

越鞠丸治疗抑郁症及其 中医内涵研究进展*

邹之璐, 张煜萱, 陈 刚**

(南京中医药大学基础医学院转化系统生物学与神经科学研究中心
中医脑病重点实验室 南京 210023)

摘 要:抑郁症是严重影响国人健康的重大疾病,研究显示,中成药越鞠丸具有独特的快速持久抗抑郁作用。最近,在越鞠丸快速改善帕金森症伴随抑郁上有若干新的发现。从配伍角度,研究揭示栀子-川芎组合为越鞠丸发挥抗抑郁作用的关键药对。关于越鞠丸常规剂量下的抗抑郁作用的基础与临床研究仍然受到关注。临床研究结果支持其单独或联合使用西药改善抑郁症及相关中医证候的药效。新的研究发现特定剂量条件下越鞠丸抗抑郁作用的有效性,对气郁体质的抑郁症患者改善作用也首次得到临床研究证据支持。进一步深入探讨越鞠丸治疗抑郁症的科学基础与临床特点将有助于提高其临床应用水平。

关键词:越鞠丸 抗抑郁 栀子-川芎药对 临床研究

doi: 10.11842/wst.2018.06.007

中图分类号: R277.7

文献标识码: A

越鞠丸始创于金元时代医家朱丹溪的《丹溪心法》中,由苍术、香附、川芎、神曲、栀子组成,五种药物相互配合,以“五药化六郁”,是直接针对郁证,调畅气机、行气解郁的著名方剂^[1]。抑郁症是以长期的情绪抑郁兴趣低下为特点的心境障碍精神疾患,主要症状包括快感缺乏、疲劳、自我价值感缺失及常伴有自杀倾向等^[2],已经成为严重影响国人健康的重大疾病^[3]。由于中医郁证与现代医学的抑郁症在很多方面有相似之处,作为治疗郁证的代表方剂,越鞠丸也广泛用于抑郁症的治疗。近年来,随着研究的深入,越鞠丸治疗抑郁症一些新的特点被揭示出来。例如,越鞠丸具有独特的快速持久抗抑郁作用,单次给与越鞠丸在慢性抑郁症动物模型上可以产生抗抑郁样作用^[4,5],在抑郁症病人上给与越鞠丸治疗也可以引发较快而持久的抗抑郁

效果^[6,7],在此方向上的研究仍然不断有新的发现。同时,结合越鞠丸的中医理论基础和药物使用实际,其治疗抑郁症的相关中医和临床研究又有新的发展。

1 越鞠丸快速抗抑郁研究

常用的抗抑郁西药治疗抑郁症起效较慢,作用效果不持久。近年来临床上以前用作麻醉剂的氯胺酮,单次低于麻醉剂量下可以快速改善抑郁症状,并且可持久一段时间,快速抗抑郁由此而提出,已经成为国际上持续关注的领域。基于氯胺酮明显的毒副作用,我们前期对中药快速抗抑郁进行了系统研究,结果表明单次越鞠丸也可以产生快速而持久的抗抑郁作用,详见另文综述^[8],最近的研究显示越鞠丸快速改善帕金森伴随抑郁效果。帕金森病是中老年人常见的神经系统疾病。约30%的帕金森患者伴发严重的抑郁症,在治疗方面更加的困难,严重影响患者生活质量。采用西药治疗以减轻抑郁症状,但治疗效果不理想。王

收稿日期:2018-05-24

修回日期:2018-06-24

* 国家自然科学基金面上基金项目(NO.81673625):基于PACAP-CREB信号通路的越鞠丸快速抗抑郁机制研究,负责人:陈刚;江苏省自然科学基金资助项目(NO.BK20151568):PACAP介导越鞠丸快速抗抑郁机制研究,负责人:陈刚;江苏省高校优势学科支持项目(PAPD):中医学优势学科,负责人:方祝元。

