

# 百事乐胶囊对慢性应激抑郁模型大鼠海马神经元凋亡的影响

孟盼<sup>1</sup>, 王宇红<sup>1,2\*</sup>, 张秀丽<sup>1,2</sup>, 向韵<sup>1,2</sup>, 尹玲桃<sup>1</sup>, 韩远山<sup>1</sup>

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208;

2. 湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地, 长沙 410208)

**[摘要]** **目的:**探讨百事乐胶囊对慢性应激抑郁模型大鼠行为活动、海马神经元凋亡及凋亡因子 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (Bcl-2), Bcl-2 相关 x 蛋白 (Bax) 表达的影响。**方法:**将 SD 大鼠随机分为 6 组, 即空白对照、抑郁模型、氟西汀、百事乐胶囊高、中、低 (2.88, 1.44, 0.72 g·kg<sup>-1</sup>) 剂量组, 采用慢性温和不可预见性应激加孤养的方式建立抑郁模型, 造模同时 ig 给药, 连续 21 d, 测定各组大鼠体重变化, Open-field、1% 蔗糖偏食度测定大鼠行为学变化, TUNEL 染色测定海马神经元凋亡变化, 免疫组化检测海马 Bcl-2, Bax 的表达。**结果:**与正常组比较, 模型组体重增加、水平及垂直活动次数、蔗糖偏食度明显下降 ( $P < 0.01$ ), 凋亡细胞所占比例及凋亡细胞计数明显增加 ( $P < 0.01$ ); Bcl-2 表达下降 ( $P < 0.01$ ), Bax 表达上升 ( $P < 0.01$ )。百事乐胶囊高剂量在第 14、21 天提升模型大鼠体重 ( $P < 0.01$ ), 中剂量在第 21 天升高模型大鼠体重 ( $P < 0.05$ ); 高、中剂量能提升模型大鼠水平或垂直活动次数 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ); 高、中剂量能提高模型大鼠蔗糖偏食度, 降低 CA1, CA3 区凋亡细胞所占比例及凋亡细胞计数 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 且高剂量能降低模型大鼠 DG 区凋亡细胞所占比例及凋亡细胞计数, 升高海马 CA3 区 Bcl-2 并降低 Bax 的表达 ( $P < 0.05$ )。**结论:**百事乐胶囊能通过减少海马神经元的凋亡而达到抗抑郁的作用。

**[关键词]** 百事乐胶囊; 抑郁症; 海马; 凋亡; B 细胞淋巴瘤/白血病 2

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)19-203-05

**[doi]** 10.11653/syfj2013190203

## Effect of Baishile Capsule on the Apoptosis of Hippocampal in Rat Chronic Depression Stress Model

MENG Pan<sup>1</sup>, WANG Yu-hong<sup>1,2\*</sup>, ZHANG Xiu-li<sup>1,2</sup>, XIANG Yun<sup>1,2</sup>, YIN Ling-tao<sup>1</sup>, HAN Yuan-shan<sup>1</sup>

(1. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Hunan Key Laboratory of Powder and Innovative Drugs State Key Laboratory of Ministry Training Bases, Changsha 410208, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate Baishile capsule on behavior, neuronal apoptosis in hippocampus and the expression of B cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2) and Bcl-2 associated x protein (Bax) in chronic depression model rats. **Method:** Rat chronic stress depression model was established by chronic and mild unpredictable stressors. The observation of body weight, open-field test, preference for 1% sucrose solution were carried out. SD rats were randomly divided into control group, model group, fluoxetine hydrochloride group, and Baishile capsule (2.88, 1.44, 0.72 g·kg<sup>-1</sup>) group, administered ig for 21 days. Neuronal apoptosis in the hippocampus of rats were assayed by TUNEL staining; the expression of Bcl-2 and Bax was observed by immunohistochemistry. **Result:** Compared with control group, the weight gain, horizontal and vertical activities, 1% sucrose solution in the model group decreased significantly ( $P < 0.01$ ), the proportion of apoptotic cells and apoptotic cell count were significantly increased in model group ( $P < 0.01$ ), Bcl-2 protein expression decreased ( $P < 0.01$ ), and Bax protein expression increased ( $P < 0.01$ ). Baishile capsule high and middle dose group could significantly increase the body weight at 14, 21 d ( $P < 0.01$ ); and significantly increase the horizontal and

