

柴胡白芍药对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响

于泽胜¹, 路腾飞¹, 周好波¹, 姚璐², 李沛纯¹, 高树明¹, 李琳¹, 高杉^{1*}, 于春泉^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 北京军区总医院 干四科, 北京 100700

摘要: 目的 观察慢性温和不可预知性应激(CUMS)抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质水平的变化, 揭示柴胡白芍药对的抗抑郁作用机制。方法 采用CUMS制备大鼠抑郁模型, 大鼠随机分为对照组, 模型组, 阳性药组(盐酸氟西汀 15 mg/kg), 柴胡白芍药对低、中、高剂量(生药 8、16、32 g/kg, 柴胡白芍配比 1:1)组, 柴胡低、中、高剂量(生药 8、16、32 g/kg)组, 白芍低、中、高剂量(生药 8、16、32 g/kg)组, 各给药组连续ig给予治疗药物 14 d。给药结束后取各组大鼠脑组织, 采用HPLC法测定海马组织、皮质组织和下丘脑组织中单胺类神经递质去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)水平的变化。结果 与模型组比较, 柴胡白芍药对高、中剂量组海马组织、皮质组织、下丘脑组织中NE和5-HT水平明显升高, 5-HIAA水平均明显降低($P<0.05, 0.01$); 柴胡白芍药对低剂量组、单用柴胡和单用白芍各剂量组可以不同程度地逆转NE和5-HT的减少和降低5-HIAA的水平($P<0.05$)。结论 柴胡白芍药对和单用柴胡或者单用白芍都可以通过调节大鼠脑内单胺类神经递质水平而起到抗抑郁的作用, 柴胡白芍药对的抗抑郁作用优于单用柴胡或单用白芍。

关键词: 柴胡; 白芍; 药对; 单胺类神经递质; 抑郁症; 慢性温和不可预知性应激; 去甲肾上腺素; 5-羟色胺; 5-羟吲哚乙酸

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)16-2887-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.16.019

Effect of herb pair of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* on single amine neurotransmitter in brain of CUMS depression model of rats

YU Ze-sheng¹, LU Teng-fei¹, ZHOU Hao-bo¹, YAO Lu², LI Pei-chun¹, GAO Shu-ming¹, LI Lin¹, GAO Shan¹, YU Chun-quan¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Department of Forth Cadre, The Military General Hospital of Beijing PLA, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To observe the change of single amine neurotransmitter content in brain of rats, to reveal the antidepressant mechanism of herb pair of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix*. **Methods** Chronic unpredictable mild stress (CUMS) depression model was successfully established on rats. Rats were randomly divided into control, model, positive drug (fluoxetine hydrochloride 15 mg/kg), low-, mid-, and high-dose of herb pair of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* (crude drug of 8, 16, and 32 g/kg, *Bupleuri Radix*-*Paeoniae Alba Radix* ratio 1:1), low-, mid-, and high-dose of *Bupleuri Radix* (crude drug 8, 16, and 32 g/kg) group, and low-, mid-, and high-dose of *Paeoniae Alba Radix* (crude drug 8, 16, and 32 g/kg) groups, which were ig given drugs for 14 d. After the administration, the brain tissue of rats was taken out. The monoamine neurotransmitter [norepinephrine (NE), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and 5-hydroxyindoleacetic acid, (5-HIAA)] content changes of material could be detected by high performance liquid chromatography (HPLC). **Results** Compared with the model group, the contents of NE and 5-HT increased obviously, while the content of 5-HIAA decreased obviously in the hippocampus, cortex, and hypothalamus in the mid-, and high-dose of herb pair of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* group ($P<0.05, 0.01$); In the low-dose herb pair of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* groups, the decrease-contents of NE and 5-HT could be reversed of and the level of 5-HIAA could be decreased ($P<0.05$) in a varying degrees. **Conclusion** The herb pair of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix*, *Bupleuri Radix*, or *Paeoniae Alba Radix* could play the role of anti-depression by regulation of the monoamine neurotransmitter in the brain of rats. The anti-depressant effect of the herb pair of *Bupleuri*

收稿日期: 2015-12-28

基金项目: 天津市科委自然科学基金重点项目 (13JCZDJC31600)

作者简介: 于泽胜 (1990—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药学。Tel: 15822387265 E-mail: yuzesheng224@163.com

*通信作者 高杉 E-mail: bianjibugs@163.com

于春泉 E-mail: ycq-4@163.com

Radix and *Paeoniae Alba Radix* is better than that of *Bupleuri Radix* or *Paeoniae Alba Radix*.

