

百合治疗神志疾病的研究进展

吴依凡¹, 陈丹丹¹, 李江楠², 秦玉洁¹, 何丽¹, 修明慧^{1*}, 和建政^{2,3*}

1. 甘肃中医药大学公共卫生学院, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学基础医学院, 甘肃 兰州 730000

3. 甘肃中医药大学 科研实验中心, 甘肃 兰州 730000

摘要: 随着环境与社会因素的改变, 患神志疾病的人数逐年增加。现代医学多运用抗精神病药物治疗, 但长期服用易出现失眠、头晕、恶心、自主神经紊乱等不良反应, 并且容易产生对药物的耐药性。百合 *Lilii Bulbus* 作为治疗神志疾病的常见药材, 其最早记载于《神农本草经》, 主要用于治疗阴虚燥咳、虚劳惊悸、失眠多梦等疾病。对百合及其有效化学成分在治疗失眠症、抑郁症、焦虑症以及围绝经期综合征等神志疾病的研究进行综述。百合主要通过调节单胺类神经递质、改善肠道菌群、调控下丘脑-垂体-肾上腺轴、缓解炎症及氧化应激等机制, 发挥镇静安神的功效, 在临床治疗失眠症、抑郁症、焦虑症等神志疾病, 具有潜在的研究价值。

关键词: 神志疾病; 百合; 失眠症; 抑郁症; 焦虑症; 镇静安神; 肠道菌群

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)13-4902-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.032

Research progress on treatment of mental disorders with *Lilii Bulbus*

WU Yifan¹, CHEN Dandan¹, LI Jiangnan², QIN Yujie¹, HE Li¹, XIU Minghui¹, HE Jianzheng^{2,3}

1. School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. School of Basic Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

3. Research and Experiment Center of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: With changes in environmental and social factors, the number of people suffering from psychiatric disorders has been increasing year by year. Modern medicine utilizes antipsychotic drugs for treatment, however, long-term use of antipsychotic drugs can cause various side effects, such as insomnia, dizziness, nausea, autonomic disorders, and other adverse reactions, as well as make the patient resistant to the drugs. As a common medicinal herb for the treatment of psychosomatic diseases, *Lilii Bulbus* was first recorded in *Shennong's Classic of Materia Medica*, and is mainly used for the treatment of yin deficiency and dry cough, palpitations due to deficiency labor, insomnia and excessive dreaming. In this paper, we review the research progress of *Lilii Bulbus* and its effective chemical components in the treatment of insomnia, depression, anxiety and perimenopausal syndrome and other psychosomatic disorders. By regulating monoamine neurotransmitters, improving intestinal flora, regulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and alleviating inflammation and oxidative stress, *Lilii Bulbus* exerts sedative and tranquilizing effects, which is potentially valuable in the clinical treatment of insomnia, depression, anxiety and other psychiatric disorders.

Key words: mental illness; *Lilii Bulbus*; insomnia; depression; anxiety; sedative and tranquilizer; intestinal flora

神志疾病, 又称神志症, 指以神志、情感症状为主的一类疾病, 主要表现为人在精神情志、思维意识等方面的异常, 具体表现为烦躁、失眠、喜忘、

惊悸、谵语等症状^[1]。依据 *Global Burden of Disease-The Lancet* 相关研究数据表明, 目前全世界范围内的神志疾病发病率呈现出显著上升趋势, 而且因神

收稿日期: 2025-01-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82360896); 甘肃省自然科学基金资助项目 (24JRRA556); 西北营养与环境相关疾病中医药防控协同创新中心开放基金课题 (ZYXT-24-06)

作者简介: 吴依凡, 硕士。Tel: 13979905807 E-mail: 1978164019@qq.com

***通信作者:** 修明慧, 博士, 副教授, 研究生导师, 从事中药学研究。Tel: 18993140800 E-mail: xiuminghui87@163.com

和建政, 博士, 副教授, 博士生导师, 从事中药学研究。Tel: 17707520360 E-mail: hejianzheng1006@163.com

志方面疾病导致情绪不良甚至自杀等行为的发生情况也在不断增^[2-4]。这些数据提示神志疾病已成为威胁人类健康和生活质量的重要公共卫生问题之一。神志疾病种类繁多，失眠症、抑郁症、焦虑症和围绝经期综合征在众多神志疾病中尤为突出。这些疾病不仅发病率高、影响广泛，而且症状复杂，还常常相互关联。例如，失眠与焦虑、抑郁之间存在“共病”现象，长期失眠可能导致焦虑和抑郁，反之亦然。围绝经期综合征患者常因雌激素水平波动而出现失眠、焦虑、抑郁等多重症状，这些症状相互作用，进一步加剧了病情。鉴于这些疾病在现代社会的普遍性和严重性，本文研究选取失眠症、抑郁症、焦虑症和围绝经期综合征作为神志病的代表进行探讨。

现代医学中治疗神志疾病多使用抗精神病药物，长期服用会导致嗜睡、失眠、情绪失调甚至出现中枢神经系统性病变等。中医药在经过了上千年的实践，与西药相比，中药治疗神志病优势明显，安全性高且无不良反应。我国应用百合 *Lilii Bulbus* 治疗疾病已有 2 000 多年的历史，其入药最早记载于《神农本草经》，书中记载百合常用于“治邪气腹胀，肉痛，利大、小便，补中益气”。现代研究表明百合具有清心安神、止咳祛痰、抗抑郁、抗炎、抗氧化、免疫调节等多种功效，可用于治疗由心阴虚、心热盛引起的失眠多梦、精神恍惚、虚烦惊悸、阴虚燥咳、劳嗽咳血等神志疾病所导致的症状^[5]。

综上，本研究在电子数据库 PubMed、Web of Science、中国知网和万方数据库中系统检索建库至 2024 年 10 月 29 日之间发表的相关研究。以下为检索词：中文检索词为（“百合” OR “百合花” OR “食用百合” OR “百合有效成分”）AND（“神志疾病” OR “神志症” OR “心理疾病”）；英文主题词为（“lily” OR “*lilium brownii*” OR “artichoke” OR “Lily active ingredients” OR “Material basis of lily” OR “edible lily”）AND（“Mental illness” OR “Mental disorder” OR “psychiatric disorders”）。对以上主题词进行布尔逻辑检索，并追溯相关综述的原始文献。共检索到 812 篇文献，根据英文期刊影响因子 ≥ 3.0 及中文文章引用量 ≥ 300 次为标准获得 669 篇文献；并排除合并有其他疾病、非临床或实验性文献、数据前后不一致、无法获取全文的文章后获得 201 篇文献，通过全面评估实验性研究设计合理、疗效评价指标客观全面、数据链完整；临

床研究样本量足够、不合并其他疾病等标准获得 80 篇文献（图 1）。由此对近年来关于百合治疗神志疾病的药理研究进行梳理总结（图 2），为基础研究及临床应用百合治疗神志疾病提供参考。

