理气药抗抑郁作用及机制研究进展

刘日群，李宇棋，肖淑华，郑　琴，钟　钰，胡国婷，胡鹏翼*

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室，江西 南昌　330004

摘　要：抑郁症属于神经精神障碍性疾病，患病人数呈现逐年递增，但发病机制复杂多样且尚未明确。目前临床治疗抑郁症的化学药存在疗效慢、易复发、周期长、不良反应多等缺点。如何有效改善抑郁症的治疗效果成为亟待解决问题。在中医理论指导下，以“疏肝解郁、行气解郁”为治则，发现理气类药对于抑郁症的治疗具有明显优势，发展前景广阔。通过查阅近年理气药论治抑郁症的相关实验研究，从理气药的提取物及活性成分 2 个方面进行研究总结，客观阐述理气药治疗抑郁症的研究进展，为抑郁症的治疗提供新思路。

关键词：抑郁症；理气药；挥发油类（萜类）；黄酮类；香豆素；陈皮；佛手

中图分类号：R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2024)10 - 3558 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.10.033

Research progress on anti-depression effect and mechanism of *qi*-regulating drugs

LIU Riqun, LI Ziqi, XIAO Shuhua, ZHENG Qin, ZHONG Yu, HU Guoting, HU Pengyi

Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Depression is a neuropsychiatric disorder, and the number of patients is increasing year by year, but the pathogenesis is complex and unclear. At present, the chemical drugs for clinical treatment of depression have slow efficacy, easy recurrence, long cycle and many side effects. How to effectively improve the therapeutic effect of depression has become an urgent problem to be solved. Based on the guidance of traditional Chinese medicine theory, with “soothing liver and relieving depression, promoting *qi* and relieving depression” as the treatment principle, it is found that *qi*-regulating drugs have obvious advantages in the treatment of depression and have broad development prospects. By consulting the relevant experimental studies on treatment of depression with *qi*-regulating drugs in recent years, this paper summarizes the research progress of *qi*-regulating drugs in treatment of depression from two aspects of the extract and active components of *qi*-regulating drugs, in order to provide new ideas for treatment of depression.

Key words: depression; *qi*-regulating drug; volatile oils (terpenoids); flavonoids; coumarin; *Citri Reticulatae Pericarpium*; *Citri Sarcodactylis Fructus*

抑郁症是一种以情绪障碍、持续心境低沉为主要特点的精神性系统疾病，其发病机制复杂，涉及心理、生理、社会环境等因素。其临床主要表现为思维迟缓、自主活力减弱、认知功能障碍等躯体化症状[1-2]。据统计全球约有 2.6 亿人遭受抑郁症困扰，而我国抑郁人数占全国人数约 4.2%，且发病率逐年上升[3]。目前以选择性 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）再摄取抑制剂、三环类和四环类等为代表的常用抗抑郁药物，起效迅速，但也存在靶点单一，患者容易产生耐药性，不良反应较多，周期长，且部分患者依从性较差[4]。中医药具有多靶点、多层次、多途径、整体调节等特点，在抑郁症的临床治疗中展现出良好的疗效和发展前景。抑郁症属中医“郁证”范畴，明代《医学正传》中提出抑郁症为情志不畅、气机郁结所致，故临床上可从调神、理气开郁、调畅气机方面治疗抑郁症[5-6]，笔者通过搜集整理理气药论治抑郁症的相关文献，系统总结其提取物及活性成分对抑郁症的

收稿日期：2023-10-17

基金项目：江西省中医药管理局科研计划项目（2022Z024）

作者简介：刘日群（1996—），女，硕士研究生，研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: qunri@foxmail.com

***通信作者：**胡鹏翼（1982—），女，博士，副教授，从事中药新剂型研究。E-mail: hpy820515@126.com

研究进展，对其机制进行归纳，为治疗抑郁症提供新思路及参考。

1 从“气郁”论治抑郁症的理论依据

中医认为气机不畅为郁证的主要病机。《证治汇补》有云：“郁证虽多皆因气不周流”。《黄帝内经》中提出“人有五脏化五气以生喜、怒、悲、忧、恐”，五气之郁会导致气结，产生抑郁症。明代朱丹溪[7]提出“六郁”学说，“气郁、湿郁、热郁、痰郁、血郁、食郁，强调以气郁为主，气郁易致生火，谓之为火郁；气滞血瘀谓之为血郁；思虑过度，饮食不化而生湿郁、生痰郁等。明代张景岳、清代叶天士等提出“郁而致气滞”“凡是气血有不调而致病者，皆得谓之郁证”等观点，表明郁证可导致气滞，而气血失调也会导致郁证，可谓是相辅相成。清代张璐提出郁证多因为情志不畅和思虑过度，直接影响气机的运行而发病。若脏气郁滞，易产生心情抑郁、善太息、悲伤欲哭等表现，故有“郁证虽多，皆因气不周流，法当顺气为先”之说[8]，治疗郁证多以理气为先，调整全身气机运行，气机得顺，郁滞得散[9]。

2 理气药在抑郁症的应用

常用理气药包括陈皮、佛手、紫苏、丁香、沉香、枳壳和枳实等，这类药性味多辛、芳香，具有疏肝解郁的功效，尤其对肝郁气滞，具有调情志、宽胸气机的作用，可以较好地改善患者神经精神症状[10]。

2.1 单味中药

2.1.1 陈皮 陈皮始载于《神农本草经》，为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮，味苦、归脾胃经，用于理气健脾、燥湿化痰等，陈皮中主要涉及黄酮类、生物碱类、三萜类、挥发油类等成分。经数据库挖掘，陈皮在治疗抑郁症中使用频次位居前列[10-11]。李成付等[12]通过构建慢性不可预知性温和应激（chronic unpredictable mild stress，CUMS）小鼠，同时 ig 陈皮 100、200、400 mg/kg，发现可增加小鼠糖水偏好百分比，减少强迫游泳实验（forced swimming test，FST）不动时间，其抗抑郁作用可能与提高脑中脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）的表达有关。连续 ig 陈皮提取物 30、100、300 mg/kg 于地塞米松诱导的抑郁小鼠 14 d，通过旷场实验（open field test，OFT）、蔗糖偏好实验（sucrose preference test，SPT）、悬尾实验（tail suspension test，TST）和 FST 结果发现，陈皮提取物可显著改善地塞米松诱导的抑郁样行为。此外，在体外细胞抑郁模型实验中，陈皮提取物可呈剂量相关性降低人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的神经毒性，同时陈皮提取物可改善大脑皮层和海马区 BDNF、原肌球蛋白受体激酶 B（tropomyosin-related kinase B，TrkB）和环 AMP 反应元件结合蛋白（cyclic-AMP response element binding，CREB）水平[13]。陈皮挥发油经鼻吸入可改善利血平诱导的抑郁行为，增加小鼠脑部海马区的正常神经元数目，其机制与上调脑组织中 5-HT-1A 受体、糖皮质激素受体（glucocorticoid receptors，GR）和 BDNF 的表达水平有关，同时经气相色谱质谱联用仪（gas chromatography-mass spectrometry，GC-MS）对陈皮挥发油的成分分析显示 *D*-柠檬烯为其主要成分，表明陈皮挥发油的抗抑郁作用可能与 *D*-柠檬烯有关[14]。综上，陈皮抗抑郁作用较为显著，其机制可能与上调 BDNF、TrkB、CREB 水平等有关。

