

地黄饮子对卒中后抑郁大鼠海马 5-羟色胺受体的影响

范文涛^{1,2*}, 王倩², 刘柏炎¹

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046)

【摘要】 目的:通过观察地黄饮子对卒中后抑郁大鼠 5-羟色胺_{1A}受体(5-HT_{1A}R)与 5-羟色胺_{2A}受体(5-HT_{2A}R) mRNA 水平表达的影响,进一步探讨地黄饮子治疗脑卒中后抑郁的可能作用机制。**方法:**健康成年 SD 大鼠 60 只,雌雄各半,随机分为 6 组(空白组、模型组、百优解组、地黄饮子高、中、低剂量组)每组 10 只,除空白对照组每笼饲养 5 只外(雌雄分开),其余各组均采用单独饲养法,每笼饲养 1 只。卒中后抑郁模型建立成功后,模型组、氟西汀组和地黄饮子高、中、低剂量组分别以 2.0 mL 蒸馏水、盐酸氟西汀(1.8 mg·kg⁻¹)和地黄饮子(按生药)450,150,75 mg·kg⁻¹ig,1 次/d,持续用药至行为学检测。在脑卒中后抑郁大鼠模型上,采用实时荧光定量 RT-PCR 方法,对卒中后抑郁大鼠 5-HT_{1A}R 与 5-HT_{2A}R mRNA 水平进行观察。**结果:**大鼠海马 5-HT_{1A}R 相对表达水平与空白组(1.12 ± 0.16)比较,模型组(0.23 ± 0.13)有显著性差异($P < 0.01$);地黄饮子中、高剂量组(0.76 ± 0.13, 0.75 ± 0.11)与模型组比较,有显著性差异($P < 0.05$)。各组大鼠海马 5-HT_{2A}R mRNA 表达水平与空白组(1.13 ± 0.12)比较,模型组(2.21 ± 0.21)有显著性差异($P < 0.05$);地黄饮子高、中剂量组(1.21 ± 0.21, 1.25 ± 0.26),与模型组比较,有显著性差异($P < 0.05$)。**结论:**地黄饮子可能是通过上调 5-HT_{1A}R mRNA、下调 5-HT_{2A}R mRNA 在海马区的表达,达到治疗卒中后抑郁的目的。

【关键词】 地黄饮子; 卒中后抑郁; 海马区; 5-羟色胺_{2A}受体

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2013)16-0224-05

【doi】 10.11653/syfy2013160224

【收稿日期】 20121129(025)

【基金项目】 陕西省教育厅科研项目(12JK1027);咸阳市科研基金项目[2011K13-01(3)];陕西省“13115”科技创新工程重大科技专项(2010ZDKG-65)

【通讯作者】 * 范文涛, 博士研究生, 主治医师, 讲师, 从事中医脑病临床与实验研究, Tel:13892999670, E-mail:1404113637@qq.com

