

• 综 述 •

开心散抗抑郁、改善学习记忆作用及机制研究进展

王海霞¹, 姜 宁¹, 吕静薇¹, 刘思思², 刘新民^{1*}

1. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

2. 湖南省林业科学院, 湖南 长沙 410004

摘 要: 开心散由人参、远志、石菖蒲、茯苓 4 味传统药物组成, 主治健忘、神智不宁、失眠多梦等症状, 是宁心安神、健脾益智的代表方剂。其主要活性成分有人参皂苷类、远志皂苷和寡糖酯类、细辛醚、茯苓酸、茯苓多糖等。现代药理研究表明, 开心散具有抗抑郁、抗痴呆、改善认知、抗疲劳等作用。通过查阅国内外与开心散相关的文献报道, 对开心散抗抑郁、改善学习记忆能力的药理活性及作用机制的研究进展进行综述, 并对其潜在的神经精神疾病的临床治疗方向进行展望。

关键词: 开心散; 抗抑郁; 学习记忆能力; 人参皂苷; 远志皂苷; 细辛醚; 茯苓酸; 茯苓多糖

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)14-3802-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.14.027

Review of anti-depression and improving learning and memory activities of Kaixin Powder and their mechanisms

WANG Hai-xia¹, JIANG Ning¹, LV Jing-wei¹, LIU Si-si², LIU Xin-min¹

1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

2. Hunan Academy of Forestry, Changsha 410004, China

Abstract: Kaixin Powder, an ancient Chinese herbal decoction and is composed of *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Polygalae Radix*, *Acori Tatarinowii Rhizoma*, and *Poria Cocos*. Its main active chemical components are ginseng ginsenosides, polygalae saponins, oligosaccharide esters, asarone, poria acid, and pachyman, which have a variety of pharmacological effects such as anti-depression, anti-dementia, improving learning and memory, and anti-fatigue. This article mainly reviewed the literature related to Kaixin Powder published in domestic and foreign research journals, summarized the research on the pharmacological activity and their mechanisms of Kaixin Powder, and prospected the potential clinical application in the treatment of mental illness.

Key words: Kaixin Powder; anti-depression; learning and memory abilities; ginsenosides; polygalae saponins, asarone; poria acid; pachyman

开心散, 为我国治疗神经精神疾病传统复方之一, 始载于唐代孙思邈所著的《千金要方·卷十四》, 由人参、远志、茯苓、石菖蒲 4 味药材组成^[1], 具有益气宁心、健脾安神之功效^[2]。在传统医学发展过程中, 后人以此为基础对这 4 味药的配伍比例进行增减, 衍生出 15 首类方, 主要包括《千金方》的

令人不忘方、补心汤和定志小丸, 《古今录验》的定志丸和苓神丸, 《医门方》的开心丸及《医学心悟》的安神定志丸^[3], 开心散源流及发展年代见图 1。现代药理研究表明因其活性物质人参、远志、茯苓、石菖蒲等具有显著的抗氧化、抗炎和免疫调节作用, 常用于治疗各种抑郁症、焦虑症、老年痴呆等

收稿日期: 2019-12-23

基金项目: 国家科技部重大新药创制 (2017ZX09301029); 科技部政府间科技合作 (2016YFE0131800)

作者简介: 王海霞 (1992—), 女, 青海人, 博士研究生在读, 研究方向为中药神经药理。Tel: 15116980812 E-mail: 15116980812@163.com

*通信作者 刘新民 (1962—), 男, 湖南人, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药神经药理及实验方法。

Tel: (010)57833245 E-mail: liuxinmin@hotmail.com

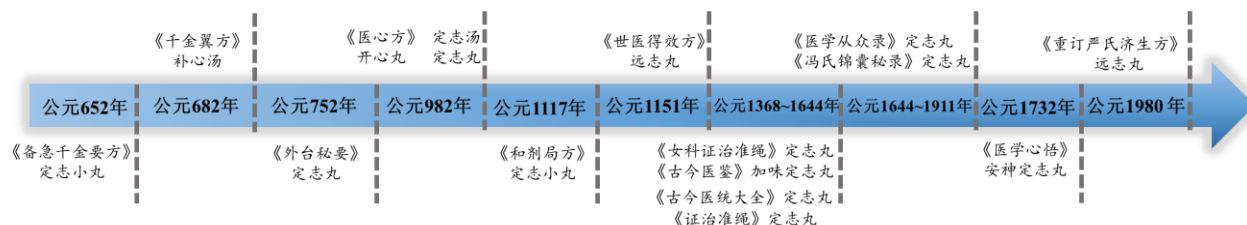


图 1 开心散源流及发展年代

Fig. 1 Origin and development of Kaixin Powder

复杂疾病^[4-8]。近年来，国内外学者对开心散不同配比、活性成分及药理作用机制研究也在不断深入。笔者通过中国知网（CNKI）和美国生物医学文献数据库（PubMed），以“开心散”为关键字进行检索，对近 20 年来开心散在抗抑郁、改善学习记忆方面的药理研究相关文献进行了归纳总结，结合本课题组的研究方向，进一步展望了开心散抗神经、精神疾病作用的研究方向与机制，以期推动开心散在防治神经、精神疾病的临床应用和国际化发展。

1 开心散改善神经、精神疾病的文献分析

利用 CNKI 进行文献检索。按“主题”进行检索，检索项中输入“开心散”，通过对开心散源流、开心散提取物及类方药理作用和药效物质基础的筛选，检索到从 1997 年 9 月—2019 年 3 月的开心散相关文献报道共 187 篇；用 PubMed 以“Kaixinsan”为关键词进行文献检索，通过筛选摘要和全文，获得 2005 年 7 月—2019 年 7 月的开心散相关英文文献共 46 篇。中英文文献分析发现开心散研究主要涉及药动学及其抗抑郁、改善学习记忆、抗疲劳活性等多个方面。其中，有关开心散药理研究的文献近 150 篇，占总文献数的 64.4%。本文重点综述开心散抗抑郁、改善学习记忆能力的药理作用方面的文献（表 1）。其中，开心散以石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3 为文献研究的主要配比，占总配比的 76%，见表 2。

表 1 开心散抗抑郁、改善学习记忆能力相关文献数量

Table 1 Literature numbers of Kaixin Powder on learning and memory impairment/depression

发表年份	发表文章数量	
	改善学习记忆能力	抗抑郁
1988—2000	8	—
2001—2010	23	5
2011—2019	69	27

表 2 石菖蒲-远志-人参-茯苓不同配比文献占比

Table 2 Different Proportion of *Acori Tatarinowii Rhizoma-Polygalae Radix-Ginseng Radix et Rhizoma-Poria*

石菖蒲-远志-人参-茯苓配比	文献占比/%
2:2:3:3	76
1:1:1:2	15
1:1:3:2	2
25:1:1:50	2
2:2:5:5	3
1:2:2:2	2

