

## 四逆散对抑郁大鼠BDNF/TrkB, 5-HT/5-HT1AR及 HPA轴的影响

李耀洋<sup>1</sup>, 尚立芝<sup>2,3\*</sup>, 毛梦迪<sup>2,3</sup>, 王伟杰<sup>4\*</sup>, 陈晓辉<sup>3</sup>, 周春雨<sup>2,3</sup>, 张光远<sup>1</sup>, 闫鸿豪<sup>1</sup>

(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; 2. 河南省仲景方药现代研究重点实验室, 郑州 450046; 3. 河南中医药大学中医药科学院, 郑州 450046;  
4. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450006)

**[摘要]** 目的:观察四逆散对抑郁大鼠脑神经营养因子(BDNF)/酪氨酸激酶受体B(TrkB), 5-羟色胺(5-HT)/5-HT1A受体(5-HT1AR)及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的影响,探讨四逆散基于BDNF/TrkB, 5-HT/5-HT1AR及HPA轴的抗抑郁作用机制。方法:120只雄性Wistar大鼠随机分为正常组、模型组、四逆散低、中、高剂量组和氟西汀组,每组20只。除正常组外,其余5组连续21 d采用孤养结合慢性温和不可预知性刺激法(CUMS)制备抑郁大鼠模型。四逆散低、中、高剂量组分别灌胃(ig)四逆散(1.25, 2.5, 5)g·kg<sup>-1</sup>, 氟西汀组ig盐酸氟西汀0.01 g·kg<sup>-1</sup>, 正常组和模型组ig等体积生理盐水,每日1次,持续干预21 d。干预期间,各造模组大鼠均继续给予刺激。通过糖水偏好和旷场实验评估CUMS模型大鼠抑郁状态;酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血浆促肾上腺皮质激素释放激素(CRH), 促肾上腺皮质激素(ACTH), 皮质酮(CORT)及海马匀浆中BDNF, 5-HT水平;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测海马TrkB, 5-HT1AR, 糖皮质激素受体(GR)和盐皮质激素受体(MR)mRNA表达;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测海马TrkB, 5-HT1AR, GR, MR蛋白表达水平;苏木素-伊红(HE)染色观察海马组织形态学变化。结果:与正常组比较,模型组大鼠糖水偏好率显著下降( $P<0.01$ ),旷场实验中水平得分和垂直得分显著降低( $P<0.01$ ),血浆CRH, ACTH, CORT含量显著升高( $P<0.01$ ),海马BDNF, 5-HT含量显著降低( $P<0.01$ ),海马TrkB, 5-HT1AR和GR mRNA及蛋白表达水平显著降低( $P<0.01$ ),MR mRNA及蛋白表达水平显著升高( $P<0.01$ ),HE染色结果显示海马神经元结构损伤。与模型组比较,四逆散低、中、高剂量组和氟西汀组糖水偏好率显著升高( $P<0.01$ ),旷场实验中水平得分和垂直得分明显升高( $P<0.05, P<0.01$ ),血浆CRH, ACTH, CORT含量明显降低( $P<0.05, P<0.01$ ),海马BDNF, 5-HT含量明显升高( $P<0.05, P<0.01$ ),海马TrkB, 5-HT1AR和GR mRNA及蛋白表达水平明显升高( $P<0.05, P<0.01$ ),MR mRNA及蛋白表达水平明显降低( $P<0.05, P<0.01$ ),HE染色结果显示海马神经元结构明显复原。结论:四逆散具有显著的抗抑郁作用,其机制可能与升高大鼠海马BDNF, 5-HT含量,上调TrkB, 5-HT1AR和GR mRNA及蛋白表达水平,下调MR mRNA及蛋白表达水平,抑制HPA轴亢进,增强海马组织神经元的再生和修复相关。

**[关键词]** 四逆散; 抑郁症; 脑源性神经营养因子(BDNF); 酪氨酸激酶受体B(TrkB); 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴; 糖皮质激素受体(GR); 盐皮质激素受体(MR)

**[中图分类号]** R2-0; R22; R285.5; R289; R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)24-0040-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211403

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210525.1320.004.html>

**[网络出版日期]** 2021-05-26 12:58

### Effect of Sinisan on BDNF/TrkB, 5-HT/5-HT1AR, and HPA axis in Depression Model Rats

LI Yao-yang<sup>1</sup>, SHANG Li-zhi<sup>2,3\*</sup>, MAO Meng-di<sup>2,3</sup>, WANG Wei-jie<sup>4\*</sup>, CHEN Xiao-hui<sup>3</sup>,  
ZHOU Chun-yu<sup>2,3</sup>, ZHANG Guang-yuan<sup>1</sup>, YAN Hong-hao<sup>1</sup>

**[收稿日期]** 20210301(009)

**[基金项目]** 河南省高等学校重点科研项目(20B360011, 21A630020); 国家级大学生创新创业训练计划支持项目(202010471016); 河南省大学生创新创业训练计划支持项目(S202010471003); 河南中医药大学大学生创新学习项目(CXXM2020016, CXXM2020003)