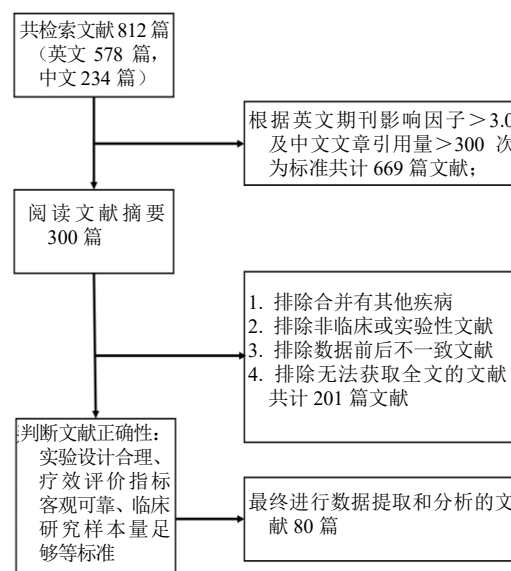


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

1 神志疾病的认识及其产生原因

神志的概念范畴既包括思维、意志、认知等精神活动，也包含人类特有的情感体验。中医学以神志变动来展现人的精神意识思维活动，因神志、情志刺激而诱发的病证统称为“情志病”^[6]，包括癫狂、百合病、脏躁、郁证、不寐等。失眠症、抑郁症、焦虑症等神志疾病，其产生原因与内因如心血不足、肺气相结、肝气郁结、阴阳失调有关，还与社会、自然等外因相关^[7]。

现代医学认为人的神志、精神思维活动也就是大脑的功能，即大脑对客观外界事物的反映^[8]。在现代医学中，神志的发生与变动不仅仅是社会因素的不断变化、机体对外界环境刺激产生的反应，还存在机体本身的因素，如某些特有躯体疾病的后遗症期会出现情绪改变等^[9]。产生神志疾病的主要原因有：一是精神心理状况不良，如压力大、抑郁烦躁、心绪波动等；二是身体状况不良，如心脑血管疾病、疼痛、内分泌紊乱等；三是年龄，如老年人、围绝经期妇女等^[10]。

目前临床上治疗神志疾病多使用抗精神病药物，如三环类抗抑郁药物（氯丙咪嗪、阿米替林、多塞平），再摄取抑制剂（文拉法辛、度洛西汀）等^[11-13]。其优

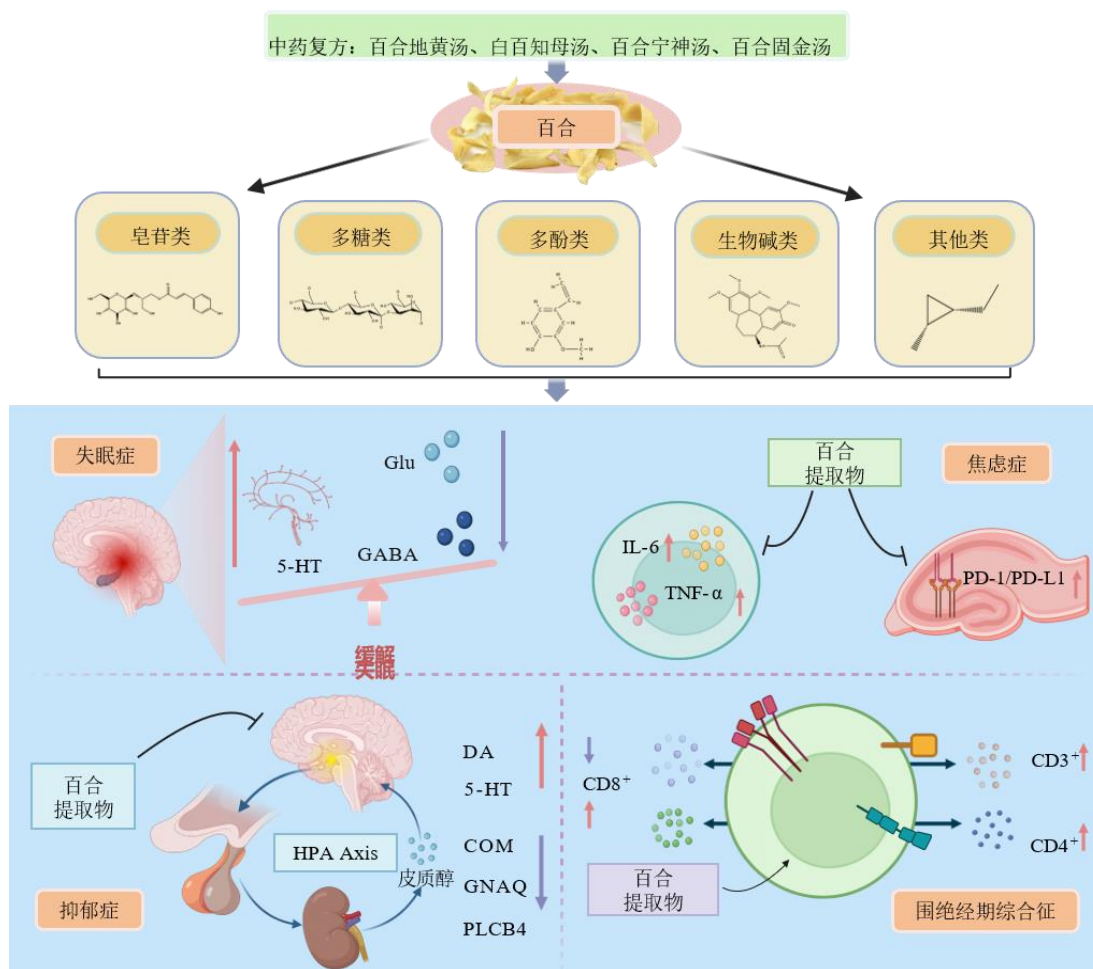


图 2 百合及其复方治疗神志疾病

Fig. 2 *Lilii Bulbus* and its compound formulas in treatment of mental disorders

点是见效快,但是长期服用不仅会导致嗜睡、失眠、肥胖、情绪失调、中枢神经系统性病变等不良反应,还会使患者对药物产生耐药性、成瘾性^[14]。中药治疗神志病优势明显,疗效确切,几乎无不良反应,且可降低复发率^[15]。百合作为经典安神的传统中药,在治疗神志疾病方面临床疗效较好。

2 百合的主要有效成分

百合 *Lilii Bulbus* 基原植物为百合科百合属植物,化学成分复杂,大量研究表明,百合科植物含有甾体皂苷类、多糖类、多酚类、生物碱类等成分^[16]。具有止咳祛痰、镇静催眠、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、降血糖等多种药理作用。

2.1 甾体皂苷类

皂苷类是苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷,具有众多药理活性,如抗炎、抑制增殖、诱导凋亡的作用^[17]。百合属植物的鳞茎中含有丰富的甾体皂苷,约占鳞茎冻干总质量的 13%^[18]。甾体皂苷类

是百合属植物的特征性成分,也是主要活性成分之一。根据苷元结构的差异分为 4 种类型:螺旋甾烷醇(spirostanols)、异螺旋甾烷醇(isospirostanols)、变形螺旋甾烷醇(pseudospirostanols)和呋甾烷醇型(furostanols)皂苷^[19],百合中甾体皂苷主要以异螺旋甾烷醇型皂苷为主。具体甾体皂苷类化合物信息见表 1 与图 3。

