DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.07.020

大黄及其有效成分治疗精神疾病研究进展

赵思涵[1],彭爱能[2],赵永厚[1],张浩[2],柴剑波[1]
(1.黑龙江神志医院,黑龙江 哈尔滨 150036;2.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:精神疾病是严重影响人类身心健康和社会功能的一类疾病。中医药在防治精神疾病方面具有重要优势,可以"未病先防",有效缓解许多"未可名状"的症状,缓解西药所致的各种不良反应。大黄是常见的传统中医药,在治疗精神疾病的治疗中应用颇广,在治疗精神分裂症、抑郁症、失眠症等病中均有应用。大黄相关的方剂如承气汤类方、柴胡加龙骨牡蛎汤、大柴胡汤是古代医家治疗精神疾病常用方。现代药理学机制表明,大黄中的蒽醌类成分是其发挥作用的核心成分,大黄成分有助于改善精神疾病的炎症损伤、神经发育损伤、神经递质紊乱、肠道菌群紊乱等情况,大黄单体如大黄素发挥出较为稳定的改善精神疾病病理损伤的作用。关于大黄成分及剂型的研究越来越深入,未来有望更广泛地应用于精神疾病的治疗。对大黄治疗精神疾病的有效成分、临床研究及药理机制进行系统论述,以期为精神疾病的治疗和研究提供参考。

关键词:大黄;精神疾病;有效成分;抑郁症;精神分裂症
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)07-0105-09

Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) and Its Active Ingredients in Treatment of Mental Diseases

ZHAO Sihan[1], PENG Aineng[2], ZHAO Yonghou[1], ZHANG Hao[2], CHAI Jianbo[1]
(1. Heilongjiang Mental Hospital, Harbin 150036, Heilongjiang, China;
2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

Abstract: Mental illnesses are diseases that seriously affect the physical and mental health of human beings and their social functions. Traditional Chinese medicine has important advantages in preventing and treating mental illness. It can "prevent illness before it occurs", effectively relieve many "indescribable" symptoms, and alleviate various side effects caused by Western medicine. Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) is a common traditional Chinese medicine, which is widely used in the treatment of mental diseases, such as schizophrenia, depression, insomnia, etc. Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) - related formulas, such as Chengqi Tang(承气汤), Dachaihu Tang(大柴胡汤) and Chaihu Jia Longgumuli Tang(柴胡加龙骨牡蛎汤), are commonly used by ancient physicians in the treatment of mental diseases. Modern pharmacological mechanisms show that the anthraquinone components in Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) are the core components of its function. It has been shown that Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) components help to improve inflammatory damage, neurodevelopmental damage, neurotransmitter disorders, intestinal flora disorders and sexual hormone disturbance in psychiatric disorders, and that Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) monomers such as rheum emodin have exerted a stable effect on improving the pathological damage of psychiatric disorders, and that research on Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) components and dosage forms is becoming more and more in - depth, which is expected to be more widely used in the treatment of mental illness in the future. The active ingredients, clinical studies and pharmacological mechanisms of Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma) in the treatment of psychiatric disorders were systematically discussed with a view to providing references for the treatment and research of psychiatric disorders.

Keywords: Dahuang(Rhei Radix et Rhizoma); mental disorders; active components; depression; schizophrenia

基金项目:国家自然科学基金项目(82374438);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75号);国家中医药管理局第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教函〔2022〕76号);黑龙江省中医药科研项目(ZHY2022-050,ZHY2023-132,ZHY2024-213);黑龙江省中医药经典普及化专项课题项目(ZYW2023-111);黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2024yjscx002)

作者简介:赵思涵(2000-),女,黑龙江哈尔滨人,医师,硕士,研究方向:神志病临床及基础。
通讯作者:张浩(1972-),男,黑龙江哈尔滨人,副研究员,硕士研究生导师,博士,研究方向:神经与精神疾病的中医药临床。E-mail:892322626@qq.com。
柴剑波(1979-),女,黑龙江哈尔滨人,副教授,博士,研究方向:神志病方药研究。E-mail:zyszbx@163.com。

精神疾病是一类具有诊断意义的精神方面问题,特征为认知、情绪、行为等方面的改变,可伴有痛苦体验和(或)功能损害[1]。根据世界卫生组织数据,精神疾病发病率有增高趋势,2019 年全球共有 9.7 亿人有精神疾病,2020 年新型冠状病毒感染大流行,焦虑症和抑郁症患者人数大幅增加,焦虑症和重度抑郁症患者分别增加了 26% 和 28%。此外,精神分裂症也是造成全球疾病负担的重要原因,截至 2019 年,精神分裂症全球患病率约为每 10 000 人中有 287.41 人(2.87%),从 1990 年到 2019 年,原始患病率增长了 65% 以上,发病率增长了 37.11%[2]。精神疾病患病率的增长所带来的疾病负担也进一步加重。根据世界卫生组织的定义,健康长期以来一直被定义为“健康不仅是没有疾病和病痛,而且是个体在身体上和社会活动上、精神上完全保持健全的状态”,可见精神心理健康的重要性[3]。精神疾病治愈率低,易反复发作,对患者和家属的生活以及社会经济造成重大影响。

1 精神疾病发病机制及治疗进展

精神疾病的发病受遗传、环境、情感等多种因素综合影响。研究表明,抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍、酒精依赖、恐慌症、多动症、药物滥用、孤独症和强迫症等精神疾病都存在大量的家庭聚集性,这可能是遗传和环境所致[4]。基于人群的双胞胎研究表明,精神分裂症和双相情感障碍、严重抑郁、进食和焦虑障碍、酗酒、多动症和人格障碍等疾病有很强的遗传效应[5-6]。基因组的改变在精神疾病中屡次被发现,例如,曾有人发现与精神分裂症风险相关的 8 个拷贝数变异(copy number variation,CNV)基因座,22q11.2 缺失综合征被发现是精神疾病发生的高风险因素,CHD8、SCN2A、SHANK3、GRIN2B 基因的突变与孤独症谱系障碍相关,且精神疾病如精神分裂症、双相情感障碍、严重抑郁障碍和孤独症之间存在显著的遗传相关性[7]。慢性压力、焦虑等应激刺激传入下丘脑神经元,会促进促肾上腺皮质激素、苯多酚和其他前阿片黑素皮质素原产物的合成和释放,导致皮质醇水平持续升高,脑内促炎症细胞因子和抗炎细胞因子失衡,影响神经元内营养因子和萎缩因子之间的平衡,从而影响海马区和额叶皮质等区域的神经发生和大脑可塑性[8]。突发性大的情绪起伏是许多精神疾病发病的诱因。一般而言,适应性的情绪调节策略(认知重新评估、解决问题和接受)与焦虑和抑郁症状呈负相关,而不适应的情绪调节策略(回避、压抑和沉思)与抑郁和焦虑症状显著正相关[9]。精神疾病的发病机制与神经递质异常、免疫炎症、神经发育障碍密切相关,近年来的研究更发现肠道菌群、雌激素、非编码 RNA 等也影响着精神疾病的发展。

