

· 综述 ·

中药治疗创伤后应激障碍的研究进展

李秋雨¹, 郭建友², 姚子蔚¹, 王晓玫¹, 石晋丽^{1*}

(1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100029; 2. 中国科学院 心理研究所, 北京 100101)

[摘要] 创伤后应激障碍(PTSD)是指突发性、威胁性或灾难性生活事件导致个体延迟出现和长期持续存在的精神障碍,其临床表现以再度体验创伤为特征,并伴有情绪的易激惹和回避行为。PTSD 的发生不仅伴随着行为学指标异常,机制研究表明还表现出神经生物学指标异常。PTSD 的发生机制研究多集中在神经内分泌系统、中枢神经系统和免疫系统等方面,主要表现为应激激素、促炎细胞因子、神经递质、神经保护因子的水平异常。中药因其具有多靶点、多成分和多途径的特点,在治疗 PTSD 方面表现出了许多优势。当前研究表明,多种中药能够改善 PTSD 模型中动物行为异常、逆转神经生物学指标。其中很多中药复方已经应用于临床并且具有很好的疗效,因此中药治疗 PTSD 具有广阔的应用前景。但是,尚未有 PTSD 的专属治疗药物,且尚未完全厘清 PTSD 的机制。故本文对当前中药治疗 PTSD 的研究进行综述,并且从治疗的中药种类、作用机制、动物模型等角度,重点阐述 PTSD 的发生与治疗进展,以期对 PTSD 的治疗提供参考。

[关键词] 创伤后应激障碍; 中药单体; 单味中药提取物; 中药复方

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)07-0211-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200507

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191119.0958.002.html>

[网络出版时间] 2019-11-19 11:20

Effect of Traditional Chinese Medicines in Treatment of Post-traumatic Stress Disorder

LI Qiu-yu¹, GUO Jian-you², YAO Zi-wei¹, WANG Xiao-mei¹, SHI Jin-li^{1*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
2. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

[Abstract] Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a mental disorder characterized by restitution of trauma and emotional irritability and avoidance caused by sudden, threatening or catastrophic life events. PTSD occurs not only abnormal behavioral indicators but also abnormal neurobiological indicators. Studies on the pathogenesis of PTSD have focused on neuroendocrine system, central nervous system and immune system, mainly finding abnormal levels of stress hormones, pro-inflammatory cytokines, neurotransmitters and neuroprotective factors. Traditional Chinese medicines (TCM) have many advantages in the treatment of PTSD due to their multi-target, multi-component and multi-pathway characteristics. Current studies have showed that a variety of TCM can improve the abnormal behaviors of animals in the models of post-traumatic stress disorder and reverse the neurobiological indicators. As many of these TCM compounds have been used in clinic and have good efficacy, TCM treatment of PTSD has a broad application prospect. However, there is no specific medicine for PTSD, and its mechanisms have not been fully understood. Therefore, this paper reviews the current studies on the treatment of PTSD with TCM, and focuses on the occurrence and treatment progress of PTSD in terms of TCM, mechanisms of action and animal models, so as to provide references for the treatment of PTSD.

[收稿日期] 20190825(006)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81673560)

[第一作者] 李秋雨, 硕士, 从事中药药效成分与新药源的开发及用研究, E-mail: 18166896895@163.com

[通信作者] *石晋丽, 博士, 教授, 从事中药药效成分与新药源的开发利用研究, E-mail: shijl@vip.sina.com

[Key words] post-traumatic stress disorder; traditional Chinese medicine (TCM) monomers; single TCM extracts; TCM compounds