2.2 多糖类

多糖是一种天然活性成分,存在范围广泛,是生物体内重要大分子物质,能构建细胞结构、提供能量、减少酮体的生成等,同时还具有广泛的药理作用:抗氧化、调节免疫功能、抗病毒、抗肿瘤、抗衰老、调血脂等^[23]。百合多糖是百合属植物的主要活性成分,具有抗氧化、免疫调节、抗菌等多种活性^[24]。百合中含有较多的多糖类物质,包括均多糖和杂多糖,以杂多糖为主^[25]。基原的不同导致百合多糖在含量和化学结构特征上存在较大差异^[26],不同品种百合多糖的相对分子质量分布范围、单糖

表 1 甾体皂苷类化合物

Table 1 Steroid saponins

编号	化合物	文献
1	王百合苷 D	20
2	百合苷 C	20
3	麦冬皂苷 D	20
4	3,6-二芥子酰基蔗糖	20
5	王百合苷 B	20
6	王百合苷 A	20
7	王百合苷 E	20
8	王百合苷 F	20
9	王百合苷 F _{qt}	20
10	王百合苷 E _{qt}	20
11	3-O-β-D-Glucopyranosyl betulinic acid-28-O-β-D-glucopyranosyl-(1-6)-β-D-glucopyranoside	21
12	3-O-β-D-Glucopyranosyl betulinic acid-28-O-β-D-glucopyranosyl-(1-6)-β-D-glucopyranoside _{qt}	21
13	solasodine-3-O-α-L-rhamnopyranosyl-(1→2)-O-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranoside	21
14	26-O-β-D-glucopyranosyl-nuatigenin-3-O-α-L-rhamnopyranosyl(1→2)-β-D-glucopyranoside	21
15	26-O-β-D-glucopyranosyl-nuatigenin-3-O-α-L-rhamnopyranosyl(1→2)-β-D-glucopyranoside _{qt}	21
16	26-O-β-D-glucopyranosyl-nuatigenin-3-O-α-L-rhamnopyranosyl(1→2)-O-β-D-glucopyranosyl(1→4)-β-D-glucopyranoside	21
17	26-O-β-D-glucopyranosyl-nuatigenin-3-O-α-L-rhamnopyranosyl(1→2)-O-β-D-glucopyranosyl(1→4)-β-D-glucopyranoside _{qt}	21
18	brownioside	22
19	deacylbrownioside	22
20	王百合苷 J	22

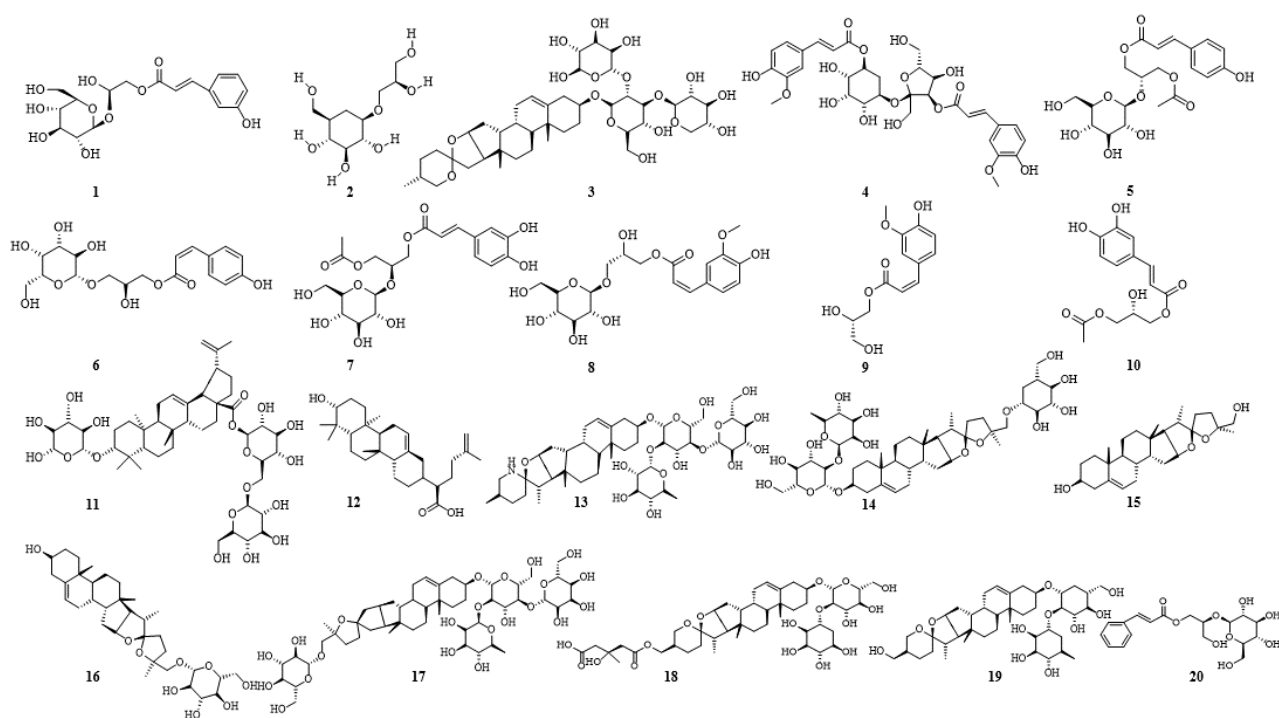


图 3 百合中甾体皂苷类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of steroid saponins in *Lilii Bulbus*

种类、糖苷链类型及其连接方式也不同，导致活性存在差异^[27]。不同百合多糖的相对分子质量、单糖组成和比例、主要连接方式见表 2。

2.3 多酚类

酚类物质广泛分布于水果、谷物和蔬菜中，具有

抑菌、降血压、抗氧化及抗病毒等多种生物活性^[35]。百合属植物中的酚类化合物主要为酚甘油酯、酚类糖苷及酚甘油类糖苷等，其主要分布在花、叶片和鳞茎中，具有较强的抗氧化活性，其种类及含量随百合品种而异^[36]。主要酚类化合物信息见表 3 与图 4。

表 2 百合多糖相对分子质量、单糖组成和比例及主要连接方式

Table 2 Relative molecular weight, composition and proportion of monosaccharides and major linkages of *Lilii Bulbus* polysaccharides

名称	相对分子质量	单糖组成及比例	主要糖苷键	文献
LP	1.10×10 ⁵	Glu	→6)-α-Glu-(1→	28
LTP	3.43×10 ⁴	Glu	→6)-α-Glu-(1→	28
LTP-1	5 314	Glu-Man (28.8 : 71.2)	→4)-α-Man-(1→、→4)-β-Glu-(1→	29
LTP-2	1 205 508	Rha-Ara-Gal (14.8 : 30.3 : 49.9)	→2,4)-Rha-(1→、→3,5)-α-Rha-(1→、→4)-β-Gal-(1→、→6)-β-Gal-(1→	29
LP-W	3 915	Glu-Man (1.56 : 1)	→4)-α-Man-(1→、→4)-α-Glu-(1→、→4)-β-Glu-(1→	30
LPF-W	1 553	Glu	→4)-α-Glu-(1→、→4,6)-α-Glu-(1→	30
LDP	5.17×10 ⁴	Man-Glu-Gal (10 : 19 : 1)	→4)-β-Glu-(1→、→6)-α-Gal-(1→、→3)-α-Man-(1→、→3,6)-α-Man-(1→	31
LDP-1	4.9×10 ³	Man-Glu (27.8 : 72.2)	→6)-α-Man-(1→、→4)-β-Glu-(1→	32
LDP-2	6.2×10 ⁴	Xyl-Man-Glu-Gal (6.74 : 6.28 : 76.5 : 10.48)	→6)-α-Man-(1→、→4)-α-Glu-(1→、→3)-β-Xyl-(1→	33
LLP-1	11 756	Glu-Man-Ara (18.60 : 25.14 : 1.00)	→4)-α-Glu-(1→、→6)-α-Glu-(1→、→4)-α-Man-(1→	34
LLP-2	1 038 773	Gal-Rha-Ara (3.58 : 1.00 : 1.09)	→4)-α-Gal-(1→、→4)-α-Rha-(1→、→4)-α-Ara-(1→	34

