舒郁宁心方对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及海马 BDNF、TrkB 表达的影响

孙志高[1]　黄泉智[1]　许成勇[1]　陈利平[2△]

摘要　目的　观察舒郁宁心方对慢性应激抑郁模型大鼠行为学以及海马脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其主要受体酪氨酸激酶 B(tyrosine kinase B, TrkB)表达的影响,探讨其抗抑郁机制。**方法**　将 60 只成年 SD 大鼠随机分为正常对照组、模型组、西药组及中药大、中、小剂量组,每组 10 只。对大鼠进行 21 天的应激刺激建立慢性应激抑郁模型。除正常对照组外,其他 5 组大鼠在造模第 22 天开始灌胃,模型组灌胃生理盐水,中药大、中、小剂量组分别给予 25.0、7.5、2.5 g/kg 舒郁宁心方灌胃;西药组给予盐酸氟西汀混悬液(12 mg/kg)灌胃;均连续给药 3 周。分别于 0(造模前)、3 周(造模成功后)、6 周(给药结束后)测定每只大鼠体重;敞箱实验检测大鼠行为学;强迫游泳实验记录大鼠 5 min 内不动时间。实验结束后脑区取材,测定大鼠脑组织中 BDNF 及 TrkB 表达水平。**结果**　与正常对照组比较,模型组大鼠体重增长缓慢,行为学指标下降,强迫游泳不动时间延长,海马 BDNF 及 TrkB 表达减弱,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。给药结束后,中药大剂量组和西药组大鼠体重增加,大鼠行为学改善,强迫游泳不动时间缩短,海马 BDNF、TrkB 表达增强,与模型组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论**　舒郁宁心方可能通过改善脑组织 BDNF 和 TrkB 的表达水平发挥抗抑郁作用。

关键词　抑郁;脑源性神经营养因子;酪氨酸激酶 B;舒郁宁心方

Effects of Shuyu Ningxin Recipe on the Praxiology and the Expressions of Hippocampal BDNF and TrkB of Model Rats with Chronic Stress-induced Depression

SUN Zhi-gao[1], HUANG Quan-zhi[1], XU Cheng-yong[1], and CHEN Li-ping[2]　*1 Department of Chinese Medical Acupuncture, Hainan Branch, the PLA General Hospital, Hainan (572013), China; 2 Department of Traditional Chinese Medicine, the PLA General Hospital, Beijing (100853), China*

ABSTRACT　Objective　To observe the effects of Shuyu Ningxin Recipe (SNR) on the praxiology and the expressions of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor tyrosine kinase B (TrkB) of model rats with chronic stress-induced depression, thus exploring its anti-depression mechanisms. Methods　Sixty adult SD rats were randomly divided into 6 groups, i.e., the normal control group, the model group, the fluoxetine group, the high dose SNR group, the medium dose SNR group, and the low dose SNR group, 10 in each group. All rats were subjected to establish chronic stress-induced depression model for 21 consecutive days. Except those in the normal control group, rats in the rest groups received gastrogavage from the 22nd day. Mice in the model group were administered with normal saline by gastrogavage. SNR at 25.0, 7.5, and 2.5 g/kg was respectively administered to rats in the high dose SNR group, the medium dose SNR group, and the low dose SNR group by gastrogavage. Fluoxetine suspension (12 mg/kg) was given to rats in the fluoxetine group by gastrogavage. All medication lasted for 3 successive weeks. The weight, open-field test, and the immobility time in forced swimming test were determined before modeling, 3 weeks (after successful modeling), and 6 weeks (by the end of medication). The expressions of hippocampal BDNF and TrkB were measured after the brain tissues were drawn by the end of the experiment. Results　Compared with the normal control group, the body weight grew slowly, the behavior index decreased, the immobility time in forced swimming test was prolonged, and the expressions of BDNF and TrkB were weaken in the model group ($P<0.05$, $P<0.01$). The body weight increased, the behavior was improved, the immobility time in forced swimming test was shortened, and the expressions of BDNF and TrkB were enhanced in the high dose SNR group and the fluoxetine group by the and of medication, showing statistical difference when compared with the model group ($P<0.05$, $P<0.01$). Conclusion　SNR could exert anti-

