

逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展

李肖^{1,2}, 宫文霞^{1,2}, 周玉枝^{1*}, 高丽¹, 高晓霞¹, 田俊生¹, 秦雪梅¹, 杜冠华³

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学化学化工学院, 山西 太原 030006

3. 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050

摘要: 逍遥散具有明确的抗抑郁作用, 但是其抗抑郁有效成分及其作用机制尚不清楚。从作用到成分、成分到机制 2 条途径, 归纳总结了逍遥散中的抗抑郁有效成分以及这些成分发挥抗抑郁作用的可能机制, 进一步确证了逍遥散作为经典抗抑郁古方所具有的多层次、多途径、多靶点等特点。

关键词: 逍遥散; 抗抑郁; 槲皮素; 甘草苷; 柴胡皂苷; 芍药苷; 阿魏酸; 姜黄素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)20-3109-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.20.025

Research progress on antidepressive active ingredients of Xiaoyaosan and their mechanism

LI Xiao^{1,2}, GONG Wen-xia^{1,2}, ZHOU Yu-zhi¹, GAO Li¹, GAO Xiao-xia¹, TIAN Jun-sheng¹, QIN Xue-mei¹, DU Guan-hua³

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China

Abstract: The antidepressive effect of Xiaoyaosan is obvious, however, the active ingredients with potential antidepressive activity and their mechanism remain unclear. In this paper, by two ways of the effects to active ingredients and the active ingredients to mechanism, the antidepressive active ingredients and their mechanism of Xiaoyaosan are summarized. Xiaoyaosan as a classic antidepressant Chinese prescription is further confirmed with many advantages, such as multi-level, multi-channel, multi-target, and so on.

Key words: Xiaoyaosan; antidepression; quercetin; liquiritin; saikoside; paeoniflorin; ferulic acid; curcumin

世界上约有 3.5 亿人患有抑郁症, 因此抑郁症成为了世界范围内最常见的疾病之一, 也是导致患者丧失劳动力 (disability) 的主要原因之一, 约有 2/3 的抑郁症患者会选择自杀来终结自己的生命^[1]。WHO 报告显示, 预计到 2020 年抑郁症将会成为导致人类死亡和残疾的第 2 大疾病。因此抗抑郁药物的研发一直是药物研究人员的一大重任。目前根据化学结构及作用机制的不同, 将抗抑郁药分为三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、非典型抗抑郁药、其他

抗抑郁药 5 大类。这 5 大类抗抑郁药物中除路优泰以外, 其他全部为非天然化学药物。临床应用发现, 非天然化学类抗抑郁药物往往具有起效慢、易复发、副作用大、抗抑郁谱窄等缺点。路优泰作为一种天然抗抑郁药物, 对轻、中度抑郁症有较好的疗效, 而且不良反应少^[2-3]。随着抗抑郁药物研究的不断深入, 天然抗抑郁药物越来越受到人们的重视, 研究抗抑郁中药复方已成为抗抑郁药物研究的热点。

逍遥散源于仲景四逆散与当归芍药散合方, 其方名首见于宋代《太平惠民和剂局方》^[4]。该复方

收稿日期: 2015-05-13

基金项目: 国家国际科技合作项目 (2011DFA32630); “重大新药创制”科技重大专项 (2012ZX09103201-035); 山西省科技攻关项目 (20140313008-14); 山西省科技基础条件平台建设项目 (2014091022)

作者简介: 李肖 (1990—), 男, 山东临沂人, 在读硕士, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: 15735171967 E-mail: lixiaoe@126.com

*通信作者 周玉枝, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为中药药效物质基础研究。Tel: (0351)7019178 E-mail: zhouyuzhi@sxu.edu.cn

由柴胡(30 g)、当归(30 g)、白芍(30 g)、白术(30 g)、茯苓(30 g)、甘草(15 g)、薄荷(10 g)、生姜(10 g) 8味中药组成,其化学成分十分复杂;其中柴胡为君药,当归、白芍为臣药,白术、茯苓、生姜、薄荷为佐药,甘草为佐兼使药;柴胡、薄荷同入肝经,起疏肝理气之功效;当归、白芍皆归肝经,有补血柔肝的作用;白术、茯苓共属脾经,能养心安神;甘草、生姜能调和肝脾两经^[5-6]。抑郁症属于中医学“郁证”范畴,多由七情过极,如郁怒、思虑、悲哀过度导致肝胆阴阳气血失调、脑神不利而引起^[7]。临床应用方面,李莉^[8]对60例抑郁症患者采用逍遥散加减治疗,发现症状较轻者疗效较好,有效率为90%;徐寅平^[9]用逍遥散治疗抑郁症32例,总有效率达90.16%;黄云清等^[10]采用逍遥散加减对60例有焦虑症状的患者进行治疗,并与氯硝西洋进行比较,结果显示中药组的治愈率明显高于氯硝西洋组。现代药理学研究表明,逍遥散具有很好的抗惊厥、抗焦虑、抗抑郁等作用^[11]。

