

蜘蛛香抗抑郁作用及机制的研究进展

李永彪^{1,2}, 陈畅², 毛森³, 郭丛², 赵婷婷^{1,2}, 吴兰兰¹, 王心仪², 刘安^{2*}, 闫智勇^{1*}

(1. 西南交通大学 生命科学与工程学院, 成都 610031;

2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 3. 北京中医药大学 东直门医院, 北京 100700)

[摘要] 以抑郁症为代表的精神类疾病已逐渐成为当前社会快节奏、高压人群的主要健康问题之一, 严重者可出现自杀等行为, 给家庭及整个社会带来巨大的危害甚至是灾难。尽管现代医学在抗抑郁的药物领域取得了长足进步, 但仍存在一些不尽人意之处。与此同时, 疗效确切、不良反应少、药效温和的传统中药日益受到广泛关注。我国传统中药蜘蛛香用于缓解睡眠障碍有广泛的应用历史, 其地下部位提取物在欧洲早已作为温和的镇静剂使用。现代研究表明, 蜘蛛香黄酮、挥发油及环烯醚萜等有效部位或提取物在动物及人群试验上均展现了良好的抗抑郁活性, 其机制可能与调节脑内神经递质、改善下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能、抗自由基、抗炎、神经保护等有关。在国外, 以蜘蛛香作为主要原料治疗抑郁型失眠的保健产品 Tagara 已上市销售。然而, 目前国内对蜘蛛香抗抑郁系统和深入的研究报道还比较缺乏。因此, 有必要对蜘蛛香的抗抑郁作用及相关机制进行系统的梳理和总结, 以期对蜘蛛香药用资源的进一步开发提供参考。

[关键词] 抑郁; 蜘蛛香; 机制

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)02-0235-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192306

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190820.0944.001.html>

[网络出版时间] 2019-08-20 10:14

Anti-depression Effect and Mechanism of Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix

LI Yong-biao^{1,2}, CHEN Chang², MAO Sen³, GUO Cong², ZHAO Ting-ting^{1,2}, WU Lan-lan¹,

WANG Xin-yi², LIU An^{2*}, YAN Zhi-yong^{1*}

(1. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] Psychiatric diseases represented by depression have gradually become one of the major health problems of people in the fast-paced, high-pressure society. Severe cases can cause suicides, huge harm or disaster to families and the society. Although modern medicine has made great progress in the field of anti-depressant drug therapy, depression still cannot be cured. At the same time, traditional Chinese medicines (TCM) with a definite curative effect, few adverse reactions, and mild efficacy have received increasing attention. TCM valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix has been widely used to alleviate sleep disorder, and its root extract is popularly known as valerian and used as a mild sedative for a long time in European. Tagara takes Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix as the key ingredient for treatment of depression-type insomnia, and is available abroad. It is reported that iridoid, sesquiterpenes, flavonoids or extract from Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix has a superior anti-depression activity in both animal and clinical trials, and the mechanism is mainly related to the

[收稿日期] 20190513(021)

[基金项目] 四川省科学技术厅软科学研究项目(2018ZR0368); 四川省科学技术厅重点研发计划项目(2018SZ0078)

[第一作者] 李永彪, 在读硕士, 从事中药药理学研究, E-mail: 2942428904@qq.com

[通信作者] * 闫智勇, 教授, 硕士生导师, 从事中药药理学研究, Tel: 028-66367214, E-mail: yzhiy@swjtu.edu.cn;

* 刘安, 研究员, 博士生导师, 从事中药质量控制及新药开发研究, Tel: 010-64014411-2938, E-mail: aliu@icmm.ac.cn

regulation of neurotransmitters in the brain, the improvement of the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, the resistance of free radicals and inflammation, and the neuroprotective effect. However, there is still lack of report on the anti-depression system and in-depth research of Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix. Therefore, it is urgently necessary to systematically collect and summarize the anti-depressant activity and explain the relevant mechanisms, so as to provide reference for the further development of Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix medicinal resources.

