

知母及含知母复方的抗抑郁研究现状

张颖 陈朝 陈宇霞 黄世敬

【摘要】 通过检索近十几年来的文献显示知母作为常用的清热药有抗抑郁作用,知母有效成份知母皂苷是目前研究的热点,近年来药理学研究证实知母皂苷具有抗抑郁疗效,对抑郁动物行为学有改善作用,可增加脑内神经递质去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺含量,降低血浆促肾上腺皮质激素和皮质醇;可提高海马、皮层脑源性神经营养因子的表达,保护受损脑组织神经元。含有知母复方如二仙汤、知母地黄汤、酸枣仁汤等是抗抑郁临床常用方,抗抑郁作用疗效显著,临床研究和动物学实验证实,此类复方能有效改善抑郁症状。故本文针对知母的抗抑郁报导进行分析,并整理知母复方的抗抑郁研究文献,望能对揭示抑郁的发病机理、开发抗抑郁新药及提高抑郁诊治水平提供参考价值。

【关键词】 抑郁; 知母; 知母皂苷; 百合知母汤; 酸枣仁汤; 二仙汤

【中图分类号】 R749.4 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.03.042

Study of antidepressant on *Anemarrhena asphodeloides* Bge. ZHANG Ying, CHEN Zhao, CHEN Yuxia, et al. Traditional Chinese Medicine R&D Center Guang'anmen Hospital of China Academy of Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: HUANG Shi-jing, E-mail: gamhsj@126.com

【Abstract】 Through relevant articles we have retrieved, it is detected that the common heat-clearing medicine *Anemarrhena asphodeloides* (AA) also conveys anti-depressant benefits, and its pharmaceutical gradient *Anemarrhena timosaponin* (AT) has gained much attention from researchers. These cognitions were verified by recent pharmacological studies, which have demonstrated that AA alleviates depression

基金项目: 国家自然科学基金(81072801);北京市科技计划(Z141100002214014);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(ZZ0708076)

作者单位: 100053 北京,中国中医科学院广安门医院中药研发中心

作者简介: 张颖(1972-),博士,助理研究员。研究方向:中医脑病。E-mail: zhangying1179@163.com

通讯作者: 黄世敬(1964-),博士,主任医师,研究员,硕士生导师。研究方向:中医脑病。E-mail: gamhsj@126.com

with respect to behavioral manifestations by elevating the levels of norepinephrine, serotonin and dopamine while decreasing those of plasma Adrenocorticotrophic hormone and cortisol. Besides, the effect is enhanced by its facilitating the expressions of hippocampus, cortex brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in damaged brain tissue. The traditional Chinese medicine prescriptions involving the medicine includes Erxian decoction, *Zhimu Dihuang* decoction and *suanzaoren* decoction. Their effect on depressant patients have been validated by clinical practices and by a range of clinical trials and animal experiments. Consequently, the present article has teased out the literature relevant to AA's antidepressant effect. We hope this article will be an effective reference for discovering mechanism of depression, developing new drugs and performing clinical practices.

【Key words】 Depression; *Anemarrhena asphodeloides* Bge.; Baihe Zhimu decoction; *Suanzaoren* decoction; *Erxian* decoction

抑郁是以显著而持久的心境低落为主要临床特征,是心境障碍的主要类型。临床多表现为:心境低落,如情感低落,抑郁悲观;思维迟缓即思维联想速度缓慢,反应迟钝;意志活动减退包括行为缓慢,生活被动、疏懒;认知功能损害,近期记忆力下降、注意力障碍、反应时间延长、警觉性增高、抽象思维能力差、学习困难、语言流畅性差、空间知觉、眼手协调及思维灵活性等能力减退,及一些躯体症状如睡眠障碍、乏力、食欲减退、体重下降、便秘等。抑郁中医称为“郁证”,古籍中的百合病、脏躁、奔豚等均属现代郁证范畴。中医药治疗抑郁疗效显著,尤其对情绪低落及失眠等效果更好。知母为清热泻火药,现代生物学实验证实知母具有抗抑郁作用,通过查阅大量文献提示含有知母的一些经方在抑郁治疗中应用较多且疗效很好,故本文对知母抗抑郁的实验研究及含有知母的复方的抗抑郁临床研究进行整理,综述如下:

知母作为常用中药材,应用历史在 2000 年以上,为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎,别名蒜薹子草、羊胡子根、地参、连母、水须、穿地龙、虫氏母等,《神农本草经》列为中品^[1]。春、秋二季采挖,除去须根和泥沙,晒干,习称“毛知母”。根据炮制方法的不同分为知母、盐知母、炒知母、酒知母。知母苦、甘、寒,无毒,归肺、胃、肾经,具有清热泻火、生津润燥功效。临床上主治热病烦渴、肺热咳嗽气喘、骨蒸潮热、内热消渴、肠燥便秘等症^[2],本品煎服,6~12 g。含有知母的经方如百合知母汤、二仙汤、酸枣仁汤等就已有治疗郁证的记载,且临床应用也较为普遍,现代医家在此基础上通过临床研究并证实了此类含有知母的方剂的抗抑郁疗效及作用机理。在临床大样本的病例观察之外,现代医家对这类

经方做了抗抑郁的机理研究。现对这些含有知母的复方的抗抑郁应用及研究现状综述如下。

1 知母抗抑郁的实验研究

知母的化学成份主要包括甾体皂苷、双苯吡酮类、木脂素类、多糖类、有机酸类、大量黏液质及微量元素等^[3]。目前知母有效成份皂苷是研究的热点,甾体皂苷数量多、含量高,约占 6%,其中已经鉴定的化合物有 20 多种,包括知母皂苷 AIII、知母皂苷 BI、知母皂苷 BII、知母皂苷 BIII 等。药理学研究发现知母皂苷有抗抑郁、提高学习记忆能力、保护受损脑组织等作用。

目前对抑郁的实验研究主要是行为学和某些生物化学递质如单胺类递质、下丘脑—垂体—肾上腺轴功能亢进等方面,同时皮质和海马等部位的神经元损伤及再生目前也是研究的主要方面,对知母的抗抑郁药理研究也多表现在如下几方面:

1.1 知母对抑郁模型动物的行为学影响

知母及其有效成份知母皂苷对抑郁小鼠的行为学有改善作用。张冰等^[4]采用空瓶刺激法复制大鼠慢性情绪应激模型,用知母水煎剂对模型大鼠进行干预,实验结果发现知母干预后,模型大鼠攻击及修饰行为显著下降,体质量增长显著增多,血清皮质酮含量显著降低。知母的主要有效成份是知母皂苷,任利翔等^[5]通过对小鼠强迫游泳,获得性无助实验及慢性温和应激实验发现,知母总皂苷能够明显缩短小鼠的不动时间,缓解其在应激环境下的心理绝望状态,获得性无助模型以及慢性温和应激模型实验也证明长期给予知母总皂苷可明显改善模型动物的抑郁状态,且呈现一定的量效与时效关系。知母皂苷还可显著增加慢性温和应激模型动物的蔗糖水消耗量,延长动物逃避潜伏时间、

减少逃避错误次数^[6]。

1.2 知母对抑郁模型动物的生化学影响

知母皂苷对神经递质有干预作用,路明珠等^[7]通过小鼠悬尾实验、小鼠强迫游泳实验、旷野实验、阿朴吗啡致小鼠刻板行为实验、抑制单胺、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和多巴胺(dopamine, DA)重摄取实验、育亨宾毒性增强实验及 5-羟色胺酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)致甩头作用等实验发现知母皂苷中知母皂苷 BII 能改善小鼠的行为学变化,增强脑内 5-羟色胺(5-hydroxy trptamine, 5-HT)、DA 神经系统作用。百合、知母常常是用来治疗抑郁的一个药对,如复方有百合知母汤、百合地黄汤、百合安神汤均有百合和知母两味中药,郑水庆等^[8]通过研究发现百合知母皂苷能增加慢性应激抑郁症模型大鼠脑内 NE、5-HT 和 DA 的含量,使慢性应激抑郁模型大鼠血浆皮质醇(cortisol, CORT)和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)含量恢复正常。

1.3 知母皂苷具有神经保护作用

知母皂苷还具有神经保护作用,任利翔等^[9]研究发现知母皂苷能够降低血浆 ACTH 和 CORT 的含量,提高海马组织内脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达。魏周科等^[10]从分子水平及形态学水平研究发现知母能增加大脑外层皮质区神经元细胞、锥体细胞数量,对抑郁模型大鼠的细胞核核仁、锥体细胞层毛细血管具有保护作用,能够调控 5-HT、NE、BDNF、酪氨酸激酶受体 B(Tyrosine Kinase Receptor B, TrkB)等神经递质和营养因子的表达。现代药理实验证实知母皂苷对海马组织具有保护作用^[11-12],能通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路对抗谷氨酸引起的皮层神经元损伤作用^[13-14],可对缺血再灌注损伤的脑组织有保护作用^[15]。刘卓等^[16]也研究了知母对脂多糖引起的大鼠学习记忆障碍的改善作用,同时发现知母还能够抑制海马的炎症反应。