2 开心散抗抑郁及改善学习记忆损伤作用研究

2.1 药效物质基础研究

开心散各方剂富含人参三萜皂苷类，远志皂苷类，糖酯类，吡啶类，石菖蒲挥发性物质， α 、 β 、 γ -细辛醚以及茯苓三萜酸和多糖类等^[9]。现代药理研究表明，此类活性成分具有抗氧化、抗炎、神经保护等作用^[10-11]。采用现代分离分析技术手段对不同配伍比例的开心散进行检测均发现含有人参皂苷 Rb₁、Rd、Re、Rg₁，3,6'-二芥子酰基蔗糖， α 、 β 、 γ -细辛醚及茯苓酸等成分^[12]，文献报道其抗抑郁和改善学习记忆作用主要通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA）异常、脑源性神经营养因子及神经递质水平实现的^[13-16]。另有研究表明开心散 ig 给药 40 min 后，大鼠血浆的 LC-MS 分析得到 10 个人参皂苷和 18 个远志皂苷^[17]。汪进良^[18]通过 LC-MS 方法，采用翻转肠囊模型确定了开心散吸收入肠的主要成分为人参皂苷和远志皂苷类成分，提示此类成分可能是开心散药效的潜在物质基础，开心散主要活性成分结构见图 2。

2.2 开心散抗抑郁作用研究

2.2.1 开心散抗抑郁作用体外研究 抑郁症是一种以情绪低落、兴趣减退和快感缺乏为主要临床症状的情感性精神障碍疾病，近年来已成为全球关注的重要精神心理疾病^[19]。赵海霞等^[3]研究发现经开心

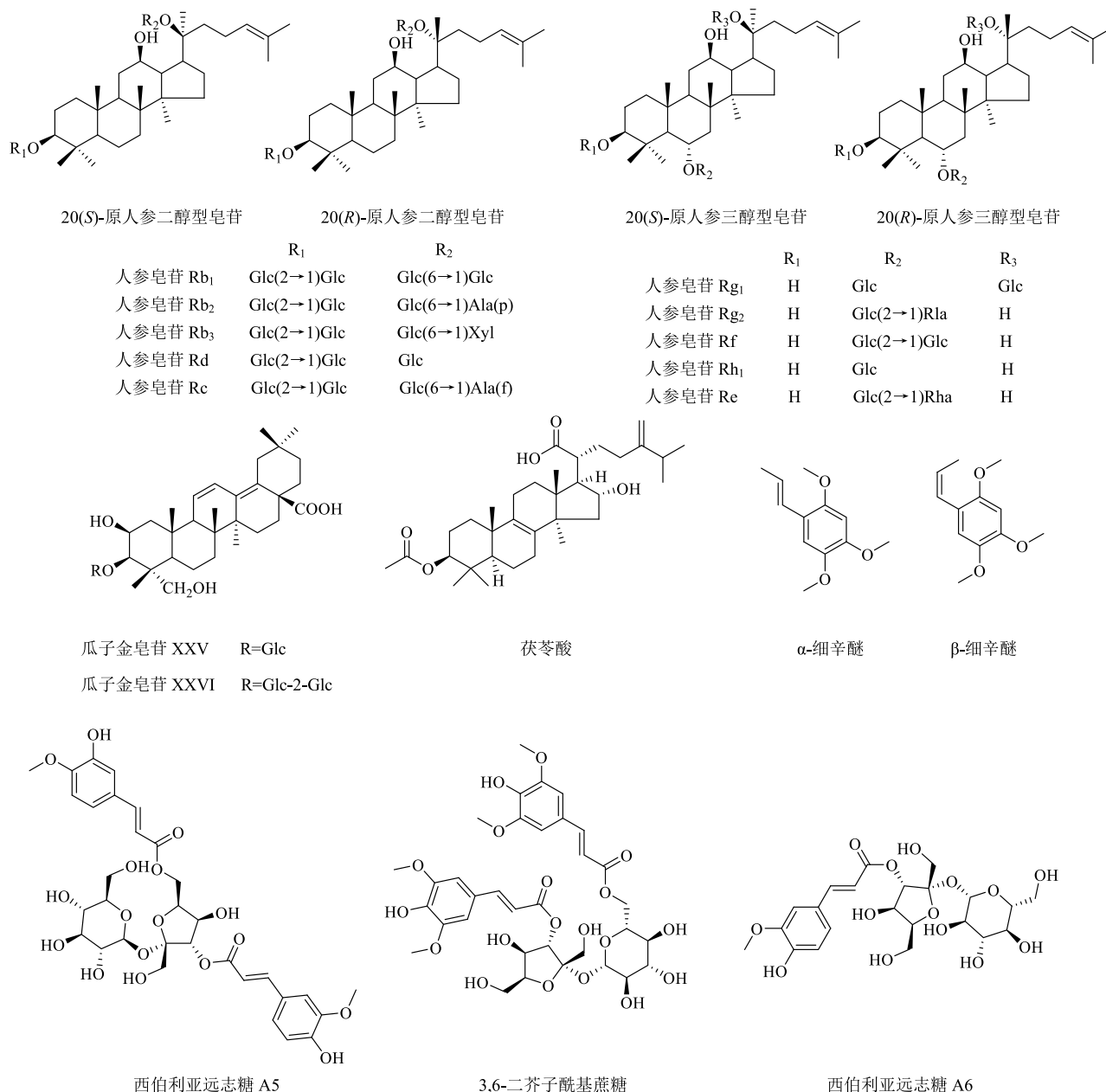


图2 开心散主要活性化合物结构

Fig. 2 Structures of major chemical components in Kaixin Powder

散类方中定志小丸不同剂量处理皮质酮 (CORT) 诱导损伤的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞 36 h 后, MTT 结果表明定志小丸可显著提高细胞存活率, 并减少胞内乳酸脱氢酶 (LDH) 的释放。梁岚^[20]研究发现, 开心散水提物 200 μg/mL 分别作用于谷氨酸 (Glu)、CORT 诱导的 SH-SY5Y 细胞 20、48 h 后能够促进细胞增殖。李福东等^[21]探讨了开心散对无血清培养大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞的促生长作用, 结果表明 PC12 细胞经开心散含药脑脊液 5%~20% 作用 24 h 后均能促进细胞生长并呈剂量依赖关系。

曹程等^[22]研究发现开心散 70%乙醇洗脱部位能够上调大鼠星型胶质瘤 C6 细胞神经生长因子 (NGF) 与脑源性神经生长因子 (BDNF) 基因表达水平, 10%乙醇洗脱部位具有较强的促进 PC12 细胞分化的能力。温智林等^[23]研究结果证实开心散含药血清作用 48 h 后促进了 CORT 损伤大鼠星形胶质细胞 CTX TNA2 存活率, 其作用机制可能与调节磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 信号通路有关。

2.2.2 开心散抗抑郁作用体内研究 抑郁症的发生与中枢神经系统中单胺类神经递质的异常释放和递

质受体数量异常有关^[24]。研究表明开心散能够恢复脑内 5-羟色胺 (5-HT) 合成释放,降低代谢产物 5-羟基吲哚乙酸 (5-HIAA) 水平;提高去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA) 及其代谢产物二羟苯乙酸 (DOPAC) 和高香草酸 (HVA) 含量^[25-34]。调节神经可塑性的神经营养因子功能的下降也是引发抑郁症的一个重要因素^[24],段袖珠等^[35]发现 3 种开心散类方可以显著提升慢性不可预知温和应激 (CUMS) 模型小鼠脑内皮层区 BDNF、NGF、胶质细胞源神经营养因子 (GDNF) 与神经营养因子 3 (NT3) 水平及相应受体的表达,人参与远志是促进神经营养因子合成与表达中起主要作用的药材^[36]。Zhu 等^[37]研究表明开心散作用于 CUMS 大鼠 1 周后突触蛋白 I (synapsin I)、突触结合蛋白 (synaptotagmin)、突触后致密物 (PSD 95) mRNA 及 synapsin II 表达均上调。党海霞^[25]发现给予 CUMS 大鼠开心散后,其可以通过调节 HPA、神经营养因子、胆碱能神经递质达到抗抑郁作用。汪婷婷^[38]研究表明,开心散亦可通过调节 CUMS 所致抑郁模型大鼠不同脑区中环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (CREB) 相关通路关键蛋白发挥抗抑郁作用。

