

柴胡和白芍配伍抗抑郁作用的研究进展

李苒, 高杉, 于春泉*
(天津中医药大学, 天津 300193)

[摘要] 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。检索的数据库为中国知网(CNKI),以柴胡、白芍、抗抑郁为主题词检索1988年—2012年的相关文献,筛选整理后按照化学组成、药理学研究、临床应用等几方面对柴胡和白芍的抗抑郁作用进行综述。介绍了柴胡和白芍抗抑郁的活性成分和物质基础等,从而对柴胡和白芍抗抑郁的研究提供文献参考。柴胡、白芍在治疗抑郁症方面具有广阔的前景,但其作用机制的相关研究较少,有待于学者们的进一步研究。

[关键词] 柴胡; 白芍; 抗抑郁; 化学组成; 药理研究; 临床应用

[中图分类号] R284.1, R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)14-0313-04

Study on Antidepressant Effect of Compatibility of Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba

LI Ran, GAO Shan, YU Chun-quan*
(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] To study the antidepressant effect of Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba with the collation and analysis of literatures. Radix Bupleuri, Radix Paeoniae Alba and antidepressant as the subject headings were used to screen literatures from 1988 to 2012 in CNKI, and then make an overview of the antidepressant effect of Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba according to chemical composition, pharmacology, clinical application and another several aspects. The active ingredient and material basis of the antidepressant effect of Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba were introduced in order to provide literature reference for the study on the antidepressant effect of Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba. There is broad prospect treating depression with Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba, but the related research on the mechanisms of antidepressant effect of Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba is less, and further research are need.

[Key words] *Bupleurum Chinese* DC.; Radix Paeoniae Alba; antidepressant; chemical composition; pharmacological study; clinical application

柴胡、白芍配伍使用,出自《太平惠民和剂局方》逍遥散,原方由柴胡、白芍、当归、白术、茯苓各一两,甘草五钱,生姜一块,薄荷少许组成,作汤剂煎服。柴胡轻清辛散,透表泄热,疏肝解郁,为治疗邪入少阳半表半里所致的寒热往来,胸胁苦满,口苦咽干等证的要药,又能引清阳之气从左上升,以疏调少阳之气而理肝脾、调中宫、消痞满。白芍酸寒收敛,能

敛津液而护营血,收阳气而泄邪热,养血以柔肝,缓急而止痛,泻肝之邪热以补脾阴;二药配伍使用,以白芍之酸敛,制柴胡之辛散;用柴胡之辛散,又佐白芍之酸敛。二者相互依赖,相互促进,互制其短而展其长^[1]。柴胡、白芍的配伍符合肝“体阴用阳”的特性,故与肝有关的疾患,在考虑处方用药时,恰当地使用此药对,将有助于临床疗效的提高^[2],而肝气不舒可引起抑郁,所以柴胡白芍配伍使用可起到抗抑郁作用。在此就柴胡、白芍药对的抗抑郁作用相关药理药效学研究 and 临床应用作一综述。

1 柴胡、白芍药对的化学组成研究

根据逍遥散、四逆散等方的记载,柴胡、白芍药对由柴胡、白芍两味药物以特殊的配伍比例(1:1)组成。具有清胆疏肝,和解表里,升阳敛阴,解郁止痛的功效。主要用于寒热不解、肝郁气血不调、头晕、目眩、胸胁苦满、两胁胀痛串痛、

[收稿日期] 20120618(007)

[第一作者] 李苒, 硕士, 主要从事中医内科学研究, Tel: 15802205876, E-mail: liran88517@sina.com

[通讯作者] * 于春泉, 博士, 副研究员, 从事亚健康、中药药理学及中医证候学研究, Tel: 13821624788, E-mail: ycq-4@163.com

