

人参总皂苷对小鼠的抗抑郁作用

陶震,鲁毅,司梁宏,陆瑜,邱彦*

解放军第四五四医院药剂科,南京 210002

摘要 目的:初步探讨人参总皂苷对小鼠的抗抑郁作用。方法:选取健康雄性昆明种小鼠,随机分为5组,空白对照组、阳性药组、人参总皂苷125、250、500 mg·kg⁻¹剂量组。通过小鼠自主活动实验、小鼠强迫游泳实验和小鼠悬尾实验,观察人参总皂苷对小鼠抗抑郁作用的影响。结果:各给药组小鼠自主活动行为与空白对照组比较均无明显差异;人参总皂苷125、250、500 mg·kg⁻¹均可以显著缩短小鼠强迫游泳及小鼠悬尾不动时间。结论:实验结果表明人参总皂苷在小鼠“行为绝望”模型中有一定的抗抑郁作用。

关键词 人参总皂苷;抗抑郁;悬尾实验;强迫游泳实验

中图分类号 R965.1 文献标志码 A 文章编号 1673-7806(2010)04-360-03

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍,是一种以持续心境或情绪低落、兴趣缺乏、思维迟缓并伴有食欲减退、性功能减退、睡眠障碍等躯体症状的疾病,近年来发病率越来越高。中医认为抑郁属于郁证范畴,是由于情志不舒、气滞郁滞所引起的一类病症^[1]。主要表现为心情抑郁、情绪不宁、胁肋胀痛,或易怒、善哭、失眠等各种复杂症状。中药对于抑郁症的治疗有显著疗效,具有不良反应少、可长期服用、较安全可靠等优点,因此,近年来从天然中草药中开发和研制新型的抗抑郁药也愈来愈受到人们的重视。

人参(*Panax ginseng* C. A. Meyer)为五加科多年生草本植物,《神农本草经》中把人参列为上品,有“主补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,明目,开心益智之功效”的记述。人参味甘、微苦、性温,素有“百草药”之美称,在祖国医学中应用广泛,历史悠久,由于其具有广泛的药理作用和医疗用途,因而备受国内外众多研究人员的关注。现代研究表明人参的化学成分有人参皂苷(ginsenosides)、人参多糖(ginseng polysaccharides)和多种活性肽等,其中人参皂苷是人参生理活性最重要的有效成分,从植物人参和西洋参中已分离出20余种皂苷。人参粗提物对大鼠的抗抑郁作用研究有过报道^[2-4],而人参

皂苷对小鼠抗抑郁作用的研究甚少,因此我们试图通过小鼠行为绝望模型,对人参总皂苷的抗抑郁作用进行了初步研究。

1 材料和方法

1.1 动物

健康成年昆明种小鼠150只,体重18~22 g,雄性,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,清洁级,实验动物质量合格证号:SCXK(沪)2007-0005。在22~25℃、相对湿度40%~60%的环境中饲养,自由饮食,小鼠饲养1周后进行实验。

1.2 药品及仪器

人参总皂苷(由第二军医大学药学院张川教授提供,批号:20090320),皂苷的含量为40%;盐酸氟西汀胶囊(百优解,礼来苏州制药有限公司,批号:9902A)。

多功能小鼠自主活动记录仪(YLS-1A型,山东省医学科学院设备站生产);电子秒表(JD-2型,上海手表五厂生产)。

1.3 方法^[5-7]

1.3.1 小鼠自主活动实验 昆明种小鼠50只,随机分成5组,每组10只。分别为空白对照组(生理盐水20mL·kg⁻¹)、阳性药组(盐酸氟西汀20mg·kg⁻¹)、人参总皂苷3个剂量组(低剂量组125mg·kg⁻¹、中剂量组250mg·kg⁻¹、高剂量组500mg·kg⁻¹)。连续灌胃给药7天,每天1次,并于末次灌胃给药1h后,将小鼠放入YLS-1A多功能小鼠自主活动记录仪中,适应3min后,观察记录小鼠5min内的活动次数。

作者简介 陶震,男,主管药师 E-mail: tzpolo@yahoo.com.cn

*通讯作者 邱彦(1971-),男,浙江杭州人,博士,主管药师,研究方向:临床药学 Tel: 025-80865138
E-mail: qiuyan2189@163.com

收稿日期 2010-04-16 修回日期 2010-05-05

自主活动实验在室温为 25℃的安静实验室内,于晚上 19:00 开始进行。

1.3.2 小鼠强迫游泳实验 分组及给药同“1.3.1”。于末次灌胃给药 1h 后,将小鼠放入直径 18cm,水深 20cm 的玻璃缸中,水温 23~25℃,从小鼠入水后计时 6min,记录后 4min 内累计不动时间(s)。所谓不动是指小鼠在水中停止挣扎,或动物呈漂浮状态,仅有细小的肢体运动以保持头部浮在水面。

