

### 3 讨论

本研究 18 ~ 34 岁年轻女性的 SCL 为  $2.18 \pm 0.41 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ , 在正常值范围<sup>[2]</sup>, 虽然与正常值  $2.35 \pm 0.49 \text{ mL}/(\text{min} \cdot \text{kg})$  无统计学差异, 但该年龄组的 SCL 还是低于正常值, 表明肝代谢功能具有性别差异。35 ~ 50 岁年龄组, 51 ~ 60 岁年龄组比 18 ~ 34 岁年龄组的 SCL 平均值分别下降了 24% 和 46%, 下降的原因有待进一步研究。35 ~ 50 岁年龄组与 51 ~ 60 岁年龄组分别与正常值<sup>[2]</sup> 比较, 依次下降了 30% 和 50%。提示在使用肝代谢药物时, 应当

根据其 SCL 值下降的程度减少用药剂量或制订个体给药方案, 以达到用药安全有效。

#### 参考文献:

- [1] 李群安, 张开宿. 反相高效液相色谱法测定血清和唾液咖啡因浓度及药代动力学参数的研究[J]. 色谱, 1994, 4(4): 273.
- [2] 李群安, 张开宿, 莫 萍. 唾液咖啡因清除试验检测肝细胞代谢功能正常值范围的研究及应用[J]. 中华消化杂志, 1997, 17(1): 16.

收稿日期: 2005-07-24

## 元宝草黄酮类成分的抗抑郁作用研究

郭 澄<sup>1</sup>, 郑清明<sup>1,2</sup>, 郑汉臣<sup>2</sup> (1. 上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233; 2. 第二军医大学药学院生药学教研室, 上海 200433)

**摘要** 目的: 研究元宝草中活性成分的抗抑郁作用。方法: 利用拮抗利血平诱导体温下降实验和小鼠强迫游泳实验考察元宝草总黄酮等成分的抗抑郁活性。结果: 元宝草总黄酮成分(总黄酮含量 68.30%) 能有效缩短小鼠的游泳不动时间, 且存在剂量依赖关系, 总黄酮低中高三个剂量组分别为  $150 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,  $300 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,  $600 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  (灌胃), 与生理盐水组比较, 不动时间分别减少了 5.97%, 41.85% 和 45.96%。拮抗利血平实验表明, 总黄酮成分低中高三个剂量分别为  $150 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,  $300 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,  $600 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  (灌胃) 能一定程度拮抗低剂量利血平 ( $5 \text{ mg}/\text{kg}$ , 腹腔注射) 诱导的小鼠体温下降。然而三个剂量组之间不具有量效关系。结论: 黄酮成分是元宝草中主要的抗抑郁活性成分。

**关键词** 元宝草; 总黄酮; 抗抑郁

中图分类号: R286.0 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2005)06-0345-04

## The Study of antidepressant activity of the total flavonoids product from *Hypericum sampsonii* Hance

GUO Cheng<sup>1</sup>, ZHENG Qing-ming<sup>1,2</sup>, ZHENG Han-chen<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

**ABSTRACT** **Objective:** To observe the antidepressant activity of the active components from *Hypericum sampsonii* Hance. **Methods:** The total flavonoids product from *H. sampsonii* were examined by Forced Swimming Test (FST) and Reserpine Reversal Test (RRT) in mice. **Results:** Three doses ( $150 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,  $300 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  and  $600 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , i. g.) of the total flavonoids product (contains 68.30% total flavonoids) from *H. sampsonii* were examined by FST in mice, which reduced duration immobility with dose response by 5.97%, 41.85% and 45.96% respectively. In addition, the different doses of the total flavonoids ( $150 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,  $300 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  and  $600 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , i. g.) were examined by RRT, which induced hypothermia by low dose reserpine ( $5 \text{ mg}/\text{kg}$ , i. p.). In this study, the three doses of total flavonoids reversed hypothermia to some extent but with no dose response relationship. **Conclusion:** The flavonoids compounds are the antidepressant components from *H. sampsonii* Hance.

**KEY WORDS** *H. sampsonii* Hance; total flavonoids product; antidepressant activity

元宝草 (*Hypericum sampsonii* Hance.) 系金丝桃科 (*Hypericaceae*) 金丝桃属 (*Hypericum*) 多年生草本

植物, 广泛分布于我国长江流域以南各省区<sup>[1]</sup>。民间以全草入药, 具有凉血止血、清热解毒、活血调经、祛风通络的功效。四川等省中药材标准有收载<sup>[2]</sup>。

作者简介: 郭澄 (1965-), 男, 教授, 主任药师. E-mail: gboss@sina.com.

