

柴归颗粒对抑郁症伴发症状的改善作用研究

许 腾^{1,2}, 张 潇^{1,2}, 高 耀^{1,2}, 周玉枝^{1,2}, 高晓霞^{1,2}, 邢 婕^{1,2}, 田俊生^{1,2*}, 秦雪梅^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

摘要: **目的** 探讨柴归颗粒(复方柴归方的制剂)对抑郁症伴发症状的改善作用, 研究该药物的药效特点。**方法** 采用慢性温和不可预知应激(CUMS)模型模拟轻、中度抑郁症, 考察柴归颗粒对 CUMS 大鼠在 Morris 水迷宫实验、高架十字迷宫实验、胃肠功能测试实验中的影响。**结果** 柴归颗粒各剂量均能显著降低 Morris 实验中大鼠平台探索潜伏期 ($P < 0.05$), 增加进入平台次数 ($P < 0.05$); 能够显著增加高架十字迷宫实验中进入开臂时间比例和进入开臂次数比例 ($P < 0.05$ 、 0.01); 柴归颗粒低、中剂量(生药 4.2、8.3 g/kg)能够显著降低大鼠胃内残留率 ($P < 0.05$), 柴归颗粒高、中、低剂量(生药 16.6、8.3、4.2 g/kg)均能显著增加小肠推进率 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 柴归颗粒能够明显改善 CUMS 模型引起的大鼠学习记忆能力下降、焦虑样情绪、胃肠功能障碍, 表明其不仅能够明显改善抑郁症状, 而且对其伴发症状具有显著的改善或缓解作用。**关键词:** 柴归颗粒; 复方柴归方; 抑郁症; 伴发症状; 记忆功能; 焦虑样情绪; 胃肠功能

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)16-3846-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.16.016

Study on antidepressant effect of Chaigui Granules on symptoms associated with depression

XU Teng^{1,2}, ZHANG Xiao^{1,2}, GAO Yao^{1,2}, ZHOU Yu-zhi^{1,2}, GAO Xiao-xia^{1,2}, XING Jie^{1,2}, TIAN Jun-sheng^{1,2}, QIN Xue-mei^{1,2}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Shanxi Key Laboratory of Active Constituents Research and Utilization of TCM, Taiyuan 030006, China

Abstract: Objective To investigate the antidepressant effect of Chaigui Granules on the symptoms associated with depression. **Methods** The chronic mild unpredictable stress (CUMS) model was used to simulate mild to moderate depression. The effects of Chaigui Granules on rats in Morris water maze test, the elevated plus maze test and the gastrointestinal function test were investigated. **Results** In all doses of Chaigui Granules, the latency of platform exploration in Morris experiment was significantly reduced ($P < 0.05$) and the number of times entering the platform was increased ($P < 0.05$). The ratio of open-arms time and the frequency of open-arms entries in the elevated plus maze experiment were also increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The gastric residual rate was significantly reduced ($P < 0.05$) in the low and middle dose group, and the propulsion rate of intestinum tenue was increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in all group. **Conclusion** The results showed that Chaigui Granules obviously improved the decreased ability of learning and memory, anxiety, gastrointestinal dysfunction caused by CUMS model in rats, indicating that it can significantly improve the depressive symptoms and alleviate its associated symptoms.

Key words: Chaigui Granules; Compound Chaigui Prescription; depression; concomitant symptoms; memory function; anxiety-like emotion; gastrointestinal function

抑郁症是以显著且持久的情绪低落为基本临床特征, 严重影响患者的生活、工作和学习^[1-4]。据 2017 年国家卫生计生委公布的首次大规模精神障

碍流行疾病的调查结果, 我国抑郁症患病率达到 2.1%, 且大多抑郁患者伴发焦虑、思维迟缓、认知功能损伤、胃肠功能障碍、性功能障碍等症状。

收稿日期: 2019-01-15

基金项目: 国家科技重大专项课题(2017ZX0931047); 山西省应用基础研究项目(201701D121137); 山西省科技重点研发计划(201603D3113013); 山西省科技重点研发计划(201603D321077); 山西省重点实验室项目(201605D111004); 山西省科技创新重点团队项目(201605D131045-18)

