李超,李继安,田朝阳,等. 中医药调节 HPA-HPT-HPG 轴治疗抑郁症的研究进展［J］. 中国比较医学杂志, 2024, 34(12): 102-110.
Li C, Li JA, Tian ZY, et al. Research advances in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal/hypothalamic-pituitary-thyroid/hypothalamic-pituitary-gonadal axes in the treatment of depression by traditional Chinese medicine［J］. Chin J Comp Med, 2024, 34(12): 102-110.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.12.012

中医药调节 HPA-HPT-HPG 轴治疗抑郁症的研究进展

李 超[1],李继安[1,2],田朝阳[1],蒲菁菁[1],李嘉钰[1],韩茹杰[1],张碧溦[1,2],王 萌[1,2*]

(1.华北理工大学中医学院,河北 唐山 063210;2.河北省中西医结合防治糖尿病及其并发症重点实验室,河北 唐山 063210)

【摘要】 抑郁症的发病机制复杂、治疗手段局限,阐明其发病机制和开发新的治疗药物具有重要意义。目前,激素和激素操纵化合物已被用于治疗抑郁症,其治疗作用不仅归因于外围内分泌系统的调节,还归因于激素对非内分泌脑回路的中枢神经系统的影响。HPA-HPT-HPG 轴与抑郁症的发病机制关系密切。中医药治疗抑郁症的作用机制广泛,对 3 条轴的调节是其重要的作用机制之一。本文基于激素和激素操纵子化合物参与抑郁症的病理学和治疗的新证据,对当前中医药治疗抑郁症的相关机制进行了归纳,以期为中医药治疗抑郁症基础研究提供思路和借鉴。

【关键词】 中医药;HPA;HPT;HPG;抑郁症;研究进展
【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2024)12-0102-09

Research advances in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal/hypothalamic-pituitary-thyroid/hypothalamic-pituitary-gonadal axes in the treatment of depression by traditional Chinese medicine

LI Chao[1], LI Jian[1,2], TIAN Zhaoyang[1], PU Jingjing[1], LI Jiayu[1], HAN Rujie[1], ZHANG Biwei[1,2], WANG Meng[1,2*]

(1. College of Traditional Chinese Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China. 2. Hebei Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for the Prevention and Treatment of Diabetes and Its Complications, Tangshan 063210)

【**Abstract**】 The pathogenesis of depression is complex and treatment method are currently limited, and it is therefore important to clarify its pathogenesis and develop new therapeutic drugs. Hormones and hormone-modifying compounds have been used to treat depression, and their therapeutic effects are attributed to regulation of the peripheral endocrine system and their effects on non-endocrine circuits in the central nervous system. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)/hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT)/hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axes are closely related to the pathogenesis of depression. The mechanism of action of traditional Chinese medicines in the treatment of depression is extensive, and the three axes are regulated in a variety of ways. Based on new evidence of hormones and hormone operon compounds involved in the pathology and treatment of depression, this review summarizes the relevant mechanisms of

[基金项目]国家自然科学基金(82205066);河北省自然科学基金中医药联合基金重点项目(H2023209058);河北省创新能力提升计划项目(19392507D)。
[作者简介]李超(1997—),男,硕士研究生,研究方向:中医药防治抑郁症研究。E-mail:2731395586@qq.com
[通信作者]王萌(1989—),女,博士,副教授,研究方向:中医药防治抑郁症研究。E-mail:wncdtcm@163.com

current traditional Chinese medicine in the treatment of depression, to provide new ideas and references for traditional Chinese medicine research.

【**Keywords**】 traditional Chinese medicine; HPA; HPT; HPG; depression; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

抑郁症又称抑郁障碍,是以持久而明显的兴趣丧失和心境低落为特征的精神疾病,是导致全球自杀人数增多的主要原因之一,严重威胁着人类的健康[1]。抑郁症的发病机制复杂,主要与单胺类神经递质表达异常、炎症细胞因子分泌紊乱、神经元通道改变、线粒体结构异常等诸多因素有关[2]。近年来,研究发现下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)、下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT)和下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamus-pituitary-gonad, HPG)对与抑郁症相关的神经递质有重要的调节作用。大量动物实验证实,通过调节激素水平能起到治疗抑郁症的效果[3-4]。

抑郁症属中医"情志病"范畴,依其临床表现不同又有"郁证""脏躁""百合病""梅核气""癫证"等不同病名。其病位在心脏、肝、脾、肾,临床有肝郁气结、心脾两虚、肾虚肝郁等证型,主要以疏肝理气、补益心脾、补肾解郁为治疗方法[5]。中医药治疗抑郁症具有多靶点、多方位、整体调节的特点。

研究发现,中医药疗法可以通过调节促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)、皮质醇(corticosterone, CORT)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、甲状腺素(tetraiodothyroxine, T4)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E2)等激素的分泌,进而干预 HPA-HPT-HPG 轴实现抗抑郁的作用。为了进一步明确抑郁症的中医药研究思路,本文对近年来复方、单味中药、单体、针灸等疗法调节 HPA-HPT-HPG 轴干预抑郁症的相关研究进行综述。

