

本文引用:王孟迪,姚勤伟,薛涛,刘新民,梁娟娟,秦文杰,叶祖光,王琼. 3种抗抑郁中药方作用比较研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(9): 1327-1333.

## 3种抗抑郁中药方作用比较研究

王孟迪<sup>1</sup>,姚勤伟<sup>2</sup>,薛涛<sup>1</sup>,刘新民<sup>1,3</sup>,梁娟娟<sup>4</sup>,秦文杰<sup>4</sup>,叶祖光<sup>5\*</sup>,王琼<sup>1,6\*</sup>

(1.西南医科大学附属中医医院中葡中医药国际合作中心/药学院,四川 泸州 646000;2.首都医科大学附属北京佑安医院重症肝病科,北京 100069;3.中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所药理毒理研究中心,北京 100193;4.北京振东光明药物研究院,北京 100088;5.中国中医科学院中药研究所,北京 100700;6.中国农业科学院农产品加工研究所,北京 100193)

**[摘要]** **目的** 比较3个中药处方的抗抑郁作用,筛选出抗抑郁效果最好的处方。**方法** ICR雄性小鼠(130只)随机分为对照组,模型组,阿米替林组,帕罗西汀组,处方一高、中、低浓度组,处方二高、中、低浓度组,处方三高、中、低浓度组,每组10只。通过采用小鼠悬尾实验、强迫游泳实验以及建立小鼠利血平拮抗模型,检测其眼睑下垂度、体温和自主活动能力,以此检测小鼠的抑郁样行为。**结果** 预防性给药7 d后,与对照组相比,阳性药及3个处方均能不同程度缩短小鼠悬尾不动时间( $P<0.05$ , $P<0.01$ );阿米替林、处方二能显著缩短强迫游泳不动时间( $P<0.05$ ),增加游泳距离( $P<0.01$ ),但处方一和三无效。预防给药14 d后,与对照组相比,各阳性药与3个处方均能显著缩短小鼠悬尾不动时间( $P<0.05$ , $P<0.01$ );同时,各阳性药与处方一和处方二能明显缩短小鼠强迫游泳不动时间( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),增加小鼠游泳距离( $P<0.05$ ),但处方三无效。在利血平拮抗实验中,与对照组相比,模型组运动时间明显减少( $P<0.01$ ),体温出现明显下降( $P<0.01$ ),小鼠眼睑下垂度明显增加( $P<0.01$ );与模型组相比,阿米替林、帕罗西汀以及3个处方均能不同程度逆转利血平所致小鼠运动不能( $P<0.05$ ),体温下降( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),眼睑下垂( $P<0.05$ , $P<0.01$ )的现象。**结论** 3个中药方均具有一定的抗抑郁作用,其中处方二的药理作用更广,抗抑郁作用效果更好,表现为起效时间短、药效强。

**[关键词]** 抑郁症;中药方;悬尾;强迫游泳;利血平

**[中图分类号]** R285.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.09.003

### The Comparison of Three Traditional Chinese Medicine Formulas on Their Antidepressant Efficacy

WANG Mengdi<sup>1</sup>, YAO Qinwei<sup>2</sup>, XUE Tao<sup>1</sup>, LIU Xinmin<sup>1,3</sup>, LIANG Juanjuan<sup>4</sup>, QIN Wenjie<sup>4</sup>, YE Zuguang<sup>5\*</sup>, WANG Qiong<sup>1,6\*</sup>

(1. Affiliated TCM Hospital, Sino-Portugal TCM International Cooperation Center/School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Critical Care Medicine of Liver Diseases, Beijing You An Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China; 4. Zhendong Pharmaceutical Research Institute, Beijing 100088, China; 5. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 6. Institute of Food Science and Technology CAAS, Beijing 100193, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the effects of three traditional Chinese medicine (TCM) formulas on their antidepressant efficacy and to screen out the prescription with the best antidepressant effect. **Methods** 130 ICR male mice were randomly divided into 13 groups, including the control group, the model group, the amitriptyline group, the paroxetine group, the first

