

· 综述 ·

## 焦虑症海马神经元损伤分子生物学机制 及丹栀逍遥散干预的研究进展

桂丹<sup>1</sup>, 富文俊<sup>2</sup>, 虢周科<sup>3\*</sup>

(1. 广州中医药大学, 广州 510000; 2. 广州中医药大学基础医学院, 广州 510000;  
3. 深圳市中医院, 广东深圳 518000)

**[摘要]** 关于焦虑症准确的发病机制目前研究比较一致地认为存在大脑海马神经元的损伤, 国外研究指出该损伤与蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 的调控、 $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn) 的表达有重要关系, 因此笔者认为 PP2A 活性的改变, 可继发  $\alpha$ -syn 异常表达, 引起神经元的相关改变; 那么通过调控 PP2A 活性, 可能引起  $\alpha$ -syn 蛋白 C 端 129 位的丝氨酸磷酸化/去磷酸化, 从而调控 GR 活性, 抗海马神经元凋亡, 达到修复受损海马, 抗焦虑的作用。本文综述了近年有关蛋白磷酸酶 2A,  $\alpha$ -突触核蛋白在焦虑症的分子生物学机制的研究进展和中医药复方丹栀逍遥散治疗焦虑症机制的实验研究进展。为临床有效治疗焦虑症开辟新道路。

**[关键词]** 焦虑症; 丹栀逍遥散; 海马;  $\alpha$ -突触核蛋白; 蛋白磷酸酶 2A

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)09-0218-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015090218

**Advances in Mechanisms of Molecular Biology of Danzhi Xiaoyao San in Anti Hippocampal Neuronal Damage of Anxiety Disorder** GUI Dan<sup>1</sup>, FU Wen-jun<sup>2</sup>, GUO Zhou-ke<sup>3\*</sup> (1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China; 2. School of Basic Medical Science, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China; 3. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518000, China)

**[Abstract]** It was widely accepted, in the present studies on the exact pathogenesis of anxiety disorders, that there is injury of hippocampal neurons in brain. Overseas studies indicate that injury play an important role in the regulation of protein phosphatase 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) and the expression of  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -synuclein). Therefore, we consider that the change in the activity of PP2A may induce the abnormal expression of  $\alpha$ -syn, causing relative changes in neurons; so the phosphorylation/dephosphorylation of 129 points  $\alpha$ -syn protein C-terminal9 might be caused through regulating the activity of PP2A, then GR activity against neuronal apoptosis are further regulated, to repair damaged hippocampus, then to work in the anti-anxiety disorder. This paper reviews the research progress on the protein phosphatase 2A,  $\alpha$ -synuclein in the molecular mechanisms of anxiety disorders and the progress on experimental study of the mechanism of Chinese medicine compound Danzhi Xiaoyao San in the treatment of anxiety disorders in recent years.

**[Key words]** anxiety; Danzhi Xiaoyao San; hippocampal; alpha-synuclein; protein phosphatase 2A

焦虑症 (anxiety disorders) 又被称为焦虑性神经症, 是一种以焦虑情绪为主的神经症, 主要表现为发作性或持续性的

**[收稿日期]** 20140806(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81403304); 深圳市科技创新委员会项目(JCYJ20130328154910812); 广州中医药大学院长青年创新研究基金项目(DAC108000H05); 广州中医药大学留学人员科技活动计划项目(XH20140106)

**[第一作者]** 桂丹, 在读硕士, Tel: 0755-23612697, E-mail: yushule@yeah.net

**[通讯作者]** \* 虢周科, 教授, 博士生导师, 从事脑病心理临床工作, Tel: 0755-88359666, E-mail: szzyygzk@126.com

焦虑、紧张、惊恐不安等焦虑情绪,并伴有自主神经紊乱、肌肉紧张与运动不安等症状。而慢性应激是一种持久的过度应激,是导致许多慢性疾病特别是神经精神疾病的重要病因。相关研究指出应激是焦虑症产生的重要原因之一<sup>[1]</sup>。

