

# 逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的药理 作用机制研究进展

吴丹, 高耀, 邢婕, 田俊生\*, 秦雪梅\*

(山西大学 中医药现代研究中心, 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 太原 030006)

**[摘要]** 抑郁症属中医“郁证”范畴,临床有诸多分型,肝郁脾虚证为主要的分型之一。逍遥散作为疏肝健脾经典方剂,其治疗肝郁脾虚型抑郁症具有确切疗效,且不良反应少、安全性高、患者依从性好,与西药联合使用能降低西药的复发率和不良反应,是近年来研究的重点和热点。尽管已有许多专家和学者围绕逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的药理作用机制进行了大量的研究,但是,其作用机制仍不完全明确。此外,肝郁脾虚型抑郁症动物模型种类较多,鲜有逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症较为系统的报道。因此,本文借助慢性温和不可预知应激抑郁模型(CUMS)和慢性束缚应激抑郁模型(CIS)两个经典的模型,从调节神经递质浓度、影响神经营养因子功能表达、调控下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能失衡、改善肠道微生态与胃肠道功能、以及调控内源性代谢物水平、调节免疫炎症因子水平、改善突触结构及其可塑性等方面对逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的药理作用机制进行综述,为逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症基础研究以及临床的应用提供参考依据。

**[关键词]** 逍遥散; 肝郁脾虚; 抑郁症; 药理机制; 研究进展

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284.1;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)08-0187-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190606

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181204.1054.015.html>

**[网络出版时间]** 2018-12-05 15:44

## Pharmacological Mechanism of Xiaoyaosan in Treating Depression Due to Liver Stagnation and Spleen Deficiency

WU Dan, GAO Yao, XING Jie, TIAN Jun-sheng\*, QIN Xue-mei\*

(Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine (TCM) of Shanxi University, Shanxi Key Laboratory of Active Constituents Research and Utilization of TCM, Taiyuan 030006, China)

**[Abstract]** Depression belongs to the category of "stagnation syndrome" in traditional Chinese medicine. There are many clinical types of depression in which liver stagnation and spleen deficiency syndrome is one of the main types. As a classic prescription for liver-soothing and spleen-strengthening, Xiaoyaosan has a definite curative effect in the treatment of depression due to liver stagnation and spleen deficiency. With fewer adverse reactions, a high safety and good patient compliance, it can be combined with western medicine to reduce the recurrence rate and adverse reactions of western medicine, and has become the focus and hotspot of research in recent years. Although many experts and scholars have conducted a lot of research on the pharmacological mechanism of Xiaoyaosan in the treatment of depression due to liver stagnation and spleen deficiency, its mechanism is still

**[收稿日期]** 20180829(012)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301047);中国博士后科学基金面上项目(2016M602414);山西省科技重点研发计划项目(201603D3113013,201603D321077);山西省重点实验室项目(201605D111004);山西省科技创新重点团队项目(201605D131045-18)

**[第一作者]** 吴丹,在读硕士,从事中药药理研究,Tel:0351-7019297,E-mail:18406593071@163.com

**[通信作者]** \*田俊生,博士,副教授,硕士生导师,从事中药药理与新药研发,Tel:0351-7019297,E-mail:jstian@sxu.edu.cn;

\*秦雪梅,教授,博士生导师,从事中药质量控制与活性成分、中医药代谢组学研究,Tel:0351-7011501,E-mail:qinxm@sxu.edu.cn

unclear. In addition, there are many types of animal models for depression due to liver stagnation and spleen deficiency but only a few systematic reports on Xiaoyaosan in treating depression of liver stagnation and spleen deficiency. Therefore, based on two classic models of chronic mild unpredictable stress depression model (CUMS) and chronic restraint stress depression model (CIS), a review was conducted on the pharmacological mechanisms of Xiaoyaosan in the treatment of depression due to liver stagnation and spleen deficiency by regulating neurotransmitter concentration, affecting the expression of neurotrophic factor, regulating hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis imbalance, improving intestinal micro-ecology and gastrointestinal function, regulating endogenous metabolite levels and immune inflammatory factor levels and improving synaptic structure and plasticity, so as to provide potential guidelines for basis study and clinical application of Xiaoyaosan in the treatment of depression due to liver stagnation and spleen deficiency.

