

柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的研究进展

张英美¹ 王亚丽² 常人瑞¹ 朱仁艳¹ 刘少聪¹

(1.陕西中医药大学第一临床医学院,陕西咸阳712046;2.陕西中医药大学附属医院,陕西咸阳712000)

摘要 抑郁症是危害人类身心健康最常见的精神障碍疾病之一。柴胡加龙骨牡蛎汤出自张仲景所著《伤寒论》。临床及实验证实,柴胡加龙骨牡蛎汤既能缓解抑郁症患者的负性情绪,又可改善患者睡眠质量及相关症状,且不良反应较少;其作用机制可能与调节单胺类神经递质水平、调节神经营养因子、抑制炎症反应等有关。柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁作用机制研究虽取得一定进展,但仍缺少在下丘脑-垂体-肾上腺素轴、遗传基因、微生物-脑-肠轴等方面的相关研究,未来可根据这些不足进行临床和实验室研究,以期为本方治疗抑郁症提供更多科学依据。

关键词 柴胡加龙骨牡蛎汤;抑郁症;药理机制;中医药;综述

抑郁症以长期情绪低落、消沉为主要临床表现,常伴有焦虑、自卑、对周围事物兴趣快感降低等症状,严重者甚至有自杀倾向,对工作生活造成严重影响。相关数据显示,全球5%的人群患有抑郁症,其终生患病率可达10.6%,且近年来发病率呈上升趋势^[1]。目前西医常用的抗抑郁药物以选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、西酞普兰)为主,长期服用虽能起到一定的抗抑郁作用,但会产生头痛头晕、恶心呕吐、震颤、焦虑不安等严重不良反应,且疗效不稳定^[2]。

柴胡加龙骨牡蛎汤出自张仲景所著《伤寒论·少阳篇》^[3]：“伤寒八九日，下之胸满烦惊，小便不利，谵语，一身尽重，不可转侧者，柴胡加龙骨牡蛎汤主之。”原方由柴胡、半夏、人参、黄芩、龙骨、牡蛎、茯苓、桂枝、大黄、铅丹、生姜、大枣组成。因铅丹有毒，现多用磁石、赭石替代^[4]。柴胡加龙骨牡蛎汤组方寒热攻补兼用，可枢利少阳气机、镇静安神，用于治疗太阳病误治致邪入少阳，表里同病^[5]。临床及药理实验研究表明，柴胡加龙骨牡蛎汤可以通过多靶点、多层次发挥抗抑郁作用，现将近年来柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的临床及机制研究综述如下。

1 柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁临床研究

1.1 减轻负性情绪 临床评判患者焦虑抑郁严重程度多采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、抑郁自评量表(SDS)及焦虑自评量表(SAS)评分。孙萍^[6]把80例接受盐酸度洛西

汀治疗的抑郁症患者随机分为2组,治疗组加用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗,8周后2组患者HAMD、SDS、SAS评分均较治疗前明显降低,抑郁症状明显减轻,联合治疗的患者在抑郁情绪获得改善的起效时间及疗程方面比单用盐酸度洛西汀者明显缩短。丁根莲等^[7]研究发现,卒中后抑郁患者接受柴胡加龙骨牡蛎汤联合帕罗西汀治疗3周后,HAMA、HAMD评分及健康调查量表(SF-36)评分改善程度明显优于单用帕罗西汀治疗3周后的患者。李静等^[8]临床研究发现,加用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗的冠心病合并抑郁症患者的HAMD评分明显低于常规用药者,且胸闷、胸痛等症状亦得到明显改善,同时还可降低血清中炎症递质及血脂水平,提高患者的生活质量。张宇静^[9]研究发现,运用柴胡加龙骨牡蛎汤联合劳拉西泮干预接受抗肿瘤常规治疗后的抑郁症患者,HAMD评分明显低于单用劳拉西泮干预的患者,并能减少劳拉西泮导致的不良反应,如头痛、口干、恶心等的发生率。

1.2 提高睡眠质量 武霁舟^[10]观察了48例抑郁症伴失眠患者在使用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗后的第5天、15天及28天时HAMD中阻滞因子及睡眠因子评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分变化情况,并与使用草酸艾司西酞普兰治疗的患者比较发现,治疗5天后中药组HAMD中睡眠因子评分及PSQI评分均明显降低,且治疗15天及28天后,中药组上述指标均明显低于西药组。刘利红^[11]研究发现,柴胡加龙骨牡蛎汤联合帕罗西汀治疗产后抑郁效果显著,