**[第一作者]** 李耀洋, 硕士, 从事中西医结合治疗抑郁症研究, Tel: 0371-86253082, E-mail: liyaoyang2019@126.com;

**[通信作者]** \* 尚立芝, 硕士, 教授, 硕士生导师, 从事中医药作用机制研究, Tel: 0371-86253082, E-mail: lzshang2014@163.com;

\* 王伟杰, 主任医师, 从事中医药对形态学影响及作用机制研究, Tel: 0371-86253082, E-mail: zyxyfyw@126.com

- (1. The First Clinical School of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;
2. Henan Key Laboratory for Modern Research of Zhongjing Compound Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;
3. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;
4. First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Sinisan on the brain-derived neurotrophic factor (BDNF)/tyrosine kinase receptor B (TrKB), 5-hydroxytryptamine (5-HT)/5-HT1A receptor (5-HT1AR), and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in depressed rats, and explore the antidepressant mechanism of Sinisan based on BDNF/TrKB, 5-HT/5-HT1AR, and HPA axis. **Method:** A total of 120 male Wistar rats were randomly divided into a normal group, a model group, a fluoxetine ( $0.01 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) group, and low- ( $1.25 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), medium- ( $2.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), and high-dose ( $5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) Sinisan groups, with 20 rats in each group. The depression model was induced by isolation combined with chronic unpredictable mild stimulation (CUMS) in rats except for those in the normal group for 21 days. Rats were then treated correspondingly once a day for 21 days by gavage. Those in the normal group and the model group received an equal volume of normal saline. During the intervention, the model rats were stimulated continuously. The depressive state of CUMS model rats was evaluated by sucrose preference test and open field test. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the levels of corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and corticosterone (CORT) in the plasma and BDNF and 5-HT levels in the hippocampal homogenate. The mRNA expression of hippocampal TrKB, 5-HT1AR, glucocorticoid receptor (GR), and mineralocorticoid receptor (MR) was detected by real-time fluorescence-based quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR). The protein expression of hippocampal TrKB, 5-HT1AR, GR, and MR was detected by Western blot. The histomorphological changes of the hippocampus were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed decreased sucrose preference rate ( $P<0.01$ ), reduced horizontal and vertical scores in the open field test ( $P<0.01$ ), increased plasma content of CRH, ACTH, and CORT ( $P<0.01$ ), declining content of BDNF and 5-HT in the hippocampus ( $P<0.01$ ), dwindled mRNA and protein expression levels of TrKB, 5-HT1AR, and GR ( $P<0.01$ ), elevated mRNA and protein expression of MR ( $P<0.01$ ), and damaged hippocampal neurons revealed by HE staining. Compared with the model group, the groups with drug intervention showed increased sucrose preference rate ( $P<0.01$ ) and horizontal and vertical scores in the open field test ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), decreased content of plasma CRH, ACTH, and CORT ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), elevated content of hippocampal BDNF and 5-HT ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), elevated mRNA and protein expression levels of hippocampal TrKB, 5-HT1AR, and GR ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), reduced mRNA and protein expression levels of hippocampal MR ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), and recovered hippocampal neurons as revealed by HE staining. **Conclusion:** Sinisan can exert a significant antidepressant effect by increasing hippocampal BDNF and 5-HT content, up-regulating TrKB, 5-HT1AR, and GR mRNA and protein expression, down-regulating MR mRNA and protein expression, inhibiting HPA axis hypertrophy, and enhancing the regeneration and repair of hippocampal neurons.

**[Keywords]** Sinisan; depression; brain-derived neurotrophic factor (BDNF); tyrosine kinase receptor B (TrKB); hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis; glucocorticoid receptor (GR); mineralocorticoid receptor (MR)

抑郁症是常见的慢性精神障碍类疾病,其主要的临床表现为心境低落,快感缺失,情绪淡漠,睡眠紊乱,食欲下降,性欲减退,认知障碍等,严重者具

有自杀倾向<sup>[1]</sup>。抑郁症具有高患病和高复发率的特点,目前全球抑郁症患者约有3.5亿,给全人类健康带来重大威胁<sup>[2]</sup>。抑郁症的发病机制尚不清晰,主

要涉及单胺类神经递质假说、脑源性神经营养因子(BDNF)假说、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴假说等,其中HPA轴功能亢进所导致的神经内分泌紊乱和海马神经可塑性改变是抑郁症的显著诱因之一<sup>[3]</sup>。5-羟色胺(5-HT)被称为“快乐神经递质”,在大脑中发挥功能离不开其庞大的受体家族,尤其是5-HT<sub>1</sub>亚家族已成为精神类疾病治疗药物的重要靶点<sup>[4]</sup>。BDNF是重要的神经可塑性分子因子,与特异性高亲和力的酪氨酸激酶受体B(TrkB)结合形成的BDNF/TrkB通路在神经元细胞的存活和生长发育以及调节神经兴奋性方面具有重要意义<sup>[5]</sup>。临床上治疗抑郁症常采用三环类抗抑郁药(TCAs),单胺氧化酶抑制剂(MAOI),5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)等,均具有靶向性强的特点,但患者服用此类抗抑郁药起效慢、复发率高、耐受性差,同时也存在一系列的副作用,如口干、头痛、恶心、呕吐、食欲下降、心血管毒性等<sup>[6]</sup>。中药复方治疗抑郁症具有多靶点、多环节、多层次的优势,近年来受到越来越多研究人员的关注。

中医认为抑郁症属于“郁证”范畴,有《黄帝内经·素问》曰:“木郁达之,火郁发之,土郁夺之,金郁泄之,水郁折之”的五郁之说和《丹溪心法》中“气、血、火、食、湿、痰”六郁之说等理论认知。临床上常采用疏肝解郁的方法治疗抑郁症。《伤寒论》第318条:“少阴病,四逆,其人或咳,或悸,或小便不利,或腹中痛,或泄利下重者,四逆散主之。”作为疏肝解郁类方的代表方,四逆散治疗抑郁症功效确切,副作用少,可显著改善患者的生活状况<sup>[7]</sup>。现代研究表明,四逆散可通过调节环磷酸腺苷(cAMP)系统、甘油磷脂代谢、亚油酸代谢、色氨酸代谢、神经递质、神经内分泌、免疫炎症、钙离子等相关通路发挥抗抑郁作用,改善抑郁患者生活状况<sup>[8-9]</sup>。但其复杂的抗抑郁药理作用机制尚不完全清晰。

本研究采用慢性温和不可预知性刺激法(CUMS)结合孤养制备抑郁大鼠模型,探讨四逆散对抑郁模型大鼠行为学,BDNF/TrkB,5-HT/5-HT<sub>1A</sub>受体(5-HT<sub>1A</sub>)及HPA轴的影响,揭示四逆散的抗抑郁作用机制,为临床治疗抑郁症提供药理学依据。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF级雄性大鼠120只,6周龄,体质量(200±20)g,购自河南省实验动物中心。动物合格证号SCXK(豫)2017-0001,实验单位使用许可证号SYXK(豫)2015-0005。本研究涉及的动物实验操

