

基于代谢网络调控的逍遥散抗抑郁作用机制研究进展

陈建丽, 田俊生*, 周玉枝, 高晓霞, 秦雪梅*

山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

摘要: 逍遥散有明确的抗抑郁作用, 但其作用机制尚不清楚。从神经递质、神经营养素、下丘脑-垂体-肾上腺轴、氨基酸、脂质和能量代谢以及炎症因子等方面对逍遥散抗抑郁机制进行分析, 归纳总结了逍遥散抗抑郁的代谢网络调控机制。结果显示逍遥散作用于多个靶点, 通过调节体内代谢平衡发挥抗抑郁作用。

关键词: 逍遥散; 抑郁症; 代谢网络; 神经递质; 神经营养素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)14-2100-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.14.026

Research progress on antidepressive mechanism of Xiaoyaosan via metabolic network regulation

CHEN Jian-li, TIAN Jun-sheng, ZHOU Yu-zhi, GAO Xiao-xia, QIN Xue-mei

Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: The anti-depressive effect of Xiaoyaosan is obvious; However, the potential mechanism remains unclear. This paper elucidated the antidepressive mechanism of Xiaoyaosan from the fields of neurotransmitter, neurotrophins, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, metabolisms of amino acid, lipid, and energy, inflammatory factor, and metabolic network figure. The comprehensive results implicate that Xiaoyaosan plays as antidepressant via the role of action on multiple targets and regulation in the metabolic balance *in vivo*.

Key words: Xiaoyaosan; depression; metabolic network; neurotransmitter; neurotrophin

逍遥散源于宋代《太平惠民和剂局方》, 由柴胡、当归、茯苓、白芍、白术、炙甘草、薄荷、生姜组成, 具有疏肝解郁、养血健脾的功效。逍遥散在治疗应激引起的复杂疾病如抑郁症, 因其整体调节、辨证论治、个体化诊疗等理念的渗透, 显示了明显的优越性^[1]。前期研究发现逍遥散抗抑郁活性部位为低极性部位^[2], 并且该部位中含有挥发油类、三萜类、黄酮类、甾体类、鞣质类、有机酸类等成分^[3], 其中藁本内酯、棕榈酸、白术内酯 I、白术内酯 II 为与逍遥散抗抑郁活性密切相关的物质^[2,4]。近年来研究人员从不同的角度阐释了逍遥散可能的抗抑郁作用机制, 但目前尚不十分清楚。本文从神经递质、神经营养素、下丘脑-垂体-肾上腺轴、氨基酸、脂质和能量代谢以及炎症因子等方面对逍遥散抗抑郁

作用的代谢网络调控机制进行探讨, 以期全面阐释逍遥散抗抑郁作用机制及抗抑郁中药新药的研发提供理论依据。

1 神经递质

20 世纪 60 年代, 研究者在偶然情况下发现几种作用于中枢单胺类神经递质系统的药物同时也会使患者产生抑郁症状或有抗抑郁作用, 因此关于抑郁症的发病机制, 提出了单胺类神经递质假说, 并且该假说一直占主导地位。目前, 市场上大多数抗抑郁化学药物如氟西汀、文拉法辛等都是针对单胺类神经递质开发的, 因而探讨逍遥散对单胺类神经递质的影响显得十分必要。

1.1 单胺类神经递质

文献报道抑郁症患者和嗅球摘除及慢性温和不

收稿日期: 2014-01-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81173366, 81102833); 国家“重大新药创制”科技重大专项课题 (2012ZX09103201-035); 国家国际科技合作计划项目 (2011DFA32630); 山西省科技计划项目 (2012021031-2, 20130313015-1)

作者简介: 陈建丽 (1990—), 女, 山西长治人, 在读硕士, 研究方向为中药神经药理研究。Tel: (0351)7019297 E-mail: wonderfulfuture@163.com

***通信作者** 田俊生, 博士, 副教授, 研究方向为中药神经精神药理与新药研发。Tel: (0351)7019297 E-mail: jstian@sxu.edu.cn

秦雪梅, 博士, 教授, 研究方向为中医药代谢组学。Tel: (0351)7018379 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

