

交泰丸对抑郁大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响

杨 帅, 潘 晔, 宋彦奇, 高 杉, 蔡雪朦, 高树明*, 于春泉*

天津中医药大学, 天津 300193

摘要: **目的** 通过研究交泰丸对慢性温和不可预知性应激(CUMS)抑郁模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质水平变化的影响,探讨交泰丸的抗抑郁作用及其机制。**方法** 将开场实验行为比较接近的72只SD大鼠随机分为6组,即对照组、模型组、阳性药组(盐酸氟西汀7.5 mg/kg)和交泰丸低、中、高剂量(生药0.75、1.50、3.00 g/kg)组,每组12只,分笼饲养;除对照组外,其余5组动物给予CUMS刺激制备CUMS抑郁模型,各给药组连续ig给予治疗药物14 d,每组动物每周测定1次体质量及糖水偏好度,于第5周观察大鼠开场实验穿越横格数及直立次数的变化;行为学指标测定完毕后,取脑组织,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,交泰丸低、中、高剂量组大鼠体质量、糖水消耗量以及开场实验中穿越横格数及直立次数均显著增加;且海马组织、皮质组织、下丘脑组织中NE和5-HT水平明显升高,5-HIAA水平明显降低($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 交泰丸具有明显的抗抑郁作用,其机制与上调脑内单胺类神经递质水平有关。

关键词: 交泰丸; 抑郁症; 单胺类神经递质; 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)23-4218-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.23.017

Effects of Jiaotai Pill on behavior and monoamine neurotransmitters of depression rat model

YANG Shuai, PAN Ye, SONG Yan-qi, GAO Shan, CAI Xue-meng, GAO Shu-ming, YU Chun-quan

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To study the effects of Jiaotai Pill on the behavior and monoamine neurotransmitters of chronic mild unpredictable stress (CUMS) depression rat model and to investigate the anti-depression effect and mechanism of Jiaotai Pill. **Methods** A total of 72 SD rats were divided into six groups randomly, namely control, model, positive drug (fluoxetine hydrochloride, 7.5 mg/kg), low-, mid-, and high-doses of Jiaotai Pill (crude drug 0.75, 1.5, and 3 g/kg) groups ($n = 12$), which were reared in cage and except the control group, the other five groups of rats were given CUMS to stimulate the production of CUMS depression model, then ig given Jiaotai Pill for 14 d. Rats in each group were measured the body weight and the rate of sucrose preference once a week to observe the open-field activity behavior (through the horizontal grid and the number of vertical changes) at the 5th week. All the animals were killed to get the blood and brain cortex to test the levels of NE, 5-HT, and 5-HIAA in hippocampus, cortex, and hypothalamus by high performance liquid chromatography (HPLC). **Results** Compared with the model group, the test indexes of rat body weight, sucrose water consumption, and the open-field activity behavior were significantly increased in the low-, mid-, and high-dose of Jiaotai Pill groups. And the contents of NE and 5-HT increased, while the content of 5-HIAA decreased obviously in the hippocampus, cortex, and hypothalamus in all Jiaotai Pill groups ($P < 0.05$ or 0.01). **Conclusion** Jiaotai Pill has a better antidepressant effect whose mechanism is related to increasing the level of monoamine neurotransmitters in the cerebral cortex. **Key words:** Jiaotai Pill; depression; monoamine neurotransmitter; chronic mild unpredictable stress; norepinephrine; 5-HT; 5-HIAA

抑郁症是一种精神疾病,目前随着人们生活压力增大,抑郁症呈现出高发态势^[1]。抑郁症患者常

表现为持续心境或情绪低落、兴趣缺乏、思维迟缓并伴有食欲减退、性功能减退、睡眠障碍等症状^[2]。

收稿日期: 2016-07-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81273893)

作者简介: 杨 帅(1991—),女,硕士研究生。E-mail: g581127@163.com

*通信作者 高树明 E-mail: shm_gao6703@163.com

于春泉,医学博士,教授,研究员,博士研究生导师。E-mail: ycq-4@163.com

某项全球疾病负担研究显示,至2010年由精神疾病导致的全球死亡人数已达23.2万人,是导致非致命性疾病的首要原因,而抑郁症导致的伤残占精神疾病的40.5%^[3]。抑郁症是一种多因素疾病,病因复杂,症状多变,发病机制涉及生物、心理、社会等多方面,但其发病机制尚未明确,目前主要有以下几种假说:单胺递质假说、受体假说、神经内分泌假说、神经元损伤假说^[4-9]。