作均在河南中医药大学动物实验中心进行,动物实验经河南中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理审批号DWLL17010032)。动物饲料为A级,购自河南省实验动物中心(饲料质量合格证号41000100004370)。

**1.2 药物和试剂** 四逆散方药组成:炙甘草6g,枳实6g,柴胡(北)6g,白芍6g,以上药物均为广东一方制药有限公司生产的中药配方颗粒,批号分别为9072381,9091111,9081521,8129201;盐酸氟西汀胶囊(法国Patheon公司,规格20mg,批号9875AC);大鼠BDNF酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(英国Abcam公司,批号ab213899);大鼠5-HT ELISA试剂盒(美国R&D公司,批号DG-050820R);促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),大鼠促肾上腺皮质激素(ACTH),血浆皮质酮(CORT) ELISA试剂盒(上海西唐生物科技有限公司,批号分别为F6412,F6429,F6658);TrkB一抗,5-HT<sub>1A</sub>一抗(英国Abcam公司,批号分别为ab187041,ab121032);糖皮质激素受体(GR)一抗(美国Cell Signaling Technology公司,批号12041S);兔抗大鼠盐皮质激素受体(MR)一抗(美国Santa Cruz公司,批号sc-64003); $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)一抗(美国SAB公司,批号21227);苏木素染色液(美国Sigma公司,批号H9627);伊红染色液(国药集团化学试剂有限公司,批号71014544);PVDF膜(美国Millipore公司,批号IPVH00010);BCA蛋白测定试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司,批号40408);PCR扩增试剂盒(美国KAPA公司,批号KK4601);TRIzol试剂(美国Lifeteck公司,批号15596026);RNA提取试剂盒(爱思进生物技术有限公司,批号271445AX);RIPA裂解液,ECL超敏发光试剂盒(上海威奥生物科技有限公司,批号分别为WB0101,WB2164);其他试剂由河南中医药大学中医药科学院提供。TrkB,5-HT<sub>1A</sub>,GR,MR和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的PCR引物由生工生物工程(上海)公司设计合成,引物序列见表1。

**1.3 仪器** Micro 21R型低温高速离心机(美国Thermo Fisher公司);zk-gd1型大鼠固定器(河南智科弘润环保科技有限公司);Powerpac Universal通用型电泳仪(美国Bio-Rad公司);Multiskan FC型多功能酶标分析仪(美国Thermo Fisher公司);272007028型实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)仪(美国Applied biosystems公司);20486型显微摄像机(日本Tokyo公司);EC-350型组织包

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物	序列	长度/bp
TrKB	上游 5'-TGCTCAAGTTGGCGAGACAT-3'	150
	下游 5'-GTCCCAGGAGTTCAGCTCAC-3'	
5-HT1AR	上游 5'-AAGAAGAGCCTGAACGGACA-3'	172
	下游 5'-CAGAGGAAGGTGCTCTTTGG-3'	
GR	上游 5'-ATCATACAGACAATCAAG-3'	158
	下游 5'-TACTCTTCATAGGATACC-3'	
MR	上游 5'-GGATTAAGCAAGAACCAGAT-3'	75
	下游 5'-ATTACACCAACGATAGC-3'	
GAPDH	上游 5'-AGGCCGGTGCTGAGTATGTC-3'	123
	下游 5'-TGCTGCTTACCACCTTCT-3'	

埋机(西班牙 Myr 公司);RM2265 型全自动轮转切片机(德国 Leica 公司);DYCZ-24DN 型垂直电泳槽及转膜仪(北京六一仪器厂);BX51 型荧光显微镜及病理图像分析系统(日本 Olympus 公司)。

## 2 方法

**2.1 分组、造模及干预** 参照文献[10]制备 CUMS 抑郁大鼠模型。120 只雄性大鼠随机分为正常组、模型组、四逆散低、中、高剂量组和氟西汀组,每组 20 只。各组大鼠均孤养,并采用 CUMS 法制备抑郁大鼠模型。具体方法包括冰水游泳(4 °C,持续 5 min),热刺激(45 °C,持续 5 min),夹尾(持续 1 min),禁水(24 h),禁食(24 h),昼夜颠倒,潮湿垫料等,共刺激 21 d,每种应激方式随机安排,保证相邻 2 d 的刺激不得重复,使大鼠不可预见刺激的发生。通过糖水偏好、旷场试验评价造模是否成功。造模结束后开始药物干预。依据人与大鼠体表面积换算药物等效剂量,氟西汀组灌胃(*ig*)盐酸氟西汀 0.01 g·kg<sup>-1</sup>[10],四逆散低、中、高剂量组分别 *ig* 四逆散 1.25, 2.5, 5 g·kg<sup>-1</sup>(溶解于生理盐水 3 mL)[11],正常组和模型组 *ig* 等体积生理盐水,每日 1 次,共持续 21 d。药物干预期间,各造模组均持续给予刺激。

### 2.2 行为学检测

**2.2.1 糖水偏好** 实验开始前,对大鼠进行适应性糖水训练,每笼放置 2 个等体积且外观相同的水瓶,第一个 24 h 两水瓶内均装 1% 蔗糖水,随后 24 h,一瓶装纯水,另一瓶装 1% 蔗糖水。适应性训练结束后,各组大鼠均禁水 24 h 但不禁食,测量各组大鼠糖水和纯水消耗量,依据“糖水偏好率=糖水消耗量/(糖水消耗量+纯水消耗量)×100%”计算糖水偏好指数。

**2.2.2 旷场试验** 实验使用敞箱规格为长 100 cm,宽 100 cm,高 50 cm,箱内壁均为黑色,箱底部用白线划分为 25 个等面积的方格。选择安静室内环境,各组大鼠适应环境 5 min,实验开始后将大鼠置于黑色敞箱中心方格内,采用计数方式统计大鼠在 5 min 内的水平活动得分(穿越底面方格数)、垂直活动得分(前肢腾空或攀附在箱壁次数)。每只大鼠测量结束后及时清理敞箱。

