

含黄芩抗抑郁复方的应用与研究进展*

赵 凡, 尚志远, 张卫华, 瞿 融[△]

(南京中医药大学中医学院·中西医结合学院, 江苏 南京 210046)

摘要: 查阅近年来公开发表的相关论文显示,含黄芩抗抑郁方是目前的研究热点。含黄芩抗抑郁方主要为柴胡类方,如柴胡加龙骨牡蛎汤、小柴胡汤、柴胡桂枝汤等,临床治疗抑郁症疗效显著,主要的抗抑郁机制涉及调节 HPA 轴、脑内单胺递质、脑源性神经营养因子等。

关键词: 抑郁;黄芩;复方柴胡加龙骨牡蛎汤;小柴胡汤;柴胡桂枝汤;柴芩温胆汤;柴桂温胆定志汤

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)04-0099-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.04.017

抑郁症是一种常见的情感障碍性疾病,临床表现主要为情绪低落、快感缺失、兴趣减退等症状,具有复发率高、致残率高和自杀率高等特点,世界卫生组织预言其将成为仅次于心脏病的第二大疾病负担^[1]。中医虽无抑郁症的专门记载,但相关论述却多散见于古代医家对郁证、百合病、癰证、脏躁等疾病的记载之中,现代大多数医家将抑郁症归属中医“郁病”范畴。

黄芩具有清热燥湿、泻火解毒等功效。近年研究发现,黄芩及其主要成分黄芩苷等具有显著抗抑郁作用,其机制涉及多方面,如可改善脑内单胺递质、脑神经营养因子水平,调节 HPA 轴,抗炎,抗氧化,促进神经发生等^[2-7]。许多抗抑郁复方中均有黄芩配伍,如小柴胡汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、柴胡桂枝汤等。目前,含黄芩复方在抑郁症治疗方面的临床报道及实验研究为数甚多,现将其主要进展概述如下。

1 柴胡加龙骨牡蛎汤

柴胡加龙骨牡蛎汤出自《伤寒杂病论》,原方由柴胡、龙骨、黄芩、生姜、铅丹、人参、桂枝、茯苓、半夏、大黄、牡蛎组成,具有和解清热、镇惊安神之功。现临床医家多用于治疗各种中医脑系疾病,尤其在抑郁症的治疗中疗效显著。临床报道显示,柴胡加龙骨牡蛎汤临床治疗 8 周可显著改善老年抑郁患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)积分^[8];柴胡加龙骨牡蛎颗粒联合基础治疗 2 周,可有效改善脑卒中后抑郁患者日常生活

活动能力、HAMD 抑郁量表评分和中医证候表现^[9]。对于围绝经期抑郁患者,柴胡加龙骨牡蛎汤治疗 2 月后总有效率为 90.32%,显效率 58.06%,尼尔雌醇对照组总有效 90%,显效率 53.33%^[10]。此外,柴胡加龙骨牡蛎汤在产后抑郁^[11]、恶性肿瘤化疗后并发抑郁症^[12]、稳定型心绞痛合并抑郁症^[13]、冠心病并发抑郁焦虑^[14]等疾病中也有较好的临床疗效。

药理学研究方面,王晓滨^[15-17]课题组发现,柴胡加龙骨牡蛎汤可显著减轻慢性应激抑郁模型大鼠抑郁样行为,改善海马形态,增加海马区神经营养因子(BDNF)的表达,降低下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)及血清皮质酮(CS)的含量,表明柴胡加龙骨牡蛎汤调节抑郁模型大鼠 HPA 轴可能是其抗抑郁作用环节之一。瞿融等^[18]对孤养加慢性应激造成的抑郁模型大鼠脑内单胺递质进行研究,发现柴胡加龙骨牡蛎汤可使抑郁大鼠下丘脑、纹状体、边缘区和大脑皮层中去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)、3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)含量普遍增加,纹状体和边缘区 5-羟色胺(5-HT)水平升高。这表明柴胡加龙骨牡蛎汤的抗抑郁作用可能与增加脑内单胺类递质的含量有关。康大力等^[19]对柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁有效部位的进行筛选,确定正丁醇部位过 D101 大孔树脂柱的 30%乙醇洗脱物为其药效学活性部位。

收稿日期: 2019-07-28

* 基金项目: 国家自然科学基金(81573701);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX19_1282)

