

郭冬静,潘文超,王思嘉,等. 神经免疫炎症交互作用在中医药治疗抑郁症中研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(8): 167-177.

Guo DJ, Pan WC, Wang SJ, et al. Research development on the interaction between neuroimmunity and inflammation in the treatment of depressive disorder by traditional Chinese medicine [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(8): 167-177.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.08.019

神经免疫炎症交互作用在中医药治疗抑郁症中的研究进展

郭冬静¹, 潘文超³, 王思嘉⁴, 毛前程¹, 张洪秀^{2*}, 马柯^{1*}

(1. 山东中医药大学 中医学院, 济南 250355; 2. 济南市疾病预防控制中心, 济南 250021;
3. 山东中医药大学 第一临床医学院, 济南 250014; 4. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029)

【摘要】 抑郁症作为常见的心境障碍, 发病机制复杂, 近年来随着人们生活节奏的加快, 患病率逐年攀升, 引起人们的广泛关注。外界应激和炎症共同损害血管和脑区功能, 诱发免疫失调, 引起小胶质细胞活化和促炎性细胞因子及其受体表达增加, 炎症反应持续发生, 影响神经递质系统的正常代谢和分子通路的正常运行, 导致脑细胞和神经异变, 进一步形成的免疫-炎症-神经循环路径成为抑郁症发生发展的重要机制。大量研究表明中医药治疗可以通过恢复神经免疫炎症稳态改善抑郁症状, 本文从神经免疫炎症角度出发, 阐述其与抑郁症及其发病机制的密切联系, 并对多种中医疗法通过调节神经免疫炎症改善和治疗抑郁症的作用进行综述, 以期对抑郁症的精准治疗以及中医药免疫靶向药物研发提供新视角。

【关键词】 抑郁症; 神经免疫炎症; 中医药; 交互作用

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 08-0167-11

Research development on the interaction between neuroimmunity and inflammation in the treatment of depressive disorder by traditional Chinese medicine

GUO Dongjing¹, PAN Wenchao³, WANG Sijia⁴, MAO Qiancheng¹, ZHANG Hongxiu^{2*}, MA Ke^{1*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Institute of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China.

2. Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250021. 3. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, First Clinical Medical College, Jinan 250014. 4. Third Affiliated Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

【Abstract】 Depression, a common mood disorder, has a complex pathogenesis. In recent years, the accelerated pace of life has been accompanied by an increase in the prevalence rate of depression, leading to extensive attention being given to this condition. External stress and inflammation synergize to damage blood vessel and brain functions, induce immune disorders, cause microglia activation, and increase the expression of pro-inflammatory cytokines and their

【基金项目】 山东省自然科学基金 (ZR2023QH052); 山东省高校青创人才引育计划 (鲁教人字[2019]9号-202); 山东省中医药高层次人才培育项目专项经费 (卫函[2023]14号); 上海科技发展基金会专项基金科研项目 (2013-701627); 国家自然科学基金 (81903948)。

【作者简介】 郭冬静 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 方证结合病症机制研究。E-mail: 2022110063@sdutcm.edu.cn

【通信作者】 马柯 (1988—), 男, 副教授, 博士, 研究方向: 情志病郁证神经生物学基础及干预治疗新方法。E-mail: make19880710@163.com

张洪秀 (1989—), 博士, 主管技师, 研究方向: 中医证候客观化物质基础。E-mail: 87667400@qq.com * 共同通信作者

receptors. Inflammatory reactions continue to escalate, which affects the normal metabolism and metabolism of the neurotransmitter system. The abnormal functioning of molecular pathways leads to mutations in brain cell and nerve genes, and further formation of the immune-inflammation-neuron cycle pathway becomes an important mechanism in the occurrence and development of depression. A large number of studies have shown that traditional Chinese medicines can improve depression symptoms by restoring neuroimmune inflammation homeostasis. This article explains neuroimmune inflammation's close connection with depression and its pathogenesis and reviews the role of various traditional Chinese medical therapies in improving and treating depression by participating in the regulation of neuroimmune inflammation. This review provides new perspectives on the precise treatment of depression and the development of immune-targeted drugs.

【Keywords】 depression; neuroimmune inflammation; traditional Chinese medicine; interaction
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

抑郁症是一种神经-内分泌-免疫紊乱性疾病,目前全球已约有 3.5 亿人的抑郁症患者,新冠肺炎疫情大流行,也令全球范围内的抑郁症患者以及焦虑病例数量比之前增加了 1/4 以上^[1],严重影响了社会精神健康和人民福祉。抑郁症发病机制复杂,假说众多,近年来神经免疫炎症机制受到人们的广泛关注,其代表性机制是应激事件通过脑-肠-轴、模式识别受体等方式引起中枢与外周的双向免疫调节障碍、神经免疫互作、小胶质细胞极化和中枢外周炎症反应导致神经元损伤、NLRP3 炎性小体的激活、Notch 和核因子 κ B 信号通路激活等诱发抑郁症^[2-4]。

目前抑郁症的治疗主要是服用各类抗抑郁药物,但仅使部分患者受益,且存在疗效慢、副作用多、严重者会引起自杀等缺陷。中医药具有多靶点、副作用小、整体调节等优势,逐渐获得世界的认可,在抑郁症的防治中,中医药治疗特色显著^[5]。其次中医药全面整体调节的功效恰符合抑郁症发病机制复杂的疾病本质,在调节机体神经免疫炎症、恢复神经免疫稳态平衡作用显著,在发挥抗抑郁作用具有明显优势和极大的发展空间。笔者将从神经免疫炎症假说致抑郁的机制和中医通过调节神经免疫炎症发挥抗抑郁作用角度出发,希望为科学有效地防治抑郁症以及指导抗抑郁药物研发提供参考。

1 神经免疫与抑郁症

1.1 神经免疫炎症与抑郁症假说

抑郁症发病机制错综复杂,目前主流的假说有单胺类神经递质假说、氧化应激假说等,但临床上根据单一假说开发的抗抑郁药物只有大约 1/3 的患者得到缓解^[6],因此找到各种假说的交叉点或者关键因素意义重大。众多研究揭示神经免疫炎症可

以涵盖下丘脑-垂体-肾上腺轴假说(hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA axis)、单胺假说、神经可塑性假说,有望成为未来防治抑郁症的突破点。

1.1.1 单胺假说与神经免疫炎症

单胺类神经递质假说至今在抑郁症发病机制中占据重要位置,该假说认为去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)降低是抑郁症发病的重要原因。基础研究和临床实验表明色氨酸-犬尿氨酸途径(tryptophan-kynurenine, TRP-KYN)代谢途径被过度激活会使 5-HT 前体色氨酸合成减少,产生具有神经毒性的代谢产物也是诱发抑郁症的重要介质,如喹啉酸、3-羟基犬尿氨酸等,其诱发的毒性症状强度与炎症水平高低有关,导致 TRP-KYN 通路中吲哚胺 2,3-双加氧酶和色氨酸 2,3-双加氧酶主要代谢酶的活性被提高与炎症诱导相关^[7]。

