

- [17] Bastianetto S, Zheng WH, Quirion R. The ginkgo biloba extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide - induced toxicity; involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C[J]. *J Neurochem*, 2000, 74(6):2268.
- [18] DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications[J]. *Curr Drug Targets*, 2000, 1(1):25.
- [19] Oken BS, Storzach DM, Kaye JA. The efficacy of ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*. 1998, 55(11):1409.
- [20] Stoll S, Scheuer K, Pohl O, *et al* . Ginkgo biloba extract (EGb761) independently improves changes in passive [J]. *Pharmacopsychiatry*, 1996, 29(4):144.
- [21] Boniel T, Dannon, P. The safety of herbal medicines in the psychiatric practice[J]. *Harefuah*, 2001, 140(8):780.
- [22] Zhang Q, Rui X, Cai D. Protective effect of ginkgo on rat liver microcirculation disturbance following liver xenotransplantation [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2000, 80(9):706.

收稿日期:2002-08-15

## 遍地金提取物对大鼠脑纹状体突触体 $[^3\text{H}]$ - 多巴胺重摄取抑制试验

赵晶<sup>1</sup>, 何洪静<sup>1</sup>, 高玮<sup>1</sup>, 李全红<sup>2</sup>, 赵见宝<sup>2</sup>(1. 成都军区昆明总医院, 昆明 650032; 2. 大理医学院 98 级实习生)

**摘要** 目的:评价遍地金提取物对大鼠脑纹状体突触体 $[^3\text{H}]$  - 多巴胺重摄取的抑制作用。方法:通过大鼠脑纹状体突触体 $[^3\text{H}]$  - 多巴胺重摄取抑制实验,测定其重摄取量 cpm 及抑制百分率,以评价待试物对多巴胺重摄取的抑制活性。结果:遍地金组平均抑制百分率为 65%,  $\text{IC}_{50} = 113.25 \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; St. John's Wort 组平均抑制百分率为 61%,  $\text{IC}_{50} = 28.29 \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。结论:遍地金提取物与在欧美上市的药物 St. John's Wort 均抑制大鼠脑纹状体突触体 $[^3\text{H}]$  - 多巴胺重摄取,二者差异无统计学意义。

**关键词** 遍地金;多巴胺;重摄取;抑制百分率

中图分类号:R286 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2002)06-0338-03

## Effect of *Hypericum Wightianum* extracts on synapse reuptake of dopamine in the striatum of rat brain

ZHAO Jing<sup>1</sup>, HE Hong - Jing<sup>1</sup>, GAO Wei<sup>1</sup>, LI Quan - Hong<sup>2</sup>, ZHAO Jian - Bao<sup>2</sup>(1. Kunming Military General Hospital, Kunming 650032, China; 2. The Pharmaceutical Department of Dali Medical University)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To study effect of *hypericum wightianum* extracts on synapse reuptake of dopamine in rat brain striatum. **METHODS:** The inhibition experiment of reuptaking  $[^3\text{H}]$  - dopamine on brain striatum synapse of rat has been adopted. The activity was evaluated by assaying quantity of reuptaking (cpm) and the inhibition percentage. **RESULTS:** The average inhibition percentage and  $\text{IC}_{50}$  of *Hypericum Wightianum* extract group, are respectively 65% and 113.25 mg/ml and for St. John's 61% and 28.29mg·ml<sup>-1</sup> and for Wort group are. **CONCLUSION:** *Hypericum Wightianum* extract group and antidepressant preparation St. John's Wort group both showed inhibition activity on brain striatum synapse reuptaking dopamine and have no statistics significance between the two groups.

**KEY WORDS** *Hypericum Wightianum*; dopamine; reuptake; inhibition percentage

抑制多巴胺重摄取为抗抑郁药的作用机制之一。合成的抗抑郁药具有不同程度的胆碱能神经和心血管系统副作用,抑郁患者在使用抗抑郁药维持治疗时,症状复发率为 9% ~ 57%。合成的抗抑郁药治疗一段时间后,由于直接或间接的抗多巴胺

能作用,多巴胺功能下降,可导致抑郁症状反复。金丝桃植物提取物 St. John's Wort 为在欧洲和美国广泛应用的天然抗抑郁药物,分布于云南地区的同属植物遍地金含有与其相同的化学成分金丝桃素,本实验通过测定遍地金提取物对大鼠脑纹状体突触体

