

• 综 述 •

当归抗抑郁化学成分及药理作用研究进展

宫文霞¹, 周玉枝^{1*}, 李 肖¹, 秦雪梅¹, 杜冠华^{2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050

摘 要: 通过文献分析, 总结了当归在治疗抑郁症中的应用现状, 发现当归所含的有机酸类、苯酐类、多炔类成分具有良好的抗抑郁、神经保护及单胺类递质再摄取等作用。当归抗抑郁作用的机制与其对神经损伤、神经递质系统紊乱和氧化应激等方面具有改善作用相关, 以期当归临床治疗抑郁症提供科学依据。

关键词: 当归; 抗抑郁; 复方; 阿魏酸; 苯酐; 多炔

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)21-3905-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.21.026

Research progress in antidepressive active ingredients and pharmacological effects of *Angelicae Sinensis Radix*GONG Wen-xia¹, ZHOU Yu-zhi¹, LI Xiao¹, QIN Xue-mei¹, DU Guan-hua²

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

2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China

Abstract: Through literature analysis, this paper summarizes the application of *Angelicae Sinensis Radix* in depression. The organic acids, phthalides, and polyacetylenes of *Angelicae Sinensis Radix* have the effect of antidepressant, neuroprotective and monoamine reuptake inhibition. This paper reviewed that *Angelicae Sinensis Radix* improved the possible mechanisms of depression including injury of nerve, oxidative stress, and neurotransmitter system disorders, which will provide scientific basis for clinical treatment of depression.

Key words: *Angelicae Sinensis Radix*; antidepressant; compound prescription; ferulic acid; phthalides; polyacetylenes

当归为伞形科植物当归 *Angelica Sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 味甘、辛, 性温, 具有补血活血、调经止痛、润肠通便之功效。现代药理研究表明当归的药理作用非常广泛, 主要表现在对循环、呼吸、血液、免疫、神经等各个系统的作用。近年来, 随着对当归药理作用的研究日益增多, 其在中枢神经系统的作用引起了广泛关注, 目前对当归在神经系统的作用研究多集中在抗阿尔茨海默病、抗脑卒中、抗焦虑等 (表 1), 然而其作为单味药发挥抗抑郁作用的研究尚未引起广泛关注。

本文通过查阅大量文献发现, 当归是临床治疗抑郁症复方的常用药味。潘菊华等^[12]结合当归的临床功效和抑郁症的疾病特点, 概述了当归在抑郁症

治疗中具有补血以养肝、活血以通心脉、通便以利肠腑的作用规律。段艳霞等^[13]通过研究近 20 年来国内外发表的关于中药治疗卒中后抑郁症临床文献发现, 当归的应用频次仅次于柴胡、郁金、菖蒲, 位居第 4。熊洪艳等^[14]对现代医家治疗抑郁症的方剂进行了总结, 也得到了类似的结果, 在 291 首治疗抑郁症的方剂中, 当归出现 131 次; 按用药出现频数由多到少排序, 当归位列第 5。现代研究进一步表明, 当归提取物能显著减少慢性应激引起的大鼠认知障碍, 其在神经系统疾病体现出的某些药理作用也与抑郁症有紧密的联系^[15]。因此, 当归在抗抑郁方面的研究应引起重视。

本文基于含当归抗抑郁复方的现代研究、当归

收稿日期: 2016-06-17

基金项目: 国家国际科技合作项目 (2011DFA32630); “重大新药创制”科技重大专项 (2012ZX09103201-035); 山西省科技攻关项目 (20140313008-14); 山西省科技基础条件平台建设项目 (2014091022)

作者简介: 宫文霞, 博士研究生。Tel: 18835126271 E-mail: 18835126271@163.com

*通信作者 周玉枝, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为中药药效物质基础研究。Tel: (0351)7019178 E-mail: zhouyuzhi@sxu.edu.cn
杜冠华, 博士, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为创新药物研发及药物筛选研究。Tel: (010)63165184 E-mail: dugh@imm.ac.cn