张天艺^[39]制备了心肌缺血结合 CUMS 大鼠模型,采用经典的行为学检测手段糖水偏好实验 (SPT) 和强迫游泳实验 (FST) 验证了开心散的抗抑郁作用,发现开心散能增加大鼠糖水偏好指数,并缩短强迫游泳时的不动时间,其作用机制可能与提高血清和心肌组织抗氧化因子水平、降低炎症因子水平有关。Dong 等^[40]研究表明 CUMS 大鼠给予开心散 3 周能显著提高大鼠糖水偏好指数,并改善血清和海马内炎症因子水平。张锦等^[41]采用高脂结合 CUMS 制备雄性 Wistar 大鼠抑郁模型,采用情绪唤醒实验 (EAT) 和旷场实验 (OFT) 观察开心散对认知的改善作用,发现开心散可通过调节 HPA 轴活性改善模型大鼠胰岛素抵抗水平和抑郁样行为。

褪黑素 (MT) 为松果体分泌的吲哚类激素,具有调节睡眠觉醒周期、内分泌系统和情绪性行为功能。昼夜睡眠周期紊乱会导致血浆 MT 水平下调,是抑郁发生的诱因之一^[9,42]。Huang 等^[43]发现开心散抗抑郁作用可能与提高大鼠血浆 MT 浓度和褪黑素受体亚型 (MT1) 的表达,增加与褪黑素受体 (MTR) 的结合能力有关。蔡川等^[44]推测开心散可能通过提高 CUMS 抑郁模型大鼠松果腺芳香胺-N-乙酰转移酶 (AANAT) 及羟基吲哚氧位甲基转移

酶 (HIOMT) 活性,进而起到调控 MT 生物合成的作用。开心散不同类方抗抑郁研究结果见表 3。

2.3 开心散改善学习记忆作用研究

2.3.1 开心散改善学习记忆作用体外研究 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种慢性、进行性神经退行性疾病,临床主要表现为渐进性的认知功能和行为障碍,主要病理特征包括 β 淀粉样沉积形成的老年斑和 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结^[52]。体外研究表明开心散含药血清对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的人神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞具有凋亡抑制作用,通过提高胞内的超氧化物歧化酶 (SOD) 活性,下调内源性 β 淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 基因及蛋白的表达,上调中性内肽酶 (NEP) 基因表达进而达到神经保护作用^[53]。另有研究表明开心散含药血清促进了 $A\beta_{25-35}$ 诱导 PC12 细胞损伤后细胞生存能力,进而显示出神经保护作用^[54]。开心散 0.15 g/mL 单独使用时对 PC12 细胞突起生长无明显作用,但可以增强 NGF 调节的神经丝和神经调节酶表达,促进 NGF 引起的轴突生长^[55]。唐黎^[56]研究表明开心散正丁醇萃取部位和水提取部位 50、100 μ g/mL 作用于成神经瘤细胞 N2a 24 h 后,均表现出一定的促增殖作用,并呈剂量依赖性。钱云飞等^[57]研究了开心散对过氧化氢 (H_2O_2) 诱导的 PC12 细胞凋亡的影响,表明开心散可通过线粒体途径抑制凋亡相关诱导因子活性,降低胞浆中细胞色素 Cyt C 水平,在 mRNA 水平增加 Bcl-2/Bax 值,从而抑制 PC12 细胞的凋亡。张景泉^[58]研究表明开心散含药血清可通过调节胞内活性氧 (ROS) 水平及凋亡相关蛋白表达量,抑制 $A\beta_{25-35}$ 诱导损伤的 SH-SY5Y 细胞凋亡。

2.3.2 开心散改善学习记忆作用体内研究 研究发现开心散对 D-半乳糖^[59-60]、 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$)^[61-64]、东莨菪碱^[65-70]诱导及快速老化的 SAMP 8 小鼠^[71-72]等多种 AD 动物模型的学习记忆障碍有改善作用。黄玉芳等^[73]研究发现开心散可通过调节脑内神经递质水平及抗氧化作用改善衰老 SD 大鼠学习记忆损伤。李牧函等^[59,71]制备了 D-半乳糖结合亚硝酸钠诱导雄性 KM 小鼠 AD 模型以及 SAMP 8 小鼠模型,采用水迷宫实验 (MWM) 综合评价了开心散类方对其学习记忆改善作用,结果表明除《千金翼》的补心汤外,各方均有不同程度的学习记忆改善作用。Gao 等^[52]研究表明开心散能够逆转 APP/PS1 转基因小鼠的代谢紊乱,其中乙酰辅酶 A (acetoacetyl-

表 3 开心散类方抗抑郁作用研究
Table 3 Antidepressant effect of Kaixin Powder prescription

方剂	组成	应激模型	给药剂量; 周期	行为学检测	作用机制	参考文献
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 25:1:1:50	雌、雄性 SD 大鼠 CUMS 模型	0.9、2.7 g·kg ⁻¹ ; 4 周	SPT	DA、NE、5-HT、NGF、BDNF、GDNF、 NT3、NT5、Trk A、Trk B、Trk C 表达上调	18
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	—	3、10 g·kg ⁻¹ ; 1 周	TST、FST	海马 NGF、BDNF 表达上调	22
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 SD 大鼠 CUMS 模型	0.3、0.9、2.7 g·kg ⁻¹ ; 5 周	SPT、OFT、新奇抑 制摄食 (NIH), MWM、穿梭实 验 (STT)	改善海马神经递质水平; 恢复 HPA 轴功能; 调节海马和皮层 BDNF 水平	25
开心散	—	雄性 SD 大鼠孤养+ CUMS 模型	0.96 g·kg ⁻¹ ; 3 周	SPT、OFT	5-HT、NE 表达水平上调	26
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 KM 小鼠 TST 模型	275、550、1 100 mg·kg ⁻¹ ; 1 周	—	脑内 5-HT 和 DA 水平上调; 海马 CREB、p-CREB、BDNF 水平上调	27
开心散	开心散提取物	雄性 SD 大鼠孤养+ CUMS 模型	125、250、500、 1 000 mg·kg ⁻¹ ; 3 周	SPT、OFT、MWM	5-HT、DA、NE、Ach、BDNF 表达 上调, AchE 表达下调	28
定志小丸 定志丸 补心汤	石菖蒲-远志-人参-茯苓	雄性 SD 大鼠孤养+ CUMS 模型	1.785 g·kg ⁻¹ ; 2 周	OFT、SPT	海马和皮层 NE、5-HT、DA 表达 上调	29
开心散	石菖蒲:远志:人参:茯苓 2:2:3:3	雌、雄性 SD 大鼠 CUMS 模型	0.3、0.9、2.7 g·kg ⁻¹ ; 5 周	SPT、NIH、被动逃 避实验 (PAT)	海马 AchE 表达下调; 恢复单胺类神 经递质水平; CORT、ACTH 表达 下调	30
定志小丸	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄 性 Wistar 大 鼠 CUMS 模型	338、676 mg·kg ⁻¹ ; 3 周	SPT、OFT	5-HT、TPH 表达上调; 5-HTT 表达 下调	33
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 SD 大鼠 CUMS 模型	60.9、182.7、548.1 mg·kg ⁻¹ ; 6 周	SPT、FST、OFT	NGF、BDNF、GDNF、Trk A、Trk B、 Trk C mRNA 表达均上调; 恢复 NE、5-HT、5-HIAA 水平	34
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 25:1:1:50、1:1:1:2、 2:2:3:3	雄性 ICR 小鼠孤养+ CUMS 模型	10 g·kg ⁻¹ ; 1 周	SPT、FST	皮层 NGF、BDNF、TrkA、TrkB 表 达上调	35
定志丸	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄 性 Wistar 大 鼠 CUMS 模型	1.5、5 g·kg ⁻¹ ; 1 周	SPT	synapsin I、synaptotagmin、PSD 95 mRNA, synapsin II 表达均上调	37
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 SD 大鼠孤养+ CUMS 模型	370 mg·kg ⁻¹ ; 2 周	OFT、SFT	海马 CREB、蛋白激酶 B (Akt)、PKA、 PKC、Raf、PI3K、BDNF 表达上调, 钙调蛋白激酶 (CaMK) 无影响	38
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓	雄性 SD 大鼠 CUMS+ 心肌缺血模型	1.785 g·kg ⁻¹ ; 3 周	SPT、OFT、FST	血清和心肌组织 SOD、GSH-Px、CAT 表达上调; MDA、CRP、IL-6、 TNF-α 表达下调	39
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄 性 Wistar 大 鼠 CUMS 模型	338、676 mg·kg ⁻¹ ; 3 周	OFT、SPT	调节血清和海马炎症因子 COX-2、γ 干扰素 (IFN-γ)、IL-1β、IL-2、IL-4、 IL-6、IL-10、TGF-β、TNF-α	40
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 Wistar 大鼠高 脂+慢性应激模型	445 mg·kg ⁻¹ ; 6 周	EAT、OFT	血清和尿液 CORT 下调; 海马 GR 蛋白上调	41

