

基于 CUMS 大鼠川芎挥发油抗抑郁症作用研究

吴玲 唐宇 郑琴 吴海霞 胡鹏翼 郭园园 杨婷 王梅 杨明

(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌,330004)

摘要 目的:研究川芎挥发油对抑郁模型大鼠行为学及脑内多巴胺、去甲肾上腺素的影响。方法:将72只SD雄性大鼠随机分为空白组、模型组、阳性药组、川芎挥发油低、中、高剂量组,通过应激实验建立大鼠CUMS抑郁模型,对其进行相关治疗后,考察行为学变化,同时采用LC-MS/MS检测脑组织中DA、NE含量。结果:与模型组比较,各剂量川芎挥发油组均能不同程度改善CUMS抑郁模型大鼠旷场实验水平得分和糖水偏爱百分比,减少强迫游泳静止不动时间和增加大鼠体质量;川芎挥发油中剂量组可极显著提高CUMS抑郁模型大鼠海马区DA的含量($P < 0.01$),川芎挥发油低、高剂量组可显著增加CUMS抑郁模型大鼠海马区DA的含量($P < 0.05$);川芎挥发油低剂量组可极显著增加CUMS抑郁模型大鼠纹状体NE的含量($P < 0.01$),川芎挥发油中、高剂量可显著增加CUMS抑郁模型大鼠前额叶和纹状体NE的含量($P < 0.05$)。结论:川芎挥发油能改善CUMS抑郁模型大鼠旷场实验水平得分和糖水偏爱百分比,减少强迫游泳静止不动时间和增加大鼠体质量,显著提高CUMS抑郁模型大鼠海马区DA含量,前额叶和纹状体NE的含量,表明川芎挥发油抗抑郁作用可能与提高前额叶、纹状体NE含量及海马区DA含量有关。

关键词 川芎挥发油;抑郁;行为学;神经递质;大鼠;旷场实验

Study on Antidepressant Effects of Rhizoma Ligustici Chuanxiong Volatile Oil Based on CUMS Rats

Wu Ling, Tang Yu, Zheng Qin, Wu Haixia, Hu Pengyi, Guo Yuanyuan, Yang Ting, Wang Mei, Yang Ming

(Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparation, Ministry of Education,

Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract Objective: To study the effects of volatile oil of Rhizoma Ligustici Chuanxiong on behavior, brain dopamine and norepinephrine in rats with depression. **Methods:** A total of 72 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into a blank group, a model group, a positive drug group, and a low, medium and high dose group of volatile oil from Rhizoma Ligustici Chuanxiong. The CUMS depression model was established by stress test. After treatment, the behavioral changes were examined, and the contents of DA and NE in brain tissue were detected by LC-MS/MS. **Results:** Compared with the model group, each dose of volatile oil of Rhizoma Ligustici Chuanxiong could improve the level of sputum test and the percentage of sucrose preference in the CUMS depression model rats, reduce the resting time of forced swimming and increase the body weight of rats. The medium group could significantly increase the content of DA in hippocampus of CUMS depression model rats ($P < 0.01$). The low and high doses of Rhizoma Ligustici Chuanxiong volatile oil could significantly increase the content of DA in hippocampus of CUMS depression model rats ($P < 0.05$). The medium and high dose group could significantly increase the content of striatum NE in CUMS depression model rats ($P < 0.01$). The high and medium doses of Rhizoma Ligustici Chuanxiong volatile oil can significantly increase the content of prefrontal and striatum NE in CUMS depression model rats ($P < 0.05$). **Conclusion:** The volatile oil of Rhizoma Ligustici Chuanxiong can improve the open field test score and the percentage of sugar water preference in CUMS depression model rats, reduce the static immobility time and increase the body weight of rats, and significantly increase the DA content, prefrontal lobe and the content of striatum NE in hippocampus of CUMS depression model rats, which showed that the antidepressant effect of volatile oil of Rhizoma Ligustici Chuanxiong may be related to the increase of NE content in prefrontal cortex and striatum and DA content in hippocampus.

