

人参总皂苷和远志总苷配伍对小鼠抗抑郁作用

孙秀萍^{1,2}, 李腾飞^{1,3}, 石哲¹, 刘进修¹, 潘瑞乐¹, 王立为¹, 刘新民¹

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193;
2. 山东中医药大学 药理教研室, 济南 250355; 3. 广西医科大学, 南宁 530021)

【摘要】 目的 确定人参总皂苷(GTS)和远志总苷(PTG)抗抑郁配伍剂量比例,形成参远苷(SGY)制剂,为研制开发抗抑郁新药提供实验数据。方法 采用析因设计方法,GTS和PTG均选取25、50、100 mg/kg三个剂量,按照完全随机的两因素3×3实验设计,得到参远苷的9个不同配比组。C57BL/6J小鼠(用于悬尾实验)和ICR小鼠(用于强迫游泳实验)随机分为对照组、阳性药组(10 mg/kg,帕罗西汀用于悬尾实验;阿米替林用于强迫游泳实验)及参远苷的9个不同配比组,共11组。灌胃给药7 d,观察各组对悬尾或强迫游泳实验小鼠不动时间的影响,并通过空场实验观察参远苷各配比对小鼠自主活动的影响。参远苷与单味GTS、PTG的抗抑郁作用比较实验中,C57BL/6J小鼠(用于悬尾实验)和ICR小鼠(用于强迫游泳实验)随机分为对照组、阳性药组(10 mg/kg,帕罗西汀用于悬尾实验;阿米替林用于强迫游泳实验)、参远苷低中高剂量组(37.5、75、150 mg/kg)、GTS和PTG各四个剂量组(均为18.75、37.5、75、150 mg/kg),共13组。灌胃给药7 d,观察各组对悬尾或强迫游泳实验小鼠不动时间的影响。结果 析因设计结果表明,GTS和PTG之间无交互效应。参远苷配比组75 mg/kg(GTS:PTG为50:25)及150 mg·kg⁻¹(GTS:PTG为100:50)显著并稳定缩短悬尾或强迫游泳不动时间($P < 0.05$),得出GTS和PTG的剂量配伍比例为2:1。空场实验结果显示,参远苷各配比对小鼠运动总路程无影响。参远苷与单味GTS、PTG抗抑郁作用比较实验结果显示,GTS 75、150 mg/kg缩短悬尾实验小鼠不动时间($P < 0.01$, $P < 0.05$),对强迫游泳实验小鼠不动时间无影响。PTG 18.75、37.5 mg/kg缩短强迫游泳实验小鼠不动时间($P < 0.01$, $P < 0.05$),对悬尾实验小鼠不动时间无影响。参远苷 75、150 mg/kg缩短悬尾实验小鼠不动时间($P < 0.05$)。同时,参远苷 37.5、75 mg/kg缩短强迫游泳实验小鼠不动时间($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论 GTS和PTG以2:1的比例形成的参远苷(SYG)制剂,质量容易控制,作用机制多样,符合抑郁症复杂多样的发病机制,优于单味GTS和PTG,进一步研究之后,有可能成为新型的抗抑郁药物。

【关键词】 人参;远志;抗抑郁;悬尾;强迫游泳;析因设计

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)06-0030-07

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.06.008

Study of Antidepressant-like Effects of Combination of Ginseng Total Saponins and Polygala Tenuifolia Total Glycosiders in Mice

SUN Xiu-ping^{1,2}, LI Teng-fei^{1,3}, SHI Zhe¹, LIU Jin-xiu¹, PAN Rui-le¹, WANG Li-wei¹, LIU Xin-min¹

(1. Research Center of Pharmacology and Toxicology, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China;

2. Department of Pharmacology, Shandong University of Traditional Chinese Medicine,

Jinan 250355, China; 3. Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Objective To investigate the antidepressant-like effects of combination of ginseng total saponins

