

巴戟天抗抑郁成分药理 机制研究进展※

● 魏京邑¹ 岳广欣^{2▲}

摘 要 中药巴戟天有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效,常用于治疗阳痿遗精、宫冷不孕、筋骨痿软、风湿痹痛等病症。近年来时有研究报道采用巴戟天或其组成的中药复方用于抑郁症的治疗。巴戟天主要的抗抑郁活性成分有巴戟天寡糖、巴戟甲素和巴戟天多糖等,巴戟天抗抑郁成分的药理机制可能是减少海马区神经元损伤、减少脑组织氧化损伤、直接增强 5-HT 神经递质的表达、提高神经营养因子 BD-NF 的表达并调节海马神经可塑性。

关键词 巴戟天 抑郁症 药理作用

巴戟天为茜草科植物巴戟天 *Morinda officinalis* How 的干燥根,味甘、辛,性微温,具有补肝肾、强筋骨、祛风湿的功效,中医常用于治疗阳痿遗精、宫冷不孕、月经不调、少腹冷痛、风湿痹痛、筋骨痿软等症^[1]。《神农本草经》谓其:“主大风邪气,阳痿不起,强筋骨,安五脏,补中,增志益气。”《本草备要》记载巴戟天:“补肾益精,治五劳七伤,辛温散风湿,治风湿脚气水肿。”巴戟天经盐炙后专入肾经,温而不燥,可增强补肾助阳作用,多服、久服无伤阴之弊^[2]。巴戟天的主要成分有糖类、蒽醌类、环烯醚萜苷类、有机酸类、微量元素、氨基酸和甾醇类等,具有补肾壮阳、强筋健骨、祛风湿、固精髓、增强性欲、抗衰老、抗肿瘤

和抗抑郁的功效^[3],其中糖类成分具有提高机体免疫力,抗骨质疏松,抗氧化、抗抑郁、促进血管生成、改善心功能、改善生殖作用;其环烯醚萜类成分具有抗氧化、抗细胞染色体诱变、抗肿瘤、抗炎镇痛和泻下等作用^[4];有机酸类中棕榈酸^[5]、琥珀酸^[6]和丁二酸^[7]均具有抗抑郁作用。岳广欣^[8]认为相火不足是抑郁症发病的根源,而巴戟天具有补肾阳的作用,是治疗抑郁症药物研发的新目标。

1 巴戟天寡糖的抗抑郁作用

巴戟天寡糖(*Morinda officinalis* oligosaccharides, MOO)是崔承彬博士首先从茜草科巴戟属植物巴戟天

中追踪分离到的菊淀粉型低聚糖,并研究表明巴戟天寡糖有抗忧郁、抗应激作用^[6]。近期冯峰等^[9]从巴戟天根中共分离出蔗糖、耐斯糖、菊粉六糖、 β -D-果吡喃糖-(2 \rightarrow 1)- β -D-果呋喃糖-(2 \rightarrow 1)- β -D-果呋喃糖、 β -D-果吡喃糖-(2 \rightarrow 1)- β -D-果呋喃糖-(2 \rightarrow 1)- β -D-果呋喃糖和 β -D-果吡喃糖-(2 \rightarrow 1)- β -D-果呋喃糖-(2 \rightarrow 1)- β -D-果呋喃糖和 β -D-果吡喃糖-(2 \rightarrow 1)- β -D-果呋喃糖-(2 \rightarrow 1)- β -D-果呋喃糖六个寡糖类化合物。现代临床研究证实^[10,11]巴戟天寡糖胶囊能有效缓解轻、中度抑郁症的临床病情。刘飞虎等^[12]对 42 例肾虚型抑郁症患者进行巴戟天寡糖抗抑郁临床观察,结果显示巴戟天寡糖对轻、中度抑郁症有肯定疗效。张洁^[13]采用随机、双盲、多中心、阳性药对照试验方法,评价巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的临床有效性和安全性,结果显示巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的疗效相

※基金项目 国家自然科学基金(No. 81573846);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金中国中医科学院自主选题项目(No. YZ-1663)

▲通讯作者 岳广欣,男,副研究员,硕士研究生导师。从事精神相关病症中医药防治基础研究。E-mail: yuegx73@hotmail.com

•作者单位 1. 北京中医药大学东方学院(065001);2. 中国中医科学院基础理论研究所(100700)

当于盐酸氟西汀片,不良反应轻微,安全性好。巴戟天寡糖的抗抑郁作用可能通过以下机制而起作用:

邹连勇等^[14]采用对照法研究巴戟天寡糖和氟西汀对小鼠海马神经细胞再生及神经元生长的影响,利用免疫组化和原代细胞培养的方法得出 $50\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 巴戟天寡糖能够明显促进成年小鼠海马神经细胞的再生, $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的巴戟天寡糖能增加原代培养的海马神经元树突及分支数目,提示巴戟天寡糖可能对海马神经可塑性具有调节作用。徐德峰等^[15]利用慢性不可预见应激法建立雄性 SD 大鼠抑郁模型,以巴戟天寡糖和氟西汀作对照,用糖水偏爱测试和强迫游泳测试检测大鼠的行为变化,结果显示巴戟天寡糖能增强抑郁模型大鼠对糖水的偏爱、显著降低强迫游泳不动时间;利用蛋白免疫印迹法检测到巴戟天寡糖能明显提高抑郁症模型大鼠海马脑区脑源性神经营养因子(BDNF)、糖原合成酶激酶 3β (GSK- 3β)及突触蛋白包括谷氨酸受体亚单位-1、突触蛋白-1、突触后致密物-95 的表达,提示巴戟天可能是通过调节神经营养通路中关键节点进而发挥抗抑郁作用。近期 Xu LZ^[16]将 PI3K 抑制剂注射在小鼠脑内侧前额叶皮质(mPFC),研究巴戟天抗抑郁作用机制,结果提示其抗抑郁作用机制可能是调节内侧前额叶皮层的 BDNF-GSK- 3β - β -catenin 通路,同时提高小鼠抗压能力。这些研究说明巴戟天寡糖可以通过调控神经营养信号传导通路,调节突触可塑性进而发挥抗抑郁作用。

持续高浓度皮质酮可以导致淋巴细胞、皮层及海马神经细胞损伤^[17],抑郁症的发生可能与此有关。李云峰等^[18]将巴戟天寡糖

(MW-97)或 NGF 与皮质酮共孵 PC12 细胞研究表明 MW-97 可使大鼠前脑皮层 NGF、BDNF 及海马 BDNF mRNA 表达升高,结果提示 MW-97 抗抑郁作用机理可能与神经细胞营养因子表达升高,从而对皮质酮诱导的神经元损伤产生保护作用有关。通过对神经细胞的进一步研究发现,巴戟天寡糖这种保护作用可能与其减少细胞内钙离子超载有关^[19]。

5-HT 广泛分布于脑内,调节多种生理功能,包括睡眠、情绪和对压力的反应,也被认为与精神疾病的病理机制有关,主要相关疾病包括抑郁症和焦虑障碍^[20,21]。蔡兵^[22]应用小鼠悬尾法、5-羟色胺酸诱发小鼠甩头法、阿扑吗啡诱导小鼠刻板行为法以及小鼠全脑单胺递质含量测量法等,综合评价巴戟天中寡糖类成分的抗抑郁药理作用,实验结果表明巴戟天寡糖类成分能显著缩短小鼠悬尾抑郁模型的不动时间、兴奋 5-羟色胺能神经系统并对多巴胺系统也有一定影响,其中六聚糖(IV)和七聚糖(V)能使小鼠脑内 5-HT 及其代谢产物 5-HIAA 增加,这一结果初步表明这些寡糖的抗抑郁作用可能主要通过 5-羟色胺能神经系统起作用。

此外,还有学者^[23]研究证实巴戟天寡糖发挥抗创伤后应激障碍(PTSD)样作用,这可能与大脑别孕烯醇酮的合成。

2 巴戟天甲素的抗抑郁作用

陈洁文等^[24]以大鼠离体海马脑片为标本,从细胞分子水平上观察巴戟天甲素对大鼠海马脑片缺氧状态下的诱发群锋电位和突触传递长时程增强的影响。结果观察到巴戟

天甲素对脑缺氧损伤具有保护作用,并能增强脑的记忆功能,其作用机制与一氧化氮有一定关系。有学者^[25]采用硝酸还原酶法检测,发现抑郁症患者血浆中硝酸盐及亚硝酸盐浓度显著低于正常对照组,抗抑郁治疗后随着精神症状的缓解,NO 水平有不同程度的增高。巴戟天甲素还能增加衰老大鼠脑组织中一氧化氮的含量,升高脑组织的葡萄糖水平,提高 NO、GSH-Px 活性,减少 LPO 和脂褐素的生成和积聚^[26];可以通过降低脑耗氧量使急性脑缺血损伤小鼠的断头后喘气时间延长,改善能量代谢而提高小鼠急性脑缺血的耐受能力^[27];对 A β 致 PC12 细胞损伤模型,巴戟天甲素具有增加拟痴呆大鼠模型脑组织中多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素和 5-羟色胺含量的功能^[28]。上述资料提示巴戟天甲素可以通过减少脑内神经元损伤直接或间接起到抗抑郁作用。