创伤后应激障碍(PTSD)的应激源为具有异常惊恐或灾难性质的创伤性事件,因而可能使患者产生深度悲伤或忧伤的情绪。简而言之,PTSD 是一种创伤后心理失衡状态。近年来,由于自然灾害、重大流行疾病频繁发生以及部分国家地区战乱不断等原因,越来越多的遭遇者不幸患上 PTSD,不仅给患者本人,甚至是家人都带来严重的影响,而且给社会带来了沉重的负担。据估计,全球 PTSD 终生患病率约为 3.9%^[1]。所以 PTSD 已经成为危害人类的常见疾病。目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 PTSD 的西药主要有舍曲林和帕罗西汀,然而长期服用存在头痛,头晕,性功能减退,震颤、运动迟缓、肌张力增高等副作用。众所周知,中药安全有效,副作用小,在精神疾病领域的优势越来越显著。基于此,对于治疗 PTSD 的中药研究成为热点之一,并且取得了巨大的进展。众多研究发现,中药能够改善模型中动物的行为学异常,其机制可能与调节应激反应的激素水平、降低促炎细胞因子水平、调节神经递质和神经保护因子水平,以及调节基因的表达水平有关。本文作者所在课题组长期从事关于中药治疗焦虑症的研究的工作,而 PTSD 患者常常伴随焦虑情绪,出现焦虑症与 PTSD 共病情况,表现出严重的失眠等临床症状^[2]。焦虑症与 PTSD 的行为学指标测试与机制研究存在很多相同之处,也为 PTSD 的研究提供了很多前期经验基础。本文将从中药单体、单味中药提取物、中药复方 3 个方面综述治疗 PTSD 的研究进展,另外,还从模型类型,模型选择,模型适用角度综述了目前应用于 PTSD 研究的动物模型,以期对今后的研究提供依据。

1 PTSD 机制研究进展

PTSD 的机制主要与调控情绪行为和恐惧调节的大脑区域有关。近年来,关于 PTSD 机制研究主要涉及神经内分泌系统、中枢神经系统、免疫系统,其中包括应激激素功能失调,促炎细胞因子含量增加,基因表达异常,神经递质释放抑制,神经保护因子作用降低等。

1.1 应激激素 PTSD 的发生与发展伴随着应激激素水平的变化,表现为下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA 轴)紊乱、海马功能失调和血清、血浆、脑脊液中神经类固醇合成障碍。HPA 轴能够控制 PTSD 的

发展^[3],HPA 轴是参与应激反应并对应激进行有效调控的神经内分泌系统。下丘脑分泌肾上腺皮质激素释放激素,促进腺垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),进而促进肾上腺皮质激素的合成与释放。糖皮质激素(GC)的增加又通过作用于下丘脑、垂体和海马的糖皮质激素受体发挥负反馈效应^[4]。PTSD 患者脑脊液中促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的含量异常增高。CRF 可间接增强 GC 的负反馈抑制作用,并且促进恐惧反应的形成与发展,从而导致 PTSD 的发生。海马为应激反应的整合部位,海马糖皮质激素受体(GR)/内盐皮质激素受体(MR)通过影响皮质酮,共同参与 HPA 轴的负反馈调节^[5]。正常情况下,MR 与 GC 结合对 HPA 轴起抑制作用;当应激发生后,GC 大量增加,与 GR 结合,促使 HPA 轴功能亢进,进而诱发 GC 大量释放;高浓度的 GC 最终导致海马神经元功能和形态结构受损,加速 PTSD 的恶化^[4-5]。血清、血浆、脑脊液中神经类固醇异孕酮合成受阻也是 PTSD 的发病机制之一。异孕酮为黄体酮衍生物,它能有效地调节中枢神经系统抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)在 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABA_A)的作用^[6]。临床研究表明,PTSD 患者的血清、血浆、脑脊液中异孕酮含量下降,表现出 PTSD 样症状。皮质边缘神经元中异孕酮生物合成的上调可能为新一代治疗 PTSD 的强效非镇静、抗焦虑药物提供一个新的非传统药理靶点:选择性脑类固醇类兴奋剂^[7]。

1.2 促炎细胞因子 早期研究认为炎症与抑郁症的发病率增加有关^[8],研究显示抑郁症患者炎症标记物水平升高,包括促炎细胞因子,如白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[9-10]。此外,研究表明,炎症与抑郁症之外的一系列精神疾病有关,其中就包括 PTSD^[11]。PTSD 患者表现出显著升高血液水平的炎症标记物,如 IL-1 β ,IL-6,TNF- α ^[12-15]。但是许多研究者得出了相互矛盾的结论,所以促炎细胞因子与 PTSD 机制的关系有待进一步研究。

1.3 神经递质 大量文献研究表明,神经递质的失衡,例如多巴胺(DA),5-羟色胺(5-HT)水平的异常与 PTSD 的发生有着密切的关系。DA 是一种儿茶酚胺类神经递质^[16],是下丘脑和脑垂体腺中的一种关键神经递质,精神因素是影响中枢神经系统中

