·短篇论著·

中医五行音乐对抑郁模型小鼠行为及脑内5-羟色胺和去甲肾上腺素影响的研究*

程虹毓[1] 熊浩仲[2] 朱继孝[3,4] 徐 帆[1] 李 磊[3]

抑郁症是一种常见的心境障碍,严重损害患者的社会功能且复发率高。据WHO测算,抑郁症占全球疾病负担的4.4%,在全球疾病负担排名中位列第四。抑郁症的发病率大约为5%—13%[1]。到2020年,在世界范围内抑郁症将成为除缺血性心脏病以外负担最重的一种疾病[2]。在我国,精神障碍和自杀所占总疾病负担的比例位列第一[3],总的经济负担接近了千亿元人民币[4]。

传统医学认为抑郁症发病与心、肝、脾、肾等脏腑功能失调有关,其中"思伤脾、恐伤肾"为主要病理机制。音乐疗法作为一种自然疗法,具有经济、便捷、无创伤性及无副反应等优势,目前在精神疾病的临床应用中已逐渐引起重视。本研究选用五行音乐中宫调和羽调音乐进行研究,通过五行音乐对抑郁模型小鼠的行为学及其脑内5-羟色胺(5-hydro-xytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)含量的影响,探讨传统中医理论指导下的音乐疗法治疗抑郁症的作用机制,以期建立一种中医与音乐治疗结合研究的新方法,为中医基础研究提供一种新手段。

1 材料与方法

1.1 材料

昆明种小鼠,SPF级,雄性,100只,体重18—22g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号SCXK(湘)2011-0003。

盐酸氟西汀片(批号STBB3425,常州四药制药有限公司);5-HT测试盒(批号20131020)、NA测试盒(批号20131022)均购自南京建成生物工程研究所;其余试剂均为国产分析纯。

高速冷冻离心机(Beckman Allegra64R);UV-2100紫外分光光度仪(北京瑞利分析仪器公司);BS224S型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); HDR-CX510E 高清数码摄像机(索尼公司);Forma-86C超低温冰箱(美国Thermo公司)。

1.2 小鼠抑郁症模型的建立

采用慢性刺激复制抑郁症模型。小鼠接受30d慢性应激刺激,刺激方式包括:禁饮禁食24h、鼠笼倾斜45° 24h、夹尾1min、湿垫料24h、4℃冰水游泳5min、45℃热环境5min、通宵照明、间歇照明18h(光/暗周期为2h/2h,时间为20:00—8:00)、水平振荡3min、120db噪音1h共10种,每天随机安排一种刺激方式,每种方式出现3次,同种刺激在4天内不连续出现。

1.3 动物分组及治疗

小鼠悬尾实验:50只小鼠随机分为空白对照组、模型组、阳性药物组、五行音乐治疗组、五行音乐治疗+药物组。除空白对照组外,其余组均按慢性刺激造模。每天8:00,空白对照组和模型组小鼠按15ml/kg剂量灌胃生理盐水,阳性药物氟西汀按30mg/kg剂量灌胃,五行音乐治疗组放入密闭空间,屋内安静,避光,采用中华医学音像出版社出版的《五行音乐》CD,选择宫调与羽调音乐,用电脑播放,音量以人感受舒适为度。每次播放一种调式,定时45min,每天1 次,两种调式交替应用。五行音乐治疗+药物组与五行音乐治疗组一并放入密闭空间,按30mg/kg剂量灌胃氟西汀,并接受五行音乐治疗。小鼠强迫游泳实验:另取50只小鼠,分组及治疗同悬尾实验。

1.4 评价指标

小鼠悬尾实验:分别于第1、7、14、21、30d药物灌胃或音乐治疗结束后30min将小鼠尾巴用胶带固定悬挂起来,小鼠的尾巴尖端到地面的距离在30cm左右。每只小鼠单独的接受悬尾实验,以防止动物之间的干扰。实验持续6min,全程通过高清数码摄像机记录实验过程,统计后4min内小鼠不动的总时间。

