

解郁丸抗抑郁作用机制的初步研究

马荣¹, 钱瑞琴^{2*}, 姚海燕², 库宝善²

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 北京大学医学部基础医学院, 北京 100191)

[摘要] 目的: 初步探讨解郁丸抗抑郁作用机制。方法: 采用高剂量阿朴吗啡导致体温下降试验, 5-羟色胺酸(5-HTP) 诱导甩头行为试验以及高效液相色谱-电化学检测法测定小鼠下丘脑、皮层、海马等脑内单胺类递质及其代谢产物含量。结果: 解郁丸能显著拮抗高剂量阿朴吗啡所致小鼠体温下降; 增加 5-HTP 诱导甩头行为。解郁丸单次和连续 14 d 给药, 可提高下丘脑中去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA) 与 DA 的代谢产物 3, 4-二羟基苯乙醇(DOPAC) 的比值; 也可使皮层中 5-HT, NE, 5-HT 的代谢产物 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA), DOPAC 含量升高, 降低 5-HT 与 5-HIAA 及 DA 与 DOPAC 的比值; 并可提高海马中 5-HT 与 5-HIAA 及 DA 与 DOPAC 的比值。解郁丸可使利血平化小鼠下丘脑中 NE, 5-HIAA, 海马中 5-HT, 5-HIAA, DA 与 DOPAC 的比值明显升高。结论: 解郁丸抗抑郁作用机制可能与调节不同脑区的 5-HT, NE 等神经递质有关。单次和连续 14 d 给药可增加不同脑区 5-HT, NE, DA 的含量, 连续 14 d 给药对利血平化所致不同脑区单胺类递质含量下降也有不同程度的翻转效应。

[关键词] 抗抑郁剂; 解郁丸; 抑郁症; 利血平化小鼠; 单胺类递质

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010) 10-0168-05

Preliminary Research on Mechanism of Antidepressant Effect of Jieyuwan

MA Rong¹, QIAN Rui-qin^{2*}, YAO Hai-yan², KU Bao-shan²

(1. Guanganmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

[Abstract] **Objective:** To study the antidepressant mechanism of Jieyuwan on animal models. **Method:** In order to elucidate the mechanism, the antidepressant effect of Jieyuwan was evaluated with antagonism of high dose of apomorphine and 5-HTP induced head-twitches in mice; the effects of Jieyuwan on the levels of monoamine and its metabolites in normal and reserpinized-mice were also studied with HPLC-ECD methods. **Result:** Jieyuwan greatly decreased the range of hypothermia induced by apomorphine in mice; increased the times of 5-HTP induced head-twitches in mice. Acute administration of Jieyuwan could significantly enhance the levels of NE, DA concentration and the ratio of DA to DOPAC in the hypothalamus of mice. Also, an increase in 5-HT, NE, 5-HIAA, DOPAC concentration, a decrease in value of 5-HT/5-HIAA, DA/DOPAC in cortex; an increase in value of 5-HT/5-HIAA, DA/DOPAC in hippocampus have been observed. Chronic administration (two weeks) of Jieyuwan increased the levels of 5-HT, DOPAC concentration and the ratio of 5-HT to 5-HIAA in hypothalamus of mice. Meanwhile, an increase in NE, 5-HIAA, DOPAC, a decrease in value of 5-HT/5-HIAA, DA/DOPAC in cortex of mice; an increase in 5-HT, NE, DA, 5-HIAA concentration and value of DA/DOPAC in hippocampus were shown. Jieyuwan could enhance the levels of 5-HT, 5-HIAA concentration and value of DA/DOPAC in hippocampus and NE, 5-HIAA concentration in hypothalamus of reserpinized mice. **Conclusion:** The results indicate that Jieyuwan could enhance the levels of 5-HT, NE and DA in brains with the acute and chronic administration (two weeks). Jieyuwan could also reverse the NE, DA and 5-HT depletion induced by reserpine in brains of mice.