表 1 当归及其活性成分对中枢神经系统的影响研究

Table 1 Effects of *Angelicae Sinensis Radix* and its bioactive ingredients against central nervous system disorders

药理作用	样品 (有效剂量)	模型	考察指标	作用效果	机制	参考文献
抗阿尔茨海默病	提取物 (125 ~ 500 mg/kg)	A β 干预大鼠模型	Morris 水迷宫实验	改善 AD 大鼠认知障碍	抑制炎症反应、凋亡及 NF- κ B 信号通路	1
	醇提取物 (50 ~ 500 μ g/mL)	A β 损伤 Neuro 2A 细胞模型	MTT/ $\Delta\Psi$ m/ROS/LPO/GSH	对 A β 损伤 Neuro 2A 细胞具有保护作用	抗氧化应激	2
	甲醇提取物 (1 g/kg)	东莨菪碱干预大鼠模型、环己酰亚胺干预大鼠模型	避暗实验	改善 AD 大鼠记忆功能		3
抗焦虑	当归精油 (10 ~ 20 mg/kg)	焦虑模型小鼠	明暗箱实验	抗焦虑作用		4
	当归精油 (30 mg/kg)	焦虑模型小鼠	高架十字迷路实验、应激诱导的体温升高实验	抗焦虑作用		5
抗脑卒中	当归内酯 (20 ~ 80 mg/kg)	线栓法制备 MCAO 模型	TTC 染色法测定脑组织梗死面积	显著减小大鼠的脑梗死面积	降低缺血脑组织中 Inos 表达量及其酶活性	6
	当归挥发油 (50 ~ 100 mg/kg)	MCAO 模型	检测脑梗死体积比、脑含水量及脑血管通透性	改善脑缺血再灌注损伤及神经功能缺损	提高脑组织抗氧化能力	7
	当归多糖 (50 ~ 200 mg/kg)	大鼠脑缺血再灌注损伤模型	大鼠海马神经元凋亡情况及海马组织中凋亡蛋白的表达	对脑缺血再灌注损伤大鼠具有明显的神经保护作用	抑制神经元凋亡	8
	当归多糖 (25 ~ 200 μ g/L)	PC12 细胞糖剥夺模型	MTT 实验/LDH/MDA/SOD/流式细胞术检测细胞凋亡	对 OGD 损伤 PC12 细胞具有保护作用	抗氧化应激	9
	阿魏酸 (100 mg/kg)	MCAO 模型	TTC 染色法测定脑组织梗死面积	减少脑梗死体积	调节 Akt 信号通路	10
	藁本内酯 (80 mg/kg)	双侧颈总动脉结扎建立慢性脑缺血模型	Morris 水迷宫实验	改善慢性脑缺血大鼠的认知功能	抑制海马神经元凋亡	11

A β - β -淀粉样蛋白 MTT-3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐 $\Delta\Psi$ m-线粒体跨膜电位; ROS-活性氧 LPO-脂质过氧化水平 GSH-谷胱甘肽 MCAO-阻塞大鼠大脑中动脉建立局灶性脑缺血模型 LDH-乳酸脱氢酶 MDA-丙二醛 SOD-超氧化物歧化酶 TTC-氯化三苯基四唑 NF- κ B-核转录因子- κ B

A β - β amyloid MTT-3-(4,5-dimethylthiazol-2yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide $\Delta\Psi$ m-mitochondrial transmembrane potential ROS-reactive oxygen species LPO-lipid peroxidation GSH-glutathione MCAO-middle cerebral artery occlusion LDH-lactate dehydrogenase MDA-malondialdehyde SOD-superoxide dismutase TTC-2,3,5-triphenyltetrazolium chloride NF- κ B-nuclear factor-kappa B