Key words: *Bupleuri Radix*; *Paeoniae Alba Radix*; herb pair; monoamine neurotransmitter; depression; chronic unpredictable mild stress depression; norepinephrine; 5-hydroxytryptamine; 5-hydroxyindoleacetic acid

抑郁症是严重危害人类身心健康的常见精神障碍性疾病,主要表现为明显的思维迟缓、运动抑制和情绪低落等,其中临床上最常见的是以持久性的情绪低落为主要特征,严重者常有自杀倾向^[1]。同时抑郁症还伴随共病情况,如患有糖尿病^[2]、风湿病^[3]、心血管疾病^[4]、神经系统等疾病的患者常与抑郁症共患病^[5]。据世界卫生组织(WHO)公布的最新资料显示,预测到 2020 年抑郁症将成为全球第二大威胁人类身心健康的疾病^[6],仅次于心脏病。然而抑郁症是一种多因素疾病,目前只是对临床上表现出的症状描述分类,而对其复杂的发病机制尚未明确定论,随着研究的深入已涉及到多个领域,并出现了多个观点和假说,归纳起来主要有以下几种:单胺递质假说^[7]、受体假说^[8-9]、神经内分泌假说^[10]、神经元损伤假说^[11]。

本研究前期实验^[12]通过建立大鼠慢性温和不可预知性应激(CUMS)模型,观察给予柴胡白芍药对后对大鼠的体质量、糖水消耗情况以及开场活动行为学的影响,验证了柴胡白芍药对明显的抗抑郁作用。本实验在此基础上进一步探究柴胡-白芍(1:1)药对抗抑郁的作用机制。基于大鼠脑内海马、皮质和下丘脑中单胺类神经递质去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的量变化来揭示柴胡白芍药对的抗抑郁作用。

1 材料

1.1 仪器及试剂

Agilent1100 高效液相色谱系统(美国 Agilent 公司);色谱甲醇(美国 Sigma-Aldrich 公司);色谱乙腈(美国 Fisher 公司);辛烷磺酸钠(OSA, 分析纯,美国 Fisher Chemical 公司);乙二胺四乙酸(EDTA·Na₂,北京索莱宝科技有限公司);磷酸二氢钾(KH₂PO₄,天津市光复科技发展有限公司);对照品 NE(批号 A7257-500MG)、5-HT(批号 H9523-25MG)、5-HIAA(批号 H8876-100MG)均为美国 Sigma-Aldrich 公司产品;乙醇(天津市智恩生物科技有限公司)。

1.2 药品

柴胡 *Bupleuri Radix*(产地河北)、白芍 *Paeoniae*

Alba Radix(产地安徽)药材均购于安徽省亳州市药材总公司中西药公司,均由天津中医药大学中药学院李天祥教授鉴定,分别为伞形科(Umbelliferae)植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *Bupleurum scorzoniferifolium* Willd. 的干燥根及毛茛科(Ranunculaceae)植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根。盐酸氟西汀胶囊(百优解,礼来苏州制药有限公司,批号 4482A)。

1.3 动物

健康雄性 SD 大鼠,体质量 180~220 g,由北京维通利华动物实验中心提供,动物合格证号 SCXK(京)2012-0001。饲养于天津中医药大学实验动物中心,实验期间保持自由饮水和进食,饲养环境温度为(24±1)℃,湿度为(55±5)%,实验前适应性喂养 1 周。

2 方法

2.1 柴胡白芍药对及单味药提取物的制备^[12]