可预知(CUMS)抑郁模型动物中五羟色胺(5-HT)量显著降低,而逍遥散能显著增加5-HT量^[5-7]。贾广成等^[8]对逍遥散不同分离组分进行体外活性筛选,发现逍遥散低极性分离组分对大鼠脑突触体摄取5-HT有明显的抑制作用,同时田俊生等^[9]发现在CUMS大鼠粪便中尿嘧啶显著降低,而尿嘧啶能够抑制单胺氧化酶(MAO)的活性,逍遥散能够增加抑郁模型大鼠5-HT氧化产物5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的浓度^[6]。5-HT和激活/抑制性受体量的协调平衡对于脑内该递质的传递极其重要,孔梅等^[10]报道抑郁症睡眠障碍大鼠海马5-HT_{1A}R的表达下降,5-HT_{2A}R的表达升高,而逍遥散能够使受体的表达量恢复正常。去甲肾上腺素(NE)在CUMS抑郁大鼠脑组织和体液中显著降低,而逍遥散能够显著升高机体内NE的量^[6,11],可能是通过抑制脑突触体对NE的重摄取起作用的^[8]。多巴胺(DA)既是神经递质,也是NE的前体,在体内的合成顺序为Tyr→dopa→DA→NE,刘金伟等^[5]发现对嗅球摘除抑郁模型大鼠ig给药逍遥散4周后,大鼠海马和皮质的DA量和模型组相比显著升高,且高于正常对照组。

1.2 其他神经递质

尽管单胺类神经递质假说的地位非常重要,但其他类型的神经递质如氨基酸类、多肽类等对抑郁症的发病机制中也有重要的影响。文献报道谷氨酸(Glu)在CUMS抑郁模型大鼠脑中量显著升高,N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体表达量在慢性束缚应激大鼠脑中显著降低,NMDA受体的过度激活,导致Ca²⁺内流引起神经元凋亡,而给予逍遥散后能够使其恢复正常^[12-14]。NMDA受体的激活还需要甘氨酸(Gly)的结合,逍遥散干预CUMS抑郁大鼠后体内Gly的量显著降低^[15-16]。此外,逍遥散还能够显著降低在抑郁患者和模型动物血液中浓度升高的谷氨酸,但该谷氨酸不发挥神经递质的作用。

P物质(SP)、神经肽Y(NPY)和生长抑素(SS)属于多肽类神经递质。SP和痛觉的传递有关,并且能引起神经源性炎症的发生。NPY和SS对于内环境的稳定以及激素、神经递质的释放具有重要的作用。研究发现抑郁患者脑脊液和CUMS抑郁模型血液中SP显著升高,而服用逍遥散后能够显著降低SP浓度^[17-18]。同时还发现逍遥散干预后能够显著升高抑郁患者和CUMS抑郁模型动物中降低的

NPY和SS^[18-19]。

乙酰胆碱(Ach)是与记忆认知感觉有关神经递质。朱艺等^[20]报道慢性应激抑郁模型大鼠海马中对突触间隙Ach进行水解的乙酰胆碱酯酶(AChE)活性降低,表明抑郁症可能由于Ach代谢异常导致。Liu等^[21]发现CUMS抑郁模型大鼠血液中合成Ach的胆碱前体卵磷脂量显著升高,而逍遥散能够通过影响中间代谢物使其恢复正常。

神经递质在机体的行为、活动、学习记忆等多个方面发挥重要的调节作用。抑郁症发生后,机体内不同的神经递质因执行的功能不同,其量也发生了相应的变化,这种变化可通过细胞信号转导影响机体的内环境。给予一定量逍遥散后,量发生变化的神经递质不同程度的回调,表明逍遥散可能通过调控神经递质系统而发挥抗抑郁作用。

2 神经营养素

在针对抑郁症发病机制的研究过程中,发现一些抑郁症患者部分脑区存在体积缩小的现象,因此提出了另一种假说,即神经营养素缺乏假说。认为神经营养素通过信号级联反应能够影响神经组织的发育、分化和存活,是一种对中枢和外周神经系统均有营养作用的活性蛋白。

