

开心解郁汤对抑郁症模型大鼠脑皮质 5-HT 水平和海马与大脑皮层 5-HT_{1A} 亚型受体 mRNA 表达的影响

方素萍¹, 王彦云², 崔翰明², 黄世敬^{2*}

(1. 中国中医科学院广安门医院分子生物室, 北京 100053;

2. 中国中医科学院广安门医院中药研发中心, 北京 100053)

[摘要] **目的:**观察具有培元开郁作用的“开心解郁汤”对大鼠脑皮质中 5-羟色胺(5-HT)水平和海马及大脑皮层 5-HT_{1A}受体和 5-HT_{2A}受体 mRNA 表达以及行为学能力的影响。**方法:**SD 大鼠随机分为正常对照组、抑郁症组、抑郁症 + 中药组、抑郁症 + 西药组,采用慢性不可预见性温和应激方法(CUMS)造成抑郁症大鼠模型。造模同时开始给药,中药组给予开心解郁汤(按生药量计,22 g·kg⁻¹,西药组给予盐酸氟西汀 2.4 mg·kg⁻¹,其余各组给同体积生理盐水,每日 1 次,连续 ig 给药 22 d。分别于实验前、抑郁 1,8,15,22 d 记录大鼠体重;并观察大鼠行为学变化。于 22 d 后分取脑皮质,应用高效液相色谱技术分析脑皮质中 5-HT 水平变化;于 22 d 后分取脑皮质和海马区,采用实时荧光定量 PCR 技术,测定大鼠海马及脑皮质中 5-HT_{1A}和 5-HT_{2A}受体 mRNA 水平改变。**结果:**与正常对照组相比,抑郁造模各组体重增长明显减慢,体重增加数和糖水消耗量均下降,旷场实验测定水平活动和垂直活动次数均下降($P < 0.01$, $P < 0.05$),给与中药干预后,大鼠体重增长有所增快,与抑郁模型组比较有显著差异。糖水消耗量、水平活动和垂直活动次数均较模型组明显增加($P < 0.01$, $P < 0.05$);同时抑郁造模后 5-HT 总体水平呈现下降,给予中药和西药治疗后 5-HT 水平有显著升高($P < 0.05$)。模型组大鼠海马组织中 5-HT_{1A}R mRNA 水平下降,而 5-HT_{2A}R mRNA 水平升高,中药及西药治疗后均可不同程度地降低;而在脑皮质中 5-HT_{1A}R 和 5-HT_{2A}R mRNA 水平的改变则呈现相反的变化。**结论:**CUMS 可引起大鼠行为学改变并致体重减轻和行为学改变,造成大鼠抑郁模型。开心解郁汤可以降低海马中 5-HT_{1A}受体 mRNA 和脑皮质中 5-HT_{2A}受体 mRNA 水平,同时升高海马中 5-HT_{2A}受体 mRNA 和脑皮质中 5-HT_{1A}受体 mRNA 水平,而部分实现其对抑郁症的治疗作用。

[关键词] 开心解郁汤; 抑郁症; 5-HT_{1A}和 5-HT_{2A}受体; 海马; 脑皮质

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)18-0148-06

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120711.1156.001.html>

[网络出版时间] 2012-7-11 11:56

Effects of Kaixin Jieyu Decoction on Changes of 5-HT Contents and Gene-expression of 5-HT Receptor Subtypes in Brain of Rats with Depression

FANG Su-ping¹, WANG Yan-yun², CUI Han-ming², HUANG Shi-jing^{2*}

(1. Department of Molecular biology, Guang'anmen Hospital, Academy of Chinese

Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Guang'anmen Hospital, Chinese Medicine

Research and Development Center, Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Kaixin Jieyu decoction (KJD) on changes of 5-HT contents and the gene-expression of 5-HT receptor subtypes in the brain of rats with depression. **Method:** SD rats were randomly divided into 4 groups: control, depression model (CUMS), CUMS + KJD, CUMS + fluoxetine. The

[收稿日期] 20120108(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30672696);北京市自然科学基金项目(7093129)