分别取柴胡、白芍药材各 0.35 kg,柴胡药材 0.7 kg,白芍药材 0.7 kg,均粉碎为粒径 0.5 cm 粗颗粒,分别用 10 倍量 70%乙醇回流提取 2 次,每次 1.5 h,合并提取液,静置后滤过,滤液蒸发至近干,真空干燥,干燥后称量所得膏状物质量或粉末质量,计算浸膏得率(柴胡白芍药对、柴胡、白芍提取物浸膏得率分别为 18.2%、14.2%、15.0%),4℃冰箱保存备用。全部药物使用之前用生理盐水配制成溶液或混悬液,超声溶解。

2.2 分组与给药

经旷场实验行为学测试后,选择行为比较接近的大鼠 144 只,随机分为 12 组,分别为对照组,模型组,阳性药组(盐酸氟西汀 15 mg/kg),柴胡白芍药对低、中、高剂量(生药 8、16、32 g/kg,柴胡白芍配比 1:1)组,柴胡低、中、高剂量(生药 8、16、32 g/kg)组,白芍低、中、高剂量(生药 8、16、32 g/kg)组。各给药组从应激刺激第 21 天开始按照 10 mL/kg 对大鼠进行 ig 给药,连续 14 d,对照组和模型组 ig 给予等量的生理盐水。

2.3 大鼠 CUMS 抑郁模型的制备

参照 Willner 等^[13]的方法并加以改进,建立大鼠 CUMS 抑郁模型。对照组的大鼠正常供给饲料及

饮水,不接受任何刺激。其他各组接受 35 d CUMS,主要包括 4 ℃冰水游泳、昼夜颠倒、捆绑束缚、夹尾、振荡、禁食(24 h)和禁水(24 h)等。每组动物每天随机给予 1 种刺激,同 1 种刺激累计使用不超过 5 次。每种应激的具体操作方法如下:冰水游泳,将大鼠放入盛有 4 ℃冷水(冰水混合物)的 20 L 水桶中,持续 5 min;昼夜颠倒,白天将大鼠置于黑布围成的黑暗空间中,持续 12 h,夜晚将大鼠置于白炽灯照射的明亮空间中,持续 12 h;捆绑束缚,将大鼠置于 550 mL 矿泉水瓶中,使其不能自由活动,持续 3 h;夹尾,用竹夹子夹住距尾根部 1 cm 处(使大鼠发出哀鸣即可),持续 2 min;振荡,将大鼠置于水平振荡器中,振荡 2 min 后停止;禁食,停止供给饲料 24 h;禁水,停止供水 24 h。

2.4 脑组织样品制备及单胺类神经递质测定

在整个实验完成之后,冰上取出大鼠脑组织,并迅速分离出海马、皮质和下丘脑组织,超声匀浆,在 4 ℃、14 000 r/min 离心 20 min,取上清液待测。使用 Agilent 1100 电化学检测系统,检测主要单胺类神经递质及其代谢产物(NE、5-HT、5-HIAA)的量。测定条件^[14]:色谱柱为 Waters Symmetry C₁₈ 柱(150 mm×3.9 mm, 5 μm);流动相为乙腈-甲醇-水(3:19:78);柱温 35 ℃;体积流量为 1.0 mL/min;进样量为 10 μL;检测器电压为 0.7 V,参

比电极为 Ag/AgCl。

2.5 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SPSS 18.5 软件进行数据统计分析。组间比较使用单因素方差分析(One-Way ANOVA)。