焦虑症与外界环境和社会心理因素有重要的因果关系。应激导致脑内生理生化异常,特别是海马损伤。大量研究表明,慢性应激或长期外源性糖皮质激素(glucocorticoid)处理可选择性损伤海马,使其神经细胞丢失,神经树突萎缩,突触点减少,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)减少,因而损伤海马在 HPA 轴反馈抑制中的作用,最终导致焦虑症的产生<sup>[2]</sup>,海马则是应激损伤的敏感区。近年来  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn), 蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A)是焦虑症的分子生物学机制中的研究热点,有效调控 PP2A 活性,可能引起  $\alpha$ -syn 蛋白 C 端 129 位的丝氨酸磷酸化/去磷酸化,从而调控 GR 活性,对抗海马神经元凋亡,修复受损海马,抗焦虑的作用,这可能是焦虑症 NR-GC/GR-HPAA 这一信号通路的下游机制,找出这一通路的作用靶点,为提高临床有效治疗焦虑症开展新道路。文中重点综述了它们在机制中起到的重要作用。

### 1 应激引起焦虑症海马损伤的相关机制研究进展

应激(Stress)由加拿大心理学家 Hans Selye 于 20 世纪 30 年代提出,根据其对应体影响的性质及程度,分为生理性应激和病理性应激。病理性应激在医学上又分为急性应激和慢性应激<sup>[3]</sup>。各种应激源引起的应激反应长期存在,或者机体对应激的调整无效,继发各种病理性改变,即慢性应激损伤。慢性应激损伤,对大脑的影响相当广泛,包括局部结构形态,还有大范围神经网络连接。比如导致海马体积、外侧和内侧额叶的皮层厚度发生异常。国外研究指出海马可能是映射焦虑疾患之间异同的一个重要的大脑轨迹。焦虑和恐惧在功能上与海马纵向轴线的不同细分相关联:人体后部(啮齿动物背侧)海马是参与记忆,通过连线与内侧额叶-内侧壁层默认模式的网络,而前壁(啮齿动物腹侧)海马通过连接带边缘,前额叶回路参与焦虑<sup>[4]</sup>。

Dias 等<sup>[5]</sup>研究指出由应激所致的焦虑存在海马神经元损伤,如神经母细胞和树突分支减少,这种海马神经可塑性的变化可能是焦虑症发生机制的重要环节。他的研究结果显示血清皮质酮水平升高,GR 表达降低;新生神经元的数量减少,脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和树突的表达增加; $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)在海马的低比率释放,脊柱密度的增加,这可能是由高皮质酮触发的海马区神经母细胞和树突分支的减少的一种代偿性机制。有人建立慢性强迫游泳的应激模型,发现大鼠的海马结构明显受损。研究表明,海马在焦虑、恐惧的调节中发挥重要作用,海马整个结构或背侧损害导致大鼠活动过度,焦虑增强。有研究<sup>[6]</sup>已表明 4 周强迫游泳引起海马结构的损害,海马区的神经细胞对应激的破坏作用最敏感。在应激过程中,海马参与整合感知的信息、解释环境信息的意义以及调控生物体的行为和神经内分泌反应<sup>[7]</sup>。多项研究

提示应激可导致大脑特定部位、尤其是海马区的神经元萎缩。

A-突触核蛋白的异常聚集,细胞凋亡,导致海马神经元损伤,是近年来国内外研究海马神经损伤和神经变性疾病的热点。本文重点探讨了其对焦虑症海马神经元的损伤调节可能的作用机制。

