

疏肝和胃汤对抑郁模型大鼠延髓、脊髓及胃黏膜组织5-羟色胺表达的影响

岳滢滢, 刘松林, 邢颖, 李明珠, 李家庚, 程方平

岳滢滢, 邢颖, 李明珠, 李家庚, 程方平, 湖北中医药大学中医临床学院 湖北省武汉市 430060

刘松林, 湖北中医药大学中医临床学院伤寒教研室 湖北省武汉市 430060

岳滢滢, 主要从事经方的临床运用与实验研究。

教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目, No.

NCET-11-0963

国家自然科学基金资助项目, No. 81072720

作者贡献分布: 刘松林为本项目负责人, 负责本文及整个项目课题的设计、组织与实施; 本文课题研究过程由岳滢滢、邢颖及李明珠共同完成, 负责模型制作与数据统计分析; 李家庚与程方平负责课题指导与中医文献研究; 本论文写作由岳滢滢完成; 刘松林审核。

通讯作者: 刘松林, 教授, 博士生导师, 430060, 湖北省武汉市武昌区昙华林特1号, 湖北中医药大学中医临床学院伤寒教研室。newforest@163.com

电话: 027-68890036

收稿日期: 2014-06-03 修回日期: 2014-06-16

接受日期: 2014-06-22 在线出版日期: 2014-08-08

Effect of Shugan Hewei decoction on expression of 5-hydroxytryptamine in the medulla oblongata, spinal cord and gastric mucosa of depression rats

Ying-Ying Yue, Song-Lin Liu, Ying Xing, Ming-Zhu Li, Jia-Geng Li, Fang-Ping Cheng

Ying-Ying Yue, Ying Xing, Ming-Zhu Li, Jia-Geng Li, Fang-Ping Cheng, Clinical College of TCM, Hubei University of TCM, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Song-Lin Liu, Department of Treatise on Febrile Diseases, Hubei University of TCM, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: New Century Excellent Talents in University of Ministry of Education of China, No. NCET-11-0963; National Natural Science Foundation of China, No. 81072720

Correspondence to: Song-Lin Liu, Professor, Department of Treatise on Febrile Diseases, Clinical College of TCM, Hubei University of TCM, 1 Tanhualin Street, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. newforest@163.com

Received: 2014-06-03 Revised: 2014-06-16

Accepted: 2014-06-22 Published online: 2014-08-08

Abstract

AIM: To observe the effect of Shugan Hewei decoction (SHD) on the expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the brain (medulla oblon-

gata), spinal cord and gastric mucosa of depression rats, and to explore the possible mechanism for SHD to relieve depression and improve gastrointestinal function.

METHODS: One hundred Wistar rats were randomized into a normal saline group, a model group, a fluoxetine group, high- and low-dosage SHD groups, with 20 rats in each group. Depression was induced with chronic unpredictable mild stress (CUMS) and separation for 4 wk. From the 3rd week, rats in the fluoxetine group, high- and low-dosage SHD groups were given fluoxetine [0.36 mg/(kg·d)], high- and low-dosage SHD [20 and 10 g/(kg·d)] by intragastric administration, twice a day, respectively. The normal saline group and model group were given equal volume of physiological saline. The treatment lasted 14 days. At the end of the experiment, the internal fixation method was used to take medulla oblongata, spinal cord (T6-T8) and gastric mucosa tissues. Immunohistochemistry (IHC) was used to detect the expression of 5-HT in the above tissues.

RESULTS: The content of 5-HT decreased significantly in the medulla oblongata of depression rats compared with the normal saline group (3314.46 ± 757.47 vs 10050.01 ± 472.82 , $P < 0.01$). The content of 5-HT increased significantly in the spinal cord and gastric mucosa of depression rats compared with the normal saline group (7014.51 ± 628.93 vs 4135.62 ± 148.01 , 4400.12 ± 315.78 vs 3614.59 ± 210.54 , $P < 0.01$ for both). After 2 wk of treatment, the content of 5-HT was raised significantly in the medulla oblongata of rats in the high-, low-dosage SHD groups and fluoxetine group compared with the model group (9556.06 ± 406.73 vs 3314.46 ± 757.47 , 7800.91 ± 264.37 vs 3314.46 ± 757.47 , 9770.94 ± 339.23 vs 3314.46 ± 757.47 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$), while the content of 5-HT was significantly reduced in the spinal cord and gastric mucosa (4487.24 ± 160.55 vs 7014.51 ± 628.93 , 5667.02 ± 294.84 vs 7014.51 ± 628.93 , $4908.46 \pm$

■背景资料

5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)是一种广泛存在于中枢神经系统和胃肠道的脑肠肽,在中枢神经系统中,5-HT分布以边缘系统(海马、隔核、杏仁核)和中缝背核最多,具有调节情绪、抗焦虑的作用,其中,脊髓背角作为脑-肠轴的“中继站”,对内脏敏感性起着重要作用。

■同行评议者

李康, 副教授, 广东药学院药科学院药物分析教研室

■研究前沿

中医治疗抑郁症主要按照辨证论治的方法,具有针对性强、不良反应小、成本低、无耐药性等优势,临床收到了较好的疗效。据报道,疏肝和胃药物和方剂对神经系统以及胃肠激素有调节作用。

129.58 vs 7014.51 ± 628.93, 3736.45 ± 242.36 vs 4400.12 ± 315.78, 3978.35 ± 355.96 vs 4400.12 ± 315.78, 3826.96 ± 474.88 vs 4400.12 ± 315.78, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). In addition, the effect of high dosage of SHD was similar to that of fluoxetine in the medulla oblongata ($P > 0.05$), while the former was better than the later in the spinal cord and gastric mucosa (4487.24 ± 160.55 vs 4908.46 ± 129.58, 3736.45 ± 242.36 vs 3826.96 ± 474.88, $P < 0.05$).

