·综述·

中药复方及有效成分对精神分裂症的改善机制研究进展Δ

姚欣卉[1*],赵永厚[2#],柴剑波[2],于　明[2],曲秀杰[2](1.黑龙江中医药大学第二临床医学院,哈尔滨　150040;2.黑龙江神志医院郁病科,哈尔滨　150040)

中图分类号　R965;R285.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)09-1151-06

DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.09.22

摘　要　精神分裂症存在感知、思维、情感、行为等多方面障碍,属于中医"癫狂病"范畴,一旦发病往往由多因素交织,单一疗法难以起效。目前,中药复方及有效成分治疗精神分裂症的临床疗效显著,是精神分裂症新药研发的重要方向。本文总结中药复方及有效成分改善精神分裂症的作用机制后发现,温胆汤、愈癫汤可通过激活脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶受体B/cAMP反应元件结合蛋白(BDNF/TrKB/CREB)信号通路,抑制海马细胞凋亡;漆黄素、淫羊藿苷可通过激活*N*-甲基-D-天冬氨酸受体/细胞外信号调控的激酶(NMDA/ERK)信号通路,促进神经发育再生;温胆汤、淫羊藿苷可通过激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路,维持神经细胞稳态;补肾壮阳胶囊可通过激活钙/钙调蛋白依赖激酶Ⅱ(CaMKⅡ)信号通路,增强学习记忆能力;化痰活血通滞方等可通过抑制蛋白激酶C(PKC)信号通路,增强细胞间信息传递;α-葎草烯等可通过抑制神经调节蛋白1/Erb-b2受体酪氨酸激酶4(NRG1/ErbB4)信号通路,恢复神经细胞功能。中药复方及有效成分可通过干预上述信号通路发挥改善精神分裂症的作用。

关键词　精神分裂症;中药复方;中药有效成分;分子机制;信号通路

Research progress on the improvement mechanism of traditional Chinese medicine compounds and active ingredients in schizophrenia

YAO Xinhui[1], ZHAO Yonghou[2], CHAI Jianbo[2], YU Ming[2], QU Xiujie[2] (1. The Second Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Dept. of Depression, Heilongjiang Mental Hospital, Harbin 150040, China)

ABSTRACT　Schizophrenia has various obstacles in cognition, thinking, emotion, behavior and other aspects; it belongs to the category of "madness" in traditional Chinese medicine (TCM). Once schizophrenia occurs, multiple factors are often intertwined, and a single therapy is difficult to be effective. At present, TCM compounds and active ingredients have significant effects in the clinical treatment of schizophrenia, which is an important direction for the development of new drugs for schizophrenia. This article summarizes the molecular mechanism of TCM compounds and active ingredients in the treatment of schizophrenia. It is found that Wendan decoction and Yudian decoction can inhibit the apoptosis of hippocampal cells by activating BDNF/TrKB/CREB signaling pathway; quercetin and icariin can promote neural development and regeneration by activating NMDA/ERK signaling pathway; Wendan decoction and icariin can maintain neural cell homeostasis by activating PI3K/AKT signaling pathway; Bushen zhuangyang capsule can enhance learning and memory abilities by activating CaMKⅡ signaling pathway; formulas such as Huatan huoxue tongzhi formula can enhance intercellular information transmission by inhibiting PKC signaling pathway; α-humulene and others can restore nerve cell function by inhibiting NRG1/ErbB4 signaling pathway. TCM compounds and active ingredients can improve schizophrenia by intervening in the above-mentioned signaling pathways.