表 3 酚类化合物

Table 3 Phenolic compounds

编号	化合物	文献
1	2-甲氧基-4-乙烯基苯酚	37
2	香芹酚	37
3	2-异丙基-5-甲基茴香醚	37

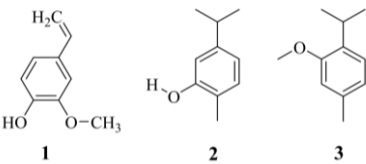


图 4 百合中酚类化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of phenolic compounds in *Lilii Bulbus*

2.4 生物碱类

生物碱主要存在于自然界的植物中，是一类含氮碱性有机化合物，有类似碱的性质，有复杂的环状结构，有降血糖、改善记忆、保护神经、抗白内

障、抗肿瘤等药理作用^[38]。百合中所含的生物碱较少，目前发现的有 9 种，包括秋水仙碱、秋水仙碱、小檗碱（图 5、表 4）、腺苷、2-脱氧腺苷、β1-澳洲茄边碱、β2-澳洲茄边碱等。其中秋水仙碱研究较多，

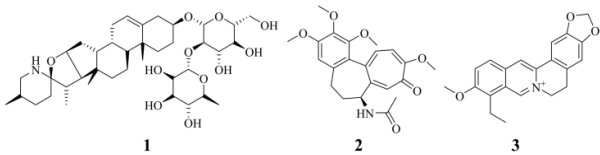


图 5 百合中生物碱类化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of alkaloids in *Lilii Bulbus*

表 4 主要生物碱类化合物

Table 4 Main alkaloid compounds

编号	化合物	文献
1	β1-澳洲茄边碱	39
2	秋水仙碱	39
3	小檗碱	39

也是百合发挥药理作用的重要活性物质之一^[40]。

2.5 其他类

除了上述化合物外，药用百合鳞茎中还含有烷烃、醇、醛、有机酸等化合物。具体主要化合物信息见表 5 与图 6。

3 百合及其有效成分、复方对神志病的治疗作用及机制

3.1 失眠症

失眠症是一类最常见的神志疾病，以经常不能获得正常睡眠为特征的一类病症，主要表现为早醒、入睡困难、中途醒转^[43]。失眠患者常会感到睡眠时间或者质量不能够满足白日机体正常功能，临床上常伴随抑郁症、焦虑症等其他精神障碍类疾病合并出现^[44]。在现代生理机制中，失眠与单胺类神经递质、胆碱类神经递质、谷氨酸类神经递质等分

表 5 其他类化合物

Table 5 Other compounds

编号	种类	化合物	文献
1	烷类	二十烷	41
2	醇类	α -松油醇	41
3		(R)-3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇	41
4		豆甾醇	41
5		1-甲基-4-(1-甲基乙烯基)环己醇	41
6		2-氨基苯甲酸-3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇酯	41
7	醛类	癸醛	42
8		4-羟基苯甲醛	42
9		香茅醛	42
10		2-甲基-3-苯基丙醛	42
11		正辛醛	42
12	酸类	异海松酸	42

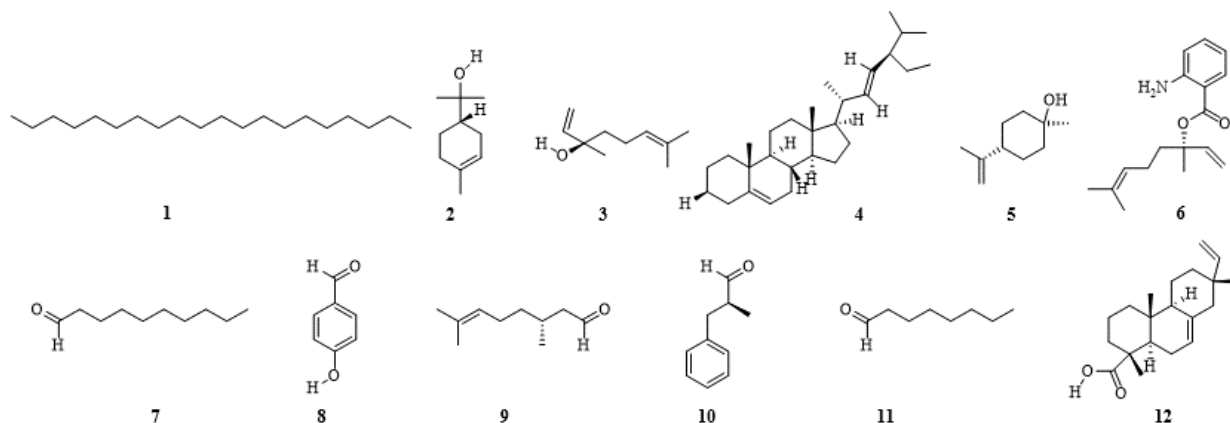


图 6 百合中其他类化合物的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of other compounds in *Lili Bulbus*

泌失调有关，如与 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）、 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）、多巴胺（dopamine, DA）等神经递质失调相关^[45]。许多临床试验表明，肠道菌群能够产生 DA、5-HT 等神经递质，通过肠-脑轴，影响神经递质在大脑中的水平，从而调节情绪^[46]。同时，肠道微生物在代谢过程中产生的短链脂肪酸等代谢产物，能够跨越血脑屏障，直接影响大脑功能，包括睡眠调节。

百合复方通过调节单胺类神经递质来改善失眠的症状。通过 ip PCPA 构建大鼠失眠模型^[47]，建立大鼠脑中单胺类神经递质的 HPLC-ECD 测定方法和建立大鼠血清中氨基酸神经递质的 LC-MS/MS 测定方法^[48]，检测大鼠皮层、脑干、海马中的 DA、5-羟吲哚乙酸（5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA）、高香草酸（homovanillic acid, HVA）、5-HT

的含量以及大鼠血清中谷氨酸（glutamic acid, Glu）、GABA 的含量，结果显示，与模型组相比，百合复方给药组大鼠睡眠持续时间明显升高，并且多巴胺水平下降，且大鼠皮层、脑干、海马中的 5-HT 水平平均增加，Glu 与 GABA 的比值降低。证实百合复方可通过对脑中单胺类神经递质、血清中抑制性神经递质 GABA 和兴奋性神经递质 Glu 的含量调节发挥治疗失眠的作用。

临床上常用百合地黄汤及其加减方，或联合其他中药或化学药，治疗老年失眠、脑卒中等。百合地黄汤又称为百合汤，由百合 7 枚（擘），生地黄汁 1 升组成。百合地黄汤首载于汉代张仲景的《金匱要略方论·百合狐惑阴阳毒病证治篇》中，君药百合养阴润肺、清心安神，生地黄为佐，清热凉血、养阴生津，二者配伍，养阴清热、补益心肺，是治疗

