

# 当药黄素抗抑郁作用研究

江 南, 许晓燕, 余梦瑶, 罗 霞\*

四川省中医药科学院菌类药材研究所, 成都 610041

**摘要:** 研究当药黄素的抗抑郁作用及其可能的作用机制。研究采用动物行为绝望模型评价当药黄素抗抑郁活性; 采用药物交互作用模型探讨其主要作用环节及其可能的作用机制。结果显示当药黄素没有中枢神经兴奋性, 能缩短小鼠悬尾和强迫游泳的不动时间; 增加 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数, 可拮抗利血平引起的小鼠体温下降和眼睑下垂, 对育亨宾毒性具有增强作用, 但对盐酸色胺所致大鼠惊厥无影响。上述结果表明当药黄素具有抗抑郁活性, 其抗抑郁活性可能与抑制 5-羟色胺重摄取、增强脑内神经递 5-HT 神经功能和影响去甲肾上腺素有关; 而与抑制体内单胺氧化酶活性无关。

**关键词:** 当药黄素; 抗抑郁作用; 作用机理; 单胺递质

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019)1-0129-07

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.1.020

## Study on anti-depressive effect and mechanism of swertisin

JIANG Nan, XU Xiao-yan, YU Meng-yao, LUO Xia\*

*Institute of Medicinal Fungi, Sichuan Academy of Chinese Medicine Science, Chengdu 610041, China*

**Abstract:** This study evaluated the antidepressant effect and mechanism of swertisin by the behavioral and drug-induced depression models in mice. The results showed that swertisin had no excitatory effect on central nervous system, while significantly shortened the immobility times in tail suspension and forced swimming tests, increased the head-twitch number induced by 5-HTP, antagonized reserpine induced temperature decrease and blepharoptosis, and enhanced the mortality by yohimbine in mice. But it had no effect on tryptamine hydrochloride induced convulsion in rats. These studies suggested that the antidepressant activity of swertisin was exerted probably through inhibition of 5-serotonin reuptake, enhancement of neural functions of brain neurotransmitter 5-HT and norepinephrine while was not related with the inhibition of monoamine oxidase activity.

**Key words:** swertisin; antidepression effect; effective mechanism; monoamine transmitter

抑郁症(depression)属于情感性精神障碍(mood disorders), 是一种以显著而持久的心境低落为主要特征, 并伴有思维迟缓、意志活动减弱、以及多种躯体症状表现的综合征。抑郁症是危害人类身心健康的常见病、多发病, 是世界性的主要精神问题之一, 全球约有 3.5 亿人患有抑郁症, 约有 2/3 的抑郁患者会选择自杀来终结自己的生命<sup>[1]</sup>。世界卫生组织(WHO)公布的关于“疾病负担”的调查表明: 以因病造成伤残(功能缺损)统计, 预计抑

郁症到 2020 年将仅次于缺血性心脏病, 成为导致人类死亡和残疾的第 2 大疾病, 占全部疾病总负

担的 5.7%。因此, 抗抑郁药物的研发抑制是药物研究人员的一大重任。目前临幊上用于治疗抑郁症的常用药物根据其化学结构及作用机制可分为五大类: 分别是三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、非典型抗抑郁药、其他抗抑郁药等, 大部分为非天然化学药物。临幊使用发现, 非天然化学类抗抑郁药物常具有起效慢、易复发、副作用大、抗抑郁谱窄等缺点<sup>[2]</sup>。随着抗抑郁药物研究的不断深入, 天然抗抑郁药物越来越受到人们的重视; 基于中医中药临幊治疗抑郁症的有效性, 从中药有效成分中筛选抗抑郁药物, 是我国开发抗抑郁新药的重要方向。

当药黄素(swertisin)是一种黄酮苷类化合物, 分子量为 446.41, 化学名为 4H-1-苯并吡喃-4-酮-2,

收稿日期: 2018-03-05 接受日期: 2018-07-26

基金项目: 四川省科技厅项目(2017SZ0024)