2.1.2 佛手 佛手始载于《本草纲目》，为芸香科植物佛手 *Citrus medica* L. var. *sarcodactylis* Swingle 的干燥果实，味苦酸，性温，归肝、脾、胃、肺经，用于疏肝理气、和胃止痛等，主要含有挥发油、多酚、黄酮和香豆素等化学成分。常军[15]发现 CUMS 大鼠连续雾化吸入佛手精油 5 周，可显著缓解其抑郁样行为，提高海马神经可塑性，其作用机制可能与增加 CUMS 大鼠血清 5-HT，及血清和脑脊液胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factors-1，IGF-1）含量，降低血清中白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）含量有关。利用 GC-MS 鉴定发现其挥发油中主要成分为 *L*-柠檬烯、γ-萜品烯、α-蒎烯、β-蒎烯和 α-水芹烯。佛手精油 150、300、600 mg/kg 连续 ig 21 d 也可改善 CUMS 大鼠抑郁样行为，其机制与调节血清皮质酮水平和海马组织 BDNF 表达水平有关[16]。此外佛手抗抑郁作用可能还与抗氧化、抗炎、调节 γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）系统[17-19]、下丘脑-垂体-甲状腺（hypothalamic-pituitary-thyroid，HPT）轴甲状腺功能降低[20-21]有关。也有研究发现，佛手精油虽能缓解抑郁行为，但其作用机制对 HPT 轴及 BDNF 蛋白含量并无影响[22]。上述研究结果表明，佛手抗抑郁机制可能为增加 5-HT、IGF 含量，抗炎、抗氧化及调节 GABA 系统等。

2.1.3 枳实、枳壳 枳实首载于《神农本草经》，为

芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L.及其栽培变种或甜橙 *C. sinensis* Osbeck 的干燥幼果，5～6 月收集自落的果实；枳壳始载于《雷公炮炙论》，为芸香科植物酸橙及其栽培变种的干燥未成熟果实。7 月果皮尚绿时采收，二者均苦、辛、酸，微寒，归脾、胃经，具理气化痰除痞等功效。枳壳所含化学成分与枳实无明显差别，均含有挥发油、黄酮类、生物碱类等化学成分[23]。王晶晶[24]采用 CUMS 联合孤养对大鼠进行抑郁造模，枳实 1.05 g/kg 可能通过调节海马中糖皮质激素受体的表达改善大鼠的抑郁行为。潘菊华等[25]通过筛选开心散解郁方中抗抑郁的主效应中药，发现枳实具有显著的抗抑郁作用，但其抗抑郁作用与中枢兴奋性无关。体外实验表明，枳壳水提取物体外对皮质酮诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞神经毒性具有神经保护作用，体内 ig 给药 14 d（相当于 6 g 生药材/kg）可显著改善小鼠悬尾及强迫游泳等不动时间[26]。Wu 等[27]进一步研究发现枳壳水提物和氯胺酮一样具有快速的抗抑郁作用，机制与增加蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）/CREB/BDNF 信号的表达，进而上调小鼠海马谷氨酸脱羧酶 67（glutamic acid decarboxylase 67，GAD67）和谷氨酸受体 1（glutamatergic receptor 1，GluR1）的表达有关。枳壳醇提物同样具有抗抑郁作用。枳壳醇提物同样具有抗抑郁作用。枳壳 70% 乙醇提取物可显著改善 CUMS 大鼠的活动，也能增加抑郁大鼠的胃排空、肠内运输的速度，以上作用皆能被 5-HT 拮抗剂及多巴胺受体拮抗剂阻断，表明其具有单胺能系统的抗抑郁作用[28]，此外，其抗抑郁作用也与上调海马 *GR* mRNA、皮层和海马的 *BDNF* mRNA 表达有关[29]。以上，枳实、枳壳抗抑郁机制涉及激活 PKA/CREB/BDNF 信号通路，GAD67 与 GluR1 受体及对神经具有保护作用等。

2.1.4 紫苏 紫苏 *Perilla frutescens* 是我国重要的药食两用植物，由于其不同部位的活性成分种类及含量存在差异，故《中国药典》2020 年版将叶（紫苏叶）、果实（紫苏子）和茎（紫苏梗）划分为 3 种不同的药用部位。紫苏叶得油率比其他 2 个部位相对较高，挥发油是紫苏叶的主要成分，下述的紫苏挥发油多是从叶中提取获得[30]。连续 ig 紫苏挥发油 20、5、3 mg/kg 于 CUMS 小鼠 5 周，可以显著增加其小鼠脑中 5-HT 和 5-羟基吲哚乙酸（5-hydroxyindole acetic acid，5-HIAA）的浓度，减少血清中 IL-6、IL-1β 和促炎因子肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的含量，从而减少 FST 不动时间，增加糖水偏好率[31]。Yi 等[32]研究发现紫苏精油 3、6 mg/kg 可以增加抑郁小鼠海马中 *BDNF* 的 mRNA 和蛋白表达，从而延缓抑郁症。另外，紫苏籽油也可以通过提高脑中 5-HT 和 BDNF 含量改善神经突触性[33-34]，发挥抗抑郁作用。发酵紫苏 100、150 mg/kg 可有效缓解睡眠剥夺诱导应激小鼠的抑郁样行为，发酵紫苏还降低睡眠剥夺小鼠应激激素水平，增加小鼠脑组织中 5-HT 和多巴胺的水平，降低促炎因子 TNF-α 和 IL-1β 表达，增加 BDNF 表达，表明发酵紫苏通过纠正下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrena，HPA）轴功能障碍和调节 BDNF/TrkB/细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）/CREB 信号通路发挥抗抑郁作用[35]。总之，紫苏可能通过提高 5-HT、5-HIAA、BDNF 含量，降低炎症因子水平，减轻炎症反应来改善抑郁症。

