

# 百合地黄汤对阴虚内热型抑郁症大鼠百合病情志症状的改善作用

潘文超, 迟显苏, 王 墉, 马铭洽, 潘 瑾, 薛晓燕, 逯艳婷, 赵海军, 王 媛, 马 柯\*

(山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250355)

**摘要:**目的 构建百合病情志症状大鼠模型, 探究百合地黄汤对阴虚内热型抑郁症大鼠百合病情志症状的改善作用。方法 将大鼠随机分为对照组、模型组、氟西汀组、知柏地黄丸组、百合地黄汤组。以慢性不可预知性温和刺激(CUMS)及温热类中药联合造模方法, 构造阴虚内热型抑郁症来模拟百合病大鼠模型, 给予百合地黄汤药物治疗, 氟西汀、知柏地黄丸作阳性对照。通过大鼠基础状况、行为学测试和各组生化因子生物学表达特征检测, 综合判定模型是否构建成功及百合地黄汤的药效。**结果** 从基础状况、行为学测试、血清能量代谢物、内分泌激素、细胞因子、神经递质六个方面对比表明模型构建成功; 而百合地黄汤治疗后可明显改善阴虚内热型抑郁症。**结论** 本实验在中医整体观念及辨证施治指导下, 通过审证求因、审证求机、以方测证, 以证验方等中医方证思维, 建立符合百合病情志症状表征的阴虚内热型抑郁症动物证候模型及评价体系, 也证实了百合地黄汤可有效改善阴虚内热型抑郁症。

**关键词:** 百合地黄汤; 百合病; 阴虚内热型抑郁症; 能量代谢物; 内分泌激素; 细胞因子; 神经递质

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2023)05-1652-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.05.046

百合病属中医情志病范畴, 是一种由心肺阴虚、情志失调、气机不畅引发的疾病<sup>[1]</sup>。其病因大抵与伤于情志之说, 伤寒温病迁延失治, 以及后期体虚感邪续发, 误治失治、阴津耗损之说相关<sup>[2]</sup>。前期研究从临床症状、病因病机、防治原则等角度, 系统阐释百合病情志证候吻合阴虚内热型抑郁症<sup>[3-5]</sup>。亦有学者研究发现, 气滞、气虚、阴虚、血虚、火热、痰浊、瘀血位列所致抑郁症诸多病因证候要素中前7位<sup>[6]</sup>。百合病病于上焦, 病及心肺两脏, 主要表现为全身性情志异常, 主方为百合地黄汤, 方中百合、地黄清心润肺、滋阴安神。王兮<sup>[7]</sup>研究表明, 百合地黄汤可有效改善阴虚型心理亚健康人群失眠多梦、急躁易怒、郁郁寡欢、小便赤短等多种症状。

中医证候动物模型是基于中医整体观念和辨证论治原则, 以精气阴阳五行学说, 藏象、经络学说和中医病因、病理理论为理论指导, 将人类疾病发病机制、临床症状融合于精要, 根据人类疾病原型构建的具有与人宏观表象特征和微观病理改变相同或相似证候的动物模型<sup>[8]</sup>。目前, 尚未有公认的与百合病情志证候相吻合的中医动物模型, 因此本研究拟通过构建阴虚内热型抑郁症动物模型来模拟百合病情志症状表型, 并通过大鼠基础状况、行为学指标、生化因子指标综合分析, 从证因与方证两方面论证模型成功与否, 并探究百合地黄汤对阴虚内热型抑郁症模型大鼠

生物学表达特征的影响。

## 1 材料

1.1 动物 50只雄性5周龄SD大鼠, 体质量(200±20)g, 均购自北京维通利华实验动物技术有限公司。将大鼠置于IVC独立通风笼具系统中单笼饲养, 自由引水摄食。造模、灌胃前称定体质量, 检测大鼠的自发活动, 测量肛温、体表温度。本研究由山东中医药大学动物实验伦理委员会批准。

1.2 仪器 电子天平、强迫游泳玻璃缸、大鼠肛温计、红外照相机、手持式红外测温仪、电热鼓风干燥箱、XRY-1A数显氧弹热量计、IVC独立送回风净化笼、代谢笼、榨汁机、恒温水浴锅(北京市永光明医疗仪器有限公司); 寒热迷宫实验系统(山东中医药大学, 专利号2019SR0067746); 寒热趋向行为测定仪、离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); 酶标仪、洗板机(美国Thermo公司)。