1　HPA-HPT-HPG 轴在抑郁症发病中的作用

1.1　HPA 轴在抑郁症中的作用机制

抑郁症的发病机制与糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)功能相关,一旦 GR 损伤将会导致 HPA 轴的负反馈调节功能下降[6]。当抑郁症患者处于发病期时,其 HPA 轴功能明显亢进,当其处于缓解期时,HPA 轴功能明显好转[7]。ACTH 主要由脑垂体促肾上腺皮质激素细胞分泌,通过 HPA 轴,刺激糖皮质类固醇的合成和分泌。ACTH 作为 HPA 轴的重要组成部分,其水平高低能够直接反映 HPA 轴的功能状态[8]。CORT 作为一种主要的应激激素,由肾上腺皮质分泌,其产生直接受 HPA 轴的调控。

大脑海马区含有大量 GR 维持正常生理功能,GR 的激活和记忆巩固与脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)传递机制有关。当抑郁症患者 CORT 的浓度升高时可使 GR 的浓度下降,引起蓝斑、海马等脑区损伤,从而出现失眠、认知障碍、心境低落等症状。GR 的抑制对 BDNF 诱导的酪氨酸蛋白激酶受体 B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)磷酸化及其下游信号通路产生负面影响。CORT 浓度过高,可使 HPA 轴对多种应激的敏感性增加,从而导致 HPA 轴功能亢进[9]。CORT 的升高能降低血液中的色氨酸和酪氨酸,而二者是 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)的前体,故 CORT 升高可导致 5-HT、NE 合成不足,从而引起抑郁症[10]。所以当 ACTH、CORT 水平升高时,抑郁样行为会加重[11]。见图 1。

1.2　HPT 轴在抑郁症中的作用机制

神经递质失衡学说是抑郁症发病机制假说之一,与机体 HPT 轴调节紊乱相关。甲状腺激素在神

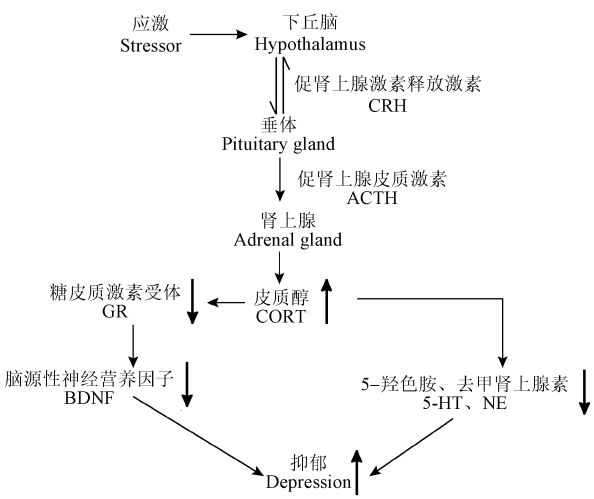

图 1　HPA 轴在抑郁症中的作用机制

Figure 1　Mechanism of action of the HPA axis in depression

经系统发育过程中起着重要作用,可影响人类脑部发育、情感、动力等[12]。甲状腺激素可以调节 5-HT 的敏感性,因此,甲状腺功能紊乱对抑郁症患者的情绪、认知功能及行为表现均有影响[13]。甲状腺激素的分泌受 TSH 调节,TSH 分泌又受到促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)的刺激,TRH 在下丘脑水平上被循环甲状腺激素的血清浓度抑制。有研究表明 5-HT 对 TRH 的释放存在负反馈调节[14],当 5-HT 浓度降低时,TRH 升高,TRH 进一步促进 TSH 升高。故当选择性抑制 TSH 升高时可以改善 5-HT 浓度,起到抗抑郁效果。

T3、T4 在抑郁症的发病过程中也起着重要的作用。T3 小部分由甲状腺生成,大部分由 T4 转化而成。抑郁障碍会引起血清 T4 水平上升,因此血清 T4 浓度反映了抑郁症的严重程度[15]。T3 和 T4 对髓鞘形成、神经发生、突触生成和神经胶质发育等许多过程具有重大影响。机体在应激状态下出现 T4 向 T3 的转化减少的现象,这与合成 T3 所必需的 5'-Ⅱ型脱碘酶受到抑制有关。因此,调控 HPT 轴,提高 T3 水平,降低 TSH、T4 水平,就可以实现抗抑郁的目的[16]。见图 2。

1.3 HPG 轴在抑郁症中的作用机制

HPG 轴的下丘脑主要驱动因素是促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)的脉动性分泌,该激素从内侧视前区(mPOA)的神经元释放。HPG 轴通过一系列激素如卵泡刺激素

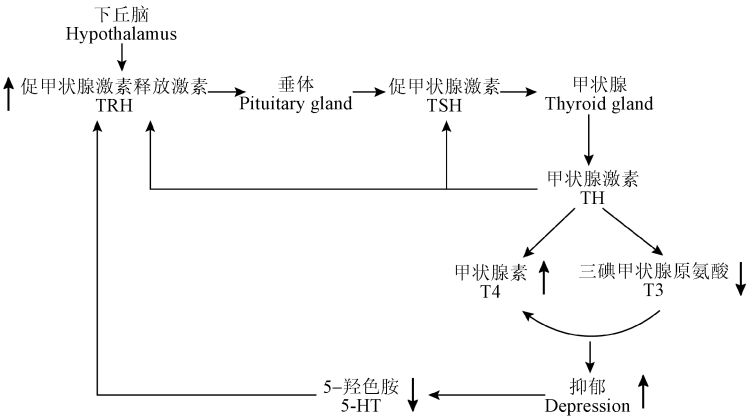

图 2 HPT 轴在抑郁症中的作用机制

Figure 2 Mechanism of action of the HPT axis in depression

(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)调节 E2 的释放[17]。社会环境及社会心理因素可扰乱神经-内分泌系统,进而引起 HPG 轴的变化。多巴胺(dopamine, DA)、5-HT 等神经递质代谢障碍也会影响垂体的功能,导致 HPG 轴失衡[18]。