作者简介: 许 腾(1994—), 女, 硕士生, 研究方向为中药神经药理。Tel: 15735653189 E-mail: xt15735653189@163.com

*通信作者 田俊生, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药理与新药研发。Tel: (0351)7019297 E-mail: jstian@sxu.edu.cn

秦雪梅, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制及新药研发。Tel: (0351)7011202 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

目前临床治疗抑郁症药物多以选择性 5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂 (SSRIs, 氟西汀、帕罗西汀等) 和选择性 5-HT 及去甲肾上腺素 (NE) 再摄取抑制剂 (SNPIS, 文拉法辛等) 为主, 但是这些药物整体有效率不超过 70%, 起效时间需 2~4 周^[5], 且存在胃肠功能紊乱、认知功能减退、性欲降低等不良反应^[6]。而中药复方在抑郁症治疗中具有多成分、多靶点、多效应、毒副作用小、协同作用强和整体调节的独特优势^[7], 且在轻中度抑郁症的治疗上表现出明显的优势^[8]。因此, 研发出新一代具有治疗抑郁症主症和改善兼症的抗抑郁中药新药具有十分重要的意义。

柴归颗粒 (复方柴归方的制剂) 是本课题组经过前期对经典方剂逍遥散最佳抗抑郁组分进行药效学筛选和抗抑郁物质基础研究, 并通过药效成分归属和临床观察对原方进行化裁而研发的抗抑郁中药新药, 其处方由柴胡、当归、白芍、麸炒白术、炙甘草、薄荷 6 味中药组成^[9-14]。本研究在前期剂量筛选和药效学研究基础上探讨柴归颗粒对抑郁症状发症状的改善作用。

1 材料

1.1 动物及其饲养条件

SD 大鼠, 雄性, SPF 级, 体质量 180~200 g, 购于中国食品药品检定研究院, 动物许可证号 SCXK (京) 2014-0013。饲养于中国辐射防护研究院药物安全评价中心动物饲养室, 自然昼夜节律 (12 h 白天, 12 h 黑夜) 光照, 自由食水, 适应 1 周后进行实验。动物福利和所有实验方案均按照中华人民共和国国家科学技术委员会“实验动物管理条例”的规定进行, 所有实验方案均经中国辐射防护研究院动物管理和使用伦理委员会 (IACUC) 批准。

1.2 药物与试剂

柴归颗粒受试药物为提取物, 通过对原药材醇提合并药渣水提醇沉药液进一步浓缩干燥而得^[15] (委托九芝堂股份有限公司加工生产, 批号 20150701, 每克提取物中含芍药苷 8.9 mg、柴胡皂苷 a 2.5 mg); 盐酸文拉法辛胶囊 (25 mg/粒, 批号 130101)、舒肝解郁胶囊 (0.36 g/粒, 批号 130101), 成都康弘药业集团股份有限公司。

1.3 仪器

Centrifuge TDL-5 高速低温离心机 (上海安亭科学仪器厂); BSA124S 电子天平 (赛多利斯科学仪器有限公司); 大鼠旷场测试箱 (实验室自制);

超声仪 (昆山超声仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组及给药

大鼠适应 1 周后, 为消除个体差异, 根据糖水偏爱实验基线、旷场测试和体质量基线测定的数据和抗抑郁剂量筛选实验结果, 随机分为对照组, 模型组, 文拉法辛 (35 mg/kg) 组, 舒肝解郁胶囊 (150 mg/kg) 组及柴归颗粒高、中、低剂量 (生药 16.6、8.3、4.2 g/kg) 组。造模同时给药, 对照组和模型组 ig 给予蒸馏水 10 mL/(kg·d), 各给药组 ig 给予相应剂量的受试药物, 给药 1 h 后给予刺激, 持续 28 d。

2.2 慢性温和不可预知应激 (CUMS) 模型制备

参照文献 Willner 等^[16]的方法并进行改进, 刺激因子包括禁食、禁水、冰水浴、热应激、夹尾、足底电击、超声刺激、昼夜颠倒、束缚等 9 种。每天 1 种, 且每种刺激随机 3~4 次, 保证每种刺激不连续出现, 持续 28 d。在实验第 0 天和第 28 天分别测定大鼠的体质量、糖水偏爱率, 以及大鼠旷场测试中的穿越格数、直立次数和中央格停留时间。

