基于下丘脑-垂体-肾上腺轴探讨理气解郁方治疗卒中后抑郁的作用机制

李鹏帆[1]，徐森华[1]，张海红[2]，史丽强[1]，杨成昊[1]，范春香[1]*
（1. 复旦大学附属浦东医院中医科，上海 201399；2. 上海市浦东新区老年医院老年科，上海 201314）

摘要：目的 探讨理气解郁方对卒中后抑郁（post-stroke depression，PSD）模型大鼠行为学变化及下丘脑 - 垂体 - 肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）轴功能的调节作用及其作用机制。**方法** 共选取 45 只 SD 大鼠，随机分为正常组、模型组、阳性对照组、高剂量组以及低剂量组。通过大脑中动脉栓塞结合慢性不可预知温和应激制备 PSD 动物模型，连续给药 21 d。于造模前 D7、14 及 21 进行大鼠体质量及行为学评估；苏木精 - 伊红（hematoxylin eosin，HE）染色法观察海马组织结构变化；酶联免疫吸附试验检测血清中促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）和皮质酮含量；蛋白质免疫印迹法分析海马糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor，GR）及下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing hormone，CRH）蛋白表达水平。**结果** 与模型组相比，阳性对照组、高剂量组、低剂量组体质量均显著增长（$P < 0.05$）。D21，模型组不动时间持续高于正常组（$P < 0.01$）；阳性对照组、高剂量组、低剂量组静止时间均显著短于模型组（$P < 0.01$）。D21，阳性对照组、高剂量组、低剂量组消耗量均较模型组显著提高（$P < 0.01$）。D21，阳性对照、高、低剂量垂直和水平运动得分均显著高于模型组（$P < 0.01$）。HE 染色提示各治疗组大脑皮质病理损伤较模型组明显改善。血清 ACTH（$F = 8.911$，$P < 0.01$）和皮质酮（$F = 23.51$，$P < 0.01$）水平组别主效应显著，阳性对照组和高剂量组血清 ACTH 与皮质酮水平均显著低于模型组（$P < 0.01$）。免疫印迹法显示与模型组相比，各治疗组 CRH 表达降低，GR 表达升高。**结论** 理气解郁方能有效缓解 PSD 大鼠的抑郁样行为，其作用与调控 HPA 轴功能密切相关。其机制在于可降低血清 ACTH 和皮质酮及下丘脑 CRH 蛋白表达，并增加海马 GR 表达，影响 HPA 轴的功能，从而发挥改善 PSD 模型大鼠的作用。

关键词：理气解郁方；卒中后抑郁；下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴；糖皮质激素受体；促肾上腺皮质激素释放激素
中图分类号：R-33　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2026）04-364-009
引用：李鹏帆, 徐森华, 张海红, 等. 基于下丘脑-垂体-肾上腺轴探讨理气解郁方治疗卒中后抑郁的作用机制[J]. 世界临床药物, 2026, 47（4）: 364-372. DOI：10.13683/j.wph.2026.04.004

The mechanism of Liqi Jieyu formula in treating post-stroke depression based on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis

LI Pengfan[1], XU Senhua[1], ZHANG Haihong[2], SHI Liqiang[1], YANG Chenghao[1], FAN Chunxiang[1]*
（*1. Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Pudong Hospital, Fudan University Affiliated Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China; 2. Department of Geriatrics, Pudong New District Geriatric Hospital, Shanghai 201314, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the effects and mechanism of Liqi Jieyu formula on the behavioral changes and the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis function in a rat model of post-stroke depression(PSD). ***Methods*** A total of 45 SD rats were selected and randomly divided into the normal group, the model group, the positive control group, the high-dose group and the low-dose group. The PSD animal model was established by embolizing the

收稿日期：2025-10-28
作者简介：李鹏帆，主治医师，研究方向：中医内科理论与临床研究。
通信作者：范春香，主任医师，硕士生导师，研究方向：中医内科理论与临床研究。
基金项目：上海市卫健委中医药科研项目（2024QN096）；上海市中西医结合专科能力提升项目（QJZXYJK-202403）；上海市浦东新区卫健委领先人才培养项目（PWRl2023-08）；上海市浦东新区“国家中医药传承创新发展试验区建设项目”（PDZY-2025-0720，PDZY-2026-1103，PDZY-2026-1403）；上海市浦东新区卫健委优秀青年医学人才培养项目（PWRq2022-35）；上海市浦东医院引进人才项目（YJYJRC202301）

