

## 合欢对精神疾病的药理作用及机制研究进展

黄辰杰<sup>1</sup>, 樊明理<sup>1</sup>, 杜晓娜<sup>2</sup>, 施学丽<sup>3\*</sup>

1. 广西中医药大学 研究生学院, 广西 南宁 530200

2. 防城港市中医医院 科教科, 广西 防城港 538000

3. 广西中医药大学 壮医药学院, 广西 南宁 530001

**摘要:** 合欢 *Albizia julibrissin* 是一种药食两用的中药材, 在临床中应用广泛。合欢的主要药用部位有合欢皮和合欢花, 内含多种有效成分, 具有抗炎、抗氧化、抗抑郁、镇静催眠等多种药理作用。研究显示合欢皮和合欢花及有效成分能通过调节神经递质表达、减轻氧化应激及炎症反应、调控相关信号通路等机制起到改善及治疗抑郁症、焦虑症等精神疾病的目的。主要对合欢皮、合欢花及有效成分抗抑郁和抗焦虑等治疗精神疾病的药理作用及机制的研究现状进行综述, 旨在为合欢作为抗精神疾病药物的开发与应用提供参考。

**关键词:** 合欢; 合欢皮; 合欢花; 精神疾病; 抑郁症; 焦虑症

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 08-1929-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.08.026

## Research progress on pharmacological effects and mechanism of *Albizia julibrissin* on mental diseases

HUANG Chenjie<sup>1</sup>, FAN Mingli<sup>1</sup>, DU Xiaona<sup>2</sup>, SHI Xueli<sup>3</sup>

1. Graduate School, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Fangchenggang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fangchenggang 538000, China

3. Zhuang Medicine College, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China

**Abstract:** *Albizia julibrissin* is a medicinal and edible Chinese herbal medicine, which is widely used in clinical practice. The main medicinal parts of *A. julibrissin* are bark and flowers, which contain a variety of active ingredients and have many pharmacological effects such as anti-inflammatory, antioxidant, antidepressant, sedative and hypnotic. Studies have shown that the extracts and active ingredients of *A. julibrissin* can improve and treat mental disorders such as depression and anxiety by regulating the expression of neurotransmitters, reducing oxidative stress and inflammatory response, and regulating related signaling pathways. The research status of the pharmacological effects and mechanisms of the extracts of *A. julibrissin* and its active ingredients against mental diseases were reviewed, in order to provide reference for the development and application of *A. julibrissin* as an anti-mental diseases drug.

**Key words:** *Albizia julibrissin* Durazz.; *Albiziae Cortex*; *Albiziae Flos*; mental diseases; depression; anxiety

大脑是精神活动的中心, 承担着思维、记忆等多种生理功能。精神疾病是指在生物、社会、心理等因素的影响下, 大脑功能发生紊乱, 导致行为、情感、认知等精神活动出现异常为临床表现的一类疾病<sup>[1]</sup>。精神疾病常由神经细胞损伤或脑组织病变所引发, 主要有抑郁症和焦虑症等。目前, 精神疾病的发病机制未完全阐明, 但主要与能量代谢异常、

氧化应激、神经递质代谢异常等相关<sup>[2]</sup>。尽管现代医学经过不断发展, 已研制出许多抗精神疾病的化学药物, 但目前的西医治疗存在长期疗效不佳, 药物带来的不良反应大等问题<sup>[3]</sup>。因此, 寻找安全有效的精神疾病治疗方法显得极其重要。而中药在防治精神疾病方面在我国有着悠久的历史, 具有多成分、多靶点、多途径的作用优势, 对多数精神疾病

收稿日期: 2024-04-01

基金项目: 广西自然科学基金重点项目(2023GXNSFDA026048); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2024427)

第一作者: 黄辰杰, 男, 在读硕士研究生, 研究方向为中医药防治情志病。E-mail: 1521848943@qq.com

\*通信作者: 施学丽, 女, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中医药、民族医药防治情志病。E-mail: 575794426@qq.com

显示出良好的治疗效果,且不良反应小、安全性较高,因此中药治疗精神疾病的药理作用和机制是当下的研究热点。

豆科植物合欢 *Albizia julibrissin* Durazz. 作为传统中药材,在治疗精神疾病方面展现出了一定的疗效,其主要药用部位合欢皮、合欢花及有效成分因具有良好的神经药理活性而得到学术界的广泛关注。合欢原产于亚洲地区,多种植于中国、朝鲜、日本等地,自古以来就被我国视作药用植物广泛种植。合欢具有解郁安神、镇静、理气和胃的功效<sup>[4]</sup>,常用于改善患者心悸、失眠、健忘等症状。研究表明,合欢的药用部位中以合欢皮与合欢花的神经药理活性最丰富,其中合欢花以黄酮类成分含量较高,而合欢皮以皂苷类成分为主<sup>[5]</sup>。现代药理研究显示,合欢各提取部位及有效成分均能发挥出一定的抗炎、抗氧化<sup>[6-7]</sup>、抗肥胖<sup>[8]</sup>、镇静催眠<sup>[9]</sup>、抗抑郁<sup>[10-11]</sup>等药理活性,对脑组织的保护作用得到广泛认可。合欢提取部位及有效成分在治疗焦虑症、抑郁症等精神疾病方面具有广阔的应用与开发前景,能通过调节脑内神经递质表达,减轻氧化应激及炎症反应,调控相关信号通路的分子表达等发挥多种药理机制,起到改善及治疗精神疾病的作用。因此,本文结合国内外文献研究,对合欢治疗精神疾病的药理作用及相关机制进行总结,为研究合欢用于治疗精神疾病带来新思路。

