

· 综述 ·

贯叶连翘(St John's Wort)抗抑郁症的研究进展

张群豪¹ 陈可冀²

St John's Wort (*Hypericum perforatum*) 即金丝桃, 又名贯叶连翘, 亦称圣约翰草; 是一种五瓣黄花多年生的草本植物, 属金丝桃科猪胶树属, 多长于土壤干燥和阳光充足之地, 主要产于欧洲、美国及部分亚洲国家。Wort 是古代英语盎格鲁撒克逊语(Anglo-Saxon)“草药”之意, St John 则为浸会教的神。传说该草药为 St John 所发现, 其开花时间亦正好为 St John's 节(6月24日)前后, 故名为 St John's Wort。古代欧洲浸会教徒把 St John's Wort 当成圣物用于保平安及驱除妖魔或病邪, 后来又逐渐被用于治疗精神失常(焦虑和失眠)、痛症、烧伤、刀伤以及虫咬、皮肤红肿感染等。近年来由于发现其有抗抑郁作用而广泛流行于欧洲及美国⁽¹⁾。抑郁症为近年流行于欧洲及美国的疾病, 仅美国每年大约就有 1900 万成年人患抑郁症⁽²⁾。目前临床上治疗抑郁症的西药疗效不理想, 而且往往伴有严重的副作用。因此, St John's Wort 的出现, 立即倍受公众喜爱并引起大流行, 迅速成为美国及欧洲草药销售排行榜的一颗新星。最近更被中国政府批准进口, 走入中国市场。

St John's Wort 最广泛使用于德国, 1994 年德国医生开出大约相当于 6 千 6 百万天/人剂量的 St John's Wort 给心理失常的患者。德国医生使用 St John's Wort 的次数大约为当前最常用的抗抑郁药氟西汀(Prozac)的 20 倍。1999 年 St John's Wort 在欧洲的销售额为 60 亿美元⁽³⁻⁵⁾。St John's Wort 于 20 世纪 90 年代初开始进入美国, 1997 年上美国草药销售排行榜, 1998 年开始大流行, 并迅速跃升为排行榜第二名(仅次于银杏), 1998 年的销售额为 4 亿美元, 当年销售增长幅高达 2800%⁽⁶⁾。目前市场上提供的 St John's Wort 剂型有胶囊、茶和浸膏, 此外 St John's Wort 提取的药粉和油亦当营养添加剂在市场供选用。

St John's Wort 的抗抑郁作用机理

St John's Wort 含有许多有效成分, 包括苯甲基二萜酮(如金丝桃素 Hypericin 及其衍生物)、间苯三酚衍生物如贯叶金丝桃素 Hyperforin 以及黄酮类如芦丁、

槲黄素、槲皮甙和双芹菜甙元。一般认为 St John's Wort 的主要成分为金丝桃素 Hypericin 和贯叶金丝桃素 Hyperforin, 因此许多厂商均以此两种成分为产品标准化的监控指标, 进行原料筛选和产品质量监控⁽⁷⁾。

St John's Wort 中金丝桃素对单胺氧化酶丙二醛(MAO)的抑制作用一直被公认为 St John's Wort 抗抑郁的主要作用机理, 然而该假设并未在一些实验中得到证实^(8,9)。St John's Wort 的提取物对单胺氧化酶 A 和 B 的功能仅有微弱的抑制作用, 而且提取物中的组成成分包括金丝桃素, 只有在高于临床使用浓度时才表现出抑制单胺氧化酶的作用($EC_{50} > 10\text{mg/ml}$); 急性或慢性使用 St John's Wort 提取物并不能改变大鼠脑部 MAO 功能⁽¹⁰⁾, 而且除去金丝桃素的提取物还保持有抗抑郁作用⁽¹¹⁾。体外用大鼠的纹状体突触小体和完整的星型胶质细胞与 St John's Wort 提取物共同培养, 发现 St John's Wort 可抑制一些大脑神经递质的摄取⁽¹²⁾。贯叶金丝桃素, 一种间苯三酚的衍生物(一直被认定为抗炎物质), 是抗抑郁的最主要有效成分之一⁽¹³⁾。这个假设被以下几个实验所证实: (1)用大鼠纹状体的突触小体或完整的星型胶质细胞进行的研究发现 Hyperforin 是一个显著的 5-HT、多巴胺、去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸和 L-谷氨酸摄取的抑制物, 其中 5-HT、多巴胺、去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸的半数抑制浓度 IC_{50} 为 50~100ng/ml, 而 L-谷氨酸为 500ng/ml⁽⁹⁾。(2)Hyperforin 诱导大鼠和人产生选择性 5-HT 摄取抑制剂所具有的典型样心电图变化, 大鼠一次灌服 St John's Wort 提取物 300mg/kg, 其血浆 Hyperforin 浓度即可达到 700nmol/L, 该浓度正为 Hyperforin 抑制突触小体摄取神经递质所需达到的浓度⁽¹⁴⁻¹⁶⁾。(3)急性使用 Hyperforin 可增加大鼠蓝斑脑细胞外的神经递质浓度⁽¹⁷⁾。(4)St John's Wort 提取物的药理作用与 Hyperforin 的含量密切相关⁽¹¹⁾。(5)临床研究亦发现, Hyperforin 不同含量的 St John's Wort 提取物其临床疗效亦因此不同, 提示 St John's Wort 的临床疗效依赖于 Hyperforin 的含量⁽¹⁸⁾。

