

柴胡防治精神神经疾病的共有物质基础及其生物学机制系统解析

冯渝梅¹, 李惠珍¹, 艾志福¹, 刘亚丽^{2,3}, 杨 明^{1,4}, 朱根华¹, 陈丽玲¹, 苏 丹^{1*}, 宋永贵^{1*}

1. 江西中医药大学抑郁症中医证候动物模型、中药药效（防治精神障碍脑疾病）评价江西省中医药管理局重点研究室，江西 南昌 330103
2. 南昌医学院 药效与安全性评价江西省卫生健康委员会重点实验室，江西 南昌 330004
3. 江西省中医药管理局中草药药理学与质量评价重点实验室，江西 南昌 330004
4. 江西古香今韵大健康产业有限公司，江西 南昌 330004

摘 要：柴胡 *Bupleuri Radix* 是传统中医疏肝解郁要药，临床上不仅用于抑郁症的治疗，在焦虑、癫痫、阿尔茨海默病和帕金森等多种精神神经疾病防治中也广泛应用。然而精神、神经疾病常互相伴发，给临床用药造成困扰，最近的研究提出二者可能存在共同的神经生物学基础。因此在梳理柴胡对抑郁、焦虑、阿尔茨海默病等优势病种的基础上，对柴胡防治精神神经疾病的共同物质基础及共有机制进行系统解析，为寻找柴胡在精神神经疾病防治方面的作用规律提供思路，推动柴胡在该作用方面的深入理解和后续的研发，也为探究传统中医药“异病同治”的治疗原则提供科学依据。

关键词：柴胡；共有物质基础；精神神经疾病；焦虑；癫痫；阿尔茨海默病；帕金森；异病同治

中图分类号：R285 **文献标志码：**A **文章编号：**0253-2670(2024)01-0307-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.01.031

Systematic analysis of shared material basis and its biological mechanism for prevention and treatment of psychoneurological disorders by *Bupleuri Radix*

FENG Yumei¹, LI Huizhen¹, AI Zhifu¹, LIU Yali^{2,3}, YANG Ming^{1,4}, ZHU Genhua¹, Chen Liling¹, SU Dan¹, SONG Yonggui¹

1. Key Laboratory of Depression Animal Model Based on TCM syndrome, Key Laboratory of Evaluation of Traditional Chinese Medicine Efficacy (Prevention and Treatment of Brain Disease with Mental Disorders), Nanchang 330103, China
2. Key Laboratory of Efficacy and Safety Evaluation, Health Commission of Jiangxi Province, Nanchang Medical College, Nanchang 330004, China
3. Key Laboratory of Pharmacology and Quality Evaluation of Chinese Herbal Medicines, Jiangxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
4. Jiangxi Guxiang Jinyun Comprehensive Health Industry Co., Ltd., Nanchang 330004, China

Abstract: Chaihu (*Bupleuri Radix*), a traditional Chinese medicine, is not only used in the treatment of depression, but also in prevention and treatment of anxiety, epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and other psychoneurological disorders. However, psychiatric and neurological disorders often coexist, posing challenges for clinical pharmacotherapy. Recent studies have suggested that there may be a common neurobiological basis for both. Therefore, this paper provides a systematic analysis of the common material basis and common mechanism of *Bupleuri Radix* in prevention and treatment of psychoneurological disorders based on the combing of the dominant diseases such as depression, anxiety and Alzheimer's disease, in order to provide an idea for the search of the action pattern of *Bupleuri Radix* in prevention and treatment of psychoneurological disorders, to promote the

收稿日期: 2023-07-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074014); 江西省自然科学基金资助项目 (20224BAB216088); 江西省教育厅科学技术研究项目 (GJJ201239, GJJ2200979); 江西中医药大学博士科研启动基金 (2022BSZR014)

作者简介: 冯渝梅 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治脑疾病作用机制。E-mail: 2366072216@qq.com

*通信作者: 苏 丹 (1982—), 女, 博士生导师, 教授, 从事中医药防治脑疾病作用机制、中药药效物质基础研究。E-mail: sud94@aliyun.com

宋永贵 (1979—), 男, 硕士生导师, 副教授, 从事中医药防治脑疾病作用机制、中药药效物质基础研究。

E-mail: songyonggui1999@163.com

in-depth understanding and subsequent research and development of *Bupleuri Radix* in this action, and to provide a scientific basis for the investigation of the treatment principle of “homotherapy for heteropathy” in traditional Chinese medicine.

Key words: *Bupleuri Radix*; shared material base; psychoneurological disorders; anxiety; epilepsy; Alzheimer’s disease; Parkinson’s disease; homotherapy for heteropathy

精神神经疾病是指神经系统紊乱病变, 掺杂生理、心理因素, 神经功能和精神活动出现障碍的一类疾病^[1]。常见的精神神经疾病包括抑郁、焦虑、癫痫、阿尔茨海默病 (Alzheimer’s disease, AD)、帕金森、创伤后应激障碍、强迫症等^[2]。因其发病率高、易并发的特点^[3], 全球有大量人群遭受这类疾病的困扰^[4]。研究发现, 在 14~17 岁的青少年患者群体中, 有 27.9% 的患者被诊断患有多种精神疾病^[5], 目前单一的精神类药物难以实现多疾病兼顾治疗, 联合用药存在药物安全性风险。另外最新的研究显示, 不同的精神神经疾病背后可能存在共有的神经机制^[6]。因此针对这种中枢共病现象, 对其共有机制的梳理对探寻是否存在更有效的治疗药物和新治疗策略至关重要^[7]。中医认为神经退行性疾病与情志类疾病共病情况是由于情志不畅、气滞血瘀, 而后肝肾亏虚、七情内伤不舒所引起的一类病证, 即“因病致郁”^[8]。研究表明二者间存在双向效应^[9]。中医药针对这类共病情况采用辨证论治和整体观的理念, 同时由于中药存在多靶点、强作用的特点^[10], 在诸多难治性疾病中表现出较好的治疗效果, 且长期用药不良反应较小, 其中柴胡在治疗这类疾病的各种方剂和治疗方案中出现频次较高^[11]。

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *B. sconnifolium* Willd. 的干燥根, 具有疏散风热、疏肝解郁、升举阳气的功能, 归于肝、胆、肺经^[12]。唐代《四声本草》中明确了柴胡疏肝解郁的作用, 在后来的《药性论》和《日华子本草》中, 将柴胡治疗精神神经疾病的功效也增补进去^[13]。现代药理研究表明, 柴胡具有镇静、抗炎、神经保护、免疫调节等广泛的中枢抑制作用^[14]。目前, 柴胡已作为治疗精神神经疾病的一味常用药物^[15]。柴胡富含多种化学成分, 其中皂苷类、黄酮类、挥发油类是其主要活性成分^[16]。研究报道柴胡有效成分柴胡皂苷、黄芩苷、山柰酚和槲皮素对抑郁、焦虑、AD、帕金森等精神神经疾病具有较好的治疗作用^[17]。然而, 现有柴胡综述仅集中在单一疾病的药理作用归纳, 且重点落脚在抑郁症上, 对其他中枢神经疾病总结较少, 加上中枢疾病的复杂性及多

种精神疾病并发的现象愈发突出, 对柴胡治疗该类疾病的共有机制梳理有利于对其整体的认识和把握。但目前尚未有文献集中于柴胡有效活性成分有关精神神经疾病研究的归纳。基于此, 本文不局限于抑郁症, 在梳理柴胡对抑郁、焦虑、AD 等优势病种的基础上, 将柴胡的活性成分作为主体, 探讨其治疗精神神经类疾病涉及的共同物质基础和共有机制, 为寻找柴胡在防治精神神经疾病方面的作用规律提供科学依据, 推动柴胡在该类疾病作用方面的深入理解和后续的开发利用。

1 柴胡防治精神神经疾病的物质基础

物质基础是指中药产生药效的物质、中医证与病 (中医或西医的病) 相结合的有效成分, 现多指有效成分。研究显示, 柴胡有效成分柴胡总皂苷 (total saikosaponins, TSS)、柴胡皂苷 A (saikosaponin A, SSA)、SSB、SSC、SSD、槲皮素、黄芩苷、山柰酚等具有确切的抗抑郁、抗癫痫、抗 AD 及抗帕金森的功效^[18-19]。现对其神经药理相关作用进行简要阐述及总结归纳, 结构见图 1。