[第一作者] 方素萍,博士,副研究员,从事细胞与分子免疫学研究,Tel:010-88001437,E-mail:bywxhfang@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 黄世敬,博士,研究员,从事中药药理学研究,Tel:010-88001179,E-mail:huangshijing@hotmail.com

depression model of rat was established by chronic unpredictable mild stress (CUMS). The treatments were given contemporarily, KJD group was given crud drug 22 g·kg⁻¹, as fluoxetine was given 2.4 mg·kg⁻¹, and the other groups were given same volume normal saline for once a day for 22 days. Regularly changes on body weight were evaluated and the behaviors changes were recorded after 1, 8, 15, 22 days; 22 d later, the cerebral cortex and hippocampus were acquired respectively, the content of monoamines neurotransmitter 5-HT in cerebral cortex was determined by HPLC-ECD and the 5-HT_{1A/2A} receptor mRNA were determined by real-time PCR. **Result:** Compared with control group, the growth of body weight was significantly decreased in those CUMS-induced groups, the consumption of hedonia and number of the horizontal and vertical activity were decreased also ($P < 0.01$, $P < 0.05$), while increased gradually ($P < 0.05$) in the KLD group. The total 5-HT levels in cerebral cortex were declined in CUMS-induced groups, while those in KJD and fluoxetine groups were increased remarkable ($P < 0.05$). In cerebral cortex of the control group, 5-HT_{1A} mRNA level declined while 5-HT_{2A} mRNA level increased, both KJD and fluoxetine showed different decreasing effects. As those in hippocampus, changes were reversed. **Conclusion:** The depression model of rat can be established by CUMS. These CUMS-induced depression state can be ameliorated by KJD, and possible mechanism consists of improving the level of 5-HT in cerebral cortex and increasing 5-HT_{1A} receptor mRNA in hippocampus and 5-HT_{2A} receptor mRNA in cerebral cortex, meanwhile reducing 5-HT_{2A} receptor mRNA in hippocampus and 5-HT_{1A} receptor mRNA in cerebral cortex.

[**Key words**] Kaixin Jieyu decoction; depression; 5-HT_{1A/2A} receptor; cerebral cortex; hippocampus

抑郁症是一种以持续性情绪低落为基本特征的精神障碍性疾病,在世界范围内发病率呈逐年攀升态势,严重危害人类身心健康。世界卫生组织推测在未来 20 年内,抑郁症将是致残疾的第二大杀手^[1]。抑郁症属于中医“郁证”范畴,其病机主要是元气亏虚、气血郁滞,而西医认为其病理机制与脑缺血-情感中枢脑损伤-神经递质及其受体功能紊乱有关。我们依据其主要病机,在继承和挖掘名老中医经验基础上,结合临床经验总结出培元开郁治法,用经验方开心解郁汤治疗血管性抑郁症具有良好的疗效。“开心解郁汤”是依据抑郁症的主要病机“元气亏虚,气血郁滞”,结合临床经验总结出的具有培元开郁作用的经验方,主要由人参、巴戟天、石菖蒲、赤芍等多味中药组成,临床上用于治疗血管性抑郁症具有良好的疗效。本实验在通过观察该方对血管性抑郁模型大鼠的体重影响的基础上,应用高效液相色谱技术分析脑皮质中 5-羟色胺(5-HT)水平变化,同时应用实时荧光定量 PCR 技术,检测大鼠脑组织不同区域中,5-HT_{1A}受体和 5-HT_{2A}受体 mRNA 表达水平的改变,以期探讨“开心解郁汤”抗抑郁作用的分子机制。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠,雄性,体重 80 ~ 100 g,清洁级,由北京维通利华实验动物中心提供,动物许可证号 SCXX(京)2007-0001。

