

天麻及其活性成分抗抑郁作用的研究进展：机制、应用及展望

陈悦, 施辉煌, 崔继哲, 李竹*

昭通学院农学与生命科学学院, 云南 昭通 657000

摘要: 抑郁症是一种严重威胁人类健康的精神障碍疾病, 在中医范畴中属于“郁证”。抑郁症的发病机制复杂, 现有的抗抑郁药物普遍存在不可忽视的问题, 如治疗效果欠佳、成瘾性高及不良反应严重等。目前, 抑郁症的治疗方法多样, 其中名贵中药材天麻 *Gastrodia elata* 在临床和动物研究中均显示出良好的抗抑郁效果。天麻及其活性成分可通过调节单胺类神经递质、神经营养因子、下丘脑-垂体-肾上腺轴、炎症反应、神经可塑性、肠道菌群、氧化应激以及抑制神经元过度凋亡等机制缓解抑郁症状。通过总结抑郁症的致病机制、天麻中作用于中枢神经系统的活性成分、天麻及其活性成分的抗抑郁机制, 以及天麻相关药物在抑郁症治疗中的临床应用, 探讨其面临的挑战和未来发展前景, 为天麻抗抑郁的进一步研究提供理论依据和新方向。

关键词: 天麻; 抑郁症; 抗抑郁机制; 中药; 单胺类神经递质; 神经营养因子; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 神经可塑性; 肠道菌群; 神经元过度凋亡

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)15-5678-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.15.032

Research progress on antidepressant effects of *Gastrodia elata* and its active ingredients: Mechanisms, applications and perspectives

CHEN Yue, SHI Huihuang, CUI Jizhe, LI Zhu

College of Agronomy and Life Sciences, Zhaotong University, Zhaotong 657000, China

Abstract: Depression is a mental disorder that poses a serious threat to human health. In traditional Chinese medicine, it falls within the realm of “depression syndrome”. The pathogenesis of depression is intricate. The existing antidepressant drugs typically have side effects that cannot be disregarded, such as low therapeutic efficacy, high addiction potential, and severe adverse reactions. At present, there are numerous approaches for treating depression, among which the precious traditional Chinese medicinal material *Gastrodia elata* has demonstrated favorable antidepressant effects in both clinical and animal studies. *G. elata* and its active components can alleviate depressive disorders through mechanisms involving monoamine neurotransmitters, neurotrophic factors, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, inflammatory responses, neuroplasticity, gut microbiota, oxidative stress, and excessive neuronal apoptosis, etc. In this review, we summarized the pathological mechanisms of depression, active ingredients that act on central nervous system in *G. elata*, antidepressant mechanisms of *G. elata* and its active ingredients, as well as the clinical application of *G. elata* related drugs in the treatment of depression and then discussed the challenges and prospects of it, thereby providing a basis and new directions for future research on antidepressant effects of *G. elata*.

Key words: *Gastrodia elata* Bl.; depression; antidepressant mechanisms; traditional Chinese medicine; monoamine neurotransmitters; neurotrophic factors; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; neuroplasticity; gut microbiota; excessive neuronal apoptosis

抑郁症又称抑郁障碍, 是一种具有高发病率、高复发率和高自杀率的精神疾病。其临床特征包括显著且持续的情绪不稳定、食欲下降、兴趣丧失、

思维缓慢以及社交活动参与度降低。严重的患者可能出现幻觉, 甚至会有自残或自杀行为, 对人类健康构成严重威胁^[1-2]。据估计, 到 2030 年, 抑郁症

收稿日期: 2025-03-05

基金项目: 云南省基础研究计划项目(202501AU070176); 云南省教育厅科学研究基金项目(2025J1041); 云南省地方高校基础研究联合专项项目(202301BA070001-096)

作者简介: 陈悦, 女, 硕士, 研究方向为天然药物防治神经精神类疾病。E-mail: 34004@ztu.edu.cn

*通信作者: 李竹, 女, 博士, 讲师, 从事天然药物防治神经精神类疾病研究。E-mail: kmlizhu@163.com

将成为全球疾病负担的主要原因,给家庭和社会带来巨大的精神压力和经济负担^[3]。抑郁症具有高度的异质性,致病因素复杂且尚未完全阐明,这严重限制了有效药物的研发和应用。因此,系统地探究抑郁症的发病机制,寻找有效的治疗靶点和药物,为临床新的诊断、干预措施和治疗方法提供理论依据和实验支持,对改善人类健康具有重要意义。

目前,已研发出多种抗抑郁药物,但研究发现,化学药治疗虽具有一定的抗抑郁效果,但其起效缓慢、依赖性强、不良反应较多,甚至部分药物存在抗药性^[4]。因此,探索并研发可用于治疗抑郁症的补充性及替代性药物,对改善抑郁症患者的健康状况至关重要。中药具备多方面显著优势,其包含多种成分,作用于多个靶点,涉及多条信号通路,能产生多重效应,并且不良反应较少,这符合抑郁症多因素、多机制、多理论的发病特点,已成为抗抑郁研究领域的热点。天麻 *Gastrodia elata* Bl.是兰科多年生草本植物,作为药食两用的草药被广泛应用,主要分布于云南、贵州、四川和山西等地。在临床上,天麻在病症治疗领域应用颇为广泛,常用于治疗癫痫、惊厥、头痛、头晕和手足麻痹等各类病症。此外,临床前研究表明,天麻还具有神经保护、改善学习记忆、心脏保护、血管调节、抗焦虑、抗疲劳、抗抑郁和抗癌等多种功效^[5-7]。天麻含有丰富的化学成分,包括酚类、多糖、甾醇、有机酸、氨基酸和肽类等,其中酚类和多糖为其主要活性成分^[8]。天麻含有多种能够作用于中枢神经系统的活性成分,主要包括天麻素、巴利森苷、香草醛、4-羟基苄醇(4-hydroxybenzyl alcohol, 4-HBA)和4-羟基苯甲醛(4-hydroxybenzaldehyde, 4-HBAL)等^[9]。在中医理论中,抑郁症属于“郁证”范畴,病位主要在肝。《素问》中有“怒伤肝”的记载,肝主藏血、主疏泄,肝脏功能正常时,气机顺畅,血液得以调节,情绪也会舒适;若肝脏功能不足,则会导致情绪活动异常。《本草纲目》中记载天麻为肝经气分之药,天麻归经于肝经,具有息风止痉以及平肝潜阳等功效,从这些特性来看,天麻具备发挥抗抑郁作用的潜在可能性。目前,这一推测已得到初步证实,其相关抗抑郁机制也在逐渐明晰。本文通过检索中国知网(CNKI)、PubMed、Web of Science等数据库(检索时限1993—2024年),以“*Gastrodia elata*”“天麻”“抑郁症”“抗抑郁机制”“active ingredients”为关键词,筛选实验研究、临床研究及机制探讨类文献,排除个案报告,总结抑郁症的病理机制、天麻中

作用于中枢神经系统的活性成分、天麻及其活性成分的抗抑郁机制,以及天麻相关药物在抑郁症治疗中的临床应用,并对其面临的挑战和未来发展前景进行了探讨,以期为天麻抗抑郁的进一步研究提供理论依据和新方向。