[ **Key words** ] Xiaoyaosan; liver stagnation and spleen deficiency; depression; pharmacological mechanism; research progress

抑郁症为一种情感性精神障碍,临床表现主要为情绪低落、快感缺失、兴趣减退、精神迟滞、焦虑紧张等核心症状,以及注意力不集中、记忆力减退等认知症状,食欲不佳、疲劳乏力、性欲下降等躯体症状,具有复发率高、致残率高和自杀率高等特点,世界卫生组织预言其将成为仅次于心脏病的第 2 大疾病负担<sup>[1-2]</sup>。

抑郁症属中医“郁证”范畴,临床有诸多分型,中国中西医结合学会精神卫生专业委员会制定的《精神疾病中医辨证分型诊断标准》(1981 年),将躁郁症分行为肝郁脾虚、肝气郁滞、心脾两虚和肝肾阴虚等证型;中华中医学学会脑病专业委员会制定的抑郁症中医证候诊断标准,将抑郁症分为肾虚肝郁、肝郁脾虚、心脾两虚、心肾不交、肝胆湿热和心胆气虚 6 个证型。其中,肝郁脾虚证为抑郁症常见分型。

逍遥散始载于《太平惠民和剂局方》,由北柴胡、炒白术、白芍、生姜、炙甘草、薄荷、茯苓、当归 8 味药物组成,为疏肝健脾的经典方剂。逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症临床疗效良好,且不良反应少、安全性高、患者依从性好,其与西药联合使用能降低西药的复发率和不良反应<sup>[3-4]</sup>。课题组前期采用代谢组学技术对逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症进行了临床研究,也对其药理作用进行了大量的研究<sup>[5-7]</sup>。但是,逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的作用机制仍不完全明确。因此,本文对其药理作用及机制进行综述,为逍遥散治疗抑郁症的机制研究及临床应用提供参考依据。

### 1 肝郁脾虚型抑郁症动物模型及逍遥散干预作用

缺血脑卒中(CIS)为一种应激诱导的抑郁症模型,对机体无损伤性刺激且与人类身心疾病过程相似,广泛用于抑郁症的研究,受到中医界的认可。其

模拟肝郁日久,木郁乘土,肝郁脾虚的病理演变过程,为肝郁脾虚证研究中应用最为广泛的模型,不足之处在于反复进行同一种应激会使动物对应激产生适应。研究表明在造模期间 CIS 模型大鼠由愤怒、反抗、防御等肝气郁结症状逐渐转到抑郁状态,且伴随神态倦怠、毛发无光、扎堆或蛰伏、体质量减少、大便多稀溏等脾虚表现<sup>[8-9]</sup>。逍遥散干预大鼠动作灵活,毛发整洁、高架十字迷宫活动增加、体质量增加量较模型组多,且接近正常组的体质量增长量。逍遥散可改善 CIS 模型大鼠旷场活动减少的抑郁样行为<sup>[10]</sup>。

慢性轻度不可预期性应激(CUMS)主要是通过长期并随机给予动物多种不同的刺激,使动物不能预料刺激的发生以模拟人类慢性低水平的应激所致的抑郁症,为国内外应用最为广泛的抑郁模型之一。该模型模拟人们在日常生活中所经历的频繁的、低强度的不愉快事件而建立应激抑郁动物模型,这与中医学中情志导致肝郁脾虚证相符。不足之处在于造模过程工作量较大、持续时间较长。研究表明,临床上肝郁脾虚证出现的食少纳呆,倦怠乏力,胃脘或肋肋胀痛等症状可对应 CUMS 模型大鼠的体质量增长缓慢,自主行为和探究行为减少,糖水偏爱程度降低,胃肠动力减弱<sup>[11]</sup>。CUMS 模型大鼠表现出与抑郁患者十分相似的症状有体质量增长缓慢(与抑郁患者食欲不振导致体质量减轻类似),旷场自主和探究行为减少(与患者懒散倦怠、精神迟滞相似),胃内残留增多,小肠推进缓慢(与患者常伴有胃肠不适类似)。逍遥散干预后可改善上述症状<sup>[12-13]</sup>。

