

实验研究

解郁 1 号对 SS 调衡 HPA 轴功能的干预研究

武 丽 张丽萍 夏 猛 肖 宁

(广西中医学院, 广西南宁市明秀东路 179 号, 530001)

摘要 目的:探讨以调理脾胃气机法组成的中药复方解郁 1 号对 SS 调衡 HPA 轴功能的干预机制。方法:60 只 SD 大鼠随机分为正常对照组、模型对照组、阿米替林组及解郁 1 号组,应用孤养加慢性轻度不可预见性应激方法复制大鼠抑郁模型,采用放射免疫法测定血浆促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、生长抑素(SS)、皮质醇(CORT)的含量,分析 SS、CRH、CORT 之间的相关性。结果:SS 与 CRH 之间的相关系数为 $r = -0.5094$, $P = 0.1972$, $t = 1.4501$,结果表明 SS 与 CRH 呈显著负相关;SS 与 CORT 之间的相关系数为 $r = 0.010$, $P = 0.9613$, $t = 0.0244$,结果表明 SS 与 CORT 之间无明显相关性。结论:SS 可能通过抑制 CRH 的释放,达到对 HPA 轴的调衡作用。而解郁 1 号则可能通过对 SS 调衡 HPA 轴功能的干预,发挥其抗抑郁效应。

关键词 抑郁症/中医药疗法;解郁 1 号;SS;HPA 轴

Study on Intervention of Jieyu Yihao on SS' regulating function of HPA axis

Wu Li, Zhang Liping, Xia Meng

(Guangxi College of Traditional Chinese Medicine, Add.: No. 179, Mingxiu East Road, Nanning, Guangxi Province, Post code: 530001)

Abstract Objective: To explore the intervention mechanism of Jieyu Yihao, a Chinese compound for promotion of qi in spleen and stomach, on SS' regulating function of HPA axis. **Methods:** Sixty SD rats, randomly allocated to normal control group, model control group, amitriptyline group, and Jieyu Yihao group, were raised lonely, and given chronic, mild and unforeseeable stress. To measure CRH, SS, CORT by radio-immunity methods, and carry out correlation analysis. **Results:** SS was negatively correlated to CRH ($r = -0.5094$, $P = 0.1972$, $t = 1.4501$), and not significantly correlated to CORT ($r = 0.010$, $P = 0.9613$, $t = 0.0244$). **Conclusion:** By inhibiting the release of CRH, SS regulate HPA axis. Jieyu Yihao can intervene SS' regulating function on HPA axis which may explain its mechanism for anti-depression.

Key Words Depression/ Chinese medical therapy; Jieyu Yihao; SS; HPA axis

抑郁症是一种以显著而持久的心境低落为主要临床特征的情感性精神障碍,HPA 轴功能亢进是其发病的核心机制。SS 是一种参与学习、记忆、情感调节过程的神经肽类物质,研究证实,SS 有抑制 HPA 轴功能的作用,其含量降低可导致 HPA 轴功能亢进而引发抑郁症^[1]。我们通过对中西医文献的认真梳理发现,在中药复方的干预机制研究中,有对 SS 和 HPA 轴功能研究的单独报道,但尚未见对 SS 调节 HPA 轴功能的综合研究。因此,我们以此为切入点,探讨以调理脾胃气机为主旨所拟的解郁 1 号方对 SS 调节 HPA 轴功能的干预作用,以期进一步阐明解郁 1 号方的抗抑郁机制。

1 材料

1.1 实验动物 清洁级 SD 雄性大鼠 60 只,体重 180 ~ 200g,由长沙市开福区实验动物科技服务部提供[动物许可证号:SCXK(湘)20060001]。自由饮食,室温(20 ± 3)℃,光/暗周期为 12h/12h(光照时间 6:00 ~ 18:00)。

1.2 药物与试剂 解郁 1 号(半夏 10g,竹茹 10g,枳实 10g,茯苓 10g,柴胡 10g,石菖蒲 10g,合欢花 10g 等),购于广西中医学院附属一院中药房,经中药理化室鉴定后,水煎浓缩为 1.5g/mL,置 4℃ 冰箱内备用。阿米替林(批号:20070305),25mg/片,北京诺华制药有限公司提供;SS 放免试剂盒(批号:20070609)、CRH 放免试剂盒(批号:20070912),均由第二军医大学提供;CORT 放免试剂盒(批号:20070512),天津九鼎医学生物工程有限公司提供;抑肽酶(批号:20070819),4 万 U/mL,上海第一生化药业有限公司提供。

1.3 主要仪器 SN-695B 型智能放免 γ 测量仪(上海原子核研究所日环仪器一厂),TDL-5000B 放免专用冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂),电热恒温培养箱(上海,HH-BLL500-BS 型),高速离心机、制冰机、电子天平。

2 方法

2.1 动物分组 购买动物适应性喂养 1 周后,随机分为模型对照组(以下简称模型组)、模型+解郁 1 号组(以下简称中药组)、模型+阿米替林组(以下简称西

药组)、正常对照组(以下简称正常组),共 4 组,每组 15 只,正常组 5 只/笼群养,其余各组 1 只/笼饲养。

2.2 模型制备 正常组大鼠自由饮水摄食,不予任何刺激;其余各组自分组之日起,采用慢性应激模型结合孤养模型,接受 21d 各种未预知的应激,包括 24h 禁食,24h 禁水,通宵照明,4℃冷水游泳 5min,45℃烘箱热烘 5min,夹尾 1min,高速水平振荡 3min,100 伏电击足底 1min,悬尾 1min,共 9 种刺激。21 日内随机安排每日给予 1 种刺激,每种刺激出现 2~3 次,同一种刺激不能连续出现,使动物不能预知给予的刺激。

