

# 甘草抗抑郁研究与应用

黄世敬 张颖 潘菊华 王彦云 陈宇霞

(中国中医科学院广安门医院中药研发中心,北京,100053)

**摘要** 甘草为常用补益中药,其抗抑郁作用近年受到关注。通过检索近年国内外有关甘草抗抑郁文献,从甘草提取物、活性成分及其复方制剂的抗抑郁研究进行阐述,表明甘草及其活性成分具有明确的抗抑郁作用,其机理涉及抗氧化、抗凋亡损伤,抗单胺氧化酶、调节单胺神经递质等。通过复方配伍,具有健脾宁心、和中柔肝、和药解毒作用,用于抑郁症具有较好疗效。甘草抗抑郁作用的深入研究对揭示抑郁症发病机制、研发抗抑郁新药、提高抑郁症诊治水平均具有参考价值。

**关键词** 甘草;甘草总黄酮;抗抑郁

## Anti-Depression Research and Application of Radix Glycyrrhizae

Huang Shijing, Zhang Ying, Pan Juhua, Wang Yanyun, Chen Yuxia

(Traditional Chinese Medicine R&D Center, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**Abstract** Radix Glycyrrhizae is a commonly used tonic Chinese medicine and its antidepressant effects have attracted attention in recent years. Through the retrieval at home and abroad in recent years about the licorice anti-depression literatures, this article makes a study from the perspective of antidepressant licorice extracts, active ingredients and its compound preparation, and shows that licorice and its active components have clear antidepressant effect, and the mechanism relates to antioxidant, anti apoptotic injury, anti monoamine oxidase, regulate the monoamine neurotransmitter etc. Through compound prescription, licorice has the functions such as strengthening the spleen and calming the heart, reconciling the middle burner and softening the liver, coordinating the drug actions of a prescription and detoxification, etc. and has good curative effect on depression. Further studies on antidepressant effect of Radix Glycyrrhizae have reference value for revealing the pathogenesis of depression, the research and development of new antidepressant drug, and improving the level of diagnosis and treatment of depression.

**Key Words** Radix Glycyrrhizae; Glycyrrhiza total flavones; Antidepressant

中图分类号:R282.705 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.08.039

抑郁症是多因素引起的以情绪低落为主要表现的情感障碍性精神疾病,包括注意力缺失、缺乏快感体验、睡眠障碍、反复自杀念头等,发病率高、致残率高、易复发,危害危重。中医药治疗抑郁症,因其具有不良反应少、可长期服用、疗效确切等优势,近年来抗抑郁中药的研究愈来愈受到人们的重视。何媛媛等<sup>[1-2]</sup>查阅国内外相关文献,抗抑郁中药主要有石菖蒲、巴戟天、姜黄、郁金、合欢花、人参、甘草、淫羊藿、白芍等,施学丽等<sup>[3]</sup>应用数据挖掘技术分析治疗抑郁症的128首中药专利复方,发现应用甘草的配伍频数排在第5位等;其中柴胡、白芍、甘草、茯苓、当归等为核心药物组成的逍遥散为治疗抑郁症的基本方。段艳霞<sup>[4]</sup>总结近年来发表的治疗中风后抑郁症的常用方药中,甘草的应用频次居前5位。因此,本文就甘草及其活性成分、相关复方制剂的抗

抑郁研究进行概述。

## 1 甘草抗抑郁有效部位

甘草是豆科甘草属多年生草本甘草(Radix Glycyrrhizae)的根茎部分,为常用的补益中草药。味甘,性平,归心、肺、脾、胃经,具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药的功效。甘草化学成分及药理作用复杂,目前从甘草中已分离得到300多种黄酮类混合物、20余种三萜皂苷类化合物及多糖成分。甘草及甘草提取物或有效部位均具有明确的抗抑郁作用<sup>[5]</sup>。