**2.3 取材与样品制备** 第 43 天,行为学检测结束后,各组大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛进行麻醉。每组先随机选取 10 只大鼠,腹主动脉取血 5 mL 于抗凝管中备用,随即断头取脑,在冰上迅速分离两侧海马组织,放入液氮罐保存,用于分子生物学检测。每组剩余 10 只大鼠,剖开胸腹部充分暴露心脏、肝脏及主动脉位置,行左心室穿刺进入到升主动脉,剪开右心耳作为出口,快速灌注生理盐水,待肝脏发白后,再慢速灌注 4% 多聚甲醛进行固定。取出海马组织放于 4% 多聚甲醛固定液中固定 24 h,用于形态学观察。

**2.4 ELISA 测定血浆 CRH, ACTH, CORT 和海马组织 BDNF, 5-HT 水平** 将各组大鼠腹主动脉取血后备用的血浆 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min(离心半径 10 cm,下同),分离血浆;取冻存的海马组织,液氮中研磨后,按比例加入蛋白裂解液进行充分裂解,4 °C,12 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min,取上清液。严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作。

**2.5 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测海马组织 TrKB, 5-HT1AR, GR 和 MR mRNA 表达** TRIzol 法提取总 RNA,参照逆转录试剂盒将 RNA 反转录成 cDNA。PCR 扩增反应条件设置为 95 °C 3 min,95 °C 15 s,60 °C 30 s,40 个循环。采用 PCR 仪自带软件对溶解曲线分析进行数据分析,获取 C<sub>t</sub> 值,采用 2<sup>-ΔΔC<sub>t</sub></sup> 法计算各 mRNA 的相对表达水平。

**2.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测海马组织 TrKB, 5-HT1AR, GR, MR 蛋白表达水平** 取大鼠海马组织,放入匀浆器并加蛋白裂解液,4 °C,12 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min,提取上清液。BCA 法检测总蛋白浓度,将蛋白样品加入缓冲液,凝胶电泳,转 PVDF 膜封闭后,加入 TrKB, 5-HT1AR, GR, MR (1:1 000) 孵育,4 °C 过夜。TBS 液洗膜 3 次,每次 10 min。二抗(1:3 000)室温孵育 2 h, TBS 液洗膜, ECL 试剂显影,凝胶成像系统测定目的条带,分析计算目的蛋白相对表达量。

**2.7 苏木素-伊红(HE)染色观察各组大鼠海马组织形态学变化** 将固定24 h后的海马组织常规石蜡包埋、冠状切片(片厚约6 μm),HE染色,400倍光镜下观察各组大鼠海马组织形态的变化。

**2.8 统计学方法** 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 大鼠一般状况** 实验结束时,正常组大鼠毛发呈白色且有光泽,活动自如,反应迅速,进食饮水和二便情况均正常,体型较模型组大鼠偏胖。模型组大鼠毛发干枯发黄,晦暗无光泽,精神状态差,弓背蜷缩,呆滞不动,喜倚靠鼠笼角落,睡眠时间增长,修饰(理毛舔足)次数减少,大便稀薄不成形,进食饮水量较正常组大幅度减少,体型瘦弱。四逆散低、中、高剂量组和氟西汀组分别给予相应药物干预后,毛发、饮食、大便、精神状态、体质量等较模型组均有好转,以氟西汀组和四逆散高剂量组效果最为明显。

#### 3.2 四逆散对抑郁大鼠行为学的影响

**3.2.1 对抑郁大鼠糖水偏好的影响** 实验前各组大鼠糖水偏好率差异无统计学意义。造模21 d后,与正常组比较,模型组大鼠糖水偏好率显著下降

( $P < 0.01$ ),差异具有统计学意义。给药21 d后,与模型组比较,四逆散低、中、高剂量组和氟西汀组糖水偏好率显著升高( $P < 0.01$ )。见表2。

表2 四逆散对抑郁大鼠糖水偏好率的影响( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Table 2 Effect of Sinisan on sugar water preference in depression rats ( $\bar{x} \pm s, n=20$ ) %

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	实验前	造模21 d	给药21 d
正常		85.21±2.01	86.03±1.12	87.35±2.60
模型		86.35±1.15	50.62±5.23 <sup>2)</sup>	45.28±5.35 <sup>2)</sup>
四逆散	1.25	85.98±1.04	53.28±4.50	63.29±3.06 <sup>4)</sup>
	2.5	83.26±2.45	48.25±3.17	72.36±5.15 <sup>4)</sup>
	5	87.40±1.21	54.70±5.42	78.55±3.13 <sup>4)</sup>
氟西汀	0.01	84.30±2.06	52.26±4.06	75.67±4.27 <sup>4)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (表3~6同)。

**3.2.2 对抑郁大鼠旷场实验的影响** 实验前各组大鼠旷场试验中水平得分和垂直得分差异均无统计学意义。造模21 d后,与正常组比较,模型组大鼠水平得分和垂直得分显著降低( $P < 0.01$ ),差异具有统计学意义。给药21 d后,与模型组比较,四逆散低、中、高剂量组和氟西汀组水平得分和垂直得分明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表3。

表3 四逆散对抑郁大鼠旷场试验中水平得分和垂直得分的影响( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Table 3 Effect of Sinisan on horizontal and vertical scores in open field test of depressed rats ( $\bar{x} \pm s, n=20$ ) 分

