

阿纳其根提取物抗抑郁作用及其机制研究

田红林¹, 陈良¹, 孙芸^{2*}, 霍仕霞^{3*}

1. 新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830012

2. 新疆医科大学中医学院, 新疆 乌鲁木齐 830001

3. 新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所, 新疆 乌鲁木齐 830049

摘要: 目的 研究阿纳其(罗马除虫菊 *Anacyclus pyrethrum*) 根提取物对慢性抑郁模型和药物诱发抑郁模型的影响。方法 采用慢性温和不可预知应激(CUMS)刺激的方式制备外源性大鼠抑郁模型, 通过糖水偏好度、旷场实验、强迫游泳实验、悬尾实验考察大鼠行为学变化; 利用 Elisa 法检测大鼠血清皮质酮的量与海马中 5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)的量。采用药物诱导方式制备内源性小鼠抑郁模型, 分别采用利血平拮抗实验、5-羟色氨酸(5-HTP)诱导甩头实验和育亨宾毒性实验建立内源性小鼠抑郁模型, 通过观察小鼠眼睑下垂动物数、运动不能动物数、甩头次数和死亡率, 研究阿纳其根提取物抗抑郁作用。结果 慢性抑郁模型中, 阿纳其根提取物可明显提高 CUMS 抑郁模型大鼠糖水偏好度、旷场实验中水平穿梭次数和直立次数, 显著降低强迫游泳和悬尾实验中大鼠的不动时间, 同时抑制大鼠血清中皮质酮水平, 促进大鼠海马中 5-HT 和 DA 水平的升高。药物诱发抑郁模型中, 阿纳其根提取物能够减少利血平诱导小鼠的眼睑下垂动物数和运动不能动物数, 显著提高 5-HTP 诱导小鼠的甩头次数, 但对育亨宾诱导致死小鼠数量没有影响。结论 阿纳其根提取物对慢性抑郁大鼠和药物诱导的抑郁小鼠有一定的抗抑郁作用, 其作用机制可能与降低皮质酮和促进 5-HT 神经功能有关。

关键词: 阿纳其根; 抗抑郁; 皮质酮; 5-羟色胺; 多巴胺; 慢性温和不可预知应激

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)12-2492-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.12.020

Effect of *Anacycli Pyrethri Radix* extract on depression and its mechanism

TIAN Hong-lin¹, CHEN Liang¹, SUN Yun², HUO Shi-xia³

1. Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830012, China

2. College of TCM, Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China

3. Xinjiang Institute of Traditional Uighur Medicine, Urumqi 830049, China

Abstract: Objective To study the antidepressant effect of *Anacycli Pyrethri Radix* extract (APRE) in chronic unpredictable mild stress (CUMS) model and drug-induced depression model. **Methods** The chronic unpredictable stimulus was used to establish exogenous chronic stress depression model in rats. The sucrose preference, open-field test, forced swimming test and tail suspension test were used to observe the behavioral changes of rats. Serum levels of corticosterone and 5-HT and DA of hippocampus were analyzed using ELISA. Reserpine reversal test, 5-HTP induced head-twitches test and yohimbine induced lethality were used to establish endogenous mouse depression model; Blepharoptosis, akinesia, head-twitch cunts and mortality were observed to study the antidepressant effect of APRE. **Results** In the chronic unpredictable stress model, APRE could increase the sucrose intake, crossing numbers and rearing numbers obviously, the immobility time was reduced, the level of the serum corticosterone was reduced significantly, the 5-HT and DA of hippocampus were increased. In the drug-induced depression model, blepharoptosis and akinesia induced by reserpine were inhibited, head-twitches induced by 5-HTP was significantly increased, but there was no effect on mortality induced by yohimbine. **Conclusion** APRE has obvious antidepressant effect possibly by decreasing corticosterone level and promoting 5-HT nerve function.

