

· 基础研究 ·

补肾活血饮对帕金森病伴发抑郁模型大鼠行为学及脑内 5-HT、NE 及 NPY 的影响

王海明 杨明会 李绍旦 刘毅 李敏

摘要 目的 探讨补肾活血饮对帕金森病伴发抑郁模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)及神经肽 Y(NPY)的影响。**方法** 采用直接向脑内注入 6-羟基多巴胺损毁脑黑质致密部的方法建立帕金森病模型,并采用慢性不可预见性温和应激及孤养方法建立抑郁模型。将造模成功的 75 只 PD 大鼠用随机数字表法分为模型组、补肾活血饮组、盐酸氟西汀组、多巴丝肼组、盐酸氟西汀+多巴丝肼组,每组 15 只;另取 20 只正常大鼠为正常组。通过糖水偏爱测试、强迫游泳实验、悬尾实验等方法检测大鼠行为;采用高效液相-电化学检测(HPLC-ECD)测定各组大鼠脑内 5-HT、NE 含量;用放射免疫法测定各组大鼠脑组织及血清中 NPY 含量。**结果** 与正常组比较,给药前、治疗后模型组大鼠体重明显下降($P < 0.01$);治疗后,模型组大鼠悬尾静止时间、强迫游泳不动时间均明显延长,糖水偏爱率明显减少,大鼠脑组织中 5-HT 及 NE 含量减少,血清及脑组织中 NPY 含量降低(均 $P < 0.01$)。与模型组比较,治疗后补肾活血饮组、盐酸氟西汀组、盐酸氟西汀+多巴丝肼组大鼠体重升高($P < 0.01$),悬尾静止时间、强迫游泳不动时间均减少($P < 0.01$),糖水测试糖水偏爱率明显增高($P < 0.01$),血清及脑组织中 NPY 含量升高($P < 0.01$);补肾活血饮组、盐酸氟西汀组及盐酸氟西汀+多巴丝肼组、多巴丝肼组大鼠脑组织中 5-HT 及 NE 含量均升高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与多巴丝肼组比较,补肾活血饮组、盐酸氟西汀组、盐酸氟西汀+多巴丝肼组大鼠体重升高($P < 0.01$),悬尾静止时间、强迫游泳不动时间均减少($P < 0.05$),糖水偏爱率增高($P < 0.05$),血清及脑组织中 NPY 含量明显升高($P < 0.01$)。**结论** 补肾活血饮能促进 PD 伴发抑郁模型大鼠脑组织 NPY 释放,增加 5-HT、NE 含量,改善帕金森大鼠抑郁样行为。

关键词 帕金森;抑郁;补肾活血饮;5-羟色胺;去甲肾上腺素;神经肽 Y

Effects of Bushen Huoxuo Decoction on Ethology, 5-HT, NE and NPY in Rats with Parkinson's Disease and Depression WANG Hai-ming, YANG Ming-hui, LI Shao-dan, LIU Yi, and Li Min Department of Traditional Chinese Medicine, People's Liberation Army of China General Hospital, Beijing (100853)

ABSTRACT Objective To explore the influence of Bushen Huoxuo Decoction (BHD) on ethology, 5-HT, NE and NPY in rats with Parkinson's disease (PD) and depression (PDD). **Methods** The PD model was established by injuring 6-hydroxydopamine into substantia nigra (SSN), while the depression model was established by chronic unpredictable mild stress and separation. Seventy-five PDD model rats were randomly divided into 5 groups by random digital table method: the model group, the BHD group, the Fluoxetine group, the Levodopa and Benserazide Hydrochloride group and the Fluoxetine + Levodopa and Benserazide Hydrochloride group, 15 in each group. Another 20 normal rats were recruited as the normal group. The behavior of rats was observed by sucrose preference test, forced swimming test and tail suspension test. The content of 5-HT and NE in rats' brain were measured by HPLC-ECD. The content of NPY in rats' brain and serum were measured by radioimmunoassay. **Results** Compared with the normal group, the weight of rats in the model group decreased significantly before and after treatment ($P <$

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81273969)

作者单位:中国人民解放军总医院中医科(北京 100853)

通讯作者:杨明会, Tel: 010-66939256, E-mail: tcm301@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170823.220

