

· 综述 ·

抑郁症致病机制及中药治疗抑郁症的机制研究

姚媛^{1,2,3}, 周艺⁴, 周婷婷^{2,3} (1.安徽中医药大学药学院,安徽合肥 230012; 2.第二军医大学药学院,上海 200433; 3.上海市药物(中药)代谢产物研究重点实验室,上海 200433; 4.94826部队医院内科,上海 200433)

[摘要] 抑郁症严重危害人类身心健康,世界卫生组织预测:2020年抑郁症将成为非正常死亡和残疾的第二大原因。目前临床上大多使用三环类抗抑郁药(TCA)、四环类抗抑郁药、选择性5-HT再摄取抑制药等来治疗抑郁症,但长期应用这类药物易产生耐药性,不良反应明显,且这种通过单一成分阻断特定单一靶点的药物,对于涉及体内多个系统的生物学异常往往难以达到治疗效果。中药组方通过其所包含的多组分能同时调节多靶点、调节疾病网络的多个环节,在获得较高疗效的同时可降低化学药单靶点引起的毒副作用,且目前国内外对一些传统中药抗抑郁作用机制的研究报道也日渐增多,主要集中在神经递质水平释放、海马脑源性神经营养因子(BDNF)表达及细胞因子等方面。此外,最新的研究认为肠道菌群可能参与了从情感性疾病到神经系统疾病的发生发展。综述近年来中药抗抑郁神经保护作用的机制研究进展,以期对抑郁症发病机制探讨及抗抑郁药物研究提供借鉴和指导。

[关键词] 中药;抑郁症;机制;神经营养因子;炎症介质;脑-肠-微生物轴

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)03-0193-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.001

Pathogenesis of depression and the mechanism research in TCM treatment of major depression

YAO Yuan^{1,2,3}, ZHOU Yi⁴, ZHOU Tingting^{2,3} (1.School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2.School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3.Shanghai Key Laboratory for Pharmaceutical Metabolites Research, Shanghai 200433, China; 4.Medical Department of 94826 Military Hospital, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Depression is a serious health hazard and the World Health Organization predicts that depression will be the second leading cause of abnormal death and disability by 2020. Currently, most antidepressants are tricyclic antidepressants (TCA), tetracyclic antidepressants and selective 5-HT reuptake inhibitors. Long term use of those medications will develop resistance and adverse reactions. In addition, drugs that block a single target are often hard to achieve therapeutic outcomes due to the biological abnormalities involving multiple systems in the body. Traditional Chinese Medicine (TCM) can simultaneously act on multiple targets to influence the disease network in many aspects at the same time. This approach has higher efficacy and lower side effects than a single chemical medication. Recently, there are increasing numbers of research papers on antidepressant mechanism of TCM, mainly focused on the release level of neurotransmitters, hippocampus brain derived neurotrophic factor (BDNF) expression and cytokines, etc. The latest researches also indicated that the gut microbiota has involved the development of emotional diseases and the diseases related to central nerves system. This paper reviews the mechanism studies of TCM as antidepressants and neuroprotection agents in order to shed new light on the study of depression pathogenesis and development of new antidepressant medications.

[Key words] Traditional Chinese Medicine; depression; mechanism; neurotrophic factor; inflammatory mediators; microbiota-gut-brain axis

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81573584, 81773862)

[作者简介] 姚媛, 硕士研究生, Tel: 18256997756, Email: 18256997756@163.com

[通讯作者] 周婷婷, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药药效物质基础与体内代谢, Tel: (021)81871262, Email: tingting_zoo@163.com

随着现代人的生活节奏不断加快,人们承受的压力越来越大,抑郁症的发病率也在逐年递增,已经成为一种严重危害人类身心健康的精神类疾病。据世界卫生组织预测,到2020年,抑郁症将会成为人类仅次于心脏病的第二大危害性疾病^[1]。

