

甘麦大枣汤抗抑郁研究

谭 赛 黄世敬

(中国中医科学院广安门医院中药研发中心,北京,100053)

摘要 文章旨在从药理学、临床应用及作用机制总结甘麦大枣汤抗抑郁研究进展情况。通过对近十几年来相关文献的检索研究发现,甘麦大枣汤具有补益心脾,宁心安神的作用,能有效改善抑郁状态。其作用机制主要包括提高脑内单胺类递质水平、调节下丘脑—垂体—肾上腺轴(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal,HPA)、增加脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurotrophic Factor,BDNF)及其 mRNA 的表达、改善细胞信号转导等。甘麦大枣汤治疗抑郁疗效显著,但目前基础研究相对较少,其抗抑郁机制有待进一步深入探索。

关键词 甘麦大枣汤;抑郁;药理;临床应用;作用机制

Anti-depressant Research on Ganmai Dazao Decoction

Tan Sai, Huang Shijing

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

Abstract This paper aims to summarize progress in anti-depressant study of Ganmai Dazao Decoction in terms of pharmacology, clinical application and mechanism. By exploring literature in last decade, the author concluded that Ganmai Dazao Decoction could improve clinical symptoms due to depression by nourishing heart and spleen and tranquilizing mind. The possible mechanisms included several aspects, namely raising the level of single amine neurotransmitter in the brain, adjusting the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, increasing the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and its mRNA, improving the cell signal transduction, etc. The curative effect of Ganmai Dazao Decoction was significantly effective, but the current basic research is relatively few, and its antidepressant mechanism needs to be further explored.

Key Words Ganmai Dazao Decoction; Depression; Pharmacology; Clinical application; Mechanism

中图分类号:R277.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.03.057

甘麦大枣汤出自《金匱要略·妇人杂病脉证治》,由甘草三两,小麦一升,大枣十枚配制而成,具有补益心脾,宁心安神之功,主治由情志不舒或思虑过度,肝郁化火,耗伤阴液,心神失养所致的脏躁。现代中医将本方广泛用于抑郁症的治疗。据统计^[1],以甘麦大枣汤加减治疗抑郁症占所有抑郁症用方的 14.84%,并取得了一定的疗效。抑郁症是以显著而持久的情绪低落为主要特征的情感精神障碍性疾病。中医中并无此病名,但郁证、失眠、脏躁症状与其相似,故全部归于本病范畴。随着社会发展、生活节奏加快,诸多社会环境及心理因素的增加使抑郁症发病率逐年攀升。由于其发病机制复杂,如何真正有效且不良反应少地解除抑郁症患者的痛苦仍是当今医学界面临的一大难题。我们主要从甘麦大枣汤治疗抑郁症的药理学、临床应用及其抗抑郁机制做一综述,为进一步深入研究其抗抑郁机制奠定理论基础。

1 药理学研究

赵志宇等^[2]通过对甘麦大枣汤进行拆方分析和对比试验,发现其抗抑郁活性成分为一种具有较强的抗氧化作用黄酮类化合物——甘草苷。甘草苷可以改善抑郁模型快感缺乏的症状和绝望行为,其抗抑郁机制可能与调节脑内单胺类神经递质及其受体,改善下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能、抗自由基、抑制脂质过氧化、抗炎、减少丙二醛的生成等有关^[3]。印度、日本学者^[4-5]在对甘草及相关提取物的抗抑郁作用及可能的机制研究中也得出了类似结果,发现甘草成分中通过抑制中枢单胺氧化酶(MAO)的作用与其抗抑郁作用密切相关。甘草中的另一活性成分——光甘草定(Glabridin)的抗抑郁机制可能与通过抑制 5-HT 再摄取转运体蛋白(SERT),或抑制靶位突触后膜 5-HT_{1A} 受体有关^[6]。另有研究发现,甘草中的甘草总黄酮(Licorice Flavonoids,LF)提取部位改善大鼠慢性应激引

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81072801);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(编号:ZZ0708076);北京市中医药科技发展基金项目(编号:JJ2011-84)

