

归脾丸(散)与其有效成分抗抑郁作用机制研究进展

刘雅倩¹, 李永乐^{1*}, 张锐^{2*}, 秦铭一¹, 席亚莉¹, 李青华¹

¹内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区肿瘤医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年3月14日; 录用日期: 2023年4月18日; 发布日期: 2023年4月27日

摘要

抑郁症是一种严重影响人类工作和生活的精神类疾病, 就治疗总费用和生产力损失而言, 抑郁症居世界疾病负担首位, 严重影响社会和人类健康。近几年的研究表明, 中医药在治疗抑郁方面具有一定优势, 以归脾丸作为干预抑郁症的经典方剂其抗抑郁作用已被临床反验证, 但归脾丸及其有效成分的抗抑郁作用机制尚不清楚, 本文通过对以往国内外研究的文献进行系统梳理, 发现其主要是从调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴, 影响单胺类神经递质分泌, 调节脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的水平, 抑制炎症反应, 调节肠道菌群的结构, 影响氨基酸类神经递质的分泌, 影响雌激素的水平等方面发挥抗抑郁作用的。其有效成分主要包括抗炎抗凋亡的黄芪甲苷, 以提高BDNF水平为主的酸枣仁皂苷和茯苓多糖, 以调节HPA轴为主的远志皂苷, 多通路调节的主要包括调节HPA轴, BDNF, 单胺神经递质, 抗炎抗氧化等途径的人参皂苷、阿魏酸和甘草酸等。

关键词

归脾丸(汤), 抑郁, 机制, 有效成分

Research Progress on Anti-Depression Mechanism of Spleen-Wan Powder and Its Active Components

Yaqian Liu¹, Yongle Li^{1*}, Rui Zhang^{2*}, Mingyi Qin¹, Yali Xi¹, Qinghua Li¹

¹Traditional Chinese Medicine College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Inner Mongolia Cancer Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 14th, 2023; accepted: Apr. 18th, 2023; published: Apr. 27th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 刘雅倩, 李永乐, 张锐, 秦铭一, 席亚莉, 李青华. 归脾丸(散)与其有效成分抗抑郁作用机制研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(4): 806-813. DOI: 10.12677/tcm.2023.124124

Abstract

Depression is a kind of mental disease that seriously affects people's work and life. In terms of the total cost of treatment and loss of productivity, depression ranks first in the world's disease burden, which seriously affects social and human health. Studies in recent years have shown that traditional Chinese medicine has certain advantages in the treatment of depression. The anti-depressant effect of Guipi pill as a classic prescription for depression intervention has been clinically counter-verified, but the mechanism of anti-depressant action of Guipi pill and its effective components is still unclear. This paper systematically reviews the literature of previous domestic and foreign studies. It was found that it plays an antidepressant role in regulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), affecting the secretion of monoamine neurotransmitters, regulating the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), inhibiting inflammatory response, regulating the structure of intestinal flora, affecting the secretion of amino acid neurotransmitters, and affecting the level of estrogen. The active components mainly include astragaloside IV, which is anti-inflammatory and anti-apoptotic, jujube saponins and poria polysaccharide, which mainly improve the level of BDNF, and radix saponins, which mainly regulate the HPA axis. The multi-pathway and multi-point anti-depressants include ginsenosides, ferulic acid and glycyrrhizic acid, which are mainly involved in regulating the HPA axis, BDNF, monoamine neurotransmitter, anti-inflammatory and antioxidant pathways.

