

基于 cAMP-CREB-BDNF 通路探讨柴胡-白芍药对抗抑郁作用机制

雒明池¹, 梁如², 高树明², 高杉², 李琳^{2*}, 于春泉^{2*}

1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: **目的** 基于 cAMP-CREB-BDNF 通路探讨柴胡-白芍药对抗抑郁的作用机制。**方法** 建立慢性温和和不可预知应激 (CUMS) 大鼠抑郁模型, ELISA 法测定大鼠海马组织中环磷酸腺苷 (cAMP)、磷酸化环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (p-CREB)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 和磷酸二酯酶抑制剂 (PDE4) 以及血浆中 cAMP 水平的变化, 采用 RT-PCR 法测定海马、下丘脑和皮质中的 BDNF mRNA 的表达。**结果** 与模型组相比, 阳性药组、柴胡-白芍药对给药组可以不同程度地逆转大鼠海马组织及血浆中 cAMP 水平和大鼠海马组织中 p-CREB、BDNF 水平的降低。同时阳性药组、柴胡-白芍药对给药组能够增加大鼠海马、皮质和下丘脑中 BDNF mRNA 的表达。**结论** 柴胡-白芍药对 CUMS 大鼠模型具有明显的抗抑郁作用, 并可以通过调节 cAMP-CREB-BDNF 通路而达到抗抑郁的作用。

关键词: 柴胡; 白芍; 药对; 慢性温和和不可预知应激; 抗抑郁; 环磷酸腺苷; 磷酸化环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; 脑源性神经营养因子; 磷酸二酯酶抑制剂

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)17-4093-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.17.019

Based on cAMP-CREB-BDNF pathway to explore mechanism of antidepressant effect of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* drug pair

LUO Ming-chi¹, LIANG Ru², GAO Shu-ming², GAO Shan², LI Lin², YU Chun-quan²

1. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the antidepressant effect of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* drug pair based on the cAMP-CREB-BDNF pathway. **Methods** The rat depression model was established by CUMS. The contents of cAMP, p-CREB, BDNF, and PDE4 in rat hippocampal and cAMP levels in rat plasma were determined by ELISA. The expression of BDNF mRNA in hippocampus, hypothalamus, and cortex were measured by RT-PCR. **Results** Compared with the model group, the positive drug group and *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* drug pair can reverse the cAMP content in the hippocampus and plasma and the decreased contents of CREB and BDNF in the rat hippocampus. At the same time, the positive drug group, *Bupleuri Radix*, and *Paeoniae Alba Radix* can increase the expression of BDNF mRNA in hippocampus, cortex, and hypothalamus of rats. **Conclusion** The *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* drug pair has obviously antidepressant effect on CUMS rat model, which can achieve antidepressant effect by regulating cAMP-CREB-BDNF pathway.

Key words: *Bupleuri Radix*; *Paeoniae Alba Radix*; drug pair; CUMS; antidepression; cAMP; p-CREB; BDNF; PDE4

抑郁症是一种慢性高复发率的疾病, 临床以显著而持久的情绪低落为主要特征, 其病因复杂, 症状多变, 中医学理论根据其临床表现将其归于郁证、脏躁、梅核气、百合病、奔豚等疾病范畴^[1]。针对

现有化学药物治疗抑郁症的局限性, 从天然药用植物中提取抗抑郁有效成分及开发中药复方制剂治疗抑郁症愈来愈引起人们的重视^[2]。中医传统方剂丹栀逍遥散^[3]、柴胡疏肝散^[4]、四逆散^[5]等在治疗抑郁

收稿日期: 2018-04-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273893); 天津市科技计划项目资助 (13JCZDJC31600)

