

从温阳解郁方研究谈抑郁症治疗用药思路

潘明敏, 岳广欣*

(中国中医科学院 中医基础理论研究所, 北京 100700)

[摘要] 抑郁症是一种复杂的情感性精神障碍, 中医临床治疗抑郁症多采用疏肝解郁的方法。课题组提出抑郁症存在阳气不足、气机不畅的病机, 与早年创伤造成神经心理变化关系密切, 治疗需温补阳气、行气解郁, 并拟定了温阳解郁方。该方由温阳的二仙汤和解郁的逍遥散合方而成, 通过选择母婴分离抑郁小鼠模型模拟早年创伤, 并与温阳的二仙汤、解郁的逍遥散对比, 发现温阳解郁方能够显著提高小鼠的活动性和环境探测能力, 减少强迫游泳和悬尾实验中的不动时间, 缓解趋暗和场景恐惧行为, 增强社会交互和社会认知能力, 改变趋向与回避抉择反应的偏向, 改善抑郁样行为和抉择行为模式; 降低小鼠血清皮质醇水平, 抑制地塞米松/促肾上腺皮质激素释放激素(Dex/CRH)实验中皮质醇的高涨反应, 上调海马区盐皮质激素受体(MR)和 11β -羟基类固醇脱氢酶(11β -HSD2)表达, 下调糖皮质激素受体(GR)和促肾上腺皮质激素受体1(CRHR1)表达, 降低GR exon1甲基化程度和甲基化转移酶1(DNMT1)表达, 恢复下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能和负反馈机制; 上调海马区脑源性神经营养因子(BDNF)表达, 增加突触后致密蛋白95(PSD95)和突触素(Syn)蛋白的含量, 降低细胞凋亡指数和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2, 抑制胱天蛋白酶-3(Caspase-3)蛋白的表达, 增强神经可塑性和抗凋亡能力。结合课题组研究成果及相关文献和临床经验, 认为治疗抑郁症应以疏肝解郁药为基础, 平肝药为核心, 辅以健脾行气药调理气机, 快速缓解抑郁症状; 辅以温阳补肾药去除病源, 预防复发; 少佐风药通全身上下内外气机, 提高解郁疗效。

[关键词] 温阳解郁方; 抑郁症; 母婴分离; 方证相应; 用药规律

[中图分类号] R2-0; R33; G353.11; R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)06-0058-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231939

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231117.1016.001>

[网络出版日期] 2023-11-17 15:53:54

Medication Ideas for Depression from Wenyang Jieyu Prescription

PAN Mingmin, YUE Guangxin*

(Institute of Basic Theroy for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Depression is a complex emotional and mental disorder. The traditional Chinese medicine (TCM) methods for treating depression mainly include soothing the liver and relieving depression. Our research team proposes that depression is caused by Yang Qi deficiency and obstructed Qi movement, which are closely related to neurological and psychological changes induced by early traumatic experiences. Therefore, we suggest that the treatment should focus on warming Yang, replenishing Qi, and promoting Qi movement and have formulated Wenyang Jieyu prescription based on Erxiantang for warming yang and Xiaoyaosan for relieving depression. The experiment with the mouse model of early trauma induced by maternal separation showed that Wenyang Jieyu prescription significantly improved the mouse activity and environmental exploration, reduced the immobility time in forced swimming and tail suspension tests, alleviated the behaviors such as aversion to darkness and fear of open space, enhanced social interaction and social cognitive abilities, altered decision-

[收稿日期] 2023-08-10

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82174251, 81573846); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00607)

[第一作者] 潘明敏, 在读博士, 从事情志病的中医方证研究, E-mail: pmmgirl@163.com

[通信作者] *岳广欣, 研究员, 博士生导师, 从事情志病的中医药防治基础及方证相关研究, E-mail: yuegx73@hotmail.com

making biases, reduced depression-like behaviors, and improved the decision-making patterns. Additionally, the prescription lowered the serum level of cortisol, inhibited the cortisol surge in the dexamethasone/corticotropin-releasing hormone (Dex/CRH) test, up-regulated the expression of mineralocorticoid receptor (MR) and 11β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11β -HSD2) in the hippocampus, down-regulated the expression of glucocorticoid receptor (GR) and corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1), inhibited the methylation of GR exon 1 and the expression of DNA methyltransferase 1 (DNMT1), and restored the negative feedback of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Furthermore, Wenyang Jieyu prescription up-regulated the protein level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), elevated the levels of postsynaptic density protein 95 (PSD95) and synaptophysin (Syn), decreased the cell apoptosis index and B-cell lymphoma (Bcl-2)-associated X (Bax)/Bcl-2 ratio, suppressed the expression of Caspase-3, and enhanced the neuroplasticity and anti-apoptotic capacity in the hippocampus. Considering the research results, related articles, and clinical experience, we conclude that depression should be treated with liver-soothing and depression-relieving herbs, which can be supplemented with spleen-invigorating and Qi-regulating herbs to alleviate depressive symptoms. The Yang-warming and kidney-tonifying herbs can be used to eliminate the root cause and prevent relapse. Additionally, the wind-dispersing herbs can be supplemented to regulate the Qi movement throughout the body, thereby enhancing the efficacy of depression-relieving treatment.

