

# 逍遥舒心胶囊对慢性应激抑郁模型小鼠的 抗抑郁作用及其机制

韩亚娟<sup>1</sup>,周国儿<sup>2</sup>,黄云娟<sup>2</sup>,陆红<sup>1\*</sup>

(1. 浙江中医药大学,杭州 310053; 2. 浙江省舟山医院,浙江 舟山 316000)

**[摘要]** 目的:探讨逍遥舒心胶囊对慢性应激抑郁模型小鼠的抗抑郁作用及可能机制。方法:60 只 ICR 小鼠随机分为 6 组:正常对照组、模型组、逍遥丸(1.5 g·kg<sup>-1</sup>)组、逍遥舒心胶囊低、中、高剂量(0.5,1.5,4.5 g·kg<sup>-1</sup>)组。于造模第 1 天灌胃给药,每日 1 次,连续 5 周,空白对照组和模型组给予等容积的生理盐水。除空白对照组外,其余组均采用慢性不可预见性应激加孤养法建立慢性应激抑郁症小鼠模型,并观察逍遥舒心胶囊对小鼠强迫游泳和自主活动等指标的影响。采用分光光度法测定血清中超氧化物歧化酶(SOD)活力以及丙二醛(MDA)含量,采用酶联免疫吸附法测定脑组织中 5-羟色胺(5-HT)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、脑源性神经营养因子(BDNF)含量。结果:逍遥丸 1.5 g·kg<sup>-1</sup>剂量及逍遥舒心胶囊 1.5,4.5 g·kg<sup>-1</sup>剂量可缩短抑郁症小鼠游泳不动时间,使血清中 SOD 活力升高,MDA 含量降低,并可升高脑组织中 5-HT, BDNF 含量,降低 ACTH 含量。逍遥丸 1.5 g·kg<sup>-1</sup>剂量及逍遥舒心胶囊 0.5,1.5,4.5 g·kg<sup>-1</sup>剂量组均可不同程度地提高抑郁症小鼠的自主活动次数,改善抑郁症状。结论:逍遥舒心胶囊可拮抗慢性应激所引起的抑郁样行为,其作用机制可能与提高脑组织中单胺类神经递质功能,改善下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能紊乱,提高神经可塑性和促进神经发生,改善机体自由基损伤等多种途径有关。

**[关键词]** 逍遥舒心胶囊; 抑郁症; 单胺类神经递质; HPA 轴; 脑源性神经营养因子; 自由基损伤

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0204-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013230204

**[收稿日期]** 20130608(021)

**[基金项目]** 浙江省卫生计生中医药科技计划项目(2011ZB157)

**[第一作者]** 韩亚娟,在读硕士,Tel:18042323392,E-mail:hayajuan@163.com

**[通讯作者]** \*陆红,硕士,教授,从事药物毒理学研究,Tel:0571-86613603,13157129893,E-mail:luhong03@hotmail.com

观察用 CA 处理过的 HepG2 细胞浓缩明显,细胞核分散,染色质凝聚。Western blot 结果显示用 CA 处理过的 HepG2 细胞 Caspase-3/7 的活性显著增加,NF-κB 蛋白表达水平下降。中药青箱子中分离提取的齐墩果烷型三萜化合物青箱苷 A 具有肝癌细胞增殖抑制及诱导凋亡的作用,为肝癌治疗所需的新的化疗试剂或其类似物的发现提供了信息。

## [参考文献]

- [1] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:化学工业出版社,2005:137.
- [2] 王莹,郭美丽. HPLC-ELSD 法测定青箱子中青箱苷 A 和青箱苷 B 的含量[J]. 第二军医大学学报,2007,28(11):1245.
- [3] Vetrihelvan T, Jegadeesan M, Devi B A U. Anti-

diabetic activity of alcoholic extract of *Celosia argentea* seeds in rats[J]. Biol Pharm Bull,2002,25(3):526.

- [4] 单俊杰,任晋玮,杨静,等. 青箱子提取物降血糖活性的研究[J]. 中国药理学杂志,2005,40(5):1230.
- [5] 陈会敏,张静. 熊果酸诱导胃癌细胞 BGC-823 凋亡机制的研究[J]. 武汉大学学报,2006,27(3):299.
- [6] 黄敬敬,王修珍. 蓝萆甲素对 HepG2 匀 HepG2 细胞的作用及其相关机制研究[J]. 中国药理学通报,2012,28(3):421.
- [7] Dalad S,Takayuki N,Hirotoishi T. Effect of epoxides and α-methylene-γ-lactone skeleton of sesquiterpenes from yacon (*Smallanthus sonchifolius*) leaves on caspase-dependent apoptosis and NF-κB inhibition in human cervical cancer cells[J]. Fitoterapia,2011,82:1093.

