

栀子及其方剂配伍治疗抑郁症研究进展

田磊, 栗俞程, 白明, 汪保英*, 许二平*

(河南省仲景方药现代研究重点实验室, 河南中医药大学 中医药科学院, 郑州 450046)

[摘要] 抑郁症是一种以持久的心境低落为主要特征的精神障碍类疾病, 归属为中医“郁证”范畴, 具有高患病率、高致残率、高自杀率及高复发率等特点, 其发病机制十分复杂, 遗传、心理与社会环境等因素均涉及其中。目前临床上的抗抑郁药物如三、四环类抗抑郁药, 选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂等药物起效缓慢, 长期应用不良反应显著, 且临床统计约有三分之一的患者对此类药物无反应性。如何有效提升抑郁症的治疗效果已成为医学界目前急需解决的一大难题。中医药基于整体观念和辨证论治, 在抑郁症的防治方面具有疗效稳定、复发率低、不良反应少、患者依从性好等独特优势。作为中药清热药的一种, 栀子具有清热泻火、凉血除烦之功效, 对“郁证”患者有较好的治疗效果。文献研究发现栀子活性成分如栀子苷、京尼平、西红花苷, 栀子药对如栀子-川芎、栀子-刺五加、栀子-枸杞子, 含栀子的中药复方如栀子豉汤、越鞠丸、栀子厚朴汤、丹栀逍遥散、解郁安神颗粒等抗抑郁疗效显著, 其机制可能与调控下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴、调节5-HT及多巴胺(DA)神经递质、增加海马源性神经营养因子(BDNF)和增强海马神经发生、调控核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路抑制神经炎症反应等有关。本文对栀子活性成分、栀子药对及含栀子的中药复方等抗抑郁的相关基础与临床研究进展的总结, 为进一步推广栀子及其方剂配伍治疗抑郁症的临床应用提供参考。

[关键词] 抑郁症; 栀子; 栀子豉汤; 越鞠丸; 栀子厚朴汤

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R284; R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)14-0239-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230301

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/11.3495.R.20230116.1313.001.html>

[网络出版日期] 2023-01-16 17:26:46

Gardeniae Fructus and Its Prescriptions in Treatment of Depression: A Review

TIAN Lei, LI Yucheng, BAI Ming, WANG Baoying*, XU Erping*

(Henan Key Laboratory for Modern Research on Zhongjing's Herbal Formulae, Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Depression is a mental disorder characterized by persistent low mood and belongs to the category of "stagnation syndrome" in traditional Chinese medicine (TCM), with the characteristics of high prevalence, high disability rate, high suicide rate, and high recurrence rate. The pathogenesis of depression is extremely complex and involves factors such as genetics, psychology, and social environment. Currently, clinical antidepressant drugs such as tricyclic and tetracyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors, have slow onset of action and significant adverse effects with long-term application. Furthermore, clinical statistics show that about one-third of patients do not respond to these types of medications. Enhancing the effectiveness of depression treatment has become a major challenge in the medical field. TCM, based on the holistic view and treatment based on syndrome differentiation, has unique advantages in the prevention and

[收稿日期] 2022-09-29

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973739, 82274496); 河南省中医药科学研究重大专项(2018ZYZD09); 河南省优秀青年科学基金项目(202300410249); 河南省科技攻关项目(222102310233)

[第一作者] 田磊, 在读硕士, 从事中医方剂学研究, E-mail: 1084867926@qq.com

[通信作者] * 许二平, 博士, 教授, 博士生导师, 从事仲景方药配伍规律机制研究, E-mail: xuerping0371@163.com;

* 汪保英, 硕士, 高级实验师, 从事仲景方药药效物质基础研究, E-mail: wangbaoying812@hactcm.edu.cn

treatment of depression, including stable therapeutic effects, low recurrence rate, minimal side effects, and good patient compliance. As one of the heat-clearing drugs, Gardeniae Fructus has the effects of clearing heat, purging fire, cooling blood, and relieving restlessness, which makes it effective in treating patients with "stagnation syndrome". Literature studies have found that active components of Gardeniae Fructus, such as geniposide, genipin, and crocin, as well as drug pairs such as Gardeniae Fructus-Chuanxiong Rhizoma, Gardeniae Fructus-Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma Seu Caulis, and Gardeniae Fructus-Lycii Fructus, and prescriptions such as Zhizichi Tang, Yuejuwan, Zhizi Houpotang, Danzhi Xiaoyaosan, and Jieyu Anshen Granules, have shown significant antidepressant effects. The mechanism of action may be related to regulating the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, modulating neurotransmitters such as serotonin (5-HT) and dopamine (DA), increasing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus, enhancing neurogenesis in the hippocampus, and regulating the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling pathway to inhibit neuroinflammation. This article summarized the research progress on the active components of Gardeniae Fructus, drug pairs, and Chinese medicinal prescriptions containing Gardeniae Fructus, providing references for further promoting the clinical application of Gardeniae Fructus and its prescriptions in the treatment of depression.

[Keywords] depression; Gardeniae Fructus; Zhizichi Tang; Yueju Wan; Zhizi Houpotang

抑郁症是一种由多因素导致的精神障碍类疾病,其临床主要症状为兴趣缺失、思维迟钝、饮食及睡眠质量下降等,具有危害大、难治愈、易复发等特点^[1]。据世卫组织统计全球已有超3.5亿人患有不同程度的抑郁症。据估计,抑郁症将在2030年成为世界首位的精神负担疾病^[2]。

抑郁症是一种极为复杂的疾病,其发病机制至今仍是众说纷纭。目前有单胺类神经递质失调、神经营养匮乏、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能亢进、神经炎症等多种假说^[3-4]。其中神经递质假说认为中枢内5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)浓度降低,抑制海马、杏仁核等部位神经元兴奋性导致抑郁^[5];神经营养假说认为神经营养因子如脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源神经营养因子(GDNF)等含量减少,无法促进神经元修复及再生,导致抑郁^[6];HPA轴假说认为HPA轴亢进导致糖皮质激素(GC)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮(CORT)等激素水平升高,引起海马神经元损伤,影响认知功能,最终导致抑郁^[7];炎症反应假说认为白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子分泌增多,诱发炎症级联反应导致抑郁。目前临床上常用的抗抑郁西药虽然种类较多^[8],但基本靶点单一,易复发,患者依从性差,且长时间应用有包括药物依赖、心血管及消化道不良反应,甚至自杀等不良反应^[9]。有研究表明中医药可从各角度起到抗抑郁效果,如疏肝和胃汤可调节单胺类神经递质^[10]、百合地黄汤,交泰丸能降低炎症因子水平^[11-12]、百合

