

四逆散治疗抑郁症研究进展

李君玲 夏恺 王田 薛晓兴 阎晶露 赵慧辉 马雪玲 李玉波 王伟

【摘要】 本文对四逆散治疗抑郁症的研究进行总结,分四逆散治疗抑郁症的效应及机制研究两部分进行综述。目前的临床及动物实验研究结果均提示四逆散是一种有效、安全的抗抑郁方剂。四逆散可通过多靶点发挥抗抑郁作用,但其机制研究并不深入,且切入点多限于现代医学中公认的与抑郁症发病机制密切相关的生物学指标。对已发现的有效靶点进行深入研究,并从中医学理论出发,多角度对四逆散的抗抑郁机制进行研究,是四逆散抗抑郁机制研究取得更多成果的有效途径。

【关键词】 四逆散; 抑郁症; 疗效; 机制

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.01.038

Current progress of Sini powder in depression LI Junling, XIA Kai, WANG Tian, et al. Capital Medical University School of Traditional Chinese Medicine, 100069 Beijing, China

Corresponding author: WANG Wei, E-mail: wangwei@bucm.edu.cn

【Abstract】 This paper summarizes the research of Sini powder on the antidepressant effect and mechanism. A lot of evidence has proved that Sini powder was an effective and safe antidepressant prescription. It has been proved that Sini powder played antidepressant efficiency by multiple targets. But the research on the mechanism was not enough deeply studied, and limited to the biological factors that has been widely recognized as related with depression pathogenesis. Further mechanism research should base on the target that has been known, and the research should study from the TCM theory and multi-angle. Only by this way can have breakthrough in the study of Sini powder's antidepressant mechanism.

【Key words】 Sini powder; Depression; Therapeutic effect; Mechanism

抑郁症是以情绪低落、思维迟缓、意志活动减退为主要特征的综合征^[1]。世界卫生组织(WHO)公布的资料显示,预计2020年抑郁症将成为继冠心病后的世界第二大疾病负担源^[2]。尽管目前有越来越多的抗抑郁药物应用于临床抑郁症的治疗中,然而其疗效却不尽满意^[3]。从中医学中寻找治疗方法并对其机制进行研究,是对抑郁症治疗的有效补充。中医学认为“肝郁”是抑郁症的基本病机,临

床治疗以疏肝为基本治法。四逆散由炙甘草、枳实、柴胡、芍药组成,被誉为疏肝之祖方,在临床治疗抑郁症相关疾病中疗效显著^[4,6]。基于此,本文对目前四逆散的抗抑郁疗效及其作用机制的研究进行综述,以期对目前的研究现状进行全面了解并对以后的研究方向有所提示。

1 四逆散的抗抑郁效应研究

1.1 基于动物实验的四逆散抗抑郁效应研究

大、小鼠是目前四逆散抗抑郁研究的主要动物载体。研究方式主要包括对正常动物给药后进行抑郁性行为学疗效评价的药物筛选性研究以及对抗慢性应激对动物所造成的抑郁性行为的改善研究。同时四逆散的给药种类也有多样,如畅洪昇等^[7]运用大孔树脂吸附术分离制备的四逆散有效部位提取物,通过给小鼠灌胃,发现可以明显减少小鼠在强迫游泳实验以及悬尾实验的不动时间。金艳^[8]则给予慢性不可预知应激大鼠四逆散煎剂

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2011CB505106)

作者单位:100069 首都医科大学中医药学院(李君玲);北京中医药大学基础医学院(李君玲、夏恺、王田、薛晓兴、阎晶露、赵慧辉、马雪玲、王伟);中国中医科学院基础理论研究所(李玉波)

