

经轻胶囊对高雌大鼠神经递质影响的实验研究

胡心伟¹ 傅金英² 肖新春³ 张庆文¹

(1 成都中医药大学临床医学院, 四川省成都市十二桥路 37 号, 610075; 2 河南中医学院; 3 陕西中医学院)

摘要 目的: 考察外源性雌激素对大鼠神经递质变化的影响, 探讨中药经轻胶囊的干预机制。方法: 以皮下注射苯甲酸雌二醇造成大鼠体内高雌激素状态, 设立空白对照组、雌激素模型组、雌激素 + 左洛复组、雌激素 + 经轻胶囊组, 通过对实验大鼠的中枢神经递质 5-HT、5-HIAA、NE、DA 指标的考察, 探讨经轻胶囊对高雌激素诱发的大鼠抑郁状态的可能干预机制。结果: 外源性雌激素可造成大鼠中枢神经递质 5-HT、5-HIAA、NE、DA 的含量显著降低。结论: 中药经轻胶囊可升高中枢神经递质的含量, 纠正/控制这一状态。

关键词 @ 经轻胶囊; 雌二醇; 神经递质

Impact of Jingqing Capsule on Contents of NT in Rats with high-level Estrogens

Hu Xinwei¹, Fu Jinying², Xiao Xinchun³

(1 College of Clinical Medicine, Chengdu University of Chinese Medicine, Add.: No. 37, Shi'erqiao Road, Chengdu, Sichuan Province, Post code: 610075; 2 Hehan College of Traditional Chinese Medicine; 3 Shan'xi College of Traditional Chinese Medicine)

Abstract Objective: To explore the impact of exogenous estrogens on the neurotransmitters (NT) of rats in order to discover the intervention mechanism of Jingqing Capsule. **Methods:** The rats were injected subcutaneously with benzoestrol to achieve high-level estrogen. The treatment group was given Jiangqiao Capsules decoction and controlled by a normal group, a model group, and a group treated with Zoloft. Through determining the contents of 5-HT、5-HIAA、NE、DA, discussed was a possible intervention mechanism for depression induced by high-level estrogen. **Results:** Exogenous estrogen can significantly lower the levels of 5-HT、5-HIAA、NE、DA in rats. **Conclusion:** Jingqing Capsule can treat or control depression induced by high-level estrogen through raising NT contents.

Key Words Jingqing Capsule; Aquadiol; NT

资料显示在生殖内分泌改变期有抑郁病史的女性更易复发抑郁, 如许多有产后抑郁、更年期抑郁、经前期综合征(PMS)病史的女性均有抑郁病史^[1]。目前虽然没有特定的激素异常能确切解释这些与生殖内分泌有关的心境障碍, 但生殖激素与女性特定生理时期出现的抑郁现象之间的相关关系则值得研究。大量研究表明性腺激素缺乏可造成人类情绪及认知功能障碍, 有关高性腺激素(雌激素)在抑郁症发病中的影响和机制研究虽尚未见报道, 但我们认为, 不能排除经前高雌激素状态是育龄期妇女经前期综合征发病的影响因素之一。在前期的实验研究中, 我们用雌激素已经先后复制出类似经前期综合征的躯体症状, 有鉴于此, 我们尝试继续以高雌激素为诱因, 了解其与经前抑郁状态的关系, 考察高雌激素水平下实验大鼠的神经内分泌变化, 探讨调经疏肝中药经轻胶囊的有效干预机制。

1 实验材料

1.1 实验动物 雌性 SD 大鼠, 体重 180 ~ 200g, 3 ~ 4 月龄, 均由成都中医药大学动物中心提供。实验动物合格证号: 川实动管质第 11 号。