无论是在中医理论方面、临床应用方面还是药理研究方面,逍遥散的抗抑郁作用都得到了有力的证实,陈建丽等^[12]通过整体调节代谢网络的角度阐释了逍遥散复方发挥抗抑郁作用的机制,但是逍遥散发挥抗抑郁作用的有效成分及这些成分的抗抑郁作用机制仍缺乏系统总结。本文综合国内外相关研究,对逍遥散中可能的抗抑郁有效成分及这些成分发挥抗抑郁作用的机制进行综述,为进一步研究逍遥散复方药效物质基础及其作用机制提供借鉴。

1 逍遥散抗抑郁有效成分

1.1 黄酮类成分

黄酮类化合物是一类广泛存在于自然界、具有多重药理活性的天然多酚类化合物。大量研究表明黄酮类化合物具有抗氧化、肝损伤保护、抗菌、抗病毒、扩张血管、降血糖、抗肿瘤等多种药理活性^[13-16]。近年来,随着对黄酮类化合物药理活性的进一步研究,人们发现黄酮类化合物对中枢神经系统具有显著性影响,例如抗抑郁、抗焦虑、中枢抑制、神经保护等作用^[17]。

逍遥散中含有多种抗抑郁黄酮类化合物,分别为柴胡中的异鼠李素、槲皮素、山柰酚;甘草中的甘草苷、异甘草苷、甘草素、异甘草素^[12]。

1.1.1 槲皮素 槲皮素为逍遥散中君药柴胡的黄酮类成分,其在柴胡中的量为0.47%^[18],对其抗抑郁作用已有较为深入的研究。陈菁筠等^[19]利用皮质酮

(corticosterone)损伤PC12细胞(大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞)模型,研究槲皮素的抗抑郁作用。结果表明0.125 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素的作用与1.25 $\mu\text{mol/L}$ 氯丙咪嗪作用相当,显示槲皮素对皮质酮损伤的PC12细胞有明显的保护作用。Bhutada等^[20]研究发现20 mg/kg 槲皮素能够显著性逆转促皮质酮释放因子(CRF)诱导的大鼠焦虑和抑郁样行为。Kawabata等^[21]发现50 mg/kg 槲皮素能够通过显著抑制CRF mRNA的表达而实现抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)机能亢进的作用。Dimpfel^[22]研究证实10 mg/kg 槲皮素可显著性改变大鼠脑电波频率,其抗抑郁机制可能与抑制单胺氧化酶活性有关。

单从细胞水平上来看槲皮素的作用效果要优于三环类抗抑郁药氯丙咪嗪,那么在整体动物水平上槲皮素的作用效果有待更加深入的研究。从整体动物水平来看槲皮素的有效剂量还是比较小的,具有较高的研究价值。

1.1.2 山柰酚 Sloley等^[23]研究表明山柰酚是一种MAOIs,其 IC_{50} 值为0.7 $\mu\text{mol/L}$ 。

MAOIs类抗抑郁药多为化学药物,长期服用会引起诸如头痛、头晕、易怒等不良反应^[24]。那么山柰酚作为一种天然MAOIs是否也存在这些问题?其在动物水平是否具有较佳的抗抑郁效果?这需要进一步的实验证实。

1.1.3 甘草苷和异甘草苷 甘草作为逍遥散中的佐兼使药,其含有的黄酮类成分甘草苷和异甘草苷具有一定的抗抑郁作用,它们在甘草中的量分别为2.05%、1.08%^[25]。赵志宇等^[26]研究发现10 mg/kg 甘草苷可有效逆转由慢性应激加孤养引起的大鼠糖水消耗量下降、强迫游泳不动时间延长等抑郁样行为,显示其具有抗抑郁效果。赵志宇等^[27]对甘草苷抗抑郁作用的进一步研究发现,甘草苷抗抑郁作用可能是通过提高机体超氧化物歧化酶活性、清除自由基、阻止脂质过氧化、减少丙二醛的生成等途径实现。Wang等^[28]研究发现10 mg/kg 甘草苷和异甘草苷可分别显著减少小鼠在强迫游泳实验(FST)和悬尾实验(TST)中的不动时间,它们发挥抗抑郁作用的机制可能与增加小鼠海马、下丘脑、大脑皮层中5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NA)的量有关。

甘草苷、异甘草苷在动物实验中的研究较多,但缺少相应的细胞水平的实验。从二者的化学结构上来说,甘草苷只有1个酚羟基,而异甘草苷有2

个酚羟基,甘草苷所具有的抗氧化活性是否与其所具有的酚羟基有关?异甘草苷的抗氧化活性是否优于甘草苷?这都需要进一步的实验研究来证实。

1.1.4 异甘草素 异甘草素在甘草中的量为0.12%^[29],文献报道异甘草素具有抑制单胺氧化酶(MAO)的作用,是潜在的抗抑郁药物,其IC₅₀值分别为13.9 μmol/L^[30]。

