

## 从柴胡药材质量评价到抗抑郁新药开发的研究思路与策略

秦雪梅<sup>1,2\*</sup>, 高耀<sup>1,2</sup>, 田俊生<sup>1,2</sup>, 邢婕<sup>1,2</sup>, 高晓霞<sup>1,2</sup>, 周玉枝<sup>1,2</sup>, 杜冠华<sup>3</sup>

(山西大学 1. 中医药现代研究中心, 2. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西太原 030006;  
3. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

**摘要:** 中药资源开发与利用是中药现代化的重要内容, 中医经典方剂是中药新药研发的重要途径。立足当地中药材资源优势, 围绕药材质量评价与中医方剂研究中的关键科学问题, 形成以药材质量评价为出发点, 以重大需求和科学问题为导向, 以代谢组学技术为手段的“中药材质量评价—中医方剂科学内涵挖掘—中药新药研发”研究思路与策略。本文以柴胡药材为例, 从药材质量评价、逍遥散基础研究、抗抑郁新药研发等方面系统地阐述上述研究思路与策略, 为中药现代化发展提供科学依据。

**关键词:** 柴胡; 质量评价; 逍遥散; 抗抑郁; 新药研发; 研究策略

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2019)08-1402-07

## Ideas and strategies from quality evaluation of Radix Bupleurum for development of new anti-depressant drugs

QIN Xue-mei<sup>1,2\*</sup>, GAO Yao<sup>1,2</sup>, TIAN Jun-sheng<sup>1,2</sup>, XING Jie<sup>1,2</sup>, GAO Xiao-xia<sup>1,2</sup>,  
ZHOU Yu-zhi<sup>1,2</sup>, DU Guan-hua<sup>3</sup>

(1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, 2. Shanxi Key Laboratory of Active Constituents Research and Utilization of TCM, Shanxi University, Taiyuan 030006, China; 3. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Utilization of traditional Chinese medicine (TCM) resources for pharmaceutical development is an important part of modernization of TCM. The classical TCM prescriptions provide an important insight for developing new drugs. Based on the advantages of local TCM resources, focusing on the key scientific problems in the quality evaluation of medicinal materials and the study of classical prescriptions, this research group takes the quality evaluation of medicinal materials as the starting point. Metabolomics serves as a technical means of "quality evaluation of TCM, to support scientific connotation of classical prescriptions and development of new drugs from TCM. Using Radix Bupleurum as an example, this paper systematically and thoroughly expounds the above research ideas and strategies from the aspects: quality evaluation of medicinal materials, basic research of Xiaoyansan, and research and development of new anti-depressants. This provides the scientific basis for the modernization of TCM.

**Key words:** Radix Bupleurum; quality evaluation; Xiaoyaosan; antidepressant; new drug research and development; research strategy

收稿日期: 2019-04-02; 修回日期: 2019-05-10.

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2017ZX09301047); 山西省科技重点研发计划项目 (201603D3113013, 201603D321077); 山西省自然科学基金项目 (201701D121137); 山西省重点实验室资助项目 (201605D111004); 山西省科技创新重点团队资助项目 (201605D131045-18); 山西省研究生教育创新项目 (2017JD02).

\*通讯作者 Tel: 86-351-7019297, Fax: 86-351-7018397, E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0229

抑郁症属于情感性障碍,以心境显著而持久低落为基本临床表现,呈无欲、无趣、无助、无望、无快感的状态,重者出现自杀观念。近年来,抑郁症的发病率呈上升趋势,预计到2020年,成为仅次于冠心病的第二大疾病负担源<sup>[1]</sup>。目前抗抑郁化学药物却不理想,从天然和传统药物中研发理想的抗抑郁新药成为迫切需求和研究热点。中医药注重整体调节,对抑郁症疗效确切,越来越受到医学界重视。

本课题组立足当地中药材资源优势,以柴胡为对象,围绕药材质量评价与中医方剂研究中的关键科学问题,形成以药材质量评价为出发点,以重大需求和科学问题为导向,以代谢组学技术为手段的“中药材质量评价—中医方剂科学内涵挖掘—中药新药研发”研究思路与策略。本文从柴胡药材质量评价、逍遥散基础研究、抗抑郁新药研发等方面系统地阐述上述研究思路与策略,为中药现代化发展提供科学依据。

