

天麻抗抑郁药效物质及其作用机制研究进展

付亚轩, 孟宪钰, 李明超, 郝 倩, 徐天瑞*

昆明理工大学云南省高校靶点药物筛选与利用重点实验室, 云南 昆明 650500

摘 要: 天麻 *Gastrodia elata* 是我国名贵中药, 具有镇静安神、抗抑郁、抗焦虑、抗氧化、防病毒和抗肿瘤等多种药理学活性。主要对天麻抗抑郁作用的药效物质基础及抗抑郁机制研究进展进行归纳总结, 并结合当前天麻抗抑郁在临床上的应用, 为天麻的进一步研究和开发提供参考。

关键词: 天麻; 药效物质; 天麻素; 对羟基苯甲醇; 香草醛; 抗抑郁; 作用机制

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)21-5622-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.21.028

Research progress on antidepressant substances and their mechanisms in *Gastrodia elata*

FU Ya-xuan, MENG Xian-yu, LI Ming-chao, HAO Qian, XU Tian-rui

Yunnan Provincial Key Laboratory of Screening and Utilization of Target Drug, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

Abstract: *Gastrodia elata* is a valuable traditional Chinese medicine with many pharmacological activities such as calming, anti-depression, anti-anxiety, anti-oxidation, anti-virus, and anti-tumor. In this paper, the research progress of the pharmacodynamic basis and antidepressant mechanism of anti-depression effect of *G. elata* is summarized. And combined with the current clinical application of *G. elata* anti-depression, a reference is provided for the further research and development of *G. elata*.

Key words: *Gastrodia elata*; active substances; gastrodin; *p*-hydroxybenzyl alcohol; vanillin; anti-depression; mechanism of action

重度抑郁症, 也称为抑郁症, 是一类严重威胁人类健康的全球性疾病, 西医对其诊断标准为心境低落、兴趣和愉快感消失, 导致劳累增加和活动减少的精力降低等; 而中医一般将抑郁症归属于“郁症”的范畴, 我国古代对于“郁症”有大量相关记载,《素问》将人体脏腑组织器官和情志、病症等正常和异常的生命表现以及与人体有关的各种事物按五行进行了归类把情志因素和运气看作引起郁证的重要原因, 有怒伤肝、喜伤心、思伤脾、忧伤肺、恐伤肾等大量情志致病的记载。据统计目前抑郁症患者人数已达到 5 亿^[1-3]。目前, 临床常用抗抑郁药主要针对脑神经递质, 如三环类抗抑郁药 (TCAs)、选择性 5-羟色胺 (5-HT) 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SSNRI)、单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 和 *N*-

甲基-*D*-天冬氨酸受体 (NMDAR) 拮抗剂等, 均具有多种不良反应^[4-6], 如会对心血管系统、内分泌系统产生危害, 造成认知障碍及肝毒性等不良反应。同时这些药物起效慢通常需要几周甚至几个月的时间才能发挥作用^[7-8]。因此需要寻找和开发能够治疗或预防临床抑郁症的替代或补充药物。中药因其多成分、多效应、多环节、多通路、多靶点和毒副作用小的优势成为抗抑郁药物研究中的热点领域^[9]。

《本草纲目》中记载“天麻乃肝经气分之药”,《素问》中有“怒伤肝”的记载, 肝主藏血和主疏泄, 肝疏泄正常, 气机调畅则气血和调, 心情舒畅, 不足则会引引起情志活动异常, 天麻作用于肝经, 息风止痉、平抑肝阳、祛风通络, 这表明天麻可能具有抑制抑郁的功效。这一猜测也被现代药理学与动物

收稿日期: 2020-02-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31660099); 国家自然科学基金资助项目 (81473342)

作者简介: 付亚轩 (1992—), 男, 硕士, 主要从事天然药物化学、G 蛋白偶联受体为分析化合物的作用机制研究。

Tel: 17799991061 E-mail: fuyaxuan@qq.com

*通信作者 徐天瑞 (1969—), 男, 博士, 教授, 主要从事 G 蛋白偶联受体和下游信号网络在神经系统和肿瘤中的机制研究。

Tel: (0871)65911130 E-mail: xtrgfq@hotmail.com

实验证实,而其相关抑制抑郁机制也逐步通过一系列的研究被探讨。天麻是我国名贵中药,为兰科多年生草本植物天麻 *Gastrodia elata* Bl. 的干燥茎块。现代临床医学上主要用于治疗癫痫抽搐、头痛眩晕、手足不遂、肢体麻木、风湿痹、小儿惊风、破伤风等症^[10]。研究显示天麻中的化学成分主要有酚类、甾醇类、有机酸类、多糖类等化合物^[11]。天麻的药理学研究发现其具有多种药理学活性,包括镇静安神、抗抑郁、抗焦虑、抗氧化、防病毒和抗肿瘤作用等^[12]。

本文对天麻抗抑郁作用的药效物质及其抗抑郁机制的研究进展进行归纳总结,并结合当前天麻抗抑郁药的研究现状为天麻的进一步研究和开发提供参考。

1 天麻抗抑郁作用的药效物质研究

1.1 天麻中的活性物质

天麻有多种活性物质,其中能对中枢神经系统发挥作用的化合物主要有天麻素、香草醛、对羟基苯甲醛、4-羟基苄醇、香草醇、巴利森苷、巴利森苷 C 等,其化学结构见图 1。

