

开心解郁丸对血管性抑郁大鼠单胺递质及 BDNF 的影响

潘菊华, 王彦云, 李多娇, 郑军, 陈宇霞, 黄世敬*

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

摘要: 目的 研究开心解郁丸(人参、柴胡、巴戟天, 等)对血管性抑郁的治疗作用和机理。方法 采用双侧颈总动脉结扎叠加慢性不可预见性温和应激和孤养方法建立血管性抑郁大鼠模型, 分别连续给予开心解郁丸和氟西汀 28 d。通过糖水偏好试验和旷场试验评价抑郁样行为, 通过激光散斑血流检测仪视频系统测定脑血流, 分别采用 ELISA 和 Western blot 法测定 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)等单胺递质和脑源性神经营养因子(BDNF)。结果 血管性抑郁大鼠模型中, 开心解郁丸可显著增加糖水消耗百分比和旷场试验中的运动距离, 增加脑血流量, 可不同程度地增加海马中 5-HT、NA、DA 的水平, 促进海马组织中 BDNF 蛋白的表达。开心解郁丸在改善行为学、调节单胺递质和 BDNF 方面与氟西汀相似, 而增加脑血流的功能上优于后者。结论 开心解郁丸对血管性抑郁大鼠有一定的抗抑郁作用, 可能与调节单胺递质及 BDNF 有关。

关键词: 开心解郁丸; 血管性抑郁; 单胺递质; 脑源性神经营养因子; 脑血流

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)06-1139-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2017.06.006

Effects of Kaixin Jieyu Pills on monoamines and BDNF in rats with vascular depression

PAN Ju-hua, WANG Yan-yun, LI Duo-jiao, ZHENG Jun, CHEN Yu-xia, HUANG Shi-jing*

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

ABSTRACT: AIM To aim at investigating the function of Kaixin Jieyu Pills (*Ginseng Radix et Rhizoma, Bupleuri Radix, Morinda officinalis Radix, etc.*) to vascular depression and their mechanism of action.

METHODS A vascular depression model of rat was established by chronic unpredictable mild stress and separation after ligation of the bilateral common carotid arteries. The rats were treated with Kaixin Jieyu Pills and fluoxetine hydrochloride (FLU) for 28 days, respectively. The sucrose preference test and open-field test were performed. Cerebral perfusion was investigated with a Perfusion Speckle Imager. The monoamines including serotonin, dopamine and noradrenaline, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were determined with ELISA and Western bolt, respectively. **RESULTS** Kaixin Jieyu Pills significantly increased sucrose preference, moving distance and cortical blood flow. Kaixin Jieyu Pills could upregulate, to different extents, the expressions of monoamines, including serotonin, noradrenaline and dopamine, and BDNF. Kaixin Jieyu Pills had a function similar to FLU in behavior, upregulating monoamines and BDNF, but it is superior to FLU in cortical blood flow. **CONCLUSION** Kaixin Jieyu Pills has the advantage of reducing the depression-like behavior and improving cerebral hypoperfusion, which might be mediated by the upregulation of the serotonin, noradrenaline and BDNF.

KEY WORDS: Kaixin Jieyu Pills; vascular depression; monoamine; brain-derived neurotrophic factor (BDNF); cerebral perfusion

收稿日期: 2016-10-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573790, 81603443); 北京市中医药科技发展资金项目(JJ2015-52); 北京市科技计划“十病十药”研发专项(Z14110000224014)

作者简介: 潘菊华(1976—), 女, 博士, 副研究员, 从事中医脑病研究。E-mail: panjuhua@126.com

*通信作者: 黄世敬(1964—), 男, 博士, 研究员, 从事中医脑病研究。E-mail: gamhsj@126.com

血管性抑郁 (VD) 是抑郁症伴发血管性疾病或脑血管病的危险因素 (如年老、中风、心梗、高血压、高血脂和糖尿病等), 是老年性抑郁症的一个亚型^[1-2]。研究表明, 50岁及其以上的人群中大约有3.4% 患有血管性抑郁症。符合终身重度抑郁症标准的成年人中, 有超过五分之一的人患有血管性抑郁症^[3]。该病的重要病理环节是脑血管病变引起的慢性脑缺血^[4]。应激性生活事件是血管性抑郁的明显促发因素^[5]。抑郁合并血管性疾病明显增加了致残率和死亡率, 增加了治疗策略的复杂性^[1,6]。血管性抑郁症对抗抑郁药不敏感, 治疗方面与其他抑郁有明显区别^[7]。目前的常用抗抑郁药存在延迟起效、缓解率低、耐受性差、易出现毒副反应等问题。医院制剂开心解郁丸治疗血管性抑郁能有效改善患者的精神认知和躯体症状^[8], 研究其疗效机理和优势环节具有较大的社会意义。