## 1 柴胡药材质量评价研究

### 1.1 柴胡药材质量化学评价

柴胡是多基源药材,国内分布广泛,但实际中柴胡属的多种药材均作为柴胡入药,不同产地的柴胡药材的质量有效性和均一性如何?栽培柴胡与野生品相比,其药材的性状和质量发生哪些改变?为此,系统地全面地阐明红柴胡与北柴胡化学组成上的差异,对提高柴胡的临床用药准确性,保证柴胡的临床疗效有着十分重要的意义。

研究团队建立了基于<sup>1</sup>H NMR技术的柴胡药材代谢指纹分析方法,优化了HPLC-UV柴胡皂苷a、d含量测定方法及指纹图谱分析方法,比较分析柴胡药材不同的物种(北柴胡与红柴胡)、不同药材主产区(甘肃、山西、陕西、黑龙江等省)、不同的生长类型(野生型与栽培型)间的区别,以及比较分析同一产区不同的种质来源和同一种质在不同产区栽培所采收药材的代谢指纹,从整体化学上全面探讨遗传因素和产地环境等因素对柴胡药材代谢产物的影响规律<sup>[2,3]</sup>。北柴胡与红柴胡药材在化学上有明显差异,北柴胡种内不同产地、或野生品与栽培品间药材的化学一致性较高,药材质量均一性较好,这与遗传分析的结果一致<sup>[4]</sup>。综上,该研究明确了柴胡药材的质量现状,为北柴胡与红柴胡的临床分类应用与科学生产提供了研究基础和指导。

### 1.2 柴胡种质资源功效评价

北柴胡与红柴胡药材在化学上存在明显差异,北柴胡种内不同产地、或野生品与栽培品之间药材的质量均一性较好。那么,这两种柴胡在药效上是否存在差异性?北柴胡和红柴胡的功效差异性的辨析,为药材中普遍存在的“一药多源”现象的合理性评价探索研

究思路,对提高中药临床用药准确性具有现实意义。

研究团队选用《中国药典》收录的红柴胡与北柴胡为原料,组方成中药经典方剂(柴葛解肌汤和逍遥散),采用代谢组学方法,在动物体外研究各方剂的代谢组差异性;在体内从柴胡的解表退热、疏肝解郁两方面进行生物效应研究,以探明不同基源柴胡构成中药复方后的化学本质及干预动物后的药效异同和机体代谢组综合变化等生物学基础。王东琴<sup>[5]</sup>发现柴葛解肌汤在治疗发热相关疾病方面应该首选红柴胡。郭晓擎等<sup>[6]</sup>评价不同品种柴胡(南柴胡和北柴胡)组成的逍遥散的抗抑郁功效。结果表明当含柴胡复方应用于解郁作用时,首选红柴胡配伍。

综上,不同柴胡配伍的同一方剂在化学上具有明显差异,作用于实验动物后产生的主要药效学和内源性代谢产物也具有不同程度的差异。该研究为柴胡类方的物质基础和作用机制研究奠定了坚实基础。

## 2 柴胡解郁类方挖掘研究

柴胡具有“疏肝解郁”的功效,被广泛用于中医临床解郁复方中。含柴胡的中药复方在抑郁症治疗中占很大比例,如四逆散、逍遥散、小柴胡抗抑郁汤、柴胡龙骨牡蛎汤、柴胡疏肝散等。

贾广成等<sup>[7]</sup>以临床有效的中药复方逍遥散、丹栀逍遥散、柴胡疏肝散为研究对象,采用经典的抗抑郁药体内筛选模型大鼠强迫游泳评价逍遥散类方的抗抑郁活性,筛选最佳的抗抑郁复方。并进一步应用脑突触体再摄取单胺类神经递质体外筛选模型,评价与验证柴胡类方的抗抑郁活性,确定了逍遥散为最佳抗抑郁复方。

综上,柴胡类方的研究对于经典名方逍遥散中抗抑郁新药研发具有一定参考价值。此外,以柴胡为君药的经典方剂临床应用较多,但缺乏大规模的临床病例研究,对其药效物质基础和作用机制有待深入研究。

## 3 逍遥散抗抑郁基础科学研究

研究团队在聚焦逍遥散抗抑郁研究后,从逍遥散剂量的确认、药效物质基础研究、抗抑郁机制阐释及逍遥散汤剂的临床观察等系统研究分别介绍,旨在阐释逍遥散抗抑郁科学内涵,为经典方剂的研究提供思路与方法。

### 3.1 逍遥散抗抑郁剂量筛选

逍遥散临床及实验研究均有确切的抗抑郁作用,但是用药剂量却存在差异,在《太平惠民和剂局方》中,提到了处方量,但无法准确判断用量。《中国药典》收录的逍遥散中成药共有6个品种,包括逍遥散(大蜜丸)、逍遥散(水丸)、逍遥颗粒、逍遥丸(浓缩丸)、逍遥胶囊和逍遥片,但日服剂量也不尽相同。逍遥散剂量