作者简介:李君玲(1987-),女,博士,讲师。研究方向:抑郁症病证结合动物模型建立及生物学基础。E-mail:julian1224@126.com

通信作者:王伟(1964-),博士,教授,博士生导师。研究方向:病证结合动物模型建立及生物学基础。E-mail:wangwei@bucm.edu.cn

及活性成分,发现其与模型组相比,糖水消耗量、旷场实验中的自主活动均明显改善;冯劼^[9]亦是给慢性应激大鼠传统四逆散煎剂,发现其可以减轻慢性应激所造成的体重减轻、糖水偏好实验以及旷场实验中自主活动减少的现象;刘琰^[10]将中医分时给药融入到四逆散抗抑郁研究中,观察了卯时(7:30)、酉时(17:30)分别给药对慢性应激大鼠的影响,结果表现出良好的抗抑郁效果。因此从动物实验研究可以发现,无论是四逆散传统煎剂还是四逆散的有效部位、有效成分,亦或是在不同的时间点给药,四逆散在糖水偏好实验、旷场实验以及强迫游泳实验等经典的抑郁行为学疗效评价实验中均表现出了一定的疗效。虽然这些动物实验的行为学疗效评价结果较为一致地说明了四逆散抗抑郁的有效性,但是也同时忽略了四逆散治疗抑郁症其他损害方面的问题,如目前研究越来越集中于抑郁症所伴随的学习记忆能力下降等,如果在动物实验中,能够结合目前的科学研究前沿,添加反应其他方面的行为学实验研究,将对四逆散应用于抑郁症提供更多的科学实验依据。

1.2 基于临床实验的四逆散抗抑郁效应研究

相对于动物实验,相关临床实验研究表现出更为宽泛的特点。首先从疾病载体来说,笔者以“四逆散”合并“抑郁”为主题词,在 CNKI 数据库中进行检索,未发现一篇典型四逆散煎剂专门针对抑郁症的临床实验研究。此种现象的出现可能归咎于目前多数人对抑郁症的关注度较低,因此单纯以抑郁症为主症来就诊的病案非常少,而将抑郁症作为一些疾病的伴随性症状来就诊的病案则较为广泛,因此多数研究通过观察四逆散对某种疾病合并抑郁症的症候改善来评价四逆散的抗抑郁疗效。如苏进义^[11]、席玉红等^[12]、党中勤等^[13]观察了四逆散煎剂对功能性消化不良伴抑郁症候的改善度,吕娜^[14]、李红亮等^[15]则观察了四逆散对卒中后抑郁症候的改善疗效。尽管这样的研究从一定程度上反应了四逆散的多靶点效应,但是其证明抗抑郁效应的针对性较小。其次,四逆散作为研究药物,多不以传统经典组方进行给药,而是根据合并症的特点进行加减选方。最后,对于其疗效评价方式,汉密顿抑郁量表是绝大多数实验所采用的抑郁症候疗效评价的经典方法。同时,多数实验也根据合并症的特点对其进行相应的疗效评价,如功能性消化不良同时将胃排空实验作为疗效评价指标^[12],卒

中后抑郁又将日常生活活动能力作为必评指标^[6]。总体来说,对四逆散的抗抑郁疗效的临床实验研究涉及范围较广,一方面提示四逆散可能对机体多个系统的紊乱都具有调控作用,但是另一方面,由于这些临床实验使用的四逆散多为加减方,抑郁症治疗也多以其他疾病的合并症出现,因此,相对于动物实验来说,四逆散抗抑郁疗效仍缺乏较为特异性、针对性的临床实验研究依据。

1.3 四逆散的毒理作用研究

一种新药物的应用,往往需要对其进行药理学的毒副作用研究,四逆散也不例外。罗丹^[16]、孙守才等^[17]通过观察四逆散低、中、高剂量对大鼠体质量、肝功、肾功、心、肝、脾、肺、肾、脑、子宫、卵巢、睾丸及肾上腺等脏器系数及病理影响,证明四逆散是一种安全、毒副作用小的中药复方。

