

· 药理 ·

从BDNF/TrkB信号通路探讨温阳解郁法对二次打击小鼠 精神障碍易感性的影响

巩子汉^{1,2,3}, 杨婧雯⁴, 王英³, 梁文青⁵, 岳广欣^{6*}

(1. 宁夏回族自治区中医医院/宁夏回族自治区中医研究院, 银川 750021;

2. 宁夏医科大学附属自治区中医医院, 银川 750021;

3. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091;

4. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

5. 常州经开区横山桥人民医院, 江苏常州 213119;

6. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的:探讨温阳解郁法三方对母婴分离结合束缚应激的二次打击小鼠焦虑和抑郁样行为的作用机制。方法:仔鼠出生后随机分为空白组、母婴分离组、模型组、温阳组(5.85 g·kg⁻¹)、解郁组(12.03 g·kg⁻¹)、温阳解郁组(16.71 g·kg⁻¹)和氟西汀组(2.6 mg·kg⁻¹),于第5天(PD5)进行母婴分离,第21天(PD21)离乳并预防性给药,第90天(PD90)进行束缚应激。通过旷场实验、高架O迷宫实验和悬尾实验检测小鼠焦虑和抑郁样行为;高效液相-电化学(HPLC-ECD)法检测小鼠海马5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)等神经递质水平;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测5-羟色胺1A受体(5-HT_{1A}R)、血清素转运体(SERT)、单胺氧化酶A(MAOA)、糖皮质激素受体(GR)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、脑源性神经生长因子(BDNF)及其受体原肌球蛋白受体激酶B(TrkB)的mRNA表达水平;免疫组化(IHC)法检测5-HT_{1A}R、5-羟色胺2A受体(5-HT_{2A}R)、5-羟色胺2C受体(5-HT_{2C}R)、GR、促肾上腺皮质激素释放激素受体1(CRHR1)蛋白表达水平;全自动蛋白表达分析系统(Simple Wes)法检测海马BDNF及TrkB蛋白表达水平。结果:行为学实验中,与空白组比较,模型组小鼠旷场实验中运动距离和中央区穿越次数明显增加($P<0.05$, $P<0.01$),悬尾不动时间明显增加($P<0.05$);与模型组比较,解郁组、温阳解郁组和氟西汀组中央区穿越次数明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。与空白组比较,模型组小鼠海马肾上腺素(E)、DA含量明显下降($P<0.05$, $P<0.01$);与母婴分离组比较,模型组小鼠海马去甲肾上腺素(NE)、E和5-HT含量明显下降($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组比较,温阳组小鼠海马NE、DA、5-HT含量显著降低($P<0.01$),解郁组、温阳解郁组和氟西汀组小鼠海马E含量显著升高($P<0.01$)。与空白组和母婴分离组比较,模型组5-HT_{1A}R、SERT、MAOA、ACTH、CRH mRNA表达显著升高($P<0.01$),色氨酸羟化酶(TPH)、GR、BDNF、TrkB mRNA表达显著降低($P<0.01$),5-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R及5-HT_{2C}R蛋白表达水平明显升高($P<0.05$, $P<0.01$);与模型组比较,解郁组SERT、MAOA、CRH mRNA表达明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),TPH、BDNF、TrkB mRNA表达显著升高($P<0.01$),5-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R及5-HT_{2C}R蛋白表达明显降低($P<0.05$),GR蛋白表达显著升高($P<0.01$);温阳组ACTH mRNA表达显著升高($P<0.01$);氟西汀组MAOA、CRH mRNA表达明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),TPH、BDNF、TrkB mRNA表达显著升高($P<0.01$),5-HT_{2A}R蛋白表达显著降低($P<0.01$),GR蛋白表达明显升高($P<0.05$)。结论:温阳解郁法可改善二次打击小鼠焦虑和抑郁样行为,其机制可能与BDNF/TrkB通路及HPA轴和5-HT能系统有关。

[关键词] 温阳解郁; 二次打击; 焦虑和抑郁样行为; 脑源性神经生长因子原肌球蛋白受体激酶B(BDNF/TrkB)信号通路; 小鼠

[中图分类号] R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)19-0154-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260340

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20260211.1722.006>

[网络出版日期] 2026-02-12 10:07:24



[收稿日期] 2025-10-31

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82174251);北京市自然科学基金面上项目(7232300);宁夏自然科学基金项目(2024AAC03727, 2025AAC030484);宁夏回族自治区卫生健康系统科研项目(2024-NWZC-A010, 2026-NWZC-A012);宁夏回族自治区重点研发计划项目(2025BEG02009, 2025BEH04134)

[第一作者] 巩子汉,博士,副研究员,硕士生导师,从事情志病的中医药防治基础及方证相关研究, E-mail: 1217253647@qq.com

[通信作者] *岳广欣,博士,研究员,博士生导师,从事情志病的中医药防治基础及方证相关研究, Email: yuegx73@hotmail.com

Exploring Effect of Method of Warming Yang and Relieving Depression on Susceptibility to Mental Disorders in a Two-hit Mice via BDNF/TrkB Signaling Pathway

GONG Zihan^{1,2,3}, YANG Jingwen⁴, WANG Ying³, LIANG Wenqing⁵, YUE Guangxin^{6*}

(1. The Ningxia Hui Autonomous Region Chinese Medicine Hospital and Chinese Medicine Research Institute, Yinchuan 750021, China; 2. Ningxia Medical University Affiliated Autonomous Region

Traditional Chinese Medicine Hospital, Yinchuan 750021, China;

3. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

4. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 5. Hengshanqiao People's Hospital, Changzhou Economic Development Zone,