雌激素影响抑郁样行为的主要机制可能是通过与 BDNF 的相互作用和通过对 5-HT 能系统的影响[19]。在对 5-HT 能系统的影响中,E2 特异性地减少了 5-HT 与 5-HT 受体结合,从而改善 5-HT 浓度,起到治疗抑郁症的作用。雌激素受体存在于许多与情绪和认知相关的区域,如海马体、下丘脑等[20]。当雌激素与海马体内的雌激素受体结合发生障碍时,将引发情绪和情感障碍,这可能是诱发抑郁症的原因之一[21]。多种神经递质均受到性激素的调控,并与 HPG 轴相互作用,介导抑郁症的发生。见图 3。

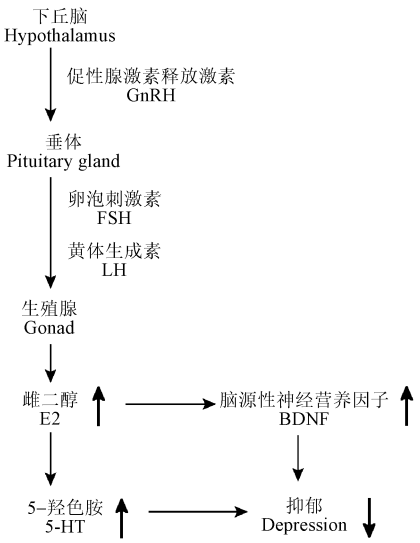

图 3 HPG 轴在抑郁症中的作用机制

Figure 3 Mechanism of action of the HPG axis in depression

1.4　HPA-HPT-HPG 轴在抑郁症中的作用机制

HPA-HPT-HPG 轴三者之间可相互作用[22]。如 E2 可以促进 ACTH 的释放,同时对 HPA、HPG 轴起到调节作用。促肾上腺激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)能够促进 TSH 和 ACTH 释放,反之,当两种激素分泌过多时会抑制 CRH 分泌[23]。

ACTH、TSH、E2 分别对 HPA、HPT、HPG 起着重要的调节作用,同时也影响着 5-HT 的水平。在 HPA 轴中,CRH 可同时作用于 5-HT 和 CRH 受体,CRH 受体对 HPA 轴起着调控作用,故 HPA 轴可间接影响 CRH 对 5-HT 的作用[24];在 HPT 轴中,5-HT 和 HPT 轴存在反馈调节,TRH 可以调节 5-HT 的浓度;在 HPG 轴中,5-HT 可以调节神经元上的 5-HT 受体刺激 GnRH,进而使 E2 水平升高[25]。三条轴都可以调控 5-HT 水平。见图 4。

2　中医药对 HPA 轴的干预

2.1　复方对 HPA 轴的调节

百合疏肝安神汤具有疏肝理气、养血安神的作用,可以下调抑郁症大鼠模型的 CRH、ACTH 和 CORT 水平,抑制了 HPA 轴亢进,同时升高了脑内 5-HT 和 NE 的水平,减少了海马神经元的损伤[26]。抑郁模型大鼠 ACTH 过度分泌,HPA 轴亢进,给予柴越汤治疗后,血清中 ACTH、CORT 水平明显降低,GR 蛋白表达量增加,柴越汤通过抑制 HPA 轴的亢进而发挥抗抑郁作用[27]。在探索大鼠 HPA 轴激素水平变化的研究中发现,越鞠丸[28]、化痰解郁汤[29]等复方都具有明显降低大鼠血清中 ACTH、CORT 水平的作用,进而矫正功能亢进的 HPA 轴发挥其抗抑郁疗效。

2.2　单味中药及有效成分对 HPA 轴的影响

栀子的有效成分羟异栀子苷,具有抗氧化、神经保护等多种药理学作用[30]。羟异栀子苷通过上调抑郁模型大鼠海马区 GR 的 mRNA 和蛋白水平,下调下丘脑 CRH mRNA 和蛋白水平,抑制神经系统损伤,达到治疗抑郁症的目的。另有实验发现酸枣仁和合欢皮水提取物可明显降低动物模型血清中 CORT、ACTH、CRH、IL-1β 和 IL-6 水平,改善 HPA 轴功能紊乱,降低炎症反应,从而发挥抗抑郁的作用[31]。百合多糖联合茯苓多糖可显著升高抑郁症大鼠 5-HT 含量,显著降低 CORT 和 ACTH 水平[32],说明其抗抑郁机制可能是抑制 HPA 轴持续亢进。玛咖[33]可以抑制肝郁型抑郁模型大鼠下丘脑 CRH 以及血浆 ACTH、CORT 的高表达。此外淫羊藿苷[34]、地黄乙醇[35]、丹参素钠[36]等中药有效成分及蜘蛛香[37]等单味中药均具有抗抑郁作用,其机制与抑制 HPA 过度活化有关。