2.3 检测指标

2.3.1 体质量 在实验第 0 天和第 28 天对各组大鼠体质量进行称量, 记录分析各组大鼠体质量的变化。

2.3.2 糖水偏爱率^[11] 在适应期对大鼠进行糖水甜度偏好训练。在实验第 0 天和第 28 天分别测试各组大鼠糖水偏爱率 (糖水偏爱率 = 蔗糖水消耗量 / 总饮水量)。

2.3.3 旷场实验 实验在旷场测试行为测试箱 (长 100 cm、宽 100 cm、高 70 cm 的无顶部长方体, 内部四壁及底面涂成黑色, 底部等分成 25 个正方形小格) 进行, 适应 1 min, 记录后 4 min 大鼠中央格停留时间、穿越格数和直立次数。在实验第 0 天和第 28 天测试各组大鼠旷场实验指标。

2.3.4 Morris 水迷宫实验 实验第 29 天在 Morris 水迷宫圆形水池中参照文献方法^[17]进行定位航行实验和空间探索实验。定位航行实验: 跟踪分析系统自动记录大鼠在 60 s 内找到平台的时间及运动轨迹, 若在 60 s 内未找到平台, 则引导大鼠爬上平台, 使其停留 15 s。每天训练 2 次, 持续 4 d, 记录平台探索潜伏期。空间探索实验: 在定位航行实验结束后, 撤去平台, 将大鼠放入水, 并记录大鼠在 60 s 内穿越平台次数。

2.3.5 高架十字迷宫实验 实验第 30 天在高架十字迷宫分析系统中参照文献方法^[18]进行测试。记录每只

大鼠 5 min 内进入开臂时间比例、进入开臂次数比例。

2.3.6 胃排空和小肠推进率实验 实验第 31 天进行胃肠功能实验。(1) 胃排空实验^[19]: 测试前禁食不禁水 12 h, 各组大鼠 ig 给予自制半固体营养糊 10 mL/kg, 30 min 后处死大鼠, 迅速解剖取出全胃, 结扎胃贲门和胃幽门, 用滤纸擦干后称质量得到胃全质量。用手术剪沿着胃壁的大弯剪开, 用蒸馏水清洗胃内容物, 滤纸擦干后称质量得到胃净质量。计算胃内残留率。(2) 小肠推进率实验^[20]: 测试前禁食不禁水 12 h, 各组大鼠 ig 给予自制半固体营养糊 10 mL/kg, 30 min 后处死大鼠, 迅速解剖, 剪开胃幽门和回盲部取出小肠(十二指肠、空肠和回肠), 拉直小肠至于干净的实验台上, 用钢尺测量小肠的全长 (cm) 和胃幽门至自制半固体营养糊推进处的距离 (cm), 计算小肠推进率。

胃内残留率=(胃全质量-胃净质量)/ig 半固体营养糊质量

小肠推进率=胃幽门至自制半固体营养糊推进处的距离/小肠的全长

2.4 统计分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 SPSS 22.0 进行数据统计分析, 组间比较采用单因素方差分析, 采用 Graphpad prism5 软件绘图。

3 结果

3.1 柴归颗粒对 CUMS 大鼠抑郁症状的改善作用

3.1.1 大鼠体质量 在实验前期的适应阶段, 大鼠体态外观和行为活动均表现正常, 毛发柔顺光亮, 脾气温和, 无主动攻击性, 自主活动较多, 在实验过程中, 对照组大鼠一直保持正常状态。在实验开始后, 模型组大鼠出现明显的行为活动减少、毛色枯槁、粪便颗粒小且数量多等症状, 各给药组经给药后, 上述状态有所好转。由表 1 可知, 在实验期间各组大鼠体质量均呈上升趋势。在造模第 28 天, 模型组大鼠体质量低于对照组, 差异显著 ($P < 0.01$), 而各给药组大鼠体质量明显高于模型组, 差异均显著 ($P < 0.01$)。