**[收稿日期]** 20130121(015)

**[基金项目]** 湖南省教育厅重点项目(11A087)

**[通讯作者]** \* 王宇红, 博士生导师, 从事中药药理与创新药物研究, Tel:0731-85369171, E-mail:403642392@qq.com

vertical activities of score ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ), increase 1% sucrose solution ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). Immunohistochemistry result showed that high dose group could increase the expression of Bcl-2 ( $P < 0.05$ ) and decrease the proportion of apoptotic cells and apoptotic cell count, and expression of Bax ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Baishile capsule could play a role of antidepressant by reducing apoptosis of hippocampal neurons.

[**Key words**] Baishile capsule; depression; hippocampus; apoptosis; Bcl-2

抑郁症是以显著而持久的情绪低落或兴趣丧失为主要症状的一组心境或情感障碍。随着对大脑结构的深入研究,发现海马在认知功能上有着极为重要的意义,抑郁患者存在不同程度的海马损伤或海马体积下降。慢性应激增加海马神经元凋亡,并能引起海马结构和功能的变化,参与抑郁症的发病<sup>[1]</sup>。百事乐胶囊为具有独立知识产权的抗抑郁中药复方制剂,专利授权号为 20101010856. X,是根据古代中医理论及国内外治疗抑郁症的研究成果及一定的科研基础筛选拟定的临床经验方。为了能够更好的说明百事乐胶囊抗抑郁的功效及其对海马神经元的影响,本实验拟采用经典的慢性应激抑郁模型,通过百事乐胶囊对抑郁模型大鼠行为活动、海马神经元凋亡及凋亡因子 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 x 蛋白 (Bax) 表达的影响,初步研究其抗抑郁的分子机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 健康雄性 SD 大鼠, SPF 级, 240 ~ 280 g, 65 只, 由湖南斯莱科景达动物中心提供, 实验动物许可证: SCXK (湘) 2009-0004, 动物合格证号: HNASKLJ20120829。在光/暗周期为 12 h/12 h (光照时间 7:00 ~ 19:00) 的条件下饲养于笼中, 自由获得饲料和饮水。

**1.2 药物** 百事乐胶囊, 由湖南省中医药研究院提供, 批号 20110421。氟西汀, 礼来 (苏州) 制药有限公司, 批号 0722A。

**1.3 试剂** 多聚赖氨酸 (AR0003), Bcl-2, Bax 一抗 (BA1421, BA1521); 生物素化二抗 (BA1003, BA1001); 内源性过氧化酶阻断剂 (AR1108); DAB 显色液 (AR1022); 即用型 SABC 液; 正常山羊血清封闭液 (06H22C09); TUNEL 染色试剂盒 (Boster 公司)。

**1.4 仪器** TS-12A 生物组织自动脱水机 (湖北孝感市宏业医用仪器有限公司); 自动双重水蒸馏器 (上海健强玻璃仪器有限公司); 三用电热恒温箱 (余姚市东方电工仪器厂); BM-VIII 生物组织包埋机 (带冷冻台) (孝感市宏业医用仪器有限公司); DH-250 型电热恒温培养箱 (北京市科伟永兴仪器有限

公司); CS-VI 摊片烤片机 (孝感市宏业医用仪器有限公司); 生物组织切片机 (Thermo Scientific); Morris 水迷宫 (Panlab); 开野视频跟踪系统 (Panlab); 显微镜 (Zelss); MoticB 5 图像分析软件; 电泳仪 (北京六一仪器厂)。

