

抗抑郁中药的药理研究进展

张磊阳, 蒋健*, 贺敏, 李玥

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

[摘要] 抑郁症是一种严重的精神疾病,危害人类身心健康。药物治疗是应对抑郁症的主要治疗手段。目前临床上常用的抗抑郁药,大多是化学合成的、以单胺类神经递质为靶点的药物,普遍存在副作用大、起效缓慢、药价高和疗效差等缺点。而中药治疗抑郁症历史悠久,为从中寻找出疗效较好、副作用较小的抗抑郁药提供了可能。具有抗抑郁作用的中药复方主要有疏肝解郁类、养心安神类及理气祛痰与活血化瘀类;单味中药及活性成分根据饮片分类主要有补益类、理气活血类、安神与平肝息风类、清热化湿类及解表止咳类。中药抗抑郁药理学研究的新知见、新成果或对传统辨证论治临证思维及用药习惯带来深刻影响。本文先从与抑郁症发病相关的解剖结构及生化指标两方面进行简要叙述,再对近几年来具有抗抑郁作用的中药进行归纳。拟为中药抗抑郁药物的研发提供参考。

[关键词] 抑郁症; 抗抑郁中药; 药理; 实验研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)24-0224-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017240224

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1143.074.html>

[网络出版时间] 2017-09-26 11:43

Research Progress on Pharmacology of Traditional Chinese Medicine Against Depression

ZHANG Lei-yang, JIANG Jian*, HE Min, LI Yue

(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Depression is one kind of mental diseases and endangers human health seriously. Until now, Drug therapy has been the main treatment of depression. At present, most commonly-prescribed antidepressants are chemically synthesized, and most of which are monoamine neurotransmitters modulators. These drugs have many disadvantages, such as remarkable side effects, slow onset, expensive prices and poor treatment outcome. The traditional Chinese medicine (TCM) has a long history in treating depression, thus providing an alternative to antidepressants with better efficacy and less side effects. Chinese herbal compounds which have antidepressant effects, could be classified by mechanism as follows-relieving the depressed liver, calming the mind by nourishing the heart, regulating vital energy and dispelling phlegm, invigorating blood circulation to dissipate blood stasis. According to the source of TCM decoction pieces, single herbs and active ingredients can be divided into the following categories-tonics, regulating Qi and promoting the circulation of blood, tranquilization and calming liver wind, clearing heat and removing dampness, relieving exterior syndrome and cough. The new research results and achievements of antidepressant pharmacological research will exert a profound impact on the idea of traditional syndrome differentiation and treatment as well as the habits in medicine employment. In this paper, anatomical structure and biochemical indicators are briefly discussed, and then TCM which have antidepressant effects, in recent years are reviewed. This review aims to provide reference to the research and development of herbal

[收稿日期] 20170713(013)

[基金项目] 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目(ZY3-CCCX-3-2007)

[第一作者] 张磊阳,在读硕士,从事中医内科郁证的临床及实验研究,Tel:13122264285,E-mail:zlyash123@163.com

[通讯作者] *蒋健,博士,主任医师,博士生导师,从事中医内科郁证的临床及基础研究,Tel:13918104069,E-mail:jiangjiansg@126.com

antidepressants.

[**Key words**] depression; antidepressant traditional Chinese medicine; pharmacology; experimental research

抑郁症发病率逐年提高, 当今 WHO 估计全球患者逾亿^[1], 更有多到难以估量的轻、中度抑郁状态, 无法被现代医学抑郁量表诊断出来, 严重危害人类身心健康。对于绝大多数处于轻、中度抑郁状态的患者来说, 以单胺类神经递质为靶点的化学合成药物不仅难以获得满意疗效, 相反还易产生种种不适反应甚或副作用。而中药在抑郁症的治疗用药方面有着丰富的经验和大量的古文献记载, 治疗轻、中度抑郁状态大有可为, 正是中医药治疗的特色优势。当今研究者对可能具有抗抑郁作用的中药研究大多集中于单味中药及活性成分、古代医家的经方以及现代医生的自拟方或经验方, 却尚未对这些方药及其药理作用进行系统的分类整理。故笔者通过文献数据挖掘, 对此些方药进行大致归类, 为研发抗抑郁中药新药以满足临床需要提供一些参考。

1 抑郁相关脑结构及其生化指标改变概述

涉及抑郁症脑部结构研究最多的是前额皮层 (prefrontal cortex, PFC), 海马区和杏仁核。

PFC 和海马区、基底核、丘脑、腹侧被盖区、中缝背核、蓝斑核均有联系, 其功能退化能引起抑郁情绪、学习记忆障碍、精神运动迟滞等一系列症状。抑郁症患者 PFC 体积明显缩小, 且与抑郁程度呈正相关。

海马区是和学习记忆密切相关的脑区, 富含糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR), 与下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴的负反馈调节紧密相关, 易受应激因素的影响, 导致海马神经元可塑性损伤, 表现为海马神经元萎缩、凋亡及再生减少。磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查可见抑郁症患者的海马体积萎缩, 且其程度与抑郁症病程显著相关。

杏仁核主要参与调节内脏活动和情绪及记忆活动。抑郁症患者的杏仁核体积增大, 抗抑郁药治疗后可恢复正常; 代谢断层显像 (positron-emission-tomography, PET) 研究发现抑郁患者左侧杏仁核代谢增高并与应激引起的血浆皮质激素水平呈正相关。

与抑郁症相关的生化指标主要包括单胺神经递质、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), 氨基酸, 炎症因子, 凋亡因子等。

单胺假说认为抑郁症是由脑内五羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE), 多巴胺 (dopamine, DA) 等神经递质的含量及对应的受体的活性降低所引起^[2]。大量研究发现, 血浆和脑脊液的 5-HT 和 NE 的代谢物浓度降低会损伤 NE 和 5-HT 受体参与的神经内分泌反应, 并导致抑郁症状的重新发生。

BDNF 广泛存在于中枢神经系统, 以海马区及大脑皮质分布最多, 可修复应激对海马神经元的损伤并增加突触的可塑性, 对酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor, TrkB) 具有高亲和力^[3], 抑郁症患者皮质和海马区的 BDNF 及 TrkB 的表达和功能均有降低。但也有研究表明 BDNF 可以通过腹侧被盖区-伏隔核加重抑郁症状^[4]。可能因为 BDNF 在不同脑区的作用不同。BDNF-TrkB 可通过激活其后不同的信号通路而完成对神经保护作用, 主要有 3 种途径: 磷酸酯酶 C 途径; 丝裂原活化蛋白激酶途径; 磷脂酰肌醇 3 激酶途径^[5]。

谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 是一种兴奋性的中枢神经递质, 其受体几乎存在于所有种类的神经元上。Glu 参与记忆认知、神经营养及诱导神经元重塑等, Glu 系统功能异常会产生神经毒性, Glu 主要通过其后的 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA) 受体起作用。