1.3 药材 鲜百合(湖北省神农架地区)、鲜地黄(河南焦作中药材市场)、熟附子[济南市中鲁医院(产自四川, 批号180401)]、肉桂[济南市中鲁医院(产自广西, 批号180701225)]、干姜[济南市中鲁医院(产自四川, 批号180505)]、知柏地黄丸(仲景苑西制药股份有限公司, 批号Z41021904), 以上药材均经山东中医药大学药学院马

**收稿日期:** 2021-12-19

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81903948); 山东省自然科学基金项目(ZR2019ZD23, ZR2019BH027); 山东省高校青创引才育才计划(鲁教人字〔2019〕9号-201, 鲁教人字〔2019〕9号-202, 2019KJK013); 山东省中医药高层次人才培育项目专项经费(鲁卫函〔2023〕143号); 上海科技发展基金会专项基金科研项目(761027)

**作者简介:** 潘文超(1997—), 男, 硕士生, 研究方向为中医经方防治情志病。E-mail: pan1997eye@163.com

\* **通信作者:** 马 柯(1988—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为中药复方治疗情志病。Tel: (0531) 89628077, E-mail: make19880710@163.com

山教授鉴定为正品。

1.4 试剂 盐酸氟西汀胶囊(苏州中化药品工业有限公司, 国药准字 H20064844); 蔗糖(分析纯, 西陇科学股份有限公司); 大鼠肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ELISA 试剂盒(批号 181229KE9)、大鼠 $\gamma$ 氨基丁酸(GABA) ELISA 试剂盒(批号 181229KE15)、大鼠甲状腺素(T4) ELISA 试剂盒(批号 181229KE17)、甘油三酯(TG)生化检测试剂盒(批号 181229KS28)等20种试剂盒均购自江苏晶美生物科技有限公司。

## 2 方法

### 2.1 水煎液制备

2.1.1 百合地黄汤水煎液 取鲜百合500 g, 用济南趵突泉泉水文火煎煮2次, 水煎液合并后浓缩至200 mL; 取鲜地黄切片400 g 榨汁200 mL; 百合煎液与鲜地黄汁合并后浓缩至300 mL, 冷藏备用, 临用时取出, 浓缩至适宜浓度。为保证实验结果的可比性, 所有用药材均为同一批次。

2.1.2 虚热造模中药复方煎液 取适量熟附子、肉桂、干姜, 按照1:1:1的比例混合<sup>[9-10]</sup>, 加8倍量蒸馏水浸泡1 h, 煎煮2次(分别加8、6倍量蒸馏水), 过滤, 合并滤液, 浓缩至生药量4.1 g/mL, 于4℃保存备用。

2.2 阴虚内热抑郁症模型构建 大鼠适应性饲养1周后, 给予热性中药复方以62 g/kg 剂量灌胃3 mL, 每天中午给药1次, 并随机给予以下慢性不可预知温和刺激中2种, 每天2种刺激不连续同时出现, 持续4周。具体刺激包括<sup>[11-14]</sup>: (1) 禁水禁食, 即大鼠24 h 禁饮水和食; (2) 空瓶刺激, 即在鼠笼中放置空瓶; (3) 潮湿垫料, 即用水润湿笼中垫料48 h, 注意不要造成积水; (4) 空间束缚, 即将大鼠放入束缚装置中给予束缚刺激2 h; (5) 倾斜笼, 即将鼠笼与地面呈45°倾斜放置; (6) 冷刺激, 即将大鼠置于水桶内, 水温4℃左右, 足尖微能触碰桶底, 游泳5 min; (7) 鼠笼旋转, 即将大鼠连同鼠笼放置震荡摇床, 120 r/min 持续1 h; (8) 空间拥挤, 即将一些杂物放置在鼠笼中, 使空间变得拥挤不堪; (9) 社交孤立, 即对照组每笼5只, 分2笼正常饲养, 其余各组大鼠予以单笼饲养, 使鼠间孤立无社交。

2.3 分组及给药 大鼠随机分为对照组、模型组、氟西汀组、知柏地黄丸组、百合地黄汤组, 每组10只, 对照组常规饲养, 其余各组均按“2.2”项下方法进行造模。实验第3~6周, 氟西汀组灌胃给予2 mg/kg (60 kg 人临床20 mg 的等效剂量) 氟西汀溶液; 知柏地黄丸组灌胃给予408 mg/kg (60 kg 人临床4.08 g 的等效剂量) 知柏地黄丸水溶液; 百合地黄汤组灌胃给予90 g/kg (60 kg 人临床900 g 的等效剂量) 百合地黄汤; 对照组和模型组灌胃给予等量生理盐水, 灌胃容量为1 mL/100 g, 每天早晚各1次, 共干预4周。