柴胡皂苷是一种三萜皂苷, 为柴胡的主要生物活性化合物^[20]。柴胡中的皂苷含量为 0.8%~4.1%^[14], 种类高达 60 多种。SSA、SSC、SSD 为柴胡中含量较高的 3 种皂苷, 其中 SSA、SSD 又为活性较强的 2 类皂苷^[12]。以前的研究主要关注于柴胡皂苷在不同生理过程中的抗炎作用^[21]。现代研究表明柴胡皂苷在抑制机体氧化应激、抗细胞凋亡及抑制神经元损伤等都发挥着重要的作用^[22]。槲皮素是具有多种生物活性的黄酮醇类化合物^[23], 因其含有多个羟基, 也可归属于多酚类物质, 可结合活性氧, 提高谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性, 是一种抗氧化剂和自由基清除剂^[24]。在柴胡中槲皮素的质量分数为 4.708 1 mg/g, 现已被证明对包括 AD^[25]、帕金森^[26]、癫痫^[27]和创伤性脑损伤^[28]等神经系统疾病具有神经保护作用。有研究表明, 槲皮素可通过调节关键的细胞酶发挥其抗氧化、抗炎、抗诱变、抗凝血、抗缺血、神经保护、抗惊厥作用和抗癌特性等^[29]。此外, 还可改善反复脑缺血伴发癫痫引起的空间记忆障碍和神经元死亡^[30]。并且能够穿透血

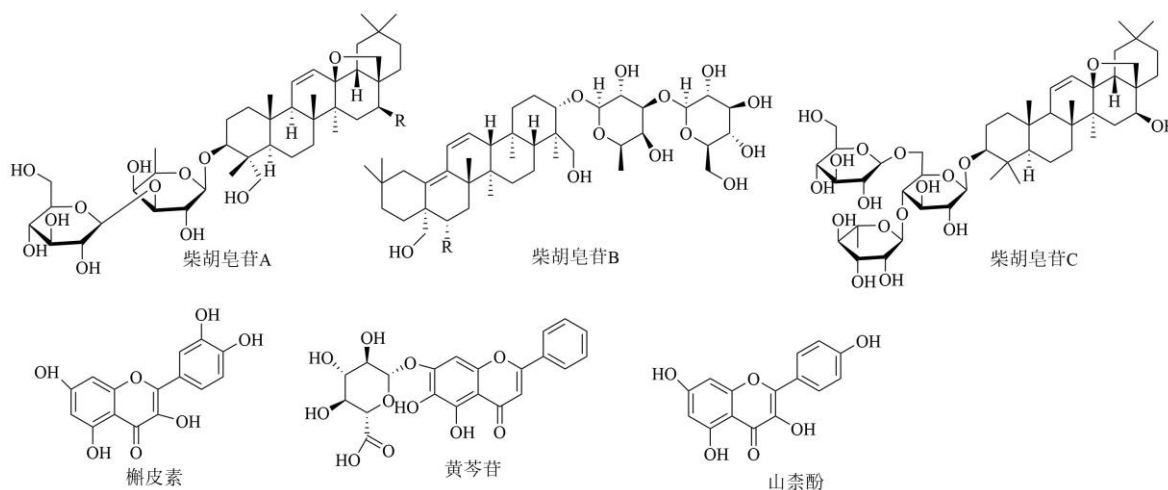


图 1 柴胡治疗精神神经疾病的主要化学成分

Fig. 1 Main chemical components of *Bupleuri Radix* for treatment of psychoneurological disorders

脑屏障，因此使其成为治疗包括癫痫在内的几种脑部疾病的合适候选药物^[31]。黄芩苷为柴胡中黄酮类化合物中的一种，先前研究证实，黄芩苷具有抗菌、抗炎、抗凋亡、抗氧化等多种药理作用，且具有体外抗神经元损伤作用^[17]。黄芩苷还可穿过血脑屏障并分布到脑核，通过抑制炎症反应和神经元凋亡发挥神经保护作用^[32]。山柰酚作为一种类黄酮抗氧化剂，是许多治疗抑郁症的传统中药的关键成分^[33]。在体外，山柰酚可以清除超氧自由基和自由基^[34]。在体内具有抗氧化和抗炎特性，使其在精神神经疾病中具有潜在的神经保护作用的基础^[35]。

2 柴胡治疗精神类疾病共有物质基础的生物学机制研究

2.1 不同类物质的抗抑郁机制研究

世界卫生组织表示全世界每年有 5% 的成年人患上抑郁症，已成为全球第 2 大残疾原因，困扰着大多数人的生活^[36]。中医认为，抑郁症常常由肝气郁结导致，柴胡作为理气类的代表中药，疏肝解郁效果显著，抑郁症临床治疗用药频率和疗效较高^[37]。研究显示，柴胡皂苷和黄酮的抗抑郁作用已在许多动物模型中得到证实^[38]。皂苷和黄酮类成分抗抑郁共有机制包括抑制细胞凋亡、调节下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）轴、调节神经营养因子、神经递质、抑制炎症反应、抑制氧化应激、改善肠道菌群及调控相关信号通路^[39-42]。柴胡防治抑郁症的作用机制见图 2。

2.1.1 柴胡皂苷类 针对柴胡有效成分抗抑郁研究主要集中于柴胡皂苷，以 SSA、SSD 和 TSS 居多，SSB、SSC、SSE、SSK 等皂苷研究较少^[43]。研究报道单胺

类神经递质的功能障碍在抑郁症的病理生理中具有重要作用，而调节 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）、去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）和多巴胺的活性是治疗抑郁症的重要靶点^[44]。SSA 可升高慢性轻度不可预见性刺激（chronic unpredictable mild stress, CUMS）抑郁模型脑内 5-HT 和 NE 等神经递质的含量和表达，从而抑制神经细胞损伤^[45]。研究发现 SSA 也可显著改善大脑中动脉闭塞结合 CUMS 及隔离诱发大鼠卒中后抑郁模型的抑郁样行为，增加海马中磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白、脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）和 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）的含量^[46]，同时降低 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein, Bax）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（cystein-aspartate protease-3, Caspase-3）的表达，从而抑制海马神经元的凋亡和增加神经营养因子水平发挥抗抑郁作用^[47]。此外，SSD 也可以通过调控神经免疫发挥抗抑郁效应，研究发现 SSD 可以缓解慢性轻度应激（chronic mild stress, CMS）诱导的抑郁样行为，逆转小鼠杏仁核神经胶质病理变化，降低杏仁核中白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , IL-1 β ）、IL-6 和活性氧水平^[16,48]。并且 SSD 可以显著恢复细菌脂多糖诱导的抑郁模型大鼠海马 CA1 区神经元形态，降低 Toll 样受体 4、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）和蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）蛋白表达^[49]，减少叉头结构蛋白 1（fork head box O1, FoxO1）磷酸化水平，同时降低脑内 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）等含量，

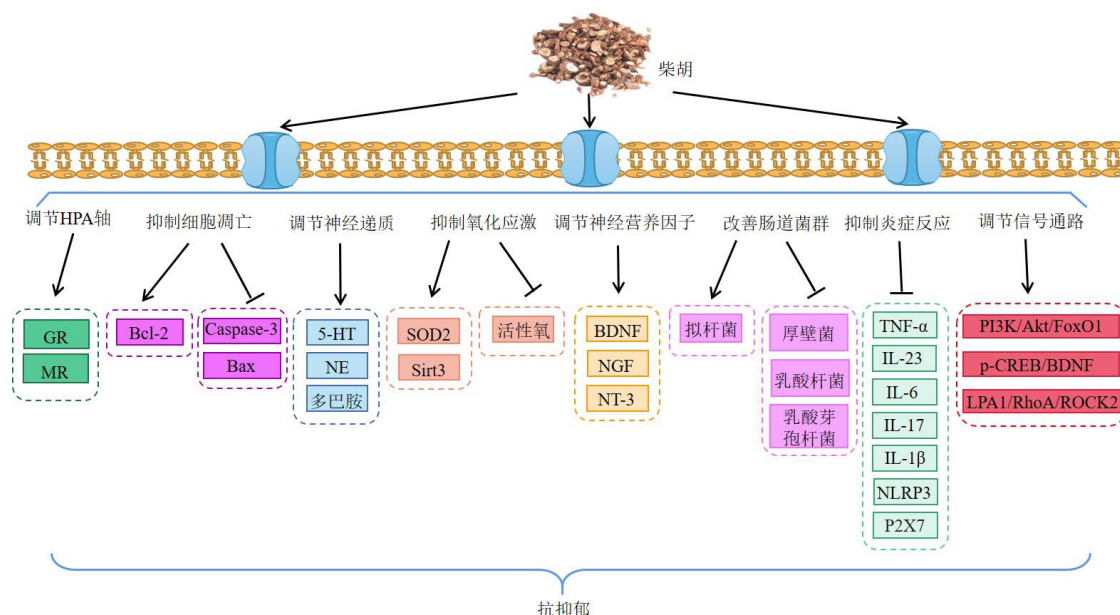


图 2 柴胡防治抑郁症的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of monomeric components of *Bupleuri Radix* against depression

