

半夏厚朴汤抗抑郁作用的研究 I

傅 强, 马世平^①, 瞿 融¹

(中国药科大学中药药理学教研室, 南京 210038; ¹南京中医药大学, 南京 210029)

摘 要 目的 研究半夏厚朴汤的抗抑郁作用。方法 采用小鼠强迫游泳、悬尾、育亨宾增强、高剂量阿扑吗啡拮抗等实验动物模型, 评价半夏厚朴汤的抗抑郁作用。结果 半夏厚朴汤 200~500 mg/kg 能显著缩短小鼠强迫游泳、悬尾不动时间, 50, 200, 500 mg/kg 能增强育亨宾对小鼠的毒性作用, 500 mg/kg 能拮抗阿扑吗啡降低小鼠体温作用。结论 半夏厚朴汤具有显著的抗抑郁作用。

关键词 半夏厚朴汤; 抗抑郁; 动物模型; 育亨宾; 阿扑吗啡; 拮抗

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)06-0514-04

半夏厚朴汤(Banxiahouputang)出自汉代张仲景的《金匱要略》, 由半夏、厚朴、茯苓、生姜和苏叶等药组成。该方具有行气散结、降逆化痰的功效, 原治梅核气, 临床上又多用于治疗抑郁症, 取得较好疗效^[1-3]。本实验初步探讨了半夏厚朴汤抗抑郁作用及其作用机制。

1 材料和方法

1.1 动物

ICR小鼠, 雄性, 体重 20~24 g, 由中国药科大学实验动物中心提供。动物分笼饲养, 室温 (22±1) °C, 食水自由。

1.2 药物

实验所用药材均购自南京药业股份有限公司药材分公司, 经中国药科大学秦民坚博士鉴定, 实验所用药材: 半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎, 厚朴为木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮, 茯苓为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核, 生姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎, 苏叶为唇形科植物紫苏 *Perilla frutescens* (L.) Britt 的干燥叶。半夏厚朴汤按原方比例配方, 用 10 倍量水煎煮两次, 合并滤液蒸干, 制备成浸膏干粉, 收率为 6.4%。盐酸氟西汀片 (fluoxetine hydrochloride tablets) 为常州四药制药有限公司产品, 批号 000530。碳酸锂 (lithium

carbonate) 为上海山海工学团实验二厂产品, 分析纯 (98%)。阿扑吗啡 (apomorphine hydrochloride hemihydrate) 为 Sigma 公司产品, 纯度 99%。育亨宾 (yohimbine hydrochloride) 为 Acros Organics 公司产品, 纯度 99%。

1.3 方法

1.3.1 分组及给药 小鼠随机分成 5 组, 分别为半夏厚朴汤低、中、高剂量组 (50, 200, 500 mg/kg), 阳性对照组采用氟西汀+碳酸锂 (20+250 mg/kg) 或氟西汀 (20 mg/kg), 空白对照组给予蒸馏水, 动物给药体积均为 0.2 ml/10 g。每日上午 8 时灌胃给药, 1 日 1 次, 连续 7 d。

1.3.2 开野实验 参照 Soubrie P 等^[4]方法, 小鼠末次灌胃给药 1 h 后, 将动物置于直径 30 cm 高 20 cm 底 19 等分的圆柱形盒子。比较各组小鼠 2 min 内行走路线与格子交叉点数。

1.3.3 强迫游泳实验 参照 Porsolt 等^[5,6]的方法, 小鼠末次灌胃给药 1 h 后, 将小鼠置于水深 10 cm 的玻璃皿 (高 20 cm, 直径 14 cm) 中, 水温 25°C, 观察 6 min, 比较各组小鼠在后 4 min 内的累计不动时间。

1.3.4 悬尾实验 参照 Steru 等^[7]的方法, 小鼠末次灌胃给药 1 h 后, 将小鼠尾端 2 cm 的部位贴在一根水平木棍上, 使动物成倒挂状态, 其头部离台面约 5 cm, 用板隔开相邻动物的视线。比较各组小鼠在 6 min 内累计不动时间。