[责任编辑 聂淑琴]

# Antidepressant Effect and Mechanism of Xiaoyao Shuxin Capsule on Mice Model of Chronic Stress-induced Depression

HAN Ya-juan<sup>1</sup>, ZHOU Guo-er<sup>2</sup>, HUANG Yun-juan<sup>2</sup>, LU Hong<sup>1\*</sup>

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. Zhejiang Province Zhoushan Hospital, Zhoushan 316000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the antidepressant effect of Xiaoyao Shuxin capsule (XYSX) and its possible mechanism. **Method:** Sixty ICR mice were randomly divided into six groups: normal control group, model group, Xiaoyao Wan ( $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) group and YYSX ( $0.5, 1.5, 4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) group. Except the normal control group, the other groups were treated with the chronic unpredictable mild stress stimulation (CUMS) combined with lonely raising for 35 d. Then the forced swimming test and free-activity test were carried out. The activity of superoxide dismutase (SOD) and the content of malondialdehyde (MDA) in blood serum were measured by the UV-spectrophotometric determination method and the content of serotonin (5-HT), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain were determined by ELISA. **Result:** YYSX ( $1.5, 4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) could reduce the time of immobility of the depressed mice, increase the activity of SOD, reduce the content of MDA in depressed mice, increase the content of 5-HT and BDNF and decrease the content of ACTH in the brain of the depressed mice. YYSX ( $0.5, 1.5, 4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) could increase the time of free-activity. **Conclusion:** YYSX has a prominent therapeutic effect on mice model of chronic stress-induced depression and the mechanism might be related with the reduction of the content of monoamine neurotransmitters, the hyperfunction of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA), the improvement of the neural plasticity and free radical damage.

**[Key words]** Xiaoyao Shuxin capsule; depression; monoamine neurotransmitters; HPA axis; BDNF; free radical damage

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍性疾病,其患病率逐年上升,但临床上却没有很理想的抗抑郁药物,从传统的药物中研发具有良好抗抑郁作用的药物成为当前研究的热点<sup>[1]</sup>。逍遥散出自《太平惠民和剂局方》,由当归、白芍、柴胡、白术、甘草、茯苓、煨姜、薄荷等8味药物组成,具有疏肝解郁、健脾和营、养血调经之功效,临床上主治症为肝病,妇科病及肝郁所致的中枢神经系统紊乱等病症。熊静悦等<sup>[2]</sup>发现逍遥散可明显缩短小鼠悬尾实验和强迫游泳实验中的不动时间,具有抗抑郁的药理作用;Dai等<sup>[3]</sup>应用代谢组学和行为学实验研究逍遥散对慢性应激模型大鼠的影响,结果表明其抗抑郁效果与抗抑郁药阿米替林效果一致。逍遥舒心胶囊以逍遥散为底方进行加减,重用柴胡、枳壳,强化疏肝理气,加入酸枣仁宁心安神养血。其汤剂在临床上已使用多年,治疗抑郁症疗效确切,且长期服用未见不良反应。

本实验以逍遥舒心胶囊作为研究对象,通过建

立慢性不可预见应激抑郁小鼠模型,考察逍遥舒心胶囊对慢性应激抑郁症小鼠强迫游泳和自主活动等抗抑郁指标的影响,以及对血清中超氧化物歧化酶(SOD)活力、丙二醛(MDA)含量和脑组织中5-羟色胺(5-HT)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、脑源性神经营养因子(BDNF)含量的影响。初步探讨其抗抑郁作用及机制,为进一步临床应用提供实验依据,以期开发可安全有效防治抑郁症的新药。

## 1 材料

**1.1 动物** 60只ICR小鼠,雌雄各半,体重( $22 \pm 2$ )g,由浙江省实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(浙)2008-0033。动物饲养条件:室温( $22 \pm 2$ )℃,湿度40%~60%,光照12h(6:00~18:00)和黑暗12h(18:00~6:00)环境,饲料来源于浙江省实验动物中心。