Key words: *Anacycli Pyrethri Radix*; antidepressant; corticosterone; 5-HT; DA; chronic unpredictable mild stress

收稿日期: 2016-11-01

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技人才培养项目(qn2015yx042); 新疆维吾尔自治区重点研发计划项目(2016B03038-3-3)

作者简介: 田红林(1976—)男, 河北保定人, 学士, 中药师, 研究方向为中药药理。Tel: (0991)6642410 E-mail: huoshixia1983@163.com

*通信作者 孙芸(1976—), 女, 江苏徐州人, 硕士, 副教授, 研究方向为中药药理。E-mail: 273932681@qq.com

抑郁症是一种最常见的情感性精神障碍类疾病。随着社会的进步,生活工作节奏的加快,心理压力增大,抑郁症患者日趋增多。世界卫生组织统计结果发现,近年来抑郁症发病率逐年上升,10%~15%的人存在不同程度的抑郁症状,其中约三分之一的人患有重症抑郁,预计到2020年抑郁症将成为全球的第二大疾病。因此,抑郁症已成为全世界关注的重要精神心理疾病,目前,关于抑郁症的治疗药物主要有三环和四环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、选择性5-羟色胺(5-HT)重吸收抑制剂、非典型抗抑郁药及锂盐等。尽管上述药物均对抑郁有一定的治疗作用,但同时存在不同程度的副作用,如中枢神经系统毒性、心血管系统毒性、恶心、便秘、嗜睡、视物模糊、惊厥、失眠和体位性低血压等不良反应,而且易复发,限制了其临床广泛使用。中医药在防治抑郁症方面有着丰富的经验,从中药中寻找和研制具有良好抗抑郁作用的药物^[1-2],一直以来受到研究者的重视,因此,以中药为对象的抗抑郁药的研究成为热点。

阿纳其根为菊科植物罗马除虫菊 *Anacyclus pyrethrum* (L.) DC. 的干燥根,维吾尔医常用其清除异常黏液质,开滞止痛^[3]。其主要含有挥发油、有机酸、鞣质、生物碱等成分^[4],目前关于阿纳其根化学成分及药理作用的相关报道较少,古丽娜尔·卡斯木等^[5]研究阿纳其根中脂肪酸类化合物具有激活酪氨酸酶活性的作用,本课题组在进行阿纳其根药理作用筛选时,发现阿纳其根具有神经调节作用。本实验研究阿纳其根提取物对外源性和内源性抑郁模型的抗抑郁作用,为开发以阿纳其根为原料的抗抑郁新药提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

BECKMAN 高速低温离心机(美国PE公司);BS224S 精密电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];MULTISKAN GO 全波长酶标仪(美国 Thermo Scientific 公司);智能数显 HH-4 恒温水浴锅巩义市予华仪器有限责任公司;FSH-2 匀浆机(江苏省金坛市环宇科学仪器厂);Milli-Q 超纯水仪(美国 Millipore 公司);JM2102 电子天平(余姚纪铭称重校验设备有限公司);MM-3 微量振荡器(江苏沈高康健生化器具厂);旷场实验敞箱为自制。

1.2 药物与主要试剂

阿纳其根药材购自新疆维吾尔医医院,经本院

药剂科艾尼瓦尔研究员鉴定为罗马除虫菊 *Anacyclus pyrethrum* (L.) DC. 的干燥根;盐酸氟西汀片(批号 BJ12106,常州四药制药有限公司);利血平注射液(批号 110203,上海医科大学红旗制药厂);盐酸氯米帕明(批号 x0026,北京诺华制药有限公司);5-羟色氨酸(5-HTP,批号 4030601/122602, Sigma 公司);育亨宾(批号 81F0464, Sigma 公司);大鼠多巴胺(DA)酶联免疫试剂盒(批号 20140603,上海研谨生物科技有限公司);大鼠5-羟色胺(5-HT)酶联免疫试剂盒(批号 20140510,上海研谨生物科技有限公司);大鼠皮质酮酶联免疫试剂盒(批号 20140523,上海研谨生物科技有限公司)。

1.3 动物

SD 大鼠,雄性,60只,体质量180~220 g,由新疆医科大学动物中心提供,许可证号 SCXK(新)2011-0004。ICR 小鼠,雄性,150只,体质量18~22 g,由新疆医科大学动物中心提供,许可证号 SCXK(新)2011-0004。动物分笼饲养,保持12 h 昼夜交替,室温20~22℃,自由饮水摄食。