**[收稿日期]** 2021-04-07

**[基金项目]** 四川省国际科技创新合作/港澳台科技创新合作项目(2019YFH0023);泸州市高端人才引进项目(刘新民团队);(泸州-医科大)应用基础研究项目(2018LZXNYD-ZK32)。

**[作者简介]** 王孟迪,女,在读硕士研究生,研究方向:中药神经药理与航天医学。

**[通信作者]** \*王琼,女,博士,研究员,博士研究生导师,E-mail: luyiwangqiong@163.com;叶祖光,男,研究员,E-mail: yezuguang@sina.com。

formula groups (high, medium and low dosages), the second formula groups (high, medium and low dosages), the third formula groups (high, medium and low dosages). 10 mice in each group. Tail suspension test, forced swimming test and reserpine induced depression mice model were used. The degree of eyelid ptosis, body temperature and autonomous activity were measured to test the depressive-like behavior in mice. **Results** Prophylaxis and treatment of TCM formulas for 7 days, compared with the control group, the positive medicine and the three formulas significantly shorten the immobility time in the tail suspension test in mice ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); amitriptyline and the second formula significantly shorten the immobility time of forced swimming ( $P<0.05$ ) and increased swimming distance ( $P<0.01$ ). The first formula and third formula had no effect in the forced swimming test in mice. Prophylaxis and treatment of TCM formulas for 14 days, compared with the control group, the positive medicines and the three formulas significantly shorten the immobility time in the tail suspension test ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). At the same time, positive medicines and the first and the second formulas significantly shorten the immobility time of forced swimming ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) and increased swimming distance ( $P<0.05$ ), but the third formula had no effect in the forced swimming test in mice. In the reserpine antagonistic experiment, compared with the control group, the movement time of the model group was significantly reduced ( $P<0.01$ ), the body temperature was significantly decreased ( $P<0.01$ ), and the ptosis degree of the mouse eyelid was significantly increased ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, amitriptyline, paroxetine and three prescriptions could reverse the locomotor failure ( $P<0.05$ ), body temperature decreased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), eyelid ptosis ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) induced by reserpine to varying degrees. **Conclusion** Three TCM formulas have effects on antidepressant, but the second formula is the best one which has fast and strong effects on antidepressant compared to the other two formulas.

[**Keywords**] depression; traditional Chinese medicine formula; tail suspension; forced swimming test; reserpine

随着社会经济高速发展和生活节奏加快,人们的心理压力也普遍增加,越来越多的人易患精神障碍疾病<sup>[1]</sup>。抑郁症被认为是一种常见的、复发性和失能性严重的精神疾病,这种情感障碍性疾病,多伴有不同程度的焦虑、自罪自责等心理症状和睡眠障碍、食欲紊乱、社交恐惧等症状,严重者有较高的自杀性倾向<sup>[2]</sup>。根据已有的调查结果,世界精神病理学估计,抑郁症的患病率约占全球人口的 8.3%,已上升为世界第二大疾病,且其发病率正呈现逐年上升趋势<sup>[3]</sup>。对本病的治疗,目前常用的抗抑郁药主要分为以下几类,即单胺氧化酶抑制类药物(MAOIs)、三环和四环类类药物(TCAs)、选择性 5-HT 再摄取抑制(SSRIs)、NE、5-HT 双重再摄取抑制剂(SNRI)等<sup>[4]</sup>。虽在不同程度上可缓解症状,但这些药物仍存在许多不良反应。目前,国内外学者将目光逐渐转移到天然中草药及其提取物上,关于中药抗抑郁作用的基础研究、文献报道和专利发明都在逐渐增多<sup>[5]</sup>。

近年来,中药治疗抑郁症因其具有疗效可靠、作用温和等特点,逐渐受到国际社会的认可<sup>[6]</sup>,为研发新药物、协助传统急性抗抑郁药和预防抑郁症提供重要的资源<sup>[7]</sup>。本研究根据抑郁症在中医中的不同证型,选用柴胡、贯叶金丝桃、郁金、连翘、生晒参、五味子、炒栀子、巴戟天、菟丝子、薄荷等 15 味中药组

成的 3 个中药方,治则分别为:疏肝解郁,镇静安神;疏肝解郁,益气振阳;养心安神,益气振阳,经中医临床专家论证后开展抗抑郁作用的比较研究,旨在探索新型高效能、副作用小的抗抑郁中药,为抗抑郁新药研发提供参考。

## 1 材料

### 1.1 实验仪器

小鼠悬尾实时检测分析系统(中国医学科学院药用植物研究所、中国航天员中心、北京康森益友科技有限公司共同研发,型号:KSXS01);小鼠强迫游泳仪(中国医学科学院药用植物研究所、中国航天员中心、北京康森益友科技有限公司共同研发,型号:KSQT6);小鼠自主活动实时检测分析系统(中国医学科学院药用植物研究所、中国航天员中心、西南医科大学、北京康森益友科技有限公司共同研发,型号:KSYY-KC);DT-1TB 电子体温计(上海医用仪表厂);AL104 电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司)。

