

# 五味子联合地西洋对小鼠焦虑行为的研究

倪紫雨 袁佳瑶 石婷 周欣彤 阳丽霞\*  
长沙医学院 湖南长沙 410000

**摘要:** **目的:** 初步研究五味子联合地西洋对小鼠焦虑行为及其作用机理。**方法:** 将40只SPF级ICR小鼠(雌雄各半)随机分为4组(每组10只): 空白对照组(腹腔注射等量生理盐水)、地西洋单药组(腹腔注射1mg/kg/d)、五味子单药组(灌胃200mg/kg/d)、联合干预组。连续给药7日后,采用高架十字迷宫、明暗箱实验评估焦虑样行为,ELISA法检测血清 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)含量。**结果:** 行为学显示,与空白对照组相比,三组用药小鼠高架十字迷宫开放臂停留时间、进入次数及明暗箱明区停留时间均显著增加( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),其中联合干预组改善最显著,且开放臂停留时间、明区停留时间显著长于两单药组( $P<0.01$ )。生化检测显示,联合干预组血清GABA显著高于空白对照组及两单药组(地西洋组、五味子组, $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );血清5-HT显著高于空白对照组( $P<0.05$ ),但与两单药组无统计学差异( $P>0.05$ )。**结论:** 五味子与地西洋联合使用具有协同抗焦虑作用,机制可能与上调血清GABA水平、调节5-HT系统相关,且安全性较好。

**关键词:** 五味子; 地西洋; 焦虑行为;  $\gamma$ -氨基丁酸; 5-羟色胺; 协同作用

## 引言

焦虑症是以过度恐惧、担忧为核心的精神障碍,其病理机制涉及多神经环路及递质系统失衡。分子层面,GABA能系统功能低下是重要特征,作为中枢主要抑制性神经递质,GABA受体功能异常或含量降低会导致神经元兴奋性失衡,引发焦虑<sup>[1]</sup>;同时,5-HT系统功能紊乱也参与其中,其水平降低或受体敏感性异常可能加剧情绪调节障碍<sup>[2]</sup>。

临床一线药物包括苯二氮草类(如地西洋)、5-HT<sub>1A</sub>受体部分激动剂及SSRIs等。地西洋因起效快、能快速缓解急性焦虑被广泛应用,但长期使用易致耐受性、依赖性 & 认知损害,限制其应用<sup>[3]</sup>。因此,寻找可增强地西洋疗效、降低用量及不良反应的辅助药物,成为焦虑症治疗研究的重要方向。

五味子的主要活性成分为木脂素类。现代药理研究证实它具有镇静、催眠、抗焦虑等中枢抑制作用,前期研究发现五味子总素可通过增强GABAAR $\alpha$ 2亚型表达,促进GABA介导的氯离子内流发挥镇静作用<sup>[4]</sup>;还可调

节脑内5-HT转运体活性,影响其再摄取<sup>[5]</sup>。基于两者在GABA系统调节上的潜在协同性,本研究通过小鼠焦虑模型,探讨联合使用的抗焦虑效果及机制,为中西医结合治疗焦虑症提供实验支持。

## 一、材料与方法

### (一) 实验动物

SPF级ICR小鼠40只,体重18~25g(长沙市天勤生物技术有限公司),动物生产许可证号:SYXK(湘)2022-0011。条件:温度( $22\pm 1$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,自由摄食饮水。实验前适应性饲养7d,排除健康异常个体。

### (二) 主要试剂与仪器

五味子总素(西安天宝生物科技有限公司,TB20230603-1);氯化钠注射液(CAS号:7647-14-7);地西洋片剂(CAS号439-14-6);小鼠GABA及5-HT ELISA检测试剂盒(安徽乐奥贝生物技术有限公司,DRE30492、DRE30493);高架十字迷宫和明暗箱(上海欣软)。

### (三) 药品配制

地西洋溶液:研碎后生理盐水溶解稀释为0.1mg/ml,4 $^{\circ}\text{C}$ 冷藏;五味子总素混悬液:取适量加0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)研磨成匀浆,配成20mg/ml,现用现配;联合用药组按上述浓度分别配制,按比例混合后给药。