Changzhou 213119, China; 6. Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism underlying the effects of three formulas of the method of warming Yang and relieving depression on anxiety- and depression-like behaviors in the mice subjected to a two-hit paradigm of maternal separation (MS) combined with restraint stress (RS). **Methods:** Neonatal mice were randomly assigned into the following groups: Blank control, MS alone, model (MS+RS), warming Yang (WY, 5.85 g·kg⁻¹), relieving depression (RD, 12.03 g·kg⁻¹), warming Yang and relieving depression (WYRD, 16.71 g·kg⁻¹), and fluoxetine groups (2.6 mg·kg⁻¹). MS was conducted on postnatal day 5 (PD5). Weaning and preventive drug administration were carried out on PD21, and restraint stress was applied on PD90. Anxiety- and depression-like behaviors were assessed using the open field test (OFT), the elevated zero maze test and tail suspension test (TST). High-performance liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ECD) was employed to measure the levels of neurotransmitters, including 5-hydroxytryptamine (5-HT) and dopamine (DA), in the hippocampus. Real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) was used to detect the mRNA expression levels of 5-HT_{1A} receptor (5-HT_{1A}R), serotonin transporter (SERT), monoamine oxidase A (MAOA), glucocorticoid receptor (GR), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), corticotropin-releasing hormone (CRH), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and tyrosine kinase receptor B (TrkB). Immunohistochemistry (IHC) was applied to assess the protein expression levels of 5-HT_{1A}R, 5-HT_{2A} receptor (5-HT_{2A}R), 5-HT_{2C} receptor (5-HT_{2C}R), GR, and CRH receptor 1 (CRHR1). The protein expression levels of BDNF and TrkB in the hippocampus were measured using the fully automated protein expression analysis system (Simple Wes). **Results:** In the behavioral tests, compared with the blank control group, the model group exhibited significant increases in locomotor distance and central area crossings ($P<0.05$, $P<0.01$) in OFT, as well as a significant increase in immobility time in the TST ($P<0.05$). Compared with the model group, the RD, WYRD, and fluoxetine groups all showed significantly reduced central area crossings ($P<0.05$, $P<0.01$). Regarding neurotransmitter levels, compared with the blank control group, the model group had significantly decreased hippocampal epinephrine (E) and dopamine (DA) content ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the MS group, the model group showed significant decreases in hippocampal norepinephrine (NE), E, and 5-HT content ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the model group, the WY group decreased hippocampal NE, DA, and 5-HT content ($P<0.01$), while the RD, WYRD, and fluoxetine groups exhibited significantly increased hippocampal E content ($P<0.01$). At the molecular level, compared with the blank control and MS groups, the model group showed significant increases in mRNA levels of 5-HT_{1A}R, SERT, MAOA, ACTH, and CRH ($P<0.01$), and significant decreases in mRNA levels of tryptophan hydroxylase (TPH), GR, BDNF, and TrkB ($P<0.01$). Protein expression of 5-HT_{1A}R, 5-HT_{2A}R, and 5-HT_{2C}R was also significantly elevated ($P<0.05$, $P<0.01$) in the model group. Compared with the model group, the RD group showed significant decreases in SERT, MAOA, and CRH mRNA ($P<0.05$, $P<0.01$), significant increases in TPH, BDNF, and TrkB mRNA ($P<0.01$), significantly reduced protein expression of 5-HT_{1A}R, 5-HT_{2A}R, and 5-HT_{2C}R ($P<0.05$), and significantly increased GR protein expression. The WY group showed a significant increase in ACTH mRNA expression ($P<0.01$). The fluoxetine group exhibited significant decreases in MAOA and CRH mRNA ($P<0.05$, $P<0.01$), significant increases in TPH, BDNF, and TrkB mRNA ($P<0.01$), significantly reduced 5-HT_{2A}R protein expression ($P<0.01$), and significantly increased GR protein expression ($P<0.05$). **Conclusion:** The method of warming Yang and relieving depression can ameliorate anxiety- and depression-like behaviors in two-hit mice. Its mechanism may be associated with the BDNF/TrkB signaling pathway, as well as the HPA axis and serotonergic system.

[Keywords] warming Yang and relieving depression; two-hit; anxiety- and depression-like behaviors; brain-derived neurotrophic factor (BDNF)/tyrosine kinase receptor B (TrkB) signaling pathway; mice

精神障碍是全球重大公共卫生挑战,其中抑郁与焦虑症的疾病负担尤重且持续增加^[1]。不良童年经历(ACEs)(18岁之前经历的创伤或压力性事件,包括虐待、忽视及家庭功能障碍等)^[2]可显著增加患抑郁症和焦虑症等精神障碍的风险,并且这种风险具有累积效应^[3-4]。因此探索ACEs增加成年期精神障碍易感性的机制,对寻找特异性靶标及早期干预精神障碍具有重要意义。母婴分离(MS)是模拟ACEs的经典动物模型,有研究在MS中观察到了海马可塑性变化^[5]。脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养因子家族的重要成员,其通过特异性结合并激活原肌球蛋白受体激酶B(TrkB)在神经元生长、分化及神经可塑性调节中发挥关键促进作用^[6]。BDNF还被报道在抑郁症患者海马中表达减少,BDNF/TrkB通路信号转导与抗抑郁药物作用相关^[7]。

中医理论认为抑郁症和焦虑症属于情志病范畴,皆与阴阳失衡、气机失调、脏腑功能紊乱等有关。《景岳全书·中兴论》言:“气为阳,阳主神也。”可见阳气与人的神志活动密切相关。肝肾阴阳互滋互制,若阳气不足则温煦、推动、兴奋等功能减弱,进一步可影响肝主疏泄的功能,导致气郁^[8-9]。抑郁症、焦虑症等精神障碍都有阳虚肝郁证^[10]。课题组前期应用温阳解郁法创制温阳解郁汤进行方证反证研究,发现母婴分离联合慢性束缚应激的“二次打击”小鼠模型的基础证候属性为阳虚肝郁证^[11]。中医证候研究提示肾虚证与促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(CORT)表达水平及下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)的功能有关^[12];肝郁证常见5-羟色胺转运体(SERT)、单胺氧化酶A(MAOA)、5-羟色胺_{1A}受体(5-HT_{1A}R)等微观指标变化^[13]。为进一步探究ACEs和成年精神障碍易感性之间的联系及温阳解郁法治疗情志病阳虚肝郁证的生物学内涵,笔者采用了MS和二次打击小鼠模型。通过行为学和BDNF/TrkB通路信号及阳虚肝郁证的微观指标检测,进一步探讨温阳解郁法对二次打击小鼠精神障碍易感性的作用机制。以期为中医专病专方、精准干预、截断扭转提供基础实验数据。

1 材料

1.1 动物 SPF级2月龄C57BL/6J小鼠,50只,体重质量(20±2)g,雌性40只,雄性10只,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2021-0006,饲养于中国中医科学院中医基础理论研究所清洁级动物房,许可证号SYXK(京)2021-