2.1.5 丁香 丁香为桃金娘科植物丁香 *Eugenia caryophyllata* Thunb 的干燥花蕾，也是药食同源的植物，归脾、肺、胃、肾经，味辛，性温，有温中降逆、补肾助阳等功效，挥发油为丁香主要化学成分。Mehta 等[36]利用 FST 和 TST 证实丁香精油 0.025、0.050、0.100 mL/kg 具有抗抑郁作用。雄性 C57BL/6J 抑郁小鼠连续用丁香精油雾化给药 28 d，发现丁香精油能显著减少抑郁小鼠的 TST 和 FST 不动时间，其机制可能与上调小鼠血清中 5-HT 及调控嗅觉受体相关基因有关[37]。丁香精油 50、100、200 mg/kg 可通过提高 CUMS 小鼠脑中磷酸化-ERK（phospho-ERK，p-ERK）、p-CREB 与 BDNF 蛋白含量，改善小鼠抑郁行为。运用 GC-MS 分析发现丁香精油中丁香酚质量分数高达 71.05%，石竹烯质量分数为 10.71%。根据 24 h 急性口服毒性研究，丁香精油单次半数致死量为 4.5 g/kg[38]。综上，丁香抗抑郁机制可能与上调 p-ERK、p-CREB、BDNF 水平等有关。

2.1.6 沉香 沉香始载于《名医别录》*Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg 瑞香科植物，归脾、肺、胃经，味苦，性辛，有行气止痛、温中止呕、纳气平喘等功效，沉香主要含有单萜、倍半萜、黄酮等化学成分。沉香香熏疗法可有效改善抑郁状态患者中医临床症状，降低抑郁量表及汉密顿抑郁量表评分，具有较好的临床效果[39]。沉香挥发油（agarwood essential oil，AEO）、沉香香粉、沉香线香熏香吸入

均有显著的抗抑郁作用，能提高 CUMS 小鼠脑组织中 5-HT 的水平（$P<0.05$），降低 $GABA_A$、Glu 的水平（$P<0.05$）；提高海马体中 GluR1、囊泡谷氨酸转运蛋白 1（recombinant vesicular glutamate transporter 1，VGLUT1）表达（$P<0.05$），表明其抗抑郁作用机制可能与调控神经递质分泌及受体及转运体蛋白的表达有关[40-42]；此外，AEO 2、4、8 μL 可能通过调节 GABA 和 Glu 的蛋白表达水平及 Glu/GABA 系统的平衡来发挥抗抑郁作用[43]。另有研究表明，对束缚应激诱导的抑郁样小鼠 ip AEO 可呈剂量相关性抑制血清中 IL-1α、IL-1β 和 IL-6 等水平，显著降低大脑皮层和海马神经一氧化氮合酶（nitric oxide synthase，*nNOS*）mRNA 水平，抑制海马神经 nNOS 蛋白水平，其潜在机制与抑制 CRF 及其通路-过度活跃的 HPA 轴有关[44]。AEO 经 GC-MS 分析发现倍半萜类化合物为其主要成分，占总质量分数的 51.132%，芳香族类化合物占总质量分数的 24.114%；2-(2-苯乙基)色酮是虽然沉香的主要活性成分之一，但在水蒸馏提取的挥发油中未检测到[45]。综上，沉香可能与通过降低 $GABA_A$、Glu 水平、提高 GluR1、VGLUT1 表达，调控神经递质、炎症因子等发挥抗抑郁作用。

2.1.7 香附 香附始载于《名医别录》，为莎草科植物莎草 *Cyperus rotundus* L.的干燥根茎，归肝、脾、三焦经、味苦甘、性辛，用于疏肝解郁、理气宽中等，主要含有萜类、黄酮类、生物碱类等成分。王君明等[46]首次证实香附 95%乙醇提取物为香附具有抗抑郁作用的活性提取物，且呈现出良好的量效关系，可能与调节脑内 5-HT 及多巴胺有关[47-48]。香附挥发油多存在于醇提物中，可能是香附的药效成分，王凤霞等[49]对香附质量标志物（quality marker，Q-Marker）进行预测分析，发现 α-香附酮、香附烯酮、氧化石竹烯和木犀草素等化合物可作为香附的主要 Q-Marker，而这几个成分也大多存在于香附挥发油中。但香附水提物的抗抑郁作用尚不明确。王君明等[46]将每克香附粗粉加 10 mL 水回流提取 3 次，2 h/次，浓缩得到香附水提物（相当于生药材 1 g/mL），连续 ig 给药 7 d，小鼠在 TST 和 FST 的不动时间均无显著性影响；而香附在 60 ℃的水中浸提 3 次，每次 1 h，然后在烘箱中干燥，最后冷冻干燥得到香附水提物 0.8 g/kg 连续 ig 14 d 可显著缩短大鼠 TST 和 FST 的不动时间，还能对大鼠脑中单胺氧化酶 B 产生抑制作用，且呈剂量相关性[50]，具有抗抑郁作用。因水提物采用的提取工艺不同，可能成分存在差异，因此抗抑郁作用不同。另外，醋制香附挥发油（3.9 g 生药量/kg）连续 ig 12 d 可显著缩短小鼠 TST 不动时间，显著升高小鼠脑皮质中 5-HT 的含量；GC-MS 成分分析表明醋制香附挥发油中 α-香附酮相对质量分数高达 15.93%[51]。以香附为主药的中药复方柴胡疏肝散和越鞠丸临床抗抑郁疗效确切，作用机制与单胺类递质系统、神经元损伤和凋亡、HPA 轴功能、BDNF 等有关[52]。目前对香附的抗抑郁作用多集中在药效上，作用机制尚不明确，有待进一步研究发现。

2.1.8 木香 木香始载于《神农本草经》为菊科植物木香 *Aucklandia lappa* Decne.的干燥根，性辛，味苦，主要包含萜类、蒽醌类、黄酮苷等化学成分。研究显示，木香-沉香[53]复方挥发油可能通过调节 HPA 轴来降低血清中促肾上腺皮质激素和皮质酮水平及下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 mRNA 的表达，还可提高 5-HT、多巴胺等神经递质的水平。综上，其抗抑郁机制可能与调节相关神经递质及 HPA 轴有关。木香单用对于抗抑郁方面的研究报道较少。

2.2 理气药中的活性成分

2.2.1 挥发油类（萜类） 理气药中活性成分对于治疗抑郁症的研究主要集中于挥发油及其活性成分，包括 *D*-柠檬烯、丁香酚、β-蒎烯、α-香附酮、紫苏醛、α-蒎烯等，其中柠檬烯、β-蒎烯、α-蒎烯存在于多个理气药中，且丁香酚、α-香附酮、紫苏醛分别是丁香、香附、紫苏挥发油的主要活性成分。研究发现，柠檬烯 10 mg/kg 可通过降低海马亚硝酸盐水平和神经免疫反应对母体分离应激小鼠产生抗抑郁作用，并且可使 CUMS 模型大鼠体内 IL-1β 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1（cystein-asparate protease-1，Caspase-1）水平下降，并且可通过调节去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、多巴胺、5-HT 水平，改善抑郁样行为[54-55]。小鼠吸入柠檬烯，可通过作用于中枢神经系统和嗅觉神经而发挥缓解情绪的作用[56]。此外，*D*-柠檬烯对皮质酮诱导的 PC12 细胞损伤具有神经保护作用，抑制活性氧和炎症因子发挥抗抑郁作用[57]。Zhang 等[58]研究发现柠檬烯吸入可显著改善 CUMS 小鼠的抑郁行为，HPA 轴的亢进和单胺神经递质水平的降低，BDNF 及其在海马体中的受体表达下调。抑郁症模型大鼠吸嗅 α-蒎烯 2 周，能明显改善抑郁样行为，蛋白组学同位素标记相对和绝对定量实验发现其相关机

