

加味逍遥散对抑郁大鼠行为学及海马组织炎症因子表达的影响

于林¹, 禩正正², 吴升伟¹, 伍远菲¹, 吴宝烽¹, 徐琰¹, 丁国安¹

1. 广州市惠爱医院, 广东 广州 510370; 2. 广东省中医院, 广东 广州 510120

[摘要] 目的: 观察加味逍遥散对抑郁大鼠行为学及海马组织炎症因子表达的影响, 探讨其可能的作用机制。方法: 将 60 只 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、氟西汀组、加味逍遥散低、中、高剂量组, 每组 10 只。除空白组外, 其余各组均腹腔注射 LPS 建立抑郁大鼠模型。氟西汀组每天灌胃盐酸氟西汀 1.54 mg/(kg·d), 加味逍遥散低、中、高各剂量组每天分别灌胃加味逍遥散 2.5 g/(kg·d)、5 g/(kg·d)、10 g/(kg·d), 空白组及模型组灌胃等体积生理盐水。通过旷场实验及强迫游泳实验观察大鼠行为学的变化, 采用高效液相-质谱联用 (HPLC-MS/MS) 技术检测海马组织中 5-羟色胺 (5-HT) 含量, 实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 检测海马组织 IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA、TNF- α mRNA 表达水平。结果: 与空白组比较, 模型组大鼠的起立数、穿格数、修饰数均明显减少, 强迫游泳不动时间延长, 海马组织 5-HT 浓度显著降低, 而 IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA、TNF- α mRNA 表达显著升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 氟西汀组、加味逍遥散高剂量组大鼠起立数、穿格数、修饰数显著增加, 强迫游泳不动时间缩短, 海马组织 5-HT 浓度显著升高, 而 IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA、TNF- α mRNA 表达量明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 加味逍遥散对 LPS 诱导抑郁模型大鼠具有明显抗抑郁作用, 通过抑制 IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA、TNF- α mRNA 的过度表达, 增加大鼠海马组织 5-HT 的含量来改善大鼠抑郁症状。

[关键词] 抑郁症; 加味逍遥散; 脂多糖 (LPS); 行为学; 炎症因子; 5-羟色胺 (5-HT); 动物实验; 大鼠

[中图分类号] R285.5; R749.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 07-0009-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.07.003

Modified Xiaoyao San Can Improve Ethology Behave and Inhabite Inflammatory Factor Expression in Hippocampus of Depression Rats

YU Lin, XUAN Zhengzheng, WU Shengwei, WU Yuanfei, WU Baofeng, XU Yan, DING Guo'an

Abstract: Objective: To observe the effect of modified Xiaoyao san on ethology and inflammatory factor expression in hippocampus of depression rats, and discuss its potential mechanism. Methods: Selected 60 SD rats and divided them into the blank group, model group, and fluoxetine group, modified Xiaoyao san groups of low dose, medium dose and high dose being 10 cases in each. Except for the blank group, the other groups were all given peritoneal injection with lipopolysaccharide (LPS) to establish depression model rats. The fluoxetine group was given fluoxetine hydrochloride of 1.54 mg/(kg·d) by gavage, the modified Xiaoyao san groups of low dose, medium dose and high dose were given modified Xiaoyao san of 2.5 g/(kg·d), 5 g/(kg·d), 10 g/(kg·d) by gavage respectively, and the blank group and the model group were given saline solution of equal volume. Observed change of ethology of rats by open field test and forced swimming test; detected content of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in hippocampus with high performance liquid chromatography-mass spectrometry, and expression level of Interleukin-1 β mRNA (IL-1 β mRNA), Interleukin-6 mRNA (IL-6 mRNA), tumor necrosis factor- α mRNA (TNF- α mRNA) with real-time PCR (RT-PCR). Results: Comparing with the blank group, stand up numbers, traversing numbers and modifying numbers of the rats in model group were reduced significantly, and the dead time of forced swimming test was prolonged, 5-HT concentration of hippocampus was reduced significantly, while expression of IL-1 β mRNA, IL-6 mRNA, TNF- α mRNA was increased significantly ($P < 0.01$). Comparing with the model group, stand up numbers, traversing numbers and modifying numbers of the rats in the fluoxetine group, modified Xiaoyao san groups of low dose, medium dose and high dose were increased significantly, dead time of forced swimming test was shortened, concentration of hippocampus was increased significantly, while expression of IL-1 β mRNA, IL-6 mRNA, TNF- α mRNA

