

补肝散不同分离组份抗抑郁活性筛选

李英霞, 鞠传霞, 高华, 彭晓婷, 刘豪, 李雅楠, 赵景新, 侯兴明, 李长昊(青岛大学药学院生药学及天然药物学系, 山东 青岛 266021)

摘要: **目的** 对补肝散醇提物不同分离组份的抗抑郁活性进行筛选。**方法** 采用慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)对小鼠进行为期 8 周的造模, 造模 4 周后, 分别以盐酸帕罗西汀(paroxetine hydrochloride, PX)、补肝散醇提物、石油醚(A)、二氯甲烷(B)、乙酸乙酯(C)及正丁醇(D)4 个分离组份进行为期 4 周的灌胃治疗, 考察各组小鼠的行为学及脑内神经递质含量的变化。**结果** 连续给药 4 周(造模 8 周)后, PX 组($0.026 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、补肝散醇提物组($1.92 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)及其分离组份 C($0.232 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、D($1.04 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)和 B($0.160 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组均能明显逆转模型小鼠的抑郁表现如糖水偏好率下降、强迫游泳不动时间延长等抑郁症状。能不同程度地增加其脑内额叶皮质中 5-羟色胺和多巴胺的含量, 其中 PX、醇提物及分离组份 C 的作用更为明显(与模型组比较, $P < 0.05$ 或 < 0.01)。**结论** 补肝散醇提物的抗抑郁活性部位主要集中于乙酸乙酯和正丁醇分离组份, 其次是二氯甲烷分离组份。

关键词: 补肝散; 分离组份; 慢性不可预知温和应激(CUMS); 单胺类神经递质; 抗抑郁

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2018)09-1284-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.003

引用本文: 李英霞, 鞠传霞, 高华, 等. 补肝散不同分离组份抗抑郁活性筛选[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1284-1289.

Antidepressant Activity Screening for the Different Separated Fractions from Chinese Herbal Compound Bugansan

LI Yingxia, JU Chuanxia, GAO Hua, PENG Xiaoping, LIU Hao, LI Yanan, ZHAO Jingxin, HOU Xingming, LI Changhao(Department of Pharmacognosy and Natural Medicine, School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao 266021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the antidepressant effect of the different separated fractions from the ethanol extract of Bugansan. **METHODS** The stimulus on chronic unpredictable mild stress(CUMS) model lasted 8 weeks. From the 4th week, the mice were intragastric administration with 4 kinds of polar extractions from the ethanol extract of Bugansan, petroleum ether fraction(A), dichloromethane fraction(B), ethyl acetate fraction(C), *N*-butanol fraction(D) or paroxetine hydrochloride (PX) according to their groups for 4 weeks. The changes of performance and the neurotransmitter content were measured. **RESULTS** The results showed that the performance of mice treated with PX($0.026 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), the ethanol extract of Bugansan($1.92 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), the ethyl acetate fraction C($0.232 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), the butyl alcohol fraction D($1.04 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) and the dichloromethane fraction B ($0.160 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) was improved significantly, with the consumption of sucrose increased and the forced swimming time reduced. The contents of 5-HT and dopamine in the frontal cortex of mice in groups treated with the ethanol extract of Bugansan and its fraction were all increased to various degrees, and the PX and the ethanol extract of Bugansan and its fraction C increased most appreciably($P < 0.05$ or < 0.01). **CONCLUSION** The ethyl acetate fraction and the *N*-butanol fraction from Bugansan are chosen as the first active parts having antidepressant effect, and the dichloromethane fraction is the second.

KEY WORDS: Chinese herbal compound Bugansan; separated fractions; chronic unpredictable mild stress(CUMS); monoamine transmitters; antidepressant effect

抑郁症是一种以显著而持久的心境低落为主要特征的综合征, 其发病率高居各类精神疾病的首位, 已成为严重危害人类健康的重大疾病之一^[1]。目前, 化学药物治疗该病在有效率和不良反应等方面尚未有新的突破^[2-4]。

中药及其复方的抗抑郁作用具有多靶点效应, 因此, 从中医古方、临床验方中进行二次开发, 寻找疗效更佳的抗抑郁复方, 明确其抗抑郁作用机制已成为研究的热点^[5-14]。

