

葛根在躯体疾病共病抑郁治疗中的应用及其作用机制研究进展

杨 倩, 付英杰, 任佳丹, 王晨冉, 高丽娜*, 丁 林*

济宁医学院药学院, 山东 日照 276826

摘 要: 抑郁症是慢性躯体疾病最常见的共病之一, 躯体疾病共病抑郁 (physical disease comorbid with depression, PDCD) 对病程和预后有不利影响。葛根 *Puerariae Lobatae Radix* 具有解肌退热、生津止渴、透疹、升阳止泻、通经活络、解酒毒等功效, 在多种 PDCD 中应用广泛。通过查阅近年来国内外以葛根单味药及含葛根的中药复方治疗或干预 PDCD 的研究文献, 对葛根在 PDCD 中的应用及其作用机制进行综述, 解析葛根治疗 PDCD 的应用价值, 并对其干预抑郁症和 PDCD 的作用机制进行对比分析, 为葛根治疗 PDCD 的临床应用提供理论依据。

关键词: 葛根; 躯体疾病; 抑郁; 卒中; 糖尿病; 偏头痛; 共病; 临床应用; 葛根素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)14-4701-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.14.030

Research progress on application and mechanisms of *Puerariae Lobatae Radix* in treatment of physical disease comorbid with depression

YANG Qian, FU Ying-jie, REN Jia-dan, WANG Chen-ran, GAO Li-na, DING Lin

College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China

Abstract: Depression is one of the most common comorbidities of chronic physical diseases. Physical disease comorbid with depression (PDCD) have adverse effects on the course and prognosis of diseases. Gegen (*Puerariae Lobatae Radix*) has the functions of relieving muscle and fever, promoting body fluid and quenching thirst, clearing rash, raising yang and preventing diarrhea, promoting meridians and activating collaterals, and relieving alcohol poisoning. *Puerariae Lobatae Radix* is widely used in various PDCD. The research literature on the application of *Puerariae Lobatae Radix* and *Puerariae Lobatae Radix*-contained traditional Chinese medicine (TCM) formulae in the treatment and/or intervention of PDCD was searched and analyzed in order to review the the application and mechanism of *Puerariae Lobatae Radix* in the treatment of PDCD. We also explored the application value of *Puerariae Lobatae Radix* on PDCD, compared the difference of antidepressant mechanism of *Puerariae Lobatae Radix* on depression and PDCD, so as to provide theoretical basis for the clinical application of *Puerariae Lobatae Radix* in the treatment of PDCD.

Key words: *Puerariae Lobatae Radix*; physical disease; depression; stroke; diabetes; migraine; comorbidity; clinical application; puerarin

抑郁症是一种常见的精神障碍, 给家庭和社会带来沉重的负担^[1]。全球疾病负担报告 2019 指出, 抑郁症的伤残调整损失寿命年 (disability-adjusted life years, DALYs) 在 369 种疾病中排第 13 位, 在 10~24、25~49 岁年龄段分别排第 4、6 位^[2]。我国在所有精神障碍中, 抑郁障碍是 DALYs 的首位因素, 占全部 DALYs 的 29.03%^[3]。临床上, 抑郁

症是癌症、心脑血管、代谢、炎症和神经系统疾病等许多慢性躯体疾病最常见的共病之一。《中国抑郁障碍防治指南》(第 2 版)^[4]指出脑卒中患者患抑郁的发生率为 6%~79%, 40%~50% 帕金森病患者共病抑郁障碍, 20%~30% 的高血压患者可共病抑郁障碍, 20% 的冠心病患者共病抑郁障碍。88.6% 的复发抑郁症患者和 71.1% 的首发抑郁症患者同时患有

收稿日期: 2023-02-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81903824); 济宁医学院高层次科研项目培育计划 (JYGC2021KJ004)

作者简介: 杨 倩, 女, 博士, 副教授, 从事中药药理研究。Tel: 18063310626 E-mail: yangqian629@163.com

*通信作者: 高丽娜, 女, 副教授, 硕士生导师, 从事中药神经精神药理研究。Tel: (0633)2983693 E-mail: linagao228@126.com

丁 林, 男, 副教授, 从事胶体表面化学研究。Tel: (0633)2983687 E-mail: lydinglin@163.com

某些躯体疾病。抑郁与躯体疾病共病是抑郁症患者临床治愈率降低和已获得临床治愈患者中残留症状出现率增高的主要因素^[5]。躯体疾病的症状或治疗可能会干扰抑郁症的治疗，而抑郁症状可能会降低 2 种疾病的治疗依从性。

葛根 *Puerariae Lobatae Radix* 为豆科植物野葛 *Pueraria lobate* (Willd.) Ohwi 的干燥根，味甘、辛，性凉，归脾、胃、肺经，具有解肌退热、生津止渴、透疹、升阳止泻、通经活络、解酒毒之效。临床上，含葛根中药复方常用于多种躯体疾病共病抑郁 (physical disease comorbid with depression, PDCD) 的治疗。本文利用中国知网、PubMed、Web of Science 数据库，以葛根、葛根素和抑郁为主题词进行检索，检索时间截至 2022 年 12 月，筛选应用葛根有效成分、提取物、葛根单味药及含葛根中药复方干预 PDCD 治疗中的相关临床及基础研究，探讨葛根在 PDCD 治疗中的应用价值和前景，为深入探究葛根治疗 PDCD 提供思路。

1 含葛根方药在 PDCD 干预中的应用

对检索文献进行整理，提取方剂处方组成、研究对象、评价指标、方剂功效及葛根在处方中的功效等信息，并利用 Cytoscape 构建疾病-处方-药物网络图。在 PDCD 干预中，葛根常与川芎、柴胡、丹参、白芍、茯苓、甘草、郁金等配伍使用，应用含葛根复方较多的共病有卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD)、糖尿病共病抑郁 (diabetes comorbidity depression, DCD)、冠心病共病抑郁 (coronary heart disease comorbidity depression, CHCD)、偏头痛共病抑郁 (migraine comorbidities depression, MCD)、帕金森病共病抑郁 (Parkinson's disease comorbidities depression, PCD) 等。

1.1 PSD

PSD 是脑卒中最常见、最严重的后遗症之一，其发病人数占卒中患者的 11%~41%^[6]，PSD 患者卒中复发率、病残率和病死率均高于无抑郁患者。PSD 发病机制与下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴失调、炎症、神经递质转移、神经营养及神经可塑性有关。中医中 PSD 属“中风”后“郁证”的范畴，病机以中风为主，也兼有郁证的一般特征。葛根为风药，风善行而数变，风药能走窜经络、上达头面故能疏通脑窍脉络用于中风病治疗。

葛根单味药及其复方治疗 PSD 可显著改善抑

郁症状，降低患者汉密顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评分或抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 评分^[7-22]。如以葛根总黄酮为主要成分的葛酮通络胶囊联合文拉法辛治疗 PSD 可明显改善神经功能症状，患者 HAMD 评分显著低于单用文拉法辛^[9]。葛根用于 PSD 治疗的复方有八味解郁丸、化痰活络饮、解郁安神汤等，方中葛根常与活血通络、化痰中药配伍，如中药复方脑得生丸中，葛根配伍三七、川芎、红花、山楂通经活络、活血化瘀，联合加巴喷丁治疗老年脑梗死后丘脑痛可显著缓解抑郁焦虑不良情绪^[16]，葛根在方中有解痉镇痛、宣痹解肌、生津除烦之功。治疗 PSD 的含葛根中药复方按照主要功效可以分为疏肝、活血、通络、化痰 4 类，葛根在方中主要发挥活血解肌、升阳之功效，多与川芎、柴胡、丹参、茯苓、当归、石菖蒲、白芍、合欢皮、红花、郁金配伍使用；葛根用量最小 10 g，最大 30 g，但一般以 30 g 居多。

