

# 绿萼梅总黄酮对慢性应激抑郁模型大鼠抑郁行为的影响及机制研究<sup>Δ</sup>

陈明珠\*, 陈静, 黄幼霞, 程晶, 廖婉婷(泉州医学高等专科学校药理学教研室, 福建泉州 362000)

中图分类号 R964 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1758-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.09

**摘要** 目的:考察绿萼梅总黄酮对慢性应激抑郁模型大鼠抑郁行为的影响及机制。方法:将60只大鼠随机分为生理盐水组、模型组、氟西汀组(阳性对照,20 mg/kg)和绿萼梅总黄酮低、中、高剂量组(80、160、240 mg/kg),每组10只。除生理盐水组外,其余各组大鼠均采用慢性不可预见性温和应激(CUMS)+孤养法复制抑郁模型,并于造模同时ig相应药物,每天1次,连续28 d。观察大鼠体质量、摄食量的变化及糖水偏爱程度;通过强迫游泳实验、悬尾实验测定大鼠不动时间以及旷场实验测定大鼠中央格停留时间、水平穿越格数、站立次数、修饰次数的变化;并测定末次给药24 h后大鼠血清中肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、皮质醇、白细胞介素6(IL-6)、5-羟色胺(5-HT)水平。结果:与生理盐水组比较,模型组大鼠的体质量增加值、摄食量、糖水偏爱百分比均降低;强迫游泳和悬尾实验的不动时间延长;旷场实验的中央格停留时间延长、水平穿越格数、站立次数、修饰次数均减少;血清中TNF- $\alpha$ 、皮质醇水平升高,IL-6、5-HT水平降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。与模型组比较,除绿萼梅总黄酮低剂量组大鼠糖水偏爱百分比、强迫游泳不动时间、旷场实验修饰次数以及绿萼梅总黄酮低、中剂量组大鼠血清中IL-6、5-HT水平改善不明显外,其余各给药组大鼠上述指标均明显改善( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。结论:绿萼梅总黄酮能明显改善CUMS诱导的大鼠抑郁行为,其机制可能与抑制炎症反应、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能有关。

**关键词** 绿萼梅总黄酮;慢性不可预见性温和应激;抑郁模型;炎症因子;行为学;大鼠

## Study on the Effects and Mechanism of Total Flavonoids from *Armeniaca mume* on Depression in Chronic Stress Depression Model Rats

CHEN Mingzhu, CHEN Jing, HUANG Youxia, CHENG Jing, LIAO Wanting (Dept. of Pharmacology, Quanzhou Medical College, Fujian Quanzhou 362000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects and mechanism of total flavonoids from *Armeniaca mume* on depression in chronic stress depression model rats. METHODS: 60 rats were randomly divided into normal saline group, model group, fluoxetine group (positive control, 20 mg/kg) and total flavonoids from *A. mume* low-dose, medium-dose, high-dose groups (80, 160, 240 mg/kg), 10 in each group. Except for normal saline group, the other groups adopted chronic unpredictable mild stress (CUMS)+solitary feeding condition to induce depression model. These groups were intragastrically administered, once a day, for 28 d. Changes of body mass and food intake, degree of preference for sugar were observed; forced swimming test and tail suspension test were used to determine the time that rats did not move; open field test was used to determine the changes of residence time in central square, horizontal crossing lattice, standing times, modification times; tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), cortisol, interleukin 6 (IL-6), serotonin (5-HT) levels in serum after 24 h of last administration were determined. RESULTS: Compared with normal saline group, growth of body mass, food intake and sugar preference percentage in model group were decreased; the time that rats did not move was prolonged in forced swimming test and tail suspension test; residence time in central square was prolonged, while horizontal crossing lattice, standing times and modification times were decreased in open field test; serum levels of TNF- $\alpha$ , cortisol were increased, while IL-6, 5-HT were decreased, with statistical significances ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Compared with model group, except that there were no obvious improvement in sugar preference percentage, the time that rats did not move in forced swimming test, modification times in open field test in total flavonoids from *A. mume* low-dose group and IL-6, 5-HT levels in serum in total flavonoids from *A. mume* low-dose, medium-dose groups, the above-mentioned indexes were obviously improved in other groups ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). CONCLUSIONS: Total flavonoids from *A. mume* can obviously improve the CUMS-induced depression in rats, and the mechanism may be related to inhibiting inflammation response, adjusting the hypothalamus-pituitary-adrenal axis functions.

