

- epithelial-to-mesenchymal transition of HK-2 cells that is induced by transforming growth factor-B [J]. Arch Pathol Res, 2011, 34:477-483.
- [23] Krupa A, Jenkins R, Luo DD, et al. Loss of MicroRNA-192 promotes fibrogenesis in diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21:438-447.
- [24] 汤琼, 谢凤燕, 解加泳, 等. 丹酚酸 B 逆转肾小管上皮细胞分化时微小 RNA 表达谱的变化 [J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(1):179.
- [25] 罗培, 谭正怀. 丹酚酸 B 对高糖培养人肾小球系膜细胞的作用 [J]. 中国药理通讯, 2007, 24(3):39.
- [26] 贾娜, 项海芝, 杨松松. 丹参水溶性丹酚酸的进展述评 [J]. 辽宁中医学院学报, 2006, 8(3):41-42.
- (收稿日期:2013-06-20)
(本文编辑:董历华)

酸枣仁治疗抑郁症的研究与应用

黄世敬

【摘要】 旨在探讨酸枣仁在治疗抑郁症中的应用。通过文献分析,结合抑郁症发病机制,总结其配伍应用规律。酸枣仁在治疗抑郁症复方中有养血宁心安神志、敛气润肺利宣肃、补肝温胆和脏腑、运脾和胃调中焦等功效,随证配伍,解郁安神。其抗抑郁机制主要涉及脑内单胺类递质、炎症细胞因子及神经营养因子等的调节。对其配伍应用及作用机制的深入研究,将为临床治疗抑郁症提供科学依据。

【关键词】 酸枣仁; 抗抑郁; 配伍应用

【中图分类号】 R277.7 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.09.021

Application and research of spine date seed in treatment of depression 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】 To explore the application of spine date seed in treatment of depression. Through literature analysis, combining with the pathogenesis of depression, this paper summarizes the its law of combination and application. Spine date seed has the functions of nourishing blood and calming the heart to tranquilize the mind, astringing Qi and moisturizing the lung to promote its dispersing and descending tonifying the liver and warming the gallbladder to harmonize zang-fu viscera, and fortifying the spleen and harmonizing the stomach to regulate middle-jiao. Through the varied combination according to syndromes, it resolves depression and quiets the spirit. The antidepressant mechanism mainly involves the changes of monoamine neurotransmitters in the brain, inflammatory cytokines, neurotrophic factors, etc. In-depth study on its combination application and function mechanism will provide scientific basis for TCM clinical treatment of depression.

【Key words】 Spine date seed; Anti-depression; Combination application

抑郁症为危害严重的情感障碍性精神疾病,具

基金项目:国家自然科学基金(81072801);北京市中医局中医药科技发展经费项目(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

作者简介:黄世敬(1964-),博士,研究员,主任医师,硕士生导师。研究方向:中医脑病、心身疾病和艾滋病及中药研发。E-mail: gamhsj@126.com

有高发病率、高致残率、易复发和有自杀倾向。抑郁症或因病致郁,或因郁致病,病久不愈,由气及血,变生多端,终乃成劳。中医药治疗本病从整体调节和因人制宜,因其不良反应少、可长期服用、疗效确切,愈来愈受到人们的重视。近年来,经过动物实验和临床研究,已证明多种中药具有明确的抗抑郁作用,其中酸枣仁为抗抑郁的常用中药之一,如洪霞等^[1]总结与分析周绍华治疗抑郁症用药特

