

参 考 文 献

- [1] Robinson MM, Zhang X. Traditional medicines: global situation, issues and challenges [R]. The world medicines situation (3rd edn). Geneva: WHO, 2011: 2.
- [2] World Health Organization. National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines [R]. Report of a WHO global survey. Geneva: WHO, 2005: 101-102
- [3] 闫庆松, 于志斌. 植物药如何敲开欧盟大门 [N]. 医药经济报, 2013-4-22 (7).
- [4] 李妍. 中药进欧盟受阻百亿市场对中国禁 [N]. 中国经济周刊 2011-04-26 (16).
- [5] 苏芮, 罗卫芳, 孙鹏, 等. 中国应对欧盟《传统植物药注册程序指令》对策研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18 (8): 1-3.
- (收稿日期: 2013-12-25)
(本文编辑: 蒲晓田)

· 综述 ·

丹参抗抑郁作用新探

潘菊华 王彦云 张永超 霍蕊莉

【摘要】 本文旨在探讨丹参抗抑郁作用及其可能机制。丹参作为心脑血管疾病常用中药, 在临床抗抑郁治疗中应用频次很高, 其脂溶性有效成分丹参酮类化合物及水溶性有效成分丹酚酸等具有良好的抗氧化、改善微循环、神经保护、内分泌调控等作用, 针对抑郁症发生的氧化应激、神经损伤和内分泌紊乱等可能机制具有改善作用。丹参在抑郁症中的作用值得进一步研究。

【关键词】 丹参; 抑郁症; 血管性抑郁; 丹参酮; 丹酚酸

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.06.028

Analysis for the antidepressant effect of radix salvia miltiorrhiza PAN Ju-hua, WANG Yan-yun, ZHANG Yong-chao, et al. Traditional Chinese Medicine R&D Center, Guang An Men Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: HUO Rui-li, E-mail: huoruili@sina.cn

【Abstract】 This paper aims to explore possible mechanisms of the antidepressant effect of Radix salvia miltiorrhiza. Radix salvia miltiorrhiza, a commonly Chinese material medica for heart and cerebral vessel diseases, was frequently applied as antidepressant frequently in clinical. The fat soluble effective components (tanshinone compounds) and the water soluble effective components (salvianolic acid) have effect of antioxidative, microcirculation improving, neuroprotective and endocrine regulation effects, which could improve the possible mechanisms of depression including oxidative stress, injury of nerve and endocrine disorders. The role of radix salvia miltiorrhiza in depression deserves the further study.

【Keywords】 Radix salvia miltiorrhiza; Depression; Vascular depression; Tanshinone; Salvianolic acid

基金项目: 国家自然科学基金 (81072801), 北京市自然科学基金 (7093129), 北京市中医管理局中医药科技项目 (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 (潘菊华、王彦云、张永超); 中国中医科学院科研管理处 (霍蕊莉)

作者简介: 潘菊华 (1976 -), 女, 博士, 主治医师。研究方向: 中医药治疗心脑血管疾病的研究。E-mail: panjuhua@126.com

通讯作者: 霍蕊莉 (1975 -), 女, 博士, 主治医师。研究方向: 中西医结合内分泌。E-mail: huoruili@sina.cn

丹参为唇形科植物丹参 *Salviae miltiorrhizae* Bunge 的干燥根和根茎, 味苦, 性微寒, 归心、肝经, 具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈的功能^[1], 是临床最为常用的活血化瘀类中药之一。抑郁症是以情感障碍为突出表现的一类精神疾病, 病因复杂, 发病机制尚未明确, 具有高发病率、高致残率、高自杀率等特点。丹参在临床治疗抑郁症的处方中出现的频率较高, 段艳霞等^[2]通过文献研究发

现,在治疗中风后抑郁症的中药种类中,活血化瘀药的应用频次位居第二,达到 17.66%,其中尤以丹参的应用频数最高。熊洪艳等^[3]对现代医家治疗抑郁症的方剂进行总结,也得到了类似的结果,291 首治疗抑郁症的方剂中,丹参出现 69 次;按用药出现频数由多到少排序,丹参位列 14。丹参在临床治疗抑郁症时使用频率如此之高,正逐渐引起抗抑郁中药研究者的重视。