2.3 给药方法 各组在造模同时即开始给药,中药组胃饲解郁 1 号提取液 12g/(kg·d),西药组胃饲阿米替林 10mg/(kg·d),模型组、正常组胃饲生理盐水 2mL/(kg·d),每日 8:00 开始。

2.4 取材检测方法 各组动物末次造模结束后 24h,尾静脉取血 2mL,加 EDTA-Na₂、抑肽酶抗凝,采用放射免疫法(按放免试剂盒说明操作)测定 SS、CRH、CORT 含量。

2.5 统计学方法 统计分析采用 SPSS 11.5 软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以单因素方差分析进行组间差异比较,两两比较用 q 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

3 结果

3.1 动物数量分析 实验过程中,中药组死亡 2 只、西药组死亡 1 只,解剖无特殊发现,死亡原因不明。最后进入结果分析共 57 只,模型组、正常组每组各 15 只,中药组 13 只,西药组 14 只。

3.2 各组大鼠血浆 SS 含量的变化 结果见表 1。模型组大鼠血浆的 SS 含量均低于正常组($P < 0.01$);与模型组比较,中、西药治疗组 SS 含量多明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);中、西药治疗组之间 SS 含量比较未见显著性变化($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠血浆 CRH、SS、CORT 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别 (Groups)	鼠数	血浆 SS 含量 (ug/dl)	血浆 CORT 含量 (ug/dl)	血浆 CRH 含量 (pg/mL)
正常组	15	199.8 ± 73.98	7.49 ± 1.59	19.48 ± 11.47
模型组	15	84.1 ± 23.67**	14.29 ± 3.23**	41.69 ± 20.84**
中药组	13	182.7 ± 55.60▲▲	8.05 ± 1.61▲▲	20.09 ± 2.22▲▲
西药组	14	166.9 ± 48.89△	10.19 ± 2.01△	21.13 ± 8.95△

注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,▲▲ $P < 0.05$,△ $P < 0.01$ 。

3.3 各组大鼠血浆 CORT 含量的变化 结果见表 1。模型组与正常组比较,血浆 CORT 水平明显升高($P < 0.01$)。中药组、西药组与模型组相比,具有显著差异性($P < 0.01$),但中西药组相比较,无统计学意义($P > 0.05$)。

3.4 各组大鼠血浆 CRH 含量的变化 结果见表 1。模型组大鼠血浆 CRH 含量高于正常组($P < 0.01$);与模型组比较,中、西药治疗组 CRH 含量多明显降低($P < 0.01$);中、西药治疗组之间 CRH 含量比较未见显著性变化($P > 0.05$)。

3.5 各组大鼠血浆 SS、CRH 和 CORT 含量的相关性分析 运用 SPSS 统计分析软件得出其相关性如下:SS 与 CRH 之间的相关系数为 $r = -0.5094$, $P = 0.1972$, $t = 1.4501$,结果表明 SS 与 CRH 呈显著负相关;SS 与 CORT 之间的相关系数为 $r = 0.010$, $P = 0.9613$, $t = 0.0244$,结果表明 SS 与 CORT 之间无明显相关性。

4 讨论

SS 为下丘脑神经肽的一种,具有激素和神经递质或调质的双重作用,参与机体的认知、痛觉、行为、运动等诸多生理活动的调节和某些疾病的病理过程,在对内分泌调节方面,表现为对 HPA 轴功能的抑制作用,而 HPA 轴功能异常是人们认识较早并研究较多的抑郁症生物学特性,以 CRH 分泌增多,血浆和尿游离 CORT 浓度普遍升高为标志。有研究报道发现,肝郁模型大鼠血浆 CORT 含量较正常组显著升高($P < 0.01$),血浆 SS 含量降低^[2],但却未见对其相关性的分析。

解郁 1 号方是结合临床实践及现代中药研究成果,以温胆汤加合欢花、石菖蒲等药组成。全方苦辛、寒温平调,从调理脾胃气机入手,有调中行气、驱化痰浊之功^[3]。前期研究发现,解郁 1 号能够提高模型大鼠血浆 SS 含量,增加水平活动和垂直活动次数,改善抑郁症状^[4]。本实验在前期工作基础上进一步研究发现:模型大鼠血浆 CRH、CORT 含量较正常组显著升高($P < 0.01$),血浆 SS 含量与 CRH 呈显著负相关,但与 CORT 无相关性,提示 SS 含量升高可抑制下丘脑 CRH 的分泌,从而起到对 HPA 轴的调衡作用,而解郁 1 号则可能通过对 SS 调衡 HPA 轴功能的干预达到其抗抑郁效应,但更详细的机制尚需进一步论证。

参考文献

- [1] Jeremy D, Coplan, Susan I, et al. Nocturnal growth hormone secretion studies in adolescent with or without major depression re-examined: integration of adult clinical follow-up data. Biol Psychiatry, 2000, 47: 594-604.
- [2] 朱凝. 四逆散类方对肝郁大鼠模型神经-内分泌-免疫网络的作用. 硕士研究生学位论文, 北京中医药大学, 2005: 1.
- [3] 张丽萍. 温胆汤治疗抑郁症的辨证施治. 中国临床康复, 2005, 9(16): 3.
- [4] 武丽, 张丽萍, 叶庆莲, 等. 加減温胆汤(解郁 1 号)对抑郁模型大鼠行为学和血浆 SS 含量的影响. 中国临床康复, 2005, (8): 114-115.

(2008-12-08 收稿)