疏肝安神汤调节HPA轴紊乱^[13]、开心散可以刺激神经生长因子分泌^[14]等,对抑郁症的治疗有所裨益,且不良反应低于西药,在抑郁症的临床治疗中作用日益凸显。

抑郁症属中医“情志病”范畴,散见于中医古籍文献中“癫”“不寐”“脏躁”“百合病”“奔豚”“梅核气”“卑蝶”“郁”等病症/证^[15]。中医对抑郁症的认识最早可追溯到《黄帝内经》五气之郁的论述,至金元时期,中医对“郁证”有了相关论述,郁证与抑郁症的发病机制及病理过程部分重合,其临床证候根据《抑郁症中医证候诊断标准及治疗方案》可分为肾虚肝郁证、肝郁脾虚证、心脾两虚证、心肾不交证、肝胆湿热证、心胆气虚证^[16]。文献研究表明,肝郁脾虚证是抑郁症的主要证型,占抑郁症证型的34.19%^[17]。郁证多为情志所伤,七情之怒最易致病:怒伤肝,肝失条达则气失疏泄,而致肝气郁结,日久化火,即发火郁^[18]。中医认为栀子性寒味苦,归心、肺、三焦三经,具有清热泻火、凉血除烦之功效,故多用于热病心烦,肝火目赤等症^[19]。《本草经疏》亦云:“此药味苦气寒,泻一切有余之火”。对于急躁易怒,时有头晕、头痛等症的郁证患者,临床常配伍栀子进行治疗。故本文对栀子抗抑郁相关实验及临床研究进展进行总结,以供参考。

1 栀子活性成分的抗抑郁研究

栀子来源于茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* 的干燥成熟果实。目前其药用的研究主要集中在栀子苷、栀子黄色素、栀子花等方向。

1.1 栀子抗抑郁活性成分 通过数据挖掘的方式

发现梔子在抑郁症治疗方剂中应用频率高达14.87%^[20]。药理学研究发现梔子具有抗炎、利胆^[21]等功效,其化学成分包括环烯醚萜类、单萜苷类、二萜类、三萜类、黄酮类化合物等^[22]。其中环烯醚萜类成分梔子苷及其苷元京尼平,二萜类化合物西红花苷^[23]等是其主要抗抑郁成分。另有羟异梔子苷通过调节HPA轴抗抑郁的报道^[24]。

1.2 梔子抗抑郁活性成分作用途径 梔子抗抑郁活性成分目前报道的有梔子苷、京尼平、西红花苷。有研究表明梔子苷对慢性不可预知性温和刺激(CUMS)大鼠有显著的抗抑郁作用,其机制可能与调节HPA轴^[25]及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/核糖体S6激酶(S6K)/脑衰反应蛋白2(CRMP2)信号通路^[26]相关。邢怡^[27]发现京尼平与氨基酸络合形成的梔子蓝具有抗抑郁作用,能够调节大鼠脑内5-HT和多巴胺(DA)含量,修复受损的海马神经元,调节肠道菌群平衡,改善大鼠抑郁样行为。另有研究表明西红花苷可通过抑制脑组织Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,抑制神经炎症^[28],激活BDNF/细胞外调节蛋白激酶(ERK)/mTOR信号通路,增强突触可塑性^[29],而产生抗抑郁作用。

总体而言,对梔子抗抑郁活性成分的研究目前多集中于上述萜类物质,对其他酮酯类成分报告较少。

2 梔子药对的抗抑郁作用

药对是在中医理论指导下,基于七情和合的配伍原则,“寒热补泻气血阴阳”“四气五味升降浮沉”“病因病机”等配伍理论,将药物配伍,增强药效的一种形式^[30]。

2.1 梔子-川芎药对 该药对的配伍基于名方越鞠丸,陶伟伟等发现梔子-川芎药对可能是越鞠丸抗抑郁作用的活性基础药对,二者合用可以明显升高BDNF和酪氨酸激酶B(TrkB)水平,这可能是该药可调节神经可塑性,产生抗抑郁作用的原因之一^[31];另有研究通过网络药理学及动物实验初步证明该药对中抗抑郁物质包括丁基苯酞、四甲氧基乙基丁醚等^[32]。

2.2 梔子-刺五加药对 根据中医“泻南补北”的理念,徐向青等^[33]认为梔子-刺五加药对可“益肾水,清心火”,并用以治疗大鼠抑郁症。其研究表明该药对能明显升高大鼠额叶皮层与海马区异源三聚体G蛋白 α 亚基(GS α)、蛋白激酶A(PKA)、环腺苷(cAMP)、抑制性G蛋白 α (GI α)表达,降低蛋白

激酶C(PKC)、三磷酸肌醇(IP₃)含量,其抗抑郁机制可能与上调GS α /PKA/cAMP信号通路,下调PKC/IP₃信号通路,减轻神经细胞凋亡相关^[34]。

2.3 梔子-枸杞子药对 有研究表明梔子与枸杞子质量配比1:4~2:1的泡饮物可显著缩短小鼠悬尾不动时间和游泳不动时间,可用于防治临床中常见的多种类型的抑郁症。同时梔子药性偏寒凉而枸杞子平性偏温,整个配方近于平性,避免了长期泡饮偏寒或偏温伤胃的弊端^[35]。

目前对梔子药对抗抑郁研究报道较少,推测原因可能为抑郁症发病机制复杂,药对要达到以整体观念、辨证论治抑郁症的目的,必须得有高效的单药强强联合,互为补充,且需经长期临床试验来验证其药效。