[Keywords] Wenyang Jieyu prescription; depression; maternal separation; correspondence between prescription and syndrome; medication rule

抑郁症是一种常见的复杂的精神障碍,据《中国居民营养与慢性病状况报告(2020)年》显示,我国抑郁症患病率达到2.1%,该病不仅发病率高,且5年的随访复发率可高达71%~85%^[1],给社会带来巨大的经济负担和社会问题。中医药对抑郁症的治疗有着独特的优势和潜力,传统多从肝论治,代表性方药为逍遥散和柴胡疏肝散等。但这些方药对中重度抑郁症疗效欠佳,根据国内外的指南和共识,这些方剂在不同类型、严重程度和分期的抑郁症患者中的疗效不一致。一些研究还发现,传统抗抑郁方剂在长期治疗中的保留率较低,复发率较高。此外,对于传统抗抑郁方剂的药理药效机制,尚需要进一步研究和探索。

课题组自2006年开始探索运用温阳解郁法治疗抑郁症,认为抑郁症是由于阳气不足、气机不畅所致,临床治疗需要温补阳气、行气解郁。进一步以温阳解郁方为基础方,采用母婴分离小鼠模型进行实验验证,并对温阳解郁方及逍遥散、二仙汤的神经药理作用进行了系统的研究,初步揭示了温阳解郁方的作用机制和特点。本文结合课题组研究成果及相关文献和临床经验,从思路来源、方药遴选、实验设计思路、方药机制特点等方面入手,阐述抑郁症中医药治疗的用药规律,为抑郁症防治的基础研究和临床应用提供新的思路及借鉴。

1 温阳解郁法治疗抑郁症的思路来源

1.1 温阳法治疗抑郁症的理论基础 抑郁症中医将其归属于“郁证”范畴,多认为其病因主要是七情内伤,导致肝气郁结、心神不宁,病位主要在心、肝^[2]。但抑郁症患者极易出现多次复发,仅仅依靠疏肝解郁的方法虽然能够缓解抑郁症的临床症状,却难以从根本上治愈抑郁症,提示还有其他病机因素尚未被发掘。课题组在早期整理陈家旭^[3-4]应用慢性束缚应激所致抑郁大鼠模型研究成果时发现,与舒肝药物(逍遥散)相比,补肾药物(金匮肾气丸)也能明显改善抑郁大鼠的行为学表现,上调海马神经营养蛋白3(NT3)表达,降低海马内前强啡肽mRNA的表达,提示温阳补肾也有抗抑郁作用。丁元庆根据多年临床治疗抑郁症经验,较早的提出阳郁不达为抑郁发病的基本病机所在,并用宣阳开郁法的怡神方治疗抑郁症^[5]。《黄帝内经》记载“君火以明,相火以位”。刘完素将君火相火用之于人体,以“心为君火命门为相火”,言:“五志之过皆可化火为病”。朱丹溪基于理学内容提出相火的功能“恒于动”,相火是人体生命力的根本;并认为相火妄动是情感致病的重要因素。课题组认为相火是七情发生的原动力,对精神活动有激发作用,同时可助心火主神明,并推动肝脏疏泄气机,在维持正常的情志活动中起重要作用^[6]。相火不足引起肝失疏泄、心肾不交、脑神紊乱,导致抑郁症的发病,温补肾阳

可补充肝肾相火不足,从根源上解决七情发生障碍问题。

1.2 动物模型的选择 目前,常用的抑郁症动物模型有不可预期应激抑郁模型、慢性束缚应激抑郁模型等,这些模型主要通过外界应激刺激诱发动物的抑郁行为表现,但并不能反映阳气不足的内在机制。童年不良经历(ACEs)是抑郁症发生的重要危险因素。从中医理论分析,幼儿时期阳气稚弱,受到刺激则阳气易于折伤,影响情感系统的发育,从而成为抑郁症发病的一个潜在因素。课题组前期通过探索早年不良经历对阳虚体质的影响发现,早年不良经历可影响人格的形成,造成阳气受损、不振,形成抑郁症等精神行为障碍易感性的基础^[7],其影响可持续到成年,甚至遗传至后代^[8]。早年不良经历的变化特点与阳气不足引起症状的慢性、长期性特点相似。

在我国,早年不良经历主要以留守儿童(母婴分离)为主要表现形式。留守儿童在成年后往往表现出自卑、内向且情绪易波动等心理行为变化,出现焦虑抑郁等倾向^[9]。母婴分离可有效地模拟早年不良经历,已有较多报道将其用于抑郁症的研究^[10-11]。这种模型已被证实能够引起个体神经发育及行为异常改变,增加抑郁易感性,在精神类疾病的研究中具有重要价值。课题组运用母婴分离小鼠模型的实验研究显示,母婴分离可引起成年雄性小鼠的焦虑和抑郁样行为,并导致下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的高反应性,并显著影响大脑的发育和社会交互等行为模式^[12]。因此,母婴分离小鼠模型是一种符合课题组对阳气不足引起抑郁易感增加研究需求的动物模型。