### 1.2 实验动物

健康雄性 ICR 小鼠 130 只,SPF 级,体质量 18~20 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[许可证号:SCXK(京)2016-0006]。动物购入后饲养于

中国医学科学院药用植物研究所动物房[SYXK(京)2018-0020],伦理委员会审批号:SLXD-201803170028。实验室温度 22~25 ℃,明暗周期 12 h/12 h。动物分笼饲养,每笼 5 只,所有动物均可自由获得水和食物。本实验所用动物及相关处置符合动物福利的要求,通过中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所实验动物管理与动物福利委员会的审查批准。

### 1.3 实验药物

盐酸帕罗西汀(中国食品药品检定研究院,批号 100357-201102);盐酸阿米替林片(湖南洞庭药业股份有限公司,批号 B121131);处方一、处方二、处方三浓缩提取的干膏(北京振东光明药物研究院有限公司),处方一:柴胡、贯叶金丝桃、郁金、合欢皮、栀子、薄荷、香附、丹参;处方二:柴胡、贯叶金丝桃、郁金、五味子、炒栀子、薄荷、菟丝子、巴戟天、生晒参;处方三:菟丝子、巴戟天、人参、葛根、太子参。3 个组方的干膏制备方法简述如下:(1)将各方中药材洗净碾碎后放入容器内备用。(2)加入 10 倍量的蒸馏水浸泡 4~5 h 后,煮沸 3~4 h 过滤,第二次再加入 5~10 倍量蒸馏水煮沸 2~3 h,过滤;第三次加入 6~8 倍量蒸馏水煮沸 1~2 h,过滤;合并过滤液;滤液浓缩至相对密度约为 1.28 的浸膏备用。(3)将浸膏 60 ℃真空干燥得干浸膏,粉碎后过 100 目筛,加入辅料备用。苦味酸(成都格雷西亚化学技术有限公司,批号 201209135);利血平(Sigma 试剂公司,批号 1001532801)。

## 2 方法

### 2.1 实验动物分组

动物适应性饲养 3 d 后,将实验动物按体质量随机分为 13 组:对照组、模型组、阿米替林组、帕罗西汀组、处方一低、中、高浓度组(2.5、7.5、22.5 g/kg)(相当生药量)、处方二低、中、高浓度组(2.5、7.5、22.5 g/kg)(相当生药量)、处方三低、中、高浓度组(2.5、7.5、22.5 g/kg)(相当生药量)。动物按相应分组预防给药 2 周,分别于给药 7 d、14 d 进行行为学测试,测试期间继续灌胃。

### 2.2 小鼠悬尾检测<sup>[8]</sup>

将小鼠尾端(约距尾尖 1 cm 处)用胶布固定并使其头部向下,呈倒悬挂悬空状态,小鼠挣扎时的张力变化信号由压力传感器接收,通过信号调理单元

和采集传输电路,将数字化后结果送往 PC 机。小鼠适应 2 min 后,系统自动记录 4 min 内小鼠的累计不动时间<sup>[9]</sup>。动物分组、给药方式、剂量及时间同“2.1”项。于第 7 天和第 14 天给药后 1 h 进行悬尾测试。

### 2.3 小鼠强迫游泳检测

小鼠悬尾检测结束次日,进行小鼠强迫游泳检测<sup>[10]</sup>。动物分组、给药方式、剂量及时间同“2.1”项。该实验利用强迫游泳实验计算机实时检测分析处理系统,由实验者设置实验参数、几何和照度标定,然后将小鼠放入实验装置中(高 20 cm,直径 18 cm,水深 12 cm,水温 23~25 ℃)。小鼠适应 2 min 后,分析处理系统将自动记录 4 min 内小鼠的累计不动时间和游泳距离。

### 2.4 小鼠利血平拮抗实验

强迫游泳实验后隔天进行小鼠利血平拮抗实验,利血平实验主要根据文献所描述的方法进行<sup>[11]</sup>。动物分组、给药方式、剂量及时间同“2.1”项。末次给药 1 h 后,对照组予以注射相同体积的溶剂,其余各组均按 2 mg/kg 腹腔注射利血平。

**2.4.1 自主活动检测** 在统计眼睑下垂度之后进行小鼠活动度的测试。实验者将小鼠放置于自主活动测试箱中,测定其在 10 min 内运动时间、中央区时间等多个指标。

**2.4.2 体温观察** 对小鼠进行腹腔注射利血平 4 h 后,检测肛温。实验者将体温计探头插入小鼠肛门内约 1.5 cm,温度计上读数不再闪烁时为小鼠体温。

**2.4.3 眼睑下垂度的观察** 完成腹腔注射利血平后 1 h 可评估小鼠眼睑下垂度。观测小鼠眼睑下垂度时,将小鼠竖起,观察 15 s<sup>[12]</sup>,统计眼睑下垂度,眼闭 1/4 为 1 分,眼闭 1/2 为 2 分,眼闭 3/4 为 3 分,全闭为 4 分<sup>[13]</sup>。