综上所述,CIS 模型和 CUMS 模型均为认可度较高的抑郁症动物模型。两种模型与中医肝郁脾

虚证较为接近且逍遥散干预作用研究报道较多,因此,CIS 和 CUMS 模型可以作为肝郁脾虚型抑郁症动物模型来研究。

## 2 逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症药理作用机制

近年来研究人员从神经递质、神经营养因子、下丘脑-垂体-肾上腺系统 (HPA) 轴、肠道菌群、胃肠道、代谢等多个角度研究了逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的机制。其中,肝郁脾虚证研究的焦点:肠-脑轴,在逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症作用机制的研究中受到广泛关注。

**2.1 调节神经递质浓度** 单胺类神经递质假说在抑郁症发病机制中占据着主导地位。其中,3 种常见的单胺类神经递质尤其是 5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE)已被证明与肝郁脾虚型抑郁症关系密切。研究表明,逍遥散可以通过调节 CIS 肝郁脾虚证大鼠海马色氨酸羟化酶 2 (TPH2) 与吲哚胺-2,3-双加氧酶 1 (IDO1) 的表达水平进而影响 5-HT 来而发挥作用<sup>[14]</sup>。DING 等<sup>[15]</sup> 研究表明逍遥散可以通过调节 CIS 模型大鼠血清 NE 浓度,NE 生物合成酪氨酸羟化酶 (TH),多巴胺-β-羟化酶 (DBH) 水平发挥作用。研究表明,逍遥散能够调节 CUMS 大鼠血浆 5-HT,NE 含量发挥作用,进一步的研究还发现,逍遥散石油醚部位、逍遥散石油醚和 95% 乙醇部位联用均可对 NE,5-HT 和 5-羟基吲哚乙酸 (5-IAA) 起到显著的回调作用<sup>[16-17]</sup>。此外,逍遥散的抗抑郁作用可能与增加 CUMS 模型大鼠结肠中单胺神经递质 5-HT 含量有关<sup>[18]</sup>。

除了上述单胺类神经递质,其他神经递质在肝郁脾虚型抑郁症中的作用也受到关注。其中,谷氨酸是哺乳动物脑内最重要且含量最高的一种兴奋性神经递质,通过与相应的谷氨酸受体结合,介导着大多数中枢的兴奋性神经传递,逍遥散能通过影响 CIS 大鼠谷氨酸受体来发挥治疗肝郁脾虚型抑郁症的作用<sup>[19-20]</sup>。乙酰胆碱(Ach)为一种与记忆认知感觉有关的神经递质,LIU 等<sup>[21]</sup> 发现 CUMS 抑郁模型大鼠血液中合成 Ach 前体的卵磷脂量显著升高,而逍遥散能够通过影响中间代谢物使其恢复正常。

神经肽为中枢神经系统中广泛存在的内源性活性物质,对神经递质的代谢与功能具有重要的影响。其中,脑肠肽同时分布于胃肠道和中枢神经系统,具有激素和神经递质双重功能,不仅可以通体液途径、作为肠道神经系统递质在外周对胃肠运动功能进行调节,还可在中枢通过影响迷走神经环路水平发挥作用<sup>[22]</sup>,在肝郁脾虚型抑郁症的发生机制研究