## 1 药理作用

合欢通过多种途径起到抗精神疾病的作用。首先,通过增强神经递质如5-羟色胺(5-HT)和 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的功能,改善神经信号的传导,从而缓解焦虑、抑郁等精神症状。其次,发挥类似于抗抑郁药物的效果,调节大脑中的神经化学物质平衡,提高情绪稳定性。同时,通过减轻脑内炎症反应和氧化应激,发挥神经保护作用,减少神经细胞损伤。此外,还能调节神经内分泌系统的功能,改善睡眠障碍与情绪波动,进而发挥抗精神疾病的全面作用。

### 1.1 合欢皮

合欢皮为合欢的树皮,是合欢药用部位中富含生物活性的重要部分,在临床中常用于焦虑、抑郁、睡眠障碍等精神疾病的治疗。熊永豪等<sup>[12]</sup>采用高架十字迷宫和明暗箱实验的方法制备焦虑小鼠模型,实验时将60只焦虑模型小鼠随机分为5组:模型组(蒸馏水),阳性对照组(地西洋,2.5 mg·kg<sup>-1</sup>),合欢皮水提液高、中、低剂量(5.00、2.50、1.25 g·kg<sup>-1</sup>)

组,各组分别 ig 给药,连续5 d。结果发现,与模型组小鼠比较,地西洋组以及合欢皮水提液高、中、低剂量组小鼠焦虑行为学表现明显减轻,小鼠脑内GABA含量升高,谷氨酸(Glu)、5-HT含量下降,且与合欢皮水提液高、低剂量组比较,中剂量组焦虑情况改善更为显著。由此表明,合欢皮水提液能通过提高脑内GABA的含量来发挥脑神经保护作用,对小鼠焦虑样行为具有治疗效用,且以合欢皮水提液中剂量的抗焦虑作用最佳,说明其抗焦虑作用具有剂量相关性。

廖颖等<sup>[13]</sup>运用小鼠悬尾、强迫游泳实验以及服用利血平构建抑郁小鼠模型,以合欢皮水提液为治疗药物,将实验动物分为5组:对照组、模型组、氯丙咪嗪阳性对照组(5 mg·kg<sup>-1</sup>)及合欢皮水提液低、高剂量(100、300 mg·kg<sup>-1</sup>)组,各组分别 ig 给药,连续7 d,于末次给药后1 h进行指标检测。结果发现,合欢皮水提液剂量为100、300 mg·kg<sup>-1</sup>均能减少小鼠悬尾6 min内不动时间以及强迫游泳不动时间,且能明显拮抗利血平所致模型小鼠的体温下降及眼睑下垂情况,推测其可能影响小鼠脑内单胺类神经递质,如5-HT、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)含量有关。合欢皮水提液可通过调节神经递质,发挥抗抑郁的药理作用。

癌症患者常伴见抑郁、睡眠障碍、疲乏等精神症状,二者常相互关联、影响。艾敏等<sup>[14]</sup>通过手术方式将Lewis肺癌细胞植入小鼠体内,构建具有上述症状表现的Lewis肺癌小鼠模型,对合欢皮改善肿瘤相关神经症状,如抑郁、睡眠障碍等的作用进行研究,实验小鼠随机分为3组:对照组、模型组及给药组,于造模第4 d开始,给药组小鼠给予合欢皮水提物(2.578 g·kg<sup>-1</sup>) ig 处理,其余两组小鼠用同体积饮用水 ig 处理,每天1次,共持续17 d。结果显示:合欢皮水提物能改善模型小鼠脑组织内神经损伤情况,降低脑组织中Glu水平,抑制由Glu引起的氧化应激、以及减少丝裂原激活蛋白激酶(MAPKs)的激活,改善神经损伤情况,发挥出一定的抗抑郁效用。同时,研究还发现合欢皮水提物能明显改善Lewis肺癌小鼠在肿瘤后期出现睡眠-觉醒次数增加,尤其是在黑暗阶段时出现睡眠破碎的情况,在使用合欢皮水提物进行治疗后,这种睡眠破碎的情况得到明显改善,并在一定程度上恢复了模型小鼠睡眠时相的改变,表明合欢皮水提物抑制Glu诱导的神经细胞氧化应激反应及凋亡,是其改善荷瘤小鼠抑郁、睡眠障碍等神经症状重要基础。说明合欢

