

养心开郁片对抑郁症模型大鼠行为活动的影响

王晓燕¹, 孙建宁², 林海¹, 董力¹, 畅洪昇², 王静怡^{3*}

(1. 西安市中医医院, 西安 710001; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102;
3. 陕西省中医药研究院, 西安 710003)

[摘要] **目的:** 探讨养心开郁片对抑郁症模型大鼠行为活动和学习记忆的影响。**方法:** 造模方法为慢性轻度不可预见性的应激模型加孤养, 观察对大鼠 1% 蔗糖偏嗜度、Morris 水迷宫实验完成的影响。将 SD 大鼠随机分成 6 组, 即空白对照组、模型组、盐酸氟西汀组、养心开郁片高、中、低剂量组 (1 500, 750, 375 mg·kg⁻¹)。造模同时 ig 给药, 每日 1 次, 连续给药 28 d。均按 10.0 mL·kg⁻¹ 给药, 对照组、模型组 ig 等量蒸馏水。**结果:** 养心开郁片中、低剂量组均能增加 1% 蔗糖水偏嗜度; 高、中、低剂量组均能缩短 Morris 水迷宫中定位导航的潜伏期; 中、低剂量组能增加空间搜索时在第四象限的持续时间和路程及穿越目标的总次数; 与模型组相比均具有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:** 养心开郁片可改善抑郁症模型大鼠的行为和记忆能力, 具有一定的抗抑郁作用。

[关键词] 抑郁症; 养心开郁片; 应激模型; Morris 水迷宫

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2011)20-0200-03

Effect of Yangxin Kaiyu Tablet on Depression Model Rats

WANG Xiao-yan¹, SUN Jian-ning², LIN Hai¹, DONG Li¹, CHANG Hong-sheng², WANG Jing-yi^{3*}

(1. Traditional Chinese Medicine Hospital of Xi'an, Xi'an, 710001, China; 2. Chinese Medicine College of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Traditional Chinese Medicine Research Institute of Shaanxi, Xi'an 710003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Yangxin Kaiyu tablet (YXKY Tablet) on behavior and memory in chronic depression model rats. **Method:** Chronic stress depression rat model was established by chronic and mild unpredictable stressors and housed separately as described in the literature. The preference for 1% sucrose solution, Morris water maze and space search test was carried out. SD rats were randomly divided into control group, model group, fluoxetine hydrochloride group, and three dose groups of YXKY tablet (1 500, 750, 375 mg·kg⁻¹). YXKY tablet were administered i. g. once per day for 28 days; same volume of water was given to model group and control group. **Result:** The preference for 1% sucrose solution was increased in 375, 750 mg·kg⁻¹ of YXKY tablet groups. Navigation latency in Morris water maze was shortened in three dose groups of YXKY tablet. Lasting time, distance, and total times of crossing the target region in the fourth quadrant were increased significantly in 375, 750 mg·kg⁻¹ of YXKY tablet groups. There was statistically significant difference between medication treatment groups and model groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** YXKY tablet could improve depressive rats' behavior and memory. The experimental result provided a basis for clinical treatment to depression.

[Key words] depression; Yangxin Kaiyu tablet; stress model; Morris water maze

[收稿日期] 20110404(003)

[基金项目] 陕西省科技厅社会发展攻关项目(2008 k10-01)

[第一作者] 王晓燕, 学士, 主任医师, 从事中医脑病研究, Tel:29-87458116, E-mail: Wxiaoan3046@163.com

[通讯作者] *王静怡, 硕士, 主任医师, 国务院特贴专家, 从事中医脑病研究, Tel:029-87252581, E-mail: wjy5207@126.com

养心开郁片是王静怡主任医师的经验方,2001年起作为医院内部制剂用于临床治疗中-轻度抑郁症,疗效较好。由红参、黄芪、五味子、贯叶连翘组成,功效为益气养心、敛阴清火。本实验观察了其慢性应激抑郁模型大鼠行为和学习记忆能力的保护作用。

1 材料

1.1 药品与试剂 受试药养心开郁片由西安市中医医院制剂室提供,陕药管制字(2001)第1644号,批号20090420。每片重0.31g,相当于原生药1.32g。阳性药盐酸氟西汀,美国礼来公司制造,批号8193C。

1.2 动物 SD大鼠,雌雄兼有,雌性200~230g,雄性270~330g,由维通利华动物实验中心提供,SCXK(京)2006-0009。

1.3 器材 足底电击箱, Morris水迷宫,中国医学科学院药物研究所制。

2 方法

2.1 造模 为慢性轻度不可预见性的应激模型加孤养,参照文献[2-4]并略加改进。空白对照组雌雄分笼饲养,正常饮食饮水,不给任何刺激。其他5个组均单笼孤养,接受28d不可预知的应激刺激,每天随机给予1种。

