

# 解郁汤对小鼠强迫游泳的作用及机理研究

卢峻, 时宇静, 图娅  
(北京中医药大学, 北京 100029)

**摘要:** 应用小鼠强迫游泳实验及高效液相-电化学法检测小鼠纹状体、额叶皮层单胺类递质, 初步评价解郁汤的抗抑郁效应和作用机制。结果表明, 该方剂在(7.47g/kg)缩短小鼠强迫游泳不动时间, 增加纹状体多巴胺(DA)及其代谢产物3,4-二羟苯乙酸(DOPAC)、高香草酸(HVA)含量。本研究初步提示: 解郁汤可能具有抗抑郁效应, 中枢多巴胺能系统可能为其作用途径之一。

**关键词:** 抗抑郁剂; 强迫性游泳; 单胺类递质; 解郁汤

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2003)04-0049-03

解郁汤由郁金、人参、酸枣仁等组成, 有解郁、补虚和安神的功效, 临床用于缓解某些抑郁状态有一定疗效。本研究旨在初步探讨该方剂的抗抑郁效应和作用机理。采用抑郁症小鼠强迫游泳模型, 观察解郁汤14d连续给药对小鼠不动时间的影响及对中枢单胺类神经递质的作用。

## 1 材料与方法

**1.1 动物** ICR小鼠, 雄性, 清洁级, 体重18~20g, 由维通利华实验动物技术有限公司提供。

**1.2 药物** 解郁汤由郁金、人参、酸枣仁等组成, 药材购自北京朝阳药品器材经营公司下属康馨达药店。小鼠用生药量为7.47g/kg(相当临床成人用量9倍0.83g/kg), 水煎浓缩生药至0.38g/ml。百优解(flouxetine, 氟西汀), 美国礼来公司生产, 批号104041, 小鼠用量为3.3mg/kg(相当临床成人用量0.83mg/kg), 用蒸馏水溶解成浓度为0.17mg/ml的悬浮液。蒸馏水为对照。各组小鼠均以0.2ml/10g体重灌胃给药。标准品去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、多巴胺(Dopamine, DA)、3,4-二羟苯乙酸(3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC)、高香草酸(Homovanillic acid, HVA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole-3-acetic acid, 5-HIAA)均为Sigma公司产品。

**1.3 小鼠强迫游泳实验** 基本按照Porsolt方法<sup>[1]</sup>进行。小鼠每天上午灌胃一次, 连续给药14d。末次给药后1h, 将小鼠单独放入高20cm, 直径14cm的圆

柱型玻璃缸中, 缸内水深10cm, 水温23~25℃。从小鼠入水后记时6min, 记录后4min内的累计不动时间, 各组小鼠平行操作。

**1.4 单胺类神经递质及其代谢物测定** 强迫游泳实验结束后24h, 断头处死小鼠, 在冰皿上迅速分离出额叶皮层和纹状体, 称重, -80℃冰箱保存。采用高效液相-电化学检测法<sup>[2]</sup>, 测定纹状体和额叶皮层NE、DA、DOPAC、HVA、5-HT和5-HIAA含量。样品处理及色谱条件参照张家俊方法<sup>[2]</sup>。递质含量以ng/g脑组织湿重表示。

**1.5 数据处理** 实验结果以均值±标准误( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用Graphpad Prism 3.0软件进行统计分析, 用单因素方差分析, 继以Dunnett双侧检验决定组与组之间的差异。

## 2 结果

**2.1 对小鼠强迫游泳行为的影响** 从表1结果可知, 百优解(剂量3.3mg/kg)与解郁汤(剂量7.47g/kg)均可缩短小鼠强迫游泳不动时间, 与对照组相比有显著性差异。

表1 各组小鼠强迫游泳不动时间的比较( $\bar{x} \pm s$ ; n=20)

组别	不动时间(s)
对照组	50.60±8.15
百优解组	22.34±4.96*
解郁汤组	22.51±6.94*

注: 与对照组相比, \* P<0.05; \*\* P<0.01

**2.2 对小鼠脑纹状体单胺类递质及其代谢产物的影响** 从表2结果看出, 百优解与解郁汤组均可升高纹状体DA及其代谢产物DOPAC和HVA含量, 且

与对照组相比有显著性差异;未见到百优解与解郁汤组对 5-HIAA 有明显影响。额叶皮层单胺类递质变化的规律性不明显(实验数据略)。

表2 各组小鼠纹状体单胺递质含量的比较  
( $\bar{x} \pm s$ , ng/g 组织湿重; n= 10)

