



白金胶囊对 CUMS 诱导的抑郁症大鼠模型行为学及脑内单胺类神经递质的影响

张 荣¹, 董世芬¹, 倪博然², 王志清¹, 倪 健¹, 孙建宁¹

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029)

【摘要】 目的 观察白金胶囊对慢性不可预知温和应激(CUMS)致抑郁症大鼠模型行为学及脑内单胺类神经递质的影响。**方法** 采用慢性不可预知温和应激结合孤养的方法建立抑郁症大鼠模型,造模 7 周后,采用白金胶囊(12.6 g/kg、4.2 g/kg、1.4 g/kg)和盐酸氟西汀(3.5 mg/kg)连续灌胃 4 周进行治疗,给药期间继续实施应激方案,共计 11 周,另设正常对照组,常规饲养。监测糖水偏嗜度、以及动物在旷场中的水平运动、垂直运动等行为学指标;实验终点,采用高效液相-电化学法测定大鼠脑皮层、海马部位单胺类神经递质(5-HT、DA、NE 及其代谢产物)的水平。**结果** 与正常对照组比较,模型大鼠造模 7 周后,体重、糖水消耗百分比、旷场水平运动和垂直活动明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,白金胶囊连续给药 4 周后,各剂量可显著增加糖水消耗百分比,旷场水平运动距离和垂直运动次数($P < 0.05$, $P < 0.01$),改善抑郁动物行为学;可升高抑郁模型脑皮层中 5-HT、DA 以及 NE 的含量($P < 0.05$)。**结论** 白金胶囊可改善 CUMS 致抑郁症大鼠模型的行为学异常,作用机制可能与增加脑皮层中单胺类神经递质含量有关。

【关键词】 白金胶囊;抑郁症;慢性不可预知温和应激;神经递质

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 07-0046-07

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.007.010

The pharmacodynamic research of baijin capsule on depression in chronic unpredictable mild stress rats

ZHANG Rong¹, DONG Shi-fen¹, NI Bo-ran², WANG Zhi-qing¹, NI Jian¹, SUN Jian-ning¹

(1. School of Chinese MateriaMedica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. School of Basic Medical Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of baijin capsule on behavioral changes and monoamine neurotransmitters concentration in chronic unpredictable mild stress (CUMS) depression rat model. **Methods** The depression rat model was induced by 11-week chronic unpredictable mild stress combining with solitary. After the model were established, rats were given the decoction of baijin capsule (12.6 g/kg, 4.2 g/kg, 1.4 g/kg) or fluoxetine hydrochloride (3.5 mg/kg) by intragastric for 4 weeks. During the experiment period, sucrose consumption and open-field experiment were conducted to monitor the behavior of rats, such as sucrose consumption percentage, horizontal motion, and vertical motion. At the end of the experiment, the levels of the monoamine neurotransmitters in the cerebral cortex and hippocampus were analyzed by method of high performance liquid chromatography-electrochemistry. **Results** Compared

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81173563);国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09103201-026);北京中医药大学在读研究生资助项目(2015-JYB-XS084)。

【作者简介】 张荣(1990-),女,硕士生,研究方向:中药神经精神药理研究。

【通讯作者】 孙建宁(1952-),女,教授,博士生导师,研究方向:中药防治重大疾病创新药物研究, E-mail: jn_sun@sina.com。

with the normal group, the weight, horizontal displacement distance, vertical movement times, and sucrose consumption percentage of rats in model group decreased significantly after stimulated with CUMS and solitary for 7 weeks ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with model group, consecutively administrated for 4 weeks, horizontal displacement distance, vertical movement times, and the percentage in sugar water consumption significantly increased with the treatment of baijin capsule ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Meanwhile, the content of norepinephrine (NE), dopamine (DA), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the cortex were significantly increased in rats of the baijin capsule ($P < 0.05$). **Conclusions** The results indicated that baijin capsule improved the behavioral disturbances in depression rat model, which were related to enhancement of the concentration of monoamine neurotransmitters in the cortex.

