

中医药改善抑郁症发病机制的研究进展

许鹏, 章程鹏*, 周童

(湖北中医药大学 中医临床学院, 武汉 430061)

[摘要] 抑郁症是一种精神情感障碍性疾病,主要表现为持续的心境低落和情绪障碍,与神经递质表达异常、炎症因子分泌、神经细胞通路改变、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴持续紊乱、肠道菌群环境改变及线粒体结构异常等诸多因素有关,严重危害人类健康。目前西医临床上主要以服用抗抑郁药物治疗为主,可以发挥短期疗效,但长期服用会引起不良反应。中医药强调心身一体的整体观及具有丰富的临床实践经验使其在防治抑郁症方面具有一定的治疗优势,而且现代研究表明中医药多靶点、多机制、多途径的作用方式在抑郁症的防治过程中发挥了重要作用。近年来,中医药在抑郁症方面的研究也不断深入,越来越多的中药、中药复方被证实可以调节改善抑郁症的发病机制而发挥抗抑郁作用。因此本文系统整理了近5年文献库中有关中医药改善抑郁症发病机制的研究文献,将从中医药影响神经递质及其受体表达、改善神经细胞可塑性及相关信号通路、调节炎症因子分泌及改善HPA轴的紊乱方面,中医药调节“肠道菌群”环境进而改善抑郁症方面和中医药调节线粒体功能改善抑郁症方面进行归纳阐述,研究发现大部分中药主要通过影响神经递质表达及改善神经信号传导通路发挥抗抑郁作用,而调节改善肠道菌群环境以及线粒体功能的中医药研究相对较少,有待进一步研究探索,以为未来更好探究抑郁症提供参考。

[关键词] 中医药; 抑郁症; 发病机制; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)09-0244-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210326

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201215.1034.003.html>

[网络出版日期] 2020-12-15 10:44

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Improving Pathogenesis of Depression

XU Peng, ZHANG Cheng-peng*, ZHOU Tong

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

[Abstract] Depression is a kind of psychoaffective disorder, which is mainly characterized by persistent depression and mood disorders. It is related to many factors such as abnormal expression of neurotransmitters, secretion of inflammatory cytokines, changes in neuronal pathways, persistent disorder of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, changes of intestinal flora environment, abnormal mitochondria structure, and many other factors, which cause serious damage to human health. At present, western medicine is mainly treated with antidepressant drugs in clinical practice, which can exert short-term efficacy, but long-term use will cause adverse side effects. Traditional Chinese medicine (TCM) emphasizes the holistic view of psychosomatic integration and has rich clinical practice experience, which gives it a certain therapeutic advantages in the prevention and treatment of depression. Moreover, modern research has shown that TCM has played an important role in the prevention and treatment of depression through its multi-target, multi-mechanism and multi-pathway mode of action. In recent years, the study on TCM in treating depression has been deepening, and more and more TCM and TCM compounds have been proved to be able to regulate and improve the pathogenesis of depression and play an antidepressant role. Therefore, this paper systematically sorted out the research literature on TCM in

[收稿日期] 20201017(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(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,硕士生导师,从事慢性疾病及亚健康的中医养生康复研究,E-mail:694326470@qq.com

improving the pathogenesis of depression in the past 5 years, and summarized and elaborated these literature according to the following topics: TCM affects the expression of neurotransmitters and their receptors, improves the plasticity of nerve cells and related signaling pathways, regulates the secretion of inflammatory factors and improves the disorder of HPA axis, TCM regulates intestinal flora environment to relieve depression, TCM adjusts the mitochondrial function of TCM to relieve depression. The study found that most of the TCM exert the antidepressant effect mainly by affecting the expression of neurotransmitters and improving neural signaling pathways, while the research on Chinese medicinals regulating and improving the intestinal flora environment and mitochondrial function is relatively rare, which needs further research to provide reference for better exploration of depression in the future.