2 方法

2.1 阿纳其根提取物的制备

阿纳其根药材制成粗粉后,8倍量80%乙醇水溶液加热回流提取3次,每次1 h,滤过,合并滤液,60℃减压浓缩干燥后得提取物(GC法测定总脂肪酸质量分数大于6.44%,其中含亚油酸2.63%,含棕榈酸1.98%、亚麻酸1.03%、油酸0.80%)。

2.2 对外源性抑郁模型的影响

2.2.1 分组、模型制备及给药 采用慢性温和不可预知应激(CUMS)抑郁大鼠模型^[6]。SD 大鼠,适养1周后,按体质量随机分为6组,每组10只,分别为对照组、模型组、盐酸氟西汀组和阿纳其根提取物低、中、高剂量组。对照组大鼠 ig 给予蒸馏水,其余各组大鼠每天随机给予不同刺激,包括热水游泳(45℃,5 min)、冷水游泳(8℃,5 min)、打湿垫料(24 h,100 mL 水均匀洒在垫料上)、合笼饲养(24 h)、倾斜鼠笼(45°,24 h)、彻夜光照、水剥夺(23 h)+空瓶(1 h)7种刺激,复制大鼠 CUMS 抑郁模型。连续造模3周,造模同时给药3周。对照组和模型组 ig 给予等体积的0.5% CMC-Na 溶液,阳性药组 ig 给予10 mg/kg 的盐酸氟西汀片,阿纳其根提取物低、中、高剂量组分别 ig 给予150、300、600 mg/kg 阿纳其根提取物,每天1次。

2.2.2 糖水消耗实验^[7] 末次给药 1 h 后, 给予每组大鼠等量的 1% 蔗糖水和纯水, 测定每组大鼠 12 h 内蔗糖水和纯水的消耗量 (中间交换糖水及纯水的瓶子位置), 计算总液体消耗量以及糖水偏好度。

糖水偏好度 = 糖水消耗量 / 总液体消耗量

2.2.3 旷场实验 末次给药 1 h 后, 各组大鼠进行旷场实验, 观察行为学变化。实验装置: 四周壁及底部为黑色、底面积平均分为 25 个方格 (100 cm × 100 cm × 40 cm) 的立方体敞箱。实验开始前 2 h 将大鼠置于实验室内适应环境, 实验要求在安静、黑暗的环境下进行。实验开始时将大鼠轻放至敞箱正中位置, 立即观察并记录 5 min 内的活动情况。观察指标包括: 水平穿格次数 (穿越格子总数, 反映大鼠的活动量) 与直立次数 (大鼠 2 个前爪离开地面的站立次数, 属于探究行为, 反映对外界环境的兴趣)。每只大鼠测定完毕后, 清扫敞箱内的动物粪便, 并用 75% 乙醇将环境擦拭干净。观察慢性应激及药物对大鼠自发活动能力的影响。

2.2.4 悬尾实验^[8] 末次给药 1 h 后, 将各组大鼠尾部 4 cm 处固定倒悬于木板上, 大鼠头部距离地面 30 cm, 以大鼠停止挣扎、身体呈垂直倒悬状态、静止不动为标准, 观察 6 min, 记录后 4 min 大鼠的不动时间。

2.2.5 强迫游泳实验^[8] 末次给药 1 h 后, 将各组大鼠置于水深 30 cm、水温 25 ℃ 的透明塑料桶内, 观察 6 min, 以大鼠漂浮在水面, 不努力爬出圆筒, 仅做必须保持其头部在水面动作为不动标准, 记录后 4 min 内的累计不动时间。

2.2.6 大鼠血清皮质酮水平测定^[9] 大鼠强迫游泳实验结束 1 h 后, 腹主动脉采血, 分离血清, ELISA 法测定大鼠血清中的皮质酮水平。

2.2.7 大鼠海马中 DA 和 5-HT 水平测定^[10] 强迫游泳实验结束 1 h 后, 断头取海马, 采用 ELISA 法测定 DA 和 5-HT 的量。