\*通信作者 E-mail: lx1443\_cn@sina.com

6- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基-5-羟基-2-(4-羟基苯基)-7-甲氧基,分子式为: $C_{22}H_{22}O_{10}$ ,化学结构式如图1。当药黄素存在于多种植物中,目前有报道的包括爵床科的肋爵床,天南星科的马蹄莲,龙胆科的喉毛花,抱茎獐牙菜,日本当药,青叶胆,川西獐牙菜,鸢尾科,鼠李科等植物。目前已有文献报道当药黄素具有保肝活性,能够抑制小鼠肝脏涎酶,对黄嘌呤氧化酶,流感病毒涎酶均具有一定的抑制作用<sup>[3,4]</sup>。近几年来,对当药黄素的药理作用研究较多的是其抗氧化<sup>[5]</sup>、抗炎活性<sup>[6,7]</sup>;虽然有文献报道了当药黄素可能具有改善糖尿病的功效作用<sup>[8]</sup>,但对其在神经药理方面研究较少,目前仅见其对学习认知改善的报道<sup>[9,10]</sup>,尚未见当药黄素具有抗抑郁作用的报道。本研究采用动物行为绝望模型评价当药黄素的抗抑郁作用;采用药物交互作用模型(小鼠5-HTP甩头试验、利血平耗竭试验、育亨宾毒性增强试验和大鼠色氨酸惊厥实验等)探讨当药黄素作用的主要环节及其可能的作用机制。

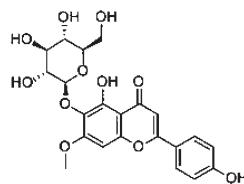


图1 当药黄素的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of Swertisin

## 1 材料与仪器

### 1.1 实验动物

KM 小鼠,SPF 级,全雄,18~22 g;SD 大鼠,SPF 级,全雄,180~220 g,由四川省中医药科学院动物中心提供,实验动物生产许可证号 SCXK(川)2015-19。

### 1.2 药品与试剂

当药黄素,自制,纯度 99%;5-HTP(Lot 30817)、育亨宾(Lot 129H0936)、阿朴吗啡(SL06232)、盐酸色胺(Lot&filling code317804/1 12405192)均购自 sigma 公司;利血平注射液(规格:1 mg/mL,生产厂:广东邦民制药有限公司,产品批号:17090101);盐酸氟西汀(盐酸氟西汀分散片,百忧解,规格:20 mg/片,生产厂:Patheon France,分包装厂:礼来苏州制药有限公司,产品批号:L01733),盐酸丙咪嗪片(规格:25 mg/片,上海医药(集团)有限公司信谊制药厂,产品批号:171101),吗氯贝胺片(规格:0.1 g/

片,鲁南贝特制药有限公司,产品批号:170901)。其他试剂为国产分析纯。

### 1.3 主要仪器

小鼠自主活动测试仪(成都泰盟科技有限公司);PC262 专用秒表,(深圳市惠波工贸有限公司);MC-145 型温度计(大连欧姆龙有限公司);AL104 精密电子分析天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司)。

## 2 实验方法

### 2.1 动物分组与给药

SPF 级 KM 小鼠 50 只, $20 \pm 2$  g,随机分为 5 组,每组 10 只。分为正常对照组和当药黄素小、中、大剂量组,阳性对照组(根据实验不同分别选择盐酸氟西汀、丙咪嗪),小鼠适应性喂养后,按组别设置 0.1 mL/10 g 体重口服灌胃,当药黄素小、中、大剂量组分别为 1、2、4 mg/kg,阳性对照组灌胃盐酸氟西汀 20 mg/kg,或丙咪嗪 50 mg/kg,正常对照组灌胃蒸馏水,连续给药 14 天。

SPF 级 SD 大鼠 50 只, $200 \pm 20$  g,随机分为 5 组,每组 10 只。分为正常对照组和当药黄素小、中、大剂量组,阳性对照组(吗氯贝胺),大鼠适应性喂养 3 d 后,按组别设置 10 mL/100 g 体重口服灌胃,当药黄素小、中、大剂量组分别为 1、2、4 mg/kg,阳性对照组灌胃吗氯贝胺 100 mg/kg,正常对照组灌胃蒸馏水,连续给药 14 天。

