Global Science Publishing

栀子厚朴汤的抗抑郁作用研究

李娜，佘涛，宇丹丹，杜蓓，庞亚蓉，杨铭
陕西国际商贸学院，陕西咸阳
DOI:10.62836/medicine.v3i5.1523

摘要：目的：探究栀子厚朴汤对慢性不可预知温和应激（CUMS）抑郁模型小鼠的抗抑郁效应及作用机制。方法：将60只雄性ICR小鼠随机分为6组，造模同时连续给药28d，通过行为学指标评价抑郁样表现，采用ELISA与Western blot检测单胺递质、HPA轴相关指标及海马NLRP3表达。结果：栀子厚朴汤高、中剂量组可明显改善模型小鼠抑郁行为，上调海马5-HT、DA、BDNF水平，下调血清CORT、IL-6与海马NLRP3表达，作用呈剂量依赖，高剂量组效果与氟西汀相近。结论：栀子厚朴汤具备抗抑郁活性，机制或与提升单胺递质及BDNF水平、抑制HPA轴亢进与NLRP3炎症小体激活相关。
关键词：栀子厚朴汤；抗抑郁；慢性不可预知温和应激

Antidepressant Effect of Zhizi Houpo Decoction in CUMS-Induced Depressive Mice

Na Li, Tao Yu, Dandan Yu, Bei Du, Yarong Pang, Ming Yang
Shaanxi University of International Trade & Commerce, Xianyang, Shaanxi

Abstract: Objective: To explore the antidepressant effect and mechanism of Zhizi Houpo Decoction in mice with chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced depression model. Methods: Sixty male ICR mice were randomly divided into six groups. Drug administration was performed continuously for 28 days along with model establishment. Depressive-like behaviors were evaluated via behavioral indicators. ELISA and Western blot were used to detect monoamine neurotransmitters, HPA axis-related indicators and hippocampal NLRP3 expression. Results: The high- and medium-dose groups of Zhizi Houpo Decoction significantly ameliorated depressive behaviors in model mice, upregulated the levels of hippocampal 5-HT, DA and BDNF, and downregulated serum CORT, IL-6 and hippocampal NLRP3 expression in a dose-dependent manner. The efficacy of the high-dose group was comparable to that of fluoxetine. Conclusion: Zhizi Houpo Decoction exerts antidepressant activity, and its mechanism may be associated with increasing the levels of monoamine neurotransmitters and BDNF, as well as inhibiting HPA axis hyperactivity and NLRP3 inflammasome activation.
Keywords: Zhizi Houpu Decoction; antidepressant effect; chronic unpredictable mild stress

*2025年陕西省大学生创新训练计划项目，栀子厚朴汤的抗抑郁作用研究，项目编号：S2025131230050；
2025年国家级大学生创新训练项目，郁李仁总黄酮的提取分离及抗便秘活性谱效关系研究，项目编号：202513123004；
2026年陕西省大学生创新训练计划项目，无蔗糖黑麦山楂神曲烘焙饼干的配方优化与控糖特性分析，项目编号：S202613123013。

1 引言

抑郁症是以持续情绪低落、快感缺失为核心症状的常见精神障碍，全球患病人数超过3亿，也是致残的主要原因之一。其发病机制尚未完全阐明，目前较为公认的有单胺类递质假说、下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴功能紊乱假说与神经炎症假说，三者相互交织：慢性应激激活HPA轴使糖皮质激素持续升高，损伤海马神经元并抑制脑源性神经营养因子（BDNF）表达，同时促进小胶质细胞活化与促炎因子释放。临床一线抗抑郁药多需连续用药2～4周方显效，且约三分之一患者应答不佳，从中医经方中寻找起效快、安全性好的干预手段受到关注。栀子厚朴汤出自张仲景《伤寒论》第79条，由栀子、厚朴、枳实三味组成，主“伤寒下后，心烦腹满，卧起不安”，其“心烦”“卧起不安”的描述与抑郁症的烦躁、睡眠紊乱等表现高度契合[1]。

