

· 综述 ·

柴胡配伍白芍治疗 PMDD 肝气郁证的研究进展

牟翔宇, 郭英慧*, 孙文君, 高明周, 蔡亚伟, 乔明琦*

(山东中医药大学 中医学院, 中医基础理论研究所, 济南 250355)

[摘要] 柴胡和白芍是我国传统医学在治疗内科疾病时常用的两位中药,二药前者功为解表退热、疏肝解郁、升举阳气,后者长于养血敛阴、柔肝止痛、平抑肝阳。两药配伍使用的历史最早可以追溯到东汉张仲景所作《伤寒论》中“四逆散”一方,方以柴胡入肝胆经,升发阳气疏肝解郁为君药,又以白芍敛阴养血柔肝为臣。二药配伍以其调肝作用之长,在我国已有数千年的应用历史。经前烦躁障碍症(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)是经前期综合征(PMS)的严重类型,肝气郁证是其主要证型之一,该证以情绪低落,抑郁悲伤为主要特点,患者多在黄体月经周期过程中出现,月经后几天消失或减轻,该病发病率在当前社会节奏加快,生活压力增加的背景下呈持续上升的状态,严重影响患者的工作和生活。目前针对PMDD发病与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA),5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等微观机制关系的研究取得了较多成果,应用中医药治疗该病证目前也已有较多研究。以柴胡配伍白芍为主要组分的方剂在治疗PMDD肝气郁证方面疗效显著,但缺少相关综述。本文以柴胡、白芍和PMDD肝气郁证为关键词进行检索,通过对相关国内外文献进行归纳整理,并从历史沿革、药理作用机制分析以及临床应用等角度对柴胡配伍白芍治疗PMDD肝气郁证进行综述,以期在充分体现两药配伍精髓的同时更好的指导临床应用及新药的研发。

[关键词] 柴胡; 白芍; 经前烦躁障碍症; 肝气郁证; 配伍

[中图分类号] R93;R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)20-0192-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182032

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180727.1649.019.html>

[网络出版时间] 2018-07-30 11:11

Effect of Radix Bupleuri Combined with Radix Paeoniae Alba in Treatment of PMDD Liver Qi Stagnation Syndrome

MU Xiang-yu, GUO Ying-hui*, SUN Wen-jun, GAO Ming-zhou, CAI Ya-wei, QIAO Ming-qi*

(College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Institute of Basic Theory of TCM, Shandong University of TCM, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba are two commonly used traditional Chinese medicines (TCM) in the treatment of internal diseases. The former could relieve the heat and exterior syndrome, relieve liver and resolve depression, and raise Yang Qi. The latter could nourish Yin, emolliate liver, relieve pain and stabilize liver Yang. The history of combined administration of the two drugs can be traced back to Sinisan in *Treatise on Febrile Diseases* written by ZHANG Zhong-jing in the *Eastern Han Dynasty*. Radix Bupleuri enters the meridian of the liver and gall bladder, and acts as a monarch drug for rising Yang Qi, relieving liver and resolving depression; and Radix Paeoniae Alba acts as an associate drug for retaining Yin, nourishing blood and emolliating liver. They have been used for thousands of years in China. Liver Qi stagnation syndrome is one of the main subtype of premenstrual dysphoric disorder (PMDD), which is characterized by depression. Under the social background, the

[收稿日期] 20180226(001)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(SQ2017ZX090301064);国家自然科学基金项目(81202616)

[第一作者] 牟翔宇, 硕士, 从事肝藏象生理病理、情志病致病机制及临床诊疗规范研究工作, E-mail: muxiangyu93@163.com

[通信作者] * 郭英慧, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事肝藏象及情志病生理病理、发病及药物干预机制研究, E-mail: yhguo76@126.com;

* 乔明琦, 博士, 教授, 博士生导师, 从事肝藏象及情志病证研究, E-mail: qingqi@163.com

incidence rate of PMDD continues to rise, which seriously affects the work and life of patients. At present, the studies on the onset of PMDD and the relationship of micro-mechanisms such as gamma-aminobutyric acid (GABA) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) have made many achievements. There have been many studies on the application of TCM in the treatment of the disease, and the combined administration of Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba has a significant curative effect in the treatment of PMDD liver Qi stagnation, but with a lack of relevant reviews. This paper reviews domestic and foreign literatures, with Radix Bupleuri, Radix Paeoniae Alba and PMDD liver Qi stagnation syndrome as the key words. In order to guide the clinical application and the development of new drugs, the combined administration of Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba in the treatment of PMDD liver Qi stagnation syndrome was reviewed by analyzing the historical evolution pharmacology, pharmacological analysis and clinical application of drugs pair.

