

# 栀子与枸杞子泡饮抗抑郁作用的配比研究

王君明<sup>1,2\*</sup>, 陈晓怡<sup>1</sup>, 张月月<sup>1</sup>, 王桂芳<sup>1</sup>, 崔瑛<sup>1</sup>, 王星星<sup>1</sup>, 张洁<sup>1</sup>, 周改<sup>1</sup>

(1. 河南中医学院药学院, 郑州 450046; 2. 郑州大学化学与分子工程学院, 郑州 450001)

**[摘要]** 目的: 考察栀子与枸杞子泡饮物(BMGL)抗抑郁作用的配比。方法: 雄性昆明种小鼠随机分为模型组、阳性药盐酸氟西汀(FH, 10 mg·kg<sup>-1</sup>)和不同配比(1:4, 1:2, 1:1, 2:1, 4:1)的BMGL(3 g·kg<sup>-1</sup>), 连续灌胃(ig)给药7 d, 1次/d, 末次给药后1 h, 进行开场实验(OFT)、悬尾实验(TST)、强迫游泳实验(FST)和利血平拮抗实验(RRT)测试。结果: 模型组小鼠在TST、FST的不动时间分别为(85.1 ± 21.9), (95.6 ± 25.3) s, 模型组在RRT的体温为(34.7 ± 0.9) °C, 不同配比(1:4, 1:2, 1:1, 2:1)的BMGL(3 g·kg<sup>-1</sup>)和FH(10 mg·kg<sup>-1</sup>)均显著缩短了不动时间, 显著逆转了体温降低。OFT中, 模型组小鼠3 min内穿梭格次数为(105.6 ± 28.3)次, 各给药组与之相比均无显著差异。结论: 栀子与枸杞子泡饮具有抗抑郁作用, 其中栀子和枸杞子配比应在1:4~2:1, 其作用机制可能涉及单胺能神经系统。

**[关键词]** 栀子; 枸杞子; 泡饮物; 配比; 悬尾实验; 强迫游泳实验; 利血平

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0133-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140133

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140409.1504.019.html>

**[网络出版时间]** 2014-04-09 15:04

## Antidepressant Effects of *Gardenia jasminoides* and *Lycium barbarum* Compatibility

WANG Jun-ming<sup>1,2\*</sup>, CHEN Xiao-yi<sup>1</sup>, ZHANG Yue-yue<sup>1</sup>, WANG Gui-fang<sup>1</sup>,  
CUI Ying<sup>1</sup>, WANG Xing-xing<sup>1</sup>, ZHANG Jie<sup>1</sup>, ZHOU Gai<sup>1</sup>

