

石菖蒲治疗抑郁症的研究进展

王联生 潘菊华

【摘要】 石菖蒲是常用中药开窍药,在抑郁症的治疗中应用广泛。通过分析相关文献,对石菖蒲、石菖蒲药对以及复方的抗抑郁研究进行总结,阐述三者的抗抑郁作用、机理和发挥途径,其抗抑郁机制主要涉及单胺类神经递质、脑内神经营养因子、抗氧化能力和脑神经元保护等方面。对石菖蒲的作用机制和配伍应用进行深入研究,将为临床治疗抑郁症提供科学依据。

【关键词】 石菖蒲; 抑郁症; 配伍应用

【中图分类号】 R285.6 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.04.035

Research progress of acori graminei rhizoma in treatment of depression WANG Liansheng, PAN Juhua. Guang An Men Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China
Corresponding author: Pan Juhua, E-mail: 243920595@qq.com

【Abstract】 Acori graminei rhizoma is a frequently-used awaking drug, which is has been widely applied in the treatment of depression. Relevant literatures was analyzed to summarize the anti-depression effect of acori graminei rhizoma, medicine pair and compound of acori graminei rhizoma, to explain the antidepressant effect, mechanism and pathway. Its antidepressant mechanism mainly involves the monoamine neurotransmitters, the brain nerve nutrition factor, oxidation resistance and brain protection. Further study of the compatibility mechanism and application of acori graminei rhizoma will provide scientific basis for clinical treatment of depression.

【Key words】 Acori graminei rhizoma; Depression; Combination application

抑郁症是一类以显著且持久的低落情绪为主

基金项目: 国家自然科学基金(81573790);北京市中医药科技发展资金(JJ2015-52);国家中医临床研究示范基地科研专项暨市级科研基金(2014S306)

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[王联生(硕士研究生)、潘菊华]

作者简介: 王联生(1987-),医师,2014级在读硕士研究生。研究方向:中医脑病。E-mail: 780920517@qq.com

通信作者: 潘菊华(1976-),女,博士,副研究员。研究方向:中医脑病。E-mail: 243920595@qq.com

要特征的精神疾病,因其具有高患病率、高复发率、高致残率、高自杀率,严重威胁人类的健康。流行病学调查发现,中国社区成年居民中,抑郁症的月患病率约6.1%,普通人出现心理障碍的年患病率在0.8%~11.3%^[1]。目前临床治疗抑郁症的方式主要是药物治疗,以盐酸氟西汀、文法拉辛等药物为主,疗效肯定,但多数具有明显不良反应。中医药治疗抑郁症因其疗效确切、不良反应少等优势,愈来愈受到研究者的重视。石菖蒲是天南星科植

物石菖蒲的干燥根茎,其性温,味辛、苦,具有芳香之气,归入心、胃二经,具有化湿开胃、开窍豁痰、醒神益智的作用^[2],临床常用于抑郁症的治疗。段艳霞等^[3]通过整理历年来发表的中药治疗中风后抑郁症文献后发现,以石菖蒲为代表的开窍药物在治疗中风后抑郁症的前十位,为 5.31%,而石菖蒲更是位居单味中药治疗中风后抑郁症的应用频次中的第三位。本文就石菖蒲发挥抗抑郁作用的途径及方式进行概述。

1 石菖蒲活性成分抗抑郁作用

石菖蒲豁痰开窍、醒神益智,对中枢神经系统具备多种药理作用,包括抗抑郁、抗惊厥、镇静、催眠等,尤其是抗抑郁作用早已得到公认,如戴建国等^[4]应用强迫游泳和悬尾实验分析 6 种安神药物的抗抑郁作用发现,两组实验中,与对照组相比,盐酸氟西汀和石菖蒲水煎剂组的小鼠不动时间均显著缩短。胡霜等^[5]在通过小鼠自主活动实验、悬尾实验和强迫游泳实验评价药物抗抑郁作用研究中发现,石菖蒲组小鼠的悬尾实验不动时间显著缩短,说明石菖蒲具有一定的抗抑郁作用。

