

四逆散及其单味药有效成分抗抑郁的研究进展

金霞霞¹,董文迪²,闫咏梅^{1,3},周锋³,高桃⁴,常凯乐⁴

(1. 中国中医科学院中药资源中心,北京 100700;2. 广州中医药大学佛山临床医学院,广东 佛山 528000;

3. 陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000;4. 陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

摘要:抑郁障碍是一种以情绪低落、丧失愉悦感为主要特征,并伴有认知和行为及植物神经症状的一种精神障碍类疾病,具有高患病率、高致残率、高自杀率、高复发率的特点,严重影响着患者的生活质量,是临床治疗难点之一。四逆散是临床疏肝的经典方,由柴胡、白芍、枳实和炙甘草4味药按1:1:1:1等比例组成,具有透邪解郁,疏肝理脾,和解表里的功效;广泛地应用于因肝郁气滞引起的各种疾病,疗效确切。研究发现,四逆散可通过调控神经环路、神经递质、免疫炎症反应以及离子转运等多靶点达到抗抑郁的目的。对四逆散及单味药有效成分抗抑郁的作用机制及其临床应用进行归纳总结,旨在为抑郁障碍的中医药治疗提供借鉴。

关键词:四逆散;抑郁障碍;机制;活性成分;抗抑郁

中图分类号:R246.6

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)12-0029-07

Research Progress on Sini Powder (四逆散) and Its Single Active Ingredient with Antidepressant Effects

JIN Xiaxia¹, DONG Wendi², YAN Yongmei^{1,3}, ZHOU Feng³, GAO Tao⁴, CHANG Kaile⁴

(1. National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Foshan Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 511400, Guangdong, China;

3. Department of Encephalopathy, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China;

4. Department of Acupuncture and Moxibustion, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: Depressive disorder is a kind of mental disorder characterized by low mood and loss of pleasure, accompanied by cognitive, behavioral and autonomic symptoms. It has the characteristics of high prevalence, high disability rate, high suicide rate and high recurrence rate, which seriously affects the quality of life of patients and is one of the difficulties in clinical treatment. Sini Powder (四逆散) is a classic prescription for soothing liver. It is composed of Chanhai (Bupleuri Radix), Baishao (Paeoniae Radix Alba), Zhishi (Aurantii Fructus Immaturus) and Zhigancao (Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma Praeparata Cum Melle) at an equal ratio of 1:1:1:1. It is widely used in various diseases caused by liver depression and Qi stagnation, and the curative effect is exact. Studies have found that Sini Powder can achieve the purpose of antidepressant by regulating multiple targets such as neural circuit, neurotransmitter, immune inflammatory response and ion transport. This article summarized the antidepressant mechanism and clinical application of Sini Powder and its active ingredients, aiming to provide reference for the treatment of depressive disorder with traditional Chinese medicine.

Keywords: Sini Powder (四逆散); depressive disorder; mechanisms; active ingredient; anti-depression

抑郁障碍是一种常见的复发性情绪障碍,以情绪低落、丧失愉悦感为主要特征,伴认知、行为以及植物神经症状^[1],严重威胁人类身心健康。近年来,抑郁障碍的发病率逐年上升,正在向年轻化趋势发展,已成为青少年致残、致病的首要因素,给家庭和社会带来沉重的心理与经济双重负担。抑郁障碍的发病机制较为复杂,并非单一机制可以解释,主要涉及低脑血流量、脂代谢异常、血小板功能障碍、炎症反应以及内皮功能损伤等,而且多项机制相互交叉作用^[2];已有研究证实,生物学和心理因素在抑郁障碍的发病中至关重要^[3]。中医认为抑

障碍属于“郁病”范畴,是中医药防治的优势病种,患者肝气郁滞,魂无所安发为情志病,其中肝失疏泄是本病的关键,故治疗以“疏肝解郁”为主^[4]。抗抑郁药是目前临床治疗抑郁障碍的主要手段,单纯依靠药物治疗较难改变患者心理及情绪状态,停药后易复发,且不良反应多,而中药能够通过多靶点作用于抑郁患者,不良反应较少。经典名方四逆散最早载于《伤寒论》,此方由柴胡、白芍、枳实和炙甘草4味药按1:1:1:1等比例组成,该方是目前中医临床中抗抑郁的基础方,广泛地用于治疗急性脑梗死后抑郁、产后抑郁以及功能性消化不良伴抑郁等不同类型的抑郁症,疗效确切^[5]。现将四逆散及其单味药活性成分治疗抑郁障碍的研究成果进行综述,旨在为临床运用中药治疗抑郁障碍以及中药研发拓展思路。

1 四逆散化学成分分析

1.1 单味药材化学成分分析

中药柴胡具有悠久的历史,其主要成分^[6]有柴胡总皂苷(total saikosaponin, TSS)、木脂素类、挥发油类、黄酮类、甾醇类、多糖类、炔类及萜类化合物等^[7]。柴胡皂苷的苷元有环氧醚、异环双烯、12-烯、同环双烯、12-烯-28-羧酸、异环双

基金项目:国家自然科学基金项目(81973843);国家岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2022]6号);张学文国医大师学术经验传承创新研究项目(陕西省中医药管理局)

作者简介:金霞霞(1995-),女,甘肃陇西人,博士在读,研究方向:中西医结合治疗脑血管疾病的临床与实验。

通讯作者:闫咏梅(1961-),女,陕西咸阳人,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗脑血管疾病的临床与实验。

