

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.13.015

实验研究

舒郁胶囊对经前期综合征肝气郁证大鼠顶区皮层 GABA-T、GAT-1 表达的影响

张媛媛¹, 王杰琼^{1,2}, 王美艳¹, 朱德豪¹, 王晓龙¹, 乔明琦², 薛玲^{1,*}

(1. 山东中医药大学药学院, 山东省济南市长清区大学路 4655 号, 250355; 2. 山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室)

摘要 目的 探讨舒郁胶囊治疗经前期综合征 (PMS) 肝气郁证的可能作用机制。方法 将 60 只 Wistar 大鼠随机分为空白组、模型组、舒郁胶囊组、氟西汀组、柴胡皂苷组, 每组 12 只。除空白组外, 各组大鼠均于动情周期行四肢对侧捆缚术造模。造模同时, 舒郁胶囊组给予舒郁胶囊 0.408 g/(kg·d)、氟西汀组给予盐酸氟西汀胶囊 2.67 mg/(kg·d)、柴胡皂苷组给予柴胡皂苷提取物 0.72 mg/(kg·d), 空白组与模型组给予等体积无菌水灌胃, 连续灌胃 8 天。给药后称量大鼠体重, 进行旷场实验采集旷场实验总路程, 并取大鼠顶区皮层组织检测 γ -氨基丁酸转氨酶 (GABA-T)、 γ -氨基丁酸转运体-1 (GAT-1) 蛋白和 mRNA 表达情况。结果 与空白组相比, 模型组大鼠体重下降、旷场实验总路程减少 ($P < 0.05$), 顶区皮层 GABA-T、GAT-1 蛋白和 mRNA 表达显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 氟西汀组、舒郁胶囊组大鼠体重增长、旷场实验总路程增长 ($P < 0.05$), 顶区皮层 GABA-T、GAT-1 蛋白及 mRNA 的表达显著下降 ($P < 0.05$)。结论 舒郁胶囊可能通过纠正 GABA-T、GAT-1 的异常表达调节 GABA 代谢失常而发挥治疗 PMS 肝气郁证的作用。

关键词 经前期综合征; 肝气郁证; 舒郁胶囊; γ -氨基丁酸转氨酶; γ -氨基丁酸转运体-1

经前期综合征 (premenstrual syndrome, PMS) 是指妇女在月经周期的黄体期反复出现的一系列生理、心理和行为的不适症状, 临床表现有郁郁寡欢、烦躁易怒、失眠紧张、乳房胀痛等, 具有明显的周期性, 月经来潮后症状可缓解或自行消除。流行病学调查显示, PMS 的发病率为 30% ~ 80%^[1-2], 其中肝气郁证是其主要中医证型之一^[3]。研究发现, PMS 症状的发生与 γ -氨基丁酸 (GABA) 代谢失常密切相关^[4], γ -氨基丁酸转氨酶 (GABA-T) 和 γ -氨基丁酸转运体-1 (GAT-1) 是 GABA 代谢的两种关键酶, 其代谢异常会直接影响到谷氨酸 (Glu) 与 GABA 含量的变化。本研究以盐酸氟西汀胶囊为阳性对照药, 结合 Western Blot 法和荧光实时定量法检测舒郁胶囊干预后 PMS 肝气郁证模型大鼠顶区皮层 GAT-1、GABA-T 蛋白及其 mRNA 表达, 以探讨舒郁胶囊的疗效机制。

1 材料

1.1 实验动物

健康未孕雌性 Wistar 大鼠 100 只, SPF 级, 体重 (200 ± 20) g, 由北京维通利华有限公司提供, 实验动物许可证号: SCXK (京) 2012-0001。

1.2 主要药品及试剂

舒郁胶囊 (由柴胡、白芍、香附、甘草组成。新药临床研究批件号 2008L11169, 由青岛海川创新生物天然药物研究中心制备); 柴胡皂苷提取物 (青岛海川创新生物天然药物研究中心, 批号: 20110922); 盐酸氟西汀胶囊 (中化药品工业有限公司, 批号: 53515001)。GABA-T 一抗: 单克隆兔抗 (美国 Abcam 公司, 批号: ab108249); GAT-1 一抗: 单克隆兔抗 (美国 abcam 公司, 批号: ab64645); 二抗: 山羊抗小鼠 (武汉博士德生物工程有限公司, 批号: BA1050); RIPA 裂解液 (碧云天生物技术研究所, 批号: 1509); BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (武汉博士德生物工程有限公司)