(1. College of Pharmacy, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

**[收稿日期]** 20131210(023)

**[基金项目]** 中国博士后科学基金(2012M521412); 河南中医学院博士科研基金(BSJJ2010-22); 河南中医学院大学生创新学习项目(CXXM[2012]37); 河南中医学院科技创新团队(2011XCXTD01)

**[通讯作者]** \*王君明, 博士, 副教授, 从事中药药性本质、药效作用机制及保健品开发研究, Tel: 0371-65962746, E-mail: mjw98\_2010@163.com

- [5] 林松毅, 刘静波, 程胜. 复方中药功能液抗疲劳和耐缺氧作用的综合评价[J]. 中国食品学报, 2006, 6(1): 218.
- [6] 石鹏, 黄黎明, 张琳静, 等. 益气健身方抗疲劳和耐缺氧作用实验研究[J]. 实用药物与临床, 2009, 12(6): 392.
- [7] 魏东. 牛蒡提取物抗疲劳作用的研究[J]. 安徽农业科学, 2006, 34(13): 3171.
- [8] 陈新霞, 吕中明, 石根勇, 等. 冬虫夏草菌丝体的抗疲劳作用研究[J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(5): 321.
- [9] 程海洋, 王豫. 运动性疲劳的堵塞学说[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(52): 10679.
- [10] Clarkson P M, Hubal M J. Exercise-induced muscle damage in humans[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2002, 81(11 suppl): S52.
- [11] 刘诗琼, 秦晓群, 李世胜. 黄精多糖对小鼠抗疲劳作用的实验研究[J]. 中国当代医药, 2009, 16(10): 31.
- [12] 崔炳权, 黄伟侨, 林元藻. 余甘子抗疲劳、抗缺氧作用实验研究[J]. 中国现代中药, 2008, 10(6): 26.
- [13] Cai R L, Yang M H, Shi Y, et al. Antifatigue activity of phenylethanoid-rich extract from *Cistanche deserticola* [J]. Phytother Res, 2010, 24(2): 313.
- [14] 刘娟, 王春影. 卷柏多糖的抗疲劳生物活性研究[J]. 佳木斯大学学报: 自然科学版, 2009, 27(4): 634.

[责任编辑] 聂淑琴

2. College of Chemistry and Molecular Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the antidepressant-like effects of *Gardenia jasminoides* fruit (GJF) and *Lycium barbarum* fruit (LBF) compatibility. **Method:** Mice were treated with different ratios of GJF and LBF (BMGL), and fluoxetine hydrochloride (FH,  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) was given everyday for 7 days by intragastric administration (ig). The mouse forced swim test (FST), tail suspension test (TST), open field test (OFT) and reserpine reversal test (RRT) were used to observe antidepressant effects of BMGL, respectively, at 1 h after the last administration. **Result:** The immobility time in TST and FST in model mice was ( $85.1 \pm 21.9$ ), ( $95.6 \pm 25.3$ ) s respectively, and the body temperature in model mice was ( $34.7 \pm 0.9$ ) °C. There was significant decrease among different ratios of BMGL ( $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and FH ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) groups compared with model group. The numbers of crossing squares in 3 min in model mice during OFT was  $105.6 \pm 28.3$ , and there was no significant difference among BMGL ( $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and FH ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) groups compared with model group. **Conclusion:** BMGL exerts antidepressant effect with compatibility ratio of GJF and LBF being from 1:4 to 2:1, and the mechanism may be involved in monoaminergic nervous systems.

**[Key words]** *Gardenia jasminoides*; *Lycium barbarum*; brewing materials; ratio; tail suspension test; forced swim test; reserpine

抑郁症 (depression) 是有多种原因引起的以持久的心境低落状态为主要临床表现的情感性精神障碍性疾病,常伴有严重的自杀倾向,给患者身心健康,家庭及社会造成极大的损害<sup>[1]</sup>。据 WHO 统计结果显示,全球抑郁症的发病率约为 11%,抑郁症已经成为世界第四大疾病,预计到 2020 年可能将成为仅次于心脏病的人类第二大疾患,抑郁症将成为 21 世纪人类的主要杀手<sup>[1]</sup>。研究表明,中药栀子和枸杞子的提取物均具有抗抑郁作用<sup>[2-3]</sup>。然而,当前尚未见有关栀子和枸杞子配伍抗抑郁的任何研究报告。栀子性偏于寒凉,枸杞子性平偏温,栀子和枸杞子配伍偏于平性,一定程度上可避免单用栀子或枸杞子偏寒或偏温的弊端,且栀子和枸杞子味感较好适合泡饮。本研究旨在考察栀子与枸杞子泡饮抗抑郁作用的配比。

## 1 材料

**1.1 动物** 昆明种 (KM) 小鼠,雄性,SPF 级,体重 18 ~ 22 g,由河南省实验动物中心提供,合格证号 SCXK(豫)2010-0002。

**1.2 试药** 盐酸氟西汀 (FH,常州四药制药有限公司,批号 20120308),利血平 (Reserpine,西安森卓生物科技有限公司,纯度  $\geq 98\%$ ,批号 SZ20130218),栀子(产地江西,批号 120901,经本校药学院生药学科陈随清教授鉴定为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实),枸杞子(产地宁夏,批号 121202,经本校药学院生药学科陈随清教授鉴定为茄科植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的