抑郁症多与单胺递质、炎症免疫、神经营养因子等有关。中枢神经系统5-HT、DA、NA等递质合成不足和释放减少, 导致抑郁的发生; 脑源性神经营养因子 (BDNF) 参与神经细胞的生长、分化和维持, 调节突触可塑性, 增加突触间联系, 当脑组织内 BDNF 表达减少或功能下降时, 参与抑郁的发生发展。本研究采用血管性抑郁大鼠模型, 从抑郁样行为和脑血流评价开心解郁丸对血管性抑郁的疗效, 从单胺递质及 BDNF 初步说明其疗效机理。

1 材料与方法

1.1 药物及剂量 开心解郁丸药粉 (批号20140418), 由中国中医科学院广安门医院大兴制剂室提供, 处方由人参、柴胡、巴戟天、茯苓、赤芍、远志、枳实、甘草组成, 按水提和打粉工艺制成浓缩丸。棕褐色, 味苦, 2.69 g 生药/g 药粉。成人用量9 g 药粉/日。采用大、中、小3个剂量, 分别为4.842、2.421、1.211 g 生药/kg, 上述剂量为成人临床用量的12、6、3倍。阳性对照药盐酸氟西汀, Patheon France 生产, 礼来苏州制药有限公司分装 (批号0743B), 按2.0 mg/kg 灌胃。

经高效液相色谱法测定, 开心解郁丸药粉含橙皮苷1.524%, 柚皮苷、芍药苷、耐斯糖、人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rg₁、新橙皮苷、人参皂苷Re的量在0.1%~0.4%, 甘草酸铵、甘草苷、柴胡皂苷A、柴胡皂苷D的量在0.1%以下^[9]。

1.2 试剂 水合氯醛 (AR, 国药集团化学试剂公司, 批号20130201); 蔗糖 (AR, 国药集团化学试剂公司, 批号20130810); 注射用青霉素钠 (华

北制药股份有限公司, 批号F3112125); 5-HT、NA、DA的ELISA试剂盒, 均购自武汉华美生物工程有限公司, 货号分别为CSB-E08364r、CSB-E07022r、CSB-E08660r; BDNF抗体 (英国Abcam公司, NO. ab108383); Beta Actin抗体 (北京中杉金桥生物技术有限公司, 货号TA-09); 山羊抗鼠IgG (H+L) HRP (Jackson公司, NO. 115-035-003); 山羊抗兔IgG (H+L) HRP (Jackson公司, NO. 111-035-003)。

1.3 动物分组及给药 SPF级雌性SD大鼠100只, 体质量220~240 g, 购自北京华阜康生物技术股份有限公司, 动物合格证号SCXK(京)2009-0007。

随机取出11只作为假手术组, 每笼3~5只正常饲养。其余89只大鼠进行双侧颈总动脉结扎, 存活63只, 根据糖水偏好试验结果将大鼠随机分为5组。血管性抑郁组 (模型组): 将大鼠用水合氯醛 (350 mg/kg) 腹腔麻醉, 颈部正中切口, 暴露双侧颈总动脉, 用丝线永久性结扎双侧颈总动脉 (LBCCA)。LBCCA术后7 d结合孤养并进行慢性不可预见性温和应激 (CUMS), 方法包括: 空瓶放置1 h, 夹尾1 min, 4 °C冰水游泳5 min, 45 °C烘箱中加热5 min, 明暗颠倒24 h, 倾斜笼子24 h, 禁食24 h, 禁水24 h, 潮湿垫料24 h, 震荡3 min (160 r/min), 电击 (60 V, 1 mA, 每隔10~50 s刺激1次, 每次10 s, 5 min内共刺激10次)。每天进行1种刺激, 连续2 d不能使用同一个刺激。受试药物组: 模型组基础上, 给予大、中、小剂量开心解郁丸灌胃。阳性药对照组: 模型组基础上, 给予盐酸氟西汀灌胃。各组均在CUMS开始时连续灌胃28 d。

