

郁金治疗卒中后抑郁的药理机制研究进展

马建福, 王豆, 李涛, 陈灼, 范明东, 李焱, 闫咏梅*
(陕西中医药大学第一临床医学院, 附属医院, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] 卒中后抑郁是中风后最常见的精神并发症,严重危害患者的生活质量,甚至生命安全,是临床治疗的一大难点。其发病机制复杂多样,目前较为认可的机制包括炎症机制、神经递质机制、内分泌机制等。中医认为患者卒中后,气滞、血瘀、痰浊上蒙清窍则发为情志病,而郁金作为临床常用的传统中药,功可活血止痛,行气解郁。通过总结邓铁涛、张学文等多位国医大师及其他医师的用药规律,发现郁金是临床上治疗郁证、卒中、卒中后抑郁用药频率最高的单味中药之一,现代药理研究也发现郁金含有 β -谷甾醇、莪术二酮、姜黄素等多种药用成分。该文首次对郁金有效成分的药理作用及其治疗卒中后抑郁的药理机制进行综述,并创新性地对各种基源郁金的炮制方法进行归纳梳理,以明确郁金对卒中后抑郁的重要作用及郁金治疗卒中后抑郁的最佳药用选择。结果发现郁金所具有的调节神经递质、抑制神经炎症、保护神经元、调节神经内分泌、抗血栓等作用可通过多成分、多靶点、多途径对卒中后抑郁起到防治作用,其中以黄丝郁金酒制品效果最佳。

[关键词] 郁金; 卒中后抑郁; 姜黄素; 药理机制; 神经系统

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)07-0276-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220740

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220215.0958.001.html>

[网络出版日期] 2022-02-15 13:18

Pharmacological Mechanism of Curcumae Radix in Treatment of Post-stroke Depression: A Review

MA Jian-fu, WANG Dou, LI Tao, CHEN Zhuo, FAN Ming-dong, LI Yan, YAN Yong-mei*
(The First Clinical Medical College of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine,
Affiliated Hospital, Xianyang 712000, China)

[Abstract] Post-stroke depression, a common mental complication after stroke, seriously affects the quality of life and even endangers the life safety of patients. It is difficult to be cured due to the complex and diverse pathogenesis. At present, the widely accepted pathogenesis mechanisms include inflammatory mechanism, neurotransmitter mechanism, and endocrine mechanism. According to the theory of Chinese medicine, Qi stagnation, blood stasis, and phlegm turbidity lead to the occurrence of mental diseases after stroke. Curcumae Radix, as a commonly used Chinese herbal medicine, can activate blood circulation for relieving pain, regulate Qi, and relieve depression. The summary of the medication rules of DENG Tie-tao, ZHANG Xue-wen and other Chinese medical physicians showcases that Curcumae Radix is frequently used in the clinical treatment of depression, stroke, and post-stroke depression. Modern pharmacological studies have demonstrated that Curcumae Radix contains β -sitosterol, curdione, curcumin and other medicinal ingredients. This study reviewed the pharmacological effects of effective components in Curcumae Radix and the pharmacological mechanism in the treatment of post-stroke depression and summarized the processing methods

[收稿日期] 2021-12-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973843);陕西省自然科学基金研究计划一般项目(2021JQ-737);陕西省教育厅2021年度重点科研计划项目(21J5016);陕西中医药大学学科创新团队建设项目(2019-YL03)

[第一作者] 马建福,在读硕士,从事中西医结合脑病的临床和基础研究,E-mail:1370062248@qq.com

[通信作者] * 闫咏梅,教授,岐黄学者,主任医师,博士生导师,从事中西医结合脑病的临床和基础研究,E-mail:13609216551@163.com

of *Curcuma Radix*, aiming to clarify the important role and determine the optimal processing method of *Curcuma Radix* in the treatment of post-stroke depression. The results indicate that *Curcuma Radix* has the effects of regulating neurotransmitters, inhibiting neuroinflammation, protecting neurons, regulating neuroendocrine and antithrombosis, which can prevent and treat post-stroke depression through multiple components, targets, and pathways. The wine-processed *Curcuma longa* has the best effect.