续表 3

方剂	组成	应激模型	给药剂量; 周期	行为学检测	作用机制	参考文献
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 Wistar 大鼠 CUMS 模型	65、130、260 mg·kg ⁻¹ ; 3 周	SPT、OFT	血浆 MT、MT1 增加; MT 与 MTR 的结合能力增加	43
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 Wistar 大鼠 CUMS 模型	65、130、260 mg·kg ⁻¹ ; 3 周	—	血浆 MT 水平升高, 松果腺 AANAT, HIOMT mRNA 水平升高	44
定志小丸	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:5:5	雄性 Wistar 大鼠 CUMS 模型	20 mg·kg ⁻¹ ; 3 周	OFT	诱导神经干细胞增殖	45
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓	雄性 KM 小鼠 FST、 悬尾实验 (TST) 模型	4、8 g·kg ⁻¹ ; 7 周	FST、TST	—	46
开心散	—	雄性 SD 大鼠慢病毒 转染 BDNF 模型	500、250 mg·kg ⁻¹ ; 2 周	SPT、OFT、MWM	NGF 上调	47
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓	雄性 Wistar 大鼠孤 养+CUMS 模型	4、10 g·kg ⁻¹ ; 3 周	OFT、SPT	海马 CA1、CA2、DG 区 CREB 表达 上调	48
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 SD 大鼠 CUMS 模型	370 mg·kg ⁻¹ ; 2 周	OFT、SPT	前额叶皮层和海马 TrkB、BDNF、 细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、 CREB 和海马 PI3K、Akt 表达上 调, 皮层略高, pGSK3 β 无变化	49
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	轻中度抑郁症患者	水煎剂; 2、4 周	哈密尔顿抑郁量表 (HAMD)	—	50
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 ICR 小鼠孤养+ CUMS 模型	676、338 mg·kg ⁻¹ ; 1、2、3 周	OFT	脑内单胺氧化酶-A (MAO-A) 下调	51

CoA)、21-脱氧皮质醇 (21-deoxycortisol)、亚麻油酸 (linoleic acid) 和二十二碳六烯酸 (docosahexenoic acid) 具有显著性差异。初航等^[74]通过 D-半乳糖结合氯化铝诱导雄性 Wistar 大鼠 AD 模型, 采用 MWM 实验发现开心散不同时长给药对大鼠学习记忆均具有明显的改善作用。这种改善作用可能与调节大脑胆碱能神经递质水平和抗氧化防御系统有关^[65,75]。另有学者通过东莨菪碱诱导雄性 KM 小鼠 AD 模型验证了人参 0.238 g/mL 和远志 0.286 g/mL 配伍为改善学习记忆损伤的最佳组方^[76]。

A β 沉积是 AD 发病的主要病理学特征之一, 研究表明开心散能够减轻 A β ₁₋₄₂ 对小鼠海马区神经元长时程增强 (LTP) 的抑制, 增强海马突触可塑性作用, 进而改善学习记忆能力^[77]。另有研究表明不同剂量开心散给药能减缓由 A β ₂₅₋₃₅^[78]、A β ₁₋₄₀^[61-62]、A β ₁₋₄₂^[63-64,77] 诱导的认知损伤, 其作用机制可能与调节大脑不同脑区抗氧化酶活性、神经生长因子、胆碱能神经递质变化以及凋亡相关蛋白表达有关。东莨菪碱为毒蕈碱型受体拮抗剂, 在开心散抗 AD 药物筛选过程中被广泛使用。开心散不同剂量给药后, 采用 MWM、PAT 及 H、Y-迷宫等行为学检测方法均证实开心散能改善大、小鼠行为学异常。这种改善作用可能与调节大脑胆碱能神经递质, 抗氧化酶活性

以及凋亡相关因子表达有关^[65-70]。

开心散还可以改善血管性痴呆^[79-80]、局部脑缺血^[81]、慢性应激^[82-83]、酒精^[68]等诱发的学习记忆障碍。本课题组前期采用多种经典的行为学检测方法和奖励性操作条件反射 (RDIL) 设备证实了开心散可以提高航天复合应激和失重作用下大鼠学习记忆能力, 其作用机制与调节 HPA 活性、抗氧化防御系统以及单胺类神经递质含量有关^[8,83]。另外, 通过建立 ICR 小鼠睡眠剥夺模型和 SD 大鼠脑缺血模型, 采用 PAT 和 MWM 发现开心散给药能明显逆转应激动物的认知损伤^[81-82]。开心散不同类方改善学习记忆作用研究结果见表 4。

3 开心散改善抑郁及学习记忆损伤作用机制研究

3.1 调节神经递质作用

神经递质广泛参与调节睡眠和觉醒、学习和记忆等各类生理活动^[87]。抑郁和痴呆患者往往表现出大脑神经递质功能紊乱现象, 递质研究是迄今为止研究最深入、最集中的假说之一^[88]。国内外研究均表明, 开心散在体内和体外均具有不同程度的抗抑郁和改善学习记忆能力的作用, 其中 CUMS 抑郁样模型、东莨菪碱和 A β 诱导的认知损伤模型在研究开心散调节神经递质水平的研究中最常见。研究表明, 以石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3 配伍可

表 4 开心散类方改善学习记忆作用研究
Table 4 Learning and memory improvement of Kaixin Powder prescription