[Key words] Radix Bupleuri; Radix Paeoniae Alba; premenstrual dysphoric disorder; liver Qi stagnation; compatibility

柴胡与白芍相配伍使用在我国传统医学中已有数千年的历史,二者配伍使用在条畅肝气,疏肝解郁等方面有着良好的效果,以二药为主要组成的四逆散、逍遥散、柴胡疏肝散等经典方剂疗效为历代医家所称赞,而现代药理学研究也表明二药合用在改善肝疏泄失常等方面有着显著的效果^[1]。经前烦躁障碍症(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)即我国传统医学中的月经前后诸证^[2],该证患者多为育龄期妇女,临床表现为经前出现,经后消失的情绪及躯体症状并严重影响身心健康以及工作生活^[3]。研究表明该病症的发病机制与四氢孕酮(allopregnanolone, ALLO), γ -氨基丁酸(GABA),5-羟色胺(5-HT)等微观调控机制有较强的内在联系^[4],美国精神疾病学会(American psychiatric association, APA)制定的《精神障碍诊断和统计手册》第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, DSM-V)已将其收录并详细描述了具体症状^[5]。目前针对PMDD的治疗手段主要为调节5-HT表达,给予氟西汀(Fluoxetine),丙咪嗪(Imipramine)以及舍曲林等抗抑郁药物干预等^[6]。而随着时间的推移,西医治疗该证时不作具体分型的弊端以及当前治疗药物存在副作用且容易复发的特点也逐渐凸显出来。乔明琦团队通过多年的流调以及临床实验结果对其作出了诸如“肝气逆”“肝气郁”等分型,从肝失疏泄病机出发,利用柴胡配伍白芍的调肝方药治疗PMDD效果显著^[7]。针对肝疏泄失常导致的PMDD等相关病证复杂性和西药治疗存在的诸多问题,利用传统中药以及中医辨证论治理论开发治疗肝疏泄失常病证的新药成为了当务之急。综上,柴胡配伍白芍在针对肝失疏泄异常所导致的疾病方面所具有良好效

果,因此应该被重视并应用到治疗PMDD肝气郁证的新药研发中。并且中药配伍使用在中医药文化中有着悠久历史,其作用也在当前中医药现代化的背景下更加凸出并为世人所知^[8],因此柴胡与白芍相配伍使用有重要意义,为更好应用于临床研究和药物研发,现就柴胡配伍白芍治疗PMDD肝气郁证进行综述。

1 柴胡配伍白芍治疗PMDD肝气郁证历史沿革

1.1 柴胡配伍白芍疏肝解郁治疗月经前后诸证
肝藏血且主疏泄,疏泄不及或太过皆会引发经期疾病,诸多古医籍都有论述,如《女科百问》中有云:“经水欲行,先身体疼痛”^[9];又如《麻瑞亭治验集》中“肝主疏泄,性喜条达……不能生长肝木,则肝气郁陷,疏泄不遂,冲任失调,月经病作”^[10]。而针对该病症中医的治疗方药如《临证指南医案》云:“局方逍遥散,固女科圣药,大意重在肝脾二经,因郁致损……佐柴胡微升,以引少阳生气,上中二焦之郁勃,可使条畅。”又如《傅青主女科》中女科调经一章中所云“用柴胡、白芍、丹皮以宣肝经之风郁”^[11]。由此可见,肝疏泄失常是PMDD的主要病机,柴胡、白芍二药用以疏肝解郁应用于月经前后诸症的历史由来已久。

柴胡为伞形科植物柴胡或狭叶柴胡的干燥根,其功效为解表退热,疏肝解郁,升举阳气。明代李中梓在《雷公炮制药性解》中写道:“柴胡味苦、性微寒,无毒,入肝、胆、心包经……亦以其能提肝气之陷者,由左而升也”^[12],可以看出柴胡在退热,升提肝气方面有一定效果。白芍为毛茛科植物芍药的根部,黄元御在《长沙药解》中提到:“白芍味酸、微苦寒。入足厥阴肝、足少阳胆经,入肝家而清风……散胸胁之痞热”^[13]。因关于二药的应用历代医家论述

众多,故此处不再赘述。

1.2 柴胡配伍白芍在经方中的应用 柴胡配伍白芍最早可以追溯于东汉《伤寒论》所载之“四逆散”。方中柴胡、白芍、甘草、枳实各等分,用治阳郁厥逆证及肝脾气郁证,柴胡为君药升发阳气,疏肝解郁,白芍柔肝,且能敛阴养血为臣药,两药合用既可以补养肝血又可以调达肝气。名医魏长春有一经典医案为“抑郁不乐,肝气横窜克脾……此系气郁腹痛实证,治用四逆散加味”^[14]。因四逆散在梳理肝气调理脾气的功用之高,所以后世常用其加减治疗肝脾气郁导致的胁肋疼痛等相关病症^[15]。宋代《太平惠民和剂局方》中所载的“逍遥散”则是疏肝解郁的代表方,方中柴胡疏肝解郁助肝气条达为君,白芍酸苦微寒,柔肝缓急,再佐以当归共为臣药,三者合用补肝体而助肝用,柴胡与芍药一散一收,配以他药共组调肝名方^[16]。柴胡、白芍、当归是逍遥散发挥抗抑郁作用的主要配伍药物,证实了其在方中的君、臣药地位。刘玉兰等^[17]对丹栀逍遥散治疗经前期综合征肝气郁证的疗效进行了实验观察,结果表明采用丹栀逍遥散的治疗组不仅有效,且效果优于采用西药治疗的对照组。张景岳在《景岳全书》中所载的“柴胡疏肝散”就化裁自四逆散,该方在柴芍两药及枳实、甘草的基础上佐以陈皮、川芎、香附以增强疏肝行气之功用^[18],并成为后世主治肝气郁滞证的常用良方。薛晓丽^[19]对柴胡疏肝散治疗 PMDD 肝气郁证的临床疗效进行了观察,并对其进行了疗效评估,结果表明柴胡疏肝散加减可以明显改善 PMDD 肝气郁证的各症状体征。