作者简介:谭赛(1988.03—),女,硕士,研究方向:中医内科学中医脑病,E-mail:zytansai@163.com

通信作者:黄世敬(1964.10—),男,博士,研究员,广安门医院中药研发中心主任,研究方向:中医脑病临床与基础,E-mail:gamhsj@126.com

起的抑郁行为,其抗抑郁机制可能与海马神经再生保护作用^[7]、神经元突触可塑性的调制^[8]及对海马脑区神经细胞凋亡调控相关蛋白表达^[9]有关。LF 对急性绝望小鼠模型抗抑郁样作用机制可能与其直接增强脑内 5-HT 能神经功能有关^[10]。环磷酸腺苷(cyclic Adenosine Monophosphate, cAMP)是大枣中重要的活性成分^[11],成熟大枣中 cAMP 含量是一般动植物的数千倍至数万倍^[12],大枣提取物中抗抑郁的可能作用机制是存在具有磷酸二酯酶抑制作用的物质,能够抑制磷酸二酯酶的活性,增加血清和海马组织内 cAMP 的含量^[13]。

抑郁症除表现有情绪低落、心烦悲观外,睡眠障碍及惊恐也是抑郁症临床症状,现代药理研究表明,复方甘麦大枣汤能延长硫喷妥钠、戊巴比妥钠诱导小鼠的睡眠时间,缩短氯丙嗪对小鼠的入睡时间,并增加其睡眠时间,同时还可以延长土的宁诱发的小鼠惊悸潜伏期,对小鼠具有镇静催眠及抗惊作用。此外,研究发现,甘麦大枣汤能增加小鼠子宫重量,说明复方甘麦大枣汤可能具有雌激素样作用^[14-15]。但也有实验研究报道^[16],甘麦大枣汤对幼鼠子宫无增重作用,也不能促进去卵巢幼鼠的阴道角化细胞的生长。在长期毒性试验中发现,甘麦大枣汤对小鼠 LD50 和大鼠的毒性反应极小,长期服用安全性高^[17]。

2 临床研究

实践证明,甘麦大枣汤辨证运用治疗抑郁症确有疗效,且较抗抑郁剂安全性高^[18-19]。《素问·脏气法时论》:“肝苦急,急食甘以缓之”,《灵枢·五味篇》:“心病者,宜食麦”,宜甘润平补之品调肝养心。甘麦大枣汤主治病机为脏阴不足,心肝失养。全方配伍,甘润平补,养心缓肝,和中安神。心主血,肝藏血,脾生血,心肝脾之血充,五脏之阴盛,则脏躁愈。多与补虚药,安神药及理气药等配伍治疗抑郁症。与补血药配伍,阴血充沛,心肝得养,则神魂自安;与补气药合用,脾气健旺,阴血有源,心肝得养,亦心神安宁。在配伍补益气血之品治本的同时配伍安神、理气等药物治其标。如气虚加党参、黄芪等;血虚加当归、熟地黄等;阴虚加百合知母汤、百合地黄汤、阿胶鸡子黄汤等;失眠合酸枣仁、柏子仁、龙骨、牡蛎等;肝郁合柴胡、白芍、郁金、合欢皮等;痰湿合陈皮、半夏、茯苓等。

临床用甘麦大枣汤随证加减治疗更年期抑郁、中风后抑郁、产后抑郁等均取得了明显的疗效。冯振宇等研究加味甘麦大枣汤与黛立新治疗更年期妇

女杨宇星抑郁症的临床疗效,结果发现两者均能显著改善抑郁症状,且疗效相当,在改善抑郁症患者睡眠障碍方面加味甘麦大枣汤优于黛力新^[20]。另有研究发现,应用柴胡疏肝散合甘麦大枣汤加减治疗产后抑郁患者 80 例,对照组用盐酸氟西汀治疗,结果治疗后无论临床总有效率或者 HAMD 评分等相对于对照组患者均有明显优越性,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[21]。周喜燕^[22]等进行甘麦大枣汤治疗中风后抑郁症临床观察,发现甘麦大枣汤能促进中风后神经功能的康复,具有较好的抗抑郁作用,且不良反应少;抑郁症患者多伴有食欲减退、纳差、便溏或便秘等胃肠功能紊乱的症状。临床经验提示,患有胃肠疾病的人易出现情绪波动,而情志本身又可导致胃肠疾病发生和加重,两者相互影响,互相致病。明代张介宾云:“情志之伤,虽五脏各有所属,然求其所由,则无不从心而发”。思虑过度或情志不舒,则劳伤心脾,阴血亏耗,心神失养,或肝气横逆,上犯于心。由此可见,养心在情志所致脾胃疾病中至关重要。胡建华教授在甘麦大枣汤为底方的基础上加疏肝行气、和中止痛、化痰消食之制香附、炒枳壳、紫苏梗,全方药性平和、轻灵流通,共凑心肝同治,脾胃共调之功效^[23]。龚雨萍教授运用本方合石菖蒲、远志、丹参以解郁化痰,活血养血,治疗伴有情志方面问题的脾胃病,验之临床,疗效颇佳^[24]。