Hyperforin 的抗抑郁作用较为独特, 它以相近的效能同时抑制 5-HT、多巴胺、去甲肾上腺素的摄取, 并有广谱的摄取抑制作用, 还可抑制 γ -氨基丁酸和 L-谷

1. 哈佛大学医学院和麻省总医院(Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, USA); 2. 中国中医研究院西苑医院(北京 100091)

氨酸的摄取。这种广谱的摄取抑制作用提示 Hyperforin 的抗抑郁作用机理可能与其他抗抑郁药不同,即它可能不是通过与不同的迁移分子上特定的结合位点结合,而是通过介入整个神经递质转化功能而发挥抗抑郁作用。

所有神经递质都是通过 Na^+ 的协同转运来传递,所以其转运的唯一动力来源为 Na^+ 浓度梯度⁽¹⁹⁾。抑制神经细胞的神经递质转运往往通过降低细胞外 Na^+ 浓度或提高细胞内 Na^+ 浓度而实现。Hyperforin 可提高细胞外游离的 Na^+ 浓度(可能通过激活大脑神经细胞膜上 Na^+ 、 H^+ 交换泵,增加脑神经细胞对 Na^+ 的摄取;或通过阻断大脑氨氯吡嗪敏感的 Na^+ 通道,从而减少神经细胞的 Na^+ 释放)。Hypericin 亦可抑制离体大鼠海马锥体神经元和脑 Purkinje 神经元的 γ -氨基丁酸受体介导反应,但这种抑制作用只有在高浓度的情况下才可检测到^(20,21)。

虽然 Hyperforin 对神经递质的摄取抑制作用为 St John's Wort 抗抑郁作用的主要作用机理,其他的一些药理作用也可解释其临床疗效。急性使用 St John's Wort 提取物可增加 5-HT 在小鼠大脑皮层海马回和下丘脑的翻转⁽¹⁰⁾。St John's Wort 能通过减少大鼠大脑皮层囊泡中 5-HT 的储存从而增加大脑皮层 5-HT 的浓度,表现出利血平样作用⁽²²⁾。St John's Wort 可通过调整脑神经细胞的电压依赖性和激活 Na^+ 的电流动力学,而影响中枢神经递质的释放⁽²³⁾。St John's Wort 对强迫游泳试验的影响,可能是通过影响 Sigma 阿片受体。St John's Wort 的萜酮部分也有抗抑郁作用,但似乎不是其抗抑郁作用的主要成分,因为去掉萜酮的 St John's Wort 提取物仍然具有抗抑郁作用⁽⁹⁾。

St John's Wort 抗抑郁的临床疗效

1996 年, Linde 等对 23 个随机对照临床试验(RCT)进行总结分析,共包括 St John's Wort 治疗 1575 例抑郁症患者,结果发现 St John's Wort 的疗效明显优于安慰剂对照组,且与标准西药治疗组的疗效相当⁽²⁴⁾。1 个对 13 个对比 St John's Wort 与安慰剂对照组疗效的临床研究也发现,St John's Wort 治疗组有 55.1% 的患者明显好转,而安慰剂对照组只有 22.3% 患者有效。另 3 个对比 St John's Wort 与标准西药治疗组(阿米替林、马普替林和丙米嗪)的临床研究结果发现,St John's Wort 的临床有效率为 63.9%,而西药治疗组仅为 58.5%。St John's Wort 的副反应发生率远低于西药治疗组,St John's Wort 常见的副反应包括感光过敏、头痛、口干、头晕、便秘和胃肠道反应。然而,只有 4% 的 St John's Wort 治疗组患者因为副反应