方剂	组成	应激模型	给药剂量、周期	行为学检测	作用机制	参考文献
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 SD 大鼠失重模型	0.3、0.6 g·kg ⁻¹ ; 2 周	MWM、PAT (跳台法)、SBT	降低血清 ROS、8-OHdG、3-NT 水平; 下调皮层乙酰胆碱酯酶 (AChE) 水平	8
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	APP/PSI 转基因模型	0.65 g·kg ⁻¹ ; 12 个月	—	—	53
6 首开心散类方	石菖蒲-远志-人参-茯苓	雄性 KM 小鼠 D-半乳糖+亚硝酸钠模型	3.57、1.785、0.89 2 g·kg ⁻¹ ; 5 周	MWM	海马 BDNF、ACh 表达上调; 海马 Tau、p-Tau、Aβ、AChE 及血清 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 表达下调	59
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 1:1:1:2	雄性 KM 小鼠 D-半乳糖模型	0.9、0.3、0.1 g·kg ⁻¹ ; 6 周	MWM	大脑 SOD 活性提高, MDA 水平下调	60
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 Wistar 大鼠 Aβ ₁₋₄₀ 模型	8、12、18 g·kg ⁻¹ ; 4 周	MWM	海马 CA1 区 Bcl-2 表达上调, Bax、Caspase-3 表达下调, p-p38MAPK/p38MAPK 下调	61
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 Wistar 大鼠 Aβ ₁₋₄₀ 模型	1.44、0.72 g·kg ⁻¹ ; 5 周	RDIL	—	62
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 Wistar 大鼠 Aβ ₁₋₄₂ 模型	0.54、1.08 g·kg ⁻¹ ; 3 周	—	海马 Aβ ₄₂ 水平下调; 胰岛素降解酶 (IDE) 上调	63
加味开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓-麦冬-五味子-姜黄-栀子	雄性 ICR 小鼠 Aβ ₁₋₄₂ 模型	1.5、3.0 g·kg ⁻¹ ; 1 周	MWM	海马 Aβ、MDA 水平下调, SOD 活性提高; ACh 上调, AChE 下调; NGF、BDNF 水平上调	64
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 1:1:1:2	雌、雄 ICR 小鼠东莨菪碱模型	0.1、0.3 g·kg ⁻¹ ; 1 周	Y 迷宫	调节大脑单胺类神经递质含量; 提高 SOD 活性及降低 MDA 水平	65
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 1:1:1:2	雌、雄 SD 大鼠东莨菪碱模型; 雌、雄 ICR 小鼠东莨菪碱模型	0.1、0.3 g·kg ⁻¹ ; 1 周	Y 型电迷宫 (Y-EM)	调节脑内单胺类神经递质的含量, 抑制 AChE 活性, 提高 SOD 活性, 降低 MDA 含量	65
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 KM 小鼠东莨菪碱模型	0.7、1.4、2.8 g·kg ⁻¹ ; 2 周	MWM、Y 迷宫	海马和皮层 Bax/Bcl-2 水平下调, PSD95、SYN、BDNF 水平上调; ACh、ChAT 水平上调; SOD、GSH-Px 活性提高, ROS、MDA 水平下调	66
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 1:1:1:2	雌、雄 ICR 小鼠东莨菪碱模型	0.1、0.3 g·kg ⁻¹ ; 1 周	—	大脑 NO、一氧化氮合酶 (NOS)、AChE 水平下调	67
开心散有效部位	有效部位	雌、雄 ICR 小鼠东莨菪碱模型	118.5、237 g·kg ⁻¹ ; 11 d	MWM、PAT	AChE 水平下调; SOD 活性提高	69
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 KM 小鼠东莨菪碱模型	0.7、1.4、0.28 g·kg ⁻¹ ; 2 周	MWM、Y 迷宫	海马和皮层 Bax、Bcl-2、PSD 95、synaptophysin、BDNF 上调; ACh、ACHT、SOD、GSH-Px 水平上调, AChE、ROS、MDA 水平下调	70
2 首开心散类方	石菖蒲-远志-人参-茯苓	雄性快速衰老 SAMP8 小鼠模型	3.570、1.785、0.892 g·kg ⁻¹ ; 5 周	MWM	海马 BDNF、ACh 上调; 海马 Tau、p-Tau、Aβ、AChE 下调; 皮层和海马影响有差异	71
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 1:1:1:2	快速衰老 SAMP8 小鼠模型	9.75、39 g·kg ⁻¹ ; 8 周	—	大脑和血清 TNF-α、IL-8、β 淀粉样前体蛋白 (β-APP) 水平下调	72

续表 4

方剂	组成	应激模型	给药剂量、周期	行为学检测	作用机制	参考文献
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 1:1:1:2	快速衰老 SD 大鼠模型	0.1、0.3 g·kg ⁻¹ ; 4 周	—	大脑 DA、NE、5-HIAA 水平上调; 5-HT 水平下调, 5-HT/NE、5-HT/ 5-HIAA 下调; 血浆 SOD 活性提高, 脂质过氧化物 (LPO) 下调	73
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 Wistar 大鼠 D-半乳糖+ 氯化铝模型	5.4 g·kg ⁻¹ ; 10、 40、55、85 d	MWM	—	74
开心散 开心散 (去 茯苓)	石菖蒲-远志-人参-茯苓	雌、雄 KM 小鼠 D-半乳糖+ 东莨菪碱模型	5、10 g·kg ⁻¹ ; 3.5、 7 g·kg ⁻¹ ; 5 周	MWM、PAT	AchE 水平下调; SOD 活性提高; MDA 水平下调程度大于去茯苓组	75
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雌、雄 ICR 小鼠, Aβ ₁₋₄₂ 模型	40 g·kg ⁻¹ ; 3 d	PAT	改善 LTP	77
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 1:1:1:2	雄性 Wistar 大鼠 Aβ ₂₅₋₃₅ 模型	0.1、0.3 g·kg ⁻¹ ; 4 周	MWM	大脑 AchE 下调, 皮层和海马 APP、 Bax 表达下调, Bcl-2 表达上调, Bax mRNA 下调	78
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 SD 大鼠血管性痴呆 模型	3.75 mg·kg ⁻¹ ; 38 d	MWM	海马 AchE mRNA 下调	79
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 1:2:2:2	血管性痴呆 (临床试验)	水煎剂 4 周	简易精神状态检 查 (MMSE)	血清 Livin 水平上调	80
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 SD 大鼠局灶性脑缺血 模型	4、8 g·kg ⁻¹ ; 5 周	MWM	—	81
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 ICR 小鼠睡眠剥夺模型	2、4、8 g·kg ⁻¹ ; 1 周	PAT	中剂量组大脑皮层 AchE 水平下调; SOD、CAT 活性提高; 血浆 MDA 水平下调	82
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3	雄性 SD 大鼠航天复合模型	2、4、8 g·kg ⁻¹ ; 3 d	MWM、RDIL	血清 CORT 和 AchT 水平下调; 调节 MKP1, 海马 P38、MAPK 水平下 调; CREB、BDNF 水平上调	83
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓 1:1:3:2	雄性 ICR 小鼠氯化铝模型	0.13、0.39 g·kg ⁻¹ ; 12 周	Y-EM、Y 型水迷 宫 (Y-MWM)	大脑 SOD 活性提高; MDA 水平下调, 脑组织蛋白含量上调	84
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓	雄性 Wistar 大鼠氢化可的 松+Aβ ₂₅₋₃₅ 模型	7 g·kg ⁻¹ ; 5 周	OFT、MWM、 RDIL	SOD 活性提高; MDA 水平下调	85
开心散	石菖蒲-远志-人参-茯苓	雄性 SD 大鼠异相睡眠剥夺 PSD 模型	125、250、500 mg·kg ⁻¹ ; 2 周	OFT、MWM	Glu、GABA 水平下调; BDNF、CREB、 p-CREB 水平上调	86