3 结果

3.1 海马组织中神经递质及其代谢产物水平

与对照组比较,模型组海马组织中 NE 和 5-HT 水平明显下降,5-HIAA 水平明显升高,差异显著($P<0.01$);与模型组比较,阳性药组海马组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高,5-HIAA 的水平明显下降,差异显著($P<0.01$);与模型组比较,柴胡白芍药对高、中剂量组海马组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高,柴胡白芍药对低剂量组海马组织中 NE 的水平明显升高,柴胡白芍药对各剂量组海马组织中 5-HIAA 水平均明显下降,差异显著($P<0.05$ 、 0.01);与模型组比较,柴胡高、中剂量组海马组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高,柴胡高剂量组海马组织中 5-HIAA 的水平明显下降,差异显著($P<0.05$);与模型组比较,白芍高剂量组海马组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高,5-HIAA 的水平明显下降,白芍中剂量组海马组织中 5-HT 水平明显升高,差异显著($P<0.05$);模型组 5-HIAA/5-HT 比值明显高于对照组及各给药组,差异显著($P<0.01$)。结果见表 1。

表 1 柴胡白芍药对 CUMS 大鼠海马组织中神经递质及其代谢产物的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Table 1 Effect of herb pair of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* on neurotransmitters in hippocampal tissue of CUMS rats and their metabolites ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	NE/(ng·g ⁻¹)	5-HT/(ng·g ⁻¹)	5-HIAA/(ng·g ⁻¹)	5-HIAA/5-HT
对照	—	413.22±75.01	353.39±81.43	318.50±82.73	1.05±0.06
模型	—	262.99±12.74 ^{##}	229.98±21.17 ^{##}	516.89±53.50 ^{##}	2.18±0.43 ^{##}
盐酸氟西汀	0.015	386.82±50.63 ^{**}	330.37±60.52 ^{**}	214.40±46.10 ^{**}	0.61±0.09 ^{**}
柴胡白芍药对	8	350.18±47.46 [*]	300.35±69.32	368.40±86.55 [*]	1.19±0.20 ^{**}
	16	393.89±35.83 ^{**}	320.17±55.60 [*]	367.39±85.60 [*]	1.35±0.29 ^{**}
	32	385.11±55.54 [*]	324.19±37.36 ^{**}	427.19±45.93 [*]	1.66±0.33 ^{**}
柴胡	8	342.53±51.04	284.18±55.32	476.54±80.60	1.69±0.12 ^{**}
	16	331.85±36.27 [*]	318.95±69.17 [*]	455.51±87.65	1.67±0.49 ^{**}
	32	366.70±58.69 [*]	315.96±51.12 [*]	384.30±84.53 [*]	1.27±0.51 ^{**}
白芍	8	336.74±47.65	289.48±47.10	474.25±69.86	1.64±0.10 ^{**}
	16	331.08±46.52	316.57±62.01 [*]	477.88±42.16	2.04±0.60 ^{**}
	32	375.66±43.22 [*]	314.48±44.95 [*]	430.97±51.42 [*]	1.39±0.22 ^{**}

与对照组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$, 下同

[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group, same as below

3.2 皮质组织中神经递质及其代谢产物水平

与对照组比较,模型组皮质组织中 NE 和 5-HT 水平明显下降,5-HIAA 水平明显升高,差异显著 ($P<0.05$ 、 0.01);与模型组比较,阳性药组皮质组织中 NE 和 5-HT 的水平明显升高,5-HIAA 的水平明显下降,差异显著 ($P<0.01$);与模型组比较,柴胡白芍药对高、中剂量组皮质组织中 NE 和 5-HT 水平均明显升高,柴胡白芍药对低剂量组皮质组织中 5-HT 水平均明显升高,柴胡白芍药对各剂量组皮质

组织中 5-HIAA 水平均明显下降,差异显著 ($P<0.05$ 、 0.01);与模型组比较,柴胡高剂量组皮质组织中 NE 和 5-HT 的水平明显升高,柴胡中剂量组皮质组织中 NE 水平明显升高,差异显著 ($P<0.05$);与模型组比较,白芍中剂量组皮质组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高,白芍高、中剂量组皮质组织中 5-HIAA 的水平均明显降低,差异显著 ($P<0.05$);模型组 5-HIAA/5-HT 比值明显高于对照组及各给药组,差异显著 ($P<0.01$)。结果见表 2。