1 丹参抗抑郁作用

《医林改错》所云:“瞋闷,即小事不能开,即是血瘀”;“急躁,平素和平,有病急躁,是血瘀”;“俗言肝气病,无故爱生气,是血府血瘀”,《类证治裁·郁症》所云:“七情内起之郁,始而伤气,继降及血,终乃成劳。”中医认为,郁病多因年老体衰,或疾病日久不愈,损及于肾,精髓化生不足,元气虚衰,元神脑府失养,神机运转不利,脑功能得不到正常发挥,则“脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧”(《灵枢·海论》);在此基础上,更有社会、人际、精神、情志等因素影响,就会形成气血亏虚,气血水津流行不畅,滞而为郁,积而为痰,阻而为瘀,黄世敬等^[4]将其病机归纳为“虚气留滞”。徐春燕等^[5]通过分析 317 例抑郁症患者的中医证候要素发现,血瘀的出现频率为 22.4%。以上研究表明,血瘀是抑郁症的重要病机,活血化瘀是抑郁症的重要治法^[6]。丹参因其具有通行血脉、祛瘀止痛的功效,被广泛用于各种瘀血病症。《妇科明理论》有“一味丹参散,功同四物汤”一说,说明丹参既能活血,亦可补血。《本草纲目》亦谓其“能破宿血,补心血。”丹参专进血分,去滞生新,活血行血,内达脏腑而化瘀滞,外利关节而通脉络,对于以“虚气留滞”为主要病机的郁病具有活血和补血的双重功效。

另一方面,郁症之中,气、血、痰、食等郁结日久,进一步导致气血亏虚,形成恶性循环,加重病情。郁结之邪容易化热化火,灼伤机体津液。丹参不仅可以活血化瘀,养血宁心,还因其味苦、性微寒而具备凉血清心除烦的作用,对于郁病郁结日久化火扰乱心神而形成的精神类症状有一定改善作用。

2 丹参抗抑郁作用机制

丹参化学成分主要包括以丹参酮类化合物为主的脂溶性成分(丹参酮、异丹参酮、隐丹参酮等)和以酚酸类化合物为主的水溶性成分(丹参素、丹

参酸 A、B、C 等)两大类,此外还含有黄酮类、三萜类等其他成分^[7]。同时,针对抑郁症发病机制的假说也众说不一,经典学说主要包括单胺类神经递质假说、下丘脑—垂体—肾上腺轴失调假说、细胞因子学说、神经营养学说等。丹参抗抑郁作用可能与抗氧化、神经保护、内分泌调控有关。

2.1 丹参的抗氧化作用

抑郁症的研究热点主要集中于单胺类神经递质及其受体、转运体等异常表现上,临床使用的抗抑郁药物也多是针对此靶点进行研究开发,但是 5-羟色胺再摄取抑制剂等抗抑郁药物起效慢,个体差异较大等问题层出不穷,于是将抑郁症发病机制扩展到氧化应激学说方面^[8]。机体在正常氧化代谢的同时会不断生成自由基,自由基参与免疫、信号转导等过程,是维持正常生命活动所必需的。当机体的氧化和抗氧化处于正常的动态平衡下,自由基水平是正常的,当机体抗氧化能力下降,该平衡被打破后,自由基水平会明显升高,机体氧化过激。过量的自由基会破坏生物体内相关细胞的功能和结构,引发多种疾病^[9-10]。临床发现,机体出现氧化应激后,体内自由基增加是造成焦虑及抑郁等精神障碍疾病的重要原因^[11]。重度抑郁患者血液样本中丙二醛水平有所增高,超氧化物歧化酶和氧化氢酶活性下降^[12],使用清除自由基的药物可明显改善抑郁症的症状^[13]。

