

# 中药的抗焦虑作用机制研究进展<sup>△</sup>

付治凤\*, 王博龙, 李 伟, 陈春林<sup>#</sup>(宜春学院化学与生物工程学院, 江西 宜春 336000)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-4003-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.31

**摘要** 为中药治疗焦虑症的开发和应用提供参考。方法:以“中药”“抗焦虑”“作用机制”“Traditional Chinese medicine”“Anti-anxiety”“Therapeutic mechanism”等为关键词,组合查询1985年1月—2017年3月在中国知网、万方、维普、PubMed等数据库中的相关文献,对中药抗焦虑作用机制研究成果进行综述。结果与结论:共检索到相关文献386篇,其中有效文献47篇。中药通过降低单胺类神经递质水平、调节 $\gamma$ -氨基丁酸及其受体的功能、抑制兴奋性谷氨酸毒性、抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进、调节免疫功能、调节一氧化氮和一氧化氮合酶水平、调节脑源性神经营养因子功能、降低神经肽Y水平等机制来发挥抗焦虑症作用。目前对中药抗焦虑作用机制的研究还不够完善,表现在中药作用机制复杂多样,尚无统一定论;研究深度不够,仅停留在某种递质、免疫因子和神经肽等的表达量上,而没有进一步阐述这种量变与其相关受体、亚型或者基因等的关联性;没有动物实验和临床试验相结合的研究,今后可从这些方面进行深入研究。

**关键词** 中药;焦虑症;作用机制

- namic activity of a series of methylene blue analogues[J]. *Photochem Photobiol*, 2002, 75(4): 392-397.
- [22] Wainwright M, Meegan K, Loughran C, et al. Phenothiazinium photosensitisers, part VI: photobactericidal asymmetric derivatives[J]. *Dyes Pigments*, 2009, 82(3): 387-391.
- [23] 王君, 张媛媛, 张蕾, 等. 超声波照射激活亚甲基蓝(MB)声动力损伤牛血清白蛋白(BSA)[J]. *应用化学*, 2008, 25(12): 1399-1403.
- [24] Komori C, Okada K, Kawamura K, et al. The sonodynamic antitumor effect of methylene blue on sarcoma 180 cells in vitro[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(6): 2411-2416.
- [25] Xiang J, Xia X, Jiang Y, et al. Apoptosis of ovarian cancer cells induced by methylene blue-mediated sonodynamic action[J]. *Ultrasonics*, 2011, 51(3): 390-395.
- [26] Wang J, Guo Y, Liu B, et al. Spectroscopic analyses on interaction of bovine serum albumin (BSA) with toluidine blue (TB) and its sonodynamic damage under ultrasonic irradiation[J]. *J Lumin*, 2011, 131(2): 231-237.
- [27] He LL, Wang X, Liu B, et al. Study on the sonodynamic activity and mechanism of promethazine hydrochloride by multi-spectroscopic techniques[J]. *Spectrochim Acta A*, 2011, 81(1): 698-705.
- [28] He LL, Wang X, Liu B, et al. Spectroscopic investigation on the synergistic effects of ultrasound and dioxopromethazine hydrochloride on protein[J]. *J Fluoresc*, 2011, 21(5): 1847-1856.
- [29] He LL, Wang X, Wu XX, et al. Protein damage and reactive oxygen species generation induced by the synergistic effects of ultrasound and methylene blue[J]. *Spectrochim Acta A*, 2015, doi: 10.1016/j.saa.2014.06.121.
- [30] 何玲玲. 吩噻嗪类药物与蛋白质相互作用及其声动力活性的光谱法研究[D]. 沈阳: 东北大学, 2012.
- [31] 刘彬, 孔玉梅, 王新, 等. 声动力疗法和声敏剂研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2010, 27(4): 304-306.
- [32] Huang D, Okada K, Komori C, et al. Enhanced antitumor activity of ultrasonic irradiation in the presence of new quinolone antibiotics in vitro[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(10): 845-849.
- [33] Liu B, Wang J, Wang X, et al. Spectrometric studies on the sonodynamic damage of protein in the presence of levofloxacin[J]. *J Fluoresc*, 2010, 20(5): 985-992.
- [34] Liu B, Wang DJ, Wang X, et al. Spectroscopic investigation on protein damage by ciprofloxacin under ultrasonic irradiation[J]. *Spectrochim Acta A*, 2011, 78(2): 712-717.
- [35] Liu B, Wang DJ, Liu BM, et al. The influence of ultrasound on the fluoroquinolones antibacterial activity[J]. *Ultrason Sonochem*, 2011, 18(5): 1052-1056.
- [36] Komori C, Okada K, Kawamura K, et al. Sonodynamic effects of lomefloxacin derivatives conjugated with methoxy polyethylene glycol on sarcoma 180 cells[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(1): 243-248.
- [37] Suslick KS. Sonochemistry[J]. *Science*, 1990, 247(4949): 1439-1445.
- [38] Tabata Y, Murakami Y, Ikada Y. Photodynamic effect of polyethylene glycol-modified fullerene on tumor[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1997, 88(11): 1108-1116.