1.3.3 小鼠悬尾实验 分组及给药同“1.3.1”。于末次灌胃给药 1 h 后,将小鼠尾部距末端约 2cm 处,用医用胶布粘贴固定在一水平杆上,使小鼠倒悬于敞口箱内,其头部距箱底约 5cm。悬挂计时 6 min,记录后 4 min 内累计不动时间(s)。

1.4 统计学分析

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 统计软件,应用单因素方差分析法比较组间差异,作差异显著性检验。 $P<0.05$ 为显著性差异, $P<0.01$ 为非常显著差异。

2 结 果

2.1 药物对小鼠自主活动的影响

小鼠自主活动实验中,与空白对照组相比,人参总皂苷中剂量组小鼠自由活动次数有所增加,但差异无显著性($P>0.05$);其它给药组小鼠自由活动次数与空白对照组比较均无显著变化($P>0.05$),表明给予在该剂量范围内的人参总皂苷对小鼠自主活动无明显影响。实验结果见表 1。

表 1 人参总皂苷对小鼠自主活动的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	自由活动次数
空白对照组		195.5±19.52
盐酸氟西汀组	20	187.6±14.58**
人参总皂苷低剂量组	125	191.6±19.76*
人参总皂苷中剂量组	250	209.2±14.27*
人参总皂苷高剂量组	500	179.8±17.06**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs 空白对照组

2.2 药物对小鼠强迫游泳不动时间的影响

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。阳性对照盐酸氟西汀组可非常显著缩短小鼠强迫游泳不动时间($P<0.01$);人参总皂苷高、中、低剂量组均可显著缩短小鼠强迫游泳不动时间,与空白对照组相比,低、中剂量组差异显著($P<0.05$),高剂量组有非常显著差异($P<0.01$),证明人参总皂苷具有抗抑郁作用。结果见表 2。

表 2 人参总皂苷对小鼠强迫游泳不动时间的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	强迫游泳不动时间(s)
空白对照组		117.2±25.03
盐酸氟西汀组	20	60.3±16.10**
人参总皂苷低剂量组	125	91.5±17.32*
人参总皂苷中剂量组	250	88.4±21.13*
人参总皂苷高剂量组	500	72.8±15.86**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs 空白对照组

2.3 药物对小鼠悬尾不动时间的影响

人参总皂苷 3 个剂量组均能明显缩短小鼠悬尾不动时间,与空白对照组相比,低剂量组差异显著($P<0.05$);中、高剂量组则有非常显著的差异($P<0.01$)。阳性对照盐酸氟西汀组显著缩短悬尾不动时间,有非常显著差异($P<0.01$)。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,给予人参总皂苷能显著缩短小鼠不动时间,表明该药具有抗抑郁作用。结果见表 3。

表 3 人参总皂苷对小鼠悬尾不动时间的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	悬尾不动时间(s)
空白对照组		134.2±23.91
盐酸氟西汀组	20	75.4±17.95**
人参总皂苷低剂量组	125	108.1±12.92*
人参总皂苷中剂量组	250	92.5±22.75**
人参总皂苷高剂量组	500	80.7±20.03**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs 空白对照组

3 讨 论

抑郁症(depression)是由多种原因引起的以心理障碍为主要特征的综合征,目前已成为世界第四大疾患^[1]。抗抑郁药普遍存在副作用多、有效率低、易复发等问题,这带给患者很大的困扰,因此安全、高效且依赖性小的新抗抑郁药已成为当前研发的热点。

小鼠强迫游泳和悬尾实验是经典的抗抑郁药物筛选评价模型,把动物置于恶劣的环境中,会出现逃逸行为,它们首先挣扎试图逃跑,经过努力后不能逃逸时,便处于一种不动状态,这种不动状态被认为是行为绝望,是一种类似于抑郁症的绝望状态。抗抑郁药均能明显缩短其不动时间;但在行为绝望模型中,一些中枢兴奋剂如 Amphetamine 等也能明显缩短不动时间,一些增加动物活动性的药物也可能出现假阳性结果。自主活动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^[2]。因此,实验首先观测药物对小鼠自发活动的影响,以排除药物对中枢兴奋作用而造成假阳结果的可能性。

本实验结果表明,人参总皂苷 3 个剂量组和盐酸氟西汀组,对小鼠自主活动无显著影响,表明人参总皂苷在此剂量范围与神经系统兴奋性无关。各个给药组,均能明显对抗两种“行为绝望”模型小鼠的绝望行为,明显缩短不动时间,且人参总皂苷 3 个剂量间显示较好的量效关系;其中人参总皂苷高剂量组抗抑郁的效果较显著。人参总皂苷在不影响小鼠自发活动的剂量下,均能显著缩短小鼠强迫游泳和悬尾实验的不动时间,说明人参总皂苷对“行为绝望”小鼠模型有明显抗抑郁作用。