- [2] 杜标炎,张爱娟,谭宇蕙,等. 自杀基因系统联合六味地黄丸对肝癌细胞杀伤的协同作用[J]. 广州中医药大学学报,2008,25(4):319.
- [3] 王喜军,孙文军,张宁,等. 六味地黄丸血中移行成分的分离及结构鉴定[J]. 中国天然药物,2007,5(4):277.
- [4] 王喜军,张宁,孙晖,等. 六味地黄丸血中移行成分对氢化可的松致大鼠肾虚动物模型的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(2):33
- [5] 戴体俊. 合并用药的定量分析[J]. 中国药理学通报,1998,14(5):479.
- [6] Moolten F L. Tumor chemosensitivity conferred by inserted herpes thymidine kinase genes:paradigm for a prospective cancer control strategy [J]. Cancer Res, 1986,46(10):5276.
- [7] Colombo B M, Benedetti S, Ottolenghi S, et al. The ‘bystander effect’: association of U-87 cell death with ganciclovir-mediated apoptosis of nearby cells and lack of effect in athymic mice[J]. Hum Gene Ther, 1995,6(6):763.
- [8] Kianmanesh A R, Perrin H, Panis Y, et al. A ‘distant’ bystander effect of suicide Gene Therapy: regression of nontransduced tumors together with a distant transduced tumor [J]. Hum Gene Ther, 1997,8(15):1807.
- [9] 齐春会,乔善义. 六味地黄多糖体外对正常及衰老小鼠脾细胞免疫功能的影响[J]. 中国药理学通报,1999,15(2):157.
- [10] 吴军,赵凤鸣,王明艳,等. 四君子汤、六味地黄汤对环磷酰胺致小鼠免疫抑制的拮抗作用实验研究[J]. 四川中医,2007,25(10):12.
- [11] 杜标炎,徐勤. 六味地黄汤对糖皮质激素肾阴虚模型免疫器官淋巴细胞凋亡的抑制作用(Ⅱ)[J]. 广州中医药大学学报,2000,17(3):204.
- [12] Alves L A, Nihei O K, Fonseca P C, et al. Gap junction modulation by extracellular signaling molecules: the thymus model [J]. Braz J Med Biol Res, 2000,33:457.

[责任编辑 聂淑琴]

Influence of Dihuang Yinzi on the Content of Serotonin Receptors in Hippocampal of Rat with Poststroke Depression

FAN Wen-tao^{1,2*}, WANG Qian², LIU Bai-yan¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046 China)

[Abstract] **Objective:** To observe influence of of Dihuang Yizi (DHYZ) on serotonin 1 A receptor (5-HT_{1A}R) and serotonin 2 A receptor (5-HT_{2A}R) mRNA express in poststroke depression rats, and further discuss mechanism. **Method:** The sixty healthy adult SD rats were randomly divided into 6 groups including blank control group, model group, the optimal solutions group, DHYZ high dose group, medium group, low group. Afterpoststroke depression model was established the corresponding drugs were given (hydrochloric acid prozac, DHYZ 450, 150, 75 mg·kg⁻¹). The real-time fluorescent quantitative RT-PCR method was used to assay 5-HT_{1A}R and 5-HT_{2A}R mRNA expression. **Result:** Compared with model group; DHYZ medium (0.76 ± 0.13), (1.21 ± 0.21) and high dose groups (0.75 ± 0.1), (11.25 ± 0.26) increased the 5-HT_{1A}R mRNA expression, and decreased the 5-HT_{2A}R mRNA expression (*P* < 0.05). **Conclusion:** DHYZ may raise 5-HT_{1A}R mRNA, and decrease 5-HT_{2A}R mRNA, which can explain mechanism of DHYZ in treatment of poststroke depression.

[Key words] Dihuang Yinzi; poststroke depression; hippocampus; serotonin receptor 2 α

脑卒中后抑郁(卒中后抑郁)是指卒中后出现的以情绪低落、兴趣减退为主要表现的病症,是卒中常见并发症之一,可严重影响卒中患者的治疗、康复及预后,因此使脑卒中的致残率及死亡率明显升高,危害了人类生命与健康。目前卒中后抑郁的治疗以抗抑郁西药改善症状为主,但因其副作用明显,患者的耐受性差、医疗经济负担重,影响治疗的依从性,而疗效明显、副作用小的中医药则更具有一定的潜力和优势。中药地黄饮子治疗卒中后抑郁临床应用多年,疗效显著,前期实验已从单胺类神经递质角度探讨了其治疗卒中后抑郁的作用机制,本研究从神经递质受体角度出发,采用实时荧光定量 RT-PCR 法,检测大鼠海马 5-羟色胺 1A 受体(5-HT_{1A}R)与 5-羟色胺 2A 受体(5-HT_{2A}R) mRNA 表达水平,探讨地黄饮子治疗卒中后抑郁的可能作用机制。

