三七叶总皂苷酶解产物抗抑郁活性的评价

张华林[1]，李梦涛[2]，彭灏[2]，周中流[1]，杨红艳[1]，项辉[2]
（1.湛江师范学院化学科学与技术学院，广东湛江 524048）（2.中山大学生命科学学院，广东广州 510006）

摘要：本文研究了三七叶总皂苷酶解产物 EP-3 的抗抑郁药效。采用强迫游泳、悬尾、获得性无助、利血平拮抗等行为模型以及甩头实验、奔跑实验、打斗实验进行评价。强迫游泳实验，EP-3 可以使强迫游泳小鼠的不动时间缩短 43.39~52.00%，具有明显的抗抑郁活性。获得性无助实验，EP-3 能显著减少获得性无助小鼠的逃避失败次数，测定的第 2 d EP-3 给药组逃避失败次数减少了 16.56~29.96%，测定的第 3 d 减少了 20.06~35.28%，第 4 d 为 29.63~62.82%，呈现出随给药时间延长，作用增强的特点。EP-3 可以明显逆转利血平诱导的小鼠肛温下降和拮抗小鼠眼睑下垂，一定程度上缓解小鼠运动不能症状。此外，EP-3 显著增加 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数，减少可乐定诱导的小鼠打斗行为，提高 L-Dopa 诱导的小鼠奔跑速度。但是 EP-3 对悬尾实验小鼠的不动时间没有影响（P>0.05）。EP-3 具有良好的抗抑郁作用，其作用机制可能与 5-HT、NE 和 DA 等单胺能神经递质或其受体有关。

关键词：三七叶；人参皂苷；酶解产物，抑郁；强迫游泳实验；悬尾实验；获得性无助模型

文章篇号：1673-9078(2013)12-2877-2882

Antidepressant Effects of the Enzymatic Products from the Total Saponins in *Panax notoginseng* Leaves

ZHANG Hua-lin[1], LI Meng-tao[2], PENG Hao[2], ZHOU Zhong-liu[1], YANG Hong-yan[1], XIANG Hui[2]
(1.Chemistry Science and Technology School, Zhanjiang Normal University, Zhanjiang 524048, China)
(2.School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: To evaluate the antidepressant effects of the enzymatic products EP-3 from the total saponins in leaves of *Panax notoginseng*, a series of animal models and tests, such as the forced swim test (FST), the tail suspension test (TST), learned helplessness procedure, reserpine-induced syndrome, head-twitch test, running and aggressive behaviors were used. EP-3 could shorten the immobility time of FST mice for 43.39% to 52.00% that showed an obvious antidepressant-like effect. EP-3 could significantly reduce the times of escape failures in the model of learned helplessness procedure, which was reduced by 16.56% to 29.96% and 29.63% to 62.82% on day 2 and 4, respectively. EP-3 could significantly reverse the reduction in rectal temperature and the degree of palpebral ptosis, and moderately remit the condition of akinesia induced by reserpine. Moreover, EP-3 could significantly increase the times of head twitches induced by 5-HTP, decrease the times of aggression induced by clonidine and improve the running behavior induced by L-Dopa. However, EP-3 had no effect on the immobility time of TST mice（P>0.05）. In conclusion, EP-3 exerts excellent antidepressant-like effects that maybe have a close relationship with the monoamine neurotransmitters 5-HT, NE, DA or their receptors.

Key words: *Panax notoginseng* leaves; ginsenosides; enzymatic products; depression; forced swim test; tail suspension test; model of learned helplessness procedure

五加科植物三七（*Panax notoginseng* (Burk.) F.H.Chen）具有散瘀止血、消肿定痛的显著疗效，是贵药材和高级食品补品。三七叶总皂苷是三七叶子的提取物，收载于《中国药典》一部，为传统中成药七名叶神安片的主要原料，具有益气安神、活血止痛的功效[1]。抑郁症（depression）系一组以显著而持久的心境低落为主要特征的综合症，为常见精神疾病之一。世界卫生组织的统计表明，世界上前 10 种致人残疾或丧失劳动能力的疾病中，抑郁症居第 5 位，并且具有逐步上升的趋势，估计到 2020 年，抑郁症有可能成为影响人类健康和生存质量的第二大重要疾病。文献报道来源于五加科植物人参的人参总皂苷具有明显的抗抑郁作用[2]，而人参皂苷 Rb_1 及其代谢产物人参皂苷 C-K 是有效成分之一[3]。课题组之前也发现人参皂苷

