

· 综述 ·

芍药抗抑郁作用机制探析

张永超 黄世敬

【摘要】 本文旨在探讨芍药抗抑郁作用的可能机制。通过检索近十年来相关文献研究发现,芍药的有效成分芍药总苷及赤芍的有效成分赤芍总苷对于抑郁症的治疗有一定疗效,其可能机制包括提高单胺类神经递质含量、调节下丘脑—垂体—肾上腺轴的功能异常、修复受损神经元、抑制单胺氧化酶表达、增强神经保护作用等多个方面。芍药—柴胡、芍药—淫羊藿、芍药—石菖蒲等药对配伍方法能够促进芍药的抗抑郁作用,但针对芍药其他组成成分和赤芍芍药作用差别的研究尚匮乏。因此,芍药作为临床常用抗抑郁治疗药物,具备一定的科学依据,但还需要进一步探索。

【关键词】 芍药; 芍药总苷; 赤芍总苷; 抗抑郁作用

【中图分类号】 R277.7 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.10.022

Mechanism analysis for the antidepressant effect of Peony ZHANG Yong-chao, HUANG Shi-jing.
Traditional Chinese medicine R & D Center, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

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

【Abstract】 This paper aims to explore possible mechanisms of antidepressant effect of peony. By searching literatures in last decade, the authors found that the possible mechanisms of peony include several aspects such as improving the single amine neurotransmitter content, adjusting HPA axis dysfunction, repairing damaged neurons, restraining the expression of monoamine oxidase and enhancing nerve protective effect. The coupled drug combination of paeonia radix alba and bupleuriradix, paeoniae radix rubra and epimedii folium, paeoniae radix rubra and acori tatarinowii rhizoma could promote the antidepressant effects. However, the research about other components of peony and the difference between paeonia radix alba and radix paeoniae rubra are scarce. Therefore, it has a certain scientific basis to use peony as the clinical commonly used antidepressant medicine, but it still needs further exploration.

【Key words】 Peony; Total glucosides of paeony; Total saponins of paeonia; Anti-depression effect

芍药首载于汉代《神农本草经》“主邪气腹痛,除血痹,破坚积寒热,疝瘕,止痛,利小便,益气”,被列为中品药,但未区分赤、白二芍。芍药的赤白之说始于梁·陶弘景的《本草经集注》,谓“今出白山、蒋山、茅山最好,白而长大。余处亦有而多赤,赤者小利”。至宋·苏颂的《本草图经》“芍药二种,一者金芍药,二者木芍药。救病用金芍药,色白多脂肉,

木芍药色紫瘦多脉”,才正式区分赤白二芍。2010年版《中华人民共和国药典(一部)》规定,白芍为植物芍药水煮去皮之后使用的干燥根;赤芍为毛茛科植物芍药或川赤芍直接使用的干燥根,二者所含化学成分相似,但含量比例有所不同,药理活性相似但作用强度不同。芍药应用于心血管系统、神经系统、内分泌系统等多个系统,发挥包括抗血栓、抗凝血、抗动脉粥样硬化、抗缺血损伤、抗抑郁、抗氧化、抵抗肝纤维化等多重作用。其中,抗抑郁作用是芍药主要的作用之一,得到临床和科研方面的广泛研究。

1 白芍的抗抑郁作用

白芍味酸,性平,归肝脾二经,功用为敛阴止

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[张永超(硕士研究生)、黄世敬]

