

# 半夏秫米汤水煎剂对 行为绝望小鼠模型和利血平模型的影响

胡静娜 李越兰\*

(浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

**摘要:**目的 研究半夏秫米汤水煎剂的抗抑郁作用。方法 通过小鼠自主活动实验、悬尾实验、强迫游泳实验和利血平拮抗实验来评价其抗抑郁药效。结果 半夏秫米汤水煎剂高( $25.72\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、中( $12.86\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )剂量组均能缩短小鼠悬尾和强迫游泳的不动时间( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );各剂量组均能拮抗利血平所致的体温下降( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );中剂量组能拮抗利血平所致的僵直状态( $P<0.01$ ),高剂量组能同时拮抗利血平所致的眼睑下垂和僵直状态( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );各剂量组对小鼠自主活动均无显著影响( $P>0.05$ )。结论 半夏秫米汤水煎剂具有抗抑郁作用,且无中枢兴奋性作用。

**关键词:**半夏秫米汤水煎剂;抗抑郁;悬尾实验;强迫游泳实验;利血平拮抗实验

**中图分类号:** R 289.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-168X(2015)06-0102-04

**DOI:** 10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.06.036

半夏秫米汤,原名半夏汤,出自于《灵枢·邪客》篇,为《内经》仅有十三方之一,主治“胃不和则卧不安”,湿痰阻遏,胃壅不和,心神不安而不得眠。目前临床治疗各种失眠疗效显著<sup>[1-3]</sup>。睡眠障碍常引起抑郁等精神症状,而抑郁症患者又多伴有睡眠障碍的表现,因此睡眠与精神障碍之间有着密切的关系。本研究从小鼠行为绝望模型和利血平模型的角度评价半夏秫米汤水煎剂抗抑郁作用,以期为扩大临床应用提供药效学基础。

## 1 实验材料

**1.1 实验动物** 清洁级 ICR 小鼠 50 只,雄性,体质量  $18 \sim 22\text{ g}$ ,浙江中医药大学实验动物中心提供,合格证号:SYXK(浙)2003-003。小鼠自然昼夜节律光照,自由饮水、摄食,适应性喂养 5 d 后进行实验。

**1.2 实验药物** 姜半夏(生产批号 130109,产地浙江)秫米(生产批号 121210,产地江苏,均购于浙江省宁波市明贝中药业有限公司,按 1:2 比例,加水煎煮 2 次,合并滤液,60℃减压浓缩至生药浓度为  $2.572\text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $1.286\text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $0.643\text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$  灌

胃液。盐酸氯米帕明片,北京诺华制药有限公司生产,批号 X0045;利血平注射液,天津金耀氨基酸有限公司,批号 1204181。

**1.3 实验器材** YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪,山东医学科学院设备供应维修站产品;悬尾实验箱,自制,40 cm×40 cm×40 cm;游泳塑料桶,直径 30 cm、高 50 cm;小鼠灌胃器;肛门温度计;烧杯;量桶;电子天平等。

## 2 实验方法

**2.1 分组与给药** 将 50 只小鼠随机分为 5 组,即盐酸氯米帕明组(予盐酸氯米帕明混悬液  $2\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ),半夏秫米汤水煎剂高(灌胃剂量  $25.72\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、中(灌胃剂量  $12.86\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、低(灌胃剂量  $6.43\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )剂量组(给药体积为每 100 g 体质量给予 1.0 ml),空白对照组(予等量生理盐水),每组 10 只。连续灌胃给药 10 d,每天 1 次。

**2.2 小鼠自主活动实验**<sup>[4]</sup> 小鼠末次灌胃给药后 1 h,将小鼠放入自主活动记录仪中,适应 2 min 后,记录 5 min 内小鼠活动次数。

**2.3 小鼠悬尾实验**<sup>[4]</sup> 小鼠末次灌胃给药后 1 h,

\* 通讯作者:李越兰(1956-),女,副教授,主要从事中医药防治精神睡眠障碍症研究。E-mail:10581108@qq.com

用黏膏条将小鼠尾端 1 cm 处固定于水平金属棒上,使小鼠呈倒挂状态,离底部 15 cm,适应 2 min 后,记录 6 min 内小鼠的不动时间。

**2.4 小鼠强迫游泳实验<sup>[4]</sup>** 小鼠末次灌胃给药后 1 h,将小鼠轻放入高 50 cm、直径 30 cm 的桶中,桶中水深 16 cm,水温(25±1)℃,适应 2 min 后,记录小鼠 5 min 内的不动状态(即小鼠在水中停止挣扎,或小鼠呈漂浮状态,仅有细小的肢体运动以保持头部浮在水面)的时间。

