

菖郁导痰汤对抑郁大鼠模型额叶 5-HT2AR 及其 mRNA 表达的干预

孙林^{1,2}, 谢忠礼², 郭选贤^{2*}, 夏小军¹

(1. 甘肃省庆阳市中医院,甘肃 庆阳 745000; 2. 河南中医学院热病研究所,郑州 450008)

[摘要] 目的:观察菖郁导痰汤对抑郁大鼠模型大脑额叶 5-羟色胺受体 A2(5-HT2AR)及其 mRNA 表达的干预,分析抑郁症的发病机制。**方法:**经 Open-Field 法^[1-3]评分测定评分相近的 48 只 SD 普通级大鼠,随机分为 4 组:空白对照、模型组、菖郁导痰汤 3.9 g·kg⁻¹组、氟西汀 0.36 mg·kg⁻¹组。每组 12 只。采用孤养和长期不可预见的慢性应激 21 d 造成大鼠抑郁症模型,然后开始给药(ig)连续 21 d,取脑,免疫组化法检测与 5-HT2AR,原位杂交法测 5-HT2AR mRNA 的表达。**结果:**与对照组比,模型组 5-HT2AR 和 mRNA 的表达数量明显下降,且 5-HT2AR/mRNA 增高($P<0.01$);与模型组比,菖郁导痰汤组 5-HT2AR 和 mRNA 表达升高,5-HT2AR/mRNA 下降($P<0.01$)。**结论:**抑郁症发病可能与 5-HT2AR 及其 mRNA 的表达下降有关;菖郁导痰汤有抗抑郁作用,其抗抑郁作用机制可能是通过上调 5-HT2AR 及其 mRNA 的表达。

[关键词] 菖郁导痰汤;抑郁症;方剂;实验研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2011)06-0223-02

抑郁症是由各种原因引起的以抑郁为主要症状的一组心境障碍或情感障碍,是一组以抑郁心境自我体验为中心的临床症状群或状态^[1]。世界卫生组织推测在未来 20 年内,抑郁症将是致残疾的第二大杀手^[2-3]。菖郁导痰汤是从《温病大全》的菖蒲郁金汤配合《济生方》的导痰汤加减而成,具有化痰解郁、开窍醒神、调畅气机之功效,针对抑郁症以气机郁滞为先导,兼有痰湿阻滞之症,本实验以菖郁导痰汤为代表,探讨祛痰解郁之大法对抑郁大鼠模型额叶 5-HT2AR 及其 mRNA 表达的影响。

1 材料和方法

1.1 动物 普通级成年 SD 大鼠,体重(200±20)g,雌雄各半,(由华中科技大学同济医学院动物试验中心提供,许可证号 SCXK(鄂)2004-0007,Open-Field 评分无差异的大鼠 48 只。

1.2 药物 菖郁导痰汤,由江阴天江药业有限公司生产的单味药粉剂用生理盐水配制成 0.39 g·mL⁻¹备用。盐酸氟西汀胶囊,20 mg/粒,由上海中西制药

有限公司生产,批号 060701。

1.3 试剂与仪器 免疫组化染色试剂盒及 HTR2AR 原位杂交检测试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)。PCR 仪(CSA22.2NO1010-1 型);图象分析仪(奥林巴斯 256 型);电子天平(上海 YP1201N 型);冷冻切片机,(德国莱卡 LK-100 型)。

1.4 分组、造模、给药 经 Open-Field 法^[1]评分测定评分相近的 48 只 SD 普通级大鼠,雌雄各半,随机分为对照组、模型组、菖郁导痰汤组、氟西汀组共 4 组,每组 12 只。对照组雌雄分组每笼饲养 6 只的群养法,各模型组孤养,且接受 21 d 各种不同的应激,包括冰水游泳、热应激、电击足底、摇晃、禁食、禁水、夹尾、昼夜颠倒(以室内开灯为原则)等刺激,每种刺激每周 1 次,随机给予,7 d 为 1 个周期共 21 d 造模。21 d 后开始给药,菖郁导痰汤组 3.9 g·kg⁻¹,氟西汀组 0.36 mg·kg⁻¹溶于生理盐水 2 mL/只 ig,对照组正常饲养,模型组等量生理盐水 ig,连续 3 周。于末次药后 2 h 断颈取材。

1.5 标本处理 取大鼠全脑活标本,分离额叶,置 4% 多聚甲醛中固定,常规制片。免疫组化法检测 5-HT2AR;原位杂交法测 5-HT2AR-mRNA 的表达。

1.6 图片处理 在显微镜 200 倍视野下每张切片随机选取 5 个视野,计算阳性反应数量,取 5 个视野的平均值。

1.7 数据处理 以 SPSS13.0 统计软件包进行统计

[收稿日期] 2010-11-16
[第一作者] 孙林,医学硕士,主治医师,从事中医治疗感染性疾病及抑郁症临床研究,Tel:15109475206,E-mail:hongcang200501yjs@126.com
[通讯作者] * 郭选贤,Tel:13613803659,E-mail:hngxxian@163.com