3 梔子在抗抑郁方剂中的应用

近年来,具有确切的抗抑郁疗效的含梔子的中药复方有梔子豉汤、越鞠丸、梔子厚朴汤、丹梔逍遥散、枳实梔子豉汤、龙胆泻肝汤、天麻钩藤饮及现代方剂解郁安神颗粒等^[36-38]。

3.1 梔子豉汤 梔子豉汤作为《伤寒论》中的经典方,组方包括梔子和香豉。其中梔子性寒味苦,泄热除烦,降中有宣;香豉体清气寒,升散调中,宣中有降,二药共同清热除烦。临床应用显示该方及其加味方在抑郁症、抑郁症失眠中有较好的疗效^[39-44],联合针刺^[45]治疗抑郁症亦取得较好的疗效。

实验研究发现高剂量梔子豉汤小鼠灌胃效果与氟西汀相当,其机制可能与抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎性小体活化而减少IL-1 β 释放,抑制小胶质细胞过度活化从而减轻海马神经炎症,提高突触后密度蛋白95(PSD95)和突触素-1等突触蛋白水平和树突棘密度从而增强突触可塑性有关^[46]。梔子豉汤的抗抑郁作用与神经保护密切相关,方中梔子和淡豆豉配伍可提高细胞存活率、谷胱甘肽还原酶(GR)和超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低乳酸脱氢酶(LDH)水平、凋亡细胞和活性氧(ROS)水平^[47]。另有研究表明梔子豉汤能显著改善CUMS叠加孤养大鼠的抑郁样行为,修复海马神经元及受损的肝组织,调节肠道菌群结构和改善紊乱的代谢功能^[48]。进一步研究表明梔子豉汤可通过调节肠道微生物菌群而促进丁酸盐的产生,进而调节脑肠轴的抗炎因子、神经递质、内分泌和BDNF水平,从而发挥抗抑郁作用^[49]。此外,梔子豉汤的抗抑郁作用可能与逆转抑郁大鼠脑中谷胱甘肽(GSH)和氧化应激的失衡有关^[50],其作

用通路可能包括 Ras/ERK、丝裂原活化蛋白激酶 p38 等信号通路,核心靶点包括白蛋白、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1、肿瘤坏死因子、雌激素受体基因 1、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)等。

3.2 越鞠丸 《丹溪心法》有云:“故人身诸病,多生于郁”,朱丹溪因此创立越鞠丸,并建立气郁、湿郁、火郁、痰郁、血郁、食郁六郁学说,从病因角度对郁证进行了分类。越鞠丸临床应用较为广泛,多项临床试验,其中包括两项随机双盲对照试验,表明越鞠丸有良好的抗抑郁疗效^[51-59]。

越鞠丸的实验研究亦较为丰富,其中暨南大学的陈刚教授团队对越鞠丸抗抑郁作用进行了广泛而深入的研究。研究结果发现越鞠丸中的栀子-川芎药对是其发挥抗抑郁效果的关键药对,其抗抑郁作用与调节海马组织中炎症因子 IL-6、TNF- α 与相关炎症蛋白磷酸化(p)-NF- κ B p65、p-NF- κ B 抑制蛋白(p-I κ B α),以及明显升高 BDNF 和 TrkB 水平有关。越鞠丸醇提取物效果与氯胺酮相同,能迅速增加海马中 BDNF 的表达,发挥快速抗抑郁作用^[60],其机制可能与抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)/一氧化氮(NO)/环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路相关^[61],而对越鞠丸方中各药物的醇提取物进行研究后发现,只有栀子醇提取物具有显著的抗抑郁作用^[62],且该作用可能与上调海马中 BDNF 表达有关^[63]。越鞠丸能有效减轻慢性学习无助动物的行为缺陷,通过环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)信号通路恢复神经可塑性是其抗抑郁作用的关键,其机制与抑制 NMDA 信号通路相关^[64]。另有研究表明越鞠丸可能通过增加前额叶皮层的场电位及长时程增强以提高突触传递效能而抗抑郁^[65]。越鞠丸醇提取物可上调 mTOR 的磷酸化,减少神经元细胞的过度自噬,从而起到抗抑郁效果^[66],其作用依赖于 PKA 信号,而不依赖于 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体^[67]。在经皮质酮诱导的抑郁模型中,越鞠丸的抗抑郁作用可能与激活 PKA/ERK/CREB 信号通路,增强海马神经元新生相关^[68]。此外,越鞠丸可以显著降低脂多糖(LPS)诱导的抑郁小鼠模型外周血清中 IL-1 β 、IL-10、TNF- α 等炎症因子表达,从而产生抗抑郁作用^[69]。越鞠丸抗抑郁作用的网络药理学分析发现,其抗抑郁靶点主要有 ESR1、AR、GSK3 β 等 20 个基因,可能通过参与突触传递负调节、多巴胺分解转运过程、基因表达正调控、磷脂酶 C 激活 G 蛋白偶联受体及 5-HT 受体信号通路来发挥作用^[70]。

3.3 栀子厚朴汤 栀子厚朴汤亦是《伤寒论》中的名方,可以调理肠胃,清热除烦,又有消痞除满的功效,常用于治疗心烦腹满,卧起不安等症。方中枳实、厚朴均可行气通滞,而枳实又能清热,厚朴又能温通,栀子主要功用清热降气,三药合用,共起清热除烦、行气除胀之效。此方作为泻火除满之方,目前尚未见抗抑郁的临床试验报道。

实验研究发现栀子厚朴汤能显著缩短小鼠悬尾实验和强迫游泳实验中的不动时间^[71],降低大鼠血清皮质酮含量而增加海马体 BDNF 表达。栀子厚朴汤水提物和醇提物的抗抑郁作用比较发现,其醇提物显著增加了 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和 BDNF 的 mRNA 及蛋白表达,同时降低了 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)的 mRNA 和蛋白表达,从而对 CORT 诱导的 PC12 细胞损伤产生保护作用^[72]。