1.3.5 育亨宾增强实验 参考 Quinton^[8,10]的方法, 小鼠末次灌胃给药 1 h 后, 各只小鼠皮下注射育亨宾

40 mg /kg 观察注射育亨宾 18 h后各组小鼠的死亡率。

1.3.6 高剂量阿扑吗啡拮抗实验 参考 Schelkunov^[9,10]的方法 小鼠末次灌胃给药 1 h后,测量肛温 (T₀),然后皮下注射阿扑吗啡 (16 mg /kg),30 min后再次测量肛温 (T₃₀),比较各组小鼠肛温变化的差异 (Δ T)

1.3.7 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,量反应资料组间比较用 *t*检验,质反应资料组间比较用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 开野实验

实验结果见表 1,给予半夏厚朴汤的小鼠自主活动与空白对照组比较没有显著变化 表明该药对小鼠自主活动无明显影响

Tab 1. Effects of oral administration Banxiahouputang and fluoxetine hydrochloride+ Li₂CO₃ for 7 d on open field test in mice ($\bar{x} \pm s, n= 15$)

Groups	Dose	Ambulation
Control (water)	0.2 ml/10 g	47± 27
Fluoxetine hydrochloride+ Li ₂ CO ₃	20+ 250 mg /kg	78± 20 *
Banxiahouputang	50 mg /kg	48± 16
	200 mg /kg	56± 25
	500 mg /kg	52± 25

^aThe levels of ambulation are expressed in the number of the crossing of route and graticule. * * *P* < 0.01 vs control

2.2 强迫游泳实验

实验结果见表 2 小鼠在强迫游泳模型中出现的不动状态反映了动物的绝望行为,可模拟人类的抑郁状态。该动物模型给予半夏厚朴汤 200 500 mg /kg 能显著减少小鼠强迫游泳不动时间,表明该方具有抗抑郁作用

Tab 2. Effects of oral administration Banxiahouputang and fluoxetine hydrochloride+ Li₂CO₃ for 7 d on immobility time in forced-swimming mice ($\bar{x} \pm s, n= 15$)

Groups	Dose	Immobility time (s)
Control	2 ml/100 g	89.6± 37.6
Fluoxetine hydrochloride+ Li ₂ CO ₃	20+ 250 mg /kg	26.9± 26.4 ***
Banxiahouputang	50 mg /kg	66.7± 43.8
	200 mg /kg	52.9± 43.3
	500 mg /kg	39.5± 33.5 ***

^aThe levels of immobility time are expressed in accumulative immobility time in later 4 min of 6 min test period. * *P* < 0.05, *** *P* < 0.001 vs control

2.3 悬尾实验

实验结果见表 3 小鼠在悬尾模型中出现的不动状态也反映了动物的绝望行为,给予半夏厚朴汤 200 500 mg /kg 在小鼠悬尾模型中能缩短小鼠不动时间,显示具有抗抑郁作用

Tab 3. Effects of oral administration Banxiahouputang and fluoxetine hydrochloride+ Li₂CO₃ for 7 d on immobility time in tail suspension mice ($\bar{x} \pm s, n= 15$)

Groups	Dose	Immobility time (s)
Control	2 ml/100 g	103.6± 31.2
Fluoxetine hydrochloride+ Li ₂ CO ₃	20+ 250 mg /kg	54.6± 38.5
Banxiahouputang	50 mg /kg	81.4± 38.8
	200 mg /kg	69.8± 36.4
	500 mg /kg	59.1± 40.9

2.4 小鼠育亨宾增强实验

实验结果见表 4,给予半夏厚朴汤 50 200 500mg /kg 能显著增加皮下注射育亨宾 40mg /kg 小鼠的死亡率 表明该方可能是通过影响 NE能神经传递,产生抗抑郁作用的

Tab 4. Effects of oral administration Banxiahouputang and Fluoxetine hydrochloride for 7 d on yohimbine potentiation model in mice ($\bar{x} \pm s, n= 20$)

Groups	Dose	Number of death	Rate of death(%)
Control	0.2ml/10g	1	5
Fluoxetine hydrochloride	20 mg /kg	9 *	45
Banxiahouputang	50 mg /kg	10 *	50
	200 mg /kg	9 *	45
	500 mg /kg	11 *	55