[Keywords] *Curcuma Radix*; post-stroke depression; curcumin; pharmacological mechanism; nervous system

卒中后抑郁(PSD)是患者中风后临床上较为常见的精神并发症,相关流行病学提示约1/3的脑梗死患者并发有抑郁症,其症状主要以心情低落、兴趣缺失、睡眠障碍等抑郁症为特征,严重危害患者的生活质量,乃至促使患者自杀死亡^[1]。目前其发病机制有多种学说,单胺类神经递质的异常、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)调节失调、炎症和氧化应激等是引起抑郁症发病的主要原因^[2]。而当卒中导致血液供应被切断,发生一系列缺血性级联反应时,其中就包括炎症、氧化应激以及神经内分泌失调等神经生物学功能障碍^[3]。另一方面,中医认为PSD归属于“中风”与“郁证”合病,是由风火痰瘀等病理产物滞留脑内而引发中风,继而患者因长期思虑、忧愁,肝气郁结,“因病致郁”导致PSD^[4]。虽然各大医家对PSD的病因病机认识有所差异,但都归属于虚实夹杂或本虚标实,本虚是指精血亏虚,气血阴阳生化不足,心神失养则发为情志病;标实是指病后长期情志不畅,肝气郁结,气滞则津血运行不畅,血瘀和痰浊内生,气滞、血瘀、痰浊上蒙清窍发为情志病^[5-6]。

郁金功可活血止痛,行气解郁,通过总结邓铁涛、张学文等多位国医大师治疗脑卒中的用药规律,发现郁金是最常用的核心药物之一^[7]。而通过对古今医案郁证的辨治规律研究发现,古今医案治疗郁证亦以郁金为核心药物之一^[8]。本研究通过探索PSD的发病机制以及郁金的药理作用,对郁金治疗PSD的机制进行综述分析,并讨论了郁金治疗PSD的最佳品种和炮制方法,以期对PSD的临床治疗提供参考。

1 郁金的研究概况

郁金为姜科植物温郁金(*Curcuma wenyujin*)、蓬莪术(*Curcuma phaeocaulis*)、广西莪术(*Curcuma kwangsiensis*)或姜黄(*Curcuma Longa*)的干燥块根,其中姜黄习称“黄丝郁金”,广西莪术和蓬莪术按性状不同习称“桂郁金”或“绿丝郁金”^[9]。其临床功效显著,在古籍中多有记载,《唐本草·草部中品之下

卷》谓郁金:“味辛苦,寒,无毒”^[10]。《本草经疏·草部中品之下》认为其归经:“入手少阴、足厥阴,兼通足阳明经。”^[11]。《本草新编·卷之三(角集)》谓其:“郁金,味苦,气寒,纯阴……血家要药,又能开郁通滞气,故治郁需之”^[12]。《本草备要·卷之二(草部)》谓其:“凉心热,散肝郁,下气破血(行滞气,亦不损正气。破瘀血,亦能生新血)”^[13]。而现代医家在治疗中风和郁证时对郁金的应用亦尤为重视,黄培新教授治疗PSD时以醒脑开窍、祛瘀通络及调和肝脾为治则,应用郁金行气解郁,活血止痛,配伍石菖蒲又可化浊祛痰,醒神开窍^[14]。国医大师熊继柏认为中风发病前患者常有忧、过怒的表现,中风后也常伴有抑郁的症状,故遇情志不畅者多用郁金以疏肝理气,又可行气活血兼开窍^[15]。

现代药理研究发现,郁金包含多种化学成分,如 β -谷甾醇、莪术二酮、莪术烯醇、莪术醇、异莪术烯醇、原莪术醇等萜类和姜黄素类,以及黄酮、多糖、生物碱和微量元素类等;化学成分上4种基源郁金虽有差异,但主要成分都包括萜类和姜黄素类,莪术烯醇为其共有药效成分^[16-19]。目前对郁金药材的研究较多集中在温郁金,其药理作用包括抗炎镇痛、抗病毒、保护心脑血管、影响神经系统、抗氧化、抗抑郁等^[20],但关于郁金在PSD方面的药理研究却较少,本研究通过对PSD的发病机制及郁金的药理作用进行分析研究,以探讨郁金治疗PSD的药理机制。

2 郁金在卒中后抑郁中的治疗机制

2.1 调节神经递质 目前已有研究证明神经生物学相关因素是导致PSD发病的主要因素之一。PSD时脑组织缺血缺氧导致脑组织功能受损,致使额颞叶以及基底神经节边缘区分泌的5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)的减少^[21]。5-HT和NE是脑内调节情绪的主要神经递质,目前临床上治疗抑郁症最常用的5-羟色胺选择性重摄取抑制剂(SSRIs)和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)等药物就是对这两种神经递质进行调节^[22]。中医药在抑郁症