作者简介: 雒明池 (1963—), 男, 副主任医师, 主要从事中医内科学方向的研究。

*通信作者 于春泉 E-mail: ycq-4@163.com

李琳 E-mail: llbianji@163.com

症的研究中均取得了显著的疗效。柴胡-白芍药对记载于《太平惠民和剂局方》，是逍遥散、柴胡疏肝散、四逆散等多个中药古方的重要组成，具有疏肝解郁、调和气血的功效。

cAMP-CREB-BDNF 通路作为抗抑郁药物的重要机制通路之一，近代研究者们发现 cAMP-CREB-BDNF 通路与大脑学习记忆功能有着重要的关系，余汇等^[6]、魏浩浩等^[7]研究均发现 cAMP-CREB-BDNF 通路是抗抑郁药物起作用的重要途径和作用靶点之一。本课题组也发现交泰丸可以通过调节 cAMP-CREB-BDNF 通路发挥抗抑郁作用^[8]。课题组前期实验发现柴胡-白芍药对具有明显的抗抑郁作用，并可以通过调节抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的含量而发挥抗抑郁的作用^[9-12]。本研究在课题组前期研究的基础上，建立慢性温和不可预知应激（CUMS）大鼠抑郁模型，进一步探讨柴胡-白芍药对是否可通过调节 cAMP-CREB-BDNF 通路而达到抗抑郁的作用。

1 材料

1.1 实验动物

健康雄性 SD 大鼠，体质量 180~220 g，由北京维通利华动物实验中心提供，动物合格证号 SCXK（京）2012-0001，饲养于天津中医药大学实验动物中心。

1.2 药品与试剂

柴胡、白芍饮片由安徽省亳州市药材总公司中西药公司提供，均由天津中医药大学中药学院李天祥教授鉴定，均为《中国药典》2015 年版规定的正品；盐酸氟西汀胶囊（百优解，批号 4482A，礼来苏州制药有限公司）；鼠源环磷酸腺苷（cAMP）Parameter Assay Kit 试剂盒、脑源性神经营养因子（BDNF）Quantikine ELISA Kit 试剂盒、磷酸化环磷酸腺苷效应元件结合蛋白（p-CREB）（S133）DuoSet IC 2 Plate 试剂盒（美国 R&D 公司）；磷酸二酯酶抑制剂（PDE4）PDE-Glo™ Phosphodiesterase Assay（美国 Promega 公司）。

1.3 仪器

Digibehave 双画面动物行为视频分析系统 2.1 版、开场行为观察箱（上海吉量软件科技有限公司）；ST 系列一次性使用真空采血管（肝素钠，5 mL），北京积水创格医疗科技有限公司提供；电子超声匀浆器，美国 Untrasound Technology 公司；高速低温离心机，美国 Beckman 公司；超纯水系统，天津市

奥佳科技有限公司。

2 方法

2.1 药物制备

柴胡、白芍、柴胡-白芍药对各提取物的制备均按照本课题组前期研究方法制备^[9]，全部药物使用之前用生理盐水配制成溶液或混悬液，需超声溶解。

2.2 CUMS 模型制备、分组与给药

模型建立前大鼠适应性喂养 7 d 后，经开场实验行为学测试后，选择行为比较接近的大鼠 144 只，随机分为 12 组，分别为对照组，模型组，阳性药对照组（盐酸氟西汀，15 mg/kg）和柴胡-白芍药对低、中、高剂量（柴胡-白芍 1:1，生药剂量 8、16、32 g/kg）组，单用柴胡低、中、高剂量（生药 8、16、32 g/kg）组，单用白芍低、中、高剂量（生药 8、16、32 g/kg）组，除对照组大鼠外，其余各组大鼠均接受 35 d 慢性温和不可预知应激（CUMS）刺激，包括 4 ℃冷水游泳 5 min；昼夜颠倒；夹尾持续 2 min；振荡 2 min；禁食 24 h；禁水 24 h；具体刺激操作方法参考课题组前期实验研究^[10]。在 CUMS 刺激 21 d 后，各给药组大鼠分别按 10 mL/kg ig 相应药物，对照组和模型组则 ig 给予等量的生理盐水，连续 14 d，各给药组给药同时继续进行相应 CUMS 刺激。

2.3 大鼠海马组织中 cAMP、p-CREB、BDNF、PDE4 含量以及大鼠血浆中 cAMP 含量的测定

在第 36 天，大鼠腹主动脉取血；冰上操作取出大鼠脑组织并迅速分离出海马组织、下丘脑组织和皮质组织，然后置于-80℃冰箱中保存待测。严格按照试剂盒说明操作，测定大鼠海马组织中 cAMP、p-CREB、BDNF、PDE4 水平以及大鼠血浆中 cAMP 水平。