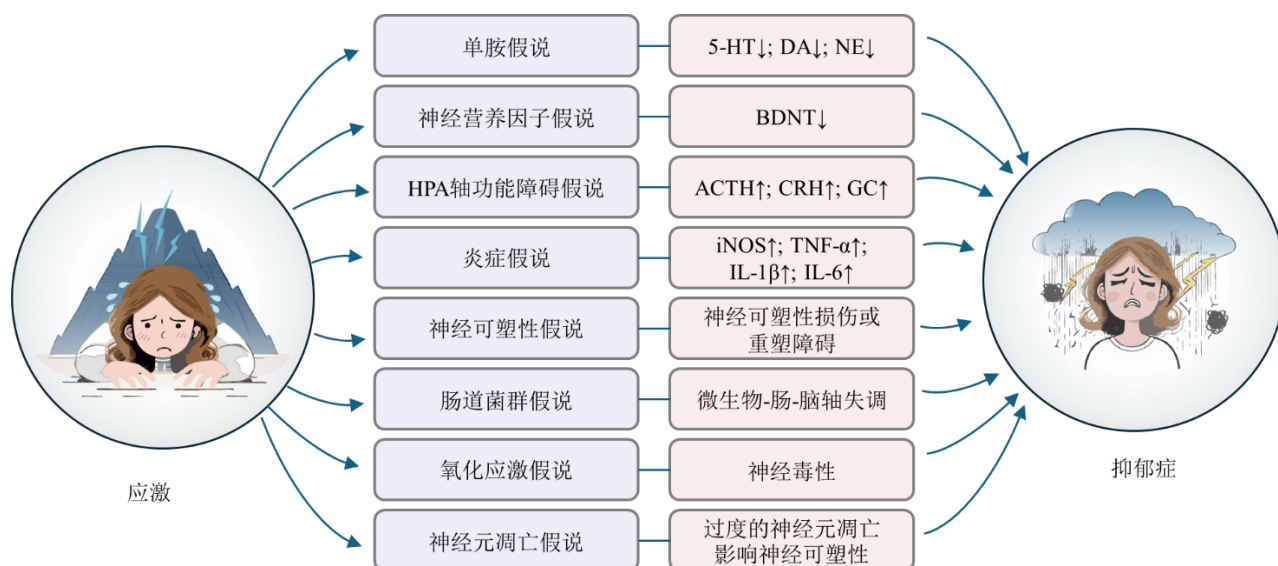
1 抑郁症的病理机制

抑郁症的病理机制主要与以下几个方面相关。

①单胺假说:单胺类神经递质5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等的表达降低^[10]。②神经营养因子假说:神经营养因子水平下降,如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)^[11]。③HPA轴功能障碍假说:下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能失调伴功能增强^[12]。④炎症假说:炎症反应增强^[13]。⑤神经可塑性假说:神经可塑性损伤或重塑障碍^[14-15]。⑥肠道菌群假说:肠道菌群失衡通过微生物-肠-脑轴影响神经系统^[16]。⑦氧化应激假说:过度的氧化应激损伤大脑神经元^[17]。⑧神经元凋亡假说:过度的神经元凋亡影响海马体可塑性^[18]。此外,研究发现抑郁症的发病还与神经细胞骨架异常^[19]、线粒体功能障碍^[20]、脑脂质代谢紊乱^[21]和微小RNA(microRNA, miRNA)表达异常等有关^[22]。然而,抑郁症的发病往往是由多种途径共同诱导的,其病理机制见图1。

2 天麻中作用于中枢神经系统的活性成分

天麻含有多种活性成分,是其发挥治疗作用的基础,其中,在中枢神经系统发挥作用的主要化合物包括天麻素、巴利森苷、香草醛、4-HBA和4-HBAL等,化学结构见图2。天麻素作为天麻标志性成分,同时也是其主要活性成分之一,展现出显著的抗氧化与抗炎等特点,在抑郁症、帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等神经系统疾病中发挥着关键作用^[23-24]。巴利森苷是天麻素与柠檬酸的结合物,具有神经保护及促进神经生成的效果,能够有效改善小鼠的学习记忆功能障碍^[25]。研究发现,香草醛在多种神经系统疾病(包括PD)中均表现出神经保护特性^[26]。以往研究表明,天麻在大鼠大脑中的抗氧化作用可能源于4-HBA和其他酚类化合物(如香草醛)在细胞和分子水平上的抗氧化作用^[27]。另一项研究发现,对短暂性全脑缺血的蒙古沙鼠进行香草醛、4-HBA和4-HBAL处理后,可对海马



“↑”表示上调;“↓”表示下调,图3同。

“↑” indicates up-regulation; “↓” indicates down-regulation, same as fig. 3.

图1 抑郁症的病理机制

Fig. 1 Pathological mechanism of depression

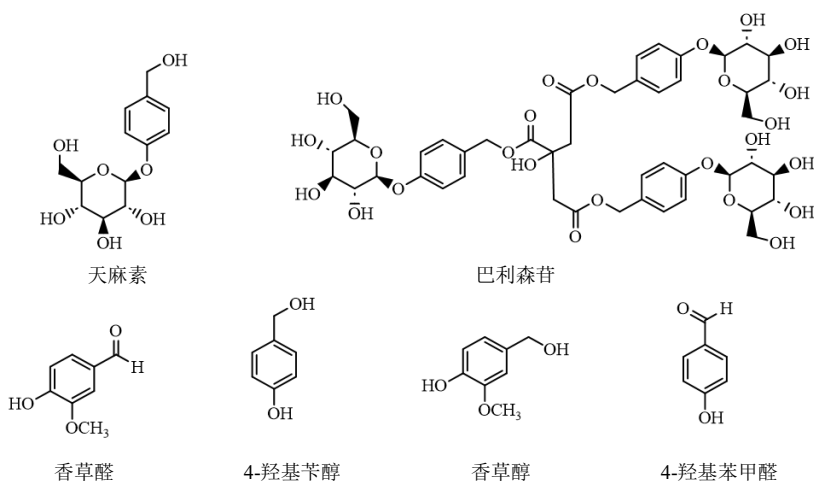


图2 天麻中作用于中枢神经系统的活性成分的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of active ingredients in *G. elata* acting on central nervous system

CA1 区缺血性神经元死亡起到神经保护作用^[28]。大量研究表明, 4-HBA 具有增强学习、认知及记忆能力的作用, 且呈现出对大脑神经元予以保护的潜能^[29]。香草醇与 4-HBAL 可有效拮抗 γ -氨基丁酸 (gamma aminobutyric acid, GABA) 转氨酶活性, 在 PD 和焦虑症等疾病的治疗中显示一定的治疗效果。

3 天麻及其活性成分的抗抑郁机制

天麻可能通过多种方式发挥其抗抑郁作用。研究发现, 天麻提取物 (*G. elata* extracts, GBE), 包

括天麻水提取物 (water extract of *G. elata*, WGE)、天麻乙醇提取物 (ethanol extract of *G. elata*, EGE)、天麻醋酸乙酯提取物 (ethyl acetate extract of *G. elata*, EAGE)、天麻甲醇提取物 (methanolic extracts of *G. elata*, MGE), 以及天麻素、巴利森苷、香草醛、4-HBA 等活性成分, 均能显著改善小鼠的抑郁症状^[9]。天麻及其活性成分在抗抑郁中的作用机制较为复杂, 如表 1 所示。本文将从天麻及其活性成分增加单胺类神经递质水平、提高神经营养因子水平、抑制 HPA 轴功能亢进、抑制炎症反应、改善神

表 1 天麻及其活性成分的抗抑郁机制

Table 1 Antidepressant mechanisms of *G. elata* and its active ingredients

活性成分	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
天麻提取物	+	+	+	+	+	+	+	+
天麻素	+	+		+	+	+	+	+
巴利森苷	+			+			+	
香草醛	+		+	+			+	
4-羟基苯醇	+	+		+				+

I-增加单胺类神经递质水平; II-增加神经营养因子水平; III-抑制HPA轴功能亢进; IV-抑制炎症反应; V-调节神经可塑性; VI-调节肠道菌群; VII-抗氧化应激; VIII-抑制神经元凋亡; “+”表示已被研究证实的天麻及其活性成分涉及的抗抑郁机制。

I-increased levels of monoamine neurotransmitters; II-increased levels of neurotrophic factors; III-inhibition of HPA axis hyperactivity; IV-inhibition of inflammatory reaction; V-improvement of neuroplasticity; VI-regulation of gut microbiota; VII-anti-oxidative stress; VIII-inhibition of neuronal apoptosis. “+” indicates the antidepressant mechanism involved in of *G. elata* and its active ingredients that has been confirmed by studies.