月经不调等病症。柴胡发挥药效作用主要依赖于其所含的柴胡皂苷、挥发油、黄酮、多糖等成分;白芍主要含有单萜及其苷类化合物、三萜类化合物、黄酮类化合物、鞣质类和多糖类成分。近年来,针对柴胡、白芍的有效成分的提取方法、不同配伍比例对其有效成分的影响做了很多研究。

1.1 单一化学成分药效活性研究 在柴胡的多种化学成分中柴胡皂苷(saikosaponin, SS)是主要活性成分,其具有解热、镇痛、抗炎、抗病原体等作用的同时还能保护肝脏、调节免疫功能等。其保护肝细胞和抑制肝纤维化作用可表现在抗脂质过氧化作用、抑制肝星状细胞活化、对细胞因子的影响等方面^[3]。

朱兰香^[4]发现 SS 不仅可以减少氧自由基及其他活性物质对肝脏的损害,还能提高细胞色素 P450 系统或其他毒物结合酶系统活性,使肝脏对毒物的代谢增强,从而起到保护肝脏的作用。研究表明,肝星状细胞 HSC 的 DNA 合成在加入 SS 后有所降, HSC 内 I 型胶原含量明显减少,阐述了 SS 能够直接抑制 HSC 活化及其合成细胞外基质 ECM 的能力^[5-6]。其他实验说明 SS 的抗纤维化机制也许和提高体内白细胞介素 10(IL-10)、一氧化氮(NO)水平,降低肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平相关^[7]。而柴胡皂苷的疗效还表现在其抗病毒作用上,SS 的抗病毒效能阻止乙型肝炎向肝纤维化的转化^[5,8]。

芍药根中主要化学成分为单萜及单萜苷类化合物,其中发挥主要药理作用的是芍药总苷。芍药总苷是一种双向抗炎免疫调节药,具有机能和剂量依赖性。其对大鼠佐剂性关节炎可起预防作用;对环磷酰胺引发的迟发型超敏反应增高或降低表现为反向调节,能促进刀豆素 A(ConA)诱导小鼠脾淋巴细胞的增殖;且能拮抗环磷酰胺诱导的小鼠溶血素生成量下降;还能促进新城鸡瘟病毒诱导的人脐血白细胞产生干扰素;可使佐剂性关节炎大鼠低下的胸腺细胞有丝分裂原反应及淋巴细胞产生白细胞介素 2(IL-2)的能力回到正常水平^[9]。

芍药总苷对巨噬细胞(M Φ)反应氧的产生有双向调节作用,低浓度时可浓度依赖性地促进酵母多糖引发的大鼠腹腔 M Φ 化学发光和 H₂O₂ 产生,高浓度时芍药总苷可呈浓度依赖性抑制^[10]。另有临床研究发现,白芍总苷联合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎可达到增效减毒的目的^[11],白芍总苷可改善实验性肝炎、免疫性肝炎谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平,白芍总苷对雷公藤造成肝损伤的保护作用与其对抗肝组织内氧自由基产生及诱发氧自由基消除密切相关^[12]。

1.2 不同配伍比例对其化学成分的影响 苏孝共^[13]通过对白芍与柴胡不同比例配伍芍药苷水煎出量的比较得出不同配伍对化学成分造成的影响,白芍与柴胡相配伍,芍药苷煎出量都比白芍单煎高,平均煎出量提高 12.68%,其中白芍与柴胡比例为 2:1 时芍药苷煎出量最高,同比增多 15.35%,但随着柴胡比例的增加,芍药苷煎出量反而有所降低,其原因可能是增加了药渣吸附使得测得量相对减少。综上所述,白芍配伍柴胡同煎确能促进芍药苷的溶出,从而增强疗

效,说明了柴胡与白芍这一传统“药对”配伍的科学性。

另外,朱永智等^[14]做过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实验研究,实验结果表明白芍配伍柴胡对白芍总苷煎出量影响不大;但白芍与柴胡合煎后,有害成分苯甲酸的煎出量明显下降,这对阐明这一经典药对配伍的科学性有积极意义。