1.2 药物 开心解郁汤由人参、巴戟天、柴胡等组

成。所有药材由广安门医院中药研发中心提供,批号 080605。方中人参用粉碎机破碎,粗粉用 8 倍量 70% 乙醇加热回流提取 3 次,每次 1 h,过滤后合并滤液,减压回收乙醇,浸膏备用;人参药渣与余药合并,按照传统方法水煎煮 3 次,每次文火 30 min,过滤合并药液,减压浓缩,与上述醇提浸膏合并,浓缩成每 1 mL 含 3 g 生药的浸膏,并密封于玻璃瓶中 4 ℃ 冰箱备用,临用前恢复至常温。

1.3 试剂 盐酸氟西汀(苏州制药有限公司,批号 070608),蔗糖(国药集团化学试剂有限公司,批号 20080111),Trizol 总 RNA 提取试剂(美国 Invitrogen 公司),cDNA 试剂盒(美国 ABI 公司),荧光定量 PCR 试剂盒(SYBR Green Power Mix,美国应用生物技术公司)。

1.4 仪器 7500/9600 荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司),低温高速离心机(日本 HITACHI),超纯水仪(美国 MILLIPORE)。

2 方法

2.1 分组 大鼠适应环境 1 周后,进行糖水消耗试验和旷场试验,根据两项试验得分,进行分层后,再按体重分组。共分为正常对照、抑郁、抑郁 + 中药、抑郁 + 西药 4 个组,每组 8 ~ 12 只大鼠。

2.2 造模 参照文献方法[2]制作抑郁症大鼠模型。给予普通饲料,所有动物每周称 1 次体重和食用饲料量,对各组动物进行旷场试验和糖水消耗试验检测后,除正常对照组继续正常饲养外,其余各组

采用慢性不可预见性温和应激 (CUMS) 进行 3 周抑郁造模, 形成 CUMS 抑郁模型。CUMS 参照 Willner 等^[3]方法进行, 将动物予以夹尾 1 min, 禁水 24 h, 禁食 24 h, 45 °C 环境 5 min, 明暗颠倒 24 h, 电击足底 10 s (80 V, 10 次, 每次随机间隔 10 ~ 50 s), 空瓶放置 1 h, 潮湿垫料 24 h, 鼠笼倾斜 24 h, 4 °C 冰水游泳 5 min 等方法刺激。这些刺激每天随机采取 1 种, 共 3 周, 使动物不能预料刺激发生。实验过程中动物处置方法符合动物伦理学要求。

2.3 给药及检测 在抑郁造模的同时开始给药。中药组给予开心解郁汤 (按生药量计, 下同) 22 g · kg⁻¹, 西药组给予盐酸氟西汀 2.4 mg · kg⁻¹, 其余各组给同体积生理盐水, 每日 1 次, 连续 ig 给药 22 d。实验过程中动物处置方法符合动物伦理学要求。

2.4 检测指标

2.4.1 体重 分别于实验前、抑郁造模 1, 8, 15, 22 d 记录大鼠体重。

2.4.2 糖水消耗实验 参照文献方法^[4], 分别于实验前及抑郁 1, 8, 15, 22 d 时共进行 5 次测定。实验时单笼饲养, 在安静的房间内训练动物适应喝糖水, 第 1 天每笼放置 2 瓶糖水 (1% 蔗糖溶液); 第 2 天 1 瓶糖水, 1 瓶白水, 2 瓶位置随机; 第 3 天禁食禁水; 第 4 天给每只大鼠随机放置 2 个水瓶, 分别放有事先称重的 1% 蔗糖水和白水, 120 min 后取 2 瓶水再次称重。记录每只大鼠的糖水和白水的消耗量, 计算糖水消耗率。

2.4.3 旷场实验 旷场试验参照文献方法^[5], 分别于实验前, 抑郁 1, 8, 15, 22 d 时进行 5 次。自制敞箱, 高 42 cm, 底面为 (76 × 76) cm² 的正方形。箱壁四周及底面涂为黑色, 底面用白线划分为等大的 25 个方格。大鼠四爪进入同一方格内计为行走 1 格, 两前爪离地计为站立 1 次。安静房间内, 旷场试验安排在上午 8:30 ~ 11:30, 每只大鼠单独测试, 每次测试前保持敞箱内干净。用计数器计 5 min 内每只大鼠行走及站立的次数, 每次计为 1 min。分别统计站立和行走得分数, 进行统计学处理。

