

从异病同治理论探讨抑郁症与认知功能障碍的共病机制及中医药多靶点干预研究进展

温朝怡^{1,2}, 肖强^{1,2}, 刘剑^{1,2}, 李慧^{1,2,3}, 杨洪军⁴, 陈聪聪^{1,2*}

1. 中国中医科学院中医药健康产业研究所, 中药药理江西省重点实验室, 江西 南昌 330115

2. 江西中医药健康产业研究院, 江西 南昌 330115

3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

4. 中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700

摘要: 抑郁症与认知功能障碍共病现象在临床中日益普遍, 尤其在老年群体中具有较高的发病风险。鉴于当前共病态势的严峻性及中医异病同治理论的指导意义, 系统探讨其共病机制, 并深入分析中医药多靶点干预策略。中医认为其共病的病机核心在于脏腑亏虚、气血不荣与痰浊蒙窍扰神, 共同导致神机失用; 现代医学研究则表明, 血管性病变、脑源性神经营养因子降低、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进、神经炎症及肠道菌群紊乱等多系统机制的交互作用, 共同构成共病的病理基础。中医药通过多靶点调控神经递质、抑制神经炎症、增强神经可塑性及调节脑-肠轴等途径, 展现出整体干预的独特优势。通过系统综述抑郁症与认知功能障碍共病的机制及中医药多靶点干预研究进展, 为该领域的科学研究和临床实践提供新的思路与参考。

关键词: 抑郁症; 认知功能障碍; 共病机制; 中医药; 异病同治

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)01-0332-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.01.030

Research progress on comorbidity mechanism of depression and cognitive impairment and multi-target intervention of traditional Chinese medicine from perspective of theory of same treatment for different diseases

WEN Zhaoyi^{1,2}, XIAO Qiang^{1,2}, LIU Jian^{1,2}, LI Hui^{1,2,3}, YANG Hongjun⁴, CHEN Congcong^{1,2}

1. Jiangxi Province Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Pharmacology, Institute of Traditional Chinese Medicine Health Industry, China Academy of Chinese Medical Sciences, Nanchang 330115, China

2. Jiangxi Health Industry Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330115, China

3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

4. Medical Experimental Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: The comorbidity of depression and cognitive impairment is increasingly prevalent in clinical practice, particularly among the elderly population, which faces a higher risk of onset. Given the severity of the current comorbidity situation and the guiding significance of the traditional Chinese medicine (TCM) theory of “treating different diseases with the same method,” it is essential to systematically explore the underlying mechanisms of this comorbidity and conduct an in-depth analysis of TCM’s multi-target intervention strategies. According to TCM theory, the core pathogenesis of this comorbidity involves visceral deficiency, insufficiency of qi and blood, and phlegm turbidity clouding the orifices and disturbing the spirit, collectively leading to impaired mental functioning. Modern medical research, on the other hand, indicates that the pathological basis of this comorbidity arises from the interplay of multiple systemic mechanisms, including vascular pathologies, reduced brain-derived neurotrophic factor, hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, neuroinflammation, and gut microbiota dysbiosis. TCM demonstrates unique advantages

收稿日期: 2025-08-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82405203); 江西省自然科学基金资助项目(20242BAB20451); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(ZZ17-ND-12, ZZ17-YQ-054)

作者简介: 温朝怡, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 2216311780@qq.com

*通信作者: 陈聪聪, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: chencongcong@itcmhi.ac.cn

in holistic intervention by multi-target regulation of neurotransmitters, suppression of neuroinflammation, enhancement of neuroplasticity, and modulation of the gut-brain axis. Through a systematic review of the mechanisms underlying the comorbidity of depression and cognitive impairment and the progress in multi-target intervention research in TCM, this study aims to provide new insights and references for scientific research and clinical practice in this field.

Key words: depression; cognitive impairment; comorbidity mechanism; traditional Chinese medicine; same treatment for different diseases

抑郁症是一种严重危害人类身心健康的精神障碍,其在全球范围内的患病率持续上升,已成为重要的公共卫生问题。值得注意的是,抑郁症常与认知功能障碍共病,二者相互影响、加剧病情。研究表明,部分原本认知功能正常的老年抑郁患者在1年内可出现认知下降,而伴有抑郁症状的轻度认知障碍患者进展为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的风险显著更高^[1-2]。此类共病状态不仅损害患者的记忆、思维、执行功能及情绪调控能力,降低其生活质量,还明显加重了家庭与社会的负担,因此亟需引起广泛关注并采取有效干预措施。

关于抑郁症与认知功能障碍共病的机制,现代医学与中医学均进行了多方面探索,但目前尚未达成共识。中医药基于“整体观念”和“辨证论治”的原则,在“异病同治”思想指导下,对多种共病状态的治疗具有独特优势。基于此,本文系统梳理抑郁症与认知功能障碍共病的中医病机与现代医学病理机制,并总结单味中药及其活性成分、中药复方及多种联合治疗方案的研究进展,为深入理解其疾病本质、开发更有效的干预策略提供理论依据与临床参考。

1 抑郁症与认知功能障碍共病的中医病机

1.1 脏腑亏虚致气血不荣

抑郁症的发病与心、肝、脾、肺、肾等脏腑功能失调密切相关。中医强调“五脏主五志”,情志失常可内伤五脏,影响其正常功能。《济生方》中指出:“盖脾主意与思,心亦主思,思虑过度,意舍不精,神宫不职,使人健忘”,说明思、意等心理活动与脾密切相关。若脾失健运,则气血生化不足,可致心脾两虚,出现失眠、健忘等症状。《难经·八难》提出:“气者,人之根本也”,强调气为人体生命活动的基础。《素问·经脉别论》亦云:“食气入胃,浊气归心,淫精于脉,脉气流经,经气归于肺,肺朝百脉,输精于皮毛”,指出肺主一身之气,推动气血运行于全身,是维持脏腑经络生理功能的重要条件。若肺气亏虚,不能助心行血,致心神失养,则可出

现心悸、神志不宁等证。《灵枢·本神》曰:“肾藏精,精舍志,肾盛怒而不止则伤志,志伤则喜忘其前言”,提示肾精不足可致髓海空虚,进而引起记忆力减退。《难经》谓:“心藏脉,脉舍神”,指出心主神明,心血的充盈与否直接影响人的精神、意识和思维活动。心血不足可致健忘、心神不宁等神志异常表现。

综上,抑郁症所致脏腑亏虚与气机郁滞,可进一步导致气血不足、髓海失养,从而引发记忆减退、思维迟缓等认知功能损害。此外,《素问·五脏生成》云:“肝受血而能视,足受血而能步,掌受血而能握,指受血而能摄”,强调精血充盈对维持脏腑功能的重要性。精血亏虚可使五脏失养,功能衰退,出现多种病理表现及功能障碍,诸症交织,循环难解,终致疾病迁延,甚至发展为痴呆。

1.2 痰浊蒙窍,上扰神明

朱丹溪曾提出“百病皆由痰作祟”“怪病多痰”的学术观点,对后世影响深远,尤其在神志疾病方面,医家多认为痰浊是其主要病理因素之一。《证治汇补·郁证》中明确指出:“郁病虽多,皆因气不周流,法当顺气为先”,揭示了气机郁滞为情志致病的始动因素。《薛氏医案》亦云:“肝气通于心,肝气滞则心气乏,肝气通则心气和”。若情志不遂,久郁不解,可致肝失疏泄,左路气机失常,肺失肃降,肝木失于条达,气滞日久化热,肝火妄动,上扰心神,以致神明不清。这一病理过程符合中医“久病入络”的理论机制。