3 巴戟天多糖的抗抑郁作用

巴戟天中多糖含量高达 28.168%^[29]且具有免疫增强作用和抗抑郁作用。刘建金^[30]采用水沉纯提法提取巴戟天多糖,观察其对大鼠抑郁模型的影响,结果显示巴戟天多糖能减少 T 迷宫错误次数,减少海马区神经元数目,降低血清 MDA 水平,提高血清 SOD 水平,提示巴戟天多糖能够减轻抑郁症大鼠体内氧化应激反应,减轻海马区神经元损伤,改善实验性抑郁症大鼠认知行为障碍。另外,崔笑梅等^[31]通过实验研究发现巴戟天多糖能够直接有效地清除大鼠因高强度力竭运动引起的自由基代谢紊乱并提高抗氧化能力,进而起到改善、抑制脑组织氧化损伤,缓解疲劳的作用,其

机理可能与巴戟天多糖对活性氧(ROS)具有清除作用减轻丙二醛(MDA)的生成量,使超氧化物歧化酶(SOD)增加、活力增强,同时通过减少机体超氧阴离子自由基的生成,使SOD的消耗降低,减轻自由基对脑组织的氧化损伤,从而对神经起到保护性作用^[31]。以上说明,巴戟天多糖也可以通过抗氧化减少海马区神经元损伤而发挥抗抑郁作用。

4 巴戟天其它提取物抗抑郁作用

蔡兵^[32]利用大、小鼠抗抑郁相关实验动物模型,组合成逐级评价药物对实验动物自发活动的影响、药物的抗抑郁作用、药理作用初析等三级测评模式,对中药巴戟天的抗抑郁活性进行系统研究后发现巴戟天醇提取物(包括琥珀酸)和水提物(包括巴戟天寡糖类)均能缩短悬尾和强迫游泳小鼠的不动时间,除ME4均能显著增加小鼠甩头次数,表明巴戟天提取物主要作用于5-HT系统;ME1和ME2能显著降低APO诱导的小鼠刻板行为,研究认为该行为与DA系统有关,研究结果表明巴戟天的多数提取物主要通过5-HT系统发挥抗抑郁作用。

研究表明,神经系统疾病与谷氨酸的过度释放有关,当它释放过多时会引起神经兴奋毒性,造成神经元损伤甚至是死亡^[33],在抑郁症患者大脑中谷氨酸清除作用是减弱的^[34]。黄珍珍^[35]分别用不同浓度的水晶兰苷、去乙酰车叶草苷酸和谷氨酸处理细胞,通过MTT法检测细胞的活力,结果提示6小时内水晶兰苷和去乙酰车叶草苷酸对损伤细胞模型有显著保护作用,均能提高细胞存活率,研究发现巴戟天环

烯醚萜属水晶兰苷及去乙酰车叶草苷酸对谷氨酸致神经细胞损伤有一定的保护作用。

张中启等^[36]采用大小鼠强迫性游泳和大鼠低速率差式强化程序(DRL 72s)法研究巴戟天醇提取物抗抑郁作用发现:在小鼠强迫性游泳模型上巴戟天醇提取物和醇提取物A(含四聚糖、五聚糖、六聚糖、七聚糖)与盐酸地昔帕明的作用类似,明显缩短小鼠的不动时间,巴戟天醇提取物和醇提取物A剂量依赖性地增加大鼠强化数,表明巴戟天醇提取物具有抗抑郁作用。

实验证明巴戟天乙醇提取物具有类雌激素样作用,能控制去卵巢小鼠体质量,增加子宫重量、提高体内雌激素水平、增厚子宫内膜柱状上皮,降低子宫萎缩程度^[38],雌激素可调节单胺类神经递质的活性,以上提示巴戟天的类雌激素作用可能会间接作用于神经系统,发挥抗抑郁作用,进而作为辅助药物治疗围绝经期抑郁症。

5 小结

巴戟天成分复杂多样,对其化学成分及其药理作用还需要进一步的研究,巴戟天的每种成分通过“多靶点,多途径”的方式作用于神经、内分泌、免疫等多个系统发挥作用,为了阐明巴戟天抗抑郁机制还需要进一步进行深入研究。从巴戟天中分离出较少活性成分,减少其在药理研究中因成分多而杂带来的困扰。目前对抑郁症的机制研究主要集中在神经、内分泌和免疫系统中的一方面,今后宜加强巴戟天对三个系统综合调控作用,对研发安全、高效、可控的抗抑郁新药提供基础支撑。

参考文献

[1]国家药典委员会.中华人民共和国药典:一

部[S].2015年版.北京:中国医药出版社,2015:81-82.