3.1.2 糖水偏爱率 由表 1 可知, 在第 0 天时, 各组大鼠糖水偏爱率基线值差异均无显著性 ($P > 0.05$), 在实验第 28 天时, 模型组大鼠糖水偏爱率明显低于对照组 ($P < 0.01$), 而各给药组大鼠糖水偏爱率则明显高于模型组 ($P < 0.05$ 、 0.01), 其中文拉法辛组及柴归颗粒高、中剂量组差异均非常显著 ($P < 0.01$), 表明柴归颗粒各剂量组及阳性对照药文拉法辛均能明显改善由 CUMS 应激引起的大鼠快感缺失的状态。

表 1 柴归颗粒对 CUMS 大鼠体质量和糖水偏爱率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of Chaigui Granules on body mass and saccharification preference rate in CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g		糖水偏爱率/%	
		第 0 天	第 28 天	第 0 天	第 28 天
对照	—	251.2 ± 11.8	384.3 ± 12.4	83.13 ± 9.42	82.80 ± 8.10
模型	—	248.8 ± 9.5	292.7 ± 13.2 ^{##}	86.13 ± 15.20	51.74 ± 17.36 ^{##}
文拉法辛	0.035	257.1 ± 9.7	325.4 ± 12.1 ^{**}	81.09 ± 8.67	82.82 ± 14.94 ^{**}
舒肝解郁胶囊	0.150	250.5 ± 19.1	321.1 ± 17.0 ^{**}	79.15 ± 11.32	68.09 ± 13.98 [*]
柴归颗粒	4.2	258.5 ± 10.7	349.4 ± 18.0 ^{**}	78.76 ± 15.47	65.46 ± 10.63 [*]
	8.3	259.2 ± 9.2	343.6 ± 13.5 ^{**}	82.18 ± 9.64	79.81 ± 16.74 ^{**}
	16.6	255.3 ± 8.0	340.9 ± 16.8 ^{**}	84.28 ± 11.15	73.48 ± 13.24 ^{**}

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

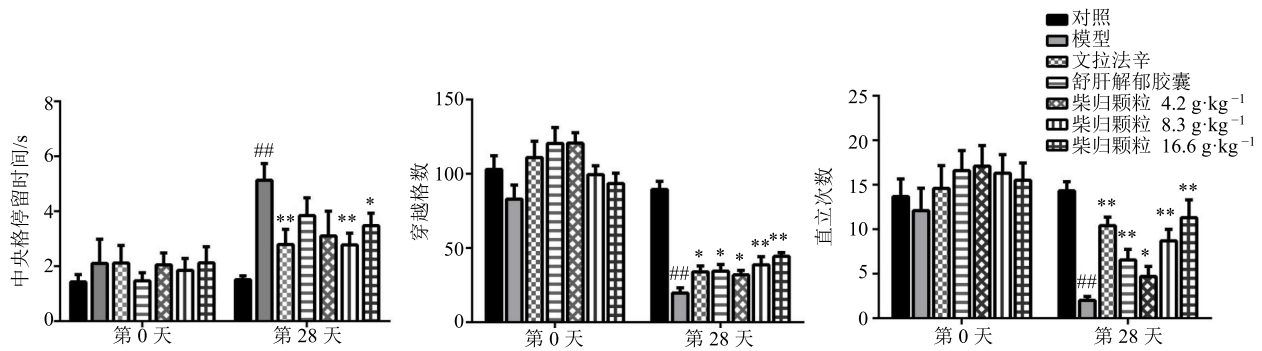
^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.1.3 旷场实验 由图 1 可知, 在实验第 0 天时, 旷场测试中各组大鼠中央格停留时间、穿越格数和直立次数差异均无显著性 ($P > 0.05$), 在第 28 天时, 与对照组比较, 模型组大鼠中央格停留时间显著增加, 且穿越格数和直立次数均显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 文拉法辛组和柴归颗粒高、中剂量组大鼠中央格停留时间显著减少 ($P < 0.05$ 、 0.01), 各给药组均能显著回调 CUMS 引起的大鼠穿越格数

和直立次数降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。说明文拉法辛、舒肝解郁胶囊和柴归颗粒均可以改善由 CUMS 引起的大鼠活动能力和对新鲜环境好奇程度的降低。