2.4 虚热指标检测 给药结束后第2天, 称定大鼠体质量, 通过各组大鼠的体表温度、肛温、寒热趋向、可代谢能指标评价模型组虚热指标和百合地黄汤(仲景原方)改

善阴虚内热的效果。

2.4.1 体表温度 预先将大鼠置于干净鼠笼中, 在大鼠正上方60 cm 处放置红外照相机, 对其背部进行红外热图拍摄, 存储于电脑端, 以最终描点温度为最终所取温度, 重复操作3次, 取平均值。

2.4.2 肛温 预先于肛温计头端均匀涂抹适量润滑油, 再缓缓深入大鼠肛门内2 cm 处测量肛温, 待肛温计温度数字稳定后, 记录最终温度, 重复操作3次, 取平均值。

2.4.3 寒热趋向 使用自制寒热趋向行为测定仪检测大鼠寒热趋向。事先预热、预冷寒热箱, 将寒箱箱温控制在低于室温3℃, 热箱箱温控制在高于室温3℃(室温24℃左右)。测试时, 将大鼠置于常温箱3次, 检测大鼠10 min 内进入寒、热箱的次数、时间, 计算比例, 取平均值。

2.4.4 代谢笼实验 分别称量大鼠、水、食物的质量后, 于上午8点将大鼠放置在代谢笼中, 每笼1只, 次日观察并记录24 h 内饮水量和摄食量, 从量、色、质三方面观察并记录粪便与尿液的变化。将粪便于65℃热鼓风干燥箱干燥24 h 至恒重, 再次称量大鼠、水、食物的质量, 使用XRY-1A 型数显氧弹热量计检测饲料及大鼠粪便的热值, 分别计算其摄入能、消化能、粪便能、可代谢能四者能量代谢指标(其中消化能的2%算为尿液中流失的能量, 即可代谢能=消化能-尿=消化能 $\times$ 98%)。

2.5 抑郁指标检测 给药结束后第2天, 通过糖水偏好、强迫游泳行为学实验评价模型组抑郁指标和百合地黄汤(仲景原方)的抗抑郁作用。

2.5.1 糖水偏好实验 糖水偏好实验主要分为2个阶段进行, 第一阶段是糖水适应阶段, 给予每笼大鼠一瓶现配的1%蔗糖水和一瓶普通饮用水, 适应24 h, 在12 h 时将两瓶水位置调换, 排除位置偏好对后续实验的影响; 第二阶段进行糖水测试, 适应后的第2天, 大鼠禁水不禁食4 h, 称重后放置普通饮用水和现配的1%蔗糖水各一瓶, 大鼠自由饮水4 h, 轻轻将左右两瓶水的位置交换, 4 h 后再次称重, 统计实验8 h 内大鼠的普通饮用水和蔗糖水的摄入量, 并计算糖水偏好度<sup>[15]</sup>。

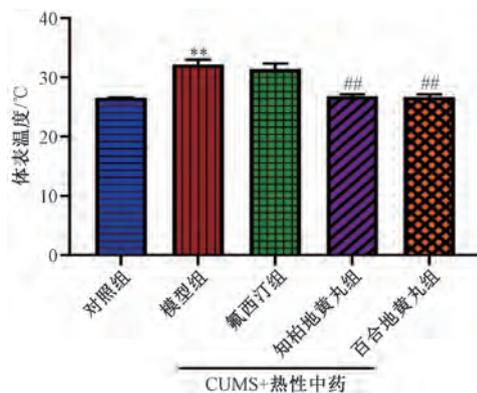
2.5.2 强迫游泳实验 将大鼠轻轻放入圆柱形强迫游泳玻璃缸中, 水深距离仪器顶端约14 cm, 水温保持在室温(24℃左右), 用摄像机记录大鼠6 min 内的挣扎情况。结束后将大鼠放回到笼子里, 并采取加温措施帮助大鼠恢复到正常状态。视频采集完毕后, 利用本实验室自编程序进行后续4 min 大鼠挣扎、漂浮、不动时间等各种指标统计<sup>[16]</sup>。

2.6 生化指标检测 最后一次行为学测试后, 各组大鼠禁食不禁水12 h, 实验当天称定各组大鼠体质量, 按3 mL/kg 剂量<sup>[17]</sup>皮下注射10%水合氯醛进行麻醉, 腹主动脉取血于一次性真空负压采血管(含分离胶促凝剂)中, 5 000 r/min 离心15 min, 取上清液于-80℃下保存。采用ELISA 法检测20种生化因子水平, 具体步骤按照相应试剂盒说明书操作。

2.7 统计学分析 通过 GraphPad Prism 软件进行处理, 结果以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 符合正态趋势分布和方差齐的计量资料, 两组间比较采用  $t$  检验, 多组间比较采用方差分析, 进一步两两比较采用 LSD 法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