1.3 柴胡配伍白芍的现代研究 近年来,大量文献和实验结果表明柴胡配伍白芍在治疗肝气郁证方面有显著疗效,比如柴胡类方在干预抑郁症方面有很好的疗效,部分中药复方的抗抑郁效果可与临床常用的抗抑郁化学药相媲美,有显著临床意义^[20]。张宝宝等^[21]通过实验证明柴胡-白芍乙醇提取液对小鼠具有明显的抗抑郁作用。张崇燕等^[22]通过对逍遥散中药物进行不同组合对并加减,结果不但证明了柴胡、白芍、当归是逍遥散起抗抑郁作用的主要药物,其主要成分在疏肝解郁方面效果明显,更是佐证了柴芍二药的君臣地位。二者以一散一收,一升一降的特点不仅对该证的精神症状有效,且在缓解躯体症状方面有明显效果,这是药效单一且不能分型诊疗的西药所不能比拟的。如李鹏^[23]研究显示中药复方经前舒颗粒、舒郁胶囊通过养肝血以助肝用,助肝气以解肝郁,理气以消除胀,共奏养肝解郁,理

气消胀之功效,均可显著提高经前期综合征(PMS)肝气郁证临床治愈率,从而发挥抗抑郁作用,而这两者的主要组分均为柴胡和白芍二药。

大量实验证明柴胡与白芍配伍有较强的科学性。如陈彦等^[24]通过 Caco-2 细胞模型研究了柴胡皂苷对芍药苷吸收转运的影响,发现柴胡皂苷的 a, d 能促进芍药苷在人体肠道内的吸收。朱永智等^[25]用单味白芍、白芍与柴胡配伍的方法,采取水煎提取方法对比白芍配伍柴胡合煎与白芍单煎后结果表明,两药合煎可减少有害成分苯甲酸的煎出。这都表明了柴胡与白芍配伍有较强的科学性,柴胡中的有效成分不仅可以促进人体对芍药苷的吸收,更可以在煎煮过程中减少芍药有害成分的析出。

综上,柴胡配伍白芍治疗 PMDD 肝气郁证及相关症状在我国有着长久的应用历史,含有柴胡、白芍二药的逍遥散、柴胡疏肝散等都是经典名方,如以有效治疗 PMDD 肝气郁证为切入点,深入研究和开发柴胡配伍白芍的疗效机制,既可阐明中医肝主疏泄理论本质,又可为 PMDD 临床诊疗提供重要依据。

2 柴胡与白芍的现代抗抑郁药理作用及机制研究

2.1 文献检索及方法 本课题组首先以“柴胡药理”“白芍药理”为关键词,对知网中国期刊全文数据库、维普医药资源系统数据库、万方数据库在 1997—2017 年有关柴胡、白芍及二药配伍后药理作用的相关文献资料进行第 1 次检索,共收集文献 3 285 篇;随后应用“疏肝解郁”“抗抑郁”“皂苷”“配伍”为关键词进行第 2 次检索。因 PMDD 肝气郁证的主要精神症状为抑郁样情绪,故在此基础上进一步手工检索,排除其他不相关文献,最后收集符合本文讨论范围的文献 221 篇。所检索柴胡、白芍及其配伍后现代抗抑郁药理作用及机制概述如下(表 1)。

2.2 柴胡药理作用及机制 柴胡主要成分为柴胡皂苷、黄酮、挥发油、多糖类化学成分等^[26],近些年来人们对柴胡进行大量临床和实验研究,发现其有抗抑郁、抗惊厥、抗癫痫、解热、镇静、抗炎、降压、抑制病毒、抗病原体、抗肿瘤作用等药理作用。大量药理实验研究也提示柴胡类经方及一些自拟的经验方已经成为治疗抑郁证的主要方剂,已有的数据表明,柴胡类方剂约占抗抑郁用药的 1/3,显示了柴胡抗抑郁的重要性,且柴胡的有效组分柴胡皂苷是发挥抗抑郁作用的主要成分。吴丹等^[27]通过建立柴胡活性成分-作用靶点网络和蛋白相互作用网络,筛选得到柴胡 15 个活性成分,涉及 50 个作用靶点,涉及

表 1 柴胡与白芍及配伍后抗抑郁药理作用及机制分析

Table 1 Analysis of anti-depression pharmacological effect and mechanism of Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba and its compatibility