Key Words Volatile oil of Rhizoma Ligustici Chuanxiong; Depression; Behavior; Neurotransmitter; Rat; Open field experiment
中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.004

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍疾病,主要表现为心境低落、思维迟缓、意志活动减退、认知功能损害、食欲不振、睡眠障碍、躯体症状等,严重者有自杀念头甚至自杀行为,且抑郁症具有高发病率、高复发率、高致残率和高自杀率的特点^[1]。世界卫生组织预测,到2030年抑郁症将成为全球最大的疾

病负担^[2],也将成为仅次于心脑血管疾病的第二大疾患。近来抑郁症已成为医学研究的热点之一。

抑郁症的发生与遗传、生物、生理和社会等多种因素有关,其发病机制涉及神经、内分泌、免疫等多方面的改变。神经递质是一类在神经元突触间起信息传递作用的特定化学物质,主要存在于神经系统

基金项目:江西省科技创新人才重点项目(20171BCB18001)

作者简介:吴玲(1995.02—),女,硕士,研究方向:中药新制剂与新技术研究,E-mail:1061743400@qq.com

通信作者:郑琴(1973.04—),女,博士,教授,研究方向:中药新制剂与新技术研究,Tel:(0791)87118658,E-mail:zhengqin912006@163.com

中,在神经元内合成后,由突触前膜释放并立即与相应的突触后膜受体结合从而发挥调节机体生理功能的作用。根据神经递质成分,可将其分成4大主要类别,如氨基酸、单胺类,肽类及其他^[3-5]。神经递质及其代谢产物广泛分布于中枢和外周神经系统,在维持各项生命活动中起着非常重要的作用。研究证实,神经递质的异常或紊乱与许多神经疾病密切相关,如帕金森疾病、焦虑、精神分裂、抑郁症和阿尔兹海默病等^[6]。许多研究表明,神经递质积极参与对海马神经发生的调节,从而影响抑郁症的发生率^[7-8]。目前,临床上治疗抑郁症的药物主要是五羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂,通过增强去甲肾上腺素、五羟色胺和多巴胺能神经功能,从而发挥抗抑郁作用,但同时也表现出一系列不良反应,如:使人困倦、口干、视物模糊、便秘、心跳加快、排尿困难和体位性低血压等,偶尔出现严重的心血管不良反应、尿潴留和肠麻痹,过量可致急性中毒甚至死亡。

川芎(*Ligusticumchuanxionghort*)是伞形科藁本属多年生草本川芎的干燥根茎,有活血行气、祛风止痛之功效。《本草纲目》记载“人头穹穷高,天地之象也,此药上行,专治头脑诸疾,故有穹穷之名”^[9]。《医学衷中参西录·川芎解》曰:川芎“其特长在能引人身清轻之气上至于脑”^[10]。川芎不仅具有“上达颠顶,下至血海,旁及四肢”的特性,也具有“引药上行,佐使之功”。文献报道,川芎对血管性抑郁症具有脑保护作用,其通过清除自由基、改善脑血流及调控凋亡基因的表达等发挥抗抑郁作用^[11]。盛艳梅等^[12]研究证实,与模型组比较,川芎挥发油组明显降低大鼠脑梗死体积,丙二醛(MDA)含量显著降低,而超氧化物歧化酶(SOD)活性、谷胱甘肽过氧化酶(GSH-Px)活性及一氧化氮(NO)含量较模型组显著提高,表明川芎挥发油对脑缺血再灌注损伤具有保护作用,其机制为清除氧自由基,降低脂质过氧化引起的损伤,达到对血管性抑郁症的脑保护作用。凌婧等^[13]研究发现,川芎挥发油通过降低局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠血浆中肿瘤坏死因子含量,从而发挥作用。本课题研究不同剂量的川芎挥发油对抑郁模型大鼠行为学及脑内神经递质DA、NE含量的影响,为治疗抑郁症的研究提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF级SD雄性大鼠,体质量200~

