

中医药对抑郁动物模型海马结构影响的研究进展

李鸿娜 颜 红

(天津中医药大学, 天津, 300193)

摘要 抑郁症是一种常见的心境障碍,以持久的心境低落为特征,其发病率逐年增加,复发率高。近年来,抑郁症的病因学研究获得了一定的进展。脑海马结构是与情绪和认知关系密切的重要脑区,近年来,脑海马形态及超微结构变化与抑郁症发病的关系越来越受到广泛关注。动物实验发现抑郁模型的海马神经元萎缩、变性、死亡的同时伴有海马齿状回神经元的再生障碍,越来越多的研究证实,海马细胞形态和活性异常是抑郁症的病机之一。中医药治疗抑郁症具有辨证论治、不良反应较少的特点。目前对中医药抗抑郁的作用机制尚不明确,特别是关于其对脑海马形态学及超微结构变化的影响,也多为动物实验的研究。本文汇总近年来文献,从中药复方、单味中药、中药提取物、针刺、电针等几个方面对抑郁动物模型海马结构的影响,综述中医药的抗抑郁作用。

关键词 抑郁症;海马结构;综述

Progress of Research on the Effects of Chinese Medicine on Hippocampal Formation in Depression Animal Models

Li Hongna, Yan Hong

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjing 300193, China)

Abstract Depression is a common psychological disorder characterized by persistent depressive feelings, and its incidence increased year by year and its recurrence rate is high. In recent years, the research on the etiology of depression has made certain progresses. Hippocampus formation is closely related to emotion and cognition response. In recent years, the relationship between the morphology and ultrastructure of hippocampus and the changes of ultrastructure and depression have drawn increasing attention. Hippocampal neurons atrophy, variation and death of the hippocampus have been found in animals with depression, which were accompanied by regeneration dysfunction. Besides, there are more and more studies have confirmed that the variation and low activity of the hippocampus are the pathogenesises of depression. In treating depression, Chinese medicine has the advantage of with seldom side effects and excelled in syndrome differentiation. At present, the mechanism of anti depression of Chinese medicine is not clear, especially about its effect on the morphology and ultrastructure of the hippocampus, which were mainly based on animal experiments. This article analyzed literature in recent years and discussed the effects of Chinese medicine on depression from following aspects: the impacts of traditional Chinese medicine compound, Chinese medicine, herbal extracts, acupuncture, electro acupuncture on the structure of the hippocampus.

Key Words Depression; Hippocampal formation; Summary

中图分类号:R2-03;R749.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.11.044

抑郁症是一种常见的心境障碍,以持久的心态低落为特征,常伴有焦虑、躯体不适感和睡眠障碍,其发病率逐年增加,复发率高。目前抑郁症已成为世界第四大疾患,预计到2020年,可能成为仅次于冠心病的第二大疾病^[1]。近年来,抑郁症的病因学研究获得了一定的进展。脑海马结构是与情绪和认知关系密切的重要脑区,其与抑郁症的关系越来越受到广泛关注,海马作为情绪调节的高级中枢,与应激反应、抑郁症的发生及转归密切相关。临床发现抑郁患者海马体积较正常人显著缩小,海马神经元萎缩和丢失;动物实验发现抑郁模型的海马神经元萎缩、变性、死亡的同时伴有海马齿状回神经元的再

生障碍,越来越多的研究证实,海马细胞形态和活性异常是抑郁症的病机之一^[2]。中医药治疗抑郁症具有辨证论治、作用靶点多、不良反应较少的特点。目前对中医药抗抑郁的作用机制尚不明确,特别是关于其对脑海马形态学及超微结构变化的影响,也多为动物实验的研究,资料尚不充足。然而探讨海马神经元变化在中医药抗抑郁中的作用,具有重要意义。现将近年来中医药对抑郁动物模型的脑海马结构的影响研究进展综述如下。

1 脑海马结构在抑郁症中的形态变化

脑海马可分为海马回和齿状回2个部分,与人类的神经系统的可塑性、记忆、学习及情感等高级认

基金项目:青年科学基金项目“从致炎细胞因子对下丘脑的影响探讨复方丹参方干预心肌梗死预后的机制”(编号:814043332)

通信作者:李鸿娜(1978—),女,汉族,天津人,硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗神志病的基础与临床研究,Tel: (022) 27432610, E-mail: ruixiaobanma@sina.cn

