

基于抑郁症发病机制的中药防治规律

许鹏, 章程鹏*

(湖北中医药大学 中医临床学院, 武汉 430061)

[摘要] 抑郁症严重危害人类健康,防治的形势相当严峻。目前,西方医学对于抑郁症仍然未找到确切有效的治疗方法,中医身心一体的整体观和丰富的临床实践加之治疗中相对较小的副作用使其在抑郁症的防治方面可能有潜在的优势。单味中药或中药复方是中医治疗抑郁症的主要手段之一,天然药物的化学成分相当复杂,中药复方的成分更加复杂,因此该文重点探讨单味中药防治抑郁症的作用规律。不少研究者从历史文献或者不同医者的临床经验中发掘出了较多具有防治抑郁症作用的中药。目前已知的抑郁症发病机制主要有4个方面,一是单胺类神经递质及其受体表达异常引发抑郁症,二是神经细胞可塑性及相关信号通路改变导致抑郁症,三是下丘脑-垂体-肾上腺轴持续激活引发功能紊乱而出现抑郁症,四是细胞因子的异常分泌引发抑郁症。中药究竟是通过哪种机制发挥作用的;归经理论是中药临床使用中的重要指导法则,中药的不同归经与不同药理作用机制之间是否有某种关联关系?为解决这2个基本问题,该文系统梳理了所有文献库中有关中药防治抑郁症作用机制的研究,并采用卡方检验分析了中药归经与4种作用机制之间的联系。该研究可能有助于进一步的中药防治抑郁症的临床和实验研究。

[关键词] 抑郁症;发病机制;中药防治

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)07-0232-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192424

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190903.1307.004.html>

[网络出版时间] 2019-09-03 13:38

Prevention and Treatment Regularity of Traditional Chinese Medicine Based on Pathogenesis of Depression

XU Peng, ZHANG Cheng-peng*

(Clinical College of Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

[Abstract] Depression is a serious threat to human health. There are grave difficulties in its prevention and treatment. At present, Western medicine has not yet found a definitive and effective therapy for depression. By virtue of its holistic view, rich clinical practice plus less side effects, traditional Chinese medicine (TCM) may have potential advantages in the prevention and treatment of depression. Single-herbal TCM or TCM compound is one of the main methods for TCM to treat depression. The chemical composition of natural medicine is quite complicated, moreover, the composition of TCM compound is more complicated. Therefore, this paper focuses on the role of single-herbal TCM in preventing and treating depression. Many researchers have discovered more TCM with the effect in preventing depression from historical literatures or clinical experience of different doctors. There are four main causes in the pathogenesis of depression: the first is the abnormal expression of monoamine neurotransmitters and their receptors, the second is the depression of nerve cells and relevant signaling pathways, the third is the hypothalamus-pituitary-adrenal axis that continuously intensifies to cause dysfunction and depression, and the fourth is the abnormal secretion of cytokines. Which mechanism does TCM work through? The meridian tropism theory is an important guiding principle in the clinical use of TCM. Is there a certain relationship

[收稿日期] 20190605(002)

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81503629)

[第一作者] 许鹏,在读硕士,从事中医药防治神经及精神系统疾病的研究,E-mail:1976842102@qq.com

[通信作者] *章程鹏,博士,副教授,硕导,从事慢性疾病及亚健康的中医养生康复研究,E-mail:694326470@qq.com

between the different meridian tropisms and different pharmacological mechanisms of TCM? To solve these two basic problems, this paper systematically summarizes all the literatures on the mechanism of TCM in the prevention and treatment of depression, and uses the chi-square test to analyze the relationship between the TCM and the four mechanisms of action. This exploration may contribute to further clinical and experimental research on the prevention and treatment of depression with TCM.