另一方面,肝郁可横逆犯脾,致脾土受损,土不生金,金不制木,形成恶性循环。《景岳全书》指出:“痰即人之津液,无非水谷之所化”。若肝郁克脾,脾失健运,加之肺失通调、肾失主水,水液代谢障碍,则聚湿成痰。若气郁化火,灼津炼液,则生痰热。痰热上扰,蒙蔽清窍,可致神志异常。《医林改错》强调:“癫狂一症,乃气血凝滞脑气”,说明痰浊阻滞气机,久病入络成瘀,瘀阻脑络、犯及心经,最终导致神明紊乱,出现神昏谵语,或发为

癲、狂、癩等病证，引起严重认知功能障碍，甚则逐渐发展为痴呆。

2 抑郁症与认知功能障碍共病的现代研究

2.1 现代研究

抑郁症是一种严重危害人类身心健康的精神障碍。根据世界卫生组织最新报告，全球约有 3.5 亿人罹患抑郁症，预计到 2030 年，抑郁症将成为全球疾病负担的首要原因^[3]。我国最新抑郁障碍流行病学调查显示，抑郁障碍的现患率为 3.6%，终生患病率为 6.8%。尤其在 55 岁以上人群中，抑郁障碍的时点患病率高达 3.82%，提示老年群体是抑郁症的高发人群^[4]。同时，约 60% 的老年抑郁症患者存在认知损害，该比例显著高于普通人群，且此类损害在抑郁症状缓解后仍可能持续存在。此外，老年期抑郁症患者发生痴呆（包括 AD、血管性痴呆等类型）的风险显著升高，进一步表明抑郁症是认知障碍的重要危险因素，且二者共病在老年人群中尤为突出^[5-6]。

轻度认知障碍是介于正常衰老和痴呆的过渡阶段，抑郁症的存在显著加速了这一进程，荟萃分析显示，老年期抑郁症已经成为 AD 最高的危险因素，据统计，我国 60 岁以上老年人中 AD 患病率为 3.9%，人数高达 983 万^[7]。提示抑郁症与认知功能障碍共病不仅普遍存在，伴发抑郁的认知功能障碍患者也存在较高的 AD 转化风险。目前，AD 已成为严重威胁公众健康并加重社会疾病负担的重大公共卫生问题。因此，在提升公众对抑郁症与认知功能障碍共病的认知水平、增强社会关注的同时，还应从共病机制出发，积极研发更有效的干预手段，改善患者生活质量、减轻社会照料与经济负担。

2.2 共病机制研究

2.2.1 血管性疾病 血管性疾病不仅是抑郁与认知功能障碍的重要危险因素，同时，抑郁与认知功能障碍共病也会进一步增加血管性疾病的发病风险。通过荟萃分析与孟德尔随机化方法一致表明，重度抑郁症与多种心血管疾病亚型（如冠心病、心肌梗死、心力衰竭和高血压）之间存在显著关联^[8]。在炎症标志物的相关研究中，高纤维蛋白原值与整个样本中脑血管事件风险增加 50% 相关，而在同时有抑郁症状和认知障碍的个体中，风险增加 4 倍^[9]。此外，全球范围内因重度抑郁症导致的缺血性心脏病伤残调整生命年接近 400 万^[10]，表明血管性疾病对抑郁症和认知功能障碍病程的推动作用。

从病理机制角度来看，抑郁症与认知功能障碍均涉及脑血管病变的相关改变。合并高血压、冠心病等血管性疾病的患者，常因大脑关键区域血流灌注不足、血管内皮功能受损及慢性炎症等因素，引发氧化应激、内皮功能障碍与炎症反应。此外，脑内 β -淀粉样蛋白（ β -amyloid peptide, A β ）的异常沉积与清除障碍，及 tau 蛋白的过度磷酸化与聚集，也会促进神经退行性变，最终损害患者的记忆力、认知灵活性和执行功能，导致认知障碍甚至痴呆的发生^[11-14]。

2.2.2 脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF） BDNF 是一种参与神经元存活、生长与分化的关键蛋白，在抑郁症与认知功能障碍的发病机制中具有重要作用。它不仅可以作为该类疾病的潜在生物标志物和抗抑郁治疗效果的预测指标，还与机体认知功能密切相关^[15]。

BDNF 广泛分布于大脑中，尤其在大脑皮质和海马齿状回区域表达最高。研究发现，在多种疾病引发的认知功能障碍中，均伴有 BDNF 表达降低^[16]。此外，BDNF 水平的变化还可反映大脑因缺氧所致神经元凋亡加速的过程，进而参与抑郁和焦虑的发生^[17]。研究进一步表明，BDNF 对树突及 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）能中间神经元的支持作用减弱，会导致这些靶向锥体细胞远端树突的中间神经元功能受损，具体表现为生长抑素表达下降和 GABA 合成酶下调。此类变化破坏树突结构的完整性，影响锥体细胞树突对兴奋性输入的筛选与处理，从而导致皮质微环路信息处理异常，影响学习、记忆等高级认知功能，最终促进抑郁症和认知障碍的发生^[18]。

2.2.3 下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）轴 皮质醇水平与海马萎缩 HPA 轴是一个具有双向调节功能的神经内分泌系统，在机体应激反应中发挥核心作用。HPA 轴过度激活所致皮质醇水平升高，是抑郁症的一个重要病理特征^[19-20]。在生理或心理应激状态下，HPA 轴被激活并引发级联反应，通过激素信号激发交感神经系统反应，最终通过负反馈机制终止该过程。海马在这一过程中对情绪调节尤为关键，其通过降低皮质醇水平，抑制促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone, ACTH）和促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing hormone, CRH）的释放，实现负反馈调节^[21]。当海马中糖皮质激素受体

(glucocorticoid receptor, GR) 蛋白表达下调, 将导致负反馈机制失效, 引起 HPA 轴持续激活与皮质醇水平升高。高皮质醇环境会抑制海马 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 系统功能, 减少神经营养因子表达, 进而引发海马神经元变性 & 体积萎缩, 最终导致抑郁和认知功能障碍^[22]。

Chen 等^[23]基于慢性不可预知性温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 模型的研究显示, 该模型动物血浆及下丘脑皮质醇水平显著上升, 并通过抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 信号通路, 下调葡萄糖转运蛋白 1/3 和单羧酸转运体 1/4 的表达, 导致海马乳酸生成减少 30%~50%, 从而破坏星形胶质细胞至神经元的能量供应。这一代谢紊乱进一步抑制 BDNF 表达, 降低突触后致密蛋白-95 (postsynaptic density-95, PSD-95) 和突触小泡蛋白水平, 损害突触可塑性。海马对长期皮质醇暴露极为敏感, CUMS 模型中可见 CA3 区神经元尼氏小体解体、DCX 阳性新生神经元数量下降 40% 以上, Y 迷宫中新区域探索时间也减少 25%, 表现出明显认知缺陷。此外, 下丘脑分泌素-1 (hypocretin-1, HCRT-1) 通过其受体 HCRTR1 增强 GR 核转位, 放大皮质醇的基因调控效应, 协同抑制 HIF-1 α 介导的糖酵解, 形成“皮质醇-HCRT-1”病理级联反应。使用 HCRTR1 拮抗剂 SB-334867 可使 CUMS 小鼠皮质醇降低 35%, 并逆转海马 BDNF 表达抑制与神经发生受损, 提示 HPA 轴与下丘脑分泌素系统间交互失调在抑郁与认知障碍发生中起关键作用。

2.2.4 神经炎症 神经炎症是中枢神经系统中小胶质细胞和星形胶质细胞在中枢神经系统损伤、感染、毒素的刺激下或在自身免疫的作用下被激活, 释放如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 C 反应蛋白等炎症因子所引发的一种免疫反应^[24]。大量研究表明, 神经炎症不仅参与 AD、帕金森病等神经退行性疾病的病理过程, 也与抑郁症的发生发展密切相关^[25]。此外, 研究发现抑郁症患者血液及脑脊液中的炎症因子水平显著升高^[26]。这些炎症因子可干扰神经递质系统的正常功能, 导致神经元损伤并抑制神经再生。