综上所述逍遥散中的黄酮类成分在其抗抑郁作用中有着举足轻重的地位,但是关于这些成分的抗抑郁相关研究还是比较局限,有的在整体动物水平研究较多,但是缺少更进一步的相关细胞水平实验,而有的在细胞水平研究较多,缺少相应的整体动物实验去评价药效。

1.2 萜类成分

逍遥散也含有一些具有抗抑郁作用的萜类活性成分,如柴胡中的三萜类成分柴胡皂苷A、柴胡皂苷D;甘草中的三萜类成分甘草酸;白芍中的单萜类成分芍药苷、芍药内酯苷^[12]。

1.2.1 柴胡皂苷A 柴胡皂苷A为君药柴胡的主要有效成分之一,其在柴胡中的量约为0.44%^[31],戈宏焱等^[32]研究表明柴胡皂苷A可以显著逆转由抑郁导致的大鼠脑内单胺类神经递质的减少,并减轻由此造成的神经细胞损伤,从而达到治疗抑郁症的目的。谢炜等^[33]研究发现1.25 mg/L柴胡皂苷A可显著抑制谷氨酸(Glu)激活的星形胶质细胞[Ca²⁺]升高和白细胞介素-6(IL-6)释放。Zhu等^[34]研究表明12.5 μmol/L柴胡皂苷A能够对丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子-κB(NF-κB)信号通路起到抑制作用。

1.2.2 柴胡皂苷D 柴胡皂苷D为君药柴胡的另一主要有效成分,其在柴胡中的量为0.57%^[31],Li等^[35]研究发现柴胡皂苷D可通过调节线粒体和细胞核糖皮质激素受体的转运、部分逆转线粒体功能紊乱、抑制线粒体凋亡途径实现对皮质酮诱导PC12细胞损伤的保护作用。李妍等^[36]研究表明4 μmol/L柴胡皂苷D可引起人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)NO表达量减少和JNK蛋白磷酸化水平明显升高。

柴胡皂苷A与柴胡皂苷D互为立体异构,那么二者抗抑郁效果是否一致,作用机制是否相同?这需要进行进一步的实验研究加以证实。

1.2.3 甘草酸 甘草酸在甘草中的量约为4.5%^[37],研究表明0.6 mmol/L甘草酸能够逆转Glu上调Bax

mRNA表达和下调Bcl-2 mRNA表达的作用,对Glu诱导的PC12细胞损伤起到保护作用^[38]。

以上结果显示,甘草酸对抗Glu诱导PC12细胞损伤的起效浓度高达0.6 mmol/L,可见甘草酸的临床应用和价值有待进一步的实验研究和评价。

1.2.4 芍药苷 白芍为逍遥散中的臣药,其有效成分芍药苷的抗抑郁作用得到了证实,芍药苷在白芍中的量为1.65%^[39],研究显示100 mg/kg芍药苷在利血平诱导的小鼠抑郁模型上抗抑郁效果明显,其抗抑郁作用机制可能与增强5-HT能神经系统、调节单胺类神经递质的量有关^[40-41]。杨军等^[42]研究发现416.3 μmol/L芍药苷对N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)型钙超载引起的大鼠皮层神经细胞具有显著的保护作用。文献报道10 μmol/L芍药苷可对Glu引起的PC12细胞损伤起到显著的保护作用,其作用机制可能为抑制细胞内钙超载,稳定细胞线粒体跨膜电位、抑制Bax表达,从而促进Bcl-2的表达来抑制细胞凋亡^[43-44]。王景霞等^[45]研究表明10 mg/kg芍药苷可显著逆转小鼠抑郁样行为,其作用机制可能为下调NO/cGMP通路,通过减少过量的NO来降低神经毒性,减少神经元的萎缩及坏死,最终实现抗抑郁作用。研究表明,1 μmol/L芍药苷可通过抵制氧化应激和上调NGF的表达对皮质酮诱导的PC12细胞损伤起到保护作用^[46]。

以上结果可以看出,在不同细胞模型上芍药苷的起效剂量相差近40倍,而在不同的动物模型实验中芍药苷的起效剂量也相差近10倍,为何芍药苷在不同模型中的起效剂量相差如此悬殊,大剂量起效是否还有研究的意义?这些都是值得思考的问题。

1.2.5 芍药内酯苷 芍药内酯苷在白芍中的量为0.42%^[39]。张建军等^[47]研究发现给予芍药内酯苷7 mg/kg能显著缩短小鼠悬尾不动时间、游泳不动时间且对小鼠的自主活动无明显影响,说明芍药内酯苷具有抗抑郁作用且无中枢兴奋或抑制作用。给予嗅球切除模型大鼠2.5、5.0、10.0 mg/kg芍药内酯苷均能显著逆转大鼠血清皮质酮和促肾上腺皮质激素水平升高的现象,而且Western blotting实验结果表明,芍药内酯苷5.0、10.0 mg/kg可增加海马糖皮质激素受体的表达,说明芍药内酯苷对嗅球切除模型大鼠具有明确的抗抑郁作用,其抗抑郁作用机制可能与抑制HPA轴功能亢进有关^[48]。