CONCLUSION: SHD has bidirectional regulatory effects on the expression of 5-HT in the signal path of the “medulla oblongata-spinal cord-gastric mucosa axis”, which may be partially responsible for relieving depression and improving gastrointestinal function.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Depression; Medulla oblongata; Spinal cord; Gastric mucosa; Shugan Hewei decoction; 5-hydroxytryptamine

Yue YY, Liu SL, Xing Y, Li MZ, Li JG, Cheng FP. Effect of Shugan Hewei decoction on expression of 5-hydroxytryptamine in the medulla oblongata, spinal cord and gastric mucosa of depression rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(22): 3251-3258 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3251.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i22.3251>

摘要

目的: 观察疏肝和胃汤对抑郁模型大鼠延髓、脊髓及胃黏膜组织5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)表达的影响, 部分揭示疏肝和胃汤改善抑郁状态及胃肠功能作用中的5-HT调节机制。

方法: 100只大鼠随机分成生理盐水组、模型组、百忧解组及疏肝和胃汤大、小剂量组。采用慢性心理应激加孤养法制作抑郁模型, 共计造模4 wk。在第3周, 百忧解组及疏肝和胃汤大、小剂量组分别予以0.36 mg/(kg·d)、20、10 g/(kg·d)体质量给药, 生理盐水组及模型组给予等体积生理盐水, 每天分2次灌胃。在第4周结束后, 使用内固定法取大鼠延髓迷走神经背核部位的脑、胸髓(T6-T8, 根据脊神经定位)及胃黏膜组织, 应用免疫组织化学技术检测上述部位5-HT的表达。

结果: 模型组大鼠延髓组织5-HT含量较生理盐水组显著下降(3314.46 ± 757.47 vs

10050.01 ± 472.82), 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$); 模型组大鼠脊髓与胃黏膜组织5-HT含量较生理盐水组显著上升(7014.51 ± 628.93 vs 4135.62 ± 148.01、4400.12 ± 315.78 vs 3614.59 ± 210.54), 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$)。治疗2 wk后, 疏肝和胃汤大、小剂量组和百忧解组大鼠延髓中5-HT含量与模型组比较显著增加(9556.06 ± 406.73 vs 3314.46 ± 757.47、7800.91 ± 264.37 vs 3314.46 ± 757.47、9770.94 ± 339.23 vs 3314.46 ± 757.47), 差异具有显著统计学意义($P < 0.01$), 脊髓与胃黏膜中5-HT含量与模型组比较显著下降(4487.24 ± 160.55 vs 7014.51 ± 628.93、5667.02 ± 294.84 vs 7014.51 ± 628.93、4908.46 ± 129.58 vs 7014.51 ± 628.93、3736.45 ± 242.36 vs 4400.12 ± 315.78、3978.35 ± 355.96 vs 4400.12 ± 315.78、3826.96 ± 474.88 vs 4400.12 ± 315.78), 差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。其中, 疏肝和胃汤大剂量组与百忧解组延髓中5-HT含量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而疏肝和胃汤大剂量降低脊髓与胃黏膜中5-HT含量的作用较百忧解更为明显(4487.24 ± 160.55 vs 4908.46 ± 129.58、3736.45 ± 242.36 vs 3826.96 ± 474.88), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 疏肝和胃汤可能是通过增加延髓中5-HT的表达, 降低脊髓与胃黏膜中5-HT的表达, 双向调节“脑(延髓)-脊髓-胃”脑肠轴通路中5-HT的含量, 达到改善抑郁状态与胃肠功能的作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 抑郁症; 延髓; 脊髓; 胃黏膜; 疏肝和胃汤; 5-羟色胺

核心提示: 本研究观察疏肝和胃汤对抑郁模型大鼠延髓、脊髓及胃黏膜组织中5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)表达的影响, 结果显示疏肝和胃汤可上调抑郁模型大鼠延髓中5-HT的表达, 下调脊髓与胃黏膜中5-HT的表达, 差异具有统计学意义。实验结果与相关文献报道相符, 由此可以推测, 疏肝和胃汤可能通过双向调节“脑(延髓)-脊髓-胃组织”脑肠轴通路中5-HT的表达变化, 从而起到抗抑郁和改善胃肠功能的作用。

岳滢滢, 刘松林, 邢颖, 李明珠, 李家庚, 程方平. 疏肝和胃汤对抑郁模型大鼠延髓、脊髓及胃黏膜组织5-羟色胺表达的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(22): 3251-3258 URL: <http://>

www.wjgnet.com/1009-3079/22/3251.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i22.3251