基金项目:北京科委课题首都特色临床医学课题(No. Z090507017709030);军队十二五科研攻关项目(CWS.12J129)

作者单位:1. 中国人民解放军总医院海南分院中医针灸科(海南三亚 572013); 2. 中国人民解放军总医院中医科(北京 100853)

通讯作者:陈利平,Tel:010-66876048,E-mail:lipingschen@yahoo.com.cn

△现在中国人民解放军总医院海南分院中医针灸科(海南三亚 572013)

depression by improving the expression levels of hippocampal BDNF and TrkB.

KEYWORDS depression; brain-derived neurotrophic factor; tyrosine kinase B; Shuyu Ningxin Recipe

现代研究认为,神经元失调、凋亡与抑郁症的发生有着密切的联系[1]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)是神经营养因子家族中的重要成员,通过激活其高亲和性受体酪氨酸激酶 B(tyrosine kinase B,TrkB)而促进神经元的形成、调节其突触可塑性从而发挥抗抑郁作用[2]。对于抑郁症的治疗,尽管第 3 代抗抑郁药(SSRI 类)取得了较大的进展,但其一系列的副反应还是极大地影响了其在临床上的推广应用。中医药治疗抑郁症有上千年的历史,积累了丰富的临床经验,取得了较好的疗效[2,3],因而越来越受到研究者的关注。舒郁宁心方(舒郁散的改良方剂)是我院临床应用多年治疗抑郁症的有效验方,具有疏肝解郁、养心安神的功效,并经动物实验证实其能有效改善抑郁症状,提高慢性应激抑郁大鼠神经肽及海马神经元 5 - 羟色胺(5-HT)表达[4]。本实验旨在观察舒郁宁心方对慢性应激抑郁模型大鼠行为学以及海马 BDNF、TrkB 表达的影响,探讨其抗抑郁机制,进而为临床治疗提供实验依据。

材料与方法

1 动物 健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 70 只,2 ~3 月龄,体重(200 ±15) g,由解放军总医院实验动物中心提供,许可证编号:SLXK(京)2009 - 0007。所有动物饲养于解放军总医院实验动物中心 SPF 级啮齿类动物实验室,温度(22 ±2) ℃,湿度 40% ~70%,噪声≤60 dB,12 h/12 h 昼夜节律。

2 药物 舒郁宁心方(由柴胡 10 g、郁金 15 g、薄荷 6 g、栀子 10 g、茯苓 10 g、远志 10 g、菖蒲 10 g、酸枣仁 15 g、合欢花 10 g、五味子 10 g、麻黄 6 g 共 11 味药物组成)由解放军总医院中医科鉴定提供,上药浸泡、煎煮,过滤,于 80 ℃恒温水浴中浓缩至含生药量 5 g/mL 药液,4 ℃冰箱保存备用,使用时以蒸馏水稀释给大鼠灌胃。盐酸氟西汀分散片(法国 PATHEON FRANCE 公司产品,批号:9711B,20 mg/粒)用蒸馏水配成浓度为 2 mg/mL 药液,现配现用。

3 试剂和仪器 甲醛、二甲苯及无水乙醇(分析纯,天津市华东试剂厂)。BDNF 抗体(BA0565,兔抗大鼠多克隆抗体,武汉博士德生物工程有限公司产品)。TrkB 抗体(sc-12,兔抗大鼠多克隆抗体,美国 Santa Cruz 公司产品)。二抗显色试剂盒[GK500705,EnVision Detection Kit 基因科技(上海)有限公司产品]。全自动真空脱水机(LEICA ASP300,德国)、组织包埋机(LEICA EG1140H,德国)、石蜡切片机(LEICA RM2135,德国)、展片机(LEICA HI1210,德国)。倒置光学显微镜(OLYMPUS BX60,日本),图像分析软件(Image Pro 软件),自制敞箱。APES 防脱玻片、PBS 缓冲液、柠檬酸盐缓冲盐、3% H_2O_2 为北京中杉金桥生物技术有限公司产品。