[收稿日期] 2009-12-17

[第一作者] 马荣, Tel: 13661066533, E-mail: mr2003happy@163.com

[通讯作者] * 钱瑞琴, Tel: 010-62066280, E-mail: qianruiqin@bjmu.edu.cn

[Key words] antidepressant; Jieyuwan; depression; reserpinized-mice; monoamine transmitters

解郁丸在临床上不仅应用于治疗抑郁症,而且对于失眠症也疗效显著,同时副作用少,患者依从性好^[1]。说明其不仅具有抗抑郁作用同时也具有改善睡眠的作用^[2]。前期的研究结果显示解郁丸在多种抑郁动物模型中均显示一定的抗抑郁作用^[3]。本试验旨在初步研究解郁丸的抗抑郁作用机制。

1 材料

1.1 动物 ICR 雄性小鼠,体质量 18 ~25 g,由北京大学医学部实验动物中心提供,动物许可证号 SCXK(京)2002-0001。

1.2 药物及试剂 解郁丸的提取原粉由郑州豫密药业股份有限公司提供,批号 B20020101;盐酸氟西汀片,常州四药制药有限公司,批号 kc8247;帕吉林、5-羟色胺酸(5-HTP),由美国 Sigma 公司提供;盐酸阿朴吗啡注射液:沈阳第一制药厂,批号 860701;利血平注射液,上海医科大学红旗制药厂,批号 930905;去甲肾上腺素(NE),多巴胺(DA),5-羟色胺(5-HT),5-羟吲哚乙酸(5-HIAA),3,4-二羟基苯乙醇(DOPAC),高香草酸(HVA),辛烷基磺酸钠(SOS),乙二胺四乙酸二钠盐对照品,美国 Sigma 公司;甲醇 DimaTechnology, Inc. USA lot 49536;磷酸氢二钾, Mallinckrodt, Inc. arisKentucky 1LB (453.6Gms) 40361. USA. 377493-1M; 样品预处理 A 液: 0.4 mol·L⁻¹高氯酸;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⁻¹Na₂EDTA。

1.3 仪器 库仑阵列高效液相色谱系统和电化学检测器, Coularray, ESA, Inc., Chelmsford, MA; 超声匀浆器, 军事医学科学院实验仪器厂; 低温高速离心机, 美国 Beckman 公司; 涡旋振荡器, 江苏姜堰市沈高康健生化器具厂; 电子计时运动秒表, 98 量制粤字 03000202, 深圳市惠波工贸有限公司; 数字测温仪, 型号 SN2202(94) 量制京字 00000334, 北京师范大学司南仪器厂。

2 方法

2.1 高剂量阿朴吗啡致体温下降试验^[4] 小鼠随机分成 5 组, 分别为对照组、阿朴吗啡组(16 mg·kg⁻¹)、阿朴吗啡加氟西汀组(20 mg·kg⁻¹)、阿朴吗啡加解郁丸中剂量组(简称解中组, 131.5 mg·kg⁻¹)、阿朴吗啡加解郁丸高剂量组(简称解高组,

263 mg·kg⁻¹)。ig 给药 60 min 后, 测量肛温(T_0), 然后 sc 阿朴吗啡(16 mg·kg⁻¹), 30 min 后再次测量肛温(T_{30}), 计算各组小鼠肛温变化的差异($T = T_{30} - T_0$)。

2.2 5-羟色胺酸(5-HTP) 诱导甩头行为试验^[5]

小鼠随机分成 4 组, 分别为模型对照组、氟西汀组(20 mg·kg⁻¹)、解中、解高组。ip 帕吉林(100 mg·kg⁻¹) 30 min 后, ig 给药, 60 min 后, 再 ip 5-HTP(10 mg·kg⁻¹), 并立即放入 24 cm × 15 cm × 15 cm 的敞口箱内, 14 min 后开始观察, 并记录 2 min 内小鼠甩头次数, 每 10 min 观察 1 次, 连续观察 60 min。并累计 60 min 内的甩头总次数。

2.3 单次、连续 14 d 给药对鼠脑内下丘脑、皮层、海马单胺类递质含量的影响^[6]

2.3.1 分组和药物干预 随机分成 3 组, 分别为对照组、单次解郁丸中剂量组(单次给药组)、连续 14 d 解郁丸中剂量组(慢性给药组)。对照组和慢性给药组于早上 8 点开始 ig 给药, 1 次/d, 连续 14 d; 单次给药组于第 15 天给药。

2.3.2 样品预处理 单次给药组于给药后 1 h, 慢性给药组于末次给药后 24 h, 将小鼠脱颈处死, 在冰上迅速分离出下丘脑、皮层、海马, 分别放入 Eppendorf 管中, 用液氮处理后, 称重, 置于 -70 的冰箱中保存。称重后复融, 质量小于 100 mg 加入 200 μL 冰冷 A 液, 质量在 100 ~200 mg 加入 250 μL 冰冷 A 液, 质量大于 200 mg 加入 750 μL 冰冷 A 液, 冰浴中超声匀浆处理, 4 避光静置 60 min, 然后离心 20 min (12 000 r·min⁻¹, 4), 取上清加入半量上清液体积的 B 液, 涡旋混匀振荡 10 min, 4 避光静置 60 min, 再离心 20 min (12 000 r·min⁻¹, 4), 得上清, -80 的冰箱中保存待测。