0 引言

前期研究表明, 慢性应激加孤养法可成功建立抑郁动物模型, 并表现出肝气郁结的病理变化, 而疏肝和胃汤能调节抑郁大鼠胃肠激素^[1-4], 具有较好的促进胃肠动力的作用^[5]. 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)是一种广泛存在于中枢神经系统和胃肠道的单胺类神经递质^[6]. 在中枢神经系统中, 5-HT分布以边缘系统(海马、隔核、杏仁核)和中缝背核最多, 脊髓背角也有分布, 具有调节情绪、抗焦虑以及介导和调节内脏敏感性的作用^[7,8]. 在消化系统中, 5-HT主要分布于胃肠道平滑肌、胃壁细胞及肌间神经丛, 与胃感觉过敏有关^[9]. 本研究应用免疫组织化学方法观察疏肝和胃汤对抑郁模型大鼠延髓、脊髓及胃黏膜组织5-HT表达的影响, 探讨疏肝和胃汤改善抑郁状态及胃肠功能的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级Wistar大鼠100只, 体质量160-200 g, 雌雄各半, 购自湖北省实验动物研究中心, 动物使用许可证号: syxk(鄂)2012-0068. 饲养于湖北中医药大学实验动物中心, SPF级大鼠实验室, 屏障环境, 日常饮用超纯水. 大鼠全价营养颗粒饲料, 由湖北中医药大学实验动物中心提供. 疏肝和胃汤(组成: 柴胡10 g、炒枳实10 g、白芍10 g、郁金10 g、广木香10 g、砂仁10 g、焦白术15 g、黄连6 g、吴茱萸6 g、炙甘草6 g等), 购自湖北省中医院凤凰门诊部. 药物制备: 先提取挥发油, 另存; 然后用水煮醇沉法, 将药物连续煎煮3次, 滤液经初步浓缩后醇沉, 静置, 过滤, 再回收乙醇; 取挥发油、药液及少量TWEEN-80共同研磨, 再分别用蒸馏水配为浓度为100%、200%的药液, 分装、灭菌, 贮存于4℃冰箱内备用. 百优解(礼来苏州制药有限公司, 批号: 2709A), 20 mg/粒. 根据成人治疗量的0.018^[10]计算, 用0.9%生理盐水配置成0.09 mg/mL的混悬液. 兔抗5-HT抗体(美国ZYMED公司, 批号: PC177L); SP系列试剂盒(购自美国ZYMED公司). BX-60型Olympus光学显微镜, 日本尼康公司; NIKONTI-SR倒置荧光显微镜, 日本尼康公司; NIKONDI-U3显微镜数字成像系统, 日本尼康公司; Mp10001电子天平, 上海恒平仪器厂; Image-Pro Plus v6.0图像处理软件.

1.2 方法

1.2.1 分组与造模: 按照随机分组的方法将100只大鼠分为5组: 生理盐水组、模型组、百优解组、疏肝和胃汤大、小剂量组, 每组20只. 生理盐水组自然饲养, 其余各组参照文献^[11], 运用慢性心理应激加孤养法制作抑郁模型. 每笼饲养1只大鼠并接受各种不同的应激刺激, 包括断水24 h, 断食24 h, 夹尾1 min, 10℃冰水游泳5 min, 摇晃(1次/s, 持续5 min), 昼夜颠倒, 电击足底(电压50 mV, 5 s/次, 间歇5 s, 共刺激10次), 每天随机选择1种刺激, 每种刺激平均使用4次, 每天连续刺激, 造模时间共计4 wk(28 d). 根据前期研究^[11]观察发现, 至第14天, 造模各组大鼠出现毛发凌乱, 警惕性高, 喜欢铁笼壁, 大便稀软, 刺激时反抗次数减少, 进食、进水量及体质量降低, 与文献报道^[11]一致, 提示造模成功.

1.2.2 给药: 百优解组及疏肝和胃汤大、小剂量组按《药理实验方法学》^[10], 按每天成人用药等效剂量的2倍、1倍给药, 分别给予大鼠200%、100%药液(分别相当于原生药3.6、1.8 g), 即按20、10 g/(kg·d)体质量给药; 百优解组给予已配置的百优解混悬液1.8 mL/200 g(0.36 mg), 按0.36 mg/(kg·d)体质量给药; 生理盐水组及模型组给予等体积生理盐水. 各组每天分2次灌胃, 连续14 d.

1.2.3 标本取材: 在第4周结束时, 各组大鼠给药2 h后取材. 将实验大鼠称质量后按2 mL/kg的剂量腹腔注射10%水合氯醛麻醉, 麻醉成功后行4%多聚甲醛主动脉灌注固定取脑、脊髓及胃组织. 将大鼠仰卧位固定于手术台上, 于剑突下开胸, 暴露心脏, 将带有输液装置的, 尖端轻微磨圆的穿刺针直视下穿入左心室, 然后小心插入升主动脉, 在右心耳剪开一个小口用来放血, 先用150 mL 4℃生理盐水快速灌注以排出血液, 继之应用4℃ 4%多聚甲醛PBS溶液(pH 7.4)约100 mL快速灌注固定, 之后稍减慢多聚甲醛灌注速度, 继续固定15 min. 在4%多聚甲醛的主动脉灌注固定过程中, 可见大鼠全身肌肉颤动并尾部抽动, 后逐渐僵硬. 固定完成后开颅取出延髓迷走神经背核部位的脑组织, 开腹取出胸髓(T6-T8, 根据脊神经定位)组织, 在距幽门约1 cm处取2-3块胃黏膜组织. 上述标本放入4℃ 4%多聚甲醛中后固定24 h. 修块, 流水冲洗1 h, 移至自动脱水机脱水至蜡(总程序共17 h), 行石蜡包埋, 制成蜡块. 在切片机上做延髓迷走神经背核部及胸髓连续横断切片, 胃黏膜连续横断面切片,

■ 相关报道

脑肠肽是一类同时存在于中枢神经系统(central nervous system, CNS)和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的多肽, 具有神经递质和激素的双重功能, 既可参与中枢神经系统的调节, 同时亦能直接作用于胃肠道感觉神经末梢或平滑肌细胞, 调节胃肠道的感觉和运动, 其可通过自身的释放与传递将中枢与胃肠联系起来.

