

• 论 著 •

荔枝核香薰疗法对慢性不可预见性应激抑郁模型大鼠海马及血清 5-HT、DA 的干预作用

赵嘉欣, 黄文海, 张俊鸿, 迟嘉墨, 王泽慧, 夏 猛[△]

(广西中医药大学, 广西 南宁 530000)

[摘 要] **目的** 探讨荔枝核香薰疗法对慢性不可预见性应激(CUMS)抑郁模型大鼠海马及血清 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)的干预作用。**方法** 以孤养结合 CUMS 抑郁模型大鼠作为研究对象,在实验第 7、14、21、28 天记录每组大鼠的体重增长数、糖水消耗量,在实验第 35 天治疗结束后,检测各组大鼠海马及血清兴奋性神经递质 5-HT、DA 水平。**结果** (1)体重增长:第 14~21 天时,与空白组比较,模型组、百忧解组、百忧解辅香薰疗法组大鼠体重增长数均减少($P<0.01$)。第 28~35 天,与空白组比较,模型组大鼠体重增长数减少($P>0.05$);与模型组比较,百忧解组、百忧解辅香薰疗法组大鼠体重增长数均增加($P>0.05$);与百忧解组比较,百忧解辅香薰疗法组大鼠体重增长数增加($P<0.01$)。(2)糖水消耗量变化:第 14、21 天,与空白组比较,模型组、百忧解组、百忧解辅香薰疗法组大鼠糖水消耗量均减少($P<0.01$)。第 35 天,与空白组比较,模型组大鼠糖水消耗量减少($P<0.01$),百忧解组大鼠糖水消耗量减少($P<0.05$),百忧解辅香薰疗法组大鼠糖水消耗量减少($P>0.05$);与模型组比较,百忧解组大鼠糖水消耗量增加($P<0.05$),百忧解辅香薰疗法组大鼠糖水消耗量增加($P<0.01$);与百忧解组比较,百忧解辅香薰疗法组大鼠糖水消耗量均增加($P<0.05$)。(3)HT、DA 水平:与空白组比较,模型组、百忧解组大鼠 5-HT、DA 水平均明显减少($P<0.01$),百忧解辅香薰疗法组大鼠 5-HT、DA 水平均减少($P>0.05$);与模型组比较,空白组、百忧解组、百忧解辅香薰疗法组大鼠 5-HT、DA 水平均明显升高($P<0.01$);与百忧解组比较,百忧解辅香薰疗法组大鼠 5-HT、DA 水平均明显升高($P<0.05$)。**结论** 荔枝核香薰辅助治疗可增加抑郁模型大鼠内单胺类神经递质含量,荔枝核香薰的抗抑郁机制可能与增加脑内单胺类神经递质有关。

[关键词] 抑郁; 大鼠; 荔枝核; 香薰疗法; 5-羟色胺; 多巴胺

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.24.005

中图法分类号:R749

文章编号:1009-5519(2023)24-4158-05

文献标识码:A

Intervention effect of lychee seed aromatherapy on hippocampus and serum 5-HT and DA of chronic unpredictable mild stress depression model rats

ZHAO Jiaxin, HUANG Wenhai, ZHANG Junhong, CHI Jiamo, WANG Zehui, XIA Meng[△]

(Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the intervention effect of lychee seed aromatherapy on hippocampus and serum 5-hydroxytryptamine(5-HT) and dopamine(DA) in chronic unpredictable mild stress(CUMS) depression model rats. **Methods** The isolated feed model rats with chronic unpredictable mild stress were used as the research object, the body weight gain and sugar and water consumption of rats in each group were recorded and calculated on the 7th, 14th, 21st and 28th days of the experiment. The contents of excitatory neurotransmitters 5-HT and DA in hippocampus and serum of rats in each group were detected after treatment on the 35th day of the experiment. **Results** (1) Weight gain: From 14th to 21st day, compared with the blank group, the weight gain of rats in the model group, the prozac group and the prozac supplemented aromatherapy group was decreased($P<0.01$) at the 14th to 21st day; From the 28th to the 35th day, compared with the blank group, the weight gain of rats in the model group decreased($P>0.05$), compared with the model group, the weight gain of rats in the prozac group and the prozac supplemented aromatherapy group increased($P>0.05$), compared with the prozac supplemented aromatherapy group, the weight gain of rats in the prozac group increased($P>0.05$). The number of body weight gain of rats in the prozac supplemented aromatherapy