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	水平得分			垂直得分		
		实验前	造模21 d	给药21 d	实验前	造模21 d	给药21 d
正常		58.21±3.46	66.18±2.15	60.24±1.86	16.27±1.06	13.65±1.13	16.83±2.54
模型		65.16±4.20	40.27±1.85 <sup>2)</sup>	34.01±2.98 <sup>2)</sup>	14.86±3.21	5.25±0.54 <sup>2)</sup>	3.20±1.21 <sup>2)</sup>
四逆散	1.25	67.43±2.09	39.26±2.19	37.28±3.17 <sup>3)</sup>	14.78±2.53	5.37±0.89	4.65±1.26 <sup>3)</sup>
	2.5	70.35±4.65	43.67±3.05	46.82±2.06 <sup>4)</sup>	15.33±1.29	5.78±1.46	9.86±0.72 <sup>4)</sup>
	5	69.08±1.16	38.75±4.28	52.63±1.65 <sup>4)</sup>	13.85±0.73	4.29±1.34	12.07±1.45 <sup>4)</sup>
氟西汀	0.01	63.46±2.03	42.36±2.03	49.87±3.04 <sup>4)</sup>	17.54±4.02	6.72±1.06	14.88±2.73 <sup>4)</sup>

**3.3 对抑郁大鼠血浆CRH, ACTH, CORT和海马组织BDNF, 5-HT含量的影响** 与正常组比较,模型组大鼠血浆CRH, ACTH, CORT含量显著升高( $P < 0.01$ ),海马BDNF, 5-HT含量显著降低( $P < 0.01$ ),差异具有统计学意义。与模型组比较,四逆散低、中、高剂量组和氟西汀组大鼠血浆CRH, ACTH, CORT含量明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ),海马BDNF, 5-HT含量明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表4。

**3.4 对抑郁大鼠海马组织TrkB, 5-HT1AR, GR和MR mRNA表达的影响** 与正常组比较,模型组大

鼠海马TrkB, 5-HT1AR和GR mRNA表达显著降低( $P < 0.01$ ),MR mRNA表达显著升高( $P < 0.01$ ),差异具有统计学意义。与模型组比较,四逆散低、中、高剂量组和氟西汀组大鼠海马TrkB, 5-HT1AR和GR mRNA表达明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ ),MR mRNA表达明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表5。

**3.5 对抑郁大鼠海马组织TrkB, 5-HT1AR, GR和MR蛋白表达的影响** 与正常组比较,模型组大鼠海马TrkB, 5-HT1AR, GR蛋白表达水平显著降低( $P < 0.01$ ),MR蛋白表达水平显著升高( $P < 0.01$ ),差

表 4 四逆散对抑郁大鼠血浆 CRH, ACTH, CORT 和海马组织 BDNF, 5-HT 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 4 Effect of Sinisan on plasma CRH, ACTH, CORT and hippocampal BDNF, 5-HT content in depressed rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	CRH/ng·L <sup>-1</sup>	ACTH/ng·L <sup>-1</sup>	CORT/μg·L <sup>-1</sup>	BDNF/μg·L <sup>-1</sup>	5-HT/μg·L <sup>-1</sup>
正常		4.80±0.32	79.63±10.51	12.53±1.62	42.25±6.14	58.26±2.11
模型		8.97±0.58 <sup>2)</sup>	142.86±12.35 <sup>2)</sup>	39.22±4.70 <sup>2)</sup>	20.34±5.72 <sup>2)</sup>	35.41±3.60 <sup>2)</sup>
四逆散	1.25	7.29±0.24 <sup>4)</sup>	129.40±9.15 <sup>3)</sup>	34.43±3.07 <sup>3)</sup>	25.79±3.23 <sup>3)</sup>	41.36±2.04 <sup>4)</sup>
	2.5	6.84±0.11 <sup>4)</sup>	115.26±12.03 <sup>4)</sup>	22.56±2.82 <sup>4)</sup>	28.47±7.11 <sup>3)</sup>	48.65±5.32 <sup>4)</sup>
	5	6.03±0.02 <sup>4)</sup>	107.32±10.11 <sup>4)</sup>	19.23±3.01 <sup>4)</sup>	32.16±4.59 <sup>4)</sup>	52.53±2.34 <sup>4)</sup>
氟西汀	0.01	5.22±0.04 <sup>4)</sup>	95.07±8.72 <sup>4)</sup>	15.16±2.13 <sup>4)</sup>	35.25±5.01 <sup>4)</sup>	55.73±1.28 <sup>4)</sup>

表 5 四逆散对抑郁大鼠海马组织中 TrKB, 5-HT1AR, GR 和 MR mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 5 Effect of Sinisan on expression of TrKB, 5-HT1AR, GR and MR mRNA in hippocampus of depression rats ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TrKB	5-HT1AR	GR	MR
正常		0.975±0.012	1.712±0.063	1.253±0.136	1.052±0.124
模型		0.762±0.011 <sup>2)</sup>	1.367±0.042 <sup>2)</sup>	0.640±0.112 <sup>2)</sup>	2.384±0.185 <sup>2)</sup>
四逆散	1.25	0.783±0.026 <sup>3)</sup>	1.402±0.030 <sup>3)</sup>	0.795±0.190 <sup>3)</sup>	2.078±0.401 <sup>3)</sup>
	2.5	0.824±0.018 <sup>4)</sup>	1.457±0.011 <sup>4)</sup>	0.873±0.131 <sup>4)</sup>	2.026±0.327 <sup>4)</sup>
	5	0.861±0.034 <sup>4)</sup>	1.526±0.043 <sup>4)</sup>	0.926±0.124 <sup>4)</sup>	1.935±0.406 <sup>4)</sup>
氟西汀	0.01	0.894±0.025 <sup>4)</sup>	1.581±0.034 <sup>4)</sup>	1.098±0.165 <sup>4)</sup>	1.670±0.253 <sup>4)</sup>

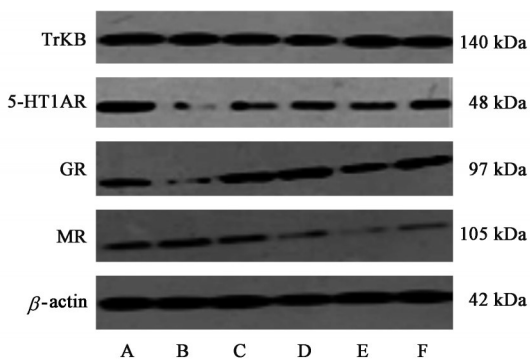
异具有统计学意义。与模型组比较,四逆散低、中、高剂量组和氟西汀组 TrKB, 5-HT1AR, GR 蛋白表