middle cerebral artery combined with chronic unpredictable mild stress, and the treatment was administered continuously for 21 days. Before the establishment of the model, body weight and behavioral assessments were conducted on the rats at days 7, 14, and 21. Hematoxylin eosin(HE) staining was used to observe the structure changes in the hippocampal tissue. The levels of adrenocorticotropic hormone(ACTH) and corticosterone were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Western blotting was used to analyze the protein expression levels of hippocampal glucocorticoid receptor(GR) and hypothalamic corticotropin-releasing hormone(CRH). ***Results*** Compared with the model group, the body weights of the positive control group, the high-dose group and the low-dose group all increased significantly ($P<0.05$). D21, the immobility time in the model group was significantly longer than that in the normal group ($P<0.01$), while the positive control group, high-dose group, and low-dose group were significantly shorter than those in the model group ($P<0.01$). D21, the consumption levels in the positive control group, the high-dose group, and the low-dose group were all significantly higher than those in the model group ($P<0.01$). D21, the scores for vertical and horizontal movements in the positive control group, the high and low dose groups were all significantly higher than those in the model group ($P<0.05$). The HE staining results indicated that the pathological damage in the cerebral cortex was significantly improved in all treatment groups compared to the model group. The main effects of the serum ACTH ($F=8.911$, $P<0.01$) and corticosterone ($F=23.51$, $P<0.01$) levels in each group were significant. The serum ACTH and corticosterone levels in the positive control group and the high-dose group were significantly lower than those in the model group ($P<0.01$). Western blotting results showed that compared with the model group, the expression of CRH decreased and GR increased in all treatment group. ***Conclusion*** Liqi Jieyu formula can effectively alleviate the depressive-like behavior of PSD rats, and its effect is closely related to the regulation of HPA axis function. The mechanism involves reducing serum ACTH and corticosterone and the protein expression of CRH, increasing the expression of GR in the hippocampus, modulating HPA axis function, thereby ameliorating symptoms in PSD model rats.

Key words: Liqi Jieyu formula; post-stroke depression; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; glucocorticoid receptor; corticotropin-releasing hormone

卒中后抑郁（post-stroke depression，PSD）是一种以持续性的情绪低落、兴趣减退为主要表现的情感性障碍，并常伴随睡眠障碍及认知功能损害等症状[1-2]。全球 PSD 的患病率高达 29%[3]，该病会影响患者的神经功能恢复与日常生活能力，亦会显著提升卒中复发风险和死亡率[4]。目前，PSD 的临床一线治疗主要依赖常规抗抑郁药物，但其存在应答率不足、神经系统不良反应等局限性，导致部分患者依从性和疗效均不理想[5]。因此，寻求新的 PSD 临床治疗已成为该领域的重要研究方向。中医认为 PSD 属“中风后郁证”范畴，其核心病机为中风后肝气郁结，导致气血津液运行失常，进而引发情绪、认知等症状[6]。中医药在改善 PSD 患者抑郁情绪、促进神经功能恢复具有确切疗效，且安全性良好[7-9]。课题组前期临床观察提示理气解郁方治疗 PSD 疗效确切[10]，但其深层机制仍有待深入揭示。因此，本研究旨在通过动物试验进一步验证该方对 PSD 模型的治疗作用，并探索其潜在的神经生物学机制。

1 材料与方法

1.1 材料

本研究选用 45 只 SPF 级健康雄性 SD 大鼠，周龄为 7 ～ 8 周，体质量（220±20）g，由集萃药康生物科技股份有限公司提供。动物生产许可证号：SCXK（沪）2023-0007，动物使用许可证号：SYXK（沪）2025-0005。在标准 SPF 环境（恒温恒湿，12/12 h 明暗循环，自由饮食）下适应性饲养 1 周后，所有操作严格遵循国家实验动物福利伦理指南，并已获得（复旦大学附属浦东医院）动物伦理委员会

的审查批准（2025-D-S-048）。

理气解郁方由柴胡 9 g，制香附 12 g，枳壳 9 g，甘草 9 g，陈皮 12 g，郁金 15 g，大枣 15 g 以及淮小麦 30 g 组成，中药饮片购自复旦大学附属浦东医院中药房。用药液被浓缩至生药浓度 2.12 g/mL 和 1.06 g/mL 后，于 4 ℃条件下冷藏储存。阳性药物盐酸氟西汀（20 mg/ 片，7723A，礼来苏州制药有限公司）在灌胃前以蒸馏水配制成 0.21 mg/mL 的混悬液。

4% 多聚甲醛（biosharp）、异氟烷（瑞沃德，R510-22-16），聚偏二氟乙烯（polyvunylidene fluoride，PVDF）膜（MilliPore）、糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor，GR）多克隆抗体（Proteintech，24050-1-AP），促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing hormone，CRH）多克隆抗体（Proteintech，26848-1-AP），β-actin（Cell Signaling Technology，4967），ACTH 酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒（abcam，ab263880）、皮质酮 ELISA 试剂盒（abcam，ab108821），山羊抗兔二抗（Cell Signaling Technology，7074），二喹啉甲酸（bicinchoninic acid assay，BCA）蛋白定量试剂盒（上海雅酶生物医药科技有限公司，ZJ101），酶标仪（Thermo Fisher Scientific），ChemiDoc 成像系统（Bio-Rad 公司）。