问题给临床治疗抑郁症带来诸多不便。崔杰等<sup>[8]</sup>依据古典记载,按药理学上的等倍关系设计,两次实验重复考察了逍遥散的4个不同的剂量。在观察行为学结果的同时,收集尿液样品,采用GC-MS代谢组学数据分析方法,发现逍遥散高剂量组(每千克含46.3 g生药量),相比其他剂量组具有更好的抗抑郁作用,与文拉法辛组抗抑郁效果较为接近。

### 3.2 逍遥散抗抑郁化学有效部位筛选

任艳玲等<sup>[9]</sup>采用小鼠行为绝望模型评价逍遥散各个不同极性部位的抗抑郁作用,发现逍遥散抗抑郁作用的活性部位为极性较小的部位。李金兵等<sup>[10]</sup>发现石油醚部位是逍遥散起抗抑郁作用的有效部位。芦林林等<sup>[11]</sup>采用<sup>1</sup>H NMR代谢组学技术也证实石油醚组分是逍遥散起抗抑郁作用的有效组分。周玉枝等<sup>[12]</sup>确定抗抑郁的4种主要成分(藁本内酯、棕榈酸、白术内酯I和白术内酯II)。此外,周玉枝等<sup>[13]</sup>发现石油醚组能将5种扰动代谢物回调到正常组。此外,任艳玲等<sup>[14]</sup>成功建立了逍遥散复方有效部位的HPLC指纹图谱,标示出27个共有峰并对其进行了归属分析。周玉枝等<sup>[12]</sup>采用GC-MS方法鉴定挥发性组分。

此外,柴胡<sup>[15]</sup>、当归<sup>[16]</sup>、白术<sup>[17]</sup>、甘草<sup>[18]</sup>中活性成分的抗抑郁作用也进行相关研究和报道。上述工作为阐明逍遥散有效部位的药效物质基础提供科学依据,为逍遥散临床应用以及新药研发提供合理的科学依据。

### 3.3 逍遥散体内成分代谢分析

逍遥散作为传统的抗抑郁名方成为众多研究者的首选,其抗抑郁物质在体内代谢特征及作用机制的研究非常重要。

刘佳丽等<sup>[19]</sup>建立大鼠灌胃给予逍遥散乙醇提取物的石油醚萃取物后血清中移行成分的UPLC-PDA色谱分析方法。显示大鼠灌胃给予逍遥散乙醇提取物的石油醚萃取物后,血清中共检测到20个入血成分,其中12个为原形成分,分别来源于柴胡9个、当归2个、白术1个,另外8个为代谢产物,并指认了4个原形成分,分别为藁本内酯、白术内酯II、2,8,10-十五烷三烯-4,6-二炔-1-醇和柴胡炔醇。杨岚等<sup>[20]</sup>采用超高效液相色谱(UPLC-PDA)法测定大鼠灌胃当归石油醚萃取物后藁本内酯的血药浓度吸收消除均很快,体内滞留时间较短。通过研究抗抑郁药物的体内代谢过程,明确代谢途径、代谢酶及其代谢物的药理性质,进而预测药物的体内代谢特征<sup>[21,22]</sup>。

综上,考察逍遥散药代动力学特征、辨证药代动力学及其药动学-药效学相关性进行研究,为逍遥散有效部位的临床应用、新抗抑郁中药新药的开发提供合理的科学依据。

### 3.4 逍遥散抗抑郁作用机制研究

#### 3.4.1 逍遥散调节神经递质发挥抗抑郁作用

单胺神经递质失衡在抑郁的调控机制中有着十分重要的意义,是目前较为公认的假说。现有治疗药物大多基于抑郁症发病的“单胺假说”机制研制,即通过急性升高单胺类递质的浓度发挥作用。赵芳等<sup>[23]</sup>建立了同时测定8种神经递质(5-HT、GABA、Glu、ACH、NE、DA、5-HIAA和HVA)的超高效液相色谱-三重四极杆质谱方法(UHPLC-MS/MS)。郭秉荣等<sup>[24]</sup>发现血清中神经递质在CUMS诱导抑郁样行为过程中呈动态变化,其中NE、5-HT和HVA的变化可以在一定程度上反映大鼠的抑郁状态和程度,可作为诊断抑郁症的临床辅助指标。