2.3 对内源性抑郁模型即药物诱发小鼠抑郁模型的影响

2.3.1 利血平拮抗实验^[6,11] ICR 小鼠, 适养 1 周后, 按体质量随机分为 5 组, 每组 10 只, 分别为对照组、阳性药组和阿纳其根提取物低、中、高剂量组。各组小鼠均 ip 2 mg/kg 的利血平, 连续 14 d, 每日给予利血平 0.5 h 后, 对照组 ig 给予等体积的 0.5% CMC-Na 溶液, 阳性药组 ig 给予 40 mg/kg 的盐酸氯米帕明, 阿纳其根提取物低、中、高剂量组

分别 ig 150、300、600 mg/kg 的阿纳其根提取物。末次给药 1 h 后观察: (1) 上睑下垂: 将动物放于支架上观察 15 s, 记录眼睑至少关闭一半的动物个数; (2) 运动不能: 末次给药 1 h 后, 将动物放于直径 7.5 cm 的圆形白纸的中央观察 20 s, 检测留在圈内的动物个数。

2.3.2 5-HTP 诱导甩头实验^[12] ICR 小鼠, 适养 1 周后, 按体质量随机分为 5 组, 每组 10 只, 分别为对照组、阳性药组和阿纳其根提取物低、中、高剂量组。对照组 ig 给予等体积的 0.5% CMC-Na 溶液, 阳性药组 ig 给予 40 mg/kg 的盐酸氯米帕明, 阿纳其根提取物低、中、高剂量组分别 ig 150、300、600 mg/kg 的阿纳其根提取物, 连续给药 14 d。各组小鼠于末次给药 30 min 后, ip 200 mg/kg 的 5-HTP。10 min 后观察各组小鼠甩头行为, 记录 10 min 内小鼠甩头次数并进行比较。

2.3.3 育亨宾实验^[13] ICR 小鼠, 分组及给药同“2.3.2”项, 各组小鼠于末次给药 1 h 后 sc 30 mg/kg 的育亨宾, 观察 24 h 内各组的死亡动物数, 计算死亡率。

2.4 统计学分析

实验数据采用 SPSS 13.0 软件进行单因素方差分析, 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 对 CUMS 抑郁大鼠模型的影响

3.1.1 对 CUMS 大鼠糖水偏好度的影响 末次给药 1 h 后, 与对照组比较, 模型组大鼠糖水偏好度明显降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 盐酸氟西汀组大鼠的糖水偏好度显著提高 ($P < 0.01$), 阿纳其根提取物各组大鼠的糖水偏好度有上升趋势, 其中中、高剂量组作用较为显著 ($P < 0.05$ 、 0.01), 结果见表 1。

3.1.2 对旷场实验的影响 与对照组比较, 模型组大鼠穿格次数和直立次数明显减少 ($P < 0.01$), 大鼠的自发活动能力显著下降, 盐酸氟西汀组和阿纳其根提取物各组大鼠穿格次数和直立次数与模型组比较明显增加 ($P < 0.05$ 、 0.01), 结果见表 1。

3.1.3 对悬尾实验和强迫游泳实验的影响 与对照组比较, 模型组大鼠悬尾不动时间显著增加 ($P < 0.01$), 给予盐酸氟西汀和阿纳其根提取物后, 大鼠悬尾不动时间有所缩短, 其中盐酸氟西汀组及阿纳其根提取物高剂量组大鼠的悬尾不动时间较模型组显著缩短 ($P < 0.01$)。

表 1 阿纳其根提取物对 CUMS 抑郁模型大鼠糖水偏好度、旷场实验、悬尾实验和强迫游泳实验的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 Effect of APRE on sugar deposition preference, field test, tail suspended test and forced swimming test in CUMS depression model of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	糖水偏好度/%	旷场实验		悬尾不动时间/s	游泳不动时间/s
			穿格次数	直立次数		
对照	—	90.03 ± 6.55	54.21 ± 10.54	9.07 ± 2.97	86.79 ± 19.35	79.45 ± 23.52
模型	—	44.89 ± 9.01**	18.01 ± 5.65**	2.33 ± 1.41**	119.81 ± 29.10**	121.49 ± 20.05**
盐酸氟西汀	10	89.21 ± 11.42 ^{△△}	49.27 ± 9.87 ^{△△}	8.38 ± 2.62 ^{△△}	80.17 ± 18.33 ^{△△}	84.22 ± 18.92 ^{△△}
阿纳其根提取物	150	46.53 ± 15.21	35.39 ± 6.10 [△]	6.12 ± 1.11 ^{△△}	110.00 ± 32.91	101.38 ± 19.80 [△]
	300	58.21 ± 10.33 [△]	39.06 ± 10.04 [△]	5.76 ± 2.20 ^{△△}	107.40 ± 27.34	99.34 ± 21.81 [△]
	600	82.10 ± 13.49 ^{△△}	50.02 ± 13.21 ^{△△}	7.39 ± 2.45 ^{△△}	81.27 ± 22.10 ^{△△}	81.40 ± 25.31 ^{△△}