1.2 分组

将 45 只 SD 大鼠适应性喂养 1 周后，随机分为正常组、模型组、阳性对照组、高剂量组、低剂量组，每组 9 只。正常组、模型组用生理盐水灌胃，一日 1 次，每次 10 mL/kg；阳性对照组给予氟西汀一日 1 次，0.21 mL/kg 灌胃；高剂量组给予理气解郁方一日 1 次，2.12 g/mL 灌胃；低剂量组给予理气解郁方一日 1 次，1.06 g/mL 灌胃。

1.3 建立模型

参照 Wilner 法稍作改进，通过大脑中动脉栓塞（middle cerebral artery occlusion，MCAO）与慢性不可预知温和应激（chronic unpredictable mild stress，CUMS）相结合的方式构建。具体建模过程：除正常组外，其余四组大鼠经异氟醚麻醉后，仰卧位固定，随后于颈部手术区域依次分离出右侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉。在颈外动脉的远心端进行结扎，并于其近心端剪开 1 个切口，将栓线由此切口缓慢插入颈内动脉。继续向内推进栓线，待其尖端到达距颈总动脉分叉 18 ～ 20 mm 且感到轻微阻力时停止插入，大脑中动脉血流被有效阻断。栓塞持续 1 h 后，将栓线拔出，并结扎颈内动脉，最后逐层缝合皮肤切口完成手术。手术后，将大鼠置于恒温器中直至苏醒。选择 Longa 评分为≥ 1 和＜ 4 的大鼠，并允许在单独的笼子中恢复 7 d。然采用 CUMS 并结合强迫游泳、悬挂尾巴和糖水偏好测试筛选表现出抑郁样症状的大鼠。

用于诱导 CUMS 的方案：模型组、阳性对照组、高剂量组以及低剂量组采用 CUMS 法制备抑郁模型，正常组常规饲养。选取 7 种不同的应激条件，如笼子倾斜 45 ℃ 7 h、禁水和禁食 24 h、夹尾 1 min、昼夜颠倒 24 h、足底电击 1 min 及 4 ℃冷水游泳 5 min，一日随机选取一种刺激方式，并在不同时间点施加，每种刺激方式在 3 周内交替使用。

1.4 体质量检测

于试验 D0、7、14 及 21 使用电子秤对大鼠进行体质量检测，记录数据并进行统计分析。

1.5 行为学检测

1.5.1 强迫游泳试验

将大鼠单独置于一无盖水箱（70×50×50 cm），水温维持在（25±1）℃。观察 10 min 内大鼠行为，当大鼠停止挣扎、仅漂浮于水面或仅作轻微动作以维持头部露出水面时，判定为静止状态，并记录其累计静止时间。

1.5.2 糖水消耗试验

每笼同时提供 2 瓶 1% 蔗糖水（每瓶 400 mL），持续 24 h。随后更换为一瓶 1% 蔗糖水、一瓶等量

纯净水，继续观察 24 h。记录该阶段蔗糖水消耗量。

1.5.3 旷场试验

使用 50×50×50 cm 的无盖黑色敞箱，底部为白色并划分为25个等大方格。将大鼠置于箱体中央，记录其后 5 min 内水平运动（以四爪均进入为标准的穿格次数）与垂直活动（后肢直立次数），其中第一分钟为适应期，不计入统计。通过上述指标综合评价大鼠的自主行为与探索能力。

1.6 方法

1.6.1 样本采集

给药结束后次日，麻醉大鼠。每组随机选取 5 只，经腹主动脉采血，分离血清，−80 ℃冰箱冻存用于血清 ACTH 和皮质酮检测。随后取出全脑。每组 5 只全脑组织经 4% 多聚甲醛溶液固定，用于组织病理学分析。其余 4 只全脑在冰上分离，获取海马与下丘脑，−80 ℃保存用于 CRH 和 GR 蛋白检测。

1.6.2 大鼠海马组织形态观察

脑组织经 HE 染色处理。石蜡包埋切片，脱蜡后苏木素染色约 5 min，以伊红溶液复染 5 min，脱水透明，中性树胶封固，光学显微镜下观察海马病理形态。

1.6.3 ELISA 检测血清 ACTH 和皮质酮水平

按说明书严格操作：取预先包被好的 96 孔板，加样，37 ℃孵育 60 min。加入亲和链酶素 -HRP 标记物，37 ℃温育 30 min。避光 37 ℃温育 10 min 后结束反应。酶标仪于 450 nm 测光密度值）。所用试剂盒为大鼠 ACTH ELISA 检测试剂盒（酶联生物，ml887459），大鼠皮质酮 ELISA 检测试剂盒（酶联生物，ml397789）。