### 2 $\alpha$ -突触核蛋白与海马神经元损伤的关系

**2.1  $\alpha$ -突触核蛋白生物学功能**  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)是一种中枢神经系统突触前表达的可溶性蛋白,由 140 个氨基酸残基组成,相对分子质量 19 kDa,结构相对保守,主要呈囊泡结合型或膜结合型状态, $\alpha$ -syn 的氨基酸序列通常被分成 3 个区域:N 端(aa 1~60)含有 KTKEGV 重复序列,易形成两性  $\alpha$ -螺旋,类似载脂蛋白的脂质结合区域,是介导  $\alpha$ -syn 与脂质膜结合的区域;中部 NAC (Non-myyloid component)区(aa 61~95)的疏水区域易形成  $\beta$  片层结构,在体外极易聚集且可促进全长  $\alpha$ -syn 的聚集;C 末端(aa 96~140)主要由酸性氨基酸组成,带有大量负电荷,具有较强的亲水性。环境或基因的改变极易引起  $\alpha$ -syn 发生错误折叠,同时其二级结构可因环境的改变而出现动态变化,蛋白质出现寡聚体,纤维性蛋白质逐渐增多,因主要位于神经突触和细胞核膜而得名。研究共发现 200 多种与突触核蛋白基因同源的蛋白质,统称为突触核蛋白,分为 A, B, C 3 种类型,只有  $\alpha$ -syn 与神经损伤疾病有关<sup>[8]</sup>。

到目前为止,还没有全面地认识  $\alpha$ -syn 的生物学功能,但是现有资料至少表明  $\alpha$ -syn 具有以下几种功能:调节突触的可塑性、整合突触前信号、调节突触处的多巴胺含量、调节小胶质细胞活性、热休克蛋白样作用、参与脂代谢调节<sup>[9]</sup>。

**2.2  $\alpha$ -突触核蛋白的异常聚集可导致海马神经元损伤** 近年研究发现, $\alpha$ -syn 基因突变及其结构和功能障碍与包括帕金森病(Parkinson's disease, PD),阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)在内的多种神经损伤疾病的病理机制密切相关,而且在焦虑症、抑郁症等精神神经类疾病的发病环节中发挥重要作用。环境或基因因素均可引发  $\alpha$ -syn 的错误折叠,二级结构改变形成寡聚体,导致蛋白功能紊乱,形成异常蛋白质。寡聚体可与突触囊泡结合并产生小孔,增加囊泡的通透性,引起钙离子内流、多巴胺外漏以及线粒体膜去极化,致使神经元死亡。它多以酸性的头部和细胞膜结合,这种结构的特性使突触核蛋白容易发生自我聚集。 $\alpha$ -syn 的表达和促进突触核蛋白聚集体的形成使得突触核蛋白逃避清除系统的控制, $\alpha$ -syn 的高表达会导致线粒体功能失常<sup>[10]</sup>。最新研究<sup>[11]</sup>表明广泛的过表达  $\alpha$ -syn 可导致脑部特定区域的线粒体损伤。Rockenstein 等<sup>[12]</sup>通过创建许多合成的  $\alpha$ -syn 突变产生的物种,即其优先形成低聚物和增加  $\alpha$ -syn 介导的细胞毒性作用,发现了  $\alpha$ -syn 寡聚体在突触的积累会导致神经退行性病变可能的机制,并通过比较小鼠模型之间的突触损伤的图案,其中积累生成的各种形式的  $\alpha$ -syn,高表达  $\alpha$ -syn 的小鼠显示突触和树突损失,突触素和突触囊泡的减少的水平,和行为缺陷等类似的改变,这些结果支持了积累低

聚  $\alpha$ -syn 可以通过破坏突触小泡介导突触早期病理,造成海马神经元损伤。

研究表明还有一种导致损伤可能的机制为脑内胰岛素信号转导障碍,葡萄糖利用减少,使突触功能受损,异常聚集后,作为细胞内的一种毒性物质,可进一步扰乱正常的细胞功能,影响突触传递效能。另外, $\alpha$ -syn 的合成增加也可能是一种代偿机制,以促进突触前递质的释放,维持丧失的突触功能,但这种代偿性的保护机制并不能弥补其损伤作用。