0017。

1.2 伦理 动物饲养、实验操作均严格按照中国中医科学院中医基础理论研究所伦理委员会要求进行,动物实验伦理批准文号IBTCMCACMS-21-2105-05。

1.3 药物及试剂 北柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、薄荷、炙甘草、仙茅、炙淫羊藿、制巴戟天、黄柏、知母均购自北京仟草中药有限公司,货号分别为211009009、210811011、210826004、210801002、210716002、210825004、210908006、210227005、210316003、210414006、210309004、210423003,由中国中医科学院中医基础理论研究所岳广欣研究员鉴定符合2025年版《中华人民共和国药典》相关要求。盐酸氟西汀胶囊(礼来苏州制药有限公司,货号20160029);去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)对照品[西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司,货号分别为A9512、I5627、H8502、H9523];糖皮质激素受体(GR)抗体(美国Abcam公司,货号ab183127);CRH受体1(CRHR1)、5-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R抗体[赛默飞世尔科技(中国)有限公司,货号分别为PAG-27121、PA5-95035、MA5-32717];5-HT_{2C}R抗体(美国MercK公司,货号MABNI595);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号10494-1-ap);抗兔二抗[普诺森生物科技(上海)有限公司,货号042-206];GoScript™ Reverse Transcription System、GoTaq® qPCR and RT-qPCR Systems(北京生物技术有限公司,货号分别为A5001、A6002);TRIzol试剂(法国Invitrogen公司,货号15596026)。

1.4 仪器 3K15型超速低温离心机(德国Sigma公司);Eclipse E100型光学显微镜(日本尼康公司);AperioVersa 8型全自动明场荧光全切片成像分析系统(德国Leica公司);CFX96型实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)仪(美国Bio-Rad公司);全自动蛋白质印记定量分析系统(Protein simple)[WES普诺森生物科技(上海)有限公司];DECADE II型电化学检测器(荷兰Antec公司);高效液相-电化学(HPLC-ECD)检测系统(荷兰Antec公司);自制旷场箱(40 cm×40 cm×35 cm)。

2 方法

2.1 动物模型制备及分组 母婴分离动物模型^[14]:将C57BL/6J小鼠雌、雄小鼠按4:1数量进行混居繁殖。以仔鼠出生日记为PD0,于PD5~PD14进行母

婴分离,先将母鼠移至新笼,再将仔鼠移至分离盒后置于孵育箱, $8\text{ h}\cdot\text{d}^{-1}$,共10 d。后继续饲养至PD21离乳,选取雄性小鼠纳入后续实验。“二次打击”动物模型^[14]:将经母婴分离的雄性小鼠饲养至90 d龄,使用预处理的50 mL离心管作为束缚装置对小鼠进行束缚应激, $3\text{ h}\cdot\text{d}^{-1}$ 。未进行母婴分离的小鼠作为空白组,经过母婴分离的小鼠为母婴分离组,将二次打击小鼠随机分为模型组、温阳组、解郁组、温阳解郁组、氟西汀组,共7组,每组15只。温阳、解郁、温阳解郁方及氟西汀组小鼠分别给予二仙汤、逍遥散、温阳解郁方及氟西汀药混饲料干预。

2.2 药物制备和给药方法 逍遥散出自《太平惠民和剂局方》、二仙汤出自上海中医学院《中医方剂临床手册》,其组成如下,逍遥散:柴胡15 g、当归15 g、白芍15 g、白术15 g、茯苓15 g、生姜5 g、薄荷5 g、炙甘草7.5 g;二仙汤:仙茅9 g、淫羊藿9 g、巴戟天9 g、当归9 g、知母4.5 g、黄柏4.5 g;温阳解郁方为二方合方。上述药物加入10倍量水浸泡30 min,武火煮开后文火煎煮1.5 h取滤液,再加入8倍量水,合并2次滤液后水浴浓缩并干燥,制成药粉于4℃冰箱中备用。逍遥散、二仙汤及温阳解郁方的出膏率分别为25.4%、26.9%及27.3%。

按成年小鼠进食量($5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$),将饲料打粉,按70 kg成人与20 g小鼠之间的体表面积折算法计算小鼠给药剂量,将药粉按照逍遥散($23.40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、二仙汤($48.10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、温阳解郁方($66.82\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)及氟西汀($10.40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的用药剂量混入饲料粉末中,烘干、压条,制备药混饲料^[15]。

2.3 动物取材 行为学实验结束后,以1%戊巴比妥钠按照 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉小鼠,部分灌注后取全脑于4%多聚甲醛中固定;部分取全脑于冰上分离海马-80℃保存备测。

2.4 指标检测

2.4.1 行为学检测 旷场实验(OFT):在小鼠适应实验室环境后,将小鼠放入旷场箱($40\text{ cm}\times 40\text{ cm}\times 35\text{ cm}$)中心点,设中心点附近 $20\text{ cm}\times 20\text{ cm}$ 区域为中央区,记录前5 min小鼠运动总长度、中央区进入次数、中央区停留时间。小鼠间用75%乙醇清洁旷场箱。采用TopScan Version 2.0软件进行行为学数据分析。高架O迷宫实验(EZM):O迷宫外径65 cm,内径60 cm,高60 cm,实验时首先将小鼠放置于开放臂,面向闭合臂,让其在安静环境下自由活动5 min,最后统计小鼠开放臂和闭合臂的停留时间、开放臂和闭合臂的进入次数及运动总路程。悬

尾实验(TST):距小鼠尾尖1 cm处使用3M医用胶带固定,使其头部向下悬挂并距离地面60 cm,计时6 min,在后4 min记录小鼠的不动时间。使用XR-XQ202型SuperFst悬尾实验分析软件记录小鼠不动时间。

2.4.2 HPLC-ECD法检测小鼠海马神经递质含量

小鼠海马组织匀浆后离心,取20 μL 上样。流动相 $90\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠, $50\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 一水柠檬酸, $1.7\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 1-辛烷磺酸钠, $50\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 乙二胺四乙酸(EDTA),10%乙腈。流速 $0.3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$;进样量20 μL ;Quatro S C_{18} 色谱柱($150\text{ mm}\times 2.1\text{ mm}$,3 μm);柱温35℃。由Clarity™ 6.2软件自动计算出各物质含量的检测值,计算各组织单胺类神经递质的实际含量,公式:神经递质实际值=(内标加入量20 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) $\times$ 递质测量值 $\times$ (蛋白沉淀液加入量0.4 mL)/内标测量值 $\times$ 脑组织质量(20 mg)。

2.4.3 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测小鼠海马HPA轴、5-HT系统、BDNF通路相关mRNA表达水平 TRIzol法提取小鼠海马总RNA,检测浓度后进行逆转录。PCR扩增ACTH、CRH、MAOA、SERT、5-HT_{1A}R、色氨酸羟化酶(TPH)、GR基因片段(引物由上海生工有限公司设计合成),以GAPDH作为内参。反应条件:95℃预变性100 s,95℃变性15 s,60℃退火55 s,循环42次,终末延伸65℃5 s,95℃。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算各mRNA相对表达量,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列见表1。