2.3.3 色谱条件 色谱柱 DiamonsilimC₁₈ (4.6 mm × 150 mm) (Dikma Technologies 迪马公司) 其中流动相配制如下: 94% 的 150 mmol·L⁻¹枸橼酸-柠檬酸钠缓冲液(pH 4.3) 100 mmol·L⁻¹Na₂EDTA, 120 mmol·L⁻¹辛烷基磺酸钠和 6% 甲醇, 流速 1 mL·min⁻¹。检测器工作电压 750 mV。对照品在浓度和峰面积间有良好的线性关系 $r > 0.99$ 。

2.3.4 样品测定 将 2.3.2 样品上清过滤(孔径 0.22 μm) 处理后, 取 20 μL 自动进样

(ESAModel542), 5-HT, NE, DA 及其代谢产物 5-HIAA, HVA, DOPAC 含量以 $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 湿组织重表示。

2.4 慢性给药对利血平化小鼠脑内下丘脑、皮层、海马单胺类递质含量的影响^[7-8]。

2.4.1 分组和药物干预 随机分成 3 组, 分别为对照组、利血平组、利血平加解中组($131.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)。利血平加解中组 ig, 对照组和利血平组 ig 0.5% 羧甲基纤维素钠, 1 次/d, 连续 14 d; 利血平组和利血平加解中组于给药后 10 d, 开始 sc 利血平($0.25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 对照组注射相同体积的蒸馏水, 1 次/d, 连续 5 d。末次给药后 24 h, 将小鼠脱颈处死, 样品预处理、色谱条件、样品测定方法同 **2.3.2, 2.3.3, 2.3.4。**

表 1 解郁丸对阿朴吗啡所致小鼠体温下降的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	$T_0/$	$T_{30}/$	$T/$
对照组	-	36.60 \pm 0.32	37.63 \pm 0.49	0.93 \pm 0.67
阿朴吗啡	16	36.51 \pm 0.32	30.22 \pm 0.82 ³⁾	- 6.37 \pm 1.03 ³⁾
阿朴吗啡 + 氟西汀	16 + 20	36.43 \pm 0.36	32.19 \pm 1.33 ²⁾	- 4.24 \pm 1.21 ³⁾
阿朴吗啡 + 解中	16 + 131.5	36.46 \pm 0.27	32.20 \pm 1.44 ²⁾	- 4.26 \pm 1.32 ³⁾
阿朴吗啡 + 解高	16 + 263.0	36.63 \pm 0.57	31.65 \pm 1.41 ¹⁾	- 4.98 \pm 1.01 ¹⁾

注: 与阿朴吗啡组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ 。

3.2 解郁丸对 5-羟色胺酸诱导小鼠甩头行为的影响 从表 2 可见, 氟西汀组可增加 5-HTP 诱导小鼠甩头总次数, 与模型对照组比较($P < 0.01$)。解郁丸中, 高剂量组也可增加 5-HTP 诱导小鼠甩

表 2 解郁丸对 5-羟色胺酸诱导小鼠甩头行为的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	甩头总次数 /次数/60 min	不同时间段的甩头次数/2 min		
				14-16 min	24-26 min	34-36 min
对照	14	-	35.07 \pm 17.63	14.29 \pm 12.28	7.79 \pm 6.84	6.36 \pm 4.99
氟西汀	11	20.0	61.64 \pm 16.01 ²⁾	24.36 \pm 9.06 ¹⁾	16.45 \pm 9.80 ¹⁾	11.09 \pm 5.28
解中	12	131.5	51.92 \pm 19.67 ¹⁾	19.92 \pm 8.24	12.33 \pm 7.78	9.00 \pm 6.24
解高	12	263.0	62.25 \pm 19.51 ²⁾	23.67 \pm 7.43 ¹⁾	15.83 \pm 4.91 ¹⁾	12.50 \pm 7.82 ¹⁾

