

交泰丸不同配比抗抑郁作用的实验研究

于春泉^{*}, 王怡, 高杉, 李苒, 张敏
(天津中医药大学, 天津 300193)

[摘要] **目的:**研究不同配比交泰丸的抗抑郁作用。**方法:**雄性昆明小鼠按体重随机分为空白对照组、阳性药对照组(盐酸氟西汀 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)及 5 种不同配比交泰丸高、低剂量组(黄连-肉桂 = 10:1, 1:10, 10:0, 0:10, 1:1), 共计 12 组。各组小鼠 ig 给药 1 h 后采用小鼠悬尾实验(TST)、小鼠强迫游泳实验(FST)研究不同配比的交泰丸的抗抑郁作用。**结果:**在 TST 和 FST 中,与空白对照组比较,各给药组小鼠的不动时间均显著减少,其中以交泰丸中黄连与肉桂配比为 10:1 和 1:10 时对小鼠不动时间的影响最为明显,即在 TST 中,交泰丸黄连与肉桂配比为 10:1 高、低剂量组时小鼠的不动时间分别为 $(69.8 \pm 18.1) \text{ s}$ 和 $(79.2 \pm 14.6) \text{ s}$,交泰丸黄连与肉桂配比为 1:10 高、低剂量组时小鼠的不动时间分别为 $(69.5 \pm 21.7) \text{ s}$ 和 $(64.1 \pm 26.0) \text{ s}$;在 FST 中,交泰丸黄连与肉桂配比为 10:1 高、低剂量组时小鼠的不动时间分别为 $(83.6 \pm 29.0) \text{ s}$ 和 $(72.9 \pm 37.7) \text{ s}$,交泰丸黄连与肉桂配比为 1:10 高、低剂量组时小鼠的不动时间分别为 $(92.2 \pm 37.8) \text{ s}$ 和 $(71.9 \pm 35.9) \text{ s}$ 。交泰丸中黄连与肉桂配比为 10:1 和 1:10 组与空白组比较均有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),并且 TST 和 FST 的结果具有一致性($P < 0.01$)。**结论:**不同配比的交泰丸均具有抗抑郁的作用,但它们在抗抑郁作用强度上存在差异。

[关键词] 交泰丸; 抑郁症; 悬尾实验; 强迫游泳实验

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0225-04

Study on the Antidepressant Effect of Jiaotai Pill with Different Proportions

YU Chun-quan^{*}, WANG Yi, GAO Shan, LI Ran, ZHANG Min

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To study the antidepressant effect of Jiaotai pill with different proportions. **Method:** Male Kunming mice were randomly divided into control group, fluoxetine ($7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group and five different proportions of Jiaotai pill in high and low dose groups (Rhizoma Coptidis Granules: Cinnamon Granules 10:1, 1:10, 10:0, 0:10, 1:1) according to body weight, together 12 groups. The tail suspension test (TST) and the forced swimming test (FST) were used to observe the antidepressant effect of Jiaotai pill with different proportions at 1 h after the administration (ig). **Result:** Compared with the control group, five different proportions of Jiaotai pill and fluoxetine ($7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) reduced the immobility time both in the TST and FST, more obviously in Jiaotai pill (Rhizoma Coptidis Granules: Cinnamon Granules 10:1 and 1:10). In the TST, the immobility time of Jiaotai pill (Rhizoma Coptidis Granules: Cinnamon Granules 10:1) in high and low dose groups was $(69.8 \pm 18.1) \text{ s}$ and $(79.2 \pm 14.6) \text{ s}$, respectively; the immobility time of Jiaotai pill (Rhizoma Coptidis Granules: Cinnamon Granules 1:10) in high and low dose groups was $(69.5 \pm 21.7) \text{ s}$ and $(64.1 \pm 26.0) \text{ s}$, respectively. In the FST, the immobility time of Jiaotai pill (Rhizoma Coptidis Granules: Cinnamon Granules 10:1) in high and low dose groups was $(83.6 \pm 29.0) \text{ s}$ and $(72.9 \pm 37.7) \text{ s}$, respectively; the immobility time of Jiaotai pill (Rhizoma Coptidis Granules: Cinnamon Granules 1:10) in high and low dose groups was $(92.2 \pm 37.8) \text{ s}$ and $(71.9 \pm 35.9) \text{ s}$, respectively. Compared with the control group, Jiaotai pill (Rhizoma Coptidis Granules: Cinnamon Granules 10:1 and 1:10) show an obvious difference in TST and FST test ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The same results in the TST were found in the FST ($P < 0.01$). **Conclusion:** The results suggested that