皮水提物能发挥出减轻氧化应激、改善神经损伤、镇静催眠等药理作用,从而使精神疾病得到明显改善。

## 1.2 合欢花

合欢花是合欢的干燥花序或花蕾,在治疗抑郁症、焦虑症等精神疾病方面具有药理活性,也是合欢抗癌的主要药用部位。刘倩佟等<sup>[15]</sup>利用经典高架十字迷宫、明暗箱实验的方法构建焦虑小鼠模型,对合欢花总黄酮的抗焦虑作用进行研究,将70只ICR实验小鼠随机分为5组:模型组、合欢花总黄酮低、中、高剂量(2.5、5.0、10.0 g·kg<sup>-1</sup>)组以及阳性对照地西洋组,各组ig给药,连续7 d,在第7天给药1 h后进行行为学实验。结果发现,与模型组比较,合欢花总黄酮高、中、低剂量各组小鼠的高架十字迷宫实验中进入开臂次数、时间均显著增加,此外,合欢花总黄酮高、中、低剂量各组小鼠进入明暗箱活动次数、时间也显著提高,且无明显剂量相关性。由此可见,合欢花总黄酮高、中、低剂量均可通过改善模型小鼠的焦虑样行为,缓解焦虑情绪。

崔妍等<sup>[16]</sup>采用应激束缚联合sc皮质酮(CORT)的方法制备焦虑性抑郁症大鼠模型,实验动物随机分为8组:对照组,模型组,低、高剂量酸枣仁(1.35、2.70 g·kg<sup>-1</sup>)组,低、高剂量合欢花(1.80、3.60 g·kg<sup>-1</sup>)组,低、高剂量酸枣仁-合欢花(1.35 g·kg<sup>-1</sup>酸枣仁+1.80 g·kg<sup>-1</sup>合欢花、2.70 g·kg<sup>-1</sup>酸枣仁+3.60 g·kg<sup>-1</sup>合欢花)组,从造模第1天开始,各组均ig给药,连续给药28 d。结果显示:与模型组比较,低、高剂量酸枣仁-合欢花组和高剂量酸枣仁组以及高剂量合欢花组大鼠强迫游泳不动时间显著缩短,高架十字迷宫实验中进入开放臂次数比例和进入开放臂的时间比例值明显提高,血清中CORT、肾上腺皮质激素(ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)水平明显降低;且与高剂量酸枣仁组和高剂量合欢花组比较,高剂量酸枣仁-合欢花组大鼠上述各指标改善更为显著,与配伍使用及给药剂量具有相关性。同时,高剂量酸枣仁、高剂量合欢花以及高、低剂量酸枣仁-合欢花的干预还能使大鼠血清中白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和白细胞介素6(IL-6)等促炎因子水平明显下降,大鼠海马神经细胞可见排列紧密、细胞层次增多。说明单独使用高剂量合欢花以及高、低剂量酸枣仁-合欢花配伍使用均可有效调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴紊乱,抑制炎症反应,发挥抗焦虑性抑郁的药理作用,且以配伍应用时疗效更佳,能发挥多靶点协同抗精神疾病的作用。

## 2 作用机制

现代药理学研究表明,合欢发挥抗精神疾病作用主要药用部位为合欢皮和合欢花,药理作用机制主要包括调节神经递质的表达,如5-HT、NE、DA、GABA等,减轻氧化应激与炎症反应,调控相关信号通路等。

### 2.1 调节神经递质的表达

神经递质对情绪的调节十分重要,研究表明神经递质浓度的下降会导致抑郁症、焦虑症等精神疾病的发生<sup>[17]</sup>。而合欢能通过调节神经递质的表达,发挥对精神疾病的治疗作用。

**2.1.1 合欢皮** 黄碧珊<sup>[18]</sup>采用化学分离与鉴定技术,首先从合欢70%乙醇提取物中提取分离出(-)-丁香树脂酚-4-O- $\beta$ -D-呋喃芹糖基-(1-2)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(SAG)和(-)-丁香树脂-4,4'-bis- $\beta$ -D-葡萄糖苷(SBG)2种具有抑制5-HT再摄取转运体(SERT)活性的化学成分,随后选取HeLa细胞系构建抑郁细胞模型,每孔100  $\mu$ L,培养24 h后待细胞长满,更换70  $\mu$ L新的培养基,经过h-SERT转染后使其具有转运活性,然后分别以20  $\mu$ L的70%合欢乙醇粗提取物、60%乙醇提取物、SAG和SBG(最终药物浓度为0、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mmol·L<sup>-1</sup>)孵育,4 h后进行检测。结果发现,SAG和SBG能够有效抑制对SERT具有抑制效应的人体SERT荧光底物4-[4-(二甲氨基)苯基]-1-甲基吡啶(APP<sup>+</sup>)被转运到细胞内,并且对去甲肾上腺素转运体(NET)和多巴胺转运体(DAT)也表现出一定抑制作用,与干预浓度无关,且通过实验证实了SAG和SBG对SERT突变体Y107C构象能产生影响,它们的结合诱导SERT关闭膜外底物渗透通道,进而抑制SERT,提高突触中神经递质的水平,从而发挥出抗抑郁效果。提示合欢皮及其有效成分可通过调节神经递质的转运能力,实现对HeLa抑郁细胞的神经保护作用,且各干预浓度均能发挥良好治疗效果。