220 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(湘)2016-0002。

1.1.2 药物 多巴胺盐酸盐(上海源叶生物科技有限公司,纯度98.5%,生产批号:Z05M8R35225);去甲肾上腺素(北京百灵威科技有限,纯度98%,生产批号:L660R104);川芎挥发油(南京泽朗生物科技有限公司,藁本内酯含量为50.27%,生产批号:ZL161009239)。

1.1.3 试剂与仪器 盐酸氟西汀(常州四药制药有限公司,规格10 mg);3,4-二羟基苄胺溴酸盐(美国sigma-Aldrich公司,纯度98%,生产批号:MKBS7646);乙腈(Tedia,色谱纯);甲酸(国药,分析纯)。万分之一电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司,型号EL104);透明水箱(订做,型号1.5 m×1 m×0.5 m);高速冷冻离心机(德国SIGMA公司,型号SI-MA3-18 K);MILLI-Q超纯水仪(美国Millipore公司,型号Advantage A10);十万分之一电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司,型号Sartorius BT25S);液质联用仪器(美国AB SCIEX公司,型号AB Triple Quad 5500)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备

将大鼠随机分为6组,每组12只,分别为空白组(生理盐水组),模型组(生理盐水组),阳性药组(氟西汀,2.10 mg/kg),川芎挥发油低、中、高剂量组(5.25、10.50、15.75 mg/kg)。

1.2.1.1 长期不可预见性温和应激CUMS抑郁模型大鼠的制备 参照Willner^[14]的方法并加以改进,建立大鼠CUMS抑郁模型。空白组供给维持饲料及饮水,不接受任何刺激,其他9组单笼饲养接受25 d CUMS,主要包括4℃冰水游泳、昼夜颠倒、夹尾、振荡、禁食(24 h)、禁水(24 h)、超声刺激30 min、湿垫料、空调调至17℃。每组动物每天随机给予1种刺激,同1种刺激累计使用不超过5次。每种应激的具体操作方法如下:冰水游泳,将大鼠放入盛有4℃冷水(冰水混合物)的水箱中,水深30 cm,持续5 min;昼夜颠倒,白天将大鼠置于黑布围成的黑暗空间中,持续12 h,夜晚将大鼠置于白炽灯照射的明亮空间中,持续12 h;夹尾,用燕尾夹夹住距大鼠尾部5 cm处,每次同时夹4只大鼠放至同一大鼠笼中,持续30 s;振荡,将大鼠置于小鼠笼中,手动振荡1 min后停止;禁食,停止供给饲料24 h;禁水,停止供水24 h;超声刺激,将频率为50 Hz超声清洗器搬至动物房,接通电源,持续30 min。