逍遥散通过调节神经递质发挥抗抑郁的作用。高萧枫等<sup>[25]</sup>探索逍遥散和柴胡对肝郁大鼠中枢神经递质的作用,发现逍遥散治疗肝郁症候模型大鼠脑内NE与DA水平明显提升。贾广成等<sup>[26]</sup>发现逍遥散组能明显提高模型大鼠血浆NA含量。崔杰等<sup>[27]</sup>进一步发现单用逍遥散石油醚部位及逍遥散石油醚部位与95%乙醇部位联用与盐酸文拉法辛具有相似的抗抑郁效果,对大鼠行为学和3种神经递质的回调均有显著改善。表明逍遥散可通过调节神经递质的变化发挥抗抑郁的作用。

#### 3.4.2 逍遥散调节代谢网络发挥抗抑郁作用

逍遥散在治疗应激引起的复杂疾病如抑郁症,因其整体调节、辨证论治、个体化诊疗等理念的渗透,显示了明显的优越性。研究团队基于不同分析技术对模型大鼠的尿液<sup>[28-31]</sup>、血液<sup>[32-34]</sup>、大脑<sup>[35]</sup>、海马组织<sup>[36]</sup>和粪便<sup>[37]</sup>分别进行了代谢组学研究,识别多个抑郁症密切相关的潜在生物标志物。研究团队对代谢组学技术分析CUMS模型的抑郁症发病机制的研究进展进行报道,发现逍遥散从神经递质、神经营养素、下丘脑-垂体-肾上腺轴、氨基酸、脂质和能量代谢以及炎症因子等方面对抑郁进行调节,同时归纳总结了逍遥散抗抑郁的代谢网络调控机制。

逍遥散通过调节能量代谢异常和肠微生物代谢途径异常发挥抗抑郁作用,该研究为全面阐释逍遥散抗抑郁作用机制及抗抑郁中药新药的研发提供理论依据。

#### 3.4.3 逍遥散调节肠道菌群发挥抗抑郁作用

刘欢等<sup>[38]</sup>发现逍遥散具有扶持正常菌群生长和调整菌群失调的作用。沈小丽等<sup>[39]</sup>观察菌群变化发现逍遥散通过调节抑郁症大鼠肠道菌群的益生菌来改善胃肠功能。陈建丽等<sup>[40]</sup>采用反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测炎症应答相关基因转录水平发现逍遥散可通过降低大鼠盲肠*Par2*、*Par4*和*Tlr2* mRNA表达发挥抗抑郁作

用。基因相关的酶对代谢物具有调节的作用,同时采用GC-MS代谢组学方法分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠组织代谢物组的变化规律。粪便为临床诊断疾病或评价药物疗效的重要依据之一,田俊生等<sup>[37]</sup>进一步采用<sup>1</sup>H NMR代谢组学技术研究CUMS模型大鼠粪便中内源性代谢产物的变化规律。

逍遥散具有调整肠道菌群失调的作用,而且逍遥散在预防炎症应答方面具有一定的优势,但对组织化学成分的影响还需进一步探索。

**3.4.4 逍遥散调节“多通路-多靶点”抗抑郁机制** 高耀等<sup>[41]</sup>采用网络药理学针对已报道逍遥散中抗抑郁的活性成分,依据反向药效团匹配方法预测逍遥散活性成分的靶点。表明逍遥散中活性成分涉及25个靶点及信号转导-内分泌-能量代谢等相关生物过程和代谢通路。同时进一步采用口服生物利用度筛选、药物相似性评估、Caco-2通透性、血脑屏障筛选发现逍遥散活性分子参与神经活性配体-受体相互作用,5-羟色胺能突触,cAMP信号通路、钙信号通路<sup>[42]</sup>。研究团队也采用转录组学、蛋白组学等组学研究逍遥散抗抑郁机制。逍遥散抗抑郁作用体现了多成分、多靶点、多途径的作用特点,该研究为深入阐释逍遥散抗抑郁作用机制提供科学依据。

### 3.5 逍遥散汤剂临床观察

冯光明等<sup>[43]</sup>从中西医两个角度对逍遥散治疗抑郁症临床疗效进行评价。采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、临床疗效总评量表(CGI)及中医证候量表进行评分发现逍遥散治疗抑郁症有确切的疗效。

