

## 知母皂苷 B - II 抗抑郁作用及其机制研究

路明珠<sup>1</sup>, 张治强<sup>2</sup>, 伊佳<sup>1</sup>, 陈万生<sup>1</sup>, 侯忠海<sup>3</sup>, 李铁军<sup>3</sup> (1. 第二军医大学附属长征医院药剂科, 上海 200003; 2. 解放军第 321 医院药材科, 黑龙江 白城 137000; 3. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 研究知母皂苷 B-II 抗抑郁的作用, 并初步探讨其作用机制。方法 采用小鼠悬尾实验、小鼠强迫游泳实验、开野实验; 阿朴吗啡致小鼠刻板行为实验; 抑制单胺(去甲肾上腺素 NE 和多巴胺 DA)重摄取实验; 育亨宾毒性增强实验; 以及 5-羟色胺酸(5-HTP)致甩头作用等动物模型来考察知母皂苷 B-II 抗抑郁作用及其可能的机制。分别以小鼠不动时间、自主活动数、刻板行为评分、死亡率作为评价指标。结果 在小鼠悬尾实验中, 知母皂苷 B-II (100, 150 mg/kg)能够明显缩短小鼠的不动时间; 在小鼠强迫游泳实验中, 知母皂苷 B-II (50, 100, 150 mg/kg)均能够明显缩短小鼠的不动时间; 对开野实验中小鼠的自主活动次数无明显影响。在抑制 NE 和 DA 重摄取实验中, 知母皂苷 B-II 高剂量 (150 mg/kg)显著增加多巴胺 (DA)致小鼠死亡作用, 但对去甲肾上腺素 (NE)重摄取抑制作用不明显。阿朴吗啡致小鼠刻板运动实验显示, 知母皂苷 B-II (100, 150 mg/kg)对注射阿朴吗啡后的小鼠刻板运动有显著增强作用, 差异具有显著意义 ( $P < 0.05$ ); 具有增加 5-羟色胺酸 (5-HTP)致甩头作用; 知母皂苷 B-II 不具有增加育亨宾毒性的作用。结论 知母皂苷 B-II 有抗抑郁活性, 其作用机制可能与增强脑内 5-HT、DA 神经系统作用有关。

**[关键词]** 抗抑郁; 知母皂苷; 作用机制

**[中图分类号]** R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)04-0283-05

## Study on the effect and mechanisms of timosaponin B-II on antidepressant

LU Mingzhu<sup>1</sup>, ZHANG Zhizhong<sup>2</sup>, YI Jia<sup>1</sup>, CHEN Wansheng<sup>1</sup>, HOU Zhonghai<sup>3</sup>, LI Tiejun<sup>3</sup> (1. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200031, China; 2. Department of Pharmacy, No. 321 Hospital of PLA, Baixheng 137000, China; 3. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the effect and mechanisms of timosaponin B-II on depression. **Methods** The tail suspension test (TST), forced swimming test (FST), open field activity test (OFA), APO-induced synergistic action test, inhibiting reuptake of monoamine neurotransmitters and monoamine oxidase inhibitor (MAOI) test, yohimbine-induced lethality test and 5-HTP-induced head-twitch test were carried out to examine the antidepressant effect and mechanisms of timosaponin B-II in rats. Immobility duration in FST and TST, spontaneous activity frequency in OFA, the stereotyped behaviors scores in APO-induced synergistic action test and mortality in the other tests were observed. **Results** Timosaponin B-II (100, 150 mg/kg) could effectively shorten the immobility time in TST and FST, but all dosages showed no significant effect on the spontaneous activity frequency in OFA. Timosaponin B-II (150 mg/kg) significantly increased the rate of death of injecting dopamine, but had no obvious effect on the inhibiting reuptake of NE. Timosaponin B-II (100, 150 mg/kg) enhanced the apomorphine-induced stereotypy remarkably, which with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ), and increased the head-twitch response evoked by 5-HTP, but had no effect on the yohimbine toxicity. **Conclusion** Timosaponin B-II has significant antidepressant effect which may be related to the potentiation of brain 5-HT nerve system and DA nerve system.