细胞因子分为前炎性细胞因子和抗炎性细胞因子。抑郁患者前炎性细胞因子水平增高, 一方面能激活吲哚胺 2, 3-双加氧酶 (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO) 活性, 从而上调色氨酸/犬尿氨酸通路, 产生具有神经毒性的喹啉酸^[6-8]; 另一方面还可激活 HPA 轴, 使促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH), 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 大量释放, 放大炎症反应, 损伤海马, 加重抑郁症。抑郁症患者脑内抗炎细胞因子减少。抗炎细胞因子能抑制 HPA 轴的亢进及糖皮质激素的升高, 调整丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated-proteinkinases, MAPK) 信号通路, 与单胺类神经递质相互作用, 增强 5-HT 的功能, 这些在抑郁症的发病中具有重要的作用。

c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase,

JNK)是特异性磷酸化核内转录因子 c-Jun 的激酶, JNK 信号通路属于丝裂原活化蛋白激酶 MAPK 族成员之一, MAPK/JNK 促使 c-Jun 磷酸化而启动细胞凋亡,与抑郁症海马神经元凋亡密切相关。此外, B 细胞淋巴瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白家族分为促生存的 Bcl-2 亚家族与促凋亡的 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 亚家族和 BH3 亚家族。Bcl-2 亚家族包括 Bcl-2, Bcl-xL 和 Bcl-w 等,可抑制细胞凋亡; Bax 亚家族主要包括 Bax 和 Bcl-xs 等, BH3 亚家族主要有 Bid, Bad 等组成。这些均与抑郁症患者脑内神经元的凋亡有关。

2 具有抗抑郁作用的中药药理学概述

2.1 中药复方 抗抑郁实验研究的中药复方主要

有疏肝解郁类、养心安神类及理气祛痰与活血化瘀类。

2.1.1 疏肝解郁类复方 主要包括以柴胡为主药的逍遥散、丹栀逍遥散、小柴胡汤、柴胡疏肝散、四逆散类(加味四逆散、舒郁胶囊)、柴胡加龙骨牡蛎汤以及自拟的疏郁胶囊、解郁丸、消郁颗粒、舒郁宁心方。一些自拟的诸如解郁丸、舒郁宁心方、开心解郁汤等现代复方将疏肝解郁与养心安神药物合用,意欲进一步增强解郁作用;消郁颗粒组方参入了活血(川芎)与健脾益气(四君子汤)药物,这类药物也有一定的解郁作用。个别方剂如舒肝解郁胶囊的药物组成与方名显示的功其其实并不相符。见表 1。

表 1 疏肝解郁类 中药复方的作用机制

Table 1 Mechanism on relieving depressed liver of Chinese herbal compounds

方剂	药物组成	作用机制
逍遥散	柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、生姜、薄荷、炙甘草、生姜	增加模型鼠海马区 5-HT, NE, DA 含量并上调其 BDNF, TrkB 表达 ^[9]
丹栀逍遥散	白术、柴胡、当归、茯苓、甘草、牡丹皮、栀子、芍药	抑制大鼠脑内 HPA 轴亢进,增加海马区 5-HT, NE 含量并减少 Glu, Asp 含量,降低海马区 IDO 活性 ^[10-11]
小柴胡汤	柴胡、黄芩、人参、半夏、甘草、生姜、大枣	提高模型鼠海马区 DA, 5-HT 浓度并增加其 BDNF, NGF, TrkB 表达 ^[12]
柴胡疏肝散	柴胡、陈皮、川芎、香附、枳壳、白芍、甘草	增加模型鼠海马区、额叶、杏仁核区 BDNF, TrkB mRNA 表达,调节 HPA 轴活性,提高海马区 5-HT, NE, DA 含量 ^[13-14]
加味四逆散	柴胡、白芍、枳壳、枸杞子、干地黄	促进模型鼠海马齿状回神经细胞增殖,增加 BDNF 表达,降低谷氨酸受体表达,调节 HPA 轴活性 ^[15-16]
舒郁胶囊	柴胡、白芍、香附、甘草	诱导模型大鼠海马神经元 GABABR2 蛋白表达上调 ^[17]
柴胡加龙骨牡蛎汤	柴胡、龙骨、黄芩、生姜、人参、桂枝、茯苓、半夏、大黄、牡蛎、大枣	增加抑郁大鼠脑内单胺神经递质的含量,增加其海马区 BDNF 表达,减轻海马神经元损伤、萎缩及数目减少 ^[18-19]
加味龙牡宁神汤	生龙骨、生牡蛎、浮小麦、炙甘草、大枣、枳实、竹茹、栀子、淡豆豉	增加抑郁小鼠全脑 5-HT 水平,减少血清中 IL-2 含量 ^[20]
解郁丸	柴胡、当归、白芍、茯苓、百合、郁金、合欢、甘草、浮小麦、大枣	增加模型鼠不同脑区 5-HT, NE, DA 水平,调节亢进的 HPA 轴及降低血清 IL-1 β , TNF- α 水平 ^[21-22]
消郁颗粒	柴胡、枳实、川芎、党参、白术、茯苓、厚朴、清半夏、珍珠母、八月札、冰片、甘草	增加模型鼠额叶皮层和海马区 NGF 及 BDNF 的表达 ^[23]
舒郁宁心方	柴胡、郁金、薄荷、栀子、茯苓、远志、石菖蒲、酸枣仁、合欢花、五味子、麻黄	上调模型鼠海马区 BDNF 及 TrkB 表达 ^[24]
开心解郁汤	人参、柴胡、巴戟天、枳实、赤芍、茯苓、石菖蒲、远志、甘草	降低模型鼠海马区 5-HT _{1A} 受体 mRNA 和脑皮质 5-HT _{2A} 受体 mRNA 水平,升高海马中 5-HT _{2A} 受体 mRNA 和脑皮质 5-HT _{1A} 受体 mRNA 水平 ^[25]
舒肝解郁胶囊	贯叶金丝桃素、刺五加	增加抑郁模型大鼠前额叶皮质及海马 CA3 区 5-HT, DA 的水平 ^[26]

注:天冬氨酸 (aspartic acid, ASP); 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF); γ -氨基丁酸受体 B2 (gama-aminobutyric acid B receptor 2 subunit, GABABR2); 白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2); 白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β); 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)。

2.1.2 养心安神类复方 主要包括酸枣仁汤、甘麦大枣汤、百合知母汤、百合地黄汤、归脾汤、开心散及

小补心汤等经典名方,也有自拟的现代复方如藜欢解郁胶囊。从乌灵菌提炼精制而成的乌灵胶囊其实

并不具有复方的概念。无论如何,在今天看来,中药抗抑郁不仅有疏肝解郁的治法方药,还有养心安神

的治法方药。见表 2。
2.1.3 理气祛痰与活血化瘀类复方 半夏厚朴

表 2 养心安神类 中药复方的作用机制

Table 2 Mechanism on calming mind by nourishing heart of Chinese herbal compounds