**1.2 药物与试剂** 逍遥舒心胶囊是针对抑郁症研制的纯中药制剂,由柴胡、枳壳、酸枣仁、当归、白芍、白术、茯苓、郁金、栀子、石菖蒲、银杏叶、合欢皮、大

枣、炙甘草等 14 味中药组成,每粒 0.4 g(相当于原药材 1.6 g,由舟山市中医骨伤联合医院提供(批号 20111028)。逍遥丸,河南省宛西制药股份有限公司(批号 111008);氯化钠注射液(杭州民生药业有限公司,批号 41204114);SOD 试剂盒(批号 20120607),MDA 试剂盒(批号 20120425),均购于南京建成生物工程研究所;5-HT,ACTH,BDNF 酶联免疫试剂盒(均购于美国 RB 公司);冰醋酸(杭州化学试剂有限公司,批号 20111013);无水乙醇(杭州高品精细化工有限公司,批号 20111029);双蒸水,实验室自制。

**1.3 仪器** HN101-3 数显电热鼓风干燥箱(南通沪南科学仪器有限公司),YLS-1A 多功能小鼠自主活动仪(山东省医学科学院设备供应维修站生产),束缚管(由美国 Crystalgen 50 mL 聚丙烯锥型离心管制成),iMARK 酶标仪(Bio-RAD 公司),BSA1234s-CW 型电子天平(Sartorius 公司产品),TGL-16G 台式高速离心机(湖南星星科学仪器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组及给药** ICR 小鼠 60 只,雌雄各半,随机分为空白对照组、模型组、逍遥丸( $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组、逍遥舒心胶囊低、中、高剂量( $0.5, 1.5, 4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组,每组 10 只。于造模第 1 天灌胃给药,每日 1 次,连续 5 周,空白对照组和模型组给予等容积的生理盐水。

**2.2 慢性不可预见性应激抑郁症小鼠模型的建立**  
参照 Willner 等<sup>[4]</sup>的慢性不可预见性应激加孤养法建立传统抑郁症模型。空白对照组小鼠自由饮水进食,不给予刺激。将除空白对照外的小鼠孤养,每笼 1 只,每天随机选取以下 10 种应激中的任意 2 种对其进行刺激以建立慢性不可预见性应激模型:①禁食 12 h;②禁水 12 h;③昼夜颠倒;④ 46 °C 高温环境 5 min;⑤止血钳夹尾 1 min;⑥潮湿饲料 12 h;⑦ 10 °C 冷水游泳 6 min;⑧ 45 度倾斜饲养 12 h;⑨ 异物干扰 12 h;⑩ 束缚 3 h。其中禁食、禁水 2 种刺激因素不可同时进行。每天刺激 2 次,第 1 次刺激于每天 9:00 进行,另 1 次刺激时间随机。相同刺激因子不连续出现,使小鼠不能预料刺激的发生。每种刺激随机安排,累积 7 次,造模 35 d。

**2.3 逍遥舒心胶囊抗抑郁活性评价**

**2.3.1 强迫游泳实验** 参照 Porsolt 等<sup>[5]</sup>建立的方法进行实验。在正式实验前 24 h 进行游泳预实验,将小鼠放入水深 25 cm,水温 25 °C 的 4 000 mL 容器内,游泳 10 min。次日 9:00 进行正式实验,将小鼠

放入与预实验相同的环境中,游泳 6 min,记录后 4 min 内小鼠累计不动时间。小鼠如表现为被动漂浮,仅有四肢微小动作以保持漂浮,且挣扎行为消失持续 3 s 则被认定为不动状态。

**2.3.2 自主活动实验** 选取多功能小鼠自主活动记录仪进行检测。测试前先将小鼠放入仪器内适应 2 min,然后记录小鼠 5 min 内活动次数。每只小鼠实验完成后,需清洁容器,再进行下 1 只小鼠的观察,实验期间保持安静。

**2.4 逍遥舒心胶囊抗抑郁作用机制研究**

**2.4.1 血清样品采集及 SOD,MDA 测定** 剥离小鼠腹主动脉,取血液置于 37 °C 水浴锅促凝 40 min 后,放入高速离心机  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,吸取上清液检测 SOD 活力及 MDA 含量。严格按试剂盒说明书进行操作。