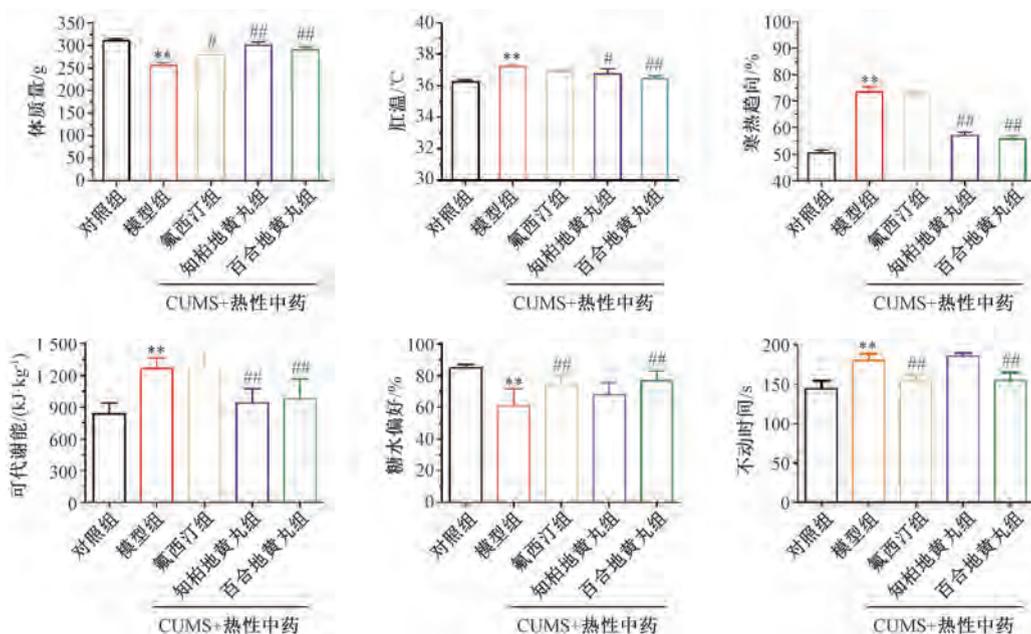
### 3 结果

3.1 阴虚内热抑郁症模型评价 如图 1~2 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠体表温度、肛温、寒热趋向比、可代谢能升高 ( $P < 0.01$ ), 体质量降低 ( $P < 0.01$ ), 表明虚热证模型构建成功<sup>[17]</sup>; 大鼠糖水偏好度降低 ( $P < 0.01$ ), 不动时间延长 ( $P < 0.01$ ), 表明抑郁症模型构建成功。以上结果表明, 连续 4 周 CUMS 诱导和热性中药复方给药造模可成功构建阴虚内热抑郁症模型。



注: 与对照组比较, \*\*  $P < 0.01$ ; 与模型组比较, ##  $P < 0.01$ 。

图 1 各组大鼠的体表温度 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )



注: 与对照组比较, \*\*  $P < 0.01$ ; 与模型组比较, #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ 。

图 2 各组大鼠体质量、肛门温度、寒热趋向、基础代谢和行为学指标 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

3.2 阴虚内热抑郁症模型生物学表达特征 如图 3~6 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清能量代谢物甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、葡萄糖转运蛋白 5 (GLUT5)、三磷酸腺苷 (ATP)、环磷酸腺苷 (cAMP) 水平, 内分泌激素促甲状腺激素释放激素 (TRH)、促甲状腺素 (TSH)、三碘甲状腺原氨酸 (T3)、甲状腺素 (T4)、皮质醇 (CORT) 水平, 细胞因子白介素  $1\beta$  (IL- $1\beta$ )、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 水平和神经递质谷氨酸 (Glu) 水平均升高 ( $P < 0.01$ ); 细胞因子白介素 10 (IL-10) 水平和神经递质 5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE)、 $\gamma$  氨基丁酸 (GABA) 均降低 ( $P < 0.01$ )。以上结果进一步表明阴虚内热抑郁症模型造模成功。