group was increased($P<0.01$). (2) Changes in sugar water consumption: on the 14th and 21st day, compared with the blank group, rats in the model group, the prozac group and the prozac supplemented aromatherapy group all decreased($P<0.01$); On the 35th day, compared with the blank group, the number of rats in the model group decreased($P<0.01$), the number of rats in the prozac group decreased($P<0.05$), the number of rats in the prozac group supplemented with aromatherapy decreased($P>0.05$), and the number of rats in the prozac group increased($P<0.05$), while the number of rats in the model group increased($P<0.05$). The number of rats in the prozac supplemented aromatherapy group increased($P<0.01$); Compared with the prozac group, the number of rats in the prozac supplemented aromatherapy group was increased($P<0.05$). (3) Compared with the blank group, 5-HT and DA concentrations in the model group and the prozac group were significantly decreased($P<0.01$), and 5-HT and DA concentrations in the prozac supplemented aromatherapy group were significantly decreased($P>0.05$). Compared with the model group, the concentrations of 5-HT and DA in the blank group, the prozac group and the prozac supplemented aromatherapy group were significantly increased($P<0.01$). Compared with the prozac group, the concentrations of 5-HT and DA in the prozac supplemented aromatherapy group were significantly increased($P<0.05$). **Conclusion** Lychee seed aromatherapy can increase the content of monoamine neurotransmitters in the depressed model rats. The anti-depression mechanism of lychee seed aromatherapy may be related to the increase of monoamine neurotransmitters in the brain.

[Key words] Depression; Rat; Lychee seed; Aromatherapy; 5-hydroxytryptamine; Dopamine

抑郁症是由各种原因引起的,是最常见的精神障碍,主要临床表现为持久性的情绪低落、思维迟缓、意志活动减退等躯体不适症状。以显著而持久的心境低落、思维迟缓、认知功能损害、意志活动减退和躯体症状为主要临床特征的一类心境障碍^[1]。中医将抑郁症归入“郁证”范畴^[2],具有高发病率、高复发率、高致残率、高自杀率的特点^[3],主要为情志内伤所致,其机制为肝失疏泄、过思伤脾、脏腑气血阴阳失调。目前,临床上用于治疗抑郁症的西医药物存在很多不足之处,如不良反应大、依赖性强、依从性低、出现治疗抵制等^[4],而中药汤剂内服治疗的煎煮方式、气味口感等方面让患者难以接受,且辨证论治难全面推广。香薰疗法是通过中草药气味的芳香性或其提炼出来的香薰精油,通过多种方式作用于人体,从而起到调节脏腑经络和阴阳的作用。荔枝核是广西道地药材,具有行气散结、止痛功效,但对于抑郁症的治疗,目前尚少见相关研究。因此,本实验采用动物实验研究方法,采用慢性不可预见性应激(CUMS)抑郁大鼠模型^[5-6],通过体重增长数检测和糖水消耗实验检测观察大鼠抑郁情绪变化,并通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测大鼠海马和血清中兴奋性神经递质 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)的变化,探讨荔枝核香薰辅助疗法的作用功效和机制。本研究对于进一步开发荔枝核香薰疗法的有效性,以及广西道地药材价值的开发具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 材料 SD 大鼠 32 只,体重(240 ± 20)g,雌性,

从湖南斯莱克景达实验动物公司购入,合格证号: 430727211101807037。荔枝核精油,萃取装置:超临界 CO_2 萃取(10 ± 1)L,分离压力:8,分离温度:45.6℃,提取时间 202 min。扩香机(阁来美,型号:2806)。酶标分析仪(德铁,型号:HBS-1096A)。低温离心机(Eppendorf,型号:5418R)。大鼠 5-HT 试剂盒(Bioswamp,型号:RA20031)。大鼠 DA 试剂盒(Bioswamp,型号:RA20050)。实验开始前适应性饲养大鼠 7 d。