神经可塑性是维持认知功能的重要基础, 而促炎因子可通过多种机制损害这一过程。如 IL-1 可引起海马细胞发生和神经发生障碍; α 干扰素能够抑

制神经干细胞的增殖与存活; IL-1 β 和 TNF- α 则可影响多巴胺和血清素系统功能, 进而损害情绪调节与认知功能, 并减少特定脑区的神经发生, 抑制神经再生^[27-30]。此外, 促炎因子还可能通过下调 BDNF 基因表达, 损害突触可塑性, 引起突触结构异常, 严重时甚至破坏血脑屏障完整性, 加剧神经炎症反应, 形成恶性循环, 持续促进抑郁症及相关认知功能障碍的进展。因此, 控制或逆转神经炎症可能成为改善抑郁症状的潜在治疗策略^[31]。

2.2.5 肠道菌群 大量研究表明, 抑郁症患者常伴有显著的肠道菌群失调, 其特征包括菌群多样性降低、有益菌减少及有害菌增多^[32]。脑-肠轴作为连接胃肠道与中枢系统的双向通信网络, 通过肠道微生物、自主神经系统、HPA 轴及免疫系统等实现复杂的信息交互^[33-34]。因此, 肠道菌群失衡可传递异常信号至中枢神经系统, 引发情绪波动, 并促进抑郁症及认知功能障碍的发生。

一方面, 抑郁症患者肠道菌群结构发生特征性改变, 表现为拟杆菌门和放线菌门丰度升高, 厚壁菌门丰度降低, 乳酸杆菌属与双歧杆菌属等有益菌数量减少^[35-36], 此类菌群失调可引起代谢异常, 产酸菌减少导致短链脂肪酸水平下降, 进而促使脂多糖进入大脑激活小胶质细胞, 增强 HPA 轴对皮质醇的敏感性, 并抑制肠道 5-HT 合成^[37-38]。此外, 抑郁症患者血清中支链氨基酸水平降低会进一步影响海马区 BDNF 合成, 损害突触可塑性^[39]。菌群紊乱还会导致胆盐水解酶活性下降, 引起胆汁酸代谢异常, 过度激活可抑制海马 BDNF 转录的受体, 最终干扰皮质-纹状体回路的神经传递过程^[40-41]。另一方面, 肠道菌群还通过调控单胺类神经递质合成参与抑郁与认知共病的进程。研究表明, 菌群紊乱可下调色氨酸羟化酶表达, 减少 5-HT 生成, 从而削弱奖赏机制。同时, 紊乱的菌群环境导致色氨酸代谢主要转向犬尿氨酸通路, 约 95% 的色氨酸沿该途径代谢生成神经毒性物质喹啉酸, 仅有 1%~2% 用于合成 5-HT, 严重影响情绪调节与认知功能^[42]。

总之, 抑郁症与认知功能障碍的共病机制构成了一个复杂的交互网络, 其核心病理环节包括由血管性病变与神经炎症共同驱动的脑内低灌注、氧化应激及神经元损伤; HPA 轴功能亢进所致的高皮质醇血症对海马神经发生与突触可塑性的持续抑制; BDNF 表达下调所导致的神经支持与修复功能衰退; 肠道菌群紊乱通过“脑-肠轴”介导的全身性炎

症、神经递质代谢异常与神经内分泌失调等。这些机制相互交织、协同作用，共同构成了情绪调节异常与认知功能障碍的共病病理基础（图 1）。

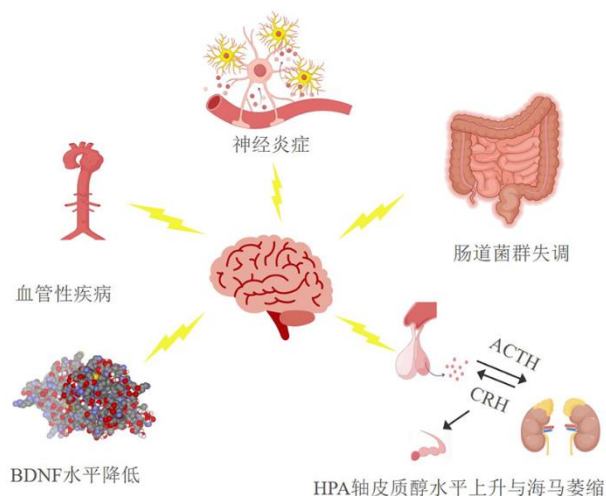


图 1 抑郁症与认知功能障碍的主要共病机制

Fig. 1 Main comorbidity mechanisms of depression and mild cognitive impairment

3 中医药多靶点干预研究

3.1 单味药及其活性成分

3.1.1 远志及其活性成分 远志为远志科植物远志或卵叶远志的干燥根，传统用于安神益智、交通心肾、祛痰消肿。现代药理学研究表明，远志具有神经保护、改善认知、抗抑郁、抗焦虑及改善睡眠等药理作用^[43]。远志提取物可通过改善肠道菌群结构、恢复肠屏障功能、降低肠源性内毒素释放、靶向 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) /核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号轴减轻机体炎症水平，逆转 CUMS 诱导的大鼠抑郁样行为，发挥抗抑郁作用，其疗效与氟西汀相当^[44-45]。远志的主要活性成分远志皂苷具有抑制神经细胞凋亡及神经保护作用。此外，远志寡糖酯类成分可通过调节 5-HT 系统功能、改善 HPA 轴亢进状态、调节机体氧化应激水平及上调 BDNF 表达，从而增强突触可塑性并促进神经细胞增殖，发挥抗抑郁作用。其中，酰化寡糖苷类成分远志糖苷 B 可显著增强氧化震颤素诱导的小鼠震颤行为，表现出改善认知功能的潜力^[46-47]。亦有研究表明远志粗多糖与抗 AD 阳性药作用相当，可以显著提高模型大鼠的学习和记忆能力^[48]。

3.1.2 柴胡及其活性成分 柴胡为伞形科植物柴

胡或狭叶柴胡的干燥根，具有疏肝解郁、升阳举陷、退热截疟之功效。现代药理学研究显示，柴胡具有镇静、抗炎、神经保护及免疫调节等中枢抑制活性，是治疗精神神经系统疾病的常用中药^[49-50]。其主要活性成分柴胡皂苷可通过升高 CUMS 模型脑内 5-HT、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 含量，抑制神经细胞损伤，降低 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 表达，抑制神经元凋亡并提升 BDNF 水平，调控神经免疫发挥抗抑郁效应，逆转小鼠杏仁核神经胶质病理变化；同时，还能减少神经炎症及小胶质细胞活化，下调 HPA 轴活性，并通过调节肠道菌群结构，维护肠道微生态稳态以改善抑郁样行为^[51]。此外，柴胡皂苷可通过抑制 A β 在小鼠海马中的沉积及 tau 异常磷酸化来治疗 AD^[52]。

3.1.3 人参及其活性成分 人参为五加科植物人参的干燥根及根茎，具有大补元气、补脾益肺、安神益智之功效。已有研究表明人参提取物在神经退行性疾病的治疗中展现出了良好的效果，短期或长期摄入人参提取物可以改善认知功能和抑郁症状已经被广泛用于多种疾病的治疗中，且人参的不良反应较少^[53-54]。有研究表明，人参皂苷可通过多靶点机制发挥抗抑郁效应，人参皂苷 Rb₁ 能够显著提高 CUMS 模型大鼠脑内的 5-HT、NE 和多巴胺水平，通过调节单胺类神经递质的浓度来实现抗抑郁效应^[55]。同时，人参皂苷还可能通过激活 BDNF-酪氨酸激酶受体 B/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路，增强抗氧化能力和增加神经营养因子的表达促进神经可塑性，发挥其神经保护作用^[56]。不同类型的人参皂苷 (Rg₁、Rh₂ 和 Rb₃ 等) 在多种实验模型中均显示可抑制脂多糖诱导的小胶质细胞活化，减少 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子释放，减轻神经炎症^[57-58]。此外，已有实验证实人参提取物可减轻血管性痴呆大鼠的神经元损伤和认知缺陷，提高其行为功能和海马 CA3 区的神经元密度^[59]。人参皂苷和人参蛋白还可促进非淀粉样蛋白生成途径，减少 A β 的形成，恢复 AD 模型小鼠的脑功能，改善其认知功能^[60]。