干燥成熟果实)。

**1.3 仪器** RE-52AA 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂),TDL-40B 台式离心机(上海安亭科学仪器厂),BS210S 型电子天平(北京塞多利斯天平有限公司),CONTRONIX 小鼠肛温测定仪(北京业之恒科技有限公司),HH-S 型恒温水浴锅(巩义市英峪予华仪器厂),XK96-B 快速混匀器(姜堰市新康医疗器械有限公司),FW-100 高速万能粉碎机(北京中兴伟业仪器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 不同配比栀子与枸杞子泡饮物 (BMGL) 的制备** 将不同质量配比(栀子-枸杞子 4:1,2:1,1:1,1:2,1:4)的栀子和枸杞子分别用 50 倍量开水浸泡 6 次,每次 5 min,合并每次浸泡液(用离心机分离上清液,转速  $4\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,离心 10 min),减压回收水,使药液质量浓度以生药计含栀子和枸杞子  $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

### 2.2 抗抑郁研究

**2.2.1 悬尾实验 (TST)** 小鼠每组 10 只。阳性药 FH 及不同质量配比 BMGL 均以 0.5% CMC-Na 溶解或混悬至所需给药浓度,FH 剂量  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,不同配比组成的 BMGL 剂量均为  $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,模型组给予同等体积的 0.5% CMC-Na,各组均连续灌胃 (ig) 给药 7 d,每天 1 次。末次给药 1 h 后,参照 Steru 报道的方法<sup>[4]</sup>,将单个小鼠尾端(在距尾尖部约 2 cm 处)用医用胶布粘于悬尾箱 (30 cm × 30 cm × 25 cm) 上部支架上,使成倒挂状态,头部离箱底约 5

cm。小鼠为了克服不正常体位而挣扎活动,但活动一段时间出现间断性不动,显示失望状态。悬挂时间为 6 min,统计后 4 min 内悬尾累计不动时间(不动状态即小鼠停止挣扎不动或无任何活动)。

**2.2.2 强迫游泳实验(FST)** 实验动物、分组及给药同 2.2.1。参考 Porsolt 等报道的方法<sup>[5]</sup>,将小鼠单独放入高 20 cm、直径 14 cm 的圆柱形玻璃缸中,缸内水深 10 cm,水温(25 ± 2) °C,从小鼠入水后计时 6 min,记录后 4 min 内游泳累计不动时间(指小鼠在水中停止挣扎,或显示漂浮状态,仅有微小的肢体运动以保持头部浮在水面)。

**2.2.3 开场实验(OFT)** 实验动物、分组及给药同 2.2.1。参考 Archer 报道的方法<sup>[6]</sup>,敞箱装置为长宽各 50 cm,高 25 cm,底面划分为 25 个等边方格的木箱,内面用黑漆涂满。将小鼠放入中心方格内,观察小鼠在 3 min 内,穿越格数(四爪均进入的方格方可计数),彻底清洁敞箱后再进行下 1 只小鼠的观察。

**2.2.4 利血平拮抗实验(RRT)** 小鼠每组 10 只,按体重随机分为 8 组,即正常组、利血平组、FH(10 mg·kg<sup>-1</sup>)、不同配比组成的 BMGL(3 g·kg<sup>-1</sup>)。各组每天上午 9 点 ig 给药,连续 7 d。末次给药 1 h 后,除空白对照组外,其余各组均按 2 mg·kg<sup>-1</sup>腹腔注射(ip)利血平。注射利血平 4 h 后,将电子体温计探头插入小鼠肛门内约 1.5 cm 处测量小鼠肛温。