1.2.1.2 实验动物模型评价 1)大鼠体质量的测量:大鼠分别于 CUMS 造模前一天(即第 0 天),停止造模后一天(即第 26 天时)称重,给药 25 d 后(即第 51 天)称重。2)旷场实验:参照文献稍作修改^[15],实验所用敞箱为立方体(1 m×1 m×0.5 m),周壁、底面均为黑色,底面划分为面积相等的 25 块。将大鼠放置于视频监控下的敞箱底部中心方格内,以大鼠 3 爪穿越底面方块数为水平活动得分。每只大鼠测定 1 次,每次测定时间为 5 min,记录 5 min 内大鼠穿越横格数量,每跨一格得 1 分。大鼠在 CUMS 造模前一天即第 0 天,停止造模后 1 d 即第 26 天时,灌胃给药 25 天后即第 51 天进行旷场实验。3)糖水消耗量实验:参照文献^[16]计算大鼠 1 h 饮用 1% 蔗糖溶液百分比(糖水消耗量/总液体消耗量×100%)作为评价指标。糖水偏好训练与测试前大鼠禁食禁水 24 h,实验时,大鼠单只放在鼠笼,每个鼠笼上放置 2 个已称好重量的水瓶,分别为 1% 蔗糖水和饮用水。大鼠在 CUMS 造模前一天即第 0 天,停止造模后 1 d 即第 26 天时,灌胃给药 25 d 后即第 51 天进行进行糖水消耗量实验。4)强迫游泳实验:参照 Porsolt^[17]建立的方法进行改进,将大鼠放在装有的自来水的透明玻璃缸(1.5 m×1 m×0.5 m)中,强迫游泳后将大鼠取出用吹风机将毛发上的水吹干。判定不动的标准是大鼠在水中停止挣扎,呈直立漂浮状态,仅有偶而的肢体运动以保持头部浮在水面,适应 1 min,记录大鼠 5 min 内静止不动时间。大鼠在 CUMS 造模前一天即第 0 天,停止造模后 1 d,即第 26 天,灌胃给药 25 d 后即第 51 天进行进行强迫游泳实验。5)悬尾实验:根据 Lucien Steru^[18]等建立的方法进行改进,2 个白色透明的大鼠笼合并组成一个密闭环境,人手捏住在距大鼠鼠尾端处 7 cm 将大鼠固定,使其呈倒悬状态,观察判定静止不动时间的标准是大鼠停止挣扎,身体呈微小幅度摇摆状态,适应 1 min,记录 5 min 累计静止不动时间。大鼠在 CUMS 造模前一天即第 0 天,停止造模后 1 d,即第

26 天时进行悬尾实验。

1.2.2 给药方法 所有药物通过灌胃以 100 g 体质量给药 2 mL 的体积进行给药,1 次/d,持续 25 d。

1.2.3 检测指标与方法 脑组织样品的处理方法:大鼠颈椎脱臼处死后,取脑组织,生理盐水洗净,并在冰盘上迅速分离双侧纹状体,海马组织,前额叶皮层,分别置于 1.5 mL 离心管中,称重后置于 -80 ℃ 冰箱保存。测试前从冰箱取出,脑组织:0.1% 甲酸水 = 1:4(m/V)匀浆,10 000 r/min 离心 10 min,取上清液。取 50 μL 匀浆上清液液于 1.5 mL 的离心管中,加入 10 μL 20 μg/mL 的内标 DHBA 溶液,200 μL 乙腈沉淀蛋白,振荡 1 min,17 000 r/min 离心 10 min,取上清液于液相色谱样品瓶中,进行 LC-MS/MS 分析测定。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,实验数据以($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较使用单因素方差分析(One Way = ANOVA)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对 CUMS 抑郁模型大鼠体质量的影响 造模前各组大鼠体质量差异无统计学意义。造模完成后,模型组、阳性药组、川芎挥发油低、中、高剂量组体质量均极显著低于空白组($P < 0.01$),造模后连续灌胃给药 25 d 后,模型组大鼠体质量增长趋势明显减缓,极显著低于空白组($P < 0.05$);阳性药组大鼠体质量明显增长,显著高于模型组($P < 0.05$),接近空白组大鼠体质量。见表 1。

2.2 对 CUMS 抑郁模型大鼠 1% 蔗糖水消耗量影响 造模前各组大鼠蔗糖水消耗量差异无统计学意义。造模完成后,模型组、阳性药组、川芎挥发油低、中、高剂量组蔗糖水消耗量均极显著低于空白对照组($P < 0.01$);造模后连续灌胃给药 25 d 后,阳性药组、川芎挥发油高剂量组糖水消耗量极显著高于模型组($P < 0.01$);川芎挥发油低、中剂量组糖水消耗量显著高于模型组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各种大鼠体质量比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	大鼠体质量(g)		
	造模前	造模后	给药 25 d 后
空白组	273.50 ± 11.61	283.25 ± 7.18	295.05 ± 14.00
模型组	275.83 ± 5.27	253.88 ± 18.34 ^{△△}	272.81 ± 13.56 ^{△△}
阳性药(氟西汀)组	274.67 ± 9.15	254.99 ± 7.86 ^{△△}	294.47 ± 18.24 ^{**}
川芎挥发油低剂量组	267.37 ± 11.34	241.98 ± 16.80 ^{△△}	279.64 ± 20.32
川芎挥发油中剂量组	262.39 ± 10.13	245.50 ± 13.64 ^{△△}	278.13 ± 20.27
川芎挥发油高剂量组	264.17 ± 4.12	254.94 ± 12.48 ^{△△}	281.84 ± 18.48