**2.5 利血平拮抗实验<sup>[5]</sup>** 小鼠末次灌胃给药后 30 min,测定小鼠基础体温,腹腔注射利血平 2.5 mgkg<sup>-1</sup>,观察:①分别在 1h、2 h 后,将温度计探头放置在肛温内 2 cm 处,测定小鼠肛温。②给药 1 h 后,将动物放置在支架上观察 15 s,比较给药组和利血平对照组中眼睑关闭 1/2 以上的动物数。③将动物放置在 7.5 cm 直径的圆形内,观察 15 s 后呆在圈内的动物数。

**2.6 统计学方法** 采用 SPSS13.0 软件统计,数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。

3 实验结果

**3.1 对小鼠自主活动的影响** 半夏秫米汤水煎

剂高、中、低剂量组及盐酸氯米帕明组对小鼠自主活动无明显影响,与空白对照组比较,差异无统计意义(*P*>0.05)。

**3.2 对小鼠悬尾不动时间的影响** 与空白对照组比较,各治疗组均能显著缩短小鼠悬尾不动时间(*P*<0.05 或 *P*<0.01),其中以盐酸氯米帕明组及半夏秫米汤水煎剂高剂量组效果最显著,与半夏秫米汤水煎剂低剂量组比较,差异有统计意义(*P*<0.05)。

**3.3 对小鼠强迫游泳不动时间的影响** 与空白对照组比较,半夏秫米汤水煎剂中剂量组能缩短小鼠强迫游泳的不动时间(*P*<0.05),半夏秫米汤水煎剂高剂量组和盐酸氯米帕明组均能显著缩短小鼠强迫游泳的不动时间(*P*<0.01),且与半夏秫米汤水煎剂低剂量组比较,差异均有统计意义(*P*<0.01)。结果见表 1。

**3.4 对利血平拮抗实验的影响**

**3.4.1 对小鼠体温的影响** 在利血平注射前,各组间的基础体温无统计学差异。注射利血平后 1 h、2 h,与利血平对照组比较,盐酸氯米帕明组、半夏秫米汤水煎剂的高、中、低剂量组均能拮抗利血平所致的体温下降(*P*<0.01 或 *P*<0.05)。见表 2。

表 1 半夏秫米汤对小鼠自主活动、悬尾及强迫游泳实验的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量(g·kg <sup>-1</sup> )	自主活动次数(次)	悬尾不动时间(s)	游泳不动时间(s)
空白对照组	—	117.20±25.31	109.18±20.57	151.10±27.71
盐酸氯米帕明组	0.02	110.89±25.41	54.09±15.92**	72.30±20.25**
半夏秫米汤高剂量组	25.72	122.17±24.30	66.36±17.93**	89.90±16.04**
半夏秫米汤中剂量组	12.86	116.55±26.37	76.8±16.02**	118.70±28.13*
半夏秫米汤低剂量组	6.43	113.45±25.28	84.78±22.14*	134.4±15.71

与空白对照组比较,\**P*<0.05,\*\**P*<0.01。

表 2 半夏秫米汤对利血平实验小鼠体温的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量(g·kg <sup>-1</sup> )	基础体温(℃)	1 h 体温(℃)	2 h 体温(℃)
利血平对照组	—	37.71±0.37	35.27±0.53	33.31±0.62
盐酸氯米帕明组	0.02	37.86±0.49	36.66±0.73**	35.99±1.08**
半夏秫米汤高剂量组	25.72	37.71±0.38	36.22±0.56**	35.38±0.75**
半夏秫米汤中剂量组	12.86	37.54±0.32	36.29±0.57**	34.80±1.30**
半夏秫米汤低剂量组	6.43	37.47±0.31	35.92±0.64*	34.18±0.98*

与利血平对照组比较,\**P*<0.05,\*\**P*<0.01。

**3.4.2 对小鼠眼睑下垂和僵直状态情况的影响** 对利血平致小鼠眼睑下垂的影响,与利血平对

照组比较,盐酸氯米帕明组及半夏秫米汤水煎剂高剂量组均能拮抗利血平所致的眼睑下垂,差异

有统计意义( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),见表 3。对利血平致小鼠僵直状态的影响,与利血平对照组比较,盐酸氯米帕明组及半夏秫米汤水煎剂的高、中剂量组均能显著拮抗利血平所致的僵直状态,差异有统计意义( $P<0.01$ ),见表 4。