Keywords

Guipi Pill, Depression, Mechanism, Active Ingredient

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抑郁症属中医学“郁证”范畴，郁的概念源于《黄帝内经》，其中有云“木郁达之，火郁发之，土郁夺之，金郁泄之，水郁折之”。东汉张仲景在《伤寒杂病论》中，所载“奔豚气”“脏燥”“百合病”等疾病也与本病相似。《丹溪心法·六郁》将郁分为气、血、痰、火、湿、食六郁。抑郁症在临床上主要以显著而持久的情绪低落、兴趣减退、思维迟缓、快感缺失为表现。在社会竞争加剧、生活节奏加快的背景下，抑郁症变得越来越普遍，是全球主要的疾病负担之一。Huang [1]等的调查显示，直到2019年，我国抑郁症的终生患病率为6.9%，12月患病率为3.6%，其中重度抑郁患病率为3.9%，且女性的患病率高于男性，农村的患病率高于城市。抗抑郁药物是西医治疗抑郁症的主要手段，临床常用抗抑郁药包括经典三环类抗抑郁药(TCAs)、四环类抗抑郁药(TCAs)、单胺氧化酶抑制剂(RAMAs)和神经递质再摄取抑制剂(NRIs)，但这些药物多存在单一靶点，起效缓慢，不良反应多等局限性[2]。中医药在我国医疗方面具有悠久的历史，在治疗郁证的探索中积累了丰富的临床经验，整体观念和辨证论治是中医的两大特色，基于该理论的指导并使用成分复杂的中药复方，常具有多成分、多靶点、多路径等作用特点。其中以归脾汤为代表的经典名方临床疗效较好。归脾汤出自《济生方》，由白术、茯苓、黄芪、龙眼肉、酸枣仁、人参、木香、炙甘草、当归、远志、大枣共11味药组成，主要功效为健脾养心，益气补血，现代药理研究也证实归脾汤有明显的抗抑郁作用[3]。本文现对归脾丸(汤)作一系统综述，为了更全面深入

地阐述其治疗抑郁的机制以及抗抑郁的有效成分作用机制，为安全有效的抗抑郁新药的研发提供更多思路，为临床用药提供实验依据。

2. 归脾丸(汤)抗抑郁的作用机制

2.1. 影响 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)等单胺类神经递质的水平

现如今业界专家公认单胺类神经递质的含量下降与抑郁发生关系密切，在临床治疗上也多以能增加 5-HT、DA、NE 含量的抗抑郁药物为主流。韦宇婷等[4]的研究表明，归脾丸可以改善利血平诱导的抑郁模型小鼠的抑郁样行为，可对抗小鼠的眼睑下垂和体温下降，缩短小鼠强迫游泳不动时间和悬尾不动时间，其高、中、低剂量均可提高血浆中 DA 和 NE 的含量，高剂量组还能提高 5-HT 的含量。刘立等[5]的研究表明，苯中毒后模型小鼠出现精神抑郁症状，脑组织 5-HT、DA 含量均降低，使用归脾汤治疗后，可明显改善其抑郁症状，提高脑组织 5-HT、DA 的含量，说明其抗抑郁机制与提高单胺类神经递质水平相关。

2.2. 调节 BDNF 水平

BDNF 是大脑分泌的具有营养神经细胞作用的蛋白质，对神经元的生存、神经元形成及上调海马突触可塑性有重要影响，其表达的减少或将直接导致海马神经元萎缩和丧失，在神经精神疾病中起重要作用，目前认为 BDNF 表达增加是各种抗抑郁剂治疗的共同作用机制[6]。李婷婷等[7]通过实验发现与模型组比较，归脾汤 12.60 g·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量持续给药 4 周，可明显提高慢性不可预见性温和应激抑郁模型(chronic unpredictable mild stress, CUMS)大鼠海马 CA3 区 BDNF 的水平，提示归脾汤能通过上调 BDNF 的水平发挥抗抑郁作用。

2.3. 调节雌二醇(E2)的水平

越来越多的研究发现，雌激素水平波动与女性患抑郁症关系密切，动物实验也证实，使用 E2 干预后可明显改善去卵巢大鼠的抑郁样行为，同时降低了大鼠杏仁核促炎因子白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平升高 BDNF 水平，起到抑制神经炎症和营养神经的作用[8]。于千等[9]的研究表明归脾汤可使 CUMS 雌性大鼠血清中 E2 提高到正常水平，明显改善大鼠的抑郁样行为，与模型组相比血清中 E2 水平明显升高，与正常组相比则无显著差异，提示归脾汤可以通过提高 E2 水平发挥抗抑郁作用。以上说明，归脾汤的抗抑郁机制可能与调节 E2 水平进而起到营养和抑制神经炎症相关。

