

克郁舒神颗粒对实验性恶劣心境大鼠体重及行为学影响的研究

王 健^{1*}, 高 波², 张茂云¹

(1. 长春中医学院附属医院, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学生命科学院, 吉林 长春 130012)

[摘要] 目的: 研究克郁舒神颗粒对实验性恶劣心境大鼠体重及行为学的影响。方法: 雄性 Wistar 大鼠, 随机分为对照组、模型组、克郁舒神颗粒高、中、低剂量组和氟西汀组, 每组 10 只。采用慢性不可预见的温和性应激和孤养方法制备实验性恶劣心境大鼠模型。观察大鼠体重, 应用 Oper-Field 法和糖水消耗实验研究大鼠行为学改变。结果: 与模型组比较, 克郁舒神颗粒大、中剂量组和氟西汀组大鼠体重增加; 克郁舒神颗粒各剂量组和氟西汀组大鼠糖水消耗量、水平活动和垂直活动得分显著增加。结论: 克郁舒神颗粒可明显改善实验性恶劣心境大鼠的抑郁行为。

[关键词] 克郁舒神颗粒; 恶劣心境; 体重; 行为学; 大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)07-0031-04

Effect of Keyushushen Granule on Weight and Behavior of Experimental Dysthymia Rat

WANG Jian^{1*}, GAO Bo², ZHANG Mao-yun¹

(1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Changchun University of TCM, Jilin Changchun 130021, China;
2. College of Life Science of Jilin University, Jilin Changchun 130012, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Ke yushushen granule on body weight and behavior of experimental dysthymia rat. **Method:** Male Wistar rats were randomly divided into the following groups, control, model, Ke yushushen granule (low dose, middle dose, high dose) and Fluoxetine with 10 rats in each group. The rats were separately raised and put under chronic unpredictable mild stress, in order to induce the model of dysthymia. The weight of the rats was observed and their behavioral changes were studied via sucrose-water consumption and Oper-field test. **Results:** The results showed that the weight was higher in the high and middle dose groups of Ke yushushen and Fluoxetine compared with the model group. The sucrose consumption and activities were higher in the three doses of Ke yushushen granule and Fluoxetine groups. **Conclusions:** Ke yushushen granule is effective in mitigating depressed behavior of experimental dysthymia rats.

[Key words] Ke yushushen granule; Dysthymia; Body weight; Behavior; Rat

恶劣心境在我国既往称为抑郁性神经症。我国 12 地区神经症流行病学调查表明, 本病患率为

3.1%, 华西医科大学调查本病占精神科门诊患者的 21.2%, 占神经症的 70.6%^[1]。我们在临床中应用克郁舒神汤治疗本病取得一定疗效, 且无明显副作用, 为方便患者服用, 制成颗粒制剂。为进一步研究该药物作用机理, 本课题观察了不同剂量克郁舒神颗粒对实验性恶劣心境大鼠体重及行为学的影响, 总结如下。

[收稿日期] 2006-03-13

[基金项目] 吉林省教育厅科技计划课题(吉教科合字 2004 第 41 号)

[通讯作者] 王健, Tel: (60431) 6177234; E-mail: jiarw222@163.com

1 材料

1.1 实验动物 雄性 Wistar 大鼠, 体重 250~300g, 由长春高新医学动物实验研究中心提供(动物合格证号为 0017462)。

1.2 仪器 HG303-4 型烘箱(南京实验仪器厂生产); 大鼠行为观察敞箱(自制, 长宽均为 80cm、高为 40cm 内空的立柱体, 壁周为黑色, 地面用黑线划分为面积相等的 25 块); DIT-2 型大鼠跳台反应箱(中国医学科学院药物研究所)。

1.3 药物 克郁舒神颗粒。组成: 香附、川芎、苍术、柴胡、栀子, 以上药物比例为 3:1:1:1:1。将苍术、香附、川芎置于水蒸气蒸馏器内, 加约 5~6 倍蒸馏水, 浸泡 12h, 减压, 加热至沸, 在 0.4kg 左右的压力回流 6h, 收集油层, 得挥发油, 并用 β -环糊精包合。栀子、柴胡经粉碎(过 10 目)与蒸馏后的苍术、香附等药渣混合, 加 10 倍量水常压加热回流 2h, 提取 2 次。将栀子、柴胡、苍术等药的水提取物干燥, 粉碎, 与挥发油的包合物混合均匀为湿法颗粒, 1g 颗粒相当于 16g 生药。质控指标: 以栀子苷含量确定提取最佳工艺。以上制备过程由吉林大学生命科学院完成。盐酸氟西汀片(奥贝汀), Eli Lilly and Company Limited 生产, 批号: GT2334, 加拿大奥贝泰克制药有限公司。