收稿日期:2013-08-08
基金项目：国家自然科学基金资助项目（81202435）；广东高校优秀青年创新人才培养计划项目（LYM11088）
作者简介：张华林（1979-），男，博士，讲师，研究方向：中药有效成分研究
通讯作者：项辉（1966-），男，博士，教授，研究方向：神经药理学

Rb_3 具有显著的抗抑郁活性[4]。人参皂苷 Rb_1、Rb_3 同为人参二醇型皂苷，均是三七叶总皂苷的主要成分[5]。课题组猜想三七叶总皂苷应该有抗抑郁活性。目前的研究表明人参皂苷会在动物胃肠液及肠内菌的作用下产生系列代谢产物而发挥药理药效作用。如人参皂苷 Rb_1 可经过人参皂苷 Rb_1→人参皂苷 Rd→人参皂苷 Compound K (C-K)、人参皂苷 Rh_2→原人参二醇皂苷元途径产生次级皂苷甚至皂苷元[6~7]。在体外，酶解的方法可以将三七叶总皂苷适当降解从而获得较多的次级皂苷或者皂苷元[8]。故此进一步推测三七叶总皂苷的体外酶解产物应该具有较好的抗抑郁作用。本文采用行为绝望模型（强迫游泳实验及悬尾实验）、获得性无助模型、利血平拮抗模型以及 5-HTP 诱导的甩头实验，L-Dopa 诱导的奔跑实验，可乐定诱导的打斗实验等多种抑郁症研究常用的动物学行为模型评价三七叶总皂苷酶解产物 EP-3 的抗抑郁活性及可能的作用机制。为基于三七叶总皂苷为原料的抗抑郁药品、保健食品的开发提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 原料

三七叶总皂苷酶解物 EP-3，本实验室自制（三七叶总皂苷经过蜗牛酶酶解，大孔吸附树脂 D101 纯化酶解产物）。HPLC 检测，含有人参皂苷 Rb_1、Rb_2、Rc、Rb_3、Rd、C-K、Rh_2 及原人参二醇苷元等多种成分。阳性对照药盐酸帕罗西汀（Paroxetine）、瑞波西汀（Reboxetin）、安拿芬尼（Chlorimiopramine）、盐酸氟西汀（Fluoxetine）、利血平注射液购自广州市健民药房。可乐定（Clonidine）、5-羟色胺酸（5-HTP）、左旋多巴（L-Dopa）购自广州鼎国生物技术有限公司。YSL-1C 小动物活动记录仪、ZH-QPT 强迫游泳装置及分析系统均购自淮北正华生物仪器设备有限公司；BA-200 小鼠避暗仪，购自成都泰盟生物仪器设备有限公司；电子体温计，上海医用仪表厂。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组

昆明种（KM）小鼠，18~22 g，SPF 级，雄性，购自广东省实验动物中心，许可证号：SCXK(粤)2009-0011。动物随机分为空白对照组（蒸馏水），EP-3 高中低组（EP-3-High、EP-3-Mid、EP-3-Low），利血平模型组，阳性药组（盐酸氟西汀、盐酸帕罗西汀、瑞波西汀、安拿芬尼）。

1.2.2 小鼠自发活动测定

连续给药 3 d，并在第 3 d 给药后 1 h，将小鼠放入 35×24×16 cm 空鼠笼中进行开场实验 5 min，使用 YSL-1C 小动物活动记录仪记录小鼠的活动总路程。

1.2.3 小鼠强迫游泳实验（FST）

参照前人的经典方法[9]：在自发活动测量结束后，立即将小鼠转移到内径 19 cm，高 30 cm 的透明水缸中进行强迫游泳实验。缸中水深 18 cm，水温 22±1 ℃。记录 6 min 内小鼠的活动情况，使用 ZH-QPT 强迫游泳视频分析系统对后 4 min 内的小鼠游泳录像进行分析，计量不动状态持续的时长。