点,酸枣仁排在最常用药物首位。本文结合抑郁症的临床特点和近年中医药治疗本病的相关文献,旨在探讨酸枣仁在治疗抑郁症中的应用及其抗抑郁机制。

酸枣仁为鼠李科植物酸枣 *Ziziphus psinosa* Hu 的干燥成熟种子,其性平,味甘,归心、脾、肝、胆经,具有养肝,宁心,安神,敛汗功效,主治虚烦不眠,惊悸怔忡,烦渴,虚汗等症。因其性味平淡,敛气安神,均补五脏,应用范围广泛。《本草汇言》:“酸枣仁,均补五藏,如心气不足,惊悸怔忡,神明失守,或腠理不密,自汗盗汗;肺气不足,气短神怯,干咳无痰;肝气不足,筋骨拳挛,爪甲枯折;肾气不足,遗精梦泄,小便淋沥;脾气不足,寒热结聚,肌肉羸瘦;胆气不足,振悸恐畏,虚烦不寐等症,是皆五藏偏失之病,得酸枣仁之酸甘而温,安平血气,敛而能运者也。”

1 养血宁心安神志

心主血脉,与精神情志活动密切相关。心气旺,心血宁,血脉流畅,神清志宁。反之,气血亏虚,或痰瘀阻滞,心主血脉的功能异常,则心神失养,必然出现神志的改变,如心悸怔忡、神思恍惚、失眠多梦等。《景岳全书·郁证》:“至若情志之郁,则总由乎心,此因郁而病也。”酸枣仁补心气、益心血,养心脉,宁心安神。《药品化义》:“酸枣仁,仁主补,皮益心血,其气炒香,化为微温,藉香以透心气,得温以助心神。凡志苦伤血,用智损神,致心虚不足,精神失守,惊悸怔忡,恍惚多忘,虚汗烦渴,所当必用。”酸枣仁治疗心郁之证,常与活血养血、解郁安神之品如当归、白芍、郁金、川芎、茯苓、远志等配伍,如赵立志等^[2-3]用酸枣仁汤(酸枣仁、川芎、茯苓、知母、甘草)治疗人工心脏起搏器安置术有起搏植入适应症患者的焦虑、抑郁状况,能明显缓解起搏器植入治疗患者围手术期的焦虑、抑郁情绪。段名远等^[4]用盐酸帕罗西汀联合加味酸枣仁汤治疗抑郁症 20 例,总有效率为 95.0%,王依依等^[5]用加味酸枣仁汤(酸枣仁、川芎、知母、茯苓、三七、龙齿、黄芪、甘草)治疗不稳定型心绞痛伴抑郁状态 57 例,结果表明血浆白细胞介素(IL)-17 水平明显下降,表明该方对患者的炎症反应具有抑制作用。祝连生等^[6]用酸枣仁安神胶囊(炒酸枣仁、丹参、醋五味子)联合帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁疗效优于单用帕罗西汀。郑锦英等^[7]用甘麦大枣汤合酸枣仁汤加减治疗脑卒中后抑郁 34 例,疗效满意。傅萍萍等^[8]用酸枣仁加龙牡汤治疗肿瘤患者抑郁症 13 例

获效,且不良反应小。乔树真等^[9]用解郁安神汤(炒枣仁、莲子心、郁金、栀子、合欢皮、珍珠母)治疗失眠 60 例,总有效率 93.3%。孙怡等^[10]用解郁安神散(酸枣仁、郁金、栀子、红枣、生龙齿、远志、柴胡、当归、茯神、菖蒲、百合、半夏、南星、炙甘草等)治疗神经衰弱 73 例,高静^[11]用该方胶囊治疗失眠 26 例,均取得满意疗效。

2 敛气润肺利宣肃

肺主气,司宣发和肃降,朝百脉而布津气。如宣发失司,脉阻气滞水停,抑郁发病。故《素问·至真要大论》曰:“诸气贖郁,皆属于肺。”《宣明五气》也指出“精气并于肺则悲”。《医述·郁》“所谓郁者,清气不升浊气不降也。然清浊升降皆出于肺,使太阴失治节之令,不唯生气不生,收气也不降,上下不交而郁成矣”。酸枣仁甘润养阴,滋肺之娇脏;敛气止汗,益水之上源,助百脉之朝会,是以收散相和,升降相依,气顺津布,血畅神宁。《本草再新》云酸枣仁“润肺养阴,温中利湿,敛气止汗,益志定呵,聪耳明目”。酸枣仁治肺郁之证,常配生地、百合养阴润肺解郁,如林鏊^[12]用百地枣仁汤(百合、生地、夜交藤、知母、合欢花、酸枣仁、柏子仁、茯神、龙骨、牡蛎)治疗失眠 100 例,总有效率为 92%;配茯苓、人参敛气止汗,如《普济方》:“治睡中盗汗:酸枣仁、人参、茯苓各等分。上为细末,米饮调下半盏。”

