

# 补阳还五汤对慢性不可预知性温和应激抑郁模型小鼠行为及脑海马 CA3 区病理形态学影响

王睿<sup>1,2\*</sup>, 费洪新<sup>1</sup>, 王琪<sup>1</sup>, 刘建华<sup>1</sup>

(1. 齐齐哈尔医学院 医药科学研究院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006;

2. 黑龙江中医药大学 中医药研究院, 哈尔滨 150040)

**[摘要]** **目的:**探讨补阳还五汤神经保护作用及抗抑郁机制。**方法:**清洁级昆明小鼠随机分为正常组,模型组,氟西汀组(3.0 mg·kg<sup>-1</sup>, ig),补阳还五汤低、中、高剂量组(9.0, 18.0, 27.0 g·kg<sup>-1</sup>, ig),每组10只。各给药组于每日应激前1 h ig 给药,其余各组给予等体积生理盐水,共计21 d。采用慢性不可预知性温和应激法(CUMS)建立小鼠抑郁症模型,采用旷场实验(OFT),悬尾实验(TST)及体重测试(BWM)观察动物抑郁样行为;采用尼氏体染色检测海马CA3区神经元形态学变化;采用透射电镜观察海马区超微结构变化;采用TUNEL法检测海马CA3区神经元凋亡情况。**结果:**与正常组比较,模型组小鼠出现抑郁样行为,表现为体重减少,OFT水平及垂直运动得分减少及TST不动时间延长( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );尼氏染色及透射电镜显示海马CA3区神经元损伤及早期凋亡变化;TUNEL法显示海马CA3区神经元凋亡数量增加( $P < 0.01$ )。与模型组比较,氟西汀组及补阳还五汤各剂量组小鼠抑郁样行为均有改善,表现为体重增加,OFT水平及垂直运动得分增加,TST不动时间减少( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );尼氏染色及透射电镜显示海马CA3区神经元细胞损伤减轻;TUNEL法显示海马CA3区神经元凋亡数量减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论:**补阳还五汤可能通过减轻海马CA3区神经元损伤及抑制神经元凋亡而改善小鼠抑郁样行为,具有神经保护及抗抑郁作用。

**[关键词]** 补阳还五汤;慢性不可预知性温和应激;抑郁症;行为学;海马;细胞凋亡

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)01-0158-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2017010158

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161027.1510.044.html>

**[网络出版时间]** 2016-10-27 15:10

## Effect of Buyang Huanwutang on Behavior and Pathological Morphology in Hippocampus CA3 Area in Mice Model of CUMS Depression

WANG Rui<sup>1,2\*</sup>, FEI Hong-xin<sup>1</sup>, WANG Qi<sup>1</sup>, LIU Jian-hua<sup>1</sup>

(1. Institute of Medicine, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China;

2. Academy of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the neuroprotective effects and antidepressant mechanism of Buyang Huanwutang. **Method:** The Kunming mice were randomly divided into normal group, model group, fluoxetine group (3.0 mg·kg<sup>-1</sup>) and Buyang Huanwu Tang low dose, middle dose and high dose groups (9.0, 18.0, 27.0 g·kg<sup>-1</sup>, ig),  $n = 10$  in each group. The drugs were administered by ig 1 h before daily stress, and normal saline with the same volume was given in other groups, for a total of 21 d. The mice models of depression were established by chronic unpredictable mild stress (CUMS); the depression-like behavior of the mice were observed by body weight measurement (BWM), open field test (OFT) and tail suspension test (TST). The

