

中药抗抑郁作用及其机制研究进展

王春芳^{1,2}, 田文国^{1,2}, 陈金鹏^{2,3,4}, 任涛^{2,3,4}, 盖晓红^{2,3,4}, 刘毅^{2,3,4}, 田成旺^{2,3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院, 天津 300462

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

摘要: 抑郁症是一种精神障碍性疾病, 严重影响患者身心健康。目前抑郁症的临床治疗多以化学药物配合心理咨询为主。抑郁症发病持续周期较长, 常用的化学药虽然可以发挥良好的短期疗效, 但长期服用会呈现出不同程度的不良反应及耐药性。而中医药在治疗抑郁症等精神类疾病方面历史悠久、经验丰富, 其用药强调身心合一的整体观, 作用更加持久、缓和、稳定, 更适用于抑郁症的长期药物调节。基于中医药理论结合抑郁症发病机制, 对近 10 年来相关抗抑郁中药的作用及其机制加以梳理概括, 以期临床抑郁症的治疗用药提供参考。

关键词: 抗抑郁; 中药; 中医药理论; 单胺类神经递质; 神经营养因子; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)09-2890-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.09.033

Research progress on antidepressive effect and mechanism of traditional Chinese medicine

WANG Chun-fang^{1,2}, TIAN Wen-guo^{1,2}, CHEN Jin-peng^{2,3,4}, REN Tao^{2,3,4}, GAI Xiao-hong^{2,3,4}, LIU Yi^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300462, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300462, China

Abstract: Depression is a kind of mental disorder, which seriously affects the physical and mental health of patients. At present, the clinical treatment of depression is primarily based on chemical synthesis drugs combined with psychological counseling. The period of depression usually lasts for a long time, and the commonly used antidepressant drugs in clinical practice are chemical synthesis drugs. Although they have good short-term effect, long-term use will show varying degrees of adverse reactions and drug resistance. In contrast traditional Chinese medicine (TCM) has a long history and rich experience in the treatment of mental diseases including depression. It emphasizes the holistic view of body and mind, and has a lasting, moderate and stable effect, which is more suitable for long-term drug treatment of depression. Based on the theory of TCM combined with the pathogenesis of depression, this paper summarizes the role and mechanism of related antidepressant TCM in the past 10 years, in order to provide the reference for the treatment of clinical depression patients.

Key words: anti-depressant; traditional Chinese medicine; theory of traditional Chinese medicine; monoamine neurotransmitter; neurotrophic factors; mechanism of action

抑郁症又称抑郁障碍 (major depressive disorder, MDD), 是一种以个人情绪低下为主的精

神心理学疾病, 临床表现为情绪消沉、沉默寡言、

思维迟缓、睡眠障碍、身体疼痛, 自残、自杀是抑郁症最严重的后果^[1]。在世界范围内, 抑郁症已成为患者负担最严重的疾病之一^[2]。抑郁症的病理机

收稿日期: 2021-11-14

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82003936)

作者简介: 王春芳, 硕士研究生, 研究方向为药物分析与质量标志物。E-mail: wcf02180130@163.com

*通信作者: 田成旺 E-mail: tiancw@tjipr.com

制十分复杂, 尚未阐明。目前研究结果显示, 其发病机制主要与体内单胺类神经递质及其受体、炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA) 轴激素、神经营养因子 (neurotrophic factor, NTF) 的相互促进作用^[3-5]密切相关。与正常人相比, 抑郁症患者体内生理变化主要涉及以下几个方面。(1) 单胺类神经递质^[6]: 主要单胺类神经递质五羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA) 和多巴胺 (dopamine, DA) 等含量减少;(2) 炎症因子: 促炎因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等水平升高和抗炎因子 IL-4、IL-10、IL-13 等水平降低;(3) HPA 轴: HPA 轴功能亢进所致糖皮质激素 (glucocorticoid, GC)、促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic

hormone, ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH)、皮质醇 (hydrocortisone, CORT) 水平升高;(4) NTF: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性营养因子 (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)、转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β) 等含量降低。大量研究表明, 抑郁患者下丘脑单胺类神经递质如 5-HT 及其受体、NA、DA 等含量明显降低, 激活体内应激反应, 氧化应激水平升高, 在应激作用下, 交感神经系统和 HPA 轴功能更加活跃, 进而调控外周炎症反应, 激活的炎症因子又会侵袭中枢神经系统, 导致神经系统功能紊乱, 最终加重抑郁^[7-8]。然而抑郁患者体内相关调控因子的变化远比以上所述因素更加复杂, 这些不同途径的调控作用共同诱导抑郁症的发生, 其主要病理机制简图见图 1。

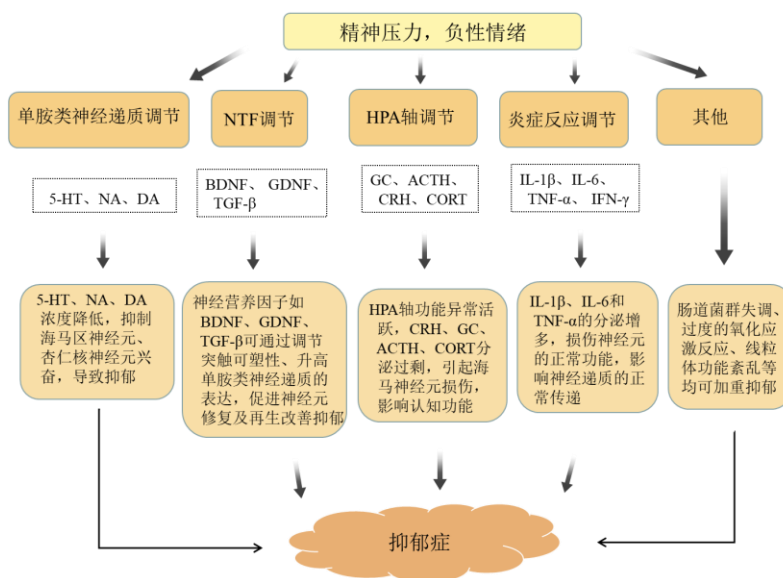


图 1 抑郁症的主要病理机制

Fig. 1 Main pathological mechanism of depression

基于中医基础理论对抑郁症进行辨证分析, 将抑郁症归属于中医的“郁证”“癡证”“脏燥”等范畴。从中医角度来讲, 抑郁症是由于患者长期肝气郁结、脾胃不和、气血瘀滞引起的一组以情志不畅、心情抑郁、心烦郁闷为主要症状的综合征。抑郁症病位主要在肝, 可累及心、脾、肾; 病因为素体本虚、气机不调, 包括气机不畅、气机瘀滞导致肝失疏泻而心烦郁闷; 脾失健运而消化不利, 食欲减退; 心失所养而神情萎靡, 消沉懒言; 脏腑阴阳失调而难以自洽。中医治疗抑郁症是使用具有疏肝理气、

