

逍遥散及其类方与有效成分抗抑郁作用机制研究进展

李传朋¹, 刘玉^{2,3}, 魏品球⁴, 吴海滨^{2,3}, 秦秀德^{2,3*}

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2. 深圳市中医院, 广东深圳 518000;
3. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东深圳 518000; 4. 92914部队医院, 海南临高 571820)

[摘要] 抑郁症是在目前社会快速发展过程中、生活压力增大的背景下存在的严重影响人类生活的精神类疾病,给人类社会带来了严重的健康问题及经济负担。中药方剂在治疗抑郁症方面具有较长的历史,而逍遥散作为干预抑郁症的经典方剂已被临床反复证实,但其抗抑郁作用机制及其有效成分尚不清楚。通过检索中国知网(CNKI)和PubMed数据库对近10年来国内外研究逍遥散及类方干预抑郁症的临床及作用机制研究的文献和资料进行系统梳理,发现逍遥散及其类方主要是从调节下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴和下丘脑-垂体-性腺轴,影响海马5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE)神经递质、干预炎症反应过程、调节脑源性神经营养因子/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(BDNF/CREB)信号通路、调节肠道菌群及胃肠功能、调控肝窦内皮窗孔、修复慢性应激所致血脑屏障的通透性、影响自噬减轻神经元凋亡、对蓝斑核-去甲肾上腺素(LC-NE)系统的调节作用等方面发挥抗抑郁的作用。主要有效成分是下调白细胞介素表达水平的柴胡皂苷A,减轻HPA轴功能障碍的柴胡皂苷D,抑制促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)mRNA表达的槲皮素、调节神经递质的芍药苷、抑制HPA轴功能亢进的芍药内酯苷、减少炎症细胞因子白术内酯I,白术内酯II,白术内酯III,减少促炎细胞因子mRNA的表达和抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)激活的姜黄素、神经保护作用以及抗炎抗氧化的阿魏酸、抑制HPA轴过度活化的左旋薄荷酮、调节单胺类神经递质的甘草苷、异甘草苷、抑制单胺氧化酶的异甘草素等。

[关键词] 逍遥散; 抗抑郁; 作用途径; 有效成分; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R289;R285.5;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)06-0243-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200636

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191206.1649.012.html>

[网络出版时间] 2019-12-07 09:07

Research Progress on Antidepressant Pathway and Active Ingredients of Xiaoyaosan and Its Analogous Prescriptions

LI Chuan-peng¹, LIU Yu^{2,3}, WEI Pin-qiu⁴, WU Hai-bin^{2,3}, QIN Xiu-de^{2,3*}

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518000, China;

3. The Fourth Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518000, China;

4. 92914 Military Hospital, Lingao 571820, China)

[Abstract] Depression is a psychiatric disease that seriously affects human life in the context of rapid social development and increased living pressure, and brings serious health problems and economic burdens to human society. Traditional Chinese medicine has a long history in the treatment of depression, and Xiaoyaosan has been repeatedly confirmed as a classic prescription for the intervention in depression, but its antidepressant mechanism and its active ingredients are still unclear. Through the search of China Knowledge Network (CNKI) and PubMed database, the literature and data on the clinical and mechanism research of Xiaoyaosan and its

[收稿日期] 20190907(003)

[基金项目] 深圳市科创委课题(JCYJ20180302173504891);深圳市“医疗卫生三名工程”项目(SZSM201612081)

[第一作者] 李传朋,在读硕士,从事中医药防治脑病的临床与基础研究,E-mail:2464294805@qq.com

[通信作者] *秦秀德,博士,副主任医师,硕士生导师,从事中医药防治脑病的临床与基础研究,E-mail:qinxiude@foxmail.com

analogous prescriptions on depression in the past 10 years are systematically sorted out. It is found that Xiaoyao San and its analogous prescriptions are mainly focusing on the following aspects: regulating hypothalamic-pituitary-gonad, hypothalamic-pituitary-thyroid, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis, affecting 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE) neurotransmitters in hippocampus, interfering with inflammatory reaction process, modulating the BDNF/CREB signaling pathway, regulating intestinal flora and gastrointestinal function, regulating endothelial window foramen of hepatic sinus, repairing chronic stress-induced blood-brain barrier permeability, affecting autophagy to reduce neuronal apoptosis, and regulating the leukoplakia-nuclear adrenal gland (LC-NE) system to play an antidepressant role. The main active ingredient including, saikosaponin A which could down-regulate interleukin expression level, saikosaponin D which alleviates HPA axis dysfunction, quercetin which inhibits corticotropin-releasing-factor (CRF) mRNA expression, paeoniflorin which regulates neurotransmitters, and paeoni lactone which inhibits hyperfunction of HPA axis Glycosides, reduce inflammatory cytokines, atractylenolide I, atractylenolide II, atractylenolide III, which could reduce the expression of pro-inflammatory cytokine mRNA and inhibit NF- κ B activated, curcumin which could play the neuroprotective and anti-inflammatory and antioxidant roles, L-menthol which could suppress the HPA axis overactivation, liquiritin isoliquiritin which could regulate the monoamine neurotransmitters, and isoliquiritigenin which could inhibit the monoamine oxidase.

