

# 逍遥散抗抑郁作用的研究现状

王学, 叶晓琳, 刘小波, 罗杰, 曾南\*, 刘蓉\*

(成都中医药大学药学院, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

**[摘要]** 抑郁症作为发病率逐年上升的一种常见精神系统疾病,除常见的化学药物治疗外,传统中医药的临床治疗应用一直受到关注。逍遥散作为经典的疏肝解郁名方,实验和临床研究均证实其具有良好抗抑郁作用。本文查阅近10年文献,发现逍遥散对不同抑郁样动物模型表现出良好抗抑郁作用,作用机制与干预单胺类神经递质水平、影响神经营养因子及相关通路、调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能、抑制炎症反应及抗氧化等有关。查阅近5年文献,发现逍遥散及其衍生方单用、逍遥散与西药联用或与其他疗法联用,在临床上广泛用于各种抑郁症患者的治疗,疗效可靠、不良反应少。首次从拆方研究和组分研究2个角度对逍遥散抗抑郁作用的主要物质基础研究现状进行归纳,发现柴胡、当归、白芍、白术、薄荷是其发挥抗抑郁作用的主要药物基础。

**[关键词]** 逍遥散; 抗抑郁; 抑郁样动物模型; 临床应用; 拆方; 石油醚部位

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)16-0212-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20181144

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180315.1009.033.html>

**[网络出版时间]** 2018-03-15 11:19

## Research Status of Antidepressant Effect of Xiaoyaosan

WANG Xue, YE Xiao-lin, LIU Xiao-bo, LUO Jie, ZENG Nan\*, LIU Rong\*

(College Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Development and Utilization of Chinese Medicinal Resources in Sichuan Province, Key Laboratory Breeding Base of Cofounded by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** Depression is a common psychiatric disorder with a rising incidence year by year. In addition to the common chemical drugs, the clinical application of traditional Chinese medicines has drawn much attention for depression. As a classic prescription for dispersing stagnated liver and relieving depression, Xiaoyaosan has a good antidepressant effect in experimental and clinical studies. The papers in last ten years were reviewed and the results showed that Xiaoyaosan had good antidepressant effect in the different depression-like animal model, and the antidepressant mechanism was related to modulation of monoamine neurotransmitter levels, effect on neurotrophic factors and the related pathways, regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function, inhibition of the inflammatory response and anti-oxidation activity, et al. The papers of the nearly five years showed that Xiaoyaosan or its derivatives alone and Xiaoyaosan combined with western medicine or with other therapies were widely used in clinical treatment of various patients with depression, with reliable curative effect and few adverse reactions. The basic research status of Xiaoyaosan's antidepressant effect from the view of disassembled prescription

**[收稿日期]** 20171214(010)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81503277);四川省教育厅自然科学基金项目(16ZB0116)

**[第一作者]** 王学,在读硕士,从事中药药理学研究工作,E-mail:18202872306@163.com

**[通信作者]** \*曾南,博士,教授,博士生导师,从事中药药理与毒理研究工作,E-mail:zengnan966@126.com;

\*刘蓉,博士,副教授,从事中药药理与毒理研究工作,E-mail:22691101@qq.com

and the components isolated from Xiaoyaosan was summarized for the first time, and the results showed that Bupleuri Radix, Angelicae Sinensis Radix, Paeoniae Radix Alba, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma and Menthae Haplocalycis Herba were the main effective components for its antidepressant effect.

[ **Key words** ] Xiaoyaosan; antidepressant; depression-like animal model; clinical application; disassembled prescription; petroleum ether fraction

抑郁症是一种常见精神疾病,发病率逐年上升,其发病机制复杂,涉及机体神经、内分泌和免疫系统等多个方面。中医学认为抑郁症是由情志所伤造成的脾失健运、肝失疏泄、脏腑气血阴阳失调,属于中医学“郁证”范畴。名方逍遥散始载于宋代《太平惠民和剂局方》,由柴胡、当归、茯苓、白芍、白术、炙甘草、薄荷、生姜组成,作为疏肝解郁经典方剂,具有调和肝脾、养血健脾、疏肝解郁之功效,临床用于肝郁脾虚所致的郁闷不舒、胸胁胀痛、头晕目眩、食欲减退、月经不调等,现代临床应用也证实其在抑郁症的治疗中具有一定价值。然而,目前逍遥散抗抑郁作用的研究总结主要集中于其作用机制研究及临床适应症方面,对其在不同抑郁症样动物模型上的作用表现、其临床用法及其抗抑郁作用物质基础研究的总结、归纳尚未见报道。本文通过查阅近年来的文献报道,对逍遥散针对不同抑郁样动物模型抗抑郁作用的实验研究、临床应用方法及相关物质基础的研究现状进行概括、分析,以期为该经典名方抗抑郁作用的深入应用提供更多理论依据,同时为抑郁症这一发病率逐年升高的精神疾病的治疗提供更好的临床治疗方式,服务于人类健康事业。

## 1 逍遥散抗抑郁作用的实验研究

抑郁症动物模型是研究药物抗抑郁作用及机制的实验载体,抑郁症动物模型主要分为改变生物学因素所致模型、改变心理社会因素所致模型及改变基因而形成的遗传模型。目前逍遥散抗抑郁作用的研究主要采用前两类模型,明确了逍遥散的抗抑郁作用及相关作用机制,如干预单胺类神经递质水平功能、影响神经营养因子、抗氧化及影响下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能等。

**1.1 行为绝望 (behavioral despair) 抑郁样模型** 行为绝望模型主要包括强迫游泳实验 (forced swimming test, FST) 和悬尾实验 (tail suspension test, TST)。将动物放入盛水的容器或固定尾部倒悬空中,动物会试图逃跑或克服不正常体态而挣扎,但一段时间后动物即放弃挣扎出现阶段性的不动状态,属于“行为绝望”<sup>[1-2]</sup>,已发现多数抗抑郁药物能对抗动物不动状态,缩短不动时间,因此该模型主要用

