

• 药理研究 •

逍遥丸对血虚肝郁证大鼠外周血象及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响

赵丹萍, 张建军, 王 莎, 侯 燕, 王玉杰, 赵艺萌, 王林元*

北京中医药大学, 北京 100029

摘要: 目的 研究含白芍中成药逍遥丸对血虚肝郁证大鼠外周血象和下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响。方法 以辐照结合慢性束缚应激的方法制备大鼠血虚肝郁模型。健康雄性SD大鼠随机分为对照组、模型组、白芍组、逍遥丸组, 对照组常规饲养, 其余各组单笼饲养。造模第1天开始ig给药, 共给药21 d。检测大鼠体重、外周血象、糖水消耗量, 并于给药结束后测定血浆中促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮(CORT)、下丘脑促肾上腺皮质激素释放素(CRH)的量。结果 与对照组相比, 模型组大鼠体重、外周血象白细胞(WBC)量明显降低($P < 0.001$), ACTH、CORT、CRH量均明显升高($P < 0.01$ 、 0.001), 糖水消耗实验表明模型组大鼠快感缺失($P < 0.001$), 逍遥丸对上述各项指标具有相应的调节作用($P < 0.01$ 、 0.001)。结论 逍遥丸对外周血象及HPA轴的调整作用可能是其发挥疏肝解郁、养血健脾功效的机制之一。

关键词: 逍遥丸; 白芍; 养血柔肝; 外周血象; 下丘脑-垂体-肾上腺轴

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)16-3384-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.021

Influences of Xiaoyao Pills on peripheral blood and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in rats with syndrome of stagnation of liver *qi* and blood deficiency

ZHAO Dan-ping, ZHANG Jian-jun, WANG Sha, HOU Yan, WANG Yu-jie, ZHAO Yi-meng, WANG Lin-yuan
Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To study the effect of Xiaoyao Pills (containing *Paeoniae Alba Radix*) on peripheral blood and hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis in rats with syndrome of stagnation of liver *qi* and blood deficiency. **Methods** The model of syndrome of stagnation of liver *qi* and blood deficiency was established by chronic restraint stress combined with radiation, and healthy male rats were randomly divided into four groups such as normal group, model group, *Paeoniae Alba Radix* group, and Xiaoyao Pills group. The rats in treatment groups and normal group were fed with medicines and pure water from day 1 of the experiment, respectively. The weight, peripheral blood, glucose consumption, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis were measured. **Results** Compared with the model group, the weight and amount of WBC of model group were decreased significantly ($P < 0.001$), and the amounts of ACTH, CORT, and CRH were increased significantly ($P < 0.01$ or 0.001). Glucose consumption test showed that the ability of model group to explore the novel environment was reduced ($P < 0.01$), Xiaoyao Pills group on the above indicators had a corresponding regulatory role ($P < 0.001$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The effect of Xiaoyao Pill on peripheral blood and HPA axis may be one of the mechanisms of its function of soothing liver to resolve depression and nourishing blood to invigorate the spleen.

Key words: Xiaoyao Pills; *Paeoniae Alba Radix*; nourishing blood and soothing liver; peripheral blood; hypothalamic-pituitary-adrenal axis

逍遥丸(逍遥散)由柴胡、白芍、当归、白术、 养血健脾之功效。目前对逍遥丸(逍遥散)的研究
茯苓、薄荷、生姜、甘草等组成, 具有疏肝解郁、 主要围绕其“疏肝解郁”功效^[1-3], 对“养血”功效

收稿日期: 2017-07-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473370)

作者简介: 赵丹萍(1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新技术与新制剂的研究与应用。Tel: (010)64286099 E-mail: 20150931898@bucm.edu.cn

*通信作者 王林元(1961—), 男, 硕士生导师, 研究方向为中药新技术与新制剂的研究与应用。

Tel: (010)64286099 E-mail: 13381002202@vip.163.com

的研究较少,本实验以此为出发点,以白芍为阳性对照药,通过制备血虚肝郁证大鼠模型,从外周血象及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴角度对逍遥丸功效进行全面深入研究。