[Key words] depression; pathogenesis; prevention and treatment with traditional Chinese medicine

抑郁症是一种以显著而持久的心境低落为主要临床特征的常见心身性疾病,目前呈现出高发病率,高致残率,高死亡率的特点,严重危害人类健康。WHO 指出抑郁症将成为 2020 年继冠心病之后的第二大类疾病^[1]。近年我国抑郁症发病率也呈上升趋势,防治形势比较严峻。抑郁症患者不仅有难以摆脱的精神情绪障碍,还往往伴发疲劳、身体疼痛等身体功能障碍,亦即心身共病。虽然目前西医治疗抑郁症有一定的效果,但可惜并未找到确切有效的防治方法,往往存在复发率较高,副作用较大等问题^[2-3]。中医心身一体的整体观和丰富的临床实践在抑郁症的防治方面有一定的比较优势,中医药防治抑郁症的相关研究正在快速增长。当前中药防治抑郁症的相关研究已经由神经影响学研究、神经生理学研究升级到基因组学研究以及代谢组学研究时代^[4-7]。

本课题组从事中医防治神经及精神疾病的临床和实验研究多年,在抑郁症的临床防治方面始终坚持身心一体的整体防治观,在中药防治抑郁症的机制研究方面始终坚持微观与宏观结合,科学研究与传统中医理论相结合。防治抑郁症的中药或复方文献记载众多,既往的研究者往往研究某味中药或某复方防治抑郁症的某种作用机制,很难从整体上揭示中药防治抑郁症的基本规律。中药究竟是从哪些途径防治抑郁症的,是单一途径还是复合途径,中药的性味归经是否对中药防治抑郁症的作用机制有影响,探索出这些基本规律将对进一步开展中药防治抑郁症的相关研究提供有益的参考。

1 中医对抑郁症的认识

中医学没有“抑郁症”之说,但可分属中医的“郁证”“百合病”“脏燥”等范畴。《丹溪心法》云:“气血冲和,万病不生。一有拂郁,诸病生焉”。抑郁症与肝失疏泄、气血不畅密切相关。所愿不遂,思虑过度,惊恐不安等各类不良情绪刺激,可致心神失养,肝失疏泄,脾失运化,脏腑气血功能失调,阴阳失衡,引发抑郁症。该病初起多见实证,可因气郁生热,夹食,夹痰所致。病程日久,由气及血,由实转

虚,可见心神失养,心脾两虚,气阴两虚、阴阳两虚以及阴虚火旺等虚实夹杂证型。由于肝主疏泄,调畅情志,因此自古至今临床医家从肝论治郁证多见。越鞠丸、逍遥散、四逆散、百合地黄汤、甘麦大枣汤等都是历史上的治郁名方。

2 抑郁症发病机制的相关研究

抑郁症的发生有复杂的心理和生物学机制,随着脑科学和分子生物学等学科技术的发展,抑郁症内在的发病机制逐渐清晰起来。目前比较成熟的发病学说主要有以下 4 个方面。

2.1 单胺类神经递质及其受体表达异常 在对抑郁症人群和相关动物模型的研究中发现,抑郁症与中枢神经系统内 5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE),多巴胺(DA),肽类神经递质(P 物质,神经肽 Y),氨基酸类神经递质(谷氨酸、天冬氨酸)等多种神经递质含量改变有关,或者由于 5-HT 受体,NE 受体,DA 受体的数量下降或相关受体对神经递质的敏感性发生改变有关^[8]。

2.2 神经细胞可塑性及相关信号通路改变 海马是脑内边缘系统的重要组织,对慢性应激敏感且容易受损,其参与神经因子的分泌和情绪调节;脑源性神经营养因子(BDNF)是脑中分布最广的神经营养因子,与其受体酪氨酸激酶受体 B(TrkB)结合,可促进神经元的生长、发育、存活、突触传递和突触重塑。持这一观点的学者认为慢性应激导致海马区的神经营养因子表达发生变化,进而引起相关神经的可塑性以及神经之间传导的信号通路发生改变,海马区 BDNF mRNA 及相关蛋白水平的下降,神经元受损,而引发抑郁症^[9]。

2.3 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴持续激化引发功能紊乱 HPA 轴在抑郁症的发病机制中发挥着重要的作用,当机体感受外源性刺激时,HPA 轴过度激化,肾上腺分泌皮质酮的含量增加,以激发机体适应新环境。但若机体长期处于应激亢奋状,HPA 轴将持续激化,导致糖皮质激素(动物表现为皮质酮)大量释放以及血浆促肾上腺皮质激素(ACTH),血清皮质醇(CORT)始终处于一种高水平状态,

