

舒肝胶囊对“怒”伤大鼠的行为及生殖器官影响的研究

殷一红¹, 王小云^{2*}, 姜迎¹

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; 2. 广东省中医院妇科, 广州 510120)

[摘要] **目的:** 研究观察中药舒肝胶囊对长期“怒”心理应激雌性大鼠的行为学和体重、子宫及卵巢指数的改变。**方法:** 将 24 只雌性 SD 大鼠随机分为 3 组(正常对照组、“怒”模型组、舒肝胶囊组), 每组 8 只。模型组予夹尾间接激怒法造模 4 周, 舒肝胶囊组在造模的同时予舒肝胶囊 0.54 g·kg⁻¹灌胃, 给药 4 周。另外群居饲养 10 只大鼠作为入侵者激怒。记录并分析各实验组大鼠的行为学改变, 体重及子宫、卵巢的指数, 评价模型质量及中药干预的效果。**结果:** 模型组较正常组水平、垂直及总得分均显著增高($P < 0.01$), 中央格时间、粪便粒数增多, 修饰次数、修饰时间显著减少($P < 0.01$); 体重减轻($P < 0.05$); 卵巢指数显著降低($P < 0.01$); 舒肝胶囊组较模型组水平、垂直及总得分均显著降低, 差异有显著性($P < 0.01$); 中央格时间延长、粪便粒数减低, 修饰次数及修饰时间增多($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 卵巢指数显著增高($P < 0.01$)。**结论:** 舒肝胶囊对改善“怒”引起的敏感、紧张情绪有一定的改善作用, 对缓解“怒”引起的体重、子宫及卵巢指数的改变有一定效果。

[关键词] 怒; 舒肝胶囊; 行为; 生殖器官

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0230-04

Effects of Shugan Capsule on Behavior and Generative Organ in Rats with Anger Stress

YIN Yi-hong¹, WANG Xiao-yun^{2*}, JIANG Yin¹

(1. Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;
2. Department of Gynecology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510120, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Shugan capsule (SGC) on behavior, body weight, uterus and ovary index in rats with psychological stress of anger. **Method:** Animal model of anger stress was established by indirectly clamping the mice tails according to ZHAN Xianghong's method. The SGC group was given SGC 0.54 g·kg⁻¹ d⁻¹ ig for 4 weeks. The behavior was recorded and analyzed as well as BW, uterus and ovary index were used to evaluate the model and effects of SGC. **Result:** The open field test showed that each index changed significantly in model group compared with normal control group ($P < 0.01$), but SGC group have no significant discrepancy; compared with model group, SGC group have significant discrepancy ($P < 0.05$). Body weight and organ index in model group have significant discrepancy compared with normal control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but SGC group have no significant discrepancy; compared with model group, SGC group have or no significant discrepancy. **Conclusion:** SGC can regulate the abnormal emotion and improve BW and uterus and ovary index.

[Key words] anger stress; Shugan capsule; behavior; generative organ

怒是人们事与愿违时做出的一种消极的反应,

或者是人们经历挫折时的一种后天反应, 以自己不能欣赏的消极行为对待与自己愿望相悖的现实的精神状态。在临床诊疗中, 我们经常碰到各种患者因工作、婚恋、人际关系等重大变动或不如意而造成发怒, 或怒不可遏而憋闷心中, 最后导致疾病, 女性

[收稿日期] 20111010(012)

[第一作者] 殷一红, 博士在读, 从事更年期妇女相关疾病研究, E-mail: yinyihong.1985@163.com

[通讯作者] * 王小云, 教授, E-mail: jiaoshou@163.com

常表现月经失调,如不及时调整治疗,长时间处于负性情绪中增加患心脑血管疾病及精神类疾病、癌症等几率。舒肝胶囊是我院妇科王小云主任的经验方,在多年的临床实践中证明其显著的疗效^[1],本研究旨在探讨调肝法治疗怒的可能作用机制,为中医“肝在志为怒”“脑为元神之府”理论及中医药在女性情志疾病中的运用和推广提供依据。

1 材料

1.1 动物 雌性SD大鼠24只,180~220 g,购自本校动物中心,许可证号SCXK(粤)2008-0020。室温22~26℃安静环境下饲养。

1.2 药物 舒肝胶囊(由广东省中医院制剂室提供,批号粤Z20080139)。主要成分:柴胡、香附、白芍、白术、熟地黄等,性状:胶囊剂,内容为黄棕色之棕褐色粉末,味苦,规格:每粒装0.5 g,用法用量:温开水送服,1次4粒,1日3次。