1.2 实验用药 1) 苯甲酸雌二醇注射液: 每支 1mL/mg, 由天津金耀氨基酸有限公司生产; 2) 盐酸舍曲林

(左洛复): 50mg/片, 大连辉瑞制药有限公司出品; 临床成人日用剂量为 50mg/60kg 体重, 实验灌胃前用蒸馏水配制成 1mg/mL 的混悬液备用; 3) 经轻胶囊生药流浸膏: 由成都中医药大学附属医院制剂室提供, 1mL 相当于 1g 生药, 消毒分装冷藏备用; 实验灌胃前分别用蒸馏水配制成 72% (每 mL 含生药 0.72g) 的药液备用。

1.3 主要试剂 1) 标准品多巴胺: FLUKA 公司产品; 2) 去甲肾上腺素标准品: SERVA 公司产品; 3) 5-羟色胺硫酸肌酐标准品: SIGMA 公司产品。

2 实验方法

2.1 实验动物分组 将大鼠首先进行敞箱实验^[2], 小于 100 分和大于 160 分的予以筛除。随后将剩余的大鼠按敞箱实验自主活动得分随机分为 4 组: 空白对照组、雌激素模型组、雌激素 + 左洛复组、雌激素 + 经轻胶囊组, 每组 11 ~ 12 只。

2.2 动物动情周期档案的建立 敞箱实验后将各组大鼠逐只作阴道上皮脱落细胞涂片, 每日 1 次, 连续 10 天。选择动情周期 4 ~ 5 天并连续有两个正常动情周期的大鼠, 逐只记录大鼠的角化细胞指数, 并根据前两个动情周期大鼠的雌激素高峰日确定造模日(雌激素

水平高峰期)。

2.3 给药剂量与方法 1)空白对照组:10 只,分别在各只大鼠的雌激素水平高峰期给予,每日上午皮下注射灭菌生理盐水注射液,0.1mL/次,下午灌服蒸馏水,每次 1mL/100g,连续 3 天;2)雌激素模型组:10 只,分别在各只大鼠的雌激素水平高峰期给予,每日上午皮下注射苯甲酸雌二醇注射液,每次 0.1mL/100ug,下午灌服蒸馏水,每次 1mL/100g,连续 3 天;3)雌激素 + 左洛复组:10 只,分别在各只大鼠的雌激素水平高峰期给予,每日上午皮下注射苯甲酸雌二醇注射液,每次 0.1mL/100ug,下午灌服左洛复混悬液,每次 1mL/100g,成人剂量 50mg,按人鼠公斤体重折算系数折算剂量,相当于成人剂量 12 倍,连续 3 天;4)雌激素 + 经轻胶囊组:11 只,分别在各只大鼠的雌激素水平高峰期给予,每日上午皮下注射苯甲酸雌二醇注射液,每次 0.1mL/100ug,下午灌服经轻胶囊水煎剂,每次 1mL/100g,按人鼠公斤体重折算系数折算剂量,相当于成人剂量 12 倍,连续 3 天。以上各组均于末次给药 24h 后处死。

2.4 观察指标和方法 大鼠中枢神经递质 5-HT、5-HIAA、NE、DA 的检测:将大鼠股动脉采血后,迅速断头,开颅取脑,分离出脑干,电子天平称重,储存于低温冰箱(-25℃),由成都中医药大学生物化学教研室采用化学荧光法完成测定。

2.5 统计学方法 所有数据均采用 SPSS(12.0)统计软件包进行,定量指标用 One-Way ANOAY 方差分析,组间比较采用 LSD 及 S-N-K。

3 实验结果

3.1 经轻胶囊对大鼠中枢神经递质 5-HT 的影响 由表 1 可见,雌激素组 5-HT 含量较空白对照组显著降低, $P < 0.01$,实验结果与“单胺假说”吻合;雌激素 + 左洛复组、雌激素 + 经轻胶囊组中枢 5-HT 含量明显升高,与雌激素模型组比较有极显著差异, $P < 0.01$;若根据“单胺假说”,则左洛复、经轻胶囊两种药可能有治疗作用。雌激素 + 左洛复组、雌激素 + 经轻胶囊组 5-HT 含量与空白对照组比较无显著性差异。