1.2 DCD

抑郁症状常与糖尿病并发，糖尿病患者抑郁症发病率是正常人的 2~3 倍，炎症、氧化和亚硝化应激及代谢改变是糖尿病和抑郁症共同的病理机制^[23]。糖尿病中医病名为“消渴”，在消渴病基础上继发抑郁证称之为“消渴郁证”，即为 DCD。葛根因具有生津止渴之功，常用于消渴的治疗，《神农本草经》载“葛根，主治消渴”，《药性赋》载葛根“可升可降，阳中之阴也。其用有四：发伤寒之表邪，止胃虚之消渴”。

DCD 以消渴为本，由脏腑亏虚导致；以郁证为标，由气滞、痰凝、血瘀导致。在 DCD 治疗中葛根与柴胡、郁金、黄连、荷叶、党参、白术、丹参、川芎、山药配伍使用组成具有健脾、化痰、解郁功效的方剂，如滋阴醒神解郁颗粒^[24]、健脾解郁中药煎剂^[25]可显著降低 DCD 患者 HAMD 评分、开郁运脾汤^[26]、降糖解郁合剂^[27]可显著降低 SDS 评分；葛根在上述处方中用量为 15~20 g，发挥生津止渴、升阳之功。

1.3 CHCD

CHCD 是严重威胁人类身心健康的“双心”疾病，二者互为因果，相互影响^[28]，《中国心血管健康与疾病报告 2020》指出中国住院冠心病患者中抑郁共病率为 51%^[29]。冠心病属于中医“胸痹”的范畴，《神农本草经》谓葛根“主诸痹”，而《本草经

考注》云“葛根为破血通经之药，但滋润血中之燥热而通达之”，故葛根能活血通经，又因其能升发脾胃清阳之气为心用而推动血液运行，故能用于冠心病治疗。

在 CHCD 治疗中葛根多与丹参、黄芪、柴胡配伍使用，组方功效以益气、活血、疏肝为主。如疏肝益心汤能降低不稳定型心绞痛合并抑郁症患者的 HAMD 评分^[30]。通痹舒心颗粒可降低急性冠脉综合征（acute coronary syndrome, ACS）合并焦虑抑郁患者 HAMD 评分，改善心率变异性^[31]。逍遥二仙汤则对绝经后 CHCD 患者有较好的疗效^[32]。临床研究证实冠心病患者应用含葛根的常用中成药参龙宁心胶囊^[33]、丹菱片^[34]、心可舒片^[35]、养心氏片^[36]均可显著降低抑郁评分，改善患者的抑郁症状；养心氏片可通过抵抗炎症、增加单胺类神经递质利用改善 CHCD 患者症状^[36]，对慢性心衰、脑梗死后抑郁也有显著疗效；心可舒片可有效改善 CHCD 患者的血脂水平、心功能指数及血清免疫指标^[28]。

1.4 MCD

偏头痛与抑郁症共享多种发病机制，二者共病颇为常见，偏头痛患者患抑郁障碍患病风险是非偏头痛患者的 2~4 倍，抑郁障碍患者的偏头痛患病风险也是正常人的 2~4 倍，二者存在双向相关性^[37]。葛根作为外感风寒头痛的常用药，《本经逢原》言“葛根乃阳明经之专药，治头额痛，眉棱骨痛”。葛根治头痛与解肌、止痛、生津液、舒筋脉功效密切相关，《本草纲目》谓其可“疗伤寒中风头痛，解肌发表出汗”；《名医别录》载葛根“疗伤寒中风头痛，解肌……止痛，胁风痛”。在 MCD 治疗中葛根常配伍柴胡、川芎；葛根用量 15~20 g。治疗 MCD 的含葛根方

剂主要有复方芍甘柔筋汤^[38]、头风解郁汤^[39]、清热头风汤^[40]，葛根在处方中的作用为生津缓筋、外透肌热、内清郁热。

1.5 PCD

抑郁是帕金森病最常见的非运动症状，PCD 的发病率约为 40%。PCD 的机制尚不明确，但大脑结构改变、神经递质传导、炎症和神经营养因子水平、肠道菌群变化均与其有关^[41]。帕金森病属“痉病”范畴，以筋肉拘急挛缩为特征，主要因外感六淫、素体虚弱、瘀血内阻导致津液耗伤，筋脉失于濡养而发。《伤寒论》载“太阳病，恶寒而小便反少，气上冲胸，口噤不得语，欲作刚痉，葛根汤主之”，葛根可通过解肌、生津以濡养筋脉、通经络治疗痉病。

PCD 基本病机为肝肾两虚、风痰瘀阻^[42]。补肾活血疏肝汤是含有葛根的中药复方，其功效为补肾活血、疏肝解郁，可显著降低帕金森病伴抑郁患者的 HAMD 评分，葛根在方中用量 30 g，作用为息风定颤^[43-45]。在 PCD 的治疗中，葛根多与川牛膝、丹参、女贞子、天麻、郁金、川芎、山茱萸配伍使用。

此外，葛根在临床上还用于神经根型颈椎病共病抑郁（nerve-root type cervical spondylosis comorbidities depression, NSCD）^[46]、慢性心衰合并抑郁症^[47]及血管性抑郁^[48]等 PDCD 的治疗，组方含有葛根的方剂用于不同因素诱导的抑郁症动物模型（depression animal model, DAM）^[49-52]及 PSD 动物模型^[53]、高血压共病抑郁（hypertension comorbidities depression, HCD）动物模型^[54-55]的研究也有报道。含有葛根的方剂在临床及动物实验中治疗抑郁共病的应用见表 1 和图 1。

表 1 含葛根方剂干预抑郁症及 PDCD 的研究

Table 1 Studies on treatment of depression and PDCD by prescriptions contained *Puerariae Lobatae Radix*

方剂	葛根在方中的功效	研究对象	评价指标	文献
八味解郁丸	—	PSD 患者	HAMD、NIHSS 评分下降	7
自拟活络解郁汤	—	PSD 患者	HAMD 评分下降	8
葛酮通络胶囊	活血化瘀	PSD 患者	HAMD、NIHSS 评分下降	9
化痰活络饮	活血通络行气	PSD 患者	SDS、HAMD 评分下降	10
活络解郁汤	升阳举气	PSD 患者	HAMD 评分下降	11
活血疏肝方	活血解肌	PSD 患者	HAMD、NIHSS 评分下降	12
活血通络方	活血通络	PSD 患者	SDS、HAMD、NIHSS 评分下降，血清 NE、多巴胺、5-HT、BDNF 表达升高，NSE 下降	13
加味瘀浊清颗粒	—	PSD 患者	HAMD 评分下降	14
解郁安神汤	—	PSD 患者	HAMD 评分下降	15
脑得生丸	解痉镇痛、宣痹解肌、生津除烦	PSD 患者	SDS 评分下降	16