2.4. 影响脑中氨基酸类神经递质的分泌

氨基酸类神经递质是脑内重要的一类神经递质，广泛分布在哺乳动物中枢神经系统中，对人和动物的情绪、认知和脑功能的调控都起重要作用，根据其对中枢神经元的作用不同可分为兴奋性和抑制性两类，兴奋性以谷氨酸(glutamate, Glu)为代表，抑制性以 γ -氨基丁酸(gammaaminobutyric acid, GABA)为代表，研究表明[10]脑中 GABA/Glu 比例失调与抑郁发生密切相关。李志强[11]的研究表明，慢性应激可导致实验大鼠脑内 Glu 含量升高，GABA 含量下降，而归脾汤可减少大鼠脑内 Glu 水平，提示归脾汤干预大鼠抑郁样行为与下调 Glu 分泌相关。

2.5. 调节 HPA 轴

是一个神经内分泌反馈调节的路径，当机体受到刺激时，HPA 轴会被激活，下丘脑室旁核释放促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)和抗利尿激素，促使垂体前叶释放大

促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH), 进而促进皮质醇(hydrocortisone, CORT)分泌, 正常情况下海马可对 HPA 轴产生负反馈调节, 使下丘脑减少 CRH 的释放, 但应激时下丘脑不受负反馈调节的影响, 致使 HPA 轴过度激活, 大量 CORT 被累积, 引起海马神经损伤, 是引起抑郁的一个因素。崔艳超[12]等的研究表明, 产后抑郁模型组大鼠存在 HPA 轴亢进, 经归脾汤连续给药干预四周后, 血清中 ACTH 和 CORT 的含量明显低于模型组的水平, 说明归脾汤可以通过降低血清中 ACTH 和 CORT 的水平, 拮抗抑郁导致的 HPA 轴亢进从而起到治疗抑郁的作用。

2.6. 调节细胞因子的分泌

细胞因子是一类由免疫细胞分泌的大分子多肽调节蛋白, 近年来随着研究的深入, 炎症反应被证实与抑郁症的发生密切相关。新昕[13]的研究表明, 给予 21 天慢性不可预见性应激造模后, 模型组小鼠血清与正常组相比白细胞介素-4 (interleukin 4, IL-4)。IL-4 含量明显下降, 归脾汤组 IL-4 含量明显高于模型组, 提示归脾汤抗抑郁作用与提高血清中 IL-4 含量, 调节炎症反应相关。尚菲[14]的研究中表明, 慢性不可预见性应激可使抑郁模型组大鼠血清中白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)浓度升高及海马神经元白细胞介素-1 受体I型(IL-1RI)表达升高, 海马神经元细胞出现损伤的凋亡, 而归脾汤组则与正常组无显著差异, 提示归脾汤的抗抑郁机制与对海马神经元的保护作用及抗炎症反应相关。

2.7. 调节肠道菌群的结构

已知肠道菌群与多种疾病相关, 我们的肠道中共生着种类繁多的细菌, 其数量常是人体正常细胞的十倍, 肠道更是被称为我们的第二大脑[15], 对我们的大脑及神经系统免疫系统都能产生调节作用, 并且是唯一一个能与肠道菌群信息交流的单位。研究表明, 抑郁患者肠道微生物群丰富性和多样性降低, 与正常健康人肠道菌群相比, 抑郁患者变形菌门比例上升, 部分厚壁菌门升高, 拟杆菌门下降[16]。将抑郁患者肠道菌群移植到无菌 GF 小鼠体内时, 小鼠会表现出明显的抑郁症状, 小鼠肠道菌群改变与重度抑郁患者肠道菌群相似[17]。故此纠正肠道菌群的紊乱, 可以改善抑郁症状。李文佳[18]的研究表明, 慢性习得性无助刺激后, 抑郁模型组小鼠肠道菌群的 α 多样性显著降低, 在门水平上拟杆菌门相对丰度降低, 厚壁菌门相对丰度升高, 在属水平上毛螺菌相对丰度显著升高, 而拟杆菌和脱硫弧菌属相对丰度显著降低, 归脾汤组与模型组比较, 可显著提高肠道菌群的 α 多样性, 和拟杆菌的相对丰度, 提示归脾汤可通过提高拟杆菌的相对丰度纠正肠道菌群紊乱改善小鼠抑郁症状。