0.01)。In the model group, the time of tail suspension and forced swimming were significantly prolonged, the sucrose preference rate was markedly reduced, the content of 5-HT and NE in rats' brain were diminished, the content of NPY in rats' brain and serum were decreased after treatment ($P < 0.01$)。The rats in the BHD group, the Fluoxetine group and the Fluoxetine + Levodopa and Benserazide Hydrochloride group gained more weight than the model group after treatment ($P < 0.01$)。Compared with the model group, the immobility time of tail suspension and forced swimming were significantly reduced ($P < 0.01$) , the sucrose preference rate were notably increased ($P < 0.01$) , the contents of NPY in rats' brain and serum were markedly increased ($P < 0.01$) , and the contents of 5-HT and NE in rats' brain were increased in the BHD group, the Fluoxetine group and the Fluoxetine + Levodopa and Benserazide Hydrochloride group ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。The rats in the BHD group, the Fluoxetine group and the Fluoxetine + Levodopa and Benserazide Hydrochloride group gained more weight than the Levodopa and Benserazide Hydrochloride group after treatment ($P < 0.01$)。Compared with the Levodopa and Benserazide Hydrochloride group, the immobility time of tail suspension and forced swimming were reduced ($P < 0.05$) , the sucrose preference rate was increased ($P < 0.05$) , the content of NPY in rats' brain and serum were significantly increased in the BHD group, the Fluoxetine group and the Fluoxetine + Levodopa and Benserazide Hydrochloride group ($P < 0.01$)。Conclusions BHD can promote the release of NPY, increase the content of 5-HT and NE in rats with PDD and improve the depressive behavior of PDD rats。

KEYWORDS Parkinson's disease; depression; Bushen Huoxue Decoction; 5-hydroxytryptamine; norepinephrine; neuropeptide Y

抑郁症(depression)是由各种原因引起的、慢性的以抑郁为主要症状的一组情感障碍综合征。抑郁症伴随很多慢性病发生而发生,尤其很多老年慢性病,调查发现约 30% ~40% 的帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者伴发抑郁^[1]。抑郁可以加重 PD 患者的认知功能损害及运动障碍,但由于其起病隐匿,常常被人们忽视,待病情严重时才引起重视,应用左旋多巴治疗收效甚微,而单纯抗抑郁治疗对 PD 并无作用,且抗抑郁治疗往往需要长期服药,疗效也不肯定,临床应用受到极大的限制^[2],临床观察发现,中医药治疗本病具有一定优势^[3]。

笔者就采用中药补肾活血饮治疗 PD 已取得了一定临床疗效^[4],临床观察对 PD 伴发抑郁(Parkinson's disease depression, PDD)患者的认知及情感障碍也起到了一定的治疗作用^[5]。因此,笔者通过动物实验,对比中药补肾活血饮与盐酸氟西汀、多巴丝肼及盐酸氟西汀、多巴丝肼联合应用治疗本病的疗效,以进一步证实中药治疗 PDD 的效果并揭示其可能的作用机制。

材料与方

1 动物 SPF 级雌性 SD 大鼠 120 只,2 月龄,体重 200 ± 20 g,全部由解放军总医院医学实验动物中心提供,许可证号:第 SCXK(京)2013-0001 号,本实验遵循解放军总医院医学实验动物中心实验动物使用管理规定,并通过解放军总医院伦理委员会批准。

饲养温度(25 ± 1)℃,湿度 50% ~55%,24 h 昼夜循环光环境,及时更换垫料并提供充足的食物和水。

2 试剂及仪器 6-羟基多巴胺(6-OHDA,批号:100162957)、阿朴吗啡(批号:1001507354)、维生素 C(批号:A-7508)均为美国 Sigma 产品;神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)放射免疫分析药盒为北京普尔伟业生物科技有限公司产品(批号:2013050218)。日本产 SN-2 型脑立体定位仪;微量进样器(10 μ L,上海安亭微量进样器厂);国产 QL21 型小动物旋转监测仪(北京军事科学院);HP1100 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

3 中药 补肾活血饮由中药饮片山萸肉 20 g、石菖蒲 20 g、何首乌 20 g、肉苁蓉 15 g、当归 10 g、丹参 15 g、蜈蚣 2 条组成,由解放军总医院中药房鉴定并提供,按传统煎药法获取汤剂,以恒温水浴锅浓缩成含生药 1 g/mL 药液,消毒后玻璃瓶密闭盛装,冰箱 4℃ 保存备用。