**[收稿日期]** 20151119(016)

**[基金项目]** 黑龙江省自然科学基金面上项目(H2015068);齐齐哈尔医学院科研基金项目(QY2016Z-12)

**[通讯作者]** \*王睿,博士,副研究员,从事心境障碍的发病机制及中医药防治研究,Tel:13763517168,E-mail:wrdoctor1975@163.com

morphological changes of neurons in hippocampus CA3 area were observed by Nissl staining; the apoptosis of hippocampal neurons was observed by TUNEL method; and the ultrastructural changes of the hippocampus were observed by transmission electron microscope. **Result:** As compared with the normal group, depression-like behavior was found in model group, with decreased body weight, decreased scores of horizontal and vertical motion in OFT, and prolonged motionless time ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); changes of neuronal damage and early apoptosis in hippocampal CA3 area were revealed by Nissl staining and transmission electron microscope; TUNEL method showed that the number of apoptotic neurons in hippocampal CA3 area was increased ( $P < 0.01$ ). As compared with the model group, depression-like behavior was improved in Fluoxetine group and Buyang Huanwutang groups, with increased body weight, increased scores of horizontal and vertical motion in OFT, and less motionless time ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); neuronal damage and early apoptosis in hippocampal CA3 area were reduced in Nissl staining and transmission electron microscope; TUNEL method showed that the number of apoptotic neurons in hippocampal CA3 area was decreased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Buyang Huanwutang could improve the depression-like behavior in mice by reducing neuronal damage in hippocampus CA3 area and inhibiting the neuronal apoptosis, with neuroprotective and antidepressant effects.

[ **Key words** ] Buyang Huanwutang; chronic unpredictable mild stress; depression; ethology; hippocampus; apoptosis

抑郁症为心境障碍的一种临床症状,因致病危险因素多、病因不清及发病机制复杂成为精神医学科学界的难题<sup>[1]</sup>,并以高患病率、高复发率、高致残率和高自杀率特点日益成为继心、脑血管疾病后全球第 2 位医疗疾患<sup>[2]</sup>。

抑郁症发病与应激密切相关,海马对应激性反应敏感且易损伤。“海马神经可塑性障碍”是近年来有关抑郁症病因学研究最具突破性理论<sup>[3]</sup>。神经可塑性主要表现为神经元再生及突触可塑性调节 2 个方面,其中神经元再生则表现为树突延伸、轴突发芽、神经元发生及抗神经元凋亡等方面;突触可塑性主要表现为结构及功能可塑性。抑郁症发生、发展与海马结构损伤关系密切,动物实验及抑郁症患者尸检均证实,抑郁症存在不同程度的海马损伤<sup>[1]</sup>。

在临床有关抑郁症治疗中,基于“单胺类神经递质缺乏”学说发展的抗抑郁西药处于主导地位,但却无法解释部分抗抑郁药物临床效应滞后现象及少数抗抑郁药物非单胺机制。传统中药在延缓抑郁进程、提高西药疗效、减轻毒副作用等取得较大进展。补阳还五汤源自清代王清林《医林改错·卷下·瘫痿论》,由黄芪、当归尾、赤芍、川芎、地龙、桃仁、红花 7 味中药组成,具有补气活血通络之功效,主治气滞血瘀引起的半身不遂、口眼歪斜等病证,多用于中枢及外周神经系统疾病的治疗<sup>[4]</sup>。

本实验采用慢性不可预知性温和应激(CUMS)法制备小鼠抑郁症模型,通过行为学、病理形态学及

TUNEL 法观察小鼠抑郁样行为及相关脑组织形态学变化,探讨补阳还五汤神经保护作用及抗抑郁症机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级昆明小鼠,雌雄各半,体重(20 ± 2) g,购自黑龙江中医药大学实验动物中心,生产合格证号 SCXK(黑)2013-0004。

**1.2 药物及试剂** 补阳还五汤(黄芪 120.0 g,当归尾 6.0 g,赤芍 4.5 g,川芎 3.0 g,地龙 3.0 g,桃仁 3.0 g,红花 3.0 g),以上各味药购置于北京同仁堂药店,原药均符合 2015 年版《中国药典》要求,经传统水煎法制备浓缩干浸膏;盐酸氟西汀(苏州礼来制药,批号 2076AC),TUNEL 检测试剂盒(武汉博士德,批号 MK1025)。

**1.3 仪器** 旷场反应箱(自制),ECLIPSE SOi 型显微镜(日本 Nikon 公司),HTT700 透射电子显微镜(日立公司),202-0AB 型电热恒温干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司),IUD TS3D1 型全自动生物组织脱水机(浙江科迪仪器设备有限公司),TB-718L 型生物组织自动包埋机及 8138 型轮转式切片机(湖北泰维科技实业有限公司)。

## 2 方法

**2.1 动物模型制备、分组及给药** OFT 筛选评分相近、体重均匀小鼠 60 只,适应性饲养 1 周。饲养条件为,5 只/笼,室温(22 ± 1) °C,湿度(50 ± 10)%,自然光照,自由摄食饮水。随机分为 6 组,分别为正常组,模型组,氟西汀组(3.0 mg · kg<sup>-1</sup>),补阳还五汤