1.2 方法

1.2.1 建模 将大鼠随机分组,分别为空白组、模型组、百忧解治疗组、荔枝核香薰辅助治疗组(以下简称为空白组、模型组、百忧解组、百忧解辅香薰疗法组),每组 8 只,分组方法采用随机数字表法。除空白组外,其余各组大鼠造模方式均采用孤养结合 CUMS 进行,分别为 24 h 禁食,4℃冷水游泳 5 min,3 h 闪光照明,24 h 潮湿垫料,夹尾 1 min,噪声干扰 3 h,24 h 禁水,拥挤饲养 4 h,共 8 种刺激,随机出现 2~3 次,每天 1 种,持续 21 d^[7]。

1.2.2 给药与取材 建立模型成功后即开始给药,百忧解组胃饲盐酸氟西汀 1.8 mg/(kg·d);百忧解辅香薰疗法组:在西药氟西汀治疗基础上,在保证空气流通的玻璃箱内放置荔枝核精油雾化器进行雾化 45 min,连续 14 d。模型组、空白组大鼠每天灌胃生理盐水 2 mL/(kg·d),持续 14 d。在实验第 1、7、14、21、28、35 天,每组 8 只大鼠进行体重增长数检测;第 7、14、21、28、35 天,每组 8 只大鼠进行糖水消耗量检

测。给药结束后即第 35 天进行 ELISA 检测。

1.2.3 大鼠体重情况 对大鼠进行体重称取,计算其体重增长数(ΔW),观察各组间体重变化趋势,评估实验造模结果。

1.2.4 糖水消耗试验 在对各组大鼠进行测试前 24 h 禁食、禁水,在 15:00~16:00 进行大鼠糖水消耗试验。同时采用 1%蔗糖水供给大鼠饮用,1 h 后取走瓶子,分别进行称重,计算前后糖水消耗量,分别于第 7、14、21、28、35 天进行检测^[8]。

1.2.5 大鼠海马及血清中兴奋性神经递质 5-HT、DA 水平的测定 治疗 14 d 结束后,大鼠断头后取双侧海马和血清,使用 ELISA 试剂盒按常规步骤进行测试。实验结果以标准品浓度作为横轴,吸光组

(OD)值作为纵轴,观察变化趋势^[9]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,应用 Student-Newman-Keuls 法进行组间的两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 大鼠体重检测 第 14~21 天,与空白组比较,模型组、百忧解组、百忧解辅香薰疗法组大鼠体重差异均无统计学意义($P > 0.05$)。第 28~35 天,与空白组比较,模型组大鼠体重增长数减少($P > 0.05$);与模型组比较,百忧解组、百忧解辅香薰疗法大鼠体重增长数均增加($P > 0.05$);与百忧解组比较,百忧解辅香薰疗法组大鼠体重增长数增加($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组大鼠在抑郁形成不同时间段的体重增长数比较($\bar{x} \pm s, g$)

组别	<i>n</i>	ΔW (第 14 天)	ΔW (第 21 天)	ΔW (第 28 天)	ΔW (第 35 天)
空白组	8	68.75±10.57	114.66±14.39	108.00±12.78	142.63±20.47
模型组	8	102.00±92.75	122.69±17.75	130.75±27.23	142.50±39.68
百忧解组	8	88.63±16.83	111.63±19.85	118.00±26.40	137.00±35.10
百忧解辅香薰疗法组	8	89.00±10.57	115.00±9.37	120.25±15.99	153.19±19.51

