

生、酒五味子对慢性失眠诱导的抑郁样行为及胃组织炎症的改善作用

★ 罗涛¹ 张先艳¹ 张庚华¹ 殷鹭¹ 宋永贵² 罗小泉² 曾财花¹ (1. 南昌大学第一附属医院 南昌 330006; 2. 江西中医药大学 南昌 330004)

[摘要] 目的: 探究生、酒五味子对慢性失眠诱导的抑郁样行为及胃组织炎症的改善作用。方法: 采用实验室建立睡眠剥夺结合光照诱导抑郁模型, 然后给予生、酒五味子提取液进行干预, 检测神经行为学(悬尾实验、强迫游泳实验), 并进行胃组织切片实验及胃组织中炎症指标的检测。评价生、酒五味子对小鼠抑郁样行为及胃组织炎症的影响。结果: 生、酒五味子能够改善小鼠的抑郁样行为, 修复胃组织细胞形态, 且改善胃组织炎症。结论: 生、酒五味子通过抑制胃组织炎症反应改善慢性失眠诱导的抑郁样行为。

[关键词] 五味子; 酒制; 抑郁症; 失眠; 炎症

中图分类号: R285.5 文献标志码: A DOI: 10.20140/j.2095-7785.2025.05.20

Improvement Effects of Raw and Wine-processed Schisandra Chinensis Fructus on Chronic Insomnia-induced Depressive-like Behaviors and Gastric Tissue Inflammation

LUO Tao¹, ZHANG Xianyan¹, ZHANG Genghua¹, YIN Lu¹, SONG Yonggui², LUO Xiaoquan², ZENG Caihua¹

1. The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China;

2. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China.

[Abstract] **Objective:** To explore the improvement effects of raw and wine-processed Schisandra Chinensis Fructus on depression-like behaviors induced by chronic insomnia and gastric tissue inflammation. **Methods:** A depression model was induced by sleep deprivation combined with light exposure established in the laboratory. Then, the mice were intervened with extracts of raw and wine-processed Schisandra Chinensis Fructus. Neurobehavioral tests (tail suspension test, forced swimming test) were conducted, and gastric tissue section experiments and detection of inflammatory indicators in gastric tissues were carried out. The effects of raw and wine-processed Schisandra Chinensis Fructus on depression-like behaviors and gastric tissue inflammation in mice were evaluated. **Results:** Both raw and wine-processed Schisandra Chinensis Fructus could improve depression-like behaviors in mice, repair the morphological structure of gastric tissue cells, and alleviate gastric tissue inflammation. **Conclusion:** Raw and wine-processed Schisandra Chinensis Fructus can improve depression-like behaviors induced by chronic insomnia by inhibiting the inflammatory response in gastric tissues.

[Keywords] Schisandra Chinensis Fructus; Wine Processing; Depression; Insomnia; Inflammation

五味子是一种常用中药, 具有收敛固涩、益气生津之功效, 常用于心悸失眠^[1], 临床主要用于治疗因患者精神不佳而引起的烦躁、心悸、失眠多梦等症^[2]。临床常用其生品、醋制品及酒制品, 而在不同炮制品中, 酒五味子的镇静催眠作用最好^[3]。近年来大量研究表明, 五味子可以用于治疗失眠、抑郁、阿尔茨海默病以及帕金森综合征等中枢神经系统疾病^[4-5]。

现代医学表明, 失眠不仅仅是抑郁的从属症

状, 通常以一种恶性循环的共病形式存在。然而其共病机制尚不清楚, 阻碍了对失眠、抑郁及其新药开发的研究^[6]。此外, 中医学认为“胃不宁则夜不寐”, 胃功能失调可能引发失眠, 而失眠及抑郁也会导致胃部功能受损^[7]。五味子不仅对失眠及抑郁有很好的疗效, 对胃部功能也有保护作用^[8]。由于其性温味酸, 具有收敛固涩、益气生津的作用, 而胃主受纳和腐熟水谷, 胃气以降为顺, 五味子的收敛作用可以调节胃气的升降, 益气生津的作用则