2 知母在抑郁治疗中的临床应用现状

2.1 百合知母汤抗抑郁研究及知母的作用

百合知母汤是治疗百合病的首选代表方,百合病是以神志恍惚、精神不定为主要表现的情志病,多由伤寒大病之后,余热未解,或平素情志不遂,而遇外界精神刺激所致。证型包括阴虚内热、痰热内扰及心肺气虚等。知母归肺、胃、肾经,具有养阴清

热、润燥除烦的功效,知母在百合知母汤中的作用是佐以君药百合,治疗百合病误汗,汗后伤阴,以致口渴,烦躁不安,脉微数等症。百合知母汤治疗百合病疗效肯定,姜浩等^[17]用百合知母汤治愈抑郁 1 例。百合知母汤对植物神经紊乱乃肺经心经阴虚燥热,神魂魄不定者疗效显著,如方先顺等^[18]临床观察 52 例植物神经紊乱发现,百合知母汤治疗组痊愈 45 例,显效 6 例,此时知母的作用是救肺之阴,辅佐百合甘凉清肺,最终达到阴阳调和。百合知母汤经常和其他经方如柴胡龙骨牡蛎汤配合应用疗效较好,如韩斐^[19]用百合知母汤配合柴胡龙骨牡蛎汤治疗百合病情志不遂,郁而化火临床表现为意欲食复不能食,常默然,欲卧不能卧,欲行不能行,饮食或有美时,或有不用闻食臭时,如寒无寒,如热无热的 1 例患者,最后痊愈。陈卓等^[20]通过临床观察 80 例抑郁病例发现百合知母汤合柴胡龙骨牡蛎汤合用抗抑郁作用要优于西药氟西汀。

2.2 酸枣仁汤抗抑郁研究及知母的作用

酸枣仁汤为安神剂,具有养血安神,清热除烦之功效,主治肝血不足,阴虚内热所致的虚劳虚烦不得眠证。现代临床常用于治疗神经衰弱、心脏神经官能症、更年期综合征等属心肝血虚,虚热内扰者。方中知母凉肺胃之气,兼滋肾阴,通过降火除烦以辅佐酸枣仁生心血、养肝血,达到补虚养血安神除烦的作用。高孟翠等^[21]对 276 例抑郁病例分别施以不同方药进行治疗,观察结果发现酸枣仁汤治疗肝肾阴虚型抑郁痊愈 216 例,显效 30 例,有效 20 例,无效 10 例,总有效率 96.40%。失眠是抑郁表现为神经系统的一个主要症状,《灵枢·大惑论》“病不得卧者,为气不得入于阴,常留于阳,故目不瞑矣”,治疗重在调理阴阳,潜阳入阴,镇静安神,以达“神安则眠”之功。张压西等^[22-23]对临床 120 例失眠病例观察发现酸枣仁汤治疗失眠的临床有效率为 86.67%,明显高于西药艾司唑仑对照组 75%。知母归肺、肾经,其可泻无根之肾火,疗有汗之骨蒸,止虚劳之热,滋化源之阴,此方中知母用其补肾、肺之阴及清热之功效与茯苓共为臣药,与君药酸枣仁相配,达到安神除烦、阴阳和合,达到改善睡眠的效果。知母在酸枣仁汤治疗失眠中的作用是重要的,戴娅怡等^[24]对酸枣仁汤进行了文献检索,发现以酸枣仁汤为基础方治疗失眠的 122 篇文献检索中,知母和酸枣仁出现的频次一样多,均有 122 次,各占 100%。

2.3 二仙汤抗抑郁研究及知母作用

二仙汤是上海中医药大学张伯讷教授 20 世纪 50 年代针对围绝经期综合征(更年期综合征)研制出的方剂,主要用于治疗更年期综合征,也是治疗抑郁症的重要方,方中知母泻火而滋肾保阴,并以助心火之下降,配合壮阳药同用对阴阳俱虚于下,而又有虚火上炎的见有肾精不足和相火旺者,疗效显著。刘艳等^[25]临床用二仙汤为主方加减治疗抑郁症患者 1 例,服药两月,患者痊愈。同时二仙汤对更年期伴有焦虑症状的治疗也有显著效果,李兰者等^[26]用二仙汤合二至丸治疗更年期综合症焦虑 38 例,显效 12 例,有效 24 例,无效 2 例,总有效率为 94.74%,明显优于西药对照组。