1 材料

1.1 动物 健康成年 SD 大鼠 60 只,雌雄各半,体重(175 ± 20)g,由西安交通大学医学院实验动物中心提供,动物许可证号 SCXK(陕)2007-001,动物饲养环境温度(22 ± 1)℃,湿度 50% ~ 70%,光照 150 ~ 200 Lx,12 h 明暗交替,噪音 < 50 dB。实验中对实验动物的处置符合科技部颁布的《关于善待实验动物指导性意见》的中有关规定。

1.2 药物 以《黄帝内经·素问宣明论方》所载地

黄饮子的药味和比例配制:由生地黄 10 g,巴戟天 12 g,山萸肉 10 g,肉苁蓉 10 g,石斛 10 g,五味子 8 g,肉桂 6 g,石菖蒲 10 g,远志 10 g 组成。中药饮片购自陕西中医学院附属医院,经鉴定符合 2005 年版《中国药典》的规定。第 1 次加入中药总质量 10 倍量的水煎煮 2 h,纱布滤过,第 2 次加入该 9 味中药总质量 8 倍量的水煎煮 1 h,纱布滤过,合并 2 次滤液,将所得滤液浓缩成温度在 50 ℃时、相对密度为 1.25 ~ 1.30 的稠膏,加入适量淀粉,混匀,制颗粒,干燥,整粒,装入胶囊,即得胶囊剂。胶囊由陕西中医学院附属医院制剂中心制备,0.3 g/粒,含生药 3.5 g。盐酸氟西汀胶囊(美国礼来苏州制药有限公司生产,批号 204362)。

1.3 仪器与试剂 自制大鼠黑白颠倒箱(敞箱,高为 40 cm,长宽各为 80 cm,周壁为黑色,底面由面积相等的 25 块组成;恒温烘箱(中国,南京途威商贸有限公司);ABI7300 型 PCR 扩增仪(中国,广东华运仪生物工程有限公司);低温高速离心机(中国,上海艾测电子科技有限公司);稳压稳流电泳仪(中国,上海医用分析仪器厂);紫外分光光度计(中国,上海光学仪器厂);透射紫外灯(中国,上海骥辉科学分析仪器有限公司)等。PCR 引物(宝生物工程技术有限公司设计、合成);RNAprep pure 动物组织总 RNA 提取试剂盒(上海宝曼生物科技有限公司,批

号 20090621); Quant cDNA 第一链合成试剂盒(北京天根生物试剂公司生产,批号 20091012); RealMasterMix(北京天根生物试剂公司生产,批号 20090311)。

2 方法

2.1 卒中后抑郁模型的建立 脑卒中模型的复制参照[大脑中动脉阻塞(MCAO)法制备局灶性脑缺血模型]Koizumi^[1]方法进行改良,颈内动脉线栓法制备 MCAO 模型。术后 24 h 按 Zea Longa 标准^[2]行神经功能评分。在脑卒中模型基础上结合慢性不可预见的温和性应激(CUMS)法和孤养法制备卒中后抑郁模型。

2.2 分组与给药 大鼠 60 只(雌雄各半),在动物观察室适应性喂养 1 周,期间训练饮用蔗糖水和进行行为学测定(Open-field)。根据旷野试验(OFT)得分随机将大鼠分为 6 组,每组 10 只,除空白对照组每笼饲养 5 只外(雌雄分开),其余各组均采用单独饲养法,每笼饲养 1 只。卒中后抑郁模型建立成功后,模型组(蒸馏水 10 mL·kg⁻¹)、氟西汀组(1.8 mg·kg⁻¹)和地黄饮子高、中、低剂量组(按生药 450,150,75 mg·kg⁻¹)分别以 10 mL·kg⁻¹ ig,1 次/d。持续用药至行为学检测。