补肝散为传统中药, 出自《肘后备急方》(卷

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2015PH009); 2015-2016 年度山东省中医药科技发展计划项目(2015-179); 青岛大学 2016 年校级大学生创新创业训练计划项目(425)

作者简介: 李英霞, 女, 硕士, 教授 Tel: (0532)82991202 E-mail: li_yx1964@163.com

六·治目赤痛暗味刺痛诸病方第四十三), 由香附和夏枯草 2 味中药组成, 原方主治眼部疾病。刘家骅编著的《药对》中记载, 二者配伍具有行气泻火、清肝明目的功效, 主要治疗肝郁火盛证候^[15]。而抑郁证属中医“郁证”范畴, 根据《中医内科学》对郁证症候的分类, 肝郁是常见证型^[16]。因此, 课题组前期采用急性小鼠抑郁模型对补肝散的抗抑郁作用进行了初步研究, 发现补肝散醇提物及其正丁醇、乙酸乙酯、二氯甲烷分离组份具有显著缩短小鼠悬尾不动时间和强迫游泳时间的作用, 显示较好的抗抑郁作用^[17]。本研究在此基础上, 又采用慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)小鼠抑郁模型, 比较补肝散醇提物及其分离组份的抗抑郁作用, 旨在进一步确定抗抑郁的活性组份, 为今后研究其抗抑郁物质基础提供科学依据, 目前, 该方面的研究尚未见文献报道。

1 材料

1.1 仪器与设备

PHOMO 全自动酶标仪(郑州安图生物工程有限公司); SSW-600-2S 型电热恒温槽(上海博讯实业有限公司医疗设备厂); Eppendorf(爱本德)centrifuge 5424 高速离心机(德国); AILIN 数显混匀器(苏州东吴医用电子仪器厂); RE-52AA 型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂); SHZ-DIII 型不锈钢循环水真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司); EYELA 冷却水循环装置(上海爱朗仪器有限公司); AL104 电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); SSC-G218 彩色摄像机(索尼中国有限公司); Smart3.0 软件(Panlab HARVARD); 自制游泳装置。

1.2 药物

夏枯草饮片(批号: 13100013, 产于河南)、香附饮片(批号: 20150212, 产于浙江)均购自青岛市健联药店, 经青岛大学药学院天然药物学系王威教授鉴定, 分别是来源于唇形科植物夏枯草(*Prunella vulgaris* L.)的干燥果穗和莎草科植物莎草(*Cyperus rotundus* L.)的干燥根茎。盐酸帕罗西汀(paroxetine hydrochloride, PX, 浙江华海药业股份有限公司, 批号: 008A14025; 规格: 每片 20 mg)。

1.3 动物

KM 种小鼠 48 只, ♂, SPF 级, 体质量 18~20 g,

购自青岛派特福德白鼠养殖专业合作社, 合格证号: SCXK(鲁)20140007。

1.4 试剂

5-HT 试剂盒(Catalogue NO: 30193 M)、多巴胺(dopamine, DA)试剂盒(Catalogue NO: 30729 M)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)试剂盒(Catalogue NO: 30824 M)批号均为 20160724, 由上海博蕴生物技术有限公司进口分装。乙醇、石油醚(60~90 °C)、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇均为分析纯。

2 方法

2.1 醇提物及其不同极性分离组份的制备

分别取香附和夏枯草饮片适量, 粉碎成粗粉, 按处方比例混匀, 加 10 倍量 75% 的乙醇, 水浴回流提取 3 次, 每次 2 h, 提取液抽滤, 滤液减压回收乙醇, 水浴浓缩至原体积的 1/10, 取其中的 20% 真空干燥, 得醇提物(收率为 24%)。剩余 80% 的浓缩液分别加石油醚(60~90 °C)、二氯甲烷、乙酸乙酯和水饱和的正丁醇萃取, 分别得石油醚分离组份 A(收率为醇提物的 6.33%), 二氯甲烷分离组份 B(收率为醇提物的 4.02%), 乙酸乙酯分离组份 C(收率为醇提物的 6.04%), 正丁醇分离组份 D(收率为醇提物的 26.00%)。

