

学校编码: 10384

分类号\_\_密级\_\_

学号: 24520141153491

廈門大學

硕士学位论文

开心散加味方对 CUMS 模型大鼠抑郁胃肠  
共病的影响及其机制研究

The effects and mechanism of the novel modified Kai-Xin-San on gastrointestinal comorbidity of depression in CUMS rats model

窦春燕

指导教师姓名: 张鸣青教授 文磊教授

专业名称: 内科学

论文提交日期: 2017 年 4 月

论文答辩日期: 2017 年 5 月

学位授予日期: 2017 年 6 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评阅人: \_\_\_\_\_

开心散加味方对 CUMS 模型大鼠抑郁胃肠共病的影响及其机制研究

窦春燕

指导老师

张鸣青

文磊

教授

厦门大学

---

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 摘要

**背景:** 随着全球经济发展和社会竞争力的逐渐激烈, 抑郁症的发病率不断增高, 给社会和家庭带来了巨大的负担, 已经成为世界性公共卫生问题。胃肠功能紊乱作为抑郁症的躯体症之一, 是抑郁症的一种共病表现, 对患者的生活质量造成了很大的影响。开心散 (Kai-Xin-San, KXS) 是一种治疗情志疾病的古方, 对抑郁症疗效确切, 但对抑郁症胃肠共病的疗效和机制却少有报道。根据抑郁症以及抑郁症胃肠共病的发病机制, 我们选择川芎、缬草两味中药对开心散原方进行加味组成开心散加味方 (the novel Modified Kai-Xin-San, KXS(+)), 以提高其抗抑郁效果以及改善胃肠功能。

**方法:** 本实验采用清洁级 2 月龄雄性 SD 大鼠 84 只, 分为对照组, 模型组, 氟西汀治疗组, 开心散组 (KXS), 开心散加味低剂量组 (KXS(+))L), 开心散加味中剂量组 (KXS(+))M) 和开心散加味高剂量组 (KXS(+))H), 每组 12 只。除对照组外, 其他组均采用慢性不可预见性温和刺激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 的方法进行 28 天抑郁模型的复制, 造模第一天开始给药。造模过程中观察并记录大鼠的一般状态, 体重, 糖水偏好率的变化, 造模结束后检测大鼠的旷场实验、强迫游泳实验, 取材同时检测大鼠的胃残留率和肠推进率。取材后用 Western Blot 法检测大鼠海马、前额皮层、胃、结肠蛋白表达量的变化, 用 HE 染色法观察大鼠胃肠道形态学病理变化。

**结果:** 我们成功制备了 CUMS 大鼠模型, 发现 CUMS 模型大鼠伴随有明显的抑郁样行为以及海马谷氨酸受体表达的升高, 同时 CUMS 模型大鼠伴随有胃肠道动力学及病理学异常变化, 表明 CUMS 模型大鼠存在抑郁胃肠共病状态。开心散加味方能够明显改善抑郁大鼠的一般状态、体重、抑郁行为学表现, 改善抑郁模型大鼠胃肠道动力及病理学表现。开心散加味后可以降低抑郁模型大鼠海马及胃肠道谷氨酸受体等的表达。

**结论:** 研究表明, 开心散原方及其加味方治疗 CUMS 模型大鼠的疗效确切, 并对抑郁合并胃肠功能紊乱症状有改善作用。相关机制研究表明, 开心散加味

方可能会通过抑制海马及胃肠道谷氨酸兴奋性毒性损伤，发挥保护作用，进而改善 CUMS 模型大鼠抑郁胃肠共病状态，且开心散加味方效果优于开心散原方。

**关键词：**开心散加味方 抑郁症 抑郁胃肠共病 谷氨酸兴奋性毒性

厦门大学博硕士论文摘要库

## Abstract

**Objective:** As the global economic development and gradually fierce social competitiveness, the incidence of depression is increasing. Depression brought a huge burden to the society and family, and it has become a worldwide public health problem. Gastrointestinal dysfunction as one of the body disease of depression, is a kind of comorbidities with depression, and depression brings significant impact to the patient's quality of life. KXS (Kai-Xin-San) is a kind of ancient prescription to treat mental illness, and is effective for treating depression. However, the curative effects and mechanism of KXS in treating gastrointestinal comorbid depression are seldom reported. According to the mechanism of depression and gastrointestinal comorbidity, we add *Ligusticum Chuanxiong Hort* and *Valeriana officinalis L* to KXS original recipe and make up the novel modified Kai-Xin-San, called KXS(+), in order to improve its' antidepressant effect and the gastrointestinal function.