方剂	药物组成	作用机制
酸枣仁汤	酸枣仁、川芎、茯苓、知母、甘草	降低模型鼠皮质、海马区 NR1, NR2A, NR2B 基因表达,增加海马区 BDNF 及 TrkB 表达,保护神经元;降低海马区 TNF- α , IL-1 β , c-fos 表达 ^[27]
甘麦大枣汤	炙甘草、浮小麦、大枣	增加模型鼠脑内 5-HT, NE 含量,减少前额叶皮质及海马区谷氨酸表达,增加 NR2A, NR2B 表达 ^[28-29]
百合知母汤	百合、知母	抑制模型鼠 HPA 轴亢进,激活 cAMP-PKA-CREB 信号通路,增加血清及大脑皮质 5-HT, NE 含量 ^[30-31]
百合地黄汤	百合、地黄	修复模型鼠 HPA 轴功能紊乱 ^[32]
归脾汤	人参、白术、黄芪、当归、茯苓、远志、炒酸枣仁、木香、龙眼肉、炙甘草	抑制 HPA 轴亢进,提高脑内 5-HT 水平,增加血清中 IL-4 含量 ^[33]
开心散	人参、远志、茯苓、石菖蒲	调节模型鼠脑内 5-HT 分泌及褪黑素的合成,增加海马区 BDNF 表达 ^[34-35]
小补心汤	代赭石、旋复花、竹叶、淡豆豉	抑制 HPA 轴亢进 ^[36]
藜欢解郁胶囊	藜藜、合欢花、石菖蒲、甘草	提高抑郁大鼠血清中 NE, DA, 5-HT 含量,增加海马区 BDNF 表达,降低血清 CORT 含量 ^[37]
乌灵胶囊	乌灵菌经现代生物技术精制而成	增加模型鼠海马区连接蛋白 Cx43,改善 18 kDa 转位分子蛋白介导的线粒体自噬信号通路 ^[38]

注:环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP);蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA);cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB);皮质酮(corticosterone, CORT);缝隙连接蛋白 43(connexin 43, Cx43)。

汤、越鞠丸、肉蔻五味丸、加味温胆汤及菖郁导痰汤等化痰药与血府逐瘀汤、当归芍药散等活血化瘀药也具有一定的解郁作用。痰饮、瘀血可以是七情内

伤的病理产物并成为郁证的病机,化痰、化瘀可以作为治疗郁证的方法之一^[39]。见表 3。

2.2 单味中药及活性成分 根据饮片出自的大致

表 3 理气祛痰与活血化瘀类 中药复方的作用机制

Table 3 Mechanism on regulating vital energy and dispelling phlegm of Chinese herbal compounds

方剂	药物组成	作用机制
半夏厚朴汤	半夏、厚朴、茯苓、生姜、紫苏叶	上调模型鼠海马区 NE, 5-HT 水平,增加机体抗氧化应激能力,抑制 HPA 轴亢进 ^[40-41]
越鞠丸	香附、川芎、栀子、苍术、神曲	增高模型鼠海马区 BDNF 表达 ^[42]
肉蔻五味丸	肉豆蔻、木香、广枣、葶苈、土木香	提高小鼠海马区 5-HT 含量,调节 GABABR, NGF, GDNF 基因表达,降低血清 ACTH 水平 ^[43]
加味温胆汤	半夏、陈皮、竹茹、枳实、合欢花、石菖蒲、厚朴、茯苓	调节抑郁模型大鼠海马区 Ras 蛋白,阻抑海马 NMDA-NR1 mRNA/蛋白表达,降低海马 P 物质, CRH 水平,升高神经肽生长抑素水平 ^[44-45]
菖郁导痰汤	茯苓、牡丹皮、石菖蒲、郁金、枳壳、豆豉、远志、栀子、木通、半夏、胆南星	上调模型大鼠额叶皮质 5-HT _{2A} R 及其 mRNA 表达 ^[46]
血府逐瘀汤	桃仁、当归、地黄、红花、枳壳、赤芍药、柴胡、甘草、桔梗、川芎、牛膝	提高大鼠海马区 5-HT 含量及 5-HT _{1A} 受体表达水平 ^[47]
当归芍药散	当归、芍药、川芎、茯苓、白术、泽泻	升高大鼠脑内 DA, 5-HT, 5-HIAA 含量 ^[48]

注:胶质源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF);肾素-血管紧张素(renin-angiotensin system, RAS);5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)。

分类,抗抑郁实验研究的单味中药及活性成分主要

有补益类、理气活血类、安神与平肝息风类、清热化

湿类及解表止咳类。

2.2.1 补益类中药饮片 主要有人参、红景天、甘草、淫羊藿、巴戟天、白芍、刺五加、地黄、绞股蓝、补骨脂、黄芪、黄精、百合、何首乌、枸杞子以及银耳、蛤

蟆油等,大致以补益心脾肾气血阴阳居多。都知人参强壮补气,其安神作用迄今似未引起临床足够重视;相当部分的补肾药物具有解郁作用,令人瞩目。见表 4。

表 4 补益类中药饮片的作用机制

Table 4 Mechanism on tonics of Chinese herbal pieces

药物	有效成分	作用机制
人参	人参皂苷 Rg ₁ , Rb ₁	逆转模型鼠杏仁核 BDNF 表达的减少,逆转杏仁核 PKA, CREB 磷酸化的降低;激活前额叶皮质 cAMP-CREB-BDNF 系统,升高海马 5-HT 水平及 5-HT _{1A} 受体的表达,抑制 HPA 轴亢进,改善前额叶皮质区突触结构异常 ^[49-50]
红景天	红景天乙醇提取物、红景天苷	提高模型鼠海马区 5-HT 含量,诱导神经干细胞增殖到正常水平从而修复受损的海马神经元,降低前额叶皮质前炎细胞因子 IL-1 β , IL-6 水平并抑制 NF- κ B 活性 ^[51-52]
甘草	甘草素、甘草总黄酮	抑制模型鼠脑内 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,提高 BDNF/TrkB 信号通路功能,减少血清及海马区 IL-6, TNF- α 水平,增加 BDNF 表达,抗海马神经细胞凋亡 ^[53-54]
淫羊藿	淫羊藿素、淫羊藿苷	抑制模型鼠 HPA 轴亢进,降低血清 IL-6, TNF- α 水平,增加 BDNF 表达,抑制海马区 NLRP3 炎性体/Caspase-1/IL-1 β 轴活性,抑制 NF- κ B 信号通路,抗氧化 ^[55-56]
巴戟天 芍药	巴戟天寡糖 芍药内酯苷、白芍苷、白芍乙醇提取物	增加大鼠海马区 BDNF 水平及突触蛋白的表达 ^[57] 增加模型鼠海马区及前额叶皮质 BDNF 表达,增加前额叶皮质 NGF 表达,上调海马内 5-HT, 5-HIAA 及 NE 水平,抑制 HPA 轴亢进 ^[58-60]
刺五加	刺五加水提取物	增加模型鼠脑组织 5-HT, DA, NE 含量,上调 cAMP 反应元件结合蛋白水平 ^[61]
地黄	地黄梓醇	抑制大鼠 HPA 轴过度兴奋,提高 BDNF 活性,增加 BDNF 及 TrkB 表达,下调 COX-2 活性表达 ^[62]
绞股蓝	绞股蓝总皂苷	增加模型鼠海马区 BDNF 表达及促进海马神经元增殖 ^[63]
补骨脂 黄芪	补骨脂香豆素类 黄芪苷	抑制模型鼠脑内 MAO 及 HPA 轴活性,抗氧化 ^[64] 提高模型鼠纹状体中 DA 含量,升高海马区和纹状体中 5-HT 水平,降低前额叶皮质中 5-HT 含量,降低血清 IL-18 水平 ^[65]
黄精	黄精皂苷	提高模型鼠脑内 5-HT, DA, NE 含量,减少海马区、大脑皮层 BDNF 及 TrkB 降低,上调 5-HT _{1A} R 介导的信号通路 ^[66-67]
百合	百合皂苷	抑制模型大鼠 HPA 轴亢进 ^[68]
何首乌	-	增加模型鼠海马区 5-HT _{1A} mRNA 表达,增加中枢神经细胞增殖 ^[69]
无果枸杞芽	-	减少氧化自由基对抑郁小鼠海马神经细胞的损伤 ^[70]
银耳	银耳水提取物	提高抑郁大鼠血浆及下丘脑 NE 含量 ^[71]
蛤蟆油	蛤蟆油石油醚提取物	调节模型鼠下丘脑 HPA 轴并增加海马区 BDNF 水平 ^[72]