通过调节海马和皮层 5-HT、NE、DA 以及其代谢产物 5-HIAA、HVA、DOAPC 平衡, 影响递质在神经元内外的积累及与受体的结合能力, 达到改善抑郁样行为及认知损伤作用, 呈一定的剂量依赖性, 并与不同脑区区域选择性有关^[26,73]。此外, 脑内乙酰胆碱水平与学习记忆能力密切相关, 研究表明痴呆患者认知功能的损伤程度与中枢胆碱能神经系统中乙酰胆碱转移酶 (ChAT) 的活性、乙酰胆碱 (Ach) 合成和胆碱的摄取能力呈正相关, 给予乙酰胆碱酯

酶抑制剂可缓解症状, 而经开心散处理后减轻了 AchE 对多种记忆障碍模型动物脑内 Ach 的降解作用, 从而提高学习记忆能力^[70]。

3.2 调节大脑 CREB 信号转导作用

CREB 为环腺苷酸反映元件结合蛋白, 参与大脑神经可塑性的调节。CREB 可通过去磷酸化作用激活下游与学习记忆相关的靶标基因, 如 BDNF、c-fos、NGF、VIF、Bcl-2 等, 进而调节神经元的存活、分化、生长发育等生物效应^[87]。研究表明开心

散类方剂可通过调节 CREB 活性促进下游 BDNF、NGF、Bcl-2 的转录,发挥改善情绪和认知的作用。开心散给药后能够上调 CUMS 模型大鼠 BDNF 表达水平,明显促进关键蛋白 CREB、Akt、PKA 和交汇点蛋白 PKC、Raf、PI3K 的表达,但 CaMK 蛋白表达未见差异^[61]。体外结果显示开心散含药血清均能够显著提高皮质酮诱导损伤的 CTX TNA2 细胞存活率,其作用机制可能与调节 PI3K、Akt 蛋白表达量有关^[24]。除此以外,开心散亦能通过降低胞内 ROS 水平,上调线粒体跨膜电位,降低胞浆中细胞色素 Cyt C 的水平,增加 Bcl-2/Bax,下调 Caspase-3 的表达从而抑制 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 SH-5YSY 细胞凋亡,产生神经保护作用^[58]。体内实验发现经开心散处理后 2 种慢性应激(航天复合模型和睡眠干扰)所致雄性 SD 大鼠学习记忆减退模型动物海马组织 CREB 和 BDNF 蛋白表达量均上调^[38,83,87];此外东莨菪碱诱导雄性 KM 小鼠的认知损伤模型中开心散也表现出小鼠海马和皮层区 Bcl-2/Bax 及 BDNF 表达上调现象^[70]。

3.3 调节神经内分泌和抗氧化应激作用

HPA 轴是机体处理应激反应的基本组成部分,当大脑接受应激信号刺激后,下丘脑室旁核分泌促肾上腺皮质激素释放因子(CRF),之后 CRF 进一步刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),ACTH 进入肾上腺释放皮质醇 CORT,CORT 的持续升高是 HPA 轴亢进的象征,代表生理机能的紊乱^[89]。相关研究表明开心散给药能逆转由慢性应激诱导的血清和海马 CORT、CRH,ACTH 的升高,进而发挥抗抑郁、改善认知作用^[26,42]。另一方面,因开心散主要活性成分人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Re,细叶远志皂苷,茯苓酸和细辛醚具有抗氧化、抗炎等多种生物学特性,使开心散具有抗抑郁、抗痴呆等活性^[9]。Dong 等^[40]发现 CUMS 和药物处理模型经开心散给药可通过上调血清或不同脑区抗氧化因子 SOD, GSH-Px; 下调 MDA 表达以及下调炎症因子 COX-2、IL-6、TNF- α 水平产生神经保护作用。8-羟化脱氧尿苷(8-OHdG)为氧化应激损伤标志物,Wang 等^[8]发现在慢性应激模型中发现开心散给药能通过降低血清 ROS 和 8-OHdG 的含量改善认知损伤。通过国内外数据库对开心散不同类方抗神经精神疾病作用机制研究检索结果详见表 3 和表 4。

4 结语

作为经典传统复方之一,开心散各类方在益气

养心、安神益智具有广泛应用,其含有的人参皂苷 Rg₁、Rb₁,远志 3,6'-二芥子酰基蔗糖,西伯利亚远志糖 A5,西伯利亚远志糖 A6,远志酮 III,石菖蒲挥发性成分 α 、 β -细辛醚,茯苓酸等有效成分含量可控性高,具有很高的药用价值和经济价值^[90]。国内外研究人员基于开心散进行的抗神经精神疾病基础研究主要呈现以下特点:①大多数研究基于开心散体内的代谢研究,具有较明确的药效物质基础;②多数研究基于抗抑郁、抗痴呆活性研究,体内和体外研究均有所报道;③基于此配方进行了不同剂量不同方剂增减方的研究,验证了开心散各类方的临床应用价值,其中以石菖蒲-远志-人参-茯苓 2:2:3:3 配伍在防治神经精神疾病的研究中最为广泛。

体外细胞水平实验和体内动物水平实验研究表明开心散具有明确的抗神经精神疾病作用,多数集中在基础模型上的验证,分子作用机制研究不够深入,主要集中于神经递质调节、氧化应激、免疫调节方面,但由于中药具有多化学成分、多作用靶点的特征,还有待进行大量的深入研究。笔者所在课题组一直致力于抗神经精神疾病中药的筛选研究工作。一方面,要明确开心散药效物质基础及质量可控性,并以此为基础进行化裁方的研究;另一方面,开心散应按照抗抑郁、抗痴呆药物的筛选模式进行体内体外系统深入的实验,为临床应用和推广提供充足的依据。相信随着研究的不断深入,作为传统复方的开心散在未来的神经、精神疾病防治中将产生很好的应用前景。

参考文献

- [1] Lu Y, Sherry L X, Kevin Y Z, et al. Optimizing the compatibility of paired-herb in an ancient Chinese herbal decoction Kai-Xin-San in activating neurofilament expression in cultured PC12 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2014.12.049.
- [2] 刘畅,张爱华,王喜军. 开心散的现代研究近况 [J]. *中医药学报*, 2014, 42(3): 164-165.
- [3] 赵海霞,周小江,胡园,等. 6 种开心散类方对不同物质损伤神经细胞的保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 37(22): 3472-3476.
- [4] 曹寅. 开心散抗疲劳作用及其机制研究 [D]. 蚌埠:蚌埠医学院, 2011.
- [5] 李君庆,李均田. 年龄变化及人参皂甙 Rg₁ 对大鼠脑皮层细胞膜流动性的影响 [J]. *药学报*, 1997, 32(1): 23-27.