目前临床上大多使用化学药物治疗抑郁症,长

期应用这类药物易产生耐药性,不良反应明显,且这种通过单一成分阻断特定单一靶点的药物,对于涉及体内多个系统的生物学异常往往难以达到治疗效果。

正是由于现有化学药的缺陷和市场需求的紧迫性,国内外学者将注意力转移到中草药的提取物,近年来发现了许多有抗抑郁作用的天然药物^[2],用中药组方预防和治疗抑郁症越来越受到人们的青睐,且临床疗效显著^[3],发挥了不可替代的作用。尽管目前国内外关于抗抑郁机制的文章较多,但是关于中药抗抑郁的报道较少。目前抑郁症确切的病理生理机制及中药抗抑郁的机制仍不清楚,且多集中在单胺神经递质紊乱、肾上腺(HPA)轴功能障碍、缺乏神经营养因子和促炎细胞因子过度等方面,对于脑肠轴与抑郁症关系的报道较少。而随着研究的深入,肠道微生物在中枢神经系统疾病中的生理病理机制逐渐被揭示,肠道微生物对脑肠轴的调节将可能成为抑郁症研究的焦点。本文将重点围绕这几个方面,对近年来抑郁症致病机制及中药抗抑郁神经保护作用机制作简要综述。

1 抑郁症的致病机制学说

1.1 神经病理学改变

在中枢神经系统中,海马是与认知行为密切相关的重要脑区,在人类的学习记忆过程中起着非常关键的作用。同时,海马也通过调节下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)来参与大脑对应激过程的调节。临床前研究及神经成像调查都表明海马参与了抑郁症的发生发展^[4]。

就目前研究来说,海马的体积缩小、结构改变、神经元丢失都与抑郁症有关联^[5],尤其是严重抑郁症。Hill等^[6]研究发现,增加成熟的海马神经元形成可有效减少抑郁症小鼠的抑郁行为。

Bremner等^[7]利用核磁共振成像技术对抑郁症患者和对照受试者的海马体积进行测量,结果显示,与对照受试者相比,抑郁症患者的左海马体积明显小19%,这项研究结果证实了抑郁症患者海马体积减小这一假说。

长期慢性应激不仅可以引起海马神经元萎缩,还可能导致海马神经再生受损。抗抑郁药可能是通过多重途径直接或间接保护海马细胞,减轻神经元细胞受损,促进海马前体细胞的增殖来抵抗或克服神经元的萎缩或丢失,以达到抗抑郁效应。

1.2 下丘脑轴、糖皮质激素受体与抑郁症

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是由肾上腺皮质束状带合成和分泌的应激激素,正常浓度下对于维持机体正常的生长发育以及生理和应激状态下内环境的稳定都是极为重要的,同时又是很强的免疫抑制剂,参与体内多种代谢过程和中枢神经系统功能的调节,在抑郁症的发生发展中扮演着重要角色^[8]。

抑郁症发生时,GC水平升高以及垂体-下丘脑-肾上腺(hypothamic-pituitary-adrenalaxis, HPA)轴功能亢进是比较典型的病理学特征。HPA轴的负反馈调控可经糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)介导,抑制HPA轴的过度应激反应,恢复应激状态的HPA轴功能到正常水平;另一方面,抑郁症患者持续高水平糖皮质激素(GC)会损伤海马神经元内的GR,导致GR受损,HPA轴脱抑制,从而GC持续升高^[9]。

Kinlein等^[10]研究发现,对小鼠给予低剂量皮质酮后,可从根本上改变小鼠对急性应激的神经和行为反应,这也可能是一个剖析HPA的机制失调导致神经行为异常反应的可行的模型。

1.3 单胺假说

单胺类神经递质主要包括:去甲肾上腺素(NA)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA),基础和临床研究都证明了中枢单胺类神经递质异常与抑郁症有重要关联^[11]。抑郁症是由许多神经递质或代谢系统的功能紊乱造成的,大量研究也进一步证实了神经递质在抑郁症的病理生理以及抗抑郁药物机制中的作用。

一些抗抑郁药的药理作用主要是通过抑制脑内5-HT和DA的再摄取,或抑制单胺氧化酶活性,减少脑内5-HT或NA的氧化脱胺降解而使脑内受体部位5-HT或NA含量增高,促进突触传递而发挥抗抑郁的活性。