2.2 糖水消耗量检测 在第 14、21 天时,与空白组比较,模型组、百忧解组、百忧解辅香薰疗法组大鼠糖水消耗量减少($P < 0.01$)。第 28 天时,与空白组比较,百忧解组、模型组、百忧解辅香薰疗法组大鼠糖水消耗量均减少($P < 0.01$),与模型组比较,百忧解组、百忧解辅香薰疗法组大鼠糖水消耗量均无明显差异($P > 0.05$);与百忧解组比较,百忧解辅香薰疗法组大鼠糖水消耗量均无明显差异($P > 0.05$)。第 35 天时,与空白组比较,模型组大鼠糖水消耗量减少($P < 0.01$),百忧解组减少($P < 0.05$),百忧解辅香薰疗法组无明显差异($P > 0.05$);与模型组比较,百忧解组大鼠糖水消耗量增加($P < 0.05$),百忧解辅香薰疗法组大鼠糖水消耗量增加($P < 0.01$),与百忧解组比较,百忧解辅香薰疗法组大鼠糖水消耗量增加($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组大鼠海马及血清中兴奋性神经递质 5-HT、DA 水平的测定 与空白组比较,模型组、百忧解组大

鼠 5-HT、DA 水平均明显减少($P < 0.01$),百忧解辅香薰疗法组大鼠 5-HT、DA 水平无明显差异($P > 0.05$);与模型组比较,百忧解组、百忧解辅香薰疗法组大鼠 5-HT、DA 水平均明显升高($P < 0.01$);与百忧解组比较,百忧解辅香薰疗法组大鼠 5-HT、DA 水平均明显升高($P < 0.05$)。见表 3。见图 1、2。

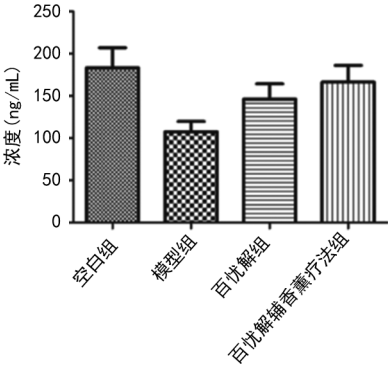


图 1 各组大鼠 5-HT 浓度

表 2 各组大鼠在抑郁形成不同时间段的糖水消耗量比较($\bar{x} \pm s, g$)

组别	<i>n</i>	第 14 天	第 21 天	第 28 天	第 35 天
空白组	8	32.51±4.45	35.24±3.64	33.69±1.52	32.71±2.83
模型组	8	26.29±1.09 ^a	24.10±1.57 ^a	25.84±4.16 ^a	26.01±2.15 ^a
百忧解组	8	25.85±0.87 ^a	24.91±0.89 ^a	26.61±1.19 ^a	29.21±2.98 ^{ab}
百忧解辅香薰疗法组	8	26.38±1.49 ^a	24.23±1.65 ^a	27.04±0.86 ^a	32.26±2.86 ^{bc}

注:与空白组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与百忧解组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠海马及血清中兴奋性神经递质 5-HT、DA 浓度的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	5-HT(ng/mL)	DA(pg/mL)
空白组	8	183.19±23.69	108.85±15.05
模型组	8	107.29±12.35 ^a	66.78±8.98 ^a
百忧解组	8	146.18±18.19 ^{ab}	85.32±9.79 ^{ab}
百忧解辅香薰疗法组	8	166.39±19.81 ^{bc}	97.82±12.70 ^{bc}