基金项目: 江西省中医药管理局科技项目(2022B1069); 江西中医药大学教学改革项目(2021jzyb-26)。

通信作者: 曾财花。E-mail: 13699530191@qq.com。

能滋养胃部,使其保持正常的生理功能。因此,本研究拟探究生、酒五味子对慢性失眠诱导抑郁样行为及胃组织炎症的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

SPF级雄性C57BL/6小鼠105只,8周龄,体重(20±2)g,动物购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司,许可证编号为SCXK(苏)2025-0006,动物实验设施许可证编号SYXK(赣)2022-0002,本实验方案已通过江西中医药大学实验动物福利伦理委员会批准(伦理编号2023031303)。

小鼠饲养在江西中医药大学实验动物科技中心屏障环境中,温度20~26℃,湿度40%~70%。实验动物被随机分为7组,分别为对照(Control)组、睡眠剥夺模型(Model)组、睡眠剥夺生五味子低剂量(SCL)组、睡眠剥夺生五味子高剂量(SCH)组、睡眠剥夺酒五味子低剂量(W_SCL)组、睡眠剥夺酒五味子高剂量(W_SCH)组、睡眠剥夺米氮平(MIR)组,每组15只。

1.2 主要试剂与仪器

五味子(国强中药饮片有限公司,批号221202);黄酒(镇江恒顺酒业有限责任公司);米氮平(上海源叶生物科技有限公司,批号H02D10Y104684);异氟烷(深圳市瑞沃德生命科技有限公司,批号21091901);强迫游泳圆筒(深圳市瑞沃德生命科技有限公司);高速中药粉碎机(瑞安市永历制药机械有限公司);SMART 3.0动物行为学分析系统(上海欣软信息科技有限公司);苏木素伊红染料(索莱宝公司);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)测试盒(索莱宝公司)。

1.3 药物的制备

1.3.1 酒制五味子炮制品的制备 取生五味子,放入密闭的容器中,每100g五味子用黄酒20mL搅拌。随后放在蒸器内蒸8h,直至五味子表面显紫黑色,取出晒干。

1.3.2 生、酒五味子提取物的制备及米氮平溶液的配制 取干净的生、酒五味子,用打粉机打成粉,装进圆口烧瓶中,加10倍量的水混匀,使用加热回流装置回流60min,重复3次,合并3次提取液,浓缩成需要的浓度,-20℃冷藏。米氮平用纯水溶解至需要的浓度。

1.4 实验方法

1.4.1 模型制备 将除对照组小鼠以外的6组小鼠施行连续19d的睡眠剥夺,每个睡眠剥夺笼放30只左右小鼠。睡眠剥夺笼运转时间为每天0:00—

14:00以及18:00—24:00,即每天运转20h(每日14:00—18:00为休息时间,在此期间进行给药),设置睡眠剥夺仪转速为5r/min,睡眠剥夺仪设置为间歇转动,间歇时间为3min,方向按正反向轮换模式进行。同步施加光刺激作为附加干预因素,实验设备每日进行消毒处理。对照组维持基础饲养条件不作额外处理。模型建立周期完成后,全体动物均进行神经行为学评估及生物样本采集。具体实验流程、详细方案见图1。

小鼠造模前适应性喂养1周,造模19d,在造模的第5天开始边造模边给药,共给药14d,结束后开始行为学分析及取材。给药组小鼠连续14d灌胃生、酒五味子1.2g/(kg·d)或2.4g/(kg·d),MIR给药组小鼠灌胃注射米氮平4mg/(kg·d),模型组给予同等剂量的生理盐水。