### 2.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 中的 *t* 检验和单因素方差分析对数据进行处理,实验结果以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 对小鼠悬尾不动时间的影响

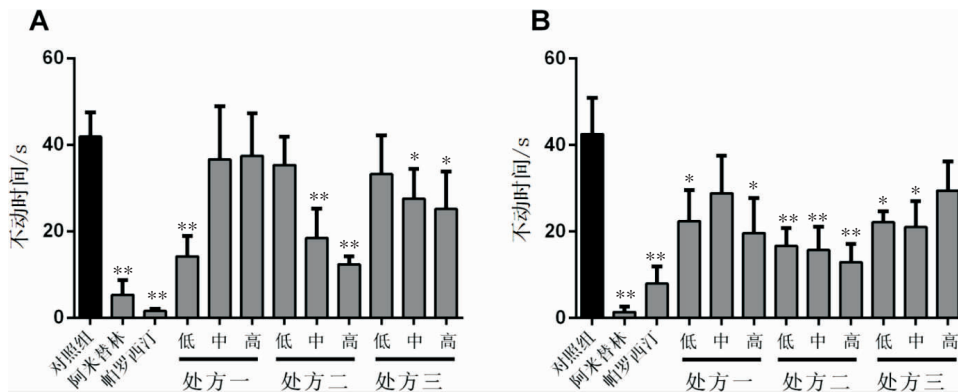
在预防给药 7 d 后,与对照组相比,阳性药阿米替林、帕罗西汀以及处方一的低浓度(2.5 g/kg),处方二的中、高浓度(7.5、22.5 g/kg)和处方三的中、高

浓度(7.5、22.5 g/kg)均可以显著缩短小鼠悬尾不动时间( $P<0.05, P<0.01$ )。在预防给药 14 d 后,与对照组相比,各阳性药组与处方一的低、高浓度(2.5、22.5 g/kg),处方二的低、中、高浓度(2.5、7.5、22.5 g/kg)以及处方三的低、中浓度(2.5、7.5 g/kg)显著缩短了小鼠的悬尾不动时间( $P<0.05, P<0.01$ )。见图 1。

