

参考文献:

- [1] Roux E, Stomp R, Giasson S, *et al.* Steric stabilization of liposomes by pH-responsive N-isopropylacrylamide copolymer [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(8):1795.
- [2] Bakker-Woudenberg IA. Long-circulating sterically stabilized liposomes as carriers of agents for treatment of infection or for imaging infectious foci [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, 19(4):299.
- [3] Crommelin DJA. Liposomes as carriers for drugs and antigens; approaches to preserve their long term stability [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1994, 20(4):547.
- [4] Awasthi VD, Garcia D, Goins BA, *et al.* Circulation and biodistribution profiles of long-circulating PEG-liposomes of various sizes in rabbits [J]. *Int J Pharm*, 2003, 253(1-2):121.
- [5] Senior J. Influence of surface hydrophilicity of liposomes on their interaction with plasma protein and clearance from the circulation: studies with poly(ethylene glycol)-coated vesicle [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1062(2):142.
- [6] Meyer O, Kirpotin K, Hong K, *et al.* Cationic liposome coated with polyethylene glycol as carriers for oligonucleotides [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(25):15621.
- [7] Maruyama K, Unezaki S, Takahashi N, *et al.* Enhanced delivery of doxorubicin into tumor by long-circulating thermo sensitive liposomes and local hyperthermia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1149:209.

收稿日期:2004-02-24

抑郁症及抗抑郁天然药物研究进展

韩迎辰 (济南军区联勤部卫生部, 山东 济南 250022)

摘要 简要介绍了抑郁症的概念、危害及其可能的发病机制, 并主要针对国内外天然抗抑郁剂的研究现状进行综述, 以期寻找和开发更理想的天然抗抑郁剂提供依据。

关键词 抑郁症; 发病机制; 抗抑郁剂; 药物治疗

中图分类号: R93 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2005)-0003-03

1 抑郁症及其发病机制

抑郁症 (depression), 通常指的是情绪障碍, 是一种以心境低落为主要特征的综合症, 通常表现为长时间情绪低落或悲痛欲绝, 对日常生活丧失兴趣, 精神萎靡不振, 食欲减退, 严重者甚至会出现自杀等极端自残的念头。随着多种应激因素的加剧, 抑郁症已成为现代社会的常见病、高发病, 其发病率正在快速攀升, 预计到 2005 年, 抑郁症发病率将达到全球人口总数的 10%。据最新资料显示, 在我国精神障碍在疾病总负担中的排名已经跃居首位, 而上海的抑郁症患者已占总人口 5% 以上。在北美地区和欧盟各国, 抑郁症可造成每年高达 1500 亿美元的损失! 同时, 抑郁症患者的自杀率高达 15%。也就是说, 抑郁症既可以影响人们的工作、生活, 又可危及病人的生命。但是由于认识不足, 绝大部分的抑郁症患者没有得到正确的诊断治疗。因此增强对抑郁症的认识, 加强抗抑郁药的研究, 保证社会健康发展有着十分重要的意义, 并将产生较大的经济效益和社会效益。

直到现在抑郁症的发病机制尚不明确, 影响较大的几个学说主要有^[1~5]: ①单胺类神经递质缺乏假说, 认为抑郁症主要是患者脑内单胺类神经递质缺乏或相对缺乏所致, 尤其是去甲肾上腺素 (NE) 或 5-羟色胺 (5-HT) 的缺乏; ②下丘脑-垂体-肾上

腺轴 (HPA) 负反馈失调假说, 认为内分泌系统功能异常在抑郁症的发生中起着非常重要的作用; ③细胞分子机制, 认为长期神经递质的异常改变, 会引起受体功能的适应性改变, 同时还会累及受体后信号转导功能甚至影响基因转录过程; 在细胞水平上, 长期、慢性应激可引发垂体、肾上腺的肥大, 使海马受体密度下调和海马炎症反应, 导致细胞死亡, 这也可能是抑郁症的发病机制。④其他: 有学者认为, 一些内分泌激素, 如甲状腺素、雌激素和一些细胞因子, 如白介素、干扰素、肿瘤坏死因子等, 多巴胺、神经肽、P 物质以及兴奋性氨基酸和抑制性氨基酸、遗传基因、免疫系统都可能与抑郁症的发病有关。