低、中、高剂量(9.0, 18.0, 27.0 g·kg<sup>-1</sup>)组, 各组  $n = 10$ 。采用 CUMS 法制备抑郁症小鼠模型, 方法为禁食、禁水(24 h), 昼夜颠倒(12 h/12 h), 冰水游泳(5 min), 45 °C 环境热烘(5 min), 夹尾(1 min), 潮湿垫料、电击足底等 7 种刺激, 这 7 种刺激每天随机采取 1 种, 每天刺激都不规律, 共计 21 d。各给药组于每日应激前 1 h *ig* 给药, 其余各组给予等体积的生理盐水 *ig*, 每日每次 0.2 mL。

## 2.2 指标测定

**2.2.1 体重测试** 在实验第 1, 21 天分别进行小鼠体重测定。

**2.2.2 旷场实验** 制备小鼠旷场反应箱(40 cm × 40 cm × 38 cm), 内壁涂黑, 底面平均划分 25 个小格。选取安静场地, 将小鼠放入反应箱中央, 摄像系统记录动物在旷场内 6 min 的行为学表现, 计算水平运动(3 或 4 只脚同在一个格内计 1 分, 穿越 1 格计 1 分, 沿线行走每 8 cm 计 1 分)及垂直运动得分(记录小鼠站立次数; 双前足离地 1 次为 1 分)。两只动物之间用 75% 乙醇擦拭底部及四壁, 以免“前任者效应”, 在实验第 1, 21 天(9:00 ~ 11:00)各测定 1 次。

**2.2.3 悬尾实验** 实验方法参照文献[5]并略作改进。在距鼠尾尖约 1 cm 处用细绳悬挂小鼠, 动物由最初挣扎逃生后变为使用不动状态(行为绝望)。测试期为 6 min, 记录后 4 min 内累积不动时间。在实验第 1, 21 天(9:00 ~ 11:00)各测定 1 次。对所有小鼠进行平行实验, 并对测试人员设盲, 以免“希望效应”。

**2.2.4 尼氏染色** 行为学测试结束后, 灌流固定取海马组织, 石蜡切片脱蜡至水, 经染色、脱水、透明及封固后, 光镜观察 CA3 区海马神经元形态并拍照。

**2.2.5 透射电镜检测** 行为学测试结束后, 切取小鼠海马组织(1 mm × 1 mm × 5 mm), 2.5% 戊二醛和 1% 锇酸 4 °C 固定 2 h, 双蒸水冲洗, 乙醇梯度脱水, 环氧树脂包埋, 醋酸铀及枸橼酸铅染色, 透射电镜观察并拍照。

**2.2.6 细胞凋亡检测** 采用 TUNEL 法检测海马神经元凋亡。DAB 染色显色, 胞核呈黄褐色为阳性细胞, 即凋亡细胞。每组随机选取 6 只小鼠, 每张切片选取 5 个视野显微镜观察并拍照, 计算 100 个细胞的阳性染色细胞数。

**2.3 统计学分析** 采用 SPSS 19.0 统计分析软件对数据进行整理, 计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组数据差异性检验采用 one-way ANOVA, 组间均数两两

比较应用 LSD 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对抑郁症模型小鼠体重的影响** 造模第 1 天, 各组小鼠体重比较无显著性差异。造模第 21 天, 与正常组比较, 模型组小鼠体重显著下降( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 氟西汀组及补阳还五汤各剂量组可逆转小鼠体重显著下降, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 补阳还五汤对抑郁症模型小鼠体重的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effect of Buyang Huanwutang on body weight in mice models of depression( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	1 d	21 d
正常	-	20.98 ± 0.54	28.71 ± 0.62
模型	-	20.71 ± 1.13	26.26 ± 0.62 <sup>1)</sup>
氟西汀	3.0	20.06 ± 0.98	28.00 ± 0.49 <sup>2)</sup>
补阳还五汤	9.0	20.75 ± 0.63	27.60 ± 0.43 <sup>2)</sup>
	18.0	20.43 ± 1.05	28.46 ± 0.42 <sup>2)</sup>
	27.0	20.18 ± 0.98	27.79 ± 0.27 <sup>2)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**3.2 对抑郁症模型小鼠 OFT 水平及垂直运动得分的影响** 造模第 1 天, 各组小鼠 OFT 水平及垂直运动得分比较无显著性差异。造模第 21 天, 与正常组比较, 模型组小鼠 OFT 水平及垂直运动得分显著减少( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 氟西汀组及补阳还五汤各剂量组 OFT 水平及垂直运动得分明显增加( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 2。