[基金项目] 国家科技重大专项课题-重大新药创制项目(2009ZX09103-336;2009ZX09502-014); 对欧科技合作专项(0901)。

(GTS) and *polygala tenuifolia total glycosiders* (PTG) in mice. **Method** The factorial design analysis of variance (ANOVA) was employed to investigate the appropriate combination of GTS and PTG. The forced swim and tail suspension test were performed to evaluate the efficacy of SYG. Open field test was used to assess the psycho-stimulant side-effects. C57BL/6J mice (for tail suspension test) and ICR mice (for forced swim test) were randomly separated into 11 groups ($n = 10$): control (distilled water), positive control (10 mg/kg, paroxetine for TST, amitriptyline for FST), or treated with SYG (nine groups). All drugs and water were administered by gastric gavages (20 mL/kg) once daily for seven days. The behavioural tests in mice were conducted on the 7th day after the last administration. To compare the antidepressant effects of SYG, GTS and PTG, C57BL/6J mice (for tail suspension test) and ICR mice (for forced swim test) were randomly separated into 13 groups ($n = 10$): control (distilled water), positive control (10 mg/kg, paroxetine for TST, amitriptyline for FST), or treated with SYG (37.5, 75, 150 mg/kg), GTS, PTG (18.75, 37.5, 75, 150 mg/kg). All drugs and water were administered by gastric gavages (20 mL/kg) once daily for seven days. The behavioural tests in mice were conducted on the 7th day after the last administration. **Results** In the factorial design, SYG reduced the immobility time in the tail suspension and forced swim test at doses of 75 mg/kg (GTS: PTG = 50:25) and 150 mg/kg (GTS: PTG = 100:50) ($P < 0.05$). Accordingly, the appropriate combination of GTS and PTG was 2:1. SYG did not produce significant effects on the locomotor activity in the open-field test. In the subsequent test, GTS reduced the immobility time in the tail suspension test at doses of 75, 150 mg/kg ($P < 0.01, P < 0.05$), but did not reduce the immobility time in the forced swim test. PTG reduced the immobility time in the forced swim test at doses of 18.75, 37.5 mg/kg ($P < 0.01, P < 0.05$), but did not reduce the immobility time in the tail suspension test. However, SYG reduced the immobility time both in the forced swim and tail suspension test at doses of 37.5 ~ 150 mg/kg ($P < 0.01, P < 0.05$). **Conclusion** The prescription composed of GTS and PTG could be used as a potential effective antidepressant candidate drug after further research has been done.

【Key words】 *Ginseng*; *Polygala tenuifolia*; Antidepressant; Tail suspension test; Forced swim test; Factorial design

抑郁症是一种以显著而持久的兴趣缺失、心境低落为主要特征的慢性、反复发作性情感性精神障碍。随着人类生活方式的改变,如生活节奏的加快和竞争的日趋激烈等,抑郁症的发病率越来越高,WHO 预测,至 2020 年,抑郁症将成为继心血管疾病之后的第二大类流行疾病^[1]。抑郁症是自杀的重要危险因素之一,90% 的自杀与与抑郁症相关^[2]。同时,抑郁症经常伴发心脑血管疾病、糖尿病、阿尔茨海默氏病及肿瘤等^[3]。抑郁症的高发病率、高致残率和高致死率严重危害着人类身心健康。

抑郁症的治疗并不容乐观。抗抑郁的化学药物存在一系列问题,如起效慢、易复发及诸多不良反应等^[4]。目前,人们将抗抑郁药物的研发更多的转向了传统医药领域。人参和远志在临床上经常配伍应用于抑郁症的治疗,其代表方剂如开心散、定志小丸等,在动物实验及临床研究中均表现出良好的抗抑郁作用^[5-8]。文献报道,人参和远志抗抑郁的有效成分分别为 GTS 和 PTG^[9,10]。为开发质量稳定可控的抗抑郁中药,本文利用析因设计方法,采用悬尾实验和强迫游泳实验作为行为学检测方法,确定 GTS 和 PTG 合适的剂量配伍比例,拟开

发出新型抗抑郁中药新药候选药-参远甘 (SYG) 制剂。

1 材料和方法

1.1 药物和试剂

GTS、PTG 由中国医学科学院药用植物研究所天然药物化学中心提供。帕罗西汀 (paroxetine Hydrochloride) 由中国食品药品检定研究院提供,批号为 100357-200301。阿米替林由 sigma 公司提供,批号为 076K1724。

1.2 动物

清洁级健康成年雄性 C57BL/6J 小鼠和 ICR 小鼠,体重 22 ~ 24 g。由中国医学科学院动物实验中心提供,许可证号:SCXK(京)2009-0007,动物使用许可证:SYXK(京)2008-0019,饲养期间给予小鼠标准颗粒饲料及纯净饮水。