处理。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 菖郁导痰汤对大鼠大脑额叶 5-HT2AR 及其 mRNA 表达的影响 与对照组比,模型对照组 5-HT2AR 明显下降($P < 0.01$);模型对照组 mRNA 的

表达数量明显下降($P < 0.01$)且 5-HT2AR/mRNA 比值增高($P < 0.01$)。与模型对照组比,菖郁导痰汤组额叶 5-HT2AR 明显升高;mRNA 表达明显升高,且以上指标的改善均优于阳性对照药氟西汀组($P < 0.01$)。5-HT2AR/mRNA 比值下降(均 $P < 0.01$)。

表 1 菖郁导痰汤对大鼠大脑额叶 5-HT2AR 及其 mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	额叶 5-HT2AR	额叶 mRNA 的表达	5-HT2AR/mRNA
对照	—	76.9 ± 14.0 ¹⁾	55.3 ± 6.2 ¹⁾	1.4 ± 0.2 ¹⁾
模型	—	55.2 ± 9.1	16.7 ± 3.0	4.9 ± 1.4
氟西汀	3.6 × 10 ⁻⁴	58.3 ± 6.2	60.7 ± 3.6 ¹⁾	1.1 ± 0.1 ¹⁾
菖郁导痰汤	3.9	81.6 ± 10.7 ^{1,2)}	53.4 ± 5.9 ^{1,2)}	1.7 ± 0.3 ^{1,2)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$;与氟西汀组比²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

5-HT2AR 在抑郁症病因和抗抑郁剂机制中研究较多,王立伟等人认为^[4]抑郁症发病与 5-HT2AR 降低有关。但有人认为^[5]5-HT2AR 与抑郁症患者未见明显相关,提示 5-HT2AR 基因可能不是单相抑郁症发病的风险基因之一。

抑郁症属祖国医学“郁证”范畴,认为郁症的发生主要因为阳气不足、气机郁滞,所表现的全身功能低下的抑郁状态。郁症病因虽多,但其因素不外乎气、血、痰、湿、热、食等 6 种,即《丹溪心法》之“六郁”说。正如《中医内科决要》^[6]一书中云:“情志不舒郁症生,六郁总由气郁成”,气郁是郁症的原始病因,多见疾病早期阶段,随着病情的发展,其他“五郁”渐见,而以痰郁最为常见,且六郁中都程度不同的存在着“痰气郁结”之因素。可以认为“痰”是影响郁病发生和加重的直接的、关键的因素。故认为“痰”是抑郁症进展的直接原因,且贯穿该病的全过程。本实验所用的菖郁导痰汤是《温病大全》菖蒲郁金汤,配合《济生方》的导痰汤加减而来,立祛痰解郁之大法,组方具有化痰解郁、开窍醒神,调畅气机之功效。本研究在模型复制后,再给予灌胃治疗,发现抑郁模型额叶 5-HT2AR 及其 mRNA 的表达与模型组比较均升高,起到抗抑郁的效果。

本实验提示,慢性应激模型大鼠额叶的 5-HT2AR 及其 mRNA 表达降低,是模型大鼠处于抑郁

状态,经菖郁导痰汤治疗后,5-HT2AR 及其 mRNA 表达均与正常对照组相当水平。我们可以初步推测,抑郁症的发病机制可能与 5-HT2AR 及其 mRNA 的表达水平降低有直接关系;同时也表明祛痰解郁之法治疗抑郁症具有一定可靠性,本方具有一定抗抑郁效果,抗抑郁机制有可能是通过调节 5-HT 神经系统活动的抑制状态,干预了 5-HT2AR 及其 mRNA 的表达有关。

[参考文献]

[1] 谢忠礼. 加味四逆散对恶劣心境障碍模型大鼠行为学影响[J]. 陕西中医学院学报,2004,7(4):60.
[2] 沈渔邨. 精神病学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2003:426.
[3] World Health Organization. The world health report 2001. Mental health, new understanding, new hope[C]. Geneva, Switzerland; WHO Marketing and Dissemination, 2001,288(5463):39.
[4] 王立伟 江三多 汪栋祥,等. 5-羟色胺 6 受体基因多态性与抑郁症的关联研究[J]. 中华精神科杂志,2000,11(4):216.
[5] 汪广剑,仲爱芳,张理义,等. 单相抑郁症与 5-羟色胺 2A 受体基因多态性的关联研究[J]. 四川精神卫生,2002,15(3):147.
[6] 郭选贤. 中医内科决要[M]. 郑州:河南科学技术出版社,1994:77.

[责任编辑 何伟]