与单用帕罗西汀组相比,联合治疗组在治疗2周、4周后患者PSQI评分及HAMD评分降低更加明显,联合治疗组在治疗4周后临床有效率可达94.12%,且在治疗期间未出现嗜睡、便秘等不良反应。王省等^[12]研究发现,运用柴胡加龙骨牡蛎汤联合艾司西酞普兰治疗重度抑郁伴失眠患者,HAMD、PSQI评分均明显低于单用艾司西酞普兰者。

1.3 改善中医证候 王桂娟等^[13]研究发现,35例少阳郁火型消渴合并郁证的患者通过运用柴胡加龙骨牡蛎汤联合糖尿病基础治疗后,中医证候评分及中医证候总有效率均明显优于单用糖尿病基础治疗的患者,且联合治疗在控制血糖水平、改善胰岛素抵抗等方面亦有良好的疗效。许敏等^[14]发现,柴胡加龙骨牡蛎汤联合盐酸舍曲林治疗卒中后抑郁患者4周后,患者烦躁、失眠等中医证候评分及HAMD评分均明显降低。陈贻华等^[15]亦证实,运用柴胡加龙骨牡蛎汤联合帕罗西汀治疗后的卒中后抑郁患者,神经功能状况得到明显改善,偏瘫、偏身麻木等中医证候评分及抑郁症状评分均明显低于单用帕罗西汀治疗的患者。

综上,柴胡加龙骨牡蛎汤不仅能够降低抑郁症患者HAMA、HAMD、SDS、SAS、PSQI评分及中医证候评分,还可减少抗抑郁症西药用量和减轻药物副作用^[16]。然而,上述研究仍有不足之处,如评分标准不统一、指标不精确,且样本量较少,缺乏远期疗效观察及复发情况统计等。

2 柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁药理机制研究

2.1 提高单胺类神经递质水平 神经递质如多巴胺(DA)、5-HT等浓度水平的下降会诱发抑郁症^[17]。药理实验研究表明,柴胡的有效成分柴胡皂苷、人参提取物人参皂苷Rg3均可上调大鼠血清中5-HT含量进而发挥抗抑郁作用^[18-19]。胡杨^[20]研究发现,柴胡加龙骨牡蛎汤能下调慢性温和不可预见性应激(CUMS)抑郁大鼠海马区神经元D2 mRNA浓度及DA蛋白表达,从而有效改善大鼠活动量少、活动时间短及木僵等抑郁样状态。颀彦鹏^[21]研究发现,在柴胡加龙骨牡蛎汤干预8周后,抑郁大鼠海马内5-HT_{2A}R mRNA和钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ α (CaMKⅡ α)的表达显著增高,并能恢复海马神经元细胞的可塑性。符小航等^[22]研究发现,运用柴胡加龙骨牡蛎汤联合帕罗西汀治疗产后抑郁患者,其血清中5-HT水平明显升高,且明显高于单用帕罗西汀治疗的患者。

2.2 调节神经营养因子 神经营养因子(NTF)活性降低会导致神经元的存活率降低以及突触可塑性降低,进而会诱发抑郁症^[23]。慢性应激、炎症等是

导致脑内NTF水平降低的主要因素,间接引发抑郁症^[24]。脑源性神经营养因子(BDNF)是组成NTF的一个重要成分,主要分布于海马区,既参与神经元的再生,又可塑造突触,还可结合酪氨酸激酶受体B(TrkB),进而激活细胞内下游信号通路从而发挥抗抑郁作用,其相关信号有环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)、胞外信号调节激酶(ERK)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等^[25]。药理实验研究表明,柴胡加龙骨牡蛎汤中柴胡皂苷a通过上调BDNF、p-CREB和B细胞淋巴瘤-2基因(Bcl-2)受体表达,降低Bcl-2关联X蛋白(Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)受体表达,进而减少海马神经元的凋亡^[26];黄芩苷可通过BDNF与TrkB结合,作用于ERK靶点,进而激活其下游通路CREB,从而恢复神经元结构及功能,发挥抗抑郁作用^[27]。