1.1.2 HPA 轴假说与神经免疫炎症

HPA 轴是机体重要的神经内分泌轴,也是协调应激反应的关键,HPA 轴亢进和负反馈调节功能失调诱发糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)水平升高发生级联反应是抑郁症发生的重要点^[8]。多项动物实验中发现促炎细胞因子的协同下,升高小鼠的 GCs 能够激活先天免疫 TLR 信号通路并增加 TLR2/TLR4 的表达;此外,还可增加 P2Y2 嘌呤和 NLR3 炎性小体基因的表达,加剧体内炎症反应,形成恶性循环^[9]。正常情况下,糖皮质激素具有很好的抗炎性,免疫调节作用更是具有广泛性、复杂性、多方面性,但是研究表明急慢性应激状态下神经炎症所产生的促炎因子使 GCs 的含量过高其功能被破坏,HPA 轴的负反馈调节功能失调并且其促炎作用超过其抗炎作用,展示出促炎性^[7]。由此看来,神经炎症在 HPA 轴亢进发挥着重要的作用。

1.1.3 神经可塑性假说与神经免疫炎症

神经可塑性假说认为反复持续的刺激导致脑

源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 生成减少以及 mTORC1 信号通路传导障碍引起的神经可塑性损伤或受限与抑郁症存在着密不可分的联系;近年最新的证据表明小胶质细胞的激活是诱发神经元损伤并影响神经可塑性的关键参与者^[10-11]。急慢性应激通过不同路径激活不同大脑区域的小胶质细胞 (microglia, MG), 过度激活的促炎型 MG 分泌促炎细胞因子和炎症介导神经炎症发生, 成为神经炎症的标志物并影响神经可塑性致使抑郁症发生^[2]。此外, Liddelow 等^[12]通过体内体外实验提出并证实反应性小胶质细胞诱导产生出具有神经毒性的 A1 表型的星形胶质细胞 (astrocyte, AS), 另一篇文献报道称该细胞会引起并加剧神经炎症和神经变性, 同时释放白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎细胞因子, 减少神经营养因子的产生, 影响神经元的功能和形态, AS-神经元互作参与抑郁症的发生发展^[13]。Li 等^[14]建立慢性应激抑郁小鼠模型揭示了小胶质细胞过表达的炎症小体 NLRP3 是通过 caspase-1 信号通路致使神经毒性 A1 型星形胶质细胞的形成, 诱发抑郁样行为。由此可知小胶质细胞是神经元和星形胶质细胞导致神经炎症诱发抑郁症的发生的中间点。

影响 5-HT、HPA 轴和神经可塑性的免疫炎症或神经炎症是由于急慢性应激刺激外周免疫系统的固有免疫反应和适应性免疫反应过度以及以激活的 MG 为主的中枢免疫所致, 即外周免疫反应过度激活引起促炎细胞因子大量释放可直接导致犬鸟氨酸生成增多, 5-HT 生成减少, 又可使 HPA 轴亢进, 负反馈调节失败, GCs 升高, 同时促炎因子增加了血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的通透, 因此进入中枢引起 MG 极化和中枢神经炎症, 一方面产生具有神经毒性的 AS 影响神经元再生和神经可塑性功能, 另一方面极化的 MG 分泌也可分泌促炎细胞因子和趋化因子穿过 BBB 渗出到外周加剧炎症反应并形成恶性循环^[14-15]。故炎症参与了调控 TRP-KYN 代谢途径使 5-HT 生成减少, 既是 HPA 轴异常和糖皮质激素高分泌的原因, 又可能是 HPA 轴异常的结果; HPA 轴和免疫应答系统之间的串扰致使神经发生减少以及神经可塑性变弱, 从而诱发抑郁症^[16]。此外神经元结构和功能的异常又会使 HPA 轴和 5-HT 代谢调控失衡^[17], 因此神经免疫失衡是抑郁症发病的关键因素, 二者失衡诱发的炎症

是三者联合起来互扰的共性病症结果, 炎症又成为致病因素, 使三者形成恶性闭环, 导致病情加重。反之, 临床上对抑郁症患者进行抗炎治疗, 其症状得到明显改善, 也有证据证明常规抗抑郁药具有抗炎作用^[18]。其次, 炎症所诱发 MG 极化的动态演变过程是抑郁症治疗和转归的重要节点, 同时 MG 极化也参与了 TRP-KYN 代谢途径、HPA 轴异常以及神经元的损伤^[10], 因此对 MG 表型进行调控一方面能使中枢神经炎症得到缓解, 另一方面又阻碍了促炎因子进入外周减缓炎症反应, 扭转恶性循环的局面, 从而影响抑郁症的转归。

1.2 小胶质细胞极化在抑郁症发病中的作用

由上述可知神经免疫联动失调, 内分泌系统紊乱, 三者互扰诱发的炎症与抑郁症密切相关。具有高度可塑性的小胶质细胞作为中枢神经系统的第一道免疫防线是调节大脑微环境紊乱和神经炎症的重要细胞, 故抑郁症也被认为是小胶质细胞疾病^[19]; MG 极化是神经炎症的具体表现形式, 当机体受到外周或中枢免疫反应产生的促炎因子和抗炎因子影响被激活极化成相应 M1/M2 型 MG 发挥相应的神经毒性和神经保护调控中枢神经炎症。M1 型 MG 的表面抗原 CD68、iNOS 和 COX-2 等会激活下游信号通路分泌各种炎症细胞因子加剧炎症反应, 而选择性表达的 M2 型会表达白细胞分化抗原 CD163、CD36、Arg-1 等, 一方面释放抗炎细胞因子抑制 M1 型导致的过度炎症反应; 另一方面 M2 型 MG 增加神经营养因子的分泌, 促进海马的神经发生和组织重构, 缓解神经炎症。

Stenovec 等^[20]在尸检研究中发现, 抑郁症自杀病人的扣带回和前额叶中存在大量激活态的 MG, 且这些部位的炎性介质水平显著升高, 提示抑郁症患者的大脑中存在炎症状态。动物实验中, 大量的各种抑郁症模型与小胶质细胞的关系研究发现抑郁状态下老鼠的前额叶、海马、伏隔核等脑区都存在不同程度的炎症, 通过免疫荧光、蛋白免疫印迹、聚合酶链式反应等技术手段检测出 M1 型表达显著增加以及促炎性因子 (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、INF- γ 和 iNOS) 上升^[21], M1 型诱发瀑布似的神经炎症引起脑结构和突触可塑性的变化可触发神经变性, 神经变性和海马神经发生减少诱导抑郁。体外细胞实验中培育原代 MG 或小胶质细胞系通过不同诱导剂 (LPS、IL-4、IL-10 和 IFN- γ 等) 促使 MG 向突触变短、胞体增大变粗和阿米巴样的 M1 促炎型和胞体

