

参归仁合剂对产后抑郁大鼠行为学及雌激素介导下 ERK1/2 通路中 MEK1 的影响

宁海燕¹, 谢萍^{2*}, 冯俭², 蒋川¹, 吴玉珊¹

(1. 成都中医药大学, 成都 610072; 2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] **目的:**探讨参归仁合剂对产后抑郁模型大鼠行为学的影响,及测其海马、额叶、下丘脑神经元胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)通路上丝裂原活化细胞外调节激酶 1(MEK1)蛋白表达量。**方法:**150 只雌性大鼠分为正常组,模型组,参归仁高、中、低剂量组(7,3.6,1.8 g·kg⁻¹·d⁻¹),阳性药组(舍曲林 4.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹和苯甲酸雌二醇 0.01 mg·kg⁻¹·d⁻¹),除正常组外,其余各组 *ih* 苯甲酸雌二醇和黄体酮造成抑郁模型。观察其行为学指标变化;蛋白质免疫印迹(Western blot)法检测其额叶、海马、下丘脑中 p-MEK1,MEK1 的蛋白表达。**结果:**与正常组比较,模型组体重、食欲、活动能力、兴趣等明显降低,额叶、海马、下丘脑细胞内的 p-MEK1 蛋白表达显著升高($P < 0.01$);参归仁合剂能改善抑郁模型组体重、食欲、活动能力、兴趣等行为学指标,抑郁模型组额叶、海马、下丘脑细胞内的 p-MEK1,MEK1 蛋白表达量明显下降,参归仁高、中、低组额叶、海马、下丘脑细胞内的 p-MEK1,MEK1 蛋白表达量显著增加,尤其以参归仁中、低组增加较为明显($P < 0.01$)。**结论:**参归仁合剂能改善产后抑郁大鼠的行为学指标,在一定程度上上调 ERK1/2 信号通路 p-MEK1,MEK1 的蛋白表达量,且中、低组效果显著,提示该药作用机制为调控 ERK1/2 通路并改善抑郁症状。

[关键词] 参归仁合剂; 产后抑郁; 胞外信号调节激酶 (MEK) 1/2; p-丝裂原活化细胞外调节激酶 1; MEK1

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)03-0096-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017030096

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161118.1319.016.html>

[网络出版时间] 2016-11-18 13:19

Effect of Shenguiren Mixture on Rats with Postpartum Depression Behavior and Impact of Estrogen Mediation on MEK1/ERK Signaling Pathways

NING Hai-yan¹, XIE Ping^{2*}, FENG Jian², JIANG Chuan¹, WU Yu-shan¹

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China;

2. Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Shenguiren mixture on behavior of postpartum depression model rats, and measure protein expression of mitogen-activated extracellular regulated kinase 1 (MEK1) on extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) channel in hippocampus, frontal lobe and hypothalamus neurons. **Method:** Totally 150 female rats were divided into control group, model group, high, medium and low-dose Shenguiren groups (7, 3.6, 1.8 g·kg⁻¹·d⁻¹), positive drug groups [sertraline group (4.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹), and estradiol benzoate (0.01 mg·kg⁻¹·d⁻¹)]. Except for the normal group, all of the remaining groups were subcutaneously injected with estradiol benzoate and progesterone to establish the depression model. Changes in their behavioral indicators were observed. Protein expressions of p-MEK1, MEK1 in hippocampus, frontal lobe, hypothalamus neurons were detected by Western blot. **Result:** Compared with normal group, model group showed

[收稿日期] 20160518(016)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373680);四川省科技基金项目(2013JY0109)