**基金项目:** 湖南省大学生创新创业训练计划项目(湘教通[2023]237号-4093)

**作者简介:** 倪紫雨,(2002.12-)女,汉族,浙江杭州,大学本科,主要从事医学影像学方面研究。

#### (四) 实验设计

40只小鼠随机分为4组(每组10只,雌雄各5只):

①空白对照组:每日腹腔注射0.1ml/10g生理盐水;②地西洋单药组:每日腹腔注射地西洋溶液(1mg/kg, 0.1ml/10g);③五味子单药组:每日灌胃五味子总素混悬液(200mg/kg, 0.1ml/10g);④联合干预组:每日腹腔注射地西洋溶液(0.5mg/kg)+灌胃五味子总素混悬液(200mg/kg),给药体积均为0.1ml/10g。连续给药7d,每日9:00-11:00给药,由同一人员操作。

#### (五) 行为学测试

##### 1. 高架十字迷宫实验

末次给药后1h进行。将小鼠置于迷宫中央,头部朝闭合臂,启动视频跟踪系统(上海欣软SuperMaze软件),记录5min内行为。指标:①开放臂停留时间(OAT);②开放臂进入次数(OAE);③闭合臂停留时间(CAT);④总臂进入次数(TE,反映总体活动能力)。测试后用75%乙醇擦拭迷宫,间隔5min进行下一只。

##### 2. 明暗箱实验

高架十字迷宫实验24h后进行。将小鼠背对明箱置于暗箱中央,启动跟踪系统,记录10min内行为。指标:①明区停留时间(LZD);②过渡潜伏期(TL);③明区进入次数(LZE)。测试前让小鼠适应房间30min,环境安静,明箱光照100lux、暗箱<5lux。

#### (六) 生化检测

行为学测试结束后,小鼠禁食不禁水12h,次日断头取血约1ml,室温静置30min后,3000r/min离心15min,分离血清,-80℃保存。按ELISA试剂盒说明书检测GABA、5-HT含量。

#### (七) 统计分析

采用SPSS 26.0分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。多组比较先做单因素方差分析(ANOVA),方差齐(Levene检验 $P>0.05$ )用LSD-t法两两比较;方差不齐( $P<0.05$ )用Dunnett's T3法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 三、结果

#### (一) 高架十字迷宫实验结果

与空白对照组相比,地西洋单药组、五味子单药组及联合干预组OAT、OAE均显著增加( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),CAT显著减少( $P<0.05$ ),TE无显著差异( $P>0.05$ ),表明药物不影响总体活动能力。联合干预组OAT( $86.9 \pm 9.7s$ )显著长于地西洋组( $67.3 \pm 8.9s$ )及五

味子组( $53.1 \pm 7.4s$ ,  $P<0.01$ );OAE高于两单药组,但无统计学差异( $P>0.05$ )。

#### (二) 明暗箱实验结果

与空白对照组相比,三组用药小鼠LZD显著延长( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),TL显著缩短( $P<0.05$ )。联合干预组LZD( $140.2 \pm 12.5s$ )显著长于地西洋组( $96.5 \pm 10.3s$ )及五味子组( $84.7 \pm 9.6s$ ,  $P<0.01$ ),表明联合用药对明区探索行为改善更显著。

#### (三) 血清神经递质水平

GABA水平:联合干预组显著高于空白对照组及两单药组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),地西洋组与五味子组间无显著差异( $P>0.05$ )。5-HT水平:联合干预组显著高于空白对照组( $P<0.05$ ),但与两单药组无统计学差异( $P>0.05$ )。

### 四、讨论

本研究结合行为学与生化指标,证实五味子与地西洋联合使用具有协同抗焦虑作用,机制可能与调节GABA和5-HT系统相关,具体如下:

#### (一) 联合用药的协同抗焦虑效应

行为学显示,地西洋单药(1mg/kg)与五味子单药(200mg/kg)均能显著改善小鼠焦虑样行为,表现为高架十字迷宫开放臂停留延长、明暗箱明区停留增加,与既往研究一致<sup>[6,7]</sup>。值得注意的是,联合干预组的行为学指标改善显著优于两单药组,且地西洋用量减半仍效果更优,提示存在协同作用。这可能与作用靶点互补有关:地西洋主要结合GABAAR的苯二氮草结合位点,增强GABA抑制效应<sup>[8]</sup>;五味子木脂素可能上调GABAAR亚基表达(如 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 亚型)<sup>[4]</sup>或抑制GABA转氨酶(减少降解)<sup>[9]</sup>,两者共同增强GABA能传递,产生叠加效果。

#### (二) 对GABA系统的调节作用

GABA水平降低或受体功能异常是焦虑发生的关键机制<sup>[1]</sup>。本研究中,联合用药组血清GABA水平显著高于单药组,与行为学改善趋势一致,提示GABA系统是协同作用的重要靶点。地西洋虽增强GABA受体功能,但对其合成或释放直接影响较弱<sup>[10]</sup>;五味子总素可通过促进谷氨酸脱羧酶(GAD, GABA合成关键酶)活性增加内源性GABA<sup>[11]</sup>。因此,联合用药可能通过“功能增强+含量提升”双重途径调节GABA系统,解释了其GABA水平升高更显著的原因。

#### (三) 对5-HT系统的影响

5-HT水平降低常与焦虑加重相关<sup>[2]</sup>。本研究中,联

合用药组血清5-HT显著高于对照组,但与单药组无差异,提示5-HT可能参与机制,但非主要协同靶点。推测五味子抑制5-HT转运体(SERT)活性<sup>[5]</sup>以减少再摄取,而地西洋对5-HT系统影响较弱<sup>[12]</sup>,两者联合可能通过微弱叠加使5-HT轻度升高,但效应不及对GABA系统的调节显著。

#### (四) 研究局限性

本研究存在局限:①仅检测血清神经递质,未测脑内(如杏仁核、前额叶皮层)递质及受体表达,难以反映中枢局部机制;②未探讨对HPA轴功能(如皮质酮)的影响,而HPA轴紊乱是焦虑症重要特征;③缺乏剂量效应关系研究,需进一步优化联合比例。

#### 结论

五味子与地西洋联合使用可产生协同抗焦虑作用,其机制可能与上调血清GABA水平、调节5-HT系统功能相关,且联合用药未观察到明显毒性反应,具有一定的安全性,为焦虑症的中西医结合治疗提供了实验依据。

#### 参考文献

[1]Mohler H. GABA-based therapeutic approaches: GABA(B) receptor agonists and positive allosteric modulators. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(1):31-37.

[2]Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med.* 2008;358(1):55-68.

[3]Lader M. Benzodiazepine dependence. *J Psychopharmacol.*

2008;22(5):491-496.

[4]李慧,张慧,王宁生,等.五味子总素对小鼠睡眠及GABAAR $\alpha$ 2表达的影响. *中药新药与临床药理.* 2011; 22(5): 513-516.

[5]吴春福,王丹巧. *现代中药药理学.* 人民卫生出版社; 2018.

[6]Wang X, Zhang L, Liu X, et al. Anxiolytic-like effects of Schisandra chinensis Baill. extract in mice: involvement of the GABAergic system. *Phytother Res.* 2010;24(10):1478-1483.

[7]王艳宏,王知斌,匡海学,等.五味子醇提物对小鼠的抗焦虑作用及其机制. *中国药理学通报.* 2012; 28(7): 992-996.

[8]Olsen RW, Sieghart W. GABA(A) receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology.* 2008;56(1):141-148.

[9]刘春芳,李丽,王宁生,等.五味子总木脂素对小鼠睡眠的影响及其机制探讨. *中药材.* 2010; 33(6): 946-949.

[10]Rudolph U, Mohler H. GABA(A) receptor diversity and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4(1):24-30.

[11]张慧,李慧,王宁生,等.五味子总素对小鼠睡眠的影响及机制研究. *中国药理学通报.* 2011; 27(11): 1599-1602.

[12]Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(5):511-527.