

细辛干预小鼠抑郁的初步研究

温 瀑 李玲玲 牛源菲 潘 贝 李 玲 崔 瑛

(河南中医药大学, 郑州, 450046)

摘要 目的:观察细辛水煎液及挥发油抗抑郁作用。方法:将初筛过的小鼠随机分为模型组、阳性组、细辛挥发油组,细辛水煎液高、中、低剂量组(2、1、0.5 g/mL)6组,每组小鼠10只,灌胃给药连续7 d,1次/d,第7天灌胃结束后1 h,进行行为学实验:小鼠悬尾实验(TST)、强迫游泳实验(FST)和开场实验(OFT),观察细辛水煎液及挥发油对小鼠抑郁行为的干预作用。结束后处死小鼠,用Elisa法测定小鼠脑内5-羟色胺(5-HT)、谷氨酸(Glu)、 γ -氨基丁酸(GABA)的含量。结果:1)细辛水煎液高剂量及细辛挥发油可使小鼠在悬尾实验TST中不动时间显著性缩短(高剂量 $P < 0.01$,挥发油 $P < 0.01$);细辛水煎液中剂量及细辛挥发油可使小鼠在强迫游泳实验FST的不动时间均显著性缩短($P < 0.05$)。2)细辛挥发油剂量组和水煎液高、中、低剂量组结果与模型组比较均能显著增加小鼠脑内GABA的含量($P < 0.01$);细辛水煎液高、中剂量组与模型组比较能显著增高小鼠脑内Glu的含量($P < 0.05$);细辛水煎液中、低剂量组与模型组相能显著增加小鼠脑内5-HT的含量(中剂量 $P < 0.01$,低剂量 $P < 0.05$)。结论:首次证实细辛水煎液及挥发油具有抗抑郁作用。细辛挥发油和水煎液在小鼠悬尾模型和强迫游泳模型上均表现出抗抑郁作用,细辛水煎剂和挥发油与盐酸氟西汀作用机制有相似之处。作用机制可能与提高脑内类神经递质5-HT、Glu、GABA含量有关,尤其是与提高单胺类神经递质5-HT浓度关系更加密切。

关键词 抗抑郁;细辛;水煎液;悬尾实验;强迫游泳实验;开场实验

Preliminary Study on Radix et Rhizoma Asari Intervention in Mice Depression

Wen Pu, Li Lingling, Niu Yuanfei, Pan Bei, Li Ling, Cui Ying

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract Objective: To observe the antidepressant effect of Radix et Rhizoma Asari decoction and volatile oil. **Methods:** The screened mice were randomly divided into 6 groups with 10 rats in each group, respectively model group, positive control group, Radix et Rhizoma Asari volatile oil group, Radix et Rhizoma Asari decoction of high, medium and low dose group (2, 1, 0.5 g/mL). Each group were intragastric administration for 7 d, 1 time a day. 1 h after the last administration, the tail suspension test (TST), forced swimming test (FST) and open field test (OFT) were performed to observe the intervention effect of decoction and volatile oil of Radix et Rhizoma Asari on depression behavior of mice. Then the mice were killed, and Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the contents of GABA, glutamate (Glu) and 5-HT in the brain of mice. **Results:** The high dose and the volatile oil of Radix et Rhizoma Asari could significantly reduce the immobility time of mice in TST ($P < 0.01$, $P < 0.01$). Radix et Rhizoma Asari decoction medium dose and volatile oil could significantly shortened the immobility time of mice in FST ($P < 0.05$). Compared with model group, the volatile oil and decoction of high, medium and low dose group could significantly increase the content of GABA in the brain ($P < 0.01$), and Radix et Rhizoma Asari decoction high and medium dose group could significantly increase Glu content in the brain ($P < 0.05$). Radix et Rhizoma Asari decoction medium and low dose group could significantly increase the content of 5-HT in the mouse brain (medium dose $P < 0.01$, low dose $P < 0.05$). **Conclusion:** It is the first time to confirm that Radix et Rhizoma Asari Decoction and volatile oil have antidepressant effect. Radix et Rhizoma Asari volatile oil and decoction both shows antidepressant effect on the model of tail suspension and forced swimming in mice, whose mechanism was consistent with that of fluoxetine hydrochloride. The mechanism of action may be related to increasing the content of GABA, Glu and 5-HT, especially is closely related with 5-HT concentration.