[Key words] depression; Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix; mechanism

抑郁症是一种复发率和自杀率极高的疾病^[1-3],到 2020 年抑郁症或将成为仅次于心脏病的人类第二大疾病^[4],给患者本身、家庭乃至整个社会带来严重困扰^[5]。抑郁症的发病机制尚未完全清楚,比较公认的有脑内神经递质失衡学说、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能失调学说、炎症反应学说、神经营养因子学说以及多因素综合影响学说等,其治疗的主要药物有 5-羟色胺(5-HT)重摄取抑制剂、去甲肾上腺素(NE)重摄取抑制剂、多巴胺(DA)重摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂以及三环类抗抑郁药等。虽然这些药物能在不同程度上改善抑郁状态,但广泛存在嗜睡,肝毒性等^[6]副作用。蜘蛛香作为传统中药,在缓解失眠等方面有悠久的历史,近年来发现其有显著的抗抑郁作用^[7-8],且不良反应少安全性高^[9],是抗抑郁新药研究中极富开发价值的候选品种。

1 蜘蛛香的国内外应用

蜘蛛香是败酱科缬草属植物蜘蛛香的根和根茎,在我国民间广泛用于精神类疾病的干预和治疗。我国少数民族如佤族将蜘蛛香水煎服用于治疗神经衰弱症的传统用法^[10]。这些传统用法部分收录于地方药志和药典,如《四川中药志》中记载“蜘蛛香可行气活血,用于镇静,失眠等”^[11];1997 年,2010 年和 2015 年版《中国药典》一部记载“蜘蛛香具有理气止痛、镇惊安神和治疗失眠的中枢活性”。在古印度,蜘蛛香是用于治疗神经紊乱、癫痫、失眠、神经症、坐骨神经痛等的有效药^[12-14]。在欧洲,蜘蛛香是欧洲缬草等镇静剂的最重要替代品之一,能明显改善抑郁症患者的精神状态^[13,15-18]。另外,以蜘蛛香为主要原料,主要用于缓解失眠、抑郁等精神障碍的保健产品 Tagara 已在亚马逊网全球销售,在抗抑郁保健产品中有着不可忽视的市场占有率。

2 蜘蛛香的抗抑郁作用

动物实验和临床研究均已证实,蜘蛛香提取物及其有效成分均具有显著的抗抑郁作用。在动物研究水平上,研究者们多选取慢性温和和不可预知

(CUMS)的小鼠模型,采用强迫游泳实验(FST),悬尾实验(TST),糖水消耗实验(SPT)及旷场实验(OFT)评价蜘蛛香不同提取物及有效成分的抗抑郁作用。结果显示:蜘蛛香二氯甲烷、甲醇、乙醇及水提物均能显著缩短 FST 或 TST 中小鼠的不动时间^[7-8,15,19],环烯醚萜类成分(IEFV)及主要化合物缬草素^[20]还能明显提高 OFT 中实验动物的水平和垂直运动得分,增加实验动物横穿敞箱的次数,升高 SPT 中蔗糖的偏爱度^[21],表现出较好的抗抑郁作用。临床报道也显示,Tagara 能显著缩短抑郁型失眠患者的睡眠潜伏时间,延长睡眠持续时间,睡眠障碍得到充分缓解^[22]。抑郁症患者服用蜘蛛香 70% 乙醇提取物后,汉密尔顿精神病学评定量表(BPRS)显示,压力、焦虑及抑郁状态均得到了显著缓解^[23]。

3 蜘蛛香抗抑郁作用机制概述

3.1 调节神经递质 研究发现,抑郁症患者及抑郁模型动物脑组织中神经递质 5-HT, DA, NE, γ -氨基丁酸(GABA)水平低下及谷氨酸(Glu)水平异常升高是抑郁症的主要发病机制之一^[24-29],对这些异常表达递质的调节无疑是抗抑郁治疗的重要靶点。研究表明,小鼠抑郁或焦虑造模后,蜘蛛香 IEFV^[22],挥发油^[15]及二氯甲烷提取物^[8]可显著增加其脑组织中 5-HT, NE 或 DA 的含量。在蜘蛛香抗成瘾性研究中,灌胃 Tagara 10 d 后,小鼠皮质-海马区 γ -氨基丁酸受体 A (GABA) 的表达明显升高^[30]; Wasowski 等^[31]的研究也表明,蜘蛛香中黄酮类化合物 6-methylapigenin 可竞争性结合 GABA_A 受体上苯二氮草类的结合位点,提示蜘蛛香或是 GABA_A 受体潜在的激动剂。张雪梅^[32]研究发现,蜘蛛香 IEFV 可激动代谢型谷氨酸受体(mGluR2 和 mGluR3),下调环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(AC/cAMP/PKA)信号通路,从而负反馈抑制谷氨酸的释放,降低实验动物脑组织中 Glu 的含量,改善实验动物的精神状态。因此,对 5-HT, DA, NE, GABA, Glu 等神经递质的综合调节,或是蜘蛛香发挥抗抑郁作用的重要机制之一。