1 材料

1.1 实验动物

清洁级健康雄性SD大鼠40只,体质量180~200 g,购自斯贝福(北京)实验动物科技有限公司,动物许可证号SCXK(京)2016-0002。饲养于北京中医药大学SPF级动物房,室温20~22℃,相对湿度为60%~70%,灯照周期为12 h(7:00~19:00时灯照,19:00~7:00时黑暗)。实验符合相关伦理学要求。

1.2 药品

白芍(批号20160426,安国玉隆中药材有限公司),由北京中医药大学中医学院中药教研室张建军教授鉴定为毛茛科植物芍药*Paeonia lactiflora* Pall.的炮制品;白芍水提物(自制),经本室高效液相色谱定量测定芍药苷量为1.8%,符合《中国药典》2015年版要求(>1.2%);逍遥丸(浓缩丸,批号201610006,九芝堂股份有限公司),经本室高效液相色谱测定,其中芍药苷的量为4.19 mg/g,符合《中国药典》2015年版的要求。

1.3 试剂

蔗糖(批号20150303,北京化工厂);血常规试剂盒、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮(CORT)、促肾上腺皮质激素释放素(CRH)试剂盒,由北京华英生物技术研究提供;娃哈哈饮用纯净水(天津娃哈哈食品有限公司)。

1.4 仪器

大鼠束缚器(自制):筒长20 cm、内径6 cm,可通过移动底板调节其长度;Beckman Coulter Ac. T 5 血细胞分析仪(美国 Beckman Coulter 公司);Beckman Coulter Ac. T 5diff Rinse、Ac. T 5diff WBC Lyse、Ac. T 5diff Fix、Ac. T 5diff Hgb Lyse 试剂由北京华英生物技术研究提供。

2 方法

2.1 白芍水提物的制备

取白芍饮片分别加水12、10倍量,浸泡2 h,加热煮沸,水提1 h,滤过,合并滤液,浓缩,干燥,称定质量,得白芍提取物,出膏率为28.04%。

2.2 分组与给药

将40只大鼠随机分成4组,即对照组、模型组、

白芍水提物组(2 g/kg)、逍遥丸组(按《中国药典》2015年版规定人体用药剂量进行换算,即每日用量4.032 g/kg, ig 容积为10 mL/kg),每组10只。造模第1天各组 ig 相应药物,连续给药21 d。

2.3 造模

大鼠常规单笼饲养适应数天后,称定质量,除对照组外其余各组每天不定时束缚3 h,连续21 d,束缚以不影响大鼠正常昼夜节律为前提,调节束缚筒长度,使动物无损伤完全固定,限制大鼠进退和掉头,以不产生压迫感、不影响呼吸和排泄为度。除对照组外,其余各组于束缚7 d后即实验第8天,采用放射源全身照射1次,照射剂量为3.5 Gy,照射后大鼠继续单笼饲养,每天不定时束缚3 h,持续14 d。

2.4 观察指标

2.4.1 一般观察 每日给药前观察各组大鼠的口唇、眼睛、皮毛、尾巴的颜色、精神状态、活动度、对束缚的反应、粪便等情况。

2.4.2 体质量测试 各组大鼠于实验第0、7、14、21天称质量,记录并分析各组大鼠体质量变化情况。

2.4.3 糖水消耗量检测 在糖水实验前,先对动物进行糖水训练,第1天各笼大鼠均给予2瓶1%的糖水,第2天将其中的1瓶糖水换成去离子水,第3天各组大鼠禁食禁水24 h,准备去离子水100 mL和1%的蔗糖水100 mL各1瓶,测量大鼠1 h的去离子水和糖水消耗量。糖水消耗率=糖水消耗量/(去离子水消耗量+糖水消耗量)。于实验第7、14、21天测定蔗糖水消耗量。

2.4.4 外周血象定量测定 各组大鼠分别于辐照后第3、7、10、14天进行外周血象检测,目内眦取血,采用全自动血细胞计数分析仪测定血液中红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、血红蛋白(HGB)的量。

2.5 统计学方法

使用统计软件SPSS 18.0进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间指标比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。

3 结果

3.1 大鼠的一般观察

造模前各组大鼠毛色、进食、排便和自主活动等方面均无明显差异。造模第1天,各组大鼠状态无明显差异,均表现为反抗、嘶叫、双目圆睁、毛须竖立、粪球明显增多、呼吸频率加快、拼命撕咬束缚笼、挣扎欲脱等,待束缚3 h结束后,大鼠窜叫