**[Key words]** depression; timosaponin; mechanism

情感性精神障碍在我国疾病总负担中排名居前, 故研制抑郁症的防治作用具有显著的社会效益和经济效益。目前我国还没有自主知识产权的抗抑郁药物上市, 我们首次发现并报道了知母皂苷 B-II 具有显著的抗抑郁活性, 知母为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge 的干燥根茎, 别名蒜

辫子草、羊胡子根、地参。其适应性很强, 喜暖湿气候, 耐寒冷, 喜阳光, 以肥沃疏松的沙质壤土栽培较佳<sup>[1]</sup>。中医理论认为, 知母性寒, 味苦、甘; 入肺、肾、胃经; 具有清热泻火, 生津润燥之功效。临床用于外感热病、高热烦渴、肺热燥咳、骨蒸潮热、内热消渴、肠燥便秘等<sup>[2]</sup>。抑郁症的病因复杂, 抗抑郁药可能有多种作用靶标如受体、单胺递质浓度、G 蛋白-AC 耦联等, 不同的抗抑郁药可能通过不同的靶

[作者简介] 路明珠 (1978-), 女, 药师。

[通讯作者] 李铁军. E-mail: ljt204@163.com.

标起作用。任利翔等<sup>[3]</sup>报道知母总皂苷具有抗实验性抑郁作用,而知母皂苷 B-II 是从中药知母中提取获得的单体,我们研究发现其是知母总皂苷中抗抑郁作用主要成分<sup>[4]</sup>(专利申请号 2008100323248),因此本课题对知母皂苷 B-II 抗抑郁作用及其机制进行初步探讨,将为知母皂苷 B-II 的进一步研发提供科学依据,同时对开发利用我国的药用植物资源具有实用价值。

## 1 仪器与材料

**1.1 药物与试剂** 知母皂苷 B-II (纯度 95%, 长征医院药剂科陈万生教授提供), 圣·约翰草提取物 (德国威玛舒培博士药厂, 批号 0840508), 盐酸氟西汀胶囊 (礼来苏州制药有限公司分装, 批号 070418), 甲磺酸瑞波西汀胶囊 (重庆药友制药有限公司, 批号 071101), 氟哌噻吨美利曲辛片 (丹麦灵北制药有限公司, 批号 1072)。重酒石酸去甲肾上腺素注射液 (上海禾丰制药有限公司, 批号 080604), 盐酸多巴胺注射液 (上海禾丰制药有限公司, 批号 071008), 育亨宾 (sigma 公司, 批号 116K1430), 阿朴吗啡 (sigma 公司), 5-羟色氨酸 (sigma 公司, 批号 105K2512), 盐酸色胺 (sigma 公司, 批号 13018DH)。

**1.2 实验动物** ICR 小鼠, 雄性, 体重 18~20 g [许可证号: SCXK(沪)2007-0003 第二军医大学实验动物中心提供], 自由觅食和饮水, 室温 (23±2)℃, 自然光照。所有实验动物的使用, 都得到第二军医大学动物管理机构的同意, 符合相关的管理准则。所有动物都得到了人性化的对待。

**1.3 实验仪器** 电子天平 (JA2003A), 上海天平仪器厂; 圆柱型玻璃缸, 高 20 cm、直径 14 cm (第二军医大学教保处); YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪 (济南益延科技发展有限公司)。