制可能与上调海马及前额皮层中细胞色素 C 氧化酶 6C-2 亚基及 7A2 亚基、三磷酸腺苷酶抑制剂等蛋白有关[59]。柠檬烯作为挥发油成分，其抗抑郁作用研究报道较多，机制通路主要涉及 HPA 轴、单胺神经递质等。此外，丁香酚、α-香附酮、紫苏醛等抗抑郁作用机制见表 1。

表 1 理气药中活性成分抗抑郁作用机制

Table 1 Mechanism of anti-depression action of active ingredients in *qi*-regulating drugs

类别	活性成分	作用机制	文献
挥发油（萜类）	丁香酚	上调 5-HT、BDNF 水平	60
	紫苏醛	调节TXNIP/TRX/NLRP3途径，激活BDNF/ERK信号通路，调节单胺类神经递质	61-63
	薄荷酮	抑制 HPA 轴过度活化、上调 BDNF，调节 NLRP3 炎症小体和介导炎性细胞因子及中枢神经递质	64-65
	α-香附酮	调节激素、炎症和氧化应激，调控 SIRT3/活性氧，抑制 NLRP3 炎症小体，增强神经可塑性	66-67
	β-蒎烯	调节单胺类途径	68
黄酮类	川陈皮素	抗氧化，调控AMPK通路促进自噬来改善NLRP3炎症小体介导的炎症	69-70
	柚皮苷	激活 CREB 信号来增强海马神经，调节单胺能神经系统，激活 BDNF 信号传导	71-73
	芹菜素	提高辅酶 Q10 水平及调节 *AMPK* 基因的过度表达，通过 AMPK/mTOR 途径促进自噬	74-75
	野黄芩苷	激活 GSK-3β/β-连环蛋白信号通路、抑制海马神经细胞凋亡，抑制星形胶质细胞 TLR4/NF-κB 通路来改善神经炎症，下调 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1β 蛋白水平	76-78
有机酸类	三甲氧基肉桂酸	调节多巴胺与 NE	79
	咖啡酸	抑制 5-脂氧酶活性，降低氧化应激、炎症反应损伤，抑制花生四烯酸/COX-2/5-脂氧酶通路，影响单胺类神经递质，调节 GABA 能系统	80-82
	丹参素	抑制神经元激活	83-84
其他类	香草醛	提高多巴胺水平，增强 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体/蛋白激酶 B/mTOR 信号通路传导，抗氧化应激	85-87
	丹皮酚	抑制 TLR4/NF-κB 信号通路的激活、下调 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平、提高 IL-10 水平，调控鸟苷三磷酸酶/丝切蛋白 1 或 GSK-3β/钙调神经磷酸酶信号通路，以减弱脑区神经元树突棘和突触丢失	88-89

TXNIP-硫氧还蛋白互作蛋白；TRX-硫氧还原蛋白；NLRP3-NOD样受体热蛋白结构域3；SIRT3-沉默蛋白3；AMPK-腺苷酸活化蛋白激酶；mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；GSK-3β-糖原合成酶激酶-3β；TLR4-Toll样受体4；NF-κB-核因子-κB。

TXNIP-thioredoxin interacting protein; TRX-thioredoxin; NLRP3-NOD like receptor family pyrin domain containing 3; SIRT3-sirtuin 3; AMPK-adenosine phosphate activated protein kinase; mTOR-mammalian target of rapamycin; GSK-3β-glycogen synthase kinase-3β; TLR4-toll-like receptor 4; NF-κB-nuclear factor-κB.

2.2.2 黄酮类 许多黄酮类成分也存在于理气药中，如橙皮苷、川陈皮素、柚皮苷、芹菜素、木犀草素、野黄芩苷、槲皮素等，对抑郁症均有较好的改善作用。橙皮苷主要存在于陈皮、佛手、枳壳等药材中，槲皮素、木犀草素均存在于香附、紫苏等药材中。CUMS 雄性大鼠被连续 ig 橙皮苷 40、80、160 mg/kg 28 d，脑内 GR 含量和 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）蛋白表达水平升高，*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 2B（*N*-methyl-*D*-asparate receptor subunit 2B，NR2B）含量和 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）表达水平显著降低，海马区凋亡阳性细胞数明显减少[90]。橙皮苷还可降低皮质酮和肾上腺指数，上调 GR 蛋白表达，下调 *CRF* mRNA 水平，从而改善大鼠的抑郁行为[91]。木犀草素对 CUMS 小/大鼠的抑郁样行为均有改善作用，作用机制可能与其增强脑组织的抗氧化活性，改善氧化/抗氧化平衡有关，也可能与抑制 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）/信号转导与转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路的激活，进而抑制小胶质细胞向 M_1

型活化有关[92-93]。槲皮素则可通过激活 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1（Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1，Rac1）/LIM 激酶 1（LIM kinase 1，LIMK1）/CFL 通路增强突触可塑性从而改善 CUMS 小鼠抑郁样行为[94]。综上，黄酮类成分橙皮苷、木犀草素等抗抑郁作用机制可能通过上调 GR、Bcl-2 蛋白表达，下调 NR2B、Bax 蛋白表达，及抑制 JAK/STAT 信号通路激活等有关。其他黄酮类成分对抑郁症也有较好的疗效，相关作用机制见表 1。

2.2.3 香豆素 香豆素类化合物抗抑郁的研究报道较少[95]，主要集中在水合橙皮内酯、白花前胡丙素、白花前胡甲素上，多存在于紫苏、枳壳等理气药中。王喆等[96]通过高脂饲料喂养 SD 雄性大鼠构建动脉粥样硬化抑郁症共病模型，连续 ig 橙皮内酯水合物 5、7 mg/kg 12 周，发现 IL-1β 和 IL-6 等炎症因子水平降低，海马 5-HT 水平升高，其肠道菌群结构和大鼠抑郁样行为均得到改善。此外，水合橙皮内酯还能通过上调 BDNF 及增强突触后密度蛋白-95、GluR1 和突触素 I 蛋白表达，发挥快速抗抑郁作用[97]。白花前胡丙素[98-99]可通过上调 GluA1 受体和 BDNF、多巴胺和环磷腺苷调节的磷酸化蛋白-32（dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein of mr 32 000，DARPP-32）的水平来改善抑郁症。白花前胡甲素 10、30、60 mg/kg 可通过增加 BDNF 蛋白的水平及改善 CUMS 大鼠 CA1 脑区的突触结构，发挥抗抑郁作用[100]。总之，香豆素成分水合橙皮内酯、白花前胡丙素等抗抑郁机制可能为抑制炎症、提高 BDNF、DARPP-32 水平等。橙皮内酯水合物其他抗抑郁作用机制见表 1。