2.3 测定自发行 治疗后 7,14,21 d 进行 OFT 评分。敞箱试验水平运动反映了动物的活动度,垂直运动反映了动物对新鲜环境的好奇程度。以动物穿越地面块数为水平活动得分(crossing),动物穿越 1 格为 1 分,如动物沿线行走,以每 10 cm 为 1 分。以直立次数为垂直下双足为 1 次活动,得 1 分。每只动物观察 3 min^[3]。

2.4 糖水消耗实验观察大鼠抑郁症状^[4] 干预后 7,14,21 d,让各组动物任意饮用 2 种不同的水:其中 1 瓶为含 1% 蔗糖的自来水,1 瓶为自来水。通过称水瓶质量测定 24 h 自来水和蔗糖水饮用量,以蔗糖偏嗜度作为衡量标准,比较实验前后各组动物蔗糖偏嗜度的变化,结果取平均值。

$$\text{蔗糖偏嗜度} = \frac{\text{蔗糖水饮用量}}{\text{蔗糖水饮用量} + \text{自来水饮用量}} \times 100\%$$

2.5 卒中后抑郁大鼠海马 5-HT_{1A}R 与 5-HT_{2A}R mRNA 表达水平检测^[5]

2.5.1 取材 治疗第 29 天,断头处死全部大鼠,取脑,冰上剥离海马,将海马迅速放入 Ep 管,并投至液氮中,随后移至 -80 °C 超低温冰箱以保存待用。

2.5.2 RNA 提取 按照 RNAPrep pure 动物组织总 RNA 提取试剂盒说明进行操作,采用离心柱法提取

总 RNA。取 5 μL RNA,用普通琼脂糖凝胶电泳检测其完整性。在透射紫外灯下可看到 18 S 和 28 S 条带完整、清晰,并且 28 S 条带的亮度约是 18 S 的 2 倍,说明总 RNA 的完整性好,可作为逆转录反应的模板。其纯度用紫外分光光度计测定吸光度(A),结果显示 A₂₆₀/A₂₈₀ 在 1.8~2.1,说明所提取总 RNA 有较好纯度。

2.5.3 逆转录 用 Quant cDNA 第一链合成试剂盒将 mRNA 逆转录为 cDNA。cDNA 聚合酶链反应(PCR):PCR 引物为 5-HT_{1A},5-HT_{2A} 及 β-action 基因引物序列。5-HT_{1A} 引物序列为 Upper Primer 5'-CGT-GCACCATCAGCAAGGA-3', Lower Primer 5'-CT-GAAGATGCGCCCGTAGAGA-3',103 bp;5-HT_{2A} 引物序列为 Upper Primer 5'-ACCGCTATGTCGCCATCCA-3', Lower Primer 5'-GACCTTCGAATCATCCTGTAGTCCA-3',149 bp;β-actin 引物序列为 Upper Primer 5'-GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA-3', Lower Primer 5'-GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG-3',150 bp。将稀释后的 cDNA 模板、上游引物、下游引物与 2.5 × Real Master Mix,20 × SYBR solution、超纯水分别加入 PCR 8 联管中,配制成 25 μL PCR 反应体系。PCR 扩增条件均为:95 °C 预变性 10 min;95 °C 变性 15 s→60 °C 退火 30 s→72 °C 延伸 30 s(40 个循环);72 °C 延伸 5 min。

2.5.4 5-HT_{1A},5-HT_{2A} PCR 扩增产物的检测 采用普通琼脂糖凝胶电泳法对产物进行检测,结果显示 5-HT_{1A} 受体 mRNA 的 RT-PCR 产物可见 103 bp 片段,5-HT_{2A} 受体产物可见 149 bp 片段,β-actin 受体产物可见 150 bp 片段,与理论设计相符,说明扩增后产物为目的基因。各样品目的基因和管家基因分别进行 RT-PCR 反应,可得到模板循环数与荧光强度的关系,其中横坐标代表 PCR 反应的循环数,即 Ct 值,纵坐标代表双链与 SYBR Green 荧光染料结合后的荧光强度。每个样品目的基因的 Ct 值由内参基因 β-actin 的 Ct 值标准化,用 2^{-ΔΔCt} 法对 RT-PCR 的 Ct 值结果进行数据处理,计算出各目的基因相对表达量。