表 2 柴胡白芍药对对 CUMS 大鼠皮质中神经递质及其代谢产物的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 2 Effect of herb pair of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* on neurotransmitters in cortex tissue of CUMS rats and their metabolites ($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	NE/(ng·g ⁻¹)	5-HT/(ng·g ⁻¹)	5-HIAA/(ng·g ⁻¹)	5-HIAA/5-HT
对照	—	393.48±61.42	314.54±48.98	199.92±51.70	0.79±0.15
模型	—	236.01±30.77 ^{##}	219.31±16.45 ^{##}	326.90±70.86 [#]	1.49±0.32 ^{##}
盐酸氟西汀	0.015	357.84±18.55 ^{**}	290.54±29.89 ^{**}	202.06±45.14 ^{**}	0.70±0.15 ^{**}
柴胡白芍药对	8	274.18±44.39	281.56±43.21 [*]	213.28±29.37 [*]	0.77±0.15 ^{**}
	16	295.44±23.86 [*]	288.08±49.06 [*]	205.21±37.92 [*]	0.82±0.06 ^{**}
	32	343.39±38.62 ^{**}	285.15±45.96 [*]	208.10±32.46 [*]	0.73±0.10 ^{**}
柴胡	8	245.49±31.11	256.97±48.95	238.09±41.58	0.95±0.26 ^{**}
	16	302.11±40.11 [*]	271.06±73.25	246.12±43.62	0.88±0.25 ^{**}
	32	311.19±45.02 [*]	275.96±33.95 [*]	233.85±41.39	0.86±0.16 ^{**}
白芍	8	253.98±58.72	266.18±57.58	239.75±44.36	0.84±0.39 ^{**}
	16	311.45±41.62 [*]	284.63±33.69 [*]	221.27±30.88 [*]	0.73±0.17 ^{**}
	32	265.16±10.84	263.50±31.93	204.98±42.83 [*]	0.78±0.29 ^{**}

3.3 下丘脑组织中神经递质及其代谢产物水平

与对照组比较,模型组 NE 和 5-HT 水平明显下降,5-HIAA 水平明显升高,差异显著 ($P<0.01$);与模型组比较,阳性药组下丘脑组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高,5-HIAA 的水平明显降低,差异显著 ($P<0.01$);与模型组比较,柴胡白芍药对各剂量组下丘脑组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高,5-HIAA 的水平明显降低,差异显著 ($P<0.05$ 、 0.01);与模型组比较,柴胡高剂量组下丘脑组织中 NE 和 5-HT 的水平明显升高,柴胡中剂量组下丘脑组织中 NE 的水平明显升高,柴胡高剂量组下丘脑组织中 5-HIAA 的水平明显降低,差异显著 ($P<0.05$);与模型组比较,白芍高剂量组下丘脑组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高,白芍中剂量组下丘脑组织中 5-HT 的水平明显升高,白芍中剂量组下丘脑组织中 5-HIAA 的水平明显降低,差异显著 ($P<0.05$);模

型组 5-HIAA/5-HT 比值高于对照组及柴胡白芍药对低、中剂量组,差异显著 ($P<0.05$)。结果见表 3。

4 讨论

中医学本没有抑郁症一词,根据其临床表现可归于郁证、脏躁、百合病、奔豚、梅核气等疾病范畴。中医学认为,抑郁症的主要致病原因是情志因素。抑郁症主要是心、肝、脾 3 脏受累及气血失调而致。心神失常、肝失疏泄、脾失运化、脏腑阴阳气血失调是抑郁症总的发病机制。柴胡白芍药对出自《太平惠民和剂局方》,是柴胡疏肝散、逍遥散、四逆散等众多疏肝解郁组方的主要配伍药对。柴胡味苦、辛,性微寒,功善疏肝解郁、升阳举陷、宣畅气血、透表泄热。白芍味苦、酸,性微寒,功善养血敛阴、平抑肝阳、柔肝止痛。白芍之酸,柴胡之辛散,二药伍用^[15],一散一收,相互制约,又相互依赖,引药直达少阳之经,而有疏肝解郁、升阳