续表 1

方剂	葛根在方中的功效	研究对象	评价指标	文献
脑脉泰胶囊	—	PSD 患者	HAMD、ZUNG 评分下降	17
脑髓康方	柔阳筋	PSD 患者	HAMD 评分下降	18
松岭血脉康胶囊	—	PSD 患者	HAMD 评分下降	19
温通汤	生津解痉、扩血管	PSD 患者	HAMD 评分下降	20
醒脑止痛汤	升阳举气、解肌发表	卒中后丘脑痛伴抑郁患者	SDS 评分下降	21
调神达郁汤	调养心脾	PSD 患者	HAMD 评分下降	22
滋阴醒神解郁颗粒	生津止渴	DCD 患者	HAMD 评分下降	24
健脾解郁中药煎剂	升清生津	DCD 患者	HAMD 评分下降	25
开郁运脾汤	升阳	DCD 患者	SDS 评分下降	26
降糖解郁合剂	辛散发表、缓解外邪郁阻等	DCD 患者	SDS 评分下降	27
疏肝益心汤	—	不稳定型心绞痛并抑郁患者	HAMD 评分下降	30
通痹舒心颗粒	鼓舞脾胃之阳以助心阳	ACS 合并焦虑抑郁患者	HAMD 评分下降	31
逍遥二仙汤	解肌退热、生津止渴	绝经后 CHCD	HAMD 评分下降	32
参龙宁心胶囊	—	心绞痛并抑郁症患者	ZUNG 评分下降	33
丹葵片	—	冠心病支架植入术后抑郁患者	SDS、HAMD 评分下降	34
心可舒片	起阴气、解诸毒	CHCD 患者	HAMD 评分下降	35
养心氏片	清热除烦	CHCD 患者	PHQ-9、GAD-7 评分下降	36
复方芍甘柔筋汤	生津缓筋	紧张性头痛伴轻度抑郁患者	SDS 评分下降, 血清 5-HT 含量升高	38
自拟头风解郁汤	外透肌热、内清郁热	MCD 患者	HAMD 评分下降	39
清热头风汤	外透肌热、内清郁热	MCD 患者	HAMD 评分下降	40
补肾活血疏肝法处方	定颤	肝郁肾虚血瘀型 PCD 患者	HAMD 评分下降	43
补肾活血疏肝汤 (1)	熄风定颤	帕金森病伴睡眠障碍及抑郁患者	HAMD 评分下降	44
补肾活血疏肝汤 (2)	息风定颤	PCD 患者	HAMD 评分下降	45
除痹舒筋汤	解肌除痹、引药上行	神经根型颈椎病伴抑郁、焦虑患者	SDS 评分下降	46
芪萎颗粒	助阳生津	慢心衰合并抑郁患者	HAMD 评分下降	47
舒郁胶囊	活血	血管性抑郁患者	HAMD 评分下降	48
奔豚汤	清热平肝	行为绝望模型小鼠	TST、FST 不动时间下降	49
柴胡安心胶囊	—	利血平抑郁模型	旷场实验运动评分、糖水偏好率升高, 血浆及海马皮质酮下降	50
通督安神方	升阳舒筋	CUMS 大鼠	糖水偏好率、旷场运动总距离升高, 血清 IL-6 下降, 海马 5-HT、BDNF 表达升高	51
解郁化痰丸	升阳解肌除烦	CUMS 大鼠	糖水偏好率升高, 旷场实验中央格停留时间和 FST 不动时间下降, 海马区 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 下降, 活性氧、丙二醛下降	52
畅郁逍遥散	升清阳	PSD 模型小鼠	糖水偏好率升高, TST、FST 不动时间下降, 额叶前皮质、海马 NE、多巴胺、5-HT 含量升高, BDNF、GFAP 蛋白表达升高	53
柔肝滋阴颗粒	滋养肝阴	HCD 模型大鼠	糖水偏好率升高, 旷场实验穿格和直立次数升高, 血清及海马 IL-6、TNF- α 下降	54
复方钩藤降压解郁方	解肌退热、生津止渴	HCD 模型大鼠	糖水偏好率、旷场实验运动升高, 海马 IL-1 β 、IL-6 下降	55

TST-悬尾实验 FST-强迫游泳实验 CUMS-慢性温和不可预知应激 IL-6-白细胞介素-6; 5-HT-5-羟色胺; BDNF-脑源性神经营养因子 TNF- α -肿瘤坏死因子- α SOD-超氧化物歧化酶 GSH-Px-谷胱甘肽过氧化物酶 NHISS-美国国立卫生研究院卒中量表 NE-去甲肾上腺素 GFAP-胶质纤维酸性蛋白 NSE-神经元特异性烯醇化酶 ZUNG-抑郁自评量表 PHQ-9-抑郁症筛查量表 GAD-7-广泛性焦虑障碍量表 TST-tail suspension test FST-forced swimming test CUMS-chronic mild unpredicted stress IL-6-interleukin-6 5-HT-5-hydroxytryptamine BDNF-brain-derived neurotrophic factor TNF- α -tumor necrosis factor- α SOD-superoxide dismutase GSH-Px-glutathione peroxidase NHISS-National Institutes of Health Stroke Scale NE-noradrenaline GFAP-glial fibrillary acidic protein NSE-neuron specific enolase ZUNG-self-rating depression scale PHQ-9-depression screening scale GAD-7-generalized anxiety disorder scale

