

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.03.021

综 述

逍遥散干预慢性应激焦虑状态概述

姜幼明¹, 蒙缜之², 刘玥芸¹, 赵宏波^{1,3}, 李晓娟¹, 陈家旭^{*}

(1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 右江民族医学院; 3. 北京市石景山区中医医院)

摘要 慢性应激焦虑状态的病理机制与肝失疏泄、气郁不畅密切相关。逍遥散是疏肝解郁的经典方, 临床上多采用逍遥散原方或化裁方来改善焦虑、抑郁等情绪障碍。逍遥散的作用机制可能是通过调节海马、杏仁核、下丘脑-垂体-肾上腺轴、免疫功能紊乱来发挥疏肝解郁的功效, 其中杏仁核中的促肾上腺皮质激素释放因子 1 (CRF1) 受体及受体后信号通路介导了慢性应激损伤的作用机制, 用其来探讨逍遥散的作用机制具有可行性, 有助于明确逍遥散改善慢性应激焦虑状态的作用机制。

关键词 慢性应激损伤; 焦虑; 逍遥散; 杏仁核; 促肾上腺皮质激素释放因子 1

现代社会竞争激烈, 抑郁、焦虑等情绪功能紊乱的发病率呈逐年上升的趋势, 严重影响了人们的生活质量和社交能力。相关研究表明, 人若长期处于应激环境中, 容易发展为焦虑^[1]。中医学认为, 肝脏为气血调节之枢, 情志不调与肝的疏泄功能密切相关, 众多医家主张从肝论治^[2]。逍遥散是疏肝解郁的经典方, 在现代临床实践中, 逍遥散原方及化裁方多用于治疗焦虑症、抑郁症, 且疗效显著^[3-5]。逍遥散已成为慢性应激损伤药物治疗的研究热点, 目前现代医学对逍遥散进行了大量研究^[6-9], 然而其对慢性应激焦虑状态的作用还有待进一步细致而深入的研究。

1 中医学对慢性应激焦虑状态的认识

中医学关于情志致病的观点与现代医学认为应激后不良情绪引起机体内稳态的破坏从而诱导疾病发生相似^[10]。根据焦虑症的临床表现, 将其归属于中医学“郁证”“不寐”“脏躁”“惊悸”“心悸”等范畴, 可涉及心、肝、胆、脾、胃、肾等多脏腑, 其中以心、肝的脏腑功能失调最为常见^[11]。《黄帝内经》提出“惊则心无所依, 虑无所定, 神无所归”“思则气结”“惊则气乱”, 这说明导致焦虑的重要因素包括两点: 一是心的脏腑功能失调, 二是气机失调。由于肝主疏泄, 喜条达而

恶抑郁, 参与情绪调节, 故多数学者倾向于从气机失调的角度来阐释本病, 认为肝失条达, 气郁化火, 而致焦虑^[12]。

我们以“逍遥散”“中医药”“焦虑”等为关键词从中国期刊全文数据库和中国优秀硕士学位论文全文数据库收集了 1994 年 1 月至 2014 年 5 月关于焦虑临床治疗方面的论文 154 篇。总结现代医家关于焦虑的治疗分型, 根据病程发展, 将本病分为 1) 肝气郁结型: 治以疏肝解郁, 用逍遥散加减^[4,13]; 2) 气郁化火型: 治以疏肝泻火, 佐以安神, 用丹栀逍遥散加减^[14]; 3) 心神不宁型: 治以疏肝理气、宁心健脾, 以益气养血柔肝、行气化湿为辅, 用加味逍遥散加减^[15]; 4) 心脾两虚型: 治以养心健脾、益气补血安神, 用逍遥散配伍归脾汤加减^[16]; 5) 肝肾亏虚型: 治以理气解郁、补肾滋阴, 用逍遥散配伍六味地黄丸加减^[17]。由此可见, 在焦虑的发生发展过程中, 根据焦虑的不同证型、患者的不同体质对逍遥散进行加减化裁应用, 使得治疗更具有针对性。