取一定量的 PX、补肝散醇提物及不同分离组份 A、B、C、D, 分别加入 1% 的吐温 80, 配制成浓度分别为 0.001 7, 0.128 0, 0.016 0, 0.010 4, 0.015 5, 0.069 3 g·mL⁻¹ 的混悬药液。

2.2 分组与给药剂量的确定

48 只小鼠适应性饲养 1 周, 根据体质量将小鼠随机分为空白组和模型组, 空白组每笼 6 只, 模型组小鼠均单笼饲养。模型组造模 4 周后, 按体质量、糖水偏好率及强迫游泳时间结果, 随机分为模型组、PX 组、醇提物组、石油醚分离组份(A 组)、二氯甲烷分离组份(B 组)、乙酸乙酯分离组份(C 组)和正丁醇分离组份(D 组), 各组均按体质量[0.3 mL·(20 g)⁻¹]ig 给药, 模型组给予蒸馏水, 其余各组分别给予 PX、补肝散醇提物及其不同分离组份, 连续给药 28 d, 给药期间继续给予不同应激刺激。

前期实验结果表明, 补肝散醇提物(1.92 g·kg⁻¹)具有较明显的抗抑郁作用, 因此, 本研究采用该剂量进行后续的药效学实验。石油醚、二氯甲烷、

乙酸乙酯和正丁醇分离组份的给药剂量按各分离组份在醇提物中所占的比例换算得到。

2.3 CUMS 模型的建立^[18-19]

小鼠适应性饲养 5 d 后,除正常组外,其余小鼠开始接受 21 d 各种不同的应激包括噪音、束缚(4 h)、禁食(24 h)、冰水游泳(4 °C、4 min)、禁水(24 h)、斜笼+潮湿垫料(24 h)、异物放置、黑白颠倒(24 h)等,每天随机安排 1 种应激或者 2 种应激结合,平均每种刺激使用 3 次,其中禁水 24 h 安排在每个实验周开始阶段,以便进行糖水试验。

分别于造模第 1, 7, 14, 21 天称取各组小鼠体质量,在禁水 24 h 后,按文献方法^[20],将 2% 糖水和普通水放置在鼠笼中,让其同时任意饮用 2 种不同的水,测定 2 h 内普通水和蔗糖水饮用量,以液体总消耗量和糖水偏好度(糖水偏好度/%=糖水消耗量/总消耗量×100%)作为衡量标准,比较造模过程各组的变化。

2.4 强迫游泳实验

参照 Prosolt 法等的方^[21-22],将小鼠置于内径 20 cm,水深 15 cm 的透明塑料桶中,水温保持在(25±1)°C,测定小鼠 6 min 内后 4 min 的不动时间(不动状态:小鼠停止在水中挣扎,或者呈漂浮状态,仅有细小肢体运动,而保持头部浮在水面)。

2.5 旷场试验

参照文献方法^[23],将 4 个区域大小均为 50 cm×50 cm 的木箱(上部开口、四周全部涂黑)底部平均分成 25 个小格,距离上方 2 m 处放置彩色数码摄像机,将小鼠自主活动与检测软件系统相连,并将木箱底部划分为中心区域 Zone2 (30 cm×30 cm)和边缘区域 Total(20 cm×20 cm)。实验时,将 4 只小鼠置于木箱底部的中心位置,借助软件分析系统记录小鼠 5 min 的活动情况,并统计其排便粒数。每次更换小鼠时,用酒精擦拭木箱底部,避免前只小鼠气味等对后面小鼠活动的干扰。统计小鼠活动的总距离、在中心区域活动的距离与活动总距离的比值、在中心区域活动的时间与活动总时间的比值。

2.6 对小鼠大脑额叶皮质中神经递质含量的影响

参考有关文献^[8,10],最后一次行为学实验结束后,将各组小鼠断头,在冰台上迅速取出大脑额叶皮质及海马组织,称重后于-80 °C 冰冻保存。采用 ELISA 法进行检测,分别取 PX(0.026 g·kg⁻¹)

组、醇提物及其二氯甲烷、乙酸乙酯和正丁醇组小鼠的额叶皮质,在液氮保护下研碎,按试剂盒说明进行温育、洗涤、显色后,以空白孔调零,450 nm 波长分别测样品和标准品 5-HT、DA 和 NE 的吸光度(A)值,同法制备 5-HT、DA 和 NE 的标准曲线,分别计算其 5-HT、DA、NE 中的含量。

