

越鞠甘麦大枣汤快速治疗产后抑郁子代抑郁症的探索

吴如燕, 张海楼, 薛文达, 陶伟伟, 陈刚*

(南京中医药大学转化系统生物学与神经科学实验中心, 南京 210023)

[摘要] **目的:**应用产后抑郁子代动物模型观察母代产后抑郁对于子代的影响,并研究越鞠甘麦大枣汤对于产后抑郁子代抑郁行为的改善作用。**方法:**成功建立产后抑郁子代动物模型后,Balb/c子代雄鼠分为正常子代组(CTL-F1,16只),产后抑郁子代组(PPD-F1,8只),产后抑郁子代给予生理盐水组(Veh,8只)及产后抑郁子代给予越鞠甘麦大枣汤组(YG,8只)。Veh按 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给予生理盐水,YG按 $8.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给予越鞠甘麦大枣汤,应用悬尾测试及新奇环境摄食测试观察子代小鼠的抑郁行为。**结果:**PPD-F1悬尾不动时间显著长于CTL-F1,但单位体重摄食量较后者显著降低。与Veh相比,给予越鞠甘麦大枣汤可使PPD-F1不动时间显著缩短,且摄食量显著增加。**结论:**产后抑郁子代更易表现出抑郁行为,而越鞠甘麦大枣汤可快速有效地改善该抑郁行为。

[关键词] 产后抑郁子代; 越鞠丸; 甘麦大枣汤; 快速抗抑郁

[中图分类号] R945;R944.1;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0130-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060130

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160126.1613.016.html>

[网络出版时间] 2016-01-26 16:13

Rapid Treatment of Yueju Ganmai Dazao Decoction on Postpartum Depression-offspring Depression

WU Ru-yan, ZHANG Hai-lou, XUE Wen-da, TAO Wei-wei, CHEN Gang*

(Center for Translational Systems Biology and Neuroscience,

Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To observe effect of postpartum depression on offspring by taking postpartum depression offspring animal model, and to identify treatment of Yueju Ganmai Dazao decoction can improve depressive behavior of postpartum depression offspring. **Method:** A fetr animal model of postpartum depression was successfully established, Balb/c male offspring mice were divided as normal group (CTL-F1, $n = 16$), postpartum depression offspring group (PPD-F1, $n = 8$), postpartum depression offspring treated with saline (Veh, $n = 8$) and postpartum depression offspring treated with Yueju Ganmai Dazao decoction (YG, $n = 8$). Veh treated with normal saline by $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, YG given Yueju Ganmai Dazao decoction with $8.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, tail suspension test and novelty suppressed-feeding test were used to observe depressive behavior of mice. **Result:** Immobility time of PPD-F1 was significantly longer than that of CTL-F1 in tail suspension test, food intake significantly decreased in novelty suppressed-feeding test. However, compared with Veh, immobility time of YG significantly shortened and its food intake significantly increase. **Conclusion:** Postpartum depression offspring more easily shows depressive behavior, Yueju Ganmai Dazao decoction can quickly and effectively improve this

[收稿日期] 20150815(004)

[基金项目] 江苏省自然科学基金项目(BK20140961, BK20140962, BK20151568);南京中医药大学青年基金项目(12XZR04, 13XZR06);江苏高校优势学科建设工程项目

[第一作者] 吴如燕,在读博士,从事中医脑病学研究, Tel:025-85811160, E-mail: wuruyan0908@163.com

[通讯作者] *陈刚,博士,教授,从事中医脑病学研究, Tel:025-85811160, E-mail: chengang@njucm.edu.cn

depressive behavior.

[Key words] postpartum depression offspring; Yueju Wan; Ganmai Dazao Tang; rapid antidepressant

抑郁症 (major depression disorder, MDD) 是一类以快乐缺乏 (loss of pleasure) 为核心症状的精神疾病, 并伴随着认知功能障碍、躯体疼痛及社会功能失调等症状^[1]。作为世界范围内广泛流行的精神疾病^[2], 抑郁症的终生发病率为男性 13.2%, 女性 25.1%^[3]。而女性在产后更易患抑郁症, 其发病率达 10% ~ 20%^[4-5]。产后抑郁不仅严重危害母代的身心健康, 更严重影响子代的生理心理发展, 显著增加子代患精神疾病, 特别是抑郁症的风险^[6]。在母代产后抑郁影响下, 子代抑郁发病率更高, 首次发病年龄更早, 持续时间更长, 功能障碍更严重且复发率高^[7], 更易形成难治性抑郁症。