精神疾病药物治疗主要包括抗精神病药、抗抑郁药、情绪稳定剂、抗焦虑药等。抗精神病药物主要机制是阻断多巴胺(dopamine,DA)能神经元 D2 受体,部分还有 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)2A 受体、肾上腺素能 a1 受体、胆碱能 M1 受体、组胺 H1 受体阻断作用,最新开发的第 3 代抗精神病药物开始探索 D2 受体部分激动以及 D3、5-HT1A、5-HT7、mGlu2/3 受体等新靶点的抗精神病作用。抗抑郁药包括单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药、选择性 5-HT 再摄取抑制药,单胺氧化酶抑制剂主要机制是抑制单胺氧化酶的释放,使单胺降解减少,使突解间隙单胺含量升高;三环类抗抑郁药通过阻断去甲肾上腺素和 5-HT 的再摄取发挥作用;选择性 5-HT 再摄取抑制药抑制神经递质 5-HT 的重新摄取,使更多的 5-HT 留在受体部位,从而发挥抗抑郁作用[10]。情绪稳定剂主要包括锂盐,主要是碳酸锂,以及抗癫痫药物,其机制与抑制神经末梢 Ca^{2+} 依赖性的去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)和 DA 释放,促进神经细胞对突触间隙中 NA 的再摄取,抑制肌醇磷酸激酶活性,以及抑制腺苷酸环化酶有关[11]。抗焦虑药以苯二氮卓类药物、5-HT1A 受体部分激动剂为主,苯二氮卓类药物作用机制与增强中枢神经系统中的主要抑制性神经递质 γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid,GABA)活性有关,5-HT1A 受体部分激动剂通过激活突触后 5-HT1A 受体与 G 蛋白偶联(Gi/o)来发挥抗焦虑作用[12-13]。精神疾病的现代药物治疗围绕神经递质及其受体作用干预展开,DA、5-HT、NE、谷氨酸(glutamic acid,Glu)、GABA、乙酰胆碱(acetylcholine,ACh)是主要的影响精神疾病病情进展的神经递质,它们之间并非独立生效,而是相互影响,形成一个效应环路。精神疾病的发生与某些递质释放异常或受体功能异常相关,而药物治疗旨在调节递质作用,使之恢复正常。

精神疾病中医一般归为“神志病”范畴,中医治疗神志病源远流长,其主要病机为痰、瘀、热邪留滞体内,脑络不通。开窍醒神、重镇安神、活血散瘀、消痰通滞是神志病常用治法。大黄具有清热泻下、凉血解毒、逐瘀通经的功效,有助于消除神志病患者留滞体内的痰、瘀、热邪,进而调畅神志。现代药理学研究发现大黄具有免疫调控、清除氧自由基、抑菌、抗炎、神经保护等作用,在精神疾病治疗中应用广泛[14-15]。因此,了解大黄及其有效成分的组成,以及其治疗精神疾病的机制对于未来精神疾病新药的开发和应用具有重要意义。

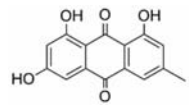
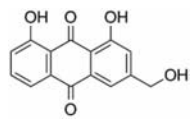
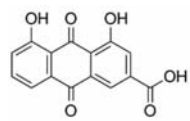
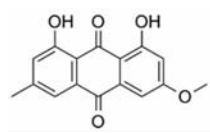
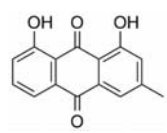
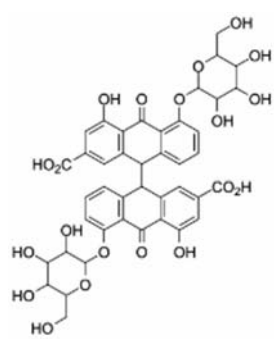
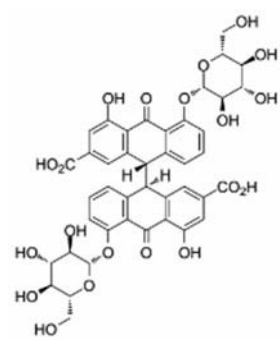
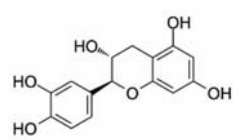
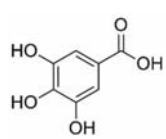
2 大黄及其主要活性成分

大黄主要分布于欧洲和中国西南部地区,掌叶大黄 L 产于中国四川、甘肃、青海、西藏,唐古特大黄、药用大黄产于中国湖北、四川、云南、贵州,波纹大黄 L 分布于欧洲、北美和亚洲部分地区,地理分布差异明显。大黄,又名生军、锦纹,其味苦,性寒,归脾、胃、大肠、肝、心包经。《神农本草经》叙述其功能曰“主下瘀血、血闭,寒热,破癥瘕积聚、留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏。”药理研究表明,大黄化学成分包括蒽醌类、蒽酮类、芪类、鞣质类、黄酮类、萘衍生物等类别[16]。临床应用时有生大黄、酒大黄、熟大黄、大黄炭之分,生大黄泻热通便之力较强,酒大黄善清上焦血分热毒,熟大黄泻下力缓,药性相对温和,大黄炭偏于化瘀止血。不同炮制方式会影响大黄内化学成分的含量,相较于生大黄,酒大黄中结合型蒽醌类/蒽酮类成分大部分含量有所降低,游离蒽醌类成分大部分含量有所升高;熟大黄中结合/游离型蒽醌类及蒽酮类成分大部分含量有所降低,黄酮类成分含量有所升高;大黄炭中结合/游离型蒽醌类及蒽酮类成分大部分含量有所降低,鞣质类成分的含量有所升高[17]。大黄的药代动力学研究表示,大黄蒽醌类化合物吸收快,药动学参数与剂量呈线性关系,且可以透过血脑屏障[18]。

截至目前,从大黄中分离鉴定的成分共有 160 余种,其中

蒽醌类化合物 34 种，蒽酮类 24 种，鞣质类化合物 40 种，二苯乙烯类 20 种，苯丁酮类 6 种，色原酮类 8 种，此外还有黄酮类、多糖类、萘苷类、有机酸类、酰基糖苷类、酯类等[19]。蒽醌、蒽酮类、鞣质类是大黄的主要药效成分，蒽醌类主要包括大黄素、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素甲醚、大黄酚等，蒽酮是蒽醌的还原产物，蒽酮类主要包括大黄二蒽酮、番泻苷元、番泻苷、大黄酸苷等[20]。《中华人民共和国药典》(2020 版)规定干燥大黄中含总蒽醌以芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚的总量计，不得少于 1.5%。蒽醌类成分具有抗炎、抗血栓、泻下利水、抗菌、抗肿瘤、保肝利胆等作用[21]。大黄素，化学名为 1,3,8 - 三羟基 - 6 - 甲基蒽醌，具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎等作用，其药理活性广泛，但其单体溶解性差，生物利用度低，目前相关研究尝试将其制成纳米粒、水凝胶等剂型[22]；芦荟大黄素，化学名为 1,8 - 二羟基 - 3 - 羧甲基 - 9,10 蒽醌，有较强的抗肿瘤活性，对肺癌、胃癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌等癌细胞有一定抑制作用，同时也具有抗病毒、抗菌及免疫调节作用，其相关衍生物在初步研究中[23]；大黄酸，化学名为 1,8 - 二羟基 - 3 - 羧基蒽醌，具有抗炎、抗纤维化、调节糖脂代谢等作用，其衍生物双醋瑞因(diacerein，DCN)是治疗骨关节炎的常用药[24]；大黄素甲醚化学名为 1,8 - 二羟基 - 3 - 甲氧基 - 6 - 甲基蒽醌，具有抗氧化、抗菌，改善缺血、缺氧性脑损伤及神经保护的作用，但其在体内代谢较慢，出现蓄积后对肝脏有一定损伤，需严格控制给药剂量及次数[25]；大黄酚化学名为 1,8 - 二羟基 - 3 - 甲基 - 蒽醌，具有抗肿瘤、抗炎、抗纤维化、神经保护及心血管保护等作用，水溶性较差，不溶于水，易溶于有机溶剂，其纳米制剂、胶束型制剂在初步开发中，有望靶向应用于肿瘤等疾病[26-27]。蒽酮类成分是泻下的主要功效成分，其中番泻苷 A 泻下作用最为显著，其作用机制与提高肠道感觉敏感度、调节肠内神经递质释放，以促进胃肠蠕动有关[28]。番泻苷 A 还具有抗肥胖、降血糖、保肝、抗炎、抗肿瘤、抗神经退行性变等作用[29]。番泻苷 B 与番泻苷 A 分子式相同，是具有位于相反方向的相同取代基(H)的非对映异构体[30]。番泻苷 B 具有抗氧化、抗癫痫、通便、抗肿瘤、护胃等作用[31-32]。大黄具有腹泻和止泻的双重作用，其中具有止泻活性的主要成分是鞣质类[33]。大黄中的鞣质类提取物(tannin extract，RTE)能显著降低腹泻小鼠结肠中的粪便含水量，RTE 通过下调 PKA/p - CREB 信号通路抑制 AQP2 和 AQP3 在体内和体外的表达，从而起到止泻作用[34]。大黄鞣质类成分主要包括儿茶素和没食子酸。儿茶素具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤作用[35-36]。没食子酸具有抗肿瘤、抗氧化、抗 HIV、抗溃疡、抗炎、抗微生物和抗真菌作用[37]。见表 1。