1.3 仪器 自制旷场实验箱,规格100 cm×100 cm×50 cm,周壁为黑色,底面分成面积相等的25个方格,沿墙格称外周格,其余为中央格,医用止血钳,AL104-1C电子天平(Mettler Toledo公司)。

2 方法

2.1 分组与给药 实验大鼠随机分为3组(正常对照组、“怒”模型组、舒肝胶囊组),每组8只。另外群居饲养10只大鼠作为入侵者激怒。模型给药组于实验当天予舒肝胶囊混悬液 $0.54 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ig}$,据体重计算给药量,连续给药4周。正常对照组大鼠群居饲养,自由饮食饮水。

2.2 造模方法 参照詹向红等^[2]方法建立“怒”动物模型。通过改良形成的夹尾间接激怒法用于长期愤怒应激;大鼠适应性饲养1周,自第8天开始每日下午3:00,将愤怒组大鼠及愤怒给药组大鼠均单独放入小笼内,另外随机放进1只入侵鼠,用纱布包裹止血钳钳夹入侵鼠鼠尾,入侵鼠被激惹,对愤怒组大鼠发起进攻,双方互相对峙,打斗甚至撕咬,产生愤怒心理和行为,每日刺激时间为20 min,连续4周。

实验完成后立即放入旷场试验箱内,进行应激后行为学检测。入侵鼠丢弃不用。

2.3 检测指标与方法

2.3.1 体重 分别在造模前,造模4周称大鼠体重。

2.3.2 旷场行为学检测(open-field test) 操作者握住大鼠的尾巴根部1/3处,轻轻放入旷场的正中格,用摄像系统记录动物3 min的行为变化,①水平得分(Crossing):穿越底面的格子数;②垂直得分(Rearing):直立、两前爪离开地面的次数;旷场实验得分=①+②。同时记录中央格停留时间、修饰次数、修饰时间、粪便粒数。中央格停留时间指大鼠被放入旷场正中格至其三爪跨离中央格的时间;修饰指大鼠前肢向上抬举、抓痒、洗脸、舔足等动作。每次实验后需将粪便清除干净。行为评定采用盲法,3位观察者观看录像评分,3人一致性很高(大于0.95)。③子宫、卵巢脏器指数:处死大鼠后,立即剥离子宫、卵巢,用滤纸吸去子宫和卵巢附带的血液,称质量,计算子宫、卵巢指数。

$$\text{脏器指数} = \text{脏器质量} / \text{体重} \times 100\%$$

2.4 统计学处理 结果用SPSS 18.0统计软件分析,实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个样本均数比较用单因素方差分析,方差齐性,两组间比较采用LSD检验进行分析,方差不齐,两组间比较采用Dunnett's T_3 法检验进行分析, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3 结果

3.1 旷场实验行为学观察及得分比较 与正常组相比较,模型组水平得分、垂直得分、总分均增高,差异具有显著性($P < 0.01$),中央格时间、粪便粒数增多,修饰次数、修饰时间减少,差异具有显著性($P < 0.01$);与模型组相比较,舒肝胶囊组水平得分、垂直得分、总分均降低,差异有显著性($P < 0.01$),中央格时间延长、粪便粒数减低,修饰次数增多,修饰时间增多,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表1。

表1 各组大鼠旷场实验行为学观察及得分比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	中央格时间 /s	修饰数 /次	修饰时间 /s	粪便数 /粒	水平得分 /分	垂直得分 /分	旷场实验 得分/分
正常	-	$1.38 \pm 0.52^{2)}$	$3.75 \pm 1.04^{2)}$	$7.13 \pm 1.73^{2)}$	$2.00 \pm 0.54^{2)}$	$19.5 \pm 2.93^{2)}$	$4.63 \pm 2.00^{2)}$	$24.13 \pm 2.36^{2)}$
模型	-	3.88 ± 1.13	1.88 ± 0.64	4.38 ± 1.60	3.00 ± 0.53	27.13 ± 7.04	8.75 ± 2.92	35.88 ± 8.87
舒肝胶囊	0.54	$1.63 \pm 0.74^{2)}$	$3.13 \pm 0.99^{2)}$	$6.63 \pm 2.00^{1)}$	$2.00 \pm 0.76^{2)}$	$16.75 \pm 5.82^{2)}$	$3.75 \pm 1.28^{2)}$	$20.50 \pm 5.93^{2)}$