E-mail:13609216551@163.com。

烯-30-羧酸和18-烯型7种不同的类型^[8]。柴胡中含量最高的皂苷是柴胡皂苷 a (saikosaponin a, SSa)、柴胡皂苷 c (saikosaponin c, SSa) 和柴胡皂苷 d (saikosaponin d, SSd), 活性较强的是 SSa 和 SSd^[9]。方媛等^[10]采用硅胶柱色谱等方法对柴胡中多炔类化学成分进行分离纯化, 从柴胡 950 mL · L⁻¹ 乙醇提取物的石油醚部位中分离得到 4 个多炔类化合物, 分别鉴定为 (2Z,8Z,10E)-2,8,10-十五烷三烯-4,6-二炔-1-醇、(2Z,8E,10E)-2,8,10-十五烷三烯-4,6-二炔-1-醇、(2Z,8Z,10E)-2,8,10-十七烷三烯-4,6-二炔-1-醇以及柴胡炔醇, 且 4 个化合物以异构体组合物存在时较稳定。王宁等^[11]从柴胡中分离鉴定了山柰酚-3-O- α -L-阿拉伯糖苷和山柰酚-3,7-二-O- α -L-鼠李糖苷 2 种黄酮类化合物。韩晓伟等^[12]利用气相色谱-质谱法鉴定出北柴胡药材中有 55 种挥发油成分。柴胡分离鉴定出多糖的主要成分有 L-阿拉伯糖、核糖、D-木糖、L-鼠李糖、D-葡萄糖和 D-半乳糖等^[13]。

白芍为“浙八味”药材之一, 是我国传统中药品种, 应用历史悠久。目前已从白芍中提取到的化合物主要有单萜及其苷类、黄酮类、鞣质类等^[14]。周海玲等^[15]利用高效液相色谱-飞行时间串联质谱从芍药中分析鉴定出没食子酸、芍药新苷、羟基芍药苷、芍药内酯苷 (albiflorin, AF)、芍药苷 (paeoniflorin, PF)、芍药苷亚硫酸酯、没食子酰芍药苷、1,2,3,4,6-五没食子酰-O- β -O-葡萄糖、苯甲酰氧化芍药苷、儿茶素、没食子酸甲酯、6-葡萄糖芍药苷、苯甲酰芍药苷 13 种化学成分。张江山等^[16]采用近红外光谱技术从白芍饮片中测定出 PF、AF、苯甲酰芍药苷、没食子酸等化学成分, 并建立了定量分析模型, 为其质量控制提供新的分析方法。现代研究发现^[17-20], 白芍中还包括牡丹酚、挥发油、脂肪油、树脂、糖、淀粉、黏液质、蛋白质、 β -谷甾醇等化学成分。

中药枳实始载于《神农本草经》, 具有悠久的历史。枳实化学成分^[21-22]以黄酮类为主, 其中含量最高的为柚皮苷^[23]和新橙皮苷^[24]; 生物碱类主要成分为辛弗林; 挥发油类以柠檬烯、芳樟醇为主^[25]; 此外还含有少量的其他化合物如腺苷、胡萝卜素、核黄素、柠檬苦素、去甲肾上腺素等化学成分。张松涛^[26]研究发现, 各产地枳实中均含有芸香柚皮苷与橙皮苷, 部分产地中未含柚皮苷、新橙皮苷, 不同产地枳实黄酮类有效成分含量不同, 以四川沐川产区总黄酮含量最高。刘元艳等^[27]对不同品种的枳实中挥发油的化学成分进行分析, 发现其种类及相对含量均存在一定差异, 同一品种的 2 个批次枳实无论酸橙还是甜橙, 挥发油中化学成分种类相同, 各成分含量存在一定差异。

甘草又名“国老”, 是最常用的中药, 更是活性高、作用广的重要中药之一。甘草^[28]含有三萜皂苷类、黄酮类、多糖类、香豆素类、氨基酸类、挥发油类等化学成分。有研究^[29]从甘草中分离出 77 种三萜皂苷, 包括甘草酸、甘草皂苷 Q2、甘草皂苷 G2、阿拉伯甘草甜素、乌拉尔皂苷 B 等。三萜皂苷类化合物是甘草具有特异性标志的成分, 是以六分子异戊二烯为单位的聚合体, 主要包括甘草酸、甘草次酸及其衍生物等^[30]。截止到目前, 研究人员已从甘草中分离出黄酮类成分 300 余种, 可将其分为黄酮类、异黄酮类、二氢黄酮类、二氢异黄酮类、查尔酮类等, 其中以二氢黄酮和查尔酮为主^[31]。甘草多糖 GPS 是除皂苷和黄酮两大成分外的又一种重要生物活性物质, 有良好的热稳定性^[32]。甘草经炮制成炙甘草后, 二者的化学成分种类基本相同, 但含量发生了变化, 炙甘草^[33]中的黄酮类成分含量较高, 特别是甘草素和异甘草素等黄酮类成分含量更高, 而甘草

酸等三萜类成分的含量降低。此外, 炙甘草中还含有香豆素类及生物碱类成分。

1.2 复方化学成分分析

大量研究者尝试利用现代医学技术从分子、细胞、组织等不同层面去阐释四逆散发挥药效的作用机制, 并开展了一系列的实验, 取得丰硕的成果。蔚文垚等^[34]通过中药系统药理学数据库与分析平台整理四逆散相关数据, 获得柴胡活性成分 13 个, 相关靶点 182 个; 白芍活性成分 8 个, 相关靶点 86 个; 枳实活性成分 18 个, 相关靶点 116 个; 甘草活性成分 88 个, 相关靶点 221 个, 去重后共获得 120 个活性成分及 249 个相关靶点。张雅婷等^[35]发现, 四逆散中的 SSa、柴胡皂苷 b2 (saikosaponin b2, SSb2)、SSc、SSd、AF、PF、苯甲酰芍药苷、氧化芍药苷、橙皮苷、橙皮素、柚皮苷、甘草苷、甘草酸及甘草素这 14 种主要活性成分具有抗抑郁作用。有学者通过网络药理学结合现代技术对四逆散的研究发现, 四逆散中的 315 个化学成分中有 263 个能作用于抑郁症的 19 个靶点^[36]。李越峰等^[37]研究四逆散冻干粉在大鼠脑脊液的主要活性成分, 发现辛弗林、SSc、PF 与甘草次酸为血清中四逆散的主要活性成分。这些成分均能使脑脊液内源性物质峰面积高于空白对照组, 但不如四逆散方的整体协同作用。这强调了四逆散的整体协同作用的重要性。