KEYWORDS　schizophrenia; traditional Chinese medicine compound; active ingredients of traditional Chinese medicine; molecular mechanisms; signaling pathways

精神分裂症患者存在感知、思维、情感、行为等多方面障碍,临床上常以精神活动不协调、不同程度的认知

Δ **基金项目**　国家自然科学基金项目(No. 82374438, No. 81973747);黑龙江省中医药科研项目(No. ZHY2022-050, No. ZHY2023-132)

* **第一作者**　博士研究生。研究方向:中西医结合治疗神志病。E-mail:yaoxinhui99@163.com

\# **通信作者**　主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中西医结合治疗神志病。E-mail:zyszbx2020@126.com

障碍为主要表现特征。现代研究发现，精神分裂症发病机制主要与神经递质传导功能障碍[1]、神经电信号减弱[2]、神经过兴奋毒性反应[3]、氧化应激损伤及神经发育异常[4]等因素有关。目前，现代医学对于精神分裂症的治疗以神经递质受体拮抗剂为主，但是部分药物对阴性症状和认知障碍的作用有限，同时存在许多副作用[5]。

精神分裂症属于中医“癫狂病”范畴，该病具有隐匿性，一旦发病往往由多因素交织，故对于此类神志疾病而言，单一疗法难以起效，常需要“杂合以治”。中医基于“阴阳五行”和“形神一元”整体观念治疗神志疾病，通过将中药配伍形成复方或提取有效成分来调节人体阴阳平衡、恢复五脏功能，从而达到缓解患者精神症状的目的，临床疗效显著[6]。因此，中药复方及有效成分已经成为精神分裂症新药研发的重要方向，然而目前对临床常用中药复方的研究有限，多数只停留在药效研究阶段，缺乏深度的作用机制研究。基于此，笔者结合国内外文献总结中药复方及有效成分改善精神分裂症的作用机制，以期为中药防治精神分裂症提供理论参考。

1 激活BDNF/TrKB/CREB信号通路，抑制海马细胞凋亡

脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）是大脑中占主导地位的神经营养因子，在神经元发育、分化、修复等多个方面发挥着重要作用，其可调节中脑多巴胺能神经元、间隔胆碱能神经元和纹状体γ氨基丁酸能神经元等的存活[7]。*BDNF*基因纯合突变可引起感觉神经节和前庭神经节的显著变性和严重的协调性障碍，同时BDNF可抑制由缺血、氧化应激、谷氨酸毒性和β淀粉样蛋白等引起的神经元凋亡，还可影响多巴胺受体的表达，因此BDNF与精神分裂症和情绪障碍的病理生理以及相关疾病的治疗紧密相关[8]。相关研究表明，BDNF在中枢神经系统中可通过作用于不同的受体激活细胞内多种信号通路，如BDNF激活高亲和力的酪氨酸激酶受体B（tyrosine kinase receptor B，TrKB）后，作用于cAMP反应元件结合蛋白（cAMP response element binding protein，CREB），从而激活神经细胞中磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调控的激酶（mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase，MAPK/ERK）等重要信号级联[9]，参与精神分裂症神经元的生长。BDNF的促生存作用及其突触增强功能可使BDNF/TrKB/CREB信号通路成为神经退行性疾病的潜在治疗靶点。

“痰迷心窍”为精神分裂症主要的病机之一。温胆汤作为经典祛痰名方在临床治疗精神分裂症等神志疾病疗效显著[10]。田真真等[11]研究发现，温胆汤含药血清可通过影响基因转录过程提高BDNF蛋白表达，促进TrKB磷酸化增加，进一步激活CREB表达，沉默海马细胞下游级联信号，从而抑制海马细胞凋亡，进而增强长时间记忆。高潇[12]在研究中发现，愈癫汤可以升高精神分裂症认知受损模型大鼠海马组织中BDNF蛋白表达水平以及CREB蛋白磷酸化水平，降低B细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）蛋白表达水平，抑制海马细胞凋亡，从而改善模型大鼠空间分辨及学习记忆能力。由此可知，中药复方可通过激活BDNF/TrKB/CREB信号通路，抑制海马细胞凋亡，改善精神分裂症。

