

郝志, 胡明会, 邢影, 等. 白香丹胶囊对大鼠卵巢摘除所致的经前期焦虑症的改善作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32 (1): 33-40.

Hao Z, Hu MH, Xing Y, et al. Effect of Baixiangdan capsule on premenstrual anxiety caused by ovariectomy in rats [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 33-40.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 01. 004

白香丹胶囊对大鼠卵巢摘除所致的经前期焦虑症的改善作用

郝志¹, 胡明会², 邢影¹, 刘坤¹, 张浩², 杨焕新³, 李自发²,
耿希文^{2*}, 魏盛^{2*}

(1. 山东中医药大学中医学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学实验中心, 济南 250355;
3. 齐鲁工业大学(山东省科学院)生物工程学院, 济南 250355)

【摘要】 目的 通过系列行为学测试, 比较中药白香丹胶囊(BXD)、5-羟色胺 3 受体(5-HT₃R)特异性激动剂及其拮抗剂、大麻素受体 1(CB₁R)特异性激动剂及其拮抗剂对经前期烦躁障碍(PMDD)焦虑症大鼠的干预效应。**方法** 大鼠经卵巢摘除、激素诱导动情周期和居住入侵 3 种复合因子构建 PMDD 焦虑症动物模型。后续实验分两批进行: 第 1 批大鼠分为对照组、模型组、5-HT₃R 激动剂(1-phenylbiguanide, PBG)组、CB₁R 激动剂(WIN55212-2, WIN)组、PBG+WIN 组、BXD 组; 第 2 批大鼠分为对照组、模型组、5-HT₃R 拮抗剂(Granisetron, GRA)组、CB₁R 拮抗剂(Rimonabant, RIM)组、GRA+RIM 组、BXD 组。药物干预结束后, 利用旷场行为测试(OFT)和高架十字迷宫行为测试(EPM)评价各组大鼠焦虑样行为。**结果** 相较于对照组, 模型组大鼠的居住入侵(RIT)混合攻击行为得分显著升高($P<0.01$)、OFT 中央区进入次数及停留时间显著降低($P<0.05$)、EPM 开放臂进入次数及停留时间百分比显著降低($P<0.05$); 相较于模型组, PBG 组、RIM 组、BXD 组的 RIT 混合攻击行为得分显著降低($P<0.01$)、OFT 中央区进入次数及停留时间显著升高($P<0.05$)、EPM 开放臂进入次数及停留时间百分比显著升高($P<0.05$)。**结论** 中药 BXD、5-HT₃R 特异性激动剂 1-phenylbiguanide、CB₁R 特异性拮抗剂 Rimonabant 可有效纠正 PMDD 焦虑症模型大鼠的焦虑样行为。

【关键词】 经前烦躁障碍; 经前期焦虑症; 动物模型; 中药白香丹胶囊; 5-羟色胺 3 受体; 大麻素受体 1
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 01-0033-08

Effect of Baixiangdan capsule on premenstrual anxiety caused by ovariectomy in rats

HAO Zhi¹, HU Minghui², XING Ying¹, LIU Kun¹, ZHANG Hao², YANG Huanxin³, LI Zifa²,
GENG Xiwen^{2*}, WEI Sheng^{2*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China.
2. Experimental Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355. 3. College of Bioengineering,
Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250355)

【基金项目】 国家自然科学基金青年基金项目(81703941, 81974553, 82004078); 山东省自然科学基金(ZR2019MH053, ZR2020ZD17); 山东省高等学校“青创科技计划”立项支持团队(2019KJK002); 山东省社会科学规划研究项目(20CJYJ14); 山东省教育科学规划项目(ZZ2019016)。

【作者简介】 郝志(1968—), 男, 教授, 硕士, 研究方向: 中医心理学。E-mail: haozhizy@163.com

【通信作者】 魏盛(1980—), 男, 副教授, 博士, 研究方向: 中医情志病证的脑环路基础和中药干预机制研究。E-mail: waysaint@163.com

耿希文(1990—), 女, 讲师, 博士, 研究方向: 情志病证神经环路及中药干预机制。E-mail: xwgeng@sdutcm.edu.cn

* 共同通信作者

[Abstract] Objective To compare the intervention effects of the Baixiangdan capsule (BXD), the 5-hydroxytryptamine 3 receptor (5-HT_{3R})-specific agonist and its antagonist, and the cannabinoid receptor 1 (CB_{1R})-specific agonist and its antagonist on premenstrual dysphoric disorder (PMDD) rats. **Methods** An animal model of PMDD anxiety was established using three compound factors: ovariectomy, hormone-induced estrous cycle and residential invasion. Follow-up experiments were carried out in two batches. The first batch of rats was divided into a blank group, a model group, a 5-HT_{3R} agonist (1-phenylbiguanide, PBG) group, a CB_{1R} agonist (WIN55212-2, WIN) group, a PBG+WIN group and a BXD group. The second batch of rats was divided into a blank group, a model group, a 5-HT_{3R} antagonist (Granisetron, GRA) group, a CB_{1R} antagonist (Rimonabant, RIM) group, a GRA+RIM group and a BXD group. After drug intervention, the anxiety-like behavior of rats in each group was evaluated using the open-field test (OFT) and elevated plus maze (EPM). **Results** Compared with the control group, the mixed aggressive behavior score of resident-intruder test (RIT) in the model group was significantly higher ($P < 0.01$), and the number of entries into the central area of the OFT and the percentage of staying in the EPM open arms were significantly lower ($P < 0.05$). Compared with the model group, the RIT mixed aggression scores of the PBG, RIM and BXD groups were significantly lower ($P < 0.01$), the number of entries and residence time in the central area of the OFT were significantly higher ($P < 0.05$), and the number of entries and residence time percentage of the EPM open arm were significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusions** BXD, 5-HT_{3R} agonist PBG and CB_{1R} antagonist RIM can effectively correct the anxiety-like behavior of PMDD model rats.