[2]景海漪,史辑,贾天柱.巴戟天的炮制历史沿革[J].中国药房,2013,24(27):2575-2577.

[3]林美珍,郑松,田惠桥.巴戟天研究现状与展望(综述)[J].亚热带植物科学,2010,12(4):74-78.

[4]徐吉银,楚桐丽,丁平.巴戟天属植物环烯醚萜类化学成分和药理活性研究进展[J].广州中医药大学学报,2006,17(3):268-271.

[5]周法兴,文洁,马燕.巴戟天化学成分的研究[J].中国药学杂志,1986,21(6):373.

[6]崔承彬,杨明,姚志伟,等.中药巴戟天中抗抑郁活性成分的研究[J].中国中药杂志,1995(1):36-39.

[7]肖新霞,潘胜利.巴戟天属植物化学成分、药理活性与临床应用[J].国外医药(植物药分册),2003,15(6):243-248.

[8]岳广欣,黄启福,陈家旭,等.情志的五脏调控与抑郁症发病的关系[J].江苏中医药,2007,39(11):14-16.

[9]冯峰,王羚娜,赖小平,等.巴戟天寡糖研究[J].中药材,2012,35(8):1259-1262.

[10]任飞.巴戟天寡糖胶囊治疗肾虚虚型轻中度抑郁症临床研究[D].山西中医学院,2015.

[11]陈建波,肖凡.巴戟天寡糖胶囊治疗轻、中度抑郁症的疗效观察[J].陕西中医,2016,39(8):1029-1031.

[12]刘飞虎,师建国,张晓红,等.巴戟天寡糖胶囊治疗轻中度抑郁症42例[J].陕西中医,2012,35(2):165-167.

[13]张洁.巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的临床研究[D].山西医科大学,2015.

[14]邹连勇,马远林,宓为峰,等.巴戟天寡糖对海马神经细胞再生及神经元生长的影响[J].中国新药杂志,2012,21(22):2623-2626.

[15]徐德峰,宓为峰,张素贞,等.巴戟天寡糖抗抑郁作用机制研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(15):1539-1542.

[16]Xu LZ, Xu DF, Ying H, et al. BDNF - GSK-3 β - catenin pathway in the mPFC is involved in antidepressant-like effects of Morinda officinalis oligosaccharides in rats[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2016.

[17]Király S J, Ancill R J, Dimitrova G. The relationship of endogenous cortisol to psychiatric disorder: a review[J]. Can J Psychiatry, 1997, 42(4):415-420.

(下转第66页)

白^[11]。本实验中小儿安神补脑颗粒对6-OHDA诱导PC12细胞Nrf2、HO-1和NQO-1表达下降的缺陷表现出拮抗作用,表明其作用机制可能与小儿安神补脑颗粒促进Nrf2基因表达,进而提高抗氧化蛋白表达水平,减轻氧化应激损伤有关。

总而言之,我们的研究结果表明小儿安神补脑颗粒对6-OHDA诱导的PC12细胞发挥抗氧化应激作用与Nrf2-ARE信号通路的激活相关,这可能有助于延伸小儿安神补脑颗粒对氧化应激相关的神经系统疾病的使用。

参考文献

- [1] Modafferi S, Stornelli M, Chiarotti F, et al. Sleep, anxiety and psychiatric symptoms in children with Tourette syndrome and tic disorders[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2016, 20(5): 696-703.
- [2] 邱静宇, 刘岩. 小儿安神补脑颗粒治疗小儿多发性抽动症60例临床研究[J]. 中医儿科杂志, 2010, 6(1): 33-36.
- [3] 沈自尹. 从肾本质研究到证本质研究的思考与实践——中西医结合研究推动了更高层次的中医与西医互补[J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(4): 4-7.
- [4] Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell survival responses to envi-

ronmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007, 47: 89-116.

[5] Brown GC, Neher JJ. Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons[J]. Mol Neurobiol, 2010, 41(2-3): 242-247.

[6] Butterfield DA, Reed T, Sultana R. Roles of 3-nitrotyrosine- and 4-hydroxynonenal-modified brain proteins in the progression and pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Free Radic Res, 2011, 45(1): 59-72.