小鼠强迫游泳实验:分别于第1、7、14、21、30d药物灌胃或音乐治疗结束后30min,将小鼠放置于水深10cm、水温

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.07.017
*基金项目:江西省卫生厅中医药科研计划项目(2013B004)
1 江西中医药大学人文学院,南昌,330004; 2 江西中医药大学基础医学院; 3 江西中医药大学中药资源与民族药研究中心;
4 通讯作者
作者简介:程虹毓,女,硕士,讲师; 收稿日期:2014-04-19

25℃的上方开口的圆柱形玻璃容器之中,容器的容积为2500ml,高度和内径分别是20cm和14cm。实验持续6min,全程通过高清数码摄像机记录实验过程,统计后4min内小鼠不动的总时间。

脑内5-羟色胺、去甲肾上腺素含量的测定:小鼠悬尾实验第30d,将小鼠处死,迅速分离小鼠全脑,去除小脑及脑干后匀浆,4℃ 3000r/min离心l0min,放置-20℃冰箱保存,采用试剂盒测定小鼠脑内5-HT及NE的含量。

1.5 统计学分析

统计学分析采用SPSS18.0软件,进行t检验。

2 结果

2.1 五行音乐治疗对抑郁症小鼠悬尾不动时间的影响

见表1。空白对照组小鼠悬尾不动时间在各时间点均无明显变化,差异无显著性意义。与空白对照组比较,模型组小鼠悬尾不动时间均显著延长($P<0.01$)。与模型组比较,五行音乐治疗7d后小鼠悬尾不动时间显著缩短($P<0.05$),五行音乐治疗14、21、30d,小鼠悬尾不动时间与模型组相比有极显著差异($P<0.01$)。氟西汀组、五行音乐治疗和氟西汀联合治疗组与模型组相比,各时间点小鼠悬尾不动时间均有极显著延长($P<0.01$)。

2.2 五行音乐治疗对抑郁症小鼠强迫游泳不动时间的影响

见表2,空白对照组小鼠游泳不动时间在各时间点均无明显变化,差异无显著性意义。与空白对照组比较,模型组小鼠游泳不动时间均显著延长($P<0.01$)。与模型组比较,五行音乐治疗7d后小鼠游泳不动时间显著缩短($P<0.05$),五行音乐治疗14、21、30d,小鼠游泳不动时间与模型组相比有极显著差异($P<0.01$)。氟西汀组、五行音乐治疗和氟西汀联合治疗组与模型组相比,治疗1d小鼠游泳不动时间有显著延长($P<0.05$),治疗7、14、21、30d,小鼠游泳不动时间有极显著延长($P<0.01$)。

2.3 五行音乐治疗对抑郁症小鼠脑内5-HT和NE的影响

见表3,与空白对照组比较,模型组5-HT和NE含量均显著减少($P<0.01$,$P<0.05$)。与模型组比较,音乐治疗组5-HT和NE含量显著增加($P<0.05$)。氟西汀组、五行音乐治疗和氟西汀联合治疗组与模型组相比,5-HT和NE含量均显著增加($P<0.01$,$P<0.05$)。

表1 音乐治疗对抑郁症小鼠悬尾实验不动时间的影响 ($\bar{x}\pm s$,n=10)

组别	例数	悬尾实验				
		第1天	第7天	第14天	第21天	第30天
空白对照组	10	53.74±10.79	52.97±8.43	50.23±6.79	48.33±8.70	55.76±10.91
模型组	10	73.45±13.62①	80.74±12.33①	82.61±10.69①	83.26±11.88①	87.45±10.55①
氟西汀组	10	49.46±7.15③	25.46±3.97③	26.70±4.08③	23.59±4.52③	25.01±5.99③
五行音乐治疗组	10	75.78±10.45	65.30±9.08②	42.05±7.16③	39.40±7.10③	37.53±6.41③
五行音乐治疗+氟西汀组	10	45.35±7.55③	22.09±4.10③	23.58±5.47③	20.17±3.44③	20.71±4.05③