2.2 分组和给药 正常大鼠72只。实验前进行1%蔗糖水训练3d,以改变动物原来的饮水习惯。于第4天开始24h禁水不禁食后,测4h内的1%蔗糖水偏嗜度^[1]。根据1%蔗糖水偏嗜度和体重随机分成6组,每组10~11只。即空白对照组、模型组、盐酸氟西汀组、养心开郁片高、中、低剂量组(1500, 750, 375 mg·kg⁻¹)。造模同时ig给药,每日1次,连续给药28d。均按10.0 mL·kg⁻¹体重给药,对照组、模型组ig等量蒸馏水。

2.3 行为学观察

2.3.1 1%蔗糖水偏嗜度的测试 每次禁水后,测定每组动物12h内的1%蔗糖水偏嗜度^[1]。

$$\text{蔗糖偏嗜度} = \frac{\text{蔗糖水消耗量}}{\text{蔗糖水消耗量} + \text{蒸馏水消耗量}} \times 100\%$$

2.3.2 Morris水迷宫实验^[5] 用Morris水迷宫对各组大鼠进行学习记忆能力检测。

定位航行试验:先进行9次定位航行试验,每天上、下午各做1次,于平台正对的第二象限处,将大鼠面向池壁放入水中,观察并记录大鼠寻找并爬上平台的路线图、持续时间(潜伏期)。如果大鼠在90

s内未找到平台,潜伏期记为90s。

空间搜索试验:撤除平台由同一水点将大鼠面向池壁放入水中,记录其在第四象限运动的总路程、时间、穿越目标次数和第一次穿越目标时间等(时限90s)。

2.4 统计学处理 用统计软件SPSS 13.0进行数据统计,数值均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对抑郁症模型大鼠1%蔗糖水偏嗜度的影响 28d的应激后,与空白对照组相比,模型组大鼠1%蔗糖水偏嗜度降低;Morris水迷宫中定位航行潜伏期延长;空间搜索时在第四象限的持续时间及路程缩短;变化均具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。符合抑郁模型成功的评判标准^[6-7]。

应激前、给药14d后各组大鼠1%蔗糖水偏嗜度差异无显著性。给药28d后,养心开郁片低、中剂量组、盐酸氟西汀组与模型组相比有统计学差异($P < 0.05$),其中养心开郁片低剂量组作用更明显。见表1。

表1 养心开郁片对抑郁症模型大鼠1%蔗糖偏嗜度的影响($\bar{x} \pm s$) %

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	蔗糖偏嗜度		
		应激前	第15天	第29天
空白对照	-	61.5 ± 23.2	88.8 ± 21.4	99.0 ± 3.4 ²⁾
模型	-	60.9 ± 28.2	92.8 ± 11.6	90.3 ± 9.0
盐酸氟西汀	6.7	65.0 ± 22.4	87.4 ± 24.4	97.2 ± 6.0 ¹⁾
养心开郁片	1500	66.1 ± 25.1	86.0 ± 19.5	93.2 ± 17.3
	750	64.8 ± 22.4	94.3 ± 4.0	97.3 ± 6.4 ¹⁾
	375	62.3 ± 21.1	97.6 ± 3.8	98.7 ± 2.7 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表2~3同)。

3.2 对抑郁症模型大鼠学习记忆的影响 从第7次定位航行试验开始,与模型组比较,各给药组的潜伏期均显著缩短($P < 0.05$),第8次差异高度显著($P < 0.01$),见表2。第8次定位航行轨迹图显示,模型组大鼠入水至寻找到平台所经过路线明显长于对照组,其航行方式为趋向式;各给药组所经过路线明显短于模型组,航行方式为直线式。

在空间搜索试验中,与模型组相比,养心开郁片中、小剂量组、盐酸氟西汀组大鼠穿越第四象限的时间、路程及次数明显增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表3。空间搜索轨迹图显示,各给药组在第四象限平台附近出现的路线明显多于模型组。

表 2 养心开郁片对抑郁症模型大鼠定位航行潜伏期的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	n	潜伏期/s				
			第 1 次	第 6 次	第 7 次	第 8 次	第 9 次
空白对照	-	11	89.2 ± 9.5	22.6 ± 27.2	7.7 ± 2.7 ²⁾	7.8 ± 5.0 ²⁾	6.4 ± 3.7 ²⁾
模型	-	10	89.5 ± 1.1	27.1 ± 29.6	27.3 ± 25.1	34.3 ± 20.8	18.4 ± 14.0
盐酸氟西汀	6.7	10	79.1 ± 8.9	18.4 ± 18.0	8.4 ± 3.3 ¹⁾	7.4 ± 5.7 ²⁾	8.5 ± 2.4 ¹⁾
养心开郁片	1 500	10	86.3 ± 9.3	16.0 ± 26.2	13.3 ± 12.7	12.3 ± 6.3 ²⁾	7.1 ± 5.9 ¹⁾
	750	11	80.5 ± 9.0	14.5 ± 10.1	10.2 ± 6.7 ¹⁾	9.4 ± 5.9 ²⁾	7.0 ± 4.1 ²⁾
	375	10	76.2 ± 8.7 ¹⁾	11.1 ± 12.2	7.3 ± 4.4 ¹⁾	9.7 ± 6.0 ²⁾	11.6 ± 8.4