1.1 改善抑郁行为 程瑞凤等<sup>[6]</sup>分别给小鼠灌服甘草水提物、甘草总黄酮、甘草苷(其苷元即甘草素)和异甘草苷(其苷元即异甘草素),均显著减少强迫游泳试验小鼠和悬尾试验小鼠的不动时间,对小鼠自发活动无明显影响。果嘉<sup>[7]</sup>、樊紫周<sup>[8]</sup>、华冰

等<sup>[9]</sup>发现甘草总黄酮可增加慢性不可预见性温和应激大鼠在旷场实验中的直立次数、穿格数和修饰次数、减少粪便粒数;减少强迫游泳和悬尾实验不动时间。甘草苷可以改善慢性应激抑郁模型大鼠快感缺乏的症状(糖水消耗量增加,缩短不动时间),并能对抗绝望行为<sup>[10]</sup>。程瑞凤等<sup>[6]</sup>发现,甘草总黄酮能够拮抗给予利血平 1 h 后引起的小鼠上睑下垂和运动不能,但不能拮抗 4 h 后引起的小鼠体温降低<sup>[6]</sup>。这些研究表明,甘草及其提取物具有明确的抗抑郁作用。

**1.2 抗氧化、抗凋亡、保护神经细胞** 甘草苷能有效逆转慢性不可预见性应激大鼠抑郁行为,并提高红细胞超氧化物歧化酶的活性,抑制血浆脂质过氧化反应和丙二醛的生成,认为其抗抑郁作用与清除自由基,防止氧化应激有关<sup>[11]</sup>。此外,在多项缺血脑损伤实验中,甘草的多种有效部位均具抗自由基和抗凋亡损伤作用。异甘草素可抑制脑组织丙二醛的含量和脑超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性。甘草苷可上调还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽的比值、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶,降低髓过氧化物酶的活性和细胞间黏附分子-1 的表达。光甘草定能抑制十字孢碱对体外培养的大鼠皮质神经元的细胞毒作用和凋亡作用,同时能对抗十字孢碱升高的 Bax 蛋白和半胱天冬酶-3 酶原,逆转 bcl-2 降低和降低过氧化物产生,从而延长神经细胞寿命<sup>[5]</sup>。

**1.3 调节内分泌和突触可塑性,促进神经元再生** 樊紫周等<sup>[8]</sup>研究发现,甘草总黄酮能降低应激抑郁大鼠血清皮质酮水平,同时恢复大鼠海马齿状回颗粒细胞层下区中 5-溴脱氧尿嘧啶核苷标记的新生祖细胞数量。甘草提取物又是环磷酸腺苷磷酸二酯酶的抑制剂,还可提高脑内环磷酸腺苷产生抗抑郁的作用<sup>[5]</sup>。华冰等<sup>[9]</sup>研究发现,甘草总黄酮能够明显增加慢性不可预知应激抑郁大鼠海马组织中突触结构蛋白突触素的蛋白表达,降低突触后致密物质-95 蛋白及 mRNA 的表达,表明甘草总黄酮可能是通过对突触可塑性关键蛋白表达的调节发挥其抗慢性不可预知应激抑郁作用。

**1.4 抑制单胺氧化酶和磷酸二酯酶、调节单胺类递质** 各种甘草提取物对单胺氧化酶的活性有抑制作用。异甘草素和甘草素对大鼠脑线粒体单胺氧化酶 A 呈非竞争性抑制,对单胺氧化酶 B 呈混合竞争性抑制。甘草苷和异甘草苷可增加动物海马、下丘脑和皮质中主要神经递质 5-羟色胺和去甲肾上腺素