1.3 方药的选择 温补肾阳法涉及的方剂较多,如金匱肾气丸、二仙汤等。金匱肾气丸是温补肾阳的代表方剂,但其作用广泛,不仅用于抑郁症^[13-14],还用于慢性肾炎^[15-16]、高血压^[17]、心力衰竭^[18]等多种疾病。因此,其对抑郁症治疗的针对性不强。二仙汤则是一种专门用于女性更年期综合征的方剂,其对伴发的抑郁表现也有显著的改善作用^[19]。且方中温阳药巴戟天具有良好的抗抑郁作用,从方理和药理上较金匱肾气丸更为合适。动物和临床研究均显示,经典名方二仙汤和逍遥散对焦虑、抑郁有明显的改善和治疗作用^[20-23]。基于以上认识,课题组结合前期研究^[7],根据合方理论,将二仙汤和逍遥散组合为温阳解郁方,用于抑郁症发病基础的研究。温阳解郁方药组成:仙茅9g、淫羊藿9g、巴戟天

9g、知母4.5g、黄柏4.5g、柴胡15g、当归15g、白芍15g、白术15g、茯苓15g、生姜5g、薄荷5g、炙甘草7.5g;方中以逍遥散调节肝郁气滞,缓解情绪抑郁;二仙汤温补肾阳,促进肝气升发;两方合用,固本开源,心、肝、肾平衡协调,气血调畅,情志恢复正常。

2 母婴分离小鼠模型的证候属性

证候动物模型是探索方剂药理机制的重要工具,为了建立有效的证候动物模型,首先应确定模型的证候属性是否与方剂的主治证候相一致^[24]。为此,课题组采用了温阳(二仙汤)、解郁(逍遥散)、温阳解郁(温阳解郁方)3种中药复方进行对比,以方测证来确定母婴分离小鼠模型所属证候属性。

母婴分离是一种常用的早期应激动物模型,能够诱发小鼠出现焦虑、抑郁、社会认知障碍等行为异常。课题组通过对焦虑/抑郁行为、社会认知记忆等行为的检测显示,母婴分离可使小鼠活动性明显增高,环境探测能力下降,强迫游泳不动时间增多,避暗的潜伏期显著延长,鼠尾光照测痛甩尾潜伏期缩短,社会交互实验中探索时间减少,辨别率下降,提示母婴分离一方面可使小鼠在常规环境下警惕性下降,活动性增强,另一方面在压力环境中又使小鼠过于敏感^[25-26]。

逍遥散对母婴分离小鼠常态下反应异常及社会认知功能的调节较好;温阳解郁方对应激条件下行为异常调节作用较强。另外,温阳解郁方不管对HPA轴反馈机制的指标[糖皮质激素受体(GR)、盐皮质激素受体(MR)、类固醇脱氢酶(HSD)1、HSD2、促肾上腺皮质激素释放激素受体(CRHR)1、CRHR2],还是神经可塑性指标[脑源性神经营养因子(BDNF)、双特异性磷酸酶1(DUSP1)]均有良好的调节作用。逍遥散对两方面指标也有调节作用,但强度稍逊;二仙汤的作用最弱,只对MR、CRHR1有调节作用^[27-28]。

通过运用甲基化芯片对全基因组启动子甲基化状态的检测发现,母婴分离小鼠出现1058个基因启动子高甲基化,718个基因高去甲基化,温阳解郁方调节基因谱与母婴分离的高甲基化基因拟合度较高,促甲基化(不良反应)相对较少,3个中药复方促去甲基化相近。经通路(Pathway)和生物网络分析发现,母婴分离小鼠高甲基化基因主要与神经发育、细胞骨架和基因转录调控有关;低甲基化基因主要与离子通道和离子结合有关^[29-30]。

通过综合对比显示以温阳解郁方对母婴分离小鼠模型调节更为全面,对甲基化异常基因调节的

契合度较高,因此推测该模型证候属性与温阳解郁方关联的证候属性相似,具有阳虚肝郁的证候属性。

3 温阳解郁方对母婴分离小鼠模型调节机制

温阳解郁方虽是温阳的二仙汤和解郁的逍遥散的合方,在药效方面强于两方单独使用,且作用更为全面,但温阳、解郁二方对行为学、HPA轴功能和神经可塑性等方面的作用又有所侧重。