表 1 经轻胶囊对大鼠中枢神经递质 5-HT 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	5-HT(ug/g)
空白对照组	10	0.1589 ± 0.0260
雌激素模型组	10	0.1038 ± 0.0232**
雌激素 + 左洛复组	10	0.1582 ± 0.0318 $\Delta\Delta$
雌激素 + 经轻胶囊组	11	0.1535 ± 0.0217 $\Delta\Delta$

注:与空白对照组比较,** $P < 0.01$;与雌激素模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

3.2 经轻胶囊对大鼠中枢神经递质 5-HIAA 的影响

由表 2 可见,雌激素模型组 5-HIAA 含量最低,与空白对照组比较有极显著性差异, $P < 0.01$;雌激素 + 左洛复组、雌激素 + 经轻胶囊组能使 5-HIAA 含量升高,与雌激素模型组比较,有极显著差异, $P < 0.01$,与空白对照组比较无显著性差异。

表 2 经轻胶囊对大鼠中枢神经递质 5-HIAA 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	5-HIAA(ug/g)
空白组	10	1.2650 ± 0.1591
雌激素模型组	10	0.8851 ± 0.2068**
雌激素 + 左洛复组	10	1.2244 ± 0.2444 $\Delta\Delta$
雌激素 + 经轻胶囊组	11	1.1812 ± 0.2422 $\Delta\Delta$

注:与空白对照组比较,** $P < 0.01$;与雌激素模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

3.3 经轻胶囊对大鼠中枢神经递质 NE 的影响 由表 3 可见,雌激素组 NE 含量较空白对照组显著降低, $P < 0.01$;雌激素 + 经轻胶囊组能使中枢 NE 含量升高,与雌激素组比较,有极显著差异, $P < 0.01$ 。雌激素 + 经轻胶囊组脑干 NE 含量与空白对照组比较无显著性差异。

表 3 经轻胶囊对大鼠中枢神经递质 NE 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NE(ug/g)
空白对照组	10	0.1684 ± 0.0163
雌激素组	10	0.1319 ± 0.0196**
雌激素 + 左洛复组	10	0.1360 ± 0.0183**
雌激素 + 经轻胶囊组	11	0.1565 ± 0.0138 $\Delta\Delta$

注:与空白对照组比较,** $P < 0.01$;与雌激素模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

3.4 经轻胶囊对大鼠中枢神经递质 DA 的影响 由表 4 可见,雌激素模型组 DA 含量较空白对照组显著降低, $P < 0.01$;雌激素 + 经轻胶囊组能升高脑干 DA 含量,与雌激素模型组比较,有极显著差异, $P < 0.01$ 。

表 4 经轻胶囊对大鼠中枢神经递质 DA 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DA(ug/g)
空白对照组	10	0.7216 ± 0.0866
雌激素模型组	10	0.4834 ± 0.1363**
雌激素 + 左洛复组	10	0.5529 ± 0.1676**
雌激素 + 经轻胶囊组	11	0.7010 ± 0.0703 $\Delta\Delta$

注:与空白对照组比较,** $P < 0.01$;与雌激素模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

4 讨论

人类情感活动的调节主要与中枢神经系统下丘脑及神经递质的功能活动密切相关。雌激素对调节情绪、习惯和脑中枢的认知功能有多重影响。研究表明:雌激素受体的分布与脑内 NE、DA、5-HT 的神经元分布很一致,提示雌激素作用于神经元后很可能会影响

神经递质的释放量,这些递质的改变将会影响动物的动机、情绪、感觉及行为反应^[3]。现代研究发现,在缺乏雌激素的情况下,如子宫切除和双侧输卵管卵巢切除,用雌二醇可明显改善心境;在雌激素相对缺乏的情况下,如难治性更年期抑郁,雌激素改善心境的效应较弱;当雌激素过多补充的情况下,则可能恶化心境^[4]。