### 3.2 对小鼠强迫游泳实验的影响

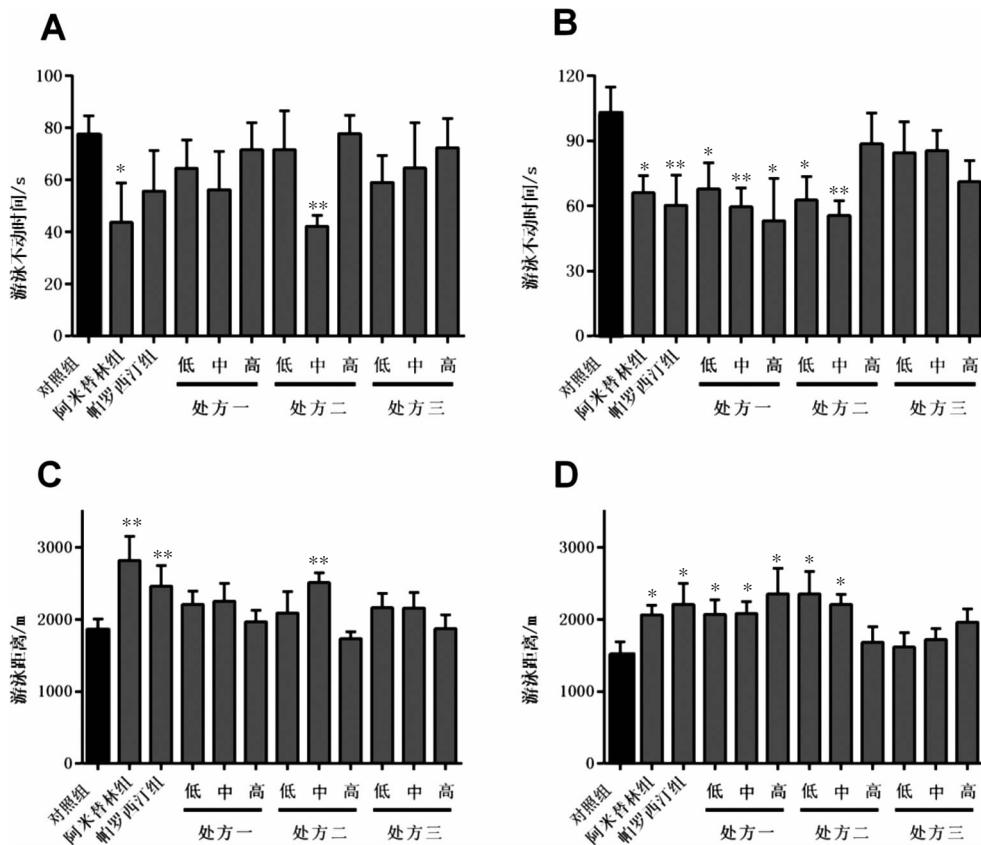
在预防给药 7 d 后,与对照组相比,阿米替林、

处方二的中浓度(7.5 g/kg)缩短了小鼠强迫游泳不动时间( $P<0.05$ ),阿米替林、帕罗西汀以及处方二的中浓度(7.5 g/kg)还显著增加了小鼠的游泳距离( $P<0.01$ )。在预防给药 14 d 后,与对照组相比,阿米替林、帕罗西汀和处方一的低、中、高浓度(2.5、7.5、22.5 g/kg)以及处方二的低、中浓度(2.5、7.5 g/kg)均可显著缩短强迫游泳不动时间( $P<0.05, P<0.01$ )以及增加小鼠的游泳距离( $P<0.05$ )。见图 2。



注:与对照组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

图 1 连续给药 7 d(A)和 14 d(B)3 种中药方对小鼠悬尾不动时间的影响( $n=10, \bar{x} \pm s, SEM$ )



注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

图 2 连续给药 7 d(A、C)和 14 d(B、D)3 种中药方对小鼠强迫游泳不动时间(A、B)和游泳距离(C、D)的影响( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

### 3.3 利血平拮抗作用

3.3.1 对利血平所致小鼠运动不能的影响 与对照组相比,模型组的运动时间明显减少( $P<0.01$ )。与模型组相比,阿米替林、帕罗西汀,处方一的低浓度(2.5 g/kg),处方二的低浓度(2.5 g/kg)以及处方三的低、高浓度(2.5、22.5 g/kg)均能有效对抗利血平所致小鼠运动不能,显著增加其运动时间( $P<0.05$ )。见图 3A。

3.3.2 对利血平所致小鼠体温下降的影响 与对照组相比,模型组小鼠的体温出现明显下降( $P<0.01$ )。与模型组相比,阿米替林、帕罗西汀,处方一的高浓度(22.5 g/kg)、处方二的高浓度(22.5 g/kg)、处方三的高浓度(22.5 g/kg)均能显著逆转利血平所致小鼠体温下降( $P<0.05, P<0.01$ )。见图 3B。

3.3.3 对利血平所致小鼠眼睑下垂的影响 与对照组相比,模型组小鼠眼睑下垂度明显增加( $P<0.01$ )。与模型组相比,阿米替林、帕罗西汀,处方一的高浓度(22.5 g/kg),处方二的低、中浓度(2.5 g/kg、7.5 g/kg)和处方三的低、中、高浓度(2.5、7.5、22.5 g/kg)均对利血平所致小鼠眼睑下垂有对抗作用( $P<0.05, P<0.01$ )。见图 3C。

### 3.4 3个处方抗抑郁作用比较

3个处方的作用比较结果显示,在预防给药7 d后,处方二在悬尾、强迫游泳中均表现出明显的抗抑郁作用。在预防给药14 d后,处方二在悬尾、强迫游泳及利血平拮抗实验中均表现了较好的抗抑郁效果。