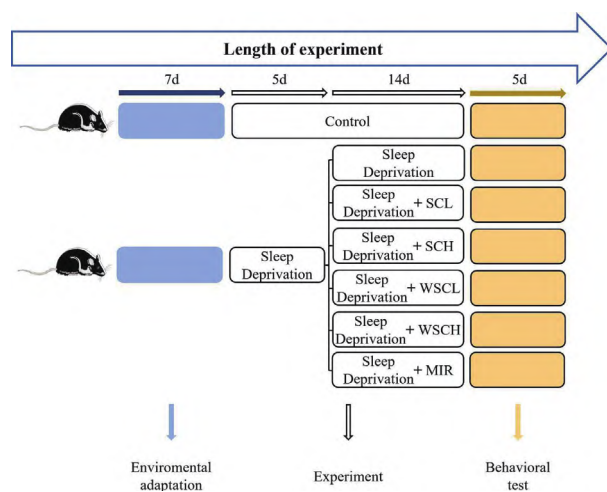


图1 实验流程图

1.4.2 悬尾实验 采用尾部悬吊行为学评估装置,装置由尾部固定组件与悬吊支架构成。受试动物经尾部黏附固定后呈倒置体位悬垂于距地面25cm高度,正前方配备视频采集系统与行为分析模块。持续记录6min行为学数据,通过Smart分析平台截取后4min有效时段进行静止行为量化,计算动物被动静止累积时长。

1.4.3 强迫游泳实验 将小鼠放入一个盛水的透明水桶中,保证小鼠不触及桶底,正前方配备视频采集系统与行为分析模块。持续记录6min行为学数据,通过Smart分析平台截取后4min有效时段进行静止行为量化,计算动物被动静止累积时长。

1.4.4 H&E染色 将4%多聚甲醛固定的小鼠胃组织脱水、包埋、切片(5 μ m)。切片脱蜡水化后,苏木素染色10min,伊红染色8min,封片后显微镜下观察并采集图像。

1.4.5 试剂盒检测 所有试剂盒均按照说明书进

行操作。

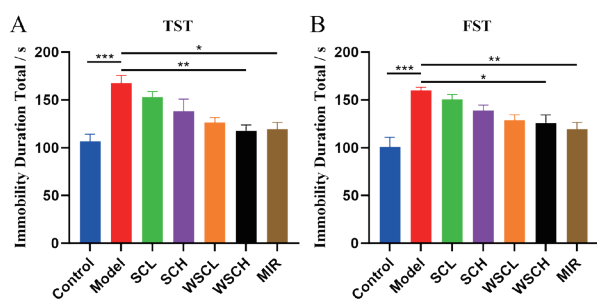
1.5 统计学方法

通过 GraphPad Prism 8.0.2 软件对数据进行分析,所有数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,2组数据之间的比较用 t 检验,3组及以上组间数据比较用单因素方差分析。

2 结果

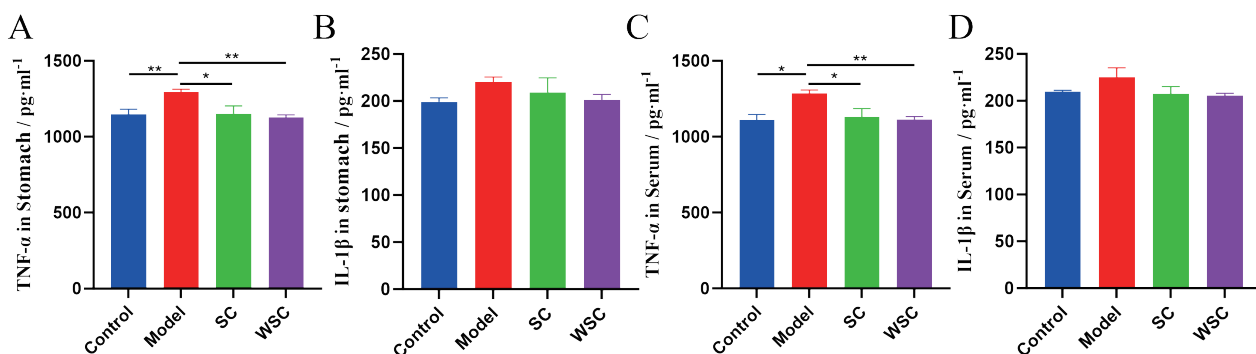
2.1 悬尾与强迫游泳实验

与 Control 组比较,Model 组小鼠悬尾及游泳不动时间显著升高 ($P < 0.001$),而经过生、酒五味子及米氮平治疗后,悬尾及游泳不动时间出现不同程度的回调,其中酒五味子高剂量组及米氮平组效果显著 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 2。



