

大鼠有明显的防治作用,具有明显的活血、镇痛作用,进一步的研究还在进行中。

参考文献

- [1] 甄健存. 骨质疏松症的药物治疗与评价[J]. 中国新药杂志, 1997, 6(1): 33-36.
- [2] 刘忠厚, 潘子昂, 王石麟. 原发性骨质疏松症诊断标准的探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3(1): 1-15.
- [3] 季 晖, 刘 康, 李绍平, 等. 淫羊藿总黄酮对维 A 酸诱导大鼠骨质疏松症的防治作用[J]. 中国药科大学学报, 2000, 31(3): 222-225.
- [4] 毛腾敏. 以活血化瘀的预防性治疗检测大白鼠急性血瘀模型[J]. 北京医科大学学报, 1987, 19(4): 234-236.
- [5] 徐淑云. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [6] 吴 波, 徐 冰, 黄添友, 等. 维 A 酸致大鼠骨质疏松模型与机理研究[J]. 药学学报, 1996, 31(4): 241-245.
- [7] 苏友新, 乔永平, 郑良朴, 等. 强骨宝 2 号对激素性骨质疏松大鼠血和尿生化指标影响的实验研究[J]. 福建中医学院学报, 2002, 12(3): 13-15.
- [8] 方朝晖, 刘 健, 章小平, 等. 骨疏灵改善维甲酸诱导的骨质疏松症大鼠骨质代谢作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(5): 40-42.
- [9] 时光达, 陈宝兴. 实验骨伤科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.

(收稿日期 2008-11-21)

芍药苷抗抑郁作用的实验研究

崔广智

(天津中医药大学 药理教研室, 天津 300193)

摘要:目的 研究芍药苷的抗抑郁作用, 并对其作用机制进行初步探讨。方法 采用小鼠强迫游泳、小鼠悬尾实验和体外培养 PC12 细胞的方法, 观察芍药苷对小鼠游泳不动时间、悬尾不动时间的影响以及对皮质酮损伤 PC12 细胞存活率的影响。结果 芍药苷连续给药一周后, 能明显缩短小鼠在行为学实验中的不动状态时间, 并能拮抗皮质酮诱导的神经毒作用, 提高 PC12 细胞的存活率。结论 芍药苷具有明显的抗抑郁作用, 其机制可能与细胞保护作用有关。

关键词:芍药苷; 抗抑郁; 皮质酮; PC12 细胞

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2009)04-0231-03

Study on the antidepressant-like effect of paeoniflorin

CUI Guang-zhi

(Department of Pharmacology, Tianjin university of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract: Objective To investigate the antidepressant-like effects and mechanisms of paeoniflorin. **Methods** The antidepressant effects were evaluated by tail suspension test (TST) and forced swimming tests (FST) in mice. PC12 cells neurotoxicity injury was induced by corticosterone and the cell viability were measured by MTT assay. **Results** The research results indicated that one week of chronic administration paeoniflorin (100, 200 mg/kg) could significantly reduce the duration of immobility in both FST and TST. Paeoniflorin at increasing doses (2—10 $\mu\text{mol/L}$) protected mice against the corticosterone-induced toxicity in PC12 cells in a dose-dependent manner. **Conclusion** The present study indicates that paeoniflorin has remarkable antidepressant function, which may be related with its cell protection activities.

Key words: paeoniflorin; antidepressant; corticosterone; PC12 cells

芍药为毛茛科植物芍药的干燥根, 历代本草著作对芍药的药性和功用均有论述, 诸如清热凉血、散瘀止痛等。现代研究证明, 芍药具有多方面的药理

作用, 如抗炎、止痛、抗高血糖、抗血栓形成以及抗低血压等^[1]。有研究表明, 芍药的醇提物具有一定的抗抑郁作用, 其中芍药苷是其主要成分^[2]。据此笔

者对芍药苷的抗抑郁作用进行了初步研究。

1 材料

1.1 药品

芍药苷,天津中新药业中药现代化技术工程中心提供,纯度>98%;氯米帕明片,北京诺华制药有限公司产品,批号 x0026;MTT,加拿大公司产品,批号 LJ102882080;皮质酮, Sigma 产品,批号 2000196;多聚赖氨酸, Sigma 产品,批号 098K5001;DMEM, Gibco 公司产品,批号 1342967。