1.2.4 小鼠悬尾实验（TST）

参照前人的经典方法[10]：将小鼠倒挂于铁架台上，尾部距尖端约 1 cm 处用胶带粘贴于铁架台的横杆上，前肢距离台面约 10 cm。录像记录 6 min 内小鼠的挣扎状况，计量后 4 min 内小鼠不动状态持续的时长。

1.2.5 获得性无助模型

采用 BA-200 小鼠避暗仪模拟穿梭箱进行获得性无助实验。实验分 4 d 进行。第 1 d 为建模期，将小鼠放在避暗箱中进行电击，电压调至 36 V，每次电击 15 s，中间间隔 20~60 s 不等，如此反复电击小鼠 60 次。第 2~4 d 为测试期，小鼠给药 1 h 后放进暗室中，先给予 3 s 的光刺激，再给予 3 s 的电刺激，如果小鼠不能从暗箱中逃离出来，则记为一次逃避失败。给予 30 次刺激，统计分析小鼠逃避失败的次数。

1.2.6 5-HTP 诱导的小鼠甩头实验

参照文献[11]，小鼠灌胃给药，连续 7 d，在最后一次给药半小时后，按 0.01 mL/g 体重腹腔注射 10.0 mg/Ml 5-HTP 溶液。随后将小鼠单只放养于 30×18×16 cm 的小鼠笼内，计数 10~30 min 内每只小鼠甩头行为出现的次数。

1.2.7 L-Dopa 诱导的小鼠奔跑实验

参照文献[11]，小鼠灌胃给药，连续 7 d，在最后一次给药 0.5 h 后，按 0.02 mL/g 体重腹腔注射 10.0 mg/mL 的 L-Dopa 溶液。在开场实验箱中录像记录 20~30 min 内小鼠的自发活动情况，并计算出其奔跑速度。

1.2.8 可乐定诱导的小鼠打斗实验

参照文献[11]，小鼠灌胃给药，连续 7 d，在最后一次给药 0.5 h 后，按 0.01 mL/g 体重腹腔注射 5 mg/mL 的可乐定溶液，随后将同一组内的小鼠两两配对，放养于 30×18×16 cm 的小鼠笼内，计数 0~20 min 内每对小鼠打斗行为出现的次数。

1.2.9 利血平递质耗竭实验

根据文献[4]的方法进行本实验操作。小鼠灌胃给

药，连续 7 d，最后一次给药 30 min 后，每只小鼠按 0.01 mL/g 体重腹腔注射 5.0 mg/mL 的利血平，分别记录注射利血平后 1 h、3 h、5 h、7 h 时以下各指标的变化：将电子体温计探头插入小鼠肛门约 1 cm，待读数稳定后，观察各组小鼠肛温情况；将小鼠放在直径为 7.5 cm 的圆形滤纸中央观察 30 s，统计各组小鼠出圈只数；观察小鼠眼睑下垂度，按 Rubin 分级标准进行评分，0 度：正常开目；1 度：眼睑下垂 1/4；2 度：眼睑下垂 1/2；3 度：眼睑下垂 3/4；4 度：眼睑完全闭合。

1.2.10 数据分析与统计

实验数据采用 Ms Office Excel 2007 分析，结果用 Mean±S.E.M.表示，统计数据进行 Student-T 及 one-way ANOVA 检验，P<0.05，P<0.01 表示差异具有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 EP-3 对小鼠自发活动的影响

开场实验结果显示，与空白对照组相比，EP-3 低中高剂量组及阳性药组（盐酸帕罗西汀、瑞波西汀）没有显著性差异（P>0.05，数据省略）。小鼠在强迫游泳、悬尾等绝望环境下，会呈现出不动状态，具有抗抑郁药效的药物和中枢兴奋类药物均可减少其不动状态的持续时间。开场实验表明 EP-3 各剂量组及阳性药组在连续给药 3 d 后，对小鼠的自发活动水平无影响，排除了由于兴奋性提高导致的假阳性结果。

2.2 EP-3 对小鼠强迫游泳实验不动时间的影响

表 1 EP-3 对小鼠强迫游泳实验中不动时间的影响

Table 1 Effects of EP-3 on the immobility time in the force swimming test

组别	剂量/(mg/kg)	N	不动时间/s
Control	-	10	125.78±11.33
EP-3-Low	20	10	104.10±14.68
EP-3-Mid	40	8	60.38±9.29**
EP-3-High	80	9	71.21±8.80**
Paroxetine	6	8	74.43±7.97**
Reboxetin	10	8	32.22±6.17**

