

白芍提取物治疗抑郁症的实验研究

王景霞, 张建军*, 李伟, 苗春平, 刘妍, 林清, 陈振振
(北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 目的: 观察白芍提取物的抗抑郁作用。方法: 采用小鼠悬尾、小鼠强迫游泳及利血平拮抗实验。白芍提取物 22.5, 45, 90 mg·kg⁻¹ ig 7 d 后观察小鼠悬尾不动时间, 强迫游泳不动时间及体温变化。结果: 白芍提取物 45, 90 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 均可显著缩短小鼠悬尾及强迫游泳不动时间($P < 0.05$), 并显著对抗利血平所致的小鼠体温下降($P < 0.05$)。结论: 白芍提取物对小鼠具有明显的抗抑郁作用。

[关键词] 抑郁症; 白芍; 行为学; 悬尾; 强迫游泳; 利血平

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)07-0183-02

白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的根, 性味苦、酸, 微寒, 归肝、脾经, 具有养血敛阴、柔肝止痛、平抑肝阳的功效, 主治血虚阴亏、肝阳偏亢及胁肋疼痛、腕腹四肢拘挛作痛诸证^[1]。白芍主要含有芍药苷、牡丹酚、芍药内酯苷、氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷等化学成分^[2]。近期有报道白芍水煎剂有抗抑郁作用^[3], 而白芍治疗抑郁症的物质基础以及药理机制研究还未见报道。我们采用乙醇提取、大孔树脂精制的方法制备白芍提取物, 并控制提取物中芍药苷和芍药内酯苷的含量, 对其进行抗抑郁的动物实验, 探讨白芍抗抑郁的有效部位, 为白芍治疗抑郁症提供药效学依据。

1 材料

1.1 药物 受试药物: 白芍提取物(含 48.89% 芍药苷和 18.99% 芍药内酯苷), 由北京欧纳尔生物工程技术有限公司提供。阳性药盐酸氟西汀(Fluoxetine, Prozac 百忧解), 礼来苏州制药有限公司, 批号 A333341。

1.2 动物 ICR 雄性小鼠, 体重 18~22 g 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 合格证号 SCXK(京)2007-0001。所有动物提前 1 周购入, 常规饲养。

1.3 仪器 Medlab 生物信号采集系统(南京易美科技有限公司), JZ100 型 100g 张力换能器(高碑店

市新航机电设备有限公司), Sony DSC2P8 数码摄像机(上海索广电子有限公司), MC-145 电子体温计(欧姆龙大连有限公司)。

2 方法

2.1 小鼠悬尾实验^[4] 正常小鼠随机区组法分为 5 组, 即空白对照组、阳性药盐酸氟西汀组(3.5 mg·kg⁻¹)、白芍提取物 90, 45, 22.5 mg·kg⁻¹ 剂量组。各组均按 0.2 mL·(10 g)⁻¹ 体重 ig 给药。每日 1 次, 连续给药 7 d, 空白对照组给去离子水。于末次给药后 1 h 进行实验。将小鼠尾端(在距尾尖 2 cm 处)用胶布固定在 100 g 张力换能器的连线上, 使其呈倒悬状态, 头部离实验台约 15 cm, 换能器连接到 Medlab 生物信号采集系统, 适应 2 min 后, 记录 4 min 之内的不动时间(s)。

2.2 小鼠强迫游泳实验^[4] 动物分组及给药方式、剂量、时间同 2.1, 于末次给药后 1 h 进行实验。将小鼠单个放入高 20 cm, 直径 18 cm, 水深 10 cm, 水温(23±2) 的水缸中, 观察 6 min, 适应 2 min, 记录后 4 min 内累计不动时间(s)。

2.3 小鼠利血平拮抗实验^[4] 体温下降的观测正常小鼠随机区组法分为 6 组, 即空白对照组、模型组、盐酸氟西汀组(3.5 mg·kg⁻¹)、白芍提取物 90, 45, 22.5 mg·kg⁻¹ 剂量组。各组均按 0.2 mL·(10 g)⁻¹ 体重 ig 给药。每日 1 次, 连续给药 7 d, 空白对照组 ig 给去离子水。于末次给药后 1 h, 按 1.6 mg·kg⁻¹ 剂量 ip 利血平, 2 h 后测小鼠肛温(将电子体温计探头插入小鼠肛门内约 1.5 cm 处)。

2.4 统计学处理 实验结果均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 使用 SPSS13.0 软件中的方差分析

[收稿日期] 20100202(005)

