

本文引用:韩远山,蔺晓源,易刚强,王宇红,杨 蕙,孟 盼,赵洪庆,杜 青.复方柴金解郁片对慢性应激抑郁大鼠 HPA 轴及海马单胺神经递质的影响[J].湖南中医药大学学报,2017,37(3):240-244.

复方柴金解郁片对慢性应激抑郁大鼠 HPA 轴及 海马单胺神经递质的影响

韩远山¹,蔺晓源¹,易刚强^{2*},王宇红²,杨 蕙¹,孟 盼²,赵洪庆²,杜 青²

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;2.湖南中医药大学,湖南省中药粉体与创新药物省部共建
国家重点实验室培育基地,湖南 长沙 410208)

〔摘要〕目的 研究复方柴金解郁片对慢性应激抑郁模型大鼠 HPA 轴及海马单胺神经递质的影响,探讨其可能的抗抑郁机制。**方法** 将 SD 大鼠随机分为 6 组:对照组、模型组、氟西汀组(5.4 mg/kg)、复方柴金解郁片高、中、低剂量组(2.74、1.37、0.68 g/kg),采用慢性不可预见性温和应激建立抑郁模型,于造模同时给药,连续 28 d。采用蔗糖偏好实验和旷场测试检测大鼠的抑郁样行为,Morris 水迷宫检测大鼠的学习记忆能力,HE 染色观察大鼠海马病理结果变化,ELISA 法检测大鼠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),以及海马 5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)的含量。**结果** 与抑郁模型组比较,复方柴金解郁片组大鼠蔗糖偏好度及活动次数均显著提高,学习记忆能力提升,海马病理损伤情况得到缓解,血浆 CRH、ACTH、CORT 含量下降,海马组织内 5-HT、NA、DA 含量上升,5-HIAA 含量下降($P<0.05$)。**结论** 复方柴金解郁片能显著改善模型大鼠情绪和学习记忆功能、缓解海马组织损伤,其作用可能与抑制 HPA 轴亢进、增加脑内单胺递质含量有关。

〔关键词〕 复方柴金解郁片;抑郁;慢性应激;HPA 轴;海马;单胺递质

〔中图分类号〕 R285.5

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.03.003

Effects of Compound Chaixin Jieyu Tablets on HPA Axis and Hippocampal Monoamine Neurotransmitter in Chronic Stress Depression Rats

HAN Yuanshan¹, LIN Xiaoyuan¹, YI Gangqiang^{2*}, WANG Yuhong², YANG Hui², MENG Pan², ZHAO Hongqing², DU Qing²

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Training Bases of Hunan Key Laboratory of Chinese Materia Medica Powder and Innovative Drugs Established by Provincial and Ministry, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 **Objective** To study the effect of compound Chaixin Jieyu tablets on HPA axis and hippocampal monoamine neurotransmitter in chronic unpredictable stress model rats, and to explore its possible antidepressant mechanism. **Methods** SD rats were randomly divided into six groups: the control group, model group, fluoxetine group (5.4 mg/kg), and high, medium and low dose of compound Chaixin Jieyu tablets group (2.74, 1.37, 0.68 g/kg). Chronic unpredictable mild stress was used to build the model of depression, and the model was administered simultaneously for 28 days. Sugar preference test and open field test were used to test the depressive behavior of rats, Morris water maze was used to test the ability of learning and memory of the rats. Pathological changes of hippocampus were observed by HE staining. Serum CRH, ACTH, CORT, hippocampal 5-HT, 5-HIAA, NA and DA levels were measured by ELISA. **Results** Compared with model group, the degree of sucrose preference, activities, learning and memory ability were significantly increased. Hippocampal pathological damage were alleviated. Levels of CRH, ACTH and CORT in plasma decreased, and 5-HT, NA and DA in hippocampus

〔收稿日期〕 2016-12-26

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81573965)。

〔作者简介〕 韩远山,男,研究实习生,研究方向:中药神经药理。

〔通讯作者〕 * 易刚强,男,研究员, E-mail: wyh107@126.com。

increased, the content of 5-HIAA decreased. **Conclusion** Compound Chaijin Jieyu tablets could significantly improve the mood, learning and memory function of rats, alleviate the injury of hippocampus. The role of Chaijin Jieyu tablets might be related to inhibition of HPA axis hyperactivity, and increasing the content of monoamine transmitters in the brain.