2.4.4 免疫组化(IHC)法检测小鼠海马HPA轴、5-HT系统、BDNF通路相关蛋白表达水平 脑组织切片,通透、封闭后孵育一抗过夜,GR(1:2 000)、5-HT_{1A}R(1:1 000)、5-HT_{2A}R(1:1 000)、5-HT_{2C}R(1:200)、CRHR1(1:1 000)。二抗4 h后加入Elite ABC工作液,随后显色。采用全自动明场荧光全切片成像分析系统采集图像,Image J进行数据分析。

2.4.5 全自动蛋白表达分析系统(Simple Wes)检测小鼠海马BDNF通路相关蛋白表达水平 放射免疫沉淀法(RIPA)裂解小鼠海马组织提取蛋白,二喹啉甲酸(BCA)法测定蛋白浓度。按照Simple Wes上机要求,依次配制并在上样板上加入缓冲液、抗体稀释液、链霉亲和素及发光液等。其中一抗稀释比例为GAPDH(1:8 000)、BDNF(1:200)、TrkB(1:20 000),二抗(1:5 000);取出毛细管放入Wes,运行程序。使用Compass for SW软件分析结果。

2.5 统计学处理 采用SPSS 24.0软件对以上实

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
GAPDH	上游 GGTGTCTCTCGCGACTTCA	183
	下游 TGGTCCAGGGTTTCTTACTCC	
ACTH	上游 CAGCAGATGACATCATTGACTG	103
	下游 GCATGGAAGATGGTGATGTAAC	
CRH	上游 CAGCCCTGAATTCTTGACAG	106
	下游 GACTTCTGTTGAGATTCCCCAG	
MAOA	上游 CAAGAGCCTGAGTCCAAGGATGTTT	106
	下游 ACAAAGCAGAGAAGGCCACAGAAG	
TPH	上游 GATCCCAAGATTGCCTGTAAAC	92
	下游 CGTCGTCGTGTCTTGGTTCTATGG	
SERT	上游 GAACAGGAGAAACAGAGGGCTGATG	127
	下游 AATGTTGCCAATCTATCTCATCG	
5-HT _{1A} R	上游 GTTCACGTAGTCTATAGGGTCG	234
	下游 ACTCCAAAGAATCCTTAGCTCC	
GR	上游 TATACAAGTCCATCACGCTTCC	90
	下游 CCCATGAAAGAAGTAAACGTCC	
BDNF	上游 CCTTATGTTTCTTCTCGTTGGG	205
	下游 CGTCGTCGTGTCTTGGTTCTATGG	
TrkB	上游 AGACAAACCCAAATTACCCTGA	80
	下游 ACTTTTGTTCTAGTATCCCCA	

验数据进行分析,所有结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐性者,组间比较采用单因素方差

表 3 温阳解郁法对各组小鼠 EZM 和 TST 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 3 Effect of method of Wenyang Jieyu on EZM, TST in each group of mice ($\bar{x} \pm s, n=15$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	EZM			TST/s
		运动距离/mm	开放臂穿越次数/次	开放臂停留时间/s	
空白组		8 046.13±985.52	18.20±5.74	64.75±14.65	126.93±16.70
母婴分离组		9 226.77±2 204.46	21.67±7.39	86.20±21.38	149.53±12.15
模型组		9 821.69±1 116.64 ¹⁾	23.87±5.81	66.45±13.59 ³⁾	145.00±20.27 ²⁾
温阳组	5.85	9 865.91±1 462.67	24.53±2.96	72.46±14.66	155.60±35.80
解郁组	12.03	9 375.59±606.27	21.20±7.88	75.63±10.36	140.73±22.26
温阳解郁组	16.71	9 900.81±1 089.40	22.40±7.35	75.86±31.12	145.73±21.86
氟西汀组	2.6×10 ⁻³	9 197.14±1 072.61	18.40±6.49	79.26±25.76	132.40±23.90

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与母婴分离组比较³⁾ $P<0.05$

3.2 温阳解郁法对二次打击小鼠海马单胺类神经递质含量的影响 与空白组比较,模型组小鼠海马 E、DA 含量明显降低($P<0.05, P<0.01$)。与母婴分离组比较,模型组小鼠海马 NE、E、5-HT 含量明显降低($P<0.05, P<0.01$)。与模型组比较,温阳组小鼠海马 NE、DA、5-HT 含量明显降低($P<0.05$),解郁组、

分析(One-way ANOVA),并进一步使用 Tukey 法进行两两比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 温阳解郁法对二次打击小鼠行为学的影响 与空白组比较,模型组小鼠 OFT 运动距离、中央区穿越次数、EZM 运动距离及悬尾不动时间明显增加($P<0.05, P<0.01$)。与母婴分离组比较,模型组小鼠 EZM 开放臂停留时间明显减少($P<0.05$)。与模型组比较,解郁组、温阳解郁组和氟西汀组 OFT 中央区穿越次数明显降低($P<0.05, P<0.01$)。见表 2、表 3。

表 2 温阳解郁法对各组小鼠 OFT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 2 Effect of method of Wenyang Jieyu on OFT in each group of mice ($\bar{x} \pm s, n=15$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	运动距离/mm	中央区穿越次数/次	中央区停留时间/s
空白组		13 756.13±1 871.80	24.80±11.28	30.26±12.55
母婴分离组		15 277.20±2 440.51	35.33±9.92	28.47±6.83
模型组		15 698.13±1 531.06 ¹⁾	35.60±9.44 ²⁾	24.73±10.98
温阳组	5.85	15 945.69±2 307.03	38.47±9.50	20.19±7.65
解郁组	12.03	14 537.36±1 625.88	22.53±8.02 ⁴⁾	26.87±9.80
温阳解郁组	16.71	15 110.82±2 327.56	20.40±7.29 ⁴⁾	24.23±13.28
氟西汀组	2.6×10 ⁻³	14 269.32±2 088.80	27.27±6.46 ³⁾	30.08±12.72

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$

温阳解郁组和氟西汀组小鼠海马 E 含量明显升高($P<0.05$)。见表 4。

3.3 温阳解郁法对二次打击小鼠海马 5-HT 能关键 mRNA 及蛋白表达的影响 与空白组和母婴分离组比较,模型组 5-HT_{1A}R、SERT 和 MAOA mRNA 表达显著升高($P<0.01$),TPH mRNA 表达显著降低

