

柴胡类方治疗抑郁症研究

胡燕, 洪敏*
(南京中医药大学药学院, 南京 210029)

[摘要] 目前治疗抑郁症的化学合成药效果明显,但长期服用后会产生严重的毒副作用。中药作用温和、副作用少,从中药中寻找治疗抑郁症的药物显得尤为重要。作为中医“郁症”的范畴,中国古代就有大量文献记录用疏肝解郁要药——柴胡来治疗抑郁症的记载。而在现代研究中,柴胡及柴胡类方在中医治疗抑郁症中也被广泛应用。本文从试验研究和临床研究方面综述了柴胡类方四逆散、逍遥散、小柴胡汤、柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的现状,展现了其在抑郁症现代治疗中发挥的重大作用。

[关键词] 抑郁症;肝郁;柴胡;柴胡类方

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)17-0247-03

Study of Prescriptions Containing Bupleurum as Monarch for Treatment of Depression

HU Yan, HONG Min*
(Department of Pharmacy Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] The effects of chemical synthetic drugs for treatment of depression are obvious, but long-term use will bring with serious side effects. Chinese medicine is mild and has few side effects, prescriptions containing bupleurum as the monarch are widely used in treatment of depression. In this paper, experimental and clinical studies about this category of prescriptions were reviewed for treatment of depression. It demonstrates that prescriptions containing bupleurum as the monarch play a significant role in treatment of depression.

[Key words] depression; stagnation of liver; *Bupleurum chinense*; prescriptions containing bupleurum as the monarch

抑郁症是以意志消沉、思维迟钝、言语减少等为主要表现的精神障碍性疾病。其患病率逐年上升,是一类严重危害人类身心健康的常见精神疾病。然而,多种疾病发生后都会伴随有抑郁症状的出现。近年来,化学药物在治疗抑郁症时的毒副作用日益显现,鉴于采用中药治疗抑郁症也有较多的临床应用,其中柴胡及柴胡类方的应用更为广泛,从中药中寻找和研制出具有良好抗抑郁作用的药物成为当前研究的热点。

1 抑郁症病理

中医学对抑郁症的认识较早,相关的论述散见于古代医籍中。在中国古代文献中虽然没有抑郁症之病名,但是与抑郁症的病因、病机、治疗等方面相关的记载却相当丰富。在中医学中主要将其归类于情志疾病的范畴,古代文献多归在“郁证”中。在五脏中与思维情绪变化等精神活动关系密切的,除心之外,就是肝。而肝主疏泄所具有的调畅情志的作用亦是通过调畅气机的功能而实现的。如果肝气疏泄失常,气机不畅,则可引起情志的异常变化,并导致多种病理变化的产生。朱丹溪创建的肝郁学说,提出“气血冲和,万病不生,一有拂郁,诸病生焉。”奠定了抑郁症从肝郁论治的基础,肝郁是抑郁症的重要病机之一。

柴胡是疏肝解郁的要药,以疏肝解郁为基本功效,也是柴胡类方的君药。《神农本草经》云:“柴胡主寒热,寒热者少阳外感之邪也。又谓其主心腹肠胃中结气,饮食积聚,诚

[收稿日期] 20100706(004)

[基金项目] 江苏省高校自然科学重大基础研究项目(08KJA360001)

[通讯作者] * 洪敏,博士,副研究员,研究方向:中药网络稳态调控机制研究, Tel: 15805191595, E-mail: hongmin72@hotmail.com

以五行之理,木能疏土,为柴胡善达少阳之木气,则少阳之气自能疏通胃土之郁,而其结气饮食积聚自消化也。”这实际上是后世用柴胡疏肝的理论依据。

2 柴胡抗抑郁的试验研究

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *Bupleurum scorzonerifolium* Willd. 的干燥根,具有和解表里、疏肝、升阳等功能。柴胡的主要有效成分柴胡皂苷和挥发油,具有镇静、镇痛、解热作用,常用于感冒发热,寒热往来,胸肋胀痛等症。