1.1 主要抗抑郁活性成分

石菖蒲主要化学成分复杂,包括挥发油、有机酸、糖类、氨基酸,其他还有生物碱、醛、酰胺类和酮类等,现代药理学方法研究石菖蒲的药理作用发现不同的石菖蒲提取物对多种动物抑郁模型均有一定的抗抑郁作用,但发挥作用的活性成分和作用途径还存在分歧。

石菖蒲的挥发油主要成分包括 β -细辛醚(含量 39.4%~86.52%)和 α -细辛醚(含量 19.8%~22.5%),活性均较强,是发挥药理作用的主要物质基础,有学者认为石菖蒲主要通过其含有的挥发油发挥作用,其中, β -细辛醚在大脑中分布广泛,极易通过血脑屏障,在大脑中的半衰期较其他器官长,具有调节中枢神经系统的作用^[6]。高志影等^[7]在研究 β -细辛醚发挥抗抑郁作用的实验中发现,建立慢性不可预见性应激刺激结合孤养抑郁大鼠模型,药物干预后,与模型组相比,西药对照组和中药组的大鼠在敞箱试验中的水平运动和垂直运动得分以及糖水偏爱实验中的糖水偏爱度均明显升高,海马区反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB) mRNA 和蛋白表达显著上调,其作用机制可能与促进海马区的 CREB 蛋白和基因活

性、表达,从而减少神经细胞的凋亡相关。方永奇等^[8]研究也发现石菖蒲及其挥发油主要成份 β -细辛醚可显著抑制大鼠脑皮质神经细胞和海马神经细胞凋亡的作用。 β -细辛醚能够抑制大鼠脑皮质神经细胞和海马神经细胞 Bax 的基因表达,石菖蒲的挥发油和 β -细辛醚能增强大鼠脑皮质神经细胞的 Bcl-X 基因表达。

1.2 抗抑郁作用作用机制

有学者对石菖蒲水煎剂和挥发油进行了抗抑郁作用的对比研究,结果显示石菖蒲抗抑郁活性成分在水煎剂而不在挥发油的部分^[9]。李明亚等^[10-11]先验证石菖蒲水煎剂在行为绝望动物抑郁模型具有显著的抗抑郁作用,然后对石菖蒲的水煎剂进行了分离提取,并采用小鼠悬尾试验、大鼠强迫游泳试验和小鼠 5-HTP 诱导的甩头试验模型,观察石菖蒲水提醇沉液和水提液的抗抑郁作用,结果显示两种提取液均能使动物在悬尾试验和强迫游泳试验的不动时间显著缩短,与抗抑郁西药氟西汀作用相当,水提醇沉液抗抑郁活性更佳,大剂量的石菖蒲水提醇沉液能增强 5-HTP 诱导的小鼠甩头行为。季宁东等^[12]研究也发现石菖蒲醇沉液能增强 5-HTP 诱导的小鼠甩头行为,均提示石菖蒲抗抑郁作用可能是通过抑制中枢 5-HT 等单胺类递质的重摄取而发挥抗抑郁作用。李腾飞等^[13]用盐水液提取方法去除挥发油成分,得到石菖蒲水提物(WERAT),在获得性无助实验中,模型组动物在第 3~5 天的逃避失败次数比正常组动物显著增加,不同剂量的 WERAT 治疗组均出现显著减少;在小鼠 5-HTP 增强实验中,治疗组显著增加 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数,说明 WERAT 具有抗抑郁作用,其抗抑郁活性可能与增强 5-HT 神经系统的功能相关。