[Key words] traditional Chinese medicine; depression; pathogenesis; research progress

抑郁症(depression)是一种常见的精神障碍性疾病,以显著而持久的心境低落为主要临床特征,可伴有思维迟钝、兴趣丧失、睡眠障碍、身体疼痛,严重者可出现自杀倾向,呈现出高发病率、高致残率、高死亡率的特点,严重危害抑郁症患者的健康^[1-2],世界卫生组织指出抑郁症将成为2020年继冠心病之后的第二大类疾病,并将其列入医疗负担最重的疾病^[3-4]。目前临床上西医对于抑郁症的治疗主要以口服抗抑郁药物或心理疗法为主,可以起到的一定的临床疗效,但疗效持续时间较短,容易反复且有一定不良反应^[5-6]。

抑郁症属于现代医学名词,在中医学中可归属于“郁病”范畴,关于郁病的治疗,中医心身一体观以及不良反应较小在防治抑郁症方面具有比较优势,历代中医家均有较好的论述,创制了大量治疗郁证的经典名方,如越鞠丸、逍遥散、甘麦大枣汤等。随着中医药现代化研究快速发展,中医药在抑郁症方面的研究不断深入,目前关于中医药改善抑郁症的机制主要集中在神经生化、肠道微生物及线粒体能量代谢等方面^[7-9]。本课题组长期从事中医药防治神经及精神系统疾病的研究,前期课题组也探究了中药性味归经与抑郁症发病机制之间是否存在关联,虽然根据数据统计尚未发现二者之间有关联性^[10],但为进一步研究中医药防治抑郁症提供一种思路。此次本课题组以“depression”“Chinese herb”为关键词检索中国知网数据库、万方全文数据库、中国生物医学文献数据库, PubMed, Web of science等数据库中近5年来中医药改善抑郁症发病机制的相关研究文献,对中医药改善抑郁症发病机制的研究现状进行以下综述,并展望未来中医药防治抑郁症的应用前景。

1 中医药影响神经生化异常改善抑郁症

神经生化异常主要表现在神经递质及其受体

表达异常、神经细胞可塑性及相关信号通路改变、炎症因子分泌异常、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴持续激化紊乱等层面,现将中医药影响神经生化异常改善抑郁症机制的研究进展论述以下。

1.1 中医药影响神经递质及其受体表达改善抑郁症 在对抑郁症人群和相关动物模型的研究中发现,抑郁症与中枢神经递质改变之间有密切联系,抗抑郁药物也多基于改善脑内神经递质而研发,目前关于抑郁症与神经递质的研究主要集中在单胺类神经递质[主要包括5-羟色胺(5-HT),去甲肾上腺素(NE),多巴胺(DA)],肽类神经递质(主要包括P物质,神经肽Y),氨基酸类神经递质(主要包括谷氨酸、天冬氨酸)及相关神经递质受体层面。神经递质假说主要在于脑内单胺类神经递质含量下降,神经元细胞失去活性,而出现身体机能及精神心理低落表现^[11]。越来越多的研究表明,抑郁症患者机体内神经递质含量下降,而使用神经递质再摄取抗抑郁药物后,机体内神经递质含量上升,抑郁症状得到缓解^[12-13]。神经递质假说出现较早,在抑郁症方面的研究相对较为成熟,可为寻求研发抗抑郁药物提供研究靶点。

近年来中医药调节神经递质改善抑郁症的研究不断深入,并取得了一定的研究成果,探索出有效的中药单体、中药复方及中成药颗粒的抗抑郁作用,例如研究发现柴胡^[14],白芍^[15],石斛^[16],黄精^[17],大黄^[18]提取物及舒肝和胃汤^[19],补肾活血饮^[20],柴金解郁片^[21]中药复方均可调节脑内单胺类神经递质的水平及其受体表达,提高神经递质5-HT, DA, NE的水平。

1.2 中医药调节神经细胞可塑性及相关信号通路改善抑郁症 神经细胞可塑性改变导致抑郁症主要由于大脑内神经的相应减少或者相关重要的脑内组织萎缩,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,广泛用于神经系统疾病的研究。相关研究表明,抑郁症患者脑内海马区组织发生一定的变化,经过相关抗抑郁治疗后脑内海马组织恢复正常形态^[22]。海马神经元结构损害,细胞可塑性改变,特别是海马神经元树突细胞萎缩、缺失,可能是导致抑郁症的关键因素,而抑郁症介导的海马神经元可塑性损伤与脑源性神经营养因子(BDNF)的表达有关^[23],BDNF是脑内海马区分布最多的神经营养因子,其主要作用可以促进脑内神经元的再生、发育和生长,目前成为研究抑郁症的重要靶点指标之一。BDNF与其受体酪氨酸激酶受体B(TrkB)蛋白结合,可以激活抑郁症相关的信号通路,调节相关营养蛋白,改善脑内神经萎缩,增加脑内海马区的神经数量,进而促进神经的兴奋性,调节机体的心境状态。

