

逍遥散及其类方抗抑郁机制研究进展

周好波 姚璐 路腾飞 于泽胜 高树明 高杉 于春泉

【摘要】 抑郁症的现状已引起医学界的广泛重视,中医药治疗抑郁症相关文献所占比例也在逐年增加,其中针灸、中西医结合、中药方剂等方面关于治疗抑郁症的临床研究也取得了一定的成果。本文通过检索近五年相关文献,就逍遥散及其类方治疗抑郁症的主要作用机制展开综述,发现逍遥散及其类方可能通过影响单胺类神经递质、通路及受体的表达、下丘脑-垂体-肾上腺轴、肝组织代谢等发挥抗抑郁作用,其中,逍遥散干预 BDNF/CREB 信号通路的关键分子的表达与功能,改善应激损伤神经元状态,对逍遥散抗抑郁作用机制的研究有重要指导作用。

【关键词】 逍遥散; 抑郁症; 机制

【中图分类号】 R285.5 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.02.038

Research progress of the antidepressant mechanism of Xiaoyao powder and its associated prescriptions ZHOU Haobo, YAO Lu, LU Tengfei, et al. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Corresponding author: YU Chunquan, E-mail: ycq-4@163.com

【Abstract】 The current situation of depression have attracted a lot of attention in the medical field. The proportion of literature of traditional Chinese medicine in treatment of depression also increased year by year. Many clinical researches of depression including acupuncture, Chinese and Western medicine and traditional Chinese medicine prescription had obtained certain achievements. Xiaoyao powder and its associated prescriptions may affect the depression by the ways of monoamine neurotransmitters, signal path and the expression of receptors, the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the metabolism of liver tissue. Xiaoyao powder is influence in the expression and function of the key molecule in the BDNF / CREB signaling pathway, and the function of improving the neuron state of stress injury have important guiding

基金项目: 国家自然科学基金(81273893);天津市科委自然科学基金(13JCZDJC31600)

作者单位: 300193 天津中医药大学 [周好波(硕士研究生)、路腾飞、于泽胜、高树明(硕士研究生)、高杉(博士研究生)、于春泉];北京军区总医院干四科(姚璐)

作者简介: 周好波(1990-),2014 级在读硕士研究生。研究方向: 中医内科学研究。E-mail: zhouhaobo23@163.com

通信作者: 于春泉(1975-),博士,教授。研究方向: 亚健康、中药药理学及中医证候学研究。E-mail: ycq-4@163.com

role in Xiaoyao powder antidepressant mechanism studies.

【Key words】 Xiaoyao powder; Depression; Mechanism

抑郁症古已有之,属中医“郁证”范畴,《内经》虽未明确提出郁证病名,但阐述了五气之郁的治疗:“木郁达之,火郁发之,土郁夺之,金郁泄之,水郁折之。”《伤寒杂病论》《诸病源候论》《丹溪心法》《景岳全书》将郁证作为一个独立的病症加以论述,创立了许多治疗郁证的经典名方,如甘麦大枣汤、六郁汤、越鞠丸、交泰丸、天王补心丹、逍遥散等沿用至今,临床辨证治疗抑郁症均有显著疗效^[1]。逍遥散,首见于《太平惠民和剂局方》,以柴胡为君药,当归、白芍为臣药、茯苓、白术、炙甘草、薄荷、生姜为佐使组成,具有疏肝健脾、行气解郁功效,多用于郁证之肝郁脾虚证和肝郁气滞证,其疗效与抗抑郁西药疗效相当,且无不良反应^[2],为临床常用治疗郁证良方,此外,逍遥散还能提高血清胃泌素、胃动素水平,有效缓解抑郁症胃肠道症状^[3-4]。近年来,各种动物实验研究从各个不同的研究方向阐述了逍遥散的抗抑郁作用机制,本文通过检索近五年相关文献,就逍遥散及其类方治疗抑郁症的主要作用机制展开综述,以期为临床应用及进一步研究逍遥散治疗抑郁症的机制提供一定的参考。

