

贯郁胶囊治疗抑郁症的实验研究

王景霞¹, 张建军¹, 白晓菊², 宋树立³, 钟赣生¹, 张德芹¹, 李伟¹, 欧丽娜¹, 高学敏¹

(1 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029; 2 国家药典委员会, 北京 100021;

3 国家中医药管理局, 北京 100026)

摘要:目的: 观察贯郁胶囊的抗抑郁作用。方法: 小鼠悬尾、小鼠强迫游泳及利血平拮抗实验。结果: 贯郁胶囊 1.2g/kg、0.6g/kg 均可显著缩短小鼠悬尾及强迫游泳不动时间($P < 0.01$, $P < 0.05$), 并且均可显著对抗利血平所致的小鼠体温下降、眼睑下垂及运动不能($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论: 贯郁胶囊具有明显的抗抑郁作用。

关键词: 抑郁症; 贯郁胶囊; 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(2005)03-0046-03

Study of the Antidepressant Effects of Guan Yu Capsule in Mice

WANG Jing-xia¹, ZHANG Jian-jun¹, BAI Xiao-ju², SONG Shu-li³,

ZHONG Gan-sheng¹, ZHANG De-qin¹, LI Wei¹, OU Li-na¹, GAO Xue-min¹

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2 The Pharmacopoeia Commission of PRC, Beijing 100021, China;

3 State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100026, China)

Abstract: Objective: To study the antidepressant effects of Guan Yu Capsule in mice. Methods: The present study utilized mice forced swimming test, tail suspension test and reserpine reversal test. Results: Immobility time of mice forced swimming and mice tail suspension was significantly shortened by GY Capsule at dosage of 1.2g/kg and 0.6g/kg. The decrease in body temperature, eyelid ptosis and akinesia induced by reserpine was markedly inhibited by GY Capsule of 1.2g/kg and 0.6g/kg in mice. Conclusion: GY Capsule has antidepressant effects to a certain extent.

Key words: Depression; Guan Yu Capsule; behavior; tail suspension; forced swimming; reserpine

抑郁症(depression)是情感性精神障碍(mood disorders)的主要类型,是一种以显著而持久的心境低落为主要特征的综合征。随着社会经济的发展,生活节奏加快,人们的压力增加,情感冲击加大,造成抑郁症发病率逐年增高。目前临床对抑郁症的治疗主要依靠西药,虽然有一定效果,但均有不同程度的副作用和依赖性。中医药学对于情志因素引起的抑郁等精神失调疾病有独到的认识和深厚的临床实践基础,因而,在中医药理论的指导下,运用现代医药研究方法,开发研制高效低毒的抗抑郁中药新制剂,是中医药工作者需不断探索的课题。贯郁胶囊具有疏肝解郁,清热化痰,宁心安神之功。本文进行了贯郁胶囊抗抑郁的动物行为学实验研究,探讨贯郁胶囊抗抑郁作用的药效学依据。

1 实验材料

1.1 药品 贯郁胶囊(由贯叶连翘 *Hypericum perforatum* L.、郁金 *Curcuma wenyujin* Y.H.Chen et C.Lin g、远志 *Polygala tenuifolia* Wild 等药组成),北京中医药大学基础医学院中药教研室制备,批号 20031220;安拿芬尼(盐酸氯米帕明),北京诺华制药有限公司,批号 03003;利血平,上海复旦复华药业有限公司,批号 030105。

1.2 动物 ICR 小鼠,体重 18~22g。由维通利华动物实验中心提供,合格证编号:SCXK(京)2002-0001。

1.3 仪器 JZ100 型 300g 张力换能器(高碑店市新航机电设备有限公司),LMS-2B 型二道记录仪(成都仪器厂),秒表,玻璃缸, Sony DSC-P8 数码摄像机(上海索广电子有限公司),DT-1TB 电子体温计(上海医用仪表厂)。

