

半夏厚朴汤治疗抑郁症研究进展

毛梦迪^{1,2}, 尚立芝^{1,2*}, 许二平^{1,2*}

(1. 河南中医药大学 中医药科学院, 基础医学院, 郑州 450046;

2. 河南省仲景方药现代研究重点实验室, 郑州 450046)

[摘要] 抑郁症是常见的情志病,对患者家庭及社会造成沉重的疾病负担,其发病机制目前尚不完全清楚,可能与炎症、神经递质、神经营养因子、海马神经元突触可塑性等有关。临床应用西药治疗抑郁症,存在副作用大,患者依从性差,有效率不高,停药后反弹等问题;中医治疗抑郁症具有副作用小,患者依从性高等特点。抑郁症属中医学“郁证”范畴,中医认为抑郁症主要症候有肝郁气滞、气郁化火、心脾两虚、心肺两虚、痰气郁结、肝肾不足等。半夏厚朴汤是载于汉代张仲景《金匮要略》的经典名方,有治疗痰气郁结型郁证的功效。本文通过检索中国知网(CNKI),中国生物医学文献数据库(CBM),万方数据, Pubmed, Embase, Web of Science 等数据库中关于半夏厚朴汤治疗抑郁症的相关文献,发现临床应用和实验研究均提示,半夏厚朴汤有显著的抗抑郁作用。临床研究显示,半夏厚朴汤可改善抑郁症患者焦虑量表和抑郁量表得分,抗抑郁的疗效显著,且优势凸显;实验研究表明,半夏厚朴汤及其有效成分的抗抑郁作用可能与干预炎症反应、影响神经递质、调节神经营养因子、改善海马神经元突触可塑性、减少氧化应激等有关。故对半夏厚朴汤临床治疗的几种抑郁症类型以及半夏厚朴汤相关实验研究的文献进行综述。

[关键词] 半夏厚朴汤; 抑郁症; 临床应用; 实验研究; 综述

[中图分类号] R2-0;R289;G353.11;R246.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)23-0037-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202339

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20200925.1753.006.html>

[网络出版日期] 2020-9-27 13:08

Research Progress of Banxia Houpu Tang in Treatment of Depression

MAO Meng-di^{1,2}, SHANG Li-zhi^{1,2*}, XU Er-ping^{1,2*}

(1. Academy of Chinese Medical Sciences, School of Basic Medical Science, Henan University of

Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Henan Key Laboratory for Modern Research of

Zhongjing Compound Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Depression is a common emotional disease, causing a heavy burden of disease on patients' families and society. Its pathogenesis is not yet fully understood, and may be related to inflammation, neurotransmitters, neurotrophic factors, hippocampal neuronal synaptic plasticity, oxidative stress, etc. Clinical application of Western medicine to treat depression has serious side effects, poor patient compliance, the effective rate is not high, rebound after withdrawal, etc. Traditional Chinese medicine treatment of depression has the characteristics of low side effects and high patient compliance. Depression belongs to the category of depression syndrome in traditional Chinese medicine. Traditional Chinese medicine believes that the main symptoms of depression include depressed liver Qi, stagnated Qi transforming into fire, deficiency in heart and spleen,

[收稿日期] 20200520(020)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973739);河南省高等学校重点科研项目(20B360011);河南省科技攻关计划项目(172102310195);河南省教育科学“十三五”规划一般课题([2019]-JKGHYB-0101,[2019]-JKGHYB-0114)

[第一作者] 毛梦迪,在读硕士,从事中医药作用机制研究,E-mail:1731532135@qq.com

[通信作者] *尚立芝,硕士,教授,研究生导师,从事中医药作用机制研究,E-mail:lzshang2014@163.com;