中有有效成分的抗抑郁药理作用及当归与抑郁症相关的分子机制研究进展进行综述,以借此揭示当归抗抑郁作用的研发价值及应用前景。

1 当归在抗抑郁复方中的现代研究

文献研究表明,当归常作为君药或臣药被应用于抗抑郁复方,其在经典名方逍遥散、无忧汤、当归芍药散、抑肝散、救肝开郁汤、补阳还五汤、血府逐瘀汤等中发挥重要作用。本文从化学成分和药理作用的角度出发,综述了当归在抗抑郁复方的研究现状,主要概述了 4 种对当归研究较为明确的复方。

1.1 当归在逍遥散复方中抗抑郁有效成分研究

本课题组多年来致力于逍遥散的抗抑郁研究,该方出自《太平惠民和剂局方》,由柴胡、当归、白

芍、白术、茯苓、生姜、薄荷、炙甘草组成,药理学研究表明该方具有确切的抗抑郁功效^[16-17]。任艳玲等^[18]采用 HPLC 技术对逍遥散指纹图谱中的色谱峰进行了归属,研究复方与组方药材指纹图谱色谱峰的相关性,结果显示当归对复方有效部位峰的贡献较大(仅次于君药柴胡)。李金兵^[19]基于谱效关系研究思路对逍遥散的抗抑郁活性成分进行了研究,成功筛选出逍遥散源于当归的抗抑郁活性成分——藁本内酯。宫文霞等^[20]基于 UPLC-PDA 导向分离技术研究当归对复方抗抑郁有效部位的贡献成分,指认了当归的 5 个贡献成分,进一步的体外活性实验表明阿魏酸松柏酯、藁本内酯、Z-丁烯基苯酞可能为当归对逍遥散抗抑郁作用的贡献成分。

1.2 当归药对在无忧汤中的抗抑郁作用研究

无忧汤出自清代名医陈士铎的《辨证录》，由白芍、竹茹、炒枣仁、人参、当归 5 味药组成，主治不寐，近代研究表明本方有补气养血、安神开郁的作用。唐瑶瑶^[21]观察无忧汤对慢性不可预知性温和刺激（CUMS）抑郁模型大鼠的影响，结果表明无忧汤可以显著地改善抑郁大鼠的抑郁行为。秦竹等^[22]在临床中选取 40 例抑郁症患者，给予无忧汤加味治疗，结果表明无忧汤的临床疗效有效率为 92.5%。吴仕泽等^[23]对无忧汤的常用药对人参-当归对抑郁大鼠模型的影响进行研究，探讨该药的抗抑郁作用的机制，结果显示人参-当归药对可改善抑郁实验动物的行为，增加脑内单胺类神经递质 5-羟色胺（5-HT）、去甲肾上腺素（NE）的量。

1.3 当归在当归芍药散中的抗抑郁有效成分研究

当归芍药散原载于《金匱要略》，由当归、芍药、川芎、茯苓、泽泻、白术组成，近年来被广泛用于抑郁症的治疗。许钒等^[24]发现当归芍药散可显著改善慢性应激引起的大鼠抑郁行为，其机制可能与调节脑内单胺类神经递质多巴胺（DA）、5-HT、5-羟吲哚乙酸（5-HIAA）的量有关，进一步研究表明当归芍药散与平衡中枢 AVP 系统有关。Chen 等^[25]采用 HPLC-DAD-MS 技术对当归芍药散的入血成分进行了分析，发现在大鼠体内检测到 7 个成分，其中源于当归的阿魏酸、洋川芎内酯 I、藁本内酯、丁烯基苯酞为主要的入血成分。

1.4 当归在抑肝散中抗抑郁活性部位的贡献成分研究

抑肝散为明代名医薛凯之所著的《保婴撮要》中的方剂，由钩藤、柴胡、茯苓、白术、川芎、当归、甘草 7 味中药组成，主要用于治疗失眠、易怒、睡眠障碍等。应娜等^[26]采用慢性不可预知与孤养结合的方法建立大鼠抑郁模型，观察抑肝散对模型大鼠的影响，结果表明抑肝散能明显改善慢性应激模型大鼠糖水偏好程度，缩短强迫游泳和悬尾实验中的不动时间，显著增加模型组大鼠星形胶质细胞的表达，提高海马脑组织 Na^+ 、 K^+ -ATPase 活力。刘佳等^[27]对抑肝散抗抑郁活性部位的化学物质基础研究，发现了当归对抑肝散活性部位的贡献成分洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H 和阿魏酸。