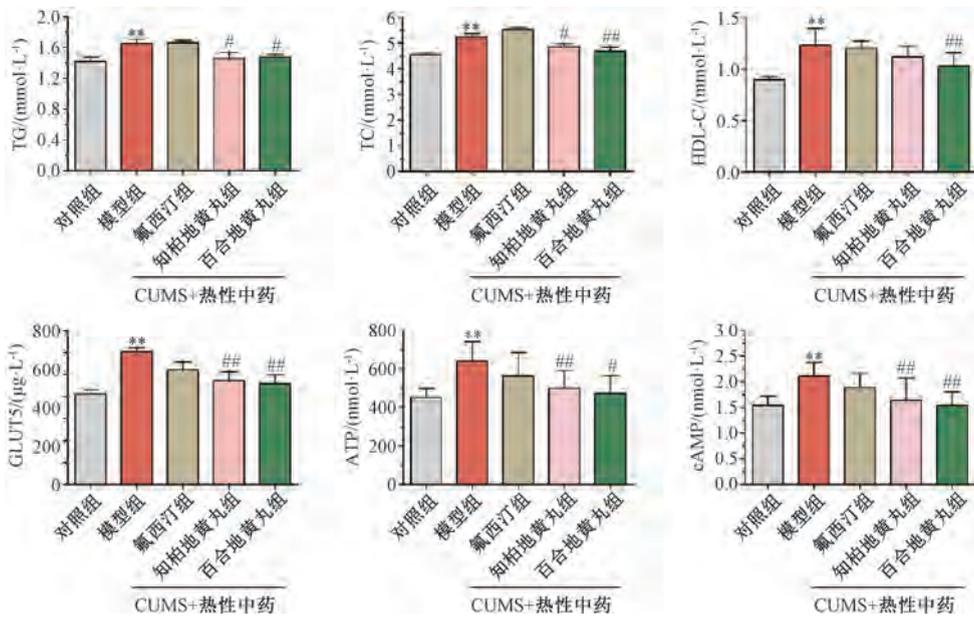
### 3.3 百合地黄汤的药效作用

3.3.1 百合地黄汤改善阴虚内热的作用 如图 1~4 所示,

与模型组比较, 知柏地黄丸组和百合地黄汤组体表温度、肛温、寒热趋向比、可代谢能降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 体质量升高 ( $P < 0.01$ ), 血清能量代谢物 TG、TC、HDL-C、GLUT5、ATP、cAMP 水平和内分泌激素 TRH、TSH、T3、T4、CORT 水平均降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。由此可见, 百合地黄汤可改善热性中药复方诱导的阴虚内热行为。

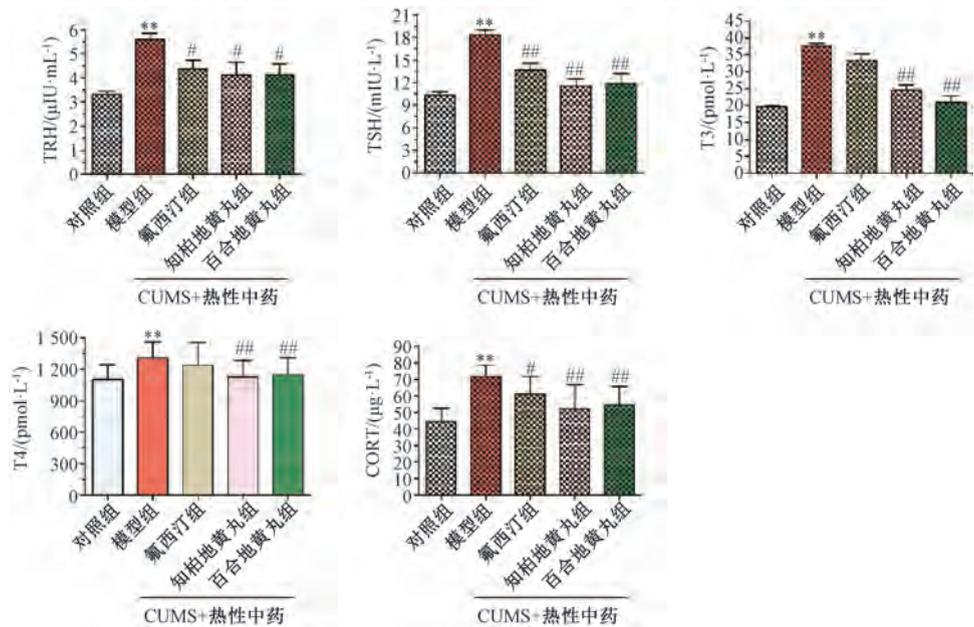
3.3.2 百合地黄汤的抗抑郁作用 如图 2、5~6 所示, 与模型组比较, 氟西汀组和百合地黄汤组大鼠糖水偏好度升高 ( $P < 0.01$ ), 不动时间缩短 ( $P < 0.01$ ), 血清中细胞因子 IL- $1\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平和神经递质 Glu 水平降低 ( $P < 0.01$ ), 细胞因子 IL-10 水平和神经递质 5-HT、DA、NE、GABA 水平升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。由此可见, 百合地黄汤可明显改善 CUMS 诱导的抑郁行为。