## 2 方法

**2.1 小鼠悬尾实验<sup>[5]</sup>** 小鼠随机分为 6 组, 每组 10 只。试验药物 3 个剂量组, 分别为 50、100、150 mg/kg 阳性药物圣·约翰草提取物组剂量为 100 mg/kg, 盐酸氟西汀胶囊组剂量为 10 mg/kg, 空白对照组给予等体积纯净水。每天灌胃一次, 灌胃量 0.2 ml/10g, 连续给药 7 d。末次给药后 1 h 将动物尾端 2 cm 部位贴在一水平支撑物上, 使动物成倒挂状态, 支撑物放置于一敞口箱内, 其头部离底面约 5 cm。记录小鼠 6 min 内不动时间, 各组小鼠平行操作。

**2.2 小鼠强迫游泳实验<sup>[6]</sup>** 小鼠分组及药物剂量、给药方法同实验一。末次给药后 1 h 将小鼠单

独放入高 20 cm、直径 14 cm 的圆柱型玻璃缸中, 缸内水深 10 cm, 水温 23~25℃。从小鼠入水后记时 6 min, 记录后 4 min 内的累计不动时间, 各组小鼠平行操作。

**2.3 小鼠自主活动的观察<sup>[7]</sup>** 小鼠分组及药物剂量、给药方法同实验一。阳性药物为吗氯贝胺片 100 mg/kg, 末次给药后 1 h 将动物放入 YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪内, 适应 3 min 后, 测定 5 min 内的自主活动次数。

**2.4 阿朴吗啡致小鼠刻板运动实验<sup>[8]</sup>** 小鼠分组及药物剂量、给药方法同实验一。阳性药物圣·约翰草提取物组剂量为 100 mg/kg, 氟哌噻吨美利曲辛组剂量为 0.2 mg/kg, 末次给药 1 h 后, 皮下注射阿朴吗啡 16 mg/kg, 立即单独放入小鼠笼中, 笼底部预先铺上揉有皱褶的纸, 皱褶向上。根据小鼠刻板运动的评分标准<sup>[9]</sup>, 观察阿朴吗啡 1 h 内动物出现刻板运动的程度<sup>[10,11]</sup>。无定型活动反应为 0 分, 不连续地闻并伴有兴奋活动为 1 分, 连续地闻, 头稍有活动伴周期性兴奋活动为 2 分, 连续地闻和头部活动伴有不连续地咬、啃、舔的动作并有短暂活动期为 3 分, 连续地咬、啃, 无兴奋活动期, 有时全身迅速移位为 4 分。

**2.5 抑制 NE 重摄取作用实验** 小鼠分组及药物剂量、给药方法同实验一。阳性药为甲磺酸瑞波西汀胶囊, 剂量为 1.6 mg/kg, 末次给药后 1 h 小鼠皮下注射亚致死剂量 (3 mg/kg) 的 NE, 观察各组小鼠的死亡率。

**2.6 抑制 DA 重摄取实验** 小鼠分组及药物剂量、给药方法同实验一。阳性药为氟哌噻吨美利曲辛片, 剂量为 0.2 mg/kg, 末次给药后 1 h 小鼠静脉注射亚致死剂量 (100 mg/kg) 的 DA, 观察各组小鼠的死亡率。

**2.7 育亨宾致小鼠死亡实验<sup>[12]</sup>** 小鼠分组及药物剂量、给药方法同实验一。阳性药甲磺酸瑞波西汀胶囊剂量为 1.6 mg/kg, 末次给药后 1 h 各组动物分别皮下注射育亨宾 30 mg/kg, 观察 0.5、1、2、4、24 h 内的死亡率。

**2.8 抑制单胺氧化酶作用的研究<sup>[13]</sup>** 小鼠分组及药物剂量、给药方法同实验一。阳性药吗氯贝胺片 100 mg/kg, 末次给药后 1 h 尾静脉注射盐酸色胺 (12 mg/kg), 观察注射后 5 min 内小鼠前肢是否出现拍打动作和弓背阵挛状态, 并且根据其激烈程度进行评分。未出现拍打动作作为 0 分, 间断性拍打、持续性拍打动作伴有弓背现象动作和出现痉挛现象分别为 1~3 分。