引起机体内分泌、免疫等多系统功能紊乱,严重影响机体的正常功能,从而导致抑郁症的发生^[10]。

2.4 细胞因子的异常分泌引发抑郁症 慢性应激后体内细胞因子水平发生一定的改变,大量研究也证实了抑郁症常伴有免疫激活反应,表现为前炎性细胞因子白细胞介素(IL)-1 β , IL-6, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)分泌增多,造成神经性毒性,激活 HPA 轴,促肾上腺皮质激素大量释放,进一步加重体内炎症反应,损伤海马神经元及改变相关神经信号通路,调节单胺类神经递质含量,进而导致抑郁症^[11-13]。

3 中药防治抑郁症的规律探究

中药防治抑郁症的使用方法主要分为中药单用和复方辨治,单味中药的选用主要来源于临床使用频率较高或者历史文献中记载较多者;复方的来源主要是历史上用于治疗“郁证”的经方,现代医家针对抑郁症的中医病机所创立的新方也是重要的研究对象。目前抑郁症的动物模型比较成熟,主要采用不可预见性的刺激方法建立抑郁症模型。近 10 年中文献中所论及的中药防治抑郁症的作用机制主要围绕上文中所提及的 4 种机制展开。

通过在中国知网数据库、万方全文数据库、维普期刊资源整合平台进行检索近 10 年左右的相关文献,检索词为“抑郁症”“抑郁模型”“抗抑郁”“慢性应激”“中医药”等关键词。外文文献在 PubMed 数据库检索,以“depression”“Chinese herb”为关键词进行检索。参照十三五规划教材《中药学》中有关中药性味归经进行归纳整理,本次探究发现可调控抑郁症的 59 味单味中药,研究发现贯叶连翘^[14]、柴胡^[15]、槟榔^[16]、白芍^[17]、石菖蒲^[18]、石斛^[19]、黄精^[20]、大黄^[21]、何首乌^[22]、香附^[23]、桃花^[24]、缬草^[25]、山腊梅叶^[26]、罗布麻叶^[27]和刺蒺藜^[28]可通过调节单胺类神经递质或相关受体(机制 1)改善抑郁症;黄芩^[29]、郁金^[30]、厚朴^[31]、黄芪^[32]、甘草^[33]、刺五加^[34]、三七^[35]、绞股蓝^[36]、枳壳^[37]、前胡^[38]可通过调控海马神经细胞可塑性及相关信号通路(机制 2)改善抑郁症;积雪草^[39]、玛咖^[40]、银杏叶^[41]、补骨脂^[42]、川芎^[43]、栀子^[44]可通过调控下丘脑-垂体-肾上腺轴(机制 3)改善抑郁症;山柰^[45]、五味子^[46]、鸡血藤^[47]可通过降低炎性细胞因子,调控相关细胞因子(机制 4)改善抑郁症;葛根^[48-49]、合欢花^[50-52]、马齿苋^[53-54]可通过机制 1,2 改善抑郁症;百合^[55]、巴戟天^[56-57]、钩藤^[58]可通过机制 1,3 改善抑郁症;夏枯草^[59]、当归^[60]、百里香^[61]、紫苏^[62-63]可通过机制 1,4 改善抑郁症;地黄^[64]、佛手^[65]、

陈皮^[66-67]、虎杖^[68-69]、薄荷^[70]可通过机制 2,3 改善抑郁症;人参^[71-72]、丹参^[73]、远志^[74-75]、知母^[76-77]、牡丹皮^[78]可以同时通过机制 1,2,3 改善抑郁症;酸枣仁^[79]、红景天^[80-81]、天麻^[82-83]可通过机制 1,2,4 改善抑郁症;淫羊藿^[84-85]可通过机制 2,3,4 改善抑郁症;姜黄^[86-87]可通过机制 1,2,3,4 改善抑郁症。