[Keywords] PMDD; premenstrual anxiety; animal model; Baixiangdan capsule; 5-HT_{3R}; CB_{1R}

经前烦躁障碍 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD) 是经前期综合征的一种以情绪症状为主的严重亚型^[1]。患者在月经来潮的前 1 周出现情绪不稳定、易怒、抑郁情绪、焦虑、兴趣缺失等症状,并在不久后症状自行改善。PMDD 已被美国《精神障碍诊断和统计手册》(DSM-V) 归为一个新型诊断类别^[2]。值得注意的是,PMDD 与抑郁症和焦虑症的终生共病率很高,超过 50% 的 PMDD 患者被诊断为终生重度抑郁症^[3],因此有关 PMDD 的诊断与治疗逐渐吸引了社会各界的关注。目前 PMDD 发病的潜在机制仍未明确。

在传统中医学中,PMDD 被冠以月经前后诸症,属于典型情志病证。现代医家基于肝主疏泄理论,将 PMDD 认定为肝气逆证、肝气郁证两种亚型^[4]。20 世纪 90 年代山东地区女性流行病学调查发现,该病证候呈规律性分布,肝气逆证占患者总数的 58.9%^[5],急躁易怒为其最主要的临床表现^[6]。现代研究表明,PMDD 的发病机制可能与黄体期 5-羟色胺系统、 γ -氨基丁酸 A 型受体 (GABA_A) 对神经递体四氢孕酮的敏感性变化和涉及情绪功能的脑回路改变有关^[7],而 5-HT_{3R} 和 CB_{1R} 共表达于可控情绪的额叶皮层、海马、杏仁核等脑区 GABA 能神经元的突触前膜^[8]。同时,5-HT 与 5-HT_{3R} 结合可促进 GABA 的释放,CB_{1R} 信号途径可通过逆向传递抑制 GABA 的释放。由前期工作我们发现中药白香丹胶囊 (BXD) 可能是通过调节血清及大脑皮层中 GABA 含量发挥疗效^[9],其是否可作用于情

绪调节脑区的 5-HT_{3R} 和 CB_{1R} 受体进而发挥效应,仍有待进一步探查。因此,本研究通过观察 BXD、5-HT_{3R} 与 CB_{1R} 的特异性激动拮抗剂对 PMDD 焦虑症大鼠焦虑样行为的影响,评价比较其干预效应,并对 BXD 的干预作用与 5-HT_{3R}、CB_{1R} 的相关性进行探索。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级健康雌性大鼠, Wistar 大鼠 150 只, 6~8 周龄, 体重 (140±20) g; SD 雌性大鼠 50 只, 4~6 周龄, 体重 (100±20) g。由北京维通利华实验动物技术有限公司提供 [SCXK (京) 2021-0006]。动物饲养于山东中医药大学实验动物中心 [SYXK (鲁) 2017-0022], 实验操作均在暗淡红灯 (<25 lux) 下进行, 均遵守美国 NIH 颁布的《实验动物护理和使用指南》^[10] 要求。本研究获山东中医药大学实验动物伦理委员会批准 (DWSY201703013), 符合 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

白香丹胶囊 (由山东中医药大学药剂实验室提供); 戊巴比妥钠 (SigmaAldrich (上海) 贸易有限公司, 批号 20160414); 苯甲酸雌二醇 (Macklin 有限公司, 批号 10042617); 孕酮 (SigmaAldrich (上海) 贸易有限公司, 批号 101327062); 雌二醇 (Macklin 有限公司, 批号 10006920); 羧甲基纤维素钠 (上海国药集团, 批号 20170110); 1-phenylbiguanide (PBG, TCI (上海) 化成工业发展有限公司, 批号 FIA01-SOS);

WIN55212-2(WIN,MCE 中国(上海皓元生物医药科技有限公司),批号 18285);Granisetron(MCE 中国(上海皓元生物医药科技有限公司),批号 HY-B0071);Rimonabant(MCE 中国(上海皓元生物医药科技有限公司),批号 HY-14136)。SuperMaze 动物行为分析系统(上海欣软信息科技有限公司,型号 XR-Xmaze);旷场实验系统(上海欣软信息科技有限公司,型号 XR-XG201);高架十字迷宫实验系统(上海欣软信息科技有限公司,型号 XR-XG201)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验设计流程