于抗抑郁药物的筛选。研究表明,7.8, 15.6 g·kg<sup>-1</sup> 剂量逍遥散连续给药 7 d,能明显缩短悬尾实验中小鼠的不动时间,15.6 g·kg<sup>-1</sup> 剂量明显缩短强迫游泳实验中小鼠的不动时间,且不影响小鼠自主活动量,提示逍遥散在不影响中枢神经系统兴奋性的条件下具有抗抑郁作用<sup>[3]</sup>。同样,46.3 g·kg<sup>-1</sup> 逍遥散,7.9 g·kg<sup>-1</sup> 柴胡疏肝散水煎剂连续 2 周给予大鼠,能不同程度缩短大鼠强迫游泳实验中不动时间,且逍遥散优于柴胡疏肝散,显示出良好抗抑郁效果<sup>[4]</sup>。

**1.2 慢性束缚应激 (chronic immobilization stress, CIS) 抑郁样模型** 束缚刺激是医学研究中常用的神经刺激类应激源,动物受慢性束缚产生应激反应而引致的身心性疾病过程,与人类受到应激所致的精神疾病相似。CIS 通常是将动物放入特制容器内,固定动物四肢或成对后肢,或放入圆柱形筒内,伸出尾部自由活动,从而产生束缚刺激并保留一定的活动空间<sup>[5]</sup>。5.82 g·kg<sup>-1</sup> 剂量逍遥散连续给药 21 d,能提高 CIS 大鼠体质量增长长度,增加食物摄入和旷场实验中的活动量,缩短 CIS 大鼠在悬尾实验中的不动时间,逆转由 CIS 引起的额叶皮层和海马 CA<sub>1</sub> 亚区脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经营养因子-3 (NT-3) 降低<sup>[6]</sup>; 3.854 g·kg<sup>-1</sup> 剂量逍遥散能缩短 CIS 大鼠新环境进食抑制试验的潜伏期,增加在高架十字迷宫试验中开放臂的时间<sup>[7]</sup>,并提高 Morris 水迷宫试验中的学习记忆能力,其改善 CIS 引起的大鼠学习和记忆障碍与增加海马神经突触后密度蛋白 95 (PSD-95) 和突触泡蛋白 (SYP) 的表达水平有关<sup>[8]</sup>。此外,3.854 g·kg<sup>-1</sup> 逍遥散能下调 CIS 抑郁大鼠海马神经元细胞自噬关键基因 Beclin1 和微管相关蛋白 LC3 的表达<sup>[9]</sup>,5.32 g·kg<sup>-1</sup> 逍遥散抑制 CIS 诱导的 AMPA 受体 GluR2 mRNA 表达降低和 GluR1 mRNA 表达增加<sup>[10]</sup>,从而改善海马 CA<sub>1</sub> 亚区超微结构损伤。CIS 模型大鼠海马色氨酸羟化酶 2 (TPH2) 表达减少,吲哚胺-2,3-双加氧酶 1 (IDO1) 表达增多,19.27 g·kg<sup>-1</sup> 逍遥散可能通过调节海马 TPH2 与 IDO1 的表达水平,进而影响 5-羟色胺 (5-HT) 含量发挥治疗作用<sup>[11]</sup>。观察逍遥散对 CIS

大鼠胃和下丘脑组织基因表达谱的影响,发现与正常大鼠相比 CIS 大鼠呈现出胃和下丘脑部位差异表达基因组学背景,16.7,8.35,4.175  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量逍遥散对 CIS 大鼠胃和下丘脑部位众多差异表达基因及功能改变的信号通路、生物过程均有一定干预作用<sup>[12-13]</sup>。综上,逍遥散可抑制由 CIS 引起的抑郁样行为,作用机制与提高神经营养因子、改善海马突触可塑性、抑制自噬、调节 5-HT 水平等相关。

**1.3 慢性不可预知温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 抑郁样模型** 慢性不可预知温和应激抑郁模型最早由 Katz 等<sup>[14]</sup>提出,并经 Willner<sup>[15]</sup>改进,是在造模过程中将动物暴露于持续的温和不可预见的多种刺激条件之下,造成抑郁状态。CUMS 模型主要模拟了人类抑郁症的核心症状——快感缺失(奖赏反应降低),并且会导致行为(运动、社会交往、探索能力等)、神经生化、神经免疫及神经内分泌等的改变<sup>[16]</sup>,该模型是目前国内外广泛使用的抑郁样动物模型之一。92.5,46.3  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量逍遥散连续给药 4 周能提高 CUMS 大鼠体质量、活动量、糖水偏爱百分比<sup>[17]</sup>。30,20  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量逍遥散连续给药 4 周,可增加 CUMS 小鼠自主活动和糖水偏爱率,提高小鼠学习记忆能力<sup>[18]</sup>;30  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量能促进体质量增长,显著上调 CUMS 小鼠海马和皮质 cAMP 效应元件结合蛋白 (CREB),BDNF mRNA 表达,提高海马磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (pERK1/2) 蛋白表达水平与血清 BDNF 水平,表明逍遥散的抗抑郁作用与干预 BDNF/CREB 信号途径关键分子的表达与功能有关<sup>[19]</sup>。基于 CUMS 大鼠模型,逍遥散 (25.0  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 给药 4 周能增加皮层 5-HT,海马 5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 水平,92.5,46.3,23.1  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量能升高血浆去甲肾上腺素 (NA, NE) 含量,表现出调节大鼠体内单胺类神经递质水平的作用<sup>[17,20]</sup>;逍遥散 (10  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 给药 3 周能降低海马肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和即刻早期基因 c-Fos 的表达,调节免疫系统功能、抑制海马神经元细胞凋亡<sup>[21]</sup>;逍遥散 (10.6  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 给药 3 周,减轻慢性不可预知应激对原有的突触及突触连接的损伤,促进新的突触与突触连接的形成,有效调控海马神经可塑性,抵抗应激对大鼠学习记忆力的损害<sup>[22]</sup>;5.265  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  逍遥散灌胃 3 周,促进慢性不可预知应激损伤大鼠海马区糖皮质激素受体 (GR) 表达上调,部分恢复大鼠 HPA 轴负反馈功能<sup>[23]</sup>。因胃肠道症状是抑郁症的一种躯体化表现,采用 GC-MS 代谢组学方法分析