石菖蒲除对单胺类递质系统发挥作用外,尚存在其他抗抑郁途径。如严美花等^[14]研究发现石菖蒲水煎剂可以改善疲劳性亚健康小鼠的行为学表现,提高小鼠力竭游泳时间且显著下调小鼠游泳后的血尿素氮和乳酸水平,降低骨骼肌内脂质过氧化产物的生成,提高超氧化物歧化酶活性和总抗氧化能力。唐洪梅等^[15]研究发现,石菖蒲可降低小鼠脑组织兴奋性氨基酸的含量,对脑细胞起到很好的保护作用。

2 石菖蒲对药的抗抑郁作用

对药是中医药治疗的一大特色,通过发挥两种

药物的协同作用来加强某一治疗作用。石菖蒲常以药对的形式用于抑郁症的治疗。杨赶梅等^[16]在临床对 69 例抑郁症患者使用石菖蒲配伍郁金治疗,使用抑郁量表进行评分,结果显示治疗后抑郁评分明显降低,说明石菖蒲和郁金药对治疗抑郁症疗效肯定。

柴胡和石菖蒲药对也常用于治疗抑郁症,药理研究发现柴胡皂苷单独使用不能有效缩短小鼠悬尾试验和大鼠强迫游泳的不动时间,当把石菖蒲提取液和柴胡皂苷联合应用时,柴胡皂苷可显著增强石菖蒲水提液和醇沉液的抗抑郁作用,可见二者有协同作用^[12]。

陈文伟^[17]在研究石菖蒲、赤芍醇提取物对实验性抑郁及脑肠肽影响的试验中发现,石菖蒲、赤芍醇提取物 400 mg/kg 可显著缩短悬尾和游泳的不动时间,对 5-HTP 的毒性显著增强;320 mg/kg 能显著升高慢性不可预知应激所致抑郁大鼠血浆、结肠、垂体血管活性肠肽含量和结肠 P 物质含量,提示石菖蒲、赤芍抗抑郁作用与此相关。

3 石菖蒲复方抗抑郁作用

3.1 菖蒲郁金汤

菖蒲郁金汤最早见于清代吴塘所著的《温病条辨》中,药物组成包括石菖蒲、郁金、鲜竹叶、炒栀子、连翘、木通、竹沥、牡丹皮等药物,功能清热化痰、开窍利湿,主要用于伏邪风温,近年来诸多医家使用该方治疗抑郁症,获得显著的疗效。于文亚等^[18]应用加味导痰汤合菖蒲郁金汤治疗卒中后抑郁,216 例患者随机分为治疗组和对照组,使用 99Tcm2ECD 脑血流灌注显像、临床神经功能缺损评分和 Barthel 指数记分等方法评估疗效,结果显示治疗 4 周后脑血流灌注放射性比值均较治疗前增高,两类评分均有较大改善,说明该方对治疗卒中后抑郁发挥了较好疗效。温红伟^[19]将 117 例脑卒中后抑郁症患者随机分为治疗组 58 例和对照组 59 例,使用菖蒲郁金汤为主方随症加减治疗,对照组选用盐酸帕罗西汀治疗,两组治疗后均有显著疗效,说明二药均可有效治疗抑郁症,但菖蒲郁金汤药物安全性更高。

药理研究方面,于文亚等^[20]观察导痰汤合菖蒲郁金汤对卒中后抑郁症模型大鼠的行为学能力和脑内神经递质含量后发现,假手术组、中药组和氟西汀组的糖水消耗量均高于模型组,纯水消耗量低

于模型组,去甲肾上腺素(noradrenalin elisa, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、5-HT 及 5-羟基吲哚乙酸含量均高于模型组,说明导痰汤合菖蒲郁金汤能改善卒中后抑郁症大鼠的行为和脑内单胺类神经递质的含量。

张惠珍等^[21]建立中等强度不可预见的慢性应激叠加长期孤养诱导的大鼠抑郁模型,并应用加味菖蒲郁金汤对其干预,结果显示,与模型组相比,加味菖蒲郁金汤组和氟西汀组经治疗后的 Open-Field 评分升高,糖水的消耗量也有所增加,说明加味菖蒲郁金汤可改善抑郁样行为。