1.4 仪器 OFT-100开场实验视频分析系统 (成都泰盟软件有限公司); 激光散斑血流检测仪视频系统 PeriCam PSI (瑞典Perimed AB公司); 全自动多功能酶标仪 (MULTISKAN MK3, 美国Thermo公司); 紫外-可见光分光光度计 (WFZUV-2000, 上海尤尼柯 [unico] 公司); 电热恒温培养箱 (DH4000A, 天津泰斯特公司); MINI shaker (MH-1, kylin-Bell Lab Instruments QILINBEIER)。

1.5 行为学测试 分组时和给药第25~28天进行糖水偏嗜试验测定, 所有大鼠单笼饲养, 第25天每笼放置2瓶糖水 (1%蔗糖溶液); 第26天分别放置1瓶糖水, 1瓶纯水, 2瓶位置随机; 第27天禁食禁水24 h; 第28天给每只大鼠分别放置事先

称重的 1% 蔗糖水和纯水各 1 瓶, 2 h 后, 取 2 瓶水再次称重。记录每只大鼠的糖水消耗量、纯水消耗量, 计算糖水消耗百分率 = 糖水消耗量 / (糖水消耗量 + 纯水消耗量) × 100%。

给药第 29 天采用 OFT-100 开场实验视频分析系统进行旷场试验测试。将大鼠放置于敞箱中央, 记录大鼠 5 min 内运动距离及站立次数。

1.6 脑血流测定 10% 水合氯醛 (350 mg/kg) 腹腔麻醉后, 固定大鼠头部, 剪开颅顶皮肤, 充分暴露颅骨。用激光散斑血流检测仪视频系统 Peri-Cam PSI 实时监测皮层脑血流 1 min, 经 PIMSoft 软件程序处理, 计算左脑、右脑、前脑平均血流量 (PU)。

1.7 单胺递质检测 取海马组织, 匀浆, 离心取上清, 进行 BCA 法蛋白定量。采用 5-HT、DA、NA 的 ELISA 试剂盒, 按照说明书方法检测脑组织内的单胺递质含有量, 应用全自动酶标仪检测 450 nm (540 nm) 吸光度。以吸光度为纵坐标, 以标准品剂量为横坐标, 绘制标准曲线。并计算各样品的 5-HT、DA、NA 含有量, 除以总蛋白浓度, 得到每 mg 总蛋白中 5-HT、DA、NA 的量。

1.8 Western blot 法测定海马 BDNF 蛋白表达 大鼠麻醉后迅速用 4 ℃ 生理盐水在体灌流后取海马组织, 按 10% 充分匀浆, 冰上孵育 20 min 后, 13 000 r/min (4 ℃) 离心 20 min。取上清, 进行 BCA 法蛋白定量。以 RIPA 调整蛋白浓度, 样品终质量浓度为 3 μg/μL。根据目的蛋白的分子量, 配制 10%、15% 分离胶, 浓缩胶为 5%。上样量为 30 μg/孔。电泳条件: 浓缩胶恒压 80 V, 约 20 min; 分离胶恒压 120 V, 通过预染蛋白 Marker 来确定电泳停止时间。采用湿转法转膜, 转膜完成后丽春红染色试剂对膜进行染色, 观察转膜效果。5% 脱脂牛奶-TBST 封闭。加入 BDNF 抗体 (ab108383, 1:2 000), 管家基因 Beta Actin 抗体 (1:1 000), 4 ℃ 水平摇床孵育过夜。次日, 洗膜后, 加入二抗 [山羊抗鼠, 山羊抗兔 IgG (H+L) HRP 1:1 000] 孵育。ECL 滴加到膜的蛋白面, 反应 3~5 min; 胶片曝光, 显影, 定影。采用 Genepro 进行灰度分析。

1.9 统计方法 所测数据均以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 方差齐者采用 LSD 法, 方差不齐者采用 Games-Howell 法进行分析。以 $P < 0.05$ 为有显著性差异的标准。