Key Words Antidepressant; Radix et Rhizoma Asari; Decoction; Tail suspension test; Forced swimming test; Opening field experiment

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.003

抑郁症 (Depression) 又称抑郁障碍, 临床表现为有严重的自杀倾向, 是一种情感性精神障碍性疾病, 显著而持久的情绪低落、行为木僵和悲观厌世, 常伴不仅危害患者身心健康, 而且给家庭及社会造成沉

基金项目: 郑州市科技领军人才项目 (121PLJRC534)

作者简介: 温瀑 (1989.11—), 男, 中药学硕士研究生, 研究方向: 中药抗焦虑及中药药性研究, Email: wenpu1116@qq.com

通信作者: 崔瑛 (1961.05—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中药药性及抗焦虑作用研究, E-mail: cyexin@126.com

重的损害,据统计结果显示,全世界范围内抑郁症的发病率近 11%^[1],而其中有 15% 左右的抑郁症患者死于自杀。经研究统计表明,抑郁症已经成为中国折磨患者第二大负担疾病。目前临床一线的抗抑郁药主要有以下 3 类:选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、去甲肾上腺素和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药(NaSSA),但均有不同程度的不良反应,且复发率高,临床上尚无疗效好且不良反应小的治疗药物^[2-3]。随着抗抑郁药物的研究,抗抑郁中药逐渐引起重视,现已成为抗抑郁药物研究的热点^[4]。

细辛,为马兜铃科植物的根。味辛,气温,归心、肺、肾经。功效解表散寒,祛风止痛,通窍,温肺化饮。用于风寒感冒,头痛,牙痛,鼻塞流涕,鼻渊,风湿痹痛,痰饮喘咳^[5]。细辛始载于秦汉时期,《神农本草经》把细辛列为上品药材:“主欬逆,头痛脑动,百节拘挛,风湿痹痛,死肌。久服明目利九窍,轻身长年”。《本草纲目》云:“治口舌生疮,大便燥结,起目中倒睫,散浮热”。现代研究发现,细辛的主要有效成分为挥发油,其中丁香油酚甲醚约 60%,优藏茴香酮约 13%,黄樟醚 8%,油精 9%,细辛酮 6%,细辛醚约 2%^[6]。现有 β -细辛醚有大鼠抗抑郁作用的报道^[7]。细辛具有良好的开窍、醒神、解郁作用,然而迄今为止,还未见细辛在抗抑郁方面的相关研究报道。本课题首次开展细辛水煎液及挥发油的抗抑郁作用观察,为细辛的抗抑郁研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF 级昆明种雄性小鼠,体重 16~22 g,由河南省实验动物中心提供,动物许可证编号为 SCXK(豫)2015-0004。分笼饲养在(20±2)℃ 的动物实验室,由专人负责饲养和管理。

1.1.2 药物 细辛:购于郑州张仲景大药房,产地为辽宁,批号:160107,经河南中医学院药学院生药学科陈随清教授鉴定为马兜铃科植物汉城细辛汉城 *Asarum sieboldii* Miq. var. *seoulense* Nakai 的干燥根,质量符合 2015 年版《中华人民共和国药典》要求。

1.1.3 试剂与仪器 羧甲基纤维素钠(CMC-Na):天津市光复精细化工研究所,批号:201607280。盐酸氟西汀片(常州四药制药有限公司,批号:201608172); γ -氨基丁酸(GABA)检测试剂盒(批号 20170202B);谷氨酸(Glu)检测试剂盒(批号 20170202B);5-羟色胺(5-HT)检测试剂盒(批号