3.1 行为学调节 为了全面了解温阳解郁方对母婴分离诱导小鼠抑郁样行为的调节作用,课题组进行了旷场行为、O形迷宫、强迫游泳、悬尾、社会交互和趋向与回避抉择反应、避暗、场景恐惧、鼠尾光照等实验。在旷场实验中,温阳解郁方和逍遥散均对母婴分离小鼠旷场实验中环境探测能力的下降、警觉性增高有较好调节作用,改善母婴分离小鼠O形迷宫开放臂进入次数和停留时间,改善社会交互实验中探查和识别率,显著提高了小鼠的社会认知能力。三方均显著减少强迫游泳实验和悬尾实验的不动时间,缩短鼠尾光照实验甩尾潜伏期,其中温阳解郁方作用更突出。二仙汤和逍遥散在避暗实验的延长潜伏期作用较好,对场景恐惧行为无调节作用。在趋向与回避抉择反应中,温阳解郁方明显缩短了母婴分离小鼠趋向抉择的时间,延长了回避抉择的时间,提示温阳解郁方改变了母婴分离小鼠抉择取向,促使趋向偏移^[12]。综合以上结果表明,相较于逍遥散,温阳解郁方在改善母婴分离小鼠抑郁样行为作用更强,并能改善其抉择行为模式,具有强化趋向反应作用,特别在社会交互行为实验中显示出良好的治疗效果^[31]。

3.2 HPA轴功能调节 HPA轴过度激活是母婴分离对机体影响的重要特征,而慢性应激导致的下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)活动增强和HPA轴的高反应性也是抑郁症的特征之一。课题组前期研究已经证实母婴分离导致了HPA轴的高反应状态,表现为海马各区及杏仁核MR mRNA表达降低、GR mRNA表达升高,以及CRHR1、CRHR2 mRNA表达显著升高,提示HPA轴的负反馈增强,敏感性增加^[27]。温阳、解郁和温阳解郁三方对GR调节较明显的部位是杏仁核,以温阳二仙汤为最优,对MR调节最明显部位是海马(DG)区,以温阳解郁方最优,提示温阳药与皮质激素受体有明显的关联^[32]。

Dex/CRH实验是预测抑郁症复发的有效方法,温阳解郁复方不但可抑制母婴分离小鼠Dex/CRH

实验中皮质醇(CORT)的高涨,还可显著上调母婴分离小鼠海马CA3区和DG 11 β -羟基类固醇脱氢酶(11 β -HSD)表达的下降。11 β -HSD2作为糖皮质激素的降解酶,其含量升高可缓冲应激引起的糖皮质激素升高对中枢神经系统的损害,提示温阳解郁方可改善母婴分离小鼠的HPA轴功能,从调节位点来看对海马DG区的调节作用较为突出^[12]。温阳药二仙汤和温阳解郁方降低母婴分离小鼠GR-exon-1甲基化程度及甲基化转移酶1(DNMT1)表达,提示温阳解郁方可以通过相关表观遗传学变化起到治疗作用^[33]。

3.3 神经可塑性调节 神经营养因子和神经可塑性与抑郁症发病密切相关,也是抗抑郁药物的重要靶点,可能参与慢性应激抑郁症时海马结构和功能的改变。课题组前期研究显示母婴分离小鼠海马齿状回和CA1、CA3区BDNF基因表达均明显减少,提示早年应激已经影响了神经元的可塑性;温阳、解郁和温阳解郁方均可明显逆转母婴分离小鼠海马区BDNF基因表达减少,且以逍遥散作用较为明显,其次为温阳解郁方和二仙汤^[34]。

突触素(Syn)是突触前的一种钙结合蛋白,可以间接反映突触的数量、分布和密度;突触后致密蛋白95(PSD95)参与了突触后的重塑和信息传递过程。母婴分离小鼠海马PSD95、Syn蛋白及mRNA表达显著降低,海马PSD95在CA1、CA3区表达显著下降,提示母婴分离小鼠突触可塑性发生改变,温阳、解郁及温阳解郁方均有改善作用,其中温阳及温阳解郁方对突触可塑性的调节效果较解郁更显著^[35-36]。

进一步通过对介导细胞凋亡相关因子研究发现,温阳解郁方可显著改善母婴分离小鼠的海马凋亡指数,降低B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2蛋白含量和胱天蛋白酶-3(Caspase-3)蛋白含量,说明温阳解郁方可能通过改善海马细胞凋亡以缓解抑郁样行为。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)与BDNF是相互调节的关系,可通过激活下游靶标哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)而参与调节突触可塑性、神经发生及海马神经元凋亡,温阳解郁方可能通过调控BDNF/Akt/mTOR信号通路改善神经元凋亡及突触可塑性^[37]。

总之,三方相比较,温阳药二仙汤及温阳解郁方对HPA轴的相关指标如GR/MR/CRHR1调节作用较大,而逍遥散及温阳解郁方对BDNF(神经可塑性的主要指标)的调节作用较大,提示温阳与HPA

