

加味柴胡疏肝颗粒辅助治疗缺血性脑卒中后抑郁的疗效观察

胡 丹, 盛 蕾*

南京中医药大学第二附属医院 脑病科, 江苏 南京 210017

摘 要: **目的** 探讨加味柴胡疏肝颗粒辅助治疗缺血性脑卒中后抑郁 (PSD) 的临床疗效。**方法** 将 100 例缺血性 PSD 患者随机分成治疗组和对照组各 50 例, 两组均予脑血管病常规治疗, 同时对照组给予口服氢溴酸西酞普兰每日 1 次, 每次 20 mg, 治疗组在对照组基础上给予加味柴胡疏肝颗粒口服治疗, 两组均治疗 8 周。分别于治疗前及治疗 4、8 周后进行两组患者汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分、Barthel Index (BI) 指数评分, 测定血清脑源性神经生长因子 (BDNF), 并于治疗后评价临床疗效。**结果** 治疗组临床疗效总有效率为 94.0%, 优于对照组 (72.0%, $P < 0.05$)。两组治疗 4、8 周后 HAMD 评分均较本组治疗前下降, BI 指数升高 ($P < 0.01$); 且治疗 8 周后改善更加显著 ($P < 0.01$)。同期治疗组 HAMD 评分低于对照组 ($P < 0.01$), BI 指数高于对照组 ($P < 0.01$)。两组治疗 4、8 周后血清 BDNF 均较本组治疗前有显著升高, 治疗 8 周后升高更明显 ($P < 0.01$)。治疗组 4 周血清 BDNF 高于对照组 ($P < 0.05$), 8 周时差异更显著 ($P < 0.01$)。**结论** 加味柴胡疏肝颗粒辅助治疗缺血性 PSD 可提高临床疗效, 改善日常生活活动能力及抑郁状态, 其作用可能与升高患者血清 BDNF 水平有关。

关键词: 加味柴胡疏肝颗粒; 脑卒中后抑郁; 氢溴酸西酞普兰; 脑源性神经生长因子; 汉密尔顿抑郁量表

中图分类号: R286.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2016)21-3866-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.21.019

Clinical observation on efficacy of Modified Chaihu Shugan Granule for treating post ischemic stroke depression

HU Dan, SHENG Lei

Department of Neurology, Affiliated No 2 Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210017, China

Abstract: Objective To observe the efficacy of Modified Chaihu Shugan Granule on post ischemic stroke depression (PSD) patients, and to explore its effect on serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Methods** Totally 100 patients with PSD were randomly divided into treatment group (50 cases) and control group (50 cases). Both groups were given the conventional treatment of ischemic cerebrovascular disease, while the control group also took citalopram hydrobromide, once a day, 20 mg each time. Additionally, the treatment group was given Modified Chaihu Shugan Granule. The therapeutic course for all was 8 weeks. Before treatment and 4, 8 weeks after treatment, scores of Hamilton depression rating scale (HAMD) and Barthel Index of both groups were observed to evaluate clinical effects. Serum levels of BDNF were detected at the same time. **Results** Total effective rate of clinical effects in the treatment group (94.00%) was better than that of the control group (72.00%) ($P < 0.05$). Compared with before treatment in the same group, HAMD scores all obviously decreased but the scores of Barthel Index and serum levels of BDNF increased ($P < 0.01$), while those after the treatment for 8 weeks showed greater improvements ($P < 0.01$). Separately, HAMD scores of the treatment group were lower than those of the control group at 4 and 8 weeks after the treatment ($P < 0.01$), while the scores of Barthel Index increased all along ($P < 0.01$). Serum levels of BDNF in the treatment group were obviously higher than those in the control group at 4 weeks after the treatment ($P < 0.05$), while it was a significant difference at 8 weeks ($P < 0.01$). **Conclusion** Modified Chaihu Shugan Granule used for treating the patients with PSD could improve the clinical efficacy, activities of daily living, and depressive state. Its mechanism might be associated with inhibiting serum levels of BDNF.