3.4 丹栀逍遥散 丹栀逍遥散出自明代薛己的《内科摘要》,是在宋代《太平惠民和剂局方》逍遥散的基础上加牡丹皮、栀子组成。具有疏肝解郁,健脾和营,兼清郁热之功效,主治肝郁化火、潮热颧红、少腹胀痛等。如前所述,肝郁脾虚证是郁证的主要证型,故而丹栀逍遥散在临床上应用广泛。较多的临床研究表明,丹栀逍遥散及其加味方对诸如抑郁症、艾滋病抑郁症、中风后抑郁症、高血压伴抑郁症、糖尿病伴抑郁症等诸多抑郁症均有良好的抗抑郁作用^[73-83],其机制与调整抑郁症患者 5-HT、BDNF、CORT、IL-6 等水平有关^[84]。联合用药治疗抑郁症亦具有良好效果^[85]。

实验研究发现,丹栀逍遥散可缩短小鼠悬尾实验和强迫游泳实验中的不动时间^[86],改善慢性应激模型大鼠的抑郁样行为,其抗抑郁作用机制可能与抑制 HPA 轴的过度活化、调节海马单胺类和氨基酸类神经递质^[87],减弱海马 α -突触核蛋白、调节皮质酮及蛋白磷酸酶 2A^[88]相关。另有研究表明丹栀逍遥散抗抑郁作用部位可能在下丘脑,通过调节 5-HT 及其代谢产物 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA),DA 及其代谢产物二羟基苯乙酸(DOPAC)而发挥作用,表现为增加下丘脑内 5-HT、DA 含量,减少 5-HIAA^[89]。

3.5 解郁安神颗粒 现代方剂解郁安神颗粒具有疏肝解郁,安神定志之功效。临床常用于治疗情志不畅,肝郁气滞所致的失眠、心烦、焦虑、健忘等症。因其主治肝郁气滞证,临床也常联合其他药物治疗伴随型抑郁症^[90-93]及继发型抑郁症^[94-98]的治疗。

实验研究方面,目前仅有文献表明解郁安神颗粒发挥抗抑郁的作用与上调小鼠海马 NA、DA 及

5-HT水平,增加海马5-HT1A受体表达相关^[99]。
3.6 其他 除以上报道外,含栀子的抗抑郁症方剂
还有枳实栀子豉汤^[100]、龙胆泻肝汤^[101-103]、天麻钩藤

饮^[104-105]等,因其相关报道不充足,在此仅列出以供
参考。以上实验栀子抗抑郁实验研究进展汇总
见表1。

表1 栀子抗抑郁实验研究进展汇总

Table 1 Summary of experimental research progress on anti-depression of Fructus gardeniae

药物类型	药物	起效剂量	实验结果	作用机制
活性成分	羟异栀子苷	10 mg·kg ⁻¹	海马区 GR mRNA 和蛋白表达上调,下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH) mRNA 和蛋白表达下调	可能与调控 HPA 轴有关 ^[24]
	栀子苷	50~100 mg·kg ⁻¹	CORT 血清水平、肾上腺指数和下丘脑 CRH mRNA 表达降低;PVN 中下丘脑 GRα mRNA 水平和 GRα 蛋白表达上升	栀子苷可以恢复受损的 GRα 对 CRH 表达和 HPA 轴的负反馈 ^[25]
		50 mg·kg ⁻¹	前额叶 mTOR、S6K、CRMP2 mRNA 表达显著增加	与前额叶 mTOR/S6K/CRMP2 信号通路相关 ^[26]
	栀子蓝	50 mg·kg ⁻¹	海马和血清中 5-HT 的含量均显著升高;海马组织中 DA 含量上升;脆弱拟杆菌、产气荚膜梭菌和肠球菌数量均显著增加,肠杆菌数量明显增多,乳杆菌的数量显著降低	调节 5-HT、DA 和肠道菌群 ^[27]
	西红花苷	50 mg·kg ⁻¹	海马组织 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平降低;海马组织中 TLR4、MyD88、NF-κB 表达降低;海马组织 p-NF-κB p65、p-IκBα 蛋白水平降低	可能通过 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路抑制炎症反应 ^[28]
		10 mg·kg ⁻¹	小鼠自主活动能力和自主探索行为提高;BDNF、mTOR、ERK、PSD95 蛋白的表达增加	激活 BDNF/ERK/mTOR 信号通路,增强突触可塑性 ^[29]
	栀子-川芎	5.4 g·kg ⁻¹	海马体中 IL-6 和 TNF-α 水平降低;BDNF 和 TrkB 的水平恢复	调节 IL-6、TNF-α 与相关炎症蛋白 p-NF-κB p65、p-IκBα,升高 BDNF 和 TrkB 水平 ^[31]
		-	丁基苯酚和 Gardenal- I 中、高剂量组均能显著性减少不动时间、4-methoxyl-phenethylbutyl ether 高剂量组能减少不动时间	栀子-川芎抗抑郁活性成分主要作用于 Dopaminergic synapse 和 Serotonergic synapse 等信号通路 ^[32]
药对	栀子-刺五加	2.16 g·kg ⁻¹	海马、前额叶皮层中的 GSα、PKA、cAMP 含量明显升高	与 GSα/PKA/cAMP 信号通路的变化有关 ^[33]
		2.16 g·kg ⁻¹	前额皮质、海马中 Giα 表达及 PKC、IP ₃ 含量降低	与 PKC/IP ₃ 信号转导通路上调变化有关 ^[34]
	栀子-枸杞子	3 g·kg ⁻¹	悬尾不动时间和游泳不动时间显著缩短,利血平所致肛温降低逆转	可能涉及单胺能神经系统 ^[35]
中药复方	栀子豉汤	6.5 g·kg ⁻¹	NLRP3、Caspase-1、IL-1β、IL-18、剪切的 Gasdermin-D (cleaved GSDMD) 蛋白表达降低;人小胶质细胞标志物-1(Iba-1)表达降低;海马区 PSD95 和神经突触素-1(Synapsin-1)蛋白水平和树突棘密度显著降低	与抑制 NLRP3 炎性小体活化、抑制 IL-1β 和 IL-18 释放、抑制小胶质细胞过度活化以减轻海马神经炎症,以及通过提高 PSD-95 和 Synapsin-1 等突触蛋白水平和树突棘密度以增强突触可塑性有关 ^[46]
		5 g·kg ⁻¹	提高细胞存活率、GR 和 SOD 活性,降低 LDH 水平、凋亡细胞和 ROS 水平	其抗抑郁作用与神经保护密切相关 ^[47]
		5.85 g·kg ⁻¹	下调抑郁大鼠肠道厚壁菌门与拟杆菌门比值;降低乳杆菌、升高拟杆菌和普雷沃菌丰度,改善其对多糖和氨基酸类成分的代谢水平	调节抑郁大鼠肠道菌群结构和代谢功能、修复受损的海马体和肝组织而改善抑郁样行为 ^[48]
		10 g·kg ⁻¹	尼氏小体显著增加;丁酸盐水平增加;DA 含量增加	调节肠道微生物群,促进丁酸盐产生,进一步调节沿肠-脑轴的抗炎因子、神经递质、内分泌和 BDNF 水平 ^[49]
		5 g·kg ⁻¹	GSH 水平降低,氧化型谷胱甘肽(GSSG)水平升高	与逆转抑郁大鼠大脑中 GSH 和氧化应激的失衡有关 ^[50]
	越鞠丸	10 mL·kg ⁻¹	BDNF 蛋白表达增加;真核细胞延长因子 2(cEF2)磷酸化降低	通过增强神经可塑性而产生抗抑郁作用 ^[60]
		1.35 g·kg ⁻¹	降低胞内 NO 及其下游的 cGMP 浓度	通过抑制 NMDA/cGMP 信号而实现抗抑郁作用 ^[61]
		2 g·kg ⁻¹	BDNF 和 PKA/CREB 信号表达上调,NR1、NR2A 和 NR2B 表达下降	与抑制 NMDA 受体信号通路相关 ^[64]

