

# 逍遥散及其功效拆方对 CUMS 抑郁模型大鼠行为学的影响

杨靖, 龚锡平, 刘蓉, 王哲, 武志强, 于柳, 史玉荣, 何敏, 曾南\*

(成都中医药大学药学院中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

**[摘要]** **目的:**探讨逍遥散及其功效拆方水煎液对慢性不可预见性轻度应激(CUMS)抑郁模型大鼠行为活动和学习记忆能力的影响,初步揭示方中体现不同治法的功效药组的作用特点。**方法:**采用慢性不可预知温和应激+孤养方法制备 CUMS 大鼠抑郁模型,观察逍遥散(30 g·kg<sup>-1</sup>)、疏肝药(即柴胡+薄荷,5.25 g·kg<sup>-1</sup>)、养血药(即当归+白芍,9 g·kg<sup>-1</sup>)、疏肝药+健脾药(即柴胡+薄荷+白术+茯苓+生姜+炙甘草,21 g·kg<sup>-1</sup>)、养血药+健脾药(即当归+白芍+白术+茯苓+生姜+炙甘草,24.75 g·kg<sup>-1</sup>)、阿米替林(10 mg·kg<sup>-1</sup>)连续 ig 给药 4 周,观察对模型大鼠体重、糖水偏爱程度、自主活动和 Morris 水迷宫指标的影响,并设空白和模型对照组。**结果:**与模型组比较,逍遥散组、疏肝药组、养血药组、疏肝药+健脾药组、养血药+健脾药组均能显著提高模型大鼠的体重增长度、糖水偏爱百分比及自主活动量,缩短 Morris 水迷宫测试中定位航行的潜伏期,增加空间搜索时目标象限运动百分比与有效区域进入次数。各药物组之间比较,逍遥散组、疏肝药组、疏肝药+健脾药组的改善作用优于养血药组和养血药+健脾药组,其中疏肝药组在连续给药 2 周时,其对模型动物行为学的改善作用甚至优于逍遥散全方与疏肝药+健脾药组。**结论:**逍遥散对 CUMS 抑郁模型大鼠表现出良好的抗抑郁作用。在其功效拆方中,柴胡+薄荷药组所代表的疏肝治法是体现逍遥散抗抑郁效应的主要治法,当归+白芍药组所代表的养血治法则发挥重要的辅助作用。

**[关键词]** 逍遥散; 功效药组; 抗抑郁作用; CUMS; 行为学

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0191-06

**[doi]** 10.11653/syfy2013220191

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130917.1612.005.html>

**[网络出版时间]** 2013-09-17 16:12

## Effects of Xiaoyao San and its Effective Compositions on the Behaviors in CUMS Model Rats

YANG Jing, GONG Xi-ping, LIU Rong, WANG Zhe, WU Zhi-qiang,  
YU Liu, SHI Yu-rong, HE Min, ZENG Nan\*

(College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effects of Xiaoyao San (XYS) and its effective compositions on behavior and memory in chronic unpredictable mild stress (CUMS) model rats, so as to reveal the characteristics of different effective compositions that represent different therapeutic methods. **Method:** Wistar rats were randomly divided into eight groups: YYS group (30 g·kg<sup>-1</sup>), Shugan (SG) group (5.25 g·kg<sup>-1</sup>), Yangxue (YX) group (9 g·kg<sup>-1</sup>), Shugan + Jianpi (SG + JP) group (21 g·kg<sup>-1</sup>), Yangxue + Jianpi (YX + JP) group (24.75 g·kg<sup>-1</sup>), control group, model group, and amitriptyline group (10 mg·kg<sup>-1</sup>). The rat depression model was established by using chronic unpredictable mild stressors and solitary feeding condition as described in the literature. All rats were intragastrically administrated with different decoctions or distilled water for 4 weeks.