1.3 仪器

悬尾计算机实时检测分析处理系统(由中国医学科学院药用植物研究所,鑫海华仪科技有限公司,航天员科研训练中心,北京北大未名生物工程集团有限公司联合研制开发);空场实验计算机图像实时检测分析处理系统(由中国医学科学院药用

植物研究所、中国航天员科研训练中心、北京三维拓盟数字影像技术有限公司联合研制开发)。

1.4 实验方法

1.4.1 GTS 和 PTG 配比析因设计实验

根据实验室前期筛选工作, GTS 和 PTG 均选择在 25 ~ 100 mg/kg 的剂量范围, 两药均选取 25、50、100 mg/kg 三个剂量。在析因设计实验中, 设定 GTS 和 PTG 两个因素。二者均设定 3 个水平, 即 25、50、100 mg/kg 三个剂量。根据完全随机的两因素 3x3 实验设计, 得到 9 个参远苷配比。采用悬尾和强迫游泳两种行为学检测方法, 结合析因设计主效应和交互效应分析, 对参远苷的配比进行筛选和确认。

1.4.1.1 小鼠悬尾实验

C57BL/6J 小鼠随机分为 11 组, 即空白对照组(蒸馏水)、帕罗西汀组(10 mg/kg)、参远苷各配比组(9 个组), 每组 10 只。各组均给予 0.2 mL/10g, 连续灌胃给药 7 d, 于末次给药后 1 h 进行悬尾实验。悬尾实验计算机实时检测分析处理系统由 8 个悬尾箱, 传感器与信号调理单元, 采集传输电路和采集分析软件组成。每只悬尾箱对应一只传感器, 传感器下方连接挂钩, 用于悬挂动物尾部。将小鼠尾端(在距尾尖 1 cm 处)用胶布固定在挂钩上, 使其呈倒悬状态, 小鼠挣扎时的张力变化信号由传感器接收, 通过信号调理单元和采集传输电路, 数字化后送往 PC 机。悬尾实验计算机实时检测分析处理系统自动记录小鼠在 6 min 内的累计不动时间。

1.4.1.2 小鼠强迫游泳实验

ICR 小鼠分组、给药方式及剂量同 1.4.1.1, 阳性对照组灌胃给予阿米替林 10 mg/kg。连续给药 7 d, 第七天空场实验之后, 进行强迫游泳实验。根据 Porsolt 等的方法^[11], 将小鼠单个放入水深 10 cm 的圆形玻璃容器中(高 20 cm, 直径 18 cm), 水温 25 ℃。记录 6 min 内小鼠的活动状态, 并计算后 4 min 内小鼠的累计不动时间。判断不动的标准为小鼠在水中停止挣扎, 或呈漂浮状态, 仅有细小的肢体运动。

1.4.1.3 小鼠空场实验

小鼠强迫游泳实验, 连续给药 7 d, 末次给药 1 h 后, 进行空场实验, 检测小鼠自主活动。采用王琼等研制的空场实验计算机实时检测分析处理系

统^[12], 将小鼠沿桶壁放入空场, 观察 10 min, 系统自动记录动物的自发活动, 如总路程等。

1.4.2 参远苷合适剂量配比与单味 GTS 和 PTG 抗抑郁作用比较

1.4.2.1 小鼠悬尾实验

C57BL/6J 小鼠随机分为 13 组, 即空白对照组(蒸馏水)、阳性对照组(帕罗西汀 10 mg/kg)、参远苷高中低剂量组(150、75、37.5 mg/kg)、GTS 和 PTG 四个剂量组(均为 150、75、37.5、18.75 mg/kg)。各组均给予 0.2 mL/10g, 连续灌胃 7 d。于末次给药后, 进行悬尾实验检测, 方法同 1.4.1.1, 观察动物在 6 min 内的累计不动时间。

1.4.2.2 小鼠强迫游泳实验

ICR 小鼠分组、给药方式及剂量同 1.4.2.1, 阳性对照组灌胃给予阿米替林 10 mg/kg, 于末次给药后, 进行强迫游泳实验, 方法同 1.4.1.2, 观察动物在后 4 min 内的累计不动时间。

1.5 统计学处理

实验数据采用表示, 用 SPSS16.0 软件进行统计学处理, 采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 参远苷配比析因设计实验结果

