

辣椒素对慢性温和刺激抑郁模型小鼠的抗抑郁作用研究

覃丹蕾 谌宇翔 胡振良 杨雨洁 吴嘉意 韩 丽*
(长沙医学院,湖南 长沙 410219)

【摘要】目的:研究辣椒素对慢性温和刺激抑郁模型小鼠的抗抑郁作用。方法:将小鼠随机分成5组,空白组、模型组、氟西汀组(3 mg/kg)、辣椒素组[1/2倍(1.125 g/kg)3/2倍(4.5 g/kg)]。通过21 d不可预见性应激方法造抑郁小鼠模型,在10 d时,造模同时灌胃辣椒素,并检测其体质量变化。用强迫游泳实验和悬尾行为学测试来检测小鼠行为变化。在造模结束后断头取脑,用ELISA法检测脑内单胺类神经递质的含量。结果:模型组体质量明显低于空白组($P < 0.05$),且各药组体质量与空白组之间无明显差别。与模型组相比,氟西汀组和辣椒素各剂量组明显降低。在强迫游泳实验和悬尾实验中,模型组与空白组相比不动时间明显增加($P < 0.05$),氟西汀和各药组能明显减少抑郁小鼠不动时间。模型脑内单胺类神经递质明显低于空白组($P < 0.05$),各给药组脑内单胺类神经递质含量增加。结论:辣椒素可以明显改善小鼠抑郁样行为,这与增加抑郁小鼠脑内单胺类神经递质含量有关,这可能是辣椒素抗抑郁作用的重要机制之一。

【关键词】辣椒素;抑郁;强迫游泳实验;单胺类神经递质

抑郁症(depression)为心境障碍的一种临床症状,抑郁症是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。

目前,现代医学多用西药来治疗抑郁症,例如三环类抗抑郁药、五羟色胺再摄取抑制剂等等,这些药物的治疗周期一般都比较长,毒副作用较大。而且这些药物的价格昂贵,许多患者常常因费用问题被迫终止治疗。而辣椒素(Capsaicin,CAP)作为生物碱类植物化合物,具有调节能量代谢、调节血脂、抗炎、增强胰岛素敏感性等生物学效应。因此,本研究采用辣椒素对慢性温和刺激抑郁模型小鼠的抗抑郁效果的研究,旨在为临床工作者提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 动物

采用周龄为10~13周小鼠50只,雄性,体重20~40 g,将其分为空白组、模型组、氟西汀组(3 mg/kg)、辣椒素组[1/2倍(1.125 g/kg)3/2倍(4.5 g/kg)]。室内温度,湿度,小鼠的饮食等方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$),相关数据与资料具有可比性。

1.2 药品和试剂

辣椒,2019年10月采摘于湖南长沙,辣椒素按人和小鼠体表面积换算成小鼠剂量为2.252 g/kg/d、盐酸氟西汀分散片、小鼠去甲肾上腺素(NE)试剂盒48孔,其他试剂均为国产分析纯试剂。

2 方 法

2.1 分组与给药

50只雄性小鼠,分成5组,每组10只:空白组、模型组、氟西汀组(3 mg/kg)、辣椒素组[1/2倍(1.125 g/kg)3/2倍(4.5 g/kg)]。除空白组和模型组每日给予0.4 mL/kg的蒸馏水外,其他组以0.4 mL/kg剂量灌胃给相应的药物。

2.2 小鼠抑郁模型构建

采用21天慢性温和性刺激的方法构建抑郁模型小鼠,取体重多只小鼠,随即分为5组:空白组、模型组、氟西汀组(3 mg/kg)、辣椒素组[1/2倍(1.125 g/kg)3/2倍(4.5 g/kg)]。空白组大鼠不予任何刺激。抑郁组大鼠共接受21d慢性温和性不可预见性应激刺激,刺激方法包括:冰水游泳:(4℃,5min)将大

鼠放入盛有4℃冷水的容器中,大鼠的足尖刚能接触容器底部,刺激持续5min后取出;热应激:(45℃,5min)烘箱温度调至45℃恒定,将大鼠放入烘箱中,刺激5min后取出;禁水(24h);禁食(24h);夹尾:(1min)将大鼠固定,露出尾巴,用止血钳夹住距尾根部1cm处,用力不宜过大,大鼠发出哀叫声即可,1min后松开;潮湿垫料(每100g垫料中加入200mL水);通宵照明(24h)。随机安排到21d内,每天随机安排1种刺激方式,每种刺激在实验过程中使用不超过3次,使大鼠不能预料刺激的发生,以避免发生适应性。

