

枳实、枳壳的抗抑郁作用

张晓南 黄世敬

【摘要】 通过查阅近十年来关于枳实/枳壳的文献记载,将枳实、枳壳的抗抑郁作用总结为 4 个方面,分别是提高海马糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) mRNA 表达、抑制下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴亢进;提高海马及皮质脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 表达;参与提高神经递质类表达和释放,如 5-羟色胺、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、多巴胺 (dopamine, DA) 的释放;调节胃肠激素、增加胃肠动力,能显著增加胃泌素 (gastrin, GAS)、胃动素 (motilin, MTL),增加胃排空率和肠推动力;但作用机制尚不明确,仍需进一步验证。

【关键词】 枳实; 枳壳; 抗抑郁作用; 下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴; 脑源性神经营养因子; 神经递质

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.01.024

Antidepressant effects of Aurantii Fructus Immaturus/Aurantii Fructus ZHANG Xiao-nan, HUANG Shi-jing. Traditional Chinese medicine R & D Center, GUANG AN MEN Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China
Corresponding author: HUANG Shi-jing, E-mail: gamhsj@126.com

【Abstract】 Through consulting the literatures about Aurantii Fructus Immaturus/ Aurantii Fructus in the recent ten years, four main ways of antidepressant effects were came up: promoting the expression of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA to inhibit the hyperfunction about HPA axis; booting the production of hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA; participating in improving the expression of neurotransmitters, like 5-HT, NE, DA; regulating the gastrointestinal hormones, for example increasing the level of GAS/MTL to improve gastric emptying rate, to enhance its function. However, these four aspects still needs further experimental research to examine its reliability and validity.

【Key Words】 Aurantii Fructus Immaturus; Aurantii Fructus; Antidepressant effect; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Brain-derived neurotrophic factor; Eurotransmitter

枳实首载于《神农本草经》,“主治大风在皮肤中如麻豆苦痒,除寒热结,止利。长肌肉,利五脏,益气轻身”,直到唐代《新修本草》问世,始有枳壳的记录。宋代以后,医家逐渐辨析枳实和枳壳的同源不同疗效,《开宝本草》载有“枳之小者为枳实,大为枳壳”,并首次提出枳壳与枳实“主疗稍别”。后世

医家认为“小即性酷而速,大则性详而缓”,元代《汤液本草》详细区分了两者的适应症,“若除痞,非枳实不可”,“壳主高而实下,高者主气,下者主血。主气者在胸膈,主血者在心腹”。现代认为,枳实、枳壳为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种或甜橙 *Citrus sinensis* Osbeckr 的干燥幼果,迄今为止发现的枳实的品种有江枳实、湘枳实、川枳实、苏枳实、代代花、甜橙等多种类,现普遍认为来自江西清江县、新干县的臭橙为枳实的道地药材^[1-2]。药理研究表明,枳实有效成分包含有挥发油、生物碱类和黄酮类等^[3],具有调节胃肠动力^[4]、抑制血小板聚集^[5]、抗氧化^[6]、降血脂^[7]、消炎镇痛^[8]等作用,多用于消化系统、心血管等疾病的治疗。枳壳所含化学成分与枳实无明显差别^[9],其中某些有效成分含量的差别可能是两者疗效不同的原因。段

基金项目:国家自然科学基金项目(81072801);北京市中医管理局项目(JJ2011-84)

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[张晓南(硕士研究生)、黄世敬]

作者简介:张晓南(1988-),女,2011 级在读硕士研究生。研究方向:中医脑病。E-mail: zhangxiaonanz@126.com

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

艳霞等^[10]在检索文献后发现中药治疗中风后抑郁的药物种类中理气药居前 3 位,其中枳实、枳壳应用比较广泛,目前尚有学者根据其“理气化痰除痞”的功效,提出枳实、枳壳可能具有抗抑郁作用^[11],笔者通过查阅近十余年的文献记载,并结合临床应用,现将结果整理如下。