CUMS 抑郁模型大鼠盲肠组织代谢物组,发现逍遥散 (46.2  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 给药 4 周能降低大鼠盲肠组织中丙氨酸、丝氨酸、谷氨酸等水平,干预 CUMS 大鼠盲肠组织代谢<sup>[24]</sup>。通过 CUMS 建立功能性消化不良与肝郁脾虚证综合征模型,发现模型组厚壁菌门、变形杆菌和蓝藻门的相对丰度高于正常组,拟杆菌门相对丰度低于正常组,而 15.3  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量逍遥散治疗 3 周后,所有失调菌门的相对丰度恢复到与正常组相似的水平,提示逍遥散可有效调节该模型大鼠的肠道菌群不良<sup>[25]</sup>。综上,逍遥散对 CUMS 抑郁模型表现出抗抑郁作用,作用发挥途径涉及神经生长、免疫、内分泌及胃肠道代谢等方面。

**1.4 嗅球摘除 (olfactory bulbectomy, OB) 抑郁样模型** 嗅球是嗅觉传导的第一中继站,与大脑皮层及皮层下脑结构存在广泛的神经联系。临床研究发现抑郁患者嗅觉敏感性降低,嗅球体积减小。嗅球摘除后不仅会导致嗅觉丧失,还会引起与抑郁症的病理生理改变相似的大脑皮层、海马、杏仁核等脑区神经元退化和 NA,5-HT,谷氨酸等神经递质变化,嗅球摘除引起的动物活动性增强、学习记忆能力下降、应激反应增强等行为学改变与激越性抑郁症相似<sup>[26-27]</sup>,是一种研究抗抑郁药的理想模型,为目前公认的抑郁模型之一。30,15,7.5  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量逍遥散连续灌胃 4 周,对 OB 大鼠体质量的降低有一定对抗趋势,能纠正 OB 大鼠异常兴奋的敞箱活动,提高糖水偏爱百分比和学习记忆能力;能对抗 OB 大鼠血清 NA,5-HT 含量的显著降低,上调海马与皮质部位 5-HT,多巴胺 (DA) 水平及 5-HT<sub>1A</sub> mRNA 与蛋白表达水平,下调 5-HT<sub>2A</sub> mRNA 表达<sup>[28-29]</sup>。结果表明,逍遥散对嗅球摘除抑郁模型大鼠的抗抑郁作用发挥与调节体内单胺类神经递质水平和功能相关。

**1.5 其他抑郁样模型** 逍遥散抗抑郁作用的体外实验研究发现,针对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的海马神经元凋亡,不同剂量 (7.708,3.854,1.927  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 的 10% 浓度逍遥散含药血清,能对抗 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 所致线粒体膜电位降低、游离钙浓度和神经元凋亡率上升,表明逍遥散对氧化应激损伤海马神经元细胞具有保护作用<sup>[30]</sup>。采用卵巢切除的雌性大鼠皮下注射雌激素建立产后抑郁模型,逍遥散 (20  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 灌胃 30 d,逍遥散组大鼠糖水消耗率提高、强迫游泳不动时间缩短、旷场试验活动量增加,且海马部位 5-HT,NE 和 DA 含量升高,5-HI<sub>2A</sub> 含量降低,表明逍遥散能通过调节海马单胺类神经递质水平对产后抑郁大鼠发挥抗抑郁作用<sup>[31]</sup>。采用高脂肪饮食、低剂量注射链脲佐菌素

(STZ)和 21 d CIS 诱导大鼠 2 型糖尿病抑郁模型, 逍遥散( $3.854 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 给药治疗 21 d, 能提高模型大鼠体质量、增加旷场活动量、降低空腹血糖水平、改善海马  $\text{CA}_1$  和齿状回 (DG) 亚区结构异常改变<sup>[32]</sup>。应用 CIS 加高脂饲料饮食 21 d 建立慢性应激合并高血脂大鼠模型, 造模同时给予逍遥散成药逍遥丸  $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量治疗, 结果显示逍遥丸能改善大鼠摄食量、体质量和糖耐量, 升高高密度脂蛋白胆固醇和肝糖原含量, 降低血浆总胆固醇、促肾上腺皮质激素 (ACTH), 皮质酮 (CORT) 水平, 提高脾脏指数, 提示逍遥丸对 CIS 加高脂模型大鼠 HPA 轴功能亢进及糖、脂代谢紊乱有一定改善作用<sup>[33]</sup>。

## 2 逍遥散抗抑郁作用的临床应用

中医认为抑郁症是由气机瘀滞、脏腑功能失调所致, 其中肝郁脾虚是抑郁症主要证型, 而逍遥散作为疏肝解郁经典方剂之一, 将其作为基础药物, 单独应用或以其衍生方应用、及联合西药或其他疗法应用, 在抑郁症的临床治疗中均获得良好疗效。

**2.1 逍遥散及其衍生方** 逍遥散及其加减方抗抑郁作用的临床研究报道较为丰富。62 例抑郁症患者服用逍遥散 ( $370 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 经 8 周治疗后, 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评定显效率为 90%, HAMD, 中医证候量表评分及各项症状发生率与基线相比均有统计学意义, 表明逍遥散治疗抑郁症疗效肯定, 且不良反应少<sup>[34]</sup>。108 例肝郁血虚证患者随机分为逍遥散配方颗粒和逍遥散传统饮片治疗组, 1 剂/d, 连续用药 2 周后, 两组有效率均为 100%, 均能显著改善肝郁血虚证患者的临床症状, 疗效相当<sup>[35]</sup>。21 例抑郁症患者连续服药逍遥散 6 周后, HAMD 评分观察有效, 患者抑郁症状明显改善, <sup>1</sup>H-NMR 分析患者尿代谢组学特征动态, 发现治疗过程中患者尿液尿肌酐, 牛磺酸, 2-酮戊二酸和黄尿酸水平显著升高, 柠檬酸、乳酸、丙氨酸和二甲胺水平显著降低, 表明逍遥散抗抑郁作用发挥与影响内源性代谢物相关<sup>[36]</sup>。

辨证论治是中医基本治疗原则, 临床采用逍遥散原方进行加减应用于抑郁症治疗更为普遍。60 例抑郁症患者随机分成两组, 分别采用逍遥散加减方和盐酸氟西汀治疗 8 周, HAMD 与中医证候量表评分发现逍遥散总有效率 90.00%, 高于盐酸氟西汀 (66.67%), 患者抑郁程度明显改善, 且用药安全性高<sup>[37]</sup>。70 例抑郁症患者分别用加味逍遥散和阿米替林治疗 4 周, 加味逍遥散的治疗效果优于阿米替林, 患者不良症状发生率低于阿米替林组<sup>[38]</sup>。70