健脾和胃作用的药物进行治疗。中药用药是中医治疗疾病最重要的方式之一。中药在治疗郁证方面应用颇多, 且经多年临床实践证明, 中药的抗抑郁作用毋庸置疑, 无论是单味中药还是中药复方, 亦或是中药提取物都有显著的治疗效果。目前临床抗抑郁化学药普遍存在价格高、易产生耐药性、不良反应严重、停药后易复发等问题。与之相比, 中药中多种化学成分相互协同促进, 可有效避免单一成分药效的副作用。结合抑郁症病理机制及不同中药治疗抑郁症的作用, 可将中药的抗抑郁作用分为以下

5 类, 即对单胺类神经递质及其受体表达的影响、对炎症反应的影响、调节 HPA 轴激素分泌紊乱、对 NTF 的影响^[9]及其他多因素综合作用。本文对近 10 年来相关抗抑郁中药的作用及其机制进行综述, 以期临床抑郁症的治疗用药提供参考。

1 中药通过调节单胺类神经递质及其受体表达发挥抗抑郁作用

单胺类神经递质主要包括 5-HT、NA 和 DA, 在抑郁调控机制中具有十分重要的意义, 研究发现抑郁症发病与大脑中 5-HT 和 NA 在突出间隙的浓度相对或绝对不足而导致整体精神活动和心理功能的全面低下相关^[10]。5-HT 功能低下与抑郁情绪低落、食欲消减、睡眠障碍、反应抑制和行动迟缓有关^[11-12]; NA 在维持大脑兴奋性和记忆觉醒方面起着重要的作用, 抑郁患者下丘脑中 NA 浓度显著降低, 说明抑郁发病与 NA 的减少有关^[13]; 此外脑内 DA 的功能低下在抑郁调控中占据重要地位^[14]。

远志为远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 或卵叶远志 *P. sibirica* L. 的干燥根, 具有安神益智、交通心肾、去痰开窍、消散痈肿的作用, 归心、肾、肺经, 可用于治疗由心肾不交引起的失眠多梦、健忘惊悸、神志恍惚。对于远志抗抑郁的作用机制研究, Bettio 等^[15]在强迫游泳实验和旷场实验前 1 h 给予大鼠 ig 远志醇提取物, 连续给药 14 d 并记录行为学表现, 发现远志醇提取物 30 mg/kg 具有最佳抗抑郁样作用, 结果显示醇提取物可能通过 5-羟色胺 2A 受体 (5-HT_{2A} receptor, 5-HT_{2AR})、NA、DA 系统协同作用改善抑郁症状。远志作为一个安神解郁作用较突出的中药, 在众多治疗抑郁的中药复方中都有所应用, 其作用机制涉及多个途径, 包括调节单胺类神经递质 5-HT、NA、DA 等分泌、NTF 表达、抑制促炎细胞因子过度表达, 调节 HPA 轴激素分泌紊乱^[16]等。

舒肝解郁胶囊^[17]是第 1 个被国家食品药品监督管理局 (State Food and Drug Administration, SFDA) 批准治疗抑郁症的中药新药, 由贯叶金丝桃和刺五加组成, 其中贯叶金丝桃中的金丝桃素是“圣约翰草”的活性成分, 而圣约翰草是世界各国普遍使用的非处方抗抑郁药。傅锦华等^[17]给雄性 SD 大鼠连续 ig 0.5% 的羧甲基纤维素钠悬浮液的疏肝解郁胶囊 150 mg/(kg·d), 连续 21 d, 给药同时每天随机给予大鼠慢性应激刺激。用库伦阵列电化学结合高效液相法测得疏肝解郁胶囊给药组可显著提升抑郁模

型大鼠内侧前额叶皮质 5-HT 和 DA 浓度 ($P < 0.05$)。由此可推断舒肝解郁胶囊抗抑郁作用与调节模型大鼠神经递质系统功能相关。

此外中药甘草^[18-19]、柴胡^[20]、白芍^[21]、大黄^[22]、黄精^[23]、石斛^[24]、桑叶^[25]、石菖蒲^[26]、槟榔^[27]、乳香^[28]、香附^[29-30]、防己^[31]及复方补肾活血饮^[32]、疏肝和胃汤^[33]、柴金解郁片^[34]均可通过调节单胺类神经递质或其受体浓度, 发挥抗抑郁作用, 具体见表 1。

2 中药调节炎症反应发挥抗抑郁作用

抑郁症患者的细胞免疫功能紊乱, 免疫炎症因子分泌异常, 即炎症因子水平升高而抗炎因子水平降低^[35], 如促炎因子 IL 和 TNF 分泌增多, 主要表现为 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的分泌增多, 损伤神经元的正常功能, 影响神经递质的正常传递^[36-37]。中药在治疗抑郁症时可以通过降低炎症因子水平, 升高抗炎因子水平以调节机体免疫, 使其免疫功能逐渐恢复正常。

知母为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎, 具有清热泻火、滋阴润肺的功效, 归肺、胃、肾经, 可用于治疗肺热咳嗽、内热消渴、骨蒸潮热等症。由于知母具有较为柔和的滋阴作用, 因此在治疗抑郁的中药复方中常见知母, 如百合知母汤可用于治疗精神性疾病。在研究其发挥抗抑郁作用时, 龚林等^[38]用低、中、高剂量 (70、140、280 mg/kg) 知母总皂苷对血管性抑郁模型小鼠连续 ig 给药 2 周后发现, 血管性抑郁模型小鼠脑内含量较高的促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平均显著降低 ($P < 0.01$), 提示在以炎症反应为主的血管性抑郁症中, 知母总皂苷可能通过降低炎症因子水平而发挥其抗抑郁作用。

舒肝颗粒源于经典名方“逍遥散”, 由柴胡、香附、当归、白芍、白术、薄荷、栀子、茯苓、牡丹皮、甘草 10 味药组成, 具有疏肝散郁、理气调经的功效, 可用于心烦意乱、胸腹胀闷、两肋疼痛、头痛目眩、口苦咽干以及肝郁气滞所致病症; 现代临床应用于抑郁症、焦虑症、更年期综合征等属肝郁气滞症者, 具有通过疏肝解郁改善心理症状和躯体症状的双重功效^[39]。刘晓溪等^[40]在研究舒肝颗粒治疗脑梗死后抑郁症 (post-stroke depression, PSD) 的疗效及对 BDNF 和炎症因子水平的影响中, 以口服常规化学药氢溴酸西酞普兰 (20 mg/d) 作为对照组, 研究组则在此治疗基础上加用舒肝颗粒, 3 g/次, 2 次/d, 温水冲服, 连续服用 8 周。结果显示, 相较于对照组, 加

表 1 抗抑郁中药及复方调节单胺类神经递质及其受体表达作用

Table 1 Effect of antidepressant traditional Chinese medicine and compounds on regulating expression of monoamine neurotransmitter and its receptor