通过当归在抗抑郁复方中的作用研究发现，当归中的苯酞类及有机酸类成分为当归在复方中发挥抗抑郁作用的有效成分，这两类有效成分的抗抑郁

作用及机制有待于更加深入的研究。

2 当归及其活性成分的抗抑郁作用研究

国内外研究表明，当归及其活性成分在治疗抑郁症中具有明确的疗效。中药成分复杂，各成分发挥不同作用相互配合从而达到治疗的效果，本文将从当归及有效成分治疗抑郁症的药理作用研究进展进行阐述。

2.1 当归抗抑郁作用现代研究

Deng 等^[15]给慢性束缚应激模型大鼠 ig 当归提取物 28 d 后发现，当归可显著减少慢性应激引起的大鼠认知障碍，且该作用与提高大鼠岛叶皮层兴奋性突触后电位，减轻海马突触和神经元结构异常改变，及增加海马中脑源性神经营养因子的量相关。

2.2 当归活性成分的抗抑郁作用研究

2.2.1 有机酸类 阿魏酸是当归的主要有效成分，其在当归中的量为 0.06%^[28]。由于其药理活性好，且毒性较低，阿魏酸及其钠盐的应用引起了国内外学者的广泛关注。近年来，科研工作者通过体内外实验对阿魏酸的抗抑郁作用进行了系统的药理学研究，研究结果表明阿魏酸具有显著抗抑郁功效。研究发现阿魏酸既能显著缩短悬尾实验和强迫游泳实验不动时间，还能逆转 CUMS 诱导的抑郁样行为，其作用机制可能与影响 5-HT 能神经系统，调节抗氧化系统有关^[29-30]。张璐等^[31]发现阿魏酸可剂量依赖性地改善利血平诱导的疼痛抑郁症，还可逆转利血平诱导的小鼠海马、额叶皮质中的 SOD、NO 和单胺递质水平改变。廖铭能等^[32]研究发现阿魏酸钠诱导分化的 PC12 细胞裂解液的无细胞滤液有明显的抗抑郁效果，而其抗抑郁效果可能源自其上调神经生长因子（NGF）和脑源性神经营养因子（BDNF），以及其增强神经发生作用。

阿魏酸松柏酯广泛存在于当归中，其在当归中的量为 1.2%^[33]，具有良好的药理活性，现代研究认为阿魏酸与阿魏酸松柏酯可在当归、川芎等植物体内相互转化，阿魏酸松柏酯是植物体内游离和结合阿魏酸生物合成过程中的重要纽带^[34]。近年来随着相关研究的不断深入，逐渐显示出阿魏酸松柏酯是一个非常具有开发前景的化合物，成为国内外研究者追逐的热点。本课题组在研究逍遥散抗抑郁有效成分的过程中发现，阿魏酸松柏酯能有效保护谷氨酸损伤的 PC12 细胞和 SH-SY5Y 细胞，可能为当归贡献逍遥散抗抑郁作用的活性成分^[20]。

香草酸是当归中的另一种有机酸类活性成分，其

在当归中的量为 0.05%^[35]。Singh 等^[36]研究发现香草酸可逆转氧化应激诱导的小鼠认知功能障碍,进一步研究表明该功能与降低小鼠体内皮质酮、乙酰胆碱酯酶(AChE)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的量有关。

2.2.2 苯酞类 苯酞类化合物是当归中的一类重要的活性成分,现代研究发现其具有镇痛、抗肿瘤、神经保护等广泛的生物活性。近年来,苯酞类化合物的药理学研究逐渐趋向于神经系统的研究,这些研究主要集中在藁本内酯、丁烯基苯酞及部分苯酞类二聚体化合物。