1.3 不同炮制方法对药效的影响 柴胡的传统炮制方法有多种,《本草述钩元》记载“上升用根,酒渍。中行下降用梢……宜生。外感生用。内伤生气,酒炒三遍。有咳汗者,蜜水炒。勿令犯火,便少效”。《本经逢原》,谓“入解表药生用,清肝炒熟用”。但近代的炮制方法除生品外,只有醋炙一种,而醋制品其升散之性缓和,疏肝止痛的作用增强,对于肝郁气滞的胁肋胀痛、腹痛等症有较好的作用。所以在治疗抑郁症方面醋柴胡有更好疗效。

白芍临床生用具有平肝止痛,养血调经之功效,酒炙后,降低生品酸寒之性,用于和中缓急、止痛;炒炙后则性稍缓,长于养血敛阴;醋炙后强于走肝经,可补血止血,柔肝止痛;麸炒后,健脾柔肝,止痛效果增强。

2 柴胡、白芍药对的药理学研究

2.1 抗抑郁作用 柴胡对小鼠抑郁模型有明显的抗抑郁作用,从小鼠悬尾实验中可以看出柴胡能显著减少不动时间,但其在自主活动实验中未显现与生理盐水组的明显差异,提示其缩短不动时间的机制不是因为缩短中枢兴奋的缘故^[15];在小鼠强迫游泳实验中柴胡有显著的抗不动作用,且能逆转慢性温和应激实验诱导的蔗糖消耗量的减少^[16];且柴胡在慢性应激抑郁模型大鼠实验中有一定疗效,其发挥抗抑郁作用可能是通过降低大鼠脑组织前额叶中 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)的含量这一途径^[17]。柴胡抗抑郁的主要成分为柴胡皂苷,戈宏焱^[18]从柴胡皂苷治疗干预的抑郁大鼠实验结果中发现柴胡皂苷治疗组大鼠海马神经元数目较抑郁组增多,神经细胞的排列出现轻度的紊乱,细胞损伤性改变较抑郁模型组有所减轻,且显著提高大鼠脑内海马区脑源性神经营养因子信使核糖核酸(BDNF mRNA)的含量,脑源性神经营养因子(BDNF)阳性细胞数明显增多,形态大小规则,染色较深,表达增强,与抑郁模型组大鼠相比,有显著性意义。与此类似,氟西汀也能上调抑郁模型大鼠脑内海马区 BDNF mRNA 的含量。说明柴胡皂苷对大鼠海马区的神经具有保护作用,并能提高 BDNF 含量,与氟西汀相仿,均是通过调节脑内神经营养因子起抗抑郁作用。尽管实验研究表明单味柴胡也可以抗抑郁,但在中医临床治疗中多采用复方且研究认为柴胡单用时的抗抑郁作用并不显著,但在复方中抗抑郁作用却非常明显^[19]。

白芍抗抑郁作用现也有实验研究进行证明,邵继红^[20]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抑郁症状实验,研究白芍的抗抑郁作用,结果白芍高、中、低剂量组均可显著缩短小鼠强迫游泳、悬尾不动时间($P < 0.01, P < 0.05$),白芍高、中、低剂量组均有拮抗利血平所致的小鼠体温下降作用($P < 0.01$)、拮抗利血平所致的小鼠运

动不能作用和眼睑下垂作用($P < 0.01, P < 0.05$),在3种小鼠抑郁模型上,白芍都表现出了较强的抗抑郁作用,为其后在抗抑郁方面的进一步研究与临床应用奠定了基础。另外王景霞^[21]的实验结果显示白芍提取物 $90,45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量可显著缩短小鼠悬尾实验及小鼠强迫游泳实验的不动时间,且具有显著的量效关系,显示白芍具有抗抑郁作用。实验中白芍提取物拮抗利血平所致的小鼠体温下降,表明其作用机制与单胺递质有关。白芍提取物在抑郁症动物模型上表现出的有效性表明白芍抗抑郁的有效成分可能是芍药苷,或是芍药内酯苷,也有可能是这两者综合后共同起作用。