2 化学及天然抗抑郁剂研究现状

2.1 化学抗抑郁剂 目前临床上用于治疗抑郁症的化学药物主要分为以下几类^[6]: 三环类抗抑郁剂 (tricyclines, TCAs) 如丙咪嗪、去甲丙咪嗪、阿米替林等; 单胺氧化酶抑制剂 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) 如苯乙肼、吗氯贝胺、氯洁灵等; 单胺重吸收抑制剂如 5-HT、NE 再摄取抑制剂 (SNRIs) 文拉法新、选择性 NE 重吸收抑制剂 (NARIs) 马普替林、选择性 5-HT 重吸收抑制剂 (SSRIs) 氟西汀、舍曲林、帕罗西汀等; 四环类抗抑郁剂如米安舍林、三唑酮等; 其他类型的抗抑郁剂如苯基哌嗪衍生物奈

法唑酮以及氨基酮类抗抑郁剂安非他酮等。

2.2 植物提取制剂 抗抑郁植物药的报道目前多见于藤黄科、茜草科、银杏科、蕃荔枝科、马兜铃科、荷包牡丹科、葫芦科、棕榈科、豆科、松科、菊科等。

2.2.1 贯叶连翘 (*Hypericum perforatum* L.) 藤黄科金丝桃属植物。含有 10% 鞣质 (tannin), 也含金丝桃素 (hypericin)、假金丝桃素 (pseudohypericin)、贯叶连翘树脂 (hyperesin I, II)、衣马宁 (imanin) 等成分。其提取物能显著缩短小鼠强迫游泳不动时间, 贯叶连翘提取物在浓度为 1×10^{-3} mol/L 时显示出较强的 MAO 抑制作用, 大鼠亚长期 (20 ~ 30d) 服用贯叶连翘的乙醇提取物会抑制突触体对 5-HT、多巴胺以及去甲肾上腺素的摄取, 具有抗抑郁作用。由其提取物生产的制剂已在欧美诸国临床上广泛用于治疗中、轻度抑郁症^[7~9]。

2.2.2 银杏 (*Ginkgo biloba* L.) 其提取物主要成分有黄酮类、萜类、有机酸等, 其提取物显著增加大鼠纹状体和边缘系统多巴胺的含量。临床报道银杏叶片治疗老年抑郁症以及与西药合用治疗抑郁症具有显著疗效^[10]。

2.2.3 积雪草 [*Centella asiatica* (L.) Urban] 伞形科积雪草属植物。主含三萜皂苷类成分。经强迫游泳、利血平等动物抑郁模型研究表明, 其挥发油和提取物能明显降低动物强迫游泳不动时间, 减少利血平诱导的动物体温降低, 具有抗抑郁活性^[11]。

2.2.4 缬草 (*Valeriana faurueu*) 败酱科缬草属植物。含有挥发油成分、环烯醚萜及其酯和苷、黄酮类成分等。其甲醇提取物 (活性成分为阔叶缬草醇、日缬草素醇和醋酸环阔叶缬草醇酯), 可明显缩短小鼠强迫游泳不动时间, 具有抗抑郁活性^[12]。

2.2.5 巴戟天 (*Morinda officinalis* How) 茜草科巴戟天属植物。含糖类、强心苷、黄酮、甾体和三萜皂苷、氨基酸、有机酸、微量元素等成分。经悬尾、强迫游泳等抑郁模型研究表明, 其根水提物和醇提取物, 有效成分为多聚糖类, 均能显著缩短受试动物不动时间, 具有抗抑郁活性^[13,14]。

2.2.6 槟榔 (*Areca catechu* L.) 棕榈科槟榔属植物。含脂肪、槟榔油、生物碱、儿茶素、胆碱等成分。其果实的正己烷及水提取物在小鼠悬尾、强迫游泳等抑郁模型中表现出显著的抗抑郁活性, 进一步研究表明其水提取物能抑制小鼠脑组织的单胺氧化酶活性^[15]。

2.2.7 内蒙黄芪 (*Astragalus mongolicus* Bge.) 豆科紫云英属植物。化学成分主要为黄芪多糖、皂苷类、黄酮类等, 内蒙黄芪含多种黄酮苷元: 山柰酚、槲皮素、异鼠李素等。其提取物具有抗抑郁和抗焦虑活性。

2.2.8 印度冷杉 (*Abies pindrow* Royle) 松科冷杉属植物。其叶的苯、氯仿、丙酮及乙醇提取物在 50 ~ 200mg/kg (ip) 或 200mg/kg (po) 给药皆能缩短小鼠强迫游泳的不动时间。