田薇<sup>[19]</sup>运用高架十字迷宫、明暗箱实验的方法构建焦虑小鼠模型,并以筛选出的合欢皮抗焦虑活性部位进行后续实验,实验分为地西洋组,丁螺环酮组,模型组,合欢皮D101大孔树脂吸附水洗脱部位高、低剂量(72.93、36.46 g·kg<sup>-1</sup>)组,合欢皮D101大孔树脂吸附40%乙醇洗脱部位高、低剂量(68.61、34.30 g·kg<sup>-1</sup>)组,合欢皮D101大孔树脂吸附95%乙醇洗脱部位高、低剂量(5.02、2.51 g·kg<sup>-1</sup>)组,共9组。每组均ig给药,连续用药1周后断头取脑组织,测定

各组脑内神经递质含量。结果显示,在给药组中,合欢皮D101大孔树脂吸附3个组分组的小鼠脑组织中GABA、Glu、乙酰胆碱(Ach)递质含量提高,5-HT、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、NE递质含量减少,且较地西洋组和丁螺环酮组递质含量变化更为显著,各剂量组间无显著性差异。该研究结果提示,合欢皮的抗焦虑活性部位可通过调节脑内神经递质的含量,继而改善焦虑样情况,且各剂量组均能发挥良好效果。

**2.1.2 合欢花** 刘倩佟<sup>[20]</sup>使用高架十字迷宫实验和明暗箱实验构建焦虑小鼠模型,对合欢花总黄酮中槲皮苷成分的抗焦虑作用进行研究,将小鼠随机分为5组:模型组(0.5%羟甲基纤维素钠),槲皮苷低、中、高剂量(2.5、5.0、10.0 mg·kg<sup>-1</sup>)组和地西洋阳性对照(2 mg·kg<sup>-1</sup>)组,均ig给药,连续7 d。结果显示,与模型组相比较,槲皮苷低、中、高剂量干预组均能明显减少小鼠脑内DA及其代谢物3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)、高香草酸(HVA)的含量,且具有剂量相关性,以槲皮苷中、高剂量组下降更为明显。槲皮苷还可显著减少小鼠脑内5-HT及其代谢产物5-HIAA含量,且也呈剂量相关性,以槲皮苷中、高剂量组降低更为显著。因此,合欢花中的槲皮苷成分可通过影响DA能系统以及血清素系统,调节小鼠脑内单胺类神经递质的含量,推测槲皮苷可能通过抑制脑内单胺类神经递质的合成与释放,继而起到改善模型小鼠的焦虑样表现。该结果提示合欢花中的槲皮苷成分有望成为治疗焦虑症等精神疾病的新药。

李万里等<sup>[21]</sup>采用慢性应激构建抑郁大鼠模型,将48只实验大鼠随机分成6组:对照组、模型组、氟西汀(10 mg·kg<sup>-1</sup>)组及合欢花黄酮低、中、高剂量(20、40、80 mg·kg<sup>-1</sup>)组,各组连续ig给药28 d。结果显示,合欢花黄酮能减少模型大鼠强迫游泳和悬尾实验的不动时间,改善抑郁行为学表现,且以合欢花黄酮高剂量改善更为明显,具有剂量相关性。同时,与模型组比较,合欢花黄酮各剂量组海马中5-HT、NE含量均提高,神经细胞凋亡减少,且以高剂量组改善更为明显。说明合欢花黄酮成分可以通过增加大鼠海马中单胺类神经递质含量,减少海马神经细胞凋亡,从而使抑郁样症状得到改善,且以高剂量合欢花黄酮进行干预时,效果更优。

## 2.2 减轻氧化应激及炎症反应

氧化应激和炎症反应常相伴出现,对精神疾病的发生、发展具有重要影响<sup>[22-23]</sup>。合欢可有效抑制

促炎因子的释放,减轻脑组织内炎症反应,同时还能清除自由基,减轻氧化应激对神经的损害,从而保护脑组织免于氧化损伤。

**2.2.1 合欢皮** 艾敏等<sup>[14]</sup>采用手术方式建立具有抑郁样表现的Lewis肺癌小鼠模型,对合欢皮改善肿瘤相关性抑郁的作用进行研究,将实验分为3组:对照组、模型组、给药组,其中给药组小鼠给予ig合欢皮水提物(2.578 g·kg<sup>-1</sup>)处理,对照组、模型组小鼠给予等体积饮用水ig处理,1次/d,共持续17 d。结果发现:模型组和对照组的小鼠脑组织中Glu水平升高,MAPKs得到激活,氧化应激导致的神经损伤明显,而使用合欢皮水提物治疗后,与模型组比较,给药组小鼠脑组织中Glu、MAPKs水平降低。由于Glu、MAPKs与氧化应激的发生密切相关,因此该研究结果提示合欢皮水提物能够减轻模型小鼠脑内氧化应激水平,该作用可能是通过降低脑组织中Glu、MAPKs的表达,从而实现了对抑郁症的治疗作用。