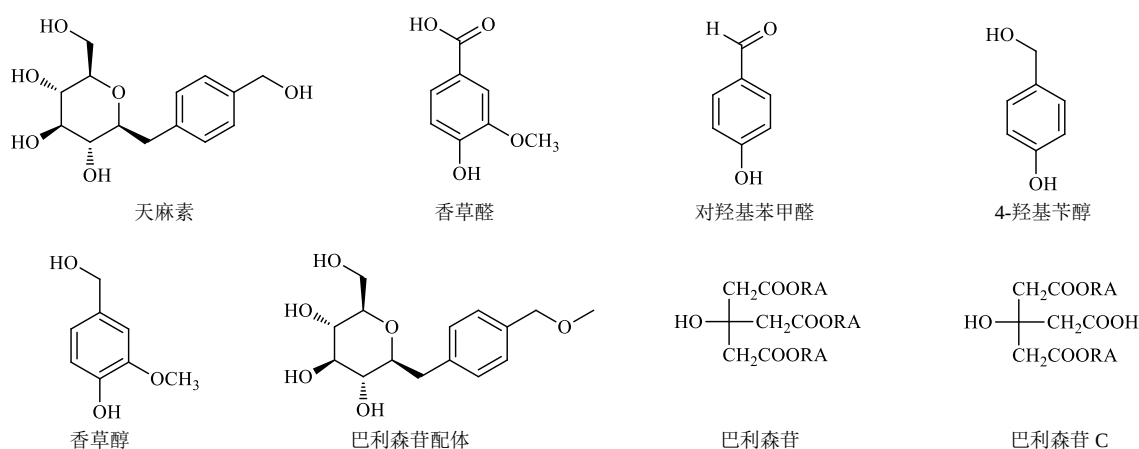


图 1 天麻中对中枢神经系统发挥作用的化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of compounds that act on central nervous system in *G. elata*

天麻素是天麻的特征和主要活性成分之一,具有强抗氧化和抗炎作用,在衰老和神经系统疾病如抑郁症、帕金森病、老年痴呆等多种疾病中起着至关重要的作用^[13]。4-羟基苄醇是天麻素的糖苷配基形式,天麻素在体内能够代谢为 4-羟基苄醇,其与天麻素类似也具有很强的抗氧化和抗炎作用^[14-15]。研究表明,4-羟基苄醇能够提高学习和记忆能力,具有保护大脑神经元的潜力^[16-17]。香草醛是天麻提取物中发现的另一种抗氧化剂,具有显著的抗氧化作用^[18]。此外,据报道,香草醛可通过神经保护、抗细胞凋亡和抗氧化功能改善鱼藤酮和甲基-4-苯基吡啶鎓污染(MPP⁺)诱导的帕金森病^[19-21]。香草醇和对羟基苯甲醛分别是香草醛和 4-羟基苄醇的衍生物,能够抑制 γ -氨基丁酸(GABA)转氨酶的活性,对帕金森病、焦虑、脑缺血等疾病有作用。巴利森苷类是由天麻素和柠檬酸结合而成的化合物,其中巴利森苷和巴利森苷 C 能够改善小鼠空间学习能力损伤,对阿尔兹海默病有一定的作用。

1.2 天麻抗抑郁药效物质基础

为研究药物的抗抑郁作用效果,并深入了解抑郁的分子机制,已经建立了几种抑郁症的动物模型,包括极性干预抑郁模型和慢性轻度应激抑郁模型(UCMS)^[22]。极性干预抑郁模型主要有强迫游泳实验(FST)^[23]和小鼠尾悬挂实验(TST)^[24],通过观察实验小鼠静止时间的变化来评价抗抑郁剂的作用效果;UCMS 涉及来自环境的多种轻度应激源,观察动物的抑郁样行为,主要包括食物、水的摄入状况,体质量变化和对蔗糖偏好的变化等^[25]。通过动物模型研究发现,天麻乙醇提取物、天麻水提取物、天麻醋酸乙酯提取物、天麻素、4-羟基苄醇和香草醛均有明显改善小鼠抑郁的作用。见表 1。

2 天麻抗抑郁机制研究

天麻可能通过多种方式发挥其抗抑郁的作用,如增加中枢神经系统中单胺类神经递质、抗氧化、抗炎、脑源性神经生长因子(BDNF)及神经营养、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的调节等。