**2.9 5-羟色氨酸诱导甩头实验<sup>[14]</sup>** 小鼠分组及药

物剂量、给药方法同实验一。阳性药盐酸氟西汀剂量为 100 mg/kg, 末次给药后 1 h 腹腔注射 150 mg/kg 的 5-HTP, 给药后 5 min 开始, 15 min 内小鼠的甩头次数。

**2.10 统计学处理** 实验 1、2、3、7、8 的结果用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS13.0 软件进行单因素方差分析处理, 实验 4、5、6 进行卡方检验。

**3 结果**

**3.1 对小鼠悬尾不动时间及强迫游泳不动时间的影响** 小鼠在悬尾及强迫游泳模型中出现的不动状态反映了动物的绝望行为, 可模拟人类的抑郁状态。如表 1 所示, 在小鼠悬尾实验中, 知母皂苷 B-II (100、150 mg/kg) 能够明显缩短小鼠的不动时间; 在小鼠强迫游泳实验中, 知母皂苷 B-II (50、100、150 mg/kg) 均能够明显缩短小鼠的不动时间, 与空白对照组比较, 差异具有显著性意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表 1 知母皂苷 B-II 对小鼠悬尾实验和强迫游泳实验不动时间的影响 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (mg/kg)	悬尾实验 不动时间 (s)	强迫游泳实验 不动时间 (s)
空白对照组	—	117.3 ± 44.0	145.3 ± 31.4
圣·约翰草提取物组	100	73.0 ± 45.8 <sup>1)</sup>	109.7 ± 38.0 <sup>1)</sup>
盐酸氟西汀胶囊组	10	61.2 ± 32.4 <sup>2)</sup>	84.2 ± 36.1 <sup>2)</sup>
知母皂苷 B-II 组	150	63.3 ± 42.4 <sup>1)</sup>	103.4 ± 49.9 <sup>1)</sup>
知母皂苷 B-II 组	100	77.5 ± 37.1 <sup>1)</sup>	112.2 ± 28.7 <sup>1)</sup>
知母皂苷 B-II 组	50	82.1 ± 39.0	117.3 ± 27.4 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  与空白对照组比较。

**3.2 知母皂苷 B-II 对小鼠自主活动的影响** 知母皂苷 B-II 低、中、高剂量组、圣·约翰草提取物组小鼠 5 min 内的平均自主活动次数, 与空白对照组 (100 次) 相比较, 差异均无显著性 (表 2)。提示知母皂苷 B-II 不具有兴奋或抑制神经中枢的作用。

表 2 知母皂苷 B-II 对小鼠自主活动的影响 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (mg/kg)	自主活动次数
空白对照组	—	100.0 ± 3.16
圣·约翰草提取物组	100	74.3 ± 45.56
知母皂苷 B-II 组	150	105.3 ± 25.89
知母皂苷 B-II 组	100	88.2 ± 28.71
知母皂苷 B-II 组	50	112.6 ± 46.61

**3.3 对阿朴吗啡致小鼠刻板运动的影响** 阿朴吗啡 (APO) 是一种非选择性多巴胺受体激动剂, 阳性药氟哌噻吨美利曲辛片可抑制 DA 的重摄取, 提高中枢内 DA 的浓度, 可协同阿朴吗啡致小鼠刻板运动的程度。知母皂苷 B-II 对注射阿朴吗啡后的小鼠刻板运动有显著增强作用, 其中高、中剂量组与空白对照比较, 差异具有显著意义 ( $P < 0.05$ ) (表 3)。

