

芍药苷对利血平诱导抑郁模型的影响

崔广智^{1*}, 金树梅²

(1. 天津中医药大学药理教研室, 天津 300193; 2. 天津市环湖医院病理科, 天津 300060)

[摘要] 目的: 研究芍药苷对利血平诱导小鼠抑郁模型的行为以及脑组织中单胺递质含量的影响。方法: 动物随机分为 6 组, 即对照组、模型组、盐酸氯米帕明 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组、芍药苷 ($50, 100, 200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组, 均按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给药。每日 1 次, 连续给药 7 d, 利用利血平诱导小鼠抑郁模型, 观察芍药苷的抗抑郁作用。采用 HPLC 检测小鼠脑组织中单胺递质含量变化。结果: 芍药苷 ($100, 200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 连续灌胃给药 7 d 可显著提高小鼠抑郁模型体温 ($P < 0.05, P < 0.01$), 芍药苷 ($200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 可改善眼睑下垂 ($P < 0.01$) 及运动不能 ($P < 0.05$); 并可明显升高脑组织中去甲肾上腺素 (NE) ($P < 0.01$) 和 5-羟色胺 (5-HT) ($P < 0.05, P < 0.001$) 含量。结论: 芍药苷具有一定的抗抑郁作用, 其机制可能与调节单胺递质含量有关。

[关键词] 芍药苷; 抗抑郁药; 单胺递质

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0272-03

Effect of Paeoniflorin on Reserpine-induced Depression Model in Mice

CUI Guang-zhi^{1*}, JIN Shu-mei²

(1. Department of Pharmacology, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
2. Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of paeoniflorin on behavior and the brain tissue content of monoamine neurotransmitters in reserpine-induced depression model in mice. **Method:** The animals were randomly divided into 6 groups, namely the control group, model group, clomipramine ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group and

[收稿日期] 20111227(001)

[基金项目] 天津市高等学校科技发展基金项目(20080207)

[通讯作者] * 崔广智, 博士, 副教授, 从事中药药理和神经药理研究, Tel: 13116040711, E-mail: cuigz2003@yahoo.com.cn

- [9] 韩志强, 巴图德力根, 高玉峰, 等. 蒙成药德都红花-7 味散长期毒性试验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(12): 2761.
- [10] 刘秀英, 胡怡秀, 胡余明, 等. 四氯化碳和猪血清肝纤维化模型组织病理比较 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(8): 1875.
- [11] 曾民德, 陆伦根, 茅益民. 肝纤维化的诊断方法及其评估(上) [J]. 肝脏, 2006, 11(2): 102.
- [12] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识 [J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 327.
- [13] 白清云. 中国医学百科全书(蒙医学) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 57.
- [14] 巫协宁. 临床肝胆系病学 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2002: 209.
- [15] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62.
- [16] 王晓昆, 唐瑛. 肝纤维化动物模型研究进展 [J]. 动物医学进展, 2007, 28(3): 95.
- [17] 倪秀英, 王涛, 杨伟. 慢性肝炎血清指标诊断价值的评价 [J]. 实用医药杂志, 2011, 28(3): 208.
- [18] 杨玉梅, 杨保霞. 血清总胆汁酸的测定对于肝病诊断的临床意义 [J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21(1): 58.
- [19] 韦卉, 李金万. 肝纤维化指标联合监测与临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2008, 19(5): 182.
- [20] 马宏伟, 李顺吉, 郭巧玲, 等. 肝纤灵对肝纤维化大鼠血清细胞因子水平的影响 [J]. 中国中医药科技, 2002, 9(2): 81.

[责任编辑 李玉洁]

paeoniflorin (50, 100, 200 mg·kg⁻¹) group. The drugs were given daily for 7 days. Reserpine-induced depression model was established to evaluate the antidepressant effect of paeoniflorin. The content of monoamine neurotransmitters in mice was measured by the HPLC. **Result:** Paeoniflorin (100, 200 mg·kg⁻¹, ig 7 day) could significantly increase the body temperature in mice model of depression ($P < 0.05$, $P < 0.01$), improved ptosis ($P < 0.01$) and activity inhibition ($P < 0.05$), significantly increased content of Norepinephrine (NE) ($P < 0.01$, $P < 0.001$) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) ($P < 0.05$, $P < 0.001$) in mice. **Conclusion:** Paeoniflorin has remarkable antidepressant effects, its mechanism may be involved in monoaminergic nervous system.