为评价逍遥散抗抑郁疗效,研究团队进一步采用<sup>1</sup>H NMR、GC-MS和LC-MS三种技术手段,对抑郁症患者服用逍遥散前后以及健康对照组受试者的血液和尿液进行了代谢组学分析,对逍遥散的临床抗抑郁疗效进行分析。血液中<sup>[44,45]</sup>,共筛选出31种与逍遥散抗抑郁疗效相关的生物标志物。尿液中<sup>[46,47]</sup>,共筛选出10种与逍遥散抗抑郁疗效相关的生物标志物。这些代谢物参与机体的神经递质合成、能量代谢以及肠道菌群活动等三大方面,为逍遥散的抗抑郁临床疗效评价研究提供了一定的科学基础。

对比动物模型和临床患者代谢组学分析,血浆代谢组学分析发现缬氨酸分别在患者与动物上用不同方法分析出来,且变化趋势相一致,表明该成分有望成为诊断和疗效标志物。谷氨酰胺的含量变化在患者血浆被<sup>1</sup>H NMR分析出来,而动物血浆被GC-MS表征出来,变化趋势也一致,有可能成为标志物。从GC-MS与<sup>1</sup>H NMR两种分析手段在动物尿液结果比较,相同的差异代谢物有肌酐、 $\alpha$ -酮戊二酸和柠檬酸3种成分,且

含量变化趋势相同,提示这些成分有望成为诊断标志物,其中苯丙氨酸有回调,有望成为疗效标志物。

临床上抑郁症发病机制复杂,该工作为抑郁症的临床诊断及逍遥散抗抑郁疗效评价研究提供了一定的科学基础。

## 4 研发抗抑郁中药新药—柴归颗粒

研究团队前期针对抑郁症中最多的两个证型:肝郁气滞与肝郁脾虚,选择以逍遥散为代表的类方如逍遥散、丹栀逍遥散、柴胡疏肝散、四逆散等中医经典复方进行了抗抑郁作用的活性筛选。确定了逍遥散为最佳抗抑郁复方,且发现方中低极性成分为抗抑郁药效物质。进一步通过化学成分分析和临床试验观察以及药效学验证对方剂进行筛选,发现抗抑郁活性最强的低极性成分主要来自柴胡、当归、白术、甘草,而茯苓对低极性成分几乎没有贡献,且从中医理论角度讲茯苓和白术均具有健脾功效,从而设计缺茯苓的复方进行药效学试验,证实去掉茯苓的化裁复方对抗抑郁活性没有显著影响。逍遥散在临床针对抑郁症患者使用时,疗效确切,但观察到部分受试者出现了一些口干、口渴等程度较轻的不良反应,患者自觉“有些燥”,但在未经处理的情况下能自行缓解消失,依据中医临床专家推测该不良反应症状可能与生姜的来源有关。另外,逍遥散原方中使用的是生姜,而目前药材市场的使用情况主要以干姜为主,且同等量的干姜燥性要比生姜更强烈,二者效果存在差异,同时中国药典中部分逍遥散制剂中并未含生姜。综上所述,后期对逍遥散进行了化裁,拟对去掉“茯苓”和“生姜”2味药材的其他6味药进行汤方临床观察,通过临床汤剂研究确定有效剂量,考察安全性,同时发现口干、烦躁等方面不良症状明显减轻。

研究团队按照新药研究的技术指导原则,完成了药学、药效、毒理、制剂成型工艺等临床前研究内容并申报注册中药新药,目前已获得临床试验批件(2018L03149)。与上市抗抑郁化学药品相比,柴归颗粒为复方中药,具有多成分多靶点作用特点,针对抑郁症的复杂性具有较全面解决问题的优势;与上市天然药物和中药相比,本品组方不同,针对抑郁症中的肝郁脾虚型患者,具有自身的药效特点。

### 4.1 抗抑郁药效确切<sup>[48,49]</sup>

研究团队采用抗抑郁新药研发经典动物模型如行为绝望模型、慢性温和和不可预知应激模型、利血平拮抗模型、5-HT诱导甩头模型等,反复多次对柴归颗粒的抗抑郁作用进行了验证,结果发现对小鼠不动时间,CUMS模型引起的大鼠体重下降、快感缺乏、活动力降低,利血平拮抗致小鼠眼睑下垂、体温下降、运动不能,

5-HT 诱导甩头等主要药效指标均具有明显的改善,表明柴归颗粒在多种动物模型下的抗抑郁效果确切。

#### 4.2 抗抑郁药效特点鲜明<sup>[48,49]</sup>

柴归颗粒在大鼠 CUMS 模型中还表现出对便秘、胃肠功能紊乱、性欲降低等不良反应的抑制作用;对抑郁症伴发的认知功能障碍、记忆能力下降、焦虑情绪等不同程度的改善作用。与临床常用抗抑郁化学药物文拉法辛比较,作用相当的指标包括:反映行为活动能力的指标如不动时间减少、眼睑下垂次数减少、体温降低、甩头潜伏期减少等指标,反映情绪与兴趣缺失与否的指标如糖水偏爱率增加,进入开臂次数、时间比例增加以及反映躯体症状的指标如体温调控、性功能等。