2.6 统计学分析 统计分析采用 SPSS 10.0 软件包进行数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料用方差分析,组间比较用 q 检验。P < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 旷野实验 治疗第 1 天,各组 PSD 大鼠自发行(水平和垂直运动)与空白组相比均减少,有极

显著性差异($P < 0.01$)。治疗第14,21天,各用药组与模型组比较自发行为显著增加($P < 0.05$ 或

$P < 0.01$);治疗第21天地黄饮子高、中剂量组和盐酸氟西汀组增加尤为明显($P < 0.01$)。见表1,2。

表1 地黄饮子对卒中后抑郁大鼠3 min水平运动得分的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	治疗第7天	第14天	第21天
空白	-	76.12 ± 12.31	83.15 ± 7.31	76.42 ± 12.35
模型	-	26.32 ± 5.19 ²⁾	25.27 ± 10.38 ²⁾	27.36 ± 8.25 ²⁾
盐酸氟西汀	1.8	26.21 ± 13.35 ²⁾	39.23 ± 12.54 ^{1,3)}	62.43 ± 12.25 ^{1,4)}
地黄饮子	450	26.52 ± 7.31 ²⁾	43.31 ± 12.56 ^{1,3)}	68.32 ± 15.32 ⁴⁾
	150	26.67 ± 13.34 ²⁾	38.22 ± 12.65 ^{1,3)}	56.32 ± 12.56 ^{1,4)}
	75	32.55 ± 10.73 ²⁾	41.24 ± 13.28 ^{1,3)}	48.23 ± 12.57 ^{1,3)}

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⁾ $P < 0.01$ (表2~4同)。

表2 地黄饮子对卒中后抑郁大鼠3 min垂直运动得分的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	治疗第7天	第14天	第21天
空白	-	15.89 ± 3.57	16.38 ± 3.67	16.89 ± 2.15
模型	-	6.23 ± 3.53 ²⁾	7.13 ± 2.54 ²⁾	7.38 ± 4.67 ²⁾
盐酸氟西汀	1.8	6.41 ± 4.23 ²⁾	10.38 ± 5.58 ^{1,3)}	15.28 ± 5.38 ^{1,4)}
地黄饮子	450	6.58 ± 2.28 ²⁾	11.56 ± 2.48 ^{1,3)}	17.25 ± 3.38 ^{1,4)}
	150	6.32 ± 3.35 ²⁾	10.21 ± 1.21 ^{1,3)}	13.35 ± 6.18 ^{1,4)}
	75	6.22 ± 3.46 ²⁾	9.21 ± 3.22 ^{1,3)}	10.89 ± 3.18 ^{1,3)}

3.2 糖水消耗实验 治疗第1天,各组PSD大鼠糖水消耗量与空白组相比均减少,有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗第14天,地黄饮子高、中剂量组和盐酸氟西汀组与模型组相比糖水消

耗量增加($P < 0.05$),说明以上3组药物于治疗2周后起效。治疗第21天,各用药组与模型组比较糖水消耗量增加显著;其中地黄饮子高、中剂量组和盐酸氟西汀组增加尤为明显($P < 0.01$)。见表3。

表3 地黄饮子对卒中后抑郁大鼠糖水消耗量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	治疗第7天	第14天	第21天
空白	-	18.38 ± 3.33	21.68 ± 2.56	26.38 ± 2.75
模型	-	13.21 ± 2.56 ²⁾	12.21 ± 2.46 ²⁾	13.22 ± 3.57 ²⁾
盐酸氟西汀	1.8	12.78 ± 3.56 ²⁾	17.38 ± 5.21 ^{1,3)}	22.38 ± 3.32 ^{1,4)}
地黄饮子	450	12.85 ± 2.56 ²⁾	18.32 ± 2.24 ^{1,3)}	25.55 ± 2.36 ^{1,4)}
	150	12.15 ± 3.14 ¹⁾	16.89 ± 3.36 ^{1,3)}	23.36 ± 3.55 ^{1,4)}
	75	11.25 ± 3.38 ²⁾	15.57 ± 2.38 ²⁾	20.21 ± 1.89 ^{1,3)}