Key words: Modified Chaihu Shugan Granule; post-stroke depression; citalopram hydrobromide; brain-derived neurotrophic factor; Hamilton Depression Scale

收稿日期: 2016-05-06

基金项目: 江苏省中医药局科技项目 (YB2015052); 南京中医药大学校级重点学科培育单位

*通信作者 盛 蕾 Tel: 13913926752 E-mail: hejieqong1234@163.com

脑卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 不仅影响患者肢体功能、言语功能的恢复,降低生活质量,还增加患者的残疾率和病死率^[1]。我国 PSD 发生率为 18.7%~37.7%^[2]。研究显示脑源性神经营养因子 (BDNF) 紊乱可能是 PSD 发生发展的重要原因^[3-4]。现有关于 BDNF 的研究多围绕 PSD 动物模型进行,缺乏临床资料,因此本试验以治疗肝郁气滞的加味柴胡疏肝颗粒辅助治疗 PSD,观察加味柴胡疏肝颗粒对患者 BDNF 的影响,为临床中西医结合治疗 PSD 提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 12 月—2016 年 2 月于南京中医药大学附属第二医院 (江苏省第二中医院) 住院的缺血性 PSD 患者 100 例,所有患者均符合以下条件:①年龄 50~80 岁;②符合全国第四届脑血管病会议制定的缺血性脑卒中诊断标准^[5],同时符合《中国精神障碍分类与诊断标准 (第 3 版)》(CCMD-3) 中抑郁症诊断标准^[6];③中医诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》中中风病及郁证诊断标准^[7],辨证标准符合《中药新药临床研究指导原则 (试行)》中肝郁脾虚辨证标准^[8];④脑血管疾病急性期 (2 周) 后,经头颅 MRI 证实存在脑血管疾病,并排除病前有严重智力障碍;⑤根据抑郁自评量表 (SDS) 评分 ≥ 30 分,汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分 ≥ 8 分;⑥未使用或停用其他抗抑郁药物 2 周以上;⑦知情同意过程符合规定。所选病例病前无抑郁症病史,并且排除观察期间因感染性疾病、癌症、糖尿病、心衰、肝功能及肾功能衰竭或者其他原因死亡。排除标准:①患者家属及患者不配合本试验研究者;②合并甲状腺功能减退,肝、肾功能损伤,心脏病等;③有器质性精神障碍、痴呆、认知障碍;④交流障碍无法完成心理量表测评检查;⑤重度抑郁 HAMD ≥ 25 分或有自杀倾向;⑥有其他社会因素干预,如行政、家庭纠纷等。

采用随机数字表将入组患者随机分为治疗组和对照组各 50 例。其中治疗组中男 30 例,女 20 例;年龄 54~80 岁,平均 (67.94 $\pm$ 8.07) 岁;脑卒中平均病程 (3.40 $\pm$ 1.40) 个月,PSD 病程为 15~33 d,平均 (24.44 $\pm$ 6.19) d。对照组中男 30 例,女 20 例;年龄 55~78 岁,平均 (67.58 $\pm$ 6.77) 岁;脑卒中平均病程 (3.50 $\pm$ 1.50) 个月,PSD 病程 15~

32 d,平均 (23.82 $\pm$ 5.58) d。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究得到本院伦理委员会的批准,患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组给予口服抗抑郁药氢溴酸西酞普兰 (西安杨森制药有限公司,规格 20 mg/粒),每日 1 次,每次 1 粒,疗程 8 周并且不再选择其他抗抑郁药物治疗。同时给予脑血管病常规治疗,并加强康复训练、心理干预等辅助治疗。

治疗组在对照组给药基础上给予加味柴胡疏肝颗粒 (江阴天江药业有限公司生产),组方包括醋柴胡颗粒 2 袋 (6 g/袋),川芎颗粒 2 袋 (6 g/袋),白术 (麸炒) 颗粒 1 袋 (10 g/袋),枳壳 (麸炒) 颗粒 3 袋 (6 g/袋),陈皮颗粒 1 袋 (6 g/袋),香附颗粒 1 袋 (10 g/袋),炒芍药颗粒 1 袋 (10 g/袋),炙甘草颗粒 2 袋 (3 g/袋)。每日 1 剂,冲服。疗程 8 周。

1.3 观察指标及疗效判定

1.3.1 抑郁程度评分 根据 HAMD^[9] 评分标准进行评分,两组患者治疗前及治疗 4、8 周各进行 1 次评分。

1.3.2 日常生活活动能力 采用 Barthel Index (BI) 指数^[10],治疗前及治疗 4、8 周各评价 1 次。

1.3.3 血清 BDNF 检测 治疗前及治疗 4、8 周时各抽取患者空腹静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液放入-80 ℃冰箱内保存待测。采用 ELISA 法测定 BDNF 水平。BDNF 试剂盒购自美国 Promage 公司。

1.3.4 疗效判定标准 采取 HAMD 减分率判定临床疗效^[11]。治愈: HAMD 减分率 $\geq 75\%$;显效: 50% $\leq$ HAMD 减分率 $<75\%$;有效: 30% $\leq$ HAMD 减分率 $<50\%$;无效: HAMD 减分率 $<30\%$ 。