目前治疗抑郁的药物通常起效较慢, 并且这些药物对于约 30% 的抑郁症病人无治疗效果^[8]。快速抗抑郁定义为在抑郁症动物模型中, 单次给药就能达到缓解抑郁表型的作用。但这些药物都无法达到。抑郁症许多方面与中医“郁证”中的“情志之郁”比较类似。越鞠丸和甘麦大枣汤是中医治疗“郁证”的经典方。薛长连等^[9]采用越鞠丸合甘麦大枣汤共治疗郁证 100 余例, 疗效显著。本课题组前期动物研究结果显示, 越鞠甘麦大枣汤 (越鞠丸加甘麦大枣汤) 在抑郁症动物模型上能快速缓解小鼠的抑郁表型, 体现了快速抗抑郁的潜力。因此, 本实验使用小鼠模拟临床产后抑郁症发病模式, 建立产后抑郁子代小鼠模型, 重点观察子代小鼠成年期抑郁表型, 并且观察越鞠甘麦大枣汤对于快速缓解子代小鼠抑郁表型的作用, 为临床上关注产后抑郁子代提供参考。

1 材料

Z-32 型台式离心机 (德国 Hermle 公司), AE100 型电子天平 (瑞士梅特勒-托利多公司)。实验用中药材均购于南京中医药大学国医堂门诊, 经本校药学院杨连云教授鉴定, 均为《中国药典》2010 年版收载品种。越鞠甘麦大枣汤由苍术 (产自江苏) 100 g, 香附 (产自浙江) 100 g, 神曲 (产自福建) 100 g, 栀子 (产自湖南) 100 g, 川芎 (产自四川) 100 g, 炙甘草 (产自河北) 125 g, 淮小麦 (产自河南) 250 g, 大枣 (产自四川) 375 g 组成, 上述药物加 8 倍量水浸泡 30 min, 沸后煎煮 1 h, 过滤, 加 6 倍量水按上述方法煎煮后过滤, 合并 2 次药液, 65 °C 减压浓缩, 药物终质量分数 8.3 g·kg⁻¹。配好的药物分装在 10 mL 离

心管内, -20 °C 保存。本实验所用中药材由同一人员煎煮, 煎煮时间、使用器具及煎煮方法固定, 形成了固定的药物提取流程。

Ball/c 雌鼠, 7 ~ 8 周龄, 体重 18 ~ 22 g, 购自北京军事医学科学院实验动物中心。实验前小鼠适应饲养环境 1 周, 温度 (22 ± 2) °C, 湿度 (50% ± 10%) 的 SPF 级实验动物房, 每天接受 12 h 光照/黑暗循环, 小鼠可自由摄食饮水。合格证号 SYXK (苏) 2014-0004。

2 方法

2.1 母代产后抑郁模型的建立 将成年雌鼠 48 只随机分为 4 组, 包括对照组 (24 只), 应激 1 组 (8 只), 应激 2 组 (8 只), 应激 3 组 (8 只)。对照组不给予任何刺激; 应激 1 ~ 3 组给予慢性应激, 每天束缚 6 h 联合 24 h 光照刺激, 1 周 2 次, 共刺激 3 周。应激结束后, 应激 1 组于造模后立即进行悬尾试验, 以验证慢性应激后雌鼠的抑郁样行为。应激 2 组于造模后正常饲养 3 周 (期间不予任何应激) 后进行悬尾试验, 观察抑郁行为是否消退。应激 3 组于抑郁行为消退后, 与正常雄鼠合笼交配怀孕, 并于分娩 3 周后检测雌鼠悬尾试验, 以验证产后抑郁 (postpartum depression, PPD) 造模成功。

2.2 PPD 子代模型的形成与分组 母代所生的 F1 (第一代) 3 周后断奶, 按雌雄分笼, 每笼 6 ~ 8 只。平均每笼选取同一出生时段的雄性子代小鼠 2 只, 形成正常子代组 (CTL-F1, 16 只), 产后抑郁子代组 (PPD-F1, 8 只), 产后抑郁子代给予生理盐水组 (Veh, 8 只) 及产后抑郁子代给予越鞠甘麦大枣汤组 (YG, 8 只)。