**[收稿日期]** 20130606(017)

**[基金项目]** 四川省教育厅自然科学重点项目(09ZA027,13ZA028)

**[第一作者]** 杨靖,在读博士研究生,从事中药药理学的工作, Tel:13880617486, E-mail:yangjing\_0617@163.com

**[通讯作者]** \*曾南,博士,教授,博士生导师,从事中药药效与毒理研究工作, Tel:13198502352, E-mail:zengnan966@126.com

Weights, preference for 1% sucrose solution (PSS), autonomic activities and Morris water maze test (MWM) were carried out in different time. **Result:** Compared with model group, growth of weight, PSS, autonomic activities, as well as moving distance percentage at target quadrant and entering frequency into valid area in MWM were significantly increased by XYS, SG, YX, SG + JP and YX + JP group. Meanwhile, the escape latency in Morris test was decreased also by those five groups above. XYS, SG and SG + JP groups were compared with YX and YX + JP groups respectively. The amelioration effects of former groups on CUMS model rats were better than that of later groups. Especially, the effects of SG group were more prominent than other groups when treated for 2 weeks. **Conclusion:** The decoction of XYS can improve behavior and memory in rat CUMS model, showing antidepressant effect. The SG compositions play a principal role in antidepressant effect of Xiaoyao San formula, while the YX drug-group serves as an important assistant to the antidepressant effect of Xiaoyao San.

[**Key words**] Xiaoyao San; efficacy drug-group; antidepressant effect; CUMS; behaviors

逍遥散源自宋代《太平惠民和剂局方》，由柴胡、薄荷、当归、白芍、白术、茯苓、生姜、炙甘草组成，功效疏肝解郁、养血健脾，临床广泛用于抑郁症、胃肠神经官能症、更年期综合征等辨证属“肝郁证”的疾病。临床观察和实验研究已证实<sup>[1-6]</sup>，逍遥散具有确切的抗抑郁作用。课题组前期研究发现，逍遥散全方及其君药（柴胡）、臣药（当归、白芍）对 CUMS 模型大鼠和行为绝望模型小鼠表现出较好的抗抑郁作用，而逍遥散去柴胡-当归-白芍药组的抗抑郁作用不显著<sup>[7-10]</sup>。为进一步探讨逍遥散的配伍合理性和治法科学性，本研究通过“功效拆方”的研究模式，观察逍遥散及其功效拆方对 CUMS 模型大鼠行为学指标的影响，以期初步阐释逍遥散的治法、配伍特点。

## 1 材料

**1.1 药物** 逍遥散组成依照《方剂学》<sup>[11]</sup> 所载（所含药物均以 60kg 成人日用量为准）：柴胡 9 g，薄荷 1.5 g，当归 9 g，白芍 9 g，白术 9 g，茯苓 9 g，炙甘草 4.5 g，生姜 9 g。所用药物饮片购自成都太极大药房，经本校严铸云教授鉴定符合 2010 版药典要求。各组药物构成如下：全方组（逍遥散）、疏肝药组（柴胡 + 薄荷）、养血药组（当归 + 白芍）、疏肝药 + 健脾药（柴胡 + 薄荷 + 白术 + 茯苓 + 生姜 + 炙甘草）、养血药 + 健脾药组（当归 + 白芍 + 白术 + 茯苓 + 生姜 + 炙甘草）。各组药物按组成要求分别取相应适量的药材，以 8 倍于药材总量的水浸泡 30 min，加热煮沸后文火煎煮 60 min，趁热过滤药液；再加 6 倍量水，依同法分别煎煮 40 min 和 30 min；合并 3 次滤液，60 ℃ 条件下减压浓缩至所需浓度，置 4 ℃ 冰箱备用。各组药物剂量均按上述所载成人日用量的 30 倍进行计算。盐酸阿米替林，批号 039K1600，Sigma 公司，剂量 10 mg·kg<sup>-1</sup>。

**1.2 动物** Wistar 大鼠，SPF 级，雄性，体重（200 ± 20）g，四川省医学科学院实验动物研究中心提供，合格证号 SCXK（川）2008-24。

**1.3 仪器** RE-5203 旋转蒸发仪（上海亚荣公司）；MT-vision Morris 水迷宫视频跟踪系统（成都泰盟科技公司）；Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统（美国 Media Cybernetics, Inc）；敞箱（100 cm × 100 cm 自制木箱，底部等分 100 个 10 cm × 10 cm 小格）。