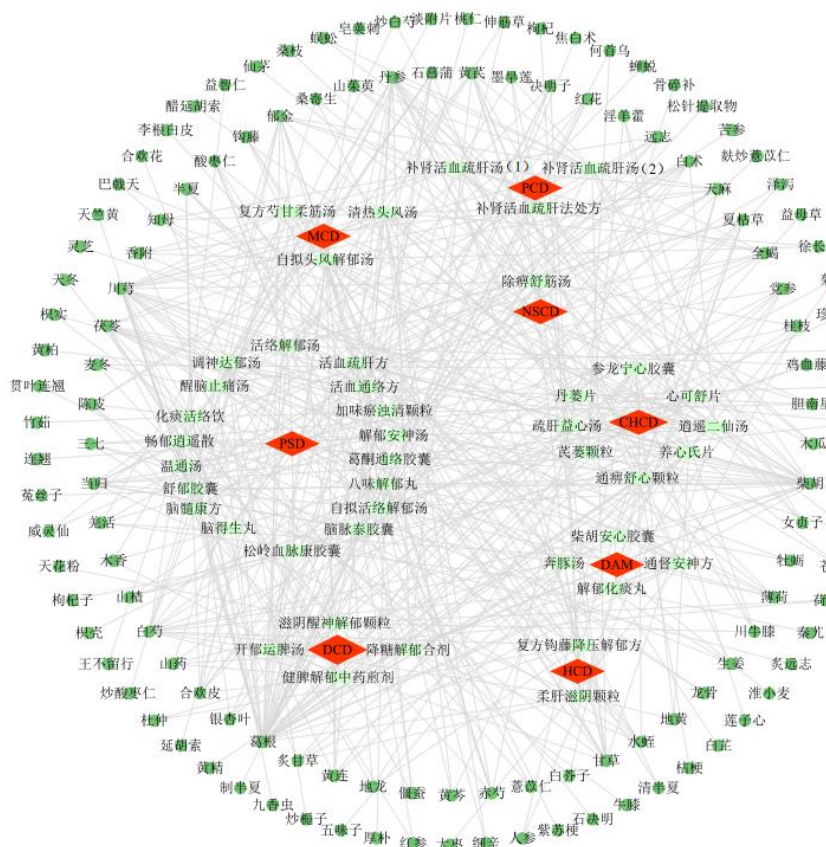


图 1 PDCD-处方-药物组成图
Fig. 1 PDCD-prescription-herb network

1.6 抗抑郁作用与其功效相关性

葛根抗抑郁作用可从其解肌、清热、除烦、行气、活血、升阳功效解读：(1) 解肌、清热、除烦，《本草汇言》：“葛根，清风寒，净表邪，解肌热，止烦渴”“又如太阳汗出不彻、阳气怫郁，其人面色缘正赤，燥烦不知痛之所在，短气，更发汗以愈，宜葛根汤治之，郁解热除”。《日华子本草》：“治胸膈热，心烦闷热狂”。《长沙药解》载葛根“解经气之壅遏，清胃腑之燥热，达郁迫而止利，降冲逆而定喘。”“葛根辛凉下达，除烦泻热，降阳明经腑之郁。生津止渴，清金润燥，解阳明郁火，功力尤胜。”(2) 活血，关于葛根活血作用的认识始于唐代，《本草拾遗》记载其“生者破血”，《日华子本草》亦曰“排脓破血”。清代王清任提出血瘀与郁证十分密切，指出：“瞀闷，即小事不能开展，即是血瘀”，提出对于郁证运用活血化瘀法治疗。且葛根“主诸痹”，诸痹皆起于气血不流畅，葛根辛甘和散，气血活，诸痹自愈也。(3) 升阳，《本草从新》言葛根“能起阴气，散郁火”，升阳散火汤中用葛根上行升散，阳气升腾，发散阳明之火则火郁得解。

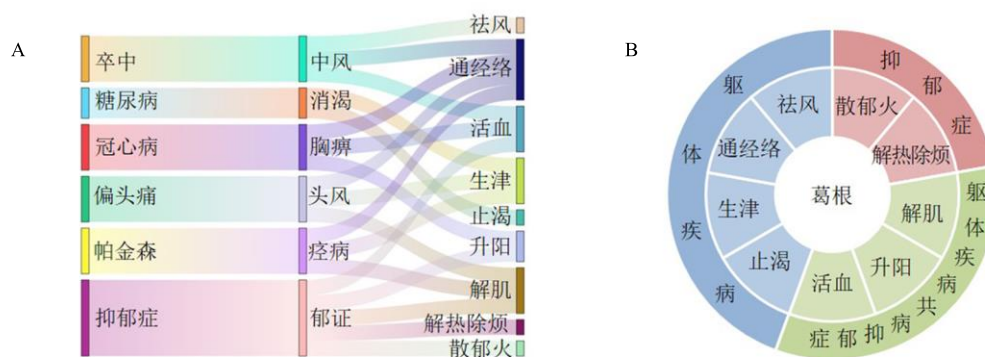
根据葛根的传统功效，进一步将葛根对卒中、糖尿病、冠心病、偏头痛、帕金森等躯体疾病和抑郁症对应的中医病名及其相应功效进行相关性进行分析，见图 2。葛根对上述躯体疾病的治疗与其通经络、祛风、生津止渴等功效有关，对抑郁症的治疗与其散郁火、解热除烦功效有关，解肌、升阳、活血功效则与躯体疾病和抑郁症都具有相关性。

2 葛根对 PDCD 及抑郁模型的作用机制

2.1 PDCD 模型

尽管临床上已将葛根用于多种 PDCD 的治疗，但对其作用机制的研究较少。动物研究结果显示，葛根干预 PSD 及 MCD 的作用与调节单胺类神经递质有关，干预 DCD 模型的作用与上调 BDNF 表达、调整 HPA 轴功能、抑制炎症反应有关，但葛根如何调控冠心病、帕金森病等 PDCD 的作用机制未见报道。

2.1.1 PSD 卒中后 5-HT 和谷氨酸等神经递质含量变化导致的神经兴奋性传导和神经抑制性传导失衡是 PSD 发生的重要病理机制^[6]。Yan 等^[56]通过建立脑缺血再灌注损伤联合利血平诱导的 PSD 小鼠



A-躯体疾病、抑郁症中西医病名对照及与葛根传统功效的相关性 B-葛根传统功效按照与抑郁症、躯体疾病及 PDCD 的相关性

A-comparison of names of physical disease and depression in Chinese and western medicine and their correlation with the traditional efficacy of *Puerariae Lobatae Radix* B-correlation between traditional efficacy of *Puerariae Lobatae Radix* and depression, physical disease and PDCD

图 2 葛根治疗 PDCD 与其传统功效相关性

Fig. 2 Correlation between traditional efficacy of *Puerariae Lobatae Radix* and effect in treatment of PDCD

模型发现葛根醇提物（葛根素含量 3.2%）可显著缩短小鼠 FST 和 TST 不动时间，这与其上调海马和纹状体 NE、多巴胺、二羟苯乙酸表达，促进 NE 和多巴胺的合成、代谢有关，但对 5-HT 水平影响较小。表明葛根素选择性地调控 PSD 模型 NE 和多巴胺合成和代谢，但其分子机制尚不明确。此外，NE、多巴胺和 5-HT 间存在一定的转化^[57]，葛根是直接作用于神经递质的合成还是其上游代谢过程仍需进一步研究。

2.1.2 DCD BDNF 是在脑、肠、胰腺等组织表达的一种神经营养因子，除具有神经保护作用外还可调节能量代谢，BDNF 表达减少是 DCD 的重要机制^[23]。葛根-山楂提取物可通过促进细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）磷酸化，上调 BDNF 表达^[58]，一方面可激活交感神经系统、调节能量代谢，从而降低糖尿病模型血糖水平、恢复血糖稳态；一方面可提高神经可塑性，保护受损神经从而减轻抑郁样行为。此外，炎症因子也是介导 DCD 的重要发病机制。炎症因子可导致胰岛 β 细胞凋亡和胰岛素抵抗，同时激活 HPA 轴导致皮质醇水平升高，过高的皮质醇水平不仅影响海马神经发生还会损伤胰岛素转运葡萄糖的能力^[59]。同时，外周血中炎症因子跨过血脑屏障激活脑内胶质细胞，影响调控情绪的脑区神经元活动和神经递质的释放，也会引发抑郁症状^[60]。葛根素可降低糖尿病小鼠血清皮质酮、IL-1 β 和 IL-6 含量，升高 5-HT 含量，其作用可能与激活胰高血糖素样肽-1 受体（glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R）/Wnt/

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路有关^[61]。

2.1.3 MCD 利血平诱导的单胺类神经递质耗竭模型是以显著的多巴胺、5-HT、NE 含量降低为主要特征，是抑郁症和偏头痛的常用模型。实验研究表明葛根总黄酮滴鼻给药可显著逆转利血平诱导的多巴胺含量降低，但对 5-HT 无显著性调节作用^[62]。葛根总黄酮的其他给药途径对该模型单胺类神经递质含量的影响未见报道，因此，不同给药途径是否是影响其作用机制的重要因素仍需进一步研究。

2.2 慢性应激诱导的抑郁模型

相比 PDCD 而言，葛根对单纯抑郁症模型的研究更加全面、深入。长期的应激是抑郁症发生和复发的重要因素，葛根干预慢性应激诱导的抑郁样行为作用机制涉及单胺类递质、HPA 轴、炎症、氧化应激、神经可塑性、神经元凋亡、肠道菌群等多方面，体现了中药作用多靶点、多通路、整体调节的作用特点。