**3.3 对抑郁症模型小鼠 TST 不动时间的影响** 造模第 1 天, 各组小鼠 TST 不动时间比较无显著性差异。造模第 21 天, 与正常组比较, 模型组小鼠 TST 不动时间显著延长( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 氟西汀组及补阳还五汤各剂量组可明显减少 TST 不动时间( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 3。

**3.4 对抑郁症模型小鼠海马 CA3 区神经元的影响**

尼氏染色显示, 与正常组比较, 模型组小鼠海马 CA3 区神经元分层不清, 排列不规则, 部分神经元丢失、数量减少及萎缩, 偶见胞核染色质聚集, 可见核浓缩, 尼氏小体数量减少; 氟西汀组及补阳还五汤各剂量组可改善海马 CA3 区神经元损伤, 表现为神经元分层明显, 排列较为规则, 胞膜结构较完整, 胞核形态正常, 尼氏体数量增加。见图 1。

**3.5 对抑郁症模型小鼠海马 CA3 区神经元超微结构影响** 透射电镜下显示, 与正常组比较, 模型组小鼠海马区神经元表面微绒毛和细胞链接消失, 胞质及胞质内细胞器减少, 线粒体嵴呈絮状变性, 神经

表 2 补阳还五汤对抑郁症模型小鼠 OFT 水平及垂直运动得分的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effect of Buyang Huanwutang on horizontal movement and venial movement of OFT in mice models of depression ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ ) 分

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	OFT 水平运动		OFT 垂直运动	
		1 d	21 d	1 d	21 d
正常	-	114.00 ± 4.76	116.60 ± 4.45	38.40 ± 3.86	38.30 ± 4.06
模型	-	115.00 ± 5.23	96.90 ± 6.40 <sup>1)</sup>	39.00 ± 4.21	27.30 ± 3.07 <sup>1)</sup>
氟西汀	3.0	118.10 ± 6.06	111.50 ± 5.10 <sup>2)</sup>	38.10 ± 3.84	36.50 ± 2.80 <sup>2)</sup>
补阳还五汤	9.0	116.90 ± 6.62	108.80 ± 3.42 <sup>2)</sup>	38.00 ± 3.37	34.60 ± 2.07 <sup>3)</sup>
	18.0	116.50 ± 4.60	119.30 ± 5.56 <sup>2)</sup>	40.00 ± 2.90	37.30 ± 3.16 <sup>2)</sup>
	27.0	116.60 ± 5.82	110.60 ± 7.06 <sup>3)</sup>	39.30 ± 2.83	35.00 ± 2.54 <sup>2)</sup>

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

表 3 补阳还五汤对抑郁症模型小鼠 TST 不动时间的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effect of Buyang Huanwutang on behavioral despair time of TST in mice models of depression ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	1 d	21 d
正常	-	96.90 ± 6.03	97.50 ± 6.22
模型	-	95.60 ± 16.33	144.50 ± 7.23 <sup>1)</sup>
氟西汀	3.0	104.30 ± 3.86	123.20 ± 6.29 <sup>2)</sup>
补阳还五汤	9.0	100.40 ± 13.63	130.30 ± 3.95 <sup>3)</sup>
	18.0	98.70 ± 10.46	128.40 ± 2.37 <sup>2)</sup>
	27.0	104.70 ± 11.73	135.50 ± 6.62 <sup>3)</sup>

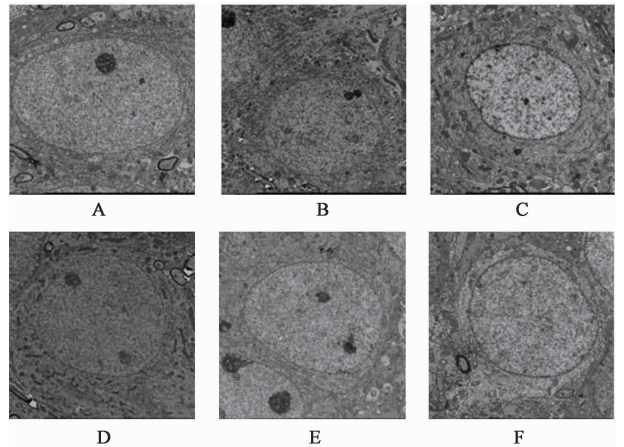


图 2 补阳还五汤对抑郁症模型小鼠海马 CA3 区神经元超微结构影响(透射电镜, ×18 000)