2 四逆散发挥抗抑郁作用的机制

通过对四逆散的研究发现, 其化学成分中具有多个靶点, 能够作用于抑郁障碍, 主要是通过抑制炎症反应、调控下丘脑-垂体-肾上腺 (Hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴、信号通路、促进脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的分泌以及调节神经递质方面等发挥抗抑郁的作用。见插图 XVI 图 1。

2.1 抑制炎症反应

炎症因子是调控人体神经-免疫-内分泌网络的重要因子。炎症因子会对神经元的功能及突触的可塑性产生影响, 导致抑郁行为。抑郁障碍患者会伴随着神经的功能紊乱, 这会导致血清中的前炎性细胞因子^[38]如白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF- α) 的表达水平上调^[39]。而服用四逆散 [低剂量为 20 mg/(kg·d), 高剂量为 40 mg/(kg·d)] 会使抑郁模型大鼠血清中的白细胞介素-1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-6、TNF- α 水平显著下降^[40], 这可能与 HPA 轴的功能紊乱及脑结构的改变有关。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 是 NOD 样受体家族的重要成员之一, 是炎症反应的重要启动点。NLRP3 炎性小体被激活后会释放炎症因子, 进而启动下游的一系列炎症反应, 而神经炎症反应参与了神经损伤, 诱发抑郁样行为^[41]。王威^[42]等发现四逆散低、高剂量每天以四逆散 [2.5 g/(kg·d)、5 g/(kg·d) 灌胃] 可有效改善慢性不可预知应激模型大鼠的抑郁样行为, 减轻海马中神经元的损伤, 这可能与抑制海马区的 NLRP3 炎症小体信号通路及小胶质细胞活化, 发挥抗炎及抗细胞凋亡的作用有关。关韧等^[43]采用盐酸度洛西汀肠溶片联合四逆散 (柴胡 15 g, 白芍 10 g, 枳实 6 g, 炙甘草 6 g。将药物用 1000 mL 煎煮, 煎煮到 500 mL, 每日 1 剂, 早晚 3 次服用; 连续 15 周) 治疗肝气郁结型青少年抑郁症, 发现血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6 水平下降, 转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 上调。因此, 抑制炎症反应, 是四逆散发挥抗抑郁作用的重要机制之一。

2.2 调节HPA轴,促进BDNF分泌

HPA轴负责调控机体应激反应,调节内分泌与激素水平,是神经内分泌网络的重要枢纽,HPA轴功能亢进是抑郁症发病的重要机制之一。HPA轴经压力刺激后被激活并启动级联效应,下丘脑开始分泌促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH),随后刺激垂体,其前叶会释放出促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH),肾上腺皮质受到ACTH刺激后释放出终产物皮质醇(Cortisol, COR),进而引发交感神经系统的一系列生理反应。这一系列反应在压力源消失后,会被一个负反馈循环终止。在这个循环中,COR水平下降并抑制ACTH和CRH的进一步释放,这对海马区的情绪调控至关重要。糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)经过海马表达的并对HPA轴有负反馈调节作用,当GR蛋白的表达水平下调时,会对其所执行的各项功能产生不利影响,这会使得负反馈“失效”,HPA轴功能持续亢进。随后海马区5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)系统的功能会因COR水平过高而下降,导致各类神经营养因子的表达降低,继而使海马神经元发生变性,容易导致抑郁症^[44]。

BDNF广泛存在在中枢神经系统和外周神经系统中,是神经营养因子家族的重要成员之一,其主要通过与其高亲和力的酪氨酸激酶受体B(Tropomyosinrelated kinase B, TrkB)结合,加速神经细胞的生长分化,维持神经细胞的存活和功能,防止神经元受损。抑郁患者,在海马区呈现BDNF和TrkB的高表达。因此BDNF及TrkB在抑郁症的发生及发展中至关重要。HPA轴失调会导致GR、ACTH与COR分泌失衡,而抑郁患者体内CRH、COR和ACTH的水平会升高^[45],BDNF的表达减少^[46]。研究发现,四逆散[低剂量组5g/(kg·d)、高剂量组10g/(kg·d)]可降低慢性应激抑郁模型大鼠血浆皮质酮(Corticosterone, CORT)、ACTH和下丘脑CRH的含量,使HPA轴功能趋于正常^[47];同时升高大鼠海马BDNF及TrkB阳性神经元面密度值,其机制可能是通过HPA轴增加海马BDNF、TrkB的表达相关。因此,四逆散可以通过调节HPA轴,促进BDNF分泌来达到抗抑郁的目的。