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81560584)

\* 硕士研究生。研究方向: 神经药理学。电话: 0795-3201098。

E-mail: 17879518661@163.com

# 通信作者: 讲师, 博士。研究方向: 神经药理学。电话: 0795-3201098。E-mail: chen Chunlinyexy@163.com

(收稿日期: 2016-11-18 修回日期: 2017-08-15)

(编辑: 余庆华)

焦虑症又称焦虑性神经症,是一种以焦虑情绪为主的精神疾病。目前有6种主要的焦虑症,包括广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、惊恐障碍、创伤后应激障碍、强迫症和特定恐惧症<sup>[1]</sup>。调查显示,世界人口有4%~6%患有焦虑症,中国有约4.1%的人口患焦虑症,而且惊恐障碍终生患病率高达1.5%~3.5%<sup>[2]</sup>。近年来,国内外对于中药的抗焦虑作用机制研究日渐增多,并且取得了很大的进展。笔者以“中药”“抗焦虑”“作用机制”“Traditional Chinese medicine”“Anti-anxiety”“Therapeutic mechanism”等为关键词,组合查询1985年1月—2017年3月在中国知网、万方、维普、PubMed等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献386篇,其中有效文献47篇。现对中药抗焦虑作用机制研究成果进行综述,以期对中药治疗焦虑症的开发和应用提供参考。

## 1 降低单胺类神经递质水平

虽然近年来人们对焦虑症的发病机制研究取得了较大的进展,但是其发病机制尚不能完全阐释清楚。研究发现,去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)等单胺类神经递质及其受体和代谢产物异常是焦虑症发生的重要因素。王维勋等<sup>[3]</sup>研究发现,柴胡加龙骨牡蛎汤能提高焦虑模型大鼠血清中单胺氧化酶(MAO)活力并降低脑组织5-HT水平,揭示其抗焦虑机制可能与提高MAO活力和降低5-HT水平有关,也有可能是通过介导5-HT能神经末梢附近的 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体抑制5-HT能神经实现的。Kwon G等<sup>[4]</sup>报道,丹参甲素能抑制焦虑模型小鼠MAO-A活性,并且能被DA的D<sub>1</sub>受体拮抗药(SCH23390)阻断,提示其抗焦虑机制可能与DA能神经有关。李晶晶等<sup>[5]</sup>以高架十字迷宫(EPM)实验和小鼠期待性焦虑实验评价钩藤总碱抗焦虑活性,结果显示,钩藤总碱抗焦虑活性显著,可能与其拮抗焦虑模型大鼠脑内NE、5-HT、DA的升高有关。此外,钩藤植物水提取物也可通过调节5-HT<sub>1A</sub>受体功能发挥抗焦虑作用<sup>[6]</sup>。Yu HS、Jung YH等<sup>[7-9]</sup>研究证实,肉桂醇提物的抗焦虑作用可被5-HT<sub>1A</sub>受体拮抗药(WAY10063)阻断,表明改变中缝背核5-HT<sub>1A</sub>受体水平是肉桂醇提物的抗焦虑作用机制之一。