1.3 苯丙素类成分

1.3.1 阿魏酸 苯丙素类成分阿魏酸是逍遥散中臣

药当归的主要活性成分之一^[12],其在当归中的量为 0.06%^[49],在逍遥散中的量为 0.004%^[50],在研究其药理活性时多应用的是其钠盐。张霞等^[51]采用强迫游泳、悬尾实验以及药物相互作用模型,探讨阿魏酸钠盐的抗抑郁作用,阿魏酸钠能显著缩短大、小鼠游泳和小鼠悬尾不动时间,提示阿魏酸钠具有抗抑郁作用。进一步实验表明阿魏酸钠盐无法逆转由利血平引起的小鼠体温下降、眼睑下垂、不能运动等行为,同时也不能抑制 5-HT 的重摄取、不会增强去甲肾上腺素(NA)的毒性,这些结果表明阿魏酸钠盐的抗抑郁机制不同于三环类抗抑郁剂、5-HT 重摄取抑制剂及 MAOIs。通过给予小鼠过量的 Glu 或者谷氨酸单钠可引起小鼠神经元变形,出现病理组织化学变化,影响小鼠的记忆学习能力,而阿魏酸钠可改善此状况,提示阿魏酸钠不仅是一种效果显著的神经系统保护剂,而且还能促进受损神经系统的修复,因而推测阿魏酸钠的抗抑郁作用可能是通过神经保护和神经修复途径实现的^[52-54]。

1.3.2 姜黄素 生姜中存在一种近年来研究较多的天然植物活性单体姜黄素,其在生姜中的量为 0.15%^[55]。作为逍遥散中佐药生姜中的一种苯丙素类成分^[56],姜黄素能够通过影响单胺神经递质系统、HPA 轴功能、神经保护信号串联反应及免疫系统等环节,而显示出抗抑郁作用。徐英等^[57]通过行为学实验和神经化学方法探讨姜黄素的抗抑郁作用及其可能的作用机制,研究发现一定剂量的姜黄素可逆转利血平诱导的小鼠体温下降且作用效果与盐酸丙咪嗪相似,可显著性增加 5-HT 引起的小鼠甩头次数,拮抗高剂量阿朴吗啡引起的小鼠体温下降、增加小鼠脑内 5-HT、NA、多巴胺(DA)的量,由此得出结论姜黄素具有抗抑郁作用,其发挥作用的可能机制与单胺神经系统有关。Kulkarni 等^[58]通过对小鼠行为学、生物化学、神经化学的研究,进一步发现姜黄素不仅显著提高了海马和额叶皮层中 5-HT 及 NA 水平,而且纹状体和额叶皮层中 DA 水平也显著性升高。陈亮等^[59]采用多种持续不可预知的刺激方式交替、持续应激 20 d 建立大鼠慢性应激抑郁模型,研究姜黄素抗抑郁作用,结果显示慢性应激大鼠与正常对照组比较肾上腺皮质增厚,髓质萎缩,外周血白细胞(WBC)数量明显减少(包括淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞百分比下降),血清中促肾上腺皮质激素(ACTH)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)量明显增加。姜黄素组大鼠肾上腺结构变

化不明显,外周血 WBC 数量不同程度增加,血清中 ACTH 和 IL-1 β 量降低,说明姜黄素可能通过调节下 HPA 轴以及免疫系统功能,在慢性应激大鼠模型中显示出抗抑郁活性。Xu 等^[60]同样采用此模型进行实验,发现模型组大鼠肾上腺/体质量比升高、肾上腺皮质密度增大、血清皮质酮水平升高、糖皮质激素受体(GR) mRNA 表达降低,小剂量姜黄素能够逆转这些变化,同时还能够逆转应激引起的大鼠脑源性神经营养因子(BDNF)量的降低。

现已知道逍遥散中抗抑郁成分有三大类共计 12 种,分别为黄酮类成分:柴胡中的槲皮素、山柰酚;甘草中的甘草苷、异甘草苷、异甘草素。萜类成分:柴胡中的三萜类成分柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D;甘草中的三萜类成分甘草酸;芍药中的单萜类成分芍药苷、芍药内酯苷。苯丙素类成分:当归中的阿魏酸;生姜中的姜黄素。其中芍药苷为逍遥丸(水丸)和逍遥丸(大蜜丸)、逍遥颗粒中的唯一定量测定指标^[61]。

2 逍遥散抗抑郁有效成分作用机制

2.1 调节单胺类神经递质系统

大脑神经递质在神经突触间的浓度相对或绝对不足,导致整体精神活动和心理功能处于全面低下状态。临床观察到抑郁症患者大脑缺少 5-HT 和 NA,许多抗抑郁药就是通过抑制神经系统对这 2 种神经递质的再摄取,使得突触间隙这 2 种神经递质浓度增加而发挥抗抑郁作用^[62]。山柰酚是一种潜在的 MAOIs,MAOIs 能够抑制单胺氧化酶的活性,使 NA、5-HT 和 DA 等单胺类神经递质不被降解,进而使得突触间隙的胺类水平升高,从而起到抗抑郁作用^[23]。芍药苷^[40-41]、姜黄素^[57-58]、柴胡皂苷 A^[32]、甘草苷^[26]、异甘草苷^[26]同样也能通过调节单胺类神经系统发挥抗抑郁作用。综上所述,山柰酚、芍药苷、姜黄素、甘草苷、异甘草苷的抗抑郁作用可能是通过调节单胺类神经递质系统实现的。