续表 1

药物类型	药物	起效剂量	实验结果	作用机制
		0.4 g·L ⁻¹	逆转mTOR磷酸化水平的降低;抑制LC3 II/LC3 I和Beclin的蛋白表达	调控mTOR的磷酸化阻断神经元内过度自噬,减少自噬小体的形成,在离体抑郁症模型中发挥神经保护作用 ^[66]
		2 g·kg ⁻¹	Ki67细胞数量明显增加;海马中PKA、总CREB和总ERK蛋白表达均明显上升	通过激活PKA/ERK/CREB信号通路,进而增强海马神经新生 ^[68]
		2 g·kg ⁻¹	海马组织中BDNF和TrkB的表达上调,血清中IL-1 β 、TNF- α 、IL-10的含量下降	影响LPS模型小鼠血清中的炎症因子表达,以及激活海马BDNF/TrkB信号通路 ^[69]
	栀子厚朴汤	3.66 g·kg ⁻¹	血清皮质酮水平降低;BDNF表达显著增加,海马齿状回双皮质素(DCX)和5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)/神经元核抗原(NeuN)阳性细胞数显著增加	可能与增加海马BDNF和增强海马神经发生有关 ^[38]
		6 g·kg ⁻¹	悬尾和游泳不动时间降低;拮抗利血平所致的小鼠体温下降现象;增强育亨宾毒性	阻断去甲肾上腺素(NE)、5-HT等单胺类神经递质的重摄取而抑制其生物胺失活,从而影响脑单胺递质受体功能状态 ^[71]
		8 g·kg ⁻¹	Bcl-2和BDNF的mRNA和蛋白表达增加,Bax的mRNA和蛋白表达减少	可能与海马BDNF上调有关 ^[72]
	丹栀逍遥散	10.13 g·kg ⁻¹	小鼠悬尾及强迫游泳实验中的不动时间显著缩短	-
		5.256 g·kg ⁻¹	大鼠海马神经元细胞死亡被显著抑制	该作用可能是通过减弱应激诱导的海马 α -突触核蛋白和皮质酮的上调及蛋白磷酸酶2A的下调来实现的 ^[87]
		0.172 g·kg ⁻¹	大鼠血浆和下丘脑中CORT、CRH和ACTH的含量	可能是通过抑制HPA轴的过度活动,调节海马单胺类和氨基酸类神经递质来实现抗抑郁作用 ^[88]
		0.52 g·kg ⁻¹	大鼠下丘脑内5-HT、5-HIAA、DA含量明显升高	可能在下丘脑通过调节5-HT及其代谢产物5-HIAA、DA及其代谢产物DOPAC而发挥抗抑郁作用 ^[89]
	解郁安神颗粒	1.5 g·kg ⁻¹	小鼠海马NE、DA及5-HT含量显著升高	可能是通过提高海马NE、DA及5-HT水平,以及上调海马5-羟色胺受体1A(5-HT1AR)表达来实现抗抑郁作用 ^[99]

4 小结与展望

抑郁症的发病机制极为复杂,可能涉及多因素、多通路。中医药基于整体观念和辨证论治的特点使其在抑郁症的防治中具有独特的优势。栀子作为临床治疗抑郁症中药方剂中的常用药物,其疗效显著,价格低廉,不良反应小等优点十分突出。然而,其缺点也比较明显,如需要炮制以降低其不良反应,传统煎服方式不便使用及口感较差等,故日后在栀子相关药物的使用工艺、药物性状等方面需要做进一步的改良。

作为一种治疗抑郁症的药物,栀子近年来的研究热点主要集中于栀子单体成分的抗抑郁效果。栀子方剂的相关研究中,除了越鞠丸的研究较为完善外,其他方剂的研究大都比较单一。为了更好地发挥栀子抗抑郁的功效,本文对包括栀子活性成分及栀子方剂抗抑郁作用的相关文献报道进行总结,发现栀子的抗抑郁活性成分包括栀子苷、京尼平、西红花苷等;机制研究总结发现相关的抗抑郁作用

涉及调控单胺类神经递质及其受体表达、修复或减少神经元的损伤和凋亡、降低炎症因子水平、调节HPA轴亢进、以及刺激神经营养因子分泌等多方面,为进一步开拓栀子的抗抑郁作用途径,发挥中医药在抑郁症治疗上的特色优势提供参考。