** 通讯作者:陈刚,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:抑郁症个体化中医药防治研究。

省等的实验研究发现越鞠丸可快速改善帕金森伴抑郁,其作用机制与激活 CREB 信号、保护神经元有关:越鞠丸能够减少帕金森伴抑郁模型小鼠强迫游泳的不动时间,提高糖水偏好,起效时间为单次给药后的第3天。越鞠丸可以提高经 MPP+处理的 PC12 细胞磷酸化 CREB 表达^[9]。陈畅等的研究发现越鞠丸醇提物对 MPP+模型中的 PC12 细胞具有保护作用,其机制包括激活 ERK、CREB 的磷酸化,该信号是调控突触可塑性的重要环节^[10]。唐娟娟的实验研究中,发现越鞠丸对帕金森病抑郁模型小鼠具有显著抗抑郁样作用,增加帕金森病抑郁模型小鼠前额皮层突触可塑性相关蛋白 PSD-95, Synapsin-1 和 GluR-1,从而给出了增强突触可塑性的分子证据。该研究使用单纯的 MPTP 方法,检测出小鼠抑郁样行为,提示帕金森的病理因素是其伴随抑郁症的重要来源。而越鞠丸单次给药后改善抑郁样行为并增强中枢调控抑郁脑区突触可塑性,显示越鞠丸在治疗帕金森伴随抑郁上的机理与应用潜力^[11]。

最近王薇等研究谷氨酸能 NMDA 受体介导的信号通路是否参与介导越鞠丸快速抗抑郁作用,前期发现越鞠丸可以抑制 NMDA 受体亚单位 NR1 的表达,与氯胺酮相似。NMDA 受体可以调控胞内小分子 NO 浓度,NO 是重要的细胞内信号物质,释放到细胞外又作为神经信号传递物质在介导情感和认知等功能中发挥重要作用。研究发现越鞠丸可以快速降低胞内 NO 及其下游的 cGMP 浓度,引起下游分子信号的变化。为了评价该信号在越鞠丸快速抗抑郁中的作用,该研究进一步通过预先给予 NO 合成前体 L-arg,增加 NO 的水平,发现它能够阻断越鞠丸的抗抑郁作用,证实了越鞠丸的抗抑郁作用对 NO-cGMP 信号通路的依赖,而越鞠丸的快速抗抑郁作用可以通过抑制 NMDA/cGMP 信号而实现的。

中医药的特点是辨证论治,进行整体性个性化治疗,而遗传变异性是解释中医药个性化差异的基础。可以利用小鼠的遗传差异性来进行中医药的个性化治疗现代生物学基础的实验研究。前期薛文达等从小鼠上进行了越鞠丸个性化差异治疗研究,发现在封闭群的 ICR 和昆明小鼠上,越鞠丸都可以即刻产生抗抑郁作用,但是两个品系上抗抑郁作用的持久性有明显的差异,研究发现越鞠丸对两个品系小鼠海马中的 PKA-CREB 信号的激活与否是他们品系差异的关键。最近薛文达等比较分析了越鞠丸在 Balb/c 和 C57BL/6J 两个近交系小鼠中的抗抑郁作用差异,结果

显示同样剂量的越鞠丸只能对 Balb/c 小鼠的产生抗抑郁作用,而对于 C57BL/6J 小鼠没有抗抑郁作用。为了研究其差异性的神经电生理机制,该研究采用电生理技术检测给药后海马脑片电活动变化。通过在体给药后进行脑片培养,测量两个品系小鼠前额皮层区的场电位与长时程增强效应,结果发现越鞠丸能够显著增加 Balb/c 小鼠前额皮层的场电位及持久的长时程增强(LTP),而 C57BL/6J 小鼠在给药后场电位没有变化,诱发的 LTP 也迅速的恢复正常。结果从电生理证据提示越鞠丸通过提高突触传递效能,增强神经电信号活动,从而产生抗抑郁作用以及对药效个性化差异的影响。