【Key words】 Baijin capsule; Depression; Chronic unpredictable mild stress; Neurotransmitter

随着现代社会竞争压力的增加,抑郁症发病率也呈逐年上升趋势。世界卫生组织(WHO)报道,2012 年全球患有抑郁症的人数达到 3.5 亿。到 2020 年,抑郁症将成为全球导致残疾的第二大因素^[1],抑郁症已经成为危害世界公众健康的高发疾病之一^[2]。

单胺类递质假说是迄今研究最多最深入的抑郁症发病机制之一,该假说认为脑内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等神经递质含量不足或功能低下可导致抑郁^[3]。临床抑郁症治疗多采用三环类(TCAs)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取双重抑制剂(SNRIs)等,其抗抑郁机制以 5-HT、NE 和 DA 等单胺受体为靶标,副作用较多^[4],如 SNRIs 类药物可引发患者头晕、恶心;四环类更易引发头痛等缺点^[5-6]。因此,研究开发副作用小,疗效好的抗抑郁药具有重要的意义。

白金胶囊是由白芍、合欢花、郁金等四味中药组成,具有解郁安神的功效,临床上主要用于治疗抑郁症等疾病^[7]。本研究采用慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)结合孤养的方法建立抑郁症大鼠模型,给予白金胶囊和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂盐酸氟西汀治疗,并在治疗过程中对大鼠行为学进行动态监测,治疗结束后应用高效液相-电化学法分析海马、脑皮层中神经单胺类物质 5-HT、NE、DA 及其代谢产物的含量,以期阐明白金胶囊的抗抑郁作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠,72 只,雌雄各半,体重 120 ~ 150 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供【SCXK(京)2012 ~ 0001】,实验动物使用许可证号

【SYXK(京)2011 ~ 0024】,室温为 $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$,相对湿度为 $(65 \pm 5)\%$,实验前动物适应性饲养 1 周,自由摄取食水。

1.2 药品与试剂

受试药:白金胶囊,黄色粉末,由北京中医药大学中药制剂系提供,临床人用量为 0.6 g/kg,大鼠受试剂量根据临床人用量分别设为 12.6 g/kg,4.2 g/kg,1.4 g/kg,其中 4.2 g/kg 为临床等效剂量;阳性对照药:盐酸氟西汀分散片,PATHÉON FRANCE 有限公司产品,批号 4086A,大鼠灌胃给药剂量为 3.5 mg/kg。上述药物临用时以水配成所需浓度的混悬液,均灌胃(i. g.)给药。

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),批号 # 030M12681V;5-羟吲哚乙酸(5-hydroxy-indole-acetic acid, 5-HIAA),批号 # BCBL9722V;去甲肾上腺素(norepinephrine, NE),批号 SLBF3808V;多巴胺(dopamine, DA),批号 P500090;3,4-二羟苯乙酸(3,4-dihydroxyphenyl-acetic acid, DOPAC),批号 1451791V,高香草酸(homovanillic acid, HVA),批号 306081;以上试剂为标品,仅供含量测定用;均购自 SIGMA 公司。甲醇为色谱纯(Thermo Fisher Scientific, USA),其他试剂为分析纯。

1.3 主要仪器

Alliance 2695 高效液相色谱仪, ECD2465 电化学检测器,玻碳工作电极和银/氯化银(Ag/AgCl)参比电极, JY88-IIIN 超声细胞粉碎机。色谱柱为 Atlantis C18(3 μm , 2.1 mm $\times$ 150 mm)。循环水式多用真空泵, Heraeus Fresco 21 高速冷冻离心机, PHS-3B 精密 PH 计, JA1103N 分析天平,自制敞箱(80cm $\times$ 80cm $\times$ 40cm),小动物行为分析系统(Ethovision XT 9)。