## 2 方法

**2.1 分组及给药**<sup>[2]</sup> 所有大鼠适应环境 3 d, 期间进行 1% 蔗糖水训练, 于第 4 天 6 pm ~ 9 am 内测定大鼠 1% 蔗糖水摄入量。选取糖水摄入量相近的 60 只大鼠随机分为 6 组, 每组 10 只, 即空白对照; 慢性应激抑郁模型组; 氟西汀组 ( $5.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ); 百事乐胶囊高、中、低剂量组 ( $2.88, 1.44, 0.72 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。造模同时 ig 给药, 每日 1 次 (8:30-9:30), 连续 21 d, 均按  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  体重给药, 对照组、模型组 ig 等量蒸馏水。

**2.2 造模**<sup>[3-4]</sup> 为慢性轻度不可预见性的应激模型加孤养, 空白组每笼 5 只饲养, 不给予任何刺激; 其余各组单笼孤养, 每天随机给予不同刺激复制抑郁模型, 包括: 停食 (24 h)、停水 (24 h)、倾笼 45 度、夹尾 (1 min)、4 °C 冰浴 (15 min)、昼夜颠倒 (24 h)、噪音 (5 min)。由于机体对同种强度的单一应激原易产生耐受性, 因此本实验运用多种不可预知的应激方式以每天 1 次的频率交替应激, 平均每种应激共 3 次。

**2.3 Open-field 试验** 立方形敞箱, 高 40 cm, 长宽 80 cm, 周壁、底面为黑色, 用白线划分, 以大鼠在 3 min 内穿越底面块数 (四爪均进入的方格方可记数) 为水平 (crossing) 得分, 以直立次数为垂直活动 (rearing) 得分 (动物双足离开底面至动物双足放下为 1 次活动)。测定动物活动量的变化。

**2.4 糖水摄入量试验**<sup>[5]</sup> 动物单笼孤养, 一个瓶装 1% 蔗糖水, 一个瓶装纯净水, 禁水 12 h 后, 测定 6 pm ~ 9 am 内大鼠 1% 蔗糖水摄入量。测定动物糖水消耗量的变化。

**2.5 体重变化率** 试验期间, 在试验的第 1, 7, 14, 21 天测定每只大鼠体质量的变化。

动物体重变化率 = (第 1, 7, 14, 21 天的体重 - 第 1 天的体重) / 第 1 天的体重

**2.6 脑标本的采集** 各组大鼠用 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉后,仰位固定于手术台上,剪开腹壁,暴露心脏,用灌注穿刺针沿着心脏的纵轴方向经心尖部插入左心室至主动脉根部,止血钳固定,剪开右心耳,立即快速灌入约 4 ℃ 的生理盐水 250 mL 左右,4 ℃ 4% 多聚甲醛 200 mL 进行灌注,先快后慢,灌注完成后取出脑组织标本,4% 多聚甲醛中后固定 24 h,修剪脑组织,分别用 75%,95%,100% 3 个梯度的乙醇脱水,浸蜡,包埋,切片,留待备用。

**2.7 海马神经元细胞凋亡的测定** 采用末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)介导的 d-UTP 缺口末端标记技术(TUNEL)染色,按试剂说明书进行操作。

**2.8 免疫组化** 切片常规脱蜡至水,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 灭活内源性酶,蒸馏水洗 3 次,热抗原修复,冷却后 PBS 洗涤 1~2 次,滴加 5% BSA 封闭液,室温 20 min,加入兔抗大鼠 Bcl-2 抗体(1:100 稀释),4 ℃ 孵育过夜,PBS 洗涤 2 min × 3 次,滴加生物素化山羊抗小鼠 IgG,20~37 ℃ 20 min,PBS 洗 2 min × 3 次,滴加 SABC,20~37 ℃ 20 min,PBS 洗 5 min × 4 次,DAB 显色,蒸馏水洗,苏木素轻度复染,脱水,透明,封片。

**2.9 数据收集** TUNEL 染色中细胞核中含有棕黄色颗粒者为阳性细胞,每只动物各取切片 1 张,利用图像分析仪分别在 CA1,CA3,DG 区域各选取 4 个视野,分析单个视野下调亡细胞所占切面面积的百分比及凋亡细胞个数。免疫组化染色细胞质中或者细胞膜呈棕黄色为阳性细胞,各组每只大鼠选取大致相同部位的 3 张切片,每张切片分别在海马的