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与空白组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表2 各组大鼠蔗糖水消耗量比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	糖水偏爱百分比(%)		
	造模前	造模后	给药 25 d 后
空白组	77.63 ± 7.29	82.85 ± 4.58	70.07 ± 12.37
模型组	81.97 ± 5.44	50.73 ± 3.14 ^{△△}	60.76 ± 5.90 [△]
阳性药(氟西汀)组	75.32 ± 4.56	51.32 ± 2.38 ^{△△}	77.72 ± 5.74 ^{**}
川芎挥发油低剂量组	75.41 ± 14.95	58.30 ± 7.05 ^{△△}	68.86 ± 3.18 [*]
川芎挥发油中剂量组	83.02 ± 6.10	60.08 ± 11.95 ^{△△}	70.62 ± 7.55 [*]
川芎挥发油高剂量组	82.96 ± 8.60	64.25 ± 5.03 ^{△△}	71.16 ± 7.17 ^{**}

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与空白组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

2.3 对 CUMS 抑郁模型大鼠旷场实验的影响 造模前各组大鼠水平运动得分差异无统计学意义。造模完成后,模型组、阳性药组和川芎挥发油低、中剂量组水平运动得分均极显著低于空白组($P < 0.05$ 、 0.01);造模后灌胃给药 25 d,与模型组比较,阳性药组、川芎挥发油低、高剂量组的大鼠旷场实验水平得分显著增加($P < 0.05$ 、 0.01)。见表 3。

从大鼠的运动轨迹看,未造模的大鼠行动能力活跃,大鼠在黑色边框的旷场内四处走窜,以期寻找出口。造模后的大鼠行动相对变得迟缓,其 5 min 内跨越格子数明显变少,其平均爬行速度也明显降低。见图 1。

2.4 对 CUMS 抑郁模型大鼠强迫游泳实验的影响 造模前各组大鼠强迫游泳不动时间差异无统计学意义。造模完成后,模型组、阳性药组和川芎挥

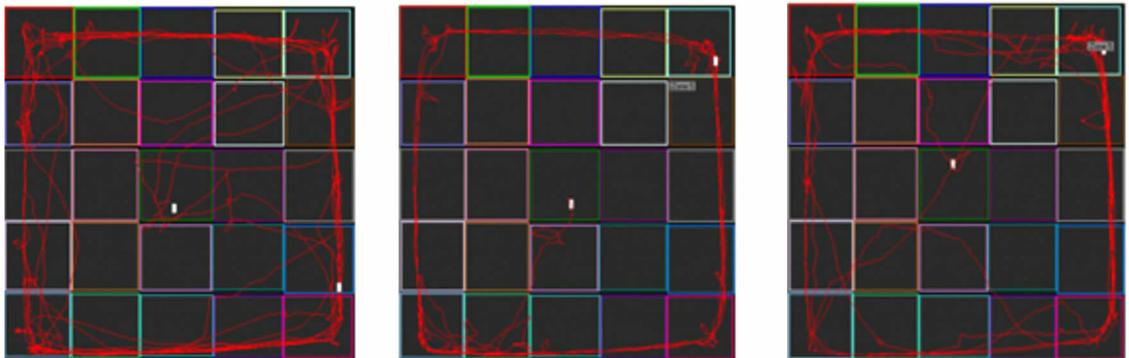
发油低、中剂量组水平运动得分均极显著低于空白组($P < 0.01$, $P < 0.05$);造模后灌胃给药 25 d 后,与模型组比较,阳性药组、川芎挥发油高剂量组的大鼠强迫游泳不动时间显著增加($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 脑组织中 DA 含量变化 与空白组比较,模型组大鼠海马区 DA 含量极显著性降低($P < 0.01$),前额叶皮层 DA 含量未检测到,纹状体 DA 含量差异无统计学意义。与模型组比较,川芎挥发油中剂量组海马区 DA 含量极显著升高($P < 0.01$);阳性药组、川芎低、高剂量组显著性升高($P < 0.05$)。模型组与阳性药组大鼠前额叶皮层均未检测到含量。与模型组比较,川芎挥发油低剂量组纹状体 DA 含量显著降低,其他给药组含量差异无统计学意义。见表 5。