表 1 大黄主要活性成分及其功效

成分	分子式	结构式	功效
大黄素	$C_{15}H_{10}O_5$		抗肿瘤、抗病毒、抗炎
芦荟大黄素	$C_{15}H_{10}O_5$		抗肿瘤、抗病毒、抗菌、免疫调节
大黄酸	$C_{15}H_8O_6$		抗炎、抗纤维化、调节糖脂代谢
大黄素甲醚	$C_{16}H_{12}O_5$		抗氧化、抗菌，改善缺血、缺氧性脑损伤、神经保护
大黄酚	$C_{15}H_{10}O_4$		抗肿瘤、抗炎、抗纤维化、神经保护及心血管保护
番泻苷 A	$C_{42}H_{38}O_{20}$		通便、抗肥胖、降血糖、保肝、抗炎、抗肿瘤、抗神经退行性变
番泻苷 B	$C_{42}H_{38}O_{20}$		抗氧化、抗癫痫、通便、抗肿瘤、护胃
儿茶素	$C_{15}H_{14}O_6$		抗菌、抗氧化应激、抗肿瘤
没食子酸	$C_7H_6O_5$		抗肿瘤、抗氧化、抗 HIV、抗溃疡、抗炎、抗微生物和抗真菌

3 大黄治疗精神疾病的理论基础及临床应用

3.1 大黄治疗癫狂 中国古代有诸多文献记载用大黄及其相关方药治疗神志病，其中以癫狂病(主要为精神分裂症和躁狂症)中的应用最多。如张仲景擅长用承气汤及其类方治疗阳明胃肠燥热所致“谵语发狂”，对于痞满燥实俱盛的阳明燥实证用大承气汤，对于热结较轻的阳明腑实轻证用小承气汤，对于阳明腑实兼胃气不和证用调胃承气汤，对于热结膀胱的瘀热互结证用桃核承气汤。大黄是承气汤中的君药，其泻热攻积、活血散瘀之效在整方起到核心作用。此外，对于瘀热较重的“发狂”，仲景用抵当汤、抵当丸破血逐瘀，方中也用到大黄，以助瘀热下行。癫狂病病机以痰、瘀、热邪留滞，阻塞脑窍，神机

失用为主,大黄泻热通滞之力强,对于癫狂狂病有很好的治疗效果。《寿世保元》以将军汤治疗癫狂,将军汤仅大黄一味,酒浸后大剂量水煎服,以癫狂实证,宜泻不宜补是也。张志远国医大师善用大黄治疗癫狂,常用至30~60 g,常配伍桃仁,发挥破血攻积、推陈致新之用[38]。王美珍等[39]用大黄片为主联合小剂量抗精神病药物治疗狂症58例,有效率达69%,仅5例患者有轻度腹部不适、大便次数增多,经调整用量未再出现此反应。杨永和等[40]用大黄合并无抽搐电休克治疗精神分裂症,较氯丙嗪组,在改善精神症状和执行能力方面有较明显优势。临床上大黄治疗精神分裂症不仅可单用,还可与抗精神病药物、无抽搐电休克、经颅磁刺激治疗等联用,也有以生大黄粉贴敷于穴位者。

3.2 大黄治疗郁病、烦躁、脏躁、不寐 在郁病、烦躁、脏躁、不寐(主要为抑郁症、焦虑症、围绝经期综合征、睡眠障碍)等其他神志病中,大黄也是常用药,但剂量一般较小,主要起到泻火通便,解郁除烦的作用。在长期的情志郁结之下,气机失调,气血运行不畅,易出现各种病理产物的积滞,少佐大黄可助郁滞之痰饮、水湿、血瘀等下行,助气血恢复畅通,调畅情志。以"胸满烦惊"为主症的少阳阳明郁热证,用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗,其方中少佐大黄二两,以泄热和胃,除烦安神。《圣济总录》以龙胆丸治疗心实热,惊悸善笑之证,其中搭配大黄二两,以助火热下行,使心火祛除更为彻底。大柴胡汤是治疗肝胃郁热型郁病常用方,和解少阳,内泻热结,大柴胡汤在小柴胡汤基础上加大黄、枳实,表里双解,此处大黄即为解里要药。神志病如郁病、脏躁、不寐等,虽以肝气郁结、心神失养为主要病机,但也往往夹杂里实证,因此在解郁、养神的同时加少许大黄,更有益于疾病的痊愈。张海滨等[41]曾用复方大黄胶囊治疗老年人多发梗塞性痴呆认知障碍取得显著疗效,不仅对于认知障碍有明显改善,对于患者的血液流变学、血脂相应指标也有明显改善。TIAN J等[42]发现含大黄制剂改善老年人记忆力的功效明显优于不含大黄的气阴口服液,大黄具有抗衰老作用,还有助于改善老年人心态。董自安曾以大黄泡水之大黄饮治疗一不寐患者,该患者曾用养血安神法和重镇安神法治疗均罔效,而以大黄饮治疗后起效明显[43];研究发现,大黄具有显著的降低失眠患者抑郁风险的作用[44];此提示,对于"胃不和则卧不安"的不寐,用大黄清热和胃、安和五脏,或能收意外之效。

3.3 大黄在精神疾病中的应用规律 大黄治疗精神疾病时应根据疾病、症状的不同,调整用法用量。大黄具有很强的泻下作用,因此在应用时对剂量的把握很重要,用量过轻可能会达不到治疗效果,过量则会损伤正气。精神疾病应该首先辨阴阳,过于亢奋、冲动的患者一般属阳,如精神分裂症前期、躁狂症;情绪低落、少气懒言、反应迟钝的患者一般属阴,如精神分裂症后期、抑郁症。阳性症状较重的患者在应用大黄时量一般较大,视具体情况可达到15~30 g,多至60 g;阴性症状较重的患者一般用量较少,一般为1~6 g;对于虚实夹杂,阴阳偏胜不明显的患者,则一般为3~15 g[45]。对于血瘀较重的患者,大黄常配伍桃仁、红花、川芎等药物;对于痰湿较重者,常配伍半夏、厚朴、瓜蒌等;对于热邪较重者,常配伍石膏、栀子、芒硝等;对于肝阳上亢者,常配伍龙骨、牡蛎、代赭石等。