[第一作者] 宁海燕,在读硕士,从事中药有效成分分析研究,Tel:15982370755,E-mail:742993629@qq.com

[通讯作者] *谢萍,教授,主任医师,博士生导师,从事中医妇科学研究,Tel:18981885625,E-mail:fxp2410@126.com

significant decreases in weight, appetite, activity, interest, but increases in protein expression of p-MEK1 in hippocampus, frontal lobe, hypothalamus neurons ($P < 0.01$). Shenguiren mixture can improve behavioral indicators, such as weight, appetite, activity, interest of the postpartum depression model group. The depression model showed obvious decreases in protein expressions of p-MEK1, MEK1 in hippocampus, frontal lobe, hypothalamus neurons. high, medium, low-dose Shenguiren groups showed obvious increases in protein expressions of p-MEK1, MEK1 in hippocampus, frontal lobe, hypothalamus neurons, particularly in medium, low-dose Shenguiren groups. **Conclusion:** Shenguiren mixture can improve the behavioral indicators of the postpartum depression model rats, up-regulate protein expressions of p-MEK1, MEK1 of ERK1/2 signaling pathway to a certain extent, particularly in medium, low-dose Shenguiren groups. This suggests that the mechanism of Shenguiren mixture is to regulate ERK1/2 signaling pathway and alleviate symptoms of depression.

[Key words] Shenguiren mixture; postpartum depression; ERK1/2; p-MEK1; MEK1

产后抑郁症 (postpartum depression, PPD) 是指产妇从开始分娩到产后出现的一系列抑郁症状, 如忧闷、易落泪、哭泣、不安、轻度情绪紊乱、易疲乏、对生活缺乏信心、伴有焦躁等症状, 严重者表现为绝望, 有轻生念头, 甚至伤害婴儿。近 20 余年来, 国内外越来越多专家学者对其进行了深入的研究^[1-6]。现代研究证实体内激素水平的急剧变化是产后抑郁症发生的生物学基础^[7-9], 雌激素低下为产后抑郁的病因之一。但目前尚无对产后抑郁与雌激素、神经信号传导通路相关性的研究报道。因此, 本课题针对产后抑郁“气虚血虚血瘀”病证, 提出“补虚化瘀法”治疗产后抑郁。但“补虚化瘀法”是否是通过影响雌激素水平进而调节神经内分泌而起到解郁的作用, 其作用机制值得进一步深入研究。课题组已在前期完成了相关的中医基础理论研究, 实验研究, 临床研究, 提出“多虚多瘀”是导致产后抑郁的主要病机, 根据治法和中医古籍凝练“参归仁合剂”处方并完成其制剂学研究, 将其制成医院制剂^[10-11]。参归仁合剂利用植物类激素升高产后抑郁患者体内的雌激素, 从而达到治疗目的, 且无任何副作用。该方为谢萍教授临床应用多年的经验方, 主要由人参、当归、酸枣仁组成, 具有大补元气, 活血化瘀, 宁心安神等功效。研究资料显示, 多种神经递质受体与抑郁症和自杀的病理生理机制相关, 已证明 ERK 在这些机制中起关键性的作用, 并且是不同受体和效应物的最后通路。细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 通路作为丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路中的一条, 且与抑郁症关系最为密切, 因此在抑郁症发病机制中的作用越来越受到关注。因此, 本课题组选择 ERK1/2 信号转导通路作为切入点进行深入研究, 通过行为学测试和蛋白质免疫印迹 (Western blot) 等法研究“补虚化瘀法”治疗产后抑郁作用机制, 揭

示其科学内涵, 为中医药治疗产后抑郁提供科学依据, 同时为开发新药进行基础研究。因此本实验在前期工作基础上将观测产后抑郁大鼠行为学指标, 同时探讨该药作用机制是否调控 ERK1/2 通路中大鼠海马、额叶及下丘脑组织中 MEK1 的蛋白活化水平, 并改善其抑郁症状。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雌性大鼠 150 只, 四川成都达硕生物科技有限公司, 合格证号 SCXK (川) 2013-0074, 体重 180 ~ 220 g, 实验前先饲养 1 周。本研究获得成都中医药大学实验动物伦理委员会批准 (编号 2014DL-001), 所有实验研究均符合中国伦理委员会有关动物研究指导原则。

1.2 药物及试剂 参归仁合剂 (成都中医药大学附属医院院内制剂), 盐酸舍曲林片 (辉瑞制药有限公司, 批号 060903), 苯甲酸雌二醇注射液 (天津金耀氨基酸有限公司, 批号 0502131), 黄体酮注射液 (浙江仙据制药股份有限公司, 批号 060503), MEK1 一抗及 p-MEK1 (S298) 一抗 (上海艾博抗公司, 批号分别为 ab32091, ab96379), 羊抗兔二抗及羊抗小鼠 (北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号分别为 ZB-2301, ZB-2305), 蛋白 Marker (加拿大 Fermentas 公司, 批号 SM1811)。