细长、突触变短的 M2 抗炎型方向极化发挥相应的促炎和抗炎功效的应答从而调控神经炎症,可能通过炎症小体的产生和 Notch 信号通路的激活诱发抑郁症^[22]。

尸检、体外和体内实验共同表明 MG 极化是抑郁症发生发展的重要因素。而且小胶质细胞是目前研究抑郁症发病机制体外实验常用的细胞之一, LPS 诱导 MG 极化构建神经炎症性的抑郁症体外实验模型是探究神经免疫炎症致郁发病机制以及抗抑郁药物疗效的重要手段^[23]。此外体内实验中通过给小鼠注射 LPS 诱导神经炎症性抑郁症模型,发现模型组存在以 M1 型居多的小胶质细胞极化情况,而槲皮素、异银杏素等中药有效成分既可以抑制小胶质细胞 M1 极化,又可促进其向 M2 抗炎型 MG 转化利于缓解神经炎症^[24-26]。因此调节 MG 功能表型或将成为一种抑郁症治疗的新策略。

2 中医药抗抑郁的神经免疫炎症机制

2.1 中医调节神经免疫炎症抗抑郁的理论基础

近年来,人们逐渐认识到抑郁过程前后出现氧化应激、神经免疫炎症等反应会累及整个机体,而不仅仅是局限于大脑,是一种全身性的疾病^[27];研究抑郁症也逐渐从“重局部、轻整体”到聚焦整体,开始重视人作为一个整体各系统之间互相影响而致抑郁的这一过程。从宏观层面讲,神经免疫炎症致抑郁恰是中枢与外周动态反馈失败,机体相对的动态平衡状态被打破,交互作用于脑部而产生的,这与中医的整体观相契合。

阴阳是中医学最朴素、最根本的理论基础,也是中医整体观的反应,如《黄帝内经》有云:“夫自古通天者,生之本,本于阴阳”“夫阴阳者,有名而无形”。目前已有诸多学者拓展了阴阳属性在现代医学领域的研究。有研究认为人体面对外界应激导致免疫过度而产生炎症的本质是免疫细胞产生的促炎因子引起机体损伤与激活其抗损伤的斗争过程,促炎与抗炎这一对基本矛盾,可将其归属于“阴阳”的矛盾体系^[28],即炎症导致抑郁症的发生可从阴阳角度解释。依据极化理论,介导神经炎症反应的关键细胞 MG 可被激活为 M1 促炎型或 M2 抗炎型;朱潇旭等^[29]认为在抑郁症的进展过程中, M1 型以促炎为主属阴,而 M2 型则以抗炎为主属阳。抑郁症发病的过程基本上处于一种持续慢性炎症状态,即 M1 型 MG 持续活跃,阴阳的动态平衡被打

破,故抑郁障碍当属中医学阴阳学说中的阳虚阴盛^[30]。

由上述可知, MG 极化是神经免疫失调的重要动态演变过程,此过程中中枢以及外周产生炎症,但抗炎失败(如分泌 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子)进而诱发为抑郁症。因此,治疗神经免疫炎症诱导的抑郁症不能仅仅只关注其炎症反应一味地控制或者消灭炎症,而忽略自身抗炎失败也是抑郁症发生的原因。从中医角度出发,寻找抑郁症发生的关键点(如 MG 活化)^[31],用中医方式治疗既要控制炎症又要恢复和提高其自身抗炎能力(如补正气、提高免疫力),整体调控,恢复抗炎和促炎这对基本阴阳矛盾的动态平衡。且中医药在治疗神经精神疾病具有长期的实践基础和丰富的实践经验,对于指导抗抑郁药物研发也具有重要意义^[32]。中医药已经在调节和抑制神经炎症而发挥抗抑郁作用展示出极大优势^[33-36],它既能改善症状,又可针对原发病灶进行治疗,具有标本兼治的双重疗效(如图 1)。

2.2 中医药调控小胶质细胞极化改善抑郁症

临床研究中,中医药介入治疗抑郁患者效果显著,可针对不同患者辨证施治,具有不良反应少、患者接受度较高、费用较低等优势^[37]。中药组方可从药物的君臣佐使配伍,调节抑郁患者阴阳失衡的病态。复方中多使用疏肝理气、行气解郁的药物,药理学研究表明,逍遥散组方中的八味中药有 133 种活性成分,具有显著的抗抑郁疗效^[38]。同样地,杨皓然等^[39]研究发现逍遥散逆转了小胶质细胞的 Iba-1/iNOS 共表达阳性细胞数及其蛋白表达且下调了炎症因子水平,抑制小胶质细胞 M1 极化,起到抗炎和抗抑郁焦虑作用。戴建业等^[40]研究发现加味温胆汤通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路,使 MG 转化为 M2 抗炎极化表型,修复神经元,改善神经功能和抑郁。张震等^[41]观察到柴胡疏肝散能改善慢性不可预测的轻度应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型大鼠肝血流动力学指标,抑制 MG 极化,调节 BDNF、TrkB/p-ERK 信号通路,发挥抗抑郁的作用。

Zhang 等^[42]首次发现人参皂苷 Rb1 能通过激活 PPAR γ 信号通路诱导前神经源性 MG 转化为 M2 样表型,并抑制 M1 表型,减轻中枢神经的炎症反应来发挥抗抑郁的作用。马丹凤等^[43]研究结果显示木犀草素通过抑制 JAK1/STAT3 信号通路的激活,

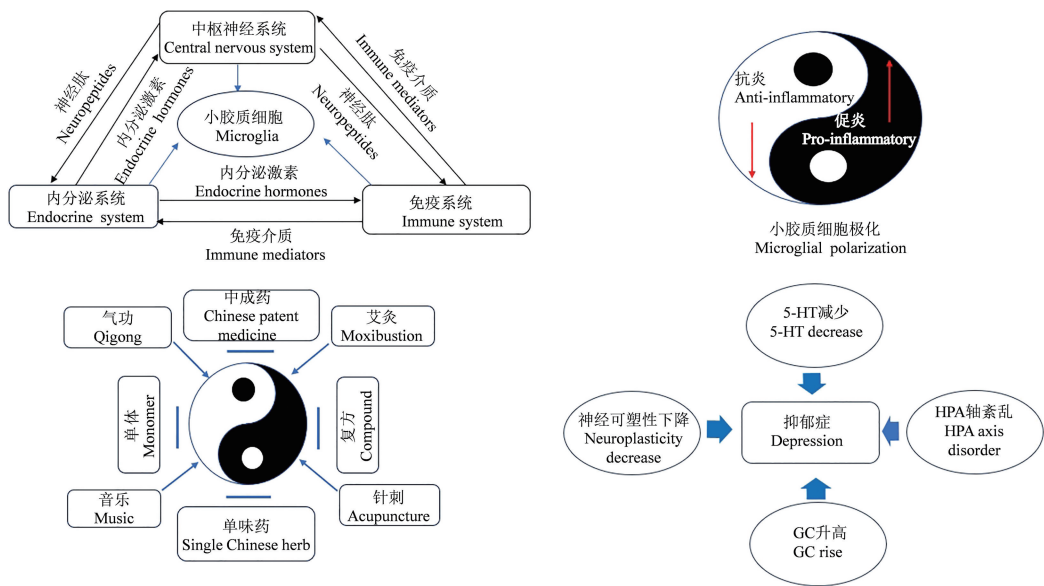


图1 神经免疫内分泌互作致郁以及中医调控恢复小胶质细胞阴阳动态平衡

Figure 1 Neuroimmune-endocrine interaction induces depression and TCM regulation restores the dynamic balance of yin and yang in microglia