中越来越受关注,逐渐成为研究的热点。研究表明逍遥散能够通过升高 CUMS 大鼠血浆中 P 物质 (SP),降低血浆中神经肽 Y (NPY),生长抑素 (SS) 而发挥作用<sup>[23]</sup>,进一步的研究发现,逍遥散能够调节 CUMS 大鼠中枢(海马)和外周(结肠)血管活性肠肽 (VIP) 及其受体血管活性肠肽 2 型受体 (VPAC2) 发挥作用<sup>[24]</sup>。研究发现逍遥散对 CIS 肝郁脾虚证模型大鼠中枢和外周 VIP,SP,NPY 均有调节作用,VIP,SP,NPY 可能参与了肝郁脾虚证大鼠的脑肠互动机制<sup>[25-26]</sup>。金钟晔<sup>[27]</sup> 研究发现逍遥散能提高 CIS 模型大鼠血浆及胃底部组织中饥饿素 (Ghrelin) 水平,对肝郁脾虚证起到突出的调节作用。徐洪雁等<sup>[28]</sup> 研究表明逍遥散能够显著降低 CIS 肝郁脾虚证大鼠海马 CA1 区亮氨酸脑啡肽 (L-ENK) 的积分光密度,使其接近正常水平。李伟等<sup>[29]</sup> 的研究表明逍遥散能够显著降低 CIS 肝郁脾虚证模型大鼠海马脑啡肽 mRNA 和前强啡肽 mRNA 的表达。钠尿肽 (NPs) 作为一种脑肠肽,是脑-肠轴的重要组成部分,LI 等<sup>[30]</sup> 研究结果证实了逍遥散能够通过下调 CUMS 模型大鼠肠道 NPs/NPRs 信号通路来发挥作用,该信号通路上调可能是肝郁脾虚证大鼠胃肠运动障碍的原因之一。王方方<sup>[31]</sup> 研究表明逍遥散可以通过调节 CIS 大鼠十二指肠和下丘脑胆囊收缩素 (CCK) 及其受体 CCK1R 水平发挥作用。WANG 等<sup>[32]</sup> 研究表明慢性束缚应激模型大鼠瘦素 (Leptin) 和瘦素受体 (ob-R) 含量升高,逍遥散可以起到改善作用。

逍遥散可能通过调节单胺类神经递质、谷氨酸受体、乙酰胆碱、神经肽治疗肝郁脾虚型抑郁症。其中,对神经递质的研究多涉及脑肠肽,揭示了逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的肠脑互动机制。

**2.2 影响神经营养因子功能表达** 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、损伤后修复等方面起重要作用。张巧丽<sup>[33]</sup> 研究表明 CIS 模型大鼠脑源性神经营养因子 (BDNF) 在海马中的表达下降,杏仁核区表达上升,逍遥散均能起到改善作用。CHEN 等<sup>[34]</sup> 研究表明逍遥散可以通过提高 CIS 模型大鼠前额叶和海马 CA1 亚区中 BDNF,酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 和神经营养因子-3 (NT-3) 含量发挥其抗抑郁作用。研究表明逍遥散及其拆方药队可以通过调节 CUMS 大鼠血清、皮层、海马 BDNF 含量以及血清 TrkB,CREB 水平发挥作用<sup>[35]</sup>。DING 等<sup>[36]</sup> 研究表明逍遥散能显著改善 CUMS 小鼠胶质细胞系衍生的

神经营养因子(GDNF)的血清含量的降低。此外,张帆<sup>[37]</sup>研究表明逍遥散可提高 CUMS 肝郁脾虚证小鼠卵巢 BDNF 的表达促进小鼠卵泡和卵母细胞的发育成熟。

综上,逍遥散可以通过调节神经营养因子尤其是 BDNF 治疗肝郁脾虚型抑郁症。其对 BDNF 的调节作用不仅发生于中枢(海马、皮层、杏仁核),还发生于外周(卵巢、血清)。提示,这种调节作用对胃肠道影响的研究可能有助于对逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症机制的深入了解。

### 2.3 调控下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能失衡

HPA 轴为内分泌系统的重要组成部分,HPA 轴功能失衡与抑郁症的发生密切相关。刘玥芸<sup>[38]</sup>研究发现逍遥散能够显著降低 CIS 肝郁脾虚证大鼠皮质醇(CORT),促肾上腺皮质激素(ACTH)含量,显著增加促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的含量,对 HPA 轴的改变有显著的调节作用。且逍遥散对下丘脑、皮层 CRH 基因的表达具有双向调节作用<sup>[39]</sup>。ZHU 等<sup>[40]</sup>研究表明逍遥散可以上调 CUMS 模型大鼠 CORT 和尿皮质素 2(UCN2)水平,通过下调促肾上腺皮质激素释放激素受体 2(CRHR2)来改善 HPA 轴的过度活化。其中,CORT 能够调控肠道免疫细胞的活动和细胞因子的释放、影响肠道的渗透性和屏障功能以及改变肠道菌群的结构。