[收稿日期] 20111228(003)

[通讯作者] ^{*}于春泉, 博士, 副研究员, 从事中医药治疗心脑血管病及中医证候学研究, Tel: 022-59596309, E-mail: ycq-4@163.com

different proportions of Jiaotai pill performed antidepressant effect, while there may be a difference in intensity of the effect.

[Key words] Jiaotai pill; depression; tail suspension test; forced swimming test

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍,是一种以持续心境或情绪低落、兴趣缺乏、思维迟缓并伴有食欲减退、性功能减退、睡眠障碍等躯体症状的疾病,近年来发病率越来越高。中医认为抑郁属于郁证范畴,是由于情志不舒、气滞郁滞所引起的一类病症^[1]。主要表现为心情抑郁、情绪不宁、胁肋胀痛,或易怒、善哭,失眠等各种复杂症状。中药对于抑郁症的治疗有显著疗效,具有不良反应少、可长期服用、较安全可靠等优点,因此,近年来从天然中草药中开发和研制新型的抗抑郁药也愈来愈受到科研工作者的关注^[2-4]。交泰丸组方出自明·韩懋《韩氏医通》,由黄连、肉桂按 10:1、配伍而成。黄连苦寒入心经,清降心火以下交肾水,肉桂辛热入肾经,温升肾水以上济心火,二者一寒一热,一阴一阳,清心除烦,引火归源,交通心肾,治疗因心肾水火阴阳不交而致失眠^[5-6]。本实验的目的是希望通过对交泰丸不同配比的研究了解其抗抑郁的作用。

1 材料

1.1 动物 健康昆明小鼠,雄性,18~22 g,饲养于天津中医药大学实验动物中心,动物合格证编号 SCXK(津)2009-0001。实验期间保持自由饮水和进食,饲养环境温度 $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$,湿度为 $55\% \pm 5\%$,适应性喂养 7 d 后进行实验。

1.2 药品 黄连配方颗粒剂(1 g 颗粒剂相当于 3 g 生药量,华润三九医药有限公司,生产批号 1108001S)、肉桂配方颗粒剂(1 g 颗粒剂相当于 3 g 生药量,华润三九医药有限公司,生产批号 1109001S)、盐酸氟西汀分散片(生产厂 Patheon France,礼来苏州制药有限公司,批号 1798A)。

实验药为不同配比交泰丸分别由黄连配方颗粒剂和肉桂配方颗粒剂按 5 种不同配比(10:1,1:10,10:0,0:10,1:1)高、低剂量配置而成,即黄连:肉桂 10:1 低剂量组为分别精密称取黄连配方颗粒剂 2.7 g 和肉桂配方颗粒剂 0.27 g 溶于 30 mL 蒸馏水;高剂量组为分别精密称取黄连配方颗粒剂 5.4 g 和肉桂配方颗粒剂 0.54 g 溶于 30 mL 蒸馏水。黄连:肉桂 1:10 低剂量组为分别精密称取黄连配方颗粒剂 0.27 g 和肉桂配方颗粒剂 2.7 g 溶于 30 mL 蒸馏水;高剂量组为分别精密称取黄连配方颗粒剂 0.54 g 和肉桂配方颗粒剂 5.4 g 溶于 30 mL 蒸馏水。交