3 抗抑郁机制

抑郁症发病机制较为复杂,有关抑郁症的发病机制至今仍不十分清楚,单胺递质假说目前已被得到证实和公认,其中去甲肾上腺素(Noradrenalin Elisa, NE)、5-HT 与抑郁症的发生关系最为密切。此外,还与下丘脑—垂体—肾上腺轴(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal, HPA 轴)、神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)等有关。

3.1 提高脑内单胺类递质水平 单胺类递质如 NE、5-HT 缺乏是抑郁症发病的生化病理基础。由甘草、小麦、大枣 3 味药共同组成的甘麦大枣汤至少可以通过以下 3 条途径增加脑内 NE、5-HT 浓度:1) 增加单胺类物质合成,通过供给单胺类前体物质,提高脑内单胺水平;2) 减少单胺类递质的降解:方中的甘草可以通过抑制 MAO 的活性,而使脑内 NE 和 5-HT 降解减少,浓度增高;3) 高碳水化合物、低蛋白质成分有助于脑内酪氨酸、色氨酸水平的提高以及 NE、5-HT 合成的增加。

采用敞箱实验和糖水消耗试验观察大鼠行为学变化并检测脑内 NE 和 5-HT 含量变化,结果发现甘

麦大枣汤具有改善慢性不可预见性温和刺激(Chronic Unpredictable Mild Stress, CUMS)抑郁症模型大鼠行为学的特征,明显提高 CUMS 抑郁症模型大鼠脑内 NE 和 5-HT 的含量,提示甘麦大枣汤可能通过提高抑郁症大鼠脑内 NE 和 5-HT 的含量或活性,从而起到抗抑郁作用。王智等^[25]用加味甘麦大枣汤干预慢性束缚应激模型大鼠,发现模型大鼠在旷场迷宫中的各行为学参数明显改变,杏仁核部位 5-HT、5-HIAA 的含量显著升高($P < 0.05$),并有增加杏仁核部位 5-HT 能神经系统兴奋性的趋势。说明甘麦大枣汤抗抑郁机制可能与调节脑内单胺类递质水平有关,其具体调节方式有待进一步研究。

3.2 调节下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA 轴) 研究发现海马损伤是多数抑郁症患者的共同表现。海马通过糖皮质激素受体(Glucocorticoid Receptor, GR)抑制应激过程中亢进的 HPA 轴,达到抗抑郁作用。长期慢性应激持续激活 HPA 轴,导致肾上腺糖皮质激素(Glucocorticoids, GC)水平升高,过量 GC 则易造成富含 GR 的海马损伤,从而降低海马对 HPA 轴的抑制作用,进一步加重 HPA 轴的亢进。张晟^[26]等采用孤养加慢性不可预见性温和刺激制成抑郁症模型,采用放免法检测促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH)、GR 等指标,发现与模型大鼠比较,西药组与中药组大鼠 ACTH 含量有下降趋势,海马 GR 表达增高,提示加味甘麦大枣汤可能通过对海马保护,抑制 HPA 轴过度亢进,从而纠正模型大鼠行为学异常,起到抗抑郁作用。

3.3 增加脑源性神经营养因子(BDNF)及其 mRNA 的表达 脑源性神经营养因子属于神经营养因子家族,对神经元的存活、生长、分化、突触形成、突触连接以及维持神经元正常的生理功能起着关键作用。研究发现,抑郁患者血清 BDNF 水平明显降低,经抗抑郁治疗后,血清 BDNF 明显升高,同时执行功能和抑郁症状均有所改善^[27]。在抑郁症患者或抑郁模型大鼠大脑组织内也有相关发现^[28-29]。接受长期束缚应激和注射皮质酮的大鼠海马内 BDNF 及其 mRNA 的表达水平下降,并出现海马萎缩,且敲除齿状回 BDNF 基因会导致抑郁样行为的发生。张晟^[26]等研究发现服用甘麦大枣汤大鼠的海马功能得到改善,且 BDNF mRNA 表达水平提高,说明其抗抑郁机制可能与 BDNF mRNA 表达水平增高有关。严余明^[30]、张学礼^[31]等采用慢性不可预见性温和应激制备抑郁症动物模型,并检测大鼠海马区 BDNF 表达水平,结果发现慢性应激可引起 BDNF 表达减少,