表 4 温阳解郁法对各组小鼠海马 NE、E、DA 及 5-HT 含量的影响 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 4 Effect of method of Wenyang Jieyu on contents of hippocampus NE, E, DA and 5-HT in each group of mice ($\bar{x}\pm s, n=8$) ng·g⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	NE	E	DA	5-HT
空白组		2 063.89±175.44	866.19±80.84	1 259.37±135.37	481.81±31.14
母婴分离组		2 161.42±204.50	1 048.59±98.34	1 174.53±115.18	522.06±29.94
模型组		1 917.91±246.74 ³⁾	540.06±47.57 ^{2, 4)}	1 124.04±83.26 ¹⁾	458.57±57.50 ⁴⁾
温阳组	5.85	1 512.28±231.42 ⁵⁾	500.74±41.66	988.78±113.79 ⁵⁾	383.71±44.23 ⁵⁾
解郁组	12.03	1 954.02±189.47	843.76±81.36 ⁵⁾	1 240.81±72.81	479.45±28.22
温阳解郁组	16.71	1 878.84±165.75	773.32±44.02 ⁵⁾	1 162.96±89.40	468.06±18.29
氟西汀组	2.6×10 ⁻³	2 032.73±278.09	839.13±103.91 ⁵⁾	1 230.11±127.58	494.41±38.22

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与母婴分离组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$;与模型组比较⁵⁾ $P<0.05$

($P<0.01$), 5-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R 和 5-HT_{2C}R 蛋白表达明显升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组比较, 解郁组 SERT、MAOA mRNA 明显降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), TPH 显著升高 ($P<0.01$), 5-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R 和

5-HT_{2C}R 蛋白表达明显降低 ($P<0.05$); 氟西汀组 MAOA mRNA 显著降低 ($P<0.01$), TPH mRNA 显著升高 ($P<0.01$), 5-HT_{2A}R 蛋白表达显著降低 ($P<0.01$)。见表 5、表 6、图 1-图 3。

表 5 温阳解郁法对各组小鼠海马 5-HT_{1A}R、SERT、MAOA 及 TPH mRNA 表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 5 Effect of method of Wenyang Jieyu on mRNA expressions of 5-HT_{1A}R, SERT, MAOA and TPH in hippocampus of mice in each group ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	5-HT _{1A} R	SERT	MAOA	TPH
空白组		1.00±0.10	1.00±0.05	1.00±0.07	1.00±0.03
母婴分离组		0.94±0.10	0.96±0.10	1.13±0.11	1.09±0.11
模型组		1.23±0.08 ^{1, 2)}	1.31±0.14 ^{1, 2)}	3.81±0.39 ^{1, 2)}	0.60±0.04 ^{1, 2)}
温阳组	5.85	1.30±0.15	1.38±0.12	4.60±0.20	0.54±0.05
解郁组	12.03	1.13±0.08	1.18±0.08 ³⁾	2.34±0.17 ⁴⁾	0.74±0.05 ⁴⁾
温阳解郁组	16.71	1.22±0.12	1.20±0.08	3.20±0.46	0.69±0.06
氟西汀组	2.6×10 ⁻³	1.18±0.11	1.23±0.10	2.59±0.21 ⁴⁾	0.83±0.08 ⁴⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.01$;与母婴分离组比较²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$

表 6 温阳解郁法对各组小鼠海马 CA3 区 5-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R 及 5-HT_{2C}R 蛋白表达水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=4$)

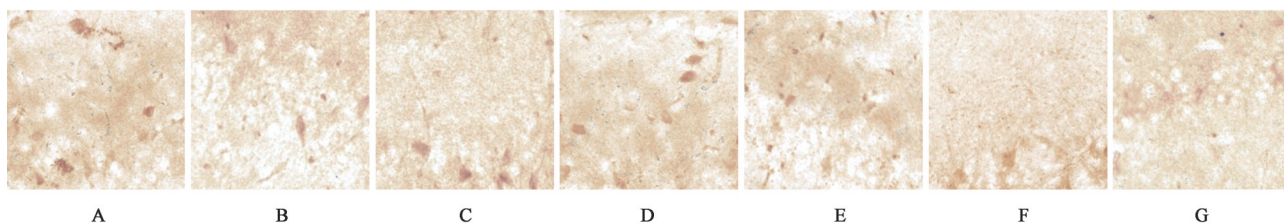
Table 6 Effect of method of Wenyang Jieyu on protein expressions of 5-HT_{1A}R, 5-HT_{2A}R and 5-HT_{2C}R in hippocampus of mice in each group ($\bar{x}\pm s, n=4$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	5-HT _{1A} R	5-HT _{2A} R	5-HT _{2C} R
空白组		2 607.75±329.45	2 672.08±369.10	2 299.67±527.39
母婴分离组		2 790.85±538.40	2 761.54±271.84	2 302.14±504.92
模型组		3 211.67±407.51 ^{1, 2)}	3 482.23±315.36 ^{1, 3)}	3 011.21±605.31 ^{1, 2)}
温阳组	5.85	3 157.05±444.23	3 061.69±349.88	2 757.47±550.29
解郁组	12.03	2 783.22±489.46 ⁴⁾	2 880.70±239.84 ⁴⁾	2 588.88±378.37 ⁴⁾
温阳解郁组	16.71	2 902.50±434.76	3 037.69±414.02	2 678.72±459.62
氟西汀组	2.6×10 ⁻³	2 873.63±451.16	2 783.41±384.17 ⁵⁾	2 511.85±443.30

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.01$;与母婴分离组比较²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$;与模型组比较⁴⁾ $P<0.05$,⁵⁾ $P<0.01$

3.4 温阳解郁法对二次打击小鼠 HPA 轴关键 mRNA 及蛋白表达水平的影响 与空白组及母婴分离组比较, 模型组小鼠海马 ACTH、CRH mRNA

表达显著升高 ($P<0.01$), GR 表达显著降低 ($P<0.01$)。与模型组比较, 温阳组 ACTH mRNA 表达显著升高 ($P<0.01$); 解郁组和氟西汀组 CRH mRNA 明



注:A.空白组;B.母婴分离组;C.模型组;D.温阳组;E.解郁组;F.温阳解郁组;G.氟西汀组(图2-图6同)

图1 温阳解郁法对各组小鼠海马CA3区5-HT_{1A}R表达的影响(IHC,×200)

Fig. 1 Effect of method of Wenyang Jieyu on expression of 5-HT_{1A}R in hippocampal CA3 region of mice in each group (IHC,×200)

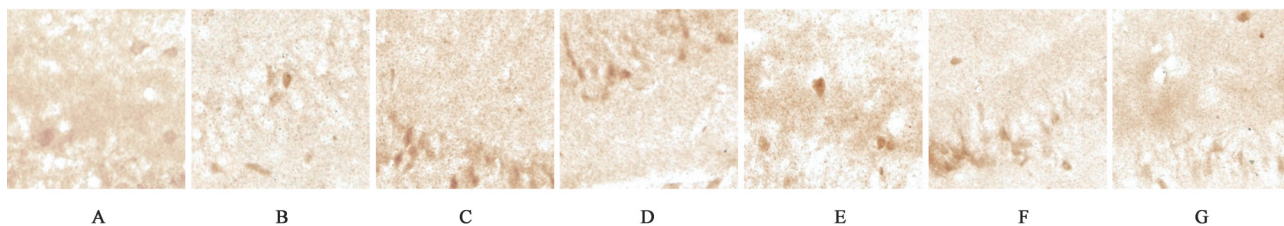


图2 温阳解郁法对各组小鼠海马CA3区5-HT_{2A}R表达的影响(IHC,×200)