百合病的经典方剂。百合地黄汤合酸枣仁汤加味治疗老年失眠的临床效果显著,可以有效改善临床症状,提升临床治疗的有效率^[49]。百合地黄汤联合盐酸曲唑酮在阴虚型抑郁障碍相关性失眠临床治疗中总有效率为 97.2%,改善临床症状和抑郁、失眠等方面具有较好的效果,且不良反应量表显著低于盐酸曲唑酮对照组^[50]。

百合提取物可通过调节肠道菌群及其代谢物来缓解失眠。Si 等^[51]用 PCPA 构建大鼠失眠模型,评估 5-HT、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、褪黑素(melatonin, MT)的水平,γ-氨基丁酸受体(GABA receptor, GABAA)、5-羟色胺 1 受体(5-HT1A)和 MT 受体的表达,以及下丘脑的病理变化。结果显示百合提取物干预后,大鼠肠道菌群丰度、多样性以及粪便代谢表型的不良变化被逆转,5-HT 和 MT 水平上调,5-HT1A R 和 GABAA R、NE 水平下调,下丘脑细胞的病理现象得到明显改善。而且,PCPA 对花生四烯酸代谢和色氨酸代谢的途径受百合的显著调控。由此可证百合提取物可通过改善肠道微生物、菌群代谢物从而缓解失眠症状。

3.2 抑郁症

抑郁症是最常见的精神症状,以持续的情绪低落、兴趣丧失、快感缺失,伴随思维迟缓、意志活动减少及精神运动性迟滞或激越为典型症状^[52]。引起抑郁症的因素主要有:遗传因素、体质因素、中枢神经介质的功能及代谢异常、精神因素等^[53]。例如,血清白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)可以造成小鼠体内炎症免疫机制失活,抑制血清素转运蛋白的活性,IL-4 的反应性降低可导致小鼠抑郁行为^[54]。有研究表明,下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴是神经内分泌网络响应内部和外部应激的主要组成部分,长期慢性应激可导致 HPA 轴功能障碍和皮质类固醇分泌增加,这两者被认为与人类抑郁症的发病机制密切相关^[55]。下丘脑轴是导致抑郁症发生和发展的复杂神经生物学机制之一^[56]。应激过程中,下丘脑室旁核释放促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH),促进垂体释放促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)。在抑郁症患者中,下丘脑轴的活动异常增加,皮质醇浓度升高,最终破坏 HPA 轴的负反馈调节,加重抑郁症状^[57]。

百合复方可通过调节血清 IL-4 和海马中 DA 水平改善抑郁。采用慢性应激刺激和独立隔离喂养相

结合的方法建立抑郁大鼠模型后检测大鼠血清中的 IL-4 水平及大鼠海马 DA 的表达^[58]。结果显示,与模型组相比,百合地黄汤高剂量组旷场实验总分增加,强迫游泳不动时间减少,血清 IL-4、海马 DA 含量升高;与低剂量组对比,百合地黄汤高剂量组旷场实验总分增加,强迫游泳不动时间减少,血清 IL-4、海马 DA 含量升高^[59]。临床上常用百合知母汤能有效改善患者抑郁状态、提高生活质量。百合知母汤由百合 7 枚(擘),知母 3 两组成。在《古方选注》中记载:“君以百合,甘凉清肺;佐以知母,救肺之阴,使膀胱水脏知有母气,救肺即所以救膀胱,是阳病救阴之法也”。百合、知母二者相伍,清润相合、补泻兼施,共奏清热补虚、润燥养阴之功,主治阴虚内热证。百合地黄汤的功效主要是清热养阴,可以用于百合病的治疗,发汗后,心烦口渴者。通过观察患者血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、3,4-二羟基苯乙酸水平较治疗前明显上升,提示百合知母汤治疗抑郁症可能与单胺能神经递质和神经营养因子的调节有关^[60]。有研究调查分析了 82 例老年脑卒中后抑郁患者,对照组采用化学药加俞原配穴针刺治疗,观察组在此基础上联合百合知母汤治疗,研究发现患者血清 BDNF、5-HT 水平升高,显著高于对照组,提示百合知母汤治疗患者抑郁可能与提高 BDNF、5-HT 这 2 种因子水平有关^[61]。

百合提取物通过调节炎症因子抑制大鼠抑郁行为。百合提取物可通过抑制 HPA 轴过度激活,改善神经递质的合成、运输过程以及对炎症相关神经元凋亡的神经保护作用,从而改善抑郁。随着单胺假说的提出^[62],5-HT、DA、NE 水平的降低,及其代谢产物 5-HIAA、HVA 是导致抑郁症产生的核心,也是抑郁症的核心病理改变。检测抑郁大鼠血液中神经递质和炎症细胞因子的变化,口服百合知母汤总皂苷 6 周后,血液中 DA、5-HT 含量显著上升,抑郁大鼠神经肽(neuropeptide Y, NPY)水平明显下降,降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)水平显著升高。百合知母汤总皂苷参下调抑郁症中鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 αq 多肽(guanine nucleotide binding protein q polypeptide, GNAQ)、磷脂酶 Cβ4(phospholipase C beta 4, PLCB4)基因以及多巴胺能突触通路中儿茶酚胺甲基转移酶(catechol-omethyl transferase, COMT)的表达。海马区具有抑制 HPA 轴过度活动的作用,百

合知母汤总皂苷显著下调海马中 GNAQ、PLCB4、COMT 基因的 mRNA 表达,同时也会下调脑中 HVA 的浓度。经过百合知母汤总皂苷的干预后,海马 G 蛋白信号 19 (regulator of G-protein signaling 19, RGS19) mRNA 的表达显著增强,且海马 CA1 (hippocampal CA1 region, CA1)、齿状回 (dentate gyrus, DG) 区的 5-HT1A 蛋白水平明显升高。经研究,百合知母汤总皂苷可以影响 PPI3K-AKT/NF-KB 信号通路,可以上调 JAK-STAT 信号通路中 Bcl2 等基因的表达,下调 Caspase3 的 mRNA 表达^[63]。百合提取物对炎症相关的海马神经元凋亡具有抑制作用。

3.3 焦虑症

焦虑症主要是指一种以焦虑为情绪为主要症状的神志类疾病,引发焦虑症有多种因素,常见的有心理因素、生理因素、遗传因素等。炎症和氧化应激 (oxidative stress, OS) 被认为是焦虑症发病的重要机制之一^[64-65],炎症可影响线粒体功能、膜极性和氧化磷酸化,进而导致 OS 和细胞凋亡^[66-68]。海马是调节情绪的重要脑区之一,并且其与焦虑症的发病机制有关^[69]。海马区中的小胶质细胞和星形胶质细胞是大脑炎症的主要介质,有研究表明在焦虑模型小鼠的海马区中神经胶质细胞激活、促炎细胞因子释放和氧化应激水平升高^[70]。