中药/ 复方	功效	有效成分/复方组成	作用机制	文献
甘草	补脾益气、清热解毒、去痰止咳、缓急止痛、调和诸药	甘草总黄酮、甘草苷	增强脑内 5-HT 能神经系统功能	18-19
柴胡	清热、疏肝解郁、升举阳气	柴胡皂苷	提高 5-HT 水平, 抗炎, 下调 HPA 轴应激功能	20
白芍	养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳	白芍提取物	抑制异常升高的 5-HT _{3R} 离子通道电流	21
大黄	泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄	大黄素甲醚	提高 5-HT、DA、NA 水平	22
桑叶	疏散风热、清肺润燥、清肝明目	桑叶总黄酮	增强 5-HT 能神经系统功能	25
石菖蒲	开窍豁痰、醒神益智、化湿开胃	石菖蒲水提物	增强 5-HT 能神经系统功能	26
槟榔	杀虫消积、行气利水、截疟	酚类成分	降低单胺氧化酶含量, 提高单胺类递质水平	27
乳香	活血定痛、消肿生肌	乳香精油	提高 5-HT 水平	28
香附	理气、疏肝解郁、调经止痛	香附醇提物	提高 5-HT、DA 水平	29-30
防己	祛风止痛、利水消肿	粉防己碱	提高 5-HT、NA 水平, 提高 BDNF 表达	31
补肾活血饮	补肾益精、活血通经	山茶萜、石菖蒲、制何首乌、肉苁蓉、当归、丹参、蜈蚣	提高 5-HT、NA 水平, 促进神经肽 Y 释放	32
疏肝和胃汤	疏肝和胃、调和阴阳、通畅气机	柴胡、枳壳、白芍、甘草、半夏、秫米	提高 5-HT、NA 水平	33
柴金解郁片	奏疏肝理气、活血解郁	柴胡、贯叶金丝桃、姜黄、紫苏、芍药、知母	提高 5-HT、DA、NA 水平	34

服舒肝颗粒可以显著降低炎症因子 IL-6、TNF- α 的水平, 能够更好地改善 PSD 的抑郁程度。

单味中药还有银杏^[41]、益母草^[42]、丹参^[43]、夏枯草^[44]、绒叶仙茅^[45]、鸡血藤^[46]、人参^[47-48]、黄芪^[49]、厚朴^[50]均可通过降低炎症因子水平而发挥作用。中药复方如百合地黄汤^[51]、舒郁颗粒^[52]、消郁安神胶囊^[53]均可通过降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平改善抑郁症状; 交泰丸^[54]降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平的同时可升高抗炎因子 IL-4、IL-10 的表达; 开心散^[55]可通过抑制核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 功能, 降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达而发挥抗抑郁作用, 见表 2。

3 中药通过调节 HPA 轴发挥抗抑郁作用

HPA 轴是神经内分泌系统的重要组成部分, 主要通过影响各级内分泌激素水平来调节体内各种应激活动。抑郁症患者 HPA 轴功能持续性亢进, 导致

GC、ACTH、CRH、CORT 水平升高, 损伤神经细胞功能, 影响体内分泌, 危害机体健康; CORT 水平升高可损伤海马、蓝斑等使抑郁症患者产生认知功能障碍、情绪消沉、失眠等症状^[56]。

钩藤为茜草科植物钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil.、毛钩藤 *U. hirsuta* Havil.、大叶钩藤 *U. macrophylla* Wall.、无柄果钩藤 *U. sessilifrudus* Roxb. 或华钩藤 *U. sinensis* (Oliv.) Havil. 的干燥带钩茎枝, 具有息风定惊、清热平肝的作用; 归肝、心包经, 长于清心包之火、泄肝经之热; 为肝风内动、惊痫抽搐之常用药。刘松林等^[57]在研究钩藤总生物碱 (total alkaloids from *Uncaria*, TAU) 对慢性束缚应激 (chronic restraint stress, CRS) 抑郁模型小鼠的抗抑郁作用中, 给 CRS 抑郁模型小鼠 ig 不同剂量 (80、40、20 mg/kg) 的钩藤总生物碱, 每天束缚前 1 h 给药, 连续 10 d。对模型小鼠行为学观察发现, 给药后缩短了抑郁模型小鼠强迫

表2 抗抑郁中药及复方调节炎症反应作用

中药/复方	功效	有效成分/复方组成	作用机制	文献
人参	大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智	人参皂苷 Rb ₁	降低 TNF- α 、IL-1 β 水平, 提高 BDNF 含量	47-48
黄芪	补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血	黄芪多糖	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 抑制 NF- κ B 信号通路活性	49
厚朴	燥湿消痰、下气除满	和厚朴酚	降低 IL-1 β 水平	50
银杏	活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊调脂	银杏酯酮	抑制炎症因子及其受体表达	41
益母草	活血调经、利尿消肿、清热解毒	益母草碱	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 提高 BDNF、GDNF 含量, 提高 5-HT、DA、NA 水平	42
丹参	活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈	丹参酚酸 B	降低 TNF- α 、IL-1 β 、NO 水平	43
夏枯草	清肝泻火、明目、消肿散结	夏枯草水提物	提高 5-HT、DA、NA 水平, 降低 IL-1 β 、IL-6 水平	44
鸡血藤	活血止血、调经止痛、舒筋活络	鸡血藤水提物	降低 TNF- α 、IL-1 β 水平	46
交泰丸	交通心肾、安神定志	黄连、肉桂	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 提高 IL-4、IL-10 水平	54
开心散	养心安神、开心益智	人参、远志、石菖蒲、茯苓	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平	55
百合地黄汤	安神、养阴清肺、营心凉血	百合、生地黄	降低 IL-1 β 水平, 提高 5-HT 水平	51
舒郁颗粒	疏肝解郁、活血通络	香附、郁金、当归、黄芪、茯苓、远志、丹皮、生地、地骨皮	降低 TNF- α 、IL-1 β 水平, 提高 5-HT、DA、NA 水平	52

游泳不动时间 ($P < 0.01$), 提高了小鼠糖水偏好值 ($P < 0.01$), 可显著改善小鼠抑郁行为。ELISA 测定结果显示, 低、中、高剂量组小鼠血清中 CORT、TNF- α 和 NO 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 提示钩藤总生物碱具有明显的抗抑郁作用, 其作用机制可能是调节 HPA 轴功能, 减少血清中 TNF- α 和 NO 含量。

百合疏肝汤由百合花、柴胡、贯叶连翘、姜黄、酸枣仁、人参、紫苏 7 味药组成, 是百合知母汤合柴胡疏肝散的加减优化方, 具有疏肝解郁、宁心安神、理气活血的作用, 主治肝郁气滞、劳心伤脾所致抑郁类疾病^[58]。杜青等^[59]给焦虑性抑郁症模型大鼠每天应激造模前 0.5 h ig 百合疏肝安神汤 (6.12、12.24、24.48 g/kg), 连续 21 d。ELISA 检测结果显示, 给药后可以明显逆转焦虑性抑郁模型大鼠血浆中 CORT、ACTH、CRH 水平的升高, 提示百合疏肝安神汤可缓解抑郁行为, 其作用机制可能与调节 HPA 轴功能紊乱有关。

此外单味中药川芎^[60]、丹参^[61]、栀子^[62]、薄荷^[63]、甘草^[18-19]、积雪草^[64]及中药复方补肾疏肝方^[65]也可改善 HPA 轴功能, 见表 3。

4 中药通过调节 NTF 发挥抗抑郁作用

NTF 对外周和中枢神经系统的功能维持起着非常重要的作用, 为神经系统中情绪行为调节提供相关营养支持^[9]。作为最常见的一种神经营养因子, BDNF 可改变突触可塑性, 增加突触间联系, 而抑郁患者海马及前额皮质中的 BDNF 含量显著降低^[66]。此外血清中 GDNF 及 TGF- β 含量升高也可改善抑郁行为^[67]。