进而抑制 MG 向 M1 型极化发挥抗炎作用,减轻 CUMS 联合孤养的大鼠模型的抑郁症状。此外,Tao 等^[44]研究发现厚朴酚能够上调 CUMS 抑郁小鼠模型大脑中白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)及 Iba-1/CD206 共表达的含量,下调 NLRP3、胱天蛋白酶、白介素 1β、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、含量及 Iba-1 与 CD16/32 共表达数,通过阻断炎症小体 NLRP3 活化途径抑制 M1 极化,促进向 M2 型转化,以减轻神经炎症,改善抑郁症状。

2.3 中药单味药以及单体抗抑郁作用

鉴于中药单体的安全性和有效性,目前对于中药单体抗抑郁作用机制的研究较多。动物实验中,其中远志寡糖酯类^[45-46]、人参总皂苷^[47-49]、山奈酚^[50]、绒叶仙茅苷 H^[51]和槲皮素^[52-55]、淫羊藿苷^[56]抗抑郁作用途径多,既可以抑制促炎因子释放、改善神经炎症,又可增加 BDNF 表达、促神经发生,还可调节 HPA 轴和单胺类神经递质。目前为止,杜仲总黄酮^[57]、白芍苷^[58]、石菖蒲水提物^[59]作用靶点相对单一,是单独上调 5-HT 表达或者整体调节脑内单胺类神经递质含量从而达到抗抑郁的目的。夏枯草水提物^[60]、益母草碱^[61]、知母总皂苷^[62]则在增加单胺类神经递质的同时会降低某些炎症因子的蛋白水平的表达。临床上,圣约翰草提取物通过提高突触间隙单胺类神经递质的浓度和

改善氧化应激损伤治疗卒中后抑郁临床效果显著^[63-64]。

除了单体,中药中的一些单药也对抑郁症具有一定的治疗作用。柴胡、半夏、白芍、白术 4 味中药均可通过增强神经递质含量、保护神经细胞可塑性、抑制炎症因子分泌发挥抗抑郁作用^[65]。其中柴胡为治疗抑郁症代表药之一,与白芍、当归、郁金和远志分别组成的药对是治疗抑郁症常用的组合^[66]。

2.4 中药组方抗抑郁作用

中药组方始终遵循中医的辨证论治和整体观两大基本特点,恰好契合抑郁症此种病因复杂的异性质疾病。中医经典名方更是凭借其组方结构固定、精选药物、配伍得当的显著优势,协调诸药及扬长避短在抑郁症的防治方面凸显出明显优势。于冰清等^[65]使用数据挖掘的方式整理归纳了 163 首抗抑郁复方,发现除了调和药性的甘草外柴胡使用频次最高,以柴胡为君药的逍遥散研究最多,该方既可以抑制 MG 向 M1 方向极化改善神经炎症,又可降低血清中炎症因子水平、提高 5-HT、BDNF 的水平^[67-68,36]。此外小柴胡汤及其类方(柴胡疏肝散、柴胡加龙骨牡蛎汤、四逆散)在抑制炎症因子、调节单胺类神经递质和 BDNF、影响神经可塑性等方面发挥着多靶点、多途径抗抑郁功效^[68-70];亦有大量的动物实验研究发现半夏厚朴汤和酸枣仁汤可通过多种方式调节神经免疫炎症^[68,71]。

此外一些非经典名方和研制的中成药也具有不错的治疗效果。曲苏晨等^[33]通过研究发现开心散可以通过调控神经炎症而起到抗抑郁的作用。枳菊解郁汤和化浊解毒疏肝方的抗抑郁机制与二者都因其具有较好的神经保护作用有关^[72-73]。越鞠丸、柴胡舒肝丸、逍遥丸、巴戟天寡糖胶囊、疏肝解郁胶囊等中成药治疗抑郁症也具有显著的临床效果^[67]。刘欣等^[74]临床研究中巴戟天寡糖联合帕罗西汀治疗老年抑郁症患者发现能够降低促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 水平。疏肝解郁胶囊联合阿戈美拉汀也在临床试验中能使患者血清中 IL-2 降低^[75]。

2.5 其他中医疗法抗抑郁作用

现阶段对于中药药物疗法大多数是与抑郁症的常规疗法相配合使用,致使其研究并未深入展开。但是中医非药物疗法比如针刺、艾灸、音乐、气功等在干预和防治抑郁症或者其他治疗方式联合

作为辅助方式治疗抑郁症具有一定的效果^[76]。其中针灸治疗抑郁症研究中,发挥的抗炎作用^[77-78]、调控 5-HT 系统^[79] 已经被证实。此外于姚等^[80]通过 Meta 分析发现五行音乐疗法改善抑郁症效果明显,利于临床抑郁症治疗工作的开展。

综上所述,中医药能起到抗抑郁作用的机制和通路不胜枚举,中医药调节神经免疫炎症引起的抑郁症,有着西医治疗不可睥睨的优势,这也从侧面说明神经免疫炎症在抑郁症发病机制中十分重要。神经免疫炎症假说囊括了抑郁症单胺假说、HPA 轴假说与神经可塑性假说阐述的发病机制,所以参与人体神经免疫炎症活动过程中发挥抗抑郁作用的方式是调节 HPA 轴、抑制炎症细胞因子释放、减缓炎症反应、调节神经递质代谢、保护神经细胞及促进其发生以及调节小胶质细胞极化。中药单体、单药、组方作用方式见表 1。

