT 的水平。粪菌移植 (FMT) 实验发现, 移植空白组、甘麦大枣汤组、氟西汀组及甘麦大枣汤联合氟西汀

组来源的小鼠粪菌均具有不同程度的抗抑郁作用, 这提示其能够通过调控肠道菌群改善慢性应激小鼠抑郁症状。董介正等^[51]研究发现, 归脾汤可改善大鼠抑郁症状, 其机制可能与增加大脑海马 5-HT、DA 及 NE 的含量有关, 并且归脾汤与氟西汀联用后效果更佳。综上, 加强中药经典复方联合化学药物的研究, 有助于更好地指导中药经典复方的临床应用。

3 中药药对治疗抑郁症

中药药对是指 2 味中药在中医理论指导下进行配伍, 以达到协同增效减毒的效果。药对在临床上广泛使用, 既可以成为方剂的重要组成部分, 又可以直接成方。前期研究结果显示^[52], 《伤寒杂病论》中涉及诸多与情志相关的“对药”方剂, 如百合地黄汤、栀子豉汤、干姜附子汤等。药对是方剂基本构成要素以及单味中药向复方发展的关键节点, 实验研究发现中药药对同样对抑郁症具有良好的治疗作用, 龚梦姣等^[53]基于中国学术期刊全文数据库 (CNKI) 以“抑郁症”AND“对药”和“抑郁症”AND“药对”进行主题及关键字检索, 共整理归纳出 34 对治疗抑郁症的中药药对组合。除此以外, 如

人参-玉竹能够通过抑制炎性小体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1 (NLRP1)、黑素瘤缺乏因子 2 (AIM2)、NLRC4 激活, 并改变炎症因子的水平发挥抗抑郁作用^[54]。袁志鹰等^[55-56]发现百合-鸡子的抗抑郁作用可能与上调 BDNF、TrkB 及其下游的胞内磷脂酰肌醇激酶 (PI3K)、Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 蛋白表达水平, 保护海马组织, 减少神经元结构损伤具有密切关系。另有研究表明, 百合鸡子汤的抗抑郁作用可能与 Glu 和乳酸的代谢有关^[57]。桂附汤是由肉桂、附子组成的“对药”方剂, 相关研究发现, 桂附汤干预 CUMS 抑郁小鼠模型后, 可提高抑郁小鼠海马区 BDNF 的表达, 减轻海马神经元细胞损伤, 改善小鼠抑郁状态^[58]。目前, 中药药对治疗抑郁症仍以探讨作用机制研究为主, 而针对“药对”之间的配伍机制和增效减毒作用研究较少, 不足以起到单味中药向中药复方研究的衔接作用。因此, 加强中药药对治疗抑郁症的配伍机制与作用机制研究, 对抑郁症的治疗具有重要意义。

4 单味中药治疗抑郁症

单味中药是中医药物治疗的基本单位, 因此单味中药及其有效成分拆分研究有助于中医药对抑郁症多系统、多层次、多靶点的深入研究。根据《中国药典》^[59]相关统计, 临床实践中使用抗抑郁中药 50 余种, 相关实验研究表明, 单味中药通过多种机制发挥抗抑郁作用。如白芍、萱草、地黄、淫羊藿等中药均可通过调节神经递质浓度发挥抗抑郁作用。其中白芍乙醇提取、大孔树脂精制的提取物干预抑郁症小鼠具有显著的抗抑郁作用, 可提高 5-HT、DA、NE 含量, 并根据所得提取物的有效成分分析, 白芍中发挥抗抑郁作用可能与芍药苷或芍药内酯苷相关^[60]。相关研究发现, 芍药总苷可降低单胺氧化酶 (MAO) 活性, 减少其在脑内的浓度, 进而提高脑内单胺神经递质浓度发挥抗抑郁作用^[61]。王祖华等^[62]通过建立 CUMS 抑郁症大鼠模型, 观察到萱草挥发油可能通过 CREB、BDNF、TrkB 信号通路改善抑郁样行为, 其抗抑郁作用与提高脑内 5-HT、DA 和 NE 含量有关。田萍等^[63]研究发现, 地黄乙醇提取物可通过上调 CUMS 大鼠海马组织色氨酸羟化酶-2 (TPH2), 抑制五羟色胺转运体 (SERT)、单胺氧化酶 A (MAO-A) 的蛋白表达来提高海马组织 5-HT、5-HIAA、5-HT/5-HIAA 水平, 从而改善 CUMS 大鼠的抑郁样行为。钟海波等^[64]

研究结果提示, 淫羊藿提取物有可能通过抑制 MAO 活性, 减少单胺类神经递质代谢, 提高脑组织神经递质水平达到抗抑郁目的。另外, 该研究观察到淫羊藿提取物抑制脑组织中 MAO 活性呈倒“U”型量效关系, 与其行为实验结果不同的是其 50 mg·kg⁻¹ 剂量组的抑制作用较小, 提示淫羊藿提取物有可能存在另一作用途径, 即通过调节突触后单胺类神经递质受体敏感性而达到抗抑郁作用。

实验研究发现, 巴戟天、益智仁、苦参子、天麻、金缕半枫荷、石菖蒲、当归等均可通过调控炎症水平发挥抗抑郁作用。李晗静等^[65]发现巴戟天水提物可通过 NLRP3 炎症小体和 Iba-1 小胶质细胞活化抑制炎症反应, 并调节 BDNF、PI3K、Akt、GSK3 β 信号通路发挥抗抑郁作用。甘安娜等^[66]建立 CUMS 抑郁症模型小鼠, 给予益智仁醇提物后发现, 可升高小鼠海马体中 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 降低一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧合酶-2 (COX-2) 的水平和 NF- κ B、NLRP3 和 IL-1 β 含量, 具有良好的抗炎抗氧化活性, 且能同时作用于炎症反应和氧化应激通路发挥抗抑郁作用。朱天等^[67]采用腹腔注射脂多糖 (LPS) 建立小鼠抑郁模型, 给予苦参水提物干预后, 抑郁症模型小鼠的 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平降低, IL-10 的水平升高, 并降低 G1/S 特异性周期蛋白 D1 (Cyclin D1)、磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (p-GSK-3 β) 蛋白含量, 并提高 β -连环蛋白 (β -catenin)、Wnt1 蛋白表达水平, 从而改善小鼠的抑郁样行为。杨淑贤等^[68]通过网络药理学结合体外实验的研究方法探究天麻治疗抑郁症中发现, 其质量评价的指标性成分天麻素能够显著逆转 CORT 诱导的 PC12 细胞活力降低, 并且天麻素能激活 BDNF、AKT 信号通路从而促进 PC12 细胞存活, 另外, 天麻素还显著改善炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的表达异常, 减轻神经炎症, 从而发挥抗抑郁作用。何俊慧等^[69]研究结果显示, 金缕半枫荷能明显降低血清中 IL-6 的水平, 减轻前额皮层炎性浸润情况、降低脑组织中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 的水平, 升高脑组织中 AKT1 mRNA 的水平, 表明金缕半枫荷可以通过改善 Toll 样信号通路, 改善神经炎症反应, 从而改善抑郁样症状。付佳等^[70]给予抑郁症大鼠低、中、高剂量 (5、10、20 mL·kg⁻¹·d⁻¹) 石菖蒲水提物后发现, 石菖蒲可以改善抑郁大鼠的行为学能力, 提高抑郁大鼠血清中 IL-10、IL-13 的含量, 发挥抗抑郁作用, 并且石菖