2 方法

2.1 动物模型制备 采用慢性不可预见的温和性应激(chronic unpredictable stress, CUMS)结合孤养模型。

参照谢忠礼、Willner^[35]方法: 将动物予以夹尾 1min, 禁水 24h, 禁食 24h, 45℃环境 5min, 昼夜颠倒 24h, 电击, 4℃冰水游泳 5min 7 种刺激方法。由于机体对同种强度的单一应激容易产生耐受性, 因此本实验运用这 7 种不可预知的刺激方式以每 d 采取 1 种的频率交替应激, 共安排 4 周, 每种方法各进行 4 次。每种刺激的操作方法如下: ①禁食: 24h 禁食; ②禁水: 24h 断水; ③昼夜颠倒: 于早 7:00 将动物放入暗室中, 不开灯使动物处于黑暗状态; 至晚 19:00 将暗室的日光灯打开, 使动物处于光照状态, 直至次日早 7:00 取出。④冰水游泳: 游泳器具为一长方形硬塑料盒, 长 50cm 宽 25cm, 高度 30cm 以上, 将动物放入盛有 4℃冰水箱中, 箱内冰水的深度为 15cm, 5min 后将动物取出放回笼中。⑤热烘: 烘箱温度调至 45℃恒定, 将动物放入烘箱中, 5min 后将动物取

出。⑥夹尾: 使用的文件夹夹在距离大鼠尾根 1cm 处, 持续 1min 后, 将大鼠放回笼中。⑦电击: 使用大鼠跳台箱操作, 将跳台箱内的跳台取出, 使大鼠直接接受电击。利用变压线圈将电压控制在 36v, 每隔 1min 一次, 每次通电 10s, 共进行 30 次。造模动物单笼饲养以出现下述结果为模型制备成功标准: 活动减少, 常蜷缩少动, 快感缺乏, 一般出现在慢性应激 2~3 周后。

2.2 实验动物分组 应用 open-field 法作行为学评分^[2], 剔除水平运动和垂直运动总分低于 30 分或高于 120 分的动物, 共选择评分相近的大鼠 60 只, 均匀分为 6 组: 对照组、模型组、克郁舒神颗粒低、中、高剂量组、氟西汀组, 每组 10 只。对照组每笼饲养 5 只, 其余各组每笼饲养 1 只。实验第 8d 开始分别给予克郁舒神颗粒 0.375g/kg, 0.750g/kg, 1.50g/kg 体重(低、中、高剂量); 氟西汀组给予氟西汀 1.87mg/kg 体重, 均溶于 2mL 生理盐水中灌胃; 每日 1 次, 连续 4 周, 对照组同期相同条件下饲养、抓捕与处理, 和模型组给予等量生理盐水灌胃。

2.3 体重及行为学测定

2.3.1 体重测定 测量各组大鼠在慢性应激第 1, 8, 15, 22, 29d, 即每隔 1 周的体重情况。

2.3.2 行为学测定 ①糖水消耗试验: 参照文献^[6], 各组大鼠在实验的 1, 8, 15, 22, 29d, 每隔 1 周进行试验, 即测定禁水 24h 后第 1h 内动物饮用 1% 蔗糖溶液的量, 饮用量反映了大鼠快感反应。②旷野试验(Open-field test): 以动物穿越地面方块数(四爪跨入)作为水平活动(crossing)得分, 以直立次数(两前肢离地 1cm 以上)为垂直活动(rearing)得分。每只动物每周进行 1 次测定, 每次 3min, 室内隔音。水平活动得分反映大鼠的运动活动性水平; 垂直活动得分则反映其兴趣高低。

2.4 统计学处理 应用 SPSS 11.5 for Windows 统计软件。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组均数之间的显著性检验应用方差分析(F 检验), 每两组均数间的显著性检验采用 Q 检验。