## 2 方法

**2.1 动物分组与给药** 大鼠适应性饲养 4 d 后按体重分层随机分为 8 组：空白组、模型组、阿米替林（10 mg·kg<sup>-1</sup>）、逍遥散组（30 g·kg<sup>-1</sup>）、疏肝药组（5.25 g·kg<sup>-1</sup>）、养血药组（9 g·kg<sup>-1</sup>）、疏肝药 + 健脾药组（21 g·kg<sup>-1</sup>）、养血药 + 健脾药组（24.75 g·kg<sup>-1</sup>）。除空白组大鼠合笼饲养外，其余各组大鼠均单只单笼饲养。分组后开始造模，从造模第 3 周开始，受试药物组大鼠每日灌胃给药 1 次，灌胃体积 10 mL·kg<sup>-1</sup> 体重，空白组和模型组大鼠每日灌胃给予等容积蒸馏水，连续给药 4 周。糖水偏爱试验在造模前及之后的每周固定时间进行，体重测定在造模前和每周糖水偏爱实验之前进行，自主活动测定在给药前、给药 2 周、给药 4 周进行，Morris 水迷宫测试在造模第 6 周开始进行。

**2.2 慢性不可预知温和应激（CUMS）模型建立** 参考文献稍作改进<sup>[12]</sup>，刺激因子包括以下 14 种：异物放置、噪音（10 dB）+ 电刺激（1 mA）、通宵照明、禁食、冷刺激（4 ℃）、热刺激（45 ℃）、水平震荡、潮湿垫料、禁水、明暗循环、异味刺激、合笼、禁食 + 禁水、鼠笼倾斜（45°）。应用 DPSv3.01 统计软件将 14 种刺激因子随机分配到每周 7 d，每日安排 2 种刺激，使动物不能预料刺激的发生。每周每日安排不同，共执行 6 周，空白组不给予任何刺激。

**2.3 敞箱试验** 参考文献稍作改进<sup>[12-13]</sup>,将大鼠放入自制敞箱的固定位置,适应 2 min 后观察并记录随后 4 min 内大鼠的爬行格数(大鼠双后肢进入下一格记为爬行 1 格)和站立次数(大鼠双前肢抬高箱底记为站立 1 次)。

**2.4 糖水偏爱试验** 参考文献稍作改进<sup>[12]</sup>,造模前对大鼠进行 1 次 1% 糖水偏好训练(大鼠单只放于鼠盒内,每个鼠盒放置事先称重的 2 个水瓶:分别装有纯水和 1% 糖水,喂水 1 h 后撤除)。于 CUMS 造模程序开始前测定糖水偏爱百分比基线水平(即第 1 次测定,方法同训练),造模开始后于每周固定时间测定糖水偏爱百分比。糖水偏好训练和糖水偏爱百分比测试均于大鼠禁食禁水 24 h 后进行。

$$\text{大鼠糖水偏爱比} = [\text{糖水消耗量} / (\text{糖水消耗量} + \text{纯水消耗量})] \times 100\%$$

**2.5 体重测定** 于造模前和每周糖水偏爱实验之前进行体重称量并记录。以大鼠体重增长度(本周体重 - 前 1 周体重)作为评价指标。

**2.6 Morris 水迷宫试验**<sup>[14]</sup> 测定大鼠的空间学习记忆能力。于造模第 6 周开始对大鼠进行定位航行测试:受试大鼠头部标记苦味酸,依次从 4 个象限将大鼠面向池壁轻轻放入池中,测定 120 s 内大鼠找到平台所需的时间(即逃避潜伏期,escape latency),如 120 s 内大鼠不能触到平台,则实验者将其引上平台,记录逃避潜伏期为 120 s,所有大鼠均在平台停留 10 s,每天 1 次(含 4 个象限,即 4 轮),连续