1 枳实的抗抑郁作用

1.1 提高海马 GR mRNA 表达,抑制下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴亢进

抑郁症的发病机制尚不明确,下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)学说揭示了糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)减少导致的 HPA 轴活动亢进,引起抑郁发生的病理机制^[12]。海马区和皮质层是调控情绪的两个主要功能区,其中海马是 HPA 轴反应的高位调节中枢,慢性应激性刺激导致皮质激素—血清皮质酮(corticosterone, COR)升高,升高的 COR 使海马区 GR mRNA、MR mRNA 表达减少,从而抑制正常的 HPA 轴负反馈效应,使其一直处于亢进状态。因此,应激引起的高皮质酮血症可能是导致抑郁症发生的最直接的生化基础^[13]。敖海清等^[14]的实验发现慢性应激模型组大鼠血清 COR 明显升高,证实了 COR 升高所致的 HPA 轴亢进引发的抑郁病理机制,在服用柴胡疏肝散(柴胡、枳壳、陈皮、川芎等)21 天后发现血清 COR 明显下降($P < 0.01$),并能明显增加大鼠体重及旷场活动次数,认为可能是通过调节 HPA 轴活性发挥其抗抑郁作用。张丽萍等^[15]同样发现解郁 1 号(半夏、竹茹、枳实、茯苓、柴胡等)治疗组能明显降低抑郁大鼠模型促肾上腺皮质激素释放因子、血浆皮质醇,与模型组有显著性差异($P < 0.01$),与西药阿替米林无显著性差异,揭示解郁 1 号具有抗抑郁作用,其作用机制可能通过调节 HPA 轴,来调节血浆内促肾上腺皮质激素释放因子、皮质醇水平,达到抗抑郁目的。

徐颖等^[11]进一步研究发现,用单味枳壳提取物干预对慢性轻度不可预见性的应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)大鼠,中、高剂量组干预后应激大鼠 COR 水平明显降低($P < 0.01$),糖水偏好明显提高($P < 0.01$),并明显减少强迫游泳测试中的不动时间,并且呈现剂量依赖性,初步揭示了单味枳壳具有抗抑郁的作用。实验还发现,枳壳

中、高剂量组大鼠海马 GR mRNA 表达均显著升高,而 MR mRNA 影响不明显,提示枳壳的抗抑郁作用可能与增强海马 GR mRNA 表达、增强海马对 HPA 轴的负反馈调节以改善 CUMS 大鼠的 HPA 轴功能亢进有关。由此看来,枳实单味药或者与理气药等配伍后,能够降低血清皮质酮,增加糖皮质激素受体的表达,从而调节 HPA 轴的活动发挥抗抑郁作用。

1.2 提高海马及皮质脑源性神经营养因子 mRNA 表达

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)对维持神经元的稳态起着重要的保护作用,Angelucci F^[16]等认为 BDNF 对神经元损伤后的修复也有重要作用,BDNF 可以直接促进轴突的生长^[17],调节神经元突触的可塑性,还能诱导神经干细胞分化为神经元,对神经元的生长、分化、可塑性有着重要的作用。大量研究已证实,抑郁症患者海马 BDNF 表达降低或者功能下调会引起海马、皮质神经元形态和功能发生改变,参与抑郁症的发生发展^[18]。吴丽丽等^[19]的研究发现,模型组大鼠海马 BDNF 及其受体酪氨酸激酶 B 蛋白表达降低,神经元凋亡率较正常组增加,这与 BDNF 参与抑郁症的发生结论一致,实验结果显示加味四逆散能明显增加 BDNF、酪氨酸激酶 B 阳性细胞数,与模型组有统计学差异,并能降低神经元内 Ca^{2+} 浓度,提示加味四逆散可以通过上调海马 BDNF 的表达,降低细胞 Ca^{2+} 浓度,进而防止应激性神经元损伤与神经元再生障碍,实现抗抑郁作用。张丽萍等^[20]的实验同样发现模型组额叶皮质、海马 CA4 区 BDNF 免疫标记阳性神经元数目明显减少,且部分神经元胞浆有空化现象,解郁 1 号能明显增加 BDNF 在额叶皮质、海马 CA4 区的表达,且形态未见明显异常,提示解郁 1 号可能通过增强 BDNF 蛋白表达,从而发挥抗神经元损伤作用,达到抗抑郁目的。孔宏等^[21]研究发现服用枳菊解郁汤(枳实、菊花、胆星、石菖蒲、郁金等)后,中剂量和高剂量组小鼠在新异环境下的自发活动和探究行为明显增加($P < 0.05$),空间学习记忆能力明显增强($P < 0.05$),BDNF 在海马的 CA1、CA3 和 DG 区及前脑皮层的表达明显增加($P < 0.05$),提示枳菊解郁汤的抗抑郁作用可能与海马和前脑皮层 BDNF 表达的上调有关。