### 2.2 对正常小鼠自发活动的影响

参照文献方法<sup>[11]</sup>给药 14 天,末次给药后 30 min 后进行小鼠自主活动实验,将每组小鼠按编号顺序分别独立放入自主活动测试仪中,每次进行 6 只小鼠,记录小鼠的自主活动情况。每次 15 min,统计小鼠后 10 min 内小鼠活动次数、站立的次数。

### 2.3 对行为绝望模型小鼠的影响

参照 Stern 方法<sup>[12]</sup>,给药 14 天,末次给药后 1 h,将小鼠尾端 1 cm 的部位用医用胶带贴在水平木板上,使小鼠呈倒挂状态,头部距桌面约 10 cm。悬挂两侧用木板隔开动物视线,动物为克服不正常体位而挣扎活动,但活动一段时间后出现间断性不动,显示绝望状态,实验持续 7 min,观察记录后 5 min 内小鼠悬尾不动时间。

参照 Porsolt 方法<sup>[13]</sup>,给药 14 天,末次给药后 1 h,将小鼠放入高 30 cm,直径 14 cm,水深 10 cm,水

温 25 ℃ 的水中 7 min, 记录后 5 min 内累积不动时间。所谓不动是指小鼠在水中停止挣扎, 或动物呈漂浮状态, 或有细小的肢体运动以保持头部浮在水面。结果采用 SPSS 18.0 软件进行单因素方差分析, 组间分析采用 LSD 法。

#### 2.4 对 5-HTP 诱导的甩头实验的影响

参照 Goodwin 方法<sup>[14]</sup>, 给药 14 天, 末次给药 1 h 后尾静脉注射 5-HTP 100 mg/kg (0.1 ml/10 g), 进针后开始计时, 观察并记录 10 min 之内小鼠甩头次数。

#### 2.5 对注射利血平后小鼠体温的影响

参照徐淑云方法<sup>[15]</sup>, 测定基础体温并给药(口服灌胃给药)。各组动物末次给药前 1 h, 用电子温度计插入小鼠肛门内约 1 cm 处测定肛温, 作为正常体温值。给药后 1 h, 除正常对照组腹腔注射生理盐水外, 其余各组小鼠腹腔注射利血平 4 mg/kg, 分别进行以下实验及指标观测: ①肛温的观测: 腹腔注射利血平前(计为 T<sub>0</sub>) 和注射利血平后 1、2、4 h (分别计为 T<sub>1h</sub>、T<sub>2h</sub>、T<sub>4h</sub>), 将电子体温计探头插入肛门约 1 cm 测量肛温 10 s, 记录各组小鼠肛温变化的差异; ②眼睑下垂的观测: 分别于腹腔注射利血平 1、2、4 h 后, 观察小鼠眼睑下垂的程度(眼睑下垂判断标准为: 眼开为 0 度, 眼闭 1/4 为 1 度, 眼闭 2/4 为 2 度, 眼闭 3/4 为 3 度, 全闭为 4 度)。

表 1 当药黄素对小鼠自发活动的影响 ( $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Effect of Swertisin on locomotor activity in mice ( $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	自发活动 Locomotor activity (times/5 min)
正常对照 Control	-	$49.00 \pm 13.98$
当药黄素小剂量 Swertisin-L	1	$60.80 \pm 17.03$
当药黄素中剂量 Swertisin-M	2	$63.11 \pm 19.95$
当药黄素大剂量 Swertisin-H	4	$63.00 \pm 21.35$

#### 3.2 对行为绝望小鼠的影响

通过对悬尾所致抑郁小鼠的悬尾不动时间统计, 实验结果见表 2, 与模型对照组相比, 当药黄素低剂量组、中剂量组可显著缩短悬尾小鼠的不动时间( $P < 0.05$ ), 当药黄素高剂量组可极显著缩短悬尾小鼠的不动时间( $P < 0.01$ )。通过对强迫游泳所致抑郁小鼠的不动时间统计, 与模型组相比, 当药黄素中剂量组可显著缩短强迫游泳小鼠的不动时间