交泰丸首见于明代医家韩懋所著《韩氏医通》,方名出自清代·王士雄《四科简要方·安神》,曰:“生川连五钱,肉桂心五分,研细,白蜜丸,空心淡盐汤下,治心肾不交,怔忡无寐,名交泰丸”^[10]。本研究选取交泰丸(黄连-肉桂10:1)作为研究对象,观察交泰丸对慢性温和和不可预知性应激(CUMS)抑郁模型大鼠的行为学影响,并测定大脑海马、皮质、下丘脑中单胺类神经递质五羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、五羟吲哚乙酸(5-HIAA)量的变化,探讨其抗抑郁的作用与机制,为该方的临床应用及进一步机制研究奠定基础。

1 材料

1.1 动物

健康SD大鼠,雄性,体质量140~160 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,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,饲养环境温度为(24±1)℃,湿度为(55±5)%,实验前适应性喂养1周。

1.2 药品

黄连、肉桂均购自安徽省亳州市药材总公司中西药公司,由天津中医药大学中药学院李天祥教授鉴定分别为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch 的干燥根茎及樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥树皮。阳性对照药盐酸氟西汀胶囊(百优解),礼来苏州制药有限公司,批号4482A,药物使用之前用超纯水配制成混悬液,超声助溶。

1.3 试剂

乙醇(天津市智恩生物科技有限公司);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;甲醇(色谱纯,美国Sigma-Aldrich公司);乙睛(色谱纯,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)。

1.4 仪器

Digibehave 双画面动物行为视频分析系统2.1版(上海吉量软件科技有限公司);Agilent1100 高效液相色谱系统(美国Agilent公司);DECADE II 电化学检测器(荷兰Antec Leyden公司);电子超声匀浆器(美国Untrasound Technology公司)。

2 方法

2.1 交泰丸受试药物制备

称取黄连500 g、肉桂50 g,制成20目粗粉,加水用双提法提取3次,加水量依次为10、8、8倍,提取170、80、40 min,滤过,2 000 r/min离心20 min,合并上清液,水浴浓缩,60℃烘干,粉碎成干粉,称取烘干粉碎后的交泰丸药粉,共计183.7 g,出膏率为33.4%。4℃冰箱保存备用,使用时按所得出膏率用超纯水溶解稀释至溶液或混悬液。

2.2 分组与给药

根据开场实验结果,选择行为比较接近(观察大鼠穿越横格数量与直立次数)的大鼠72只,随机分为6组,分别为对照组、模型组、阳性药组(盐酸氟西汀7.5 mg/kg)和交泰丸低、中、高剂量(生药0.75、1.50、3.00 g/kg)组,每组12只,分笼饲养。实验前正常供给饲料及饮水,并且进行1%蔗糖水训练(每笼同时放置2个水瓶,1个瓶内给予1%蔗糖水,1个瓶内给予大鼠日常饮用水,让大鼠自由选择饮用,训练时间持续24 h)。除对照组外,各组均接受由随机数字表法设计的应激,并且在刺激21 d后按10 mL/kg给大鼠ig氟西汀或交泰丸,对照组和模型组则给予等量超纯水,连续14 d,给药同时继续进行相应刺激。

2.3 造模方法

参照文献方法造模^[11]。对照组大鼠正常供给饲料及饮水(1%蔗糖水消耗实验前禁水24 h除外),不接受任何刺激。其他各组接受35 d CUMS,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,主要包括冰水游泳、束缚、昼夜颠倒、夹尾、振荡、禁食和禁水,从而建立CUMS抑郁症大鼠模型。