的治疗上有着显著的疗效,其中郁金是临床使用频率最高的单位中药之一^[23]。 β -谷甾醇是郁金中主要包含的一种植物甾醇,有研究发现 β -谷甾醇可以显著提高抑郁小鼠脑内5-HT和NE的水平,缓解小鼠抑郁样行为^[24]。但由于植物甾醇化学结构的关系, β -谷甾醇在水和油脂中的溶解力极低,限制了其应用,故刘晓峰等^[25]用4种有机酸与 β -谷甾醇反应生成相应的脂类衍生物,提高了 β -谷甾醇溶解度,发现 β -谷甾醇与水杨酸的脂类衍生物可以显著提高抑郁小鼠脑内5-HT、多巴胺(DA)的水平,改善小鼠的抑郁样行为。此外,郁金的另一成分姜黄素可以显著提高抑郁大鼠海马等脑组织中5-HT、NE及DA的水平,逆转其中异常表达的5-HT_{1A}、5-HT_{1B}和5-HT₇ mRNA,减少突触前膜对5-HT的再摄取,并且能够抑制单胺氧化酶(MAO)的活性,从而起到调节单胺类神经递质的作用^[26-27]。

临床上郁金通过配伍广泛应用于抑郁症的治疗,形成了多种抗抑郁效果明显的方药,且在PSD的中医药治疗中,郁金的配伍使用频率也高居第二^[28]。赵涵等^[29]运用醒脑解郁汤对PSD患者进行干预后,其血清中NE、5-HT水平较氟西汀对照组明显升高,患者的汉密顿抑郁量表(HAMD)评分和中医症候评分较对照组也明显降低,临床症状显著缓解。而金伟民等^[30]运用菖蒲郁金汤联合逍遥散同样对PSD患者进行干预后,其HAMD及抑郁自评量表(SDS)评分较百忧解对照组显著降低,Barthel指数也较对照组显著升高,患者的抑郁症状及神经功能缺损症状均明显改善。综上所述,郁金可以通过调节5-HT等单胺类神经递质显著改善PSD患者的临床症状,提高患者的生活质量。

2.2 抑制神经炎症 目前已有强有力的证据表明神经炎症与PSD的发病密切相关,卒中急性期C反应蛋白(CRP)水平(炎症的生物标志物)的升高会导致PSD的风险增加^[31]。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎性小体在炎症反应中起着关键作用,可以促进白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和IL-6等促炎细胞因子的释放,而核转录因子- κ B(NF- κ B)是促使NLRP3炎性小体形成的转录因子^[32]。郁金中所包含的姜黄素可以通过抑制抑郁大鼠脑组织中NF- κ B途径抑制NLRP3炎性小体的活化,从而降低促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的水平,缓解大鼠抑郁样行为,起到抑制神经炎症的作用^[33]。兰晶等^[34]运用姜黄素对脑缺血再灌注损伤大鼠进行干预后,其脑组织中促炎症细胞

因子IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和TNF- α 水平明显得到下降,姜黄素预处理后的大鼠脑缺血再灌注损伤明显减轻。说明了姜黄素或可通过抑制NF- κ B/NLRP3途径抑制卒中时的神经炎症,降低卒中后抑郁的发病风险,对PSD起到防治作用。此外,有研究发现莪术二酮亦可通过抑制NF- κ B途径抑制小鼠海马组织中促炎症细胞因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 的释放^[35];且 β -谷甾醇同样具有显著的抗炎作用,其抗炎机制可能与 β -谷甾醇抑制NF- κ B/NLRP3途径,从而抑制IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等炎症因子有关^[36]。郁金抑制炎症的作用机制见图1。