1 单胺类神经递质

目前普遍认可的抑郁单胺假说认为各种原因引起的单胺类神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)浓度和活性不同程度降低导致抑郁的发生。有研究表明^[5-6],增加大鼠脑内 5-HT 和 NE 的含量,可以阻断 5-羟色胺能神经末梢和去甲肾上腺素能神经末梢对 5-HT 和 NE 的重摄取,从而使大脑神经元突触间隙神经递质浓度升高,增强突触间递质传递作用,使抑郁症得到改善。逍遥散单用石油醚部位及石油醚部位和 95% 乙醇部位联用与阳性药具有相似的抗抑郁效果,对大鼠行为学和 NE、5-HT 和 5-羟基吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)3 种神经递质的回调均有显著改善作用,而单用 95% 乙醇部位的疗效不太明显^[7]。

5-HT 的水平主要受 5-HT_{1A} mRNA 的表达及 5-HT_{1A}受体蛋白表达水平的影响,逍遥散可以有效提高血清单胺类神经递质(NE、AD、5-HT)水平,上调海马、皮质部位 5-HT_{1A} mRNA 表达及 5-HT_{1A}受体蛋白表达水平^[8-9],下调 5-HT_{2A}受体 mRNA 表达水

平^[10],通过调控 5-HT 能神经发挥治疗抑郁症睡眠障碍,进而起到抗抑郁的作用,但不会影响甲状腺激素含量^[11]。DA 这种脑内分泌的神经递质与人的情绪有关,在体内的合成顺序为 Tyr→dopa→DA→NE^[12],是 NE 的前体,所以 DA 含量一定程度上会影响 NE 含量。刘金伟等^[13]研究表明逍遥散具有显著提高大鼠海马和皮质 DA 含量的作用,进而影响 NE 的含量,以达到抗抑郁的作用。此外,逍遥散可以通过调节蓝斑—交感—肾上腺髓质系统(hocul ceruleus-norepinephrine/sympathetic-adrenal medulla axis, LC-NE),修复因应激导致的受损的神经元,增强儿茶酚胺类神经递质的功能,增加 NE、DA 的分泌^[14],兴奋交感神经并抑制副交感神经以达到抗抑郁作用。

2 通路及受体的表达

逍遥散实验研究涉及多种通路、受体蛋白及基因的表达,通过这种特异性表达,释放神经营养因子或直接改善突触可塑性等影响神经元状态可能是逍遥散抗抑郁作用的机制之一。

抑郁症可引起海马神经元损伤及再修复障碍, Nothc1 信号通路与神经细胞修复再生密切相关。刘玥芸等^[15]发现逍遥散可能在 Nothc1 信号通路上通过直接上调 Jag1 蛋白及阻断已经上调了的 Hes 1 基因翻译成蛋白的过程达到改善神经元细胞状态的作用。BDNF/CREB 信号通路是近年来逍遥散抗抑郁作用新的研究方向,对逍遥散抗抑郁作用机制研究具有重要指导意义,研究显示:逍遥散可以增加模型小鼠海马脑源性神经营养因子、环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 mRNA 及皮质 BDNF mRNA 的表达量,提高其海马部位 pERK1/2 的表达量,干预 BDNF/CREB 信号途径的关键分子的表达与功能^[16],修复应激损伤神经元,达到抗抑郁作用。

逍遥散可能通过调节大鼠海马各区及杏仁核多种受体及相关蛋白的表达,影响突触可塑性,其中,在海马 CA3 和 DG 区的作用最明显。逍遥散可以有效逆转大鼠模型海马 CA3 区和 DG 区 P450_{sec} 蛋白表达,进一步调节神经活性甾体功能^[17],调节 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体及其相关蛋白在海马各区和杏仁核的兴奋性^[18]以达到调节突触可塑性、抗抑郁的作用。王竹凤等^[19-22]研究报