作者简介:张永超(1988-),2011级在读硕士研究生。研究方向:中医内科学。E-mail: zyc9958@163.com

通讯作者:黄世敬(1964-),博士,研究员。研究方向:中医脑病临床与基础。E-mail: gamhsj@126.com

汗、养血柔肝,缓中止痛。白芍中提取的有效成分为白芍总苷(total glucosides of paeony, TGP),主要含芍药苷(paeoniflorin, PF)、芍药内酯苷(albiflorin)、苯甲酰芍药苷(benzoylpaeoniflorin)、羟基芍药苷(oxypaeoniflorin)等单萜苷类化合物。邵继红等^[1]采用小鼠强迫游泳实验、小鼠悬尾实验和拮抗利血平所致抑郁症状实验研究白芍单味药抗抑郁作用,结果表明中、高剂量白芍组不仅能显著缩短小鼠强迫游泳、悬尾不动时间,还具有拮抗利血平所致小鼠运动不能作用和眼睑下垂作用,在 3 种小鼠抑郁模型中,白芍均表现出很强的抗抑郁作用。所以,可以从抑郁症发病机制的角度出发,研究白芍抗抑郁作用的起效途径。

1.1 单胺类递质

单胺类递质学说是抑郁症发病机制的经典学说之一,脑内 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等单胺类神经递质机能的减退可导致情绪障碍,诱发抑郁症^[2]。临床上,也将 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)作为控制和缓解抑郁症的主要药物。王景霞等^[3]采用乙醇提取、大孔树脂精制方法制备白芍提取物(芍药苷 48.89% 和芍药内酯苷 18.99%),并使用慢性轻度不可预见性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)的方法建立抑郁症大鼠模型,发现白芍提取物能够改善 CUMS 大鼠模型体质量下降,提高模型大鼠前额皮质内 5-HT、NE 的含量,说明白芍提取物对前额皮质的单胺神经递质具有调节作用。此外,还有研究发现利血平诱导的小鼠抑郁模型脑内 NE、DA 和 5-HT 等单胺类递质含量明显下降,而芍药苷能使利血平化小鼠脑内的 NE、DA 和 5-HT 的含量明显升高,具有一定增强单胺递质的作用^[4]。

1.2 下丘脑—垂体—肾上腺轴

抑郁症的发生与神经内分泌关系密切,尤以下丘脑—垂体—肾上腺(hypothalamic pituitary gonadal axis, HPA)轴的功能异常为多。HPA 轴中,下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)作用于垂体,促使垂体分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH);ACTH 作用于肾上腺,刺激皮质醇的合成,皮质醇可以负反馈调节 HPA 轴。抑郁症患者常出现 HPA 轴功能亢进,皮质醇过度分泌,进而损伤患者脑内的海马神经元,导致认知功能的下降^[5]。

Mao 等^[6]研究发现 TGP 可能是通过激活 HPA 轴来发挥抗抑郁作用。同时,TGP 对单胺氧化酶活性的降低,减少其在脑内的浓度,对缓解抑郁症状有一定作用^[7]。崔广智等^[8]通过观察芍药苷对小鼠自主活动、悬尾不动时间、强迫游泳不动时间以及对皮质酮导致 PC12 细胞损伤的影响发现芍药苷具有显著抗抑郁作用,其可能机制多是神经细胞保护作用和对 HPA 轴的影响。

1.3 神经细胞凋亡

神经元损伤假说是抑郁症发病可能机制之一,海马神经元丢失,神经细胞凋亡与抑郁症发病密切相关,诸多急性或慢性应急刺激都会促使海马组织中神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)表达减少^[9]。Mao 等^[6]还发现 TGP 能够增加模型大鼠脑组织中神经生长因子(nerve growth factor, NGF)以及脑源性神经营养因子表达,是 TGP 发挥抗抑郁作用的可能机制之一。

1.4 单胺氧化酶

单胺氧化酶在神经组织过多表达,会产生过量的胺代谢产物,这类产物是引发各类精神疾病的重要原因。有研究^[10]表明,人工慢性不可预见性应激造模方法形成的抑郁模型小鼠的单胺氧化酶活性增强,大量氧化还原型谷胱甘肽及丙二醛在脑内浓度增加,TGP 不仅可以抑制单胺氧化酶的活性,还能衰减氧化性应激在大脑中的作用。在强迫游泳致抑郁的大鼠抑郁模型中,TGP 主要是通过抑制单胺氧化酶的活性间接发挥抗抑郁作用^[11]。