而退出试验,而西药治疗组则有 7.7% 退出⁽²⁵⁾。2000 年, Linde 等对 Cochrane Library 中 27 个随机双盲对照(对照组用安慰剂或标准西药治疗,疗程为 4~6 周,患者总数高达 2291 例)临床试验的总结分析,结果指出,St John's Wort 对轻到中度抑郁症的疗效优于安慰剂对照组,而与西药治疗组相当⁽²⁶⁾。其他的综合分析亦得出类似结论,且认为 St John's Wort 与氟西汀疗效接近。还有报道指出,St John's Wort 治疗 6 周后,其在减轻与抑郁相关的焦虑方面疗效优于丙米嗪,该结果亦与大鼠实验中得到的结果相一致^(27~29)。

以上的报道均认为 St John's Wort 具有良好的抗抑郁作用。然而,最近两个较大规模的临床试验却未能得出同样的结果。2001 年 4 月 18 日,美国医学会杂志(JAMA)报道 Shelton 等的临床研究,该研究采用多中心随机双盲对照方法,历时近 3 年,分别在美国 11 个医学中心,观察 St John's Wort 对 200 例成人门诊抑郁症患者的疗效,结果发现 St John's Wort 与安慰剂治疗组的疗效差异无显著性,同时发现 St John's Wort 具有良好的安全性和耐受性,仅头痛发生率高于安慰剂对照组。作者最后得出结论,St John's Wort 治疗抑郁症无效⁽²⁵⁾。另一研究结果亦发表于 JAMA 2002 年 4 月 10 日,该研究亦采用多中心随机双盲对照,对照包括安慰剂对照组和西药舍曲林对照组,观察 340 例门诊抑郁症患者,结果显示 St John's Wort 和西药舍曲林的疗效均不优于安慰剂对照组,作者认为得出这样的结果可能是由于受试群体缺乏敏感性,但亦认为没有苗头显示 St John's Wort 有治疗抑郁症的趋势⁽³⁰⁾。目前,美国医生对 St John's Wort 的安全性比较肯定,然而,St John's Wort 治疗抑郁症是否有效,尚无一致的看法,需更多的临床研究。

St John's Wort 的副反应

St John's Wort 已广泛地使用于大量的抑郁症患者,至今并未发现特别严重的副反应。而目前临床广泛使用的抗抑郁西药如氟西汀、阿米替林、丙米嗪等,往往引起口干、恶心、头痛或头昏、腹泻、嗜睡、或性功能低下。绝大多数的临床研究结果均发现 St John's Wort 的副反应远远低于西药对照组^(4,27,31)。然而,St John's Wort 亦非完全无副反应,综合各地的报道,其主要的副反应表现为口干、头痛或头昏、感光过敏反应、疲劳、胃肠道反应⁽³¹⁾。在正常剂量的情况下,St John's Wort 的感光过敏反应发生率极低,仅为大约 1/300000。一般认为只有在超出 St John's Wort 正常用量 30~50 倍的情况下才会发生感光过敏反应。而且即使在这种情况下,如果患者能避免紫外光照射,亦不

会发生严重的感光过敏反应。在极少数情况下,正常剂量的 St John's Wort 可引起感光过敏反应,但这种反应一般也在停用 St John's Wort 数日后即可消失^(4,32)。

最近的病例报道,有躁狂病史的患者在使用 St John's Wort 后可诱发躁狂发作,但尚未得到证实^(33,34)。亦有报道,两个孕妇在自行使用 St John's Wort 后,发生母体血小板减少和新生儿黄疸⁽³⁵⁾。动物试验亦发现 St John's Wort 有很低的毒性,每天给动物灌服 St John's Wort 2g/kg,连续 1 年,未发现有任何毒性反应⁽³⁶⁾。