**KEYWORDS** Total flavonoids from *Armeniaca mume*; Chronic unpredictable mild stress; Depression model; Inflammation factor; Behavioral science; Rats

<sup>Δ</sup> 基金项目:福建省中青年骨干教师教育科研项目(No.JAT160848);泉州医学高等专科学校校级课题(No.XJ1424A)

\* 讲师,硕士。研究方向:药理学。电话:0595-22136033。E-mail:61153795@qq.com

抑郁症是以情感低落、思维迟缓、缺乏主动性、悲观等为主要表现的情感精神障碍性疾病。据世界卫生组织预计,到2020年抑郁症将会成为致死和致残的第二大类疾病,仅次于心脑血管疾病<sup>[1]</sup>。因此,探究抑郁症发病

机制,寻找有效治疗抑郁症的药物具有重要意义。慢性不可预见性温和应激(CUMS)模型是经典的、与临床抑郁症状最为接近的抑郁模型,其通过长期、随机给予不同的温和应激因子刺激动物,能够模拟人类慢性、低水平应激源导致的抑郁症<sup>[2]</sup>。该模型广泛用于抗抑郁药物的活性筛选与发病机制研究中。

绿萼梅又名白梅花,为蔷薇科植物梅[*Armeniaca mume Sieb. var. mume f. viridicalyx* (Makino) T. Y. Chen]的干燥花蕾,具有疏肝、和胃、化痰之功效,用于治疗梅核气、肝胃气痛、食欲不振、头晕、瘰疬等<sup>[3]</sup>。本课题组前期研究发现绿萼梅乙醇提取物对抑郁小鼠有一定治疗作用,并进一步分离纯化得到绿萼梅总黄酮提取物,发现绿萼梅总黄酮提取物能明显改善行为绝望和药物抑郁模型小鼠的抑郁行为。为了进一步验证绿萼梅总黄酮的抗抑郁作用,本实验通过建立CUMS大鼠模型,观察绿萼梅总黄酮对CUMS模型大鼠行为学指标及血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、皮质醇、白细胞介素6(IL-6)、5-羟色胺(5-HT)水平的影响,探讨其抗抑郁作用及可能机制,为其临床应用提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

UV-1800PC-DS2 紫外-可见分光光度计(上海美谱达仪器有限公司);ST360 酶标仪(上海科华实验系统有限公司);FA2004 电子天平(上海良平仪器仪表有限公司);H2050R 高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);BW-DTS203 悬尾仪(上海软隆科技发展有限公司);旷场实验箱(自制)。

### 1.2 药材、药品与试剂

绿萼梅购于鑫森中药材批发有限公司(批号:150102,产地:浙江),由泉州医学高等专科学校黄秀珍副教授鉴定为蔷薇科植物梅的干燥花蕾;绿萼梅总黄酮(本教研室自制,紫外-可见分光光度法测定总黄酮含量为88.3%);盐酸氟西汀胶囊(礼来苏州制药有限公司,批号:5S41A,规格:20 mg/片);大鼠 TNF- $\alpha$ 、皮质醇、IL-6、5-HT 酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(上海雨朵生物科技有限公司,批号均为20160715A);其余试剂均为分析纯。

### 1.3 动物

SD 大鼠 60 只,SPF 级, $\delta$ ,体质量为 100~120 g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,合格证号:SCXK(沪)2012-0002。