2.1.1 参远苷配比析因设计交互效应分析结果

悬尾实验和强迫游泳实验析因设计交互效应结果显示, $P > 0.05$, 认为两药无交互作用。即 GTS 和 PTG 配比表现出的效应, 为两药效应的相加作用。

2.1.2 参远苷配比析因设计悬尾实验结果

如表 1 所示, 参远苷(50:25)、参远苷(50:100)、参远苷(100:50)显著缩短小鼠悬尾不动时间。与对照组相比, 均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。帕罗西汀(10 mg/kg)缩短小鼠悬尾不动时间更为显著($P < 0.001$)。参远苷(25:25)、参远苷(25:50)、参远苷(100:25)、参远苷(50:50)及参远苷(100:100)与对照组相比, 无显著性差异。综合以上结果, GTS 和 PTG 2:1 的比例(50:25, 100:50)可显著、稳定缩短小鼠悬尾不动时间, 而二者其他配比组缩短小鼠悬尾不动时间作用不稳定或无作用。

2.1.3 参远苷配比析因设计强迫游泳实验结果

表 1 参远苷配比对小鼠悬尾实验不动时间的影响 (n = 10)

Tab.1 Effect of SYG on tail suspension test (n = 10)

组别 Groups	剂量 (mg/kg) Drug doses	不动时间 (s) Immobility time
对照组 Control group	—	155.50 ± 7.089
帕罗西汀组 Paroxetine group	10	31.50 ± 15.899 **
参远苷 (GTS: PTG = 25: 25) SYG (GTS: PTG = 25: 25)	50	146.78 ± 12.857
参远苷 (GTS: PTG = 25: 50) SYG (GTS: PTG = 25: 50)	75	150.30 ± 5.800
参远苷 (GTS: PTG = 25: 100) SYG (GTS: PTG = 25: 100)	125	136.57 ± 11.830
参远苷 (GTS: PTG = 50: 25) SYG (GTS: PTG = 50: 25)	75	110.14 ± 8.294 **
参远苷 (GTS: PTG = 50: 50) SYG (GTS: PTG = 50: 50)	100	150.80 ± 11.160
参远苷 (GTS: PTG = 50: 100) SYG (GTS: PTG = 50: 100)	150	117.44 ± 9.685 *
参远苷 (GTS: PTG = 100: 25) SYG (GTS: PTG = 100: 25)	125	133.25 ± 8.154
参远苷 (GTS: PTG = 100: 50) SYG (GTS: PTG = 100: 50)	150	107.38 ± 12.444 **
参远苷 (GTS: PTG = 100: 100) SYG (GTS: PTG = 100: 100)	200	129.89 ± 9.249

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. GTS:人参总皂苷,PTG:远志总苷

Note: compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. GTS: *ginseng total saponins*, PTG: *polygala tenuifolia total glycosiders*

表 2 参远苷配比对强迫游泳实验不动时间的影响 (n = 10)

Tab.2 Effect of SYG on forced swim test (n = 10)

组别 Groups	剂量 (mg/kg) Drug doses	不动时间 (s) Immobility time
对照组 Control group	—	148.14 ± 9.627
阿米替林 Amitriptyline group	10	89.14 ± 11.171 **
参远苷 (GTS: PTG = 25: 25) SYG (GTS: PTG = 25: 25)	50	101.67 ± 9.245 **
参远苷 (GTS: PTG = 25: 50) SYG (GTS: PTG = 25: 50)	75	138.00 ± 8.280
参远苷 (GTS: PTG = 25: 100) SYG (GTS: PTG = 25: 100)	125	120.00 ± 9.818
参远苷 (GTS: PTG = 50: 25) SYG (GTS: PTG = 50: 25)	75	91.56 ± 9.138 **
参远苷 (GTS: PTG = 50: 50) SYG (GTS: PTG = 50: 50)	100	121.44 ± 12.380
参远苷 (GTS: PTG = 50: 100) SYG (GTS: PTG = 50: 100)	150	124.00 ± 3.761
参远苷 (GTS: PTG = 100: 25) SYG (GTS: PTG = 100: 25)	125	123.30 ± 5.839
参远苷 (GTS: PTG = 100: 50) SYG (GTS: PTG = 100: 50)	150	110.71 ± 8.744 *
参远苷 (GTS: PTG = 100: 100) SYG (GTS: PTG = 100: 100)	200	121.82 ± 9.930

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. GTS:人参总皂苷,PTG:远志总苷

Note: compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. GTS: *ginseng total saponins*, PTG: *polygala tenuifolia total glycosiders*