逍遥散可以通过改善一系列的激素或激素受体改善 HPA 轴治疗肝郁脾虚型抑郁症,且这种调节作用与肠-脑轴有一定的关联,可能也参与了肝郁脾虚型抑郁症的肠脑互动机制。

### 2.4 改善肠道微生态及胃肠道功能

肠道菌群在人体生理代谢活动、免疫与防御功能中发挥着重要的作用,与疾病的发生发展密切相关。已有研究表明肠道菌群可能通过影响神经递质,HPA 轴,BDNF 对抑郁症产生影响<sup>[41]</sup>。肠道菌群和胃肠道在逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的研究中也逐渐受到关注。

刘伟<sup>[42]</sup>研究表明,逍遥散可能通过改善 CUMS 模型大鼠肠道菌群以及盲肠组织形态、化学成分、炎症反应来发挥抗抑郁作用。李晓红等<sup>[43]</sup>研究表明逍遥散对 CIS 肝郁脾虚证大鼠胃组织众多差异表达基因及功能改变的信号通路、生物过程均有一定的干预作用。刘群<sup>[44]</sup>研究发现逍遥散能够调节 CIS 模型大鼠血液及组织中胃动素(MTL),胃泌素(GAS)含量,并在一定程度上改善胃部黏膜的水肿、充血以及慢性炎症病理变化,对肝郁脾虚证起到

良好的调节作用。

逍遥散可以通过改善肠道菌群、调节胃肠道的形态以及调节激素/肽类物质来发挥治疗肝郁脾虚型抑郁症的作用,其调节机制仍需进一步深入研究。提示,对肠道菌群与神经递质,HPA 轴,BDNF 的关系的深入研究对于进一步明确逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症肠脑互动机制具有重要的意义。

### 2.5 调控内源性代谢物水平

随着代谢组学的发展,对逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的研究逐渐涉及到了体内代谢物与代谢过程的研究。

罗和古等<sup>[45]</sup>通过<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学方法研究了逍遥散干预前后 CIS 大鼠血浆内源性代谢物的变化,研究表明模型大鼠糖类、蛋白质和脂类等物质代谢发生了改变,尤其是脂类的改变最为明显。郭晓擎等<sup>[46]</sup>利用<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学方法分析 CUMS 模型大鼠血清代谢物的变化,发现 8 种小分子代谢产物,逍遥散干预后均可起到调节作用。

CIS 和 CUMS 模型动物发生糖类、脂类、蛋白质等代谢过程的改变,且逍遥散干预后能够起到一定的回调作用。焦海燕等<sup>[47]</sup>酶联免疫吸附测定(ELISA)检测结果表明逍遥散能够对 CIS 模型大鼠海马色氨酸代谢的调节起到一定调节作用。潘秋霞<sup>[48]</sup>研究发现,逍遥散可以通过调节 CIS 模型大鼠 Insulin/磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/葡萄糖转运蛋白 2(GLUT2)通路发挥作用,提示,逍遥散通过调节胰岛素信号调节能量代谢(尤其是糖代谢)异常。

### 2.6 调节免疫炎症因子水平

逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症与免疫炎症有关。研究表明,逍遥散可以通过调节 CIS 抑郁模型大鼠杏仁核肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),血浆白细胞介素-13(IL-13),IL-17 的含量发挥作用<sup>[49-50]</sup>。杨靖等<sup>[51]</sup>研究表明,逍遥散可以通过调节 CUMS 大鼠血清 IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$ ,干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ),IL-6 的含量发挥作用。陈建丽等<sup>[52]</sup>研究表明逍遥散可通过降低 CUMS 模型大鼠盲肠炎炎症应答相关基因蛋白激活酶受体 2(Par2),Par4 和 Toll 样受体 2(TIR2) mRNA 表达而发挥抗抑郁作用。