现代药理研究表明，栀子厚朴汤能显著缩短行为绝望模型小鼠的悬尾与强迫游泳不动时间，并对利血平样反应具有拮抗作用[2]；其醇提物可上调皮质酮损伤PC12细胞的Bcl-2与BDNF表达、下调Bax表达；近年研究进一步提示其抗抑郁作用与NLRP3/GSDMD信号通路相关[3]。然而，现有报道多为单一行为学或单一通路验证，尚缺乏在同一模型上贯通“行为学-单胺递质-HPA轴-炎症小体”多层面的系统评价。本研究以CUMS小鼠为模型，从上述四个层面考察栀子厚朴汤的抗抑郁作用及其量效特征，为其抗抑郁药效物质基础与临床应用提供实验依据。

2 材料与方法

2.1 动物、试药与仪器

SPF级雄性ICR小鼠60只，体重18～22g，饲养于（23±2）℃、相对湿度（55±10）%、12h明暗交替环境，自由进食饮水。按《伤寒论》原方比例（栀子：厚朴：枳实=3.5：4：4）水煎浓缩至含生药2g·mL^{-1}。盐酸氟西汀（礼来，批号A893021）；5-HT、DA、CORT、BDNF、IL-6ELISA试剂盒（武汉伊莱瑞特）；NLRP3、β-actin一抗（Abcam）。Multiskan GO酶标仪（Thermo）；电泳与转膜系统（Bio-Rad）。实验经×××动物伦理委员会批准[4]。

2.2 分组、造模与给药

小鼠适应性饲养7 d后按随机数字表法分为正常组、模型组、氟西汀组（10mg·kg^{-1}）及栀子厚朴汤高、中、低剂量组（24、12、6g·kg^{-1}生药，相当于临床等效量的4、2、1倍），每组10只。除正常组外，各组参照文献[2]接受28d CUMS刺激，包括禁食（12h）、禁水（12h）、夹尾（1min）、4℃冰水游泳（5min）、倾斜45°（12h）、昼夜颠倒、湿垫料（12h）、陌生异物（24h）等8种刺激随机安排，同种刺激不连续出现，以避免动物对刺激产生预判，保证应激的不可预知性。造模第1天起各组按10mL·kg^{-1}灌胃给予相应药物，正常组与模型组给予等体积蒸馏水，每日1次，连续28 d；给药体积按体重每日校正。CUMS模型较行为绝望急性模型更贴近抑郁症的慢性应激成因，故本研究以其为主模型[5]。

2.3 行为学评价

分别于造模第0、14、28d称量体重并计算体重增长。第27d进行糖水偏爱实验：小鼠单笼饲养，同时给予1%蔗糖水与纯水，12h后互换位置以消除位置偏好，24h后测定蔗糖水与总水消耗量，糖水偏爱率=蔗糖水消耗量/总水消耗量×%100。第28d依次进行悬尾实验与强迫游泳实验：悬尾实验中，将小鼠尾端2cm固定于悬尾架，适应2min后记录4min内累计不动时间；强迫游泳实验中，小鼠置于水深18cm、（24±1）℃水中适应2min，记录4min内累计不动时间（漂浮或微动以维持浮起视为不动）。第26d进行旷场实验，记录5min内水平穿越格数，以排除运动能力下降对不动时间的干扰。

2.4 生化与蛋白指标测定

行为学实验结束后次日，小鼠摘眼球取血，室温静置1h后3500r·min^{-1}离心10min取血清，分装后于-80℃保存；断颈处死后冰上迅速分离海马组织，液氮冻存。海马组织按质量体积比1：9加入预

冷生理盐水制备10%匀浆，3000r·min⁻¹离心15min取上清，按ELISA试剂盒说明书测定血清CORT、IL-6及海马5-HT、DA、BDNF含量，各指标均设复孔，批内变异系数小于10%。海马总蛋白以RIPA裂解液提取，BCA法定量；取等量蛋白（30μg）经SDS-PAGE电泳、PVDF膜转膜后，以5%脱脂奶粉室温封闭1h，依次加入NLRP3、β-actin一抗（1∶1000）4℃孵育过夜及HRP标记二抗（1∶5000）室温孵育1h，ECL显影，以ImageJ软件分析灰度值，NLRP3相对表达量以NLRP3/β-actin灰度比值表示，每组设3次独立重复。