2.3 观察和检测指标

2.3.1 小鼠行为学评价。强迫游泳实验:给药后1h,小鼠单只放入高25cm,直径12cm,水深10cm,水温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 的有机玻璃桶内,使其游泳6min,适应2min记录4min后内累积不动时间(停止呈漂浮状态,仅有偶尔的肢体运动以保持头部浮在水面的持续时间)。

2.3.2 小鼠悬尾实验测试。给药后1h,用医用胶布将小鼠尾端2cm处固定于金属棒上,使小鼠呈倒挂状态,将金属棒粘于悬尾仪箱体上,离底部5cm,适应2min后,记录4min内小鼠的不动(小鼠在空中停止挣扎,或仅有细小的肢体运动)时间。

2.3.3 脑组织NE含量测定。行为学测试结束后第2天,断头取脑,冰台上迅速取小鼠脑组织并称取质量。采用ELISA法检测脑组织内NE的含量。

2.4 统计学处理

所有数据均采用SPSS 23.0软件分析。首先对各组数据进行正态性检验,若数据不成正态分布,采用非参数分析比较两组样本均数;若数据成正态分布再进行单因素方差分析,若两组数据方差齐,采用t检验比较两组样本均数;若方差不齐则采用近似t'检验。

3 结 果

3.1 辣椒素对小鼠在强迫游泳实验中对不动时间的影响

实验结果如表1显示,在造模第10天其余4组与空白组相比小鼠强迫游泳不动时间显著增加,表明造模成功,在20 d与模型组相比,辣椒素各剂量组和氟西汀均能显著缩短小鼠强迫游泳不动时间且有显著性差异。

3.2 辣椒素对悬尾实验中对不动时间的影响

辣椒素对小鼠悬尾绝望模型的影响实验结果如图1所示,与空白组相比,模型组小鼠的悬尾不动时间显著增加,与模型组相比,辣椒素各剂量组和氟西汀均能显著缩短小鼠悬尾不动时间。

表1 五组强迫游泳不动时间比较($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	n	10d	15d	20d
空白组	10	8.35±12.88	10.68±3.07	14.32±2.19
模型组	10	30.32±39.52#	37.08±2.76#	50.53±2.65#
氟西汀组	10	30.19±36.44#	26.76±2.87*	20.08±2.02*
辣椒素1/2 倍组	10	32.10±25.78#	30.19±2.84*	28.56±2.50*
辣椒素3/2 倍组	10	35.10±17.93#	32.49±2.14*	26.62±2.50*

注:*与空白组相比, P<0.05; #与模型组相比, P<0.05。

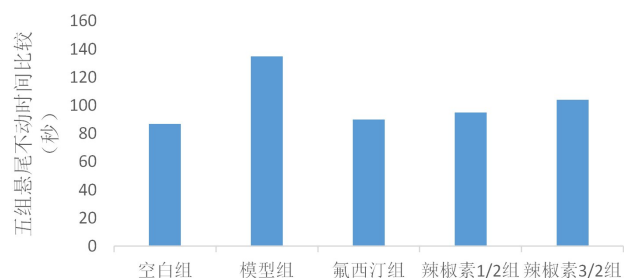


图1 五组悬尾不动时间比较

3.3 辣椒素对小鼠脑内NE的影响

模型组小鼠脑内的NE含量明显低于空白对照组,差异有统计学意义,氟西汀组和辣椒素1/2倍、3/2倍与模型组相比,小鼠脑内NE的含量明显升高,差异有统计学意义。如图2。

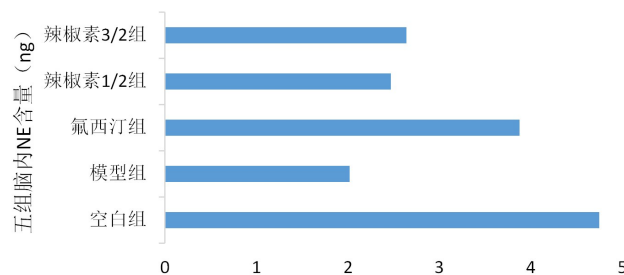


图2 五组脑内NE含量比较

4 讨论

抑郁症是以持久性抑郁为主要临床表现的心境障碍。在精神疾病中,抑郁症的发病率仅次于精神分裂症。目前认为,单胺类递质系统,在抑郁症的发病机制中起到非常重要的作用。现代医学也多用单胺类神经递质再摄取抑制剂来治疗抑郁症,但这些药物的治疗周期较长、毒副作用较大且价格高昂。许多患者常常因费用问题被迫终止治疗。因此从植物中寻找高效、低毒、副作用小的抗抑郁剂成为近几年一个新的研究方向。