道逍遥散可双向地调节大鼠海马和杏仁核的神经生长相关蛋白(GAP-43) mRNA、Nogo-A mRNA、N-甲基-D-天冬氨酸 2A 受体(N-methyl-D-aspartate receptor 2A, NMDAR2A) mRNA、NMDAR2B mRNA 基因转录水平,上调大鼠脑内 GAP-43、Nogo-A、NMDAR2A、NMDAR2B 蛋白表达量,尤其海马 CA3 和 DG 区最明显,以影响突触可塑性,验证了逍遥散通过此机制达到抗抑郁作用的有效性。

3 下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)功能亢进是普遍认可的抑郁症神经内分泌机制之一,CRH-ACTH-CORT 通路被激活后的正反馈参与了应激性抑郁症的形成,主要表现为中枢、外周及代谢产物中促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和高浓度皮质酮(corticosterone, CORT)含量增多,分泌节律性改变,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR) mRNA 的表达下调,影响负反馈调节,造成海马进行性损伤,具体机制为:刺激→下丘脑室旁核→促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)→ACTH→糖皮质激素(glucocorticoid, GC)→CORT。

逍遥散类方可能通过下调下丘脑 CRH mRNA 表达^[23],降低血浆中 CORT 和 ACTH 的含量,上调 GR 及其 mRNA 的表达,使 GC 分泌增加,逆转大鼠糖水偏爱度的下降^[24],降低 HPA 轴的兴奋度,加强负反馈调节,达到拮抗 HPA 轴功能亢进的作用。此外,逍遥散对 AMPA 受体 GluR1 和 GluR2 有双向调节作用,下调 AMPA 受体相关蛋白激酶 C 作用蛋白 1 阳性反应物的作用,保护慢性应激引起的负性刺激传入海马,调节突触传递功能,将含有 GluR2 亚基的 AMPA 受体锚定于突触后膜影响 HPA 轴的反馈功能^[25]。另外,研究证实 NMDA 受体与甘氨酸的结合使其被过度激活,继而大量 Ca^{2+} 内流,降低突触内 Ca^{2+} 浓度影响神经细胞功能,甚至导致神经元凋亡^[26],逍遥散可以有效降低抑郁模型大鼠体内甘氨酸含量^[27],抑制该激活过程,这可能是逍遥散影响神经内分泌 HPA 轴以抗抑郁的机制之一。

4 肝组织代谢

中医认为,郁证主要病位在肝,肝脏疏泄功能的异常导致郁证的产生。现代研究认为肝主疏泄

功能可能是以肝脏肝窦内皮窗孔构成筛孔为结构基础的,而炎症反应的参与可以直接影响肝窦的数量与功能,所以,逍遥散对肝脏组织代谢及功能作用的影响可能通过影响炎症因子,增加肝窦内皮窗孔数量,阻止肝窦内皮血管化进行^[28]。研究证实逍遥散可通过降低血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量^[29],减少其与 TNF 受体的结合进而抑制肝组织中吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的激活,抑制肝组织内色氨酸 2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)^[30]的激活,共同影响 IDO 介导的色氨酸代谢紊乱通路影响肝脏代谢达到抗抑郁效果。大量文献表明,抑郁症主要以肝郁脾虚证和肝郁气滞证多见,大鼠抑郁症模型存在的肝脏组织的变性、坏死、纤维化可能与这一理论相关。逍遥散可能通过提高肝组织内 IRS-2、PI3-K mRNA 基因表达,减少肝细胞凋亡^[31];抑制胶原纤维蛋白的合成与分泌^[32],清除自由基,使转录因子 SREBP1 的表达与入核转位减少^[33],细胞核内被 SREBP1 激活的生脂相关酶基因的诱导表达降低以抗脂质过氧化,减轻肝细胞变性、坏死,炎性浸润;改善细胞膜通透性^[34],恢复部分氨基酸代谢、三羧酸循环、尿素循环等代谢通路,促进肝细胞再生,改善肝纤维化,从而达到抗抑郁效果。