经可塑性、调节肠道菌群以及其他抗抑郁机制等方面进行阐述。

3.1 增加单胺类神经递质水平

单胺类神经递质主要产生于大脑和肾上腺,包括5-HT、NE和DA,这些物质在大脑发育、情绪调控及应激反应中起着关键作用。酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)和色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)分别是DA和5-HT合成过程中的关键酶。研究人员观察到,使用降压药利血平的过程中,少数患者会出现严重抑郁症状,与之形成对比的是,抗结核药物异烟肼可显著缓解抑郁症状,这一现象的潜在原因在于利血平能够致使大脑中的单胺类神经递质被大量消耗,而异烟肼属于单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOI),可对单胺类神经递质的代谢起到抑制作用,能够增强5-HT和NE的功能^[30]。基于此,单胺类神经递质假说提出大脑内单胺类神经递质水平的下降会引发抑郁症。目前,绝大多数抗抑郁药物的研发都以该假说为理论依据,其中涵盖了MAOI、三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCA)和选择性5-HT再摄取抑制剂(selective 5-HT reuptake inhibitors, SSRI)等。大量动物模型研究发现,对慢性不可预知应激模型(chronic unpredictable mild stress, CUMS)大鼠ig WGE,可降低DA和5-HT的周转率,减少抑郁样行为^[31-34]。使用天麻素^[34]、4-HBA^[34]和香草醛^[35-36]进行实验时,也观察

到了类似结果。以上研究表明,天麻及其所含的活性成分可能通过调节单胺类物质的周转速率,进而发挥抗抑郁功效。单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)在单胺类物质的分解代谢过程中发挥重要作用,抑郁症患者大脑内的MAO活性通常会呈现出上升趋势^[37]。研究发现,将鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤12细胞(pheochromocytoma of the rat adrenal medulla 12, PC12)与WGE和天麻素共培养48h后,单胺氧化酶A(monoamine oxidase A, MAO-A)的活性和表达水平呈现降低趋势,与此同时,TH的表达水平呈现上升趋势^[33]。由此可见,WGE和天麻素具有调节单胺类神经递质的作用。此外,在抑郁症患者的大脑中,另一种重要的神经递质GABA的表达水平通常较低,GABA在中枢神经系统中与单胺类神经递质相互作用,帮助人体抵抗压力^[38-39]。研究发现,WGE能够显著逆转CUMS诱导4周的大鼠蔗糖偏好异常等行为,显著恢复大脑中5-HT和DA的周转率,并降低血清皮质酮(corticosterone, CORT)水平。WGE和天麻素能够抑制PC12细胞中MAO-A的活性和蛋白表达,提高TH水平,这表明WGE和天麻素的抗抑郁作用可能是通过调节单胺类神经递质来介导^[33]。其他研究表明,MGE经微生物发酵后,能够缓解CUMS诱导的小鼠抑郁状态,减少海马体中神经元的凋亡。此外,与对照组相比,MGE能够提高脑组织和血清中5-HT、DA的含量,降低Ca²⁺浓度和MAO活性^[40]。最近的研究表明,口服巴利森苷C和氟西汀,可显著改善慢性社会挫败应激(chronic social defeat stress, CSDS)诱导的抑郁样行为。巴利森苷C给药可降低血清CORT水平,提高海马体和前额叶皮层中5-HT、DA和NE的浓度^[41]。因此,上述研究表明,天麻及其活性成分通过调节单胺类神经递质(5-HT/DA/NE)的合成、代谢或受体功能改善抑郁样行为,成分结构与作用环节的多样性共同构成多环节互补的调控网络。

3.2 增加神经营养因子水平

神经营养因子假说认为,神经营养因子尤其是BDNF在表达和功能方面出现降低时,个体情绪易趋向抑郁,这种状况持续发展最终可能引发抑郁症。研究显示,在自杀的抑郁症患者海马体中BDNF的水平相较于正常状态呈现出显著的降低趋势。同时,在接受抗抑郁治疗的自杀患者脑区中,BDNF的表达程度显著高于未接受治疗的同类患者^[42]。研究人

员发现, 70% EGE 能够提高 BDNF 水平, 促使分化的人胚胎神经干细胞 (human embryonic neural stem cells, hENSCs) 伸出的树突以及树突棘数量增多, 降低了巢蛋白的 mRNA 表达, 但增加了神经元特异性 III 类 β -微管蛋白 (neuron-specific class III β -tubulin, Tuj1) 和微管相关蛋白 2 (microtubule-associated protein 2, MAP2) 的表达, 通常认为, 这些基因与蛋白质的表达是神经元分化程度增加的标志^[43]。研究发现, 给 ICR 小鼠服用 4-HBA 和香草醛后, BDNF 及其受体酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 的表达增加, 增强了青春期小鼠齿状回 (dentate gyrus, DG) 中细胞的增殖、神经母细胞的分化和颗粒细胞的整合^[43]。研究发现, 向 DG 中注入 BDNF 可导致颗粒细胞的神经发生增加^[44]。在抗抑郁药物治疗抑郁症的临床过程中, 也观察到了类似的神经营养作用^[45-46]。动物模型研究发现, 口服 WGE 可改善 CSDS 模型小鼠的抑郁样行为, 增加 BDNF 的蛋白表达, 提升海马体中 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的蛋白磷酸化比例^[47]。最近的研究表明, MGE 经微生物发酵后, 可逆转 BDNF、N-甲基-D-天冬氨酸受体 2A (N-methyl-D-aspartate receptor 2A, NMDAR2A) 和 NMDAR2B 表达的降低, 并增加 NMDAR1 的蛋白表达。对 MGE 的活性成分进行研究, 得到了 2 种新化合物 4-[[4-ethoxybenzyl]oxy]methyl}-phenol 和 3-[(4-hydroxybenzyl)oxy]propane-1,2-diol 以及 12 种已知化合物, 其中 3-[(4-hydroxybenzyl)oxy]propane-1,2-diol、2,4,4'-dihydroxydiphenyl methane 和 bungein A 能够保护 PC-12 细胞免受 NMDA 诱导的损伤。最终表明, MGE 具有神经保护作用, 能够缓解抑郁症状^[40]。对 CUMS 大鼠 ip 天麻素, 能够逆转其呈现出的抑郁样行为表现, 并使海马体中胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 及 BDNF 的表达水平得以恢复。同时, 该研究体外实验表明, 天麻素处理 72 h 还可观察到细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 磷酸化水平和 BDNF 蛋白水平的增加, 这表明天麻素具有抗抑郁作用, 海马体中星形胶质细胞的激活和 BDNF 水平的变化可能在天麻素的药理作用中发挥关键作用^[48]。在 1 项临床试验中, 对照组卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 患者接受常规