注:核转录因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B);磷脂肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine kinase, PI3K), 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, Akt), 雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR); Nod 样受体蛋白 3 (nod-like receptor protein 3, NLRP3); 环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2); 单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO)。

2.2.2 理气活血类中药饮片 理气类中药饮片主要有柴胡、佛手、陈皮、香附、枳壳、槟榔,大多具有疏肝理气解郁的作用;活血类中药饮片出自主要有川芎、姜黄、牡丹皮、三七、桃花,与活血化瘀方组成药物互有呼应。见表 5。

2.2.3 安神类与平肝息风类中药饮片 安神类中药饮片主要有远志、合欢花、五味子、石菖蒲、缬草等,这些药物基本是养心安神类复方(表 2)的主要药物。缬草属隶属败酱科,具有镇静、安神等多种功

效。平肝熄风类中药饮片出自具有平肝潜阳熄风作用的天麻、罗布麻、刺蒺藜等,肝阳肝风与肝气郁结的病因病机其实是密切相关的。

远志有效成分 YZ-50 具有一定的抗抑郁作用,其作用机制与提高大鼠海马区 BDNF 及其受体 TrkB 的基因转录,抑制神经细胞凋亡,拮抗 HPA 轴亢进有关^[87-88]。合欢花黄酮为合欢花的提取物,该提取物可改善慢性应激模型大鼠的抑郁行为,其作用机制与增加大鼠脑内 5-HT, NE 含量及 BDNF 表

表 5 理气活血类中药饮片的作用机制

Table 5 Mechanism on regulating Qi and promoting circulation of blood of Chinese herbal pieces

药物	有效成分	作用机制
柴胡	柴胡皂苷	降低抑郁大鼠海马区的 JNK, Bad 蛋白表达, 促进 BDNF mRNA 表达以减少神经元凋亡, 降低脑组织中前额叶 5-HT 和 DA 含量 ^[73-74]
佛手	佛手挥发油	降低模型鼠血清皮质酮含量, 增加海马区 BDNF 表达 ^[75]
陈皮	陈皮黄酮, 橙皮苷	增加海马区 BDNF 水平, 抑制 HPA 轴亢进 ^[76-77]
香附	香附醇提取物	增加小鼠大脑额叶皮质 5-HT 及 DA 含量 ^[78]
枳壳	枳壳乙醇提取物	上调模型鼠海马区 GR mRNA, 皮质及海马的 BDNF mRNA 表达 ^[79]
槟榔	槟榔种子总酚类	升高抑郁小鼠脑组织中 5-HT, NE 含量 ^[80]
川芎	川芎嗪	降低抑郁小鼠血清 CRH, ACTH 及 CORT 含量 ^[81]
姜黄	姜黄素	增加抑郁大鼠海马区 BDNF, ERK 水平, 降低海马区及前额叶皮质 TNF- α , IL-6 水平, 降低 NF- κ B 活性, 提高海马区 5-HT 含量, 调控 HPA 轴负反馈发挥神经保护作用 ^[82-83]
牡丹皮	丹皮酚	增加抑郁小鼠脑内 5-HT, NE 含量, 减少 IL-6, TNF- α 水平, 调节 BDNF/TrkB/NF- κ B 信号通路 ^[84]
三七	三七叶总皂苷	与调节抑郁大鼠脑内 cAMP/PKA/BDNF 通路及 BDNF 表达有关 ^[85]
桃花	桃花多酚	增加抑郁小鼠海马区 5-HT 及 NE 含量 ^[86]

达, 降低 Bax 表达, 减少海马细胞凋亡有关^[89]。五味子乙醇提取物可以修复模型鼠紊乱的 HPA 轴, 上调 BDNF/TrkB/CREB 信号通路^[90]。石菖蒲的活性成分 β -细辛醚及水提取物能增强抑郁大鼠 5-HT 神经系统功能, 促进海马区 CREB mRNA 与蛋白表达并减少神经细胞凋亡^[91-92]。研究表明缬草可以改善抑郁模型大鼠的行为, 提高抑郁大鼠大脑海马区 5-HT 水平, 促进海马神经元细胞增殖至正常水平, 保护受损伤的海马神经元^[93]。天麻素是天麻的主要活性成分, 其可以促进模型鼠海马神经干细胞增殖, 抑制海马区 NF- κ B 蛋白表达, 降低 IL-6 水平, 增加下丘脑神经肽 Y 表达及海马区 BDNF mRNA 表达, 保护海马星胶质细胞^[94-95]。罗布麻叶总黄酮为罗布麻的活性成分, 可以调节单胺神经递质、保护神经细胞起到抗抑郁作用^[96]。刺蒺藜苷为刺蒺藜主要活性成分, 其作用机制与促进海马神经元增殖有关^[97]。

2.2.4 清热化湿类中药饮片 清热类有知母、栀子、黄芩、胡黄连、大黄、虎杖、积雪草等, 其中, 乌腺金丝桃为金丝桃属植物的一种; 麝香草酚饮片出自百里香; 贯叶金丝桃素饮片出自贯叶连翘; 假马齿苋是一种草本植物, 属于玄参科; 白藜芦醇主要出自虎杖、葡萄等。上述药物既能清实热也能清虚热, 心火亢盛、肝郁化火、阴虚火旺为郁证常见证候。化湿类中药饮片出自有汉防己、厚朴。