3.2 调节 HPA 轴 神经内分泌因素与抑郁症的发生有着密切的联系,HPA 轴是神经内分泌调节的重要组成部分,大量的研究表明 HPA 轴功能亢进是抑郁症重要的发病机制之一^[33-34]。HPA 轴功能亢进的主要表现为促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)分泌增多并刺激神经垂体释放促肾上腺皮质激素(ACTH),进而促进肾上腺皮质释放糖皮质激素(皮质醇或皮质酮,CORT),过多的 CORT 与海马中糖皮质激素受体(GR)结合后,导致大脑海马区受损,发生认知功能障碍,表现出情绪低下,失眠等症状。在焦虑模型动物实验中,蜘蛛香乙醇提取物、总缬草素、异绿原酸 A 及橙皮素可显著降低实验动物血浆中 CRH、ACTH 及 CORT 的水平^[35-36],蜘蛛香 95%乙醇提取物除可降低 CRH 及 CORT 水平外,还可下调 HPA 轴重要关联因子食欲素(Orexins)及 β 内啡肽基因的表达^[37-38]。

3.3 抗氧化 超氧化物歧化酶(SOD)是体内重要的抗氧化酶,能有效清除机体自由基,丙二醛(MDA)是脂质过氧化的代谢产物,在脑内大量堆积时可通过蛋白质一级氨基基因反应与蛋白质交联,破坏胞膜脂质双分子层,导致细胞通透性改变,最终引起神经元的变性、凋亡。研究发现,血清中自由基、过氧化物及氧化标记物的含量高于正常值^[39-40],抗氧化酶活性降低是抑郁症发病的机制之一^[41]。动物实验研究表明,慢性应激抑郁模型大鼠组织内 SOD 活性降低,MDA 含量升高^[42]。熊德启^[43]发现 IEFV 给药后,慢性应激大鼠血清中 SOD 活性稳步提高,MDA 含量极显著降低。另一项研究表明 IEFV 化合物缬草三酯、乙酰缬草三酯和 1- β 乙酰缬草三酯是一类特殊的羟基自由基清除剂,可清除氧自由基,降低机体氧化应激反应^[44]。通过抗氧化发挥神经保护作用,可能是蜘蛛香抗抑郁作用的另一重要机制。

3.4 抗炎 机体通过释放炎症细胞因子,导致外周免疫激活,进而引起神经内分泌以及免疫系统的功能紊乱是抑郁症发生的重要原因^[45]。核转录因子- κ B(NF- κ B)高表达可导致炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)释放增加^[46-47]。TNF- α 反过来可以减少 GR 的表达并降低其功能,而中枢 GR 功能的改变会导致丘脑下部和垂体对 CORT 升高敏感性的变化,由此导致 HPA 轴的负反馈减少,进而引起 HPA 过度激活导致抑郁^[48]。缬草烯酸是蜘蛛香的主要成分之一,有研究报道称缬草属植物中所含的缬草烯酸能下调核因子 NF- κ B 的表达^[49]。雍妍^[50]