出现频次	药物	主要成分	药理作用	抗抑郁作用机制
103	柴胡	柴胡皂苷, 挥发油, α -蒎烯, 多糖等	抗抑郁、抗惊厥、抗癫痫、解热、镇静、抗炎、降压、降血脂、抑制病毒、抗病原体、抗肿瘤作用等	通过调节 GABA, 5-HT, 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt), 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), 神经营养因子 (neurotrophin), 小分子 G 蛋白 (Rap1), 脑源性神经营养因子/酪氨酸蛋白激酶 (BDNF/TrkB) 等信号通路来发挥抗抑郁作用
81	白芍	白芍总苷、芍药苷、芍药内酯苷等	抗抑郁、抗炎、镇痛、保肝、调节免疫、调节自噬、神经保护、抗高血压作用等	通过调节 5-HT 等神经递质, 降低单胺氧化酶活性, 增加超氧化物歧化酶 (SOD) 及过氧化氢酶 (CAT) 活性, 增加脑源性神经营养因子 (BDNF) 表达, 调整 HPA 轴功能等发挥抗抑郁作用
37	柴胡配伍白芍	柴胡皂苷 a, 芍药苷, 芍药内酯苷等	抗抑郁、抗惊厥、镇痛、抗炎、抗血栓、治疗缺血性疾病、改善神经可塑性、调节 HPA 轴功能失调等	通过调节 5-HT, p38/ERK5 MAPK, 一氧化氮合酶 (NOS)/一氧化氮 (NO), cAMP/CREB/Ca ²⁺ 信号通路影响神经递质、神经可塑性、神经内分泌、细胞因子、氧化应激及能量代谢等发挥抗抑郁作用

细胞过程、代谢、对应激进行应答等生物过程, 通过作用于磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt), 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), 抑制和激活蛋白 1 (Rap1), 癌蛋白 (Ras), 叉头框蛋白 (factor forkhead protein, Fox), 神经营养因子 (neurotrophin) 信号通路及 19 个柴胡的抗抑郁靶点 (占柴胡抗抑郁靶点的 38%) 发挥抗抑郁作用。李芳等^[28]研究发现柴胡提取物通过下调 PMS 肝气郁证模型大鼠额叶 5-HT_{3A}R, 5-HT_{3B}R 蛋白表达, 发挥其抗抑郁样情绪作用。张媛媛等^[29]研究发现以柴胡为君药的中药简方舒郁胶囊通过纠正 GABA-T, GAT-1 的异常表达调节 GABA 代谢失常而发挥治疗 PMS 肝气郁证的作用。CHEN 等^[30]的研究表明, 柴胡皂苷 a 作为柴胡疏肝散中的一个主要析出成分, 能促进海马中 BDNF-TrkB 的信号传导, 并通过恢复神经内分泌, 从而起到抗抑郁作用。

2.3 白芍药理作用及机制 白芍的药效成分主要为苷类、萜类、黄酮、鞣质等, 其中苷类物质包括芍药苷、芍药内酯苷、羟基芍药苷、苯甲酰芍药苷, 统称为 TGP^[31]。大量药理学实验发现, 白芍主要有抗抑郁、抗炎、镇痛、保肝、调节免疫、调节自噬、神经保护等药理作用。近年来有学者将 TGP 用于治疗抑郁症、焦虑症等神经精神疾病, 发现有一定疗效^[32-34]。王景霞等^[35]研究发现芍药苷可能通过下调一氧化氮 (NO)/环鸟苷酸 (cGMP) 通路, 减少过量的 NO 而降低神经毒性, 减少神经元的萎缩及坏死, 从而实现抗抑郁作用。宋春红等^[36]通过实验揭示白芍提取物通过下调 PMS 肝气郁证大鼠下丘脑 Cav1.2 钙通道关键蛋白 L-型钙离子通道的 $\alpha 1C$ 亚单位基因

(CACNA1C), 抑制其下游钙调蛋白 (CaM)/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 信号通路的活化, 增加脑源性神经营养因子 (BDNF) 蛋白表达, 从而发挥治疗 PMS 肝气郁证的作用。李芳等^[37]研究发现白芍提取物可能通过下调 PMS 肝气郁证大鼠额叶 5-HT_{3A}R 和 5-HT_{3B}R 蛋白表达, 直接或间接发挥了白芍提取物的抗抑郁样行为作用。LI 等^[38]发现芍药苷可以扭转长期高剂量干扰素 α 诱导的内侧前额叶, 特别是与杏仁核相关的神经炎症小鼠抑郁样行为, 芍药苷可能有抗抑郁的潜力。