3.2 开心散

开心散一方最早见于唐代孙思邈所著《备急千金要方》中,药物组成包括石菖蒲、远志、人参和茯苓四味,主治善忘一病,近代医家临床应用开心散以及所含的四味药物治疗抑郁症方面使用较多。

抑郁症的发生与脑内单胺类递质水平关联最为密切,开心散对单胺类递质水平的调控作用十分明显。董宪喆等^[22]观察开心散对慢性应激大鼠脑匀浆液中各种酶含量或活性影响的实验中发现,与模型组相比,676 mg/kg 和 338 mg/kg 两种剂量的开心散均能显著升高慢性不可预见性温和应激模型大鼠脑匀浆液中 5-HT 的含量,同时升高色氨酸羟化酶、色氨酸的蛋白含量等,说明开心散对 5-HT 重摄取和代谢无明显抑制作用,其可能是通过促进 5-HT 的合成发挥抗抑郁作用。汪进良等^[23-24]研究发现,开心散可以提高慢性抑郁大鼠海马 CA1、CA3 和 DG 区的海马磷酸化含磷腺苷反应元件结合蛋白(p-CREB)的表达,还可提高神经中枢的 5-HT、NE 含量,降低血浆皮质醇的含量,改善大鼠的抑郁样行为。

海马脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的表达与抑郁症呈现负相关关系,内源性的 BDNF 减少也会导致抑郁症的发生。开心散能显著拮抗 LVsh-BDNF-3 沉默所致的低表达的海马 BDNF 水平,由此发挥其抗抑郁作用^[25]。刘明等^[26]研究发现开心散能够改善慢性应激抑郁模型大鼠的糖水偏嗜度和旷场试验总路程,显著缩短 Morris' 水迷宫定位导航的潜伏期,增加模型脑中 5-HT、DA、NE 和乙酰胆碱(acetyl choline, Ach)的含量,还可升高海马内 BDNF 的水平,减少乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AchE),说明其抗抑郁机制可能与增加全脑中单胺类递质水平和

Ach 含量以及提高海马神经营养能力相关。

褪黑素可以调节时间生物学节律和情绪行为,与抑郁症关系密切。包祖晓等^[27]开展开心散对抑郁症患者血浆中褪黑素影响的研究发现,抑郁症患者血浆褪黑素水平明显低于健康人对照组,且在治疗 2 周后和 4 周后两个时间节点,开心散对血浆褪黑素的影响优于西药组,这也可能是开心散治疗抑郁症的机制之一。

4 讨论

石菖蒲作为豁痰开窍、醒神益智的传统中药,近年来国内外研究发现其具有抗惊厥、抗抑郁、抗痴呆、催眠镇静等多方面药理作用,对其抗抑郁作用的专项研究也证实石菖蒲具有较佳的抗抑郁作用,能够改善脑内单胺类递质和脑内神经营养因子水平、提高抗氧化能力、保护脑内神经元等,因服用安全、疗效明显使其具有较好的开发前景。同时,以石菖蒲为主的药对和中药复方抗抑郁作用也十分显著,作用途径研究也较为丰富,但针对石菖蒲单味药抗抑郁作用的发挥途径研究多以单胺类递质方面为主,其他途径尚无明显突破,发挥抗抑郁作用的主要活性成分也存在分歧,尚需进一步深入研究。对石菖蒲的毒性问题也须引起重视。

参 考 文 献

[1] Phillips M R,Zhang J,Shi Q,et al. Prevalence,treatment and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001 ~ 2005: an epidemiological survey [J]. Lancet, 2009, 373(9680):2041-2053.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010.

[3] 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.

[4] 戴建国,王中立,陈琳,等. 6 种宁神类药物抗抑郁作用动物实验研究[J]. 南京中医药大学学报,2014,30(2):192-194.