实验设计流程见图 1。
1.3.2 构建 PMDD 动物模型的复合因子
通过大鼠卵巢摘除、激素诱导和居住入侵 3 种复合因子,构建 PMDD 焦虑症动物模型。

1.3.3 卵巢摘除手术

手术器械用 75%乙醇溶液浸泡并高温消毒,大鼠术前禁食。于大鼠腹腔注射 2%戊巴比妥钠进行麻醉(剂量 60 mg/kg),在其后肢髂前上脊上部切口,沿脂肪找到子宫结扎摘除,滴入青霉素钾进行消毒。术后大鼠单笼饲养,每天腹腔注射青霉素 2 万单位/只进行消炎,持续 3 d。

1.3.4 外源性激素诱导正常动情周期

卵巢摘除术后 2 周进行外源激素诱导正常动情周期。第 1 天 11:30 每只大鼠皮下注射 0.5 μg/0.1 mL 苯甲酸雌二醇,第 2 天 19:30 注射 0.5 μg/0.1 mL 雌二醇,第 3 天 7:30 注射 0.5 mg/0.1 mL 孕酮,持续 5 个周期。

1.3.5 居住入侵(resident-intruder test, RIT)构建 PMDD 焦虑症大鼠模型

居住入侵实验评估动物由焦虑情绪产生的攻

击行为。实验于 12:30~15:30 在暗淡光线(<2 lux)下进行,摄像记录 10 min 内大鼠的攻击行为^[11]。混和攻击行为得分的计算公式为:复合攻击行为得分=攻击次数+0.2×攻击时间(s)+撕咬次数+0.2×攀爬时间(s)。

1.3.6 旷场行为测试(open-field test, OFT)

旷场实验检测动物在新异环境中的自主运动行为和焦虑程度^[12]。记录 6 min 内大鼠的运动总路程(total distance)、中央区停留时间(time in center area)和中央区进入次数(number of central district entry)。

1.3.7 高架十字迷宫行为测试(elevated plus maze, EPM)

高架十字迷宫评估动物焦虑样行为^[13]。记录 5 min 内大鼠进入开放臂次数(open arm entry, OE)、进入开放臂时间(time in open arm, OT)、进入闭合臂次数(close arm entry, CE)、进入闭合臂时间(time in close arm, CT)。公式:OE%=OE/(OE+CE)×100,OT%=OT/(OT+CT)×100%。

1.3.8 分组、给药

实验 1:统计术后第 1 个 R 期(receptive phases period)、NR 期(non-receptive phases period)居住鼠 RIT 的攻击得分差值,由低到高排序,将差值前 30%的大鼠分为对照组,后 30%为应激组并将其随机均分为模型组、PBG 组、WIN 组、PBG+WIN 组、BXD 组^[14]。灌胃给药 12 d,每天 8:30 给药,每只大鼠给药量为 1 mL/100 g^[15]。实验所需药物均使用 0.5% CMC-Na 助溶,给予空白及模型组等体积的 CMC-Na 溶液。

实验 2:大鼠分组包括对照组、模型组、GRA 组、RIM 组、GRA+RIM 组、BXD 组。其余方法同实验 1。

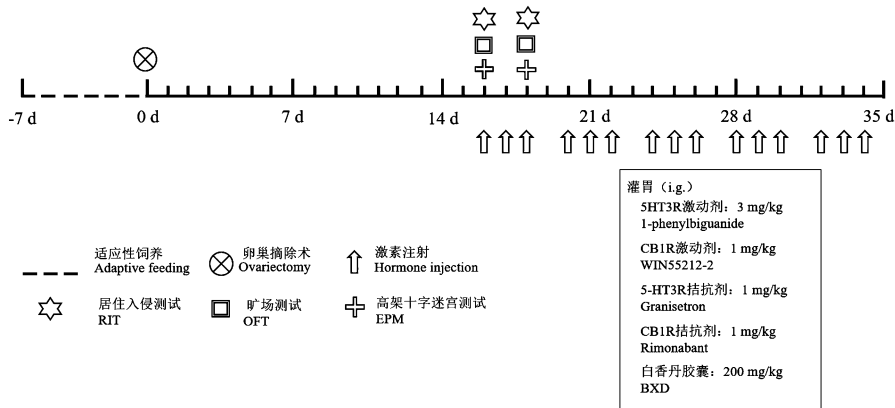


图 1 特异性激动/拮抗剂和 BXD 对 PMDD 焦虑症大鼠模型干预效应流程图
Figure 1 Flow chart of intervention effects of specific agonists/antagonists and BXD on PMDD anxiety rat model

1.4 统计学方法

采用 Graph Pad Prism 8.0 软件进行统计分析,以平均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。给药前后组间比较用重复测量的双因素方差分析,超过两组间比较用单因素方差分析,两组间比较用 *t* 检验,显著性水平设定为 *P* < 0.05。

2 结果

白香丹胶囊改善经前期焦虑症的作用机制,结果如下。

2.1 特异性激动/拮抗剂和 BXD 对 PMDD 焦虑症大鼠模型攻击行为的影响

如图 2A、2C 所示,实验 1、2 基线期应激组的攻击行为得分相较于对照组具有显著差异 (*P* < 0.0001);如图 2B、2D 所示,给药前各应激组的攻击行为得分无显著差异,给药后 PBG 组、RIM 组、BXD 组的攻击行为得分相较于模型组显著降低 (*P* < 0.001, *P* < 0.0001)。