注: 与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ 。

3.4 解郁丸单次、连续 14 d 给药对小鼠皮层内单胺类递质及其代谢产物含量的影响(表 4)。

表 3 解郁丸单次及 14 d 给药对小鼠下丘脑内单胺类递质及其代谢产物含量的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	5-HT	单胺类递质及其代谢产物含量/ $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$				DA/DOPAC	5-HT/5-HIAA
		NE	DA	5-HIAA	DOPAC		
对照	122.33 \pm 15.27	225.25 \pm 80.71	31.07 \pm 4.37	91.75 \pm 24.52	53.62 \pm 15.98	0.65 \pm 0.27	1.38 \pm 0.20
解中单次	142.41 \pm 2.24	276.39 \pm 0.40 ¹⁾	67.49 \pm 2.47 ³⁾	108.60 \pm 16.92	60.96 \pm 6.67	1.12 \pm 0.08 ³⁾	1.34 \pm 0.19
解中 14 d	158.73 \pm 52.52 ¹⁾	245.57 \pm 3.67	22.48 \pm 4.48 ³⁾	49.39 \pm 6.41 ³⁾	86.85 \pm 17.14 ³⁾	0.28 \pm 0.11 ²⁾	3.14 \pm 0.65 ³⁾

注: 1. 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ (表 4 ~5 同)。

2.5 统计学方法 采用 SPSS11.0 统计软件, 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间差异采用方差分析, 用 Dunnet's 检验, 两两比较采用 LSD 检验。检验的显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。

3 结果

3.1 解郁丸对高剂量阿朴吗啡所致小鼠体温下降的影响(表 1)。

注射阿朴吗啡 30 min(T_{30}) 时, 阿朴吗啡组与对照组比较体温明显下降($P < 0.001$)。阿朴吗啡组的 T 与对照组比较明显下降($P < 0.001$)。氟西汀组, 解郁丸中剂量组和解郁丸高剂量组与阿朴吗啡组比较可拮抗小鼠体温下降($P < 0.01, P < 0.01, P < 0.05$)。

头总次数, 与模型对照组比较($P < 0.05, P < 0.01$)。

3.3 解郁丸单次、连续 14 d 给药对小鼠下丘脑内单胺类递质及其代谢产物含量的影响(表 3)。

3.5 解郁丸单次、连续 14 d 给药对小鼠海马单胺类递质及其代谢产物含量的影响(表 5)。

表 4 解郁丸单次及 14 d 给药对小鼠皮层内单胺类递质及其代谢产物含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	5-HT	单胺类递质及其代谢产物含量 /ng · g ⁻¹				DA/DOPAC	5-HT/5-HIAA
		NE	DA	5-HIAA	DOPAC		
对照	70.85 ±25.61	51.99 ±14.12	12.54 ±4.58	22.50 ±0.43	5.96 ±1.59	2.05 ±0.22	3.17 ±1.19
解郁丸单次	96.80 ±3.52 ²⁾	77.06 ±2.18 ³⁾	13.21 ±0.49	63.88 ±5.21 ³⁾	12.56 ±1.91 ¹⁾	1.07 ±0.12 ³⁾	1.53 ±0.18 ³⁾
解郁丸 14 d	84.75 ±5.35	60.77 ±0.79 ¹⁾	14.38 ±2.00	48.80 ±7.54 ³⁾	18.13 ±7.62 ³⁾	0.99 ±0.52 ³⁾	1.76 ±0.16 ²⁾

表 5 解郁丸单次及 14 d 给药对小鼠海马内单胺类递质及其代谢产物含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	5-HT	单胺类递质及其代谢产物含量 /ng · g ⁻¹				DA/DOPAC	5-HT/5-HIAA
		NE	DA	5-HIAA	DOPAC		
对照	40.18 ±1.15	51.94 ±6.69	12.65 ±10.02	40.93 ±3.99	23.22 ±7.45	0.47 ±0.28	0.99 ±0.12
解郁丸单次	39.21 ±1.66	47.97 ±0.37	10.06 ±0.40	29.70 ±1.36	3.57 ±0.16 ³⁾	2.82 ±0.25 ³⁾	1.33 ±0.11 ³⁾
解郁丸 14 d	43.88 ±2.94 ²⁾	70.41 ±2.79 ³⁾	33.02 ±6.50 ³⁾	86.8 ±20.47 ³⁾	17.45 ±2.42 ¹⁾	1.88 ±0.11 ³⁾	0.53 ±0.09 ³⁾