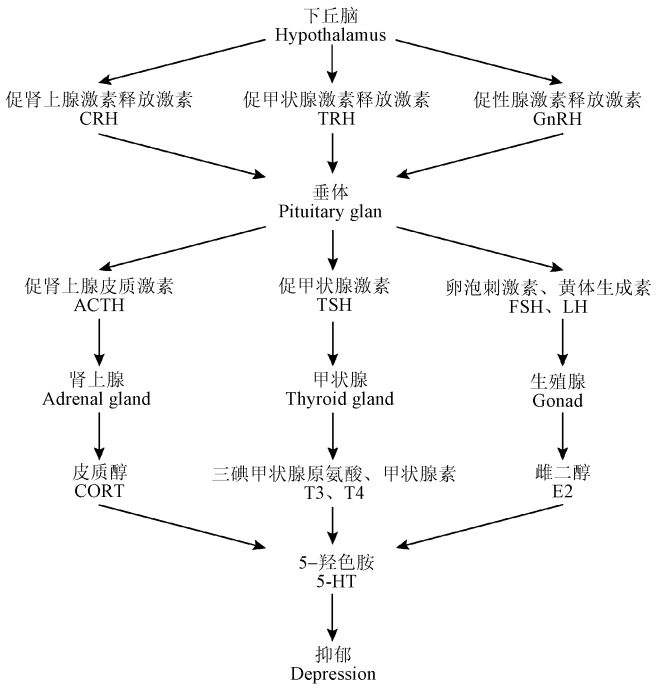

图 4　HPA-HPT-HPG 轴在抑郁症中的作用机制

Figure 4　Mechanism of action of the HPA-HPT-HPG axis in depression

2.3 针灸疗法调控 HPA 轴治疗抑郁症

针灸疗法通过穴位刺激激发机体内的生理调节机制,可以使抑郁症状得到缓解。李亚欢等[38]发现电针可以逆转抑郁模型大鼠 HPA 轴的亢进状态,且作用疗效与氟西汀相当。电针百会、神门、太冲后,抑郁症大鼠活动增多,ACTH、CORT 水平降低,抑郁症状显著改善,说明针灸相应穴位可使 HPA 轴外周活性受到抑制[39]。

HPA 轴受到糖皮质激素(glucocorticoid, GC)及其受体 GR 介导的负反馈通路的抑制,其中 KFBP5 是关键因素。研究发现,电针“三阴交”和“足三里”可以降低 FKBP5 水平,从而抑制 GR 的活化,调节负反馈功能,抑制 HPA 轴[40]。电针刺激耳迷走神经可抑制 HPA 轴的亢进,调节 5-HT 的浓度,使 ACTH 的表达下降,改善抑郁状态[41]。

综上,中医药主要通过调节 HPA 轴中 CRH、ACTH、CORT、GR 的水平,抑制 HPA 轴的持续亢进,减少 5-HT 和 BDNF 的降低,从而达到治疗抑郁症的作用(见表 1)。

3 中医药对 HPT 轴的干预

3.1 复方对 HPT 轴的调节

以 HPT 轴为切入点,李旻[42]在研究自拟解郁方实验中发现,模型组大鼠血清中 T3 水平下降,T4 和 TSH 水平升高,提示抑郁症存在 HPT 调节紊乱,自拟解郁方治疗组相关指标均发生改变,证实自拟解郁方对 HPT 轴紊乱有调节作用。

3.2 单味中药及有效成分对 HPT 轴的影响

在探究施今墨的疏肝理气药对香橼、佛手治疗抑郁症机制的实验中,证实了香橼、佛手可以改善大鼠模型血清中 T3、T4、FT4 和 TRH 的水平,减轻抑郁症状,机制可能与调控 HPT 和 HPA 轴功能紊乱有关[43]。Ge 等[44]研究发现白藜芦醇可以下调大鼠下丘脑的 TSH 和 TRH mRNA 表达,改善甲状腺功能减退症大鼠的抑郁行为。

3.3 针灸疗法调控 HPT 轴治疗抑郁症

HPT 轴功能与甲状腺激素密切相关,中医针刺疗法,可以改善血清中相关激素水平,缓解 HPT 轴功能紊乱[45]。多种针刺形式都可导致 TRH 表达水平上升,直接加快 TRH 合成后分泌,并诱导其进行相应生化反应,从而实现抗抑郁功能[46]。

综上,中医药可以调控 HPT 轴中 TRH、TSH、T3、T4 等重要激素的水平,同时可以调节 5-HT 对 HPT 的负反馈作用,在抑郁症的发病机制中起到了重要的调节作用。

4 中医药对 HPG 轴的干预

4.1 复方对 HPG 轴的调节

中医认为肝、肾两脏与抑郁关系密切,且两脏与生殖功能息息相关,和 HPG 轴的某些功能相似。有研究显示柴郁地仙方可以降低抑郁症患者血清中 FSH 和 LH 的浓度,同时上调 E2 的浓度,证实柴郁地仙方可以调节 HPG 轴治疗抑郁症[47]。

4.2 单味中药及有效成分对 HPG 轴的影响

杜仲总黄酮可以改善围绝经期抑郁症小鼠血清中 E2、LH、LSH 的水平,该实验证实了围绝经期抑郁症小鼠出现了 HPG 轴的功能紊乱,杜仲总黄酮治疗抑郁症的机制可能与改善 HPG 轴功能有