1.5 脑白质病变

抑郁症的发病与心脑血管疾病密切相关,某些难治的重症抑郁症患者经常被发现其海马和前额叶皮质脑血流和代谢的降低^[12],对存在脑深部白质病变的老年人群调查发现^[13],即使尚不符合抑郁症的诊断标准,也容易表现出抑郁状态,表明存在脑白质病变者更易患抑郁症。研究发现,芍药苷具有一定的神经保护作用,对于 SD 大鼠大脑中动脉阻塞再灌注(middle cerebral artery occlusion, MCAO)脑缺血模型,芍药苷能显著降低模型大鼠死亡率,并且可以缩小因缺血导致的大脑皮层的梗死面积,同时可以改善大鼠的神经损伤状况和空间学习记忆能力,对于双侧颈总动脉结扎慢性脑缺血模型,芍药苷亦能显著改善因慢性缺血应激造成的模型大鼠空间学习记忆能力并保护受损的海马 CA1 区神经元^[14-15]。杨煜等^[16]研究发现 TGP 对静脉血栓

模型大鼠血小板聚集和血栓形成具有抑制作用,也有研究^[17]提示 TGP 可以通过促进巨噬细胞内胆固醇外流发挥潜在的抗动脉粥样硬化作用。TGP 对神经系统的作用包括对脑缺血再灌注损伤大脑皮层、海马、纹状体等脑组织的病理改变具有重要的保护作用,提高病变部位超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性的同时,降低丙二醛(methyl di aldehyde, MDA)的含量^[18]。

以上证据可以说明 TGP 不仅具备抗抑郁作用,同时可以抗动脉粥样硬化和抗脑缺血损伤,对于动脉粥样硬化、脑缺血等应激状态下形成的血管性抑郁症可发挥双重作用。

2 赤芍的抗抑郁作用

赤芍味苦,性寒,归肝经,功用清热凉血,化瘀止痛。赤芍总苷(total saponins of poeanio, TSG)是赤芍的总提取物,组成与白芍总苷大体相同,含量比例有差异,除具有改善异常血液流变,抗血小板聚集,抗血栓形成等作用外,而且对损伤的神经细胞有一定的保护作用,并且可以提高学习记忆能力。吴芳^[19]的研究发现,TSG 可以影响实验性抑郁行为,缩短动物绝望时间,并且能增强去甲肾上腺素和 5-羟色胺的神经毒性,下调海马组织 β -肾上腺素和大脑皮层 5-羟色胺受体密度,具有一定抗抑郁作用。

赤芍总苷 TSG 对脑缺血样损伤模型大鼠的神经细胞同样具有保护作用,对缺氧损伤、缺糖损伤、自由基损伤、咖啡因损伤、一氧化氮损伤和 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)毒性损伤等六种脑缺血性损伤模型大鼠的神经细胞均具有保护作用,可提高神经细胞存活数,这种保护作用可能与直接抑制 NMDA 受体依赖性的钙通道相关^[20]。马仁强等^[21]的实验研究发现,TSG 注射液能够改善大脑中动脉闭塞法所致大鼠局灶性脑缺血模型大鼠的行为学状态、显著增加缺血部位的脑血流量,减轻脑水肿以及降低脑梗塞面积。所以,针对脑缺血损伤,赤芍比白芍发挥的作用更大,对于合并心脑血管病的血管性抑郁症、血管性痴呆等类型的疾病,赤芍的选择更多。但国内关于从抑郁症发病机制的角度研究赤芍起效途径的研究较少,也可作为未来研究重点方向之一。

3 芍药药对的抗抑郁作用

药对,亦称“对药”,多指临床常用且较为固定

的中药配伍形式。药对并非单纯两味药物的药效的累加,而是诸多医家临床用药经验的升华。对单味药的研究有时难以反映出药物在复方中的真实作用,但是复方又因药味过多,成分复杂,研究难度过大,所以,选用药对进行研究可以克服这些困难。