[**Key words**] Xiaoyaosan; antidepressant; pathway of action; active ingredients; research progress

抑郁症属中医学“郁证”范畴,《黄帝内经》无“郁证”这一名词,但有五气之郁之论。《丹溪心法·六郁》将郁分为气、血、火、食、痰、湿六郁,《医学正传》首先采用郁证之病名^[1]。临床主要表现为显著而持久的情绪低落、思维迟缓、意志活动减退、兴趣丧失^[2]。在社会快速发展、竞争加剧的社会背景下,抑郁症的发病率越来越高。世界卫生组织(WTO)调查发现全球抑郁症的发病率约 11%,其所造成的残疾位居首位,预计至 2020 年抑郁症的疾病负担将上升至第 2 位,中国抑郁症发病率约为 3%~5%,已经有超过 2 600 万人患病^[3]。西医治疗抑郁症主要是采用抗抑郁药物结合一定的心理疏导疗法。但西药多从单一靶点入手,存在较大的局限性,且必须坚持长期服用,易于产生依赖性,而出现的许多不良反应让众多患者望而却步^[4]。中医药在干预抑郁症的探索中积累了丰富的临床经验,基于整体调节的中医理念多采用成分复杂的中药复方,作用方式往往是多靶点、多途径、多机制、多层次。其中以逍遥散为代表的经典名方临床疗效显著。逍遥散出自《太平惠民和剂局方》,由北柴胡、白芍、当归、茯苓、白术、生姜、薄荷、炙甘草共 8 味药组成,主要功效为疏肝解郁、调和肝脾,现代药理研究也证实逍遥散有明显的抗抑郁作用^[5]。目前对逍遥散抗抑郁的研究多集中在单体成分的药理机制,但近年来新的研究方法以及手段层出不穷,采用代谢组学等新的研究方法发现了许多新的干预靶点以及作用途径,结合最新的研究全面系统地深入阐述其干预

抑郁的机制以及抗抑郁的有效成分作用机制,为中药抗抑郁新药的开发提供更多思路和灵感,为临床使用提供更多的实验研究依据,特对近 10 年逍遥散及类方干预抑郁症的研究情况作一系统综述。

1 逍遥散及其类方抗抑郁的相关作用机制

1.1 调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)-下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)-下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴

HPG 轴在帮助人体调节情绪、抵御外界干扰等发挥着巨大的作用。下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),CRH 再刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),ACTH 再促进肾上腺合成皮质醇(啮齿类动物为皮质酮,Cort),Cort 结合糖皮质激素受体,对 HPA 轴功能起到负反馈调节^[6]。神经生物学的角度也从侧面佐证了抑郁症的发生与 HPA 轴功能紊乱关系密切^[7]。王学等^[8]发现连续给予逍遥散 4 周后,可显著降低实验大鼠的肾上腺指数及各部位 Cort 水平,以及血清 ACTH,CRH 含量,表明逍遥散的抗抑郁作用与对抗 HPA 轴功能紊乱有关。许平等^[9]实验发现模型组大鼠存在 HPA 轴亢奋,经逍遥散类方干预后,各组大鼠 Cort 和 ACTH 的含量明显低于模型组的水平,说明逍遥散类方可以通过降低血浆中 Cort 和 ACTH 的水平,拮抗抑郁导致的 HPA 轴亢进从而起到治疗作用。于林等^[10]也通过实验发现加味逍遥散对抑郁模型大鼠具有明显的抗抑郁作用,与下调 HPA 轴的亢进功能关系密切,是加味逍遥散干预抑郁的治疗途径之一。LU 等^[11]研究发现逍遥散可促进糖皮质激素受体的表达,恢复

HPA 轴的负性反馈调节从而缓解抑郁和疾病状态。WU 等^[12]发现丹栀逍遥散能抑制 HPA 轴的过度活动,调节海马单胺类和氨基酸类神经递质,改善慢性应激大鼠的抑郁样行为。抑郁症属于精神障碍疾病范畴,神经内分泌学实验发现内分泌激素与行为、情绪密切相关。而 HPA-HPT-HPG 轴是内分泌系统中重要的下丘脑-垂体-靶腺轴。胡霖霖等^[13]实验发现抑郁症模型组大鼠总三碘甲状腺原氨酸(T_3)下降而总甲状腺激素(T_4)及促甲状腺激素(TSH)升高,而逍遥散类方能够明显改善 T_3 、 T_4 的含量,说明其对 HPT 轴具有调节作用。