[收稿日期] 2017-03-18

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目 (81503475); 广东省自然科学基金项目 (2016A030313491); 广东省中医药局项目 (20150153)

[作者简介] 于林 (1980-), 男, 博士, 副教授, 主要从事神志病的中西医治疗。

was decreased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusion: Modified Xiaoyao san has obvious antidepressant effect in LPS-induced depression rats, which can improve depressive symptoms of rats by inhibiting over-expression of IL-1 β mRNA, IL-6 mRNA and TNF- α mRNA, and increasing 5-HT content of hippocampus of rats.

Keywords: Depression; Modified Xiaoyao san; Lipopolysaccharide (LPS); Ethology; Inflammatory factor; 5-hydroxytryptamine (5-HT); Animal experiment; Rat

抑郁症是一种常见的精神疾患, 发病率较高, 病因复杂, 影响患者的生活质量, 给家庭和社会带来沉重的经济负担。据估计, 到2030年, 抑郁症将在全球疾病致残率和疾病负担的排名中名列第二^[1]。目前抑郁症的发病机制仍不十分明确, 近年来越来越多的研究指出, 炎症反应可能参与了抑郁症的发生及发展过程, 调节免疫炎症反应可以改善抑郁症状^[2]。研究发现, 抑郁症患者血清炎症细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平较正常患者升高, 而抗抑郁治疗后, IL-1 β 和IL-6水平下降^[3]。动物实验研究发现, 给予促炎症因子, 如IL-1 β 、脂多糖(LPS)诱导全身炎症性反应可导致抑郁样行为, 对快乐体验能力下降^[4-5]。中医药防治抑郁症历史悠久, 临床研究证明逍遥散及其加减方对抑郁症疗效确切, 且副作用较少^[6]。加味逍遥散是本团队在临床上经常使用的经验方, 是在《太平惠民和剂局方》中逍遥散的基础上增加了香附、郁金、合欢皮、远志、酸枣仁等药物, 以增强其疏肝解郁、健脾、宁心、安神的功效。此方不仅能改善患者的抑郁心境, 还能较好地缓解患者的躯体症状, 但其作用的具体分子机制并不明确。本实验通过观察加味逍遥散对LPS诱导大鼠抑郁行为学及海马组织IL-1 β 、IL-6和TNF- α 表达的影响, 探讨加味逍遥散治疗抑郁症可能的作用机制, 为临床研究提供实验研究基础。

1 材料与方

1.1 实验动物 雄性SD大鼠60只(由南方医科大学实验动物中心提供), 体质量180~200g, 清洁级。将大鼠置于室温22℃、相对湿度30%~40%、12h白昼/12h黑夜的环境中饲养, 喂常规饲料及饮用水, 实验前适应性喂养1周。

1.2 实验药物 脂多糖(批号: 025M4280, Sigma公司); 盐酸氟西汀(苏州礼来制药, 批号2150AC)。加味逍遥散中的药材饮片均由广州市惠爱医院中药房提供, 经鉴定均为纯正药材。处方: 柴胡、郁金、香附、远志、酸枣仁各10g, 白芍、白术、合欢皮各12g, 云苓15g, 当归、炙甘草各6g。将所有药材加水600mL浸泡30min, 用实验室封闭电炉(1500W)煎煮30min, 三层纱布滤过, 药渣加水400mL再煮, 方法同前, 滤过, 合并2次药液, 使用旋转蒸发器浓缩至含生药1g/mL冷藏备用。使用前置于常温下复温30min以上, 摇匀后使用。