## 2 方法

### 2.1 CUMS 模型的建立

参考文献[4]方法并加以改进。刺激因子包括:彻夜照明、禁食、禁水、倾斜鼠笼 45°(禁水后进行)、夹鼠尾 1 min、潮湿垫料、冰水刺激(4℃)、热刺激(45℃)、明暗循

环、禁食+禁水。每天随机安排 1 种刺激,每种刺激不连续且不规律出现,共执行 28 d。

### 2.2 分组与给药

将 60 只大鼠随机分为生理盐水组、模型组、氟西汀组(阳性对照,20 mg/kg)<sup>[5]</sup>和绿萼梅总黄酮低、中、高剂量组(80、160、240 mg/kg,给药剂量依据预实验结果而定),每组 10 只。除生理盐水组大鼠正常群养外,其余各组大鼠均单只单笼饲养(孤养法)。各给药组大鼠每天均按 10 mL/kg 体积 ig 给药 1 次,生理盐水组和模型组大鼠 ig 等体积生理盐水,连续 28 d。给药同时,除生理盐水组外,其余各组大鼠均按“2.1”项下方法进行造模。

### 2.3 体质量增加值及摄食量测定

分别于实验第 7、15、28 天测定大鼠体质量增加值(大鼠给药后体质量-给药前体质量)。分别于实验第 1、15、28 天测定大鼠摄食量,摄食量测定时,每只大鼠预先给予 50 g 鼠粮,24 h 后通过剩余量推算其摄食量。

### 2.4 糖水偏爱实验

造模前对大鼠进行一次糖水训练(每只鼠笼放置 1 瓶 1%蔗糖水和 1 瓶普通自来水,适应 24 h)。于实验第 1、7、15、28 天,测定大鼠糖水偏爱程度。测定前,大鼠先禁食、禁水 24 h,测定时给予大鼠预先称定质量的 2 瓶液体(1 瓶 1%蔗糖水和 1 瓶普通自来水),饮水时间为 1 h。测定液体消耗量,并计算糖水偏爱百分比[糖水消耗质量/(糖水消耗质量+自来水消耗质量) $\times$ 100%]<sup>[6]</sup>。

### 2.5 行为学考察实验

于实验第 26 天进行强迫游泳实验,第 27 天进行悬尾实验,第 28 天进行旷场实验。

2.5.1 强迫游泳实验 给药后 1 h,将大鼠放入 50 cm $\times$ 30 cm $\times$ 30 cm 的水桶中,水温为(25 $\pm$ 2)℃,实验共计 6 min。大鼠先适应性游泳 2 min,之后 4 min 内记录大鼠累计不动时间(不动状态指大鼠在水中停止挣扎、呈漂浮状态或为使其头部浮在水面仅有细小的肢体活动)<sup>[7]</sup>。

2.5.2 悬尾实验 给药后 1 h,将大鼠尾端 2 cm 处用黑色胶带固定在悬尾仪上,呈倒挂状态,四周以隔板隔离大鼠视线,头部离台面大于 15 cm,周围保持安静。实验共计 6 min,大鼠先适应 2 min,之后 4 min 内记录累计不动时间<sup>[8]</sup>。

2.5.3 旷场实验 采用自制 100 cm $\times$ 100 cm $\times$ 40 cm 的实验箱,四周涂黑,底面用白线分成 20 cm $\times$ 20 cm 的 25 个方格。实验在安静环境下进行。将大鼠放置于实验箱正中央方格内,考察大鼠 5 min 内的中央格停留时间、水平穿越格数、站立次数和修饰次数<sup>[9]</sup>。

### 2.6 血清炎症因子考察

末次给药后 24 h,大鼠摘眼球取血,分离血清。分别采用 ELISA 法测定大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、皮质醇、IL-6、5-HT 水平,按试剂盒说明书进行操作。