由于抑郁症的信号通路机制较为复杂,目前中药在调节改善神经细胞可塑性及相关信号通路方面的研究相对较少,但有研究报道,厚朴酚^[24]通过细胞外信号调节激酶(ERK)通路影响微管相关蛋白(MAP)-2的磷酸化,增加MAP-2的表达,从而影响神经元的可塑性。巴戟天寡糖^[25]可以提高患者血浆中BDNF含量水平,改善患者抑郁症状况。中成药舒郁颗粒^[26]可以增加抑郁型大鼠海马BDNF的含量,改善抑郁大鼠海马神经元变化。越鞠甘麦大枣汤^[27]可以调节抑郁小鼠蛋白激酶A(PKA)/环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)/BDNF信号通路,提高BDNF的表达,调节改善抑郁症。百合知母汤^[28]、柴郁地仙方^[29]也都可以提高抑郁型大鼠海马中BDNF,TrkB蛋白的表达,调节脑神经功能,改善抑郁大鼠的抑郁行为。

1.3 中医药影响炎症因子分泌改善抑郁症 随着抑郁症的机制的研究不断深入,研究发现炎症因子分泌异常也会引发抑郁症,抑郁症的发生常伴有免疫激活反应,慢性应激后体内的炎症细胞因子水平发生一定的改变,促炎因子白细胞介素(IL)及肿瘤坏死因子(TNF)分泌增多,主要表现IL-1 β ,IL-6及TNF- α 的含量增多,对神经造成一定的毒性作用,破坏神经细胞,损伤相关的神经元,影响神经递质的正常含量^[30-31]。

越来越多的研究发现,中药可以通过降低炎症细胞因子水平,阻止炎症信号通路的激活,恢复抗炎因子的功能,降低促炎因子的表达,促进神经元再生,提高神经细胞的活性,调节改善神经递质的

水平发挥抗抑郁作用,如人参皂苷^[32],鸡血藤水提物^[33],仙茅苷^[34],夏枯草水提物^[35],益母草碱^[36],银杏酮酯^[37],知母总皂苷^[38]均可降低炎症因子TNF- α ,IL-1 β ,IL-6的含量,提高神经递质5-HT,DA,NE的表达;黄芪多糖^[39]抑制炎症核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,降低炎症因子水平;山柰酚^[40]抑制神经元自噬和氧化应激,降低炎症因子IL-1 β ,TNF- α 的含量,减轻神经元损伤;交泰丸^[41]下调抑郁型大鼠血清及海马致炎因子IL-1 β ,IL-6,TNF- α 和上调抗炎细胞因子IL-4,IL-10表达;百合地黄汤^[42]降低血清IL-1 β 含量,提高5-HT的表达,增加抗炎因子IL-10和海马神经递质DA的表达;四逆散^[43]降低炎症因子IL-1 β ,IL-2,IL-6及TNF- α 表达,调控HPA轴,增强免疫细胞功能。

1.4 中医药调节HPA轴紊乱改善抑郁症 HPA轴是一个直接作用和反馈互动的复杂集合,是神经内分泌系统的重要部分,参与控制多种应激反应,调节体内活动。当机体感受外源性刺激时,HPA轴激化,肾上腺分泌皮质酮的含量增加,以激发机体适应新的环境。但若机体长期处于应激亢奋状态,HPA轴将持续过度激化,导致糖皮质激素大量释放,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,引发机体内分泌、免疫、神经等多系统功能紊乱,严重影响机体的正常功能,促使疾病的发生发展^[44-45]。

HPA轴功能亢进在抑郁症的发生中也发挥了重要作用,HPA轴过度激化,可对神经细胞造成毒性影响。中药基于调控HPA轴紊乱改善抑郁症的研究也取得了一定的进展,研究发现丹参素钠^[46]、川芎嗪^[47]、栀子苷^[48]、钩藤总生物碱^[49]、玛咖醇^[50]均可降低下丘脑促肾上腺皮质激素释放素(CRH)及血浆ACTH,CORT的含量;柴越汤^[51]增强海马糖皮质激素受体(GR)蛋白表达,降低血浆ACTH及血清CORT含量,调节HPA轴功能;补肾疏肝方^[52]降低HPA轴功能亢进,改善下丘脑、垂体及肾上腺皮质的形态变化;百合疏肝安神汤^[53]缓解焦虑抑郁样行为,可能与调控HPA轴功能有关。