2.4.4 脑皮质中 5-HT 水平检测 造模 22 d 后, 大鼠腹主动脉取血完毕, 立即断头剪开头皮, 分离脑硬膜和头盖骨, 冰上剥离脑组织, 用 4 °C 预冷生理盐水冲洗黏附的血液, 滤纸吸干, 剪取脑皮质, 每组选取 6 个分离完整的标本置于冻存管中液氮速冻, -80 °C 低温保存待测。剪取约 20 ~ 30 mg 脑皮质样品, 置于 1.5 mL EP 管中准确称量, 加入 200 μL 冰冷样品预处理 A 液 (0.4 mol · L⁻¹ 高氯酸), 加入 5

mg · L⁻¹ 的 DHBA 内标液 2 μL, 冰浴中超声匀浆 10 s (0.5 HZ, 即振动 1 s, 间歇 1 s, 重复 4 ~ 5 次), 避光, 匀浆后静置 1 h, 4 °C 离心 (12 000 r · min⁻¹) 20 min, 吸取上清液 160 μL, 加入 80 μL 的冰冷样品预处理 B 液 (含 20 mmol · L⁻¹ 柠檬酸钾, 300 mmol · L⁻¹ 磷酸氢二钾, 2 mmol · L⁻¹ EDTA · 2Na 的水溶液), 涡旋混匀, 冰浴静置 1 h, 4 °C 离心 (12 000 r · min⁻¹) 20 min, 吸取上清液 200 μL, 微孔滤膜过滤, 立刻按下述色谱条件测定, 未测样品 -80 °C 避光保存。色谱条件^[6]: Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), EasyGuard 保护柱 (Dikma 公司), 以含一水合柠檬酸 80 mmol · L⁻¹, 柠檬酸三钠 73.4 mmol · L⁻¹, 1-辛烷磺酸钠 0.12 mmol · L⁻¹, 乙二胺四乙酸二钠 0.1 mmol · L⁻¹, 含 18% 甲醇的混合溶液为流动相 (pH 4.3); 流速 0.5 mL · min⁻¹; 柱温 25 °C; 进样器温度 4 °C; 进样量 10 μL; 测定电极电势 -150 mV 和 400 mV。

2.4.5 脑皮质和海马区 5-HT_{1A/2A} R mRNA 表达的影响 造模 22 d 后, 大鼠腹主动脉取血完毕, 立即断头剪开头皮, 分离脑硬膜和头盖骨, 冰上剥离脑组织, 用 4 °C 预冷生理盐水冲洗黏附的血液, 滤纸吸干, 分别切取大脑皮层区和海马区, 各加入 0.5 mL 预冷 Trizol, 快速研磨匀浆后, 冻存于 -80 °C 冰箱。采用 Trizol 试剂一步法抽提各部分组织中总 RNA, 取 RNA 产物 1.0 μg, 用 M-MLV 逆转录酶合成 cDNA, 然后用 PCR 扩增仪进行 PCR 反应。用 2% 琼脂糖电泳, 电泳结束后置凝胶成像系统中进行分析, 计算与内参的比值用以校正。5-HT_{1A}R, 5-HT_{2A}R 引物序列、扩增长度及 PCR 反应条件见表 1, 以 GAPDH 为内参。引物序列 (由北京赛百盛生物技术有限公司合成), 见表 1。

表 1 real-time PCR 引物序列

基因	引物序列 (5'-, -3')	产物/bp
5-HT-1AR	上游 AAGAAGAGCCTGAACGGACA	171
	下游 CAGAGGAAGGTGCTCTTTGG	
5-HT-2AR	上游 AGCTCTGTGCGATCTGGATT	239
	下游 CCCCTCCTTAAAGACCTTCG	
内参 GAPDH	上游 AGACAGCCGCATCTTCTTGT	207
	下游 CTTGCCGTGGGTAGATCAT	

2.5 统计方法 采用 SPSS 11.0 软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行单因素相关方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠体重变化情况 与正常对照组相比,