在总结前人对本病的病因病机的认识,经多年临床实践的验证及本课题前期工作基础之上,我们选用了和血调经、疏肝解郁的经轻胶囊,通过调经疏肝达到气机舒畅条达,通而不滞,散而不郁,气血调和,从而改善和调整因高雌激素导致的经前抑郁状态。资料显示,5-HT是与心境最为密切的神经递质之一,5-HT神经元活性的高低与情绪有关,体内5-HT缺乏时可导致抑郁,并且在PMS的情绪症状的发生中也同样起着重要的作用^[5]。本实验结果显示,雌激素模型组5-HT及其代谢产物5-HIAA、NE、DA含量明显降低,表明体内过高雌激素水平能降低脑干神经递质的含量,使其合成、释放、代谢产生障碍。左洛复、经轻胶囊均有不同程度的升高这些神经递质含量的作用,其中,以经轻胶囊更为明显。经轻胶囊升高脑干神经递质含量的机理在于,一方面降低了体内的雌激素水平,使雌激素比例恢复正常,从而改善了体内内分泌失调的

状况,进而使得神经内分泌也逐步趋于正常化;另一方面可能与经轻胶囊直接提高体内5-HT神经元活性有关。总之,经轻胶囊能通过升高脑内单胺的含量,改善其低下状况,增强5-羟色胺能、去甲肾上腺能、多巴胺能神经功能,从而改善雌激素模型大鼠的抑郁状态。

目前用中药补肾治疗雌激素降低导致的妇科病证,理论、实验、临床都达到了相当高度,但用中药调经疏肝来纠正雌激素增高导致的妇科病证相对较少,同时为其他雌激素升高所引发的功能性疾病的治疗,提供了新的治疗思路。

参考文献

- [1] Birkhauser M. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas*, 2002, 41 suppl 1: S3-8.
- [2] 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, 2002: 807.
- [3] 谢启文. 现代神经内分泌学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 379.
- [4] 喻东山. 性激素和抑郁症. 国外医学精神病学分册, 1999, 26(2): 111-112.
- [5] 喻东山. 神经递质与神经内分泌. 国外医学精神病学分册, 2002, 29(4): 230-232.

(2009-11-18 收稿)

高金亮运用中医药治疗幽门螺杆菌经验

杨 柳

(天津中医药大学, 300193)

关键词 幽门螺杆菌/中医疗法

高金亮教授业医50载,在治疗各种脾胃病方面积累了大量的临床经验。现将其在抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)方面的经验做一简介。

1 辨证论治,法从证出

高老认为中医在抑杀HP方面,应发挥中医辨证论治的特色,遵循扶正祛邪的原则,调理阴阳,最终达到既顾护正气,增强免疫,又祛除病邪,改善症状的目的。根据HP感染所引发脾胃病症的临床表现,将其大致分为如下4型。

1.1 寒热错杂 症状:心下痞满,口苦,胃脘灼热,腹胀肠鸣,舌苔白黄,脉弦数。治法:辛开苦降,斡旋中焦。方药运用:半夏泻心汤加減。

1.2 胃阴亏虚 症状:胃脘灼痛,口燥咽干,舌红少津,脉细数。治法:滋阴养胃。方药运用:益胃汤合芍药甘草汤加減。

万方数据

1.3 脾胃虚寒 症状:胃脘隐隐作痛,喜暖喜按,大便溏薄,舌淡苔白,脉虚弱。治法:益气健脾,温中散寒。方药运用:黄芪建中汤加減。

1.4 肝郁气滞 症状:胃脘胀满,脘痛连胁,舌苔薄白,脉弦。治法:疏肝解郁,理气和胃。方药运用:柴胡疏肝散加減。

2 中药西用,见菌治菌

高老根据现代中药药理研究和多年临床经验,在辨证的基础上加用具有抗HP作用的中药,如大黄、黄芩、黄连、黄柏、蒲公英、连翘、丹参、桂枝、乌药、白花蛇舌草、干姜、高良姜、仙鹤草、败酱草、当归、延胡索等。又通过长期的临床实践创立了具有抗HP作用的三黄左金汤(黄连、黄芩、黄芪、大黄、吴茱萸)。此外,高老认为某些中成药也具有一定的抗HP作用,如胃复春片和荆花胃康等。

(2009-06-29 收稿)