2.4 检测指标

2.4.1 体质量变化 在实验前和实验的第7、14、21、28、35天时分别称定每只大鼠体质量。

2.4.2 糖水偏好度 在实验前和实验的第7、14、21、

28、35 天时分别测定每只大鼠 1%蔗糖水消耗量（每笼同时放置 2 个水瓶，1 个瓶内给予 1%蔗糖水，1 个瓶内给予大鼠日常饮用水，让大鼠自由选择饮用，持续 1 h 后将水瓶取走称质量，计算平均每只大鼠的蔗糖水消耗量），以观察各组大鼠糖水偏爱程度。

2.4.3 行为学测试 在实验第 36 天对全部大鼠采用开场实验进行行为活动测试^[12]：将各组大鼠分别置于敞口箱（内壁为黑色，底部用白线平均分成 25 格）中央，使用动物行为视频分析系统记录 5 min 内大鼠的自主活动行为，分析后 4 min 内大鼠穿越横格（3 爪以上跨入即可）及直立（两前肢离地面 1 cm 即可）次数。

2.4.4 脑组织内单胺类神经递质测定 在第 36 天将大鼠处死，冰上取出大鼠脑组织并迅速分离出海马、下丘脑和皮质组织，根据各组织质量加入一定体积预冷的 0.1 mol/L 高氯酸，用电子超声匀浆器匀浆，在 4 ℃，14 000 r/min 离心 20 min，取上清液，同等条件下再次离心 20 min，取上清液用于神经递质的测定。设定测定条件^[13]：色谱柱为 Waters Symmetry C₁₈ column（150 mm×3.9 mm，5 μm），流动相为乙腈-甲醇-水相（3：19：78），其中水相组成为 0.1 mol/L KH₂PO₄、0.01 mol/L OSA 和 0.1 mmol/L EDTA·Na₂，并用磷酸调 pH 值至 3.3~3.4，

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。精密称取一定量的 NE、5-HT 和 5-HIAA 对照品，溶于 0.1 mol/L 的高氯酸溶液中，作为对照品溶液。将上述对照品溶液逐级稀释成一系列浓度后分别注入到 HPLC-ECD 系统进行检测。

2.5 统计学处理

各组数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 SPSS 18.5 统计软件进行数据处理，计量资料的组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 对 CUMS 抑郁模型大鼠体质量的影响

从表 1 的结果可见，实验前各组大鼠体质量无显著性差异。实验的第 7、14、21 天模型组大鼠体质量显著减轻，与对照组比较差异显著（ $P < 0.01$ ）。而各应激组经慢性应激刺激 21 d 后体质量增加缓慢，与对照组比较差异显著。在应激刺激 21 d 后，连续给药 14 d，交泰丸低、中、高剂量以及阳性药组的大鼠体质量明显增加，且与模型组比较差异显著（ $P < 0.05$ 、0.01），表明交泰丸对由于慢性应激导致的大鼠体质量增加速率下降具有显著的抵抗作用，说明交泰丸具有抵抗由抑郁引起的消化系统功能失常的药理活性。

表 1 各组大鼠体质量比较（ $\bar{x} \pm s$, $n = 12$ ）

Table 1 Comparison on body weight of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	大鼠体质量/g					
		0 d	7 d	14 d	21 d	28 d	35 d
对照	—	229.33±25.36	267.43±25.87	281.02±37.70	285.62±55.37	295.60±59.03	306.98±38.56
模型	—	217.64±16.83	222.07±19.25 ^{##}	229.61±32.33 ^{##}	228.75±29.31 ^{##}	217.24±39.53 ^{##}	235.25±34.87 ^{##}
盐酸氟西汀	0.007 5	224.61±27.41	224.57±21.60 ^{##}	227.72±35.77 ^{##}	227.37±37.90 ^{##}	237.63±36.76	261.09±14.73 [*]
交泰丸	0.75	225.30±20.74	237.59±16.22 ^{##}	233.71±35.95 ^{##}	224.63±29.95 ^{##}	229.22±36.11	273.57±21.22 ^{**}
	1.50	216.08±10.23	227.89±16.03 ^{##}	233.74±20.76 ^{##}	226.09±22.40 ^{##}	226.16±30.30	266.58±22.57 [*]
	3.00	219.01±29.94	223.48±18.73 ^{##}	224.28±25.52 ^{##}	218.69±28.63 ^{##}	232.02±23.07	261.88±19.15 [*]