- [6] 金 惠. 茯苓药理作用及临床应用研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(4): 59-61.
- [7] Guo C R, Shen J Y, Meng Z Q, *et al.* Neuroprotective effects of polygalacic acid on scopolamine-induced memory deficits in mice [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(2): 149-155.
- [8] Wang Q, Zhang Y L, Hui L Y, *et al.* The memory enhancement effect of Kai Xin San on cognitive deficit induced by simulated weightlessness in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, doi: 10.1016/j.jep.2016.03.070.
- [9] 杨 依, 桑旭星, 方 芳. 开心散活性成分及药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1420-1424.
- [10] Geng J, Dong J, Ni H, *et al.* Ginseng for cognition [J]. *Cochrane Db Syst Rev*, 2010, doi: 10.1002/14651858.CD007769.pub2.
- [11] 曾 辉, 邓冰湘, 严 杰, 等. 远志总皂苷对 AD 模型大鼠学习记忆及海马 AchE、ChAT 活性的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(3): 30-32.
- [12] Kevin Y Z, Fu Q, Xie H Q, *et al.* Quality assessment of a formulated Chinese herbal decoction, Kaixinsan, by using rapid resolution liquid chromatography coupled with mass spectrometry: A chemical evaluation of different historical formulae [J]. *J Separ Sci*, 2010, 33(23/24): 3666-3674.
- [13] 任思宇, 王真真, 陈乃宏. 人参皂苷抗抑郁作用研究进展 [J]. 药学报, 2019, 54(12): 2204-2208.
- [14] 章主恒, 王 静, 付 宇, 等. 中药远志抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(12): 1797-1801.
- [15] Md J, Md E H, Joonsoo K, *et al.* Active ginseng components in cognitive impairment: Therapeutic potential and prospects for delivery and clinical study [J]. *Oncotarget*, 2018, doi: 10.18632/oncotarget.26035.
- [16] 李明玉, 徐煜彬, 徐志立, 等. 茯苓改善学习记忆及镇静催眠作用研究 [J]. 辽宁中医药大学, 2014, 16(5): 25-26.
- [17] Liu C F, Yang W Z, Liu K D, *et al.* Characterization of chemical constituents and *in vivo* metabolites of Kai-Xin-San prescription by HPLC/DAD/ESI-MS [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2012(21): 569-576.
- [18] 汪进良. 开心散抗抑郁的物质基础和作用机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2005.
- [19] Fan N, Luo Y, Ou Y, *et al.* Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients [J]. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2017, 32(4): 1-6.
- [20] 梁 岚. 20 种中草药及开心散对 PC12 细胞和 SH-SY5Y 细胞的保护作用 [D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- [21] 李福东, 王艳华, 张 超, 等. 开心散含药脑脊液对无血清培养 PC12 细胞的促生长作用 [J]. 中医药学报, 2012, 40(6): 12-14.
- [22] 曹 程, 肖钧元, 刘梦秋, 等. 中药复方开心散调控神经营养因子抗抑郁物质基础与作用机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(6): 847-854.
- [23] 温智林, 王真真, 贺文彬, 等. 开心散含药血清对皮质酮所致 CTX TNA2 细胞损伤的保护作用 [J]. 神经药理学报, 2014, 4(6): 1-5.
- [24] 苏光悦. 小柴胡汤抗抑郁作用及其调节脑内神经递质、神经营养因子和雌雄激素的相关机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2014.
- [25] 党海霞. 穿梭计算机分析系统的建立和开心散改善抑郁症认知功能障碍研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- [26] 陈小四. 开心散常用药对干预应激抑郁大鼠行为及 NE、5-HT 的对比研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2013.
- [27] 刘明月. 基于信号转导通路研究开心散及其主要成分 3,6'-二芥子酰基蔗糖促神经保护和抗抑郁的作用机制 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2012.
- [28] 刘 明, 闫娟娟, 周小江, 等. 开心散对慢性应激抑郁模型大鼠学习记忆的影响 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(16): 2439-2443.
- [29] 刘婉婉, 许 璐, 董宪喆, 等. 开心散类方对慢性应激大鼠行为学及中枢单胺类神经递质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2180-2185.
- [30] Dang H X, Sun L H, Liu X M, *et al.* Preventive action of Kai Xin San aqueous extract on depressive-like symptoms and cognition deficit induced by chronic mild stress [J]. *Soc Exper Biol Med*, 2009, 234(7): 785-793.
- [31] Zhou X J, Liu M, Yan J J, *et al.* Antidepressant-like effect of the extracted of Kai Xin San, a traditional Chinese herbal prescription, is explained by modulation of the central monoaminergic neurotransmitter system in mouse [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, doi: 10.1016/j.jep.2011.11.027.
- [32] Zhu K Y, Miao Q Q, Ip S P, *et al.* A Standardized Chinese herbal decoction, Kai-Xin-San, restores decreased levels of neurotransmitters and neurotrophic factors in the brain of chronic stress-induced depressive rats [J]. *Evid-Based Compl Alter Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/149256.
- [33] Dong X Z, Li Z L, Zheng X L, *et al.* A representative prescription for emotional disease, Ding-Zhi-Xiao-Wan restores 5-HT system deficit through interfering the synthesis and transshipment in chronic mild stress-induced depressive rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, doi: 10.1016/j.jep.2013.10.018.
- [34] Yan L, Hu Q H, Mark M S H, *et al.* A Chinese herbal

- decoction, reformulated from Kai-Xin-San, relieves the depression-like symptoms in stressed rats and induces neurogenesis in cultured neurons [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 300014.
- [35] 段袖珠, 段金庵, 朱悦, 等. 开心散配伍比例对慢性压力应激抑郁小鼠皮层和海马神经营养因子系统调控的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(2): 142-147.
- [36] Zhu K Y, Xu S L, Choi R C, *et al.* Kaixin Powder, a Chinese herbal decoction containing *Ginseng Radix* et *Rhizome*, *Polygalae Radix*, *Acori Tatarinowii Rhizome*, and *Poria*, stimulates the expression and secretion of neurotrophic factors in cultured astrocytes [J]. *Evid-Based Compl Alter Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/731385.
- [37] Zhu Y, Duan X Z, Cheng X X, *et al.* Kai-Xin-San, a standardized traditional Chinese medicine formula, up-regulates the expressions of synaptic proteins on hippocampus of chronic mild stress induced depressive rats and primary cultured rat hippocampal neuron [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 423-432.
- [38] 汪婷婷. 开心散代表性成分激活 CREB-BDNF 信号转导通路的药物-网路靶标研究 [D]. 北京: 解放军医学院, 2014.
- [39] 张天艺. 开心散对抑郁症合并心肌缺血模型大鼠的保护作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [40] Dong X Z, Wang D X, Lu Y P, *et al.* Antidepressant effects of Kai-Xin-San in fluoxetine-resistant depression rats [J]. *Brazilian J Med Biol Res*, 2017, 50(10): 1-8.
- [41] 张锦, 王登, 周珺, 等. 开心散、当归芍药散和圣约翰草对高脂加慢性应激大鼠行为学的影响及调节机制 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4230-4235.
- [42] 包祖晓, 赵国平, 孙伟. 开心散对抑郁症患者血浆褪黑素的影响 [J]. 中医学报, 2011, 39(3): 52-53.
- [43] Huang Y L, Liang X B, Qian L Q, *et al.* Effects of Kaixin Powder on melatonin receptor expression and ¹²⁵I-Mel binding affinity in a rat of depression [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(7): 507-515.
- [44] 蔡川, 钱国强, 赵国平, 等. 开心散对大鼠抑郁症模型内源性褪黑素生物合成的调控研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11): 1638-1641.
- [45] 柴纪严, 单德红, 王德山. 定志小丸对抑郁模型大鼠海马神经干细胞 Nestin 表达的影响 [J]. 辽宁中医学院, 2005, 12(4): 29-30.
- [46] 刘屏, 汪进良, 王燕, 等. 开心散类方配伍及抗抑郁作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(5): 279-281.
- [47] 周小江. 基于 RNAi 沉默 BDNF 基因研究抑郁症及开心散的作用机制 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2012.
- [48] 汪进良, 刘屏, 王东晓, 等. 开心散对慢性应激大鼠行为及海马 p-CREB 表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(15): 1555-1559.
- [49] 余冰颖. 开心散治疗 CMS 易于模型大鼠的作用机制及活性成分 Tenuifoliside A 基于 ERK 和 PI3K 通路介导的神经保护作用机制研究 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2010.
- [50] 包祖晓, 赵国平, 孙伟. 开心散治疗轻、中度抑郁症临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 28(5): 987-988.
- [51] 王石, 董宪喆, 谭潇, 等. 开心散对单胺氧化酶活性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(10): 1898-1901.
- [52] Gao H L, Zhang A H, Yu J B, *et al.* High-throughput lipidomics characterize key lipid molecules as potential therapeutic targets of Kaixinsan protects against Alzheimer's disease in APP/PS1 transgenic mice [J]. 2018, 1092: 286-295.
- [53] 王丽娜. 开心散对 A β ₂₅₋₃₅ 诱导 SK-N-SH 细胞损伤的保护作用及机制的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2003.
- [54] 温薇, 张超, 刘明, 等. 开心散含药血清对 A β 诱发的 PC12 细胞损伤的改善作用 [J]. 中医药信息, 2012, 29(4): 80-81.
- [55] Zhu Y. Kaixin Powder, a traditional Chinese medicine formula, induces neuronal differentiation of cultured PC12 Cells: Modulating neurotransmitter regulation enzymes and potentiating NGF inducing neurite outgrowth [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 272-282.
- [56] 唐黎. 开心散的醇提工艺及对神经细胞作用的初步研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [57] 钱云飞, 姚文兵, 王华, 等. 开心散抑制过氧化氢诱导的 PC12 细胞凋亡的机制 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(5): 379-384.
- [58] 张景泉. 开心散含药血清对 A β 诱导神经细胞损伤的作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [59] 李牧函, 张静, 赵润清, 等. 6 首开心散类方对阿尔兹海默病模型小鼠的药理作用及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1269-1274.
- [60] 周高超, 王华, 王祎丹, 等. 开心散对 D-半乳糖致衰老小鼠非酶糖基化和自由基的抑制作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6): 1400-1401.
- [61] 许飞. 开心散对 AD 大鼠海马神经元调亡相关蛋白及 P38MAPK 影响的实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [62] Lu C, Shi Z, Sun X P, *et al.* Kai Xin San aqueous extract improves A β ₁₋₄₀ induced cognitive deficits on adaptive behavior learning by enhancing memory-related molecules expression in the hippocampus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 10(2): 1-33.
- [63] Wang N, Jia Y M, Zhang B, *et al.* Neuroprotective

