

# 达维胶囊对精神分裂症阴性症状小鼠的治疗作用及机理研究

崔界峰<sup>1,2\*</sup>, 宋崇顺<sup>1</sup>, 任 映<sup>1</sup>, 尹军祥<sup>1</sup>, 郭 菁<sup>1</sup>, 孙海芸<sup>1</sup>, 杨金铎<sup>1</sup>

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2. 北京回龙观医院, 北京 100096)

[摘要] 目的: 研究达维胶囊(达维)对精神分裂症阴性症状模型小鼠的治疗作用及相关机理。方法: 注射低于麻醉剂量的氯胺酮(30mg/kg), 制作精神分裂症阴性症状动物模型, 用强迫游泳法测定各组小鼠在游泳时保持不动时间, 评价达维胶囊对精神分裂症阴性症状小鼠的治疗效果。并用荧光分光光度法测定小鼠全脑内及血清中神经递质(DA, NA, 5-HT)含量, 探讨其作用机制。结果: 与模型组相比, 达维大、中剂量组及氯氮平组能使小鼠强迫游泳保持不动时间明显缩短, 脑内及血中 5-HT 含量明显降低, 血中 NE 水平明显升高。结论: 达维胶囊对精神分裂症的阴性症状小鼠有一定的治疗作用, 其作用机理可能与其能调节脑内 5-HT 和 NE 能神经系统功能有关。

[关键词] 达维胶囊; 氯胺酮; 精神分裂症阴性症状动物模型; 强迫游泳实验

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)03-0041-03

## Effects and Mechanism of Dawei Capsule on Negative Symptoms in Schizophrenia Model Mice

CUI Jiefeng<sup>1,2\*</sup>, SONG Chong-shun<sup>1</sup>, REN Ying<sup>1</sup>, YIN Jun-xiang<sup>1</sup>, GUO Jing<sup>1</sup>; SUN Hai-yun<sup>1</sup>, YANG Jin-duo<sup>1</sup>

(1. Dongzhimeng Hospital affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Huilongguan Hospital of Beijing, 100096 China)

[Abstract] **Objective:** To observe therapeutic effect and mechanism of negative symptoms in schizophrenia model mice by DaWei Capsule. **Methods:** Negative symptoms of schizophrenia model were developed by subanesthetic dose (30mg/kg) Ketamine-induced enhancement of immobility time of forced swimming, and shorten immobility time of forced swimming was observed. Moreover, the levels of neurotransmitter in mice brains (DA, NA, 5-HT) were measured by fluorospectrophotometry in order to explore the action mechanisms. **Results:** Compared with model group, DaWei Capsule with large, medium, and small dose, and clozapine can significantly shorten immobility time of forced swimming in mice, and content of 5-HT in brain and serum decreased and level of NE in serum increased in DaWei Capsule group. **Conclusion:** DaWei capsule and clozapine have effect on the treatment of negative symptoms in schizophrenia. action mechanism of which may be involved in 5-HT and NE system in brain.

[Key words] DaWei Capsule; ketamine; schizophrenia animal model with negative symptoms; forced swimming test

精神分裂症阴性症状是一种精神缺陷症状, 在临床上主要表现为情感淡漠、社会退缩、意志衰退等

症状, 大脑器质性病变是精神分裂症阴性症状发生的基础; 并且阳性症状也可转化为阴性症状, 而最终导致慢性衰退而致残。在临床可通过精神评定量表来鉴别精神分裂症的阴性症状和阳性症状。小鼠强迫游泳实验是精神病科常用的筛选精神分裂症阴性症状药物的经典方法。加强抗精神障碍药物的研

[收稿日期] 2005-04-20

[通讯作者] 崔界峰, Tel: (010) 89140838; E-mail: cjfleopard@

yahoo.com.cn

究,寻找新的抗精神病药物,特别是抗阴性症状药物的筛选越来越重要。我们在查阅文献的基础上,建立了氯胺酮所致精神分裂症阴性症状实验动物模型<sup>[1,2]</sup>,并观察了达维胶囊对此模型的影响。

### 1 材料和方法

**1.1 药物** 达维胶囊:由莪术、延胡索、赤芍等中药组成,由张家口市中药厂提供,批号为 020518;氯氮平:北京益民药业有限公司生产,25mg/片,批号为 0307040;氟哌啶醇:上海九福药业有限公司生产,2mg/片,批号为 030111;盐酸氯胺酮注射液:北京制药厂生产,100mg/支,批号为 021201;羧甲基纤维素钠(CMC):北京精求化工有限责任公司生产,1000g/袋,批号为 3405005。