药物盐酸氟西汀治疗 2 个月, 实验组患者接受天麻素治疗。治疗后, 实验组患者血清中的 BDNF 蛋白水平显著高于对照组, 这表明天麻素具有治疗 PSD 的潜力^[49]。因此, 上述研究表明, 各成分通过上调 BDNF 及 TrkB、CREB 等靶点促进神经元存活与突触可塑性, BDNF 作为关键桥梁既支持单胺类神经元功能又直接促进神经再生, 与神经可塑性机制紧密关联。

3.3 抑制 HPA 轴功能亢进

HPA 轴作为神经内分泌系统的关键途径, 在应激反应调节方面起着举足轻重的作用, 并且广泛参与免疫、情绪以及能量储存与消耗等诸多功能的调控过程^[50]。当机体处于应激状态时, HPA 轴作为应激反应的主要调节系统会被迅速激活, 进而使得促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 和糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 的分泌量显著增加, 而当机体长时间处于持续应激的状态下时, GCs 水平会一直呈现上升趋势, 这会致使 GCs 受体产生脱敏现象。受体脱敏又会进一步刺激 HPA 轴, 最终造成 GCs 与其受体之间的负反馈调节机制出现障碍, 使得 HPA 轴持续保持功能亢进状态, 这一恶性循环最终可能导致抑郁症的发生^[51]。动物模型研究发现, 给 CUMS 模型大鼠 ig WGE 可改善其蔗糖偏好, 使 HPA 轴恢复正常^[33]。研究结果表明, WGE 处理可降低 CORT、促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 和糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 的水平, 并降低血浆白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达水平。WGE 显著改善了 CUMS 大鼠的异常行为, 表现为蔗糖消耗增加、运动活性提高和不动时间减少^[52]。这些研究表明, WGE 改善了 CUMS 模型大鼠的抑郁行为, 这可能归因于其对 HPA 轴活性的调节。此前的研究发现, 香草醛的抗抑郁活性可能是由于其对 α_2 肾上腺素能受体或阿片受体的激动作用, 或因其具有抗氧化特性^[35]。但目前关于天麻对 HPA 轴影响的研究较少。上述研究表明, 天麻及其活性成分可降低 CORT、ACTH、CRH 等激素水平以恢复负反馈调节, 该作用与抗炎、神经营养机制形成级联效应。

3.4 抑制炎症反应

炎症假说指出当机体处于炎症状态下, 促炎细胞因子的表达水平显著上升, 同时抗炎细胞因子的

表达水平显著下降,这种变化致使免疫系统过度活跃,进而引发神经内分泌系统和免疫系统的功能失调,最终导致抑郁症的发生。研究发现,天麻可减少炎症细胞因子、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达并减轻氧化应激程度^[53-55]。在脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)激活的小鼠小胶质细胞(mouse microglial cell, BV-2)中,95% EGE 和 4-HBA 可降低一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生、诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)、COX-2、IL-1 β 和 TNF- α 的表达^[56]。在另一项针对 LPS 激活的 BV-2 细胞的研究中也观察到类似现象,天麻素进行干预时,能够对 IL-1 β 和 TNF- α 等促炎细胞因子的表达起到抑制作用,进而通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路改善神经炎症^[57]。使用香草醛进行干预也观察到类似的现象,其可以通过对 p38 MAPK 和 NF- κ B 信号通路进行调控,进而降低由 LPS 所诱导的 BV-2 细胞中 IL-1 β 和 IL-6 等促炎细胞因子的表达水平^[58]。大量研究发现,一些抗抑郁药治疗抑郁症后也观察到炎症反应下调^[59-61],并且 COX-2 抑制剂对抑郁症的治疗有益^[62]。1 项研究表明,ip LPS 能够致使小鼠出现抑郁样行为,并且会对神经元造成损伤,而天麻多糖(*G. elata* polysaccharides, GEPs)则可以逆转促炎细胞因子的表达水平,改善 LPS 诱导的抑郁样行为,这可能是 GEPs 发挥抗抑郁作用的机制之一^[63]。研究发现,WGE 改善了 CUMS 模型大鼠的抑郁行为,这可能归因于其对炎症反应的调节^[52]。另一项研究发现,天麻素逆转了 CUMS 模型大鼠的抑郁样行为,并上调了海马中神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的增殖,CUMS 中增强的磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白(phosphorylated inhibitor of NF- κ B, p-I κ B)、NF- κ B 和 IL-1 β 表达也被天麻素逆转。同时,体外实验表明,单独使用天麻素不会增加 NSCs 的活力,但可保护其免受 IL-1 β 诱导的损伤^[64]。研究发现,天麻素通过核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)调节小胶质细胞表型,减缓 LPS 诱导的神经炎症的有害影响,从而改善抑郁和焦虑样行为^[65]。最近的研究表明,口服巴利森昔 C 可抑制小胶质细胞的激活,降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平,同时降低 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NOD like receptor family pyrin domain

containing 3, NLRP3)、含 CARD 结构域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cystein-aspartate protease-1, Caspase-1)等蛋白表达,进而显著改善抑郁样行为^[41]。因此,上述研究表明,天麻及其活性成分通过抑制 NF- κ B、p38 MAPK 等通路,减少 IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子并增强抗氧化能力,此抗炎作用既独立改善神经微环境又协同抑制 HPA 轴过度激活,形成多维保护网络。

3.5 调节神经可塑性

神经可塑性假说认为神经可塑性障碍和抑郁症之间存在着必然联系,主要通过神经元信号转导通路异常、海马体结构改变及突触可塑性受损等展现出来。研究发现,天麻可通过控制伴侣/蛋白酶体降解途径,包括钙网蛋白(calreticulin, CALR)、FK506 结合蛋白 3/4(FK506-binding protein 3/4, FKBP3/4)、热休克蛋白 70/90(heat shock protein 70/90, HSP70/90)、激活神经保护基因[如凋亡抑制因子 5(apoptosis inhibitor 5, AIP5)]等;调动神经保护基因,如凋亡抑制因子 5(apoptosis inhibitor 5, AIP5);以及调节其他与神经突触可塑性相关的具有不同再生方式和能力的蛋白质,如网蛋白 1/4(reticulon 1/4, RTN1/4)、神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)、神经元中蛋白激酶 C 和酪蛋白激酶底物 2(protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 2, PACSIN2)、含 PDZ 和 LIM 结构域蛋白 1/5(PDZ and LIM domain protein 1/5, PDLIM1/5)等,从而促进神经再生信号级联反应^[66]。此外,该研究团队还发现,天麻可通过抑制应激相关蛋白,同时激活 Nexilin 蛋白(Nexilin, Nxn)、脑衰蛋白样蛋白(drebrin-like protein, Dbnl)、氯离子细胞内通道蛋白 4(chloride intracellular channel protein 4, Clic4)、增殖标记物 Ki-67(marker of proliferation Ki-67, Mki67)及 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)等神经保护相关分子,促进神经再生过程,这些基因与神经突触可塑性相关,具有不同的再生方式和能力^[67]。通过网络药理学预测,天麻抗抑郁作用的靶点涉及网状蛋白 4 受体(reticulon 4 receptors, RTN4R)及凋亡相关基因。体外实验发现,GBE 可增强 PC12 细胞活力,抑制 CORT 处理诱导的细胞凋亡。同时体内实验发现,GBE 处理斑马鱼导致其 RTN4R 和凋亡相