[参考文献]

- [1] REN Y, ZHU C, WU J, et al. Comparison between herbal medicine and fluoxetine for depression: A systematic review of randomized controlled trials[J]. Complement Ther Med, 2015, 23(5): 674-684.
- [2] VARGHESE S P, FLORENTIN O D, KOOLA M M. Role of spirituality in the management of major depression and stress-related disorders [J]. Chronic Stress (Thousand Oaks), 2021, doi: 10.1177/2470547020971232.
- [3] 刘燕, 刘俊, 吴耀松, 等. 抑郁症神经元自噬机制及中医药调节作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 218-226.
- [4] BEUREL E, TOUPS M, NEMEROFF C B. The bidirectional relationship of depression and

- inflammation: Double trouble[J]. *Neuron*, 2020, 107(2):234-256.
- [5] HAMON M, BLIER P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 45: 54-63.
- [6] 王春芳,田文国,陈金鹏,等. 中药抗抑郁作用及其机制研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(9):2890-901.
- [7] ALI S H, MADHANA R M, K V A, et al. Resveratrol ameliorates depressive-like behavior in repeated corticosterone-induced depression in mice [J]. *Steroids*, 2015, 101:37-42.
- [8] 中华医学会精神医学分会抑郁障碍研究协作组. 抑郁症认知症状评估与干预专家共识[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(5):369-376.
- [9] 朱建峰,金卫东. 抗抑郁药物的不良反应[J]. *医药导报*, 2018, 37(10):1198-1202.
- [10] 牟雄军,明浩,许乐思,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.
- [11] 周湘乐,肖碧跃,王海兰,等. 百合地黄汤对抑郁模型大鼠炎症因子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.
- [12] 梁如,殷佳,潘晔,等. 交泰丸对慢性温和和不可预测性应激抑郁模型大鼠炎症细胞因子的影响[J]. *中草药*, 2018, 49(5):1100-1105.
- [13] 杜青,杨琴,凌佳,等. 百合疏肝安神汤对焦虑性抑郁模型大鼠行为学及HPA轴的影响[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(20):2400-2406.
- [14] ZHU K Y, XU S L, CHOI R C, et al. Kai-xin-san, a chinese herbal decoction containing ginseng radix et rhizoma, polygalae radix, acori tatarinowii rhizoma, and poria, stimulates the expression and secretion of neurotrophic factors in cultured astrocytes [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:731385.
- [15] 马柯,张洪秀,董振飞,等. 百合地黄汤治疗抑郁症的研究进展[J]. *中成药*, 2019, 41(4):874-878.
- [16] 唐启盛. 抑郁症中医证候诊断标准及治疗方案[J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(12):810-811.
- [17] 许乐思,陈雨,王梦莎,等. 抑郁症的中医临床辨证规律研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2017, 19(3):37-40.
- [18] 徐洁. 栀子中有效成分治疗抑郁症的生物学机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2020.
- [19] 张继莘,曲姗姗,陈俊琦,等. 华南地区160例轻、中度抑郁症中医证型特点[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(11):1201-1202, 1215.
- [20] 曲艺,崔向宁,但文超,等. 基于中医传承辅助平台挖掘中药复方专利中治疗抑郁的用药规律[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(8):1670-1675.
- [21] 孟祥乐,李红伟,韩永龙,等. 栀子-连翘药对清热、利胆作用研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015(7):1486-1491.
- [22] 周新新,崔悦,朱鹤云,等. 栀子的化学成分、药理作用及提取工艺的研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2021, 42(5):374-376.
- [23] 张慧慧,童应鹏,江瑜,等. 栀子抗抑郁作用实验研究进展[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(6):522-525.
- [24] 雷秀雯,李艳红,黄松翠,等. 羟异栀子苷对抑郁大鼠HPA轴的影响及机制研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(9):977-984.
- [25] CAI L, LI R, TANG W J, et al. Antidepressant-like effect of geniposide on chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats by regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(8):1332-1341.
- [26] 陈光辉,陈强,张玲莉,等. 栀子苷对抑郁模型大鼠前额叶脑衰反应蛋白2表达的影响及其潜在分子机制[J]. *中国药师*, 2021, 24(10):1794-1799.
- [27] 邢怡. 栀子蓝抗抑郁作用及机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江省中医药科学院, 2021.
- [28] 徐倩倩,钱旭东,孙凡,等. 西红花苷对缺血性脑卒中后抑郁大鼠炎症反应及TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(2):179-185.
- [29] 汪燕. mTOR信号通路介导的西红花苷单用以及联合氟西汀抗抑郁及其机制的研究[D]. 宜春:宜春学院, 2022.
- [30] 李建波,张莉,张洁. 药对配伍理论及相关研究概述[J]. *中医杂志*, 2013, 54(15):1335-1340.
- [31] 陶伟伟,肖东,吴浩然,等. 基于药对探讨中药复方越鞠丸抗抑郁作用配伍规律[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(9):1314-1320.
- [32] 李筱楠,雍淇文,张铭,等. 基于网络药理学的栀子-川芎药对抗抑郁实验研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(5):47-53.
- [33] 徐向青,孙灵芝,徐向东,等. 药对刺五加-栀对慢性应激抑郁模型大鼠GS α -PKA-cAMP信号通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(24):6063-6065.
- [34] 徐向青,徐向东,宋婷,等. 药对刺五加栀对慢性应激抑郁模型大鼠大脑PKC-IP3信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2017, 58(5):414-417.
- [35] 王君明,陈晓怡,张月月,等. 栀子与枸杞子泡饮抗抑郁作用的配比研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(14):133-136.
- [36] 任荔,吴颖昕,陈刚. 越鞠丸抗抑郁研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(10):1429-1431.
- [37] 刘晓东,秦治伟,郭斌丹,等. 基于网络药理学探讨栀子豉汤治疗抑郁、焦虑和失眠的作用机制[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(4):719-728.
- [38] 邢航,张阔. 栀子厚朴汤抗抑郁作用及机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(9):669.
- [39] 曹康迪,胡帅航,王烁,等. 栀子豉汤的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6):182-185.
- [40] 周嘉平,沈红艳. 栀子豉汤联合帕罗西汀改善抑郁症