#### 2.6 对小鼠育亨宾毒性增强实验的影响

参照 Joop 方法<sup>[16]</sup>, 给药 14 天, 末次给药 1 h 后, 皮下注射育亨宾 10 mg/kg, 观察 19-24 h 内小鼠的死亡率。

#### 2.7 对大鼠色胺惊厥增强实验的影响

参照陈文星等方法<sup>[17]</sup>, 大鼠给药 14 天, 末次给药 1 h 后, 尾静脉注射盐酸色胺 5 mg/kg, 进针后开始计时, 观察注射后 5 min 内大鼠前肢是否出现拍打动作和弓背阵挛状态及阵挛出现的次数, 并且根据其激烈程度进行评分, 评分标准: 未出现拍打动作: 0 分; 间断性拍打动作: 1 分; 持续性拍打动作, 伴有弓背现象: 2 分; 出现痉挛现象: 3 分。

#### 2.8 数据统计与分析

除育亨宾实验外, 各实验数据结果采用 SPSS 18.0 软件进行单因素方差分析, 组间分析采用 LSD 法; 育亨宾实验采用 SPSS 18.0 软件进行卡方分析。

### 3 实验结果

#### 3.1 对正常小鼠自发活动的影响

通过对小鼠自发活动的观察, 结果如表 1 所示, 小鼠给予不同剂量的当药黄素(口服灌胃给药)后, 自发活动次数与正常对照组相比无显著差异( $P > 0.05$ ), 说明当药黄素不具有增加小鼠自发活动次数的作用, 即当药黄素没有兴奋中枢神经系统的作用, 可排除抑郁症行为学实验中的一些假阳性结果。

( $P < 0.05$ ), 当药黄素高剂量组可极显著缩短强迫游泳小鼠的不动时间( $P < 0.01$ )。上述实验结果均表明当药黄素具有明显的抗抑郁作用。

#### 3.3 对 5-HTP 诱导的甩头次数的影响

通过对 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数的统计, 实验结果见表 3, 与模型对照组比较, 当药黄素小剂量组能够明显增加小鼠的甩头次数( $P < 0.05$ ), 当药黄素中剂量组、高剂量组能够极显著增加小鼠的甩

头次数( $P < 0.01$ )，表明当药黄素各剂量组均能够明显增加小鼠甩头次数，且呈现较好的剂量依赖性，

说明当药黄素具有明显的抗抑郁作用，该作用与其增强小鼠脑内 5-HT 神经系统功能有关。

表 2 当药黄素对小鼠悬尾不动时间和强迫游泳不动时间的影响( $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effect of Swertisin on the immobility time in tail suspension and in forced swimming mice ( $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	不动时间 Immobility time(s)	
		悬尾 TST	强迫游泳 FST
模型对照 Model	-	116.83 ± 34.51	124.35 ± 40.21
盐酸氟西汀 Fluxetine	20	67.73 ± 30.18 **	72.14 ± 30.48 **
当药黄素小剂量 Swertisin-L	1	77.81 ± 26.43 *	87.56 ± 33.07
当药黄素中剂量 Swertisin-M	2	71.33 ± 22.37 *	82.43 ± 21.07 *
当药黄素大剂量 Swertisin-H	4	66.19 ± 30.84 **	73.64 ± 31.15 **

注：与模型对照组比较，\*  $P < 0.05$ ；\*\*  $P < 0.01$ 。

Note: Compare with model, \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ .

表 3 当药黄素对 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数的影响( $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effect of Swertisin on the head-twitch number in the 5-HTP induced head-twitches test ( $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	甩头次数 Head-twitch number (times)
模型对照 Model	-	29.1 ± 8.77
盐酸氟西汀 Fluxetine	20	67.20 ± 19.99 **
当药黄素小剂量 Swertisin-L	1	54.3 ± 13.42 *
当药黄素中剂量 Swertisin-M	2	68.84 ± 19.27 *
当药黄素大剂量 Swertisin-H	4	80.43 ± 26.37 **

注：与模型对照组比较，\*  $P < 0.05$ ；\*\*  $P < 0.01$ 。

Note: Compare with model, \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ .

### 3.4 对利血平拮抗小鼠模型的影响

通过对利血平拮抗小鼠上眼睑下垂及体温下降情况的统计(实验结果见表 4-5)，模型对照组注射利血平后，在 1、2、4 h 时体温较正常对照组相比均有极显著下降( $P < 0.01$ )，眼睑下垂极显著( $P < 0.01$ )。当药黄素小、中、大剂量组在 1 h 时，虽能对利血平诱导的体温下降和眼睑下垂有所抑制，但无统计学差异( $P > 0.05$ )；在 2 h 时，当药黄素大剂量

组能明显拮抗利血平诱导的小鼠体温下降( $P < 0.05$ )，也能显著抑制模型小鼠的眼睑下垂( $P < 0.05$ )；在 4 h 时，当药黄素中剂量组能明显拮抗利血平诱导的小鼠体温下降和眼睑下垂( $P < 0.05$ )，当药黄素大剂量组能显著拮抗利血平诱导的体温下降和眼睑下垂( $P < 0.01$ )。结果表明当药黄素能拮抗利血平引起的单胺耗竭，其抗抑郁作用机制与单胺类递质有关。

表 4 当药黄素对注射利血平后小鼠体温的影响( $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Effect on the temperature of antagonism of reserpine-induced hypothermia in mice ( $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	体温变化 The body temperature changes (°C)		
		1 h	2 h	4 h
正常对照 Control	-	0.33 ± 0.30	0.42 ± 0.29	0.27 ± 0.29
模型对照 Model	-	2.37 ± 0.75 ##	3.02 ± 1.01 ##	4.47 ± 1.33 ##
丙咪嗪 Imipramine	50	1.60 ± 0.52	1.96 ± 0.43 **	2.43 ± 0.55 **
当药黄素小剂量 Swertisin-L	1	2.16 ± 0.89	2.78 ± 0.75	3.87 ± 1.21
当药黄素中剂量 Swertisin-M	2	2.03 ± 0.77	2.36 ± 0.81	3.14 ± 1.16 *
当药黄素大剂量 Swertisin-H	4	1.99 ± 0.96	2.13 ± 0.75 *	2.77 ± 1.22 **

注：与正常对照组相比 #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ ；与模型组相比 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

Note: Compare with control, #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ ; Compare with model, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ .

表 5 当药黄素对注射利血平后小鼠眼睑下垂程度的影响( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )Table 5 Effect on the blepharoptosis of antagonism of reserpine-induced hypothermia in mice ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	眼睑下垂程度 Blepharoptosis		
		1 h	2 h	4 h
正常对照 Control	-	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
模型对照 Model	-	1.80 ± 0.92 **	3.00 ± 0.82 **	3.70 ± 0.48 **
丙咪嗪 Imipramine	50	1.00 ± 0.67 *	1.60 ± 0.52 **	2.30 ± 0.48 **
当药黄素小剂量 Swertisin-L	1	1.70 ± 0.95	2.70 ± 1.06	3.40 ± 0.70
当药黄素中剂量 Swertisin-M	2	1.50 ± 0.85	2.40 ± 0.84	2.87 ± 0.67 *
当药黄素大剂量 Swertisin-H	4	1.50 ± 0.85	2.20 ± 0.63 *	2.60 ± 0.79 **

注:与正常对照组相比<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ ;与模型组相比<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

Note: Compare with control, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; Compare with model, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ .

### 3.5 对小鼠育亨宾毒性增强实验的影响

注射育亨宾后,各组动物均出现毒性症状 24 h 后,记录死亡动物数,实验结果显示当药黄素中剂量组、高剂量组小鼠死亡数量明显增加( $P < 0.05, P <$

0.01),与正常对照组相比有明显差异(见表 6)。说明当药黄素对去甲肾上腺素(NE)递质系统具有一定的增强作用,其抗抑郁作用机制与其对 NE 神经活化作用有关。

表 6 当药黄素对育亨宾毒性增强实验的影响( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )Table 6 Effect of Swertisin on themortality of mice by yohimbine ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	动物死亡数 Mortality of mice (n)
模型对照 Model	-	0
丙咪嗪 Imipramine	50	8 **
当药黄素小剂量 Swertisin-L	1	2
当药黄素中剂量 Swertisin-M	2	5 *
当药黄素大剂量 Swertisin-H	4	7 **

注:与模型对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

Note: Compare with model, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ .

### 3.6 对大鼠色胺惊厥增强实验的影响

实验结果(见表 7)显示,注射盐酸色胺后,当药黄素各剂量组大鼠惊厥评分和阵挛次数与正常对照

组相比没有明显的差异,表明当药黄素没有明显抑制单胺氧化酶活性的作用。

表 7 当药黄素对大鼠色胺惊厥增强实验的影响( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )Table 7 Effect on improving rat forelimb spasm induced by tryptamine hydrochloride ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	惊厥评分 Seizures (n)	阵挛次数 Forelimb spasm (n)
模型对照 Model	-	1.49 ± 0.81	6.71 ± 1.44
吗氯贝胺 Moclobemide	100	2.63 ± 0.52 **	11.13 ± 3.09 **
当药黄素小剂量 Swertisin-L	1	1.63 ± 0.74	6.00 ± 2.51
当药黄素中剂量 Swertisin-M	2	1.85 ± 0.73	7.37 ± 1.69
当药黄素大剂量 Swertisin-H	4	1.97 ± 0.56	7.96 ± 2.05

注:与模型对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

Note: Compare with model, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ .

## 4 讨论

抑郁症发病机制复杂,大量临床前和临床研究发现影响脑内单胺递质是抗抑郁作用的重要机制。

单胺学说提出 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺是影响抑郁症的重要因素<sup>[18]</sup>。多巴胺功能的损伤会引起 5-HT、去甲肾上腺素 NE 和多

巴胺 DA 减少并导致抑郁症的发生<sup>[19]</sup>, 目前临床常用的抗抑郁药如 5-HT 和/或 NE 重摄取抑制剂的作用机制都与其影响脑内单胺递质有关<sup>[20]</sup>。

本实验首次发现了当药黄素具有一定的抗抑郁作用, 根据实验室前期预实验选择了当药黄素抗抑郁的实验剂量分别为 1、2、4 mg/kg。抑郁症会造成病患行为沉郁, 基本临床表现呈无欲、无趣、无助、绝望、无快感的状态; 动物在恶劣环境下, 会出现逃逸行为, 当不能逃逸时, 便出现行为绝望。通过采用症状模拟抑郁动物模型, 可建立能有效评价抗抑郁药的动物模型。本试验首先选用了两种经典的动物绝望模型, 即小鼠悬尾实验和强迫游泳实验来验证当药黄素的抗抑郁作用, 并用小鼠的自发活动实验排除假阳性结果, 初步确定当药黄素无中枢神经兴奋性, 可明显缩短小鼠悬尾不动时间和强迫游泳不动时间, 具有明显的抗抑郁活性。