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$, 图 1 和 2 同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs model group, same as Figures 1 and 2

与对照组大鼠比较, 模型组大鼠强迫游泳不动时间显著增加 ($P < 0.01$), 给予盐酸氟西汀和阿纳其根提取物后, 大鼠强迫游泳不动时间较模型组显著缩短 ($P < 0.05$ 、 0.01)。结果见表 1。

3.1.4 对大鼠血清皮质酮水平的影响 从图 1 可以看出, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中皮质酮水平显著增加 ($P < 0.01$); 给予盐酸氟西汀和低、中剂量的阿纳其根提取物可显著降低大鼠血清中皮质酮水平 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

3.1.5 对大鼠海马中 DA 和 5-HT 量的影响 从图 2 可以看出, 与对照组比较, 模型组大鼠海马组织中 DA 和 5-HT 的量显著降低 ($P < 0.01$)。给药后, 盐酸氟西汀组大鼠海马组织中 DA、5-HT 显著升高 ($P < 0.01$), 阿纳其根提取物 3 个剂量组大鼠海马组织中 DA 均显著升高 ($P < 0.05$), 高剂量组大鼠海马组织中 5-HT 的量显著升高 ($P < 0.01$)。

3.2 对药物诱发小鼠抑郁模型的影响

3.2.1 利血平拮抗实验 小鼠连续注射利血平 14 d

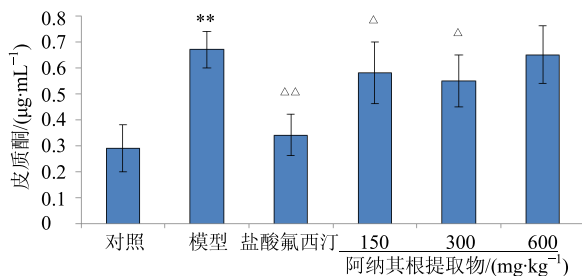


图 1 阿纳其根提取物对 CUMS 抑郁模型大鼠血清皮质酮水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Effect of APRE on serum corticosterone content in CUMS depression model of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

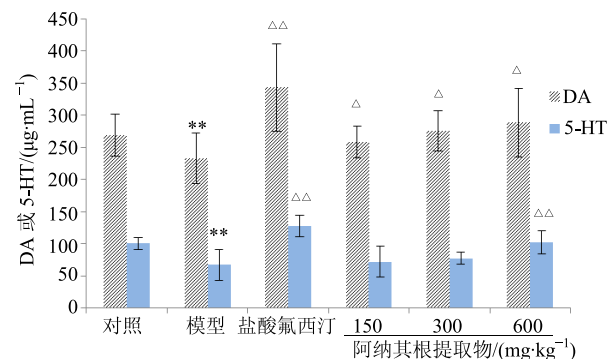


图 2 阿纳其根提取物对 CUMS 抑郁模型大鼠海马中 DA 和 5-HT 量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Effect of APRE on DA and 5-HT contents in hippocampus of CUMS depression model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

后, 对照组小鼠表现为活动力明显下降, 眼睑下垂, 弓背弯曲, 体毛松弛、无光泽; 盐酸氯米帕明组大鼠眼睑下垂数及运动不能数明显减少, 阿纳其根提取物给药组小鼠眼睑下垂和运动不能的数量也呈下降的趋势, 结果见表 2。