#### 4.3 抗抑郁作用机制途径多

张涛等<sup>[50]</sup>研究柴归颗粒抗抑郁作用及其调控 5-羟色胺代谢途径的机制。柴归颗粒可显著回调血清中色氨酸、5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸的含量。柴归颗粒抗抑郁作用明显,与文拉法辛或舒肝解郁胶囊作用相当,其作用机制可能与调控 5-HT 代谢途径有关。刘欢等<sup>[48]</sup>采用 <sup>1</sup>H NMR 方法对大鼠血清进行分析,从小分子代谢物角度对柴归颗粒的抗抑郁药效进行验证。代谢组学结果表明与模型组相比, CUMS 抑郁大鼠经柴归颗粒干预后血清中异亮氨酸、氧化三甲胺和肌酸水平升高, N-乙酰糖蛋白、胆碱和葡萄糖水平降低,且具有显著性差异。柴归颗粒干预后 CUMS 模型大鼠血清差异代谢物水平明显回调。

综上所述,柴归颗粒可能是通过调节机体糖代谢、氨基酸代谢、肠道微生物等代谢途径,使机体的能量代谢增加,神经递质水平升高,肠道菌群活动正常,从而发挥抗抑郁作用。该研究可为柴归颗粒抗抑郁作用机制研究提供参考依据。

### 5 总结与展望

本文介绍了以药材质量评价为出发点,以重大需求和科学问题为导向,以代谢组学技术为手段的“中药材质量评价—中医方剂科学内涵挖掘—中药新药研发”研究途径,为大宗中药材资源基础研究与应用开发提供了参考。

逍遥散作为调和肝脾的经典方剂,方剂配伍原理合理,尚无解决配伍科学性研究,可以借鉴六味地黄丸的研究思路,拆方不仅依据君、臣、佐、使的组方结构,而且可依据其他药性理论,如药物的疏肝与解郁可将其分成两组,药物的归经可将其分成归于肝、脾、肺等 3 组。同样,逍遥散符合中医药的整体调整、辨证论治、个体化诊疗等理念对不同方面的疾病治疗已显示出了更大的优越性,因此关于逍遥散“异病同治”的科学内涵的深入挖掘意义重大。柴胡作为一种常用中药

材,尚广泛存在一药多源的问题。针对北柴胡药材产量低,用量大的特点,如何提高优质高产柴胡药材的可持续利用?北柴胡与红柴胡在化学与遗传上均有明显区别,有必要用现代药理手段对单味药及以柴胡为主要的方剂进一步分析论证两者的区别,解决一药多效的问题,为临床准确用药提供依据。

总之,立足当地中药材资源优势,围绕药材质量评价与中医方剂研究中的关键科学问题,借鉴上述研究思路与策略揭示其科学内涵,为中药现代化发展提供科学依据。

### References

- [1] Peng GJ, Tian JS, Gao XX, et al. Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13: 514-523.
- [2] Li YY, Qin XM, Wang YQ, et al. Determination of content of saikoside in *Bupleurum chinense* from different sources [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2008, 33: 237-340.
- [3] Qin X, Dai Y, Liu NQ, et al. Metabolic fingerprinting by <sup>1</sup>H-NMR for discrimination of the two species used as Radix Bupleuri [J]. *Planta Med*, 2012, 78: 926-933.
- [4] Zhao GG, Nan XJ, Hao YY, et al. Genetic relationship of RAPD and AFLP among *Bupleurum cultivars* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2010, 41: 113-117.
- [5] Wang DQ. Comparative Study of the Main Effect of Radix Bupleuri from Different Source Based on Metabolomics (基于代谢组学的不同基源柴胡功效比较研究) [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2015.
- [6] Guo XQ, Tian JS, Shi BY, et al. <sup>1</sup>H-NMR metabonomics on anti-depression of Xiaoyao Powder composed of *Bupleurum scorzonifolium* or *Bupleurum chinense* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2012, 43: 2209-2216.
- [7] Jia GC, Tian JS, Zhou YX, et al. Screening study for anti-depression effect of Xiaoyao powder prescriptions and their separated parts [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志), 2012, 39: 11-14.
- [8] Cui J, Zheng XY, Gao XX, et al. Optimal dose for anti-depression effect of Xiaoyaosan [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2010, 16: 194-198.
- [9] Ren YL, Jia GC, Ma ZJ, et al. Screening of antidepressant fractions from Xiaoyaosan [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2012, 23: 2689-2691.
- [10] Li JB, Lu LL, Ma ZJ, et al. Screening study on antidepressant activity of each isolated component of Xiaoyao Powder [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2012, 23: 2139-2141.
- [11] Lu LL, Zhou YZ, Ma ZJ, et al. Antidepressant-like active fraction of Xiaoyaosan by metabonomics based <sup>1</sup>H-NMR spec-