2 中医药调节肠道菌群环境改善抑郁症

近年来,肠道菌群成为研究热点,肠道菌群主要分为正常菌群、有害致病菌和条件致病菌三大类,很多疾病的发生都伴随着肠道微生物的改变,肠道菌群结构失调,菌群功能紊乱,导致有害致病菌乘机入侵,损伤肠道黏膜屏障,增加机体感染各种病原菌的机会,造成机体代谢紊乱,进而促进疾

病的发生发展。越来越多的研究表明,肠道菌群与神经系统疾病之间存在一定的关联^[54-55]。有研究表明,老年性痴呆患者肠道微生物的结构、数量发生了改变^[56]。且有研究报道,肠道菌群和大脑之间的关联枢纽主要在于胆碱能抗炎通路,胆碱能抗炎通路是机体内重要的炎症抗炎通路,调控全身或局部炎症,降低炎症反应,改善脑功能作用,进而防治多种神经系统疾病^[57]。如今肠道菌群在抑郁症研究中的重要角色逐渐被认识并成为研究的靶点,相关研究采用16S rRNA基因测序技术,通过对比58例抑郁症患者和63例健康人群的粪便中肠道微生物的组成,发现抑郁症患者肠道菌群与健康人群之间存在明显差异,抑郁症患者肠道致病菌显著增加^[58]。肠道菌群和抑郁症之间可能存在的发病关联有哪些,如何发挥抗抑郁作用?有学者发现,抑郁症患者体内的炎性因子上升的同时也伴有肠道菌群的改变^[59]。本文前面已经论述了炎性因子分泌异常和抑郁症的发生存在一定关联,结合可以改善脑功能的胆碱能抗炎通路,因此可以推测,肠道菌群变化可能主要引起体内炎性因子的改变,进而导致抑郁症的发生。但也有相关研究表明,肠道菌群变化可以影响HPA轴功能,造成机体多系统的功能紊乱,其主要机制可能是肠道菌群改变影响海马区神经递质的表达,进而影响ACTH的释放,造成HPA轴功能紊乱^[60]。

中药服用主要以汤剂为主,中药汤剂经过胃肠道消化吸收,进而发挥治疗作用,大量的研究表明,中药水煎剂对肠道微生物具有调节作用,通过影响胃肠神经功能,调节脑神经功能,进而改善神经系统疾病^[61-63]。目前关于抑郁症与肠道菌群的研究尚处于发病机理探索阶段,中药实验研究相对较少,但有相关研究报道,管花肉苁蓉^[64]的提取物可能通过调节肠道菌群结构,影响肠道病菌的紊乱,改善“脑-肠轴”功能,发挥其抗抑郁作用。也有学者基于中医“脾藏意主思理论”探讨肠道菌群与抑郁症之间的关系,从脾的正常生理功能及病理状态下阐发肠道菌群与抑郁症的联系,脾胃为后天之本,化生气血,滋养机体脏腑器官,改善肠道菌群环境,提高机体的防御能力,防止病邪的侵袭,正如《金匱要略》中提出:“四季脾旺不受邪。”结合现代微生物学观点来看,肠道菌群及其代谢产物的重要生理功能是免疫防御,防止感染病原菌对机体造成的损害,而根据临床观察发现,脾胃功能失调出现的腹痛、腹泻与肠道菌群紊乱导致的腹痛、腹泻等消化系统

症状具有很大的相似性,如常见的引起细菌性痢疾的志贺氏菌、导致胃肠疾病的沙门氏菌及大肠埃希菌等^[65],因此通过中医药改善脾胃功能,进而调节菌群紊乱,改善抑郁症。另外也有学者基于“心与小肠相表里”的中医理论探讨肠道菌群对抑郁症的影响,从理论层面表明二者之间具有一定的关系,但仍需从现代研究层面探索基于“心与小肠相表里”的经典理论来研究肠道菌群对抑郁症的影响^[66]。