3. 归脾丸(汤)有效成分抗抑郁机制研究

研究显示, 归脾汤主要有效成分包括黄芪甲苷、龙眼多糖、人参皂苷、白术多糖、阿魏酸、酸枣仁皂苷、茯苓多糖、远志皂苷、木香炔内酯、甘草酸[3]。其中与抗抑郁相关的活性成分主要包括黄芪甲苷, 人参皂苷, 阿魏酸, 酸枣仁皂苷, 茯苓多糖, 远志皂苷, 甘草酸。

3.1. 黄芪甲苷

黄芪甲苷是黄芪中的主要活性成分, 具有抗氧化、抗病毒及抗衰老等药理作用。朱岳[19]等, 通过网络药理学和分子对接技术筛选出与黄芪皂苷抗抑郁作用关系最紧密的三个靶点, 包括丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)和胱天蛋白酶 3 (CASP3), 和与抑郁密切相关的通路, 主要包括钙离子信号通路、磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)-蛋白激酶 B (Akt)信号通路、MAPK 信号通路、5-羟色胺能突触通路、cAMP 信号通路等通路, 提示黄芪皂苷可通过以上主要靶点和通路, 来对抗神经炎症反应及凋亡, 和调节单胺类神经递质发挥抗抑郁作用。

3.2. 人参皂苷

人参皂苷是人参中的主要活性成分, 具有抗炎、抗抑郁和营养神经的作用[3], 被广泛用于中枢神经系统的治疗, Wang [20]等为探讨人参皂苷 Rb1 抗抑郁作用的神经化学机制, 观察了人参皂苷 Rb1 对由 CUMS 所致的抑郁模型大鼠行为学及 5-HT、NE、DA 及其代谢产物 5-HIAA、DOPAC、HVA 水平的影响, 发现人参皂苷 Rb1 能够升高抑郁模型大鼠脑内 5-HT、5-HIAA、NE、DA 水平, 提示人参皂苷 Rb1 调节单胺类神经递质的含量可能是其抗抑郁作用的机制之一。Wang [21]等又为探索人参皂苷 Rb1 通过影响 BDNF 及其下游蛋白相关的抗抑郁作用机制, 使用 CUMS 诱导小鼠出现抑郁样行为, 使用人参皂苷 Rb1 处理 21 天后与模型组相比, 可提高海马 CA3 区和前额叶皮层中 BDNF, 原肌球蛋白相关激酶 B (TrkB), 蛋白激酶 B (AKT), 细胞外调节蛋白激酶(ERK)和环磷酸腺苷(cAMP)反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的表达。提示人参皂苷 Rb1 抗抑郁机制与 BDNF-TrkB-CREB 信号通路相关。Zhang [22]等的研究表明, 游泳应激可降低额叶皮层和海马体单胺类神经递质(5-HT、DA 和 NA)的水平升高血清中 ACTH 及皮质酮的浓度, 小鼠出现不动时间增长等绝望行为, 而使用人参皂苷 Rb3 给药 14 天后可以很好的改善小鼠的抑郁样行为, 与模型组相比人参皂苷 Rb3 干预后, 提升额叶皮层和海马体中 NA 的含量, 降低血清 ACTH 和皮质酮浓度, 提示人参皂苷 Rb3 抗抑郁机制与调节单胺类神经递质, 抑制 HPA 轴激活相关。Zhang [23]等在研究人参皂苷 Rg1 抗抑郁机制中发现, CUMS 模型组大鼠前额皮质促炎细胞因子 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 转录水平明显升高, 且该区 NF- κ B 的磷酸化水平及 NLRP3 炎症小体水平升高, 而人参皂苷 Rg1 治疗组则可明显逆转这一改变, 提示 CUMS 激活了炎症通路致使大鼠出现抑郁样行为, 而人参皂苷 Rg1 可通过抑制 NF- κ B 通路和调节 NLRP3 炎症小体激活降低神经炎症反应起到抗抑郁作用。