3.2.2 5-HTP 诱导甩头实验 注射 5-HTP 2~3 min 后, 各组小鼠均出现甩头现象, 20~30 min 出现甩头高峰, 与对照组比较, 盐酸氯米帕明组和阿纳其根提取物中、高剂量组均能够显著增加小鼠甩头次数, 表明阿纳其根提取物可增强 5-HTP 的作用, 提示其具有一定的增强 5-HT 能神经系统的作用, 结果见表 3。

3.2.3 育亨宾实验 sc 育亨宾 10 min 左右, 各组小鼠均出现中毒反应, 表现为皮肤泛紫, 行动困难; 0.5 h 后, 中毒反应较为明显, 但无死亡现象; 1 h

表 2 阿纳其根提取物对利血平诱导小鼠抑郁模型的影响
Table 2 Effect of APRE on depressive model mice induced by reserpine

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	眼睑下垂 动物数	运动不能 动物数
对照	—	10	10
盐酸氯米帕明	40	0	1
阿纳其根提取物	150	7	8
	300	4	6
	600	2	6

表 3 阿纳其根提取物对 5-HTP 诱导甩头实验和育亨宾毒性实验的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of APRE on 5-HTP induced shakespeed test and yohimbine toxicity test ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	甩头次数	死亡率/%
对照	—	48.21 ± 17.50	42.11 ± 12.48
盐酸氯米帕明	40	128.32 ± 36.19**	81.26 ± 23.91**
阿纳其根提取物	150	50.17 ± 23.50	43.32 ± 21.55
	300	88.91 ± 23.05**	41.80 ± 15.92
	600	110.32 ± 45.78**	45.37 ± 19.35

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

后,阿纳其根提取物中、高剂量组出现死亡现象,育亨宾给药后 2 h,各组动物死亡数量增加,24 h 后,盐酸氯米帕明组小鼠死亡率达 80%,并与对照组比较差异显著 ($P < 0.01$),但阿纳其根各剂量给药组死亡率最高达 45%,与对照组比较无显著差异 ($P > 0.05$),表明阿纳其根提取物对去甲肾上腺素 (NE) 能神经系统的作用不明显,结果见表 3。

4 讨论

抑郁症是一种复杂的精神障碍性疾病,借助动物模型科学地评价药物是主要的途径,本研究分别建立外源性大鼠慢性应激抑郁模型和内源性药物诱导小鼠抑郁模型,以评价阿纳其根提取物的抗抑郁作用。外源性大鼠抑郁模型采用 CUMS 刺激方式,随机将多种不同的应激方法作用于实验大鼠,确保了应激因素的多变性和不可预测性,该造模方法所模拟的行为学与神经递质等变化与抑郁症患者的病理特征类似。本实验成功复制 CUMS 大鼠抑郁模型,与对照组相比,模型组大鼠糖水偏好度、水平穿格次数和直立次数明显减少,强迫游泳和悬尾实验中大鼠的不动时间也显著延长,给予阿纳其

根提取物后,这些行为学上的异常明显得到改善,表明阿纳其根提取物可能具有一定的抗抑郁作用。

精神应激刺激下,中枢神经系统 (CNS) 通过 HPA 轴分泌的神经激素调控内分泌系统,HPA 轴是和抑郁关系密切的神经内分泌系统之一,应激状态时,促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 分泌增多,进而影响促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的分泌,后者又能引起皮质酮分泌增加,使 HPA 轴过度活化,间接引起海马神经元的萎缩和死亡,造成与高级神经活动有关的行为障碍^[14]。本研究中,模型组大鼠血清中皮质酮水平显著上升,给予阿纳其根提取物后,低、中剂量组大鼠血清中皮质酮的量显著下降,表明阿纳其根提取物可能通过拮抗 HPA 轴的功能亢进来改善 CUMS 抑郁模型大鼠的抑郁症状。

临床研究证实抑郁症患者血清及脑组织中 DA 和 5-HT 水平低于正常水平^[15],本研究中模型大鼠海马中 DA 和 5-HT 水平较对照组显著降低,与临床表现一致,表明该模型大鼠海马组织中 DA 生成不足,5-HT 递质系统的功能减退;给药后,大鼠海马中 DA 和 5-HT 水平均显著升高,提示阿纳其根提取物通过调节 DA 和 5-HT 水平,提高 5-HT 能神经传递发挥抗抑郁作用,也可能是其抗抑郁机制之一。