例产后抑郁患者, 随机分为逍遥散免煎剂治疗组和盐酸帕罗西汀片对照组, 持续治疗 12 周, 逍遥散和盐酸帕罗西汀治疗组的总有效率分别为 97.14%, 77.14%, 不良反应发生率分别为 2.86%, 25.71%, 提示逍遥散免煎剂能明显改善产后抑郁患者症状, 安全性较高<sup>[39]</sup>。69 例中风后抑郁症患者分别服用加味逍遥散和氟西汀 6 周, 治疗后两组 HAMD 评分显著降低, 中药组与西药组总有效率分别为 93.3%, 90.0%, 表明加味逍遥散可治疗中风后抑郁症<sup>[40]</sup>。51 例卒中后抑郁症患者给予逍遥散加减方治疗 21 d, 与 40 例健康对照组比较, 发现治疗前患者淋巴细胞凋亡率及 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 表达明显高于健康组, 但治疗后较治疗前明显降低, 临床症状也明显改善, 表明逍遥散加减方可通过调节细胞凋亡治疗卒中后抑郁症<sup>[41]</sup>。综上, 可认为无论是逍遥散经典方还是其衍生加减方均有较好的抗抑郁症临床疗效。

**2.2 逍遥散联合西药应用** 化学药品是临床治疗抑郁症的主要手段, 但治疗中存在副作用多等问题, 病人难以完成全部疗程, 目前发现中西药联合应用治疗抑郁症可获得较好临床疗效。70 例产后抑郁症患者随机分为舍曲林治疗对照组和舍曲林联合逍遥散治疗组, 治疗 3 个月后, 联合治疗组 HAMD 量表、药物不良反应量表 (TESS) 评分低于舍曲林对照组, 总有效率 (94.29%) 明显优于对照组 (77.14%), 表明逍遥散有协同增强舍曲林治疗产后抑郁症的作用<sup>[42]</sup>。逍遥散加减与氟西汀或艾司西酞普兰联合使用治疗中风后抑郁症, 患者临床症状与 HAMD 评分均明显改善, 治疗效果优于氟西汀或艾司西酞普兰单独治疗, 且能减少后者不良反应<sup>[43-44]</sup>。28 例双相抑郁症采用逍遥散 ( $370 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 联合阿米替林 ( $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 治疗, 疗程 4 周, 患者 HAMD, TESS 评分均显著降低, 疗效优于 28 例阿米替林单独治疗组<sup>[45]</sup>。25 例老年抑郁症患者给予逍遥散联合帕罗西汀治疗 6 周, 治愈率明显高于仅给予帕罗西汀治疗对照组 (25 例), 且患者血浆皮质醇, ACTH 水平均明显低于对照组, 提示逍遥散联合帕罗西汀治疗能通过抑制 HPA 功能亢进有效改善老年患者的抑郁状态<sup>[46]</sup>。44 例抑郁症患者采用逍遥散加味联合西酞普兰治疗 6 周, 发现患者血浆皮质醇, ACTH 水平均较治疗前显著降低, 女性患者雌二醇水平明显增高, 且 HAMD 评分及不良反应发生率低于单独使用西酞普兰的对照组 (44 例), 表明逍遥散加味联合西酞普兰能通过影响患者下丘脑-垂

体-性腺 (HPG) 轴, HPA 轴功能治疗抑郁症<sup>[47]</sup>。综上, 逍遥散或逍遥散加减方联合选择性 5-HT 再摄取抑制剂类、非选择性单胺再摄取抑制剂类抗抑郁药物或其他镇静药物使用, 能增强抗抑郁化学药物疗效, 减轻其不良反应, 具有临床推广意义。

**2.3 逍遥散联合其他疗法应用** 传统中医学的临床治疗方法不局限于中药治疗, 尚有针灸、推拿等治疗措施, 而抑郁症作为一种精神系统疾病, 其病理机制除涉及神经系统、内分泌系统功能障碍外, 尚与机体的消化、代谢、免疫系统等有关, 辨证综合性治疗方案亦逐渐受到临床关注。46 例抑郁症患者, 23 例采用逍遥散联用针刺太冲、印堂、百会、神庭、太阳、风池、内关等穴位治疗, 23 例单独使用逍遥散治疗, 6 周为 1 个疗程, 联合治疗患者 HAMD 评分明显下降, 总有效率为 91.30%, 高于单独用药组的 78.26%<sup>[48]</sup>。180 例肝郁脾虚型产后抑郁症患者分为逍遥散颗粒剂 (18 g·d<sup>-1</sup>) 组、针灸组、逍遥散加针灸组、安慰剂组, 针灸主穴为期门、太冲、丰隆、脾俞、足三里、天突、内关, 治疗 6 周, 各治疗组中医证候量表评分和爱丁堡产后抑郁量表 (EPDS) 评分明显降低, 血清雌激素及孕酮水平逐渐升高, 逍遥散加针灸组总有效率 (91.30%) 高于逍遥散组 (77.78%) 和针灸组 (68.89%)<sup>[49]</sup>。60 例艾滋病抑郁症患者随机分为针灸联合逍遥散治疗组与帕罗西汀对照组, 取关元、气海、血海、足三里、阳陵泉 (双) 等穴位, 45 d 后针灸联合逍遥散治疗组的 HAMD 评分优于帕罗西汀, 疗效确切<sup>[50]</sup>。在使用化学药物的基础上采用逍遥散加减联合针灸三阴交、太冲、血海、气海、中极、关元、内关等穴位治疗肝郁脾虚型月经不调患者 136 例, 疗程 4 周, 其总有效率 (97.1%) 高于单独使用化学药物 (88.2%), 不良反应的发生概率降低<sup>[51]</sup>。