3.6 解郁丸慢性给药对利血平化小鼠脑内单胺类递质及其代谢产物含量的影响(表 6)。

表 6 解郁丸给药 14 d 对利血平化小鼠下丘脑内单胺类递质及其代谢产物含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	5-HT	单胺类递质及其代谢产物含量 /ng · g ⁻¹				DA/DOPAC	5-HT/5-HIAA
		NE	DA	5-HIAA	DOPAC		
对照	122.33 ±15.27	225.25 ±80.71	31.07 ±4.37	91.75 ±24.52	53.62 ±15.98	0.65 ±0.27	1.38 ±0.20
利血平	31.85 ±1.07 ³⁾	79.80 ±31.36 ³⁾	27.34 ±5.71	78.50 ±11.49	30.17 ±14.92 ²⁾	1.05 ±0.33 ¹⁾	0.42 ±0.05 ³⁾
利血平 + 解中	40.23 ±0.67	106.17 ±13.61	22.93 ±0.94	104.40 ±33.1 ¹⁾	29.83 ±13.74	0.96 ±0.47	0.42 ±0.13

注:与利血平组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ (表 7 ~8 同)。

3.7 慢性给药对利血平化小鼠皮层内单胺类递质及其代谢产物含量的影响(表 7)。

表 7 解郁丸给药 14 d 对利血平化小鼠皮层内单胺类递质及其代谢产物含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	5-HT	单胺类递质及其代谢产物含量 /ng · g ⁻¹				DA/DOPAC	5-HT/5-HIAA
		NE	DA	5-HIAA	DOPAC		
对照	70.85 ±25.61	51.99 ±14.12	12.54 ±4.58	22.50 ±0.43	5.96 ±1.59	2.05 ±0.22	3.17 ±1.19
利血平	17.82 ±0.41 ³⁾	4.65 ±0.32 ³⁾	7.11 ±2.56 ²⁾	27.17 ±7.34	8.65 ±6.85	2.28 ±2.1	0.71 ±0.21 ³⁾
利血平 + 解中	33.70 ±21.59	4.97 ±0.39	4.42 ±2.49	37.74 ±17.04	10.71 ±1.32	0.44 ±0.28 ²⁾	0.81 ±0.20

3.8 慢性给药对利血平化小鼠海马内单胺类递质及其代谢产物含量的影响(表 8)。

表 8 解郁丸给药 14 d 对利血平化小鼠海马内单胺类递质及其代谢产物含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	5-HT	单胺类递质及其代谢产物含量 /ng · g ⁻¹				DA/DOPAC	5-HT/5-HIAA
		NE	DA	5-HIAA	DOPAC		
对照	40.18 ±1.15	51.94 ±6.69	12.65 ±10.02	40.93 ±3.99	23.22 ±7.45	0.47 ±0.28	0.99 ±0.12
利血平	12.81 ±2.87 ³⁾	3.65 ±1.08 ³⁾	3.50 ±2.11 ²⁾	44.15 ±6.76	11.28 ±5.61 ²⁾	0.29 ±0.04	0.29 ±0.02 ³⁾
利血平 + 解中	19.48 ±1.08 ³⁾	3.82 ±1.74	4.04 ±1.35	56.87 ±1.89 ³⁾	7.73 ±5.15	0.64 ±0.22 ²⁾	0.34 ±0.01

4 讨论

抑郁症是一种以显著而持久的心境低落为特征的综合征,常伴有焦虑,躯体不适和睡眠障碍。其发病机制较为复杂,多数学者认为抑郁症的发生原因之一是中枢多个神经递质系统紊乱所致,并且发现神经递质与神经内分泌系统、免疫系统和基因表达调节等多方面均有关系。

阿朴吗啡致小鼠体温下降,反映对中枢去甲肾

上腺素重摄取及/或对去甲肾上腺素传递的影响^[4]。

5-HTP 诱导小鼠的甩头行为,反映的是药物使突触间隙中的 5-HT 含量增高,说明其抗抑郁作用与阻断中枢 5-HT 重摄取或抑制单胺氧化酶有关^[5]。2 个试验结果显示,氟西汀组、解中、解高组与阿朴吗啡组比较能显著拮抗小鼠体温下降。氟西汀组、解中组和解高组均可显著增加 5-HTP 诱导的甩头行为。因此,初步说明解郁丸可能既影响中枢去甲肾上腺