1.2 仪器

550 型酶标仪,美国 Bio2Rad 公司;开野装置(自制):选直径 30 cm 的塑料盆,底部分为 19 等份。

1.3 动物和细胞

雄性 SPF 级 ICR 小鼠,体质量 18~21 g,北京维通利华实验动物中心提供,许可证编号 SCXK(京)2007-0001。饲养温度为(23±1)℃,12 h 人工循环光照(光照期每天的 7 点 30 分~19 点 30 分),自由摄食、饮水。实验前,于饲养环境中适应 1 周。PC12 细胞(大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞株),由北京协和医科大学细胞库提供。

2 方法

2.1 芍药苷对小鼠自主活动的影响^[3]

将小鼠放入开野装置中,记录 5 min 内的跨格数,作为自主活动指标。

2.2 芍药苷对小鼠强迫游泳不动时间的影响^[4]

将 60 只小鼠随机分为 5 组,每组 12 只,即对照组、盐酸氯米帕明 40 mg/kg 组、芍药苷 50、100、200 mg/kg 组,均按 0.1 mL/10 g 给药。每天 ig 1 次,连续 1 周。末次给药 1 h 后将小鼠放入高 20 cm、直径 10 cm 的圆柱型玻璃缸中,每缸 1 只,水深 10 cm,水温 25℃,观察 6 min,累计后 4 min 内的不动时间。

2.3 芍药苷对小鼠悬尾不动时间的影响^[5]

将 60 只小鼠按照“2.2”项下分组。ig 给药,每天 1 次,连续 1 周。末次给药 1 h 后将小鼠尾部距末端 2 cm 处固定倒悬于 20 cm×25 cm×25 cm 的箱内,悬挂 6 min,累计后 4 min 内的不动时间。

2.4 对皮质酮致 PC12 细胞损伤的保护作用

用含 5% 胎牛血清及 5% 马血清的 DMEM 培养液(含青霉素钠 200 U/mL、链霉素 100 μg/mL, pH 7.4)将细胞稀释为 2×10⁵/mL,接种于预先用多聚赖氨酸(0.1 mg/mL)处理过的 96 孔培养板,每孔 100 μL,放入 37℃、5% CO₂ 孵箱培养 3~4 d,

待细胞长满孔底后用于实验。吸去细胞液,加入含有相应浓度药物的培养液;空白对照组不给任何药物;模型组:加入皮质酮 200 μmol/L;皮质酮损伤+不同药物保护组:向培养液中加入 200 μmol/L 皮质酮,同时分别加入氯米帕明 1 μmol/L 和芍药苷 2、5、10 μmol/L。各组作用 48 h 后,吸去培养液,每孔加入带有 MTT (0.5 mg/mL) 的无血清 DMEM,继续培养 4 h 后吸去 DMEM,每孔加入 100 μL 二甲基亚砷(DMSO),待蓝色颗粒完全溶解,用多孔酶联免疫检测仪测定样品在 570 nm 波长处的吸光度(A)值,计算细胞的存活率。

细胞存活率(%)=(样品 A 值/空白对照组 A 值)×100%

2.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 *t* 检验。

3 结果

3.1 芍药苷对小鼠自主活动的影响

结果显示,各剂量芍药苷对小鼠的自主活动无明显影响($P>0.01$),提示芍药苷无中枢兴奋或抑制作用。结果见表 1。

表 1 芍药苷对小鼠自主活动的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	跨格数
对照	—	167.5±35.4
氯米帕明	40	158.6±36.9
芍药苷	50	142.3±54.1
	100	150.6±45.6
	200	140.8±59.3

3.2 芍药苷对小鼠强迫游泳不动时间的影响

给予动物氯米帕明 40 mg/kg,芍药苷 100、200 mg/kg,可显著缩短强迫游泳小鼠的不动时间($P<0.05, 0.01$),表明上述剂量芍药苷具有抗抑郁作用。结果见表 2。

3.3 芍药苷对小鼠悬尾不动时间的影响

氯米帕明 40 mg/kg,芍药苷 100、200 mg/kg,均可减少小鼠悬尾的不动时间,统计学上有显著差异($P<0.05, 0.01$)。结果见表 2。

表 2 芍药苷对小鼠强迫游泳不动时间及悬尾不动时间的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	不动时间/s	
		游泳实验	悬尾实验
对照	—	148.3±34.6	106.3±35.6
氯米帕明	40	86.9±43.3*	50.3±44.8*
芍药苷	50	131.0±35.6	72.5±46.9
	100	99.0±22.3*	46.8±25.3**
	200	88.6±31.0**	45.1±28.1**

与对照组比较:* $P<0.05$ ** $P<0.01$

3.4 对皮质酮致 PC12 细胞损伤的保护作用

PC12 细胞经 200 $\mu\text{mol/L}$ 皮质酮损伤 48 h 后, A 值显著低于空白对照组; 给予氯米帕明或芍药苷共孵育时, A 值较模型组显著升高, 差异显著。结果见表 3。