3 补肝温胆和脏腑

肝主疏泄,喜条达而恶抑郁,肝藏血,以血为体,以气为用,体阴而用阳,集阴阳气血于一身,其病理变化复杂,每易形成肝气郁滞。肝胆相表里,肝郁胆虚,胆气不足,决断不出,变生疑虑而为虚烦不眠。《诸病源候论·五脏六腑病诸侯》:“胆气不足,其气上溢而口苦,善太息,呕宿汁,心下澹澹,如人将捕之。”酸枣仁养肝温胆,防疏泄太过,疗胆虚胆热。《本草经疏》:“酸枣仁,实酸平,仁则兼甘。专补肝胆……能补胆气,故可温胆。”酸枣仁生用散肝胆之滞,炒用温润养血,荣筋养髓,安神宁志。《本经逢原》:“酸枣仁,熟则收敛精液,故疗胆虚不得眠,烦渴虚汗之证;生则导虚热,故疗胆热好眠,神昏倦怠之证。”酸枣仁治肝胆郁滞之证,常配疏肝解郁之品,如柴胡、川芎、香附、郁金等。张广强等^[13]用酸枣仁补血汤(酸枣仁、茯苓、川芎、知母、炙甘草、黄芪、当归、山萸肉、熟地、丹参、柴胡、香附、郁金、石菖蒲)联合氟西汀治疗更年期抑郁症,可明显消除或改善抑郁症状,且不良反应较少。王建

欣^[14]用柴胡疏肝散合酸枣仁汤(柴胡、枳壳、生白芍、香附、酸枣仁、知母、山药、炙甘草、茯苓、茯神、夜交藤)加减治疗抑郁失眠 43 例,治愈 31 例,好转 10 例。另外,肝为风木之脏,肝郁易侮脾土,形成肝郁脾虚,或横逆犯胃,则为肝胃不和,故抑郁症的治疗中疏肝不忘健脾和胃,还应配茯苓、白术、陈皮、甘草等,如赵洁萍等^[15]用解郁汤(酸枣仁、柴胡、郁金、白芍、当归、党参、茯苓、百合、合欢皮、小麦、甘草、大枣)治疗冠心病伴发抑郁焦虑症状,疗效显著;赵志新^[16]用解郁汤配合心理干预治疗郁病 33 例,有效率为 96.97%。

4 运脾和胃调中焦

脾主运化升清,胃主受纳降浊,只有升降平衡,一身之气机才可正常运行。若脾不健运,痰湿阻滞,蒙蔽气机,中焦脾胃之气升降失常,郁而发病。因此,健脾渗湿、和胃理气以复其升降之功是治疗抑郁症的重要治法。如《证治汇补》郁证“治宜开发运动,鼓舞中州。”酸枣仁能醒脾阴,引血归脾,运脾和胃,使气血生化不息、升降有序,故为治疗抑郁症常用中药。《药品化义》:“酸枣仁……因其味甘炒香,香气入脾,能醒脾阴,用治思虑伤脾及久泻者,皆能奏效。”《本草经疏》:“酸枣仁……其主心腹寒热,邪结气聚,及四肢酸疼湿痹者,皆脾虚受邪之病,脾主四肢故也……五脏之精气,皆禀于脾,故久服之,功能安五脏。”酸枣仁治脾郁,须配茯苓白术健脾之品加强运脾之力,更配川芎、香附等疏肝之药加强解郁之功。张鸣等^[17]用酸枣仁汤合黄连阿胶汤治疗抑郁等精神障碍的慢性疲劳综合征 50 例,疗效满意;马菁菁等^[18]用逍遥散合酸枣仁汤加减治疗中轻度抑郁 40 例,疗效高于氟西汀对照组。