3.4 大黄治疗精神疾病常用方剂 大黄治疗精神疾病最常用的方剂是承气汤系列,其中大承气汤由大黄、芒硝、厚朴、甘草组成;小承气汤由大黄、厚朴、甘草组成;调胃承气汤由大黄、芒硝、甘草组成;桃核承气汤由大黄、桃仁、桂枝、芒硝、甘草组成。大承气汤、小承气汤、调胃承气汤擅长治疗狂躁伴有便秘症状的精神疾病[46];桃核承气汤擅长治疗女性精神疾病如周期性精神病、产褥期精神病[47]。柴胡加龙骨牡蛎汤由柴胡、龙骨、黄芩、生姜、铅丹、人参、桂枝、茯苓、半夏、大黄、牡蛎、大枣组成,对于伴有烦躁、焦虑、失眠症状的精神疾病患者有良好的疗效[48]。大柴胡汤由柴胡、黄芩、大黄、枳实、半夏、白芍、大枣、生姜组成,对于烦躁易怒,兼有胃脘不适的精神疾病患者较为适宜[49]。

4 大黄及其有效成分治疗精神疾病的药理机制

4.1 抗氧化应激,改善神经炎症 氧化应激是体内氧化作用与抗氧化作用失衡的状态,可引起细胞的损伤以及炎症反应的发生,氧化应激与免疫炎症之间存在相互促进的关系,是精神疾病的重要发病机制。精神分裂症、阿尔茨海默病均存在氧自由基的增加和抗氧化防御系统活性的降低,而氧化应激因子水平过高会影响患者的认知功能[50-51]。在焦虑、抑郁状态患者中慢性炎症反应发生率明显升高,抑郁症患者与健康人相比,血浆中非酶类抗氧化物白蛋白和总胆红素有降低的趋势,氧化应激与炎症反应密切影响着抑郁症的病程发展[52-53]。大黄中多种成分具有抗氧化及抗炎的活性,体外实验中,大黄水提物浓度在0.6 mg·mL^{-1}时,1,1-二苯基-2-苦肼基自由基清除率可达91%,2,2'-联氮-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐自由基清除率可达98%[54]。在肝性脑病大鼠模型中,经大黄煎剂保留灌肠后,大鼠行为及认知功能有所改善,血清炎性细胞因子IL-1β、IL-6、TNF-α水平下降,脑组织病理显示炎症细胞减少,说明大黄煎剂在改善神经炎症方面有良好的功效[55]。大黄提取物对金黄色葡萄球菌有抗菌作用,还可以促进感染后皮肤创面的愈合,其作用过程与降低TNF-α的水平,从而改变炎症阶段TGF-β1在创面的聚集有关[56]。在人外周血单核细胞培养中加入大黄提取物会导致前列腺素E2的合成明显减少,促炎细胞因子(IL-2、TNF-α)和金属蛋白酶-9的释放也显著减少[57]。芦荟大黄素是优于维生素C的天然高效的自由基清除剂,对超氧阴离子自由基($\cdot O_2^-$)、羟自由基($\cdot OH$)均有较强的清除能力[58]。淀粉样蛋白-β多肽1-42[Amyloid β-Protein (1-42),Aβ1-42]在体内的聚积引起氧化损伤、炎症和钙稳态失衡,是导致阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)发病的重要原因,在B6C3-TG转基因阿尔茨海默病小鼠中,大黄素可以抑制Aβ42纤维形成并降低Aβ42诱导的细胞毒性,降低脑内Aβ沉积水平,改善60%~70%的认知障碍[59]。大黄酸可以减轻脑缺血损伤模型大鼠脑水肿水平,下调小胶质细胞上AQP4蛋白表达,降低梗死周边区IFN-γ、IL-2水平,抑制神经炎症反应[60]。在慢性不可预见性温和刺激导致的抑郁小鼠中,大黄酚能显著增加抑郁模型小鼠的体质量,提高糖水偏好百分比,显著降低小鼠海马体中

丙二醛水平,显著升高小鼠海马体超氧化物歧化酶水平,提示大黄酚可通过对氧化应激的调控,改善抑郁症小鼠的抑郁行为[61]。

4.2 调控细胞凋亡与自噬,促进神经修复 神经细胞是构成神经系统的最基本结构单位,也是信号传递的最基本功能单位。神经细胞的凋亡是在生理或病理因素刺激下,由相关凋亡调控因子的引导,神经细胞的程序性死亡。神经细胞的自噬是清除神经细胞内废物的过程,对于神经元的发生和分化、轴突的生长有重要的促进作用,神经细胞自噬的过度激活或抑制均是病理状态。凋亡与自噬相互抑制,神经细胞的加速凋亡或异常自噬均会影响神经系统的信息交换功能,也会影响神经精神疾病的治疗进展,因此抑制神经细胞的凋亡和恢复正常自噬功能有助于修复受损神经,改善由于神经损伤所致的认知、情感障碍。大黄素具有抑制缺氧复氧 PC12 细胞凋亡的作用,其机制与激活 NGF/TrkA 通路有关[62]。大黄酚可通过抑制促凋亡因子 Bax 蛋白表达,降低 Belin1 蛋白水平,发挥抑制神经元凋亡的作用[63]。在亨廷顿病模型(R6/1 转基因)小鼠中,芦荟大黄素可以抑制脑内 CaMKⅡ/Smad 和 TGF-β1/Smad 信号通路,增加 Bcl2 的表达,降低 Bax 的表达,抑制 R6/1 小鼠海马神经细胞的凋亡,从而预防或延缓海马区依赖的认知障碍[64]。芦荟大黄素可通过调控 PI3K/ATK/mTOR 通路,促进阿尔茨海默病大鼠神经细胞中受损自噬功能的恢复,促进神经细胞中病理蛋白降解,发挥改善学习记忆能力的作用[65]。大黄酚可改善 Wilson 病铜负荷大鼠认知功能,其机制与调控 AMPK/mTOR 信号通路抑制自噬的过度激活有关[66]。大黄及其相关活性成分对神经细胞的凋亡和自噬有一定调控作用,促进细胞的凋亡和自噬趋向正常,促进神经元修复。

4.3 调节神经递质 神经递质分为中枢神经递质和周围神经递质,在突触传递中担当"信使"功能,是信息传递的重要化学物质。常见的神经递质包括多巴胺、5-羟色胺、γ-氨基丁酸、谷氨酸、乙酰胆碱等,它们与精神疾病的发病密切相关。兴奋性/抑制性神经递质的平衡紊乱会引起情感、情绪、认知上的不协调,在精神疾病患者中可检测到多种神经递质的异常,且患者抑郁、焦虑等精神症状的严重程度与神经递质的紊乱程度有一定相关性,如在急性精神分裂症患者血清中检测到 DA、GABA 水平降低,犬尿氨酸水平升高[67];在抑郁症患者血清中检测到 Glu 水平、Glu/GABA 升高,GABA 水平降低[68];在广泛性焦虑症患者血清中检测到 5-HT、NE、DA 均升高[69]。大黄可影响神经递质在机体的代谢,正常大鼠经大黄水提物干预后,血清胆碱水平降低,尿胆碱水平升高,血清谷氨酸水平降低,尿中谷氨酰胺、N-乙酰天冬氨酸水平升高,血清中色氨酸水平降低,而尿中犬尿喹啉酸、2-吲哚羧酸等代谢产物水平升高,这些都提示大黄对乙酰胆碱、谷氨酸、5-羟色胺等神经递质的调节作用[70]。在体外实验中,大黄素激活大鼠海马 CA1 区腺苷 A1 受体,减少 Schaffer 氏侧支/连合末梢谷氨酸的释放,从而抑制兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potential,EPSP),降低谷氨酸的兴奋性毒性,从而抑制海马 CA1 区兴奋性突触传递,起到神经保护作用[71]。在痴呆大鼠模型中,大黄素甲醚 8-O-β-吡喃葡萄糖苷能显著降低海马区 AChE 活性,升高 5-HT、NE 和 DA 水平,上调 Drebrin 蛋白表达,明显改善痴呆大鼠的学习记忆能力[72]。大黄素和大黄素甲醚均有上调抑郁症模型大鼠海马中单胺类神经递质 5-HT、NE 和 DA 表达水平的作用[73-74]。

