

解郁逍遥汤对抑郁大鼠行为学表现的影响

陶水良* 陈伟燕 张跃明 周 青 楼航芳

浙江中医药大学基础医学院, 浙江省杭州市滨文路 548 号, 310053

基金项目: 浙江省教育厅 2010 年度科研计划项目(Y201016842); 浙江省科技计划项目(2011C33003)

* 通讯作者: lanethao@163.com, (0571)86613615

[摘要] 目的 研究解郁逍遥汤对抑郁大鼠行为学表现的影响, 分析其抗抑郁的可能机制。方法 32 只 SD 大鼠随机分为空白对照组、模型组、用药组、生理盐水组, 每组 8 只, 通过慢性不可预见性应激刺激的方法建立抑郁大鼠模型。空白对照组和模型组正常饲养, 用药组于造模第 1 天起给予浓度为 0.93 g/ml 解郁逍遥汤浓缩剂 10.5 ml/kg 灌胃, 生理盐水组给予生理盐水 2 ml 灌胃, 两组均每日 1 次, 共 28 天。分别于实验第 0、21、28 天对各组大鼠进行敞箱实验和糖水消耗试验。结果 造模后第 21、28 天, 模型组、用药组、生理盐水组大鼠水平、垂直活动次数和糖水消耗量均显著低于空白对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。用药组第 28 天大鼠水平、垂直活动次数和糖水消耗量明显高于模型组、生理盐水组($P < 0.05$); 而模型组和生理盐水组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠第 0、21、28 天时总液体消耗量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 解郁逍遥汤能改善抑郁大鼠的运动能力状态, 并提升抑郁大鼠的欣快感, 这可能是其治疗抑郁的部分机制。

[关键词] 解郁逍遥汤; 抑郁; 行为学; 糖水消耗试验; 敞箱实验

Effect of Jieyu Xiaoyao Decoction on the Behavioral Manifestations in Depression Rats

TAO Shuiliang, CHEN Weiyan, ZHANG Yueming, ZHOU Qing, LOU Hangfang

(Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Province 310053)

ABSTRACT Objective To research the effect of Jieyu Xiaoyao Decoction (Depression-Resolving Free Wanderer Decoction) on the behavioral manifestations in depression rats and analyze the possible mechanism of anti-depression effect. **Methods** Totally 32 SD rats were randomized into the blank control group, model group, medication group and normal saline (NS) group, with 8 in each. The depression models were established with chronic unpredictable stress stimulation. The rats in the blank control group and model group were raised normally. The medication group was gavaged with 10.5 ml/kg of 0.93 g/ml Jieyu Xiaoyao Decoction once daily. The NS group was gavaged with 2 ml NS once daily. The administration lasted for 28 days. The open field test and sucrose consumption test was conducted on the 0, 21st and 28th day of experiment. **Results** Comparing with the blank control group, the horizontal and vertical mobility and sucrose consumption were significantly decreased in the model group, medication group and NS group on the 21st and 28th day of experiment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The horizontal and vertical mobility and sucrose consumption in the medication group were significantly higher than that in the model group and NS group on the 28th day of experiment ($P < 0.05$). There was no significant difference between the model group and NS group in the horizontal and vertical mobility and sucrose consumption ($P > 0.05$). There was no significant difference between groups in the total liquid consumption on the 0, 21st and 28th day of experiment ($P > 0.05$). **Conclusion** Jieyu Xiaoyao Decoction can improve the athletic ability and euphoria in depression rats, this might be part of the mechanism of its anti-depression effect.

Keywords Jieyu Xiaoyao Decoction; depression; ethology; sugar water

抑郁症是一种临床多见的慢性复发性疾病, 主要表现为持续的兴趣减退或心境低落, 伴有精神运动性迟缓或激越、动力不足、认知功能障碍、过分自责或缺乏价值感、食欲或睡眠障碍、自杀观念或行为等, 是一种危害人类身心健康的精神类疾病^[1]。据世界卫生组织(WHO)预计, 到 2020 年抑郁症可能成为仅次于心脏病的严重威胁人类健康、增加经济负担的第二大疾病^[2-3]。解郁逍遥汤在逍遥散基础上去生姜、薄荷, 加石菖蒲、郁金, 有疏肝解郁、清心开窍之功, 临床上对抑郁症患者具有较好的治疗作

用^[4-5]。本研究从大鼠行为学的角度分析其抗抑郁的可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物

雄性清洁级 SD 大鼠 32 只, 8 周龄, 体重 250~300 g, 由浙江中医药大学动物实验中心提供, 动物许可证号: SCXK(沪)2008-0016。