5 实验研究

酸枣仁单味药的抗抑郁作用,亦获得了实验研究的证实,其机理与调节单胺递质有关。如张峰等^[19]研究表明,酸枣仁可显著改善慢性应激抑郁模型大鼠的行为学,其机理可能是通过减少前额叶 5-羟色胺和多巴胺含量。

酸枣仁的抗抑郁成分包括酸枣仁生物碱、总皂苷、总黄酮等。如杨奕等^[20]采用小鼠强迫游泳实验和拮抗利血平所致的体温降低实验,筛选出酸枣仁抗抑郁活性组分最佳配伍组方为:生物碱 17.8 mg/kg,总皂苷 113.4 mg/kg。赵启铎等^[21-23]采用小鼠强迫游泳实验和悬尾实验,发现酸枣仁总皂苷中、高剂量,酸枣仁总黄酮低、中、高剂量以及酸枣仁油(50、

100、200 mg/kg)不同剂量组均能减少小鼠强迫游泳和悬尾不动时间。朱铁梁等^[24]采用拮抗小鼠的利血平诱导体温下降实验、悬尾应激实验和空场实验等研究,发现酸枣仁总生物碱能缩短小鼠悬尾不动时间,并有剂量依赖关系;给予酸枣仁总生物碱 1 小时后能有效地拮抗利血平引起的小鼠体温下降,对小鼠自主活动无明显影响。

以酸枣仁组成的复方经动物实验研究亦具有较好的抗抑郁作用,并从药效物质基础及抗抑郁机制如单胺递质、细胞因子、神经元损伤修复等方面进行了探索。如胡占嵩等^[25]采用小鼠强迫游泳实验、小鼠悬尾实验和拮抗利血平所致的体温降低实验,酸枣仁合欢方具有明显抗抑郁作用,并应用均匀设计方法确定其最佳配伍为酸枣仁 24 g、合欢皮 14 g、白芍 6 g 和柏子仁 10 g。任利妍等^[26]进一步筛选酸枣仁合欢方的抗抑郁有效部位,发现总皂苷组能显著缩短小鼠悬尾实验和强迫游泳试验不动时间,给予总皂苷 4 小时时可显著拮抗利血平所致的小鼠体温下降,初步确定了总皂苷为酸枣仁合欢方的有效部位。酸枣仁汤(酸枣仁、茯苓、知母、川芎和甘草)为治疗虚劳虚烦不寐的经典名方,具有肯定的抗抑郁作用,如夏寒星^[27]、张业等^[28]研究发现该方缩短强迫游泳、悬尾试验小鼠不动时间;夏寒星^[27]、封倩等^[29]、杨新年等^[30]研究表明,该方能改善孤养结合慢性不可预见性温和刺激模型大鼠体重增长变化、场箱试验评分,明显增加抑郁大鼠的脑内单胺类神经递质含量,并有一定的量效关系。田旭升等^[31-32]研究表明,酸枣仁汤还能降低慢性应激抑郁模型大鼠海马肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1 β 、热休克蛋白(c-fos)的表达,增加抑郁模型大鼠海马脑源性神经营养因子(BDNF)和酪氨酸激酶受体 B(TrkB)的表达,因此推测其抗抑郁机制可能是调节免疫系统功能和促进神经元生存,抑制海马神经元细胞凋亡,从而减少脑损伤。