■ 创新盘点

以中医肝胃不和证与抑郁症致胃肠功能改变的密切联系为切入点,采用慢性心理应激加孤养法制作抑郁模型,并用疏肝和胃汤进行治疗。本研究在前期实验的基础上,进一步观察模型大鼠脑(延髓)、脊髓与胃黏膜组织中胃肠敏感性脑肠肽5-HT的变化,从脑肠轴途径揭示疏肝和胃汤改善抑郁症状与胃肠功能的作用机制。

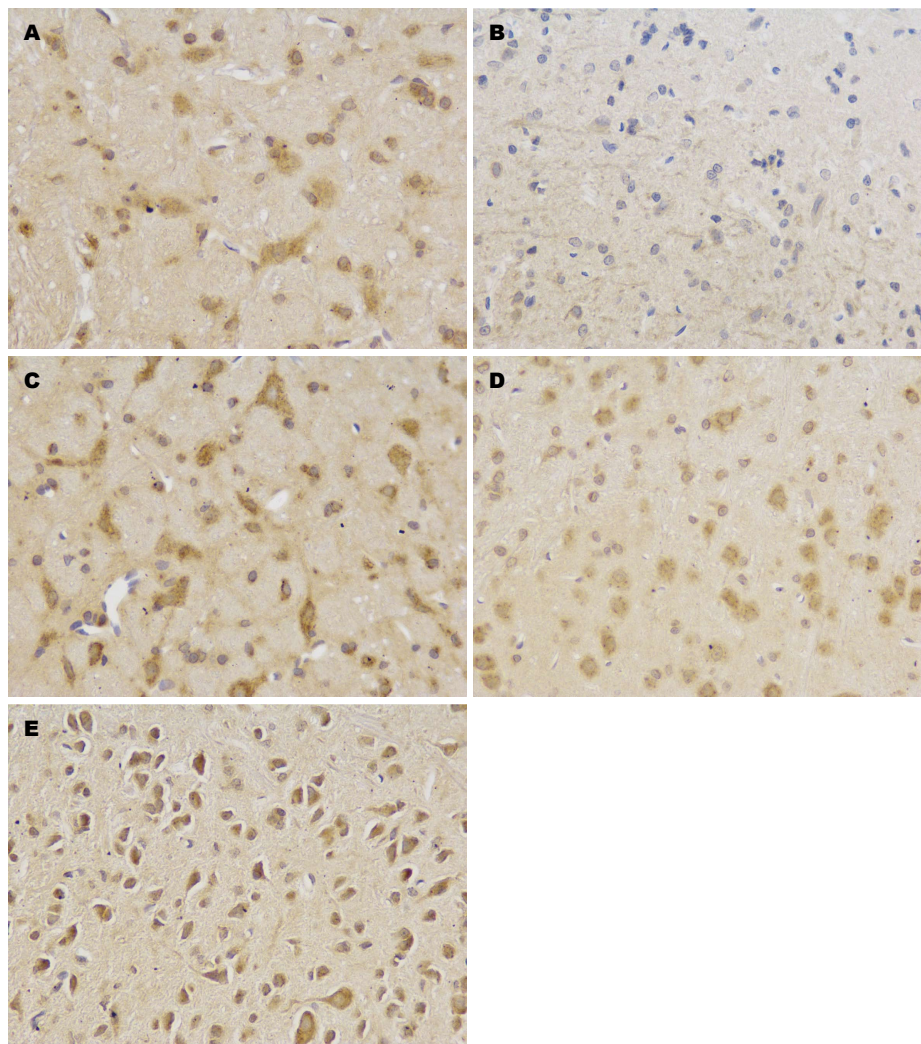


图1 疏肝和胃汤对模型大鼠脑(延髓迷走神经背核部)组织中5-HT表达的影响(SP法 $\times 400$)。A: 生理盐水组; B: 模型组; C: 百优解组; D: 疏肝和胃汤小剂量组; E: 疏肝和胃汤大剂量组。5-HT: 5-羟色胺。

切片厚度4 μm , 备用。

1.2.4 5-HT免疫组织化学检测: 石蜡切片常规脱蜡至水, 按免疫组织化学SP试剂盒说明书操作: (1)枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0)微波抗原修复3 min, PBS洗涤5 min $\times 3$ 次; (2)3% H_2O_2 去离子水孵育10 min, 以消除内源性过氧化物酶活性; (3)PBS冲洗, 3 min $\times 5$ 次; (4)滴加试剂A室温孵育15 min, 倾去, 勿洗; (5)滴加1:1000的兔抗5-HT抗体4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育24 h, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, PBS冲洗3 min $\times 5$ 次; (6)滴加试剂B室温孵育20 min, PBS冲洗3 min $\times 5$ 次; (7)滴加试剂C室温孵育15 min, PBS冲洗3 min $\times 5$ 次; (8)DAB显色5 min后自来水冲洗返蓝; (9)梯度乙醇脱水, 二甲苯透明后, 用中性树胶封片。