- 患者失眠症60例分析[C]//国际数字医学会. 2017国际数字医学会数字中医药分会论文集. [出版者不详], 2017:1.
- [41] 王宝仙, 张艳, 贾锡莲. 加味栀子豉汤治疗抑郁症临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(15):38.
- [42] 冯美珍. 加味栀子豉汤治疗抑郁症患者43例[J]. 光明中医, 2017, 32(5):667-669.
- [43] 岑柏春. 加味栀子豉汤治疗抑郁症临床观察[J]. 中医临床研究, 2012, 4(1):50-51.
- [44] 董焘. 加味栀子豉汤治疗抑郁症临床研究[J]. 河南中医, 2016, 36(5):867-868.
- [45] 田明, 王立娜. 栀子豉汤结合调神针刺法治疗抑郁症临床疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(1):171-174.
- [46] 陶伟伟, 白子君, 岳启予, 等. 栀子豉汤对慢性应激诱导的抑郁模型小鼠脑组织神经炎症和突触可塑性的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(11):1073-1079.
- [47] ZHANG Y, LUO Y, ZHANG D, et al. Predicting a potential link to antidepressant effect: Neuroprotection of Zhi-zi-chi decoction on glutamate-induced cytotoxicity in PC12 cells[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:625108.
- [48] 陈丽艳, 陈雨竹, 宓月光, 等. 栀子豉汤及其固体发酵菌质对CUMS大鼠抗抑郁作用对比研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19):5044-5051.
- [49] LIU J, FANG Y, CUI L, et al. Butyrate emerges as a crucial effector of Zhi-Zi-Chi decoctions to ameliorate depression via multiple pathways of brain-gut axis[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149:112861.
- [50] ZHANG Y, FANG Y C, CUI L X, et al. Zhi-Zi-Chi decoction reverses depressive behaviors in CUMS rats by reducing oxidative stress injury via regulating GSH/GSSG pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:887890.
- [51] 赵心华, 安娜. 越鞠丸治疗抑郁症的临床疗效及安全性观察[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(12):874-875.
- [52] 高丽丽, 吴成翰, 王谨慎. 越鞠丸联合帕罗西汀治疗抑郁发作的临床疗效观察[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(1):96-99.
- [53] 王纯. 顺风匀气汤合越鞠丸治疗中风后抑郁病人的研究[J]. 疾病监测与控制, 2020, 14(5):354-357.
- [54] 王联生, 潘菊华. 香附及其复方抗抑郁应用[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5):1180-1182.
- [55] 张煜萱, 夏友春, 崔博, 等. 越鞠丸治疗抑郁症随机双盲对照试验的病证结合研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(9):3283-3287.
- [56] 郭晓晗. 逍遥散合越鞠丸加减治疗肝郁脾虚型抑郁症的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2019.
- [57] 朱丹丹, 吴如燕, 周欣, 等. 越鞠丸快速治疗抑郁症初步临床随机双盲对照研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(2):311-313.
- [58] 李蓉. 越鞠丸加味治疗抑郁症36例[J]. 河南中医, 2014, 34(5):974-975.
- [59] 曹建华. 越鞠丸加减治疗中风后抑郁症36例[J]. 河南中医, 2004(2):65-66.
- [60] XUE W, ZHOU X, YI N, et al. Yueju pill rapidly induces antidepressant-like effects and acutely enhances BDNF expression in mouse brain [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:184367.
- [61] WANG W, ZHOU T, JIA R, et al. NMDA receptors and L-arginine/nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway contribute to the antidepressant-like effect of Yuejuwan in mice [J]. Bioscience Reports, 2019, 39(9):BSR20190524.
- [62] ZHANG H, XUE W, WU R, et al. Rapid antidepressant activity of ethanol extract of *Gardenia jasminoides* Ellis is associated with upregulation of BDNF expression in the hippocampus [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:761238.
- [63] REN L, TAO W, ZHANG H, et al. Two standardized fractions of *Gardenia jasminoides* Ellis with rapid antidepressant effects are differentially associated with BDNF up-regulation in the hippocampus [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 187:66-73.
- [64] ZOU Z, CHEN Y, SHEN Q, et al. Neural plasticity associated with hippocampal PKA-CREB and NMDA signaling is involved in the antidepressant effect of repeated low dose of Yueju pill on chronic mouse model of learned helplessness [J]. Neural Plast, 2017, 2017:9160515.
- [65] 薛文达, 聂瑞芳, 周童, 等. 越鞠丸对Balb/c小鼠和C57BL/6J小鼠抗抑郁作用与前额叶场电位差异性分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(9):1666-1672.
- [66] 陆林玉, 吴蝶, 王凯, 等. 越鞠丸对皮质酮体外模型神经元过度自噬的保护作用研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(9):1813-1819.
- [67] 黄秀清, 赵晓华, 许健, 等. 越鞠丸醇提物调控PKA信号改善强迫游泳应激小鼠学习记忆障碍及抑郁样行为[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3):751-755.
- [68] 马瑶, 周童, 张海楼, 等. 越鞠丸对皮质酮模型小鼠抑郁样行为和神经新生的影响[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(2):283-288.
- [69] 聂春莹, 王江荟, 张海楼, 等. 越鞠丸对LPS抑郁模型小鼠抗抑郁作用的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4):774-778.
- [70] 刘元月, 胡丹, 嵇云, 等. 基于网络药理学探讨越鞠丸快速抗抑郁作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(11):145-149.
- [71] 初云海, 来杰, 贾静丽, 等. 栀子厚朴汤对小鼠抗抑郁作用研究[J]. 中医药学报, 2017, 45(6):49-51.
- [72] BAI Y, DAI G, SONG L, et al. Potential antidepressant effects and mechanisms of Zhi-Zi Hou-Po decoction using behavioral despair tests combined with *in vitro* approaches [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:918776.