St John's Wort 与西药的相互作用

近年有许多 St John's Wort 与西药相互反应的报道,牵涉的药物包括地戈辛、华法令、印地那非、阿米替林、帕罗西汀、茶碱、苯丙香豆素、环孢菌素、奈法唑酮、舍曲林、口服避孕药等⁽³⁷⁻⁴¹⁾。2000 年 2 月 10 日,美国 FDA 发布一份公布,指出 St John's Wort 可影响一条重要代谢通道,该通道为许多治疗包括心脏病、抑郁症、惊厥、肿瘤以及抑制移植排斥反应等药物共同运用的通道,因此,告诫患者或医生应当注意 St John's Wort 与药物相互作用的问题⁽⁴²⁾。St John's Wort 可降低血浆中地戈辛、华法令、茶碱、苯丙香豆素、阿米替林、印地那非的浓度,该反应乃由 St John's Wort 所含的黄酮提高 P 糖蛋白的活力,从而加速药物的排泄所引起⁽⁴³⁾。St John's Wort 还可降低华法令和苯丙香豆素的抗凝作用,与口服避孕药相互作用引起大出血⁽⁴⁴⁾。St John's Wort 与 5-HT 重摄取抑制剂奈法唑酮、舍曲林相互作用可引起 5-HT 样反应⁽⁴⁵⁾。

总之,St John's Wort 作为一个洋草药走进中国市场,有两个问题值得引起注意:第一,St John's Wort 的抗抑郁临床疗效目前在欧洲和美国均未最后得到证实,对中国人是否有效尚需进行大规模的临床随机双盲试验予以验证,因为这还牵涉到种族差异性。第二,St John's Wort 与各种西药的相互作用问题需引起广大临床工作者及患者的高度注意。

参 考 文 献

1. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. St John's Wort (*Hypericum perforatum*) Monograph. Herbal Gram. The Journal of the American Botanical Council and the Herb Research Foundation 1997; (40):1-16.
2. Robins LN. Psychiatric Disorders in America. The Epidemiologic Catchment Area Study. New York 1990.
3. Linde K. St John's Wort for depression—an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. British Medical

Journal 1996; 313(7052):253-258.

4. Murray M. Common questions about St John's Wort extract. American Journal of Natural Medicine 1997; 4(7):14-19.
5. McIntyre M. The benefits, adverse events, drug interactions and safety of St John's Wort (*Hypericum perforatum*): the implications with regard to the regulation of herbal medicines. J Alt Compl Med 2000;6:115-124.
6. Nutrition Business Journal Chapter: Nutrition Business International. San Diego 1998.
7. National Institute of Mental Health. Questions and Answers about St John's Wort. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health 1997.
8. Nathan PJ. The experimental and clinical pharmacology of St John's Wort (*Hypericum perforatum*). Mol. Psychiatry 1999; (4):333-338.
9. Muller WF. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract. Pharmacopsychiatry 1998; 31:16-21.
10. Yu PH. Effect of *hypericum perforatum* extract on serotonin turnover in the mouse brain. Pharmacopsychiatry 2000; 33:60-65.
11. Chatterjee SS. Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. Life Science 1998; (6):499-540.
12. Di Matteo V. Effect of acute administration of *hypericum perforatum*-CO₂ extract on dopamine and serotonin release in the rat central nervous system. Pharmacopsychiatry 2000; 33:14-18.
13. Schempp CM. Antibacterial activity of Hyperforin from St John's Wort against multiresistant *Staphylococcus aureus* and gram-positive bacteria. Lancet 1999; 353:2129.
14. Dimpfel W. Effect of methanolic extract and a hyperforin-enriched CO₂ extract of St John's Wort on intracerebral field potentials in the freely moving rat. Pharmacopsychiatry 1998; 31(Suppl):30-35.
15. Schellenberg R. Pharmacodynamic effects of two different *Hypericum* extracts in healthy volunteers measured by quantitative EEG. Pharmacopsychiatry 1998; 31(Suppl):44-53.
16. Biber A. Oral bioavailability of hyperforin from *hypericum* extracts in rats and human volunteers. Pharmacopsychiatry 1998; 31(Suppl):36-43.
17. Kaehler ST. Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus. Neuroscience. Letter 1999; 262:199-202.
18. Laakman G. St John's Wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. Pharmacopsychiatry 1998; 31:54-59.
19. Malandro MS. Molecular biology of mammalian amino and