2.4 柴胡配伍白芍药理作用及机制 经对近年来柴胡-白芍现代药理学研究分析发现, 柴胡-白芍具有抗抑郁、抗惊厥、镇痛、抗炎、抗血栓、治疗缺血性疾病、改善神经可塑性、调节 HPA 轴功能失调等药理作用, 主要药效成分疏肝解郁作用显著, 尤其是两药配伍后效果更为明显^[39]。如黄幼异的研究表明柴胡皂苷是柴胡提取物中发挥疏肝解郁作用的主要成分^[40], 同时芍药苷也是白芍提取物中抗抑郁、解肝郁的主要成分^[41]。梁卫青等^[42]实验表明柴胡与白芍总皂苷具有抗抑郁的作用, 其结论认为这可能与提高海马组织内的单胺类神经递质含量有关。李苒等^[43]对柴胡和白芍的抗抑郁方面的相关研究进行文献整理和分析发现, 柴胡、白芍均具有抗抑郁作用, 而两药配伍使用可相互促进, 增强疏肝解郁作用而达到更好的抗抑郁作用。许茹等^[44]通过对以中医药治疗经前期紧张综合征的方剂组方用药规律分析, 发现中药治疗经前期紧张综合征组方规律多以疏肝解郁、养血柔肝为主, 应用关联规则分析方法, 根据药物的不同组合, 按所出现的频率从高到低进

行排列,柴胡-白芍居于常用 2 味药物的组合频率中的前 5 位。于泽胜等^[45]研究发现柴胡-白芍可以通过逆转 NE 和 5-HT 的减少并且降低 5-HIAA 的水平达到抗抑郁的作用。李肖等^[46]通过总结逍遥散中的抗抑郁成分发现其萜类成分中的柴胡皂苷 a,d 以及芍药苷都是缓解抑郁样情绪的主要物质。张列亮等^[47]研究显示柴胡皂苷 (ASSA) 通过激活巨噬细胞环磷酸腺苷/反应序列结合蛋白 (cAMP/CREB) 信号通路及上调 BDNF 的表达对创伤性脑损伤大鼠的认知功能有明显改善。邱娟^[48]通过实验发现柴胡疏肝散可有效抑制 p38 MAPK 信号通路、激活细胞外信号调节激酶 5 (ERK5) 信号通路的活化从而对抑郁症状起到缓解作用,并且柴胡舒肝散组方使用时作用效果优于其他配伍方法;张崇燕^[49]实验结果表明逍遥散拆方为君药组与去君药组后,各组配伍的抗抑郁作用与影响 NOS/NO 通路以及抗氧化作用有关;陈淑娇等^[50]对柴胡疏肝散干预前后的围绝经期综合征肝郁证大鼠海马区 cAMP/Ca²⁺ 信号通路上相关的基因表达进行比较分析后认为,cAMP/Ca²⁺ 信号通路部分功能基因的表达改变可能是围绝经期综合征肝郁证的重要内在机制。

3 柴胡配伍白芍治疗 PMDD 肝气郁证的临床应用

目前针对 PMDD 的临床常用药物多为选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂类药物氟西汀及丙咪嗪等^[51],其特点是效果较为单一。现代西医疗法针对 PMDD 的治疗不分型的同时,药物的副作用也颇为明显^[52]。20 世纪 90 年代,乔明琦等^[53-54]针对经前期综合征诊断、辨证标准不统一,无规范的情况,进行了流行病学调查,结果发现以情绪急躁、易怒为主要表现的肝气逆证(约占 58.9%)和以情志抑郁、胸胁以及少腹疼痛为主要表现的肝气郁证(约占 27.5%)是 PMDD 的主要证候,并且在 PMDD 发病中有着较高的发病比例,而其他证候诸如肝火上炎、心脾两虚等所占比例较小(肝火上炎与心脾两虚两证所占比例 < 13%,其他证候 < 1%);曹亚芳等^[55]分析认为,肝疏泄失常是 PMDD 的主要病机,因此肝气功能不及所导致的抑郁状态是 PMDD 肝气郁证的主要表现。因该证的临床表现主要为情志抑郁,善太息,胸胁、少腹疼痛以及咽部异物感,或颈部瘰疬、胁下肿块等,且患者临床多见乳房胀痛,月经不调,痛经^[56]。故分析柴胡白芍药对在治疗 PMDD 肝气郁证的临床应用时应从该证的精神症状与躯体症状两方面入手。

3.1 治疗抑郁样情绪 高耀等^[57]基于网络药理学

对逍遥散抗抑郁作用靶点进行分析,发现其对情绪症状起效的主要成分为柴胡皂苷 a,甘草苷,芍药苷,芍药内酯苷等。可见柴胡与白芍中的皂苷类成分对抑郁表现有着良好的功效;罗和春等^[58]采用随机双盲对照方法,让患者分别接受麦普替林和丹栀逍遥散的治疗,并于一定时段采用汉米尔顿抑郁量表 (HAMD) 等对两组患者的给药后情况进行评价发现,丹栀逍遥散与麦普替林的疗效无明显差距,而不良反应却明显少于麦普替林,可见含有二药的组方对抑郁症确有疗效。

3.2 治疗胁痛 胁痛多表现为胸肋一侧或两侧疼痛,因肝胆经走肋下,所以情志抑郁、肝气不舒、饮食失宜等都会诱发胁痛。徐超等^[59]在临床上对肝气郁滞型胸肋疼痛采用了柴胡舒肝散加减治疗,结果显示治疗组患者总有效率为 92.9%;谢旭善教授对情绪波动引起肝郁气滞型胁痛的女性患者予以柴胡疏肝散加减治疗,一周后患者不适症状即大幅改善,按语表明柴芍二药的配伍是疏肝治疗胁痛的必备药物^[60],并且有着良好效果。