表 1 中医药调节神经免疫炎症作用方式归纳总结		
Table 1 Summary of traditional Chinese medicine regulating neuroimmune inflammation		
分类 Classification	中医药 Traditional Chinese medicine	作用途径 Mode of action
单体 ^[45-56] Monomer	远志寡糖酯类、人参总皂苷、山奈酚、绒叶仙茅苷 H、槲皮素、淫羊藿苷 Polygala oligosaccharides esters, total ginsenosides, kaempferol, velvet cinchoside H, quercetin, icariin	HAP 轴、单胺类神经递质及其受体、炎性细胞因子、神经细胞 HAP axis, monoamine neurotransmitters and their receptors, inflammatory cytokines, nerve cell
单体 ^[57-59] Monomer	杜仲总黄酮、石菖蒲水提物、白芍苷 Total flavonoids of eucommia ulmoides, aqueous extract of Acorus tatarinowii, paeoniflorin	5-羟色胺或者单胺类神经递质 5-HT or monoamine neurotransmitters
单体 ^[60-62] Monomer	夏枯草水提物、益母草碱、知母总皂苷 Aqueous extract of Prunella vulgaris, motherwort, anemarrhena total saponins	单胺类神经递质、炎症细胞因子 Monoamine neurotransmitters, inflammatory cytokines
单味药 ^[65] Single Chinese herb	柴胡、半夏、白芍、白术 Bupleurum, Pinellia ternata, radix paeoniae alba, bighead atractylodes rhizome	神经递质、神经细胞、炎性因子 Neurotransmitters, nerve cell, inflammatory cytokine
单味药 ^[66-67] Single Chinese herb	石菖蒲、白芍 Acorus gramineus, radix paeoniae alba	5-羟色胺 5-HT
组方 ^[36, 65-71] Compound	逍遥散、小柴胡汤及其类方、酸枣仁汤、半夏厚朴汤 Xiaoyao San, minor bupleurum decoction and similars, Sour jujube kernel soup, Banxia magnolia soup	单胺类神经递质及其受体、HPA 轴、神经可塑性、神经免疫炎症反应 Monoamine neurotransmitters and their receptors, HAP axis, neuroplasticity, neuroimmune inflammatory responses
中成药 ^[33, 72-73] Chinese patent medicine	开心散、枳菊解郁汤、化浊解毒疏肝汤 Kaixin powder, Zhijieyu decotion, Huazhuojiedu decotion	神经炎症(开心散)、神经保护作用(后二) Neuroimmune inflammatory(kaixin powder), neuroprotection (the latter two)
其他 ^[76-80] Others	针灸、五行音乐 Acupuncture, five elements music	抗炎作用(针灸)、五行音乐(机制不明) Anti-inflammatory effect(acupuncture), five elements music (mechanism unknown)

3 结论和展望

目前已有诸多文献对抑郁症的发病机制、小胶质细胞或神经免疫与抑郁症的关系以及中医药治疗抑郁症进行了总结,但缺乏对其中关系及前因后果的探讨。本文阐述了神经免疫是诱发抑郁症宏观层面上的因素,炎症是二者失衡的具体表现形式,小胶质细胞是中枢外周“沟通”的桥梁,小胶质细胞极化的演变过程是抑郁症和神经免疫稳态沟通的关键,也是抑郁症单胺类神经递质假说、HPA 轴假说和神经可塑性假说的交叉点,同时影响着抑郁症的发生发展和转归。基于神经免疫炎症的大前提,在整体观念的中医理论指导下,本文从阴阳角度去诠释抑郁症的神经免疫炎症诱发机制,而中医药凭借着多靶点调节的优势控制神经炎症的发生发展,不仅仅关注抑郁过程中抗炎失败的因素,而是恢复其自身抗炎和促炎能力的动态平衡。与西药的起效途径单一、副作用大不同,中医药中无论是单体、单药、复方还是非中药疗法,根据现有研究它们通过调节 HPA 轴、神经递质代谢途径、MG 极化等多种方式改善神经免疫炎症所导致抑郁症状以及状态。

中药治疗抑郁症虽然兼顾了不同发病机制学说,也契合抑郁症具有异质性的疾病特点,从多个靶标进行干预,加上中医的辨证论治特色让抑郁症治疗实现个性化治疗成为可能。但是事实上它的独特优势也是中医治疗抑郁症研究事业的难题,目前中医药在调节神经免疫炎症和调节小胶质细胞表型发挥抗抑郁作用大多停留在定性阶段,从宏观层面解释论证其作用,定量的机制研究不够,临床研究较少,不利于中国丰富中医药资源的充分利用。靶点途径众多、通路复杂也在一定程度加大了研究难度和临床试验周期。

未来要发挥中医的天然优势,合理利用现代科学技术;加大加快对中医药抗抑郁作用的微观定量研究、动态评价、活态传承、生物医疗和物理医疗交叉使用,中西医互补,实现中医药对抑郁症的精准化干预。

参考文献:

[1] COVID-19 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic [J]. Lancet, 2021, 398(10312): 1700-1712.

[2] 孙怿泽, 赵海滨, 王哲义. 应激诱导小胶质细胞激活在抑郁症中的机制研究及中药的调节作用 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(16): 4285-4294.
SUN Y Z, ZHAO H B, WANG Z Y. Mechanism of stress-induced microglial activation in depression and traditional Chinese medicine regulation [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(16): 4285-4294.

[3] 郭潇潇, 周寿红. 小胶质细胞极化在抑郁症发病中的作用 [J]. 生理科学进展, 2018, 49(2): 134-138.
GUO X X, ZHOU S H. Role of microglia polarization in the pathogenesis of depression [J]. Prog Physiol Sci, 2018, 49(2): 134-138.

[4] YAO K, ZU H B. Microglial polarization: novel therapeutic mechanism against Alzheimer ' s disease [J]. Inflammopharmacology, 2020, 28(1): 95-110.

[5] 宁婕, 王新, 马柯. 经典名方治疗抑郁症的临床研究现状与规律 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 108-111.
NING J, WANG X, MA K. Research progress on classical traditional Chinese medicine formula in treatment of depression [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(8): 108-111.

[6] DREVETS W C, WITTENBERG G M, BULLMORE E T, et al. Immune targets for therapeutic development in depression: towards precision medicine [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(3): 224-244.

[7] SARNO E, MOESER A J, ROBISON A J. Neuroimmunology of depression [J]. Adv Pharmacol, 2021, 91: 259-292.

[8] 尹一淑, 刘军莲, 王佳平, 等. 抑郁症相关发病机制研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2368-2372.
YIN Y S, LIU J L, WANG J P, et al. Research progress in pathogenesis of depression [J]. Med Recapitul, 2022, 28(12): 2368-2372.

[9] 陈倩. 雌激素对抑郁症神经炎症调节的作用机制研究进展 [J]. 微循环学杂志, 2022, 32(4): 85-89.
CHEN Q. The progress of estrogen on the regulation of neuroinflammation in depression [J]. Chin J Microcirc, 2022, 32(4): 85-89.

[10] 何璆, 邹蔓姝, 韩远山, 等. 小胶质细胞活化介导的神经元损伤与抑郁症的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(1): 12-15.
HE Y, ZOU M S, HAN Y S, et al. Research progress of neuronal injury mediated by microglial activation and depression [J]. Chin Pharmacol Bull, 2024, 40(1): 12-15.

[11] PRICE R B, DUMAN R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model [J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(3): 530-543.

[12] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. Nature, 2017, 541(7638): 481-487.