2.5 高剂量阿扑吗啡拮抗实验

实验结果见表 5,给予半夏厚朴汤 500 mg /kg 能显著拮抗高剂量阿扑吗啡所致小鼠体温下降。表明该方对中枢去甲肾上腺素重摄取及 或对去甲肾上腺素传递的影响

3 讨 论

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍,是一种以显著而持久的心境低落为主要临床特征的综合征,属于中医学郁症的范畴^[11]。随着现代社会多种应急因素的加剧,抑郁症已成为现代社会的常见病之一。抑郁症发病机制甚为复杂,至今尚未完全阐明。抑郁症的发生可能与脑内单胺类神经功能失衡有关。在抑郁症的生物学致病机制中,去甲肾上腺

Tab 5. Effects of oral administration Banxiahouputang and fluoxetine hydrochloride on antagonism of high dose of apomorphine in mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Groups	Dose	T ₀ (℃)	T ₃₀ (℃)	ΔT(℃)
Control	0.2 ml/10 g	37.8±0.7	33.3±1.0	4.5±1.3
Fluoxetine hydrochloride	20 mg/kg	37.8±0.5	35.3±1.0	2.6±0.9
Banxiahouputang	50 mg/kg	37.8±0.5	33.8±0.9	4.0±0.8
	200 mg/kg	37.8±0.7	33.7±1.1	4.1±1.3
	500 mg/kg	37.2±0.7	34.5±0.5	2.8±0.8

素(NE)假说和5羟色胺(5-HT)假说得到普遍认同。而抗抑郁症药物可能是通过单胺重吸收阻断和单胺氧化酶抑制作用,使突触间隙中单胺递质浓度增高,增强单胺类神经功能,长期用药后,又可以使脑内受体,如5-HT₂受体下调,影响脑单胺递质受体功能状态,从而发挥抗抑郁作用^[12,13]。

在强迫游泳模型和悬尾实验模型中,小鼠处于不动状态,反映了动物的绝望行为,可模拟人类的抑郁状态。半夏厚朴汤能显著缩短小鼠不动时间,显示了较强的抗抑郁作用,与其临床治疗抑郁症的有效性一致。

早期研究发现,NE和5-HT共存于同一神经的胞体和神经细胞末端,两种神经能存在着相互关系,这种相互关系已被生理和药理实验所证实^[14]。现有的大多数抗抑郁药不但阻断NE重摄取,而且也阻断5-HT的重摄取,它们通过阻断重摄取而抑制NE、5-HT等生物胺失活过程,引起NE、5-HT浓度升高,同时给予育亨宾,动物往往死于NE对中枢神经系统的毒性。药物对高剂量阿扑吗啡引起的小鼠体温下降的拮抗作用,也反映了药物对中枢去甲肾上腺素重摄取及/或对去甲肾上腺素传递的影响。试验结果表明,半夏厚朴汤显著增强育亨宾毒性,并显著抑制阿扑吗啡引起的小鼠体温下降。提示半夏厚朴汤的抗抑郁作用与阻断单胺类递质的重摄取有关。

参 考 文 献

[1] 丁德正(Ding DZ). 半夏厚朴汤治疗癔症抑郁型 104例临床观察[J]. 河南中医(*Henan Tradit Chin Med*), 1991, (3): 20-21.
[2] 简井未春. 半夏厚朴汤治疗抑郁症、抑郁状态的经验[J]. 新药