达水平明显升高 ( $P<0.05, P<0.01$ ), MR 蛋白表达水平明显降低 ( $P<0.05, P<0.01$ )。见表 6, 图 1。

表 6 四逆散对抑郁大鼠海马组织 TrKB, 5-HT1AR, GR, MR 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 6 Effect of Sinisan on expression of TrKB, 5-HT1AR, GR, MR protein in hippocampus of depression rats ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TrKB/β-actin	5-HT1AR/β-actin	GR/β-actin	MR/β-actin
正常		1.58±0.06	0.76±0.01	0.78±0.03	0.37±0.01
模型		0.73±0.12 <sup>2)</sup>	0.48±0.04 <sup>2)</sup>	0.26±0.04 <sup>2)</sup>	0.72±0.02 <sup>2)</sup>
四逆散	1.25	0.83±0.06 <sup>3)</sup>	0.60±0.13 <sup>3)</sup>	0.53±0.02 <sup>4)</sup>	0.68±0.01 <sup>4)</sup>
	2.5	1.16±0.04 <sup>4)</sup>	0.69±0.05 <sup>4)</sup>	0.62±0.01 <sup>4)</sup>	0.65±0.04 <sup>4)</sup>
	5	1.42±0.11 <sup>4)</sup>	0.73±0.01 <sup>4)</sup>	0.67±0.03 <sup>4)</sup>	0.60±0.03 <sup>4)</sup>
氟西汀	0.01	1.39±0.08 <sup>4)</sup>	0.74±0.02 <sup>4)</sup>	0.72±0.02 <sup>4)</sup>	0.43±0.02 <sup>4)</sup>



A. 正常组; B. 模型组; C. 四逆散 1.25 g·kg<sup>-1</sup>组; D. 四逆散 2.5 g·kg<sup>-1</sup>组; E. 四逆散 5 g·kg<sup>-1</sup>组; F. 氟西汀组(图 2 同)

图 1 各组大鼠海马组织 TrKB, 5-HT1AR, GR, MR 蛋白表达电泳  
Fig. 1 Electrophoresis of expression of TrKB, 5-HT1AR, GR, MR protein in hippocampus of each groups rats

3.6 对抑郁大鼠海马组织病理形态学的影响 正常组大鼠海马 CA1 区神经元排列整齐, 形态规则, 染色清晰, 细胞间隙均匀。与正常组比较, 模型组大鼠海马 CA1 区神经元排列紊乱无序, 细胞核固缩, 层数减少, 胞体肿胀, 呈空泡状, 细胞间隙变长。与模型组比较, 四逆散中、高剂量组和氟西汀组神经元数量增加, 细胞层数增加, 排列趋于整齐, 染色较为清晰。见图 2。

#### 4 讨论

四逆散是治疗郁证的经典名方, 由柴胡、枳实、白芍和炙甘草共 4 味药组成, 方中柴胡疏肝解郁、透邪外出, 白芍养血柔肝, 二药均入肝经, 疏肝行气与养血柔肝并用, 甘草和枳实二药均入脾经, 行气散

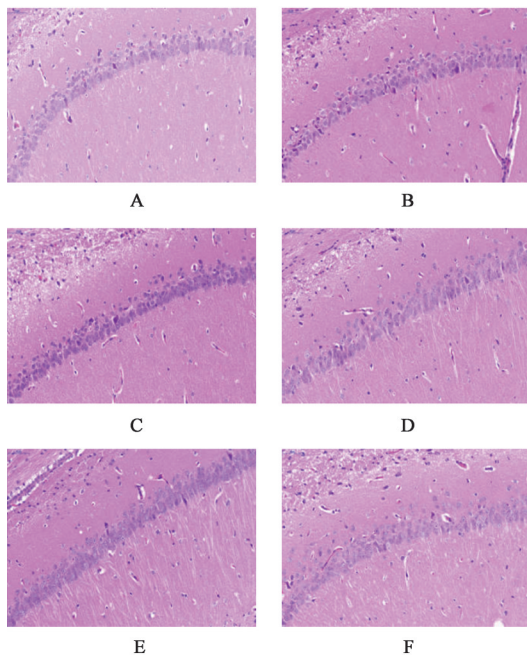


图2 四逆散对抑郁大鼠海马组织CA1区的影响(HE,×400)  
Fig. 2 Effect of Sinisan on hippocampus of depression rats (HE,×400)

结与益气健脾并用,全方“开阖升降自如,气血水火调和,阴阳既济,枢机运转”,共奏疏肝解郁之功<sup>[12]</sup>。郁证在六经辨证中属少阴病证,以枢机不利为核心,而四逆散开阖运枢,主治肝脾气郁证,为调少阴枢机之主方,后世治郁名方如柴胡疏肝散、丹栀逍遥散皆由四逆散为加减化裁而得。

CUMS可诱导大鼠产生抑郁样行为。长期孤养和不可预知性应激刺激较好地模拟了人类在低强度社会压力环境下持续性应激所导致的兴趣丧失、活动减少、心境低落等抑郁症的临床表现,被广泛应用于抑郁症动物模型制备、抗抑郁药物筛选和发病机制探讨<sup>[13]</sup>。糖水偏好实验和旷场试验可以评估抑郁大鼠的快感缺失程度及在新环境下的探索、焦虑程度,是常采用的抑郁模型行为学测试方法<sup>[14-15]</sup>。其中水平得分主要反映大鼠的兴奋性和活动度,垂直得分主要反映大鼠空间探索能力。本实验结果显示,模型组精神状态差、喜倚靠鼠笼角落、行动减少,糖水偏好率显著下降,旷场实验中水平得分和垂直得分显著降低,说明模型组对新环境的探索能力和兴奋程度下降,模拟了抑郁症快感缺失、兴趣下降的临床表现,与文献报道一致<sup>[10,16-17]</sup>,提示造模成功。