1.3 仪器 2600C X-PRO 型 X 射线胶片洗片机 (德国 Protec 公司), Mini-protein 型小型垂直电泳槽及 iMark 型酶标仪 (美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 产后抑郁大鼠模型的建立^[12] 所有大鼠于旷场实验后, 将合格大鼠按体重随机分为正常组和模型组。模型组大鼠进行双侧卵巢切除手术 (手术动物术前禁食不禁水 12 h), 术后第 2 ~ 5 天进行大鼠阴道细胞学涂片检查, 连续观察 5 d 后将合格大鼠

进行造模。即连续 16 d 皮下注射苯甲酸雌二醇 (0.025 g·L⁻¹) 0.1 mL 和黄体酮 (20 g·L⁻¹) 0.2 mL, 然后连续 7 d 只注射雌二醇 (0.5 g·L⁻¹) 0.1 mL, 模拟大鼠“怀孕”状态, 给予 23 d 后停止注射雌激素, 模型组动物出现抑郁倾向。

2.2 分组及给药 按旷场得分将大鼠随机分为 7 组 (每组 16 只), 按舍曲林临床用量生药为 0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 参归仁合剂临床用量生药为 0.3~1 g·kg⁻¹·d⁻¹。分别为正常组、抑郁模型组、阳性药组 (舍曲林 4.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 和苯甲酸雌二醇 0.01 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 参归仁高、中、低剂量组 (7, 3.6, 1.8 g·kg⁻¹·d⁻¹), 相当 60 kg 体重成人临床用量的等效量。连续 30 d 分别每日灌胃正常组和其余 6 组相应调整后的药物和剂量。

2.3 糖水偏好实验 每组大鼠饲养笼内放置 200 mL 糖水和纯水各一瓶, 24 h 内互换 2 次位置, 分别记录糖水和纯水消耗量, 并及时补充糖水和纯水至 200 mL。

2.4 旷场实验 采用立方形敞箱 (40 cm × 80 cm × 80 cm), 周壁、底面为黑色, 底面由面积相等的 25 块组成, 用白线划分。以动物穿越底面块数为水平活动得分, 以直立次数为垂直活动得分。每只动物测定 1 次, 每次测定时间为 3 min, 计算旷场实验得分。

表 1 参归仁合剂对产后抑郁大鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 1 Effect of Shenguiren mixture on weight of PPD rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	1 周	2 周	4 周
正常	-	285.63 ± 18.07	290.13 ± 19.24	301.25 ± 19.13
模型	-	281.00 ± 17.73	297.19 ± 19.24	301.19 ± 16.56
参归仁	7.0	279.44 ± 17.24	294.81 ± 15.73	307.56 ± 13.76
	3.6	278.13 ± 26.83	299.21 ± 11.64	306.37 ± 12.81
	1.8	292.19 ± 17.17	309.06 ± 14.44	315.56 ± 15.16
舍曲林	4.5 × 10 ⁻³	286.62 ± 15.42	297.94 ± 20.31	303.25 ± 19.95
雌二醇	1.0 × 10 ⁻⁵	295.37 ± 17.34	289.56 ± 14.13	292.69 ± 15.82

3.1.2 对产后抑郁大鼠蔗糖消耗量的影响 与正常组比较, 在相同时点, 抑郁模型组蔗糖消耗量显著减少 ($P < 0.01$); 与抑郁模型组比较, 2, 4 周时参归

2.5 强迫游泳实验 将所有大鼠放入透明玻璃容器内 (60 cm × 30 cm), 保证大鼠四肢及尾巴不能触及容器底部, 水温 (25 ± 1) °C, 观察 6 min 并记录每只大鼠在后 4 min 内的累计不动时间。

2.6 Western blot 检测其海马、额叶、下丘脑中 MEK1 的蛋白表达量 断头剥离脑组织中的海马、额叶、下丘脑, 冻存于 -80 °C 冰箱中备用。取出冻存组织, 测其蛋白浓度, 配制上样体积后行电泳, 直到蓝色的溴酚蓝跑出分离胶。将电泳完成后的两块胶一块作为 p-MEK1, 另一块作为 MEK1。取下凝胶分别覆盖 PDVF 膜后放入转膜液中转膜。目的蛋白与抗体结合跟发光液反应后于暗室曝光。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件分析处理, 计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学分析。