泰丸黄连-肉桂 10:0 低剂量组为精密称取黄连配方颗粒剂 0.27 g 溶于 30 mL 蒸馏水;高剂量组为精密称取黄连配方颗粒剂 5.4 g 溶于 30 mL 蒸馏水。交泰丸黄连-肉桂 0:10 低剂量组为精密称取肉桂配方颗粒剂 2.7 g 溶于 30 mL 蒸馏水;高剂量组为精密称取肉桂配方颗粒剂 5.4 g 溶于 30 mL 蒸馏水。交泰丸黄连-肉桂 1:1 低剂量组为分别精密称取黄连配方颗粒剂 0.495 g 和肉桂配方颗粒剂 0.495 g 溶于 30 mL 蒸馏水;高剂量组为分别精密称取黄连配方颗粒剂 0.99 g 和肉桂配方颗粒剂 0.99 g 溶于 30 mL 蒸馏水,以上 10 种溶液或混悬液经超声(功率 250 W,频率 50 Hz,30 min)溶解备用。

1.3 器材 Digibehave 双画面动物行为视频分析系统 2.1 版(上海吉量软件科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组与给药 将小鼠按体重随机分为 12 组,分别为空白对照组(蒸馏水)、阳性药对照组(盐酸氟西汀 $0.0075 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、交泰丸黄连-肉桂 10:1 低剂量组($0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$: $0.09 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、交泰丸黄连-肉桂 10:1 高剂量组($1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$: $0.18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、交泰丸黄连-肉桂 1:10 低剂量组($0.09 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$: $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、交泰丸黄连-肉桂 1:10 高剂量组($0.18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$: $1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、交泰丸黄连-肉桂 10:0 低剂量组($0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$: $0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、交泰丸黄连-肉桂 10:0 高剂量组($1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$: $0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、交泰丸黄连-肉桂 0:10 低剂量组($0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$: $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、交泰丸黄连-肉桂 0:10 高剂量组($0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$: $1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、交泰丸黄连-肉桂 1:1 低剂量组($0.495 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$: $0.495 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、交泰丸黄连-肉桂 1:1 高剂量组($0.99 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$: $0.99 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),此给药剂量为黄连和肉桂配方颗粒剂的量。上述各组药品均使用蒸馏水配成溶液或混悬液,需超声溶解。各组小鼠均按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ig}$ 给药,实验前给药 1 次。

2.2 小鼠悬尾实验 给药 1 h 后,将小鼠尾尖 1 cm 处黏贴倒置悬挂,每次操作 1 只,使用动物行为视频分析系统记录 6 min 内小鼠的绝望行为,分析后 4 min 内的累计不动时间(s)。判断不动的标准为小鼠停止挣扎,呈倒悬垂状态,静止不动。

2.3 小鼠强迫游泳实验 给药 1 h 后,将小鼠置于高 20 cm,直径 10 cm 的有机玻璃缸中,其中放入

(25 ± 1)°C 的水,高度 15 cm,每次放 1 只,并且使用动物行为视频分析系统记录 6 min 内小鼠的游泳行为,分析后 4 min 内小鼠强迫游泳的累计不动时间(s)。不动时间判断为动物在水中停止挣扎,呈漂浮状态,只有细小的肢体运动以保持头部浮在水面上。

2.4 小鼠开场实验 给药 1 h 后,将小鼠置于 50 cm × 50 cm × 40 cm 箱子(内壁为黑色,底部用白线平均分成 25 格)中央,使用动物行为视频分析系统记录 4 min 内小鼠的自主活动行为,分析后 3 min 内小鼠穿越横格数量和直立的次数,每次测试后及时清理动物排泄物。

2.5 统计学分析 数据用 SPSS 19.0 软件进行分析,以实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用单因素方差分析法, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对小鼠悬尾不动时间的影响 小鼠悬尾实验结果表明给药 1 h 后,不同配比的交泰丸各剂量组与空白对照组比较,不动时间均明显减少,其中黄连-肉桂 10:1 低剂量组、黄连-肉桂 10:1 高剂量组、黄连-肉桂 1:10 低剂量组、黄连-肉桂 1:10 高剂量组、黄连-肉桂 10:0 低剂量组、黄连-肉桂 0:10 低剂量组、黄连-肉桂 1:1 高剂量组具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 1。

3.2 对小鼠强迫游泳不动时间的影响 小鼠强迫游泳实验结果表明给药 1 h 后,不同配比的交泰丸各剂量组与空白对照组比较,不动时间均明显减少,并且具有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