## 2 调节GABA及其受体的功能

GABA作为抑制性神经递质广泛地分布于中枢神经系统,可通过谷氨酸(Glu)脱羧途径转化成Glu,从而激发局限于神经末梢以及细胞体的GABA受体功能,而GABA和其特异性受体的相互作用与失眠、惊厥、焦虑等的病因学变化有关<sup>[9]</sup>。宋波等<sup>[10]</sup>研究发现,解虑安神汤乙酸乙酯提取部位能提高社会隔离焦虑模型小鼠海马区GABA的水平,选择性增加GABA的A型受体(GABAA-R) $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 蛋白的表达,降低GABAA-R $\alpha_5$ 的表达,表明增加GABA水平和调节GABAA-R功能可能是

解虑安神汤乙酸乙酯提取部位的抗焦虑作用机制。You J等<sup>[11]</sup>以小鼠明暗箱实验和EPM实验评价蜘蛛香抗焦虑复方的作用时发现,蜘蛛香抗焦虑复方抗焦虑作用明显,并且这种作用能被GABAA-R拮抗药(氟马西尼)所拮抗,提示蜘蛛香抗焦虑复方的抗焦虑作用机制可能是通过调节GABAA-R功能实现的。此外,蜘蛛香乙醇提取物也能显著提高惊厥模型小鼠脑组织GABA的含量<sup>[12]</sup>。Hong SI等<sup>[13]</sup>报道,野菊花水提物的抗焦虑作用也可被选择性GABAA-R拮抗药(荷包牡丹碱)阻滞。蔡洪信等<sup>[14-15]</sup>采用“孤养加异种大鼠入侵”方法制备焦虑大鼠模型和采用免疫荧光法检测大鼠额区皮层和海马GABA的B型受体两个亚基(GABAB-R1、GABAB-R2)蛋白的表达时发现,白香丹胶囊能增加焦虑模型大鼠额区皮层和海马GABAB-R1、GABAB-R2的表达,提示白香丹胶囊可能通过发挥GABAB-R的部分激动或增强作用达到抗焦虑效果。王欣等<sup>[16]</sup>研究发现,酸枣仁汤可提高焦虑模型大鼠脑组织GABAA-R mRNA的表达,提示增强GABAA-R功能可能是酸枣仁汤的抗焦虑机制之一。

## 3 抑制兴奋性Glu毒性

Glu是一种重要的中枢神经系统兴奋性递质,其受体有3种,分别为氨基磷酸(AMPA)、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)、红藻氨酸。NMDA受体参与了Glu介导的中枢兴奋过程,并且中枢NMDA受体的过度兴奋可诱发焦虑。同时,NMDA受体拮抗药能阻滞Glu能神经,发挥抗焦虑作用。崔瑛等<sup>[17]</sup>研究发现,熟地黄可改善小鼠焦虑行为,提示降低脑内Glu水平和减少NMDA受体表达可能是熟地黄抗焦虑作用机制之一。荣春蕾等<sup>[18]</sup>报道,酸枣仁醇提物通过降低阴虚焦虑模型小鼠脑内Glu含量和NMDA受体1型(NMDAR1)表达来起到抗焦虑作用。梁媛等<sup>[19]</sup>研究发现,逍遥散能增加慢性束缚应激肝郁脾虚证模型大鼠海马CA1、CA3区Glu受体2/3(GluR2/3)阳性细胞数,杏仁核区也明显增加;N-乙基顺丁烯二酰亚胺敏感性的融合蛋白(NSF)在海马CA1、CA3区的表达有减少趋势;蛋白激酶C $\alpha$ 相互作用蛋白1(PICK1)在海马CA3区的表达明显增加,且逍遥散及AMPA受体拮抗药都可调节模型大鼠GluR2/3 PICK1的表达。上述结果提示,逍遥散调节突触可塑性、治疗应激作用可能是通过调节AMPA受体、海马各区相关蛋白的表达以及杏仁核的兴奋性来完成的。此外,石菖蒲挥发油和水煎液抗焦虑作用也与降低脑内Glu水平有关<sup>[20]</sup>。