CA3 区选取 5 个互不重叠的视野,在 400 倍光镜下分别测量各个视野 Bcl-2, Bax 阳性细胞的灰度值(免疫反应的强弱与灰度值成反比),取其平均值作为该张切片的平均灰度值。

**2.10 数据处理** 用统计学软件 SPSS 16.0 进行数据统计,数值均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对体重变化率的影响** 与空白组比较,模型组在第 7 天的体重增加已有降低趋势,第 14,21 天的体重变化差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),提示慢性应激能使模型大鼠的体重增加明显下降。与模型组比较,氟西汀和百事乐胶囊高剂量组均于第 14,21 天时体重增长明显升高( $P < 0.01$ ),中剂量组在第 21 天时体重增长升高( $P < 0.05$ )。见表 1。

#### 3.2 对行为学的影响

**3.2.1 对开野实验的影响** 与空白组比较,模型组大鼠 5 min 内的水平活动数与直立次数均降低( $P < 0.01$ )。与模型组比较,百事乐胶囊高剂量、氟西汀组可显著提升模型大鼠水平及垂直活动次数( $P < 0.01$ ),中剂量组可提升模型大鼠水平活动次数( $P < 0.01$ )。见表 1。

**3.2.2 对蔗糖偏食度的影响** 与空白组比较,模型组大鼠蔗糖偏食度显著降低( $P < 0.01$ )。与模型组比较,百事乐高剂量组、氟西汀组可提升模型大鼠的蔗糖偏食度( $P < 0.01$ ),中剂量组可提升模型大鼠的蔗糖偏食度( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 百事乐胶囊对慢性应激抑郁模型大鼠体重变化率、水平及垂直活动、糖水消耗量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	体重变化率			水平活动/分	站立数/次	造模第 3 周 糖水消耗量/g
		第 7 天	第 14 天	第 21 天			
空白	-	0.18 ± 0.03	0.42 ± 0.04 <sup>2)</sup>	0.47 ± 0.06 <sup>2)</sup>	24.9 ± 9.3 <sup>2)</sup>	8.6 ± 3.7 <sup>2)</sup>	123.1 ± 7.6 <sup>2)</sup>
抑郁模型	-	0.09 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.07	3.5 ± 4.4	1.4 ± 1.6	86.5 ± 13.3
氟西汀	5.4 × 10 <sup>-3</sup>	0.13 ± 0.06	0.23 ± 0.07 <sup>2)</sup>	0.33 ± 0.09 <sup>2)</sup>	13.3 ± 7.0 <sup>2)</sup>	3.6 ± 1.4 <sup>2)</sup>	114.3 ± 13.8 <sup>2)</sup>
百事乐胶囊	2.88	0.11 ± 0.03	0.21 ± 0.07 <sup>2)</sup>	0.31 ± 0.07 <sup>2)</sup>	20.8 ± 5.3 <sup>2)</sup>	4.4 ± 4.7 <sup>2)</sup>	114.1 ± 14.6 <sup>2)</sup>
	1.44	0.10 ± 0.04	0.13 ± 0.03	0.29 ± 0.06 <sup>1)</sup>	17.8 ± 4.7 <sup>2)</sup>	3.9 ± 1.4	106.6 ± 14.7 <sup>1)</sup>
	0.72	0.09 ± 0.04	0.11 ± 0.04	0.12 ± 0.04	7.4 ± 6.9	3.4 ± 4.6	91.2 ± 11.8