不安或竖立呈防御姿态。随着造模时间的推移,模型组大鼠以上行为逐渐转为神态倦怠、烦躁,毛枯黄、散乱、无光泽,饮食、饮水量减少,明显消瘦,对外界刺激的反应减少,背毛稀疏、无光泽,大便稀溏。白芍水提物组和逍遥丸组大鼠背毛整齐,眼睛、口唇嫩红色,对外界刺激反应灵敏,活动度良好。

3.2 逍遥丸对血虚肝郁证大鼠体质量、糖水消耗量的影响

3.2.1 逍遥丸对血虚肝郁证模型大鼠体质量的影响 结果表明,造模第 1 周开始至造模结束,与对照组

比较,模型组大鼠体质量增长明显减少 ($P < 0.001$)。从造模第 14 天开始至造模结束,各给药组大鼠与模型组相比体质量有所增加 ($P < 0.05$),但仍低于对照组,可能是受造模程度、环境等因素影响,结果见表 1。

3.2.2 逍遥丸对血虚肝郁证模型大鼠糖水消耗量的影响 结果表明,与对照组相比,模型组大鼠糖水消耗量显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001);实验第 21 天,与模型组相比,逍遥丸组和白芍水提物组大鼠糖水消耗量明显增加 ($P < 0.01$),结果见表 2。

表 1 逍遥丸对血虚肝郁证模型大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of Xiaoyao Pills on weight of mouse model of stagnation of liver qi and blood deficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g			
		第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天
对照	—	212.5 ± 8.69	274.4 ± 8.55	325.1 ± 12.53	342.1 ± 14.91
模型	—	214.7 ± 9.29	257.6 ± 9.28 ^{▲▲▲}	271.6 ± 11.68 ^{▲▲▲}	277.0 ± 11.24 ^{▲▲▲}
逍遥丸	4.032	216.5 ± 8.42	256.6 ± 8.75	283.1 ± 11.09*	293.2 ± 13.27*
白芍水提物	2.000	215.9 ± 10.63	256.4 ± 9.45	280.1 ± 13.02	292.0 ± 14.28*

与对照组比较: ^{▲▲▲} $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$

^{▲▲▲} $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ vs model group

表 2 逍遥丸对血虚肝郁证模型大鼠糖水消耗量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Xiaoyao Pills on sugar consumption in mouse model of stagnation of liver qi and blood deficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	糖水消耗量/mL		
		第 7 天	第 14 天	第 21 天
对照	—	96.23 ± 3.22	92.49 ± 3.21	90.07 ± 3.04
模型	—	88.60 ± 6.45 ^{▲▲}	71.40 ± 9.26 ^{▲▲▲}	76.62 ± 8.86 ^{▲▲▲}
逍遥丸	4.032	90.41 ± 6.79	80.76 ± 5.66**	89.85 ± 7.05**
白芍水提物	2.000	90.88 ± 6.38	75.83 ± 7.03	87.53 ± 10.36**

与对照组比较: ^{▲▲} $P < 0.01$ ^{▲▲▲} $P < 0.001$; 与模型组比较: ** $P < 0.01$

^{▲▲} $P < 0.01$ ^{▲▲▲} $P < 0.001$ vs control group; ** $P < 0.01$ vs model group

3.3 逍遥丸对血虚肝郁证大鼠外周血象的影响

3.3.1 逍遥丸对血虚肝郁证模型 WBC 量的影响 与对照组相比,模型组大鼠 WBC 数量明显降低 ($P < 0.001$)。与模型组相比,辐照后第 14 天各给药组 WBC 数量显著升高 ($P < 0.05$),结果见表 3。

3.3.2 逍遥丸对血虚肝郁证模型 RBC 量的影响 与对照组相比,模型组大鼠 RBC 数量在辐照后第 10、14 天明显降低 ($P < 0.01$)。在辐照后第 10 天,各给药组与模型组相比,RBC 数量有所升高,但无显著性差异,结果见表 4。