4.4 微生物-肠-脑轴系统调节 大黄对微生物-肠-脑轴也有一定的调节作用,而微生物-肠-脑轴的稳态影响着精神疾病的进展。大黄干预对大鼠肠道菌群及粪便中代谢产物水平有明显影响,如促进十二指肠乳酸菌的生长,抑制结肠梭菌的生长,升高粪便中儿茶酚、吲哚-3-乙酸的水平,降低粪便中富马酸、谷氨酸水平等[75-76]。大黄提取物有助于肥大细胞在结肠内聚集和激活,增加小鼠结肠组织中组胺和 Ach 的含量,促进结肠黏液的分泌[77]。生大黄对大鼠胃肠道蠕动有明显促进作用,可以降低大鼠下丘脑、小肠和胃窦中脑肠轴 β-内啡肽水平[78]。大黄可以降低 APP/PS1 转基因小鼠肠道中 o-酪氨酸的丰度,从而改善小鼠的认知功能障碍[79]。大黄蒽醌苷可以抑制脑缺血大鼠的自由基损伤和炎症反应,调节脑缺血后的肠道菌群失调[80],能有效降低脑和结肠组织中天冬氨酸和谷氨酸的含量,升高 5-羟色胺、5-羟 IAA 和 GABA 的含量,这整个过程通过调节肠道菌群,进而调节由肠道菌群失调引起的神经递质释放和分解的失衡[81]。在研究中,精神疾病的微生物菌群失调,形成对肠壁的刺激和肠道炎症因子的变化,通过肠-脑轴系统产生对神经系统的反馈调节,大黄及其有效成分干预了这个过程,促进菌群的平衡,减少肠道炎症,促进神经精神状态的恢复。

4.5 miRNA 调控 miRNA 参与基因表达的调控,影响着机体的神经发育,在大黄干预精神疾病过程中起着媒介作用。大黄素可抑制抑郁易感大鼠海马神经元和棘突的丢失、小胶质细胞的激活、IL-1β 和 TNF-α 的升高以及 5-LO 的激活,其过程与靶向 miR139-5P/5-LO、调节糖原合成酶 β 和核因子红系 2 相关因子 2 有关[82]。大黄素可以下调 miR-223 的表达,进而减轻内毒素诱导的炎性损伤[83]。

4.6 植物雌激素作用 女性在围绝经期由于雌激素水平的急剧下降,常出现烦躁、易怒、易悲伤等异常情绪状态,严重者甚至发展为围绝经期情绪障碍,表现为抑郁、焦虑、睡眠障碍等。大黄中提取物 ERr 731 可以减轻围绝经期妇女的焦虑,改善她们的总体健康状况和提升幸福感[84-85]。在药物植物的雌激素和抗雌激素活性筛选中发现,葛根、大黄、甘草的雌激素相对效价均较高[86]。大黄中的提取物二苯乙烯衍生物、白皮杉醇3′-O-β-d-吡喃木糖苷、顺式土大黄苷和土大黄苷 3′-O-β-d-吡喃葡萄糖苷对雌激素受体的结合亲和力比 17β-雌二醇强[87]。在绝经期模型大鼠中出现了抑郁和痴呆行为,大黄素可明显改善这种情况,大黄素虽未能改善雌激素水平下降的情况,但可以起到与雌激素相似的上调血浆活性 GLP-1 及海马 GLP-1R 水平的作用,表明大黄素对 GLP-1-GLP-1R 通路具有调节作用[88]。从大黄中分离得到的植物化学成分林德兰具有雌激素样作用,可以与雌激素受体结合,触发许多由生理性雌激素引起的生物反应[89]。

4.7 其他 大黄治疗精神疾病的过程中,还有其他诸多因子及通路也起到了调节作用。大黄对神经系统的作用与神经营养因子有关。研究表明,大黄提取物能够提高 MCAO 模型大鼠缺血侧脑组织 NeuN、NF200、NGF 及 BDNF 蛋白的表达,改善神经元存活环境,促进神经元再生[90]。番泻苷 A 可通过抑制 AD 诱导的 TRAF6 和 p-p65(NF-κB 通路相关蛋白)的高表达,减轻 AD 小鼠的认知功能、海马神经细胞凋亡、铁性下垂、氧化应激和炎症反应[29]。大黄素可通过降低 ErbB1 和 ErbB2 的磷酸化,减弱表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)受体信号转导,抑制 EGF 诱导的精神分裂症大鼠的听性惊厥反应,并消除脉冲前抑制缺陷[91]。此外,精神疾病如精神分裂症、抑郁症常伴有血清内毒素升高的情况[92-93],而有研究发现生大黄与清蒸大黄的大承气汤都能降低血清内毒素水平[94],因此,对体内毒素的清除也是大黄改善精神疾病的机制之一。

大黄及其有效成分治疗精神疾病的药理机制详见插页Ⅲ图1。

5 总结与展望

精神疾病一般病程较长,易受情志刺激,容易复发,其治疗是一个复杂的过程。西医治疗精神疾病通常以抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药、情绪稳定剂为主,一般能较快控制患者的异常精神状态,改善低落或躁狂的情绪,改善认知及社会功能。但这些药物往往依赖性较强,且对心血管、脂质代谢、内分泌等有不同程度的不良反应。中药大黄泻热除瘀,将体内代谢废物排出体外,助气血运行,可明显改善抗精神病药、抗抑郁药等所致的不良反应,且中药治病求本,对于改善患者的体质,缩短治疗周期也有重要意义。

目前关于大黄作用于精神疾病的成分研究主要围绕大黄素、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素甲醚、大黄酚展开,这5种蒽醌类成分是大黄作用于精神疾病的主要活性成分,其作用过程通过多分子、多靶点共同协作,抗氧化应激、细胞凋亡与自噬的调控、神经递质的调节、微生物-肠-脑轴调节、miRNA 调节、植物雌激素作用是大黄及其活性成分治疗精神疾病的主要内在机制。大黄剂型不仅限于传统的中药汤剂及片剂,相关成分的纳米制剂、脂质体制剂、金属配合物、水凝胶等剂型在肿瘤治疗中已有初步探索,未来有望进一步拓展应用于精神疾病治疗中。综上,大黄及其活性成分治疗精神疾病的前景十分广阔,无论是改善精神症状,还是缓解精神药物不良反应,均有良好的成效,但其活性成分单体的研究尚浅,如何改善其药代动力学特征,使其适用于临床还有待进一步研究。