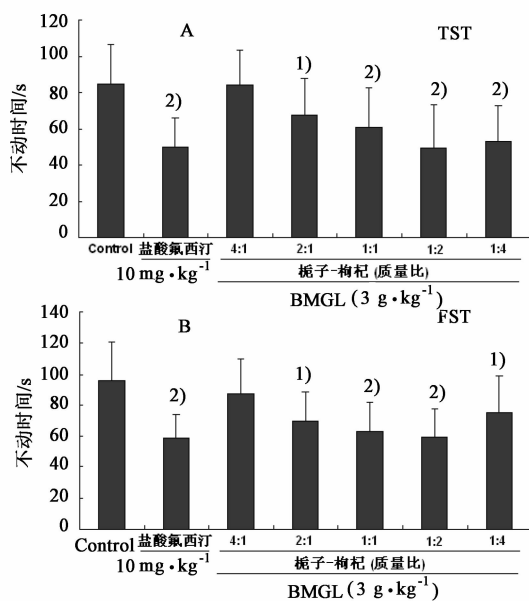
**2.3 统计方法** 各组数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析,多组间比较用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD 法, $P < 0.05$  为有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对小鼠 TST 和 FST 不动时间的影响** 如图 1 所示,与模型组(Control)比较,被连续 ig 给予 7 d,栀子和枸杞子质量配比在 1:4 ~ 2:1 组成的 BMGL(3 g·kg<sup>-1</sup>)和阳性药盐酸氟西汀(10 mg·kg<sup>-1</sup>)均可显著缩短小鼠悬尾不动时间和游泳不动时间( $P < 0.05$ ),提示盐酸氟西汀和栀子和枸杞子泡饮物在既定给药方案内在 TST 和 FST 实验中均表现出明显的抗抑郁作用,且栀子与枸杞子质量配比应在 1:4 ~ 2:1。

**3.2 对小鼠 OFT 穿格次数的影响** OFT 中,模型组小鼠 3 min 内穿格次数为(105.6 ± 28.3)次,各给药组与之相比均无显著差异。

**3.3 对利血平所致小鼠体温下降的影响** 如图 2 所示,与正常组(Normal)比较,单用利血平组

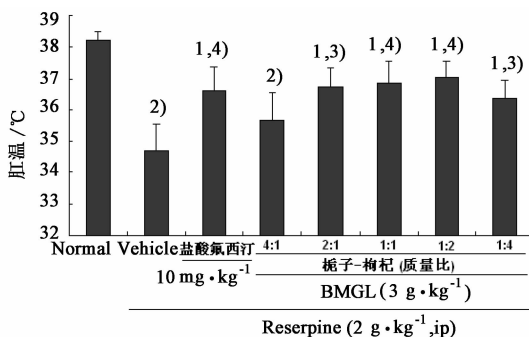


与 Control 比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$

图 1 不同配比 BMGL 对 TST (A) 和

FST (B) 中小鼠不动时间的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

(Vehicle)小鼠肛温显著降低,提示利血平诱发了小鼠体温下降;与 Vehicle 比较,连续 ig 给予 7 d 栀子和枸杞子质量配比在 1:4 ~ 2:1 组成的 BMGL(3 g·kg<sup>-1</sup>)和盐酸氟西汀(10 mg·kg<sup>-1</sup>)均可显著逆转利血平所致肛温降低,提示盐酸氟西汀和 BMGL 在既定给药方案内对利血平所致小鼠体温下降具有拮抗作用,且栀子与枸杞子质量配比应在 1:4 ~ 2:1。



与 Normal 比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;

与 Vehicle 比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$

图 2 不同配比 BMGL 对利血平

所致小鼠体温下降的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

### 4 讨论

本研究组在中医药理论的指导下,将栀子与枸杞子组方泡饮,既发挥了栀子的清心解郁、清肝胆湿热及三焦郁火,又发挥了枸杞子的滋补肝肾阴虚,可用于防治临床中常见的三焦郁火型、肝肾阴虚型、肝胆湿热型等多种类型的抑郁症。此外,栀子药性偏