**2.3 焦虑症存在  $\alpha$ -syn 的异常表达** Marxreiter 等<sup>[13]</sup> 研究证实  $\alpha$ -syn 的聚集损害海马神经元的突触功能和与在记忆障碍相关的神经元的功能,增加焦虑障碍。Chiavegatto 等<sup>[14]</sup> 通过调查  $\alpha$ -syn 同 Lewis (LEW) 和自发性高血压 (SHR) 近交系大鼠,即焦虑遗传模型,证实了  $\alpha$ -syn 在多巴胺神经传递的下调中非常重要的这一假设,确定了在品系不同的大鼠之间的  $\alpha$ -syn 基因的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 有一种新的核苷酸多态性。该核苷酸可能参与 LEW 和 SHR 大鼠之间  $\alpha$ -syn 的差异性表达。正是这种  $\alpha$ -syn 的差异性表达调节了大鼠焦虑样行为。 $\alpha$ -syn 基因的多态性,与人类焦虑相关病症的脆弱性的可能性需要进一步深入研究。Rothman 等<sup>[15]</sup> 研究发现  $\alpha$ -syn 的转基因小鼠具有焦虑表型。国外也有一项关于 PD 的研究提出,过表达  $\alpha$ -syn 的转基因小鼠表现出正常的条件和多巴胺  $\beta$ -羟化酶响应束缚应激异常的适应性反应的调控下,增加焦虑样行为<sup>[16]</sup>。

### 3 PP2A 与 $\alpha$ -syn 可能存在的关联性

**3.1 PP2A 的分子生物学功能** PP2A 是一种丝/苏氨酸磷酸酶 (serine/threonine phosphatase, PP2A),是真核生物体内存在最广泛的蛋白磷酸酶之一,可以调控大部分细胞生命活动,在细胞生物学中起到重要的作用,包括细胞周期调节、细胞增殖与凋亡、细胞骨架动力学、细胞迁移等,能使蛋白质脱磷酸<sup>[17]</sup>。PP2A 全酶由 65KD 结构亚单位 A (PR65 亚单位) 和 36KD 催化亚单位 C 以及 1 个可变的调节亚基 B 组成,其中 A 亚基作为支架蛋白连接 B 和 C 亚基独具 PP2A 的催化活性,调节亚基 B 决定了 PP2A 的特异性、亚细胞定位以及全酶的催化活性,起到重要的调节作用。PP2A 活性主要受全酶组装和催化亚单位 C 翻译后修饰的磷酸化和甲基化调节。众多内源性底物,广泛参与胞内受体信号传导系统:如 cAMP, cGMP, 受体酪氨酸激酶,胰岛素受体,细胞因子,神经酰胺, Wnt 等信号传递系统,它也可与其他磷酸化酶和激酶组成大分子复合物的形式参与信号传导调节。PP2A 全酶的大多数生物学功能是以调节亚基 B 与底物的特异性结合为前提,再由催化亚基 C 使底物去磷酸化实现。在哺乳动物中, PR55 亚基是由 4 个基因 (A, B, C, D) 编码的,它们在脑部的表达具有组织特异性,一系列神经变性疾病都涉及调节亚基 PR55 的失调。国外的一项研究表明 PP2A 对底物蛋白的异常磷酸化,可导致海马损伤<sup>[18]</sup>。

**3.2 PP2A 与  $\alpha$ -syn 是应激过程中信号通道的重要组成部分** PP2A 在神经元变性疾病中起到关键作用, $\alpha$ -syn 是积聚在帕金森病和广泛性焦虑症 (generalized anxiety disorder,