逍遥散尚能与其他中药方剂联合使用治疗抑郁症, 48 例抑郁症患者中 24 例服用逍遥散合生脉散加减 4 周, 患者 HAMD 评分降低, 总有效率 (83.3%) 高于劳拉西泮治疗组 (62.5%)<sup>[52]</sup>。真武汤合逍遥散加减治疗慢性心力衰竭伴发抑郁症患者 148 例, 疗程 12 周, 治疗后患者 HAMD, 汉密尔顿焦虑量表 (HAMA), 匹兹堡失眠质量指数 (PSQI) 和明尼苏达心衰生活质量调查表 (MLHFQ) 评分明显降低, 患者的心衰和抑郁症状得到改善, 提高了患者的生活质量<sup>[53]</sup>。抑郁症作为精神疾病, 心理疗法扮演着重要治疗角色, 30 例抑郁症患者采用心理暗示、行为干预及化疗常规治疗 4 周, 观察患者生理、心理

健康状况, 其总有效率 66.7%, 而 35 例抑郁症患者在此基础上服用逍遥散加减方, 其总有效率为 85.7%<sup>[54]</sup>。76 例产后抑郁症患者分为逍遥散加减治疗组和逍遥散加减 + 心理疗法治疗组, 治疗 8 周, 后者爱丁堡产后抑郁评分、生活质量评分及匹兹堡睡眠质量评分改善幅度优于前者, 表现出对产后抑郁症的确切临床疗效<sup>[55]</sup>。综上, 依据患者的病因病机及症状表现, 逍遥散联合其他中药复方、针灸及心理行为治疗方式, 可取得较单用一种治疗方式更好的疗效, 从而造福于患者。

### 3 逍遥散抗抑郁作用的物质基础研究

逍遥散抗抑郁作用疗效确切, 但处方药物组成较多, 成分复杂, 一直以来如何阐明其药效物质基础是学者们研究的关注点。目前对于逍遥散抗抑郁作用的物质基础研究, 主要涉及拆方研究与提取部位研究 2 个切入点, 以期揭示逍遥散抗抑郁作用多成分多靶点的整体性及配伍的合理性, 为逍遥散抗抑郁临床应用的科学性提供依据。

**3.1 拆方研究** 依据逍遥散组方原理, 将其拆分为君药 (柴胡)、臣药 (当归 + 白芍)、君药 + 臣药、全方去君药、全方去臣药、全方去君臣药等组别, 采用小鼠 FST, TST, 大鼠 CUMS 模型评价逍遥散全方及不同拆方组别的抗抑郁作用, 结果发现逍遥散全方、柴胡、柴胡 + 归芍组别能对抗 CUMS 模型大鼠的活动量减少及糖水偏爱率的降低, 缩短行为绝望抑郁模型小鼠的不动时间, 相比而言柴胡 + 归芍组的作用较为明显, 而全方去君臣药组作用不明显, 提示柴胡、白芍、当归是逍遥散发挥抗抑郁作用的主要配伍药物, 即主要物质基础来源<sup>[56-57]</sup>。

除了从君臣佐使角度探讨其主要物质基础和组方原理外, 进一步研究中针对逍遥散的治则治法, 采用“功效拆方”研究模式将逍遥散拆分为疏肝药 (柴胡 + 薄荷)、养血药 (当归 + 白芍)、疏肝药 + 健脾药 (白术 + 茯苓 + 生姜 + 炙甘草)、养血药 + 健脾药药队组别, 以 CUMS 模型大鼠为载体观察其抗抑郁作用, 结果发现逍遥散全方及不同拆方药队在提高模型大鼠体质量、糖水偏爱率及自主活动量, 增强学习记忆能力, 降低模型大鼠血清炎症因子白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等水平方面均有一定作用, 但疏肝药队、疏肝 + 健脾药队作用优于养血药队、养血 + 健脾药队, 而在降低模型大鼠血清 CORT 水平方面养血药、养血药 + 健脾药作用显著, 优于疏肝药队、疏肝 + 健脾药队, 由此认为柴胡 + 薄荷组所代表的疏肝治法是体现逍遥散抗抑郁

效应的主要治法,当归 + 白芍组所代表的养血治法则发挥重要的辅助作用<sup>[58-59]</sup>,柴胡、当归、白芍及薄荷可能其抗抑郁作用的主要物质基础,与君臣佐使拆方研究结果基本一致。

在“功效拆方”研究基础上,通过小鼠 FST, TST 实验,筛选柴胡 + 薄荷 + 当归 + 白芍抗抑郁作用的最佳配伍比例,获得逍遥散抗抑郁作用的精简方(柴当薄组方),发现该组方能改善 CUMS 小鼠模型的抑郁样行为,能协同 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂 8-OH-DPAT,拮抗 5-HT<sub>2A</sub> 受体激动剂 DOI 的作用,影响 5-HT/BDNF 受体信号通路<sup>[60]</sup>,具有与全方相当的抗抑郁作用表现。亦有研究表明柴胡-白芍 1:1 配伍给药,缩短小鼠 FST, TST 的不动时间,逆转利血平诱导的小鼠体温降低、海马和皮质中 5-HT 和 NE 的浓度下调,从而发挥抗抑郁作用<sup>[61]</sup>。综上,可认为柴胡、当归、白芍、薄荷是逍遥散发挥抗抑郁作用的重要药物基础。

**3.2 提取部位研究** 采用大孔吸附树脂柱分离技术和溶剂萃取法,分别将逍遥散分离成水提、石油醚,30% 乙醇,60% 乙醇,95% 乙醇等部位,以脑突触体再摄取单胺类神经递质体外筛选模型为载体,初步筛选出逍遥散石油醚部位和 95% 乙醇部位可能是其有效抗抑郁部位<sup>[4]</sup>;进一步采用小鼠 TST 和 FST 实验,CUMS 大鼠模型进行体内实验,发现逍遥散石油醚部位能明显缩短小鼠绝望模型不动时间,提高 CUMS 大鼠体质量和自主活动量、糖水偏好率,并升高海马 NA, DA, 5-HT 含量,而逍遥散 95% 乙醇部位作用不明显<sup>[62-64]</sup>;结合<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学技术,发现逍遥散石油醚部位能调节 CUMS 大鼠亮氨酸/异亮氨酸、缬氨酸和 3-羟基丁酸等代谢物水平<sup>[65]</sup>,因此认为逍遥散全方的石油醚低极性部位是其发挥抗抑郁作用的主要有效部位。进一步利用相关分析、回归分析等关联分析法寻找逍遥散石油醚部位指纹图谱和药效之间的关系,并采用 GC-MS, HPLC 等手段对有效成分定性识别,发现藁本内酯、棕榈酸、白术内酯 I, II 可能是逍遥散石油醚部位抗抑郁作用的有效成分<sup>[62]</sup>;对大鼠给予逍遥散石油醚部位后的血清和组织中的移动成分进行探索,发现入血成分主要来自于柴胡、当归、白术,并鉴定了 4 种原型成分为藁本内酯,白术内酯 I, 柴胡炔醇, (2Z, 8E, 10E)-十五烷三烯-4, 6-二炔-1-醇 (RB-2)<sup>[66]</sup>。