2.2.1 提高单胺类神经递质含量 参与情绪调控的神经递质有单胺类神经递质如 5-HT、NE、多巴胺，氨基酸类神经递质及肽类神经递质，大量研究结果显示葛根可通过调节脑内单胺类神经递质含量发挥抗抑郁作用。葛根素可显著增加慢性应激模型大鼠前额皮质和海马 5-HT、5-羟吲哚乙酸（5-hydroxy-indoleacetic acid, 5-HIAA）的含量^[63]，升高双侧卵巢切除联合 CUMS 建立的围绝经期抑郁症模型动物脑组织 5-HT、NE、多巴胺含量^[64-65]，逆转高脂饮食诱导的小鼠血清 5-HT 含量降低^[66]。

综上, 葛根素处理对不同的抑郁动物模型外周血和脑组织中 5-HT、多巴胺、NE 水平均有调节作用, 但对葛根素调控单胺类神经递质上游信号分子的研究较少。此外, 从葛根叶中提取的拟雌内酯对单胺氧化酶-A (monoamine oxidase-A, MAO-A) 抑制活性较强, 具有作为竞争性 MAO-A 抑制剂治疗抑郁症的潜力^[67]。综上, 表明葛根中多种活性成分均可调控单胺类神经递质, 具有较好的抗抑郁前景。

2.2.2 抑制 HPA 轴功能亢进 长期应激使 HPA 轴功能持续亢进损伤海马神经元, 引起情感调节中枢功能失常、诱发抑郁症。动物实验表明葛根素可显著降低 CUMS 模型大鼠血清促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素、皮质酮含量, 上调前额皮质和海马孕酮、四氢孕酮合成^[63]。绝经期和绝经后的女性由于雌激素水平急剧下降易导致抑郁焦虑等情绪发生, 补充雌激素可缓解 HPA 轴亢进状态从而发挥抗抑郁作用。葛根素具有雌激素样活性, 可显著调节卵巢去势小鼠海马雌激素受体表达, 降低血清皮质酮浓度, 促进海马神经新生^[68]。葛根素还可显著降低高脂饮食诱导的抑郁模型大鼠血清皮质酮含量, 其作用机制与调控 GLP-1R/BDNF/酪氨酸蛋白激酶受体 B 通路^[66]和 GLP-1R/Wnt/mTOR 通路有关^[61]。

2.2.3 抑制免疫炎症紊乱 修复炎症免疫反应失调是葛根素缓解抑郁的重要机制, 主要途径有: (1) 抑制 Ras 相关 GTP 结合蛋白 (Ras-related GTP-binding protein A, RagA) /mTOR/p70S6 激酶 (p70S6 kinase, p70S6K) 通路, 下调 RagA 表达, 抑制 mTOR、p70S6K 磷酸化, 从而下调促炎因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达, 缓解脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为; (2) 激活碱性成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) /FGFR 信号通路, FGF2/FGFR 信号可以使胶质细胞稳定在静息状态, 降低海马促炎因子含量。Cheng 等^[69]发现葛根素可上调 CUMS 模型小鼠海马 FGF2 表达, 激活 FGF2/FGFR 信号通路, 下调环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 表达, 调节神经炎症; (3) 调控 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /细胞内磷脂酶 A2 (intracellular phospholipase A2, cPLA2) /COX-2 通路, 课题组前期采用葛根素干预高脂饮食/CUMS 诱导的大鼠抑郁模型, 结果显示葛根素通过抑制 TLR4 介导的炎症损伤和磷脂代谢紊乱发挥抗抑郁作用^[70]。表明葛

根素与 COX-2 和 cPLA2 具有一定的分子结合亲和性, 通过抑制 TLR4 表达、COX-2 和 cPLA2 的酶活性, 下调前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的产生, 并抑制炎症因子 TNF- α 和 IL-6 表达。

2.2.4 降低氧化应激损伤 氧化应激在抑郁障碍病理机制中发挥重要作用^[71], 抑郁障碍患者多表现为活性氧水平升高、抗氧化能力减弱^[72]。葛根素处理可显著逆转 CUMS 模型大鼠海马活性氧和 PGE₂ 含量升高、SOD 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性降低^[73]。此外, H₂O₂ 诱导大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞中, 葛根素预处理可升高 SOD 和谷胱甘肽活性, 降低丙二醛含量, 减少活性氧和乳酸脱氢酶的合成^[74]。

2.2.5 调节神经可塑性 BDNF 可促进神经元的生长和分化, 在神经结构和功能可塑性中发挥极为重要的作用, 葛根素通过多种途径上调海马组织 BDNF 表达, 如 (1) 激活 ERK/环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) /BDNF 通路, 促进 ERK、CREB 磷酸化^[75]; (2) 激活 GLP-1R/CREB/BDNF 通路, 促进腺苷活化蛋白激酶、CREB 磷酸化^[66]; (3) 上调海马 FGF2 表达, 激活 FGF2/FGFR 信号通路^[69], 通过 Ras 依赖途径激活 p38 及其下游靶点丝裂原激活蛋白激酶激活蛋白激酶 2, 促进 CREB 转录激活和 BDNF 表达; (4) 激活 cAMP/CREB/BDNF 通路, 提高 cAMP 浓度, 介导其下游靶标 p-CREB、BDNF 表达上调^[65]; (5) 促进 α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) 膜插入, 提高 AMPAR/N-甲基-D-天冬氨酸受体的值, 促进 BDNF 释放^[76]。综上, 葛根素可以通过提高 BDNF 转录、表达、释放及其信号传导发挥抗抑郁作用。

2.2.6 抑制神经元凋亡 抑郁症患者脑组织海马体损伤与海马神经元凋亡密切相关, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 家族和 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 家族是当前研究最多的凋亡靶标。葛根对神经元凋亡的抑制作用主要通过调控 Caspase、Bcl-2 蛋白表达。如葛根素预处理可显著降低 H₂O₂ 及皮质酮诱导的 PC12 细胞凋亡发生率, 其作用机制与抑制凋亡相关蛋白 Caspase-3、Caspase-9、信号转导和转录激活因子 3 表达有关^[74,77]。此外, 葛根素可有效抑制高糖与皮质酮诱导的小鼠海马神经元 HT22 细胞凋亡,

保护海马神经元细胞生存^[66]。在卵巢去势联合 CUMS 诱导的抑郁模型中,葛根素可显著逆转模型大鼠海马 Bcl-2 表达降低, Caspase-1、凋亡相关斑点样蛋白表达上调,发挥抗抑郁作用^[65]。

2.2.7 调节肠道菌群 肠道菌群可以通过肠道菌群-肠-脑(microbiota-gut-brain, MGB)轴影响宿主的行为和情绪。与健康成年人比较,抑郁症患者肠道菌群多样性、微生物的丰度和均匀度发生显著改变^[78]。葛根有助于调节肠道菌群紊乱^[79],葛根中主要活性成分——葛根素口服生物利用度低,90%的葛根素可直接进入肠道被吸收。因此,调控肠道菌群或肠道微环境可能是葛根素干预抑郁症的重要机制。Song 等^[80]研究发现葛根素可调节 CUMS 模型小鼠肠道菌群,降低致病菌(变形菌门、Flexispira、脱硫弧菌)丰度,升高有益菌丰度(厚壁菌门、杆菌、乳酸菌),通过降低 CUMS 模型大鼠有害菌(脱硫弧菌、疣微菌)丰度影响 MGB 轴减轻炎症反应,从而改善抑郁行为。此外,葛根多糖可增加颤螺菌属、厌氧棍状菌属等有益菌的丰度^[81]。综上表明葛根调控肠道菌群与其抗抑郁作用密切相关,应进一步明确葛根及其活性成分是否通过直接作用于肠道菌群或肠道微环境发挥抗抑郁作用。