1.4 动物分组及给药

大鼠置于自然昼夜节律光照条件下,适应性饲养 1 周,6 只/笼。1 周后根据体重和旷场实验结果

随机分为正常对照组和应激模型组,正常对照组大鼠 6 只/笼,模型组大鼠均单笼饲养。模型组大鼠造模 7 周后,按体重和旷场实验结果随机分为应激模型组,模型 + 盐酸氟西汀组,模型 + 白金胶囊高、中、低剂量组,动物仍保持单笼饲养,正常对照组大鼠饲养方式不变。

造模第 8 周开始,进行灌胃给药,正常对照组和应激模型组每日灌胃蒸馏水,模型 + 盐酸氟西汀组每日灌胃盐酸氟西汀 3.5 mg/kg,模型 + 白金胶囊高、中、低剂量组每日灌胃白金胶囊溶液(12.6 g/kg、4.2 g/kg、1.4 g/kg),给药体积 10 mL/kg,连续给药 4 周。

1.5 动物模型的建立

根据 Katz、Willner^[8-9] 的应激方法稍作改动。应激方法如下:禁食(24 h)、禁水(24 h)、夹尾(1 min)、热应激(45℃,5 min)、潮湿垫料(24 h)、昼夜颠倒(24 h)、冰水游泳(4℃,5 min)、常温游泳(23℃,10 min)。除对照组外,应激组大鼠每天被迫接受应激,每日 1 种应激,连续处理 11 周。于实验前随机抽取每日刺激方式,避免同一种应激方式连续使用。

1.6 行为学检测

1.6.1 体重测定

分别在大鼠分组前、造模 3 周、7 周以及 11 周对大鼠进行体重测定。

1.6.2 旷场实验

将动物置于高 40 cm,边长 80 cm,四周及底部均为黑色的封闭方形旷场中心位置,适应 5 min 后,用摄像系统观察并记录动物在旷场内 5 min 的行为表现,包括水平活动距离,垂直运动次数,其中水平活动距离可以通过行为学分析系统获得数据。分别于大鼠分组前、造模 3 周、7 周以及 11 周对大鼠进行水平运动和垂直运动的测定。

1.6.3 糖水消耗实验

开始造模前 1 周对大鼠进行 1% 糖水偏好训

练。于造模开始前进行第 1 次糖水偏好度测试。糖水偏好训练和测试均于大鼠禁水 22 h 后,测定 2 h 内饮用量(中途 1 h 时交换瓶子位置)。计算糖水偏好度,计算公式如下:

$$\text{糖水偏好度}(\%) = \frac{\text{糖水消耗}}{\text{总液体消耗}} \times 100\%$$

1.7 脑组织单胺类递质的检测

各组大鼠末次给药 30 min 后处死,冰上迅速剥离大脑皮层和海马部位,称重后加入 500 μ L 0.1 mol/L HClO₄ (含 0.3 mmol/L Na₂EDTA, 0.5 mmol 无水亚硫酸钠,4℃预冷),超声匀浆,10000 r/min 高速离心 10 min,取上清 200 μ L,10000 r/min 再次离心 10 min,取 20 μ L 进样检测单胺类神经递质及其主要代谢产物的浓度,包括 5-HT, 5-HIAA, DA, HVA, DOPAC, NE。待测样品于 -80℃ 保存。

1.8 统计学处理

所有结果用以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。统计分析软件为 SPSS 17.0,采用单因素方差分析(one-way ANOVA)统计,用 LSD 检验比较两组间的差异。

2 结果

2.1 CUMS 实施 0 周、3 周以及 7 周的行为学研究结果

2.1.1 CUMS 实施 0 周、3 周以及 7 周大鼠体重变化结果

与正常对照组相比,实验第 3 周,模型组大鼠体重无显著差异;实验第 7 周时,模型大鼠的体重显著降低($P < 0.01$),结果见表 1。

2.1.2 CUMS 实施 0 周、3 周以及 7 周大鼠糖水偏好度变化结果

与正常对照组相比,实验第 3 周模型组大鼠糖水偏好度无显著差异,造模 7 周时,模型组大鼠糖水偏好度明显降低($P < 0.01$),提示 CUMS 实施 7 周后已引起动物快感缺失的症状,结果见表 2。