**2.2.2 合欢花** Guan等<sup>[24]</sup>以雄性SD大鼠为研究对象,采用慢性不可预见性温和应激(CUMS)制备抑郁症大鼠模型,对合欢花主要成分槲皮素进行研究,将实验动物分为6组:对照组,低、高剂量槲皮素(10、50 mg·kg<sup>-1</sup>)对照组,模型组和低、高剂量槲皮素模型组。各组均ig给药,共持续8周,观察槲皮素干预后各组大鼠血清元素、氧化应激水平、神经炎症等变化情况。结果显示,与对照组比较,模型组大鼠血清中铁、铜、钙水平明显提高,而镁、锌、硒、钴水平明显下降,而使用高剂量槲皮素对抑郁大鼠进行干预后,上述7种血清元素的水平明显恢复。由于血清元素比例的变化可能会引发脂质过氧化和氧化应激,与精神疾病的发生密切相关,因此可作为一项疾病判断指标。此外,该研究还发现高剂量槲皮素可以降低抑郁大鼠血清中单胺氧化酶(MAO)活性,提高抗氧化酶,如铜锌超氧化物歧化酶(Cu-Zn SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性和谷胱甘肽(GSH)水平,同时,大鼠血清中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等促炎因子水平较模型组显著降低,表明大鼠体内氧化应激水平得到减轻,炎症因子的释放得到有效抑制。该结果表明,高剂量槲皮素(50 mg·kg<sup>-1</sup>)干预对模型大鼠的血清元素能起到调节作用,其作用机制主要是通过调节血清元素的水平,有效减轻体内氧化应激水平、抑制神经炎症,进而发挥出抗抑郁效应。

崔妍等<sup>[16]</sup>的研究进一步证实:合欢花能使应激

束缚联合CORT制备的焦虑性抑郁症模型大鼠血清中CORT、ACTH、CRH、IL-1 $\beta$ 、IL-6的表达下降,且以合欢花高剂量组最为明显,这表明合欢花可以有效调节体内炎症水平,抑制炎症因子的释放而发挥抗焦虑性抑郁作用。该结果提示,合欢花的抗抑郁作用机制可能通过改善HPA轴紊乱,抑制体内炎症反应来实现的,且具有剂量相关性,以高剂量合欢花干预效果更佳。

王冰梅等<sup>[25]</sup>采用CUMS联合孤养方式构建抑郁大鼠模型,实验动物分为对照组、模型组、合欢花组、远志组、合欢花-远志药对组及氟西汀组,共6组,每组12只大鼠,各给药组从造模第1天开始ig给药,合欢花组、远志组和药对组分别ig总生药量1.05 g·kg<sup>-1</sup>的水煎液,氟西汀组给予2.1 mg·kg<sup>-1</sup>的盐酸氟西汀,连续给药21 d。结果发现,合欢花、远志单药或药对治疗均可减轻海马神经元水肿情况,改善其超微结构形态,为海马组织提供保护作用。此外,合欢花、远志单药或药对还能显著提高海马组织中SOD活性,降低丙二醛(MDA)含量,使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2(NOX2)表达明显下降,有效减轻应激所致的脂质过氧化损伤。同时还发现在合欢花、远志单味药或药对的干预下,模型大鼠海马中CREB表达显著提升。由此可见,不论是合欢花单药或与远志配伍使用均可减轻海马内氧化应激损伤,以此改善抑郁样情绪、行为及海马组织超微结构,并能提高海马组织中CREB的表达,发挥出综合性的抗抑郁作用。

### 2.3 调控相关信号通路

近年来,越来越多的研究表明信号通路在精神疾病的发生和发展过程具有重要作用<sup>[26]</sup>。而合欢可对体内多条信号通路产生影响,比如cAMP/CREB和BDNF/TrkB等信号通路,从而发挥出抗抑郁、焦虑症等精神疾病的作用。

王爱梅等<sup>[27]</sup>使用CUMS联合孤养的方式制备抑郁大鼠模型,将实验动物随机分为4组:对照组、模型组、氟西汀组、合欢花组,其中合欢花组给予6 g·kg<sup>-1</sup>合欢花水提物,氟西汀组给予1.8 mg·kg<sup>-1</sup>氟西汀药液,各组均ig给药,共持续21 d。结果显示,模型组大鼠海马内环磷酸腺苷(cAMP)含量及CREB的平均吸光度显著降低,而用合欢花水提物干预后,各给药组cAMP及CREB表达量明显提高,能有效改善模型大鼠的抑郁样症状并提高其学习记忆能力,推测其作用机制与提高cAMP浓度,从而激活CREB的转录活性,上调海马CREB表达,通过