2.3 调节神经递质

抑郁障碍发病与单胺类神经递质的表达水平失调有关。研究发现,抑郁症患者体内单胺类神经递质5-HT、去甲肾上腺素(noradrenergic, NE)、多巴胺(dopamine, DA)的水平降低^[48]。姚春栉^[49]等发现四逆散[高、低剂量组分别给予12.8g/(kg·d)、3.5g/(kg·d)灌胃]可通过下调血清中IL-1 β 的含量,提高海马中5-HT的含量,继而改善大鼠抑郁样行为。方足兵^[50]等通过动物实验发现,在给予不同剂量四逆散(低、中、高剂量组1.33g/mL、2.66g/mL、5.32g/mL),抑郁大鼠海马中5-HT、DA、NE含量均显著升高,且四逆散高剂量组对5-HT和NE的上调能力与阳性对照氟西汀组的作用无明显差异,表明高剂量四逆散具有显著地抗抑郁作用。李君玲等^[51]发现,下丘脑5-HT、5-羟基吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)、NE、DA是肝郁脾虚型抑郁症的分子生物学基础之一,四逆散[剂量2.5g/(kg·d)]对5-HT水平的改善较为显著,对NE水平的改善不甚显著。因此,四逆散能调节5-HT、NE、5-HIAA等神经递质的水平,这可能是四逆散发挥抗抑郁作用的重要机制。

2.4 调节信号通路

2.4.1 调节BDNF/PAK/CREB信号通路 环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),被称为生命信息传递的“第

二信使”,主要参与与体内神经节突触传递以及细胞内的物质代谢调节等。腺苷酸环化酶(Adenylate cyclase, AC)催化三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)脱去一个焦磷酸后形成cAMP。在cAMP/蛋白激酶A(Protein kinase A, PKA)/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(Cyclicamp response element binding protein, CREB)/BDNF信号通路中,细胞膜上G蛋白耦联受体与单胺类神经递质结合,再通过AC激活cAMP, cAMP激活PKA, PKA的催化亚基解离,进入细胞核后磷酸化CREB,启动靶基因进行转录。CREB参与细胞信号转导,发挥保护神经的作用。BDNF参与了各种学习和记忆过程,能够促进神经元生长及发育,修复受损的神经元,增加突触可塑性。BDNF是CREB的下游靶点。CREB受BDNF的调控,且与BDNF表达水平相关。研究发现, cAMP/PAK/CREB/BDNF信号通路参与了抑郁的发生,抑郁模型大鼠海马组织中cAMP、BDNF的表达降低^[52]。CAO等^[53]研究发现四逆散[低剂量组2.5g/(kg·d)、中剂量组5g/(kg·d)、高剂量组10g/(kg·d)]可减轻大鼠抑郁样行为,显著增加大鼠海马组织中5-羟色胺受体1A(5-hydroxytryptamine/serotonin receptor 1A, 5-HT1A), CREB及BDNF的表达水平。这表明四逆散可能通过增加BDNF/PAK/CREB通路的活性进而对大鼠产生抗抑郁作用。

2.4.2 调节PI3K/AKT/mTOR信号通路 磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)复合物1(mTOR complex 1, mTORC1)信号通路广泛存在于真核细胞中,其中mTORC1负责神经元的生长、分化和发育^[54],而抑制mTORC1通路的活性会使得神经细胞的活性降低,诱导神经元损伤^[55]。研究显示,慢性不可预知性应激可导致大鼠海马组织中mTORC1和AKT磷酸化蛋白表达水平下降,而mTORC1信号通路缺陷容易诱发抑郁症^[56]。倪慧等^[57]研究发现,四逆散(柴胡12g,白芍12g,枳实12g,炙甘草12g,按生药浓度0.49g/mL配制)可激活抑郁模型大鼠海马组织PI3K/AKT/mTORC1信号通路,机制可能是通过减轻细胞凋亡和自噬性细胞死亡,促进蛋白质合成诱导神经再生,改善神经元存活率,起到保护神经的作用,从而发挥抗抑郁效应^[58]。张铭珈^[59]通过实验发现,四逆散血清(10%、20%、30%)可以激活CORT损伤的海马神经元PI3K/AKT/mTOR信号通路,这可能是通过抑制CORT损伤的海马神经元过度自噬而发挥抗抑郁效应。因此,四逆散可通过调节PI3K/AKT/mTOR(C1)信号通路发挥抗抑郁效应。

2.4.3 调节EPO-EPOR信号通路 促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)-促红细胞生成素受体(Erythropoietin Receptor, EPOR)/EPO-EPOR信号通路是一个多样化的系统,其在神经生物学中的具体作用尚不明确。在造血系统内,EPO通过结合红系祖细胞的细胞膜表面的EPOR来产生其促红细胞生成的作用^[60]。该通路的分子机制较为复杂,在神经细胞内,EPO与EPOR结合,进而激活与EPOR相关的酪氨酸激酶-2(Janus Kinase 2, JAK-2),从而启动细胞内信号转导通路^[61]。研究表明,内源性或外源性EPO均可结合并刺激EPOR^[62]。翟昌明^[63]研究发现慢性不可预知性应激刺激结合孤养建立的大鼠抑郁症模型中,存在多个脏器EPO-EPOR通路的变化,且四逆散[水煎液4.5mL/(kg·d),生药量4.2mg/(kg·d)]可显著降低血清心脏中EPO的含量,升高肾脏中的EPOR水平;并提出EPO-EPOR通路有可能是连接肝“藏血”与“疏泄”功能的现代生物学基础之一。因此,四逆散的抗抑郁机制与EPO-EPOR信号通路有关。