轴功能状态有关联,解郁与神经可塑性有关联。

4 抑郁症治疗的临床用药思路

抑郁症作为一种情感低落为主要症状的疾病,肝郁气滞是其基本证候,但肝郁气滞发生后,易化火伤阴,克脾伤胃,还能下耗母气伤及肾精,形成“正虚”“肝郁”并存,从而成为该病反复发作、难以治愈的根源。课题组采用温阳解郁方从阳气立论,运用解郁加温阳的方法治疗抑郁症取得了良好的效果。但在临床诊疗过程中,不同医家针对不同患者的症状各有所侧重,归纳起来有解郁、平肝、健脾行气、温阳、宣散等几类药物。

4.1 疏肝解郁类 在所有抗抑郁复方中,柴胡类方约占1/3,柴胡为疏肝解郁第一要药^[38]。柴胡性微寒,而非大寒,既可清肝之热,又不损脾胃之阳;气香质轻,具有清轻升发疏泄之性,条达肝气而解郁。与单独使用柴胡或白芍相比,柴胡-白芍药对的抗抑郁效果更好^[39]。柴胡的现代研究表明,其抗抑郁活性机制可能与其调控中枢作用、免疫与抗氧化作用及内分泌作用机制有关^[40]。

郁金功可活血止痛,行气解郁,为古今医案治疗郁证的核心药物之一^[41]。《本草新编·卷之三(角集)》谓其:“郁金,味苦,气寒,纯阴……血家要药,又能开郁通滞气,故治郁需之”。国医大师熊继柏认为中风发病前患者常有忧、过怒的表现,中风后也常伴有抑郁的症状,故遇情志不畅者多用郁金以疏肝理气,又可行气活血兼开窍^[42]。现代药理研究发现,萜类和姜黄素是郁金的主要成分,具有显著的抗抑郁作用^[43]。其中姜黄素的抗抑郁作用可能与其主要在神经递质、传导通路,免疫及炎症等途径有关^[44]。

4.2 平肝类 抑郁症患者因肝郁易于化火,常出现烦躁、失眠、易于恼怒等焦虑相关表现,其内在病机为肝气逆而上行,脑神失调,或横逆犯脾所致。白芍具有养血敛阴、柔肝止痛、平抑肝阳之功效,陈士铎《辨证录》中记载白芍治疗精神相关疾病常用至30 g以上,是治疗抑郁症的核心药物之一。课题组早期研究将方中逍遥散去掉白芍,小鼠强迫游泳不动时间显著延长,提示白芍在逍遥散抗抑郁方面起着重要的作用^[45]。现代药理研究表明,白芍主要药效成分为白芍总苷(TGP),发现其对抑郁症、焦虑症等神经精神疾病有一定疗效^[46],其可明显提高抑郁模型小鼠脑内去甲肾上腺素和5-HT含量,降低单胺氧化酶的活性,减少其在脑中的浓度,还能衰减氧化性应激在大脑中的作用,从而缓解抑郁症状^[47]。

4.3 温阳补肾类 近年来,温阳补肾类药物治疗抑郁症日渐受到重视,这归因于现代中药药理研究的深入和对温阳药激发人体阳气,促进情感表达的认识有关。温阳药巴戟天具有与其传统功效不同的抗抑郁作用^[48],多项临床试验发现,巴戟天寡糖胶囊能有效改善抑郁症的临床症状,疗效与盐酸氟西汀片相当,并且不良反应轻微、安全性好,其可明显提高抑郁症模型大鼠海马组织的BDNF,外周血单核细胞内磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (p-GSK-3 β)及突触蛋白的表达,有效调控神经营养信号转导通路,调节突触可塑性^[49-50]。仙茅具有补肾阳,强筋骨的功效,其中成分仙茅苷可增加海马区BDNF的表达,促进恐惧记忆的消退,同时抑制抑郁模型小鼠海马DG区细胞凋亡,改善学习记忆功能和抑郁样行为^[51]。仙茅中发现具有显著抗抑郁活性的小分子化合物奥生乐赛^[52],有望成为全新作用机制的抗抑郁症新药。淫羊藿为传统补肾壮阳药,其主要活性成分淫羊藿苷,在多种经典抑郁模型中显示了抗抑郁作用,其可调节HPA轴功能,改善神经免疫内分泌状态,调节单胺类递质及其受体,具有镇静镇痛及麻醉等作用^[53]。五加皮具有“补中益精、坚筋骨、强志意”的作用,唐启盛教授以其为主药创制“颐脑解郁方”,治疗产后抑郁症、更年期抑郁症,可有效改善产妇抑郁情绪,减少焦虑样行为表现^[54];还具有抗疲劳和恢复精力的作用,能促进分娩后机体恢复;调节内分泌系统,促进雌激素合成与释放,改善分娩后雌激素迅速下降或下降过快^[55]。