GAD) 等其他神经变性疾病的病理标志特征磷酸化聚集体的关键蛋白质。它在丝氨酸 129 位点磷酸化修饰促进聚集和具有神经毒性,可能是治疗靶标<sup>[19]</sup>。Kang-Woo Lee 等<sup>[20]</sup> 研究证实  $\alpha$ -syn 蛋白 C 端 129 位的丝氨酸磷酸化修饰可以引起 PP2A 的显著激活,由 PP2A 的催化亚基羧基甲基化大大提高,增强 PP2A 甲基化的饮食  $\alpha$ -syn 的转基因小鼠,显著地减少双方的  $\alpha$ -syn 的磷酸化丝氨酸 129 和大脑中的  $\alpha$ -syn 的聚集。这些生化变化具有增强神经元的活动,增加树突,减少星形胶质细胞和小胶质细胞的活化。这表明促进 PP2A 活性是可以调节丝氨酸 129 位磷酸化突触核蛋白病。Saito 等<sup>[21]</sup> 深入研究发现高水平磷酸化状态  $\alpha$ -syn 可以引起神经元凋亡,损害中枢结构,且磷酸化修饰位点仅为 C 端 129 位的丝氨酸,这说明  $\alpha$ -syn129 位点磷酸化修饰在神经元凋亡过程中可能具有重要的作用。并且, Silvia Marina País 等<sup>[22]</sup> 研究则发现在应激状态下, PP2A 是应激信号通路的组成部分,对这种  $\alpha$ -syn129 位点磷酸化修饰进行调控。Roe 等<sup>[23]</sup> 研究也发现 PP2A 在应激造成的海马损伤修复中发挥了重要的作用。Yoshiki 等<sup>[24]</sup> 研究证实可以通过调控 PP2A 以调节糖皮质激素受体 (GR) 及糖皮质激素 (GC) 的活性与敏感性。最近研究发现,在  $\alpha$ -syn 转基因小鼠中,增加 PP2A 活力可以直接使  $\alpha$ -syn 去磷酸化而减轻毒性作用。并且该研究结果提示,提高内源性 PP2A 活力能够使  $\alpha$ -syn 去磷酸化并显著减少细胞损伤<sup>[25]</sup>。因此,干预 PP2A 的活性将有可能为  $\alpha$ -syn 引起的细胞毒性提供保护作用<sup>[26]</sup>。由此说明 PP2A 与  $\alpha$ -syn 是应激过程中信号通道的重要组成部分,其对神经元的损伤与修复有着重要影响<sup>[27]</sup>。最新研究<sup>[28]</sup>,显示抗神经变性药物诱导的磷酸化 Ser129 的  $\alpha$ -syn 降低始终与激活蛋白磷酸酶 PP2A 的哺乳动物靶标相关联。据此,我们推测,由 PP2A 介导,继发  $\alpha$ -syn 异常表达,引起神经元的相关改变可能是焦虑症糖皮质激素及糖皮质激素受体-下丘脑-肾上腺皮质轴 (GC/GR-HPAA) 这一信号通路的下游机制,更有待进一步深入研究。

### 4 传统医学对焦虑症的认识及研究进展

**4.1 中医的病因病机** 中医学中并无焦虑症之名,追溯古籍,对于焦虑症的认识基于秦汉,萌芽于晋唐,发展于宋,完善于金元明清。从临床症状看,属于情志病范畴,可能与郁证、惊、恐、惊、心悸、怔忡、不寐、脏躁、卑喋、百合病、灯笼病等病症有关<sup>[29]</sup>。至现代,各医家基本达到共识,即认为焦虑症主要与外界环境刺激、七情内伤和个体素质遗传因素有关。综上所述,本病病位主要在肝和心,可涉及脾肾;主要病机为肝气不疏,气机郁滞,郁而化火,耗伤阴血,血不养心,脏腑虚弱,复加情志刺激,心主神明失司;或忧思过度,气机闭塞不行,使脏腑气机失调,累及心、肝、胆、脾、胃、肾,其中以肝、心、肾失调最常见,以气郁、火热居于主要地位。