本实验采用长期不可预知刺激经典模型造模方法,制造小鼠抑郁模型,其理论依据与人类抑郁症中慢性、低水平的应激源导致抑郁症的发生并加速抑郁症发展的机理更接近,利用孤养模拟人类失去社会和家庭支持的孤独状态。

辣椒素是辣椒中的辣味成分,是具有辛辣刺激性的香草基胺的酰胺衍生物。由Thres在1876年从辣椒中分离出来,并命名为8-甲基-6-癸烯香草基胺,分子式为C₁₈H₂₇N₃

相对分子质量为305.41,辣椒素纯品为单斜长方形状无色结晶,无毒,但刺激性较强,熔点为57℃-66℃沸点为210℃-220℃,其化学稳定性较高,在各种有机溶剂萃取过程中损失极小,易溶于乙醇、乙醚、苯、丙酮、氯仿等有机溶剂,微溶于二硫化碳,难溶于冷水。辣椒素具有止痛、抗癌、调节血脂、抗菌消炎、减肥、抗疲劳等作用,还可导致皮肤血管扩张、改善微循环,又能利用其刺激性辣味对人和动物产生一系列生理反应和驱避作用。本文以辣椒素为研究材料对慢性温和刺激抑郁模型小鼠具有一定的抗抑郁作用。

强迫游泳实验和尾悬实验结果均显示,与空白组相比,抑郁模型小鼠的不动时间显著增加,而给药后小鼠不动时间与空白组无明显差异。强迫游泳和悬尾不动时间的延长反映了动物的行为绝望状态的增加。强迫游泳和悬尾不动时间的实验数据说明了辣椒素和氟西汀各组具有明显的抗抑郁作用,且随着剂量的升高,效果也更好。

另外,在慢性轻度不可预见性刺激抑郁模型动物单胺类神经递质NE会减少。单胺类神经递质作为中枢神经系统重要的神经递质参与情绪的调节,其水平低的人群易发抑郁。实验结果表明辣椒素各组能明显提高血液中NE水平,以上实验结果表明,辣椒素具有抗慢性不可预知应激引起的小鼠抑郁行为作用,且抗抑郁作用与其增加脑内单胺类神经递质含量有关。

基金项目:

2019年国家级大学生创新创业训练计划项目, 201910823035; 2019年湖南省大学生创新创业训练计划项目, 湘教通[2019]100号-2376; 长沙医学院大学生研究性学习和创新性实验计划项目, 长医教(2019)61号-013。

参考文献:

- [1]张敏,梁宛苑,宁玉萍,等. 发作期与恢复期老年抑郁症的认知功能及精神行为症状特征[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 044(008):466-470.
- [2]龙君. 禁食早餐对肥胖人群血糖及血脂,胰岛素敏感性,食欲相关激素及炎症因子的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018(2):164-166.
- [3]肖婷,马天阳,徐祥清,etal. 大鼠慢性不可预测温和和应激与小鼠社会挫败抑郁模型模型的建立与行为学评价[J]. 神经药理学报, 2018, 008(001):P.45-53.
- [4]刘珊,马密. 抑郁症与焦虑症内分泌及单胺类递质水平对比[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(14):99-101.
- [5]徐兵,李昕,张莉. 辣椒素药理作用的研究进展[J]. 中南药学, 2007, 5(6):542-545.
- [6]欧阳梦琪,舒佳慧,张棋,等. 辣椒素对慢性脑低灌注大鼠认知行为受损及海马线粒体-内质网结构偶联表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(8):1393-1402.
- [7]朱彩霞,黄丽,方永奇,等. β -细辛醚对慢性不可预见性轻度刺激小鼠模型的行为学和单胺类神经递质的影响[J]. 时珍国医国药, 2017(04):833-836.

作者简介:覃丹蕾,女,本科,*通讯作者:韩丽,女,博士,副教授,研究方向:神经科学。