

从神经炎症角度论丹栀逍遥散抗抑郁作用机制的研究进展

吴梦迪, 刘黎明, 苏攀*, 许二平*

河南中医药大学中医药科学院, 豫药全产业链研发河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘要: 在全球范围内, 抑郁症是导致自杀的主要原因之一, 造成巨大的经济损失和社会负担。其病因复杂, 临床症状多样, 确切的发病机制暂无定论。中医理论认为“郁证”的“气郁化火”证型与炎症关系密切。近年来, 大量研究证实神经炎症调控在抑郁症发病过程中起到关键作用, 提示从神经炎症的角度研发新型抗抑郁药物具有广阔前景。丹栀逍遥散可通过减轻神经炎症治疗抑郁症, 且具有显著疗效, 相比临床常用抗抑郁药物显示出诸多优势。目前关于丹栀逍遥散基于炎症通路发挥抗抑郁功效的机制探讨较少, 因此基于抑郁症的神经炎症发病机制, 结合中医“郁证”理论, 从丹栀逍遥散及方中药对和核心抗炎活性成分的抗抑郁作用机制进行综述, 为丹栀逍遥散及其类方抗抑郁功效提供科学依据, 也为抑郁症的机制研究和新型抗抑郁药物研发提供借鉴。

关键词: 抑郁症; 郁证; 气郁化火; 神经炎症; 丹栀逍遥散; 抗炎活性成分

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)07-2442-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.030

Research progress on anti-depression effect of Danzhi Xiaoyao Powder from perspective of neuroinflammation

WU Mengdi, LIU Liming, SU Pan, XU Erping

Collaborative Innovation Center for Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao, Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Globally, depression is one of the leading causes of rising suicide rates, resulting in huge economic losses and social burdens. The etiology of depression is complex and the clinical symptoms are varied, and the exact pathogenesis is still uncertain. Traditional Chinese medicine (TCM) classifies depression as “Yu syndrome” and the TCM theory hold that the syndrome type of “qi depression transforming into fire” is closely related to inflammation. In recent years, more and more studies have confirmed that the regulation of neuroinflammation plays a key role in the pathogenesis of depression, suggesting that the development of new antidepressant drugs from the perspective of neuroinflammation has broad prospects. With the deepening of clinical and experimental research, the classical prescription Danzhi Xiaoyao Powder (丹栀逍遥散) has remarkable efficacy in the treatment of depression by reducing neuroinflammation, and shows many advantages compared with common clinical antidepressants. At present, there are few discussions on the mechanism of antidepressant effect of Danzhi Xiaoyao Powder based on inflammation pathway. Therefore, based on the pathogenesis of neuroinflammation of depression, combined with the TCM theory of “Yu syndrome”, the anti-depressant mechanism of Danzhi Xiaoyao Powder, medicine pairs and the core anti-inflammatory active ingredients were reviewed in this study, aiming to provide scientific basis for the anti-depressant effect of Danzhi Xiaoyao Powder and its associated prescriptions, and also provide references for the mechanism research of depression to develop new antidepressant drugs.

Key words: depression; Yu syndrome; qi depression transforming into fire; neuroinflammation; Danzhi Xiaoyao Powder; anti-inflammatory active ingredient

收稿日期: 2023-10-15

基金项目: 国家中医药管理局科技司“张仲景传承与创新专项”(GZY-KJS-2022-048-1); 国家自然科学基金资助项目(82274496); 河南省科技攻关项目(232102310419)

作者简介: 吴梦迪, 硕士研究生, 研究方向为方剂学。E-mail: 18816519714@163.com

***通信作者:** 苏攀, 博士, 助理研究员, 从事中医药防治抑郁症机制研究。E-mail: supan@hactcm.edu.cn

许二平, 博士, 教授, 博士生导师, 从事仲景方药配伍规律机制研究。E-mail: Xuerping0371@163.com

抑郁症以显著而持久的情绪感受失落和思维认知障碍为主要临床特征,可伴随幻觉、妄想等精神病性症状,严重时存在自伤、自杀行为,当前抑郁症已成为全球自杀率增高的主要原因^[1]。抑郁症病因复杂,临床症状多样,其确切的发病机制暂无定论,其中长期慢性应激(生活压力、社交障碍、居住环境等)是抑郁症的主要致病因素^[2]。近年来,大量研究表明长期慢性应激、免疫系统紊乱与抑郁症具有紧密联系^[3-5],长期慢性应激造成外周免疫系统紊乱,血清炎症因子增多,血脑屏障通透性增加,脑内炎症因子骤增,触发神经炎症瀑布,损伤神经元正常功能,致使抑郁症的病理发生^[6]。越来越多的证据也证实过度的神经炎症是抑郁症的重要致病因素^[7-9],脑内促炎因子水平升高导致抑郁症的形成^[10-12]。因此,长期慢性应激引起的神经炎症调控紊乱是抑郁症病理发生的关键环节。

中医理论将抑郁症归于“郁证”,郁证的发病原因繁多,通常所说的肝失疏泄为其主要病因病机,其中“气郁化火证”为临床常见证型,多由肝气郁积日久,气机宣发疏降不利,导致气郁化火,使肝火循冲脉上逆所致^[13],而“慢性应激”与肝郁有着本然一致性^[14],因此应激诱导的神经免疫炎症反应是肝火上炎的免疫学基础,肝郁化火是肝气郁结向肝火上炎(肝火炽盛)发展的中间阶段,与神经免疫炎症反应关系密切。临床回顾性研究表明汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HAMD)评分与血液白细胞计数值及纤维蛋白原值呈正相关,表明患者抑郁程度越高,炎症反应越严重^[15]。