3 结果

3.1 对产后抑郁大鼠行为学的影响

3.1.1 对产后抑郁大鼠体重的影响 体重增长 1 周时雌二醇组高于其他各组, 2, 4 周时参归仁低组较其他各组体重增长差异明显, 雌二醇组体重虽有缓慢上升, 但与参归仁高、中、低剂量组比较仍有差异, 提示产后抑郁会影响大鼠的体重变化。见表 1。

仁高、中、低剂量组、舍曲林组蔗糖消耗量均增多, 差异具有明显的统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 参归仁合剂对产后抑郁大鼠蔗糖消耗量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 2 Effect of Shenguiren mixture on sucrose consumption of PPD rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	1 周	2 周	4 周
正常	-	84.30 ± 7.98	86.67 ± 8.02	90.78 ± 10.11
模型	-	34.67 ± 3.72 ¹⁾	59.12 ± 4.23 ¹⁾	78.67 ± 4.99 ¹⁾
参归仁	7.0	42.32 ± 4.78	67.89 ± 5.73	82.01 ± 5.98 ³⁾
	3.6	38.46 ± 4.69	89.56 ± 6.23 ³⁾	121.01 ± 6.48 ³⁾
	1.8	34.32 ± 3.43	76.23 ± 5.89 ²⁾	98.56 ± 5.16 ³⁾
舍曲林	4.5 × 10 ⁻³	32.12 ± 5.41	88.12 ± 6.78 ³⁾	94.74 ± 6.32 ³⁾
雌二醇	1.0 × 10 ⁻⁵	39.37 ± 4.21	82.68 ± 6.45	90.23 ± 6.89

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ (表 4, 5 同)。

3.1.3 对产后抑郁大鼠旷场得分的影响 与正常组比较,在相同时点,抑郁模型组水平、垂直得分明显降低($P < 0.01$);与抑郁模型组比较,2,4 周时参

归仁高、中、低剂量组、舍曲林、雌二醇组水平得分均有明显升高($P < 0.01$),而垂直得分各组间差异无统计学意义。见表 3,4。

表 3 参归仁合剂对产后抑郁大鼠旷场实验水平得分的影响($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 3 Effect of Shenguiren mixture on horizontal scores of OFT of PPD rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	1 周	2 周	4 周
正常	-	63.44 ± 13.89	66.06 ± 17.57	69.50 ± 15.49
模型	-	26.79 ± 9.23 ¹⁾	26.25 ± 9.07 ¹⁾	39.88 ± 9.67 ¹⁾
参归仁	7.0	29.06 ± 15.99	61.25 ± 13.99 ²⁾	63.80 ± 11.89 ²⁾
	3.6	27.48 ± 12.78	62.56 ± 14.54 ²⁾	68.50 ± 10.84 ²⁾
	1.8	30.12 ± 7.42	54.06 ± 7.92 ²⁾	63.00 ± 14.81 ²⁾
舍曲林	4.5×10^{-3}	29.45 ± 11.98	52.06 ± 12.50 ²⁾	63.44 ± 15.99 ²⁾
雌二醇	1.0×10^{-5}	26.79 ± 9.23	60.38 ± 14.69 ²⁾	67.69 ± 14.41 ²⁾

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

表 4 参归仁合剂对产后抑郁大鼠旷场实验垂直得分的影响($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 4 Effect of shenguiren mixture on vertical scores of OFT of PPD rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	1 周	2 周	4 周
正常	-	7.56 ± 2.30	9.75 ± 3.43	10.06 ± 2.65
模型	-	6.21 ± 2.02 ¹⁾	6.88 ± 2.42 ¹⁾	7.50 ± 3.10 ¹⁾
参归仁	7.0	5.88 ± 2.50	8.88 ± 2.58	9.00 ± 1.97
	3.6	6.06 ± 2.81	9.06 ± 2.57	9.75 ± 3.49
	1.8	6.48 ± 2.94	8.25 ± 2.44	9.19 ± 2.54
舍曲林	4.5×10^{-3}	6.32 ± 2.10	7.44 ± 2.10	8.31 ± 2.50
雌二醇	1.0×10^{-5}	6.21 ± 2.02	8.25 ± 1.84	9.94 ± 2.77