*许二平,博士,教授,博士生导师,从事仲景方药现代研究,E-mail:xuerping@sina.com

deficiency in heart and lung, stagnation of phlegm and Qi, deficiency of liver and kidney, etc. Banxia Houpu Tang is a classic recipe contained in "Synopsis of the Golden Chamber" by Zhang Zhongjing in the Han Dynasty, it has the effect of treating depression syndrome of stagnation of phlegm and Qi. By searching the literatures of Banxia Houpu Tang in the treatment of depression in Chinese knowledge network database (CNKI), Chinese biomedical literature database (CBM), Wanfang Data, Pubmed, Embase, Web of Science and other databases, we found that both clinical application and experimental research suggest that Banxia Houpu Tang has a significant antidepressant effect. Clinical studies have shown that Banxia Houpu Tang can improve the scores of anxiety scales and depression scales of patients with depression. The antidepressant effect is significant, and the advantages are prominent. Experimental research shows that the antidepressant effect of Banxia Houpu Tang and its effective components may be related to the factors such as intervention of inflammatory response, influence of neurotransmitters, regulation of neurotrophic factors, improvement of synaptic plasticity of hippocampal neurons and reduce oxidative stress, etc. Therefore, this paper reviews several types of depression in the clinical treatment of Banxia Houpu Tang and the related experimental studies of Banxia Houpu Tang.

[Key words] Banxia Houpu Tang; depression; clinical application; experimental study; review

抑郁症是一种常见的精神障碍性疾病^[1],患者主要表现为情绪低落,对事物的兴趣减弱甚至丧失,思维迟缓,易疲劳,言语和活动等减少,自我评价低且有内疚感,有自杀倾向和自杀行为^[2]。据世界卫生组织的统计2015年全世界抑郁症患者的人数为3.22亿,自2005至2015年,抑郁症患者人数增加了18.4%,预计到2030年,抑郁症的疾病负担将会上升至世界疾病负担首位^[3]。流行病学调查结果显示,我国抑郁症12个月患病率约为3.6%,终生患病率约为6.8%^[4]。抑郁症具有发病率和复发率高,但诊断率和治愈率低的临床特点^[5]。抑郁症发病病因和病程与许多因素有关,包括生物、心理、社会等因素^[6]。抑郁症发病机制目前尚未明确,认为可能与炎症^[7]、海马神经元及突触可塑性^[8]、氧化应激^[9]、单胺类神经递质^[10]、神经营养因子^[11]等有关。西医治疗抑郁症常用的药物有三环类抗抑郁药(如阿米替林等),5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(如氟西汀、帕罗西汀等),单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)等^[12]。中医学认为抑郁症属于“郁证”范畴。在我国,中医药治疗抑郁症历史悠久且经验丰富。半夏厚朴汤载于汉代张仲景的《金匮要略》,是治疗抑郁症的良方。本文检索中国知网(CNKI),中国生物医学文献数据库(CBM),万方数据, Pubmed, Embase, Web of Science等数据库中关于半夏厚朴汤治疗抑郁症的相关文献,对半夏厚朴汤治疗抑郁症的研究现状进行综述。

1 抑郁症的中医研究

中医学认为,抑郁症归属于“郁证”“百合病”“不寐”等。其主要证候有肝郁气滞、气郁化火、

心脾两虚、心肺两虚、痰气郁结、肝肾不足等。《金匮要略》中言:“百合病者,百脉一宗,悉致其病也。意欲食,复不能食,常默然,欲卧不能卧,欲行不能行;饮食或有美时,或有不用闻食臭时;如寒无寒,如热无热;口苦,小便赤;诸药不能治,得药则剧吐利。如有神灵者,而身形如和,其脉微微。”“妇人脏躁,喜悲伤欲哭,象如神灵所作,数欠伸,甘麦大枣汤主之。”《金匮要略·妇人杂病脉证并治》中云:“妇人咽中如有炙脔,半夏厚朴汤主之。”“咽中如有炙脔”乃咽中如有炙肉,吐不出,吞不下之证,多与情志不遂,肝气郁结,气机不顺,痰气郁结有关,半夏厚朴汤有行气散结,燥湿化痰,降逆止呕的功效。由此可知,半夏厚朴汤是治疗痰气郁结型郁证的良方,临床上应用半夏厚朴汤治疗抑郁症。中医药治疗多靶点、多途径发挥作用,且副作用较小^[13]。临床上治疗抑郁症的仲景方有甘麦大枣汤^[14]、百合地黄汤^[15]、半夏厚朴汤^[16]、小柴胡汤^[17]、柴胡加龙骨牡蛎汤^[18]、半夏泻心汤^[19]、酸枣仁汤^[20]、四逆散^[21]、小建中汤^[22]、奔豚汤^[23]等方剂,治疗效果甚佳。