丹参酮在丹参中含量较高,具有抗氧化、扩张心脑血管、抗炎、降血脂等药理作用^[14-15]。张忠东等^[16]研究丹参酮的抗抑郁作用时发现,丹参酮可显著减少利血平复制的抑郁小鼠眼帘下垂、运动不能动物数,并升高肛温;显著减少丁苯那嗪复制的抑郁小鼠眼帘下垂、僵住动物数;显著缩短绝望模型小鼠悬尾不动、游泳不动时间;显著降低盐酸色胺复制的惊厥模型大鼠动作平均分,;显著缩短大鼠拍打动作持续的时间,验证了丹参酮的抗抑郁作用,可能机制为抑制单胺氧化酶的活性,有效减缓单胺类递质的降解而产生兴奋中枢神经的作用。

丹参中还含有黄酮类成分,且丹参酮成分的结构与黄酮类成分十分类似^[17-18]。黄酮类化合物具有清除自由基、抗脂质过氧化、提高超氧化物歧化酶活性、提高机体抗氧化水平及对一氧化氮的降解、抑制血小板凝聚等作用,还能显著降低血清甘油三酯的含量,升高高密度脂蛋白水平,保护细胞和线粒体的正常结构及功能^[19-20]。董顺福等^[21]对

丹参、黄芪、人参 3 味中药的黄酮类化合物含量、红外线图谱、抗氧化机制方面进行了系统研究,结果显示丹参、黄芪、人参总黄酮对自由基化学发光存在一定的抑制作用,表明药物的有效成分具有抗氧化能力,有效清除率高达 90%,且丹参与黄芪总黄酮浓度与药物抗氧化能力有量效关系,3 种药物中丹参的抗氧化能力最强。另有研究发现,诸多含有黄酮类化合物(如贯叶金丝桃总黄酮、黄蜀葵总黄酮、棉籽总黄酮等)成分的中药均表现出显著的抗抑郁作用,也提示黄酮类化合物可能具有抗抑郁作用^[22]。

2.2 丹参的神经保护作用

抑郁症,尤其是伴随脑缺血状态的卒中后抑郁、血管性抑郁等发病与谷氨酸系统异常、脑区神经肽异常、海马神经营养因子等神经系统功能异常关系密切。丹参改善脑缺血状态的临床研究资料十分丰富,对卒中后抑郁、血管性抑郁症状有改善作用。小胶质细胞的激活多发生于神经元损害之后,脑缺血状态下,小胶质细胞可产生氧自由基、一氧化氮、蛋白酶及谷氨酸,这些因素会介导神经细胞的死亡^[23-24]。机体在应激状态下,脑内谷氨酸显著升高,当浓度超出正常范围,产生兴奋性神经毒性,可导致抑郁症的发生^[25]。刘军等^[23]研究发现丹参具有显著抗小胶质细胞活化及抑制其吞噬作用,可能机制包括降低脑缺血组织激活小胶质细胞的细胞因子释放和直接作用于小胶质细胞、抑制表面抗原表达两个途径。许多学者在研究丹参抗脑缺血再灌注损伤时发现,丹参酮和丹参素可协同起到膜稳定和钙拮抗作用,减少三磷酸腺苷降解,降低脑组织 P 物质和细胞外液兴奋性氨基酸含量,降低一氧化氮毒性,减轻脑水肿,清除脑组织内自由基和提高抗氧化酶活性;还可以缓解脑缺血组织中单胺类神经递质和神经肽的紊乱,减少脑梗塞面积^[26-27]。

丹参还具有神经营养作用。脑源性神经营养因子表达下降或功能下调均引起海马及大脑皮层神经元的形态和功能发生变化,参与抑郁症的发生,而抗抑郁药物可调节脑源性神经营养因子 mRNA 表达^[25,28]。刘鹏等^[29]研究发现,丹参乙酸镁(丹参水溶性有效成分)对脑缺血再灌注损伤有保护作用,可能机制是通过增加缺血半暗带脑源性神经营养因子的表达所实现的。沈霞等^[30]研究显示丹参具有保护脑缺血后海马 CA1 区的锥体细胞的