注：N 代表每组测定小鼠的只数；*表示与空白对照组相比，*P<0.05，差异显著；**P<0.01，差异极其显著。

强迫游泳实验结果见表 1，与空白对照组相比，所有给药组均可以缩短强迫游泳小鼠的不动时间，其中 EP-3 中剂量组缩短了 52.00%，EP-3 高剂量组为 43.39%，阳性药帕罗西汀组为 40.83%，阳性药瑞波西汀组为 74.38%，显示出显著性差异（P<0.01），呈现出良好的抗抑郁药效。

2.3 EP-3 对小鼠悬尾实验不动时间的影响

悬尾实验结果显示，与空白对照组相比，阳性药帕罗西汀组可显著缩短小鼠在悬尾中的不动时间（P<0.05），表现出较好的抗抑郁作用，而 EP-3 高中低剂量组及阳性药瑞波西汀组均对悬尾实验中的不动时间无明显影响（数据省略），可能与实验设计有关。

2.4 EP-3 对获得性无助抑郁模型的影响

表 2 EP-3 对获得性无助小鼠逃避失败次数的影响

Table 2 Effects of EP-3 on the escaped failure scores in learn helplessness test

组别	剂量/(mg/kg)	N	逃避失败次数/次		
			2nd	3rd	4th
Control	-	10	24.10±1.16	23.78±1.42	23.32±1.53
EP-3-Low	20	10	20.11±1.42*	19.01±1.41*	16.41±1.59**
EP-3-Mid	40	10	19.72±1.43*	18.42±1.76*	9.20±1.67**
EP-3-High	80	10	16.88±0.67**	15.39±1.40**	8.67±1.87**
Paroxetine	6	10	16.41±2.02**	13.71±2.91**	10.53±2.38**
Reboxetin	10	10	19.69±1.17*	18.70±1.77*	16.51±2.37*

注：N 代表每组测定小鼠的只数；*表示与空白对照组相比，*P<0.05，差异显著；**P<0.01，差异极其显著。

获得性无助结果见表 2。与空白对照组相比，EP-3 各剂量组和阳性药帕罗西汀及瑞波西汀从测定的第 2 天起均可显著的减少获得性无助小鼠的逃避失败次数，表明各给药组有明显的抗抑郁作用。测定的第 2 天，EP-3 各剂量组逃避失败次数减少了 16.56~29.96%，阳性药帕罗西汀组为 31.91%，阳性药瑞波西汀组为 18.30%；测定的第 3 d，EP-3 各剂量组逃避失败次数减少了 20.06~35.28%，阳性药帕罗西汀组为 42.35%，阳性药瑞波西汀组为 21.36%；测定的第 4 d，EP-3 各剂量组逃避失败次数减少了 29.63~62.82%，阳性药帕罗西汀组为 54.85%，阳性药瑞波西汀组为 29.20%，各给药组呈现出随给药的时间延长，抗抑郁作用逐渐增强的特点。此外，EP-3 给药组表现出剂量增加抗抑郁作用增强的良好剂量药效相关性。获得性无助模型主要与海马中去甲肾上腺素能系统有关[12~13]，推测 EP-3 的抗抑郁机制可能与改善海马去甲肾上腺素能系统有关。

2.5 EP-3 在 5-HTP 诱导的小鼠甩头实验中的

作用

表 3 EP-3 对 5-HTP 诱导的小鼠甩头实验的影响

Table 3 Effects of EP-3 on the times of head twitches induced by 5-HTP (time)

组别	剂量/(mg/kg)	N	甩头次数/次
Control	-	10	6.11±1.76
EP-3-Low	20	10	27.42±3.03**
EP-3-Mid	40	10	29.20±3.16**
EP-3-High	80	10	32.58±3.89**
Chlorimiopramine	40	10	42.51±4.50**