## 4 抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进

神经内分泌系统在维持机体稳态中发挥着重要作用,通过细胞间的信号传递,影响中枢神经系统功能,其中下丘脑-垂体-肾上腺轴在焦虑症的发生机制研究中是较为公认的。临床研究显示,焦虑患者下丘脑-垂体功能亢进,使血清中糖皮质激素(GC)水平增加,GC过量

可损伤海马组织进而引起焦虑。Shi SN、Yan Z等<sup>[21-22]</sup>研究表明,蜘蛛香提取物缬草素是抗焦虑的主要活性成分,能增加焦虑模型大鼠在EPM中进入开放区域的时间和次数,并且能降低血清皮质酮(CORT)的水平,提示其抗焦虑机制可能与抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进有关。翟欣等<sup>[23]</sup>研究也表明,蜘蛛香提取物及总缬草素能降低焦虑模型小鼠血清CORT水平。王静等<sup>[24]</sup>研究证实,舒郁宁心汤可明显改善大鼠的焦虑行为,降低血清CORT的水平。吴丽丽等<sup>[25]</sup>以高浓度CORT建立海马神经元损伤模型证实,逍遥散能通过抑制海马神经胶质细胞和神经元的凋亡以及促进海马神经前体细胞的增殖来发挥保护作用。

## 5 调节免疫功能

免疫系统可通过白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等免疫因子对神经系统产生影响。研究发现,焦虑症与免疫功能的异常改变存在着一定的联系,但是焦虑症患者的机体免疫功能究竟是如何改变的,研究结论并不一致。李新田等<sup>[26]</sup>报道,1.2 g/kg剂量的芪参复康胶囊可明显地增加焦虑大鼠血清IL- $1\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的水平( $P < 0.05$ ),对IL-6的影响不大( $P > 0.05$ ),说明芪参复康胶囊可使焦虑大鼠IL- $1\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平继续升高,机制可能与芪参复康胶囊加强了机体对外来刺激的防御性保护反应有关。芪参复康胶囊还可降低大鼠血浆 $\beta$ -内啡肽的水平,减弱 $\beta$ -内啡肽的免疫抑制作用,改善焦虑状态下的免疫功能紊乱。王守勇等<sup>[27]</sup>提出,组分配方酸枣仁汤VI和酸枣仁汤I具有明显的抗焦虑作用,酸枣仁汤VI可显著性降低焦虑大鼠血清IL-2水平( $P < 0.05$ ),酸枣仁汤I、酸枣仁汤VI可使TNF- $\alpha$ 水平明显升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。推测两种组分配方可影响模型大鼠的免疫功能,其中酸枣仁汤VI对大鼠免疫功能具有双向调节作用。金钟晔等<sup>[28]</sup>研究表明,慢性束缚应激肝郁脾虚证焦虑模型大鼠IL- $1\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平增加,而逍遥散可降低这3种炎症因子的水平,提示逍遥散可通过降低炎症因子来调节神经-内分泌-免疫系统,从而发挥抗焦虑作用。

## 6 调节一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS)水平

近年来有研究报道,NO可影响焦虑症的发生。多数研究结果显示,NO水平升高可导致焦虑,抑制NOS可减轻焦虑症状。也有研究认为,焦虑患者的NO水平降低,可导致患者脑供血减少、血管平滑肌紧张、神经内分泌紊乱,从而产生一系列躯体和精神症状。宋志宇等<sup>[29]</sup>采用舒肝颗粒治疗更年期焦虑症效果显著,比较治疗前后177例患者血清NO和NOS水平发现,治疗后患者的NO水平降低,NOS水平无明显变化。李新田等<sup>[26]</sup>提出,芪参复康胶囊可明显升高经EPM实验后大鼠血中

NO水平,表明芪参复康胶囊抗焦虑作用机制与其升高NO水平有关。王欣等<sup>[30]</sup>研究表明,酸枣仁汤也可升高焦虑模型大鼠NO水平。根据以上研究结果可以发现,NO与焦虑症的关系存在差异性,并不能得到统一的结论。因此,NO与焦虑症以及抗焦虑中药的具体作用机制还需要进一步研究。