2 半夏厚朴汤的临床应用

半夏厚朴汤是理气剂,是治疗痰气郁结型郁证的经典方剂,原方由半夏、厚朴、茯苓、紫苏叶、生姜等5味中药组成。方中半夏辛温,燥湿化痰散结,降逆止呕和胃;厚朴苦辛性温,燥湿消痰,下气除满;茯苓甘淡性平,健脾和胃,化湿利痰;紫苏叶辛温,芳香解郁,行气和胃;生姜味辛性微温,温中止呕,且制半夏之毒。诸药合用,具有行气散结解郁,健脾降逆化痰之功效。半夏厚朴汤临床上广泛应用于抑郁症的治疗,除了单独使用外,也常与常规

西药、其他方药和其他疗法联合使用,可有效改善抑郁患者焦虑量表和抑郁量表得分,在抑郁症的治疗上有良好的效果^[24-31]。

2.1 半夏厚朴汤治疗胃癌术后抑郁症 胃癌是一种常见的恶性肿瘤,胃癌患者手术后身体不适、精神压力大,易出现抑郁症状。中医认为胃癌患者手术后脾胃受损,脾虚则易生痰,且气血失和,致使情志不畅。半夏厚朴汤可理气散结,降逆化痰;六君子汤健脾益气,化痰解郁。两方合用,可使患者脾胃升降有序,气机调畅,不仅缓解患者的抑郁情绪,同时可改善恶心呕吐等症状。文献报道显示,六君子汤合半夏厚朴汤联合心理疗法临床治疗胃癌术后抑郁症的效果优于心理疗法,提示半夏厚朴汤联合六君子汤可有效控制胃癌术后抑郁行为^[24-26]。

2.2 半夏厚朴汤治疗产后抑郁症 产妇在产褥期出现抑郁症状为产后抑郁症,是常见的产褥期精神障碍性疾病。产后抑郁症不仅对产妇的身心健康造成严重危害,也会对新生儿造成不利影响。关注产妇的精神状态,积极预防和治疗产后抑郁症十分必要。中医认为产后抑郁症常见证型有心脾两虚,瘀血内阻,肝气郁结,痰湿郁结等。半夏厚朴汤利痰化湿,理气解郁,健脾和胃,适宜治疗产后抑郁症。文献报道显示,半夏厚朴汤联合西酞普兰治疗产后抑郁症的效果优于西酞普兰^[27]。提示半夏厚朴汤联合西药治疗抑郁症的效果甚佳,产后抑郁症患者服用西药的同时加服半夏厚朴汤,可显著提高疗效。

2.3 半夏厚朴汤治疗青年抑郁症 青年群体学习、工作、家庭的压力都很大,成为抑郁高发群体,青年抑郁症现已成为重大的公共卫生问题。“愁忧者,气闭塞而不行”,气机紊乱,肝气郁结,“思伤脾”“木郁克土”,半夏厚朴汤健脾益气,理气解郁,宜治青年抑郁症。周鹏等^[28]进行半夏厚朴汤加味联合盐酸氟西汀治疗青年抑郁症的临床观察,将青年抑郁症患者分为观察组和对照组,两组均给予心理治疗,对照组服用盐酸氟西汀,观察组服用盐酸氟西汀和半夏厚朴汤加味,结果显示半夏厚朴汤加味联合盐酸氟西汀治疗青年抑郁症效果显著优于盐酸氟西汀。提示半夏厚朴汤加味联合盐酸氟西汀治疗青年抑郁症有良好的效果,值得推广应用。

2.4 半夏厚朴汤治疗躯体症状占优势的抑郁症 临床上以躯体症状为主的抑郁症患者多因躯体症状(如睡眠障碍、肠胃不适、肌肉酸痛、呼吸困难等)就诊,忽视心理状态和精神症状,易造成误诊和

漏诊。中医认为以躯体症状为主的抑郁症发病病机为肝气上逆,气滞痰阻,主要证型有肝郁气滞、气郁痰阻、气滞血瘀等,半夏厚朴汤理气、化痰、降逆、解郁,尤其适用于气郁痰阻型抑郁症。半夏厚朴汤加味治疗躯体症状占优势的抑郁症效果显著优于盐酸文拉法辛胶囊^[29]。提示半夏厚朴汤加味方治疗躯体症状占优势的抑郁症效果甚佳。