减分率=(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分

总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.4 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行分析。正态分布计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验、多因素方差分析、重复测量方差分析;定性资料使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗组总有效率高于对照组,差异显著 ($P<0.05$),表明治疗组疗效优于对照组。见表 1。

表 1 两组 PSD 患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect on PSD patients between two groups

组别	例数	治愈		显效		有效		无效		总有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
对照	50	4	8.0	18	36.0	14	28.0	14	28.0	72.0
治疗	50	7	14.0	37	74.0	3	6.0	3	6.0	94.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组患者治疗前后不同时间 HAMD 评分比较

治疗组和对照组在治疗前 HAMD 分值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组在治疗 4 周和 8 周后 HAMD 评分均较治疗前下降 ($P < 0.01$)；两组治疗 8 周后均较治疗 4 周下降 ($P < 0.01$)。治疗组在治疗 4、8 周后 HAMD 评分低于对照组 ($P < 0.01$)，见表 2。

2.3 两组患者治疗前后不同时间 BI 指数比较

治疗组和对照组在治疗前 BI 指数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组在治疗 4 周和 8 周后 BI 指数均较治疗前升高 ($P < 0.01$)；两组治疗 8 周

后均较治疗 4 周升高 ($P < 0.01$)。治疗组在治疗 4、8 周后 BI 指数高于对照组 ($P < 0.01$)，见表 2。

2.4 两组治疗前后不同时间血清 BDNF 水平比较

治疗前两组患者血清 BDNF 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。组内比较 (重复测量方差分析)，两组治疗 4 周和 8 周后血清 BDNF 均较治疗前有显著升高 ($P < 0.01$)，治疗 8 周后比治疗 4 周 BDNF 明显升高 ($P < 0.01$)。组间比较 (多因素方差分析)，治疗组患者治疗 4 周血清 BDNF 高于对照组 ($P < 0.05$)，治疗 8 周时血清 BDNF 高于对照组，差异非常显著 ($P < 0.01$)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后不同时间 HAMD 评分、BI 指数和血清 BDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on HAMD, Barthel Index, and levels of BDNF in serum of patients between two groups at different time points before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HAMD 评分	BI 指数	BDNF/(ng·mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	15.76 ± 4.98	39.64 ± 6.66	8.924 ± 1.659
	50	治疗 4 周	10.72 ± 3.51**	50.18 ± 6.87**	9.496 ± 1.681**
	50	治疗 8 周	8.08 ± 3.18**△△	59.82 ± 6.31**△△	10.228 ± 1.650**△△
治疗	50	治疗前	16.42 ± 4.64	41.25 ± 6.33	8.266 ± 1.773
	50	治疗 4 周	8.82 ± 2.48**▲▲	53.93 ± 6.85**▲▲	10.170 ± 1.409**▲
	50	治疗 8 周	5.68 ± 1.95**△△▲▲	63.57 ± 6.06**△△▲▲	11.912 ± 1.200**△△▲▲

与本组治疗前比较: ** $P < 0.01$ ；与本组治疗 4 周后比较: △△ $P < 0.01$ ；与对照组同时间比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs pretreatment of same group; △△ $P < 0.01$ vs treatment for 4 weeks of same group; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs control group at same time point

2.5 不良反应

试验过程中两组均无严重不良反应发生。治疗组出现口干口苦 2 例、恶心 1 例、腹泻 1 例、乏力 1 例；对照组出现口干口苦 4 例、恶心 4 例、呕吐 1 例、食欲下降 5 例、腹泻 1 例、乏力 6 例、嗜睡 2 例、头昏 2 例，均在 2 周后缓解，停药后消失。

3 讨论

中国古代文献并无卒中后抑郁的记载，其散见于“中风”“郁证”“郁病”等范畴，属中医学“郁证”与“中风”之共病。在中风的基础上，因风、痰、火、瘀交结致气血郁滞不畅、肝失条达而

出现抑郁等情绪低落的表现。故其既有郁证情志不舒、气机不畅的特点，又有中风气血瘀滞的特点。目前普遍认为肝失疏泄、脾失健运、脏腑阴阳气血失调、痰瘀内生是主要病机^[12]。《证治汇补·郁证》云：“郁病虽多，皆因气不周流，法当顺气为先，开提为次，至于降火、化痰、消积犹当分多少论之”。因此，疏肝、理气、健脾、化痰为本病的治疗要点。