[7] Nguyen T, Sherratt PJ, Pickett CB. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2003, 43: 233-260.

[8] Li W, Yu SW, Kong AN. Nrf2 possesses a redox-sensitive nuclear exporting signal in the Neh5 transactivation domain[J]. J Biol Chem, 2006, 281(37): 27251-27263.

[9] van Muiswinkel FL, Kuiperij HB. The Nrf2-ARE signalling pathway: promising drug target to combat oxidative stress in neurodegenerative disorders[J]. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2005, 4(3): 267-281.

[10] Calkins MJ, Johnson DA, Townsend JA, et al. The Nrf2/ARE pathway as a potential therapeutic target in neurodegenerative disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(3): 497-508.

[11] Itoh K, Tong KI, Yamamoto M. Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles[J]. Free Radic Biol Med, 2004, 36(10): 1208-1213

(上接第69页)

[18] 李云峰, 杨明, 赵毅民, 等. 巴戟天寡糖对皮质酮损伤的PC12细胞的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2000, 12(9): 39-42.

[19] Li YF, Liu YQ, Yang M, et al. The cytoprotective effect of inulin-type hexasaccharide extracted from Morinda officinalis on PC12 cells against the lesion induced by corticosterone[J]. Life Sci, 2004, 75(13): 1531-1538.

[20] DE Comings, Macmurray J P. Maternal age as a potential explanation of the role of the L allele of the serotonin transporter gene in anxiety and depression in Asians[J]. Neuroscience Bulletin, 2014.

[21] Vidal R, Castro E, Pilar-Cuellar F, et al. Serotonin 5-HT4 receptors: A new strategy for developing fast acting antidepressants[J]. Current Pharmaceutical Design, 2014.

[22] 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, 11(2): 30-33.

[23] Qiu Z K, Liu C H, Gao Z W, et al. The inulin-type oligosaccharides extract from morinda officinalis, a traditional Chinese herb, ameliorated behavioral deficits in an animal model of post

-traumatic stress disorder[J]. Metab Brain Dis, 2016, 31(5): 1143-1149.

[24] 陈洁文, 王勇, 谭宝璇, 等. 巴戟素补肾健脑作用的神经活动基础[J]. 广州中医药大学学报, 1999, 10(4): 314-317.

[25] 张静, 徐汉明, 张昌勇, 等. 一氧化氮合酶活性与抑郁症的相关性(英文)[J]. Neuroscience Bulletin, 2005(6): 404-407.

[26] 谭宝璇, 陈洁文, 陈朝凤, 等. 巴戟素补肾健脑作用及其机理研究[C]. //国际传统医药大会论文集[A]. 中国北京, 2000.

[27] 杨黎辉. 巴戟素改善脑缺血再灌注损伤作用的实验研究[D]. 广州中医药大学, 2005.

[28] 陈地灵. 巴戟天低聚糖巴戟甲素抗老年痴呆药效及作用机制研究[D]. 广州中医药大学, 2012.

[29] 郭素华, 王和鸣, 黄涛, 等. 南靖巴戟天多糖的含量测定[J]. 福建中医学院学报, 2006(1): 32-33.

[30] 刘建金. 巴戟天多糖对抑郁症大鼠氧化应激及认知行为的影响[J]. 中国现代医生, 2011, 19(16): 1-2.

[31] 崔笑梅, 曹建民, 周海涛. 巴戟天对大鼠抗运动性疲劳能力及脑组织自由基的影响

[J]. 卫生职业教育, 2014, 20(19): 100-102.

[32] 蔡兵, 崔承彬, 陈玉华, 等. 中药巴戟天抗抑郁作用的大小鼠模型三级组合测试评价[J]. 解放军药学报, 2005, 7(5): 321-325.

[33] Manev H, Costa E, Wroblewski J T, et al. Abusive stimulation of excitatory amino acid receptors: a strategy to limit neurotoxicity[J]. FASEB J, 1990, 4(10): 2789-2797.

[34] Sanacora G, Kendell S F, Levin Y, et al. Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms[J]. Biol Psychiatry, 2007, 61(6): 822-825.

[35] 黄珍珍. 巴戟天的化学成分及其生物活性研究[D]. 广州中医药大学, 2013.

[36] 张中启, 袁莉, 赵楠, 等. 巴戟天醇提取物的抗抑郁作用[J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(11): 19-21.

[37] 王寅, 张巧艳. 巴戟天雌激素样作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 14(3): 527-528.

[38] 杨剑虹, 兰光华. 性激素与抑郁症关系的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(8): 1132-1133.