目前,临床常用抗抑郁药物主要是 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂,选择性 5-HT 再摄取抑制剂和褪黑素受体激动剂类药物^[16-17]。《抗抑郁药品临床综合评价专家共识》^[18]共介绍了 11 种临床抗抑郁药品(如艾司西酞普兰、帕罗西汀、文拉法辛、度洛西汀、阿戈美拉汀等),但普遍存在不良反应大、复发率高、易耐药等局限性^[16-17]。中医药方剂凭借合理配伍和契合病因的特性,在治疗抑郁症中体现出更全面、更显著、不良反应少等诸多优势^[19]。其中,经方丹栀逍遥散在通过抑制神经炎症表现出显著的抗抑郁疗效^[20-21],且方中药对及中药核心活性成分也表现出显著改善抑郁样行为的作用^[22-23]。因此,本文从神经炎症角度对丹栀逍遥散、方中药对及核心抗炎活性成分如何通过调节炎症反应,进而发挥抗抑郁

功效的作用机制进行综述,为丹栀逍遥散及其类方的进一步推广和应用提供科学依据,也为推动中医药抗抑郁研究现代化发展提供支撑。

1 抑郁症与神经炎症假说

目前抑郁症的发病机制假说主要包括神经炎症假说、单胺假说、神经营养因子紊乱假说和下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴失调假说等^[24]。自 Smith 等^[25]最先于 1991 年提出炎症可能参与抑郁症病理生理过程的假说以来,越来越多的证据表明神经炎症在抑郁症进展中具有重要作用,神经炎症通常指中枢神经系统组织内的炎症。临床研究对比 10 例健康者与 10 例抑郁症患者的神经炎症水平,发现抑郁症患者的神经炎症水平均呈现显著提高态势^[26]。在转录水平,白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)基因的功能等位变异增加了抑郁症的患病风险,且与抗抑郁治疗的反应性降低密切相关^[27-28]。流行病学研究报告也表明抑郁症和炎性疾病间存在高合并率^[29]。社会压力应激诱导脑内小胶质细胞过度释放促炎因子,产生神经毒性反应,降低前列腺素依赖性的纹状体神经元兴奋性,导致抑郁症状的发生^[30-31]。抑郁症自杀受害者尸检研究发现,大脑内 IL-6 mRNA 表达增加, Brodmann 脑区中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的水平显著升高,表明抑郁症和神经炎症间存在紧密的联系^[32]。Setiawan 等^[33]和 Hannestad 等^[34]使用正电子发射断层扫描受试者的大脑,发现抑郁患者表现出显著的神经炎症症状。Raison 等^[35]发现使用抑郁诱导药物 α 干扰素的受试者抑郁评分显著升高,血浆和脑脊液中犬尿氨酸/色氨酸的值增加,犬尿氨酸/色氨酸是犬尿氨酸炎症通路激活指标,并与抑郁症状的严重程度相关。抑郁症患者的炎症标志物如 IL-6、TNF- α 和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)均显著升高,此外患者体内炎症反应还与 HPA 轴过度活跃、神经可塑性、5-HT/犬尿氨酸通路共存^[36]。越来越多的动物研究也表明抑郁症与神经炎症的紧密相关性。研究表明,大鼠脑室内注射脂多糖或促炎因子(IL-1 β 、TNF- α)可诱发抑郁样行为,而脑室内注射促炎因子拮抗剂则显著改善抑郁样行为^[37]。此外,临床使用抗抑郁药物可显著减轻神经炎症,且一些具有抗炎性能的药物也表现出显著抗抑郁功效^[38]。综上,长期慢性应激触发外周炎症,导致血脑屏障通透性增

加,使促炎因子涌入脑内,引起中枢神经系统的炎症瀑布,进而诱发抑郁症的发生^[39-41]。

小胶质细胞作为脑内固有的免疫应答巨噬细胞,约占脑细胞的 10%,在神经炎症调控中具有重要作用^[42-43]。激活的小胶质细胞可分为 M₁ 和 M₂ 型, M₁ 型小胶质细胞被诱导型一氧化氮合酶、CD16、CD32、CD68 等蛋白分子的表达激活,激活后大量合成分泌 IL-1 β 、TNF- α 与 IL-6 等促炎因子,直接损伤神经元正常功能,降低脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 释放,抑制神经发生,使中枢神经系统认知功能恶化,加剧患者的抑郁程度^[44]。M₂ 型小胶质细胞的表型标志物包括 CD163、CD206、CD301 和重组人精氨酸酶 1, M₂ 型激活后合成分泌 IL-4、IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等抗炎因子,产生神经保护效应^[45]。抑郁症自杀患者的大脑皮质 M₁ 极化小胶质细胞显著增多, M₂ 极化小胶质细胞显著减少,慢性应激抑郁症模型小鼠大脑皮质、伏隔核及海马等脑区 M₁/M₂ 的值显著升高^[46]。前额叶皮质、海马小胶质细胞 M₁ 极化数量增多,加剧了神经炎症,诱导产生抑郁样行为^[47-48]。慢性不可预知应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 诱导的抑郁小鼠海马和杏仁核脑区小胶质细胞 M₁ 极化明显增加^[49]。综上所述,小胶质细胞 M₁/M₂ 极化介导的神经炎症失调是抑郁症的重要致病因素,也进一步证明抑郁症神经炎症假说的科学性。

2 “郁证”之气郁化火证与炎症

抑郁症归于中医病证情志之郁,属于“郁证”范畴。根据病因病机,“郁证”主要有气郁化火证、肝郁气滞证、痰气郁结证、心脾两虚证等,其中气郁化火证为临床上常见证型,其病因病机为肝气郁结、郁久化火^[13,15]。从证候特征分析,气郁化火证为肝郁化火、横逆犯胃。从病理特点分析,气郁化火,火性炎上,循肝脉上行,则头痛、目赤、耳鸣。肝火犯胃,胃肠有热,则口干而苦、大便秘结、性情急躁易怒、舌红、苔黄、脉弦数,呈一派肝火有余之象。从病机发展演变规律看,气郁化火证的病机囊括肝气郁结和肝火上炎 2 个方面,是肝气郁结向肝火上炎发展的过渡阶段^[50]。因此,“郁证”之气郁化火证型多表现为“上火”。