在小鼠悬尾试验中,柴胡能显著缩短不动时间,但在自主活动试验中并未显示出与生理盐水组的明显差异,提示柴胡缩短不动时间的机制不是因为缩短了中枢兴奋^[1]。而柴胡在小鼠强迫游泳试验中有明显的抗不动作用,并能逆转慢性温和应激试验诱导的蔗糖消耗量的减少^[2]。柴胡对慢性应激抑郁模型大鼠有一定的疗效,其机制可能是通过降低大鼠脑组织前额叶中多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT) 的含量而发挥抗抑郁作用^[3]。

虽然试验研究表明单味柴胡具有抗抑郁作用,但中医临床多用复方进行治疗,并有研究认为单用柴胡时的抗抑郁作用并不明显,而在复方中却能发挥出显著的抗抑郁作用。如柴胡加桂枝汤高剂量、中剂量均能显著缩短小鼠悬尾不动时间,小鼠游泳不动时间,且作用强度与盐酸多塞平相当^[4]。柴胡皂苷与石菖蒲醇沉液联合使用时,柴胡皂苷可通过加强石菖蒲醇沉液抑制 5-HT 重摄取的能力来显著加强其抗抑郁作用^[5]。

3 柴胡类方治疗抑郁症的研究

抑郁症病位在肝,病理改变的重要原因是肝气郁结,舒畅气机是治郁的基本方法。在抗抑郁复方中,柴胡类方占有重要的地位,约占抗抑郁复方 1/3。柴胡类方即以柴胡为君药的一类方剂,是以肝郁气滞为基本病理基础,情绪抑郁、烦躁易怒为共同精神症状,不适、失眠等为共同躯体症状。这里综述了四逆散,及由四逆散加减而得的逍遥散、疏肝解郁汤和柴胡加龙骨牡蛎汤的抗抑郁作用研究。

3.1 四逆散 四逆散的组成为柴胡、白芍、枳实、甘草。方中柴胡、白芍、枳实疏肝理气;炙甘草益气调中,全方共奏疏肝理气、化痰祛瘀、解郁安神之功。

梁钰璠^[7]等用加味四逆散治疗缺血性脑中中风后抑郁症的研究中,中药治疗组较对照组取得了明显的临床疗效,且能够有效降低汉密尔顿抑郁量表评分和改善患者神经功能缺损程度,不良反应少,显示出整体调节的优势。这可能与具有抗抑郁和焦虑,增加中枢神经系统单胺类神经递质含量,减轻脑损伤后炎症反应和自由基对脑的损害,降低血液黏稠度,恢复损伤神经调节通路等功效有关。四逆散加味可降低血浆皮质醇水平,调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,还可以改善患者的大脑感知容量,增加大脑执行功能,提高对外界信息的加工及对行为的调节能力,改善中风后抑郁症患者的认知功能^[8]。现代研究表明四逆散及其活性成分具有抗

抑郁作用。

试验研究发现,四逆散活性成分(ACSP) 对应激造成的抑郁模型大鼠多个环节都有调节作用,包括降低抑郁症模型大鼠促皮质素释放激素(CRF) 和糖皮质激素(GC) 的高分泌水平,改善应激造成的五羟色胺受体与脑源性神经营养因子表达低下^[6]。

3.2 逍遥散 逍遥散的组成为柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、薄荷、生姜、甘草。方中以柴胡为君,功能疏肝解郁,使肝气调达,气机通畅;当归、白芍为臣,养血柔肝,使肝得血养而不横逆,以发挥其疏泄功能;白术、茯苓补中调脾为佐药;甘草缓肝之急,调和诸药为使药;煨姜温胃和中,与当归、白芍相合,能调畅气血;薄荷味辛以助柴胡疏肝解郁。

党博^[14]用逍遥散加味治疗卒中后抑郁症研究发现,用逍遥散加味和帕罗西汀对卒中后抑郁症治疗 4 周末,治疗组和阳性对照组汉密尔顿抑郁量表评分改善明显,与空白对照组比较有非常显著性差异($P < 0.01$),显示逍遥散加味对卒中后抑郁有较明显改善作用。