同属植物贯叶连翘 (*H. perforatum* L.) 在西方国家称圣约翰草 (St John's wort), 用于治疗忧郁症等疾病已有几百年的历史<sup>[3]</sup>。近年来的研究表明元宝草也具有抗忧郁作用<sup>[4]</sup>。本文利用拮抗利血平诱导体温下降实验和小鼠强迫游泳实验考察总黄酮的抗抑郁活性, 同时与美国市场上现有的贯叶连翘制剂 TruNature St John's wort (TN) 进行比较。

## 1 材料与方 法

**1.1 材料** ICR 纯系小鼠, 清洁级, 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供, 合格证: 沪动字 153 号。体重 20 ~ 25g, 雄性。盐酸氟西汀 (fluoxetine hydrochloride), 美国礼来公司产, 礼来苏州制药有限公司分装, 批号 031121; 盐酸丙咪嗪 (Imipramine hydrochloride, Imi) 上海九福药业有限公司, 批号 000316C; 芒果苷为从元宝草中分离的黄酮成分之一, HPLC 纯度 99.0% 以上; 元宝草总黄酮为自制, 纯度 68.30%; TN (贯叶连翘全草标准提取物制剂, 批号 b0301108, Leiner Health Products Inc., Carson California, U. S. A. 每片含贯叶连翘提取物 300mg)。

### 1.2 方 法

**1.2.1 小鼠强迫游泳实验** ICR 种雄性小鼠, 每 10 只一笼群养, 食水不限, 室温  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , 自然光照, 按体重随机区组分组方法分为生理盐水组, 氟西汀组, 丙咪嗪组, 芒果苷低、中、高剂量组, 元宝草总黄酮低、中、高剂量组和 TN 低、中、高剂量组, 总共 12 组, 每组 10 只。盐酸氟西汀剂量为 20mg/kg; 盐酸丙咪嗪剂量为小鼠 20mg/kg; 芒果苷低、中、高剂量分别为 20mg/kg、40mg/kg、80mg/kg; 元宝草总黄酮低、中、高剂量分别为 150mg/kg、300mg/kg、600mg/kg, 相当于生药量 2.9g/kg、5.8g/kg、11.

6g/kg; TN 按照成人和小鼠剂量折算低、中、高剂量分别为小鼠 160mg/kg、320mg/kg、640mg/kg; 将药物配成 1% 吐温混悬液。给药方式: 灌胃, 给药量按 0.25ml/10g。强迫游泳前 24h、5h 和 1h, 各组小鼠连续口服给药 3 次。将小鼠单个放入敞口玻璃缸内 (缸高 20cm, 直径 14cm), 缸内水深 10cm, 水温  $25^\circ\text{C}$ 。用摄像头拍摄其 6min 内游泳行为, 比较给药组和生理盐水组在后 4min 内的游泳不动时间。

**1.2.2 拮抗利血平诱导体温下降实验** ICR 种雄性小鼠, 每 10 只一笼群养, 食水不限, 室温 ( $23 \pm 2$ ) $^\circ\text{C}$ , 自然光照, 按体重随机区组分组方法分为生理盐水组、氟西汀组、丙咪嗪组、元宝草总黄酮低、中、高剂量组和 TN 中剂量组, 总共 6 组, 每组 10 只。盐酸氟西汀剂量为小鼠 20mg/kg; 元宝草总黄酮低、中、高剂量分别为 150mg/kg、300mg/kg、600mg/kg, 相当于生药量 2.9g/kg、5.8g/kg、11.6g/kg; TN (贯叶连翘全草标准提取物制剂, Leiner Health Products Inc., Carson California, U. S. A. 每片含贯叶连翘提取物 300mg) 按照成人和小鼠剂量折算中等剂量为小鼠 320mg/kg; 将药物配成 1% 吐温混悬液。给药方式: 灌胃, 给药量按 0.25ml/10g。给受试药物或对照药物后 1h, 静脉注射 2mg/kg 利血平。在给药前至给药后 6h, 每 2h 测一次肛温 (将探头插入动物肛门内 1.5 ~ 2cm 处)。比较给药组及生理盐水组肛温的差异并分别计算利血平给药后各时段与给药前体温差异。