20170202B);以上试剂盒均为武汉华美生物技术有限公司生产。

ZDHW 型调温电热套(河北省黄骅市中兴仪器有限公司);JY92-II 型超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司);TGL-16gR 型高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂);万用电炉(北京中兴伟业仪器有限公司);HX-200 型高速中药粉碎机(浙江省永康市溪华五金药具厂);SHB-III 循环水时多用真空泵(郑州长城科工贸易有限公司);KQ-500DV 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);DZF-6020 型真空干燥箱(上海精密实验设备有限公司);全自动组织研磨仪(上海净信科技有限公司);OFT-100 开场活动实验系统(成都泰盟软件有限公司);小鼠 IVC 独立送风隔离笼具(苏州冯氏实验动物设备有限公司)。LHP-10-H 实验室超纯水器(重庆力德高端水处理设备研发有限公司);微量移液器(上海雷勃分析仪器有限公司);EL-S 电子天平(常州市天之平仪器设备有限公司);Acculab 电子天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司);

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 将 80 雄性小鼠通过开场实验初筛,选出自主活动能力正常小鼠 60 只,将初筛过的小鼠随机分为模型组、阳性组、细辛挥发油组、细辛水煎液高、中、低剂量组(2、1、0.5 g/mL)6 组,每组小鼠 10 只。

1.2.2 给药方法 各组药均以 0.5% CMC-Na 溶解或混悬至所需给药浓度,盐酸氟西汀剂量 0.1 mg/mL,细辛水煎液剂量分别为 2、1、0.5 g/mL,模型组给予同等体积的 0.5% CMC-Na 溶液,连续给药 7 d,1 次/d。末次给药后进行行为学实验。

细辛挥发油的提取挥发油提取采用文献方法^[8],取细辛粗粉 400 g,药液比 1:10,浸泡 1 h,加少许碎瓷片,回流提取 2 h,挥发油测定器收集挥发油,得到浅绿色挥发油 3.2 mL。细辛挥发油、CMC-Na5%、水配制成 1 g/mL 的溶液(按生药量计算,下同),备用。

细辛水煎液的制备采用文献方法^[9],精密称取细辛饮片 400 g,药液比 1:10,浸泡 1 h。回流提取 2 h,残渣以药液比 1:8,回流提取 1.5 h。合并两次滤液,浓缩成 2 g/mL 的溶液,备用。

1.2.3 检测指标与方法 悬尾实验(TST):参照 Steru 报道的方法^[10],先将检测悬尾箱、摄像机及计算机连接,开启计算机,打开悬尾测试软件,进行实验各项参数设置,将实验时间设为 6 min。将小鼠尾

端后 1/3 处(在距尾尖部约 2 cm 处)用医用胶布粘于悬尾箱(30 cm×30 cm×70 cm)上部支架上,使小鼠成倒挂状态,头部离箱底约 20 cm。箱内小鼠为了克服不正常体位而挣扎活动,但挣扎一段时间后会 出现间歇性不动,显示绝望状态。悬挂时间为 6 min,仅统计后 4 min 内悬尾累计不动时间。不动状态即小鼠停止挣扎不动或轻微晃动或无任何活动。

强迫游泳(FST):实验参考 Porsolt 报道的方法^[11],先将强迫游泳装置、摄像机及计算机连接,开启计算机,打开强迫游泳测试软件,进行实验各项参数设置,将实验时间设为 6 min。将小鼠单独放入高 40 cm、直径 18 cm 的圆柱形透明塑料缸中,缸内水深 15 cm,水温(25±2)℃,从小鼠入水后计时 6 min,仅记录后 4 min 内游泳累计不动时间。不动状态指小鼠在水中显示漂浮状态或停止挣扎或仅有轻微的肢体运动以保持头部浮在水面。

开场实验:参考 Archer 报道的方法^[12],先将敞箱装置、摄像机及计算机连接,开启计算机,打开 OFT100 软件,进行实验各项参数设置,将实验时间设为 3 min。敞箱装置为长 50 cm、宽 50 cm、高 25 cm 金属箱,开场实验 OFT 系统将箱底部从左到右从上向下按顺序依此编号为相同大小的 1~25 个小格,其中 7,8,9,12,13,14,17,18 和 19 为中央区域,其余为外周格,13 号格为正中格。内面用黑漆涂满。将小鼠放在测试房间适应 1 h 后,开始开场实验,将其放入中心方格内,观察小鼠在 3 min 内,运动距离以及停留时间以及站立次数,彻底清洁敞箱后再进行下 1 只小鼠的观察。