与空白对照组比较:①$P<0.01$;与模型组比较:②$P<0.05$,③$P<0.01$

表2 音乐治疗对抑郁症小鼠强迫游泳实验不动时间的影响 ($\bar{x}\pm s$,n=10)

组别	例数	悬尾实验				
		第1天	第7天	第14天	第21天	第30天
空白对照组	10	80.41±17.13	76.51±14.50	79.02±16.22	77.44±18.16	82.35±19.25
模型组	10	104.05±22.60①	116.40±25.90②	133.04±23.01②	138.49±28.97②	140.61±24.33②
氟西汀组	10	85.14±15.76③	80.13±17.99④	82.19±14.38④	78.40±12.45④	77.33±15.02④
五行音乐治疗组	10	102.75±20.31	88.16±18.47③	90.77±16.55④	88.55±18.04④	82.31±20.44④
五行音乐治疗+氟西汀组	10	84.22±19.60③	78.14±16.52④	76.55±18.47④	73.10±14.33④	74.35±15.88④

与空白对照组比较:①$P<0.05$,②$P<0.01$;与模型组比较:③$P<0.05$,④$P<0.01$

表3 音乐治疗对抑郁症小鼠脑内单胺神经递质含量的影响 ($\bar{x}\pm s$,n=10)

组别	例数	5-HT (ng/g)	NE (ng/g)
空白对照组	10	754.1±64.12	382.1±33.5
模型组	10	495.6±34.59②	352.4±45.7①
氟西汀组	10	725.8±79.2④	394.5±40.9③
五行音乐治疗组	10	660.5±73.9③	388.7±42.7③
五行音乐治疗+氟西汀组	10	780.3±84.3④	402.7±39.9③

与空白对照组比较:①$P<0.05$,②$P<0.01$;与模型组比较:③$P<0.05$,④$P<0.01$

3 讨论

在中国古代的中医文献中,抑郁症属于中医“郁证”范畴,抑郁症的病因病机主要是七情所伤导致肝失疏泄、脾失健运、心失所养、肾精亏虚,涉及心、肝、脾、肾、肺多脏。因此,中医治疗抑郁症也多从五脏论治,由疏肝理气、清肝泻火、化痰开郁、补益心脾、滋养肝肾等方面着手,并取得良好临床效果[5—6],但中医治疗抑郁症同时也存在起效慢、机制不明确、疗效较西药差等缺点。

现代研究表明,音乐可以抑制肾上腺素和去甲肾上腺素

的分泌[7]。诱导外周生成和释放一氧化氮[8],还可上调疼痛患者的内啡肽水平,下调正常人的内啡肽水平[9]等。而音乐的心理效应可能是通过伏核与腹侧被盖区多巴胺的释放产生的,心理状态的改变可能是音乐治疗心理性疾病的基础[10]。目前音乐治疗在国外已在多种疾病的康复中得到广泛应用且效果显著[11]。国内近年有研究采用音乐治疗焦虑症患者、脑卒中后抑郁患者、ICU患者症状均得到一定程度的缓解[12—15],认为音乐治疗可以改善患者的抑郁情绪,增强主观意志活动[16],调动患者的积极性,激发患者的情绪,增强患者的自信心,提高应激能力[17—18]。

中医早有"五音疗疾"的记载,《黄帝内经》中指出,角为木音,徵为火音,宫为土音,商为金音,羽为水音,表明五音(宫、商、角、徵、羽)与五行(土金木火水)、五脏(脾、肺、肝、心、肾)、五志(思、忧、怒、喜、恐)相对应的关系。"宫调"为长夏音,五行属土,主化,通于脾,具有养脾健胃、补肺利肾、泻心火的作用;"羽调"为冬音,五行属水,主藏,通于肾,具有养阴、保肾藏精、补肝利心、泻肺火的作用[19]。本研究采用五行音乐中的"宫调"和"羽调"治疗小鼠抑郁症,结果显示音乐治疗7天,抑郁症小鼠悬尾和强迫游泳实验不动时间均显著缩短,差异有显著性,随着治疗时间的延长,第14、21、30d,治疗组小鼠悬尾和强迫游泳实验不动时间与模型组相比有极显著差异,表明音乐治疗具有抗抑郁作用。但相较于阳性药氟西汀,音乐治疗起效慢,治疗效果也不如氟西汀。五行音乐治疗与氟西汀联合治疗起效快,治疗效果较音乐治疗和氟西汀单用均更好。