第一作者简介: 赵凡(1990-),女,博士研究生,研究方向:方剂的组方配伍与作用机制研究;

[△]通信作者: 瞿融, E-mail: qurong@163.com

2 小柴胡汤

小柴胡汤出自《伤寒杂病论》，由柴胡、半夏、生姜、人参、甘草、黄芩、生姜、大枣组成，是和解少阳、调理枢机的代表方剂。因少阳病中神志、行为、消化道异常症状和抑郁症相似，因此，小柴胡汤在抑郁症治疗上也有显著疗效。据报道，临床应用小柴胡汤治疗抑郁症患者 2 月后可显著改善抑郁患者神经递质 5-HT、NE、DA 及 BDNF 水平^[20]。对小柴胡汤抗抑郁作用进行跟踪研究发现，治疗 2、4、8 周均可不同程度改善患者脑 BDNF 水平、神经功能因子水平及睡眠质量评分^[21]。

Zhang 等^[22]研究小柴胡汤对慢性皮质酮(Corticosterone, CORT)诱导的抑郁小鼠抗抑郁作用，发现其可恢复慢性 CORT 诱导的体重增加缓慢，降低悬尾试验和强迫游泳试验中的不动时间；同时，可显著逆转慢性 CORT 诱导的血清皮质酮水平升高、c-Fos 表达降低和 Ki-67/DCX 阳性细胞减少情况。对小柴胡汤的拆方抗抑郁研究发现，全方组、柴芩组、参草组大鼠海马 5-HT 含量显著提高，姜夏组、参草组大鼠海马 NE 含量显著升高，全方组、柴芩组、姜夏组大鼠海马 5-HIAA 含量显著增高^[23]。采用 UPLC-MS/MS 技术分析小柴胡汤提取液化学成分及其在抑郁模型大鼠体内的代谢产物^[24]，发现小柴胡汤提取液中检测到 44 个成分，在血中检测到黄芩苷等 7 个原形成分，在尿液中检测到黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素等 12 个原形成分，19 个代谢产物。

3 柴胡桂枝汤

柴胡桂枝汤首见于《伤寒杂病论》，为小柴胡汤和桂枝汤的合方，主要由柴胡、桂枝、黄芩、人参、半夏、芍药、甘草、生姜、大枣组成，二方相合一则调营卫气血，二则调畅阴阳表里之枢机。临床报道显示，柴胡桂枝汤治疗 4 周后可明显改善患者抑郁症状及中医郁病证候^[25]；联合西药治疗 6 周后 HAMD 评分降低更明显，同时临床不良反应更小，仅 2 例出现口干，对照组有 13 例不同程度的出现了口干、多汗、困倦和视物模糊等不良反应^[26]。临床对中风后抑郁患者采用常规治疗加服柴胡桂枝汤治疗 28 后，可显著提高显效率^[27]。

赵智勇等^[28]选用小鼠行为绝望模型评价柴胡桂枝汤抗抑郁作用，发现其能显著缩短绝望模型小鼠悬尾和强迫游泳不动时间，而对自主活动无明显影响。葛鑫宇等^[29]研究认为，柴胡桂枝汤具有调节大鼠脑区 BD-

NF 及神经生长因子(NGF)的作用，可能是其发挥抗抑郁效用的机制之一。王洪宇^[30]研究发现，柴胡桂枝汤能拮抗利血平引起的大鼠运动不能、体温下降，消减利血平对大鼠脑内单胺类神经递质的影响，其抗抑郁作用可能与升高大鼠脑内 5-HT、NE、DA 的含量有关。

4 柴芩温胆汤

柴芩温胆汤为《三因极一病证方论》中所载温胆汤加柴胡、黄芩 2 味，主要由柴胡、黄芩、茯苓、半夏、竹茹、枳实、陈皮、生姜、大枣等组成，具有理气化痰、清胆和胃的功效。谭斌^[31]选取 80 例患有抑郁症的学生，平均分为治疗组和对照组，两组均给予氯丙咪嗪，治疗组加用柴芩温胆汤，60 d 为 1 疗程。治疗后两组的抑郁情况明显改善，HAMD 减分率显著($P<0.01$)，且治疗组疗效优于对照组，不良反应明显少于对照组。