表 1 四逆散中单味药活性成分及药对抗抑郁的作用机制

药物	有效成分	剂量	作用机制	文献
柴胡	TSS	12.5 mg/(kg·d)	上调小鼠海马 BDNF 及 TrkB 表达	[73]
		25 mg/(kg·d)		
		50 mg/(kg·d)		
	SSa	50 mg/(kg·d)	上调 Notch 信号通路上信号分子蛋白基因的表达	[74]
		50 mg/(kg·d)	上调 5-HT 和 NE 等神经递质	[75]
	SSa	25 mg/(kg·d)		
		12.5 mg/(kg·d)		
	SSa	25 mg/(kg·d)	上调 Treg 细胞、IL-10、TGF-β 的水平,下调 Th17 细胞、IL-17、IL-23、TNF-α 的血清水平,改善 Th17/Treg 细胞的免疫失衡	[76]
	SSa	25 mg/(kg·d)	上调海马区 BDNF mRNA 及与蛋白表达	[77]
	SSd	1.5 mg/(kg·d)	下调 IL-1β、IL-6 及 Caspase-1,调节自噬,抑制 NLRP3 炎症小体的激活	[78]
SSd	8 mg/(kg·d)	下调脑中 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 等炎症细胞因子含量,改善了大鼠海马 CA1 区神经元状态,通过 PI3K/AKT 信号通路,上调 FOXO1 磷酸化水平,抑制 LPS 介导的 TLR4 激活	[79]	
白芍	白芍醇提物 (Bai-Shao ethanol extract, BS-E) BS-60E	7.28 g/(kg·d)	对皮质酮诱导的 PC12 细胞损伤具有保护作用	[80]
	AF	20 mg/(kg·d) 10 mg/(kg·d)	减少 NO、cGMP 含量、n NOSmRNA 表达、GluR1mRNA 表达	[81]
	PF	40 mg/(kg·d) 20 mg/(kg·d)	减少大鼠海马组织的 Glu 含量、NR2A mRNA 及 m Glu R5 mRNA 表达水平	[82]
	白芍提取物	255 mg/(kg·d) 95 mg/(kg·d)	增加 NE、DA 及皮质 5-HT 浓度	[83]
	PF	10 mg/(kg·d)	下调 NO/cGMP 通路有关,通过减少过量的 NO 而降低神经毒性,减少神经元的萎缩及坏死	[84]
甘草	LF	300 mg/(kg·d) 100 mg/(kg·d) 30 mg/(kg·d)	降低血清 CORT 水平	[85]
	LF	300 mg/(kg·d) 100 mg/(kg·d)	升高 Bel-x1 蛋白的表达	[86]
LF	400 mg/(kg·d) 150 mg/(kg·d) 50 mg/(kg·d)	增强中枢 5-HT 神经功能	[87]	
柴胡-白芍	柴胡-白芍 提取物	柴胡-白芍 1:1 32 g/(kg·d) 16 g/(kg·d) 8 g/(kg·d)	上调海马组织中 cAMP、BDNF、p-CREB 水平,下调海马中 PDE4 水平	[88]
	柴胡-白芍 提取物	32 g/(kg·d) 16 g/(kg·d) 8 g/(kg·d)	升高 NE 和 5-HT 水平,降低 5-HIAA 的水平	[89]

2.4.4 调节 ERK1/2 - CREB 信号通路 细胞外信号调节蛋白激酶 (Extracellular signal - regulated protein kinase, ERK) ERK1/2 - CREB 信号通路,调节情绪变化,是抑郁症的发病机制之一^[64]。ERK1/2 经磷酸化后被激活,之后进入细胞核,并通过磷酸化作用激活 CAMP 反应元件结合蛋白 CREB,进而调节细胞的功能。ERK1/2 参与了细胞的增殖、分化和凋亡,在抑郁症的发病中至关重要^[65]。王瑞婷等^[66]发现,四逆散[柴胡、白芍、枳实、炙甘草各 10 g,混悬液 3.6 g/(kg·d)]能改善心理应激肝郁证,降低血浆和脑脊液 CRH、ACTH 的水平,升高 5-HT 水平,其机制可能与上调 ERK1/2 - CREB 信号通路的活动有关,通过激活此信号通路磷酸化过程,促进神经元应激性损伤的修复而发挥抗抑郁效应。

3 单味药有效成分抗抑郁的研究

研究表明,四逆散可通过调控第二信使 G-蛋白偶联受体转导通路、cAMP 环核苷酸系统、神经系统及其递质、免疫炎症反应、神经内分泌等,通过多靶点发挥抗抑郁作用^[36]。四逆散水煎液的主要化学成分为芍药苷、甘草酸、SSa、柚皮苷和橙皮苷等^[68]。药理学研究发现,柴胡主要的化学活性成分是 TSS、SSa、SSd,具有持久的抗抑郁作用^[69]。白芍含有黄酮类、单萜及其苷类等多种化学成分,可通过改善血管活性肠肽和 P 物质达到改善抑郁的效果^[70]。目前,枳实抗抑郁方面的研究较少,但复方枳实合剂(枳实、青皮、人参等)能增加小鼠红细胞及血红蛋白含量及血红蛋白的载氧能力,有助于 ATP 的产生,具有抗疲劳、镇痛、耐缺氧及在一定程度上抑制中枢神经等多种作用^[71]。甘草的主要活性成分是甘草总黄酮(licorice flavonoids, LF)和三萜皂苷类,具有免疫调节、抗抑郁、保护神经等作用^[72]。四逆散中单味药有效成分及药对治疗抑郁障碍的作用机制见表 1、插页 XVII 图 2。