5 结语

逍遥散作为临床常用治疗抑郁症的基础方剂应用广泛,能够有效缓解患者失眠、胃肠道不适等症状的同时起到疏肝理气健脾,达到标本兼治的效果。近年来关于逍遥散抗抑郁机制实验研究大量出现,提出了以单胺类神经递质假说及 HPA 轴为主的抑郁症机制研究的大方向,随着科学技术的进步,关于通路及受体的研究大量涌现,验证了逍遥散可以通过影响某些通路、受体蛋白及基因的表达水平调节神经营养因子,影响突触可塑性达到抗抑郁效果,其中关于逍遥散干预 BDNF/CREB 信号途径以抗抑郁的研究为今后的研究指明了努力的方向,进一步的通路及基因组学研究将有利于全面揭示逍遥散发挥抗抑郁作用的机制。但是,由于抑郁症动物模型的多样与逍遥散证型的对应关系尚不明确,中药复方研究方法还比较单一,多停留于中药复方的粗提取物药理分析,尚不能准确反映中药复方的物质基础、化学成分、疗效及作用机制,不能

较好地体现中医的整体观念及辨证论治的理念,网络药理学、分子生物学、代谢组学及基因组学的多学科方法结合将有利于进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] 蒋关琼, 苗明三. 中医药治疗抑郁症特点分析[J]. 中医学报, 2013, 28(12):1881-1883.
- [2] 秦献魁, 李萍, 韩梅, 等. 逍遥散治疗抑郁症随机对照试验的系统评价[J]. 中医杂志, 2010, 51(6):500-505.
- [3] 龚锡平, 何敏, 杨靖, 等. 逍遥散对 CUMS 模型大鼠胃肠功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(5):3-5.
- [4] 刘欢, 陈磊, 孙海峰, 等. ERIC-PCR 指纹图谱分析逍遥散对抑郁模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(2):160-165.
- [5] Garcia-Garcia A L, Newman-Tancredi A, Leonardo E D. P5-HT1A receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function[J]. Psychopharmacology, 2014, 231(4):623-636.
- [6] 郭晓冬, 许二平, 李琳, 等. 加味丹栀逍遥散对抑郁模型大鼠下丘脑内 5-HT 和 NE 的影响[J]. 中医学报, 2013, 28(12):1831-1833.
- [7] 崔杰, 郑兴宇, 高晓霞, 等. 逍遥散抗抑郁作用最佳剂量筛选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13):194-198.
- [8] 何敏, 刘金伟, 龚锡平, 等. 逍遥散对嗅球摘除抑郁模型大鼠的抗抑郁作用机制研究[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5):14-17.
- [9] 何敏, 武志强, 阙昌田, 等. 逍遥散拆方药队的抗抑郁作用及部分机制研究[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6):5-9.
- [10] 孔梅, 邢长永, 舒晓春, 等. 逍遥散干预抑郁症睡眠障碍模型大鼠海马 5-HT_{1A} 受体, 5-HT_{2A} 受体的变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14):157-160.
- [11] 孔梅, 舒晓春, 邢长永, 等. 抑郁症睡眠障碍模型大鼠甲状腺激素变化及逍遥散干预的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16):147-149.
- [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] 刘金伟, 曾南, 苟玲, 等. 逍遥散对嗅球摘除抑郁模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5):4-7.
- [14] 陈晓敏. 逍遥散对慢性轻度不可预知应激诱导的肝郁证大鼠模型的影响[D]. 广州:南方医科大学, 2012.
- [15] 刘玥芸, 陈家旭. 肝郁脾虚证模型大鼠海马 Notch1 信号通路变化及逍遥散的调节作用[C]//第九次全国中西医结合基础理论学术研讨会论文汇编, 2013.
- [16] 彭希, 曾南, 龚锡萍, 等. 逍遥散抗抑郁作用的 BDNF/CREB 信号机制[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3):9-12.
- [17] 郭晓玲, 张铁芳, 刘玥芸, 等. 精制逍遥散对抑郁症大鼠行为学及海马区 P450_{sc} 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5):1253-1258.