2.5 半夏厚朴汤治疗卒中后抑郁症 脑卒中中医上称“中风”,卒中后抑郁症也称中风后抑郁症,卒中后抑郁症是一种常见的脑血管疾病并发症,临床上属于继发型抑郁症。中医认为卒中后抑郁症乃因病致郁,其病位在脑,发病病机为气郁、血瘀、痰阻,半夏厚朴汤正治此证。临床随机对照研究显示,加味半夏厚朴汤联合舍曲林治疗卒中后抑郁症疗效显著优于舍曲林^[30],半夏厚朴汤加减联合黛力新治疗卒中后抑郁症疗效显著优于黛力新^[31],提示在卒中常规治疗和心理疗法的基础上,应用半夏厚朴汤联合西药是治疗卒中后抑郁症的良好选药。

3 半夏厚朴汤的实验研究

3.1 半夏厚朴汤全方的实验研究 大量实验研究表明,半夏厚朴汤可改善抑郁症状。半夏厚朴汤治疗抑郁症的实验研究发现,半夏厚朴汤治疗抑郁症的机制可能与降低炎症因子、调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴、促进脑源性神经营养因子(BDNF)分泌、减轻氧化应激、调节神经递质等有关^[32-53]。

3.1.1 半夏厚朴汤抑制抑郁症的炎症反应 抑郁症患者的细胞因子白细胞介素(IL)-1, IL-6, IL-10, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等水平升高,且细胞因子水平的高低与抑郁症严重程度相关^[32-33]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)是一种重要的炎症小体,抑郁症患者NLRP3炎症小体升高,NLRP3炎症小体的活化导致IL-1 β 的升高。抑制炎症小体信号通路,可改善抑郁症患者的相关情绪症状^[34]。半夏厚朴汤可抑制NLRP3炎症小体的活化和IL-1 β 的成熟^[35]。

3.1.2 半夏厚朴汤调节HPA轴 HPA轴是调节机体重要的神经-内分泌调节轴,下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),CRH激活垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),ACTH调节肾上腺合成与释放糖皮质激素。HPA轴失常与抑郁症发生关系密切,抑郁患者CRH,ACTH和血清皮质酮(CORT)含量增高,可通过调节HPA轴减轻抑郁症状^[36-37]。半夏厚朴汤可以降低抑郁大鼠CRH,ACTH和CORT,调节HPA轴,抑制HPA轴功能亢进,减轻

抑郁症状^[38]。

3.1.3 半夏厚朴汤促进脑源性神经营养因子(BDNF)分泌 BDNF属于神经营养蛋白家族,是一种重要的神经营养因子,在中枢神经系统中广泛表达,可以调节神经元的存活、增殖和分化。抑郁症的发生与脑内BDNF的减少密切相关^[39-40]。增加脑内BDNF的分泌,可以缓解抑郁症状^[41]。半夏厚朴汤可改善抑郁大鼠海马BDNF的损伤,缓解神经元的萎缩,改善抑郁症状^[42]。

3.1.4 半夏厚朴汤减轻氧化应激 氧化应激是抑郁症发病机制的重要学说之一^[43]。氧化应激的发生与体内氧化和抗氧化失衡有关,当体内氧化程度过高,超出抗氧化物的清除能力时,会对机体造成损伤。氧化应激可使神经元受损,神经突触可塑性降低,导致抑郁症的发生^[44]。超氧化物歧化酶(SOD)是一种重要的抗氧化酶,可清除自由基,产生抗抑郁作用^[45]。丙二醛(MDA)是膜脂过氧化物的重要产物,抑郁症的发生与MDA的增多有关^[46]。研究发现,半夏厚朴汤可增加大鼠海马内SOD的活

性,降低MDA含量,提示半夏厚朴汤可清除自由基,降低抑郁大鼠的脑内氧化应激水平^[47]。

3.1.5 半夏厚朴汤调节神经递质 抑郁症的发生与神经递质失调密切相关^[48]。单胺类神经递质失调是抑郁症的发病机制之一^[49]。5-HT,多巴胺(DA),去甲肾上腺素(NE)等单胺类神经递质的减少,导致抑郁症状的发生^[50]。增加单胺类神经递质,可缓解抑郁症状^[51-52]。研究发现,半夏厚朴汤可以增加抑郁动物脑内5-HT和DA含量,改善抑郁症状^[53]。