〔**Keywords**〕 compound Chaijin Jieyu tablets; depression; chronic stress; HPA axis; hippocampus; monoamine neurotransmitter

抑郁症是以情绪低落、兴趣丧失、思维迟缓为主要特征的精神性疾病,具有高发病、高复发、高自杀、高医疗成本的特点。现代医学研究认为,下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)是机体一个重要的内分泌轴,海马是 HPA 轴负反馈的调节中枢,同时也是学习、记忆以及引起情感障碍的关键脑区,HPA 轴失调依赖性的海马神经元损伤是抑郁产生的主要驱动力^[1-2]。复方柴金解郁片(专利授权号为 ZL201210126887.X)具有“疏肝理气、活血解郁”之功效,临床用于治疗轻、中度抑郁症,疗效显著。为了更好地阐明复方柴金解郁片的抗抑郁功效及其机制,本研究以慢性不可预见性应激抑郁模型大鼠为研究对象,通过研究复方柴金解郁片对模型大鼠行为、HPA 轴指标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)以及海马单胺递质 5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)的调控作用,探讨其抗抑郁作用的机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 75 只,体质量 160~180 g,由北京维通利华实验动物有限公司提供,合格证号:No.11400700028228。许可证号:SCXK(湘) 2012-0001。在光/暗周期为 12 h/12 h (光照时间 7:00~19:00)的条件下饲养于笼中,自由饮水和摄食。

1.2 药物

复方柴金解郁片浸膏粉,相当生药量为 6.6 g 生药/g(文中均按生药量计算)(由湖南中医药大学第一附属医院药剂科提供,批号为 20121025)。复方柴金解郁片临床拟用成人每日生药量为 20.5 g。盐酸氟西汀分散片,Patheon France 生产,批号 2860A。

1.3 试剂与主要仪器

5-HT、5-HIAA、NA、DA、ACTH、CRH、CORT 酶联免疫试剂盒购自美国 R&D 公司;DB001 Morris 水迷宫购自北京智鼠多宝生物科技有限责任公司;MK3 型酶标仪购自美国 Thermo;ET-12P 组织脱水机购自江西富华生物技术有限公司;RM223 切片

购自德国莱卡公司;DVP-W7 显微镜图像处理系统购自南京民城信息系统公司。

1.4 分组与给药

所有大鼠适应性喂养 3 d 后进行蔗糖水消耗测试,选取蔗糖水摄入量相近的 72 只大鼠随机分为 6 组,包括正常对照组、抑郁模型组、氟西汀组(5.4 mg/kg)、复方柴金解郁片高、中、低剂量组(2.74、1.37、0.68 g/kg)。造模同时灌胃给药,每日 1 次,连续 28 d,对照组、模型组则给予等体积的蒸馏水。末次给药结束后,所有大鼠进行行为学检测,检测完成后用水合氯醛将大鼠麻醉,腹主动脉取血,取大鼠下丘脑、垂体、肾上腺等组织固定于 10%甲醛溶液中,冷冻台上取海马组织,液氮速冻,保存待用。

1.5 造模

采用慢性不可预见性温和应激联合孤养建立抑郁大鼠模型^[3],应激方法包括冰水浴 4 min、禁食或禁水 24 h、50 V 电击 3 min、倾笼 24 h、噪音 4 h、光照或黑暗 24 h、潮湿垫料 24 h、夹尾 1 min,每天采用 1~2 种刺激,同种刺激不连续出现,躯体应激每周限 1 次(电击、夹尾),共 28 d,期间动物均孤笼饲养。

1.6 行为学测试

1.6.1 糖水偏嗜度 给药 28 d 后,禁食禁水 24 h,测定每组动物 4 h 内的 1%蔗糖水偏嗜度。蔗糖偏嗜度=蔗糖水消耗量/(蔗糖水消耗量+蒸馏水消耗量)×100%。

1.6.2 旷场实验 将大鼠放入高 40 cm,长宽为 80 cm 的测试敞箱,以大鼠在 3 min 内穿越底面次数为水平得分(四爪均进入方格),以直立次数为竖直得分(两前爪离开底面)。记录大鼠水平得分和竖直得分的总和。