3.2 柴归颗粒对 CUMS 大鼠抑郁症兼症的改善作用

3.2.1 柴归颗粒对 CUMS 大鼠学习记忆功能的影响 由图 2 可知, 经过 4 d 的训练各组大鼠的探索潜伏期均呈缩短趋势, 且模型组大鼠在 1~4 d 的探索潜伏期与对照组比较显著增加 ($P < 0.05$); 柴归



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 Figs

图 1 柴归颗粒对 CUMS 大鼠旷场实验指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Effect of Chaigui Granules on open field index of CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

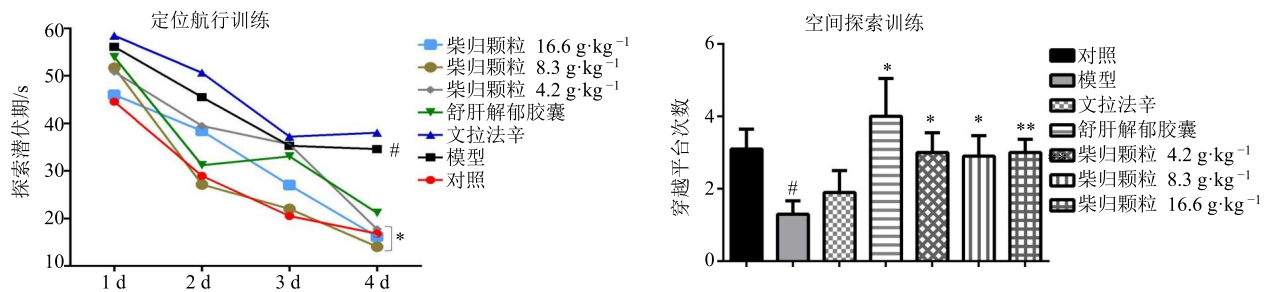


图 2 柴归颗粒对 CUMS 大鼠 Morris 水迷宫实验的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Effect of Chaigui Granules on CUMS rats Morris water maze experiment ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

颗粒各剂量组大鼠的探索潜伏期在 4 d 训练后显著缩短 ($P < 0.05$)。在大鼠空间探索实验结果中可以看出, 模型组大鼠穿越平台次数较对照组显著减少 ($P < 0.05$), 舒肝解郁胶囊组和柴归颗粒各剂量组大鼠穿越平台次数相较模型组显著增多 ($P < 0.05$), 其中柴归颗粒高剂量组差异非常显著 ($P < 0.01$)。上述结果均表明柴归颗粒可以显著改善 CUMS 抑郁大鼠伴发的记忆功能减退作用。

3.2.2 柴归颗粒对 CUMS 大鼠焦虑情绪的影响
由图 3 可知, 在高架十字迷宫实验中, 从大鼠的进入开臂次数和进入开臂时间可以看出, 在经过 28 d 造模后, 模型组大鼠进入开臂次数和时间比例显著降低 ($P < 0.05$), 各给药组大鼠相较模型组大鼠进入开臂次数和开臂时间比例显著回调, 其中柴归颗粒低剂量组大鼠在进入开臂次数比例方面并没表现出显著性差异, 但也有回调趋势。表明柴归颗粒高、中剂量能较好地改善 CUMS 抑郁模型大鼠伴发的焦虑情绪。

3.2.3 柴归颗粒对 CUMS 大鼠胃肠功能的影响
由图 4 可知, 在大鼠胃排空实验中, 模型组大鼠在经

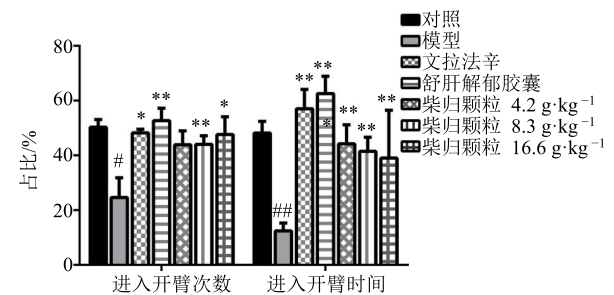


图 3 柴归颗粒对 CUMS 大鼠高架十字迷宫的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 3 Effect of Chaigui Granules on normalized CUMS rats elevated plus maze ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