2.2.4 有机酸 紫苏、木香等理气药中的某些有机酸也被证实具有抗抑郁作用。如迷迭香酸可通过蛋白激酶 B/mTOR 通路促进神经元再生，活化核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 通路减轻海马组织氧化应激和炎症损伤[101-103]。此外，有研究表明迷迭香酸也可通过下调丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1、上调 BDNF，以及调节多巴胺和皮质酮合成，发挥抗抑郁作用[104]。阿魏酸的抗抑郁作用涉及神经营养系统、单胺能神经系统抗炎、抗氧化、及 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体受体拮抗作用[105]。三甲氧基肉桂酸、咖啡酸等相关作用机制见表 1。

2.2.5 生物碱 生物碱类化合物存在于枳实、枳壳、陈皮等理气药中，其中以辛弗林为代表，在陈皮内含量较高[106]。连续 2 周 ig 辛弗林 20 mg/kg 于 CUMS 大鼠，可显著改善 CUMS 大鼠 FST 不动时间，促进胃排空率与肠推进率，并且使海马、血清中 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等炎症因子及皮质酮水平降低[107]，NE、5-HT 等神经递质含量增加[24]。此外，GC-MS 分析大鼠血清，发现与模型组相比，辛弗林给药可逆转抑郁大鼠血清中谷氨酸、酪氨酸等多种代谢物变化，涉及谷氨酰胺和谷氨酸等诸多代谢通路，从而改善抑郁样行为[108]。

综上，生物碱类成分辛弗林可能通过降低 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平，调节单胺类神经递质发挥抗抑郁作用。

2.2.6 其他 除了上述介绍的 4 类理气药活性成分外，大黄素甲醚等对抑郁也具有较好的治疗作用。童研等[109-110]研究发现大黄素甲醚 200 mg/kg 可增加 CUMS 糖水消耗量，对抑郁行为具有较好的改善，其机制可能与显著增加海马 ERK、环磷酸腺苷的蛋白含量，及减少钙/钙调素依赖激酶的蛋白含量有关。另外，大黄素甲醚可通过调节单胺类神经递质，如增加 5-HT、多巴胺、NE 等含量，来缓解抑郁症。刘晓峰等[111]发现 β-谷甾醇可能通过调节单胺类神经递质发挥抗抑郁作用，其他成分抗抑郁的作用机制见表 1。

3 结语与展望

抑郁症发病机制可能涉及多条通路、多种因素。中医药注重整体论与辨证论治，治疗上具有多成分、多靶点等特点，能使机体各个部位间协同发挥抗抑郁作用。中医理论认为机体气血失和、痰淤及各脏腑功能运行失常，相互影响，推动无力，进而导致抑郁症。理气药大多具有理气健脾、疏肝解郁、宽胸行气等功效，能有效改善及延缓抑郁症病程发展，提高患者生活幸福指数，具有较好的研究前景。因此，本文选取 8 味代表性理气药类，查阅相关文献资料进行总结发现，目前理气药及其活性成分对于治疗抑郁症的机制主要集中于调节神经递质、抗炎、抗氧化应激及改善相关神经细胞的表达等方面（图 1）。

目前理气药抗抑郁作用的研究虽具有较好的应用前景，但仍存在一定的不足。（1）各药物对于抗抑郁作用的药效研究大多停留在粗提取物阶段，对于发挥疗效的某一具体成分研究较少；（2）有研究报道抗抑郁作用的化学成分虽然存在于理气药中，但也在其他中药中大量存在，非理气药的专属性成分，因此理气药抗抑郁的药效物质基础有待进一步

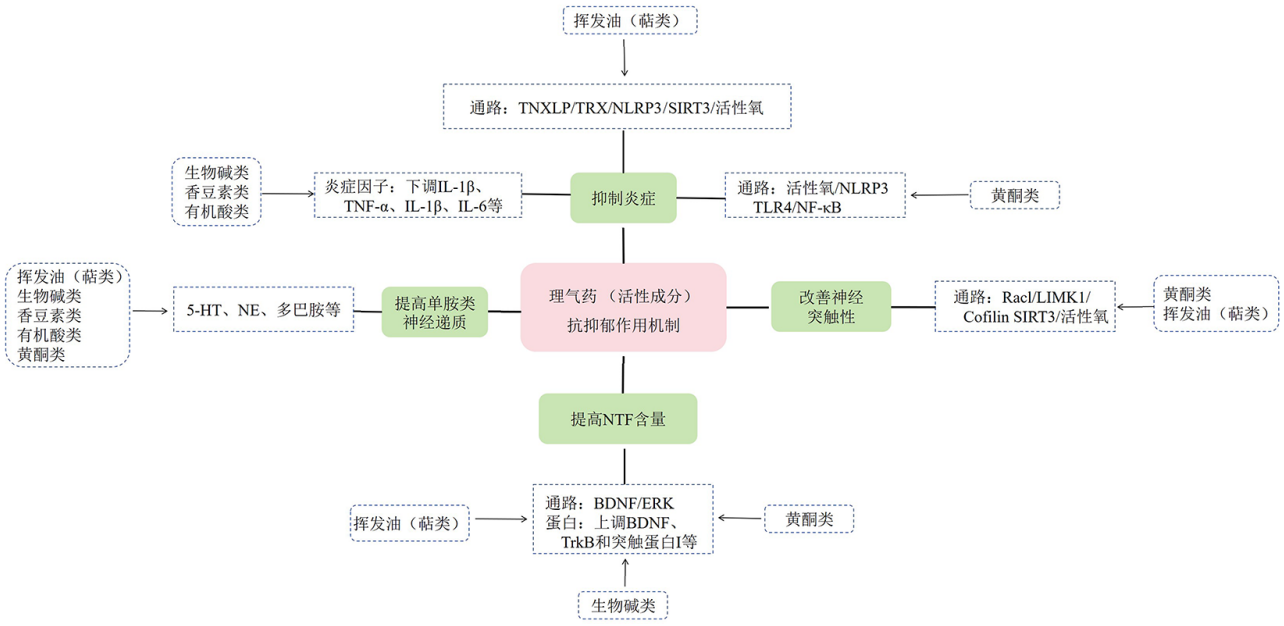

图 1　理气药（活性成分）抗抑郁作用机制

Fig. 1　Anti-depression mechanism of *qi*-regulating drug (active ingredients)

研究发现；（3）抑郁症动物模型很难复制，尤其是中医对于抑郁症分型较多，模型更难复制；（4）临床研究与基础研究不匹配，目前大多为动物或细胞实验，临床相关研究较少。因此，可通过分子生物学，蛋白质组学等众多学科、交叉合作深入挖掘理气药治疗抑郁症的分子机制，阐述其药效物质基础，为论治抑郁症提供了新思路新策略。后续研究需从各个角度深入探索理气药及活性成分治疗抑郁症的作用机制，对其药效进行反复验证，对实验结果以高要求，高标准对接临床。同时可利用新材料和新技术结合药物递送理念探索理气药及活性成分的缓控释研究改善治疗抑郁症疾病治疗效果，提高理气药中活性成分的成药性。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 谢传同, 扈洪波, 尹淑涛, 等. 抑郁症机制及抗抑郁药食同源成分研究进展 [J]. 中国食品学报, 2023, 23(4): 451-462.