1.6.3 Morris 水迷宫实验 Morris 水迷宫操作系统:直径为 1.5 m 的圆形水池,平台直径为 0.15 m,水深 0.4 m,平台置于迷宫西南象限。水面高出平台 3 cm,水温保持(24±1)℃。于第 23 天开始对各组大鼠进行水迷宫训练,训练 5 d,训练完成后记录大鼠爬上平台的潜伏期时间,考查大鼠的学习能力;于第 28 天撤去平台,记录大鼠进入平台所在象限的

潜伏时间,考察大鼠的记忆能力。

1.7 HE 染色

取固定于 4% 甲醛溶液中的组织,常规石蜡包埋,切片,薄片用二甲苯和各级乙醇切片脱蜡水洗,洗完后用苏木素染色 5 min,蒸馏水冲洗至干净,经盐酸乙醇分化和自来水浸泡后置伊红液中 2 min,纯酒精脱水,二甲苯使之变透明,用加拿大树胶封固,光学显微镜下观察待检测组织的病理情况。

1.8 ELISA 检测

往预先包被待测抗体的微孔中,依次加入标本、标准品、HRP 标记的检测抗体,经过温育并彻底洗涤。用底物 TMB 显色,TMB 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅与各物质的含量呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定光密度值。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,数据以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,采用 One-way-ANOVA 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对抑郁大鼠糖水偏嗜度的影响

给药前(造模前),各组大鼠糖水偏嗜度无明显差异($P > 0.05$)。28 d 造模结束后,与对照组比较,模型组大鼠糖水偏嗜度明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,氟西汀组、复方柴金解郁片高、中剂量组大鼠糖水偏嗜度明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),结果见表 1。

表 1 复方柴金解郁片对抑郁大鼠糖水偏嗜度的影响

($\bar{x} \pm s, n=12, \%$)		
组别	给药前	给药后
对照组	78.3±12.3	82.3±5.9
模型组	78.5±7.5	59.2±9.4**
氟西汀组	77.9±11.8	75.3±7.5 ^{##}
复方柴金解郁片高剂量组	77.8±10.3	73.0±9.9 ^{##}
复方柴金解郁片中剂量组	78.3±9.4	69.1±11.9 [#]
复方柴金解郁片低剂量组	77.6±10.3	67.9±14.5
<i>F</i>	0.003	1.682
<i>P</i>	1.000	0.003

注:与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组相比,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

2.2 对抑郁大鼠活动次数的影响

与对照组比较,抑郁模型组大鼠自主活动次数显著下降($P < 0.01$)。与模型组比较,氟西汀组和复方柴金解郁片高剂量组大鼠总活动数明显增加($P <$

0.01);同时,中剂量的复方柴金解郁片也能使模型大鼠活动次数增加($P < 0.05$)。结果见表 2。

2.3 对抑郁大鼠学习记忆能力的影响

与对照组比较,模型组大鼠出现学习记忆障碍,表现为爬上平台潜伏期时间和进入目标象限所耗时间均明显延长($P < 0.01$)。在给予氟西汀和高剂量的复方柴金解郁片后,大鼠学习和记忆能力均有所提升,表现为找到平台时间与进入目标象限时间均显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 复方柴金解郁片对抑郁大鼠活动次数及学习记忆的影响

影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)			
组别	总活动数 (次)	爬上平台 时间(s)	进入目标象 限时间(s)
对照组	28.1±8.7	12.4±5.6	4.2±2.6
模型组	4.8±2.3**	75.9±10.7**	10.3±4.6**
氟西汀组	14.3±4.4 ^{##}	40.4±13.7 ^{##}	5.4±2.8 [#]
复方柴金解郁片高剂量组	11.0±4.7 ^{##}	47.4±13.5 [#]	6.3±2.1 [#]
复方柴金解郁片中剂量组	8.4±2.1 [#]	58.9±12.3	7.2±3.7
复方柴金解郁片低剂量组	5.6±2.4	68.3±15.1	10.7±4.5
<i>F</i>	7.808	10.247	1.655
<i>P</i>	0.002	0.001	0.008

注:与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组相比,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

2.4 对抑郁大鼠血浆 ACTH、CRH、CORT 含量的影响

与对照组比较,模型组大鼠血浆 ACTH、CRH、CORT 均明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,氟西汀组、复方柴金解郁片高剂量组大鼠 ACTH、CRH、CORT 含量均明显下降($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);复方柴金解郁片中剂量组大鼠血浆 CORT 含量显著下降($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 复方柴金解郁片对抑郁大鼠血浆 ACTH、CRH、CORT