2.2 特异性激动剂和 BXD 对 PMDD 焦虑症大鼠模型旷场测试的影响

2.2.1 给药前后 NR 期 OFT 结果

如图 3A、3B、3C 所示,实验 1 给药前各组的

OFT 总路程无显著差异,各应激组的中央区进入次数及停留时间相较于对照组显著降低 (*P* < 0.05);如图 3D、3E、3F 所示,给药后各组的 OFT 总路程无显著差异,模型组的中央区进入次数及停留时间相较于对照组显著降低 (*P* < 0.05),PBG、BXD 组相较于模型组显著升高 (*P* < 0.05, *P* < 0.001)。

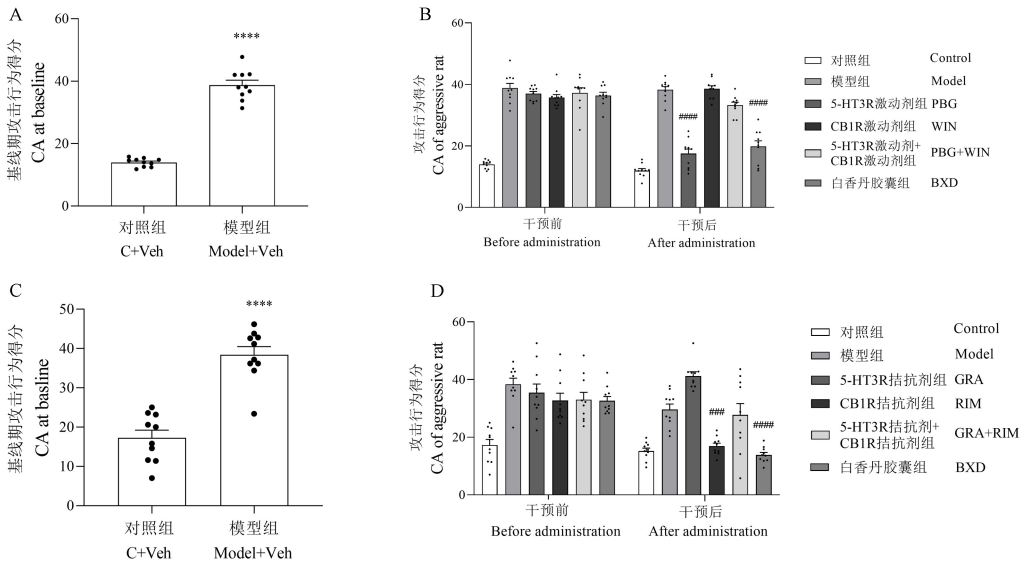
2.2.2 给药前后 NR 期 EPM 结果

如图 4A、4B 所示,实验 1 给药前各应激组的 EPM 开放臂进入次数及时间百分比相较于对照组显著降低 (*P* < 0.05);如图 4C、4D 所示,给药后模型组的 EPM 开放臂进入次数及时间百分比相较于对照组显著降低 (*P* < 0.05);PBG、BXD 组相较于模型组显著升高 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。

2.3 特异性拮抗剂和 BXD 对 PMDD 焦虑症大鼠模型旷场测试的影响

2.3.1 给药前后 NR 期 OFT 结果

如图 5A、5B、5C 所示,实验 2 给药前各组的 OFT 总路程无显著差异,各应激组的中央区进入次数及停留时间相较于对照组显著降低 (*P* < 0.05);如图 5D、5E、5F 所示,给药后各组的 OFT 总路程无显著差异,模型组的中央区进入次数及停留时间相较于对照组显著降低 (*P* < 0.01, *P* < 0.05),RIM 组、

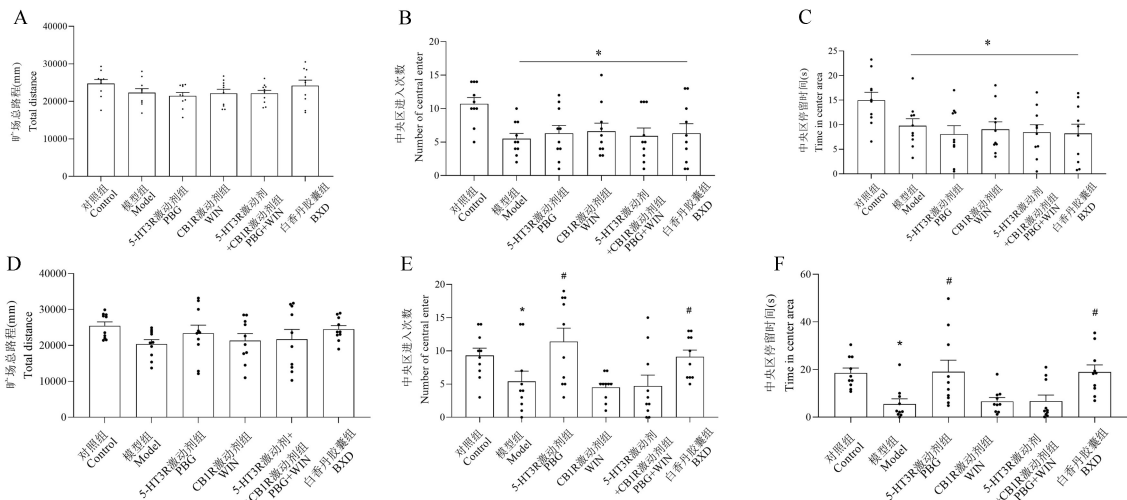


注:A;实验 1 基线期对照组与模型组攻击行为得分;B;实验 1 给药前后各组攻击行为得分;C;实验 2 基线期对照组与模型组攻击行为得分;D;实验 2 给药前后各组攻击行为得分。与对照组相比,*****P* < 0.0001;与模型组相比,###*P* < 0.001,#####*P* < 0.0001。