1.2 影响海马 5-HT、NE 神经递质 中枢单胺类神经递质代谢紊乱与抑郁的发生密切相关。海马 5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE)神经递质等是相关单胺类神经递质已被业界大多数专家所共识,而能够增加突触间隙的 5-HT、NE 含量的药物具有明显的抗抑郁效果亦从侧面证实了上述观点。胡霖霖等^[14]为验证逍遥散类方的临床疗效并分析其作用机制,观察了逍遥散类方对抑郁模型实验大鼠行为学及 5-HT、NE 水平的影响,发现逍遥散类方能够升高抑郁模型大鼠的海马 5-HT 及 NE 水平含量,提示其可能是逍遥散类方抗抑郁作用的机制之一。郭晓冬等^[15]通过实验也发现丹栀逍遥散可以调节抑郁模型大鼠脑内 5-HT 和 NE 的含量从而起到治疗作用。ZHANG 等^[16]研究发现加味逍遥散能够促进皮质醇水平升高,增加酪氨酸羟化酶的表达,改善单胺类神经递质(包括 5-HT)和去甲肾上腺素的表达。加味逍遥散还可通过改变内源性皮质醇和单胺类神经递质水平,挽救斑马鱼的抑郁表型和认知行为。WANG 等^[17]发现逍遥散可降低抑郁模型小鼠中缝背核中小胶质细胞的数量和重组人叫咪胺 2,3-双加氧酶 1(IDO1)的表达,提高了小鼠中缝背核中 5-HT 的水平,从而改善了小鼠的抑郁行为。

1.3 干预炎症反应过程 研究发现炎症反应是抑郁症的发病机制之一,免疫系统的激活能够使人体进入炎症反应状态,从而直接影响人的情绪,进而引发行为的异常,比如兴趣减退、食欲缺乏、产生负面情绪。动物实验发现脂多糖(LPS)侧脑室注射可引起海马体神经炎症状态,促炎细胞因子白细胞介素(IL)-6,肿瘤坏死因子(TNF)- α mRNA 表达量增加^[18],从而致使抑郁样行为的发生。江利敏等^[19]临床研究发现,经逍遥散干预后患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 炎症因子的水平明显下降。石博宇等^[20-21]的研究表明,逍遥散预防给药 15 d 能对抗模型大鼠的

炎症相关因子表达上调,促进 5-HT 的分泌,其机制可能与抑制炎症因子分泌,阻断 IDO 激活,上调 5-HT 水平有关。给予实验组大鼠逍遥散 30 g·kg⁻¹ 或 15 g·kg⁻¹ 可明显下调皮层、海马 IL-6, TNF- α , IDO1 mRNA 表达水平及 IL-6 荧光表达,上调 5-HT1A mRNA 表达水平。李晓娟等^[22]实验研究表明逍遥散可降低实验大鼠杏仁核 TNF- α 含量。陈建丽等^[23]实验发现 CUMS 模型组大鼠盲肠中蛋白酶激活受体 2(PAR2)转录水平明显升高,表明 CUMS 可能激活了大鼠盲肠炎症反应机制,而逍遥散则可通过降低大鼠盲肠 PAR2, PAR4 和 Toll 样受体 2(TLR2) mRNA 炎症因子表达而发挥抗抑郁作用。于林等^[24]也发现加味逍遥散通过抑制 IL-1 β , IL-6, TNF- α mRNA 的过度表达,增加大鼠海马组织 5-HT 的含量来改善大鼠抑郁症状,对 LPS 诱导的抑郁模型大鼠具有明显抗抑郁作用。

1.4 调节脑源性神经营养因子(BDNF)/环磷腺苷效应元结合蛋白(CREB)信号通路关键分子的表达

BDNF 是脑组织内最丰富的一种神经营养蛋白, BDNF 对神经元的生长、增殖、存活和突触活动至关重要^[25],在大脑皮层、海马、嗅球、基底前脑、中脑、下丘脑各个部位均能检测到 BDNF 蛋白和 mRNA 的表达^[26]。BDNF 作为中枢神经级联信号传递的关键分子,与抑郁症的发生密切相关,是抗抑郁药物治疗的重要靶位。贺欣雨等^[27]通过实验发现与模型组比较,逍遥散 11.5 g·kg⁻¹ 剂量持续给药 4 周,可明显提高慢性温和不可预知应激抑郁模型(CUMS)大鼠中枢 BDNF 和蛋白表达水平,从分子水平上表明了逍遥散能通过上调 BDNF/脑源性神经营养因子受体(TrkB)/CREB 通路发挥抗抑郁作用。石博宇等^[28]发现 4%, 8% 逍遥散含药血清明显上调模型细胞上清 BDNF, β -神经生长因子(NGF)水平。彭希等^[29]实验发现逍遥散能显著提高 CUMS 小鼠海马部位 CREB, BDNF mRNA 及皮质部位 BDNF mRNA 的表达量,对皮质部位 CREB mRNA 表达、海马部位 pERK1/2 蛋白表达和血清 BDNF 水平有提高趋势,提示其机制与干预 BDNF/CREB 信号途径的关键分子的表达与功能有关。曾宪晶等^[30]发现丹栀逍遥散联合针刺辨证取穴能提高抑郁患者外周血清 BDNF 水平,其抗抑郁作用可能是通过提高血清 BDNF 水平来实现的。瞿礼萍^[31]通过实验发现,与空白组相比,模型组 CUMS 小鼠海马部位 CREB, BDNF 及其受体 TrkB mRNA 校正表达量显著减少,同时皮质部 BDNF 表达也明