说明 SSD 可以通过 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路、抑制脑内神经炎症及小胶质细胞活化来逆转抑郁样症状^[50]。此外, 还有研究显示柴胡皂苷通过下调 HPA 轴的激活来改善 CUMS 大鼠抑郁样行为, 具体表现为血清皮质酮、肾上腺指数降低^[38]。同时柴胡皂苷能改善肠道菌群失调紊乱, 增加小鼠肠道微生物多样性。表现为门水平上使 Firmicutes 丰度减少, Bacteroidetes 丰度增加, 属水平上, *Akkermansia* 的相对丰度上升, 进而通过维护肠道微生物稳态平衡来改善抑郁^[51-52]。同时 SSD 能调节其他信号通路如溶血磷脂酸 1/Ras 同源家族成员 A/Rho 激酶 2 信号通路^[53]抑制神经元凋亡, 促使神经保护作用产生, 从而减轻脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为。

柴胡皂苷除了从中枢作用途径发挥抗抑郁作用外, 还与外周炎症指标的改善有关。SSA 对高脂饲料喂养和 CUMS 刺激建立的小鼠动脉粥样硬化抑郁症模型有明显的治疗作用, SSA 组的强迫游泳和悬尾不动时间显著减少, 同时血清中低密度脂蛋白胆固醇、C 反应蛋白含量降低, 斑块内炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 表达减少, 从而通过抑制炎症反应而达到抗抑郁效果^[54]。同时研究发现 SSA 可增加 CUMS 抑郁样大鼠旷场垂直、水平运动得分及糖水偏好率, 下调辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞的值及血清中 IL-17、IL-23 和 TNF- α 水平, 说明 SSA 改善抑郁表

现情况与调节机体炎症水平有关^[55]。

2.1.2 黄酮类 柴胡黄酮抗抑郁研究集中于山柰酚和槲皮素 2 种活性成分, 其余成分抗抑郁研究有待深入。山柰酚抗抑郁作用是由于促进抑郁大鼠海马神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和 BDNF 的表达^[33]。研究揭示山柰酚可通过上调 4-乙烯基环己烯二环氧化物诱导的绝经期抑郁啮齿动物模型线粒体中主要脱乙酰酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性蛋白的表达, 激活线粒体超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 起到抗抑郁作用^[35]。王佳等^[40]研究显示山柰酚通过增加前额叶皮质和海马兴奋性神经递质多巴胺、5-HT、NE 表达, 抑制细胞凋亡、Bax 和 Caspase-3 表达^[34], 发挥抗抑郁作用。槲皮素可以通过上调 BDNF^[56]、抑制炎症因子 IL-1 β 、TNF- α ^[57]、增加神经递质多巴胺、NE 水平^[58]及 C3 肉毒素底物 1/LIM 激酶 1/丝切蛋白通路^[59]。Jia 等^[60]研究发现, 槲皮素可通过调节肝脏代谢来预防抑郁症, 主要影响蛋氨酸代谢、胆汁酸代谢和磷脂酰胆碱生物合成途径。此外, 研究发现黄芩苷可通过下调神经生长因子-3^[61]、NLRP3 和嘌呤能炎症受体^[62]来发挥抗抑郁作用。同时黄芩苷能调控 HPA 轴, 显著改善 SD 大鼠抑郁样行为, 高剂量组可以回调 BDNF、NGF、糖皮质激素受体和盐皮质激素受体的表达^[63]。

2.2 不同类物质抗焦虑机制研究

中医认为焦虑归于“郁证”, 属于情志病范畴,

常因肝郁气滞，枢机不利所致，与“肝”密切相关^[64]。柴胡疏解少阳郁滞，使少阳气郁得达^[65]。目前，对于柴胡皂苷类抗焦虑的发病机制研究集中于抑制炎症反应、影响突触蛋白表达，而黄酮类成分通过调节神经递质达到抗焦虑的作用。

柴胡单体成分具有抗焦虑效果，尤其是柴胡皂苷类成分。核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是负责上调一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、TNF- α 和 IL-1 β 的主要转录因子^[66]。陈燕伟等^[67]发现 SSD 20、40 mg/kg 均可改善 CMS 诱导的小鼠焦虑症状，并降低血清中 IL-1 β 等炎症因子及海马中受体相互作用蛋白 140、NF- κ B 蛋白的表达水平。 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是负责传导突触成熟的信号，影响焦虑症的突触改变^[68]。Sun 等^[52]发现慢性皮质激素诱导的小鼠焦虑样行为被 TSS 改善，强迫游泳不动时间减少，突触蛋白表达增加，可能是通过诱导 AMPAR/mTOR 信号通路发挥抗焦虑作用。

目前，针对柴胡黄酮类抗焦虑的研究较少，主要

集中于黄芩苷。研究显示，黄芩苷可以增加孤养小鼠进入高架开放臂和黑暗箱实验明箱的停留时间，从而减少焦虑样行为^[69]。抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能结合抗焦虑的脑受体并使之激活，协同其他物质，阻止与焦虑相关的信息抵达脑指示中枢^[70]。研究发现，黄芩苷可以竞争性抑制 GABA 受体表达，从而缓解焦虑症状^[71]。

3 柴胡治疗中枢神经退行性疾病共有物质基础的生物学机制研究

3.1 不同类物质抗癫痫机制研究

癫痫，俗称“羊癫疯”或“羊角风”，归属于中医“痫病”，被定义为一种慢性脑部疾病，癫痫发作具有持久性和易感性^[72]。是常见的神经系统疾病之一^[73]。中医认为癫痫发病常与肝风引动相关，多从肝论治，常采用疏肝理气、平肝熄风、清热泻火的治则^[74]。其中，柴胡升散疏达、调肝解郁，常在治疗癫痫的中药经典方和自拟方中出现^[75]。发挥抗癫痫作用的皂苷类成分主要为 SSA，可通过保护神经元、炎症反应、细胞凋亡、谷氨酰胺循环等机制发挥抗癫痫作用。发挥抗癫痫的黄酮类成分主要为槲皮素和黄芩苷，可通过细胞再生、氧化应激、细胞凋亡、炎症反应等机制达到抗癫痫的作用。见图 3。

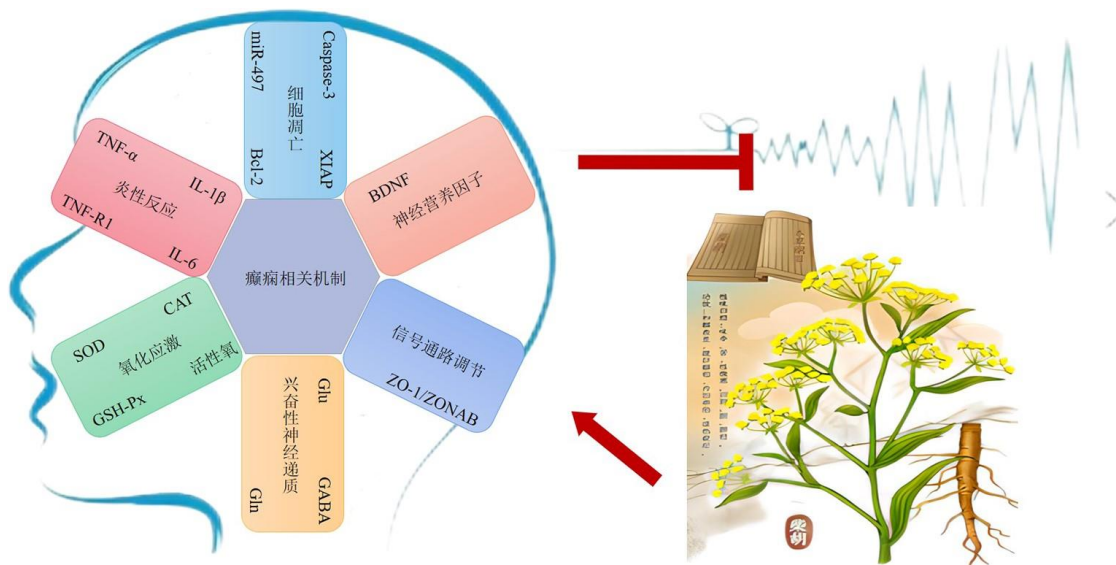


图 3 柴胡单体成分防治癫痫的作用机制

Fig. 3 Mechanism of action of monomeric components of *Bupleuri Radix* against epilepsy