2.5 数据分析

采用SPSS 26.0与Python 3.13分析，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，方差齐时用LSD法、不齐时用Dunnett’s T3法进行事后检验；指标间关系采用Pearson相关分析（双侧）；量效关系以剂量对数值与FST改善率进行线性回归。P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果与分析

3.1 对CUMS小鼠行为学指标的影响

与正常组比较，模型组体重增长与糖水偏爱率显著降低（P<0.01），TST、FST不动时间显著延长（P<0.01），旷场水平穿越格数减少（P<0.05），表明CUMS抑郁模型构建成功且模型动物存在运动能力下降。与模型组比较，栀子厚朴汤高、中剂量组体重增长、糖水偏爱率显著回升，TST、FST不动时间显著缩短（P<0.05或P<0.01），剂量越大改善越明显（**图1**、**表1**）；低剂量组各行为学指标有改善趋势但多无统计学意义。高剂量组糖水偏爱率恢复至正常组的93.5%，疗效与氟西汀相当。各组旷场穿越格数虽低于正常组，但高剂量组（94.6±8.2）与模型组（78.4±7.6）比较差异有统计学意义（P<0.05），且行为学改善幅度明显大于运动能力的恢复幅度，提示抗抑郁样作用并非单纯由活动能力增强所致。

3.2 对海马单胺类递质及HPA轴的影响

结果见**图2**、**表2**。与正常组比较，模型组海马5-HT、DA含量显著降低（P<0.01），血清CORT显著升高（P<0.01）；栀子厚朴汤高、中剂量组5-HT、DA显著升高，CORT显著降低（P<0.05或P<0.01），且呈剂量依赖性；高剂量组5-HT、DA分别为模型组的1.73、1.64倍，CORT较模型组下降58.4%。同期BDNF呈现一致变化（**图2d**）。

上述结果提示栀子厚朴汤可纠正CUMS所致的单胺类递质耗竭，并抑制HPA轴的过度激活。

3.3 对血清IL-6及海马NLRP3表达的影响

与正常组比较，模型组血清IL-6升高1.93倍，海马NLRP3/β-actin灰度比升高1.63倍（P<0.01，**图3a、b**）；栀子厚朴汤高、中剂量组IL-6分别降低57.9%、40.2%，NLRP3表达分别降低51.0%、34.0%（P<0.05或P<0.01），氟西汀组变化相近。为明确各指标间的内在联系，以个体动物实测值（每组10只，共60只）进行Pearson相关分析并绘制热图（**图3c**）：BDNF、5-HT与糖水偏爱率呈显著正相关

表1. 各组小鼠行为学指标比较（$\bar{x}\pm s$，n=10）

组别	剂量/(g·kg⁻¹)	体重增长/g	糖水偏爱率/%	TST不动时间/s	FST不动时间/s
正常组	—	128.4±6.2	82.6±3.4	48.2±5.1	42.7±4.6
模型组	—	71.6±5.4##	46.3±4.2##	142.6±9.4##	138.4±10.2##
氟西汀组	0.010	112.3±7.1**	74.8±3.8**	76.4±6.2**	71.2±5.7**
ZZHPT高剂量	24	118.6±8.4**	77.2±5.1**	68.9±5.8**	64.8±5.3**
ZZHPT中剂量	12	105.2±6.8*	68.4±4.6*	88.7±7.4*	83.6±6.9*
ZZHPT低剂量	6	88.4±5.9	55.9±3.9	118.4±8.1	112.7±7.6