**Methods:** This experiment used the clean level of 2 months aged 84 male SD rats, and the rats were divided into the Control, chronic unpredictable mild stress (CUMS), Fluoxetine, KXS, KXS(+) Low dose, KXS(+) Medium dose, KXS(+) High dose group, in which 12 rats in each group. In addition to the Control, the other groups were received CUMS stimulation methods for 28 days, and the medicine were given at the first day of stimulation. We observed and recorded the general status, body weight, changes in the rate of sugar water preference of rats in the process. Then we detect the open field experiment, forced swimming test, gastric residual rate and the intestinal propulsion in the CUMS model. We used Western Blot method to detect the changes of protein in the hippocampus, prefrontal cortex, stomach, and colon of rat models, and we used HE staining to observe the pathological changes of gastrointestinal morphology in rats.

**Results:** We successfully mimicked the CUMS rats model, and found that the CUMS rats model were with obviously depressive behavior and increasing glutamate receptors expression in hippocampus. At the same time, CUMS rats model had abnormal gastrointestinal dynamics and pathological changes, suggesting that CUMS rats models were in gastrointestinal comorbidity status during depression. The novel

modified Kai-Xin-San can significantly improve the rats' general status, body weight, depression behavior performance, and the novel modified Kai-Xin-San can improve the gastrointestinal dynamics and pathology manifestations in the CUMS rats model. Besides, the novel modified Kai-Xin-San can reduce the expression of glutamate receptors in hippocampus and gastrointestinal tract in CUMS rats model.

**Conclusion:** Our results showed that KXS and the novel modified Kai-Xin-San were effective in treating CUMS rats model, and could improve the symptoms of the gastrointestinal dysfunction in depression. Related mechanism studies have shown that, the novel modified Kai-Xin-San was neuroprotective via inhibiting the glutamate excitotoxicity in hippocampus and gastrointestinal tissue, and then it improved the gastrointestinal comorbidity status in CUMS rats model. In addition, the effects of the novel modified Kai-Xin-San were superior to the KXS.

**Keywords:** The novel modified Kai-Xin-San; Depression; Gastrointestinal comorbidity of depression; Glutamate excitotoxicity

## 中文目录

中文摘要 .....	I
英文摘要 .....	III
第一章 前言 .....	1
1.1 抑郁症的概述 .....	1
1.2 抑郁症的发病机制 .....	2
1.3 抑郁症胃肠共病概述 .....	4
1.4 抑郁症胃肠共病的发病机制 .....	5
1.5 抑郁症的治疗进展 .....	7
1.6 开心散简介及其抗抑郁效应研究 .....	9
第二章 材料与方法 .....	14
2.1 材料 .....	14
2.2 实验方法 .....	18
第三章 实验结果 .....	27
3.1 大鼠一般情况 .....	27
3.2 大鼠体重变化 .....	27
3.3 大鼠旷场实验 .....	28
3.4 大鼠糖水偏好实验 .....	29
3.5 大鼠强迫游泳实验 .....	31

3.6 开心散加味方对 CUMS 模型大鼠海马组织蛋白表达的影响·····	31
3.7 开心散加味方对 CUMS 模型大鼠前额皮层组织蛋白表达的影响·····	34
3.8 大鼠胃残留率和肠推进率·····	36
3.9 大鼠胃、十二指肠和结肠病理切片·····	37
3.10 氟西汀对 CUMS 模型大鼠胃组织蛋白表达量的影响·····	40
3.11 氟西汀对 CUMS 模型大鼠结肠组织蛋白表达量的影响·····	42
3.12 结论·····	44
<b>第四章 讨论·····</b>	<b>45</b>
4.1 大鼠 CUMS 模型的复制及开心散加味方对 CUMS 模型大鼠行为学影响·····	45
4.2 开心散加味方对 CUMS 模型大鼠胃肠动力以及病理变化的影响·····	45
4.3 开心散加味方对 CUMS 模型大鼠海马和胃肠谷氨酸兴奋性毒性的影响·····	46
4.4 小结·····	47
<b>综述·····</b>	<b>49</b>
<b>参考文献·····</b>	<b>57</b>
<b>致谢·····</b>	<b>70</b>