加味甘麦大枣汤组能增加应激后的 BDNF 的表达,说明加味甘麦大枣汤抗抑郁机制可能与增加 BDNF 表达有关。

3.4 其他 随着对细胞信号转导的深入研究,抑郁症的病理生理研究也逐渐转向细胞内第二信使系统。其中,与抑郁症相关的单胺类递质受体通过不同亚型的 G 蛋白介导,激活或抑制细胞内不同的信息转导途径,进而改变功能蛋白的活性及基因表达的模式。张学礼^[32]等在甘麦大枣汤加味方对抑郁症模型大鼠海马信号转导环磷酸腺苷—蛋白激酶 A(cyclic Adenosine Monophosphate-Protein Kinase A, cAMP-PKA)途径的影响的研究中发现,cAMP 含量显著下降,PKA mRNA 表达显著下降($P < 0.01$)且呈量效关系,说明甘麦大枣汤加味方下调抑郁症大鼠海马信号转导 cAMP—PKA 途径可能是该方发挥抗抑郁作用的环节之一。进一步探究发现^[34],加味甘麦大枣汤可能是通过上调海马单胺类递质含量,提高神经肽类受体亚型的表达水平,改善细胞信号转导途径功能,增加 BDNF 表达水平起到抗抑郁作用,进而纠正抑郁症模型大鼠的行为学异常。

4 总结

甘麦大枣汤及加味甘麦大枣汤辨证用于临床抑郁症治疗疗效显著。方中的甘草、大枣中均提取出抗抑郁的活性成分,其中以甘草总黄酮研究最为深入。甘麦大枣汤抗抑郁作用机制主要包括以下几个方面:1)提高脑内单胺类递质水平,增加脑内 NE、5-HT 浓度;2)提高海马 GR 表达水平,抑制下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA 轴)亢奋;3)增加脑源性神经营养因子(BDNF)及其 mRNA 的表达,保护神经元;4)改善细胞信号转导,调节神经肽类功能紊乱等。目前,对甘麦大枣汤的抗抑郁研究主要集中在临床疗效的观察,且多与其他复方合用,如百合地黄汤^[33]、酸枣仁汤^[34]、归脾汤^[35]、逍遥散^[36]、四逆散^[37]等,或与西药合用。

中药复方通过多靶点、多环节产生协同效用,既弥补了有效成分含量低的欠缺,又降低了不良反应。因此,中药复方的抗抑郁作用研究越来越广泛。甘麦大枣汤仅有 3 味药组成,成分相对单一,有助于探寻其抗抑郁机制,为将来进一步研发抗抑郁新药奠定基础。

参考文献

- [1]熊洪艳,秦竹,张胜,等.甘麦大枣汤在抑郁症治疗中的运用[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(8):142-143.
- [2]赵志宇,王卫星,郭洪祝,等.甘草苷对慢性应激抑郁模型大鼠的

