

# 国外对贯叶连翘抗抑郁疗效的临床验证

杨得坡, 甘良春, 胡海燕

(中山大学药学院生药学与天然药物化学实验室, 广东 广州 510275)

[摘要] 贯叶连翘(*Hypericum perforatum* L.) 在欧洲民间用于治疗创伤, 近年来在欧美国家广泛用于治疗轻、中度抑郁症。临床试验表明该植物制剂的抗抑郁疗效优于传统化学合成药物, 具有较好的耐受性与安全性。分子药理学与神经药理学的发展推动了贯叶连翘抗抑郁分子机制的研究, 临床药代动力学和药效学的研究则为贯叶连翘的临床应用提供了可靠依据。贯叶连翘抗抑郁的临床疗效是显著的, 可信的。

[关键词] 贯叶连翘; 抗抑郁; 药物评价

[中图分类号] R286.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2004)03-0231-04

Discussion on clinical efficacy of *Hypericum perforatum* for depression abroad

YANG De-Po, GAN Liang-Chun, HU Hai-Yan

(Laboratory of Pharmacognosy and Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong Province 510275, China)

ABSTRACT The development of molecular pharmacology and neuropharmacology accelerated the studies on molecular mechanism of *Hypericum perforatum* for depression. The clinical trials indicated that this galenical was superior to the traditional synthetic drugs for antidepressant. This preparation had good tolerability and safety. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics provided further evidence for clinical application of *Hypericum*. The clinical efficacy of *Hypericum* for depression was notable and credible.

KEY WORDS *Hypericum perforatum*; antidepressant; drug evaluation

J Chin Integr Med, 2004, 2(3): 231-234, 238

贯叶连翘(*Hypericum perforatum* L.), 又称贯叶金丝桃, 国外称圣·约翰草(*St. John's wort*), 属藤黄科金丝桃属植物。欧洲民间用于治疗创伤, 近年来在欧美国家广泛用于治疗轻、中度抑郁症<sup>[1]</sup>, 如在德国, LI160 (*Jarsin* 300) 已被批准为标准贯叶连翘浸膏制剂。在抗抑郁症方面, 其用量为美国抗抑郁一线用药氟西汀的 20 倍以上。1998 年, 贯叶连翘在美国的销售额达到了 4 亿美元, 在欧洲则达到了 60 亿美元。目前在欧美等国家上市销售的贯叶连翘提取物制剂规格多为 300 mg(含 0.3% 金丝桃素) 片剂或胶囊剂, 日服剂量为 300 mg×3。

除抗抑郁活性外, 近年来有关贯叶连翘抗逆转录病毒及抑制 HIV 活性, 甚至在抗癌方面的报道也越来越多, 掀起了一股研究贯叶连翘的新浪潮, 包括药效成分的化学稳定性、分子药理、临床药理、药物相互作用及安全性等。现结合国外近年来, 尤其是最近 5 年欧洲与美国贯叶连翘分子药理与临床试验的最新研究成果, 对其分子机制、临床疗效、药物耐受性与安全性以及药物代谢进行分析讨论。

## 1 抗抑郁活性的分子机制

体外试验表明, 贯叶连翘提取物的抗抑郁活性

是多种成分综合作用的结果, 其机制也不是单一的, 不同的活性成分具有不同优势的抗抑郁机制。金丝桃素(*hypericin*) 具有抑制多巴胺-羟化酶的较高活性<sup>[2]</sup>, 但对单胺氧化酶的抑制却较弱<sup>[3]</sup>。伪金丝桃素(*pseudohypericin*) 也显示了对多巴胺-羟化酶的抑制活性, 其半抑制浓度(IC<sub>50</sub>) 为 3 μmol/L, 而黄酮类的 IC<sub>50</sub> 至少为 50 μmol/L<sup>[4]</sup>。近年来的研究越来越支持贯叶金丝桃素是贯叶连翘提取物抗抑郁的首要活性成分, 它通过抑制 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素等单胺类神经递质及-氨基丁酸、L-谷氨酸等氨基酸类神经递质的重吸收起抗抑郁作用<sup>[5,6]</sup>。另外, 加贯叶金丝桃素(*adhyperforin*) 也能抑制单胺类神经递质的重吸收, 且其活性与丙咪嗪、氟西汀相当<sup>[7]</sup>。