- transporters. *Annu Rev Biochem* 1996;65:605—636.
20. Singer A. Hyperforin, a major antidepressant constituent of St John's Wort inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na^+ . *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 1636—1638.
 21. Wonneman M. Inhibition of synaptosomal uptake of H-I-glutamate and H-GABA by hyperforin, a major constituent of St John's Wort: the role of amiloride sensitive sodium conductive pathways. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:188—196.
 22. Gobbi M. Hyperforin extract does not inhibit 5-HT transporter in rat brain cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 2000;36:262—269.
 23. Fisunov A. Hyperforin modulates gating of P-type Ca^{2+} current in cerebellar Purkinje neurons. *Eur J Physiol* 2000; 440:427—434.
 24. Linde K. St John's Wort for depression—an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *Bri Med J* 1996; 313(7052):253—258.
 25. Shelton RC. Effectiveness of St John's Wort in major depression—a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1978—1986.
 26. Linde K. St John's Wort for depression. *The Cochrane Library* (Issue 3), 2000, Oxford, update software.
 27. Caster B. St John's Wort for depression: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000; 160:152—156.
 28. Beaubrun G. A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2000; 51:1130—1140.
 29. Volz HP. Potential treatment of subthreshold and mild depression: a comparison of St John's Wort extract and fluoxetine. *Compr Psychiatry* 2000; 41(Suppl):133—137.
 30. Jonathan RT. Effect of hypericum perforatum (St John's Wort) in major depression disorder—a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1807—1814.
 31. Stevinson C. Safety of Hypericum in patients with depression. *CNS Drugs* 1999; 11:125—132.
 32. Robbers. Tyler's herbs of choice. The therapeutic Use of Phyto-medicinals. The Hawthorn Herbal Press, 1999:11—16.
 33. Nierenberg AA. Mania associated with St John's Wort. *Biol. Psychiatry* 1999; 56:1707—1708.
 34. Moses EI. St John's Wort: three cases of possible mania induction. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:115.
 35. Crush LR. St John's Wort during pregnancy. *JAMA* 1998; 280:1566.
 36. Mills S. Principles and practice of phytotherapy. Churchill Livingstone, 2000:36—38.
 37. Bon S. Johanniskraut: Ein enzyminduktor? *Schweizer Apothekerzeitung* 1999; 16:536—537.
 38. Yue QY. Safety of St John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet* 2000;355:576—577.
 39. Roots I. Interaction of a herbal extract from St John's Wort with amitriptyline and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:159.
 40. John A. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:338—345.
 41. Piscitelli SC. Indinavir concentrations and St John's Wort. *Lancet* 2000; 355:547—548.
 42. National Institute of Mental Health. Depression. NIH Publication No. 00—3561.2000.
 43. Conseil G. Flavonoids: a class of modulators with bifunctional interactions at vicinal ATP- and steroid-binding sites on mouse P-glycoprotein. *PNAS USA* 1998; 95:9831—9836.
 44. Giulia DC. St John's Wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:292—297.
 45. Herberg WK. Zum einfluss von Kava-spezizextrakt WS 1490 in Kombination mit ethylalkohol auf sicherheitsrelevante leistungsparameter. *Blutalkohol* 1993; 30:96—105.

(收稿:2002-07-01)

欢迎订阅《中国医药学报》

《中国医药学报》是中国科学技术协会主管、中华中医药学会主办的国家级高级中医药学术刊物,是中国科协所属的自然科技期刊中反映中医药进展的中医药学科学报。本刊主编为中华人民共和国卫生部副部长、国家中医药管理局局长、中华中医药学会会长余靖教授。本刊以“把握前沿,探索未知”为己任,坚持“继承与发展并重、中医与中药并重、理论与实践并重”的原则,全面反映中医药学科的新思想、新观点、新技术、新成果,交流国内外中医药学术信息,为发展中医药学术服务。2003 年本刊将设发展论坛、专题讨论、论著、临证经验、学术经纬、名医论坛、科研思路与方法、杏林指南、专题讲座、综述、会议述要、海外中医药、书评、研究动态、短篇报道、信息窗等栏目。本刊为国际标准大 16 开,月刊。

《中国医药学报》作为允许刊播处方药广告的医药专业媒体,是处方药和医疗器械广告宣传的重要阵地。本刊愿为广大医药企业提供最佳的服务,让您的产品以最佳的形象展现在国内外中医药界同仁面前。本刊欢迎广大药品和医疗器械生产、经营企业刊登广告。

《中国医药学报》国内外公开发行,国际标准连续出版物编号 ISSN1000—4971,国内刊号 CN11—2134/R,每期定价 7 元,全年 84 元。订阅代号:18—90,请及时向当地邮局订阅,漏订读者请直接汇款至本刊编辑部,免收邮寄费。地址:北京市和平街北口樱花路甲 4 号《中国医药学报》编辑部,邮编:100029,联系人:李锡。电话:010—64216650,传真:64297983。