2 结果

2.1 行为学试验 糖水偏嗜试验显示, 与假手术组比较, 模型组大鼠糖水消耗百分比明显降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 氟西汀组, 开心解郁丸大、中剂量组能显著增加抑郁大鼠糖水消耗百分比 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 1。

表 1 糖水试验中糖水消耗百分比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Percentages of sucrose solution in sucrose preference test ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/ ($g \cdot kg^{-1}$)	糖水消耗百分比/%
假手术组	11	-	89.67 ± 6.01 **
模型组	13	-	75.56 ± 6.25
开心解郁丸大剂量组	12	4.842	88.09 ± 9.15 **
开心解郁丸中剂量组	13	2.421	87.86 ± 11.29 *
开心解郁丸小剂量组	13	1.211	81.93 ± 16.46
氟西汀组	12	0.002	89.90 ± 7.09 **

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

旷场试验显示, 与假手术组比较, 模型组大鼠旷场试验运动距离明显降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 开心解郁丸大、中、小剂量组和氟西汀组能显著增加抑郁大鼠旷场试验运动距离 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与假手术组比较, 模型组大鼠站立次数无明显变化 ($P > 0.05$); 与模型组比较, 氟西汀组能显著增加抑郁大鼠站立次数 ($P < 0.05$), 开心解郁丸各剂量组对抑郁大鼠站立次数无显著影响 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 旷场试验中运动距离和站立次数 ($\bar{x} \pm s$)

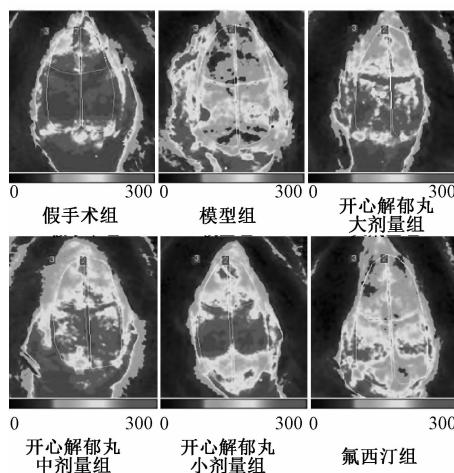
Tab. 2 Moving distance and number of rearing in open-field test ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/ ($g \cdot kg^{-1}$)	运动距离/ cm	站立次数/ 次
假手术组	11	-	2 384.2 ± 373.2 **	44.3 ± 14.7
模型组	13	-	1 559.3 ± 754.2	26.8 ± 20.2
开心解郁丸大剂量组	12	4.842	2 086.6 ± 532.0 *	39.0 ± 21.3
开心解郁丸中剂量组	13	2.421	2 099.5 ± 591.3 *	37.2 ± 19.0
开心解郁丸小剂量组	13	1.211	2 364.9 ± 244.0 **	43.9 ± 9.60
氟西汀组	12	0.002	2 598.8 ± 335.5 **	52.8 ± 13.0 *

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 脑血流测定结果 与假手术组比较, 模型组大鼠左脑、右脑、前脑血流量均明显降低 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 开心解郁丸大、小剂量组均可显著增加左脑血流量 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 开心解郁丸中剂量组增加右脑和前脑血流量 ($P < 0.05$), 见图 1。

2.3 单胺递质检测 与假手术组相比, 模型组大鼠脑内 5-HT 量明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 开心解郁丸大、小剂量组和氟西汀组可显著



注: 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

图1 开心解郁丸对血管性抑郁大鼠脑血流的影响

Fig. 1 Cortical blood flow in VD rat treated with Kaixin Jieyu Pills

增加脑内 5-HT 量 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与假手术组相比, 模型组大鼠脑内 NA 量明显降低 ($P < 0.05$) ; 与模型组相比, 开心解郁丸大、中、小剂量组和氟西汀组可显著增加脑内 NA 的量 ($P <$

0.05 或 $P < 0.01$), 见表 3。与假手术组相比, 模型组大鼠脑内 DA 量无明显变化 ($P > 0.05$) ; 与模型组相比, 开心解郁丸小剂量组可显著增加脑内 DA 的量 ($P < 0.05$)。见表 3。

表3 开心解郁丸对血管性抑郁大鼠海马单胺递质的影响 ($\bar{x} \pm s$)