3.1.4 对产后抑郁大鼠强迫游泳不动时间的影响 与正常组比较,在相同时点,抑郁模型组不动时间显著增加($P < 0.01$);与抑郁模型组比较,2,4 周

时参归仁低剂量组、舍曲林组大鼠强迫游泳不动时间均明显减少,差异有明显统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 5。

表 5 参归仁合剂对产后抑郁大鼠强迫游泳不动时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Table 5 Effect of Shenguiren mixture on immobility time of FST of PPD rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

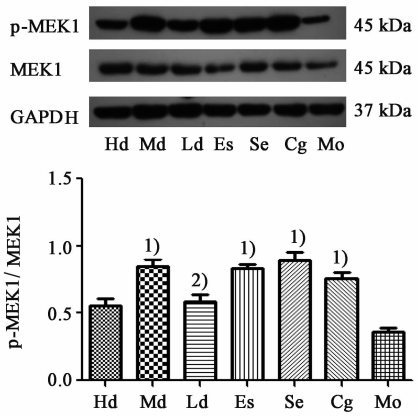
组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	1 周	2 周	4 周
正常	-	73.33 ± 12.95	71.18 ± 14.81	65.79 ± 14.62
模型	-	109.09 ± 13.98 ¹⁾	104.85 ± 13.43 ¹⁾	93.70 ± 10.31 ¹⁾
参归仁	7.0	112.40 ± 17.24	76.83 ± 14.05	71.78 ± 13.98
	3.6	105.13 ± 13.83	73.21 ± 16.15	64.36 ± 15.67
	1.8	108.15 ± 14.17	89.49 ± 13.16 ²⁾	79.48 ± 17.92
舍曲林	4.5×10^{-3}	114.78 ± 15.42	96.13 ± 15.82 ³⁾	84.03 ± 18.22 ²⁾
雌二醇	1.0×10^{-5}	120.49 ± 17.67	76.89 ± 16.91	70.66 ± 10.69

3.2 对产后抑郁大鼠不同脑区 p-MEK1, MEK1 蛋白表达的影响

剂量组、阳性药组在海马组织中 MEK1 蛋白活化水平均有提高($P < 0.05$, $P < 0.01$),而参归仁高剂量组 MEK1 蛋白活化水平与其无明显差异。见图 1。

3.2.1 对产后抑郁大鼠海马组织 p-MEK1, MEK1 蛋白表达的影响 与抑郁模型组比较,参归仁中、低

3.2.2 对产后抑郁大鼠额叶组织 p-MEK1, MEK1



Hd. 参归仁 7 g·kg⁻¹组;Md. 参归仁 3.6 g·kg⁻¹组;Ld. 参归仁 1.8 g·kg⁻¹组;Es. 雌二醇组;Se. 舍曲林组;Cg. 正常组;Mo. 模型组;与模型组比较¹⁾P < 0.01, ²⁾P < 0.05(图 2,3 同)

图 1 参归仁合剂对产后抑郁大鼠海马组织中 MEK1,p-MEK1 蛋白表达量的影响($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Fig. 1 Effect of Shenguiren mixture on protein expression of MEK1,p-MEK1 of hippocampus of PPD rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

蛋白表达的影响 与模型组比较,额叶中给予舍曲林干预的 MEK1 磷酸化水平显著提高,雌二醇组稍有提高,在不同剂量干预的参归仁高、中剂量组下,p-MEK1 表达有明显提高(P < 0.01)。见图 2。