4 分组、造模和给药

4.1 分组 70 只 SD 大鼠适应性饲养 1 周(记为 0 周),自由摄食和饮灭菌水,同时进行糖水训练(100 mL 1% 糖水饮用 24 h,100 mL 1% 糖水和 100 mL纯水饮用 24 h)[5]。在 0 周结束时用敞箱实验[6]进行行为学评分,选择得分相近的 60 只大鼠按随机数字表法分为 6 组:即正常对照组、模型组、西药组以及中药大、中、小剂量组,每组 10 只。

4.2 造模方法 采用孤养加慢性轻度不可预见性应激(chronic unpredictable mild stress,CUMS)抑郁模型[7]并稍加改进。正常对照组每笼饲养 5 只,正常饮食、饮水,不予任何刺激;接受造模组每笼饲养 1 只,并接受 21 天应激刺激,包括:禁水(24 h)、禁食(24 h)、夹尾(1 min)、电击足底(20 V,10 s/次,电击 1 次/隔 1 min,20 次)、强迫冰水游泳(4 ℃,4 min)、倾斜笼子(45°,12 h)、转换昼夜节律、制动(2 h)、热刺激(40 ℃,5 min)。每天随机安排 1 ~2种刺激,每种刺激重复 2 ~3 次。造模结束根据体重、敞箱实验及强迫游泳实验进行模型评价。

4.3 给药方法 按人体用药量换算成大鼠等效剂量作为大鼠用药量。于造模成功后连续给药 3 周。中药大、中、小剂量组分别给予不同剂量(25.0、7.5、2.5 g/kg)舒郁宁心方灌胃;西药组给予盐酸氟西汀混悬液(12 mg/kg)灌胃;正常对照组不给药;模型组每天灌胃生理盐水(同体积于最大灌胃量组)。

5 体重测定 分别于 0(造模前)、3(造模成功后)、6 周(给药结束后)测定每只大鼠体重。

6 敞箱实验 敞箱装置由不透明材料制成,底面为 76 cm ×76 cm 的正方形并被等分为 25 个等边方格,周围有高 45 cm 的周壁。将大鼠置于中心方格内,观察大鼠在 3 min 内水平穿越格数(三爪均进入的方格方可计数,为水平运动得分)、后肢直立次数(两前爪腾空或攀附墙壁方可计数,为垂直运动得分)。分别于 0、3、6 周测定。每只大鼠测定 1 次,每

次 3 min。由 2 位观察者评分,取均值。

7　强迫游泳实验　将大鼠置于直径 18 cm,盛有 30 ℃自来水的玻璃缸中,水深 23 cm(大鼠的足尖刚能触及桶底),用电子秒表记录 5 min 内不动时间(即四肢完全不动或仅有足部轻拍划水动作),游泳完成后及时用毛巾擦干。每只大鼠测定 1 次,分别于 0、3、6 周测定。

8　脑区取材　实验结束后将所有大鼠用 10% 水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉,暴露心脏,以生理盐水(37 ℃)约 250 mL 经升主动脉灌注冲洗后,灌注 4% 多聚甲醛溶液(4 ℃,pH 7.4)200 mL,直至动物四肢僵硬。断头取脑并修块,将脑组织置于 10% 多聚甲醛溶液中备用。