天麻为兰科植物天麻 *Gastrodia elata* Bl. 的干燥块茎, 具有息风止痉、平抑肝阳、祛风通络的功效, 归肝经。天麻善息风止痉, 可治疗肝风内动经病抽搐, 肝郁气滞; 又能平抑肝阳, 可用于治疗肝阳上亢之头痛目眩, 郁症之头痛胸闷。Zhang 等^[68]在慢性不可预见性应激诱导 SD 抑郁模型大鼠研究中, 空腹注射天麻素 100、200 mg/kg 给抑郁模型大鼠, 连续 2 周后发现天麻素可以改善大鼠抑郁样行为, 增加海马 BDNF 和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达, 且对无血清引起的离体海马区受损的星形胶质细胞具有保护作用, 其机制可能与上调 BDNF 表达, 激活星形胶质

表 3 抗抑郁中药及复方调节 HPA 轴作用

Table 3 Effect of antidepressant traditional Chinese medicine and compounds on regulating HPA axis

中药/ 复方	功效	有效成分/ 复方组成	作用机制	文献
川芎	活血行血、祛风止痛	川芎嗪	抑制血清 CRH、ACTH 及 CORT 含量升高	60
丹参	活血祛瘀、清心除烦、凉血消痈	丹参素钠	降低 ACTH 和 CORT 含量, 提高 5-HT、DA、NA、BDNF 水平	61
栀子	泻火除烦、清热利湿、凉血解毒	五乙酰栀子苷	降低 CORT 含量, 抑制下丘脑 CRH mRNA 表达	62
薄荷	疏风散热、清利头目、利咽透疹、疏肝行气	左旋薄荷酮	降低血清 CORT 含量, 促进皮质 BDNF 表达	63
积雪草	清热利湿、解毒消肿	积雪草皂苷	提高 5-HT、NA 水平, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 提高 BDNF 含量	64
补肾疏肝方	补肾疏肝	左归丸联合柴胡舒肝散	降低 HPA 轴功能亢进, 改善下丘脑、垂体及肾上腺皮质等组织病理形态变化	65

细胞有关。

开心散由人参、茯苓、远志、石菖蒲组成, 具有安神、补气、清利湿浊的功效, 主治健忘, 可用于抑郁症患者心烦意乱、劳思健忘之症。方中人参补气, 茯苓宁心安神、益脾和胃、利水渗湿, 远志解郁安神, 石菖蒲醒神益智。曹程等^[69]在研究中药复方开心散治疗抑郁症的作用机制中, 以人参、远志、石菖蒲、茯苓的比例为 3:2:2:3 取 100 g, 按特定工艺提取后将提取物用不同浓度 (10%、30%、50%、70%、90%) 乙醇进行梯度洗脱。用不同洗脱部位按低、高剂量 (3、10 g/kg, 以生药量计) 给小鼠连续 ig 7 d。结果显示, 开心散 70%乙醇洗脱部位可使小鼠大脑前额皮质与海马区 BDNF 的表达增加, 发挥其最强的抗抑郁效果。经成分鉴定, 70%乙醇洗脱部位中的主要成分为人参皂苷, 由此可推断人参皂苷为方中主要作用成分, 可能通过促进 NTF 表达发挥作用。Zhu 等^[70]也提出开心散的作用机制与刺激神经营养因子的分泌有关。Qu 等^[71]研究表明开心散还可通过抑制神经元炎症发挥抗抑郁作用。

上述中药远志^[72]、柴胡、丹参、薄荷、人参也都可以通过上调 BDNF 含量发挥抗抑郁作用; 石菖蒲^[73]、茯苓^[74]、附子^[75]、刺五加^[76]、葛根^[77]及中药复方柴郁地仙方^[78]、百合知母汤^[79]也可以通过调节神经营养因子改善抑郁症状, 见表 4。

5 其他多因素综合抗抑郁作用

5.1 中药通过其他作用途径改善抑郁

5.1.1 调节肠道菌群微环境 已有研究表明抑郁病

理机制与肠道菌群的变化有关, 肠道菌群功能紊乱可以影响 HPA 轴功能以及炎症因子水平, 进而导致抑郁症的发生^[80-81]。中药复方栀子鼓汤可通过改善抑郁大鼠肠道菌群结构发挥其抗抑郁作用^[82]; 醒脾解郁方可增加肠道菌群丰度, 将肝郁脾虚型抑郁大鼠肠道菌群结构调整至接近正常水平^[83]; 管花肉苁蓉提取物也可通过重塑肠道菌群结构改善脑内单胺类神经递质、NTF、结肠 5-HT 表达进而影响“肠-脑”轴发挥其抗抑郁作用^[84]。

5.1.2 抗氧化应激损伤 在氧化应激损伤所致抑郁症发病过程中, 中枢系统相关脑区氧化应激损伤会有一定程度加重。宿滋^[85]发现中药苏木中的苏木素可通过抗氧化应激损伤改善动物的抑郁行为。蔡萧君等^[86]发现中药复方宁神灵颗粒能够改善抑郁模型大鼠的抑郁行为, 其机制可能与抑制海马中凋亡、自噬及氧化应激有关。张胜等^[87]发现山柰酚可通过抑制自噬及氧化应激反应, 减轻抑郁模型大鼠脑内海马神经元的损伤。

5.1.3 调节“线粒体”功能 有研究发现抑郁症患者体内线粒体的结构、功能出现异常状态, 提出了线粒体能量代谢障碍可能是抑郁调控机制之一^[88]。胡齐等^[89]研究发现补益方四君子汤可减轻抑郁模型大鼠线粒体氧化损伤, 调节机体能量代谢, 进而改善抑郁行为。黄芪配伍三七可显著改善抑郁, 其作用机制可能为加快线粒体 ATP 的合成, 有效抑制细胞凋亡, 维持细胞正常生理功能^[90]。

5.2 中药通过多途径综合作用改善抑郁

中药抗抑郁多以多种途径综合作用, 上述

表 4 抗抑郁中药及复方调节神经营养因子作用

Table 4 Effect of antidepressant traditional Chinese medicine and compounds on regulating neurotrophic factor

中药/复方	功效	有效成分/复方组成	作用机制	文献
石菖蒲 开胃	开窍豁痰、醒神益智、化湿 开胃	β -细辛醚	促进海马区反应元件结合蛋白(cAMP response-element binding protein, CREB)蛋白及 mRNA 表达, 减少神经细胞凋亡	73
茯苓	利水渗湿、健脾宁心	茯苓多糖	提高 5-HT、DA、NA、BDNF 水平, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 水平	74
附子	回阳救逆、补火助阳、散寒止痛	附子总生物碱	提高 BDNF 水平	75
刺五加	益气健脾、补肾安神	刺五加提取物	提高 5-HT、DA、NA 水平, 上调 CREB 蛋白表达	76
葛根	解饥退热、生津止渴、升阳止 泻、通经活络、解酒毒、透疹	葛根素	激活 CREB 和 BDNF 表达	77
柴郁地 仙方	补肾疏肝解郁	熟地黄、仙灵脾、柴胡、郁金、 清半夏、人参、茯苓、炙甘草	提升海马区 BDNF、酪氨酸激酶 B 受体(tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 蛋白表达	78
百合知 母汤	养心阴、清肺热、润燥火、宁 心安神	百合、知母	抑制 HPA 轴亢进, 促进 BDNF、TrkB mRNA 的 表达	79