[2] 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.

[3] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates [R]. *World Health Organization*, 2017.

[4] 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.

[5] 唐显群, 雷亚玲, 韩祖成. 从肝论治郁病作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(12): 2001-2003.

[6] 郭玉婷, 傅立新, 李金珠, 等. 傅立新“调神理气”针法治疗抑郁症经验 [J]. 按摩与康复医学, 2023, 14(8): 51-54.

[7] 李同同, 薛哲, 梁媛, 等. 基于“少阳为枢”探讨抑郁症从胆论治 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(10): 1590-1592.

[8] 郭妹, 张景双, 辜炜君. 基于数据挖掘的中医药治疗原发性抑郁症的组方规律分析 [J]. 中国药物评价, 2023, 40(3): 212-216.

[9] 顾江萍. 中药药理学 [M]. 上海: 华东理工大学出版社, 2015: 131.

[10] 刘慧丽. 基于数据挖掘探讨李冀教授辨治郁病的用药规律及经验总结 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.

[11] 朱敏敏. 基于数据挖掘探讨老年骨质疏松症合并焦虑抑郁状态中医证型及组方用药规律 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.

[12] 李成付, 陈雪梅, 陈少玫, 等. 陈皮提取物改善慢性温和不可预知应激小鼠行为和海马 BDNF 的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 151-154.

[13] Lim D W, Um M Y, Han T, *et al*. Standardized *Citrus unshiu* peel extract ameliorates dexamethasone-induced neurotoxicity and depressive-like behaviors in mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(6): 1877-1886.

[14] Tang M H, Ai Y, Zhu S Y, *et al*. Antidepressant-like effect of essential oils from *Citrus reticulata* in reserpine-induced

depressive mouse [J]. *Nat Prod Commun*, 2022, 17(5): 1934578X2210939.

[15] 常军. 佛手柑精油雾化吸入对抑郁症模型大鼠海马神经可塑性的作用及机制初探 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.

[16] 高洪元, 田青. 佛手挥发油的抗抑郁作用机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 231-234.

[17] Cui Y H, Che Y, Wang H X. Bergamot essential oil attenuate aluminum-induced anxiety-like behavior through antioxidation, anti-inflammatory and GABA regulation in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 145: 111766.

[18] Lombardo G E, Cirmi S, Musumeci L, *et al*. Mechanisms underlying the anti-inflammatory activity of bergamot essential oil and its antinociceptive effects [J]. *Plants*, 2020, 9(6): 704.

[19] Rombolà L, Scuteri D, Watanabe C, *et al*. Role of 5-HT1A receptor in the anxiolytic-relaxant effects of bergamot essential oil in rodent [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2597.

[20] 宋美卿, 贾力莉, 牛艳艳, 等. 对药“香橼-佛手”抗抑郁作用新用途实验探究 [A] // 第九届药物毒理学年会——新时代·新技术·新策略·新健康论文集 [C]. 武汉: 中国药理学会, 2019: 2.

[21] Saiyudthong S, Marsden C A. Acute effects of bergamot oil on anxiety-related behaviour and corticosterone level in rats [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(6): 858-862.

[22] Saiyudthong S, Mekseepralard C. Effect of inhaling bergamot oil on depression-related behaviors in chronic stressed rats [J]. *J Med Assoc Thai*, 2015, 98(Suppl 9): S152-S159.

[23] 张晓南, 黄世敬. 枳实、枳壳的抗抑郁作用 [J]. 环球中医药, 2014, 7(1): 77-80.

[24] 王晶晶. 枳实及辛弗林对慢性应激抑郁模型大鼠的抗抑郁作用研究 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2012.

[25] 潘菊华, 郑军, 王彦云, 等. 基于均匀设计的开心解郁方抗抑郁主效应中药筛选研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(12): 66-68.

[26] Wu M, Zhang H W, Zhou C, *et al*. Identification of the chemical constituents in aqueous extract of Zhi-Qiao and evaluation of its antidepressant effect [J]. *Molecules*, 2015, 20(4): 6925-6940.

[27] Wu L, Zhang T, Chen K, *et al*. Rapid antidepressant-like effect of *Fructus Aurantii* depends on cAMP-response element binding protein/brain-derived neurotrophic facto by mediating synaptic transmission [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 404-414.

[28] 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.

[29] 徐颖, 冯劼, 郭建友. 枳壳提取物抗抑郁作用及其机制探讨 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(10): 1086-1092.

[30] 王馨平, 聂黎行, 康帅, 等. 紫苏叶的化学成分、药理活性和质量控制研究进展 [J]. 中国药事, 2023, 37(10): 1193-1212.

[31] Ji W W, Li R P, Li M, *et al*. Antidepressant-like effect of essential oil of *Perilla frutescens* in a chronic, unpredictable, mild stress-induced depression model mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(10): 753-759.

[32] Yi L T, Li J, Geng D, *et al*. Essential oil of *Perilla frutescens*-induced change in hippocampal expression of brain-derived neurotrophic factor in chronic unpredictable mild stress in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1): 245-253.

[33] Lee H C, Ko H K, Huang B E, *et al*. Antidepressant-like effects of *Perilla frutescens* seed oil during a forced swimming test [J]. *Food Funct*, 2014, 5(5): 990-996.

[34] Lee J, Park S, Lee J Y, *et al*. Improved spatial learning and memory by perilla diet is correlated with immunoreactivities to neurofilament and α-synuclein in hilus of dentate gyrus [J]. *Proteome Sci*, 2012, 10(1): 72.

[35] Jee H J, Ryu D, Kim S, *et al*. Fermented *Perilla frutescens* ameliorates depression-like behavior in sleep-deprivation-induced stress model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 622.

[36] Mehta A K, Halder S, Khanna N, *et al*. The effect of the essential oil of *Eugenia caryophyllata* in animal models of depression and locomotor activity [J]. *Nutr Neurosci*, 2013, 16(5): 233-238.