## Table of Contents

<b>Abstract in Chinese.....</b>	<b>I</b>
<b>Abstract in English.....</b>	<b>III</b>
<b>Chapter 1 Introduction.....</b>	<b>1</b>
1.1 The overview of depression.....	1
1.2 The pathogenesis of depression .....	2
1.3 The overview of depression gastrointestinal disease.....	4
1.4 The pathogenesis of depression gastrointestinal disease.....	5
1.5 The recent advances in the treatment of depression.....	7
1.6 KXS introduction and antidepressant effect research .....	9
<b>Chapter 2 Materials and methods.....</b>	<b>14</b>
2.1 Materials .....	14
2.2 The experimental methods .....	18
<b>Chapter 3 The experimental results .....</b>	<b>27</b>
3.1 The general situation of rats .....	27
3.2 The rats body weight change .....	27
3.3 The open field experiments in rats .....	28
3.4 The sugar water preference experiments in rats.....	29
3.5 The Forced swimming test in rats .....	31
3.6 The effects of KXS(+) to the hippocampal tissue protein expression in CUMS model rats.....	31
3.7 The effects of KXS(+) to the prefrontal prefrontal cortex tissue protein expression in CUMS model rats .....	34

---

3.8 The Gastric residual rate and the rate of intestinal propulsion in rats ...	36
3.9 The rat stomach, duodenum and colon pathological section .....	37
3.10 The effects of fluoxetine to stomach tissue protein expression quantity in CUMS model rats.....	40
3.11 The effects of fluoxetine to colon tissue protein expression quantity in CUMS model rats.....	42
3.12 Conclusion.....	44
<b>Chapter 4 Discussion .....</b>	<b>45</b>
4.1 The copy of CUMS rats model and the effects of KXS(+) to the behavior of CUMS model rats.....	45
4.2 The effects of KXS(+) to the CUMS model rats gastrointestinal dynamics and the pathological changes.....	45
4.3 The effects of KXS(+) to the CUMS model rats hippocampus and gastrointestinal glutamate toxicity of excitatory .....	46
4.4 Summary.....	47
<b>Review.....</b>	<b>49</b>
<b>References.....</b>	<b>57</b>
<b>Acknowledgement.....</b>	<b>70</b>

## 第一章 前言

### 1.1 抑郁症概述

抑郁症又称抑郁障碍，其主要的临床特征为显著而持久的心境低落，是心境障碍最主要的类型。随着全球经济发展和社会竞争的逐渐激烈，人们的生活压力也在不断提高，抑郁症的发病率也随之上升。WHO 最新统计数据显示<sup>[1]</sup>，截至 2017 年 2 月 23 日，全球抑郁症患者约 3.22 亿人，其中 2005 年至 2015 年间抑郁症患者数量增加了 18.4%。中国目前抑郁障碍患病率为 4.2%，相关伤残损失健康生命年（years lived with disability, YLD）为 8,981,401 人年，占总 YLD 的 7.3%；焦虑障碍患病率为 3.1%，相关 YLD 为 3,804,591 人年，占总 YLD 的 3.1%。基于 WHO 发布的数据，全球范围内约有 4.3% 的人罹患抑郁症，发病风险最高的三个群体为年轻人群、孕妇/产后妇女及老年人。抑郁障碍每年可导致超过一万亿美元的经济损失，给个人、家庭和社会均可带来极大的危害，其中自杀是抑郁症最严重的后果之一。目前抑郁症在国际医学及科学研究领域的重视程度不断增高，已经成为一个世界性的公共卫生问题。

根据《中国精神障碍分类与诊断标准》，抑郁症的典型表现是三个维度活动和功能的降低，简称“三低症状”，以情感低落、思维迟缓以及言语动作减少、迟缓为典型症状。通常抑郁症按临床表现分为三大类，第一类是核心症状，包括情绪低落、兴趣缺乏、精力不足等，是抑郁症的关键症状，情绪低落主要表现为经常有悲伤情绪，甚至悲观绝望，兴趣缺乏表现在对以前感兴趣的活动中缺乏兴趣，比如文娱活动、体育运动、业余爱好等，病情严重的患者对任何事情都没有兴趣，离群索居，不愿见人，精力不足表现为不明原因的疲乏无力或动力不足。第二类症状是心理症状，常见的心理症状有焦虑、烦躁，自我评价低，严重时甚至自责自罪，还可出现认知功能下降，比如记忆力降低，注意力难以集中，思维迟缓，严重者可能伴发幻觉和妄想。第三类症状是躯体症状，如失眠、食欲不振、心慌、气促、潮热、胃肠功能紊乱等。抑郁症每次发作的持续时间至少 2 周以上、长者可达数年，大多数病例有反复性发作的倾向。