组别	DA	DOPAC	HVA	5-HIAA
对照组	234.73 ±48.36	113.89 ±20.83	33.62 ±6.24	45.37 ±16.86
百优解组	590.06 ±88.47**	237.26 ±28.54**	77.35 ±9.87*	38.5 ±4.83
解郁汤组	534.09 ±62.29**	293.13 ±34.99**	86.97 ±10.64*	40.55 ±5.21

### 3 讨论

强迫游泳实验(大鼠或小鼠),是 Porsolt 等建立的一种评价抗抑郁剂的动物模型<sup>[3]</sup>。该模型将动物放在一个局限且无法逃出的容器里游泳,动物在拼命挣扎试图逃跑而又无法逃脱后出现不动状态。此状态反映了绝望行为,而一些有效的抗抑郁剂可抑制这种行为,如氟西汀慢性给药可减少大鼠强迫游泳不动时间<sup>[4]</sup>。本研究采用小鼠强迫游泳模型,经 14d 连续给药观察到解郁汤(7.47g/kg)和百优解(3.3mg/kg)均能显著减少小鼠强迫游泳不动时间。这初步提示,解郁汤可能具有抗抑郁效应。与文献报道相比<sup>[5]</sup>,本文强迫游泳不动时间偏低,可能因我们使用了与文献不同的 ICR 小鼠有关。

抑郁症神经影像学资料显示,纹状体和额叶皮层功能异常参与抑郁症出现的情绪改变<sup>[6]</sup>,故我们选取这两个脑区检测单胺递质。单胺递质学说是有关抑郁症发病的多种学说之一,该学说认为抑郁症发生主要与中枢 NE 和 5-HT 减少有关<sup>[7]</sup>。但是近年有研究表明,中枢 DA 能系统在动机、情绪和愉悦感等方面扮演着重要角色,抑郁症出现的快感缺失等症状很可能与 DA 能系统活性降低有关<sup>[8,9]</sup>,这提示 DA 能系统在抑郁症发病中的作用不可忽视。抗抑郁药安非他酮(bupropion)即为 DA 再摄取抑制剂,既有 DA 再摄取抑制作用又具激活 DA 的特性,但在中枢神经系统对 NE 和 5-HT 都无再摄取抑制作用<sup>[10]</sup>。

本实验结果表明,解郁汤和百优解可明显升高小鼠纹状体 DA 及其代谢产物 DOPAC、HVA 含量,这可能与 DA 生物合成增加、利用下降、降解减少或 DA 受体活性改变等多种机制有关。

### 参考文献

[1] Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: A primary screening test for antidepressants [J]. Arch Int Pharmacodyn, 1977, 229: 327-336.

[2] 张家俊, 陈文为. 中药酸枣仁、龙齿、石菖蒲对小鼠脑组织单胺类神经递质及其代谢物的影响[J]. 北京中医药大学学报, 1995, 18(6): 64-66.

[3] Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments[J]. Nature, 1977, 266: 730-732.

[4] Detke MJ, Rickels M, Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants [J]. Psychopharmacology, 1995, 121: 66-72.

[5] Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. "Behavior despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine [J]. European Journal of Pharmacology, 1978, 51: 291-294.

[6] Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders: implications for a neural model of major depression [J]. Biol Psychiatry, 2000, 48: 813-829.

[7] Schickraut JJ, Gordon EK, Durell J. Catecholamine metabolism in affective disorders: Normetanephrine and VMA excretion in depressed patients treated with imipramine [J]. J Psychiatr Res, 1965, 3: 213-228.

[8] Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward [J]. Science, 1997, 275: 1593-1599.

[9] Di Chiara G, Loddo P, Tanda G. Reciprocal changes in prefrontal and limbic dopamine responsiveness to adverse and rewarding stimuli after chronic mild stress: implications for the psychobiology of depression [J]. Biol Psychiatry, 1999, 46, 1624-1633.

[10] 蔡焯基. 抑郁症基础与临床(第二版) [M]. 北京: 科学出版社, 2001. 217.