**2.4.2 脑组织样品采集及 5-HT,ACTH,BDNF 测定**  
血液样品采集结束后,将小鼠断头取脑,在冰台上去除小脑及血肿周边组织,迅速取出脑组织,称重,加入一定量的 PBS(pH 7.4),将标本匀浆后平衡放入高速离心机  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,收集上清,放入冻存管,立即投入 -70 °C 冰箱冻存备用。采用酶联免疫吸附法,严格按试剂盒说明书进行操作。

**2.5 数据分析** 实验数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异采用单因素方差分析,通过 SPSS 19.0 完成。 $P < 0.05$  有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对慢性应激抑郁症小鼠模型强迫游泳和自主活动的影响** 与空白对照组相比,模型组小鼠游泳不动时间明显延长( $P < 0.01$ ),自主活动次数明显减少( $P < 0.01$ )。用药各剂量组游泳不动时间较模型组有不同程度的减少,其中逍遥舒心胶囊  $1.5, 4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组游泳不动时间和自主活动次数与模型组有极显著性差异( $P < 0.01$ ),逍遥舒心胶囊  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组也能使小鼠自主活动次数有一定程度的增多( $P < 0.05$ )。见表 1。

**3.2 对慢性应激抑郁症小鼠血清中 SOD 活性,MDA 含量的影响** 与空白对照组相比,模型组小鼠血清 SOD 活力显著降低( $P < 0.01$ ),MDA 含量显著升高( $P < 0.01$ );同模型组相比,用药各剂量组血清 SOD 活力有不同程度的升高,其中逍遥舒心胶囊  $4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组小鼠血清中 SOD 活力明显升高,有极显著性差异( $P < 0.01$ ), $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组小鼠有显著性差异( $P < 0.05$ ),呈现明显的剂量效应关系;同模型组相比,逍遥舒心胶囊  $1.5, 4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组小鼠血清

**表 1 逍遥舒心胶囊对慢性应激抑郁症小鼠模型游泳不动时间的影响** ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	游泳不动 时间/s	自主活动数 /次
空白对照	-	15 ± 17	203 ± 23
模型	-	78 ± 28 <sup>2)</sup>	166 ± 16 <sup>2)</sup>
逍遥丸	1.5	37 ± 26 <sup>4)</sup>	193 ± 16 <sup>4)</sup>
逍遥舒心胶囊	0.5	60 ± 41 <sup>2)</sup>	183 ± 17 <sup>1,3)</sup>
	1.5	33 ± 38 <sup>4)</sup>	197 ± 14 <sup>4)</sup>
	4.5	25 ± 30 <sup>4)</sup>	203 ± 14 <sup>4)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

中 MDA 含量明显降低,有极显著性差异 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

**表 2 逍遥舒心胶囊对慢性应激抑郁症小鼠模型 SOD,MDA 的影响** ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	SOD /U·L <sup>-1</sup>	MDA /nmol·mL <sup>-1</sup>
空白对照	-	111.01 ± 8.95	13.04 ± 1.70
模型	-	95.19 ± 7.97 <sup>2)</sup>	18.69 ± 1.98 <sup>2)</sup>
逍遥丸	1.5	117.99 ± 10.84 <sup>4)</sup>	12.57 ± 1.94 <sup>4)</sup>
逍遥舒心胶囊	0.5	95.71 ± 18.09	20.93 ± 2.73 <sup>2)</sup>
	1.5	109.69 ± 26.04 <sup>3)</sup>	14.70 ± 2.39 <sup>4)</sup>
	4.5	117.84 ± 18.84 <sup>4)</sup>	14.55 ± 2.38 <sup>4)</sup>

**3.3 对慢性应激抑郁症小鼠脑组织中 5-HT, ACTH, BDNF 含量的影响** 同空白对照组相比,模型组小鼠脑组织中 5-HT, BDNF 含量明显降低,ACTH 含量明显升高,有极显著性差异 ( $P < 0.01$ )。与模型组相比,用药各剂量组脑组织中 5-HT 含量有不同程度的升高,逍遥舒心胶囊 1.5, 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 组显著高于模型组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );逍遥丸组、逍遥舒心胶囊 1.5, 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 组小鼠脑组织中 ACTH 含量降低 ( $P < 0.01$ );逍遥舒心胶囊 1.5, 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 组小鼠脑组织中 BDNF 升高,与模型组比较