表3 各组大鼠旷场实验比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	水平得分(分)		
	造模前	造模后	给药 25 d 后
空白组	118.30 ± 30.27	112.33 ± 14.45	115.67 ± 10.29
模型组	112.28 ± 27.92	65.83 ± 23.78 ^{△△}	80.42 ± 14.75 [△]
阳性药(氟西汀)组	120.74 ± 25.34	76.83 ± 12.30 [△]	132.71 ± 18.54 ^{**}
川芎挥发油低剂量组	132.64 ± 25.87	70.00 ± 10.47 ^{△△}	112.81 ± 16.34 [*]
川芎挥发油中剂量组	129.07 ± 21.78	66.00 ± 14.93 ^{△△}	98.69 ± 23.01
川芎挥发油高剂量组	125.24 ± 15.49	79.33 ± 15.78	115.38 ± 19.20 [*]

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与空白组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$



A大鼠造模前运动轨迹

B大鼠造模后运动轨迹

C大鼠给药后运动轨迹

图1 大鼠运动轨迹图

表4 各组大鼠强迫游泳实验的比较($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	强迫游泳不动时间(s)		
	造模前	造模后	给药 25 d 后
空白组	90.00 ± 4.05	104.83 ± 25.76	52.00 ± 11.24
模型组	92.00 ± 10.81	168.00 ± 17.23 ^{△△}	73.17 ± 12.48 ^{△△}
阳性药(氟西汀)组	85.17 ± 6.43	180.67 ± 25.85 ^{△△}	55.33 ± 11.24
川芎挥发油低剂量组	89.67 ± 8.02	178.83 ± 28.48 ^{△△}	57.17 ± 15.55
川芎挥发油中剂量组	96.67 ± 12.93	203.33 ± 36.08 ^{△△}	52.83 ± 22.98
川芎挥发油高剂量组	90.33 ± 15.38	190.17 ± 12.72 ^{△△}	45.17 ± 16.75 ^{**}

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与空白组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表5 各组大鼠脑内 DA 含量变化($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}, n=12$)

组别	海马区	前额叶皮层	纹状体
空白组	17.12 ± 4.34	11.95 ± 2.45	19.25 ± 1.43
模型组	13.08 ± 1.71 ^{△△}	-	20.18 ± 0.67
阳性药(氟西汀)组	16.21 ± 0.63 [*]	-	20.07 ± 2.64
川芎挥发油低剂量组	15.78 ± 1.60 [*]	10.31 ± 1.66	15.86 ± 1.68 ^{**}
川芎挥发油中剂量组	19.33 ± 2.64 ^{**}	11.53 ± 2.00	17.57 ± 1.41
川芎挥发油高剂量组	15.84 ± 4.64 [*]	7.75 ± 2.54	19.83 ± 3.64

注:给药组与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;模型组与空白组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表6 各组大鼠脑内 NE 含量($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}, n=12$)