[**Key words**] paeoniflorin; antidepressant; monoamine transmitters

前期研究发现^[1-2]芍药苷在小鼠悬尾及强迫游泳等行为绝望抑郁模型上具有抗抑郁作用。因此,本研究采用利血平诱发的小鼠抑郁模型,进一步探讨芍药苷的抗抑郁作用及其可能作用机制。

1 材料

1.1 药品 芍药苷(paeoniflorin,天津中新药业中药现代化技术工程中心提供,纯度>80%);盐酸氯米帕明(诺华制药公司产品,批号x0026);利血平(reserpine,天津金耀氨基酸有限公司,批号0805121);去甲肾上腺素(NE),多巴胺(DA),5-羟色胺(5-HT)购自Sigma公司;其余试剂为国产色谱纯或分析纯。

1.2 动物 雄性 SPF 级 ICR 小鼠,体重 18~21 g,北京维通利华实验动物中心提供,许可证号 SCXK(京)2007-0001。饲养温度为(23±1)℃,12 h 人工循环光照(光照期 7:30~19:30),自由摄食饮水。实验前,于饲养环境中适应 1 周。

1.3 仪器 1100 高效液相色谱系统(美国 Agilent 公司),DECADE II 电化学检测器(荷兰 Antecleyden 公司),ALLEGRA-64R 高速离心机(美国贝克曼公司),Waters C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm,5 μm,美国 Waters 公司),电子体温计(美国强生公司)。

2 方法

2.1 利血平拮抗实验 参考文献方法^[3],实验动物随机分为 6 组,即对照组、模型组、盐酸氯米帕明 40 mg·kg⁻¹组、芍药苷(50, 100, 200 mg·kg⁻¹)组,均按 10 mL·kg⁻¹ ig 给药。每日 1 次,连续给药 7 d。分别进行下列各指标的观测。试验室室温恒定于(25±1)℃。观测指标:①体温下降的观测:除对照组外,其他各组 ip 4 mg·kg⁻¹利血平,同时口服药物或生理盐水,对照组 ip 等量的生理盐水。4 h 后将探头插入小鼠肛门内约 1 cm 测量体温。记录各组数据,比较给药组及对照组中体温的差异。②运动不能的观测:给药 2 h 后将小鼠放入直径为 18 cm 的白纸圆圈内观察 15 s。记录呆在圈内的动物数。

③上睑下垂的观测:给药 2 h 后观察小鼠是否出现眼睑下垂,记录眼睑下垂的动物数。

2.2 小鼠脑内 NE, DA, 5-HT 含量的测定 在末次给药后 8 h 断头处死动物,在冰盘上剥离大脑,去掉小脑和嗅球,保留剩余的全脑组织。每只小鼠脑组织精密称重后加入 1 mL 的 0.1 mol·L⁻¹ HClO₄ 溶液。冰浴条件下电动匀浆(10 s/次,数次)后,4℃ 12 000 r·min⁻¹离心 15 min,取上清液 20 μL,采用高效液相-电化学法^[4]测定大鼠脑内 NE, DA, 5-HT 的含量。

2.3 统计方法 计量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 15.0 统计软件,组间比较用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 芍药苷对利血平化小鼠体温和行为变化的影响 芍药苷 100, 200 mg·kg⁻¹组连续 ig 给药 7 d 可显著对抗小鼠利血平 ip 所引起的体温下降($P < 0.05$, $P < 0.01$), 200 mg·kg⁻¹组可显著对抗 ip 利血平所引起的运动不能($P < 0.05$)及眼睑下垂($P < 0.01$),说明芍药苷具有明显的对抗利血平作用。见表 1。

表 1 芍药苷对利血平所致小鼠体温和行为的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	体温 /℃	发生率/%	
			运动不能	上睑下垂
对照	-	37.88 ± 0.45	0	0
模型	-	34.83 ± 0.76 ¹⁾	91.7 ¹⁾	91.7 ¹⁾
芍药苷	50	35.58 ± 0.92	83.3	91.7
	100	36.01 ± 0.90 ²⁾	66.7	58.3
	200	36.25 ± 1.07 ³⁾	40.7 ²⁾	33.3 ³⁾
氯米帕明	40	36.31 ± 0.56 ³⁾	25 ³⁾	16.7 ³⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.001$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$,⁴⁾ $P < 0.001$ (表 2 同)。