3.2 半夏厚朴汤中有效成分的研究 关于半夏厚朴汤中单味药的有效成分的抗抑郁研究较多,研究显示,半夏厚朴汤方中有效成分有厚朴酚、紫苏醛、姜黄素、硫酸茯苓多糖等^[54-62]。有效成分的具体抗抑郁作用机制为调节细胞因子的紫苏醛、姜黄素;调节HPA轴的厚朴酚;调节神经营养因子的厚朴酚、硫酸茯苓多糖;调节5-HT的姜黄素、厚朴酚。半夏厚朴汤中单味药的有效成分及其抗抑郁机制总结见表1。

表1 半夏厚朴汤中的有效成分及其抗抑郁作用机制

Table1 Active ingredients of Banxia Houpu Tang and its antidepressant mechanism

药物	有效成分	作用机制	具体途径	参考文献
厚朴	厚朴酚	改善海马受损,调节神经营养因子	增加细胞外信号调节激酶(ERK)、蛋白激酶B(Akt)和环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)磷酸化的比率,调节抑郁小鼠海马组织中神经营养因子相关的细胞内信号转导途径,且改善海马神经受损	[54]
		逆转神经胶质细胞萎缩	调节海马和前额叶皮层中星形胶质细胞标记物胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的水平,改善抑郁大鼠大脑的神经胶质细胞萎缩	[55]
		调节5-HT和HPA轴	降低血清中皮质酮浓度,从而使抑郁大鼠的HPA轴机能正常化,提高血小板腺苷酸环化酶(AC)活性,促进5-HT和其代谢物5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)水平正常化	[56]
紫苏	紫苏醛	调节细胞因子	紫苏醛可以降低抑郁大鼠IL-1 β , TNF- α 的水平,降低硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP),硫氧还蛋白(TRX)和NLRP3炎症小体的表达	[57]
茯苓	硫酸茯苓多糖	调节神经营养因子	硫酸茯苓多糖能缓解海马神经元损伤,提高海马 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)亚基谷氨酸受体1(GluR1)蛋白水平和GluR1蛋白磷酸化水平,提高CREB磷酸化水平,调节BDNF等神经营养因子水平,产生抗抑郁作用	[58]
		茯苓水提取物	调节单胺神经传递和炎症	减少额叶皮层中p-38, NF- κ B和TNF- α 蛋白的表达,调节DA和5-HT
生姜	姜黄素	降低促炎细胞因子	降低内侧前额叶皮层IL-1 β , IL-6和TNF- α 水平	[60]
		抑制细胞因子和犬尿氨酸途径,调节5-HT	降低IL-1 β , IL-6和TNF- α 水平,抑制P2X7R/NLRP3轴活化,缓解犬尿氨酸/色氨酸的增加,调节5-HT,进而调节BDNF,保护神经元	[61]
		调节血清皮质酮水平	降低血清皮质酮水平,提高BDNF,突触后致密蛋白-95(PSD-95),突触素(SYN)的表达,调节神经可塑性,抗凋亡	[62]

4 总结和展望

半夏厚朴汤作为治疗痰气郁结型郁证的经典名方,具有悠久的临床应用历史和良好的临床疗效。半夏厚朴汤临床上被应用于胃癌术后抑郁症、

产后抑郁症、青年抑郁症、躯体症状占优势的抑郁症和卒中后抑郁症等数种类型抑郁症,临床上除了单独使用外,常与常规西药或其他方剂联合应用,临床应用显示,半夏厚朴汤可改善抑郁患者焦虑

量表和抑郁量表得分,提示半夏厚朴汤对抑郁症有一定疗效。实验研究表明,半夏厚朴汤可通过抑制炎症反应、调节HPA轴、促进BDNF分泌、减轻氧化应激、调节神经递质、改善神经胶质萎缩、调节神经可塑性、抗凋亡等途径减轻抑郁症状。通过对半夏厚朴汤中有效成分的分析,发现厚朴酚、紫苏醛、姜黄素、硫酸茯苓多糖等是抗抑郁的主要有效成分。

