

•综述•

# 金丝桃提取物抗抑郁作用研究与展望

聂伟, 张永祥, 周金黄  
(北京毒物药物研究所, 北京 100850)

关键词: 金丝桃提取物; 有效成分; 抗抑郁作用

中图分类号: R282.71 文献标识码: D 文章编号: 1005-9903(2001)01-0059-03

抑郁症是一种以情感病态变化为主要症状的精神性疾病,其主要表现为情绪低落、言语减少、精神、运动迟缓、常自责自罪、甚至企图自杀。药理学研究表明,抑郁症的病因可能与脑内单胺类神经递质[去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)等]不足有关。近年来,由于人们生活方式改变及随环境毒物增加,抑郁症的发病呈明显上升趋势。现代化学合成药物(如第一代、第二代合成抗抑郁剂)在长期服用后会出现严重的毒副作用,大大影响了人们的日常生活,许多患者常常被迫停止治疗<sup>[1]</sup>。近年来,从天然植物中寻找、研制理想的抗抑郁药物,愈来愈引起研究者的重视。

贯叶金丝桃属植物(*Hypericum perforatum* L, 即 St. John's Wort)是世界上分布最广的天然植物之一,广泛分布于欧洲、亚洲、北非及北美洲,用于治疗精神性疾病已有几百年的历史<sup>[2]</sup>。在金丝桃开花季节早期收获其花及胚芽部分,放置空气中干燥,市场上可获得的金丝桃提取物通常由传统方法制备。干燥物经60~80%甲醇浸泡30min后,采用现代色谱层析技术可洗脱出许多亲脂性组分(这些组分的含量与采摘时间、加工及与日光接触时间有关),包括萘并二萜酮类(金丝桃素,假性金丝桃素,原金丝桃素,原假性金丝桃素,环假金丝桃素),类黄酮类(槲皮黄酮,金丝桃甙,槲皮甙,异构槲皮甙,紫槲皮甙,淡黄木樨草甙),咕吨,生物类萜酮,贯叶金丝桃素及水溶性组分(如有机酸,氨基酸,肽,矿物质,多糖等),其中至少有10种组分具有药理学活性。临床验证从贯叶金丝桃中分离提取的组分用于治疗轻、中度抑郁症效果显著<sup>[3]</sup>。其抗抑郁作用与第一代、第二代合成抗抑郁剂的疗效相近,但耐受性及安全性均明显优于后二者,而且未见其有致死剂量的报道(丙咪嗪致死剂量为治疗剂量的20倍)。在德国金丝桃提取物已正式批准用于治疗抑郁症,其销量已超过所有抗抑郁药物,占德国市场上所有抗抑郁药的20%,而且还有明显上升趋势。目前,在美国金丝桃提取物用于治疗抑郁症也正逐渐增多,其应用前景十分看好。下面就金丝桃提取物及其各组分的抗抑郁作用及其作用机制作一概述。