4 结语与展望

抑郁障碍属中医“郁证”范围,中医认为本病因肝郁而发,治以疏肝解郁。四逆散源自《伤寒论》,由柴胡、枳实、白芍、甘草组成,具有透邪解郁,疏肝理脾的功效,是疏肝理脾的经典方。目前大量动物实验及临床试验已证实了四逆散及其单味药有效成分多通路、多靶点的抗抑郁作用,且疗效确切。研究发现四逆散抗抑郁的机制可能与调节 HPA 轴、调控炎症因子水平、神经递质、增加 BDNF 的表达及调节相关信号通路有关。目前大多数研究主要集中在神经递质、神经营养因子及炎症因子方面,较少涉及肠道菌群和氧化应激机制,四逆散及其单味药有效成分是否通过其他靶点或通路发挥抗抑郁效应则有待更多的研究,今后应深入研究具体靶点或通路的抗抑郁机制。虽有文献报道四逆散中单味药和药对研究,但有待进一步深入挖掘。同时,应该对四逆散及其单味药有效活性成分开展进一步药理、毒理学研究,以确定其发挥抗抑郁效应的主要药效物质基础,为其临床推广应用提供保障。

参考文献

- [1] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗抑郁障碍临床应用指南(2022 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(5): 527 - 541.
- [2] LIU P Q, ZHAO Y L, FAN H Z, et al. Behavioral and electrophysiological analyses of self - referential neural processing in major depressive disorder[J]. Asian Journal of Psychiatry, 2023, 79(1): 103401.
- [3] KIANG M, FARZAN F, BLUMBERGER M D, et al. Abnormal self - schema in semantic memory in major depressive disorder: Evidence from event - related brain potentials[J]. Biological Psychology, 2017, 126(5): 41 - 47.
- [4] 陈谋. 针灸结合康复治疗对卒中后患者神经功能恢复及生活质

- 量的影响[J]. 西部中医药, 2019, 32(1): 112-115.
- [5] 邵丽, 周春雨, 毛梦迪, 等. 四逆散治疗抑郁症研究进展[J]. 中医学报, 2022, 37(6): 1198-1203.
- [6] 李艳凤, 刘雅舒, 李艳生. 柴胡的化学成分与药理作用研究进展[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(5): 186-192.
- [7] 徐雪娇, 李天英, 李欣, 等. 柴胡化学成分及抗抑郁机制研究进展[J]. 化学工程师, 2022, 36(6): 65-67, 81.
- [8] 黄海强. 柴胡属植物化学成分和质量控制研究及天目藜芦化学成分研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [9] 尹鑫, 邝光伟, 项福星, 等. 柴胡皂苷及黄酮类化合物药理作用研究[J]. 园艺与种苗, 2018, 38(7): 29-31.
- [10] 方媛, 张峰, 刘佳丽, 等. 柴胡中多炔类化合物的分离鉴定及定量测定[J]. 中草药, 2015, 46(16): 2365-2370.
- [11] 王宁, 王金辉, 李铤. 北柴胡地上部分化学成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2005(5): 342-344, 370.
- [12] 韩晓伟, 严玉平, 王乾, 等. 河北产北柴胡挥发油化学成分的GS-MS分析[J]. 天津农业科学, 2017, 23(10): 31-34.
- [13] 卢伟, 杨光义, 杜士明, 等. 竹叶柴胡化学成分和药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2016, 35(2): 164-168.
- [14] 余捷婧, 吴金雄, 梁亚凤, 等. HPLC同时测定赤芍和白芍中没食子酸等6种成分的量[J]. 中草药, 2015, 46(11): 1673-1677.
- [15] 周海玲, 许舜军, 周若龙, 等. 白芍、赤芍化学成分的高效液相色谱-飞行时间串联质谱分析[J]. 中药材, 2018, 41(7): 1637-1640.
- [16] 张江山, 张振凌, 闫梦真, 等. 基于NIR技术建立同时测定白芍饮片5种成分的定量分析模型[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 133-138, 273-275.
- [17] 高小荣, 田庚元. 白芍化学成分研究进展[J]. 中国新药杂志, 2006(6): 416-418.
- [18] 王巧, 郭洪祝, 霍长虹, 等. 白芍化学成分研究[J]. 中草药, 2007(7): 972-976.
- [19] 张晓燕, 李铤. 白芍的化学研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2002(1): 70-73.
- [20] 周秋香, 李友宾, 蒋建勤. 白芍的化学成分研究[J]. 海峡药学, 2009, 21(6): 92-94.
- [21] 邓可众, 刘聪, 裴美燕, 等. 枳实中酚类化合物的分离与鉴定[J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1040-1043.
- [22] 杨丽丽, 姜艳艳, 蒋丽娟, 等. 枳实黄酮对照提取物研究及其在枳实药材质量控制中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(9): 73-79.
- [23] 冯锋, 王晓宁, 阎翠敏. 枳实的化学成分研究[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(10): 22-24.
- [24] 张永勇, 倪丽, 范春林, 等. 枳实中一个新的酚苷成分[J]. 中草药, 2006(9): 1295-1297.
- [25] ALAM FMOHAMMADIN K, SHAFIQUE Z, et al. Citrus flavonoids as potential therapeutic agents; a review [J]. *Phytotherapy Research*, 2022, 36(4): 1417-1441.
- [26] 张松涛. 不同产地枳实黄酮类有效成分比较分析[J]. 中药与临床, 2020, 11(1): 32-34.