作用,其神经保护作用可能与上调并延长活化蛋白 1 的结合活性相关。丹参还可以显著增加脑缺血后海马和大脑皮层区 Bcl-2 蛋白表达,证实了丹参的神经的营养和保护作用^[31-32]。

2.3 丹参的内分泌调控机制

糖皮质激素及其受体水平与抑郁症发病相关。糖皮质激素受控于其受体,具有调控下丘脑—垂体—肾上腺轴的功能。糖皮质激素受体缺陷导致糖皮质激素节律性地分泌增高,会破坏下丘脑—垂体—肾上腺轴的负反馈调节,影响抑郁症的发生与发展。动物实验表明,母亲的糖皮质激素缺乏会影响子代的下丘脑—垂体—肾上腺轴功能及行为^[33-34]。邹丽宜等^[35]研究,丹参水提物可防护糖皮质激素的脑损伤作用,改善脑缺血状态及脑缺血引起的单胺类物质代谢紊乱。临床上,也常常应用丹参改善下丘脑微循环,通过下丘脑—垂体—性腺轴发挥内分泌激素调控作用,抑制糖皮质激素的合成和分泌,减少糖皮质激素与其受体结合,降低糖皮质激素的毒副作用^[36]。

3 结语

近年来针对丹参的生物特点、主要化学成分、药理作用、临床制剂及应用等方面的研究取得了很多成果。以丹参酮类化合物为代表的丹参脂溶性有效成分,具有改善微循环、扩张血管、免疫调节等作用;以丹酚酸为代表的水溶性有效成分,具备抗氧化、保护神经、抗血小板凝集等作用,临床广泛应用于心脑血管疾病治疗,疗效显著^[37],基础研究以丹参针对脑缺血一再灌注损伤的作用机制方面也有所突破。丹参作为心脑血管疾病常用中药及临床抗抑郁复方中的常见中药,逐渐被纳入抗抑郁中药的重点研究之列,其显著的抗氧化、神经保护、内分泌调控等作用可能对抑郁症的治疗有一定作用。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [2] 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.
- [3] 熊洪艳, 秦竹, 徐薇, 等. 抑郁症现代治疗方剂用药特点浅析[J]. 云南中医学院学报, 2008, 31(6): 7-9.
- [4] 黄世敬, 吴萍. “虚气留滞”与血管性抑郁症[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(12): 901-902.
- [5] 徐春燕, 田金洲, 时晶, 等. 抑郁症的中医证候特征研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 810-813.