3.3 治疗乳房胀痛 经行乳房胀痛是临床常见的妇科疾病,而清代叶天士云:“女子以肝为先天”,可见肝与该病症有着密切的内在联系^[61]。肝气郁结是经行乳房胀痛的证型之一^[62],黄少妮^[63]通过自拟柴郁香芷汤(方含柴胡、郁金、白芍、香附等)治疗该证,结果显示有较好疗效。冯长柏等^[64]利用逍遥散加减对肝郁气滞型经前乳房胀痛进行治疗,同样发现可以显著改善症状。

3.4 治疗月经不调 月经不调常见于临床妇科疾病,患者易受情绪因素,睡眠及饮食等因素影响,肝气郁滞是月经不调的发病机制之一。黄丽琴^[65]利用逍遥散加减(柴胡、当归、白芍、茯苓等)对肝气郁滞型月经不调进行治疗,3 个疗程后,采用逍遥散治疗的组别总有效率为 90.0%,且效果明显优于西药对照组。韩东^[66]同样利用中药逍遥散加减治疗肝气郁型经前期综合征,其结果也表明中药组效果对比西药组有较大优势。

4 前景与展望

综上所述,柴胡与白芍二药作为治疗肝经疾病的常用药物,二者配伍治疗 PMDD 肝气郁证不仅有深远历史渊源,更受到众多医家认可^[67]。目前随着 PMDD 患病率的不断升高,且西药在临床上治疗该病症显露出较多的副作用,利用中医药治疗该病证越来越被重视并推广使用。而柴胡配伍白芍研发中药复方新药不但理论来源于中医经典,如因肝疏泄

功能失常所致的月经前后诸证在我国已有数千年的治疗历史,含有柴胡、白芍二药的逍遥散以及柴胡疏肝散都是治疗该证的经典名方,更有现代科研作支撑,以柴胡、白芍二药为主的组方及单味成分不但在化学成分、药理作用和治疗抑郁症的研究中取得了进展。本课题组多年的实验研究也表明二药配伍在动物与临床实验中同样有着良好的效果。因此,柴胡配伍白芍治疗 PMDD 肝气郁证有其坚实理论和实践基础,如依托 PMDD 肝气郁证这一优势病种,进行柴胡配伍白芍中药简方的新药研发,前景广阔^[68]。

虽柴胡配伍白芍两药配伍应用在治疗 PMDD 肝气郁证的前景非常乐观,但其在新药开发过程中比如组方设计、安全使用剂量、配伍比例及生产工艺等方面的一些关键问题还未能形成统一的共识和标准^[69]。二药配伍治疗时如何作用于与 PMDD 发病机制相关的神经递质、免疫炎症、代谢途径等机制研究也有待明确。配伍是中药新药复方新药最突出的特点,而如何配伍及复方组成的必要性、合理性、科学性则成为中药复方新药研发的关键,但同时也为今后相关中药创新研究指出了重点与方向。因此,接下来在针对治疗肝主疏泄典型病证 PMDD 的新药研发过程中,如何在中医药理论指导下,组成一个有效、安全、质量可控的复方,则成为中药复方新药研发的关键科学问题^[70]。针对这些关键问题,应遵循中医临床循证的中药新药组方方法,以及中药药效循证的中药组方优化原则,从中药复方新药的来源、分类、组方设计等方面着手进行深入研究^[71]。

[参考文献]

[1] 陈煜辉,周莺.柴胡疏肝散抗抑郁作用的药理学实验研究[J].江西中医学院学报,2004,16(4):59-60.
[2] 胡翠芳,徐红英.从脏论治月经前后诸症[J].中医杂志,2010,51(6):572-573.
[3] Kadian S. Classification of premenstrual disorders as proposed by the International Society for Premenstrual Disorders[J]. MENOPAUSE,2012,18(2):43-47.
[4] 张震,纪立金,许晓芬.经前烦躁症的研究进展[J].广西医学,2017,39(6):867-870.
[5] Franklin C L, Raines A M, Chambliss J L, et al. Examining various subthreshold definitions of PTSD using the Clinician Administered PTSD Scale for DSM-5[J]. J Affect Disord,2018,234:256-260.
[6] 鞠佃君.经前平颗粒治疗 PMDD 肝气逆证的疗效研究[D].济南:山东中医药大学,2016.