调控cAMP/CREB信号通路,提高组织细胞的修复、再生能力相关。由此可见,慢性应激可能促进抑郁症的发展,而合欢花水提物可以增加CREB的表达量,通过调控cAMP/CREB信号通路,从而改善抑郁样表现。

施学丽<sup>[28]</sup>采用孤养结合CUMS方式构建抑郁症大鼠模型,对合欢花总黄酮的抗抑郁作用进行研究,将实验动物按随机数字表法分成6组:对照组、模型组、盐酸文拉法辛组(12.5 mg·kg<sup>-1</sup>)及合欢花总黄酮高、中、低剂量(100、50、25 mg·kg<sup>-1</sup>)组,各组均ig给药,共连续21 d。结果发现,合欢花总黄酮各剂量干预组大鼠水平运动、垂直运动得分明显提高,各项抑郁行为学指标得到改善。此外,还能显著提高模型大鼠海马CA1区脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体酪氨酸激酶B(TrkB)的表达,模型大鼠抑郁样表现改善明显。由此可见,合欢花总黄酮各用药剂量均可增加海马内BDNF及其受体TrkB的表达量,其作用机制主要是通过调控BDNF/TrkB信号通路对海马神经元可塑性进行调节,为海马神经细胞提供保护,从而发挥出抗抑郁的药理作用。

此外,还有网络药理学研究显示,合欢皮-远志药对可通过多种机制、多个途径发挥抗抑郁作用,其中起主要作用的槲皮素为合欢皮中占比较大的化学成分,且分子对接结果表明其主要通过调节AKT1激酶、雌激素和神经营养因子3个方面,并经由肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、神经营养素信号通路、核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)等信号通路发挥出抗抑郁作用<sup>[29]</sup>。

### 3 结语与展望

合欢是一种药食两用的中药材,在我国有着悠久的历史,其花、树皮等药用部位及有效成分具有广泛的药理活性,如抗炎、抗氧化、抗抑郁、镇静催眠等。现代药理研究表明,合欢皮与合欢花具有良好的抗精神疾病作用,可通过调节神经递质的表达,提高神经系统的抗氧化能力,减少炎症因子的释放、减轻炎症反应,以及调控相关信号通路的分子表达等方式,为神经系统提供保护,从而发挥出抗精神疾病的作用,在抑郁症和焦虑症等精神疾病的防治中有广泛应用。

虽然合欢在抗精神疾病领域表现出良好的效果,具有一定潜力,但仍然存在一些问题需要解决。主要包括以下几个方面:(1)合欢的抗精神疾病的相关药效物质基础研究不足,目前多数研究仍停留

在动物实验和体外细胞层面,尚未对具体活性部位及有效成分进行全面、系统的药效筛选;(2)关于合欢抗精神疾病的研究还处于起步阶段,其作用机制、分子靶点和相关信号通路等研究还不够全面、深入;(3)关于合欢的临床研究尚缺乏,需要进行更多临床试验以验证其对精神疾病的防治效果;(4)目前关于合欢提取部位及有效成分在治疗精神疾病时可能出现的不良反应及机制等方面的研究很少<sup>[30]</sup>,仍需进一步完善其用药安全性。