小鼠脑组织的处理及酶联免疫法实验:小鼠行为学测试结束后,立即脱颈椎处死,断头迅速剥离全脑,并用十万天平精密称重全脑重量;以脑组织(g):生理盐水(mL)1:9 的比例加入生理盐水,用细胞粉碎机进行匀浆粉碎;匀浆液在 4℃低温离心机,6 000 r/min 离心 10 min,取上清液,置 5 mL 离心管

中,即得 10% 的小鼠脑匀浆液,然后立即进行 Elisa 法检测,测定脑组织中 5-HT、GABA 和 Glu 的含量^[13]。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对结果进行单因素方差分析,组间采用 LSD 检验,实验数据以($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对小鼠悬尾不动时间的影响 与模型组比较,细辛水煎液高剂量可显著缩短小鼠悬尾不动时间($P < 0.01$),阳性药盐酸氟西汀与细辛挥发油组同样可显著缩短小鼠悬尾不动时间($P < 0.05$),细辛水煎液和阳性药盐酸氟西汀在计划给药方案内在悬尾实验 TST 中均表现出明显的抗抑郁作用,且细辛中、低剂量对此有缩短趋势,但差异均无统计学意义($P > 0.05$);所以细辛水煎液高、中、低剂量呈现出一定的量效关系。见表 1。

2.2 对小鼠强迫游泳不动时间的影响 与模型组比较,细辛水煎液中剂量、细辛挥发油和阳性药盐酸氟西汀均可显著缩短强迫游泳不动时间($P < 0.05$),提示细辛水煎液和盐酸氟西汀在既定给药方案内在小鼠强迫游泳实验中均表现出明显的抗抑郁作用。见表 1。

2.3 对小鼠开场实验运动距离的影响 小鼠开场实验运动距离,各组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.4 对小鼠脑内 5-羟色胺、GABA 和 Glu 含量的影响 小鼠脑内 5-羟色胺、GABA 和 Glu 含量,与模型组比较,细辛水煎液中、低剂量组能显著升高小鼠脑内 5-HT 的含量($P < 0.05$);阳性对照组,细辛挥发油组和水煎液高、中、低剂量组能显著增加小鼠脑内 GABA 的含量(阳性组 $P < 0.05$,其他组 $P < 0.01$);细辛水煎液高、中剂量组能显著升高小鼠脑内 Glu 的含量($P < 0.05$)。小鼠脑内 GABA 和 Glu 含量之间的比值,各组之间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 对悬尾和强迫游泳小鼠的不动时间以及开场实验运动距离的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别\测试结果	悬尾不动时间(s)	强迫游泳不动时间(s)	开场实验运动距离(cm)
模型组	174.98±31.37	152.24±30.79	14 961±3 169
阳性对照组	155.24±41.70*	117.68±31.46*	15 450±1 944
细辛水煎液高剂量	145.59±42.15**	124.77±53.82	15 989±2 807
细辛水煎液中剂量	164.52±36.65	114.06±63.28*	14 443±1 686
细辛水煎液低剂量	155.47±45.99	135.70±59.84	13 772±2 350
细辛挥发油组	140.97±48.84*	96.28±29.01*	12 939±1 671

注:与模型组比较* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 2 对脑内 5-HT、Gaba 及 Glu 含量影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别\测试结果	5ht (ng/mL)	Gaba(μ mol/L)	Glu (mg/L)	Gaba/Glu
模型组	1 937. 14 $\pm$ 109. 56	73. 54 $\pm$ 12. 14	413. 11 $\pm$ 83. 61	0. 181 5 $\pm$ 0. 0358 8
阳性对照组	2 179. 91 $\pm$ 196. 30	82. 97 $\pm$ 4. 91 *	436. 55 $\pm$ 83. 6	0. 181 6 $\pm$ 0. 0453 4
细辛水煎液高剂量	2 155. 84 $\pm$ 298. 36	95. 95 $\pm$ 6. 18 **	520. 08 $\pm$ 59. 27 *	0. 186 7 $\pm$ 0. 0247 9
细辛水煎液中剂量	2 441. 25 $\pm$ 649. 24 **	91. 72 $\pm$ 5. 53 **	534. 27 $\pm$ 83. 48 *	0. 176 1 $\pm$ 0. 0330 4
细辛水煎液低剂量	2 344. 42 $\pm$ 274. 70 *	91. 38 $\pm$ 6. 42 **	539. 22 $\pm$ 107. 33	0. 177 7 $\pm$ 0. 0475 4
细辛挥发油组	2 173. 91 $\pm$ 196. 30	90. 13 $\pm$ 8. 14 **	522. 85 $\pm$ 97. 46	0. 197 2 $\pm$ 0. 0453 4