中医范畴的“上火”在病症表现上与“发炎”相似,病理特点均表现为红、肿、热、痛,临床上常见的炎症均表现出中医火热证的一般特征^[51]。大

量研究证明“郁证”之气郁化火证与炎症有关。黎杏群等^[52]通过检验 135 例“肝火上炎证”患者,发现患者血清中促炎因子 TNF- α 浓度显著升高。何汝帮等^[53]发现“肝火上炎证”患者的炎症因子 TNF、前列腺素 E₂ 等浓度相较于健康人显著升高。连卓等^[54]发现中医方剂舒肝和络饮中药物有清热利湿、活血化瘀的功效,故对肝火郁结证型抑郁症患者疗效显著。赵昕^[55]发现原发性头痛肝火上扰证患者容易出现抑郁样情绪,且肝火上扰程度与抑郁负性情绪的严重程度呈正比。综上所述,“郁证”之气郁化火证型患者体内出现严重的炎症失调反应,进而导致抑郁症的发生,表明中医“郁证”与炎症反应失调紧密相关。

3 丹栀逍遥散契合气郁化火证病机

丹栀逍遥散又称加味逍遥散,出自明朝薛己编撰的《内科摘要》,方中包含柴胡、芍药、当归、白术、茯苓、丹皮、栀子、甘草、薄荷、生姜。书中云:“本方用逍遥散健脾养血,疏肝解郁;丹皮泻血中伏火,山栀泻三焦郁火,诸药配伍,共奏养血清热,疏肝健脾,和血调经之功”。方中柴胡为君,柴胡性辛主升散,使肝气条达,以复肝用。当归、白芍皆入肝经,能养血柔肝,又防柴胡截肝阴,既养肝体又助肝用;丹皮、栀子清热泻火,栀子入营分,引上焦心火下行,有泻火除烦之功,牡丹皮入心肝血分,清血中之浮火,为清热凉血之要药;以上诸药均为臣药。佐以白术、茯苓、甘草健脾益气,使气血化生有源,气旺则血行,使全方行气而不伤气。使以薄荷、甘草、生姜,其中薄荷能引诸药入肝经,具有透达肝经郁热之效,甘草能调和诸药,生姜能温中和脾。全方共奏疏肝解郁、清热安神之功^[56]。

临床已有大量证据表明丹栀逍遥散治疗“郁证”之气郁化火证具有显著功效。张笑^[57]发现丹栀逍遥散加减配合针刺疗法治疗中风后抑郁 (气郁化火证型) 临床疗效确切。陈涛等^[58]通过临床观察发现,经过丹栀逍遥散治疗的 40 例气郁化火证型抑郁症患者,中医证候评分明显降低。何梦璇^[59]通过分组对比 92 例轻中度抑郁症患者,发现服用丹栀逍遥散的“气郁化火证”患者表现出的易怒急躁、两肋胀满疼痛、口干味苦等临床症状得到明显改善。综上,丹栀逍遥散治疗气郁化火型抑郁症具有较高临床价值。复方丹栀逍遥散中各味药材性味归经、功效、主要抗抑郁活性成分类别见表 1。

表 1 丹栀逍遥散的中药组成和活性抗抑郁成分

Table 1 Traditional Chinese medicine composition and active antidepressant components of Danzhi Xiaoyao Powder

中药	性味归经	功效	主要抗抑郁活性成分类别
柴胡	苦、辛，微寒，归肝、胆经	疏肝解郁、升举阳气	柴胡皂苷类和黄酮类
当归	甘、辛，温，归肝、心、脾经	补血活血、止痛润肠	挥发油类、苯丙酸类、多糖类
白芍	苦、酸，微寒，归肝、脾经	柔肝止痛、平抑肝阳	单萜类
白术	甘、苦，温，归脾、胃经	健脾益气、燥湿利水	挥发油类、内酯类、多糖类
茯苓	甘、淡，平，归心、脾、肾经	健脾安神、利水渗湿	多糖和三萜类
丹皮	辛、苦，微寒，归心、肝、肾经	清热凉血、活血化瘀	丹皮酚类
栀子	苦，寒，归心、肺、三焦经	泻火除烦、凉血解毒	胡萝卜素类、萜类
甘草	甘，平，归心、肺、脾、胃经	清热解毒、调和诸药	三萜皂苷类、异黄酮类
生姜	辛，温，归肺、脾、胃经	温中止呕、和脾行水	黄酮类
薄荷	辛，凉，归肺、肝经	疏肝行气、清利头目	单萜类

4 丹栀逍遥散的临床研究

临床上常用抑郁自评量表（self-rating depression scale, SDS）、HAMD 量表、临床疗效总评量表（clinical global impression, CGI）等评分判断抑郁患者的抑郁程度和疗效优劣。研究表明丹栀逍遥散及其类方可有效缓解抑郁症，显著减少抑郁症患者的不良反应^[58,60-65]。此外，丹栀逍遥散联合抗抑郁药物疗效显著优于单独使用抗抑郁药物^[66-71]。

大量研究表明丹栀逍遥散通过抑制神经炎症反应，有效改善抑郁症。抑郁症患者体内的炎症因子水平升高，丹栀逍遥散可降低血清促炎因子 IL-1 β 和 IL-6 的水平，显著改善抑郁症患者情绪低落、兴趣缺乏等临床症状^[60-61]。徐明月等^[63]和张岩^[64]通过分析丹栀逍遥丸治疗老年高血压合并抑郁情绪患者的作用机制，发现丹栀逍遥丸通过调节 CRP、血管紧张素 II、IL-1 β 和细胞间黏附分子-1 等抑郁情绪相关的炎症因子，发挥抗抑郁作用。具体临床应用见表 2。

5 丹栀逍遥散中药对及活性成分通过抑制炎症反应抗抑郁研究

5.1 药对通过抑制炎症反应抗抑郁研究

对 128 首治疗抑郁症的中药专利复方进行研究，结果发现配伍频数较高的药对中柴胡-白芍居首^[72]，柴胡-白芍药对的确在治疗抑郁症方面有显著临床意义^[73]。张宝宝等^[23]通过悬尾实验（tail suspension test, TST）、强迫游泳实验（forced swimming test, FST）等行为学实验对 6 组小鼠（空白组、模型组、阳性对照组、柴胡组、白芍组和柴胡-白芍组）进行观察，发现柴胡-白芍组的抗抑郁疗效最佳。雏明池