过 28 d 造模后, 其胃内残留率较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 柴归颗粒低、中剂量组大鼠胃内残留率显著降低 ($P < 0.05$), 而阳性对照药文拉法辛及舒肝解郁胶囊组与模型组比较无显著性变化。表明 CUMS 抑郁模型大鼠胃排空能力减退, 而柴归颗粒低、中剂量可以显著改善抑郁伴发的胃排空功能的紊乱。在大鼠小肠推进实验中, 模型组大鼠在经过 28 d 造模后, 其小肠推进率较对照组极显著降低

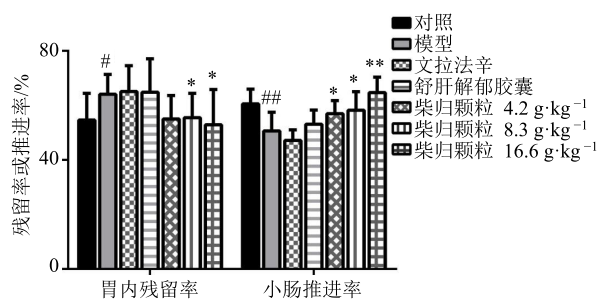


图 4 柴归颗粒对 CUMS 大鼠胃肠功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
 Fig. 4 Effect of Chaigui Granules on gastrointestinal function in CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

($P < 0.01$), 柴归颗粒高、中、低剂量组大鼠小肠推进率显著升高 ($P < 0.05, 0.01$), 阳性药文拉法辛和舒肝解郁胶囊组较模型组无显著变化, 其中, 文拉法辛组较模型组大鼠小肠推进率有降低趋势。说明 CUMS 模型影响大鼠正常的小肠蠕动, 而柴归颗粒各剂量均可显著改善抑郁伴发的小肠蠕动缓慢。

4 讨论

柴归颗粒是本课题组前期对经典方剂逍遥散进行抗抑郁活性部位研究和化学成分归属, 裁去生姜、茯苓, 并采用前期筛选最佳提取工艺而得的中药新复方, 通过前期采用的经典抑郁动物模型 (行为绝望模型、药物诱导抑郁模型、CUMS 模型) 对柴归颗粒的抗抑郁作用进行反复验证, 目前已获药物临床试验批件 (批件号 2018L03149)。

CUMS 抑郁模型主要模拟了快感缺乏这种人类抑郁的核心症状, 同时模拟了轻、中度抑郁症的临床症状表现^[21], 常用于抗抑郁药物筛选、抗抑郁药物药效评价、抗抑郁药物药效特点评价、抗抑郁药物作用机制及抑郁症病理生理机制的研究。因此, 本研究采用 CUMS 模型模拟轻、中度抑郁。前期已有大量研究发现, 抑郁情绪会导致学习记忆能力衰退, 且常常伴发焦虑症状^[22], 同时也会伴发众多常见的躯体症状, 如胃肠动力下降、性功能障碍等^[23-24]。中药复方在抑郁症治疗中具有多成分、多靶点、多效应、毒副作用小、协同作用强和整体调节的独特优势, 不仅能够治疗抑郁症主症, 还可改善兼症。因此, 为了把柴归颗粒开发为具有独特优势的抗抑郁中药新药, 本研究采用 CUMS 模型模拟轻、中度抑郁症, 探讨柴归颗粒对抑郁症伴发学习记忆障碍、焦虑样情绪、胃肠功能障碍的改善作用。

在探讨柴归颗粒改善抑郁伴发精神症状的研究

中, 采用 Morris 水迷宫实验评价学习记忆能力, 其原理是利用大鼠的厌水天性, 当把大鼠置于水中时会本能地去找水上平台, 而通过观察大鼠在搜索平台过程中的各项指标就可以反映出大鼠对于空间平台的学习记忆能力^[25-26]; 采用高架十字迷宫实验评价焦虑情绪, 利用大鼠对新奇环境的好奇和对高度的恐惧这 2 种感觉的冲突来反映焦虑情绪。因此, 大鼠在开壁内的指标如开壁时间次数、时间比例可在一定程度上反映大鼠的焦虑情绪。