抑郁造模各组体重增长明显减慢。开心解郁汤干预后,大鼠体重增长有所增快,与抑郁模型组比较有显

著差异。西药干预对体重虽然也有升高,但未见有统计学意义。见表 2。

表 2 各组大鼠体重变化情况($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	体重			
		抑郁 1 d	抑郁 8 d	抑郁 15 d	抑郁 22 d
正常	-	567.8 ± 12.2	574.9 ± 13.3	584.2 ± 16.2	593.0 ± 16.3
抑郁模型	-	563.8 ± 15.2	541.4 ± 13.3	517.7 ± 18.4	494.5 ± 14.8
抑郁 + 开心解郁汤	22	564.3 ± 15.4	547.3 ± 19.4	536.0 ± 17.3	548.9 ± 15.2 ¹⁾
抑郁 + 氟西汀	2.4×10^{-3}	561.3 ± 14.3	539.1 ± 18.6	537.2 ± 14.3	545.6 ± 16.8

注:与抑郁模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.001$ (表 3~6 同)。

3.2 糖水消耗量变化 与正常组比较,抑郁模型组大鼠在造模 15 d 糖水消耗量开始明显降低($P < 0.01, P < 0.05$);与模型组相比,用开心解郁汤和盐酸氟西汀治疗 15 d 后能显著提高大鼠对糖水的消耗量($P < 0.01, P < 0.05$)。与正常组比较,模型组

体重增长缓慢($P < 0.05$);实验第 14, 21 天模型组体重明显低于正常组,有显著差异($P < 0.01$)。其余各组体重增长比模型组有升高趋势,但差异无显著性。见表 3。

表 3 各组大鼠糖水消耗率变化($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	糖水消耗率				
		抑郁前	抑郁 1 d	抑郁 8 d	抑郁 15 d	抑郁 22 d
正常	-	63.3 ± 24.4	76.7 ± 18.3	79.5 ± 23.0	83.4 ± 13.4	86.7 ± 16.7
抑郁模型	-	62.4 ± 23.7	75.4 ± 23.2	68.9 ± 21.8	73.5 ± 20.5	61.5 ± 25.9
抑郁 + 开心解郁汤	22	62.8 ± 23.3	69.3 ± 32.8	78.7 ± 21.9	88.4 ± 12.1 ¹⁾	86.1 ± 16.9
抑郁 + 氟西汀	2.4×10^{-3}	61.1 ± 23.5	72.5 ± 27.4	82.5 ± 12.6	82.9 ± 17.9	84.0 ± 19.4 ¹⁾

3.3 大鼠行为学改变 与正常组比较,模型组大鼠在造模 1 d 后活动能力开始降低($P < 0.05$),在造模 8 d 后活动能力和探索能力均降低($P < 0.05$),随着模型时间的延续行为学能力持续降低($P <$

0.01),与模型组比较,用开心解郁汤和盐酸氟西汀治疗 22 d 后能显著提高大鼠的行为学能力($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 4~5。

表 4 各组大鼠不同时期走格次数比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	走格数				
		抑郁前	抑郁 1 d	抑郁 8 d	抑郁 15 d	抑郁 22 d
正常	-	101.4 ± 38.5	86.2 ± 30.0 ¹⁾	61.2 ± 33.7 ¹⁾	49.5 ± 28.5	45.8 ± 22.9
抑郁模型	-	104.6 ± 35.0	58.4 ± 27.6	18.9 ± 7.6	14.7 ± 16.9	12.8 ± 7.0
抑郁 + 开心解郁汤	22	107.5 ± 47.7	69.3 ± 38.2	32.7 ± 14.1	23.6 ± 21.3	26.9 ± 11.9 ¹⁾
抑郁 + 氟西汀	2.4×10^{-3}	106.4 ± 24.5	47.7 ± 28.0	19.9 ± 9.6	13.4 ± 9.1	25.7 ± 8.5 ¹⁾