影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)			
组别	ACTH(ng/L)	CRH(ng/L)	CORT(ng/mL)
对照组	9.75±3.05	3.23±0.46	16.34±3.76
模型组	16.12±1.30**	4.14±0.56**	31.76±4.66**
氟西汀组	11.94±1.85 ^{##}	3.40±0.72 ^{##}	22.83±3.17 ^{##}
复方柴金解郁片高剂量组	13.71±1.68 [#]	3.43±1.06 [#]	24.64±4.21 [#]
复方柴金解郁片中剂量组	15.12±2.21	3.58±0.78	25.23±4.13 [#]
复方柴金解郁片低剂量组	15.88±2.22	3.83±0.95	29.48±5.51
<i>F</i>	3.601	2.124	3.943
<i>P</i>	0.004	0.010	0.001

注:与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组相比,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

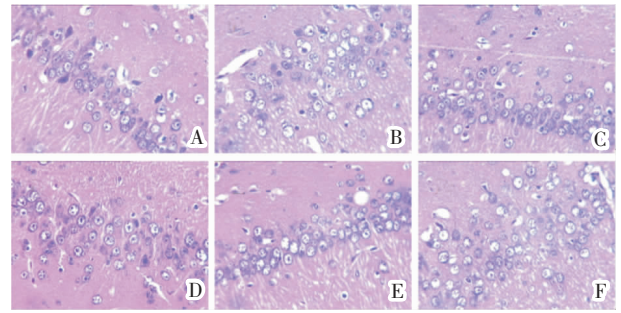
2.5 对抑郁大鼠海马组织病理形态的影响

如图 1 所示,正常大鼠海马椎体细胞排列整齐,

形态规则,细胞间隙正常。模型组大鼠海马椎体细胞排列疏松,可见不同程度的胞体固缩,深染及空泡变性;给予氟西汀或高剂量复方柴金解郁片后,空泡细胞数量减少,细胞肿胀程度减轻,排列相对整齐;而中、低剂量的复方柴金解郁片对海马椎体细胞的保护作用较弱。

2.6 对抑郁大鼠海马组织内单胺神经递质的影响

与对照组比较,模型组大鼠海马 5-HT、NA、DA 含量均明显降低 ($P<0.01$),5-HT 代谢产物 5-HIAA 含量升高,两者比值也显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,高剂量复方柴金解郁片组 5-HT、NA、DA 含量均明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),5-HT 代谢率(5-HIAA/5-HT)下降($P<0.01$);中剂量复方柴金解郁片组



A.对照组;B.模型组;C.阳性药组;D.复方柴金解郁片高剂量组;
E.复方柴金解郁片中剂量组;F.复方柴金解郁片低剂量组

图1 大鼠海马光镜图(HE×400)

5-HT 含量升高($P<0.05$),5-HT 代谢率下降($P<0.05$)。结果见表4。

表4 复方柴金解郁片对抑郁大鼠海马内单胺神经递质的影响

($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	5-HT(ng/mL)	5-HIAA(ng/mL)	5-HIAA/5-HT	NA(ng/mL)	DA(ng/mL)
对照组	58.9±5.8	2.8±0.4	0.04±0.01	42.3±5.3	32.1±5.3
模型组	39.0±4.6**	4.3±0.5**	0.12±0.02**	29.4±4.1**	21.1±3.5**
氟西汀组	54.1±5.5 ^{##}	2.9±0.4 ^{##}	0.06±0.01 ^{##}	34.3±4.8 [#]	23.7±5.4
高剂量组	47.9±7.4 ^{##}	3.8±0.3 [#]	0.08±0.01 ^{##}	34.9±4.7 ^{##}	24.9±3.4 [#]
中剂量组	43.7±6.3 [#]	3.9±0.4	0.09±0.01 [#]	31.9±4.9	23.7±2.7
低剂量组	40.9±4.8	4.1±0.4	0.11±0.01	29.9±4.3	23.3±3.8
F	1.312	1.244	2.182	1.459	1.024
P	0.009	0.007	0.001	0.009	0.012

注:与对照组相比:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比:## $P<0.05$,### $P<0.01$ 。