只列举了药物所表现出来的主要作用途径, 如远志抗抑郁作用涉及细胞保护、调节内分泌、增加 BDNF 表达, 改善单胺类神经递质分泌及其递质再摄取过程。其他部分中药及中药复方如百合^[91]、石斛^[92-93]、枸杞^[94]、杜仲^[95]、续断^[96]、黄精^[97]、人参^[98-99]、枳壳^[100]、姜黄^[101]、银杏叶^[102]、西红花^[103-104]、巴戟天^[105]、补骨脂^[106]、淫羊藿^[107-108]、肉苁蓉^[109-110]、菟丝子^[111]、合欢花^[112-113]、龙血竭^[114]、酸枣仁^[115-116]、绒叶仙茅^[117]、观众连翘^[118-119]、越鞠丸^[120]、柴归方^[121]、逍遥散^[122-123]、四逆散^[124-125]、酸枣仁汤^[126]、甘麦大枣汤^[127]、天心解郁方^[128]、血府逐瘀汤^[129]、

参胡温胆汤^[130]、补阳还五汤^[131]等抗抑郁作用及其机制如图 2 所示。

6 结语与展望

以往中药治疗抑郁症都是基于中医基础理论的指导, 在辨明疾病与中药之间的关系之后用药, 其悠久的用药历史为当代研究奠定了理论基础, 留下了丰富的经验。近年来, 越来越多的研究者秉持传承中医药文化理念, 应用现代化的医学理论、医学技术、医学仪器, 不断深化研究, 阐释中药用药传统中所蕴含的科学规律, 为中医药的科学发展做出努力。对于中药抗抑郁的作用研究, 许多现代药理

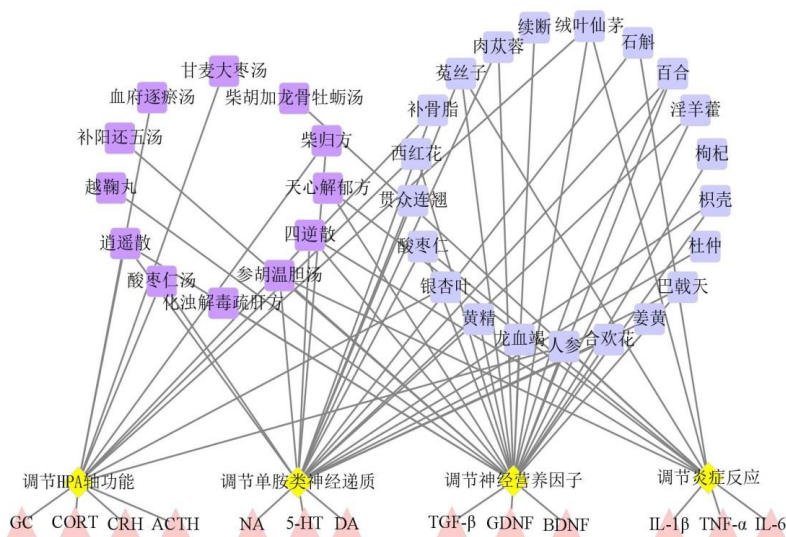


图 2 抗抑郁中药及复方通过多途径综合作用改善抑郁作用

Fig. 2 Improvement of antidepressant traditional Chinese medicine and compounds on depression through multi-way comprehensive action

实验均证实了中药中含有发挥抗抑郁作用的多种有效成分,也阐释了其作用机制。不论是单味药还是中药复方,均具有化学成分多样,药理作用多靶点,且相互关联协同的特点。

然而,中药抗抑郁作用研究中,仍存在许多问题需要继续深入。(1)作用机制研究不够全面:中药抗抑郁作用涉及多条途径,然而目前以针对调节单胺类神经递质发挥抗抑郁作用的研究最为常见,而中药通过其他作用途径改善抑郁的研究较少,还需要进行深入。(2)作用机制阐释不够彻底:中药的抗抑郁机制研究仍缺少深入系统性研究,主要表现在对中药作用机制的探索不够深入透彻,且各作用通路之间的关联性研究较少,对于个体的整体性理论体系仍不够完善,仍需不断探索。(3)病理模型单一:中药抗抑郁作用机制研究大多只针对单一途径进行验证是否有效,其建立的抑郁症模型单一,很难与临床抑郁患者复杂的病症情况一一对应。(4)变量复杂:抑郁症作为一种心理障碍,患者的精神状态及个人情绪会对病情发展产生很大影响,如患者是否在服药期间接受心理咨询或家人朋友的抚慰都会影响患者抑郁程度,而此类非药物因素的影响在研究中很难将其量化排除,在评估药物作用时会有一定干扰,因此在后续研究中还需加以改进完善。

抑郁症发病因素复杂多样,而临床常用的化学药作用途径较单一,且长期服用易产生耐药性,加大剂量后又易产生不良反应。中药作用缓和、稳定,不良反应较少,但是也需要遵循个体化治疗原则,在复方用药时,需要随症加减,优化处方。此外,对于有明显社会因素作用的患者,如人际关系、职场压力等介入发病时,还需配合心理治疗。随着科学研究的深入、治疗方式的完善,相信抑郁症的治疗定会取得突破性的进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yuan Y Y, Min H S, Lapane K L, et al. Depression symptoms and cognitive impairment in older nursing home residents in the USA: A latent class analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2020, 35(7): 769-778.
- [2] Smith K. Mental health: A world of depression [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.
- [3] Kim J W, Szigethy E M, Melhem N M, et al. Inflammatory markers and the pathogenesis of pediatric depression and suicide: A systematic review of the literature [J]. *J Clin*

Psychiatry, 2014, 75(11): 1242-1253.