以上结果表明, 百合地黄汤 (仲景原方) 对阴虚内热抑郁症有明显改善作用。



注：与对照组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图3 各组大鼠血清6种能量代谢物水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )



注：与对照组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

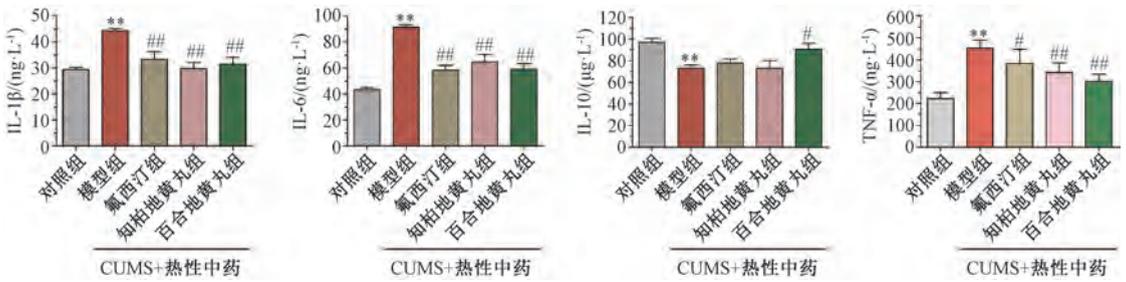
图4 各组大鼠血清5种内分泌激素水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

#### 4 讨论

抑郁症是现代医学名词，学科隶属精神心理学<sup>[18]</sup>，其为一类心境情感障碍综合征，精神运动性迟滞，即以情感低沉、思维意识迟缓、生活兴趣降低、主动性下降、体能进展性消耗等为其主要表现。抑郁症的高消耗性、高复发性与难治性困扰，严重危害患者身心健康，使患者生活质量大大降低，家庭和社会负担加重，目前已成为影响人类身心健康第二大类疾病<sup>[19]</sup>。在中医学中抑郁症属于“郁证”范畴。百合病临床特征为精神恍惚、饮食失调、行动失常、心神不宁、寝食难安<sup>[20]</sup>，其症状、体征与现代医学

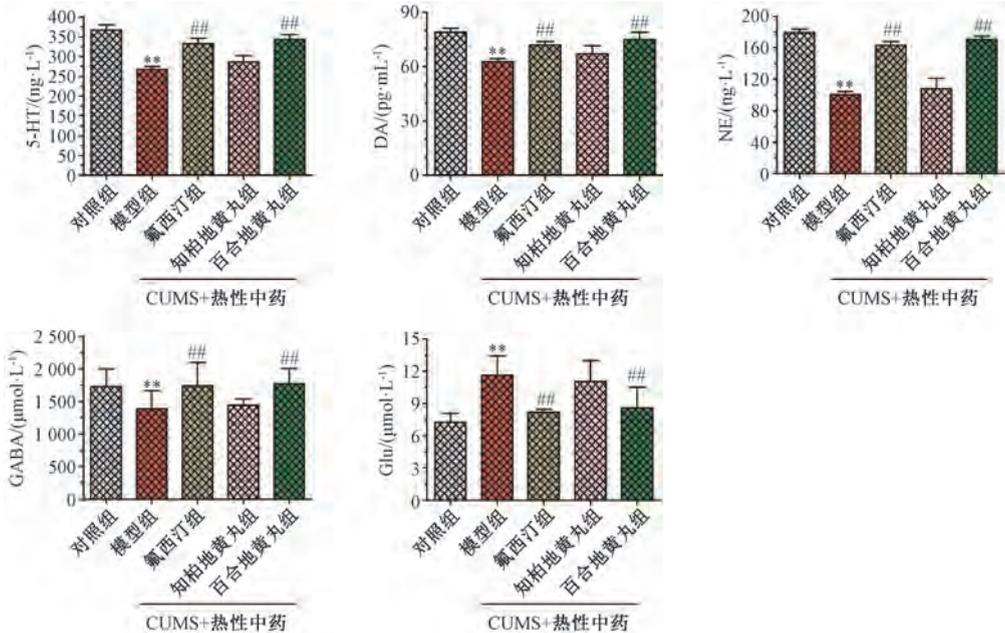
中的抑郁症诊断标准有较强的一致性<sup>[21]</sup>，临床常用百合地黄汤及其加减方或联合一线抗抑郁西药治疗<sup>[22]</sup>。本研究选用济南泉水制备出原方原量原工艺的百合地黄汤。泉水性味甘、凉、平、无毒，久饮益五脏、调六腑，具有清利脾胃、润肠道，清热、生津、解暑、止渴之功效。百合、生地二药养阴生津、清心润肺，佐以泉水煎煮，更兼扶阴津而抑阳热之寒热属性，使阴复热退、百脉调和，共奏滋阴清热、养润心肺之效。