注：N 代表每组测定小鼠的只数；*表示与空白对照组相比，*P<0.05，差异显著；**P<0.01，差异极其显著。

5-HTP 在生物体内可转化为 5-HT，诱导小鼠产生甩头现象，当给予的药物可提高小鼠脑内 5-HT 含量时会增加小鼠甩头次数。实验结果见表 3，与空白组比较，EP-3 各剂量组量小鼠的甩头次数增加了 348.77~433.22%并呈现良好的剂量药效相关性，阳性药安拿芬尼组增加了 595.74%，所有给药组均可极其显著的增加小鼠的甩头次数（P<0.01），提示 EP-3 可能是通过增加脑内 5-HT 含量从而发挥抗抑郁作用。

2.6 EP-3 在 L-Dopa 诱导的小鼠奔跑实验中的作用

表 4 EP-3 对 L-Dopa 诱导的小鼠奔跑速度的影响

Table 4 Effects of EP-3 on the velocity of running behavior induced by L-Dopa

组别	剂量/(mg/kg)	N	奔跑速度/(cm/s)
Control	-	10	10.00±0.56
EP-3-Low	20	10	12.32±1.22
EP-3-Mid	40	10	10.11±0.69
EP-3-High	80	10	17.46±1.32**
Chlorimiopramine	40	10	14.47±1.27**

注：N 代表每组测定小鼠的只数；*表示与空白对照组相比，*P<0.05，差异显著。

L-Dopa 是多巴胺的前体物质，在小鼠体内会转化为多巴胺，当药物具有多巴胺能活化作用时可与 L-Dopa 结合提高体内多巴胺的含量，使小鼠出现奔跑行为。实验结果见表 4，与空白对照组相比，各给药组均可增加小鼠奔跑速度，其中 EP-3 高剂量组增加了 74.60%，阳性药安拿芬尼组增加了 44.70%，极其显著的增加小鼠的奔跑速度（P<0.01），表明 EP-3 具有 DA 能神经活化作用。

2.7 可乐定诱导的小鼠打斗实验

表 5 EP-3 对可乐定诱导的小鼠打斗次数的影响

Table 5 Effects of EP-3 on the times of fighting induced by Clondine. (time)

组别	剂量/(mg/kg)	N	打斗次数/次
Control	-	12	16.83±3.99
EP-3-Low	20	12	5.67±2.70*
EP-3-Mid	40	12	6.00±0.97*
EP-3-High	80	12	4.33±1.41*
Reboxetine	10	12	10.67±3.50

注：N 代表每组测定小鼠的只数；*表示与空白对照组相比，*P<0.05，差异显著。

可乐定是一种肾上腺素 α2 受体激动剂，高浓度的可乐定注射会引发小鼠的攻击行为，这种行为可以被促 NE 能的药物所抑制。实验结果见表 5，与空白对照组相比，EP-3 各剂量组小鼠的打斗次数降低了 64.35~74.27%，呈现显著性差异（P<0.05），表明 EP-3 可能是通过促进 NE 生成从而发挥抗抑郁作用。而阳性药瑞波西汀组也可减少小鼠的打斗次数，但无显著性差异（P>0.05）。

2.8 EP-3 在利血平引起的小鼠单胺类神经递质耗竭实验中的作用

2.8.1 对利血平所致小鼠体温下降的影响

实验结果见表 6，与空白对照组相比，模型组在第 1~7 h 内均可极其显著降低小鼠体温（P<0.01），表明小鼠注射利血平后会引起体温的下降。与模型组相比，在注射利血平 1 h，EP-3 各剂量组对利血平引起的小鼠体温下降无影响，而盐酸氟西汀组可显著的抑制利血平引起的小鼠体温下降（P<0.05）。3 h 时，各给药组均可显著拮抗小鼠的体温下降（P<0.05）。5h 时，各给药组中只有 EP-3 高剂量组和盐酸氟西汀组表现出拮抗作用。7 h 时，EP-3 低中高剂量组均可极其显著的抑制小鼠的体温下降（P<0.01），优于阳性药盐酸氟西汀组（P<0.05）。

2.8.2 对利血平所致小鼠眼睑下垂变化的影响

实验结果见表 7，空白组小鼠的眼睑基本呈全开状态。与空白模型组相比，模型组小鼠在 1、3、5、7 h 时均出现极其显著的眼睑下垂（P<0.01）。与模型组相比，在注射利血平后 1 h 及 3 h，EP-3 中剂量组及盐酸氟西汀组可极其显著的拮抗利血平引发的小鼠眼睑下垂（P<0.01）。在 5 h、7 h 后，各给药组中只有氟西