1.4 脑源性神经营养因子与抑郁症

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族中的重要成员之一,在脑发育的过程中,BDNF最初的表达水平很低,从发育的第15天开始直到出生后2周,其表达水平逐渐增高,成为营养因子。BDNF主要在神经元内合成,由顺行性轴浆运输至轴突末梢,释放后通过特异性受体作用于靶组织发挥作用。此外,BDNF也可由神经元的靶细胞分泌,反向营养神经元,对神经细胞的生长发育和保护修复起到十分重要的作用^[12]。研究发现,神经营养素,特别是BDNF及其受体TrkB,参与调节突触的可塑性,并

且与情绪障碍的病理生理学有很大关联^[13]。BDNF假说预测,促进 BDNF 功能的药物可能是临床有效的抗抑郁药^[14]。更有趣的是,研究发现抑郁症动物模型中海马体积的减小也与海马 BDNF 减少有关^[15]。因此,抑郁症可能与海马体积减小相关,抗抑郁药具有神经保护作用,可能体现在抗抑郁药可以提高 BDNF 的表达,特别是对海马神经元的保护作用,保护大脑免受抑郁症的伤害。

1.5 炎症介质与抑郁症

除了神经营养因子的作用,细胞因子在各种神经精神疾病,包括抑郁症中也占有重要的作用。

细胞因子是由淋巴细胞和巨噬细胞等免疫细胞分泌的调节免疫应答的信号分子,分为促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子。但目前研究发现它除了调节免疫系统的应答之外,还在中枢神经系统表达,作为一种神经调质,调节神经生化、神经内分泌和行为的改变。细胞因子假说认为抑郁症是一种心理-神经-免疫紊乱性疾病,强调机体免疫系统在抑郁症中具有重要作用。

据报道,炎性细胞因子与抑郁症的发病关系密切,细胞炎性因子在正常大脑以及大脑发育过程中十分重要,并影响神经和神经递质系统发生行为改变,促炎因子诱导抑郁症和强效激活 HPA 轴,而抗炎因子可降低其活性^[16]。急性炎性细胞因子可以激活先天免疫系统产生适应性的行为反应,促进能量守恒,以对抗感染或从损伤中恢复。然而,神经递质系统的持久性的改变将导致神经精神障碍和抑郁症^[17]。生理或心理应激均能激活免疫系统,使细胞因子异常分泌,进而从多个层面影响中枢神经系统,如神经递质水平、神经内分泌功能、神经可塑性以及与行为有关的神经通路。

根据最新的研究证据和客观的事实,传统的抗抑郁药可能对某些患者无效,“细胞因子学说”近来越来越受到人们的关注。迄今为止,有关细胞因子在抑郁症发病机制中作用的研究主要集中在促炎性细胞因子,尤其是肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 IL-6 等。随着世界各国研究的不断深入,各种新的分子和机制被提出^[18]。动物研究发现^[19],动物在注入促炎性细胞因子后出现了一系列与抑郁症表现非常相似的行为学变化,例如:厌食、嗜睡、体重减轻、认知功能缺乏等,并且抗抑郁药对此现象有显著的改善作用。

1.6 脑肠轴与抑郁症

肠道菌群与其宿主相互作用相互影响的统一体称为肠道微生态,是人体最大的微生态系统,其在人

类健康与疾病中的重要作用已成为近年来的研究热点。近年来研究表明肠道微生物可认为是人体的“第二大脑”,可以与大脑通过多种途径相联系,包括肠道神经系统(ENS)、迷走神经、免疫系统,或代谢肠道微生物过程,从而表明微生物菌群存在脑肠轴。由于肠道和大脑之间的相互作用错综复杂,肠道微生物与各种中枢神经系统疾病密切相关,如抑郁症、阿尔茨海默症、精神分裂症等^[20]。