- troscopy [J]. *Chin J Pharmacol Toxic* (中国药理学与毒理学杂志), 2012, 26: 225-230.
- [12] Zhou YZ, Ren YL, Ma ZJ, et al. Identification and quantification of the major volatile constituents in antidepressant active fraction of Xiaoyaosan by gas chromatography-mass spectrometry. [J] *J Ethnopharmacol*, 2012, 141: 187-192.
- [13] Zhou YZ, Lu LL, Li ZF, et al. Antidepressant-like effects of the fractions of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137: 236-244.
- [14] Ren YL, Zhou YZ, Ma ZJ, et al. The fingerprint analysis of antidepressant fraction of Xiaoyaosan [J]. *J Shanxi Med Univ* (山西医科大学学报), 2011, 42: 636-640.
- [15] Gao XX, Liang ML, Fang Y, et al. Deciphering the differential effective and toxic responses of Bupleuri Radix following the induction of chronic unpredictable mild stress and in healthy rats based on serum metabolic profiles [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 995.
- [16] Gong WX, Zhu SW, Chen CC, et al. The anti-depression effect of *Angelica Sinensis Radix* is related to the pharmacological activity of modulating the hematological anomalies [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 192.
- [17] Gong WX, Zhou YZ, Qin XM, et al. Involvement of mitochondrial apoptotic pathway and MAPKs/NF- $\kappa$ B inflammatory pathway in the neuroprotective effect of atractylenolide III in corticosterone-induced PC12 cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17: 264-274.
- [18] Zhou YZ, Li X, Gong WX, et al. Protective effect of isoliquiritin against corticosterone induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Food Funct*, 2017, 8: 1235-1244.
- [19] Liu JL, Yang L, Cui J, et al. Preliminary study on serum pharmacochemistry of petroleum ether fraction in ethanol extract from Xiaoyao Powder based on UPLC-PDA [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2013, 44: 2816-2822.
- [20] Yang L, Liu JL, Guo BR, et al. Pharmacokinetics of ligustilide in rats after ig administration of petroleum ether extract of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2014, 26: 1276-1280.
- [21] Liu JL, Fang Y, Yang L, et al. A qualitative, and quantitative determination and pharmacokinetic study of four polyacetylenes from Radix Bupleuri by UPLC-PDA-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 111: 257-265.
- [22] Zhang F, Qin XM, Du GH, et al. Progress in study of antidepressants metabolism *in vivo* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2017, 52: 1791-1800.
- [23] Zhao F, Li Q, Liang ML, et al. Simultaneous determination of eight kinds of neurotransmitters in rat blood serum by ultra-high performance liquid chromatograph-tandem mass spectrometry [J]. *Chinese J Anal Chem* (分析化学), 2018, 46: 121-128.
- [24] Guo BR, Yang L, Liu JL, et al. Change of serum neurotransmitter level in depression rats induced by chronic unpredictable stress [J]. *Chin J Pharmacol Toxic* (中国药理学与毒理学杂志), 2013, 27: 138-144.
- [25] Gao XF, Qin XM, Wang MJ. Effects of Xiaoyao Powder and *Bupleurum chinense* on monoamine neurotransmitters in the brain of rats with chronic restraint stress and liver depression [J]. *Chin Med Pharmacol Clin* (中药药理与临床), 2005, (02): 6-7.
- [26] Jia GC, Zheng XY, Zhou YZ, et al. Effect of Xiaoyaosan on chronic unpredictable mild stress model in rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2011, 17: 136-140.
- [27] Cui J, Guo BR, Ren YL, et al. Effects of different extract fractions of Xiaoyaosan on behavior and monoamine transmitters in hippocampus of chronic unpredictable mild stress rats [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2012, 43: 584-587.
- [28] Liu XJ, Li ZY, Li ZF, et al. Urinary metabonomic study using a CUMS rat model of depression [J]. *Magn Reson Chem*, 2012, 50: 187-192.
- [29] Zhou YZ, Zheng XY, Liu XJ, et al. Metabonomic analysis of urine from chronic unpredictable mild stress rats using gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Chromatographia*, 2012, 75: 157-164.
- [30] Dai YT, Li ZY, Xue LM, et al. Metabolomics study on the anti-depression effect of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128: 482-489.
- [31] Gao XX, Cui J, Zheng XY, et al. An investigation of the antidepressant action of Xiaoyaosan in rats using ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry combined with metabolomics [J]. *Phytother Res*, 2013, 27: 1074-1085.
- [32] Liu X, Zhou Y, Li Z, et al. Anti-depressant effects of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress: a plasma metabolomics study based on NMR spectroscopy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64: 578-588.
- [33] Gao X, Zheng X, Li Z, et al. Metabonomic study on chronic unpredictable mild stress and intervention effects of Xiaoyaosan in rats using gas chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137: 690-699.
- [34] Wang C, Jia XY, Hou LW, et al. Analysis on dynamic variations of plasma metabolites of CUMS-induced depression rats by GC-MS metabolomics [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2018, 53: 980-986.
- [35] Liu XJ, Zheng XY, Du GH, et al. Brain metabolomics study of the antidepressant-like effect of Xiaoyaosan on the CUMS-depression rats by H NMR analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235: 141-154.
- [36] Guo BR, Yang L, Liu JL, et al. Hippocampus metabolomic study using a CUMS rat model of depression [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2013, 48: 1160-1164.
- [37] Li JG, Jia XY, Wang C, et al. Altered gut metabolome contributes to depression-like behaviors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9: 40.
- [38] Liu H, Chen L, Sun HF, et al. Effects of Xiaoyaosan on intestinal