综上所述,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。

2.2 抗惊厥作用 李在卯^[22]的实验表明柴芍水醇法提取液对于由异烟肼引起的惊厥有显著的拮抗作用且能增强安定注射液的抗惊厥作用。中枢神经系统抑制性递质(GABA)合成需要GABA合成酶,而异烟肼对其有抑制作用,因而使GABA合成减少导致惊厥。柴芍水醇法提取液可以拮抗异烟肼引起的惊厥,提示它对GABA合成酶的活性有一定的保护作用,或是促进GABA的合成增加。GABA受体常被抑制性蛋白质所掩盖,妨碍GABA与GABA受体的结合。安定能和调控蛋白结合,解除其对GABA受体的抑制从而使更多的GABA与受体结合。柴芍水醇法提取液可以和安定的抗惊厥作用起协同效应,提示柴芍水醇法提取液可能有促进GABA与受体结合的作用,使中枢GABA能神经系统功能增强,从而起到抗异烟肼性惊厥的作用。

2.3 对心脑血管系统的影响 中药柴胡及柴胡、白芍药对不但能够明显抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集,而且与化学合成药的不良反应相比,在血栓性疾病的防治方面有长期疗效的安全性,因而在心梗等心脑血管及外周动脉血管疾病中的应用前景更好。章靛^[23]的研究在临床证实方药有效的基础上,选用调肝理气类药对柴胡、白芍对大鼠体内血小板聚集的作用进行比较实验,结果提示所选药对柴胡、白芍及其单味中药均具抑制大鼠体内血小板聚集,同时单味中药柴胡抗血小板聚集作用明显好于阿司匹林,显示某些中药在抗血栓或治疗缺血性疾病方面与西药相比具有一定的优势。

2.4 调节精液的有度施泄 柴胡疏肝解郁、白芍养血柔肝,在此基础上配伍活血化瘀药即可疏调气血。例如《重订通俗伤寒论》中邪陷足厥阴肝经可用柴胡四物汤(方含柴胡、生白芍、仙半夏、当归、黄芩、生地黄、炙甘草、川芎)。气为血之帅,气行则血行,气滞则血瘀,肝藏血主疏泄,故肝气条达,则血行通畅,精血同源,因而精道得通,天癸取之有源。柴胡、白芍可升阳散火,在《内外伤辨惑论》中常用柴胡、羌活、独活诸性散之品疏散郁火,方中多配伍白芍,寓收于散中,有调节制约之意。由此可知,柴胡、白芍配伍可发挥升阳散火之功从而治疗男性不育症^[24]。

综上所述,由于肝脏的生理特性向上向外发散,而柴胡

条达肝气可顺应这一生理特性,从而疏肝理气,驱除外邪,疏通郁滞,郁滞通则气血畅,脏腑和。白芍功擅平抑肝阳,养血柔肝,其与柴胡配伍,一血一气,一柔一刚,一散一收,相得益彰,且能增强柴胡疏透宣达之力,故而在临床上治疗男性不育症有着较好的效果。

3 柴胡、白芍药对的临床应用

3.1 治疗抑郁症 抑郁症是情感性精神障碍的主要类型,是一种以显著而持久的心境低落为主要特征的综合征,其主要表现有情绪低落,言语减少,运动、精神迟缓,经常自责自罪,甚者企图自杀等。随着现代生活节奏的加快,压力的增大,抑郁症已成为常见病、高发病,其发病率正在逐年攀升。

有统计结果说明柴胡类方在改善抑郁症引起的不寐、胸肋不适等主要身体症状及烦躁、易怒、情绪抑郁等主要精神症状都有很好的疗效。部分此类复方的抗抑郁效果甚至可与抗抑郁化学药相比,具有显著的临床意义。很多临床与试验研究显示柴胡类方的抗抑郁作用与调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能及脑内单胺类递质有一定联系^[19]。