3.1.1 柴胡皂苷类 近年来，柴胡皂苷的抗癫痫活性已经得到大量研究证实，其中 SSA 可以通过多种途径改善癫痫症状。Hong 等^[76]发现 SSA 治疗可减少毛果芸香碱难治性癫痫发作模型中癫痫发作频率和持续时间，增强海马 CA1 神经元的瞬时失活钾电

流。SSA 可通过闭锁小带蛋白-1 (zonula occluden-1, ZO-1) /闭锁小带-1 相关核酸结合蛋白信号通路抑制颞叶癫痫的神经损伤及血脑屏障破坏，相关蛋白血小板内皮细胞黏附分子-1、ZO-1 表达显著下降^[77]。IL-1 β 和 TNF- α 主要由小胶质细胞产生，在癫痫中

过度表达^[78]。通过抑制谷氨酰胺合成酶活性、增强兴奋性氨基酸活性、减弱抑制性突触后电位诱发的异常癫痫放电等途径参与癫痫的病理生理过程^[73]。研究表明 SSA 可以抑制戊四氮诱导星形胶质细胞 TNF- α 释放及 TNF 受体 1 的高表达,抑制谷氨酸激活的星形胶质细胞内 Ca^{2+} 浓度增加和 IL-6 释放^[79]。同时研究发现 TSS 通过提高癫痫大鼠 γ -氨基丁酸含量,下调谷氨酸水平,从而减缓病变神经元兴奋性、降低神经细胞损伤程度来抑制癫痫发作^[80]。mTOR 通路的过度激活会引起神经元过度兴奋,并与癫痫发作和发生有关^[81]。mTOR 信号抑制剂可逆转癫痫引起的组织学结构改变,包括遗传性癫痫中神经细胞异常增大和获得性癫痫中海马神经元死亡、再生和苔藓纤维发芽^[82]。Ye 等^[83]研究发现 SSA 会下调戊四氮诱导的癫痫模型大鼠海马 p-mTOR、p70 核糖体蛋白 S6 激酶、IL-1 β 和 TNF- α 的表达及海马 Caspase-3 活性,进而抑制细胞凋亡、减少炎症反应来缓解癫痫症状。

3.1.2 黄酮类 槲皮素抗癫痫研究相较其他精神神经疾病更多,涉及机制面广,黄芩苷次之。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2) 是一种转录因子^[84],主要存在于海马神经元的细胞质中,被认为是自噬、氧化应激和炎症的重要调节因子^[85]。药理研究表明,槲皮素主要通过改善氧化损伤和下调炎症反应等方式产生抗癫痫作用^[86]。张军臣等^[87]研究发现与颞叶癫痫模型组小鼠相比,槲皮素给药小鼠海马组织总抗氧化能力、SOD、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 均显著增高,同时上调 BDNF mRNA 和 Nrf2 转录水平。海马组织脂质过氧化物的生成减少,槲皮素可通过清除活性氧和增加抗氧化酶活性来发挥抗癫痫作用^[88]。Wu 等^[27]发现槲皮素通过减弱癫痫小鼠颞叶小胶质细胞释放的 TNF- α 和 IL-1 β 及激活 NF- κ B 和离子钙结合衔接分子 1,来抑制海藻酸诱导的癫痫。凋亡抑制蛋白中的 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 可通过抑制 Caspase-3 等发挥抗凋亡作用。李蜀渝等^[89]研究发现槲皮素可通过提高大鼠海马 CA3 区 XIAP 表达,抑制 CA3 区 Caspase-3 蛋白活性来抵抗细胞凋亡,以此保护神经元来发挥抗癫痫作用。Moghbelinejad 等^[23]研究表明槲皮素给药降低了模型组动物的癫痫评分和 GABAA a5 受体基因的表达,通过增加抑制性神经

递质含量来发挥抗癫痫作用。癫痫样活动会导致脂质过氧化物的发生^[85]。Liu 等^[17]研究发现黄芩苷可以阻止毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠体内脂质过氧化和一氧化氮水平的升高,增加谷胱甘肽水平,同时抑制海马神经元丢失、CA1/CA3 区 Caspase-3 阳性细胞数量来发挥抗癫痫和神经保护作用。Liao 等^[32]研究发现黄芩苷可减弱癫痫发作 72 h 后海马体神经元损伤和凋亡,降低微小核糖核酸 497 和 Caspase-3 蛋白表达,同时上调 Bcl-2 蛋白水平,通过抗凋亡减轻癫痫小鼠海马损伤。

3.2 不同类物质抗 AD 机制研究

AD 是一种神经退行性疾病,记忆力减退和认知功能障碍是其关键临床特征^[86]。AD 患者大脑中存在大量的老年斑和神经纤维缠结,分别由纤维状 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 肽和超磷酸化 tau 蛋白的病理沉积形成,是 AD 的主要病理特征,对 AD 有双重作用^[90]。其中 A β 可引起多种神经病理变化,如氧化应激、炎症反应、神经元活性改变、突触丧失、神经元传递功能障碍和神经元死亡^[91]。体内、外研究表明柴胡皂苷可抑制 A β 聚集,保护神经元免受 A β 诱导的损伤,通过降低氧化应激、炎症反应、细胞凋亡和 tau 蛋白清除来产生抗 AD 作用。黄酮类成分则通过抑制细胞凋亡、降低氧化应激和调节 PI3K/Akt 信号通路达到治疗 AD 的目的。其相应的作用机制见图 4。

3.2.1 柴胡皂苷类 柴胡皂苷是柴胡抗 AD 的主要活性成分,也为研究报道最多的成分。小胶质细胞被激活会释放促炎因子和神经毒性物质,包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、一氧化氮和 NF- κ B^[92]。Li 等^[21]研究发现 TSS 可增加 APP/PS1 小鼠脑组织中 Nrf2、自噬标志蛋白和微管相关蛋白 1 轻链 3II 表达,同时增强海马和皮层的自噬来减少 A β 和 p-tau 且下调 NF- κ B 的表达,同时逆转小鼠的肠道微生物群紊乱。以上研究表明 TSS 可以通过多种机制协同发挥抗 AD 作用。Zhou 等^[93]发现 SSD 治疗后,AD 模型小鼠记忆障碍显著减少,抑制 A β 在小鼠海马中的沉积,同时可以抑制海马中小胶质和星型胶质细胞的激活,通过保护神经元形态、减少细胞凋亡来治疗 AD。Lee 等^[94]发现 SSC 可以同时靶向 A β 和 tau 2 个关键蛋白来发挥治疗作用,其能抑制 tau 异常磷酸化,加速神经元生长,从而促进突触的完整性。还有部分研究显示活性氧水平升高可以诱导 AD 中的氧化反应,SSD 给药可以抑制氧化应激,通过激

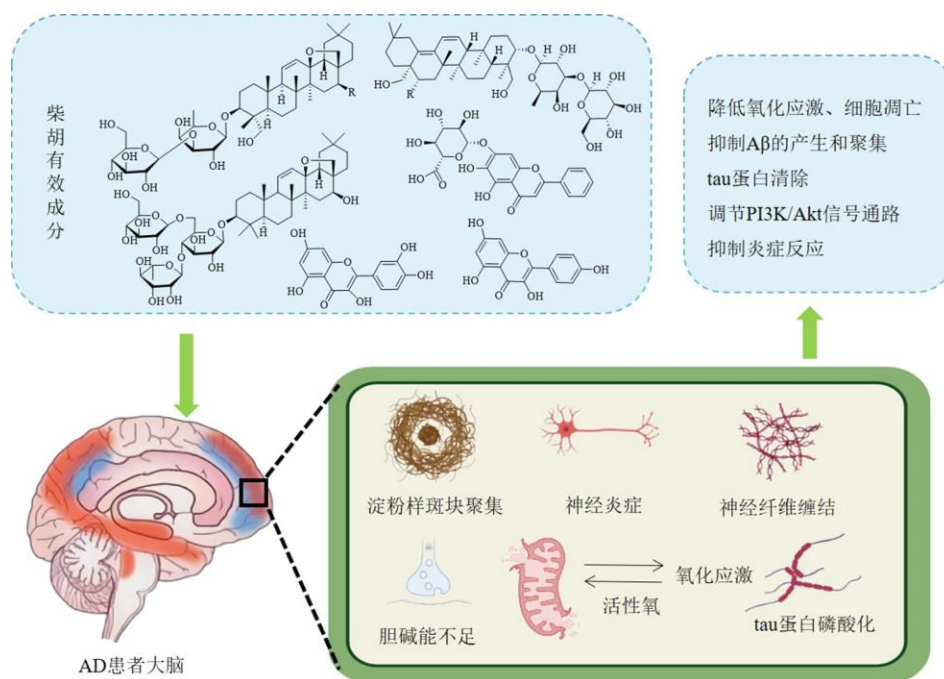


图 4 柴胡单体成分防治 AD 的作用机制

Fig. 4 Mechanism of action of monomeric components of *Bupleuri Radix* against AD