注:与模型组比较 * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$

2. 5 对小鼠体重、脑重及脏器系数比值影响 小鼠的体重、脑重与脏器系数,各组的数值间并没有受到细辛水煎液和挥发油的影响,每组间互相比,差异均无统计学意义($P > 0. 05$)。见表 3。

表 3 小鼠体重、脑重及脏器系数比值($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	脑系数比	体重(g)	脑重(g)
模型组	0. 0119 $\pm$ 0. 0136	37. 16 $\pm$ 2. 06	0. 387 5 $\pm$ 0. 0224 1
阳性组	0. 0123 $\pm$ 0. 0012	33. 71 $\pm$ 3. 28	0. 413 0 $\pm$ 0. 0345 4
高剂量组	0. 0117 $\pm$ 0. 0017	34. 90 $\pm$ 3. 79	0. 441 3 $\pm$ 0. 0333 3
中剂量组	0. 0116 $\pm$ 0. 0007	35. 67 $\pm$ 3. 11	0. 413 7 $\pm$ 0. 0461 2
低剂量组	0. 0113 $\pm$ 0. 0021	34. 18 $\pm$ 2. 49	0. 405 6 $\pm$ 0. 0132 5
挥发油组	0. 0113 $\pm$ 0. 0006	34. 18 $\pm$ 2. 59	0. 385 7 $\pm$ 0. 0688 7

3 讨论

开场实验运动距离可客观的反映小鼠自主活动能力的基本情况^[14],本实验在悬尾和强迫游泳行为学实验考察细辛的抗抑郁作用之后,进一步通过开场实验考察了细辛对小鼠自主活动能力的影响,结果显示各组之间比较,细辛水煎液及挥发油对小鼠开场实验中运动距离差异均无统计学意义($P > 0. 05$),从而排除了由于自主活动性可能带来的抗抑郁的假阳性结果。

悬尾实验和强迫游泳实验抑郁症模型对绝大多数抗抑郁药敏感,操作简单、快捷,被广泛应用于抗抑郁药物的初筛^[15-17]。本研究采用小鼠悬尾实验和强迫游泳实验抑郁症模型,首次考察了细辛水煎液及其挥发油的抗抑郁效果,结果表明,与模型组比较,细辛水煎液高剂量可显著缩短小鼠悬尾不动时间($P < 0. 01$),阳性药盐酸氟西汀与细辛挥发油组同样可显著缩短小鼠悬尾不动时间($P < 0. 05$),与模型组比较,细辛水煎液中剂量、细辛挥发油和阳性药盐酸氟西汀均可显著缩短强迫游泳不动时间($P < 0. 05$)。可证细辛水煎液及挥发油确实具有抗抑郁作用,且细辛水煎液高、中、低剂量呈现出一定的量效关系,具有抗抑郁作用。

悬尾实验和强迫游泳实验抑郁症模型确实对抗抑郁药有高选择性,但的确存在一些增加动物活动

性的药物会出现假阳性结果^[14]。为避免可能出现的假阳性结果,需要同时测定小鼠的自主活动能力,以提高悬尾实验和强迫游泳实验方法筛选抗抑郁药的选择性和可靠性。在小鼠试养阶段结束后,通过开场实验进行初筛,筛除其中缺乏自主活动能力及活动能力低下的小鼠,弃之不用,将余下的自主活动能力较优的小鼠随机进行分组,以减小实验误差,为而后的测试提高整体实验的准确性及可靠性,具有抗抑郁作用。

兴奋性氨基酸假说描述了脑内存在的氨基酸,不仅是合成多种蛋白质的原料,同时还具有突触传递功能^[18]。谷氨酸 Glu 属于兴奋性氨基酸,在中枢兴奋性氨基酸中占主导地位,谷氨酸是中枢神经系统中含量最高、分布最广、作用最强的兴奋性神经递质。脑组织只能氧化谷氨酸,而不能氧化其他氨基酸,故谷氨酸可作为脑组织的能源物质,改进维持大脑机能,是中枢神经系统的主要兴奋性神经递质^[19]。