## 7 调节脑源性神经营养因子(BDNF)功能

BDNF是神经营养因子家族中重要的一员,通过与其他神经递质相互作用调节神经细胞的生长发育。研究证实,应激可引起BDNF表达量减少,从而导致焦虑症的发生。刘小菊等<sup>[31]</sup>应用足底电击法诱导大鼠焦虑模型,以EPM实验和旷场实验评价白香丹胶囊的抗焦虑作用,免疫印迹法检测大鼠左海马、右海马、额叶、下丘脑BDNF蛋白的表达,酶联免疫吸附法检测大鼠血清BDNF水平。结果显示,白香丹胶囊抗焦虑作用明显,并且可升高各脑区和血清BDNF水平,提示BDNF可能是白香丹胶囊抗焦虑作用的靶点之一。吕跃玮等<sup>[32]</sup>对大鼠采取7 d束缚应激,采用免疫印迹法检测大鼠皮层及海马BDNF的表达。结果证实,应激后大鼠皮层及海马中BDNF表达水平降低,而复方抗焦虑胶囊能抵消这种作用,从而达到保护皮层和海马的目的。王文竹等<sup>[33]</sup>认为,逍遥散可提高海马BDNF的含量及其特异性受体TrkB受体表达,进而防止神经元产生的应激损伤。

## 8 降低神经肽Y(NPY)水平

NPY是胰多肽家族中的成员之一,是一个由36个氨基酸组成的多肽,广泛地分布于中枢纹状体、杏仁核、下丘脑、海马、孤束核等脑区。在应激和焦虑状态下,中枢给予NPY可达到抗焦虑的作用<sup>[34]</sup>。NPY受体也参与了抗焦虑的介导,其作用机制可能是通过G蛋白偶联受体激活 $K^+$ 电流从而介导GABA突触前抑制或在神经元NPY的释放<sup>[35]</sup>。王静等<sup>[24]</sup>探讨舒郁宁心汤对焦虑模型大鼠血清NPY的影响,结果显示对照组与焦虑模型组大鼠的血清NPY水平差异显著,舒郁宁心汤干预后NPY水平降低,提示降低血清NPY水平可能是舒郁宁心汤抗焦虑作用机制之一。王金宝等<sup>[36]</sup>研究发现,酸枣仁汤可通过降低焦虑模型大鼠血浆NPY水平来发挥抗焦虑作用。王守勇等<sup>[27]</sup>研究表明,组分配方酸枣仁汤可降低杏仁核中的NPY水平。臧知明等<sup>[37]</sup>以慢性束缚应激方法制备肝郁脾虚证大鼠模型,并用逍遥散进行干预。结果显示,与模型组比较,逍遥散组大鼠NPY mRNA表达在海马显著升高( $P < 0.01$ ),在结肠组织中的表达显著降低( $P < 0.05$ )。揭示了NPY可能在肝郁脾虚证的脑肠互动机制发挥了作用,并且逍遥散抗应激作用可能与NPY有关。

## 9 其他作用机制

董宁等<sup>[38]</sup>报道,丹栀逍遥散对广泛性焦虑障碍模型

大鼠具有抗焦虑作用,同时能通过改善Papez环路区域抑制和干预细胞凋亡,从而达到保护神经细胞的目的。吕跃玮等<sup>[32]</sup>研究表明,复方抗焦虑胶囊的抗焦虑作用机制不仅与调节GABA受体有关,而且与影响细胞外信号调节激酶-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(ERK/CREB)信号通路和细胞周期素依赖性蛋白激酶5与其激活因子p35(Cdk5/p35)通路、增加BDNF的表达有关。Jiang YM等<sup>[39]</sup>研究发现,逍遥散能上调焦虑模型大鼠杏仁核中促肾上腺皮质激素释放因子1受体(CRF1R),其抗焦虑机制可能是通过调节CRF1R信号实现的。经笔者整理文献[2, 10, 14-16, 19, 24, 27-28, 30-31, 36-37, 40-47],抗焦虑主要中药复方及其作用机制统计见表1。