3.3 对小鼠开场实验的影响 通过对小鼠开场实验的观察结果表明不同配比的交泰丸各剂量组能够减少小鼠强迫游泳实验和悬尾实验中的不动时间,但不会使小鼠的自主行为活动增加,表明该化合物抗抑郁作用不是由于兴奋中枢神经系统而发挥的。

4 讨论

根据西医学对抑郁症的描述,其表现形式可在多种中医病名的症状群中出现,其中有相当一部分属于中医的虚证范畴,以肾虚最为常见^[7]。如出现精力减退或疲乏感,联想困难或自觉思考能力下降,精神运动性迟滞或激越兴趣丧失、性欲减退等;而心主神志,人的精神、意识、思维活动,皆由心主,心之志在喜,喜则气和志达,营卫通利,而忧愁悲恐则伤心,患者情志长期压抑,心火上炎,而肾虚使得肾水不能上济于心,故而出现愉快感缺失,失眠,早醒等。交泰丸以黄连、肉桂组方,黄连大寒大苦,清泄亢盛

表 1 不同配比交泰丸对小鼠悬尾实验不动时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 12 \sim 15$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	不动时间/s
空白对照	-	115.5 ± 36.2
盐酸氟西汀	0.007 5	67.2 ± 30.7 ²⁾
黄连-肉桂 10:1	0.9:0.09	79.2 ± 14.6 ²⁾
黄连-肉桂 10:1	1.8:0.18	69.8 ± 18.1 ²⁾
黄连-肉桂 1:10	0.09:0.9	64.1 ± 26.0 ²⁾
黄连-肉桂 1:10	0.18:1.8	69.5 ± 21.7 ²⁾
黄连-肉桂 10:0	0.9:0	77.9 ± 24.8 ²⁾
黄连-肉桂 10:0	1.8:0	102.4 ± 12.9
黄连-肉桂 0:10	0:0.9	92.9 ± 19.7 ¹⁾
黄连-肉桂 0:10	0:1.8	91.5 ± 29.0
黄连-肉桂 1:1	0.495:0.495	90.4 ± 32.1
黄连-肉桂 1:1	0.99:0.99	90.6 ± 25.0 ¹⁾

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 不同配比交泰丸小鼠强迫游泳实验不动时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 12 \sim 15$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	不动时间/s
空白对照组	-	139.3 ± 26.7
盐酸氟西汀	0.007 5	71.8 ± 28.0 ²⁾
黄连-肉桂 10:1	0.9:0.09	72.9 ± 37.7 ²⁾
黄连-肉桂 10:1	1.8:0.18	83.6 ± 29.0 ²⁾
黄连-肉桂 1:10	0.09:0.9	71.9 ± 35.9 ²⁾
黄连-肉桂 1:10	0.18:1.8	92.2 ± 37.8 ²⁾
黄连-肉桂 10:0	0.9:0	97.3 ± 38.8 ²⁾
黄连-肉桂 10:0	1.8:0	85.1 ± 38.3 ²⁾
黄连-肉桂 0:10	0:0.9	101.2 ± 36.9 ²⁾
黄连-肉桂 0:10	0:1.8	91.2 ± 29.0 ²⁾
黄连-肉桂 1:1	0.495:0.495	99.4 ± 35.2 ²⁾
黄连-肉桂 1:1	0.99:0.99	98.4 ± 35.7 ²⁾

之心火;肉桂辛甘,大热,引火归源,能助肾中阳气、益命门之火。两药相配,攻补兼施,寒热并用,交通心肾。可见运用交泰丸治疗抑郁症,既能针对肾虚之本,使肾水上济于心,又能兼顾心火,引火归源,符合抑郁症的中医治疗原则^[8]。

有文献报道交泰丸中黄连与肉桂 10:1 时,镇静催眠效果最好,黄连生物碱(小檗碱、药根碱、巴马亭)含量最高,同时含有一定比例的肉桂酸和桂皮醛,随着肉桂含量增加,黄连生物碱含量逐渐下降;黄连与肉桂配伍比例在 1:10 时,镇静催眠效果最差,此时肉桂酸、桂皮醛含量最高。此结果说明,交