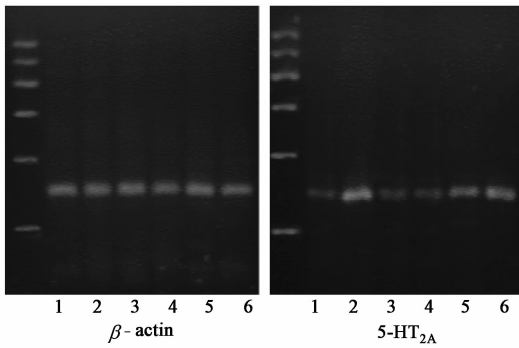
3.3 地黄饮子对卒中后抑郁大鼠海马5-HT_{2A} mRNA水平。与空白组比较,模型组大鼠海马5-HT_{2A} mRNA显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,盐酸氟西汀组、地黄饮子高、中、低3个剂量组5-HT_{2A} mRNA显著降低($P < 0.05$)。见图1,表4。

3.4 对卒中后抑郁各组大鼠海马5-HT_{1A} R mRNA水平比较 大鼠海马5-HT_{1A} R表达水平,模型组与空白组比较,有显著性差异($P < 0.05$),地黄饮子中、高剂量组与模型组比较降低有显著性差异($P < 0.05$)。见表4。

4 讨论

卒中后抑郁属中医“因病致郁”范畴,为本虚表实之证,其主要病机为痰瘀交阻、气郁不畅、正气亏虚,我们采用地黄饮子治疗,经长期临床观察,临床

疗效显著。究其作用机制本课题的前期实验表明:地黄饮子治疗卒中后抑郁是通过提高单胺类神经递质含量来改善抑郁症状,恢复神经功能缺损^[6]。地黄饮子出自《黄帝内经·素问宣明论方》,具有滋肾阴,补肾阳,开窍化痰的功效。五味子具有敛肺,滋肾,生津,收汗,涩精等功效,它对中枢神经系统和心血管系统有着重要的作用,包括抗血栓、抗衰老、益智、镇静和催眠^[7]。远志有安神益智,开窍化痰,消肿的功效,对神经系统作用包括镇静、抗惊厥,促进体力和智力,抗痴呆和脑护活性等^[8]。长期以来,该方在临床用于缺血性脑血管病急性期及恢复期的治疗,均取得较满意的疗效^[9]。具有滋补肝肾、化痰通络的功效,实验研究表明益肾活血方有效促进低糖低氧脑损伤大鼠海马神经干细胞脱落可



1. 空白组;2. 模型组;3. 盐酸氟西汀 1.8 mg·kg⁻¹组;
4. 地黄饮子 450 mg·kg⁻¹组;
5. 地黄饮子 150 mg·kg⁻¹组;6. 地黄饮子 75 mg·kg⁻¹组

图 1 地黄饮子对卒中后抑郁大鼠海马 5-HT_{2A} 及 β-actin mRNA 水平的影响

表 4 地黄饮子对卒中后抑郁大鼠海马 5-HT_{1A}R,

5-HT_{2A}R mRNA 相对水平表达 ($\bar{x} \pm s, n = 8$) 2^{-ΔΔCt}

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	5-HT _{1A} R mRNA	5-HT _{2A} R mRNA
空白	-	1.12 ± 0.16	1.13 ± 0.12
模型	-	0.23 ± 0.13 ²⁾	2.21 ± 0.21 ²⁾
盐酸氟西汀	1.8	0.65 ± 0.21 ²⁾	1.72 ± 0.14 ²⁾
地黄饮子	450	0.75 ± 0.11 ^{2,3)}	1.21 ± 0.21 ³⁾
	150	0.76 ± 0.13 ^{2,3)}	1.25 ± 0.26 ³⁾
	75	0.45 ± 0.11 ¹⁾	1.32 ± 0.12 ³⁾