等^[74]发现柴胡-白芍药对通过调节环腺苷酸/环磷酸腺苷效应元件结合蛋白/BDNF 通路对 CUMS 大鼠模型具有明显的抗抑郁作用。张冠英等^[75]基于网络药理学寻找柴-白芍治疗抑郁症的作用机制，发现 IL-2、IL-10 和 IL-1 β 是核心靶点。此外，张心一等^[76]通过顶空固相微萃取气质联用仪分析柴胡-白芍配伍前后组分变化，发现药对中含量增加的 (+)- β -柏木萜烯和新增加的成分前列腺素 E₁ 都具有良好的抗炎作用，有毒性的成分如十二烷和苯甲醇含量下降。因此可得柴胡-白芍配伍后不仅有显著的抗抑郁功效，还有减毒和增强抗炎功效。牡丹皮-栀子组合也是治疗抑郁证的常见药对，李钰杰等^[77]基于网络药理学探讨牡丹皮-栀子治疗抑郁症的作用机制，发现牡丹皮-栀子 PPI 网络的关键靶点有 TNF、IL-1 β ，在京都基因与基因组百科全书分析中富集显著的有磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路，最后得出牡丹皮-栀子药对具有潜在减轻神经炎症的作用。张雪竹等^[78]通过网络药理学分析白术-茯苓药对的药理学机制，TNF- α 为度值前 3 的靶点蛋白，且度值较高的疾病包括抑郁症。

5.2 抗炎活性成分抗抑郁研究

丹栀逍遥散含有多种具有抗抑郁作用的活性成分。杨永红^[79]采用高效液相色谱分析得到丹栀逍遥散 6 种活性成分为栀子苷、芍药苷、牡丹酚、芍药内酯苷、甘草甜素、京尼平苷。Qin 等^[80]采用超高效液相色谱在丹栀逍遥散中鉴定出 22 种活性成分，包括栀子苷、芍药苷、丹皮酚、芍药内酯苷、甘草甜素、甘草苷、白术内酯 III、柚皮苷、葛根素、黄豆苷元、橙皮苷、橙皮内酯水合物、新橙皮苷、白

表 2 丹栀逍遥散的临床研究
Table 2 Clinical studies of Danzhi Xiaoyao Powder

试验组 (A)	对照组 (B)	样本量 (A/B)	疗程/周	治疗结果	文献
丹栀逍遥散加減	盐酸氟西汀	40/40	8	A vs B: HAMD↓; 临床有效率: A 高于 B (97.50% vs 70.00%); 不良反应 (震颤、口干及性功能障碍) 发生率: A 低于 B	58
丹栀逍遥散加減	草酸艾司西酞普兰	74/74	4	A vs B: HAMD、TNF-α、IL-1β、IL-6↓; 临床有效率: A 高于 B (87.84% vs 74.32%)	60
丹栀逍遥散加減	麦普替林	32/31	6	A & B: HAMD、IL-6↓; A vs B: IL-1β↓	61
丹栀逍遥散加減	阿米替林或氯丙咪嗪	32/32	4	A vs B: HAMD↓; 临床有效率: A 高于 B (93.75% vs 84.37%)	62
丹栀逍遥丸	化学药、降压药	60/60	8	A vs B: PHQ-9、CRP、IL-1β↓; 临床有效率: A 高于 B (91.70% vs 76.70%)	63
丹栀逍遥丸	硝苯地平控释片	46/46	8	A vs B: PHQ-9、CRP、IL-1β↓; 临床有效率: A 高于 B (93.48% vs 78.26%)	64
丹栀逍遥散	麦普替林	32/31	6	A & B: SDS、SAS 焦虑自评量表、HAMD↓; A vs B: Asberg 氏抗抑郁剂副反应量表评分↓	65
丹栀逍遥丸联合盐 酸帕罗西汀	盐酸帕罗西汀	80/80	8	A vs B: CGI↓; 临床有效率: A 高于 B (92.50% vs 81.20%); 不良反应 (嗜睡) 发生率: A 低于 B (12.50% vs 30.00%)	66
丹栀逍遥散联合艾 司西酞普兰	艾司西酞普兰	49/45	8	A vs B: 康奈尔痴呆抑郁量表↓; 简易认知状态评价量表、健康 SF-36 量表↑; 临床有效率: A 高于 B (91.84% vs 75.56%)	67
丹栀逍遥散联合盐 酸氟西汀胶囊	盐酸氟西汀胶囊	200/200	4	A vs B: HAMD↓; 临床有效率: A 高于 B (92.00% vs 71.00%)	68
丹栀逍遥散联合帕 罗西汀	帕罗西汀	60/60	4	A vs B: HAMD↓; 匹兹堡睡眠质量指数、健康 SF-36 量表↑; 临床有效率: A 高于 B (96.67% vs 76.67%)	69
丹栀逍遥散加減联合 盐酸氟西汀胶囊	盐酸氟西汀胶囊	43/43	8	A vs B: HAMD↓; 临床有效率: A 高于 B (95.35% vs 81.40%)	70
丹栀逍遥散联合盐 酸舍曲林片和五 行音乐疗法	盐酸舍曲林片	40/40	4	A vs B: HAMD↓, Barthel 指数评定量表↑; 临床有效率: A 高于 B (95.00% vs 77.50%); 不良反应发生率: A 低于 B (10.00% vs 30.00%)	71

“↓” 升高; “↑” 降低; PHQ-9-PHQ-9 抑郁症筛查量表。
“↓”-increased; “↑”-is reduced; PHQ-9-PHQ-9 depression screening scale.