的浓度,可减少脑区中 5-羟吲哚乙酸/5-羟色胺比值,减慢 5-羟色胺的代谢,从而发挥抗抑郁效果<sup>[5]</sup>。程瑞凤等<sup>[6]</sup>研究发现,甘草总黄酮在急性绝望小鼠模型上具有抗抑郁样作用,并能明显协同增加注射 5-羟色氨酸后甩头次数,其抗抑郁机制可能与其直接增强脑内 5-羟色胺能神经功能有关。光甘草定、4'-O-甲基光甘草定和光甘草素可抑制 HEK-293 细胞(表达有重组人 5-羟色胺载体)再摄取 5-羟色胺,因此认为这些化合物可提高中枢 5-羟色胺能神经功能产生抗抑郁的作用。甘草水提物能抑制 cAMP 磷酸二酯酶的活性。甘草酸、异甘草素、光甘草定、甘草西定、甘草香豆素、甘草醇和甘草查尔酮 A 等黄酮类化合物对 cAMP 磷酸二酯酶有不同程度的抑制作用<sup>[5]</sup>。可见,甘草是通过其多种成分抑制单胺氧化酶和 cAMP 磷酸二酯酶的活性以及 5-羟色胺再摄取等作用机制产生抗抑郁的作用。

## 2 抗抑郁复方

抗抑郁中药复方较多,主要有柴胡剂、逍遥散类、温胆汤类、小建中汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、抗抑郁胶囊等<sup>[1]</sup>。因甘草具有健脾宁心、和中缓急、和药解毒等功效,是抗抑郁复方的常用中药。以甘草为组成抗抑郁复方,近年来有较多报道。

**2.1 健脾宁心安神** 脾为气血生化之源,气机升降之枢。心主血脉,与精神情志活动密切相关。若脾不健运,气机升降失常,气血亏虚,则心神失养,必然出现精神情志的改变。《景岳全书·郁证》:“至若情志之郁,则总由乎心,此因郁而病也。”《证治汇补》郁证“治宜开发运动,鼓舞中州。”因此健脾宁心安神是治疗抑郁症的重要治法之一。《雷公炮制药性解》云甘草“入心、脾二经。”临床上甘草常配大枣、茯苓、白术、枣仁、龙骨、牡蛎、石菖蒲等,治疗心脾亏虚之抑郁症。如甘麦大枣汤及其成药郁乐静(甘草、浮小麦、大枣)治疗抑郁症具有良好疗效<sup>[12]</sup>。周喜燕等<sup>[13]</sup>用该方加味(甘草、淮小麦、大枣、郁金、合欢皮)治疗中风后抑郁症,疗效不低于氟西汀,且不良反应少。如潘玉印<sup>[14]</sup>用解郁丸(甘草、小麦、大枣、白芍、柴胡、当归、郁金、茯苓、百合、合欢皮)联合西太普兰治疗抑郁症 47 例,疗效较单纯西太普兰提高不显著,但不良反应显著减少。韦韩荣<sup>[15]</sup>用该方合归脾汤(浮小麦、炒白术、茯神、党参、当归、远志、木香、黄芪、酸枣仁、龙眼肉、大枣、炙甘草)治疗心脾两虚型抑郁症 56 例,总有效率 92.86%。王宇亮等<sup>[16]</sup>研究表明,加味六君子汤(党参、白术、茯苓、制半夏、陈皮、甘草、柴胡、枳壳)能够显著改善功能性

消化不良伴抑郁症患者的临床症状,升高胃动素及促胃泌素水平及胃排空率。

若伴心神不宁,心血瘀阻者,常配当归、川芎、姜黄、郁金等。刘枉涵<sup>[17]</sup>采用柴胡疏肝散(陈皮、柴胡、枳实、芍药、炙甘草、香附、川芎)联合西药治疗抑郁型冠心病25例,改善抑郁症状和心绞痛症状疗效均优于单纯西药治疗。赵洁萍<sup>[18]</sup>采用解郁汤(柴胡、郁金、白芍、当归、党参、茯苓、百合、合欢皮、枣仁、小麦、甘草、大枣)治疗冠心病伴发抑郁焦虑症状30例,改善心绞痛、心电图及中医症候疗效优于单纯基础治疗组。杨毓强<sup>[19]</sup>采用解郁化痰汤(柴胡、枳实、白芍、竹茹、茯苓、橘皮、香附、石菖蒲、郁金、白蒺藜、合欢花、半夏、炙甘草、胆南星)治疗老年脑梗死后抑郁症20例,有效率95.0%,疗效优于帕罗西汀组(80.0%),且不良反应少。王彦华等<sup>[20]</sup>采用针刺联合振痿解郁汤(炒枣仁、合欢花、石菖蒲、远志、龙骨、牡蛎、炒栀子、姜黄、郁金、夏枯草、柴胡、白术、佛手、炒白芍、黄芪、黄精、地龙、甘草)治疗卒中后抑郁27例,有效率92.7%,疗效显著高于阿米替林组(52.2%),且不良反应较少。