2 激活NMDA/ERK信号通路，促进神经发育再生

ERK是丝裂原活化蛋白激酶家族的一员，ERK信号通路对精神分裂症患者神经发育至关重要，可发挥调节神经细胞增殖和分化的作用[13]。相关研究发现，ERK信号通路被阻断，可能会导致脑细胞结构改变，进而引发精神分裂症等疾病[14]。*N*-甲基-D-天冬氨酸受体（*N*-methyl-D-aspartic acid receptor，NMDA）激活后可以触发ERK1/2级联，从而提高神经营养因子表达[15]。同时，ERK1/2可通过磷酸化膜受体下游蛋白将信号传递至细胞质和细胞核，进而影响下游级联因子的表达，激活多种转录因子，最终影响神经细胞的生长发育[16]。

漆黄素是一种黄酮类化合物，可通过抗炎、抗氧化降低谷氨酸能兴奋性，促进海马神经再生[17]。吴国江[18]研究发现，经漆黄素干预后，精神分裂症模型大鼠海马CA1区长时程增强（long-term potentiation，LTP）损伤逆转，神经突出发育及传递可塑性改善，空间记忆学习能力增强，其作用机制可能与激活NMDA受体，触发ERK1/2级联反应，促进神经细胞生长分化有关。

淫羊藿苷是淫羊藿干燥茎叶提取物，具有丰富的药理作用，且被发现可改善精神分裂症认知状态[19]。韩冰[20]研究发现，淫羊藿苷改善了精神分裂症模型大鼠海马区和尾状核区的神经细胞损伤，其作用机制可能与激活NMDA受体功能，促进神经发育相关基因*ZBTB20*与微小RNA miR-144-3p表达，激活ERK信号通路，促进神经细胞再生有关。由此可知，中药有效成分可通过恢复NMDA受体功能，激活ERK关键级联分子表达，提高神经元再生活性，改善精神分裂症。

3 激活PI3K/AKT信号通路，维持神经细胞稳态

多巴胺是一种重要的神经递质，与神经生物学进程和许多精神疾病的症状相关，包括精神分裂症。多巴胺的作用是通过与受体结合来发挥的，多巴胺D2受体（do-

pamine D2 receptor，DRD2）是多巴胺能系统的重要组成部分，是治疗精神分裂症的直接靶点之一。PI3K/AKT信号通路是DRD2的重要下游胞内信号通路，也是神经元存活的关键因素[21]。AKT磷酸化后可以激活神经发育及凋亡相关因子糖原合酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）、哺乳动物雷帕霉素（mammalian target of rapamycin，mTOR），还可激活CREB1，进而调节cAMP/CREB信号通路影响下游多种涉及精神分裂进程的靶点[22]。相关研究发现，抑郁情绪的发病机制与PI3K/AKT信号通路相关，其中AKT活性受阻可引起焦虑、抑郁情绪、行为学的改变[23]。精神分裂症动物和细胞模型中PI3K、AKT、mTOR表达降低[4]，精神分裂症患者外周血中PI3K、CREB表达降低[24]，这些均表明PI3K/AKT信号通路与精神分裂症和抑郁症等有关。

朱金华等[25]研究发现，给予温胆汤干预后，精神分裂模型大鼠海马组织中PI3K、AKT、GSK-3β蛋白及mRNA表达水平均升高，且可明显改善大鼠刻板行为；该课题组进一步通过细胞实验发现，温胆汤含药血清对谷氨酸环境下星形胶质细胞的凋亡同样有改善作用，并且验证了其可作用于PI3K/AKT/GSK-3β信号通路，参与神经细胞的增殖、分化[26]。Pan等[27]通过实验表明，淫羊藿苷可以通过促进神经细胞生长相关基因*ATP1B2*的表达，激活PI3K/AKT/mTOR信号通路，恢复神经细胞合成与分解代谢平衡，降低脑部神经毒性与细胞凋亡，从而发挥改善精神分裂症的作用。由此可知，中药复方和有效成分可通过激活PI3K/AKT信号通路活性，参与下游细胞生长及凋亡因子的表达过程，改善精神分裂症。