### 2.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行分析统计。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析和Dunnett's T3检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 大鼠体质量和摄食量

3.1.1 对体质量增加值的影响 与生理盐水组比较,模型组大鼠在实验第7、15、28天时体质量增加值显著减少( $P < 0.01$ )。与模型组比较,氟西汀组和绿萼梅总黄酮高剂量组大鼠在实验第7、15、28天时体质量增加值均显著增加( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );绿萼梅总黄酮低、中剂量组大鼠在实验第28天时体质量增加值显著增加( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且绿萼梅总黄酮逆转应激引起大鼠体质量减少的作用具有量效关系,结果详见表1。

表1 各组大鼠体质量增加值测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10, g$ )

Tab 1 Determination results of the growth of body mass of rats in each group( $\bar{x} \pm s, n = 10, g$ )

组别	第7天	第15天	第28天
生理盐水组	16.50 ± 9.15	73.75 ± 23.94	110.75 ± 19.34
模型组	7.11 ± 8.53**	20.89 ± 20.27**	53.78 ± 22.49**
氟西汀组	16.78 ± 10.20 <sup>#</sup>	43.22 ± 13.76 <sup>#</sup>	85.89 ± 18.80 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮低剂量组	14.50 ± 14.92	20.00 ± 16.97	80.00 ± 15.93 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮中剂量组	10.00 ± 4.10	26.89 ± 6.19	87.22 ± 11.15 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮高剂量组	15.00 ± 6.71 <sup>#</sup>	42.00 ± 11.62 <sup>#</sup>	88.25 ± 15.05 <sup>#</sup>

注:与生理盐水组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>#</sup> $P < 0.01$

Note: vs. normal saline group, \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>#</sup> $P < 0.01$

3.1.2 对摄食量的影响 与生理盐水组比较,模型组大鼠在实验第15、28天时摄食量显著减少( $P < 0.01$ )。与模型组比较,各给药组大鼠在实验第15、28天时摄食量均显著增加( $P < 0.01$ ),结果详见表2。

表2 各组大鼠摄食量测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10, g$ )

Tab 2 Determination results of food intake of rats in each group( $\bar{x} \pm s, n = 10, g$ )

组别	第1天	第15天	第28天
生理盐水组	18.86 ± 2.36	28.00 ± 2.83	29.43 ± 1.76
模型组	18.00 ± 1.63	18.89 ± 2.85**	18.67 ± 6.93**
氟西汀组	17.11 ± 2.13	24.00 ± 2.30 <sup>#</sup>	27.33 ± 2.98 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮低剂量组	16.75 ± 1.39	26.50 ± 2.78 <sup>#</sup>	26.50 ± 3.97 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮中剂量组	18.62 ± 2.87	26.57 ± 4.23 <sup>#</sup>	26.85 ± 3.36 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮高剂量组	17.78 ± 1.47	25.11 ± 2.69 <sup>#</sup>	28.89 ± 2.99 <sup>#</sup>

注:与生理盐水组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.01$

Note: vs. normal saline group, \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.01$

#### 3.2 大鼠糖水偏爱程度

与生理盐水组比较,模型组大鼠在实验第28天时糖水偏爱百分比显著降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,氟西汀组和绿萼梅总黄酮中、高剂量组大鼠在实验第28天时的糖水偏爱百分比显著升高( $P < 0.05$ ),结果详见表3。

#### 3.3 大鼠行为学指标

表3 各组大鼠糖水偏爱百分比测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10, \%$ )

Tab 3 Determination results of sucrose preference percentage of rats in each group( $\bar{x} \pm s, n = 10, \%$ )