**1.2 仪器** 荧光分光光度计(MPF-4 型,Hitachi, ltd. Tokyo, Japan)。

**1.3 动物** ICR 清洁级雄性小鼠,体重 25~30g,由北京维通利华动物有限公司提供,许可证号为:京动许字(2000)第 004 号。

**1.4 实验方法** 将雄性小鼠随机分为 7 组,对照组(CMC 等容量),模型组(CMC 等容量),达维大、中、小剂量组,给药剂量分别为 24、12、6g 生药/kg,分别为临床用药的 14、7、3.5 倍,氯氮平组(8mg/kg),氟哌啶醇组(0.67mg/kg),每组 14 只。以上各组药物均用 0.5% CMC 配制,除正常对照和模型组给 0.5% CMC 外,其余各组均给相同体积的受试药物,0.1mL/10g,ig, qd。除正常对照组外,其它各组小鼠均给氯胺酮 30mg/kg, ip, qd, 共 14d,造模后第 8d 开始给药。在第 14d 造模后 24h,做强迫游泳实验。

### 1.5 测定指标

**1.5.1 强迫游泳实验** 实验在直径为 40cm,高度为 50cm,水的深度为 15cm 的玻璃缸中进行,实验前 12h 禁食不禁水,水温 25±2℃。动物灌胃给药后 1h,将每只小鼠放入水中使其强行游泳 4min,一次只游泳 1 只小鼠,记录后 3min 内小鼠游泳累计不动的时

间<sup>[3]</sup>。

**1.5.2 脑和血清神经递质的测定** 在造模后第 14 天,强迫游泳后 24h,摘取眼球取血,离心分离血清,取血后立即取出全脑,0.1g 大脑组织/mL,用超声粉碎机在冰浴中均浆,用荧光分光光度法分别测定血清和大脑组织中神经递质 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)及多巴胺(DA)的含量<sup>[3]</sup>。

**1.6 统计方法** 实验结果应用 SPSS 软件进行统计分析,多组比较采用 ONE-WAY ANOVA,两两比较应用 LSD。结果采用均值±标准差表示,双侧 t 检验。

## 2 结果

**2.1 小鼠强迫游泳实验** 结果见表 1。

表 1 各组小鼠强迫游泳实验结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量	保持不动时间(秒)
对照组	10	—	14.40±19.25
模型组	13	—	101.46±22.49 <sup>1)</sup>
达维大剂量组	14	24g/kg	42.71±33.26 <sup>1)</sup>
达维中剂量组	14	12g/kg	57.64±27.02 <sup>3)</sup>
达维小剂量组	14	6g/kg	55.14±28.38 <sup>3)</sup>
氯氮平组	14	8mg/kg	31.07±22.95 <sup>3)</sup>
氟哌啶组	14	0.67mg/kg	101.00±39.49

注:与正常组相比<sup>1)</sup> P<0.01;与模型组相比<sup>2)</sup> P<0.05,<sup>3)</sup> P<0.01,(下同)。

从表 1 可看出,与对照组相比,模型组小鼠强迫游泳保持不动时间明显延长, P<0.01。与模型组相比,达维大、中、小剂量组和氯氮平组,小鼠强迫游泳保持不动时间明显缩短, P<0.01。

**2.2 小鼠神经递质测定** 结果见表 2、3。从表 2 可看出,与对照组相比,模型组小鼠脑内 5-HT 含量明显升高, P<0.01。与模型组相比,达维大剂量组小鼠脑内 5-HT 含量明显降低 P<0.01。氯氮平组、氟哌啶醇组小鼠脑内 5-HT 含量均明显升高, P<0.05。达维大、中、小剂量组、氯氮平组、氟哌啶醇组脑内 NE 及 DA 含量均未见明显变化。

表 2 各组小鼠脑组织 5-HT、NE、DA 含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量	5-HT	NE	DA
对照组	10	—	162.25±103.57	162.42±126.62	515.13±188.93
模型组	13	—	524.07±204.49 <sup>1)</sup>	218.43±177.75	566.35±200.56
达维大剂量组	14	24g/kg	264.13±154.93 <sup>3)</sup>	200.78±127.93	551.60±156.85
达维中剂量组	14	12g/kg	439.75±205.45	153.70±61.01	535.72±144.24
达维小剂量组	14	6g/kg	597.30±223.32	193.19±152.64	535.47±233.48
氯氮平组	14	8mg/kg	689.94±106.93 <sup>2)</sup>	211.16±177.23	596.10±197.73
氟哌啶组	14	0.67mg/kg	734.54±130.21 <sup>3)</sup>	105.24±14.53	415.86±33.94