2.3 保护神经元 脑卒中时的脑组织损伤与PSD的发病密切相关,主要累及部位包括基底节、额叶皮质层、边缘系统及中脑中央灰质,其中海马区的病变对抑郁症影响最大^[37]。脑源性神经营养因子(BDNF)在杏仁核、海马及皮质中含量最高,对海马神经元的生长发育起着重要的保护作用,可以促进卒中后皮层的功能恢复,且可与5-HT能、谷氨酸能和 γ -氨基丁酸(GABA)能神经递质相互作用,BDNF的水平一定程度上可以预测PSD的发生与发展^[38-39]。酪氨酸激酶B受体(TrkB)是BDNF的特异性受体,姜黄素可以通过上调BDNF/TrkB途径,抑制PRV病毒引起的神经元损伤,起到保护神经元的作用^[40]。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路及环磷酸腺苷(cAMP)应答元件结合蛋白(CREB)与神经元的生长、分化等细胞活动密切相关,磷酸化(p)-PI3K可以激活Akt蛋白,p-Akt进一步激活CREB,CREB继而作用于DNA,促进BDNF蛋白的产生;而丝氨酸-苏氨酸激酶-3 β (GSK-3 β)的过度磷酸化会促进细胞凋亡,引起Akt的减少,并且会增强NF- κ B的功能促进炎症;姜黄素可以显著的抑制GSK-3 β 的活性,上调Akt的水平,增强PI3K/Akt/CREB/BDNF信号通路的激活,从而实现保护神经元的作用^[41]。此外,姜黄素还具有显著的抗氧化应激作用,可以激活细胞内源性抗氧化应激的主要调节因子——核因子E₂相关因子2(Nrf2),升高脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)等抗氧化物质的水平,下调氧化应激标志物丙二醛(MDA)的水平,从而抑制氧化应激引起的神经元损伤^[42-43]。同时,郁金的另一成分 β -谷甾醇可以促进胚胎神经干细胞的增殖及分化,以及轴突的生长^[44-45]。且 β -谷甾醇亦可通过调节PI3K/Akt信号通路从而对抑郁症起到治疗作用^[46]。

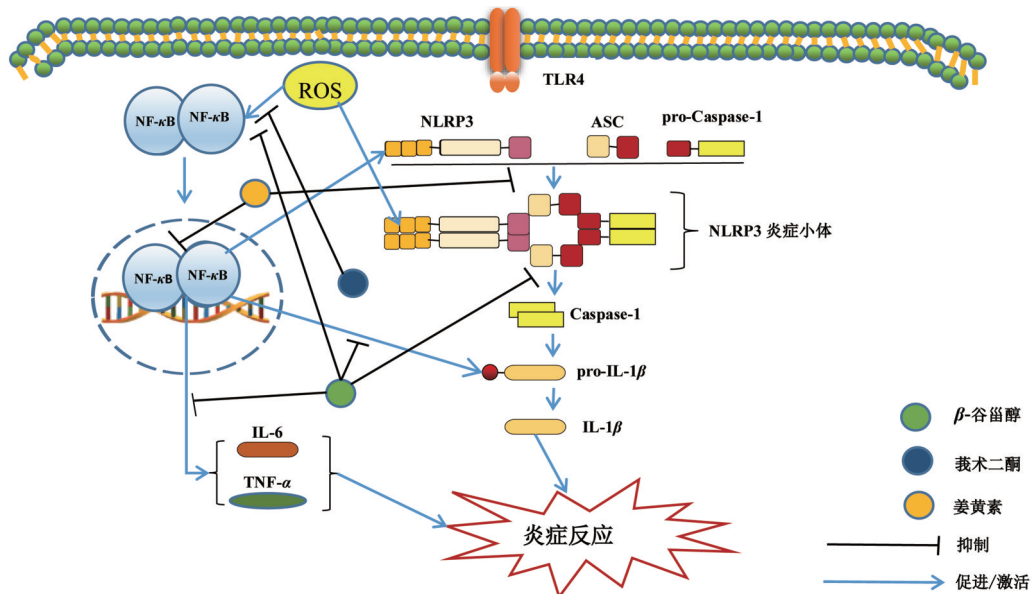


图1 郁金抑制炎症的作用机制

Fig. 1 Mechanism of inhibition of inflammation by Curcuma Radix

2.4 调节神经内分泌 目前认为HPA轴功能的紊乱与PSD的发病密切相关,卒中后患者血清中的促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇水平升高,HPA轴在促炎性细胞因子的刺激下分泌的糖皮质激素增多,过载的糖皮质激素对神经系统具有慢性不良作用,尤其是对海马功能的影响较为显著,继而导致了PSD的发生与发展^[47]。姜黄素可以逆转HPA轴在应激条件下导致的血清皮质醇水平升高、肾上腺皮质厚度增加、糖皮质激素受体(GR)mRNA表达下调,对HPA轴神经内分泌功能的紊乱具有显著的调节作用^[47]。此外,甲状腺疾病与抑郁症联系密切,甲减患者常会表现出一定的抑郁症状;在我国,重度抑郁症(MDD)患者游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT_4)和促甲状腺激素(TSH)的水平明显低于健康人群^[48]。姜黄素可以显著升高低温冷冻条件下小鼠血清 FT_3 、 FT_4 激素的含量,上调甲状腺功能相关基因如Nis、Tg、TpomRNA的表达,具有明显的促甲状腺作用^[49]。另一方面,姜黄素可以重塑肠道菌群的组成,逆转肠道生态的失调,对微生物群-肠-脑轴具有显著的调节作用,而微生物群-肠-脑轴被认为与PSD及抑郁症的发病相关^[50-51]。此外,郁金中的 β -谷甾醇可以通过雌激素受体(ER)抑制NF- κ B的信号传导,进而阻止TNF- α 的释放对下丘脑神经内分泌作用的影响^[52]。