藁本内酯是当归主要的苯酞类成分,其在当归中的量 1.69%^[37]。吴倩等^[38]研究表明藁本内酯对谷氨酸损伤的 PC12 细胞有显著的保护作用,该保护作用与抑制细胞内钙离子内流及阻断 Cyt C 从线粒体释放入胞浆有关。

丁烯基苯酞是当归中的另一种苯酞酸类活性成分,其在当归中的量 0.4%^[39],相关研究表明该化合物与 5-HT 受体有较好的结合能力^[40]。祁瑞刚等^[41]根据临床观察发现,该化合物在一定程度上可改善卒中后抑郁患者的临床症状,对卒中后抑郁有一定疗效。此外,相关研究表明苯酞类化合物不仅是有效的 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂^[42],而且对单胺氧化酶具有一定的抑制作用^[43]。

苯酞类二聚体是由 2 分子苯酞单体聚合而成的一类化合物,在当归中的量较高。相关研究表明苯酞类二聚体化合物 gelispinolide、riligustilide 均与 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABA_A)有较好的结合能力^[44]。进一步研究表明二聚体化合物 tokinolide A 可对谷氨酸损伤的 SH-SY5Y 细胞具有显著的保护作用^[45]。

综上所述,当归的苯酞类化合物是潜在的抗抑郁药物,其可能通过调节神经递质和神经保护作用达到治疗抑郁症的效果。目前对于苯酞类化合物的抗抑郁作用主要集中在体外研究,该类化合物在体内的抗抑郁作用效果有待更加深入的研究。

2.2.3 多炔类 多炔类化合物是一类重要的天然产物,广泛分布于植物、真菌以及动物中,现代研究发现该类化合物具有抗炎、抗肿瘤等显著的生物活性。本课题组采用体外单胺再摄取抑制实验对柴胡中分离得到的 4 种多炔类成分的抗抑郁作用进行了探讨,结果显示 4 种多炔类化合物均能有效抑制 5-HT、NA 和 DA 的再摄取行为,提示该类化合物具有抗抑郁作用^[46]。

近年来,科研工作者多次从当归中分离得到

具有活性的多炔类化合物^[47],法卡林二醇为当归中广泛存在的一种多炔类成分,相关研究表明该化合物与 5-HT 受体有较高的亲和力,表明其在治疗抑郁症中的作用^[40]。然而,当归多炔在抑郁症中的作用还未引起广泛关注。笔者认为,可以通过体外单胺再摄取抑制实验对当归多炔类化合物进行高通量筛选,有望从当归中开发出具有抗抑郁活性的天然产物。

3 当归及其有效成分的抗抑郁作用机制研究

抑郁症的病因机制非常复杂,其生物学异常涉及体内多个系统。本文从抑郁症机制出发,以从中挖掘当归抗抑郁研究思路和方法。

3.1 促进海马神经再生

相关研究表明,抑郁症的发病机制与大脑海马的变化密切相关。慢性应激能使人神经元树突发生改变,降低新生神经元的成熟速度,引起海马神经再生发生障碍,导致海马功能下降,最终引起抑郁症^[48]。相关研究表明当归的抗抑郁作用与减轻海马突触和神经元结构异常改变,以及增加海马中脑源性神经营养因子的量相关^[48]。Xin 等^[49]也证明当归可改善慢性脑低灌注大鼠的认知障碍,增强模型大鼠海马的神经再生功能,进一步的研究证明其作用机制与 BDNF 的量及 GABA 表达量的增加有关。以上研究表明,当归可通过影响神经可塑性、促进海马神经元再生,进而起到抗抑郁的作用。