2.2 调节神经内分泌系统

20 世纪 70 年代以来人们发现 HPA 轴参与了抑郁症的病理机制,具有调节应激反应的关键作用。抑郁症患者常出现 HPA 轴亢进,致使皮质醇过度分泌,进而损伤患者脑内的海马神经元,导致认知能力下降。抑郁症患者 HPA 轴功能的亢进,主要表现为 ACTH 分泌增强以及促甲状腺释放激素(TRH)兴奋实验迟钝等。另外,慢性应激大鼠血浆中也常出现以皮质酮显著升高为标志的 HPA 轴活化现象^[62]。槲皮素能够显著减弱 HPA 轴机能亢

进以及显著抑制 CRF mRNA 的表达^[19-21]。姜黄素可降低慢性应激模型大鼠血清 ACYH、皮质酮的量^[58-59]。芍药内酯苷同样也是通过抑制 HPA 轴功能亢进而发挥抗抑郁作用^[47-48]。综上所述, 槲皮素、姜黄素、芍药内酯苷的抗抑郁作用可能是通过调节神经内分泌系统实现的。

2.3 影响神经可塑性与神经营养

神经可塑性假说认为, 抑郁症是人体中与控制心境相关的大脑不同区域神经可塑性改变的结果, 这些变化主要包括: 大脑海马区域神经减少、海马锥体神经元萎缩、神经胶质密度降低以及前额叶皮质神经元体积减小等, 而某些抗抑郁药物具有神经保护作用, 其发挥抗抑郁作用可能就是通过影响神经可塑性实现的^[63-64]。研究表明, 抑郁症患者血清 BDNF 水平较正常人显著下降, 抗抑郁药治疗可显著增加其血清 BDNF 水平。此外, 抑郁症患者脑内海马区 BDNF 水平较正常对照组显著下降, 而曾接受抗抑郁药治疗者的齿状回 (DG) 等脑区 BDNF 表达量显著高于未用药者。表明抗抑郁药可通过调节脑中 BDNF 基因表达, 增加海马区胞外游离 BDNF 浓度, 起到抗抑郁作用^[52]。甘草苷通过提高机体超氧化物歧化酶活性、清除自由基、阻止脂质过氧化、减少丙二醛的生成等途径发挥神经细胞保护作用^[24]。柴胡皂苷 A^[32-33]、柴胡皂苷 D^[35-36]、甘草酸^[38]同样也具有神经细胞保护作用。阿魏酸^[51-53]不仅具有神经保护作用而且还能够起到神经修复的作用。姜黄素^[59]可增加 BDNF 的量, 芍药苷^[42]可上调 NGF 的表达。综上所述, 柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D、阿魏酸、姜黄素、芍药苷发挥抗抑郁作用可能与神经可塑性和神经营养有关。

2.4 影响细胞分子机制

目前, 普遍认为 cAMP-PKA-CREB-BDNF 通路、NO-cGMP-PKG 通路和 MAPK 通路等是抗抑郁药物作用机制相关细胞信号转导的主要通路^[64]。研究显示, 柴胡皂苷 A 能够对 MAPK 和 NF- κ B 信号通路起到抑制作用^[34], 柴胡皂苷 D 可明显引起 SH-SY5Y 细胞 NO 表达量减少和 JNK 蛋白磷酸化水平的升高^[36], 芍药苷可下调 NO/cGMP 通路^[45]。综上所述, 柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D、芍药苷的抗抑郁作用可能是通过影响细胞分子机制实现的。

2.5 影响细胞因子水平

细胞因子假说源于细胞因子与抑郁症关联的现象学。临床发现, 细胞因子疗法引起抑郁症。免疫

激活性疾病伴随抑郁症, 抑郁症病人常伴有细胞因子水平升高的现象。动物实验表明, 细胞因子可引起动物出现抑郁样病态行为, 且可被抗抑郁药所逆转, 而细胞因子缺失或其受体缺失则产生抗抑郁作用^[65]。研究显示, 柴胡皂苷 A 可显著抑制 Glu 激活的星形胶质细胞 IL-6 释放^[33], 姜黄素可降低慢性应激模型大鼠血清中 IL-1 β 的量^[58]。综上所述, 柴胡皂苷 A、姜黄素抗抑郁作用可能是通过影响细胞因子含量实现的。