- [6] 戴淑青, 苏莉. 从瘀论治血管性抑郁症的思路与方法[J]. 中医药学刊, 2006, 24(10): 1902-1903.
- [7] 宋伟. 丹参的药理作用的研究进展[J]. 北方药学, 2013, 10(5): 52-53.
- [8] 费慧芝, 王涵, 胡小娅, 等. 帕罗西汀抗抑郁作用涉及改善氧化应激状态、HPA 轴功能和海马源性神经营养因子表达[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(10): 1137-1142.
- [9] 余世春, 琚小龙, 段广勋. 丹参的化学成分和药理活性研究概况(综述)[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2002, 1(2): 43-47.
- [10] 杨巧巧, 高君柱. 丹参提取工艺条件的优选[J]. 中成药, 2004, 26(1): 86-87.
- [11] Lanfumey L, Mongeau R, Cohen-Salmon C, et al. Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2008, 32(6): 1174-1184.
- [12] 张心华, 徐璐, 陶尚敏, 等. 抑郁症及焦虑症病人血浆 SOD 活性和 MDA 含量的变化[J]. 康复与疗养杂志, 1997, 12(4): 16-17.
- [13] Zhao Z, Wang W, Guo H, et al. Antidepressant-like effect of liquiritin from Glycyrrhiza uralensis in chronic variable stress induced depression model rats[J]. Behav Brain Res, 2008, 194(1): 108-113.
- [14] 王昕. 丹参酮药理研究及临床应用进展[J]. 光明中医, 2011, 26(7): 1514-1517.
- [15] 李晓娟, 沃兴德. 丹参酮的药理作用研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(12): 2378-2380.
- [16] 张忠东, 曹莉, 程灶火. 丹参酮的抗抑郁作用研究[J]. 中国药房, 2012, 23(47): 4436-4438.
- [17] 龚金炎, 吴晓琴, 毛建卫, 等. 黄酮类化合物抗抑郁作用的研究进展[J]. 中草药, 2011, 42(1): 195-200.
- [18] 方芳, 李春波, 吴文源. 抗抑郁中草药研究进展[J]. 上海精神医学, 2003, 15(S1): 54-56.
- [19] 乌兰格日乐, 白海泉, 翁慧. 黄酮的抗氧化活性研究进展[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2008, 23(3): 277-280.
- [20] 徐美奕, 韩雅莉, 东野广智, 等. 紫荆花总黄酮的分离纯化与光谱分析[J]. 中药材, 2007, 30(10): 1252-1255.
- [21] 董顺福, 李亚新, 韩丽琴. 丹参等三种中药总黄酮含量分析及其抗氧化机制研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5): 1107-1109.
- [22] 陈蕾. 黄酮类化合物的抗抑郁作用研究[J]. 国际精神病学杂志, 2012, 39(1): 30-32.
- [23] 刘军, 匡培根, 吴卫平, 等. 大鼠脑缺血再灌注区小胶质细胞反应及丹参的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2002, 4(2): 127-129.
- [24] Mabuchi T, Kitagawa K, Ohtsuki T, et al. Contribution of microglia/macrophages to expansion of infarction and response of oligodendrocytes after focal cerebral ischemia in rats[J]. Stroke, 2000, 31(7): 1735-1743.
- [25] 刘春林, 阮克锋, 高君伟, 等. 抑郁症的多机制发病[J]. 生理科学进展, 2013, 44(4): 253-258.
- [26] 张景秋, 赵喜庆, 吉训明, 等. 丹参抗脑缺血再灌注损伤的作用[J]. 河北医药, 2010, 32(24): 3501-3503.
- [27] 刘畅, 闵连秋, 季占胜, 等. 丹参对局灶性脑缺血大鼠氧化应激反应的神经保护作用[J]. 中国临床康复, 2006, 10(3): 37-39.
- [28] Li W L, Cai H H, Wang B, et al. Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke[J]. J Neurosci Res, 2009, 87(1): 112-122.
- [29] 刘鹏, 王瑾, 苗常青, 等. 神经营养因子在大鼠局灶性脑缺血一再灌注损伤中的变化及丹参乙酸镁的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 21(4): 285-289.
- [30] 沈霞, 崔桂云, 张璐, 等. 丹参对大鼠全脑缺血再灌注后海马 CA1 区 AP-1 DNA 结合活性的影响[J]. 江苏医药, 2004, 30(6): 422-424.
- [31] 张金涛, 李义召, 赵书平, 等. 脑缺血再灌注后 ICE、Bcl-2 的表达及丹参的神经保护作用研究[J]. 卒中与神经疾病, 2001, 8(1): 26-28.
- [32] 崔桂云, 沈霞, 张璐, 等. 丹参神经保护作用机制的研究[J]. 徐州医学院学报, 2002, 22(6): 492-494.
- [33] 王长虹, 李晏, 谢春朋, 等. 抑郁症的神经内分泌研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(6): 776-777.
- [34] Wilcoxon J S, Redei E E. Maternal glucocorticoid deficit affects hypothalamic-pituitary-adrenal function and behavior of rat offspring[J]. Horm Behav, 2007, 51(3): 321-327.
- [35] 邹丽宜, 吴铁, 崔燎, 等. 丹参水提液防治糖皮质激素性大鼠脑损害[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(12): 1815-1818.
- [36] 周乐, 崔燎, 吴铁, 等. 丹参水提物预防糖皮质激素对大鼠睾丸损害的实验研究[J]. 广西医学, 2013, 35(3): 275-277.
- [37] 杜冠华, 张均田. 丹参现代研究概况与进展(续前)[J]. 医药导报, 2004, 23(7): 435-440.

(收稿日期:2013-12-21)

(本文编辑:黄凡)