**4.2 中药复方丹栀逍遥散治疗焦虑症的现代研究** 目前国内中医药复方在抗焦虑领域的研究主要注重于疏肝解郁、宁心安神、健脾补肾方面的复方,或取经典成方,或据临床经验加减,并结合在国外心理疾病的认知治疗。其中丹栀逍遥散

在临床上广泛应用于治疗抑郁焦虑等情绪失调病证,临床效果确切<sup>[30]</sup>。丹栀逍遥散出自明代薛己的《内科摘要》,又名加味逍遥散,是在宋代《太平惠民和剂局方》逍遥散的基础上加丹皮 *Paeonia suffruticosa*, 栀子 *Gardenia jasminoides* 组成,具有疏肝健脾、和血调经功用,主治肝脾血虚,化火生热。薛红、魏周科等<sup>[31]</sup>临床发现具有疏肝解郁清热作用的丹栀逍遥散具有较好的抗焦虑作用。李宁等<sup>[32]</sup>通过建立慢性焦虑应激大鼠模型,观察行为学变化,并使用中药丹栀逍遥散进行干预,发现丹栀逍遥散具有明显的抗焦虑作用,但是其具体的作用靶点及通路未明确。也有研究<sup>[33]</sup>证实丹栀逍遥散具有显著的神经保护作用。

徐志伟<sup>[34-35]</sup>对丹栀逍遥散抗慢性心理应激损伤的机制方面做了大量实验研究,发现丹栀逍遥散能明显抑制慢性应激状态下 HPA 轴的过度激活,从而减轻应激造成的损伤,并通过大鼠群居接触实验和旷场实验这两种行为药理学实验中用于筛选和观察抗焦虑药物的较为可靠的实验方法,证实逍遥散和丹栀逍遥散均具有一定的抗焦虑作用,但以丹栀逍遥散作用更佳,并对丹栀逍遥散的 4 种提取物进行药理学研究发现,丹栀逍遥散水提醇沉液部分具有明显的抗焦虑作用。吴丽丽等<sup>[36]</sup>也通过研究证实丹栀逍遥散及其提取物可以通过影响下丘脑 CRH, 血浆 CORT 水平参与对慢性心理应激反应的调控。有研究表明<sup>[37]</sup>丹栀逍遥散可以通过抑制慢性应激大鼠海马神经元细胞中 GR 的表达,促进受损海马结构修复。郭晓冬等<sup>[38]</sup>也证实可以通过调节海马内 GR 和 MR 的蛋白表达,使海马内 GR 和 MR 之间的比例关系均衡而起到治疗改善情绪病的作用。蔡大勇<sup>[39]</sup>通过动物实验及细胞实验发现丹栀逍遥散可以使大鼠的神经元细胞变性坏死、胶质细胞增生、血管壁扭曲增厚等病变减轻,并使神经细胞突起内的病变明显好转,脑血管内皮损伤减轻、基底膜完整、胶质细胞足突规则。证实丹栀逍遥散可通过调整代谢、恢复功能、维持结构而防治神经元损伤,可以减轻自由基损害、促进轴浆运输、维持递质平衡和提高机体适应能力等机制产生疏肝理气、祛邪扶正的防治作用。据此,笔者提出假说,由 PP2A 介导,继发  $\alpha$ -syn 异常表达,引起神经元的相关改变可能是焦虑症 GC/GR-HPAA 这一信号通路的下游机制,这是笔者下一步研究工作的重点。

## 5 结语

近年来关于精神神经疾病很多研究的在中枢单胺类神经递质代谢、神经内分泌系统紊乱、信号转导系统、基因组学、蛋白质组学等基础上,展开具有中医药特色的相关科研,取得了不少成果。综上所述,结合国内外研究的前期成果,提出科学假说如下:疏肝解郁清热方丹栀逍遥散可通过有效调控 PP2A 活性,引起  $\alpha$ -syn 蛋白 C 端 129 位的丝氨酸磷酸化/去磷酸化,从而调控 GR 活性,抗海马神经元凋亡,达到修复受损海马,抗焦虑的作用。这可能是焦虑症 NR-GC/GR-HPAA 这一信号通路的下游机制。目前  $\alpha$ -syn 及 PP2A 参与焦虑症的具体作用机制研究较浅,尤其需要采用大量动物实验去深入研究。目前已预测和验证了一些焦虑症发生