关基因的表达水平下降,进而缓解其抑郁样行为^[68]。近期研究发现,天麻素可增加 PSD 动物海马 CA1 区受损的突触传递相关蛋白的表达,恢复已经发生改变棘突密度,缓解抑郁相关的行为缺陷。此外,结果表明天麻素的抗 PSD 作用依赖于膜大麻素-1 受体 (membrane cannabinoid-1 receptor, CB1R) 的表达^[69]。据此,上述研究表明,天麻及其活性成分通过修复突触结构、调节 RTN4R 等再生相关蛋白改善神经元,其修复过程依赖神经营养因子、单胺类递质及抗炎机制的共同作用。

3.6 调节肠道菌群

肠道菌群是寄居于人体肠道内所有微生物的集合,这些微生物彼此协同合作,在维系人体健康方面发挥着极为重要的作用。肠-脑轴作为精神疾病研究领域的关键途径,可影响中枢神经系统^[70-71]。研究发现,肠道菌群的变化可能导致抑郁症的发生。例如,抑郁症患者的肠道菌群与健康人存在显著差异,且抑郁症患者肠道菌群的多样性和丰富度明显降低^[72]。最近的研究表明,通过补充益生菌增加小鼠肠道中放线菌和拟杆菌的相对丰度时,miRNA-146a 的表达会上调,而 miRNA-146a 可通过减少海马中小胶质细胞的激活和降低炎症因子的表达来改善小鼠的抑郁样行为^[73-75]。肠道微生物还参与多种信号通路的信号调节,这可能对抑郁症产生影响。乳酸菌可通过 BDNF-TrkB 信号通路改善 CUMS 诱导的大鼠抑郁样行为^[76]。然而,研究表明,WGE 可显著增加正常小鼠肠道菌群中的益生菌数量,长期食用新鲜天麻可调节小鼠肠道菌群^[77]。已证实 WGE 通过调节肠道内微生物活性、缓解肠道菌群失调、调节肠道炎症和代谢产物,发挥天麻的抗抑郁作用^[78]。最近的研究发现,WGE 可通过调节多种肠道菌群的丰度,上调双歧杆菌家族、增加放线菌水平和平衡粪便短链脂肪酸 (shortchain fatty acids, SCFAs),预防慢性应激小鼠的抑郁样行为^[79]。上述研究表明,尽管不同研究在菌群分类学变化与下游信号通路的细节上存在差异,但一致证实天麻可通过改善肠道菌群失调 (如增加有益菌丰度、降低促炎菌比例),经肠-脑轴间接调节中枢神经系统的应激反应与神经炎症,为“从肠治脑”的抗抑郁策略提供了跨学科证据。

3.7 其他抗抑郁机制

在大脑生理环境中,氧化应激反应的强化将引发神经元的恶化态势,最终可能导致抑郁症的发

生,这表明过度的氧化应激是抑郁症的病因之一。大量研究发现,天麻素、4-HBA 和香草醛等活性成分均具有显著的抗氧化效能^[80-83]。研究发现,香草醛的抗抑郁活性可能是由于其对 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体或阿片受体的激动作用,或因其具有抗氧化特性^[35]。抑郁症的病因与海马体中神经元的萎缩和坏死密切相关,过度的神经元凋亡会导致海马组织损伤,这是抑郁症引发器质性病变的基础之一^[84]。基于对抑郁症患者大脑的影像学研究发现一些神经元回路存在选择性结构变化,这会恶化细胞的可塑性和弹性。其中最明显的变化发生在海马体,患者海马体的体积严重缩小。有充分证据表明抑郁症患者存在海马萎缩,许多研究也表明海马尾部区域的体积较小。然而,在神经影像学观察下,药物治疗可抑制海马萎缩^[85-86]。这与细胞凋亡密切相关,甚至神经元凋亡可能起决定性作用。最新研究发现,天麻素可作为 Caspase-3 抑制剂,通过抑制 Caspase-3 介导的细胞凋亡,改善 CUMS 小鼠的抑郁样行为和神经元损伤^[87]。神经细胞骨架所呈现出的异常状态极有可能是诱发抑郁症的因素之一,在临床实践中被广泛应用的抗抑郁药物能够促进神经细胞骨架重新排列。研究显示,在神经再生过程中天麻可使神经细胞黏附因子 1 (nerve cell adhesion factor 1, NCAM1) 的表达水平上升,这一发现提示天麻可能通过激发神经细胞骨架的重组来展现其抗抑郁的潜力^[88]。此前的一项研究表明,WGE 给药调节的核心蛋白网络与神经生长导向因子 Slit 及其受体 Roundabout (Slit-Roundabout, Slit-Robo) 通路的下调密切相关,该通路调节神经元细胞骨架重塑过程。该研究表明,Slit-Robo 通路和神经元细胞骨架重塑可能是与 WGE 抗抑郁样作用相关的途径之一^[89]。研究发现,WGE、天麻素和 4-HBA 通过降低单胺代谢和调节 Slit-Robo 通路中细胞骨架重塑相关蛋白的表达,在大鼠中表现出潜在的抗抑郁作用^[34]。此外,天麻及其活性成分可能通过调节特定 miRNA 发挥抗抑郁作用。例如,研究发现益生菌联合天麻提取物可上调 miR-146a 表达,该 miRNA 通过抑制海马小胶质细胞激活及 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子释放,改善慢性应激小鼠的抑郁样行为^[73-75]。尽管目前针对天麻与 miRNA 调控的直接研究较少,但其在炎症和神经可塑性中的作用提示 miRNA 可能是潜在靶点之一,需进一步探索。综上,天麻的抗抑郁效果并非单一成分的孤立作

用，而是多种活性成分通过互补或协同机制实现的综合效应，相应机制见图3。

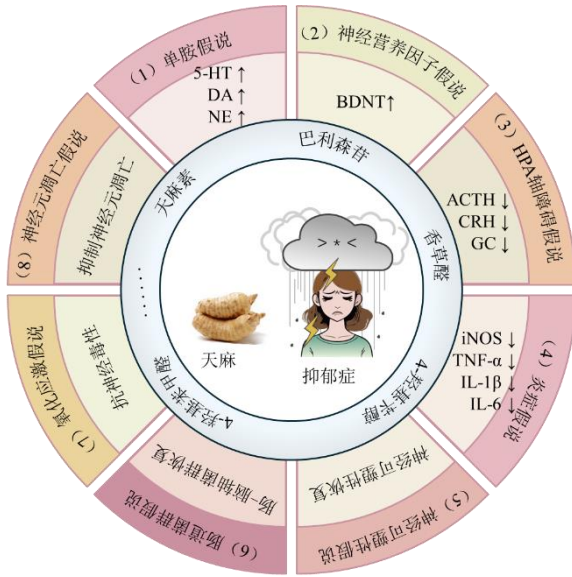


图3 天麻及其活性成分抗抑郁的作用机制

Fig. 3 Anti-depressant mechanism of *G. elata* and its active ingredients

4 天麻相关药物在抑郁症治疗中的临床应用

目前，天麻在临床上的主要应用形式包括片剂、注射剂、颗粒剂、胶囊、丸剂以及中药复方等。其功效主要包括促进血液循环、缓解疼痛、舒筋活络、祛风除湿、清热安神、平肝息风等，适用于肢体麻木、癫痫惊厥、腰腿疼痛、神经衰弱、头晕头痛、失眠健忘、镇静、镇痛、抗惊厥等症状。然而，目前尚未发现专用于治疗抑郁症的天麻相关药物。许多专家针对天麻相关药物与传统西医抗抑郁药联合治疗抑郁症展开了研究，证实二者联合使用可提高抗抑郁药的疗效。例如，使用天麻素片联合盐酸帕罗西汀治疗 PSD 患者，发现该组合疗法能够有效提升血清中 BDNF 的水平，同时减少胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的表达，显著缓解患者的焦虑和抑郁症状，从而改善其生活质量^[90]。在 1 项针对神经衰弱患者的治疗研究中，对 84 例患者采用天麻素注射液联合阿普唑仑的治疗方案，其有效率达 92.86%，在有效治疗失眠的同时，还能缓解疲劳、改善记忆力减退、减轻头晕头痛症状，显著改善焦虑和抑郁症状^[91]。其他研究也发现，天麻素注射液联合帕罗西汀可缓解焦虑和抑郁情绪，显著改善抑郁症患者的症状，疗效明显优于单用帕罗西汀，且安全性高^[92]。另一项研究