另外,对心肾阳虚者,甘草可加桂枝,巴戟天辛甘化阳,温阳解郁。如龚梦鹃等<sup>[21]</sup>研究表明,桂枝解郁胶囊(桂枝、巴戟天、甘草等)可改善慢性不可预知温和应激抑郁模型大鼠的体质量、敞箱实验增加水平运动得分和垂直运动得分,增加糖水消耗及缩短强迫游泳的不动时间。

**2.2 和中柔肝解郁** 肝以血为体,以气为用,体阴而用阳,集阴阳气血于一身,其气升发,喜条达而恶抑郁,其病理变化复杂,每易形成肝气郁滞。肝为风木之脏,肝郁易侮脾土,形成肝郁脾虚,或横逆犯胃,则为肝胃不和。甘草具有健脾益气,甘缓防疏泄太过,常配柴胡、芍药、茯苓、郁金、枳实等,用于肝气郁结或肝郁脾虚抑郁症。高孟翠等<sup>[22]</sup>以逍遥散(柴胡、当归、白芍、白术、甘草、生姜、茯苓、薄荷)治疗肝气郁结之抑郁症,取得较好疗效。夏小玉等<sup>[23]</sup>用逍遥丸合并帕罗西汀治疗抑郁症起效快、疗效好,不良反应少而轻,复发率低。武春丽<sup>[24]</sup>采用逍遥散配合小剂量氟西汀治疗糖尿病抑郁症25例,总有效率91.4%。杨靖等<sup>[25]</sup>采用逍遥散、疏肝药+健脾药(柴胡、薄荷、白术、茯苓、生姜、炙甘草)、养血药+健脾药(当归、白芍、白术、茯苓、生姜、炙甘草)组均能显著缩短小鼠悬尾试验及强迫游泳试验中的不动时间,且不影响小鼠自主活动。张瑜等<sup>[26]</sup>发现逍遥散加减能增加慢性应激性抑郁大鼠海马区的神经生

长因子表达,从而达到抗抑郁作用。塔光等<sup>[27]</sup>用柴胡加龙骨牡蛎汤(柴胡、黄芩、煅龙骨、煅牡蛎、人参、炙甘草等)治疗中风后抑郁24例,总有效率83.3%,疗效不低于百忧解(79.1%)。

**2.3 和药解毒治郁** 元气亏虚、气血郁滞是抑郁症的主要病机,证候既有气血阴阳亏损,又有气郁痰阻血瘀毒聚,本虚标实,因此治当培元补虚、行气活血化痰解毒,虚实兼顾。甘草具有益气补中、清热解毒、调和诸药之功,既可作为治抑郁之君药(如前述甘麦大枣汤),又可作为臣辅或佐使之用。临床常配丹皮、栀子、黄连等加强清热解毒作用。如苏明等<sup>[28]</sup>采用加味黄连温胆汤(黄连、陈皮、茯苓、半夏、甘草、枳实等)治疗2型糖尿病合并抑郁32例,总有效率87.5%,明显高于单纯西药治疗组(51.61%),且不良反应较少。郑宗和<sup>[29]</sup>采用解郁合剂(柴胡、知母、百合、夏枯草、郁金、炒白芍、牡丹皮、炒栀子、甘草)加减联合氟西汀辨证分型治疗抑郁症80例,总有效率95.00%,疗效优于单纯西药对照组(78.75%),且无不良反应。高孟英等<sup>[30]</sup>采用丹栀逍遥丸(柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、甘草、牡丹皮、栀子、生姜、薄荷)联合米氮平片治疗脑卒中后抑郁32例,有效率为93.75%,显著高于对照组(83.87%)。乐文等<sup>[31]</sup>发现栀子甘草豉汤在小鼠悬尾和强迫游泳模型中具有抗抑郁作用,其药效部位包括环烯醚萜苷类、黄酮类和三萜皂苷类。