2 逍遥散改善慢性应激焦虑状态临床研究概况

逍遥散首见于《太平惠民和剂局方》, 由柴胡、白术、当归、芍药、茯苓、薄荷、干姜、甘草 8 味中药组成, 具有疏肝解郁、养血健脾的功效, 是疏肝解郁的经典方。在现代医疗实践中, 逍遥散治疗疾病的范围不再局限于郁证, 还广泛应用于临

基金项目: 国家自然科学基金(81302888, 81473597)

* 通讯作者: chenjiayu@hotmail.com, (010) 64286656

床各科^[18]，其改善情绪障碍共同的病机是肝郁气滞，脾虚血弱。这也充分体现了中医“治病求本”的原则。

在临床应用中，常根据不同的临床表现，以逍遥散为基础方进行加减化裁。肝郁血虚型焦虑症患者，采用逍遥散加远志、酸枣仁来治疗，与氯硝西泮进行对照，结果显示在治疗初期，二者差异不明显，连续治疗 3 周后，逍遥散疗效优于氯硝西泮^[13]。气郁化火型焦虑症患者，采用丹栀逍遥散加减方联合西药治疗，疗效良好^[19]。肝肾亏虚型焦虑症患者，采用逍遥散合六味地黄丸加减联合米氮平片治疗，待患者的病情稳定后，继续坚持中药治疗，逐渐减少西药用量直到停止西药使用，疗效良好^[20]。然而在临床中焦虑症不仅以病的形式单独出现，也合并其他疾病共同存在。高血压病合并焦虑症与中医学中“眩晕”“郁病”紧密相关，多因肝气郁结，郁久化火，扰动心神，耗伤心血，心脾两虚而致。以丹栀逍遥散为基本方，配伍夜交藤、龙骨、牡蛎等治疗，结果显示该方可以很好地协助降压药控制患者血压，并能够有效缓解焦虑症状^[21]。焦虑性失眠，多因情志不舒，气血阴阳亏耗，心神失养所致，或是因为气滞血瘀、痰浊内阻，害扰神明而致，其病机是肝郁脾虚、痰瘀交阻，使用醒脑解郁胶囊合丹栀逍遥散治疗可以有效延长患者睡眠时间，增加深睡眠^[22]。由上可见，临床具体应用中，逍遥散在缓解症状和减少副作用方面优势明显，并常与相关药物联合使用治疗各种原发、伴发焦虑症，具有加强疗效、减少副作用的效果。

3 逍遥散改善慢性应激焦虑状态机制研究概况

研究显示，慢性应激状态下下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴持续过度的激活可以导致神经-内分泌-免疫系统功能紊乱，而逍遥散及其加减方能够改善这一状态，其调节作用具有多层次、多水平的特点。逍遥散的作用机制可能是通过调节海马、杏仁核、HPA 轴、免疫系统及各靶器官的功能来发挥疏肝解郁的功效，进而达到抗应激损伤的目的^[23]。逍遥散通过下调模型大鼠海马的神经元细胞中的兴奋性谷氨酸（NMDA）受体亚基（NR1、NR2A、NR2B）的表达，并上调糖皮质激素受体（GR）的阳性表达，能够部分恢复慢性应激模型大鼠 HPA 轴的负反馈功能^[24]。逍遥散能使海马 5-羟色胺受体基因的表达及受体的含量恢复到正常水