Fig.2 Effect of Buyang Huanwutang on electron microscopy in hippocampus area in mice model of depression (electron microscopy, ×18 000)

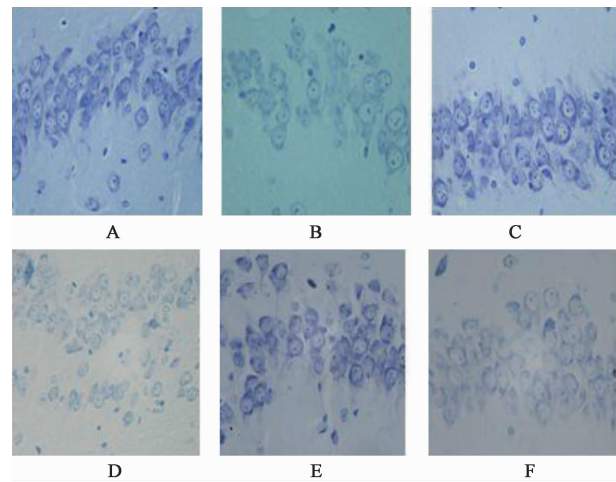


图 1 补阳还五汤对抑郁症模型小鼠海马 CA3 区神经元的影响(尼氏染色, ×400)

Fig.1 Effect of Buyang Huanwutang on electron microscopy in hippocampus area in mice model of depression(Nissl, ×400)

毡区突触结构减少,核内异染色质增多,聚集呈现凋亡早期变化;氟西汀组及补阳还五汤各剂量组可改善海马神经元损伤,表现为神经元形态较规则,胞膜清晰,胞核位于中央,核膜较完整,线粒体嵴清晰,核糖体丰富,神经毡区突触结构较完整,可见突触小泡,数量适中。见图 2。

3.6 海马 CA3 区神经元凋亡 光镜下显示,与正常组比较,模型组小鼠海马 CA3 区神经元凋亡细胞数增加,差异显著 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,氟西汀组及补阳还五汤各剂量组可改善小鼠海马 CA3 区神经元凋亡细胞数,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见图 3,表 4。

#### 4 讨论

流行病学调查显示,抑郁症发病与应激密切相关,并已成为主要诱发因素。研究证实,长期慢性应激可诱导生物体海马神经损伤,因此研制或开发具有神经保护及促进神经再生药物及治疗方法,或将为抑郁症治疗带来突破性变革。

补阳还五汤是具有补气活血通络功效的传统中药。基础研究表明,补阳还五汤可通过促进神经再生、防止细胞内钙超载、抑制神经细胞凋亡、促进神经干细胞迁移、降低兴奋性氨基酸活性、抗氧化、抗自由基生成、提高脑组织能量代谢、保护血脑屏障、改善血液流变性等功能而具有神经保护作用<sup>[6-7]</sup>。

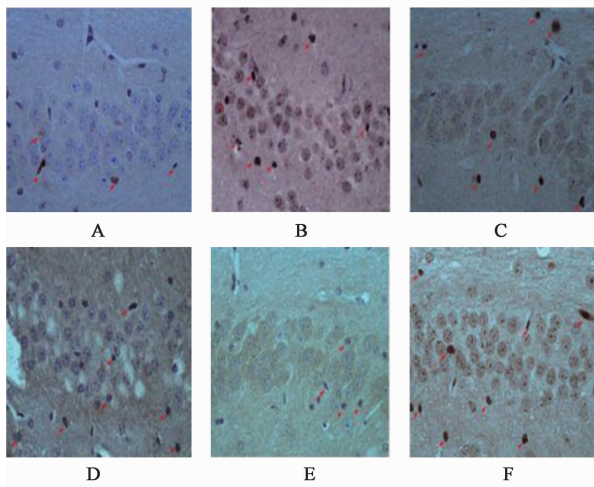


图 3 各组抑郁症模型小鼠海马 CA3 区神经元的凋亡情况 (TUNEL, ×400)

Fig.3 Neurous apoptosis in hippocampus area in each mice model of depression(TUNEL, ×400)