3 中医药调节线粒体功能改善抑郁症

线粒体是细胞内复杂的动态反应传感系统和信号整合中心,其控制能量代谢,调节氧化应激。线粒体作为细胞内氧化磷酸化、合成三磷酸腺苷(ATP)和提供机体能量的主要场所,其结构发生异常可以造成线粒体能量代谢出现障碍,导致相关疾病的发生。相关研究表明,抑郁症患者体内的线粒体结构、功能发生改变,出现异常状态,基于此种现象有学者提出线粒体能量代谢障碍可能是抑郁症发病机制之一,这为未来中医药研究改善抑郁症提供了新的研究方向,结合临床观察来看,抑郁症患者大都伴有疲劳状态,机体精力缺乏等能量不足的表现^[67]。线粒体能量代谢障碍引发抑郁症主要表现在以下几个方面,第一,线粒体结构功能发生异常^[68-69];第二,线粒体膜电位下降,造成海马中ATP合成终止,ATP的含量降低,神经细胞凋亡^[70];第三,部分线粒体的复合体也参与了抑郁症的发病过程,线粒体复合体异常可以影响其线粒体的能量代谢,导致抑郁症的发生发展^[71]。

既然抑郁症的发生与线粒体异常有关,那中药如何调节线粒体进而发挥抗抑郁作用呢?有学者提出中医的“气”和西医的“线粒体”在来源、功能、功能表现、预防治疗等方面的作用非常相似,脾虚可以导致线粒体能量代谢障碍,健脾补气可以调节线粒体,改善其能量代谢,进而缓解抑郁症^[72-73],那么中药是否通过改善脾胃功能进而调节线粒体功能呢?有研究表明,四君子汤可以提高脾虚证大鼠骨骼肌线粒体ATP酶的活性,降低脂质过氧化反应,调节线粒体能量障碍^[74]。也有学者进行以肝郁脾虚型抑郁症的研究^[75],研究观察到抑郁组大鼠的前额叶细胞和肝细胞线粒体可见数目较正常组明显减少,且分布稀疏,基质疏松,线粒体肿胀,部分呈空泡变性,经过补脾解郁方治疗后,前额叶细胞和肝细胞线粒体数目明显增多,分布密集,基质完整,线粒体形态结构正常,由此可见补脾调气可以

改变线粒体结构功能,调节线粒体的能量代谢,发挥抗抑郁作用。也有研究报道黄芪和三七的主要成分配伍后,可以提高线粒体的膜电位,加快ATP的合成,抑制细胞凋亡,维持细胞的正常生理功能^[76]。

4 小结与展望

中医擅长于动态和整体上把握疾病的发生发展,注重救病于未萌,中医心身一体观及丰富是临床实践经验在防治抑郁症方面具有潜在优势,古今代医家对防治抑郁症均有论述,涌现出不少治疗抑郁症的经典名方。如今中医药的传统理论与现代生物学技术接轨,中药药理的研究也不断深入,这将会探究出更多的抗抑郁的中草药,为防治抑郁症做出贡献。目前中医药主要集中在单味中药调节改善抑郁症方面的研究,研究发现单味抗抑郁中药可以通过调节多种机制改善抑郁症,但主要通过调节神经递质的表达以及改善神经细胞可塑性发挥抗抑郁作用,体现出中药在防治抑郁症的多靶点、多途径、多机制作用。但就本次课题组整理的大量中医药防治抑郁症的研究文献来看,中医药主要在于调节神经生化异常改善抑郁症方面,而中药调节肠道菌群、改善线粒体能量代谢方面的研究相对不足,有待进一步探究,为有效防治抑郁症提供新理论和药物新靶点,为治疗抑郁症提供一种全新的策略。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 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.

[3] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442.

[4] KESSLER R C, BARBER C, BIRIRNBAUMI H G, et al. Depression in the work-place: effects on short-term disability[J]. *Health Aff (Millwood)*, 1999, 18(5): 163-171.

[5] 江利敏,刘向哲. 丹栀逍遥散加减治疗卒中后抑郁的疗效及作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(3): 108-113.

[6] 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.

[7] 罗杰,纪雅菲,方洋,等. 基于线粒体功能紊乱药物干预抑郁症的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(2): 142-152.

[8] 胡楠楠,孙继军. 老年抑郁症患者神经递质、炎症因子水平与认知功能的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(12): 2604-2606.

[9] 郑劫,许一凡,陈艳燕,等. 甘麦大枣汤联合氟西汀通过调控肠道菌群改善慢性应激小鼠抑郁症状的研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(5): 667-674.

[10] 许鹏,章程鹏. 基于抑郁症发病机制的中药防治规律[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(7): 232-238.

