

中药抗抑郁机制研究进展*

周荣仙, 熊磊[△], 王纳

(云南中医药大学, 云南 昆明 650500)

摘要: 抑郁症是一类严重危害人体身心健康的精神疾病,其发病机制复杂,目前市场可见的抗抑郁药,存在起效慢、有效率低、复发率高、不良反应较多等特点,现有抗抑郁药物的缺点以及市场需求的紧迫性,使中药在抗抑郁方面的研究倍受关注,其抗抑郁作用机制研究成为研究热点。本文主要从中医对抑郁症的认识及中药单方、药对、复方抗抑郁作用机制进行综述,认为抗抑郁须病证结合、宏观与微观并重。

关键词: 抑郁症; 中药; 丁香; 豆蔻; 柴胡-芍药; 归脾汤; 作用机制

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)01-0098-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.01.021

抑郁症(depressive disorder)又称抑郁障碍(major depressive disorder, MADD)^[1-2],是一类全球性的精神疾病,以显著而持久的情绪低落为主要临床特征,且常伴随睡眠障碍、乏力、失眠等躯体症状,具有高发病率、高复发率、高致残率及高自杀率等特点^[3-4]。据世界卫生组织最新报道,全球抑郁症患者约有3.22亿,患病率高达4.4%,我国抑郁症患病率约为4.2%^[5]。抑郁症发病率高居精神疾病之首,影响患者心理及躯体健康。随着不断深入研究抑郁症,对于其发病机制,相关学者提出了以下几种学说:单胺类神经递质学说、炎症反应学说、神经内分泌学说、微生物-肠-脑轴学说以及神经营养因子学说等^[6-7]。抑郁症发病率居高,危害性大,又缺乏针对性高效治疗药物。中医对抑郁症认识源远流长,可早见于“郁证”,且中药具有多靶点、多方位治疗作用。基于现有抗抑郁药物的缺陷和市场需求的紧迫性,中药进行抗抑郁作用机制研究备受关注。本文从抗抑郁中药复方、药对、单味药作用机制进行综述,为研发中药抗抑郁新药提供参考依据。

1 中医对抑郁症的认识

中医古籍中无抑郁症病名的记载,参考其症状描

述可见于“郁病”“百合病”“脏躁”“梅核气”等病证中,属于“情志”病范畴。中医认为其病机为气机郁滞、情志不舒,如《素问·阴阳应象大论》曰:“人有五脏化五气,以生喜、怒、悲、忧、恐。”《灵枢·本神》中有记载:“所以任物者谓之心”,认为心主宰躯体功能、反应自身和世界意识情感,与情志疾病关系最为密切。郁证患者常喜哭泣、善太息,《灵枢·口问》曰:“心者,五脏六腑之主也……故悲哀愁忧则心动,心动则五脏六腑皆摇……。”肝主疏泄,喜条达,忧思过度使肝失疏泄,气机不畅,肝气郁结而郁;肝旺乘土,忧思伤脾,常表现为不欲饮食、形体消瘦等症。郁证不仅与“七情”关系密切,同时与“六郁”气、血、痰、火、湿、食有关^[8],《类证治裁·郁证》曰:“七情内起之郁,始而伤气,继必及血,终乃成劳。”郁久易引起肝、心、脾、肾亏虚,由实转虚,临床常以疏肝、解郁、理气为治疗原则^[9]。近年来,基于对抑郁症的认知和已有的研究基础上,中药的抗抑郁作用及其机制引起了广大学者的关注。

2 中药单方、药对、复方抗抑郁作用机制研究

2.1 调节单胺类神经递质 有学者提出单胺类神经递质假说,认为抑郁症的发生与中枢神经系统内单胺类神经递质去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)及5-羟

收稿日期: 2019-01-12

* 基金项目: 国家自然科学基金(81560740)