基于上述问题,未来研究可从以下几方面着手:(1)对合欢的提取部位及有效成分进行深入的药效物质筛选,进一步明确其抗精神疾病的有效组分,甚至发现更多该药具有抗精神疾病效用的有效成分;(2)可进行更多的临床试验,完善临床数据,对合欢提取部位及有效成分的抗精神疾病临床疗效进行评估,逐步从实验研究阶段过渡到临床研究当中,为临床使用提供依据;(3)可以以某一或某类提取部位及有效成分为基础,展开系统研究,探索其在精神疾病防治中的作用机制、靶点以及对基因表达的影响,以助力新型抗精神疾病药物的开发;(4)可以开展进一步的安全性和毒理学研究,以确定合欢提取部位及有效成分的安全剂量范围,明确其可能会引起的不良反应等,保证在临床应用时的安全性和有效性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王亚玲. 精神疾病患者的检验项目危急值的制定及临床应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(64): 124, 126.  
Wang Y L. Establishment and clinical application of critical value of laboratory items for patients with mental illness [J]. World Latest Med Inf, 2018, 18(64): 124, 126.
- [2] 彭锐, 李艳. 基于代谢组学筛选精神疾病诊断生物标志物的研究进展 [J]. 精神医学杂志, 2017, 30(4): 310-313.  
Peng R, Li Y. Research progress of screening biomarkers for diagnosis of mental illness based on metabonomics [J]. J Psychiatry, 2017, 30(4): 310-313.
- [3] 肖逸丽, 王汉光, 高镇松, 等. 213例抗精神病药物不良反应分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(11): 930-932.  
Xiao Y L, Wang H G, Gao Z S, et al. Analysis of adverse drug reactions of antipsychotic drugs in 213 cases [J]. Chin J Hosp Pharm, 2016, 36(11): 930-932.
- [4] 孙鹏飞, 高文阔. 自拟安神方结合耳针疗法治疗肝阳上亢型高血压伴失眠的临床效果观察 [J]. 中国实用医药, 2024, 19(5): 19-23.  
Sun P F, Gao W K. Clinical observation on self-made Anshen formula combined with auricular acupuncture in treating patients with hypertension of liver-Yang hyperactivity type and insomnia [J]. China Pract Med, 2024, 19(5): 19-23.
- [5] 侯永坤, 潘雨利, 冷艳华. 合欢属植物中三萜皂苷及药理活性研究进展 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(29): 7-8, 21.  
Hou Y K, Pan Y L, Leng Y H. Research advancement of triterpene saponin and pharmacological activities of *Albizia* [J]. China Med Her, 2010, 7(29): 7-8, 21.
- [6] 夏洁, 舒畅, 王庆, 等. 合欢皮多糖提取工艺的优化及抗氧化研究 [J]. 武汉轻工大学学报, 2018, 37(5): 89-94.  
Xia J, Shu C, Wang Q, et al. Response surface methodology for extracting albizzia polysaccharide [J]. J Wuhan Polytech Univ, 2018, 37(5): 89-94.
- [7] 左亚锋, 徐秀泉, 李巧月, 等. 不同干燥方法对合欢花药材化学成分及其抗氧化活性影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(1): 125-136.  
Zuo Y F, Xu X Q, Li Q Y, et al. Effects of different drying methods on the chemical composition and antioxidant activity of *Albiziae Flos* [J]. Nat Prod Res Dev, 2024, 36(1): 125-136.
- [8] 杨韩. 山合欢基础利用的潜在价值研究 [D]. 郑州: 河南农业大学, 2021.  
Yang H. Study on the potential value of basic utilization of *Albizia albizia* [D]. Zhengzhou: Henan Agricultural University, 2021.
- [9] 刘锐, 李茂, 谢博君, 等. 合欢花化学成分的研究 [J]. 天津药学, 2017, 29(6): 11-15.  
Liu R, Li M, Xie B J, et al. Chemical constituents from flower of *Albizia julibrissin* [J]. Tianjin Pharm, 2017, 29(6): 11-15.
- [10] 韦桂丽, 周鹏程, 刘寒, 等. 合欢不同部位的代谢组学分析 [J]. 中国现代中药, 2023, 25(7): 1575-1581.  
Wei G L, Zhou P C, Liu H, et al. Metabolomics analysis of different parts of *Albizia julibrissin* durazz [J]. Mod Chin Med, 2023, 25(7): 1575-1581.
- [11] Huang B S, Wu Y Y, Li C, et al. Molecular basis and mechanism of action of *Albizia julibrissin* in depression treatment and clinical application of its formulae [J]. Chin Herb Med, 2023, 15(2): 201-213.
- [12] 熊永豪, 冯波, 牛源菲, 等. 合欢皮对小鼠焦虑行为影响及抗焦虑活性部位筛选 [J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 790-793, 798.  
Xiong Y H, Feng B, Niu Y F, et al. Effect of *Cortex Albiziae* on mice's anxiety-like behavior and antianxiety active site screening [J]. World Chin Med, 2018, 13(4): 790-793, 798.