脑源性神经营养因子(BDNF)是重要的神经营养素之一,它对于神经元的存活、迁移和突触的生长发挥着持久的影响。彭希等^[22]报道逍遥散能够通过上调CUMS抑郁模型大鼠CREB/BDNF信号通路机制发挥抗抑郁作用,Chen等^[23]也发现逍遥散能够升高慢性束缚应激抑郁模型大鼠体内BDNF的量,并且能够降低因代偿作用而升高的酪氨酸激酶受体(TrkB)量。神经营养因子3(NT-3)能够阻止运动神经元细胞凋亡,对神经损伤后感觉和运动功能恢复具有促进作用^[24],Chen等^[23]发现慢性束缚应激模型大鼠的额前叶和海马中NT-3量显著降低,而逍遥散给药组能使其恢复正常。

3 下丘脑-垂体-肾上腺轴

虽然单胺类神经递质假说、神经营养素缺乏假说的提出,对于抑郁症发病机制给出了一定的解释,但仍显不足。针对单胺类神经递质的药物只对70%的抑郁患者有疗效;可卡因等一些可以显著提高突触间隙去甲肾上腺浓度的药物并没有抗抑郁作用;不同脑区BDNF的作用不一致,具有区域特异性等,提示抑郁症发病机制可能存在别的假说。近年来神经内分泌异常的发现对于抑郁症的发

病机制做出了补充,尤其是下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴。

研究已证实抑郁症患者和模型动物 HPA 轴处于异常兴奋状态,但由于脑内糖皮质激素受体(GR)表达降低,不能进行负反馈调节,HPA 轴进行性和持久性亢进,形成糖皮质激素(GC)损伤的级联放大效应,GC 持续性的高水平对海马造成严重损伤,研究发现逍遥散给药后能够显著下调 CUMS 抑郁模型的 HPA 轴的激进状态,促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮(CORT)量显著降低,GC 的表达显著升高,而发挥抗抑郁作用^[25-27]。

4 氨基酸、脂质和能量代谢

逍遥散可通过影响抑郁症患者或模型动物的神经递质、神经营养素以及 HPA 轴发挥抗抑郁作用,进一步证实了这些假说。近年来,随着代谢组学技术的不断发展,能够对机体进行相对全面的整体代谢轮廓分析。本课题组前期应用代谢组学方法对逍遥散干预 CUMS 大鼠的组织 and 体液进行了系统地研究,寻找一系列生物标志物,主要涉及氨基酸、脂质和能量代谢等途径,为抑郁症的发病原因及逍遥散抗抑郁作用机制的探讨提供了有益的补充。

4.1 氨基酸代谢

4.1.1 支链氨基酸(BCAAs) BCAAs 是脑中合成 Glu 提供氨基的主要物质,也是影响单胺类神经递质合成的重要物质。采用代谢组学技术对 CUMS 造模及给逍遥散后的大鼠血液和尿液进行了多元统计分析,发现 BCAAs 量在血液中显著降低,而在尿液中显著升高,但是逍遥散能够明显上调血液中 BCAAs 的水平^[21,28-29],降低了 BCAAs 的代谢,减小了因 BCAAs 量的降低对脑内胺平衡造成的影响。

4.1.2 色氨酸(Trp) Trp 在体内合成 5-HT 及犬尿氨酸(kynurenine)途径中发挥重要作用。Gao 等^[15]采用 GC-MS 代谢组学技术研究发现逍遥散给药后能够上调 CUMS 大鼠血液中 Trp 的量,这可能是逍遥散使抑郁症患者或模型动物体内 5-HT 量升高的原因之一。另外,研究人员发现抑郁症患者血液中具有促进细胞凋亡作用的 3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenine)以及可引起神经毒性作用的喹啉酸(quinolinic acid)的量与健康人相比无显著性变化,但是对 NMDA 造成的神经毒性发挥保护作用的犬尿酸量显著降低^[30],这可能是由于大量的犬尿酸随尿液排出引起的。Gao 等^[31]发现对 CUMS