注:与空白组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与百忧解组比较,^c $P<0.05$ 。

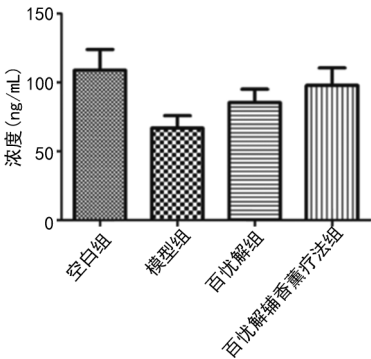


图 2 各组大鼠 DA 浓度

3 讨 论

抑郁症指情绪低落、躯体和认知的多方面障碍,是精神病里的常见病之一。其主要表现为在生活中对喜欢的事物欲望降低,常常心情低落,出现持续 2 周以上的悲伤。抑郁症对患者造成的痛苦是长期的,轻者被低落情绪困扰,对生活失去动力,严重者可能产生自杀的想法或行为。世界卫生组织预测,未来抑郁症将在世界疾病负担的排名中上升至第 2 位,如果任其发展,将进一步加剧社会的医疗负担,对人类健康造成一定的负面影响^[10]。近年来,中药香薰治疗的方法作为心理学的一种新型治疗方式,适应范围广、无不良反应、方便实惠,能够被众多患者所接受。而中药香薰的新型治疗方式也被应用于临床各个方面,如在临床上应用香薰疗法能够显著降低患者治疗期间的不良反应等^[11-12]。抑郁症在中医理论体系中的发病多由情志和体质等因素引起。目前,在对抑郁症的临床治疗上,多采用单一的西药治疗方式,百忧解作为临床常用药仍存在不良反应大、依赖性高等不足之处。荔枝核性温、归肝、肺经,具有行气散结、散寒止痛的作用。香薰疗法将荔枝核中的有效成分提取并制作成精油。香薰精油易于透过血-脑脊液屏障,具有不滞留、不良反应少、高渗透等特点,通过呼吸道或皮肤吸收进入机体,从而起到疏肝解郁、行气散结的治疗作用,达到治疗疾病和未病先防的目的。

本研究使用 CUMS 方法建立研究模型,CUMS

模型是目前国内外文献中广泛使用的模型^[13]。各组大鼠在接受 21 d 慢性温和应激刺激及 14 d 治疗后,除空白组外,其余各组大鼠糖水消耗量均减少,表明慢性应激破坏了大鼠的奖赏机制,从而出现反应快感缺失、兴趣减少的症状^[14]。同时伴有体重增长、糖水消耗量显著减少,表现出大鼠探充行为和自主活动减弱,与抑郁症患者伴有的食欲下降、体重减轻、心境低落及思维迟缓、意志活动减退等精神运动迟滞症状相似,上述大鼠行为均证明了大鼠处于抑郁状态。百忧解能有效改善抑郁症状,是临床上用于治疗抑郁症的常用药,通过百忧解辅香薰疗法组与百忧解组比较,可提示荔枝核香薰辅助治疗可有效治疗 CUMS 产生的抑郁大鼠。DA 系统是运动活动、动机、注意力和奖赏处理的关键调节器,起源于黑质和腹侧被盖区的 DA 能投射终止于纹状体,失调与许多神经精神疾病有关。5-HT 是一种存在于大多数动物门中的神经调节剂,无论是在脊椎动物还是无脊椎动物中,5-HT 系统都能调节认知和行为功能,参与不同水平的应激反应和情绪障碍^[15]。通过检测各组大鼠血清 5-HT 和 DA 水平、观察其变化趋势,结果提示:与模型组、百忧解组比较,百忧解辅香薰疗法组大鼠 5-HT、DA 水平均显著升高($P<0.05$)。

本研究结果表明,百忧解辅助荔枝核香薰的治疗效果优于百忧解单药的治疗,荔枝核香薰辅助治疗可提高抑郁模型大鼠内单胺类神经递质含量,故荔枝核香薰的抗抑郁机制可能与增加脑内单胺类神经递质有关。目前,检索的文献中,并未提及香薰的有害性,大众对于香薰的接受程度较高^[16],且香薰精油的使用方式简便,面向群体广泛,值得临床上推广使用。随着中医药新治疗技术的发展和不断创新及对中药药物的不断研究和深化,中药香薰的新型治疗方式有望在未来更上一个台阶,为临床治疗提供更有力的帮助。抑郁症的中医治疗应衷中参西,弘扬经典,敢于创新,不局限于故纸中求学问,注重中医理论与现代医学的联系,在中医的传承道路上进一步拓展,从中医的诊治思维出发,以四诊合参、辨证论治为提纲,结合西医治疗方式,守正创新,展现中医治疗技术对于治疗抑郁症的优势,为预防及治疗抑郁症提供中医思路。

参考文献

[1] 咏冰,方海霞,黄辉煌,等. 艾滋病合并抑郁症的研究进展[J]. 中国艾滋病性病,2022,28(10): 1226-1229.