表 3 养心开郁片对抑郁症模型大鼠空间搜索试验的记忆保持能力的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	n	第四象限路程/cm	第四象限时间/s	穿越目标次数/次
空白对照	-	11	1 700.2 ± 511.0 ¹⁾	32.2 ± 6.3 ²⁾	12.0 ± 5.0
模型	-	10	1 314.5 ± 359.1	24.7 ± 5.8	10.1 ± 3.7
盐酸氟西汀	6.7	10	1 747.3 ± 426.7 ¹⁾	30.0 ± 5.5 ¹⁾	14.0 ± 3.7 ¹⁾
养心开郁片	1 500	10	1 514.1 ± 203.1	28.2 ± 3.8	9.6 ± 2.6
	750	11	1 808.7 ± 498.4 ²⁾	30.4 ± 7.0 ¹⁾	13.5 ± 4.5 ¹⁾
	375	10	1 842.8 ± 533.8 ²⁾	30.0 ± 5.6 ¹⁾	16.1 ± 4.8 ²⁾

4 讨论

本实验采用的慢性不可预见性刺激和孤养相结合的方式复制大鼠抑郁症模型,其理论依据与人类抑郁症中慢性、低水平的应激源导致抑郁症发生的机理接近。大鼠对蔗糖水的嗜好降低,反映了其对幸福事件反应能力的下降,快乐体验能力的缺乏^[8]。本实验结果显示养心开郁片能提高大鼠的食欲和快乐体验能力及兴趣。

Morris 水迷宫的定位航行试验反映的是大鼠的记忆获取能力,空间搜索试验反映的是大鼠的记忆保持能力。实验结果显示,养心开郁片可明显提高大鼠的记忆获得和记忆保持能力。

ICD-10^[9]的中-轻度抑郁症状大部分属于中医虚证范畴,我们认为中-轻度抑郁发作,中医八纲辨证应以虚证为纲。通过相关中医证候的研究发现,其最多见的证型为心脾气阴两虚,兼有阴不敛阳、虚火上炎之象。故我们采用益气敛阴兼以清火为治则。养心开郁片君药红参、黄芪协同作用,补益心脾之气,治疗忧伤郁闷、少寐多梦、倦怠乏力、淡漠无欲等主症。臣药五味子协同红参酸甘敛阴,针对潮热汗出、阳痿早泄、月经失调等症。佐药贯叶连翘,长于清心火,用于心烦心悸、少寐多梦等症。四药合用,共奏益气养心、敛阴清火功效。

本实验表明养心开郁片可改善慢性抑郁症模型大鼠的行为活动及学习记忆能力,其作用机制有待进一步阐明。

validation of the chronic mild stress model of depression [J]. Eur J Pharmacol, 1996, 296 (2): 129.

- [2] Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation [J]. Psychopharmacology (Berl), 1997, 134: 319.
- [3] Kaye J, Morton J, Bowcutt M, et al. Stress, depression and psychoneuroimmunology [J]. J Neurosci Nurs, 2000, 32(2): 93.
- [4] 张均田,张庆柱.神经药理学研究技术与方法[M].北京:人民卫生出版社,2005:364.
- [5] Morris RGM. Spatial localization does not depend on the presence of local cues [J]. Learning Motivation, 1981, 12: 239.
- [6] Willner P. Animal models as stimulations of depression. Trends in pharmacological sciences [M]. Elsevier Science Publishers Ltd, 1991:131
- [7] Redei E E, Ahmadiyeh N, Baum A E, et al. Novel animal models of affective disorders [J]. Semin Clin Neuropsychiatry, 2001, 6 (1): 43.
- [8] Kitayama I, Wang P, Yamashita K, et al. Noradrenergic function in depression model rats [M]. Nomura J, ed. Neurobiology of depression and related disorders. New York: Acad Press, 1998: 236.
- [9] 世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类,临床描述与诊断要点 [M]. 范肖冬,等译.北京:人民出版社, 1993:90.

[责任编辑 聂淑琴]

[参考文献]

- [1] Elisabeta Moryl, Paul Willner. Pharmacological