## 1.2 抑郁症的发病机制

目前抑郁症的病因和发病机制尚不十分明确，国内外在该方面也进行了较多的研究，如下对抑郁症发病机制的研究进展综述如下。

### 1.2.1 神经生化研究与抑郁症

单胺类神经递质假说是目前比较公认的抑郁症发病假说，与抑郁症发病相关的单胺递质主要包括：去甲肾上腺素（nor epinephrine, NE）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）、多巴胺（dopamine, DA）和乙酰胆碱（acetylcholine, Ach）等。研究表明，抑郁症患者血清及脑内上述递质的含量水平较正常人群显著降低。使用耗竭去甲肾上腺素、5-HT等单胺类递质的药物（如利血平、酪氨酸羟化酶抑制剂等）可以诱导抑郁症的发生，三环类抗抑郁药可以抑制突触间隙 NE、5-HT 等的重摄取<sup>[2, 3]</sup>。相关机制研究表明，突触前膜 NE  $\alpha_2$ 、5-HT<sub>1A</sub> 受体超敏，导致 NE、5-HT 合成、释放减少，参与抑郁症发病<sup>[4, 5]</sup>。

### 1.2.2 神经内分泌研究与抑郁症

抑郁症神经内分泌相关的研究主要是下丘脑-垂体-肾上腺素（Hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA）亢进学说和下丘脑-垂体-甲状腺轴（Hypothalamo-pituitary-thyroid, HPT）功能减退学说。研究表明，抑郁症患者脑脊液、血浆及尿液中皮质醇分泌较正常人增多，且和抑郁症的严重程度呈现一定的相关性<sup>[6, 7]</sup>。最近的研究也证实，抑郁症患者血清中有 HPA 轴相关的基因发生突变，其中与血管紧张素转换酶（angiotensin converting enzyme, ACE）有关的突变基因在抑郁症患者血清中出现高表达，提示抑郁症与 HPA 轴功能调节异常密切相关<sup>[8]</sup>。

### 1.2.3 神经可塑性研究与抑郁症

神经可塑性是指中枢神经系统在形态结构和功能活动上的可修饰性，是神经系统对机体内、外环境适应或应变而发生的结构与机能变动。在中枢神经系统主要表现为神经元与神经胶质细胞在损伤后发生的变化与神经元突触传递间出现的功能异常。在抑郁症模型及患者脑内神经可塑性均遭到破坏，研究表明，在抑郁症尸检病人标本的大脑内，位于海马、背侧前额叶、杏仁核等部位的神

神经元、神经胶质细胞数量及密度显著减少，而反复发作的抑郁症患者其海马体积出现显著的萎缩<sup>[9]</sup>。在抑郁症模型上的研究表明，海马神经元出现明显的凋亡，海马突触相关蛋白（如 synapsin、syntaxin 以及 PSD-95）等表达出现显著降低，神经元树突的数目及长度均降低，应用抗抑郁药物治疗后，增加了突触相关蛋白的表达以及神经元树突的数目及分支<sup>[10, 11]</sup>。

其中，脑源性神经生长因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）在神经可塑性、神经再生及修复中发挥重要作用。BDNF 主要在神经元内合成，通过轴浆运输到突触末梢，释放后通过特异性受体作用于靶组织发挥效应。抑郁症尸检病人及模型脑内 BDNF 的表达显著降低，相关研究表明，BDNF 在抑郁症中发挥神经保护作用的机制为 BDNF 通过调节海马神经元内的钙浓度，减少海马神经元的凋亡，使海马形态免受损害<sup>[12, 13]</sup>。此外，也有研究表明，在慢性不可预见刺激模型中（chronic unpredicted mild stress, CUMS），BDNF 可以通过调节海马结构的可塑性，上调海马神经元突触相关蛋白的表达，增加树突棘的密度，从而在 CUMS 模型中发挥神经保护效应<sup>[14-16]</sup>。由此证明，神经突触可塑性调节与抑郁症的发病密切相关。