蒲对大鼠血清中 IL-10、IL-13 含量的影响与剂量有关,石菖蒲高剂量组能使抑郁大鼠血清中 IL-10、IL-13 接近正常水平。谢云亮等^[71]发现,当归挥发油可明显降低小鼠血清中促炎因子 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 含量,而抗炎因子 IL-10 含量明显增加,表明当归挥发油可以通过抑制炎症反应,进而缓解抑郁行为。

人参、栀子、茯苓、柴胡、麦芽、银杏叶、菊花、黄芩、合欢花等可通过多种作用机制发挥抗抑郁作用。人参乙醇提取物^[72]与栀子水提取物^[73]均可抑制 HPA 轴亢进,维持 HPA 轴正常调节功能,发挥抗抑郁作用。研究发现,柴胡与茯苓不同部位的抗抑郁作用存在差异。其中,柴胡筛选出低极性部位为抗抑郁最佳药效部位,同时能够调节胆汁酸谱的代谢紊乱,并具有肝保护作用^[74]。茯苓水提物、茯苓总三萜提取物、茯苓水溶性多糖对 LPS 诱导的急性抑郁模型小鼠均具有一定的抗抑郁作用,并可

调节神经递质和炎症水平,但不同部位之间调节作用存在差异性^[75]。向银丹等^[76]研究结果表明,麦芽乙醇提取物小剂量(59.6 mg·kg⁻¹)组可能通过调节肠道菌群、恢复脑内 5-HT 的表达、抑制机体炎症以及修复肠道屏障来改善 CUMS 诱导的大鼠抑郁样行为。张学丽等^[77]发现,银杏叶提取物可缓解慢性社交挫败应激抑郁小鼠抑郁样行为,对其外周血清代谢物次黄嘌呤和肌苷三磷酸的水平有明显调控作用,可考察其作为抑郁症药物治疗潜在代谢标志物的可能性。另有研究表明^[78-80],菊花、黄芩、合欢花水提物可通过调节相关信号通路改善抑郁症大鼠行为学及海马神经元损伤。综上,发掘新的具有防治抑郁症潜力的中药、进一步探究中药发挥抗抑郁作用的分子机制、配伍机制和药效物质基础,对临床防治抑郁症及抗抑郁新药的研发有重要意义。

单味中药治疗抑郁症的机制归纳见表 2。

表 2 单味中药治疗抑郁症的机制
Table 2 Mechanisms of single Chinese medicine in treatment of depression

单味中药	造模方法及给药情况	作用机制和/或药物对主要指标的调节情况
白芍	利血平诱导小鼠抑郁模型(白芍乙醇提取、大孔树脂精制提取物, 22.5、45.0、90.0 g·kg ⁻¹) CUMS 方法制备小鼠抑郁模型(芍药总苷 80、160 mg·kg ⁻¹)	缩短小鼠悬尾及强迫游泳不动时间,并显著对抗利血平所致的小鼠体温下降 ^[60] 小鼠血清中皮质醇含量↓;小鼠海马中 GR mRNA 表达水平↑;小鼠海马与额叶皮质中 BDNF mRNA 表达水平↑ ^[61]
萱草	CUMS 方法制备大鼠抑郁模型(黄花菜挥发油 5.75、11.50、17.25 g·kg ⁻¹)	调节单胺神经递质:大鼠脑内 5-HT、DA 和 NE 含量↑,海马中 BDNF、CREB、TrkB 的 mRNA 水平↑ ^[62]
地黄	CUMS 方法制备大鼠抑郁模型(地黄乙醇提取物 1.8、7.2 g·kg ⁻¹)	调节 5-羟色胺神经递质合成、转运、代谢:海马 CA1、CA3 区神经元细胞病理变化有明显的改善,海马区 TPH2 蛋白表达↑;SERT、MAO-A 蛋白表达↓,海马区 5-HT、5-HIAA、5-HT/5-HIAA 的水平↑ ^[63]
淫羊藿	利血平诱导小鼠抑郁模型(淫羊藿提取物淫羊藿苷 25、50、100、200 mg·kg ⁻¹)	调节单胺神经递质:悬尾实验(TST)和强迫游泳实验(FST)中小鼠悬尾和游泳不动时间↓,脑和肝组织 MAO-A 和 MAO-B 活性↓,肝组织 MDA 水平↓,对小鼠体温下降无明显改善 ^[64]
巴戟天	CUMS 方法制备大鼠抑郁模型(巴戟天水提取物 65.63、131.25、196.88 mg·kg ⁻¹)	抑制海马炎症,改善神经元形态:海马 CA3 区神经元形态有所改善,NLRP3 炎症小体和小胶质细胞 Iba-1 蛋白表达↓,BDNF、PI3K 及其磷酸化 p-PI3K 蛋白、Akt 及其磷酸化 p-Akt 蛋白表达↑,GSK3 β 及其磷酸化 p-GSK3 β 蛋白表达↓ ^[65]
益智仁	CUMS 法制备小鼠抑郁模型(益智仁乙醇提取物 300 mg·kg ⁻¹)	调节炎症反应,保护神经细胞:抑制肿胀,DPPH、ABTS、羟基自由基、超氧阴离子的清除能力↑;海马体中 SOD 和 GSH-Px 活性↑,iNOS、COX-2、NF- κ B、NLRP3 和 IL-1 β 含量↓ ^[66]

表 2 (续)