表 1 天麻及其活性成分的抗抑郁作用

Table 1 Antidepressant effects of *G. elata* and its active components

物质	动物品系	给药剂量/方式	评价方法	作用	文献
天麻 75%乙醇提取物	雄性昆明小鼠	在 FST 和 TST 之前 ig 100、200、300 mg·kg ⁻¹ 7 d	FST、TST	减少 FST 和 TST 的固定持续时间	26
天麻乙醇提取物	C57BL/6 雄性小鼠	ig 1.6 mg·kg ⁻¹	FST、TST	减少 FST 和 TST 的固定持续时间	27
天麻水提物	雄性 SD 大鼠	ig 0.5 mg·kg ⁻¹	UCMS、糖水偏好实验	降低糖水偏好	28
天麻水提物	雄性 SD 大鼠	ig 1 mg·kg ⁻¹	FST	减少 FST 的不动时间	29-30
天麻水提物	雄性 SD 大鼠	FST 之前 1 d ig 1 000 mg·kg ⁻¹	FST	减少 FST 的不动时间, 并分别降低纹状体和额叶皮质中 DA 和 5-HT 的周转率	30
天麻水提物	雄性 SD 大鼠	FST 之前 21 d ig 500、1 000 mg·kg ⁻¹	FST	减少 FST 的不动时间, 并分别降低纹状体和额叶皮质中 DA 和 5-HT 的周转率	29
天麻水提物	雄性 SD 大鼠	FST 之前 ig 500 mg·kg ⁻¹ 21 d	FST	减少 FST 中的不动持续时间	31
天麻水提物	雄性 SD 大鼠	FST 之前 ig 500 mg·kg ⁻¹ 21 d	FST	降低 FST 的不动时间, 降低海马 5-HT 的周转率, 降低额叶皮质, 海马和杏仁核中 DA 的周转率	32
天麻水提物	雄性 SD 大鼠	在 UCMS 期间 ig 500 mg·kg ⁻¹ 28 d	UCMS、糖水偏好实验	改善糖水偏好	28
天麻醋酸乙酯提取物	雄性昆明小鼠	0.063、0.126 g·kg ⁻¹ , 连续 ig 7 d	FST、TST	减少 FST 和 TST 的不动时间	33
天麻素	雄性 SD 大鼠	在 UCMS 期间 ip 50、100、200 mg·kg ⁻¹ 14 d	糖水偏好实验、FST	减少 FST 的不动时间, 改善蔗糖偏好(快感缺乏症), 改善海马中的 GFAP 和 BDNF 蛋白表达	34
天麻素	雄性 SD 大鼠	FST 之前 ig 100 mg·kg ⁻¹ 21 d	FST	降低了 FST 的不动时间, 降低了海马 5-HT 周转率, 降低额叶皮质、海马和杏仁核 DA 的周转率	32
天麻素	雄性 C57 小鼠	ip 200 mg·kg ⁻¹ 和丙咪嗪 20 mg·kg ⁻¹	CUMS、FST、TST	鼠悬尾实验和强迫游泳实验中小鼠的不动时间有所降低, 血清中 TNF- α 、IL-1 β 和海马组织炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1 β 水平明显降低, BDNF 水平显著升高	35
4-羟基苯醇	雄性 SD 大鼠	FST 之前 ig 100 mg·kg ⁻¹ 21 d	FST	降低海马 5-HT 的周转率, 降低额叶皮质、海马和杏仁核中 DA 的周转率, 增加海马中 5-HT 1a 受体	32
4-羟基苯醇	雄性 ICR 小鼠	ig 40 mg·kg ⁻¹ 28 d		增加 DG 颗粒区 Ki-67 ⁺ 增加 DG 中 BDNF 和 TrkB 蛋白的表达水平	36
香草醛	切除嗅球的雄性 SD 大鼠	UCMS 期间涂抹 5 mL 600 mg·L ⁻¹ 28 d	UCMS、FST	减少 FST 的不动时间, 改善蔗糖消耗, 增加大脑中的 5-HT 和 DA 浓度	37
香草醛	雄性 Wistar 大鼠	UCMS 期间 ig 100 mg·kg ⁻¹ 7 d	UCMS、FST	改善糖的优先性, 减少 FST 的不动时间, 降低脑、内 MDA 和 NO 水平, 增加脑内 GSH 和 5-HT 浓度	38
香草醛	成年白化小鼠	FST 和 TST 之前 ig 10、100 mg·kg ⁻¹ 10 d	FST、TST	减少 TST 中的不动时间	39

2.1 通过增加中枢神经系统中单胺类神经递质治疗抑郁症

单胺假说是目前关于抑郁症引发原因中被广泛接受的假说之一, 在抗高血压药物利血平药理学研究中发现, 这种药物能够导致单胺消耗, 使得健康

者患上抑郁症。而原型 TCA 和 MAOi 导致单胺突触浓度短期增加, 逆转了抑郁症症状, 也证实了这一假说^[41-42]。在人脑中涉及食物和心理状态调节的 3 种单胺类神经递质为 5-HT、多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)^[43]。研究发现 SD 大鼠 ig 1 000

mg/kg 天麻水提物 3 次减少了 FST 的不动时间,并降低了纹状体和额叶皮质中 DA 和 5-HT 的周转率^[30]。在 FST 之前给 SD 大鼠 ig 天麻水提物 500 mg/kg 21 d,降低了额叶皮质、海马和杏仁核中 DA 的周转率,同样使用天麻素、4-羟基苕醇、香草醛时均检测到类似现象。以上结果表明天麻及其活性成分可能是通过改变单胺类物质的周转率来达到抗抑郁的作用。

酪氨酸羟化酶 (TH) 与色氨酸羟化酶 (TPH) 分别是合成多巴胺与 5-HT 的关键酶。单胺氧化酶 (MAO) 在降解单胺过程中起关键作用,在抑郁症患者的大脑中可以观测到 MAO 的活性升高^[44]。Lin 等^[28]以大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞系为平台研究发现天麻素 30、60 $\mu\text{g/mL}$ 会抑制 MAO-A 的活性。此外,在 PC12 细胞中用天麻水提物 0.5 mg/mL 和天麻素 15、30、60 $\mu\text{g/mL}$ 共同培养 48 h 后发现天麻水提物和天麻素不仅降低了 MAO-A 活性和表达水平,还提高了 TH 的表达水平,由此可知,天麻水提物和天麻素具有单胺调节作用。另一种与中枢神经系统中的单胺相互作用的重要神经递质是 GABA,它可以帮助人类来抵抗压力^[45]。在抑郁症患者的大脑中,GABA 的表达水平通常较低^[46]。研究表明 N6-(3-甲氧基-4-羟基苕基)腺嘌呤核苷 (B2) 可以通过谷氨酸脱氢酶 (GAD) 的上调来增加脑中 GABA 的浓度^[47]。以上所有研究证明天麻及其活性成分可能通过下调降解酶或上调合成酶的活性或表达水平来增加重要的神经递质,如单胺和 GABA 水平,使得患者抑郁症状得到缓解。