另有研究发现,溶剂萃取法获得的逍遥散乙醇提取物的乙酸乙酯萃取部位,能明显缩短小鼠 TST, FST 不动时间,并运用灰色关联分析、相关性分析以

及强迫引入回归分析方法将<sup>1</sup>H-NMR 图谱中各组分特征峰的相对峰面积与小鼠 TST, FST 不动时间数据相关联,探究该分离部位抗抑郁谱效关系,发现与其抗抑郁药效有较强相关性的物质包括柴胡皂苷 A, C, E, F, G, B<sub>2</sub> 以及白术内酯 I, II<sup>[67]</sup>。

结合已有文献报道,藁本内酯可通过抑制氧化应激、促进神经再生、抑制胶质细胞反应性等途径对抗神经细胞凋亡,保护神经元,并改善应激小鼠学习记忆能力<sup>[68-69]</sup>。双白术内酯可通过增强中枢胆碱能功能而改善  $\beta_{1-40}$  致痴呆模型大鼠的学习记忆能力<sup>[70]</sup>。柴胡总皂苷具有抗抑郁作用,如能显著缩短小鼠 FST 不动时间,抑制利血平诱导的小鼠运动障碍和上睑下垂,抑制内质网应激和线粒体凋亡保护皮质酮损伤的 PC12 细胞<sup>[71-72]</sup>。综上,组分研究提示柴胡、当归、白术可能是逍遥散发挥抗抑郁作用的重要药物。与拆方研究结果比较,可认为柴胡、当归 2 味药物对该方抗抑郁作用的发挥至关重要。

上述逍遥散抗抑郁作用的实验、临床及物质基础研究现状概括见表 1。

#### 4 小结

综上,无论实验研究还是临床研究均证实逍遥散的抗抑郁作用确切。逍遥散能改善因改变心理社会因素所致抑郁模型动物及改变生物学因素所致抑郁模型动物的抑郁样行为,调节模型动物神经递质、神经营养、HPA 轴功能、氨基酸代谢和炎症因子等水平,表现出良好抗抑郁作用。临床单独使用逍遥散及其加减方,能改善抑郁症患者症状,疗效肯定;联合西药或其他疗法应用,能增强抗抑郁西药疗效,减少不良反应,显示出治疗优势,展现出较大的临床应用空间与价值。基于拆方研究和组分研究,发现柴胡、当归、白芍、白术、薄荷是逍遥散发挥抗抑郁作用的主要药物基础。

逍遥散拆方研究与提取部位研究所得结果存在一定分歧,推测与两种研究方法中药物的制备工艺不同有关,拆方研究所用为水煎液,而提取部位研究所用为逍遥散醇提物,提取药物的溶剂极性不同,所提成分及含量会有一定差异,两种研究方式所得结论的差异主要体现在白术、白芍、薄荷 3 味药物上,因此后续研究中首先可考虑以临床所用的水煎液为原液,采取不同极性溶剂进行萃取,再与拆方研究所得药队的水煎液与已研究有效的提取部位进行药效对比研究;其次可考虑将柴胡、当归、白芍、白术、薄荷 5 味药物进行配比研究,制备不同组合的水煎液与全方进行比较研究,由此进一步探究逍遥散发挥

表 1 逍遥散抗抑郁作用的研究现状

Table 1 Research status of antidepressant effect of Xiaoyaosan

研究内容	研究方式	表现
实验研究	基于不同抑郁模型动物观察其抗抑郁作用	I 行为绝望抑郁样模型(FST, TST) II 慢性束缚应激抑郁样模型 III 慢性不可预知温和应激抑郁样模型 IV 嗅球摘除抑郁样模型 V 其他抑郁模型(产后抑郁、糖尿病抑郁、高血脂抑郁等) (上述模型均表明逍遥散具有抗抑郁作用,作用发挥与调节神经递质,神经营养因子,HPA 轴功能,氨基酸代谢和炎症因子水平等有关)
临床应用	观察逍遥散、逍遥散衍生方或加减方单用,及联合西药、其他疗法的临床抗抑郁效果	I 逍遥散及其衍生方单独使用治疗抑郁症,疗效确切 II 逍遥散与西药联用治疗抑郁症,疗效优于逍遥散或西药单独使用 III 逍遥散可与针灸、中药方剂、心理疗法等合用,能有效治疗抑郁症
物质基础	以拆方研究与提取部位研究为切入点	I 拆方研究表明柴胡、当归、薄荷是逍遥散发挥抗抑郁作用的主要药物基础 II 提取部位研究表明柴胡、当归、白芍、白术是逍遥散发挥抗抑郁作用的主要药物基础

抗抑郁作用的主要有效药物与成分。此外,抑郁症的发生有着复杂的生理、病理原因,与遗传因素、生物机体和社会环境等均有关关系,虽然目前逍遥散抗抑郁作用的实验研究运用了多种抑郁样动物模型来证实其有效性,但这些模型病理表现的相关性及药物对不同模型同一评价指标影响的关联性尚不清晰,有待于运用数理统计分析方法对此进行分析,以期从中获得逍遥散抗抑郁作用特点的特征。另外,逍遥散对一些药物所致抑郁模型或基因缺陷抑郁模型影响的研究较少,有必要拓展其抑郁症模型的研究范畴。最后,对逍遥散抗抑郁作用的临床应用报道,建议可采用 Meta 分析去揭示其临床应用特点或规律,从而为其用于抑郁症的治疗提供更为丰富的科学依据。

[参考文献]

[ 1 ] Porsoh R D, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants[J]. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1977, 229(2) :327-336.

[ 2 ] Steru L, Chermat R, Thierry B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice[J]. Psychopharmacology, 1985, 85(3) :367-370.