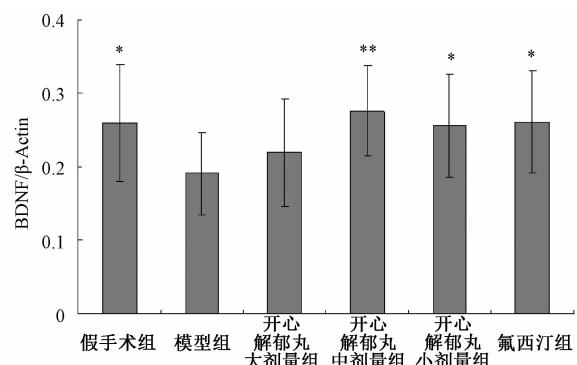
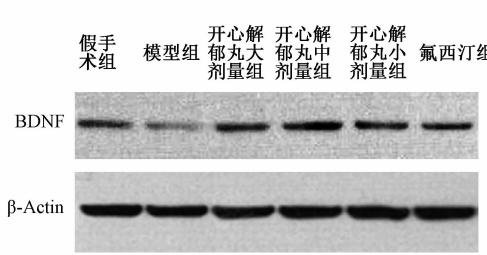
Tab. 3 Monoamines in hippocampus of VD rat treated with Kaixin Jieyu Pills ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/(g·kg ⁻¹)	5-HT/(ng·mg ⁻¹)	DA/(ng·mg ⁻¹)	NA/(pg·mg ⁻¹)
假手术组	11	-	4.68 ± 1.31 *	0.31 ± 0.12	7.84 ± 1.89 *
模型组	13	-	3.30 ± 1.19	0.26 ± 0.06	6.13 ± 1.52
开心解郁丸大剂量组	12	4.842	4.97 ± 1.70 *	0.31 ± 0.11	8.00 ± 1.44 *
开心解郁丸中剂量组	13	2.421	4.50 ± 1.61	0.33 ± 0.11	8.44 ± 2.81 **
开心解郁丸小剂量组	13	1.211	5.49 ± 2.00 **	0.36 ± 0.11 *	7.88 ± 2.65 *
氟西汀组	12	0.002	4.77 ± 1.84 *	0.32 ± 0.12	7.93 ± 2.09 *

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.4 海马 BDNF 蛋白表达 通过 Western blot 法得出, 与假手术组比较, 模型组大鼠海马内 BDNF 蛋白明显降低 ($P < 0.05$) ; 与模型组比较, 开心解

郁丸中、小剂量组及氟西汀组可显著增加海马内 BDNF 蛋白 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见图 2。



注: 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

图2 蛋白免疫印迹法测定开心解郁丸对大鼠海马组织中 BDNF 蛋白表达的影响 ($n=11$)

Fig. 2 BDNF protein by Western blot assay in hippocampus of VD rat treated with Kaixin Jieyu Pills ($n=11$)

3 讨论

根据多年治疗抑郁症的经验,本课题组提出“虚气留滞”病机理论,即元气亏虚,气血相失,气血津液运行失常,从而导致气滞、血瘀、痰凝、经络阻滞等。血管性抑郁患者,往往脏腑虚弱,元气亏虚,气血郁滞。若复受情感刺激,则气滞更重,郁滞与虚损互相影响,因此提出益气开郁的治法^[10]。临床实践中,运用开心散合四逆散加减形成的中药制剂开心解郁丸对血管性抑郁疗效显著。开心解郁丸处方中补虚以益气为主,选用人参大补元气,开郁以顺气为先,用柴胡疏肝解郁,二药合用培元开郁,共为君药;巴戟天补肾助阳,茯苓健脾安神,二药助人参培元固本;枳实行气通滞,赤芍养血活血,二药助柴胡开郁行滞,共为臣药;远志化痰解毒,甘草调和诸药,共为佐使药。全方合用,共奏培元通滞、益气开郁之功效。