3.2 调节神经递质系统

脑内单胺类递质水平降低是抑郁发病的经典学说之一。目前抗抑郁的一线药物主要是通过增加脑内单胺类神经递质量达到治疗的目的。5-HT₇受体是一种 G 蛋白偶联 5-HT 受体亚型,新近研究发现^[50],该受体与抑郁情绪关系密切,其在抑郁症的发生及治疗中所起的重要作用已经引起了普遍的关注。相对于传统的抗抑郁药氟西汀,针对 5-HT₇受体的抗抑郁药物起效更快,因此,5-HT₇受体已成为新型抗抑郁药物研究的重要作用靶点。Deng 等^[40]采用 5-HT₇受体结合实验对当归醇提物中分离所得的 21 个化合物进行活性筛选,结果显示丁烯基苯酞、法卡林二醇等 6 个化合物与 5-HT₇受体有较高的亲和力。

除单胺类神经递质的异常变化外,谷氨酸(glutamic acid, Glu)、 γ -氨基丁酸(aminobutyric acid, GABA)等氨基酸类神经递质在抑郁症发生中也具有重要作用。GABA 能系统对大脑的自我平衡尤为重要,脑内 GABA 水平下调会产生焦虑、紧张、抑郁、

目前对于当归的抗抑郁药理作用的研究,多集中在阿魏酸、藁本内酯几种有效成分上,而对众多其他有效成分如多炔类化合物、当归多糖,则大多仍未涉及。因此,通过体外高通量筛选实验对当归的抗抑郁活性成分进行研究,有望从当归中开发出具有抗抑郁活性的天然产物。此外,中药化学成分复杂,具有多途径、多靶点的药理活性特点。因此,对当归抗抑郁作用的研究不应该局限于单一成分的药效学研究及机制探讨,应结合其功效加强当归多种有效成分、有效部位之间药效学及相关性机制研究,才能更好地研究与评价中药当归治疗抑郁症的有效性和作用机制,为研发临床疗效确切、质量可控的抗抑郁新药奠定药理学基础。