肠道微生物与中枢神经系统存在双向沟通,可能作为炎症反应状态的启动者,其介导的肠道稳态失衡,进而导致“脑-肠-微生物轴”功能紊乱,在抑郁症的发病中起着重要作用^[21]。菌群结构的改变可能与抑郁症肠道菌群紊乱、免疫系统激活及 HPA 过激的发生有关,同时可影响神经递质的分泌及微生物代谢产物的产生等。研究^[22]发现,抑郁症患者和健康对照者的肠道微生物组成明显不同,抑郁症患者的肠道菌群的丰度及多样性下降,厚壁菌门、放线菌门及拟杆菌门丰度增加。此外,将来自抑郁患者的粪便菌群移植到 GF 小鼠体内,产生了抑郁样行为。因此,通过改善肠道微生物来预防和治疗抑郁症等神经精神性疾病具有重大意义及应用前景。

2 中药治疗抑郁症的机制研究

传统中药在治疗抑郁症方面应用颇多,不论是单味中药还是复方或是中药提取物,都有明显的治疗效果。中药组方通过其所包含的多组分能同时调节多靶点、调节疾病网络的多个环节,在获得满意疗效的同时可降低化学药单靶点引起的毒副作用。近年来,由中草药研制而成、具有良好效果的抗抑郁药一直受到人们的欢迎,从中药中研发抗抑郁的基础及其机制研究也在日益增多。

2.1 降低 GC 受体含量

GC 水平升高及 HPA 功能亢进,不仅是抑郁症的重要的生理变化之一,还可能是发病机制之一,因此,近年来,关于抗抑郁中药与抑郁症的 GC 水平及 HPA 功能的研究也在日益增多。

Zhang 等^[23]研究了解郁安神汤对抑郁大鼠的影响,采用慢性不可预知的慢性应激模型,采用 ELISA 对糖皮质激素受体的含量进行检查,结果显示,与模型组相比,中剂量解郁安神汤给药组血清中皮质酮的含量明显降低,低剂量和高剂量解郁安神汤给药组血清中糖皮质激素浓度出现下降,在中剂量和高剂量解郁安神汤给药组中,海马体的 GR 含量明显升高。

2.2 增加单胺递质水平

中枢单胺类神经递质如中枢 NA、5-HT、DA 等在抑郁症中起着关键作用。越来越多的研究也证实了中药抗抑郁的机制可能与单胺类神经递质有关。

开心散是治疗情绪疾病的著名中药。刘婉婉等^[24]研究了6种不同配比的开心散对慢性应激大鼠行为学及中枢单胺类神经递质的影响,实验采用经典慢性不可预知性温和应激(CUMS)抑郁模型,并建立 HPLC 和 UPLC-Q-TOF-MSE 检测方法,研究大鼠海马和皮层单胺类神经递质(NA、DA、5-HT)的含量变化。结果显示,开心散显著增加了模型大鼠的行为学得分,并且明显增加了模型大鼠海马 NA、5-HT 的含量以及皮层 NA、DA、5-HT 的含量。

Dong 等^[25]进一步观察了开心散对 5-HT 合成、代谢、转运及其他关键环节的影响,研究发现,在大鼠海马和前额叶皮层的 5-HT 合成过程中,开心散可以显著增加关键酶 TPH 的蛋白质和信使 RNA 的表达,同时抑制 5-HT 蛋白质和信使 RNA 的表达。由于 5-HT 合成的增加和 5-HT 的再摄取减少,最终增加了 5-HT 在大脑和突触间隙的含量,从而导致了开心散的抗抑郁作用。

2.3 上调 BDNF 水平

研究证明,抗抑郁中药的慢性治疗可上调 BDNF 及其受体 TrkB 的表达,促进海马神经元生成并阻止其萎缩。暗示抗抑郁药对特殊脑区神经元起保护作用,并通过神经保护作用达到治疗抑郁症的目的。

Gong 等^[26]研究了淫羊藿苷在治疗 GC 诱导的抑郁症动物模型中的抗抑郁作用及其可能机制,大鼠皮下注射皮质酮 21 d 后对蔗糖的摄入量及其 BDNF 水平出现了下降,结果显示,淫羊藿苷可显著增加海马 BDNF 水平和蔗糖摄入量,从而发挥抗抑郁作用。