表 1 CUMS 实施 0 周、3 周以及 7 周大鼠体重变化结果

Tab. 1 The body weight changes of rats with CUMS induction at the week 0, 3, 7

组别 Groups	例数 N	体重 Weight(g)		
		0 周 Week 0	3 周 Week 3	7 周 Week 7
正常组 Control	12	170.90 $\pm$ 12.54	238.90 $\pm$ 29.98	344.92 $\pm$ 78.76
模型组 Model	60	170.49 $\pm$ 10.28	230.52 $\pm$ 25.67	262.98 $\pm$ 35.83**

注:与对照组相比,** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

2.1.3 CUMS 实施 0 周、3 周以及 7 周大鼠旷场水平运动和垂直运动变化结果

与正常对照组相比,实验第 7 周时,模型组大鼠水平运动和垂直运动显著降低 ($P < 0.01$),提示 CUMS 复制抑郁大鼠模型成功,已引起动物的抑郁症状如自主活动减少、对外界新鲜环境探知欲望降低等,结果见表 3。

2.2 白金胶囊干预对 CUMS 致抑郁症大鼠模型行为学的影响

2.2.1 白金胶囊干预对 CUMS 致抑郁症大鼠模型体重、糖水偏嗜度的影响

研究报道,慢性应激造模成功后,即使 3 周不进行应激刺激,动物仍保持行为学异常^[10]。为避免动物在治疗期间自行恢复,对模型动物进行为期 4 周的治疗过程中,除正常对照组外,其余各组仍然进行应激刺激。结果显示,与正常对照组相比,造模

11 周后,模型组大鼠的体重、糖水百分比持续降低 ($P < 0.05, P < 0.01$);与模型组相比,白金胶囊给药 4 周后,12.6 g/kg、4.2 g/kg 以及 1.4 g/kg 组可显著升高抑郁模型大鼠糖水偏嗜度 ($P < 0.05, P < 0.01$),但对大鼠体重无显著影响,结果见表 4。

2.2.2 白金胶囊干预对 CUMS 致抑郁症大鼠模型旷场水平运动和垂直运动的影响

结果显示,与正常对照组相比,造模 11 周后,模型组大鼠水平运动距离、垂直运动次数仍表现为降低 ($P < 0.01$),提示该模型持续保持抑郁状态^[8]。与模型组相比,白金胶囊给药 4 周后,12.6 g/kg、4.2 g/kg 以及 1.4 g/kg 组可改善抑郁模型大鼠水平运动距离缩短、垂直运动次数减少行为学指标,有显著性差异 ($P < 0.01$),提示白金胶囊具有抗抑郁作用,结果见表 5。

表 2 CUMS 实施 0 周、3 周以及 7 周大鼠糖水偏嗜度变化结果

Tab. 2 The sucrose percentage changes of rats with CUMS induction at the week 0, 3, 7

组别 Groups	例数 N	糖水偏嗜度 Sucrose percentage(%)		
		0 周 Week0	3 周 Week 3	7 周 Week 7
正常组 Control	12	75.97 ± 6.22	74.76 ± 9.29	68.63 ± 13.27
模型组 Model	60	72.77 ± 11.06	64.66 ± 25.86	43.60 ± 23.64**

注:与对照组相比,** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

表 3 CUMS 实施 0 周、3 周以及 7 周大鼠旷场水平运动和垂直运动变化结果

Tab. 3 The changes of horizontal motion and vertical motion of rats with CUMS induction at the week 0, 3, 7