显减少。与模型组相比,逍遥散可显著提高海马部位 BDNF 及其受体 TrkB mRNA 的表达量并表现出提高海马 CREB 基因表达的趋势,提示逍遥散可通过增加 BDNF mRNA 表达量发挥抗抑郁的作用。WANG 等^[32]通过研究发现逍遥解郁散可通过调节中脑腹侧被盖区组织中 BDNF,大麻素受体和促肾上腺素皮质激素释放因子(CRF)对大鼠的卒中后抑郁起改善作用。WANG 等^[33]发现经逍遥散治疗 28 d 后,抑郁大鼠模型的 BDNF 基因表达上调, BDNF 和 CREB 蛋白表达明显增加。

1.5 调节肠道菌群及胃肠功能 抑郁患者不但表现出心理障碍的症状表现,还经常伴随着功能性消化不良、肠易激综合征等胃肠道功能失调的症状^[34]。抑郁症患者食欲缺乏、身体消瘦很有可能与肠内菌群失调密切相关。沈小丽等^[35]通过实验研究发现逍遥散能通过调节动物乳杆菌(*Lactobacillus animalis*),伯克霍尔德菌(*Burkholderiales bacterium*)这两个益生菌种来调节肠道菌群失调,进而改善胃肠道功能,发挥抗抑郁作用。刘欢等^[36]发现慢性温和 CUMS 能够引起大鼠肠道菌群发生明显改变,其中盲肠菌群的变化最为显著,而逍遥散具有帮助正常菌群繁衍生长和调节菌群失调的作用,从而发挥抗抑郁的作用。于林等^[37]发现胃肠功能紊乱的抑郁大鼠的生长抑素(SS)水平明显上升,胃泌素(GAS)的水平明显降低,提示造模后的大鼠存在脑-肠轴调节的功能异常,而中-高剂量的加味逍遥散能明显下调 SS 的水平,高剂量的加味逍遥散能明显上调 GAS 的水平,实验证实加味逍遥散能通过降低 SS 的水平、增加 GAS 的水平从而达到恢复胃肠道的正常功能,通过改善脑-肠轴的功能异常使胃肠的吸收、运动功能和感觉异常得到恢复,从而发挥治疗抑郁症者胃肠道功能紊乱的效果。

1.6 调控肝窦内皮窗孔 中医认为抑郁症的发生与肝主疏泄功能的失调密切相关,而有实验证据表明肝窦内皮窗孔构成的肝筛结构可能是肝主疏泄的超微结构^[38]。因此通过调控肝窦内皮窗孔来调节肝主疏泄的功能成为潜在的干预抑郁症的途径。肝窦是肝脏有孔型毛细血管,正常肝窦壁由一层约占肝非实质细胞总数 40% 的肝窦内皮细胞(SEC)组成,肝窦内皮细胞胞浆不连续,有许多小孔,称为窗孔(fenestrae),窗孔是 SEC 最具特性的结构,众多窗孔构成了肝筛结构^[39]。谭朝辉等^[40]发现慢性温和 CUMS 可导致实验大鼠的内皮窗孔变小以及数量变

少,并出现肝窦毛细血管化,而逍遥散可显著增加窗孔大小与数量,改善大鼠的肝窦内皮血管化倾向,并降低IDO的表达水平,提示逍遥散干预大鼠抑郁样行为可能与其抑制IDO通路、改善肝窦内皮功能作用有关。

1.7 修复慢性应激所致血脑屏障的通透性 已有研究表明慢性应激可以破坏血脑屏障(BBB)的通透性^[41]。曹程^[42]研究发现抑郁症模型组动物前额皮质组织中 BBB 蛋白 ZO-1 的表达相对于空白组显著下调, BBB 蛋白 Occludin 的表达显著下调, BBB 蛋白 Claudin-5 的表达显著下调。血脑屏障相关蛋白表达下降,说明 BBB 的通透性遭到破坏。YU 等^[43]发现逍遥散可部分逆转糖皮质激素诱导的细胞增殖、侵袭能力的抑制,促进紧密连接相关基因的表达,从而逆转糖皮质激素诱导的 BBB 通透性的破坏,修复血脑屏障的通透性。