1.2 药物

解郁逍遥汤: 柴胡 9 g、炒当归 12 g、炒白芍 12 g、炒白术 15 g、茯苓 15 g、石菖蒲 12 g、郁金 12 g、

炙甘草 6 g。由浙江省中医院中药房提供,制作成中药水提浓缩剂,每毫升含生药 0.93 g。

1.3 主要仪器

Open-Field 敞箱(自制):圆柱形,高 40 cm,直径 80 cm,周壁为黑色,底面按扇形分为面积相等的 25 块。

1.4 动物模型建立

采用慢性不可预见性应激刺激的方法^[6]建立抑郁大鼠模型,包括禁食(24 h)、禁水(24 h)、冷水游泳(4℃,5 min/次)、昼夜颠倒(24 h)、热烘(45℃,3 min)、夹尾(尾尖 1 cm 处,5 min)、振荡(2 次/s,5 min),每天采用简单随机方法给予 1 项刺激,共进行 21 天。

1.5 动物分组及给药

将 32 只 SD 大鼠采用随机数字表法分为空白对照组、模型组、用药组、生理盐水组,每组 8 只。空白对照组整个实验过程中不给予刺激,正常饲养;模型组造模但正常饲养;用药组从造模第 1 天开始给予解郁逍遥汤浓缩剂 10.5 ml/kg 灌胃,每日 1 次,共 28 天;生理盐水组从造模第 1 天开始给予生理盐水 2 ml,每日 1 次,共 28 天。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 敞箱实验 分别于实验的第 0、21、28 天采用传统的敞箱实验(Open-field)法^[7],观察并记录大鼠行为活动次数。以大鼠穿越底面块数计算水平活动次数,靠边行走穿越 1 格为 1 次,按直径方向行走以每 10 cm 为 1 次;以直立次数计算垂直活动次数,大鼠双足离开底面垂直活动,无论站立多长时间直至双足放下为 1 次。彻底清洁敞箱后再进行下一只大鼠测定,每次测定时间为 5 min。

1.6.2 糖水消耗试验^[8] 分别于实验的第 0、21、28 天,测量并记录大鼠糖水(1%浓度蔗糖水)消耗量。实验前,在隔噪音、安静的房间内,训练动物适应含糖饮水,每笼同时放置两个水瓶,第 1 个 24 h,两瓶均装有 1%蔗糖水,随后的 24 h,1 个瓶装 1%蔗糖水,1 个瓶装纯水。23 h 的禁食禁水后,同时给予每只大鼠事先定量好的 1%蔗糖水和纯水各 1 瓶。60 min 后测量各组大鼠总液体消耗量、糖水消耗量。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件包处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 各组大鼠敞箱实验结果比较

表 1 示,各组大鼠 0 天时水平活动能力和垂直活动能力差异均无统计学意义($P>0.05$)。造模第 21、28 天,模型组、用药组、生理盐水组大鼠水平活动能力和垂直活动均显著低于空白对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。用药组第 28 天大鼠水平活动能力和垂直活动能力明显高于模型组、生理盐水组($P<0.05$);而模型组和生理盐水组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组大鼠水平及垂直活动能力比较(次, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	鼠数	水平活动能力	垂直活动能力
空白对照组	0 天	8	63.88±7.04	28.75±8.12
	21 天	8	67.88±8.15	31.75±5.31
	28 天	8	66.88±6.60	36.00±14.17
模型组	0 天	8	65.50±7.80	24.63±6.25
	21 天	8	35.25±7.15**	13.00±4.48**
	28 天	8	34.38±10.10**△	17.13±6.06**△
用药组	0 天	8	64.50±10.78	27.00±6.05
	21 天	8	36.63±16.31**	23.25±13.90**
	28 天	8	52.25±26.80*	26.63±10.91*
生理盐水组	0 天	8	60.25±13.90	26.63±6.50
	21 天	8	30.88±12.04**	10.25±4.33**
	28 天	8	27.38±8.45**△	13.75±4.46**△

注:与空白对照组同时间比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与用药组同时间比较,△ $P<0.05$

2.2 各组大鼠糖水消耗试验结果比较

表 2 示,各组大鼠 0 天时糖水消耗量差异均无统计学意义($P>0.05$)。模型组、用药组和生理盐水组第 21、28 天时大鼠较空白对照组糖水消耗明显减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。用药组第 28 天大鼠糖水消耗量有所回升,与模型组、生理盐水组比较差异有统计学意义($P<0.05$);生理盐水组与模型组

表 2 各组大鼠糖水消耗试验结果比较(ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	鼠数	糖水消耗量	总液体消耗量
空白对照组	0 天	8	19.43±1.94	24.23±1.57
	21 天	8	20.19±5.25	24.54±4.15
	28 天	8	18.74±3.66	23.04±3.12
模型组	0 天	8	19.34±1.03	23.11±2.01
	21 天	8	10.39±1.59**	23.53±2.54
	28 天	8	10.70±1.07**△	24.10±2.06
用药组	0 天	8	20.40±3.08	26.23±2.13
	21 天	8	11.71±2.54**	25.38±3.69
	28 天	8	14.08±2.34*	24.63±2.06
生理盐水组	0 天	8	21.00±1.56	26.34±1.89
	21 天	8	10.06±1.55**	23.03±2.34
	28 天	8	9.91±1.22**△	23.26±1.20

注:与空白对照组同时间比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与用药组同时间比较,△ $P<0.05$