1.6.4 免疫印迹法（western blotting，WB）检测 GR 及 CRH 蛋白表达

取海马与下丘脑组织样本，BCA 试剂盒测定蛋白浓度。每孔上样 20μg 蛋白，经电泳、转膜后封闭 30 分钟，加一抗 4 ℃孵育过夜，CRH（Proteintech，26848-1-AP）、GR（Proteintech，24050-1-AP）及内参 β-actin（Abcam，ab8227）。二抗室温孵育 45 min 后显影并分析。

1.7 统计学方法

采用 GraphPad Prism 10.1 软件进行统计分析。定量变量均符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示。本研究中所有涉及多时间点结局指标均同时进行重复测量方差分析检验，多时间点两两比较采用 Bonferroni 法校正。以 $P<0.05$ 为统计学有差异。

2 结果

2.1 各组大鼠体质量

D7，与正常组相比，模型组体质量增长显著减慢（$P<0.05$），与模型组相比，阳性对照组、高剂量组、低剂量组体质量均无统计学差异（$P>0.05$）。D14，模型组体质量较正常组显著降低（$P<0.01$）；与模型组相比，阳性对照组与高剂量组体质量显著增加（$P<0.05$）。D21，模型组体质量仍显著低于正常组（$P<0.01$），阳性对照组、高剂量组、低剂量组体质量均较模型组显著增加（$P<0.05$）。重复测量方差分析显示，$F_{交互}=3.269$，$P<0.01$；$F_{组别}=18.16$，$P<0.01$；$F_{时间}=437.2$，$P<0.01$。见表 1。

2.2 强迫游泳实验

D7，与正常组相比，模型组静止时间显著增加（$P<0.01$）；与模型组相比，阳性对照组与高剂量组不动时间均缩短（$P<0.05$），低剂量组未见统计学差异（$P>0.05$）。D14，模型组静止时间仍显著长于对照组（$P<0.01$）；阳性对照组与高剂量组静止时间进一步缩短（$P<0.01$），低剂量组仍无显著变化（$P>0.05$）。D21，模型组不动时间持续高于正常组（$P<0.01$）；阳性对照组、高剂量组、低剂量组静止时间均显著短于模型组（$P<0.01$）。重复测量方差分析显示，$F_{交互}=19.68$，$P<0.01$；$F_{组别}=132.7$，$P<0.01$；$F_{时间}=151.4$，$P<0.01$。见表 2。

2.3 糖水消耗试验

D7，与正常组相比，模型组糖水消耗量显著降低（$P<0.01$）；与模型组相比，阳性对照组与高剂

量组消耗量显著增加（$P < 0.01$），低剂量组无显著差异（$P > 0.05$）。D14、21，模型组消耗量仍显著低于正常组（$P < 0.01$）；阳性对照组、高剂量组、低剂量组消耗量均较模型组显著提高（$P < 0.01$）。重复测量方差分析：$F_{交互} = 6.288$，$P < 0.01$；$F_{组别} = 35.5$，$P < 0.01$；$F_{时间} = 10.68$，$P < 0.01$。见表3。

2.4 旷场实验

D7，模型组水平运动得分显著低于正常组（$P < 0.01$），阳性对照组得分高于PSD组（$P < 0.05$）；D14，模型组水平运动得分显著低于正常组（$P < 0.01$），阳性对照组和高剂量组得分均显著提高（$P < 0.01$），低剂量组无统计学差异（$P > 0.05$）；D21，模型组显著低于正常组（$P < 0.01$）；阳性对照组、高剂量组、低剂量组水平运动得分均显著高于模型组（$P < 0.05$）。在水平运动方面，$F_{交互} = 12.93$，$P < 0.01$；$F_{组别} = 42.23$，$P < 0.01$；$F_{时间} = 49.88$，$P < 0.01$。见表4。

D7，模型组垂直运动得分低于正常组（$P < 0.01$）。D14，模型组得分低于正常组（$P < 0.05$）；阳性对照组得分高于模型组（$P < 0.01$）。D21，模型组得分显著低于正常组（$P < 0.01$）；阳性对照、高、低剂量垂直运动得分均显著高于模型组（$P < 0.01$）。在垂直运动方面，重复测量方差分析显示：$F_{交互} = 2.028$，$P = 0.03$；$F_{组别} = 13.81$，$P < 0.01$；$F_{时间} = 46.44$，$P < 0.01$。见表5。

2.5 各组海马组织形态的影响

正常组大鼠显示出形态正常、排列密集且核型清晰的神经元结构。模型组则表现出严重的神经

表1 各组大鼠体质量比较（$\bar{x} \pm s$，单位：g）

Table 1 Comparison of body weight of rats in each group（$\bar{x} \pm s$, unit: g）

组别	D0	D7	D14	D21
正常组（$n=9$）	250.13±13.23	273.38±6.04	299.95±6.06	324.44±4.77
模型组（$n=9$）	248.74±11.03	261.39±6.62$^{\#}$#	277.53±7.21$^{\#\#}$	293.84±8.01$^{\#\#}$
阳性对照组（$n=9$）	248.14±12.85	267.94±6.73	296.79±8.66**	316.08±7.14**
高剂量组（$n=9$）	247.8±12.32	264.69±6.35	289.20±7.79*	321.19±7.33**
低剂量组（$n=9$）	247.17±11.91	262.94±7.78	280.32±5.46	304.97±11.05*
F值	0.075	4.494	17.140	19.230
P值	0.989	＜0.01	＜0.01	＜0.01

注：与正常组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$*P<0.05$，$**P<0.01$。

Note: vs. normal group, $^{\#}P<0.05$, $^{\#\#}P<0.01$; vs. the model group, $*P<0.05$, $**P<0.01$.