1.8 影响自噬减轻神经元凋亡 自噬是一种溶酶体依赖的蛋白质降解途径,通过对受损细胞器和长寿蛋白质的降解及循环利用,维持细胞内环境稳态,但过度的自噬会造成机体的破坏性损害^[44]。已有研究表明在抑郁症发生过程中,存在着明显的自噬激活,引起神经元和胶质细胞存活率下降,神经元出现凋亡^[45]。且氟西汀能下调慢性 CUMS 抑郁大鼠细胞自噬关键基因 Beclin-1 和 LC3 的 mRNA 及蛋白表达^[46]。王亭晔等^[47]在成功建立慢性束缚应激抑郁症大鼠模型后,发现在慢性束缚应激抑郁症大鼠海马 CA3 区 2 个自噬标志蛋白 Beclin-1, LC3 表达均较正常组明显增多,说明在抑郁症大鼠海马存在自噬现象,提示自噬可能是抑郁症的发病机制之一。而采用逍遥散干预治疗之后发现逍遥散能下调慢性束缚应激抑郁症大鼠海马 CA3 区 Beclin-1 和 LC3 的表达,提示逍遥散治疗抑郁症的机制可能是通过调节 2 个自噬标志蛋白从而抑制自噬现象。WANG 等^[48]发现慢性不可预测轻度应激和分离处理的小鼠在体内表现出抑郁样行为,并且在小鼠海马中表现出混合凋亡/自噬特征的表型,改良逍遥散可通过调节自噬来减轻神经元凋亡。许多证据都显示抑郁症患者自噬发生激活,抗抑郁药通过不同信号途径调节自噬水平发挥抗抑郁效应^[49]。

1.9 对蓝斑核-去甲肾上腺素(LC-NE)系统的调节作用 慢性应激引起蓝斑核去甲肾上腺素转运体(NET)升高,NE 能系统紊乱可能是触发抑郁症的重要原因^[50]。殷铭等^[51]成功建立了 CUMS 大鼠抑郁症模型,免疫组化结果提示蓝斑核 NET 水平升

高,NE 水平降低,提示慢性应激可导致去甲肾上腺素(NE)能神经系统失调,使应激反应从自我平衡状态发展成病理状态,参与抑郁症的发生。DING 等^[52]发现在暴露于持续的慢性压力后,被激活的 LC-NE 系统对大鼠抑郁症发生发展产生显著的影响,经逍遥散干预后的实验组与模型组相比,大鼠的 NE,甲状腺激素 (TH),促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF)表达明显降低。由此表明,逍遥散可通过抑制 LC-NE 神经元活性,有效改善大鼠抑郁样行为。

2 逍遥散有效成分抗抑郁机制研究

逍遥散作为组方整体代谢的体内途径尚未见报道,但其组分的化学成分及其药理研究较多。研究显示^[53-55]逍遥散中主要成分有柴胡皂苷 A,柴胡皂苷 C,柴胡皂苷 D,柴胡皂苷 E,柴胡皂苷 F,柴胡皂

苷 G,柴胡皂苷 b2,槲皮素、阿魏酸、白术内酯 I 和白术内酯 II,白术内酯 III,芍药苷、芍药内酯苷、姜黄素、左旋薄荷酮、甘草苷、异甘草苷、异甘草素、甘草酸和茯苓酸。研究发现与药效有较强相关性的化学物质有:下调白细胞介素表达水平的柴胡皂苷 A,减轻 HPA 轴功能障碍的柴胡皂苷 D,抑制 CRF mRNA 表达的槲皮素、调节神经递质的芍药苷、抑制 HPA 轴功能亢进的芍药内酯苷、减少炎症细胞因子白术内酯 I,白术内酯 II,白术内酯 III,减少促炎细胞因子 mRNA 的表达和抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 激活的姜黄素、神经保护作用以及抗炎抗氧化的阿魏酸、抑制 HPA 轴过度活化的左旋薄荷酮、调节单胺类神经递质的甘草苷、异甘草苷、抑制单胺氧化酶的异甘草素。逍遥散活性成分及其抗抑郁机制总结见表 1。