### 3 讨论

甘草是益气补中、解毒调和的传统中药,近年的研究表明<sup>[5]</sup>甘草主要含三萜皂苷和黄酮类活性成分,此外,甘草还含有香豆素、脂肪酸、多糖、葡萄糖、蔗糖、淀粉、醇类化合物等多种其他成分。现代药理研究发现<sup>[5]</sup>,甘草具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化、保肝、抗癌、抗疟原虫、保护神经中枢系统、保护心脑血管系统、抗肾损伤、治疗呼吸系统疾病、调节内分泌、增强免疫功能等诸多活性。虽然大量的动物实验和临床研究表明,甘草的抗抑郁作用显著,但其活性成分较多,临床用途泛,且多以复方取效,其发挥作用的机理及途径还有待进一步研究。对其活性成分的开发利用和作用机制的研究,还需结合现代前沿技术、引入创新思维,开展广泛合作。特别是应加强其对神经-免疫-内分泌的综合调控作用研究,如对神经血管单元稳态、免疫炎症损伤信号转导、下丘脑-垂体-肾上腺及性腺轴、突触可塑性及神经再生调控等干预,分别从药材、饮片、复方、有效部位、有效成分,在整体、细胞、分子等不同水平,开展

基础与临床研究,不仅有望开发更加高效、安全、可控的中药新药,而且还可通过研究,将进一步明确抑郁症的发病机制,整体提升对抑郁症的诊治水平。

### 参考文献

- [1]何媛媛,徐自升,姚仲青,等.抗抑郁方药研究进展[J].南京中医药大学学报,2011,27(5):495-497.
- [2]黄世敬,张颖,王彦云.巴戟天抗抑郁研究进展[J].世界中西医结合杂志,2013,8(7):744-746.
- [3]施学丽,陈贵海,赵晓芳,等.基于数据挖掘技术的中药专利复方治疗抑郁症用药规律分析[J].时珍国医国药,2013,24(11):2822-2824.
- [4]段艳霞,李洁,史美育.中药治疗中风后抑郁症用药规律探讨[J].中华中医药学刊,2011,29(6):1419-1421.
- [5]高雪岩,王文全,魏胜利,等.甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2009,34(21):2697-2700.
- [6]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,2014,30(4):484-490.
- [7]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.
- [8]樊紫周,赵伟鸿,果嘉,等.甘草黄酮的抗抑郁作用及对海马脑区神经再生的保护作用[J].药学报,2012,47(12):1612-1617.
- [9]华冰,程瑞凤,景晶,等.甘草总黄酮抗大鼠应激抑郁作用及对突触可塑性关键蛋白 SYP/PSD-95 的调节作用[J].中国新药杂志,2014,39(10):1180-1187.
- [10]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.
- [11]张明发,赵迎春,沈雅琴.甘草及其黄酮类化合物的神经保护作用[J].抗感染药学,2013,10(3):170-175.
- [12]杨秋霞,范红展.甘麦大枣解郁汤治疗老年抑郁症 32 例临床观察[J].河南中医,2012,32(6):734-735.
- [13]周喜燕,秦秀德,耿丽芳.甘麦大枣汤治疗中风后抑郁症 30 例临床观察[J].四川中医,2009,27(10):75-76.
- [14]潘玉印.解郁丸联合氢溴酸西酞普兰片治疗老年抑郁症的临床疗效及安全性分析[J].时珍国医国药,2013,24(8):1955-1956.
- [15]韦韩荣.归脾汤合甘麦大枣汤治疗心脾两虚型抑郁证 56 例[J].实用中医内科杂志,2013,27(3):50-51.