表 3 芍药苷对皮质酮损伤 PC12 细胞的保护作用
($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	浓度/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	A ₅₇₀	存活率/%
对照	—	1.58±0.15	100
模型	—	0.81±0.26 ^{##}	51.3
氯米帕明	1	1.50±0.17 ^{**}	94.9
芍药苷	2	1.12±0.22 [*]	82.4
	5	1.36±0.39 [*]	86.1
	10	1.43±0.26 ^{**}	90.5

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$

与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

4 讨论

开野实验显示, 给小鼠芍药苷后, 其自主活动无明显变化, 说明此剂量范围内无中枢兴奋或抑制作用。

小鼠悬尾实验和小鼠强迫游泳实验是经典的抗抑郁药理实验, 这些实验都是通过造成动物的行为绝望来观察药物的抗抑郁效果。芍药苷明显缩短 2 个模型的不动时间, 显示出良好的抗抑郁作用。

PC12 细胞膜上糖皮质激素受体表达丰富, 活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性 MTT 还原为蓝紫色结晶物并沉积在细胞中, 而死细胞无此功能, 在 570 nm 处测定其吸光度值, 可间接反映活细胞数量。

抑郁症患者血浆皮质酮水平升高^[6], 且皮质酮水平与抑郁症严重程度有关^[7]。抗糖皮质激素治疗对重症抑郁症患者效果明显^[6], 经抗抑郁剂治疗后

亦使血浆皮质酮水平下降^[8], 因而可以推断血浆及脑脊液中的皮质酮水平的持续升高对抑郁症的发生可能起到至关重要的作用。研究表明, 持续高浓度皮质酮可以导致皮层及海马神经细胞损伤, 抑郁症的发生与此有关。在本实验中, 高浓度皮质酮可诱导 PC12 神经细胞损伤与死亡, 而芍药苷与氯米帕明可以防止这种损伤的发生, 说明这种保护作用可能是芍药苷抗抑郁作用的机制之一。

参考文献

- [1] 孙丽荣, 曹 雄, 侯凤青. 芍药苷研究进展[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(18): 2028-2031.
- [2] Mao Q, Huang Z, IP S, et al. Antidepressant-like effect of ethanol extract from *Paeonia lactiflora* in mice [J]. Phytother Res, 2008, 22(11): 1496-1499.
- [3] 李树新, 库宝善. 3, 4-二氯苯丙烯酰另丁胺抗抑郁作用的药理研究[J]. 中国药理学通报, 1991, 7(4): 279-282.
- [4] Porsolt R D, Anton G, Blavet N, et al. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments [J]. Eur J Pharmacol, 1978, 47(4): 379-391.
- [5] Steru L, Chermat R, Thierry B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice [J]. Psychopharmacology, 1985, 85(3): 367-370.
- [6] Fitzsimons C P, Van Hooijdonk L W, Morrow J A, et al. Antiglucocorticoids, neurogenesis and depression [J]. Mini Rev Med Chem, 2009, 9(2): 249-264.
- [7] Heuser I. Anna-Monika-Prize paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression [J]. Pharmacopsychiatry, 1998, 31(1): 10-13.
- [8] Murphy B E. Antiglucocorticoid therapies in major depression: a review [J]. Psychoneuroendocrinology, 1997, 22(Suppl 1): 125-132.

(收稿日期 2009-05-22)

青蒿琥酯贴剂压敏胶处方的研究

邱 琳, 王乃婕, 杜 丰, 梁秉文, 叶祖光*

(中药复方新药开发国家工程研究中心, 北京 100075)

摘要:目的 考察压敏胶基质处方对青蒿琥酯体外透皮吸收的影响。方法 以聚丙烯酸酯压敏胶为基质设计不同的处方, 考察了各种添加剂对青蒿琥酯在聚丙烯酸酯压敏胶基质中结晶的影响; 通过改良的 Franz 透皮扩散池测定青蒿琥酯贴剂中青蒿琥酯透过 SD 大鼠腹部皮肤的渗透速率, 以研究不同压敏胶和不同添加剂对经皮渗透速率的影响。结果 聚丙烯酸树脂 Eudragit EPO 和聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30)对青蒿琥酯结晶均有较强的抑制作用, 能提高青蒿琥酯在压敏胶中的载药量。体外透皮试验结果显示, 储存 6 周后, 添加 Eudragit EPO、PVP-K30

* 通讯作者 叶祖光, E-mail: yezuguang@vip.sina.com