2.2.8 小结 综上,目前针对葛根抗抑郁作用已开展了大量较为深入的机制研究,但对 PDCD 作用机制研究为数不多且缺乏深度,尤其针对 CHCD、PCD 等研究尚属空白。PDCD 的病因病机虽已有很多研究成果,但尚未完全阐明且存在一些争议,特别是对于躯体疾病与抑郁的相关性问题。根据葛根针对躯体疾病和郁证的功效关联性,葛根对 PDCD 的作用是全身、多靶点整体调节,对其机制的研究也应从多方面进行考虑。(1)根据葛根的功效及药理作用,葛根对卒中、冠心病、糖尿病、偏头痛、帕金森等躯体疾病及抑郁症均具有一定的作用,其抗抑郁作用的发挥除直接作用外与其对躯体疾病的治疗也有密切关系,在具体共病的治疗中哪个作用占主导尚不清楚;(2)卒中、冠心病、糖尿病、帕金森等躯体疾病发病均与炎症密切相关,中枢和外周血中促炎因子与抗炎因子的水平变化也是导致抑郁症发生的重要因素,目前葛根对 DCD 的作用机制研究已聚焦到炎症因子的变化,但对其通过何种途径调控炎症反应、对炎症的调控直接影响躯体疾病还是抑郁症等问题有待进一步研究;(3)葛根的主要活性成分葛根素大部分直接通过肠道被吸收,能够

调节抑郁动物模型的肠道菌群发挥抗抑郁作用,肠道菌群的变化也参与了卒中、冠心病、糖尿病、偏头痛、帕金森等躯体疾病的病理过程^[82-86],葛根对上述疾病共病抑郁的作用是否与其对肠道菌群及肠道微环境的调节有关尚不明确;(4)胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的最主要病因,此外,现代研究证明胰岛素抵抗还参与了卒中、冠心病、偏头痛、帕金森病等的发病机制^[87-90],抑郁症也被证明和胰岛素抵抗相关。改善胰岛素抵抗是葛根发挥“止渴”功效的药理作用基础,同时对其他 PDCD 的治疗也可能会发挥积极的作用;(5)葛根对不同方法诱导的抑郁动物模型外周血和脑组织的 5-HT 含量降低均有逆转作用,但对不同的 PDCD 动物模型的 5-HT 作用程度不同,具体调节机制仍需进一步探索。

3 结语与展望

抑郁障碍是慢性躯体疾病患者常见的共病,其中神经系统、心血管系统和内分泌系统疾病与抑郁的共病率最高。近年来大量研究表明含葛根中药复方治疗 PSD、CHCD、DCD、MCD 等 PDCD 疗效显著,患者躯体症状和抑郁症状均有明显改善。目前对含葛根中药复方治疗 PDCD 的研究大多停留在药效层面,其物质基础、作用机制、处方配伍机制仍有待进一步研究。

现代药理研究发现葛根具有降低心肌耗氧量、增加冠脉及脑血流量、抗心律失常、抗氧化、降糖降脂、保护脑神经等多种药理作用,葛根单味药、葛根单方制剂葛根素注射液及以葛根为主药的中药复方对卒中^[91]、冠心病^[92]、糖尿病^[93]、高血压^[94]、帕金森病^[95]、头痛^[96]等慢性躯体疾病均有显著疗效。在慢性应激诱导的多种 DAM 中,葛根对其抑郁行为均有明显改善作用。从中医理论上分析,葛根对上述躯体疾病的药理作用及临床应用与其清热、解肌、生津止渴、升阳、活血通络等功效密切相关,抗抑郁作用与其解热除烦、解肌、升阳、活血等功效密切相关。虽然根据目前的研究并不能判断葛根在治疗 PDCD 的中药复方中发挥何种作用,但葛根对上述躯体疾病的显著疗效及对多种抑郁动物模型、DCD 等 PDCD 动物模型的治疗作用提示,葛根对 PDCD 的治疗具有较大的研究价值。

现有研究发现葛根抗抑郁作用与提高单胺类神经递质含量、抑制 HPA 轴功能亢进、抑制免疫炎症紊乱、降低氧化应激损伤、抑制神经元凋亡、调节肠道菌群等多种途径有关,其对 PDCD 的作用机制

尚需进一步明确。黄酮类成分是葛根抗抑郁及 PDCD 的主要物质基础,近年来研究发现葛根多糖具有较强的抗炎、抗脂质过氧化、降血糖作用^[97],其抗炎作用与调节肠道菌群、修复肠屏障结构和功能相关^[98],但葛根多糖对抑郁及 PDCD 是否有作用尚未见研究报道。PDCD 病机复杂,躯体疾病与抑郁二者相互影响,中药复方在不同疾病的不同阶段可能都会发挥作用^[99],其作用机制和物质基础更难以阐明。此外,单一药物葛根中多种成分的抗抑郁作用机制不尽相同,单一活性成分葛根素的抗抑郁作用机制也具有多向性。针对目前存在的问题,可以从对炎症、肠道菌群、胰岛素抵抗、神经递质合成代谢等的调控方面开展研究。随着网络药理学和多组学技术的迅猛发展,从基因、蛋白、代谢及肠道微生物等多个层面进行网络分析有助于解析葛根治疗或干预躯体疾病和抑郁的协同作用、物质基础和作用机制。此外,对抑郁临床疗效的评价指标以量表为主,主观性较强且不能反映中药的作用特点,构建具有中医特色的评价指标有助于更加直观、准确地反映含葛根中药复方对 PDCD 的作用。在 PDCD 的治疗中,中西药联用现象普遍,中药复方与化学药之间存在的相互作用也值得深入研究。