2.7 数据统计分析

采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计,结果以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,以 *t* 检验对数据进行统计学处理,*P*<0.05 表示差异具有显著性。

3 结果

3.1 CUMS 实施前及实施后 1~3 周对小鼠体质量和糖水、总液体消耗量的影响

造模第 1 周,正常组与模型组的体质量、糖水和总液体消耗量变化不明显。造模第 2 周、第 3 周,模型组小鼠毛色不顺,精神倦怠,活动明显减少,体质量、糖水偏好度、总液体消耗量均显著下降(与正常组比较,*P*均<0.01),说明造模成功。

3.2 对 CUMS 模型小鼠体质量和糖水偏好率、液体总消耗量的影响

随着给药时间的延长,阳性对照组和补肝散及其各分离组份给药组小鼠的体质量逐渐增加,至 4 周已与正常组体质量无明显差异。

给药 2 周(造模第 6 周)后,各给药组糖水偏好率、总液体消耗量均有所升高。连续给药 4 周,PX 组、醇提物及其乙酸乙酯(C)、正丁醇(D)和二氯甲烷(B)分离组份组的液体总消耗量与模型组相比明显增加(*P*<0.05 或 0.01);PX 组、乙酸乙酯组和正丁醇组的糖水偏好率明显增加(*P*均<0.05),而石油醚组在糖水总消耗量、糖水偏好率方面均有增加的趋势,但与模型组无明显差异。

说明补肝散醇提物及其各分离组份能对抗小鼠应激刺激导致的体重减少及糖水偏好率、总液体消耗量下降。结果见图 1~2。

3.3 对 CUMS 模型小鼠强迫游泳时间的影响

给药 2 周(造模第 6 周)后,各给药组均能不同程度地缩短小鼠强迫游泳的不动时间。给药 4 周(造模第 8 周)后,PX 组、醇提物及其二氯甲烷 B、乙酸乙酯(C)、正丁醇(D)分离组份组的不动时间与模型组比较具有明显差异(*P*<0.05 或 0.01),而石油醚组有缩短不动时间的趋势,但无统计学意义,结果见图 3。

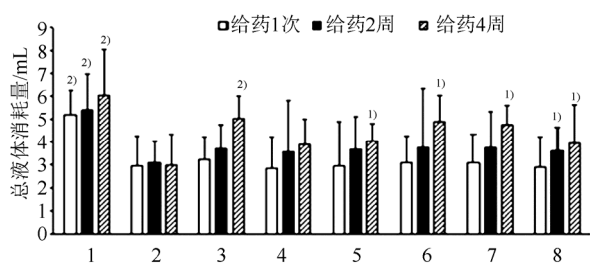


图1 补肝散不同分离组份对 CUMS 模型小鼠总液体消耗量的影响

1-对照组; 2-模型组; 3-PX 组; 4-石油醚组份组(A); 5-二氯甲烷组份组(B); 6-乙酸乙酯组份组(C); 7-正丁醇组份组(D); 8-醇提物组; 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 1 Effect of the different separated fractions from Chinese herbal compound Bugansan on the CUMS model mice on the consumption of total liquids

1-control group; 2-model group; 3-PX group; 4-petroleum ether fraction group(A); 5-dichloromethane fraction group(B); 6-ethyl acetate fraction group(C); 7-butyl alcohol fraction group(D); 8-ethanol extract group; compared with the model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

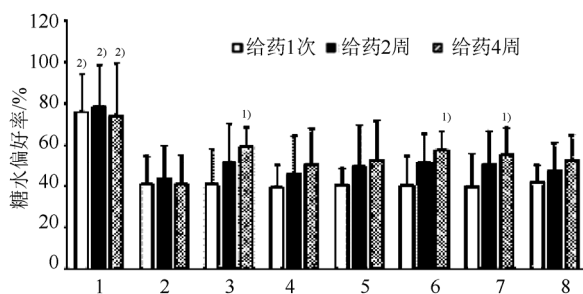


图2 补肝散不同分离组份对 CUMS 模型小鼠糖水偏好率的影响

1-对照组; 2-模型组; 3-PX 组; 4-石油醚组份组(A); 5-二氯甲烷组份组(B); 6-乙酸乙酯组份组(C); 7-正丁醇组份组(D); 8-醇提物组; 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 2 Effect of the different separated fractions from Chinese herbal compound Bugansan on the CUMS model mice on the consumption of sucrose