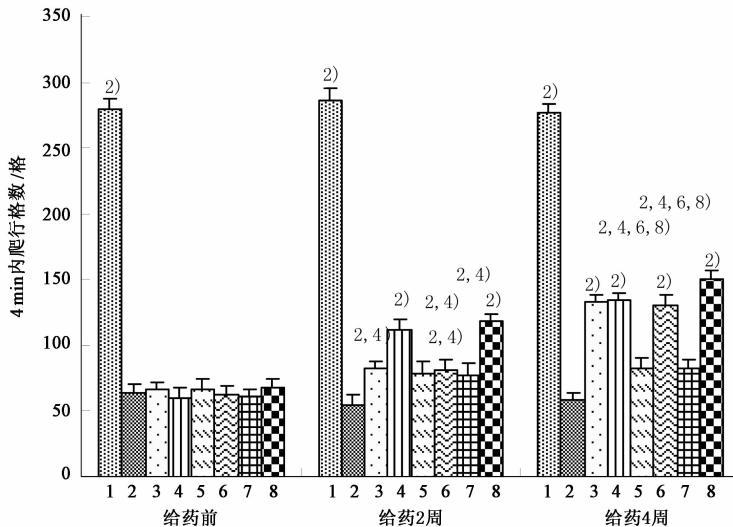
4 d,以第 4 天逃避潜伏期代表大鼠的学习记忆成绩。并在第 4 天定位航行测试之后进行空间探索实验:撤除平台,从原平台象限对侧池壁中点将大鼠放入水中,记录 120 s 内大鼠在原平台象限的游泳时间和距离,以及进入原平台、原平台象限的次数。以目标象限运动距离百分比和有效区域进入次数作为评价指标。

**2.7 统计学处理** 数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用统计软件 SPSS 13.0 进行数据统计。各组数据符合正态分布且满足方差齐性时采用单因素方差分析,不符合正态分布或方差不齐时采用非参数检验。 $P < 0.05$  为有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对 CUMS 模型大鼠自主活动的影响** 与空白组比较,给药前(即造模 2 周)、给药 2 周及 4 周时模型组大鼠的自主活动量(爬行格数、站立次数)显著下降( $P < 0.01$ )。与模型组比较,给药 2 周及 4 周时,所有受试药物均表现出显著增加模型动物爬行格数和站立次数的作用( $P < 0.01$ ),提示药物能对抗模型动物自主活动的低下。其中,给药 2 周时疏肝药的作用明显优于逍遥散和其余功效拆方( $P < 0.01$ );给药 4 周时,疏肝药的作用仅优于养血药和养血药 + 健脾药( $P < 0.01$ ),且逍遥散和疏肝药 + 健脾药的作用也优于养血药及养血药 + 健脾药( $P < 0.01$ )。见图 1~2。

**3.2 对 CUMS 模型大鼠糖水消耗的影响** 表 1 所



1. 空白组( $n=8$ ); 2. 模型组( $n=9$ ); 3. 逍遥散  $30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组( $n=8$ ); 4. 疏肝药  $5.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组( $n=9$ ); 5. 养血药  $9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组( $n=8$ ); 6. 疏肝药 + 健脾药  $21 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组( $n=8$ ); 7. 养血药 + 健脾药  $24.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组( $n=7$ ); 8. 阿米替林  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组( $n=7$ )  
与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与疏肝药组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ; 与逍遥散组比较<sup>5)</sup>  $P < 0.05$ ,  
<sup>6)</sup>  $P < 0.01$ ; 与疏肝药 + 健脾药组比较<sup>7)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>8)</sup>  $P < 0.01$  (图 2 同)

图 1 逍遥散及其功效拆方对 CUMS 模型大鼠敞箱试验中爬行格数的影响( $\bar{x} \pm s$ )

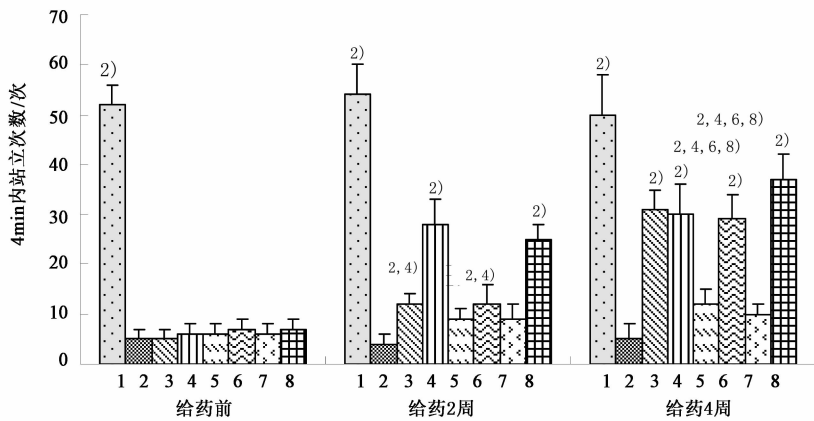


图 2 逍遥散及其功效拆方对 CUMS 模型大鼠敞箱试验中站立次数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