表 4 补阳还五汤对抑郁模型小鼠海马 CA3 区神经元凋亡影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 4 Effect of Buyang Huanwu Tang on neurous apoptosis in hippocampus area in mice model of depression( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	细胞凋亡数(×100)
正常	-	1.70 ± 1.49
模型	-	6.50 ± 1.65 <sup>1)</sup>
氟西汀	3.0	4.30 ± 1.49 <sup>2)</sup>
补阳还五汤	9.0	4.80 ± 1.40 <sup>2)</sup>
	18.0	4.20 ± 0.78 <sup>2)</sup>
	27.0	4.90 ± 1.20 <sup>3)</sup>

临床研究证实,补阳还五汤及其加减方对缺血性脑中风、中风后遗症和急性脑梗等疾病具有较好疗效<sup>[8-11]</sup>,广泛用于神经系统疾病的治疗。

1988 年,美国上市的氟西汀(百优解),作为一种选择性 5-HT 再摄取抑制剂,被临床广泛应用于抑郁症治疗。本研究选择氟西汀作为阳性对照药物,使实验整体设计具有科学性。

有关抑郁症的科学研究中,动物模型成功制备至关重要。理想动物模型是研究抑郁症病因、发病机制及评价抗抑郁药物疗效的关键。现有研究中,抑郁症动物模型主要有成年应激模型、早年(出生前)应激模型、神经损伤模型(大小鼠双侧绣球切除)、行为操作模型(大鼠低速率差式强化程序法)、药物相互作用模型(利血平、苯丙胺、育亨宾等)。本研究中,笔者采用 CUMS 方式制备动物模型,该模型因稳定性好、重复性佳及适用于慢性实验的优点,广泛用于抑郁症发病机制和抗抑郁药物的药理学研究<sup>[12]</sup>。

动物行为学测试,是评价动物模型制备是否成功及药物是否有效的标准。本研究中,采用 OFT, TST 及体重测试评价抑郁症模型制备是否成功,进而为阐明抗抑郁药物影响机制研究提供物质基础。

本研究发现,模型组小鼠在给予 21 d CUMS 后,表现抑郁样行为。各实验组动物在给予氟西汀、补阳还五汤药物治疗后,可改善抑郁症模型动物行为学异常,表现为体重增加,OFT 水平及垂直运动得分增加,TST 不动时间减少;可改善海马神经损伤,可减少海马神经元凋亡,但具体有关凋亡信号转导途径机制仍需进一步探讨。

[参考文献]

[ 1 ] 江开达. 精神病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005: 123-124.

[ 2 ] Dennis C L, Dowswell T. Interventions ( other than pharmacological, psychosocial or psychological ) for treating antenatal depression [ J ]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 7( 7 ): 6795-6802.

[ 3 ] 李锦,苏瑞斌,颜玲娣,等. 军事医学研究院神经精神药理学研究进展 [ J ]. 中国科学:生命科学, 2011, 41 ( 10 ): 884-889.

[ 4 ] 李欣,孟令玉. 中医药促进神经再生研究进展 [ J ]. 辽宁中医杂志, 2014, 41( 7 ): 1351-1356.

[ 5 ] Duman C H. Models of depression [ J ]. Vitam Horm, 2010, 82( 1 ): 1-21.

[ 6 ] 罗银河,葛金文,刘林. 补阳还五汤治疗缺血性中风的实验研究进展 [ J ]. 中华中医药学刊, 2015, 33( 2 ): 269-271.

[ 7 ] 龙建飞,张秋霞,王蕾,等. 补阳还五汤治疗缺血性中风药理作用机制研究进展 [ J ]. 世界中医药, 2015, 10 ( 5 ): 805-807.

[ 8 ] 黄学政. 补阳还五汤治疗中风后遗症临床疗效观察 [ J ]. 亚太传统医药, 2015, 11( 5 ): 109-110.

[ 9 ] 郭东明,郭亚荣. 补阳还五汤临床应用浅析 [ J ]. 亚太传统医药, 2015, 11( 8 ): 55-56.

[ 10 ] 许会忠. 针刺联合补阳还五汤治疗缺血性中风后遗症随机平行对照研究 [ J ]. 实用中医内科杂志, 2015, 29( 1 ): 69-71.

[ 11 ] 景蓉,刘运磊. 补阳还五汤加减联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死 48 例 [ J ]. 河南中医, 2015, 35 ( 9 ): 2093-2094.

[ 12 ] Willner P. Validityreliability and utility of the chronic mild stress model of depression: ten-year review and evaluation [ J ]. Psychopharmacology ( Berl ), 1997, 134 ( 4 ): 319-329.

[责任编辑 周冰冰]