DA 浓度的关键性因素之一。在 PTSD 状态下, DA 可间接促进杏仁核对外界威胁的感知;另外,从伏隔核释放的 DA 作用于中脑边缘系统诱导“犒赏”效应,若其调节异常可导致 DA 功能低下,增加 PTSD 发生概率^[17]。5-HT 是一种存在于大脑、肠道和血液中神经递质^[18]。人类脑内 5-HT 功能低下与攻击、冲动性和自杀行为相关,而这些行为在 PTSD 患者中非常常见。目前,只有 5-HT 重摄取抑制剂(SSRIs)类药物舍曲林和帕罗西汀是美国食品和药物管理局(FDA)批准用于 PTSD 的治疗药物^[19]。DA 与 5-HT 异常存在一定联系,应激后前额皮层的 5-HT 水平降低到应激之前的 80%,进一步研究发现,5-HT 功能低下可以导致多巴胺系统的过度激活,从而诱发 PTSD^[20]。

1.4 神经营养因子 神经营养因子是一类对中枢和外周神经系统均有营养活性的蛋白,在神经元的存活、分化、损伤后修复等面起重要作用^[21]。在所有神经营养因子中,脑源性神经营养因子(BDNF)在脑中分布最广。BDNF 主要分布于大脑海马区、前额皮质,其突出作用为强有力的神经元保护作用^[22]。BDNF 对中枢神经和周围神经都有营养的作用,对营养神经元的增殖、分化及其再生,起到保护营养支持的作用^[23]。研究表明,PTSD 模型组的大鼠海马的 BDNF 水平下降^[22-23]。药物干预后,结果表明 BDNF 具有改善大鼠探究行为、自发活动及焦虑情绪的作用,且能够改善 PTSD 模型大鼠学习记忆功能。

1.5 基因表达 PTSD 的发生和很多基因的多态性有着密切的联系,例如多巴胺 D₂ 受体(DRD2),5-羟色胺转运体基因连锁多态性区域(5-HTTLPR),FK506 结合蛋白 5(FKBP5)3 种基因的多态性可以增加 PTSD 的易感性^[24]。另外有研究表明自噬相关基因 Beclin-1 和微管相关蛋白轻链 3(LC3)在 PTSD 大鼠内侧前额叶皮质(mPFC)神经元细胞中表达异常,自噬底物 p62 与自噬相关基因 Beclin-1 和 LC3 在各时间点表达趋势相反,说明 PTSD 大鼠 mPFC 自噬活性的改变,p62 的异常表达可能是 PTSD 发生的病理生理学机制之一^[25]。一系列研究表明,环境因素与人体基因共同影响 PTSD 的发生与发展。随着研究深入,今后对 PTSD 基因水平的研究将会有进一步的进展。

2 PTSD 模型研究进展

根据文献报道,关于 PTSD 的动物模型主要有单次延长应激(SPS),足底电击(FS),水下创伤

(UWT),捕食者压力(PPS),社交挫败(SD),早期生活压力(ELS),社会隔离(SI)等^[26]。其中,最常采用的动物模型为国际公认的大鼠 PTSD 造模方式,即单次延长应激模型,其次是足底电击模型。近些年,有研究对 PTSD 动物模型进行了加强和改进,例如,将单次延长应激模型和足底电击模型相结合,能较好地诱发大鼠多种 PTSD 样精神和行为异常表现。FS 模型因其长期使用操作会使动物产生适应性,不能产生可靠的 PTSD 样症状,但其可改变实验参数而具有可控性;UWT 模型可建立与现实相似度更高的人类 PTSD 症状,此模型更具有现实意义,因为野生老鼠也会遭遇溺水威胁;PPS 模型需与不稳定社会因素共同作用才会形成成功的 PTSD 症状,更适合研究长期创伤记忆与慢性 PTSD;SD 模型应用具有局限性,主要应用于抑郁症与应对压力时个体差异的研究;ELS 模型主要应用于幼儿时期经历创伤成年后发展成 PTSD 的研究;SI 模型主要应用于青春期社会压力的研究^[25]。PTSD 的表现是多样的,一种动物模型很难覆盖,因此还要结合深入的机制研究才能更加科学的说明药物的有效性。此外,雌、雄动物的脆弱性是不同的,对雌、雄动物的差异性有待进一步研究。

3 PTSD 中药研究进展

3.1 中药单体 目前,治疗 PTSD 的中药单体主要涉及苷类,酚酸类。苷类包括人参皂苷 R_{g1},红景天苷,白芍苷、天麻素等,酚酸类包括迷迭香酸,白藜芦醇,反式白藜芦醇、姜黄素等。采用的动物模型和机制研究详见表 1。