[7] 孙文君,乔明琦,王海军,等.关于经前烦躁障碍症亚型的理论探讨[J].辽宁中医杂志,2017,44(10):2071-2073.
[8] 陶玲,管咏梅,陈丽华,等.雷公藤配伍减毒研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(4):229-234.
[9] 胡翠芳,徐红英.从脏论治月经前后诸症[J].中医杂志,2010,51(6):572-573.
[10] 孙洽熙.麻瑞亭治验集[M].北京:中国中医药出版社,2011:1-200.
[11] 林峻生.《傅青主女科》用药特色及组方规律初探[D].北京:北京中医药大学,2009.
[12] 李中梓,钱允治,张家玮,等.雷公炮制药性解[M].北京:人民军医出版社,2013:342-343.
[13] 清·黄元御,孙洽熙.黄元御药解:长沙药解[M].北京:中国中医药出版社,2012:32-33.
[14] 裴君,王卫,王会仍.魏长春学术经验研究[J].中华中医药学刊,2008,26(2):251-253.
[15] 贾波,李冀.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2014:131-132.
[16] 姜幼明,蒙缜之,刘玥芸,等.逍遥散干预慢性应激焦虑状态概述[J].中医杂志,2015,56(3):259-261.
[17] 刘玉兰,高慧,曹秀梅,等.丹栀逍遥散治疗肝气郁证经前期综合征的临床研究[J].健康导报:医学版,2015,12(12):63.
[18] 张宏武,邹忠梅.柴胡疏肝散的临床应用及现代研究进展[J].时珍国医国药,2007,18(5):1234-1236.
[19] 薛晓丽.柴胡疏肝散加减治疗肝郁气滞型经前期综合征的临床观察[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
[20] 鲁玉强,杨欢.柴胡类经方治疗抑郁症的研究进展[J].光明中医,2017,32(17):2591-2594.
[21] 张宝宝,姚菁,金海燕,等.柴胡-白芍醇提液抗抑郁和保肝作用实验研究[J].甘肃中医药大学学报,2016,33(6):10-15.
[22] 张崇燕,唐永鑫,曾南,等.逍遥散及其组方对行为绝望抑郁模型小鼠的影响[J].成都中医药大学学报,2009,32(2):51-53.
[23] 李鹏.舒郁胶囊联合氟西汀治疗抑郁症(轻、中度)肝气郁证疗效观察及对 HPA 轴影响机制研究[D].济南:山东中医药大学,2016.
[24] 陈彦,王晋艳,辛然,等.柴胡皂苷对芍药苷在 Caco-2 细胞模型中吸收转运的影响[J].中国中药杂志,2012,37(12):1850-1854.
[25] 朱永智,陈鸿英,张桂贤,等.白芍与柴胡不同比例配伍白芍总苷及苯甲酸水煎出量的比较[J].天津中医药,2011,28(1):78-79.
[26] 陈亚双,孙世伟.柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J].黑龙江医药,2014,27(3):630-633.