图 2 特异性激动/拮抗剂、BXD 影响大鼠的攻击行为得分 (*n* = 9)

Note. A, Scores of aggressive behavior in the control group and the model group in the baseline period of experiment 1. B, Score of aggressive behavior in each group before and after administration in experiment 1. C, In experiment 2, the scores of aggressive behavior in the control group and the model group at baseline. D, Aggressive behavior scores of each group before and after administration in Experiment 2. Compared with the control group, *****P* < 0.0001. Compared with the model group, ###*P* < 0.001, #####*P* < 0.0001.

Figure 2 Aggressive behavior scores of rats affected by specific agonists/antagonists and BXD

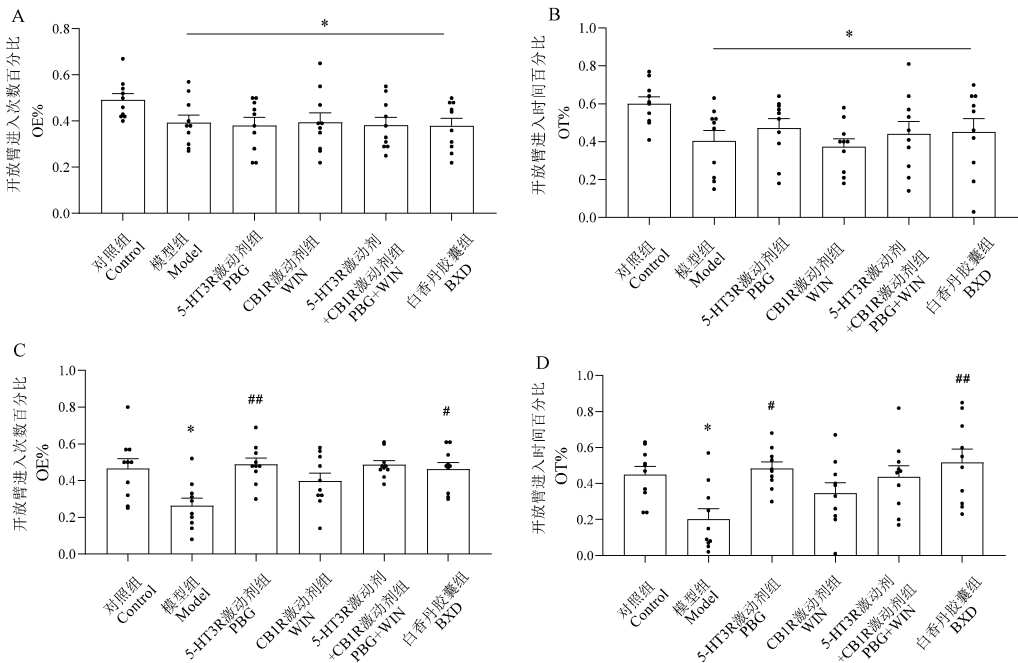


注:A:给药前 OFT 总路程;B:给药前中央区进入次数;C:给药前中央区停留时间;D:给药后 OFT 总路程;E:给药后中央区进入次数;F:给药后中央区停留时间。与对照组相比,* $P<0.05$;与模型组相比,# $P<0.05$ 。

图 3 实验 1 给药前后 PMDD 焦虑症大鼠模型 NR 期 OFT 测试结果($n=9$)

Note. A, Total distance of OFT before administration. B, Number of central area entry before administration. C, Time in center area before administration. D, Total distance of OFT after administration. E, Number of central area entry after administration. F, Time in center area after administration. Compared with the control group,* $P<0.05$. Compared with the model group,# $P<0.05$.

Figure 3 Test results of OFT in NR phase of PMDD anxiety rat model before and after administration of Experiment 1



注:A:给药前 EPM 开放臂进入次数百分比;B:给药前 EPM 开放臂进入时间百分比;C:给药后 EPM 开放臂进入次数百分比;D:给药后 EPM 开放臂进入时间百分比。与对照组相比,* $P<0.05$;与模型组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

图 4 实验 1 给药前后 PMDD 焦虑症大鼠模型 NR 期 EPM 测试结果($n=9$)

Note. A, Percentage of EPM open arm entry times before administration. B, Percentage of EPM open arm entry time before administration. C, Percentage of EPM open arm entry times after administration. D, Percentage of EPM open arm entry time after administration. Compared with the control group,* $P<0.05$. Compared with the model group,# $P<0.05$,## $P<0.01$.