抑郁模型大鼠给予逍遥散后能够显著下调尿液中升高的犬尿酸量,使 Trp 的代谢恢复正常。

4.1.3 苯丙氨酸(Phe)和酪氨酸(Tyr) Phe 在体内主要由肝脏合成的苯丙氨酸羟化酶(PAH)和四氢生物喋呤(BH4)辅酶催化而代谢成 Tyr。研究发现抑郁症患者体内 PAH 活性较低、BH4 量降低^[32],Phe 在体内积累,给予逍遥散后,血液中 DA/NE 前体 Tyr 量显著升高^[15],尿液中 Phe 及其代谢物苯丙酮酸量显著降低,促进了 Phe 向 Tyr 的代谢,减少了因体内 Phe 和丙酮酸积累对大脑造成的损伤^[31,33]。

4.2 脂质代谢

4.2.1 脂肪代谢 脂肪是机体重要的能量物质,其量的变化与能量代谢有密切关系。肝脏是脂质代谢的主要场所,肝脏的损伤与脂质代谢的异常有直接的关系。逍遥散作为常用的“疏肝解郁”中药,对于异常的脂质代谢具有良好的调节作用。在 CUMS 大鼠血液和尿液中脂质(棕榈酸)量明显降低,但逍遥散干预后能够上调抑郁大鼠体内脂质的量^[15,21,33],减少 β -氧化,使脂质代谢恢复正常。

4.2.2 脂蛋白代谢 脂蛋白在肝脏中产生,能够对外源性和内源性脂质进行转运。CUMS 抑郁症模型动物血液中低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)和高密度脂蛋白(HDL)量异常,但逍遥散给药后能够显著升高模型组大鼠 LDL 和 VLDL 量、降低 HDL 量,从而使体内脂蛋白浓度恢复正常^[21,34],这可能是由于逍遥散能够对应激导致的肝脏损伤发挥保护作用而实现的^[1]。

4.2.3 酮体代谢 酮体(乙酰乙酸、 β -羟基丁酸、丙酮)是脑内主要的能源物质之一。饥饿和病理状态下,脂质经 β -氧化生成乙酰辅酶 A,乙酰辅酶 A 在肝脏中合成酮体。研究发现 CUMS 抑郁模型大鼠血液和尿液中 3-羟基丁酸、乙酰乙酸量显著降低,而逍遥散给药组和模型组相比酮体水平显著升高^[21,28],表明逍遥散能够减缓机体对酮体的利用,使得脑内脂质代谢趋于正常。

4.3 能量代谢

研究表明^[31,35-36]抑郁症患者或 CUMS 模型动物体内处于能量代谢高水平状态,即分解代谢加快,葡萄糖生成和糖原分解增加;葡萄糖通过无氧糖酵解快速产能,乳酸量显著升高;但三羧酸循环(TCA)出现障碍,中间代谢产物 α -酮戊二酸、柠檬酸等显著降低。逍遥散干预后能够使抑郁症患者或 CUMS

模型动物耗能减少,降低葡萄糖的生成、减少无氧糖酵解、恢复 TCA 功能,从而全面调节机体的能量代谢趋于正常。

此外, Cao 等^[37]探讨了生物体直接供能化合物 ATP 和抑郁症之间的关系,研究表明,星形胶质细胞内 ATP 与抑郁行为关系密切。抑郁模型大鼠脑内 ATP 浓度显著降低,而注射 ATP 后与 P2X2 受体作用,通过 IP3/Ca²⁺ 信号转导途径发挥快速抗抑郁作用。虽然,目前尚无文献报道逍遥散对抑郁症患者及模型动物体内 ATP 量有直接影响的报道,但是通过之前逍遥散对与能量代谢相关物质的调节,推测逍遥散可能会通过影响 ATP 来调节机体的能量代谢而发挥抗抑郁作用。

5 炎症因子

抑郁症的发生常伴随着一些免疫反应的激活,

提示慢性炎症和抑郁症存在一定的联系。细胞因子是一种重要的参与免疫和情绪调节的分子,通过分析逍遥散对炎症因子的影响有助于阐明逍遥散的抗抑郁机制。

研究表明抑郁症机体免疫应答激活能够使 HPA 轴活化, 5-HT 和 Glu 分泌紊乱^[38]。抑郁症患者和 CUMS 抑郁模型动物体内白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等水平显著升高,而逍遥散干预后能显著下调体内炎症因子的表达水平发挥抗抑郁作用^[7,39-40]。