2.5 抗血小板聚集、抗凝作用 PSD和MDD之间有一些相似之处,但也有着显著的差异,其中最主

要的区别是PSD的病理生理机制主要与缺血诱导的神经生物学功能障碍有关^[53]。卒中后脑组织缺血导致脑组织功能的缺失,引起了抑郁及其他神经功能缺损症状^[37],故而调节PSD患者的凝血功能、防止缺血事件的发生至关重要。动脉粥样硬化血管血栓和血栓栓塞闭塞是缺血事件的主要原因,血小板的活化和聚集被认为是动脉血栓产生的中心。姜黄素可抑制花生四烯酸(AA)、血小板活化因子(PAF)、肾上腺素和胶原蛋白等诱导的血小板聚集,特别是对AA途径的抑制,通过抑制环氧合酶(COX)作用下的AA代谢生成的血栓素 A_2 (TXA_2),从而抑制 TXA_2 诱导的血小板活化和聚集;黏附分子在炎症和血栓形成相关的病理生理过程中起重要作用,姜黄素可抑制凝血酶诱导的血小板GP II b/GP III a受体和P选择素的表达,并且可以抑制TNF- α 激活的脑微血管内皮细胞(BMECs)的血小板黏附,从而抑制血栓形成^[54]。而倍半萜类作为郁金的另一主要成分,亦被证明具有显著的抗血小板凝集、抗血栓等活血化瘀作用;研究表明莪术二酮可以抑制小鼠体内二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集、降低黏附分子P选择素水平和 TXB_2 /6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)的比值、提高一氧化氮(NO)含量,显著延长凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT),从而起到抗凝和抗血栓形成的作用^[55];此外,另有研究表明郁金中的另一成分莪术醇能明显改善血瘀证大鼠的血液高凝状态,延长其凝血时间,且 β -榄香烯同样具有显

著的抗血小板聚集、抗凝血等活血化瘀功效^[56]。

3 郁金的炮制

历代对郁金的炮制方法丰富多样,包括捣、切、研、锉、磨汁、醋煮、甘草制、酒制、皂荚制、生姜汁浸等等,而现代的炮制方法相对简化许多,主要包括切制、炒制、醋制和酒制等^[57],在2020年版《中华人民共和国药典》中仅收录生郁金,醋郁金和酒郁金则在各地炮制规范中有所收录^[58]。炮制方法的正确选用与其临床效果与质量好坏密切相关,传统炮制理论认为郁金醋炙后入肝疏肝止痛作用增强,酒炙后可提升其活血化瘀作用。血清 β -内啡肽(β -EP)是由丘脑下部及下垂体释放的一种内源性阿片肽,具有镇痛和产生欣快感的作用,有研究表明黄丝郁金可以升高脑组织内 β -EP的水平,其中酒黄丝郁金组>醋黄丝郁金组>生黄丝郁金组;血管血友病因子(vWF)与血栓的形成相关,内皮素-1(ET-1)及NO/一氧化氮合酶(NOS)体系障碍会导致微循环障碍和瘀血,前列环素 I_2 (PGI_2)是强有力的血小板聚集抑制剂,5-HT是强烈的缩血管物质和血小板致聚剂,该研究表明黄丝郁金可以降低vWF、5-HT、P选择素的水平,促进 PGI_2 的生成,调节 PGI_2/TXA_2 、6-keto- $PGF_{1\alpha}/TXB_2$ 以及ET和NO的平衡异常,从而起到抗血小板聚集等活血化瘀的作用,且对于NO、 PGI_2 、 PGI_2/TXA_2 、6-keto- $PGF_{1\alpha}/TXB_2$ 和P选择素的改善酒制品的效果明显优于生品^[59]。故而对于PSD患者的治疗,郁金酒制后的效果更佳,醋炙次之,最后为生品。此外,4种基源郁金之间的成分差异较大,目前普遍认为黄丝郁金质量最佳,其姜黄素含量在4种基源郁金中占据高位,温郁金等其他3种郁金中则以吉马酮为著^[59-60];且黄丝郁金挥发油含量亦高于其他品种郁金,主要包含莪术二酮、姜黄酮等,醋黄丝郁金中的Fe、Mn等微量元素(参与调节突触中的神经元活动和金属蛋白的生物学功能)同样在4种基源郁金中占据高位^[61-62],而综合前文可知郁金在PSD的治疗中主要发挥作用的成分为姜黄素、莪术二酮等,故而基于当前研究建议在PSD的治疗中首选黄丝郁金。