目前，抑郁症与百合病关系的研究甚少，有关方证的研究更鲜为记载，主要原因之一为目前尚未形成一套较完



注：与对照组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图5 各组大鼠血清4种细胞因子水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )



注：与对照组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ 。

图6 各组大鼠血清5种神经递质水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

备的百合病模型构建体系。现代研究多以注射氢化可的松、地塞米松等<sup>[23-24]</sup>激素类药物激发机体神经内分泌免疫调节机制，构建短暂性虚热模型。但这种炎性虚热模型维持时间较短，在很大程度上干扰了机体正常的免疫调节机制，与日常生活中人获得疾病的复杂原因不符合。本实验从方证相关角度入手，构建百合病病症中医证候模型。

虚热证的主要病机是“阴液亏虚，虚热内生”。机体阴液凉润功能降低，故机体热量相对增加，体温偏高。机体阴精亏损，其滋养和润泽机体的作用减弱，故出现肌肤、窍孔燥热（体表温度、肛温升高）、形体消瘦（体质量降低）等一系列阴虚燥热的表现。强迫游泳和糖水偏好实验是目前观察抗焦虑药物抗焦虑宏观作用效果的普遍通用且较为客观的实验方法。本研究发现，造模后大鼠出现体质量降低，体表温度、肛温升高，可代谢能升高，趋寒性、糖水偏好度降低和强迫游泳实验不动时间延长等表现，符合中医虚热证候本质，且具有抑郁表象，通过宏观表现对模型评价提供了条件。

环核苷酸（cAMP）作为机体细胞间的信号转导媒介，

起着影响细胞功能的中间枢纽作用，对机体的神经系统、心血管系统、呼吸系统、内分泌系统等调节具有重要意义<sup>[25]</sup>。阴虚证患者常伴有cAMP生成增多，且可代谢能增加，常常与机体糖皮质激素（比如CORT）等促进分解的激素释放增多，进而出现糖、脂肪的分解代谢旺盛，体内肝糖原水平降低，葡萄糖转运蛋白5（GLUT5）活性和数量增高，血清TG、TC、HDL-C水平升高相关。甲状腺素是影响能量代谢最显著的激素，TSH、T3、T4升高，可作为中医热证虚实证候鉴别的有效指标<sup>[26]</sup>。IL-1β、IL-6、IL-10及TNF-α是机体免疫系统中重要的免疫调节相关因子，对免疫功能的生理性发挥着调节作用。研究发现，机体免疫相关因子与抑郁症具有相关性，抑郁症患者慢性发病期间，机体免疫炎症因子水平与免疫功能会随疾病的发生、发展而改变<sup>[27]</sup>，故炎症细胞因子的调节能力改变也是衡量抑郁症患者抑郁焦虑程度的重要指标。5-HT水平主要与情绪、意识思维和动作控制有关，其与情感障碍的病因关系密切。“抑郁症的单胺假说”认为抑郁症发生的病理生理学机制与血清单胺类神经递质水平降低具有负相关性，抑郁

症状与单胺类神经递质如 5-HT 缺乏密切相关<sup>[28]</sup>。一些研究表明, 抑郁症患者 Glu 水平与抑郁/躁狂发作的次数有关, 且 GABA 的浓度和活性可能对抑郁发作敏感<sup>[29]</sup>。血清中 GABA、Glu、DA 及 NE 均属单胺类递质, 其在合成、释放、再摄取及代谢等任一环节中出现问题, 均会引发抑郁症<sup>[30]</sup>。本研究发现, 大鼠造模及给药后与虚热和抑郁相关的血清能量代谢物、内分泌激素、细胞因子和神经递质水平发生变化, 从正反佐证了阴虚内热型抑郁症模型的成功构建。

本研究在中医学整体观念、辨证论治、司外揣内思维启导下, 以常达变, 采用以方测机、以方测证的符合中医特色的造模方法, 通过 CUMS 及热性中药复方水煎液灌胃联合造模建立百合病情志症状表型大鼠模型, 对百合病专用方百合地黄汤(仲景原方) 给药前后大鼠宏观表象与微观水平上各种指标变化进行综合分析, 从证因与方证两方面正反论证本实验成功构建的阴虚内热型抑郁症模型, 为进一步探究中医百合病与现代阴虚内热型抑郁症之间的联系提供一种将理、法、方、证、药全面融为一体、符合中医特色的证候模型, 为中医学实验研究提供一种新的载体。

#### 参考文献:

[1] 王安冉, 潘光花, 史素娟. 百合病发病机制与治疗[J]. 中医学报, 2020, 35(2): 273-277.