逍遥散通过调节中枢和外周(血清、血浆、盲肠)免疫炎症因子来发挥治疗肝郁脾虚型抑郁症的作用。

### 2.7 改善突触结构及其可塑性

神经突触是神经系统基本的功能性结构,神经突触结构的可塑性是学习记忆的物质基础,在逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症中的研究也受到关注。MENG 等<sup>[53]</sup>研究表明

逍遥散可能通过增加 CIS 大鼠海马中突触后密度蛋白 95 (PSD-95) 和突触泡蛋白 (SYP) 水平、改善突触可塑性来逆转 CIS 诱导的学习和记忆缺陷。刘群<sup>[54]</sup>研究发现逍遥散可上调 CIS 肝郁脾虚证大鼠海马 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR)/钙离子-钙调蛋白激酶 II (CaMK II)/Kalirin/Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 (Rac1) 通路中多数蛋白及基因表达,同时可改变突触相关蛋白,引起突触结构和其功能改变来发挥作用。梁媛等<sup>[9]</sup>表明逍遥散可改善 CIS 大鼠海马 CA1 区超微结构的损伤 (锥体细胞细胞核、线粒体等重要细胞器和神经突触等一系列超微结构的损害)。

逍遥散可以通过调节中枢神经突触相关蛋白的水平治疗肝郁脾虚型抑郁症。

**2.8 其他** 除了上述研究以外,逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症在细胞增殖、凋亡以及自噬方面也有一定研究。

姜幼明等<sup>[55]</sup>研究表明,逍遥散可以通过降低 CIS 模型大鼠杏仁核 Bax 蛋白表达,改善神经凋亡。刘银伟<sup>[56]</sup>研究表明,逍遥散可以促进 CUMS 海马齿状回 (DG) 神经细胞的增殖、抑制神经细胞的凋亡,增加 DG 区域神经元的数目来发挥抗抑郁的作用。此外,研究还表明逍遥散可以通过调节 CIS 抑郁大鼠海马自噬标志蛋白 Beclin-1,微管相关蛋白 1 转链 3 (LC3) 发挥作用,提示逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症与自噬相关<sup>[57]</sup>。

### 3 总结与展望

本文围绕肝郁脾虚型抑郁症的动物模型、逍遥散治疗作用等问题进行了总结,并从调节神经递质浓度、影响神经营养因子功能表达、调控 HPA 轴功能失衡、改善肠道微生态与胃肠道功能、以及调控内源性代谢物水平、调节免疫炎症因子水平、改善突触结构及其可塑性等方面梳理了逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的药理作用机制 (见图 1),但是仍存在一定不足。

首先,逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症药理机制的研究主要集中于肠-脑轴方面,其他方面的研究仍需进一步深入,例如逍遥散能够通过调节多条信号通路治疗肝郁脾虚型抑郁症<sup>[43,58]</sup>,但缺乏相应的分子实验验证。线粒体作为与能量代谢最为相关的细胞器,逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症是否通过影响线粒体的代谢物、呼吸链复合体、抗氧化酶发挥作用尚不完全明确。其次,逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症药理作用机制的研究多采用雄性成年大鼠/小鼠,



图 1 逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症机制

Fig. 1 Graph of mechanism of Xiaoyaosan in treatment of depression due to liver stagnation and spleen deficiency

未考虑性别、年龄等因素的影响。最后,对逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的代谢调控研究仍以代谢组学模式识别分析为主,只能对其最终的代谢物进行定性与定量研究,而对于代谢物具体参与了机体哪一条通路则尚未证明,因而需要一些新的技术和方法进行验证。

为此,在前期大量代谢组学和药代动力学研究的基础上,引入网络药理学<sup>[59]</sup>、稳定同位素示踪<sup>[60]</sup>、多维色谱质谱定量分析、靶向代谢组学等技术和方法,为逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的研究提供新的思路和方法。