4 小结

从目前掌握的数据可以看出郁金无论是在脑卒中,还是抑郁与PSD的治疗上,都是主要的核心药物^[7,23,28],其对PSD患者的临床治疗效果是毋庸置疑的。本研究分析得出郁金具有调节神经递质、抑制神经炎症、保护神经元、调节神经内分泌、抗血栓等作用,可参与调节PSD发病机制中的多个分子

靶点,如炎症细胞因子、神经递质、神经凋亡、血小板活化等,从而起到防治PSD的功效,具有多成分、多途径、多靶点的特点。虽然郁金治疗PSD的临床应用非常广泛,其药理机制也得到了探究,但目前对于郁金治疗PSD的机制研究多停留在动物实验阶段,缺乏相关的临床试验;并且治疗成分研究多为姜黄属类共有成分,缺乏对郁金特有成分及药理机制的研究;此外,本研究得出郁金治疗PSD以酒制后的黄丝郁金效果最佳,但目前临床中医医师对于郁金的用法和用量并不会考虑其基源差异,且对郁金不同品种及炮制品的使用相对单一,再加上植物甾醇难溶于水,易溶于有机物的特性,导致了同量不同效的差异。因此,未来应进一步探索郁金特有成分及药理机制的研究;对四种基源郁金不同炮制品的分级应用进行优化,规范四种基源郁金及其炮制品的临床使用;同时需要进行更多的临床研究,以进一步证实郁金治疗PSD的药理机制以及制定适当的用药方案。

[参考文献]

- [1] 李楠,张续,顾志强,等. 卒中后抑郁的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志,2021,24(2):172-177.
- [2] RUIZ N A L, DEL ANGEL D S, OLGUIN H J, et al. Neuroprogression: The hidden mechanism of depression [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 2837-2845.
- [3] WIJERATNE T, SALES C. Understanding why post-stroke depression may be the norm rather than the exception: The anatomical and neuroinflammatory correlates of post-stroke depression [J]. *J Clin Med*, 2021,10(8):1674.
- [4] 刘莎,杨志宏,朱晓娜,等. 卒中后抑郁中医药治疗研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(2):83-87.
- [5] 杨宝秀,陈少玫. 卒中后抑郁的中医药研究进展[J]. 中医临床研究,2021,13(12):34-37,50.
- [6] 周帅,赵瑞瑞,薛明新. 卒中后抑郁中医临床研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(3):141-144.
- [7] 莫嘉浩,华荣,许洪彬,等. 首批国医大师治疗脑卒中急性期的用药规律分析[J]. 中草药,2020,51(16):4284-4290.
- [8] 王伟斌. 基于古今医案的郁证辨治规律研究[D]. 北京:中国中医科学院,2019.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:217.
- [10] 苏敬. 唐·新修本草辑复本[M]. 尚志钧,辑校. 合肥:安徽科学技术出版社,1981.