在抑郁症的中医临床辨证施治中脏腑辨证是最主要的辨证方法,从不同脏腑或经络功能障碍论治抑郁症是临床医家经常采用的策略。中药归经理论指出中药可以通过不同的脏腑和经络发挥“纠偏”的功效,抗抑郁中药的不同归经是否和他们不同的作用机制之间有某种联系,因此逐一查证了 59 味中药的五脏归经,并按“药物归经-机制”进行计数统计(表 1),采用卡方检验探讨中药归经与抑郁症发病机制之间是否存在一定的规律性。表 1 主要是按照“药物归经-机制”统计整理纳入的 59 味中药,例如下表中数字“15”的含义:该味中药归经中有归心经,整理发现该中药可通过“机制 1”调控抑郁症,那么“心经-机制 1”计数 1 次,分析统计上述中药,计数“心经-机制 1”共出现 15 次,故而计数 15。从表 1 中直观发现目前调节改善抑郁的单味中药肝经居多,其次为脾胃经、肺经、心经、肾经。心藏神,主神明,在志为喜;肝主疏泄,调畅气机,调节情志;脾胃为后天之本,气血生化之源,可为临床治疗抑郁症选药提供参考。同时,整理研究发现单味中药可通过多种机制调节改善抑郁症,但根据目前表 1 简单的统计计数初步来看,大都是通过单胺类神经递质和调控海马神经可塑性及神经信号通路机制来改善抑郁症,体现了中药多靶点,多途径的治疗效果,但经过卡方检验,中药归经与机制之间没有显著的统计学差异。那么关于中药归经和抑郁症发病机制之间是否存在联系,比如归肺经的中药是否大多通过机

表 1 按照“药物归经-机制”统计计数研究的 59 味中药
Table 1 59 traditional Chinese medicine herbs according to statistical counting of meridian tropism-mechanism

归经	调节单胺类神经递质或相关受体(机制 1)	调控海马神经细胞可塑性及相关信号通路(机制 2)	调控下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴(机制 3)	降低炎性细胞因子,调控相关细胞因子(机制 4)
心经	15	9	9	4
肝经	22	14	14	7
脾经	16	15	8	8
肺经	11	16	10	4
肾经	8	7	10	3
总计	72	61	51	26

制 2 调控抑郁症,归肾经的中药是否大多通过机制 3 调控抑郁症,这个有待以后数据进一步完善,统计分析确认是否存在这样的规律性。

4 小结与展望

本次研究主要通过文献挖掘的方法系统梳理了防治抑郁症的中药作用机制的基本情况,可能为更高层次例如采用网络药理学研究中药防治抑郁症的作用机制提供参考;基于坚持中医临床思维的角度,本次研究分析了中药归经对中药抗抑郁作用途径的影响,这一研究还需要积累更多数据再做探索。事实上有关中药或其复方防治抑郁症的探索需要进一步展开。第一,治疗抑郁症可选经方、时方,亦可经方与时方合用,现代研究发现四逆散^[88]、百合知母汤^[89]、酸枣仁汤^[90-91]、归脾汤^[92-93]、越鞠甘麦大枣汤^[94]等中药复方可通过多途径调控抑郁症发病的相关机制,发挥改善抑郁症的作用;第二,治疗抑郁症独取肝,还是取于五脏? 中医讲肝主疏泄,调畅气机,肝喜条达而恶抑郁。肝疏泄正常,则情志舒畅,气血平和,脏腑功能协调,但抑郁症发病机制涉及肝、心、脾、肺、肾等脏腑亏虚,因而从某一脏治疗入手时,应兼顾其他脏腑^[95];第三,调养阳气可改善抑郁症^[96-97],《黄帝内经》曰:“阳气者,精则养神,柔则养筋。”阳气为一身之动力。无论是阳气虚弱,还是阳气欲遏,阳气不得以通达,机体的阳气不足以温煦,温养失则,精神得不到振奋,表现出抑郁。目前,借助网络药理学,从多途径探明中药防治抑郁症的机制研究报道很多,体现中医中药防治抑郁症疾病的优势及未来发展前景,为恢复患者心理健康,使其积极的重返社会作出一定的贡献。第四,新近的研究表明肠道菌群也能对人的心境和情绪产生重要影响,这种影响的机制可能与肠道菌群调节色氨酸的代谢,提高抑郁症患者体内 5-HT 含量有关^[98-100]。已有研究发现乳酸杆菌与双歧杆菌作为肠道内 2 种主要的益生菌,通过衰减免疫致炎因子、降低皮质醇(CORT),恢复肠道屏障完整性、调节色氨酸代谢,升高 5-HT 含量,改善抑郁症相关症状^[101]。目前研究表明很多中药对肠道菌群有一定的调节作用^[102]。通过慢性轻度不可预见性刺激建立肝郁脾虚证大鼠模型,研究发现抑郁症肝郁脾虚证模型大鼠的肠道菌群的相对峰度与正常大鼠明显不同,中药逍遥散干预后,肠道菌群的相对丰度恢复到接近正常组水平,可以有效的调节肠道菌群失调^[103]。这也提示了中药可能通过调节肠道菌群的平衡起到抗抑郁的作用。因此,中药还可能通过有别于以上