单味药枳壳也具有增加皮层和海马的(BDNF) mRNA 作用,实验发现枳壳中、高剂量组大鼠 BDNF

mRNA 表达均显著升高 ($P < 0.01$), BDNF 的表达增加^[11], 提示枳壳乙醇提取物的抗抑郁作用可能与提高海马的 BDNF mRNA 表达有关。由此看来, 枳壳单味药或者与疏肝理气、行气化痰药配伍均具有增加海马 BDNF 表达作用, 保护海马神经元细胞, 抑制细胞凋亡达到抗抑郁的效果。

1.3 参与提高神经递质类表达和释放

COR 可以通过海马区 MR、GR 调控 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 神经元活性, MR/ER 比例失衡导致 5-HT_{1A} 受体传导系统功能受损, 引发抑郁症, 即神经递质学说, 5-HT、多巴胺 (dopamine, DA)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的生成减少或活性降低, 容易引发抑郁的发生^[22-23]。因此, 阻断 5-HT、NE 的重吸收和代谢的化合物被广泛用于治疗抑郁症, 如氯丙咪嗪。金燕^[24]的实验发现抑郁模型大鼠海马和额叶皮质 5-HT_{1A} 受体均明显下降, 四逆散 (柴胡、枳实、白芍、甘草) 能显著提高海马 5-HT 的表达数量, 海马、皮层 5-HT_{1A} 受体 mRNA 表达增加, 提示四逆散可能通过提高 5-HT_{1A} 受体 mRNA 表达发挥抗抑郁作用^[25], 其具体机制可能与调控 MR/GR mRNA 水平有关。实验还发现皮层 DA 含量的也明显增加, 脑内 DA 含量可使动物产生兴奋, 增强行为动机, 5-HT 通过 DA 神经元促进 DA 的释放和代谢, 提示四逆散活性成分可能通过提高 5-HT 含量提高 DA。畅洪昇等^[26]实验发现枳术宽中胶囊 (柴胡、枳实、白术) 能明显减少悬尾小鼠和强迫游泳小鼠的不动时间, 降低血清皮质酮含量, 增加 5-HT_{1A} 受体 mRNA 表达数量, 并呈剂量依赖性, 证明了其抗抑郁作用可能是与改善 5-HT 能神经元传递、抑制应激引起的皮质激素分泌有关。王玉露等^[27]用解郁散 (柴胡、枳实、白芍、炙甘草、合欢花) 同样发现能明显降低小鼠游泳不动时间和悬尾不动时间, 与溶剂组比较有显著性差异, 其中低剂量组作用最明显, 证明了其抗抑郁作用, 小鼠 5-羟色胺酸增强试验结果显示高剂量组可以明显增加小鼠甩头次数, 育亨宾毒性结果显示小鼠死亡率明显增加, 且以低剂量组最为明显, 提示解郁散可以明显抑制对 5-HT 再摄取的对 NE 的释放。综上所述, 枳实与柴胡、白术等配伍用于治疗抑郁症, 能增加 5-HT_{1A} 受体 mRNA 表达, 提高 5-HT、NE 和 DA 含量发挥抗抑郁作用。

1.4 调节胃肠激素, 增加胃肠动力

近年来研究发现, 胃肠道是一个独立于中枢神

经系统的神经结构, 能合成和释放脑肠肽, 脑肠肽具有激素和神经递质的双重作用, 在中枢神经系统和胃肠道系统均有分布, 通过脑肠肽将胃肠系统、中枢神经系统、肠神经系统相连接的网络结构即脑肠轴。当外界精神等刺激导致脑肠轴调节障碍, 将会引起胃肠道功能变化, 反之亦然^[28]。因此, 对于伴有抑郁症状的功能性胃肠病常需要抗抑郁治疗, 如傅敏等^[29]用帕罗西汀、氟西汀等治疗功能性胃肠病患者。邢德刚等^[30]采用慢性轻度不可预见性的应激, 结合孤养制备抑郁大鼠模型, 用放免法观察, 发现模型组胃排空时间明显延长, 血清胃泌素 (GAS)、血浆胃动素 (MTL) 明显降低, 生长抑素等明显增加。敖海清等^[14]在实验中同样发现, 抑郁模型组大鼠血清 GAS 及血浆胃动素明显下降, 使用柴胡疏肝散能明显回升 GAS、MOT, 提示柴胡疏肝散可能通过抑制 PLA 轴降低 COR, 从而降低其对胃肠激素的抑制作用。