6 结语

综上所述,抑郁症发病多为气血津液运行失常,影响气机升降出入所致,涉及心肺肝脾等脏腑功能。酸枣仁有养肝、宁心、安神、敛汗之功效,广泛用于虚烦不眠,惊悸怔忡,烦渴,虚汗等症。临床上治疗抑郁症酸枣仁主要在复方中应用,通过不同的配伍以养血宁心安神志、敛气润肺调宣肃、补肝温胆和脏腑、运脾和胃调升降,达到和畅气机、解郁安神之目的,正如《本草切要》:“酸枣,性虽收敛而气味平淡,当佐以他药,方见其功,如佐归、参,可以

敛心；佐归、芍，可以敛肝；佐归、术，可以敛脾；佐归、麦，可以敛肺；佐归、柏，可以敛肾；佐归、苓，可以敛肠、胃、膀胱；佐归、芪，可以敛气而灌溉营卫；佐归、地，可以敛血而营养真阴。”同时还对酸枣仁进行了基础实验研究，其主要化学成分包括皂苷及三萜类、生物碱类、黄酮类、脂肪酸类，多种氨基酸以及植物甾醇、酸枣多糖、阿魏酸，丰富的钾、钠、钙、镁等常量元素，还有铁、铬、锰、镍、铜、锌等人体需要的微量元素^[33]，其抗抑郁成分研究初步表明为皂苷类、以及黄酮类、脂肪酸类等。药理研究表明^[34]，酸枣仁具有镇静催眠，抗惊厥，增强免疫，抗抑郁，抗心律失常，抗心肌缺血，以及降压、降血脂、耐缺氧、降温、防烫伤和抗脂质过氧化等多种药理作用。其抗抑郁作用机制涉及单胺类递质及炎症细胞因子、神经营养因子等，但结果并不完全一致，还有待进一步深入研究，特别是酸枣仁与其他抗抑郁中药的协同作用及其机制的研究，将为酸枣仁应用于抑郁症治疗提供科学依据。

参 考 文 献

[1] 洪霞,毛丽君,吴小明,等.周绍华教授抑郁症医案数据挖掘分析[J].陕西中医,2010,31(12):1571-1573.

[2] 赵立志,白雪,杨思进.酸枣仁汤对永久性人工心脏起搏器植入患者焦虑的干预研究[J].辽宁中医杂志,2010,53(12):2411-2412.

[3] 赵立志,杨思进,白雪.酸枣仁汤对心脏介入患者心理应激的干预研究[J].西部医学,2010,22(9):1691-1692.

[4] 段名远,欧亚龙,谢文.盐酸帕罗西汀联合加味酸枣仁汤治疗抑郁症疗效观察[J].实用中医内科杂志,2011,26(1):60-62.

[5] 王侠侠,钱奇,徐璐,等.加味酸枣仁汤对不稳定型心绞痛伴抑郁状态白细胞介素-17的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(1):31-32.

[6] 祝连生,谭倩,武锋.枣仁安神胶囊辅助治疗脑卒中后抑郁症[J].浙江中西医结合杂志,2007,17(8):463-464.

[7] 郑锦英.甘麦大枣汤合酸枣仁汤加减治疗脑卒中后抑郁疗效观察[J].北京中医药,2009,28(4):291-292.

[8] 傅萍萍,邓德厚,黄珍珠.酸枣仁加龙牡汤治疗恶性肿瘤患者抑郁症临床研究[J].福建中医药,2012,43(3):20-21.

[9] 乔树真,骆晓敏,田腊群.解郁安神汤治疗失眠60例[J].陕西中医,2004,25(7):599-600.

[10] 孙怡,周绍华,谢道珍,等.解郁安神散治疗神经衰弱73例的临床疗效观察[J].天津中医,1985,2(6):27-28.

[11] 高静.解郁安神胶囊治疗失眠26例[J].长春中医药大学学报,2009,25(5):700-701.

[12] 林蓁.百地枣仁汤治疗失眠症临床观察[J].海峡药学,2007,19(12):105-106.