表 5 各组大鼠不同时期站立次数比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ $mg \cdot kg^{-1}$	站立数				
		抑郁前	抑郁 1 d	抑郁 8 d	抑郁 15 d	抑郁 22 d
正常	-	25.8 ± 14.4	11.6 ± 5.3	10.7 ± 6.9 ¹⁾	7.8 ± 3.9	8.8 ± 4.8
抑郁模型	-	28.3 ± 16.6	13.5 ± 6.8	2.6 ± 1.6	2.8 ± 3.8	2.0 ± 1.6
抑郁 + 开心解郁汤	22	24.3 ± 15.2	14.0 ± 6.2	7.5 ± 3.6 ¹⁾	5.2 ± 4.5	7.8 ± 5.2 ¹⁾
抑郁 + 氟西汀	2.4×10^{-3}	24.2 ± 10.5	11.4 ± 6.1	6.3 ± 4.5	3.6 ± 4.4 ¹⁾	6.4 ± 2.7 ¹⁾

3.4 高效液相检测各组大鼠脑皮质中 5-HT 水平的改变及 RT-PCR 检测各组大鼠海马区和脑皮质中 5-HT_{1A}/2A 受体 mRNA 表达的改变情况 结果显示:在大鼠大脑皮层中,与正常对照组相比,抑郁造模后 5-HT 总体水平呈现下降,给予中药和西药治疗后 5-HT 水平有显著升高,与抑郁模型组比较有

显著差异($P < 0.01$)。模型组大鼠海马组织中,5-HT_{1A}R mRNA 水平下降,给予开心解郁汤或盐酸氟西汀后能不同程度提高 5-HT_{1A}R mRNA 水平($P < 0.05$);模型组中 5-HT_{2A}R mRNA 水平升高,开心解郁汤或盐酸氟西汀治疗均可不同程度地降低其表达($P < 0.05$)。同时在模型组大鼠大脑皮层中,

5-HT_{1A}R mRNA 水平升高,给予开心解郁汤或盐酸氟西汀后能不同程度降低 5-HT_{1A}R mRNA 水平($P < 0.05$);模型组中 5-HT_{2A}R mRNA 水平降低,开心解

郁汤或盐酸氟西汀治疗均可不同程度地提高其表达($P < 0.05$)。提示 5-HT 受体亚型在大脑皮层与海马组织中呈现相反的水平变化。见表 6。

表 6 各组大鼠脑皮质及海马区中神经递质及受体表达变化情况($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	5-HT/ $ng \cdot g^{-1}$	海马区 5-HT _{1A} R / ΔCT 比值	海马区 5-HT _{2A} R / ΔCT 比值	脑皮质 5-HT _{1A} R / ΔCT 比值	脑皮质 5-HT _{1A} R / ΔCT 比值
正常	=	109.6 ± 21.4 ²⁾	1.7 ± 0.1 ¹⁾	2.2 ± 0.1 ¹⁾	1.0 ± 0.6 ¹⁾	2.1 ± 0.2 ¹⁾
抑郁模型	-	81.9 ± 18.0	1.4 ± 0.1	2.6 ± 0.1	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.1
抑郁 + 开心解郁汤	22	107.7 ± 19.8 ²⁾	1.5 ± 0.1 ¹⁾	2.4 ± 0.2 ¹⁾	1.4 ± 0.2 ¹⁾	1.8 ± 0.6
抑郁 + 氟西汀	2.4×10^{-3}	135.7 ± 57.2 ¹⁾	1.6 ± 0.1 ¹⁾	2.1 ± 0.5 ¹⁾	1.3 ± 0.1 ¹⁾	1.9 ± 0.1 ¹⁾