6 展望

本文总结了逍遥散抗抑郁代谢网络调控机制(图 1),逍遥散可升高/降低在抑郁症患者或模型动物体内降低(蓝色所注)/升高(红色所注)的物质。

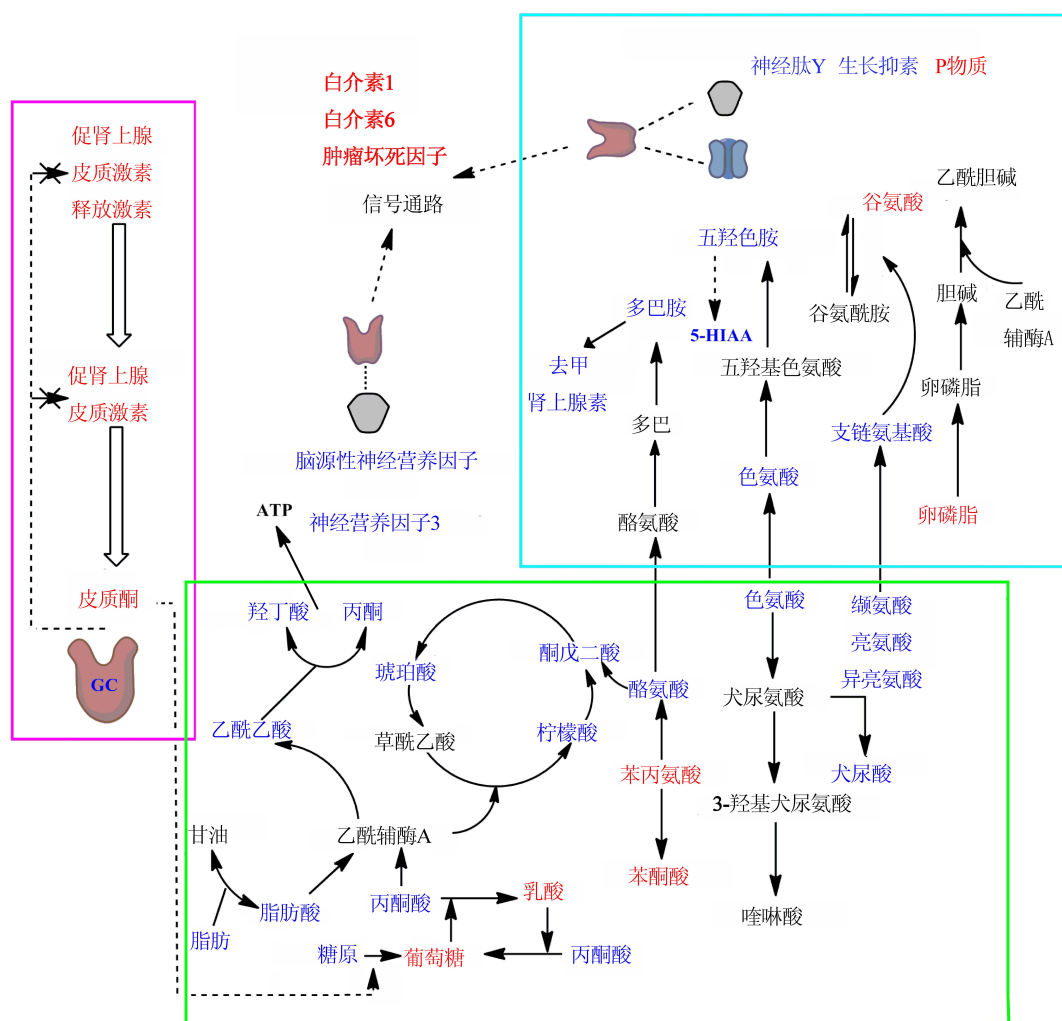


图 1 逍遥散抗抑郁作用机制代谢网络调控示意图

Fig. 1 Profile of metabolic network regulation on antidepressive mechanism of Xiaoyaosan