1.3 主要仪器及试剂 ER-120A型电子分析天平(日本岛津公司); 大鼠束缚架、旷场箱、游泳槽等, 南方医科大学中

药学院实验室提供; Agilent 1200 高效液相色谱仪(包括G1312B二元泵、G1312B进样器、G1316A温度调控器、G1315D检测器, 美国安捷伦公司); API 4000 Qtrap MS System (ABSciex, Massachusetts, USA); 100 mm × 2.1 mm Restek C₁₈ Aqueous Column (Restek Pennsylvania, USA), Harvard 型注射泵(Harvard Apparatus, USA); RNA Trizol(Invitrogen公司); 反转录试剂盒(大连 TaKaRa 宝生物工程公司); 荧光PCR仪(美国 stratagene 公司, 型号 MX3005P)。

1.4 给药与造模 将60只SD大鼠随机分为6组: 空白组、模型组、氟西汀组、加味逍遥散低剂量组、加味逍遥散中剂量组、加味逍遥散高剂量组, 每组10只。按照实验动物学剂量换算方法, 氟西汀组每天给予盐酸氟西汀1.54 mg/(kg·d), 加味逍遥散低、中、高各剂量组每天分别灌胃加味逍遥散2.5 g/(kg·d)、5 g/(kg·d)、10 g/(kg·d), 灌胃容积为10 mL/kg。空白组及模型组以等体积灌胃生理盐水。连续灌胃给药7天, 每天2次。根据O'Connor JC的方法, 在第8天进行造模^[7]。除空白组外, 其余各组均腹腔注射LPS 1 mg/kg。LPS注射后24 h开始进行行为学实验。

1.5 旷场实验 纸质旷场箱(自制)为立方体, 长宽各100 cm, 高为40 cm。内侧壁及底面为灰黑色, 用白线划分为20 cm × 20 cm 面积相等的25块, 沿侧壁的格称为外周格(1个周边正方形), 其余为中心格(9个中心正方形)。实验开始后每周在安静、四周由全封闭的遮光帘隔离并杜绝参照物的环境条件下进行。实验前先置大鼠于旷场箱内适应5 min, 操作者握住大鼠尾根部1/3处, 轻轻将大鼠放入旷场箱的正中格内, 观察3 min 内大鼠的活动情况。取出大鼠后, 用酒精彻底擦拭箱底, 待箱底干燥后, 再放入另一只大鼠。观察指标为: ①计算穿越格子数: 三爪以上同时跨入相邻格的次数; ②站立数: 两前肢向上抬起离开箱底面或攀伏在侧壁上, 以后腿支撑使身体竖立的次数; ③修饰数: 两前肢理毛、抓痒、洗脸、舔足的次数^[8]。

1.6 强迫游泳实验 旷场实验结束后, 将大鼠置入水深为50 cm、水温(28±1)℃的游泳槽中, 观察并记录大鼠在5 min 内的累计不动时间。

1.7 标本采集及5-羟色胺(5-HT)含量的测定 行为学实验结束后, 将各组大鼠麻醉后断头处死, 在冰上迅速剥离大脑, 置于预冷的PBS缓冲液中2 min, 参考大鼠脑部的解剖图谱,

在冰上迅速分离大鼠海马组织，分装于冷冻管中，置于液氮中保存备测。取海马组织 0.025 g 于无菌离心管中研碎后加入 0.1 mol/L 甲酸溶液混匀，4℃ 18 000 r/min 离心 20 min 后取上清液 10 μL，采用液相-质谱联用法测定 5-HT 含量。