发现 IEFV 可显著降低小鼠血清中 TNF- α 的水平,进而发挥神经保护作用。蜘蛛香的抗炎作用是其发挥抗抑郁活性不可忽视的重要途径之一。

3.5 其他作用 近年来的研究表明,神经因子的异常表达或神经细胞损伤是抑郁及其并发症的重要发病机制之一^[51-53]。脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)是中枢神经系统重要的神经营养因子,在神经元保护、突触再生及神经损伤后功能重建等方面发挥重要作用^[26,51]。有报道表明,脊髓损伤模型大鼠 IEFV 给药后,BDNF 及 NGF 表达水平显著高于模型组^[43],以蜘蛛香为重要组成部分的复方抗焦虑胶囊还可明显提高急性应激大鼠皮层及海马中 BDNF 的表达水平^[54]。研究还发现从蜘蛛香中分离得到的 jatamanvaltrate A, valeriotetrate C, chlorovaltrate A, vibutinal 或 jatamandoid A, valeriotriate B, 1,5-dihydroxy-3,8-epoxyvale-chlorine 化合物能显著改善 CoCl₂ 或 MPP⁺ 诱导的 PC12 及 SH-SY5Y 细胞损伤,提高细胞活力^[50,55],维持细胞正常功能的发挥^[56]。以上研究结果提示,蜘蛛香可能促进 BDNF、NGF 的表达或通过保护神经细胞免受损伤发挥抗抑郁作用。另外,脑内 NO 水平的降低可诱导抑郁症的发生^[57],一氧化氮(NO)与突触可塑性、学习、痛觉、抑郁等密切相关。秦晋之^[58]发现 IEFV 给药后小鼠血浆中 NO 含量显著升高,Pilkhwai^[59]发现蜘蛛香精油可通过增加脑内 NO 含量,起到抗抑郁作用。以上研究结果提示,促进 NO 的释放参与了蜘蛛香抗抑郁的重要过程。

4 蜘蛛香抗抑郁的物质基础探讨

综上,从蜘蛛香中分离得到的多个化合物,均可通过不同的药理机制对抑郁症的治疗产生积极作用。如从挥发油中分离得到缬草烯酸^[49,60]和广藿香醇^[4],黄酮中分离出的 6-methylapigenin^[34]和橙皮素^[37-38],环烯醚萜中分离出的缬草三酯^[44],缬草素^[61-62],jatamanvaltrate A,jatadoid A,jatamandoid A,jatairidoids A-C,jatamanvaltrate G,jatamanvaltrate H,jatamanvaltrate N, valeriotetrate C, vibutinal, valeriotriate B, valerandoid A, valerandoid C, chlorovaltrate, chlorovaltrate A, 及 1,5-dihydroxy-3,8-epoxyvale-chlorine^[56,63-65]等,均显示有显著的神经保护、镇静催眠、抗帕金森、抗抑郁及抗焦虑等作用。通过系统的整理和总结,笔者发现这些化合物大多数具有中等极性,分子量小的特点。结合课题组自身的工作基础^[10,32,58],有理由推测蜘蛛香中等极性提取部位或是其发挥抗抑郁作用的重要物质基础,

相关结论还需要进一步验证。

5 结语

两个基本清楚,即“药效物质基本清楚、作用机制基本清楚”一直是中药研究工作中的重要内容。大量的研究资料显示,蜘蛛香环烯醚萜部位、挥发油、乙醇提取物、黄酮类及缬草素^[9]等单体化合物均有显著的抗抑郁作用,其机制可能与调节神经递质、调节 HPA 轴、促进 BDNF 表达、抗自由基、神经保护、抗炎作用有关。相对于传统抗抑郁药,蜘蛛香具有多成分、多途径的抗抑郁活性,并拥有良好的安

全性,提示其具有深入开发的民生和商业价值。尤其是在国外,以蜘蛛香为主要原料、用于抑郁等精神障碍的保健产品 Tagara 已在全球销售,更使得我国传统中药材蜘蛛香抗抑郁的新药及相关产品开发显得迫在眉睫。因此,深入开展蜘蛛香抗抑郁的药效物质基础研究,并在此基础上利用现代药理学成熟和先进的药理模型和实验技术,阐释蜘蛛香抗抑郁的作用途径和机制(表 1),进而开发抗抑郁中药新药或相关产品,是未来蜘蛛香药用资源开发中的重点工作之一。