汀组可缓解利血平诱导的小鼠的眼睑下垂症状 （P<0.05）。

表 6 EP-3 对利血平引起的体温下降的影响/℃

Table 6 Effects of EP-3 on reserpine-induced hypothermia in mice

组别	剂量/(mg/kg)	N	注射利血平后不同时间内小鼠体温				
			0 h	1 h	3 h	5 h	7 h
Control	-	10	35.68±0.13	35.78±0.19	34.34±0.24	34.39±0.28	35.55±0.18
Model	-	10	35.70±0.17	34.79±0.31$^{\#}$	31.93±0.44$^{\#\#}$	31.46±0.31$^{\#\#}$	30.36±0.24$^{\#\#}$
EP-3-Low	20	10	35.40±0.17	34.67±0.24	33.62±0.19**	31.31±0.45	31.94±0.30**
EP-3-Mid	40	10	35.51±0.14	34.78±0.21	34.76±0.47**	31.27±0.45	33.11±0.60**
EP-3-High	80	10	35.64±0.11	34.61±0.22	33.03±0.81*	32.33±0.53*	32.72±0.54**
Fluoxetine	10	10	35.34±0.17	35.66±0.19*	33.63±0.16**	32.56±0.38*	31.75±0.48*

注：N 代表每组测定小鼠的只数；#表示与空白对照组相比，$^{\#}$P<0.05，差异显著；$^{\#\#}$P<0.01，差异极其显著；*表示与模型组相比，*P<0.05，差异显著；**P<0.01，差异极其显著。

表 7 EP-3 对利血平引起小鼠眼睑下垂变化的影响

Table 7 Effects of EP-3 on reserpine-induced potsis in mice

组别	剂量/(mg/kg)	N	注射利血平后不同时间内小鼠眼睑下垂度			
			1 h	3 h	5 h	7 h
Control	-	10	0	0	0	0
Model	-	10	2.42±0.40$^{\#\#}$	3.21±0.33$^{\#\#}$	3.41±0.40$^{\#\#}$	3.44±0.27$^{\#\#}$
EP-3-Low	20	10	2.04±0.37	2.92±0.28	3.62±0.22	3.03±0.39
EP-3-Mid	40	10	1.06±0.26**	1.90±0.31**	3.60±0.29	2.81±0.39
EP-3-High	80	10	2.01±0.26	2.94±0.28	3.72±0.15	3.62±0.22
Fluoxetine	10	10	1.03±0.21**	1.82±0.25**	2.33±0.26*	2.40±0.31*

注：N 代表每组测定小鼠的只数；#表示与空白对照组相比，$^{\#}$P<0.05，差异显著；$^{\#\#}$P<0.01，差异极其显著；*表示与模型组相比，*P<0.05，差异显著；**P<0.01，差异极其显著。

2.8.3 对利血平所致小鼠运动不能变化的影响

表 8 EP-3 对利血平引起小鼠运动不能的影响

Table 8 Effects of EP-3 on reserpine-induced akinesia in mice

组别	剂量/(mg/kg)	N	注射利血平后不同时间内小鼠出圈数/只			
			1 h	3 h	5 h	7 h
Control	-	10	10	10	10	10
Model	-	10	4$^{\#\#}$	3$^{\#\#}$	3$^{\#\#}$	2$^{\#\#}$
EP-3-Low	20	10	6	4	3	4
EP-3-Mid	40	10	5	6	3	6
EP-3-High	80	10	6	7	6	4
Fluoxetine	10	10	8*	7	7	6

注：N 代表每组测定小鼠的只数；#表示与空白对照组相比，$^{\#}$P<0.05，差异显著；$^{\#\#}$P<0.01，差异极其显著；*表示与模型组相比，*P<0.05，差异显著；**P<0.01，差异极其显著。

实验结果见表 8，与空白组相比，模型组小鼠的出圈只数极其显著降低（P<0.01），表明注射利血平后会导致小鼠运动能力的下降。各给药组均可以可提高小鼠出圈数量，但与模型组相比，EP-3 各剂量组均无显著性差异（P>0.05），氟西汀组只在注射利血平后第 1 h 时的出圈数量具有显著性差异（P<0.05）。