表 3 柴胡白芍药对对 CUMS 大鼠下丘脑中神经递质及其代谢产物的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Table 3 Effect of herb pair of *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Alba Radix* on neurotransmitters in hypothalamus tissue of CUMS rats and their metabolites ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	NE/(ng·g ⁻¹)	5-HT/(ng·g ⁻¹)	5-HIAA/(ng·g ⁻¹)	5-HIAA/5-HT
对照	—	1 732.34±113.70	544.39±74.64	437.71±21.19	0.81±0.08
模型	—	1 299.56±93.27 ^{##}	323.47±87.56 ^{##}	574.84±35.57 ^{##}	1.85±0.66 [#]
盐酸氟西汀	0.015	1 637.35±90.52 ^{**}	505.73±16.53 ^{**}	440.49±38.28 ^{**}	0.79±0.19 [*]
柴胡白芍药对	8	1 585.96±122.92 [*]	476.89±46.08 [*]	460.32±63.41 [*]	0.93±0.25 [*]
	16	1 575.15±82.50 ^{**}	489.42±36.60 [*]	434.71±40.21 ^{**}	0.93±0.08 [*]
	32	1 549.34±103.75 [*]	471.66±53.02 [*]	440.38±36.52 ^{**}	1.09±0.15
柴胡	8	1 418.22±144.79	459.12±49.56	550.04±43.71	1.21±0.23
	16	1 586.94±134.37 [*]	468.76±78.78	506.15±40.42	1.11±0.24
	32	1 569.68±131.10 [*]	470.69±47.48 [*]	421.30±36.38 [*]	0.90±0.10
白芍	8	1 423.17±162.72	451.88±45.62	480.92±104.41	1.08±0.31
	16	1 458.69±91.77	466.76±39.96 [*]	446.61±63.84 [*]	0.97±0.22
	32	1 645.22±128.48 [*]	475.34±51.83 [*]	484.57±58.39	1.03±0.21

敛阴、和解表里、柔肝止痛之效。单用柴胡、白芍及提取物抗抑郁研究较多^[16-17]，有关研究显示，柴胡白芍药对不仅具有抗惊厥作用^[18]，而且具有镇痛^[19]和调节精液^[20]作用，目前柴胡白芍药对抗抑郁研究较少。

抑郁症是环境、心理和遗传等多种因素交互作用所致的人类精神情感性疾病，关于发病机制至今尚未完全阐明。传统的“单胺递质假说”认为，抑郁的发生主要与单胺类神经递质如 NE、5-HT 水平低下有关^[6]，主要表现在体内和脑内的中枢神经系统突触间隙水平降低或是功能减退。因而单胺类神经递质成为大多传统抗抑郁药物研究治疗作用的靶点，通过直接或间接增加突触间隙中的 NE 和 5-HT 而发挥作用。近年来，抑郁症单胺假说的研究逐渐由突触水平向受体水平不断深入。研究表明^[21]，长期建立 CUMS 大鼠抑郁模型中大鼠所呈现的行为，与临床人类抑郁症表现出的一系列情绪行为改变有一定程度的相似性。海马、下丘脑、皮质是大脑组织中情感反应的高级中枢，也是脑组织中 NE、5-HT 等单胺类神经递质的主要来源。而脑组织中 NE、5-HT 水平的变化与抑郁情感障碍的发生密切相关，并且 NE、5-HT 水平低下在抑郁症的发生发展过程中起重要的作用^[22]。有关研究显示，在建立 CUMS 模型中发现^[23]，大鼠抑郁模型组中 NE、5-HT 水平明显降低。5-HT 的代谢终产物 5-HIAA 也能间接反映 5-HT 水平变化，故本实验中同时检测下丘脑、海马和皮质中的 5-HT 及其代谢终产物 5-HIAA