2.2.9 石菖蒲 (*Acorus tatarimowii* Schott) 天南星科石菖蒲属植物。主含挥发油、氨基酸、有机酸和糖类成分。具有开窍祛痰、醒神益智的功效, 可用于治疗痰浊蒙蔽心窍而致的癫痫等症, 即包括西医的抑郁症等。石菖蒲水煎液显著缩短小鼠尾悬 6min 内的失望时间, 并呈一定的剂量依赖性, 石菖蒲 3.75、7.5、15、30g/kg 剂量组的失望时间与空白对照组比较分别缩短了 27.7%、35.4%、44.2%、53.2%。石菖蒲各剂量组与氟西汀组一样, 也可缩短大鼠强迫游泳试验的不动时间, 但其药理作用比氟西汀弱。

2.2.10 合欢花 (*Albizia julibrissin* Durazz.) 豆科合欢属植物。具有解郁安神功效, 常用于治疗心神不安、忧郁失眠。合欢花具有合欢皮类似的安神作用, 但理气解郁作用优于合欢皮。合欢花水提物 (生药 2 ~ 18g/kg) 和地西帕明类似, 均能明显对抗两种“行为绝望”模型小鼠的绝望行为, 使不动时间缩短, 其中合欢花剂量组抗抑郁效果均较其他剂量组显著, 呈行为药理学特有的“U”形曲线。

2.3 抗抑郁活性的天然成分 主要有苯并二萜酮类、黄酮类、低聚糖类、生物碱类、间苯三酚类、倍半萜类、二萜类、三萜类、皂苷、有机酸等类型化合物。

2.3.1 苯并二萜酮类 从贯叶金丝桃中分离得到的金丝桃素 (hypericin) 和伪金丝桃素 (pseudohypericin) 都能显著缩短小鼠强迫游泳的不动时间, 具有抗抑郁活性^[7,8]。

2.3.2 黄酮类 从贯叶金丝桃中分离得到的槲皮苷 (quercitrin) 及芒果苷元 (mangiferin aglycon) 体外实验能强烈抑制单胺氧化酶 A 的活性, 被认为是潜在的抗抑郁剂^[9]。

2.3.3 低聚糖类 采用小鼠悬尾、小鼠强迫游泳等模型, 综合评价了从巴戟天水溶性部位分得的 4 种菊淀粉型低聚糖即耐斯糖、1F-果呋喃糖基耐斯糖、O-β-D-果呋喃糖基-[(2→1)-果呋喃糖基]5-α-D-葡萄糖吡喃糖苷、O-β-D-果呋喃糖基-[(2→1)-果呋喃糖基]4-α-D-葡萄糖吡喃糖苷的抗抑郁作用, 四者都能显著缩短悬尾实验和强迫游泳实验中的小鼠不动时间, 具有抗抑郁活性^[13,14]。

2.3.4 生物碱类 对从蕃荔枝科、马兜铃科、荷包牡丹科植物中分离得到的 33 种异喹啉类生物碱的抗抑郁活性和构效关系研究表明: 9 种枯拉灵碱、3 种阿扑菲碱及与其结构类似的化合物能显著抑制多巴胺的重吸收, 具有抗抑郁活性^[16]。

2.3.5 间苯三酚类 间苯三酚与3个异戊二烯和异庚二烯单元的加成重排产物,如贯叶金丝桃素。

2.3.6 倍半萜类 采用小鼠强迫游泳模型,对从阔叶缬草根活性部位分得愈创木烷型倍半萜类化合物的抗抑郁活性进行了探讨,结果表明:其中3种 α -阔叶缬草醇、日缬草素醇、醋酸环阔叶缬草醇酯(α -kessyl alcohol, kessanol, cyclokessyl acetate)具较强的抗抑郁活性^[12]。

2.3.7 二萜类 从银杏中分得的银杏内酯能够显著增加大鼠纹状体和边缘系统多巴胺的含量,对DA代谢有一定的抑制作用^[17]。

2.3.8 三萜类 从桔梗科半边莲属植物北美山梗菜中分得的 β -香树醇棕榈酸酯,在5、10、20mg/kg三剂量实验时,显著减少小鼠强迫游泳不动时间,显示出抗抑郁作用^[18]。

2.3.9 皂苷 绞股蓝皂苷可以改善利血平对中枢单胺递质耗竭引起的症状,同时改变利血平引起的一系列体征改变^[19]。

2.3.10 有机酸 从巴戟天乙酸乙酯部位分得的琥珀酸亦具显著抗抑郁活性。

2.4 中药复方治疗抑郁症 报道较多,如:百合地黄汤(百合、生地黄、麦冬、五味子、甘草为基本方)治疗抑郁症30例,显效18例,有效8例,总有效率为86.7%^[20]。香砂六君子汤(人参、白术、茯苓、甘草、陈皮、半夏、香附、砂仁等)治疗抑郁症伴功能性消化不良12例,总有效率100%^[21]。甘麦大枣汤(炙甘草、淮小麦、大枣、党参、白术、茯苓、柴胡、香附等)治疗恶性肿瘤患者抑郁症40例,总有效率75%^[22],等等。