3.1.4 当归及其活性成分 当归为伞形科植物当归的干燥根，具有补血活血、调经止痛、润肠通便之功效。现代药理学研究表明，当归所含有机酸类、苯酞类及多炔类成分具有显著的神经保护作用，且

能通过抑制单胺递质再摄取发挥抗抑郁功效。在抑郁症及认知功能障碍共病的干预中展现出良好潜力^[61-62]。当归提取物可降低 CUMS 大鼠血清中 HPA 轴激素含量,改善海马结构增加 BDNF,增强神经再生与可塑性,调节 CD4⁺ T 淋巴细胞比例及血清细胞因子水平,同时调节鞘脂代谢,恢复海马中鞘脂代谢关键蛋白水平,缓解抑郁样行为^[63]。其主要成分藁本内酯可通过提高前额叶皮质和海马中孕酮及别孕烯醇酮水平,升高 CUMS 诱导抑郁小鼠模型脑组织中多巴胺、NE、5-HT 及神经生长因子含量,改善抑郁样行为;还可作用于 Akt1、丝裂原活化蛋白激酶 14 (mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14) 等靶点,通过 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路发挥抗抑郁作用;阿魏酸可以增加大脑海马和额叶皮层中的单胺类神经递质水平,缩短抑郁动物悬尾或强迫游泳不动时间,调节 5-HT 能神经系统及抗氧化系统逆转抑郁样行为;此外,香草酸可降低皮质酮、TNF- α 及乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性,改善氧化应激诱导的认知功能减退^[64-67]。

3.1.5 石菖蒲及其活性成分 石菖蒲为天南星科植物石菖蒲的干燥根茎,具有开窍豁痰、醒神益智、化湿和胃之功效。现代药理学研究表明,石菖蒲具有保护神经、改善认知功能障碍、抗抑郁、改善细胞凋亡、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[68]。已有研究表明,石菖蒲挥发油能通过升高海马及前额叶皮层中 5-HT、NE 含量,改善递质失衡状态最终改善 CUMS 大鼠的抑郁样行为。其活性成分 β -细辛醚在增加大鼠海马细胞外调节蛋白激酶 1/2 和环磷腺苷效应元件结合蛋白磷酸化水平,促进大鼠 BDNF 表达的同时,抑制海马区 A β 沉积及 tau 蛋白异常磷酸化,调节胆碱能系统,抑制 AChE 活性,调节氧化应激及相关蛋白表达,减少神经纤维缠结形成,改善 AD 模型小鼠的学习记忆能力,发挥神经保护作用^[69]。此外, α -细辛醚能够通过调节谷氨酸相关受体蛋白如 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) 受体、谷氨酸转运体-1 受体等的异常表达,降低由于谷氨酸蓄积过多所引发的兴奋性神经毒性损伤,最终改善 AD 模型小鼠的学习记忆能力^[70-71]。

此外,刺五加^[72]、银杏叶^[73]、灵芝^[74]等中药材及其提取物,也能通过调节神经递质水平、抑制神经炎症反应、改善突触可塑性或调节 HPA 轴功能,

同步缓解抑郁症状与认知损伤,为抑郁症伴认知功能障碍的干预提供更多单药选择。

3.2 中药复方

3.2.1 逍遥散 逍遥散出自宋代《太平惠民和剂局方》,为中医调和肝脾的代表性方剂,由柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、炙甘草、生姜及薄荷组成。方中柴胡疏肝解郁,为君药;当归、白芍养血柔肝,补肝体而助肝用,共为臣药;白术、茯苓、炙甘草健脾益气,薄荷轻清透达郁热,生姜辛散疏郁,俱为佐药;柴胡兼可引药入肝,甘草调和诸药,二者共兼使药之功。全方气血兼顾,肝脾同调,是调肝、养血、健脾的经典名方,常用于治疗肝郁脾虚证。

Hao 等^[75]对 9 项随机对照试验进行的系统分析显示,基于汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 评分,逍遥散表现出良好的抗抑郁效果,可显著改善患者自评抑郁量表评分。现代药理学研究进一步表明,逍遥散能够通过增强 BDNF 的表达,调节脑内葡萄糖代谢、线粒体功能和肠道菌群,显著改善焦虑和抑郁行为^[76-78]。Liang 等^[79]研究发现逍遥散通过恢复海马 CA1 区锥体细胞的形态,下调谷氨酸受体 1 (glutamate receptor 1, GLUR1) 和上调 GLUR2-AMPA 受体亚型来调节突触可塑性,减轻抑郁样行为。Liu 等^[80]研究证实了逍遥散的安全性,该方能够显著抑制长期慢性社会失败应激与慢性束缚应激小鼠模型的抑郁样行为,且未观察到毒性作用。此外,杨娇等^[81]研究发现黑逍遥散能明显增加 AD 大鼠海马神经元细胞的数量,抑制神经元铁死亡,调节相关蛋白及 mRNA 的表达,显著改善 AD 大鼠的认知功能障碍,减缓 AD 的病理进程。

3.2.2 柴胡疏肝散 柴胡疏肝散源于明代《证治准绳》,是中医疏肝理气的经典方剂,由陈皮、柴胡、川芎、枳壳、芍药、炙甘草和香附组成。方中柴胡条达肝气、疏解郁结,为君药;香附疏肝行气止痛,川芎活血行气、开郁止痛,共为臣药,助柴胡增强疏肝解郁、行气止痛之效;陈皮理气和胃,枳壳宽胸行气、消胀除满,芍药养血柔肝,均为佐药;甘草调和诸药,与芍药相配可增强缓急止痛之功,兼使药之用。全方辛散与酸敛并用,兼顾肝脾气血,具有疏肝解郁、行气止痛之效,为临床治疗肝气郁滞证的常用方剂。现代研究显示,柴胡疏肝散可通过多种机制发挥抗抑郁作用。Fan 等^[82]研究表明,该方可通过 Janus 激酶/信号传导及转录激活蛋白 3/糖原合

成酶激酶-3 β /磷酸酶与张力蛋白同源物基因/Akt 信号通路抑制神经炎症,从而改善卒中后抑郁症状。Han 等^[83]在束缚应激诱导的抑郁模型中发现,柴胡疏肝散可调节肠道炎症与菌群结构,通过 NF- κ B 介导的 BDNF 表达改善焦虑抑郁样行为。Liu 等^[84]实验证明,该方能下调 miR-124 表达,解除对 MAPK14 和谷氨酸离子型受体 AMPA 型亚基 3 通路的抑制,促进海马突触形成,进而发挥抗抑郁效应。此外,柴胡疏肝散还可增加特定肠道细菌丰度,提高血清次级胆汁酸水平,改变海马中与胆汁酸转运及神经营养相关基因的表达,从而调节肠-脑轴功能,缓解抑郁症状并改善认知功能^[85]。临床研究与荟萃分析进一步支持柴胡疏肝散治疗抑郁症的有效性与安全性。相较于传统抗抑郁药物,该方不仅能显著改善抑郁症状,还可减少药物不良反应^[86-87]。上述结果表明,柴胡疏肝散作为一种传统中药复方,在抑郁症及相关认知功能障碍的治疗中具有重要的临床应用潜力。