- [11] 缪希雍. 神农本草经疏[M]. 夏魁周, 赵瑗, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1997.
- [12] 陈士铎. 本草新编[M]. 柳长华, 徐春波, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996.
- [13] 郑金生. 本草备要[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019.
- [14] 王小波, 蔡业峰, 黄培新. 黄培新教授治疗卒中后抑郁经验总结[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 2017-2018.
- [15] 臧秋迟, 王一阳, 毛宇, 等. 国医大师熊继柏教授从痰论治中风经验[J]. 中国中医急症, 2021, 30(11): 2037-2040.
- [16] 张红玉, 张丽莎, 张杰, 等. 温郁金化学成分的研究[J]. 中成药, 2016, 38(7): 1534-1537.
- [17] 蔡艳虹, 林坤河, 甘国勇, 等. 桂郁金化学成分、药理作用及质量评价研究进展[J]. 中国药物评价, 2018, 35(6): 423-427.
- [18] 曲扬, 刘超, 任欣宇, 等. 黄丝郁金的化学成分[J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(3): 207-209.
- [19] 陈金凤, 熊亮, 刘菲, 等. 蓬莪术姜黄素类化学成分研究[J]. 中草药, 2020, 51(1): 16-20.
- [20] 刘梅, 郭小红, 孙全, 等. 温郁金的化学成分和药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(1): 204-208.
- [21] VILLA R F, FERRARI F, MORETTI A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment[J]. Pharmacol Ther, 2018, 184: 131-144.
- [22] CORALLO F, SCARFI C, ARCADIA F A, et al. Role of functional pharmacological therapy in post-stroke depression: A narrative review [J]. J Int Med Res, 2020, doi:10. 1177/0300060520950557.
- [23] 黄世敬, 陈宇霞, 潘菊华. 郁金治疗抑郁症的配伍应用及其抗抑郁研究进展[J]. 北京中医药, 2014, 33(6): 477-479.
- [24] ZHAO D, ZHENG L, QI L, et al. Structural features and potent antidepressant effects of total sterols and β -sitosterol extracted from sargassum horneri [J]. Mar Drugs, 2016, 14(7): 123.
- [25] 刘晓峰, 曹馨元, 尹永霞, 等. 百花花楸果中 β -谷甾醇及其衍生物的制备及抗抑郁活性研究[J]. 中国药房, 2021, 32(1): 64-70.
- [26] 栗俞程. 姜黄素干预代谢综合征和抑郁症的新机制研究[D]. 南京: 南京大学, 2010.
- [27] ZHANG Y, LI L, ZHANG J. Curcumin in antidepressant treatments: An overview of potential mechanisms, pre-clinical/clinical trials and ongoing challenges [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2020, 127(4): 243-253.
- [28] 袁敏皎, 袁捷, 韩祖成. 基于中医传承辅助平台挖掘中医药治疗卒中后抑郁的用药规律[J]. 中国医药导报, 2021, 18(5): 159-162.
- [29] 赵涵, 程一升, 张辉. 醒脑解郁汤治疗卒中后抑郁的疗效及对血清 NE、5-HT 水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 202-205.
- [30] 金伟民, 戴方瑜. 菖蒲郁金汤联合逍遥散加减治疗中风后抑郁临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(12): 17-19.
- [31] YANG Y, ZHU L, ZHANG B, et al. Higher levels of c-reactive protein in the acute phase of stroke indicate an increased risk for post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 34(21): 361.
- [32] GUO H, ZHU L, TANG P, et al. Carthamin yellow improves cerebral ischemia-reperfusion injury by attenuating inflammation and ferroptosis in rats [J]. Int J Mol Med, 2021, 47(4): 52.
- [33] PENG Y, AO M, DONG B, et al. Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 4503-4525.
- [34] 兰晶, 潘敬芳. 姜黄素对脑缺血再灌注损伤大鼠 PI3K/Akt/mTOR 的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(1): 36-39.
- [35] 石红, 石磊, 李建雄. 莪术二酮对肝部分切除老年小鼠术后认知功能和海马区炎症因子表达的影响[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2017, 38(5): 749-752.
- [36] LIAO P C, LAI M H, HSU K P, et al. Identification of β -sitosterol as *in vitro* anti-inflammatory constituent in moringa oleifera [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(41): 10748-10759.
- [37] GULYAEVA N V. Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: Stress, depression, dementia and remote hippocampal damage [J]. Neurochem Res, 2019, 44(6): 1306-1322.
- [38] YANG B, WANG L, NIE Y, et al. proBDNF expression induces apoptosis and inhibits synaptic regeneration by regulating the RhoA-JNK pathway in an *in vitro* post-stroke depression model [J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 578.
- [39] SHAN D, ZHENG Y, FROUND K. Brain-derived neurotrophic factor as a clinical biomarker in predicting the development of post-stroke depression: A review of evidence [J]. Cureus, 2021, 13(6): e15662.
- [40] YANG B, LUO G, ZHANG C, et al. Curcumin protects rat hippocampal neurons against pseudorabies virus by regulating the BDNF/TrkB pathway [J]. Sci