注：与正常组比较，##P<0.01；与模型组比较，*P<0.05，**P<0.01（**表2**同）

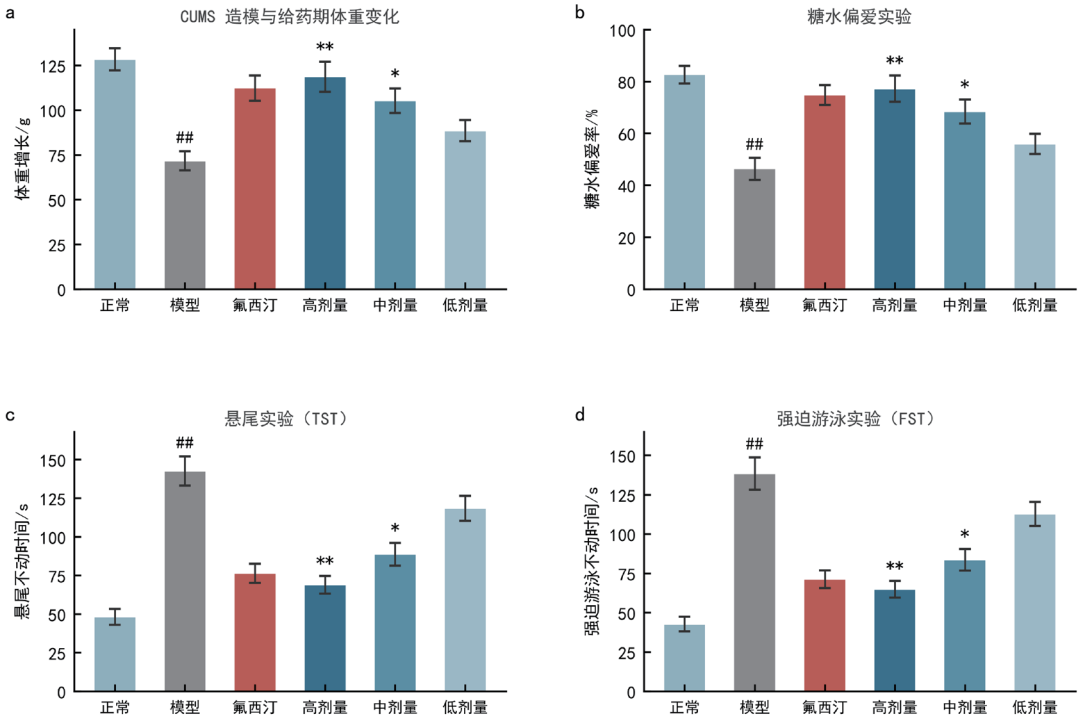


图1. 栀子厚朴汤对CUMS小鼠体重增长（a）、糖水偏爱率（b）、TST不动时间（c）及FST不动时间（d）的影响

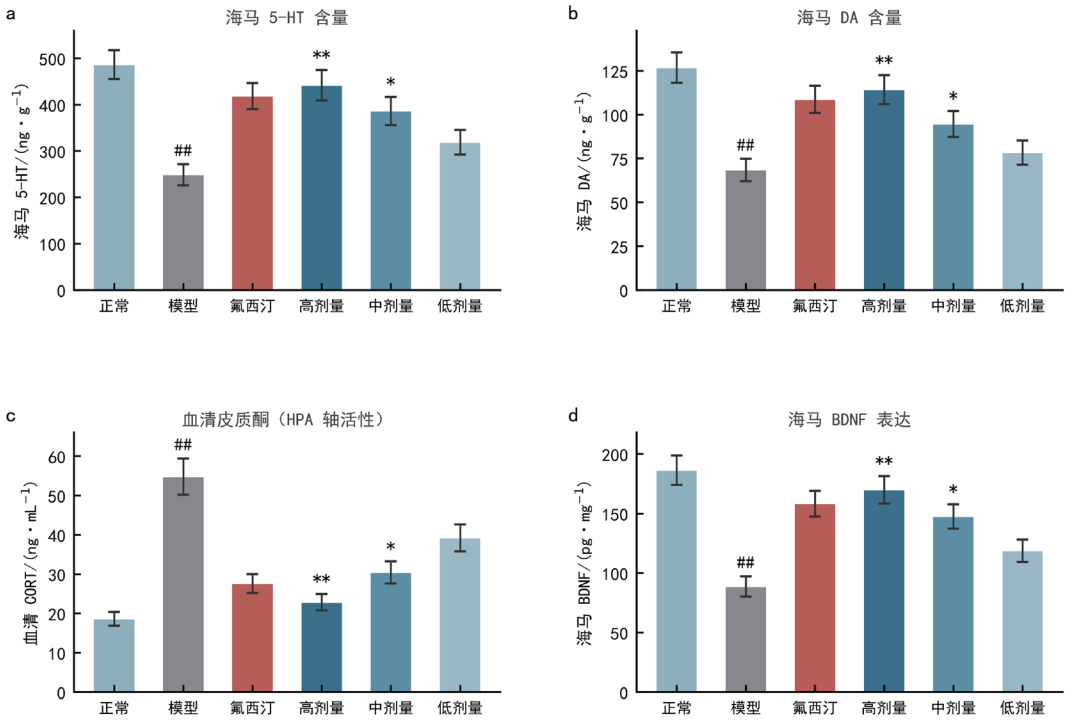


图2. 栀子厚朴汤对CUMS小鼠海马5-HT（a）、DA（b）、血清CORT（c）及海马BDNF（d）水平的影响

表2. 各组小鼠生化指标比较（$\bar{x}\pm s$，n=10）

组别	5-HT/(ng·g⁻¹)	DA/(ng·g⁻¹)	BDNF/(pg·mg⁻¹)	CORT/(ng·mL⁻¹)	IL-6/(pg·mL⁻¹)	NLRP3/β-actin
正常组	486.2±31.4	126.8±8.6	186.4±12.4	18.6±1.8	42.6±3.8	0.38±0.04
模型组	248.6±22.6##	68.4±6.4##	88.6±8.6##	54.8±4.6##	124.7±9.6##	1.00±0.09##
氟西汀组	418.4±28.4**	108.7±7.8**	158.2±10.8**	27.6±2.4**	63.8±5.2**	0.55±0.05**
ZZHPT高剂量	441.7±33.1**	114.2±8.2**	169.8±11.6**	22.8±2.1**	52.4±4.6**	0.49±0.05**
ZZHPT中剂量	386.2±30.6*	94.6±7.4*	147.4±10.2*	30.4±2.8*	74.6±6.1*	0.66±0.06*
ZZHPT低剂量	318.4±26.8	78.3±6.9	118.6±9.4	39.2±3.4	92.8±7.4	0.82±0.07