3.2.3 归脾汤 归脾汤是中医益气补血、健脾养心的经典方剂,由白术、茯神、黄芪、龙眼肉、酸枣仁、人参、木香、炙甘草、当归、远志组成。方中以黄芪补脾益气,龙眼肉补气养心血,共为君药;人参、白术助黄芪补脾益气,当归补血养心,酸枣仁宁心安神,共为臣药;茯神养心安神,远志宁神益智,木香理气醒脾以防补滞,共为佐药;炙甘草补益心脾之气、调和诸药,兼使药之用,加生姜、大枣调和脾胃以资化源。全方重在补脾以资化源,补气以生血,为益气补血、健脾养心之名方。常用于心脾气血两虚证及脾不统血证的治疗。一项荟萃分析研究显示,归脾汤作为辅助治疗,与抗抑郁药物联合使用时,能够显著改善抑郁症状,并提高治疗效果和康复率^[88]。另有一项多中心、随机、观察者盲法对照研究证明归脾汤可显著改善 AD 患者的行为和痴呆伴发精神行为障碍,并提升了积极情绪指数,表明其在认知功能改善中的潜在作用^[89]。李文颢等^[90]使用归脾汤合血府逐瘀汤加减治疗脑梗死后伴认知功能障碍的心脾两虚、血瘀阻络证患者,证明其可显著改善患者的认知功能,并具有抗炎和抗氧化损伤作用。此外,各种动物实验表明,归脾汤可以通过调节单胺类神经递质,提高 BDNF 水平、拮抗 HPA 轴亢进、调节细胞因子分泌、抑制神经炎症、改善肠道菌群紊乱、提高菌群多样性及拟杆菌门丰度等来发挥抗抑郁作用^[91-93]。

3.2.4 开心散 开心散源于唐代《备急千金要方》,由人参、远志、石菖蒲和茯苓 4 味药组成。该方中,远志安神益智、化痰解郁,人参大补元气、养血安神,石菖蒲醒脾开窍、化痰祛湿,茯苓利水渗湿、健脾宁心。诸药合用,共奏养心开窍、健脾祛湿、交通心肾、安神益智之效,传统用于心肾不交或心失所养所致的健忘、忧郁等证。现代研究揭示,开心散具有抗抑郁与改善认知功能障碍的双重药理作用。在抗抑郁方面,开心散能显著提升脑内 5-HT、多巴胺及 NE 等单胺类神经递质水平,逆转神经递质紊乱;调节 HPA 轴功能,抑制其过度激活;激活环磷酸腺苷依赖性信号通路,促进 BDNF 及相关神经递质表达;并降低促炎因子 IL-1 β 、IL-2 与 TNF- α 的表达,从而改善抑郁样行为。在改善认知方面,开心散可通过多条通路发挥效应:上调脑皮层和海马中突触相关蛋白 PSD-95、 α -突触核蛋白的表达,增强突触可塑性、减少突触丢失;调节胆碱能系统功能,抑制 AChE 活性,提高乙酰胆碱含量与胆碱乙酰转移酶活性,从而改善神经传导。此外,该方还能改善线粒体功能障碍,增强神经细胞能量供应,并减轻氧化应激损伤。综上,开心散通过多成分、多靶点、多通路的协同作用,在 AD 相关学习记忆与认知障碍的同时,对其伴随的抑郁症状亦表现出明确的改善效果,体现出该经典复方在神经精神共病治疗中的独特价值^[94-97]。

3.2.5 甘麦大枣汤 甘麦大枣汤源于汉代《金匮要略》,是中医用于养心安神、和中缓急的经典方剂,由甘草、小麦和大枣 3 味药组成。方中小麦补心养肝、益阴除烦、宁心安神,为君药,契合《灵枢·五味》:“心病者,宜食麦”之论;甘草补益心气、和中缓急,为臣药;大枣益气和中、润燥缓急,为佐药。全方药味简练、法度专一,性味甘平质润,可缓补心肝,符合“肝苦急,急食甘以缓之”的治疗原则,为养心调肝、缓急安神之代表方。Zhang 等^[98]研究表明甘麦大枣汤可通过调节肠道菌群,改变粪便与血浆代谢物组成,降低外周及中枢促炎因子水平,并抑制 NLRP3 炎症小体通路激活,还可上调相关蛋白以增强血脑屏障完整性,从而发挥抗抑郁效应。此外,Cui 等^[99]发现甘麦大枣汤能通过调节肠道菌群及其代谢产物,影响苯丙氨酸代谢通路,促进代谢恢复正常,最终减轻 AD 模型大鼠的认知功能障碍。

3.2.6 越鞠丸 越鞠丸源自元代《丹溪心法》,是中

医行气解郁的经典方剂，由香附、苍术、川芎、栀子、神曲组成，临床常用于六郁证的治疗。方中以香附辛散苦泄、行气解郁为君药，专治气郁；川芎行气活血以解血郁，苍术燥湿运脾以解湿郁，共为臣药；栀子清热泻火以解火郁，神曲消食和胃以解食郁，共为佐药。诸药合用，气血湿火食五郁并解，痰郁自消，为行气解郁、调和六郁之名方。已有动物实验及临床研究结果表明，越鞠丸具有快速且持续的抗抑郁作用，其效果在某些研究中甚至优于氯胺酮^[100-101]。该方剂能够提高抑郁症患者及模型小鼠体内 5-HT 水平，其作用效果与阿米替林相近^[102]。Xue 等^[103]研究发现越鞠丸可通过上调 BDNF 的表达，显著改善抑郁样行为。此外，越鞠丸挥发油的口服与吸入给药可分别通过促进谷氨酸清除及抑制糖基化终产物/PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路，减轻海马区氧化应激水平，从而发挥线粒体保护与神经损伤减轻作用，最终改善认知功能^[101-102]。

此外，针对抑郁症与认知功能障碍共病不同证型，以滋阴补肾、补气活血、填精益髓、开窍化痰等为核心治法的中医经典复方及临床常用方剂，在多成分协同作用下，亦可通过调控神经递质平衡、抑制神经炎症、改善突触可塑性及调节 HPA 等途径，同步改善情绪异常与认知损伤，为共病治疗提供多元选择。如四逆散^[106]、左归丸^[107]、地黄饮子^[108]、补阳还五汤^[109]、血府逐瘀汤^[110]、半夏厚朴汤^[111]等。

4 多元化联合治疗策略的临床价值

抑郁症与认知功能障碍共病的病理机制复杂，涉及神经递质失衡、神经炎症、HPA 轴紊乱等多环节交叉，单一治疗手段难以同时改善情绪异常与认知损伤。多元化联合治疗通过整合不同疗法的优势，针对共病核心病理环节形成协同干预，已成为临床研究的重要方向。

中药与化学药联合应用，可在快速调控情绪症状的同时，通过中药多靶点、整体调节的优势改善认知功能并减轻不良反应，实现“减毒增效”^[112-114]。针灸、耳穴刺激等非药物疗法，可通过调节神经环路与脑区功能，有助于改善执行控制、情绪稳定性及认知表现，与药物干预形成良好互补^[115-118]。传统功法如八段锦、太极拳等，通过“调身-调息-调心”的整体调节方式，改善神经内分泌功能与脑血流，尤其适用于老年或药物耐受性较差的患者群体^[119-120]。这些联合策略从情绪与认知双维度协同干预，为共病的临床管理提供了更为丰富和个体化的选择。