表 1 逍遥散活性成分及其抗抑郁机制

Table 1 Active ingredients of Xiaoyaosan and its antidepressant mechanism

中药	活性成分	抗抑郁机制	参考文献
柴胡	柴胡皂苷 A	可改善快感缺失及绝望样抑郁行为,并且可下调 IL-1 β ,IL-6 和 TNF- α 的表达水平,有效抑制 p38 MAPK 通路和 NF- κ B 的活化	[56-57]
	柴胡皂苷 D	降低血清皮质酮水平升高,减轻 UCMS 引起的 GR 表达抑制和核易位,减轻 HPA 轴功能障碍	[58]
	槲皮素	抑制 CRF mRNA 的表达	[59]
芍药	芍药苷	调节神经递质增加 5HT1AR 和 NE 的表达,降低促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的表达水平激素,抵制氧化应激和上调 NGF 的表达对皮质酮诱导的神经细胞 PC12 损伤起到保护作用	[60]
	芍药内酯苷	增加海马糖皮质激素受体的表达,抑制 HPA 轴功能亢进	[61]
白术	白术内酯 I	可减少炎症细胞因子如 IL-2, IL-6, TNF- α , 前列腺素 E ₂ (PGE ₂) 和一氧化氮 (NO) 等的分泌和产生,并可以抑制 MAPK 和 NF- κ B 的活化	[62]
	白术内酯 II	减少炎症细胞因子如 IL-2,IL-6,TNF- α ,PGE2 和 NO 等的分泌和产生,并可以抑制 MAPK 和 NF- κ B 的活化	[62]
	白术内酯 III	减少炎症细胞因子如 IL-2,IL-6,TNF- α ,PGE2 和 NO 等的分泌和产生,并可以抑制 MAPK 和 NF- κ B 的活化,提高 PC12 细胞的活性,降低 PC12 细胞的凋亡发生率	[62]
生姜	姜黄素	减少 mRNA 的表达促炎细胞因子 (IL-1 β ,IL-6 和 TNF- α) 和抑制 NF- κ B 激活,抑制配体门控离子通道 P2X7 受体 (P2X7R)/NLRP3 轴激活、降低慢性应激模型大鼠血清 ACYH,皮质酮水平,增加 BDNF 水平	[63]
当归	阿魏酸	神经保护作用、抗氧化、抗炎、调节单胺系统	[64]
薄荷	左旋薄荷酮	抑制 HPA 轴过度活化、促进皮质 BDNF 的表达	[65]
甘草	甘草苷	调节单胺类神经递质 (NA,5-HT 和 DA) 系统实现,提高机体 SOD 活性、清除自由基、阻止脂质过氧化、减少丙二醛的生成发挥	[66-67]
	异甘草苷	调节单胺类神经递质 (NA,5-HT 和 DA) 系统实现,提高机体 SOD 活性、清除自由基、阻止脂质过氧化	[67]
	异甘草素	抑制单胺氧化酶 (MAO)	[67]

3 讨论

逍遥散作为治疗肝郁血虚,脾失健运病证的经典方剂,具有悠久的临床应用历史,方中以北柴胡为君药,疏肝解郁,使肝气调达;当归甘辛苦温,养血和

血,白芍酸苦微寒,养血敛阴,柔肝缓急,共为臣药。白术、茯苓健脾祛湿,使运化有权,气血有源,炙甘草补中益气,缓肝之急,为佐药。薄荷疏散郁遏之气,透达肝经郁热,生姜温胃和中,为使药。实验研究也

从调节 HPA-HPT-HPG 轴、影响海马 5-HT、NE 神经递质、干预炎症过程、干预 BDNF/CREB 信号途径、调节肠道菌群、调控肝窦内皮窗孔、修复慢性应激所致 BBB 的通透性、影响自噬减轻神经元凋亡、对 LC-NE 系统的调节作用方面证实了逍遥散干预抑郁症的生物药理基础。目前在调节 HPA 轴、影响海马 5-HT、NE 神经递质、干预炎症过程方面研究较多,在影响细胞自噬、调节 LC-NE 系统、修复血脑屏障方面研究较少,未来可以从这些方面更加深入研究,提供更多证据。另一方面,由于逍遥散方药物浓度、分量难以控制以及标准化,明确的量效关系还有待于设计相匹配的实验进一步研究阐述。除此之外,高质量的临床随机对照的证据还略显不足,阐述逍遥散整体作用机制的研究还少见报道,未来可以从生物信息学、网络药理学、代谢组学等角度进一步阐述逍遥散的整体作用机制,为抗抑郁症的中药新药研发提供更多的实验证据基础。

[参考文献]

[1] 李明泽,童毅,周志焕.黄连抗抑郁症的应用和研究进展[J].现代中西医结合杂志,2019,28(24):2733-2736.

[2] 谭乔芮.作业疗法治疗抑郁症应用进展[J].中国疗养医学,2019,28(1):50-53.

[3] 和昱辰,张波.抑郁症临床研究进展[J].国际检验医学杂志,2013,34(7):832-834.

[4] 王爱华,王娟,甘博文.抑郁症的中医药治疗研究进展[J].解放军医药杂志,2019,31(6):112-116.

[5] 秦雪梅,高晓霞.从逍遥散证与逍遥散抗应激研究看中医药现代化的思路[J].世界科学技术—中医药现代化,2010,12(4):521-525.

[6] 杨敏,康洪钧,戴晓畅.抑郁症的发病机制与治疗进展[J].四川生理科学杂志,2015,37(3):146-147.

[7] 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.

[8] 王学,刘蓉,罗杰,等.基于 CUMS 大鼠逍遥散拆方药队抗抑郁作用及 BDNF/HPA 机制研究[J].中药药理与临床,2018,34(1):14-19.

[9] 许二平,郭晓冬,李琳,等.加味丹栀逍遥散对抑郁模型大鼠 HPA 轴功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(10):236-238.

[10] 于林,吴升伟,禿正正,等.加味逍遥散对抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响[J].热带医学杂志,2017,

17(7):884-888.

[11] LU J D, FU L J, QIN J Z, et al. The regulatory effect of Xiaoyao San on glucocorticoid receptors under the condition of chronic stress [J]. Cell Mol Biol, 2018, 64(6):103-109.

[12] 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, doi: 10.1155/2016/6784689.

[13] 胡霖霖,张永华.百合逍遥散对抑郁模型大鼠行为学及 HPA-HPT-HPG 轴的影响[J].中医学杂志,2014,55(19):1676-1680.