组别	海马区	前额叶皮层	纹状体
空白组	42.18 ± 15.67	28.85 ± 4.33	36.27 ± 2.82
模型组	29.75 ± 3.77 ^{△△}	24.50 ± 5.60 [△]	30.05 ± 3.14 [△]
阳性药(氟西汀)组	7.94 ± 1.75 ^{**}	24.99 ± 4.72	34.85 ± 8.60 [*]
川芎挥发油低剂量组	10.01 ± 1.23 ^{**}	27.85 ± 3.63	37.43 ± 4.26 ^{**}
川芎挥发油中剂量组	10.75 ± 1.41 ^{**}	28.49 ± 3.68 [*]	34.72 ± 4.61 [*]
川芎挥发油高剂量组	9.52 ± 2.17 ^{**}	26.98 ± 5.64	34.85 ± 4.78 [*]

注:给药组与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;模型组与空白组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.6 脑组织中 NE 含量变化 与空白组比较,模型组大鼠海马区 NE 含量极显著性降低($P < 0.01$),前额叶皮层、纹状体 NE 含量显著性降低($P < 0.05$)。与模型组比较,川芎挥发油低、高剂量组海马区 NE 含量极显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,川芎挥发油中剂量组前额叶皮层 NE 量显著升高($P < 0.05$),其他给药组含量比较差异无统计学意义。与模型组比较,阳性药组、川芎挥发油中、高剂量组纹状体 NE 含量显著升高($P < 0.05$),其他给药组含量比较差异无统计学意义,川芎挥发油低剂量组纹状体 NE 含量极显著升高($P < 0.01$),其他给药组差异无统计学意义。见表6。

3 讨论

强迫游泳、糖水偏好率、旷场是较为常用的、经典的抑郁模型,模型所表现出的心境低落、思维迟缓、意志活动减退、行为扭曲等症状是模拟抑郁症的显著特征。我们的结果发现,大鼠在经过 25 d CUMS 造模后,模型组大鼠跨越格子数和平均爬行速度明显降低,糖水偏好指数及体质量下降,强迫游

泳不动时间增加,提示 CUMS 抑郁模型构建成功。用川芎挥发油治疗抑郁大鼠 25 d 后,明显改善大鼠旷场实验水平得分和糖水偏爱百分比,减少强迫游泳静止不动时间和增加大鼠体质量,表明川芎挥发油具有良好的抗抑郁活性。

抑郁症的发病机制公认为单胺类假说,患者脑内 5-HT 能、NE 能及 DA 能低下假说。抑郁症患者中枢神经受损部位主要为海马区、前额叶皮层、纹状体等^[19]。海马作为人类和其他脊椎动物大脑的重要组成部分,承担了学习、记忆和空间定位等重要功能。海马神经发生与记忆的形成密切相关,同时在学习任务中起着重要作用^[20]。研究发现,儿童时期应激导致的重症抑郁患者脑形态学与正常人比较,海马体积显著减小^[21]。纹状体是基底神经节重要的输入核团,除运动控制外,还与各种依赖皮层神经元活动的行为、学习记忆、认知及记忆功能的产生和执行有关^[22]。CUMS 抑郁模型大鼠纹状体 DA、NE 含量均显著减少,行为绝望模型小鼠纹状体中 DA 含量显著降低^[23-24]。大脑额叶包括前区、中区和后

区,是一个重要的神经组织区域。前区就是我们常说的脑前额叶,对人的思维活动与行为表现有十分突出作用,与智力密切相关。研究发现,儿童时期应激导致的重症抑郁患者脑形态学与正常人比较,前额叶皮层积显著减小^[25]。因此,我们在实验中分别选择海马、纹状体及大脑额叶,研究川芎挥发油对CUMS 抑郁模型大鼠 DA、NE 含量的影响。结果发现,川芎挥发油抗抑郁作用与提高前额叶、纹状体 NE 含量及海马区 DA 含量有关。川芎挥发油抗抑郁活性作用的发挥与其他神经递质是否存在密切的关系,需要进一步的深入探讨。