3.3.3 逍遥丸对血虚肝郁证模型 HGB 量的影响 与对照组相比,模型组大鼠 HGB 数量在辐照后第

10 天明显降低 ($P < 0.001$)。与模型组相比,各给药组 HGB 数量有所升高,但无显著性差异,结果见表 5。

3.4 逍遥丸对血虚肝郁证模型大鼠 HPA 轴变化的影响

与对照组相比,模型组大鼠 ACTH、CORT、CRH 量明显升高 ($P < 0.01$ 、 0.001),与模型组相比,各给药组 ACTH、CORT、CRH 的量明显降低 ($P < 0.05$),结果见表 6。

4 讨论

逍遥散出自宋朝《太平惠民和剂局方》,由柴胡、当归、白芍、茯苓等 8 味药组成,方中以柴胡疏肝

表 3 逍遥丸对血虚肝郁证模型大鼠 WBC 量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Xiaoyao Pills on WBC amount in mouse model of stagnation of liver *qi* and blood deficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)			
		辐照后第 3 天	辐照后第 7 天	辐照后第 10 天	辐照后第 14 天
对照	—	11.13 $\pm$ 1.01	11.96 $\pm$ 1.43	11.99 $\pm$ 1.54	11.87 $\pm$ 1.54
模型	—	1.74 $\pm$ 0.50 ^{▲▲▲}	2.13 $\pm$ 0.75 ^{▲▲▲}	2.17 $\pm$ 0.84 ^{▲▲▲}	2.18 $\pm$ 0.91 ^{▲▲▲}
逍遥丸	4.032	1.72 $\pm$ 0.60	2.36 $\pm$ 1.10	2.76 $\pm$ 1.42	3.49 $\pm$ 1.13*
白芍水提物	2.000	1.90 $\pm$ 0.53	3.19 $\pm$ 1.01*	3.46 $\pm$ 1.26*	3.56 $\pm$ 1.33*

与对照组比较: ^{▲▲▲} $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$

^{▲▲▲} $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ vs model group

表 4 逍遥丸对血虚肝郁证模型大鼠 RBC 量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of Xiaoyao Pills on RBC amount in mouse model of stagnation of liver *qi* and blood deficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	RBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)			
		辐照后第 3 天	辐照后第 7 天	辐照后第 10 天	辐照后第 14 天
对照	—	7.60 $\pm$ 0.33	7.57 $\pm$ 0.46	7.54 $\pm$ 0.48	7.54 $\pm$ 0.49
模型	—	7.81 $\pm$ 0.47	7.55 $\pm$ 0.48	6.62 $\pm$ 0.74 ^{▲▲}	6.75 $\pm$ 0.98 ^{▲▲}
逍遥丸	4.032	7.86 $\pm$ 0.39	7.51 $\pm$ 0.56	6.89 $\pm$ 0.45	7.09 $\pm$ 0.82
白芍水提物	2.000	7.90 $\pm$ 0.40	7.44 $\pm$ 0.50	6.77 $\pm$ 0.55	7.17 $\pm$ 0.45

与对照组比较: ^{▲▲} $P < 0.01$

^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group

表 5 逍遥丸对血虚肝郁证模型大鼠 HGB 量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effect of Xiaoyao Pills on HGB amount in mouse model of stagnation of liver *qi* and blood deficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	HGB/(g·L ⁻¹)			
		辐照后第 3 天	辐照后第 7 天	辐照后第 10 天	辐照后第 14 天
对照	—	161.70 $\pm$ 8.99	147.20 $\pm$ 7.84	146.70 $\pm$ 7.87	146.40 $\pm$ 9.54
模型	—	159.09 $\pm$ 12.90	148.20 $\pm$ 9.08	132.20 $\pm$ 9.62 ^{▲▲▲}	137.80 $\pm$ 11.44
逍遥丸	4.032	160.20 $\pm$ 7.65	150.10 $\pm$ 7.26	137.80 $\pm$ 8.24	143.60 $\pm$ 9.83
白芍水提物	2.000	163.00 $\pm$ 7.07	148.30 $\pm$ 5.88	136.50 $\pm$ 8.01	143.80 $\pm$ 12.00