[作者简介] 王景霞, 博士, 副教授, 中药基本理论, Tel: (010) 64286993, E-mail: wjxl17@sohu.com

[通讯作者] * 张建军, Tel: (010) 64286993, E-mail: zjj59@163.com

(ANOVA) 进行检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

3 结果

3.1 白芍提取物对小鼠悬尾不动时间的影响 实验结果表明, 白芍提取物 $90, 45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量均能明显缩短小鼠悬尾不动时间, 与空白组比较差异显著 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 白芍提取物对小鼠悬尾不动时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	不动时间 / s
空白	—	105 \pm 8.91
盐酸氟西汀	3.5	32 \pm 4.54 ¹⁾
白芍提取物	22.5	91 \pm 16.03
	45	30 \pm 4.92 ¹⁾
	90	60 \pm 11.26 ¹⁾

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$ (下同)。

3.2 白芍提取物对小鼠强迫游泳不动时间的影响 实验结果表明, 白芍提取物 $90, 45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量均能明显缩短小鼠强迫游泳不动时间, 与空白组比较差异显著 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 白芍提取物对小鼠强迫游泳不动时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	不动时间 / s
空白	—	142 \pm 21.94
盐酸氟西汀	3.5	65 \pm 17.27 ¹⁾
白芍提取物	22.5	128 \pm 19.34
	45	64 \pm 24.00 ¹⁾
	90	79 \pm 39.33 ¹⁾

3.3 白芍提取物对利血平所致小鼠体温下降的影响 实验结果表明, 白芍提取物 $90, 45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量均能显著对抗利血平所致小鼠体温下降, 与模型组比较差异显著 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 白芍提取物对利血平所致小鼠体温下降的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	体温 /
空白	—	37.44 \pm 0.36
利血平	1.6	35.15 \pm 0.51
盐酸氟西汀	3.5	36.69 \pm 0.35 ¹⁾
白芍提取物	22.5	35.34 \pm 0.43
	45	37.14 \pm 0.53 ¹⁾
	90	36.86 \pm 0.77 ¹⁾

4 讨论

本实验采用抑郁动物模型对白芍提取物进行研究, 探讨其抗抑郁的有效成分, 并为中医药治疗抑郁症提供思路和方法。抑郁症的动物模型很多, 小鼠悬尾试验和小鼠强迫游泳试验具有简单、经费少、敏感和可靠性较强的特点^[5], 因此本研究首先采用这两个模型对白芍提取物进行初步研究。实验结果表

明, 白芍提取物 $90, 45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量可显著缩短小鼠悬尾试验和小鼠强迫游泳试验的不动时间, 而且有明显的量效关系, 显示其具有抗抑郁作用。抑郁症的发病机理中最有名的假说之一, 认为是由于在特定的神经传导通路上神经递质 5-羟色胺的含量不足或功能降低, 并在此基础上去甲肾上腺素 (NA) 功能减弱, 胆碱能神经系统相对占优势所引起^[6]。利血平是一种囊泡再摄取抑制剂, 它不可逆的损伤囊泡膜, 损毁囊泡膜功能, 使递质留在囊泡外, 易被单胺氧化酶降解, 从而使神经递质 (NE, DA, 5-HT) 耗竭, 引起行为和生理上的变化^[7]。本实验中白芍提取物能拮抗利血平所致的小鼠体温下降, 说明其作用机制可能与单胺递质有关。

白芍提取物采用乙醇提取、大孔树脂精制的方法制备, 其中含芍药苷 48.89% 和芍药内酯苷 18.99%。芍药苷和芍药内酯苷都属于苷类成分。近期研究发现, 白芍总苷对东莨菪碱引起的小鼠学习和记忆获得不良有改善作用, 能增强正常小鼠的学习和短时记忆^[8]。白芍提取物在 3 种抑郁症动物模型上表现出的有效性, 说明白芍抗抑郁的有效成分可能是芍药苷或芍药内酯苷, 也可能是两者的综合作用, 这还有待于进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 463.
- [2] 陈四平, 张浩, 李相坤, 等. 中药白芍的研究进展 [J]. 承德医学院学报, 2008, 15(3): 293.
- [3] 邵继红, 韩珍, 杨艳, 等. 白芍抗抑郁作用的实验研究 [J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30(6): 490.
- [4] 张均田. 现代药理实验方法 [M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998: 1061.
- [5] 吕俊华, 钟玲. 实验性抑郁症动物模型的评价 [J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17(9): 916.
- [6] Owens M J, Nemeroff C B. The role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter [J]. Clin Chem, 1994, 40(2): 288.
- [7] Brugge K L, Hingtgen J N, Aprison M H, et al. Potentiated 52 hydroxytryptopan induced response suppression in rats following chronic reserpine [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1987, 26(2): 287.
- [8] 蒋午峻, 王巧, 李小娜, 等. 白芍总苷的药理作用和质量控制方法研究进展 [J]. 河北医科大学学报, 2006, 27(5): 500.

[责任编辑 聂淑琴]