3 结语

抑郁症在中医范畴属于“郁症”,临床分为虚症、实证两种,治疗以舒肝益气、养血、扶正为主,有较完善的理论系统。植物药中具有抗抑郁疗效的植物较多,且天然抗抑郁剂通常具有安全、低毒性、副作用少的特点。我国作为中药中医学的发源地之一,研究抗抑郁药的化学成分,利用中草药提取工艺和中药基因组学的先进技术,进行筛选优化,选出一些具有生物活性的中草药提取物,开发出一些植物提取物用于抑郁症的治疗,在中国,乃至世界前景都是非常广阔的。

参考文献:

[1] Lanfumey L, La Cour CM, Frogger N, *et al.* 5-HT-HPA interaction in two models of transgenic mice relevant to major depression [J]. *Neurochem Res*, 2000,25(9-10):1199.

- [2] Popoli M, Mori S, Brunellon. Serine/theonine kinase as molecular targets of antidepressant: implication for pharmacological treatment and pathophysiology of affective disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2001,89(2):149.
- [3] Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, *et al.* Hippocampal volume reduction in major depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(1):115.
- [4] 马强,杨志华,晁福寰. 过量皮质酮致原代培养的大鼠海马神经元死亡方式的研究[J]. *中国应用生理学杂志*, 2001, 17(1):29.
- [5] Malberg JE, Eisch AJ, Nestle EJ, *et al.* Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2000,20(24):9104.
- [6] 李焕德,朱运贵,易清华. 抗抑郁药及其临床应用的研究进展[J]. *国外医学药学分册*,1998,25(4):228.
- [7] 张华. 贯叶连翘的抗抑郁作用[J]. *国外药讯*,1996,12:23.
- [8] 景星芳. 金丝桃浸膏治疗抑郁症的资料在增多[J]. *国外药讯*, 1997,3:35.
- [9] Bladt S J, Geriatr. Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract[J]. *Psychiatry Neurol*, 1994,7(suppl):57.
- [10] 张林娜,陈振强. 银杏叶片治疗老年抑郁症的疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 1999,26(12):560.
- [11] 秦路平,丁如贤,张卫东,等. 积雪草挥发油成分及其抗抑郁作用研究[J]. *第二军医大学学报*,1998,19(2):186.
- [12] 李宗友. 缬草的抗抑郁成分[J]. *国外医学中医中药分册*, 1996,18(2):47.
- [13] 崔承彬,杨明,姚志伟,等. 中药巴戟天抗抑郁活性成分的研究[J]. *中国中药杂志*,1995,20(1):36.
- [14] 蔡兵,崔承彬,陈玉华,等. 巴戟天中菊淀粉型低聚糖类单体成分对小鼠的抗抑郁作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*,1996,10(2):109.
- [15] Dar A, Khatoon S, Raham G, *et al.* *Phytomedicine*, 1997,4(1):41.
- [16] Hasrat J A, De Bruyne T, De Backer] P, *et al.* Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HTergic 5-HT1A receptor agonists in rats: unexploited antidepressive products[J]. *J Pharm. Pharmacol*, 1997,49(11):1145.
- [17] 吴春福,游松,刘雯,等. 银杏内酯和银杏叶提取物对纹状体和边缘系统多巴胺及其代谢产物含量的影响[J]. *中草药*. 1995,26(5):253.
- [18] Subarnas A, Tadno T, Oshima Y, *et al.* Pharmacological properties of beta-amyrin palmitate, a novel centrally acting compound, isolated from *Lobelia inflata* leaves[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1993,45(6):545.
- [19] 程形,阮金秀,袁淑兰. 绞股蓝皂甙对正常及利血平化小鼠脑单胺类递质质量和体征的影响[J]. *中国药理学和毒理学杂志*, 1994,8(1):35.
- [20] 全世建,张丽君. 百合地黄汤加减治疗抑郁症[J]. *山东中医杂志*, 1999,18(3):134.
- [21] 乔岩岩,马玉洁. 香砂六君子汤治疗抑郁症伴功能性消化不良12例[J]. *中国中西医结合杂志*,2000,20(2):152.
- [22] 周雄根,张亚声,张庆荃,等. 中医药治疗恶性肿瘤患者抑郁症疗效观察[J]. *湖北中医杂志*, 2000,22(3):21.

收稿日期:2004-11-27