提示其作用可能与增强脑内多巴胺的作用有关。

表 3 知母皂苷 B-II 对阿朴吗啡致刻板运动的影响 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (mg/kg)	刻板评分	增加率 (%)
空白对照组	—	2.10 ± 1.00	—
氟哌噻吨美利曲辛组	0.2	3.45 ± 0.44 <sup>2)</sup>	64
圣·约翰草提取物组	100	2.95 ± 0.60 <sup>1)</sup>	40
知母皂苷 B-II 组	150	3.00 ± 0.67 <sup>1)</sup>	43
知母皂苷 B-II 组	100	2.90 ± 0.57 <sup>1)</sup>	38
知母皂苷 B-II 组	50	2.50 ± 0.97	19

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  与空白对照组比较。

**3.4 抑制 NE 重摄取试验** 阳性药甲磺酸瑞波西汀是选择性 NE 再摄取抑制剂, 可提高中枢内 NE 的浓度, 因此明显增加小鼠皮下注射亚致死剂量 NE 后的小鼠死亡数, 死亡率达 80%; 而知母皂苷 B-II 3 个剂量组均未明显增加皮下注射亚致死剂量 NE 的小鼠死亡, 表示其不抑制 NE 的重摄取。结果见表 4。

表 4 知母皂苷 B-II 对 NE 重摄取作用的影响

组别	剂量 (mg/kg)	死亡数	死亡率 (%)
空白对照组	—	1	10
甲磺酸瑞波西汀	1.6	8	80 <sup>1)</sup>
知母皂苷 B-II 组	150	1	10
知母皂苷 B-II 组	100	1	10
知母皂苷 B-II 组	50	0	0

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  与空白对照组比较。

**3.5 抑制 DA 重摄取试验** 阳性药氟哌噻吨美利曲辛片可抑制 DA 的重摄取, 提高中枢内 DA 的浓度, 因此明显增加小鼠静脉注射亚致死量 DA 后的小鼠死亡数, 死亡率达 60%; 知母皂苷 B-II 高、中、低 3 个剂量组均明显增加静脉注射亚致死剂量 DA 的小鼠死亡率, 提示其作用与增强 DA 能神经功能有关, 结果见表 5。

表 5 知母皂苷 B-II 对 DA 致小鼠死亡的影响

组别	剂量 (mg/kg)	死亡数	死亡率 (%)
空白对照组	—	1	10
甲磺酸瑞波西汀	0.2	6	60 <sup>1)</sup>
知母皂苷 B-II 组	150	6	60 <sup>1)</sup>
知母皂苷 B-II 组	100	4	40
知母皂苷 B-II 组	50	3	30

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  与空白对照组比较。

**3.6 育亨宾致小鼠死亡实验** 给予育亨宾后, 30 min 内知母皂苷 B-II 高剂量组和甲磺酸瑞波西汀组各死亡 1 只, 1 h 内药物高、中、低组及空白组各死亡 1 只, 甲磺酸瑞波西汀组死亡 3 只, 其他小鼠 24 h 内甲磺酸瑞波西汀组又死亡 4 只。结果表明在 50~150 mg/kg 剂量范围内不增强亨宾毒性作用, 提示可能知母皂苷 B-II 的抗抑郁活性与 NE 能神经功能无关。结果见表 6。

表 6 知母皂苷 B-II 对育亨宾致死作用的影响

组别	剂量 (mg/kg)	死亡数	死亡率 (%)
空白对照组	—	1	10
甲磺酸瑞波西汀组	1.6	8	80 <sup>1)</sup>
知母皂苷 B-II 组	150	2	20
知母皂苷 B-II 组	100	1	10
知母皂苷 B-II 组	50	1	10

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  与空白对照组比较。

**3.7 抑制单胺氧化酶作用实验** 知母皂苷 B-II 对小鼠在注射盐酸色胺后均引起的的拍打、弓背、阵挛程度有增强作用, 中、低剂量组和阳性对照吗氯贝胺片组的评分与对照组比较显著增加 ( $P < 0.05$ ), 提示知母皂苷 B-II 很可能是抑制单胺氧化酶活性, 引起盐酸色胺堆积, 加重了大鼠癫痫样发作程度。结果见表 7。