的分子生物学机制,需要进一步大力尝试。

## [参考文献]

- [1] Zhang W, Hetzel A, Shah B, et al. Greater physiological and behavioral effects of interrupted stress pattern compared to daily restraint stress in rats [J]. Plos One, 2014, 11, 9(7): e102247.
- [2] 富文俊. 逍遥散对慢性应激损伤大鼠 HPA 轴负反馈功能及 GR, NR 亚型调节机制的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [3] 罗跃嘉, 林婉君, 吴健辉, 等. 应激的认知神经科学研究 [J]. 生理科学进展, 2013, 44(5): 345-353.
- [4] Chen A C, Etkin A. Hippocampal network connectivity and activation differentiates post-traumatic stress disorder from generalized anxiety disorder [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(10): 1889-1898.
- [5] Dias G P, Bevilaqua M C, da Luz A C, et al. Hippocampal biomarkers of fear memory in an animal model of generalized anxiety disorder [J]. Behav Brain Res, 2014, 15(263): 34-45.
- [6] 夏映红, 胡冰, 孙晓霞, 等. 慢性可变应激对大鼠强迫游泳行为的影响与海马结构的平行改变 [J]. 吉林大学学报, 2006, 32(6): 974-976.
- [7] Matthew J Mac D, John G, et al. Acute stress and hippocampal output: exploring dorsal CA1 and subicular synaptic plasticity simultaneously in anesthetized rats [J]. Physiol Rep, 2013, 1(2): 35-43.
- [8] 张振伟, 张建鹏, 周婷婷, 等.  $\alpha$ -突触核蛋白的结构特点及其功能 [J]. 生命的化学, 2010, 30(1): 114-118.
- [9] Jao C C, Hegde B G, Chen J, et al. Structure of membrane-bound alpha-synuclein from site-directed spin labeling and computational refinement [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(50): 19666-19671.
- [10] 刘延英, 杨慧. 神经细胞凋亡机制的研究进展: 突触核蛋白与线粒体 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(18): 129-131.
- [11] Subramaniam S R, Vergnes L, Franich N R, et al. Region specific mitochondrial impairment in mice with widespread overexpression of alpha-synuclein [J]. Neurobiol Dis, 2014, 9(14): 181-188.
- [12] Rockenstein E, Nuber S, Overk C R, et al. Accumulation of oligomer-prone  $\alpha$ -synuclein exacerbates synaptic and neuronal degeneration *in vivo* [J]. Brain, 2014, 137(5): 1496-1513.
- [13] Marxreiter F, Ertle B, May V E L, et al. Glial A30P alpha-synuclein pathology segregates neurogenesis from anxiety-related behavior in conditional transgenic mice [J]. Neurobiol Dis, 2013, 59(24): 38-51.