术内酯 I、薄荷酮、6-姜辣素、芦丁、阿魏酸、和厚朴酚、厚朴酚、甘草次酸和异甘草素。Zhu 等^[81]对丹栀逍遥丸的高效液相色谱串联质谱法分析显示芍药苷、京尼平苷、柴胡皂苷 b₂、甘草苷、芍药醇、白术内酯 III 为主要活性成分。因此, 本文重点介绍栀子苷、芍药苷、丹皮酚等丹栀逍遥散中具有抗抑郁功效的活性成分作用机制, 见表 3、4。

6 结语与展望

综上所述, 长期慢性刺激伴随外周炎症, 进而触发神经炎症, 影响神经可塑性、损伤神经元正常功能, 导致抑郁症。基于丹栀逍遥散、单味药、配伍药对及其核心活性成分研究表明, 丹栀逍遥散通过抑制神经炎症, 发挥抗抑郁作用。因此, 本文从神经炎症角度进行系统综述, 为针对抑郁症神经炎症机制的新药研发提供理论依据, 为丹栀逍遥散的进一步研发推广提供科学依据。

表 3 丹栀逍遥散主要活性成分
Table 3 Main active ingredients of Danzhi Xiaoyao Powder

活性成分	来源	质量分数/%
丹皮酚	牡丹皮	≥1.20
栀子苷	栀子	≥1.80
芍药苷	芍药	≥1.60
甘草苷	甘草	≥0.50
白术内酯 III	白术	—
柴胡皂苷 b ₂	柴胡	—
柚皮苷	—	—
橙皮苷	—	—
阿魏酸	当归	—

“—” 表示 TCMSP 数据库中未说明此活性成分的特定来源中药或《中国药典》2020 年版中未说明确切规定含量; 含量来源于《中国药典》2020 版规定。
“—” means that the specific source of the active ingredient is not stated in TCMSP database or the exact prescribed content is not stated in Chinese Pharmacopoeia 2020 edition; The content was derived from provisions of Chinese Pharmacopoeia 2020 edition.

表 4 丹栀逍遥散主要活性成分通过抑制炎症抗抑郁的研究

Table 4 Studies of main active ingredients of Danzhi Xiaoyao Powder in inhibiting inflammation and depression

活性成分	抑郁造模方式	种类	抑郁样行为学测试	炎症相关指标
栀子苷	CUMS/脂多糖	小鼠	SPT↑、OFT↑、TST↓、FST↓ ^[82-85] ; Morris 水迷宫实验↑ ^[83] ; SIT、长期垂直活动测量↑ ^[84]	TNF-α↓、IL-6↓ ^[82-85] ; IL-1β ^[83-84] ; 小胶质细胞抗炎表型 M ₂ 极化 ^[85] ↑
	脂多糖	细胞	—	TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓、IL-8↓ ^[86]
芍药苷	脂多糖/α 干扰素/利血平	小鼠	SPT↑ ^[67,87] ; FST↓ ^[67,87-88] ; TST↓ ^[67,88] ; OFT↑ ^[88]	NLRP3↓ ^[67,87-88] ; TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓、Iba1↓ ^[67,87] ; TLR4↓、p-NF-κB↓ ^[87]
丹皮酚	脂多糖	小鼠	TST↓、FST↓ ^[89]	IL-6↓、TNF-α↓、NF-κB↓ ^[89]
柴胡皂苷 b ₂	脂多糖	细胞	—	TNF-α、IL-1β、IL-6、NF-κB ^[90] ↓
甘草苷	CUMS/脂多糖	小鼠	SPT、EPM↑; TST↓、FST↓ ^[91-92]	IL-1β↓; NLRP3↓ ^[91] ; Iba1↓、TNF-α↓、IL-6 ^[92] ↓
白术内酯 III	CUMS	大鼠	SPT↑; FST↓、FST↓ ^[93]	TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓ ^[93]
	皮质酮/脂多糖/中脑动脉栓塞共病	细胞	—	TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓ ^[94-96] ; NF-κB ^[96] ; p-p38、p-c-Jun 氨基末端激酶 ^[94] ; IL-10↑、精氨酸酶 1↑、CD206 ^[95] ↑
柚皮苷	脂多糖/社会失败压力诱导模型	小鼠	TST↓ ^[97-98] ; SPT↑、FST↓ ^[97] ; Y 迷宫实验↑、EPM↑、SIT↑ ^[98]	TNF-α↓、NF-κB↓ ^[97-98] ; IL-1β↓、Iba1↓ ^[97] ; IL-6↓ ^[98]
橙皮苷	共病抑郁/CUMS	大鼠	FST↓ ^[99-101] ; SPT↑、TST↓ ^[99-100] ; 新奇抑制摄食实验↓ ^[99] ; 运动能力评估、协调能力评估↑ ^[100]	TNF-α ^[99-101] ; IL-1β ^[99-100] ; IL-6 ^[100] ↓; IL-10 ^[101] ↑
阿魏酸	CUMS/产前应激	小鼠 / 大鼠	SPT↑, TST↓ ^[102] ; OFT↑, FST↓ ^[103]	IL-1β、TNF-α、IL-6 ^[102-103] ↓; NF-κB、NLRP3、CD11b ^[102] ↓

SPT-糖水偏好实验; OFT-旷场实验; EPM-高架十字迷宫; SIT-社会接触实验; NLRP3-NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; Iba1-离子钙接头蛋白; NF-κB-核因子-κB。

SPT-sucrose preference test; OFT-open field test; EPM-elevated plus maze; SIT-social interaction test; NLRP3-NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3; Iba-1-ionized calcium binding adaptor molecule-1; NF-κB-nuclear factor-κB.