3.2 单味中药提取物 治疗 PTSD 的单味中药提取物大多采用乙醇提取,根据不同药物使用不同浓度的乙醇,提取物中主要含有的化学成分为黄酮类、寡糖、皂苷类、酚酸类、生物碱类。采用的动物模型和机制研究详见表 2。

3.3 中药复方 采用的动物模型和机制研究详见表 3。中药复方是中医药服务人类健康的重要手段之一^[57]。在 2005 年中国医药科技出版社版《中医临床心理学》中,将 PTSD 分为肝气郁结型、气郁化火型、心脾两虚型、心阴亏虚型,对应治疗汤剂为柴胡疏肝散、丹栀逍遥散、归脾汤、天王补心丹^[58]。目前,治疗 PTSD 的中药复方研究主要涉及肝、心、脾、肾等脏器。中医认为肝主疏泄,调畅情志。对于情志失调,中医多采用入肝脏的复方进行治疗。而肾有藏精生髓充脑的功能,长期的不良刺激导致肾精亏虚,不能上冲于脑,脑神失养,导致悲伤抑郁、焦虑

表 1 中药单体对 PTSD 治疗作用研究

Table 1 Study on therapeutic effect of traditional Chinese medicine (TCM) monomer on PTSD

中药单体	模型	作用机制	参考文献
人参皂苷 R _{g1}	单次延长应激 + 足底电击	其机制可能与抑制海马神经元异常自噬活动有关	[27]
红景天苷	单次延长应激	1. 组织病理学机制可能与通过抑制海马神经元凋亡及维护树突棘的形态和数量有关; 2. 分子机制可能是与其抗氧化性抑制海马神经元的凋亡, 促进突触可塑性有关	[28]
天麻素	增强型单次延长应激	1. 可以降低 PTSD 模型大鼠血浆促肾上腺皮质激素和皮质醇含量, 对 PTSD 模型大鼠的内分泌功能紊乱具有调节作用; 2. 与抑制 p38 信号通路, 下调诱导型一氧化氮合酶的表达, 抑制大鼠海马白细胞介素-6 和白细胞介素-1 β 炎症因子水平有关	[29-30]
白芍苷	单次延长应激	其机制可能与减少脑内异孕酮生物合成有关	[31]
白藜芦醇	单次延长应激	其机制可能与 HPA 轴通路的负反馈调节有关	[32]
反式白藜芦醇	单次延长应激	其机制可能与 HPA 轴通路的负反馈调节以及激活下游神经保护分子, 如磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白和脑源性神经营养因子表达有关	[33]
迷迭香酸	增强型单次延长应激	其机制可能与恢复海马增殖和细胞外磷酸化调节蛋白激酶 (p-ERK1/2) 表达有关	[34]
姜黄素	单次延长应激	其机制与海马、杏仁核和纹状体的 5-羟色胺组织水平下降有关	[35]
葛根素	单次延长应激	其机制与神经递质的生物合成和 HPA 轴应激激素水平的正常化有关	[36]

表 2 单味中药提取物对 PTSD 治疗作用研究

Table 2 Study on therapeutic effect of single TCM extract on PTSD

提取物	模型	作用机制	参考文献
小补心汤 70% 乙醇提取物: 黄酮类化合物	单次延长应激	1. 其机制可能与血清素 (又名 5-羟色胺) 激活有关; 2. 通过调节 HPA 轴、影响 5-羟色胺系统和调节神经可塑性发挥作用	[37-38]
巴戟天 95% 乙醇提取物: 菊粉型寡糖	单次延长应激	其机制可能与减少脑异孕酮生物合成有关	[39]
远志 80% 乙醇提取物: 去甲哈尔满, 细叶远志皂苷, 3, 4, 5-trimethoxycinnamic acid, 3, 6, disinapoyl sucrose	单次延长应激 + 足底电击	通过增加模型鼠的 BAG1 表达	[40]
长白椴木乙醇提取物: kaurenoic acid, continentalic acid	单次延长应激	通过抑制促炎细胞因子的信使 RNA 表达水平, 增加海马中肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 表达	[41]
贯叶连翘提取物: 金丝桃素, 贯叶金丝桃素	单次延长应激	通过抑制模型小鼠海马与前额叶皮层的炎症水平	[42]