参考文献

- [1] Stuart Mj, Baune, Bt. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: A systematic review of biomarker studies [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2014, 42(5): 93-115.
- [2] Mathers C, Boerma, T, Fat, Dm. Global Burden of Disease 2004 Update [J]. *Irish Medical Journal*, 2008, 106(1): 4.
- [3] SF Gao, AM, Bao. Corticotropin-releasing hormone, glutamate, and aminobutyric acid in depression [J]. *Neuroscientist A Review Journal Bringing Neurobiology Neurology & Psychiatry*, 2011, 17(1): 124.
- [4] Chase DI, Koelle, Mr. Genomic amine neurotransmitters in *C. elegans* [J]. *Wormbook the Online Review of C Elegans Biology*, 2007, 20: 1.
- [5] And Shnyder, Innis, Rb. Peptide Neurotransmitters [J]. *Annual Review of Biochemistry*, 1979, 48(1): 755.
- [6] Nakamura S. Amino acid metabolism in neurodegenerative diseases [J]. *Nihon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine*, 1992, 50(7): 1637-1642.
- [7] Brezun Jm, Daszuta, A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats [J]. *Neuroscience*, 1999, 89(4): 999-1002.
- [8] Masuda T, Nakagawa, S, Boku, S, et al. Noradrenaline increases neural precursor cells derived from adult rat dentate gyrus through beta2 receptor [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2012, 36(1): 44-51.
- [9] 李时珍. 本草纲目 [M]. 太原: 山西科学技术出版社.
- [10] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 王云凯点校. 石家庄: 河北科学技术出版社, 1985.
- [11] 谭赛, 黄世敬. 川芎对血管性抑郁症的脑保护作用 [J]. *环球中药*, 2015, 8(4): 492-495.
- [12] 胡代槐. 川芎清脑颗粒治疗椎基底动脉供血不足致脑性眩晕的临床观察 [J]. *中国医药*, 2014, 9(1): 54-57.
- [13] 凌婧, 邓文龙, 张杰, 等. 川芎油对大鼠脑缺血再灌注后脑组织 ICAM-1、血浆 TNF- α 及 ET 的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(4): 32-34.
- [14] Willner P, Towell, A, Sampson, D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. *Psychopharmacology*, 1987, 93(3): 358-364.
- [15] Zhu Ky, Fu, Q, Leung, Kw, et al. The establishment of a sensitive method in determining different neurotransmitters simultaneously in rat brains by using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography B*, 2011, 879(11-12): 737-742.
- [16] Lamprea Mr, Cardenas, Fp, Setem, J, et al. Thigmotactic responses in an open-field [J]. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*, 2008, 41(2): 135-140.
- [17] Porsolt Rd, Le, Pichonm, Jalfre, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments [J]. *Nature*, 1977, 266(5604): 730-732.
- [18] Steru Lucien, Chermat, Raymond, Thierry, Bernard, et al. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice [J]. *Psychopharmacology*, 1985, 85(3): 367-370.
- [19] Maletic V, Robinson, M, Oakes, T, et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings [J]. *International Journal of Clinical Practice*, 2007, 61(12): 2030-2040.
- [20] Dupret D, Revest, Jm, Koehl, M, et al. Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis [J]. *Plos One*, 2008, 3(4): e1959.
- [21] Frodl T, Reinhold, E, Koutsouleris, N, et al. Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression [J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2010, 44(13): 799-807.
- [22] 包新民, 舒斯云. 纹状体边缘区的结构和功能研究进展 [J]. *南方医科大学学报*, 2002, 22(4): 289-295.
- [23] 周海虹, 陆汎, 陈艳玲, 等. 柴郁温胆汤对大鼠抑郁模型行为学及脑内单胺类神经递质的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(10): 931-934.
- [24] 苏光悦. 小柴胡汤抗抑郁作用及其调节脑内神经递质、神经营养因子和雌性激素的相关机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2014.
- [25] Frodl T, Reinhold, E, Koutsouleris, N, et al. Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression [J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2010, 44(13): 799-807.

(2019-06-05 收稿 责任编辑: 徐颖)