表 1 中医药调控 HPA、HPT、HPG 轴治疗抑郁症概况

Table 1 Overview of traditional Chinese medicine regulating HPA, HPT, and HPG axis in the treatment of depression

干预方式 Intervention methods	内分泌功能轴 Endocrine axis	干预途径 Intervention pathways
复方、单味药、针灸 Chinese herbal compound, acupuncture and moxibustion	HPA	下调 CRH、ACTH 和 CORT 的水平 Downregulation of CRH, ACTH and CORT levels
复方、单味药、针灸 Chinese herbal compound, acupuncture and moxibustion	HPT	提高 T3 水平,降低 TSH、T4 水平 Increase T3 levels and reduce TSH and T4 levels
复方、单味药、针灸 Chinese herbal compound, acupuncture and moxibustion	HPG	降低 FSH 和 LH 的浓度,上调 E2 的浓度 Reduce the concentration of FSH and LH, and upregulate the concentration of E2
复方 Chinese herbal compound	HPA-HPT-HPG	调控 ACTH、CORT、T3、T4、LH、FSH 的水平 Regulating the levels of ACTH, CORT, T3, T4, LH and FSH

关[48]。葫芦巴总黄酮具有和杜仲总黄酮类似的功效,也可以调节 HPG 轴治疗抑郁症[49]。国外也有相关文献报道,人参皂苷被证实对 HPG 轴有调节作用,通过干预 HPG 轴治疗抑郁症可能是其作用机制之一[50]。

4.3　针灸疗法调控 HPG 轴治疗抑郁症

吴晓玲等[51]应用通元针法联合隔药盐灸神阙穴干预产后抑郁症模型大鼠,发现该方法可以调控 HPG 轴功能紊乱,其作用机制为上调血清 GnRH、E2 水平,下调 LH、FSH 水平有关。当使用电针针刺百会、内关和三阴交治疗抑郁症模型大鼠时,治疗后的大鼠血清 BDNF 和海马区 BDNF 表达显著增加,同时血清 E2 水平升高,推测电针可能通过干预 HPG 轴发挥抗抑郁作用[52]。

综上,中医药可以调控 FSH、LH、E2 的水平维持 HPG 轴的正常功能,增加雌激素对海马的保护作用,提高海马区 BDNF 和 5-HT 的表达,进而达到治疗抑郁症的效果。

5　中医药对 HPA-HPT-HPG 轴的干预

复方具有多成分、多靶点的特点,可以综合调节 HPA-HPT-HPG 轴的病理状态治疗抑郁症。百合逍遥散干预抑郁模型大鼠实验发现,本方不仅可降低 ACTH、CORT 的水平,明显改善 T3、T4 在血清中的浓度,对 HPA 轴、HPT 轴有调控作用,且可下调 LH、FSH 水平,升高 E2 浓度,改善 HPG 轴紊乱[53]。

6　小结

综上所述,抑郁症发病机制复杂,HPA-HPT-HPG 轴的激素调节失衡在抑郁症发病中具有重要作用。越来越多的研究证实中药复方、单味中药、中药有效成分、针灸可以调控 HPA-HPT-HPG 轴的失衡而治疗抑郁症。中医药具有多靶点、多成分且相互作用协同的特性,作用于激素和激素操纵化合物,影响神经内分泌系统。中医药可不同程度地调节相关神经递质、血清中 CORT 与 ACTH 的含量及 HPA 轴的功能;可调节 T3、T4、TSH 的水平,反馈性改善 5-HT 能系统;可调控血清中 LH、FSH、E2 的水平,改善 HPG 轴的紊乱状态;此外,中医药还存在整体调节的作用,可同时调节 HPA-HPT-HPG 轴进而治疗抑郁症。

目前,对抑郁症激素调节及 HPA-HPT-HPG 轴的研究尚不深入。但就本综述研究文献来看,调节 HPA 轴来治疗抑郁症中医药研究较多,而调节 HPT、HPG 轴治疗抑郁症方面的研究及三者的关联研究相对较少,未来应加强调节 HPT、HPG 轴治疗抑郁症研究,不断丰富中医药调节 HPA-HPT-HPG 轴研究成果,为抑郁症防治提供新的、有益的中药和方法。

参考文献:

[1] MALHI G S, MANN J J. Depression [J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2299-2312.

[2] 许鹏, 章程鹏, 周童. 中医药改善抑郁症发病机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 244-250.
XU P, ZHANG C P, ZHOU T. Research progress of traditional Chinese medicine in improving pathogenesis of depression [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(9): 244-250.

[3] 李佳茹, 张蕊, 杨郁鹏, 等. 电针腧穴“解郁方”对抑郁症模型大鼠血清炎症因子及激素水平的影响 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(24): 97-98, 119.
LI J R, ZHANG R, YANG Y P, et al. Effect of electroacupuncture at acupoint “Jieyu recipe” on serum inflammatory factors and hormone levels in depression model rats [J]. China's Naturopathy, 2020, 28(24): 97-98, 119.

[4] 裴杨柳, 于恩彦. 首发单相抑郁症与双相抑郁症患者外周血甲状腺激素水平比较 [J]. 浙江医学, 2021, 43(7): 726-729, 743.
PEI Y L, YU E Y. Comparison of peripheral blood thyroid hormone levels in patients with first-episode unipolar depression and bipolar depression [J]. Zhejiang Med J, 2021, 43(7): 726-729, 743.