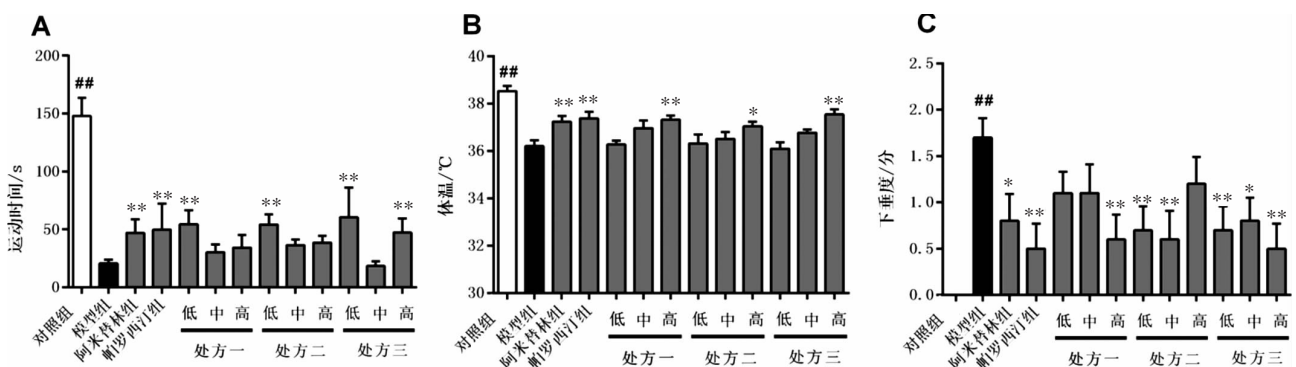
处方一和处方三也表现了一定的抗抑郁作用,但是效果不如处方二好。在预防给药7 d后,处方一在悬尾实验中显示出抗抑郁作用,但在强迫游泳实验中无效;预防给药14 d后,处方一在悬尾、强

迫游泳和利血平拮抗实验中均表现出不同程度的抗抑郁作用。处方三预防给药7 d或14 d后在悬尾实验、利血平拮抗实验中均表现出一定的抗抑郁作用。但是无论预防给药7 d还是14 d,处方三在强迫游泳实验中均未表现出抗抑郁作用。

## 4 讨论

抑郁症是一种非常严重且常见的慢性疾病<sup>[14-15]</sup>,它的出现和急剧升高的患病率给临床治疗带来了新的挑战。尽管传统的抗抑郁药能够减轻抑郁症发病率和减少抑郁症复发率,但往往伴随着严重的副作用<sup>[16-17]</sup>。因此,寻求具有高疗效和少副作用的新型药物是治疗抑郁症迫在眉睫的任务。目前国内外研究发现,中医药在临床中防治抑郁症效果显著,逐步成为临床治疗抑郁症的一种重要诊疗方案<sup>[18]</sup>。中医理论认为,抑郁症多属于“郁证”范畴,根据中医辨证施治原则,将抑郁症分为肝气郁结、肝郁化火、心脾两虚、气滞血瘀、阴虚火旺等证型<sup>[19]</sup>。传统治疗抑郁症的中药处方大多以疏肝解郁为主要治则,然而临床中抑郁症的发病往往不是单一证型,常见多种证型复合。因此,本实验根据3种治则:疏肝解郁,镇静安神;疏肝解郁,益气振阳;养心安神,益气振阳,组配了3个中药处方,以期探讨此3种治则下的最优治则组方。

悬尾实验及强迫游泳实验是经典的动物行为实验,常用于抗抑郁药物的初筛及动物抑郁样行为的评价<sup>[20-21]</sup>。两种实验的基本原理都是将动物置于不可回避的环境中,通过记录动物不动时间所反映的行为绝望状态来评价其抑郁程度。悬尾实验不仅是一种应激性抑郁动物模型的造模方法,也是抑郁动物模型常用的检测方法之一<sup>[22]</sup>。悬尾实验可以筛选



注:与对照组相比,## $P<0.01$ ,与模型组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

图3 连续给药14 d 3种中药方对利血平小鼠模型运动时间(A)、体温(B)、眼睑下垂度(C)的影响( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

出 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂以及选择性 5-HT 再摄取抑制剂等抗抑郁药物,强迫游泳实验可以筛选 GABA 受体拮抗剂,二者结合具有较强筛选能力。本研究中,3 个处方给药组及阳性药组均能显著缩短小鼠悬尾不动时间,提示 3 个处方均具有一定的抗抑郁作用。在强迫游泳实验中,处方二不论预防给药 7 d 还是 14 d,均能明显改善小鼠在强迫游泳实验中的抑郁样行为,但处方一给药 14 d 后才能起效,而处方三不论给药 7 d 还是 14 d,均不能改善小鼠在强迫游泳实验中的抑郁样行为。这些结果提示,3 个处方相比,处方二是最佳抗抑郁方。

利血平拮抗模型为最早用于抗抑郁药研究的药物诱导型动物模型,利血平致抑郁样模型可以复制抑郁症的某些病理特征,其诱发动物的行为性抑郁是通过降低中枢神经系统的单胺类神经递质来实现的。操作简易,常用于药物的初筛<sup>[23-24]</sup>。本研究中,3 个处方均可不同程度地逆转利血平所导致的小鼠体温下降;均能有效对抗利血平所导致小鼠运动不能,增加运动时间;均能显著对抗利血平所导致的小鼠眼睑下垂。说明 3 个处方对利血平拮抗实验均具有不同程度的改善作用。