参考文献

- [1] Duan M H, Wang L N, Jiang Y H, *et al.* *Angelica sinensis* reduced A β -induced memory impairment in rats [J]. *J Drug Target*, 2016, 24(4): 340-347.
- [2] Huang S H, Lin C M, Chiang B H. Protective effects of *Angelica sinensis* extract on amyloid β -peptide-induced neurotoxicity [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(9): 710-721.
- [3] Hsieh M T, Lin Y T, Lin Y C, *et al.* *Radix Angelica Sinensis* extracts ameliorate scopolamine- and cycloheximide-induced amnesia, but not *p*-chloroamphetamine-induced amnesia in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2000, 28(2): 263-272.
- [4] 韩国将. 观察当归精油对小鼠的抗焦虑作用及对学习记忆能力的影响 [J]. 祝您健康·新医药, 2011, 2(4): 43-44.
- [5] Chen S W, Min L, Li W J, *et al.* The effects of angelica essential oil in three murine tests of anxiety [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 79(2): 377-382.
- [6] 张光毅, 杜俊蓉, 旷喜, 等. 当归内酯治疗大鼠局灶性脑缺血的作用机制 [J]. 华西药理学杂志, 2006, 21(2): 114-117.
- [7] 罗慧英, 杨林, 杨焕, 等. 当归挥发油对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(4): 387-391.
- [8] 林国芳. 当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经元的保护作用 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 558-561.
- [9] 邓健男, 曾静玲, 李海龙, 等. 当归多糖对血管型痴呆低糖低氧 PC12 细胞凋亡的影响 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(13): 7-9.
- [10] Koh P O. Ferulic acid prevents the cerebral ischemic injury-induced decrease of Akt and Bad phosphorylation [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 507(2): 156-160.
- [11] Feng Z, Lu Y, Wu X, *et al.* Ligustilide alleviates brain damage and improves cognitive function in rats of chronic cerebral hypoperfusion [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(2): 313-321.
- [12] 潘菊华, 李多娇, 郑军, 等. 当归抗抑郁作用及配伍应用 [J]. 世界中医药, 2015(2): 290-292.
- [13] 段艳霞, 李洁, 史美育. 中药治疗中风后抑郁症用药规律探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1419-1421.
- [14] 熊洪艳, 秦竹, 徐薇, 等. 抑郁症现代治疗方剂用药特点浅析 [J]. 云南中医学院学报, 2008, 31(6): 7-9.
- [15] Deng M, Sun H, Shen J, *et al.* *Radix Angelica sinensis* promotes synaptic plasticity during cognitive recovery in chronically stressed rats [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(3): 232-239.
- [16] Gao X X, Zheng X Y, Li Z Y, *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.
- [17] 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.
- [18] 任艳玲, 周玉枝, 马致洁, 等. 逍遥散抗抑郁有效部位指纹图谱归属分析 [J]. 山西医科大学学报, 2011, 42(8): 636-640.
- [19] 李金兵. 逍遥散抗抑郁有效部位最佳配伍筛选及谱效关系研究 [D]. 太原: 山西大学, 2013.
- [20] 宫文霞, 周玉枝, 李肖, 等. 逍遥散中当归的抗抑郁活性成分的研究 [J]. 中草药, 2015, 46(19): 2856-2862.
- [21] 唐瑶瑶. 无忧汤对抑郁大鼠行为学及脑内单胺神经递质影响的实验研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2012.
- [22] 秦竹, 唐瑶瑶, 毕秀华. “无忧汤”治疗抑郁症 40 例临床观察及疗效评价的研究 [J]. 江苏中医药, 2012, 44(8): 30-31.
- [23] 吴仕泽, 陈小四, 吴礼龙, 等. 无忧汤常用药对干预抑郁大鼠模型行为及中枢递质研究的思路与方法 [J]. 中医研究, 2013, 26(3): 2-4.
- [24] 许钊, 宋欣, 陶春蕾, 等. 当归芍药散对慢性应激抑郁模型大鼠行为及中枢单胺类神经递质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1824-1826.
- [25] Chen L L, Wang Y H, Jin Q I, *et al.* Identification and determination of absorbed components of Danggui-Shaoyao-San in rat plasma [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(5): 363-368.
- [26] 应娜, 李莹, 李姗姗, 等. 抑肝散发挥抗抑郁作用的机制研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016(1): 46-49.
- [27] 刘佳, 柳文媛, 冯锋. 抑肝散神经保护物质基础 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 98-103.
- [28] 李琰, 徐丽珍, 林佳, 等. 不同产地当归中阿魏酸的含量比较 [J]. 中国中药杂志, 2003, 38(11): 838-840.
- [29] Zeni A L B, Zomkowski A D E, Maraschin M, *et al.* Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for the involvement of