1.8 检测海马组织中 IL-1β mRNA、IL-6 mRNA、TNF-α mRNA 的表达量 用 Trizol 试剂提取各组海马组织的总 RNA，以 Oligo(dt) 为引物将 RNA 逆转录为 cDNA，以 β-actin 作为内参。实时荧光定量 PCR 检测 IL-1β mRNA、IL-6 mRNA、TNF-α mRNA 的表达量。相关的引物序列如下：β-actin，F：5'-GCAGGAGTACGATGAGTCCG-3'，R：5'-ACGCAGCTCAGTAACAGTCC-3'，目的片段长度 217 bp；IL-1β，F：5'-AAACTCTGCGTGTCTCTGGACC-3'，R：5'-GGTTGTGCCGGGTCCATTTTC-3'，目的片段长度 390 bp；IL-6，F：5'-AGCCCACCAGGAAAAACGG-3'，R：5'-GGAAGGCAGTGGCTGTCAA-3'，目的片段长度 332 bp；TNF-α，F：5'-GGTGATCGGTCCCAACAAGG-3'，R：5'-CCTCCAGGTACATGGGCTC-3'，目的片段长度 418 bp。扩增条件 94℃ 4 min；94℃ 20 s；60℃ 30 s；72℃ 30 s，循环 35 次，72℃ 检测信号。PCR 仪读出各组 IL-1β、IL-6、TNF-α 及内参基因的循环阈值(cycle threshold, Ct)，采用相对定量法(2^{-ΔΔCt})求得各样本 IL-1β mRNA、IL-6 mRNA、TNF-α mRNA 的 ΔCt 值(ΔCt=目的基因 Ct-内参基因 Ct)。

1.9 统计学方法 运用 SPSS13.0 软件进行统计学处理，计量资料以(̄x±s)表示，多组均数的比较采用单因素方差分析(One-ANOVA)，两组间比较采用 LSD-t 检验。

2 结果

2.1 各组大鼠行为学结果比较 见表 1。与空白组比较，模型组大鼠的起立数、穿格数、修饰数均明显减少，强迫游泳不动时间延长，差异均有统计学意义(P<0.01)，表示造模成功。与模型组比较，氟西汀组、加味逍遥散高剂量组大鼠起立数、穿格数、修饰数显著增加，强迫游泳不动时间缩短，差异均有统计学意义(P<0.05, P<0.01)。

表 1 各组大鼠行为学结果比较(̄x±s)

组别	n	旷场实验			强迫游泳累计不动时间/s
		穿格数	起立数	修饰数	
空白组	10	48.9±2.85	11.0±1.16	2.7±0.93	83.8±15.34
模型组	10	19.5±3.50 ^①	2.8±1.14 ^①	0.7±0.68 ^①	133.5±13.50 ^①
氟西汀组	10	25.4±2.89 ^②	6.2±2.11 ^②	1.6±0.77 ^②	100.8±15.67 ^②
加味逍遥散低剂量组	10	18.9±1.63	2.8±0.63	0.8±0.69	126.0±18.77
加味逍遥散中剂量组	10	20.3±2.95	3.3±0.95	1.1±0.88	119.3±12.95
加味逍遥散高剂量组	10	30.9±3.07 ^③	6.3±1.16 ^③	1.7±0.83 ^③	104.9±13.07 ^③

与空白组比较，①P<0.01；与模型组比较，②P<0.05，③P<0.01

2.2 各组大鼠海马组织 5-HT 含量及 IL-1β mRNA、IL-6

mRNA、TNF-α mRNA 表达比较 见表 2。与空白组比较，模型组海马组织 5-HT 浓度显著降低，而 IL-1β mRNA、IL-6 mRNA、TNF-α mRNA 表达显著升高，差异均有统计学意义(P<0.01)。与模型组比较，氟西汀组、加味逍遥散高剂量组大鼠海马组织 5-HT 浓度显著升高，IL-1β mRNA、IL-6 mRNA、TNF-α mRNA 表达量明显降低，差异均有统计学意义(P<0.01)。

表 2 各组大鼠海马组织 5-HT 含量及 IL-1β mRNA、IL-6 mRNA、TNF-α mRNA 表达比较(̄x±s)