再者, 本文认为以下方面可能为进一步深入研究的方向: (1) 小胶质细胞作为调控神经炎症的主要免疫细胞, 丹栀逍遥散通过调控小胶质细胞活化, 减轻神经炎症而缓解抑郁症的机制需进一步深入研究; (2) 以抑制炎症反应为基点, 从丹栀逍遥散中药对及活性成分中寻找参与调控神经炎症通路, 发挥抗抑郁功效的新型高效药物, 推动抗抑郁药物的研发进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴振宁, 王琦, 秦雪梅, 等. 肠道菌群及其代谢产物在中药治疗抑郁症中的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4713-4721.
- [2] Koo J W, Labonté B, Engmann O, *et al.* Essential role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in chronic social stress-induced depressive behaviors [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(6): 469-478.
- [3] Andersen B L, Goyal N G, Westbrook T D, *et al.* Trajectories of stress, depressive symptoms, and immunity in cancer survivors: Diagnosis to 5 years [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1): 52-61.
- [4] 王力文, 黄德华, 田俊生, 等. 基于外周血单个核细胞转录组学的柴胡颗粒抗抑郁作用机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2031-2043.
- [5] Obasi E M, Chen T A, Cavanagh L, *et al.* Depression, perceived social control, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in African-American adults [J]. *Health Psychol*, 2020, 39(2): 107-115.
- [6] Menard C, Pfau M L, Hodes G E, *et al.* Social stress induces neurovascular pathology promoting depression [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(12): 1752-1760.
- [7] 马丹凤, 陈蕾, 张传香, 等. 木犀草素调控 JAK1/STAT3 通路对抑郁症大鼠海马小胶质细胞极化的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2587-2594.
- [8] Lamers F, Milaneschi Y, de Jonge P, *et al.* Metabolic and

- inflammatory markers: Associations with individual depressive symptoms [J]. *Psychol Med*, 2018, 48(7): 1102-1110.
- [9] Lu Y X, Ho C S, Liu X, *et al.* Chronic administration of fluoxetine and pro-inflammatory cytokine change in a rat model of depression [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186700.
- [10] 王春芳, 田文国, 陈金鹏, 等. 中药抗抑郁作用及其机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(9): 2890-2901.
- [11] Dantzer R, O'Connor J C, Freund G G, *et al.* From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(1): 46-56.
- [12] Levine J, Barak Y, Chengappa K N, *et al.* Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression [J]. *Neuropsychobiology*, 1999, 40(4): 171-176.
- [13] 王天鸣. 疏肝泻火方治疗抑郁状态 (气郁化火证) 的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [14] 刘磊, 李冰冰. “慢性应激—免疫微环境重塑”视角下的乳腺癌肝郁证治解读 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(9): 999-1003.
- [15] 黄杨. 基于文献及临床证据探究抑郁症中医辨证分型及其与客观指标的相关性研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [16] 武小玲, 王森岩, 赵思俊, 等. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂联合药物治疗难治性抑郁症研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(10): 776-783.
- [17] Yun S, Reynolds R P, Petrof I, *et al.* Stimulation of entorhinal cortex-dentate gyrus circuitry is antidepressive [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 658-666.
- [18] 司天梅, 王振, 李凌江. 抗抑郁药品临床综合评价专家共识 [J]. *中国药房*, 2023, 34(13): 1547-1554.
- [19] 张明远, 许二平, 尚立芝, 等. 酸枣仁汤及其组分治疗抑郁症的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 48-54.
- [20] 陆登成. 肝郁化火型焦虑行为大鼠小胶质细胞活化及丹栀逍遥散的干预作用 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [21] 谭思琦, 谢荣芳, 田鑫, 等. 丹栀逍遥散加减联合糖皮质激素治疗肝郁气滞型视神经炎疗效观察 [J]. *江西中医药*, 2022, 53(4): 36-38.
- [22] 李肖, 宫文霞, 周玉枝, 等. 逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(20): 3109-3116.
- [23] 张宝宝, 姚菁, 金海燕, 等. 柴胡-白芍醇提液抗抑郁和保肝作用实验研究 [J]. *甘肃中医学院学报*, 2016, 33(6): 10-15.
- [24] 刘佳莉, 苑玉和, 陈乃宏. 抑郁症的治疗研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(9): 1193-1196.
- [25] Smith R S. The macrophage theory of depression [J]. *Med Hypotheses*, 1991, 35(4): 298-306.
- [26] Dean B, Tawadros N, Scarr E, *et al.* Regionally-specific changes in levels of tumour necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained postmortem from subjects with major depressive disorder [J]. *J Affect Disorders*, 2010, 120(1-3): 245-248.
- [27] Yu Y W Y, Chen T J, Hong C J, *et al.* Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(6): 1182-1185.
- [28] Jun T Y, Pae C U, Hoon-Han, *et al.* Possible association between-G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population [J]. *Psychiatr Genet*, 2003, 13(3): 179-181.
- [29] Beydoun M A, Obhi H K, Weiss J, *et al.* Systemic inflammation is associated with depressive symptoms differentially by sex and race: A longitudinal study of urban adults [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(6): 1286-1300.
- [30] Pape K, Tamouza R, Leboyer M, *et al.* Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(6): 317-328.
- [31] 张楠, 许二平, 陈玉龙. NLRP3 炎症小体与抑郁症的关系及中医药的干预作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(3): 186-193.
- [32] Nettis M A, Pariante C M. Is there neuroinflammation in depression? Understanding the link between the brain and the peripheral immune system in depression [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2020, 152: 23-40.
- [33] Setiawan E, Wilson A A, Mizrahi R, *et al.* Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(3): 268-275.
- [34] Hannestad J, DellaGioia N, Gallezot J D, *et al.* The neuroinflammation marker translocator protein is not elevated in individuals with mild-to-moderate depression: A [¹¹C]PBR28 PET study [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 33: 131-138.
- [35] Raison C L, Dantzer R, Kelley K W, *et al.* CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: Relationship to CNS immune responses and depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(4): 393-403.
- [36] Troubat R, Barone P, Leman S, *et al.* Neuroinflammation and depression: A review [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(1):