1.4 小结

多数研究证明四逆散是一种安全、有效、无毒副作用的抗抑郁方剂,但是笔者也发现在四逆散抗抑郁疗效的研究中,基础实验研究相对较多,临床实验相对较少,分析其原因,一方面可能是目前国内对于抑郁症治疗的重视程度不够,以抑郁症为主要疾病进行就诊的情况较少,使得相应的临床研究面临困难。另一方面,四逆散作为主要的抗抑郁药物治疗可能并未被临床大夫广泛接受,仅仅是作为辅助药物进行运用,经典的四逆散组方治疗抑郁症的临床实验研究存在瓶颈。因此,动物实验研究应该进行更为广泛、深入的研究,包括四逆散的作用机制以及其中重要的有效成分的研究等,这些将为四逆散应用于临床提供重要的科学依据,为中医学的发展做出重要贡献。

2 四逆散抗抑郁机制研究

目前对四逆散抗抑郁机制的研究众多,出发点各不相同,但均有一定发现,体现出四逆散抗抑郁疗效的多层次、多靶点的作用特点,具体可分为以下几类。

2.1 对神经递质的影响

单胺类神经递质如 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、多巴胺(dopamine, DA)等紊乱是目前广泛认可的抑郁症形成假说,因此很多实验研究多从单胺类神经递质出发研究四逆散的抗抑郁效应机制。金艳^[8]对给予慢性应激大鼠四逆散药物治疗的大

鼠脑区神经递质进行了测量,发现与单纯应激组大鼠相比,四逆散不仅升高了脑区 5-HT、DA 的含量,还显著升高了脑区 5-HT_{1a} 的 mRNA 表达数量,说明调节脑区单胺类神经递质及其受体含量是四逆散活性成分的抗抑郁机制之一。谢忠礼等^[18]则发现加味四逆散可升高海马 5-HT_{2a} 蛋白及其 mRNA 的表达,认为加味四逆散可能通过影响 5-HT_{2a} 受体系统发挥抗抑郁作用,其还对下丘脑的 NE、DA、5-HT 及其代谢产 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)进行了检测,结果证明加味四逆散可降低 NE 含量,升高 5-HT 及 5-HIAA 含量,而对 DA 含量无明显变化。除经典单胺类神经递质的研究外,不少研究也对其他递质进行了研究,如冯劼^[9]发现四逆散能提高应激大鼠血浆的神经肽 Y、生长抑素水平,降低 P 物质水平,而这些物质也与抑郁症及 5-HT、DA 的释放等有重要联系,但是四逆散是否是通过影响这些脑肠肽类递质进而影响单胺类神经递质从而发挥抗抑郁作用仍需进行深入研究。

2.2 神经元保护

目前越来越多的研究认为海马神经元损伤是应激导致抑郁症的主要机制^[19],因此很多学者对四逆散的神经元保护作用做了大量研究,并发现四逆散具有较为明显的神经元保护作用^[20]。对于其保护神经元的机制,则主要包括以下途径:(1)降低应激性所致的下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)亢进的各个环节,包括降低下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)mRNA 和垂体促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)mRNA 表达、降低血中皮质酮(corticosterone, CORT)、ACTH 的含量^[21-23]等,从而减少高皮质酮血症对海马神经元的损伤;(2)直接降低海马谷氨酸和天冬氨酸含量^[24],以及通过降低海马 NMDA 受体通道开放概率^[25]、受体亚型的表达^[26-27],对抗受体介导的高浓度谷氨酸,从而对抗兴奋性氨基酸的神经毒性作用;(3)降低神经元内 Ca²⁺ 浓度,增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其受体酪氨酸激酶 B(tyrosine kinase receptor, TrkB)蛋白表达,降低海马神经元凋亡率^[28-29];(4)提高磷酸化的转录因子环腺苷酸反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)水平,从而发挥神经保护作用^[30];(5)抑制海马神经元 NOS 的高表达,避免 NO 升高损害神经元^[31]。