- flora of depressive rat model by ERIC-PCR fingerprinting technique [J]. *J Shanxi Med Univ* (山西医科大学学报), 2015, 46: 160-165.
- [39] Shen XL, Peng GJ, Sun HF, et al. Changes of cecum flora of depressive rats after Xiaoyaosan intervention by PCR-DGGE and 16S rRNA gene library analysis [J]. *J Shanxi Med Univ* (山西医科大学学报), 2015, 46: 240-245.
- [40] Chen JL, Sun HF, Qin XM, et al. Effect of Xiaoyao powder on caecum inflammatory response related genes expression in chronic unpredictable mild stress model rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 2015, 29: 552-558.
- [41] Gao Y, Gao L, Zhou YZ, et al. An exploration in the action targets for antidepressant bioactive components of Xiaoyaosan based on network pharmacology [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2015, 50: 1589-1595.
- [42] Gao Y, Gao L, Tian JS, et al. A network pharmacology approach to decipher the mechanisms of anti-depression of Xiaoyaosan formula [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2018, 4: 147-162.
- [43] Feng GM, Tian JS, Wu YF, et al. Clinical study of Xiaoyao Powder in treatment of depression [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志), 2014, 41: 512-516.
- [44] Xia XT, Sun N, Liu CC, et al. Discovering potential biomarkers of depression and drug intervention of paroxetine based on <sup>1</sup>H-NMR metabolomics [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2016, 51: 595-599.
- [45] Liu CC, Wu YF, Feng GM, et al. Plasma-metabolite-biomarkers for the therapeutic response in depressed patients by the traditional Chinese medicine formula Xiaoyaosan: a <sup>1</sup>H-NMR-based metabolomics approach [J]. *J Affect Disord*, 2015, 185: 156-163.
- [46] Tian JS, Peng GJ, Gao XX, et al. Dynamic analysis of the endogenous metabolites in depressed patients treated with TCM formula Xiaoyaosan using urinary <sup>1</sup>H NMR-based metabolomics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158: 1-10.
- [47] Tian JS, Peng GJ, Wu YF, et al. A GC-MS urinary quantitative metabolomics analysis in depressed patients treated with TCM formula of Xiaoyaosan [J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1026: 227-235.
- [48] Liu H. Investigation on the Anti-depression Effect and Mechanism of Compound Chaigui Fang (复方柴归方抗抑郁药效研究) [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2016.
- [49] Zhang X. An Exploration on the Characteristics of Antidepressant Pharmacodynamics of Chaigui Fang extract (复方柴归方抗抑郁药效研究) [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2017.
- [50] Zhang X, Zhao F, Zhang X, et al. Antidepressant effect of Compound Chaigui Prescription and its mechanism of regulating 5-HT metabolic pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2018, 49: 1338-1344.