[ 3 ] 熊静悦,曾南,张崇燕,等. 逍遥散抗抑郁作用研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1) :3-5.

[ 4 ] 贾广成,田俊生,周玉枝,等. 逍遥散类方及其分离组分抗抑郁作用的筛选研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(1) :11-14.

[ 5 ] 翟亚南,陈柏安,郭萌,等. 束缚应激的研究进展[J]. 实验动物科学, 2014, 30(4) :56-59.

[ 6 ] CHEN J X, LI W, ZHAO X, et al. Effects of the chinese

traditional prescription xiaoyaosan decoction on chronic immobilization stress-induced changes in behavior and brain BDNF, TrkB, and NT-3 in rats [J]. Cell Mol Neurobiol, 2008, 28(5) :745-755.

[ 7 ] JIANG Y M, LI X J, MENG Z Z, et al. Effects of Xiaoyaosan on stress-induced anxiety-like behavior in rats: involvement of CRF1 receptor [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, doi: 10.1155/2016/1238426.

[ 8 ] MENG Z Z, CHEN J X, JIANG Y M, et al. Effect of Xiaoyaosan decoction on learning and memory deficit in rats induced by chronic immobilization stress [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, doi: 10.1155/2013/297154.

[ 9 ] 王亭晔,李晓娟,周雪明,等. 慢性束缚应激抑郁症大鼠海马 Belin-1、LC3 的表达变化及逍遥散的调节作用[J]. 世界中医药, 2017, 12(3) :509-512.

[ 10 ] 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 Complement Alternat Med, 2013, doi: 10.1155/2013/984797.

[ 11 ] 焦海燕,严志祚,马庆宇,等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠海马 TPH2 与 IDO1 的调节作用[J]. 世界中医药, 2017, 12(3) :494-498.

[ 12 ] 李晓红,陈家旭,张煜,等. 逍遥散对肝郁脾虚证大鼠胃组织基因表达谱的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(3) :499-503.

[ 13 ] 李晓红,陈家旭,孔鹏云,等. 逍遥散对肝郁脾虚证大鼠下丘脑基因表达谱的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(3) :504-508, 512.

- [14] Katz R J, Roth K A, Carroll B J, et al. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1981, 5(2):247-251.
- [15] Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation [J]. *Psychopharmacology*, 1998, 134(4):319-329.
- [16] HONG W, FAN J B, YUAN C M, et al. Significantly decreased mRNA levels of BDNF and MEK1 genes in treatment-resistant depression [J]. *Neuroreport*, 2014, 25(10):753-755.
- [17] 贾广成, 郑兴宇, 周玉枝, 等. 逍遥散对 CUMS 模型大鼠行为学及血浆内单胺类神经递质的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(6):136-140.
- [18] 瞿礼萍, 曾南, 梁珂, 等. 逍遥散对慢性温和应激模型小鼠行为学及空间学习记忆能力的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(5):18-20.
- [19] 彭希, 曾南, 龚锡萍, 等. 逍遥散抗抑郁作用的 BDNF/CREB 信号机制 [J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(3):9-12.
- [20] 熊静悦, 曾南, 张崇燕, 等. 逍遥散对 CUMS 模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2007, 7(11):1635-1639.
- [21] 李艳丽. 逍遥散对抑郁症模型大鼠海马 TNF- $\alpha$  和 c-fos 表达的影响 [J]. *黑龙江医药科学*, 2013, 36(4):93-94.
- [22] 敖海清, 徐志伟, 严灿, 等. 逍遥散对慢性应激大鼠海马突触体结构可塑性的影响 [J]. *中成药*, 2006, 28(5):697-700.
- [23] 富文俊, 敖海清, 孙琪, 等. 逍遥散对应激损伤大鼠糖皮质激素受体 (GR) 的调控 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(9):2128-2130.
- [24] 田俊生, 左亚妹, 孙海峰, 等. GC-MS 代谢组学分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠代谢物组的变化规律 [J]. *中草药*, 2015, 46(13):1931-1936.
- [25] QIU J J, LIU Z, ZHAO P, et al. Gut microbial diversity analysis using Illumina sequencing for functional dyspepsia with liver depression-spleen deficiency syndrome and the interventional Xiaoyaosan in a rat model [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(5):810-816.
- [26] Sato A, Nakagawasai O, Tan-no K, et al. Effect of non-selective dopaminergic receptor agonist on disrupted maternal behavior in olfactory bulbectomized mice [J]. *Behav Brain Res*, 2010, 210(2):251-266.
- [27] Michelle R, Andrew H, John P K. Chronic fluoxetine treatment attenuates stressor-induced changes in temperature, heart rate, and neuronal activation in the olfactory bulbectomized rat [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(6):1312-1320.
- [28] 刘金伟, 曾南, 苟玲, 等. 逍遥散对嗅球摘除抑郁模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(5):4-7.
- [29] 何敏, 刘金伟, 龚锡平, 等. 逍遥散对嗅球摘除抑郁模型大鼠的抗抑郁作用机制研 [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(5):14-17.
- [30] MENG Z Z, HU J H, CHEN J X, et al. Xiaoyaosan decoction, a traditional Chinese medicine, inhibits oxidative-stress-induced hippocampus neuron apoptosis *in vitro* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi:10.1155/2012/489254.
- [31] 汪涛, 秦锋. 逍遥散对产后抑郁大鼠海马中单胺类神经递质含量的影响 [J]. *中西医结合学报*, 2010, 8(11):1075-1079.
- [32] LI N, LIU Q, LI X J, et al. TCM formula Xiaoyaosan decoction improves depressive-like behaviors in rats with type 2 diabetes [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi:10.1155/2015/415243.
- [33] 保芸, 张汝学, 周珺, 等. 逍遥丸对慢性应激加高脂模型大鼠 HPA 轴及糖脂代谢的影响 [J]. *中药材*, 2013, 36(8):1309-1312.
- [34] 冯光明, 田俊生, 武嫣斐, 等. 逍遥散治疗抑郁症临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(3):512-516.
- [35] 张学团. 逍遥散配方颗粒与传统饮片治疗肝郁血虚证等效性临床观察 [J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(2):235-237.
- [36] TIAN J S, PENG G J, GAO X X, et al. Dynamic analysis of the endogenous metabolites in depressed patients treated with TCM formula Xiaoyaosan using urinary 1H NMR-based metabolomics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, doi:10.1016/j.jep.2014.10.005.
- [37] 陈智龙, 吴正国. 加减逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的临床疗效观察 [J]. *中西医结合研究*, 2016, 8(6):298-300.
- [38] 吴建伟. 加味逍遥散治疗抑郁症的临床疗效 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(69):136.
- [39] 高丽丽. 中药逍遥散免煎剂治疗产后抑郁的应用及效果研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(18):185-186.
- [40] 刘卫民, 卜亚龙, 王福龙, 等. 加味逍遥散治疗中风后抑郁症临床观察 [J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36(9):14-15.
- [41] 蒋金鹏, 车媛, 刘洪武, 等. 逍遥散加减调节卒中后抑郁症临床研究 [J]. *河北中医*, 2015, 37(2):226-228.
- [42] 伍靓, 吴奇, 李晶, 等. 舍曲林联合逍遥散治疗产后抑