示:与空白组比较,给药前模型组大鼠糖水消耗量明显降低( $P < 0.01$ ),提示模型动物的快感出现缺失。与模型组比较,各药物组的糖水偏爱百分比均显著增加( $P < 0.01$ )。给药 2 周时,疏肝药组糖水偏爱百分比的提高效应优于逍遥散组和其他功效拆方组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。给药 4 周时,养血药组、养血药 + 健脾药组效应弱于疏肝药组、逍遥散组及疏肝药 + 健脾药组( $P < 0.01$ )。

3.3 对 CUMS 模型大鼠体重增长的影响 表 2 所

示:与空白组比较,给药前模型组大鼠体重增长明显下降( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。与模型组比较,造模 4 周至 5 周各受试药物均能显著提高模型大鼠的体重增长( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),且疏肝药提高作用明显优于逍遥散和其他功效拆方( $P < 0.01$ )。造模 6 周时,逍遥散、疏肝药、疏肝药 + 健脾药三者仍显著提高模型动物的体重增长( $P < 0.01$ ),而养血药、养血药 + 健脾药的改善作用不显著。

3.4 对 CUMS 模型大鼠 Morris 水迷宫测试的影

表 1 逍遥散及其功效拆方对 CUMS 模型大鼠糖水偏爱比的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	n	糖水偏爱比/%				
			造模前	造模 3 周	造模 4 周	造模 5 周	造模 6 周
空白	-	8	89.5 ± 9.2	90.1 ± 15.1 <sup>2)</sup>	91.9 ± 6.0 <sup>2)</sup>	91.0 ± 8.8 <sup>2)</sup>	88.1 ± 4.8 <sup>2)</sup>
模型	-	9	88.2 ± 7.2	55.8 ± 5.9	52.2 ± 1.3	51.8 ± 0.9	53.9 ± 8.5
逍遥散	30	8	91.7 ± 5.7	73.5 ± 1.9 <sup>2)</sup>	73.7 ± 4.5 <sup>2,3)</sup>	83.0 ± 3.7 <sup>2)</sup>	88.7 ± 5.3 <sup>2)</sup>
疏肝药	5.25	9	88.8 ± 6.9	71.3 ± 4.2 <sup>2)</sup>	80.2 ± 6.3 <sup>2)</sup>	83.5 ± 8.2 <sup>2)</sup>	88.3 ± 5.3 <sup>2)</sup>
养血药	9	8	91.0 ± 7.6	71.7 ± 1.8 <sup>2)</sup>	72.9 ± 8.8 <sup>2,3)</sup>	77.8 ± 6.2 <sup>2)</sup>	78.4 ± 7.4 <sup>2,4,6,8)</sup>
疏肝药 + 健脾药	21	8	90.3 ± 7.0	71.5 ± 4.5 <sup>2)</sup>	73.0 ± 2.9 <sup>2,3)</sup>	79.1 ± 4.2 <sup>2)</sup>	83.1 ± 3.5 <sup>2)</sup>
养血药 + 健脾药	24.75	7	91.3 ± 8.5	71.8 ± 3.0 <sup>2)</sup>	69.1 ± 6.0 <sup>2,4)</sup>	75.6 ± 6.1 <sup>2,3)</sup>	75.7 ± 8.4 <sup>2,4,6,8)</sup>
阿米替林	0.01	7	93.9 ± 4.8	75.2 ± 2.9 <sup>2)</sup>	83.9 ± 6.3 <sup>2)</sup>	90.8 ± 5.7 <sup>2)</sup>	92.9 ± 6.1 <sup>2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与疏肝药组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ ;与逍遥散组比较<sup>5)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>6)</sup> $P < 0.01$ ;与疏肝药 + 健脾药组比较<sup>7)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>8)</sup> $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