加味柴胡疏肝颗粒是在经典原方基础上倍川芎加白术而来。方中以柴胡伍川芎，以柴胡入肝经，为疏肝解郁第一要药；川芎活血行气，为“血中气药”，乃理血方中不可或缺；方中柴胡与川芎各等

分,理气与活血并重,共为君药。枳壳理气化痰,降气通腑,与陈皮合用升降相因,斡旋气机,而畅达中气,香附专为理气,畅行三焦,入肝脾而专于宽中,三药相合,共为臣药。白术芳香质柔、可升可降,配伍陈皮,共奏健脾燥湿、理气化痰之功。白芍、炙甘草酸甘化阴,滋阴柔肝。酸,以防疏散太过,以酸收之;甘以防苦燥伤阴,以甘润之。白芍药、炙甘草共担佐使之能。诸药合用,共奏疏肝活血、健脾理气之功。根据研究结果显示,加味柴胡疏肝颗粒治疗4周后患者HAMD评分较对照组降低、BI指数升高,并且在治疗8周后优势增加,提示该方辅助治疗缺血性PSD疗效好,且随着时间延长,效果更好,临床疗效总有效率可达94.0%。

BDNF广泛存在于海马、大脑皮层、小脑等部位,可促进受损神经元的分化和再生,防止神经元受损,同时它对海马等区域有着重要的营养和保护功能^[13]。脑缺血损伤后BDNF作为内源性神经保护剂可通过多方面起到神经保护作用。多项研究显示缺血性脑卒中大鼠早期给予外源性BDNF补充可有效减少海马神经元死亡,同时脑梗死体积也明显减小,大鼠神经再生和功能恢复明显加快^[14-15],反之神经损伤程度加重。BDNF还参与抑郁症的发病。动物实验显示BDNF在抑郁大鼠的海马区域表达下降,抗抑郁治疗后表达回升。与之相似,抑郁症患者血清中BDNF水平也呈现下降趋势,而使用抗抑郁药物对症治疗后,能明显逆转这一过程^[16]。因此,BDNF可能是引起脑卒中后抑郁发生的一个重要因素。

BDNF是一种可双向通过血脑屏障的碱性蛋白,大脑各个部位的BDNF皆可通过血脑屏障,且脑中BDNF浓度改变和血清BDNF浓度改变平行,当脑中BDNF升高时,血清BDNF也随之升高,因此可以通过血清BDNF反映脑中BDNF变化^[17]。本试验中治疗组和对照组治疗后血清BDNF水平均升高,且随着时间延长,上升的趋势越明显,与相关研究结果一致^[18]。BDNF通过与TrkB结合,激活MAPK和PI3K信号传导通路,来促进神经生存,增加突触可塑性和神经再生,促进幼稚神经元的建立及神经元的迁徙^[19]。研究显示增强BDNF-TrkB受体信号转导功能是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)的作用机制之一,其原因很有可能是因为BDNF和SSRI等在促进海马细胞的存活、增殖、更新中起着协同作用^[20]。同期治疗组BDNF水平较对照组明显升高,提示加味柴胡疏肝颗粒通过调节

BDNF起到抗抑郁的治疗作用。药理研究显示柴胡主要成分柴胡皂苷A可以促进抑郁大鼠海马区BDNF蛋白与mRNA的活性和表达,减少海马神经元细胞凋亡^[21]。活血药物同样可以提高脑缺血大鼠海马的BDNF表达^[22]。而对柴胡疏肝散的研究表明全方可以通过提高大鼠海马、杏仁核及额叶皮质部位BDNF及TrkB的表达来改善抑郁症状,具有明显的抗抑郁作用,拆方后单纯的疏肝解郁或活血柔肝拆方抗抑郁作用都明显减弱^[23]。另有较多研究也发现健脾法、改善肠道功能也具有减轻抑郁症状的功效。沈小丽等^[24]通过变性梯度凝胶电泳技术分析发现抑郁症大鼠的盲肠菌群发生明显改变,逍遥散通过调节抑郁症大鼠肠道菌群的益生菌来改善胃肠功能。任毅等^[25]对抑郁患者施以疏肝健脾针刺法,临床取得与化学药相当的近期疗效和优于化学药的远期疗效。既往药理研究显示白术内酯可能是逍遥散有效部位发挥抑郁效果的主要活性成分^[26-28]。因此,在柴胡疏肝散原方基础上,重用柴胡、川芎,配伍白术,使全方达到疏肝、活血、健脾、理气之功,研究结果也显示其辅助抗抑郁的作用确切。