## 2 临床有效性验证

1996 年, Linde 等<sup>[8]</sup> 报道了对贯叶连翘制剂治疗 1757 例轻中度抑郁症患者的 23 次随机、双盲实

[基金项目] 国家教育部高校骨干教师基金资助项目(No. 2000-2002); 广州市科技局重大资助项目(No. 1999-2003)

[作者简介] 杨得坡(1942-), 男, 博士, 教授。

Correspondence to: Prof. YANG De-Po. E-mail: ls39@zsu.edu.cn

验的 meta 分析,证明贯叶连翘制剂的疗效比安慰剂强 3 倍多,而与三环类抗抑郁药如丙米嗪、阿米替林的疗效相当,而且其副作用较少。截至 1997 年,至少有 27 个关于贯叶连翘提取物的临床试验报道<sup>[9]</sup>,1998 年则出现了考察该提取物中活性成分的临床试验<sup>[10]</sup>,至 2002 年的几年中,出现了较多的该提取物与传统合成抗抑郁药的临床对比试验。但这些双盲试验都存在一定的缺陷,如抑郁症类型少,研究周期短(不超过 8 个星期),对照药物使用量不足(最低剂量或半常规剂量)等。这些临床研究多与安慰剂或传统合成抗抑郁药进行比较,病患按 ICD(International Classification of Diseases)或者 DSM(the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)分类,诊断指标为 HAMD(Hamilton Depression Scale)、CGI(Clinical Global Impression)等,以下是最近几年来的临床研究进展。

在 Wheatley 等<sup>[11]</sup>进行的一项研究中,样本包括了来自 19 个中心的 165 例年龄在 24 ~65 岁的轻中度抑郁症患者。这些患者的 HAMD 评分为 17 ~24,87 例用贯叶连翘 Jarsin 300(300 mg× 3),78 例用阿米替林(25 mg× 3),给药 6 周。治疗结束时,两组的 HAMD 评分与基线值比较均有显著下降,两组的治疗率分别是 60% 和 78%,在统计学上没有显著性差异。

Vorbach 等<sup>[12]</sup>进行的一项双盲试验中,将来自 20 个中心的 209 例患者随机分组,107 例用 Jarsin 300(600 mg× 3),102 例用丙米嗪(50mg× 3),给药 6 周。治疗结束时,两组的 HAMD 评分与基线值比较均有下降,但丙米嗪组的下降趋势更大,两组的治疗率分别是 35% 和 41%。Vorbach 的试验较以往有两方面的不同:一是在样本中,除轻中度抑郁症患者外,还包括了严重的抑郁症患者(HAMD 评分大于 20);其次是给药剂量较以往的试验大(丙米嗪原给药剂量为 25 mg× 3)。Vorbach 的意见是“与其对轻中度抑郁症的适应症相比,对重度抑郁症看来不像是首选药物”。

Schrader 等<sup>[13]</sup>对来自 16 个中心的 162 例轻中度抑郁症门诊患者进行了试验。随机分成两组,一组患者给贯叶连翘(ZE117, 250 mg× 2),一组给安慰剂,给药 6 周。评价指标是 HAMD、CGI 和 VAS,结果表明贯叶连翘组的疗效明显优于安慰剂组,按 HAMD 评分,两组的显效率分别是 56% 和 15%。但这并不能说明安慰剂的疗效问题,因为在其它的研究中发现,安慰剂的显效率与给药时间有很大的关系,时间越长,效率就越高,这可能与试验中未能真正达到双盲有关。所以,对于安慰剂的疗效,不应轻

率做出结论。

在 Laakmann 等<sup>[10]</sup>进行的另一项研究中,样本包括了来自 11 个中心的 147 例轻中度抑郁症门诊患者。随机分为三组,采取三种不同的治疗方案,一是含 5% 贯叶金丝桃素的贯叶连翘提取物(WS 5572, 300 mg× 3),二是含 0.5% 贯叶金丝桃素的提取物(WS 5573, 300 mg× 3),三是安慰剂,试验周期为 6 周。两种提取物制剂除贯叶金丝桃素含量不一样外,其它完全相同。按 HAMD 评分,三组的显效率分别是 49%、39% 和 33%。高贯叶金丝桃素含量组与安慰剂组的差异具有显著的统计学意义。研究还发现,HAMD 评分与贯叶金丝桃素的剂量有很大的关系,暗示贯叶连翘提取物中治疗抑郁症的有效成分可能是贯叶金丝桃素。