[13] 张广强,张广普,艾长明,等.枣仁补血汤联合氟西汀治疗更

年期抑郁症38例临床观察[J].北京中医药,2009,28(11):873-874.

[14] 王建欣.柴胡疏肝散合酸枣仁汤加减治疗不寐43例[J].实用中医内科杂志,2008,22(12):34-34.

[15] 赵洁萍,李莉.解郁汤治疗冠心病伴发抑郁焦虑症状30例[J].中医研究,2013,26(1):23-25.

[16] 赵志新.解郁汤配合心理干预治疗郁病的临床观察[J].世界中西医结合杂志,2012,7(5):423-424,460.

[17] 张鸣,傅喆喆,马明华.酸枣仁汤合黄连阿胶汤治疗慢性疲劳综合征50例[J].甘肃中医,2009,22(7):28-29.

[18] 马菁菁,林海.逍遥散合酸枣仁汤加减治疗轻度抑郁症40例[J].河南中医,2011,36(9):1063-1064.

[19] 张峰,曹仲伟,张学杰,等.酸枣仁对慢性应激抑郁大鼠的治疗作用及作用机制探讨[J].山东师范大学学报(自然科学版),2005,50(2):88-90.

[20] 杨奕,乔卫,刘婧姝,等.酸枣仁抗抑郁活性组分配伍的研究[J].时珍国医国药,2012,23(1):7-8.

[21] 赵启铎,舒乐新,王颖,等.酸枣仁总皂苷抗抑郁作用的实验研究[J].中南药学,2011,9(7):489-491.

[22] 赵启铎,舒乐新,王颖,等.酸枣仁总黄酮抗抑郁作用的实验研究[J].2011,28(4):335-337.

[23] 赵启铎,舒乐新,王颖,等.酸枣仁油对行为绝望小鼠模型的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(18):190-192.

[24] 朱铁梁,胡占嵩,李璐,等.酸枣仁总生物碱抗抑郁作用的实验研究[J].武警医学院学报,2009,18(5):420-422,425.

[25] 胡占嵩,乔卫,金桂红,等.均匀设计法优选酸枣仁合方抗抑郁作用的最佳配伍[J].中药材,2010,33(4):603-606.

[26] 任利妍,乔卫,刘婧姝,等.酸枣仁合方抗抑郁有效部位的研究[J].中药新药与临床药理,2011,22(6):602-605.

[27] 夏寒星.酸枣仁汤抗抑郁实验研究[J].浙江中医药大学学报,2010,34(1):52-53.

[28] 张业,杨新年,李霏,等.酸枣仁汤对行为绝望小鼠模型的影响[J].中华中医药学刊,2007,25(10):2136-2137.

[29] 封倩,冯来会,杨新年.加味酸枣仁汤对慢性应激抑郁模型大鼠脑组织单胺类神经递质NE、DA及5-HT影响的实验研究[J].中医学报,2012,28(5):581-582.

[30] 杨新年,张业,李霏.酸枣仁汤对抑郁模型大鼠行为学和脑组织单胺类神经递质的影响[J].河南中医学院学报,2007,22(4):14-17.

[31] 田旭升,胡妮娜,宋琳,等.酸枣仁汤对抑郁症模型大鼠海马TNF- α 、IL-1 β 及c-fos表达的影响实验研究[J].中医药学报,2013,41(2):44-46.

[32] 田旭升,胡妮娜,宋琳,等.酸枣仁汤对抑郁模型大鼠行为学及海马BDNF和TrkB影响的实验研究[J].中医药学报,2011,39(5):30-32.

[33] 张军武,赵琦.酸枣仁的生物学特征及化学成分研究进展[J].中医学报,2013,28(4):550-552.

[34] 胡明亚.酸枣仁的药理作用及现代临床应用研究[J].中医临床研究,2012,4(19):20.

(收稿日期:2013-07-24)

(本文编辑:董历华)