改善脑缺血区微环境,促进神经元再生^[10]。

目前在抑郁症研究中关注最多的是 5-羟色胺 (5-HT)受体中的 5-HT_{1A}R 和 5-HT_{2A}R^[11]。由于卒中后抑郁属继发性抑郁,5-HT_{1A}R 主要位于海马、中缝背核、外侧隔、额叶皮层等脑区^[12]。分布在突触后膜的 5-HT_{1A}R 主要作用在于调节 5-HT 的释放。当突触后膜 5-HT_{1A}R 水平降低,就会抑制 5-HT 的释放,使其在细胞间隙内浓度降低,诱发抑郁^[13]。故本研究以 5-HT_{1A}R 和 5-HT_{2A}R 为切入点,进行地黄饮子治疗卒中后抑郁可能作用机制探讨。本实验研究显示:卒中后抑郁大鼠海马 5-HT_{1A}R mRNA 表达降低,5-HT_{2A}R mRNA 表达升高;地黄饮子大、中剂量和盐酸氟西汀可以上调 5-HT_{1A}R mRNA 表达和下调 5-HT_{2A}R mRNA 表达;大、中剂量对 5-HT_R mRNA 表达的影响与盐酸氟西汀相当;小剂量对 5-HT_R mRNA 表达影响不大。此结果表明,地黄饮子可能是通过上调 5-HT_{1A}R mRNA、下调 5-HT_{2A}R mRNA 在海马区的表达,调控 5-HT、NE 等相关生物活性物质的释放,使神经递质之间相互协调平衡,从而达到治疗卒中后抑郁的目的,为研究卒中后抑郁症提供新思路。

[参考文献]

[1] Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, et al. Experimental studies of ischemic brain edema: A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area [J]. Jpn J Stroke, 1986, 8(3):102.

[2] Longa Z E, Weinstein P R, Carlson S. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1):84.

[3] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic mild unpredictable stress and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. Psychopharmacology, 1987, 93(3):358.

[4] Forbes N F, Caroline A, Keith Matthews, et al. Chronic mild stress and sucrose consumption: validity as a model of depression [J]. Physiol Behav, 1996, 60(6):1481.

[5] 方素萍,王彦云,崔翰明,等. 开心解郁汤对抑郁症模型大鼠脑皮质 5-HT 水平和海马与大脑皮层 5-HT_A 亚型受体 mRNA 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18):148.

[6] 谢宁,邹纯朴,牛英才,等. 地黄饮子对海马神经元 AD 模型细胞凋亡的调控作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(4):29.

[7] 白黎明,张晓双,武苗,等. 地黄饮子对慢性脑低灌注大鼠学习记忆及海马 AChE, ChAT 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(4):207.

[8] 郭司群,朱魁元,谢宁,等. 地黄饮子血清药物化学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7):74.

[9] 范文涛,王倩,闫咏梅. 益肾活血方含药血清对低糖低氧损伤大鼠海马神经干细胞增殖的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 36(15):178.

[10] 贾士奇,王军,张红霞. 生姜对局灶性脑缺血大鼠海马神经细胞凋亡及相关蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3):163.

[11] 刘敬霞,李建生,俞维,等. 星萎承气汤和补阳还五汤对脑缺血大鼠海马神经元损伤的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12):233.

[12] 苏晓慧,孔祥英,庞宗然,等. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后神经干细胞迁移的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6):159.

[13] 侯永春,严孜. 葛根素对慢性脑缺血大鼠海马 CA1 区 NGF 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 18(3):184.

[责任编辑 聂淑琴]