**1.3 统计学处理** 实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 作单尾等方差 t 检验。

## 2 结 果

**2.1 小鼠强迫游泳实验** 各组小鼠游泳不动时间与生理盐水组比较结果见表 1 和图 1。

表 1 不同剂量元宝草总黄酮与 TN 的小鼠强迫游泳实验结果 ( $n = 10$ )

| 组 别     | 平均值<br>( $\bar{x} \pm s$ ) | P                    | 不动时间减少%<br>(与生理盐水组比较) |
|---------|----------------------------|----------------------|-----------------------|
| 生理盐水组   | 85.3 $\pm$ 16.6            |                      |                       |
| 丙咪嗪组    | 67.3 $\pm$ 23.5            | 0.0318 <sup>1)</sup> | 21.10                 |
| 氟西汀组    | 39.8 $\pm$ 23.0            | 0.0001 <sup>3)</sup> | 53.34                 |
| TN 低剂量组 | 72.1 $\pm$ 20.8            | 0.0672               | 15.47                 |
| TN 中剂量组 | 55.5 $\pm$ 19.9            | 0.0010 <sup>2)</sup> | 34.93                 |
| TN 高剂量组 | 49.3 $\pm$ 20.5            | 0.0002 <sup>3)</sup> | 42.20                 |
| 总黄酮低剂量组 | 80.21 $\pm$ 29.4           | 0.3193               | 5.97                  |
| 总黄酮中剂量组 | 49.6 $\pm$ 18.5            | 0.0001 <sup>3)</sup> | 41.85                 |
| 总黄酮高剂量组 | 46.1 $\pm$ 21.7            | 0.0001 <sup>3)</sup> | 45.96                 |
| 芒果苷低剂量组 | 75.6 $\pm$ 18.1            | 0.1143               | 11.37                 |
| 芒果苷中剂量组 | 74.3 $\pm$ 32.7            | 0.1780               | 12.89                 |
| 芒果苷高剂量组 | 72.5 $\pm$ 24.0            | 0.0910               | 15.00                 |

与生理盐水组比较: <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.001$ 。

从中可以看出与生理盐水组相比, 贯叶连翘标准制

剂 TN 和元宝草总黄酮的中高剂量组显著缩短了小

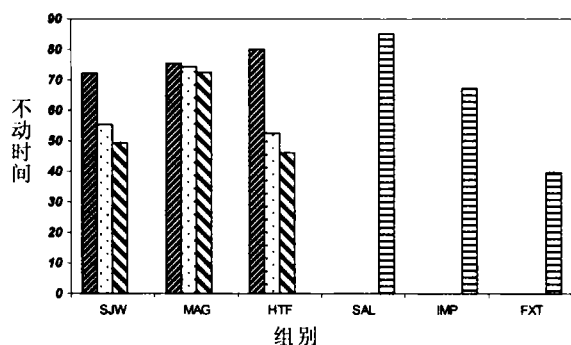


图1 不同剂量元宝草总黄酮与TN对强迫游泳小鼠不动时间的影响

SJW:贯叶连翘制剂 TN,MAG:芒果苷,HTF:元宝草总黄酮, SAL:生理盐水,IMP:盐酸丙咪嗪,FXT:氟西汀  
 低剂量 中剂量 高剂量

鼠游泳不动时间,低剂量组效果不明显,且两种药物

低、中、高三个剂量组之间都有明显的量效关系,两种药物的作用效果相当;芒果苷在一定程度上缩短了小鼠的游泳不动时间,但结果不具有统计意义,而且三个剂量之间没有明显的量效关系。

2.2 拮抗利血平诱导体温下降实验 各组小鼠体温随时间变化如表2、表3和图2。从图中可以看出生理盐水组腹腔注射利血平2h内体温明显下降,4h后体温下降趋于平缓;阳性对照氟西汀在4h内具有明显拮抗体温下降的作用,且在给药4h后体温反弹;贯叶连翘在2h、4h、6h都显著拮抗小鼠的体温下降,在给药后2~6h内下降幅度最小;在2~4h内元宝草总黄酮除中剂量组在有明显拮抗作用,低剂量和高剂量组与生理盐水组体温下降趋势相同,4~6h体温有一定反弹,但没有统计学意义,且三个剂量组之间没有明显的量效关系。