利血平是一种治疗高血压的药物，腹腔注射利血平后可引发单胺能神经递质耗竭，引发小鼠出现眼睑下垂、肛温下降和运动不能等症状，从而模拟抑郁症。上述症状分别可被 α-肾上腺素受体激动剂、β 肾上腺素受体激动剂或 5-HT 受体激动剂及多巴胺受体激动剂所拮抗。本实验结果显示，EP-3 低中高剂量可逆转利血平诱导的肛温下降；EP-3 中剂量能拮抗小鼠眼睑下垂；EP-3 低中高剂量均可一定程度上缓解利血平引起的运动不能症状。推测 EP-3 的抗抑郁作用可能涉及 NE、5-HT 和多巴胺能等系统。

3 结论

根据开场实验，强迫游泳实验，获得性无助实验，利血平递质耗竭实验，5-HTP 诱导的甩头实验，L-Dopa 诱导的奔跑实验以及可乐定诱导的打斗实验等多种抑郁模型实验可以确定三七叶总皂苷的酶解产物 EP-3 具有良好的抗抑郁作用，其作用机制可能涉及 5-HT、NE 和 DA 等单胺能神经递质或其受体。EP-3 可望开发成疗效明确，多重起效的抗抑郁中药新药或者保健

食品。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2010
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of People's Republic of China [M]. Beijing: China medical science press, 2010

[2] Haixia Dang, Ying Chen, Xinmin Liu, et al. Antidepressant effects of ginseng total saponins in the forced swimming test and chronic mild stress models of depression [J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2009, 33: 1417-1424

[3] Noriko Yamada, Hiroaki Araki, Hiroyuki Yoshimura. Identification of antidepressant-like ingredients in ginseng root (*Panax ginseng* C.A. Meyer) using a menopausal depressive-like state in female mice: participation of 5-HT_{2A} receptors [J]. Psychopharmacology, 2011, 216: 589-599

[4] Jihong Cui, Lingxi Jiang, Hui Xiang. Ginsenoside Rb_3 exerts antidepressant-like effects in several animal models [J]. Journal of Psychopharmacology, 2012, 26(5): 697-713

[5] 周家明,崔秀明,曾鸿超,等.三七茎叶的综合开发利用[J].现代中药研究与实践,2009,23(3):32
Zhou Jia-ming, Cui Xiu-ming, Zeng Hong-chao, et al. Comprehensive development and utilization of the caudexes and leaves from Panax notoginseng [J]. Research and practice of Chinese medicines, 2009, 23(3):32

[6] Tianxiu Qian, Zongwei Cai. Biotransformation of ginsenosides Rb_1, Rg_3 and Rh_2 in rat gastrointestinal tracts [J]. Chinese Medicine, 2010, 5(19): 1-8

[7] Chang-Su Park, Mi-Hyun Yoo, Kyeong-Hwan Noh, et al. Biotransformation of ginsenosides by hydrolyzing the sugar moieties of ginsenosides using microbial glycosidases [J]. Appl. Microbiol. Biotechnol., 2010, 87: 9-19

[8] 姜彬慧,韩颖,赵余庆,等.酶转化三七叶总皂苷制备人参皂苷 C-K 的工艺优化[J].中草药,2004,35(9):986-988
Jiang Bin-hui, Han Ying, Zhao Yu-qing, et al. Optimization of enzymatic translation for preparation ginsenoside compound K in total saponins of Panax notoginseng [J]. Chinese traditional and herbal drugs, 2004, 35(9): 986-988

[9] Porsolt R D, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments [J]. Nature, 1977, 266: 730-732

[10] Steru L, Chermat R, Thierry B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice [J]. Psychopharmacology, 1985, 85: 367-370

[11] Hui Xiang, Yingxue Liu, Baibing Zhang, et al. The antidepressant effects and mechanism of action of total saponins from the caudexes and leaves of *Panax notoginseng* in animal models of depression [J]. Phytomedicine, 2011, 18: 731-738

[12] Petty F, Kramer G, Wilson L, et al. Learned helplessness and in vivo hippocampal norepinephrine release [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1993, 46(1): 231-235

[13] Sherman A D, Petty F. Additivity of neurochemical changes in learned helplessness and imipramine [J]. Behavioral and Neural Biology, 1982, 35(4): 344-353