[13] 刘燕, 彭梦薇, 张文娟, 等. 脑内星形胶质细胞-神经元相互作用参与抑郁症发病研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(3): 124-129.
LIU Y, PENG M W, ZHANG W X, et al. Research progress of

- brain astrocyte-neuron interactions involved in the pathogenesis of depression [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(3): 124-129.
- [14] LI S, FANG Y, ZHANG Y, et al. Microglial NLRP3 inflammasome activates neurotoxic astrocytes in depression-like mice [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(4): 111532.
- [15] 孙瑞, 殷歌, 孙定亚, 等. 神经免疫在抑郁症发病机制中的研究进展 [J]. *中华精神科杂志*, 2023, 56(2): 137-143.
- SUN R, YIN G, SUN D Y, et al. Research progress of neuroimmune response in the pathogenesis of the depressive disorder [J]. *Chin J Psychiatry*, 2023, 56(2): 137-143.
- [16] TROUBAT R, BARONE P, LEMAN S, et al. Neuroinflammation and depression: a review [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(1): 151-171.
- [17] 何沙潼, 蒋梦若, 陈嘉豪, 等. 抑郁的中枢神经炎症机制相关研究进展 [J]. *生命的化学*, 2022, 42(7): 1315-1321.
- HE S T, JIANG M R, CHEN J H, et al. Research progress on the mechanisms of central nervous system inflammation in depression [J]. *Chem Life*, 2022, 42(7): 1315-1321.
- [18] 杨会增, 杨程皓. 抑郁症抗炎治疗的研究进展 [J]. *临床精神医学杂志*, 2022, 32(6): 492-496.
- YANG H Z, YANG C H. Research progress on anti-inflammatory treatment of depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2022, 32(6): 492-496.
- [19] YIRMIYA R, RIMMERMAN N, RESHEF R. Depression as a microglial disease [J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(10): 637-658.
- [20] STENOVEC M, LI B, VERKHRATSKY A, et al. Astrocytes in rapid ketamine antidepressant action [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 173: 108158.
- [21] WANG H, HE Y, SUN Z, et al. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 132.
- [22] 万腾, 高雪, 刘顺峰, 等. 小胶质细胞极化与抑郁症关系的研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2021, 48(12): 1404-1413.
- WAN T, GAO X, LIU S F, et al. Research progress on the relationship between microglia polarization and depression [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2021, 48(12): 1404-1413.
- [23] 邢玉琦, 李妍, 王扬, 等. 抑郁症细胞模型的研究进展 [J]. *中国细胞生物学报*, 2023, 45(7): 1097-1103.
- XING Y Q, LI Y, WANG Y, et al. Research progress on cell models of depression [J]. *Chin J Cell Biol*, 2023, 45(7): 1097-1103.
- [24] HAN X, XU T, FANG Q, et al. Quercetin hinders microglial activation to alleviate neurotoxicity via the interplay between NLRP3 inflammasome and mitophagy [J]. *Redox Biol*, 2021, 44: 102010.
- [25] LI P, ZHANG F, LI Y, et al. Isoginkgetin treatment attenuated lipopolysaccharide-induced monoamine neurotransmitter deficiency and depression-like behaviors through downregulating p38/NF- κ B signaling pathway and suppressing microglia-induced apoptosis [J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(10): 1285-1299.
- [26] ZHANG L, PREVIN R, LU L, et al. Crocin, a natural product attenuates lipopolysaccharide-induced anxiety and depressive-like behaviors through suppressing NF- κ B and NLRP3 signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 142: 352-359.
- [27] 姜郁琳. 抑郁症与其他系统之间关系的研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19(1): 179-183.
- JIANG Y L. Research progress on the relationship between depression and other systems [J]. *Med Innov China*, 2022, 19(1): 179-183.
- [28] 刘松, 牟浩亚, 卢云, 等. 炎症的中医治疗思路 [J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(10): 68-70.
- LIU S, MOU H Y, LU Y, et al. Traditional Chinese medicine treatment thoughts of inflammation [J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2018, 14(10): 68-70.
- [29] 朱潇旭, 杨芙蓉, 鄢黎, 等. 从中医阴阳理论探讨小胶质细胞活化现象对抑郁症的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(10): 5758-5762.
- ZHU X X, YANG F R, YAN L, et al. Discussion on the effect of microglia activation on depression from the theory of Yin and Yang in TCM [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(10): 5758-5762.
- [30] 崔晓萍, 张庆文, 陈玉娟, 等. 雌雄激素与中医阴阳及抑郁障碍的相关性研究 [J]. *陕西中医*, 2007, 28(7): 862-864.
- CUI X P, ZHANG Q W, CHEN Y J, et al. Study on the correlation among sex hormones, Yin-Yang and depression [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2007, 28(7): 862-864.
- [31] 白方方, 王豆, 冯卫星. 小胶质细胞在抑郁症发病中的作用机制及其相关抗抑郁药物应用研究进展 [J]. *山东医药*, 2022, 62(17): 97-100.
- BAI F F, WANG D, FENG W X. Research progress on the mechanism of microglia in the pathogenesis of depression and the application of related antidepressants [J]. *Shandong Med J*, 2022, 62(17): 97-100.
- [32] 张立娟, 张进强, 贺慧, 等. 丹参抗抑郁的神经免疫机制研究探讨 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2017, 19(8): 1289-1293.
- ZHANG L J, ZHANG J Q, HE H, et al. Antidepressant effects of *Salvia* through neuroinflammatory signaling related to neurogenesis [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2017, 19(8): 1289-1293.
- [33] 曲苏晨. 开心散调控中枢神经炎症系统抗抑郁作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- QU S C. Study on antidepressant mechanism of Kai-Xin-San in regulating central nervous inflammatory system [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.
- [34] WANG X L, CHEN F, SHI H, et al. Oxymatrine inhibits neuroinflammation by Regulating M1/M2 polarization in N9 microglia through the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108139.
- [35] SU P, WU M, YIN X, et al. Modified Xiaoyao San reverses lipopolysaccharide-induced depression-like behavior through