丁凤敏^[32]等研究表明，柴芩温胆汤能明显改善慢性应激抑郁模型小鼠的行为学指标，具有抗抑郁作用，并存在一定的量效关系。

5 柴桂温胆定志汤

柴桂温胆定志汤由柴胡桂枝汤、温胆汤、定志小丸、四逆散等合方化裁而成，主要由柴胡、黄芩、桂枝、党参、甘草、半夏、赤白芍、茯苓、菖蒲、远志、枳实、竹茹、陈皮、大枣、生姜等组成，具有温补心阳、疏肝解郁、豁痰开窍、养脑醒神的功效。周培培^[33]等将 65 例抑郁症失眠阳郁痰阻证患者随机分为对照组 32 例，治疗组 33 例，治疗组在对照组基础上给予柴桂温胆定志汤。治疗 4 周后，2 组 HAMD 和匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分均显著降低，其中治疗组改善抑郁状况总有效率为 96.97%，高于对照组的 93.73%；治疗组改善睡眠情况总有效率为 96.96%，显著高于对照组的 78.13%；治疗组不良反应发生率(5.0%)明显低于对照组(17.6%)。研究表明，柴桂温胆定志汤联合盐酸帕罗西汀片治疗抑郁症失眠疗效确切，可提升抗抑郁效果，改善睡眠质量，并能减少不良反应的发生。张玉红^[34]将 60 例抑郁症患者随机分为柴桂温胆定志汤组和氟西汀组，每组各 30 例，治疗 8 周后 2 组的有效率分别为 83.3%和 76.6%。

陈建^[35]等研究表明，柴桂温胆定志汤可显著提高孤养加慢行应激诱导的抑郁模型大鼠海马 5-HT、 γ -氨基丁酸(GABA)含量，降低谷氨酸(Glu)水平。表明其抗抑郁作用主要与提高脑内胆胺类神经递质含量，平衡兴奋性氨基酸与抑制性氨基酸有关。

6 其他

据枫等^[36]将 157 例糖尿病抑郁患者随机分为治疗组和对照组。对照组进行常规治疗,治疗组使用疏肝无忧汤(柴胡、半夏、黄芩、百合、炙甘草、合欢皮、生地、白术、白芍、枳壳、五味子、茯苓、甘草)治疗。治疗后 2 组患者的抑郁症状和 SDS 评分改善,与治疗前比较有统计学意义($P<0.05$),且治疗组疗效优于对照组($P<0.05$);朱临萍^[37]将 100 例产后抑郁症患者按随机数字表法分为治疗组和对照组各 50 例。2 组患者均服帕罗西汀,治疗组另加服养心解郁汤(柴胡、黄芩、黄芪、人参、甘草、生地、五味子、当归、柏子仁、酸枣仁、丹参、生姜、大枣)。治疗后 2 组 HAMD 评分均比治疗前明显下降($P<0.05$)。

含黄芩自拟方的实验研究亦有报道。李宝玲^[38]的研究表明,疏脑解郁汤(柴胡、黄芩、半夏等)大剂量组能有效提高卒中后抑郁大鼠学习记忆能力,改善卒中后抑郁大鼠的抑郁症状,对卒中后抑郁大鼠海马组织损伤具有保护作用,其机制可能与升高脑卒中后抑郁大鼠海马组织内单胺递质含量有关。

7 讨论

抑郁症属中医“郁病”范畴,多因肝失疏泄,肝气郁结而发病。肝气郁滞,易于化火,气滞与内火相互影响,又可变生诸症。随着对抑郁症的深入认识,火热病理因素逐渐受到重视。刘杰^[39]等对 120 例难治性抑郁症中医证候特点及辨证分型规律进行分析,发现常见症状有 36 种,烦躁出现的几率为 91.7%,位列第 2;大便秘结出现的几率为 58.3%;舌红的几率为 30%,脉数的几率为 21.7%,仅次于淡红舌质、脉弦;常见辨证分型有 5 种,其中气郁化火证占 27.5%,仅次于肝郁脾虚证。因此,临床治疗抑郁症常配伍清热之品。黄芩味苦性寒,功擅清热,如张锡纯《医学衷中参西录》所说:“黄芩善清躯壳之热,凡热之伏藏于经络散漫于腠理者,皆能消除之。”张氏又认为:“黄芩兼能调气,无论何脏腑,其气郁而作热者,皆能宣通之。”故临床运用黄芩,可收清热泻火、解郁除烦之效。而对热象尚不明显者,则可借黄芩之寒以防肝郁气滞而化火生热。