2.4 大鼠脑组织（海马组织、皮质、下丘脑）中 BDNF mRNA 表达量的测定

根据试剂盒说明，采用 Qiagen RNeasy mini kit 试剂盒分别提取 CUMS 模型大鼠海马、皮质和下丘脑组织 30 mg 左右，加入 600 μL Buffer RLT（现用现配），充分粉碎组织，12 000 r/min 离心 3 min，移出上清液，移至新的无酶炮弹管中，加入等体积的 70%乙醇（由 RNAfree 水和无水乙醇配制），混合均匀，将所有液体转移至 2 mL 分离柱中，12 000 r/min 离心 15 s，取上清，加入 700 μL Buffer RW1，盖紧盖子，12 000 r/min 离心 15 s，将液体用移液枪吸出，将柱子小心转移到新的分离柱中，加入 500 μL Buffer RPE，盖紧盖子，12 000 r/min 离心 15 s，将

液体用移液枪吸出。重复 1 次，空离 1 min，转移到新的 1.5 mL 集合管中，加入 30~50 μL RNase-free 水盖紧盖子 12 000 r/min 离心 2 min，检测 RNA 浓度，-80 °C 保存。逆转录合成 cDNA：按照反转录试剂盒说明冰上操作，合成 cDNA 于-80 °C 保存备用。荧光定量 PCR 实验：应用 ABI®7500 实时荧光

定量 PCR 仪分析软件测定 BDNF mRNA 的表达。反应以 GAPDH 作为内参，引物序列见表 1。

2.5 统计方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，使用 SPSS 19.0 软件进行数据统计分析，组间比较使用单因素方差分析 (One-Way ANOVA)。

表 1 RT-PCR 引物序列及反应参数

Table 1 RT-PCR primer sequences and reaction parameters

引物名称 (rat)	引物序列 (5'→3')	PCR 反应参数
GAPDH	正向引物: AGACAGCCGCATCTTCTTGT	94 °C, 2 min, 1 个循环; 94 °C, 15 s; 60 °C, 1 min; 40 个循环; 熔解
	反向引物: TGATGGCAACAATGTCCACT	
BDNF	正向引物: GACAAGGCAACTTGGCCTAC	
	反向引物: TCGTCAGACCTCTCGAACCT	

3 结果

3.1 对 CUMS 大鼠海马组织和血浆中 cAMP 水平的影响

与对照组比较，模型组大鼠海马组织和血浆中 cAMP 水平显著降低 ($P < 0.01$)。盐酸氟西汀组，柴胡-白芍药对低、中、高剂量组和白芍高剂量组均能不同程度地上调海马组织中 cAMP 水平，与模型组比较差异显著 ($P < 0.05$)；盐酸氟西汀组，柴胡-白芍药对中、高剂量组，单用柴胡高剂量组，单用白芍中、高剂量组均不同程度地上调血浆中 cAMP 水平 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

3.2 对 CUMS 大鼠海马组织中 PDE4、p-CREB、BDNF 水平的影响

与对照组比较，模型组大鼠海马组织中 PDE4 水平显著升高 ($P < 0.01$)。盐酸氟西汀组、柴胡-

白芍药对中、高剂量组和柴胡高剂量组均能不同程度地下调海马中 PDE4 水平，与模型组比较差异显著 ($P < 0.05$)。与对照组比较，模型组大鼠海马组织中 p-CREB 水平显著降低 ($P < 0.05$)，盐酸氟西汀组、柴胡-白芍药对中、高剂量组，柴胡高剂量组和白芍高剂量组均能不同程度地上调海马中 p-CREB 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01)，其中柴胡-白芍药对中剂量组和柴胡、白芍高剂量组作用最为明显，与模型组比较差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与对照组比较，模型组大鼠海马组织中 BDNF 水平显著降低 ($P < 0.05$)，盐酸氟西汀组，柴胡-白芍药对中、高剂量组，柴胡高剂量组和白芍高剂量组均能不同程度地上调海马中 BDNF 水平，与模型组比较差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01)，结果见表 3。