在 Morris 水迷宫实验中定位航行训练和空间探索实验结果可以看出, 柴归颗粒各剂量组大鼠在经过 4 d 训练后, 探索潜伏期显著降低, 穿越平台次数显著增加, 而阳性药文拉法辛与模型组并未表现出显著性差异, 且文拉法辛组大鼠探索潜伏期与模型组相当, 符合已有文献报道。在大鼠高架十字迷宫实验中, 柴归颗粒高、中剂量可以显著改善抑郁伴发的焦虑情绪, 但整体效果不如文拉法辛和舒肝解郁胶囊。

在探讨柴归颗粒改善抑郁伴发躯体症状的研究中, 针对临床常发的抑郁症伴发胃肠功能障碍进行实验设计, 采用胃排空和小肠推进实验评价大鼠胃肠功能。实验中发现, 柴归颗粒低、中剂量均能显著改善抑郁大鼠伴发的胃排空功能紊乱和小肠蠕动缓慢, 而高剂量在缓解胃排空功能紊乱上效果不如低、中剂量, 但在缓解小肠蠕动缓慢的效果高于低、中剂量, 说明柴归颗粒在缓解抑郁伴发的不同种类的胃肠功能障碍所需的剂量不同, 提示在临床上治疗抑郁伴发其他疾病时应考虑区别用药剂量, 以达到最佳治疗抑郁症、改善兼症的效果。阳性药文拉法辛和舒肝解郁胶囊在抑郁伴发的胃肠功能紊乱中无明显改善作用, 且文拉法辛组大鼠小肠推进率低于模型组, 通过在实验期间对各组大鼠体质量的变化也可以看出, 文拉法辛组虽与模型组有显著差异, 但其体质量远远低于舒肝解郁胶囊组和柴归颗粒各剂量组, 符合前期文献报道的文拉法辛存在食欲不振、胃肠功能疾病的副作用。

许多研究表明, 脑-肠之间存在着一个复杂的神经-内分泌网络, 也被称为脑肠轴, 是胃肠道功能与中枢神经系统相互作用的双向调节轴^[27]。近年来, 围绕肠道菌群与抑郁症之间的关系已经开展了相关研究, 郑方等^[28]实验研究证实抑郁与肠道菌群改变的相关性。本实验室前期采用代谢组学技术和肠道微生物测序技术也发现了逍遥散或复方柴归方 (逍遥散化裁方) 能够影响抑郁模型大鼠的肠道菌群,

提示其具有扶持正常菌群生长和调整菌群失调的作用^[29-30]；本实验结果表明，柴归颗粒对抑郁伴发胃肠功能障碍有较好的改善作用，因此推测柴归颗粒能够通过调节肠道菌群来改善胃肠功能和抑郁样行为。

本研究在 CUMS 大鼠抑郁模型中对其药效特点进行研究发现，柴归颗粒具有改善抑郁大鼠伴发的学习记忆能力下降、焦虑情绪、胃肠功能紊乱的作用，弥补化学药在治疗抑郁症上的不足。但本研究在进行柴归颗粒药效特点研究时是在 CUMS 抑郁模型上建立的，后期应考虑使用单独模型评价柴归颗粒对学习记忆能力、焦虑情绪、胃肠功能和性功能的影响；本研究在评价柴归颗粒药效特点时仅仅采用动物行为学指标进行评价，后期应对已采集的生物样本使用代谢组学技术、网络药理学、稳定同位素示踪技术进一步深入探讨柴归颗粒抗抑郁及改善兼症作用的共同药理机制。