而白芍在大多数柴胡类方中均有出现,如逍遥散、柴胡疏肝散、四逆散等,且李春香^[25]的实验表明柴胡配伍白芍促进白芍中芍药苷溶出量,张崇燕^[26]通过绝望抑郁模型小鼠实验初步认为柴胡、当归、白芍三味药是逍遥散发挥抗抑郁作用的主要配伍药物。陈桂霞^[27]观察丹栀逍遥散加味治疗脑卒中后抑郁症的临床疗效,采用丹栀逍遥散加味(丹皮、栀子、柴胡、白芍、茯苓、白术、当归、薄荷、菖蒲、郁金、远志、炮姜、甘草等)口服治疗45例,并予西药盐酸帕罗西汀片口服治疗的45例进行对照,两组疗程均为8周。结果治疗组总有效率为86.7%;对照组为71.1%,两组间疗效差异有显著性意义($P < 0.05$),提示治疗脑卒中后抑郁症应用丹栀逍遥散加味有较好的疗效。其方中即用到柴胡白芍相配伍使用,故柴胡白芍药对在治疗抑郁症方面的应用前景十分乐观,值得我们做进一步的研究。

3.2 治疗胁痛 胁痛是指以一侧或两侧肋肋疼痛为主要表现的病症,是临床上比较多见的一种自觉症状。中医学认为,其病因病机多因情志失调,或湿热内郁,或外伤久病,或阴血亏虚,以致肝络不和,疏泄不利,或络脉失养导致胁痛。柴胡味辛归肝胆经,有疏肝解郁之功。《滇南本草》云:“行肝经逆结之气,止左肋肝气疼痛”;《本草经解》云:“柴胡轻清,升达胆气,胆气条达,则十一脏从之宣化,故心腹肠胃中,凡有结气,皆能散之。”白芍酸苦微寒,具有养血敛阴,柔肝缓急之功。《滇南本草》云其“收肝气逆疼,调养心肝脾经血,舒经降气,止肝气疼痛”;《名医别录》云其“通顺血脉,缓中……中恶腹痛,腰痛。”柴胡配伍白芍,疏肝理气,养血柔肝,组成治肝的基本药对。如治李某,男,30岁,因肝区隐痛,形体渐瘦,时愈时发1年多而住院治疗。西医诊断为迁延型肝炎,经保肝治疗3月,疗效不显。诊见:诉仍有右肋胀痛,纳呆,肠鸣,矢气,大便溏,精神疲倦,夜不安寐,形瘦,苔薄白,脉弦细。证属肝郁血虚,脾失健运。治法:疏肝解郁,健脾养血。处方:柴胡、白芍各15g,当归、白术、茯苓、陈皮、

鸡内金各 10 g,炙甘草 6 g,木香 9 g。每天 1 剂,水煎,分 2 次服。随症加减,续服 2 月,诸症改善^[28]。

4 问题与展望

现在,在治疗抑郁症的植物药活性成分研究方面,多数停留在对煎剂的动物实验观察上,如有文献报道,印度冷杉、补骨脂、姜黄、竹叶兰、甘草、淫羊藿、合欢花等均具有很好的抗抑郁疗效,但其抗抑郁的活性成分和药效物质的研究却未曾报道,有进一步研究的价值,特别是对于临床应用效果不错的一些中药,更是具有很高的开发和利用的必要。柴胡、白芍药对的应用也是如此,其治疗抑郁症的物质基础及其作用机制还有待今后我们的进一步研究,因而其在治疗抑郁症方面有广阔的前景。

[参考文献]