寒凉而枸杞子平性偏温,整个配方近于平性,避免了长期泡饮偏寒或偏温伤胃的弊端。

京尼平(genipin)是中药栀子的主要药效成分之一,属环烯醚萜类化合物。Tian等<sup>[2]</sup>通过小鼠TST和FST实验考察了京尼平抗抑郁药效,进而通过对小鼠海马单胺类神经递质5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)及5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)的分析探讨了其作用机制,研究表明,京尼平(50, 100, 200 mg·kg<sup>-1</sup>)在小鼠TST和FST实验中均表现出了明显的抗抑郁作用,其作用机制可能涉及单胺能神经系统中的5-HT和NE。甜菜碱(betaine)是中药枸杞子的主要药效成分之一,属生物碱类化合物。Kim等<sup>[3]</sup>通过大鼠FST实验考察了甜菜碱抗抑郁药效,进而通过对大鼠海马和下丘脑单胺类神经递质(5-HT, NE)的分析探讨了其作用机制,研究表明,甜菜碱(100 mg·kg<sup>-1</sup>)在大鼠实验中均表现出了明显的抗抑郁作用,其作用机制可能涉及单胺能神经系统中的5-HT。本研究中,栀子和枸杞子质量配比在1:4~2:1组成的泡饮物具有抗抑郁作用,这可能与栀子和枸杞子抗抑郁活性成分综合作用有关。

利血平是一种囊泡再摄取抑制剂,可阻碍神经末梢内囊泡摄取递质,从而使递质易被单胺氧化酶(MAO)降解,最终导致5-HT, NE和多巴胺(DA)等的耗竭,引起行为和生理上的变化<sup>[7]</sup>,其中较显著的特征便是体温下降<sup>[8-10]</sup>。目前观点认为,利血平所致体温下降,可能与 $\beta$ 受体、 $\alpha$ 受体、DA受体或5-HT受体的功能障碍有关<sup>[9-11]</sup>。因此,若药物可引起单胺递质或受体发生变化,必然会对利血平所致的生理和行为变化产生一定的影响。本研究中,栀子和枸杞子泡饮对利血平所致小鼠体温下降具明显拮抗作用,表明其作用机制可能涉及单胺能神经系统,但具体机制尚待深入研究。

#### [参考文献]

[1] Kowalska J, Rymaszewska J, Szczepańska-Gieracha J.

Occurrence of cognitive impairment and depressive symptoms among the elderly in a nursing home facility [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2013, 22(1):111.

[2] Tian J S, Cui Y L, Hu L M, et al. Antidepressant-like effect of genipin in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 479(3):236.

[3] Kim S J, Lee L, Kim J H, et al. Antidepressant-like effects of *lycii radidis* cortex and betaine in the forced swimming test in rats [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2013, 21(1):79.

[4] Steru L, Chermat R, Thierry B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1985, 85(3):367.

[5] Porsolt R D, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1977, 229(2):327.

[6] Archer J. Tests for emotionality in rats and mice: a review [J]. *Anim Behav*, 1973, 21(2):205.

[7] 张均田. 现代药理实验方法[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998:1061.

[8] Francès H, Simon P. Reserpine-induced hypothermia: participation of beta 1 and beta 2 adrenergic receptors [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1987, 27(1):21.

[9] Przegaliński E, Siwanowicz J, Baran L, et al. Antagonism by tricyclic antidepressants of reserpine-induced hypothermia in mice. Involvement of postsynaptic alpha 2-adrenoceptors [J]. *Pol J Pharmacol Pharm*, 1983, 35(4):309.

[10] Duterte-Boucher D, Panissaud C, Michael-Titus A, et al. Stimulation of central D1 dopamine receptors reverses reserpine-induced hypothermia in mice [J]. *Neuropharmacology*, 1989, 28(4):419.

[11] Heslop K E, Curzon G. Effect of reserpine on behavioural responses to agonists at 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, and 5-HT2C receptor subtypes [J]. *Neuropharmacology*, 1999, 38(6):883.

[责任编辑 聂淑琴]