3 结果

3.1 各组大鼠一般状态变化

3.1.1 外观变化 大鼠模型制备 2 周后出现活动明显减少, 常蜷缩少动, 各治疗组大鼠情况均好于模型组。

3.1.2 动物存活情况 模型组, 克郁舒神颗粒低、

高剂量组, 氟西汀组各死亡 1 只, 分析死亡原因为自
发疾病。

3.2 各组大鼠体重变化

造模 15d 时, 恶劣心境模

型大鼠体重明显降低, 结合外观变化, 说明模型制备
成功。22d, 29d 时, 克郁舒神颗粒中、高剂量组和氟
西汀组均可以明显增加大鼠体重。结果见表 1。

表 1 各组大鼠体重的变化($\bar{x} \pm s, g$)

组别	剂量(g/kg)	1d	8d	15d	22d	29d
对照组	-	270.35 ± 22.57	282.47 ± 25.32	319.58 ± 22.75 ²⁾	327.39 ± 19.78 ²⁾	349.58 ± 29.45 ²⁾
模型组	-	281.25 ± 23.48	283.55 ± 27.34	287.07 ± 19.82	294.27 ± 21.74	302.55 ± 23.35
克郁舒神颗粒	0.375	276.34 ± 19.59	280.47 ± 20.49	293.44 ± 25.02	305.29 ± 22.47	316.58 ± 21.43
克郁舒神颗粒	0.750	273.29 ± 20.23	282.34 ± 22.35	299.67 ± 25.48	312.57 ± 23.57	325.65 ± 19.46 ¹⁾
克郁舒神颗粒	1.50	276.86 ± 21.48	282.46 ± 23.43	304.59 ± 23.75	320.34 ± 20.75 ²⁾	336.34 ± 21.87 ²⁾
氟西汀组	0.00187	272.93 ± 18.23	288.23 ± 26.23	301.85 ± 21.04	322.35 ± 25.76 ²⁾	340.34 ± 20.28 ²⁾

注: 与模型组比较: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, 下同。

3.3 各组大鼠行为学变化比较

3.3.1 各组大鼠糖水消耗量变化

造模 8d 开始, 恶劣心境模型大鼠糖水消耗量显著减少, 即为快感

缺失; 克郁舒神颗粒各剂量组和氟西汀组可显著增
加大鼠糖水消耗量。结果见表 2。

表 2 各组大鼠糖水消耗量比较($\bar{x} \pm s, mL$)

组别	剂量(g/kg)	1d	8d	15d	22d	29d
对照组	-	31.24 ± 3.56	34.32 ± 4.67 ²⁾	36.38 ± 3.95 ²⁾	37.58 ± 2.75 ²⁾	35.74 ± 2.99 ²⁾
模型组	-	28.37 ± 3.97	25.34 ± 3.56	19.58 ± 3.47	16.55 ± 3.87	13.54 ± 3.02
克郁舒神颗粒	0.375	29.35 ± 3.46	29.67 ± 3.84 ¹⁾	24.24 ± 3.78 ¹⁾	26.76 ± 3.94 ²⁾	28.45 ± 4.32 ²⁾
克郁舒神颗粒	0.750	28.96 ± 3.47	29.59 ± 3.04 ¹⁾	26.03 ± 2.98 ²⁾	28.25 ± 4.67 ²⁾	32.34 ± 4.74 ²⁾
克郁舒神颗粒	1.50	28.48 ± 4.25	30.26 ± 2.87 ²⁾	29.57 ± 3.28 ²⁾	34.05 ± 4.15 ²⁾	37.45 ± 3.94 ²⁾
氟西汀组	0.00187	29.37 ± 3.45	33.34 ± 2.85 ²⁾	27.64 ± 3.57 ²⁾	31.37 ± 3.59 ²⁾	36.47 ± 4.32 ²⁾

3.3.2 各组大鼠 Oper-Field 法行为测定水平运动比较

造模 8d 开始, 恶劣心境模型大鼠 Oper-Field 行
为学出现明显变化, 表现为水平活动得分显著降低。

15d 开始, 克郁舒神颗粒各剂量组和氟西汀组可显
著增加大鼠水平活动得分。结果见表 3。

表 3 各组大鼠 Oper-Field 法行为测定水平运动比较($\bar{x} \pm s$, 运动次数, 次/3min)