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

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group, following tables are same

3.2 对 CUMS 抑郁模型大鼠糖水偏好度的影响

从表 2 的结果可见，实验前各组大鼠糖水消耗量没有显著性差异。实验的第 14、21 天对照组糖水消耗量逐渐增加，而模型组糖水消耗量逐渐减少，与对照组比较差异显著（ $P < 0.05$ 、0.01）。在给药 14 d 后，交泰丸低、中、高剂量组以及阳性药组大鼠糖水消耗量显著增加，且与模型组比较差异

显著（ $P < 0.05$ 、0.01）。

3.3 对 CUMS 抑郁模型大鼠开场实验的影响

从表 3 结果可见，模型组大鼠在经过 35 d 的慢性应激刺激后穿越横格数和直立次数均明显减少，模型组与对照组比较差异显著（ $P < 0.01$ ）。给药 14 d 后，交泰丸高剂量组及阳性药组的大鼠穿越横格数显著增加，与模型组比较差异显著（ $P < 0.01$ ），

表 2 各组大鼠蔗糖水消耗量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 2 Comparison on sucrose water consumption of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	1%蔗糖水消耗量/g					
		0 d	7 d	14 d	21 d	28 d	35 d
对照	—	64.13±14.26	62.17±14.23	72.23±14.38	74.03±8.08	69.56±5.28	63.81±10.01
模型	—	52.30±17.99	55.08±17.99	60.98±11.72 [#]	57.44±5.50 ^{##}	55.77±13.56 ^{##}	53.02±8.95 [#]
盐酸氟西汀	0.007 5	67.68±12.05	59.92±10.43	57.98±16.50 [#]	63.79±4.29 ^{##}	66.25±3.32 [*]	63.88±12.70 [*]
交泰丸	0.75	50.26±19.04	54.17±9.58	58.95±12.91 [#]	59.72±5.01 ^{##}	62.65±12.85	67.70±12.58 ^{**}
	1.50	55.46±14.98	56.30±14.19	62.67±3.13 [#]	57.27±8.92 ^{##}	61.42±10.30	77.63±16.06 ^{**}
	3.00	54.49±16.04	62.11±12.90	59.81±10.60 [#]	56.02±8.55 ^{##}	60.97±13.60	68.90±19.40 [*]

表 3 各组大鼠开场行为的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 3 Comparison on open-field activity behavior of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	穿越格数	直立次数
对照	—	23.83±16.52	6.92±3.09
模型	—	6.67±5.66 ^{##}	2.42±2.23 ^{##}
盐酸氟西汀	0.007 5	21.17±6.28 ^{**}	8.25±4.47 ^{**}
交泰丸	0.75	8.50±7.40	3.25±3.05
	1.50	10.50±9.47	4.67±2.67 [*]
	3.00	20.00±5.62 ^{**}	3.25±2.22

交泰丸中剂量组及阳性药组的大鼠直立次数显著增加,与模型组比较差异显著 ($P < 0.05, 0.01$),交泰丸对由慢性应激导致的大鼠水平穿越格数和垂直运动直立次数下降具有一定的抵抗作用,说明

交泰丸具有抵抗由抑郁引起的自主活动减少的药理活性。

3.4 对 CUMS 抑郁模型大鼠脑组织内单胺类神经递质及代谢产物的影响

从表 4~6 结果可见, CUMS 模型大鼠的海马、皮质及下丘脑组织中 NE 和 5-HT 量明显下降,与对照组比较差异显著 ($P < 0.05, 0.01$),部分给药组能够不同程度地增加海马、皮质及下丘脑组织中 NE 和 5-HT 的量,且与模型组比较差异显著 ($P < 0.05, 0.01$)。模型组中 5-HT 代谢产物 5-HIAA 量明显升高,与对照组比较差异显著 ($P < 0.01$),阳性药组和交泰丸各组均能不同程度降低 5-HIAA 的量,与模型组比较差异显著 ($P < 0.05, 0.01$)。表明交泰丸能够提高抑郁症模型大鼠脑海马、皮质及下丘脑组