4 激活CaMKⅡ信号通路，增强学习记忆能力

钙/钙调蛋白依赖激酶Ⅱ（calcium calmodulin dependent protein kinase Ⅱ，CaMKⅡ）是一种多功能丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，存在于大脑和神经元中，与精神分裂症认知障碍关系密切[28]。在LTP期间，短暂、高频的学习记忆活动使Ca^{2+}离子通过NMDA受体内流引起CaMKⅡ磷酸化激活，进而与NMDA受体复合物相互作用，如果这一进程被阻断，则会对记忆形成造成损伤；另外，在LTP后期，CaMKⅡ对突触和树突棘的大小和形状变化也会产生影响[29]。这提示CaMKⅡ的活性功能可能与精神分裂症等多种神经认知障碍性疾病相关。

周本宏等[30]研究发现，补肾壮阳胶囊可通过激活CaMKⅡ及相关蛋白表达影响LTP，从而改善精神分裂症模型小鼠的认知功能障碍。相关研究发现，温胆汤可通过升高CaMKⅡ蛋白及mRNA的表达水平，缓解模型大鼠焦虑样行为，提高大鼠学习记忆认知功能，进而达到治疗精神分裂症认知障碍的目的[31—32]。由此可知，中药复方可通过调节CaMKⅡ的表达，增强学习记忆能力，改善精神分裂症。

5 抑制PKC信号通路，增强细胞间信息传递

蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）在大脑（如海马、大脑皮层等部位）中高度表达，并定位于突触前和突触后，与精神分裂症患者异常突触囊泡转运异常相关[33]。PKC可通过激活多种下游蛋白，如丝氨酸/苏氨酸激酶，进而影响精神分裂症相关神经递质释放、突触可塑性以及突触前和突触后信息传递过程[34]。精神分裂症患者过量表达的PKC一方面可促进缝隙连接蛋白43（connexin43，Cx43）的磷酸化激活，诱导神经细胞凋亡，并减弱细胞缝隙连接通讯（gap junctional intercellular communication，GJIC）功能；另一方面可加重细胞氧化应激反应，促进MAPK表达，诱导胶质细胞产生过高活性，引发神经兴奋性毒性，导致精神分裂样症状产生[35]。

白冰[3]研究发现，化痰活血通滞方治疗精神分裂症效果显著；进一步研究发现，其作用机制与抑制PKC蛋白表达，降低下游相关蛋白Cx43、p38 MAPK的磷酸化活性，增强GJIC功能，减轻神经兴奋性毒性，降低神经细胞凋亡有关。相关研究发现，温胆汤可通过降低精神分裂症模型大鼠海马组织中PKC、p38 MAPK、Cx43蛋白表达水平，降低海马区神经元细胞凋亡，进而改善精神分裂症[36—37]。由此可知，中药复方和有效成分可通过抑制PKC信号通路，增强细胞间信息传递，改善精神分裂症。

6 抑制NRG1/ErbB4信号通路，恢复神经细胞功能

神经调节蛋白1（neuregulin-1，NRG1）属于神经营养因子家族，可与具有活性激酶结构域的Erb-b2受体酪氨酸激酶4（Erb-b2 receptor tyrosine kinase 4，ErbB4）蛋白结合并在中间神经元中富集，进而增强NMDA受体在突触中的电信号传导；另外，NRG1也是精神分裂症中枢神经系统中胶质细胞生长和髓磷脂发育的调节因子，可参与神经元兴奋性突触的成熟过程[38]。有研究表明，NRG1 mRNA和蛋白表达水平升高，可减少中间神经元数量，从而诱导精神分裂症的发生[39]。因此，基于NRG1/ErbB4信号通路的疗法，可为精神分裂症提供新的治疗方法。