4 种经典途径以外的机制发挥作用,这些有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *Public Lib Sci Med*, 2006, 3(11): e442.
- [2] 栾晓英,胡新明. 抑郁症的非药物治疗现状[J]. *临床心身疾病杂志*, 2015, 21(2): 125-127.
- [3] 王旭东,乔明琦,张樟进,等. 中医药治疗抑郁症的研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(1): 93-96.
- [4] 刘兰英. 中西医结合治疗抑郁症研究进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2017, 19(12): 2074-2078.
- [5] 陈尚杰,刘波,符文彬,等. 针刺神门穴和养老穴激活不同脑功能区的功能性磁共振成像研究[J]. *针刺研究*, 2008, 33(4): 267-271.
- [6] 杨春梅. 不同时辰慢性应激抑郁模型大鼠不同部位 BDNF 的表达及开郁安神汤的作用[D]. 西安: 陕西中医药大学, 2015.
- [7] CHEN J J, ZHOU C J, LIU Z, et al. Divergent urinary metabolic phenotypes between major depressive disorder and bipolar disorder identified by a combined GC-MS and NMR spectroscopic metabonomic approach [J]. *Proteome Res*, 2015, 14(8): 3382-3389.
- [8] 王睿,黄树明. 抑郁症发病机制研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(12): 1332-1336.
- [9] DUMAN R S, MONTEGGIA L M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1116-1127.
- [10] BINDER E B, SALYAKLINA D, LICHTNER P, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(12): 1319-1325.
- [11] LICHTBLAU N, SCHMIDT F M, SCHUMANN R, et al. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects [J]. *Int Rev Psychiat*, 2013, 25(5): 592-603.
- [12] PATEL A. Review: the role of inflammation in depression [J]. *Psychiatria Danubina*, 2013, 25(2): 216-223.
- [13] 林文娟,王东林,潘玉芹. 抑郁症的心理神经免疫学研究: 细胞因子的作用[J]. *心理科学进展*, 2008, 16(3): 404-410.
- [14] 司银楚,孙建宁,谢春娥. 金丝桃素对抑郁大鼠行为及脑内 5-羟色胺和去甲肾上腺素表达的影响[J]. *中国临床康复*, 2004, 13(5): 2543-2545.
- [15] 李芳,王杰琼,宋春红,等. 柴胡提取物对大鼠海马原代培养神经元 5-HT₃ 受体介导离子通道的影响[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(11): 2224-2228.