的水平来研究柴胡白芍药对对 CUMS 大鼠的影响。

本研究在柴胡白芍药对抗抑郁的药效学基础上，进一步采用 HPLC 法测定了 CUMS 模型中大鼠脑内海马组织、皮质组织和下丘脑组织的单胺类神经递质 (NE、5-HT、5-HIAA) 水平。结果表明，柴胡白芍药对可以通过逆转 NE 和 5-HT 的减少并且降低 5-HIAA 的水平达到抗抑郁的作用；单用柴胡组和单用白芍组其中个别剂量组也可以不同程度地逆转 NE 和 5-HT 的减少和降低 5-HIAA 的水平。说明单用柴胡或者单用白芍也可以通过调节脑内单胺类神经递质的水平达到抗抑郁的作用，但不及柴胡白芍药对联用抗抑郁效果明显。本实验通过观察大鼠脑内单胺类神经递质的水平变化揭示了柴胡白芍药对抗抑郁的作用机制，也为柴胡白芍药对更多地应用于临床治疗抑郁症提供了依据。

参考文献

- [1] Belmaker R H, Agam G. Major depressive disorder [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 55-68.
- [2] 赵 湜, 毛 红, 付阿丹, 等. 糖尿病人群伴发抑郁症的临床研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10(5): 272-275.
- [3] 木尼热·候赛因, 邹韶红, 佟钙玉. 风湿病合并抑郁症状相关因素调查 [J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(30): 7550-7551.
- [4] 赵清珍, 刘坤申. 抑郁症与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系 [J]. *新医学*, 2009, 40(11): 745-746.
- [5] 昂秋青. 抑郁症与神经系统疾病 [J]. *上海精神医学*,

- 2003, 15(1): 46-49.
- [6] 陈文培, 周玲, 梅晓云, 等. 从临床流行病学调查探讨抑郁症中医病机规律 [J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21(5): 273-276.
- [7] 李苒, 高杉, 李琳, 等. 抑郁症发病机制的研究进展 [J]. 天津中医药, 2013, 30(2): 121-125.
- [8] 刘效巍, 许晶. 5-羟色胺受体与抑郁症 [J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(6): 375-376.
- [9] 庞卢伟, 赵幸福. 抑郁症与多巴胺受体及转运体基因关联研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(5): 636-639.
- [10] 王长虹, 李晏, 谢春朋, 等. 抑郁症的神经内分泌研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(6): 776-777.
- [11] 邹艳萍, 季颖, 王德山. 抑郁症海马神经元损伤的机制 [J]. 辽宁医学院学报, 2005, 26(6): 57-59.
- [12] 路腾飞, 于泽胜, 姚璐, 等. 柴胡白芍药对慢性温和不可预知性应激抑郁模型大鼠行为学的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2137-2141.
- [13] Willner P. Validity, reliability and activity of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation [J]. *Psychopharmacology*, 1997, 134(4): 319-329.
- [14] Gao S, Cui Y L, Yu C Q, *et al.* Tetrandrine exerts antidepressant-like effects in animal models: Role of brain-derived neurotrophic factor [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 238: 79-85.
- [15] 李苒, 高杉, 于春泉. 柴胡和白芍配伍抗抑郁作用的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 313-316.
- [16] 张峰, 曹仲伟, 张学杰, 等. 柴胡对大鼠慢性应激抑郁模型脑单胺类神经递质及其代谢物含量的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2005, 29(3): 224-226.
- [17] 王景霞, 张建军, 李伟, 等. 白芍提取物对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及大脑皮质单胺类神经递质的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11): 1895-1897.
- [18] 郑跃辉. 柴胡白芍不同比例配伍应用抗惊厥作用的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [19] 蔡杰. 白芍、柴胡不同配伍比例提取物镇痛活性研究及其安全性评价 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [20] 曹永刚, 王家辉. 柴胡白芍配伍妙用治疗男性不育症探要 [J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(10): 47-48.
- [21] 高杉, 李苒. 抑郁症动物模型及其评价标准研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(1): 57-60.
- [22] Krishnan V, Nestler E J. The molecular neurobiology of depression [J]. *Nature*, 2008, 455(7215): 894-902.
- [23] 汤球, 刘志学, 崔淑芳, 等. 大鼠抑郁症模型的建立与评价 [J]. 实验动物科学, 2011, 28(1): 6-9.