常见的血管性抑郁模型包括衰老小鼠^[11]、高脂饲养加 CUMS^[12]、LBCCA 叠加 CUMS 后孤养^[13]等。LBCCA 叠加 CUMS 后孤养方法建立的血管性抑郁模型,从慢性脑缺血和负性压力环境分别模拟血管性抑郁发病的关键病理环节和社会心理因素^[9]。本研究从糖水试验、旷场试验和脑血流评价该血管性抑郁模型。结果显示,该模型大鼠糖水偏嗜度、运动距离和脑血流均明显降低,表明该模型较好地模拟了血管性抑郁的核心症状表现:快感缺乏、运动能力及探索能力下降和慢性脑缺血。

海马是抑郁症患者中枢神经系统易损部位之一。单胺递质学说和神经营养学说是目前抑郁症机理研究中接受程度较高的 2 种学说。神经营养因子在神经元存活、可塑性、神经发生和突触发生等方面发挥重要作用,其中 BDNF 表达最为广泛,是抑郁症病理生理学的中枢,在调节成年海马神经再生中起到关键作用^[14]。抑郁症与脑内单胺递质含有量变化或各神经递质之间的稳态失衡有关,5-HT、NE、DA 是中枢神经系统中重要的兴奋性神经递质^[15]。研究发现,CUMS 亦引起海马区单胺递质水平显著降低^[16]。目前常用的部分抗抑郁药具有增加单胺递质的作用。5-HT 与 BDNF 之间具有协同作用, BDNF 可以增强 5-HT 的信号转导,5-HT 可以刺激 BDNF 的表达^[17]。NA 具有神经元保护作用,NA 的降低会引起行为学的改变和 BDNF 的不足^[18]。DA 能递质系统功能缺陷会导致海马突触可塑性受损,从而出现认知功能的损害^[19]。开心解郁丸具有改善血管性抑郁大鼠抑郁样行为和增

加脑血流量的作用,可能与增加海马中 5-HT、NA 和 DA 等单胺递质水平、促进海马组织中 BDNF 蛋白表达的作用有关。

开心解郁丸和盐酸氟西汀在改善行为学、调增单胺递质和 BDNF 表达方面具有基本相当的水平。与盐酸氟西汀相比,开心解郁丸的优势在于增加血管性抑郁大鼠的脑血流量。这表明,对于伴发脑灌注量不足的抑郁症患者,开心解郁丸可能是一个更好的选择。开心解郁丸中人参、赤芍、枳实都有改善脑缺血的报道,其中枳实中的橙皮苷是开心解郁丸中含有量最高的生物活性物质^[9]。文献已证实橙皮苷能穿过血脑屏障^[20]和防治缺血/再灌注等病变引起的神经变性,促进大脑功能健康^[21]。因此,人参、赤芍和枳实可能在开心解郁丸改善脑灌注不足和减轻抑郁症中发挥较为关键的作用。

参考文献:

- [1] Taylor W D, Aizenstein H J, Alexopoulos G S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(9): 963-974.
- [2] Snead J R, Rindskopf D, Steffens D C, et al. The vascular depression subtype: evidence of internal validity[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(6): 491-497.
- [3] Gonzalez M, Tarraf W, Whitfield K, et al. Vascular depression prevalence and epidemiology in the United States[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(4): 456-461.
- [4] Snead J R, Culang-Reinlieb M E. The vascular depression hypothesis: an update[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19(2): 99-103.
- [5] van Praagh M. Can stress cause depression? [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2005, 6(Suppl 2): 5-22.
- [6] Bella R, Ferri R, Cantone M, et al. Motor cortex excitability in vascular depression[J]. *Int J Psychophysiol*, 2011, 82(3): 248-253.
- [7] Brunoni A R, Bensenor I M, Alves T C. Therapeutic interventions for vascular depression: a systematic review[J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2011, 33(4): 400-409.
- [8] 张晓南. 开心解郁汤治疗血管性抑郁症疗效观察[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [9] Pan J H, Lei X M, Wang J L, et al. Effects of Kaixinjieyu, a Chinese herbal medicine preparation, on neurovascular unit dysfunction in rats with vascular depression[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 291.
- [10] 张晓南, 黄世敬. 血管性抑郁症病机证治探讨[J]. 环球中医药, 2013, 6(6): 465-468.
- [11] Isingrini E, Belzung C, D'Audifret A, et al. Early and late-onset effect of chronic stress on vascular function in mice: a possible model of the impact of depression on vascular disease in aging[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19(4): 335-346.
- [12] 潘菊华, 王彦云, 黄世敬, 等. 血管性抑郁大鼠模型的建

