

半夏泻心汤抗抑郁作用实验研究

李志强^{1*}, 常红娟²

(1. 新乡医学院第一附属医院中西医结合科, 河南 卫辉 453100;
2. 新乡医学院护理学院, 河南 新乡 453003)

[摘要] **目的:**探讨中药经方半夏泻心汤(BXT)抗抑郁作用。**方法:**补给药途径、天数及与检测的时间关系 120 只成年雄性昆明种小鼠随机分为空白组(Control; $n = 24$), 阳性药氟西汀组(FLU, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig, $n = 24$), BXT 低、中、高剂量组(50, 100, $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; $n = 24$), 分别进行旷场实验(open field test, OFT; $n = 8$)、悬尾实验(tail suspension test, TST; $n = 8$)和强迫游泳实验(forced swimming test, FST; $n = 8$); OFT 实验参数包括水平运动得分、垂直运动得分和总得分, TST 和 FST 实验参数是不动状态持续时间。**结果:**OFT 结果提示, 与 Control 比较, FLU 和 BXT 低、中、高剂量对 OFT 水平运动得分、垂直运动得分及总得分影响差异均无统计学意义; TST 结果提示, 与 Control 比较, FLU 和 BXT 低、中、高剂量可明显缩短 TST 不动状态持续时间($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$); FST 结果提示, 与 Control 比较, FLU 和 BXT 低、中、高剂量可明显缩短 FST 不动状态持续时间($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)。**结论:**半夏泻心汤具有明显抗抑郁作用, 但其具体作用机制尚未明确。

[关键词] 半夏泻心汤; 抑郁症; 动物模型; 旷场实验; 强迫游泳实验; 悬尾实验

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0280-03

Antidepressant-like Effect of Banxia Xiexin Tang

LI Zhi-qiang^{1*}, CHANG Hong-juan²

(1. First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China;
2. School of Nursing, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the antidepressant-like effect of a traditional Chinese medicine, Banxia Xiexin Tang (BXT). **Method:** One hundred and twenty mice were divided into five groups ($n = 24$), such as control group, fluoxetine (FLU) group, BXT (50, 100, $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) groups. The behavior of each group in open field test (OFT, $n = 8$), tail suspension test (TST, $n = 8$) and forced swimming test (FST, $n = 8$) was recorded. The following parameters were evaluated: the number of horizontal squares, number of rearings and total score for OFT, the latency to the first bout of immobility and duration of immobile time during the last 4 min of the 6-min trial for TST and FST. **Result:** FLU and BXT decreased the duration of immobile time during the last 4 min of the 6-min trial in both TST and FST, and the latency to the first bout of immobility in FST, however, had no effect on OFT activity, such as number of horizontal squares and number of rearings. **Conclusion:** BXT has a good antidepressant-like effect on mice depression model.

[Key words] Banxia Xiexin Tang; depression; animal model; open field test; forced swimming test; tail suspension test

情志, 是中医学对情绪的特定称谓, 即指喜、怒、忧、思、悲、惊、恐 7 种情绪; 七情太过与不及均会导

致情绪相关疾病, 包括抑郁症、焦虑症、经前期综合征等。半夏泻心汤(BXT)始见于《伤寒论》:“但满而不痛者, 此为痞, 柴胡不中与之, 宜半夏泻心汤”, 具有辛开苦降, 和中消痞之功, 临床主要用于治疗寒热互结, 气机壅滞之痞证, 如溃疡性结肠炎、胃癌等^[1-2]; 基础药理实验主要集中于消化道平滑肌收缩功能^[3-4], 而有关其治疗情绪相关疾病的研究尚

[收稿日期] 20120826(014)

[通讯作者] * 李志强, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗神经系统疾病研究, Tel: 13782586730, E-mail: 21735781@qq.com

未见系统报道。因此,本研究采用旷场实验(open field test, OFT)、强迫游泳实验(forced swimming test, FST)和悬尾实验(tail suspension test, TST)3种实验方法来评价半夏泻心汤对昆明小鼠运动活性及抑郁行为的影响,初步探讨其可能的抗抑郁作用。

1 材料

1.1 动物及分组给药 昆明种小鼠,雄性,体质量(20 ± 2)g,由新乡医学院实验动物中心提供。室温(20 ± 2)℃,光照12 h(6:00~18:00)和黑暗12 h(18:00~6:00)环境,自由进水饮食饲养(所有实验均于19:00~24:00进行)。

1.2 药物 半夏泻心汤(BXT)由清半夏9 g,黄芩6 g,干姜6 g,人参6 g,炙甘草6 g,黄连3 g,大枣4枚组成,用10.8倍量水煎煮2次,每次煎煮1.5 h,合并滤液水浴蒸干得浸膏(1 g干浸膏相当于4.7 g生药),冰箱冻存,临用前用蒸馏水配置相应浓度。氟西汀(FLU,苏州中化药品工业有限公司)。