表 3 各组小鼠血清中神经递质(5-HT、NE、DA)含量比较(ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量	5-HT	NE	DA
对照组	10	—	339.92 ± 52.82	97.13 ± 22.89	364.21 ± 122.94
模型组	13	—	450.17 ± 100.21 <sup>1)</sup>	67.21 ± 15.15 <sup>1)</sup>	290.95 ± 119.61
达维大剂量组	14	24g/kg	287.92 ± 48.03 <sup>3)</sup>	94.03 ± 18.53 <sup>3)</sup>	363.96 ± 124.19
达维中剂量组	14	12g/kg	265.83 ± 45.16 <sup>3)</sup>	87.61 ± 14.43 <sup>3)</sup>	341.81 ± 126.18
达维小剂量组	14	6g/kg	309.32 ± 70.98 <sup>3)</sup>	56.36 ± 8.14	239.27 ± 108.96
氯氮平组	14	8mg/kg	350.10 ± 120.02 <sup>3)</sup>	92.04 ± 12.82 <sup>3)</sup>	265.24 ± 80.44
氟哌啶组	14	0.67mg/kg	266.12 ± 52.60 <sup>3)</sup>	47.37 ± 10.51 <sup>3)</sup>	285.34 ± 104.55

从表 3 可看出,与对照组相比,模型组小鼠血清 5-HT 浓度明显升高,NE 浓度明显降低,DA 浓度未见明显差异。与模型组相比,达维大、中、小剂量组血清 5-HT 浓度明显降低,大、中剂量组血清 NE 浓度明显升高,而达维小剂量组 NE 浓度未见明显变化;氯氮平组血清 5-HT 明显降低,NE 浓度明显升高;氟哌啶醇组血清 5-HT 及 NE 浓度均明显降低。各组间血清 DA 含量均未见明显变化。

### 3 讨论

Delisi 等的研究发现了慢性精神分裂症患者存在有 5-HT 能神经功能亢进的现象,这类患者全血中 5-HT 含量明显高于正常对照组,提示,阴性症状可能与 5-HT 能神经功能亢进有关。NE 能神经与信息的感受和处理密切相关,加强 NE 能神经在边缘系统和颞叶区域的活动,则可使这些区域对信息表达更加敏感,可以产生类似精神分裂症患者的思维云集症状,这表明阳性症状可能与 NE 能神经功能亢进有关。而 Pickar 发现,NE 能神经功能低下可能与阴性症状有关<sup>[4]</sup>。

达维胶囊可明显改善精神分裂症患者的阴性症状,可明显缩短氯胺酮所致阴性症状小鼠强迫游泳实验中保持不动时间,并可明显升高模型动物大脑和血清 NE 含量,而降低 5-HT 含量,提示其可能通过影响 NE 和 5-HT 受体而改善阴性症状,表明达维胶囊与非典型抗精神病药氯氮平有相似药理作用。但在氯胺酮所致精神分裂症阴性症状模型动物脑内及血中神经递质的测定结果中又有所差异,达维胶囊

可明显降低脑内 5-HT 水平,而氯氮平则可明显升高脑内 5-HT 含量,这可能与所取脑组织部位不同以及脑内反馈作用有关,5-HT 神经核 5-HT 含量必然较高,全脑组织 5-HT 含量必然降低,关于这一点尚需进一步探讨。与模型组相比,达维胶囊能调节 5-HT、DA、NA 能神经所分泌神经递质的升高或降低,而使其更接近于正常水平,而不是更使其偏离。达维胶囊作为一个复方,可能作用于脑内多靶点及多个受体系统,或作为部分神经激动剂,在不同部位及状态下,产生激动或拮抗作用,对脑内机能进行调整,使病理状态逆转,而趋于正常水平,这正符合中医药理论中的“调和阴阳”观点。而其作用靶点仍需进一步探索和研究。

### [参考文献]

- [1] Axel Becher, Brigitter Peters, Helmut Schroeder, et al. Ketamine-induced changes in rat behavior: A possible animal model of schizophrenia [J]. Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2003, 27: 687-700.
- [2] Becker A, Grecksch G. Ketamine-induced changes in rat behaviour: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004, 28(8): 1267-1277.
- [3] 欧玉清,邢继强.采用荧光法同时测定鼠脑中 4 种单胺类神经递质[J].黑龙江医药科学,1998,21(5): 1-2.
- [4] 王晓慧,孙家华.现代精神医学[M].北京:人民军医出版社,2002. 653.