- [16] 李亚军, 槟榔抗抑郁化学的成分研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [17] 马海娟, 李芳, 宋春红, 等. 白芍提取物对大鼠海马原代培养神经元 5-羟色胺 3 受体介导离子通道的影响[J]. 中草药, 2017, 48(6): 1167-1171.
- [18] 李腾飞, 孙秀萍, 高江晖, 等. 石菖蒲水提取物对获得性无助模型小鼠的抗抑郁作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 132-135.
- [19] 姜宁, 范琳犀, 杨玉洁, 等. 金钗石斛提取物对慢性不可预见应激模型小鼠的抗抑郁作用[J]. 生理学报, 2017, 69(2): 159-166.
- [20] 黄世敬, 潘菊华, 王彦云. 黄精在抑郁症中的应用及其抗抑郁机理探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(12): 127-129.
- [21] 童妍, 金钊, 赵焕瑛. 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, 31(1): 54-57.
- [22] 畅洪昇, 鲁艺, 王伟明, 等. 何首乌的抗抑郁作用及其对海马 5HT1A 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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]. 中医药学报, 2008, 36(3): 13-16, 83.
- [29] 刘勇永, 芦晔, 楚立, 等. 黄芩苷对抑郁症模型小鼠海马钙结合蛋白 D28K 表达的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(2): 107-111.
- [30] 钱海兵, 王毅, 黄国钧. 温郁金水提取物对卒中后抑郁大鼠行为及血管新生的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1709-1711.
- [31] 卢骏, 许隽, 俞斐. 厚朴酚对抑郁模型大鼠海马神经可塑性的影响[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4844-4850.
- [32] 王煜, 李承德, 曲敬蓉, 等. 黄芪多糖对抑郁大鼠海马 NF-KB 信号通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 836-840.
- [33] 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): 69-72.
- [34] 黎功炳, 雷宁, 龙军, 等. 刺五加胶囊改善抑郁大鼠学习记忆能力及对海马 BDNF 表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(6): 1078-1080.
- [35] 杨惠, 罗丹, 高明, 等. 三七总皂苷抑制星形胶质细胞活化改善脂多糖导致的小鼠抑郁样行为[J]. 解剖学杂志, 2019, 42(1): 26-30.
- [36] WU 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.
- [37] 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): 1086-1092.
- [38] 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): 2259-2262.
- [39] 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.
- [40] 王莎, 费文婷, 侯燕, 等. 玛咖对慢性束缚应激肝郁大鼠行为学及 HPA 轴的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 320-324.
- [41] 赵妍, 包怡敏, 夏趁意, 等. 银杏酮酯对抑郁模型大鼠行为学及血清皮质酮的影响[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(9): 70-73.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 赵霞, 蔡莉, 李荣, 等. 五乙酰栀子苷对 CUMS 大鼠抑郁行为及其对 HPA 轴的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(8): 1164-1168.
- [45] 张胜, 张尧, 李彪, 等. 山柰酚对 CUMS 抑郁模型大鼠海马神经元过度自噬和氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(2): 146-150, 155.
- [46] 李国樑, 曾丽海, 郑杰蔚, 等. 五味子甲素对慢性不可预知温和刺激大鼠抑郁行为的影响及其机制[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(15): 1273-1279.
- [47] 曹斌, 李冬梅, 韦桂宁, 等. 鸡血藤水提物抗抑郁作用研究[J]. 中药材, 2017, 40(9): 2172-2176.
- [48] 王睿, 刘吉成, 罗春娟, 等. 葛根素对围绝经期抑郁症模型小鼠的神经保护作用及机制研究[J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33(2): 190-196.
- [49] 张聪, 胡楚璇, 李穗华, 等. 葛根素对慢性不可预知温和刺激大鼠抑郁行为的影响及其机制[J]. 药理学学报, 2018, 53(2): 220-226.
- [50] 施学丽. 合欢花总黄酮对抑郁模型大鼠海马 CA1 区 BDNF 和 TrkB 表达的影响[J]. 中药新药玉临床药理, 2014, 25(1): 1-4.

- [51] 郭超峰, 银胜高, 夏猛, 等. 合欢花总黄酮对抑郁模型大鼠学习记忆能力及血浆单胺类神经递质的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(6): 1318-1322.
- [52] 郭超峰, 夏猛, 银胜高, 等. 合欢花总黄酮的抗抑郁作用及其机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13): 225-228.
- [53] 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]. Psych Invest, 2014, 11(3): 297-306.
- [54] KUMAR S, MONDAL A C. Neuroprotective, neurotrophic and anti-oxidative role of bacopa monnieri on CUMS induced model of depression in rat [J]. Neurochem Res, 2016, 41(11): 3083-3094.
- [55] 郭秋平, 高英, 李卫民. 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.
- [56] LI Y E, LIU Y Q, YANG M, et al. The cytoprotective effect inulin-type hexasaccharide extracted from Morinda officinalis on PC12 cells against the lesion induced by corticosterone [J]. Life Sci, 2004, 75(13): 1531-1538.
- [57] 蔡兵, 崔承彬, 陈玉华, 等. 中药巴戟天抗抑郁作用的大小鼠模型三级组合测试评价 [J]. 解放军药学学报, 2005, 21(5): 321-325.
- [58] 刘松林, 徐玉秀, 黄燕俊, 等. 钩藤总生物碱对慢性束缚应激小鼠的抗抑郁作用 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(1): 72-76.
- [59] 刘亚敏, 栗俞程, 李寒冰, 等. 夏枯草水提物抗抑郁作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(4): 440-444.
- [60] 宫文霞, 周玉枝, 李肖, 等. 当归抗抑郁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3905-3911.
- [61] 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.
- [62] JI W W, WANG S Y, MA Z Q, et al. Effects of preillaldehyde on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2014, 116(6): 1-8.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 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): 229-233.
- [68] 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, 12(5): 134-143.
- [69] 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, 30(2): 191-199.
- [70] 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.
- [71] 黄倩, 楚世峰, 张均田, 等. 人参皂苷 Rg₁ 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.
- [72] 刘丽琴, 罗艳, 张瑞睿, 等. 人参皂苷对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴、BDNF 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1342-1347.
- [73] 钟淑娟, 郑思超, 丘秀玉, 等. 丹参素钠对慢性不可预知温和应激模型小鼠的抗抑郁作用 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(23): 2819-2824.
- [74] 刘屏, 王东晓, 郭代红, 等. 远志 3,6c-二芥子酰基蔗糖在药物诱发抑郁模型上的药效评价 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(18): 1391-1394.
- [75] 陈旭. 3,6c-二芥子酰基蔗糖促进神经元再生和神经保护发挥抗抑郁作用的机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2011.
- [76] 任利翔, 罗铁凡, 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.
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] 宋方芹, 孙燕, 韩林勤, 等. 酸枣仁中 Coclaurine 的分离及运用网络药理学探讨其抗抑郁的作用机制 [J].