1-control group; 2-model group; 3-PX group; 4-petroleum ether fraction group(A); 5-dichloromethane fraction group(B); 6-ethyl acetate fraction group(C); 7-butyl alcohol fraction group(D); 8-ethanol extract group; compared with the model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

3.4 对 CUMS 模型小鼠旷场实验行为的影响

给药 4 周后, 模型组小鼠的活动总距离和在中心区域活动的距离百分比明显缩短(与空白组比较, $P<0.05$), 在中心区域活动的时间百分比有缩短的趋势, 但与空白组比较无明显差异。

各给药组均能增加小鼠的活动总距离和在中心区域活动百分比, 其中正丁醇(D)和乙酸乙酯(C)组活动总距离明显增大($P<0.05$ 或 <0.01); PX 组、醇提物组及正丁醇(D)、乙酸乙酯(C)组在中心区域

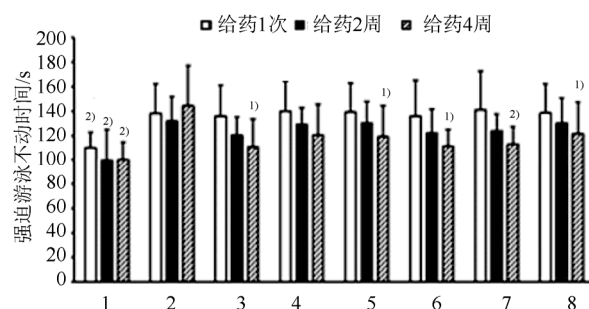


图3 补肝散不同分离组份对 CUMS 模型小鼠强迫游泳不动时间的影响

1-对照组; 2-模型组; 3-PX 组; 4-石油醚组份组(A); 5-二氯甲烷组份组(B); 6-乙酸乙酯组份组(C); 7-正丁醇组份组(D); 8-醇提物组; 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 Effect of the different separated fractions from Chinese herbal compound Bugansan on the CUMS model mice on the forced swimming time

1-control group; 2-model group; 3-PX group; 4-petroleum ether fraction group(A); 5-dichloromethane fraction group(B); 6-ethyl acetate fraction group(C); 7-butyl alcohol fraction group(D); 8-ethanol extract group; compared with the model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

活动的距离百分比明显提高($P<0.05$); 二氯甲烷(B)组和石油醚(A)组有增加小鼠活动总距离和在中心区域活动距离百分比的趋势。各组在中心区域活动的时间百分比无明显差别。结果见表 1。

另外, 从排便数量来看, 模型组小鼠在旷场实验中的排便数量明显增加($P<0.05$); 而 PX 和乙酸乙酯组排便数量较模型组明显减少($P<0.05$ 或 <0.01), 其余各组有减少的趋势, 但与模型组比较无显著性差异。

表 1 旷场实验结果($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Result in the open field experiment($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	活动总距离/cm	在中心区域内 活动的距离百分 比/%	在中心区域活 动的时间百分 比/%
正常组	-	3 766.54±1 267.76 ²⁾	22.18±8.62 ²⁾	11.18±4.73
模型组	-	2 042.71±417.60	12.58±1.41	7.77±10.14
PX 组	0.03	2 499.67±1 201.04	14.88±0.88 ³⁾	10.67±2.23
A 组	0.24	2 187.45±1 255.01	12.94±10.61	7.14±3.35
B 组	0.16	2 399.72±207.92	13.49±1.53	9.17±11.08
C 组	0.23	3 114.29±1 144.51 ¹⁾	14.19±0.67 ¹⁾	8.07±2.86
D 组	1.04	3 505.83±1 641.94 ²⁾	15.13±1.09 ¹⁾	7.21±3.26
醇提物组	1.92	2 464.64±746.80	20.31±7.57 ¹⁾	12.97±9.65