活 PI3K 和 Nrf2 介导的内源性抗氧化酶活性和血红素加氧酶-1 表达来增强细胞抗氧化能力^[29]。

3.2.2 黄酮类 黄酮类成分黄芩苷和槲皮素是柴胡发挥抗 AD 作用的重要生物活性成分，可以通过抑制海马细胞凋亡，维持细胞核和线粒体形态基本正常^[90]、调节激活 PI3K/Akt/糖原合成酶激酶-3β (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β) 信号通路，相较模型显著增加 p-Akt、p-GSK-3β 蛋白表达，发挥了神经保护作用^[95]。其中最新研究显示槲皮素可上调 SOD、GSH-Px，抑制丙二醛表达，通过降低氧化应激来改善三重转基因 AD 模型小鼠认知功能障碍表现^[91]。

3.3 不同类物质抗帕金森机制研究

帕金森病主要是一种运动障碍，其特征为静止震颤、运动迟缓、僵硬和姿势反射丧失^[96]。患者还可能出现功能障碍、生活质量下降和认知能力迅速下降^[97]。目前，柴胡治疗帕金森的作用机制集中为抗炎、减少细胞凋亡、抑制氧化应激。

3.3.1 柴胡皂苷类 神经胶质细胞活化在帕金森的病理中具有重要作用。胶质细胞通过分泌细胞因子、趋化因子、前列腺素、活性氧、活性氮和生长因子等多种因子介导免疫反应，同时增强神经元氧化应激并触发凋亡级联^[98]。AD 和帕金森并等神经退行性疾病，一部分原因就是由于激活的小胶质细胞会

释放各种促炎因子，进而导致部分神经细胞死亡^[99]。Park 等^[100]研究发现柴胡乙醇提取物、SSB3、SSB4 和 SSD 可使脂多糖诱导的帕金森模型小鼠海马和黑质纹状体中一氧化氮、iNOS mRNA 和活性氧的产生剂量减弱 30%~50%，同时减少海马中小胶质细胞和星型细胞的数量，降低 NF-κB 活性。

3.3.2 黄酮类 帕金森的病理特征为黑质和纹状体致神经元丧失，线粒体出现功能障碍，诱发活性氧产生，导致帕金森发生。黄芩苷能明显缓解动物帕金森样表现，其主要通过抗氧化应激，下调脑纹状体 GSH-Px 和丙二醛表达^[101]、抑制中脑黑质铁积聚^[102]、调节铁转运蛋白/膜铁转运蛋白表达，延缓模型大鼠黑质多巴胺能神经细胞损伤及后续过量活性铁致致的氧化应激损伤^[103]、保护多巴胺能神经细胞^[104]及调节纹状体星形胶质细胞中间连接蛋白 43 的表达来发挥作用。

4 柴胡防治精神神经疾病的共有物质基础

对于抑郁、焦虑和癫痫，SSA 可在不同程度上通过改善神经炎症、细胞凋亡相关的神经生物学机制发挥作用。槲皮素除了对炎症的抑制作用外，还在神经突触可塑性和 BDNF 水平上表现了对神经元的作用。柴胡皂苷类及黄酮类成分可能是发挥治疗抑郁、焦虑与癫痫的共同基础，抗炎是不可忽视的主要作用途径。在治疗 AD 和帕金森方面，柴胡有

效物质基础则主要通过抗氧化应激发挥保护作用, 这可能与 AD 和帕金森的疾病性质相关, 机体衰老会致使脑神经功能出现退行性变, 而氧化应激损伤是加快衰老的首要因素^[93]。针对神经退行性疾病的治疗, 则主要集中在柴胡皂苷类, 其中 AD 和抑郁方面, SSD 则可通过发挥抗细胞凋亡和氧化应激改善疾病情况。而针对帕金森病、抑郁, 现有学说认为与神经营养因子、炎症反应、神经递质的改变, 特别是多巴胺能神经功能失衡、NE 及 5-HT 能系统有关^[94]。SSD 则主要通过炎症和氧化方面改善抑郁、帕金森症状。柴胡皂苷类可能是防治神经退行性疾病的共同基础, 氧化应激是该类物质发挥效应的重要作用途径, 今后在药物活性的进一步研究中, 可加强对该类化合物抗氧化活性的评估, 有助于更多新型潜力药物的探索发现。

早期研究显示, 精神神经疾病大多是跟神经递质紊乱、神经炎症、氧化应激损伤、神经营养因子的缺失有关。近年来, 细胞凋亡、肠道菌群、肝脏

代谢同样与精神神经疾病的发生有关^[39]。虽然涉及不同的特异性病理机制及病理产物, 但疾病过程或最终都涉及到神经炎症、细胞凋亡和神经递质的参与, 不同的精神神经疾病背后可能存在共有的神经机制^[6]。对柴胡治疗神经精神疾病涉及的物质基础及作用机制进行信息学相关分析, 结果富集在神经递质调节、抑制氧化应激、炎症反应、细胞凋亡方面 (图 5), 与这几类精神神经疾病的分子机制相一致, 可能是柴胡治疗这些不同精神疾病的共同途径。不同疾病间的柴胡单体作用机制存在交叉关系, 表明精神神经性疾病间存在某种共同点, 值得进一步研究。此外, 精神神经疾病分子机制的发生区域具有异质性, 体现在疾病的表现与脑区也有一定的关联性, 其中癫痫患者常引起前额叶功能失调, 前额叶又为心理应激的敏感脑区, 使癫痫患者更易罹患抑郁症^[96]。因此针对不同脑区探讨物质作用机制也可成为后期研究精神神经疾病的一个考虑方向。

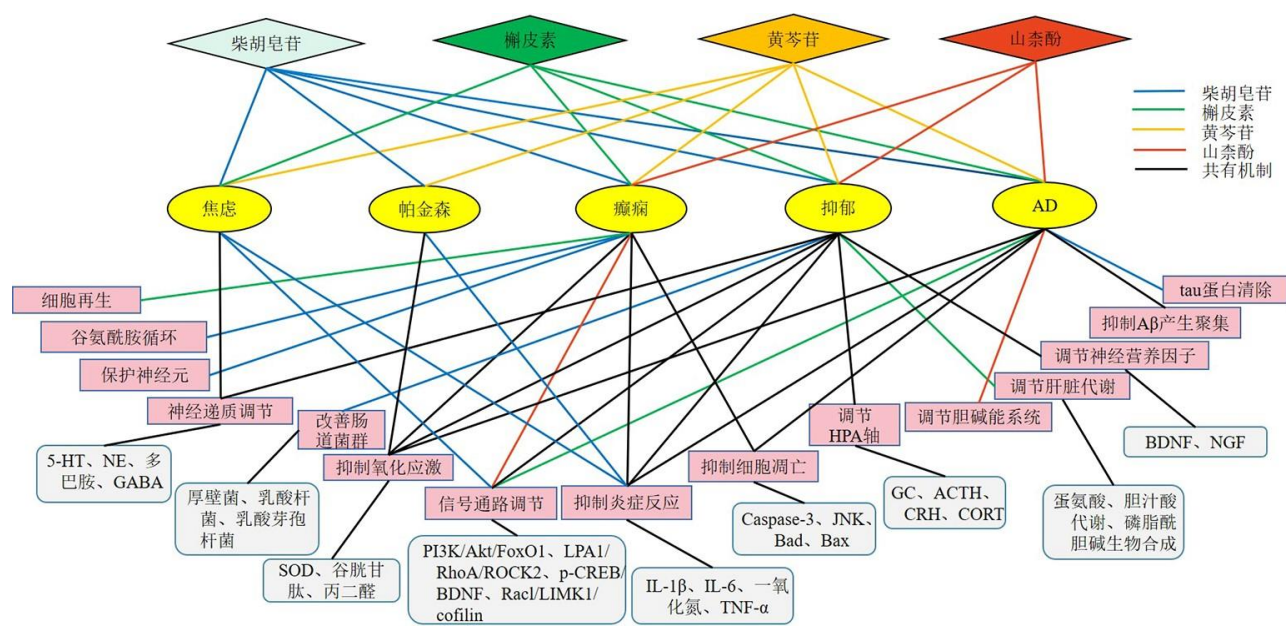


图 5 柴胡有效成分抗焦虑、帕金森、癫痫、抑郁、AD 作用机制集合

Fig. 5 Collection of anti-anxiety, Parkinson's disease, epilepsy, depression and AD mechanisms of action of active ingredients of *Bupleuri Radix*