[5] 张明远, 许二平, 尚立芝, 等. 抑郁症中医辨证分型研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(11): 4251-4258.
ZHANG M Y, XU E P, SHANG L Z, et al. Research progress on TCM syndrome differentiation and classification of depression [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(11): 4251-4258.

[6] DE AZEVEDO CAMIN N, TRASLAVIÑA G A A, DE BARCELLOS FILHO P C G, et al. Early post-stress administration of MR or GR antagonist in adolescent female rats restored anxiogenic-like behavior and modified the HPA axis response in the adulthood [J]. Brain Res, 2022, 1782: 147833.

[7] 余蕾, 武文志, 张云桥, 等. HPA 轴在抑郁症中的研究概述 [J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(2): 166-171.
YU L, WU W Z, ZHANG Y Q, et al. Research overview of HPA axis in depression [J]. J Kunming Med Univ, 2023, 44(2): 166-171.

[8] CHOI K W, NA E J, FAVA M, et al. Increased adrenocorticotropic hormone (ACTH) levels predict severity of depression after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder [J]. Psychiatry Res, 2018, 270: 246-252.

[9] 张晓杰, 费洪新. 下丘脑-垂体-肾上腺轴与重度抑郁症关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2839-2843.
ZHANG X J, FEI H X. Research progress on the relationship between hypothalamus-pituitary-adrenal axis and major depression [J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(11): 2839-2843.

[10] 曾九僧, 陈力, 彭希, 等. 逍遥散拆方药队醋酸乙酯部位抗抑郁作用的 HPA 轴-神经可塑性关联调控机制研究[J]. 中草药, 2023, 54(11): 3534-3547.
ZENG J S, CHEN L, PENG X, et al. HPA axis-neuroplasticity correlated regulatory mechanism of antidepressant effect of ethyl acetate fraction of disassembled prescription of Xiaoyao San [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(11): 3534-3547.

[11] DE ASSIS G G, GASANOV E V. BDNF and Cortisol integrative system—Plasticity *vs*. degeneration: Implications of the Val66Met polymorphism [J]. Front Neuroendocrinol, 2019, 55: 100784.

[12] 支朦朦, 袁勇贵, 李玲. 甲状腺功能与情绪及认知障碍关联的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(4): 612-616.
ZHI M M, YUAN Y G, LI L. Research progress on the relationship between thyroid function and emotional and cognitive disorders [J]. J Southeast Univ Med Sci Ed, 2016, 35(4): 612-616.

[13] 李睿博, 杨靖, 石元洪. 血清补体 C1q、甲状腺激素与抑郁症发病的相关性研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(6): 529-534.
LI R B, YANG J, SHI Y H. Correlation between serum complement C1q, thyroid hormone and depression [J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2020, 29(6): 529-534.

[14] DUVAL F, MOKRANI M C, ERB A, et al. Thyroid axis activity and dopamine function in depression [J]. Psychoneuroendocrinology, 2021, 128: 105219.

[15] 王娜, 傅希玥, 张帆, 等. 甲状腺激素及脑源性神经营养因子前体水平与抑郁症的关系研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(9): 1100-1104.
WANG N, FU X Y, ZHANG F, et al. Relationships of thyroid hormone and proBDNF with depression [J]. Chin Gen Pract, 2020, 23(9): 1100-1104.

[16] HERNANDEZ A. Toward epigenetic profiling of thyroid hormone status [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(6): e2444-e2446.

[17] 梁梅丽, 赵芳, 高晓霞. 雌激素及其受体在海马依赖性高级功能情绪和认知相关疾病中的调节作用研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(3): 211-216.
LIANG M L, ZHAO F, GAO X X. Research progress in regulation of estrogen and its receptors in hippocampus dependent advanced functional emotion and cognitive related diseases [J]. J Neurosci Ment Health, 2018, 18(3): 211-216.

[18] 何青, 谢玉珍, 李映桃, 等. 雌激素受体及五羟色胺转运蛋白基因多态性与围产期抑郁的相关性研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(4): 308-310.
HE Q, XIE Y Z, LI Y T, et al. Research progress on the correlation between estrogen receptor and serotonin transporter gene polymorphism and perinatal depression [J]. Prog Obstet Gynecol, 2015, 24(4): 308-310.

[19] 穆道周, 胡桂芳, 陈雷, 等. 雌激素受体与抑郁症的相关性研究进展[J]. 天津医药, 2019, 47(4): 436-439.
MU D Z, HU G F, CHEN L, et al. Recent research progress of the relationship between estrogen receptor and depression [J]. Tianjin Med J, 2019, 47(4): 436-439.

[20] 兰前清, 彭冬冬, 姜德建. 雌激素受体 GPR30 激动剂 G1 对产后抑郁模型小鼠的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 542.
LAN Q Q, PENG D D, JIANG D J. Effect of estrogen receptor GPR30 agonist G1 on postpartum depression model mice [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2023, 37(7): 542.

[21] GUAN Y, WANG J, WU X, et al. Quercetin reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior *in vivo* by involving nuclear factor-E2-related factor 2 [J]. Brain Res, 2021, 1772: 147661.