- 151-171.
- [37] Walker A K, Kavelaars A, Heijnen C J, *et al.* Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(1): 80-101.
- [38] Atanasova D, Lazarov N, Stoyanov D S, *et al.* Reduced neuroinflammation and enhanced neurogenesis following chronic agomelatine treatment in rats undergoing chronic constant light [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 197: 108706.
- [39] Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide [J]. *Neuroscience*, 1998, 83(1): 281-293.
- [40] 曾九僧, 纪雅菲, 方洋, 等. NLRP3 炎症小体在抑郁症中的作用及中药干预研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(11): 3418-3428.
- [41] Nusslock R, Brody G H, Armstrong C C, *et al.* Higher peripheral inflammatory signaling associated with lower resting-state functional brain connectivity in emotion regulation and central executive networks [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 86(2): 153-162.
- [42] Schain M, Kreisl W C. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders-A review [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(3): 25.
- [43] 刘若楠, 古力巴克然木·阿布拉, 沈小琴, 等. 雷公藤甲素通过上调 miR-137 调控小胶质细胞极化改善大鼠抑郁样行为 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(5): 1021-1027.
- [44] Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R. Depression as a microglial disease [J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(10): 637-658.
- [45] Ślusarczyk J, Trojan E, Głombik K, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome-related pathways via tianeptine treatment-suppressed microglia polarization to the M₁ phenotype in lipopolysaccharide-stimulated cultures [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1965.
- [46] Jia X N, Gao Z H, Hu H L. Microglia in depression: Current perspectives [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(6): 911-925.
- [47] Xu N, Tang X H, Pan W, *et al.* Spared nerve injury increases the expression of microglia M₁ markers in the prefrontal cortex of rats and provokes depression-like behaviors [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 209.
- [48] Zhang J Q, Xie X F, Tang M M, *et al.* Salvianolic acid B promotes microglial M₂-polarization and rescues neurogenesis in stress-exposed mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 111-124.
- [49] Hoogland I C, Houbolt C, van Westerloo D J, *et al.* Systemic inflammation and microglial activation: Systematic review of animal experiments [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 114.
- [50] 刘启华, 凌江红. 肝气郁结与肝郁化火探讨 [A] // 第二届国际抑郁共病暨第十二届中国中西医结合基础理论学术研讨会论文集 [C]. 南京: 中国中西医结合学会, 2016: 246-247.
- [51] 葛娜, 巩江, 倪士峰, 等. “上火”“发炎”与自由基的关系 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(2): 87-89.
- [52] 黎杏群, 张海男, 金益强, 等. 肝火上炎证的病理生理学基础研究 [J]. *中医杂志*, 2002, 43(1): 54-56.
- [53] 何汝帮, 杨安平. “上火”证发病机理的研究综述 [J]. *亚太传统医药*, 2008, 4(12): 144-145.
- [54] 连卓, 田可为. 舒肝和络饮治疗肝火郁结型抑郁症 40 例 [J]. *河南中医*, 2008, 28(12): 54-55.
- [55] 赵昕. 原发性头痛肝火上扰证和焦虑、抑郁的相关性分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [56] 杞红梅. 丹栀逍遥散治疗郁病 (血管性抑郁) 肝郁气滞证的临床研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [57] 张笑. 丹栀逍遥散加减配合针刺疗法治疗中风后抑郁 (气郁化火型) 的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2017.
- [58] 陈涛, 陈丰. 丹栀逍遥散治疗气郁化火型抑郁症 40 例临床观察 [J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(33): 149-151.
- [59] 何梦璇. 丹栀逍遥散治疗轻中度抑郁症的疗效观察及机制研究 [J]. *名医*, 2019(2): 260.
- [60] 江利敏, 刘向哲. 丹栀逍遥散加减治疗卒中后抑郁的疗效及作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(3): 108-113.
- [61] 李玉娟, 罗和春, 钱瑞琴, 等. 丹栀逍遥散对抑郁症患者神经免疫内分泌系统的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(3): 197-200.
- [62] 刘俊德. 丹栀逍遥散治疗混合性焦虑抑郁障碍的临床研究 [J]. *河南中医*, 2004, 24(8): 26-27.
- [63] 徐明月, 邹勇, 宫鑫. 丹栀逍遥丸干预原发性老年高血压患者合并抑郁情绪的临床机理研究 [J]. *中医临床研究*, 2018, 10(11): 8-10.
- [64] 张岩. 丹栀逍遥丸干预原发性老年高血压患者合并抑郁情绪的临床机理研究 [J]. *中国处方药*, 2019, 17(4): 103-104.
- [65] 罗和春, 钱瑞琴, 赵学英, 等. 丹栀逍遥散治疗抑郁症的临床疗效观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(3): 212-214.
- [66] 徐道祥, 史惠敏, 林小东. 盐酸帕罗西汀联合丹栀逍遥丸治疗抑郁症伴焦虑的临床对照研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(3): 321-325.
- [67] 李敏昌, 陈英歌. 丹栀逍遥散联合艾司西酞普兰治疗