注: A.小鼠悬尾实验结果; B.小鼠强迫游泳实验结果; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图2 小鼠神经行为学实验结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=15$)



注: A.胃组织中TNF- α 含量; B.胃组织中IL-1 β 含量; C.血清中TNF- α 含量; D.血清中IL-1 β 含量; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图4 胃组织及血清中TNF- α 和IL-1 β 含量检测 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

3 讨论

目前,临床上同时具有促睡眠和抗抑郁作用的化学药物较少,主要为米氮平和阿戈美拉汀,然而阿戈美拉汀会升高转氨酶,在上市后有引起肝功能衰竭的报道^[9],其仅被批准用于抑郁症的治疗。米氮平是较常用的抗抑郁及促睡眠药物^[10],被本研究采用为阳性对照药。五味子对失眠及抑郁的改善作用已被广泛报道^[11-12],然而其在失眠抑郁共病上的研究仍然匮乏。基于课题组前期建立的慢性失眠诱导的抑郁小鼠模型^[13],给予生、酒五味

2.2 H&E 染色

胃组织 H&E 染色结果显示,Control 组胃组织细胞排列紧密,大小均一,形态正常且含量丰富;Model 组胃壁细胞数量明显降低,形态受损,且细胞坏死明显;而生五味子和酒五味子组相较于 Model 组海马细胞形态均有所恢复。见图 3。

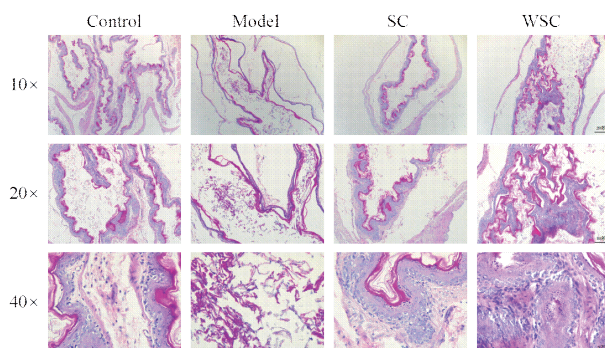


图3 胃组织H&E染色

2.3 胃组织及血清炎症指标的检测

与 Control 组比较,Model 组小鼠胃组织及血清中 TNF- α 显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),而酒五味子能显著回调这种变化 ($P < 0.01$),而生五味子只有回调趋势却没有显著性。此外,与 Control 组比较,Model 组小鼠胃组织及血清中 IL-1 β 有升高趋势,经过生、酒五味子给药后都出现回调趋势。见图 4。

子干预来探讨其对抑郁样行为及胃组织炎症的改善作用。

强迫游泳和悬尾实验是行为绝望范式,用于评估动物的绝望状态。H&E 染色用于观察组织切片中的细胞结构和特征,能够观察组织的病理状态。TNF- α 和 IL-1 β 则是经典的炎症因子,均有促炎作用。研究表明,炎症反应都伴随着 TNF- α 和 IL-1 β 升高。实验结果显示,酒五味子能显著改善小鼠的抑郁样行为,修复小鼠胃组织细胞形态,改善胃组织炎症反应。说明酒五味子可能通过改