[14] 胡霖霖,张永华.百合逍遥散对抑郁模型大鼠行为学及海马 5-HT、NE 的影响[J].中医学报,2015,30(3):399-401.

[15] 郭晓冬,许二平,李琳,等.加味丹栀逍遥散对抑郁模型大鼠海马内盐皮质激素受体和糖皮质激素受体的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(11):119-122.

[16] ZHANG S H, LIU X D, SUN M Z, et al. Reversal of reserpine-induced depression and cognitive disorder in zebrafish by sertraline and traditional Chinese medicine (TCM) [J]. Behav Brain Funct, 2018, doi:10.1186/s12993-018-0145-8.

[17] WANG M M, HUANG W L, GAO T T, et al. Effects of Xiao Yao San on interferon- α -induced depression in mice [J]. Brain Res Bull, 2018, 139:197-202.

[18] TANG M M, LIN W J, PAN Y Q, et al. Hippocampal neurogenesis dysfunction linked to depressive-like behaviors in a neuroinflammation induced model of depression [J]. Physiol Behav, 2016, 161:166-173.

[19] 江利敏,刘向哲.丹栀逍遥散加减治疗卒中后抑郁的疗效及作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(3):108-113.

[20] 石博宇,罗杰,饶志粒,等.逍遥散对 LPS 诱导的抑郁样大鼠的干预作用及机制研究[J].中药药理与临床,2018,34(6):3-7.

[21] 石博宇,叶晓林,罗杰,等.逍遥散对脂多糖诱导抑郁样行为的影响[J].中成药,2019,41(4):760-766.

[22] 李晓娟,白晓晖,李娜,等.逍遥散对慢性束缚应激抑郁模型大鼠 JAK/STAT 信号通路的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(5):1700-1704.

[23] 陈建丽,孙海峰,秦雪梅,等.逍遥散对慢性温和不可预知应激诱导抑郁模型大鼠盲肠炎症应答相关基因表达的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29

- (4):552-558.
- [24] 于林, 禰正正, 吴升伟, 等. 加味逍遥散对抑郁大鼠行为学及海马组织炎症因子表达的影响[J]. 新中医, 2017, 49(7):9-13.
- [25] MACHAALANI R, CHEN H. Brain derived neurotrophic factor (BDNF), its tyrosine kinasekinase receptor (BTrkB) and nicotine[J]. Neurotoxicology, 2018, doi: 10.1016/j.neuro.2018.02.014.
- [26] BATHINA S, DAS U N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications[J]. Arch Med Sci, 2015, 11(6):164.
- [27] 贺欣雨, 王学, 石博宇, 等. 基于 CUMS 大鼠逍遥散拆方药队抗抑郁作用的 BDNF 通路分子机制研究[J]. 中药与临床, 2019, 10(1):18-22.
- [28] 石博宇, 饶志粒, 罗杰, 等. 逍遥散对 LPS 所致海马神经元细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4):781-786.
- [29] 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.
- [30] 曾宪晶, 周金凤, 谢根英, 等. 丹栀逍遥散联合针刺疗法对脑卒中后抑郁患者 BDNF、5-HT 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7):1562-1566.
- [31] 瞿礼萍. 逍遥散抗抑郁作用及其 CREB/BDNF 分子机制的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [32] WANG C D, WU C L, YAN Z G, et al. Ameliorative effect of Xiaoyao-jieyu-san on post-stroke depression and its potential mechanisms[J]. J Nat Med, 2019, 73(1):76-84.
- [33] WANG J J, LI X F, HE S G, et al. Regulation of the kynurenine metabolism pathway by Xiaoyao San and the underlying effect in the hippocampus of the depressed rat[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 214:13-21.
- [34] XIE Y, HUANG X, HU S, et al. Meranzin hydrate exhibits anti-depressive and prokinetic-like effects through regulation of the shared alpha 2-adrenoceptor in the brain-gut axis of rats in the forced swimming test[J]. Neuropharmacology, 2013, 67:318-325.
- [35] 沈小丽, 彭国荏, 孙海峰, 等. 16S rRNA 基因的 PCR-DGGE 技术分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠菌群的变化[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(3):240-245.
- [36] 刘欢, 陈磊, 孙海峰, 等. ERIC-PCR 指纹图谱分析逍遥散对抑郁模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(2):160-165.
- [37] 于林, 吴升伟, 禰正正, 等. 加味逍遥散对胃肠功能失调的抑郁大鼠脑肠肽 SS、GAS 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(6):1290-1292.
- [38] 孙学刚, 符秀琼, 冯沃成, 等. 论肝窦内皮窗孔异常是肝脾失调致动脉粥样硬化的微观病机[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(1):11-13.
- [39] 孙学刚, 黎春华, 吕志平. 肝主疏泄与肝窦内皮功能关系探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(5):373-375.
- [40] 谭朝辉, 沈淑鑫, 靖林林, 等. 逍遥散调控肝窦内皮窗孔改善大鼠抑郁样行为的机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(4):705-710.
- [41] DUFFY B A, CHUN K P, MA D, et al. Dexamethasone exacerbates cerebral edema and brain injury following lithium-pilocarpine induced status epilepticus[J]. Neurobiol Dis, 2014, doi: 10.1016/j.nbd.2013.12.001.
- [42] 曹程. 基于脑-肠轴调控的开心散抗抑郁功效物质基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [43] YU S L, FU L J, LU J D, et al. Xiao-Yao-San reduces blood-brain barrier injury induced by chronic stress *in vitro* and *in vivo* via glucocorticoid receptor-mediated upregulation of Occludin[J]. J Ethnopharmacol, 2019, doi:org/10.1016/j.jep.2019.112165.
- [44] KLIONSKY D J, ABDELMOHSEN K, ABE A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)[J]. Autophagy, 2016, 12(1):1-222.
- [45] ZSCHOCKE J, ZIMMERMANN N, BERNING B, et al. Antidepressant drugs diversely affect autophagy pathways in astrocytes and neurons--dissociation from cholesterol homeostasis[J]. Neuropsychopharmacol, 2011, 36(8):1754-1768.
- [46] 沈忠飞, 王志坚, 潘巍巍, 等. 氟西汀调控 CUMS 抑郁大鼠海马突触重塑[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(9):1642-1647.
- [47] 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.
- [48] WANG M M, BI Y, ZENG S M, et al. Modified Xiaoyao San ameliorates depressive-like behaviors by triggering autophagosome formation to alleviate neuronal apoptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111:1057-1065.
- [49] 吴婷, 张静思, 向军, 等. 自噬在抑郁症发生发展中作用的研究进展[J]. 复旦学报: 医学版, 2018, 45(4):573-577.
- [50] CHEN P, FAN Y, LI Y, et al. Chronic social defeat up-regulates expression of norepinephrine transporter in rat brains[J]. Neuro-chem Int, 2012, 60(1):9-20.
- [51] 殷铭, 吕笑丽, 王碧馨, 等. shRNA 干扰蓝斑核去甲肾上腺素转运体 (NET) 表达对大鼠抑郁样行为的改善