2.2 通过抗氧化作用抑制抑郁症

大脑中升高的氧化应激反应会使神经元恶化从而导致抑郁症的发作。UCMS 动物研究表明,慢性应激可上调脂质过氧化产物 (MDA) 的脑内平衡,并下调几种在抗氧化中起重要作用的酶,如谷胱甘肽过氧化物酶 (GSHPx)、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶 (SOD) 的表达量^[48-49],而抗抑郁药的使用改善了 MDA 和 SOD 的分布^[50]。同时 MAO 会产生过氧化氢 (H_2O_2), H_2O_2 所产生的氧化应激反应也可能引发抑郁症。

天麻素、4-羟基苕醇、香草醛及其衍生物香草醇和香草酸都有很明显的抗氧化作用。研究表明,天麻素通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) / 核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 途径在受 MPP^+ 的 SH-SY5Y 细胞系中发挥抗氧化作用^[51]。将海马

HT22 细胞系与天麻甲醇提取物 1、5 $\mu\text{g/mL}$ 一起孵育,发现天麻甲醇提取物能够通过磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)、cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 和 BDNF 途径来降低谷氨酸活化引起的活性氧 (ROS) 水平升高来保护神经元免于死亡^[52]。Zhu 等^[53]还发现了 4-羟基苕醇 0.05、0.1、0.5、1.0 mmol/L 增加 Nrf2、过氧化还原酶 6 (Prdx6) 和蛋白质二硫键异构酶 (PDI) 的表达,这些因素都参与了氧-葡萄糖剥夺随后再灌注 (OGD/R) 的体外缺血模型的抗氧化作用。同样,Luo 等^[15]也发现 4-羟基苕醇 100 $\mu\text{mol/L}$ 在 H_2O_2 损伤后的 C6 星形胶质细胞中能够激活 Nrf2 及其相关基因,如血红素氧合酶-1 (HO-1)、醌氧化还原酶 (NAD(P)H)、醌氧化还原酶 (NQO1) 和谷氨酸半胱氨酸蛋白酶抑制剂 (GCLM) 的表达。以上研究结果表明,天麻可能通过增强抗氧化信号蛋白的转导,来减轻谷氨酸、 H_2O_2 和毒素诱导的 ROS 级联反应,从而产生抗抑郁的作用。

2.3 通过抗炎作用治疗抑郁症

越来越多研究发现炎症因子与抑郁症的发生有关^[54-56]。在临床实践中,抑郁症患者显示出炎症反应的所有主要迹象,包括促炎细胞因子趋化因子和可溶于外周血的黏附分子及其受体的表达增加。在抑郁症患者的外周血和脑脊液 (CSF) 中^[57],炎症细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 和白细胞介素-6 (IL-6) 的浓度增加也证明了这一观点。促炎细胞因子会降低神经递质前体的可用性,扰乱 HPA 轴,并影响神经递质的代谢^[58]。此外,促炎细胞因子,如 IL-1 β 和 TNF- α ,是抑郁症严重程度的指标^[54]。

在脂多糖 (LPS) 诱导产生炎症的小胶质 BV-2 细胞系中天麻素降低炎症介质包括诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧合酶-2 (COX-2) 的表达^[59]。Kim 等^[60]使用 LPS 诱导小胶质 BV-2 细胞系作为验证模型,用天麻 95%乙醇提取物 10、100 $\mu\text{g/mL}$ 和 4-羟基苕醇 50、100、200 nmol/L 处理,下调 NO 产生,减少 iNOS、COX-2 基因和蛋白的表达,并且减少 TNF- α 和 IL-1 β 基因的表达。Dai 等^[59]发现在 LPS 激活的 BV-2 细胞中,天麻素 30、40、60 $\mu\text{mol/L}$ 会抑制 iNOS、COX-2 和促炎细胞因子 (如 TNF- α 和 IL-1 β) 的基因表达,并通过 p38-MAPK 信号通路减弱 NF- κB 通路异常导致的神经炎症。最近一项研究表明在 LPS 诱导的 BV-2 细胞中,香草醛 100~500 nmol/L 通过调节细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 1/2、

p38 MAPK 和 NF- κ B 信号通路来降低 iNOS, COX-2、IL-1 β 和 IL-6 的表达^[61]。以上结果表明, 天麻及其活性成分能够下调促炎性细胞因子的水平, 抑制 NOS 和 COX-2 的活性或表达量, 这可能是天麻素产生抗抑郁作用的原因。

2.4 通过 BDNF 及神经营养作用抑制抑郁症

压力会使 HPA 轴失调, 从而提高循环系统中的皮质酮水平, 使大脑营养因子 BDNF 的水平降低^[62]。在抑郁症患者中观察到 BDNF 的表达较低, 而用抗抑郁药治疗则逆转了这种减弱的 BDNF 表达^[63], 这表明神经营养因子在抑郁症中具有重要作用。