知母的活性成分知母皂苷可以抑制模型鼠 HPA 轴功能亢进, 提高海马区 BDNF 含量, 增强脑内 5-HT, DA 神经系统功能, 抑制 MAO^[98-99]。京尼平苷为栀子的活性成分, 可抑制抑郁大鼠 HPA 轴亢进^[100]。黄芩素、黄芩苷为黄芩的主要成分, 实验研

究表明其可以提高模型鼠脑内 ERK 磷酸化及海马区 BDNF, NGF 表达, 抑制 HPA 轴过度活跃^[101-102]。胡黄连所含的胡黄连苷 II, 可以降低模型大鼠血浆中 ACTH, CORT 水平^[103]起到抗抑郁作用。积雪草的活性成分积雪草总苷元, 可抑制抑郁大鼠 HPA 轴过度兴奋^[104]。乌腺金丝桃增加模型大鼠海马区 5-HT 及 5-HIAA 含量^[105]。大黄中的大黄素、大黄素甲醚, 可以修复抑郁大鼠 HPA 轴损伤, 上调海马区 GR 及 BDNF 水平, 增加海马区 5-HT, DA, NE 含量^[106-107]。百里香所含的麝香草酚能够增加模型鼠海马区 5-HT, NE 含量, 抑制促炎细胞因子表达^[108]。贯叶金丝桃素为贯叶连翘的主要活性成分, 可以调节模型鼠神经递质如 DA, 5-HT, NE, Glu 的再摄取, 激活钙离子介导的 TRPC6^[109]。假马齿苋能增加抑郁鼠海马区、前额叶皮质 BDNF 及其 mRNA 表达, 抗氧化, 增加前额叶皮质及海马区 NE, 5-HT 含量, 使 CORT 正常化^[110-111]。汉防己的活性成分汉防己甲素可以增加模型鼠海马区 5-HT, NE, BDNF 含量^[112]。厚朴酚为厚朴的一种活性成分, 它可以增加抑郁小鼠海马区 BDNF 表达, 促进神经元再生^[113]。白藜芦醇为虎杖的有效成分, 可以增加抑郁鼠海马区及额叶皮质的 BDNF, ERK 水平, 使脑内 Bel-2, Bax mRNA 表达恢复正常水平, 降低血清皮质酮水平, 抗氧化, 上调海马区及前额叶皮质 Akt/mTOR 磷酸化^[114-115]。

2.2.5 解表止咳类中药饮片及其他类 具有抗抑郁作用的解表药主要有紫苏、薄荷、葛根、山腊梅、前胡等。其他如木犀草素是一种天然黄酮类化合物, 存在于野菊花、紫苏、金银花等植物中。

紫苏醛及紫苏精油均为紫苏的主要活性成分,

经实验研究,其抗抑郁机制主要与增加模型鼠前额叶皮质 5-HT, NE 水平,降低血清 IL-6, TNF- α , IL-1 β 水平相关^[116-117]。薄荷挥发油中的左旋薄荷酮,可以通过抑制 HPA 轴亢进、促进皮质 BDNF 表达,从而产生抗抑郁作用^[118]。葛根中分离提取的大豆苷元可以通过增加抑郁大鼠海马齿状回 BDNF 的表达起作用^[119]。山腊梅叶的醇提物亦可通过增加小鼠脑内的 5-HT 及 NE 含量达到抗抑郁作用^[120]。前胡的活性成分白花前胡甲素能够改善模型鼠海马 CA1 区突触超微结构,增加海马区神经营养因子及神经生长因子表达^[121]。银杏叶的提取物可以减轻模型鼠神经元损伤,抑制炎症,增加脑内 BDNF 表达,调节氧化应激,恢复 HPA 轴功能^[122]。木犀草素可以抑制模型鼠神经元的氧化应激损伤^[123]。

3 讨论

中医认为抑郁症属于中医“郁证”范畴。其病因不仅与外邪有关,与情志因素更是密切相关。病位主要涉及心、肝、脾,其以气机郁滞为基本病变,从而衍生出脾失健运、心失所养、脏腑阴阳气血失调等一系列变化。所以论治抑郁症一定要从多脏腑出发,全面协调各脏腑功能。

中药抗抑郁药理学的初步结果,对未来的研究给出如下启示。

目前研究具有抗抑郁作用的方药主要集中在疏肝理气解郁、养心安神定志方面,随着临床实践的深入,现已逐渐延伸到了化痰祛湿、活血化瘀、补益脏腑气血阴阳、平肝清热乃至解表止咳类等药物,并有了一些新发现。

抗抑郁中药药理学已从传统饮片深入到中药的提取物或有效成分、有效部位,这是一种必然的趋势,因为后者药效更强。在此基础上,组分配伍复方新药或将应运登场。以往的经验表明,提取活性成分有时可能反而不如传统饮片及其复方更有效,或丧失中药多靶点、低毒的优势,这是需要加以克服的难题。

抗抑郁中药药理学研究尚存在一些局限性和难点。例如,当前研究多集中于中药对单胺类神经递质、脑神经营养因子、细胞炎症因子及神经内分泌的影响,尚未涉及对表观遗传修饰的研究,而抑郁症的发生是环境和基因共同作用的结果。再如,对于模型动物大脑部位的研究多集中于海马体,实际上与情绪调节最为相关的还有杏仁核和嗅球,由于取材不便导致这方面的研究较少。随着实验手段的不断进步,相信在将来会逐步得到解决。

[参考文献]

- [1] Mathers C D, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. PLoS Med, 2006, 3(11):2011-2029.
- [2] Schildkraut J J. The catecholamine hypothesis of affective disorders; a review of supporting evidence [J]. Am J Psychiatry, 1965, 122(5):509-522.
- [3] Soppet D, Escandon E, Maragos J, et al. Parada the neurotrophic factors brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the trkB tyrosine kinase receptor [J]. Cell, 1991, 65(5):895-903.
- [4] Jeon S W, Kim Y K. Molecular neurobiology and promising new treatment in depression [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3):381-388.
- [5] Park H I, Poo M M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function [J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(1):7-23.
- [6] Müller N, Schwarz M J. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression [J]. Mol Psychiatry, 2007, 12(11):988-1000.
- [7] Walker A K, Avelaars A K, Heijen C J, et al. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression [J]. Pharmacol Rev, 2013, 66(1):80-101.
- [8] Sublette M E, Galfalvy H C, Fuchs D, et al. Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder [J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(6):1272-1278.
- [9] 韩海洋,彭淑芹,徐向东. 逍遥散对抑郁模型大鼠海马中枢神经递质含量及 BDNF 和 TrkB 表达的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(5):893-896.
- [10] WU L L, LIU Y, YAN C, et al. Antidepressant-like effects of fractions prepared from Danzhi-Xiaoyao-San decoction in rats with chronic unpredictable mild stress: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis, arginine vasopressin, and neurotransmitters [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016(3):1-11.
- [11] ZHU X, JING L, CHEN C, et al. Danzhi Xiaoyao San ameliorates depressive-like behavior by shifting toward serotonin via the downregulation of hippocampal indoleamine 2, 3-dioxygenase [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 160(27):86-93.
- [12] SU G Y, YANG J Y, WANG F, et al. Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in a rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(1):217-226.
- [13] 樊蔚虹,禹方,姚建平. 柴胡疏肝散对慢性应激抑郁模型大鼠海马调节 HPA 轴功能的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 21(1):50-52.