CUMS大鼠HPA轴功能亢进。HPA轴作为机体的反馈调节系统参与控制应激反应,调节体内各级内分泌腺和激素水平,是神经内分泌网络的重要

枢纽,与抑郁症密切相关<sup>[18]</sup>。长期慢性应激可激活HPA轴,促使下丘脑室旁核(PVN)小细胞区释放CRH,刺激垂体前叶产生和分泌ACTH,诱导肾上腺合成和分泌大量的糖皮质激素(GC)(其中大鼠为CORT,人类为皮质醇)<sup>[19]</sup>。GR和MR是GC介导应激过程的主要受体分子,在外周和中枢均发挥功能,其中高亲和性的MR常与GC结合,维持HPA轴基础水平的负反馈调节和活性,而低亲和性的GR则在应激状态下与高水平GC结合并介导HPA轴的负反馈调节,抑制下丘脑和垂体释放过多的CRH和ACTH,避免HPA轴发生过度应激反应。然而应激状态下CRH的大量释放削弱HPA轴的负反馈回路,增强HPA轴的活动性,血液和脑中GC水平持续升高,海马区域受损,GR表达和功能下降,GR/MR平衡失调,其介导的负反馈调节处于脱抑制状态,HPA轴持续亢进,机体出现内分泌、免疫、神经等多系统的功能紊乱<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,与正常组比较,模型组血浆CRH,ACTH,CORT含量显著升高,海马GR mRNA和蛋白表达水平显著降低,MR mRNA及蛋白表达水平显著升高,与文献报道一致<sup>[21]</sup>,说明HPA轴功能亢进是抑郁症重要的病理生理机制。

CUMS大鼠海马结构损伤与BDNF/TrkB,5-HT/5-HT1AR表达下调和HPA轴功能亢进密切相关。海马组织富含多种神经递质和受体,参与应激反应中HPA轴的抑制性调节,是HPA轴应激反应的高位调控中枢和应激损伤的主要靶器官。GR在海马中表达丰富,对应激反应所导致的HPA轴亢进非常敏感,是介导海马选择性损伤的重要靶分子,高水平的GC诱导GR下调,使海马神经元萎缩和丢失<sup>[22]</sup>,持续的GC刺激使海马内谷氨酸(Glu)堆积,神经元变性甚至坏死<sup>[23-24]</sup>。BDNF广泛分布于中枢神经系统(CNS),对维持神经元功能和自我更新、防止神经元凋亡具有重要作用,与多巴胺(DA)能、胆碱脂能,5-HT能神经元可塑性和神经细胞的再生能力有关<sup>[25]</sup>,可通过影响GR核转位调控GR功能,因此慢性应激导致的GC升高和GR降低常伴随BDNF表达下调,神经元再生能力降低<sup>[26]</sup>。TrkB是BDNF的受体,与BDNF特异结合后通过启动细胞内信号转导途径发挥对神经元的保护和再生作用<sup>[27]</sup>。敲除BDNF基因的杂合子小鼠经抗抑郁药物治疗后不能减少强迫游泳不动时间,缺乏TrkB的小鼠接受抗抑郁药物治疗后行为学未能明显改善,而将BDNF直接注入海马体以及脑区过表达的

TrkB受体均能产生类似抗抑郁治疗的行为学效应,由此表明,阻断BDNF/TrkB信号通路可抑制抗抑郁药物发挥作用,激活该通路可通过提高海马神经元的可塑性产生抗抑郁作用<sup>[5,28]</sup>。5-HT是CNS重要的神经递质,与HPA轴存在广泛的相互联系,海马是二者相互作用的主要部位,高水平CORT通过海马中MR和GR调节中缝核5-HT神经元活性,引起5-HT传导功能受损<sup>[29]</sup>。5-HT众多受体亚型中5-HT<sub>1A</sub>R基因含量最丰富,急慢性应激可降低5-HT<sub>1A</sub>R结合力,下调5-HT<sub>1A</sub>R mRNA表达<sup>[30]</sup>,5-HT<sub>1A</sub>R与GR/MR之间的动态平衡是影响海马5-HT系统与HPA轴共同组成的神经内分泌回路调控应激反应的关键因素。研究表明,BDNF/TrkB和5-HT/5-HT<sub>1A</sub>R是抑郁发病机制的重要通路,抑郁大鼠海马中的BDNF,TrkB,5-HT,5-HT<sub>1A</sub>R表达下调,神经元损伤<sup>[31-32]</sup>。本研究结果显示,与正常组比较,模型组大鼠海马BDNF,5-HT含量显著降低,TrkB,5-HT<sub>1A</sub>R和GR mRNA及蛋白表达水平显著降低,海马CA1区神经元排列紊乱无序,层数减少,细胞核固缩,胞体肿胀,呈空泡状,细胞间隙变长,与文献报道一致<sup>[33-34]</sup>,说明CUMS大鼠BDNF/TrkB,5-HT/5-HT<sub>1A</sub>R表达下调和HPA轴亢进共同导致海马结构损伤。

四逆散通过抑制HPA轴功能亢进,上调BDNF/TrkB,5-HT/5-HT<sub>1A</sub>R表达发挥对海马神经结构和功能的保护作用。本研究结果显示,与模型组比较,四逆散低、中、高剂量组和氟西汀组的毛发、饮食、大便、精神状态、体质量等均有好转,糖水偏好率和旷场试验中水平得分、垂直得分显著升高;血浆CRH,ACTH,CORT含量显著降低,海马BDNF,5-HT含量显著升高,TrkB,5-HT<sub>1A</sub>R和GR mRNA及蛋白表达水平显著升高,MR mRNA及蛋白表达水平显著降低;HE染色显示四逆散各剂量组和氟西汀组海马CA1区神经元数量增加,细胞层数增加,胞体形状大小恢复较好,排列趋于整齐。提示四逆散通过抑制HPA轴功能亢进,上调TrkB,5-HT<sub>1A</sub>R和GR的mRNA和蛋白表达水平,下调MR mRNA和蛋白表达水平,修复海马神经元结构损伤和神经再生障碍,从而发挥抗抑郁作用。