4 造模 参照参考文献[6]。取 100 只大鼠进行造模,将大鼠称重、编号,将大鼠麻醉后,根据大鼠脑立体图谱,向大鼠黑质缓慢注射 6-OHDA 液,术后 2 周腹腔注射阿朴吗啡诱发大鼠旋转,记录每 5 min 向健侧旋转次数及 40 min 旋转的总次数,计算平均每分钟旋转次数 ≥ 7 圈,40 min 旋转次数 ≥ 280 圈者为阳性,每周 1 次,连续 4 周阳性者为合格 PD 模型大鼠。PD 模型造模成功大鼠 75 只,造模成功率为

75%,造模后大鼠采用慢性不可预见性温和应激及孤养方法建立抑郁模型^[7,8],21 天内给予 9 种随机安排的刺激,包括禁食、禁水、冷水游泳、热烘、通宵照明、高速水平振荡、夹尾、悬尾、电击足底,每种刺激出现 2~3 次,并且每种刺激不能连续发生,避免动物预见刺激发生,各种未预知的应激。21 天后进行行为学观察。

5 分组及给药 将 PDD 模型造模成功的 75 只大鼠采用随机数字表法随机分为模型组、补肾活血饮组、盐酸氟西汀组、多巴丝肼组、盐酸氟西汀+多巴丝肼组,每组 15 只,并取正常雌性大鼠 20 只为正常组,6 组大鼠饲养环境、体重均无差异($P>0.05$)。补肾活血饮组大鼠每日予灌服补肾活血饮 $[17.5\text{ g/kg}]$,给药量按成人(60 kg)每公斤体重临床等效剂量的 10 倍^[7]计算给药量,盐酸氟西汀组予盐酸氟西汀(3 mg/kg),多巴丝肼组予多巴丝肼(3 mg/kg),盐酸氟西汀+多巴丝肼组予等量盐酸氟西汀及多巴丝肼,模型组和正常组每日按体重给予等量生理盐水灌胃。于抑郁模型造模成功后第 1 天开始给药,给药时间为上午 9:00—10:00,每日 1 次。每周称体重 1 次,按体重调整给药量,连续给药 8 周。从给药第 5 周起观察各组大鼠行为改变,连续观察 4 周,每周行大鼠行为学检测 1 次。

6 体重测定 分别于造模前、给药前及给药后时进行电子秤称体重并记录结果。

7 行为学检测

7.1 悬尾实验(tail suspension test, TST) 将大鼠尾巴固定在横杆上,使大鼠距离地面约 1.5 m,记录并计算每只大鼠在 5 min 内静止的时间。静止时间包括大鼠四肢及头部相对不动的时候整个身体的晃动时间。

7.2 糖水偏爱测试(sucrose preference test, SPT) 每笼同时放置 2 个水瓶,第一个 24 h,两瓶均装有 1% 蔗糖水,随后的 24 h,一瓶装有 1% 蔗糖水,一瓶装纯净水,禁食水 24 h 后,进行动物的糖水消耗实验,即同时给予每只大鼠预先定量好的 1% 蔗糖水、纯净水各 1 瓶,24 h 后测量糖水消耗量,并计算大鼠的糖水偏爱率,糖水偏爱率(%) = 糖水消耗/总液体消耗 $\times 100\%$ ^[9]。

7.3 强迫游泳实验(forced swimming test, FST) 将大鼠单独放入透明水缸中,水温 23~25℃。游泳进行 6 min,前 2 min 不做记录,观察记录后 4 min 漂浮不动时间,用鼠的不动时间作为判断抑郁严重程度的指标。每次实验后冲洗水缸、换水,避免对下一只测试鼠产生影响^[10]。

8 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)测定 采用高效液相-电化学检测(HPLC-ECD)测定各组大鼠脑内 5-HT 及 NE 含量,将大鼠断头,快速在冰盘上分离出脑组织,放入匀浆器中匀浆,4℃,12 000 r/min,离心 20 min,取上清液用高效液相-电化学检测(HPLC-ECD)检测脑内单胺神经递质 NE 和 5-HT 的色谱,进行线性回归分析,计算出各组大鼠脑中 NE 和 5-HT 的含量。