9　海马 BDNF 及 TrkB 的测定　脑组织取材后梯度酒精脱水,石蜡包埋,冠状切片,每只大鼠海马切片 6 ~7张,片厚约 7 μm。采用免疫组化两步法进行测定:脱蜡—PBS 清洗—H_2O_2 清洗—PBS 清洗—蒸馏水清洗—抗原修复—PBS 清洗—滴加一抗—PBS 清洗—滴加二抗—PBS 清洗—DAB 显色—衬染—脱水—透明并中性树胶封片—照相并分析结果。采用 Image-Pro plus 5.1 图像分析系统分析图片,测定 BDNF 及 TrkB 细胞阳性表达数目及平均光密度值(IOD 值)。

10　统计学方法　应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,方差齐,两组间比较采用 *LSD* 法。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1　各组大鼠体重比较(表 1)　各组大鼠 0 周体重比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3 周时,模型组大鼠体重明显低于正常对照组($P < 0.05$)。6 周时,各用药组大鼠体重得到改善,其中,中药大剂量组和西药组大鼠体重增加明显,与模型组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1　各组大鼠体重比较　(g, $\bar{x} \pm s$)

组别	*n*	体重		
		0 周	3 周	6 周
正常对照	8	215.50 ±4.05	277.38 ±6.52	348.63 ±6.72
模型	8	212.85 ±5.42	241.37 ±7.54 *	275.53 ±7.54
西药	8	216.67 ±4.51	247.22 ±5.16	327.73 ±6.64 △
中药大剂量	8	210.75 ±7.56	248.15 ±9.36	319.13 ±7.58 △
中药中剂量	8	218.32 ±8.56	243.53 ±8.34	285.92 ±7.76
中药小剂量	8	215.19 ±6.64	251.23 ±8.84	286.18 ±8.57

注:与正常对照组同期比较,*$P < 0.05$;与模型组同期比较,△$P < 0.05$;表 2、3 同

2　各组大鼠行为学比较(表 2)　3、6 周时模型组大鼠敞箱实验水平运动格数及垂直运动次数均明显少于正常对照组($P < 0.05$)。6 周时,各用药组大鼠旷场活动行为均得到改善,其中,与模型组比较,中药大剂量组和西药组改善明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2　各组大鼠行为学比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	*n*	水平运动(格数)		垂直运动(次数)	
		3 周	6 周	3 周	6 周
正常对照	8	38.23 ±12.84	35.14 ±13.63	21.29 ±6.72	20.32 ±7.46
模型	8	15.62 ±6.22 *	17.34 ±8.76 *	19.53 ±7.42 *	8.94 ±3.76 *
西药	8	16.21 ±7.64	28.86 ±9.58 △	20.21 ±6.64	15.26 ±4.63 △
中药大剂量	8	17.86 ±8.58	22.23 ±9.84 △	19.86 ±7.58	12.46 ±4.47 △
中药中剂量	8	16.92 ±8.76	26.23 ±8.84	18.92 ±6.76	14.78 ±3.44
中药小剂量	8	17.18 ±13.64	21.23 ±8.84	19.18 ±7.63	11.74 ±3.28

3　各组大鼠强迫游泳不动时间比较(表 3)　各组大鼠 0 周时强迫游泳不动时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3 周时,模型组大鼠强迫游泳不动时间明显高于正常对照组($P < 0.05$)。6 周时,各用药组大鼠强迫游泳不动时间均缩短,其中,中药大剂量组和西药组大鼠强迫游泳不动时间缩短明显,与模型组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3　各组大鼠强迫游泳不动时间比较　(s, $\bar{x} \pm s$)