表 2 柴胡-白芍药对对 CUMS 大鼠海马组织和血浆中 cAMP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effect of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* drug pair on contents of cAMP in hippocampus and plasma of CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	海马 cAMP/(pmol·mg ⁻¹)	血浆 cAMP/(pmol·mL ⁻¹)
对照	—	1.97 ± 0.25	31.62 ± 4.40
模型	—	1.46 ± 0.20 ^{##}	22.67 ± 2.06 ^{##}
盐酸氟西汀	0.015	1.87 ± 0.32*	29.31 ± 3.99*
柴胡-白芍药对	8	1.73 ± 0.15*	24.00 ± 3.08
	16	1.83 ± 0.29*	28.70 ± 3.74*
	32	1.84 ± 0.27*	28.81 ± 4.26*
柴胡	8	1.48 ± 0.22	25.27 ± 2.80
	16	1.71 ± 0.32	26.26 ± 3.32
	32	1.82 ± 0.35	28.71 ± 4.73*
白芍	8	1.68 ± 0.29	25.25 ± 3.87
	16	1.75 ± 0.33	26.92 ± 2.55*
	32	1.90 ± 0.29*	27.62 ± 3.04*

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

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

表 3 柴胡-白芍药对对 CUMS 大鼠海马组织中 PDE4、p-CREB、BDNF 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 3 Effect of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* drug pair on content of PDE4, p-CREB, and BDNF in hippocampus of CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	PDE4/(pg·mg ⁻¹)	p-CREB/(ng·mg ⁻¹)	BDNF/(ng·mg ⁻¹)
对照	—	7 815.40±1 146.52	1.04±0.15	1.59±0.23
模型	—	13 291.20±2 535.32 ^{##}	0.81±0.07 [#]	1.23±0.18 [#]
盐酸氟西汀	0.015	9 912.17±2 098.11 [*]	0.95±0.10 [*]	1.70±0.16 ^{**}
柴胡-白芍药对	8	11 369.00±2 727.92	0.86±0.10	1.44±0.28
	16	10 153.67±1 974.43 [*]	0.95±0.05 ^{**}	1.59±0.28 [*]
	32	9 948.33±1 795.52 [*]	0.98±0.09 ^{**}	1.59±0.19 [*]
柴胡	8	12 481.33±1 181.44	0.85±0.10	1.43±0.38
	16	11 663.50±1 648.46	0.89±0.08	1.51±0.21
	32	10 401.33±1 354.13 [*]	0.91±0.06 [*]	1.55±0.23 [*]
白芍	8	11 891.83±3 491.56	0.85±0.11	1.42±0.34
	16	10 364.00±2 115.59	0.92±0.13	1.49±0.23
	32	10 560.50±2 770.38	0.96±0.11 [*]	1.55±0.24 [*]

与对照组比较: [#]*P*<0.05 ^{##}*P*<0.01; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01, 下表同

[#]*P*<0.05 ^{##}*P*<0.01 vs control group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 vs model group, same as below

3.3 对 CUMS 模型大鼠脑内海马、皮质、下丘脑组织中 BDNF mRNA 表达的影响

与对照组比较, 模型组大鼠脑内海马、皮质、下丘脑中 BDNF mRNA 表达显著下降 (*P*<0.05、0.01), 柴胡-白芍药对中、高剂量组以及盐酸氟西汀组能一定程度上调 BDNF mRNA 表达, 与模型组比较差异显著 (*P*<0.05、0.01), 结果见表 4。