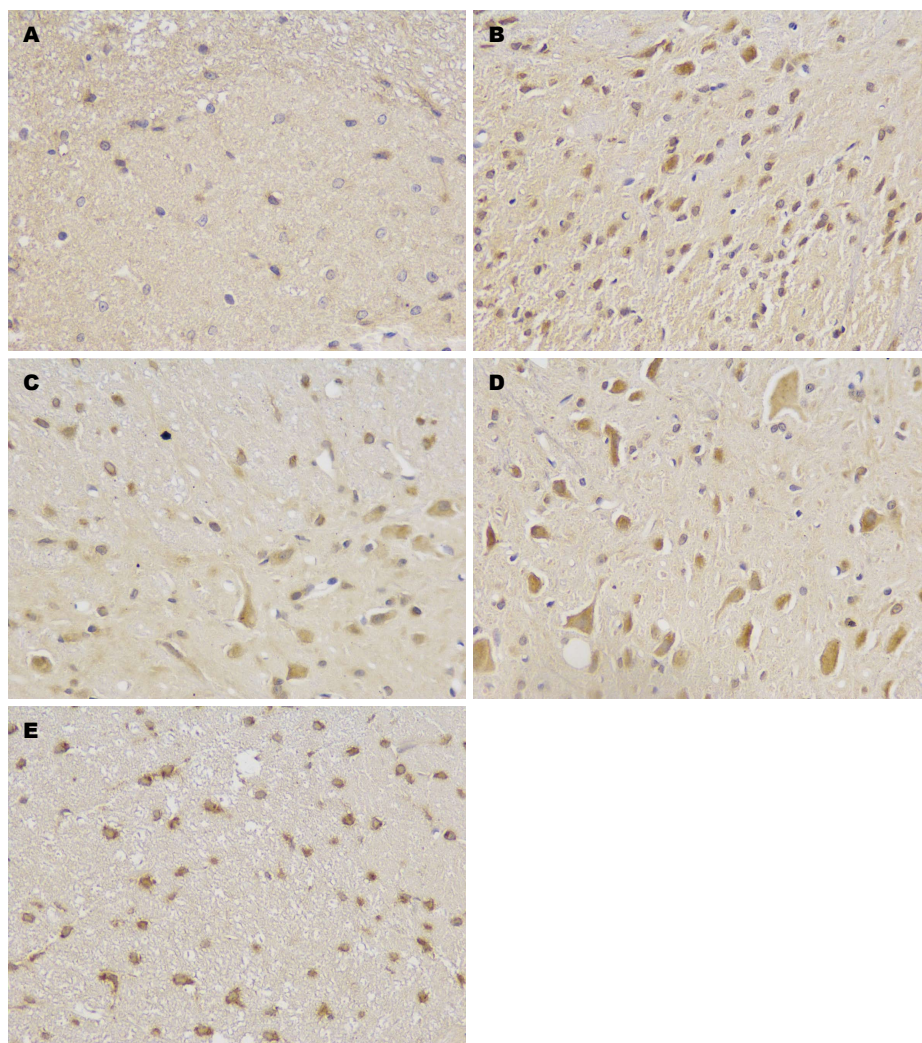
用光学显微镜(10 $\times 40$ 倍)观察延髓、脊髓及胃黏膜中5-HT的阳性表达, 每例组织观察3张切片。上述组织中5-HT阳性表达呈棕黄色, 其中深棕黄色为强阳性、黄色为中等阳性、浅黄

色为阳性; 着色与背景色相同为阴性。用计算机图像分析系统, 在每张切片同一结构位置随机挑选5个视野(10 $\times 40$ 倍), 计算随机视野组织中5-HT阳性表达的平均累积光密度(LA)值, 代表5-HT含量的多少, LA值越大, 表示5-HT的含量越多。

统计学处理 用SPSS12.0统计软件进行统计, 数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用单因素方差分析, 组间用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造模结果 造模第2周, 实验观察造模结果如下: (1)一般情况: 生理盐水组大鼠进水、进食水量稳定, 体质量升高, 毛色洁白, 柔软光滑, 粪便成形, 气味不大, 精神良好; 模型各组大鼠毛发凌乱、警惕性高, 但刺激时反抗次数减少, 进食、进水量降低; (2)体质量变化: 生理盐水组大



■应用要点

临床研究已证实, 疏肝和胃汤具有改善抑郁状态、改善胃肠功能的作用. 本实验采用疏肝和胃汤进行治疗, 观察模型大鼠脑肠肽变化和胃肠敏感性信号改变, 研究结果将从中枢与外周两个方面深入揭示疏肝和胃汤的作用机制.

图 2 疏肝和胃汤对模型大鼠脊髓组织中5-HT表达的影响(SP法 $\times 400$). A: 生理盐水组; B: 模型组; C: 百优解组; D: 疏肝和胃汤小剂量组; E: 疏肝和胃汤大剂量组. 5-HT: 5-羟色胺.