Figure 4 EPM test results in NR phase of PMDD anxiety rat model before and after administration of Experiment 1

BXD 组相较于模型组显著升高 ($P<0.05$), GRA 组的中央区进入次数显著降低 ($P<0.05$)。

2.3.2 给药后 NR 期 EPM 结果

如图 6A、6B 所示,实验 2 给药前各应激组的 EPM 开放臂进入次数及时间百分比相较于对照组显著降低 ($P<0.05$);如图 6C、6D 所示,给药后模型组的 EPM 开放臂进入次数及时间百分比相较于对照组显著降低 ($P<0.05, P<0.01$), RIM 组、BXD 组相较于模型组显著升高 ($P<0.05, P<0.01$), GRA 组的开放臂进入次数相较于模型组显著降低 ($P<0.05$)。

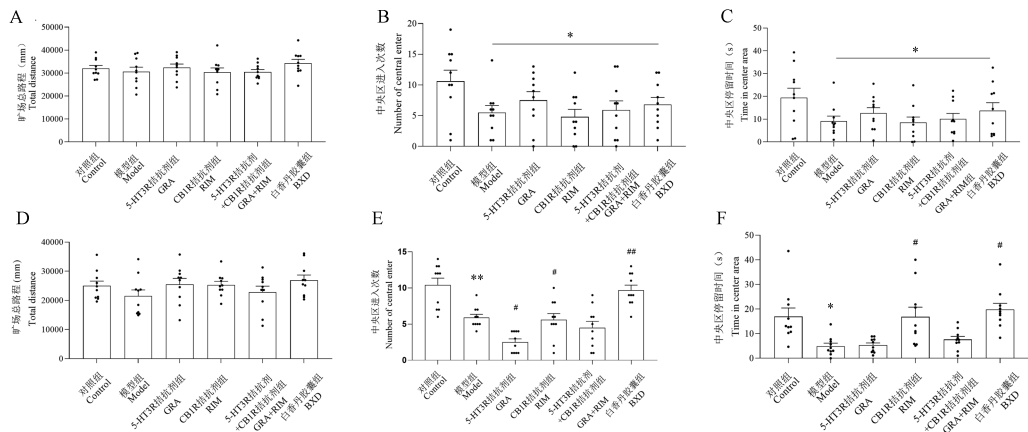
3 讨论

本研究利用居住入侵构建 PMDD 焦虑症大鼠模型,通过 OFT 和 EPM 行为学测评,比较了中药白香丹胶囊对比 5-HT3R 和 CB1R 的拮抗剂和激动剂在改善该模型大鼠动情周期非接受期焦虑样情绪的作用效果。结果表明:中药白香丹胶囊、5-HT3R 激动剂 1-phenylbiguanide 和 CB1R 特异性拮抗剂 Rimonabant 可有效纠正 PMDD 焦虑症模型大鼠的焦虑样行为。提示白香丹胶囊可能通过作用于 5-HT3R 和 CB1R 来发挥抗 PMDD 焦虑样情绪作用。

白香丹胶囊是根据我国第 1 个针对 PMS 肝气逆证的中药复方经前平颗粒化裁而来,由白芍、香附、丹皮的主要药效组分芍药苷、香附挥发油(以香附酮为主要成分)和丹皮酚等配伍组成,具有平肝

理气、抗焦虑、缓解愤怒情绪的作用^[16]。然而“肝气逆证模型”的病因、症候表现在动物体内很难模拟,本文通过大鼠卵巢摘除、激素诱导动情周期和居住入侵 3 种复合因子制备 PMDD 焦虑症动物模型,且白香丹胶囊对其有显著改善作用,故该模型可模拟 PMDD 肝气逆证。本研究结果与尹征^[17]、王帅等^[18]有关白香丹药效的研究结果一致,即白香丹胶囊可有效改善 PMDD 焦虑症动物模型大鼠的焦虑样行为。然而,由于白香丹胶囊成分的多样性,在该药物作用于 PMDD 焦虑症的微观机制方面尚未得到明确。

通过系列行为学测评,我们发现,白香丹胶囊与 5-HT3R 激动剂 1-phenylbiguanide 和 CB1R 特异性拮抗剂 Rimonabant 发挥了类似的抗焦虑效果。有研究表明,5-羟色胺(5-HT)受体参与调控多种情绪、应激反应^[19],其异常信号转导可引起神经内分泌紊乱,是 PMDD 发病的原因之一^[20-21]。5-HT3R 属于配体门控离子通道,5-HT 与 5-HT3R 结合可促进 GABA 的释放,调节郁怒情绪的表达,其异常表达可影响多种神经递质的代谢,进而影响人体的精神健康水平^[22-23]。而 GABA 是广泛存在于哺乳动物神经系统中的抑制性神经递质,对于调控神经元的兴奋程度具有重要影响。GABA 及其受体水平调节紊乱与多种情志病发病机制密切相关^[24-25]。同时,黄体期 5-HT 系统异常活动及类固醇孕酮代谢物四氢孕酮引起脑内 GABA_A 受体的改变,影响