虽然对已报道的关于抑郁症病因及逍遥散抗抑郁作用机制的研究成果进行了一定程度的归纳总结和分析,但仍显不足。首先,目前主要是应用动物模型对抑郁症及逍遥散的抗抑郁机制进行探讨,最常用的即为慢性应激抑郁模型,但该模型是否与抑郁症患者的病因机制完全相符,尚不完全清楚;其次,已报道的逍遥散的抗抑郁作用机制假说缺乏整体性,如:对孕激素在抑郁症发病中的作用研究较少,还需使用更加全面的分析方法如网络药理学等进行研究;再次,可对机体代谢轮廓进行整体分析的代谢组学技术也存在一定的缺陷,其整体观只可知某一代谢途径受到干预,但相关物质的量是升高还是降低需借助于分子生物学技术进一步验证;最后,虽然本课题组前期已基本阐明逍遥散发挥抗抑郁作用的物质基础,但是缺乏对明确药效物质的抗抑郁机制研究,接下来可通过体外实验对分离得到的逍遥散药效物质进行抗抑郁机制研究。多种研究手段及技术的综合应用将更加有助于阐明逍遥散的抗抑郁作用机制。

参考文献

- [1] 秦雪梅,高晓霞.从逍遥散证与逍遥散抗应激研究看中医药现代化的思路[J].世界科学技术—中医药现代化,2010,doi:10.3969/j.issn.1674-3849.
- [2] Zhou Y, Ren Y, Ma Z, et al. Identification and quantification of the major volatile constituents in antidepressant active fraction of xiaoyaosan by gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1): 187-192.
- [3] 任艳玲.逍遥散抗抑郁有效部位化学成分及质量控制研究[D].太原:山西大学,2012.
- [4] 贾广成.逍遥散抗抑郁有效部位配伍的谱效关系研究[D].太原:山西大学,2012.
- [5] 刘金伟,曾南,苟玲,等.逍遥散对绣球摘除抑郁模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J].中药药理与临床,2012,28(5): 4-7.
- [6] 崔杰,郭秉荣,任艳玲,等.逍遥散不同提取部位对慢性轻度不可预知应激模型大鼠行为学及海马中单胺类神经递质的影响[J].中国医药工业杂志,2012,43(7): 584-587.
- [7] 李玉娟,罗和春,钱瑞琴,等.丹栀逍遥散对抑郁症患者神经内分泌系统的影响[J].中国中西医结合杂志,2007,27(3): 197-200.
- [8] 贾广成,田俊生,周玉枝,等.逍遥散类方及其分离组分抗抑郁作用的筛选研究[J].辽宁中医杂志,2012,39(1): 11-14.
- [9] 田俊生,史碧云,冯光明,等.慢性温和不可预知应激抑郁大鼠粪便¹H-NMR代谢组学研究[J].中草药,2013,44(22): 3170-3176.
- [10] 孔梅,邢长永,舒晓春.逍遥散干预抑郁症睡眠障碍模型大鼠海马5-HT_{1A}受体,5-HT_{2A}受体的变化[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(14): 157-160.
- [11] 贾广成,郑兴宇,周玉枝,等.逍遥散对CUMS模型大鼠行为学及血浆内单胺类神经递质的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(6): 136-140.
- [12] 董军,闵苏,魏珂,等.无抽搐电休克治疗大鼠抑郁症的谷氨酸能机制研究[J].中国神经精神疾病杂志,2008,34(5): 310-312.
- [13] 王竹风,汪宝军,岳广欣,等.逍遥散对慢性束缚应激下脑区NMDA受体NR2A和NR2B表达的影响[J].北京中医药,2013,32(4): 300-304.
- [14] Meng Z Z, Hu J H, Chen J X, et al. Xiaoyaosan decoction, a traditional chinese medicine, inhibits oxidative-stress-induced hippocampus neuron apoptosis in vitro [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/489254.
- [15] Gao X, Zheng X, Li Z, et al. Metabonomic study on chronic unpredictable mild stress and intervention effects of Xiaoyaosan in rats using gas chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 690-699.
- [16] Ni Y, Su M, Lin J, et al. Metabolic profiling reveals disorder of amino acid metabolism in four brain regions from a rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(17): 2627-2636.
- [17] 侯彩兰,贾福军,陈佐明,等.重症抑郁症患者脑脊液中P物质、神经肽Y、5-羟色胺及去甲肾上腺素含量的研究[J].中华精神科杂志,2005,38(4): 198-201.
- [18] 张福华.逍遥散对抑郁模型大鼠血浆NPY、SP、SS含量的影响[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(6): 159-160.
- [19] 陈松芳,吴志鹏,邵胜敏,等.氟西汀对抑郁症患者血浆中P物质和神经肽Y的影响[J].安徽医药,2008,12(7): 641-642.
- [20] 朱艺,刘群英,卓廉士.电针对抑郁大鼠5-羟色胺和乙酰胆碱酯酶在海马表达的影响[J].针刺研究,2009,34(1): 16-20.
- [21] Liu X J, Zhou Y Z, Li Z F, et al. Anti-depressant effects of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress: a plasma metabonomics study based on NMR spectroscopy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(4): 578-588.
- [22] 彭希,曾南,龚锡萍,等.逍遥散抗抑郁作用的BDNF/CREB信号机制[J].中药药理与临床,2012,