表 1 蜘蛛香抗抑郁的作用机制

Table 1 Anti-depression mechanism of *Valerianae Jatamansi Rhizoma et Radix*

部位/成分	模型	作用机制	指标	参考文献
乙醇提取物	不确定性空瓶饮水刺激	调节 HPA 轴	CRH ↓, ACTH ↓, CORT ↓	[35]
甲醇提取物, 乙醇提取物, 水提取物, 6-methylpigenin	-	调节神经递质	激动 GABA _A 受体	[19,31]
环烯醚萜部位 (IEFV)	慢性温和不可预知刺激、明暗箱、高架十字迷宫等	调节神经递质、神经保护、抗氧化、抗炎	Glu ↓, DA ↑, NE ↑, 5-HT ↑, DA ↑, NGF ↑, BDNF ↑, MDA ↓, SOD ↑, TNF-α ↓	[32, 43, 50, 54]
广藿香醇	慢性温和不可预知刺激	调节神经递质	5-HT ↑, NE ↑, DA ↑	[15]
缬草素, 总缬草素, 异绿原酸 A, 橙皮素	不确定性空瓶饮水刺激、敞箱、高架十字迷宫等	调节 HPA 轴	CRH ↓, ACTH ↓, CORT ↓	[35-36]
缬草三酯, 乙酰缬草三酯和 1-β 乙酰缬草三酯	ABTS 和 DPPH 法	抗氧化	清除氧自由基	[44]
缬草烯酸	Hela 细胞炎症反应	抗炎	NF-κB ↓	[49]
jatamanvaltrate A, valeriotetrate C, chlorovaltrate A, vibutinal 1, 5-dihydroxy-3, 8-epoxyvale-chlorine, jatamandoid A, valeriotriate B	CoCl ₂ 诱导的 PC12 细胞损伤	神经保护	提高细胞活力	[50, 55-56, 63]
	MPP ⁺ 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤	神经保护	提高细胞活力	[50, 64-65]

注: ↑. 上升; ↓. 下降。

[参考文献]

[1] Skarl S. Anxiety and depression association of America [J]. J Consum Health Internet, 2015, 19 (2): 100-106.

[2] 王学, 叶晓琳, 刘小波, 等. 逍遥散抗抑郁作用的研究现状 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (16): 212-220.

[3] 吴丹, 高耀, 邢婕, 等. 逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的药理作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (8): 187-193.

[4] Karkou V, Aithal S, Meekums B, et al. Dance/Movement Therapy (D/MT) for depression: a scoping review [J]. Arts Psychother, 2012, 39: 287-295.

[5] 张磊阳, 蒋健, 贺敏, 等. 抗抑郁中药的药理研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (24): 224-234.

[6] Sarko J. Antidepressants, old and new: a review of their adverse effects and toxicity in overdose [J]. Emerg Med Clin North Am, 2000, 18 (4): 637-654.

[7] Sah S P, Mathela C S, Chopra K. Antidepressant effect of *Valeriana wallichii* patchouli alcohol chemotype in mice: behavioural and biochemical evidence [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135 (1): 197-200.

[8] Jugran A K, Rawat S, Bhatt I D, et al. *Valeriana jatamansi*: an herbaceous plant with multiple medicinal uses [J]. Phytother Res, 2019, 33 (3): 482-503.

[9] Joseph L, Puthallath R E, RAO S. Acute and chronic toxicity study of *Valeriana wallichii* rhizome hydro-ethanolic extract in Swiss albino mice [J]. Asian J Med Sci, 2016, 7 (2): 49-54.