基金项目: 国家自然科学基金 (81173163, 81173151)

* 通讯作者: xxueling@163.com

司, 批号: 10B04A46); 预染蛋白 Marker (美国 Thermo 公司, 批号: 00227311); 四甲基乙二胺 (生工生物工程有限公司, 批号: 3525B95); ECL 化学发光显色液 (美国 Millipore 公司, 批号: 1419701); 脱脂奶粉 (碧迪医疗器械有限公司, 批号: 3106120); Trizol (美国 Sigma 公司, 批号: BCBP3647V); PCR 反转录试剂盒 (日本东洋纺公司, 批号: 334649); DNA 扩增试剂盒 (日本东洋纺公司, 批号: 453300); PCR 引物 (生工生物工程有限公司)。

1.3 实验仪器

CX21BIM-SET5 显微镜 (日本奥林巴斯公司); JY1001 型电子天平 (上海浦春计量仪器有限公司); 优普超纯水制造系统 (UPH 系列, 成都超纯科技有限公司); 大鼠旷场实验箱, XR-SuPerMaze 旷场实验系统 (上海欣软信息科技有限公司); SDS-PAGE TY0736 蛋白印迹转移装置 (美国伯乐公司); 硝酸纤维素膜 (美国 PALL 公司); LRH-250-2 振荡培育箱 (广东医疗器械厂); Fusion FX7 成像仪 (法国 Viber 公司); T15RT 高速低温离心机 (天美有限公司); BioPhotometerplus 核酸蛋白测定仪 (德国 EPPendorf 公司); TP600 梯度 PCR 扩增仪 (日本 Takara 公司); 96 实时定量荧光 PCR 仪 (瑞士 Roche 公司); 2.5、10、100、100 μ l 移液器 (德国 EPPendorf 公司)。

2 方法

2.1 动物分组及模型制备

健康未孕雌性 Wistar 大鼠 100 只, 参考文献 [5] 在昼夜颠倒的环境中(早 9:00 关灯, 晚 9:00 开灯) 适应饲养 1 周后进入实验。在夜间、暗淡红灯 (星光条件) 下进行, 首先采用阴道涂片挑选动情周期规律大鼠, 然后将旷场试验得分与体重相近的 60 只大鼠采用随机数字表分为空白组、模型组、舒郁胶囊组、柴胡皂苷组、氟西汀组, 每组 12 只。除空白组外, 其他各组采用慢性束缚法造模, 根据文献 [6] 并将之改进, 于动情周期将拟造模大鼠前足与对侧后足用无菌纱布捆绑, 妨碍其自由活动, 以大鼠稍能活动、取食为度, 束缚 8 天。采用连续束缚, 于每天上午 8:30 进行检查, 确保大鼠处于连续束缚的状态。

2.2 给药方法

造模的同时进行药物干预。舒郁胶囊组给予舒郁胶囊 [按成人临床剂量 8 倍, $0.408 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], 氟西汀组给予盐酸氟西汀胶囊 [按成人临床剂量 8

倍, $2.67 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], 柴胡皂苷组给予柴胡皂苷提取 [按舒郁胶囊中柴胡皂苷的含量折算, $0.72 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], 按 $1 \text{ ml}/100 \text{ g}$ 配制药液。空白组与模型组给予等体积无菌水。各组均于每日上午 9:00 灌胃 1 次, 连续 8 天。

2.3 观察指标及方法

最后 1 次给药 2 h 后将各组大鼠断头处死, 于冰上分离顶区皮层, 放入 1.5 ml EP 管中, 标记, 迅速放于液氮中冷冻, 置于 -70°C 冰箱中保存备用。