2 越鞠丸配伍研究

尽管越鞠丸的创制有明确的记载,但是其配伍规律一直都有争议。研究其组方在抗抑郁作用中的不同地位,是客观分析配伍规律的一个思路。之前系列研究揭示其中栀子是在越鞠丸成分中唯一具有快速抗抑郁的效应^[12],并通过其中的化学部位,单体成分的快速抗抑郁效应及相关神经可塑性机理研究中得到证实^[13,14]。最近陶伟伟等通过递减拆方的方法,除了进一步确认栀子为关键成分,还揭示栀子-川芎组合为越鞠丸发挥抗抑郁作用的关键药对,在合理剂量范围内,只有川芎可以与栀子产生协同效应,减少栀子的剂量,发挥抗抑郁作用。该研究重点从调节小鼠海马组织中炎症因子 IL-6、TNF- α 与相关炎症蛋白 p-NF- κ B p65、p-I κ B α ,增强 BDNF 及其受体 TrkB 的表达研究了协同机制。该研究结果与蒋麟等先前发现有一定的一致性:即川芎和栀子同用,慢性给药可产生抗抑郁作用;而川芎、香附同用或单用川芎则无明显抗抑郁效果^[15]。需要指出的是,我们系列研究是在证实栀子的君药地位前提下,揭示出川芎特有的辅助作用,具有臣药地位。我们的实验研究结果与李时珍将越鞠丸的方名理解为栀子(越桃)与川芎(鞠芎)颇为一致。

3 越鞠丸抗抑郁的常规剂量效应及相关药理学

研究表明,越鞠丸产生快速抗抑郁作用所需剂量要比通常使用的剂量要高。而越鞠丸早已批准作为非处方药使用,常规剂量范围内越鞠丸治疗抑郁症情况如何呢?最近的研究对越鞠丸在常规剂量下的抗抑郁作用进行了系统分析。邹之璐等发现,在特定剂量下,单次越鞠丸也表现出抗抑郁作用,只是药效时长比快速抗抑郁剂量下要短,支持了越鞠丸在临床抗抑郁效

应,也提示其作用的剂量条件。该研究还建立了一个在发病长时程上更模拟抑郁症特点的模型并评价越鞠丸的作用。抑郁症的发作大多持续至少两周以上,长者甚至数年,多数病例具有反复发作的倾向,具有长期性和反复性的特点。针对此,该研究建立了慢性习得性无助模型,模型动物表现出长期性的抑郁样行为。在此模型上,比较常规剂量范围内的越鞠丸与常规抗抑郁西药氟西汀的改善抑郁样行为,发现总体上越鞠丸具有更好的抗抑郁效果。慢性抑郁样小鼠的海马中,越鞠丸可以增加PKA/CERB/BDNF的表达,氟西汀并不能改善其中的上游信号CREB的表达。该研究还进一步评价了NMDA信号对抑郁行为及越鞠丸抗抑郁作用的影响,揭示越鞠丸抗抑郁作用可以被激活的NMDA信号抵消掉,提示越鞠丸的作用依赖于NMDA信号的抑制^[16]。

网络药理学方法也应用到越鞠丸的机制研究。张雯等通过网络药理学研究方法对越鞠丸的大量信息进行计算和预测,得到ATP1A1, KRAS, PRKAA1等关键靶点,富集到神经元凋亡过程、神经营养因子信号通路、5-羟色胺能突触、长期抑郁症、一氧化氮合酶活性的调节以及胆汁分泌、胃酸分泌等与抑郁症和胃肠道功能紊乱相关的功能和通路^[17],但是这些信息的有效性还需多方面检验。