中，对照组使用氟西汀治疗，治疗组使用天麻钩藤饮联合氟西汀治疗，通过汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 和不良反应量表 (treatment emergent symptom scale, TESS) 对治疗前、治疗 2 周及治疗 6 周后的疗效和不良反应进行评估，结果显示，治疗组的疗效显著优于氟西汀组，表明天麻钩藤饮联合氟西汀在治疗抑郁症及头晕头痛方面具有更优的疗效和安全性^[93]。近年来的研究还发现，天麻钩藤汤与盐酸帕罗西汀片联合使用在治疗重度抑郁症方面展现出比单独使用盐酸帕罗西汀片更显著的临床效果，可有效缓解患者的抑郁症状，降低血清炎症因子 IL-1β 和 IL-6 的水平^[94]。上述研究表明，天麻相关药物与西医抗抑郁药联合治疗抑郁症已取得良好的临床疗效，具有良好的应用前景。目前临床应用中，天麻相关药物 (如天麻素注射液) 总体安全性较高，但偶见轻微头晕、胃肠道不适等不良反应，长期用药的潜在毒性需系统评估。

5 结语与展望

抑郁症由于其病因复杂、病理机制尚未完全明确，临床用药受到限制，迫切需要寻找新的治疗方法。天麻的多种活性成分 (如天麻素、巴利森昔及 4-HBA 等) 通过多靶点、多通路机制在抗抑郁领域展现出明确的科学价值与临床潜力，具体贡献可聚焦几个方面展开：(1) 调节单胺类神经递质 (5-HT、DA、NE) 水平，改善情绪；(2) 提升神经营养因子 (如 BDNF)，支持神经元存活与修复；(3) 抑制 HPA 轴过度激活，减少 CORT 分泌；(4) 抗炎、抗氧化应激，减轻神经损伤；(5) 改善神经可塑性，促进神经元连接与信号传递；(6) 调节肠道菌群-脑轴功能；(7) 抑制神经元凋亡，维持细胞稳态；(8) 调控特定 miRNA 介导的炎症反应，维持中枢神经系统炎症微环境的稳态。相较于传统抗抑郁药物具有多靶点协同效应、安全性与耐受性良好、中西医结合的协同价值等潜在优势，天麻“多成分-多通路-多系统”调控模式为抑郁症这种复杂性疾病提供了新方向，但其成分协同效应及关键调控靶点仍需深入研究。

尽管众多研究已充分证实天麻在抑郁症治疗方面具有重要价值，然而，在其进一步发展与应用的道路中，依然存在诸多亟待解决的挑战：(1) 提取工艺与质量控制体系尚未标准化，导致药物成分稳定性差、疗效参差不齐，且存在杂质残留风险；

(2) 研究多局限于动物和细胞实验, 临床数据匮乏, 需推进多中心临床试验以验证疗效; (3) 虽拓展至肠道菌群等新领域, 但缺乏中医脏腑协同理论的系统性探索; (4) 活性成分研究集中于天麻素, 微量元素、核苷类成分及其相互作用机制亟待深入; (5) 多成分及成分协同比例、多靶点及靶点优先级 (如 BDNF vs NF- κ B)、跨通路交互效应尚未明晰, 需结合系统生物学揭示关键作用机制。

鉴于上述不足, 未来应进一步加强天麻及其活性成分治疗抑郁症的药理作用机制研究及临床实践探索。在药理作用机制方面, 以传统天麻相关方剂为研究基础, 通过整合系统生物学、合成生物学、网络药理学及生物信息学等现代技术, 对药物配伍进行优化, 深入探究特定活性成分的作用机制, 以确认治疗效果。这一过程能够充分发挥天麻多成分、多靶点的治疗特性, 进而增强其抗抑郁效果。围绕天麻中的活性成分 (天麻素、巴利森苷及 4-HBA 等), 将其当作先导化合物来开展后续研究工作。通过深入研究与开发, 有望获取活性更强的药性成分, 并深入探究其抗抑郁的作用机制, 从而为抗抑郁药物的创新性研发奠定坚实基础。在临床实践方面, 开展多中心临床试验, 深入研究天麻的抗抑郁作用, 精准评价其治疗成效, 为天麻及其活性成分作为抗抑郁药物投入临床实践提供科学依据, 助力其在临床实践中发挥更大作用。因此, 随着科学技术的不断深入发展, 天麻及其活性成分在抑郁症治疗方面有望取得突破, 为后续研究提供有价值的参考, 同时也为临床抗抑郁新药的研发提供新的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yuan Y Y, Min H S, Lapane K L, *et al.* Depression symptoms and cognitive impairment in older nursing home residents in the USA: A latent class analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2020, 35(7): 769-778.
- [2] Yu Y, Zhang G, Han T, *et al.* Efficacy and safety of oral traditional Chinese patent medicine in treatment of liver stagnation and spleen deficiency of depression: A protocol for systematic review [J]. *Medicine*, 2020, 99(7): e19142.
- [3] Malhi G S, Mann J J. Depression [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312.
- [4] Duman R S, Aghajanian G K. Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets [J]. *Science*, 2012, 338(6103): 68-72.
- [5] Huang H, Jiang N, Zhang Y W, *et al.* *Gastrodia elata* blume ameliorates circadian rhythm disorder-induced mice memory impairment [J]. *Life Sci Space Res*, 2021, 31: 51-58.
- [6] Gong X, Cheng J, Zhang K S, *et al.* Transcriptome sequencing reveals *Gastrodia elata* Blume could increase the cell viability of eNPCs under hypoxic condition by improving DNA damage repair ability [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114646.
- [7] Gong M Q, Lai F F, Chen J Z, *et al.* Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, applications, and quality control of *Gastrodia elata* Blume: A comprehensive review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117128.
- [8] 闻程志, 沈梦霞, 李才静, 等. 昭通彝良天麻化学成分及其降糖活性研究 [J]. *中药材*, 2024, 47(2): 357-364.
- [9] Zhou H B, Lu S Z, Yu Z S, *et al.* Mechanisms for the biological activity of *Gastrodia elata* Blume and its constituents: A comprehensive review on sedative-hypnotic, and antidepressant properties [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155251.
- [10] Bhatt S, Devadoss T, Manjula S N, *et al.* 5-HT₃ receptor antagonism a potential therapeutic approach for the treatment of depression and other disorders [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(9): 1545-1559.
- [11] Castrén E, Monteggia L M. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(2): 128-136.
- [12] Ancelin M L, Scali J, Norton J, *et al.* Heterogeneity in HPA axis dysregulation and serotonergic vulnerability to depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 77: 90-94.
- [13] Beurel E, Toups M, Nemeroff C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256.
- [14] Duman R S, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment [J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(9): 1181-1191.
- [15] Kavalali E T, Monteggia L M. Targeting homeostatic synaptic plasticity for treatment of mood disorders [J]. *Neuron*, 2020, 106(5): 715-726.
- [16] Dinan T G, Stilling R M, Stanton C, *et al.* Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 63: 1-9.
- [17] Bhatt S, Nagappa A N, Patil C R. Role of oxidative stress in depression [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(7): 1270-1276.
- [18] Parul, Mishra A, Singh S, *et al.* Chronic unpredictable stress negatively regulates hippocampal neurogenesis and promote anxious depression-like behavior via upregulating apoptosis and inflammatory signals in adult rats [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 172: 164-179.
- [19] Reinés A, Cereseto M, Ferrero A, *et al.* Neuronal cytoskeletal alterations in an experimental model of