参考文献

[1] 郝伟,陆林. 精神病学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2018.
[2] SOLMI M,SEITIDIS G,MAVRIDIS D,et al. Incidence,prevalence,and global burden of schizophrenia - data,with critical appraisal,from the Global Burden of Disease (GBD) 2019[J]. Mol Psychiatry,2023,28(12):5319-5327.
[3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Constitution of the World Health Organization[EB/OL]. [2016-06-22]. http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf 1.
[4] KENDLER K S,EAVES L J. Psychiatric Genetics,Review of Psychiatry[M]. Arlington,VA:American Psychiatric Publishing,Inc,2005.
[5] KENDLER K S. Twin studies of psychiatric illness:an update[J]. Arch Gen Psychiatry,2001,58(11):1005-1014.
[6] KENDLER K S,PRESCOTT C A,MYERS J,et al. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women[J]. Arch Gen Psychiatry,2003,60(9):929-937.
[7] SMOLLER J W,ANDREASSEN O A,EDENBERG H J,et al. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology[J]. Mol Psychiatry,2019,24(3):409-420.
[8] GOH C,AGIUS M. The stress-vulnerability model how does stress impact on mental illness at the level of the brain and what are the consequences? [J]. Psychiatr Danub,2010,22(2):198-202.
[9] SCHÄFER J Ö,NAUMANN E,HOLMES E A,et al. Emotion regulation strategies in depressive and anxiety symptoms in youth:a meta-analytic review[J]. J Youth Adolesc,2017,46(2):261-276.
[10] SABELLA D. Antidepressant medications[J]. Am J Nurs,2018,118(9):52-59.
[11] RYBAKOWSKI J K. Lithium - past,present,future[J]. Int J Psychiatry Clin Pract,2020,24(4):330-340.
[12] BALON R,STARCEVIC V. Role of benzodiazepines in anxiety disorders[J]. Adv Exp Med Biol,2020,1191:367-388.
[13] HUANG X F,YANG J,YANG S J,et al. Role of tandospirone,a 5-HT1A receptor partial agonist,in the treatment of central nervous system disorders and the underlying mechanisms[J]. Oncotarget,2017,8(60):102705-102720.
[14] YANG X R,DAI L X,YAN F Y,et al. The phytochemistry and pharmacology of three Rheum species:a comprehensive review with future perspectives[J]. Phytomedicine,2024,131:155772.
[15] MITRA S,ANJUM J,MUNI M,et al. Exploring the journey of emodin as a potential neuroprotective agent:Novel therapeutic insights with molecular mechanism of action[J]. Biomedecine Pharmacother,2022,149:112877.
[16] 沈娜. 干燥对掌叶大黄活性物质组分变化及其保肝活性的影响[D]. 兰州:甘肃农业大学,2023.
[17] 张桥,陈艳琰,乐世俊,等. 大黄及其不同炮制品中16种化学成分的含量变化研究[J]. 中华中医药杂志,2022,37(2):1036-1040.
[18] ZHAO D,FENG S X,ZHANG H J,et al. Pharmacokinetics,tissue distribution and excretion of five rhubarb anthraquinones in rats after oral administration of effective fraction of anthraquinones from Rheum officinale[J]. Xenobiotica,2021,51(8):916-925.
[19] 王玉,杨雪,夏鹏飞,等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药,2019,50(19):4821-4837.
[20] 张开弦,姚秋阳,吴发明,等. 大黄属药用植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志,2022,31(6):555-566.
[21] 赵凤仙,麦蓝尹,谢臻,等. 中药蒽醌类成分的药理作用及其机制研究进展[J]. 壮瑶药研究,2023(1):152-154,313.
[22] 谢蓉,张民权,李莹,等. 大黄素药理作用及新剂型研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(12):120-125.

[23] 原凤蕉. 芦荟大黄素衍生物的合成及其抗肿瘤活性的研究[D]. 沈阳: 沈阳化工大学,2021.
[24] 刘昱航. 双醋瑞因治疗骨关节炎疗效和安全性的 Meta 分析[D]. 右江: 右江民族医学院,2023.
[25] 汪祺,杨建波,王莹,等. 大黄素甲醚大鼠体内毒代动力学研究[J]. 中国药学杂志,2022,57 (19): 1666 - 1672.
[26] 王脉. Pluronic - 大黄酚胶束制备工艺及药物代谢动力学研究[D]. 张家口: 河北北方学院,2022.
[27] SU S Y,WU J S,GAO Y,et al. The pharmacological properties of chrysophanol,the recent advances[J]. Biomedecine Pharmacother,2020,125: 110002.
[28] 李冀. 番泻苷 A 通腑泄下的作用及机制研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学,2019.
[29] LE J M,JI H L,ZHOU X X,et al. Pharmacology,toxicology,and metabolism of sennoside A,A medicinal plant - derived natural compound[J]. Front Pharmacol,2021,12: 714586.
[30] HWANG I Y,JEONG C S. Gastroprotective activities of sennoside A and sennoside B via the up - regulation of prostaglandin E2 and the inhibition of H(+)/K(+) - ATPase[J]. Biomol Ther (Seoul),2015,23(5): 458 - 464.
[31] WU H Y,FENG F,JIANG X N,et al. Pharmacokinetic and metabolic profiling studies of sennoside B by UPLC - MS/MS and UPLC - Q - TOF - MS[J]. J Pharm Biomed Anal,2020,179: 112938.
[32] SAHIN H,ERBAŞ O. Beneficial effects of sennoside B on pentylenetetrazole - induced seizures in rats[J]. Hum Exp Toxicol,2023,42: 9603271231168764.
[33] QIN Y,WANG J B,KONG W J,et al. The diarrhoeogenic and antidiarrhoeal bidirectional effects of rhubarb and its potential mechanism[J]. J Ethnopharmacol,2011,133(3): 1096 - 1102.
[34] LIU C F,ZHENG Y F,XU W,et al. Rhubarb tannins extract inhibits the expression of aquaporins 2 and 3 in magnesium sulphate - induced diarrhoea model[J]. Biomed Res Int,2014,2014: 619465.
[35] DAI C M,WANG J B,KONG W J,et al. Investigation of anti - microbial activity of catechin on Escherichia coli growth by microcalorimetry[J]. Environ Toxicol Pharmacol,2010,30(3): 284 - 288.
[36] BERNATONIENE J,KOPUSTINSKIENE D M. The role of catechins in cellular responses to oxidative stress[J]. Molecules,2018,23(4): 965.
[37] WIANOWSKA D,OLSZOWY - TOMCZYK M. A concise profile of Gallic acid - from its natural sources through biological properties and chemical methods of determination[J]. Molecules,2023,28(3): 1186.
[38] 段展辉,刘桂荣. 从量效关系探讨张志远运用大黄经验[J]. 中医杂志,2022,63(13):1219 - 1222.
[39] 王美珍,孙玲,郭文,等. 大黄治疗狂症 58 例[C]//中国中西医结合学会第七届精神疾病学术讨论会论文汇编. 南昌:2002.
[40] 杨永和,刘冬梅,徐进. 大黄合并无抽搐电休克治疗精神分裂症的疗效与安全性分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(24): 335 - 337.
[41] 张海滨,田金洲. 复方大黄胶囊对老年人多发梗塞性痴呆认知障碍的影响[J]. 中国医药学报,2002(6):353 - 356.
[42] TIAN J,DU H,YANG H,et al. A clinical study on compound da huang (radix et Rhizoma rhei) preparations for improvement of senile persons´memory ability[J]. J Tradit Chin Med. 1997,17(3): 168 - 173.
[43] 董自安. "大黄饮"的临床运用[J]. 江西中医药,1995(3):34.
[44] CHIAO Y W,LIVNEH H,GUO H R,et al. Use of Chinese herbal medicines is related to a reduction in depression risk among patients with insomnia: a matched cohort study[J]. Front Neurol,2020,11: 583485.
[45] 刘朴霖,阎兆君,刘建民,等. 张志远运用大黄治疗神志病经验[J]. 中医杂志,2022,63(8): 710 - 713.
[46] 丁德正. 三承气汤在精神疾病临床的运用[J]. 中华中医药杂志,2008(2):134 - 137.
[47] 丁德正. 桃核承气汤在精神疾病中的应用[J]. 河南中医,2008(3):21 - 22.
[48] 赵霞,闫少校. 柴胡加龙骨牡蛎汤在精神疾病中的应用[J]. 北京中医药,2019,38(12):1183 - 1185.
[49] 丁德正. 大柴胡汤治疗精神疾病验案举隅[J]. 河南中医,2017,37(9):1518 - 1519.
[50] 沈禹泽,严辞,郜彬,等. 氧化应激因子水平与精神分裂症患者认知功能的相关性[J]. 中国医药导报,2021,18(20):100 - 103.
[51] 李蕾,郑海霞,戴欧阳,等. 阿尔茨海默症发生机制及脂质代谢在其中的作用[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2023,20(3): 1 - 9.
[52] 赵文艳,胡营营,周玉亮,等. 慢性低度炎症与焦虑、抑郁状态的相关性分析[J]. 联勤军事医学,2023,37(10):866 - 870.
[53] 牛静. 难治性抑郁症患者血浆非酶类抗氧化物和甲状腺激素及认知水平分析[D]. 青岛: 青岛大学,2021.
[54] 马成芳. 大黄水提物小鼠体内毒性及抗氧化功效研究[D]. 兰州: 兰州大学,2023.
[55] 张广发,蔡颖莹,林龙,等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨大黄煎剂对轻微型肝性脑病大鼠脑组织炎症损伤的保护机制[J]. 临床肝胆病杂志,2024,40(2): 312 - 318.
[56] YANG W T,KE C Y,WU W T,et al. Antimicrobial and anti - inflammatory potential of Angelica dahurica and Rheum officinale extract accelerates wound healing in Staphylococcus aureus - infected wounds[J]. Sci Rep,2020,10(1): 5596.
[57] LIUDVYTSKA O,BANDYSZEWSKA M,SKIRECKI T,et al. Anti - inflammatory and antioxidant actions of extracts from Rheum rhaponticum and Rheum rhabarbarum in human blood plasma and cells in vitro[J]. Biomed Pharmacother,2023,165: 115111.
[58] 黄丽英,林新华,陈伟,等. 芦荟大黄素、芦荟素清除氧自由基作用的研究[J]. 中国医院药学杂志,2006(1):12 - 14.
[59] WANG L C,LIU S T,XU J Q,et al. Emodin inhibits aggregation of amyloid - β peptide 1 - 42 and improves cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice[J]. J Neurochem,2021,157(6): 1992 - 2007.
[60] 蔡友德,何前松,胡斐然,等. 大黄酸对脑缺血大鼠脑组织中 AQP4 和小胶质细胞介导炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(2):60 - 65.
[61] 蔡依琳,朱乐玫,陈彬,等. CUMS 抑郁小鼠模型海马氧化损伤的研究及大黄酚的保护作用[J]. 生物化工,2023,9(4):31 - 34.