中药石菖蒲属于天南星科植物石菖蒲干燥的根茎部分，是临床治疗精神分裂症方药中常用药物之一，对临床郁郁寡欢、神昏痴呆等症状有豁痰开窍、化湿醒神的功效；α-葎草烯是石菖蒲挥发油中重要成分之一，具有抗炎、抗氧化等药理作用[40]。陈杰等[41]研究发现，α-葎

草烯可以下调精神分裂症模型小鼠下丘脑神经元突触中NRG1、ErbB4蛋白表达，降低脑组织中一氧化氮、丙二醛水平，缓解谷氨酸神经毒性，恢复过度激活的NMDA受体功能，减轻轴突髓鞘化，消除感觉运动门控功能障碍，从而改善精神分裂症。徐义勇等[42]研究发现，温胆汤可降低精神分裂症模型大鼠海马组织中NRG1、ErbB4蛋白表达水平，恢复神经元以及神经胶质细胞结构，抑制神经元细胞凋亡，从而改善精神分裂症。该团队的体外细胞实验也发现，温胆汤含药血清可下调星形胶质细胞中NRG1、ErbB4 mRNA和蛋白表达，恢复神经细胞功能，进而改善精神分裂症[43]。由此可知，中药复方及有效成分可通过抑制NRG1/ErbB4信号通路，改善精神分裂症。

7 结语

本文总结了中药复方及有效成分改善精神分裂症的作用机制，发现中药复方及有效成分可通过激活BDNF/TrKB/CREB信号通路，抑制海马细胞凋亡；激活NMDA/ERK信号通路，促进神经发育再生；激活PI3K/AKT信号通路，维持神经细胞稳态；激活CaMKⅡ信号通路，增强学习记忆能力；抑制PKC信号通路，增强细胞间信息传递；抑制NRG1/ErbB4信号通路，恢复神经细胞功能。中药复方及有效成分可通过干预上述信号通路从而发挥改善精神分裂症的作用。另外，本文还发现温胆汤、淫羊藿苷等可同时作用于多条信号通路，实现了多通路、多靶点复合调节神经传导网络，从而改善精神分裂症认知障碍。但现有研究多以动物及细胞实验为主，缺少临床相关研究，后续应多开展临床试验，以期为中药防治精神分裂症提供临床依据。

参考文献

[1] HOWES O D, BUKALA B R, BECK K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments [J]. Nat Rev Neurol, 2024, 20(1): 22-35.

[2] HRIBKOVA H, SVOBODA O, BARTECKU E, et al. Clozapine reverses dysfunction of glutamatergic neurons derived from clozapine-responsive schizophrenia patients[J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 830757.

[3] 白冰. 化痰消瘀通滞法调控GJIC/NADPH氧化酶对MK-801致精神分裂症大鼠神经保护机制的研究[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2018.
BAI B. Study on the neuroprotective mechanism of GJIC/NADPH oxidase on MK-801 induced schizophrenia in rats by using phlegm dissolving, stasis dispersing and stagnation unblocking method[D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2018.

[4] NAWWAR D A, ZAKI H F, SAYED R H. Role of the NRG1/ErbB4 and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways in the anti-psychotic effects of aripiprazole and sertindole in ketamine-induced schizophrenia-like behaviors in rats [J]. Inflammopharmacology, 2022, 30(5): 1891-1907.

[5] SABÉ M, PALLIS K, SOLMI M, et al. Comparative effects of 11 antipsychotics on weight gain and metabolic function in patients with acute schizophrenia: a dose-response meta-analysis[J]. J Clin Psychiatry, 2023, 84(2): 22r14490.

[6] 赵永厚，赵玉萍，于明，等. 中医神志病学学术体系与发展框架的构建[J]. 中医杂志，2013，54(15)：1267-1272.
ZHAO Y H, ZHAO Y P, YU M, et al. Construction of academic system and development framework of traditional Chinese medicine psychiatry[J]. J Tradit Chin Med, 2013, 54(15): 1267-1272.