Fig. 2 Effect of method of Wenyang Jieyu on expression of 5-HT_{2A}R in hippocampal CA3 region of mice in each group (IHC,×200)

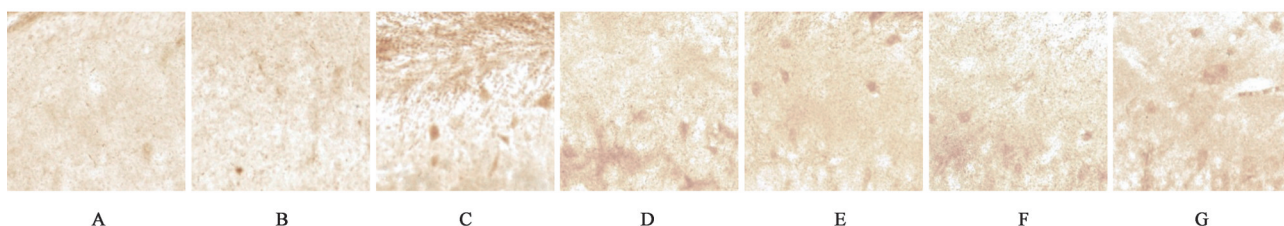


图3 温阳解郁法对各组小鼠海马CA3区5-HT_{2C}R表达的影响(IHC,×200)

Fig. 3 Effect of method of Wenyang Jieyu on expression of 5-HT_{2C}R in hippocampal CA3 region of mice in each group (IHC,×200)

显降低($P<0.05$),GR蛋白表达水平明显升高($P<0.05,P<0.01$)。见图4、图5、表7、表8。

3.5 温阳解郁法对各组小鼠海马BDNF、TrkB mRNA与蛋白表达的影响 与空白组及母婴分离

组比较,模型组小鼠海马BDNF、TrkB mRNA表达显著降低($P<0.01$),蛋白表达有下降趋势,差异无统计学意义。与模型组比较,解郁组及氟西汀组小鼠海马BDNF、TrkB mRNA表达显著升高($P<0.01$)。

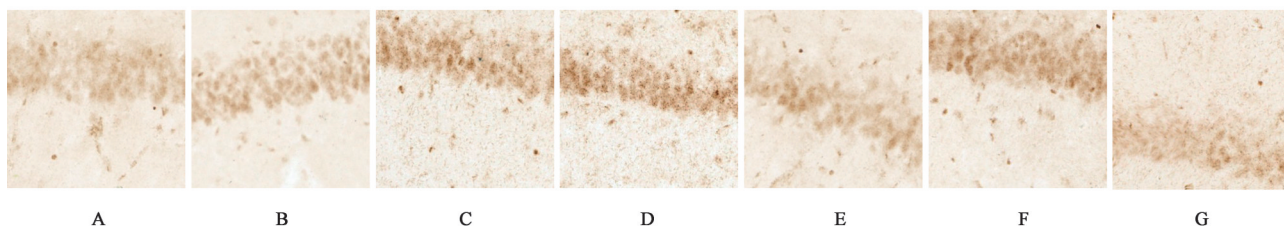


图4 温阳解郁法对各组小鼠海马CA3区GR表达的影响(IHC,×200)

Fig. 4 Effect of method of Wenyang Jieyu on expression of GR in hippocampal CA3 region of mice in each group (IHC,×200)

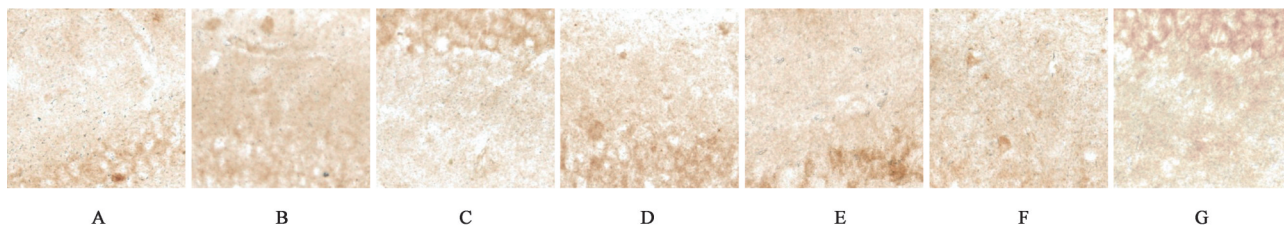


图5 温阳解郁法对各组小鼠海马CA3区CRHR₁表达的影响(IHC,×200)

Fig. 5 Effect of method of Wenyang Jieyu on expression of CRHR₁ in hippocampal CA3 region of mice in each group (IHC,×200)

表 7 温阳解郁法对各组小鼠海马 GR、ACTH 及 CRH mRNA 表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 7 Effect of method of Wenyang Jieyu on mRNA expressions of GR, ACTH, and CRH in hippocampus of mice in each group ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	GR	ACTH	CRH
空白组		1.00±0.05	1.00±0.08	1.00±0.03
母婴分离组		1.10±0.07	1.20±0.20	1.13±0.07
模型组		0.62±0.06 ^{1,2)}	2.85±0.18 ^{1,2)}	1.78±0.14 ^{1,2)}
温阳组	5.85	0.52±0.04	3.21±0.39 ⁴⁾	2.03±0.20
解郁组	12.03	0.73±0.09	2.07±0.20	1.41±0.10 ³⁾
温阳解郁组	16.71	0.60±0.04	2.31±0.44	1.81±0.16
氟西汀组	2.6×10 ⁻³	0.81±0.05	2.65±0.41	1.47±0.07 ³⁾

注:与空白组比较¹⁾P<0.01;与母婴分离组比较²⁾P<0.01;与模型组比较³⁾P<0.05,⁴⁾P<0.01

表 8 温阳解郁法对各组小鼠海马 CA3 区 GR 及 CRHR₁ 蛋白表达水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=4$)