[62] 吕昌迎,边俊莉,李伟. 基于 NGF/TrkA 通路探究大黄素对缺氧复氧诱导的 PC12 细胞凋亡及氧化损伤的影响[J]. 中国免疫学杂志,2025,41(3):566 - 570.

[63] 杨静涵,景永帅,张丹参。大黄酚对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2023,37(7):500 - 501.

[64] YAN N,WANG S,GAO H T,et al. Neuroprotective effect of Aloe emodin against Huntington's disease - like symptoms in R6/1 transgenic mice[J]. Food Funct,2023,14(11): 5205 - 5216.

[65] 雷鑫,叶树,王国权,等. 芦荟大黄素对阿尔茨海默病大鼠 PI3K/AKT/mTOR 通路介导自噬的影响[J]. 安徽中医药大学学报,2022,41(3):71 - 78.

[66] 张笑颜,王谢,王杰,等. 大黄酚调控 AMPK/mTOR 自噬信号通路改善 Wilson 病铜负荷大鼠认知功能[J]. 中国中西医结合杂志,2023,43(5):578 - 584.

[67] 马青艳,董莹莹,文炳龙,等. 急性期精神分裂症患者血清神经递质与细胞因子水平的相关性[J]. 山西医科大学学报,2023,54(12):1647 - 1652.

[68] 颜瑞. 抑郁症患者血清谷氨酸、γ - 氨基丁酸的水平及其临床意义[J]. 国际精神病学杂志,2022,49(4):609 - 611.

[69] 孙志国,杨巍,冯萍萍,等. 广泛性焦虑症患者血清神经递质及凝血相关指标的变化分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(16):36 - 37.

[70] 刘振,周宁,刘通,等. 大黄水提物对正常大鼠干预机制的代谢组学研究[J]. 中成药,2023,45(4):1331 - 1338.

[71] GU J W,HASUO H,TAKEYA M,et al. Effects of emodin on synaptic transmission in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons in vitro [J]. Neuropharmacology,2005,49(1): 103 - 111.

[72] XU N G,XIAO Z J,ZOU T,et al. Ameliorative effects of physcion 8 - O - β - glucopyranoside isolated from Polygonum cuspidatum on learning and memory in dementia rats induced by Aβ1 - 40[J]. Pharm Biol,2015,53(11): 1632 - 1638.

[73] 周红伟,张惠实,朱宏飞,等. 大黄素对大鼠抑郁症行为学变化和脑内单胺类神经递质的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版),2017,46(2):150 - 154.

[74] 童妍,金钊,赵焕瑛. 大黄素甲醚对慢性轻度不可预见应激大鼠海马单胺类神经递质的影响[J]. 中药药理与临床,2015,31(1):54 - 57.

[75] 聂银利,段学清,陈瑞,等. 大黄对大鼠肠道菌群的影响[J]. 实用中医药杂志,2021,37(4): 529 - 535.

[76] 高羽,殷姗,庞玥,等. 大黄对大鼠体内肠道菌群 - 宿主共代谢作用的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版),2023,43(8): 997 - 1007.

[77] GAO C C,LI G W,WANG T T,et al. Rhubarb extract relieves constipation by stimulating mucus production in the colon and altering the intestinal flora [J]. Biomedecine Pharmacother, 2021, 138: 111479.

[78] 仲宗亮,张盼盼,金国泰,等. 生大黄、清半夏、常山对大鼠脑 - 肠轴 β - EP 的影响及与升降浮沉的相关性[J]. 山东中医药大学学报,2014,38(2):159 - 160,167.

[79] GAO D M,ZHAO H Z,YIN Z H,et al. Rheum tanguticum alleviates cognitive impairment in APP/PS1 mice by regulating drug - responsive bacteria and their corresponding microbial metabolites[J]. Front Pharmacol,2021,12: 766120.

[80] LI Q Y,GUO Y,YU X H,et al. Protective mechanism of rhubarb anthraquinone glycosides in rats with cerebral ischaemia - reperfusion injury: interactions between medicine and intestinal flora[J]. Chin Med,2020,15: 60.

[81] GUO Y,LI Q Y,YU X H,et al. Rhubarb anthraquinone glycosides protect against cerebral ischemia - reperfusion injury in rats by regulating brain - gut neurotransmitters[J]. Biomed Chromatogr,2021, 35(5): 50 - 58.

[82] ZHANG T,YANG C,CHU J,et al. Emodin prevented depression in chronic unpredicted mild stress - exposed rats by targeting miR - 139 - 5p/5 - lipoxygenase [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 696619.

[83] YANG Y P,JIANG Z J,ZHUGE D. Emodin attenuates lipopolysaccharide - induced injury via down - regulation of miR - 223 in H9c2 cells[J]. Int Heart J,2019,60(2): 436 - 443.

[84] KASZKIN - BETTAG M,VENTSKOVSKIY B M,KRAVCHENKO A,et al. The special extract ERr 731 of the roots of Rheum rhaponticum decreases anxiety and improves health state and general well - being in perimenopausal women[J]. Menopause,2007,14(2): 270 - 283.

[85] DUBEY V P,SUREJA V P,KHENI D B. Efficacy evaluation of standardized Rheum rhaponticum root extract (ERr 731 ®) on symptoms of menopause: a systematic review and meta - analysis study[J]. J Biomed Res,2024,38(3): 278 - 286.