ICR 小鼠 ig 4-羟基苜蓿醇和香草醛 40 mg/kg 28 d 后发现 BDNF 及其受体表达升高^[36]。4-羟基苜蓿醇和香草醛脑膜控制模型的慢性治疗也表明长期服用天麻可以增高 BDNF 的水平。此外, 天麻素也可增加受损的 RSC96 细胞的增殖^[64]。这些发现表明, 天麻可能具有神经发生作用, 因为神经营养因子的增加, 提高了观察到的新生神经元的数量^[65]。在用一些抗抑郁药治疗抑郁症后也观察到这种神经营养作用^[66]。Baral 等^[67]研究发现天麻的 70%乙醇提取物 200 mg/mL 会使 BDNF 水平升高, 增加从分化的 NSCs 延伸的树突和树突棘的数量, 减少敏感区域 Y-box2 (SOX2, 100、200 mg/mL) 的表达, 同时观察到 Nestin 基因以及促进微管相关蛋白 2 (MAP2) 和神经元特异性 III 类 β -微管蛋白 (Tuj-1) 基因 (200 mg/mL) 的表达, 这些基因及蛋白的表达被认为是神经元分化增加的迹象。此外使用天麻素 10、20 μ g/mL 处理 48 h, 在胚胎第 14.5 天增加了大鼠 NSCs 中 BrdU 的掺入^[34]。综上所述, 天麻不仅可以改善神经元和神经胶质细胞的存活, 还可以增强神经干细胞的增殖和分化, 从而调节大脑的神经生物学功能, 对抑郁症产生抑制作用。

2.5 通过 HPA 轴的调节作用产生抗抑郁作用

目前针对抑郁症发病原因的假说还包括“抑郁症的糖皮质激素理论”。人体中的糖皮质激素皮质醇和啮齿动物中的皮质酮是由 HPA 轴合成的最终产物。这些皮质类固醇在能量代谢调节中起着重要作用, 包括压力相关的体内平衡、心血管功能、和神经内分泌、免疫和炎症反应^[68]。慢性压力被称为“抑郁症的糖皮质激素理论”, 该理论中心假设时 HPA 轴和过量皮质醇的异常激活对抑郁症的神经生物学至关重要。诸如单胺功能障碍, 神经发生减少, 突触神经可塑性降低, 神经变性增加以及与抑郁症相

关的区域性脑变化等因素均与该理论相关^[69]。糖皮质激素具有几种中枢作用, 如神经元存活的调节; 神经发生的调节; 调节海马体积; 新记忆的形成和对某些事件的情绪评估的调节^[70-71]。

在 UCMS 期间利用天麻水提物处理雄性 SD 大鼠 500 mg/kg 改善蔗糖偏好, 使大鼠 HPA 轴的正常化, 这表明天麻可能通过改善 HPA 轴的正常化来改善抑郁, 这可能与抑郁症的糖皮质激素理论相关, 但目前并未发现关于天麻及其主要活性成分改变糖皮质激素的研究。

2.6 其他作用

天麻还可能通过神经保护作用来抑制抑郁症。研究发现, 多种压力因素, 包括神经毒素、炎症和应激反应都会损害大脑神经元。神经毒素是指对神经组织有破坏性的有毒物质。Ramachandran 等^[72]研究发现天麻 (1 mg/mL) 可以抑制核神经毒素 (Nxn) 并提高神经修复与神经保护相关蛋白如 Mps 1 粘合剂激酶活化剂 3 (Mokl3)、氯化细胞内通道蛋白 4 (Clic4)、Ki67、bcl-2 相关的蛋白 X (Bax) 的表达。以上发现表明天麻可能通过神经保护作用产生抑制抑郁症的作用。

目前常用的抗抑郁药物会刺激神经细胞骨架重排作用。这提示神经细胞骨架的作用是形成抑郁症的原因。研究发现天麻 1 mg/mL 可以增高在神经再生过程中的神经元蛋白中的网状蛋白 1/4 (RTN1/4) 神经黏附因子 (NCAM) 的表达。表明天麻可能通过促进神经细胞骨架重排作用对抑郁症产生作用^[73]。

3 天麻抗抑郁应用研究

通过国家药品监督管理局查询天麻相关药品的开发情况发现天麻相关药品共有 540 种, 其中天麻素相关药品 115 种。通过研究药品的说明书发现这些药物涉及的病症主要包括祛风除湿, 舒筋通络、活血止痛, 用于肢体痉挛、手足麻木腰腿酸痛; 用于神经衰弱、眩晕头痛、失眠健忘等症。并未发现与天麻相关的治疗抑郁的药物。但是在临床上, 许多专家对天麻相关药物联合用药治疗抑郁症做了一定的研究, 谈弘等^[74]采用天麻素注射液联合阿普唑仑治疗神经衰弱 67 例, 总有效率为 93%, 在减轻及缓解头晕、头痛的同时有效治疗失眠, 并可明显改善焦虑、抑郁症状; 孙来顺^[75]使用天麻素联合阿普唑仑与单用阿普唑仑随机对照治疗神经衰弱各 31 例, 经汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 和汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评定, 联合组总有效率为 90.3%,

显著优于对照组的 80.6%；王丽^[76]利用天麻素片联合盐酸帕罗西汀对老年脑卒中后抑郁症患者 100 例发现天麻素片联合盐酸帕罗西汀治疗抑郁效果显著安全性高。

天麻常用于抗抑郁的中药复方中。通过国家知识产权局专利检索系统以“天麻”和“抑郁”2 个关键词检索并筛选发现由天麻作为主要成分的抗抑郁制剂发明专利有 64 种，主要为天麻组成的中药复方。在临床上许多学者也对天麻复方治疗抑郁症状进行了一定的研究，如孙明军等^[77]用天麻钩藤饮联合氟西汀治疗抑郁症头晕头痛患者 68 例，林昱等^[78]采用补肾解郁方治疗肾虚肝郁型抑郁症 240 例，与氟西汀对照，均发现治疗效果显著高于氟西汀组，且不良反应明显低于氟西汀组；沈秀辉^[79]用养血清脑颗粒联合天麻钩藤饮治疗头痛 36 例，姚黄^[80]采用天麻钩藤饮加减治疗脑卒中后抑郁症；居跃君^[81]根据王翹楚平肝解郁活血法治疗抑郁性神经症 40 例均取得了较好的疗效。