表2 TN与不同剂量元宝草总黄酮拮抗利血平实验结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别      | 体温(°C)1      | 体温(°C)2      | 体温(°C)3      | 体温(°C)4      |
|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 生理盐水组   | 37.89 ± 0.59 | 36.38 ± 0.76 | 35.24 ± 4.12 | 34.91 ± 2.23 |
| 氟西汀组    | 37.49 ± 0.22 | 36.60 ± 0.61 | 35.82 ± 0.80 | 36.22 ± 0.65 |
| 总黄酮低剂量组 | 37.74 ± 0.63 | 36.32 ± 0.72 | 36.08 ± 0.87 | 36.31 ± 1.31 |
| 总黄酮中剂量组 | 37.46 ± 0.87 | 36.54 ± 0.49 | 35.93 ± 0.90 | 35.95 ± 0.64 |
| 总黄酮高剂量组 | 37.54 ± 0.51 | 36.21 ± 0.71 | 35.34 ± 1.21 | 36.2 ± 0.66  |
| TN组     | 37.28 ± 0.64 | 36.60 ± 0.30 | 36.53 ± 0.95 | 36.21 ± 1.37 |

表3 TN与不同剂量元宝草总黄酮对利血平诱导小鼠在不同时段体温的影响(n=10)

| 组别      | 不同时段(°C)                      |                      |                               |                      |                               |                      |
|---------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
|         | $t_0 \sim t_1 (\Delta \pm s)$ | $P_1$                | $t_0 \sim t_2 (\Delta \pm s)$ | $P_2$                | $t_0 \sim t_3 (\Delta \pm s)$ | $P_3$                |
| 生理盐水组   | 1.51 ± 0.76                   |                      | 2.65 ± 1.43                   |                      | 2.98 ± 2.48                   |                      |
| 氟西汀组    | 0.89 ± 0.48                   | 0.0347 <sup>1)</sup> | 1.66 ± 0.69                   | 0.0499 <sup>1)</sup> | 1.26 ± 0.63                   | 0.0399 <sup>1)</sup> |
| 总黄酮低剂量组 | 1.41 ± 1.03                   | 0.4142               | 1.66 ± 0.70                   | 0.0503               | 1.42 ± 1.03                   | 0.0628               |
| 总黄酮中剂量组 | 0.92 ± 0.60                   | 0.0543               | 1.54 ± 0.83                   | 0.0389 <sup>1)</sup> | 1.51 ± 0.64                   | 0.0647               |
| 总黄酮高剂量组 | 1.41 ± 0.77                   | 0.399                | 2.20 ± 1.24                   | 0.256                | 1.34 ± 0.90                   | 0.0509               |
| TN组     | 0.70 ± 0.58                   | 0.0153 <sup>1)</sup> | 0.78 ± 0.74                   | 0.0153 <sup>1)</sup> | 1.20 ± 1.16                   | 0.0444 <sup>1)</sup> |

与生理盐水组比较:<sup>1)</sup> P < 0.05。

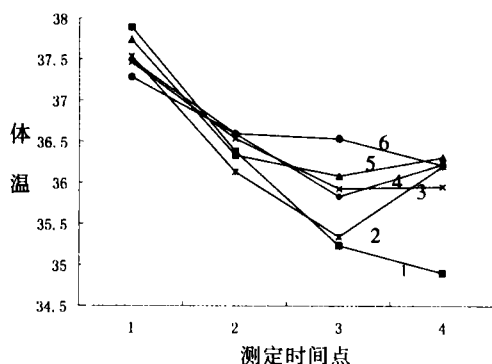


图2 不同剂量元宝草总黄酮拮抗利血平诱导小鼠体温下降趋势图

1-生理盐水组,2-元宝草总黄酮高剂量组, 3-元宝草总黄酮中剂量组,4-氟西汀组, 5-元宝草总黄酮低剂量组,6-贯叶连翘制剂TN组

### 3 讨论

Porsolt等<sup>[5]</sup>于1977年提出了强迫游泳模型,此模型将大鼠或小鼠放在一个局限的无法逃出的空间里游泳,可诱导动物出现不动状态,此状态反映了动物的绝望行为(behavioural despair)。抗抑郁药能有效的减少不动时间,据此,可以初步筛选抗抑郁药物并评价其抗抑郁作用。利血平是一种囊泡再摄取抑制剂,它使递质留在囊泡外,易被单胺氧化酶降解,从而使生物胺(去甲肾上腺素、5-HT、多巴胺)耗竭。脑中生物胺耗竭不但诱导僵住症和眼睑下垂现象,也可引起啮齿类动物体温下降,并可被抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂和中枢兴奋剂所拮抗。皮下注射2mg/kg利血平, (下转第361页)

表 2 3 批样品中醋酸地塞米松含量测定结果 ( $n=3$ )

| 批号     | 标示量(%) | RSD(%) |
|--------|--------|--------|
| 040405 | 100.99 | 0.61   |
| 040302 | 102.98 | 1.72   |
| 030829 | 102.42 | 1.16   |