4 越鞠丸临床治疗抑郁症相关体质与证候研究

根据中医原理,疾病治疗要辨证辨体质以取得更好疗效。中医气郁体质是抑郁症的易感体质,而越鞠丸是针对气郁最合适的方剂之一。为了检验气郁体质与气郁类型的证候的抑郁症患者上的疗效,张煜萱等开展了临床对照研究,并检验了治疗前后血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平的变化^[18]。抑郁症量表评分结果显示,越鞠丸组在服药后第7天起与服药前相比显著降低,与对照组相比也显著降低。而且,越鞠丸组服药后第7天起有显著提升血液中BDNF,直至健康水平。该结果支持了越鞠丸对气郁体质抑郁症的良好治疗作用,同时也发现部分证候表现上气郁并不是主导的抑郁症病人上,越鞠丸也有较好的急性期抑郁症治疗疗效,提示越鞠丸气郁体质可能是更重要的方面。

汤景霞等的临床研究探讨了越鞠丸治疗郁证的临床药理作用^[19]。试验中对照组使用百忧解及心理教育进行治疗,观察组在对照组的基础上加服越鞠丸。结果显示,观察组患者郁证证候治疗有效率为88.3%,对

照组为61.8%,观察组显著优于对照组,而且能够有效缓解患者的躯体症状,副作用小。张国妍等进行随机对照临床试验探讨了越鞠丸合逍遥散对郁证的治疗作用^[20],理论上越鞠丸除烦解郁作用更强,而逍遥散健脾养血之效更佳,两方合用,可更好改善郁证临床疗效。研究中对照组给予逍遥散治疗,治疗组使用越鞠丸与逍遥散合用治疗。HAMA、HAMD、ADL评分结果显示,治疗组患者评分降低更为明显;与服药前相比,两组患者情绪低落、兴趣丧失、多愁善感、易哭和善太息等中医证候患者例数显著减少,治疗组总有效率显著高于对照组,结果支持越鞠丸与逍遥散合用改善郁证患者的负性情绪与临床症状,提高日常生活能力。

5 越鞠丸与西药及其他中药方剂联合用药的改善抑郁症临床研究

与其他中药类似,目前关于越鞠丸的治疗抑郁症的临床研究,还是以通过联合抗抑郁西药观察疗效与副作用为主,但是在适应症状范围有新的拓展。操儒森的临床观察探讨了越鞠丸合黛力新治疗更年期抑郁症的临床疗效^[21]。试验针对更年期抑郁症患者随机分为两组,治疗组使用越鞠丸合黛力新治疗,对照组使用黛力新单药治疗,治疗疗程两个月。HAMD评分结果显示,两组治疗后评分均显著下降,治疗组总有效率95%,优于对照组总有效率85%。妇人三阴脉俱衰于上,故精气不畅,气结则血瘀,这可能是越鞠丸强化更年期抑郁症治疗的可能原因。陈明鉴等的随机对照临床试验探讨了越鞠丸与度洛西汀合用治疗伴有躯体焦虑症抑郁症的疗效^[22]。对照组使用度洛西汀治疗,观察组使用越鞠丸度洛西汀联合治疗。HAMD量表评分显示,两组治疗前后HAMD量表评分总分和躯体因子评分有显著差异;与对照组相比,观察组治疗第28天起,HAMD量表的评分有显著差异;再经过4周之后,躯体因子及TESS评分差异都有统计学改变,所以越鞠丸联合度洛西汀能有效改善抑郁症患者躯体症状,抑郁症状,还减轻度洛西汀的不良反应。

先前的实验研究显示越鞠丸合甘麦大枣汤在产后抑郁模型^[23]和产后抑郁子代模型^[24]上都有快速持久起效抗抑郁的作用。甘麦大枣汤甘润平补,养心调肝,与越鞠丸合用,适合于产后抑郁症气郁血虚之病机。周红香等的随机对照研究探讨了越鞠丸合甘麦大枣汤加减治疗产后抑郁患者的临床效果^[25]。试验中对照组使用心理治疗的方法,观察组加服越鞠丸合甘麦大枣