- [14] 邓颖,张春虎,张海男,等. 柴胡疏肝散及其拆方对抑郁模型大鼠行为及海马、杏仁核、额叶 BDNF 及其受体 TrkB 的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(10):1373-1378.
- [15] 郭丽丽,史亚飞,桑锋,等. 母子分离后慢性不可预计性应激对青少年大鼠行为学和 HPA 轴的影响及加味四逆散对其干预作用[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(4):484-488.
- [16] 严灿,银伟,吴丽丽,等. 加味四逆散调控抑郁症大鼠海马 BDNF、NR1 表达及促进海马 DG 区神经再生的研究[J]. 中国药理学通报,2016,32(4):569-574.
- [17] 姜凤英,高杰,魏盛,等. 舒郁胶囊含药血清对大鼠海马神经元 γ 氨基丁酸 B2 受体蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(17):165-169.
- [18] 王晓滨,孔明月,孙荣华,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠行为及海马形态学的影响[J]. 中医药信息,2014,31(3):50-52.
- [19] 王晓滨,孙荣华,胡继平,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠海马 BDNF 表达的影响[J]. 中医药学报,2014,42(3):143-145.
- [20] 侯深东,王晓波,顾丽霞,等. 加味龙牡宁神汤对抑郁症小鼠模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(11):107-110.
- [21] 马荣,钱瑞琴,姚海燕,等. 解郁丸抗抑郁作用机制的初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):168-172.
- [22] 施桂兰,库宝善,姚海燕. 解郁丸对慢性应激大鼠 HPA 轴和免疫系统的影响[J]. 中国中药杂志,2007,32(15):1551-1554.
- [23] 喻斌,张臻年,杨丽. 消郁颗粒对抑郁大鼠的改善作用及机制[J]. 中国老年学杂志,2016,36(1):10-12.
- [24] 孙志高,黄泉智,许成勇,等. 舒郁宁心方对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及海马 BDNF、TrkB 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(3):370-375.
- [25] 方素萍,王彦云,崔翰明,等. 开心解郁汤对抑郁症模型大鼠脑皮质 5-HT 水平和海马与大脑皮层 5-HT_{1A} 亚型受体 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(18):148-152.
- [26] 傅锦华,刘勇. 舒肝解郁胶囊对抑郁模型大鼠脑内 5-HT、DA 及其代谢产物水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(6):47-50.
- [27] 田旭升,胡妮娜,宋琳,等. 酸枣仁汤对抑郁症模型大鼠海马 TNF- α 、IL-1 β 及 c-fos 表达的影响实验研究[J]. 中医药学报,2013,41(2):44-46.
- [28] 秦竹,毕秀华,唐瑶瑶,等. 甘麦大枣汤对 CUMS 大鼠行为学及中枢递质 5-HT 和 NE 的影响[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(3):563-565.
- [29] LOU J S, LI C Y, YANG X C, et al. Protective effect of gan mai da zao decoction in unpredictable chronic mild stress-induced behavioral and biochemical alterations [J]. *Pharm Biol*, 2010, 48(12):1328-1336.
- [30] 刘奇,袁丽,李德顺,等. 百合知母汤对抑郁症大鼠行为及单胺递质的影响[J]. 中华中医药学刊,2016,34(7):1729-1731.
- [31] 李德顺,袁丽,刘奇,等. 百合知母汤对抑郁症大鼠环磷酸腺苷信号通路的影响[J]. 武汉大学学报:医学版,2015,36(6):867-870.
- [32] 管家齐,孙燕,陈海伟. 百合地黄汤对小鼠抑郁症模型的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(6):1875-1877.
- [33] 陈宝忠,王璐,刘春秋,等. 归脾汤对抑郁模型大鼠脑内 5-HT 及 NE 含量的影响[J]. 中医药信息,2014,31(5):14-15.
- [34] ZHOU X J, LIU M, YAN J J. Antidepressant-like effect of the extracted of Kai Xin San, a traditional Chinese herbal prescription, is explained by modulation of the central monoaminergic neurotransmitter system in mouse [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2):422-428.
- [35] 蔡川,钱国强,赵国平,等. 开心散对大鼠抑郁症模型内源性褪黑素生物合成的调控研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(11):1638-1640.
- [36] 陈力,薛瑞,于能江,等. 小补心汤总黄酮对获得性无助小鼠的抗抑郁作用及其对 HPA 轴功能的影响[J]. 中国药理学通报,2015,31(6):815-821.
- [37] 刘梅,周海松,许锦文,等. 藜欢解郁胶囊的抗抑郁作用[J]. 中成药,2016,38(6):1383-1386.
- [38] LI D, ZHENG J, WANG M, et al. Wuling powder prevents the depression-like behavior in learned helplessness mice model through improving the TSPO mediated-mitophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186(3):181-188.
- [39] 蒋健. 郁证发微(三)一郁证治疗论[J]. 上海中医药杂志,2015,49(10):4-6.
- [40] 马占强,李瑞鹏,李月碧,等. 半夏厚朴汤抗抑郁作用—改善脑内氧化应激水平[J]. 药学与临床研究,2014,22(3):205-207.
- [41] 程林江,兰敬韵,于涛,等. 半夏厚朴汤对慢性应激抑郁模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 中医药信息,2009,26(4):45-46.
- [42] XUE W, 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, doi: 10.1155/2013/184367.
- [43] 王婷婷,石海莲,吴辉,等. 肉蔻五味丸抗抑郁作用及机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2016,21(5):514-519.
- [44] 王明杰,夏猛,施学丽,等. 加味温胆汤对抑郁模型大