4 总结与展望

动物试验表明天麻乙醇提取物、天麻水提取物，天麻醋酸乙酯提取物、天麻素、4-羟基苄醇和香草醛均有明显改善小鼠抑郁的作用。主要通过单胺类神经递质、抗氧化、抗炎、BDNF 及神经营养、HPA 轴的调节等多种途径发挥抗抑郁作用。

尽管天麻抗抑郁作用药效在动物层面已经得到证实，但是目前对于天麻抗抑郁的应用开发仍然相对薄弱，针对天麻素、4-羟基苄醇和香草醛等活性物质而言，可以作为先导化合物进行开发获得活性更优的产物，为抗抑郁药物开发提供可靠的依据；针对天麻而言，可以以天麻相关传统名方为基础，基于网络药理学、生物信息学、系统生物学等技术改变配伍，增进疗效，获得更优配方，发挥传统中药多成分、多靶点的治疗特点发挥其抗抑郁作用；在临床上针对天麻及其相关方剂的抗抑郁作用进行研究，明确其治疗效果，获得更多的临床数据，为其作为抗抑郁药物的临床应用提供参考。

参考文献

- [1] Mathers C D, Lopez A D, Murray C J L, *et al.* The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001 [J]. *Poult Sci*, 2006, 88(11): 2406-2414.
- [2] Charlson F J, Ferrari A J, Flaxman A D, *et al.* The epidemiological modelling of dysthymia: Application for the global burden of disease study 2010 [J]. *J Affect*

Disord, 2013, 151(1): 111-120.

- [3] Kiyohara C, Yoshimasu K. Molecular epidemiology of major depressive disorder [J]. *Environ Health Prev Med*, 2009, 14(2): 71-87.
- [4] Ueda N, Yoshimura R, Shinkai K, *et al.* Higher plasma 5-hydroxyindoleacetic acid levels are associated with SSRI-induced nausea [J]. *Neuropsychobiology*, 2003, 48(1): 31-34.
- [5] Simon G E, James S, Belinda O, *et al.* Suicide risk during antidepressant treatment [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1): 41-47.
- [6] Zarate C A, Singh J B, Carlson P J, *et al.* A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(8): 856-864.
- [7] Brunoni A R, Teng C T, Correa C, *et al.* Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: Challenges and recommendations from a working group meeting [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(3): 433-451.
- [8] Nestler E J. Antidepressant treatments in the 21st century [J]. *Biol Psychiatry*, 1998, 44(7): 526-533.
- [9] 朱十伟, 高晓霞, 田俊生, 等. 中药抗抑郁药对研究进展 [J]. *药理学报*, 2019, 54(2): 65-74.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [11] 黄红, 刘新民, 吕光华. 天麻防治神经精神疾病的研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(9): 209-215.
- [12] 安中原, 钟斌. 天麻的化学成分与药理活性研究概况 [J]. *海峡药学*, 2017, 29(6): 22-24.
- [13] Wigner P, Czarny P, Galecki P, *et al.* The molecular aspects of oxidative & nitrosative stress and the tryptophan catabolites pathway (TRYCATs) as potential causes of depression [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 262: 566-574.
- [14] Lee J Y, Jang Y W, Kang H S, *et al.* Anti-inflammatory Anti-inflammatory action of phenolic compounds from *Gastrodia elata* root [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(10): 849-858.
- [15] Luo L, Kim S W, Lee H K, *et al.* Anti-oxidative effects of 4-hydroxybenzyl alcohol in astrocytes confer protective effects in autocrine and paracrine manners [J]. *PloS One*, 2017, 12(5): e0177322.
- [16] Yu S S, Zhao J, Zheng W P, *et al.* Neuroprotective effect of 4-hydroxybenzyl alcohol against transient focal cerebral ischemia via anti-apoptosis in rats [J]. *Brain Res*, 2010, 1308(3): 167-175.
- [17] Wu L Y, Chen W C, Tsai F S, *et al.* p-Hydroxybenzyl alcohol, an active phenolic ingredient of *Gastrodia elata*, reverses the cycloheximide-induced memory deficit by