[<sup>3</sup>H] - 多巴胺重摄取的抑制作用, 作为评价其抗抑郁药用价值的研究之一。

### 1 实验材料

#### 1.1 药物及试剂

St. John's Wort (含 0.15% Hypericin), 由美国 Good' Natural Manufacturing Corp. (UAS) 生产, 批号: 034621801; 遍地金提取物 (含 0.027% Hypericin), 由本实验室制备; 克 - 亨氏碳酸氢盐缓冲液 (每 100ml 中含: NaClO. 692g; KClO. 035g CaClO. 028g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.016g; Glucose 0.2g; MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 0.029g NaHCO<sub>3</sub> 0.21g); [<sup>3</sup>H] - Dopamine (<sup>3</sup>H - DA) 购自英国 Amersham Pharmacia Biotech 公司 [Analysed 18<sup>th</sup> December 2001]; TritonX - 100; 闪烁液等。

#### 1.2 仪器

DY89 - 1 型电动玻璃匀浆器 (宁波新芝科器研究所生产); BECKMAN ALLEGRA 64R GENTRIFAGE 高速冷冻离心机; NAPCO MODEL 5430 细胞培养箱; BECKMANLS6500 液体闪烁计数器。

#### 1.3 动物

Wistar 大鼠, 雄性, 150 ~ 200g。动物合格证号: 9714, 由中科院昆明动物研究所提供。

### 2 实验方法

#### 2.1 组织悬液制备

选体重 150 ~ 200g 雄性健康 Wistar 大鼠 60 只, 断头后, 迅速取出脑组织, 于预先冰冻的生理盐水冰面上去除脑膜和血管, 分离纹状体, 加入 9 倍体积的冰冷的 0.32mol·L<sup>-1</sup> 蔗糖溶液, 在匀浆器中匀浆 1 ~ 2min 后, 将匀浆液在 0 ~ 4℃, 1 000g 离心 10min, 取出上清液用于重摄取试验。

#### 2.2 药液配制

St. John's Wort 分别为 11.44mg·ml<sup>-1</sup>, 5.72mg·ml<sup>-1</sup>, 2.86mg·ml<sup>-1</sup>, 1.43mg·ml<sup>-1</sup>, 0.72mg·ml<sup>-1</sup> 5 个剂量组。以上样品均用二甲亚砜溶解配制。遍地金提取物 5 个剂量组分别为 48.66mg·ml<sup>-1</sup>, 24.33mg·ml<sup>-1</sup>, 12.16mg·ml<sup>-1</sup>, 6.08mg·ml<sup>-1</sup>, 3.04mg·ml<sup>-1</sup>。

#### 2.3 测定步骤

##### 2.3.1 各试管加入

组织悬液	100μl
55.5nmol·L <sup>-1</sup> [ <sup>3</sup> H] - DA (克亨氏缓冲液配制)	900μl
A 管: 不同浓度药液	20μl
B 管: 溶剂	20μl
C 管: 溶剂	20μl

表 1 遍地金提取物 cpm 测定值及抑制百分率

药物浓度 (mg·ml <sup>-1</sup> )	cpm 测定均值	平均重摄取量 (cpm)	抑制百分率 P (%)
48.66	409.5 ± 0.7	309.5	76.47
24.33	423 ± 12.7	323	75.45
12.16	453.5 ± 30.4	353.5	73.13
6.08	570.5 ± 19.1	470.5	64.23
3.04	952 ± 4.2	852	35.23
溶剂	B 管 1415.5 ± 47.4 C 管 100 ± 2.2	1315.5	IC <sub>50</sub> 95% 可信限 113.25 ± 47.69mg·ml <sup>-1</sup>

注: 0℃ 时的溶剂对照管即 C 管的重摄取值 cpm 为设定值。

表 2 St. John's Wort cpm 测定值及抑制百分率

药物浓度 (mg·ml <sup>-1</sup> )	cpm 测定均值	平均重摄取量 (cpm)	抑制百分率 P (%)
11.44	307.5 ± 4.9	207.5	84.23
5.72	407 ± 31.1	307	76.66
2.86	586.5 ± 2.1	486.5	63.02
1.43	693.5 ± 24.7	593.5	54.88
0.71	1075.5 ± 65.8	975.5	25.85
溶剂	B 管 1415.5 ± 47.4 C 管 100 ± 2.2	1315.5	IC <sub>50</sub> 95% 可信限 28.29 ± 12.28mg·ml <sup>-1</sup>

**2.3.2 孵育** 将各试管中液体混匀后, 于 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> 环境下, A、B 管于 37℃ 孵育 5min, C 管于 0℃ 孵育 5min。

**2.3.3 测定** 孵育后, 所有试管在 4 000g 下迅速

离心 10min。吸出上清液, 沉淀用 1ml TritonX - 100 + 50% 乙醇液 (1:4) 溶解, 剧烈震荡后倾入闪烁杯中, 加入闪烁液 4ml 进行计数, 记录 cpm 值。