组别	第1天	第7天	第15天	第28天
生理盐水组	66.71 ± 7.17	65.20 ± 8.80	67.01 ± 10.71	67.66 ± 13.38
模型组	65.24 ± 12.91	58.28 ± 18.69	57.34 ± 7.86	51.76 ± 12.03*
氟西汀组	64.94 ± 10.95	60.53 ± 21.46	63.69 ± 12.70	65.23 ± 12.24 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮低剂量组	66.89 ± 23.45	58.57 ± 21.32	56.19 ± 8.85	59.90 ± 14.85
绿萼梅总黄酮中剂量组	64.63 ± 14.94	59.22 ± 19.20	61.09 ± 16.07	63.47 ± 11.66 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮高剂量组	64.86 ± 23.81	59.81 ± 22.00	62.02 ± 14.03	63.62 ± 11.32 <sup>#</sup>

注:与生理盐水组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

Note: vs. normal saline group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$

3.3.1 对大鼠强迫游泳实验和悬尾实验不动时间的影响 与生理盐水组比较,模型组大鼠强迫游泳实验和悬尾实验的不动时间均显著延长( $P < 0.05$ )。与模型组比较,氟西汀组和绿萼梅总黄酮中、高剂量组大鼠强迫游泳实验不动时间以及各给药组大鼠悬尾实验不动时间均显著缩短( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),结果详见表4。

表4 各组大鼠强迫游泳实验和悬尾实验的不动时间测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10, s$ )

Tab 4 Determination results of time that rats did not move in each group in forced swimming test and tail suspension test( $\bar{x} \pm s, n = 10, s$ )

组别	强迫游泳实验	悬尾实验
生理盐水组	41.57 ± 18.05	77.86 ± 28.89
模型组	64.56 ± 26.47 <sup>#</sup>	100.67 ± 18.84 <sup>#</sup>
氟西汀组	19.89 ± 11.28 <sup>#</sup>	56.89 ± 22.59 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮低剂量组	51.67 ± 34.12	80.25 ± 17.83 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮中剂量组	36.71 ± 28.71 <sup>#</sup>	69.14 ± 24.81 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮高剂量组	29.57 ± 19.14 <sup>#</sup>	61.12 ± 23.27 <sup>#</sup>

注:与生理盐水组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>#</sup> $P < 0.01$

Note: vs. normal saline group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>#</sup> $P < 0.01$

3.3.2 对大鼠旷场实验中央格停留时间、水平穿越格数、站立次数、修饰次数的影响 与生理盐水组比较,模型组大鼠中央格停留时间显著延长( $P < 0.01$ ),水平穿越格数、站立次数、修饰次数均显著减少( $P < 0.01$ )。与模型组比较,除绿萼梅总黄酮低剂量组大鼠修饰次数增加不显著外,其余各给药组大鼠上述指标均显著改善( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),结果详见表5。

#### 3.4 大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、皮质醇、IL-6、5-HT水平

与生理盐水组比较,模型组大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、皮质醇水平显著升高( $P < 0.05$ ),IL-6、5-HT水平显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与模型组比较,氟西汀组和绿萼梅总黄酮各剂量组大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、皮质醇水平均显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),氟西汀组和绿萼梅总黄酮

高剂量组大鼠血清中IL-6、5-HT水平显著升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),结果详见表6。

表5 各组大鼠中央格停留时间、水平穿越格数、站立次数、修饰次数测定结果( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Tab 5 Determination results of residence time in central square, horizontal crossing lattice, standing times, modification times of rats in each group( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	中央格停留时间,s	水平穿越格数	站立次数	修饰次数
生理盐水组	147.71±19.99	62.29±6.86	6.14±1.25	6.86±2.23
模型组	215.83±19.36**	37.50±7.06**	2.83±0.69**	3.00±0.82**
氟西汀组	136.83±18.96 <sup>#</sup>	67.17±6.49 <sup>#</sup>	6.50±1.71 <sup>#</sup>	6.17±1.95 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮低剂量组	188.50±21.87*	46.67±7.89 <sup>#</sup>	4.00±0.76 <sup>#</sup>	4.00±1.20
绿萼梅总黄酮中剂量组	149.80±20.14 <sup>#</sup>	62.20±6.68 <sup>#</sup>	5.80±1.72*	5.60±2.06 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮高剂量组	140.00±15.76 <sup>#</sup>	60.67±8.38 <sup>#</sup>	6.33±2.43 <sup>#</sup>	5.83±1.34 <sup>#</sup>