4.4 健脾行气类 抗抑郁涉及的健脾行气类药物较多,健脾类药物如白术、苍术,行气药物如陈皮、枳壳、青皮、佛手、香橼皮、厚朴等。脾胃居于中焦,任何疾病造成脾胃受累,均可造成气机升降异常,影响肝的疏泄功能,正所谓“郁病多在中焦”。逍遥散中去白术,其抗抑郁效果显著降低,也说明健脾药在抗抑郁方剂中的重要作用^[45]。行气类药物作用有2个方面,一方面该类药均有促进胃肠动力的作用,可恢复中焦气机的升降^[56];另一方面,大部分含有柚皮苷、新橙皮苷等成分,能透过血脑屏障,通过增强神经营养因子表达,改善神经递质水平及抑制神经元细胞凋亡等途径来发挥抗抑郁作用^[57-58]。由该类药组成的抗抑郁方剂较多,最为典型的是越鞠丸^[59]和半夏厚朴汤^[60],越鞠丸具有独特的快速持久抗抑郁作用,重复常规剂量范围内越鞠丸可以产生较好的治疗抑郁症作用,可显著提高患者BDNF至健康水平,该方还有快速缓解帕金森

伴抑郁作用,可能与快速改善突触可塑性、保护神经元有关^[61-62]。

4.5 风药类 风药概念最早见于张元素的《医学启源》,风药升浮发散,促进气机流畅全身,有助于气郁的缓解^[63]。如逍遥散中的薄荷,若减去其抗抑郁疗效显著降低;半夏厚朴汤中的紫苏,傅青主解郁汤中用薄荷开“肝气之郁结”^[64],定经汤中用柴胡、荆芥穗“舒肝之郁,即开肾之郁也”^[65];赵绍琴^[66]运用荆芥解郁和血,与片姜黄配伍可广泛用于诸郁不开。另外,贯叶连翘具有抗抑郁作用,含金丝桃素56%的贯叶连翘提取物各剂量可通过增强抑郁大鼠脑内NE和5-HT表达,明显改善抑郁大鼠的抑郁症状^[67-68];治疗内风的药物天麻提取物具有镇静、抗焦虑、抗抑郁、抗精神病、改善记忆等多种生物活性,其能够通过增加中枢神经系统中单胺类神经递质、调节HPA轴来发挥抗抑郁的作用^[69-70]。风药在抑郁症的治疗过程中用量不大,往往在临床辨证论治的基础上,适当辅用祛风药即可提高解郁功效,又可较快改善和缓解抑郁症状,如痰郁,加用麻黄、羌活、紫苏叶等,肝经郁热证,可加味选用薄荷、蝉蜕、菊花等辛凉风药等。

5 小结

课题组以阳气立论,较早的提出了提出温阳解郁法治疗抑郁症,并基于方证相应理论,运用温阳解郁方,进行了深入实验研究,证实了温阳解郁方的疗效,并进一步阐明了该方在社会交互行为、趋向回避行为、HPA轴功能及基因组DNA甲基化的突出调节作用。在研究的过程,不断探索温阳解郁方与传统抗抑郁方药作用机制和临床适用症的异同,总结出临床抗抑郁用药规律为以疏肝解郁药为基础,平肝药白芍为核心,辅以健脾行气药调理气机,快速缓解抑郁症状;辅以温阳补肾药去除病源,预防复发;少佐风药通全身上下内外气机,提高解郁疗效。在临床诊疗抑郁症过程中,还需辨病与辨证相结合,全面把握病情变化,针对抑郁症不同症状,用药各有所侧重,才能制定出正确的治疗方案。

目前中药抗抑郁研究仍存在问题。尽管已经进行了一些大规模的随机对照研究,但现有的疗效评价方法并不统一,缺乏反映临床疗效的相对客观指标和对研究结果的客观评价。这使得中药抗抑郁研究的结果难以进行比较和综合分析,也限制了其在临床实践中的应用。因此,未来的研究需要进一步探索和建立更准确、可靠的评价方法,以评估中药抗抑郁疗效的临床意义和科学价值。

同时,建立更统一的研究设计和标准化的研究流程也是必要的,以提高研究结果的可比性和可信度。这将为中药抗抑郁研究的发展和临床应用提供更坚实的科学基础。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 心洁, 壹图. 《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》国务院新闻办公室2020年12月23日新闻发布会(摘要)[J]. 中老年保健, 2021, 12(2): 14-21.
- [2] 岳广欣, 黄启福, 陈家旭, 等. 七情发生与五脏功能调节[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(9): 585-588.
- [3] 陈家旭, 杨建新, 赵歆, 等. 慢性束缚应激大鼠下丘脑 β -内啡肽变化及中药复方对其的影响[J]. 中国医学学报, 2004, 19(2): 83-85.
- [4] 李伟, 陈家旭. 慢性束缚应激模型大鼠海马脑啡肽mRNA和前强啡肽mRNA的表达及中药复方的影响[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(4): 209-212.
- [5] 张华, 丁元庆. 宣阳开郁法治疗抑郁症的理论探讨与临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2006, doi: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2006.02.021.
- [6] 岳广欣, 黄启福, 陈家旭, 等. 相火在抑郁症发病过程中的地位和作用[J]. 中医研究, 2007, 20(2): 1-4.
- [7] 李娜, 巫鑫辉, 高静静, 等. 早年不良经历对阳虚体质形成的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(4): 489-491.
- [8] 巫鑫辉. 河南留守经历的农村外出务工人员中医人格、心理健康调查[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [9] 巫鑫辉, 李娜, 岳广欣. 留守儿童身心健康问题与中医理论认识[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8): 1170-1172.
- [10] MARCHETTI L, LAURIA M, CABERLOTTO L, et al. Gene expression signature of antidepressant treatment response/non-response in flinders sensitive line rats subjected to maternal separation [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2020, 31: 69-85.
- [11] DUQUE-WILCKENS N, TEIS R, SARNO E, et al. Early life adversity drives sex-specific anhedonia and meningeal immune gene expression through mast cell activation[J]. Brain Behav Immun, 2022, 103: 73-84.
- [12] 岳广欣, 张玲, 卢贺起, 等. 温阳解郁法对母婴分离小鼠行为模式及HPA轴功能的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(1): 42-46.
- [13] 李苗, 王群松, 袁国楨. 金匱腎氣丸治療腎虛肝鬱型抑鬱症的治疗效果及其对人血清神经生长因子的影响[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(2): 220-225.