易怒等情绪^[53]。心脾不足会导致神无主, 肝气抑郁导致患者闷闷不乐。其症以“喜悲伤欲哭, 象如神灵所作, 数欠伸”为特征^[45]。故从中医角度讲, PTSD 与脏器是否正常运转有非常密切的关系。

4 总结与展望

多种中药单体、单味药提取物、中药复方能够改善 PTSD 模型中动物行为异常、逆转神经生物学指标。其中很多中药复方已经应用于临床, 取得很好的疗效。其中中药治疗 PTSD 的单体主要涉及苷类, 酚酸类。苷类包括人参皂苷 R_{g1}, 红景天苷, 白芍苷, 天麻素, 酚酸类包括迷迭香酸, 白藜芦醇, 反式白藜芦醇、姜黄素。治疗 PTSD 的单味中药提取物大多采用乙醇提取, 提取物中主要含有的化学成分

为黄酮类、寡糖、皂苷类、酚酸类、生物碱类。治疗 PTSD 的中药复方有百合地黄汤、甘麦大枣汤等, 研究主要与调情志, 补肾精, 益心脾有关。值得注意的是, 采用中药治疗 PTSD 必须根据临床表现才能找到其所属的中医病证。在 PTSD 中医临床辨证中, 肝气郁结型患者常采用小柴胡汤加减^[59-61], 肝郁脾虚型患者主采用逍遥散加减^[62-65], 心脾两虚型患者采用归脾汤加减^[66], 心肺阴虚型患者采用百合地黄汤加减^[67-68], 阴虚火旺型患者常采用黄连阿胶汤加减^[69]。中药治疗 PTSD 的动物模型, 主要有单次延长应激、足底电击, 或将单次延长应激模型和足底电击模型相结合。中药治疗 PTSD 的机制研究主要集中在神经内分泌系统和中枢神经系统。神经内分泌

表 3 中药复方对 PTSD 治疗作用研究

Table 3 Study on therapeutic effect of TCM compounds on PTSD

复方	模型	作用机制	参考文献
百合地黄汤	单次延长应激	1. 上调海马 5-羟色胺水平可能是机制之一； 2. 调节海马糖皮质激素受体/内盐皮质激素受体的表达可能是干预治疗机制之一	[43-44]
甘麦大枣汤	单次延长应激	对 PTSD 引起的大鼠内分泌功能紊乱具有调节作用,通过降低血浆促肾上腺皮质激素、皮质醇含量	[45]
栀子豉汤	单次延长应激	对 PTSD 引起的大鼠内分泌功能紊乱具有调节作用,通过降低血浆促肾上腺皮质激素、皮质醇含量	[45]
镇惊温胆汤	单次延长应激	通过下调食欲素 A 及食欲素 B 的含量,降低食欲素神经元的活性,抑制 LTP	[46]
柴胡加龙骨牡蛎汤	社会失败应激	其机制可能与调节海马 BDNF 基因相关	[47]
葛根复方制剂	改良方法	通过升高血浆中多巴胺, 5-羟色胺含量,降低血浆中去甲肾上腺素,肾上腺素含量,升高下丘脑和血浆 5-羟色胺/去甲肾上腺素以及血浆 5-羟色胺/肾上腺素	[48]
四逆散	足底电击	1. 对大鼠海马组织分子表达有明显的正向调节作用； 2. 对大鼠血清分子表达有明显的正向调节作用,提示 PTSD 病变机制与内源性物质有关	[49-50]
金匮肾气丸	单次延长应激	1. 与改善小鼠 5-羟色胺水平,降低应激损害有关； 2. 与纠正血清多巴胺异常有关； 3. 与 Nr3 该基因的甲基化水平恢复正常从而解除对该基因表达的抑制有关； 4. 防治孕鼠 PTSD 胎损的分子生物学机制与 53 条基因的差异表达有关,主要涉及胞吞通路及 MAPK 信号通路	[51-52] [53-54] [55-56]

系统主要与 HPA 轴的负反馈调节有关,中枢神经系统主要研究热点为海马、神经递质。其与上调海马 5-HT 水平,抑制海马神经元凋亡有关。

随着人们对 PTSD 认识的不断提高,关注度日益增加,研发治疗 PTSD 的有效药物成为我们面临的重要任务。目前对于中药单体治疗 PTSD 药物的研究尚少,可能与提取方法繁琐,价格昂贵,结构不稳定有关。找到治疗 PTSD 效果好,稳定性高,价格低廉的中药单体可成为今后的研究方向。对于治疗 PTSD 的中药复方研究较多,但对其药效物质基础研究甚少,故对于中药复方治疗 PTSD 的药效物质基础研究有待进一步深入。

[参考文献]

[1] HORI H, KIM Y. Inflammation and posttraumatic stress disorder[J]. *Psychiat Clin Neuros*, 2019, 73 (4): 143-153.