如表 2 所示,参远苷 (25: 25)、参远苷 (50: 25) 及参远苷 (100: 50) 显著缩短小鼠强迫游泳不动时间,与对照组相比,具有显著性差异 ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$)。而参远苷 (25: 50)、参远苷 (50: 50)、参远苷 (25: 100)、参远苷 (50: 100) 及参远苷 (100: 100) 与对照组相比,无显著性差异。综合以上结果,GTS 和 PTG 2: 1 的比例 (50: 25, 100: 50) 可显著、稳定缩短小鼠强迫游泳不动时间,而二者其他配比组缩短小鼠强迫游泳时间作用不稳定或无作用。

综合参远苷各配比悬尾实验和强迫游泳实验结果,GTS 和 PTG 2: 1 比例抗抑郁作用稳定,是其抗抑郁作用较为合适的比例。

2.1.4 参远苷配比对小鼠空场实验总路程的影响

如表 3 所示,参远苷各配比组对小鼠自主活动实验总路程的影响,与对照组相比,无显著性差异。

2.2 参远苷与单味 GTS 和 PTG 抗抑郁作用比较实验结果

2.2.1 悬尾实验结果如表 4 所示,参远苷 75、150 mg/kg、GTS 75、150 mg/kg 可显著缩短小鼠悬尾不动时间,与对照组比较,具有显著性差异 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$),帕罗西汀缩短小鼠悬尾不动时间更为显著 ($P < 0.01$)。而 PTG 各剂量组均不能缩短小鼠悬尾不动时间。

2.2.2 强迫游泳实验结果

表 3 参远甘配比对小鼠空场实验总路程的影响 (n = 10)
Tab.3 Effect of SYG on total distance in the open field test (n = 10)

组别 Groups	剂量 (mg/kg) Drug doses	总路程 (cm) Total distance
对照组 Control group	-	2592.61 ± 1310
阿米替林 Amitriptyline group	10	1900.00 ± 1468
参远甘 (GTS:PTG = 25:25) SYG (GTS:PTG = 25:25)	50	2207.62 ± 1673
参远甘 (GTS:PTG = 25:50) SYG (GTS:PTG = 25:50)	75	2453.87 ± 1315
参远甘 (GTS:PTG = 25:100) SYG (GTS:PTG = 25:100)	125	2228.2 ± 464.35
参远甘 (GTS:PTG = 50:25) SYG (GTS:PTG = 50:25)	75	2136.26 ± 912
参远甘 (GTS:PTG = 50:50) SYG (GTS:PTG = 50:50)	100	2501.05 ± 695
参远甘 (GTS:PTG = 50:100) SYG (GTS:PTG = 50:100)	150	2143.29 ± 847
参远甘 (GTS:PTG = 100:25) SYG (GTS:PTG = 100:25)	125	2677.41 ± 878
参远甘 (GTS:PTG = 100:50) SYG (GTS:PTG = 100:50)	150	2476.84 ± 550
参远甘 (GTS:PTG = 100:100) SYG (GTS:PTG = 100:100)	200	2105.43 ± 841

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. GTS:人参总皂苷, PTG:远志总苷

Note: compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. GTS: *ginseng total saponins*, PTG: *polygala tenuifolia total glycosiders*

表 4 参远甘、GTS、PTG 对悬尾实验不动时间的影响 (n = 10)
Tab.4 Effect of SYG, GTS and PTG on tail suspension test (n = 10)

组别 Groups	剂量 (mg/kg) Drug doses	不动时间 (s) Immobility time
对照组 Control group	-	151.00 ± 7.703
帕罗西汀 Paroxetine group	10	53.00 ± 11.832 **
参远甘 (SYG)	37.5	136.56 ± 10.639
参远甘 (SYG)	75	108.17 ± 10.271 *
参远甘 (SYG)	150	95.67 ± 10.376 **
人参总皂苷 (GTS)	18.75	123.10 ± 16.782
人参总皂苷 (GTS)	37.5	120.67 ± 14.958
人参总皂苷 (GTS)	75	106.56 ± 10.183 **
人参总皂苷 (GTS)	150	98.29 ± 7.577 **
远志总苷 (PTG)	18.75	127.80 ± 8.277
远志总苷 (PTG)	37.5	128.90 ± 10.861
远志总苷 (PTG)	75	135.50 ± 7.137
远志总苷 (PTG)	150	133.25 ± 9.001