综上,葛根在抑郁症及 PDCD 的治疗方面具有较高的研究价值和临床应用价值。在中医理论指导下,进一步从基因、蛋白、代谢等多维度明确葛根及其配伍后干预 PDCD 的物质基础、作用机制,有利于提高葛根的临床药用价值,也为 PDCD 的治疗提供新的思路和治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates [EB/OL]. [2018-08-15]. <https://www.who.int/mentalhealth/management/depression/prevalenceglobalhealthestimates/en/>.
- [2] GBD Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [3] Ma C, Yu S C, Huang Y Q, et al. Burden of mental and substance use disorders-China, 1990-2019 [J]. *China CDC Wkly*, 2020, 2(41): 804-809.
- [4] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南 [M]. 第 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 83-85.
- [5] 神经系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 抑郁症基层诊疗指南 (2021 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(12): 1249-1260.
- [6] Guo J L, Wang J J, Sun W, et al. The advances of post-stroke depression: 2021 update [J]. *J Neurol*, 2022, 269(3): 1236-1249.
- [7] 袁磊. 八味解郁丸治疗中风后抑郁症 40 例临床观察 [J]. *吉林中医药*, 2008, 28(2): 118-119.
- [8] 赵春蕾. 自拟活络解郁汤治疗脑出血术后抑郁症疗效观察 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(11): 895-896.
- [9] 林攀, 温月红, 卢珍友, 等. 葛酮通络胶囊联合文拉法辛治疗脑卒中后抑郁的疗效分析 [J]. *福建医药杂志*, 2018, 40(1): 88-90.
- [10] 余华, 常江, 党玉琳, 等. 化痰活络饮联合低频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁疗效分析 [J]. *陕西中医*, 2019, 40(11): 1528-1530.
- [11] 梁金雷. 活络解郁汤治疗脑出血术后抑郁症 50 例 [J]. *河北中医*, 2012, 34(9): 1324-1325.
- [12] 许文杰, 蒋瑞冲, 周一心, 等. 活血疏肝法治疗脑卒中后抑郁临床观察 [J]. *陕西中医*, 2019, 40(10): 1354-1356.
- [13] 李花, 田苗, 许济, 等. 活血通络方联合重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁患者抑郁症状及神经递质水平的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(3): 176-180.
- [14] 苏为谦, 庄清芬. 加味瘀浊清颗粒治疗中风后抑郁症的临床观察 [J]. *中外医学研究*, 2018, 16(28): 1-2.
- [15] 段忱, 林海. 解郁安神汤佐治脑卒中后抑郁 32 例疗效观察 [J]. *国医论坛*, 2015, 30(6): 49-50.
- [16] 曾卓, 王志华. 脑得生丸联合加巴喷丁治疗老年脑梗死后所致丘脑痛的疗效及对抑郁焦虑状态的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(27): 3050-3053.
- [17] 杨学青, 赵东, 李求兵. 脑脉泰与氟西汀治疗中风后抑郁的随机对照研究 [J]. *中国临床医生杂志*, 2011, 39(12): 46-49.
- [18] 孔繁鑫, 魏周科. 脑髓康与脑心通胶囊联合西药治疗卒中后抑郁持续性疼痛随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2017, 31(10): 35-37.
- [19] 肖展翅, 李钢, 刘秋梅, 等. 松龄血脉康联合黛力新治疗脑梗死后抑郁的临床观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(6): 659-661.
- [20] 王峰, 郭锦武. 温通汤结合心理干预治疗脑卒中后抑郁焦虑症的对照研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(23): 2885-2886.
- [21] 张本骏, 张化彪, 李梦洋, 等. 醒脑止痛汤联合氟西汀治疗脑卒中后丘脑痛的临床疗效观察 [J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(7): 48-50.
- [22] 靳瑜. 自拟调神达郁汤治疗脑卒中后抑郁症 78 例临床研究 [J]. *中医药临床杂志*, 2011, 23(12): 1068-1069.

- [23] Duarte-Silva E, de Melo M G, Maes M, *et al.* Shared metabolic and neuroimmune mechanisms underlying type 2 diabetes mellitus and major depressive disorder [J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 111: 110351.
- [24] 冯飞. 滋阴醒神解郁颗粒治疗糖尿病后抑郁症 25 例 [J]. 黑龙江中医药, 2011, 40(5): 20-21.
- [25] 刘炳昌, 孙庆花. 健脾解郁法治疗糖尿病并抑郁症的临床研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(6): 921-923.
- [26] 袁野. 开郁运脾汤治疗老年 2 型糖尿病合并抑郁症的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [27] 张艳艳. 降糖解郁合剂联合心理综合疗法治疗糖尿病合并抑郁的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2009.
- [28] 时晓庆, 郑光敏, 郭明亮, 等. 心可舒治疗冠心病合并抑郁症的疗效及对细胞因子影响 [J]. 中医药导报, 2015, 21(7): 59-62.
- [29] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2020 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(9): 885-889.
- [30] 黄佳. 疏肝益心方治疗不稳定型心绞痛合并抑郁焦虑的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(18): 2677-2679.
- [31] 刘三运, 王建国, 朱志扬, 等. 通痹舒心颗粒对 ACS 伴焦虑抑郁病人 hs-CRP、NT-proBNP 及心率变异性的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(2): 124-128.
- [32] 刘元梅. 逍遥二仙汤治疗绝经后冠心病伴抑郁症疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(9): 1147-1148.
- [33] 张惠. 参龙宁心胶囊治疗心绞痛并抑郁症的临床研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(8): 1091-1092.
- [34] 张弘兴, 曹旺波, 董国菊, 等. 丹菱片改善冠脉支架植入术后抑郁障碍的临床研究 [J]. 环球中医药, 2015, 8(10): 1255-1257.
- [35] 金玉玲, 邱昕光. 心可舒片对老年冠心病患者抑郁情绪改善分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(11): 1289.
- [36] 姜兵, 吴若铭, 张聪, 等. 养心氏片对心肌梗死后抑郁大鼠的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(11): 2868-2875.
- [37] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛与感觉障碍学组. 偏头痛与抑郁障碍共病诊治中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(12): 881-890.
- [38] 王丰红. 复方芍甘柔筋汤干预紧张型头痛与抑郁改善的相关性研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- [39] 牛鹏, 袁海浪, 李爱民. 自拟头风解郁汤治疗偏头痛伴抑郁患者疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(3): 243-246.
- [40] 上官瑛, 黄雅静. 清热燥湿法辨证加减联合西药治疗偏头痛伴抑郁焦虑障碍患者疗效及对 β -EP、COX-2 的影响 [J]. 四川中医, 2021, 39(11): 156-160.
- [41] Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard C G, *et al.* Depression in Parkinson disease-Epidemiology, mechanisms and management [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(1): 35-47.
- [42] 杨宁, 刘卫国, 宁厚旭, 等. 帕金森病抑郁中西医结合诊断与治疗专家共识 (2021 年版) [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(12): 1027-1035.
- [43] 林松俊. 补肾活血疏肝法对肝郁肾虚血瘀型帕金森病伴抑郁临床研究 [J]. 新中医, 2016, 48(6): 15-17.
- [44] 秦勇, 许文杰, 周一心, 等. 补肾活血疏肝汤联合西药治疗帕金森睡眠障碍及抑郁的疗效分析 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(21): 4173-4175.
- [45] 蔡国林, 林良才, 林松俊, 等. 调神针法联合补肾活血疏肝汤治疗帕金森病伴抑郁的临床疗效 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 248-251.
- [46] 赵泽亮. 除痹舒筋汤干预神经根型颈椎病与抑郁、焦虑改善的相关性研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- [47] 杜文婷, 刘萍, 明冠, 等. 芪萎颗粒对气虚痰瘀阳虚证冠心病慢性心力衰竭患者生活质量及焦虑抑郁情志的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 4171-4173.
- [48] 李乐军, 邵凤扬, 肖辉, 等. 舒郁胶囊治疗血管性抑郁患者随机双盲对照临床研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 220-223.
- [49] 史先芬, 宋海宏, 吴自光. 奔豚汤对行为绝望小鼠的抗抑郁作用研究 [J]. 四川中医, 2012, 30(11): 47-48.
- [50] 赵媛媛, 于静, 杨琳, 等. 柴胡安心胶囊对利血平致大鼠抑郁样行为及皮质酮的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(22): 3131-3134.
- [51] 许鹏, 周童, 孙易娜, 等. 通督安神方对抑郁模型大鼠治疗作用及其机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(3): 542-546.
- [52] 李瑞芳, 牛燕运, 刘建平. 解郁化痰法对慢性不可预知温和刺激法诱导抑郁模型大鼠的治疗作用及对海马区炎症反应、氧化应激损伤的影响 [J]. 河北中医, 2022, 44(3): 450-455.
- [53] 蔡华. 畅郁逍遥散对脑卒中后抑郁 (PSD) 小鼠作用机理的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2010.
- [54] 崔静, 崔维强, 殷胜骏, 等. 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠的作用及机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 6904-6910.
- [55] 陈春茗, 刘叶倩, 陈蕾, 等. 复方钩藤降压解郁方对高血压并发抑郁症大鼠的药效作用及物质基础 [J]. 中医药导报, 2022, 28(7): 11-19.
- [56] Yan B, Wang D Y, Xing D M, *et al.* The antidepressant effect of ethanol extract of *Radix Puerariae* in mice