[2] 胡晓炜,罗广彬,范琼尹,等. 柴牡安神颗粒抗焦虑作用及其活性机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (13):41-48.

[3] HAN F, DING J L, SHI Y X. Expression of amygdala mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the single-prolonged stress rats [J]. *BMC Neurosci*, 2014, 15(1): 77-86.

[4] 陈淑媛,贺薇,石玉秀. 海马-HPA 轴-PTSD 的相关性[J]. *中外医疗*, 2010, 29(25):187, 189.

[5] 位景香,王永堂,鲁秀敏. 创伤后应激障碍的中医治疗法及其机制研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(1):54-58.

[6] 王承展,黄庚娣,方青,等. 创伤性应激障碍样大鼠海马 GABA 受体表达的变化[J]. *中国心理卫生杂志*, 2016, 30(12):952-956.

[7] PINNA G, RASMUSSEN A M. PINNA G, et al. Up-regulation of neurosteroid biosynthesis as a pharmacological strategy to improve behavioural deficits in a putative mouse model of post-traumatic stress disorder [J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24 (1): 102-116.

[8] RENAULT P F, HOOFNAGLE J H, PARK Y, et al. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy [J]. *Arch Intern Med*, 1987, 147 (9): 1577-1580.

[9] DOWLATI Y, HERRMANN N, SWARDFAGER W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 446-457.

[10] HOWREN M B, LAMKIN D M, SULS J. Associations of depression with reactive protein, IL-1, and IL-6: A Meta-analysis [J]. *Psychosom Med*, 2009, 71 (2): 171-186.

[11] PASSOS I C, VASCONCELOS-MORENO M P, COSTA L G, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, metaanalysis, and Meta-regression [J]. *Lancet Psychiat*, 2015, 2 (11):