- [73] 曾海军. 丹栀逍遥散配合心理干预治疗艾滋病抑郁患者的临床效果[J]. 黑龙江中医药, 2021, 50(2): 3-4.
- [74] 王林谭. 丹栀逍遥散对抑郁症临床疗效的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(11): 45-47.
- [75] 许二平, 王伟杰, 苗明三, 等. 丹栀逍遥散联合氟西汀治疗中风后抑郁症 200 例[J]. 河南中医, 2017, 37(1): 79-81.
- [76] 吴萍萍. 用加味丹栀逍遥散治疗脑卒中后抑郁症的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(21): 11-12.
- [77] 张海文. 丹栀逍遥散加味治疗抑郁症 30 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(28): 117-118.
- [78] 窦乃建. 丹栀逍遥散治疗抑郁症 50 例临床观察[J]. 中国医学工程, 2012, 20(9): 89, 91.
- [79] 陈德仁. 丹栀逍遥散加减治疗脑卒中后抑郁症 28 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2011, 27(9): 591-592.
- [80] 陈桂霞. 丹栀逍遥散加味治疗脑卒中后抑郁症 45 例[J]. 光明中医, 2009, 24(10): 1901-1902.
- [81] 刘远林, 董少龙. 丹栀逍遥散治疗高血压患者伴抑郁症的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 280-281.
- [82] 张萌, 肖万泽. 丹栀逍遥散加味治疗糖尿病伴抑郁症临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(2): 108-109.
- [83] 罗和春, 钱瑞琴, 赵学英, 等. 丹栀逍遥散治疗抑郁症的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(3): 212-214.
- [84] 李玉娟, 罗和春, 钱瑞琴, 等. 丹栀逍遥散对抑郁症患者神经免疫内分泌系统的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(3): 197-200.
- [85] WANG X L, FENG S T, WANG Y T, et al. Canonical Chinese medicine formula Danzhi-Xiaoyao-San for treating depression: A systematic review and meta-analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 287: 114960.
- [86] 吴丽丽, 徐志伟, 严灿, 等. 逍遥散和丹栀逍遥散抗抑郁作用的实验研究[J]. 中医研究, 2003, 16(3): 14-15.
- [87] WU L L, LIU Y, YAN C, et al. Antidepressant-like effects of fractions prepared from Danzhi-Xiaoyao-San decoction in rats with chronic unpredictable mild stress: Effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis, arginine vasopressin, and neurotransmitters[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 6784689.
- [88] CAO G P, GUI D, FU L D, et al. Anxiolytic and neuroprotective effects of the Traditional Chinese Medicinal formulation Dan-zhi-xiao-yao-san in a rat model of chronic stress[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(2): 1247-1254.
- [89] 李红娅, 石延榜, 蒋艳玲. 丹栀逍遥散胶囊对慢性应激抑郁模型下丘脑单胺类神经递质的影响[J]. 中国医药导报, 2007, 4(30): 61-62.
- [90] 孙洁, 梁宝, 杨巍. 解郁安神颗粒联合常规西药治疗老年失眠伴抑郁症的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(4): 670-673.
- [91] 解冰, 赵凤凤, 陈亮. 解郁安神颗粒联合帕罗西汀治疗老年冠心病稳定型心绞痛伴抑郁的临床研究[J]. 临床荟萃, 2021, 36(2): 121-124.
- [92] 王泽凤, 李倩. 解郁安神颗粒联合氟西汀对精神分裂症伴抑郁认知功能的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 114-116.
- [93] 王西建, 李琨, 焦宁波, 等. 艾司西酞普兰联合解郁安神颗粒治疗抑郁症的效果及对患者血清 IL-2、IL-6、TNF- α 、Hcy 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 4790-4793.
- [94] 王芳, 刘韵, 江红. 综合康复疗法联合解郁安神颗粒干预对产后抑郁的疗效分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(6): 1167-1170.
- [95] 谢艳, 夏琳, 徐艳祥, 等. 氟哌噻吨美利曲辛联合解郁安神颗粒治疗脑卒中后抑郁症的临床研究[J]. 安徽医药, 2017, 21(6): 1120-1123.
- [96] 尉建辉, 张建军, 张会平, 等. 重复经颅磁刺激联合解郁安神颗粒治疗脑卒中所致抑郁症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(27): 3017-3019.
- [97] 舒建中, 唐军, 李陈瑜, 等. 解郁安神颗粒合盐酸帕罗西汀片治疗缺血性脑卒中后抑郁症的临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 177-181.
- [98] 李真, 邓方渝, 杨梅. 解郁安神颗粒对精神分裂症后抑郁的临床疗效观察[J]. 北方药学, 2014, 11(1): 16-17.
- [99] 邹龔, 杜源, 傅风华. 解郁安神颗粒对卒中后抑郁小鼠模型的抗抑郁作用[J]. 医药导报, 2019, 38(1): 22-26.
- [100] 赵权, 张优, 戴国梁, 等. 枳实栀子豉汤 5 种成分在正常大鼠与 CUMS 抑郁模型大鼠体内药动学比较研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3687-3693.
- [101] 秦涛, 赵婵. 龙胆泻肝汤联合常规抗病毒治疗伴中重度抑郁带状疱疹[J]. 吉林中医药, 2018, 38(7): 801-804.
- [102] 霍则军, 刘青云. 龙胆泻肝汤加减治疗带状疱疹伴中、重度抑郁情绪[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 300-302.
- [103] 张国红, 谢华, 魏璐, 等. 龙胆泻肝汤合氟西汀治疗肝郁化火型卒中后抑郁的临床观察[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(19): 2774-2776.
- [104] 孔婉文, 何逸, 麦玉妹. 天麻钩藤饮治疗高血压合并抑郁症中医临床路径优化方案的临床分析[J]. 哈尔滨医药, 2018, 38(6): 572-574.
- [105] 袁晶, 焦福智, 刘欣, 等. 天麻钩藤饮治疗 H 型高血压的 Meta 分析[J]. 世界中医药, 2021, 16(14): 2129-2137.

[责任编辑 周冰冰]