2.3 调控信号传导通路 研究表明,柴胡加龙骨牡蛎汤可通过抑制CUMS大鼠海马中BDNF/TrkB/CREB信号通路发挥抗抑郁作用^[28],还可减轻2型糖尿病合并抑郁大鼠的抑郁状态^[29]。这两项研究亦证实,柴胡加龙骨牡蛎汤在恢复海马锥体细胞形态、改善海马神经元可塑性方面有积极作用^[28-29]。李凡等^[30]动物实验发现,柴胡加龙骨牡蛎汤可通过p38 MAPK/BDNF/CREB信号通路阻碍p38 MAPK、CREB磷酸化,并上调BDNF和突触相关蛋白表达水平,进而改善前额皮层(PFC)突触可塑性来发挥抗抑郁作用。WANG X等^[31]动物实验发现,柴胡加龙骨牡蛎汤的使用剂量即使仅为临床剂量的一半,小鼠海马组织中BDNF的水平也能在服用柴胡加龙骨牡蛎汤30 min后和24 h后获得快速提升,从而迅速起到抗抑郁的作用。张建翱^[32]研究发现,柴胡加龙骨牡蛎汤联合帕罗西汀治疗可显著升高患者血清中BDNF及髓过氧化物酶水平,进而改善患者的神经功能状况,发挥抗抑郁作用。

2.4 抑制炎症反应 炎症反应与抑郁症发生发展密切相关^[33]。研究表明,炎症反应会促使免疫细胞分泌过量的促炎因子,如白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等,从而导致抑郁症的发生^[34]。药理研究表明,柴胡皂苷a、人参皂苷Rh2均可调节核因子 κ B(NF- κ B)通路,下调炎症因子IL-1 β 、TNF- α 水平,并恢复神经元作用^[35-36]。激活炎症小体NOD样受体蛋白3(NLRP3)被认为是抑郁症发病的关键,而茯苓中茯苓酸性多糖可以抑制NLRP3炎症小体通路,降低血清中的炎症因子水平^[37]。研究表明,黄芩苷可激活

糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) /NF- κ B/NLRP3 信号通路,减少炎症反应^[38]。尚立芝等^[39]研究发现,柴胡加龙骨牡蛎汤可以阻断海马中NLRP3蛋白表达,减少IL-1 β 和IL-18的合成与释放。刘元月^[40]亦证实,柴胡加龙骨牡蛎汤可显著降低抑郁小鼠血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量。汪金涛等^[41]临床研究证实,柴胡加龙骨牡蛎汤联合隔药灸可明显降低抑郁症患者血清IL-6水平,同时还可升高血清中BDNF及5-HT的水平,且停药6个月后,疾病的复发率维持在较低水平。

2.5 其他抗抑郁机制 柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁作用还与调节谷氨酸能系统功能、抑制下丘脑-垂体-肾上腺素轴 (HPA) 亢进等机制有关。秦劲晨等^[42]研究发现,柴胡加龙骨牡蛎汤通过调节帕金森抑郁症患者血清中的谷氨酰胺循环,减少谷氨酸 (Glu)、谷氨酰胺以及胍基乙酸的含量,避免神经毒性损害,进而缓解患者的抑郁状态。WANG X 等^[43]研究表明,嗅球切除小鼠表现出明显的抑郁样行为,与 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑受体 (AMPA) 中GluR1受体表达降低、N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 中NR1、NR2A、NR2B表达升高有关,而经柴胡加龙骨牡蛎汤灌胃后可逆转这一情况。刘亚鹭等^[44]指出,HPA轴亢进会导致卒中后抑郁患者皮质醇含量增多,还会影响神经内分泌、免疫系统,如5-HT、去甲肾上腺素 (NE) 的合成含量减少,IL-6、IL-18与TNF- α 分泌增多。最新研究表明,抑郁症与遗传机制中micro RNAs (miRs) 调控因子靶点有关^[45]。王震^[46]发现,miR-299b-3p_R+5基因中Prkca基因可能会导致大鼠内分泌失调,从而导致糖尿病合并抑郁症的发生,而柴胡加龙骨牡蛎汤可调节该基因的异常表达以发挥抗抑郁作用。微生物-脑-肠轴失调亦是抑郁症研究的新领域,肠道菌群失调影响肠道肽分泌,进而导致内分泌系统失调^[47]。