以上提示, 人参皂苷的抗抑郁机制与提高单胺类神经递质和 BDNE 的水平, 抑制炎症通路激活, 下调促炎细胞因子水平, 抑制 HPA 轴的过度激活, 及提高神经元活性相关。

3.3. 阿魏酸

阿魏酸是一种酚酸类, 是臣药当归中的主要活性成分, 具有抗炎、抗凋亡、抗衰老等作用。李艳红 [24]等的研究表明, 阿魏酸可通过血脑屏障发挥抗抑郁作用。王文恺等的[25]实验表明与模型组比较, 阿魏酸 1.36 mg·kg⁻¹ 剂量持续给药 4 周, 可明显提高糖尿病抑郁模型大鼠血清 BDNF 及海马组织 CREB、BDNF、TrkB 含量, 纠正海马椎体细胞体积变小、核固缩及细胞排列紊乱等病理改变, 从分子及形态学角度上表明了阿魏酸能通过上调 CREB/BDNE/TrkB 信号通路保护海马神经元发挥抗抑郁的作用。胡楚璇 [26]的研究表明, 阿魏酸钠能显著提高 CUMS 大鼠海马超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性及降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量, 对海马 IL-1 β 、TNF- α 、PGE2 和 IL-10 mRNA 和蛋白水平升高有抑制作用, 提示其机制与降低海马氧化应激水平和改善炎症反应相关。张璐[27]等的研究表明, 阿魏酸可改善利血平诱导的疼痛抑郁, 可增加海马中的 5-HT、NE 的水平, 提高 SOD 的活性, 降低 NO 的含量, 提示其抗抑郁机制与调节单胺类神经递质及抗氧化应激相关。

综上可知, 阿魏酸的抗抑郁机制与调节单胺类神经递质, 提高 BDNF 水平, 修复海马神经元损伤, 抗炎及抗氧化应激损伤相关。

3.4. 酸枣仁皂苷

酸枣仁皂苷是酸枣仁中的主要活性成分之一, 具有抗脂质过氧化、镇静催眠等作用[3]。Li [28]等在探究酸枣仁皂苷对 CORT 诱导的抑郁模型小鼠的作用机制中, 使用酸枣仁皂苷处理的小鼠海马体中的 BDNF, TrkB 和 CREB 表达水平显著增加, 细胞实验中可显著增加 HT22 细胞的活力, 表明酸枣仁皂苷的抗抑郁机制与上调 CREB/BDNE/TrkB 信号通路, 修复神经细胞损伤相关。

3.5. 茯苓多糖

茯苓多糖是中药茯苓的有效成分之一,具有抗抑郁及神经保护的作用,张建英[29]等在探究茯苓多糖是否能通过调节 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体 GluR1 的表达途径发挥抗抑郁的实验中,与模型组相比,茯苓多糖可明显减轻大鼠海马形态病理性损伤,提高海马中 GluR1、p-GluR1、BDNF 蛋白表达水平及 CREB 蛋白磷酸化水平,而这些作用都可以被 GYKI 52466 (一种谷氨酸受体 AMPK 的抑制剂)阻滞,提示茯苓多糖的抗抑郁机制与增强海马 AMPA 受体 GluR1 的功能,进而增加 p-CREB 与 BDNF 的蛋白表达水平相关。

3.6. 远志皂苷

远志皂苷是中药远志的中主要活性成分之一,具有抗抑郁、抗氧化及抗炎等药理作用[3]。其抗抑郁机制与调节 HPA 轴紊乱和降低单胺类神经递质失活相关,林虢[30]发现远志皂苷可明显改善由 CUMS 诱导的雌性小鼠抑郁样症状,与模型组相比细叶远志皂苷高、中剂量组可显著降低 ACTH 和 CORT 浓度,且远志皂苷各组均能使单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)的含量降低。

3.7. 甘草酸

甘草酸是甘草三萜类化合物,也是臣药当归中的主要成分,其具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、保护血脑屏障及神经保护的作用。甘草酸的抗抑郁作用与抑制高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)激活,抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路活化,抗炎,抗氧化,抗凋亡等相关。刘罡材[31]使用母婴分离应激的方法引起青春期早期的子代小鼠抑郁样行为,小鼠大脑中小胶质细胞被 HMGB1 激活,致使 IL-1 β 和 IL-6 等促炎细胞因子上调,而使用甘草酸可通过抑制 HMGB1 表达的上调,抑制小胶质细胞激活和神经炎症反应。史碧莹[32]等研究表明,甘草酸二胺可通过抑制 MAPK 通路,抗氧化应激,抗炎,抗凋亡,降低转化生长因子水平起到抗抑郁作用。