表 1 疏肝和胃汤对抑郁大鼠延髓、脊髓及胃黏膜中5-HT表达的影响(I4值) ($n = 20$, mean \pm SD)

分组	延髓5-HT	脊髓5-HT	胃黏膜5-HT
生理盐水组	10050.01 \pm 472.82	4135.62 \pm 148.01	3614.59 \pm 210.54
模型组	3314.46 \pm 757.47 ^b	7014.56 \pm 628.93 ^b	4400.12 \pm 315.78 ^a
百优解组	9770.94 \pm 339.23 ^d	4908.46 \pm 129.58 ^d	3826.96 \pm 474.88 ^d
疏肝和胃汤(小)	7800.91 \pm 264.37 ^{df}	5667.02 \pm 294.84 ^{ce}	3978.35 \pm 355.96 ^{de}
疏肝和胃汤(大)	9556.06 \pm 406.73 ^d	4487.24 \pm 160.55 ^{de}	3736.45 \pm 242.36 ^{de}

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 生理盐水组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组; ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs 百优解组. 5-HT: 5-羟色胺.

鼠体质量平稳增加, 而模型组大鼠体质量有降低趋势, 二者比较有统计学意义($P < 0.05$); (3) 敞箱试验: 模型组大鼠与生理盐水组比较, 水平、垂直运动得分及理毛次数得分下降, 粪便粒数得分升高, 有统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); (4) 糖水消耗试验: 模型组大鼠与生理盐水组比较, 糖水消耗量降低, 有统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$). 与

文献报道^[11]和前期研究^[1]相符, 提示慢性应激加孤养法制作的抑郁模型表现出了胃肠功能的变化, 与中医“肝郁”影响及“胃”所致的肝胃不和证模型相似, 说明模型制作成功.

2.2 免疫组织化学检测结果 5-HT在3种组织中的表达如表1, 图1-3. 模型组延髓5-HT表达显著下降, 脊髓与胃黏膜5-HT表达显著上升, 与

■名词解释

脑肠肽(brain-gut peptide, BGP): 一类同时存在于中枢神经系统和肠神经系统的多肽, 具有神经递质和激素的双重功能, 既可参与中枢神经系统的调节, 亦能直接作用于胃肠道感觉神经末梢或平滑肌细胞, 调节胃肠道的感觉和运动;

脑肠轴(brain-gut axis, GBA): 大脑(中枢神经系统)和胃肠道(肠神经系统和自主神经系统)之间双向的神经连接, 具有多种生理功能。脑肠轴及其释放的脑肠肽使信号双向传入, 将大脑的情感、认知中枢和外周的胃肠道功能状态连接起来。