[37] 林慧玥, 万新龙, 杜永均, 等. 丁香精油和茉莉精油对抑郁症小鼠的治疗效果及其作用机制 [J]. 温州医科大学学报, 2018, 48(5): 330-337.

[38] Liu B B, Luo L, Liu X L, *et al*. Essential oil of *Syzygium aromaticum* reverses the deficits of stress-induced behaviors and hippocampal p-ERK/p-CREB/brain-derived neurotrophic factor expression [J]. *Planta Med*, 2015, 81(3): 185-192.

[39] 黄国尧. 沉香香熏改善抑郁状态的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.

[40] 弓宝, 王灿红, 吴玉兰, 等. 沉香熏香吸入抗焦虑、抗抑郁作用及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 1023-1031.

[41] 弓宝, 王灿红, 吴玉兰, 等. 沉香线香燃香调节多神经递质途径的抗焦虑/抑郁作用及机制 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(13): 1368-1376.

[42] 王灿红, 弓宝, 吴玉兰, 等. 沉香香粉熏香调节多神经递质途径的抗焦虑/抑郁作用研究 [J]. 中国医院药学

杂志, 2023, 43(6): 657-662.

[43] Wang C H, Gong B, Liu Y Y, *et al*. Agarwood essential oil inhalation exerts antianxiety and antidepressant effects via the regulation of Glu/GABA system homeostasis [J]. *Biomed Rep*, 2023, 18(2): 16.

[44] Wang S, Wang C H, Yu Z X, *et al*. Agarwood essential oil ameliorates restrain stress-induced anxiety and depression by inhibiting HPA axis hyperactivity [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3468.

[45] 王灿红, 王帅, 彭德乾, 等. 沉香挥发油成分-靶点预测研究 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(23): 1958-1964.

[46] 王君明, 马艳霞, 张蓓, 等. 香附提取物抗抑郁作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 779-781.

[47] 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.

[48] 尉小慧, 徐向东, 沈敬山, 等. 越鞠丸及各单味药醇提物对小鼠的抗抑郁作用研究 [J]. 中国药房, 2009, 20(3): 166-168.

[49] 王凤霞, 钱琪, 李葆林, 等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5225-5234.

[50] Hao G F, Tang M Q, Wei Y J, *et al*. Determination of antidepressant activity of *Cyperus rotundus* L extract in rats [J]. *Trop J Pharm Res*, 2017, 16(4): 867.

[51] 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.

[52] 王联生, 潘菊华. 香附及其复方抗抑郁应用 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1180-1182.

[53] Li H, Li Y, Zhang X, *et al.* The combination of *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg and *Aucklandia costus* Falc. volatile oils exerts antidepressant effects in a CUMS-induced rat model by regulating the HPA axis and levels of neurotransmitters[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 614413.

[54] Lorigooini Z, Boroujeni S N, Sayyadi-Shahraki M, *et al*. Limonene through attenuation of neuroinflammation and nitrite level exerts antidepressant-like effect on mouse model of maternal separation stress [J]. *Behav Neurol*, 2021, 2021: 8817309.

[55] Hao C W, Lai W S, Ho C T, *et al*. Antidepressant-like effect of lemon essential oil is through a modulation in the levels of norepinephrine, dopamine, and serotonin in mice: Use of the tail suspension test [J]. *J Funct Foods*, 2013, 5(1): 370-379.

[56] Satou T, Hayakawa M, Kasuya H, *et al*. Mouse brain concentrations of α-pinene, limonene, linalool, and 1,8-cineole following inhalation [J]. *Flavour Frag J*, 2017, 32(1): 36-39.

[57] Tang X P, Guo X H, Geng D, *et al*. *D*-Limonene protects PC12 cells against corticosterone-induced neurotoxicity by activating the AMPK pathway [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019, 70: 103192.

[58] Zhang L L, Yang Z Y, Fan G, *et al*. Antidepressant-like effect of *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oil and its main component limonene on mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(50): 13817-13828.

[59] 孔莺莺, 王婷, 汪容, 等. 罗马洋甘菊精油的嗅闻缓解 WKY 大鼠的抑郁样行为 [J]. 中国科学: 生命科学, 2017, 47(4): 377-385.

[60] 崔洁琼, 李华妍, 段金凤, 等. 苍艾挥发油对孤养结合慢性应激抑郁样大鼠血清脑源性神经营养因子水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7045-7049.

[61] Song Y C, Sun R X, Ji Z Y, *et al*. *Perilla* aldehyde attenuates CUMS-induced depressive-like behaviors via regulating TXNIP/TRX/NLRP3 pathway in rats [J]. *Life Sci*, 2018, 206: 117-124.

[62] Zhu J X, Hu W Q, Dong S Q, *et al*. Hippocampal BDNF signaling is required for the antidepressant effects of perillaldehyde [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(3): 430-437.

[63] Ji W W, Wang S Y, Ma Z Q, *et al*. Effects of perillaldehyde on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 116: 1-8.

[64] 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.

[65] Xue J S, Li H Y, Deng X Y, *et al*. *L*-Menthone confers antidepressant-like effects in an unpredictable chronic mild stress mouse model via NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines and central neurotransmitters [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 134: 42-48.

[66] Qiao N, Wang Q N, Tao Y, *et al*. α-Cyperone ameliorates depression in mammary gland hyperplasia and chronic unpredictable mild stress rat by regulating hormone, inflammation, and oxidative stress [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(1): 73-82.

[67] Xia B M, Tong Y, Xia C B, *et al*. α-Cyperone confers antidepressant-like effects in mice via neuroplasticity enhancement by SIRT3/ROS mediated NLRP3 inflammasome deactivation [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 577062.

[68] Guzmán-Gutiérrez S L, Bonilla-Jaime H, Gómez-Cansino R, *et al*. Linalool and β-pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway [J]. *Life Sci*, 2015, 128: 24-29.

[69] 肖哲. 川陈皮素与阿魏酸通过抗炎与氧化应激及调控胃饥饿素发挥类似枳壳当归的抗抑郁促动力作用 [D].

厦门: 厦门大学, 2017.

[70] Wang H D, Guo Y J, Qiao Y, *et al*. Nobiletin ameliorates NLRP3 inflammasome-mediated inflammation through promoting autophagy via the AMPK pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12): 5056-5068.

[71] Gao C, Wu M L, Du Q H, *et al*. Naringin mediates adult hippocampal neurogenesis for antidepression via activating CREB signaling [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 731831.

[72] Li Y, Du Y R, Yang J X, *et al*. Narirutin produces antidepressant-like effects in a chronic unpredictable mild stress mouse model [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(15): 1264-1268.

[73] Yi L T, Liu B B, Li J, *et al*. BDNF signaling is necessary for the antidepressant-like effect of naringenin [J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol*, 2014, 48: 135-141.