9 NPY 含量测定 治疗第 8 周进行最后一次行为学检测第 2 天,分别从各组随机抽取 10 只大鼠,取血 1 mL,用肝素抗凝剂摇匀,离心分离血浆,加酸性无水乙醇,离心取上清 200 μL ,测定 NPY 水平;将取血后的各组大鼠迅速断头,取出大脑称重后,放入缓冲液中,冰浴高速匀浆器匀浆,低温离心,取上清液,置于 4℃ 的冰箱中孵育 48 h,3 500 r/min,离心 25 min,吸弃上清液,以自动 C 计数器测定各管沉淀物中 NPY 免疫活性物的含量,进一步换算成湿重组组织中的 NPY-IR 含量,按试剂盒说明进行操作。

10 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;组间两两比较方差齐性采用 LSD 检验,方差不齐采用 Dunnett T3 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠体重变化比较(表 1) 各组大鼠体重在造模前体重比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与正常组比较,给药前、治疗后模型组大鼠体重明显下降($P<0.01$);与模型组比较,给药前补肾活血饮组、盐酸氟西汀组、盐酸氟西汀+多巴丝肼组、多巴丝肼组大鼠体重比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后补肾活血饮组、盐酸氟西汀组、盐酸氟西汀+多巴丝肼组大鼠体重明显升高($P<0.01$),同时补肾活血饮组、盐酸氟西汀组、盐酸氟西汀+多巴丝肼组大鼠体重高于多巴丝肼组($P<0.01$)。

2 各组大鼠行为学比较(表 2) 造模成功后 PD 模型大鼠表现出行动迟缓,精神萎靡,治疗后,补肾活血饮组、盐酸氟西汀组及盐酸氟西汀+多巴丝肼组大鼠精神状态较治疗前改善,模型组无变化。治疗后,与正常组比较,模型组大鼠悬尾静止时间、强迫游泳不动时间均明显延长($P<0.01$),糖水偏爱率明显减少($P<0.01$);与模型组比较,补肾活血饮组、盐酸氟西汀组、盐酸氟西汀+多巴丝肼组大鼠悬尾静止时间、强迫游泳不动时间均明显减少($P<0.01$),糖水测

表 1 各组大鼠体重变化比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

分组	n	造模前	给药前	治疗后
正常	20	208.12 ± 17.56	206.13 ± 19.64	180.13 ± 19.83
模型	15	201.92 ± 21.67	157.14 ± 19.25 *	98.62 ± 18.66 *
多巴丝肼	15	206.38 ± 16.72	153.88 ± 16.96	101.12 ± 18.71
补肾活血饮	15	205.89 ± 16.71	159.67 ± 17.35	150.78 ± 12.85 $\Delta\Delta$
盐酸氟西汀	15	203.51 ± 17.69	155.34 ± 18.27	142.17 ± 10.35 $\Delta\Delta$
盐酸氟西汀 + 多巴丝肼	15	204.42 ± 18.36	149.72 ± 19.38	144.23 ± 20.37 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与多巴丝肼组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 各组大鼠行为学比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	悬尾静止时间(s)	糖水测试(%)	强迫游泳不动时间(s)
正常	20	45.27 ± 5.01	11.76 ± 2.96	82.53 ± 6.98
模型	15	95.32 ± 3.56 *	5.72 ± 1.21 *	152.15 ± 8.45 *
多巴丝肼	15	85.13 ± 4.22	7.11 ± 1.59	145.26 ± 6.94
补肾活血饮	15	55.44 ± 3.98 $\Delta\Delta$	9.71 ± 2.78 $\Delta\Delta$	91.64 ± 7.63 $\Delta\Delta$
盐酸氟西汀	15	60.17 ± 4.13 $\Delta\Delta$	8.63 ± 3.09 $\Delta\Delta$	100.91 ± 8.16 $\Delta\Delta$
盐酸氟西汀 + 多巴丝肼	15	61.25 ± 5.18 $\Delta\Delta$	8.27 ± 1.98 $\Delta\Delta$	106.18 ± 5.88 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与多巴丝肼组比较, $\Delta\Delta P < 0.05$

试糖水偏爱率明显增高($P < 0.01$)。与多巴丝肼组比较,补肾活血饮组、盐酸氟西汀组、盐酸氟西汀 + 多巴丝肼组大鼠悬尾静止时间、强迫游泳不动时间均减少($P < 0.05$),糖水测试糖水偏爱率增高($P < 0.05$)。