组别	n	5-HT(ng/mL)	IL-1β mRNA、IL-6 mRNA、TNF-α mRNA 表达比较(̄x±s)		
			IL-1β mRNA /β-actin	IL-6 mRNA /β-actin	TNF-α mRNA /β-actin
空白组	10	10.64±0.48	0.81±0.38	1.38±0.50	0.99±0.41
模型组	10	6.98±1.29 ^①	2.77±0.78 ^①	3.21±0.91 ^①	2.55±0.79 ^①
氟西汀组	10	11.51±0.77 ^②	0.97±0.44 ^②	1.65±0.61 ^②	1.27±0.64 ^②
加味逍遥散低剂量组	10	7.09±1.33	2.69±0.81	3.01±0.88	2.49±0.79
加味逍遥散中剂量组	10	7.33±1.01	2.40±0.95	2.50±1.01	2.01±0.31
加味逍遥散高剂量组	10	10.44±1.17 ^②	1.10±0.59 ^②	1.55±0.70 ^②	1.37±0.99 ^②

与空白组比较，①P<0.01；与模型组比较，②P<0.01

3 讨论

抑郁症的发病机理比较复杂，是多种因素参与的心理和病理生理过程。目前关于抑郁症的发病机制主要有单胺类神经递质假说、神经营养假说、垂体-下丘脑-肾上腺皮质轴紊乱假说和细胞因子假说。既往研究集中在 5-HT 轴功能失调，因此通过五羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)增加 5-HT 从而治疗抑郁症，取得一定的疗效，但仍有部分患者效果不佳^[9]。近年来研究者发现炎症因素在抑郁症的发病中起着重要作用，抑郁症患者存在免疫系统失衡，促炎细胞因子明显升高^[10-12]。Slavich 等提出，社会应激和幼年挫折能够通过免疫机制激发抑郁症的发生，其中起主要作用的正是促炎性细胞因子(pro-inflammatory cytokines)；抑郁症易并发哮喘、关节炎、慢性疼痛、代谢综合征、心血管疾病等慢性炎症性疾病，这种共病现象也可以通过促炎性细胞因子导致的免疫失衡来解释^[13]。此外，有研究认为 TNF-α 的表达与难治性抑郁症有关^[14]，疗效不佳的患者通过抗炎方法可能获益。因此，抑制细胞炎症因子释放有望成为新型的治疗靶点。

中医认为，抑郁症多为肝气郁结，所谓木不达土，脾失健运，使脾消磨谷食和运化水湿功能受到影响，表现为胸胁胀满、纳呆、疲乏等，病机属本虚标实，脾胃亏虚为本，气机阻滞为标，治宜健脾疏肝，标本兼治，治疗的代表方当属《太平惠民和剂局方》中的逍遥散。在临床实践中，本团队在逍遥散基础上增加了香附、郁金、合欢皮、远志、酸枣仁等药物，组成加味逍遥散，以增强其疏肝解郁健脾、宁心安神的功效，在临床中获得了良好的效果^[15]。也有动物实验证明，逍遥散对慢性不可预知应激(CUMS)结合孤养的小鼠抑郁模型具有抗抑郁

效应^[16]。

LPS 是革兰氏阴性细菌细胞壁的主要组成成分,能引起外周及中枢炎症,伴随动物的抑郁行为,如活动减少、食欲减退、痛觉过敏、性驱力减弱等,可以模拟临床抑郁症的症状^[17]。LPS 可引起单核-巨噬细胞的主要组织相容性复合体升高和 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞刺激因子等蛋白质的产生。王云霞等给小鼠腹腔注射 LPS 后,小鼠出现抑郁样行为,表现为体质量下降、糖水消耗减少等,而给予抗抑郁药治疗 3~5 周后,可改善 LPS 导致的小鼠快感丧失,并且治疗后血清炎症因子较治疗前降低^[18]。