表1 抗焦虑主要中药复方及其作用机制统计

序号	复方名称	组成	抗焦虑作用机制	文献来源
1	柴胡加龙骨牡蛎汤	柴胡、龙骨、牡蛎、黄芩、生姜等	介导GABA受体抑制5-HT能神经;提高MAO活性和降低5-HT水平	[2]
2	半夏厚朴汤	半夏、厚朴、茯苓、生姜、苏叶	水提物提高海马和纹状体5-HT和5-羟吲哚水平;醇提物提高纹状体5-HT和大脑皮质NE水平	[40]
3	酸枣仁汤	酸枣仁、川芎、知母、茯苓、甘草	降低海马中NE的释放,抑制5-HT的合成;提高GABA-R mRNA的表达;影响血中NO水平;调节IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等细胞因子;降低血浆NPY水平;降低脑内Glu含量和NMDAR1表达等	[16, 27, 30, 36, 41]
4	逍遥散	柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、炙甘草、生姜、薄荷	调节GluR1、GluR2和AMPA受体;调节中枢和外周NPY的表达;降低血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平;调节c-Jun氨基末端激酶通路等	[19, 28, 33, 37, 42-43]
5	解郁安神汤	柴胡、远志、郁金、酸枣仁、白芍、五味子	增加GABA水平和调节GABA-R,提高脑内GABA的正变构调节剂3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -四氢孕酮的水平	[10, 44]
6	清宫汤	玄参心、莲子心、竹叶心卷、连翘心等	降低脑组织5-HT、NE的水平	[45]
7	黄连阿胶汤	黄连、黄芩、芍药、阿胶、鸡子黄	调节体内抑制性氨基酸GABA的水平	[46]
8	舒郁宁心汤	酸枣仁、郁金、栀子、百合、五味子	降低血清NPY水平	[24]
9	白香丹胶囊	白芍、香附、丹皮	调节GABA-R;降低各脑区和血清BDNF的水平;上调5-HT <sub>1A</sub> 蛋白表达	[14-15, 31, 47]
10	复方抗焦虑胶囊	蜘蛛香、合欢皮、炒酸枣仁、灯心草	影响ERK/CREB信号通路和Cdk5/p35通路,增加BDNF的表达	[31]

## 10 结语

中药不是单一组分,其对于焦虑症的治疗立足于整体,是从多层次、多途径、多靶点来发挥作用的。需要指出的是,这些作用机制研究避免了中医辨证用药的盲目性,为临床合理用药提供依据。但是中药抗焦虑作用机制还不够完善,体现在以下几方面:(1)作用机制复杂多样,甚至没有统一的定论。宋志宇等<sup>[29]</sup>研究表明,舒肝颗粒可降低焦虑患者血清NO水平;李新田、王欣等<sup>[26, 30]</sup>研究表明,芪参复康胶囊和酸枣仁汤可升高血清NO水平。上述3种中药对NO的影响结果存在差异,却都表现出了抗焦虑作用。(2)作用机制研究不够深入。李晶晶等<sup>[6]</sup>研究发现,钩藤总碱可通过拮抗焦虑大鼠脑内NE、5-HT、DA的升高来发挥抗抑郁作用;金钟晔等<sup>[28]</sup>研究表明,逍遥散可降低慢性束缚应激肝郁脾虚证焦虑模

型大鼠血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平;酸枣仁汤可降低焦虑模型大鼠血浆NPY水平来发挥抗焦虑作用<sup>[36]</sup>。以上研究发现,现有研究仅停留在某种递质、免疫因子和神经肽等的表达量上,而没有进一步阐述这种量变与其相关受体亚型或者基因等的关联性。(3)没有动物实验和临床试验相结合的数据。目前大多数的实验专注于利用动物模型来探究相关机制,而缺少中药临床治疗焦虑症的作用机制研究。今后应从以上三方面进行深入研究。