第一作者简介: 周荣仙(1990-),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治疾病机制研究。

[△]通信作者: 熊磊, E-mail: xlluck@sina.com

色胺(5-HT)及其受体含量减少、敏感度降低、功能异常等与密切相关^[6]。临床常用的5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)抗抑郁的作用机制为改善单胺类递质系统功能。芳香中药多含有挥发油成分,其气味芳香走散,作用广泛,对心脑血管、呼吸及胃肠道系统等疾病具有药理学活性,同时具有较好的抗抑郁作用^[10-11]。研究发现,肉豆蔻挥发油能显著提高抑郁症模型大鼠脑内5-HT、DA的含量以及降低单胺氧化酶的活性而发挥抗抑郁的作用^[12];丁香挥发油经鼻给药能透过血脑屏障,具有脑靶向作用,其中丁香酚通过嗅神经通路途径显著提高抑郁样小鼠海马5-HT表达水平,改善小鼠抑郁样行为^[13]。抑郁症患者常伴随睡眠障碍、记忆力下降、学习困难等症状。实验研究表明,益智仁挥发油能调节神经递质含量及上调大脑皮质及海马部位的表达,具有脑保护作用,同时可镇静催眠及改善学习记忆,有效改善睡眠质量^[14]。研究显示,部分药对和中药复方在抗抑郁方面起着重要的作用,如药对酸枣仁-合欢花^[15]可显著提高慢性温和不可预知性应激(CUMS)结合孤养睡眠障碍模型大鼠海马及血清5-HT、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)含量,改善抑郁行为。药对柴胡-芍药^[16-17]、中药复方柴胡舒肝散^[18]、开心散^[19]、百合地黄汤^[20]、归脾汤^[21]均可升高CUMS模型大鼠的脑内DA、NE和5-HT水平,柴胡舒肝散还能降低DA及5-HT各自代谢产物3,4-二羟基苯乙酸、5-HIAA含量^[22],百合地黄汤则降低单胺氧化酶活性,归脾汤与氟西汀疗效相当但起效更早,同时可降低氟西汀所产生的恶心、便秘等不良反应^[23]。百合知母汤^[24]通过上调CUMS结合孤养大鼠血清及大脑皮质5-HT、NE表达水平而产生抗抑郁效应。目前,基于调节神经递质研发的抗抑郁药起效时间长,通常需6~8周才能起效,有效率为60%~70%^[25],起效时间长可能降低患者的治疗信心,影响疗效。因此,抗抑郁中药能否缩短起效时间、提高疗效是一个重要的研究方向。

2.2 调节免疫细胞因子 抑郁症机体常出现致炎细胞因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等分泌增加,抗炎细胞因子白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞

介素-10(interleukin-10, IL-10)等减少,炎性细胞因子与抑郁症的发生有关,提出免疫细胞因子假说。研究发现,交泰丸^[26]可明显改善CUMS模型大鼠抑郁样行为及海马神经元损伤,其机制可能与下调血清及海马致炎细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-10表达有关。黄连解毒汤^[27]通过降低海马CA1区小胶质细胞的数量和IL-6/IL-10、TNF- α 等炎症细胞因子浓度,从而发挥抗抑郁效应。临床研究发现,李庆丽^[28]等选取缺血性脑卒中后抑郁症住院患者112例,血清中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 均出现升高,随机分为解郁通络方组和盐酸帕罗西汀组,结果显示,两者均能减少以上炎症因子释放,升高T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺及降低CD8⁺水平,且解郁通络方总有效率明显高于对照组,通过抑制炎症因子释放而达到抗抑郁作用。

2.3 调节神经内分泌 抑郁症的发生与下丘脑-垂体-肾上腺素轴(HPA)功能亢进密切相关,血清促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、皮质醇(CORT)、促肾上腺皮质激素(ACTH)升高,有学者提出神经内分泌学说。抑郁症患者长期处于慢性应激状态,激素水平易受到情绪的影响,同时,激素又影响情绪的调节。实验研究表明,合欢花水提物^[29]可降低CUMS模型大鼠血清CORT和ACTH含量,减轻海马CA1区病理损伤,改善抑郁症模型大鼠的抑郁症状及提高其学习能力。当归补血汤^[30]可抑制HPA轴,降低皮质醇水平以减少海马损伤。温阳解郁汤^[31]能降低CUMS模型大鼠血清CRH、GR、ACTH、CORT水平升高,并能减少海马组织损伤。百合疏肝安神汤^[32]下调焦虑性抑郁症大鼠模型血浆CORT、ACTH、CRH水平,缓解焦虑性抑郁症模型大鼠焦虑抑郁样行为,其作用机制可能为通过调节HPA轴结构功能紊乱从而达到抗抑郁作用。