- [4] 慕磊,孙建绪. 抑郁症发病机制与抗抑郁药物作用靶标 [J]. *国际药学研究杂志*, 2015, 42(4): 463-466.
- [5] Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas K R, et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(6): 692-699.
- [6] Szewczyk B, Albert P R, Rogaeva A, et al. Decreased expression of Freud-1/CC2D1A, a transcriptional repressor of the 5-HT_{1A} receptor, in the prefrontal cortex of subjects with major depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(8): 1089-1101.
- [7] 王珑,王实涛. 抑郁症氧化应激发病机制及针刺治疗研究进展 [J]. *针灸临床杂志*, 2017, 33(11): 76-80.
- [8] 刘至阳,苏文君,严雯婕,等. 抑郁症炎症机制研究进展 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(12): 1513-1516.
- [9] Saltiel P F, Silvershein D I. Major depressive disorder: Mechanism-based prescribing for personalized medicine [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 875-888.
- [10] Zaaijer E R, van Dijk L, de Bruin K, et al. Effect of extended-release naltrexone on striatal dopamine transporter availability, depression and anhedonia in heroin-dependent patients [J]. *Psychopharmacology*, 2015, 232(14): 2597-2607.
- [11] Prabhakar V, Gupta D, Kanade P, et al. Diabetes-associated depression: The serotonergic system as a novel multifunctional target [J]. *Indian J Pharmacol*, 2015, 47(1): 4-10.
- [12] Goda R, Otsuka T, Iwamoto A, et al. Serotonin levels in the dorsal raphe nuclei of both chipmunks and mice are enhanced by long photoperiod, but brain dopamine level response to photoperiod is species-specific [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 593: 95-100.
- [13] Root D H, Hoffman A F, Good C H, et al. Norepinephrine activates dopamine D₄ receptors in the rat lateral habenula [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(8): 3460-3469.
- [14] Rominger A, Cumming P, Brendel M, et al. Altered serotonin and dopamine transporter availabilities in brain of depressed patients upon treatment with escitalopram: A [¹²³I] β-CIT SPECT study [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(6): 873-881.
- [15] Bettio L E B, Machado D G, Cunha M P, et al. Antidepressant-like effect of extract from *Polygala paniculata*: Involvement of the monoaminergic systems [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(12): 1277-1285.
- [16] Zhao X, Cui Y L, Wu P, et al. *Polygalae Radix*: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology, and pharmacokinetics [J]. *Fitoterapia*, 2020, 147: 104759.
- [17] 傅锦华,刘勇. 舒肝解郁胶囊对抑郁模型大鼠脑内 5-HT、DA 及其代谢产物水平的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(6): 47-51.

- [18] 程瑞凤, 景晶, 华冰, 等. 甘草总黄酮提取部位抗小鼠抑郁活性可能与其增强中枢 5-羟色胺能神经功能有关 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4): 484-490.
- [19] 徐凤凤, 徐达, 朱含笑, 等. 甘草苷通过减少杏仁核细胞凋亡改善卒中后抑郁大鼠的抑郁行为 [J]. 国际脑血管病杂志, 2021, 29(4): 277-284.
- [20] 李鹏英, 吴婷婷, 龙飞虎, 等. 小柴胡汤拆方对慢性束缚抑郁模型大鼠脑组织神经递质的影响 [J]. 世界中医药, 2016, 11(8): 1566-1569.
- [21] 马海娟, 李芳, 宋春红, 等. 白芍提取物对大鼠海马原代培养神经元 5-羟色胺 3 受体介导离子通道的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1167-1171.
- [22] 童妍, 金钊, 赵焕琪. 大黄素甲醚对慢性轻度不可预见应激大鼠海马单胺类神经递质的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 54-57.
- [23] 黄世敬, 潘菊华, 王彦云. 黄精在抑郁症中的应用及其抗抑郁机理探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(12): 127-129.
- [24] 姜宁, 范琳犀, 杨玉洁, 等. 金钊石斛提取物对慢性不可预见应激模型小鼠的抗抑郁作用 [J]. 生理学报, 2017, 69(2): 159-166.
- [25] 张森品. 桑叶总黄酮抗疲劳、抗抑郁药理作用及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [26] 李腾飞, 孙秀萍, 高江晖, 等. 石菖蒲水提物对获得性无助模型的抗抑郁作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 132-135.
- [27] 李亚军. 檳榔抗抑郁化学成分的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [28] 张业奇, 邓鲲华, 杨怡, 等. 乳香精油抗抑郁作用的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(1): 31-34.
- [29] 周中流, 刘永辉. 香附提取物的抗抑郁活性及其作用机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 191-193.
- [30] 刘欢, 张孟历, 于猛, 等. 醋制香附挥发油抗抑郁活性及化学成分分析 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 436-442.
- [31] Gao S, Cui Y L, Yu C Q, *et al.* Tetrandrine exerts antidepressant-like effects in animal models: Role of brain-derived neurotrophic factor [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 238: 79-85.
- [32] 王海明, 杨明会, 李绍旦, 等. 补肾活血饮对帕金森病伴发抑郁模型大鼠脑内 SOD、MDA 的影响 [J]. 中医学报, 2017, 32(7): 1219-1222.
- [33] 牟雄军, 明浩, 许乐思, 等. 疏肝和胃汤抗抑郁作用有效物质部位筛选及其对海马内多种神经递质含量影响的研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 526-534.
- [34] 韩远山, 藺晓源, 邵乐, 等. 复方柴金解郁片抗抑郁作用的实验研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(1): 18-21.
- [35] Vollmer L L, Schmeltzer S N, Ahlbrand R, *et al.* A potential role for the acid-sensing T cell death associated gene-8 (TDAG8) receptor in depression-like behavior [J]. *Physiol Behav*, 2015, 150: 78-82.
- [36] 张翕婷, 王怡, 李霖, 等. 炎症因子与其他抑郁相关因素关系的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(21): 2568-2571.
- [37] 徐磊, 张丽萍, 宋瑞雯, 等. 中药抗炎治疗抑郁症研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 141-144.
- [38] 龚林, 邱彦, 刘静, 等. 知母总皂苷对血管性抑郁小鼠抑郁行为和脑组织病理学的影响 [J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(2): 88-92.
- [39] 张德芹, 高学敏, 李文雅. 舒肝颗粒“舒肝散郁, 心身同治”组方理论探析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(21): 3430-3433.
- [40] 刘晓溪, 孙海民, 商萌萌, 等. 舒肝颗粒治疗脑梗死后抑郁症的疗效及对 BDNF 和炎症因子水平的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(13): 1140-1144.
- [41] 刘富群, 高崎, 王丹丹, 等. 银杏酮酯(GBE50)抑制 NLRP3 炎症小体活性改善大鼠抑郁样行为 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 54-58.
- [42] 贾苗苗. 益母草碱对慢性温和应激(CMS)模型小鼠抗抑郁作用及其机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [43] Wang S X, Hu L M, Gao X M, *et al.* Anti-inflammatory activity of salvianolic acid B in microglia contributes to its neuroprotective effect [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(7): 1029-1037.
- [44] 刘亚敏, 栗俞程, 李寒冰, 等. 夏枯草水提物抗抑郁作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(4): 440-444.
- [45] Li H N, Wu K F, Zhang Y, *et al.* Crassifoside H ameliorates depressant behavior in chronic unpredictable mild stress rats by improving HPA axis dysfunction and inhibiting inflammation in hippocampus [J]. *Trop J Pharm Res*, 2020, 19(8): 1693-1699.
- [46] 曹斌, 李冬梅, 韦桂宁, 等. 鸡血藤水提物抗抑郁作用研究 [J]. 中药材, 2017, 40(9): 2172-2176.
- [47] Guo Y, Xie J P, Zhang L C, *et al.* Ginsenoside Rb₁ exerts antidepressant-like effects via suppression inflammation and activation of AKT pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 744: 135561.
- [48] Zhang J H, Yang H Z, Su H, *et al.* Berberine and ginsenoside Rb₁ ameliorate depression-like behavior in diabetic rats [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(5): 1195-1213.
- [49] 王煜, 李承德, 曲敬蓉, 等. 黄芪多糖对抑郁大鼠海马 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 836-840.
- [50] Zhang B, Li Y, Liu M, *et al.* Antidepressant-like mechanism of honokiol in a rodent model of corticosterone-induced depression [J]. *J Integr Neurosci*, 2020, 19(3): 459-467.
- [51] 周湘乐, 肖碧跃, 王海兰, 等. 百合地黄汤对抑郁模型大鼠炎症因子 IL-1 β 及神经递质 5-HT 水平变化的影响 [J]. 中医药导报, 2018, 24(16): 30-33.