单味中药	造模方法及给药情况	作用机制和/或药物对主要指标的调节情况
苦参子	ip LPS 建立小鼠抑郁模型 (苦参子水超声提取物 200、400、800 mg·kg ⁻¹)	调节神经炎症, 抑制海马神经元凋亡: 海马神经元结构病理状态减轻, 脑组织中 Wnt1 和 β -catenin 蛋白表达水平均 $\uparrow$; Cyclin D1 和 p-GSK-3 β 蛋白表达量则 $\downarrow$; 海马细胞凋亡率 $\downarrow$ ^[67]
天麻	200 μ mol·L ⁻¹ CORT 对大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞进行造模 (天麻素 3.125、6.25、12.50 μ mol·L ⁻¹)	减轻神经炎症: PC12 细胞存活 $\uparrow$; BDNF 和 p-Akt/Akt 蛋白的表达水平 $\uparrow$; 促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 的表达 $\downarrow$ ^[68]
金缕半 枫荷	利血平诱导小鼠抑郁模型 (金缕半枫荷水提取物 2.5、10.0 g·kg ⁻¹)	调节炎症反应: 血清中 5-HT、DA 水平 $\uparrow$; 血清中 IL-6 水平 $\downarrow$; 改善前额皮层炎症浸润情况, 脑组织中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 表达 $\downarrow$; 脑组织中 AKT1 mRNA 的表达 $\uparrow$ ^[69]
石菖蒲	CUMS 方法制备大鼠抑郁模型 (石菖蒲水提取液 5、10、20 mL·kg ⁻¹)	调节炎症因子: 血清中 IL-1、IL-6 含量 $\downarrow$; IL-10、IL-13 含量 $\uparrow$ ^[70]
当归	CUMS 方法制备小鼠抑郁模型 (当归挥发油 15、30、60 mg·kg ⁻¹)	抑制神经炎症, 调节神经递质含量: 海马 CA1 区病理变化减轻, 血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 含量 $\downarrow$, IL-10 含量 $\uparrow$, 脑组织 DA、NE、5-HT 含量及 NGF、NT-3、BDNF 表达 $\uparrow$ ^[71]
人参	CUMS 方法制备小鼠抑郁模型 (人参乙醇提取液 100 mg·kg ⁻¹)	调节 HPA 轴, 缓解海马神经元细胞的损伤: 血浆中 ACTH、CORT 和 CRH 水平 $\downarrow$; 海马区细胞凋亡率 $\downarrow$ ^[72]
栀子	CUMS 方法制备小鼠抑郁模型 (栀子水超声总提取物 6 g·kg ⁻¹ 、栀子苷 100 mg·kg ⁻¹)	调节 HPA 轴: CORT、ACTH、MR 水平 $\downarrow$; 5-HT、BDNF、GR 水平 $\uparrow$ ^[73]
柴胡	CUMS 方法制备大鼠抑郁模型 (柴胡乙醇浸泡, 石油醚萃取上层为低极性部位、下层醋酸乙酯萃取所得上层为中极性部位、药渣水回流与醋酸乙酯萃取所得下层为高极性部位 (各 15 g·kg ⁻¹)	血清中 Trp、5-HT、5-HIAA、NE、DA、Ach、GABA、Glu、Tyr 水平 $\uparrow$; 改善肝功能: 血清中 γ -GT 活性和 TBIL 含量 $\downarrow$; ALP 活性有回调趋势; 调节胆汁酸的代谢: 盲肠中 TBA 含量显著回调 ^[74]
茯苓	LPS 诱导小鼠急性抑郁模型 [茯苓水提物 (WCD) 及水溶性多糖 (WCWP)、三萜 (WCT) 水不溶性多糖 (WCIP) 低、高剂量 100、400 mg·kg ⁻¹]	调控神经递质及炎症水平: (除 WCT 组) 海马中 5-HT、DA、NE、BDNF 水平 $\uparrow$, 血清中 IL-1 β (除 WCT-H 组)、IL-6、TNF- α 水平 $\downarrow$; WCD 低、高剂量组 ASC、Caspase-1、IL-18、NLRP3 mRNA 的表达 $\downarrow$; WCT 低、高剂量组 ASC、caspase-1 mRNA 的表达 $\downarrow$; WCWP 低、高剂量组 ASC、Caspase-1、IL-18mRNA 表达 $\downarrow$, WCWP 高剂量组 NLRP3mRNA 表达 $\downarrow$; WCIP 低、高剂量组 ASC、Caspase-1、NLRP3mRNA 表达 $\downarrow$; WCIP 高剂量组 IL-18 mRNA 表达 $\downarrow$ ^[75]
麦芽	CUMS 方法制备大鼠抑郁模型 (麦芽乙醇提取物 59.6、178.8 mg·kg ⁻¹)	恢复脑内 5-HT 的表达: 海马体和结肠中的 5-HT 含量 $\uparrow$, 调节炎症因子: IL-10 的 $\downarrow$ 和 IL-1 β 的 $\uparrow$, 改善结肠结构损伤: 隐窝结构, 较完整的肠黏膜, 隐窝基底部宽度也有所减少, 肠上皮屏障紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 的表达 $\uparrow$; 改善肠道菌群紊乱: Firmicutes 的相对丰度 $\uparrow$, Bacteroidetes 的相对丰度 $\downarrow$ ^[76]
银杏叶	慢性社交挫败应激法 (CSDS) 制备雄性退役 CD-1 种鼠抑郁模型 (银杏叶滴丸 120、240 mg·kg ⁻¹)	外周血清代谢物调节: 逆转血清中色氨酸、次黄嘌呤、黄嘌呤、氧化型谷胱甘肽、黄嘌呤 核苷酸、肌苷三磷酸水平 ^[77]

表 2 (续)

单味中药	造模方法及给药情况	作用机制和/或药物对主要指标的调节情况
菊花	皮质酮诱导的小鼠抑郁症模型 (怀菊花水提取物 1.67、3.33、6.67 g·kg ⁻¹)	怀菊花提取物低、中剂量组小鼠血清中皮质酮水平↓, 5-HT、DA、Ach 和 NE 水平↑, CREB、cAMP、p-CREB 蛋白表达水平↑
	肾上腺嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞损伤模型 (怀菊花水提取物 100 μg·mL ⁻¹)	细胞内 ROS 水平显著降低, Caspase-3 蛋白表达水平↓, Bax/Bcl-2 值↓; Caspase-9 蛋白表达水平↓; CREB、p-CREB、cAMP 和 BDNF 蛋白表达水平↑ ^[78]
黄芩	皮质酮诱导的小鼠抑郁症模型 (黄芩水提取液 0.75、1.50 g·kg ⁻¹)	促进神经发生: 小鼠齿状回新生颗粒细胞数目↑; 黄芩高剂量组 p-PI3K、p-Akt、p-GSK3β、β-catenin 蛋白表达↑; 黄芩低剂量组 p-Akt、β-catenin 蛋白表达↑ ^[79]
合欢花	CUMS 方法制备大鼠抑郁模型 (合欢花水提物 0.15、0.90 g·kg ⁻¹)	改善神经元损伤: 海马神经元细胞 AI 水平↓; 海马组织中 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 表达↓ ^[80]

↑-上调; ↓-下调。

↑-up-regulated; ↓-down-regulated.