徐颖等^[11]通过计算胃排空率和肠推进率发现, 模型组大鼠两者均明显下降, 氟西汀干预后对模型大鼠胃肠动力没有显著影响 ($P > 0.05$), 高剂量枳壳提取物则能显著提高抑郁大鼠的胃肠动力 ($P < 0.05$), 显示了枳壳在治疗伴有抑郁症的胃肠功能疾病的优势, 提示枳壳可能通过海马 GR 基因表达抑制 HPA 轴功能亢进, 并调节海马和新皮层神经元连接可塑性从而改善抑郁行为, 从而提高抑郁大鼠的胃动力水平。

2 讨论

抑郁症的发病机制较为复杂, 现在人们普遍认为的是: (1) 下丘脑—垂体—肾上腺素轴假说, 慢性应激使 HPA 轴一直处于亢进状态, 负反馈反应脱敏。 (2) 神经递质类假说, 中枢神经系统和外周 5-HT、NE、DA 合成不足和释放减少。 (3) 神经营养假说, 即抑郁障碍与脑部脑源性神经营养因子 BDNF 的表达降低和功能下降有关。 (4) 炎症反应假说, 炎症因子包括白介素、击落刺激因子、干扰素、肿瘤坏死因子可能会与核转录因子发生反应, 激活 NO 合成酶导致 NO 的合成增加, 这一反应在海马尤为明显, 而过多的 NO 会抑制海马神经元发生。中医将抑郁症归为“郁证”, 认为肝气郁结为基本病机, 合并有痰热、瘀血等, 运用中药治疗抑郁症时, 将疏肝理气作为第一治疗原则, 辅以益气养阴、活血化痰、化痰渗湿等, 枳实作为行气药也常常应用