表 4 交泰丸对 CUMS 抑郁模型大鼠海马组织中神经递质及代谢产物水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 4 Effect of Jiaotai Pill on neurotransmitters and their metabolites in hippocampal tissue of CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	NE/(ng·g ⁻¹)	5-HT/(ng·g ⁻¹)	5-HIAA/(ng·g ⁻¹)
对照	—	371.83±69.73	295.26±50.11	320.14±64.95
模型	—	238.28±62.26 ^{##}	240.14±25.17 [#]	491.67±71.74 ^{##}
盐酸氟西汀	0.007 5	311.32±20.66	323.60±56.62 ^{**}	244.44±43.42 ^{**}
交泰丸	0.75	265.04±34.41	279.31±50.72	393.11±37.09 [*]
	1.50	373.73±114.47 [*]	342.15±107.15 [*]	341.91±83.00 ^{**}
	3.00	288.86±51.47	295.03±42.91 [*]	330.78±75.25 ^{**}

表 5 交泰丸对 CUMS 抑郁模型大鼠皮质内神经递质及代谢产物水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 5 Effect of Jiaotai Pill on neurotransmitters and their metabolites in cortex tissue of CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	NE/(ng·g ⁻¹)	5-HT/(ng·g ⁻¹)	5-HIAA/(ng·g ⁻¹)
对照	—	361.51±81.26	291.59±60.88	201.33±32.99
模型	—	231.21±59.44 ^{##}	187.39±54.15 [#]	304.67±65.91 ^{##}
盐酸氟西汀	0.007 5	307.68±58.68 [*]	290.54±29.89 [*]	166.52±37.44 ^{**}
交泰丸	0.75	272.60±76.45	191.98±65.63	198.28±47.43 ^{**}
	1.50	307.20±39.68 [*]	230.24±47.10	229.61±16.55 [*]
	3.00	311.96±65.69 [*]	246.28±50.09	208.22±24.04 [*]

表 6 交泰丸对 CUMS 抑郁模型大鼠下丘脑组织中神经递质及代谢产物水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 6 Effect of Jiaotai Pill on neurotransmitters and their metabolites in hypothalamus tissue of CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	NE/(ng·g ⁻¹)	5-HT/(ng·g ⁻¹)	5-HIAA/(ng·g ⁻¹)
对照	—	1 634.42 ± 174.39	523.70 ± 95.68	408.80 ± 99.64
模型	—	1 297.23 ± 154.60 ^{##}	362.16 ± 90.58 ^{##}	590.80 ± 53.36 ^{##}
盐酸氟西汀	0.007 5	1 576.53 ± 186.40 [*]	527.86 ± 139.61 [*]	361.05 ± 66.74 ^{**}
交泰丸	0.75	1 993.01 ± 284.17 ^{**}	572.22 ± 97.81 ^{**}	437.61 ± 72.54 ^{**}
	1.50	1 650.59 ± 233.36 ^{**}	495.20 ± 108.79 [*]	423.16 ± 116.87 [*]
	3.00	1 470.03 ± 215.26	539.57 ± 129.47 [*]	437.85 ± 84.36 ^{**}

织中的单胺类神经递质 NE 和 5-HT 的浓度,与目前临床常用的抗抑郁药物具有相似的药理作用,说明交泰丸对抑郁症具有治疗作用。

4 讨论

抑郁症已成为目前除心血管疾病、糖尿病、肿瘤之外影响人类健康的常见病、多发病,其发病率之高使其被称为精神病学中的感冒^[14]。其病因机制较为复杂,其生物学异常涉及体内多个系统,存在单胺类神经递质假说、受体假说、脑源性神经营养因子假说等学说。其中单胺类神经递质假说认为抑郁症主要由于脑内单胺递质 NE 和 5-HT 功能不足所致,当前大部分治疗抑郁症的药物实质上都以 5-HT 或 NE 作为治疗抑郁症药物的靶点,主要通过增加脑内突触间隙单胺类递质的浓度、增强单胺类神经的功能而起到抗抑郁的疗效。