5 结语与展望

随着抑郁症发病机制研究的不断深入,近年来中医药治疗抑郁症的机制研究同样取得了巨大进展。目前,中药用于防治抑郁症的研究中,涉及到的主要机制有缓解 HPA 轴功能亢进、提高单胺神经递质浓度、抑制海马神经元细胞凋亡、调节炎症免疫系统、调控肠道菌群多样性,缓解内质网应激等,抗抑郁作用部位主要是海马组织和大脑皮质。

中药因其多途径、多靶点、多层次的特点,在防治具有复杂发病机制的抑郁症中显示出独特的优势和潜力,但中医药防治抑郁症仍有多个方面问题需要深入探讨。首先,中医药治疗抑郁症作用机制研究尽管全面,但多数研究浅尝辄止,未能在此领域进行深入研究。其次,临床中存在“因郁致病和因病致郁”的情况,并且现有研究多以 CUMS、CRS 造模方法为主,缺少与中医证候模型的结合。中医药强调整体观念与辨证论治,因此,加强中医药对复合型抑郁症、中医证候模型治疗的研究,将有利于进一步阐明防治抑郁症的作用机制,更好地发挥中医药的特色和优势。再者,中药剂量适用范围、潜在毒性以及药物配伍方向研究较少,应加强对中药间配伍机制的研究,并将单味中药、中药药对、中药复方 3 个方面的研究进行结合,促进中医药防治抑郁症研究的深入,为中医临床处方提供有效理论支撑。

中医药历史悠久,在防治抑郁症方面用药经验丰富,且不良反应相对较少。因此,立足于单味中药、中药药对、中药复方 3 个方面进行深入挖掘,并结合网络药理学、高通量筛选技术等现代科学技

术,加强药物气味归经、药物之间配伍、炮制工艺、煎煮方法、使用剂型以及不同剂量适用范围和潜在毒性等方面的研究力度,能够更好地推动中医药治疗抑郁症的药效物质基础与作用机制的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王爱华,王娟,甘博文. 抑郁症的中医药治疗研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(6): 112-116.
Wang A H, Wang J, Gan B W. Research progress on treatment of depression with traditional Chinese medicine [J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2019, 31(6): 112-116.
- [2] WHO Regional Office for the Americas. Depression and other common mental disorders [R]. Geneva: WHO Regional Office for the Americas, 2017.
- [3] 黄悦勤. 中国精神卫生调查精神障碍患病率及其分布 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2022.
Huang Y Q. China Mental Health Survey: Prevalence of Mental Disorders and Its Distribution [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2022.
- [4] 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.
- [5] 杨潇,董再全,王瑜,等. 抑郁症病因学和治疗学的研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(11): 1678-1691.
Yang X, Dong Z Q, Wang Y, et al. Advances in the etiology and clinical treatment of depression [J]. Sci Sin Vitae,

- 2022, 52(11): 1678-1691.
- [6] 王琳, 张兴军, 金黎明, 等. 抗抑郁药物的研究进展 [J]. 化学世界, 2022, 63(2): 83-93.
Wang L, Zhang X J, Jin L M, et al. Progress in antidepressants [J]. Chem World, 2022, 63(2): 83-93.
- [7] 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.
- [8] 覃凤飞, 郭东霖, 邱汉波, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗肿瘤相关抑郁症的 Meta 分析 [J]. 世界中医药, 2022, 17(3): 385-391.
Qin F F, Guo D L, Qiu H B, et al. Meta-analysis of *Radix bupleuri* plus Longgu Muli decoction in the treatment of tumor-related depression [J]. World Chin Med, 2022, 17(3): 385-391.
- [9] 刘家欢, 盛蕾, 周楠, 等. 柴胡类方治疗卒中后抑郁临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(2): 129-132.
Liu J H, Sheng L, Zhou N, et al. A Meta-analysis of the clinical efficacy of the Chaihu class prescriptions on post-stroke depression [J]. Clin J Chin Med, 2022, 14(2): 129-132.
- [10] 潘瑾, 王塘, 高志礼, 等. 中医经典名方治疗抑郁症的研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7): 2809-2816.
Pan J, Wang Y, Gao Z L, et al. Research progress on classic traditional Chinese formulas in the treatment of depression [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2022, 24(7): 2809-2816.
- [11] 陈颖, 袁勇贵. 中药单体、药对、复方、中成药治疗抑郁症研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(5): 586-593.
Chen Y, Yuan Y G. Research progress in the treatment of depression with monome of Chinese herb, drug pairs, compound prescriptions and Chinese patent drugs [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2021, 26(5): 586-593.
- [12] 苏光悦. 小柴胡汤抗抑郁作用及其调节脑内神经递质、神经营养因子和雌性激素的相关机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2014.
Su G Y. Study on antidepressant effect of Xiaochaihu Decoction and its mechanism of regulating neurotransmitters, neurotrophic factors and estrogen in brain [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2014.
- [13] 张慧, 原晨, 卢华锋, 等. 小柴胡汤对抑郁症大鼠 JAK2/STAT3 通路及小胶质细胞活化的影响 [J]. 中国药师, 2021, 24(4): 617-624.
Zhang H, Yuan C, Lu H F, et al. Effects of Xiaochaihu Decoction on JAK2/STAT3 pathway and microglia activation in depression rats [J]. China Pharm, 2021, 24(4): 617-624.
- [14] 李耀洋, 尚立芝, 毛梦迪, 等. 四逆散对抑郁大鼠 BDNF/TrkB, 5-HT/5-HT1AR 及 HPA 轴的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 40-48.
Li Y Y, Shang L Z, Mao M D, et al. Effect of sinisan on BDNF/TrkB, 5-HT/5-HT1AR, and HPA axis in depression model rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(24): 40-48.
- [15] Song M, Zhang J J, Li X J, et al. Effects of Xiaoyaosan on depressive-like behaviors in rats with chronic unpredictable mild stress through HPA axis induced astrocytic activities [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 545823.
- [16] 张震, 赵博, 刘焯鉴, 等. 柴胡疏肝散对 CUMS 大鼠眶额叶皮层的保护作用机制 [J]. 中药材, 2021, 44(7): 1713-1718.
Zhang Z, Zhao B, Liu C J, et al. Study on the protective mechanism of Chaihu Shugan Powders on the orbitofrontal cortex of CUMS rats [J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(7): 1713-1718.
- [17] 葛鑫宇, 郭芳, 范俊, 等. 柴胡桂枝汤通过 sirt1-p53 信号通路产生抗抑郁作用 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(3): 399-405.
Ge X Y, Guo F, Fan J, et al. Chaihu Guizhi decoction produces antidepressant-like effects via sirt1-p53 signaling pathway [J]. J South Med Univ, 2021, 41(3): 399-405.
- [18] 洪捷, 蔡萧君, 李树延. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁症肝郁气滞型大鼠肝脏 sEH 表达的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(8): 12-17.
Hong J, Cai X J, Li S Y. Effect of Chaihu Jia Longgu Muli decoction(柴胡加龙骨牡蛎汤)on sEH expression in liver of rats with liver depression and qi stagnation syndrome of depression [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2024, 26(8): 12-17.
- [19] 吕昊哲, 李庆云. 半夏厚朴汤对慢性应激抑郁模型大鼠脑源性神经营养因子(BDNF)的影响 [J]. 中医药信息, 2008, 25(4): 49-50.
Lv H Z, Li Q Y. Effect of Banxia houpu decoction on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic stress depression model rats [J]. Inf Tradit Chin Med, 2008, 25(4): 49-50.
- [20] 王默然, 付雨农, 崔志伟, 等. 温胆汤对帕金森病模型大鼠抑郁样行为及脑内单胺类神经递质的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2017, 38(4): 606-610.