Table 8 Effect of method of Wenyang Jieyu on protein expressions of GR and CRHR₁ in hippocampus of mice in each group ($\bar{x}\pm s, n=4$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	GR	CRHR ₁
空白组		729.12±289.84	2 725.62±407.62
母婴分离组		779.80±236.83	2 550.38±519.49
模型组		582.98±238.75	2 265.93±748.08
温阳组	5.85	574.57±208.84	1 930.57±338.81
解郁组	12.03	1 061.81±179.99 ²⁾	2 788.68±343.07
温阳解郁组	16.71	629.19±182.39	2 373.01±446.65
氟西汀组	2.6×10 ⁻³	986.81±393.37 ¹⁾	2 441.71±221.06

注:与模型组比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01

见图 6、表 9。

4 讨论

《灵枢·本神》有云“肾盛怒而不止则伤志,志伤则喜忘其前言。”说明精为神之宅,肾藏精,精舍志,

表 9 温阳解郁法对各组小鼠海马 BDNF 及 TrkB mRNA 与蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 9 Effect of method of Wenyang Jieyu on mRNA and protein expressions of BDNF and TrkB in hippocampus of mice in each group ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	BDNF mRNA	TrkB mRNA	BDNF/GAPDH	TrkB/GAPDH
空白组		1.00±0.03	1.00±0.09	0.94±0.12	0.96±0.10
母婴分离组		1.15±0.09	1.10±0.06	0.95±0.13	0.95±0.09
模型组		0.68±0.06 ^{1,2)}	0.63±0.07 ^{1,2)}	0.80±0.10	0.85±0.08
温阳组	5.85	0.57±0.12	0.56±0.04	0.72±0.08	0.76±0.08
解郁组	12.03	0.91±0.05 ³⁾	0.79±0.06 ³⁾	0.89±0.13	0.85±0.10
温阳解郁组	16.71	0.80±0.10	0.65±0.09	0.76±0.11	0.77±0.09
氟西汀组	2.6×10 ⁻³	1.01±0.07 ³⁾	0.79±0.07 ³⁾	0.84±0.13	0.84±0.10

注:与空白组比较¹⁾P<0.01;与母婴分离组比较²⁾P<0.01;与模型组比较³⁾P<0.01

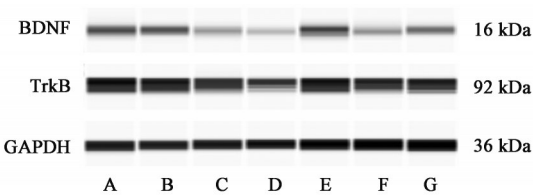


图 6 各组小鼠海马 BDNF、TrkB 蛋白表达电泳
Fig. 6 Electrophoresis of BDNF and TrkB proteins in hippocampus of mice in each group

肾精充盛,则表现为意志坚定,情绪稳定。若肾精不足,则表现出对外界事物的分析识别能力下降,精神萎靡不振,行动迟钝。肾为脏腑之本,肝肾同源,肝的功能正常有赖于肾精化生阴阳正常,肾虚会导致肝失疏泄,影响情志。课题组长期以来运用温阳解郁法治疗精神障碍阳虚肝郁证,认为情志病是由于阳气不足、气机不畅所致,临床治疗需要温补阳气、行气解郁^[14]。温阳解郁汤中仙茅、淫羊藿、巴戟天温补肾阳,知母、黄柏滋阴降火^[15];柴胡、当归、白芍疏肝解郁、养血柔肝,薄荷升散,以助肝体阴用阳之性^[16];白术、茯苓、生姜、炙甘草健脾和中,全方共奏补肾滋肝,解郁通阳之功。在本次实验中,模型组小鼠旷场实验运动距离和中央区穿越次数增加、悬尾不动时间增加,提示模型组小鼠徘徊、探索活动增加,处于过度警惕后回避的焦虑状态早期^[17],并出现了“行为绝望”的抑郁样行为。逍遥散、温阳解郁方和氟西汀都可缓解小鼠的紧张情绪,减轻小鼠的过度探索活动。

海马是对压力刺激较敏感且可塑性较强的大脑区域之一,抑郁症和焦虑症这两种常见精神障碍的病理生理中都存在海马神经功能障碍^[18]。ACEs 影响涉及情绪调节的大脑可塑性,与成人海马体积减小、BDNF 表达不足有关^[19-20]。本次研究发现模型组小鼠海马 BDNF、TrkB 显著降低,与另一项研

究在束缚应激(RS)小鼠中观察到焦虑样行为与BDNF下降一致^[21]。上调BDNF表达并调节其下游信号通路,可有效缓解由早期生活应激所诱发的小鼠焦虑与抑郁样行为,并改善海马区的结构异常^[22]。此外,研究发现MS小鼠成年后再次暴露于压力时的抑郁样行为与海马单胺类神经递质缺乏有关^[23],本次研究发现模型组小鼠海马单胺类神经递质NE、E、5-HT下降,与报道一致。从5-HT合成、释放、作用及代谢途径检测发现模型组小鼠TPH减少,SERT和MAOA mRNA表达升高,5-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R及5-HT_{2C}R蛋白表达也升高,提示5-HT合成能力下降、代谢增加,导致突触间隙中的5-HT功能降低,符合小鼠焦虑和抑郁样行为改变^[24]。还发现模型组小鼠HPA轴功能亢进,负反馈调节失调,表现为海马CRH、ACTH mRNA表达显著升高,GR显著下降。与另一项在焦虑和抑郁样行为小鼠中观察到的HPA轴高反应性结果一致^[25]。

温阳解郁方可增加小鼠海马E的含量。中医理论认为BDNF和单胺类神经递质表达异常与“肾阳不足,不能化生肾精以充养脑髓,导致脑失所养”有关^[26]。二仙汤温阳组降低小鼠海马NE、DA、5-HT含量,增加ACTH表达。HPA轴是维持内环境稳态、参与应激反应和情绪调节的核心神经内分泌系统,与“肾精具有抵御外邪”的功能有相似之处。逍遥散解郁组和氟西汀组都可调节模型小鼠神经递质和5-HT系统异常,改善GR和BDNF/TrkB表达,但逍遥散涉及的指标更多。5-HT系统紊乱可能与肝藏魂功能相关,符合肝调畅精神情志的功能活动^[27]。提示母婴分离结合成年后束缚应激14 d的二次打击小鼠模型表现的证候以“肝郁”为主,存在“阳虚”潜质。

综上所述,温阳解郁法在治疗早年不良经历增加精神障碍易感性时体现出了多途径、多靶点的独特优势,对阳虚肝郁证的作用机制可能与BDNF/TrkB通路及HPA轴和5-HT能系统有关。但本研究仍存在一定局限性,只观察了温阳解郁方在特定时间点对二次打击模型小鼠的干预效果,未来应进一步深入研究温阳解郁法的长期药理机制。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] FAN Y, FAN A, YANG Z, et al. Global burden of mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2021: Results from the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. BMC Psychiatry, 2025, 25(1):486.