虽然有半夏厚朴汤治疗数种类型的抑郁症的文献报道,然而缺少高质量的随机对照研究;且有些类型的抑郁症单独使用半夏厚朴汤,有些类型的抑郁症则联合西药或其他中药,需要扩大样本量,进行高质量的随机对照研究,对何种病证下单独使用半夏厚朴汤,何种病证应联合其他方法用药进行进一步的研究,以便临床上推广半夏厚朴汤的应用。另外,临床研究多用焦虑量表和抑郁量表等评价疗效,在临床研究中可用生化指标和分子生物学指标等进行评价;半夏厚朴汤的全方实验研究虽有报道,但文献数量相对较少,应进一步进行网络药理学、基因组学、蛋白组学、代谢组学等研究,以期全面探讨半夏厚朴汤治疗抑郁症的相关机制。半夏厚朴汤中有效成分的实验研究中,多为单味中药的有效成分的研究,对药对的实验研究较少。因此,应继续深入半夏厚朴汤单味中药有效成分的研究,同时,对有效药对进行发掘研究,为半夏厚朴汤治疗抑郁症提供更多的证据。目前,关于免疫功能、炎症、肠道菌群等与抑郁症的关系研究较多,半夏厚朴汤虽有关于炎性细胞因子的研究,但不全面,半夏厚朴汤关于抗炎、调整免疫功能及肠道菌群治疗抑郁症的机制有待深入研究。同时,作为中药汤剂的半夏厚朴汤,其药物浓度和剂量较难标准化,应进一步进行量效关系的研究,为更好的推广应用半夏厚朴汤治疗抑郁症提供依据。

[参考文献]

[1] 王静,孔令茵,雷炳业,等. 抑郁症的脑复杂网络研究进展[J]. 中国医学物理学杂志, 2020, 37(6): 780-785.

[2] YUAN Y, MIN H S, LAPANE K L, et al. Depression symptoms and cognitive impairment in older nursing home residents in the USA: a latent class analysis[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2020, 35(7): 769-778.

[3] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates[R]. Geneva: WHO, 2017.

[4] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of

mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.

[5] BENNABI D, AOUIZERATE B, EL-HAGE W, et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2015, 171: 137-141.

[6] 薛继婷,岳辉,苏俊鹏,等. 抑郁症患者认知功能损害及其影响因素研究[J]. 中国现代医生, 2019, 57(34): 164-168.

[7] 吴浩然,黄晓燕,孙广达,等. 炮制对栀子抗抑郁作用的影响及其机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(1): 51-55.

[8] 张平,蒋莉,刘稀金,等. H₂S拮抗皮质醇诱导的大鼠抑郁症模型海马神经元及突触损伤[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(10): 1034-1040.

[9] 陈德沈,徐大利,陈杰,等. 盐酸舍曲林联合阿戈美拉汀治疗抑郁症伴失眠的效果以及对血清氧化应激因子水平的影响[J]. 中国临床药学杂志, 2020, 29(1): 12-16.

[10] 赵洪庆,雷昌,杨娴,等. 文拉法辛对慢性束缚应激大鼠焦虑和抑郁样行为的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(6): 112-117.

[11] 陈松,张江涛. 帕罗西汀片对抑郁症大鼠模型抑郁行为的改善效果及相关作用机制分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(8): 770-772.

[12] 冯殿伟. 抑郁症治疗靶标及其药物研发进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 443-449.

[13] 冯睿,张佳莉,赫明超,等. 中药及其活性成分防治抑郁症的药理靶点与临床应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(4): 467-474.

[14] 王敏,李宇航. 基于“方-证要素对应”的甘麦大枣汤治疗脏躁机制分析[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(5): 366-370.

[15] 彭修娟,杨新杰,陈衍斌,等. 基于中药整合药理学平台的百合地黄汤治疗抑郁症的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1338-1344.

[16] 屈长宏,蒋红心,王小斌,等. 半夏厚朴汤加味联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗冠心病心绞痛合并抑郁症40例疗效观察[J]. 中医杂志, 2018, 59(21): 1858-1861.

[17] 蔡萧君,颀彦鹏,王旭玲,等. 基于网络药理学及分子对接技术的小柴胡汤抗抑郁的作用机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(7): 1404-1410.