2 实验方法

2.1 小鼠悬尾实验^[1] 正常小鼠随机区组法分为 5 组,即空白对照组、安拿芬尼组(0.02g/kg)、贯郁胶囊 1.2g/kg、0.6g/kg、0.3g/kg 剂量组。各组均按 0.2mL/10g 体重给药。每日 1 次,连续给药 7d,空白对照组给去离子水。于末次给药后 1h 进行实验。将小鼠尾端(在距尾尖 2cm 处)用胶布固定在 300g 张力换能器的连线上,使其呈倒悬状态,头部离实验台约 15cm,换能器连接到二道记录仪上,调整纸速为 1mm/s,灵敏度为 0.02mv/cm,滤波为 10Hz,适应 1min 后,记录 5min 之内的不动时间(s)。

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

2.3 小鼠利血平拮抗实验^[2]

2.3.1 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、安拿芬尼组(0.02g/kg)、贯郁胶囊 1.2g/kg、0.6g/kg、0.3g/kg 剂量组。各组均按 0.2mL/10g 体重给药。每日 1 次,连续给药 7d,空白对照组给去离子水。于末次给药后 1h 进行实验。动物分组及给药方式、剂量、时间同 2.3.1,实验室恒温于 26℃。于末次给药后 1h 腹腔注射 1.6mg/kg 利血平,2h 后测小鼠肛温(将电子体温计探头插入小鼠肛门内约 1.5cm 处)。

2.3.2 眼睑下垂的观测 动物分组及给药方式、剂量、时间同 2.3.1。于末次给药后 1h,立即腹腔注射 1.6mg/kg 利血平,1h 后观察小鼠眼睑不能睁开的只数,计算对抗百分率。

$$\text{对抗百分率} = \left| 1 - \frac{\text{睁眼不能只数}}{\text{动物总数}} \right| \times 100\%$$

2.3.3 运动不能的观测 动物分组及给药方式、剂量、时间同 2.3.1。于末次给药后 1h,立即腹腔注射 1.6mg/kg 利血平,1h 后将小鼠放入直径为 7.5cm 的圆圈内观察 15s,记录小鼠没有出圈的只数,计算对抗百分率。

$$\text{对抗百分率} = \left| 1 - \frac{\text{运动不能只数}}{\text{动物总数}} \right| \times 100\%$$

2.4 统计学处理 结果采用 SPSS11.0 统计软件,小鼠悬尾、小鼠强迫游泳实验结果用方差分析(ANOVA),利血平拮抗实验结果用 χ^2 检验。

3 实验结果

3.1 贯郁胶囊对小鼠悬尾的影响 表 1 结果表明,

贯郁胶囊 1.2g/kg、0.6g/kg 均能明显缩短小鼠悬尾不动时间,与空白组比较差异显著($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 1 贯郁胶囊对小鼠悬尾不动时间的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	n	不动时间(s)
空白对照组	—	13	103.92±53.78
安拿芬尼组	0.02	12	40.83±43.89 ²⁾
贯郁胶囊组	0.3	12	79.08±50.77
	0.6	10	57.80±35.29 ¹⁾
	1.2	10	42.40±47.62 ²⁾

注:与空白对照组相比¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$, (下同)

3.2 贯郁胶囊对小鼠强迫游泳的影响 表 2 结果表明,贯郁胶囊 1.2g/kg、0.6g/kg 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($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 2 贯郁胶囊对小鼠强迫游泳不动时间的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	n	不动时间(s)
空白对照组	—	15	108.06±41.05 ²⁾
安拿芬尼组	0.02	13	58.84±28.72
贯郁胶囊组	0.3	13	90.46±40.78
	0.6	13	73.00±35.80 ¹⁾
	1.2	11	68.63±38.24 ²⁾

3.3 贯郁胶囊对利血平的拮抗作用

3.3.1 贯郁胶囊对利血平所致小鼠体温下降的影响 表 3 结果表明,贯郁胶囊 1.2g/kg、0.6g/kg 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($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 3 贯郁胶囊对利血平所致小鼠体温下降的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	n	体温(℃)
空白对照组	—	10	37.86±0.62 ²⁾
利血平组	0.0016	10	35.70±0.60
安拿芬尼组	0.02	9	36.66±0.71 ²⁾
贯郁胶囊组	0.3	10	36.12±0.55
	0.6	9	36.56±1.03 ¹⁾
	1.2	10	36.94±0.86 ²⁾