试验研究表明加味逍遥散能明显缩短小鼠强迫游泳的不动时间;可增加慢性应激大鼠开场试验的穿行次数,减少排便次数,表现出抗慢性抑郁的作用;提高正常大鼠下丘脑去甲肾上腺素(NE) 含量和纹状体 DA 的含量;对“颈部带枷单笼喂养法”复制的肝郁证模型大鼠大脑、间脑、脑中 5-HT, DA 和 NE 的异常升高具有对抗作用;对“慢性束缚应激法”复制肝郁证大鼠模型大鼠脑组织中 NE 和 DA 水平的低下具有显著提高作用^[9-13],提示逍遥散的抗抑郁作用与调节脑内单胺类递质有关。

3.3 疏肝解郁汤 疏肝解郁汤的组成为柴胡、木香、香附、郁金、陈皮、川芎、白芍、当归、丹皮、丹参、酸枣仁、夜交藤、三仙、半夏、瓜蒌、甘草。方中柴胡为君,疏肝解郁;香附、木香二药相合增柴胡行气止痛之功,郁金辛寒行散,陈皮理气行滞,川芎活血行气,祛风止痛,白芍养血敛阴,当归养血和血,丹皮清热凉血,丹参活血调经,合用为臣药;酸枣仁、夜交藤养心安神,三仙健脾和胃,瓜蒌润燥共为佐药;甘草益气养胃,调和诸药。

常蔚^[16]用疏肝解郁汤治疗抑郁症发现用该药治疗后,除对照组失眠多梦及食欲下降外,其他中医症状均有明显改善,评分差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),获效满意。

试验表明舒肝解郁汤可使抑郁大鼠的体重增加量上升,糖水消耗量增加,开场试验得分增加,游泳不动时间减少,使抑郁大鼠的行为学指标得到改善;同时可使抑郁大鼠脑组织中 5-HT, NE, DA, 3, 4-羟基苯乙酸(DOPAC) 升高,使 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA) 降低,即可调整 5-HT, NE, DA 及其代谢产物的含量^[15]。

3.4 柴胡加龙骨牡蛎汤 该方由柴胡、龙骨、黄芩、生姜、铅丹、人参、桂枝、茯苓、半夏、大黄、牡蛎、大枣共 12 味药组成。柴胡行气解郁,龙骨和牡蛎镇静安神,3 者合为君药;黄芩清

肝胆之热, 大黄清泄郁热; 桂枝、茯苓通阳化气而利小便; 半夏、生姜和胃降逆, 燥湿祛痰; 铅丹《本草纲目》谓其“体重而性沉, 味兼盐、矾, 走血分, 能坠痰去怯, 故治惊痫癫狂”。配入本品, 能增强半夏, 生姜祛痰力量, 使其下行, 又与龙骨、牡蛎镇惊定搐, 以上共为臣药; 人参、大枣扶助正气, 能呈祛邪扶正功效, 合为佐药。全方温清攻补并举, 共奏疏肝气、清肝热、清化痰热、宁心安神之效。

杜江成^[21]用此方在治疗中风的 30, 60 d 后, 中药组的汉密尔顿评分下降, 与对照组有显著性差异($P < 0.05$), 而与氟西汀组无显著性差异($P > 0.05$)。张旭剑^[22]运用柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗中风后抑郁症 83 例, 总有效率达到 95.18%, 取得满意疗效。

试验表明, 柴胡加龙骨牡蛎汤能显著缩短小鼠强迫游泳不动时间; 柴胡加龙骨牡蛎汤 50, 200, 500 mg·kg⁻¹能剂量依从性显著缩短小鼠悬尾不动时间; 能剂量依从性显著拮抗利血平引起的小鼠体温下降; 显著拮抗高剂量阿朴吗啡所致小鼠体温下降。这些都显示出柴胡加龙骨牡蛎汤的抗抑郁作用。现代医学研究也表明, 柴胡加龙骨牡蛎汤可明显升高下丘脑、纹状体、边缘区 and 大脑皮层单胺类神经递质 DA 及其代谢物的水平, 可促进大脑皮质和纹状体的 DA 系统, 抑制丘脑下部的 NE 系统, 有显著的抗抑郁作用^[17-20]。