知功能关系密切。海马回包括 CA1、CA2、CA3、CA4 区,主要由锥体神经元构成;齿状回主要由颗粒神经元构成^[3]。脑海马结构的变化在抑郁症的病因中起到主要作用。Frodal 等^[4]进行动物实验研究发现:应激抑郁模型大鼠的脑海马 CA1 区及 CA3 区锥体细胞树突萎缩,分支数减少,长度变短,突触总数及突触表面积与对照组相比明显减少;电镜下发现树突骨架受损,齿状回颗粒细胞纤维末梢的突触囊泡成群聚集在激活的突触附近,最终引起突触囊泡的损害。Lucassen 等^[5]发现重症抑郁症患者的海马齿状回及 CA1 区、CA3 区有神经细胞调亡。Kempermann 等^[6]研究发现抑郁模型大鼠齿状回新生神经元数目减少,齿状回的颗粒细胞层体积明显减少,海马 CA3 区神经元丢失严重。Olie 等^[7]对慢性应激的树鼯实验发现:脑海马齿状回颗粒前体细胞增生抑制、CA3 区锥体神经元尖端树突回缩、海马体积减少 10% 左右。可见,抑郁症的发病与海马形态的改变密切相关,均存在不同程度的神经细胞结构受损、数目减少、体积缩小及再生障碍。

2 中药对脑海马结构的影响

传统中医药在抑郁症的治疗用药方面有着丰富的经验和大量古文献记载,不论是中药复方还是单味中药,以及中药提取物都有明显的治疗效果,其特点就在于化学成分的多样性及药理作用的多靶点性加上中医理论指导,整体调节,辨证用药,不良反应少^[8]。大量动物实验研究,已证明多种中药具有明确的抗抑郁作用,其药理机制也多与脑海马结构变化密切相关。

2.1 中药复方对海马神经元形态结构的改善 王晓滨等^[9]通过观察柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁模型大鼠海马形态学的影响,探讨中药的抗抑郁机制。光镜下观察抑郁模型组大鼠脑海马的神经元出现了不同程度的损害、萎缩、总数减少。中药治疗组可以减轻海马区的病变,使其神经元排列趋于整齐,结构完整,减少炎性细胞的浸润。提示柴胡加龙骨牡蛎汤的抗抑郁作用可能与其对脑海马受损神经元的修复相关。武丽等^[10]以孤养结合慢性不可预见性应激抑郁模型大鼠为研究对象,探讨加味温胆汤对抑郁模型大鼠海马 CA3 区神经元超微结构的影响。结果中药组明显改善神经元突触的数目,部分突触前后成分边界清楚,结构基本完整。提示加味温胆汤通过逆转抑郁模型大鼠海马 CA3 区神经元的萎缩,来发挥抗抑郁作用。黄泉智等^[11]观察舒郁宁心中药对慢性应激抑郁模型大鼠海马形态结构

的影响,并与氟西汀对照。大鼠脑组织切片 HE 染色观察到模型组大鼠海马 CA1、CA3 区神经元细胞明显减少,排列稀疏、CA3 区胞核固缩明显。对照组大鼠海马 CA1、CA3 区神经元数量较多,排列较整齐,胞核完整。氟西汀和舒郁宁心中药组海马神经元细胞的改变介于对照组和模型组之间。提示舒郁宁心汤具有抗抑郁作用,能改善慢性应激对大鼠海马神经元细胞的损伤。张晓杰等^[12]通过电镜观察柴胡疏肝散对抑郁模型大鼠海马 CA3 区神经元形态的影响。结果发现:抑郁模型大鼠海马 CA3 区神经元细胞以早期调亡为主,内质网扩张,线粒体絮状变性,大量脂褐素沉着,尼氏体崩解,胞核固缩,突触结构不清。而应用柴胡疏肝散后,大鼠海马神经元形态基本恢复正常。衣春光^[13]观察克郁疏神颗粒对抑郁模型大鼠大脑皮层和海马结构的改变。电镜下各治疗组大鼠大脑皮层和海马超微机构与模型组比较明显改善,胞核膜较完整,染色质分布均匀,线粒体、内质网及高尔基体等细胞器数明显增多。表明克郁疏神颗粒的抗抑郁作用与对大脑皮层和海马结构的改变有关。王发渭等^[14]建立慢性应激抑郁大鼠模型,通过比较各组海马 CA3 区细胞调亡数,观察舒郁宁心汤对抑郁模型大鼠海马调亡的影响,以探讨其抗抑郁功效的作用机理。结果显示舒郁宁心汤可通过减少海马神经元细胞的调亡,发挥抗抑郁作用。傅锦华等^[15]观察慢性轻度不可预见性应激(CUMS)结合孤养建立抑郁大鼠模型,发现模型组大鼠海马 CA3 区细胞结构破坏显著,调亡细胞数及脑组织 Caspase-3 蛋白表达增加。中药组能促进大鼠海马 CA3 区神经细胞损伤的修复和新生,减少大鼠脑组织 Caspase-3 蛋白表达,阻止脑神经细胞调亡,显著改善抑郁模型大鼠的抑郁症状。王丽岩等^[16]研究加味四逆散对慢性不可预计刺激致抑郁大鼠海马 BDNF 的影响,发现加味四逆散对模型大鼠海马内 BDNF、BDNFmRNA 的阳性细胞数、平均灰度值均有显著增加,提示加味四逆散治疗抑郁症的机制可能是通过增加海马 BDNF 水平以及对海马神经元的保护而实现的。