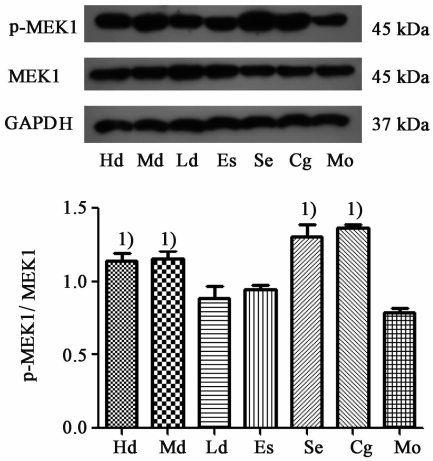


图 2 参归仁合剂对产后抑郁大鼠额叶组织中 MEK1,p-MEK1 蛋白表达量的影响($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Fig. 2 Effect of Shenguiren mixture on protein expression of MEK1,p-MEK1 of frontal lobe of PPD rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

3.2.3 对产后抑郁大鼠下丘脑组织 p-MEK1, MEK1 蛋白表达的影响 下丘脑中参归仁低组 p-MEK1 表达水平有显著提高,与抑郁模型组比较有差异统计学意义(P < 0.05)。其余各组间总蛋白水平无明显差异,无统计学意义。见图 3。

4 讨论

近年来研究发现,体内激素水平的急剧变化是产后抑郁症发生的生物学基础,其雌激素水平低下

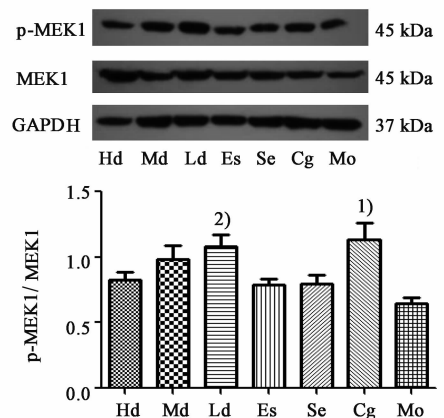


图 3 参归仁合剂对产后抑郁大鼠下丘脑组织中 MEK1,p-MEK1 蛋白表达量的影响($\bar{x} \pm s, n = 16$)

Fig. 3 Effect of Shenguiren mixture on protein expression of MEK1,p-MEK1 of hypothalamus of PPD rats ($\bar{x} \pm s, n = 16$)

则是产后抑郁的病因之一。产后抑郁多为“气虚血虚血瘀”症,因此本课题针对“气虚血虚血瘀”病证,提出“补虚化瘀法”治疗产后抑郁,本方药参归仁合剂利用中药植物类激素升高产后抑郁患者体内雌激素来达到其目的。通过文献查阅^[13-16],ERK1/2 通路作为丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路中的一条,且与海马、额叶及下丘脑组织中蛋白表达量密切相关,因此本文以 ERK1/2 通路中 MEK1 的蛋白活化水平进行探讨。其主要通路为雌激素→与 BDNF 基因上雌激素反应元件作用→进而激活 BDNF 受体酪氨酸激酶 B (TrkB)→激活小分子 G 蛋白(RAS)→活化 MAPK 激酶的激酶(RAF)→活化 MAPK 激酶(MEK)→活化 ERK1/2→激活核糖体 S6 激酶(RSK)→转录因子环磷腺苷反应元件结合蛋白(CREB)磷酸化→调控基因转录→改善抑郁症状^[17]。

本实验结果显示抑郁模型组各项行为学指标较正常组比较均有明显差异,其海马、额叶、下丘脑中 p-MEK1,MEK1 蛋白表达量明显上调,尤其以参归仁中、低组增加明显。推测是由于切除大鼠卵巢后,体内雌激素水平下降,使雌激素反应元件作用减弱导致 BDNF 分子蛋白下降,从而下调 TrkB 分子蛋白,最终使其下游分子蛋白 MEK1 的活化水平降低,产生抑郁生物学效应。在给予雌二醇和舍曲林 2 组阳性药组干预下,各项指标都明显上调,呈现阳性结果。在给予参归仁合剂干预后,各分子蛋白指标较抑郁模型组均有改善,但几乎都低于正常组,说明在产后抑郁动物模型基础上,采用补虚化瘀法给予参归仁合剂补充植物类雌激素,且再与 BDNF 上的反应元件相结合,并激活 ERK1/2 分子通路上的相关