- [27] 吴丹,高耀,向欢,等.基于网络药理学的柴胡抗抑郁作用机制研究[J].药学学报,2018,53(2):210-219.
- [28] 李芳,王杰琼,宋春红,等.柴胡提取物对PMS肝气郁证模型大鼠额叶5-HT_{2A/3B}R分布与蛋白表达的影响[J].中国药理学通报,2016,32(1):146-147.
- [29] 张媛媛,王杰琼,王美艳,等.舒郁胶囊对经前期综合征肝气郁证大鼠顶区皮层GABA-T、GAT-1表达的影响[J].中医杂志,2016,57(13):1137-1141.
- [30] CHEN X Q, CHEN S J, LIANG W N, et al. Saikosaponin A attenuates perimenopausal depression-like symptoms by chronic unpredictable mild stress[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 662:283-289.
- [31] 杨丽梅,岳广欣.白芍总苷及其神经精神药理作用研究概况[J].河北中医,2017,39(4):614-618.
- [32] 陈懿榕,阚任焯,刘进锴,等.柴胡皂苷d对肝星状细胞内雌激素受体转录激活的影响[J].广州中医药大学学报,2017,34(4):550-555.
- [33] 金英善,陈曼丽,陶俊.芍药化学成分和药理作用研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(4):745-750.
- [34] 杨丽梅,岳广欣.白芍总苷及其神经精神药理作用研究概况[J].河北中医,2017,39(4):614-618.
- [35] 王景霞,张建军,李伟,等.芍药苷抗抑郁作用与NO/cGMP通路相关性研究[J].中药与临床,2012,3(1):27-28,37.
- [36] 宋春红,王杰琼,李芳,等.白芍提取物对PMS肝气郁证大鼠下丘脑Cav1.2介导的CaM/CaMK II/BDNF信号通路的影响[J].世界科学技术—中医药现代化,2016,18(10):1794-1800.
- [37] 李芳,宋春红,魏盛,等.白芍提取物对经前期综合征肝气郁证模型大鼠额叶5-HT_{3A/3B}R分布与蛋白表达的影响[J].世界科学技术—中医药现代化,2015,17(11):2267-2271.
- [38] LI J W, HUANG S H, HUANG W L, et al. Paeoniflorin ameliorates interferon-alpha-induced neuroinflammation and depressive-like behaviors in mice[J]. *Oncotarget*, 2017,8(5):8264-8282.
- [39] 倪新强,曹美群,吴正治,等.柴胡疏肝散抗抑郁的临床应用、药理作用及化学成分研究进展[J].辽宁中医杂志,2017,44(11):2434-2438.
- [40] 黄幼异,黄伟,孙蓉.柴胡皂苷对肝脏的药理毒理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(17):298-301.
- [41] 崔广智,金树梅.芍药苷对利血平诱导抑郁模型的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):272-274.
- [42] 梁卫青,浦锦宝,陈宇,等.柴胡白芍总皂苷对慢性应激大鼠行为学和海马组织单胺类神经递质的影响[J].中华中医药学刊,2015,33(8):1888-1890.
- [43] 李苒,高杉,于春泉.柴胡-白芍药对抗抑郁作用的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(14):313-316.
- [44] 许茹,钟凤林.经前期紧张综合征治疗方剂组方用药规律分析[J].亚太传统医药,2016,12(21):124-125.
- [45] 于泽胜,路腾飞,周好波,等.柴胡白芍药对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响[J].中草药,2016,47(16):2887-2892.
- [46] 李肖,宫文霞,周玉枝,等.逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展[J].中草药,2015,46(20):3109-3116.
- [47] 张列亮,应俊,华福州等.柴胡皂苷A通过cAMP/CREB信号通路对脑损伤大鼠认知功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2016,32(5):484-487.
- [48] 邱娟.柴胡疏肝散及拆方对抑郁模型大鼠行为学和脑组织p38MAPK、ERK5表达的影响[D].长沙:中南大学,2014.
- [49] 张崇燕.逍遥散及其组方抗抑郁作用与5-HT_{1A/2A}分子机制的实验研究[D].成都:成都中医药大学,2009.
- [50] 陈淑娇,丁珊珊,廖凌虹,等.柴胡疏肝散对围绝经期综合征肝郁证大鼠海马cAMP/Ca²⁺信号通路上相关基因影响的实验研究[J].中华中医药杂志,2014,29(5):1464-1469.
- [51] Amore M, Magnani K, Cerisoli M, et al. Panic disorder. A long-term treatment study: fluoxetine vs imipramine[J]. *Hum Psychopharm Clin*, 2015, 14(6):429-434.
- [52] Kim S C, Seo K K. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study[J]. *J Urology*, 1998, 159(2):425-427.
- [53] 乔明琦,张珍玉,徐旭杰,等.经前期综合征证候分布规律的流行病学调查研究[J].中国中医基础医学杂志,1997(3):31-33,64.
- [54] 乔明琦,张惠云,王文燕,等.肝气逆、肝气郁两证发病与个性特征和情绪的相关性研究[J].中国中医基础医学杂志,2007,13(5):349-352.
- [55] 曹亚芳,王辉燧,董岷,等.从“肝失疏泄”论治经前期综合征探讨[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(12):47-48.
- [56] 孙文君,王海军,乔明琦,等.经前烦躁障碍证候和症状分布的临床流行病学调查分析[J].山东中医药大学学报,2016,40(5):407-411.
- [57] 高耀,高丽,高晓霞,等.基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究[J].药学学报,2015,50

- (12):1589-1595.
- [58] 罗和春,钱瑞琴,赵学英,等.丹栀逍遥散治疗抑郁症的临床疗效观察[J].中国中西医结合杂志,2006(3):212-214.
- [59] 徐超,杜鹃.肝气郁滞型胸部疼痛中医辨证论治临床疗效观察[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(6):178-179.
- [60] 胡伟婷,丁广智,王亿鹏.谢旭善教授辨治胁痛临证经验[J].亚太传统医药,2017,13(22):104-106.
- [61] 孙广仁.中医基础理论[M].北京:中国中医药出版社,2007:117-119.
- [62] 李青郡,王东梅.从肝论治经行乳房胀痛经验[J].山东中医杂志,2016,35(3):233-234+246.
- [63] 黄少妮.柴郁香芷汤治疗肝气郁结型经行乳房胀痛疗效观察[J].实用中医药杂志,2015,31(1):12.
- [64] 冯长柏,张启莲,尹霞.逍遥散加减治疗肝郁气滞型经前乳房胀痛36例疗效观察[J].河北中医,2005,27(10):785.
- [65] 黄丽琴.逍遥散加减治疗肝气郁滞型月经不调临床疗效观察[J].中医药临床杂志,2015,27(1):71-72.
- [66] 韩冬.逍遥散加减治疗肝郁型经前期综合征的临床观察[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2012.
- [67] 陈少丽,陈德兴.柴胡、白芍药配伍的古今应用[J].上海中医药杂志,2007,41(3):71-74.
- [68] 张潇,田俊生,刘欢,等.抗抑郁中药新药研发进展[J].中国中药杂志,2017,42(1):29-33.
- [69] 孙建宁,董世芬.中药研发和评价思路与方法探讨[J].世界科学技术—中医药现代化,2017,19(3):444-449.
- [70] 叶祖光,张广平.中药安全性评价的发展、现状及其对策[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(16):1-6.
- [71] 任钧国,刘建勋.中药复方新药组方设计思路与方法[J].中国中药杂志,2015,40(17):3413-3415.

[责任编辑 张丰丰]