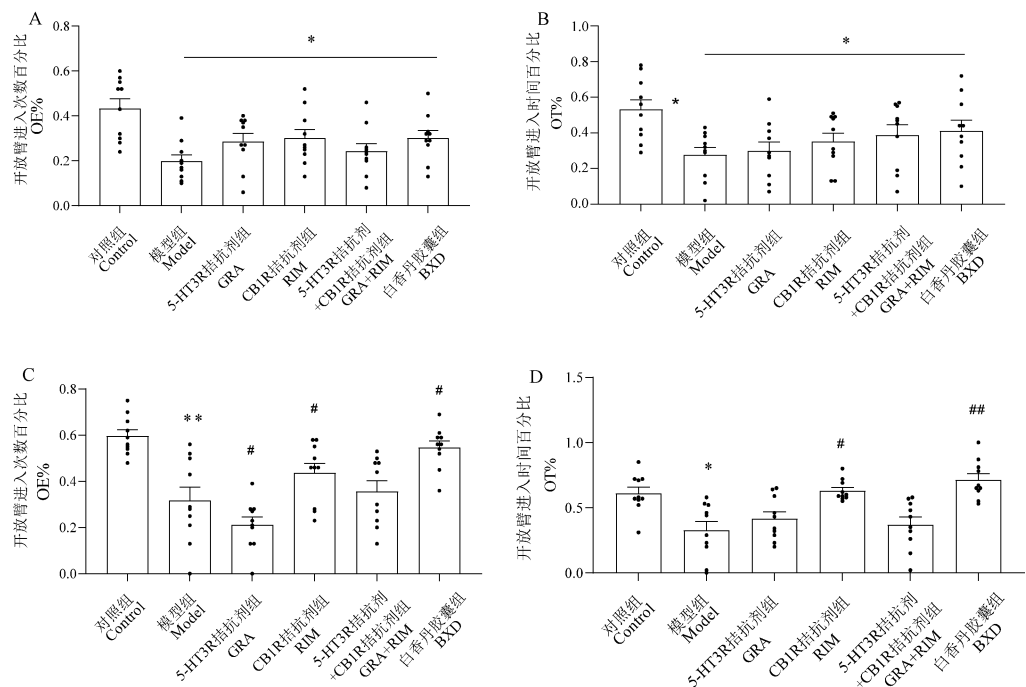


注:A:给药前 OFT 总路程;B:给药前中央区进入次数;C:给药前中央区停留时间;D:给药后 OFT 总路程;E:给药后中央区进入次数;F:给药后中央区停留时间。与对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

图 5 实验 2 给药前后 PMDD 焦虑症大鼠模型 NR 期 OFT 测试结果($n=9$)

Note. A, Total distance of oft before administration. B, Number of central area entry before administration. C, Time in center area before administration. D, Total distance of OFT after administration. E, Number of central area entry after administration. F, Time in center area after administration. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with the model group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$.

Figure 5 Test results of OFT in NR phase of PMDD anxiety rat model before and after administration of Experiment 2



注:A:给药前 EPM 开放臂进入次数百分比;B:给药前 EPM 开放臂进入时间百分比;C:给药后 EPM 开放臂进入次数百分比;D:给药后 EPM 开放臂进入时间百分比。与对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

图 6 实验 2 给药后 PMDD 焦虑症大鼠模型 NR 期 EPM 测试结果($n=9$)

Note. A, Percentage of EPM open arm entry times before administration. B, Percentage of EPM open arm entry time before administration. C, Percentage of EPM open arm entry times after administration. D, Percentage of EPM open arm entry time after administration. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with the model group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$.

Figure 6 EPM test results in NR phase of PMDD anxiety rat model after administration in Experiment 2

GABA 释放进而导致 PMDD 的发生^[26]。

CB1R 是大麻素受体的主要亚型之一,以神经元的形式广泛分布于前脑、基底核、小脑、海马和大脑皮层等脑区,与情绪反应、应激反应及稳定内环境等方面密切相关^[27-28]。CB1R 可调节突触传递和神经元的兴奋性,突触后神经元可释放内源性大麻样物质与 CB1R 结合,抑制 GABA 释放^[29-30]。内源性大麻素和 5-HT 可协同作用调节中枢神经系统,具有调节疼痛、成瘾性、抑郁、焦虑情绪等功能^[31]。目前研究已经发现 5-HT3R 与 CB1R 介导情绪调控脑区 GABA 释放参与 PMDD 焦虑症发病,5-HT3R 和 CB1R 共表达于额叶皮层、海马、杏仁核等情绪相关脑区 GABA 能神经元的突触前膜,两者协同调控上述脑区 GABA 释放。课题组前期研究结果亦表明,白香丹胶囊可以通过调节血清及大脑皮层中 GABA 含量来发挥疗效。由此,我们有理由推测,白香丹胶囊可能通过作用于 5-HT3R 与 CB1R,促进相关脑区 GABA 的释放,发挥抗 PMDD 焦虑症的大鼠焦虑样行为。然而,本研究仅进行了行为药效表型观察和比较,并未从细胞、分子等微观层面对 PMDD

的发病及治疗进行深入机理探讨。今后的工作中我们将选取与这一机制密切相关的信号转导通路深入探查 PMDD 发病及中药干预的可能分子机制。

参考文献:

[1] Zhang H, Geng X, Li Z, et al. Paeonol at certain doses alleviates aggressive and anxiety-like behaviours in two premenstrual dysphoric disorder rat models [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 295.

[2] Beddig T, Reinhard I, Kuehner C. Stress, mood, and cortisol during daily life in women with Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) [J]. Psychoneuroendocrino, 2019, 109: 104372.

[3] Cohen LS, Soares CN, Otto MW, et al. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women: The Harvard Study of Moods and Cycles [J]. J Affect Disorders, 2002, 70(2): 125-132.