4 讨论

柴胡-白芍药对是疏肝解郁的常用药对, 二药合用既能疏肝解郁, 治肝用之不达, 又能柔肝益阴以补肝体, 体现了中医理论肝“体阴用阳”的特性。

现代药理学研究发现柴胡主要有效成分为柴胡皂苷、挥发油、多元醇、植物甾醇等^[13-14], 柴胡皂苷可以使抑郁大鼠脑内海马神经元数目明显增

表 4 柴胡-白芍药对对 CUMS 模型大鼠脑内海马、皮质、下丘脑中 BDNF mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 4 Effect of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* drug pair on BDNF mRNA expression in hippocampus, cortex and hypothalamus of CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	BDNF mRNA		
		海马	皮质	下丘脑
对照	—	1.00±0.10	1.01±0.15	1.01±0.09
模型	—	0.54±0.09 ^{##}	0.61±0.03 [#]	0.65±0.06 ^{##}
盐酸氟西汀	0.015	0.87±0.07 ^{**}	0.79±0.04 ^{**}	0.82±0.04 [*]
柴胡-白芍药对	8	0.72±0.16	0.68±0.07	0.71±0.10
	16	0.82±0.15 [*]	0.76±0.05 [*]	0.84±0.07 [*]
	32	0.83±0.11 [*]	0.78±0.08 [*]	0.85±0.08 [*]
柴胡	8	0.56±0.10	0.66±0.07	0.69±0.14
	16	0.67±0.09	0.69±0.10	0.78±0.06
	32	0.69±0.10	0.73±0.05 [*]	0.86±0.06 [*]
白芍	8	0.62±0.07	0.63±0.02	0.67±0.09
	16	0.69±0.09	0.74±0.07 [*]	0.71±0.03
	32	0.73±0.08 [*]	0.75±0.06 [*]	0.78±0.09

多,减轻神经细胞排列紊乱程度和神经细胞损伤程度,并且可以显著提高大鼠脑内 BDNF mRNA 的表达,而起到对大鼠脑内海马区的神经保护作用^[15];白芍主要有效成分为芍药内酯苷、芍药苷、白藜芦醇、苯甲酸等^[16]。王景霞等^[17]研究发现,芍药内酯苷能显著缩短小鼠悬尾不动时间、游泳不动时间,说明芍药内酯苷具有抗抑郁作用。也有研究^[18]表明白芍抗抑郁效应与氟西汀的作用相似,可以通过调节中枢单胺神经递质系统和增加 BDNF 的水平发挥抗抑郁作用。李春香等^[19]研究发现柴胡白芍配伍使用,柴胡-白芍药对中芍药苷的溶出量明显增加。前期实验研究^[12]中发现柴胡与白芍配伍使用对大鼠脑内单胺类神经递质水平的影响和抗抑郁的作用疗效更加明显。

抑郁可导致海马等多个脑区的神经元萎缩、死亡,进而引起神经系统功能损伤,cAMP-CREB-BDNF 通路是调节抑郁症海马神经元再生的关键之一,cAMP 作为一种重要的转录因子,在介导抗抑郁过程中参与大鼠学习记忆的活动,其含量增加能够逆转学习记忆能力的减退。PDE4 是 cAMP 的特异水解酶,能够特异性催化 cAMP 水解,对细胞内 cAMP 的浓度调节起关键作用,进而调节 cAMP-CREB-BDNF 通路,并会影响一些参与学习记忆的蛋白质的合成,从而干扰长期记忆的形成^[20]。抗抑郁药主要通过提高 cAMP 浓度,导致 cAMP 信号级联及其下游靶标 p-CREB、BDNF 等发生变化,从而发挥抗抑郁作用^[21-22]。BDNF 作为重要的神经营养保护因子,大量的研究发现^[23-24]抑郁模型脑内 BDNF 表达含量明显降低,慢性应激可以降低 BDNF 在神经中枢的表达,经药物治疗后 BDNF 表达水平明显上升。而 CREB 是 BDNF 表达直接相关的核内转录因子^[22],参与神经元的兴奋、发育、凋亡以及突触可塑性等多个神经过程。本实验研究中发现柴胡-白芍药对治疗改善了 CUMS 模型大鼠海马和血浆中 cAMP 含量的降低及海马中 PDE4 含量的升高,同时明显上调了 CUMS 模型大鼠海马组织中 BDNF 含量和海马、皮质、下丘脑组织中 BDNF mRNA 的表达水平以及大鼠海马组织中 p-CREB 的含量,从而缓解 CUMS 大鼠的抑郁样行为改变,同时也发现单用柴胡或单用白芍效果较柴胡-白芍药对作用欠佳。