### 3 实验结果

以 37℃ 或 0℃ 孵育的样品平均 cpm 值之差代表平均重摄取量 (UT)。

抑制百分率  $P = [(\text{正常平均重摄取量} - \text{加药物后平均重摄取量}) \div \text{正常平均重摄取量}] \times 100\%$

IC<sub>50</sub> 用概率单位法计算。

#### 4 讨论

在美国草药年销售接近 40 亿美元,增长最快的是用于治疗抑郁症的金丝桃提取物 St John's wort, 年增长 2 800%。在欧洲 St John's wort 治疗抑郁症的日花费相当于三环类药物,但副作用仅为其一半。以其中所含 hypericin 为标准计算,抑制多巴胺 - β - 羟化酶 IC<sub>50</sub> 为 0.1 μmol·L<sup>[1]</sup>。遍地金提取物与国外用于抑郁症治疗的 St. John's Wort 提取物具有相近的抑制大鼠脑纹状体突触体 [<sup>3</sup>H] - 多巴胺重摄取作用,在本实验中两者平均抑制率均为 60% 左右,且无显著性差异 ( $P > 0.1$ )。二者对大鼠脑纹状体突触体 [<sup>3</sup>H] - 多巴胺重摄取的抑制率基本与药物浓度为线型关系,呈浓度梯度变化。遍地金提取物 IC<sub>50</sub> = 113.25 ± 47.69 mg·ml<sup>-1</sup>, St. John's Wort IC<sub>50</sub> = 28.29 ± 12.28 mg·ml<sup>-1</sup>。

文献报道<sup>[2]</sup>,贯叶金丝桃 80% 的甲醇提取物体外具有强大的多巴胺 (DA) 抑制作用,其 IC<sub>50</sub> =

0.9 μg·ml<sup>-1</sup>。多巴胺、5 - 羟色胺、去甲肾上腺素、肾上腺素均为单胺类神经递质系统,多巴胺从 D<sub>1</sub> 到 D<sub>5</sub> 个亚型具有许多生理功能,如:调整锥体外系运动功能、调控精神活动、调节脑垂体激素的分泌等等,调控精神活动重要表现为参与认识功能,对事物的识别能力,包括思维、感觉、理解、判断等。多巴胺对情感障碍的病理生理起着重要的作用,多巴胺传递减少,可致动机减少、快感缺乏。McGrath 认为服用 SSRIs (5 - 羟色胺回收抑制剂,如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀等) 的抑郁症患者会消耗多巴胺储备导致抑郁症状反复,故可通过多巴胺拮抗剂刺激突触后多巴胺受体,从而减少多巴胺的消耗。这种理论在临床实践中得到了验证<sup>[3]</sup>。这就为我们使用多巴胺重摄取抑制剂提供依据,金丝桃植物的多巴胺重摄取抑制作用有利于其抗抑郁活性。

#### 参考文献:

- [1] Kleber E, Obry T, Hippeli S. Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L [J]. *Arzneimittel Forschung*, 1999, 49 (2):106.
- [2] 聂伟,张永祥,周金黄. 金丝桃提取物抗抑郁作用研究与展望 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2001, 7(1):59.
- [3] 乔慧芬. 抗抑郁剂维持治疗失效的探讨 [J]. *临床精神医学杂志*, 2002, 12(2):118.

收稿日期:2002 - 08 - 27

#### 更正说明:

原载本刊 2002 年第三期 188 页的“IPA”光盘数据库的功能与应用一文,其中表 2“IPA 的主题类目表”应更正为“IPA 的药理学/治疗学分类表”,其结构如下:

- 04.00 Antihistamines
- 08.00 Antiprotozoals
- 08.00 Antileprotic agents
- 08.00 Anti - infective agents
  - 08.04 Amebicides
  - 08.08 Anthelmintics
  - 08.12 Antibacterial agents
  - 08.12 Antibiotics
    - 08.12.02 Aminoglycosides
    - 08.12.04 Antifungals
    - 08.12.04 Fungicides
    - 08.12.06 Cephalosporins
    - 08.12.08 Chloramphenicols
    - 08.12.12 Macrolides
    - 08.12.12 Erythromycins
    - 08.12.16 Penicillins
    - 08.12.24 Tetracyclines
  - 08.16 Antituberculars

(以下略) 而原表 2“IPA 的主题类目表”应为“表 3”,置 189 页左侧倒数第 6 行之上,特此说明。

《药学实践杂志》编辑部