- 1002-1012.
- [12] 李凤蕾,杜菲,吴迪,等. 乌灵菌粉早期应用对创伤后应激障碍模型大鼠行为及海马组织中 IL-1 β 、IL-6 水平的影响[J]. 中国药房,2016,27(25):3478-3480.
- [13] BRUENIG D, MEHTA D, MORRIS C P, et al. Genetic and serum biomarker evidence for a relationship between TNF α and PTSD in Vietnam War combat veterans[J]. *Compr Psychiat*,2017,74:125-133.
- [14] ESWARAPPA M, NEYLAN THOMAS C, WHOOLEY M A, et al. Inflammation as a predictor of disease course in posttraumatic stress disorder and depression; a prospective analysis from the Mind Your Heart Study [J]. *Brain Behav Immun*,2019,75:220-227.
- [15] SOLOMON Z, LEVIN Y, BEN A, et al. The implication of combat stress and PTSD trajectories in metabolic syndrome and elevated C-reactive protein levels: a longitudinal study[J]. *J Clin Psychiat*,2019,78(9):1180-1186.
- [16] 李子雯,贾丹,党院霞,等. 百合知母汤总皂苷调节 5-HT 功能治疗抑郁症的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(19):131-138.
- [17] 李则宣,李凌江. 创伤后应激障碍的生物学机制研究[J]. 中华精神科杂志,2003,36(4):65-67.
- [18] 许露,李燕,张芳,等. 逍遥散加减对高泌乳素血症模型大鼠中枢多巴胺受体 ERK 信号转导通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(15):70-76.
- [19] 袁红,陈金宏,刘惠亮,等. 创伤后应激障碍的治疗策略[J]. 中华灾害救援医学,2014,2(1):53-57.
- [20] 张有志. 5-羟色胺与创伤后应激障碍的研究进展[J]. 中国药理学通报,2010,26(10):1261-1263.
- [21] 吴丹,高耀,邢婕,等. 逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的药理作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(8):187-193.
- [22] 袁秀玉,董原君,梁霞,等. 创伤性应激对大鼠海马 BDNF 表达的影响[J]. 山东大学学报:医学版,2016,54(4):37-41.
- [23] 王雨虹. 脑源性神经营养因子及 TrkB 受体对创伤后应激障碍模型大鼠学习记忆功能的影响[D]. 芜湖:皖南医学院,2018.
- [24] 张晗,刘士嘉,王胜强,等. PTSD 相关基因的研究进展[J]. 解剖科学进展,2016,22(5):543-545,553.
- [25] 郑石磊. PTSD 大鼠内侧前额皮质自噬相关基因 Beclin-1 和 LC3 及 p62/SQSTM1 表达的研究[D]. 北京:中国医科大学,2018.
- [26] 王畅,邵水金,刘玉璞,等. 创伤后应激障碍动物模型研究概况[J]. 中国实验动物学报,2018,26(3):404-409.
- [27] 吴仲敏,程正文,倪桂莲,等. 人参皂苷 Rg₁ 对创伤后应激障碍大鼠行为学变化和海马神经元自噬的影响[J]. 中国病理生理杂志,2017,33(5):896-901.
- [28] 位景香. 红景天苷对 PTSD 大鼠的行为学影响及机制研究[D]. 重庆:重庆理工大学,2017.
- [29] 吴迪. 天麻素对 PTSD 和 MCAO 模型的药效学研究[D]. 西安:第四军医大学,2016.
- [30] LEE B, SUR B, YEOM M, et al. Gastrodin reversed the traumatic stress-induced depressed-like symptoms in rats[J]. *J Nat Med-Tokyo*,2016,70(4):749-759.
- [31] QIU Z K, HE J L, LIU X, et al. Antidepressant-like effects of albiflorin extracted from *Radix paeoniae*, *Alba* [J]. *J Ethnopharmacol*,2016,179:9-15.
- [32] 许文,刘开平,叶涵,等. 白藜芦醇对 PTSD 模型鼠疼痛和焦虑样症状的改善作用[C]//浙江省药理学高峰论坛暨浙江省药理学学会、浙江省药学会药理专业委员会 2017 年会.
- [33] GAO W L, GANG W, JING S, et al. Trans-Resveratrol ameliorates anxiety-like behaviors and fear memory deficits in a rat model of post-traumatic stress disorder [J]. *Neuropharmacology*,2018,133:181-188.
- [34] NIE H, PENG Z, LAO N, et al. Rosmarinic acid ameliorates PTSD-like symptoms in a rat model and promotes cell proliferation in the hippocampus[J]. *Prog Neuro Psychoph*,2014,51:16-22.
- [35] BOMBI L, HYEJUNG L. Systemic administration of curcumin affect anxiety-related behaviors in a rat model of posttraumatic stress disorder via activation of serotonergic systems[J]. *Evid Based Compl Alt*, 2018, doi:10.1155/2018/9041309.
- [36] SU A S, ZHANG J W, ZOU J, et al. The anxiolytic-like effects of puerarin on an animal model of PTSD[J]. *Biomed Pharmacother*,2019,115:108978.
- [37] 张黎明,姚佳志,张有志,等. 小补心汤总黄酮防治创伤后应激障碍的效应和机制研究[C]//中国药理学学会全国学术会议,天津,《中国药理学通报》编辑部,2009:285.
- [38] ZHANG L M, YAO J Z, LI Y, et al. Anxiolytic effects of flavonoids in animal models of posttraumatic stress disorder[J]. *Evid Based Compl Alt*, 2012, doi:10.1155/2012/623753.
- [39] QIU Z K, LIU C H, GAO Z W, et al. The inulin-type oligosaccharides extract from *morinda officinalis*, a traditional Chinese herb, ameliorated behavioral deficits in an animal model of post-traumatic stress disorder[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(5):1143-1149.
- [40] SHIN J Y, SHIN J W, HA S K, et al. *Radix Polygalae* extract attenuates PTSD-like symptoms in a mouse model of single prolonged stress and conditioned