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

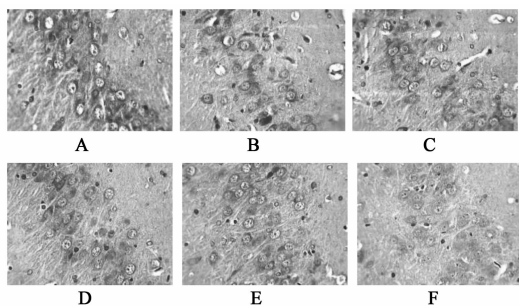
**3.3 TUNEL 染色** 在模型组及空白组海马各区均可以观察到细胞核内有棕黄色颗粒的凋亡细胞。与空白组比较,模型组凋亡细胞所占比例及凋亡细胞计数明显增加,两组有显著性差异( $P < 0.01$ );与模型组相比,百事乐胶囊高剂量、氟西汀组 CA1,CA3,

DG 区凋亡细胞所占比例及凋亡细胞计数均显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ );中剂量组 CA1,CA3 区凋亡细胞所占比例及凋亡细胞计数均显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 百事乐胶囊对慢性应激抑郁模型大鼠海马各亚区凋亡细胞所占比例及凋亡细胞计数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	CA1		CA3		DG	
		阳性细胞/%	阳性细胞数/个	阳性细胞/%	阳性细胞数/个	阳性细胞/%	阳性细胞数/个
空白	-	0.873 ± 0.34 <sup>2)</sup>	6.013 ± 1.74 <sup>2)</sup>	0.743 ± 0.27 <sup>2)</sup>	6.891 ± 1.74 <sup>2)</sup>	0.798 ± 0.34 <sup>2)</sup>	7.013 ± 1.81 <sup>2)</sup>
模型	-	6.871 ± 0.54	19.425 ± 4.31	5.573 ± 0.54	16.425 ± 3.34	7.983 ± 0.54	20.075 ± 4.34
氟西汀	$5.4 \times 10^{-3}$	2.883 ± 0.19 <sup>2)</sup>	9.151 ± 2.17 <sup>2)</sup>	2.246 ± 0.34 <sup>2)</sup>	10.893 ± 1.51 <sup>2)</sup>	2.531 ± 0.41 <sup>1)</sup>	12.013 ± 2.32 <sup>1)</sup>
百事乐胶囊	2.88	2.904 ± 0.69 <sup>2)</sup>	9.878 ± 3.48 <sup>2)</sup>	2.533 ± 0.51 <sup>2)</sup>	11.023 ± 2.64 <sup>2)</sup>	2.878 ± 0.38 <sup>1)</sup>	12.971 ± 2.04 <sup>1)</sup>
	1.44	3.743 ± 0.68 <sup>1)</sup>	13.151 ± 3.84 <sup>1)</sup>	4.112 ± 0.39 <sup>1)</sup>	13.402 ± 3.92 <sup>1)</sup>	4.743 ± 0.54	14.075 ± 3.38
	0.72	4.652 ± 0.84	15.101 ± 3.89	4.973 ± 0.47	14.925 ± 2.16	6.025 ± 1.73	16.121 ± 3.75

3.4 免疫组化检测 Bcl-2, Bax 表达 海马 CA3 区 Bcl-2 蛋白的表达 与空白组比较,模型组大鼠 CA3 区 Bcl-2 蛋白表达下降( $P < 0.01$ )。与模型组比较,百事乐高剂量、氟西汀组可提高 Bcl-2 蛋白的表达( $P < 0.05$ ),见图 1~2。

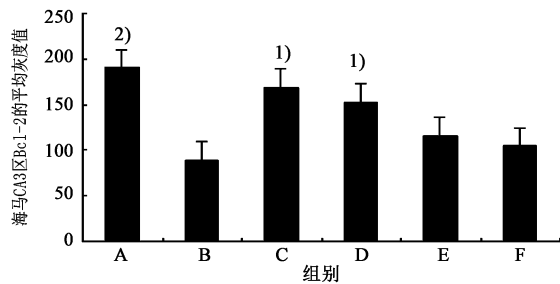


A. 抑郁模型组; B. 空白组;

C. 氟西汀( $5.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组; D. 百事乐  $2.88 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组;

E. 百事乐  $1.44 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; F. 百事乐  $0.72 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组(图 2~4 同)