[18] 刘亚鹭,徐士欣,张军平,等. 基于HPA轴探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗卒中后抑郁[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1629-1631.

[19] YU Y, ZHANG G, HAN T, et al. Analysis of the

- pharmacological mechanism of Banxia Xiexin decoction in treating depression and ulcerative colitis based on a biological network module [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, doi: 10.1186/s12906-020-02988-3.
- [20] 曹敏玲,邱飞,王慧. 酸枣仁汤对抑郁大鼠大脑皮质星形胶质细胞和缝隙连接蛋白43的影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(2):268-271.
- [21] 宗阳,陈婷,董宏利,等. 基于网络药理学四逆散治疗抑郁症的作用机制探讨[J]. *中草药*, 2019, 50(20):4995-5002.
- [22] 孔兢谊,周永学. 小建中汤治疗郁证的机理探讨[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(1):153-155.
- [23] 宋伍,刘萍,姜爽,等. 奔豚汤对慢性束缚应激小鼠焦虑的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(11):139-144.
- [24] 代静. 六君子汤合半夏厚朴汤治疗胃癌术后抑郁症的临床疗效[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(7):179-180.
- [25] 许蕾. 六君子汤合半夏厚朴汤治疗胃癌术后抑郁症29例[J]. *陕西中医*, 2009, 30(1):44-46.
- [26] 林兆强. 六君子汤合半夏厚朴汤治疗胃癌术后抑郁症疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(8):59-60.
- [27] 洪丽霞,陈麟,张艳. 半夏厚朴汤合并西酞普兰对产后抑郁症疗效的对照研究[J]. *精神医学杂志*, 2012, 25(1):45-47.
- [28] 周鹏,陈林庆,彭晓明,等. 半夏厚朴汤加味联合盐酸氟西汀治疗青年抑郁症临床观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(2):247-248.
- [29] 李丽娜,高凌云. 半夏厚朴汤加味治疗躯体症状占优势的抑郁症35例[J]. *福建中医药*, 2014, 45(2):24-25.
- [30] 张利平. 中西医结合治疗卒中后抑郁疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(19):119-120, 124.
- [31] 徐东成,杨柳. 中西医结合治疗卒中后抑郁的临床观察[J]. *中国伤残医学*, 2012, 22(16):128-129.
- [32] YAO Y, JU P, LIU H, et al. Ifenprodil rapidly ameliorates depressive-like behaviors, activates mTOR signaling and modulates proinflammatory cytokines in the hippocampus of CUMS rats [J]. *Psychopharmacology*, 2020, 237(5):1421-1433.
- [33] LAUMET G, EDRALIN J D, CHING A C, et al. Resolution of inflammation-induced depression requires T lymphocytes and endogenous brain interleukin-10 signaling [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(13):2597-2605.
- [34] TONG Y, FU H, XIA C, et al. Astragalol exerts antidepressant-like action through SIRT1 signaling modulated NLRP3 inflammasome deactivation [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(10):1495-1503.
- [35] JIA K K, ZHENG Y J, ZHANG Y X, et al. Banxiahoupu decoction restores glucose intolerance in CUMS rats through improvement of insulin signaling and suppression of NLRP3 inflammasome activation in liver and brain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209:219-229.
- [36] ZHANG K, WANG Z, PAN X, et al. Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in perimenopausal mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, doi: 10.1016/j.jep.2019.112318.
- [37] KIM E Y, CHOI J E, KIM M, et al. N-3 PUFA have antidepressant-like effects via improvement of the HPA-axis and neurotransmission in rats exposed to combined stress [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(9):3860-3874.
- [38] 程林江,兰敬响,于涛,等. 半夏厚朴汤对慢性应激抑郁模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. *中医药信息*, 2009, 26(4):45-46.
- [39] GU F, WU Y, LIU Y, et al. *Lactobacillus casei* improves depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by the BDNF-TrkB signal pathway and the intestinal microbiota [J]. *Food Funct*, 2020, 11(7):6148-6157.
- [40] 聂婧,张盛宇,孙琳,等. 大鼠抑郁行为与海马及额叶皮层 S100 β 及脑源性神经影响因子表达的相关性 [J]. *中国医学科学院学报*, 2020, 42(2):209-215.
- [41] LI X, WANG H, CHEN Q, et al. Felbamate produces antidepressant-like actions in the chronic unpredictable mild stress and chronic social defeat stress models of depression [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2019, 33(6):621-633.
- [42] 吕昊哲,李庆云. 半夏厚朴汤对慢性应激抑郁模型大鼠脑源性神经营养因子(BDNF)的影响[J]. *中医药信息*, 2008, 25(4):49-50.
- [43] 周素妙,黄兴兵. 氧化应激参与抑郁症认知功能障碍机制的研究进展[J]. *新医学*, 2019, 50(12):877-880.
- [44] 龚晓康,马宝苗,周梅,等. 甲基苯丙胺对小鼠不同脑区氧化应激的影响[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2019, 48(5):531-536.
- [45] 朱西平,李文治,陶倩,等. 维生素B族复合TRP肽和SOD对焦虑性抑郁症C57BL/6小鼠行为学改善的影响[J]. *食品与机械*, 2020, 36(3):166-172.
- [46] 张胜,张尧,李彪,等. 山奈酚对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.