[11] BAI Y, SONG L, DAI G, et al. Antidepressant effects of magnolia in a mouse model of depression induced by chronic corticosterone injection[J]. *Steroids*, 2018, 135(17): 73-78.

[12] 张雄,姜蕊琪,祁东东. 重复经颅刺激联合度洛西汀对抑郁症患者认知功能及神经递质水平的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(6): 1013-1015.

[13] CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2017, 391(10128): 1357-1366.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 童妍,金钊,赵焕璞. 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.

[19] 牟雄军,明浩,刘松林,等. 疏肝和胃汤抗抑郁作用有效物质部位筛选及其对海马内多种神经递质含量影响的研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(3): 526-534.

[20] 王海明,杨明会,李绍旦,等. 补肾活血饮对帕金森病伴发抑郁模型大鼠行为学及脑内5-HT、NE及NPY的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(11): 1345-1350.

[21] 韩远山,蔺晓源,邵乐,等. 复方柴金解郁片抗抑郁作

- 用的实验研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(1):18-21.
- [22] 翟晨旭, 钱占红, 张明锐, 等. 百地枣合剂对抑郁症模型大鼠海马组织中 β -catenin蛋白及GSK-3 β mRNA表达的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(02):157-162.
- [23] 王泽文. 温补肾阳方对抑郁模型大鼠海马单胺类神经递质及CREB、BDNF表达的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [24] 卢弢, 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.
- [25] 邓朔, 宓为峰, 徐意, 等. 巴戟天寡糖对抑郁症患者血浆BDNF、GDNF、VEG和IGF-1水平的影响[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(20):2454-2458.
- [26] 应达时. 舒郁颗粒对抑郁型大鼠行为学及海马组织内BDNF、CREB、Bcl-2表达的影响[D]. 长春: 长春中医药大学, 2015.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 周静, 霍紫萱, 朱红梅, 等. 柴郁地仙方对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及海马BDNF、TrkB蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(11):1350-1354.
- [30] 张翕婷, 王怡, 李霖, 等. 炎症因子与其他抑郁相关因素关系的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(21):2568-2571.
- [31] 徐磊, 张丽萍, 宋瑞雯, 等. 中药抗炎治疗抑郁症研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3):141-144.
- [32] 唐敏敏. 人参皂苷Rb1的抗抑郁作用及其神经免疫机制研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2017.
- [33] 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.
- [34] 张月. 绒叶仙茅苷H对慢性应激诱发大鼠抗抑郁行为的影响及机制研究[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2016.
- [35] 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.
- [36] 贾苗苗. 益母草碱对慢性温和应激(CMS)模型小鼠抗抑郁作用及其机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [37] 刘富群, 高崎, 王丹丹, 等. 银杏酮酯(GBE50)抑制NLRP3炎症小体活性改善大鼠抑郁样行为[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5):54-58.
- [38] 龚林, 邱彦, 刘静, 等. 知母总皂苷对血管性抑郁小鼠抑郁行为和脑组织病理学的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(2):88-92.
- [39] 王煜, 李承德, 曲敬蓉, 等. 黄芪多糖对抑郁大鼠海马NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6):836-840.
- [40] 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.
- [41] 梁如, 殷佳, 潘晔, 等. 交泰丸对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠炎性细胞因子的影响[J]. 中草药, 2018, 49(5):1100-1105.
- [42] 周湘乐, 肖碧跃, 王海兰, 等. 百合地黄汤对抑郁型大鼠炎症因子IL-1 β 及神经递质5-HT水平变化的影响[J]. 中医药导报, 2018, 24(16):30-33.
- [43] 郑莉明. 青少年慢性应激大鼠的免疫炎症改变及四逆散干预机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [44] TEJEDA H A, O'DONNELI P. Amygdala inputs to the prefrontal cortex elicit heterosynaptic suppression of hippocampal inputs [J]. J Neurosci, 2014, 34(43):14365-14374.
- [45] 杜青, 杨琴, 凌佳, 等. 百合疏肝安神汤对焦虑性抑郁症模型大鼠行为学及HPA轴的影响[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(20):2400-2406.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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):1164-1167.
- [49] 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.
- [50] 王莎, 费文婷, 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.
- [51] 刘丽军, 刘思尧, 沙春河, 等. 柴越汤对抑郁症大鼠HPA轴的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10):133-138.
- [52] 杨振博. 补肾疏肝方对老年抑郁症模型大鼠HPA轴功能调节作用的研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [53] 杜青, 杨琴, 凌佳, 等. 百合疏肝安神汤对焦虑性抑郁症模型大鼠行为学及HPA轴的影响[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(20):2400-2406.
- [54] SHARON G, SAMPSON T R, GESCHWIND D H, et