图 1 百事乐胶囊对慢性应激抑郁模型大鼠海马 CA3 区 Bcl-2 表达的影响(免疫组化,  $\times 400$ )



与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ (图 4 同)

图 2 百事乐胶囊对慢性应激抑郁模型大鼠海马 CA3 区 Bcl-2 蛋白表达的平均灰度值的影响( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

与空白组比较,模型组大鼠 CA3 区 Bax 蛋白表达上升( $P < 0.01$ )。与模型组比较,百事乐高剂量、氟西汀组可降低 Bax 蛋白的表达( $P < 0.05$ );见图 3,4。

#### 4 讨论

慢性应激抑郁模型是经典的抑郁动物模型,该

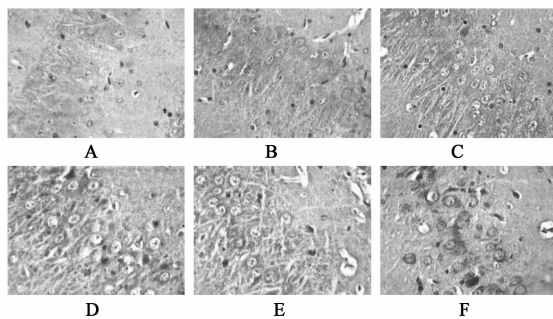


图 3 百事乐胶囊对慢性应激抑郁模型大鼠海马 CA3 区 Bax 表达的影响(免疫组化,  $\times 400$ )

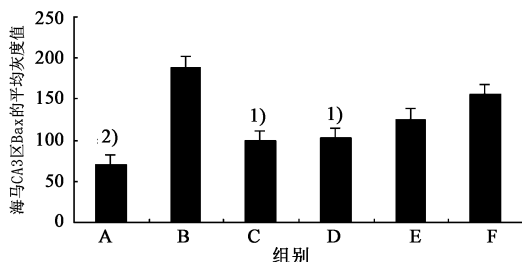


图 4 百事乐胶囊对慢性应激抑郁模型大鼠海马 CA3 区 Bax 蛋白表达的平均灰度值的影响( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

动物模型表现出来的抑郁状态、兴趣丧失、快感缺乏与抑郁症临床诊断中的精神运动改变、兴趣或快感的丧失有一定程度的相似性,作为抑郁模型的制作方法具有极高的价值<sup>[6]</sup>。本实验建模 21 d 后,体重增加显著降低,模型组大鼠 1% 蔗糖水偏嗜度和 Open-field 试验中水平和垂直得分均下降,提示建模成功。本实验结果表明,百事乐胶囊高剂量可在第 14, 21 天提升模型大鼠的体重变化率,中剂量在第 21 天可升高模型大鼠的体重变化率;百事乐胶囊高剂量可提升模型大鼠水平及垂直活动次数,中剂量可提升模型大鼠水平活动次数;百事乐胶囊高、中剂量可提高模型大鼠的蔗糖偏食度,提示百事乐胶囊有一定的抗抑郁作用,且高剂量效果较为明显。

本研究中 TUNEL 染色可见实验组大鼠海马各亚区(CA1, CA3, DG)在应激后阳性细胞较对照组

显著增加,表明抑郁模型鼠海马神经元细胞凋亡增加。本实验结果表明,百事乐胶囊高、中剂量能明显降低 CA1, CA3 区凋亡细胞所占比例及凋亡细胞计数,且高剂量能明显降低 DG 区凋亡细胞所占比例及凋亡细胞计数。由于 TUNEL 染色法容易受到细胞坏死的影响而出现假阳性,而细胞凋亡也受自身基因调控的,因此检测细胞凋亡的调控基因所表达的蛋白对研究细胞凋亡有重要作用,可以借以排除细胞坏死对 TUNEL 染色的影响。