4 讨论

5-HT 是脑内一种重要的神经递质。5-HT 作为自体活性物质,主要分布于松果体和下丘脑,它发出的投射纤维广泛分布于脑的各部,可能参与痛觉、睡眠和体温等生理功能的调节。海马区域是大脑参与情感、认知和行为的边缘系统,与人的精神活动密切相关,中枢神经系统尤其是海马区域 5-HT 含量/功能异常可能与精神病、抑郁症等多种疾病的发病有关。5-HT 受体有很多亚型,其中 5-HT₁ 和 5-HT₂ 两类受体家族与抑郁症关系密切的亚型。5-HT 受体基因中含量最丰富的是 5-HT_{1A}R,5-HT_{1A}R 按其分布位置的不同可以分为突触前膜受体和突触后膜受体两类,两者共同作用调节 5-HT 的释放^[7]。突触后膜受体广泛分布于 5-HT 能神经传入的前脑区,尤其是皮质、海马、中隔、杏仁体及下丘脑,定位于神经元的轴突上,被激活后将会引起突触后膜超极化,抑制神经元的兴奋性^[8]。胞体树突 5-HT_{1A} 自身受体对 5-HT 神经元的活性释放起负反馈作用。

有证据表明,5-HT_{1A}R 与焦虑、酒精依赖、冲动行为、双相情感精神障碍、精神分裂症以及药物代谢的个体差异等有关。在 5-HT_{1A} 功能低下时出现焦虑与抑郁。5-HT_{2A} 受体在海马、杏仁核、额叶皮质和梨状区嗅皮质等部位分布密集,是中枢神经系统产生和保留学习记忆的一个重要因素。有研究认为 5-HT_{1A} 受体与 5-HT_{2A} 受体功能相拮抗,抑郁症时 5-HT_{1A} 受体功能下降,5-HT_{2A} 受体功能亢进^[9]。

近年来中医药对血管性抑郁症的治疗多见报道,越来越显示出其优越性^[10]。“开心解郁汤”是根据抑郁症的主要病机“元气亏虚,气血郁滞”,在继承名老中医经验并结合其多年临床实践总结出的具有培元开郁作用的经验方,以人参、巴戟天益气助阳,辅以柴胡、赤芍疏肝解郁,达到培元开郁之功效,

临床上用于治疗血管性抑郁症具有良好的疗效^[11-12]。

本研究结果显示:CUMS 可引起大鼠相应的行为学改变,诱导形成大鼠抑郁症模型。开心解郁汤对高脂叠加慢性不可预见性温和应激所引起的血管性抑郁模型具有较好疗效,对抑郁大鼠的厌食,体重下降具有改善作用。开心解郁汤可以降低海马中 5-HT_{1A} 受体 mRNA 和大脑皮层中 5-HT_{2A} 受体 mRNA 水平,同时升高海马中 5-HT_{2A} 受体 mRNA 和大脑皮层中 5-HT_{1A} 受体 mRNA 水平,而部分实现其对抑郁症的治疗作用。在本实验中中药对 5-HT 受体基因表达水平的影响不如西药效果明显,可能与中药作用体现整体多靶点调节作用,而缺少针对性有关。实验结果与国内文献相关理气解郁中药干预抑郁症报道相一致^[13-14]。本实验为临床采用益气开郁法治疗血管性抑郁症提供了理论依据研究结果为进一步揭示开心解郁汤治疗抑郁症提供了一定的科学依据。

[参考文献]

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2003:426.
- [2] 潘菊华,王彦云,黄世敬,等. 血管性抑郁大鼠模型的建立[J]. 首都医科大学学报,2007,28(6):761.
- [3] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic mild unpredictable stress and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. Psychopharmacology, 1987, 93:3582.
- [4] D Aquila P S, Brain P, Willner P. Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression [J]. Physiol Behav, 1994, 56(5):861.
- [5] Katz R J, Roth K A, Carroll R J. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression [J]. Neurosci Biobehav Rev, 1981, 5(2):247.