- [16]王宇亮,党中勤,牛学恩,等.加味六君子汤治疗功能性消化不良伴抑郁症 40 例临床观察[J].中医杂志,2013,54(17):1480-1482.
- [17]刘钰涵.柴胡疏肝散联合西药治疗抑郁型冠心病随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2014,28(3):45-47.
- [18]赵洁萍,李莉.解郁汤治疗冠心病伴发抑郁焦虑症状 30 例[J].中医研究,2013,26(1):23-25.
- [19]杨毓强.解郁化痰汤治疗老年脑梗死后抑郁症随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2013,27(3):87-88.
- [20]王彦华,赵玉伟.针刺联合振痿解郁汤治疗卒中后抑郁 27 例[J].中医研究,2013,26(6):53-55.
- [21]龚梦鹃,何伟,唐春萍,等.桂枝解郁胶囊抗抑郁作用的药理实验研究[J].中成药,2011,33(7):1121-1125.
- [22]高孟翠,李静,仝媛媛.辨证治疗抑郁症 276 例临床观察[J].实用中医内科杂志,2013,27(4s):80-81.
- [23]夏小玉,邵辉,沈红薇,等.逍遥丸的临床应用进展[J].陕西中医,2012,33(10):1436-1437.
- [24]武春丽.逍遥散加减配合西药治疗糖尿病抑郁症疗效观察[J].陕西中医,2011,32(12):1625-1626.
- [25]杨靖,龚锡平,刘蓉,等.逍遥散及其功效拆方对应激抑郁模型小鼠的影响[J].中药与临床,2013,4(5):26-29.
- [26]张瑜,王亚军,田永萍,等.针药结合对慢性应激抑郁模型大鼠海马区 NGF 的影响[J].中医研究,2012,25(6):67-70.
- [27]塔光,王健.柴胡加龙骨牡蛎汤治疗中风后抑郁 24 例[J].吉林中医药,2008,28(3):179-180.
- [28]苏明,韩阳.加味黄连温胆汤治疗 2 型糖尿病合并抑郁 32 例疗效观察[J].天津中医药,2013,30(8):465-466.
- [29]郑宗和.解郁合剂联合氟西汀辨证分型治疗抑郁症随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2014,28(7):99-101.
- [30]高孟英.丹桂逍遥丸联合米氮平片治疗脑卒中后抑郁 32 例[J].中医研究,2013,26(5):39-41.
- [31]乐文,冯芳,王娅.栀子甘草豉汤的 LC-PDA-MS/MS 分析及抗抑郁作用研究[J].中国药科大学学报,2009,40(4):342-347.

(2014-09-26 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 1287 页)

- [20]白云静,姜德训,安娜.多发性肌炎和皮肌炎并发无细菌性骨坏死与糖皮质激素用量的关系[J].中国医刊,2012,47(12):46.
- [21]夏农.中西医结合治疗皮肌炎的疗效及对肿瘤坏死因子- $\alpha$  的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(16):317-319.
- [22]郭强.浮刺法治疗肌痹 18 例[J].实用中医药杂志,2005,21(8):492.
- [23]张丛笑.电针艾灸合用治疗肌痹证 86 例[J].时珍国医国药,2005,16(10):1028.
- [24]秦宇航,秦飞虎.“三步四穴”法治愈 1 例皮肌炎[A].2012 南京国际中医论坛暨世界健康促进联合会成立大会论文集[C],2012:160-161.
- [25]陈桂花,马明菊.中药湿热敷配合涂药治疗皮肌炎的疗效观察及护理[J].中国民族民间医药杂志,2012,21(15):95,97.

(2015-04-23 收稿 责任编辑:张文婷)