- [14] 吕大利. 金匱肾气丸联合草酸艾司西酞普兰治疗肾虚肝郁型抑郁症[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(2): 48-49.
- [15] 王荣, 于俊生. 金匱肾气丸治疗慢性肾脏病的研究进展[J]. 江西中医药, 2015, 46(11): 74-76.
- [16] 吴双, 李家兴, 王雯渐, 等. 金匱肾气丸和桂附地黄丸治疗慢性肾小球肾炎作用机制探讨[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(5): 938-945.
- [17] 马莉莎, 冷伟. 金匱肾气丸治疗高血压应用探析[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(17): 87-89.
- [18] 廖月玲, 刘艳, 顾燕频, 等. 金匱肾气丸对异丙肾上腺素致心室重构大鼠神经体液因子的调节[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 184-188.
- [19] 苏文理, 张丽梅, 纪家镛, 等. 二仙汤加减治疗肾虚型更年期失眠的临床疗效观察[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(24): 117-120.
- [20] 余楷杰, 巩子汉, 杨婧雯, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨二仙汤及其温肾拆方治疗抑郁症的可行性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 211-220.
- [21] 周雨禾, 刘婷, 马宏博. 逍遥二仙汤加减治疗围绝经期综合征情绪障碍的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 144-149.
- [22] 周雪明, 尹雅静, 常卓, 等. 逍遥散对抑郁大鼠海马CA1区PI3K/Akt信号通路的调节作用研究[J]. 中医药学报, 2022, 50(1): 12-17.
- [23] 余楷杰, 杨婧雯, 孟丹华, 等. 基于网络药理学和实验验证的二仙汤调治焦虑障碍的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 185-193.
- [24] 梁媛, 余楷杰, 巩子汉, 等. 证候动物模型研制的现状、瓶颈与发展路径探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3): 385-388, 419.
- [25] 李娜. 母婴分离小鼠中枢星形胶质细胞的变化及温阳解郁方对其的调节研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [26] 聂文祎. 母婴分离小鼠相关脑区场电位变化及温阳解郁方的调节作用[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [27] 梁媛, 岳广欣, 卢贺起, 等. 母婴分离/社会击败应激抑郁小鼠行为学与中枢神经递质的变化及温阳解郁复方的干预作用[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(2): 353-355.
- [28] 张玲, 刘治中, 梁媛, 等. 温阳解郁方对母婴分离/社会击败应激小鼠的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(7): 563-566.
- [29] 余楷杰, 巩子汉, 孟丹华, 等. 温阳解郁方通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路对抑郁小鼠前额皮质自噬的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(11): 1478-1486.
- [30] 王小雪, 岳广欣, 巫鑫辉, 等. 抑郁症海马神经可塑性改变及中药调控作用研究现状[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(4): 80-84.
- [31] 孟晓莹, 巫鑫辉, 李娜, 等. 早年不良经历证候基础探索[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3): 389-393.
- [32] 梁媛, 卢贺起, 张玲, 等. 温阳解郁不同复方对母婴分离/社会击败应激小鼠内分泌的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1495-1497.
- [33] 余楷杰, 高静静, 巩子汉, 等. 母婴分离/束缚应激模型小鼠海马小胶质细胞变化及温阳解郁方的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 49-57.
- [34] 梁媛, 张玲, 卢贺起, 等. 温阳解郁不同组方对母婴分离/社会击败应激小鼠影响的比较研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(9): 2274-2277.
- [35] 梁文青, 程凯, 巩子汉, 等. 基于突触可塑性的抑郁小鼠证候生物学基础研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3): 394-400.
- [36] 孟丹华, 余楷杰, 孟晓莹, 等. 基于NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路探讨温阳解郁方调节小鼠海马突触可塑性的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 39-47.
- [37] 孟丹华, 余楷杰, 孟晓莹, 等. 基于BDNF/Akt/mTOR信号通路探讨温阳解郁方调控海马神经元凋亡和突触可塑性的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 48-57.
- [38] 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): 247-249.
- [39] 李肖. 柴胡-白芍药对及其成分伍增效抗抑郁作用与协同机制研究[D]. 太原: 山西大学, 2022.
- [40] 陈鸿雁, 杨德超, 汤硕玉, 等. 论柴胡在抑郁症治疗中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5299-5302.
- [41] 马建福, 王豆, 李涛, 等. 郁金治疗卒中后抑郁的药理机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 276-282.
- [42] 臧秋迟, 王一阳, 毛宇, 等. 国医大师熊继柏教授从痰论治中风经验[J]. 中国中医急症, 2021, 30(11): 2037-2040.
- [43] CHEN Z, LI W, QUAN L, et al. The effects of *Curcumae Longae Radix*, *Curcuma phaeocaulis Radix* and their processed products on Epo/EpoR pathway and CD62p[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 736.
- [44] 傅品悦, 钟静, 梁明坤, 等. 桂郁金的活性成分姜黄素对抑郁症作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 160-163.
- [45] 岳广欣, 黄启福, 陈家旭. 温阳解郁不同配伍组方抗抑郁效果观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2