- the serotonergic system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 679(s 1-3): 68-74.
- [30] Lenzi J, Rodrigues A F, Rós A D S, *et al.* Ferulic acid chronic treatment exerts antidepressant-like effect: role of antioxidant defense system [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(6): 1453-1463.
- [31] 张璐, 王钱东, 石华孟, 等. 阿魏酸对利血平诱导的疼痛抑郁症的影响 [J]. *药学报*, 2013, 48(1): 32-37.
- [32] 廖铭能, 于立坚, 张永平, 等. 阿魏酸钠诱导分化的 PC12 细胞裂解液的无细胞滤液的抗抑郁样效果 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2011, 33(6): 608-621.
- [33] Yu Y, Zhang Q W, Wang Y T, *et al.* A rapid HPLC method for determination of coniferyl ferulate in *Angelica sinensis* and *Ligusticum chuansiong* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2007, 16(3): 197-201.
- [34] 王涛, 林良斌, 张巧玲, 等. 川芎晒干过程中阿魏酸和阿魏酸松柏酯含量的变化 [J]. *植物科学学报*, 2015, 33(2): 259-263.
- [35] Huang W, Sheu S. Separation and identification of the organic acids in *Angelicae Radix* and *Ligustici Rhizoma* by HPLC and CE [J]. *J Sep Sci*, 2006, 29(17): 2616-2624.
- [36] Singh J C, Kakali R M, Kshirsagar R P, *et al.* Cognitive effects of vanillic acid against streptozotocin-induced neurodegeneration in mice [J]. *Pharm Biol*, 2014, 53(5): 1-7.
- [37] 王祝举, 唐力英, 赫北湘, 等. HPLC 测定当归中藁本内酯的含量 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(21): 1699-1700.
- [38] 吴倩, 汪宁, 王艳, 等. 藁本内酯对谷氨酸诱导的 PC12 细胞凋亡的保护作用 [J]. *药学报*, 2015, 50(2): 162-168.
- [39] Ying L, Siwang W, Honghai T, *et al.* Simultaneous quantification of six main active constituents in Chinese *Angelica* by high-performance liquid chromatography with photodiode array detector [J]. *Pharmacogn Mag*, 2013, 9(34): 114-119.
- [40] Deng S X, Chen S N, Yao P, *et al.* Serotonergic activity-guided phytochemical investigation of the roots of *Angelica sinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(4): 536-541.
- [41] 祁瑞刚, 刘海花, 钱迅. 丁苯酞治疗卒中后抑郁 40 例效果观察 [J]. *临床医学工程*, 2012, 19(11): 1941-1942.
- [42] Saizieu A D, Dsmpl A B, Regina G, *et al.* Ligustilide derivatives for the treatment of disorders of the central nervous system: WO 2008017491 A8 [P]. 2007-8-10.
- [43] Strydom B, Bergh J J, Petzer J P. Inhibition of monoamine oxidase by phthalide analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(5): 1269-1273.
- [44] Deng S, Chen S N, Lu J, *et al.* GABAergic phthalide dimers from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels [J]. *Phytochem Anal*, 2006, 17(6): 398-405.
- [45] Gong W X, Zhou Y Z, Li X, *et al.* Neuroprotective and cytotoxic phthalides from *Angelica Sinensis Radix* [J]. *Molecules*, 2016, 21(5), 549-560.
- [46] 刘佳丽. 逍遥散抗抑郁有效部位的 PK-PD 结合研究 [D]. 太原: 山西大学, 2014.
- [47] Choi Y E, Ahn H, Ryu J H. Polyacetylenes from *Angelica gigas* and their inhibitory activity on nitric oxide synthesis in activated macrophages [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(7): 884-886.
- [48] Decarolis N A, Eisch A J. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 58(6): 884-893.
- [49] Xin J, Zhang J, Yang Y, *et al.* *Radix Angelica Sinensis* that contains the component Z-ligustilide promotes adult neurogenesis to mediate recovery from cognitive impairment [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(4): 304-315.
- [50] 徐丽丽, 陈春林. 5-HT₇ 受体与抑郁症相关研究进展 [J]. *宜春学院学报*, 2015, 37(6): 71-73.
- [51] 姬雅君, 王恒林, 周文文, 等. γ -氨基丁酸 A 受体与神经精神疾病的研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2014, 41(6): 648-652.
- [52] 李娜, 周岐新. 抑郁症发生与氧化应激关系研究进展 [J]. *世界科技研究与发展*, 2011, 33(5): 904-907.
- [53] 袁新初, 张端莲. 当归注射液对更年期大鼠超氧化物歧化酶和脂质过氧化物的影响 [J]. *中草药*, 2001, 32(9): 822-823.
- [54] Tao L, Li H, Zhen F, *et al.* Polysaccharides from *Angelica sinensis* alleviate neuronal cell injury caused by oxidative stress [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(3): 260-267.
- [55] 王东林, 林文娟. 细胞因子与抑郁症发病机制研究进展 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(9): 572-574.
- [56] Li J, Hua Y, Ji P, *et al.* Effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on an acute inflammation rat model [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1881-1890.
- [57] Yang C, Niu S, Yu L, *et al.* The aqueous extract of *Angelica sinensis*, a popular Chinese herb, inhibits wear debris-induced inflammatory osteolysis in mice [J]. *J Surg Res*, 2012, 176(2): 350-355.
- [58] Yang T, Jia M, Meng J, *et al.* Immunomodulatory activity of polysaccharide isolated from *Angelica sinensis* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2006, 39(4/5): 179-184.