## 参考文献

- [1] Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(7): 839-854.
- [2] 冯超英. 焦虑症的药物治疗研究进展[J]. *医药导报*, 2006, 25(5): 447-450.
- [3] 王维勋, 孙付军, 李芳, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对焦虑模型大鼠单胺类递质的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2008, 19(5): 340-342.
- [4] Kwon G, Kim HJ, Park SJ, et al. Anxiolytic-like effect of danshensu [(3-(3, 4-dihydroxyphenyl)-lactic acid)] in mice[J]. *Life Sci*, 2014, 101(1/2): 73-78.
- [5] 李晶晶, 汤建林, 胡岚岚, 等. 钩藤总碱对焦虑模型行为和脑组织单胺类神经递质的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(3): 237-240.
- [6] Jung JW, Ahn NY, Oh HR, et al. Anxiolytic effects of the aqueous extract of *Uncaria rhynchophylla*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 108(2): 193-197.
- [7] Yu HS, Lee SY, Jang CG. Involvement of 5-HT<sub>1A</sub> and GABA<sub>A</sub> receptors in the anxiolytic-like effects of *Cinnamomum cassia* in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 87(1): 164-170.
- [8] Jung YH, Kwon SH, Hong SI, et al. 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in the dorsal raphe nucleus is implicated in the anxiolytic-like effects of *Cinnamomum cassia*[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 103(2): 367-372.
- [9] Tallman JF, Gallager DW. The GABA-ergic system: a locus of benzodiazepine action[J]. *Ann Rev Neurosci*, 1985, 8(1): 21-44.
- [10] 宋波, 朱功蓓, 林煜涵, 等. 解郁安神汤对焦虑小鼠脑内GABA水平及其受体表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(6): 118-121.
- [11] You J, Peng M, Shi J, et al. Evaluation of anxiolytic activity of compound *Valeriana jatamansi* Jones in mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, doi: 10.1186/1472-6882-12-223.
- [12] 闫智勇, 彭佳, 秦晋之, 等. 蜘蛛香对惊厥小鼠行为学及脑组织 $\gamma$ -氨基丁酸和甘氨酸含量的影响[J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(1): 47-49.
- [13] Hong SI, Kwon SH, Kim MJ, et al. Anxiolytic-like effects