3.1 柴胡和白芍

柴胡和白芍是疏肝解郁、调畅情志最基本的配伍药对,为多个抗抑郁方剂如四逆散、柴胡疏肝散、逍遥散等的基础药物。李越兰等^[22]对绝望抑郁小鼠模型进行研究发现,柴胡—白芍水煎剂具有明显的抗抑郁作用,且无中枢兴奋性作用。不同剂量的柴胡-白芍药对及单用柴胡、白芍均有明显的抗抑郁作用,但抗抑郁作用强度存在差异^[23]。对慢性应激性大鼠模型,柴胡—白芍水煎剂能提高其海马内的 DA、NE、5-HT 的再摄取有关,可以通过增加突触间隙中的单胺类神经递质,从而起到抗抑郁作用^[24]。

3.2 赤芍和淫羊藿

吴芳等^[25]研究发现,赤芍总苷(TSP)和淫羊藿总黄酮(total flavones of epimedium gradiflorum maxim, TFE)均有一定的抗抑郁作用,但 TSP 作用可能更为广泛,二者不同比例复合物作用相类似,优于单独给予 TSP 或 TFE,尤以 2:1 比例配伍最佳,认为 TSP 和 TFE 对治疗血管性抑郁的机制可能较广泛,可能与 NE、5-HT 等单胺类神经递质及其在脑内不同区域的受体相关。

3.3 赤芍和石菖蒲

石菖蒲和赤芍也是临床传统复方中的抗抑郁药对之一,陈文伟等^[26]相关研究发现,石菖蒲、赤芍醇提取物 400 mg/kg 能显著缩短抑郁模型小鼠悬尾和游泳的不动时间且不影响动物的自主活动。320 mg/kg 能显著升高未预知慢性应激所致抑郁大鼠血浆、结肠、垂体血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)含量和结肠 P 物质(substance P, SP)含量,降低血浆和垂体 SP 含量,提示其抗抑郁作用机制可能与此相关。

4 讨论

中医并无抑郁这一病名,抑郁一病应该归属为中医郁症、虚劳等疾病的范畴。白芍柔肝养血、平肝止痛、敛阴收汗的作用,赤芍清热凉血、活血祛瘀的作用,都广泛用于郁症、虚劳等疾病的防治之中。中医临床讲究配伍应用,较少使用单味药物,现今