[7] SHKUNDIN A, HALARIS A. Associations of BDNF/BDNF-AS SNPs with depression, schizophrenia, and bipolar disorder[J]. J Pers Med, 2023, 13(9): 1395.

[8] GLIWIŃSKA A, CZUBILIŃSKA-ŁADA J, WIĘCKIEWICZ G, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and Alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: a narrative review[J]. Brain Sci, 2023, 13(2): 163.

[9] SHARMA V, SINGH T G, KAUR A, et al. Brain-derived neurotrophic factor: a novel dynamically regulated therapeutic modulator in neurological disorders[J]. Neurochem Res, 2023, 48(2): 317-339.

[10] 张明瑞，秦巧英，陈国华，等. 温胆汤治疗Ⅱ型精神分裂症的临床研究[J]. 中医药导报，2018，24(3)：83-85.
ZHANG M R, QIN Q Y, CHEN G H, et al. Clinical study on Wendan decoction in the treatment of type Ⅱ schizophrenia[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 24(3): 83-85.

[11] 田真真，徐义勇，朱金华，等. 温胆汤含药血清对CREB mRNA沉默海马神经元细胞凋亡及BDNF/TrKB/CREB信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(22)：1-6.
TIAN Z Z, XU Y Y, ZHU J H, et al. Effect of Wendan decoction-containing serum on CREB gene silencing hippocampal neuron apoptosis and BDNF/TrKB/CREB signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(22): 1-6.