- 鼠海马不同时间段 RaS 蛋白表达的影响[J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(6): 1-4.
- [45] 吴沛然, 汤久慧, 张丽萍, 等. 加味温胆汤对抑郁模型大鼠海马 SS、SP、NPY、CRH 含量的影响[J]. 中华针灸电子杂志, 2015, 4(6): 259-261.
- [46] 孙林, 谢忠礼, 郭选贤, 等. 菖郁导痰汤对抑郁大鼠模型额叶 5-HT_{2A}R 及其 mRNA 表达的干预[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 223-224.
- [47] 刘英, 徐爱军, 张玉蕊. 血府逐瘀汤对抑郁症大鼠模型的治疗作用及海马 5-羟色胺及 5-羟色胺 1A 受体表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 867-868.
- [48] 许钊, 宋欣, 陶春蕾, 等. 当归芍药散对慢性应激抑郁模型大鼠行为及中枢单胺类神经递质的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1824-1826.
- [49] LIU Z, QI Y, CHENG Z, et al. The effects of ginsenoside R_{g1} on chronic stress induced depression-like behaviors, BDNF expression and the phosphorylation of PKA and CREB in rats[J]. Neuroscience, 2016, 322(13): 358-369.
- [50] 黄倩, 楚世峰, 张均田. 人参皂苷 R_{g1} 的抗抑郁作用及对突触超微结构的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(8): 1124-1127.
- [51] CHEN Q G, ZENG Y S, QU Z Q, et al. The effects of *Rhodiola rosea* extract on 5-HT level, cell proliferation and quantity of neurons at cerebral hippocampus of depressive rats [J]. Phytomedicine, 2009, 16(9): 830-838.
- [52] ZHANG X, DU Q, LIU C, et al. Rhodioloides ameliorates depressive behavior *via* up-regulation of monoaminergic system activity and anti-inflammatory effect in olfactory bulbectomized rats [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36(1): 300-304.
- [53] TAO W, DONG Y, SU Q, et al. Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by regulating PI3K/Akt/mTOR mediated BDNF/TrkB pathway [J]. Behav Brain Res, 2016, 308(3): 177-186.
- [54] 程瑞凤, 华冰, 景晶, 等. 甘草总黄酮抗大鼠应激抑郁行为作用及对海马脑区神经细胞凋亡调控相关蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 69-71.
- [55] WU X, WU J, XIA S, et al. Icaritin opposes the development of social aversion after defeat stress *via* increases of GR mRNA and BDNF mRNA in mice[J]. Behav Brain Res, 2013, 256(1): 602-608.
- [56] LIU B, XU C, WU X, et al. Icaritin exerts an antidepressant effect in an unpredictable chronic mild stress model of depression in rats and is associated with the regulation of hippocampal neuroinflammation [J]. Neuroscience, 2015, 294(11): 193-205.
- [57] 徐德峰, 宓为峰, 张素贞, 等. 巴戟天寡糖抗抑郁作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(15): 1539-1542.
- [58] 王景霞, 张建军, 苗春平, 等. 白芍提取物对嗅球损毁抑郁模型大鼠行为学及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3): 155-158.
- [59] WANG Y L, WANG J X, HU X X. Antidepressant-like effects of albiflorin extracted from *Radix Paeoniae Alba* [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 179(21): 9-15.
- [60] MAO Q Q, XIAN Y F, Ip S P, et al. Long-term treatment with peony glycosides reverses chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior via increasing expression of neurotrophins in rat brain[J]. Behav Brain Res, 2010, 210(2): 171-177.
- [61] JIN L, WU F, LI X, et al. Anti-depressant effects of aqueous extract from *Acanthopanax senticosus* in mice [J]. Phytother Res, 2013, 27(12): 1829-1833.
- [62] WANG J M, YANG L H, ZHANG Y Y, et al. BDNF and COX-2 participate in anti-depressive mechanisms of catalpol in rats undergoing chronic unpredictable mild stress [J]. Physiol Behav, 2015, 151(1): 360-368.
- [63] MU R H, FANG X Y, WANG S S, et al. Antidepressant-like effects of standardized gypenosides: involvement of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampus [J]. Psychopharmacology (Berl), 2016, 233(17): 3211-3221.
- [64] 邱蓉丽, 李璘, 乐巍. 补骨脂的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中药材, 2010, 33(10): 1656-1658.
- [65] 韩晓蕾, 胡风云, 田峰, 等. 黄芪与帕罗西汀对抑郁模型小鼠血清白细胞介素-18 和 5-羟色胺影响的研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(7): 756-758.
- [66] 耿甄彦, 徐维平, 魏伟, 等. 黄精总皂苷对慢性应激模型大鼠的行为学以及对海马的 BDNF 和 TrkB 表达的影响[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(6): 517-525.
- [67] 魏浩浩, 徐维平, 魏伟. 黄精皂苷对慢性应激抑郁大鼠海马 5-HT_{1A}R/cAMP/PKA 信号通路的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(5): 522-526.
- [68] 郭秋平, 高英, 李卫民, 等. 百合皂苷对抑郁模型大鼠 HPA 轴的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(5): 699-700.
- [69] 畅洪昇, 鲁艺, 王伟明, 等. 何首乌的抗抑郁作用及其对海马 5HT_{1A} 受体表达和神经细胞发生的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(12): 822-825.
- [70] 陈海军, 王慧茹, 胡嘉航, 等. 宁夏无果枸杞芽提取物对慢性温和和不可预见性应激小鼠学习、记忆的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2014, 30(2): 211-216.
- [71] 金亚香, 张研, 刘天戟. 银耳提取物抗抑郁活性研究