在中枢神经系统中,最重要的抑制性氨基酸是 γ -氨基丁酸,其在脑组织内广泛存在,是脑内重要的抑制性递质,只存在于神经组织中,具有高生物活性。1/3 以上的抑制性神经传导由 γ -氨基丁酸 GABA 作为递质介导, γ -氨基丁酸 GABA 广泛分布于大脑皮质、海马体、丘脑、下丘脑、基底神经结、小脑以及枕叶皮层中。并对机体的多种功能起调节作用^[20]。当人体缺乏 GABA 时,会产生焦虑、不安、疲惫、恍惚、忧虑等不良情绪。本实验结果显示,细辛挥发油组和细辛水煎液高剂量组能显著提高小鼠脑内的 γ -氨基丁酸含量($P < 0. 05$)、Glu 含量($P < 0. 05$),但 GABA/Glu 值无统计学意义;表明细辛的抗抑郁作用,不是简单的提高兴奋性氨基酸递质含量实现的,而有可能是同时提高兴奋性氨基酸和抑制性氨基酸递质含量,从而改善中枢兴奋—抑制阈值来实现的。

五羟色胺(5-HT)又名血清素,广泛存在于哺乳动物组织中,特别在大脑皮质及神经突触内含量很

高,属于生物原胺类神经递质,是调节神经活动的一种重要物质。“单胺类假说”是首个抑郁症的神经生物化学理论^[21],认为体内 NE 或五羟色胺 5-HT 相对或绝对不足是引起抑郁症发生的主要原因。五羟色胺 5-HT 可调节单胺类神经递质系统,大脑神经递质五羟色胺 5-HT 在神经突触间的浓度相对或绝对不足,导致整体精神活动和心理功能处于全面低下状态,从而导致抑郁、焦虑、惊恐、强迫等多种精神障碍^[22]。临床观察到抑郁症患者大脑缺少 5-HT 和 NA,许多抗抑郁药就是通过抑制神经系统对这 2 种神经递质的再摄取,使得突触间隙这 2 种神经递质浓度增加而发挥抗抑郁作用^[23]。本实验结果显示,细辛挥发油组和水煎液高、中、低剂量组能显著升高小鼠脑内的 5-HT 的含量($P < 0.05$),表明细辛可能通过提高 5-HT 递质含量,发挥抗抑郁作用。阳性对照药盐酸氟西汀属于选择性 5-HT 再摄取抑制抑制剂,能增加突出间隙可供利用的 5-HT,从而产生抗抑郁作用。实验数据显示,细辛水煎剂和挥发油与盐酸氟西汀作用机制有相似之处。

参考文献

- [1] 许委娟. 抑郁症流行病学及治疗学研究新进展[D]. 杭州:浙江大学医学院,2017.
- [2] 龚绍麟. 抑郁症[M]. 北京:人民卫生出版社,2003.
- [3] 赵志刚,张星虎,张石革,等. 当代神经精神科用药选择[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:45.
- [4] 李肖,官文霞,周玉枝,等. 逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展[J]. 中草药,2015,45(20):3109-3116.
- [5] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》第一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:230.
- [6] 蔡少青,王璇. 常用中药材品种整理和质量研究(北方组)第 6 册[M]. 北京:北京医科大学出版社,2003:718.
- [7] 赵春明,张晓杰,董海影,等. β -细辛醚对抑郁模型大鼠行为及海马 MKP-1,MSK-1,CREB 和 Bel-2 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(16):272-277.