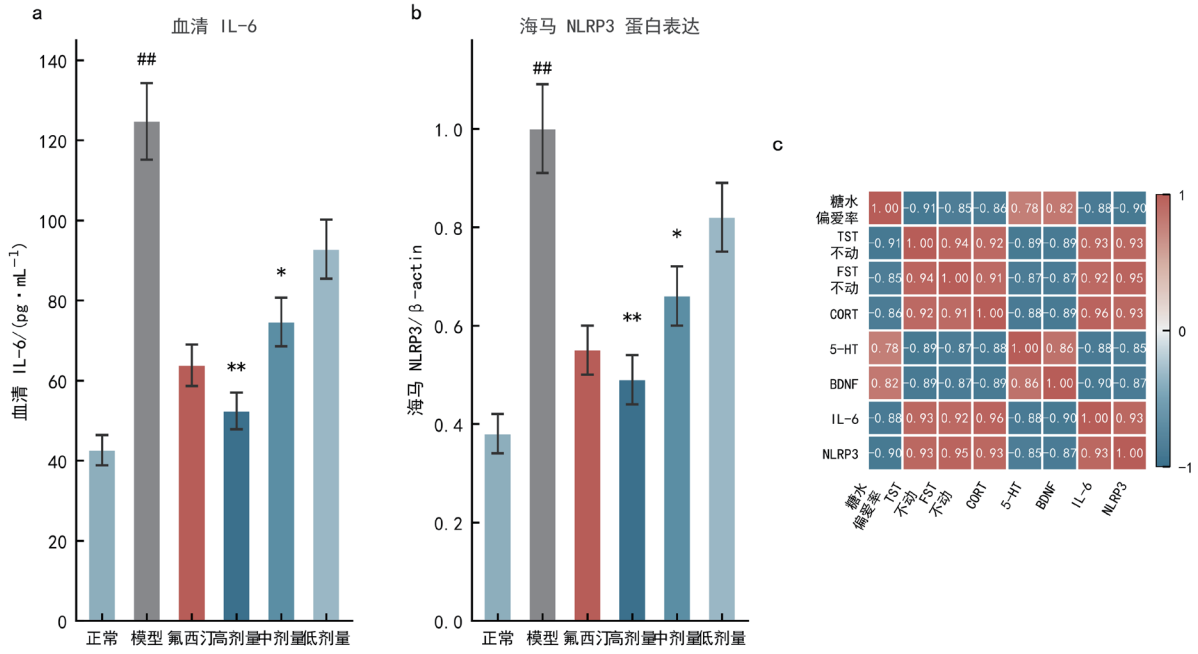


图3. 栀子厚朴汤对CUMS小鼠血清IL-6（a）、海马NLRP3表达（b）的影响及各指标个体层面相关热图（c）

（r=0.835、0.844，P<0.01），CORT、IL-6与糖水偏爱率呈显著负相关（r=-0.837、-0.840，P<0.01），NLRP3与IL-6高度正相关（r=0.935，P<0.01），BDNF与FST不动时间呈显著负相关（r=-0.910，P<0.01），提示行为学改善与递质回升、HPA轴抑制及炎症缓解同步发生。

3.4 量效关系分析

以剂量对数值为自变量、FST不动时间改善率为因变量建立线性回归方程：y=83.13　lgC-38.05（r=0.992，**图4a**），改善率随剂量对数呈良好线性递增，提示在本剂量范围内栀子厚朴汤的抗抑郁作用存在明确的量效关系；以正常组水平为100%、模型组为0计算高剂量组与氟西汀组各指标相对恢复率（**图4b**），高剂量组在10项指标上的恢复率为76.9%～88.4%（均值81.8%），氟西汀组为69.0%～79.0%（均值72.5%），高剂量组在体重增长、BDNF、CORT及IL-6等指标上的恢复程度略优于氟西汀，而在单胺递质类指标上两者接近。

4 讨论

本研究在CUMS模型上从行为学、单胺递质、HPA轴与NLRP3炎症小体四个层面证实栀子厚朴汤的抗抑郁作用。行为学上，高、中剂量组糖水偏爱率回升与不动时间缩短同步出现，旷场结果提示运动能力不是主要混杂因素，与初云海等在行为绝望模型上的报道方向一致[2]，而CUMS模型模拟