在抗抑郁方剂里,或与柴胡、白芍等疏肝行气,或与半夏、竹茹等调节脾胃气机,行气化痰。多数实验证明枳实与其他理气药配伍治疗抑郁症,疗效确切,且无明显不良反应,证实了中药抗抑郁的优势,并且已证实枳实、枳壳配伍其他理气药治疗抑郁症,可以通过提高海马和额叶皮质 mRNA 的表达促进神经递质类、BDNF 的表达和释放,同时具有保护海马神经元细胞,减少凋亡率,降低血清皮质酮含量,抑制 HPA 轴亢进的作用。此外,枳实、枳壳对抑郁症的胃肠道疾病治疗显示了优于西药的疗效,为伴有抑郁症的功能性胃肠疾病治疗提供了新思路。目前虽有实验证明枳壳单味药确有上述作用,但研究较少,其抗抑郁作用及其机制缺乏验证,枳壳、枳实与其他药配伍是否产生协同作用尚不能明确,亟需进一步研究探索。此外,虽然药理学研究表明枳实和枳壳只有化学成分含量的不同,种类上无明显差异,但有可能正是这些微小的含量差别,导致两者疗效的不同,现在尚未有关于枳实单味药的抗抑郁实验研究,其抗抑郁作用及机制缺乏有力的支持。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京:化学工业出版社,2005:17.
- [2] 张治针. 江西枳实和枳壳的商品质量研究[J]. 中国中药杂志,1989,14(9):8-10.
- [3] 阴健. 中药现代研究与临床应用[M]. 北京:学苑出版社,1993:468.
- [4] 李仪奎,姜名英. 中药药理学[M]. 北京:中国中医药出版社,1992:169-179.
- [5] 欧兴长,丁家欣,张玲. 枳实等 11 种中药体外抗血栓作用研究[J]. 中西医结合杂志,1989,9(6):358-359.
- [6] 焦士蓉,马力,黄承钰,等. 枳实提取物的体外抗氧化作用研究[J]. 中药材,2008,31(1):113-116.
- [7] 吴立华,吉中强,纪文岩. 枳实对高脂血症患者血脂和内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(3):283-285.
- [8] 孙文基,绳金房. 天然活性成分简明手册[M]. 北京:中国医药科技出版社,1998.
- [9] 施学骄,黄伟,刘友平. 不同物候期枳实、枳壳化学成分动态变化研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(1):146-148.
- [10] 段艳霞,李洁,史美育. 中药治疗中风后抑郁症用药规律探讨[J]. 中华中医药学刊,2011,29(6):1419-1421.
- [11] 徐颖,冯劼,郭建友. 枳壳提取物抗抑郁作用及其机制探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学,2013,18(10):1086-1088.
- [12] Takebayashi M, Kagaya A, Uchitomi Y, et al. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar major depression. Short communication. [J]. J Neural Transm, 1998, 105(4-5):537-542.
- [13] Duman R S, Malberg J E, Nakagawa S. Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 299(2):401-407.
- [14] 敖海清,徐志伟,严灿,等. 柴胡疏肝散及逍遥散对慢性心理应激大鼠血清皮质酮及胃肠激素的影响[J]. 中药新药与临床药理,2007,18(4):288-291.
- [15] 武丽,张丽萍,陈贵海. 解郁 1 号对抑郁大鼠血浆促肾上腺皮质激素释放因子和皮质醇含量的影响[J]. 时珍国医国药,2009,2(20):513-514.
- [16] Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models[J]. Mol Psychiatry, 2005, 10(4):345-352.
- [17] Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety [J]. Nat Neurosci, 2007, 10(9):1089-1093.
- [18] 李云峰,罗质璞. 抑郁症:神经元损伤与神经元再生障碍[J]. 药科学报,2004,39(11):949-953.
- [19] 吴丽丽,王文竹,严灿,等. 加味四逆散对慢性心理应激抑郁症大鼠海马损伤的保护作用[J]. 中医杂志,2008,49(4):353-355.
- [20] 武丽,张丽萍,叶庆莲,等. 解郁 1 号影响抑郁大鼠皮质及海马区脑源性神经营养因子蛋白表达的效应[J]. 中国临床康复,2006,10(43):58-60.
- [21] 孔宏,宋倩,王玉其. 枳壳解郁汤对抑郁模型小鼠学习记忆能力及海马和前脑皮层 BDNF 表达的影响[J]. 曲阜师范大学学报,2010,36(2):113-117.
- [22] Lee EH, Chang SY, Chen AY. CRF facilitates NE release from the hippocampus: a microdialysis study[J]. Neurosci Res, 1994, 19(3):327-330.
- [23] Lee EH, Lee CP, Wang HI, et al. Hippocampal CRF, NE, and NMDA system interactions in memory processing in the rat[J]. Synapse, 1993, 14(2):144-153.
- [24] 金艳,王庆国,石任兵,等. 四逆散活性成分对慢性应激诱导的抑郁症模型大鼠皮层与海马 5-HT_{1A} 受体 mRNA 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2004,27(4):34-36.
- [25] 畅洪昇,王庆国,石任兵,等. 四逆散活性成分对抑郁症大鼠慢性应激模型行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 北京中医药大学学报,2003,26(5):42-44.
- [26] 畅洪昇,梁吉春,石任兵. 枳术宽中胶囊对抑郁动物模型的抗抑郁作用研究[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(10):690-694.
- [27] 贾璐,王玉露,陈兴明,等. 解郁散抗抑郁的作用机制[J]. 福建中医药大学学报,2012,22(1):48-50.
- [28] 胡品津. 从脑-肠互动的高度认识肠易激综合征[J]. 中华消化杂志,2003,23(5):261-262.
- [29] 傅敏,张陆弟,吴敏生,等. 抗抑郁药治疗功能性胃肠病的临床研究[J]. 中国医师杂志,2002,(z1):29-31.
- [30] 邢德刚,谢辉,严金娣,等. 老年抑郁模型大鼠胃排空及胃肠素的变化[J]. 中国老年医学杂志,2011,31(1):73-75.

(收稿日期:2013-10-29)

(本文编辑:董历华)