- [47] 李南,赵献敏,杜彩霞,等. 加味半夏厚朴汤对抑郁大鼠的干预作用[J]. 中医学报,2018,33(12):2379-2382.
- [48] 任伟光,黄世敬,吴玉林,等. 中药基于调节神经递质的抗抑郁作用机制研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2017,19(11):1861-1867.
- [49] 贺邵华,黄丽,方永奇,等. 基于肝肾藏象理论的抑郁大鼠血脑神经递质变化与抑郁症的关系探讨[J]. 时珍国医国药,2018,29(11):2814-2816.
- [50] 杜青,杨琴,赵洪庆,等. 百合疏肝安神汤对焦虑性抑郁症模型大鼠细胞因子及单胺类神经递质表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(21):2162-2166.
- [51] ZHOU X D, SHI D D, ZHANG Z J. Antidepressant and anxiolytic effects of the proprietary Chinese medicine Shexiang Baoxin pill in mice with chronic unpredictable mild stress[J]. J Food Drug Anal, 2019, 27(1):221-230.
- [52] HUANG D, ZHANG L, YANG J Q, et al. Evaluation on monoamine neurotransmitters changes in depression rats given with sertraline, meloxicam or/and caffeic acid[J]. Genes Dis, 2019, 6(2):167-175.
- [53] GUO Y, KONG L, WANG Y, et al. Antidepressant evaluation of polysaccharides from a Chinese herbal medicine Banxia-houpu decoction[J]. Phytother Res, 2004, 18(3):204-207.
- [54] MATSUI N, AKAE H, HIRASHIMA N, et al. Magnolol enhances hippocampal neurogenesis and exerts antidepressant-like effects in olfactory bulbectomized mice[J]. Phytother Res, 2016, 30(11):1856-1861.
- [55] LI L F, YANG J, MA S P, et al. Magnolol treatment reversed the glial pathology in an unpredictable chronic mild stress-induced rat model of depression [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 711(1/3):42-49.
- [56] XU Q, YI L T, PAN Y, et al. Antidepressant-like effects of the mixture of honokiol and magnolol from the barks of *Magnolia officinalis* in stressed rodents [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(3):715-725.
- [57] SONG Y, SUN R, JI Z, et al. Perilla aldehyde attenuates CUMS-induced depressive-like behaviors via regulating TXNIP/TRX/NLRP3 pathway in rats [J]. Life Sci, 2018, 206:117-124.
- [58] 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.
- [59] HUANG Y J, HSU N Y, LU K H, et al. Poria cocos water extract ameliorates the behavioral deficits induced by unpredictable chronic mild stress in rats by down-regulating inflammation [J]. J Ethnopharmacol, 2020, doi:10.1016/j.jep.2020.112566.
- [60] FAN C, SONG Q, WANG P, et al. Curcumin protects against chronic stress-induced dysregulation of neuroplasticity and depression-like behaviors via suppressing IL-1 β pathway in rats [J]. Neuroscience, 2018, 392:92-106.
- [61] 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.
- [62] 邓莉,耿春梅,廖德华,等. 姜黄素对慢性应激大鼠的神经保护作用[J]. 中国医药导报, 2019, 16(35):4-7.

[责任编辑 孙丛丛]