## 5 讨论

醋酸地塞米松为肾上腺皮质激素类药,具有抗炎、抗过敏等作用,醋酸铝具有消炎、收敛及退肿作用,薄荷脑具有止痒作用,三者组合成一复方制剂,达到了抗炎、收敛、止痒之功效,组方合理,制备简单,疗效确切,倍受临床欢迎。

醋酸地塞米松鉴别曾采用碱性酒石酸铜试液和 2,4-二硝基苯肼两种显色反应,但均未获得阳性结果,这可能是由于溶液颜色变化过浅,人眼不能辨别之故。用新鲜配制的碱性四氮唑蓝试液与醋酸地塞米松结构中 17-羟基酮显紫红色反应,溶液颜色变化很明显,操作简便,结果可靠,完全符合复方地塞米松搽剂的鉴别要求,是一种切实可行的鉴别方法。

醋酸铝在紫外区有强吸收,薄荷脑有微弱吸收,在制剂中当醋酸地塞米松 240nm 处吸收度为 0.7112 时,醋酸铝在此波长处的吸收度高达 0.2150,严重干扰醋酸地塞米松的测定,因此,采用直接紫外法测定醋酸地塞米松是行不通的。本实验

利用醋酸铝同稀盐酸反应生成醋酸,水浴蒸干,醋酸和薄荷脑完全挥发,残渣用乙醇分次洗涤,定容,紫外法测定醋酸地塞米松的含量,很好的排除醋酸铝和薄荷脑的干扰。同时加入的稀盐酸即使过量也不会影响测定结果,因为也会挥发,不会引入新的干扰。在实验中分别考察了 5 mL 样品加入 0.2、0.3、0.4、0.5 mL 的稀盐酸和反应时间 1、2、3 min 对吸收度的影响,结果 5 mL 样品中加入 0.4 mL 稀盐酸 2 min 后水浴蒸发,对醋酸地塞米松的吸收度几乎无影响,从而方便、准确地测定本制剂的主药含量,达到了质量监控的目的。本实验提示我们对于复方制剂定量时,在不能采用直接紫外分光光度法时,可以考虑处方组成中各成分的性质,灵活地应用紫外分光光度法测定,这样要比应用计算分光光度法和比色法更加方便、准确。

## 参考文献:

- 1] 中国药典 2005 年版 一部 S. 2005:842.
- 2] 罗健,叶良君,李旭峰. 紫外分光光度法测定醋酸地塞米松涂剂中醋酸地塞米松的含量[J]. 中国现代医学杂志,2003,13(24):117.
- 3] 卢日刚. 气相色谱法测定镇痛油中水杨酸甲酯和薄荷脑的含量[J]. 中国药师,2004,7(9):692.
- 4] 中国药典 2005 年版 二部 S. 2005:923.
- 5] 中国药典 2005 年版 二部 S. 2005:附录 X B.

收稿日期:2005-10-18

(上接第 347 页)

可在 18h 后使小鼠体温降至 22~23℃。抗抑郁药和安非他明样药物可抑制此现象,但它们作用的时间进程存在一定差异。三环类抗抑郁药起效慢、持续时间长,安非他明样药物起效快、持续时间短<sup>[9]</sup>。

利用小鼠强迫游泳模型和拮抗利血平模型对元宝草总黄酮抗抑郁活性进行研究,发现元宝草总黄酮能显著缩短小鼠的游泳不动时间,且存在剂量依赖关系,说明元宝草总黄酮为元宝草主要的抗抑郁活性成分;而相同剂量的总黄酮对利血平诱导的小鼠体温下降有一定拮抗作用,但在此剂量范围内没有剂量依赖关系。元宝草总黄酮不能明显拮抗利血平导致的小鼠体温下降,提示元宝草的抗抑郁活性成分除总黄酮外,可能还有其他的成分。

## 参考文献:

- 1] 中国植物志编辑委员会. 中国植物志(第一分册)[M]. 北京:科学出版社,1990:65.
- 2] 四川中药志协作编写组. 四川中药志[M]. 成都:四川人民出版社,1980:169.
- 3] Rasmussen P. St John's wort-a review of its use in depression[J]. Australian J Med Herbalism,1998;10(1):8.
- 4] 万德光,裴璋,周明眉,等. 一种贯叶连翘组用植物醇提取物对小鼠的抗抑郁作用[J]. 中药材,2003,26(3):187.
- 5] Porsolt RD. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments[J]. Nature, 1977, 266(4): 730.
- 6] H. G. 格尔, 杜冠华译. 药理学实践指南-新药发现和药理学评价[M]. 北京:科学出版社,2001:387.

收稿日期:2005-09-14