[74] Bijani S, Dizaji R, Sharafi A, *et al*. Neuroprotective effect of apigenin on depressive-like behavior: Mechanistic approach [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(3): 644-655.

[75] Zhang X L, Bu H M, Jiang Y, *et al*. The antidepressant effects of apigenin are associated with thepromotion of autophagy via the mTOR/AMPK/ULK1 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2867-2874.

[76] 黎顺成, 徐雪怡, 刘向来, 等. 野黄芩苷对卒中后抑郁模型大鼠糖原合成酶激酶 3β/β-连环蛋白信号通路的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2596-2600.

[77] Lu L, Yang L K, Yue J, *et al*. Scutellarin alleviates depression-like behaviors induced by LPS in mice partially through inhibition of astrocyte-mediated neuroinflammation [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 765: 136284.

[78] Bian H T, Wang G H, Huang J J, *et al*. Scutellarin protects against lipopolysaccharide-induced behavioral deficits by inhibiting neuroinflammation and microglia activation in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106943.

[79] 季红. 紫苏中芹黄素和 2,4,5-三甲氧基肉桂酸在小鼠强迫游泳实验中的抗抑郁作用 [J]. 国外医药: 植物药分册, 2004, 19(5): 212.

[80] Choudhary S, Mourya A, Ahuja S, *et al*. Plausible anti-inflammatory mechanism of resveratrol and caffeic acid against chronic stress-induced insulin resistance in mice [J]. *Inflammopharmacology*, 2016, 24(6): 347-361.

[81] Huang D, Zhang L, Yang J Q, *et al*. Evaluation on monoamine neurotransmitters changes in depression rats given with sertraline, meloxicam or/and caffeic acid [J]. *Genes Dis*, 2019, 6(2): 167-175.

[82] Monteiro Á B, Kelly de Souza Rodrigues C, Petícia do Nascimento E, *et al*. Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Annona coriacea* (Mart.) and caffeic acid in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136: 111049.

[83] 王好峰, 张莹, 张芬, 等. 丹参素钠对慢应激抑郁大鼠海马神经元的保护作用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(7): 757-759.

[84] 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.

[85] Xu J Y, Xu H, Liu Y, *et al*. Vanillin-induced amelioration of depression-like behaviors in rats by modulating monoamine neurotransmitters in the brain [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 225(3): 509-514.

[86] Chuang H W, Wei I H, Lin F Y, *et al*. Roles of Akt and ERK in mTOR-dependent antidepressant effects of vanillic acid [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(7): 3709-3716.

[87] Moradi Vestegani S, Hajipour S, Sarkaki A, *et al*. Vanillic acid alleviates lipopolysaccharide-induced anxiety/depression-like behaviors and cerebral oxidative stress in male rats [J]. *Learn Motiv*, 2022, 78: 101811.

[88] 郭开元. 肝疏泄失常炎症机制探讨—丹皮酚通过 TLR4-NF-κB 信号通路治疗抑郁症肝气郁证研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.

[89] 朱秀玲. 丹皮酚抗慢性应激引起的神经元损伤及其机制研究 [D]. 芜湖: 安徽师范大学, 2018.

[90] 陈曦, 曹慧, 胡力. 橙皮苷对抑郁症大鼠海马神经细胞凋亡、GR 及 NR2B 的影响 [J]. 中国药师, 2020, 23(11): 2118-2122.

[91] 蔡莉, 李荣, 吴清清, 等. 橙皮苷对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 229-233.

[92] 刘毅, 蓝诺, 刘莉, 等. 木犀草素对慢性不可预知性温和应激所致小鼠抑郁的改善作用 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(6): 1382-1384.

[93] 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.

[94] 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.

[95] Cao D X, Liu Z Q, Verwilst P, *et al*. Coumarin-based small-molecule fluorescent chemosensors [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(18): 10403-10519.

[96] 王喆, 孙波, 任平, 等. 基于肠道菌群探讨水合橙皮内酯对 AS 抑郁症共病模型大鼠的调节作用 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(6): 511-519.

[97] 王云, 柳进, 肖哲, 等. 水合橙皮内酯发挥了类似枳壳快速抗抑郁作用通过快速持久调节突触可塑性 [A] // 第十一届全国中西医结合基础理论学术研讨会论文集

[C]. 银川: 中国中西医结合学会, 2015: 76-78.

[98] Shi W L, Yang L, Shi Q X, *et al*. The anti-depressant effect of praeruptorin C on the chronic unpredictable mild stress mouse modely [J]. *Clin Exp Pharmacol*, 2015, 5(6): 100195.

[99] Wang L, Wang J, Yang L, *et al*. Effect of praeruptorin C on 3-nitropropionic acid induced Huntington's disease-like symptoms in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86: 81-87.

[100] 王晓媚, 许慧慧. 白花前胡甲素对 CUMS 大鼠的抗抑郁作用及机制研究 [J]. 中药材, 2014, 37(12): 2259-2262.

[101] 曹晓品, 赵美霞, 梁承磊. 迷迭香酸基于 Akt/mTOR 通路促进抑郁模型大鼠海马神经元再生 [J]. 海峡药学, 2022, 34(3): 39-45.

[102] 赖根祥, 朱桂东, 何慧明. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路研究迷迭香酸对抑郁模型大鼠的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(7): 1195-1201.

[103] Yu Y, Li Y, Qi K M, *et al*. Rosmarinic acid relieves LPS-induced sickness and depressive-like behaviors in mice by activating the BDNF/Nrf2 signaling and autophagy pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2022, 433: 114006.

[104] Kondo S, El Omri A, Han J, *et al*. Antidepressant-like effects of rosmarinic acid through mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and brain-derived neurotrophic factor modulation [J]. *J Funct Foods*, 2015, 14: 758-766.

[105] 邹春明, 孙亚南, 王琪, 等. 阿魏酸抗抑郁作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 569-576.

[106] 许姗姗, 许浚, 张笑敏, 等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 35-44.

[107] 王云. 枳壳芍药及吸收成分辛弗林和芍药苷抗抑郁促动力的多靶点机制 [D]. 厦门: 厦门大学, 2017.

[108] 谢杞, 王云, 徐秋月, 等. 辛弗林对 CUMS 大鼠抑郁样行为和血清代谢组学的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5): 590-595.

[109] 童妍, 郝安辉, 李坤伦, 等. 大黄素甲醚对抑郁大鼠海马 ERK、cAMP、CaMK 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 73-76.

[110] 童妍, 金钊, 赵焕瑛. 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.

[111] 刘晓峰, 曹馨元, 尹永霞, 等. 百花花楸果中 β-谷甾醇及其衍生物的制备及抗抑郁活性研究 [J]. 中国药房, 2021, 32(1): 64-70.

[责任编辑 赵慧亮]