- [8] 穆启运,阮新民. 川芎和细辛挥发油提取工艺的研究[J]. 中国中医药科技,2010,17(2):143-145.
- [9] 朱学慧,田慧敏. 细辛入药计量,煎煮时间及品种对汤剂疗效的影响[J]. 天津药学,1999,11(3):35-36.
- [10] Steru L,Chermet R,Thierry B,et al. The tail suspension test;a new method for screening antidepressants in mice[J]. Psychopharmacology (Berl),1985,85(3):367-370.
- [11] Porsolt RD,Bertin A,Jalfre M. Behavioral despair in mice;a primary-screening test for antidepressants[J]. Arch IntPharmacodynTher,1977,229(2):327-336.
- [12] Archer J. Tests for emotionality in rats and mice;a review[J]. AnimBehav,1973,21(2):205-235.
- [13] 冯波,崔瑛,等. 石菖蒲挥发油和水煎液的抗焦虑作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(9):207-210.
- [14] Bourin M,Fiocco AJ,Clenet F. How valuable are animal models in defining antidepressant activity[J]. Hum Psychopharm,2001,16(1):9-21.
- [15] Campos MM,Fernandes ES,Ferreira J,et al. Pharmacological and neurochemical evidence for antidepressant-like effects of the herbal product Catuama[J]. PharmacolBiochemBehav,2004,78(4):757-764.
- [16] Chatterjee M,Verma P,Maurya R,et al. Evaluation of ethanol leaf extract of Ocimum sanctum in experimental models of anxiety and depression[J]. Pharm Biol,2011,49(5):477-483.
- [17] Li S,Wang C,Li W,et al. Antidepressant-like effects of piperine and its derivative,antiepilepsirine[J]. J Asian Nat Prod Res,2007,9(3-5):421-430.
- [18] 吴立坤. 贯归定志方抗焦虑作用药效学研究及机制探讨[D]. 北京:北京中医药大学,2009.
- [19] 王学铭. 精神与精神病的生物化学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:168.
- [20] 赵瑞珍,李宁,李冬梅,等. 焦虑障碍中医院干预机理研究[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2012,19(2):9-12.
- [22] Bunney WE,Davis JM,Norepinephrine in depressive reactions[J]. Arch Gen Psychiatry,1965,13(6):483-494.
- [21] 孔秋玲,邹江冰,蒋琳兰,等. 焦虑症的生化病理机制研究进展[J]. 广东医学,2011,32(21):2869-2871.
- [23] 陈建丽. 基于代谢网络调控的逍遥散抗抑郁作用机制研究进展[J]. 中草药,2014,7(14):2100-2105.

(2018-03-02 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 793 页)

- [4] 翟孔,周扬,王素娟,等. 蜘蛛香提取物及总缬草素的抗焦虑活性研究[J]. 中草药,2016,47(8):1361-1365.
- [5] 刘梅颜,郭成军. 中西医结合治疗冠心病合并抑郁焦虑情绪疗效分析[J]. 中国医药,2013,8(7):890-892.
- [6] 徐亚静. 中药抗焦虑作用引发关注[N]. 中国医药报,2010-05-11(B05).
- [7] 张建军. 清心安虑胶囊抗焦虑作用药效学研究和机理探讨[D]. 北京:北京中医药大学,2005.
- [8] 吕跃玮,郭建友,刘勇,等. 天然黄酮类单体化合物抗焦虑作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2016,41(1):38-44.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2015 年版一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:143.
- [10] 董映枢. 合欢皮治疗失眠小议[J]. 浙江中医杂志,1988,23(9):424-427.

- [11] 霍长虹,李作平. 合欢皮水煎液催眠的药理实验研究[J]. 河北医科大学学报,2002,23(4):216.
- [12] 范小龙. 合欢皮抗焦虑部位血清药物化学初步研究及其化学成分分离[D]. 武汉:湖北中医药大学,2016.
- [13] 郭海彪,刘旻,李雯珊,等. 复方丹参片对 APP/PS1 转基因小鼠焦虑样行为的调节作用[J]. 中国新药与临床杂志,2017,36(8):462-467.
- [14] 冯波. 合欢皮对小鼠的抗焦虑作用研究[D]. 郑州:河南中医学院,2014.
- [15] 聂忠富. 槐米中槲皮素对焦虑模型小鼠的保护作用研究[J]. 中国药房,2013,24(31):2905-2907.
- [16] Junei Kinjo,Hirokyu Higuchi,Katsura Fukui,et al. Lignoids from Albizzia cortex II. Abiogenesis pathway of syringaresinol[J]. Chem Pharm Bull,1991,39(11):2952-2955.

(2018-03-02 收稿 责任编辑:徐颖)