表 3 半夏秫米汤对利血平致小鼠眼睑下垂的影响( $n=10$ )

组 别	剂量 ( $g \cdot kg^{-1}$ )	眼睑下垂 动物数(只)	发生率 (%)
利血平对照组	—	8	80
盐酸氯米帕明组	0.02	1**	10
半夏秫米汤高剂量组	25.72	2*	20
半夏秫米汤中剂量组	12.86	5	50
半夏秫米汤低剂量组	6.43	6	60

注:与利血平对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

表 4 半夏秫米汤对利血平致小鼠僵直状态的影响( $n=10$ )

组 别	剂量 ( $g \cdot kg^{-1}$ )	僵直状态 动物数(只)	发生率 (%)
利血平对照组	—	9	90
盐酸氯米帕明组	0.02	0**	0
半夏秫米汤高剂量组	25.72	2**	20
半夏秫米汤中剂量组	12.86	3**	30
半夏秫米汤低剂量组	6.43	6	60

注:与利血平对照组比较,\*\* $P<0.01$ 。

4 讨论

抑郁症是一种情绪障碍性疾病,表现为一种持久的抑郁状态,以心境低落,躯体不适和睡眠障碍等为主要症状。属于中医学“郁病”“脏躁”“百合病”“不寐”“梅核气”等范畴。中医认为,郁证的发生,是由于情志所伤,肝气郁结,逐渐引起五脏气机不和所致。《丹溪心法·六郁》中提出:“气血冲和,万病不生,一有佛郁,诸病生焉。”

肝主疏泄,性喜条达而恶抑郁,具有推动脏腑气化,鼓舞气血运行,输布津液,协助脾胃升清降浊,调畅情志作用。情志不遂,忧思不解,肝失调达,肝郁气滞,横逆及脾,影响脾的运化功能。脾胃健运失司,水谷精微不能得以正常输化,水湿内停,痰浊内蕴,痰湿停聚,阻滞气机,使清浊升降失宜,痰随气升,蒙闭清窍,则神明不展,因而抑郁症患者常出现忧郁寡言,精神不振,头重昏蒙,胸胁胀闷,心烦呕恶,纳呆食少,失眠多虑,记忆力减退

等症。基于抑郁症的病机特点为肝气郁结,气郁生痰,痰气交阻,心神不宁,采用化痰开郁,醒窍宁神之法,使痰化气行,心宁神明,郁滞消散而情志愉悦。导师临床应用半夏秫米汤治疗抑郁症效果显著。

半夏秫米汤由半夏、秫米二药组成,半夏性温味辛,归脾、肺经,性温而燥,为燥湿化痰、温化寒痰之要药,善治脏腑之湿痰;味辛而行,消痞散结,善治痰气交阻之梅核气。秫米味甘,性微寒,入胃、大肠经。能滋阴益气,健脾和胃,通利大肠,荡涤邪秽,且秫米汁浆稠润甘缓,又可调半夏温燥之性。二药配用,有通有补,有升有降,补其气阴,泻其痰湿,气机通畅,则抑郁可除。本实验采用行为绝望小鼠模型和利血平模型进行研究,探讨半夏秫米汤水煎剂的抗抑郁作用。

小鼠强迫游泳和悬尾模型实验,各提供了一个无可回避的压迫环境,实验中小鼠所体现出来的不动状态,反映了小鼠的低落情绪和绝望状态,不动时间可以被大多数临床有效的抗抑郁药和一系列抗抑郁治疗方法所减少<sup>[6]</sup>。实验结果表明,半夏秫米汤水煎剂高、中、低剂量组均能缩短小鼠悬尾不动时间( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),半夏秫米汤水煎剂高、中剂量都能缩短小鼠强迫游泳的不动时间( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),均具有一定的量效关系。小鼠自主活动实验,能初步判断药物对中枢神经系统有无兴奋作用,可排除药物对中枢兴奋作用而造成假阳结果的可能性<sup>[7]</sup>。结果,半夏秫米汤水煎剂高、中、低剂量组对小鼠自主活动均无显著影响( $P>0.05$ )。说明其减少小鼠悬尾和强迫游泳的不动时间与抗抑郁作用有相关性。