2.2 单味中药对海马神经元结构的改善 秦亚静等^[17]通过中药红景天对慢性应激抑郁大鼠大脑海马神经元数量的观察,推测红景天具有神经保护作用,能减少抑郁大鼠海马神经元的调亡,影响神经元的存活数目,从而发挥抗抑郁作用。唐久余等^[18]观察缬草对慢性应激导致的抑郁大鼠大脑海马细胞增殖及神经元数量的影响,提示一定剂量的缬草可以

通过保护抑郁大鼠海马受损伤神经元,阻止其死亡,从而稳定海马结构,达到缓解及治疗抑郁症的目的。黄世敬等^[19]发现葛根中含有的异黄酮类成分可以调节大脑海马区域神经发生、海马锥体神经元和神经胶质密度以及前额叶皮质神经元体积变化,发挥抗抑郁作用。

2.3 中药提取物对海马神经元结构的改善 石菖蒲挥发油 β -细辛醚对神经有突出具有保护作用。荣华等^[20]观察 β -细辛醚对抑郁模型大鼠海马 CA3 区超微结构的改变探讨其抗抑郁机制。通过 21 d 慢性应激刺激,模型组大鼠海马神经元损害明显, β -细辛醚组大鼠海马 CA3 区神经元形态与正常对照组相似,提示 β -细辛醚能对抗慢性应激刺激对海马神经元的损伤。合欢花具有解郁安神、理气和胃的功效,其抗抑郁成分可能是黄酮类物质。施学丽等^[21]发现 21 d 慢性应激后抑郁模型大鼠海马 CA3 区 BDNF, TrkB 表达减少,合欢花组能够提高大鼠海马 BDNF 及其受体 TrkB 的表达,并提高抑郁模型大鼠的记忆学习能力。合欢花总黄酮促进海马 BDNF 及其受体 TrkB 内源性表达,从而对海马神经元可塑性进行调节,可能是其抗抑郁机制之一。周本宏等^[22]研究天麻乙醇提取物对慢性应激抑郁模型小鼠海马神经元损伤的影响。发现在光镜下,天麻组小鼠海马 CA3 区锥体细胞数目显著增多,且排列整齐、密集,这为天麻乙醇提取物保护抑郁模型小鼠神经元损伤的机制提供了依据。张静艳等^[23]通过与正常对照组相比,抑郁模型组大鼠海马 CA3 区细胞凋亡数明显升高;与模型组比较,西药组、中药组大鼠海马 CA3 区凋亡细胞数目明显降低。表明柴胡皂苷可以有效改善抑郁模型大鼠海马神经元凋亡情况。徐德峰等^[24]对巴戟天寡糖抗抑郁作用机制研究,发现巴戟天寡糖不仅能改善抑郁模型大鼠糖水偏爱、强迫游泳不动时间等行为学表现,而且还可以明显提高抑郁症模型大鼠海马组织 BDNF、p-GSK-3 β 及突触蛋白的表达,有效调控神经营养信号转导通路,调节突触可塑性,促进其海马齿状回的神经细胞的再生。陆玉丹等观察玉郎伞多糖对慢性应激抑郁小鼠行为学及海马结构的影响,发现玉郎伞多糖组小鼠海马的形态结构明显改善,细胞数量增加,提示玉郎伞多糖能有效对抗慢性应激引起的海马神经元损伤和病理结构的改变,发挥抗抑郁作用。梁卫青等^[25]观察柴胡白芍总皂苷对慢性应激大鼠行为学及海马组织单胺类神经递质的影响,发现柴胡白芍总皂苷大剂量组能明显提高模型动物海马中 L-