4 展望

由于现代生活压力的加大, 患抑郁症的人口比例逐渐上升, 与此同时, 由于多种疾病能导致抑郁并发症的产生, 对抑郁症的研究被给予了越来越多的关注^[23]。与作用单一的化学药相比, 中药治疗抑郁症的作用是通过多途径、多靶点、多层次来实现的, 并且具有更低的毒副作用。

近年来的国内主要医学期刊中对采用中药治疗抑郁症的报道颇多, 对柴胡类方包括柴胡舒肝散、逍遥散、小柴胡汤、柴胡加龙骨牡蛎汤等治疗抑郁症的临床研究也占有较高的比重。此外也有统计表明柴胡类方在改善有关抑郁症的胸肋不适、失眠等主要躯体症状和情绪抑郁、烦躁易怒等主要精神症状都收到很好的效果。部分此类复方的抗抑郁效果甚至和抗抑郁化学药相似, 具有很大的临床意义。多数临床与试验研究提示柴胡类方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关。综上所述, 以柴胡为主的中药复方在治疗抑郁症方面具有很好的应用前景, 值得我们进一步深入的研究。

[参考文献]

[1] 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.
[2] 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.
[3] 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.
[4] 赵智勇, 耿慧春, 姚兵, 等. 柴胡桂枝汤抗抑郁作用的试验研究[J]. 医药信息, 2006, 23(3): 50.
[5] 季宁东, 李娟好, 李明亚, 等. 柴胡皂苷对石菖蒲醇沉液抗抑郁作用的影响[J]. 江苏医药, 2006, 32(11): 1049.
[6] 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.
[7] 梁钰璠, 胡航经, 唐伟凡, 等. 加味四逆散治疗缺血性脑中风后抑郁症 44 例[J]. 河南中医, 2009, 29(5): 468.
[8] 刘晓俊, 高敏, 黄汉超, 等. 调肝治法干预中风后抑郁症患者对汉密尔顿抑郁量表及血浆皮质醇水平的影响现代[J]. 中西医结合杂志, 2008, 17(20): 3101.
[9] 大村典子. 加味逍遥散的抗抑郁样作用[J]. 国外医学·中医中药分册, 2005, 27(5): 311.
[10] 吴丽丽, 徐志伟, 严灿, 等. 逍遥散和丹栀逍遥散抗抑郁作用的试验研究[J]. 中医研究, 2003, 16(3): 14.
[11] 吴春福, 李逢利, 刘雯, 等. 逍遥散对大鼠脑中单胺类神经递质含量的影响[J]. 中药药理与临床, 1993, 9(2): 8.
[12] 毛海燕, 叶林, 叶向荣. 肝郁证大鼠中枢神经递质变化的观察[J]. 福建中医药, 2002, 33(2): 17.
[13] 高萧枫, 秦雪梅, 王明军. 逍遥散和柴胡对慢性束缚应激肝郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(2): 6.
[14] 党博, 褚代芳, 刘燕, 等. 逍遥散加味治疗卒中后抑郁症疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2009, 4(6): 7.
[15] 胡欣妍. 疏肝解郁饮对抑郁大鼠脑组织中单胺类神经递质及其代谢产物的影响[D]. 吉林大学, 2006.
[16] 常蔚. 疏肝解郁汤治疗抑郁症 45 例临床研究[J]. 国医论坛, 2009, 24(3): 16.
[17] 孟海彬, 瞿融, 马世平, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁作用研究[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(1): 3.
[18] 张有志, 聂惠民, 张德昌, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤等经方治疗抑郁症的动物行为学研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 7(7): 30.
[19] 康大力, 瞿融, 朱维莉, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁动物下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(11): 1231.
[20] 张有志. 柴胡加龙骨牡蛎汤等经方治疗抑郁症的动物行为学研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(7): 30.
[21] 杜江成, 杜剑锋, 孔令深, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗中风后抑郁症的疗效[J]. 广东医学杂志, 2005, 26(6): 859.
[22] 张旭剑. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗中风后抑郁症疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(4): 72.
[23] 何磊英, 陆峥. 难治性抑郁症药物治疗的研究进展[J]. 世界临床药物, 2009, 30(4): 212.

[责任编辑 聂淑琴]