[5] 胡霜,马义泽. 石菖蒲等五味中药抗抑郁作用的实验研究[J]. 山东中医杂志,2009,28(11):799-800.

[6] 魏刚,方永奇,柯雪红,等. 石菖蒲开窍醒神物质基础的药学系列研究[J]. 中国中医药信息杂志,2005,12(8):51-53.

[7] 高志影,张春,董海影,等. 石菖蒲有效成分对抑郁模型大鼠海马神经元的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2014,34(4):1000-1002.

[8] 方永奇,匡忠生,谢宇辉,等. 石菖蒲对缺血再灌注脑损伤大鼠神经细胞凋亡的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2002,11

(17):1647-1649.

[9] 杨晓燕. 石菖蒲水煎液化学成分的研究[J]. 中草药,1998,29(11):730-731.

[10] 李明亚,李娟好,季宁东,等. 石菖蒲几种粗提取物的抗抑郁作用[J]. 广东药学院学报,2004,20(2):141-144.

[11] 李明亚,陈红梅. 石菖蒲对行为绝望动物抑郁模型的抗抑郁作用[J]. 中药材,2001,24(1):40-41.

[12] 季宁东,李娟好,李明亚,等. 石菖蒲提取液的抗抑郁作用及柴胡皂苷对其作用的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2006,26(12):1203-1206.

[13] 李腾飞,孙秀萍,高江晖,等. 石菖蒲水提物对获得性无助模型的抗抑郁作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):132-135.

[14] 严美花,谭为,刘艳艳,等. 石菖蒲防治小鼠疲劳型亚健康的实验研究[J]. 中药材,2012,35(6):970-973.

[15] 唐洪梅,席萍,吴敏,等. 石菖蒲对小鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响[J]. 中药新药与临床药理,2004,15(5):310-311.

[16] 杨赶梅,岳双冰,朱庆伟,等. 对药菖蒲郁金治疗抑郁症的临床观察与病例分析[J]. 中医药导报,2008,14(10):25-26.

[17] 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.

[18] 于文亚,吴海燕,郭金玲,等. 加味导痰汤合菖蒲郁金汤治疗卒中后抑郁 216 例[J]. 四川中医,2010,28(1):82-83.

[19] 温红伟. 菖蒲郁金汤治疗脑卒中后抑郁症 58 例临床研究[J]. 国医论坛,2012,27(3):23-24.

[20] 于文亚,郭金玲,赵立新,等. 导痰汤合菖蒲郁金汤对卒中后抑郁症的实验研究[J]. 河北中医,2010,32(5):745-747.

[21] 张惠珍,孙林. 加味菖蒲郁金汤对抑郁大鼠模型行为学的影响[J]. 甘肃中医,2010,23(3):29-30.

[22] 董亮喆,李照亮,周小江,等. 开心散对 5-HT 合成、代谢及重摄取的影响[C]//第十五届中国神经精神药理学学术会议论文集,2012:446.

[23] 汪进良,刘屏,王东晓,等. 开心散对慢性应激大鼠行为及海马 p-CREB 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2007,32(15):1555-1558.

[24] 刘屏,汪进良,王燕,等. 开心散类方配伍及抗抑郁作用研究[J]. 中华中医药杂志,2005,28(5):279-281.

[25] 周小江,胡园,余冰颖,等. 基于慢病毒介导短双链 RNA 沉默 BDNF 基因研究开心散的作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2012,26(3):450.

[26] 刘明,闫娟娟,周小江,等. 开心散对慢性应激抑郁模型大鼠学习记忆的影响[J]. 中国中药杂志,2012,37(16):2439-2443.

[27] 包祖晓,赵国平,孙伟. 开心散对抑郁症患者血浆褪黑素的影响[J]. 中医药学报,2011,39(3):53-54.

(收稿日期: 2016-06-08)

(本文编辑: 禹佳)