表 2 逍遥散及其功效拆方对 CUMS 模型大鼠体重增长的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	n	体重增长/g			
			造模 1 周	造模 4 周	造模 5 周	造模 6 周
空白	-	8	30 ± 9 <sup>2)</sup>	12 ± 9 <sup>1)</sup>	17 ± 3 <sup>2)</sup>	14 ± 3 <sup>2)</sup>
模型	-	9	6 ± 7	8 ± 2	10 ± 3	8 ± 1
逍遥散	30	8	9 ± 5	13 ± 1 <sup>1,4)</sup>	18 ± 1 <sup>2,4)</sup>	17 ± 2 <sup>2)</sup>
疏肝药	5.25	9	9 ± 2	32 ± 4 <sup>2)</sup>	28 ± 2 <sup>2)</sup>	17 ± 2 <sup>2)</sup>
养血药	9	8	5 ± 4	13 ± 5 <sup>1,4)</sup>	13 ± 2 <sup>1,4)</sup>	7 ± 2 <sup>4,6,8)</sup>
疏肝药 + 健脾药	21	8	-1 ± 2	14 ± 4 <sup>1,4)</sup>	21 ± 3 <sup>2,4)</sup>	17 ± 3 <sup>2)</sup>
养血药 + 健脾药	24.75	7	5 ± 5	12 ± 6 <sup>1,4)</sup>	14 ± 2 <sup>2,4)</sup>	8 ± 3 <sup>4,6,8)</sup>
阿米替林	0.01	7	5 ± 7	20 ± 3 <sup>2)</sup>	20 ± 2 <sup>2)</sup>	11 ± 3 <sup>1)</sup>

响 定位航行测试中,与空白组比较可见模型组动物的逃避潜伏期明显延长 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,所有药物组的逃避潜伏期均明显缩短 ( $P < 0.01$ )。逍遥散、疏肝药、疏肝药 + 健脾药三者作用均优于养血药与养血药 + 健脾药 ( $P < 0.01$ )。空间探索测试中,与空白组比较,模型组动物的目标象限

运动距离百分比与有效区域进入次数均显著降低 ( $P < 0.01$ ),提示模型动物空间辨识能力低下;与模型组比较,所有受试药物对上述指标均能显著提高 ( $P < 0.01$ );逍遥散、疏肝药、疏肝药 + 健脾药三者作用均优于养血药与养血药 + 健脾药 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 3 逍遥散及其功效拆方对 CUMS 模型大鼠定位航行 120 s 内逃避潜伏期和空间探索能力的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	n	逃避潜伏期 /s	目标象限运动距离 /%	有效区域进入数 /次
空白	-	8	4.4 ± 3.0 <sup>2)</sup>	33.4 ± 6.2 <sup>2)</sup>	11 ± 2 <sup>2)</sup>
模型	-	9	55.1 ± 31.1	18.9 ± 2.5	5 ± 1
逍遥散	30	8	6.1 ± 2.6 <sup>2)</sup>	31.4 ± 3.1 <sup>2)</sup>	10 ± 2 <sup>2)</sup>
疏肝药	5.25	9	6.0 ± 3.3 <sup>2)</sup>	31.5 ± 4.1 <sup>2)</sup>	10 ± 2 <sup>2)</sup>
养血药	9	8	16.0 ± 3.8 <sup>2,4,6,8)</sup>	24.8 ± 1.7 <sup>2,4,6,8)</sup>	7 ± 1 <sup>2,4,6,8)</sup>
疏肝药 + 健脾药	21	8	6.0 ± 3.1 <sup>2)</sup>	31.2 ± 3.1 <sup>2)</sup>	10 ± 2 <sup>2)</sup>
养血药 + 健脾药	24.75	7	15.8 ± 3.0 <sup>2,4,6,8)</sup>	24.7 ± 1.4 <sup>2,4,6,8)</sup>	7 ± 0 <sup>2,4,6,8)</sup>
阿米替林	0.01	7	4.6 ± 2.3 <sup>2)</sup>	33.0 ± 4.2 <sup>2)</sup>	11 ± 2 <sup>2)</sup>