## 1 金丝桃提取物的抗抑郁作用及其机制

贯叶金丝桃可经多种方法提取,目前市场上销售的主要是经80%甲醇提取后得到金丝桃提取物(LI160)。此外,还可经乙醇或CO<sub>2</sub>提取。采用双盲、随机法临床观察LI160(剂量3×300mg/d×6周)与阿米替林(3×25mg/d×6周)对165名中度抑郁症患者的抗抑郁作用(以Hamilton Depression Scale, HAMD为指标)及其临床耐受性,其中87人服用LI160,78人服用阿米替林。结果表明,LI160组与阿米替林组均有显著的抗抑郁作用( $P < 0.05$ ),且二者间无显著性差异。但LI160组不良反应发生率明显低于阿米替林组(LI160组为37%,阿米替林组为64%),而且LI160组不良反应轻微,无胆碱能及中枢神经系统副作用<sup>[4]</sup>。进一步研究表明,LI160体外应用具有较弱的抑制单胺氧化酶(MAO)活性的作用(IC<sub>50</sub>大于100μg/ml),但其是突触体摄取5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)的强大抑制剂,(IC<sub>50</sub>分别为2.4、4.5、0.9μg/ml),目前还没有一种抗抑郁剂对上述三种神经递质均表现出很强的抑制作用<sup>[5]</sup>。Yu等报道<sup>[6]</sup>,金丝桃提取物可降低小鼠血浆色胺酸水平,同时脑内5-HT及5-HIAA水平亦明显升高。LI160(口服剂量240mg/kg×14d)可明显降低大鼠皮层前β-肾上腺素受体密度,但配体与受体亲和力并未发生改变<sup>[7]</sup>。另有报道,LI160(0.05mmol/L)与神经母细胞瘤细胞共同孵育2、4、6、8、10小时后观察神经母细胞瘤细胞上的受体密度变化。结果表明,LI160可显著降低细胞表面5-HT受体数目,抑制突触后受体摄取5-HT<sup>[8]</sup>。已知白介素-1β(IL-1β)、白介素-6(IL-6)可作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)促进肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的释放,CRH的分泌增多与抑郁症的发生有密切关系。Thiele等<sup>[9]</sup>报道,LI160可明显降低抑郁症患者血浆IL-6水平,但对血浆中IL-1β水平无影响。提示金丝桃提取物可能通过抑制体内IL-6产生间接地抑制了CRH释放,从而发挥了抗抑郁作用。此外,金丝桃提取物还可促进夜间褪黑激素分泌,抑制多巴胺-β-羟化酶,从而升高脑内DA水平<sup>[10]</sup>。

金丝桃提取物具有肯定的抗抑郁作用,其作用机制与第一、第二代抗抑郁剂既有许多相似之处,又有其独特的一面。目前,其发挥抗抑郁作用的主要有效活性成分尚不清楚。因此,许多学者正致力于采用传统体内(被迫游泳及尾部悬

吊)、体外(突触体摄取神经递质)实验以寻找金丝桃提取物发挥抗抑郁作用的主要活性成分。

## 2 金丝桃提取物中各组分的抗抑郁作用及其作用机制研究

**2.1 萘并二萜酮类** 金丝桃提取物组分萘并二萜酮类中的金丝桃素、假性金丝桃素在酞剂中含量丰富,占80~90%,但在提取前植物中含量极低(仅占0.06~0.15%),这可能与光动力作用有关。植物在提取过程中,原金丝桃素、原假性金丝桃素分别被转变为金丝桃素及假性金丝桃素<sup>[11]</sup>。

金丝桃素被认为是发挥抗抑郁作用的主要组分<sup>[12]</sup>,体外应用时(50 $\mu$ g/ml)具有抑制MAO活性的作用。Raffa等<sup>[13]</sup>观察了金丝桃素(0.001mmol/L)与脑内不同区域30个受体及其结合位点的亲和力。结果表明,金丝桃素对5-HT、NE、DA摄取位点及5-HT、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、DA、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta$ 、神经肽、糖皮质激素、血管加压素V、NMDA、组胺、中枢烟碱等受体的亲和力无明显抑制作用,但可明显选择性抑制mACh受体(抑制率49%)及 $\sigma$ 受体(62%)。金丝桃素对 $\sigma$ 受体的抑制作用与Müller等<sup>[14]</sup>报道的相一致(金丝桃素0.01mmol/L对 $\sigma$ 受体的抑制率为89%)。金丝桃素对中枢 $\sigma$ 受体的作用是一新的发现,此发现为探讨金丝桃提取物抗抑郁作用的机制提供了新的研究思路。