- 中药材,2019,42(3):637-643.
- [80] 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.
- [81] ZHANG X, DU Q, LIU C, et al. Rhodioloside 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.
- [82] WANG H, ZHANG R, QIAO Y, et al. Castrodin 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.
- [83] ZHANG R, PENG Z, WANG H, et al. Castrodin 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 王慧慧,张百霞,叶小彤,等.基于“中药作用机理辅助解析系统”的四逆散抗抑郁作用机制研究[J].*中国中药杂志*,2015,40(19):3723-3728.
- [89] 袁丽,李德顺,吴建红,等.百合知母汤对 CUMS 抑郁症大鼠行为及海马中 BDNF/TrkB 表达变化的影响 [J].*中华中医药学刊*,2016,34(12):2941-2944.
- [90] 田旭升,胡妮娜,宋琳,等.酸枣仁汤对抑郁模型大鼠行为学及海马 BDNF 和 TrkB 影响的实验研究 [J].*中医药学报*,2011,39(5):30-32.
- [91] 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.
- [92] 陈宝忠,姚丹,于鸿飞,等.归脾汤对抑郁模型大鼠血中 ACTH 及 CORT 含量的影响 [J].*中医药学报*,2010,38(4):19-21.
- [93] 赵刚.归脾汤对抑郁模型大鼠海马 NGF 及其受体表达影响的研究 [D].沈阳:辽宁中医药大学,2009.
- [94] 张艺,王江荟,薛文达,等.越鞠甘麦大枣汤调节小鼠海马 PKA-CREB-BDNF 信号通路的抗抑郁作用 [J].*南京中医药大学学报*,2018,34(6):572-577.
- [95] 尚菲,季颖.从五脏论治抑郁症的思路探讨 [J].*辽宁中医药大学学报*,2008,10(10):29-30.
- [96] 柏久莲,马天牧,闵敏,等.从阳气失常论治抑郁症浅析 [J].*浙江中医药大学学报*,2018,42(11):935-936,956.
- [97] 黄庆嘉,吴林,陈炜,等.从“阳虚为本,气郁为标”探讨抑郁症 [J].*四川中医*,2018,36(12):21-23.
- [98] MAES M, LEONARD B E, MYINT A M, et al. The new 5-HT hypothesis of depression; cell-mediated immune activation induces indoleamine 2, 3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(35): 702-721.
- [99] LE F N, OTTEN W, MERLOT E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications [J]. *Amino Acids*, 2011, 41 (5): 1195-1205.
- [100] O'MAHONY S M, CLARKE G, BORRE Y E, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 27(7): 32-48.
- [101] WANG Y, KASPER L H. The role of microbiome in central nervous system disorders [J]. *Brain Behav Immu*, 2014, 38(5):11-12.
- [102] 于岚,邢志凯,米双利,等.中药对肠道菌群的调节作用 [J].*中国中药杂志*,2019,44(1):34-39.
- [103] QIU J J, LIU Z, ZHAO P, et al. Gut microbial diversity analysis using Illumina sequencing for functional dyspepsia with liverdepression-spleen deficiency syndrome and the interventional Xiaoyaosan in a rat model [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (5): 810-816.

[责任编辑 张丰丰]