汤加减方。HAMD 量表评分显示,观察组的治疗效果显著优于对照组。

6 小结与展望

越鞠丸快速抗抑郁已经在多个动物模型中得到支持,而最近研究给出了其在快速缓解帕金森伴抑郁上的作用,可能与其快速改善突触可塑性、保护神经元有关。实验研究揭示越鞠丸中栀子与川芎组合为其中发挥抗抑郁作用的关键药对,提示了该方中栀子川芎的君臣配伍关系。此外,重复常规剂量范围内越鞠丸也可以产生较好的治疗抑郁症作用,通过修复抑郁相关脑区受损的神经可塑性而实现。有关越鞠丸的临床试验除了支持其对中医郁证的作用,还显示越鞠丸对气郁体质的抑郁患者良好效果,提高 BDNF 至健康水平。多项越鞠丸合并西药或其他方剂联合治疗抑郁症

的临床试验研究,继续提供新的证据提示越鞠丸在增强不同抑郁症类型的治疗效果和减轻抗抑郁西药的不良反应上的功用。

随着越鞠丸的抗抑郁研究的不断深入,其抗抑郁作用机制日渐清晰,临床上效果和特点也得到了检验,仍有一些问题有待进一步廓清。第一,目前临床使用的抗抑郁西药均不同程度地存在副作用,如体重增加、性功能障碍、失眠、嗜睡、虚弱等。临床表明越鞠丸可以改善这些副作用,但是相关基础研究仍然缺乏。第二,越鞠丸治疗抑郁症的适应性体质与证候研究仍需要进一步加强。第三,越鞠丸治疗抑郁症的多中心随机对照研究依然是扩大其临床应用的重要基石,目前在开展中。越鞠丸具有深刻的抑郁症治疗科学研究价值及临床应用价值,对其深入发掘将有助于增进了解抑郁症的机理,也为拓展抑郁症临床防治手段做出新的贡献。

参考文献

- 1 朱丹溪. 丹溪心法. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 1-10.
- 2 Berman R M, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(4): 351-354.
- 3 Ott C, Gold S M, Penninx B W, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Primers*, 2016, 2: 160565.
- 4 Xue W, Zhou X, Yi N, et al. Yueju pill rapidly induces antidepressant like effects and acutely enhances BDNF expression in mouse brain. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 2013: 184367.
- 5 Tang J, Xue W, Xia B, et al. Involvement of normalized NMDA receptor and mTOR-related signaling in rapid antidepressant effects of Yueju and ketamine on chronically stressed mice. *Scientific Reports*, 2015, 5 (5): 13573.
- 6 Wu R, Zhu D, Xia Y, et al. A role of Yueju in fast-onset antidepressant action on major depressive disorder and serum BDNF expression: a randomly double-blind, fluoxetine-adjunct, placebo-controlled, pilot clinical study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2013-2021.
- 7 朱丹丹, 吴如燕, 周欣, 等. 越鞠丸快速治疗抑郁症初步临床随机双盲对照研究. 辽宁中医杂志, 2016(2): 311-313.
- 8 周欣, 薛文达, 唐娟娟, 等. 中医药快速抗抑郁研究进展. 世界科学技术-中医药现代化, 2017(8): 1283-1288.
- 9 王省, 唐娟娟, 陈畅, 等. 越鞠丸快速改善帕金森病抑郁的机制研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2017(2): 289-294.
- 10 陈畅, 唐娟娟, 夏宝妹, 等. 越鞠丸对帕金森病体外模型的神经保护作用研究. 南京中医药大学学报, 2015(2): 156-159.
- 11 唐娟娟, 王启盛, 高翌, 等. 越鞠丸对帕金森病抑郁模型小鼠的抗抑郁作用研究. 中国现代药物应用, 2017(7): 196-198.
- 12 Zhang H, Xue W, Wu R, et al. Rapid antidepressant activity of ethanol extract of gardenia jasminoides ellis is associated with up-regulation of BDNF expression in the hippocampus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 2015(15-16): 761238.
- 13 任荔, 陶伟伟, 薛文达, 等. 越鞠丸石油醚部位潜在的快速抗抑郁作用与 BDNF、TrkB 蛋白表达的上调相关. 中国药理学通报, 2015(12): 1754-1759.
- 14 Wu R, Tao W, Zhang H, et al. Instant and persistent antidepressant response of gardenia yellow pigment is associated with acute protein synthesis and delayed upregulation of BDNF expression in the hippocampus. *ACS Chem Neurosci*, 2016, 7(8): 1068-1076.
- 15 蒋麟. 以越鞠丸为基础的抗抑郁中药复方药理作用及其机理研究. 成都: 成都中医药大学博士学位论文, 2004.
- 16 Zou Z, Chen Y, Shen Q, et al. Neural plasticity associated with hippocampal PKA-CREB and NMDA signaling is involved in the antidepressant effect of repeated low dose of Yueju Pill on chronic mouse model of learned helplessness. *Neural Plast*, 2017, 2017: 9160515.
- 17 张雯, 唐仕欢, 张毅, 等. 基于整合药理学的越鞠丸“异病同治”研究. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1352-1359.
- 18 张煜萱, 崔博, 邹之璐, 等. 越鞠丸治疗气郁体质抑郁患者及改善血清 BDNF 水平的临床对照研究. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 960-963.
- 19 汤景霞, 陈伟. 越鞠丸治疗郁证的临床研究. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(4): 90-91.
- 20 张国妍, 方金, 焦志宏. 越鞠丸合逍遥散对郁证患者中医临床症状和西医相关指标的影响. 医药论坛杂志, 2017, 38(12): 172-174.
- 21 操儒森. 越鞠丸合黛力新治疗更年期抑郁症 20 例. 中国中医药现代