总的来说, 皂苷类和黄酮类是柴胡防治精神神经疾病的共有物质基础。皂苷类成分针对精神神经疾病研究较多的为 TSS、SSA 和 SSD, 而 SSC 的研究较少, 对于精神神经疾病的治疗多涉及为抑郁、癫痫、AD 疾病方面, 其他类研究较少。黄酮类成分研究较多的为黄芩苷和槲皮素, 多关注于抑郁、

癫痫。柴胡单体成分针对抗焦虑的研究较少, 考虑到焦虑和抑郁病理机制都与神经递质的失衡、炎症反应有一定的关联性, 及前文所述柴胡皂苷及黄酮类的抗抑郁作用, 柴胡单体对人类焦虑症的治疗潜力值得进一步研究。随着对柴胡活性成分的研究不断深入, 今后还可以对其构效关系进行积极的探索,

寻找其作用新靶点,为以其为母核的活性新结构化合物的研发提供依据。

5 结语与展望

目前,随着社会的进步,人类疾病谱也随之改变,精神神经系统疾病的发病率逐年增长。在这种情况下,具有潜在治疗精神神经系统疾病的天然化合物越来越受到关注。同时在此背景下,探索新型治疗该类疾病的天然化合物也势在必行。大量的研究显示,目前治疗神经精神疾病的中医临床处方大多含柴胡,如中医经典汤剂柴胡疏肝散、柴胡加龙骨牡蛎汤、小柴胡汤、逍遥散、丹栀逍遥散等常用于相关疾病的治疗,并取得较好的疗效。肝郁血虚型头痛与抑郁共病患者经逍遥散汤剂治疗后,患者 24 项汉密尔顿抑郁量表和情绪评分均较治疗前下降,并有效降低炎症反应,恢复患者远期神经功能^[105]。柴胡疏肝汤对难治性癫痫肝郁脾虚患者治疗时可减少患者发作频数和持续时间,总体健康评分和 SOD 水平较治疗前增加,丙二醛、P-糖蛋白、胰岛素样生长因子-I 较之减少^[106]。柴胡龙骨牡蛎汤治疗卒中后抑郁伴焦虑后可有效降低汉密尔顿焦虑量表评分,患者血清 NE 水平升高、皮质醇水平相应下降,失匹配负波电位和视觉 P300 电位下降,有效改善患者焦虑程度,提高患者的睡眠质量^[107]。止颤汤合柴胡龙骨牡蛎汤治疗帕金森病合并抑郁症发现可明显改善患者帕金森病症状和抑郁焦虑评分,治疗组总有效率达 95.24%^[108]。

鉴于上述复方在精神疾病和神经退行性疾病方面的广泛运用,其在精神神经疾病治疗方面可能存在的独特价值。临床前研究显示,柴胡皂苷类和黄酮类成分对中枢神经系统具有广泛的生物活性,并在多种神经疾病和精神障碍中表现出有益的作用,包括抑郁症、焦虑症、癫痫、AD 及帕金森。上述精神疾患是造成精神神经疾病的主要原因^[2]。这些疾病虽为独立病证,但因其发病机制有一定关联性,所以又紧密关联,通常出现共病的现象^[109]。长期消极思维是 AD、帕金森等神经退行性疾病的风险因素,AD 发病进程中 A β 的积累与精神抑郁、焦虑的水平呈正相关^[53]。同时研究发现焦虑和抑郁又是神经退行性疾病的常见表现^[110]。此外,神经退行性疾病与情志类疾病的共病情况也可从历代中医论述中得到证实。如《灵枢·癫狂》中曾记载:“癫疾始生,先不乐,甚作极已而烦心”;《寿世保元》论曰:“癫因忧郁得之,痰涎包络心窍”^[111]。由此可见,精神

神经疾病不是单一的疾病,往往多种共病,目前的化学药通常难以多疾病兼顾治疗,联合用药又存在药物安全性风险。因此针对这种多疾病相互影响的现象,采用传统中药治疗尤为重要。通过梳理和研究,可以得出以下结论,精神神经疾病的发病机制均与炎症、神经免疫、氧化应激等有关;而柴胡具有明确的抗炎、抗氧化应激的作用,由此推测柴胡在精神神经系统性疾病中的作用是呈现网络状的多靶向调控,而非单一途径,这也进一步彰显中药的特色优势。

然而,尽管在临床前模型中有广泛的报道,且临床上柴胡这味中药也广泛运用于治疗中枢类疾病。但柴胡皂苷及黄酮类成分对这类精神神经系统疾病影响的临床资料尚未发表。与大量的临床前实验相比,应推进相关的新药研究与开发,推动临床研究成果。当然,也需深入的研究来进一步阐明详细的药动学、毒性、制剂的标准化和人体治疗剂量。今后,在柴胡中寻找有效的天然化合物应可能作为一种治疗精神神经系统疾病的多靶点药物,其主要化学成分可能成为未来治疗精神神经系统疾病新药的主要成分。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Johnston J N, Greenwald M S, Henter I D, *et al.* Inflammation, stress and depression: An exploration of ketamine's therapeutic profile [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(4): 103518.
- [2] Li X Y, Huang W, Tan R R, *et al.* The benefits of hesperidin in central nervous system disorders, based on the neuroprotective effect [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114222.
- [3] Silva Dos Santos J, Gonçalves Cirino J P, de Oliveira Carvalho P, *et al.* The pharmacological action of kaempferol in central nervous system diseases: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 565700.
- [4] Davidson M, Mayer M, Habib A, *et al.* Methamphetamine induces systemic inflammation and anxiety: The role of the gut-immune-brain axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11224.
- [5] Castellano-Díaz E, González-Quijano M I, Díaz-Chico B N. Relationship between occupied form of nuclear estrogen receptor and cytosolic progesterone receptor or DNA synthesis in uteri of estradiol implanted rats [J]. *Rev Espanola De Fisiologia*, 1987, 43(4): 401-406.
- [6] Xie C, Xiang S T, Shen C, *et al.* A shared neural basis