- [27] 刘元艳, 王淳, 宋志前, 等. 重庆产酸橙与甜橙枳实中挥发油成分的对比分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 45-48.
- [28] 李伟, 钟鹏, 刘泽东, 等. 甘草的药理作用及其在畜牧业的应用[J]. 中国饲料, 2023(17): 49-55, 71.
- [29] LI F, LIU B, LI T, et al. Review of constituents and biological activities of triterpene saponins from glycyrrhizae radix et rhizoma and its solubilization characteristics [J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3904.
- [30] 任雪琴, 任晓慧, 吴兵, 等. 三帖化合物及其NMR研究进展[J]. 武汉工业学院学报, 2011, 30(1): 47-51.
- [31] 贾世亮, 武雪玲, 李筱筱, 等. 甘草中黄酮类物质的功能研究进展[J]. 北京联合大学学报, 2016, 30(4): 67-73.
- [32] SIMAYI ZELALAI, ROZI PARHAT, YANG XIAOJUN, et al. Isolation, structural characterization, biological activity, and application of Glycyrrhiza polysaccharides: Systematic review [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021, 183(3): 387-398.
- [33] 宋雪, 刘思佳, 樊建, 等. 基于炙甘草与生甘草化学成分、药理作用差异的临床应用探讨[J]. 中国医药科学, 2022, 12(19): 114-117, 159.
- [34] 蔚文磊, 曹继刚, 邓超, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨四逆散治疗勃起功能障碍的作用机制[J]. 河南中医, 2022, 42(10): 1492-1500.
- [35] 张雅婷, 蔡皓, 段煜, 等. 基于炮制与配伍探究四逆散在抑郁模型大鼠体内代谢成分的差异[J]. 中草药, 2021, 52(23): 7244-7258.
- [36] 王慧慧, 张百霞, 叶小彤, 等. 基于“中药作用机理辅助解析系统”的四逆散抗抑郁作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3723-3728.
- [37] 李越峰, 李廷利. 四逆散冻干粉在大鼠脑脊液中主要活性成分的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(8): 619-621.
- [38] 杨英杰, 刘茂航, 游芳馨, 等. 前炎症细胞因子在抑郁症中的作用[J]. 医学综述, 2017, 23(22): 4393-4396.
- [39] SHEN J, QU C, XU L, et al. Resveratrol exerts a protective effect in chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior; involvement of the AKT/GSK3B signaling pathway in hippocampus [J]. *Psychopharmacology*, 2019, 236(2): 591-602.
- [40] 苏强. 基于四逆散方证的抑郁症辨治与机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [41] CHAI Y H, CAI Y W, FU Y, et al. Salidroside ameliorates depression by suppressing NL RP3-mediated pyroptosis via P2X7/NF-KB/NLRP3 signaling pathway [J]. *Front Pharma*, 2022, 13: 812362.
- [42] 王威, 周艳艳, 喻小明, 等. 四逆散对抑郁大鼠 NLRP3 炎症小体及抑郁样行为的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 22-30.
- [43] 关韧, 曲芳. 四逆散治疗肝气郁结型青少年抑郁症的疗效观察及对血清 IL-1 β 、TGF- β 1、IL-6 水平的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(5): 1138-1140.
- [44] 余蕾, 武文志, 张云桥, 等. HPA轴在抑郁症中的研究概述[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(2): 166-171.
- [45] ZHAO J, NIU C Y, WANG J N, et al. The depressive-like behaviors of chronic unpredictable mild stress-treated mice, ameliorated by Tibetan medicine Zuo tai; involvement in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis pathway [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 129-141.
- [46] YANG W, LIU M, ZHANG Q W, et al. Knockdown of miR-124 reduces depression-like behavior by targeting CREB1 and BDNF [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(2): 196-203.
- [47] 彭淑芹, 徐向东, 赵海霞. 四逆散对抑郁模型大鼠 HPA轴、海马 BDNF及其受体 TrkB的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 145-148.
- [48] 李艳, 严灿, 史亚飞, 等. 反复心理应激大鼠血浆和下丘脑单胺神经递质的变化及加味四逆散的影响[J]. 中药药理与临床, 2002(1): 1-3.
- [49] 姚春带, 覃燕琼, 颜凡棋, 等. 四逆散对急性抑郁大鼠血清 IL-1 β 及海马组织 5-HT 水平的影响[J]. 西部中医药, 2022, 35(4): 55-59.