3 各组大鼠 5-HT 及 NE 含量比较(表 3) 与正常组比较,模型组大鼠脑组织中 5-HT 及 NE 含量均明显减少($P < 0.01$);与模型组比较,补肾活血饮组、盐酸氟西汀组及盐酸氟西汀 + 多巴丝肼组、多巴丝肼组大鼠脑组织中 5-HT 及 NE 含量均明显升高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠脑内 NE 及 5-HT 含量比较 ($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)

分组	n	NE	5-HT
正常	20	0.27 ± 0.05	0.89 ± 0.13
模型	15	0.11 ± 0.09 *	0.40 ± 0.18 *
多巴丝肼	15	0.16 ± 0.06 Δ	0.52 ± 0.31 Δ
补肾活血饮	15	0.26 ± 0.04 $\Delta\Delta$	0.81 ± 0.35 $\Delta\Delta$
盐酸氟西汀	15	0.23 ± 0.07 $\Delta\Delta$	0.72 ± 0.22 $\Delta\Delta$
盐酸氟西汀 + 多巴丝肼	15	0.24 ± 0.04 $\Delta\Delta$	0.75 ± 0.27 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

4 各组大鼠 NPY 含量比较(表 4) 治疗后,与正常组比较,模型组大鼠血清及脑组织中 NPY 含量明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,补肾活血饮组、盐酸氟西汀组、盐酸氟西汀 + 多巴丝肼组大鼠血清及脑组织中 NPY 含量明显升高($P < 0.01$),而多巴丝肼组无显著差异($P > 0.05$);与多巴丝肼组比较,补肾活血饮组、盐酸氟西汀组及盐酸氟西汀 + 多巴丝肼组大鼠血清及脑组织中 NPY 含量明显升高($P < 0.01$)。

表 4 各组大鼠 NPY 含量比较 (ng/mg, $\bar{x} \pm s$)

分组	n	脑组织	血清
正常	10	145.8 ± 25.8	32.57 ± 1.98
模型	10	85.7 ± 21.3 *	12.31 ± 1.57 *
多巴丝肼	10	90.2 ± 22.6	15.67 ± 1.41
补肾活血饮	10	138.4 ± 27.9 $\Delta\Delta$	26.16 ± 1.22 $\Delta\Delta$
盐酸氟西汀	10	130.9 ± 35.6 $\Delta\Delta$	22.25 ± 1.39 $\Delta\Delta$
盐酸氟西汀 + 多巴丝肼	10	135.2 ± 30.5 $\Delta\Delta$	24.38 ± 1.78 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与多巴丝肼组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

讨 论

PD 是一种常见于老年人的中枢神经系统退行性疾病,抑郁是 PD 最常见的非运动症状,PDD 的发病率可高达 35% ~ 40%^[1],严重影响患者的生活质量。PDD 属中医学“郁证”范畴,本病以肾虚为本,瘀血阻滞脑络为标。肾精亏损,阴虚津枯,血脉滞涩,瘀血内停,精血不继,脑髓尤难充养,则“脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧”;肾精不足,“志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也”,出现情绪低落,记忆力下降、反应迟钝等抑郁症状。补肾活血饮方中以山萸肉、何首乌等补肾益脑,当归、丹参等活血化瘀通络,蜈蚣“节节有脑,乃物类之至异者,是以性能入脑,善理脑髓神经,使不失所司”,其味微辛,性微温,走窜之力强,脏腑、经络凡气血凝聚之处皆能开之,能通络入脑,全方共奏补肾活血之效,使得肾精充盈,脑髓得以濡养,则心神自安^[11]。现代医学研究表明山茱萸有效成分莫诺苷能增强大鼠皮层总抗氧化能力,起到神经保护作用^[12];丹参注射液对帕金森病移植神经元具有促存活作用^[13];何首乌还能增加小

鼠脑组织中单胺递质 5-HT、多巴胺、NE 含量^[14]；当归主要挥发油成分当归内酯具有清除自由基和抗氧化的作用，对 DPPH 和 OH 具有良好的清除作用^[15]；蜈蚣能显著降低大鼠脑组织中脂褐质及血清中过氧化脂质的含量，增加家兔血清中 SOD 及 NO 的含量，降低丙二醛、内皮素含量，从而起到抗氧化作用^[16]。