- underlying psychiatric comorbidity [J]. *Nat Med*, 2023, 29(5): 1232-1242.
- [7] Levite M. Neuro faces of beneficial T cells: Essential in brain, impaired in aging and neurological diseases, and activated functionally by neurotransmitters and neuropeptides [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(6): 1165.
- [8] 徐向青, 曲淼. “因郁致病”与“因病致郁”理论溯源及临证思考 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(9): 878-881.
- [9] Hesdorffer D C. Comorbidity between neurological illness and psychiatric disorders [J]. *CNS Spectr*, 2016, 21(3): 230-238.
- [10] Liu Y, Gao J L, Peng M, *et al.* A review on central nervous system effects of gastrodin [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 24.
- [11] Lacalle-Aurioles M, Trigiani L J, Bourourou M, *et al.* Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology alter inward rectifier potassium (K_{IR} 2.1) channels in endothelium of mouse cerebral arteries [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(10): 2259-2274.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 293.
- [13] 吕莹. 柴胡潜在功能的逻辑发现和实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.
- [14] Fu Y H, Hu X Y, Cao Y G, *et al.* Saikosaponin a inhibits lipopolysaccharide-oxidative stress and inflammation in Human umbilical vein endothelial cells via preventing TLR4 translocation into lipid rafts [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 777-785.
- [15] Yang F D, Dong X, Yin X B, *et al.* *Radix bupleuri*: A review of traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7597596.
- [16] Chao B, Huang S J, Pan J H, *et al.* Saikosaponin d downregulates microRNA-155 and upregulates FGF2 to improve depression-like behaviors in rats induced by unpredictable chronic mild stress by negatively regulating NF- κ B [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 157: 69-76.
- [17] Liu Y F, Gao F, Li X W, *et al.* The anticonvulsant and neuroprotective effects of baicalin on pilocarpine-induced epileptic model in rats [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(8): 1670-1680.
- [18] Liu Y Y, Hu D, Fan Q Q, *et al.* Mechanism of Chaihu Shugan Powder (柴胡疏肝散) for treating depression based on network pharmacology [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(12): 921-928.
- [19] Hu L L, Wang J, Zhao X G, *et al.* Mechanism of saikogenin G against major depressive disorder determined by network pharmacology [J]. *Medicine*, 2022, 101(34): e30193.
- [20] 吴磊, 刘雅琳, 黄熙. 基于生物方剂分析药理策略的柴胡疏肝散抗抑郁疗效质量标志物研究 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2617-2625.
- [21] Li J, Zou B, Cheng X Y, *et al.* Therapeutic effects of total saikosaponins from *Radix Bupleuri* against Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 940999.
- [22] 肖宗雨, 刘艳, 孙延平, 等. 柴胡地上部分黄酮类化学成分研究 [J]. 中药材, 2020, 43(11): 2679-2683.
- [23] Moghbelinejad S, Alizadeh S, Mohammadi G, *et al.* The effects of quercetin on the gene expression of the GABA_A receptor α 5 subunit gene in a mouse model of kainic acid-induced seizure [J]. *J Physiol Sci*, 2017, 67(2): 339-343.
- [24] Azlan U K, Khairul Annuar N A, Mediani A, *et al.* An insight into the neuroprotective and anti-neuroinflammatory effects and mechanisms of *Moringa oleifera* [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1035220.
- [25] Khan H, Ullah H, Aschner M, *et al.* Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease [J]. *Biomolecules*, 2019, 10(1): 59.
- [26] Sharma S, Raj K, Singh S. Neuroprotective effect of quercetin in combination with piperine against rotenone- and iron supplement-induced Parkinson's disease in experimental rats [J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(1): 198-209.
- [27] Wu D M, Zheng Z H, Fan S H, *et al.* Ameliorating effect of quercetin on epilepsy by inhibition of inflammation in glial cells [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 854-859.
- [28] Li X, Wang H D, Gao Y Y, *et al.* Protective effects of quercetin on mitochondrial biogenesis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164237.
- [29] Du J K, Song D B, Li Y H, *et al.* Saikosaponin-D mitigates oxidation in SH-SY5Y cells stimulated by glutamate through activation of Nrf2 pathway: Involvement of PI3K [J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(1): 230-240.
- [30] Youdim K A, Shukitt-Hale B, Joseph J A. Flavonoids and the brain: Interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37(11): 1683-1693.
- [31] Fiorani M, Guidarelli A, Blasa M, *et al.* Mitochondria accumulate large amounts of quercetin: Prevention of mitochondrial damage and release upon oxidation of the extramitochondrial fraction of the flavonoid [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(5): 397-404.
- [32] Liao Z J, Liang R S, Shi S S, *et al.* Effect of baicalin on

- hippocampal damage in kainic acid-induced epileptic mice [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1405-1411.
- [33] 梁玉雕, 谭友果, 张莎, 等. 山奈酚对慢性应激抑郁模型老年大鼠抑郁样行为的影响及机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(24): 4028-4030.
- [34] 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.
- [35] Li H Y, Wang J, Liang L F, *et al.* Sirtuin 3 plays a critical role in the antidepressant- and anxiolytic-like effects of kaempferol [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1886.
- [36] Herrman H, Patel V, Kieling C, *et al.* Time for united action on depression: A Lancet-World Psychiatric Association Commission [J]. *Lancet*, 2022, 399(10328): 957-1022.
- [37] 张明远, 许二平, 陈毅恒, 等. 柴胡治疗抑郁症药理作用研究现状 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 102-108.
- [38] Li H Y, Zhao Y H, Zeng M J, *et al.* Saikosaponin D relieves unpredictable chronic mild stress induced depressive-like behavior in rats: Involvement of HPA axis and hippocampal neurogenesis [J]. *Psychopharmacology*, 2017, 234(22): 3385-3394.
- [39] Zhuang W, Liu S L, Xi S Y, *et al.* Traditional Chinese medicine decoctions and Chinese patent medicines for the treatment of depression: Efficacies and mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116272.
- [40] 王佳, 谢健, 陈岳明, 等. 山奈酚对乳腺癌抑郁模型大鼠的抗抑郁作用研究 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(3): 277-280.
- [41] 戈宏焱, 陈博, 万有贵. 柴胡皂苷对抑郁症大鼠海马 BDNF 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(6): 1209-1211.
- [42] 戈宏焱, 陈博, 万有贵. 柴胡皂苷对抑郁症模型大鼠行为学的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2098-2100.
- [43] 曲中原, 吴双, 郑岩, 等. 基于指纹图谱和网络药理学的南柴胡质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2678-2686.
- [44] 张静艳, 张晓杰. 柴胡皂苷对抑郁模型大鼠海马乙酰胆碱代谢及组织形态学影响的实验研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(4): 506-508.
- [45] 赵慧源, 田诗琪, 翟春影, 等. 柴胡皂苷 a 对抑郁模型大鼠脑内神经递质及行为学的影响 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(34): 28-32.
- [46] Chen X Q, Chen S J, Liang W N, *et al.* Saikosaponin A attenuates perimenopausal depression-like symptoms by chronic unpredictable mild stress [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662: 283-289.
- [47] Wang A R, Mi L F, Zhang Z L, *et al.* Saikosaponin A improved depression-like behavior and inhibited hippocampal neuronal apoptosis after cerebral ischemia through p-CREB/BDNF pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 403: 113138.
- [48] Wang Z, Li J W, Wu W, *et al.* Saikosaponin D rescues deficits in sexual behavior and ameliorates neurological dysfunction in mice exposed to chronic mild stress [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 625074.
- [49] Su J, Pan Y W, Wang S Q, *et al.* Saikosaponin-d attenuated lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors via inhibiting microglia activation and neuroinflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106181.
- [50] 张云, 高博, 许海军. 柴胡皂苷 D 基于 PI3K/Akt/FoxO1 调节神经炎症发挥抗抑郁作用 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(5): 395-399.
- [51] 冯彦. 柴胡石油醚部位与 CUMS 模型大鼠肠道菌群的相互作用研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [52] Sun X P, Li X L, Pan R L, *et al.* Total Saikosaponins of *Bupleurum yinchowense* reduces depressive, anxiety-like behavior and increases synaptic proteins expression in chronic corticosterone-treated mice [J]. *BMC Complementary Altern Med*, 2018, 18(1): 1-10.
- [53] Xu L X, Su J, Guo L T, *et al.* Modulation of LPA1 receptor-mediated neuronal apoptosis by Saikosaponin-d: A target involved in depression [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 155: 150-161.
- [54] 陈晨, 张华, 叶健, 等. 柴胡皂苷 a 对动脉粥样硬化合并抑郁小鼠斑块形成的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(4): 86-91.
- [55] 郭旭彤, 安继东, 梅建强. 柴胡皂苷 A 对抑郁症大鼠 Treg 和 Th17 免疫平衡的影响 [J]. 海南医学院学报, 2020, 26(22): 1686-1690.
- [56] 杨鄢戎, 赵越, 王路浩, 等. 槲皮素治疗联合运动训练对脑卒中后大鼠抑郁样行为影响的研究 [J]. 神经解剖学杂志, 2022, 38(3): 293-299.
- [57] 华深, 罗晓东, 徐波, 等. 槲皮素对应激致小鼠抑郁症的作用及相关机制 [J]. 浙江医学, 2021, 43(12): 1264-1267.
- [58] 鲍斐斐, 华深, 陈勇华. 槲皮素联合贯叶金丝桃提取物对脂多糖诱导小鼠抑郁样行为的影响及作用机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(7): 595-599.
- [59] 热依汗古丽·阿不来提, 白布加甫·高娃. 槲皮素通过 Rac1/LIMK1/cofilin 信号通路治疗抑郁症的机制研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(7): 415-421.
- [60] Jia S Q, Wang R J, Zhang D Y, *et al.* Quercetin modulates