[2] 李亚兄, 郭维, 孙琪. 百合病探析[J]. 吉林中医药, 2015, 35(10): 988-991.

[3] Shang B X, Zhang H X, Lu Y T, et al. Insights from the perspective of traditional Chinese medicine to elucidate association of Lily disease and Yin Deficiency and Internal Heat of depression[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8899079.

[4] 王东辉, 付淑秀. 阴虚与抑郁症[J]. 辽宁中医药大学学报, 2006, 8(5): 23.

[5] 史春梅. 初探阴虚与抑郁症的发生[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(12): 142-143.

[6] 李德智. 抑郁症中医证候及证候要素分布特点的文献研究[J]. 光明中医, 2018, 33(19): 2781-2783.

[7] 王兮. 百合地黄汤对阴虚型心理亚健康人群的临床干预研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2014.

[8] 李思汉, 李书楠, 周福, 等. 关于中医证候动物模型研究的思考[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3357-3361.

[9] Han B B, Wang S J, Li L, et al. Gene expression profiling of rat livers with Yin-deficiency-heat syndrome[J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(3): 378-383.

[10] 于婉晨, 王世军, 季旭明, 等. 薏苡仁水煎液对虚热大鼠模型能量代谢及相关基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3693-3696.

[11] 薛剑. 百合地黄汤对 CUMS 抑郁模型大鼠的作用及机理研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.

[12] 刘少博, 许腾, 高耀, 等. 基于<sup>1</sup>H-NMR 代谢组学复方柴归方干预抑郁模型大鼠血清代谢物规律分析[J]. 中草药, 2019, 50(1): 97-103.

[13] 阮璐薇, 张鹏横, 陈启亮, 等. 基于 CNKI 数据库的 CUMS 郁证模型建立的规律研究[C] //中国中西医结合学会诊断专业委员会第十三次全国学术研讨会论文集. 银川, 2019.

[14] 王彦珍, 郭冬梅, 唐珍. 舒肝解郁胶囊对抑郁模型大鼠脑内脑源性神经营养因子的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 21-24.

[15] 黄艳妮, 何小华, 郑晓霞, 等. 慢性不可预计温和刺激抑郁模型的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(1): 54-58.

[16] 郭郁, 许珂, 包伍叶, 等. 针刺对强迫游泳应激大鼠海马 c-jun 氨基末端激酶信号通路的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(1): 18-23.

[17] 于婉晨, 王世军, 季旭明, 等. 薏苡仁水煎液对虚热大鼠模型能量代谢及相关基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3693-3696.

[18] 张慧. 浅谈《内经》与抑郁症的病因[J]. 四川中医, 2007, 25(10): 37-38.

[19] 马柯, 张洪秀, 董振飞, 等. 百合地黄汤治疗抑郁症的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(4): 874-878.

[20] 王安冉, 潘光花, 史素娟. 百合病发病机制与治疗[J]. 中医学报, 2020, 35(2): 273-277.

[21] 刘奇, 袁丽, 李德顺, 等. 百合知母汤对抑郁症大鼠行为及单胺递质的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(7): 1729-1732.

[22] 孟彦, 贾怡, 武嫣斐, 等. 百合地黄汤在神经精神系统中的应用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(1): 251-255.

[23] 王林元, 张建军, 王淳, 等. 阿萨伊对虚热及虚寒证候模型的生物学表达特征影响[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(20): 3833-3838.

[24] 周雪, 乐娜, 王玉杰, 等. 阿萨伊对虚热及虚寒证小鼠的生物学效应影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(8): 1172-1176.

[25] 叶耀辉, 张博文, 郑红梅, 等. 大鼠虚热证模型的建立与评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 134-139.

[26] 刘亚梅. 实热证、虚热证在机体能量代谢方面的对比研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2000.

[27] 李艳彦, 赵乐, 王永辉, 等. 黄芪桂枝五物汤对阳虚寒凝型骨关节炎大鼠免疫及瘀血状态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(23): 149-154.

[28] Popoli M, Yan Z, McEwen B S, et al. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 13(1): 22-37.

[29] Lener M S, Niciu M J, Ballard E D, et al. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(10): 886-897.

[30] 汗佐拉·吾普尔, 阿不都热依木·玉苏甫. 抑郁症发病的神经内分泌机制研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(12): 1326-1330.