利血平模型是应用较多且较成熟的药理学模型。利血平可使脑中生物胺(去甲肾上腺素、5-HT、多巴胺)耗竭,诱导小鼠僵住症和眼睑下垂、腹泻、心动过缓等现象,也可引起啮齿类动物体温下降<sup>[8]</sup>。这些行为表现与临床上的抑郁症具有一定的关系,且能被抗抑郁药治疗逆转<sup>[9]</sup>。实验结果,半夏秫米汤水煎剂高、中、低剂量均能不同程度地拮抗利血平所致的体温下降( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),且具有量效关系;半夏秫米汤水煎剂高剂量能拮抗利血平所致眼睑下垂( $P<0.05$ ),半夏秫米汤水

煎剂高、中剂量都能显著拮抗利血平所致小鼠僵直状态( $P<0.01$ )。

经上述方法评价表明半夏秫米汤水煎剂具有明显抗抑郁作用,且无中枢兴奋性作用,其作用机制可能与脑中生物胺(去甲肾上腺素、5-HT、多巴胺)含量增加有关,有待进一步的研究。

**参考文献**

[1] 蔚秀,朱永光. 半夏秫米汤加味治疗失眠[J]. 内蒙古中医药,2012,(23):58-59.

[2] 魏霞,何明华. 半夏秫米汤复方治疗重症失眠30例报告[J]. 河南中医,1994,14(4):240.

[3] 郭润英. 半夏秫米汤加味治疗顽固性失眠体会[J]. 实用中医药杂志,2007,23(3):189.

[4] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2003:807-808.

[5] 畅洪昇,梁吉春,石任冰,等. 枳术宽中胶囊对抑郁动物模型的抗抑郁作用研究[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(10):690-694.

[6] 孙晓菲,林青,代蓉,等. 天麻乙酸乙酯提取物对行为绝望小鼠的抗抑郁作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(19):205-207.

[7] 陈忠新,李强,闫丽莉,等. 刺五加浸膏抗抑郁作用的实验研究[J]. 黑龙江科技信息,2011,(13):48.

[8] 吕俊华,钟玲. 实验性抑郁症动物模型的评价[J]. 中国病理生理学杂志,2001,17(9):916-919.

[9] D, Aquila P S, Collu M, Gessa G L, et al. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs [J]. European Journal of Pharmacology, 2000, 405: 365-373.

(收稿日期:2014-12-24 编辑:文颖娟)

# 医生“三境界”

郎景和

以前我写过一篇短文,名曰《做医生的三重境界》,主要是讲做医生,特别是外科医生,大凡修成正果的,都要经历“得意”、“得气”、“得道”这三重境界。诚如佛门之修行,达到欲界、色界、无色界。

近来,又思索,又读书,又得感悟。

韩非子说:“志之难也,不在胜人,在自胜。”这里的志,是立志,达志,即为自己树立目标,立下志向,憧憬梦想,实现愿望。这并非易事,故称“难也”。

在这一过程中,影响结局的有诸多因素,即所谓主客观条件,有竞争、有拼搏;要超越,要冲刺。这通常不是独自苦行,于是便总有“胜人”,即抢先、占领、夺冠等。亦非钩心斗角、尔虞我诈,没必要谋略伎俩、你死我活,只需公平竞争、友谊比赛。不管怎样,最终结果只能靠自己,发挥优势、克服缺陷、吃苦耐劳、毅力顽强等,超越自我,方可成其大事。

做医生,行医事;做人情,处人事,也大抵如此。其最高境界在于“自胜”或“胜己”。因为你不能改变别人,只能改变自己。

这和王国维的“三境界”恰成匹配:“昨夜西风凋碧树,独上高楼,望尽天涯路”。乃立志之艰难,立志之重要。“衣带渐宽终不悔,为伊消得人憔悴”。乃是要胜人,有付出,有超越。“众里寻他千百度,蓦然回首,那人却在灯火阑珊处”。不是胜了别人,是胜了自己,成败皆由之。

再与孔圣人说相对照,意义更为深邃。子曰:“知之者,不如为之者,为之者不如乐之者。”这就是做学问、成事业的三个层次:知之,只是欲念、认识;为之,即为奋进、竞举;乐之,达到胜己、忘我,必成其功!