- [52] 沈晓明, 韩宁, 马云枝, 等. 舒郁颗粒对卒中后抑郁大鼠模型海马单胺类神经递质及炎症细胞因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 177-180.
- [53] 韦丽佳. 消郁安神胶囊抗抑郁作用的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [54] 梁如, 殷佳, 潘晔, 等. 交泰丸对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠炎性细胞因子的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1100-1105.
- [55] 曲苏晨, 曹程, 戚明珠, 等. 中药复方开心散调控慢性压力应激小鼠海马炎性细胞因子水平抗抑郁作用机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(11): 2302-2309.
- [56] Ancelin M L, Scali J, Norton J, *et al.* Heterogeneity in HPA axis dysregulation and serotonergic vulnerability to depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 77: 90-94.
- [57] 刘松林, 徐玉秀, 黄燕俊, 等. 钩藤总生物碱对慢性束缚应激小鼠的抗抑郁作用 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(1): 72-76.
- [58] 赵洪庆, 黄会珍, 金狮, 等. 百合疏肝安神汤对焦虑性抑郁模型大鼠海马-杏仁核神经营养因子的调控作用 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(18): 2206-2212.
- [59] 杜青, 杨琴, 凌佳, 等. 百合疏肝安神汤对焦虑性抑郁症模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(20): 2400-2406.
- [60] 张莹, 王丽丽, 李慧, 等. 川芎嗪抗抑郁作用研究 [J]. 中药材, 2015, 38(5): 1037-1038.
- [61] 钟淑娟, 郑思超, 丘秀玉, 等. 丹参素钠对慢性不可预知温和应激模型小鼠的抗抑郁作用 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(23): 2819-2824.
- [62] 赵霞, 蔡莉, 李荣, 等. 五乙酰栀子苷对 CUMS 大鼠抑郁行为及其对 HPA 轴的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(8): 1164-1168.
- [63] 薛劲松, 李鸿雁, 傅强, 等. 左旋薄荷酮抗抑郁作用及机制研究 [J]. 药学与临床研究, 2015, 23(3): 238-241.
- [64] Wang L Q, Guo T, Guo Y F, *et al.* Asiaticoside produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice, involving reversion of inflammation and the PKA/pCREB/BDNF signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 2364-2372.
- [65] 杨振博. 补肾疏肝方对老年抑郁症模型大鼠 HPA 轴功能调节作用的研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [66] 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: 33.
- [67] Li J L, He P Y, Zhang J, *et al.* Orcinol glucoside improves the depressive-like behaviors of perimenopausal depression mice through modulating activity of hypothalamic-pituitary-adrenal/ovary axis and activating BDNF-TrkB-CREB signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10): 5795-5807.
- [68] Zhang R G, Peng Z W, Wang H H, *et al.* Gastrodin ameliorates depressive-like behaviors and up-regulates the expression of BDNF in the hippocampus and hippocampal-derived astrocyte of rats [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1): 172-179.
- [69] 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): 847-855.
- [70] Zhu K Y, Xu S L, Choi R C Y, *et al.* Kai-Xin-San, a Chinese herbal decoction containing ginseng *Radix et Rhizoma*, *Polygalae Radix*, *Acori Tatarinowii Rhizoma*, and *Poria*, stimulates the expression and secretion of neurotrophic factors in cultured astrocytes [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 731385.
- [71] Qu S C, Liu M Q, Cao C, *et al.* Chinese medicine formula Kai-Xin-San ameliorates neuronal inflammation of CUMS-induced depression-like mice and reduces the expressions of inflammatory factors via inhibiting TLR4/IKK/NF- κ B pathways on BV₂ cells [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 626949.
- [72] Jiang N, Wang H X, Li C C, *et al.* The antidepressant-like effects of the water extract of *Panax ginseng* and *Polygala tenuifolia* are mediated via the BDNF-TrkB signaling pathway and neurogenesis in the hippocampus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113625.
- [73] 于路航. 石菖蒲对卒中后抑郁大鼠模型血清脑源神经营养因子和血管内皮生长因子的影响 [D]. 保定: 河北大学, 2018.
- [74] 陈可琢, 陈实, 任洁怡, 等. 茯苓酸性多糖抗抑郁作用及其调节神经递质和 NLRP3 通路机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 5088-5095.
- [75] Zhao L H, Sun Z H, Yang L M, *et al.* Neuropharmacological effects of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(4): 531-542.
- [76] Jin L J, Wu F F, Li X Y, *et al.* Anti-depressant effects of aqueous extract from *Acanthopanax senticosus* in mice [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(12): 1829-1833.
- [77] Zhao J, Luo D, Liang Z H, *et al.* Plant natural product puerarin ameliorates depressive behaviors and chronic pain in mice with spared nerve injury (SNI) [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 2801-2812.
- [78] 周静, 霍紫萱, 朱红梅, 等. 柴郁地仙方对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及海马 BDNF、TrkB 蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(11): 1350-1355.
- [79] 胡光华. 百合知母汤临床运用概述 [J]. 光明中医, 2020, 35(10): 1604-1606.
- [80] Montiel-Castro A J, González-Cervantes R M, Bravo-Ruiseco G, *et al.* The microbiota-gut-brain axis: Neurobehavioral correlates, health and sociality [J]. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7: 70.