在焦虑症和精神分裂症中使用百合宁神汤治疗效果较好^[71]。百合宁汤由百合地黄汤合酸枣仁汤化裁而成。百合宁神汤由炙百合、酸枣仁、夜交藤、合欢花、当归、丹参、甘草组成。其主要功效是养心宁神。以 BPRS 量表对 50 例患者焦虑、活动缺乏、思维障碍、激活性、敌对猜疑等状况进行评估,结果显示,研究组优于对照组。在治疗脑卒中后焦虑抑郁方面,百合宁神汤联合氟西丁的疗效显著,临床疗效治疗组疗效优于对照组。HAMD 评分治疗组改善优于对照组,且没有严重不良反应^[72]。

百合提取物通过调节炎症反应和氧化还原平衡缓解焦虑症。越来越多研究表明^[73],在慢性应激下,小胶质细胞会释放促炎细胞因子白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β),从而加剧应激动物的焦虑样行为,倘若细胞因子 IL-1 β 被抑制,则可以逆转小鼠焦虑样行为^[74]。研究显示,百合提取物显著抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激细胞产生的 NO、前列腺素 2 (prostaglandin 2, PGE2)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[75]。

程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1, CD279) 及其配体 (programmed cell death ligand 1, PD-L1, CD274) 在生理免疫稳态中起到核心作用,包括调节炎症反应和氧化还原平衡^[76]。百合提取物在改善慢性束缚应激引起小鼠焦虑样行为的同时,也能够抑制海马 PD-1/PD-L1 的表达水平并调节海马炎症和抗氧化通路的表达水平,从而可以起到缓解焦虑症的作用^[77]。百合提取物可以通过调控海马神经元突触可塑性改善焦虑以及抑郁行为。在大鼠焦虑型抑郁症模型中,利用免疫荧光法检测海马突触结构蛋白突触素 (synapsin-1, SYN1) 和突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density protein-95, PSD-95) 的表达,发现 SYN1 和 PSD-95 平均荧光强度显著下降;利用 Western blotting 法检测功能蛋白突触囊泡蛋白 (synaptophysin, SYP) 和认识缺陷突触相关蛋白 (synaptic GTPase-activating protein, SynGap) 的表达,结果显示 SYP 和 SynGap 表达均下降^[78]。结果证明,百合提取物能显著改善模型大鼠的焦虑和抑郁样行为,延缓突触损伤,增加突触 SYN1、PSD-95、SYP、SynGap 蛋白的表达。

3.4 围绝经期综合征

围绝经期综合征在现代医学中也被称为更年期综合征,常见症状有月经紊乱、全身症状、精神神经症状等,包括经期延长、潮热出汗、骨质疏松、情绪低落、心悸失眠、焦虑易怒等。现代医学认为,由于妇女在绝经前后,卵巢功能减退,性激素波动或者减少,致使下丘脑-垂体-卵巢轴或肾上腺轴的平衡失调,进而影响自主神经中枢及其支配下的各脏器功能^[79]。

百合复方通过改善生殖内分泌激素水平,增强机体免疫力,可以改善、缓解围绝经期综合征的症状。百合固金汤由生地黄、熟地黄、百合、归身、白芍、甘草、桔梗、玄参、贝母、麦冬组成,百合固金汤出自《慎斋遗书》中,生、熟二地为君药,滋补肾阴且养肺阴,臣药以百合、麦冬滋养肺阴,润肺止咳;玄参协助二地滋肾,并且降虚火。通过检测围绝经期综合征患者血清激素水平,包括黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH)、血清卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇 (estradiol, E2)、睾酮 (testosterone, T)、催乳素 (prolactin, PRL),以及测定 T 淋巴细胞 CD 亚群和 IL-2 水平,发现治疗后两组患者的 T 淋巴细胞 CD

亚群均有所改善,百合固金汤组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 比例明显升高,同时, $CD8^+$ 则明显降低。治疗后,两组患者 IL-2 水平均有所上升,百合固金汤组的 IL-2 水平显著升高。两组患者的 FSH 和 LH 水平均下降,百合固金汤组与对照组相比下降得更为明显,两组患者的 E2 水平均有所升高,且实验组升高明显升高^[80]。百合固金汤能够改善 T 淋巴细胞 CD 亚群,调节紊乱的内分泌激素以及免疫系统,起到治疗围绝经期综合征的作用。

4 讨论

百合是一种药食同源的植物,其化学成分丰富,主要包括多糖、黄酮、甾体皂苷、酚酸甘油酯、生物碱等。其中,多糖可以通过激活巨噬细胞和 T 细胞等免疫细胞,促进白细胞介素和干扰素等细胞因子分泌,增强机体免疫功能,其还可以通过清除自由基、抑制氧化应激反应来发挥抗氧化作用;黄酮类成分可通过抑制 NF- κ B 通路,抑制炎症介质的释放和调节 PI3K/Akt 细胞信号通路发挥抗炎作用。网络药理学研究表明,在抗抑郁方面,百合通过调节多种信号通路如 PI3K/Akt 通路、雌激素信号通路和 AKT1、TNF、VEGFA 等靶点来发挥其抗抑郁作用;百合地黄汤通过调节钙信号通路、5-羟色胺能突触通路和 NF- κ B 信号通路等,发挥抗阿尔茨海默病的作用。综上,百合发挥其药理作用主要通过多靶点、多通路协同实现。

百合及其复方在治疗神志疾病方面疗效显著。百合地黄汤及其类方能够提升抑郁模型动物血清及大脑皮质中神经递质的含量,调节大脑中的单胺类神经递质(如 5-HT、NE、MT)的水平缓解失眠症状,同时还通过调节肠道菌群及其代谢物如氨基酸、类固醇激素和甘油磷脂等代谢通路,改善失眠模型动物的行为表现,其缓解失眠的作用与调节肠道菌群、改善肠脑轴功能相关;在抑郁症患者中,百合地黄汤能够抑制应激状态下 HPA 轴的过度激活,降低皮质酮和促肾上腺皮质激素的分泌,从而减轻抑郁症状,还通过抑制神经炎症,降低促炎细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α)的表达,从而发挥抗抑郁作用;百合的多酚类成分具有抗氧化和抗炎作用,能够减轻神经系统的氧化应激损伤,改善焦虑症的病理状态,百合地黄汤中的活性成分能够抑制单胺氧化酶的活性,减少神经递质的氧化应激,从而提高单胺类神经递质(如 5-HT、NE)的水平,通过抑制炎症因子(如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α)

的表达,减轻神经炎症,保护神经细胞,改善焦虑症状;百合固金汤通过调节下丘脑-垂体-卵巢轴,降低 FSH 和 LH 水平,提高 E2 水平,升高 $CD4^+/CD8^+$ 比例,调节机体的免疫系统,改善围绝经期综合征患者的激素水平,改善临床症状。综上,百合及其经典复剂在治疗神志疾病方面具有显著的临床价值和广泛的应用前景。

5 结语与展望

百合是我国传统的清心安神,补中益气类药材,其资源丰富,历史悠久,具有良好的药用价值。百合属植物化学成分复杂,具有丰富的药理活性。近年来很多学者对百合在其他疾病方面的应用进行了研究,如对抑郁症、焦虑症、胃溃疡、肺部肿瘤、糖尿病等的辅助治疗,拓展了百合的临床应用。