3.2 对利血平化小鼠脑内单胺递质的影响 模型组小鼠注射利血平可引起脑内 NE, DA, 5-HT 等单

胺递质含量下降,与对照组比较,差异具有显著意义 ($P < 0.001$)。与模型组相比,芍药苷 100, 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组小鼠脑内的 NE, 5-HT 的含量明显升高

($P < 0.05, P < 0.001$),多巴胺的含量有升高趋势,但无显著差异。氯米帕明组小鼠脑内单胺递质的含量均明显升高($P < 0.001$)。见表 2。

表 2 芍药苷对利血平化小鼠脑内单胺递质含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

$\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	NE	DA	5-HT
对照	-	210.13 \pm 36.91	102.30 \pm 21.86	156.02 \pm 16.91
模型	-	117.35 \pm 26.30 ¹⁾	40.57 \pm 12.14 ¹⁾	98.35 \pm 20.39 ¹⁾
芍药苷	50	135.21 \pm 31.82	53.21 \pm 25.36	108.64 \pm 17.23
	100	150.19 \pm 29.01 ³⁾	60.91 \pm 32.28	123.56 \pm 23.62 ²⁾
	200	169.35 \pm 35.16 ⁴⁾	65.01 \pm 42.95	130.75 \pm 18.21 ⁴⁾
氯米帕明	40	189.36 \pm 45.08 ⁴⁾	83.53 \pm 29.28 ⁴⁾	140.28 \pm 22.32 ⁴⁾

4 讨论

利血平拮抗实验模型^[5]为最早建立的抑郁动物模型。利血平为囊泡再摄取抑制剂,通过耗竭动物脑内单胺类递质,诱发动物出现行为和生理改变。利血平化动物出现眼睑下垂、体温下降及活动抑制。三环类和单胺氧化酶抑制药可不同程度预防和反转体温下降、眼睑下垂和活动抑制。本文研究表明,芍药苷 100,200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组连续灌胃给药 7 d 可显著对抗小鼠利血平腹腔注射所引起的体温下降,并可显著对抗腹腔注射利血平所引起的运动不能及眼睑下垂,有明显的量效关系,可见芍药苷可明显对抗利血平化效应,表现出一定的抗抑郁作用。

在抑郁症的发病机制研究中,脑内单胺递质,如 NE,5-HT,DA 等功能不足,早已得到普遍公认^[6-8]。抑郁症患者普遍存在 5-HT, NE 等功能低下,且在临床上抗抑郁治疗有效的药物几乎都能够增加细胞突触间隙 5-HT 和 NE 的水平,这些现象在一定程度上证明了抑郁症“单胺递质”假说的合理性。本研究显示,利血平诱导小鼠抑郁模型脑内 NE、DA 和 5-HT 等单胺递质含量明显下降,芍药苷可使利血平化小鼠脑内的 NE 和 5-HT 的含量明显升高。提示芍药苷具有一定增强单胺递质的作用。

[参考文献]

[1] 崔广智. 芍药苷抗抑郁作用的实验研究 [J]. 现代药物与临床, 2009,24(4): 231.

[2] 王景霞,张建军,李伟,等. 白芍提取物治疗抑郁症的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):183.

[3] 徐叔云,卞如濂. 陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002:810.

[4] 张潇,张德芹. 高效液相色谱-电化学法测定大鼠不同脑区单胺类神经递质及其代谢产物的方法学研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009,11(6):255.

[5] 徐静华,蔡爽,于庆海,等. 贯叶连翘提取物抗抑郁作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2002,18(5): 29.

[6] Prins J, Olivier B, Korte S M. Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited [J]. Expert Opin Inv Drug, 2011, 20(8): 1107.

[7] Chopra K, Kumar B, Kuhad A. Pathobiological targets of depression [J]. Expert Opin Ther Tar, 2011, 15(4): 379.

[8] 官涛,黄学宽,陈笛,等. 开心解郁汤对抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(17):221.

[责任编辑 聂淑琴]