进一步采用对药物诱发的抑郁动物模型的实验研究, 根据已知抗抑郁药的基本药理作用, 建立药物相互作用的动物模型。通过药物相互作用的抑郁动物模型, 评价样品所具有的某专一神经化学作用的抗抑郁作用, 并对其药理作用性质进行探讨。利血平可使儿茶酚胺(NE、E、DA 和 5-HT)耗竭, 引起动物行为和生理上的变化。经利血平处理的动物会出现上眼睑下垂、体温下降及强直症状, 而用抗抑郁药物预处理, 能拮抗动物上眼睑下垂及体温下降的症状。该模型可观察当药黄素对利血平拮抗的作用, 并探讨其抗抑郁药理; 通过 5-HT 激动小鼠脑内 5-HT<sub>2</sub>受体, 引起小鼠甩头行为; 或给予 5-HT 的前提 5-HTP 后, 转运到脑内增加外源性 5-HT, 也可产生甩头行为。很多抗抑郁药物均可通过增强动物脑内 5-HT 神经系统功能加强这种甩头作用; 育亨宾是 α2 受体拮抗剂, 当其与 NE 神经元突触前 α2 受体结合后, 阻断 NE 释放的负反馈机制, NE 大量释放, NE 神经功能增强。当具有 NE 神经活化作用的抗抑郁药剂与其合用, NE 神经功能进一步增强, 可显著加强育亨宾的致死作用。该动物模型可通过观察当药黄素对育亨宾致死的增强的作用, 考察其 NE 神经活化的抗抑郁药效; 色胺是单胺氧化酶的底物, 大鼠静脉注射后出现阵挛性惊厥, 具有单胺氧化酶抑制作用的抗抑郁药物可增强色胺引起的惊厥。该模型可观察当药黄素具有的单胺氧化酶抑制作用的抗抑郁药效。

试验研究表明, 当药黄素具有拮抗利血平通过耗竭单胺递质而引起的体温下降作用, 明显增加 5-

HTP 诱导的小鼠甩头, 对育亨宾的毒性有一定的增强作用, 说明当药黄素的抗抑郁活性可能与其抑制 5-羟色胺重摄取、增强脑内神经递质 5-HT 神经功能, 影响脑内去甲肾上腺素等单胺神经递质有关。同时, 实验考察了当药黄素对大鼠色氨酸惊厥实验的影响, 对应的大鼠等效剂量应分别为 0.88、1.76、3.52 mg/kg, 但预试验结果无法体现当药黄素对应的抗抑郁作用; 考虑到本试验当药黄素的给药剂量较小, 因此课题组增加了大鼠的给药剂量, 采用了小鼠的同等剂量, 但也并未做出阳性反应, 该试验结果也说明当药黄素对盐酸色胺的代谢的阻碍作用没有统计学意义, 说明当药黄素的抗抑郁活性与抑制体内单胺氧化酶活性无关。

综上所述, 当药黄素具有明显的抗抑郁作用, 其抗抑郁作用可能与 5-HT、NE 有关。当药黄素在抗抑郁治疗方面具有理想的综合作用, 可作为抗抑郁药物的潜在活性成分应用于抗抑郁药物的制备中, 为临床治疗抑郁症提供了一种新选择。

## 参考文献

- Ledford H. If depression were cancer [J]. Nature, 2014, 515: 182-184.
- Ma LN, Li G. The progress of antidepressant drug [J]. Med Recapitulate(医学综述), 2011, 17: 3777-3779.
- Aquila S, Giner RM, Recio MC, et al. Anti-inflammatory activity of flavonoids from *Cayaponia tayuya* roots [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 121: 333-337.
- Folador P, Cazarolli LH, Gazola AC, et al. Potential insulin secretagogue effects of isovitexin and swertisin isolated from *Wilbrandia ebracteata* roots in non-diabetic rats [J]. Fitoterapia, 2010, 81: 1180-1187.
- Shibano M, Kakutani K, Taniguchi M, et al. Antioxidant constituents in the dayflower (*Commelina communis* L.) and their alpha-glucosidase-inhibitory activity [J]. J Nat Med, 2008, 62: 349-353.
- Pompermaier L, Marzocco S, Adesso S, et al. Medicinal plants of northern Angola and their anti-inflammatory properties [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 24: 216: 26-36.
- Garcia Ede F, de Oliveira MA, Dourado LP, et al. *In vitro* TNF-α inhibition elicited by extracts from *Echinodorus grandiflorus* leaves and correlation with their phytochemical composition [J]. Planta Med, 2016, 82: 337-343.
- Srivastava A, Dadheech N, Vakani M, et al. Swertisin ameliorates diabetes by triggering pancreatic progenitors for islet neogenesis in Streptozotocin treated BALB/c mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 100: 221-225.

(下转第 162 页)