诸多临床及科研治疗抑郁症选用的中医经典复方中,芍药是其中重要的药物之一,如逍遥散、四逆散、柴胡疏肝散等。所以,芍药的抗抑郁作用可以从中医辨证论治的角度得到印证。

芍药的主要成分白芍总苷和赤芍总苷针对抑郁症的治疗均有一定疗效,合理的配伍应用也有助于其作用的发挥。目前,对于芍药抗抑郁的研究主要集中在芍药的主要成分芍药苷上,并针对抑郁症的发病机制进行相关研究,研究芍药发挥作用的可能机制,同时针对以芍药为主组成的抗抑郁药对进行分析,研究配伍对其抗抑郁作用的影响,这为临床使用芍药治疗抑郁症提供了一定的科学证据。虽然赤芍和白芍虽然从化学成分方面大体相同,但含量有所差别,从中医辨证用药的角度也存在较大的差别,二者发挥抗抑郁作用的关键步骤还有待甄别。同时,赤白芍同用也是中药常用的药对之一,二者配伍是否能够增强抗抑郁作用这一假设也可以进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] 邵继红,韩珍,杨艳,等. 白芍抗抑郁作用的实验研究[J]. 宁夏医学杂志,2008,30(6):490-491.
- [2] Kupfer D J, Frank E, Phillips M L. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives[J]. *Lancet*, 2012, 379(9820): 1045-1055.
- [3] 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, 25(11): 27-28.
- [4] 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(22): 272-274.
- [5] Belmaker R H, Agam G. Major depressive disorder[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 55-68.
- [6] Mao Q Q, Ip S P, Ko K M, et al. Peony glycosides produce antidepressant-like action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal function and brain-derived neurotrophic factor[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(7): 1211-1216.
- [7] Mao Q Q, Xian Y F, Ip S P, et al. Protective effects of peony glycosides against corticosterone-induced cell death in PC12 cells through antioxidant action[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(3): 1121-1125.
- [8] 崔广智. 芍药苷抗抑郁作用的实验研究[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(04): 231-233.
- [9] Duman R S, Monteggia L M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1116-1127.
- [10] Mao Q Q, Ip S P, Ko K M, et al. Effects of peony glycosides on mice exposed to chronic unpredictable stress: further evidence for antidepressant-like activity[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(2): 316-320.
- [11] Golier J A, Schmeidler J, Legge J, et al. Twenty-four hour plasma cortisol and adrenocorticotrophic hormone in Gulf War veterans: relationships to posttraumatic stress disorder and health symptoms[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(10): 1175-1178.
- [12] Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen A R, et al. The Danish PET/depression project: PET findings in patients with major depression[J]. *Psychol Med*, 2001, 31(7): 1147-1158.
- [13] Nebes R D, Vora I J, Meltzer C C, et al. Relationship of deep white matter hyperintensities and apolipoprotein E genotype to depressive symptoms in older adults without clinical depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(6): 878-884.
- [14] Chen D M, Xiao L, Cai X, et al. Involvement of multitargets in paeoniflorin-induced preconditioning[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(1): 165-180.
- [15] Liu J, Jin D Z, Xiao L, et al. Paeoniflorin attenuates chronic cerebral hypoperfusion-induced learning dysfunction and brain damage in rats[J]. *Brain Res*, 2006, 1089(1): 162-170.
- [16] 杨煜,吕文伟,宋瑛士,等. 白芍总苷抗血栓形成作用[J]. 中草药, 2006, 37(7): 1066-1068.
- [17] 魏毅,张贵平. 黄芪多糖与白芍总苷对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞内脂质的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(3): 189-191.
- [18] 刘玮,吴华璞,祝晓光,等. 白芍总苷对全脑缺血再灌损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(2): 211-214.
- [19] 吴芳. 赤芍总苷/淫羊藿总黄酮对实验性抑郁及脑 5-HT 和 β -肾上腺素受体的影响[J]. 现代预防医学, 2005, 32(7): 744-746.
- [20] 何丽娜,杨军,何素冰,等. 赤芍总苷对原代培养大鼠神经细胞损伤模型的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2000, 5(1): 28-31.
- [21] 马仁强,朱邦豪,陈健文,等. 赤芍总苷注射液对大鼠局灶性脑缺血的保护作用 and 脑血流量的影响[J]. 中成药, 2006, 28(6): 835-838.
- [22] 李越兰,张世亮,张丽英,等. 柴胡-白芍水煎剂对行为绝望抑郁模型小鼠的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2012, 29(3): 7-9.
- [23] 于春泉,李蓐,张敏,等. 柴胡-白芍药对抗抑郁作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 286-289.
- [24] 李越兰,张世亮,张丽英,等. 柴胡白芍水煎剂对慢性应激抑郁大鼠脑神经递质的影响[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(12): 912-913.
- [25] 吴芳. 赤芍总苷/淫羊藿总黄酮对实验性抑郁及脑 5-HT 和 β -肾上腺素受体的影响[J]. 现代预防医学, 2005, 32(7): 744-746.
- [26] 陈文伟. 石菖蒲、赤芍醇提取物对实验性抑郁及血管活性肠肽和 P 物质的影响[J]. 华西医学, 2006, 21(2): 321-322.

(收稿日期:2013-07-09)

(本文编辑:董历华)