组别 Groups	例数 N	水平运动 Horizontal motion(cm)			垂直运动 Vertical motion(n)		
		0 周 Week 0	3 周 Week 3	7 周 Week 7	0 周 Week 0	3 周 Week 3	7 周 Week 7
正常组 Control	12	2798.74 ± 576.43	2929.27 ± 1188.32	3059.91 ± 425.08	12.35 ± 5.34	12.50 ± 6.56	14.83 ± 3.95
模型组 Model	60	2754.44 ± 695.34	2876.07 ± 1349.13	1155.32 ± 630.31**	12.11 ± 5.23	10.04 ± 4.62	4.95 ± 2.41**

注:与对照组相比,** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

表 4 白金胶囊干预对 CUMS 致抑郁症大鼠模型体重、糖水偏嗜度的影响

Tab. 4 The effects of baijin capsule on weight, sucrose percentage indepression rat model induced by CUMS

组别 Groups	剂量 Dose(g/kg)	体重 Weight(g)	糖水偏嗜度 Sucrose percentage(%)
正常对照 Control	—	366.92 ± 89.63 *	81.05 ± 8.37 **
模型 Model	—	293.17 ± 57.36	42.83 ± 21.58
氟西汀 Fluoxetine	0.0035	296.33 ± 60.60	79.81 ± 18.91 **
	12.6	287.83 ± 59.91	69.34 ± 26.07 *
白金胶囊 Baijin capsule	4.2	309.25 ± 56.43	73.79 ± 17.88 **
	1.4	294.08 ± 56.28	66.63 ± 16.72 **

注:与模型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 5 白金胶囊干预对 CUMS 致抑郁症大鼠模型旷场水平运动和垂直运动的影响
Tab.5 The effects of Baijin capsule on horizontal motion, vertical movement in depression rat model induced by CUMS

组别 Groups	剂量 Dose(g/kg)	水平运动 Horizontal motion(cm)	垂直运动 Vertical movement(n)
正常对照 Control	—	2989. 95 ± 859. 51 **	13. 27 ± 3. 41 **
模型 Model	—	669. 97 ± 333. 21	1. 60 ± 1. 35
氟西汀 Fluoxetine	0. 0035	2407. 29 ± 564. 88 **	13. 18 ± 5. 86 **
	12. 6	1865. 93 ± 478. 16 **	15. 20 ± 7. 84 **
白金胶囊 Baijin capsule	4. 2	2061. 79 ± 927. 28 **	13. 80 ± 4. 44 **
	1. 4	2002. 25 ± 907. 30 **	11. 04 ± 3. 89 **

注:与模型组相比, ** $P < 0. 01$ 。
Note: Compared with the model group, ** $P < 0. 01$.

2.3 白金胶囊干预对 CUMS 致抑郁症大鼠模型脑内单胺类神经递质的影响

2.3.1 白金胶囊干预对 CUMS 致抑郁症大鼠模型脑皮层单胺类神经递质的影响

与正常对照组相比,模型组大鼠脑皮层 5-HT、

DA、NE 的含量明显降低 ($P < 0. 05$);与模型组相比,白金胶囊 4. 2 g/kg 剂量组可显著升高抑郁大鼠脑皮层中 5-HT、DA 以及 NE 的含量 ($P < 0. 05$, $P < 0. 01$), 1. 4 g/kg 剂量组可显著升高抑郁大鼠脑皮层中 5-HT 和 DA 的含量 ($P < 0. 05$), 结果见表 6。

表 6 白金胶囊干预对 CUMS 致抑郁症大鼠模型脑皮层单胺类神经递质的影响
Tab.6 The effects of baijin capsule on monoamine neurotransmitters concentration in cerebral cortex in depression rat model induced by CUMS

