

半夏厚朴汤抗抑郁作用的研究 I

傅 强, 马世平^①, 瞿 融¹(中国药科大学中医药药理学教研室, 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《金匮要略》, 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, 临幊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 的部位贴在一棍水平木棍上, 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 参照 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 (ΔT)。

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 gridule. * * 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 50 200 500 mg /kg 能显著增加皮下注射育亨宾 40 mg /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	0.2 ml /10 g	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 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, 属于中医学抑郁症的范畴^[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 Banxiaohoutang and fluoxetine hydrochloride on antagonism of high dose of apomorphine in mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Groups	Dose	T_0 (°C)	T_{30} (°C)	ΔT (°C)
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
Banxiaohoutang	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-HT 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 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痰郁型 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

与临床, 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] Poisolt 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 M K. 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] Maligne JB. Potentiation of yohimbine-induced lethality in mice: predictor of antidepressant potential [J]. Drug Dev Res, 1983, 3: 357-363.
 [9] Pawłowski 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, MA 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 antidepression.

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。