5 结语与展望

本文基于异病同治理论，系统探讨抑郁症与认知功能障碍共病的病理机制及其中医药干预策略。临床上，二者共病现象普遍，尤其在老年人群中更为突出，不仅损害患者的记忆与情绪调节功能，亦显著加重了社会负担。中医认为其核心病机在于脏腑亏虚，导致气血不荣、痰浊蒙窍扰神；现代医学则从血管性病变、BDNF 降低、HPA 轴功能亢进、神经炎症及肠道菌群紊乱等多系统交互作用角度，揭示其病理基础。在中医药干预方面，部分中药及其活性成分通过调节神经递质、抑制炎症反应及改善肠道微生态等多靶点途径发挥作用；中药复方则遵循“调和肝脾”“益气补血”等治法，从调节突触可塑性、改善肠-脑轴功能等层面实现整体干预。此外，多元化联合治疗如中西药联用的“减毒增效”模式、针灸、耳穴刺激及传统功法等非药物疗法，均表现出良好的安全性，进一步丰富了抑郁症与认知功能障碍共病的临床干预手段。

然而，当前研究仍存在一定局限。在机制层面，其“证候”的生物学基础尚未完全阐明，中西医理论的融合尚不深入，对共病复杂病理环节间的交互机制阐释仍显不足；临床研究方面，缺乏大样本、多中心、随机双盲的高质量试验，且中医药干预的标准化与疗效评价体系亦有待完善；中药多成分、多靶点的作用特点虽契合共病的复杂病理网络，但具体药效物质基础、体内过程及协同机制仍有待深入解析。未来研究应加强中西医结合机制的探索，运用多组学技术系统解析共病的分子网络；开展多中心、随机对照临床试验，以完善循证医学证据体系；并深入解析中药有效成分，明确其作用靶点及体内代谢途径，从而推动中医药干预方案的标准化与精准化，为抑郁症与认知功能障碍共病的防治提供更加高效、安全的策略，以减轻其带来的公共卫生负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Han L, McCusker J, Cole M, et al. 12-Month cognitive outcomes of major and minor depression in older medical patients [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, 16(9): 742-751.
- [2] Yang L, Deng Y T, Leng Y, et al. Depression, depression treatments, and risk of incident dementia: A prospective cohort study of 354, 313 participants [J]. *Biol Psychiatry*, 2023, 93(9): 802-809.
- [3] Smith K. Mental health: A world of depression [J]. *Nature*,

- 2014, 515(7526): 181.
- [4] 焦雅婷, 秦雪梅, 武兴康, 等. 基于 Citespace 的中药治疗老年抑郁症研究现状及趋势的可视化分析 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7409-7418.
- [5] Sheline Y I, Barch D M, Garcia K, *et al.* Cognitive function in late life depression: Relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(1): 58-65.
- [6] Ly M, Karim H T, Becker J T, *et al.* Late-life depression and increased risk of dementia: A longitudinal cohort study [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 147.
- [7] Jia L F, Du Y F, Chu L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [8] Zeng J, Qiu Y T, Yang C Y, *et al.* Cardiovascular diseases and depression: A Meta-analysis and Mendelian randomization analysis [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(9): 4234-4246.
- [9] Bordignon A, Trevisan C, Devita M, *et al.* Fibrinogen levels and the risk of cerebrovascular events in older adults with both depressive symptoms and cognitive impairment: A prospective study [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2020, 33(5): 282-288.
- [10] Charlson F J, Moran A E, Freedman G, *et al.* The contribution of major depression to the global burden of ischemic heart disease: A comparative risk assessment [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 250.
- [11] Moonen J E, Sabayan B, Sigurdsson S, *et al.* Contributions of cerebral blood flow to associations between blood pressure levels and cognition: The age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study [J]. *Hypertension*, 2021, 77(6): 2075-2083.
- [12] 刘丽, 张铁梅, 张巍. 冠心病与认知功能障碍的关系 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(1): 74-77.
- [13] Arntzen K A, Schirmer H, Wilsgaard T, *et al.* Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromsø study [J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(5): 737-743.
- [14] Dede D S, Yavuz B, Yavuz B B, *et al.* Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: Is Alzheimer's disease a vascular disease? [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(10): 1613-1617.
- [15] Carniel B P, da Rocha N S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 108: 110151.
- [16] 刘纽, 熊信, 薛亚奇, 等. 认知功能障碍: 运动、孤独症和脑源性神经营养因子的相互作用 [J]. 生物学杂志, 2024, 41(4): 94-101.
- [17] 李艳静, 翟南因, 万芳, 等. 维持性血液透析患者 IL-1 β 、BDNF 及 5-HT 水平与焦虑/抑郁的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12): 1935-1938.
- [18] Oh H, Piantadosi S C, Rocco B R, *et al.* The role of dendritic brain-derived neurotrophic factor transcripts on altered inhibitory circuitry in depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(6): 517-526.
- [19] Gerritsen L, Milaneschi Y, Vinkers C H, *et al.* HPA axis genes, and their interaction with childhood maltreatment, are related to cortisol levels and stress-related phenotypes [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(12): 2446-2455.
- [20] 高之涵, 金卫东. 抗抑郁药物与抑郁症 HPA 轴功能关系的研究进展 [J]. 医药导报, 2017, 36(6): 659-664.
- [21] Guerry J D, Hastings P D. In search of HPA axis dysregulation in child and adolescent depression [J]. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 2011, 14(2): 135-160.
- [22] Braquehais M D, Picouto M D, Casas M, *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction as a neurobiological correlate of emotion dysregulation in adolescent suicide [J]. *World J Pediatr*, 2012, 8(3): 197-206.
- [23] Chen B, Jin K Y, Dong J Y, *et al.* Hypocretin-1/hypocretin receptor 1 regulates neuroplasticity and cognitive function through hippocampal lactate homeostasis in depressed model [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(38): e2405354.
- [24] Ryan E, Kelly L, Stacey C, *et al.* Mild-to-severe traumatic brain injury in children: Altered cytokines reflect severity [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 36.
- [25] Yin Y S, Ju T, Zeng D Y, *et al.* "Inflamed" depression: A review of the interactions between depression and inflammation and current anti-inflammatory strategies for depression [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 207: 107322.
- [26] Miller E S, Sakowicz A, Roy A, *et al.* Plasma and cerebrospinal fluid inflammatory cytokines in perinatal depression [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 220(3): 271.e1-271.e10.
- [27] Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, *et al.* Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression [J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(7): 717-728.
- [28] Lotrich F E, Albusaysi S, Ferrell R E. Brain-derived neurotrophic factor serum levels and genotype: Association with depression during interferon- α treatment [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(6): 985-995.
- [29] Farooq R K, Asghar K, Kanwal S, *et al.* Role of