综上所述,人参总皂苷可以明显改善小鼠抑郁状态的行为,其抗抑郁作用的机制应进一步做单一成分活性的研究。人参总皂苷高剂量组作用虽不如抗抑郁作用较明确的阳性药盐酸氟西汀组明显,但结果提示人参总皂苷在此类模型上也有较好的抗抑郁效果,临床可以作为抗抑郁用药。

参考文献

- [1] 韩 鑫,李晓泓,张有志. 中医治疗抑郁症理论溯源[J]. 新中医,2002,34(6):6-8.

- [2] 倪小虎,高世勇,史晓丽,等. 三环类药物及人参皂甙抗抑郁作用机制的研究[J]. 哈尔滨商业大学学报,2002,18(1):37-8.
- [3] 胡 靖,付宝忠. 三环类药物及人参皂甙抗抑郁作用的研究[J]. 黑龙江医学,2003,27(4):268-9.
- [4] 高世勇,倪小虎,于 蕾,等. 人参茎叶皂甙、人参根皂甙抗抑郁作用研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报,2002,18(2):135-6.
- [5] 张中启,黄世杰,袁 莉,等. 巴戟天寡糖对鼠强迫性游泳和获得性无助抑郁模型的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2001,15(4):262-5.
- [6] Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. Tail suspension test; A new method for screening antidepressants in mice[J]. *Psychopharmacology*, 1985, 85(3):367-70.
- [7] 尉小慧,陈 玥,夏广新,等. 越鞠丸醇提物与水提物对抑郁模型小鼠的抗抑郁作用比较 [J]. 上海中医药杂志,2006,40(8):69-70.
- [8] 侯 霖,李彦华,王景俊. 抗抑郁药的研究新进展[J]. 医学综述,2007,13(19):1511.
- [9] Thompson WR. Influence of prenatal maternal anxiety on emotionality in young rats [J]. *Science*, 1957, 125(3250):698-99.

Antidepressant Action of Total Ginsenoside Extracts in Mice

TAO Zhen, LU Yi, SI Liang-hong, LU Yu, QIU Yan*

Department of Pharmacy, the No. 454 Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

ABSTRACT Objective: To investigate the antidepressant effects of Ginsenoside extracts in depression mice. **Methods:** Select the healthy male KM mice and randomly divided into 5 groups: a blank control group, positive control and Ginsenoside extracts of 125, 250, 500 mg·kg⁻¹ groups. By using mouse tail suspension test, mouse forced swimming test and autonomic activity test, the antidepressant effects of Ginsenoside extracts were observed. **Results:** Comparing with the blank control group, none of the extracts at the testing doses had marked effect on autonomic activity in mice. The Ginsenoside extracts 125, 250, 500 mg·kg⁻¹ could significantly decrease the time of immobility in the tail suspension test and the time of forced swimming. **Conclusion:** These results show that Ginsenoside extracts had the obvious antidepressant effect on depressive mouse model.

KEY WORDS Ginsenoside; Antidepressant effect; Tail suspension test; Forced swimming test

(上接 359 页)

anthraquinone-3-O- α -rhamnosyl-(1-2)- β -D-glucoside (11), campherol-7-O- α -L-rhamnoside (12). The IC₅₀ to HepG2 cell of compound 5, 6 and 10 were 1.16 $\times 10^{-1}$ mol·L⁻¹, 7.65 $\times 10^{-4}$ mol·L⁻¹, 4.07 $\times 10^{-3}$ mol·L⁻¹ and the IC₅₀ to A549 were 2.13 mol·L⁻¹, 3.17 $\times 10^{-4}$ mol·L⁻¹, 1.15 $\times 10^{-3}$ mol·L⁻¹. MIC The of compound 4 to *Streptococcus hemolyticus* was 2.5 μ mol·mL⁻¹, MIC of compound 5 to *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* were 7.5, 5, 5 μ mol·mL⁻¹ and MIC of compound 6 to *Proteus vulgaris*, *Streptococcus hemolyticus*, *Salmonella Typhi* and *Escherichia coli* were 5, 2.5, 1.25 and 10 μ mol·mL⁻¹, respectively. **Conclusion:** Compound 8 was isolated from the plant for the first time. Compounds 1-3, 5, 7, 9-12 were isolated firstly from the genus of *Patrinia*. It's the first time to report the presence of anthraquinones in the *Patrinia* genus. Compound 6 had certain cytotoxicity to HepG2 cell and anti-bacterial activity.

KEY WORDS *Patrinia scabra* Bunge.; “Mu Tou Hui”; Chemical constituents; Anthraquinones; Patriscabrol