- [1] 周爱婷,张荣恩. 陈士铎运用柴胡白芍对药的经验[J]. 中国民间疗法, 1997,5(4):3.
- [2] 彭平,程玲. 浅论符合肝“体阴用阳”特性的配伍柴胡和白芍[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(14):1879.
- [3] 王志超,张博,杨小龙,等. 柴胡皂苷防治肝病机制研究进展[J]. 河南科技大学学报:医学版, 2011, 29(4):316.
- [4] 朱兰香,刘世增,顾振纶. 柴胡皂苷的药理作用及抗肝纤维化的应用[J]. 中草药, 2002,33(10):5.
- [5] 李忻,靳耀英,张韦量,等. 柴胡皂苷防治肝病机制研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11):1049.
- [6] Shi M I. Sho-Saiko-to; Japanese verbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000,15(3):84.
- [7] 郭景珍,万方,李忻,等. 柴胡皂苷 d 对二甲基亚硝胺致肝纤维化大鼠炎症相关因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2008,23(11):970.
- [8] Chiang L C, Ng L T, Liu L T, et al. Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from bupleurum speies[J]. Planta Med, 2003. 69(8):705.
- [9] 王朝虹,闵知大. 芍药化学成分及药理研究[J]. 时珍国医国药, 1999,10(7):544.
- [10] 高本波,戴俐明,徐叔云. 丹皮总甙和白芍总甙对红细胞保护作用的比较[J]. 中国药理学通报, 1992, 8(5):202.
- [11] 张磊,周艳丽,刘维. 白芍总苷联合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎增效减毒临床疗效观察[J]. 天津中医药, 2005,22(3):207.
- [12] 周艳丽,张磊,刘维. 白芍总苷对雷公藤多苷片所致

小鼠急性肝损伤保护作用的实验研究[J]. 天津中医药, 2007,24(1):61.

- [13] 苏孝共,朱光辉,王增寿. 白芍与柴胡不同比例配伍芍药苷水煎出量的比较[J]. 中国现代应用药学杂志, 2005,22(3):256.
- [14] 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.
- [15] 胡霜,马义泽. 石菖蒲等五味中药抗抑郁作用的试验研究[J]. 山东中医杂志, 2009, 28(11):799.
- [16] Sun-Hee Kim, Jin Hall, Dae-Hyum Seog. Antidepressant effect of Chaibu-Shugan-San extract and its constituent in rat models of depression [J]. Life Sciences, 2005, 7(6):1297.
- [17] 张峰,曹仲伟,张学杰,等. 柴胡对大鼠慢性应激抑郁模型脑单胺类神经递质及其代谢物含量的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2005,29(3):224.
- [18] 戈宏焱. 柴胡皂苷抗抑郁作用及其机制的研究[D]. 吉林:吉林大学, 2010.
- [19] 胡燕,洪敏. 柴胡类方治疗抑郁症研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010,16(17):247.
- [20] 邵继红,韩珍,杨艳,等. 白芍抗抑郁作用的实验研究[J]. 宁夏医学杂志, 2008,30(6):490.
- [21] 王景霞,张建军,李伟,等. 白芍提取物治疗抑郁症的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):183.
- [22] 李在邠,陈小燕,尤香荣,等. 柴胡白芍水醇法提取液的抗惊厥作用[J]. 人民军医, 1988,39(10):26.
- [23] 章靓,庞文生,熊道金,等. 药对柴胡-白芍对大鼠体内血小板聚集的影响[J]. 中国民族民间医药, 2009, 16(21):6.
- [24] 曹永刚. 柴胡白芍配伍妙用治疗男性不育症探要[J]. 实用中医内科杂志, 2008,22(10):47.
- [25] 李春香,丁里玉,丁芳,等. 白芍养血柔肝止痛作用与其配伍及芍药苷含量的相关性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011,22(1):54.
- [26] 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.
- [27] 陈桂霞. 丹栀逍遥散加味治疗脑卒中后抑郁症 45 例[J]. 光明中医, 2009,24(10):1901.
- [28] 周萍,段恒. 浅谈柴胡配伍药对应用[J]. 新中医, 2011,43(9):126.

[责任编辑 邹晓翠]