[22] FISCHER S, EHLERT U, AMIEL CASTRO R. Hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in male depressive disorders-A systematic review and meta-analysis [J]. Front Neuroendocrinol, 2019, 55: 100792.

[23] LIANG H, YANG Z, ZHOU X. The mechanism of the hypothalamus-pituitary-endocrine axis in anxiety disorder [J]. J Transl Neurosci, 2021, 6(4): 1-6.

[24] 郭明冬, 黄悦, 吴宇飞, 等. 老年抑郁症阴虚肝郁证与"神经-内分泌-免疫"的关系研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(14): 2013-2016.
GUO M D, HUANG Y, WU Y F, et al. Relationship of syndrome of Yin deficiency and liver depression with neuro-endocrine-immune network in senile depression [J]. World Chin Med, 2022, 17(14): 2013-2016.

[25] GU Y, ZHANG N, ZHU S, et al. Estradiol reduced 5-HT reuptake by downregulating the gene expression of Plasma Membrane Monoamine Transporter (PMAT Slc29a4) through estrogen receptor β and the MAPK/ERK signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 924: 174939.

[26] 赵洪庆, 王宇红, 孟盼, 等. 百合疏肝安神汤及其拆方对焦虑性抑郁症大鼠 HPA 轴和单胺神经递质的影响[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(1): 160-166.
ZHAO H Q, WANG Y H, MENG P, et al. Effects of Baihe Shugan Anshen Decoction and its decomposed formulas on HPA axis and monoamine neurotransmitters in anxious depression rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(1): 160-166.

[27] 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.
LIU L J, LIU S Y, SHA C H, et al. Regulatory effect of Chaiyue Decoction on hypothalamus-pituitary-adrenal axis of depression model in rat [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2017, 23

(10): 133-138.

[28] 叶露, 刘艳鑫, 白东居, 等. 越鞠丸对抑郁症小鼠的治疗效果及其对 HPA 轴表达的影响 [J]. 东方药膳, 2020, 30(20): 50.
YE L, LIU Y X, BAI D J, et al. Therapeutic effect of Yueju pill on depressed mice and its influence on HPA axis expression [J]. Orient Med Diet, 2020, 30(20): 50.

[29] 李庆, 张慧, 冯卫星, 等. 化痰解郁汤对 CUMS 抑郁症模型大鼠 HPA 轴的影响 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(2): 244-247.
LI Q, ZHANG H, FENG W X, et al. Eff ect of Huatan Jieyu Decoction on HPA axis of CUMS depression model rats [J]. Jilin J Chin Med, 2021, 41(2): 244-247.

[30] 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.
LEI X W, LI Y H, HUANG S C, et al. Effect and mechanism of hydroxyisogeniposide on HPA axis of depression rats [J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2021, 45(9): 977-984.

[31] 崔妍, 王若男, 吴九如, 等. 酸枣仁和合欢花水提取物对焦虑性抑郁症模型大鼠 HPA 轴及炎症因子的影响 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(3): 539-545.
CUI Y, WANG R N, WU J R, et al. Effect of water extract of spina date seed and albizzia julibrissin flower on hpa axis and inflammatory cytokines in anxious depression model rats [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2019, 45(3): 539-545.

[32] 刘佳蕾, 王宇亮, 赵宏, 等. 百合多糖与黄芪多糖联用对慢性应激小鼠抑郁行为的影响及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 62-70.
LIU J L, WANG Y L, ZHAO H, et al. Effect and mechanism of lily polysaccharide combined with *Astragalus* polysaccharide on depressive behavior in chronic stress mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(5): 62-70.

[33] 王莎, 费文婷, 侯燕, 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.
WANG S, FEI W T, HOU Y, et al. Effects of maca on the behaviors and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stagnation of liver qi syndrome rats with chronic restraint stress [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(1): 320-324.

[34] 刘运琴, 戢汉斌, 肖文昊, 等. 淫羊藿苷通过调控中枢 CRF 和 HPA 轴影响抑郁动物模型神经内分泌系统功能 [J]. 重庆医学, 2022, 51(9): 1453-1457, 1462.
LIU Y Q, JI H B, XIAO W H, et al. Effect of icariin on neuroendocrine system function in depression animal model by regulating central CRF and HPA axis [J]. Chongqing Med, 2022, 51(9): 1453-1457, 1462.

[35] WANG J M, PEI L X, ZHANG Y Y, et al. Ethanol extract of *Rehmannia glutinosa* exerts antidepressant-like effects on a rat chronic unpredictable mild stress model by involving monoamines and BDNF [J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(3): 885-892.

[36] 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.
ZHONG S J, ZHENG S C, QIU X Y, et al. Anti-depressant effects of Tanshinol Sodium in chronic unpredicted mild stress mice [J]. Chin J New Drugs, 2018, 27(23): 2819-2824.

[37] 李永彪, 陈畅, 毛森, 等. 蜘蛛香抗抑郁作用及机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 235-240.
LI Y B, CHEN C, MAO S, et al. Anti-depression effect and mechanism of valerianae jatamansi rhizoma et *Radix* [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(2): 235-240.

[38] 李亚欢, 梁星辰, 姜会梨, 等. SP600125 阻断 JNK 信号通路下电针对慢性不可预知性温和应激大鼠 HPA 轴的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(9): 62-67.
LI Y H, LIANG X C, JIANG H L, et al. Effect of electro-acupuncture on regulating the HPA axis based on blocking JNK signal pathway by SP600125 in CUMS rats [J]. J Clin Acupunct Moxibustion, 2019, 35(9): 62-67.