- 立[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(6): 760-762.
- [13] Zhang X H, Huang S J, Wang Y Y, et al. Effects of Kaixin Jieyu Decoction on behavior and glial fibrillary acidic protein expression in cerebral hippocampus of a rat vascular depression model[J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(3): 223-228.
- [14] Sato Y, Chin Y, Kato T, et al. White matter activated glial cells produce BDNF in a stroke model of monkeys[J]. *Neurosci Res*, 2009, 65(1): 71-78.
- [15] 傅锦华. 新型抗抑郁中药舒肝解郁胶囊对抑郁模型大鼠的作用机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [16] Leyton M, Paquette V, Gravel P, et al. α -[¹¹C] methyl-tryptophan trapping in the orbital and ventral medial prefrontal cortex of suicide attempters [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16(3): 220-223.
- [17] Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(1): 73-83.
- [18] Francis B M, Yang J, Hajderi E, et al. Reduced tissue levels of noradrenaline are associated with behavioral phenotypes of the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(8): 1934-1944.
- [19] Jay T M, Rocher C, Hotte M, et al. Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses is impaired by loss of dopamine and stress: importance for psychiatric diseases [J]. *Neurotox Res*, 2004, 6(3): 233-244.
- [20] Youdim K A, Dobbie M S, Kuhnle G, et al. Interaction between flavonoids and the blood-brain barrier: *in vitro* studies [J]. *J Neurochem*, 2003, 85(1): 180-92.
- [21] hwang S L, Shih P H, Yen G C. Neuroprotective effects of citrus flavonoids [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60 (4): 877-885.

保肝合剂对急性免疫性肝损伤小鼠的保护作用

赵晨翔¹, 张雅敏^{2*}, 刘宏胜³, 刘子荣⁴

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193; 2. 天津市第一中心医院肝胆外科, 天津 300192;
3. 天津市第一中心医院卫生部危重病急救医学重点实验室, 天津 300192; 4. 天津医科大学一中心临床学院, 天津 300070)

摘要: 目的 研究保肝合剂(柴胡、黄芩、法半夏, 等)对刀豆蛋白A(ConA)诱导的小鼠急性免疫性肝损伤的保护作用。方法 将72只C57BL/6J小鼠随机分为6组:正常组, 模型组, 保肝合剂低、中、高剂量组(22.5、45、90 mg/kg)和联苯双酯组(100 mg/kg)。每日灌胃(ig)给予小鼠不同剂量保肝合剂14 d后, 末次ig后除正常组外, 各组均采用尾静脉注射ConA 20 mg/kg制备急性免疫性肝损伤模型。8 h后称重, 处死小鼠; 检测小鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及肝组织匀浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素(IFN- γ)、白介素1(IL-1)、白介素6(IL-6)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和鸟氨酸氨基甲酰转移酶(OCT)水平; 计算肝、脾指数并同时对肝组织进行病理学检查。结果 保肝合剂具有剂量依赖性地降低ConA所致小鼠急性肝损伤血清ALT、AST的升高($P < 0.05$), 降低肝匀浆中TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-6、OTC的水平($P < 0.05$)及降低肝、脾系数($P < 0.05$), 提高SOD的活性($P < 0.05$), 减轻ConA对肝组织的病理损伤程度。结论 保肝合剂对ConA所致小鼠急性免疫性肝损伤具有一定的保护作用, 其机制可能与增强清除自由基的能力从而抑制脂质过氧化以及减少炎性因子的释放相关。

关键词: 保肝合剂; C57BL/6J小鼠; 急性免疫性肝损伤; 刀豆蛋白A

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)06-1144-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2017.06.007

Protective effect of Baogan Mixture against acute immunologic liver injury induced by ConA in mice

收稿日期: 2016-06-27

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划(14JCYBJC24800); 国家自然科学基金面上项目(81370576)

作者简介: 赵晨翔(1990—), 男, 硕士生, 从事肝癌及相关药物的研究。Tel: 13920161770, E-mail: 1226228960@qq.com

*通信作者: 张雅敏(1973—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事肝胆胰疾病及相关药物的研究。Tel: 13802122219, E-mail: zhangyamin@medmail.com.cn