2.4 调节神经营养因子及保护神经元 神经元的生存、分化发育、突触形成、神经可塑等与神经营养因子密不可分,其家族庞大,主要分为神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子3(NT-3)等,研究发现抑郁症的发生与NGF、BDNF分泌减少有关,提出神经营养因子学说。药对栀子-刺五加含药血清和刺五加含药血清有利于抑

郁症模型大鼠海马神经元在高皮质激素环境下的存活、增殖、生长,具有促进海马神经元发生的作用,可能是该药对抗抑郁作用的机制之一^[33]。酸枣仁-合欢花能显著改善抑郁模型大鼠的抑郁症状,其作用机制可能为降低海马 CA3 区半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 12 (caspase-12)表达,抑制海马 CA3 区细胞凋亡,保护海马神经元^[34]。石菖蒲-郁金药对具有抗抑郁作用,能提血清总睾酮水平,抑制大鼠大脑海马 CA3 区神经元凋亡,其抗抑郁作用机制可能是调节错误折叠蛋白、性激素分泌、海马神经元凋亡^[35]。开心散^[36]能通过 CUMS 模型小鼠环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号通路上调 C6 细胞中 NGF 与 BDNF 的表达,发挥抗抑郁效应。越鞠丸具有独特的快速持久抗抑郁作用,其在 CUMS 模型大鼠和抑郁症患者身体均出现显著的抗抑郁作用,单次给药后改善小鼠抑郁样行为并增强中枢调控抑郁脑区突触可塑性^[37-38],并且升高抑郁症患者血清 BDNF 水平^[39]。马瑶^[40]等将越鞠丸作用于抑郁样模型小鼠,发现其可激活海马 PKA-ERK-CREB 信号通路,促进海马神经元再生,改善小鼠抑郁样行为。丹栀逍遥散^[41]对肝郁脾虚型抑郁症具有良好的疗效,该方剂中的栀子醇提取物可快速升高抑郁症模型小鼠海马中 BDNF 的表达水平,可能为抗抑郁的作用机制。助阳开郁方^[42]可上调 CUMS 模型大鼠海马组织突触素(SYP)和脑 BDNF 蛋白的表达,改善其抑郁症状,保护海马神经元,改善海马神经可塑性从而发挥抗抑郁效应。薛文达^[43]等发现越鞠丸快速抗抑郁作用,类似于氯胺酮,在微观分子指标上抗抑郁作用甚至更优于氯胺酮。

2.5 调节微生物-肠-脑轴功能 最新研究发现,肠道微生物对脑的神经生化及各类脑行为具有调节作用,“微生物-肠-脑轴”这一概念正式提出,其由自主及肠神经系统,及神经内分泌及免疫系统所构成复杂双向调控网络^[44]。研究发现,抑郁症患者肠道菌群多样性和丰富度均有所下降,双歧杆菌属和乳酸杆菌属含量降低,肠道微生物紊乱与抑郁症的发生有关^[45-46]。临床研究表明,加味逍遥颗粒^[47]治疗肝郁脾虚型抑郁症患者,4 周后发现乳酸杆菌、双歧杆菌菌落数,推测其抗抑郁作用可能与改善肠道菌群失调有

关。另有研究发现,四神丸^[48]、四君子汤^[49]、七味白术散^[50]等常用中药复方被证实对肠道菌群具有一定调节作用,但目前还未发现将其运用于抑郁症的相关研究。

3 小结与展望

综上所述,中药具有化学成分多样、药理作用多靶点的优势,并且不同成分之间存在协同作用,中药复方、药对、单味药可能通过调节单胺类神经递质、免疫细胞因子、神经内分泌、微生物-肠-脑轴功能、神经营养因子等多方位、多靶点发挥抗抑郁作用。然而,现有抑郁症模型单一,很难与临床常见证型一一对应,若能建立证型模型,则可更好在“辨证论治”的理论基础上抗抑郁治疗;抑郁症患者病程较长,研究表明,部分芳香中药经鼻吸入可透过血脑屏障,改善小鼠抑郁样行为,发挥抗抑郁效应,有待开发新药;此外,部分中药抗抑郁疗效确切,但在是否能弥补西药起效慢、有效率低等方面研究尚少,有待进一步研究。中药的抗抑郁机制和作用靶点,挖掘高效、安全、快速的抗抑郁新方法和新药等方面具有广阔的研究前景。

参考文献:

- [1] 冯殿伟. 抑郁症治疗靶标及其药物研发进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 443-449.
- [2] 唐启盛. 抑郁症中医证候诊断标准及治疗方案[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(12): 810-811.
- [3] BRHLIKOVA P, POLLOCK A M, MANNERS R. Global burden of disease estimates of depression -how reliable is the epidemiological evidence?[J]. J R Soc Med, 2011, 104(1): 25-34.
- [4] 张涛, 令狐婷, 张潇, 等. 抑郁症共病胃肠疾病的神经生物学机制研究进展[J]. 生理学报. 2018, 70(1): 71-78.
- [5] WOHLER E S, FRANKLIN T, IWATA M, et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression[J]. Nat Rev Neurosci, 2016, 17(8): 497-511.
- [6] 徐永君, 盛慧, 倪鑫. 抑郁症发病机制研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(3): 323-326.
- [7] 梁珊, 吴晓丽, 胡旭, 等. 抑郁症研究的发展趋势——从菌-肠-脑轴看抑郁症[J]. 科学通报, 2018, 63(20): 2010-2025.
- [8] 闫东升, 崔娟, 石和元. 中医学对抑郁症的认识[J]. 江苏中

- 医药,2007(8):70-71.
- [9] 李雨潼,蔡定芳. 抑郁症发病机制及其中医药治疗研究进展[J]. 医学理论与实践. 2018,31(15):2234-2235.
- [10] 汤娟娟,王俊杰,桑丽清. 芳香中药药枕联合耳穴贴压对卒中后抑郁患者的效果观察[J]. 中华护理杂志,2015,50(7):848-851.
- [11] 王芳,徐勤. 中药挥发油诱导肿瘤细胞凋亡作用机制的研究进展[J]. 中国药房,2014,25(15):1424-1426
- [12] 孙婷婷. 肉豆蔻挥发油抗抑郁作用及机制研究 [D]. 郑州:河南中医学院,2014.
- [13] 徐金勇,蔡荣凤,李光武,等. 嗅质通过嗅觉通路改善小鼠抑郁样行为的实验研究[C]//中国解剖学会 2011 年年会论文文摘汇编. 贵阳:中国解剖学会,2011:2.
- [14] 崔开宇,王平,游秋云. 益智仁挥发油对大鼠快动眼睡眠剥夺恢复后脑组织氨基酸类神经递质含量及其受体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(4):223-227.
- [15] 施学丽,杜晓娜,夏猛,等. 对药酸枣仁-合欢花对抑郁症睡眠障碍模型大鼠海马和血清 5-HT、5-HIAA 含量的影响[J]. 时珍国医国药,2019,30(2):268-270.
- [16] 于泽胜,路腾飞,周好波,等. 柴胡白芍药对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中草药,2016,47(16):2887-2892.
- [17] 李越兰,张世亮,张丽英,等. 柴胡白芍水煎剂对慢性应激抑郁大鼠脑神经递质的影响 [J]. 浙江中医杂志,2012,47(12):912-913.
- [18] 王永志,杜仪,韩玉,等. 柴胡疏肝散对抑郁症大鼠海马神经递质含量的影响[J]. 北京中医药,2014,33(1):50-53.
- [19] 温智林,王真真,贺文彬,等. 开心散及其有效成分抗抑郁作用的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理,2015,26(3):420-423.
- [20] 薛剑,李冀. 百合地黄汤对抑郁模型大鼠行为及海马内单胺类神经递质和单胺氧化酶含量的影响[J]. 中医药学报,2018,46(1):109-111.
- [21] 董介正,李秀荣,邱龄山,等. 归脾汤联合氟西汀对抑郁模型大鼠行为学及海马区 NE、5-HT 及 DA 的影响研究 [J]. 中药材,2017,40(2):457-461.
- [22] 刘英,徐爱军,田艳霞,等. 柴胡疏肝散对抑郁症大鼠海马 5-HT 及 5-HT_{1A} 表达的影响[J]. 河北北方学院学报(自然科学版),2013,29(5):65-67.
- [23] 朱晨军,李侠,曲森. 归脾汤治疗心脾两虚型抑郁症[J]. 吉林中医药,2014,34(7):695-699.
- [24] 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.
- [25] 张文渊,李焕德. 抑郁症中枢神经递质及治疗研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志,2010,26(7):540-544.
- [26] 梁如,殷佳,潘晔,等. 交泰丸对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠炎症细胞因子的影响[J]. 中草药,2018,49(5):1100-1105.
- [27] 龚敏敏,黄文雅,董慧. 黄连及其复方治疗抑郁症的临床应用和现代研究进展 [J]. 中国医院药学杂志,2018,38(13):1441-1445.
- [28] 李庆丽,王贵贤,王艳捷,等. 解郁通络方对脑卒中后抑郁神经免疫炎症指标的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(6):204-209.
- [29] 李旻. 合欢花水提物对抑郁模型大鼠认知功能及 HPA 轴的影响[J]. 中医临床研究,2017,9(4):8-11.
- [30] 杨德爽,陈琪,陈光耀,等. 抑郁症与神经-免疫-内分泌网的关系以及归脾汤的治疗作用[J]. 河南中医,2017,37(5):800-802.
- [31] 冯振宇,赵杰,刘慧宇. 温阳解郁汤对抑郁模型大鼠 HPA 轴的影响 [J]. 中华中医药杂志,2015,30(12):4304-4307.
- [32] 杜青,杨琴,凌佳,等. 百合疏肝安神汤对焦虑性抑郁症模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响 [J]. 中国新药杂志,2018,27(20):2400-2406.
- [33] 徐向东,徐向青,孙灵芝,等. 栀子一刺五加含药血清对大鼠海马神经元发生的影响 [J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(8):997-1001.
- [34] 施学丽,杜晓娜,郭超峰,等. 不同剂量对药酸枣仁-合欢花对抑郁模型大鼠体重及行为学指标的影响[J]. 广西医学,2018,40(22):2702-2705.
- [35] 范文涛,王倩. 基于网络药理学的石菖蒲-郁金药对治疗抑郁症作用机制研究 [J]. 中国中药杂志,2018,43(12):2607-2611.
- [36] 曹程,肖钧元,刘梦秋,等. 中药复方开心散调控神经营养因子抗抑郁物质基础与作用机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2018,20(6):847-855.
- [37] 邹之璐,张煜萱,陈刚. 越鞠丸治疗抑郁症及其中医内涵研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化,2018,20