在 Phillip 等<sup>[14]</sup>进行的一项为期 8 周的研究中,263 例中度抑郁症患者参加了该项试验,结果表明,贯叶连翘提取物(含 0.2% ~0.3% 金丝桃素,2% ~3% 贯叶金丝桃素,350 mg× 3)比安慰剂有效,至少与每天 100 mg(50 mg、25 mg、25 mg)剂量的丙米嗪是等效的。

另外两项临床试验,以氟西汀作为对照药物。参加该项研究的 400 例患者均为轻、中度抑郁症患者,氟西汀的使用剂量是 20 mg。两项研究都证实了贯叶连翘提取物在抗抑郁方面与传统合成抗抑郁药物的等效性<sup>[15,16]</sup>。

Brenner 等<sup>[17]</sup>比较了贯叶连翘提取物与舍曲林在抗抑郁方面的疗效。年龄在 18 ~65 岁的 30 名轻中度抑郁症患者(HAMD 评分 17)参加了该项研究。随机分为两组,贯叶连翘标准提取物(LI 160)组第 1 周的剂量是 600 mg/d,接下来 6 周的剂量为 900 mg/d;舍曲林组的第 1 周剂量是 50 mg/d,后 6 周的剂量为 75 mg/d,如果患者出现副反应,可将剂量降至第 1 周水平。结果表明,两组的疗效具有等效性,按 HAMD 评分,其治疗率分别是 47% 和 40%。在 van Gurp 等<sup>[18]</sup>进行的一项为期 12 周的临床试验中,也证实了贯叶连翘与舍曲林具有相似的抗抑郁疗效,且副反应轻于后者。

Lecrubier 等<sup>[19]</sup>比较了贯叶连翘水醇提取物 WS 5570 与安慰剂的抗抑郁疗效与安全性。186 例患者服用贯叶连翘提取物 900 mg/d,189 例患者服用安慰剂,结果表明两者的副反应相似,但贯叶连翘提取物的疗效明显优于安慰剂。

到目前为止,只有两项临床研究涉及到了严重抑郁症患者。一是 Vorbach 等的试验,该研究证实了贯叶连翘治疗严重抑郁症的可能性<sup>[12]</sup>。另一项研究是以 Shelton 为首的研究者在美国 11 所大学的

医学中心进行的一项随机、双盲、安慰剂对照试验。受试的 200 例患者均诊断为严重抑郁症。治疗组给予贯叶连翘的标准提取物 900 mg/d(4 周后若无效可增至 1 200 mg/d), 连服 8 周, 疗效评价以 HAMD 评分为主。结果表明, 治疗组和安慰剂组的有效率无明显差别, 分别为 26.5% 和 18.6%, 两组的症状缓解率虽有明显差别但很低, 分别是 14.3% 和 4.9%。研究者认为贯叶连翘治疗严重抑郁症无效<sup>[20]</sup>。但 Cott 博士却认为 Shelton 试验设计存在的几个误区是导致该试验结果的一些原因所在。

### 3 耐受性与安全性

对临床试验进行的分析表明, 贯叶连翘制剂具有较好的耐受性, 副反应少, 而且比较轻微, 常见如胃肠道反应、厌食、晕眩、疲劳、口干、坐立不安、头痛等, 跟使用安慰剂出现的副反应相似, 相比于传统抗抑郁药出现的副反应却要轻得多<sup>[21-23]</sup>。光敏毒性作为一种潜在的危险, 却从未在副反应中出现。

Woelk 等<sup>[24]</sup>报道了一项关于贯叶连翘制剂的大规模临床研究, 在 3 250 例抑郁症患者中, 有 2.4% 的患者出现了副反应, 常见的副作用为胃肠道刺激(0.6%)、过敏反应(0.5%)、疲劳(0.4%)、坐立不安(0.3%)。Linde 等的报告认为这些副反应通常是轻微的、暂时的。Goldman 等<sup>[25]</sup>认为目前还没有足够的证据证明贯叶连翘对妊娠妇女的安全性, 因此不建议使用。但在 Lee 等<sup>[26]</sup>进行的临床研究中, 却证实了服用贯叶连翘对母婴的安全性。