1.3 器材 旷场箱(50 cm × 50 cm × 30 cm),底面用白线划分为面积相等的25个方格(10 cm × 10 cm),其中沿墙壁方格称外周格,其余方格称中央格;悬尾箱(20 cm × 20 cm × 30 cm),侧立,周壁及底面均为黑色;烧杯,恒温水浴锅,秒表,计数器。

2 方法

2.1 动物分组与给药 小鼠分5组:空白对照组(Control)每天给予蒸馏水2 mL,BXT低、中、高剂量组分别每天给予浸膏50,100,200 mg·kg⁻¹,连续ig给药7 d;阳性药氟西汀组(FLU)仅于实验当天ig给予氟西汀10 mg·kg⁻¹。所有动物末次给药1 h后开始进行正式实验。

2.2 OFT^[5] 操作者将小鼠小心放入旷场正中格,用摄像系统记录动物5 min的行为变化,包括水平运动得分、垂直运动得分及总得分;其中,4只爪子均进入一格方可记录水平运动1次,两前爪腾空或攀附墙壁方可记录垂直运动1次。

2.3 TST^[6-7] 操作者用不粘胶将小鼠尾尖部1/3处悬于悬尾箱内,使其头部正对镜头离箱底约10 cm,用摄像系统记录动物6 min内的行为变化:后4 min内不动状态持续时间;其中,不动状态是指动物放弃主动挣扎,躯体处于悬垂不扭动状态。

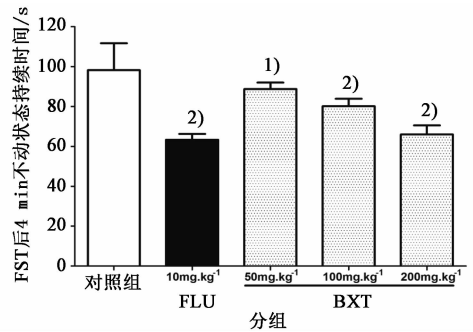
2.4 FST^[8-9] 操作者将小鼠放入装有温水的圆形烧杯,直径10 cm,水深10 cm,水温23~25℃,用摄像系统记录动物6 min内的行为变化:后4 min内不动状态持续时间;其中,不动状态是指动物放弃主动挣扎,躯体处于漂浮不扭动状态。

2.5 统计分析 采用SPSS 13.0软件进行统计分析。水平运动得分、垂直运动得分、总得分及不动状态持续时间参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 BXT对OFT实验参数的影响 与Control比较,FLU和BXT高、中、低剂量对OFT水平运动得分、垂直运动得分及总得分影响无统计学意义。

3.2 BXT对TST实验参数的影响 与Control比较,FLU和BXT高、中、低剂量可明显缩短TST不动状态持续时间($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)。见图1。



与Control比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.0$ (图2同)

图1 BXT对TST不动状态持续时间参数的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

3.3 BXT对OFT实验参数的影响 与Control比较,FLU和BXT高、中、低剂量可明显缩短FST不动状态持续时间($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)。见图2。

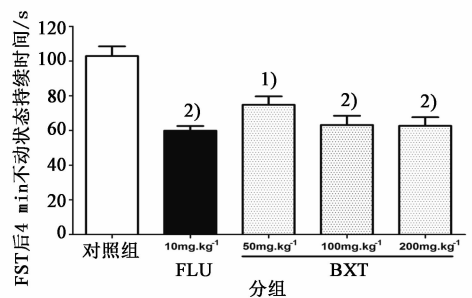


图2 BXT对FST不动状态持续时间参数的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

4 讨论

动物模型是研究疾病发生机制和评价药物效应的有力工具。OFT是评价实验动物运动活性及焦虑情绪的经典方法,水平运动反映了动物运动活性,垂直运动反映了动物探索活性,总得分反映了动物OFT活性^[10]。FST和TST是评价实验动物抑郁情绪的经典方法,其主要通过不动状态持续时间参数来评价啮齿类抑郁情绪^[6,8];后续研究也证实首次