- 作用[J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33(3): 329-335.
- [52] DING X F, ZHAO X H, YANG T, et al. Xiao Yao San improves depressive-like behaviors in rats with chronic immobilization stress through modulation of locus coeruleus-norepinephrine system [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, doi: 10.1155/2014/605914.
- [53] 周杰, 苏芮, 范吉平. 逍遥散主要化学成分及其抗抑郁作用研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(2): 278-279.
- [54] 徐铭玥. 逍遥散多组分药代动力学及组织分布研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨师范大学, 2019.
- [55] 郑晓芬, 陈磊, 秦雪梅, 等. 基于¹H-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.
- [56] CHEN X Q, CHEN S J, LIANG W N, et al. Saikosaponin A attenuates perimenopausal depression-like symptoms by chronic unpredictable mild stress [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662: 283-289.
- [57] ZHU J, LUO C Q, WANG P, et al. Saikosaponin A mediates the inflammatory response by inhibiting the MAPK and NF- κ B pathways in LPS-stimulated RAW 264.7 cells [J]. *Exp Therap Med*, 2013, 5(5): 1345-1350.
- [58] LI H Y, ZHAO Y H, ZENG M J, et al. Saikosaponin D relieves unpredictable chronic mild stress induced depressive-like behavior in rats: involvement of HPA axis and hippocampal neurogenesis [J]. *Psychopharmacology*, 2017, 234(22): 3385-3394.
- [59] BHUTADA P, MUNDHADA Y, BANSOD K. Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety-and depression-like effect in mice [J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 33(6): 955-960.
- [60] LIU S C, HU W Y, ZHANG W Y, et al. Paeoniflorin attenuates impairment of spatial learning and hippocampal long-term potentiation in mice subjected to chronic unpredictable mild stress [J]. *Psychopharmacology*, 2019, 236(9): 2823-2834.
- [61] 陈岚, 龚正华, 薛瑞, 等. 芍药内酯苷对嗅球切除抑郁模型大鼠行为学以及下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(3): 340-344.
- [62] 赵玉娇, 高耀, 周玉枝, 等. 白术在神经精神系统疾病中的药理作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(21): 4546-4551.
- [63] ZHANG W Y, GUO Y J, HAN W X, et al. Curcumin relieves depressive-like behaviors via inhibition of the NLRP3 inflammasome and kynurenine pathway in rats suffering from chronic unpredictable mild stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 138-144.
- [64] 邹春明, 孙亚南, 王琪, 等. 阿魏酸抗抑郁作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 569-576.
- [65] 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): 238-241.
- [66] 肖渊. 甘草苷的抗抑郁作用及其机理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [67] 高耀, 许腾, 周玉枝, 等. 基于 Arrowsmith 工具探讨逍遥散抗抑郁作用机制 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3484-3492.

[责任编辑 孙丛丛]