素的重摄取和/或传递, 又与阻断中枢 5-HT 重摄取或抑制单胺氧化酶有关。

在前期研究的基础上, 作者考虑解郁丸的抗抑郁作用可能与单胺类神经递质有关, 故进一步采用高效液相色谱-电化学检测法测定单次给药及连续 14 d 给药后小鼠脑内单胺类递质及其代谢产物含量的变化。结果显示, 单次给药后下丘脑中 NE, DA, DA/DOPAC 的比值升高; 皮层中 5-HT, NE, 5-HIAA, DOPAC 含量升高, 5-HT/5-HIAA 和 DA/DOPAC 的比值下降; 海马中 5-HT/5-HIAA 和 DA/DOPAC 的比值均明显升高。而连续 14 d 给药可使下丘脑中 5-HT, DOPAC 和 5-HT/5-HIAA 比值、皮层中 NE, 5-HIAA, DOPAC 含量升高, 5-HT/5-HIAA 和 DA/DOPAC 的比值下降; 并可提高海马中 5-HT, NE, DA, 5-HIAA 和 DA/DOPAC 的比值, 降低 DOPAC, 5-HT/5-HIAA 的比值。提示解郁丸可通过增加不同脑区 5-HT, NE, DA 的含量而起到抗抑郁作用。

目前认为引起单胺类神经递质及其代谢产物变化的因素主要有: 一是促进或抑制递质的合成和释放, 二是促进或抑制递质的分解代谢。促进递质的合成和释放时, 单胺类神经递质及其代谢产物的浓度升高, 5-HT/5-HIAA 和 DA/DOPAC 的比值减小。抑制重摄取的表现亦使单胺类递质本身及其代谢物的含量均升高。而单胺氧化酶抑制剂由于单胺氧化酶被抑制, 单胺递质不能被代谢, 故单胺递质本身含量升高, 其代谢物的含量则减低。因此, 表明解郁丸主要作用机制可能是促进递质的合成和释放或抑制单胺递质的重摄取, 但还应做进一步研究。

小鼠利血平化后, 突触后肾上腺素受体的敏感性增加, 脑内的单胺类神经递质含量显著减少, 5-HT/5-HIAA 和 DA/DOPAC 的比值显著下降, 表明单胺神经功能下降^[7]。本研究显示, 解郁丸连续 14 d 给药后对不同脑区的单胺类递质含量下降有不同程度的翻转效应, 下丘脑中 NE, 5-HIAA 明显升高; 海马中 5-HT, 5-HIAA, DA/DOPAC 的比值均明显升高。实验结果表明解郁丸可以调节海马和下丘脑等

不同脑区的单胺类递质, 从而起到抗抑郁作用。

综上, 本研究结果显示解郁丸抗抑郁作用机制可能与调节不同脑区的 5-HT, NE 等单胺类神经递质有关, 但抑郁症的发病机制是复杂的, 故对于解郁丸的抗抑郁作用机制的研究也可能涉及更多方面, 还有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] 沈振明, 朱美兰, 罗和春, 等. 中药解郁丸与麦普替林治疗抑郁症的疗效对照观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(5): 415.
- [2] 马荣, 姚海燕, 库宝善, 等. 解郁丸抗焦虑及催眠作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(6): 50.
- [3] 马荣, 库宝善, 姚海燕, 等. 解郁丸及其拆方对抑郁模型小鼠的抗抑郁作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(16): 115.
- [4] Puech A J, Chermat R, Poncelet M, et al. Antagonism of hypothemia and behavioral response to apomorphine: A simple, rapid and discriminating test for screening antidepressants and neuroleptics [J]. Psychopharmacology, 1981, 75(1): 84.
- [5] Goodwin G M, Green A R, Johnson P. 5-HT₂ receptor characteristics in frontal cortex and 5-HT₂ receptor-mediated head-twitch behaviour following antidepressant treatment to mice[J]. Br J Pharmacol, 1984, 83(1): 235.
- [6] Einat H, Belmaker R H, Kopilov M, et al. Rat brain monoamines after acute and chronic myo-inositol treatment [J]. Eur Neurol, 1999, 10: 27.
- [7] Jancsar S M, Leonard B E. Behavioural and neurochemical interactions between chronic reserpine and chronic antidepressants: A possible model for the detection of atypical antidepressants [J]. Biochemical Pharmacol, 1983, 32(10): 1569.
- [8] 程彤, 阮金秀, 罗质璞, 等. 绞股蓝皂甙对正常及利血平化小鼠脑单胺递质质量和体征的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8(1): 34.

[责任编辑 何伟]