NE、DA、5-HT 的水平,阐明了提高脑内单胺类神经递质水平是柴胡白芍总皂苷抗抑郁作用机理之一。

3 针刺及电针对海马结构的影响

近年来,针刺及电针的抗抑郁作用开始受到重视。大量动物实验研究表明,针刺不同穴位可以不同程度地调节海马神经元凋亡与再生,继而发挥抗抑郁作用。

罗强等^[26]通过针刺放血抑郁模型大鼠双侧太冲穴,观察大鼠海马神经元结构变化,发现针刺放血法可通过增强海马齿状回 SDF-1 免疫阳性细胞的表达,促使海马苔藓纤维轴突的出芽,调控大鼠 BDNF 激活脑内抗氧化系统等信号传导通路而达到抗抑郁作用。纪倩等^[27]发现慢性应激抑郁模型组大鼠海马星形胶质细胞(Hippocampal Astrocyte, As)的数量和突起数量明显降低,神经胶质酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)蛋白和 mRNA 表达均明显下降,音乐电针、脉冲电针可改善此病理变化,提示音乐电针和脉冲电针可通过增加海马内 GFAP 表达、促进 As 增殖而发挥抗抑郁作用。梁佳等^[28]观察慢性应激抑郁模型大鼠海马组织中抗凋亡因子(Bcl-2)和生长相关蛋白-43(GAP-43)表达,发现电针组的表达则显著高于模型组,揭示电针可能通过调节海马神经元凋亡与再生而改善慢性应激抑郁大鼠的行为学症状而发挥抗抑郁效应。符文彬等^[29]通过针刺合谷穴和太冲穴,并加电针,观察抑郁模型大鼠海马超微结构的变化,发现针刺组神经元胞体正常,核内异染色质明显减少,核缘光滑,线粒体内嵴清晰,高尔基体及粗面内质网正常。提示针刺组大鼠海马神经元超微结构变化相对较轻,针刺可以逆转慢性应激所造成的抑郁大鼠海马神经元的损伤。姜硕等^[30]通过实验发现,电针四关穴可以有效修复慢性应激致抑郁大鼠海马星形胶质细胞形态和超微结构损伤,推测这可能是其发挥抗抑郁作用的重要机制之一。

4 讨论

海马作为情绪调节的高级中枢,与应激反应、抑郁症的发生及转归密切相关。临床研究表明^[31-32],抑郁症患者海马容积缩小,神经元萎缩死亡,且其程度与抑郁持续时间呈正相关。抑郁症的发病与脑海马形态学及超微结构变化有关。据相关文献报道^[33],慢性应激可引起海马神经元损伤及海马结构发生病理改变,主要表现在海马细胞结构不完整,排列紊乱、细胞萎缩和死亡。临床上多采用化学药物进行治疗,西药抗抑郁剂能缓解海马神经元萎缩及

逆转应激诱导的海马体积的减少,然而治疗中不良反应繁多,如体质量增加、失眠、嗜睡、虚弱等,还具有撤药综合征,不利于长期服用,治愈后的复发率仍然较高。中医药在改善海马神经元形态变化有明显的干预治疗作用,且毒副作用较少。大量动物实验研究证实,中药及其提取物、针刺抑郁动物模型可使其海马神经元数目增多,维持细胞及其细胞器形态完整和规则,从而稳定海马结构,达到缓解及治疗抑郁症的目的。本文综述近年来中医药对抑郁动物模型海马结构影响的研究,目的是进一步探讨中医药抗抑郁的作用机制,明确中医药在抗抑郁治疗中的地位,为临床遣方用药提供理论依据。