### [参考文献]

- [1] Mokdad A H, Forouzanfar M H, Daoud F, et al. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 [J]. Lancet, 2016, 387 (10036): 2383-2401.
- [2] Ferrari A J, Stockings E, Khoo J P, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the global burden of disease study 2013 [J]. Bipolar Disord, 2016, 18 (5): 440-450.
- [3] 冯光明. 逍遥散治疗抑郁症的临床观察及<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学研究 [D]. 太原: 山西大学, 2014.
- [4] 李洪, 徐舒, 李滨, 等. 逍遥散联合盐酸氟西汀治疗抑郁症肝郁脾虚型 41 例 [J]. 陕西中医, 2009, 30 (1): 49-50.
- [5] 刘彩春. 逍遥散临床治疗抑郁症的血浆代谢组学研究 [D]. 太原: 山西大学, 2016.
- [6] TIAN J S, PENG G J, WU Y F, et al. A GC-MS urinary quantitative metabolomics analysis in depressed patients treated with TCM formula of Xiaoyaosan [J]. J Chromatography B, 2016, 1026: 227-235.

- [ 7 ] LIU C C, WU Y F, FENG G M, et al. Plasma-metabolite-biomarkers for the therapeutic response in depressed patients by the traditional Chinese medicine formula Xiaoyaosan: A<sup>1</sup>H NMR-based metabolomics approach [J]. *J Affect disorders*, 2015, 185: 156-163.
- [ 8 ] 梁媛, 郭晓玲, 岳广欣, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠行为学变化的调节作用[J]. *北京中医药大学学报*, 2010, 33(5): 317-322.
- [ 9 ] 梁媛, 陈家旭, 郭晓玲, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证大鼠边缘系统神经元超微结构的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(5): 577-581.
- [ 10 ] 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.
- [ 11 ] 姜开妍. 电针对肝郁脾虚抑郁模型大鼠脑肠相互作用的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015.
- [ 12 ] 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.
- [ 13 ] 龚锡平, 何敏, 杨靖, 等. 逍遥散对 CUMS 模型大鼠胃肠功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(5): 3-5.
- [ 14 ] 焦海燕, 严志祎, 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.
- [ 15 ] DING X F, ZHAO X H, TAO Y, 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. 1155/2014/902516.
- [ 16 ] 郑兴宇. 基于 GC/MS 代谢组学技术的逍遥散抗抑郁作用研究[D]. 太原: 山西大学, 2011.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] 狄灵, 马新欣, 杨成志, 等. 逍遥散对抑郁症模型大鼠脑和结肠中五羟色胺表达的影响[J]. *疑难病杂志*, 2013, 12(11): 871-873, 903.
- [ 19 ] 丁杰, 陈家旭, 饶红梅, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠中枢 GluR1、GluR2 表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2009, 32(6): 389-393.
- [ 20 ] 王竹风, 汪宝军, 岳广欣, 等. 逍遥散对大鼠慢性束缚应激脑区 NMDAR2A 和 NMDAR2B 蛋白的调节作用[J]. *湖南中医药大学学报*, 2009, 29(5): 26-28.
- [ 21 ] LIU X J, ZHOU Y Z, LI Z F, et al. Anti-depressant effects of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress: a plasma metabolomics study based on NMR spectroscopy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(4): 578-588.
- [ 22 ] 张洪领, 杨春敏. 功能性消化不良的脑肠轴机制研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(17): 3265-3266.
- [ 23 ] 张福华. 逍遥散对抑郁模型大鼠血浆 NPY、SP、SS 含量的影响[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2013, 11(6): 159-160.
- [ 24 ] 王亭晔. 肝郁脾虚证模型大鼠血管活性肠肽及其受体变化及逍遥散的调节作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [ 25 ] 臧知明, 杨力强, 李晓红. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证模型大鼠 NPY mRNA 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(12): 3995-3997.
- [ 26 ] 李晓红, 梁媛, 谢宇晴, 等. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证模型大鼠 SP、VIP 基因表达的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(7): 901-903, 931.
- [ 27 ] 金钟晔. 逍遥散对慢性束缚应激所致肝郁脾虚证大鼠饥饿素变化的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [ 28 ] 徐洪雁, 赵歆, 陈家旭, 等. 慢性束缚应激大鼠海马 CA1 区 L-ENK 的变化及逍遥散的调节作用[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2005, 7(5): 18-22, 82.
- [ 29 ] 李伟, 陈家旭. 慢性束缚应激模型大鼠海马脑啡肽 mRNA 和前强啡肽 mRNA 的表达及中药复方的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2006, 21(4): 209-212.
- [ 30 ] LI P, TANG X D, CAI Z X, et al. CNP signal pathway up-regulated in rectum of depressed rats and the interventional effect of Xiaoyaosan [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(5): 1518-1530.
- [ 31 ] 王方方. 肝郁脾虚证大鼠十二指肠和下丘脑 CCK、CCK1R 变化及逍遥散的调节作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [ 32 ] WANG S X, CHEN J X, YUE G X, et al. Xiaoyaosan decoction regulates changes in neuropeptide y and leptin receptor in the rat arcuate nucleus after chronic immobilization stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi: 10. 1155/2012/381278.
- [ 33 ] 张巧丽. 慢性束缚应激大鼠脑区 BDNF 的变化及逍遥散对其调节作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [ 34 ] 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.
- [ 35 ] 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.