2.3 产后抑郁子代行为测量与给药 CTL-F1 和 PPD-F1 于成年期 (出生后第 60 天) 进行悬尾试验及新奇环境摄食试验, 以观察 PPD-F1 的抑郁表型。Veh 于成年后按 10 mL·kg⁻¹ 给予 0.9% 氯化钠溶液 1 次, YG 按 8.3 g·kg⁻¹ 予越鞠甘麦大枣汤 1 次。于单次给药 24 h 后进行悬尾试验及新奇环境摄食试验, 以观察越鞠甘麦大枣汤对 PPD-F1 抑郁表型的影响。所有动物均为单次给药, 由同一人员在同一时间点操作, 以减少操作误差。

2.4 动物行为测验

2.4.1 悬尾实验 使用的行为箱为隔音、避光箱。将小鼠倒挂在离地面 50 cm 的高处, 用于固定小鼠

的胶带粘贴于离尾尖 1 cm 处。使用录像设备记录小鼠的挣扎时间及不动时间等,每次试验时间 6 min,系统自动记录最后 4 min 内小鼠的不动时间。当小鼠无晃动及挣扎行为,保持静止时,则被认为是不动的。

2.4.2 新奇环境摄食实验 小鼠禁食 24 h 后放入 40 cm × 40 cm 开场中。小鼠的正常食品饲料称量后记下质量,放置在开场中心。每只小鼠从固定的角落放入开场中,使用视频设备录像记录 10 min。试验结束时再次称量食品饲料质量,计算食物消耗量。

2.5 统计 所有数据采用 SPSS 16.0 分析应用软件处理分析,组间样本比较采用独立样本 *t* 检验,多组数据比较采用单因素方差分析,数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性定义为 $P < 0.05$ 。

3 结果

3.1 PPD-F1 在悬尾测试及新奇环境摄食实验中的影响 悬尾测试反映的是抑郁症动物模型中的绝望模型。PPD-F1 和 CTL-F1 在悬尾测试中不动时间分别为 (157.79 ± 18.90) , (113.75 ± 11.73) s。PPD-F1 悬尾不动时间显著长于 CTL-F1 ($t = 5.236, P < 0.01$),提示 PPD-F1 更易表现出行为绝望。新奇环境摄食测试是国内外公认的动物抑郁表型测量标准之一。PPD-F1 和 CTL-F1 单位体重摄食量分别为 (2.77 ± 0.41) , (11.72 ± 1.68) mg,前者显著低于后者 ($t = -5.185, P < 0.01$),提示 PPD-F1 可能更易出现抑郁表型。

3.2 PPD-F1 在悬尾测试及新奇环境摄食实验的影响 CTL-F1, Veh 及 YG 的不动时间分别为 (108.14 ± 4.65) , (153.35 ± 5.16) , (104.69 ± 5.78) s。与 CTL-F1 比较,Veh 不动时间显著延长 ($P < 0.01$),这一结果与前述相同。而 YG 较 Veh 不动时间显著缩短 ($P < 0.01$),恢复到与 CTL-F1 相似水平,提示越鞠甘麦大枣汤可缓解产后抑郁子代小鼠的绝望行为。CTL-F1, Veh 及 YG 的单位体重摄食量分别为 (11.08 ± 0.95) , (3.02 ± 0.45) , (12.52 ± 1.40) mg·g⁻¹。与 CTL-F1 相比,Veh 摄食量显著减少 ($P < 0.01$)。而 YG 较 Veh 摄食量显著增加 ($P < 0.01$),说明越鞠甘麦大枣汤可缓解产后抑郁子代小鼠在新奇环境摄食测试上的抑郁表型。

4 讨论

PPD 不仅影响母代的身心健康,更严重影响了子代的正常生理、心理发展。本文通过建立产后抑郁子代动物模型,观察和探讨母代产后抑郁对于子

代的影响。已有研究显示母亲患有抑郁症,其子女抑郁症成年后发病率更高,更易行为异常,有更多自杀观念,并且抑郁症首发年龄更早,本文研究结果支持该观点。产后抑郁子代小鼠在悬尾测试上不动时间延长,新奇环境摄食测试摄食量减少,反映了其抑郁状态。