- exposed to cerebral ischemia reperfusion [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 78(2): 319-325.
- [57] Liu Y, Zhao J P, Guo W B. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders [J]. *Front Psychol*, 2018, 9: 2201.
- [58] Luo C, Ke Y T, Yuan Y Y, *et al*. A novel herbal treatment reduces depressive-like behaviors and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the brain of type 2 diabetic rats [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 3051-3059.
- [59] 何阳, 陈珊珊, 苏普玉. 炎症因子与抑郁症的关联及其可能机制 [J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(4): 539-544.
- [60] Moulton C D, Pickup J C, Ismail K. The link between depression and diabetes: The search for shared mechanisms [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(6): 461-471.
- [61] 胡子奇, 廖雁君, 刘玉民, 等. 葛根素对高脂诱导糖尿病小鼠抑郁症状的改善作用及机制研究 [J]. *药学报*, 2021, 56(5): 1391-1399.
- [62] 唐黎明, 石劲敏, 张素慧, 等. 葛根总黄酮对利血平致偏头痛大鼠的保护作用 [J]. *中成药*, 2014, 36(1): 18-22.
- [63] Qiu Z K, Zhang G H, Zhong D S, *et al*. Puerarin ameliorated the behavioral deficits induced by chronic stress in rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 6266.
- [64] 王睿, 刘吉成, 罗春娟, 等. 葛根素对围绝经期抑郁症模型小鼠神经元凋亡的影响及机制研究 [J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(8): 121-125.
- [65] Liu R, Li Y B, Wang Z, *et al*. Puerarin mitigates symptoms of depression in ovariectomized female rats by regulating hippocampal cAMP-CREB-BDNF signaling pathway [J]. *Trop J Pharm Res*, 2022, 20(7): 1403-1409.
- [66] Liu Y M, Hu Z Q, Wang J, *et al*. Puerarin alleviates depressive-like behaviors in high-fat diet-induced diabetic mice via modulating hippocampal GLP-1R/BDNF/TrkB signaling [J]. *Nutr Neurosci*, 2022: 1-14.
- [67] Seong S H, Kim B R, Cho M L, *et al*. Phytoestrogen coumestrol selectively inhibits monoamine oxidase-A and amyloid β self-aggregation [J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3822.
- [68] Tantipongpiradet A, Monthakantirat O, Vipatpakpaiboon O, *et al*. Effects of puerarin on the ovariectomy-induced depressive-like behavior in ICR mice and its possible mechanism of action [J]. *Molecules*, 2019, 24(24): 4569.
- [69] Cheng J, Chen M, Zhu J X, *et al*. FGF-2 signaling activation in the hippocampus contributes to the behavioral and cellular responses to puerarin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168: 91-99.
- [70] Gao L N, Yan M C, Zhou L R, *et al*. Puerarin alleviates depression-like behavior induced by high-fat diet combined with chronic unpredictable mild stress via repairing TLR4-induced inflammatory damages and phospholipid metabolism disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 767333.
- [71] Maria Michel T, Pulschen D, Thome J. The role of oxidative stress in depressive disorders [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(36): 5890-5899.
- [72] 朴兴强, 胡建. 抑郁障碍与氧化应激及其生物标志物的研究进展 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(12): 740-742.
- [73] 张聪, 胡楚璇, 李穗华, 等. 葛根素对慢性不可预知温和刺激大鼠抑郁行为的影响及其机制 [J]. *药学报*, 2018, 53(2): 220-226.
- [74] Cheng Y, Leng W, Zhang J S. Protective effect of puerarin against oxidative stress injury of neural cells and related mechanisms [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 1244-1249.
- [75] 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.
- [76] Huang C C, Tsai M H, Wu Y C, *et al*. Activity dependent mammalian target of rapamycin pathway and brain derived neurotrophic factor release is required for the rapid antidepressant effects of puerarin [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(7): 1519-1534.
- [77] Wang G Z, Luo P, Zhang S A, *et al*. Screening and identification of antidepressant active ingredients from *Puerariae Radix* extract and study on its mechanism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1-18.
- [78] 王凯新, 董晓梦, 苏毅鹏, 等. 肠道菌群与抑郁症关系的研究进展 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2022, 48(4): 1094-1100.
- [79] 邓小燕. 葛根、粉葛炮制前后成分、药效差异及炮制机理研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [80] Song X J, Wang W H, Ding S S, *et al*. Puerarin ameliorates depression-like behaviors of with chronic unpredictable mild stress mice by remodeling their gut microbiota [J]. *J Affect Disord*, 2021, 290: 353-363.
- [81] Chen R, Liu B, Wang X Y, *et al*. Effects of polysaccharide from *Pueraria lobata* on gut microbiota in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020: S0141-8130(20)33067.
- [82] Sun M F, Shen Y Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 45: 53-61.

- [83] Suzuki T, Salzano A, Israr M Z. Targeting the gut microbiome in coronary artery disease [J]. *Am Heart J*, 2021, 236: 1-3.
- [84] Gurung M, Li Z P, You H, *et al*. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology [J]. *EBioMedicine*, 2020, 51: 102590.
- [85] Crawford J, Liu S F, Tao F. Gut microbiota and migraine [J]. *Neurobiol Pain*, 2022, 11: 100090.
- [86] Peh A, O'Donnell J A, Broughton B R S, *et al*. Gut microbiota and their metabolites in stroke: A double-edged sword [J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1788-1801.
- [87] Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 1754-1759.
- [88] Aviles-Olmos I, Limousin P, Lees A, *et al*. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection [J]. *Brain*, 2013, 136(2): 374-384.
- [89] Bhoi S K, Kalita J, Misra U K. Metabolic syndrome and insulin resistance in migraine [J]. *J Headache Pain*, 2012, 13(4): 321-326.
- [90] Deng X L, Liu Z, Wang C L, *et al*. Insulin resistance in ischemic stroke [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(5): 1323-1334.
- [91] 王静芳, 董晓英. 葛根素注射液治疗急性缺血性卒中临床观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(9): 66-67.
- [92] 陈凯, 魏平慧, 史琳. 葛根异黄酮类成分的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(12): 2602-2610.
- [93] 马琳娜, 薛毅, 王韧舟. 葛根芩连汤联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者的疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(10): 2092-2095.
- [94] 孙盼盼, 金鑫. 葛根素治疗高血压效果的 Meta 分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(13): 1492-1497.
- [95] 顾亮亮, 付国惠, 张保朝, 等. 葛根素注射液联合多奈哌齐治疗帕金森病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1230-1233.
- [96] 王天观. 葛根素注射液治疗血管性头痛疗效观察 [J]. 河北中医, 2012, 34(7): 1052-1053.
- [97] 张壮, 李琼, 黄丽萍, 等. 粉葛与葛根多糖对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞的抗炎作用 [J]. 现代食品科技, 2022, 38(7): 1-10.
- [98] 王秋丹, 赵凯迪, 林长青. 葛根多糖抗氧化性及其降血糖作用研究 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(5): 381-388.
- [99] Jin G Y, Jin L L, Jin B X. The rationale behind the four major anti-COVID-19 principles of Chinese herbal medicine based on systems medicine [J]. *Acupunct Herb Med*, 2021, 1(2): 90-98.

[责任编辑 赵慧亮]