- suppressing microglia M1 polarization via enhancing autophagy involved in PI3K/Akt/mTOR pathway in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 315: 116659.
- [36] 王慧慧, 卢仁睿, 张莉, 等. 地黄中地黄苷 D 通过调控小胶质细胞 M1/M2 极化抑制神经炎症 [J]. 中药材, 2021, 44(11): 2683-2687.
WANG H H, LU R R, ZHANG L, et al. *Rehmannia glutinosa* D inhibits neuroinflammation by regulating M1/M2 polarization of microglia [J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(11): 2683-2687.
- [37] 侯季秋, 安莹, 陈雅丽, 等. 中药治疗对冠心病合并焦虑抑郁患者炎症因子影响的系统评价及 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 153-163.
HOU J Q, AN Y, CHEN Y L, et al. Systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine on inflammatory factors in patients with coronary heart disease complicated with anxiety and depression [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(13): 153-163.
- [38] JIAO H, YANG H, YAN Z, et al. Traditional Chinese formula Xiaoyaosan alleviates depressive-like behavior in CUMS mice by regulating PEBP1-GPX4-mediated ferroptosis in the hippocampus [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2021, 17: 1001-1019.
- [39] 杨皓然, 刘丽娜, 葛飞, 等. 基于海马小胶质细胞 M1 型极化研究逍遥散对 OVX 联合 CUS 焦虑抑郁模型大鼠的影响 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 4964-4970.
YANG H R, LIU L N, GE F, et al. Effect of Xiaoyao San on OVX combined with CUS anxiety and depression model rats based on hippocampal microglia M1 polarization [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(20): 4964-4970.
- [40] 戴建业, 张齐, 张曼, 等. 加味温胆汤对抑郁大鼠 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路及小胶质细胞极化的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(5): 723-727.
DAI J Y, ZHANG Q, ZHANG M, et al. Effect of modified Wendan Decoction on HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway and microglia polarization in depression rats [J]. J Basic Chin Med, 2022, 28(5): 723-727.
- [41] 张震, 赵博, 刘焱鉴, 等. 柴胡疏肝散对 CUMS 大鼠眶额叶皮层的保护作用机制 [J]. 中药材, 2021, 44(7): 1713-1718.
ZHANG Z, ZHAO B, LIU C J, et al. Study on the protective mechanism of Chaihu Shugan Powders on the orbitofrontal cortex of CUMS rats [J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(7): 1713-1718.
- [42] ZHANG L, TANG M, XIE X, et al. Ginsenoside Rb1 induces a pro-neurogenic microglial phenotype via PPAR γ activation in male mice exposed to chronic mild stress [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 171.
- [43] 马丹凤, 陈蕾, 张传香, 等. 木犀草素调控 JAK1/STAT3 通路对抑郁症大鼠海马小胶质细胞极化的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2587-2594.
MA D F, CHEN L, ZHANG C X, et al. Effect of luteolin on polarization of hippocampal microglia in depression rats by regulating JAK1/STAT3 pathway [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(12): 2587-2594.
- [44] TAO W, HU Y, CHEN Z, et al. Magnolol attenuates depressive-like behaviors by polarizing microglia towards the M2 phenotype through the regulation of Nrf2/HO-1/NLRP3 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153692.
- [45] 谢婷婷, 孙艳, 王东晓, 等. 远志 YZ-50 对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及血清 CRH ACTH 和 COR 的影响 [J]. 解放军药理学学报, 2008, 24(2): 95-98.
XIE T T, SUN Y, WANG D X, et al. Effect of *Polygala tenuifolia* wild YZ-50 on behavior and CRH ACTH and COR in blood serum of chronic stress depression rats [J]. Pharm J Chin People's Liberation Army, 2008, 24(2): 95-98.
- [46] 章主恒, 王静, 付宇, 等. 中药远志抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(12): 1797-1801.
ZHANG Z H, WANG J, FU Y, et al. Advanced research on the antidepressant actions of *Radix Polygala* and its mechanism [J]. J Basic Chin Med, 2018, 24(12): 1797-1801.
- [47] KANG A, HAO H, ZHENG X, et al. Peripheral anti-inflammatory effects explain the ginsenosides paradox between poor brain distribution and anti-depression efficacy [J]. J Neuroinflammation, 2011, 8: 100.
- [48] DANG H, CHEN Y, LIU X, et al. Antidepressant effects of ginseng total saponins in the forced swimming test and chronic mild stress models of depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(8): 1417-1424.
- [49] 刘丽琴, 罗艳, 张瑞睿, 等. 人参皂苷对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴、BDNF 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1342-1347.
LIU L Q, LUO Y, ZHANG R R, et al. Effects of ginsenosides on hypothalamic-pituitary-adrenal function and brain-derived neurotrophic factor in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. China J Chin Mater Med, 2011, 36(10): 1342-1347.
- [50] 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.
ZHANG S, ZHANG Y, LI B, et al. Protective effects of kaempferol on autophagy-and oxidative stress-mediated injury of hippocampal neuron in CUMS-induced depression model rats [J]. Chin J Immunol, 2019, 35(2): 146-150, 155.
- [51] 张月. 绒叶仙茅苷 H 对慢性应激诱发大鼠抑郁行为的影响及机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
ZHANG Y. Effect of Crassifoside H on rats with depressive behaviors induced by chronic unpredictable mild stress and its mechanism [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2016.
- [52] MEHTA V, PARASHAR A, UDAYABANU M. Quercetin prevents chronic unpredictable stress induced behavioral dysfunction in mice by alleviating hippocampal oxidative and inflammatory stress [J]. Physiol Behav, 2017, 171: 69-78.
- [53] TSAI M C, HUANG T L. Increased activities of both superoxide