Ye 等^[27]研究了黄连解毒汤抗抑郁的作用及其可能的机制,结果表明黄连解毒汤可显著改善抑郁行为,减少海马小胶质细胞和促炎性细胞因子的数量。Western 分析显示黄连解毒汤可上调 BDNF、TrkB 和海马 p-CREB 和 CREB 的表达。抑郁组 5-HT 和 DA 含量下降,但经黄连解毒汤治疗后,5-HT 和 DA 含量与抑郁组相比并无差异。总之,黄连解毒汤可能通过 BDNF-TrkB-CREB 通路来治疗或缓解抑郁症状。

2.4 调节炎症介质

炎症过程在抑郁症的病理生理学方面起着至关重要的作用,识别不同的抗抑郁药所针对的特定细

胞因子对个体化治疗十分重要^[28]。

An 等^[29]基于抑郁症的细胞因子学说,从炎症的角度探讨慢性应激诱发动物抑郁行为的可能机制。首先通过急性注射细胞因子诱导剂(lipopolysaccharide, LPS)建立应激性小鼠抑郁模型,抗抑郁药小补心汤可以阻断 LPS 引起的细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β)表达升高和动物抑郁行为,从而证实炎症和炎性细胞因子可能参与了小补心汤的抗抑郁作用。

2.5 调节脑肠轴

中药可通过胃肠道吸收,直接与肠道微生物相互作用。中医药防治抑郁症具有“多成分、多靶点”的综合调节作用,还可降低化学药单靶点引起的毒副作用。

Qiu 等^[30]采用经典慢性轻度不可预见性刺激建立肝郁脾虚证大鼠模型,研究发现抑郁症肝郁脾虚证模型大鼠的肠道菌群的相对丰度与正常大鼠明显不同,模型组的厚壁菌门和变形菌门的相对丰度明显高于正常组,而模型组的拟杆菌的相对丰度显著低于正常组。中药逍遥散干预后,可以有效调节肠道菌群失调,所有这些门的相对丰度恢复到接近正常组水平。这也提示了中药可能通过调节肠道微生物的平衡从而起到抗抑郁的作用,此结论仍需大量的研究进一步证实。

3 展望

综上所述,抗抑郁药可能通过对特殊脑区神经元的保护作用从而达到治疗抑郁症的目的。当然,一种真正的神经保护药就可以大大防止神经退行性疾病的进展是不可能的,抗抑郁药只能提供潜在的保护作用,虽然笔者一直强调中药抗抑郁的神经保护作用机制可能是由于炎症介质、神经营养因子和脑肠轴的参与,其他因素或系统的参与(如氧化应激、细胞凋亡/坏死、线粒体损伤/修复等)行为也不能被推翻或忽略。

尽管到目前为止,抑郁症的病因和发病机制还未完全阐明,但是中医药临床多年实践证明,中药的抗抑郁作用毋庸置疑。随着生物科学不断发展,笔者希望可以从多角度、多靶点阐明中药抗抑郁的作用机制,寻找潜在抗抑郁靶点,开发新的、更有效、更特异的抗抑郁药物,可以有效治疗毁灭性的精神/神经退行性疾病。对于治疗抑郁症患者筛选有效、可靠且副作用小的抗抑郁药物,指导临床合理用药具有重要意义,同时推进我国中医药不断发展并走向国际化,更好地为人类健康服务。

【参考文献】

[1] Sayers J. The world health report 2001—Mental health; new understanding, new hope [J]. *Bullet World Health Organ*, 2001, 79(11):1085.

[2] Zhang X, Tian JS, Liu H, *et al.* Progress of new antidepressant drugs development [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2017, 42(1):29-33.

[3] 王旭东, 乔明琦, 张樟进, 等. 中医药治疗抑郁症的研究进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(1):93-96.

[4] Adam Samuels B, Leonardo ED, Hen R. Hippocampal subfields and major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(3):210-211.

[5] Schoenfeld TJ, Mccausland HC, Morris HD, *et al.* Stress and loss of adult neurogenesis differentially reduce hippocampal volume [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(12):914-923.

[6] Hill AS, Sahay A, Hen R. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(10):2368-2378.