3 讨论

目前,抑郁症发病率逐年增加,全球有9亿以上人口深受其害,预测到2020年,将上升为世界第二大疾病^[4]。关于抑郁症发病机制至今尚未完全阐明,但较为公认的是,慢性不可预见性应激是能有效模拟抑郁症临床发病特征的动物造模方法,被广泛用于抑郁症相关的实验研究^[5]。本研究采用28天慢性应激建立抑郁大鼠模型,行为学评价发现模型大鼠蔗糖水偏食度、活动次数以及学习记忆能力均明显下降,提示其具有快感缺失、活动能力下降、学习记忆功能受损等特征,符合抑郁症的临床发病特点,模型建立成功。给予复方柴金解郁片干预后,抑郁大鼠的行为学表现有显著回升,说明该复方具有良好的抗抑郁效果。

复方柴金解郁片为本课题组研发的临床经验方,由柴胡、贯叶金丝桃、姜黄、紫苏、芍药、知母组成。方中君以柴胡疏肝解郁;臣以贯叶金丝桃助君疏肝解郁,取散诸结之意,姜黄化瘀行气,主血瘀气滞诸证;佐以紫苏理气解郁,芍药养血柔肝,知母滋阴除烦。全方共奏疏肝理气、活血解郁之功。复方柴金解郁片是基于抑郁症“瘀、郁”的中医病机特点立

法组方而成,因抑郁症属中医“郁证”范畴,主要病位在肝、脑。情志以血为本,以气为用,因情而郁,气血失调是其病机关键。郁证之初以肝郁气滞为主,继发血瘀,瘀结于内,不得宣泄,上犯清窍,神明失用。故具有“瘀、郁”的中医病机特点,治宜“疏肝理气、活血解郁”。林佩琴的《类证治裁》中有载:“七情内起之郁,始而伤气,继必及血,终乃成劳”;王清任的《医林改错》则明确指出瘀血可导致郁证的发生。

HPA轴是机体神经内分泌网络的关键枢纽,对维持机体内环境稳态具有重要作用,其亢进是抑郁症发生的重要危险因素^[6]。研究发现,HPA轴功能亢进导致体内糖皮质激素含量升高,进而透过血脑屏障入脑,而海马组织是脑中最易受糖皮质激素攻击的组织,当海马中皮质醇含量异常升高时,可产生神经毒性,加速海马萎缩和损伤,进而诱发抑郁的产生^[7]。更糟糕的是,作为HPA轴的高位调节中枢,海马组织损伤后会进一步恶化神经内分泌的负反馈调节,加重HPA轴功能紊乱,造成恶性循环^[8],而HPA轴过度活化可导致海马结构与功能发生障碍^[9]。本研究发现,抑郁大鼠血浆HPA轴相关指标ACTH、CRH、CORT含量均显著上升,说明其体内HPA轴亢进明显,在给予中药干预后,HPA轴亢进现象得

到缓解。

海马具有调节情绪认知、学习记忆的功能,主要负责机体的学习与记忆,是抑郁症研究的关键靶器官^[10]。本研究从行为、病理两方面探讨抑郁大鼠脑内海马组织的功能及病理损伤情况,Morris水迷宫测试发现,抑郁大鼠找到平台以及进入平台所在象限的时间均明显延长,说明其学习以及记忆功能受到损伤;病理检测发现,抑郁大鼠海马椎体神经元数量减少,排列紊乱,存在胞体固缩,核仁深染等病理现象。上述结果说明,抑郁大鼠存在学习记忆功能受损,海马病理损伤等现象,该损伤与抑郁大鼠体内HPA轴亢进相关。

脑内单胺递质能改变是抑郁症发病及治疗研究的关键,其含量的减少直接与精神及情绪变化有关,有研究证实,5-HT能神经传递机能的减退不仅导致情绪障碍如抑郁与焦虑的形成,而且还可通过影响其他递质的活动诱发抑郁症^[11]。在抑郁症状状态下,5-HT代谢加速,经一系列反应后最终代谢生成5-HIAA,临床研究证实,抑郁症患者血浆5-HIAA的浓度显著高于正常对照组^[12]。本研究发现,抑郁大鼠5-HIAA/5-HT值显著升高,说明5-HT能系统代谢异常,脑内单胺递质含量持续处于过低状态,最终导致情绪障碍;在给予复方柴金解郁片干预后,模型大鼠海马内5-HT、NA、DA含量回升,5-HT代谢程度降低,说明复方柴金解郁片的调节情绪作用与增强脑内单胺递质的释放有一定关系。