#### 4 讨论

本实验所采用的慢性不可预知温和应激 (CUMS) 大鼠模型,是目前国际公认的经典抑郁症模型。其制作方法涉及 10 类基本应激因子的施加<sup>[15-17]</sup>:光照性质和昼夜节律的改变、食水供应的调整、饲养环境的变化、短暂足底电击、冷环境、热环境、噪音干扰、异常气味、异常物品、强迫游泳。该模型制备的关键在于模拟了人类抑郁症的核心症状即快感缺失,造模成功的标志在于反映情绪或情感、神经兴奋性、学习记忆及认知能力、食欲等水平指标的异常改变<sup>[18]</sup>。实验发现,模型组大鼠的自主活动能力、糖水偏爱百分比、体重增长度及 Morris 水迷宫测试指标均弱于正常对照组,提示该模型动物的神经兴奋性下降、快感缺失、食欲下降及学习记忆、认知能力出现低下表现,与抑郁症患者的临床症状具有一定相似性,表明刺激因子对大鼠的行为能力具有干预作用,可认为造模成功。

经典古方逍遥散,是临床治疗抑郁症等神经精神疾病和其他功能性疾病的常用方剂,其组方的基本思路立足于“肝郁”这一中心病理环节。中医理论认为,人的情志活动(即情绪和情感的变化)与肝的功能关系密切。病理状态下,情志异常易导致肝气郁滞,而肝气不疏则进一步加重情绪、情感的波动,最终影响全身气机。因此,通过疏发郁遏之肝气,加之养血以补肝体助肝用,辅以健脾防止传变,即可达到调畅情志、改善周身的的作用。本实验所采

用的“功效拆方”分析方法,即建立于该方构成基本思路之上,能体现该方治疗抑郁症的层次性。

依据功效拆方原理<sup>[19]</sup>,本研究将逍遥散拆分为疏肝药(柴胡、薄荷)、养血药(当归、白芍)、逍遥散去养血药(即疏肝药 + 健脾药,柴胡、薄荷、白术、茯苓、生姜、炙甘草)、逍遥散去疏肝药(即养血药 + 健脾药,当归、白芍、白术、茯苓、生姜、炙甘草)。通过比较逍遥散、疏肝药、养血药、逍遥散去养血药(即疏肝药 + 健脾药)和逍遥散去疏肝药(即养血药 + 健脾药)对 CUMS 模型大鼠行为学的影响,发现连续给药 4 周,所有药物均能显著改善 CUMS 程序所致的大鼠自主活动减少、体重增长缓慢、糖水偏爱百分比降低及空间辨识学习能力的下降,其中逍遥散、疏肝药、逍遥散去养血药的疗效分别与养血药、逍遥散去疏肝药相比,对上述指标的改善作用均显著优于后两组,提示逍遥散、疏肝药、逍遥散去养血药 3 组药物对模型动物行为学指标的改善作用较为显著,其次为养血药和逍遥散去疏肝药组。逍遥散、疏肝药、逍遥散去养血药组均包含疏肝组分(柴胡、薄荷),而养血药、逍遥散去疏肝药组均包含养血组分(当归、白芍),可以认为体现疏肝治法的柴胡-薄荷药组是逍遥散、疏肝药、逍遥散去养血药 3 组药物发挥抗抑郁作用的共同组分基础;而体现养血治法的当归-白芍药组是养血药、逍遥散去疏肝药两组药物抗抑郁疗效的共同组分基础。由于在给药 2 周时,疏肝药对上述行为学指标的改善作用优于逍遥散和

其余功效拆方,进一步提示,虽然疏肝治法和养血治法均能反映逍遥散用于抑郁症治疗的中医思路,但二者可能存在作用机制或途径上的差异。既往研究提示<sup>[20-23]</sup>,单味药物柴胡有一定的抗抑郁作用,其有效成分属皂苷类物质(如柴胡皂苷 A),其作用机制与影响脑内 5-HT, DA, NA 等单胺类神经递质的含量,提高 GSH-Px, CAT, SOD 活力并减少 MDA 含量等抗氧化作用有关。由此可知,逍遥散中的柴胡可能是全方乃至拆方作用于抑郁症病变过程的关键药物。