と临床, 1993, 42(9): 143-150.
[3] 刘岳(Liu Y), 顾伟(Gu W). 黄煌教授运用半夏厚朴汤的经验[J]. 国医论坛(*Forum Tradit Chin Med*), 1998, 13(4): 24-25.
[4] 李仪奎(Li YK)主编. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 329.
[5] Porsolt RD, Bertin A and Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants[J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1977, 229: 327-336.
[6] Nixon MK. Additive effects of Lithium and antidepressants in the forced swimming test: further evidence for involvement of the serotonergic system[J]. *Psychopharmacology*, 1994, 115: 59-64.
[7] Steru L, Chermat R, Thierry B, et al. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice[J]. *Psychopharmacology*, 1985, 85: 367-370.
[8] Malik JB. Potentiation of yohimbine-induced lethality in mice: predictor of antidepressant potential[J]. *Drug Dev Res*, 1983, 3: 357-363.
[9] Pawlowski L and Mazela H. Effects of antidepressant drugs, selective noradrenaline or 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors, on apomorphine-induced hypothermia in mice[J]. *Psychopharmacology*, 1986, 88: 240-246.
[10] Alpermann HG, Schacht U, Usinger P, et al. Pharmacological effects of Hoe 249: A new potential antidepressant[J]. *Drug Dev Res*, 1992, 25: 267-282.
[11] 王永炎(Wang YY)主编. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998. 274.
[12] 汪卫华(Wang WH), 王焕林(Wang HL), 孙剑(Sun J). 抗抑郁药的药理研究进展[J]. 国外医学精神病学分册(*Foreign Medical Science Section on Psychiatry*), 1997, 24(3): 154-158.
[13] 张均田(Zhang JT)主编. 现代药理学实验方法[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998. 1061.
[14] 张均田(Zhang JT)主编. 现代药理学实验方法[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998. 581.

Antidepressant Effect of Banxiahouputang I .

FU Qiang, M A Shi-Ping, QU Rong¹
Department of Pharmacology of the Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038; ¹Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

ABSTRACT **AIM** The purpose is to study the antidepressant effect of Banxiahouputang on animal models. **METHODS** The antidepressant effect of Banxiahouputang was evaluated through mice forced swimming test, mice tail suspension test, and antagonism of high dose of apomorphine and yohimbine potentiation model in mice. **RESULTS** Banxiahouputang significantly decreased the accumulative immobility time of mice treated with Banxiahouputang 200 and 500 mg /kg /day in mice forced swimming test and mice tail suspension test. Banxiahouputang significantly increased the death rate of mice treated with Banxiahouputang 50, 200 and 500 mg /kg /day in yohimbine potentiation model. Banxiahouputang significantly decreased the range of apomorphine-induced hypothermia in mice treated with Banxiahouputang 500 mg /kg /day. **CONCLUSION** Banxiahouputang had obvious effect of antidepressant. **KEY WORDS** Banxiahouputang; Antidepressant; Animal models; Yohimbine; Apomorphine

。 新动向。

我国中药产业发展六大重点

中药具有巨大的开发潜力和产业发展前景,已成为全世界新药开发和医药产业发展的方向之一。科技部副部长李学勇在“ 2002 中医药现代化国际科技大会 ”开幕式上首次披露了我国新世纪中药产业化的发展战略和六大重点。

根据新的发展形势和需求及中国中药现代化发展的任务,国家已确定了新世纪中药现代化的发展战略:以创新为核心,加速中药现代化进程;以标准为重点,提高中药产品质量;面向市场,积极推进中药产业发展;加强中药资源及生态环境保护,保障中药产业可持续发展;优势集成,共同推进中药现代化发展;中医中药相互促进,协同发展。

据介绍,围绕这个发展战略,经过慎重研究论证,我国中药现代化发展重点已被最终确定。加快创新平台建设。我国将充分吸纳各方面力量,加强新技术的应用和创新,建立和完善中药筛选、药效评价、安全评价、临床评价、不良反应监测及生产技术、工艺和质量控制研究技术平台;发挥优势,突出特色,整体布局,建立种植、研究、开发、生产有机配合、协调发展的中药产业基地;加强中药国家重点实验室、中药国家工程和技术研究中心、信息共享平台等基础设施、支撑条件平台的建设,改善中药研究开发实验条件,提高仪器设备装备水平和实验动物标准。

加速中药标准化研究。我国将加强中药材规范化种植和中药饮片炮制规范研究,全面提高中药材和中药饮片的质量;建立国家中药标准物质库,提高中药质量控制水平,大力推行和实施多方面的质量规范,提高全行业标准化水平。

运用现代科学技术,加强中药基础理论研究。多学科配合深入进行中药药效物质基础、作用机理、方剂配伍规律等研究,积极开展中药基因组学、蛋白组学等的研究;重视中医药基础理论的研究与创新,特别是与中药现代化发展密切相关的理论研究。

报告还介绍了加快中药产品创新,优势产业培育,中药资源保护和可持续利用等几个发展重点。