- the liver metabolic profile in a chronic unpredictable mild stress rat model based on metabolomics technology [J]. *Food Funct*, 2023, 14(3): 1726-1739.
- [61] 沈继朵, 胡春月, 魏玉, 等. 黄芩苷对皮质酮诱导抑郁小鼠海马 NT-3 表达水平的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(20): 13-15.
- [62] Wang D W, Wang H, Gao H X, *et al.* P2X7 receptor mediates NLRP3 inflammasome activation in depression and diabetes [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 28.
- [63] 王越, 廖生俊, 鲁敏翔, 等. 黄芩苷对慢性应激抑郁模型大鼠海马内神经营养因子及下丘脑-腺垂体-肾上腺轴的影响 [J]. 中南药学, 2016, 14(3): 274-277.
- [64] 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.
- [65] Robinson T, Condell J, Ramsey E, *et al.* Self-management of subclinical common mental health disorders (anxiety, depression and sleep disorders) using wearable devices [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(3): 2636.
- [66] Pawate S, Shen Q, Fan F, *et al.* Redox regulation of glial inflammatory response to lipopolysaccharide and interferon γ [J]. *J Neurosci Res*, 2004, 77(4): 540-551.
- [67] 陈燕伟, 马善波, 权伟, 等. 柴胡皂苷 D 对慢性应激诱导小鼠焦虑症的影响 [J]. 陕西中医, 2021, 42(6): 705-708.
- [68] 尹鑫, 邝光伟, 项福星, 等. 柴胡皂苷及黄酮类化合物药理作用研究 [J]. 园艺与种苗, 2018, 38(7): 29-31.
- [69] 魏秀岩, 杨静玉, 吴春福. 黄芩苷对孤养小鼠的抗焦虑作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(2): 142-146.
- [70] Li X Q, Song Y N, Wang S J, *et al.* Saikosaponins: A review of pharmacological effects [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(5): 399-411.
- [71] 郑辉, 甄荣. 黄芩苷对 γ -氨基丁酸受体和抗焦虑症作用研究 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(4): 304-306.
- [72] 谢炜, 孟春想, 史国军, 等. 柴胡皂苷 a 对难治性癫痫大鼠痫性发作的影响 [J]. 热带医学杂志, 2012, 12(4): 382-385.
- [73] Flammer J, Neziraj T, Rüegg S, *et al.* Immune mechanisms in epileptogenesis: Update on diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy syndromes [J]. *Drugs*, 2023, 83(2): 135-158.
- [74] 刘艳, 王敏, 李晓毛, 等. 基于 DJ-1/Nrf2/HO-1 信号通路探讨北柴胡地上部分多糖组分对癫痫小鼠脑内氧化应激的影响 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 142-150.
- [75] Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, *et al.* Epilepsy and brain inflammation [J]. *Exp Neurol*, 2013, 244: 11-21.
- [76] Hong Y, Deng N, Jin H N, *et al.* Saikosaponin A modulates remodeling of Kv4.2-mediated A-type voltage-gated potassium currents in rat chronic temporal lobe epilepsy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2945-2958.
- [77] 徐沛, 戴其军, 柯进. 柴胡皂苷 a 对颞叶癫痫神经的保护作用机制研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(3): 450-454.
- [78] Chen Y, Nagib M M, Yasmen N, *et al.* Neuroinflammatory mediators in acquired epilepsy: An update [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(4): 683-701.
- [79] 谢炜, 陈伟军, 孟春想, 等. 柴胡皂苷 a 对难治性癫痫大鼠多药耐药蛋白 P-糖蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 229-232.
- [80] 陈力. 柴胡皂苷对癫痫大鼠皮质和海马区谷氨酸、 γ -羟基丁酸含量的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(16): 2320-2323.
- [81] Lasarge C L, Danzer S C. Mechanisms regulating neuronal excitability and seizure development following mTOR pathway hyperactivation [J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7: 18.
- [82] Jiang T F, Zhang Y J, Zhou H Y, *et al.* Curcumin ameliorates the neurodegenerative pathology in A53T α -synuclein cell model of Parkinson's disease through the downregulation of mTOR/p70S6K signaling and the recovery of macroautophagy [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(1): 356-369.
- [83] Ye M, Bi Y F, Ding L, *et al.* Saikosaponin a functions as anti-epileptic effect in pentylenetetrazol induced rats through inhibiting mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 281-287.
- [84] Laxer K D, Trinka E, Hirsch L J, *et al.* The consequences of refractory epilepsy and its treatment [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 59-70.
- [85] Dhanshree J, Bakker Erik N T P, Rahul K. Mechanistic and therapeutic role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2023, doi: 10.1111/jnc.15788.
- [86] Rishitha N, Muthuraman A. Therapeutic evaluation of solid lipid nanoparticle of quercetin in pentylenetetrazole induced cognitive impairment of zebrafish [J]. *Life Sci*, 2018, 199: 80-87.
- [87] 张军臣, 张冉, 张广宁, 等. 槲皮素对颞叶癫痫大鼠学习记忆能力的影响 [J]. 中华诊断学电子杂志, 2016, 4(2): 131-135.
- [88] Carmona-Aparicio L, Cárdenas-Rodríguez N, Delgado-Lamas G, *et al.* Dose-dependent behavioral and antioxidant effects of quercetin and methanolic and acetonitril extracts from *Heterotheca inuloides* on several rat tissues following kainic acid-induced Status

- epilepticus* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-17.
- [89] 李蜀渝, 肖波, 毕方方, 等. 槲皮素对大鼠癫痫持续状态后海马 *XIAP* mRNA 与蛋白表达的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(9): 542-545.
- [90] 李永金, 顾振纶, 陈月芳, 等. 槲皮素对阿尔茨海默病大鼠学习记忆影响及与海马细胞凋亡关系的研究 [J]. 中草药, 2003, 34(7): 632-635.
- [91] 杨宜歆, 时磊, 赵杨, 等. 槲皮素通过抑制氧化应激改善 3×Tg-AD 小鼠的认知功能障碍 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(4): 1642-1649.
- [92] Rojo L E, Fernández J A, Maccioni A A, *et al.* Neuroinflammation: Implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(1): 1-16.
- [93] Zhou L, Huang J Y, Zhang D, *et al.* Cognitive improvements and reduction in amyloid plaque deposition by saikosaponin D treatment in a murine model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1082-1090.
- [94] Lee T H, Park S, You M H, *et al.* A potential therapeutic effect of saikosaponin C as a novel dual-target anti-Alzheimer agent [J]. *J Neurochem*, 2016, 136(6): 1232-1245.
- [95] 王翠, 郭童林, 沈丽霞. 槲皮素对 A β ₂₅₋₃₅ 致 PC12 细胞损伤的雌激素样保护作用及分子机制 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(11): 1558-1564.
- [96] Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella A P, *et al.* Apathy in Parkinson's disease: Clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(5): 518-531.
- [97] Gazerani. Probiotics for Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4121.
- [98] Tansey M G, Goldberg M S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: Its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(3): 510-518.
- [99] Bloem B R, Okun M S, Klein C. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [100] Park W H, Kang S, Piao Y, *et al.* Ethanol extract of *Bupleurum falcatum* and saikosaponins inhibit neuroinflammation via inhibition of NF- κ B [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 174: 37-44.
- [101] 吴纪凯, 王琳, 张轶, 等. 黄芩苷对帕金森病小鼠模型的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(3): 454-456.
- [102] 陈忻, 张楠, 穆瑞琰. 黄芩苷对黑质内注射三氯化铁所致中脑损毁的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 64-66.
- [103] 宋扬文, 陈忻, 张楠, 等. 黄芩苷抑制鱼藤酮帕金森病大鼠黑质铁积聚及作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(12): 1740-1744.
- [104] 陈忻, 张楠, 赵晖, 等. 黄芩苷对鱼藤酮致帕金森大鼠黑质多巴胺能神经的保护作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2008, 25(2): 174-177.
- [105] 张梦, 汪美霞, 赵倩, 等. 基于 TCD 探讨逍遥散联合帕罗西汀片治疗肝郁血虚型偏头痛与抑郁共病的临床疗效 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 113-118.
- [106] 陈春鹏. 柴胡疏肝汤联合归脾汤加味治疗难治性癫痫肝郁脾虚证的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [107] 王林香, 丛文杰, 傅莹, 等. 解郁安神针法联合柴胡加龙骨牡蛎汤治疗卒中后抑郁伴焦虑的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2023, 30(2): 285-288.
- [108] 蒋立华. 止颤汤合柴胡加龙骨牡蛎汤治疗帕金森病合并抑郁症 42 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(13): 90-91.
- [109] Sánchez J M, Schram M, Frei O, *et al.* Genetic overlap between Alzheimer's disease and depression mapped onto the brain [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 653130.
- [110] Naasan G, Shdo S M, Rodriguez E M, *et al.* Psychosis in neurodegenerative disease: Differential patterns of hallucination and delusion symptoms [J]. *Brain*, 2021, 144(3): 999-1012.
- [111] 周莺. 古代情志病证医案信息数理分析 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.

[责任编辑 赵慧亮]