[2] 肖苗,吕映福. 浅谈抑郁症与中医“郁证”的关系

[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(20): 37.

[3] 梁明坤, 陈秋霞, 钟静, 等. 抑郁症患者发病“人境情相应”浅论[J]. 中国健康心理学杂志, 2022, 30(7): 1117-1120.

[4] 马育轩, 朱艺霞, 宁宇, 等. 针灸治疗抑郁症研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2023, 39(3): 106-109.

[5] 王叶欣, 庞芳, 唐成林. 针药结合对抑郁症大鼠脑-肠轴功能的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(12): 1465-1471.

[6] 李雪梅. 慢性不可预知温和刺激抑郁大鼠模型杏仁核多组学联合分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.

[7] 赵映霞, 许腾, 田俊生, 等. 柴归颗粒对慢性不可预知温和刺激抑郁大鼠模型肠道菌群的作用[J]. 中草药, 2021, 52(3): 736-743.

[8] 宋瑞雯, 张丽萍, 王慎军, 等. 基于 16S rDNA 高通量测序技术分析加味温胆汤对抑郁模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(12): 1-4.

[9] 王宏斌, 杨如意, 曹昌霞, 等. 艾灸结合黄连阿胶汤对 PCPA 致失眠大鼠神经递质 5-HT、5-HIAA、NE、IL-6 水平的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1623-1626.

[10] 吴倩. 针灸改善轻中度抑郁症患者睡眠质量的真实世界研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.

[11] 梁祺, 左安娜, 刁建新. 中药香薰疗法抗抑郁现状及进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(3): 130-133.

[12] 杨璐炜, 杨阳, 马盼盼, 等. 香薰疗法对住院危重患者不良情绪的影响及其不良反应分析[J]. 中国医药科学, 2021, 11(23): 234-236.

[13] 杜津莉, 李建, 孙鹏, 等. 推拿对慢性应激大鼠抑郁行为的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(3): 327-331.

[14] 童萍, 李玉芳, 李睿博, 等. 基于“病证结合”构建与评价一种新的抑郁症肝郁脾虚证小鼠模型[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(1): 50-53.

[15] 罗舒心, 刘仲钰, 梁明坤, 等. 玛卡调控 5-HT、DA 对小鼠自闭症样行为及神经环路的影响[J]. 广西科学, 2022, 29(5): 959-970.

[16] 马玉红, 宁红彤, 宋佳, 等. 香薰按摩治疗抑郁症现状研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(11): 205-208.

(收稿日期: 2023-05-09 修回日期: 2023-09-11)

(上接第 4157 页)

[12] 郭吟, 陈佩杰, 陈文鹤. 4 周有氧运动对肥胖儿童青少年身体形态、血脂和血胰岛素的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2011, 30(5): 426-431.

[13] 申翹璇, 楼青青, 张丹毓, 等. 抗阻力运动在 2 型糖尿病治疗中的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(4): 367-369.

[14] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 国家市场监督管理总局重点实验室(肿瘤特医食品), 北京肿瘤学会肿瘤缓和医疗专业. 中国恶性肿瘤患者运动治疗专家共识[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(3): 298-311.

[15] 华立新, 吴宏飞, 眭元庚. 前列腺癌内分泌治疗的副作用[J]. 国外医学·泌尿系统分册, 2003, 23(1): 81-84.

[16] BERNTSEN S, AARONSON N K, BUFFART L, et al. Design of a randomized controlled trial of physical training and cancer (Phys-Can)-the impact of exercise intensity on cancer related fatigue, quality of life and disease outcome[J] BMC Cancer, 2017, 17(1): 218.

[17] 田美丽, 黄俊婷, 李朵朵, 等. 运动-心理-睡眠护理干预对食管癌患者生活质量及癌因性疲乏的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(11): 1409-1412.

(收稿日期: 2023-06-16 修回日期: 2023-09-30)