2.3.1 体重与旷场实验 [7] 最后 1 次干预后分别检测各组大鼠体重, 并进行旷场实验, 观察时间为 6 min, 采集旷场实验总路程。

2.3.2 Western Blot 法检测大鼠顶区皮层 GABA-T、GAT-1 蛋白表达 将备用组织称量, 剪碎, 移入匀浆器, 按 $1:7.5$ 比例 ($\text{mg}/\mu\text{l}$) 加入提前预冷的 RIPA 裂解液, 匀浆, 4°C $12000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 5 min, 取上清, 采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度后, 加入 $5 \times \text{SDS}$ 上样缓冲液, 置于沸水中蛋白变性 8 min, $12000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 5 min, 取上清, 分装备用, -20°C 保存。以 $40 \mu\text{g}$ 泳道上样, 经 SDS-PAGE 电泳分离后, 湿法转移至 NC 膜上, 用含 5% 脱脂奶粉的封闭液室温封闭 2 h, 分别给予 GABA-T 一抗 ($1:5000$)、GAT-1 一抗 ($1:8000$)、 β -actin 一抗 ($1:5000$) 4°C 摇床孵育过夜, TBST 洗涤 3 次, GABA-T 二抗 ($1:5000$)、GAT-1 二抗 ($1:8000$)、 β -actin 二抗 ($1:10000$) 室温孵育 1 h。ECL 化学发光法显色。用 Fusion FX7 成像系统采集图像, 采用 Image J 1.48 软件 (National Institutes of Health) 对图像进行灰度分析。

2.3.3 荧光实时定量 PCR 检测大鼠顶区 GABA-T、GAT-1 mRNA 表达 提取 RNA: 将备用组织加入 $500 \mu\text{l}$ Triol 溶液, 用组织研磨器研细后再加入 $500 \mu\text{l}$ Triol 溶液, 室温静置 10 min; 加入 $200 \mu\text{l}$ 氯仿, 用漩涡混合器剧烈混匀, 静置 10 min, 然后 $13000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 15 min; 将上清液取出转入新的 EP 管内, 加入 $500 \mu\text{l}$ 异丙醇, 上下颠倒几次静置 10 min, 后 $13000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 10 min; 弃上清液, 加入 75% 酒精 $1000 \mu\text{l}$, $10000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 5 min, 最后弃上清液, 开盖晾干, 加适量的 DEPC 灭菌水, 每个样品取 $2 \mu\text{l}$ 于核酸测定仪上测定 RNA 浓度。

反转录: 依据反转录试剂盒操作, 每个样品反转录 3 个, 以备后续目的 mRNA 的扩增。反转录条件为: 65°C 5 min; 37°C 15 min; 50°C 5 min; 98°C 5 min。DNA 扩增: 据扩增试剂盒操作加入试剂, 于 Roche 扩增仪上扩增。引物序列: GAT-1:

F: 5'-TGGAACACTGACCGCTGCTT3', R: 5'-GAAT-CAGACAGCTTTCGGAAGTTGG3'; GABA-T: F: 5'-AACTACGAAGAGAGCCGAGG3', R: 5'-GAGAG-GATGCTGTAGTCTGG3'; GAPDH: F: 5'-GGCAAGTTCAACGGCAGACT3', R: 5'-TGGT-GAAGACGCCAGTAGACTC3', 由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。PCR 扩增条件为: 90℃ 20 s; 95℃ 5 s, 60℃ 30 s, 40 个循环; 95℃ 10 s; 65℃ 60 s; 97℃ 1 s。

2.4 统计学方法

采用 Graph Pad Prism 5.0 统计软件进行结果分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠体重比较

各组大鼠适应性饲养 1 周后体重差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表 1 示, 与空白组相比, 模型组大鼠体重显著降低 ($P < 0.05$); 柴胡皂苷组、舒郁胶囊组、氟西汀组大鼠体重较模型组显著升高 ($P < 0.05$), 与空白组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠体重、旷场实验总路程比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	体重 (g)	旷场实验总路程 (mm)
空白组	12	223.94 ± 14.27	52709.86 ± 6868.44
模型组	12	202.78 ± 10.95*	39706.77 ± 9320.44*
柴胡皂苷组	12	216.16 ± 16.48 [△]	47867.07 ± 6376.84 [△]
舒郁胶囊组	12	222.54 ± 17.94 [△]	49170.93 ± 7982.74 [△]
氟西汀组	12	219.83 ± 15.06 [△]	48260.90 ± 4591.49 [△]

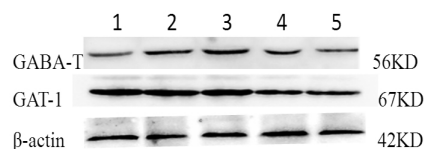
注: 与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

3.2 各组大鼠旷场实验总路程比较

各组大鼠造模前旷场实验总路程差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表 1 示, 与空白组相比, 模型组大鼠旷场总路程显著降低 ($P < 0.05$); 柴胡皂苷组、氟西汀组和舒郁胶囊组大鼠旷场总路程较模型组显著升高 ($P < 0.05$), 与空白组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 各组大鼠顶区皮层 GABA-T、GAT-1 蛋白表达比较