参考文献

- [1] 汤久慧,张丽萍,宋瑞雯. 中医药抗抑郁实验研究现状[J]. 河南中医,2014,34(7):1248-1251.
- [2] 张华军,毛晓薇. 天然抗抑郁药物促进海马神经发生的研究进展[J]. 中医药学报,2014,42(1):99-102.
- [3] 牟君,谢鹏. 海马神经发生障碍—抑郁症发病机制的新观念[J]. 第三军医大学学报,2006,28(11):1264-1266.
- [4] Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression[J]. The American journal of psychiatry,2002,159(7):1112-1118.
- [5] Lucassen P J, Müller M B, Holsboer F, et al. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure[J]. The American journal of pathology,2001,158(2):453-468.
- [6] Gerd Kempermann, Golo Kronenberg. Depressed new neurons-adult Hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression[J]. Biological psychiatry,2003,54(5):499-503.
- [7] Olie J P, Silva C E, Macher J P. Neuroplasticity A New Approach to the Pathophysiology of Depression[J]. Current Medicine Group,2005(348):2355-2356.
- [8] 黄世敬,张颖,王彦云. 巴戟天抗抑郁研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(7):744-746.
- [9] 王晓滨,孔明月,孙荣华,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠行为及海马形态学的影响[J]. 中医药信息,2014,31(3):50-52.
- [10] 武丽,张曼,张丽萍,等. 加味温胆汤对抑郁模型大鼠海马 CA3 区神经元超微结构的影响[J]. 山东中医药大学学报,2013,37(5):434-436.
- [11] 黄泉智,孙志高,许成勇,等. 舒郁宁心汤对抑郁模型大鼠行为及海马形态结构的影响[J]. 中国中医急症,2011,20(8):1250-1252.
- [12] 张晓杰,董海影,孙玉荣,等. 柴胡疏肝散对抑郁模型大鼠海马 CA3 区神经元的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(1):43-45.
- [13] 衣春光,王健. 克郁舒神颗粒对实验性恶劣心境肝气郁结证大鼠大脑皮层及海马形态学的影响[J]. 中国老年杂志,2011,5(31):1592-1594.
- [14] 王发渭,黄泉智,许成勇,等. 舒郁宁心汤对抑郁模型大鼠海马凋亡的影响[J]. 中华中医药学刊,2012,30(8):1794-1796.
- [15] 傅锦华,刘勇,许成勇,等. 舒肝解郁胶囊对抑郁模型大鼠海马神经元凋亡及脑组织 caspase-3 蛋白表达的影响[J]. 中南大学学报,2012,37(12):1198-1205.
- [16] 王丽岩,张玉兰,肖洪彬. 加味四逆散对 CMUS 模型大鼠海马 BDNF 的影响研究[J]. 中医药学报,2012,40(2):41-44.
- [17] 秦亚静,曾园山,周春春,等. 红景天对慢性应激导致的抑郁大鼠大脑海马 5-羟色胺水平及其细胞增殖、分化和神经元数量的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(23):2842-2845.
- [18] 唐久余,曾园山,陈巧格,等. 缬草对慢性应激导致的抑郁大鼠大脑海马 5-羟色胺水平、细胞增殖及神经元数量的影响[J]. 中西医结合学报,2008,6(3):283-288.
- [19] 黄世敬,吴巍,王彦云. 葛根抗抑郁研究与应用[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(7):1333-1336.
- [20] 荣华,董海影,张静艳,等. β -细辛醚对抑郁模型大鼠海马 CA3 区超微结构的改变及脑组织 ERK 蛋白表达的影响[J]. 中国医学创新,2013,10(36):10-12.
- [21] 施学丽,杜正,夏猛,等. 合欢花总黄酮对抑郁模型大鼠海马 CA3 区 BDNF 和 TrkB 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(18):198-201.
- [22] 周本宏,杨兰,刘敏,等. 天麻乙醇提取物对抑郁模型小鼠行为及海马神经元损伤的影响[J]. 中国药师,2008,11(9):1011-1013.
- [23] 张静艳,张晓杰. 柴胡皂苷对抑郁模型大鼠海马乙酰胆碱代谢及组织形态学影响的实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2011,32(4):506-508.
- [24] 徐德峰,宓为峰,张素贞,等. 巴戟天寡糖抗抑郁作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志,2014,31(15):1539-1542.
- [25] 梁卫青,浦锦宝,陈宇,等. 柴胡白芍总皂苷对慢性应激大鼠行为学和海马组织单胺类神经递质的影响[J]. 中华中医药学刊,2015,33(8):1888-1890.
- [26] 罗强,谢洪武. 针刺放血法对抑郁模型大鼠行为学、海马齿状回基质细胞衍生因子-1 免疫阳性细胞及其脑源性神经营养因子 mRNA 表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,1(3):137-139.
- [27] 纪倩,梅旭晖,唐银杉,等. 音乐电针和脉冲电针对慢性应激抑郁大鼠行为学和海马星形胶质细胞的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(3):648-651.
- [28] 梁佳,李卫东,吴元坪,等. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠海马神经元凋亡与再生的影响[J]. 中华中医药杂志,2012,27(4):947-951.
- [29] 符文彬,马瑞,刘健华,等. 电针对抑郁症大鼠海马超微结构的影响[J]. 广州中医药大学学报,2011,28(5):495-500.
- [30] 姜硕,黄彬,樊凌,等. 电针四关穴对抑郁大鼠海马星形胶质细胞形态的影响[J]. 中华中医药杂志. 2015,30(1):216-218.
- [31] 张艳美. 慢性应激、大脑损害与抑郁症[J]. 国外医学:神经病学分册,2001,28(2):105.
- [32] Czeh B, Michaelis T, Watanabe Y, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2001(98):12796.
- [33] 肖爱娇,施旻,闵建新,等. 抑郁症模型大鼠学习记忆力及海马形态结构的变化[J]. 江西医学院学报,2009,49(1):4.