2.6 抗氧化应激

研究显示, 抑郁症与神经细胞凋亡、神经退行性改变、神经可塑性有关。氧化应激可通过破坏细胞膜、激活半胱氨酸蛋白酶、释放凋亡调控蛋白、影响细胞外信号转导等一系列途径参与神经细胞凋亡、神经退行性改变、神经可塑性, 显示其与抑郁症的发生有关。大量研究表明, 抑郁症患者中枢与外周的抗氧化物质水平均有所下降^[66]。甘草苷抗抑郁作用可能是通过提高机体超氧化物歧化酶活性、清除自由基、阻止脂质过氧化、减少丙二醛的生成而实现的^[27], 芍药苷也可通过抗氧化应激实现对皮质酮诱导引起的 PC12 细胞损伤的保护作用^[46], 说明甘草苷和芍药苷的抗抑郁作用可能与抗氧化应激有关。

综上所述, 逍遥散中三大类共计 14 种抗抑郁成分可能的抗抑郁机制为调节单胺类神经递质系统、调节神经内分泌系统、影响神经可塑性与神经营养、影响细胞分子机制、影响细胞因子水平、抗氧化应激等。逍遥散抗抑郁有效成分及其作用机制见图 1。

3 结语

本文总结了逍遥散中存在的抗抑郁有效成分及其可能的作用机制。逍遥散作为经典抗抑郁古方具有多层次、多途径、多靶点的药理活性特点。虽然近年来随着研究的不断深入, 逍遥散的部分抗抑郁有效成分及其作用机制被发现, 但是多数药理实验仅是集中在逍遥散中的某几味药、某几种成分, 并不能体现中药复方的整体调节作用。部分实验仅是在细胞水平上有作用, 在整体动物水平尚未进行实验, 具体到整体动物水平的药效还有待验证。抑郁症的发病机制十分复杂, 而逍遥散中的抗抑郁成分所对应的抗抑郁机制也是十分有限的, 那么现已发现的这些抗抑郁成分是否也通过其他途径发挥抗抑郁作用还需要进一步的实验研究。逍遥散由 8 味药组成, 成分十分复杂, 其抗抑郁成分应该仍有很多未被发现, 这也需要大量的实验去发掘。

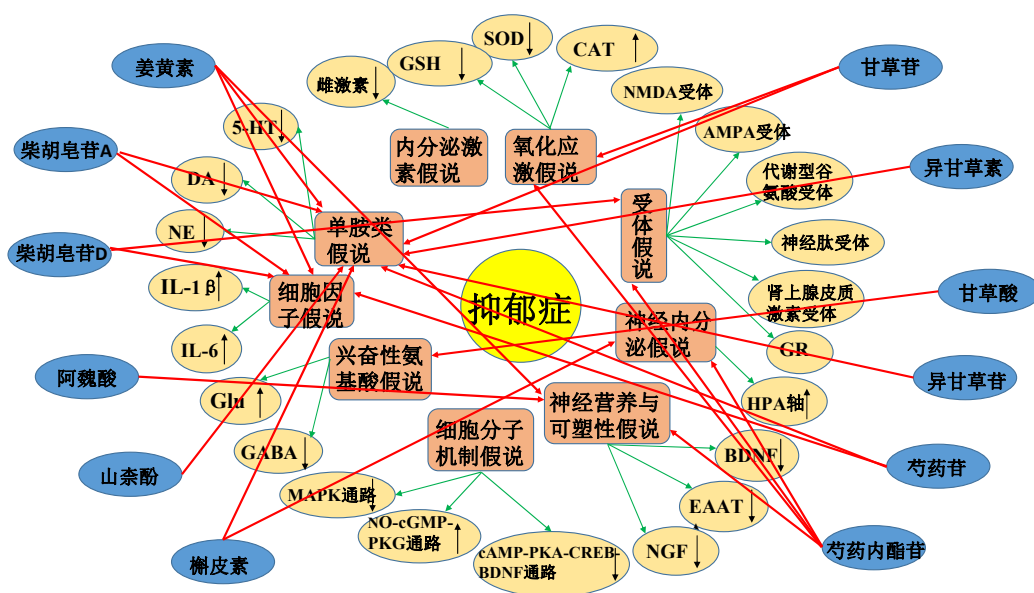


图1 逍遥散抗抑郁有效成分及其作用机制示意图

Fig. 1 Antidepressive active ingredients of Xiaoyaosan and their mechanism

如何继续研究逍遥散中现已发现的抗抑郁成分,如采用张伯礼院士提出的“组分配伍”的研究策略;怎样发现逍遥散中更多的抗抑郁成分,如采用网络药理学的手段,以及这些成分在复方中的量及其相互作用,如成分之间在煎出量、体内吸收和协同增效等方面的影响,这都是今后需要思考的问题。所以若要将逍遥散开发为更具价值的抗抑郁药物还需更加深入的研究。