- [14] Chiavegatto S, Izidio G S, Mendes-Lana A, et al. Expression of alpha-synuclein is increased in the hippocampus of rats with high levels of innate anxiety [J]. *Mol Psychiatry*, 2009,14(9):894-905.
- [15] Rothman S M, Griffioen K J, Vranis N, et al. Neuronal expression of familial Parkinson's disease A53T  $\alpha$ -synuclein causes early motor impairment, reduced anxiety and potential sleep disturbances in mice [J]. *J Parkinsons Dis*, 2013,3(2):215-229.
- [16] Kim S, Park J M, Moon J, et al. Alpha-synuclein interferes with cAMP/PKA-dependent upregulation of dopamine  $\beta$ -hydroxylase and is associated with abnormal adaptive responses to immobilization stress [J]. *Exp Neurol*, 2014,252(60):63-74.
- [17] 胡蕴. PP2A的调节亚基及其底物[J]. *医学分子生物学杂志*, 2008,5(2):169-173.
- [18] Xie M, Shi R, Pan Y, et al. Proteasome inhibition-induced downregulation of Akt/GSK-3 $\beta$  pathway contributes to abnormality of tau in hippocampal slice [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50(3):888-895.
- [19] Douglas G, Walker, Lih-Fen Lue, et al. Changes in properties of serine 129 phosphorylated  $\alpha$ -synuclein with progression of lewy type histopathology in human brains [J]. *Exp Neurol*, 2013, 89(2):190-204.
- [20] Lee K W, Chen W, Junn E, et al. Enhanced phosphatase activity attenuates  $\alpha$ -synucleinopathy in a mouse model [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(19):6963-6971.
- [21] Saito Y, Kawashima A, Ruberu N N, et al. Accumulation of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in aging human brain [J]. *Neuropathol Exp Neuro*, 2003,62(6):644-654.
- [22] Silvia M P, María T T I, Daniela A C, et al. Serine/threonine protein phosphatases type 2A and their roles in stress signaling [J]. *Plant Signal Behav*, 2009,4(11):1013-1015.
- [23] Park J H, Yoo K Y, Lee C H, et al. Comparison of glucocorticoid receptor and ionized calcium-binding adapter molecule 1 immunoreactivity in the adult and aged gerbil hippocampus following repeated restraint stress [J]. *Neurochem Res*, 2011,36(6):1037-1045.
- [24] Yoshiki K, Nicolas M. Defects of protein phosphatase 2A causes corticosteroid insensitivity in severe asthma, asthma [J]. *PLoS ONE*, 2013, 6(12):e27627. doi:10.1371/journal.pone.0027627.
- [25] Wu J, Lou H, Alerte T N, et al. Lewy-like aggregation of  $\alpha$ -synuclein reduces protein phosphatase 2A activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Neuroscience*, 2012, 89(6):1318-1324.
- [26] 杨巍巍,杨慧,于顺. 蛋白磷酸酶活力增高减轻  $\alpha$ -触核蛋白引起的 SK-N-SH 细胞凋亡 [J]. *首都医科大学学报*, 2013,34(6):835-839.
- [27] Iritani S, Tsuchiya K, Arai T, et al. An atypical autopsy case of Lewy body disease with clinically diagnosed major depression: a clinical, radiological and pathological study [J]. *Neuropathology*, 2008,28(6):652-659.
- [28] Pérez-Revuelta B I, Hettich M M, Ciociaro A, et al. Metformin lowers Ser-129 phosphorylated  $\alpha$ -synuclein levels via mTOR-dependent protein phosphatase 2A activation [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 8(5):e1209.
- [29] 何思陈,周道友. 焦虑症中医药治疗进展 [J]. *新中医*, 2013,45(12):173-175.
- [30] 李展,陈业强. 陈业强应用丹栀逍遥散的学术思想 [J]. *辽宁中医杂志*, 2011,38(12):2346-2347.
- [31] 薛红, 魏周科. 丹栀逍遥散与米氮平治疗广泛性焦虑睡眠障碍对照研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2009,11(11):108-109.
- [32] 李宁,唐启盛,赵瑞珍,等. 慢性焦虑应激大鼠行为学变化及中药丹栀逍遥散干预作用的研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2009,32(12):826-829.
- [33] 蔡大勇,黄启福,贾旭. 丹栀逍遥散对 D2 半乳糖拟老年性痴呆大鼠脑病理学变化的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2006,29(2):114-117.
- [34] 徐志伟,王文竹,苏俊芳,等. 丹栀逍遥散四种提取物抗抑郁、焦虑作用的实验研究 [J]. *中国中医药杂志*, 2006,21(5):302-303.
- [35] 徐志伟,王文竹,苏俊芳,等. 逍遥散和丹栀逍遥散抗焦虑作用的实验研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2006,23(4):330-335.
- [36] 吴丽丽,严灿,苏俊芳,等. 丹栀逍遥散及其提取物对慢性应激大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴分泌的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2006,23(5):413-415.
- [37] 富文俊,敖海清,孙琪,等. 逍遥散对慢性应激损伤大鼠 NR 受体亚型表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2012,27(3):84-88.
- [38] 郭晓冬,许二平,李琳,等. 加味丹栀逍遥散对抑郁模型大鼠海马内盐皮质激素受体和糖皮质激素受体的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014,20(11):119-122.
- [39] 蔡大勇. 赵雁,黄启福. D-半乳糖致原代培养神经元损伤模型的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2002,18(7):794-797.

[责任编辑 邹晓翠]