- (6):875-879.
- [38] 唐娟娟,王启盛,高墨,等. 越鞠丸对帕金森病抑郁模型小鼠的抗抑郁作用研究[J]. 中国现代药物应用,2017,11(7):196-198.
- [39] 张煜萱,崔博,邹之璐,等. 越鞠丸治疗气郁体质抑郁症患者及改善血清 BDNF 水平的临床对照研究[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(5):960-963.
- [40] 马瑶,周童,张海楼,等. 越鞠丸对皮质酮模型小鼠抑郁样行为和神经新生的影响[J]. 中国药理学通报,2019,35(2):283-288.
- [41] ZHANG H, XUE W, WU R, et al. Rapid antidepressant activity of ethanol extract of gardenia jasminoides Ellis is associated with upregulation of BDNF expression in the hippocampus [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,2015(15-16):761238.
- [42] 马小娟,冯振宇,赵杰,等. 助阳开郁方对抑郁症大鼠行为及海马神经可塑性的影响 [J]. 中药材,2018,41(5):1214-1218.
- [43] JUANJUAN T, WENDA X, BAOMEI X, et al. Involvement of normalized NMDA receptor and mTOR-related signaling in rapid antidepressant effects of Yueju and ketamine on chronically stressed mice [J]. Scientific reports,2015(5):13573.
- [44] DINAN T G, CRYAN J F. Brain-gut-microbiota axis and mental health[J]. Psychosom Med,2017,79(8):920-926.
- [45] JIANG H, LING Z, ZHANG Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun,2015(48):186-194.
- [46] AIZAWA E, TSUJI H, ASAHARA T, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder [J]. J Affect Disord,2016(202):254-257.
- [47] 伍远菲,杨铭哲,于林. 加味逍遥颗粒治疗抑郁症肝郁脾虚证的微生物调节机制[J]. 时珍国医国药,2019,30(3):633-635.
- [48] 刘佳星,王彦礼,李彧,等. 四神丸对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群影响的实验研究[J]. 药理学报,2019,54(4):670-677.
- [49] 黄文武,彭颖,王梦月,等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(11):8-15.
- [50] 郭抗萧,彭买姣,彭昕欣,等. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响 [J]. 微生物学通报,2018,45(7):1470-1478.