注:与利血平组相比¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$, (下同)

3.3.2 贯郁胶囊对利血平所致小鼠眼睑下垂的影响 表 4 结果表明,贯郁胶囊 1.2g/kg、0.6g/kg 均能显著对抗利血平所致小鼠眼睑下垂,与模型组比较差异显著($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

3.3.3 贯郁胶囊对利血平所致小鼠运动不能的影响 表 5 结果表明,贯郁胶囊 1.2g/kg、0.6g/kg 均能显著对抗利血平所致小鼠运动不能,与模型组比较

差异显著 ($P < 0.01, P < 0.05$)。

表 4 贯郁胶囊对利血平所致小鼠眼睑下垂的影响 ($n = 10$)

组 别	剂量 (g/kg)	眼睑下垂 <i>n</i>	对抗眼睑下垂 (%)
空白对照组	—	0	100 ²⁾
利血平组	0.0016	10	0
安拿芬尼组	0.02	2	80 ²⁾
贯郁胶囊组	0.3	7	30
	0.6	10	50 ¹⁾
	1.2	10	60 ²⁾

表 5 贯郁胶囊对利血平所致小鼠运动不能的影响

组 别	剂量 (g/kg)	<i>n</i>	运动不能 <i>n</i>	对抗运动不能 (%)
空白对照组	—	10	0	100 ²⁾
利血平组	0.0016	10	10	0
安拿芬尼组	0.02	9	2	77.7 ²⁾
贯郁胶囊组	0.3	10	7	30
	0.6	10	5	50 ¹⁾
	1.2	11	4	63.6 ²⁾

4 讨论

中医中没有“抑郁症”，它与“郁证”、“百合病”等情志疾病相似。抑郁症初期，多因情志失调，导致肝郁气滞，气郁化火而炼液为痰，肝气横逆犯脾，脾失健运，出现一系列实证的临床症状。“贯郁胶囊”主要针对肝郁化火，痰热扰心所致抑郁症而设。其中贯叶连翘功能清热泻火，行气开郁，为治疗肝郁化火，精神抑郁，烦躁易怒的主要药物；郁金味苦，性寒，主入肝、胆、心经，于方中发挥疏肝郁，泻肝火，清心火，安心神的作用；远志性善宣泄调达，既能化痰浊，开心气，宁心神，又能交通心肾，强志不忘；诸药合用，共奏疏肝解郁，清热化痰，宁心安神之功，可以使精神抑郁，烦躁易怒，心悸不宁，失眠健忘，脘痞诸症悉解。本实验采用动物模型进行研究，探讨该中药复方制剂的抗抑郁作用，以期解释它的作用机制，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^[3]，因此本研究首先采用这两个模型对贯郁胶囊进行初步研究。实验结果表明，贯郁胶囊 1.2g/kg、0.6g/kg 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。而且小鼠的最大耐受量实验也表明，贯郁胶囊的小鼠最大耐受量为 15.4g/kg，相当于临床拟用量的 205 倍(人按 60kg 体重计)，是较为安全的药物。

抑郁症的发病机理，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^[4]。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^[5]。本实验中贯郁胶囊能拮抗利血平所致的小鼠体温下降、眼睑下垂和运动不能等抑郁症状，说明其作用机制可能是与单胺递质有关，但其抗抑郁作用的确切机制还有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 807-813.
- [2] 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. 1061-1071.
- [3] 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): 916-919.
- [4] Owens MJ, Nemeroff CB. The role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter[J]. Clin Chem, 1994, (40): 288-295.
- [5] Brugge KL, Hingtgen JN, Aprison MH, et al. Potentiated 5-hydroxytryptan induced response suppression in rats following chronic reserpine[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1987, 26(2): 287-291.