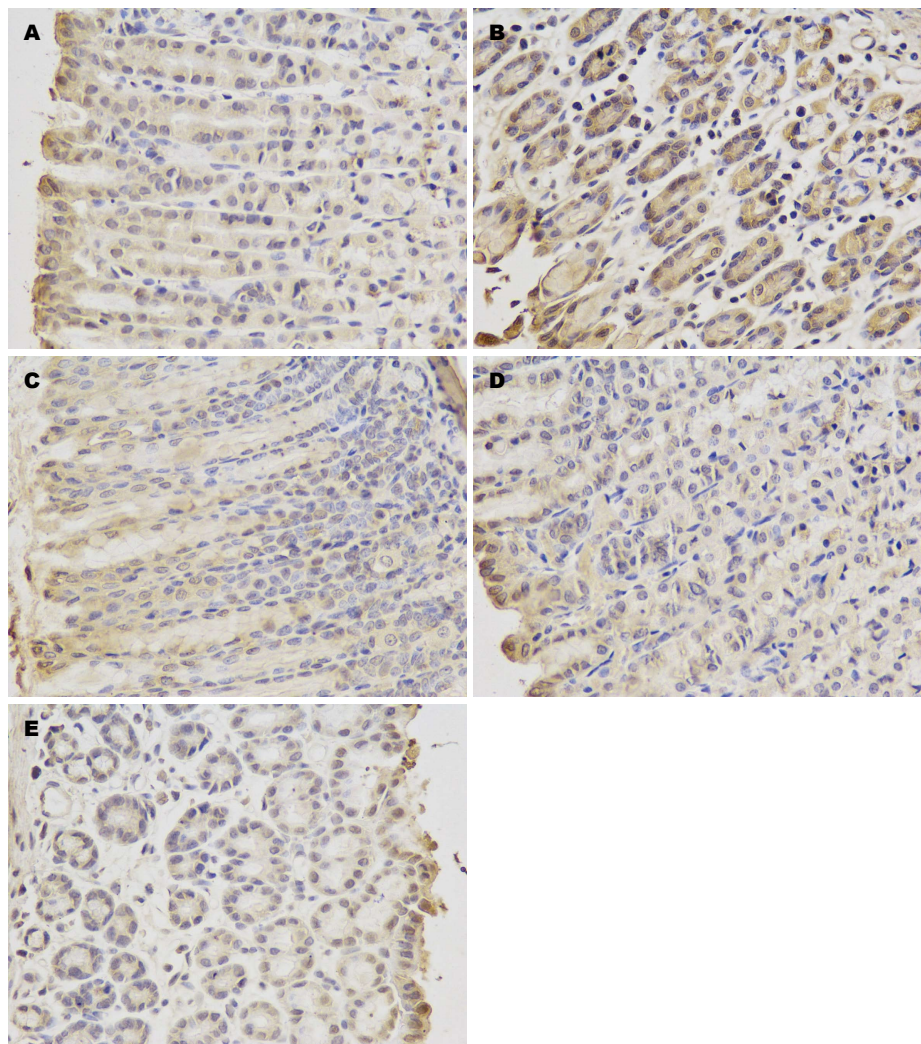


图3 疏肝和胃汤对模型大鼠胃黏膜组织中5-HT表达的影响. A: 生理盐水组; B: 模型组; C: 百优解组; D: 疏肝和胃汤小剂量组; E: 疏肝和胃汤大剂量组. 5-HT: 5-羟色胺.

生理盐水组比较有显著性差异($P<0.01$); 疏肝和胃汤大、小剂量组与百优解组延髓中5-HT表达显著上升, 脊髓与胃黏膜5-HT表达明显下降, 与模型组比较有显著性差异($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 其中, 疏肝和胃汤大剂量组与百优解组延髓中5-HT含量比较无显著性差异($P>0.05$), 而百优解组较疏肝和胃汤小剂量组5-HT含量比较有显著性差异($P<0.01$); 疏肝和胃汤大剂量组脊髓(图2)与胃黏膜中5-HT表达降低明显(图3), 与百优解组比较有显著性差异($P<0.05$). 表明疏肝和胃汤可不同程度地增加抑郁模型大鼠延髓中5-HT的含量, 其作用与百优解相当; 但在降低脊髓、胃黏膜中5-HT的含量方面, 其作用优于百优解。

3 讨论

脑肠肽是一类同时存在于中枢神经系统(central

nervous system, CNS)和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的多肽, 具有神经递质和激素的双重功能, 既可参与中枢神经系统的调节, 亦能直接作用于胃肠道感觉神经末梢或平滑肌细胞, 调节胃肠道的感觉和运动^[12]. 研究显示, 脑肠肽可通过自身的释放与传递将CNS和ENS联系起来^[13], 而脊髓背角作为脑-肠轴的“中继站”, 对内脏敏感性起着重要的传递作用^[14,15]. 其中, 5-HT作为一种重要的脑肠肽, 存在于中枢神经系统(脑、脊髓)和胃肠道中^[16], 具有调节情绪、抗抑郁、介导内脏感觉过敏及促进胃动力的作用^[17,18].

研究显示, 百优解不仅可以通过选择性抑制5-HT再摄取, 具有抗抑郁和抗焦虑作用, 还可以通过提高内脏感觉阈值、调节中枢的痛觉传导通路、调节血浆激素水平等改善功能性消化不良患者的症状^[19,20]. 文献报道, 逍遥散能够

明显增加抑郁模型大鼠脑皮质内的5-HT的表达, 认为是其抗抑郁的机制^[21]。秦竹等^[22]研究发现, 甘麦大枣汤具有改善慢性不可预见性温和刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)抑郁症模型大鼠行为学的特征, 并可明显提高CUMS抑郁症模型大鼠脑内单胺神经递质5-HT的含量, 提示甘麦大枣汤通过提高症大鼠脑内单胺神经递质5-HT的含量治疗抑郁症。丁瑞峰等^[23]研究表明, 内脏高敏感模型大鼠脊髓中5-HT的表达明显高于空白组, 经药物干预后, 脊髓中5-HT表达明显降低, 且胃肠症状改善, 表明内脏高敏与脊髓5-HT上调有关。王静等^[24]实验证实, 脾胃虚弱型功能性消化不良患者胃感觉过敏组胃黏膜中5-HT阳性纤维较对照组显著增高, 认为5-HT可能是引起胃感觉过敏的原因之一。张璐等^[25]实验证明, 内脏高敏感模型组大鼠脑5-HT的表达明显下降, 而脊髓、结肠中5-HT的表达明显增加, 经药物治疗后, 脑组织中5-HT的表达明显上升, 脊髓和结肠组织中5-HT的表达明显下降。

本实验结果表明, 疏肝和胃汤可上调抑郁模型大鼠延髓中5-HT的表达, 下调脊髓与胃黏膜中5-HT的表达。综合前期与本实验研究结果^[1,26]可以推测, 疏肝和胃汤可能通过在中枢神经系统增加延髓内5-HT的浓度, 同时负反馈抑制伤害性应激在脊髓的传导, 缓解中枢致敏, 提高内脏感觉阈值, 并在外周减少胃肠道等靶器官的肥大细胞活化, 导致5-HT等多种生物活性物质释放减少, 使内脏敏感得到缓解; 另一方面, 胃感觉阈值增高, 能缓解胃感觉过敏, 减轻胃肠道的不适症状, 亦有利于改善抑郁情绪。即疏肝和胃汤可能通过双向调节“脑(延髓)-脊髓-胃组织”脑肠轴通路中5-HT的表达变化, 从而起到抗抑郁和改善胃肠功能的作用。