- [13] 廖颖, 王琼, 黎霞, 等. 合欢皮抗抑郁作用研究 [J]. 安徽农业科学, 2014, 42(1): 57-58.  
Liao Y, Wang Q, Li Xia, et al. Study on antidepressant effect of *Albiziae Cortex* in mice [J]. J Anhui Agric Sci, 2014, 42(1): 57-58.
- [14] 艾敏, 李双双, 侯豹, 等. 合欢皮改善荷瘤小鼠异常行为及谷氨酸所诱导神经损伤的研究 [J]. 华西药理学杂志, 2022, 37(2): 163-168.  
Ai M, Li S S, Hou B, et al. Effects of *Albiziae Cortex* on abnormal behavior and glutamate-induced nerve damage in tumor-bearing mice [J]. West China J Pharm Sci, 2022, 37(2): 163-168.
- [15] 刘倩佟, 刘洁, 郭建友, 等. 合欢花总黄酮抗焦虑作用研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2015, 29(2): 33-35.  
Liu Q T, Liu J, Guo J Y, et al. Anti-anxiety effect of total flavonoids of the flowers of *Albizia julibrissin* Durazz [J]. Res Pract Chin Med, 2015, 29(2): 33-35.
- [16] 崔妍, 王若男, 吴九如, 等. 酸枣仁和合欢花水提取物对焦虑性抑郁模型大鼠HPA轴及炎症因子的影响 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(3): 539-545.  
Cui Y, Wang R N, Wu J R, et al. Effect of water extract of spina date seed and *Albizia julibrissin* flower on HPA axis and inflammatory cytokines in anxious depression model rats [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2019, 45(3): 539-545.
- [17] 费国娟, 杨芙蓉, 汪鸣, 等. 加味甘麦大枣汤对气血两虚型产后抑郁患者肠道菌群和血清5-HT的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(2): 211-217.  
Fei G J, Yang F R, Wang M, et al. Effect of supplemented Ganmai Dazao Decoction on intestinal microbiota and serum 5-HT in postpartum depression patients with deficiency of Qi and blood [J]. Chin J Microecol, 2024, 36(2): 211-217.
- [18] 黄碧珊. 合欢抗抑郁的分子基础以及作用机理的研究 [D]. 广州: 广州大学, 2022.  
Huang B S. Study on molecular basis and mechanism of *Albizia albizziae's* anti-depression [D]. Guangzhou: Guangzhou University, 2022.
- [19] 田微. 合欢皮提取物抗焦虑活性筛选及其对脑内神经递质的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.  
Tian W. Screening of anti-anxiety activity of *Albiziae Cortex* extract and its effect on neurotransmitters in brain [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2015.
- [20] 刘倩佟. 合欢花抗焦虑活性物质基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.  
Liu Q T. Study on the anti-anxiety active substance basis of *Albizia albizia* flower [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2015.
- [21] 李万里, 王侠, 高原, 等. 合欢花黄酮对慢性应激模型大鼠抗抑郁作用 [J]. 中国公共卫生, 2013, 29(4): 515-517.  
Li W L, Wang X, Gao Y, et al. Antidepressant effects of *Flos Albiziae* flavonoids in chronic-stressed rats [J]. Chin J Public Health, 2013, 29(4): 515-517.
- [22] 杨苗苗, 徐云. 右美托咪定对大鼠骨折模型所致的焦虑情绪及海马内神经炎症的调节作用 [J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(4): 485-492.  
Yang M M, Xu Y. Regulatory effect of dexmedetomidine on anxiety and hippocampal neuro inflammation in a rat fracture model [J]. J Hebei Med Univ, 2024, 45(4): 485-492.
- [23] 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.  
Feng Y M, Li H Z, Ai Z F, et al. Systematic analysis of shared material basis and its biological mechanism for prevention and treatment of psychoneurological disorders by *Bupleuri Radix* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(1): 307-319.
- [24] Guan T, Cao C, Hou Y L, et al. Effects of quercetin on the alterations of serum elements in chronic unpredictable mild stress-induced depressed rats [J]. Biometals, 2021, 34(3): 589-602.
- [25] 王冰梅, 乔盼, 王微, 等. 合欢花-远志单味药及药对对慢性不可预知应激大鼠抑郁样行为及海马CREB, NOX2表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17): 32-39.  
Wang B M, Qiao P, Wang W, et al. Effect of *Albiziae Flos* and *Polygalae Radix* alone and their combination on depression-like behavior and CREB and NOX2 expression in hippocampus of chronic unpredictable stress-induced rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(17): 32-39.
- [26] 侯杨杨. FKBP51-CREB信号通路在皮质酮介导的焦虑样行为中的作用和机制研究 [D]. 昆明: 云南大学, 2020.  
Hou Y Y. Study on the role and mechanism of FKBP51-CREB signaling pathway in corticosterone-mediated anxiety-like behavior [D]. Kunming: Yunnan University, 2020.
- [27] 王爱梅, 未小明, 陈亚奇, 等. 合欢花水提取物对抑郁模型大鼠学习记忆及海马CREB表达的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(6): 771-776.  
Wang A M, Wei X M, Chen Y Q, et al. Effects of aqueous extract of *Albizia julibrissin* Durazz flower on learning and memory abilities and the expression of CREB of depression model rats [J]. Chin J Neuroanat, 2015, 31(6): 771-776.
- [28] 施学丽. 合欢花总黄酮对抑郁模型大鼠海马CA1区

- BDNF 和 TrkB 表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(1): 1-4.
- Shi X L. Effect of *Flos Albizziae* total flavonoids on expression of BDNF and TrkB in the hippocampus CA1 of rat depression model [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2014, 25(1): 1-4.
- [29] 王瑞敏, 刘毅, 李菲, 等. 基于网络药理学探讨合欢皮-远志药对的抗抑郁作用 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(6): 1098-1103.
- Wang R M, Liu Y, Li F, et al. Exploration of antidepressant effect of drug-pair of Hehuanpi-Yuanzhi based on network pharmacology [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2021, 33(6): 1098-1103.
- [30] 梁雨璐, 张洁, 李忆红, 等. 整合网络毒理学和网络药理学的合欢皮抗焦虑毒效机制探究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1411-1424.
- Liang Y L, Zhang J, Li Y H, et al. Toxicity-efficacy mechanism of *Albizia Cortex* on anxiolytic effects by integrating network toxicology and network pharmacology [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(7): 1411-1424.

[责任编辑 刘东博]