- [18] 梁媛, 郭晓玲, 岳广欣, 等. 逍遥散调节肝郁脾虚大鼠中枢 AMPA 受体及相关蛋白的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(1):69-74.
- [19] 王竹风, 汪宝军, 岳广欣, 等. 逍遥散对慢性束缚应激下脑区 NMDA 受体 NR2A 和 NR2B 表达的影响[J]. 北京中医药, 2013, 32(4):300-304.
- [20] 王竹风, 汪宝军, 岳广欣, 等. 逍遥散对慢性束缚应激大鼠相关脑区 GAP-43 和 Nogo-AmRNA 基因表达的调节作用[J]. 北京中医药, 2009, 28(11):894-898.
- [21] 王竹风, 汪宝军, 岳广欣, 等. 逍遥散对慢性束缚应激大鼠相关脑区 NMDAR2A 和 NMDAR2BmRNA 基因表达的调节作用[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(1):44-48.
- [22] 王竹风, 汪宝军, 岳广欣, 等. 逍遥散对慢性束缚大鼠应激脑区 GAP-43 和 Nogo-A 蛋白的调节作用[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(4):295-297.
- [23] 许二平, 郭晓冬, 李琳, 等. 加味丹栀逍遥散对抑郁模型大鼠 HPA 轴功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10):236-238.
- [24] 王文竹, 杨忠华, 徐志伟, 等. 逍遥散抗慢性心理应激海马神经元凋亡的机理研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3):295-298.
- [25] 徐志伟, 敖海清, 富文俊, 等. 逍遥散对慢性应激大鼠 HPA 轴调控作用机制的初步研究[C]//中华中医药学会中医基础理论分会学术年会, 2009.
- [26] Meng Z Z, Hu J H, Chen J X, et al. Xiaoyaosan Decoction, a Traditional Chinese Medicine, Inhibits Oxidative-Stress-Induced Hippocampus Neuron Apoptosis In Vitro [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, (2):489254.
- [27] Gao X, Zheng X, Li Z, et al. Metabonomic study on chronic unpredictable mild stress and intervention effects of Xiaoyaosan in rats using gas chromatography coupled with mass spectrometry. [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 137(1):690-699.
- [28] 谭朝辉, 沈淑鑫, 靖林林, 等. 逍遥散调控肝窦内皮窗孔改善大鼠抑郁样行为的机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(4):705-710.
- [29] 李艳丽. 逍遥散对抑郁症模型大鼠海马 TNF- α 和 c-fos 表达的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(4):93.
- [30] Zhu X, Jing L, Chen C, et al. Danzhi Xiaoyao San ameliorates depressive-like behavior by shifting toward serotonin via the downregulation of hippocampal indoleamine 2,3-dioxygenase[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 160:86-93.
- [31] 王晓敏, 罗颖, 高增光. 丹栀逍遥散对糖尿病抑郁大鼠肝组织 IRS-2-PI3-K 信号通路的作用[J]. 中华中医药学刊, 2013, (11):2450-2452.
- [32] 陈曦, 牟璐璐, 陈丹丹, 等. 逍遥散对肝纤维化大鼠模型抗纤维化作用及其机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(3):241-244.
- [33] 薛欣, 李玉梅, 李海玉, 等. 逍遥散对大鼠肝细胞脂肪变性及内质网/SREBP1/脂代谢通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, (2):154-157.
- [34] 陈丹丹, 杨伟楠, 耿放, 等. 逍遥散对“肝郁脾虚证-肝病”的干预作用研究[J]. 中成药, 2013, 35(9):2010-2013.

(收稿日期: 2016-02-23)

(本文编辑: 韩虹娟)