从报道来看,用于抑郁症的含黄芩方主要为柴胡类方,这类方剂的配伍核心是柴胡与黄芩。柴胡轻清升散,黄芩苦寒降泄,配伍同用,可斡旋枢机,清透邪热,疏利肝胆,是临床治疗抑郁症的常用药对之一。周丽萍等^[40]报道,不同比例的柴胡-黄芩配伍均可改善

CUMS 小鼠的抑郁样行为,其中,最佳配伍比例为 1:1,最佳用量均约为 5 g,其抗抑郁作用机制可能与促进海马中 CREB 磷酸化及增加 BDNF 有关。王建婷等^[41]借助整合药理学平台,对柴胡-黄芩治疗抑郁症的分子机制进行探讨,预测得到 116 个活性成分,抗抑郁作用涉及 118 个核心靶标(包括 22 个直接把靶标),其作用可能与循环系统、甲状腺激素信号通路、趋化因子信号转导通路、内分泌系统、神经系统等有关。

黄芩及其主要成分的抗抑郁效应已为大量研究所证实,而含黄芩的复方抗抑郁作用也十分显著,临床疗效良好。但含黄芩方的抗抑郁机制研究尚有待深入,关于这类方剂的配伍方法与方证特点的系统研究尚未有报道。为阐明含黄芩方的配伍科学内涵,提高辨证遣方的精准性,今后还需在这方面进行探讨。

参考文献:

- [1] MOKDAD A H, FOROUZANFAR M H, DAOUD F, et al. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 387(10036): 2383–2401.
- [2] ZHANG R, GUO L, JI Z, et al. Radix Scutellariae attenuates CUMS-Induced depressive-like behavior by promoting Neurogenesis via cAMP/PKA pathway [J]. *Neurochemical Research*, 2018, 43(11): 2111–2120.
- [3] LIU L, DONG Y, SHAN X, et al. Anti-Depressive effectiveness of Baicalin in vitro and in vivo [J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 326–339.
- [4] PAZINI F L, CUNHA M P, AZEVEDO D, et al. Creatine prevents corticosterone-induced reduction in hippocampal proliferation and differentiation: possible implication for its antidepressant effect [J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(8): 6245–6260.
- [5] ZHANG K, PAN X, WANG F, et al. Baicalin promotes hippocampal neurogenesis via SGK1- and FKBP5-mediated glucocorticoid receptor phosphorylation in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 30951.
- [6] LI Y C, WANG L L, PEI Y Y, et al. Baicalin decreases SGK1 expression in the hippocampus and reverses depressive-like behaviors induced by corticosterone [J]. *Neuroscience*, 2015, 311(8): 130–137.
- [7] YU H Y, YIN Z J, YANG S J, et al. Baicalin reverses depressive-like behaviours and regulates apoptotic signalling induced by olfactory bulbectomy [J]. *Phytotherapy*