- [50] 方足兵,余雪丹,胡红涛,等. 四逆散对抑郁症大鼠的治疗效果及机制探究[J]. 天津中医药大学学报,2023,42(2):206-211.
- [51] 李君玲,马雪玲,李玉波,等. 基于脑功能核磁的抑郁症肝郁脾虚证大鼠中枢分子生物学基础研究[J]. 世界中医药,2018,13(9):2130-2135.
- [52] 赵迪克,牛君,杜志欣,等. 基于 cAMP/PKA/CREB/BDNF 信号通路探讨柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(3):17-25.
- [53] CAO K R, SHEN C K, YUAN Y M, et al. Sini San ameliorates the depression-like behavior of rats that experienced maternal separation through 5-HT1A receptor/CREB/BDNF pathway[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2019, 10(3):160.
- [54] LU Y, WANG C, XUE Z, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling-mediated neurotrophic factor VGF in the hippocampus of mice is involved in the rapid onset antidepressant-like effects of GLYX-13[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(5):pyu110.
- [55] WU Z, YOU Z, CHEN P, et al. Matrine Exerts antidepressant-like effects on mice: role of the hippocampal PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(8):764-776.
- [56] LUDKA F K, CONSTANTINO L C, DAL-CIM T, et al. Involvement of PI3K/Akt/GSK-3 β and mTOR in the antidepressant-like effect of atorvastatin in mice[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 82:50-57.
- [57] 倪慧,张铭珈,敖海清,等. 不同治法方药对抑郁模型大鼠海马组织 PI3K/Akt/mTORC1 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(7):3273-3276.
- [58] GIACOPPO S, POLLASTRO F, GRASSI G, et al. Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis[J]. *Fiteroterapia*, 2017, 116:77-84.
- [59] 张铭珈. 基于 PI3K/Akt/mTOR 自噬信号通路探讨四逆散抗皮质酮致海马神经元细胞损伤的作用机制[D]. 广州:广州中医药大学,2020.
- [60] CONSTANTINESCU S N, GHAFARI S, LODISH H F. The Erythropoietin Receptor: Structure, Activation and Intracellular Signal Transduction[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 1999, 10(1):18-23.
- [61] DIGICAYLIOGLU M, LIPTON S A. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF- κ B signalling cascades. [J]. *Nature*, 2014, 12(6847):641-647.
- [62] NOGUCHI C T, ASAVARITIKRAI P, TENG R, et al. Role of erythropoietin in the brain. [J]. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 2007, 64(2):159-171.
- [63] 翟昌明. 慢性应激大鼠 EPO-EPOR 通路变化及四逆散对其调节作用的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [64] 施学丽,曹智怡,马晓聪,等. 对药酸枣仁-合欢花对抑郁模型大鼠行为学及皮质 ERK-CREB 细胞信号转导通路的影响[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(1):8-14.
- [65] HAQUE M N, BHUIYAN M M H, MOON I S. Stigmasterol activates Cdc42-Arp2 and Erk1/2-Creb pathways to enrich glutamatergic synapses in cultures of brain neurons[J]. *Nutrition Research*, 2018, 56(7):71-78.
- [66] 王瑞婷,王雅楠,宋殿荣,等. 四逆散对心理应激肝郁证模型大鼠 ERK1/2-CREB 信号通路的影响[J]. 天津中医药,2018,35(1):45-50.
- [67] 刘谈. 调肝方药加味四逆散分时给药对 CMUS 大鼠昼夜节律的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2010.
- [68] LEE Y P, KUO T F, LEE S S. Identification of the metabolites of TCM prescription Sinisan, found in miniature pig urine via intragastric administration[J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2015, 111:311.
- [69] 马大亮,崔红莉,荣卫江,等. 柴胡皂苷 A 减轻脑缺血再灌注大鼠海马神经元损伤[J]. 中国临床解剖学杂志,2021,39(5):569-574.
- [70] 刘会娇. 四逆散加味治疗抑郁症肝气郁结证的临床文献研究[D]. 长春:长春中医药大学,2011.
- [71] 柏雅楠,曾松林,胡锦洋. 基于少阳为枢理论探析柴胡类方治疗溃疡性结肠炎发热[J]. 实用中医内科杂志,2022,36(9):83-85.
- [72] 王秀云,李云,朱含笑,等. 甘草苷对脑卒中后抑郁大鼠额皮质神经源性神经营养因子及 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2021,23(6):647-650.
- [73] 杨久山,张楠,宋铭晶,等. 柴胡总皂苷对小鼠抑郁样行为及学习记忆障碍的改善作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(24):134-139.
- [74] 王君,薛哲,刘玥芸,等. 柴胡皂苷 a 对肝郁脾虚型抑郁症大鼠海马 Notch 信号通路的神经保护作用研究[J]. 现代中药研究与实践,2022,36(6):13-17,28.
- [75] 赵慧源,田诗琪,翟春影,等. 柴胡皂苷 a 对抑郁模型大鼠脑内神经递质及行为学的影响[J]. 中国医学创新,2021,18(34):28-32.
- [76] 郭旭彤,安继东,梅建强. 柴胡皂苷 A 对抑郁症大鼠 Treg 和 Th17 免疫平衡的影响[J]. 海南医学院学报,2020,26(22):1686-1690.
- [77] 董海影,张静艳,柏青杨,等. 柴胡皂苷 A 对抑郁模型大鼠海马神经细胞凋亡的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2015,35(7):1935-1937.
- [78] 韩雪梅,朱英,秦琰杰,等. 柴胡皂苷 D 靶向抑制 NLRP3 炎症小体调控犬尿酸代谢的抗抑郁作用机制[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(14):1543-1549.
- [79] 张云,高博,许海军. 柴胡皂苷 D 基于 PI3K/AKT/FoxO1 调节神经炎症发挥抗抑郁作用[J]. 实用药物与临床,2021,24(5):395-399.
- [80] 郑大华,于猛,金朝,等. 白芍抗抑郁组分及其化学成分的鉴定[J]. 药学报,2023,58(5):1307-1316.
- [81] 吴丽,王丽丽,李伟,等. 芍药苷和芍药内酯苷的抗抑郁作用与 NO/cGMP 信号转导通路的相关性[J]. 世界中医药,2018,13(7):1714-1717,1722.
- [82] 李伟,王景霞,葛阳,等. 芍药苷对血虚肝郁证模型大鼠海马谷氨酸及其不同类型受体 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(4):1241-1244.
- [83] 贺妮,侯宇,柏慧,等. 白芍提取物抗抑郁及抗炎作用的研究[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(3):348-352.
- [84] 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.
- [85] 果嘉,赵伟鸿,樊紫周,等. 甘草总黄酮抗抑郁作用研究[J]. 中药药理与临床,2012,28(6):59-62.
- [86] 程瑞凤,华冰,景晶,等. 甘草总黄酮抗大鼠应激抑郁行为作用及对海马脑区神经细胞凋亡调控相关蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床,2014,30(2):69-72.
- [87] 程瑞凤,景晶,华冰,等. 甘草总黄酮提取部位抗小鼠抑郁活性可能与其增强中枢 5-羟色胺能神经功能有关[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2014,28(4):484-490.
- [88] 雒明池,梁如,高树明,等. 基于 cAMP-CREB-BDNF 通路探讨柴胡-白芍药对抗抑郁作用机制[J]. 中草药,2018,49(17):4093-4098.
- [89] 于泽胜,路腾飞,周好波,等. 柴胡白芍药对慢性温和和不可预期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.