**2.2 黄酮类** 已有研究表明,黄酮类化合物在抑郁动物模型中具有抗抑郁作用,其中槲皮黄酮、槲皮甙具有抑制MAO-A活性的作用<sup>[15]</sup>,但由于它们在血浆中含量很低,故能否在临床治疗中发挥作用尚有争议。

**2.3 贯叶金丝桃素** 贯叶金丝桃素为金丝桃提取物的酰基间苯三酚衍生物,为金丝桃的主要不含氮化合物。用乙醇或其他有机溶剂很容易从干燥植物中提取<sup>[16]</sup>。金丝桃乙醇提取物中贯叶金丝桃素含量为金丝桃素的20倍。贯叶金丝桃素具有亲脂性及不稳定性(对光极为敏感),存放几个星期或几个月后便会完全分解。由于其为不稳定化合物,故很少有人注意到它的药理学作用及临床应用潜能。有文献报道,金丝桃经乙醇或CO<sub>2</sub>提取后,贯叶金丝桃素含量分别为4.5%、38.8%。经CO<sub>2</sub>提取的贯叶金丝桃素性质稳定,即使长期保存也不会发生分解,而经乙醇提取的贯叶金丝桃素在存放过程中会逐渐分解直至消失。研究表明,贯叶金丝桃素纯品(含量大于99%)、CO<sub>2</sub>提取物及乙醇提取物均呈剂量依赖性抑制大鼠腹腔细胞再摄取5-HT, IC<sub>50</sub>分别为3.4、4.5、47.5 $\mu$ g/ml。由于CO<sub>2</sub>及乙醇提取物中贯叶金丝桃素含量分别为38.8%、4.5%,因此其理论IC<sub>50</sub>应远远大于实际值。提示提取物中可能还有其他有效活性成分与其具有协同作用。Bhattacharya等<sup>[17]</sup>报道,口服金丝桃乙醇提取物50、150、300mg/kg $\times$ 3d,(贯叶金丝桃素含量分别为2.25、6.75、13.5mg/kg),或CO<sub>2</sub>提取物5、15、30mg/kg $\times$ 3d,(贯叶金丝桃素含量分别为1.94、5.82、11.6mg/kg),对小鼠的抑郁行为均有明显改善作用,口服乙醇提取物300mg/kg及CO<sub>2</sub>提取物30mg/kg的抗抑郁作用与丙咪嗪腹腔注射10mg/kg的作用相当。Chatterjee等<sup>[18]</sup>报道,贯叶金丝桃素不仅是突触体5HT再摄取抑制剂,而且还可拮抗DA、NE、GABA的再摄

取(IC<sub>50</sub>为0.05~0.10 $\mu$ g/ml),但对L-谷氨酸的摄取抑制作用较弱(0.5 $\mu$ g/ml)。以上表明,贯叶金丝桃素可能是金丝桃提取物中发挥抗抑郁作用的有效活性成分之一。

## 3 展望

综上所述,对轻、中度抑郁症,金丝桃提取物的治疗效果与传统抗抑郁剂相近,但其安全性及耐受性均明显优于后者。目前,有关金丝桃提取物的抗抑郁作用机制及其主要有效活性成分尚不十分清楚,其中抑制MAO活性,选择性抑制5-HT、NE再摄取,降低 $\beta$ 肾上腺素及5-HT受体密度等作用可能与传统抗抑郁剂的作用机制相似。此外,近年来研究发现,金丝桃提取物具有抑制 $\sigma$ 受体与其配体结合,降低血浆IL-6水平(间接地影响了下丘脑CRH释放)的作用,为更好地全面探讨其作用机制提供了新的研究途径。

寻找金丝桃提取物抗抑郁作用的主要有效活性成分将有助于进一步深入理解其作用机制。金丝桃提取物中许多组分(如金丝桃素、黄酮类、贯叶金丝桃素)具有改善抑郁症状的作用,但由于其每一组分单独应用时的抗抑郁作用较弱,不足以解释金丝桃提取物在临床应用中的抗抑郁效能。提示,金丝桃提取物发挥抗抑郁作用的多种组分可能分散在各个部位,其抗抑郁作用的发挥是通过各组分产生较弱的抗抑郁作用的综合。