- 抗抑郁作用[J]. 中国临床康复, 2006, 10(27): 69-72.
- [3] 宗阳, 何书芬, 孙冰婷, 等. 甘草抗抑郁作用机制研究及应用概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 194-198.
- [4] Dhingra D, Sharma A. Antidepressant-like activity of Glycyrrhiza glabra L. in mouse models of immobility tests[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30(3): 449-454.
- [5] Tanaka S, Kuwai Y, Tabata M. Isolation of monoamine oxidase inhibitors from Glycyrrhiza uralensis roots and the structure-activity relationship[J]. Planta Med, 1987, 53(1): 5-8.
- [6] Ofir R, Tamir S, Khatib S, et al. Inhibition of serotonin re-uptake by licorice constituents[J]. J Mol Neurosci, 2003, 20(2): 135-140.
- [7] 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.
- [8] 费方荣, 胡如英, 钟节鸣, 等. 浙江省 2014 年恶性肿瘤发病死亡分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(5): 694-698.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 孟伊娜, 马燕, 邹淑萍, 等. 不同成熟期骏枣贮藏期环磷酸腺苷变化研究[J]. 新疆农业科学, 2016, 53(8): 1436-1443.
- [12] 刘孟军, 王永惠. 枣和酸枣等 14 种园艺植物 cAMP 含量的研究[J]. 河北农业大学学报, 1991, 14(4): 20.
- [13] 田俊生, 高杉, 崔元璐, 等. 小鼠灌胃大枣提取物后血清和海马组织中 cyclic AMP 的含量变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 102-104.
- [14] 俞丽霞, 梁波. “心瘾散”对中枢神经系统作用的实验研究[J]. 浙江中医学院学报, 2000, 24(1): 66.
- [15] 吕圭源, 宋霄宏, 柴钦民. 复方甘麦大枣汤的药理研究[J]. 浙江中医学院学报, 1992, 16(6): 46-48.
- [16] 谢强敏, 唐法娣, 洪巨伦, 等. 甘麦大枣汤的药理研究[J]. 中国药理与临床, 1992, 8(6): 6-9.
- [17] 杨静. 甘麦大枣汤临床应用与药理研究近况[J]. 国医论坛, 2003, 18(5): 53-55.
- [18] 田景平, 温泽淮, 李艳, 等. 甘麦大枣汤治疗抑郁症疗效与安全性的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(21): 202-207.
- [19] 李晓斌, 赵宏廷. 甘麦大枣汤的临床应用综述[J]. 国医论坛, 2015, 30(5): 69-70.
- [20] 冯振宇, 赵杰. 加味甘麦大枣汤治疗女性更年期抑郁症的临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(18): 9-10.
- [21] 谭迎春. 柴胡疏肝散合甘麦大枣汤加减治疗产后抑郁症的临床探析[J]. 中外医疗, 2015, 34(7): 167-168.
- [22] 寻湘林, 何倩. 中西医结合治疗中风后抑郁症 30 例临床观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(18): 90-91.
- [23] 洪燕. 百合知母汤合甘麦大枣汤加味治疗失眠 60 例疗效观察[J]. 广西中医药, 2000, 31(1): 9.
- [24] 卞慧, 龚雨萍. 加味甘麦大枣汤在脾胃病中的运用[J]. 中医药学报, 2014, 42(2): 111-112.
- [25] 王智, 徐瑞鑫, 李丽娟. 慢性束缚应激对大鼠行为学和杏仁核 5-HT₅-H1AA 含量的影响及加味甘麦大枣汤的干预[J]. 中医药学报, 2014, 42(4): 79-82.
- [26] 汤久慧, 张丽萍, 宋瑞雯. 中医药抗抑郁实验研究现状[J]. 河南中医, 2014, 34(7): 1248-1251.
- [27] 郭美英, 杜玉青, 张艳丽, 等. 血浆脑源性神经营养因子水平与抑郁症的相关性研究[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(6): 80-82.
- [28] Taliaz D, Stall N, Dar DE, et al. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis[J]. Mol Psychiatry, 2010, 15(1): 80-92.
- [29] Angelucci F, Brenè S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models[J]. Mol Psychiatry, 2005, 10(4): 345-352.
- [30] 严余明. 加味甘麦大枣汤对抑郁症大鼠海马区 BDNF 表达的影响[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(8): 604-605.
- [31] 张学礼, 戴薇薇, 金国琴, 等. 抑郁症模型大鼠海马受体_{离子通道}基因表达谱变化及甘麦大枣汤加味的调节作用[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 6-10.
- [32] 张学礼, 金国琴, 戴薇薇, 等. 甘麦大枣汤加味对抑郁症大鼠海马 cAMP-蛋白激酶 A 途径的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2006, 20(4): 73-75, 封 3.
- [33] 殷心磊. 甘麦大枣联合百合地黄汤加减抗抑郁的临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(23): 3.
- [34] 郑锦英. 甘麦大枣汤合酸枣仁汤加减治疗脑卒中后抑郁疗效观察[J]. 北京中医药, 2009, 28(4): 291-292.
- [35] 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(6): 50-51.
- [36] 张强, 方艳琳, 张凡鲜. 逍遥散合甘麦大枣汤治疗失眠症 50 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(11): 1003-1004.
- [37] 李红亮. 四逆散合甘麦大枣汤治疗中风后抑郁 40 例临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(24): 39-40.

(2015-11-10 收稿 责任编辑: 王明)