组别 Groups	剂量 Dose(g/kg)	例数 N	5-羟色胺 5-HT(ng/g)	5-羟吲哚乙酸 5-HIAA(ng/g)	多巴胺 DA(ng/g)	去甲肾上腺素 NE(ng/g)
正常对照 Control	—	10	407. 04 ± 114. 63 *	149. 71 ± 20. 47	1075. 90 ± 385. 94 *	169. 61 ± 47. 40 *
模型 Model	—	10	297. 58 ± 82. 06	143. 53 ± 11. 22	604. 31 ± 163. 47	133. 10 ± 22. 53
氟西汀 Fluoxetine	0. 0035	10	462. 73 ± 122. 81 **	154. 59 ± 41. 15	1163. 66 ± 438. 68 *	166. 33 ± 18. 91 **
	12. 6	10	345. 07 ± 125. 93	148. 46 ± 43. 30	833. 03 ± 343. 19	154. 14 ± 42. 91
白金胶囊 Baijin capsule	4. 2	10	410. 66 ± 101. 20 *	147. 50 ± 21. 14	1087. 54 ± 347. 78 *	176. 60 ± 40. 40 *
	1. 4	10	416. 30 ± 153. 19 *	129. 29 ± 23. 27	864. 22 ± 218. 44 *	140. 23 ± 45. 40

注:与模型组相比, * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$ 。
Note: Compared with the model group, * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$.

2.3.2 白金胶囊干预对 CUMS 致抑郁症大鼠模型海马单胺类神经递质的影响

与正常对照组相比,模型组大鼠海马中 5-HT 和 5-HIAA 的含量明显降低 ($P < 0. 05$, $P < 0. 01$);与

模型组相比,白金胶囊 4. 2 g/kg 剂量组可升高抑郁大鼠海马中 5-HIAA 的含量 ($P < 0. 05$), 结果见表 7。

表 7 白金胶囊干预对 CUMS 致抑郁症大鼠模型海马单胺类神经递质的影响
Tab.7 The effects of baijin Capsule on monoamine neurotransmitters concentration in hippocampus in depression rat model induced by CUMS +

组别 Groups	剂量 Dose(g/kg)	例数 N	5-羟色胺 5-HT(ng/g)	5-羟吲哚乙酸 5-HIAA(ng/g)
正常对照 Control	—	10	226. 15 ± 54. 27 **	105. 82 ± 17. 81 *
模型 Model	—	10	137. 87 ± 26. 08	80. 38 ± 15. 86
氟西汀 Fluoxetine	0. 0035	10	179. 98 ± 56. 60	123. 02 ± 44. 59 *
	12. 6	10	120. 16 ± 21. 92	85. 80 ± 28. 63
白金胶囊 Baijin capsule	4. 2	10	140. 39 ± 20. 27	114. 28 ± 37. 29 *
	1. 4	10	132. 09 ± 27. 90	98. 28 ± 26. 01

注:与模型组相比, * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$ 。
Note: Compared with the model group, * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$.

3 讨论

抑郁症是一种以心境低落、兴趣缺失为主要特征的情感障碍疾病,具有患病率高、复发率高、致残率高和致死率高等特点,被称为“第一心理杀手”。因此,国内外学者们对抑郁症的研究越来越受到重视,准确可靠的疾病动物模型对药物的治疗效果的评价有重要的意义,而且有益于揭示抑郁症的发病机制。

CUMS 模型是由 Willner 提出,模型中应激源不可预知性和多样性是造模成功的关键,并且应激因子强度较低,与实际生活中长期遭受低水平应激导致的抑郁症病理生理机制相似。此外,此模型具有较高的有效性,可持续时间较长,并且抗抑郁药物在该模型的治疗时程与临床抑郁患者的治疗时程相似(通常为 2~5 周)^[11]。因此该模型被广泛用于抑郁症病理机制以及抗抑郁药物的研究。