2.3 免疫及细胞因子

抑郁症的巨噬细胞假说^[32]认为应激状态下 HPA 轴激活,致使 Cort 分泌增多,过高的 Cort 靶向攻击中枢神经元,导致神经元损伤,情志抑郁。而同时巨噬细胞上也具有 Cort 相应受体,因此过高的 Cort 使巨噬细胞激活,级联释放 3 种前炎症细胞因子(白介素 1、白介素 6、肿瘤坏死因子 α),通过活化环氧化酶、硝酸合酶和 CRH 亦可对大脑产生影响。再者,前炎症细胞因子也是 HPA 强激活剂,进一步导致 HPA 轴亢进,最终导致 NE、5-HT 神经元改变,从而引起抑郁症。该假说扩展了抑郁症的形成机制学说,充分说明了内分泌系统与免疫系统对抑郁症发生的重要性。实验表明,四逆散可减弱白介素 1 β mRNA 的表达^[33],从而降低白介素 1 β 水平,说明四逆散可调节免疫功能。但是四逆散是否可通过调节免疫细胞因子进而起到抗抑郁作用,目前文献研究并不充足。

2.4 小结

通过对四逆散抗抑郁机制的相关研究进行查阅,笔者发现四逆散抗抑郁机制涉及到多通路、多靶点,这也是传统中药方剂治疗现代疾病的典型特点。虽然目前对四逆散治疗抑郁症机制的切入点众多,但浅尝辄止是目前多数研究的共同特点,因此从某一点出发,深入研究四逆散在某一点、某一通路的改善,并且在此基础上,研究发现这一通路与整个抑郁症发病系统的关联将具有更重要的意义。此外,在所有的研究中,切入点均是现代医学所公认的与抑郁症发病密切相关的生物学指标,缺乏从中医理论出发,从其他系统角度如解剖性肝脏等对四逆散的抗抑郁机制进行探索。结合中医理论的现代学认识,对四逆散的抗抑郁机制进行更广泛地研究,可能为四逆散的抗抑郁机制提供更多的思路以及取得更多突破性进展。

3 结论

综上所述,四逆散在动物实验以及临床实验中都表现出了一定的抗抑郁疗效,但是四逆散广泛应用于抑郁症的治疗仍需要更多的基础与临床实验研究证据。同时,在对四逆散抗抑郁机制研究中,虽然目前文献中发现了四逆散治疗抑郁症的很多靶点,但是缺乏对靶点的深入以及靶点间的相关性研究,同时对四逆散的抗抑郁机制的研究指标多是围绕目前广泛认可的抑郁症发病机制进行的研究,从中医理论出发,从其他角度、其他系统对四逆散的抗抑郁机制进行探索的研究不足,因此,从中医“疏肝”理论出发,从多系

统、多角度探索四逆散的抗抑郁机制,可能为四逆散的抗抑郁作用提供更为广泛的证据。

参 考 文 献

[1] Gronli J, Murison R, Fiske E, et al. Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions [J]. *Physiol Behav*, 2005, 84 (4): 571-577.

[2] Holden C. Mental health. Global survey examines impact of depression[J]. *Science*, 2000, 288(5463):39-40.

[3] 瞿伟,谷珊珊. 抑郁症治疗研究新进展[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(11):1113-1117.

[4] 陈丽. 四逆散治疗功能性消化不良伴抑郁症随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, (2):50-51.

[5] 曹郑云. 四君子汤合四逆散加味治疗功能性消化不良伴抑郁症 30 例总结[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(9):54-55.

[6] 黄年斌,林莹莹,夏红华. 加味四逆散治疗卒中后抑郁症 30 例临床观察[J]. 新中医, 2013, (7):16-18.

[7] 畅洪昇,梁吉春,孙建宁,等. 四逆散有效部位对小鼠行为绝望和药物抑郁模型的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(7):451-453.

[8] 金艳. 四逆散活性成分对慢性应激大鼠抑郁模型的治疗作用及机理研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2004.