与对照组比较: ^{▲▲▲} $P < 0.001$

^{▲▲▲} $P < 0.001$ vs control group

表 6 逍遥丸对血虚肝郁证模型大鼠 HPA 轴的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Effect of Xiaoyao Pills on HPA axis in mouse model of stagnation of liver *qi* and blood deficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	ACTH/(pg·L ⁻¹)	CORT/(ng·L ⁻¹)	CRH/(ng·L ⁻¹)
对照	—	23.76 $\pm$ 5.64	259.81 $\pm$ 18.78	0.51 $\pm$ 0.09
模型	—	32.26 $\pm$ 9.63 ^{▲▲}	291.13 $\pm$ 21.86 ^{▲▲}	0.68 $\pm$ 0.07 ^{▲▲▲}
逍遥丸	4.032	25.49 $\pm$ 6.02*	269.35 $\pm$ 24.26*	0.59 $\pm$ 0.09*
白芍水提物	2.000	25.01 $\pm$ 7.69*	271.75 $\pm$ 13.65*	0.60 $\pm$ 0.12*

与对照组比较: ^{▲▲} $P < 0.01$ ^{▲▲▲} $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$

^{▲▲} $P < 0.01$ ^{▲▲▲} $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ vs model group

解郁、使肝气得以条达，为君药。当归甘辛苦温，养血和血；白芍酸苦微温，养血敛阴、柔肝缓急；当归、白芍与柴胡同用，补肝体而助肝用，使血和则肝和、血充则肝柔，共为臣药。木郁不达至脾虚不运，故以白术、茯苓、甘草健脾益气，非但实土以御木侮，且以营血生化有源，共为佐药。用法中加薄荷少许，疏散郁遏之气，透达肝经郁热；烧生姜温运和中，且能辛散达郁，亦为佐药。甘草尚能调和诸药，兼为使药。诸药合用，使肝郁得疏、血虚得养、脾弱得复、气血兼顾、体用并调、肝脾同治，立法周全、组方严谨，故为调肝养血之名方。目前对逍遥散的研究大多以情志疾病范畴的肝郁证为主^[4-6]，但在现代临床应用中，逍遥散治疗疾病的范围已不再局限于抑郁症等情志病，而是根据其疏肝解郁、养血健脾之功效辨证论治应用于皮肤病、妇科疾病、消化系统疾病等各种疾病中^[7]，因此对其功效进行全面准确深入的研究是非常必要的。

肝藏血而寄相火，体阴用阳，喜柔恶刚。而白芍既能养肝血，又能柔肝体，最能顺应肝之特性，为养血柔肝的代表。逍遥散方诸药配伍中白芍的地位不可忽视，其与当归共为臣药，一方面助当归补血、柔肝，另一方面又可防止柴胡、薄荷、生姜等疏泄太过。王景霞等^[7]研究表明白芍提取物对小鼠具有明显的抗抑郁作用。张建军等^[8]探讨白芍、赤芍及其有效成分芍药苷、芍药内酯苷对血虚小鼠的补血作用，结果表明白芍具有补血作用，且效果略优于赤芍。李艳霞^[9]通过建立血虚肝郁证大鼠模型，发现白芍及其有效成分芍药苷能通过调节 HPA 轴和增强单胺类递质环节来发挥养血柔肝作用。本研究参照张建军等^[10]研究方法制备血虚肝郁大鼠模型，以白芍为阳性对照药，首次对逍遥散成方丸剂的补血功效进行研究，并经高效液相定量测定，该丸剂中芍药苷量为 4.19 mg/g，芍药内酯苷量为 2.68 mg/g，符合《中国药典》2015 年版对其量的要求。

查阅相关文献发现^[11-13]，血虚证的动物模型多表现为骨髓细胞凋亡、骨髓细胞周期紊乱、外周血细胞及有核细胞数量下降、CD34⁺细胞代谢增加等。本实验从外周血象细胞入手，分析血虚肝郁证大鼠模型外周血象相关细胞量的变化，结果表明，模型组大鼠 WBC 数量明显降低，RBC 和 HGB 量在辐照后第 10 天明显降低。WBC 对放射线比较敏感，放射线辐照能使其大量凋亡，因而造成其数量下降。后期 RBC 数量明显减少，HGB 量降低，可见辐照