- 28(3): 9-12.
- [23] Chen J X, Li W, Zhao X, *et al.* Effects of the Chinese traditional prescription Xiaoyaosan decoction on chronic immobilization stress-induced changes in behavior and brain BDNF, TrkB, and NT-3 in rats [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(5): 745-755.
- [24] 张 志, 李爱民. 神经营养因子-3 研究进展 [J]. 临床神经外科杂志, 2013, 10(3): 191-192.
- [25] 许二平, 郭晓冬, 李 琳, 等. 加味丹栀逍遥散对抑郁模型大鼠 HPA 轴功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 236-238.
- [26] 富文俊, 敖海清, 孙 琪, 等. 逍遥散对慢性应激损伤大鼠肾上腺皮质激素释放激素表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 216-218.
- [27] 富文俊, 敖海清, 孙 琪, 等. 逍遥散对应激损伤大鼠糖皮质激素受体 (GR) 的调控 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(9): 2128-2130.
- [28] Jia H M, Feng Y T, Chang X, *et al.* Integration of ¹H NMR and UPLC-Q-TOF/MS for a comprehensive urinary metabonomics study on a rat model of depression induced by chronic unpredictable mild stress [J]. *PLoS One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0063624.
- [29] 卢林林, 周玉枝, 马致洁, 等. 应用基于 ¹H NMR 的代谢组学评价逍遥散的抗抑郁有效组分 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(2): 225-230.
- [30] Myint A M, Kim Y K, Verkerk R, *et al.* Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection [J]. *J Affect Disorder*, 2007, 98(1/2): 143-151.
- [31] Gao X X, Cui J, Zheng X Y, *et al.* An investigation of the antidepressant action of xiaoyaosan in rats using ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry combined with metabonomics [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7): 1074-1085.
- [32] 李金兵, 李翼鹏, 田俊生, 等. 基于慢性温和不可预知应激模型内源性代谢物变化探讨抑郁症病理机制 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 108-115.
- [33] Dai Y, Li Z, Xue L, *et al.* Metabolomics study on the anti-depression effect of xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(2): 482-489.
- [34] Luo H, Chen J, Zhang Q, *et al.* Comparative study on effects of xiaoyaosan powder and its modified prescription on plasma metabolomics of rats with chronic immobilization stress [J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(8): 610-615.
- [35] 郭晓擎, 田俊生, 史碧云, 等. 南柴胡和北柴胡组成的逍遥散抗抑郁作用的 ¹H-NMR 代谢组学研究 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2209-2216.
- [36] Zhou Y, Lu L, Li Z, *et al.* Antidepressant-like effects of the fractions of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 236-244.
- [37] Cao X, Li L P, Wang Q, *et al.* Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors [J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 773-777.
- [38] 楼剑书, 杨晓春, 方 杰, 等. 免疫激活对抑郁症谷氨酸和五羟色胺系统的调节 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(12): 1555-1558.
- [39] 许二平. 加味丹栀逍遥散胶囊治疗抑郁症的临床和机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2007.
- [40] 李艳丽. 逍遥散对抑郁症模型大鼠海马 TNF- α 和 c-fos 表达的影响 [J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(4): 93-95.