表2 各组强迫游泳静止时间比较（$\bar{x} \pm s$，单位：s）

Table 2 Comparison of forced swimming immobility times in each group（$\bar{x} \pm s$, unit: s）

组别	D0	D7	D14	D21
正常组（$n=9$）	80.78±5.08	79.71±6.04	81.55±5.97	79.41±6.68
模型组（$n=9$）	81.35±2.88	107.27±4.82$^{\#\#}$	118.16±5.08$^{\#\#}$	123.98±3.96$^{\#\#}$
阳性对照组（$n=9$）	79.25±3.31	95.66±5.76**	99.59±9.97*∗	88.85±7.11**
高剂量组（$n=9$）	79.32±3.10	99.17±7.65	109.26±3.96**	92.86±8.92**
低剂量组（$n=9$）	80.06±2.42	103.59±5.98	111.68±2.80*	114.29±4.49**
F值	0.625	27.310	49.450	73.680
P值	0.648	＜0.01	＜0.01	＜0.01

注：与正常组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$*P<0.05$，$**P<0.01$。

Note: vs. normal group, $^{\#}P<0.05$, $^{\#\#}P<0.01$; vs. the model group, $*P<0.05$, $**P<0.01$.

元空泡化、排列紊乱及坏死。阳性对照组、高剂量组和低剂量组的大脑皮质组织病理损伤得到明显改善，具体表现为组织空泡和细胞间隙缩小，细胞排列趋于规整。见图 1。

2.6 各组血清 ACTH、皮质酮水平的影响

对血清 ACTH 及水平的单因素方差分析显示，组

表 3 各组糖水消耗情况比较（$\bar{x}\pm s$，单位：mL）

Table 3 Comparison of sugar water consumption in each group ($\bar{x}\pm s$, unit: mL)

组别	D0	D7	D14	D21
正常组（n=9）	58.06±7.26	71.31±6.44	70.65±6.69	66.64±8.07
模型组（n=9）	57.40±6.28	47.00±7.19$^{\#\#}$	39.90±6.72$^{\#\#}$	36.30±8.19$^{\#\#}$
阳性对照组（n=9）	55.86±6.07	70.26±9.75**	61.11±12.07*∗	54.27±6.69**
高剂量组（n=9）	56.34±5.79	62.44±8.17**	61.87±9.39**	56.45±5.85**
低剂量组（n=9）	54.23±7.32	52.45±4.46	52.92±3.87**	48.60±4.69*
F值	0.454	18.230	17.790	23.950
P值	0.769	＜0.01	＜0.01	＜0.01

注：与正常组比较，$^{\#}P$＜0.05，$^{\#\#}P$＜0.01；与模型组比较，*P＜0.05，**P＜0.01。

Note: vs. normal group, $^{\#}P$＜0.05, $^{\#\#}P$＜0.01; vs. the model group, *P＜0.05, **P＜0.01.

表 4 各组水平运动得分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 4 Comparison of horizontal movement scores in each group ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

组别	D0	D7	D14	D21
正常组（n=9）	49.16±4.46	49.27±5.07	52.80±5.92	51.65±6.64
模型组（n=9）	46.59±7.42	38.75±4.65$^{\#\#}$	32.36±1.49$^{\#\#}$	23.25±3.16$^{\#\#}$
阳性对照组（n=9）	48.78±5.35	45.45±5.85	48.31±5.46**	48.81±2.02**
高剂量组（n=9）	50.34±5.52	43.84±4.45	45.06±3.31**	35.88±2.76**
低剂量组（n=9）	50.15±6.76	41.20±2.92	37.27±1.12**	29.39±3.88**
F值	0.562	6.643	38.970	83.400
P值	0.692	＜0.01	＜0.01	＜0.01

注：与正常组比较，$^{\#}P$＜0.05，$^{\#\#}P$＜0.01；与模型组比较，*P＜0.05，**P＜0.01。

Note: vs. normal group, $^{\#}P$＜0.05, $^{\#\#}P$＜0.01; vs. the model group, *P＜0.05, **P＜0.01.