3 结语

目前,柴胡加龙骨牡蛎汤通过调节谷氨酸系统、抑制HPA轴亢进及调节遗传基因、微生物-脑-肠轴等方面干预抑郁症的研究较少。此外,现阶段对柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的中医辨证分型尚不明确,疗效评价标准不统一,缺少对长期疗效的评估及复发情况研究。未来可从以上这几个方面入手挖掘柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的新靶点及新层面,改进研究方法,探索统一量化评价体系的可能性,以期柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症提供科学依据。

参考文献

- [1] KATO M, OGATA H, TAHARA H, et al. Multiple pre-treatment miRNAs levels in untreated major depressive disorder patients predict early response to antidepressants and interact with key pathways[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (7): 3873.
- [2] 罗珺钰, 刘芳, 罗耀辉, 等. 抑郁症的中西医药物治疗进展[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40 (5): 84.
- [3] 南京中医学院 (南京中医药大学), 编著. 伤寒论[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018: 171.
- [4] 杨节, 沈莉. 柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁研究进展[J]. 中医临床研究, 2019, 11 (8): 141.
- [5] 范东东. 柴胡加龙骨牡蛎汤证治规律研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [6] 孙萍. 柴胡加龙骨牡蛎汤辅助治疗抑郁障碍的效果评价[J]. 世界复合医学, 2020, 6 (8): 136.
- [7] 丁根莲, 龚明轩. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗脑卒中后抑郁患者的临床效果及对生活质量的影响[J]. 中国医学创新, 2021, 18 (26): 82.
- [8] 李静, 刘亚荣, 任得志, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗冠心病合并抑郁的临床效果[J]. 世界中医药, 2020, 15 (10): 1433.
- [9] 张宇静. 柴胡加龙骨牡蛎汤联合劳拉西泮治疗肿瘤后抑郁的价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30 (6): 37.
- [10] 武霁舟. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症伴失眠症的理论与临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [11] 刘利红. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合西药治疗产后抑郁患者的疗效及对NE、5-HT的影响[J]. 四川中医, 2021, 39 (1): 162.
- [12] 王省, 陈洁, 杨宁, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤联合西药治疗重度抑郁症伴失眠30例临床研究[J]. 江苏中医药, 2020, 52 (10): 27.
- [13] 王桂娟, 刘福晓, 龚丽, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗少阳郁火型消渴郁证的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38 (12): 2577.
- [14] 许敏, 郝丽霞, 陈改花. 柴胡加龙骨牡蛎汤联合舍曲林对脑卒中后抑郁患者症候积分及汉密尔顿抑郁量表评分的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20 (16): 2722.
- [15] 陈貽华, 王雅楠, 唐江南. 柴胡加龙骨牡蛎汤对脑卒中后抑郁患者的临床疗效分析[J]. 中医临床研究, 2020, 12 (20): 56.
- [16] 贾丽丽, 李莹. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗抑郁症的疗效及安全性分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17 (10): 30.
- [17] 韩雨生, 袁建新. 抑郁症认知功能障碍神经生物学机制研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21 (12): 873.
- [18] 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.