- Rep,2020,10(1):22204.
- [41] KANDEZI N, MOHAMMADI M, GHAFARI M, et al. Novel insight to neuroprotective potential of curcumin: A mechanistic review of possible involvement of mitochondrial biogenesis and PI3/Akt/GSK3 or PI3/Akt/CREB/BDNF signaling pathways [J]. *Int J Mol Cell Med*,2020,9(1):32.
- [42] PARK J Y, SOHN H Y, KOH Y H, et al. Curcumin activates Nrf2 through PKC δ -mediated p62 phosphorylation at Ser351 [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1) : 8430.
- [43] HADIZADEH-BAZAZ M, VAEZI G, KHAKSARI M, et al. Curcumin attenuates spatial memory impairment by anti-oxidative, anti-apoptosis, and anti-inflammatory mechanism against methamphetamine neurotoxicity in male Wistar rats; Histological and biochemical changes [J]. *Neurotoxicology*, 2021, 84: 208-217.
- [44] MAHMOUDI R, GHAREGHANI M, ZIBARA K, et al. Alyssum homolocarpum seed oil (AHSO) , containing natural alpha linolenic acid, stearic acid, myristic acid and β -sitosterol, increases proliferation and differentiation of neural stem cells *in vitro* [J]. *BMC Complement Altern Med*,2019,19(1):113.
- [45] KOGA T, SAKAMOTO T, SAKURADANI E, et al. Neurite outgrowth-promoting activity of compounds in PC12 cells from sunflower seeds [J]. *Molecules*, 2020,25(20):4748.
- [46] CHANG Z, HE L J, TIAN D F, et al. Therapeutic targets and mechanism of Xingpi Jieyu decoction in depression: A network pharmacology study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5516525.
- [47] GUO J, WANG J, SUN W, et al. The advances of post-stroke depression: 2021 update [J]. *J Neurol*, 2021, doi: 10.1007/s00415-021-10597-4.
- [48] ZHOU Y, MA Y, WU Q, et al. Comparison of thyroid hormone levels between patients with major depressive disorder and healthy individuals in China [J]. *Front Psychiatry*,2021,12:750749.
- [49] 李照雪,胡思远,王吉焱,等. 基于促甲状腺功能的姜黄素延长低温冷冻小鼠生存时间的作用机制研究 [J]. *中国药理学通报*,2017,33(9):1291-1297.
- [50] LI H B, XU M L, DU M M, et al. Curcumin ameliorates hypertension via gut-brain communication in spontaneously hypertensive rat [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,2021,429:115701.
- [51] 谢晓彬,张卫. 卒中后抑郁病因机制研究进展 [J]. *中医临床研究*,2020,12(5):145-148.
- [52] SHI C, LUO X, WANG J, et al. Incorporation of β -sitosterol into the membrane prevents tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor- κ B activation and gonadotropin-releasing hormone decline [J]. *Steroids*, 2015,96:1-6.
- [53] VILLA R F, FERRARI F, MORETTI A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment [J]. *Pharmacol Ther*,2018,184:131-144.
- [54] KEIHANIAN F, SAEIDINIA A, BAGHERI R K, et al. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation [J]. *J Cell Physiol*, 2018 ,233(6):4497-4511.
- [55] 王秀,夏泉,许杜娟,等. 莪术中莪术二酮抗凝血和抗血栓作用的实验研究 [J]. *中成药*,2012,34(3) : 550-553.
- [56] 秦宇雯,费程浩,张伟,等. 姜黄属中药活血化癥功效关联物质研究进展 [J]. *中国中药杂志*,2022,47(1) : 24-35.
- [57] 陈志敏,权亮,周海婷,等. 郁金炮制沿革及质量评价方法研究现状 [J]. *中草药*,2018,49(16):3969-3976.
- [58] 彭颖,敖明月,权亮,等. 炮制对川产郁金活血化癥作用影响研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, doi: 21.1546.R.20211104.1455.054.html.
- [59] 陈志敏. 郁金饮片分级及炮制机理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学,2019.
- [60] 张军,石典花. 四种不同药材来源郁金饮片中吉马酮和姜黄素含量的高效液相色谱法测定 [J]. *时珍国医国药*,2016,27(8):1846-1849.
- [61] 王晓华,朱华,陈旭,等. 郁金化学成分及其质量控制研究进展 [J]. *安徽农业科学*,2012,40(10) : 5873-5875.
- [62] 权亮. 醋郁金炮制工艺、质量标准及其药效学研究 [D]. 成都:成都中医药大学,2019.

[责任编辑 孙丛丛]