- depression [J]. *Neuroscience*, 2004, 129(3): 529-538.
- [20] Dong W T, Long L H, Deng Q, *et al.* Mitochondrial fission drives neuronal metabolic burden to promote stress susceptibility in male mice [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(12): 2220-2236.
- [21] Głombik K, Detka J, Kukla-Bartoszek M, *et al.* Changes in regulators of lipid metabolism in the brain: A study of animal models of depression and hypothyroidism [J]. *Pharmacol Rep*, 2022, 74(5): 859-870.
- [22] Allen L, Dwivedi Y. microRNA mediators of early life stress vulnerability to depression and suicidal behavior [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(2): 308-320.
- [23] Xiao G R, Tang R, Yang N, *et al.* Review on pharmacological effects of gastrodin [J]. *Arch Pharm Res*, 2023, 46(9/10): 744-770.
- [24] 冯梦晗, 刘洁, 刘力榕, 等. 电化学模拟制备天麻素体内氧化代谢产物及其神经保护作用研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(2): 569-578.
- [25] Hsu W H, Huang N K, Shiao Y J, *et al.* Gastrodiae rhizoma attenuates brain aging via promoting neuritogenesis and neurodifferentiation [J]. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153576.
- [26] Rani L, Ghosh B, Ahmad M H, *et al.* Evaluation of potential neuroprotective effects of vanillin against MPP⁺/MPTP-induced dysregulation of dopaminergic regulatory mechanisms in SH-SY5Y cells and a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(8): 4693-4715.
- [27] Liu J, Mori A. Antioxidant and pro-oxidant activities of *p*-hydroxybenzyl alcohol and vanillin: Effects on free radicals, brain peroxidation and degradation of benzoate, deoxyribose, amino acids and DNA [J]. *Neuropharmacology*, 1993, 32(7): 659-669.
- [28] Kim H J, Hwang I K, Won M H. Vanillin, 4-hydroxybenzyl aldehyde and 4-hydroxybenzyl alcohol prevent hippocampal CA1 cell death following global ischemia [J]. *Brain Res*, 2007, 1181: 130-141.
- [29] Yu S S, Zhao J, Zheng W P, *et al.* Neuroprotective effect of 4-hydroxybenzyl alcohol against transient focal cerebral ischemia via anti-apoptosis in rats [J]. *Brain Res*, 2010, 1308: 167-175.
- [30] Bloch R G, Dooneief A S, Buchberg A S, *et al.* The clinical effect of isoniazid and iproniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis [J]. *Ann Intern Med*, 1954, 40(5): 881-900.
- [31] Chen P J, Hsieh C L, Su K P, *et al.* The antidepressant effect of *Gastrodia elata* Bl. on the forced-swimming test in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(1): 95-106.
- [32] Chen P J, Hsieh C L, Su K P, *et al.* Rhizomes of *Gastrodia elata* B(L) possess antidepressant-like effect via monoamine modulation in subchronic animal model [J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(6): 1113-1124.
- [33] Lin Y E, Lin S H, Chen W C, *et al.* Antidepressant-like effects of water extract of *Gastrodia elata* Blume in rats exposed to unpredictable chronic mild stress via modulation of monoamine regulatory pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187: 57-65.
- [34] Chen W C, Lai Y S, Lin S H, *et al.* Anti-depressant effects of *Gastrodia elata* Blume and its compounds gastrodin and 4-hydroxybenzyl alcohol, via the monoaminergic system and neuronal cytoskeletal remodeling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 182: 190-199.
- [35] Shoeb A, Chowta M, Pallemati G, *et al.* Evaluation of antidepressant activity of vanillin in mice [J]. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(2): 141-144.
- [36] 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.
- [37] Meyer J H, Wilson A A, Sagrafi S, *et al.* Brain monoamine oxidase A binding in major depressive disorder: Relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment, recovery, and recurrence [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(12): 1304-1312.
- [38] Vaiva G, Thomas P, Ducrocq F, *et al.* Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(3): 250-254.
- [39] Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(4): 383-406.
- [40] Gao M, Wu Y, Yang L S, *et al.* Anti-depressant-like effect of fermented *Gastrodia elata* Bl. by regulating monoamine levels and BDNF/NMDAR pathways in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115832.
- [41] Jiang N, Yao C H, Zhang Y W, *et al.* Antidepressant effects of Parishin C in chronic social defeat stress-induced depressive mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117891.
- [42] Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen G M, *et al.* Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(4): 260-265.
- [43] Baral S, Pariyar R, Yoon C S, *et al.* Effects of *Gastrodiae* rhizoma on proliferation and differentiation of human embryonic neural stem cells [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(10): 792-797.
- [44] Scharfman H, Goodman J, MacLeod A, *et al.* Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats [J]. *Exp Neurol*, 2005, 192(2): 348-356.
- [45] Hanson N D, Owens M J, Nemeroff C B. Depression, antidepressants, and neurogenesis: A critical reappraisal [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(13): 2589-2602.
- [46] Mondal A C, Fatima M. Direct and indirect evidences of