平，并增加脑内多巴胺（DA）、去甲肾上腺素（NE）等单胺类神经递质的表达水平，从而改善应激后内分泌功能的紊乱^[25]。体外实验研究显示^[26]，高浓度皮质酮（CORT）会导致海马神经元的损伤，而逍遥散能够通过抑制海马神经胶质细胞和神经元的凋亡以及促进海马神经前体细胞的增殖来发挥保护作用。应激状态下，海马处于抑制状态，而杏仁核表现为兴奋性增强，二者平衡被打破，丧失了对应激的调节^[27]。 α -氨基羟甲基恶唑丙酸（AMPA）受体拮抗剂 6-氰基-7-nitroquinoxaline-2,3-二酮（CNQX）能够特异性地阻断 AMPA 受体，将其通过脑内埋管给药的方法注入杏仁核，从而抑制其兴奋性，发挥对海马神经元的保护作用。慢性束缚应激 21 天后，引起杏仁核兴奋，海马抑制，杏仁核微量注射 AMPA 受体拮抗剂 CNQX，能够通过阻断杏仁核 AMPA 受体，而对海马神经元起到保护作用，逍遥散也能起到与 CNQX 类似的作用^[28]。因此，认为改善应激后海马杏仁核的失衡状态是逍遥散的作用机制之一。

前期研究观察到慢性束缚应激焦虑大鼠模型杏仁核凋亡促进蛋白（Bax）表达显著上升，这说明慢性应激焦虑后，杏仁核神经细胞凋亡水平增加可能是杏仁核功能失衡的原因之一；而逍遥散能明显降低 Bax 的表达，表明逍遥散改善慢性应激状态的机制之一是通过降低杏仁核 Bax 的表达，改善杏仁核神经细胞凋亡状态来实现的^[8]。有研究结果证实，杏仁核中的促肾上腺皮质激素释放因子 1（CRF1）受体在应激过程中发挥着重要作用^[29-31]，影响杏仁核 CRF1 受体信号通路可能是逍遥散改善慢性应激焦虑的作用机制之一。因此，基于 CRF1 受体通路探讨逍遥散的作用机制具有可行性，将有助于揭示慢性应激焦虑机制，并有利于明确逍遥散改善慢性应激损伤的作用机制，并为 CRF1 受体拮抗剂作为潜在治疗靶点提供可靠的实验依据。

综上所述，逍遥散在临床应用中能对情志疾病具有良好的调节作用，其原方及化裁方广泛应用于焦虑症的治疗。鉴于逍遥散在情志疾病临床治疗中良好的应用基础，相关学者关于其作用机制进行了大量研究，然而关于其确切的作用机制仍存在许多疑问，还有待于进一步的深入研究来阐明。