综上所述,可以表明柴胡-白芍药对可以通过调节 cAMP-BDNF-CREB 通路来发挥抗抑郁作用,单用柴胡、白芍不及柴胡-白芍药对。

参考文献

- [1] 窦春霞. 抑郁症中医病机的理论探讨 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(4): 50-51.
- [2] 牟来品. 抑郁症中医药治疗的研究进展 [J]. 中医学报, 2013, 28(7): 1062-1064.
- [3] Cao G P, Gui D, Fu L D, *et al.* Anxiolytic and neuroprotective effects of the traditional Chinese medicinal formulation Dan-zhi-xiao-yao-san in a rat model of chronic stress [J]. *Mol Med Reports*, 2016, 14(2): 1247-1254.
- [4] Yang P, Li L, Liu X J, *et al.* Effect of Chaihu-Shugan-San on the mRNA expression of the 5-HT_{1A} receptor and cellular proliferation in the hippocampus of epileptic rats with depression [J]. *Exper Therap Med*, 2016, 11(1): 124-130.
- [5] 李明, 徐向东. 四逆散对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及神经递质的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(4): 579-582.
- [6] 余汇, 陈佳佳, 曾冰清, 等. cAMP/CREB/BDNF 信号通路在沃替西汀抗小鼠抑郁样行为中的作用 [J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(1): 107-112.
- [7] 魏浩浩, 徐维平, 魏伟, 等. 黄精皂苷对慢性应激抑郁大鼠海马 5-HT_{1A}R/cAMP/PKA 信号通路的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(5): 522-526.
- [8] 雒明池, 梁如, 高树明, 等. 基于 cAMP-CREB-BDNF 信号通路探讨交泰丸抗抑郁的作用机制 [J]. 天津中医药, 2018, 35(5): 365-369.
- [9] 于春泉, 李菁, 张敏, 等. 柴胡-白芍药对抗抑郁作用的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 286-289.
- [10] 路腾飞, 于泽胜, 姚璐, 等. 柴胡白芍药对对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠行为学的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2137-2141.
- [11] Wang Y, Gao S M, Li R, *et al.* Antidepressant-like effects of the *Radix Bupleuri*, and *Radix Paeoniae Alba*, drug pair [J]. *Neurosci Letters*, 2016, 633(10): 14-20.
- [12] 于泽胜, 路腾飞, 周好波, 等. 柴胡白芍药对对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2887-2892.
- [13] Yang F, Dong X, Yin X, *et al.* *Radix Bupleuri*: A review of traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Bio Med Res Inter*, 2017(4): 1-22.
- [14] 王雪芹, 赵洋, 汪新体, 等. 醋炙柴胡的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 163-168.
- [15] 戈宏焱. 柴胡皂苷抗抑郁作用及其机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [16] 金英善, 陈曼丽, 陶俊. 芍药化学成分和药理作用研

- 究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(4): 745-750.
- [17] 王景霞, 张建军, 李 伟, 等. 芍药苷抗抑郁作用与 NO/cGMP 通路相关性研究 [J]. 中药与临床, 2012, 3(1): 27-30.
- [18] Wang Y L, Wang J X, Hu X X, *et al.* Antidepressant-like effects of albiflorin extracted from *Radix paeoniae Alba* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179(17): 9-15.
- [19] 李春香, 丁里玉, 丁 芳, 等. 白芍养血柔肝止痛作用与其配伍及芍药苷含量的相关性研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(1): 54-56.
- [20] 袁 欣. 磷酸二酯酶 4 抑制剂罗氟普兰抗抑郁药效学及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [21] Li Q, Qu F L, Gao Y, *et al.* *Piper sarmentosum* Roxb. produces antidepressant-like effects in rodents, associated with activation of the CREB-BDNF-ERK signaling pathway and reversal of HPA axis hyperactivity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 199(6): 9-19.
- [22] 孟 盼. 从 cAMP-CREB-BDNF 信号通路研究百事乐胶囊对抑郁模型大鼠海马神经再生的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [23] Yu H, Chen J J, Zeng B Q, *et al.* Role of cAMP/CREB/BDNF signaling pathway in anti-depressive effect of vortioxetine in mice [J]. *J South Med Univ*, 2017, 37(1): 107-112.
- [24] 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.