引起了大鼠免疫力的下降，逍遥丸可明显改善血虚肝郁证大鼠外周血象，尤其增加了 WBC 的量，体现了逍遥丸的养血作用，且作用与白芍一致。

应激是指机体在各种因素刺激下机体所出现的全身非特异性反应^[14]，其中 HPA 轴发挥着核心作用^[15]，机体应激状态下，会表现为 HPA 轴功能的持续亢进^[16]，本实验中，模型组大鼠 CORT、CRH、ACTH 量明显升高，表明大鼠处于 HPA 轴过激活的肝郁状态，逍遥丸可降低大鼠 CORT、CRH、ACTH 的量，说明逍遥丸可有效缓解模型大鼠 HPA 轴的亢进状态，这与相关文献报道一致^[17-18]，也进一步体现了其治疗作用。

本实验从外周血象及 HPA 轴 2 方面对逍遥丸功效进行了研究，结果提示逍遥丸对外周血象及 HPA 轴的调整作用可能是其发挥“疏肝解郁，养血健脾”功效的机制之一，后续将从细胞免疫因子方面入手，以神经-内分泌-免疫网络为基础，对其作用机制做进一步的研究。

致谢：北京中医药大学科研实验中心李伟老师对本实验的指导帮助。

参考文献

- [1] 高耀，高丽，高晓霞，等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究 [J]. 药学学报, 2015, 50(12): 1589-1595.
- [1] 王杰鹏，旷湘楠，张城浩，等. 慢性应激肝郁脾虚模型大鼠行为学变化及逍遥散调节作用 [J]. 河北中医药学报, 2016, 31(4): 7-11.
- [2] 焦海燕，严志祎，马庆宇，等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠海马 TPH2 与 IDO1 的调节作用 [J]. 世界中医药, 2017, 12(3): 494-498.
- [3] 梁媛，郭晓玲，岳广欣，等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠行为学变化的调节作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(5): 317-322.
- [4] 熊静悦，曾南，张崇燕，等. 逍遥散对 CUMS 模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(11): 1635-1639.
- [5] 赵宏波，白晓晖，李晓娟，等. 逍遥散治疗慢性束缚应激焦虑模型大鼠行为学评价 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1669-1673.
- [6] 姜幼明，蒙缜之，刘玥芸，等. 逍遥散干预慢性应激焦虑状态概述 [J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 259-261.
- [7] 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.
- [8] 张建军，黄银峰，王丽丽，等. 白芍、赤芍及芍药苷、

- 芍药内酯苷对综合放血法致血虚小鼠补血作用的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(19): 3358-3362.
- [9] 李艳霞. 芍药苷对血虚肝郁模型大鼠 NO/cGMP 信号通路的调节作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [10] 张建军, 李艳霞, 王景霞, 等. 辐照结合束缚应激致血虚肝郁大鼠证候模型的建立 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2176-2179.
- [11] 郭平, 郭霞. 四物汤对辐射致血虚证模型小鼠骨髓细胞 IL-4R 和 IL-7R 基因表达的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(6): 526-527.
- [12] 朱映黎, 王林元, 王景霞, 等. 芍药苷和芍药内酯苷对环磷酸腺苷诱导的骨髓抑制小鼠的保护作用 [J]. 中国自然医学杂志, 2016, 14(8): 599-606.
- [13] 霍超, 王穆, 马增春, 等. 辐射损伤所致血虚证小鼠模型及四物汤反证的代谢组学研究 [J]. 天津中医药, 2010, 27(3): 233-235.
- [14] Pechlivanova D, Tchekalarova J, Nikolov R, *et al.* Dose-dependent effects of caffeine on behavior and thermoregulation in a chronic unpredictable stress model of depression in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2010(209): 205-211.
- [15] Zhang L F, Shi L, Liu H, *et al.* Increased hippocampal tauphosphorylation and axonal mitochondrial transport in a mouse model of chronic stress [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(3): 337-348.
- [16] 刘子旺, 赵海滨, 张秀静, 等. 电针肝俞、期门对肝气郁结模型大鼠行为学及 HPA 轴相关激素的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2011, 27(12): 46-48.
- [17] 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.
- [18] 于红, 郭蕾, 柴金苗, 等. 逍遥散对肝郁证大鼠治疗作用的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(11): 2485-2487.