有显著性差异 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。见表 3。

#### 4 讨论

抑郁症以情绪低落为核心症状,以意志消沉,言语动作减少,思维迟钝为主要的临床表现<sup>[6]</sup>。研究发现,慢性、低强度、长期应激性的生活事件是抑郁症的明显促发因素<sup>[7]</sup>。Willner 等<sup>[4]</sup>运用慢性不可预见应激法建立抑郁症模型,该模型可模拟疾病的临床发病原因和临床表现,且具有合理的理论基础,是目前应用最多的抑郁症模型。此外,将幼年动物隔离饲养,动物成年后将表现出绝望状态及孤独状<sup>[8]</sup>。因此,本实验选择慢性不可预见应激法加孤独法建立抑郁症动物模型。强迫游泳实验常用于考察药物的抗抑郁作用,目的在于观察实验动物在危险环境的逃生行为,其不动时间越长表明动物越绝望;自主活动可反映动物的活动度和兴奋性,以及受试药拮抗动作减少等抑郁表征能力。实验结果显示,模型组小鼠较空白对照组小鼠游泳不动时间延长,自主活动次数减少,有极显著性差异,提示造模成功;逍遥舒心胶囊(1.5, 4.5 g·kg<sup>-1</sup>)可极显著地改善抑郁症小鼠绝望状态,增加抑郁症小鼠的自主活动次数,提高小鼠自主活动性,具有显著的抗抑郁作用。

抑郁症的发病机制目前存在多种假说,主要包括单胺类神经递质假说、神经内分泌假说、神经营养缺乏假说、氧化损伤假说等,其中单胺类神经递质假说被公认为抑郁症发病的最主要机制。该学说认为抑郁症的发生主要与中枢去甲肾上腺素(NE)和 5-HT 等单胺类神经递质的含量减少或受体功能下调有关<sup>[9]</sup>。实验结果表明,模型组小鼠脑组织中 5-HT 含量最低,与空白对照组比较有极显著性差异 ( $P < 0.01$ ),提示造模成功;逍遥舒心胶囊(1.5, 4.5 g·kg<sup>-1</sup>)可显著提高抑郁症小鼠脑组织中 5-HT 的含量,提示增加慢性应激抑郁症模型小鼠脑组织中 5-HT 的含量、提高脑组织中单胺类神经功能可能是逍遥舒心胶囊治疗抑郁症的作用机制之一。

**表 3 逍遥舒心胶囊对慢性应激抑郁症小鼠模型 5-HT, ACTH, BDNF 的影响** ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	5-HT	ACTH	BDNF
空白对照	-	237.11 ± 32.61	36.56 ± 3.37	88.82 ± 16.20
模型	-	158.55 ± 25.70 <sup>2)</sup>	56.06 ± 7.96 <sup>2)</sup>	71.54 ± 7.87 <sup>2)</sup>
逍遥丸	1.5	190.28 ± 33.82 <sup>2,4)</sup>	46.09 ± 8.01 <sup>2,4)</sup>	75.49 ± 12.45 <sup>1)</sup>
逍遥舒心胶囊	0.5	174.61 ± 35.77 <sup>2)</sup>	51.66 ± 4.59 <sup>2)</sup>	78.21 ± 15.82
	1.5	189.14 ± 26.67 <sup>2,3)</sup>	44.15 ± 5.71 <sup>2,4)</sup>	85.02 ± 11.60 <sup>4)</sup>
	4.5	204.58 ± 24.69 <sup>2,4)</sup>	47.11 ± 6.69 <sup>2,4)</sup>	82.15 ± 8.48 <sup>3)</sup>

HPA 轴功能亢进也被认为是抑郁症发病的重要机制。慢性应激能使 HPA 轴处于持续亢进状态,从而引起机体多种系统功能紊乱。HPA 轴功能亢进与抑郁的关系已在多种动物模型中得到验证<sup>[10]</sup>。实验结果表明,与空白对照组比较,模型组小鼠脑组织中 ACTH 含量显著升高,提示模型组小鼠经过长期、慢性、不可预见应激后,脑组织中 ACTH 含量显著升高,HPA 轴功能亢进,表明造模成功;同模型组比较,逍遥舒心胶囊(1.5,4.5 g·kg<sup>-1</sup>)可显著降低抑郁症小鼠脑组织中 ACTH 含量,提示逍遥舒心胶囊可能通过降低慢性应激抑郁症模型小鼠脑组织中 ACTH 含量、改善抑郁症 HPA 轴功能紊乱来治疗抑郁症。