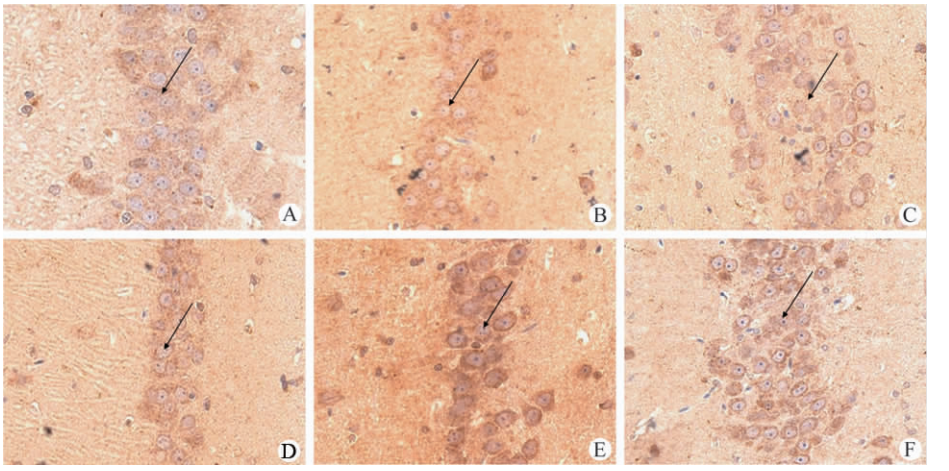
组别	*n*	强迫游泳不动时间		
		0 周	3 周	6 周
正常对照	8	103.34 ±21.05	99.69 ±16.27	91.65 ±16.91
模型	8	92.85 ±17.94	143.21 ±17.96 *	136.63 ±21.54
西药	8	107.47 ±14.51	132.62 ±25.56	107.93 ±15.47 △
中药大剂量	8	113.53 ±17.85	137.15 ±19.46	111.43 ±17.39 △
中药中剂量	8	108.93 ±16.47	143.23 ±18.52	123.83 ±17.66
中药小剂量	8	99.37 ±14.79	131.43 ±18.79	126.49 ±18.96

4　各组大鼠 BDNF 表达比较(表 4,图 1、2)　慢性应激引起大鼠海马 BDNF 表达改变,主要表现在 CA1、CA3 区(其中 CA3 区更加突出)。正常对照组大鼠海马 CA1 和 CA3 区阳性细胞排列密集,呈带状分

表 4　各组大鼠海马 CA1、CA3 区 BDNF 阳性细胞 IOD 值比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	*n*	BDNF 阳性细胞 IOD 值	
		CA1 区	CA3 区
正常对照	10	377.24 ±56.02	416.03 ±49.03
模型	10	242.62 ±35.94 *	204.97 ±34.54 **
西药	10	357.04 ±44.17 △	378.07 ±51.25 △△
中药大剂量	10	342.73 ±37.92 △	343.63 ±58.27 △△
中药中剂量	10	271.59 ±51.16	313.47 ±49.03
中药小剂量	10	249.94 ±42.91	305.49 ±54.18

注:与正常对照组比较,*$P < 0.05$,**$P < 0.01$;与模型组比较,△$P < 0.05$,△△$P < 0.01$;表 5 同



注:A 为正常对照组;B 为模型组;C 为西药组;D 为中药大剂量组;E 为中药中剂量组;F 为中药小剂量组;箭头所示为细胞阳性表达区;下图同

图 1 各组大鼠海马 CA1 区 BDNF 表达比较 (免疫组织化学染色, × 400)

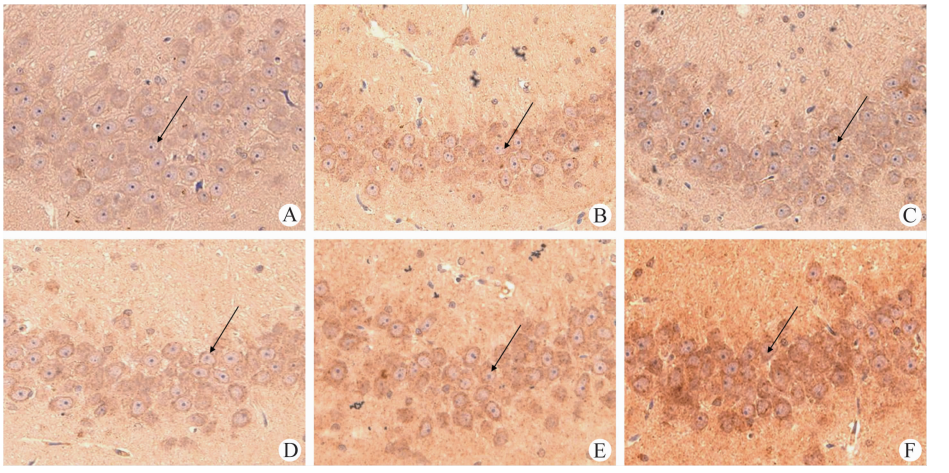


图 2 各组大鼠海马 CA3 区 BDNF 表达比较 (免疫组织化学染色, × 400)