#### 1.2.4 神经免疫研究与抑郁症

目前在抑郁症中神经免疫调节的相关机制已有较多研究，其中最主要的是细胞因子学说。细胞因子（cytokine, CK）是指免疫细胞受到免疫原、丝裂原或其他免疫刺激诱导剂的作用产生的微量蛋白质或者多肽分子，具有广泛的生物学作用，如传递胞间信息、调节细胞生理功能、调控机体免疫应答等。根据细胞因子的功能，其主要分为白细胞介素（interleukin, IL）、集落刺激因子（colony stimulating factor, CSF）、干扰素- $\gamma$ （interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ）转化生长因子- $\beta$ 家族（transforming growth factor- $\beta$  family, TGF- $\beta$  family）等。早期就曾有学者提出抑郁症是一种由免疫细胞介导的免疫激活状态和炎症性疾病<sup>[17]</sup>。相关的研究证实在抑郁症患者的血浆中，细胞因子如 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 等水平较正常相比显著升高，同时外源性给予 IL-6、IFN- $\alpha$ 等细胞因子治疗丙型病毒性肝炎等疾病时，可以增加患者罹患抑郁症的风险，证实细胞因子的水平和抑郁症的发病密切相关<sup>[18]</sup>。研

研究表明, IL-4 基因缺失的小鼠会出现显著的抑郁样行为, 外源性给予 IL-4 可以减轻小鼠的抑郁症状, 从而证实细胞因子在抑郁症中可能发挥双重调控作用<sup>[19]</sup>。

### 1.3 抑郁症胃肠共病概述

抑郁症在临床上除了表现为典型的“三低症状”, 还会与一系列疾病出现共病, 比如胃肠功能障碍、焦虑症、代谢综合征、偏头痛等疾病。其中, 胃肠功能紊乱是抑郁症常见的共病疾病, 也是抑郁症躯体症状的主要表现。基于普通人群的研究表明, 在抑郁障碍患者中, 有 54% 患者存在消化系统不适症状, 远高于无情感障碍的对照组, 抑郁症患者消化系统不适症状主要表现为纳差、上腹隐痛、胃痛胃胀、嗝气反酸、恶心呕吐、食欲欠佳及便秘或腹泻等。如果上述症状持续时间达 6-8 个月或以上, 经胃肠镜、腹部超声等检查排除一系列消化系统器质性疾病, 并给予抗幽门杆菌, 主要包括抑酸、增强胃肠动力等综合治疗, 效果欠佳, 或者经过抗抑郁治疗后上述症状可缓解或者治愈为诊断标准<sup>[20]</sup>。与抑郁症出现较多共病的胃肠功能紊乱大多可归属于功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs)。FGIDs 是一组没有器质性变化的功能性胃肠道疾病, 是由环境、基因、精神心理等多种因素相互作用而导致的消化系统功能紊乱的症状, 目前临床上较为常见的功能性胃肠病有肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 和功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD)。

抑郁症与肠易激综合征共病较为常见, Garakani 等的调查研究表明, 大多数精神类患者伴随有 IBS 相关症状, IBS 在神经分裂症中的发病率为 19%, 在抑郁症中的发病率为 29%, 在焦虑症及其它精神障碍疾病中发病率为 46%, 证实抑郁症患者较多会出现 IBS 共病<sup>[21]</sup>。Masand 等研究发现, 27% 的重度抑郁症患者符合 IBS 标准, 而正常受试人群为 2.5%。其中, 与不合并 IBS 的重度抑郁症患者相比, 重度抑郁症合并 IBS 的患者更有可能出现背部疼痛, 虚弱, 胃灼热等症状, 在寻求重症抑郁症治疗的患者中出现 IBS 较为常见<sup>[22]</sup>。有流行病学调查显示, 与没有 IBS 的受试者相比, IBS 患者较容易出现抑郁、焦虑等的行为, 且女性 IBS 患者出现抑郁、焦虑行为的评分要高于男性<sup>[23]</sup>。Farup 等在 IBS、特发性抑郁症患者和正常受试人群中, 分别使用 IBS、认知功能和抑郁症量表

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库