- 远程教育, 2017, 15(21): 84-86.
- 22 陈明鉴, 姚冉. 越鞠丸联合度洛西汀治疗伴有躯体焦虑抑郁症的临床观察. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(2): 175-176.
- 23 夏宝妹, 张海楼, 薛文达, 等. 产后抑郁小鼠模型的构建及越鞠甘麦大枣汤对其抑郁样行为的影响. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1324-1328.
- 24 吴如燕, 陆彩, 陶伟伟, 等. 越鞠甘麦大枣汤对抑郁子代小鼠海马 Akt 及 m-TOR 分子表达的影响. 中国药理学通报, 2016, 32(7): 1022-1026.
- 25 周红香, 廖维政, 王满英, 等. 越鞠丸合甘麦大枣汤加减治疗产后抑郁症. 中国医学创新, 2015, 12(6): 104-105.

Research Progress on Yueju Pill in the Treatment of Depression and Associated Traditional Chinese Medicine Connotation

Zou Zhilu, Zhang Yuxuan, Chen Gang

(Key Laboratory for Encephalopathy of Chinese Medicine, Transformation Systems Biology and Neuroscience Research Center, School of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract: Depression has become a serious disease affecting the health of Chinese people. Yueju pill has shown a unique rapid and lasting anti-depression effect, and Yueju pill can rapidly improve Parkinson's disease with depression. The drug pair of *Fructus Gardeniae* and *Rhizoma Ligustici Chuanxiong* is necessary for traditional Chinese formula Yueju Pill for antidepressant effect. Recent studies have found the antidepressant effect of Yueju pills at regular doses, and an integrative pharmacological method was adopted to predict the targets and pathways of Yueju pill and explore its molecular mechanism for depression. In recent years, there has been an increasing number of clinical studies on the treatment of depression with Yueju pills and significant therapeutic effects. A new clinical study found that Yueju pill may have antidepressant effects and increase serum BDNF concentration. This paper reviewed the recent research progress of Yueju pill in the treatment of depression in recent 5 years.

Keywords: Yueju pill, antidepressant effect, drug pair of *Fructus Gardeniae* and *Rhizoma Ligustici Chuanxiong*, clinical study

(责任编辑:周哲琦 张娜娜, 责任译审:王 昭)