图 1、表 2 示, 与空白组比较, 模型组 GABA-T、GAT-1 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 舒郁胶囊组和氟西汀组 GABA-T、GAT-1 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$), 柴胡皂苷组 GABA-T 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。



注: 1, 空白组; 2, 模型组; 3, 柴胡皂苷组;

4, 舒郁胶囊组; 5, 氟西汀组

图 1 各组大鼠顶区皮层 GABA-T、GAT-1 蛋白表达

表 2 各组大鼠顶区皮层 GABA-T、GAT-1 蛋白表达

灰度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	GABA-T	GAT-1
空白组	12	0.670 ± 0.025	1.090 ± 0.135
模型组	12	0.944 ± 0.020*	1.422 ± 0.068*
柴胡皂苷组	12	0.841 ± 0.034* [△]	1.368 ± 0.118*
舒郁胶囊组	12	0.516 ± 0.027* [△]	1.058 ± 0.098 [△]
氟西汀组	12	0.617 ± 0.008 [△]	0.680 ± 0.050* [△]

注: GABA-T, γ -氨基丁酸转氨酶; GAT-1, γ -氨基丁酸转运体-1; 与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

3.4 各组大鼠顶区皮层 GABA-T、GAT-1 mRNA 表达比较

表 3 示, 与空白组比较, 模型组 GABA-T、GAT-1 mRNA 表达显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 舒郁胶囊组和氟西汀组的 GABA-T mRNA、GAT-1 mRNA 表达显著降低 ($P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠顶区皮层 GABA-T、GAT-1 mRNA

相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	GABA-T mRNA	GAT-1 mRNA
空白组	12	1.244 ± 0.119	1.256 ± 0.144
模型组	12	2.064 ± 0.242*	2.069 ± 0.322*
柴胡皂苷组	12	1.611 ± 0.127	1.783 ± 0.105*
舒郁胶囊组	12	1.176 ± 0.167 [△]	1.214 ± 0.080 [△]
氟西汀组	12	1.354 ± 0.106 [△]	1.341 ± 0.224 [△]

注: GABA-T, γ -氨基丁酸转氨酶; GAT-1, γ -氨基丁酸转运体-1; 与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

4 讨论

慢性束缚应激的 PMS 肝气郁证大鼠模型造模及评价为课题组提出的经典方法^[8-9], 本实验应用以上方法完成了模型制备。结果显示, 模型组大鼠体重增长慢, 旷场总路程下降, 且眼神呆滞, 行动迟缓; 舒郁胶囊给药后大鼠体重增长如常, 旷场总路程得以恢复, 抑郁样表现得到明显改善, 表明舒郁胶囊对 PMS 肝气郁证异常表现发生有一定预防作用, 这和课题组前期实验结果^[10-11]一致, 证实模型稳定可靠, 复现性好。

课题组前期工作表明, PMS 肝气郁证临床表现及药物干预机制可能涉及 GABA 系统调节功能的改

变。在研究郁怒导致的猕猴 PMS 研究中发现,模型组猕猴顶区皮层 GABA 含量高于正常组^[13],另有研究显示 PMS 肝气郁模型大鼠 Glu/GABA 含量显著降低^[13],均证实了 GABA 含量异常可能诱导 PMS 肝气郁证表现,而干预方药可能通过恢复 GABA 含量而产生治疗作用,但具体机制尚待阐明。

GABA-T 是 GABA 的主要代谢酶,催化 GABA 脱氨基生成琥珀酸半醛,后者经琥珀酸半醛脱氢酶氧化成琥珀酸,参与三羧酸循环^[14]。GAT-1 主要位于神经元及胶质膜突触间隙中,承担了 80% 以上的 GABA 再摄取和突触间转运工作^[15]。作为 GABA 代谢的两种关键酶,GABA-T、GAT-1 代谢异常会直接影响到 Glu/GABA 含量的变化。有证据表明,Glu、GABA 含量异常的会出现抑郁、焦虑等情绪^[16],GABA-T 缺乏会导致新生儿大脑异常放电,造成精神类疾病^[17]。本研究中模型组大鼠顶区皮层 GABA-T、GAT-1 蛋白和 mRNA 表达显著升高,舒郁胶囊组 GABA-T、GAT-1 蛋白和 mRNA 表达较模型组显著降低,证实行为异常表现所涉及的 GABA 含量变化主要是由 GABA-T 和 GAT-1 蛋白表达异常所介导,而舒郁胶囊可能通过调节以上关键酶蛋白表达进而调控 GABA 含量变化发挥作用。