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Note: compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 5 参远甘、GTS、PTG 对强迫游泳实验不动时间的影响 (n = 10)
Tab.5 Effect of SYG, GTS and PTG on forced swim test (n = 10)

组别 Groups	剂量 (mg/kg) Drug doses	不动时间 (s) Immobility time
对照组 Control group	-	140.89 ± 23.39
阿米替林 Amitriptyline group	10	87.50 ± 16.93 **
参远甘 (SYG)	37.5	98.62 ± 31.08 **
参远甘 (SYG)	75	108.67 ± 29.45 *
参远甘 (SYG)	150	117.83 ± 24.69
人参总皂苷 (GTS)	18.75	119.64 ± 27.85
人参总皂苷 (GTS)	37.5	121.10 ± 28.07
人参总皂苷 (GTS)	75	128.09 ± 28.50
人参总皂苷 (GTS)	150	121.90 ± 51.99
远志总苷 (PTG)	18.75	98.82 ± 24.38 **
远志总苷 (PTG)	37.5	107.75 ± 31.61 *
远志总苷 (PTG)	75	114.00 ± 36.27
远志总苷 (PTG)	150	129.11 ± 30.26

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Note: compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

如表 5 所示,参远苷 37.5、75 mg/kg、PTG18.75、37.5 mg/kg 可显著缩短小鼠强迫游泳不动时间,与对照组比较,具有显著性差异 ($P < 0.01, P < 0.05, P < 0.01, P < 0.05$),而 GTS 各剂量组均不能缩短小鼠强迫游泳不动时间。

3 讨论

强迫游泳实验和悬尾实验,分别由 Porsolt^[11] 和 Steru^[13] 提出,作为抗抑郁药物活性筛选的两种行为学检测方法,因其快速、方便、价廉、对多种抗抑郁药物有效,被广为接受和应用。两个实验的原理均为将动物置于不可逃脱的环境中,动物拼命挣扎,企图逃脱,在经过努力仍不能摆脱困境后,出现间断性不动,显示“行为绝望”状态。这种“行为绝望”状态与抑郁症类似^[14]。记录实验动物产生行为绝望过程中的主要参数,如不动时间,可用于抗抑郁药物活性的筛选,绝大多数抗抑郁药物均可缩短实验动物不动时间。本研究中,GTS 和 PTG 在 25、50、100 mg/kg 3 个水平上,进行析因设计,通过悬尾实验和强迫游泳实验对其抗抑郁作用进行评价,结果发现二者 2:1 的剂量配伍比例,在悬尾实验和强迫游泳实验中均表现良好和稳定的抗抑郁作用,确定 GTS 和 PTG 抗抑郁配伍剂量比例为 2:1。参远苷该配比的抗抑郁作用已在慢性不可预测性应激模型得到验证(文章待发表)。参远苷(GTS:PTG = 2:1)与 GTS、PTG 抗抑郁作用比较的实验中,GTS 只在悬尾实验中显示抗抑郁作用,PTG 只在强迫游泳实验中显示抗抑郁作用。而参远苷在悬尾和强迫游泳实验中均显示显著的抗抑郁作用,与对照组比较,具有显著性差异。不同机制的抗抑郁药物对悬尾实验和强迫游泳实验的敏感度有所不同^[15],由此推论,GTS 和 PTG 的抗抑郁作用机制可能有所不同,这种差异可能基于二者不同的化学结构。人参皂苷作为人参中最为重要的一类生理活性物质,其结构绝大多数属于达玛烷型四环三萜皂苷。在这些具有达玛烷型结构的人参皂苷中主要又分为原人参二醇(PPD)型和原人参三醇(PPT)型两类。本研究所用远志总苷的主要成分是糖酯类化合物,即以二糖、三糖、四糖和五糖及寡聚糖作为母核,由芥子酰基、阿魏酰基和乙酰基两两与糖环成酯的一类化合物。二者结构不同,配伍应用形成的参远苷制剂作用机制可能因此表现多样,符合抑郁症复杂多样的发病机制特点,因而具有更良好的抗

抑郁作用。

帕罗西汀属于 5-羟色胺重摄取抑制剂,是高效、强力的抗抑郁药。本研究发现,帕罗西汀(10 mg/kg)显著缩短小鼠悬尾不动时间,与对照组相比,具有极显著性差异。参远苷(75、150 mg/kg)可缩短小鼠悬尾不动时间,但作用强度不及帕罗西汀。阿米替林属于三环类抗抑郁药。在强迫游泳实验中,参远苷(37.5、75 mg/kg)缩短小鼠强迫游泳不动时间,其作用强度与阿米替林(10 mg/kg)相当。