药物诱导抑郁模型中,本研究进行了利血平拮抗实验、育亨宾毒性实验和 5-HTP 诱导甩头实验。利血平是作用较强的递质损耗剂,能耗损小鼠脑中的单胺类递质,诱发小鼠行为异常,出现眼睑下垂、不能活动,给予阿纳其根提取物后,利血平诱导的小鼠的异常行为得到改善,可见阿纳其根提取物对利血平效应有一定的拮抗作用。5-HTP 实验中,对照组小鼠明显出现类似于反应性抑郁症的行为,5-HTP 为 5-HT 的前体物质,脱羧后变成 5-HT,大剂量注射 5-HTP 后,造成 5-HT 过度传递而导致突出后 5-HT 受体超敏反应^[16],给药后,小鼠甩头次数显著升高,说明阿纳其根提取物具有增强 5-HT 能神经的作用,这一结论与 CUMS 抑郁模型结果一致。然而在育亨宾毒性实验中,育亨宾是 α_2 受体拮抗剂,与 NE 能神经元突触前膜 α_2 受体结合,能够导致 NE 大量释放,增强 NE 神经功能。若给予的受试药物具有 NE 能神经活化作用,将进一步增强 NE 的神经功能,从而提高育亨宾的致死作用^[17],本研究中给予阿纳其根提取物的小鼠注射育亨宾后,动物死亡率并未上升,与对照组小鼠死亡率无

差异,表明阿纳其根提取物对 NE 能神经系统没有促进作用。

综上所述,阿纳其根提取物对实验性抑郁模型有一定的抗抑郁活性,其可作用机制与 HPA 轴和 5-HT 神经功能有关,但其作用物质基础及机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 李肖,宫文霞,周玉枝,等.逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展[J].中草药,2015,46(20):3109-3116.
- [3] 中华人民共和国卫生部药品标准(维吾尔药分册)[S].1998.
- [4] 刘勇民.维吾尔药志(下册)[M].乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社,2013.
- [5] 古丽娜·卡斯木.阿纳其根化学成分及其酪氨酸酶活性筛选研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2014.
- [6] 魏伟,吴希美,李元建.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2010.
- [7] 杨水金,于海洋,陈文娇,等.心脑欣胶囊对慢性抑郁大鼠的作用研究[J].药学与临床研究,2014,22(1):56-60.
- [8] 杨文,马占强,傅强,等.解郁汤对慢性应激抑郁模型小鼠的抗抑郁作用及机制研究[J].药学与临床研究,2013,21(2):118-121.
- [9] 何杰,林菲,董秋菊,等.盐酸安舒法辛对嗅球摘除大鼠抑郁行为及血清皮质酮、睾酮的影响[J].烟台大学学报:自然科学与工程版,2014,27(3):197-201.
- [10] 王永杰,韩玉,李宝金,等.柴胡疏肝散对抑郁大鼠 5-HR 及其羟化酶的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2015,24(5):407-410.
- [11] 梁宝方.预知子提取物活性成分常春藤皂苷元的抗抑郁药理作用机制研究[D].广州:南方医科大学,2013.
- [12] 周兰兰.一种白僵菌代谢产物提取物(BCEF0083)抗实验性抑郁的作用及机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2003.
- [13] 金树梅,苏文华,崔广智.芍药苷在药物诱发抑郁模型中的抗抑郁作用观察[J].山东医药,2013,53(19):28-29.
- [14] Aihara M, Ida I, Yuuki N, *et al.* HPA axis dysfunction in unmediated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions [J]. *Psych Res*, 2007, 155(3): 245-256.
- [15] 肖红,姚辉,侯刚,等.抑郁症患者接受治疗前后血浆中单胺类神经递质代谢产物的差异[J].中国临床康复,2005,9(16):246-247.
- [16] 耿甄彦,徐维平,魏伟,等.黄精皂苷对抑郁模型小鼠行为及脑内单胺类神经递质的影响[J].中国新药杂志,2009,18(11):1023-1026.
- [17] 吕俊华,钟玲.实验性抑郁动物模型的评价[J].中国病理生理杂志,2001,17(9):916-919.