中医学中无抑郁症病名,根据其临床表现可归于脏躁、百合病、郁证的范畴,《景岳全书·郁证》言:“情志之郁,则总由乎心,此因郁而病”,表明情志失调、心主神明功能失常是抑郁症的基本病机,涉及体内多个脏器。若心神失养,神失所藏,则至心神不安,发为神气昏昧、怔忡不寐、情绪低落;若肾精亏虚,神明不聪,肾精不足则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也^[15]。交泰丸由黄连、肉桂两味药组成,方中黄连一味为君,量十倍肉桂,性味苦、寒,入心经,效清热燥湿,泻火解毒;少佐肉桂,辛、甘,大热,归肾经,奏补火助阳,散寒止痛,温经通脉,引火归原之效。二药合用,一寒一温,一清一补,黄连泻心火以滋肾水,又防心火独亢耗竭肾阴之太过,肉桂壮肾水以润心阳,亦可拮黄连苦寒败胃之有余,二者相伍,共达交通心肾之功,非常符合抑郁症的中医治疗原则,目前是临床治疗抑郁症、更年期综合征等的常用药,药简效佳。

本研究采用目前较为公认的 CUMS 抑郁症模型,持续慢性刺激 21 d 后,模型组大鼠体质量显著减轻,糖水消耗量明显减少;模型组大鼠在经过 35 d 的慢性应激刺激后穿越横格数和直立次数均明显减少,表明本实验造模成功。连续给药 14 d 后,交泰丸低、中、高剂量以及阳性药组的大鼠体质量明显增加、糖水消耗量显著增多;交泰丸高剂量组及阳性药组的大鼠穿越横格数、交泰丸中剂量组及阳性药组的大鼠直立次数显著增加。表明交泰丸对由慢性应激导致的大鼠体质量增加速率下降及水平穿越格数和垂直运动直立次数下降具有显著的抵抗作用,说明交泰丸具有抵抗由于抑郁引起的消化系统功能失常和自主活动减少的活性。实验进一步采用 HPLC 法测定了 CUMS 模型中大脑内海马、皮质和下丘脑组织的单胺类神经递质 (NE、5-HT、5-HIAA) 水平。结果表明交泰丸部分给药组能够不同程度地增加海马、皮质及下丘脑组织中 NE 和 5-HT 的量,降低 5-HIAA 的量,说明交泰丸能够通过调节脑内单胺类神经递质的水平达到抗抑郁的作用。本实验建立了 CUMS 抑郁模型,通过观察大鼠体质量变化、糖水消耗量及开场实验活动行为情况,验证了交泰丸的抗抑郁作用,并进一步通过观察大鼠脑内单胺类神经递质的水平变化揭示了交泰丸抗抑郁的作用机制,为交泰丸用于抑郁症临床治疗提供了依据。

参考文献

- [1] 罕园园,代解杰. 抑郁症动物模型与其发病机制研究的进展 [J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(3): 321-326.
- [2] 于春泉,王 怡,高 杉,等. 交泰丸不同配比抗抑郁作用的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 225-228.
- [3] Whiteford H A, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders findings from the Global Burden of Disease

- Study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 382(9904): 1575-1586.
- [4] 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.
- [5] 宋传福. 5-羟色胺 1A 受体基因多态性与抑郁症及抗抑郁药疗效关联的研究进展 [J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(6): 421-423.
- [6] 文 晔, 张 伟. 多巴胺受体及其与抑郁症的相关性研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2016, 32(4): 549-552.
- [7] 刘效巍. 5-羟色胺受体与抑郁症 [J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(6): 375-376.
- [8] 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.
- [9] 邹艳萍, 季 颖, 王德山. 抑郁症海马神经元损伤的机制 [J]. 锦州医学院学报, 2005, 26(6): 57-59.
- [10] 王建彬, 王红胜. 阿普唑仑联合交泰丸治疗失眠 30 例 [J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(12): 38.
- [11] Dhir A, Kulkarni S K. Involvement of nitric oxide (NO) signaling pathway in the antidepressant action of bupropion, a dopamine reuptake inhibitor [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568(1/3): 177-185.
- [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] 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.
- [14] 马宗国, 江 南, 余梦瑶, 等. 抑郁症发病机制及中药治疗研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(6): 548-553.
- [15] 吴 林, 李 鹏. 抑郁症中医病机浅析 [J]. 陕西中医, 2010, 31(8): 1099-1100.