- activating the adrenal gland in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(8): 1593-1604.
- [18] Tai A, Sawano T, Yazama F. Antioxidant properties of ethyl vanillin *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 75(12): 2346-2350.
- [19] Dhanalakshmi C, Janakiraman U, Manivasagam T, *et al.* Vanillin attenuated behavioural impairments, neurochemical deficits, oxidative stress and apoptosis against rotenone induced rat model of Parkinson's disease [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(8): 1-12.
- [20] Kim I S, Choi D K, Jung H J. Neuroprotective effects of vanillyl alcohol in *Gastrodia elata* Blume through suppression of oxidative stress and anti-apoptotic activity in toxin-induced dopaminergic MN9D cells [J]. *Molecules*, 2011, 16(7): 5349-5361.
- [21] Dhanalakshmi C, Manivasagam T, Nataraj J, *et al.* Neurosupportive role of vanillin, a natural phenolic compound, on rotenone induced neurotoxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 626028.
- [22] 严华成, 曹 雄, Das M, 等. 抑郁症动物模型的研究进展 [J]. 神经科学通报: 英文版, 2010, 26(4): 327-337.
- [23] Porsolt R D, Pichon M L, Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments [J]. *Nature*, 1977, 266(5604): 730-732.
- [24] Steru L, Chermat R, Thierry B, *et al.* The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1985, 85(3): 367-370.
- [25] Katz R J, Roth K A, Carroll B J. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: Implications for a model of depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1981, 2(5): 247-251.
- [26] Zhou B H, Li X J, Liu M, *et al.* Antidepressant-like activity of the *Gastrodia elata* ethanol extract in mice [J]. *Fitoterapia*, 2006, 77(7/8): 592-594.
- [27] Hong S S, Cho S H. Antidepressant-like effects of the *Gastrodia elata* Bl. extract in mice [J]. *J Oriental Neuropsychy*, 2013, 24(3): 281-292.
- [28] Lin Y E, Lin S H, Chen W C, *et al.* Antidepressant-like effects of water extract of *Gastrodia elata* Blume in rats exposed to unpredictable chronic mild stress via modulation of monoamine regulatory pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187: 57-65.
- [29] Chen P J, Hsieh C L, Su K P, *et al.* Rhizomes of *Gastrodia elata* B(L.) possess antidepressant-like effect via monoamine modulation in subchronic animal model [J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(6): 1113-1124.
- [30] Chen P J, Hsieh C L, Su K P, *et al.* The antidepressant effect of *Gastrodia elata* Bl. on the forced-swimming test in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(1): 95-106.
- [31] Lin S H, Chen W C, Lu K H, *et al.* Down-regulation of Slit-Robo pathway mediating neuronal cytoskeletal remodeling processes facilitates the antidepressant-like activity of *Gastrodia elata* Blume [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(43): 10493-10503.
- [32] Chen W C, Lai Y S, Lin S H, *et al.* Anti-depressant effects of *Gastrodia elata* Blume and its compounds gastrodin and 4-hydroxybenzyl alcohol, via the monoaminergic system and neuronal cytoskeletal remodeling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 182: 190-199.
- [33] 孙晓菲, 林 青, 代 蓉, 等. 天麻乙酸乙酯提取物对行为绝望小鼠的抗抑郁作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 205-207.
- [34] Zhang R, Peng Z, Wang H, *et al.* Gastrodin ameliorates depressive-like behaviors and up-regulates the expression of BDNF in the hippocampus and hippocampal-derived astrocyte of rats [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1): 172-179.
- [35] 刘海艳, 冯 斌, 王 济, 等. 天麻素对抑郁症模型小鼠抑郁行为及其相关细胞因子表达的影响 [J]. 中南药学, 2018, 16(2): 166-170.
- [36] Cho J H, Park J H, Hyeon J H, *et al.* Vanillin and 4-hydroxybenzyl alcohol promotes cell proliferation and neuroblast differentiation in the dentate gyrus of mice via the increase of brain-derived neurotrophic factor and tropomyosin-related kinase B [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 2949-2956.
- [37] Xu J, Xu H, Liu Y, *et al.* Vanillin-induced amelioration of depression-like behaviors in rats by modulating monoamine neurotransmitters in the brain [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 225(3): 509-514.
- [38] Abo-youssef A M. Possible antidepressant effects of vanillin against experimentally induced chronic mild stress in rats [J]. *Beni-Suef Uni J Basic Appl Sci*, 2016, 5(2): 187-192.
- [39] Shoeb A, Chowta M, Pallemati G, *et al.* Evaluation of antidepressant activity of vanillin in mice [J]. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(2): 141-144.
- [40] Villas Boas G R, Boengen de Lacerda R, Paes M M, *et al.* Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 851(3): 95-121.
- [41] Castrén E. Is mood chemistry? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(3): 241-246.
- [42] Fava M. Major depressive disorder [J]. *Neuron*, 2000,