3 个处方的比较中我们发现,处方二无论给药时间长短,在 3 种检测方法中均有稳定和明显的抗抑郁作用,且给药 7 d 就效果显著,说明处方二抗抑郁起效快、效果好,从现代药理学角度初步确定了该处方为主治抑郁症的 3 个处方中的最优方。有报道<sup>[25]</sup>指出,抗抑郁中药的应用与研究通常基于临床中医对于抑郁症病因病机的认识,一般以“疏肝解郁”为基本治则,其中最具代表性的单味中药有柴胡、郁金、薄荷、栀子等。处方一与处方二比较,两方均以疏肝解郁为基本治则,均配伍了柴胡、贯叶金丝桃、郁金、薄荷、栀子。从现代药理学研究角度出发,柴胡中的柴胡皂苷 a 可通过调节炎症因子及相关通路,调节神经递质水平,上调神经营养因子的表达,改善神经元细胞凋亡,调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能,从而发挥抗抑郁作用<sup>[26]</sup>。郁金可通过调节单胺类物质,干预多巴胺能神经突触该类通路发挥抗抑郁作用<sup>[27]</sup>。栀子中的西红花苷-1 可能是其主要抗抑郁活性成分,可调节抑郁症动物海马区的神经因子或单胺类神经递质<sup>[28]</sup>。处方二在疏肝解郁治则的基础上新添菟丝子和巴戟天两味中药,分别

有“补益肝肾”和“益气振阳”的功效,目前研究<sup>[29]</sup>表明,菟丝子丸加味治疗更年期综合征患者的焦虑及抑郁症状疗效显著,在临床中具有较高的应用价值。巴戟天提取物巴戟天多糖能够减轻抑郁症大鼠体内氧化应激反应,减轻海马区神经元损伤,改善抑郁症模型大鼠认知行为障碍<sup>[30]</sup>。巴戟天多糖还可以通过上调动物血清维生素 D 水平来发挥抗抑郁的作用<sup>[31]</sup>。处方二中加入菟丝子和巴戟天,可达到更好的抗抑郁作用。处方二与处方三比较,两方均采用了益气振阳的治则,配伍了菟丝子和巴戟天两味药物,但处方三还加入补虚扶正的人参、太子参,其组方目的重在补气振阳,未能兼顾疏肝解郁的功效,所以效果不如处方二。本研究认为,处方二抗抑郁效果最好,其有效机制可能与处方二在“疏肝解郁”的基础上兼用“益气振阳”的治疗方法,增加补气振阳的药物有关。中医学认为,肾阳为人体生命活力的根本,阳气衰微,则气化无力,脏腑功能衰退,从而出现情绪低落、记忆力下降、注意力不集中、思维迟缓、反应下降以及意志减退等焦虑和抑郁症状<sup>[32]</sup>。清代医家张志聪在《黄帝内经素问集注》中论述:“阳气者,内养五脏之神,出而荣养筋骨”,“阳气者,水谷之精也,故先养于五脏之神”。指出阳气具有温暖脏腑、营养神志的作用。故阳气不足,是抑郁症不可忽视的病理基础。运用中医理念治疗抑郁症,不仅应从“凡郁皆肝病”,疏肝理气,宁心安神的传统辨证思路着手,也应该重视整体机体阴阳偏胜偏衰的病理现象。

综上,抑郁症是一种发病机制不明、发病率高、危害大的人类心理健康疾病,高效低毒防治药物的研发成为亟待解决的问题<sup>[33]</sup>。本研究通过 3 种经典的抑郁动物行为检测方法直观评价了 3 种中药方的抗抑郁效果,并筛选出了改善抑郁效果明显的处方二,为后续研究处方二的抗抑郁作用机制奠定基础,为研发新型抗抑郁中药提供一定的科学依据。

## 参考文献

- [1] LIU X J, LIU F, YUE R C, et al. The antidepressant-like effect of bacopside I: Possible involvement of the oxidative stress system and the noradrenergic system[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2013, 110: 224-230.
- [2] 罗珺钰,刘芳,罗耀辉,等.抑郁症的中西医药物治疗进展[J]. *云南*