进入不动状态潜伏期作为行为绝望实验的稳定参数,可提高抗抑郁药物活性筛选的效力^[11]。

情志病,是由于喜、怒、忧、思、悲、恐、惊等 7 种正常的情志活动,过于强烈、持久或突然变化,导致脏腑气血阴阳失调而发生的疾病。肝具有主疏泄和藏血的功能,能协调脏腑的功能活动,对机体的精神、意识、思维活动产生着重要影响^[12]。因此,中医理论认为,情志病的发病和治疗与肝藏象理论密切相关:肝主疏泄,能够调畅情志,具有调节情绪反应、保持心情舒畅的作用;抑郁症属中医学郁证范畴,与情志不舒、气机郁滞有关^[13];"郁"的提出源自《黄帝内经》,如"愁忧者,气闭塞而不行"。抑郁症病机是气机郁滞,而气机郁滞中又以肝气郁结为核心,故有"治郁先治气,调气要先治肝"之说,又有"木郁达之"的著名治法,对临床具有一定的指导意义。医圣张仲景《伤寒杂病论》记载了多种抑郁疾病和证候,如"百合病"者,"意欲食复不能食,常默然,欲卧不能卧,欲行不能行,饮食或有美时,或有不用闻食臭,如寒无寒,如热无热,口苦,小便赤,诸药不能治,得药则剧吐利,如有神知之疾,而身形如和,其脉微数",形象地描述了患者的抑郁焦虑状态。而现代医学研究认为,抑郁症发病与神经内分泌有关,包括中枢神经递质、激素及神经营养因子等^[14]。文献研究表明^[15-17],半夏泻心汤作用类似方——半夏厚朴汤,具有明显抗抑郁作用,其抗抑郁有效部位主要分布于石油醚和水溶性部分,可能与厚朴酚相关^[18-20]。

本研究结果提示,BXT 不会明显改变小鼠 OFT 水平运动、垂直运动及总得分,说明其对 OFT 运动活性和探索活性无明显影响;BXT 可明显缩短 TST, FST 不动状态持续时间及 FST 首次进入不动状态潜伏期,说明其具有明显抗抑郁作用,但其具体机制尚不明确,这需要后续研究继续探讨。

[参考文献]

[1] 冯丽丽,张爱平,董银平. 半夏泻心汤在胃癌防治中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2):258.

[2] 裴强伟,孙志翠,宋小莉,等. 半夏泻心汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎疗效和安全性的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14):290.

[3] 付东,陈国志. 半夏泻心汤对放射引起小肠运动紊乱的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 1996, 1996(3):21.

[4] 宋小莉,司银楚. 基于肠运动药效学指标的半夏泻心汤君药问题研究[J]. 中国实验方剂学杂志,

2008, 14(9):68.

[5] 孙世光,王婧婧,李自发,等. 旷场实验:昆明小鼠行为学评价方法的重测信度检验[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(12):1093.

[6] Steru L, Chermat R, Thierry B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice [J]. Psychopharmacology, 1985, 85(3):367.

[7] 孙世光,李子峰,刘健,等. 昆明小鼠焦虑与抑郁动物模型相关性研究:明暗箱实验与悬尾实验[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2):289.

[8] Porsolt R D, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants [J]. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1977, 229(2):327.

[9] Porsolt R D, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments [J]. Nature, 1977, 266(5604):730.

[10] 孙世光,李自发,孙鹏,等. 昆明小鼠旷场实验评价方法的三维结构[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(10):875.

[11] Porsolt R D, Chermat R, Lenegre A, et al. Use of the automated tail suspension test for the primary screening of psychotropic agents [J]. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1987, 288(1):11.

[12] 庞铁良,王俊新. "惊者平之"情志疗法对广泛性焦虑症的影响[J]. 北京中医药, 2012, 31(6):454.

[13] 鱼浚镛,田金洲. 基于中医文献的抑郁症常见证候及证候要素分布特点的研究[J]. 天津中医药, 2012, 29(3):299.

[14] 薄菁,薛玲. 5-HT_{2c}受体与抑郁症相关性研究进展[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(6):5.

[15] 田建超,陈建荣,季颖. 半夏厚朴汤加味对抑郁模型小鼠碳廓清指数及胸腺淋巴细胞增殖活性的影响[J]. 吉林中医药, 2010, 30(1):78.

[16] 张惠鹏. 温胆汤合半夏泻心汤治疗失眠的临床分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(3):49.

[17] 徐群,欧阳臻,常钰,等. 半夏厚朴汤君臣佐使配伍对厚朴酚与厚朴酚含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(10):1.

[18] 张朝阳. 应用半夏泻心汤加减治疗胃脘痛[J]. 中国实用医药, 2012, 7(15):170.

[19] 胡雨峰,俞晶华,陈亮,等. 加味半夏厚朴汤对 RE 模型大鼠血 MTL、SOD、MDA 含量变化的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(2):156.

[20] 周鹏,陈林庆,彭晓明,等. 半夏厚朴汤加味联合盐酸氟西汀治疗青年抑郁症临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(2):247.

[责任编辑 聂淑琴]