NE、5-HT 已被证实与 PD 及抑郁症的发生发展均有相关性^[17,18]，本研究发现多巴丝肼、盐酸氟西汀组治疗后的 PD 抑郁模型大鼠脑内 NE 及 5-HT 均较模型组明显升高($P < 0.01$)，说明 NE 及 5-HT 与 PD 及 PDD 均相关，与文献报道一致。应用中药补肾活血饮治疗后的 PD 抑郁大鼠脑内 NE 及 5-HT 接近正常大鼠($P < 0.05$)，为补肾活血饮能够治疗 PD 及 PDD 提供了客观依据。

笔者对造模成功的 PD 模型大鼠采用慢性不可预见性温和应激及孤养方法建立抑郁模型，能模拟出抑郁症的相关症状，该方法已广泛应用于抑郁模型的制造，为抑郁症相关的实验研究提供了保证。本研究发现 PDD 模型大鼠行动迟缓，表情淡漠，悬尾实验静止时间及强迫游泳不动时间较正常大鼠明显延长($P < 0.01$)，糖水偏爱率明显降低($P < 0.01$)，提示大鼠对外界刺激、恐惧及对事物的兴趣、快感均减弱，与抑郁症的临床表现相符合。经过中药补肾活血饮或抗抑郁药物盐酸氟西汀治疗的 PDD 大鼠体重较模型组明显增加($P < 0.01$)，抑郁样行为明显改善，提示这两类药物均能缓解抑郁症状，而单纯治疗 PD 药物多巴丝肼却无法明显增加大鼠体重，不能改善抑郁模型鼠悬尾实验、强迫游泳实验的不动时间，说明单纯治疗帕金森病对 PDD 无明显缓解作用，由此可见，帕金森病伴发的抑郁状态并非单纯由帕金森病导致，研究发现^[17]，乙酰胆碱、5-HT、NE 和神经肽(neuropeptide, NP)等多种神经递质的异常及它们之间的平衡紊乱与 PDD 发病密切相关，提示 PDD 的发生并非单一因素造成，可能存在多靶点、多通路的共同作用。因此，仅仅控制 PD 可能无法缓解帕金森病伴发的抑郁状态，这与上述实验结果相一致。

NPY 是由 36 个氨基酸残基组成的神经活性肽，大量存在于大脑皮质、纹状体及下丘脑中，在情感障碍的发病机制中起到重要作用^[19]，研究发现抑郁症患者血浆 NPY 水平明显低于健康人，在抑郁症自杀者的脑组织中，NPY 的水平亦有明显的降低，提示 NPY 与抑郁症的发生具有密切的关系^[20]。应用抗抑郁药氟西汀治疗后可增加 NPY 和 Y1 受体的表达；运用电惊厥休克疗法也可使脑内 NPY 水平升高，提示 NPY 下

降为抑郁状态形成的原因之一，目前，NPY 系统已成为治疗抑郁障碍的候选靶点^[21]。本研究发现通过中药补肾活血饮治疗后的 PDD 模型大鼠脑组织及血清中 NPY 的含量明显高于多巴丝肼组($P < 0.01$)，提示补肾活血饮可能直接通过增加 NPY 含量改善大鼠抑郁样行为，而非通过控制 PD 改善大鼠的抑郁样行为。

目前临床应用于 PD 及抑郁症治疗的药物较多，但均存在起效慢、有效率不高、疗程长、有一定的毒副作用及易复发等缺点^[22]，使临床长期应用受到局限。笔者所在团队应用中药补肾活血饮对 PD 的运动症状控制取得了较好的临床疗效，且毒副作用小，耐受性好^[23,24]，本实验进一步证实补肾活血饮对 PD 大鼠抑郁状态也有明显的改善作用，通过中药多成分、多靶点、多通路的特点起到一举两得的作用。