之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。各组大鼠第 0、21、28 天时总液体消耗量差异均无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

解郁逍遥汤是在宋代《太平惠民和剂局方》名方逍遥散的基础上去生姜、薄荷,加石菖蒲、郁金而成。逍遥散是中医调治情志活动异常的经典名方,逍遥散治疗抑郁障碍对照研究临床疗效的 Meta 分析揭示^[4],逍遥散的抗抑郁效果与某些抗抑郁药物相似,无论是单一使用还是在抗抑郁药物的基础上应用,都比安慰剂有更好的效应。方中柴胡疏肝解郁,使肝气条达。当归养血和血、白芍养血柔肝。白术、甘草、茯苓健脾益气,既能实土以御木侮,又能使营血生化有源。石菖蒲气芳香,味辛,温,归心、胃经,具有化湿开胃、开窍豁痰、醒神益智之效。李亚明等^[9]对石菖蒲水煎剂的抗抑郁作用进行了研究,结果提示石菖蒲水煎剂对行为绝望动物抑郁模型有明显抗抑郁作用。郁金性辛、苦、寒,归肝、心、肺经,功善行气化瘀、清心解郁,与柴胡相伍,更增行气之效,其疏肝解郁之功更著;又能清心开窍、芳香解郁、宣化痰浊以醒神,与石菖蒲相伍,能增清心化痰开窍之效。研究认为化痰中药在抑郁症治疗中具有重要意义^[10]。诸药共奏疏肝解郁、清心开窍之功。

敞箱实验行为评定被用于检测大鼠在新异环境中的启动、探究行为,对紧张恐惧状态和对新环境的警觉性。水平运动反映动物活动度的情况,垂直运动反映动物对新鲜环境的好奇程度,因此敞箱实验是抑郁症研究最常用的行为指标之一^[12]。糖水消耗试验体现了大鼠对奖赏的快感反应。本实验结果表明,造模后第 21、28 天,模型组、生理盐水组、用药组大鼠的水平运动和垂直活动次数均显著低于空白对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),说明模型大鼠活动能力降低、兴趣丧失,表现出与抑郁症患者相似的精神运动迟滞症状。而用药组大鼠 28 天时水平和垂直活动次数有所提升,与模型组、生理盐水组比较差异有统计学意义($P<0.05$),这说明解郁逍遥汤能够改善大鼠的精神运动性迟滞。糖水消耗量降低提示大鼠对幸福事件反应能力的降低,即对奖赏反应性下降,这是一种特异性的快感缺乏,实验第 21、28 天时,模型组、生理盐水组、用药组大鼠糖水消耗明显减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$),说明慢性不可预见的应激影响了大鼠的欣快感,抑郁模型具有一定的稳定性。用药组大鼠第 28 天时糖水消耗量有所回升,高于同时模型组、生理盐水组($P<0.05$),说明解

郁逍遥汤能在一定程度上改善抑郁大鼠对幸福事件的反应能力。各组大鼠第 0、21、28 天时总液体消耗量差异均无统计学意义($P>0.05$),说明动物糖水饮用量的下降不能单纯解释为渴觉的下降,因为其总液体消耗并未减少。综上所述,解郁逍遥汤能明显改善抑郁大鼠的运动能力状态,并提升抑郁大鼠的欣快感,改善抑郁大鼠的抑郁症状,为临床治疗抑郁症的药物治疗提供了新的思路和依据。

参考文献

- [1] Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants[J]. Science, 2003, 301(5634):805-809.
- [2] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCSR) [J]. JAMA, 2003, 289(23):3095-3105.
- [3] Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, et al. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions [J]. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62(10):1097-1106.
- [4] 秦献魁,李萍,韩梅,等.逍遥散治疗抑郁症随机对照试验的系统评价[J].中医杂志,2010,51(6):500-505.
- [5] 蒋亚萍.抗抑郁中药的研究进展[J].云南中医杂志,2010,31(10):76-78.
- [6] Katz RJ, Roth KA, Corrobb 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.
- [7] Elliott PJ, Chars J, Parker YM, et al. Behavioral effects of neurotension in the open field: structure-activity studies [J]. Brain Res, 1986, 381(2):259-265.
- [8] Benelli A, Filaferrero M, Bertolini A, et al. Influence of S-adenosyl-L-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats [J]. Br J Pharmacol, 1999, 127(3):645-654.
- [9] 李亚明,陈红梅.石菖蒲对行为绝望动物抑郁模型的抗抑郁作用[J].中药材,2001,24(1):40-41.
- [10] 周志华,周海虹,陆汎,等.不同配伍柴胡温胆汤对抑郁模型大鼠海马 CREB 和 BDNF 的影响[J].中医杂志,2011,52(22):1947-1950.
- [11] 杨士友,黄世福,孙备.解百忧口服液对抑郁模型大鼠行为及中枢神经递质的影响[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(11):56-59.

(收稿日期:2012-12-01;修回日期:2013-02-19)

[编辑:邓媛]