- [36] DING X F, LIU Y, YAN Z Y, et al. Involvement of normalized glial fibrillary acidic protein expression in the hippocampi in antidepressant-like effects of Xiaoyaosan on chronically stressed mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, doi: 10. 1155/2017/1960584.
- [37] 张帆. 逍遥散对慢性应激肝郁脾虚证小鼠卵泡发育障碍的作用和卵巢局部调控因子 BDNF 机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [38] 刘玥芸. 肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的变化及逍遥散的调整作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [39] 陈家旭, 唐已婷. 逍遥散对慢性束缚应激模型大鼠相关脑区 CRF 基因表达的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2004, 20 (1): 72-75.
- [40] ZHU X, XIA O, HAN W, et al. Xiao Yao San improves depressive-like behavior in rats through modulation of  $\beta$ -arrestin 2-mediated pathways in hippocampus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, doi: 10. 1155/2014/605914.
- [41] Hsiao E Y, McBride S W, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. *Cell*, 2013, 155 (7): 1451-1463.
- [42] 刘伟. 逍遥散干预慢性温和性不可预知应激大鼠盲肠菌群及组织研究 [D]. 太原: 山西大学, 2011.
- [43] 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.
- [44] 刘群. 肝郁脾虚证模型大鼠 MTL、GAS、胃病理形态变化及逍遥散的调节作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [45] 罗和古, 陈家旭, 岳广欣, 等. 逍遥散调节慢性束缚应激大鼠代谢组学的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (12): 1112-1117.
- [46] 郭晓擎, 田俊生, 史碧云, 等. 南柴胡和北柴胡组成的逍遥散抗抑郁作用的  $^1\text{H-NMR}$  代谢组学研究 [J]. *中草药*, 2012, 43 (11): 2209-2216.
- [47] 焦海燕, 严志祎, 姜幼明, 等. 慢性束缚应激抑郁症大鼠模型的复制及逍遥散对海马色氨酸代谢途径的调节作用 [J]. *环球中医药*, 2017, 10 (11): 1298-1302.
- [48] 潘秋霞. 肝郁脾虚证大鼠肝脏能量代谢紊乱的机制及逍遥散的调节作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [49] 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.
- [50] 李晓红, 余彬, 吴晓君, 等. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证大鼠 HPA 轴及 IL-13、IL-17 的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28 (8): 1815-1816.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 刘群. 慢性束缚应激肝郁脾虚证大鼠海马 NMDAR/CaMK II/Kalirin/Rac 通路的改变及逍遥散的调节作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [55] 姜幼明, 张汉霆, 陈家旭. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证模型大鼠杏仁核 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27 (4): 882-885.
- [56] 刘银伟. 调肝方药对慢性应激性抑郁大鼠海马齿状回神经发生的调控作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 高耀, 高丽, 高晓霞, 等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究 [J]. *药学报*, 2015, 50 (12): 1589-1595.
- [60] 令狐婷, 刘少博, 高耀, 等. 稳定同位素示踪技术在内源性物质代谢调控中的应用进展 [J]. *中草药*, 2018, 49 (11): 2678-2685.

[责任编辑 周冰冰]