表 7 知母皂苷 B-II 对盐酸色胺致癫痫样作用的影响 ( $n = 10 \bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (mg/kg)	评分
空白对照组	—	0
吗氯贝胺组	100	1.9 ± 0.32 <sup>1)</sup>
圣·约翰草提取物组	100	1.4 ± 0.51 <sup>1)</sup>
知母皂苷 B-II 组	150	0.8 ± 0.42 <sup>1)</sup>
知母皂苷 B-II 组	100	0.6 ± 0.52 <sup>1)</sup>
知母皂苷 B-II 组	50	0.1 ± 0.32

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  与空白对照组比较。

**3.8 5-羟色胺酸诱导甩头实验** 阳性药盐酸氟西汀能高度选择性抑制突触前膜对 5-HTP 的再摄取, 提高中枢内 5-HTP 的浓度, 因此明显增加 5-HTP 诱导小鼠诱导甩头行为。知母皂苷 B-II 明显增强 5-HTP 诱导小鼠诱导甩头行为, 其高、中剂量组与空白对照组比较, 差异均具有显著意义, 提示其作用可能与抑制 5-HTP 重摄取有关。结果见表 8。

表 8 知母皂苷 B-II 对 5-HTP 诱导小鼠甩头的影响 ( $n = 10 \bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (mg/kg)	甩头次数	增加率 (%)
空白对照组	—	7.3 ± 3.43	—
盐酸氟西汀组	10	21.7 ± 7.04 <sup>2)</sup>	329
知母皂苷 B-II 组	150	15.9 ± 6.76 <sup>2)</sup>	241
知母皂苷 B-II 组	100	13.7 ± 4.42 <sup>1)</sup>	208
知母皂苷 B-II 组	50	9.2 ± 3.29	153

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  与空白对照组比较。

**4 结论**

知母皂苷 B-II 具有抗抑郁活性, 其作用机制可能与增强脑内 5-HT、DA 神经系统作用以及抑制单胺氧化酶有关。

**5 讨论**

抑郁症 (depression) 是由各种原因引起的以抑

郁为主要症状的一组心境障碍 (mood disorders) 或情感性障碍 (affective disorders), 是一种以抑郁心境自我体验为中心的临床症状群或状态。目前的抗抑郁药普遍存在有效率低, 不良反应较多的问题。从天然产物中寻找更为安全有效的抗抑郁药已成为人们研究的一个重点。

小鼠悬尾试验和强迫游泳试验会提供一个不可回避的压迫环境, 小鼠在这两种状态下很快会出现绝望行为, 表现为不再挣扎, 呈现特有的安静不动状态, 可模拟人类的抑郁状态。抗抑郁药能明显缩短不动状态的持续时间, 此模型对抗抑郁药有很好的预测作用, 可用于该类药物的初筛。本实验中, 知母皂苷 B-II 能显著缩短悬尾不动时间和强迫游泳不动时间, 与空白对照组比较, 差异具有显著性意义 ( $P < 0.05$   $P < 0.01$ ), 具有一定的剂量依赖关系。且其不影响小鼠的自主活动, 对其中枢神经系统不具有抑制或兴奋作用, 说明知母皂苷 B-II 具有抗抑郁作用。