[7] Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, *et al.* Hippocampal volume reduction in major depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(1):115-118.

[8] Moraitis AG, Block T, Nguyen D, *et al.* The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 165:114-120.

[9] 张国双, 杨坤. 抗抑郁新靶点-糖皮质激素受体 [J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(1):84-86.

[10] Kinlein SA, Wilson CD, Karatsoreos IN. Dysregulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis function contributes to altered endocrine and neurobehavioral responses to acute stress [J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6:31.

[11] Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7):4847-4865.

[12] 乔卉, 安书成, 徐畅. BDNF 与抑郁症的研究现状及进展 [J]. *生理科学进展*, 2011, 42(3):195-200.

[13] Rantamaki T, Yalcin I. Antidepressant drug action— from rapid changes on network function to network rewiring [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64:285-292.

[14] Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation [J]. *Ann Med*, 2016, 48(1-2):42-51.

[15] Hauser SR, Getachew B, Taylor RE, *et al.* Alcohol induced depressive-like behavior is associated with a reduction in hippocampal BDNF [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 100(2):253-258.

[16] Zhuang F, Zhou X, Gao X, *et al.* Cytokines and glucocorticoid receptors are associated with the antidepressant-like effect of alarin [J]. *Peptides*, 2016, 76:115-129.

[17] Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications

[J]. *Neuroscience*, 2013, 246(5):199-229.

[18] Su WJ, Cao ZY, Jiang CL. Inflammatory mechanism of depression and its new strategy for diagnosis and treatment [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2017, 69(5):715-722.

[19] 汪崇泽, 盛国红. 免疫炎症途径与抑郁症的研究进展 [J]. *精神医学杂志*, 2015, 28(5):397-400.

[20] Zhu X, Han Y, Du J, *et al.* Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32):53829-53838.

[21] 于林, 胡号应, 丁国安, 等. 肠道微生物在抑郁症发病中的作用及其研究进展 [C]. 2016 中华中医药学会神志病分会学术年会, 2016.

[22] Zheng P, Zeng B, Zhou C, *et al.* Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6):786-796.

[23] Zhang QX, Ma XL, Yang Y, *et al.* Jieyuanshen decoction exerts antidepressant effects on depressive rat model via regulating hpa axis and the level of amino acids neurotransmitter [J]. *Afric J Tradit, Complement Altern Med*, 2017, 14(2):33-46.

[24] 刘婉婉, 许璐, 董宪喆, 等. 开心散类方对慢性应激大鼠行为学及中枢单胺类神经递质的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(11):2180-2185.

[25] Dong XZ, Li ZL, Zheng XL, *et al.* A representative prescription for emotional disease, Ding-Zhi-Xiao-Wan restores 5-HT system deficit through interfering the synthesis and transshipment in chronic mild stress-induced depressive rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3):1053-1061.

[26] Gong MJ, Han B, Wang SM, *et al.* Icarin reverses corticosterone-induced depression-like behavior, decrease in hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and metabolic network disturbances revealed by NMR-based metabolomics in rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 123:63-73.

[27] Ye YL, Zhong K, Liu DD, *et al.* Huanglian-Jie-Du-Tang extract ameliorates depression-like behaviors through BDNF-TrkB-CREB pathway in rats with chronic unpredictable stress [J]. *Evidence-Based Complement Altern Med*, 2017(4):1-13.

[28] Chen CY, Yeh YW, Kuo SC, *et al.* Differences in immunomodulatory properties between venlafaxine and paroxetine in patients with major depressive disorder [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 87:108-118.

[29] An L, Li J, Yu ST, *et al.* Effects of the total flavonoid extract of Xiao bu xin-Tang on depression-like behavior induced by lipopolysaccharide and proinflammatory cytokine levels in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 163:83-87.

[30] Qiu JJ, Liu Z, Zhao P, *et al.* Gut microbial diversity analysis using Illumina sequencing for functional dyspepsia with liver depression-spleen deficiency syndrome and the interventional Xiaoyaosan in a rat model [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(5):810-816.

【收稿日期】 2017-12-19 【修回日期】 2018-01-22

【本文编辑】 李睿旻