表 5 各组垂直运动得分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 5 Comparison of vertical movement scores in each group ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

组别	D0	D7	D14	D21
正常组（n=9）	32.31±5.34	29.11±1.95	26.87±3.88	23.80±2.86
模型组（n=9）	29.40±5.21	23.75±2.26$^{\#\#}$	21.05±3.50$^{\#}$	13.10±2.42$^{\#\#}$
阳性对照组（n=9）	30.15±5.94	27.04±5.19	27.75±3.40**	21.35±3.84**
高剂量组（n=9）	31.36±5.39	26.01±4.08	25.49±4.47	22.22±3.78**
低剂量组（n=9）	30.66±6.71	23.85±4.26	24.25±2.84	18.52±2.21**
F值	0.341	3.260	4.607	35.860
P值	0.849	0.021	0.004	＜0.01

注：与正常组比较，$^{\#}P$＜0.05，$^{\#\#}P$＜0.01；与模型组比较，*P＜0.05，**P＜0.01。

Note: vs. normal group, $^{\#}P$＜0.05, $^{\#\#}P$＜0.01; vs. the model group, *P＜0.05, **P＜0.01.

别主效应均显著（$F_{组别}=8.911$，$P<0.01$；$F_{组别}=23.51$，$P<0.01$）。与正常组相比，模型组大鼠血清 ACTH 与皮质酮水平均显著升高（$P<0.01$）。与模型组相比，阳性对照组、高剂量组及低剂量组的血清 ACTH 水平均显著降低（$P<0.01$）；同时，各治疗组血清皮质酮水平均显著下降（$P<0.05$），见表 6。

表 6 各组血清 ACTH、皮质酮的表达比较
（$\bar{x}\pm s$，单位：ng/mL）

Table 6 Comparison of serum ACTH and corticosterone expressions in each group
（$\bar{x}\pm s$, unit: ng/mL）

组别	ACTH	皮质酮
正常组（$n=5$）	78.00±6.89	20.40±3.85
模型组（$n=5$）	89.20±6.65$^{\#\#}$	50.40±5.86$^{\#\#}$
阳性对照组（$n=5$）	74.40±4.04**	30.40±3.85**
高剂量组（$n=5$）	71.20±3.11**	29.60±4.22**
低剂量组（$n=5$）	77.00±3.54**	40.80±7.73*
F值	8.911	23.510
P值	＜0.01	＜0.01

注：与正常组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

Note: vs. normal group, $^{\#}P<0.05$, $^{\#\#}P<0.01$; vs. the model group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$.

2.7 各组海马 GR 和下丘脑 CRH 蛋白表达水平

与正常组比较，模型组大鼠下丘脑 CRH 蛋白表达水平显著上调，而海马组织中 GR 蛋白表达则出现下调；与模型组比较，阳性对照组、高剂量组及低剂量组均能不同程度地逆转上述异常蛋白表达，表现为下丘脑 CRH 表达下降，同时海马 GR 表达回升。见图 2。

3 讨论

PSD 的发病机制涉及生物、心理及社会多因素间的复杂交互。研究[11]表明，HPA 轴作为神经内分泌调节的核心环节，在应激反应中起主导作用。脑卒中作为急性应激源，可迅速激活 HPA 轴：下丘脑会释放 CRH，促使垂体分泌 ACTH，刺激肾上腺释放皮质醇[12]。临床观察发现，PSD 患者血清中 ACTH 与水平显著升高，反映 HPA 轴功能处于亢进状态[13]。过高的糖皮质激素可通过其广泛分布于海马、前额叶皮层等情绪调节脑区的受体，产生多重神经毒性效应，包括抑制神经发生、诱导细胞凋亡、损害突触可塑性，并影响单胺类神经递质系统的正常功能，同时加剧神经炎症反应[14-15]。值得注意的是，海马作为 HPA 轴负反馈调节的高级中枢，对糖皮质激素尤为敏感。长期暴露于高浓度糖皮质激素环境下，海马神经元受损，其对 HPA 轴的抑制作用减弱[16]。因此，调控 HPA 轴功能、恢复 ACTH 与的平衡状态，已成为 PSD 干预研究的重要方向。

从中医理论角度分析，PSD 可归属于“中风”合并“郁证”的范畴。其核心病机以肝气郁结为始，进而影响气血运行及五脏功能[6]。“气血冲和，万病不生，一有怫郁，诸病生焉”明确指出气机郁滞是疾病发生的重要基础[11]。本研究采用的理气解郁方由柴胡疏肝散合甘麦大枣汤化裁而来。方中柴胡、郁金尤善疏肝解郁，共为君药；制香附疏肝解郁、