参考文献

- [1] Ren Q, Wang Z Z, Chu S F, *et al.* Gap junction channels as potential targets for the treatment of major depressive disorder [J]. *Psychopharmacology*, 2018, 235(1): 1-12.
- [2] 秦琴, 刘利学. 抑郁症动物模型概述及评价 [J]. 实验动物科学, 2010, 27(1): 53-59.
- [3] Christopher J L M, Alan D L. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study [J]. *Lancet*, 1997, 349(9063): 1436-1442.
- [4] Murray C J, Lopez A D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study [J]. *Lancet*, 1997, 349(9064): 1498-1504.
- [5] 陈琛, 王小平. 抗抑郁药的快速起效 [J]. 中华精神科杂志, 2012, 45(2): 111.
- [6] 李焕德, 彭文兴. 抑郁症药物治疗新进展 [J]. 国外医学: 精神病学分册, 1997(3): 129-133.
- [7] 王海南. 中药有效成分研究与中药新药研发 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(5): 268-270.
- [8] 陈琳. 加味逍遥胶囊治疗 62 例轻中度抑郁症气郁化火证临床疗效观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [9] 夏小涛. 复方柴归方治疗轻中度抑郁症临床疗效观察 [D]. 太原: 山西大学, 2017.
- [10] 向欢, 高耀, 刘少博, 等. 复方柴归方超临界 CO₂ 提取物调控 cAMP 信号通路的抗抑郁作用机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3368-3373.
- [11] 张潇. 柴归方提取物抗抑郁药效特点研究 [D]. 太原: 山西大学, 2017.
- [12] 郭晓擎. 复方柴归方抗抑郁有效组分筛选及其药效学评价研究 [D]. 太原: 山西大学, 2013.
- [13] 刘少博, 许腾, 高耀, 等. 基于 ¹H-NMR 代谢组学复方柴归方干预抑郁模型大鼠血清代谢物规律分析 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 97-103.
- [14] 张涛, 赵芳, 张潇, 等. 复方柴归方抗抑郁作用及其调控 5-羟色胺代谢途径机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1338-1344.
- [15] 郑晓芬. 复方柴归方抗抑郁有效组分制备工艺及质量标准研究 [D]. 太原: 山西大学, 2015.
- [16] Willner P, Towell A, Sampson D, *et al.* Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. *Psychopharmacology*, 1987, 93(3): 358-364.
- [17] Morris R G M. Spatial localization does not require the presence of local cues [J]. *Learn Motiv*, 1981, 12(2): 239-260.
- [18] Salonen M, Onaivi E S, Maze M. Dexmedetomidine synergism with midazolam in the elevated plus-maze test in rats [J]. *Psychopharmacology*, 1992, 108(1/2): 229-234.
- [19] 周利, 程艳萍. 电针对功能性消化不良大鼠的胃排空和血浆 Ghrelin 的调节作用 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(3): 19-21.
- [20] 易徐航, 夏放高, 陈海芳, 等. 枳壳中黄酮苷类成分对正常小鼠小肠推进的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 278-280.
- [21] 吕俊华, 钟玲. 实验性抑郁症动物模型的评价 [J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17(9): 916-919.
- [22] Pandey M, Sarita G P, Devi N, *et al.* Distress, anxiety, and depression in cancer patients undergoing chemotherapy [J]. *World J Surg Oncol*, 2006, 4(1): 68-72.
- [23] Talley N J, Camilleri M, Orkin B A, *et al.* Effect of cyclical unipolar depression on upper gastrointestinal motility and sleep [J]. *Gastroenterology*, 1989, 97(3): 775-777.
- [24] Robert K, Anna S. The effect of low vitamin D status on sexual functioning and depressive symptoms in apparently healthy men: A pilot study [J]. *Intern J Impot Res*, 2018, 30(5): 224-229.
- [25] Callan S P, Hannigan J H, Bowen S E. Prenatal toluene exposure impairs performance in the Morris water maze in adolescent rats [J]. *Neuroscience*, 2017, 342(4): 180-187.
- [26] Maria S, Thord H, Jonas B, *et al.* Spatial memory impairment in Morris water maze after electroconvulsive seizures [J]. *Acta Neuropsych*, 2017, 29(1): 17-26.
- [27] Kessler R C, Berglund P, Demler O, *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R) [J]. *J Am Med Assoc*, 2003, 289(23): 3095-3105.
- [28] 郑方, 朱晗, 周瑾, 等. 慢性轻度不可预知应激对小鼠肠道菌群结构的影响 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11): 1533-1538.
- [29] 刘欢, 陈磊, 孙海峰, 等. ERIC-PCR 指纹图谱分析逍遥散对抑郁模型大鼠肠道菌群的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(2): 160-165.
- [30] 沈小丽, 彭国苕, 孙海峰, 等. 16 S rRNA 基因的 PCR-DGGE 技术分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠菌群的变化 [J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(3): 240-245.