[10] 陈冲. 蜘蛛香总环烯醚萜类成分急性毒性及长期毒

- 性安全性评价研究[D]. 成都:西南交通大学,2013.
- [11] 四川中药志协作编写组. 四川中药志[M]. 成都:四川人民出版社,1979: 58.
- [12] Marder M, Viola H, Wasowski C, et al. 6-Methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 75(3): 537-545.
- [13] Mathela C S, Chanotiya C S, Sammal S S, et al. Compositional diversity of terpenoids in the Himalayan *Valeriana* genera [J]. *Chem Biodivers*, 2005, 2(9): 1174-1182.
- [14] Prakash V. Indian valerianaceae A monograph on a medicinally important family[M]. *Indian Valerianaceae: Monograph*, 1999: 1-74.
- [15] Sah S P, Mathela C S, Chopra K. Involvement of nitric oxide (NO) signalling pathway in the antidepressant activity of essential oil of *Valeriana wallichii* Patchouli alcohol chemotype [J]. *Photodermatol*, 2011, 18(14): 1269-1275.
- [16] 刘开萍,程盛勇,郁林娜,等. 蜘蛛香总缬草三酯自微乳的制备及质量评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(11): 16-21.
- [17] SHI S N, SHI J L, LIU Y, et al. The anxiolytic effects of valtrate in rats involves changes of corticosterone levels [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 10(2): 325-332.
- [18] Violon C, Van Cauwenbergh N, Vercruysee A. Valepotriate content in different *in vitro* cultures of Valerianaceae and characterization of *Valeriana officinalis* L. callus during a growth period [J]. *Pharm Weekbl*, 1983, 5(5): 205-209.
- [19] Subhan F, Karim N, Gilani A H, et al. Terpenoid content of *Valeriana wallichii* extracts and antidepressant-like response profiles [J]. *Pharmacognosy Res*, 2010, 24(5): 686-691.
- [20] ZHANG X M, ZHU J L, SUN Y, et al. Anxiolytic potency of iridoid fraction extracted from *Valeriana jatamansi* Jones and its mechanism: a preliminary study [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(17): 2071-2075.
- [21] 闫兴丽. 蜘蛛香环烯醚萜对肠易激综合征的治疗作用及机理探讨[D]. 北京:北京中医药大学,2009.
- [22] Toolika E, Bhat N P, Shetty S. A comparative clinical study on the effect of Tagara (*Valeriana wallichii* DC.) and Jatamansi (*Nardostachys jatamansi* DC.) in the management of Anidra (primary insomnia) [J]. *Ayu*, 2015, 36(1): 46-49.
- [23] Bhattacharyya D, Jana U, Debnath P K, et al. Initial exploratory observational pharmacology of *Valeriana wallichii* on stress management: a clinical report [J]. *Nepal Med Coll J*, 2007, 9(1): 36-39.
- [24] Nutt D. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder [J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2008, 69(1): 4-7.
- [25] 李珍,安书成,李江娜. 抑郁症发生中 γ -氨基丁酸与其它相关递质的关系 [J]. *生理科学进展*, 2014, 45(3): 190-194.
- [26] LIU X, ZHENG X, DU G, et al. Brain metabonomics study of the antidepressant-like effect of Xiaoyaosan on the CUMS-depression rats by 1H NMR analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235(10): 141-154.
- [27] Fuchs T, Jefferson S J, Hooper A, et al. Disinhibition of somatostatin-positive GABAergic interneurons results in an anxiolytic and antidepressant-like brain state [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(10): 920-930.
- [28] Rae C, Nasrallah F A, Balcar V J, et al. Metabolomic approaches to defining the role(s) of GABA ρ receptors in the brain [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2015, 10(3): 445-456.
- [29] Küçükibrahimoğlu E, Saygılı M Z, Çallışkan M, et al. The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in fluoxetine or S-citalopram-treated female patients with major depression [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(6): 571-577.
- [30] Biswas A, Banerjee S. Effect of *Valeriana wallichii* on alcohol addiction in mice [J]. *Pharmacogn Mag*, 2018, 14(59): 613-618.
- [31] Wasowski C, Marder M, Viola H, et al. Isolation and identification of 6-methylapigenin, a competitive ligand for the brain GABAA receptors, from *Valeriana wallichii* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(1): 934-936.
- [32] 张雪梅. 基于 mGluR2 和 mGluR3 受体激动作用对蜘蛛香环烯醚萜类成分抗焦虑机制研究[D]. 成都:西南交通大学,2018.
- [33] 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.
- [34] 王永辉,冯振宇,刘慧宇,等. 当归补血汤对慢性轻度不可预见性刺激抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(8): 112-116.
- [35] WANG S N, DING Y S, MA X J, et al. Identification of bioactive chemical markers in Zhi zhu xiang improving anxiety in rat by fingerprint-efficacy study [J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 23-29.
- [36] 翟欣,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.
- [37] 闫智勇,张天娥,秦晋之,等. 蜘蛛香提取物对焦虑模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的影响 [C]// 新药研发暨新药发现学术研讨会会议论文集, 北京, 2010: 60.