空场实验可以有效地反映动物自发行为、活动及情绪状态,其活动强度在一定程度上也可以提示中枢神经系统的兴奋或抑制状态^[16]。因此,本实验通过空场实验观察参远苷对小鼠自发活动的影响,以排除药物对中枢兴奋或抑制作用而造成假阳性结果的可能性。实验结果显示,参远苷各配比组的动物总路程与对照组相比无显著性差异,表明参远苷对动物没有中枢兴奋或抑制作用,其抗抑郁作用是特异性的。

析因设计,也称全因子实验设计,即实验中涉及所有因素水平全面组合形成实验条件,由于这种解决问题的方法考虑问题全面,常被人们使用^[17]。在析因设计资料的分析中,应当重点考察各因素间是否存在交互效应。本研究采用析因设计,确定 GTS 和 PTG 的配伍比例。结果表明,尽管 GTS 和 PTG 配伍应用,未显示出交互效应,但两种药物联合应用,对两种抑郁模型均显示出了良好的对抗作用。

由 GTS 和 PTG 按 2:1 配伍组成的参远苷制剂,对悬尾和强迫游泳实验均有抗抑郁作用,优于单味 GTS 和 PTG,质量容易控制,进一步研究之后,有可能成为新型的抗抑郁药物新药。

参考文献:

- [1] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 1997, 349:1498–1504.
- [2] Insel, Thomas R, Charney, Dennis S. Research on Major Depression: Strategies and Priorities [J]. *JAMA*, 2003, 289 (23): 3167–3168.
- [3] Evans, Dwight L, Charney, Dennis S, Lewis, Lydia. Mood Disorders in the Medically Ill: Scientific Review and Recommendations [J]. 2005, 58(3): 175–189.
- [4] Anderson, H. D, Pace, W. D, Libby, A. M. Rates of 5 Common Antidepressant Side Effects Among New Adult and

- Adolescent Cases of Depression: A Retrospective US Claims Study [J]. Clin Ther, 2011.
- [5] 包祖晓,赵国平,孙伟. 开心散对抑郁症患者血浆褪黑素的影响[J]. 中医学报, 2011, 39(3):53-54.
- [6] 刘屏,汪进良,王燕,等. 开心散类方配伍及抗抑郁作用研究[J]. 中华中医药杂志,2005,20(5):279-28.
- [7] 汪进良,刘屏,王东晓,等. 开心散对慢性应激大鼠行为及海马 p-CREB 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(15): 1555-1557.
- [8] 柴纪严,单德红,王德山. 定志小丸对抑郁模型大鼠海马神经干细胞 Nestin 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志. 2005, 12(4): 29-30.
- [9] Haixia Dang, Lihua Sun, Xinmin Liu, 等. Preventive Action of Kai Xin San Aqueous Extract on Depressive-Like Symptoms and Cognition Deficit Induced by Chronic Mild Stress [J]. the Society for experimental Biology and Medicine, 2009: 785-793.
- [10] Hu, Y, Liao, HB, Liu, P. A bioactive compound from Polygala tenuifolia regulates efficiency of chronic stress on hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. Pharmazie. 2009, 64(9): 605-8.
- [11] Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants [J]. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1977, 229:327-36.
- [12] 王琼,买文丽,李翊华,等. 自主活动实时测试分析处理系统的建立与开心散安神镇静作用验证[J]. 中草药,2009,40(11):1774-1779.
- [13] Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice [J]. Psychopharmacology, 1985, 85:367-70.
- [14] Cryan John F, Holmes Andrew. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety [J]. Nat Rev Drug Discov, 2005;4:775-790.
- [15] 15. Cryan, J. F., Mombereau, C., Vassout, A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2005, 29(4):571-625.
- [16] 陶震,鲁毅,司梁宏. GTS 对小鼠的抗抑郁作用[J]. 药学与临床研究. 2010, 18(4): 360-362.
- [17] 胡纯严,胡良平. 如何正确运用析因设计—怎样在药物应用与监测研究中正确运用统计学(五)[J]. 中国药物应用与检测, 2008, 5(5):44-47.

[修回日期]2012-05-07