[12] 高潇. 愈癫汤对精神分裂症认知受损模型大鼠海马组织CREB-BDNF信号通路的调控作用研究[D]. 哈尔滨：黑

龙江中医药大学,2016.
GAO X. Study on regulatory mechanism and effect of Yudian decoction on CREB-BDNF signaling pathway in hippocampus of cognitive impairment model of schizophrenia [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine,2016.
[13] IROEGBU J D, IJOMONE O K, FEMI-AKINLOSOTU O M, et al. ERK/MAPK signaling in the developing brain: perturbations and consequences[J]. Neurosci Biobehav Rev,2021,131:792-805.
[14] YU X L, QI X Y, WEI L, et al. Fingolimod ameliorates schizophrenia-like cognitive impairments induced by phencyclidine in male rats[J]. Br J Pharmacol, 2023, 180 (2):161-173.
[15] YU W J, FANG H W, ZHANG L, et al. Reversible changes in BDNF expression in MK-801-induced hippocampal astrocytes through NMDAR/PI3K/ERK signaling [J]. Front Cell Neurosci,2021,15:672136.
[16] SAHU R, UPADHAYAY S, MEHAN S. Inhibition of extracellular regulated kinase (ERK)-1/2 signaling pathway in the prevention of ALS: target inhibitors and influences on neurological dysfunctions[J]. Eur J Cell Biol,2021,100 (7/8):151179.
[17] RAVULA A R, TEEGALA S B, KALAKOTLA S, et al. Fisetin, potential flavonoid with multifarious targets for treating neurological disorders: an updated review[J]. Eur J Pharmacol,2021,910:174492.
[18] 吴国江.漆黄素对精神分裂症模型鼠认知功能损害的影响及其机制研究[D].南昌:南昌大学,2020.
WU G J. Effects of fisetin on cognitive impairment in schizophrenia model rats and its mechanism[D]. Nanchang:Nanchang University,2020.
[19] SEONG S H, KIM S H, RYU J H, et al. Effects of icariin and its metabolites on GPCR regulation and MK-801-induced schizophrenia-like behaviors in mice[J]. Molecules, 2023,28(21):7300.
[20] 韩冰.淫羊藿苷在精神分裂症治疗中的应用与机制研究[D].扬州:扬州大学,2023.
HAN B. Study on the application and mechanism of icariin in the treatment of schizophrenia[D]. Yangzhou: Yangzhou University,2023.
[21] LIU L, LUO Y, ZHANG G F, et al. The mRNA expression of DRD2, PI3KCB, and AKT1 in the blood of acute schizophrenia patients[J]. Psychiatry Res, 2016, 243: 397-402.
[22] PETRIKIS P, POLYZOU A, PREMETI K, et al. GSK3β and mTORC1 represent 2 distinct signaling markers in peripheral blood mononuclear cells of drug-naive, first episode psychosis patients[J]. Schizophr Bull, 2022, 48(5): 1136-1144.
[23] BAE H J, KIM J Y, CHOI S H, et al. Paeonol, the active component of *Cynanchum paniculatum*, ameliorated schizophrenia-like behaviors by regulating the PI3K-AKT-GSK3β-NF-κB signaling pathway in MK-801-treated mice [J]. J Ethnopharmacol,2023,314:116627.
[24] LI S, LU C L, KANG L, et al. Study on correlations of BDNF, PI3K, AKT and CREB levels with depressive emotion and impulsive behaviors in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia[J]. BMC Psychiatry, 2023,23(1):225.
[25] 朱金华,徐义勇,万红娇,等.温胆汤对精神分裂症模型大鼠海马组织PI3K,AKT和GSK3β的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(1):101-106.
ZHU J H, XU Y Y, WAN H J, et al. Effect of Wendan decoction on PI3K, AKT and GSK3β of hippocampus in rats with schizophrenia[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2019,25(1):101-106.
[26] 田真真,朱丽娟,万红娇,等.温胆汤含药血清对谷氨酸环境下星形胶质细胞凋亡及PI3K,AKT,GSK3β表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(13):45-51.
TIAN Z Z, ZHU L J, WAN H J, et al. Effect of Wendan decoction-containing serum on apoptosis and expressions of PI3K, AKT and GSK3β in astrocytes under glutamate environment[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(13):45-51.
[27] PAN B, XU L L, WENG J J, et al. Effects of icariin on alleviating schizophrenia-like symptoms by regulating the miR-144-3p/ATP1B2/mTOR signalling pathway[J]. Neurosci Lett,2022,791:136918.
[28] FEATHERSTONE R E, SHIMADA T, CROWN L M, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱα heterozygous knockout mice show electroencephalogram and behavioral changes characteristic of a subpopulation of schizophrenia and intellectual impairment[J]. Neuroscience,2022,499:104-117.
[29] NICOLL R A, SCHULMAN H. Synaptic memory and CaMKⅡ[J]. Physiol Rev,2023,103(4):2877-2925.
[30] 周本宏,张红盼,郭敏,等.补肾壮阳胶囊对小鼠认知功能障碍的改善作用及机制研究[J].中国医院药学杂志, 2016,36(20):1739-1744.
ZHOU B H, ZHANG H P, GUO M, et al. Improvement of warm-supplementing kidney Yang capsules in cognitive

dysfunction of schizophrenia mice and its mechanism[J]. Chin J Hosp Pharm,2016,36(20):1739-1744.

[31] 高源,朱金华,张媛,等.温胆汤对精神分裂症模型大鼠海马组织BDNF、CaMKⅡ表达的影响[J].中药药理与临床,2021,37(4):8-12.
GAO Y,ZHU J H,ZHANG Y,et al. Effects of Wendan decoction on BDNF and CaMKⅡ expression in hippocampus of schizophrenia model rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med,2021,37(4):8-12.

[32] 张媛,朱金华,陈静,等.基于miRNA-219,NR2B,DISC1,CaMKⅡγ探讨温胆汤干预精神分裂症模型大鼠的分子机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(1):33-40.
ZHANG Y,ZHU J H,CHEN J,et al. Molecular mechanism of Wendan decoction against schizophrenia in rats: an exploration based on miRNA-219,NR2B,DISC1 and CaMKⅡγ[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2022,28(1):33-40.