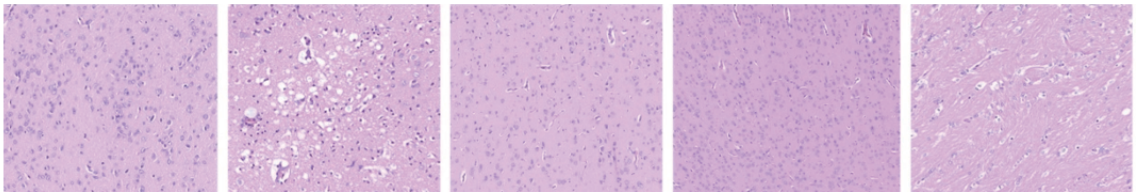


图 1 各组海马组织 HE 染色情况（×40）

Figure 1 HE staining results of hippocampal tissues in each group（×40）

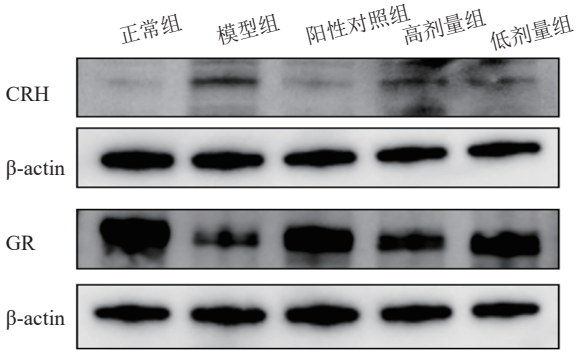


图 2 各组海马 GR 和下丘脑 CRH 蛋白表达水平比较
Figure 2 Comparison of GR protein expression levels in hippocampus and CRH protein expression levels in hypothalamus in each group

理气止痛，淮小麦益心气、养心阴、安心神，两药合用，可助柴胡、郁金疏肝经之郁滞，又可制约柴胡之升发疏散太过而伤阴，共为臣药；枳壳、陈皮理气宽中、行气导滞，配以大枣益气和中，防行散太过，均为佐药；生甘草补气和中、缓急止痛，还能调和诸药，为佐使之药，全方共奏行气疏肝、养心安神之功效[10]。

研究[18-19]表明，中药及其衍生的天然化合物在减少神经炎症、焦虑和抑郁方面具有巨大潜力。本方君药柴胡富含柴胡皂苷、黄芩苷和槲皮素等多种活性成分，对抑郁症、阿尔茨海默病及帕金森病等中枢神经系统疾病具有显著改善作用[19]。其中，柴胡皂苷 D 可抑制高速泳动族蛋白 B1/Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）4/ 核因子（nuclear factor，NF）κB 通路以减轻神经炎症[20]；黄芩苷能阻断核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体（nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor，NLRP）3 炎症小体活化[21]；槲皮素则通过提高脑源性神经营养因子与 5- 羟色胺水平并增强抗氧化能力[22]，共同改善神经功能。这些成分在作用上相互协同，形成“源头抑制 - 中端阻断 - 终端保护”的多层次治疗网络，从而有效缓解中枢神经系统功能障碍[23]。值得注意的是，这些活性成分对 HPA 轴功能具有多靶点调节作用。黄芩苷通过抑制糖原合成酶激酶 3β/NF-κB/NLRP3 信号通路并恢复 GR 核易位，重塑 HPA 轴负反馈[24]；槲皮素则直接抑制 CRH 表达与 ACTH 释放，降低血浆皮质酮水平[25]。另一味君药郁金中的主要活性成分姜黄素能激活核转录因子红系 2 相关因子通路，提高抗氧化酶活性，发挥神经保护作用[26]。

本课题组前期临床研究证实，以理气解郁方为核心的中西医综合康复方案能有效改善肝郁气滞型 PSD 患者的抑郁状态并促进神经功能恢复[10,27]。这些临床观察为该方剂的疗效提供了初步证据，但其具体作用机制尚未系统阐明。本研究在前期工作基础上，通过动物实验进一步揭示了理气解郁方治疗 PSD 的潜在作用机制。研究发现，该方剂能够显著调节 HPA 轴功能，具体表现为下调 CRH 表达、降低 ACTH 和水平，同时上调 GR 表达。这一发现不仅从神经内分泌角度阐释了理气解郁方的作用机制，也为中医“疏肝解郁”理论提供了现代医学解释。与前期临床研究相比，本研究创新性地建立了从临床疗效到基础机制的完整证据链，深化了对理气解郁方作用机制的认识，为该方剂的临床应用提供了更充分的科学依据。

4 结论

综上所述，理气解郁方能有效缓解 PSD 大鼠的抑郁样行为，其作用与其调控 HPA 轴功能密切相关。未来将进一步围绕其活性成分、信号通路及长期疗效展开深入探索。

参考文献：

[1] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8): 685-693.
[2] 陆悦, 胡瑞红, 孙旭, 等. 脑缺血性炎症与抑郁障碍[J]. 世界临床药物, 2017, 38(10): 655-659.
[3] MEDEIROS GC, ROY D, KONTOS N, *et al*. Post-stroke

depression: A 2020 updated review[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2020, 66: 70-80.