Blumenthal 等报道大剂量服用贯叶连翘可能会出现光敏作用。在一项用贯叶连翘标准提取物 LI 160 进行的研究中, 表明金丝桃素的血药浓度与光敏性之间并不存在必然的关系<sup>[27]</sup>。许多文献指出, 贯叶连翘的毒性源自光敏化合物金丝桃素。有研究者认为, 当金丝桃素的血药浓度超过 100 μg/L 时, 或使用纯的金丝桃素代替贯叶连翘提取物制剂时, 确实会发生光毒性反应, 而应用其提取物制剂, 毒性反应却很少见, 在正常范围内使用都是安全的。Schempp 等<sup>[28]</sup>用 LI 160 进行的研究表明, 无论是单剂量服用 1 800 mg, 还是 900 mg/d, 连续服药 7 d, 在皮肤水泡的液体中, 金丝桃素的峰浓度比光毒反应发生的最低浓度 100 μg/L 还低 20 倍。

### 4 药物相互作用

大量的试验指出, 贯叶连翘提取物可能是肝酶诱导剂。体外试验表明贯叶连翘提取物可诱导肝微粒体 P-450 酶系, 使其代谢活性增加 1 倍, 从而影响由该酶系进行代谢的药物的血药浓度及治疗指数。

另外, 药物的相互作用还表现在提取物对大脑神经递质, 尤其是 5-羟色胺的作用<sup>[29,30]</sup>。

研究表明<sup>[31,32]</sup>, 贯叶连翘提取物的使用能降低地高辛、苯丙香豆素的血药浓度。Roby 等<sup>[33]</sup>对健康受试者进行了 14 d 的治疗, 治疗剂量为 900 mg/d, 结果表明贯叶连翘提取物能显著诱导肝细胞色素 P-450 3A4 (CYP3A4) 同工酶的活性。Roby 等指出 CYP3A4 对 73 种之多的药物及大量的内源性化合物的代谢起着重要作用, 如蛋白酶抑制剂、Ca 通道阻滞剂、苯并二氮杂 类、雌激素类、大环内酯类抗生素、环孢菌素、卡马西平、酮康唑、可的松等。他们认为如果肝代谢被金丝桃素诱导到具有显著临床意义的水平, 这些 CYP3A4 底物的血药浓度就会降低。已发现贯叶连翘制剂显著降低了蛋白酶抑制剂 indinavir 和 nevirapine 的血浆水平<sup>[34,35]</sup>, 也降低了华法林的抗凝效果<sup>[36]</sup>。然而 Markowitz 等<sup>[37]</sup>对健康志愿者同时服用贯叶连翘制剂和阿普唑仑或右美沙芬, 却没有发现该制剂对 CYP3A4 活性的显著影响。

### 5 药物代谢

临床药代动力学研究表明, 总金丝桃素(金丝桃素和伪金丝桃素)的临床剂量在大约 1 mg/d 时, 其在给药后 4 ~6 h 达到峰浓度, 在给药 4 d 后达到稳态血药浓度。药物吸收的时滞时间, 金丝桃素大约为 2 h, 伪金丝桃素大约为 1 h; 两者的体内消除都很缓慢, 分别是 25 h(金丝桃素)和 40 h(伪金丝桃素)。给予贯叶连翘提取物 300 mg(含 14.8 mg 贯叶金丝桃素), 3.5 h 后, 贯叶金丝桃素达到峰浓度 150 μg/L(280 nmol/L)<sup>[38]</sup>。贯叶金丝桃素的半衰期和消除时间分别是 9 h 和 12 h, 重复给药, 没有发现贯叶金丝桃素的累积。按常规治疗方案给药, 贯叶金丝桃素的稳态血药浓度大约是 100 μg/L(约 180 nmol/L), 与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀的浓度相近。

Klier 等<sup>[39]</sup>对哺乳期妇女服用贯叶连翘制剂的代谢情况进行了研究, 发现贯叶连翘的活性成分金丝桃素和贯叶金丝桃素中, 只有后者在乳汁中有低浓度分布。金丝桃素和贯叶金丝桃素的婴儿血浆浓度均大大低于两者的量化限度(0.20 ng/ml 和 0.50 ng/ml), 且母婴都没有副反应。

迄今为止, 治疗需要的脑内浓度仍是一个谜。有假设认为金丝桃素的脑内浓度只有血浆中的 5%, 然而其消除是极其缓慢的, 半衰期可长达数星期。影响贯叶连翘提取物的药动学因素包括生物利用度、低血脑屏障穿透水平以及缓慢的消除过程等, 这些因素与达到治疗效果需 4 ~6 周的周期是有相