3 展望

抑郁与脑缺血有一定关系,两者互为因果,大脑皮层及海马等部位神经元损伤有可能是其基本的病理改变,知母及其复方在血管性抑郁应用及研究还没有报导,随着对血管性抑郁研究的增多及中医药在治疗抑郁症地位的提升,植物药抗血管性抑郁的研究就越来越受到重视,相信通过现代生物学研究手段,知母的抗抑郁作用会越来越明确,这将对研究血管性抑郁的发病机理、开发抗抑郁新药及提高血管性抑郁的诊治水平具有重要的参考价值。

参 考 文 献

- [1] 陈万生,乔佳卓. 知母本草学研究[J]. 中药材,1997,20(1):53-54.
- [2] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:197.
- [3] 倪梁红,秦民坚. 知母资源化学及药理研究进展[J]. 中国野生植物资源,2005,24(4):16.
- [4] 张冰,李廷利. 知母水煎剂对空瓶刺激诱发的慢性情绪应激的干预作用[J]. 中医药学报,2012,40(5):22-24.
- [5] 任利翔,罗轶凡,宋少江,等. 知母总皂苷抗实验性抑郁作用的研究[J]. 中药新药与临床药理,2007,18(1):29.
- [6] 任利翔,罗轶凡,高威,等. 知母总皂苷对慢性温和应激小鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(4):414-417.
- [7] 路明珠,张治强,伊佳,等. 知母皂苷 B-II 抗抑郁作用及其机制研究[J]. 药学实践杂志,2010,28(4):283-287.
- [8] 郑水庆. 百合知母汤抗抑郁作用的理论与实验研究[D]. 上海:第二军医大学,2007:110.
- [9] 任利翔,罗轶凡,高威,等. 知母总皂苷对慢性温和应激小鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(4):414-417.
- [10] 魏周科,薛红,王伟伟,等. 滋阴清热法对抑郁症模型大鼠脑内单胺类神经递质、脑源性神经营养因子和酪氨酸激酶 B 的影响[J]. 中华中医药学刊,2014,32(8):1943-1948.
- [11] 王立军,金英,隋海娟,等. 知母皂苷元改善淀粉样 β 蛋白引起的体外培养乳大鼠海马神经元的损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27(4):629-634.
- [12] 肖复茜,李洪秀,隋海娟,等. 知母皂苷元对高糖引起的体外培养大鼠海马神经元损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报,2013,29(1):107-112.
- [13] 王琦,隋海娟,屈文慧,等. 知母皂苷元对谷氨酸引起的皮层神经元损伤的保护作用研究[J]. 中国药理学通报,2013,29(2):281-285.
- [14] 岳连虎,隋海娟,屈文慧,等. 知母皂苷元对谷氨酸诱导的皮层神经元损伤的保护作用及其机制[J]. 中药药理与临床,2012,28(5):31-36.
- [15] 吴非,郭胜蓝,程玉芳,等. 知母总皂苷对大鼠脑缺血及再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学杂志,2006,41(9):668-671.
- [16] 刘卓,金英,刘婉珠,等. 知母皂苷对脂多糖引起的大鼠学习记忆障碍和炎症反应的影响[J]. 中国药理学通报,2010,26(10):1362-1366.
- [17] 姜浩. 百合知母汤加味治疗抑郁症[J]. 河北中医,2012,34(4):542.
- [18] 方先顺. 百合地黄知母汤合甘麦大枣汤治疗失眠症 52 例报道[J]. 中药新药与临床药理,2012,4(8):90.
- [19] 韩斐. 百合狐惑病临床诊治举隅[J]. 中医中药,2012,9(33):109-110.
- [20] 陈卓,丁亮吾. 柴胡加龙骨牡蛎汤合百合知母汤治疗抑郁症 40 例临床观察[J]. 中医临床研究,2012,4(3):38-39.
- [21] 高孟翠,李静,介媛媛,等. 辨证治疗抑郁症 276 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志,2013,27(4):80-81.
- [22] 张压西,向婷婷,王奕,等. 加味酸枣仁汤治疗肝血亏虚证失眠患者 60 例临床观察[J]. 中医杂志,2013,54(9):750-753.
- [23] 张青山. 经方加味治疗顽固性失眠 32 例[J]. 世界中医药,2012,7(1):39.
- [24] 戴娅怡,袁拯忠,倪小芬,等. 酸枣仁汤化裁治疗失眠的中医证候分布特点及组方规律的文献分析[J]. 中华中医药学刊,2010,28(10):2095-2097.
- [25] 刘艳,黄峰. 二仙汤治疗抑郁症浅论[J]. 中国医药指南,2011,9(25):130-131.
- [26] 李兰者,孙英莲,穆静,等. 二仙汤合二至丸加味治疗围绝经期焦虑症 38 例[J]. 河北中医,2009,31(5):700-701.

(收稿日期:2015-08-13)

(本文编辑:蒲晓田)