- 郁症[J]. 吉林中医药, 2014, 34(5): 469-471.
- [43] 孙清己. 逍遥散联合氟西汀治疗中风后抑郁症随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(4): 66-67.
- [44] 袁磊, 杨进平, 徐丹, 等. 逍遥散联合艾司西酞普兰治疗卒中后抑郁40例[J]. 中医临床研究, 2015, 7(23): 53-55.
- [45] 刘丽萍. 逍遥散联合用药治疗双相抑郁症临床作用分析[J]. 中外医疗, 2015, 34(22): 112-113, 116.
- [46] 王程. 逍遥散与帕罗西汀联合治疗老年抑郁症的临床疗效及其对HPA轴功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(18): 127-128.
- [47] 蒋建新, 周赟, 杨涌, 等. 逍遥散加味联合西酞普兰治疗抑郁症疗效及对HPA、HPT、HPG轴的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(33): 3715-3717.
- [48] 王增平, 辛莉. 针刺合逍遥散治疗抑郁症25例[J]. 福建中医药, 2016, 47(3): 58.
- [49] 徐峰. 逍遥散配合针灸治疗产后抑郁症的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(9): 896-899.
- [50] 舒云, 蒋自强, 张雪. 针灸联合逍遥散加减治疗艾滋病抑郁症30例[J]. 中医研究, 2016, 29(8): 68-70.
- [51] 甘地, 包永欣, 甘子义, 等. 逍遥散加减联合针灸治疗肝郁脾虚型月经不调[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(4): 401-404.
- [52] 顾晶. 逍遥散合生脉散加减治疗抑郁症临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(18): 13.
- [53] 薛红莉, 赵鹏. 真武汤合逍遥散加减治疗慢性心力衰竭伴发抑郁阳气亏虚兼肝气郁结证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 144-148.
- [54] 黄智芬, 桂海涛, 陈强松, 等. 逍遥散结合心理暗示、行为干预对化疗抑郁症患者生活质量的影响[J]. 中医学报, 2015, 30(9): 1244-1246.
- [55] 王艳丽. 逍遥散加味结合心理疗法治疗产后抑郁症的临床观察[J]. 光明中医, 2017, 32(11): 1598-1600.
- [56] 张崇燕, 曾南, 倪彩霞, 等. 逍遥散及其组方对CUMS模型大鼠行为学的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(5): 3-5.
- [57] 张崇燕, 唐永鑫, 曾南, 等. 逍遥散及其组方对行为绝望抑郁模型小鼠的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32(2): 51-53.
- [58] 杨靖, 龚锡平, 刘蓉, 等. 逍遥散及其功效拆方对CUMS抑郁模型大鼠行为学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 191-196.
- [59] 杨靖, 龚锡平, 刘蓉, 等. 逍遥散及其功效拆方对CUMS大鼠血清细胞因子与皮质酮水平的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(6): 4-6.
- [60] 何敏, 武志强, 阙昌田, 等. 逍遥散拆方药队的抗抑郁作用及部分机制研究[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6): 5-9.
- [61] WANG Y, GAO S M, LI R, et al. Antidepressant-like effects of the Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba drug pair [J]. Neuroscience Letters, 2016, doi: 10.1016/j.neulet.2016.09.001.
- [62] ZHOU Y Z, REN Y L, MA Z J, et al. Identification and quantification of the major volatile constituents in antidepressant active fraction of xiaoyaosan by gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(1): 187-192.
- [63] 崔杰, 郭秉荣, 任艳玲, 等. 逍遥散不同提取部位对慢性轻度不可预知应激模型大鼠行为学及海马中单胺类神经递质的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(7): 584-587.
- [64] 李金兵, 芦林林, 马致洁, 等. 逍遥散各分离组份抗抑郁活性筛选研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(9): 2139-2141.
- [65] 芦林林, 周玉枝, 马致洁, 等. 应用基于<sup>1</sup>H NMR的代谢组学评价逍遥散的抗抑郁有效组分[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(2): 225-230.
- [66] 刘佳丽. 逍遥散抗抑郁有效部位的PK-PD结合研究[D]. 太原: 山西大学, 2014.
- [67] 郑晓芬, 陈磊, 秦雪梅, 等. 基于<sup>1</sup>H-NMR指纹图谱研究逍遥散乙醇提取物的乙酸乙酯萃取物抗抑郁谱效关系[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(3): 563-568.
- [68] LI J J, ZHU Q, LU Y P, et al. Ligustilide prevents cognitive impairment and attenuates neurotoxicity in D-galactose induced aging mice brain [J]. Brain Res, 2015, doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.012.
- [69] 李佳洁. 藜本内酯对抗D-半乳糖和过氧化氢致氧化应激损伤的神经保护作用[D]. 南通: 南通大学, 2010.
- [70] 冯星, 王正濂, 林永成, 等. 双白术内酯对A $\beta$ <sub>1-40</sub>致痴呆模型大鼠的作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(7): 949-951.
- [71] LIU Y, GAO C M, DING H J. Pharmacological experimental study of the anti-depressant effect of total saikosaponins [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2014, 11(2): 280-284.
- [72] LI Z Y, GUO Z, LIU Y M, et al. Neuroprotective effects of total saikosaponins of Bupleurum yinchowense on corticosterone-induced apoptosis in PC12 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(3): 794-803.

[责任编辑 全燕]