4. 小结

归脾丸(汤)作为治疗心脾气血两虚病证的经典方剂,在临床应用中具有悠久的历史,方中以黄芪、龙眼为君药,补脾气,益心血;当归甘辛苦温,养血和血,枣仁酸收甘平,养心安神;人参、白术、黄芪补脾益气,子母并补共奏补气宁心安神之效,共为臣药。茯神、远志泄热宁心,安神益智,木香行气滞,舒脾郁,使诸药补而不滞,滋而不腻,同为佐药。炙甘草补益心脾,缓肝之急,调和诸药,为佐使药。引用生姜大枣,调和脾胃,以资化源。国内外现有研究中以临床研究为主,实验研究相对较少建议未来可以更多深入研究。临床研究中证实了归脾丸(汤)抗抑郁的有效性,实验研究也从对单胺类神经递质、BDNF、雌激素、氨基酸类神经递质、HPA 轴、促炎细胞因子、肠道菌群等的调节作用方面证实了归脾汤治疗抑郁症的可靠性和科学性。目前在调节 BDNF、单胺类神经递质、HPA 轴方面研究较多,在影响炎症因子、氨基酸类神经递质、雌激素及肠道菌群方面研究较少,未来可以从这些方面更加深入研究,提供更多证据。对于其单味药有效成分的生物、药理活性研究相对较多,阐述其整体作用机制的研究还少见报道,未来可以多做研究,为治疗抑郁症的药物研发提供更多实验依据。

基金项目

内蒙古医科大学面上项目(项目编号: YKD2022MS067)。

参考文献

- [1] Huang, Y., Wang, Y., Wang, H., *et al.* (2019) Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemio-