参考文献

- [1] Ledford H. If depression were cancer [J]. *Nature*, 2014, 515(184): 182-184.
- [2] 王燕. 抗抑郁药的研究进展与应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2005, 5(2): 81-84.
- [3] 马丽娜, 李耕. 抗抑郁药物研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(24): 3777-3779.
- [4] 马克信, 苏芮, 范吉平, 等. 逍遥散处方来源探讨 [J]. 山东中医药杂志, 2014, 33(2): 88-90.
- [5] 邓中甲. 方剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [6] 周杰, 苏芮, 范吉平. 逍遥散主要化学成分及其抗抑郁作用研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(2): 278-279.
- [7] 王永炎, 张伯礼. 中医脑病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [8] 李莉. 逍遥散加减治疗郁证 60 例临床疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2011, 23(2): 179.
- [9] 徐寅平. 逍遥散治疗抑郁症 32 例 [J]. 中医杂志, 2009, 50(6): 525.
- [10] 黄云清, 黄运坤. 加减逍遥散与氯硝西泮治疗焦虑症状群的疗效对比观察 [J]. 四川精神卫生, 2005, 18(2): 114.
- [11] 王晓强, 高权国. 逍遥散的药理研究进展 [J]. 中医药信息, 2007, 24(1): 40-42.
- [12] 陈建丽, 田俊生, 周玉枝, 等. 基于代谢网络调控的逍遥散抗抑郁作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(14): 2100-2105.
- [13] Havsteen B H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids [J]. *Pharmacol Theraps*, 2006, 96(2/3): 67-202.
- [14] 龚金炎, 张英, 吴晓琴. 黄酮类化合物抗病毒活性的研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 623-628.
- [15] Pietta P G. Flavonoids as Antioxidants [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(7): 1035-1042.
- [16] Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides T C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer [J]. *Pharmacol Rev*, 2000, 52(4): 673-751.
- [17] 龚金炎, 吴晓琴, 毛建卫, 等. 黄酮类化合物抗抑郁作用的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 195-200.
- [18] 林海霞, 王书林, 王砚, 等. HPLC 测定竹叶柴胡中黄酮类成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 76-79.
- [19] 陈菁筠, 干信. 槲皮素对皮质酮损伤的 PC12 细胞的保护作用 [J]. 化学与生物工程, 2009, 26(1): 47-49.
- [20] Bhutata P, Mundhada Y, Bansod K. Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety-and depression-like effect in mice [J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 33(6): 955-960.

- [21] Kawabata K, Kawai Y, Terao J. Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(5): 374-380.
- [22] Dimpfel W. Rat electropharmacograms of the flavonoids rutin and quercetin in comparison to those of moclobemide and clinically used reference drugs suggest antidepressive and/or neuroprotective action [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(4): 287-294.
- [23] Sloley B D, Urichuk L J, Morley P. Identification of kaempferol as a monoamine oxidase inhibitor and potential neuroprotectant in extracts of *Ginkgo biloba* leaves [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52(4): 451-459.
- [24] 朱依淳. 药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [25] 付玉杰, 祖元刚, 赵春建, 等. RP-HPLC 法测定甘草中甘草苷和异甘草苷的含量 [J]. 中草药, 2004, 35(5): 576-577.
- [26] 赵志宇, 王卫星, 郭洪祝, 等. 甘草苷对抑郁模型大鼠体重及行为学的影响 [J]. 中国生理卫生杂志, 2006, 20(12): 787-790.
- [27] 赵志宇, 王卫星, 郭洪祝, 等. 甘草苷对慢性应激抑郁模型大鼠的抗抑郁作用 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(27): 69-72.
- [28] Wang W X, Hu X Y, Zhao Z Y. Antidepressant-like effects of liquiritin and isoliquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* in the forced swimming test and tail suspension test in mice [J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(5): 1179-1184.
- [29] 何三民, 石森林. HPLC 法测定甘草中甘草素、异甘草素、甘草苷的含量 [J]. 中草药, 2003, 34(7): 618-619.
- [30] Pan X, Kong L D, Zhang Y. *In vitro* inhibition of rat monoamine oxidase by liquiritigenin and isoliquiritigenin isolated from *Sinofranchetia chinensis* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(10): 949-953.
- [31] 黄帅, 马淼, 黄倩倩, 等. 一测多评法同步测定柴胡药材中3种皂苷的含量 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 103-105.
- [32] 戈宏焱, 陈博, 许丹, 等. 柴胡皂苷A对抑郁模型大鼠脑中单胺类神经递质及其代谢产物含量的影响 [J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(8): 1535-1538.
- [33] 谢炜, 张作文, 鲍勇. 柴胡皂苷a对谷氨酸激活大鼠海马星形胶质细胞内Ca²⁺浓度增加和IL-6释放的抑制作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(11): 756-766.
- [34] Zhu J, Luo C Q, Wang P. Saikosaponin A mediates the inflammatory response by inhibiting the MAPK and NF- κ B pathways in LPS-stimulated RAW 264.7 cells [J]. *Exp Therap Med*, 2013, 5(5): 1345-1350.
- [35] Li Z Y, Jiang Y M, Liu Y M. Saikosaponin D acts against corticosterone-induced apoptosis via regulation of mitochondrial GR translocation and a GR-dependent pathway [J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 53: 80-89.
- [36] 李妍, 纪朋艳, 彭顺利. 柴胡皂苷d对SH-SY5Y细胞一氧化氮及JNK磷酸化水平的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(9): 785-788.
- [37] 段天璇, 于密密, 刘春生, 等. HPLC 法同时测定甘草指纹图谱暨甘草苷、甘草酸含量 [J]. 中成药, 2006, 28(2): 161-164.
- [38] Hou Y Y, Yang Y, Yao Y. Neuroprotection of glycyrrhizin against ischemic vascular dementia *in vivo* and glutamate-induced damage *in vitro* [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 125-131.
- [39] 陆小云, 楚楚, 颜继忠. 超高效液相色谱法同时测定白芍中芍药苷和芍药内酯苷的含量 [J]. 中南药学, 2012, 10(2): 98-100.
- [40] 金树梅, 苏文华, 崔广智, 等. 芍药苷在药物诱发抑郁模型中的抗抑郁作用观察 [J]. 山东医药, 2013, 53(19): 28-29.
- [41] 崔广智, 金树梅. 芍药苷对利血平诱导抑郁模型的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 272-274.
- [42] 杨军, 何丽娜, 何素冰. 芍药甙对大鼠皮层神经细胞钙超载损伤的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2001, 15(3): 164-168.
- [43] 孙蓉, 武栋栋, 张作平. 芍药苷对谷氨酸引起的PC12细胞损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(23): 1792-1794.
- [44] Sun R, Wang K, Wu D D. Protective effect of paeoniflorin against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells via Bcl-2/Bax signal pathway [J]. *Folia Neuropathol*, 2012, 50(3): 270-276.
- [45] 王景霞, 张建军, 李伟, 等. 芍药苷抗抑郁作用与NO/cGMP通路相关性研究 [J]. 中药与临床, 2012, 3(1): 27-28.
- [46] Mao Q Q, Zhong X M, Qiu F M. Protective effects of paeoniflorin against corticosterone-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(7): 969-973.
- [47] 张建军, 王景霞, 李伟, 等. 芍药内酯苷抗抑郁作用的实验研究 [J]. 中药与临床, 2011, 2(6): 35-37.
- [48] 陈岚, 龚正华, 薛瑞, 等. 芍药内酯苷对嗅球切除抑郁模型大鼠行为学以及下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(3): 340-344.
- [49] 李琰, 徐丽珍, 林佳, 等. 不同产地当归中阿魏酸的含量比较 [J]. 中国中药杂志, 2003, 38(11): 838-840.