4 参考文献

- 邢颖. 抑郁模型大鼠行为学和胃肠激素变化及疏肝和胃汤干预作用的实验研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2012
- 刘松林, 梅国强, 赵映前, 孙江桥, 张茂林. 疏肝和胃汤对功能性消化不良大鼠血中血管活性肠肽和生长抑素的影响. 湖北中医学院学报 2008; 10: 15-16
- 董海燕, 董卫国, 王高华, 王晓萍. 抑郁模型大鼠血浆、脑垂体和结肠组织中P物质和血管活性肠肽的变化. 中国行为医学科学 2005; 14: 208-209
- 刘松林, 梅国强, 赵映前, 孙江桥, 张茂林. 疏肝和胃汤对功能性消化不良大鼠胃窦组织中VIP和SS的影响. 中华中医药学刊 2009; 27: 1245-1246
- 刘松林, 梅国强, 赵映前, 孙江桥, 张茂林. 疏肝和胃汤对小鼠胃排空作用的影响. 中药药理与临床 2004; 20: 36
- 田志颖, 冯丽英, 王丽华. 5-羟色胺与焦虑、抑郁的关系及其在溃疡性结肠炎发病中的作用. 胃肠病学和肝病杂志 2011; 20: 827-828
- 周鸿, 吕宾, 张璐, 李蒙, 鉏莉, 陈鸣艳, 陈汉卿. CRF及其受体在内脏高敏感信号传导通路中的作用及其与5-HT的关系. 全国中西医结合发展战略研讨会暨中国中西医结合学会成立三十周年纪念会论文汇编. 北京: 中西医结合学会, 2011: 52
- 王再见, 欧阳钦, 陈怀恭, 刘传新. 43例溃疡性结肠炎患者中肠易激样综合征的精神心理因素分析. 临床内科杂志 2005; 22: 180-182
- Hoffman JM, Tyler K, MacEachern SJ, Balemba OB, Johnson AC, Brooks EM, Zhao H, Swain GM, Moses PL, Galligan JJ, Sharkey KA, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe GM. Activation of colonic mucosal 5-HT(4) receptors accelerates propulsive motility and inhibits visceral hypersensitivity. *Gastroenterology* 2012; 142: 844-854.e4 [PMID: 22226658 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.041]
- 徐叔云. 药理实验方法学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1136
- Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 93: 358-364 [PMID: 3124165 DOI: 10.1007/BF00187257]
- 张传眺. 痛泻要方对肝郁脾虚型D-IBS患者结肠粘膜VIP和SP的影响. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008
- Wood JD, Grundy D. Little brain--big brain V. *Neurogastroenterol Motil* 1998; 10: 377-385 [PMID: 9805313 DOI: 10.1046/j.1365-2982.1998.00115.x]
- 胡萍萍, 吕宾, 范一宏. 内脏高敏感大鼠脑部5-羟色胺表达差异的研究. 中华消化杂志 2006; 26: 347-348
- Wei F, Gu M, Chu YX. New tricks for an old slug: descending serotonergic system in pain. *Shengli Xuebao* 2012; 64: 520-530 [PMID: 23090493]
- Sarkar S, Hobson AR, Furlong PL, Woolf CJ, Thompson DG, Aziz Q. Central neural mechanisms mediating human visceral hypersensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1196-G1202 [PMID: 11668028]
- 张艳美. 慢性应激、大脑损害与抑郁症. 国外医学精神病学分册 2001; 28: 105-109
- 朱良如, 谢小平, 钱伟, 侯晓华. 5-羟色胺在胃机械感觉过敏中的作用. 中华消化杂志 2005; 25: 166-167
- Kozłowski CM, Green A, Grundy D, Boissonade FM, Bountra C. The 5-HT(3) receptor antagonist alosetron inhibits the colorectal distention induced depressor response and spinal c-fos expression in the anaesthetised rat. *Gut* 2000; 46: 474-480 [PMID: 10716675 DOI: 10.1136/gut.46.4.474]
- 谢一民. 抑郁症从肝论治探讨. 现代中西医结合杂志 2009; 18: 1354
- 狄灵, 马新欣, 杨成志. 逍遥散对抑郁症模型大鼠脑和结肠中五羟色胺表达的影响. 疑难病杂志 2013; 12: 871-873, F0003
- 秦竹, 毕秀华, 唐瑶瑶, 王臻. 甘麦大枣汤对CUMS大鼠行为学及中枢递质5-HT和NE的影响. 辽宁中医杂志 2013; 40: 563-565
- 丁瑞峰, 吕宾, 孟立娜, 蒋霞, 张璐. 肠炎宁糖浆对内脏高敏感大鼠脊髓5-HT和CGRP表达的研究. 国际中医中药杂志 2007; 29: 259-260
- 王静, 黄穗平, 赵小青, 陈延. 脾胃虚弱型功能性消化不良患者胃感觉过敏及胃黏膜P物质、5-羟色胺的变化. 新中医 2012; 44: 42-44

■同行评价

本文课题设计合理, 方法正确, 技术路线清晰, 数据可靠, 结论可信, 叙述清楚, 分析合理, 有一定的学术价值。

- 25 张璐, 周鸿, 吕宾, 鉏莉, 李蒙. CRF在大鼠5-HT信号通路和内脏高敏感中的作用. 胃肠病学 2011; 16: 534-538
- 26 李明珠. 疏肝和胃汤对抑郁模型大鼠胃黏膜肥大细胞及感觉神经递质影响的研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2013

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内30个省、市、自治区、特别行政区的483位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。