注:与生理盐水组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

Note: vs. normal saline group, \*\* $P<0.01$ ; vs. model group, \* $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

表6 各组大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、皮质醇、IL-6、5-HT水平测定结果( $\bar{x}\pm s, n=10, \text{ng/L}$ )

Tab 6 Determination results of TNF- $\alpha$ , cortisol, IL-6, 5-HT levels in serum of rats in each group( $\bar{x}\pm s, n=10, \text{ng/L}$ )

组别	TNF- $\alpha$	皮质醇	IL-6	5-HT
生理盐水组	367.71±82.91	122.80±31.75	188.03±50.82	485.72±68.06
模型组	438.61±46.16*	150.73±19.36*	97.02±26.41**	385.84±81.29*
氟西汀组	339.32±89.84 <sup>#</sup>	121.54±15.48 <sup>#</sup>	134.37±31.01 <sup>#</sup>	523.41±76.94 <sup>#</sup>
绿萼梅总黄酮低剂量组	344.14±58.57 <sup>#</sup>	126.09±26.73 <sup>#</sup>	98.71±30.11	457.01±92.33
绿萼梅总黄酮中剂量组	390.03±51.79 <sup>#</sup>	109.29±46.22 <sup>#</sup>	103.27±42.80	485.84±144.32
绿萼梅总黄酮高剂量组	283.61±41.32 <sup>#</sup>	124.59±17.87 <sup>#</sup>	133.98±37.46 <sup>#</sup>	493.21±80.84 <sup>#</sup>

注:与生理盐水组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

Note: vs. normal saline group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; vs. model group, \* $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

#### 4 讨论

本研究采用随机组合的多种应激因素对大鼠进行长期刺激而进行造模,选择目前临床治疗抑郁症最常用的药物,也是CUMS模型中常用的氟西汀作为阳性对照药,以糖水偏爱百分比来反映快感消失——人类抑郁的核心症状。同时,CUMS模型还能反映抑郁患者的运动、探索行为、社交活动能力的下降<sup>[9]</sup>。本研究结果表明,经过28 d的应激刺激后,模型组大鼠体质量增加值、摄食量、糖水偏爱百分比均显著下降,提示CUMS模型建立成功。而绿萼梅总黄酮能够对抗CUMS模型大鼠体质量增加值的减少,增加摄食量及提高糖水偏爱百分比,提示其对抑郁大鼠的快感缺失、厌食行为有抑制作用;强迫游泳实验、悬尾实验和旷场实验结果显示,绿萼梅总黄酮能够逆转CUMS模型大鼠不动时间及中央格停留时间的延长,增加水平穿越格数、修饰次数和站立

次数,提示其对抑郁大鼠的运动迟缓行为有改善作用。可见,绿萼梅总黄酮能够明显改善CUMS模型大鼠的抑郁样行为。

抑郁症的发病机制尚未被完全阐明,目前有神经递质假说、受体假说和第二信使失衡假说等。而神经内分泌与神经免疫机制在抑郁症发展中的作用也受到越来越多的重视。慢性应激促使下丘脑-垂体-肾上腺轴(HAP轴)活化,导致糖皮质激素大量释放,影响皮质醇及5-HT等应激激素的释放与活性反应,该种反应与抑郁状态有关,可能导致抑郁症患者出现社交功能损害、认知功能障碍、易激怒等症状<sup>[10-12]</sup>。近年来,新的研究结果显示,炎症因子可诱导下丘脑及垂体等部位的皮质激素受体功能发生改变,影响负反馈功能,促使HAP轴的长期激活<sup>[13]</sup>。