- 血管性痴呆伴抑郁的疗效观察 [J]. 海南医学, 2022, 33(24): 3184-3187.
- [68] 许二平, 王伟杰, 苗明三, 等. 丹栀逍遥散联合氟西汀治疗中风后抑郁症 200 例 [J]. 河南中医, 2017, 37(1): 79-81.
- [69] 闫立新. 丹栀逍遥散联合帕罗西汀治疗抑郁症 [J]. 光明中医, 2017, 32(16): 2391-2393.
- [70] 徐婷. 丹栀逍遥散联合盐酸氟西汀胶囊治疗抑郁症患者的临床疗效及药物作用机制 [J]. 中国药物经济学, 2021, 16(2): 91-94.
- [71] 王开欣, 孙雪平, 罗涛, 等. 丹栀逍遥散联合五行音乐疗法治疗轻度卒中后抑郁患者临床研究 [J/OL]. 辽宁中医杂志, [2023-12-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20231214.1307.003.html>.
- [72] 贺晶, 高晓霞, 田俊生, 等. UPLC-MS 分析柴胡、白芍水煎液的化学成分及其对逍遥散的贡献 [J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(4): 375-382.
- [73] 林薇, 赵荷, 郝怡雯, 等. 基于 Copula 函数研究柴胡-白芍药对在治疗“肝郁血虚”方剂中的剂量相关性 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 4007-4013.
- [74] 雒明池, 梁如, 高树明, 等. 基于 cAMP-CREB-BDNF 通路探讨柴胡-白芍药对抗抑郁作用机制 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 4093-4098.
- [75] 张冠英, 张洪财, 王文娟. 基于网络药理学探讨柴胡-白芍治疗 MDD 作用机制 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2022, 38(5): 515-521.
- [76] 张心一, 江汉美, 成立, 等. HS-SPME-GC-MS 分析柴胡、白芍配伍前后挥发性组分变化规律 [J]. 天然产物研究与发, 2023, 35(11): 1907-1914.
- [77] 李钰杰, 马进. 基于网络药理学探讨牡丹皮-栀子治疗抑郁症的作用机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(2): 198-205.
- [78] 张雪竹, 白旭光, 戴旖旎, 等. 基于网络药理学的“白术-茯苓”药对作用机制分析 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(15): 1-3.
- [79] 杨永红. 丹栀逍遥散 6 种有效成分的 HPLC 测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 97-99.
- [80] Qin F, Huang J, Qiu X J, *et al.* Quality control of modified Xiaoyao San through the determination of 22 active components by ultra-performance liquid chromatography [J]. *J AOAC Int*, 2011, 94(6): 1778-1784.
- [81] Zhu Y L, Li S L, Jin J L, *et al.* Simultaneous determination of six components of Danzhi Xiaoyao Pill in beagle plasma by HPLC-MS/MS and a study of pharmacokinetic of paeoniflorin and geniposide after single-dose administration [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 186: 113269.
- [82] Chen T, Liu S N, Zheng M L, *et al.* The effect of geniposide on chronic unpredictable mild stress-induced depressive mice through BTK/TLR4/NF- κ B and BDNF/TrkB signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(2): 932-945.
- [83] Zou T Y, Sugimoto K, Zhang J L, *et al.* Geniposide alleviates oxidative stress of mice with depression-like behaviors by upregulating Six3os1 [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 553728.
- [84] Araki R, Hiraki Y, Yabe T. Genipin attenuates lipopolysaccharide-induced persistent changes of emotional behaviors and neural activation in the hypothalamic paraventricular nucleus and the central amygdala nucleus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741: 1-7.
- [85] Zheng M L, Li K, Chen T, *et al.* Geniposide protects depression through BTK/JAK2/STAT1 signaling pathway in lipopolysaccharide-induced depressive mice [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 170: 65-73.
- [86] Ma S L, Zhang C, Zhang Z Y, *et al.* Geniposide protects PC12 cells from lipopolysaccharide-evoked inflammatory injury via up-regulation of miR-145-5p [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2875-2881.
- [87] Cheng J, Chen M, Wan H Q, *et al.* Paeoniflorin exerts antidepressant-like effects through enhancing neuronal FGF-2 by microglial inactivation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 114046.
- [88] Tian D D, Wang M, Liu A, *et al.* Antidepressant effect of paeoniflorin is through inhibiting pyroptosis CASP-11/GSDMD pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(2): 761-776.
- [89] Tao W W, Wang H Q, Su Q, *et al.* Paeonol attenuates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 238: 116-121.
- [90] Shin J S, Im H T, Lee K T. Saikosaponin B2 suppresses inflammatory responses through IKK/I κ B α /NF- κ B signaling inactivation in LPS-induced RAW264.7 macrophages [J]. *Inflammation*, 2019, 42(1): 342-353.
- [91] Liu C, Yuan D, Zhang C, *et al.* Liquiritin alleviates depression-like behavior in CUMS mice by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome in hippocampus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7558825.
- [92] Chen M, Zhang Q P, Zhu J X, *et al.* Involvement of FGF-2 modulation in the antidepressant-like effects of liquiritin in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173297.
- [93] Zhou Y, Huang S H, Wu F L, *et al.* Atractylenolide III reduces depressive- and anxiogenic-like behaviors in rat depression models [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 759: 136050.
- [94] Novianti E, Katsuura G, Kawamura N, *et al.*

- Atractylenolide-III suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation via downregulation of toll-like receptor 4 in mouse microglia [J]. *Heliyon*, 2021, 7(10): e08269.
- [95] Zhou K C, Chen J, Wu J Y, *et al.* Atractylenolide III ameliorates cerebral ischemic injury and neuroinflammation associated with inhibiting JAK2/STAT3/Drp1-dependent mitochondrial fission in microglia [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152922.
- [96] Gong W X, Zhou Y Z, Qin X M, *et al.* Involvement of mitochondrial apoptotic pathway and MAPKs/NF- κ B inflammatory pathway in the neuroprotective effect of atractylenolide III in corticosterone-induced PC12 cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(4): 264-274.
- [97] 吴川, 孔安琪, 谢汝欣, 等. 柚皮苷改善脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为的作用研究 [J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(23): 2368-2376.
- [98] Oladapo O M, Ben-Azu B, Ajayi A M, *et al.* Naringin confers protection against psychosocial defeat stress-induced neurobehavioral deficits in mice: Involvement of glutamic acid decarboxylase isoform-67, oxido-nitregic stress, and neuroinflammatory mechanisms [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(3): 431-445.
- [99] Kosari-Nasab M, Shokouhi G, Ghorbanihaghjo A, *et al.* Hesperidin attenuates depression-related symptoms in mice with mild traumatic brain injury [J]. *Life Sci*, 2018, 213: 198-205.
- [100] Fu H L, Liu L, Tong Y, *et al.* The antidepressant effects of hesperidin on chronic unpredictable mild stress-induced mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 236-246.
- [101] Salama A, Gouda M S O, Yassen N N, *et al.* Immunoregulatory role of hesperidin against ovalbumin (OVA)-induced bronchial asthma and depression in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, doi: 10.1007/s00210-023-02833-7.
- [102] Liu Y M, Shen J D, Xu L P, *et al.* Ferulic acid inhibits neuro-inflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 128-134.
- [103] Zheng X, Cheng Y, Chen Y, *et al.* Ferulic acid improves depressive-like behavior in prenatally-stressed offspring rats via anti-inflammatory activity and HPA axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 493.

[责任编辑 赵慧亮]