[86] KIM I G,KANG S C,KIM K C,et al. Screening of estrogenic and antiestrogenic activities from medicinal plants[J]. Environ Toxicol Pharmacol,2008,25(1): 75 - 82.

[87] PARK S,KIM Y N,KWAK H J,et al. Estrogenic activity of constituents from the rhizomes of Rheum undulatum Linné[J]. Bioorg Med Chem Lett,2018,28(4): 552 - 557.

[88] 方迎艳. 青年去势大鼠脑损伤的蛋白组基础及大黄素的脑保护机制[D]. 武汉: 华中科技大学,2018.

[89] USUI T,IKEDA Y,TAGAMI T,et al. The phytochemical lindleyin, isolated from Rhei rhizoma,mediates hormonal effects through estrogen receptors[J]. J Endocrinol 2002,175(2):289 - 296.

[90] 孙春晓,黄嘉慧,谯丽,等. 大黄对 MCAO 模型大鼠的神经保护作用[J]. 中国药理学通报,2021,37(4):584 - 589.

[91] MIZUNO M,KAWAMURA H,TAKEI N,et al. The anthraquinone derivative Emodin ameliorates neurobehavioral deficits of a rodent model for schizophrenia[J]. J Neural Transm, 2008, 115(3): 521 - 530.

[92] 律东,林举达,李明颖,等. 79 例精神分裂症患者血液内毒素分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(24):3000 - 3002.

[93] 林萍,金伟峰,刘遵健,等. 二胺氧化酶、D - 乳酸和内毒素在抑郁障碍中的临床研究[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(11): 1330 - 1332,1336.

[94] 杨桂林,刘承统,曾海生,等. 生大黄与清蒸大黄的大承气汤对血清内毒素、NO 和 TNF - α 含量变化的影响[J]. 湖北农业科学,2021,60(1):96 - 99,146.

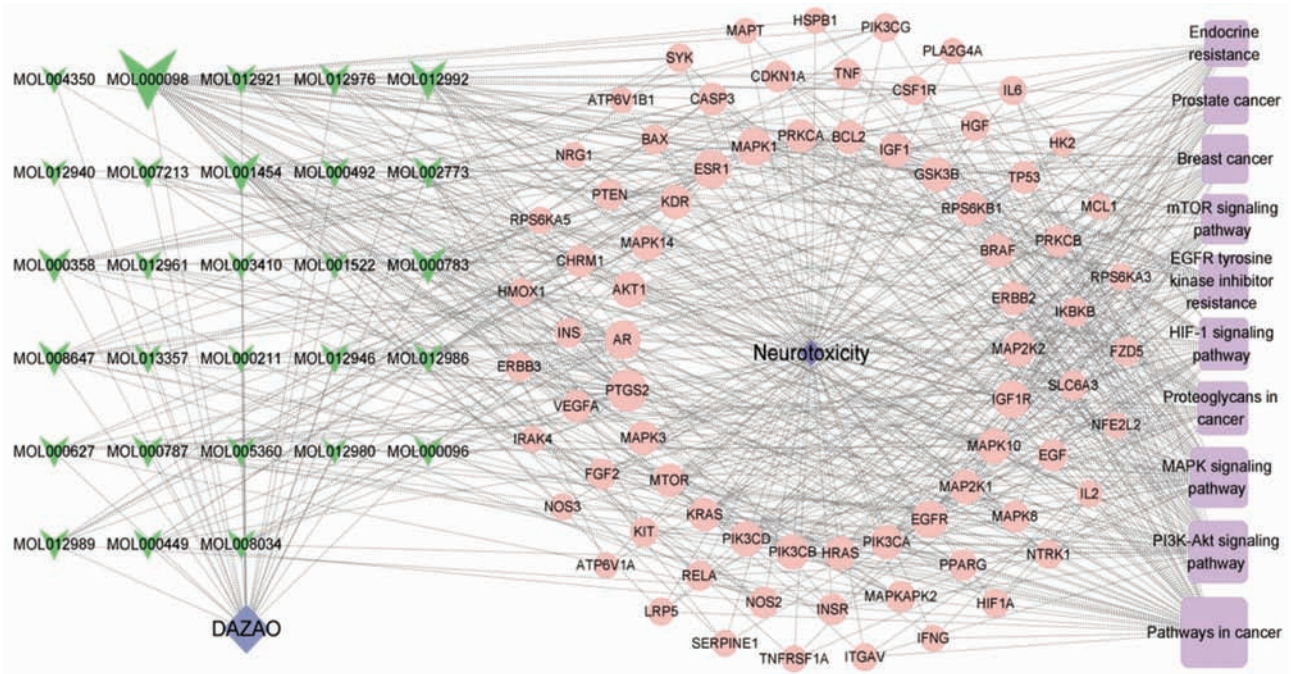


图 5　大枣减附子神经毒性成分 – 靶点 – 通路图

大黄及其有效成分治疗精神疾病研究进展

（正文见 105 – 112 页）

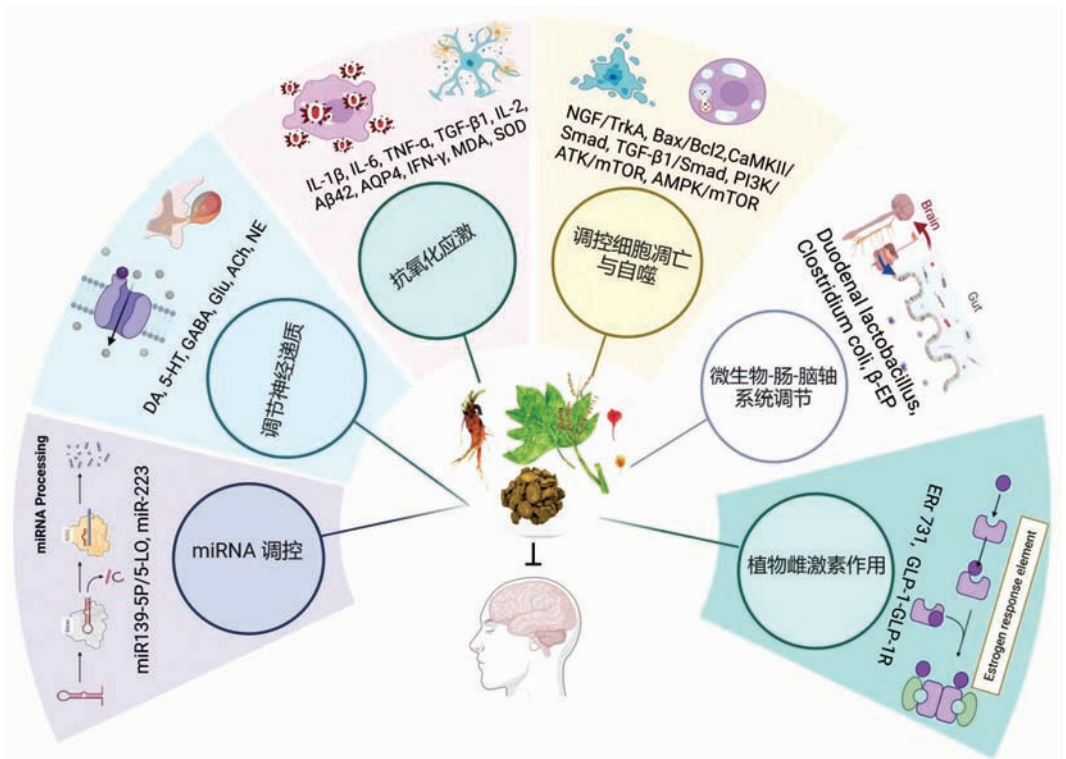


图 1　大黄治疗精神疾病的药理机制