注:与模型组相比¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表2同)。

3.2 各组大鼠体重及子宫、卵巢指数比较 造模前3组大鼠体重相近,差别无统计学意义。造模后,与

正常组相比较,模型组体重减轻,差异有统计学意义($P < 0.05$);模型组卵巢指数较正常组明显降低,差

异有显著性 ($P < 0.01$); 舒肝胶囊组与正常组相比, 体重、子宫及卵巢脏器指数差异均无统计学意义。

与模型组相比, 舒肝胶囊组卵巢指数较模型组高, 差异有统计学意义。见表 2。

表 2 各组大鼠体重及子宫、卵巢指数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	造模前体重/g	给药 4 周体重/g	子宫指数/%	卵巢指数/%
正常	-	224.07 ± 20.63	237.41 ± 17.88 ¹⁾	0.255 ± 0.089	0.070 ± 0.020 ²⁾
模型	-	225.25 ± 8.80	219.36 ± 8.20	0.226 ± 0.062	0.047 ± 0.006
舒肝胶囊	0.54	225.69 ± 13.91	233.11 ± 16.36	0.256 ± 0.051	0.064 ± 0.015 ¹⁾

4 讨论

4.1 “怒”模型施加因素的选择 关于制作“怒”心理应激动物模型的研究文献报道有诸多方法, 如电刺激, 夹尾法, 束缚法, 等。由于情绪的随意性和复杂性, 制作动物情绪模型存在很大难度。心理应激与躯体应激因素的区别也就成了“怒”心理应激动物模型研究中的热点与难点。近年来国内外对该模型的研究取得了一定的进展, 张红梅等^[3]参考了 Megan 等^[4]方法制作一种新的孤独饲养结合入侵鼠的愤怒情绪动物模型。詹向红等^[2]通过改良形成的夹尾间接激怒法用于长期愤怒应激。夹尾间接激怒模型运用纱布包裹止血钳钳夹入侵鼠鼠尾, 入侵鼠被激惹, 对愤怒组大鼠发起进攻, 双方互相对峙, 打斗甚至撕咬, 产生愤怒心理和行为。近几年国外对社会隔离和居住入侵模型的相关研究较多^[5-10], 认为该模型避免了躯体应激, 更加符合社会生活事件对人所产生的心理应激。本研究运用夹尾间接激怒法进行模拟人类生活中“怒”的情绪, 避免了电击、制动等模型造成的躯体应激, 又考虑到雌性大鼠攻击性不如雄性大鼠的生理特点, 而未采用孤独饲养加入入侵等模型。从实验的结果分析, 该模型躯体刺激已减少到极小, 模型表现出类似人类“怒”应激后的反应, 是一种接近人类发怒的愤怒动物模型。

4.2 舒肝胶囊的优势 女子以气血为用, 素性易佛郁, 最易伤于七情, 而致气机不畅, 气行不利则血行不畅, 日久致月经失调、痛经、子宫肌瘤、不孕等妇科诸疾。舒肝胶囊是根据我院妇科专家王小云教授的经验方制定, 对治疗女性情志致病有明显的疗效, 并得到临床研究的证实^[1]。全方治以舒肝养肝, 健脾养血, 体现王小云教授调气养血治疗妇科疾病的思想, 对缓解女性情志不舒, 烦躁易怒有明显效果, 用该方辨证加减从而治疗月经不调、痛经等诸疾。本实验旨在研究了解舒肝胶囊治疗女性“怒”伤相关疾病的作用机制, 研究结果显示: 行为学表现上, 舒肝胶囊能降低“怒”模型大鼠的兴奋性、敏感性, 缓

解对陌生环境的紧张程度, 提高“怒”模型大鼠的空间认知能力, 及提高对新环境的适应能力。调查研究提示女性月经失调, 痛经等疾病的发生与不良心理应激有密切关系^[11], 本实验提示“怒”模型大鼠体重、卵巢指数均明显下降, 而舒肝调肝胶囊能显著提高“怒”模型的卵巢指数, 亦能一定程度上增加模型组大鼠体重、子宫指数。对于“怒”如何引起雌性大鼠在神经及生殖内分泌中的改变及舒肝胶囊在改善内分泌紊乱中的作用机制正处于进一步的研究中。

[参考文献]

[1] 杜巧琳, 王小云. 舒肝胶囊治疗更年期妇女抑郁症 36 例临床观察[J]. 新中医, 2008, 40(10): 61.

[2] 詹向红, 李伟, 徐玮玮, 等. 慢性愤怒应激对衰老大鼠学习记忆能力的影响及其脂质过氧化机制[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(3): 752.

[3] 张红梅, 刘晓伟, 曲宏达, 等. 愤怒心理应激动物模型的制作与行为学评估[J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(2): 188.