- Wang M R, Fu Y N, Cui Z W, et al. Effects of Wendan decoction on depression-like behavior and cerebral monoamine neurotransmitters in a rat model of Parkinson's disease [J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2017, 38(4): 606-610.
- [21] Ren L, Zhang H L, Tao W W, et al. Hippocampal pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide mediates rapid antidepressant-like effects of Yueju pill [J]. Neuropeptides, 2023, 101: 102350.
- [22] 王艳, 高田田, 王子颖, 等. 越鞠丸干预 CUMS 小鼠对抑郁样行为、功能性消化不良及 PACAP/PAC1-R 表达的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(3): 261-267.
- Wang Y, Gao T T, Wang Z Y, et al. Effects of Yueju pill on depressive behavior, functional dyspepsia and PACAP/PAC1-R expression in CUMS mice [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2024, 40(3): 261-267.
- [23] 刘英, 徐爱军, 张玉蕊. 血府逐瘀汤对抑郁症大鼠模型的治疗作用及海马 5-羟色胺及 5-羟色胺 1A 受体表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 867-868.
- Liu Y, Xu A J, Zhang Y R. Therapeutic effect of Xuefu Zhuyu Decoction on depression rat model and its influence on the expression of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptamine 1A receptor in hippocampus [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26(4): 867-868.
- [24] 曹珊珊, 袁诗宇, 史磊磊, 等. 滋水清肝饮对慢性束缚应激抑郁小鼠海马 ERK、GSK3 β 、CREB、BDNF 蛋白表达的影响 [J]. 中成药, 2024, 46(1): 87-93.
- Cao S S, Yuan S Y, Shi L L, et al. Effects of Zishui Qinggan Decoction on the hippocampal protein expressions of ERK, GSK3 β , CREB and BDNF in a mouse model of depression induced by chronic restraint stress [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(1): 87-93.
- [25] 曹珊珊, 史磊磊, 张雨涵, 等. 滋水清肝饮对慢性束缚应激抑郁小鼠皮层 ERK/CREB/BDNF 通路及肠道菌群的影响 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 489-498.
- Cao S S, Shi L L, Zhang Y H, et al. Effect of Zishui Qinggan Yin on ERK/CREB/BDNF pathway and gut microbiota in chronic restraint stress depression mice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(2): 489-498.
- [26] 张雨涵, 曹珊珊, 史磊磊, 等. 基于 JAK2/ERK1/2/STAT3 信号通路探讨滋水清肝饮对皮质酮代替饮水抑郁模型小鼠干预作用 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(9): 42-48.
- Zhang Y H, Cao S S, Shi L L, et al. Intervention effect of Zishui Qinggan (滋水清肝) decoction on depression model of mice with corticosterone replacing drinking water based on JAK2/ERK1/2/STAT3 signaling pathway [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(9): 42-48.
- [27] 韩朝军, 袁诗宇, 曹珊珊, 等. 滋水清肝饮对脂多糖诱导的抑郁小鼠的改善作用及对 ERK/NF- κ B 通路的影响 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(5): 1042-1050.
- Han C J, Yuan S Y, Cao S S, et al. Ameliorating effect of Zishui Qinggan Yin on lipopolysaccharide-induced depressed mice and its effect on ERK/NF- κ B pathway [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(5): 1042-1050.
- [28] 程硕, 谭琰, 丁成成, 等. 基于网络药理学及体外实验探究黄连阿胶汤治疗抑郁症的机制 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(2): 139-146.
- Cheng S, Tan Y, Ding C C, et al. Mechanism of Huanglian Ejiao Decoction in the treatment of depression based on network pharmacology and in vitro experiments [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2023, 23(2): 139-146.
- [29] 陈宝忠, 潘彦辰, 李志强, 等. 归脾汤对抑郁模型大鼠脑内氨基酸类神经递质水平的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2019, 42 (4): 41-44.
- Chen B Z, Pan Y C, Li Z Q, et al. Effect of Guipi Decoction on levels of amino acid neurotransmitters in the brain of depressive model rats [J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2019, 42(4): 41-44.
- [30] 陈宝忠, 姚丹, 于鸿飞, 等. 归脾汤对抑郁模型大鼠血中 ACTH 及 CORT 含量的影响 [J]. 中医药学报, 2010, 38(4): 19-21.
- Chen B Z, Yao D, Yu H F, et al. Effect of Guipi decoction on the contents of ACTH and CORT in blood of depression model rats [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2010, 38(4): 19-21.
- [31] 张浩, 孙田昊泽, 张策, 等. 酸枣仁汤对抑郁模型大鼠海马 DKK-1 与 β -catenin、GSK-3 β 的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(4): 536-539, 657.
- Zhang H, Sun T, Zhang C, et al. Effects of Suanzaoren decoction on hippocampal DKK-1, β -catenin and GSK-3 β in depression model rats [J]. J Basic Chin Med, 2022, 28(4): 536-539, 657.
- [32] 田旭升, 胡妮娜, 宋琳, 等. 酸枣仁汤对抑郁症模型大鼠海马 TNF- α 、IL-1 β 及 c-fos 表达的影响实验研究 [J]. 中医药学报, 2013, 41(2): 44-46.
- Tian X S, Hu N N, Song L, et al. Experimental study on the effect of Suanzaoren decoction on the expression of TNF- α , IL-1 β and c-fos in hippocampus of depression model rats [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2013, 41(2): 44-46.
- [33] 徐铭悦, 王瑜, 赵妍, 等. 甘麦大枣汤对抑郁症模型大鼠前额叶和杏仁核中 BDNF、SERT 基因表达及血清 5-HT 水平的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(3): 89-92, 99.