舒郁胶囊为复方中药,主要由柴胡、白芍、香附组成。方中君药柴胡主要功效为疏肝解郁、升举阳气,其现代药理提取成分为柴胡总皂苷,而柴胡总皂苷可通过抑制星形胶质细胞的激活和调节脑源性神经营养因子的表达来发挥抗抑郁作用^[18-19];白芍可平肝止痛、养血调经,其有效成分白芍总苷可改善大鼠海马神经元细胞的损伤,提高空间学习记忆能力,以及促进神经营养因子和神经生长因子功能^[20-21];香附的主要功效有调经止痛、理气调中等,其现代药理提取成分香附挥发油可调节脑内单胺类神经递质的含量从而达到治疗抑郁的作用^[22]。诸药相辅相成,共同作用以达到疏肝解郁、调畅气机之功效,可有效治疗 PMS 肝气郁证之肝疏泄不及导致的郁郁寡欢、胸闷等症状。本研究发现,柴胡皂苷组的各项指标没有显著性改善,说明单味君药柴胡的疗效不及中药复方,复方组分之间的相互作用有利于药效发挥。另有研究表明,氟西汀等西药在治疗抑郁症时患者会出现便秘、嗜睡、口干、头晕等不良反应^[23-24],而中药制剂抗抑郁治疗的疗效与西药相当,但其不良反应明显少于西药^[25]。因而,舒郁胶囊治疗 PMS 肝气郁证更具优势。

舒郁胶囊能有效改善 PMS 肝气郁证大鼠的抑

郁样行为,其作用机制可能是下调 GABA-T 和 GAT-1 的表达以使 GABA 的代谢趋于正常,但 PMS 发病机制复杂,其他神经递质及因素可能也会对其产生影响,而舒郁胶囊也是多成分多靶点发挥作用,在以后的实研究中将进一步完善和揭示 PMS 肝气郁证的发病机制及舒郁胶囊的作用机制,为临床提供实验依据。

参考文献

- [1] BORENSTEIN JE, DEAN BB, YONKERS KA, et al. Using the daily record of severity of problems as a screening instrument for premenstrual syndrome [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(5): 1068-1075.
- [2] HEINEMANN LA, MINH TD, FILONENKO A, et al. Explorative evaluation of the impact of severe premenstrual disorder on work absenteeism and productivity [J]. *Womens Health Issues*, 2010, 20(1): 58-65.
- [3] 乔明琦,张惠云. 中医情志学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 406.
- [4] BACKSTROM T, HAAGE D, LOFGREN M, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons [J]. *Neuroscience*, 2011, 191(Special issue): 46-54.
- [5] 孙敬方. 实验动物方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 141.
- [6] 魏盛,张惠云. 经前期综合征肝气逆、郁两证大鼠模型建立及宏观评价方法初探 [J]. *实验动物与比较医学*, 2009, 29(3): 142-146.
- [7] DESIKAN A, WILLS DN, EHLERS CL. Ontogeny and adolescent alcohol exposure in Wistar rats: open field conflict, light/dark box and forced swim test [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 122: 279-285. doi: 10.1016/j.pbb.2014.04.011.
- [8] 魏盛,王海萃,乔明琦. 慢性束缚应激及居住入侵法制备经前期综合征肝气郁证大鼠模型的行为学观测与分析 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2012, 14(4): 1848-1852.
- [9] 魏盛. 经前期综合征肝气逆、郁两证动物模型改进及肝失疏泄微观机制初探 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2007.
- [10] 王美艳,宋春红,薛玲. 舒郁胶囊对 PMS 肝气郁证模型大鼠海马 μ 阿片受体分布表达的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(4): 782-787.
- [11] 谭倩,张惠云. 舒郁胶囊对抑郁情绪模型大鼠海马和下丘脑内 5-羟色胺 3B 受体分布与表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(17): 137-140.
- [12] 魏盛. 愤怒郁怒诱发经前期综合征猕猴模型不同脑区 γ -氨基丁酸含量分析 [J]. *山东中医药大学学报*, 2014, 38(4): 364-366.