- [81] Dinan T G, Stilling R M, Stanton C, *et al.* Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 63: 1-9.
- [82] 陈雪枫. 栀子豉汤抗抑郁药效物质的药代动力学研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- [83] 于姚. 基于肠道微生态失衡探讨醒脾解郁方对肝郁脾虚抑郁症的效应机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [84] 李瑒. 基于胃肠道代谢和“肠-脑”轴管花肉苁蓉抗抑郁物质基础及机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [85] 宿滋. 苏木素抗抑郁作用的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [86] 蔡萧君, 胡杨, 陆振华, 等. 宁神灵颗粒对抑郁模型大鼠海马神经元凋亡、自噬及氧化应激损伤的影响 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(23): 1766-1769.
- [87] 张胜, 张尧, 李彪, 等. 山奈酚对 CUMS 抑郁模型大鼠海马神经元过度自噬和氧化应激损伤的保护作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(2): 146-150, 155.
- [88] 刘少博, 令狐婷, 高耀, 等. 线粒体能量代谢障碍在抑郁症发病机制中的关键作用 [J]. 药学学报, 2020, 55(2): 195-200.
- [89] 胡齐, 孙莹, 宋雅芳, 等. 四君子汤对脾虚大鼠线粒体氧化损伤及能量代谢的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8): 1972-1976.
- [90] 黄小平, 刘晓丹, 邓常清. 黄芪和三七主要有效成分配伍对氧化损伤所致的 PC12 细胞凋亡及其活性氧、线粒体膜电位的影响 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10(10): 1127-1134.
- [91] Lim D W, Park J, Han D, *et al.* Anti-inflammatory effects of Asian fawn lily (*Erythronium japonicum*) extract on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3809.
- [92] Yang S, Gong Q H, Wu Q, *et al.* Alkaloids enriched extract from *Dendrobium nobile* Lindl. attenuates tau protein hyperphosphorylation and apoptosis induced by lipopolysaccharide in rat brain [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 712-716.
- [93] Sharma A A, Jen R, Kan B, *et al.* Impaired NLRP3 inflammasome activity during fetal development regulates IL-1 β production in human monocytes [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(1): 238-249.
- [94] Zhao R, Master B Q, Master B M, *et al.* Improving activity of *Lycium barbarum* polysaccharide on depressive mice induced by reserpine [J]. *Iran J Pharm Res*, 2019, 18(3): 1556-1565.
- [95] Zhao L, Zhang Z X, Zhou M M, *et al.* A urinary metabolomics (GC-MS) strategy to evaluate the antidepressant-like effect of chlorogenic acid in adrenocorticotrophic hormone-treated rats [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(17): 9141-9151.
- [96] 洪汝. 续断提取物对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马神经元的影响及其机制探讨 [D]. 延吉: 延边大学, 2018.
- [97] 黄世敬, 潘菊华, 王彦云. 黄精在抑郁症中的应用及其抗抑郁机理探讨 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(12): 127-129.
- [98] Fan C Q, Song Q Q, Wang P, *et al.* Neuroprotective effects of ginsenoside-Rg₁ against depression-like behaviors via suppressing glial activation, synaptic deficits, and neuronal apoptosis in rats [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2889.
- [99] Mou Z, Huang Q, Chu S F, *et al.* Antidepressive effects of ginsenoside Rg₁ via regulation of HPA and HPG axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 962-971.
- [100] Zhang Y J, Huang W, Huang X, *et al.* *Fructus Aurantii* induced antidepressant effect via its monoaminergic mechanism and prokinetic action in rat [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(12): 1101-1107.
- [101] Bhutani M K, Bishnoi M, Kulkarni S K. Anti-depressant like effect of curcumin and its combination with piperine in unpredictable chronic stress-induced behavioral, biochemical and neurochemical changes [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 92(1): 39-43.
- [102] 赵妍, 包怡敏, 夏趁意, 等. 银杏酮酯对抑郁模型大鼠行为学及血清皮质酮的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(9): 70-73.
- [103] Halataei B A, Khosravi M, Arbabian S, *et al.* Saffron (*Crocus sativus*) aqueous extract and its constituent crocin reduces stress-induced anorexia in mice [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(12): 1833-1838.
- [104] Ghasemi T, Abnous K, Vahdati F, *et al.* Antidepressant effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its effect on CREB, BDNF, and VGF transcript and protein levels in rat hippocampus [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2015, 65(7): 337-343.
- [105] 魏京邑, 岳广欣. 巴戟天抗抑郁成分药理机制研究进展 [J]. 中医药通报, 2017, 16(2): 67-69.
- [106] 王宇, 蒋嘉明, 郑丹, 等. 补骨脂抗抑郁有效成分群药效学与毒理学的初步研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(6): 1161-1166.
- [107] 张聪, 卢慧勤, 胡楚璇, 等. 淫羊藿苷对慢性不可预知温和刺激诱导的大鼠抑郁行为和神经递质水平的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(15): 1280-1284.
- [108] Harvey B H, Shahid M. Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as neurobiological targets in anxiety and stress-related disorders: Focus on pharmacology and preclinical translational models [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100(4): 775-800.
- [109] 彭颖, 李瑒, 李晓波. 肉苁蓉的抗抑郁活性及体内代谢 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 1351-1356.
- [110] Wang D F, Wang H Z, Gu L. The antidepressant and cognitive improvement activities of the traditional Chinese herb *Cistanche* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 3925903.

- [111] 刘海云, 宋渺渺, 肖爱娇. 菟丝子提取物对失眠大鼠学习记忆能力及神经递质的影响 [J]. 江西中医药, 2018, 49(9): 60-62.
- [112] 施学丽. 合欢花总黄酮对抑郁模型大鼠海马 CA1 区 BDNF 和 TrkB 表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(1): 1-4.
- [113] 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.
- [114] 冉媛媛. 龙血竭及其提取物的药效作用和机制研究 [D]. 北京: 北京理工大学, 2015.
- [115] 左军, 王海鹏, 柴剑波, 等. 酸枣仁抗抑郁作用现代药理研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7): 179-181.
- [116] Wang Y F, Huang M, Lu X Y, *et al.* Ziziphi Spinosae lily powder suspension in the treatment of depression-like behaviors in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 238.
- [117] Kiasalari Z, Baluchnejadmojarad T, Roghani M. *Hypericum perforatum* hydroalcoholic extract mitigates motor dysfunction and is neuroprotective in intrastriatal 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(4): 521-530.
- [118] 刘宏, 代巧妹, 仲丽丽, 等. 贯叶连翘抗抑郁作用机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(7): 40-44.
- [119] Leuner K, Li W, Amaral M D, *et al.* Hyperforin modulates dendritic spine morphology in hippocampal pyramidal neurons by activating Ca²⁺-permeable TRPC6 channels [J]. *Hippocampus*, 2013, 23(1): 40-52.
- [120] 周童. 越鞠丸改善抑郁伴认知损伤的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [121] 张涛. 柴归方提取物抗抑郁作用机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2018.
- [122] 鲁康. 逍遥散改善抑郁症小鼠海马神经可塑性的作用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [123] Li X J, Ma Q Y, Jiang Y M, *et al.* Xiaoyaosan exerts anxiolytic-like effects by down-regulating the TNF- α /JAK2-STAT3 pathway in the rat hippocampus [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 353.
- [124] 周静洋, 鲁艺, 李海娜, 等. 四逆散对 LPS 诱导抑郁小鼠模型的抗抑郁作用及IDO调节机制 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4431-4433.
- [125] Cao K R, Shen C K, Yuan Y M, *et al.* SiNiSan ameliorates the depression-like behavior of rats that experienced maternal separation through 5-HT_{1A} receptor/CREB/BDNF pathway [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 160.
- [126] 赵文芳. 酸枣仁汤抗抑郁作用的实验研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [127] Huang H L, Lim S L, Lu K H, *et al.* Antidepressant-like effects of Gan-Mai-Dazao-Tang via monoamine regulatory pathways on forced swimming test in rats [J]. *J Tradit Complement Med*, 2017, 8(1): 53-59.
- [128] 李亚慧. 抑郁症的文献研究与天心得郁方的的实验研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [129] 刘英, 徐爱军, 张玉蕊. 血府逐瘀汤对抑郁症大鼠模型的治疗作用及海马 5-羟色胺及 5-羟色胺 1A 受体表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 867-868.
- [130] 王莹. 参胡温胆汤抗抑郁作用及其机制的实验研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [131] 罗琳. 从 MAPK/ERK 信号通路探讨补阳还五汤对卒中后抑郁大鼠海马神经再生的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.

[责任编辑 潘明佳]