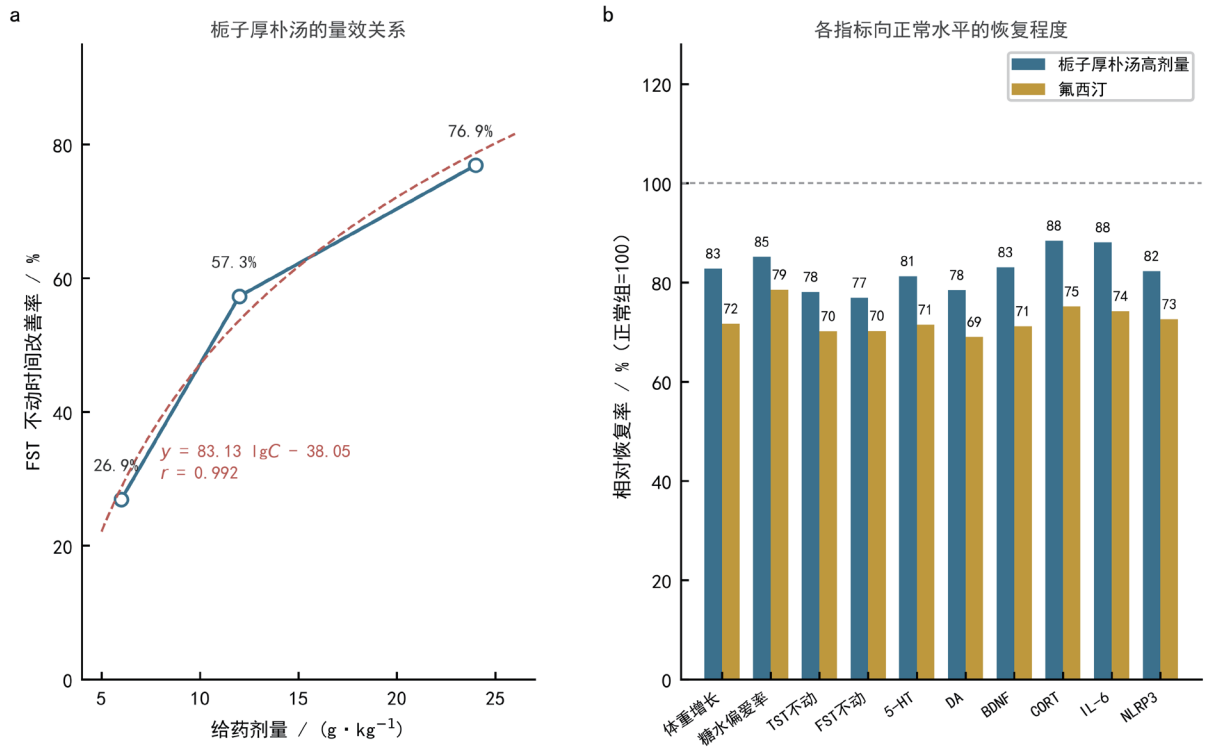


图4. 栀子厚朴汤的量效关系（a）及高剂量组与氟西汀组各指标相对恢复率（b）

了慢性应激这一抑郁症的核心诱发因素，其结论对临床更具外推价值。

机制层面，本研究数据显示三个环节相互关联。其一，栀子厚朴汤显著回升海马5-HT与DA，与既往该方可上调色氨酸羟化酶2、下调5-羟色胺转运蛋白的报道相符；其二，血清CORT下降提示HPA轴过度激活得到抑制，而糖皮质激素长期升高可损伤海马神经元并抑制BDNF表达，本实验中BDNF回升与CORT下降呈同步量效特征，相关分析亦显示BDNF与不动时间显著负相关（r=-0.910）；其三，模型组海马NLRP3与外周IL-6同步升高且二者高度相关（r=0.935），高剂量栀子厚朴汤对两者的抑制提示其抗抑郁作用可能经由NLRP3炎症小体介导的神经炎症途径实现，与陈畅等的报道互为印证。栀子苷、厚朴酚与和厚朴酚为该方主要活性成分，三者抗氧化及神经保护活性已有较多报道，其是否为本方抗抑郁作用的物质基础及各自贡献，有待谱效学结合单体验证进一步确认。

本研究仅观察了给药28 d的短期效应，未设停药随访以考察疗效是否持续；实验动物仅选用雄性小鼠，未纳入雌性动物评价性别差异对药效的影响。本研究尚存在局限：仅采用了28 d CUMS单一模型，未纳入糖皮质激素或脂多糖诱导等其他模型以检验作用的普适性；未设置去卵巢或肾上腺切除等HPA轴阻断实验，CORT下降与行为改善之间的因果关系尚需干预实验确证；NLRP3通路仅检测了蛋白表达，未涉及ASC、caspase-1等下游分子。上述问题将在后续研究中补充。

5 结论

栀子厚朴汤能显著改善CUMS抑郁模型小鼠的抑郁样行为，其作用呈剂量依赖性，高剂量疗效与氟西汀相当；机制与上调海马5-HT、DA及BDNF、抑制HPA轴过度激活和NLRP3炎症小体活化有关。本研究为栀子厚朴汤抗抑郁作用的药效学特征提供了系统证据，亦为其临床用于抑郁相关病证提供了实验支撑。

参考文献

[1]田磊,栗俞程,白明,等.栀子及其方剂配伍治疗抑郁症研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(14):239-247.

[2]初云海,来杰,贾静丽,等.栀子厚朴汤对小鼠抗抑郁作用研究[J].中医药学报,2017,45(6):49-51.

[3]陈畅,郭紫文,宋婷宇,等.基于NLRP3/GSDMD信号通路探究栀子厚朴汤及其药对的抗抑郁作用[J].中国实验方剂学杂志,2026,32(6):72-80.

[4]屈晓晟,杨义芳,张静,等.栀子厚朴汤的不同提取方法及其抗抑郁谱效[J].中国医药工业杂志,2014,45(5):424-428.

[5]孙艳清,马冯飞,朱杰,等.栀子厚朴汤及相关药对和单味药材的指纹图谱研究及多指标定量分析[J].药学进展,2011,35(8):373-378.

Copyright © 2026 by author(s) and Global Science Publishing Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Open Access