- dismutase and catalase were indicators of acute depressive episodes in patients with major depressive disorder [J]. Psychiatry Res, 2016, 235: 38-42.
- [54] FANG K, LI H R, CHEN X X, et al. Quercetin alleviates LPS-induced depression-like behavior in rats via regulating BDNF-related imbalance of copine 6 and TREM1/2 in the hippocampus and PFC [J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1544.
- [55] KHAN K, NAJMI A K, AKHTAR M. A natural phenolic compound quercetin showed the usefulness by targeting inflammatory, oxidative stress markers and augment 5-HT levels in one of the animal models of depression in mice [J]. Drug Res, 2019, 69(7): 392-400.
- [56] 张芷菁, 姚建平, 郭子伊, 等. 淫羊藿苷延缓衰老及抗抑郁症研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 276-282.
- ZHANG Z J, YAO J P, GUO Z Y, et al. Advances in study of icarrin for Anti-aging and Anti-depression: a review [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(16): 276-282.
- [57] 辛卫云. 杜仲总黄酮对大、小鼠 PMS 模型的影响 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.
- XIN W Y. Effects of total flavonoids from *Eucommia ulmoides* oliv. on PMS model in rats and mice [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2017.
- [58] 崔广智, 金树梅. 芍药苷对利血平诱导抑郁模型的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 272-274.
- CUI G Z, JIN S M. Effect of paeoniflorin on reserpine-induced depression model in mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2012, 18(22): 272-274.
- [59] 李腾飞, 孙秀萍, 高江晖, 等. 石菖蒲水提物对获得性无助模型的抗抑郁作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 132-135.
- LI T F, SUN X P, GAO J H, et al. Antidepressant effect of the water extract of *acori tatarinowii* rhizoma in the learned helplessness rat mode [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2012, 18(2): 132-135.
- [60] 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.
- LIU Y M, LI Y C, LI H B, et al. Antidepressant effects of the water extracts from *Prunella vulgaris* L [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2017, 28(4): 440-444.
- [61] 刘治军, 李林, 叶翠飞, 等. 二苯乙烯苷对脑缺血啮齿动物脑 NMDA 受体及细胞内钙离子的影响 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(10): 1112-1115.
- LIU Z J, LI L, YE C F, et al. Effects of tetrahydroxystilbene on NMDA receptors and intracellular calcium ions in brain of ischemia rodent [J]. Chin Pharmacol Bull, 2003, 19(10): 1112-1115.
- [62] 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.
- GONG L, QIU Y, LIU J, et al. Effects of saponins from *Anemarrhena asphodeloides* Bge. on the depressive behaviors of vascular depression mice and brain tissue pathology [J]. Chin J Drug Appl Monit, 2017, 14(2): 88-92.
- [63] 李传斌, 夏磊. 圣约翰草提取物对卒中后抑郁患者氧化应激损伤的影响 [J]. 临床心身疾病杂志, 2022, 28(4): 100-103.
- LI C B, XIA L. Effects of St. John's wort extract on oxidative stress injury in patients with post-stroke depression [J]. J Clin Psychosom Dis, 2022, 28(4): 100-103.
- [64] 关放, 陈洪琳. 圣约翰草提取物治疗脑卒中后抑郁临床效果分析 [J]. 智慧健康, 2024, 10(7): 134-137.
- GUAN F, CHEN H L. Clinical effect analysis of St. John's wort extract in the treatment of post-stroke depression [J]. Smart Healthc, 2024, 10(7): 134-137.
- [65] 于冰清, 邵欣欣, 付晓凡, 等. 抗抑郁中药复方的组方特点及作用机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3344-3352.
- YU B Q, SHAO X X, FU X F, et al. Study on composition characteristics and mechanism of anti-depression traditional Chinese medicine compound based on literature mining and correlation analysis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(11): 3344-3352.
- [66] 熊霞军, 胡志希, 钟森杰, 等. 基于国家专利的中药复方治疗抑郁症用药规律研究 [J]. 世界中医药, 2022, 17(22): 3242-3246.
- XIONG X J, HU Z X, ZHONG S J, et al. Medication rules of Chinese patent medicine compounds in treatment of depression [J]. World Chin Med, 2022, 17(22): 3242-3246.
- [67] 陈颖, 袁勇贵. 中药单体、药对、复方、中成药治疗抑郁症研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(5): 586-593.
- CHEN Y, YUAN Y G. Research progress in the treatment of depression with monome of Chinese herb, drug pairs, compound prescriptions and Chinese patent drugs [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2021, 26(5): 586-593.
- [68] 尚立芝, 李耀洋, 谢文英, 等. 抗抑郁仲景方药的作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 25-32.
- SHANG L Z, LI Y Y, XIE W Y, et al. Action mechanisms of zhongjing's antidepressant prescriptions: a review [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(24): 25-32.
- [69] 丁娜娜, 陈毅恒, 李伟峰, 等. 小柴胡汤及其类方辨治抑郁症的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(6): 69-73.
- DING N N, CHEN Y H, LI W F, et al. Research progress of Xiaochaihu Decoction and its similar prescriptions in treatment of depression [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(6): 69-73.
- [70] 张英美, 王亚丽, 常人瑞, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的研究进展 [J]. 江苏中医药, 2022, 54(10): 79-82.
- ZHANG Y M, WANG Y L, CHANG R R, et al. Review of Chaihu Longgu Muli Decoction in treating depression [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2022, 54(10): 79-82.
- [71] 张明远, 许二平, 尚立芝, 等. 酸枣仁汤及其组分治疗抑郁症的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 48-54.

ZHANG M Y, XU E P, SHANG L Z, et al. Research progress of Suanzaoren Decoction and its components in treatment of depression [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(6): 48-54.

[72] 芦晔, 裴林, 关振伟, 等. 化浊解毒疏肝方对慢性应激小鼠的抗抑郁作用及对 BDNF-Rac1-cofilin 通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2089-2093.

LU Y, PEI L, GUAN Z W, et al. Effects of Huazhuo Jiedu Shugan Formula anti-depression on chronic mild stress-induced depression mice and on BDNF-Rac1-cofilin pathway [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(5): 2089-2093.

[73] 史建勋. 中药复方枳菊解郁汤的抗抑郁作用及其机制 [D]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2014.

SHI J X. Antidepressant effect and mechanism of Zhiju Jieyu Decoction, a compound Chinese medicine [D]. Qufu: Qufu Normal University, 2014.

[74] 刘欣, 唐颖, 王亚男, 等. 巴戟天寡糖联合帕罗西汀对老年抑郁症患者血清 FGF-22 及 ACTH 表达的影响 [J]. 西部中医药, 2024, 37(1): 128-131.

LIU X, TANG Y, WANG Y N, et al. Influence of *Morinda citrifolia* oligosaccharide joined with paroxetine on the expressions of serum FGF-22 and ACTH in senile patients with depression [J]. West J Tradit Chin Med, 2024, 37(1): 128-131.

[75] 王萍, 高朝, 陈茹, 等. 疏肝解郁胶囊联合阿戈美拉汀对抑郁症患者汉密尔顿抑郁量表评分及孤啡肽、白细胞介素-2 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(5): 73-76.

WANG P, GAO Z, CHEN R, et al. Effects of Shugan Jieyu capsule combined with agomelatine on HAMD score and OFQ and IL-2 in patients with depression [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(5): 73-76.

[76] 谢奇, 杨秋莉, 王子旭, 等. 中医非药物疗法治疗抑郁症的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 491-494.

XIE Q, YANG Q L, WANG Z X, et al. Study on the treatment of depression with non-drug therapy of traditional Chinese medicine [J]. J Basic Chin Med, 2022, 28(3): 491-494.

[77] 李晓艳, 王红梅, 赵雅, 等. 针刺对慢性应激抑郁大鼠前额叶皮层小胶质细胞活化的影响 [J]. 针刺研究, 2021, 46(1): 52-57.

LI X Y, WANG H M, ZHAO Y, et al. Effect of acupuncture on microglia activation in prefrontal cortex of chronic stress-induced de-pression rats [J]. Acupunct Res, 2021, 46(1): 52-57.

[78] 杨柳笛, 王文军. 针灸抑制神经炎症反应治疗抑郁症的作用机制研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(8): 52-54.

YANG L D, WANG W J. Research progress on treatment of depression with acupuncture and moxibustion by inhibiting neuroinflammation [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2022, 36(8): 52-54.

[79] 陈欣怡, 李永丰, 徐晨曦, 等. 针刺干预抑郁症在中枢 5-羟色胺系统的效应机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 150-154.

CHEN X Y, LI Y F, XU C X, et al. Research progress on effect mechanism of acupuncture intervention on depression in central 5-HT system [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(7): 150-154.

[80] 于姚, 赵钟辉, 李阳, 等. 五行音乐对抑郁症患者干预效果的 Meta 分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(12): 27-31.

YU Y, ZHAO Z H, LI Y, et al. Meta-analysis on clinical effects of five elements of music in patients with depression [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(12): 27-31.

[收稿日期] 2024-03-28