泰丸发挥作用的主要成分应该是黄连生物碱,但综合以前的文献资料,单纯用黄连其镇静催眠效果又低于交泰丸,说明肉桂在方中也发挥了作用^[9]。小檗碱的抗抑郁活性已有报道,而且 Kulkarni 等研究表明,盐酸小檗碱是通过 NO-cGMP 信号转导通路发挥抗抑郁作用的^[10]。另有文献报道,研究者将肉桂制成胶囊剂、汤剂、口服液 3 种不同剂型对 79 位抑郁症患者进行治疗,结果发现以肉桂或桂皮醛作为主要活性成分的药物对抑郁症具有明显的治疗作用^[11]。结合以上观点本文主要研究黄连和肉桂不同配比在小鼠抑郁模型中的作用。

通过实验结果可以看出在小鼠悬尾和小鼠强迫游泳这两个行为绝望动物模型中不同配比的交泰丸各剂量组都会在不同程度上明显缩短小鼠的不动时间,给药 1 次后以交泰丸中黄连与肉桂 10:1 和 1:10 的各剂量组对小鼠不动时间的影响较为明显,并且小鼠悬尾实验和小鼠强迫游泳实验的结果具有一致性。本研究对不同配比的交泰丸抗抑郁作用作了初步探索,也为今后对其抗抑郁作用的有效组分和相关作用机制的研究奠定了基础。

[参考文献]

[1] 韩磊, 李晓泓, 张有志. 中医治疗抑郁症理论溯源[J]. 新中医, 2002, 34(6): 6.
[2] 陶震, 鲁毅, 司梁宏, 等. 人参总皂苷对小鼠的抗抑

郁作用[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(4): 360.
[3] 栗俞程, 李寒冰, 张宾. 黄芩总黄酮对小鼠的抗抑郁作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23):168.
[4] 李腾飞, 孙秀萍, 高江晖, 等. 石菖蒲水提物对获得性无助模型的抗抑郁作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2):132.
[5] 高伯正. 交泰丸释名[J]. 光明中医杂志, 1996, (6): 6.
[6] 季旭明. 交泰丸的临床与药理研究近况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(2): 62.
[7] 洗慧, 裴清华. 抑郁症的中医辨治[J]. 北京中医, 2007, 26(3): 136.
[8] 吴琨, 时京珍, 曲莉莎, 等. 交泰丸抗抑郁作用的药理实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2009, 31(5): 29.
[9] 全世建, 张丽君, 林杏娥, 等. 交泰丸最优配伍比例研究[J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(4): 28.
[10] Kulkarni S K, Dhir A. Possible involvement of L-arginine-nitric oxide (NO)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling pathway in the antidepressant activity of berberine chloride [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 569(1/2): 77.
[11] 郑乐建. 一种治疗抑郁症药物及肉桂或其提取物桂皮醛在制备治疗抑郁症药物中的应用[P]. 中国专利: CN 1810274A, 2006-08-02.

[责任编辑 聂淑琴]

《中国中药杂志》2012 年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管,中国药学会主办,中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。创刊于 1955 年 7 月,是创刊最早、发行量最大的中药学术刊物。《中国中药杂志》全面反映我国中医科研最高学术水平,主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路,内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为医药领域各级管理部门、研究所、大专院校、企业以及医院等从事医药科研、管理、生产、医院制剂及临床研究等方面的专业人员。

《中国中药杂志》现为半月刊,128 页,2012 年定价每期 30 元,全年 24 期定价为 720 元。国内刊号 11-2272/R,国际刊号 1101-5302。

本刊现已全面实现网络编辑办公,如欲投稿或联系本刊、获取本刊各种信息动态请登录中国中药杂志网站 www.cjcm.com.cn 或 www.中国中药杂志.com。

联系电话:稿件查询 010-64045830 转 602;主任电话 010-64058556;资源与栽培栏编辑:010-64048925;制剂栏编辑:010-64040392;化学栏编辑:010-64040113;药理栏编辑:010-84022522;临床栏编辑:010-64059766;电子杂志制作发行及网上维护:010-64030625。