[39] 安楠, 马亚琴. 针灸对 HPA 轴调节作用的研究进展 [J/OL]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生, 2022, 8(9): 34-36.
AN N, MA Y Q. Research progress of acupuncture and moxibustion on the regulation of HPA axis [J/OL]. Chin Sci Technol J Database (Abstr Ed) Med Health, 2022, 8(9): 34-36.

[40] 李晓健, 刘婕, 肇晖. 下丘脑室旁核 FKBP5 在电针调节创伤应激后 HPA 轴中的作用 [J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(1): 34-39, 44.
LI X J, LIU J, ZHAO H. Effect of electroacupuncture on HPA axis depended on FKBP5 located in hypothalamic paraventricular nucleus during traumatic stress [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2018, 45(1): 34-39, 44.

[41] LI S, WANG Y, GAO G, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation at 20 hz improves depression-like behaviors and down-regulates the hyperactivity of HPA axis in chronic unpredictable mild stress model rats [J]. Front Neurosci, 2020, 14: 680.

[42] 李旻. 自拟解郁方对 CUMS 致抑郁症大鼠 HPT 轴的影响 [J]. 国医论坛, 2017, 32(5): 58-59.
LI M. Effect of self-made Jieyu formula on HPT axis of CUMS-induced depression rats [J]. Forum Tradit Chin Med, 2017, 32(5): 58-59.

[43] 宋美卿, 马澜, 贾力莉, 等. 对药香橼佛手对抑郁大鼠 HPT 轴和 HPA 轴功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4633-4636.
SONG M Q, MA L, JIA L L, et al. Effects of couplet medicines citron fruit and finger citron on HPT-HPA axis in CUMS rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(10): 4633-4636.

[44] GE J F, XU Y Y, QIN G, et al. Resveratrol ameliorates the anxiety-and depression-like behavior of subclinical hypothyroidism rat: possible involvement of the HPT axis, HPA axis, and Wnt/β-catenin pathway [J]. Front Endocrinol, 2016,

7: 44.

[45] 董烨卿, 王毅, 周竞, 等. 针灸治疗抑郁症机制研究进展 [J]. 上海医药, 2021, 42(3): 38-41.
DONG Y Q, WANG Y, ZHOU J, et al. Research progress of the mechanism of acupuncture and moxibustion for the treatment of depression [J]. Shanghai Med Pharm J, 2021, 42(3): 38-41.

[46] 马瑞, 肖珊, 韩雷, 等. 不同电针方法对慢性应激抑郁模型大鼠下丘脑 TRH 表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(22): 4242-4246.
MA R, XIAO S, HAN L, et al. Effect of two kinds of electro acupuncture on the expression of TRH in hypothalamus of rats with chronic stress depression model [J]. Prog Mod Biomed, 2016, 16(22): 4242-4246.

[47] 周静, 黄淑琼, 李丽丽, 等. 柴郁地仙方对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(5): 66-70.
ZHOU J, HUANG S Q, LI L L, et al. Effects of Chaiyu dixian decoction on ethology and hypothalamus-pituitary-adrenal axis in rats of perimenopausal depressive disorder [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai, 2017, 31(5): 66-70.

[48] 安继东, 郭旭彤, 陈分乔, 等. 近 5 年中药治疗抑郁症及其作用机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22 (8): 139-142.
AN J D, GUO X T, CHEN F Q, et al Research progress on traditional Chinese medicine treatment of depression and its mechanism of action in the past 5 years [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22 (8): 139-142.

[49] 乔靖怡, 陈静, 苗明三. 葫芦巴总黄酮对 PMS 模型小鼠行为学及血清生化指标的影响 [J]. 中医学报, 2019, 34(6): 1261-1264.
QIAO J Y, CHEN J, MIAO M S. Effects of total flavonoids of fenugreek on behavior and serum biochemical indexes of PMS model mice [J]. Acta Chin Med, 2019, 34(6): 1261-1264.

[50] MOU Z, HUANG Q, CHU S F, et al. Antidepressive effects of ginsenoside Rg1 *via* regulation of HPA and HPG axis [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 92: 962-971.

[51] 吴晓玲, 张贵锋, 李力强, 等. 通元针法联合隔药盐灸神阙对产后抑郁症模型大鼠下丘脑-垂体-性腺轴的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(5): 75-80.
WU X L, ZHANG G F, LI L Q, et al. Influence of Tongyuan acupuncture combined with herbal-salt partitioned moxibustion on Shenque to HPGA in rats with PPD [J]. J Clin Acupunct Moxibustion, 2020, 36(5): 75-80.

[52] MU D Z, HUANG X. Anti-depression effects of electroacupuncture through up-regulating serum E2 and BDNF and expression of BDNF in hippocampus in chronic depression rats [J]. J Acupunct Tuina Sci, 2015, 13(3): 141-145.

[53] 胡霖霖, 张永华. 百合逍遥散对抑郁模型大鼠行为学及 HPA-HPT-HPG 轴的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(19): 1676-1680.
HU L L, ZHANG Y H. Effects of Baihe Xiaoyao Powder on behavior and HPA-HPT-HPG axis in depression model rats [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(19): 1676-1680.

〔收稿日期〕2024-02-23