- inflammatory cytokines in depression: Focus on interleukin-1 β [J]. *Biomed Rep*, 2017, 6(1): 15-20.
- [30] Koo J W, Duman R S. IL-1 β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(2): 751-756.
- [31] Wei C, Jiang W, Wang R Y, et al. Brain endothelial GSDMD activation mediates inflammatory BBB breakdown [J]. *Nature*, 2024, 629(8013): 893-900.
- [32] 闵雷子, 王婧桐, 王庆媛, 等. 运动调节肠道菌群防治抑郁症的机制 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2025, 52(6): 1418-1434.
- [33] 张艺, 许宁宁, 彭子翀, 等. 粪菌移植通过微生物-肠-脑轴改善抑郁症的研究进展 [J]. *微生物学通报*, 2022, 49(2): 756-768.
- [34] Chang L J, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 182: 44-56.
- [35] 赵慧亮. 两种粪菌移植抑郁实验动物模型行为学及肠道菌群比较研究 [D]. 太原: 山西大学, 2022.
- [36] Jiang H Y, Ling Z X, Zhang Y H, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48: 186-194.
- [37] van de Wouw M, Boehme M, Lyte J M, et al. Short-chain fatty acids: Microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations [J]. *J Physiol*, 2018, 596(20): 4923-4944.
- [38] Wu M, Tian T, Mao Q, et al. Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 350.
- [39] Koochakpoor G, Salari-Moghaddam A, Keshteli A H, et al. Dietary intake of branched-chain amino acids in relation to depression, anxiety and psychological distress [J]. *Nutr J*, 2021, 20(1): 11.
- [40] Chen W G, Zheng J X, Xu X, et al. Hippocampal FXR plays a role in the pathogenesis of depression: A preliminary study based on lentiviral gene modulation [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 264: 374-379.
- [41] 李静. 基于 FXR 调控胆汁酸稳态的柴胡低极性部位抗抑郁作用研究 [D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [42] 吴振宁, 王琦, 秦雪梅, 等. 肠道菌群及其代谢产物在中药治疗抑郁症中的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4713-4721.
- [43] 吴焱, 王佳伟, 马叶子, 等. 远志化学成分及药理作用研究进展 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2025, 48(1): 5-14.
- [44] Chen Y Z, Zhao Y Z, Zhang Y W, et al. Antidepressant effects of Yuanzhi (*Polygalae Radix*) extract on chronic unpredictable mild stress-induced depression in rats: Modulation of the NLRP3 inflammasome and NF- κ B pathway [J]. *Digit Chin Med*, 2024, 7(2): 184-194.
- [45] 陈启军, 于岚, 赵文文, 等. 远志提取物对抑郁大鼠肠道菌群的作用研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(8): 2313-2323.
- [46] 余河汉, 陆晓华, 金桂芳, 等. 远志皂苷调控 A β 转运抑制神经细胞周期活化及细胞凋亡的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(17): 4310-4314.
- [47] 桑旭星. 远志寡糖酯改善实验性痴呆小鼠学习记忆能力及神经保护作用的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [48] 曾志伟. 远志多糖的分离纯化、结构鉴定及抗阿尔兹海默症研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2022.
- [49] Fu Y H, Hu X Y, Cao Y G, et al. Saikosaponin A inhibits lipopolysaccharide-oxidative stress and inflammation in Human umbilical vein endothelial cells via preventing TLR4 translocation into lipid rafts [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 777-785.
- [50] Yang F D, Dong X, Yin X B, et al. *Radix bupleuri*: A review of traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7597596.
- [51] 冯渝梅, 李惠珍, 艾志福, 等. 柴胡防治精神神经疾病的共有物质基础及其生物学机制系统解析 [J]. *中草药*, 2024, 55(1): 307-319.
- [52] Lee T H, Park S, You M H, et al. A potential therapeutic effect of saikosaponin C as a novel dual-target anti-Alzheimer agent [J]. *J Neurochem*, 2016, 136(6): 1232-1245.
- [53] 卢增辉, 郑清烟, 张雪, 等. 人参调控神经递质代谢的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7260-7272.
- [54] Lee R, Kim J H, Kim W W, et al. Emerging evidence that ginseng components improve cognition in subjective memory impairment, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease dementia [J]. *J Ginseng Res*, 2024, 48(3): 245-252.
- [55] Wang G L, He Z M, Zhu H Y, et al. Involvement of serotonergic, noradrenergic and dopaminergic systems in the antidepressant-like effect of ginsenoside Rb₁, a major active ingredient of *Panax ginseng* C. A. Meyer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 204: 118-124.
- [56] Jiang N, Lv J W, Zhang Y W, et al. Protective effects of ginsenosides Rg₁ and Rb₁ against cognitive impairment induced by simulated microgravity in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1167398.
- [57] Zhang Q X, Du Y X, Cao J J, et al. Ginsenoside Rb₃ represses CPZ-induced demyelination and neuroinflammation by inhibiting TRAF6 K63

- ubiquitination [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 158: 114800.
- [58] Jiang M C, Chi J X, Qiao Y F, *et al.* Ginsenosides Rg₁, Rb₁ and rare ginsenosides: Promising candidate agents for Parkinson's disease and Alzheimer's disease and network pharmacology analysis [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 212: 107578.
- [59] Zhu J D, Wang J J, Zhang X H, *et al.* *Panax ginseng* extract attenuates neuronal injury and cognitive deficits in rats with vascular dementia induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(4): 664-672.
- [60] Kim H J, Jung S W, Kim S Y, *et al.* *Panax ginseng* as an adjuvant treatment for Alzheimer's disease [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(4): 401-411.
- [61] Zhou W L, Qiu J, Wei C L, *et al.* Comprehensive quality evaluation of two different geography originated *Angelica Sinensis Radix* based on potential production area development and resource protection [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2023, 201: 107878.
- [62] 宫文霞. 当归及其活性成分的抗抑郁作用及机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2019.
- [63] Gong W X, Chen J L, Xu S H, *et al.* The regulatory effect of *Angelica Sinensis Radix* on neuroendocrine-immune network and sphingolipid metabolism in CUMS-induced model of depression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319: 117217.
- [64] Ma J C, Zhang H L, Huang H P, *et al.* Antidepressant-like effects of Z-ligustilide on chronic unpredictable mild stress-induced depression in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1): 677.
- [65] Zhang K, Zhang C G, Teng X L, *et al.* Bioinformatics and computational chemistry approaches to explore the mechanism of the anti-depressive effect of ligustilide [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5417.
- [66] 张欣, 高增平. 阿魏酸的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(1): 138-147.
- [67] Singh J C H, Kakalij R M, Kshirsagar R P, *et al.* Cognitive effects of vanillic acid against streptozotocin-induced neurodegeneration in mice [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(5): 630-636.
- [68] 乐颖娜, 张金莲, 钟凌云, 等. 石菖蒲炮制的历史沿革、化学成分及神经药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(11): 4115-4127.
- [69] 徐飞飞, 李钦青, 楚世峰, 等. 石菖蒲挥发油中主要成分 α -和 β -细辛醚的神经药理学作用及机制研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(11): 1969-1979.
- [70] 郝野陆, 牛文民. 石菖蒲挥发油用于中枢神经系统疾病防治研究进展 [J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(2): 141-145.
- [71] Li Q Q, Xu F F, Zhang Q, *et al.* Effect of α -asarone on ethanol-induced learning and memory impairment in mice and its underlying mechanism [J]. *Life Sci*, 2019, 238: 116898.
- [72] Gu X Y, Zhang G Y, Wang Q X, *et al.* Integrated network pharmacology and hepatic metabolomics to reveal the mechanism of *Acanthopanax senticosus* against major depressive disorder [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10900637.
- [73] Yu T, Wei Z J, Wang J, *et al.* *Ginkgo biloba* extract GBE50 ameliorates cerebrovascular dysfunction and cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141156646.
- [74] Zhao H L, Cui S Y, Qin Y, *et al.* Prophylactic effects of sporoderm-removed *Ganoderma lucidum* spores in a rat model of streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269113725.
- [75] Hao W Z, Wu J J, Yuan N J, *et al.* Xiaoyaosan improves antibiotic-induced depressive-like and anxiety-like behavior in mice through modulating the gut microbiota and regulating the NLRP3 inflammasome in the colon [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 619103.
- [76] Zhang W J, Guo Z X, Wang Y D, *et al.* From perspective of hippocampal plasticity: Function of antidepressant Chinese medicine Xiaoyaosan [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(8): 747-758.
- [77] Yang Y J, Zhong Z Q, Wang B J, *et al.* Xiaoyao San ameliorates high-fat diet-induced anxiety and depression via regulating gut microbiota in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113902.
- [78] Wu W Z, Ting L H, Zhao Y H, *et al.* A unique insight for Xiaoyao San exerts antidepressant effects by modulating hippocampal glucose catabolism using stable isotope-resolved metabolomics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115702.
- [79] Liang Y, Guo X L, Chen J X, *et al.* Effects of the Chinese traditional prescription Xiaoyaosan Decoction on chronic immobilization stress-induced changes in behavior and ultrastructure in rat hippocampus [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2013 (2013): 1-8.
- [80] Liu X J, Liu H L, Zhao D, *et al.* Hepatic metabolomics of the compatibility effect of Xiaoyaosan on CUMS-induced depression based on the TCM theory of "treating diseases via regulating the liver's function" [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 201: 114123.
- [81] 杨娇, 陈怡琴, 裴文丽, 等. 黑逍遥散调控 SIRT1/p53/