本实验结果与课题组前期进行的逍遥散“君臣佐使”拆方<sup>[8]</sup>、组方<sup>[9-10]</sup>研究工作的结果具有一定的相似性:逍遥散抗抑郁作用的发挥与柴胡、当归、白芍 3 种药物有关。不同之处在于,本研究从联系中医临床治法的角度,基于功效拆方研究模式,通过 CUMS 大鼠模型初步探讨了体现逍遥散抗抑郁作用的 2 种基本治法——“疏肝”、“养血”的层次性,同时初步验证了逍遥散治疗肝郁证的中医理论科学性。但本次实验仅以动物行为学为观察目标探究逍遥散及其功效拆方的抗抑郁作用,对逍遥散治法层次性的描述未涉及抗抑郁分子机制层面和药物有效化学成分,是今后实验研究中应深入探讨的问题。

### [参考文献]

[1] 曾南. 逍遥散现代研究与应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:142.

[2] 李伟, 陈家旭. 慢性束缚应激大鼠海马 BDNF、TrkB、NT3 的变化及逍遥散对其影响[J]. 中医药学刊, 2005, 23(7):1205.

[3] 徐志伟, 敖海清, 吴丽丽. 逍遥散对慢性心理应激损伤大鼠海马神经元的影响[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(1):5.

[4] 吕志平. 肝郁大鼠的脂质过氧化反应及逍遥散的保护作用[J]. 山东中医学院学报, 1995, 19(3):199.

[5] 胡燕, 洪敏. 柴胡类方治疗抑郁症研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17):247.

[6] 徐英敏, 刘鸿雁, 蒋士卿. 加味逍遥散治疗肝气郁滞型卒中后抑郁症 30 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18):259.

[7] 熊静悦, 曾南, 张崇燕, 等. 逍遥散对 CUMS 模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(11):1635.

[8] 瞿礼萍, 周桢昊, 曾南, 等. 逍遥散及其拆方对行为绝望模型小鼠的影响[J]. 时珍国医国药, 2008, 19

(1):38.

[9] 张崇燕, 曾南, 倪彩霞, 等. 逍遥散及其组方对 CUMS 模型大鼠行为学的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(5):3.

[10] 张崇燕, 唐永鑫, 曾南, 等. 逍遥散及其组方对行为绝望抑郁模型小鼠的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32(2):51.

[11] 段富津. 方剂学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1995:59.

[12] Wu Li-Min, Han Hui, Wang Qu-Nan, et al. Mifepristone repairs region-dependent alteration of synapsin I in hippocampus in rat model of depression [J]. Neuropsychopharmacology, 2007, 32(12):2500.

[13] Lamprea M R, Cardenas F P, Setem J, et al. Thigmotactic responses in an open-field[J]. Braz J Med Biol Res, 2008, 41(2):135.

[14] Janusz S, Agnieszka P, et al. Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures[J]. Pharmacol Rep, 2006, 58(1):75.

[15] 郑金焱, 林贤浩. 慢性应激动物模型研究进展[J]. 四川精神卫生, 2010, 23(2):附 3.

[16] 韩明飞, 高东, 孙学礼. 应激抑郁动物模型的建立与评价[J]. 华西医学, 2008, 23(4):901.

[17] Vry L D, Schreiber R. The chronic mild stress depression model: future developments from a drug discover perspective [J]. Psychopharmacology, 1997, 134(3):349.

[18] 李小秋, 许晶. 抑郁动物模型的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2002, 35(3):184.

[19] 杨靖, 刘金伟, 龚锡平, 等. 逍遥散抗抑郁作用的拆方研究现状与思考[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5):247.

[20] 杨小莹, 马世平, 瞿融. 柴胡提取物对慢性应激抑郁大鼠脂质过氧化及淋巴细胞增殖的影响[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(5):442.

[21] 张峰, 曹仲伟, 张学杰, 等. 柴胡对大鼠慢性应激抑郁模型脑内单胺类神经递质及其代谢物含量的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2005, 29(3):224.

[22] 张虹, 高萧枫. 柴胡对肝郁证大鼠脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2006, 13(3):180.

[23] 戈宏焱, 陈博, 许丹, 等. 柴胡皂苷 A 对抑郁模型大鼠脑中单胺类神经递质及其代谢产物含量的影响[J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(8):1535.

[责任编辑 聂淑琴]