本研究测定了大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、皮质醇、IL-6、5-HT水平。结果显示,模型组大鼠血清中皮质醇水平显著升高,该指标可反映抑郁症的严重程度<sup>[14]</sup>。相关研究表明,皮质醇水平的升高会导致5-HT受体结合能力下降,引起抑郁发生<sup>[15]</sup>。炎症因子升高会影响皮质醇信号的传导,致使其调控炎症因子释放量增加,导致HPA轴功能紊乱加重<sup>[16]</sup>。Koo JW等<sup>[17]</sup>研究发现,炎症细胞因子介导的信号通路被阻断可产生抗抑郁样作用,TNF- $\alpha$ 受体基因敲除的小鼠表现出使用抗抑郁药样行为,而在海马注射IL-1 $\beta$ 受体拮抗药IL-1RI后可逆转慢性应激引起的大鼠抑郁样行为及海马细胞再生障碍。在本研究中,经过28 d慢性应激刺激后,模型组大鼠血清中TNF- $\alpha$ 水平显著升高、5-HT水平显著降低,这与文献报道相符合。而绿萼梅总黄酮可显著降低CUMS模型大鼠血清中皮质醇、TNF- $\alpha$ 水平,升高血清中5-HT水平;此外,CUMS模型大鼠血清中IL-6水平较生理盐水组显著降低,绿萼梅总黄酮及氟西汀可升高CUMS模型大鼠血清中IL-6水平。

综上所述,绿萼梅总黄酮具有改善CUMS模型大鼠抑郁样行为的作用,其机制可能与抑制炎症反应、调节HPA轴功能有关。

#### 参考文献

- [1] Simon GE. Social and economic burden of mood disorders [J]. *Biol Psychiat*, 2003, 54(3): 208-215.
- [2] Yang D, Li Q, Fang L, et al. Reduced neurogenesis and presynaptic dysfunction in the olfactory bulb of a rat model of depression [J]. *Neuroscience*, 2011, 192(1): 609-618.
- [3] 江苏新医学院. 中药大辞典:上册[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1997: 735.
- [4] 刘秋琼, 林秋晓, 谭淑敏, 等. 慢性温和不可预知应激模型大鼠血浆中正五聚蛋白3的质量浓度变化及舍曲林的干预作用研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(41): 3858-3860.
- [5] 杨小莹, 马世平, 瞿融. 柴胡提取物对慢性应激抑郁大鼠

# 小柴胡汤对伊立替康致迟发性腹泻模型小鼠血便的防治作用<sup>△</sup>

周 圆<sup>1\*</sup>, 杨光义<sup>2</sup>, 宛 蕾<sup>1#</sup>(1. 贵州医科大学药理教研室, 贵阳 550025; 2. 十堰市太和医院武当中医药研究所, 湖北十堰 442000)

中图分类号 R965.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1762-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.10

**摘要** 目的: 考察小柴胡汤对伊立替康(CPT-11)致迟发性腹泻模型小鼠血便的防治作用。方法: 将40只小鼠随机分为正常对照组(等体积生理盐水)、模型对照组(等体积生理盐水)、小柴胡汤组(1 500 mg/kg, 以生药计)和洛哌丁胺组(阳性对照, 0.533 3 mg/kg), ig给药, 每天1次, 连续17 d。于实验第4~10天, 除正常对照组外, 其余各组小鼠均ip CPT-11诱导迟发性腹泻。测定小鼠体质量变化、血便率并观察小鼠大肠、小肠黏膜组织病理改变。结果: 给药17 d后, 造模组小鼠的体质量较正常对照组均明显下降( $P < 0.05$ ), 但小柴胡汤组小鼠体质量高于模型对照组( $P < 0.05$ )。实验第11~17天, 小柴胡汤组和洛哌丁胺组小鼠血便率均显著低于模型对照组( $P < 0.01$ ), 且小柴胡汤组小鼠血便率低于洛哌丁胺组( $P < 0.05$ )。病理观察结果显示, 模型对照组小鼠大肠和小肠黏膜上皮细胞伴明显弥漫性坏死脱落和炎症细胞浸润, 给药组小鼠肠黏膜组织均趋于正常。结论: 小柴胡汤能有效降低血便率、改善肠黏膜组织损伤, 对CPT-11致小鼠血便具有防治作用, 且效果优于阳性药物洛哌丁胺。