- Xu M Y, Wang Y, Zhao Y, et al. Effect of Ganmai Dazao Decoction on BDNF and SERT gene expression in prefrontal lobe and amygdala and on serum level of 5-HT in rats with depression [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2019, 53(3): 89-92, 99.
- [34] 郭锐, 秦卫帅, 张双勇, 等. 甘麦大枣汤对抑郁模型大鼠海马神经元突触结构及结构蛋白表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5): 444-448.
- Guo R, Qin W S, Zhang S Y, et al. Effects of Ganmai Dazao Tang on synaptic structure of hippocampal neurons in depression model rats [J]. Chin J Appl Physiol, 2020, 36(5): 444-448.
- [35] 李超, 李继安, 高振安, 等. 甘麦养心汤对抑郁症大鼠海马谷氨酸系统表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(8): 84-89.
- Li C, Li J A, Gao Z A, et al. Effects of Ganmai Yangxin Decoction on the expression glutamate system in hippocampus of depression rats [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2024, 31(8): 84-89.
- [36] 王瑾, 周小江, 胡园, 等. 通过 LVshBDNF-3 沉默大鼠海马 BDNF 研究抑郁症的发生及开心散抗抑郁作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1199-1202.
- Wang J, Zhou X J, Hu Y, et al. Pathogenesis of depression based on hippocampal BDNF in LVshBDNF-3 silencing rat and anti-depressive mechanism of Kaixin Powder [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(3): 1199-1202.
- [37] Dong X Z, Wang D X, Yu B Y, et al. Kai-Xin-San, a traditional Chinese medicine formulation, exerts antidepressive and neuroprotective effects by promoting pCREB upstream pathways [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 3308-3314.
- [38] 曲苏晨, 曹程, 戚明珠, 等. 中药复方开心散调控慢性压力应激小鼠海马炎症细胞因子水平抗抑郁作用机制研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(11): 2302-2309.
- Qu S C, Cao C, Qi M Z, et al. Exploration of anti-depression mechanism of Kai-Xin-San via regulation of inflammation cytokines of hippocampus on chronic unpredictable mild stress induced mice [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2019, 21(11): 2302-2309.
- [39] 杨黎, 刘婉婉, 周小江, 等. 定志小丸和开心丸对 CUMS 模型大鼠的抗抑郁作用及机制研究 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(12): 1138-1143.
- Yang L, Liu W W, Zhou X J, et al. Antidepressant effects and mechanism of dingzhixiaowan and kaixinwan on CUMS model rats [J]. Chin J Pharmacovigil, 2021, 18(12): 1138-1143.
- [40] 李兰心, 曾宁溪, 张天鸽, 等. 二仙汤对迟发性抑郁症模型大鼠脑组织脉络丛叶酸转运-海马神经发生的影响 [J]. 中医杂志, 2024, 65(10): 1046-1055.
- Li L X, Zeng N X, Zhang T G, et al. Effects of Erxian decoction (二仙汤) on choroid plexus folate transport-hippocampal neurogenesis in rat brain tissue of late-onset depression model [J]. J Tradit Chin Med, 2024, 65(10): 1046-1055.
- [41] 李惠珍, 曾宁溪, 刘凯歌, 等. 二仙汤抗迟发性抑郁症神经发生障碍的脑脊液蛋白质组学初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6231-6242.
- Li H Z, Zeng N X, Liu K G, et al. Preliminary study on cerebrospinal fluid proteomics of Erxian Decoction against neurogenesis impairment in late-onset depression [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(23): 6231-6242.
- [42] 陆文君, 牛婕, 罗武龙, 等. 基于脑脊液蛋白组学探讨二仙汤抗抑郁作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(10): 1231-1243.
- Lu W J, Niu J, Luo W L, et al. Antidepressant effect of Erxian decoction based on cerebrospinal fluid proteomics [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(10): 1231-1243.
- [43] 马程遥, 宋珊珊, 王一清, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS 整合网络药理学探讨青娥丸效应成分及抗抑郁作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(11): 2170-2176.
- Ma C Y, Song S S, Wang Y Q, et al. Study on effective constituents of Qing'e pill and its mechanism of antidepressant activity based on UHPLC-Q-TOF-MS integrated network pharmacology [J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(11): 2170-2176.
- [44] 宋珊珊, 孙红, 井汶, 等. 基于雌激素受体通路探讨青娥丸对 CUMS 大鼠的抗抑郁机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 9-15.
- Song S S, Sun H, Jing W, et al. Anti-depressant mechanism of Qing' ewan in CUMS rats based on estrogen receptor pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(4): 9-15.
- [45] 王桂群, 许二平, 刘雅琳, 等. 四神丸对肠易激合并抑郁模型大鼠的作用与机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(5): 807-813.
- Wang G Q, Xu E P, Liu Y L, et al. Study on the effect and mechanism of Sishen pill on irritable bowel syndrome combined with depression model rats [J]. J Basic Chin Med, 2024, 30(5): 807-813.
- [46] 武静, 田维毅, 蔡琨, 等. 大建中汤调控小胶质细胞自噬治疗腹泻型肠易激综合征内脏痛和抑郁症共病的作用机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(2): 215-223.