- [3] SUN P, GAO XX, QIAO MQ. Effects of Shuyu Capsule on the levels of glutamate and γ -aminobutyric acid in the hippocampus: a microdialysis study in rat model of premenstrual syndrome depression subtype [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28 (5): 1219-1227.
- [4] 房芳芳. PMS 肝气逆大鼠脑区 GAD、GABA-T、GAT-1 表达的变化及药物干预影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [5] REDDY DS. Neuro steroid: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials [J]. Prog Brain Res, 2010, 186: 113-137. doi: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7.
- [6] BENSON C, MIFFLIN K, KERR B, et al. Biogenic amines and the amino acids GABA and glutamate: relationships with pain and depression [J]. Mod Trends Pharmacopsychiatri, 2015, 30: 67-79. doi: 10.1159/000435933.
- [7] PARVIZ M, VOGEL K, GIBSON KM, et al. Disorders of GABA metabolism: SSADH and GABA transaminase deficiencies [J]. J Pediatr Epilepsy, 2014, 3 (4): 217-227.
- [8] 谢炜, 林佳, 张作文, 等. 柴胡皂苷 a 对体外培养大鼠海马星形胶质细胞激活的抑制作用 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28 (10): 1798-1801.
- [9] 戈宏焱, 陈博, 万有贵. 柴胡皂苷对抑郁症大鼠海马 BDNF 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32 (6): 1209-1211.
- [10] LIU J, JIN DZ, XIAO L, et al. Paeoniflorin attenuates chronic cerebral hypoperfusion-induced learning dysfunction and brain damage in rats [J]. Brain Res, 2006, 1089 (1): 162-170.
- [11] MAO QQ, XIAN YF, IP SP, et al. Long-term treatment with Peonyglycosides reverses chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior via increasing expression of neurotrophins in rat brain [J]. Behav Brain Res, 2010, 210 (2): 171-177.
- [12] 周中流, 刘永辉. 香附提取物的抗抑郁活性及其作用机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (7): 191-193.
- [13] 彭珍珍. 新型抗抑郁药氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰和氟伏沙明临床疗效和安全性的 Meta 分析 [D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [14] 周冉, 徐维平, 王莉, 等. 米氮平与氟西汀治疗成人抑郁症疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10 (2): 196-202.
- [15] 于佳, 贺祝英, 张建玲, 等. 抗抑郁症中药制剂的研究进展 [J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34 (1): 127-129.

Effects of *Shuyu Capsule* (舒郁胶囊) on Expression of GABA-T and GAT-1 in the Cortex of Parietal Region of Rats with Premenstrual Syndrome and Liver-Qi Depression Syndrome

ZHANG Yuanyuan¹, WANG Jieqiong^{1,2}, WANG Meiyan¹, ZHU Dehao¹, WANG Xiaolong¹, QIAO Mingqi², XUE Ling^{1,2}

(1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250355; 2. The Key Laboratory of Ministry of Education in Chinese Medical Classical Theory, Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To discuss possible mechanism of *Shuyu Capsule* (舒郁胶囊) treating premenstrual syndrome with liver-Qi depression syndrome. **Methods** Sixty Wistar rats were randomly divided into blank group, model group, *Shuyu Capsule* group, the fluoxetine group and the saikoside group, 12 rats in each group. Except for the blank group, contralateral limbs of rats in other group were bound to make model in estrous cycle. At the same time, the *Shuyu Capsule* group was given *Shuyu Capsule* 0.408 g/(kg · d). The fluoxetine group was given fluoxetine hydrochloride capsule 2.67 mg/(kg · d). The saikoside group was given extractive of saikoside 0.72 mg/(kg · d). The blank group and the model group were given the isopyknic sterile water to gavage for 8 days. The researchers weighed those rats after medication. The rats were made open field test to collect the total distance. And the researchers extracted cortex tissue of parietal region of rats to detect expression of γ -aminobutyric acid transaminase (GABA-T), γ -aminobutyric acid transporter-1 (GAT-1) protein and mRNA. **Results** Compared with the blank group, weight of rats and the total distance of open field test reduced in the model group ($P < 0.05$), but expression of GABA-T, GAT-1 protein and mRNA in the cortex of parietal region significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, body weight and the total distance of open field test increased in the fluoxetine group and the *Shuyu Capsule* group ($P < 0.05$), but expression of GABA-T, GAT-1 protein and mRNA in the cortex of parietal region significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** *Shuyu Capsule* may play therapeutic role to premenstrual syndrome with liver-Qi depression syndrome by correcting the abnormal expression of GABA-T, GAT-1 to regulate disordered metabolism of GABA.

Keywords premenstrual syndrome; liver-Qi depression syndrome; *Shuyu Capsule* (舒郁胶囊); γ -aminobutyric acid transaminase; γ -aminobutyric acid transporter-1

(收稿日期: 2015-12-27; 修回日期: 2016-02-16)

编辑: 焦爽