- [38] YAN Z Y, XIAO T, PAN L Z, et al. Anti-anxiety effect of valeriana jatamansi Jones extractvi are gulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. *Neural Regen Res*, 2010, 5(14): 1071-1075.
- [39] YAN Z Y, ZANG T E, PAN L Z, et al. Action of *Valeriana jatamansi* Jones on the apoptosis-related genes expression in the anxiety model of rat [J]. *Procedia Environ Sci*, 2011, 2: 744-750.
- [40] Maes M, Mihaylova I, Kubera M, et al. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease [J]. *J Affect Disord*, 2010, 125(1/3): 287-294.
- [41] Jiménez F S, Gurpegui M, Díaz-Atienza F, et al. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a Meta-analysis [J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(12): 1658-1667.
- [42] WANG G H, DONG H Y, DONG W G, et al. Protective effect of Radix *Acanthopanax* *Senticosi* capsule on colon of rat depression model [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(9): 1373-1377.
- [43] 熊德启. 蜘蛛香环烯醚萜类有效部位对急性脊髓损伤大鼠运动功能的影响及相关机制探讨 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [44] WANG F, ZHANG Y, WU S, et al. Studies of the structure-antioxidant activity relationships and antioxidant activity mechanism of iridoid valepotriates and their degradation products [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): 189-198.
- [45] 黄良峰, 陈洋洋, 赵炳功, 等. 抑郁症的成因及其新药治疗研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(1): 180-185.
- [46] Koo J W, Russo S J, Ferguson D, et al. Nuclear factor- κ B is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 107(6): 2669-2674.
- [47] Mayberg H S. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2003, 13(4): 805-815.
- [48] 邓朔, 张鸿燕. 抑郁症发病机制的神经免疫相关靶点研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(3): 280-283.
- [49] Herrera N J, Vartiainen N, Bremner P, et al. NF-kappaB modulators from *Valeriana officinalis* [J]. *Phyther Res*, 2006, 20(10): 917-919.
- [50] 雍妍. 蜘蛛香化学成分及神经保护作用研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [51] Koskela M, Bäck S, Vöikar V, et al. Update of neurotrophic factors in neurobiology of addiction and future directions [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 97(10): 189-200.
- [52] 石博宇, 刘蓉, 饶志粒, 等. 逍遥散对 LPS 所致大鼠神经损伤的保护作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(5): 50-56.
- [53] 关书, 熊伟, 高云. 脑源性神经营养因子与抑郁症 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(2): 153-156.
- [54] 吕跃玮, 刘洁, 史淑宁, 等. 复方抗焦虑胶囊对急性应激大鼠的抗焦虑作用及对大鼠脑内 ERK/CREB 信号通路和 BDNF 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(11): 1614-1619.
- [55] 王茹静, 陈银, 黄青, 等. 蜘蛛香化学成分及其神经保护活性 [J]. *中成药*, 2017, 39(4): 756-760.
- [56] XU J, LI Y, GUO Y, et al. Isolation, structural elucidation, and neuroprotective effects of iridoids from *Valeriana jatamansi* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76(7): 1401-1403.
- [57] Esplugues J. NO as a signalling molecule in the nervous system [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(5): 1079-1095.
- [58] 秦晋之. 蜘蛛香环烯醚萜类成分抗焦虑药效及作用机制研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2009.
- [59] Pilkhwil S. To elucidate pharmacological profile of bioactive principles of some himalayan medicinal and aromatic plants [C] // International Conference on Pharmacy and Pharmacology, London, 2014.
- [60] WANG P C, RAN X H, CHEN R, et al. Sesquiterpenoids and lignans from the roots of *Valeriana officinalis* L [J]. *Chem Biodivers*, 2011, 8(10): 1908-1913.
- [61] WANG P C, HU J M, RAN X H, et al. Iridoids and Sesquiterpenoids from the Roots of *Valeriana officinalis* [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 72(9): 1682-1685.
- [62] WANG Q H, WANG C F, SHU Z P. *Valeriana amurensis* improves Amyloid-beta 1-42 induced cognitive deficit by enhancing cerebral cholinergic function and protecting the brain neurons from apoptosis in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(2): 318-325.
- [63] XU J, ZHAO P, GUO Y, et al. Iridoids from the roots of *Valeriana jatamansi* and their neuroprotective effects [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(7): 1133-1136.
- [64] XU J, GUO Y Q, XIE C F, et al. Isolation and neuroprotective activities acylated iridoids from *Valeriana jatamansi* [J]. *Chem Biodiv*, 2012, 9(7): 1382-1388.
- [65] XU J, GUO P, GUO Y Q, et al. Iridoids from the roots of *Valeriana jatamansi* and their biological activities [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 14(1): 1-6.

[责任编辑 周冰冰]