**关键词** 小柴胡汤; 伊立替康; 迟发性腹泻; 肠黏膜损伤; 血便; 小鼠

## Preventive and Treatment Effects of Xiaochaihu Decoction on Irinotecan-induced Bloodstool in Model Mice with Delayed Diarrhea

ZHOU Yuan<sup>1</sup>, YANG Guangyi<sup>2</sup>, WAN Lei<sup>1</sup>(1. Pharmacology Teaching and Research Office, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China; 2. Institute of Wudang Herbal Medicine Research, Shiyan Taihe Hospital, Hubei Shiyan 442000, China)

- 脂质过氧化及淋巴细胞增殖的影响[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(5): 442-445.
- [6] Sun J, Wang F, Hong GL, *et al.* Antidepressant-like effects of sodium butyrate and its possible mechanisms of action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. *Neurosci Lett*, 2016, doi: 10.1016/j.neulet.2016.03.003.
- [7] 匡胜男, 罗映, 田小燕, 等. 美洛昔康改善慢性应激大鼠抑郁行为的机制初探[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(2): 263-268.
- [8] 于红, 郭蕾, 柴金苗, 等. 逍遥散对肝郁证大鼠治疗作用的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(11): 2485-2487.
- [9] Kinn AM, Grnli J, Fiske E, *et al.* A double exposure to social defeat induces sub-chronic effects on sleep and open field behaviour in rats[J]. *Physiol Behav*, 2008, 95(4): 553-561.
- [10] 刘丽琴, 罗艳, 张瑞睿, 等. 人参皂苷对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及HPA轴、BDNF的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1342-1347.
- [11] 付红勇, 王星华, 殷盛明, 等. 抑郁症分子机制中5-羟色胺2C受体的作用[J]. 生理科学进展, 2014, 12(3): 221-224.
- [12] 黄满丽, 许毅. 抑郁症与细胞因子的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2012, 39(1): 14-17.
- [13] 韦云龙, 农玉贤, 潘江艳, 等. 舍曲林辅助治疗对抑郁症合并冠心病患者血清炎症因子水平及预后的影响[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(4): 752-754.
- [14] Sara PP, Carolina V, Matias M, *et al.* How are neuroticism and depression related to the psychophysiological stress response to acute stress in healthy older people[J]. *Physiol Behav*, 2016, doi: 10.1016/j.physbeh.2016.01.015.
- [15] Doane LD, Franz CE, Prom-Wormley E, *et al.* Negative emotionality, depressive symptoms and cortisol diurnal rhythms: analysis of a community sample of middle-aged males[J]. *Horm Behav*, 2011, 60(2): 202-209.
- [16] Dziurkowska E, Wesolowski M. Salivary cortisol in women with major depressive disorder under selective serotonin reuptake inhibitors therapy[J]. *Arch Womens Ment Health*, 2013, 16(2): 139-147.
- [17] Koo JW, Duman RS. IL-1 beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(2): 751-756.

△ 基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会2017-2018年度科研立项项目(No. WJ2017F079)

\* 药师, 硕士研究生。研究方向: 药理学。电话: 0719-8801106。E-mail: 89680313@qq.com

# 通信作者: 教授, 硕士生导师。研究方向: 药理学。电话: 0719-8801106。E-mail: 1325164635@qq.com

(收稿日期: 2016-10-13 修回日期: 2017-01-16)

(编辑: 林 静)