从天然植物中寻找与研制具有良好抗抑郁作用的药物,具有疗效好、副作用小、适合长期服用及安全可靠等许多优点。因此,从天然植物中开发与研制抗抑郁药物愈来愈引起人们的重视,其中金丝桃提取物就显示了良好的临床应用前景。但是,由于存在提取方法不同可能会导致提取物中各组分的含量亦不相同,因而药效亦有差异的问题,这些大大影响了对金丝桃提取物有效活性成分及其作用机制的研究。至今,对金丝桃提取物中抗抑郁作用的主要有效活性成分尚不清楚。因此,采用现代科学技术,研究中药的化学组成,将中药制剂标准化,对寻找金丝桃提取物抗抑郁作用的主要活性成分,探讨其构效关系,更好地理解其作用机制是非常重要的。

## 参考文献:

- [1] Bennett Jr, Phun L, Polk JF, et al. Neuropharmacology of St. John's wort(Hypericum). Ann[ J ]. Pharmacotherapy, 1998, 32: 1201~ 1208.
- [2] Linde K, Mulrow CD. St. John's wort for depression[ J ]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 2: CD000448.
- [3] Woelk H, Burkard G, Grunwald J. Benefits and risks of the Hypericum extract LI160: drug monitoring study with 3250 patients. J. Geriatr[ J ]. Psychiatry Neurol, 1994, 7(suppl 1): S3~ S8.
- [4] Wheatley D. LI160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients: a controlled 6-week clinical trial[ J ]. Pharmacopsychiat, 1997, 30(suppl): 77~ 80.

- [ 5 ] Müller W E, Rolli M, Schafer C, et al. Effects of hypericum extract ( LI160) in biochemical models of antidepressant activity[ J]. Pharmacopsychiat, 1997, 30( suppl): 102~ 107.
- [ 6 ] Yu PH. Effect of the hypericum perforatum extract on serotonin turnover in the mouse brain[ J]. Pharmacopsychiatry, 2000, 33( 2): 60~ 5.
- [ 7 ] Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, et al. St. John's wort for depression: an overview and metaanalysis of randomized clinical trials[ J]. BMJ, 1996, 313: 253~ 258.
- [ 8 ] Perovic S, Müller WEG. Pharmacological profile of hypericum extract. Effect on serotonin uptake by receptors [ J]. Arzneim. Forsch, 1995, 45: 1145~ 1148.
- [ 9 ] Thiele B, Brink I, Ploch M. Modulation of cytokine expression of serotonin receptors. J. Geriatr[ J]. Psychiatry. Neurol, 1994, 7(suppl): S63~ 64.
- [ 10 ] Winterhof H, Butterweck V, Nahrstedt A, et al. Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung, Darmstadt, Germany: Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG, 1995, s39~ 52.
- [ 11 ] Piperopoulos G, Lotz R, Wixforth A, et al. Determination of naphthodianthrone in plant extracts from hypericum perforatum L by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry[ J]. J Chromatogr B, 1997, 695: 309~ 316.
- [ 12 ] Butterweck V, Wall A, Lieflander-Wulf U, et al. Effects of the total extract and fractions of Hypericum perforatum in animal assays for antidepressant activity[ J]. Pharmacopsychiat, 1997, 30(suppl): 117~ 124.
- [ 13 ] Raffa RB. Screen of receptor and uptake site activity of hypericin component of St. John's wort reveals sigma receptor binding[ J]. Life Sci, 1998, 62( 16): PL265~ 70.
- [ 14 ] Müller WE, Schafer C. Johanniskraut, in vitro studies über hypericum extract, hypericin and kampferol[ J]. Deutsche Apotheker Zeitung, 1996, 136: 1015~ 1022.
- [ 15 ] Sparenberg B, Demisch L, Holzl J. Untersuchungen über die antidepressant Wirkstoffe Von Johanniskraut Pharm [ J]. Ztg. Wiss, 1993: 138, 50~ 57.
- [ 16 ] Bombardelli E, Morazzoni P. Hypericum perforatum [ J]. Fitoterapia, 1995, 66: 43~ 68.
- [ 17 ] Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Chatterjee SS. Activity profiles of two hyperforin-containing hypericum extracts in behavioral model[ J]. Pharmacopsychiat. 1998, 31(suppl): 22~ 29.
- [ 18 ] Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, et al. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts[ J]. Life Sci, 1998, 63( 6): 499~ 510.