注: 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

3.5 对 CUMS 模型小鼠额叶皮质中单胺类神经递质含量的影响

连续造模 8 周后, 模型组小鼠额叶皮质中 5-HT、

DA 和 NE 的含量明显下降(与正常组比较, $P<0.05$ 或 <0.01)。PX、补肝散醇提物及其不同分离组份均能不同程度地增加 5-HT 和 DA 的含量, 其中 PX 组、

醇提物及乙酸乙酯部位(C)组作用较强($P<0.05$ 或 <0.01)。各组 NE 含量有增加的趋势, 但与模型组比较无明显差异。结果见表 2。

表 2 单胺类神经递质含量测定结果($n=6, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Result of contents of neurotransmitter($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	5-HT/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$	DA/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$	NE/ $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$
正常组	-	681.51±28.24 ²⁾	1 646.07±1 159.33 ¹⁾	175.80±65.23 ¹⁾
模型组	-	415.53±94.71	589.64±293.92	105.10±49.29
PX 组	0.03	506.28±62.44 ¹⁾	1 275.79±289.83 ²⁾	150.16±70.93
B 组	0.16	439.36±72.77	946.01±500.16	146.02±35.72
C 组	0.23	492.27±27.57 ¹⁾	1 241.90±123.71 ²⁾	173.29±95.56
D 组	1.04	315.22±89.76	730.79±228.15	120.69±41.67
醇提物组	1.92	566.93±76.77 ¹⁾	1 297.05±536.33 ²⁾	180.35±86.65

注: 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

4 讨论

CUMS 抑郁模型在造模过程中应激因子的多变性和不可预见性被认为可以更好地模拟人类长期的社会和环境压力。该抑郁模型的行为学评价指标主要是体质量、摄食量及糖水偏好率显著下降, 显示动物食欲减退、快感缺乏; 强迫游泳不动时间明显增加, 显示动物的活动时间减少、活动量下降; 在旷场实验中水平活动总距离明显缩短, 显示动物在新环境中的活动量减少, 在中心区域活动距离与总距离的比值下降, 排便量增加, 显示动物在新环境中对新事物的紧张度增加、好奇度下降。目前, CUMS 抑郁模型的生物学评价还没有非常明确的指标, 文献报道抑郁症的发生与中枢神经递质如 5-HT、NE 的含量减少或受体功能下调有关^[25]。笔者所采用的 CUMS 造模方法较成功地制备了小鼠抑郁模型, 且保持了模型的连续性, 证明该造模方法的有效性, 但同时应注意刺激因子的强度与安排以及实验条件等诸多因素对实验结果的影响。

结果显示, 连续给药 4 周后, 补肝散醇提物及其乙酸乙酯和正丁醇分离组份在增加模型小鼠糖水偏好率、液体总消耗量、缩短游泳不动时间方面均有显著作用; 二氯甲烷分离组份在增加液体总消耗量、缩短游泳不动时间方面有较明显的作用, 而石油醚分离组份在上述方面均有一定的作用。

在旷场实验中, 模型组较正常组小鼠的自主活动总距离显著下降; 连续给药 4 周后, 补肝散

醇提物及其分离组份总活动距离及在中心区域活动的百分比均出现不同程度的增加, 其中乙酸乙酯、正丁醇组较二氯甲烷和石油醚组作用更为明显。

本研究还初步探讨了补肝散醇提物及其不同分离组份抗抑郁的作用机制。结果显示, 补肝散醇提物及其乙酸乙酯分离组份能显著增加小鼠脑内 5-HT 及 DA 的含量, 对 NE 含量有增加的趋势; 其他各组对 5-HT、DA 和 NE 含量均有增加的趋势, 其中二氯甲烷组略强于正丁醇组, 但与模型组比较无明显差异。

本研究首次考察补肝散醇提物及其不同分离组份对 CUMS 模型小鼠行为学及脑内单胺类神经递质 5-HT、DA 和 NE 含量的影响。根据实验结果, 确定补肝散醇提物的抗抑郁活性部位主要集中于乙酸乙酯组份和正丁醇组份, 其次为二氯甲烷组份, 该研究为今后确定抗抑郁活性成分(群)奠定了前期基础。

REFERENCES

- [1] CARNEVALI L, MASTORCTI F, GRAIANI G, et al. Social defeat and isolation induce clear signs of a depression-like state, but modest cardiac alterations in wild-type rats [J]. *Physiol Behav*, 2012, 106(2): 142-150.
- [2] GUO J Y, LI C Y, RUAN Y P, et al. Chronic treatment with celecoxib reverses chronic unpredictable stress-induced depressive-like behavior via reducing cyclooxygenase-2 expression in rat brain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 612(1/3): 54-60.
- [3] 胡建. 重视新型抗抑郁药引起的性功能障碍[J]. *中华精神科杂志*, 2011, 44(1): 51-52.