- [50] 顾民, 张亮, 张正行. HPLC 测定逍遥散及当归中阿魏酸的含量 [J]. 中成药, 2000, 22(5): 342-345.
- [51] 张霞, 廖铭能, 张永平, 等. 阿魏酸钠的抗抑郁作用研究 [J]. 中国行为医学科学, 2007, 16(7): 595-596.
- [52] Yu L J, Zhang Y P, Ma R D. Potent protection of ferulic acid against excitotoxic effects of maternal intragastric administration of monosodium glutamate at a late stage of pregnancy on developing mouse fetal brain [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16: 170-177.
- [53] Zhang Y P, Yu L J, Ma R D. Potent protective effects of ferulic acid on glutamate-induced neurotoxicity in adult mice [J]. *Chin Neural Med*, 2008, 7(6): 596-599.
- [54] 廖铭能, 王艳平, 张永平. 阿魏酸钠的神经保护和神经发生增强作用 [J]. 中国细胞生物学学报, 2010, 32(6): 840-849.
- [55] 吴冰, 倪贺, 李海航, 等. 固相萃取-HPLC 法测定生姜不同品种和器官中姜黄素含量 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(5): 859-862.
- [56] 刘春叶, 张剑, 尤静, 等. 生姜中姜黄素的高效液相色谱-质谱法检测 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(7): 1637-1639.
- [57] 徐英, 库宝善, 姚海燕, 等. 姜黄素的抗抑郁作用 [J]. 中国临床康复, 2005, 44(9): 162-164.
- [58] Kulkarni S K, Bhutani M K, Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system [J]. *Psychopharmacology*, 2008, 201(3): 435-442.
- [59] 陈亮, 吕平, 潘建春, 等. 姜黄素对慢性应激大鼠肾上腺、血清 ACTH 和免疫功能的影响 [J]. 温州医学院学报, 2008, 38(1): 22-24.
- [60] Xu Y, Ku B S, Lu T, et al. Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB [J]. *Brain Res*, 2006, 1122(1): 56-64.
- [61] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [62] 李蓐, 高杉, 李琳, 等. 抑郁症发病机制的研究进展 [J]. 天津中医药, 2013, 30(2): 121-125.
- [63] 徐林. 抑郁症的神经可塑性机制 [J]. 中南大学学报, 2008, 33(4): 326-330.
- [64] 王国华. 抗抑郁药物的神经可塑性促进作用及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [65] 王东林, 林文娟. 细胞因子与抑郁症发病机制研究进展 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(9): 572-574.
- [66] Mattson M P, Gleichmann M, Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders [J]. *Neuron*, 2008, 60: 784-766.