参 考 文 献

- [1] Liu CY, Wang SJ, Fuh JL, et al. The correlation of depression with functional activity in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 1997, 244(8): 493-498.
- [2] 许一帆. 帕金森病伴发抑郁的临床特点及危险因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(8): 69-70
- [3] 刘璇, 薛红, 刘红敏. 中西医治疗帕金森病抑郁症的临床研究[J]. 中医学报, 2013, 7(28): 1060-1061.
- [4] 杨明会, 李敏, 窦永起, 等. 补肾活血颗粒对帕金森病患者脑内多巴胺水平的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(4): 299-236.
- [5] Wang HM, Yang MH, Liu Yi, et al. Effectiveness of Bushen Huoxue Granule on 5-HT and NE in the brain of Parkinson's disease patients with depressive state[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(12): 944-948.
- [6] 刘毅, 杨明会, 窦永起, 等. 6-羟基多巴胺诱发帕金森病大鼠模型的制作和评价[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(11): 1160-1162.
- [7] 张丽萍, 夏猛, 谈驰. 解郁 1 号对抑郁模型大鼠血浆 NPY、SP、SS 含量的影响[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(2): 19-21.
- [8] Luo DD, An SC, Zhang X. Involvement of hippocampal serotonin and neuropeptide Y in depression induced by chronic unpredicted mild stress[J]. Brain Res Bull, 2008, 77(1): 8-12
- [9] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant[J]. Psychopharmacology (Berl), 1987, 93(3): 358-364.
- [10] Yu L, An SC, Lian T. Involvement of hippocam-

- pal NMDA receptor and neuropeptide Y in depression induced by chronic unpredicted mild stress [J]. Acta Physiol Sin, 2010, 62(1): 14-22.
- [11] Yang MH, Wang HM, Liu Y. Effect of Bushen Huoxue decoction on the orphan receptor and tyrosine hydroxylase in the brain of rats with Parkinson's disease[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(1): 43-47.
- [12] 艾厚喜, 李蕾, 许栋明, 等. 莫诺苷对局灶性脑缺血再灌注大鼠皮层总抗氧化能力影响[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(9): 833-834.
- [13] 郑鸿燕, 曾水林, 李涛. 丹参注射液促帕金森病移植神经元存活的实验研究[J]. 江苏药学与临床研究, 2004, 12(2): 1-3.
- [14] 李霞, 左代英, 陈建军, 等. 何首乌提取物对百草枯和代森锰模型小鼠行为及纹状体内单胺递质含量的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(12): 797-801.
- [15] 龙锐, 杜俊蓉, 陈淑杰. 当归内酯清除自由基及抗氧化活性的研究[J]. 华西药学杂志, 2010, 25(4): 420-422.
- [16] 司秋菊, 王鑫国. 蜈蚣对动脉粥样硬化家兔血管内皮细胞功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(6): 28-30.
- [17] Varrone A, Svenningsson P, Marklund P, Fatouros-Bergman H, Forsberg A, Halldin C, Nilsson LG, Farde L. 5-HT1B receptor imaging and cognition: a positron emission tomography study in control subjects and Parkinson's disease patients. [J]. Synapse. 2015, 69(7): 365-374
- [18] 李庆民, 刘兴德. 冠心病并抑郁患者血浆 NPY、NE、DA、5-HT 的变化及其临床意义[J]. 中国现代医生, 2008, 46(21): 47-48.
- [19] Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression [J]. Neuropeptides, 2004, 38(4): 213-224.
- [20] Makinde TO, Steininger R, Agrawal DK, et al. NPY and NPY receptors in airway structural and inflammatory cells in allergic asthma[J]. Exp Mol Pathol, 2013, 94(1): 45-50.
- [21] 刘耀文. 脑神经肽 Y 系统: 治疗焦虑症、抑郁症及酒精依赖的候选靶标[J]. 国外医学药学分册, 2004, 31(6): 348-351.
- [22] 孟庆进, 柴晓斌, 胡国华. 帕金森病后抑郁的最新研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 1(33): 477-480
- [23] 杨明会, 李敏, 窦永起, 等. 补肾活血颗粒对帕金森病患者运动功能的影响: 多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3): 31-37.
- [24] 王海明, 杨明会, 李绍旦, 等. 补肾活血饮对帕金森病大鼠脑内多巴胺 D2 受体含量的影响[J]. 南方医科大学学报, 2011, 11(31): 1879-1881.

(收稿: 2015-12-18 修回: 2017-07-12)

责任编辑: 汤 静

《中国中西医结合杂志》获 2016 年“百种杰出学术期刊”荣誉称号

中国科技信息研究所(简称中信所)2017 年 10 月 31 日公布了最新的中国科技论文统计结果。《中国中西医结合杂志》再次获得 2016 年“百种杰出学术期刊”荣誉称号。自 2002 年中信所评选此荣誉称号以来,共计十五次评选中,我刊第十四次获得此荣誉称号。同时,我刊继续获评为“中国科技核心期刊”及“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5 000)”项目来源期刊。