- [4] 孙学礼. 抗抑郁药的不良反应[J]. 中华精神科杂志, 2011, 44(1): 51-52.
- [5] ZHANG Y, ZHU C C. Effect of hyperin on depressive behavior of rats induced by chronic unpredicted mild stress [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2017, 36(3): 150-156.
- [6] ZHOU Z L, LIU Y H. Study on antidepressant effect and mechanism by *Cyperus rotundus* extracts [J]. Chin J Exp Tradit Form(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(7): 191-193.
- [7] 胡静娜. 夏枯草香附水煎液对行为绝望抑郁模型小鼠抗抑郁作用研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(11): 883-885.
- [8] 刘梅, 周海松, 徐锦文, 等. 藜欢解郁胶囊的抗抑郁作用[J]. 中成药, 2016, 38(6): 1383-1387.
- [9] GAO Y, GAO L, GAO X X, et al. An exploration in the action targets for antidepressant bioactive components of Xiaoyaosan based on network pharmacology [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2015, 50(2): 1589-1595.
- [10] CHEN L, LIU H, CHEN J L, et al. Anti-depressive mechanism of Fufang Chaigui prescription based on neuroendocrine hormone and metabolomic correlation analysis [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2015, 40(20): 4080-4087.
- [11] WEN Z L, WANG Z Z, HE W B, et al. Research progress on antidepressant effect of Kaixin powder and its effective components [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2015, 26(3): 420-423.
- [12] YANG H, HAN Y S, WANG Y H, et al. Effect of Zuogui Jiangtang Jieyu formulation on the reuptake of glutamic acid by hippocampus based on the active immunity in diabetes-induced depression rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(5): 644-648.
- [13] GUO X Q, TIAN J S, SHI B Y, et al. 1H-NMR metabonomics on antidepressant of Xiaoyao Powder composed of Bupleurum scorzonerifolium or Bupleurum chinense [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2012, 43(11): 2209-2216.
- [14] DU Q, ZHAO H Q, WANG Y H, et al. Effects of Zuogui Jiangtang Jieyu Fang on synaptic function plasticity in hippocampal neurons of diabetes mellitus with depression model rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(5): 521-525.
- [15] 刘家骅. 药对[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 347.
- [16] 周仲英. 中医内科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 372-378.
- [17] LI Y X, JU C X, PENG X P, et al. Study on antidepressant effect and action mechanism of different polar extractions of Bugansan [J]. Food Drug(食品与药品), 2016, 18(6): 381-385.
- [18] WILLNER P. Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as paradigm case [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1986, 10(6): 677-690.
- [19] XIONG J Y, ZENG N, ZHANG C Y, et al. Effects of Xiaoyao San on chronic unpredictable mild stress model in rats [J]. Prog Mod Biomed(现代生物医学进展), 2007, 7(11): 1635-1639.
- [20] WU L M, HAN H, WANG Q N, et al. Mifepristone repairs region-dependent alteration of synapsin I in hippocampus in rat model of depression [J]. Neuropsychopharmacology, 2007, 32(12): 2500-2510.
- [21] PORSOLT R D, BERTIN A, JALFRE M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants [J]. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1977, 229(2): 327-336.
- [22] 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 646.
- [23] WANG X Y, ZHAO T, QIU Y P, et al. Metabonomics approach to understanding acute and chronic stress in rat model [J]. J Proteome Res, 2009, 8(5): 2511-2518.
- [24] QIN B, ZHANG Y, ZHOU X, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: A meta-analysis of efficacy and acceptability [J]. Clin Ther, 2014, 36(7): 1087-1095.
- [25] ZHU L J, SUN B T, ZONG Y, et al. Research progress on omics biomarkers of depression [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药理学杂志), 2016, 36(23): 2131-2134.

收稿日期: 2017-12-08
(本文责编: 李艳芳)