- BDNF and NGF as key modulators in depression: Role of antidepressants treatment [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(3): 283-296.
- [47] Lin Y E, Chou S T, Lin S H, *et al.* Antidepressant-like effects of water extract of *Gastrodia elata* Blume on neurotrophic regulation in a chronic social defeat stress model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 215: 132-139.
- [48] Zhang R G, Peng Z W, Wang H H, *et al.* Gastrodin ameliorates depressive-like behaviors and up-regulates the expression of BDNF in the hippocampus and hippocampal-derived astrocyte of rats [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1): 172-179.
- [49] Li G, Ma Y X, Ji J M, *et al.* Effects of gastrodin on 5-HT and neurotrophic factor in the treatment of patients with post-stroke depression [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4493-4498.
- [50] Kumar A, Kumar P, Pareek V, *et al.* Neurotrophin mediated HPA axis dysregulation in stress induced genesis of psychiatric disorders: Orchestration by epigenetic modifications [J]. *J Chem Neuroanat*, 2019, 102: 101688.
- [51] Zunszain P A, Anacker C, Cattaneo A, *et al.* Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 722-729.
- [52] Wang M, Dong W R, Wang R Y, *et al.* *Gastrodiae Rhizoma* water extract ameliorates hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity and inflammation induced by chronic unpredictable mild stress in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8374614.
- [53] Lee J Y, Jang Y W, Kang H S, *et al.* Anti-inflammatory action of phenolic compounds from *Gastrodia elata* root [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(10): 849-858.
- [54] Ahn E K, Jeon H J, Lim E J, *et al.* Anti-inflammatory and anti-angiogenic activities of *Gastrodia elata* Blume [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110(3): 476-482.
- [55] Hwang S M, Lee Y J, Kang D G, *et al.* Anti-inflammatory effect of *Gastrodia elata* rhizome in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(2): 395-406.
- [56] Kim B W, Koppula S, Kim J W, *et al.* Modulation of LPS-stimulated neuroinflammation in BV-2 microglia by *Gastrodia elata*: 4-hydroxybenzyl alcohol is the bioactive candidate [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 549-557.
- [57] Dai J N, Zong Y, Zhong L M, *et al.* Gastrodin inhibits expression of inducible NO synthase, cyclooxygenase-2 and proinflammatory cytokines in cultured LPS-stimulated microglia via MAPK pathways [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21891.
- [58] Yan X, Liu D F, Zhang X Y, *et al.* Vanillin protects dopaminergic neurons against inflammation-mediated cell death by inhibiting ERK1/2, P38 and the NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 389.
- [59] Yaron I, Shirazi I, Judovich R, *et al.* Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E₂, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(12): 2561-2568.
- [60] Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: Implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2002, 5(4): 389-399.
- [61] Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2002, 5(4): 401-412.
- [62] Müller N, Schwarz M J. COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(14): 1452-1465.
- [63] 刘萌萌, 张伊, 张耀元, 等. 天麻多糖对脂多糖诱导抑郁小鼠的作用及机制研究 [J]. *中国药师*, 2021, 24(11): 2018-2023.
- [64] Wang H N, Zhang R G, Qiao Y T, *et al.* Gastrodin ameliorates depression-like behaviors and up-regulates proliferation of hippocampal-derived neural stem cells in rats: Involvement of its anti-inflammatory action [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 266: 153-160.
- [65] Zhang J Q, Li L Y, Liu Q, *et al.* Gastrodin programs an Arg-1⁺ microglial phenotype in hippocampus to ameliorate depression- and anxiety-like behaviors via the Nrf2 pathway in mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154725.
- [66] Ramachandran U, Manavalan A, Sundaramurthi H, *et al.* Tianma modulates proteins with various neuro-regenerative modalities in differentiated human neuronal SH-SY5Y cells [J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(8): 827-836.
- [67] Manavalan A, Ramachandran U, Sundaramurthi H, *et al.* *Gastrodia elata* Blume (Tianma) mobilizes neuro-protective capacities [J]. *Int J Biochem Mol Biol*, 2012, 3(2): 219-241.
- [68] Wang R C, Ren Q Y, Gao D L, *et al.* Ameliorative effect of *Gastrodia elata* Blume extracts on depression in zebrafish and cellular models through modulating reticulon 4 receptors and apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115018.
- [69] Wang S Q, Yu L, Guo H Y, *et al.* Gastrodin ameliorates post-stroke depressive-like behaviors through cannabinoid-1 receptor-dependent PKA/RhoA signaling pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(1): 366-385.
- [70] Singh V, Roth S, Llovera G, *et al.* Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(28): 7428-7440.
- [71] Furness J B, Rivera L R, Cho H J, *et al.* The gut as a sensory organ [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(12): 729-740.
- [72] Zheng P, Zeng B, Zhou C, *et al.* Gut microbiome

- remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 786-796.
- [73] Tang W, Meng Z Y, Li N, *et al.* Roles of gut microbiota in the regulation of hippocampal plasticity, inflammation, and hippocampus-dependent behaviors [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 10: 611014.
- [74] Mao L, Zeng Q C, Su W J, *et al.* Elevation of miR-146a inhibits BTG2/BAX expression to ameliorate postoperative cognitive dysfunction following probiotics (VSL#3) treatment [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(7): 3457-3470.
- [75] Liu C P, Zhong M, Sun J X, *et al.* miR-146a reduces depressive behavior by inhibiting microglial activation [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 463.
- [76] Gu F, Wu Y Y, Liu Y, *et al.* *Lactobacillus casei* improves depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by the BDNF-TrkB signal pathway and the intestinal microbiota [J]. *Food Funct*, 2020, 11(7): 6148-6157.
- [77] 华中一, 李洪梅, 孙建辉, 等. 鲜天麻提取物对小鼠肠道菌群结构的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 1004-1009.
- [78] Huang Y J, Choong L C, Panyod S, *et al.* *Gastrodia elata* Blume water extract modulates neurotransmitters and alters the gut microbiota in a mild social defeat stress-induced depression mouse model [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(9): 5133-5142.
- [79] Huang H S, Lin Y E, Panyod S, *et al.* Anti-depressive-like and cognitive impairment alleviation effects of *Gastrodia elata* Blume water extract is related to gut microbiome remodeling in ApoE^{-/-} mice exposed to unpredictable chronic mild stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt B): 115872.
- [80] Jiang G L, Hu Y Q, Liu L L, *et al.* Gastrodin protects against MPP(+)-induced oxidative stress by up regulates heme oxygenase-1 expression through p38 MAPK/Nrf2 pathway in human dopaminergic cells [J]. *Neurochem Int*, 2014, 75: 79-88.
- [81] Luo L D, Kim S W, Lee H K, *et al.* Anti-oxidative effects of 4-hydroxybenzyl alcohol in astrocytes confer protective effects in autocrine and paracrine manners [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177322.
- [82] Zhou B H, Tan J, Zhang C, *et al.* Neuroprotective effect of polysaccharides from *Gastrodia elata* blume against corticosterone-induced apoptosis in PC12 cells via inhibition of the endoplasmic reticulum stress-mediated pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1182-1190.
- [83] Zhang Y G, Ye P, Zhu H, *et al.* Neutral polysaccharide from *Gastrodia elata* alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation via the NRF2/HO-1 signaling pathway [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14456.
- [84] Krishnan V, Nestler E J. The molecular neurobiology of depression [J]. *Nature*, 2008, 455(7215): 894-902.
- [85] Ruiz N A L, Del Ángel D S, Olguín H J, *et al.* Neuroprogression: The hidden mechanism of depression [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 2837-2845.
- [86] Tai H H, Cha J, Vedaei F, *et al.* Treatment-specific hippocampal subfield volume changes with antidepressant medication or cognitive-behavior therapy in treatment-naive depression [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 718539.
- [87] Pei H Y, Shen H P, Bi J H, *et al.* Gastrodin improves nerve cell injury and behaviors of depressed mice through Caspase-3-mediated apoptosis [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14444.
- [88] Sundaramurthi H, Manavalan A, Ramachandran U, *et al.* Phenotyping of Tianma-stimulated differentiated rat neuronal b104 cells by quantitative proteomics [J]. *Neurosignals*, 2012, 20(1): 48-60.
- [89] Lin S H, Chen W C, Lu K H, *et al.* Down-regulation of Slit-Robo pathway mediating neuronal cytoskeletal remodeling processes facilitates the antidepressive-like activity of *Gastrodia elata* Blume [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(43): 10493-10503.
- [90] 王丽. 天麻素片联合盐酸帕罗西汀对老年脑卒中后焦虑抑郁患者血清 BDNF、IGF-1 浓度的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5403-5405.
- [91] 史继美. 阿普唑仑联合天麻素治疗神经衰弱的效果观察 [J]. 中国实用医药, 2023, 18(14): 120-2.
- [92] 倪爱华, 费迪, 金曼, 等. 天麻素注射液联合帕罗西汀治疗抑郁疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(33): 3654-3657.
- [93] 孙明军, 康坦坦. 天麻钩藤饮治疗抑郁症头晕头痛临床研究 [J]. 中医学报, 2012, 27(8): 1011-1012.
- [94] 于足, 俞波, 周杨. 天麻钩藤汤加减联合盐酸帕罗西汀片治疗重度抑郁症临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(3): 32-34.

[责任编辑 潘明佳]