- logical Study. *The Lancet Psychiatry*, **6**, 211-224. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30511-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30511-X)
- [2] 王先萍, 刘丽容, 罗琪丰, 等. 临床常用抗抑郁药物不良反应研究进展[J]. 台州学院学报, 2022, 44(6): 71-77.
- [3] 张楚洁, 刘慧萍, 杨璐瑜, 等. 归脾汤有效成分与现代药理学的关联性[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1553-1558.
- [4] 韦宇婷, 钟静, 钟振国, 等. 归脾丸对小鼠抑郁行为及单胺递质的影响[J]. 西部中医药, 2022, 35(5): 13-17.
- [5] 刘立, 徐瑞, 俞晓英. 归脾汤对苯中毒小鼠外周血指标及脑组织中 5-TH、DA 的影响[J]. 中医研究, 2010, 23(5): 13-16.
- [6] Castren, E., Voikar, V. and Rantamaki, T. (2007) Role of Neurotrophic Factors in Depression. *Current Opinion in Pharmacology*, **7**, 18-21. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.009>
- [7] 李婷婷, 俞晓飞, 李祥婷, 等. 归脾汤对抑郁模型大鼠行为学及海马 CA3 区 BDNF 水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2827-2831.
- [8] 苏晓云, 贺继平, 崔建梅, 等. 雌二醇对去卵巢大鼠抑郁行为的影响及其可能的作用机制[J]. 解剖学报, 2023, 54(1): 36-41.
- [9] 于千, 季颖, 单德红. 归脾汤对抑郁模型大鼠行为学和雌二醇水平的影响[J]. 辽宁中医学院学报, 2006(2): 119-120.
- [10] 李春艳, 王宇红, 王华, 等. 抑郁合并失眠对大鼠 HPA 轴及下丘脑中氨基酸类和单胺类神经递质的影响[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 815-822.
- [11] 李志强. 归脾汤对抑郁模型大鼠脑内 GABA、Glu 影响的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2013.
- [12] 崔艳超, 唐启盛. 归脾汤对产后抑郁模型大鼠 HPA 轴相关激素及 5-羟色胺的影响研究[J]. 北京中医药, 2016, 35(2): 122-126.
- [13] 新昕, 季颖. 归脾汤对抑郁模型小鼠血清中 IL-4 的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(5): 41-42.
- [14] 尚菲. 归脾汤对抑郁模型大鼠 IL-1 β 及 IL-1RI 型表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.
- [15] Kelly, J.R., et al. (2016) Transferring the Blues: Depression-Associated Gut Microbiota Induces Neurobehavioural Changes in the Rat. *Journal of Psychiatric Research*, **82**, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
- [16] 方正. 通过 16SrRNA 序列分析探讨抑郁症与肠道菌群之间的相互联系[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [17] Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., et al. (2016) Gut Microbiome Remodeling Induces Depressive-Like Behaviors through a Pathway Mediated by the Host's Metabolism. *Molecular Psychiatry*, **21**, 786-796. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>
- [18] 李文佳. 从肠道菌群角度探讨慢性习得性无助模型 Balb/c 小鼠抑郁伴气虚模型与归脾汤对其进行表型验证[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [19] 朱岳, 黄东梅, 鞠营辉, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芪甲苷抗抑郁的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2465-2474.
- [20] Wang, G.L., He, Z.M., Zhu, H.Y., et al. (2017) Involvement of Serotonergic, Noradrenergic and Dopaminergic Systems in the Antidepressant-Like Effect of Ginsenoside Rb1, a Major Active Ingredient of Panax Ginseng C.A. Meyer. *Journal of Ethnopharmacology*, **204**, 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.04.009>
- [21] Wang, G., Lei, C., Tian, Y., et al. (2019) Rb1, the Primary Active Ingredient in *Panax ginseng* C.A. Meyer, Exerts Antidepressant-Like Effects via the BDNF-Trkb-CREB Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 1034. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01034>
- [22] Zhang, H., Li, Z., Zhou, Z., et al. (2016) Antidepressant-Like Effects of Ginsenosides: A Comparison of Ginsenoside Rb₃ and Its Four Deglycosylated Derivatives, Rg₃, Rh₂, Compound K, and 20(S)-Protopanaxadiol in Mice Models of Despair. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **140**, 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.10.018>
- [23] Zhang, Y.Q., Wang, X.B., Xue, R.R., et al. (2019) Ginsenoside Rg1 Attenuates Chronic Unpredictable Mild Stress-induced Depressive-Like Effect via Regulating NF- κ B/NLRP3 Pathway in Rats. *NeuroReport*, **30**, 893-900. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001302>
- [24] 李艳红, 张颖, 黄熙, 等. 基于高效液相色谱技术对冠心II号抗抑郁作用物质基础的研究[J]. 新中医, 2021, 53(21): 1-6.
- [25] 王文恺, 张蔚, 孙悦, 等. 当归补血汤及其主要活性成分阿魏酸对糖尿病抑郁模型大鼠的影响及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(6): 649-654.

-
- [26] 胡楚璇, 林壮民, 全佳. 阿魏酸钠对慢性不可预知温和刺激抑郁症大鼠抑郁行为的影响及其机制[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(17): 1697-1701.
- [27] 张璐, 王钱东, 石华孟, 等. 阿魏酸对利血平诱导的疼痛抑郁症的影响[J]. 药学报, 2013, 48(1): 32-37.
- [28] Li, H., Li, J., Zhang, T., *et al.* (2022) Antidepressant Effect of Jujuboside A on Corticosterone-Induced Depression in Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **620**, 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.06.076>
- [29] 张建英, 汤娟, 张倩, 等. 硫酸茯苓多糖对抑郁症大鼠海马 AMPA 受体表达的影响[J]. 中国临床心理学杂志, 2019, 27(6): 1086-1091.
- [30] 林斌. 制远志中细叶远志皂苷的提取分离及其对雌性小鼠抑郁症的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [31] 刘罡材. HMGB1 在母婴分离诱导小鼠抑郁障碍中的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 电子科技大学, 2022.
- [32] 史碧莹, 刘敏, 于春月, 等. 甘草酸二铵抗抑郁作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1595-1598.