[4] 牟翔宇. 肝疏泄不及病理与疏肝药理-PMDD 肝气郁证大鼠主要病理变化与柴芍皂苷主要药效机理研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.

[5] 乔明琦, 张珍玉, 徐旭杰, 等. 经前期综合征证候分布规律的流行病学调查研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1997, 3 (3): 31-33.

- [6] 高明周, 孙慧, 张长龙, 等. 中医典型情志病证之 PMS/PMDD 病证结合动物模型研究现状 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(12): 5804-5808.
- [7] Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual dysphoric disorder. [J]. Med Clin North Am, 2019, 103(4): 613-628.
- [8] Mikics E, Vas J, Aliczki M, et al. Interactions between the anxiogenic effects of CB1 gene disruption and 5-HT3 neurotransmission [J]. Behav Pharmacol, 2009, 20(3): 265-272.
- [9] 张浩. 肝疏泄失常深层机制—居住入侵应激诱导 PMDD 肝气逆证大鼠模型的鉴定及激素调控相关机制探查 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [10] Ho HP, Olsson M, Pharm M, et al. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid-related aggression in female rats: an animal model of premenstrual irritability [J]. Neuropsychopharmacol, 2001, 24(5): 502-510.
- [11] Chung KK, Martinez M, Herbert J. Central serotonin depletion modulates the behavioural, endocrine and physiological responses to repeated social stress and subsequent *c-fos* expression in the brains of male rats [J]. Neuroscience, 1999, 92(2): 613-625.
- [12] 张鹏横, 阮璐薇, 卓泽伟, 等. 情绪异常大鼠模型的旷场行为实验在中医药领域的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(9): 100-103.
- [13] 孙秀萍, 张楠, 高杰, 等. 慢性束缚应激模型致焦虑和抑郁共病的行为学研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(6): 18-22.
- [14] Schneider T, Popik P. Increased depressive-like traits in an animal model of premenstrual irritability [J]. Horm Behav, 2007, 51(1): 142-148.
- [15] 孙丽. 经前期综合征肝气逆证大鼠模型血清及不同脑区孕酮及氨基酸检测分析 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- [16] 张海红, 张惠云. 白香丹胶囊治疗 PMS 肝气逆证作用机制研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(9): 21-23.
- [17] 尹征. 白香丹胶囊对焦虑模型大鼠的抗焦虑作用及机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [18] 王帅, 郜彦鑫, 张洪, 等. 白香丹胶囊对 PMDD 肝气逆证模型大鼠血清抗焦虑样作用机制研究 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(9): 66-70.
- [19] 高鹏, 张惠云. 调肝方药对愤怒、郁怒模型大鼠下丘脑 5-HT_{2C} 基因表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 120-124.
- [20] Parry BL. The role of central serotonergic dysfunction in the aetiology of premenstrual dysphoric disorder [J]. CNS drugs, 2001, 15(4): 277-285.
- [21] Bixo M, Allard P, Bäckström T, et al. Binding of [³H] paroxetine to serotonin uptake sites and of [³H] lysergic acid diethylamide to 5-HT_{2A} receptors in platelets from women with premenstrual dysphoric disorder during gonadotropin releasing hormone treatment [J]. Psychoneuroendocrino, 2001, 26(6): 551-564.
- [22] Turner TJ, Mokler DJ, Luebke JL. Calcium influx through presynaptic 5-HT₃ receptors facilitates GABA release in the hippocampus: *in vitro* slice and synaptosome studies [J]. Neuroscience, 2004, 129(3): 703-718.
- [23] Krzykowski K, Davies PA, Feinberg-Zadek PL, et al. High-frequency *HTR3B* variant associated with major depression dramatically augments the signaling of the human 5-HT_{3AB} receptor [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(2): 722-727.
- [24] 崔维刚, 薛玲. 愤怒情绪模型大鼠不同脑区 γ 氨基丁酸 B₂ 受体表达的变化 [J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(3): 22-26.
- [25] Wong CG, Bottiglieri T, Snead OC. GABA, γ -hydroxybutyric acid, and neurological disease [J]. Ann Neurol, 2003, 54(S6): S3-S12.
- [26] Rapkin AJ, Korotkaya Y, Taylor KC. Contraception counseling for women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD): current perspectives [J]. Open Access J Contracept, 2019, 10: 27-39.
- [27] 吴永涛. 大麻素 CB1/CB2 受体在脑组织中分布及其表达特性的研究 [D]. 北京: 第三军医大学, 2009.
- [28] Mouslech Z, Valla V. Endocannabinoid system: an overview of its potential in current medical practice [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2009, 30(2): 153-179.
- [29] Zhu PJ, Lovinger DM. Developmental alteration of endocannabinoid retrograde signaling in the hippocampus [J]. J Neurophysiol, 2010, 103(2): 1123-1129.
- [30] 孟宪栋. 颞叶癫痫海马区星形胶质细胞大麻素 I 型受体的表达及功能研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [31] Radley JJ, Jacobs BL. Pilocarpine-induced status epilepticus increases cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats via a 5-HT_{1A} receptor-dependent mechanism [J]. Brain Res, 2003, 966(1): 1-12.

[收稿日期] 2021-09-11