抑郁症的病因复杂, 单胺类神经递质与抑郁症的关系十分密切, 其生物学基础是 DA 和 / 或 5-HTP 和 / 或 NE 的利用缺陷。许多抗抑郁药通过影响单胺递质的重摄取或代谢过程来发挥抗抑郁作用。①在小鼠的阿朴吗啡致刻板实验中, 阿朴吗啡 (apomorphine, APO) 是一种非选择性多巴胺受体激动剂, 可引起小鼠的刻板运动, 阳性药氟哌噻吨美利曲辛片可抑制 DA 的重摄取, 提高中枢内 DA 的浓度, 可协同阿朴吗啡致小鼠刻板运动的程度; 并且氟哌噻吨美利曲辛片能明显增加小鼠静脉注射亚致死量 DA 后的小鼠死亡数, 死亡率达 60%。知母皂苷 B-II 对注射阿朴吗啡后的小鼠刻板运动有显著增强作用, 并且明显增加静脉注射亚致死剂量 DA 的小鼠死亡率, 均提示知母皂苷 B-II 的抗抑郁作用可能与增强脑内 DA 的作用有关。②在抑制 NE 重摄取试验中, 阳性药甲磺酸瑞波西汀是选择性 NE 再摄取抑制剂, 可提高中枢内 NE 的浓度, 因此明显增加小鼠皮下注射亚致死剂量 NE 后的小鼠死亡数, 死亡率达 80%; 育亨宾能选择性地阻断突触前的  $\alpha_2$  受体, 促进 NE 的释放, 致小鼠死亡; 阳性药甲磺酸瑞波西汀显著增加育亨宾致小鼠死亡率。知母皂苷 B-II 3 个剂量组均未明显增加皮下注射亚致死剂量 NE 的小鼠死亡, 不增强育亨宾毒性作用, 均提示知母皂苷 B-II 的抗抑郁活性不是通过增加 NE 神经功能实现的。③在 5-羟色胺酸诱导甩头实验中, 阳性药盐酸氟西汀能高度选择性抑制突触前膜对 5-HT 的再摄取, 提高中枢内 5-HT 的浓度, 因此明显增加 5-HTP 诱导小鼠诱导甩头行为。知母皂苷 B-II 明显增强 5-HTP 诱导小鼠诱导甩头行为, 其高、中剂

量组与空白对照比较, 差异均具有显著意义, 提示其具有增加 5-HT 浓度的作用。④在抑制单胺氧化酶实验中, 知母皂苷 B-II 对小鼠在注射盐酸色胺后均引起的的拍打、弓背、阵挛程度有增强作用, 中、低剂量组和阳性对照玛氯贝胺片组的评分与对照组比较显著增加 ( $P < 0.05$ ), 提示知母皂苷 B-II 很可能是抑制单胺氧化酶活性, 引起盐酸色胺堆积, 加重了大鼠癫痫样发作程度。说明知母皂苷 B-II 具有抑制单胺氧化酶从而提高脑内 DA 及 5-HT 含量的作用。

知母皂苷 B-II 有抗抑郁活性, 其作用机制可能与增强脑内 5-HT、DA 神经系统作用以及抑制单胺氧化酶有关, 其对脑内神经递质含量的影响有待进一步研究。

【参考文献】

[1] 中国药典 1995年版. 一部[S]. 1995 182.  
 [2] 余传隆, 黄泰康, 丁志尊, 等. 中药辞海[M]. 第 2 卷. 北京: 中国医药科技出版社, 1996 849.  
 [3] 任利翔, 罗轶凡, 宋少江, 等. 知母皂苷抗实验性抑郁作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 29.  
 [4] 伊 佳, 陈万生, 李铁军, 等. 知母皂苷 B-II 用于制备抗抑郁产品的用途[P]. 中国专利, 200810032324. 8. 2008-01-07.  
 [5] Stenu L, Chemat R, Thiéniy R, et al. The tail suspension test A new method for screening antidepressants in mice[J]. Psychor