组别	剂量(g/kg)	1d	8d	15d	22d	29d
对照组	-	44.24 ± 4.24	45.63 ± 4.25 ¹⁾	47.23 ± 5.25 ²⁾	45.24 ± 4.11 ²⁾	44.75 ± 4.31 ²⁾
模型组	-	42.58 ± 2.59	40.55 ± 3.48	32.48 ± 3.78	25.42 ± 3.56	22.57 ± 2.58
克郁舒神颗粒	0.375	45.48 ± 3.47	42.47 ± 2.78	33.65 ± 1.98	35.71 ± 2.95 ²⁾	31.34 ± 3.25 ²⁾
克郁舒神颗粒	0.750	46.38 ± 3.89	44.59 ± 2.34	35.45 ± 3.35	37.38 ± 3.57 ²⁾	38.45 ± 4.47 ²⁾
克郁舒神颗粒	1.50	43.38 ± 4.56	42.56 ± 1.99	36.48 ± 2.47 ¹⁾	36.35 ± 2.34 ²⁾	40.45 ± 3.59 ²⁾
氟西汀组	0.00187	47.45 ± 2.67	44.76 ± 2.46	35.56 ± 1.45 ¹⁾	36.67 ± 2.11 ²⁾	39.45 ± 3.75 ²⁾

3.3.3 各组大鼠 Oper-Field 法行为测定垂直运动比较

造模 8d 开始, 恶劣心境模型大鼠 Oper-Field 行
为学出现明显变化, 表现为垂直活动得分显著降低;

克郁舒神颗粒各剂量组和氟西汀组可显著增加大鼠
垂直活动得分。结果见表 4。

表 4 各组大鼠 Open Field 法行为测定垂直运动比较($\bar{x} \pm s$, 运动次数, 次/3min)

组别	剂量(g/kg)	1d	8d	15d	22d	29d
对照组	-	14.34 ± 3.46	14.45 ± 2.55 ¹⁾	12.78 ± 3.45 ²⁾	13.76 ± 2.23 ²⁾	13.45 ± 2.78 ²⁾
模型组	-	13.45 ± 2.34	10.34 ± 3.46	8.45 ± 2.48	7.55 ± 1.74	6.94 ± 1.98
克郁舒神颗粒	0.375	15.46 ± 2.35	9.56 ± 1.86	9.36 ± 1.65	10.45 ± 2.56 ¹⁾	9.35 ± 2.45 ¹⁾
克郁舒神颗粒	0.750	15.36 ± 1.68	12.67 ± 2.53	10.45 ± 1.87	10.21 ± 1.34 ²⁾	11.25 ± 2.86 ²⁾
克郁舒神颗粒	1.50	13.36 ± 2.28	13.54 ± 1.67 ¹⁾	12.74 ± 3.76 ¹⁾	10.43 ± 1.52 ²⁾	12.34 ± 1.31 ²⁾
氟西汀组	0.00187	13.98 ± 2.56	11.55 ± 2.34 ¹⁾	10.78 ± 3.55	10.54 ± 1.95 ²⁾	12.55 ± 2.65 ²⁾

4 讨论

恶劣心境在中医学中属“郁病”范畴,是以持久的心境低落和抑制为主要临床表现的精神障碍性疾病。本研究表明克郁舒神颗粒可以明显增加恶劣心境大鼠体重、糖水消耗量和水平活动、垂直活动得分。

本论文对克郁舒神颗粒药效学进行了初步研究,根据恶劣心境发病机理,应进一步研究本药对大鼠模型脑内神经递质含量、表达变化,脑组织如海马病理形态学变化的影响。

[参考文献]

[1] 沈渔斌. 精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 121.
[2] Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects

on open field activity in the rat: implications for a model of depression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1981, 5: 247-251.
[3] 谢忠礼, 杨进, 李民, 等. 大鼠抑郁性神经症模型下丘脑单胺类神经递质研究[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(4): 255.
[4] Willner P, Towell A, Sampson D. Reduction of sucrose preference by chronic mild unpredictable stress and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. *Psychopharmacology*, 1987, 93: 358-364.
[5] Willner P. Animal models of depression: an overview [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12(4): 131-136.
[6] Papp M, Klimek V, Willner P. Parallel changes in dopamine D₂ receptor binding in limbic forebrain associated with chronic mild stress-induced anhedonia and its reversal by imipramine [J]. *Psychopharmacology*, 1994, 115: 441-446.