大鼠对糖水消耗量反映了对奖赏系统的反应性,本实验造模 7 周后,模型大鼠糖水偏嗜度明显降低,表现出了临床抑郁症患者的核心症状—快感缺失^[12-14]。旷场实验常用来评价应激的有效性,其中水平运动反映了模型的自主活动性,垂直运动反映了模型对外界新鲜环境的探知欲望,实验结果显示,造模 7 周后,与正常对照组比较,模型大鼠水平运动距离以及垂直运动次数显著降低,表明抑郁动物模型自主活动减少,探知欲望降低,说明慢性不可预知应激模型可成功复制抑郁症。研究表明大多数抗抑郁药物可逆转上述行为学,而无抗抑郁作用的药物对该行为学无效^[8],模型大鼠经过 4 周治疗显示,白金胶囊可逆转上述模型大鼠行为学改变,提示白金胶囊具有抗抑郁作用。

海马和皮层是调节情绪的重要脑区,也是参与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴监管系统和应激反射的大脑结构^[15]。应激导致抑郁大鼠皮层和海马 5-HT、DA 等多种神经递质以及受体失调^[16],还能引起结构和功能的改变。研究表明,慢性应激可导致大鼠海马锥体细胞树突总长度缩短和树突分支减少,伴随着突触神经元可塑性损伤和认知功能障碍;而前额皮质突触形态改变比海马更明显,显然,慢性应激也会引起前额皮质锥体细胞树突缩短,前额皮质突触蛋白基因上调^[17]。抑郁症患者海马体积缩小、神经元损伤,皮层厚度、灰质密度减少。总之,应激引起海马和皮质结构与功能变化是抑郁症

发生的重要因素。

5-HT 是脑内重要的单胺类神经递质,主要参与 5-HT 主要参与情绪、体温、摄食、认知、睡眠等功能的调控作用^[18-20]。5-HT 耗竭能使抑郁病情加剧,且 5-HT 含量降低程度与病情的严重程度成正比。大量临床研究发现,抑郁患者脑内以及慢性应激动物模型海马、前额叶皮质中腺苷酸环化酶(AC)活性降低,cAMP 和 PKA 水平降低,从而导致 cAMP 信号通路下调;大多数一线抗抑郁药物如氟西汀、帕罗西汀等通过作用于 5-HT_{1A}受体,减少突触前膜 5-HT 的释放,增加突触后膜 5-HT 受体敏感性,升高突触间隙 5-HT 水平,上调 cAMP 信号通路,达到抗抑郁作用,由于突触前膜 5-HT_{1A}自受体对 5-HT 系统负反馈调节,从而造成起效时间延迟^[21],致使在 2~4 周后才发挥抗抑郁作用,这不仅导致抑郁病情不能得到及时的改善,长期服用这些西药还会产生严重的副作用,甚至增加患者自杀的几率^[22]。DA 既是儿茶酚胺类递质,又是奖赏系统中最关键的递质,主要参与情感、运动、摄食和体重多个环节的调控^[23]。有研究表明,应激可导致动物伏隔核、海马以及前额叶 DA、DOPAC、HVA 含量下降以及多巴胺 D₂受体、多巴胺 D₃受体表达下调;还能增加动物对精神类药物的依赖性。中药作用靶点多,不仅可以增加 5-HT、DA 系统功能达到抗抑郁作用,还能通过调控 HPA 轴、脑源性神经生长因子进行抗抑郁,副作用小,成为研究的重点。

本研究中,遭受应激的大鼠脑皮层中 5-HT、DA、NE 以及海马组织中 5-HT、5-HIAA 的含量显著降低,而经过 4 周治疗后,白金胶囊可显著升高大鼠皮层中 5-HT、DA 以及 NE 的含量。研究表明,5-HT 可影响 DA 神经元的活性,增加 DA 的含量,并且 DA 以及受体分布密集的脑区也发现有大量 5-HT 受体存在^[24],因此推测白金胶囊抗抑郁作用机制可能与影响中枢 5-HT 能神经系统作用,增加皮层单胺类神经递质 5-HT、DA 以及 NE 的含量有关。

参考文献:

- [1] Slattery DA, Markou A, Cryan JF. Evaluation of reward processes in an animal model of depression [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 190(4):555-568.
- [2] Sartorius N. The economic and social burden of depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(15): 8-11.
- [3] Holmes A, Heilig M, Rupniak NM, *et al.* Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders [J]. *Trends PharmacolSci*, 2003, 24(11): 580-588.