子代的抑郁易感性可能有几个方面,母代的抑郁可形成子代在出生早期的不良生活环境和压力,进而影响其激素水平和大脑发育^[10]。也有可能是产后抑郁的母代在教养子代时,缺乏关爱,更多采用负性互动方式,而使得子代在长期互动中习得了母代抑郁型的认知行为方式。然而对于母代影响子代抑郁症发病的机制还需进一步研究探索。

母代抑郁影响下的子代,首次发病年龄更早,大约有 20% ~ 41% 在学龄期及青少年期已患抑郁症^[11],社会功能损害严重,给家庭及社会带来巨大负担。目前治疗抑郁的药物主要有三环类 (TCAs),单胺氧化酶抑制剂类 (MAOIs) 及 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 等。这些药物起效通常需要 2 ~ 4 周,副作用明显,如便秘、失眠等,并且价格较昂贵。而青少年在选择药物时受限,如作为主流药物的 SSRIs 被报道可能在服药前期增加青少年抑郁症自杀率,因为难以得到妥善治疗,而易形成难治性抑郁症。

在治疗抑郁症时,中药愈发体现出自身的优势。本文所用的越鞠丸和甘麦大枣汤均为临床常用方,疗效确定。越鞠丸方中香附理气郁、苍术开湿郁、抚芎调血郁、梔子治火郁、神曲疗食郁。《医方集解》中注解“本方专为郁病而设,重在理气解郁,兼顾了六郁。此以理气为主,乃不易之品也。”蒲辅周认为“郁之为病,人多忽视,多以郁为虚,惟丹溪首创五郁六郁之治,越鞠丸最好”。而甘麦大枣汤中,以甘草润燥缓急,小麦养心安神,大枣补中益气,甘润滋补养心益脾安神。将越鞠丸与甘麦大枣汤 2 方合用,则疏肝与健脾并施,养血与安神并举,心肝脾三脏并调,在治疗抑郁症时发挥良好的作用。本文研究发现越鞠甘麦大枣汤能快速缓解产后抑郁子代小鼠的抑郁表型,这也从实验角度支持了这一观点。

从分子角度来说,前期研究发现越鞠丸单次给药可提高小鼠海马脑区内的脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达^[12],而 BDNF 因其对于神经的支持和保护作用而成为抑郁症治疗研究的热点。因而,越鞠甘麦大枣汤是否也通过上调 BDNF 及其他相关信号通路上分子的表达,而发挥其快速抗抑郁的作

用?这一假设值得进一步研究。本文通过产后抑郁子代动物模型发现,母代产后抑郁,子代更易形成抑郁症,并且越鞠甘麦大枣汤能快速有效其抑郁行为。推测该中药可用于有效治疗抑郁症。

[参考文献]

[1] Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37 (10) : 2331-2371.

[2] Kessler R C, Merikangas K R, Wang P S. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2007, 3 (1) : 137-158.

[3] Kendler K S, Gatz M, Gardner C O, et al. A Swedish national twin study of lifetime major depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163 (1) : 109-114.

[4] Buultjens M, Liamputtong P. When giving life starts to take the life out of you: women's experiences of depression after childbirth [J]. *Midwifery*, 2007, 23 (1) : 77-91.

[5] Wang L, Wu T, Anderson J L, et al. Prevalence and risk factors of maternal depression during the first three years of child rearing [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2011, 20 (5) : 711-718.

[6] Adewuya A O, Ola B O, Aloba O O, et al. Impact of postnatal depression on infants' growth in Nigeria [J]. *J Affect Disord*, 2008, 108 (1/2) : 191-193.

[7] Goodman S H. Depression in mothers [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2007, 3 : 107-135.

[8] Trivedi M H, Rush A J, Wisniewski S R, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR* D: implications for clinical practice [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163 (1) : 28-40.

[9] 薛长连, 王发为, 于有山. 越鞠甘麦大枣汤治疗郁证 [J]. *人民军医*, 1992, 23 (8) : 62-63.

[10] Conron K J, Beardslee W, Koenen K C, et al. A longitudinal study of maternal depression and child maltreatment in a national sample of families investigated by child protective services [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163 (10) : 922-930.

[11] Hammen C, Brennan P A. Severity, chronicity, and timing of maternal depression and risk for adolescent offspring diagnoses in a community sample [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60 (3) : 253-258.

[12] Xue W, Zhou X, Yi N, et al. Yueju pill rapidly induces antidepressant-like effects and acutely enhances BDNF expression in mouse brain [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi: 10. 1155/2013/184367.

[责任编辑 刘德文]