但现有研究还存在一些问题。对百合属的药效研究,大部分停留在有效部位、有效总成分,并未深入研究百合有效成分单体结构与活性的关系;关于百合及其复方有效成分的研究多局限于百合皂苷类、环烯醚萜苷类、多糖类,而其中的酮类、醛类、酚类等成分研究较少;现有研究对于百合复方的疗效及安全性评价并不全面,未有最佳治疗剂量的探究,后续可对其剂量与疗效的相关性展开研究,为临床上合理有效应用本方提供理论基础;作为药食同源品种之一,百合的开发应用较少,随着对百合的深入研究,百合在药品、食品及保健品领域的应用前景会更加广阔。未来百合治疗神志病研究将更多地融合多学科技术,以深入探索其潜在机制和拓展应用范围,如结合神经科学、微生物学和分子生物学,深入探究百合调节肠-脑轴的机制;运用人工智能和大数据技术,挖掘百合治疗神志病的潜在规律和新的应用方向。

在剂型研发上,开发新型制剂如纳米颗粒和脂质体等,将有助于提高百合提取物的生物利用度。这些新型制剂不仅可以增强药物的稳定性和靶向性,还能实现缓释和控释功能,从而提高治疗效果。此外,应用领域也将进一步拓展,除药品外,还可开发功能性食品和保健品,用于神志病的预防和辅助治疗。

基于以上问题及改进之处,对百合及其复方进一步深入研究,不仅能够为经方在现代临床更广泛地应用提供理论依据,同时也能为失眠症、抑郁症、焦虑症等神志疾病运用中医药治疗提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵永厚, 赵玉萍, 柴剑波, 等. 论神志病中医诊断法的特色与优势 [J]. 中医杂志, 2013, 54(20): 1739-1741.
- [2] Collaborators G 2 M D. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 137-150.
- [3] Oexle N, Waldmann T, Staiger T, *et al.* Mental illness stigma and suicidality: The role of public and individual stigma [J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2018, 27(2): 169-175.
- [4] 曹悦, 崔健, 肖心怡, 等. 抑郁症神经认知功能障碍的研究进展及其心理评估 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2023, 23(4): 264-269.
- [5] 姚佳音. 基于古代医籍之百合功效探讨 [J]. 中医文献杂志, 2021, 39(6): 40-41.
- [6] 冯帆, 吕学玉, 汪卫东. 情志病因病机探微 [J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 265-267.
- [7] 杨艳妮. 《黄帝内经》防治情志病理理论探析 [J]. 中医学报, 2017, 32(2): 246-249.
- [8] Manderscheid R W, Ryff C D, Freeman E J, *et al.* Evolving definitions of mental illness and wellness [J]. *Prev Chronic Dis*, 2010, 7(1): A19.
- [9] Walker E R, McGee R E, Druss B G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(4): 334-341.
- [10] Kessler R C, McLaughlin K A, Green J G, *et al.* Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO world mental health surveys [J]. *Br J Psychiatry*, 2010, 197(5): 378-385.
- [11] Herman E. Lamotrigine: A depression mood stabiliser [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004, 14(Suppl 2): S89-S93.
- [12] Liberzon I, Krstov M, Young E A. Stress-restress: Effects on ACTH and fast feedback [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 1997, 22(6): 443-453.
- [13] Ducottet C, Griebel G, Belzung C. Effects of the selective nonpeptide corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist antalarmin in the chronic mild stress model of depression in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27(4): 625-631.
- [14] 彭瑛, 李亚敏. 现代西方精神疾病康复治疗模式与传统中国治疗模式之比较 [J]. 湖南医科大学学报(社会科学版), 2009, 11(4): 80-81.
- [15] Singh A, Zhao K C. Treatment of insomnia with traditional Chinese herbal medicine [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 135: 97-115.
- [16] 林伊莉, 陈丹, 曾华平, 等. 百合化学成分分析 [J]. 福建中医药, 2015, 46(5): 33-35.
- [17] 陈长军, 徐为华, 张梦晨, 等. 七叶皂苷药理活性及制剂临床应用研究进展 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(1): 157-163.
- [18] Xie L X, Liu J J, Wu H Y, *et al.* A comparison analysis of quality and metabolic compounds in lilies with different drying treatments [J]. *Foods*, 2024, 13(14): 2206.
- [19] Munafo J P Jr, Gianfagna T J. Chemistry and biological activity of steroidal glycosides from the *Lilium* genus J. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(3): 454-477.
- [20] 张建, 黄一承, 马艳丽, 等. 百合的化学成分及应用研究进展 [J]. 农业与技术, 2022, 42(8): 5-8.
- [21] 罗林明, 裴刚, 覃丽, 等. 中药百合化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(6): 824-837.
- [22] 刘淑梅. 百合化学成分提取方法研究综述 [J]. 中国食品工业, 2015(9): 54-57.
- [23] 孙连立, 刘露, 裴运林, 等. 猴面包树果多糖超声辅助提取及其抗氧化活性研究 [J]. 食品研究与开发, 2018, 39(8): 40-47.
- [24] Guo J W, Lu L N, Li J, *et al.* Extraction, structure, pharmacological activity, and structural modification of *Lilium* polysaccharides [J]. *Fitoterapia*, 2024, 172: 105760.
- [25] Gao J, Zhang T, Jin Z Y, *et al.* Structural characterisation, physicochemical properties and antioxidant activity of polysaccharide from *Lilium lancifolium* Thunb [J]. *Food Chem*, 2015, 169: 430-438.
- [26] 张晓莉. 不同品种百合及其内外鳞片多糖含量的分析 [J]. 现代食品, 2021(3): 195-197.
- [27] 杨郑州, 韦敏珍, 谢晓娜. 不同品种百合中皂苷和多糖的含量测定 [J]. 轻工科技, 2017, 33(8): 41-42.
- [28] Li W M, Wang Y J, Wei H L, *et al.* Structural characterization of Lanzhou lily (*Lilium davidii* var. *unicolor*) polysaccharides and determination of their associated antioxidant activity [J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(15): 5603-5616.
- [29] 李雅琳. 西藏卷丹多糖分离纯化、结构分析及其活性研究 [D]. 拉萨: 西藏大学, 2021.
- [30] Song S, Liu X Y, Zhao B T, *et al.* Effects of *Lactobacillus plantarum* fermentation on the chemical structure and antioxidant activity of polysaccharides from bulbs of Lanzhou lily [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(44): 29839-29851.
- [31] Zhang J, Gao Y X, Zhou X J, *et al.* Chemical characterisation of polysaccharides from *Lilium davidii* [J]. *Nat Prod Res*, 2010, 24(4): 357-369.
- [32] 张心驰, 惠和平, 郭栋费, 等. 梯度醇沉兰州百合多糖结构及降血糖活性分析 [J]. 精细化工, 2023, 40(10):