本实验结果显示,注射 LPS 后,模型组大鼠穿格、起立、修饰次数均明显减少,代表大鼠活动能力、探索能力下降,强迫游泳不动时间延长,代表大鼠处于行为绝望状态,这些结果表明 LPS 能诱导大鼠抑郁样行为,与前人的实验结果一致^[19]。氟西汀和加味逍遥散高剂量能明显增加大鼠穿格、起立和修饰次数,缩短强迫游泳累计不动时间,改善大鼠抑郁症状。分子生物学方面,LPS 能引起大鼠海马组织炎症因子 IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA、TNF- α mRNA 表达的升高,加味逍遥散高剂量组能拮抗该作用,并且与阳性对照药氟西汀效果相当。此外,本实验还检测了大鼠海马组织 5-HT 的含量,发现模型大鼠海马组织 5-HT 较正常组明显下降,有研究认为促炎细胞因子升高能激活吲哚胺-2,3 双加氧酶,导致色氨酸代谢通路的改变,最终导致神经元的退行性变和五羟色胺的减少,这也是促炎细胞因子升高能致使大鼠产生抑郁样的机制之一^[20]。本实验表明,加味逍遥散能较好抑制炎症细胞因子的释放,进一步调节色氨酸代谢通路从而增加大鼠海马组织 5-HT 的含量,这或许是加味逍遥散对抑郁症发挥疗效的作用机制。

[参考文献]

- [1] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. PLoS Med, 2006, 3(11): e442.
- [2] 汪崇泽,盛国红. 免疫炎症途径与抑郁症的研究进展[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(5): 397-400.
- [3] Hannestad J, Dellagioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis [J]. Neuropsychopharmacology, 2011, 36(12): 2452-2459.
- [4] Park HJ, Shim HS, An K, et al. IL-4 Inhibits IL-1 beta-Induced Depressive-Like Behavior and Central Neurotransmitter Alterations [J]. Mediators Inflamm, 2015: 941413.
- [5] Shi Z, Ren H, Huang Z, et al. Fish Oil Prevents Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior by Inhibiting Neuroinflammation [J]. Mol Neurobiol, 2016, PMID: 27815837, DOI: 10.1007/s12035-016-0212-9.
- [6] 冯光明,田俊生,武嫣斐,等. 逍遥散治疗抑郁症临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(3): 512-516.
- [7] O'Connor JC, Lawson MA, Andre C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2, 3-dioxygenase activation in mice[J]. Mol Psychiatry, 2009, 14(5): 511-522.
- [8] 刘未艾. 从脑肠轴途径探讨隔药饼灸对 FGIDs 肝郁脾虚模型大鼠胃肠动力障碍和感觉异常影响的作用机制[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2013.
- [9] Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives [J]. Lancet, 2012, 379 (9820): 1045-1055.
- [10] 范开华,孙琳,张育勤,等. 我国人群细胞因子水平与抑郁症的相关性研究的系统评价[J]. 中国药房, 2014, 25(24): 2230-2234.
- [11] Lichtblau N, Schmidt FM, Schumann R, et al. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects [J]. Int Rev Psychiatry, 2013, 25(5): 592-603.
- [12] Roomruangwong C, Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, et al. Lower Serum Zinc and Higher CRP Strongly Predict Prenatal Depression and Physio-somatic Symptoms, Which All Together Predict Postnatal Depressive Symptoms [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(2): 1500-1512.
- [13] Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression [J]. Psychol Bull, 2014, 140(3): 774-815.
- [14] Strawbridge R, Arnone D, Danese A, et al. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2015, 25(10): 1532-1543.
- [15] 余国汉,梁绍财,孙祺章,等. 加味逍遥汤合并氯米帕明治疗抑郁症的对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(4): 318-320.
- [16] 李晓娟,白晓晖,李娜,等. 逍遥散对慢性束缚应激抑郁模型大鼠 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1700-1704.
- [17] Zhu W, Cao FS, Feng J, et al. NLRP3 inflamma-

- some activation contributes to long-term behavioral alterations in mice injected with lipopolysaccharide [J]. *Neuroscience*, 2017, 343: 77-84.
- [18] Wang Y, Lawson MA, Dantzer R, et al. LPS-induced indoleamine 2, 3-dioxygenase is regulated in an interferon-gamma-independent manner by a JNK signaling pathway in primary murine microglia[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(2): 201-209.
- [19] Tao W, Wang H, Su Q, et al. Paeonol attenuates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 238: 116-121.
- [20] Dell'Osso L, Carmassi C, Mucci F, et al. Depression, Serotonin and Tryptophan [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(8): 949-954.