- [19] 朱爽,姜涛,张洪长,等.人参皂苷Rg3对UVB致抑郁模型大鼠行为学的影响[J].中成药,2021,43(11):3143.
- [20] 胡杨.柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠DA表达的影响[D].哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2021.
- [21] 顾彦鹏.基于5-HT_{2A}R、CaMKII α 表达变化研究柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁机制[D].哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2020.
- [22] 符小航,符海鸽,梁亮,等.柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合帕罗西汀治疗产后抑郁患者的疗效及对5-羟色胺的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(2):188.
- [23] 王惠芹,王真真,林美好,等.抑郁症发病与神经营养因子异常研究进展[J].中国药理学通报,2020,36(10):1333.
- [24] 赵洪庆,杜青,柳卓,等.不同抑郁模型大鼠行为学及神经营养因子表达的对比研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(7):822.
- [25] 程雪,郭忠信,束会娟,等.神经营养因子在抗抑郁治疗中的作用研究新进展[J].生命科学,2019,31(10):1035.
- [26] WANG A R, MI L F, ZHANG Z L, et al. Saikosaponin A improved depression-like behavior and inhibited hippocampal neuronal apoptosis after cerebral ischemia through p-CREB/BDNF pathway[J]. Behav Brain Res, 2021, 403: 113138.
- [27] JIA Z X, YANG J L, CAO Z Q, et al. Baicalin ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression through the BDNF/ERK/CREB signaling pathway[J]. Behav Brain Res, 2021, 414: 113463.
- [28] 王钦,蔡萧君,李宇,等.柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠海马BDNF/TrkB/CREB通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(21):37.
- [29] 王钦,蔡萧君,顾彦鹏,等.基于BDNF/TrkB/CREB通路探讨柴胡加龙骨牡蛎汤对2型糖尿病合并抑郁大鼠海马的影响及其机制研究[J].中药材,2021,44(12):2922.
- [30] 李凡,肖波飞,宋敏,等.柴胡加龙骨牡蛎汤加减通过p38 MAPK通路改善CKD小鼠PFC突触可塑性及抑郁行为研究[J].南京中医药大学学报,2021,37(6):878.
- [31] WANG X, CHEN J, ZHANG H L, et al. Immediate and persistent antidepressant-like effects of Chaihu-Jia-Longgu-Muli-Tang are associated with instantly up-regulated BDNF in the Hippocampus of mice[J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20181539.
- [32] 张建翔.柴胡龙骨牡蛎汤加减治疗对抑郁障碍患者负性情绪的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2021,5(13):91.
- [33] 高贵元,黄捷,刘丹,等.抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展[J].中国医药导报,2021,18(1):52.
- [34] 张翕婷,王怡,李霖,等.炎症因子与其他抑郁相关因素关联的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2018,34(21):2568.
- [35] 方玲,杨莉莉.人参皂苷Rh2对慢性不可预知应激所致抑郁小鼠的治疗作用及机制研究[J].浙江医学,2019,41(21):2269.
- [36] 刘敏,孙亚南,于春月,等.柴胡皂苷a抗抑郁作用机制的研究进展[J].现代药物与临床,2019,34(3):867.
- [37] 陈可琢,陈实,任洁怡,等.茯苓酸性多糖抗抑郁作用及其调节神经递质和NLRP3通路机制研究[J].中国中药杂志,2021,46(19):5088.
- [38] 秦少坤,平鑫,芦晔,等.黄芩苷抗神经元损伤作用机制的研究[J].中成药,2020,42(9):2412.
- [39] 尚立芝,毛梦迪,许二平,等.柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马NLRP3通路的免疫调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(24):33.
- [40] 刘元月.柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的临床和实验研究[D].南京:南京中医药大学,2020.
- [41] 汪金涛,郭雅明,张钰兴,等.柴胡龙骨牡蛎汤联合隔药灸治疗抑郁症的临床研究[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(20):47.
- [42] 秦劲晨,王爱梅,李若瑜,等.柴胡加龙骨牡蛎汤对帕金森抑郁患者血清代谢组学的影响[J].中国中医药科技,2021,28(2):180.
- [43] WANG X, ZOU Z L, SHEN Q Q, et al. Involvement of NMDA-AKT-mTOR signaling in rapid antidepressant-like activity of Chaihu-Jia-Longgu-Muli-Tang on olfactory bulbectomized mice[J]. Front Pharmacol, 2019, 9: 1537.
- [44] 刘亚鹭,徐士欣,张军平,等.基于HPA轴探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗卒中后抑郁[J].中华中医药杂志,2019,34(4):1629.
- [45] GAO Y N, ZHANG Y Q, WANG H, et al. A new player in depression: MiRNAs as modulators of altered synaptic plasticity[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4555.
- [46] 王震.基于miR-299b-3p_R+5探讨柴胡加龙骨牡蛎汤在糖尿病合并抑郁大鼠中的作用机制[D].哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2021.
- [47] MLYNARSKA E, GADZINOWSKA J, TOKAREK J, et al. The role of the microbiome-brain-gut axis in the pathogenesis of depressive disorder[J]. Nutrients, 2022, 14(9): 1921.

第一作者:张英美(1999—),女,硕士研究生在读,研究方向:中西医结合临床脑血管疾病的基础与临床研究。

通讯作者:王亚丽,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。wdoctor@126.com

修回日期:2022-07-02

编辑:傅如海 蔡强