- Wu J, Tian W Y, Cai K, et al. Mechanism of Dajianzhong Decoction in treating visceral pain and depression associated with diarrhea irritable bowel syndrome through regulating microglial autophagy [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(2): 215-223.
- [47] 李璇, 李鑫, 黄灵欣, 等. 开心散联合氟西汀对慢性压力应激抑郁小鼠肠道菌群与机体致炎物质表达的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(11): 1169-1177.
Li X, Li X, Huang L X, et al. Effects of Kai-Xin-San combined with fluoxetine on intestinal flora and expression of inflammatory factors in chronic unpredictable mild stress depression mice [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2024, 40(11): 1169-1177.
- [48] 李鑫, 李璇, 黄小宁, 等. 开心散联合氟西汀改善抑郁模型小鼠肠道吸收功能损伤的效用评价研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(3): 313-322.
Li X, Li X, Huang X N, et al. Evaluation of the efficacy of Kai-Xin-San combined with fluoxetine in improving intestinal absorption damage in depression model mice [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2025, 41(3): 313-322.
- [49] 李璇, 李鑫, 陈杨, 等. 开心散联合氟西汀改善慢性压力应激小鼠抑郁样行为的效应评价研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(1): 31-39.
Li X, Li X, Chen Y, et al. Evaluation of the antidepressant effect of Kai-Xin-San combined with fluoxetine on chronic unpredictable mild stress induced depression model mice [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2024, 26(1): 31-39.
- [50] 郑劫, 许一凡, 陈艳燕, 等. 甘麦大枣汤联合氟西汀通过调控肠道菌群改善慢性应激小鼠抑郁症状的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 667-674.
Zheng J, Xu Y F, Chen Y Y, et al. Ganmai Dazao decoction combined with fluoxetine treatment alleviates depressive symptoms in chronic stress mice by modulating intestinal microbiota [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2020, 36(5): 667-674.
- [51] 董介正, 李秀荣, 邱龄山, 等. 归脾汤联合氟西汀对抑郁模型大鼠行为学及海马区 NE、5-HT 及 DA 的影响研究 [J]. 中药材, 2017, 40(2): 457-461.
Dong J Z, Li X R, Qiu L S, et al. Effects of Guipi decoction combined with fluoxetine on behavior and NE, 5-HT and DA in hippocampus of depression model rats [J]. J Chin Med Mater, 2017, 40(2): 457-461.
- [52] 张云波, 吴威, 周佳欣, 等. 《伤寒杂病论》中“对药”方剂用药分析及方药统计 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(12): 146-151.
Zhang Y B, Wu W, Zhou J X, et al. Analysis and statistics of the “couplet medicines” prescriptions of treatise febrile and miscellaneous diseases [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2024, 26(12): 146-151.
- [53] 龚梦姣, 司毅, 亓新庆, 等. 中医“药对”治疗抑郁症的研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(10): 1795-1802.
Gong M J, Si Y, Qi X Q, et al. Research progress in the treatment of depression with traditional Chinese medicine “drug pairs” [J]. J Basic Chin Med, 2024, 30(10): 1795-1802.
- [54] 张华宇, 曹佳璐, 郑冰元, 等. 人参-玉竹药对抑制炎性小体 NLRP1、NLRC4、AIM2 活化及调控炎症因子表达的抗抑郁作用机制研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(7): 939-947.
Zhang H Y, Cao J L, Zheng B Y, et al. Study on the antidepressant mechanism of ginseng-fragrant solomonseal rhizome couplet medicines on inhibiting the activation of inflammasomes NLRP1, NLRC4, and AIM2, and regulating the expression of inflammatory cytokines [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2024, 47(7): 939-947.
- [55] 袁志鹰, 李哲, 林美好, 等. 百合鸡子汤通过 BDNF/TrkB 介导的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 CUMS 大鼠抗抑郁的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(3): 778-782.
Yuan Z Y, Li Z, Lin M Y, et al. Effect of Baihe Jizi decoction on depression in CUMS rats through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway mediated by BDNF/TrkB [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(3): 778-782.
- [56] 袁志鹰, 高川, 陈乃宏, 等. 百合鸡子汤对慢性应激抑郁大鼠学习记忆及海马超微结构的影响 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(9): 2123-2126.
Yuan Z Y, Gao C, Chen N H, et al. Effects of Baihe Jizi Decoction on learning and memory and ultrastructure of hippocampus in rats with chronic stress depression [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(9): 2123-2126.
- [57] 高川, 李子仪, 谢梦洲, 等. 核磁共振代谢组学研究百合鸡子汤对 CUMS 抑郁大鼠粪便代谢物的影响 [J]. 亚太传统医药, 2023, 19(2): 15-19.
Gao C, Li Z Y, Xie M Z, et al. Effect of Baihe Jizi Decoction on fecal metabolites in CUMS depressed rats by NMR metabolomics [J]. Asia Pac Tradit Med, 2023, 19(2): 15-19.
- [58] 王超, 李舜, 戴陈伟, 等. 桂附汤对慢性不可预见性温和应激小鼠抑郁样行为及海马脑源性神经营养因子表达的影响 [J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(3): 50-57.
Wang C, Li S, Dai C W, et al. Effects of Guifu decoction on depression-like behavior and hippocampal brain-