四逆散传统饮片汤剂和配方颗粒对 两种因素致小鼠肝损伤模型的药效比较

何蓉蓉^{1,2}, 李秋兰³, 向飞军², 吴晓明², 曹晖², 于留荣², 苏薇薇^{1,2*}, 栗原博^{3*}

(1. 中山大学生命科学院, 广州 510275; 2. 康美药业股份有限公司, 广东 普宁 515341;
3. 暨南大学中药及天然药物研究所, 广州 510632)

[摘要] **目的:**四逆散传统汤剂和配方颗粒是在临床中同时存在的两种用药形式,本研究拟对比研究四逆散传统汤剂和配方颗粒的疏肝解郁药效作用,为四逆散配方颗粒的临床使用提供实验依据。**方法:**昆明种小鼠随机分为空白组、应激模型组、阳性药组、四逆散传统汤剂低、高剂量(600, 1 200 mg·kg⁻¹)组、四逆散配方颗粒汤剂低、高剂量(600, 1 200 mg·kg⁻¹)组共7组,每组10只。小鼠连续灌胃给药1周,实验第6天时给予小鼠一次性拘束应激18 h,测定血浆丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)水平。昆明种小鼠随机分为空白组、粉刺杆菌-脂多糖(*Propionibacterium acne*-LPS)致肝炎模型组、阳性药组、四逆散传统汤剂低、高剂量(600, 1 200 mg·kg⁻¹)组、四逆散配方颗粒汤剂低、高剂量(600, 1 200 mg·kg⁻¹)组共7组,每组10只。小鼠尾静脉注射20 mg·kg⁻¹热灭活粉刺杆菌生理盐水溶液5 d后,尾静脉注射5 μg·kg⁻¹脂多糖生理盐水溶液,5 h测定血浆ALT,AST水平。**结果:**与正常对照组相比,应激模型组和*P. acnes*-LPS的血浆ALT均显著增高(43.4 ± 2.0) U·L⁻¹ vs (12.2 ± 2.8) U·L⁻¹, *P* < 0.05; (114.9 ± 23.3) U·L⁻¹ vs (18.8 ± 5.2) U·L⁻¹, *P* < 0.05, AST水平也显著增高。与模型组相比,四逆散传统饮片汤剂和配方颗粒均能显著降低应激负荷和粉刺杆菌-脂多糖升高的血浆ALT和AST水平,但是两药药效没有统计学差异。**结论:**四逆散传统饮片汤剂和配方颗粒均有较好的保肝作用。

[关键词] 四逆散; 疏肝解郁; 拘束应激

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)18-0153-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120711.1158.005.html>

[网络出版时间] 2012-7-11 11:58

[收稿日期] 20111202(004)

[基金项目] 中国博士后科学基金面上项目(20110490972);广东省医学科研课题(B2010167)

[第一作者] 何蓉蓉,在站博士后, Tel:13560494769, E-mail:rongronghe66@163.com

[通讯作者] *苏薇薇,教授,博士生导师,从事中药质量研究与开发, E-mail:lsssw@126.com

*栗原博,教授,博士生导师,从事中药活性研究, E-mail:hiroshi_kurihara@163.com

- [6] 李晓秋,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.
- [7] Alexandre C, Popa D, Fabre V, et al. Early life blockade of 5-hydroxytryptamine 1A receptors normalizes sleep and depression-like behavior in adult knock-out mice lacking the serotonin transporter[J]. J Neurosci,2006,26(20):5554.
- [8] Novati A, Roman V, Cetin T, et al. Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats[J]. Sleep,2008,31(11):1579.
- [9] 陶明,施慎逊,顾牛范. 5-羟色胺受体的研究现状[J]. 中华精神科杂志,1998,31(3):12.
- [10] 张先慧,黄世敬. 血管性抑郁症中医药研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(5):1012-1014
- [11] 黄世敬,吴巍,方尚芬. 培元开郁法治疗血管性抑郁症探讨[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(3):85.
- [12] 崔翰明,黄世敬,白鸽,等. 开心解郁汤对抑郁模型大鼠脑皮质内单胺类神经递质和行为学的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2011,17(3):276.
- [13] 孔梅,邢长永,舒晓春. 逍遥散干预抑郁症睡眠障碍模型大鼠海马5-HT1A受体,5-HT2A受体的变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):157.
- [14] 谢忠礼,李杰. 加味四逆散对慢性应激大鼠海马区5羟色胺2A受体(5-HT2AR)及其mRNA表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(16):150.

[责任编辑] 聂淑琴]