参考文献

- [1] 唐海波, 邱春霞, 姚树桥. 焦虑障碍的易感性-应激发展观综述 [J]. 中国临床心理学杂志, 2008, 16(2): 222-

- 224.
- [1] 陈家旭. 论肝为气血调节之枢 [J]. 中医杂志, 1998, 39 (1): 9-12.
- [2] 白慧东, 姜育红, 杨国萍, 等. 逍遥散治疗脑卒中后抑郁疗效的 Meta 分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17 (9): 25-27.
- [3] 范丽容. 逍遥散加减治疗卒中后焦虑、抑郁的疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13 (4): 52-53.
- [4] 肖芳, 徐碧云, 李艳, 等. 加味逍遥散对心理应激性失眠患者焦虑抑郁情绪的调节作用 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27 (5): 962-963.
- [5] 杨靖, 刘金伟, 龚锡平, 等. 逍遥散抗抑郁作用的拆方研究现状与思考 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28 (5): 247-248.
- [6] 赵宏波, 白晓晖, 李晓娟, 等. 逍遥散治疗慢性束缚应激焦虑模型大鼠行为学评价 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (5): 1669-1671.
- [7] 姜幼明, 张汉鑫, 陈家旭. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证模型大鼠杏仁核 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27 (4): 882-884.
- [8] 陈建丽, 田俊生, 周玉枝, 等. 基于代谢网络调控的逍遥散抗抑郁作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45 (14): 2100-2102.
- [9] 唐已婷, 陈家旭. 束缚应激与中医肝的关系 [J]. 中国医药学报, 2002, 17 (2): 82-83.
- [10] 朱晓旭, 谢鸣. 焦虑症中医药治疗研究现状 [J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25 (3): 62-65.
- [11] 唐启盛, 孙文军, 曲森, 等. 运用数据挖掘技术分析广泛性焦虑症的中医证候学规律 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10 (9): 975-977.
- [12] 黄云清, 黄运坤. 加味逍遥散与氯硝西泮治疗焦虑症状群的对照观察 [J]. 海峡药学, 2004, 16 (5): 135-136.
- [13] 刘俊德. 丹栀逍遥散治疗混合性焦虑抑郁障碍的临床研究 [J]. 河南中医, 2004, 24 (8): 26-27.
- [14] 黄祖秀, 项祖闯. 中医综合治疗失眠伴焦虑抑郁状态疗效观察 [J]. 四川中医, 2014, 32 (8): 98-99.
- [15] 张敏, 虹娜, 王海箭. 归脾汤合逍遥散加减治疗心脏神经症的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8 (4): 486.
- [16] 董燕, 孙伟. 逍遥散合六味地黄丸加减配合米氮平治疗广泛性焦虑症 34 例疗效观察 [J]. 河北中医, 2013, 35 (6): 849-850.
- [17] 嵇波, 陈家旭, 鲁兆麟. 对逍遥散临床应用的思考 [J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24 (5): 4-7.
- [18] 薛红, 虢周科. 丹栀逍遥散与米氮平治疗广泛性焦虑睡眠障碍对照研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 11 (11): 108-109.
- [19] 张金阁, 孔敬东. 逍遥散合六味地黄丸加减配合米氮平治疗广泛性焦虑症 60 例 [J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25 (12): 27-28.
- [20] 王争胜, 董丽. 丹栀逍遥散加减治疗原发性高血压合并焦虑症 30 例 [J]. 中医研究, 2012, 25 (5): 22-24.
- [21] 边娜, 闫咏梅, 闫蕊, 等. 醒脑解郁胶囊合丹栀逍遥散治疗焦虑性失眠临床观察 [J]. 中医药临床杂志, 2012, 24 (10): 940-941.
- [22] 梁媛, 郭晓玲, 岳广欣, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠行为学变化的调节作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33 (5): 317-322.
- [23] 丁杰, 陈家旭, 饶红梅, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠中枢 GluR1、GluR2 表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32 (6): 389-393.
- [24] 熊静悦. 逍遥散的抗抑郁作用及其 5-HT 系统调控机制研究 [J]. 成都: 成都中医药大学, 2007: 52-57.
- [25] 吴丽丽, 冉川莲, 严灿, 等. 逍遥散对高浓度皮质酮环境海马神经前体细胞增殖和分化的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25 (1): 97-103.
- [26] 岳利峰, 陈家旭, 霍素坤, 等. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠海马 CA1 区和杏仁核 BLA 区 GluR2 阳性细胞数变化的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (8): 1198-1201.
- [27] 岳利峰, 陈家旭, 王大伟. 逍遥散对肝郁脾虚证模型大鼠海马和杏仁核 AMPA 受体亚基基因表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 26 (3): 13-15.
- [28] Bruchas MR, Land BB, Lemos JC, et al. CRF1-R activation of the dynorphin/kappa opioid system in the mouse basolateral amygdala mediates anxiety-like behavior [J]. PLoS One, 2009, 4 (12): e8528.
- [29] Ryabinin AE, Tsoory MM, Kozicz T, et al. Urocortins: CRF's siblings and their potential role in anxiety, depression, and alcohol drinking behavior [J]. Alcohol, 2012, 46 (4): 349-357.

(收稿日期: 2014-04-10; 修回日期: 2014-10-29)

编辑: 焦爽

更正

本刊 2014 年第 55 卷第 17 期第 1519 页《中医原创思维在学生创新能力培养中的作用》一文作者信息有误, 正确的作者信息如下: 邹伟(通讯作者: 13351980999, 邮箱: kuangzou1965@163.com)、程伟、王珑、于学平、孙晓伟、蒋希成、滕伟、戴晓红、田旭升。谨向作者致以歉意。

本刊编辑部