- [J]. 实用预防医学, 2016, 23(4): 490-493.
- [72] 游杰舒, 张瑞睿, 郭建友, 等. 哈蟆油石油醚提取物的抗抑郁作用及其机制[J]. 中草药, 2011, 44(19): 2717-2721.
- [73] 蔡珍珍, 徐广有, 董海影, 等. 柴胡皂苷对抑郁模型大鼠海马神经元的保护作用[J]. 中国医学创新, 2016, 13(3): 28-30.
- [74] 董海影, 张静艳, 柏青杨, 等. 柴胡皂苷 A 对抑郁模型大鼠海马神经细胞凋亡的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1935-1937.
- [75] 高洪元, 田青. 佛手挥发油的抗抑郁作用机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 231-234.
- [76] 李成付, 陈雪梅, 陈少玫, 等. 陈皮提取物改善慢性温和不可预知应激小鼠行为和海马 BDNF 的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 151-154.
- [77] 蔡莉, 李荣, 吴清清, 等. 橙皮苷对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 229-232.
- [78] 周中流, 刘永辉. 香附提取物的抗抑郁活性及其作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 191-193.
- [79] 徐颖, 冯劫, 郭建友. 枳壳提取物抗抑郁作用及其机制探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(10): 1086-1091.
- [80] 何嘉勇, 黄保, 辛志添, 等. 槟榔种子总酚类抗抑郁作用研究[J]. 中药材, 2013, 36(8): 1331-1334.
- [81] 张莹, 王丽丽, 李慧, 等. 川芎嗪抗抑郁作用研究[J]. 中药材, 2015, 38(5): 1037-1038.
- [82] LIU D, WANG Z, GAO Z, et al. Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress [J]. Behav Brain Res, 2014, 271(5): 116-121.
- [83] JIANG H, WANG Z, WANG Y, et al. Antidepressant-like effects of curcumin in chronic mild stress of rats; involvement of its anti-inflammatory action [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 47(23): 33-39.
- [84] TAO W, WANG H, SU Q, et al. Paeonol attenuates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice [J]. Psychiatry Res, 2016, 238(30): 116-121.
- [85] 张华林, 周中流, 杨红艳, 等. 三七叶总皂苷对慢性应激抑郁大鼠行为学及海马体 cAMP、PKA、BDNF 的影响[J]. 现代食品科技, 2015, 31(3): 1-5.
- [86] 李万里, 杜志敏, 耿明江, 等. 桃花多酚对抑郁小鼠海马单胺递质改变及干预作用[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(3): 371-373.
- [87] 孙艳, 谢婷婷, 王东晓, 等. 中药远志对慢性应激抑郁大鼠 BDNF 及其受体 TrkB mRNA 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(6): 1199-1202.
- [88] 谢婷婷, 刘屏, 孙艳, 等. 远志 YZ-50 对慢性应激抑郁模型大鼠海马 Bax、Bcl-2 表达的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2008, 5(6): 14-17.
- [89] 李万里, 王侠, 高原, 等. 合欢花黄酮对慢性应激模型大鼠抗抑郁作用[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(4): 515-517.
- [90] YAN T, XU M, WAN S, et al. Schisandra chinensis produces the antidepressant-like effects in repeated corticosterone-induced mice via the BDNF/TrkB/CREB signaling pathway [J]. Psychiatry Res, 2016, 243(30): 135-142.
- [91] 李腾飞, 孙秀萍, 高江晖, 等. 石菖蒲水提物对获得性无助模型的抗抑郁作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 132-135.
- [92] 高志影, 张春, 董海影, 等. 石菖蒲有效成分对抑郁模型大鼠海马神经元的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(4): 1000-1002.
- [93] 唐久余, 曾园山, 陈巧格, 等. 缬草对慢性应激导致的抑郁大鼠大脑海马 5-羟色胺水平、细胞增殖及神经元数量的影响[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(3): 283-288.
- [94] WANG H, ZHANG R, QIAO Y, 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.
- [95] ZHANG R, PENG Z, WANG 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.
- [96] 郑梅竹, 吴山力, 时东方, 等. 罗布麻叶总黄酮抗抑郁作用及其机制研究[J]. 中草药, 2012, 43(12): 2468-2470.
- [97] 沈双宏, 沈晓东, 胡随遇, 等. 刺蒺藜苷对抑郁模型大鼠海马齿状回神经发生的影响[J]. 中医学报, 2008, 36(3): 13-16.
- [98] 任利翔, 罗轶凡, 高威, 等. 知母总皂苷对慢性温和应激小鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(4): 414-417.
- [99] 路明珠, 张治强, 伊佳, 等. 知母皂苷 B-II 抗抑郁作用及其机制研究[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(4): 283-287.
- [100] CAI L, LI R, TANG W J, et al. Antidepressant-like effect of geniposide on chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats by regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2015, 25(8): 1332-1341.
- [101] XIONG Z, JIANG B, WU P F, et al. Antidepressant

- effects of a plant-derived flavonoid baicalein involving extracellular signal-regulated kinases cascade[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(2):253-259.
- [102] 王越, 廖生俊, 鲁敏翔, 等. 黄芩苷对慢性应激抑郁模型大鼠海马内神经营养因子及下丘脑-腺垂体-肾上腺轴的影响[J]. *中南药学*, 2016, 14(3):274-277.
- [103] 周俊华, 熊哲. 胡黄连苷 II 对慢性应激抑郁大鼠的治疗作用及其机制[J]. *医药导报*, 2011, 30(12):1549-1511.
- [104] 曹尉尉, 徐江平, 赵娜萍, 等. 积雪草总苷元对慢性应激抑郁大鼠的影响[J]. *药学实践杂志*, 2012, 30(2):121-124.
- [105] 李冀, 吴全娥, 高彦宇, 等. 乌腺金丝桃对抑郁症大鼠海马单胺类神经递质含量 5-HT 及 5-HIAA 的影响[J]. *中医药信息*, 2012, 29(5):18-20.
- [106] LI M, FU Q, LI Y, et al. Emodin opposes chronic unpredictable mild stress induced depressive-like behavior in mice by upregulating the levels of hippocampal glucocorticoid receptor and brain-derived neurotrophic factor [J]. *Fitoterapia*, 2014, 98(14):1-10.
- [107] 童妍, 金钊, 赵焕瑛, 等. 大黄素甲醚对慢性轻度不可预见应激大鼠海马单胺类神经递质的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 32(1):55-56.
- [108] DENG X Y, LI H Y, CHEN J J, et al. Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 291(6):12-19.
- [109] Bouron A, Lorrain E. Cellular and molecular effects of the antidepressant hyperforin on brain cells: Review of the literature [J]. *Encephale*, 2014, 40(2):108-113.
- [110] Banerjee R, Hazra S, Ghosh A K. Chronic administration of bacopa monniera increases BDNF protein and mRNA expressions; a study in chronic unpredictable stress induced animal model of depression [J]. *Psychiatry Investig*, 2014, 11(3):297-306.
- [111] Kumar S, Mondal A C. Neuroprotective, Neurotrophic and Anti-oxidative Role of Bacopa monnieri on CUS Induced Model of Depression in Rat [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(11):3083-3094.
- [112] GAO S, CUI Y L, YU C Q, et al. Tetrandrine exerts antidepressant-like effects in animal models; role of brain-derived neurotrophic factor [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 238(1):79-85.
- [113] 傅强, 马占强, 杨文, 等. 厚朴酚对慢性温和刺激所致抑郁小鼠的抗抑郁作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(2):47-50.
- [114] WANG X, XIE Y, ZHANG T, et al. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 125:134-143.
- [115] LIU S, LI T, LIU H, et al. Resveratrol exerts antidepressant properties in the chronic unpredictable mild stress model through the regulation of oxidative stress and mTOR pathway in the rat hippocampus and prefrontal cortex [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 302:191-199.
- [116] JI W W, WANG S Y, MA Z Q, et al. Effects of perillaldehyde on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 116(6):1-8.
- [117] JI W W, LI R P, LI M, et al. Antidepressant-like effect of essential oil of *Perilla frutescens* in a chronic, unpredictable, mild stress-induced depression model mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(10):753-759.
- [118] 薛劲松, 李鸿雁, 傅强, 等. 左旋薄荷酮抗抑郁作用及机制研究 [J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(3):238-240.
- [119] 孙进平, 钱坤. 大豆苷元对慢性应激抑郁大鼠行为学及海马部脑源性神经生长因子表达的影响 [J]. *医药导报*, 2011, 30(4):446-449.
- [120] 王玉婷, 丁虹, 邱春玉, 等. 山腊梅叶醇提取物对慢性应激抑郁模型小鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响 [J]. *中成药*, 2015, 37(5):1087-1090.
- [121] 王晓媚, 许慧慧. 白花前胡甲素对 CUMS 大鼠的抗抑郁作用及机制研究 [J]. *中药材*, 2014, 37(12):2259-2261.
- [122] 赵约翰. 银杏叶提取物 EGb761 改善脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为及其机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [123] 刘毅, 蓝诺, 刘莉, 等. 木犀草素对慢性不可预知性温和应激所致小鼠抑郁的改善作用 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(6):1382-1384.

[责任编辑 邹晓翠]