- of chrysanthemum indicum aqueous extract in mice: possible involvement of GABA<sub>A</sub> receptors and 5-HT<sub>1A</sub> receptors [J]. *Biomol Ther*, 2012, 20(4): 413-417.
- [14] 蔡洪信, 许莉莉, 殷慧敏, 等. 白香丹胶囊对焦虑情绪模型大鼠额区皮层γ-氨基丁酸B受体和腺苷酸环化酶表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 153-156.
- [15] 蔡洪信, 许莉莉, 田溪, 等. 白香丹胶囊对愤怒情绪模型大鼠海马GABABR和腺苷酸环化酶表达的影响[J]. 中成药, 2012, 34(6): 1007-1010.
- [16] 王欣, 谢鸣, 酸枣仁汤对EPM大鼠脑组织GABA<sub>A</sub>受体mRNA表达的影响[J]. 中医药学刊, 2006, 24(1): 84-85.
- [17] 崔瑛, 冯静, 王辉, 等. 熟地黄干预小鼠焦虑行为实验[J]. 中国临床康复, 2006, 10(43): 61-63.
- [18] 荣春蕾, 代永霞, 崔瑛. 酸枣仁对阴虚小鼠焦虑行为的影响[J]. 中药材, 2008, 31(11): 1703-1705.
- [19] 梁媛, 郭晓玲, 岳广欣, 等. 逍遥散调节肝郁脾虚大鼠中枢AMPA受体及相关蛋白的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(1): 69-74.
- [20] 冯波, 靖慧军, 郭敏娟, 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.
- [21] Shi SN, Shi JL, Liu Y, *et al.* The anxiolytic effects of valtrate in rats involves changes of corticosterone levels[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, doi: 10.1155/2014/325948.
- [22] Yan Z, Zhang T, Xiao T, *et al.* Anti-anxiety effect of *Valeriana jatamansi* Jones extract via regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis[J]. *Neural Regen Res*, 2010, 5(14): 1071-1075.
- [23] 翟欣, 孔周扬, 王素娟, 等. 蜘蛛香提取物及总缙草素的抗焦虑活性研究[J]. 中草药, 2016, 47(8): 1361-1365.
- [24] 王静, 陈利平, 王发渭, 等. 舒郁宁心汤对焦虑大鼠行为及血清神经肽和皮质酮水平的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(9): 1459-1460, 1463.
- [25] 吴丽丽, 冉川莲, 严灿, 等. 逍遥散对高浓度皮质酮环境海马神经前体细胞增殖和分化的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(1): 97-103.
- [26] 李新田, 杨来启, 林昱, 等. 中药芪参复康对焦虑模型大鼠β-EP及细胞因子的影响[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(22): 2067-2069.
- [27] 王守勇, 谢鸣, 王欣. 酸枣仁汤组分配方对高架十字迷宫大鼠神经肽Y及细胞因子的影响[J]. 中成药, 2011, 33(1): 142-145.
- [28] 金钟晔, 李娜, 赵宏波, 等. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证焦虑模型大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α的影响[J]. 中医学报, 2016, 31(6): 822-826.
- [29] 宋志宇, 庞剑月, 隋净净, 等. 舒肝颗粒治疗更年期焦虑症的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 183-185.
- [30] 王欣, 谢鸣. 酸枣仁汤对EPM大鼠血清NO及细胞因子水平的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(1): 49-51.
- [31] 刘小菊, 郭英慧, 王海娟, 等. 白香丹胶囊对焦虑大鼠血清及脑区BDNF水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 179-182.
- [32] 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.
- [33] 王文竹, 杨忠华, 徐志伟, 等. 逍遥散对慢性心理应激大鼠海马BDNF及其受体TrkB表达的影响[J]. 江苏中医药, 2011, 43(8): 88-90.
- [34] Michalkiewicz M, Knestaut KM, Bytchkova EY, *et al.* Hypotension and reduced catecholamines in neuropeptide Y transgenic rats[J]. *Hypertension*, 2003, 41(5): 1056-1062.
- [35] 孔秋玲, 邹江冰, 蒋琳兰. 焦虑症的生化病理机制研究进展[J]. 广东医学, 2011, 32(21): 2869-2871.
- [36] 王金宝, 李恒芬, 刘纪猛, 等. 酸枣仁汤对焦虑大鼠血浆神经肽Y的影响[J]. 四川中医, 2009, 27(6): 21-22.
- [37] 臧知明, 杨力强, 李晓红. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证模型大鼠NPY mRNA表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3995-3997.
- [38] 董宁, 唐启盛, 赵瑞珍, 等. 丹栀逍遥散对广泛性焦虑大鼠Papez环路内细胞凋亡的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(2): 100-103, 110, 147.
- [39] Jiang YM, Li XJ, Meng ZZ, *et al.* Effects of Xiaoyaosan on stress-induced anxiety-like behavior in rats: involvement of CRF1 receptor[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, doi: 10.1155/2016/1238426.
- [40] 周吉银, 周世文, 汤建林. 中药复方制剂抗焦虑作用研究进展[J]. 中国药房, 2010, 21(11): 1044-1047.
- [41] 王欣, 谢鸣. 酸枣仁汤对高架十字迷宫模型大鼠单胺类递质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(6): 47-49.
- [42] 丁杰, 陈家旭, 饶红梅, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠中枢GluR1、GluR2表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(6): 389-393.
- [43] 赵宏波, 陈家旭, 李静. 逍遥散与慢性应激焦虑海马JNK通路的关系[J]. 环球中医药, 2013, 6(8): 600-602.
- [44] 周宁娜, 何晓山, 曹东, 等. 解虑安神汤对社会隔离焦虑小鼠行为学及脑内ALLO水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 185-188.
- [45] 张世亮, 李越兰, 张丽英, 等. 清宫汤抗焦虑作用及其机制的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 215-217.
- [46] 赵玉堂. 黄连阿胶汤对高架十字迷宫焦虑大鼠模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 281-282.
- [47] 胡言光, 薛玲. 白香丹胶囊对体外培养大鼠皮层神经元5-羟色胺1A受体表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 151-153.

(收稿日期: 2016-12-11 修回日期: 2017-04-12)

(编辑: 余庆华)