- [2] LIPSKY R K, MCDONALD C C, SOUDERS M C, et al. Adverse childhood experiences, the serotonergic system, and depressive and anxiety disorders in adulthood: A systematic literature review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2022, 134: 104495.
- [3] HUGHES K, FORD K, BELLIS M A, et al. Health and financial costs of adverse childhood experiences in 28 European countries: A systematic review and Meta-analysis [J]. Lancet Public Health, 2021, 6(11): e848-e857.
- [4] ZHU S, CHENG S, LIU W, et al. Gender differences in the associations of adverse childhood experiences with depression and anxiety: A systematic review and Meta-analysis [J]. J Affect Disord, 2025, 378: 47-57.
- [5] DENG D, CUI Y, GAN S, et al. Sinisan alleviates depression-like behaviors by regulating mitochondrial function and synaptic plasticity in maternal separation rats [J]. Phytomed, 2022, 106: 154395.
- [6] QIU Y, ZHU L, CAI W, et al. Research progress on BDNF and depression [J]. ACS Chem Neurosci, 2025, 16(11): 2013-2023.
- [7] CASTRÉN E, MONTEGGIA L M. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action [J]. Biol Psychiatry, 2021, 90(2): 128-136.
- [8] 黄庆嘉, 吴林, 陈炜, 等. 从“阳虚为本, 气郁为标”探讨抑郁症 [J]. 四川中医, 2018, 36(12): 21-23.
- HUANG Q J, WU L, CHEN W, et al. Discussing depression from the perspective of "Yang deficiency as the root, Qi stagnation as the branch" [J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 2018, 36(12): 21-23.
- [9] 罗玮, 刘玲. 《黄帝内经》重阳思想在抑郁症低动力症状治疗中的应用 [J]. 吉林中医药, 2016, 36(3): 221-223.
- LUO W, LIU L. Zhongyang thought of Huangdi Neijing in low power symptoms of depression [J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2016, 36(3): 221-223.
- [10] 李阳, 赵钟辉, 于姚, 等. 近15年文献抑郁症中医证候及证候要素分布特点分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(6): 1-4.
- LI Y, ZHAO Z H, YU Y, et al. Analysis of literature of distribution characteristics of TCM syndromes and syndrome elements of depression in recent 15 years [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2025, 52(6): 1-4.
- [11] 巩子汉, 王英, 杨婧雯, 等. 二次打击致抑郁小鼠的证候属性及其机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 29-38.
- GONG Z H, WANG Y, YANG J W, et al. Syndromes and mechanisms of depression induced by second hit in mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(6): 29-38.
- [12] 黄宝玲, 胡毅龙, 杨晶莹, 等. 基于中西医临床病证特点的焦虑症动物模型分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16): 235-242.
- HUANG B L, HU Y L, YANG J Y, et al. Analysis of animal model of anxiety disorder based on clinical characteristics of syndromes in traditional Chinese and Western medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(16): 235-242.
- [13] 金航, 张惠云. 经前期综合征肝气郁证大鼠血清对海马神经

- 元 5-HT_{1A}R 信号转导通路的影响[J]. 中国药房, 2012, 23(7):577-580.
- JIN H, ZHANG H Y. Effect of serum from rats with premenstrual syndrome liver-Qi depression on 5-HT_{1A}R signal transduction pathway of hippocampal neurons[J]. Chin Pharm, 2012, 23(7):577-580.
- [14] GONG Z, YANG J, WANG Y, et al. The double-edged sword effect of adverse childhood experiences forging adult stress into depression and anxiety[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):43632.
- [15] 梁文青, 程凯, 巩子汉, 等. 基于突触可塑性的抑郁小鼠证候生物学基础研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3):394-400.
- LIANG W Q, CHENG K, GONG Z H, et al. Basic research on the biological basis of depressive mice syndrome based on synaptic plasticity[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2023, 29(3):394-400.
- [16] 杨婧雯, 王英, 巩子汉, 等. 逍遥散对脂多糖诱导抑郁样小鼠细胞凋亡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16):36-43.
- YANG J W, WANG Y, GONG Z H, et al. Effect of Xiaoyaosan on apoptosis in mouse model of lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(16):36-43.
- [17] WERMES R, LINCOLN T M, HELBIG-LANG S. Anxious and alert? Hypervigilance in social anxiety disorder[J]. Psychiatry Res, 2018, 269:740-745.
- [18] TANG M, HUANG H, LI S, et al. Hippocampal proteomic changes of susceptibility and resilience to depression or anxiety in a rat model of chronic mild stress[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1):260.
- [19] TIAN T, LI J, ZHANG G, et al. Effects of childhood trauma experience and BDNF Val66Met polymorphism on brain plasticity relate to emotion regulation[J]. Behav Brain Res, 2021, 398:112949.
- [20] TEICHER M H, ANDERSON C M, POLCARI A. Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(9):E563-E572.
- [21] GUO Y, WEI F, LYU Y, et al. Spinosin improves anxiety disorders in mice with chronic restraint stress via the ERK1/2-CREB-BDNF pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 2):113517.
- [22] LI L, ZHANG W, SUN C, et al. Scutellariae Radix ameliorates prenatal stress-induced anxiety-like and depression-like behavior in the offspring via reversing HPA axis hyperfunction and ameliorating neurodevelopmental dysfunction[J]. Dev Neurosci, 2025, 47(6):421-439.
- [23] BIAN Y, MA Y, MA Q, et al. Prolonged maternal separation induces the depression-like behavior susceptibility to chronic unpredictable mild stress exposure in mice[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:6681397.
- [24] DUAN D, TU Y, YANG X, et al. Electroacupuncture restores 5-HT system deficit in chronic mild stress-induced depressed rats[J]. Evid Based Complement Altern Med, 2016, doi: 10.1155/2016/7950635.
- [25] SOUSA V C, MANTAS I, STROTH N, et al. P11 deficiency increases stress reactivity along with HPA axis and autonomic hyperresponsiveness[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(7):3253-3265.
- [26] 刘桂敏, 孙建辉, 李建良, 等. 肾虚证临床与动物实验研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(23):269-280.
- LIU G M, SUN J H, LI J L, et al. Clinical and animal experimental research on kidney deficiency syndrome: A review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(23):269-280.
- [27] 王思慈, 贾竑晓. 中医五神藏理论科学内涵的研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2025, 27(11):3091-3099.
- WANG S C, JIA H X. Research progress on the scientific connotation of the theory of five spirit-organs in traditional Chinese medicine[J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med Mat Med, 2025, 27(11):3091-3099.

[责任编辑 孙丛丛]