蛋白,产生生物效应,改善模型动物的抑郁症状,证明参归仁合剂能在一定程度通过调控 ERK1/2 分子信号通路并改善产后抑郁症状。

国内外对产后抑郁大鼠模型通过中医“补虚化痰法”治疗的行为学指标研究,以及对其额叶、海马、下丘脑细胞内的 p-MEK1, MEK1 蛋白表达量的研究还未见报道^[18-20],这是本课题研究的创新点。同时,也为临床应用提供了一定依据。本实验的药物剂量是参考临床用药剂量,还需要对其最佳有效剂量进行研究,且对 ERK1/2 通路中除 p-MEK1, MEK1 蛋白外的其他蛋白分子表达量还需进一步研究。

[参考文献]

[1] Vliegen N, Casalin S, Luyten P. The course of postpartum depression[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2014, 22(1):1-22.

[2] 姜越娟,姜群群. 产后抑郁症的心理学研究进展[J]. *中国药物经济学*, 2013(5):542-543.

[3] Moshki M, Baloochi Reydokhti T, Cheravi K. The effect of educational intervention on prevention of postpartum depression; an application of health locus of control[J]. *J Clin Nurs*, 2014, 23(15/16):2256-2263.

[4] Bobo W V, Yawn B P. Concise review for physicians and other clinicians: postpartum depression[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(2):835-844.

[5] 王春香,陈桂莲,龙梅,等. 解郁汤治疗产后抑郁症 27 例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(9):292.

[6] 吴如燕,张海楼,薛文达,等. 越鞠甘麦大枣汤快速治疗产后抑郁子代抑郁症的探索[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(6):130-133.

[7] 李雅莉,赵玲,魏海峰,等. 开郁胶囊对抑郁动物模型的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(14):182-185.

[8] 王景霞,张建军,李伟,等. 白芍提取物治疗抑郁症的实验研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(7):183-184.

[9] 王丽岩,张玉兰,肖洪彬,等. 加味四逆散对慢性应激所致大鼠雌激素紊乱的调节作用[J]. *中国实验方*

剂学杂志, 2012, 18(21):208-210.

[10] 谢萍,黄志娟,冯俭,等. 产舒颗粒调节产后抑郁大鼠单胺类神经递质的作用机理研究[J]. *中国中医急症*, 2008, 17(2):218-220.

[11] 谢萍,黄志娟,冯俭,等. 产舒颗粒对气虚血瘀血虚大鼠免疫作用的影响[J]. *中国中医症*, 2007, 16(1):76-78.

[12] Galea L A, Wide J K, Barr A M. Estradiol alleviates depressive-like symptoms in a novel animal model of post-partum depression[J]. *Behav Brain Res*, 2001, 122(1):1-9.

[13] 白晓宇,杜冠华. 抑郁症动物模型的转换研究[J]. *中国比较医学*, 2011, 21(10/11):123-126.

[14] Duric V, Banasr M, Licznerski P, et al. A negative regulator of MAP kinase causes depressive behavior[J]. *Nat Med*, 2010, 16(11):1328-1332.

[15] LIN T Y, YANG T T, LU C W, et al. Inhibition of glutamate release by bupropion in rat cerebral cortex nerve terminals[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(2):598-606.

[16] YUAN P, ZHOU R, WANG Y, et al. Altered levels of extracellular signal-regulated kinase signaling proteins in postmoreem frontal cortex of individuals with mood disorders and schizophrenia[J]. *J Affect Disord*, 2010, 124(1/2):164-169.

[17] 卢峻,杨秀岩,华茜,等. cAMP 反应元件结合蛋白:抗抑郁药信号转导通路的交汇点[J]. *生理科学进展*, 2008, 39(4):371-374.

[18] Lipsman N, Sankar T, Andres M, et al. Neuromodulation for treatment-refractory major depressive disorder[J]. *CMAJ*, 2014, 186(1):33-39.

[19] Molyneaux E, Howard L M, Mcgeown H R, et al. Antidepressant treatment for postnatal depression[J]. *JAMA*, 2015, 19(1):1965-1966.

[20] QU M, TANG Q, LI X, et al. Shen-Qi-Jie-Yu-Fang has antidepressant effects in a rodent model of postpartum depression by regulating the immune organs and subsets of T lymphocytes[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 23(4):1523-1540.

[责任编辑 周冰冰]