pharmacol 1985 85 367.  
 [6] Ponsolt RD, Benin A, Jalife M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants[J]. Arch Int Pharmacodyn 1977, 229: 327.  
 [7] 徐叔云, 卞如濂, 陈 修. 药理实验方法学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001 802.  
 [8] 毛峻琴, 伊 佳, 李铁军. 中药预知子乙醇提取物抗抑郁作用的实验研究[J]. 药学实践杂志, 2009, 27(2): 127.  
 [9] 曹龙光, 裴印权. 3, 4-二氯苯丙烯酰异丁胺对中枢神经系统的药理作用[J]. 药学学报, 1982, 17(10): 736.  
 [10] 赵维中, 章家胜, 明 亮, 等. 国产吗氯贝胺的抗抑郁作用[J]. 中国药理学通报, 1995 11(4): 395.  
 [11] 张均田. 现代药理实验方法[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998 1061.  
 [12] Joop S. de Graaf, Henk van Riezen, Hammie H. G. Berendsen, et al. A set of behavioural tests predicting antidepressant activity[J]. Drug Development 1985, 5(2): 291.  
 [13] 陈文星, 刘乐平, 李 璘, 姜黄素抗抑郁作用及其机理研究[J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(5): 317.  
 [14] Goodwin GM, Green AR, Johnson P. 5-HT<sub>1</sub> receptor characteristics in frontal cortex and mediated head twitch behaviour following antidepressant treatment to mice[J]. Br J Pharmacol 1984, 83(1): 235.

[收稿日期] 2010-03-25  
 [修回日期] 2010-06-02

(上接第 254 页)

类受体作用剂 (benzodiazepine receptor affecting agent)、阻滞剂 (blocking agent)、大麻受体作用剂 (cannabinoid receptor affecting agent)、趋化因子受体作用剂 (chemokine receptor affecting agent)、胆碱能受体作用剂 (cholinergic receptor affecting agent)、连续红细胞生成受体激活剂 (continuous erythropoiesis receptor activator)、细胞因子受体作用剂 (cytokine receptor affecting agent)、多巴胺受体作用剂 (dopamine receptor affecting agent)、内皮素受体作用剂 (endothelin receptor affecting agent)、纤维蛋白原受体作用剂 (fibrinogen receptor affecting agent)、gamma-氨基丁酸受体作用剂 (GABAergic receptor affecting agent)、组胺能受体作用剂 (histaminergic receptor affecting agent)、激素受体作用剂 (hormone receptor affecting agent) 等等。这个类目所包含的是目前生物医学研究领域的热点、前沿性内容, 这种分类很巧妙, 确实体现了这类问题的共同本质。

EMBASE 还有一个类目是将具有多种用途的药物和制剂归集在一起, 完全是考虑到用户的使用习惯, 也是其它数据库所不具备的。如类目 24: miscellaneous drugs and agents (多用途药物和制剂), 该

类目项下包括: 解热剂 (antipyretic agent)、平衡盐溶液 (balanced salt solution)、透析液 (dialysis fluid)、哈特曼溶液 (电解质补液) (Hartmann solution)、顺势疗法剂 (homeopathic agent)、高渗溶液 (hypertonic solution)、低渗溶液 (hypotonic solution)、输液剂 (infusion fluid)、等渗溶液 (isotonic solution)、腹膜透析液 (peritoneal dialysis fluid)、磷酸盐粘和剂 (phosphate binding agent)、磷酸盐缓冲生理盐水 (phosphate buffered saline)、安慰剂 (placebo)、保存液 (preservation solution)、保护剂 (抗氧化剂) (protective agent)、林格氏醋酸盐 (Ringer acetate)、林格氏乳酸盐溶液 (Ringer lactate solution)、司维拉姆 (sevelamer)、组织培养基 (液) (tissue culture medium)、碳酸钙和糖精钠咀嚼片抗酸药 (titralac)、挥发性毒剂 (volatile agent) 等等。

【参考文献】

[1] International Pharmaceutical Abstracts 数据库.  
 [2] [http://www.dmd.de/static/en/db/dbinfo/dd83.htm\\_94511664.htm](http://www.dmd.de/static/en/db/dbinfo/dd83.htm_94511664.htm).  
 [3] MEDLINE 数据库.  
 [4] <http://www.embase.com>.

[收稿日期] 2009-11-02  
 [修回日期] 2010-01-06