以体内单胺类神经递质功能低下介导的情绪变化,尤其是抑郁产生的研究基础上提出的抑郁病程中单胺递质缺陷学说,已被目前学术界所公认[5—6]。多项研究表明,体内5-HT和NE的含量与抑郁症直接相关[7—8]。本研究结果表明音乐治疗能显著提高抑郁症小鼠脑内5-HT和NE的含量,提示音乐可能通过增加中枢神经系统中5-HT释放,增加下丘脑NE浓度,达到调节中枢神经递质的目的,从而发挥防治抑郁的作用,其作用机制尚待深入研究。

参考文献

[1] WHO. The world health report 2002-reducing risks, promoting healthy life[M]. Geneva: World Health Organization, 2002.

[2] Car1-Gerhard. Gottfries Late life depression[J]. Eur Arch Psychiatryclin Neurosic, 2001, 251(Suppl 2): 57—61.

[3] 朱新宇.青春期抑郁症的成因及对策[J].中小学心理健康教育, 2009,(7) : 35—37.

[4] 许峰. 归脾汤对抑郁模型大鼠脑内5-HT、NE影响的实验研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2012.

[5] 周仁义, 李淑英. 解郁活血法治疗抑郁症45例1临床观察[J]. 中医杂志, 2008, 49(1): 41—42, 52.

[6] 王玉锋, 侯公林. 温化痰湿法对实验性抑郁大鼠行为的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2009, 17(6): 753—755.

[7] Conrad C, Niess H, Jauch KW, et al. Overture for growth hormone: requiem for interleukin-6[J]. Crit Care Med, 2007, 35(12):2858—2859.

[8] Salamon E, Bemstein SR, Kim SA, et al. The effects of auditory perception and musical preference on anxiety in naïve human subjects[J]. Med Sci Monit, 2003,9(3): 396—399.

[9] Allmen G, Escher H, Wasem CH, et al. Importance of timing of music therapy in chemotherapy of cancer patients[J]. Praxis, 2004, 93(34): 1347—1350.

[10] Bressan RA, Crippa JA. The role of dopamine in reward and pleasure behavior: review of data from preclinical research[J]. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2005, 427(1): 14—21.

[11] Carr C, Ardenne P, Sloboda A, et al. Group music therapy for patients with persistent post-traumatic stress disorder-an exploratory randomized controlled trial with mixed methods evaluation[J]. Psychol Psychother, 2012, 85(2): 179—202.

[12] 祁静. 电针与五行音乐对焦虑模型大鼠行为学及神经递质5-HT的影响[D]. 贵阳中医学院. 2008.

[13] 李咏梅. 感受式音乐治疗对不同文化程度脑卒中后抑郁患者康复的干预效应[J]. 中国临床康复, 2002,6(19): 2952—2953.

[14] 韩斌如, 张琰, 王欣然. 音乐治疗对ICU术后患者焦虑抑郁的影响[J]. 护理学杂志, 2006,21(2): 7—9.

[15] 王朔, 龚传鹏, 朱军红, 等. 音乐治疗对抑郁症患者的康复作用[J]. 中国康复, 2012,27(6): 459—460.

[16] 陈蕾, 陶洪梅, 李红, 等. 音乐治疗干预自闭症儿童临床效果的实证研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(18): 2481—2482.

[17] 朱建中, 周兆新, 张恒. 音乐疗法对脑卒中后抑郁患者的康复作用[J]. 中国康复, 2010,25(6): 437—438.

[18] 姚聪燕. 音乐治疗在残障患者康复中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(7): 656—659.

[19] 李琳, 祁静. 五行音乐对焦虑模型大鼠行为学影响的研究[J]. 四川中医, 2009,27(7): 24—26.