神经元营养缺乏假说认为抑郁症与神经营养因子功能的水平密切相关<sup>[8]</sup>。有学者认为 BDNF 的减少可使神经再生下降,并可能导致海马体积减少以及对随后的抑郁发作易感<sup>[11]</sup>。研究表明,与正常对照者相比,抑郁症患者的血清 BDNF 水平较低,并且与抑郁病程、程度呈负相关,而经抗抑郁治疗后血清 BDNF 水平则明显上升。另有研究表明,大脑 BDNF 水平的降低可引起神经毒性,从而导致海马神经元的萎缩及死亡,而升高大脑 BDNF 水平则有可能产生抗抑郁作用<sup>[14]</sup>。本实验结果显示,模型组小鼠脑组织中 BDNF 含量较空白对照组显著性降低,说明脑组织中神经营养因子水平下降,神经可塑性下降,造模成功;在给药组中,逍遥舒心胶囊(1.5,4.5 g·kg<sup>-1</sup>)均可显著降低慢性应激抑郁症小鼠脑组织中 BDNF 含量,提示升高脑组织中 BDNF 的含量可能是逍遥舒心胶囊抗抑郁作用机制之一。

机体在应激状态下因代谢异常而产生大量的自由基,当过量的自由基超出了抗氧化体系的还原能力时,将产生较强的神经毒性,并与抑郁症的脑损害密切相关。研究表明,抑郁症患者的自由基和酶防御系统发生改变,血浆中 SOD 活力下降,MDA 含量明显增加<sup>[12]</sup>。实验结果显示,与空白对照组相比,模型组小鼠血清中 SOD 活力明显降低,且 MDA 含量显著升高,提示其由于应激作用使体内清除自由基的能力减弱,造模成功;逍遥舒心胶囊(1.5,4.5 g·kg<sup>-1</sup>)可使抑郁症小鼠 SOD 活力较模型对照组明显升高,MDA 含量明显减少。本实验结果提示,改善机体自由基损伤状态,增强 SOD 活力,降低 MDA 含量可能是逍遥舒心胶囊治疗抑郁症的机制之一。

综上所述,逍遥舒心胶囊具有显著的抗抑郁作用,其作用机制可能与提高抑郁症小鼠脑组织中单胺类神经递质、改善 HPA 轴功能亢进状态、增强抑

郁症小鼠神经可塑性和促进神经发生、改善机体自由基损伤四种途径有关。但 BDNF 对 5-HT 能神经元具有营养和保护作用,BDNF 水平也与 HPA 轴的功能水平相关,可受 GC 水平调节。而研究显示逍遥舒心胶囊对慢性应激抑郁症小鼠脑组织中 5-HT,ACTH,BDNF 含量均有调节作用,但其具体作用机制有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 毛庆秋,黄真. 中药治疗抑郁症的作用机制研究进展[J]. 中国中药杂志,2007,32(10):877.
- [2] 熊静悦,曾南,张崇燕,等. 逍遥散抗抑郁作用研究[J]. 中药药理与临床,2007,23(1):3.
- [3] Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS[J]. Neuropsychobiology,2005,52(2):98.
- [4] Porsolt R D, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants[J]. Arch Int Pharmacodyn Ther,1977,299(2):330.
- [5] Kessler R C, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) [J]. JAMA,2003,289(23):3095.
- [6] Naeher J, Llosa G A. NMDA receptor antagonist treatment increase the procedure of new neurons in the aged rat hippocampus [J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(2):273.
- [7] Duman R S, Monteggia L M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [J]. Biol Psychiatry, 2006,59(12):1116.
- [8] Elhwuegi A S. Central monoamines and their role in major depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2004,28(3):435.
- [9] 陆建华,宋艳玲,黎海蒂,等. 海马 NMDA 受体在大鼠严重烫伤后 HPA 轴兴奋性变化中的作用[J]. 第三军医大学学报,2003,25(3):206.
- [10] Mac Queen G M, Campbell S, McEwen B S, et al. Course of illness, hippocampal function and hippocampal volume in major depression[J]. PNAS,2003,100(3):1389.
- [11] Karege F, Perretg, Bondolfig, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients [J]. Psychiatry Res, 2002, 109(2):146.
- [12] Lee H Y, Kim Y K. Plasma brain-derived neurotrophic factor as peripheral marker for the action mechanism of antidepressants [J]. Neuro-psychobio, 2008, 57(4):198.

[责任编辑 聂淑琴]