综上所述,加味柴胡疏肝颗粒辅助化学药治疗PSD疗效好,对比单用化学药,联合用药可以使血清BDNF浓度显著升高。但因本研究选择人群只限于江苏省第二中医院患者,故研究样本量代表性不广,同时未考虑与非抑郁脑卒中队列的差异,且加味柴胡疏肝颗粒通过何种通路来调节血清BDNF水平尚并不明确,今后有待进一步扩大样本量及开展更深层次的分子生物学作用机制来阐明其作用通路。

参考文献

- [1] Hadidi N, Treat-Jacobson D J, Lindquist R. Post-stroke depression and functional outcome: a critical review of literature [J]. *Heart Lung J Crit Care*, 2009, 38(2): 151-162.
- [2] 钱淑霞,岳卫清,张晓玲,等.初发脑卒中后抑郁各时期的患病情况及相关因素分析[J].*中华全科杂志*, 2016, 14(6): 950-978.
- [3] Yang L, Zhang Z, Sun D, et al. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(5): 495-502.
- [4] Zhou Z, Lu T, Xu G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor is associated with post-stroke depression but not with BDNF gene Val66Met

- polymorphism [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(2): 185-189.
- [5] 中华医学会神经科分会. 脑血管疾病的诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 371-379.
- [6] 中华医学会精神科学会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [S]. 第3版. 2000.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 1994.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [S]. 2002.
- [9] 汪向东, 王希林, 马 弘. 心理卫生评定量表手册 [J]. 中国心理卫生杂志, 1999, 12(增刊): 197-204. .
- [10] 卓大宏. 中国康复医学 [M]. 第2版. 北京: 华夏出版社, 2003.
- [11] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
- [12] 段佩鑫. 卒中后抑郁发病机制的中西医研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 104-106. .
- [13] Mendez D I, Tritschler L, Ali Z E, *et al.* Nrf2-signaling and BDNF: A new target for the antidepressant-like activity of chronic fluoxetine treatment in a mouse model of anxiety/depression [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 597: 121-126.
- [14] Kronenberg G, Balkayam M, Prinz V, *et al.* Exofocal dopaminergic degeneration as antidepressant target in mouse model of poststroke depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(4): 273-281.
- [15] Takeshima Y, Nakamura M, Miyake H, *et al.* Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model [J]. *Neurosurgery*, 2011, 68(5): 1334-1341.
- [16] Nomoto H, Baba H, Satomura E, *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in patients with major depression [J]. *BMC Psychiatry*, 2015, 15(1): 33.
- [17] Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 328(3): 261-411.
- [18] 穆夏黎, 黄永璐, 高宗良, 等. 缺血性脑卒中后抑郁患者的 BDNF 及 CRH 研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(3): 389-392.
- [19] Be' jot Y, Mossiat C, Giroud M, *et al.* Circulating and brain BDNF levels in stroke rats. relevance to clinical studies [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e29405.
- [20] Flaster M, Sharma A, Rao M. Posts stroke depression: a review emphasizing the role of prophylactic treatment and synergy with treatment for motor recovery [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2013, 20(2): 139-150.
- [21] 董海影, 张静艳, 柏青杨, 等. 柴胡皂苷 A 对抑郁模型大鼠海马神经细胞凋亡的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1935-1937.
- [22] 龙志江, 谢 辉, 孟 琼, 等. 不同活血中药配伍对脑缺血大鼠海马 BDNF 表达的实验研究 [J]. 中医药导报, 2016, 22(2): 20-23.
- [23] 邓 颖, 张春虎, 张海男, 等. 柴胡疏肝散及其拆方对抑郁模型大鼠行为及海马、杏仁核、额叶 BDNF 及其受体 TrkB 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1373-1378.
- [24] 沈小丽, 彭国荏, 孙海峰, 等. 16SrRNA 基因的 PCR-DGGE 技术分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠菌群的变化 [J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(3): 240-245.
- [25] 任 毅, 李学智, 吕发金, 等. 疏肝健脾针刺法治疗抑郁障碍的临床随机对照研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 842-845.
- [26] Zhou Y Z, Ren Y L, Ma Z J, *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.
- [27] 李 肖, 宫文霞, 周玉枝, 等. 逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(20): 3109-3116.
- [28] 刘佳丽, 杨 岚, 崔 杰, 等. 基于 UPLC-PDA 法逍遥散乙醇提取物的石油醚萃取物血清药物化学初探 [J]. 中草药, 2013, 44(20): 2816-2822.