(责任编辑：冯天保，郑锋玲)

化瘀通孕方对输卵管炎性阻塞性不孕症大鼠 ICAM-1 表达及血流变学的影响

韩霞，彭志华，金素芳

深圳市福田区中医院，广东 深圳 518034

[摘要] 目的：研究化瘀通孕方对输卵管炎性阻塞性不孕症大鼠输卵管细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 表达及血流变学的影响，从分子生物学角度探讨化瘀通孕方的作用机制。方法：SPF 级 Wistar 雌性大鼠 70 只，随机选取 60 只大鼠采用混合菌法制作输卵管炎性不孕症大鼠模型，剩余 10 只作为空白组。选择造模成功的大鼠 50 只，随机分为模型组、西药组、化瘀通孕方低、中、高各剂量组，各 10 只。化瘀通孕方低、中、高各剂量组分别按 6.09、12.18、24.36 g/(kg·d) 灌胃化瘀通孕方，西药组灌胃头孢唑啉酯片 52.5 mg/(kg·d) 和甲硝唑片 63 mg/(kg·d)，空白组和模型组予等容量生理盐水灌胃。检测大鼠血液流变学指标和输卵管组织 ICAM-1 蛋白的表达。结果：空白组大鼠输卵管不表达 ICAM-1。与空白组比较，模型组大鼠全血黏度高切和低切、红细胞刚性指数、红细胞聚集指数、红细胞压积均显著升高 ($P < 0.01$)，说明造模成功。与模型组比较，西药组和化瘀通孕方低、中、高各剂量组大鼠输卵管 ICAM-1 蛋白表达累积面积和平均光密度均显著减小，全血黏度高切和低切、红细胞刚性指数、红细胞聚集指数、红细胞压积均显著降低，差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。与西药组比较，化瘀通孕方低剂量组大鼠输卵管 ICAM-1 蛋白表达累积面积较高；化瘀通孕方中、高剂量组大鼠输卵管 ICAM-1 蛋白表达累积面积、大鼠全血黏度高切和低切、红细胞刚性指数、红细胞压积均显著降低，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与化瘀通孕方高剂量组比较，化瘀通孕方低、中剂量组大鼠输卵管 ICAM-1 蛋白表达累积面积和平均光密度均显著较高，全血黏度高切和低切、红细胞刚性指数、红细胞聚集指数、红细胞压积均显著较高，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论：化瘀通孕方能明显改善大鼠血液流变学指标，并可以降低输卵管 ICAM-1 蛋白的表达，为临床治疗输卵管炎性阻塞性不孕症提供可靠的实验依据。

[关键词] 输卵管炎性阻塞性不孕症；化瘀通孕方；细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)；血液流变学；动物实验；大鼠

[中图分类号] R285.5；R711.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 07-0013-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.07.004

Huayu Tongyun Prescription Can Down-regulate Tubal ICAM-1 Expression and Hemorheology of Rats with Infertility Due to Inflammatory Obstruction of Fallopian Tube

HAN Xia, PENG Zhihua, JIN Sufang

Abstract: Objective: To study the effect of Huayu Tongyun prescription on intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and hemorheology of rats with infertility due to inflammatory obstruction of fallopian tube. Methods: There are 70

[收稿日期] 2017-01-05

[基金项目] 广东省中医药局科研课题 (20131035)

[作者简介] 韩霞 (1979-), 女, 博士, 副主任中医师, 主要从事中医妇科临床工作。