关性的<sup>[40]</sup>。

## 6 结束语

近几年的临床试验表明,贯叶连翘治疗轻中度抑郁症的疗效明显优于安慰剂,至少与一些传统合成抗抑郁药物是等效的,而且副作用少。但在重度抑郁症的治疗方面,还缺乏强有力的证据,有待于进一步的研究。在临床研究中,试验方案设计的科学性也需要进一步的提高。贯叶连翘制剂作为抗抑郁药,在与传统抗抑郁药以及安慰剂的对比试验上,也存在不完善的地方。在其它方面,诸如服用剂量、服药方案、疗程、作用机制、安全性、药物相互作用等,都需要研究者的深入考察研究。贯叶连翘除了用于抗抑郁外,在其它适应症方面的临床研究还处于起点位置,如抗肿瘤、抗病毒,这些领域的研究还有很广阔的空间。

### [参考文献]

- 1 ESCOP. "Hyperici herba" monographs on the medicinal uses of plant drugs[M]. Exeter, U. K.: European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.
- 2 Kleber E, Obry T, Hippeli S, et al. Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L.. 1st communication: inhibition of dopamine-beta-hydroxylase[J]. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49(2): 106-109.
- 3 Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin[J]. *Psychiatry Neurol*, 1994, 7(Suppl 1): S54-56.
- 4 Denke A, Schneider W, Elstner EF. Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L.. 2nd communication: inhibition of metenkephaline- and tyrosine-dimerization[J]. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49(2): 109-114.
- 5 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.
- 6 Laakmann G, Jahn G, Schule C. *Hypericum perforatum* extract in treatment of mild to moderate depression. Clinical and pharmacological aspects[J]. *Nervenarzt*, 2002, 73(7): 600-612.
- 7 Jensen AG, Hansen SH, Nielsen E. Adhyperforin as a contributor to the effect of *Hypericum perforatum* L. in biochemical models of antidepressant activity[J]. *Life Sci*, 2001, 68(14): 1593-1605.
- 8 Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, et al. St John's wort for depression--an overview and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *BMJ*, 1996, 313(7052): 253-258.
- 9 Volz HP. Controlled clinical trials of *Hypericum* extracts in depressed patients--an overview[J]. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30(Suppl 2): 72-76.
- 10 Laakmann G, Schule C, Baghai T, et al. St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy[J]. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31(Suppl 1): 54-59.
- 11 Wheatley D. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients--a controlled 6-week clinical trial[J]. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30(Suppl 2): 77-80.
- 12 Vorbach EU, Arnoldt KH, Hubner WD. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10[J]. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30(Suppl 2): 81-85.
- 13 Schrader E, Meier B, Brattstrom A. *Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study[J]. *Hum Psychopharmacol*, 1998, 13: 163-169.
- 14 Phillip M, Kohlen R, Hiller KO. *Hypericum* extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomized multicentre study of treatment for eight weeks[J]. *BMJ*, 1999, 319: 1535-1539.
- 15 Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, et al. Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine[J]. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49(4): 289-296.
- 16 Schrader E. Equivalence of St. John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000, 15(2): 61-68.
- 17 Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, et al. Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study[J]. *Clin Ther*, 2000, 22(4): 411-419.
- 18 van Gurp G, Meterissian GB, Haiek LN, et al. St John's wort or sertraline? Randomized controlled trial in primary care[J]. *Can Fam Physician*, 2002, 48: 905-912.
- 19 Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, et al. Efficacy of St John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(8): 1361-1366.
- 20 Shelton RC, Keller MB, Gelemborg A, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2001, 285(15): 1978-1986.
- 21 Ernst E, Rand J, Bames J, et al. Adverse effects profile of the herbal antidepressant St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(8): 589-594.
- 22 Stevinson C, Ernst E. *Hypericum* for depression. An update of the clinical evidence[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999, 9(6): 515-505.
- 23 Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2001, 16(5): 239-252.
- 24 Woelk H, Burkard G, Grnwald J. Benefits and risks of the *Hypericum* extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1994, 7(suppl 1): S34-38.
- 25 Goldman RD, Koren G, Motherisk T. Taking St John's wort during pregnancy[J]. *Can Fam Physician*, 2003, 49: 29-30.
- 26 Lee A, Minhas R, Matsuda N, et al. The safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding[J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(8): 966-968.
- 27 Brockmoller J, Reum T, Bauer S, et al. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans[J]. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30(Suppl 2): 94-101.

(下转第 238 页)