- SLC7A11 信号通路抑制铁死亡改善阿尔茨海默病模型大鼠认知功能障碍 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(9): 116-123.
- [82] Fan Q Q, Liu Y Y, Sheng L, *et al.* Chaihu-Shugan-San inhibits neuroinflammation in the treatment of post-stroke depression through the JAK/STAT3-GSK3 β /PTEN/Akt pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114385.
- [83] Han S K, Kim J K, Park H S, *et al.* Chaihu-Shugan-San (Shihosogansan) alleviates restraint stress-generated anxiety and depression in mice by regulating NF- κ B-mediated BDNF expression through the modulation of gut microbiota [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 77.
- [84] Liu Q, Sun N N, Wu Z Z, *et al.* Chaihu-Shugan-San exerts an antidepressive effect by downregulating miR-124 and releasing inhibition of the MAPK14 and Gria3 signaling pathways [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(5): 837-845.
- [85] Ma C, Yuan D, Renaud S J, *et al.* Chaihu-Shugan-San alleviates depression-like behavior in mice exposed to chronic unpredictable stress by altering the gut microbiota and levels of the bile acids hyocholic acid and 7-ketoDCA [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1040591.
- [86] Zhang X H, Zhao Q L, Wang Y, *et al.* Effectiveness and safety of Chaihu-Shugan-San for treating depression based on clinical cases: An updated systematic review and Meta-analysis [J]. *Medicine*, 2024, 103(26): e38668.
- [87] Wang Y, Fan R, Huang X. Meta-analysis of the clinical effectiveness of traditional Chinese medicine formula Chaihu-Shugan-San in depression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2): 571-577.
- [88] Sheng C X, Chen Z Q, Cui H J, *et al.* Is the Chinese medicinal formula Guipi Decoction (归脾汤) effective as an adjunctive treatment for depression? A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(5): 386-395.
- [89] Nogami T, Iwasaki K, Kimura H, *et al.* Traditional Chinese medicine Jia Wei Gui Pi Tang improves behavioural and psychological symptoms of dementia and favourable positive emotions in patients [J]. *Psychogeriatrics*, 2023, 23(3): 503-511.
- [90] 李文颢, 吴知凡, 王凯, 等. 归脾汤合血府逐瘀汤加减治疗脑梗死后轻度认知障碍的临床疗效 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 147-153.
- [91] 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.
- [92] 张楚洁, 刘慧萍, 杨璐瑜, 等. 归脾汤有效成分与现代药理学的关联性 [J]. 中成药, 2020, 42(6): 1553-1558.
- [93] 刘雅倩, 李永乐, 张锐, 等. 归脾丸 (散) 与其有效成分抗抑郁作用机制研究进展 [J]. 中医学, 2023, 12(4): 806-813.
- [94] 刘彦宏, 徐红丹, 董晓红, 等. 开心散抗抑郁和抗阿尔茨海默病的药理作用及其机制研究 [J]. 中药材, 2023, 46(7): 1835-1841.
- [95] Beurel E, Toups M, Nemeroff C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256.
- [96] Hu Y, Chen C, Wang Y C, *et al.* The effects of KaiXinSan on depression and its association with lipid profiles: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153467.
- [97] Zhou X J, Wang J, Lu Y P, *et al.* Anti-depressive effects of Kai-Xin-San on lipid metabolism in depressed patients and CUMS rats using metabolomic analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112615.
- [98] Zhang B Q, Ji J Q, Zhang X S, *et al.* Gan-Mai-Da-Zao Decoction ameliorates depressive-like behaviors in CUMS mice via the microbiota-metabolism-inflammation axis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 145: 157018.
- [99] Cui M R, Shan X, Yan Y M, *et al.* Ganmaidazao Decoction alleviated cognitive impairment on Alzheimer's disease rats by regulating gut microbiota and their corresponding metabolites [J]. *Arab J Chem*, 2023, 16(5): 104688.
- [100] 夏宝妹, 张海楼, 薛文达, 等. 越鞠丸醇提物对孕前应激诱导的产后抑郁小鼠模型的快速抗抑郁作用 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2016, 37(3): 350-353.
- [101] 周欣, 薛文达, 唐娟娟, 等. 中医药快速抗抑郁研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(8): 1283-1288.
- [102] 刘丽军, 张保伟. 柴越汤对抑郁症模型大鼠行为学和脑内单胺类神经递质影响的实验研究 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(21): 1-5.
- [103] Xue W D, Zhou X, Yi N, *et al.* Yueju Pill rapidly induces antidepressant-like effects and acutely enhances BDNF expression in mouse brain [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 184367.
- [104] 张碧珂. 越鞠丸挥发油抗抑郁作用及机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [105] 褚坦路, 郭泽君, 章伟, 等. 越鞠丸挥发油调控 AGE/PI3K/Akt 通路抑制炎症发挥抗抑郁的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(11): 3147-3158.
- [106] 胡丽丽, 王珏, 吴娜, 等. 网络药理学结合实验验证探讨“异病同治”抑郁症、焦虑症和乳腺纤维囊性疾病的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(8): 1735-1748.
- [107] 王博, 谢萍, 吕虹丽, 等. 左归丸治疗中枢神经系统疾

- 病的临床应用及作用机制研究进展 [J]. 中医药信息, 2025, 42(8): 70-77.
- [108] 朱葛馨, 于晓彤, 徐立鹏, 等. 地黄饮子加减治疗阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2016, 35(3): 263-266.
- [109] 郑飞, 张学娅, 许东云, 等. 活血化瘀类中药抗抑郁作用研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(9): 58-60.
- [110] 刘韩彬, 刘如歌, 王家慧, 等. 血府逐瘀汤现代临床应用及作用机制研究进展 [J]. 中国医药导报, 2024, 21(27): 66-69.
- [111] Kwon H J, Seung H B, Tran K N, *et al.* Efficacy and mechanism of Chinese herbal medicine Banxia-Houpo-Tang for depression: A Meta-analysis and network pharmacology analysis [J]. *Tradit Med Res*, 2025, 10(5): 26.
- [112] 杨娜, 周红霞, 任振勇, 等. 舒肝解郁胶囊联合西酞普兰对老年抑郁症患者情绪及认知功能的影响 [J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(2): 261-263.
- [113] 李菊琴, 常琮. 乌灵胶囊联合安非他酮治疗老年抑郁症的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3153-3156.
- [114] 惠婷, 林先萍, 刘泓毓. 地黄饮子联合盐酸多奈哌齐片治疗轻中度阿尔茨海默病临床研究 [J]. 国际中医药杂志, 2020, 42(8): 745-749.
- [115] 傅文. “疏肝调神”针法治疗轻度抑郁起效时间及其对认知神经功能的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [116] 宋连欢, 郭锦桥. 调神解郁联合小醒脑针刺治疗卒中后抑郁伴焦虑共病对认知功能及精神行为的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2025, 35(4): 62-67.
- [117] 周甜, 熊令辉, 徐琰, 等. 耳穴揸针治疗对双相情感障碍患者认知功能的影响 [J]. 中国医学创新, 2025, 22(13): 144-149.
- [118] Wang L, Zhang J, Guo C, *et al.* The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in patients with mild cognitive impairment: A double blinded randomized clinical trial [J]. *Brain Stimulation*, 2022, 15(6): 1405-1414.
- [119] 胡海梅, 刘倩莉, 滕小芸, 等. 八段锦联合五行音乐对中老年抑郁症患者的影响 [J]. 护理实践与研究, 2025, 22(2): 277-282.
- [120] Sungkarat S, Boripuntakul S, Kumfu S, *et al.* Tai Chi improves cognition and plasma BDNF in older adults with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32(2): 142-149.

[责任编辑 赵慧亮]