- 中医中药杂志,2019,40(5):84-87.
- [3] SKAER T L, SCLAR D A, ROBISON L M. Trends in prescriptions for antidepressant pharmacotherapy among US children and adolescents diagnosed with depression, 1990 through 2001: An assessment of accordance with treatment recommendations from the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry[J]. *Clinical Therapeutics*, 2009, 31: 1478-1487.
- [4] 高贵元,黄捷,刘丹,等.抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展[J].中国医药导报,2021,18(1):52-55,70.
- [5] 张潇,田俊生,刘欢,等.抗抑郁中药新药研发进展[J].中国中药杂志,2017,42(1):29-33.
- [6] THACHIL A F, MOHAN R, BHUGRA D. The evidence base of complementary and alternative therapies in depression[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2008, 23(S2): 23-35.
- [7] ZHANG Y W, CHENG Y C. Challenge and prospect of traditional Chinese medicine in depression treatment[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 190.
- [8] STERU L, CHERMAT R, THIERRY B, et al. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice[J]. *Psychopharmacology*, 1985, 85(3): 367-370.
- [9] RODRIGUES A L S, DA SILVA G L, MATEUSSI A S, et al. Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the hydroalcoholic extract of *Siphocampylus verticillatus* [J]. *Life Sciences*, 2002, 70(12): 1347-1358.
- [10] PORSOLT R D, BERTIN A, JALFRE M. Behavioral despair in mice: A primary screening test for antidepressants[J]. *Archives Internationales De Pharmacodynamie et De Therapie*, 1977, 229(2): 327-336.
- [11] El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, Bertorelli R, Ongini E, Costentin J, Vaugeois JM. Adenosine A2A receptor antagonists are A2A receptor knockout mice[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2001, 134(1): 68-77.
- [12] 栗俞程,李寒冰,张宾,黄芩总黄酮对小鼠的抗抑郁作用[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(23):168-170.
- [13] ZETLER G. Analgesia and ptosis caused by caerulein and cholecystokinin octapeptide (CCK-8)[J]. *Neuropharmacology*, 1980, 19(5): 415-422.
- [14] NEMEROFF C B. Stress, menopause and vulnerability for psychiatric illness[J]. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2007, 7(sup1): S11-S13.
- [15] 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.
- [16] KRISHNAN V, NESTLER E J. The molecular neurobiology of depression[J]. *Nature*, 2008, 455(7215): 894-902.
- [17] WONG M L, LICINIO J. Research and treatment approaches to depression[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001, 2(5): 343-351.
- [18] 王爱华,王娟,甘博文.抑郁症的中医药治疗研究进展[J].解放军医药杂志,2019,31(6):112-116.
- [19] 徐春燕,田金洲,时晶,等.抑郁症的中医证候特征研究[J].中华中医药学刊,2013,31(4):810-813.
- [20] 薛涛,邬丽莎,刘新民,等.抑郁症动物模型及评价方法研究进展[J].中国实验动物学报,2015,23(3):321-326.
- [21] XU Y, KU B S, YAO H Y, et al. The effects of curcumin on depressive-like behaviors in mice[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2005, 518(1): 40-46.
- [22] 曲书苑,庞宝兴.应激性抑郁动物模型评价方法研究进展[J].实验动物科学,2019,36(6):59-63.
- [23] 高雪松,王永志,李丽,等.利血平致抑郁样啮齿类动物模型的研究进展[J].实验动物科学,2017,34(2):57-61.
- [24] 刘瑞,黄庆军.腹腔注射利血平对大鼠海马神经元凋亡的影响[J].汕头大学医学院学报,2010,23(1):22-24,65.
- [25] 郝银丽.抗抑郁中药组分研究进展[J].西部中医药,2019,32(11):139-144.
- [26] 刘敏,孙亚南,于春月,等.柴胡皂苷a抗抑郁作用机制的研究进展[J].现代药物与临床,2019,34(3):867-871.
- [27] 李灵,陈健,郭炜,等.基于网络药理学中药郁金治疗抑郁症作用机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(2):121-125.
- [28] 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.
- [29] 高志云,黄秀娟,高修安,等.苁蓉菟丝子丸治疗更年期综合征伴焦虑抑郁38例[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(10):28-29.
- [30] 刘建金.巴戟天多糖对抑郁症大鼠氧化应激及认知行为的影响[J].中国现代医生,2011,49(16):1-2,5.
- [31] 陈云志,陈家旭,秦忠,等.从维生素D轴探讨巴戟天抗抑郁症的作用机制[J].西部中医药,2017,30(10):128-130.
- [32] 史玲,刘仁岭,刘进蕊.中药温阳益气法治疗抑郁症研究概况[J].中国老年保健医学,2014,12(3):82-83.
- [33] 牛雅娟.《中国抑郁障碍防治指南》药物治疗解读[J].临床药物治疗杂志,2018,16(5):6-8.

(本文编辑 苏维)