[33] PANDEY G N,RIZAVI H S,REN X G. Protein and mRNA expression of protein kinase C (PKC) in the postmortem brain of bipolar and schizophrenic subjects[J]. J Psychiatr Res,2020,130:362-371.

[34] ZHANG L L,WEI X Y. The roles of Par3,Par6,and aPKC polarity proteins in normal neurodevelopment and in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders[J]. J Neurosci,2022,42(24):4774-4793.

[35] JINDAL S,CHOCKALINGAM S,GHOSH S S,et al. Connexin and gap junctions:perspectives from biology to nanotechnology-based therapeutics[J]. Transl Res,2021,235:144-167.

[36] 魏妍妍,刘丹丹,戎文娟,等.温胆汤对精神分裂症模型鼠海马PKC,p38 MAPK及P-Cx43的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(11):103-106.
WEI Y Y,LIU D D,RONG W J,et al. Effect of Wendan decoction on PKC,p38 MAPK and P-Cx43 of hippocampus in rats with schizophrenia[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2015,21(11):103-106.

[37] 朱金华,孙昊鑫,万红娇,等.温胆汤对MK-801诱发精神分裂症模型鼠海马组织PKC含量及其超微结构的影响[J].时珍国医国药,2014,25(3):513-515.
ZHU J H,SUN H X,WAN H J,et al. Effect of Wendan decoction on PKC and the ultrastructure of hippocampus in rats with schizophrenia induced by MK-801[J]. Lishizhen Med Mater Med Res,2014,25(3):513-515.

[38] GAWANDE D Y,S NARASIMHAN K K,SHELKAR G P,et al. GluN2D subunit in parvalbumin interneurons regulates prefrontal cortex feedforward inhibitory circuit and molecular networks relevant to schizophrenia[J]. Biol Psychiatry,2023,94(4):297-309.

[39] DONG J F,CHEN W,LIU N N,et al. NRG1 knockdown rescues PV interneuron GABAergic maturation deficits and schizophrenia behaviors in fetal growth restriction mice[J]. Cell Death Discov,2022,8(1):476.

[40] BARBALACE M C,FRESCHI M,RINALDI I,et al. Identification of anti-neuroinflammatory bioactive compounds in essential oils and aqueous distillation residues obtained from commercial varieties of *Cannabis sativa* L [J]. Int J Mol Sci,2023,24(23):16601.

[41] 陈杰,陈策,刘立滢,等.α-葎草烯调控NRG1/ErbB4信号通路改善精神分裂症研究[J].中草药,2019,50(23):5790-5794.
CHEN J,CHEN C,LIU L Y,et al. α-humulene improves schizophrenia via NRG1/ErbB4 signaling pathway[J]. Chin Tradit Herb Drugs,2019,50(23):5790-5794.

[42] 徐义勇,朱丽娟,田真真,等.温胆汤对精神分裂症模型鼠NRG1-ErbB4信号通路及海马组织超微结构的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(7):1612-1616,1805-1806.
XU Y Y,ZHU L J,TIAN Z Z,et al. Effect of Wendan decoction on NRG1-ErbB4 signaling pathway and ultrastructure of hippocampus in schizophrenia model rats[J]. Chin Arch Tradit Chin Med,2019,37(7):1612-1616,1805-1806.

[43] 徐义勇,刘金莲,朱丽娟,等.温胆汤含药血清对谷氨酸环境下星形胶质细胞凋亡及NRG1、ErbB4表达的影响[J].中药药理与临床,2019,35(2):7-11.
XU Y Y,LIU J L,ZHU L J,et al. Effect of Wendan decoction-containing serum on apoptosis and expression of NRG1 and ErbB4 in astrocytes under glutamate environment[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med,2019,35(2):7-11.

(收稿日期:2023-11-05 修回日期:2024-03-10)
(编辑:唐晓莲)