- derived neurotrophic factor expression in chronic unpredictable mild stress mice [J]. J Food Saf Qual, 2023, 14(3): 50-57.
- [59] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [60] 王景霞, 张建军, 李伟, 等. 白芍提取物治疗抑郁症的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 183-184.
Wang J X, Zhang J J, Li W, et al. Experimental study on treatment of depression with *Paeonia lactiflora* extract [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2010, 16(7): 183-184.
- [61] Mao Q Q, Ip S P, Ko K M, et al. Peony glycosides produce antidepressant-like action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress: Effects on hypothalamic-pituitary-adrenal function and brain-derived neurotrophic factor [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(7): 1211-1216.
- [62] 王祖华, 李晶, 王一强, 等. 黄花菜挥发油对 CUMS 模型抑郁症大鼠影响的实验研究 [J]. 甘肃医药, 2024, 43(5): 385-388, 394.
Wang Z H, Li J, Wang Y Q, et al. Experimental study on the effect of volatile oil of *Hemerocallis citrina* Baroni on rats with depression in CUMS model [J]. Gansu Med J, 2024, 43(5): 385-388, 394.
- [63] 田萍, 张薇, 李开言, 等. 地黄对慢性不可预知温和应激模型大鼠抑郁样行为及海马单胺类神经递质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17): 4691-4697.
Tian P, Zhang W, Li K Y, et al. Effect of *Rehmanniae Radix* on depression-like behavior and hippocampal monoamine neurotransmitters of chronic unpredictable mild stress model rats [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(17): 4691-4697.
- [64] 钟海波, 潘颖, 孔令东. 淫羊藿提取物抗抑郁作用研究 [J]. 中草药, 2005, 36(10): 1506-1510.
Zhong H B, Pan Y, Kong L D. Antidepressant effect of *Epimedium brevicornum* extracts [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2005, 36(10): 1506-1510.
- [65] 刘晗静, 李硕, 王碧坤, 等. 巴戟天水提物对慢性应激诱导的大鼠抑郁样行为的改善作用和机制研究 [J]. 军事医学, 2024, 48(3): 195-201.
Liu H J, Li S, Wang B K, et al. Effects and mechanisms of an aqueous extract of *Morinda officinalis* How on chronic stress-induced depression-like behavior in rats [J]. Mil Med Sci, 2024, 48(3): 195-201.
- [66] 甘安娜, 王诗宇, 晋炎君, 等. 益智醇提物抗抑郁活性研究 [J]. 中医药信息, 2024, 41(2): 1-8.
Gan A N, Wang S Y, Jin Y J, et al. Antidepressant activity of sharpleaf glangal fruit alcohol extract [J]. Inf Tradit Chin Med, 2024, 41(2): 1-8.
- [67] 朱天, 王茹, 边丽华, 等. 苦参子提取物的抗抑郁作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24): 122-129.
Zhu T, Wang R, Bian L H, et al. Analysis of mechanism of antidepressant effect of *Sophora flavescens* seed extract [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(24): 122-129.
- [68] 杨淑贤, 刘树森, 韩雯, 等. 基于网络药理学和体外实验探究天麻抗抑郁的作用机制 [J]. 中南药学, 2024, 22(3): 647-653.
Yang S X, Liu S S, Han W, et al. Mechanism of antidepressant effect of *Gastrodia elata* Bl. based on network pharmacology and in vitro experiments [J]. Cent South Pharm, 2024, 22(3): 647-653.
- [69] 何俊慧, 韦洁, 李冬梅, 等. 基于网络药理学、分子对接和动物实验探究壮药金缕半枫荷对抑郁症炎症的作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(7): 1362-1370.
He J H, Wei J, Li D M, et al. Mechanism of effect of Zhuang medicine *Semiliquidambar cathayensis* Chang on depression inflammation based on network pharmacology, molecular docking and animal experiments [J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(7): 1362-1370.
- [70] 付佳, 荀晨曦, 李爽, 等. 石菖蒲对抑郁大鼠体内炎症因子含量及行为学的影响 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(1): 20-25.
Fu J, Xun C X, Li S, et al. Effects of *Acorus calamus* on inflammatory factor content and behavior in depressed rats [J]. Med Innov China, 2022, 19(1): 20-25.
- [71] 谢云亮, 张博. 当归挥发油对小鼠抑郁行为的影响 [J]. 现代食品科技, 2024, 40(3): 9-17.
Xie Y L, Zhang B. Effects of *Angelica sinensis* volatile oil on depressive behavior in mice [J]. Mod Food Sci Technol, 2024, 40(3): 9-17.
- [72] 王伟, 章国磊, 李铮, 等. 林下参提取物对慢性不可预知温和应激模型小鼠抑郁样行为及 HPA 轴影响 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(14): 377-385.
Wang W, Zhang G L, Li Z, et al. Effects of understory *Panax ginseng* extract on depression-like behavior and HPA axis of chronic unpredictable mild stress model mice [J]. Sci Technol Food Ind, 2023, 44(14): 377-385.
- [73] 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.
- [74] 高芳荣, 王威宇, 罗培琰, 等. 基于拟靶向胆汁酸代谢

- 组学筛选柴胡抗抑郁的活性部位 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 832-841.
- Gao F R, Wang W Y, Luo P Y, et al. Screening of antidepressant active fractions of *Bupleuri Radix* based on pseudotargeted bile acid metabolomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(3): 832-841.
- [75] 罗心遥, 张炼, 邹忠梅, 等. 基于神经递质和炎症因子探讨茯苓对脂多糖诱导的小鼠急性抑郁样行为的改善作用 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 1989-1995.
- Luo X Y, Zhang L, Zou Z M, et al. Discussion on the improvement effect of *Poria* on lipopolysaccharide-induced acute depressionlike behavior in mice based on neurotransmitters and inflammatory factors [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(5): 1989-1995.
- [76] 向银丹, 倪萍, 陶梦娟, 等. 基于肠道菌群探究麦芽乙醇提取物对慢性不可预测应激大鼠的抗抑郁作用机制 [J]. 医药导报, 2025, 44(8): 1199-1207.
- Xiang Y D, Ni P, Tao M J, et al. To explore the antidepressant mechanism of malt ethanol extract on chronic unpredictable stress rats based on intestinal flora [J]. China Ind Econ, 2025, 44(8): 1199-1207.
- [77] 张学丽, 蔡晓莹, 厉伟兰, 等. 银杏叶提取物对慢性社交挫败应激小鼠外周血清代谢物的调控作用 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(7): 546-552.
- Zhang X L, Cai X Y, Li W L, et al. Regulatory effects of *Ginkgo biloba* extract on peripheral serum metabolite profile of mice with depression-like behavior [J]. Chin Pharm J, 2021, 56(7): 546-552.
- [78] 卢仁睿, 张莉, 徐瑞豪, 等. 怀菊花提取物对皮质酮诱导的抑郁模型的保护作用及机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5750-5758.
- Lu R R, Zhang L, Xu R H, et al. Protective effect and mechanism of *Huai Chrysanthemi Flos* extract on corticosterone-induced depression model [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(18): 5750-5758.
- [79] 赵凡, 张卫华, 孙若岚, 等. 黄芩基于 PI3K/AKT/GSK3 β -catenin 通路对慢性皮质酮诱导的抑郁小鼠神经发生的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(2): 609-614.
- Zhao F, Zhang W H, Sun R L, et al. Effects of *Radix Scutellariae* on neurogenesis in chronic corticosterone-induced depression mouse based on PI3K/Akt/GSK3 β -catenin signaling pathway [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(2): 609-614.
- [80] 胡婧楠, 廖曼, 何涛. 合欢花水提物对抑郁症大鼠行为学及海马神经元损伤的影响研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(1): 32-37.
- Hu J N, Liao M, He T. Effects of aqueous extract of *Albizia* on behavior and hippocampal neuron injury in rats with depression [J]. China J Mod Med, 2023, 33(1): 32-37.

[责任编辑 刘东博]