研究表明,Bcl-2 在海马细胞凋亡损伤过程中起重要作用<sup>[7]</sup>。Bcl-2 是细胞存活促进因子,属于膜整合蛋白,它能阻止细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质,从而抑制细胞凋亡,并且可以通过抗氧化作用或抑制氧自由基的产生阻止细胞凋亡,阻断细胞死亡级联。Bax 是促凋亡基因,是一个与 Bcl-2 功能相反的基因,可促进细胞的凋亡。本研究表明,抑郁模型大鼠 Bcl-2 表达下降,Bax 表达升高,百事乐胶囊高剂量能升高 Bcl-2、降低 Bax 的表达,差异有统计学意义。百事乐胶囊可能通过改变海马 Bcl-2, Bax 蛋白含量,阻止应激所致抑郁症患者的海马神经元的凋亡,保护和营养神经,从而改善抑郁症状。

抑郁症是以显著而持久的心境低落为主要特征的一组情感障碍性疾病。祖国医学认为抑郁症属于中医“郁证”范畴,一般认为其病因多与七情刺激有关,病机多为情志不畅,肝郁气滞,脏腑失和,阴阳失调,脑神失养所致。百事乐胶囊由姜黄、贯叶连翘、人参 3 味药构成。方中姜黄主要药效成分姜黄素能抑制单胺氧化酶,增强单胺类递质利用率,并可逆转应激所致的血浆肾上腺素及皮质醇水平上升<sup>[8]</sup>;贯叶连翘主要有效成分贯叶金丝桃素是单胺神经递质,如 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素的重吸收抑制剂,与体内 30 多种受体及重摄取位点有亲和性<sup>[9]</sup>,这可能与其抗抑郁作用相关。人参中茎叶皂苷和根皂苷能明显缩短大鼠强迫游泳的时间,其机制可能与增加机体 ACTH 的含量而引起血清皮质酮的含量变化有关<sup>[10]</sup>。

综上所述,百事乐胶囊通过多种有效成分的合理、有机的组合,多成分多种机制的协同作用,多途径地作用于机体,调节海马 Bcl-2, Bax 蛋白含量,降低海马神经元凋亡级联,促进神经元的新生,下一步

拟采用流式细胞技术从细胞水平探讨百事乐胶囊对海马神经凋亡及神经新生的影响。

## [参考文献]

- [ 1 ] 谢守付,马慧,刘伟,等. 抑郁症模型鼠海马神经元细胞凋亡的初步研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2004, 30(5):342.
- [ 2 ] Hwang I K, Chung J Y, Yoo D Y. Effects of electroacupuncture at Zusanli and Baihui on brain derived neurotrophic factor and cyclic AMP response element-binding protein in the hippocampal dentate gyrus[J]. J Vet Med Sci, 2010,72(11):1431.
- [ 3 ] Grippo A J, Beltz T G, Johnson A K. Behavioral and cardiovascular changes in the chronic mild stress model of depression[J]. Physiol Behav, 2003,78(4/5):703.
- [ 4 ] Willner P Validity. Reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation[J]. Psychopharmacology (Berl), 1997, 134(4):319.
- [ 5 ] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its resoration by a tricyclic antidepressant [J]. Psychopharmacology (Berl), 1987,93(3):358.
- [ 6 ] Richaidson J S. Animal model of depression reflect changing views on the essence and etiology of depressive disorders in human[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1991,15(2):199.
- [ 7 ] 李华芳,顾牛. 抗抑郁药不良反应及处理[J]. 中国临床药理学杂志, 2002,11(5):311.
- [ 8 ] Kosten T A, Galloway M P, Duman R S, et al. Repeated unpredictable stress and antidepressants differentially regulate expression of the bcl-2 family of apoptotic genes in rat cortical, hippocampal, and limbic brain structures[J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(7):1545.
- [ 9 ] Chatterjee S, Bhattacharya S K, Wonne M, et al. Hyperfoin as a possible antidepressant component of hypericum extracts[J]. Life Sci, 1998,63(6):499.
- [ 10 ] 高世勇,倪小虎,于蕾,等. 人参茎叶皂甙、人参根皂甙抗抑郁作用研究[J]. 哈尔滨商业大学学报:自然科学版, 2002,18(2):135.

[责任编辑 聂淑琴]