- (6):326-328.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 魏京邑,岳广欣. 巴戟天抗抑郁成分药理机制研究进展[J]. 中医药通报,2017,16(2):67-69,66.
- [49] 邓朔,宓为峰,徐意,等. 巴戟天寡糖对抑郁症患者血浆BDNF,GDNF,VEGF和IGF-1水平的影响[J]. 中国新药杂志,2017,26(20):2454-2458.
- [50] 李小钧,许珂,石莹莹,等. 巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(3):216-218,221.
- [51] 杨三娟. 仙茅苷促进BDNF表达加速恐惧记忆消退、改善抑郁样行为的机制研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2020.
- [52] 鞠成国,李媛媛,王巍,等. 仙茅不同炮制品对腺嘌呤致肾阳虚大鼠的作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(16):101-107.
- [53] 路宇仁,陈映冰,崔元璐,等. 淫羊藿苷药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(17):209-220.
- [54] 胡晓玲,孙文军,唐启盛. 唐启盛益肾调气法治疗更年期抑郁症经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(2):329-331,366.
- [55] 许芳,唐启盛. 益肾调气法改善产后抑郁症肾虚肝郁型中医证候的临床观察[J]. 北京中医药,2016,35(1):72-75.
- [56] 段园志,唐旭东,王风云,等. 精神因素对功能性胃肠病影响及中医药干预研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2017,24(1):128-133.
- [57] 袁菱,陈彦,辛然,等. 柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷与芍药苷配伍的肠吸收研究[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(15):1256-1260.
- [58] LUO M, HUANG X, WANG Y, et al. Zhiqiaochuanxiong decoction for major depressive disorder complicated by functional dyspepsia: A case report with fast-acting efficacy[J]. J Tradit Chin Med, 2015,35(6):697-702.
- [59] 张碧珂,艾志福,朱根华,等. 越鞠丸治疗抑郁症的作用及机制探析[J]. 江西中医药大学学报,2023,35(1):112-115.
- [60] 毛梦迪,尚立芝,许二平. 半夏厚朴汤治疗抑郁症研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(23):37-43.
- [61] 邹之璐,张煜萱,陈刚. 越鞠丸治疗抑郁症及其中医内涵研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(6):875-879.
- [62] 张煜萱,夏友春,崔博,等. 越鞠丸治疗抑郁症随机双盲对照试验的病证结合研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2020,22(9):3283-3287.
- [63] 何利黎,罗再琼,敬樱,等. 论风药开郁[J]. 湖南中医杂志,2014,30(3):95-96.
- [64] 伍娟娟,汤舒荻,刘锐. 论《傅青主女科》调肝法治疗妇科疾病[J]. 江苏中医药,2020,52(8):7-9.
- [65] 曾亮,周雯,李艳. 风药在郁证中的运用[J]. 江苏中医药,2019,51(3):71-73.
- [66] 赵绍琴. 谈谈荆芥的配伍及临床应用[J]. 中医药研究杂志,1985,24(3):20-22.
- [67] 盛可心,王昊冉,徐凌川,等. 贯叶连翘药理作用及其机制研究新进展[J]. 中药药理与临床,2023,39(3):117-122.
- [68] CANENGUEZ BENITEZ J S, HERNANDEZ T E, SUNDARARAJAN R, et al. Advantages and disadvantages of using St. John's wort as a treatment for depression[J]. Cureus,2022,14(9):e29468.
- [69] LIN Y E, CHOU S T, LIN S H, et al. Antidepressant-like effects of water extract of *Gastrodia elata* Blume on neurotrophic regulation in a chronic social defeat stress model [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 215: 132-139.
- [70] 周本宏,李小军,冯琪,等. 天麻醇提取物对小鼠的抗抑郁作用[J]. 中国医院药学杂志,2007,27(11):1525-1528.

[责任编辑 孙丛丛]