综上所述,四逆散具有显著的抗抑郁功效,其机制可能与升高大鼠海马BDNF,5-HT含量,上调TrkB,5-HT<sub>1A</sub>R和GR mRNA及蛋白表达水平,下调MR mRNA及蛋白表达水平,抑制HPA轴亢进,增强海马组织神经元的再生和修复相关。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] ORMEL J, HARTMAN C A, SNIEDER H. The genetics of depression: successful genome-wide association studies introduce new challenges [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1):114.
- [2] LEDFORD H. Medical research: if depression were cancer[J]. *Nature*, 2014, 515(7526):182-184.
- [3] YANG X H, SONG S Q, XU Y. Resveratrol ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior: involvement of the HPA axis, inflammatory markers, BDNF, and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in rats [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13:2727-2736.
- [4] XU P, HUANG S, ZHANG H, et al. Structural insights into the lipid and ligand regulation of serotonin receptors[J]. *Nature*, 2021, 592(7854):469-473.
- [5] CASTRÉN E, ANTILA H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(8):1085-1095.
- [6] SONG L, WANG H, WANG Y J, et al. Hippocampal PPAR $\alpha$  is a novel therapeutic target for depression and mediates the antidepressant actions of fluoxetine in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(14):2968-2987.
- [7] 李耀洋,尚立芝,许二平. 仲景方药辨治抑郁症研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(23):1-11.
- [8] 王慧慧,张百霞,叶小彤,等. 基于“中药作用机理辅助解析系统”的四逆散抗抑郁作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(19):3723-3728.
- [9] 金志国,刘炜. 四逆散干预抑郁症大鼠的生物标志物筛查与代谢通路分析[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(4):10-13.
- [10] 尚立芝,毛梦迪,许二平,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马组织PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(23):12-19.
- [11] 朱艳琴. 医学实验基本操作技能[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:106-107.
- [12] 穆杰,王庆国,王雪茜,等. 四逆散开阖以运少阴枢机论治抑郁症[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(2):273-275.
- [13] 吴丹,高耀,邢婕,等. 逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的药理作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(8):187-193.
- [14] 宋珊珊,孙红,井汶,等. 基于雌激素受体通路探讨青娥丸对CUMS大鼠的抗抑郁机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(4):9-15.

- [15] 刘玥婷,王朝阳,王瑜,等.耳甲电针对抑郁症模型大鼠前额叶皮质NLRP3、NF- $\kappa$ B、IL-1 $\beta$ 蛋白表达的影响[J].中医杂志,2020,61(21):1909-1914.
- [16] 赵慧敏,季晓君,荣宝山,等.百合地黄汤合酸枣仁汤对抑郁症模型大鼠海马及炎症因子的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(9):4657-4660.
- [17] 曹智怡,李玲,范丽丽,等.酸枣仁-合欢花对抑郁模型大鼠行为学及内质网应激PERK/ATF4/CHOP通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(7):66-72.
- [18] BORGES S, GAYER-ANDERSON C, MONDELLI V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis [J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38 (5) : 603-611.
- [19] LUCASSEN P J, PRUESSNER J, SOUSA N, et al. Neuropathology of stress[J]. Acta Neuropathol, 2014, 127(1):109-135.
- [20] 王永辉,冯振宇,刘慧宇,等.当归补血汤对慢性轻度不可预见性刺激抑郁模型大鼠行为学及HPA轴的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(8):112-116.
- [21] 刘丽军,刘思尧,沙春河,等.柴越汤对抑郁症大鼠HPA轴的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(10):133-138.
- [22] 冯振宇,刘慧宇,赵杰.温阳解郁汤对抑郁模型大鼠的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(6):99-102.
- [23] 周佳,蔡皓,段煜,等.基于“单味药-药对-复方”多层次的四逆散抗抑郁作用研究进展[J].中国中药杂志,2018,43(1):46-51.
- [24] 尚立芝,毛梦迪,许二平,等.酸枣仁汤加味对抑郁大鼠海马谷氨酸受体表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(23):20-26.
- [25] SMITH E D, PRIETO G A, TONG L, et al. Rapamycin and interleukin-1 $\beta$  impair brain-derived neurotrophic factor-dependent neuron survival by modulating autophagy[J]. J Biol Chem, 2014, 289(30):20615-29.
- [26] TECHE S P, NUERNBERG G L, SORDI A O, et al. Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials[J]. Psychiatry Q, 2013, 84(4):485-497.
- [27] CASAROTTO P C, GIRYCH M, FRED S M, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors[J]. Cell, 2021, 184(5):1299-1313.
- [28] MAYA VETENCORT J F, SALE A, VIEGI A, et al. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex [J]. Science, 2008, 320 (5874) : 385-388.
- [29] 陈力,薛瑞,于能江,等.小补心汤总黄酮对获得性无助小鼠的抗抑郁作用及其对HPA轴功能的影响[J].中国药理学通报,2015,31(6):815-821.
- [30] 司天梅,陈胜良,郝伟,等.5-HT<sub>1A</sub>受体参与常见精神疾病病理机制及5-HT<sub>1A</sub>受体部分激动剂的潜在治疗效应研究进展[J].中国新药与临床杂志,2018,37(9):503-508.
- [31] 石博宇,刘蓉,饶志粒,等.逍遥散对LPS所致大鼠神经损伤的保护作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(5):50-56.
- [32] 周静,霍紫萱,朱红梅,等.柴郁地仙方对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及海马BDNF、TrkB蛋白表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2018,38(11):1350-1355.
- [33] 倪慧,张铭珈,敖海清,等.调肝方药对抑郁模型大鼠行为学及脑脊液中BDNF、5-HT的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(10):4523-4527.
- [34] 陈潮光,佟海英,赵慧辉,等.从中蒙医药理论对比分析槟榔十三味丸(高尤-13)的功效及治疗抑郁症机制[J].世界中医药,2019,14(6):1615-1619.

[责任编辑 周冰冰]