- mechanism of Kai Xin San: Upregulation of hippocampal insulin-degrading enzyme protein expression and acceleration of amyloid-beta degradation [J]. *Neural Regen Res*, 2017, doi: 10.4103/1673-5374.205107.
- [64] Zhu Y, Shi Y W, Cao C, *et al.* Jia-Wei-Kai-Xin-San, an herbal medicine formula, ameliorates cognitive deficits via modulating metabolism of β -amyloid protein and neurotrophic factors in hippocampus of $A\beta_{1-42}$ induced cognitive deficit mice [J]. *Front Pharmacol*, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00258.
- [65] 卞慧敏, 黄玉芳, 郭海英. 开心散对东莨菪碱模型大鼠脑内单胺类神经递质和胆碱酯酶活性的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2000, 16(1): 5-7
- [66] 许玉珉. 开心散对东莨菪碱致认知障碍模型小鼠学习记忆的影响及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [67] 黄玉芳, 卞慧敏, 刘涛, 等. 开心散对记忆障碍小鼠脑组织一氧化氮、胆碱酯酶含量的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2001, 24(4): 40-41.
- [68] 卞慧敏, 黄玉芳, 郭海英, 等. 开心散对四种动物模型记忆功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 1999, 5(5): 51-53.
- [69] 尚伟芬, 刘江云, 齐云, 等. 开心散有效部位对小鼠学习记忆功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2003, 9(2): 24-27.
- [70] Xu Y M, Wang X C, Xu T T, *et al.* Kai Xin San ameliorates scopolamine-induced cognitive dysfunction [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(5): 794-804.
- [71] 李牧函. 6 首开心散类方对阿尔茨海默症的药理作用及机制初探 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [72] 师冉, 季旭明, 董丽雪, 等. 开心散对快速老化痴呆小鼠 SAMP8 炎症因子及 β -APP 影响随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2013, 27(7): 101-104.
- [73] 黄玉芳, 卞慧敏, 郭海英, 等. 开心散对老年大鼠记忆力和单胺类神经递质的影响 [J]. *中华老年医学杂志*, 1998, 17(3): 154-157.
- [74] 初航, 卢盛文, 孔玲, 等. 基于中医方证代谢组学的开心散干预老年痴呆症大鼠的效应物质动态分析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18(10): 1653-1669.
- [75] 高冰冰, 徐淑萍, 刘新民, 等. 开心散与去茯苓开心散改善拟 AD 动物学习记忆作用比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(7): 57-62.
- [76] 戚仁斌. 中药 Q0409 防治学习记忆障碍的作用及机制研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2010.
- [77] 黄树明, 任丽民, 李健英, 等. 开心散改善 $A\beta_{1-42}$ 所致在体小鼠海马 LTP 抑制的实验研究 [J]. *中医药信息*, 2013, 30(6): 61-63.
- [78] 钟华. 开心散对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 Alzheimer 病大鼠模型的作用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2002.
- [79] 李志强, 赵国平. 开心散对血管性痴呆大鼠行为学和 AChE mRNA 表达的影响 [J]. *中成药*, 2009, 31(8): 1180-1186.
- [80] 刘彦廷, 蔡忠明, 陈应柱. 开心散治疗血管性痴呆疗效观察及对血清 Livin 的影响 [J]. *山西中医*, 2015, 31(8): 14-16.
- [81] 李思迪, 金剑, 张恒, 等. 开心散对局灶性脑缺血模型大鼠认知和步行功能障碍的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 26(3): 425-426.
- [82] 买文丽, 王琼, 孙丽华, 等. 开心散对睡眠剥夺小鼠学习记忆的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(10): 2331-2333.
- [83] 马静遥. 开心散改善拟航天环境下大鼠认知障碍的作用机理研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2014.
- [84] 黄玉芳, 卞慧敏, 龚婕宁, 等. 开心散对 4 种动物模型 SOD、MDA 含量的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 1999, 15(3): 151-154.
- [85] 刘学伟, 刘爽, 黄树明. 抗老年性痴呆复方开心散有效提取物血清药物化学研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(6): 179-183.
- [86] Hu Y, Liu M, Liu P, *et al.* Effect of kai xin san on learning and memory in a rat model of paradoxical sleep deprivation [J]. *J Med Food*, 2013, 16(4): 280-287.
- [87] 郭超峰, 银胜高, 夏猛, 等. 合欢花总黄酮对抑郁模型大鼠学习记忆能力及血浆单胺类神经递质的影响 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2013, 15(6): 1318-1322.
- [88] Xu H R, Wang Z R, Zhu L, *et al.* Targeted neurotransmitters profiling identifies metabolic signatures in rat brain by LC-MS/MS: Application in insomnia, depression and Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 1-14.
- [89] 张庆柱, 张永祥. 神经药理 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [90] 刘江云. 中药经方开心散抗老年性痴呆的物质基础研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2004.