综上所述,复方柴金解郁片具有改善情绪和学习记忆功能、缓解海马组织损伤等作用,其作用机制可能与抑制HPA轴的过度活化,增强单胺递质系统的活性,尤其是降低5-HT的代谢,从而恢复脑内递质的平衡有关。以上研究阐明了复方柴金解郁片发挥抗抑郁作用的部分机制,为中药复方治疗抑郁症的临床应用提供了重要的实验依据。此外,通过进一步梳理中医郁证的发病机制可知,肝主疏泄,调畅气机,若肝失疏泄,气机阻滞,郁而化火,伤津耗液,则耗气伤阴。同时肝藏血,以血为本,若肝郁气滞,则血运不畅,瘀而化滞,滞久化热,热灼津液,更加耗伤阴津。肝肾同源,肝火旺盛,损耗阴精,则肾阴不足。肾藏精,精生髓,脑为髓海,故肾通于脑。肾阴精不足,则髓海空虚,气虚无以行血则血停为瘀,阴虚而虚火上熬则瘀阻脑络,终致清窍失养,神明不用,发为郁证^[13]。由此不难发现“肾通于脑”在郁证的发病中起重要作用,这恰恰与HPA轴相一致。如基于肾本质研究成果的“肾-髓-脑”生物轴理论研究表明,肾本质可能位于神经-内分泌-免疫网络的HPA轴^[14]。因此我们有理由认为,基于肾通于脑

的“肾-髓-脑”可能做为一条生物轴,在抑郁症中承担着与现代医学HPA轴相类似或者相一致的功能调控作用。因此,本文正是选择HPA轴指标和脑神经递质指标,以复方柴金解郁片的抗抑郁机制反正了以上理论的合理性。但复方柴金解郁片更多的分子机制仍有待深入研究。

参考文献:

- [1] Du X, Pang TY. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating co-morbid depression in neurodegenerative diseases? [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2015, 6:1-33.
- [2] Schatzberg AF, Keller J, Tennakoon L. HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression [J]. *Molecular Psychiatry*, 2014, 19(2): 220-227.
- [3] 赵洪庆,杜青,凌佳,等.左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠海马神经元JNK/Elk-1/c-fos通路的调控作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(6): 625-629.
- [4] Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies [J]. *Neuroscience*, 2016, 321: 138-162.
- [5] She Y, Xu J, Duan Y, et al. Possible antidepressant effects and mechanism of electroacupuncture in behaviors and hippocampal synaptic plasticity in a depression rat model [J]. *Brain Res*, 2015, 1629: 291-297.
- [6] Nader Maghsoudi, Rasoul Ghasemi, Zahra Ghaempanah, et al. Effect of chronic restraint stress on HPA axis activity and expression of BDNF and trkb in the hippocampus of pregnant rats: possible contribution in depression during pregnancy and postpartum period [J]. *Basic Clin Neurosci*, 2014, 5(2): 131-137.
- [7] Dorey R, Piérard C, Chauveau F, et al. Stress-Induced memory retrieval Impairments: different time-course involvement of corticosterone and glucocorticoid receptors in dorsal and ventral hippocampus [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(13): 2870-2880.
- [8] Joao MN, Paula MA, Rui AC, et al. Caffeine consumption prevents diabetes induced memory impairment and synaptotoxicity in the hippocampus of NONcZNO10/LTJ mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): 1-10.
- [9] Lang BT, Yan Y, Dempsey RJ, et al. Impaired neurogenesis in adult type-2 diabetic rats [J]. *Brain Res*, 2009, 1258: 25-33.
- [10] 刘琼珍,吕文婷,蔡旻煊,等.代谢性疾病对情绪和认知功能的影响及其可能机制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(5): 847-855.
- [11] Sumner JA, Vrshek-Schallhorn S, Mineka S, et al. Effects of the serotonin transporter polymorphism and history of major depression on overgeneral autobiographical memory [J]. *Cognition and Emotion*, 2014, 28(5): 947-958.
- [12] 和昱辰,张波,瞿玮,等.血清单胺类神经递质及其代谢产物在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍诊断中的应用[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(8): 806-810.
- [13] 蔺晓源,韩远山,孟盼,等.糖尿病并发抑郁症“虚、瘀、郁”的中医病机探讨[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(8): 1492-1493.
- [14] 贺文彬,张俊龙,陈乃宏.“肾-髓-脑”生物轴理论初探[J]. *中医杂志*, 2015, 56(14): 1182-1184.

(本文编辑 杨 瑛)