- 2231-2240.
- [33] Wang F X, Wang W, Niu X B, *et al.* Isolation and structural characterization of a second polysaccharide from bulbs of Lanzhou lily [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2018, 186(3): 535-546.
- [34] 陈小蒙. 水溶性龙牙百合多糖的纯化、一级结构及其生物活性研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2008.
- [35] 胡悦, 杜运鹏, 田翠杰, 等. 百合属植物化学成分及其生物活性的研究进展 [J]. *食品科学*, 2018, 39(15): 323-332.
- [36] 焦灏琳, 张延龙, 牛立新. 卷丹鳞茎多酚组成及其抗氧化活性研究 [J]. *西北农林科技大学学报 (自然科学版)*, 2015, 43(7): 150-154.
- [37] 赵永琪, 张宏伟, 张振凌, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 比较古今不同加工方法对百合煎液化学成分的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(7): 177-184.
- [38] Song C, Zhang Y P, Manzoor M A, *et al.* Identification of alkaloids and related intermediates of *Dendrobium officinale* by solid-phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 952051.
- [39] 李红娟. 卷丹百合营养成分、活性物质及栽培特性的研究 [D]. 西北农林科技大学, 2007.
- [40] 李晴, 石雨荷, 朱珏, 等. 药食同源百合的资源分布与现代研究进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2023, 42(3): 87-95.
- [41] 嵇钢, 欧红娟, 周良良, 等. 百合地黄汤化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. *临床合理用药*, 2024, 17(20): 173-176.
- [42] 米璐, 林玉红, 廖小军, 等. 百合鳞茎营养素与植物化学成分研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2024, 45(14): 1-14.
- [43] Liu X, Sun P C, Bao X J, *et al.* Potential mechanisms of traditional Chinese medicine in treating insomnia: A network pharmacology, GEO validation, and molecular-docking study [J]. *Medicine*, 2024, 103(18): e38052.
- [44] 赵运浩, 罗娴. 失眠的流行病学及发病机制研究进展 [J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(12): 1397-1401.
- [45] Lee K B, Latif S, Kang Y S. Differences in neurotransmitters level as biomarker on sleep effects in dementia patients with insomnia after essential oils treatment [J]. *Biomol Ther*, 2023, 31(3): 298-305.
- [46] Li Y Y, Hao Y L, Fan F, *et al.* The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 669.
- [47] Rattray M, Baldessari S, Gobbi M, *et al.* P-Chlorophenylalanine changes serotonin transporter mRNA levels and expression of the gene product [J]. *J Neurochem*, 1996, 67(2): 463-472.
- [48] 郑竹宏. 百合地黄汤治疗失眠的作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [49] 郭桂珍. 百合地黄汤合酸枣仁汤加味治疗老年失眠的疗效观察 [J]. *内蒙古中医药*, 2019, 38(5): 19-20.
- [50] 关桂霞, 李时如, 田丰林, 等. 百合地黄汤联合盐酸曲唑酮治疗阴虚型抑郁障碍相关性失眠的临床疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15(8): 165-167.
- [51] Si Y P, Chen X H, Guo T, *et al.* Comprehensive 16S rDNA sequencing and LC-MS/MS-based metabolomics to investigate intestinal flora and metabolic profiles of the serum, hypothalamus and hippocampus in p-Chlorophenylalanine-Induced insomnia rats treated with *Lilium brownie* [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(3): 574-589.
- [52] 丁砚秋, 袁惠民, 陈潇, 等. 抑郁症的现代医学研究与治疗进展 [J]. *西部医学*, 2024, 36(4): 614-618.
- [53] 龚梦姣, 司毅, 亓新庆, 等. 中医“药对”治疗抑郁症的研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(10): 1795-1802.
- [54] Wachholz S, Knorr A, Mengert L, *et al.* Interleukin-4 is a participant in the regulation of depressive-like behavior [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 326: 165-172.
- [55] Li K W, Yan L, Zhang Y P, *et al.* Seahorse treatment improves depression-like behavior in mice exposed to CUMS through reducing inflammation/oxidants and restoring neurotransmitter and neurotrophin function [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250: 112487.
- [56] 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.
- [57] 程晓娜, 潘彦舒, 王东辉, 等. 基于脑内神经递质对的拮抗关系建立新型抑郁症大鼠模型的实验研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(6): 1141-1146.
- [58] 樊力. 抑郁模型杏仁核系统生物学研究及伴自杀特征行为抑郁大鼠模型构建 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [59] 王海兰. 百合地黄汤对抑郁模型大鼠血清 IL-4 和海马 DA 变化的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [60] 张超峰, 程德君, 冯硯国, 等. 森田疗法联合百合知母汤对首发抑郁症血清 BDNF、DOPAC 水平、生活质量、日常生活能力及疗效的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(11): 73-76.
- [61] 张海文, 邢红燕. 百合知母汤联合俞原配穴针刺治疗老年脑卒中后抑郁的临床效果 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(23): 5001-5004.
- [62] 赵靖平, 杨德森. 精神分裂症单胺病理假说的药理学研究进展 [J]. *国外医学-精神病学分册*, 1999(3): 140-

- 143.
- [63] 袁丽, 刘奇, 范喆, 等. 百合知母汤对抑郁症大鼠海马组织钙调蛋白信号通路中关键分子水平的影响及其抗抑郁机制 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42(4): 704-710.
- [64] Fedoce A D G, Ferreira F, Bota R G, *et al.* The role of oxidative stress in anxiety disorder: Cause or consequence? [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(7): 737-750.
- [65] Sawa A, Sedlak T W. Oxidative stress and inflammation in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2016, 176(1): 1-2.
- [66] Allen J, Romay-Tallon R, Brymer K J, *et al.* Mitochondria and mood: Mitochondrial dysfunction as a key player in the manifestation of depression [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 386.
- [67] Gardner A, Boles R G. Beyond the serotonin hypothesis: Mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 730-743.
- [68] Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, *et al.* NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 36: 111-117.
- [69] Shi H J, Wang S, Wang X P, *et al.* Hippocampus: Molecular, cellular, and circuit features in anxiety [J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(6): 1009-1026.
- [70] Liang R, Yong S L, Huang X, *et al.* Aquaporin-4 mediates the suppressive effect of lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23(5/6): 309-317.
- [71] 庞伟. 百合宁神汤治疗精神分裂症的作用评价 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(19): 153-156.
- [72] 李二虎. 百合宁神汤联合氟西汀治疗卒中后抑郁随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(7): 55-57.
- [73] Olude M A, Mouihate A, Mustapha O A, *et al.* Astrocytes and microglia in stress-induced neuroinflammation: The African perspective [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 795089.
- [74] Dong Y, Li S S, Lu Y M, *et al.* Stress-induced NLRP3 inflammasome activation negatively regulates fear memory in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 205.
- [75] Kwon O K, Lee M Y, Yuk J E, *et al.* Anti-inflammatory effects of methanol extracts of the root of *Lilium lancifolium* on LPS-stimulated Raw264.7 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(1): 28-34.
- [76] Jin X, Ding D L, Yan Y Q, *et al.* Phosphorylated RB promotes cancer immunity by inhibiting NF- κ B activation and PD-L1 expression [J]. *Mol Cell*, 2019, 73(1): 22-35.
- [77] 石青青, 刘玲, 马欣旭, 等. 慢性束缚应激对小鼠海马 PD-1/PD-L1 表达水平及炎症反应和氧化应激信号通路的影响 [J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(11): 1052-1058.
- [78] 赵洪庆, 刘检, 孟盼, 等. 百合地黄汤对焦虑性抑郁症模型大鼠海马突触可塑性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1205-1210.
- [79] 徐文娟. 更年期综合征的分子机制及中医药治疗更年期综合征的特点研究 [J]. 中国农村卫生, 2020, 12(24): 18-19.
- [80] 周欣, 李健, 王正琴, 等. 百合地黄汤对更年期女性内分泌及免疫功能的调节研究 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(25): 4908-4911.

[责任编辑 王文倩]