- fear possibly by reversing BAG1 [J]. *Exp Neurobiol*, 2018, 27(3):200-209.
- [41] LEE B, HONG R, LIM P, et al. The ethanolic extract of *Aralia continentalis* ameliorates cognitive deficits via modifications of BDNF expression and anti-inflammatory effects in a rat model of post-traumatic stress disorder [J]. *Bmc Complem Altern Med*, 2019, 19(1):11-12.
- [42] 文浩. 圣·约翰草提取物对创伤后应激障碍模型小鼠的防治作用及机制的初步研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2018.
- [43] 张永华, 胡霖霖. 百合地黄汤对创伤后应激障碍大鼠海马 5-HT 水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2013(12):2672-2674.
- [44] 胡霖霖, 张永华, 苏玉刚. 百合地黄汤对创伤后应激障碍大鼠行为学及海马 GR/MR 表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2014, 21(2):135-137.
- [45] 刘敏, 袁红, 陈金宏, 等. 不同药物对创伤后应激障碍大鼠血浆促肾上腺皮质激素和皮质醇的影响[J]. *武警医学*, 2013, 24(5):422-424.
- [46] 高俊巧. 基于 ORX 系统探讨镇惊温胆汤对大鼠创伤后应激障碍相关神经心理异常的调节机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [47] 高鹏飞, 杜玉玲, 徐月妹, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对创伤后应激障碍的疗效及机制研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(12):219-222.
- [48] 王金萍, 曾明, 边佳明, 等. 葛根复方对创伤应激障碍大鼠单胺递质的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2007, 13(2):48-50.
- [49] 曹瑞, 牛江涛, 李越峰. 四逆散对创伤后应激障碍大鼠海马组织分子表达的作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(10):921-924.
- [50] 曹瑞, 牛江涛, 边甜甜, 等. 四逆散对创伤后应激障碍大鼠血清分子表达的作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(3):257-260.
- [51] 彭思涵, 刘祥敏, 蒋晓静, 等. 金匱肾气丸对创伤后应激障碍综合征孕鼠子代行为遗传及多巴胺的影响[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(27):3322-3325.
- [52] 张先庚, 刘祥敏, 龙芋君, 等. 金匱肾气丸对创伤后应激障碍孕鼠子代行为及血清 5-羟色胺水平的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(6):698-701.
- [53] 王红艳, 张辉, 彭思涵, 等. 金匱肾气丸防治创伤后应激障碍综合征孕鼠胎损的基因表达谱机制研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(33):4087-4091.
- [54] 张辉, 王红艳, 彭思涵, 等. 金匱肾气丸防治 PTSD 孕鼠胎损的表观遗传机制:Nrf3 高甲基化[J]. *中华中医药杂志*, 2016(11):4499-4501.
- [55] ZHANG X G, ZHANG H, LIANG X L, et al. Epigenetic mechanism of maternal post-traumatic stress disorder in delayed rat offspring development: dysregulation of methylation and gene expression [J]. *Gmr*, 2016, 15(3):15039009.
- [56] ZHANG H, PENG S H, LIANG X L, et al. Nrf3 hypermethylation in antenatal PTSD and preventive effect of the Chinese herbal medicine Jin Kui Shen Qi Wan [J]. *Biotechnol Biotec EQ*, 2018, 32(3):663-670.
- [57] 李兵, 侯西娟, 刘思鸿, 等. 经典名方复方制剂研发的文献考证要点与策略[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(21):1-5.
- [58] 张孝娟, 黄小玲. 中医临床心理学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2005:342-344.
- [59] 罗长江, 崔应珉. 燮理阴阳-小柴胡汤的理论探讨与临床应用[J]. *光明中医*, 2016, 31(24):3552-3554.
- [60] 万文蓉. 张仲景小柴胡汤临床运用发微[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(1):124-127.
- [61] 高建伟, 倪亚平. 小柴胡汤证是治疗抑郁症的良方[J]. *实用中医内科杂志*, 2008, 22(4):74-75.
- [62] 石映坤. 逍遥散对焦虑抑郁障碍的疗效分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(59):76-77.
- [63] 姜幼明, 袁芳, 姜跃进, 等. 逍遥散改善焦虑抑郁状态的临床研究概况[J]. *光明中医*, 2014, 29(8):1802-1804.
- [64] 胡燕, 洪敏. 柴胡类方治疗抑郁症研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(17):247-249.
- [65] 杨海英. 逍遥散治疗郁证 30 例临床观察[J]. *内蒙古中医药*, 2010, 29(9):68.
- [66] 王睿, 王琪, 金明顺, 等. 中药复方抗抑郁研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(3):440-443.
- [67] 赵嫣虹, 范慧淇, 唐朝. 百合地黄汤治疗抑郁研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(15):79-81.
- [68] 吴晓哲, 郭晓东. “百合病”与“脏躁”异同辨析[J]. *实用中医内科杂志*, 2011, 25(12):76-77.
- [69] 马超, 柴可夫. 黄连阿胶汤临床应用及理论探析[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(4):996-999.

[责任编辑 周冰冰]