[4] BARTOLI F, DI BRITA C, CROCAMO C, *et al*. Early post-stroke depression and mortality: meta-analysis and meta-regression[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 530.

[5] MORTENSEN JK, ANDERSEN G. Pharmacological management of post-stroke depression: an update of the evidence and clinical guidance[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(9): 1157-1166.

[6] 顾兰馨, 王艳, 韩轶, 等. 传统中医疗法在卒中后抑郁治疗中的研究进展[J]. 河北中医, 2025, 47(7): 1218-1222.

[7] 高乙心, 曾俏俏, 李晓洁, 等. 基于“木郁达之”治疗卒中后抑郁临证经验[J]. 中国现代医生, 2025, 63(19): 99-101.

[8] 张诚, 王成, 封俊辰, 等. 加味二陈汤联合心理放松疗法对卒中后抑郁患者的防治效果[J]. 心理月刊, 2025, 20(17): 158-160.

[9] 赵剑锋, 朱青霞. 益气活血解郁汤联合“调心健脾，益气化瘀”针刺法治疗气虚血瘀型缺血性脑卒中后抑郁的研究[J]. 中医研究, 2025, 38(8): 50-54.

[10] 李鹏帆, 施琴, 王琦, 等. 中西医综合康复方案对肝郁气滞型卒中后抑郁患者临床疗效研究[J]. 中医药通报, 2022, 21(11): 33-36.

[11] 胡凯, 董平, 吴昊, 等. 基于神经内分泌免疫网络学说探讨压力应激与椎动脉型颈椎病的关联机制[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2025, 41(7): 655-660.

[12] 刘亚妮, 郭扬, 吴帮启, 等. 脑心综合征发生机制研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2025, 10(27): 182-185.

[13] 宋怡琳. 埋针法对卒中后抑郁的疗效观察及对ACTH、CORT的影响[D]. 上海中医药大学, 2020.

[14] 何伟伟, 杨一帆, 张慧, 等. 醒脑解郁方对PSD模型大鼠皮层及海马神经元突触可塑性的影响[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(21): 4017-4023.

[15] 彭涛, 杨一帆, 王海霞, 等. 醒脑解郁方灌胃对大鼠卒中后抑郁的治疗作用及机制[J]. 山东医药, 2024, 64(2): 6-12.

[16] PILAR-CUéLLAR F, VIDAL R, DíAZ Á, *et al*. Enhanced stress response in 5-HT1AR overexpressing mice: altered HPA function and hippocampal long-term potentiation[J]. ACS Chem Neurosci, 2017, 8(11): 2393-2401.

[17] CHEN YY, LU YT, WANG YD, *et al*. Xiaoyaosan improves depression-like behaviours in mice with post-stroke depression by modulating gut microbiota and microbial metabolism and regulating P2X7R/NLRP3 inflammasome[J]. Phytomedicine, 2025, 145: 157078.

[18] MOKHTARI T, LU M, EL-KENAWY AE. Potential anxiolytic and antidepressant-like effects of luteolin in a chronic constriction injury rat model of neuropathic pain: Role of oxidative stress, neurotrophins, and inflammatory factors[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122: 110520.

[19] 冯渝梅, 李惠珍, 艾志福, 等. 柴胡防治精神神经疾病的共有物质基础及其生物学机制系统解析[J]. 中草药, 2024, 55(1): 307-319.

[20] LIU ZZ, WENG HB, ZHANG LJ, *et al*. Bupleurum polysaccharides ameliorated renal injury in diabetic mice associated with suppression of HMGB1-TLR4 signaling[J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(9): 641-649.

[21] ZHANG L, YANG J, YANG Y, *et al*. Bioactive compounds in Chinese herbal medicine: anti-inflammatory mechanisms targeting neurological disorders[J]. Front Nutr, 2025, 12: 1646438.

[22] 何清, 高圆媛, 邓青, 等. 柴胡及其复方防治抑郁症的药理作用机制及临床应用研究进展[J]. 中医药导报, 2024, 30(9): 83-87.

[23] 杨淑环, 蒋鑫, 袁润达, 等. 柴胡活性成分治疗中枢神经系统的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(2): 325-334.

[24] ZHANG K, HE M, WANG F, *et al*. Revealing antidepressant mechanisms of baicalin in hypothalamus through systems approaches in corticosterone- induced depressed mice[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 834.

[25] WANG M, WEI X, JIA Y, *et al*. Quercetin alleviates chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior by inhibiting NMDAR1 with α2δ-1 in rats[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(4): e14724.

[26] AO M, LI X, LIAO Y, *et al*. Curcumae radix: a review of its botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology[J]. J Pharm Pharmacol, 2022, 74(6): 779-792.

[27] 范春香, 陈宝瑾, 王琦, 等. 中西医综合康复方案对肝郁气滞型卒中后抑郁患者抑郁状态及神经功能影响的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(1): 49-51.

（编辑：沈佳婕）