- 28(2): 335-341.
- [43] Cristina L, Stefano G, Adele L, *et al.* Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(18): 2985-3008.
- [44] Meyer J H, Wilson A A, Sandra S, *et al.* Brain monoamine oxidase A binding in major depressive disorder: Relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment, recovery, and recurrence [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(12): 1304-1312.
- [45] Vaiva G, Thomas P, Ducrocq F, *et al.* Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 55(3): 250-254.
- [46] Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(4): 383-406.
- [47] Shi Y, Dong J W, Tang L N, *et al.* N(6)-(3-methoxyl-4-hydroxybenzyl) adenine riboside induces sedative and hypnotic effects via GAD enzyme activation in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 126: 146-151.
- [48] Ahmad A, Rasheed N, Banu N, *et al.* Alterations in monoamine levels and oxidative systems in frontal cortex, striatum, and hippocampus of the rat brain during chronic unpredictable stress [J]. *Stress*, 2010, 13(4): 355-364.
- [49] Tagliari B, dos Santos T M, Cunha A A, *et al.* Chronic variable stress induces oxidative stress and decreases butyrylcholinesterase activity in blood of rats [J]. *J Neural Transm* (Vienna), 2010, 117(9): 76-1067.
- [50] Khanzode S D, Dakhale G N, Khanzode S S, *et al.* Oxidative damage and major depression: The potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors [J]. *Redox Rep*, 2003, 8(6): 365-370.
- [51] Jiang G, Hu Y, Liu L, *et al.* Gastrodin protects against MPP(+)-induced oxidative stress by up regulates heme oxygenase-1 expression through p38 MAPK/Nrf2 pathway in human dopaminergic cells [J]. *Neurochem Int*, 2014, 75: 79-88.
- [52] Han Y J, Je J H, Kim S H, *et al.* *Gastrodia elata* shows neuroprotective effects via activation of PI3K signaling against oxidative glutamate toxicity in HT22 cells [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(4): 1007-1019.
- [53] Zhu H, Di Z, Qi Z, *et al.* 4-Hydroxybenzyl alcohol derivatives and their sedative-hypnotic activities[J]. *Rsc Advances*, 2018, 8(35): 19539-19550.
- [54] Raison C L, Miller A H. Role of inflammation in depression: Implications for phenomenology, pathophysiology and treatment [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 28: 33-48.
- [55] Miller A H, Raison C L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 22-34.
- [56] 郑清炼, 楚世峰, 任 倩, 等. 趋化因子与抑郁症关系的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(5): 615-619.
- [57] Paudel Y N, Shaikh M F, Shah S, *et al.* Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: Implication for therapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837: 145-155.
- [58] Logan A C. Omega-3 fatty acids and major depression: A primer for the mental health professional [J]. *Lipids Health Dis*, 2004, 3: 25.
- [59] Dai J N, Zong Y, Zhong L M, *et al.* Gastrodin inhibits expression of inducible NO synthase, cyclooxygenase-2 and proinflammatory cytokines in cultured LPS-stimulated microglia via MAPK pathways [J]. *PloS One*, 2011, 6(7): e21891.
- [60] Kim B W, Koppula S, Kim J W, *et al.* Modulation of LPS-stimulated neuroinflammation in BV-2 microglia by *Gastrodia elata*: 4-Hydroxybenzyl alcohol is the bioactive candidate [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 549-557.
- [61] Yan X, Liu D F, Zhang X Y, *et al.* Vanillin protects dopaminergic neurons against inflammation-mediated cell death by inhibiting ERK1/2, P38 and the NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 389.
- [62] Naert G, Zussy C, Tran Van Ba C, *et al.* Involvement of endogenous brain-derived neurotrophic factor in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity [J]. *J Neuroendocrinol*, 2015, 27(11): 850-860.
- [63] Autry A E, Monteggia L M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(2): 238-258.
- [64] Zuo W, Xu F, Zhang K, *et al.* Proliferation-enhancing effects of gastrodin on RSC96 Schwann cells by regulating ERK1/2 and PI3K signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 747-753.
- [65] Scharfman H, Goodman J, Macleod A, *et al.* Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats [J]. *Exp Neurol*, 2005, 192(2): 348-356.
- [66] Hanson N D, Owens M J, Nemeroff C B, *et al.* Depression, antidepressants, and neurogenesis: A critical reappraisal [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(13): 2589-2602.
- [67] Baral S, Pariyar R, Yoon C S, *et al.* Effects of *Gastrodiae*

- rhizoma on proliferation and differentiation of human embryonic neural stem cells [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(10): 792-797.
- [68] Nikkheslat N, Pariante C M, Zunszain P A. Neuroendocrine abnormalities in major depression: An insight into glucocorticoids, cytokines, and the kynurenine pathway, inflammation and immunity in depression [J]. *Inflam Immunity Dep*, 2018, doi:10.1016/B978-0-12-811073-7.00003-9.
- [69] Brown G, McIntyre R, Rosenblatt, et al. Depressive disorders: Processes leading to neurogeneration and potential novel treatments [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C): 189-204.
- [70] Pariante C M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(6): 554-559.
- [71] Suri D, Vaidya V A. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: Relevance to hippocampal structural and functional plasticity [J]. *Neuroscience*, 2013, 239: 196-213.
- [72] Ramachandran U, Manavalan A, Sundaramurthi H, et al. Tianma modulates proteins with various neuro-regenerative modalities in differentiated human neuronal SH-SY5Y cells [J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(8): 827-836.
- [73] Sundaramurthi h, A M, U R, et al. Phenotyping of tianma-stimulated differentiated rat neuronal b104 cells by quantitative proteomics [J]. *Neurosignals*, 2012, 20(1): 48-60.
- [74] 谈弘, 张艺, 周慧萍. 天麻素联合阿普唑仑治疗神经衰弱的疗效观察 [J]. *海峡药学*, 2010, 22(4): 87-88.
- [75] 孙来顺. 天麻素、阿普唑仑治疗神经衰弱的疗效分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2013, 24(7): 1535-1535.
- [76] 王丽. 天麻素片联合盐酸帕罗西汀对老年脑卒中后焦虑抑郁患者血清 BDNF、IGF-1 浓度的影响 [J]. *中国老年学*, 2017, 37(21): 193-195.
- [77] 孙明军, 康坦坦. 天麻钩藤饮治疗抑郁症头晕头痛临床研究 [J]. *中医学报*, 2012, 27(8): 1011-1012.
- [78] 林昱, 杨来启, 杨喜民, 等. 补肾解郁法治疗肾虚肝郁型抑郁症临床疗效观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(10): 2143-2145.
- [79] 沈秀辉. 养血清脑颗粒合天麻钩藤饮治疗头痛 36 例临床观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(20): 29-30.
- [80] 姚黄. 辨证治疗脑卒中后抑郁症 40 例 [J]. *河南中医*, 2008, 28(3): 47-48.
- [81] 居跃君. 平肝解郁活血法治疗抑郁性神经症 40 例 [J]. *上海中医药杂志*, 2000, 34(11): 18-19.