- [4] 李涛. 抗抑郁药物的作用机理与研究进展 [J]. 齐鲁药事, 2010, 29(8): 481 – 483.
- [5] Anderson HD, Pace WD, Libby AM, *et al.* Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study [J]. Clin Ther, 2012, 34(1): 113 – 123.
- [6] Mark TL, Joish VN, Hay JW, *et al.* Antidepressant use in geriatric populations: the burden of side effects and interactions and their impact on adherence and costs [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2011, 19(3): 211 – 221.
- [7] 张慧, 付京, 陈杨, 等. 正交试验法优化白金胶囊中白芍的提取工艺 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(7): 64 – 66.
- [8] 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(2): 247 – 251.
- [9] Willner P, Towell A, Sampson D, *et al.* Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. Psychopharmacology (Berl), 1987, 93(3): 358 – 364.
- [10] 许晶, 李晓秋. 慢性应激抑郁模型的建立及其评价 [J]. Chinese Journal of Behavioral Medical Science, 2003, 12(1): 14 – 17.
- [11] Yan HC, Cao X, Das M, *et al.* Behavioral animal models of depression [J]. Neurosci Bull, 2010, 26(4): 327 – 337.
- [12] Zhou J, Li L, Tang S, *et al.* Effects of serotonin depletion on the hippocampal GR/MR and BDNF expression during the stress adaptation [J]. Behav Brain Res, 2008, 195(1): 129 – 138.
- [13] Henningsen K, Andreassen JT, Bouzinova EV, *et al.* Cognitive deficits in the rat chronic mild stress model for depression: relation to anhedonic-like responses [J]. Behav Brain Res, 2009, 198(1): 136 – 141.
- [14] Sun JD, Liu Y, Yuan YH, *et al.* Gap junction dysfunction in the prefrontal cortex induces depressive-like behaviors in rats [J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 37(5): 1305 – 1320.
- [15] Bremner JD. Traumatic stress: effects on the brain [J]. Dialogues Clin Neurosci, 2006, 8(4): 445 – 461.
- [16] Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function [J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(6): 410 – 422.
- [17] Müller HK, Wegener G, Popoli M, *et al.* Differential expression of synaptic proteins after chronic restraint stress in rat prefrontal cortex and hippocampus [J]. Brain Res, 2011, 1385: 26 – 37.
- [18] Nichols DE, Nichols CD. Serotonin receptors [J]. Chem Rev, 2008, 108(5): 1614 – 1641.
- [19] Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin [J]. Annu Rev Med, 2009, 60: 355 – 366.
- [20] Feijó Fde M, Bertoluci MC, Reis C. Serotonin and hypothalamic control of hunger: a review [J]. Rev Assoc Med Bras, 2011, 57(1): 74 – 77.
- [21] Qin JJ, Chen HX, Zhao N, *et al.* The role of activation of the 5-HT_{1A} receptor and adenylyl cyclase in the antidepressant-like effect of YL-0919, a dual 5-HT_{1A} agonist and selective serotonin reuptake inhibitor [J]. Neurosci Lett, 2014, 582: 104 – 108.
- [22] Coupland C, Dhiman P, Morriss R, *et al.* Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study [J]. BMJ, 2011, 343: d4551.
- [23] Yen HH, Roseberry AG. Decreased consumption of rewarding sucrose solutions after injection of melanocortins into the ventral tegmental area of rats [J]. Psychopharmacology (Berl), 2015, 232(1): 285 – 294.
- [24] Lanzenberger R, Hahn A, Windischberger C, *et al.* Serotonin – 1A receptor binding and Reward-dependent Activation are associated within the Human Dorsal Raphe Nucleus as revealed by PET-fMRI [J]. Neuroimage, 2009, 47: 176.

[修回日期] 2015-07-02