- Research, 2015, 30(3): 469-475.
- [8] 尚俊平, 李巧兰, 石洲宝. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗老年抑郁症 30 例[J]. 甘肃中医, 2010, 23(2): 47-48.
- [9] 张尧, 冯学功, 隋强, 等. 柴胡加龙骨牡蛎颗粒剂治疗脑卒中后抑郁症临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(11): 1606-1610.
- [10] 王晓滨, 时思毛, 班艳红. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗围绝经期抑郁症的临床观察[J]. 中医药信息, 2010, 27(3): 98-99.
- [11] 何荣荣, 夏宝妹, 刘珺, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减方治疗产后抑郁 30 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(8): 79-81.
- [12] 齐静, 高广江. 柴胡加龙骨牡蛎汤在恶性肿瘤化疗后并发抑郁症中的应用评价[J]. 光明中医, 2017, 32(3): 382-384.
- [13] 王克鹏. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗稳定型心绞痛伴焦虑症状 128 例分析[J]. 系统医学, 2017, 2(5): 138-140.
- [14] 金星灿. 柴胡龙骨牡蛎汤加减治疗冠心病并发抑郁焦虑患者的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(5): 133-134.
- [15] 王晓滨, 孔明月, 孙荣华, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠行为及海马形态学的影响[J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 50-52.
- [16] 王晓滨, 孙荣华, 胡继平, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠海马 BDNF 表达的影响[J]. 中医药学报, 2014, 42(3): 143-145.
- [17] 王晓滨, 许瑞, 孔明月, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠强迫游泳行为及 HPA 轴的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48(3): 198-201.
- [18] 瞿融, 孟海彬, 褚蔚, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁模型大鼠脑内单胺递质的影响[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(3): 1-3.
- [19] 康大力, 瞿融, 朱维莉, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁有效部位的筛选[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(2): 3-5.
- [20] 王东明, 刘琳琳, 孙平, 等. 小柴胡汤改善抑郁症状及相关神经递质与神经营养因子分析[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(1): 100-103.
- [21] 程瑶. 小柴胡汤对抑郁症病人脑源性神经营养因子、睡眠质量及神经功能相关因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(10): 1250-1252.
- [22] ZHANG K, YANG J, WANG F, et al. Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 194: 674-683.
- [23] 李鹏英, 吴婷婷, 龙飞虎, 等. 小柴胡汤拆方对慢性束缚抑郁模型大鼠脑组织神经递质的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(8): 1566-1569.
- [24] 杨杰, 黄丹雪, 鹿秀梅, 等. 小柴胡汤化学成分及其在抑郁模型大鼠体内代谢成分的分析[J]. 中草药, 2012, 43(9): 1691-1698.
- [25] 葛鑫宇, 于林, 蔡俊逸, 等. 柴胡桂枝汤治疗抑郁症 40 例临床观察[J]. 中国临床研究, 2014, 27(5): 614-615.
- [26] 孙学平. 柴胡桂枝汤治疗抑郁症临床观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(25): 72-74.
- [27] 连卓. 柴胡桂枝汤联合西药治疗中风后抑郁症 32 例[J]. 中医研究, 2016, 29(2): 26-28.
- [28] 赵智勇, 耿慧春, 姚兵, 等. 柴胡桂枝汤抗抑郁作用的实验研究[J]. 中医药信息, 2006(3): 50-51.
- [29] 葛鑫宇, 陈宝田, 林晓春, 等. 柴胡桂枝汤加味对大鼠抑郁模型行为学及海马区神经生长因子及脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(15): 2927-2929.
- [30] 王洪宇. 柴胡桂枝汤抗小鼠抑郁的实验机理探讨[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [31] 谭斌. 柴芩温胆汤结合氯丙咪嗪治疗大学生抑郁症的临床观察[J]. 中成药, 2006, 28(6): 830-832.
- [32] 丁凤敏, 胡永年, 王平, 等. 柴芩温胆汤对慢性应激抑郁模型小鼠行为学的影响[J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(10): 880-882.
- [33] 周培培, 郝万山. 柴桂温胆定志汤治疗抑郁症失眠阳郁痰阻证的随机对照研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(10): 81-83.
- [34] 张玉红. 柴桂定志温胆汤治疗抑郁症临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(31): 168-169.
- [35] 陈建, 王贺, 陈志展, 等. 柴桂温胆定志汤对抑郁模型大鼠海马神经递质的影响[J]. 福建中医药大学学报, 2010, 20(5): 10-12.
- [36] 据枫, 王巧凡, 符茂雄. 疏肝无忧汤治疗糖尿病合并抑郁症疗效观察[J]. 陕西中医, 2014, 35(10): 1339-1340.
- [37] 朱临萍. 养心解郁汤治疗产后抑郁效果观察[J]. 中国初级卫生保健, 2008, 22(2): 86-87.
- [38] 李宝玲, 段婧婧, 岳永花, 等. 疏脑解郁汤对卒中后抑郁大鼠学习记忆能力的影响及作用机理研究[J]. 中成药, 2016, 38(5): 1147-1150.
- [39] 刘杰, 贾竑晓, 邹忆怀, 等. 120 例难治性抑郁症中医证候分析[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 723-725.
- [40] 周丽萍, 李国春, 章宸一瑜, 等. 基于均匀设计法评价柴胡-黄芩的配伍比例及抗抑郁机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 28-34.
- [41] 王建婷, 王上, 刘松林, 等. 基于整合药理学平台的柴胡-黄芩药对抗抑郁的分子机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1323-1330.