善胃部功能来治疗慢性失眠诱导的抑郁。

本研究只对失眠及抑郁共病及五味子对其治疗作用进行初步探究,为未来失眠抑郁共病的研究及开发新的治疗药物提供了参考。

参考文献

- [1] 王卫锋.《中国药典》五味子功效描述的衍进[J]. 陕西中医, 2005, 26(6): 583.
- [2] 王瑞英,苏丹,李惠珍,等.生、酒五味子对失眠小鼠神经-内分泌-免疫网络的影响及机制[J]. 中国药房, 2023, 34(5): 525-530, 536.
- [3] 苏丹,彭秘,宋永贵,等.五味子及其炮制品安神功效的研究进展[J]. 江西中医药, 2016, 47(12): 68-71.
- [4] 陈立梅,李贺,于春艳,等.北五味子木脂素神经保护作用的研究进展[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2015, 16(5): 613-616.
- [5] 王国丽,祝洪艳,郝玉钢,等.五味子木脂素对中枢神经系统作用的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(11): 99-101.
- [6] YASUGAKI S, OKAMURA H, KANEKO A, et al. Bidirectional relationship between sleep and depression[J]. Neurosci Res, 2025, 211: 57-64.
- [7] 马玥涵,朱爱华.基于“胃不和则卧不安”及“火郁发之”论栀子豉汤治疗脾胃郁热型失眠[J]. 宁夏医科大学学报, 2025, 47(5): 536-540.
- [8] 周心竹,刘施奇,孙婉婷,等.五味子水提取物保护大鼠胃黏膜及抑制小鼠胃肠运动研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(21): 139-142.
- [9] LAUX G, BARTHEL B, HAJAK G, et al. Pooled analysis of four non-interventional studies: effectiveness and tolerability of the antidepressant agomelatine in daily practice[J]. Adv Ther, 2017, 34(4): 895-914.
- [10] ROTHSCHILD-FUENTES B, ROCHE A, JIMÉNEZ-GENCHI A, et al. Effects of mirtazapine on the sleep wake rhythm of geriatric patients with major depression: an exploratory study with actigraphy[J]. Pharmacopsychiatry, 2013, 46(2): 59-62.
- [11] YAN T X, XU M J, WU B, et al. The effect of Schisandra chinensis extracts on depression by noradrenergic, dopaminergic, GABAergic and glutamatergic systems in the forced swim test in mice[J]. Food Funct, 2016, 7(6): 2811-2819.
- [12] ZHANG C N, ZHAO X, MAO X, et al. Pharmacological evaluation of sedative and hypnotic effects of schizandrin through the modification of pentobarbital-induced sleep behaviors in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 744: 157-163.
- [13] 苏丹,李健,朱根华,等.一种新型肝郁化火型抑郁动物模型的建立及评价方法[J]. 药学报, 2024, 59(6): 1680-1690.

(收稿日期: 2025-06-13) 编辑: 曾文雪

(上接第 86 页)

- 热家兔体温的影响[J]. 河南科技学院学报(自然科学版), 2008, 36(3): 63.
- [18] 周彦希,彭成,万峰,等.广藿香油对家兔内毒素性发热的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(10): 1883-1886.
- [19] 白霞,马玉东,穆洪,等.穿琥宁对致热大鼠下丘脑组织中 PGE2 和 cAMP 含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(1): 75-78.
- [20] 刘微艳,陈创,张涤,等.发热动物模型的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(8): 214-216.
- [21] 彭珍香,邓时贵,叶莹仪,等.中医卫气营血辨证动物模型生物学参数数据化表达及特征性指标群筛选[J]. 新中医, 2012, 44(4): 123-126.
- [22] 王自力,赵诗洁,陈忠琼,等.中药复方对气分证家兔体温及血清抗氧化指标的影响[J]. 中国兽医杂志, 2010, 46(3): 50-52.
- [23] 张灿理,张鹤鸣.温病的治疗法则[J]. 天津中医药大学学报, 2013, 32(2): 65-68.
- [24] 杨九天,徐婧,孔柄坛,等.辛凉解表法在温病与伤寒治疗中的应用鉴别[J]. 吉林中医药, 2021, 41(4): 429-431.
- [25] 张雨洁,胡珊珊,史元元,等.基于网络药理学及分子对接探讨柴胡注射液退热的分子机制[J]. 中国医药科学, 2024, 14(5): 63-67.
- [26] 段红妍,马成.金银花与连翘配伍退热机制的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(11): 1214-1216.
- [27] 武振帅,纪鹏,魏彦明,等.黄芩-连翘配伍对脂多糖诱导小鼠急性肺炎模型的保护作用[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(6): 800-809.
- [28] 白霞,马玉东,穆洪,等.穿琥宁对致热大鼠下丘脑组织中 PGE2 和 cAMP 含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(1): 75-78.

(收稿日期: 2024-11-30) 编辑: 翟兴英