[4] Megan E B, Marilyn Y M. Aggression in male rats receiving anabolic androgenic steroids: effects of social and environment provocation[J]. Hormones Behaviour, 2001, 40(3): 409.

[5] Pletzer B, Klimesch W, Oberascher-Holzinger K, et al. Corticosterone response in a resident-intruder-paradigm depends on social state and coping style in adolescent male Balb-C mice[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2007, 28(5): 585.

[6] Grippo A J, Lamb D G, Carter C S, et al. Social isolation disrupts autonomic regulation of the heart and influences negative affective behaviors[J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(10): 1162.

[7] Vidal J, Bie J, Granneman R A, et al. Social stress during adolescence in Wistar rats induces social anxiety in adulthood without affecting brain monoaminergic content and activity[J]. Physiol Behav, 2007, 92(5): 824.

丹酚酸 B 改善 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛素抵抗的实验研究

周才杰^{1,2}, 黄鸣清⁴, 陈长青³, 赖小平^{3*}, 邱书奇^{1,2*}

(1. 深圳市耳鼻咽喉研究所, 广东 深圳 518172; 2. 深圳市龙岗中心医院耳鼻咽喉科医院, 广东 深圳 518172; 3. 广州中医药大学, 广州 510006; 4. 福建中医药大学, 福州 350108)

[摘要] **目的:**观察丹酚酸 B 对实验性 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂、肾功能、血清胰岛素水平以及胰岛素耐量和葡萄糖耐量的影响。**方法:**采用高糖高脂饲料喂养 1 个月加小剂量的链脲佐菌素(30 mg·kg⁻¹, ip)的方法建立实验性 2 型糖尿病大鼠模型,分为正常组、模型组、达美康组(26.7 mg·kg⁻¹)和丹酚酸 B 组(187 mg·kg⁻¹),连续 ig 4 周,测定空腹血糖,糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、肌酐、尿素氮及血清胰岛素水平,计算胰岛素敏感指数,并采用胰岛素耐量和葡萄糖耐量等实验评价模型动物的胰岛素敏感性。**结果:**丹酚酸 B 和达美康均能显著降低实验性 2 型糖尿病大鼠的空腹血糖水平($P < 0.01$),降低血脂含量,改善肾功能($P < 0.05 \sim 0.01$),降低胰岛素和糖化血红蛋白水平($P < 0.05$),升高胰岛素敏感性($P < 0.01$),改善胰岛素耐量以及糖耐量异常,与模型组比较有显著性差异。**结论:**丹酚酸 B 对实验性 2 型糖尿病大鼠模型有降低血糖,调节血脂,保护肾脏,改善糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗的作用。

[关键词] 2 型糖尿病; 丹酚酸 B; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0233-05

Salvianolic Acid B Improves Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Rat Models with Type 2 Diabetes

ZHOU Cai-jie^{1,2}, HUANG Ming-qing⁴, CHEN Chang-qing³, LAI Xiao-ping^{3*}, QIU Shu-qi^{1,2*}

(1. Shenzhen ENT Institute, Shenzhen 518172, China;

2. ENT Hospital of Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen 518172, China;

3. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510006, China;

4. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of salvianolic acid B (Sal-B) on blood glucose, lipid, renal

[收稿日期] 20111017(010)

[第一作者] 周才杰,博士,从事中药新药临床与药理学研究,Tel:0755-28981811, E-mail:azhou828@163.com

[通讯作者] * 赖小平,研究员,博士生导师,Tel:020-39358045, E-mail: lxp88@gzhtcm.edu.cn

* 邱书奇,教授,主任医师,Tel:0755-28981811, E-mail: qiuqi66858@163.com

[8] Malone D T, Kearns C S, Chongue L, et al. Effect of social isolation on CB1 and D2 receptor and fatty acid amide hydrolase expression in rats [J]. Neuroscience, 2008, 152(1) :265.

[9] Ibi D, Takuma K, Koike H. Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice [J]. J Neurochem, 2008, 105(3) :921.

[10] Wei S H, Zhang H Y, Gao J, et al. Impact of social

isolation and resident intruder stress on aggressive behavior in the male rat [J]. Beural Regeneration Res, 2010, 15(5) :1175.

[11] ZHOU Mei, Natalia WEGE, GU Huakang, et al. Work and family stress is associated with menstrual disorders but not with fibrocystic changes: cross-sectional findings in Chinese working women [J]. J Occup Health, 2010 (10)7. [Epub ahead of print].

[责任编辑 聂淑琴]