- al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. *Cell*, 2016, 167(4):915-932.
- [55] KALUSKI S, PORTILLO M, BESNARD A, et al. Neuroprotective functions for the histone deacetylase SIRT6[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(13):3052-3062.
- [56] SOLAS M, PUERTA E, RAMIREZ M J. Treatment options in Alzheimer's disease: the GABA story [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(34):4960-4971.
- [57] JALANKA J, SALONEN A, FUENTES S, et al. Microbial in post-infectious irritable bowel syndrome-toward patient stratification for improved diagnostics and treatment[J]. *Cut Microbes*, 2015, 6(6):364-369.
- [58] 方正. 通过16S rRNA序列分析探讨抑郁症与肠道菌群之间的相互关系[D]. 重庆:重庆医科大学, 2016.
- [59] 游懿君, 韩小龙, 郑晓皎, 等. 肠道菌群与大脑双向互动的研究进展[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2017, 37(2):253-257.
- [60] 刘鹏鸿, 张克让. 肠道菌群失调致抑郁症发病机制的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(4):475-479.
- [61] 杨纯, 石海莲, 吴晓俊. 神经退行性疾病、胃肠道力异常和肠道菌群失调相互关系的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(7):517-524.
- [62] 刘程智, 王莹, 梁倩, 等. 肠道菌群与中药相关性研究进展[J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(8):828-834.
- [63] 杨光, 何浩强, 陈光, 等. 中药调节肠道菌群干预冠心病及其危险因素的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(1):29-36.
- [64] 李瑛. 基于胃肠道代谢和“肠-脑”轴管花肉苁蓉抗抑郁物质基础及机制研究[D]. 上海:上海交通大学, 2018.
- [65] 刘凌云, 严灿, 吴丽丽. 从脾藏意主思理论探讨肠道菌群与抑郁症的相关性[J]. *中医药导报*, 2019, 25(8):21-23.
- [66] 李艳, 项丽玲, 郭晖, 等. 基于“心与小肠相表里”的肠道菌群对中枢神经系统的影响及中药干预[J]. *中草药*, 2019, 50(6):1493-1498.
- [67] 刘少博, 令狐婷, 高耀, 等. 线粒体能量代谢障碍在抑郁症发病机制中的关键作用[J]. *药学学报*, 2020, 55(2):195-200.
- [68] VILLA R F, FERRARI F, GORINI A, et al. Effect of desipramine and fluoxetine on energy metabolism of cerebral mitochondria [J]. *Neuroscience*, 2016, 330:326-334.
- [69] AMINI-KHOEI H, MOHAMMADI-ASL A, AMIRI S, et al. Oxytocin mitigated the depressive-like behaviors of maternal separation stress through modulating mitochondrial function and neuroinflammation [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 76:169-178.
- [70] TOBE E H. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and major depressive disorder [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 26(9):567-573.
- [71] GIOMBIK K, STACHOWICZ A, OLSZANECKI R, et al. The effect of chronic tianeptine administration on the brain mitochondria: direct links with an animal model of depression [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10):7351-7362.
- [72] 刘姝含, 郭蓉娟, 于姚, 等. 浅谈线抑郁症脾虚病机与线粒体能量代谢障碍的相关性[J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(9):773-777.
- [73] 林飞, 王阶, 郭丽丽, 等. 中药细胞内作用靶点——线粒体[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(3):422-426.
- [74] 胡齐, 孙莹, 宋雅芳, 等. 四君子汤对脾虚大鼠线粒体氧化损伤及能量代谢的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8):1972-1976.
- [75] 袁清洁, 郭建友, 王建伟, 等. 基于皮质酮-炎症反应-线粒体网络研究抑郁症肝郁脾虚病机及醒脾解郁方干预效应[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(5):2241-2245.
- [76] HUANG X P, LIU X D, DENG C Q. Effects of the combination of active component extracts from astragalus membranaceus and panax notoginseng on apoptosis, reactive oxygen species and mitochondrial membrane potential of PC₁₂ cells with oxidative injury [J]. *Chin J Integra Med*, 2012, 10(10):1127-1134.

[责任编辑 张丰丰]