[9] 冯劫. 四逆散对抑郁模型大鼠血浆 NPY、SP、SS 含量的影响[J]. 浙江中医杂志, 2011, (8):566-567.

[10] 刘琰. 调肝方药加味四逆散分时给药对 CMUS 大鼠昼夜节律的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2010.

[11] 苏进义. 四逆散加味治疗功能性消化不良伴抑郁状态 56 例的疗效观察[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(5):49-50.

[12] 席玉红,党中勤,张莉莉,等. 加味四逆散对功能性消化不良伴抑郁状态的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, (3):202-204.

[13] 党中勤,赵长普,许向前,等. 加味四逆散治疗功能性消化不良伴抑郁症 40 例[J]. 辽宁中医杂志, 2011, (12):2385-2386.

[14] 吕娜. 加味四逆散治疗卒中后抑郁症观察的疗效[D]. 广州:广州中医药大学, 2009.

[15] 李红亮. 四逆散合甘麦大枣汤治疗中风后抑郁 40 例临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(24):39-40.

[16] 罗丹. 四逆散的促胃肠动力作用及毒理研究[D]. 长春:吉林大学, 2008.

[17] 孙守才,贾飞宇,张锦峰. 加味四逆散长期毒性实验及安全性评价[J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31(3):45-48.

[18] 谢忠礼,李杰. 加味四逆散对慢性应激大鼠海马区 5 羟色胺 2A 受体(5-HT_{2A}R)及其 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16):150-151.

[19] 李云峰,罗质璞. 应激诱发抑郁症机制的研究进展[J]. 生理学进展, 2002, 33(2):142-144.

[20] 兰金鑫. 调肝方药加味四逆散抗应激性抑郁症作用机理的初步研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2007.

[21] 梁尚华,朱凌凌,陈慧娟,等. 四逆散对慢性应激大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴作用的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2009, (9):56-59.

[22] 史亚飞,张彩霞,徐志伟,等. 加味四逆散对慢性轻度不可预计性心理应激模型大鼠神经内分泌免疫网络调控作用的研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, (2):362-365.

[23] 彭淑芹,徐向东,赵海霞. 四逆散对抑郁模型大鼠 HPA 轴、海马 BDNF 及其受体 TrkB 的影响[J]. 中国实验剂学杂志, 2014, (5):145-148.

[24] 严灿,吴丽丽,徐志伟,等. 加味四逆散对慢性束缚应激大鼠海马部分氨基酸含量的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(10):2032-2034.

[25] 吴丽丽,严灿,丁胜元,等. 加味四逆散抗应激性抑郁效应及其海马 NMDA 受体通道机制的初步研究[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(11):1425-1431.

[26] 曾纯. 调肝方药对应激性海马神经元损伤的保护作用研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2007.

[27] 严灿,刘银伟,吴丽丽,等. 加味四逆散调控抑郁症大鼠海马 BDNF、NR1 表达及促进海马 DG 区神经再生的研究[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(4):569-574.

[28] 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.

[29] 王丽岩,张玉兰,肖洪彬. 加味四逆散对 CMUS 模型大鼠海马 BDNF 的影响研究[J]. 中医学报, 2012, 40(2):41-43.

[30] 严灿,吴丽丽,潘毅,等. 加味四逆散对皮质酮和谷氨酸致损伤的 PC12 细胞中 cAMP 反应元件结合蛋白及其磷酸化的影响[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(2):270-274.

[31] 王文竹,严灿,徐志伟,等. 加味四逆散对心理应激损伤大鼠海马 nNOS 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(5):411-413.

[32] Leonard B E. The immune system, depression and the action of antidepressants[J]. *Prog Neu Psycho Pharmacol Biol Psychiatry*, 2001, 25(4):767-780.

[33] 谷松,关庆增,岳志军,等. 加味四逆散对溃疡性结肠炎肝郁模型 IL-1 β 及其 mRNA 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(1):24-25.

(收稿日期: 2016-04-22)

(本文编辑: 董历华)