布。模型组大鼠海马 BDNF 免疫反应显著减弱,与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$);各用药组海马 BDNF 表达均有不同程度的改善,其中中药大剂量组和西药组 BDNF 阳性细胞数目和 IOD 增加明显,与模型组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$)。

5 各组大鼠 TrkB 表达比较(表 5,图 3、4)

慢性应激引起海马 TrkB 表达改变,主要表现在 CA1、CA3 区(其中 CA3 区更加突出)。正常对照组大鼠海马 CA1 和 CA3 区阳性细胞排列密集,呈带状分布。模型组大鼠海马 TrkB 免疫反应显著减弱,与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$);各用药组海马 TrkB 表达均有不同程度的改善,其中中药大剂量组和西药组 TrkB 阳性细胞数目和 IOD 增加明显,与模型组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$)。

表 5 各组大鼠海马 CA1、CA3 区 TrkB 阳性细胞 IOD 值比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TrkB 阳性细胞 IOD 值	
		CA1 区	CA3 区
正常对照	10	379.07 ± 6.72	403.93 ± 69.23
模型	10	231.25 ± 5.24 *	264.81 ± 54.74 **
西药	10	351.81 ± 6.37 △	377.14 ± 71.95 △△
中药大剂量	10	336.63 ± 8.62 △	352.15 ± 78.21 △△
中药中剂量	10	275.35 ± 7.16	323.87 ± 69.93
中药小剂量	10	243.71 ± 4.71	216.59 ± 74.68

讨 论

抑郁证的发病机理复杂,与心理、神经内分泌失调等众多因素有关[8],虽然单胺理论是目前较为公认的致病机制,但仍无法完全解释抑郁症的病理生理学机制。近年来,在抑郁症的发病机制研究中,神经营养学说成为备受关注的焦点[9]。其认为神经网络对外界环

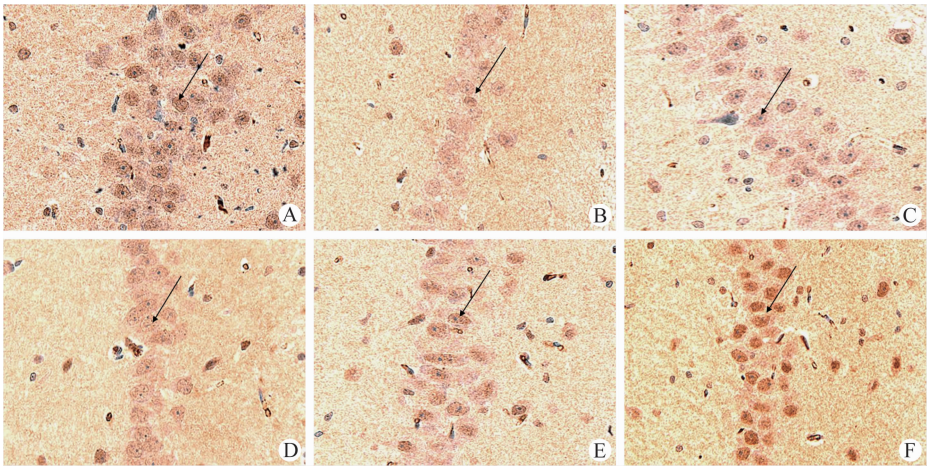


图 3　各组大鼠海马 CA1 区 TrkB 表达比较　(免疫组织化学染色, × 400)

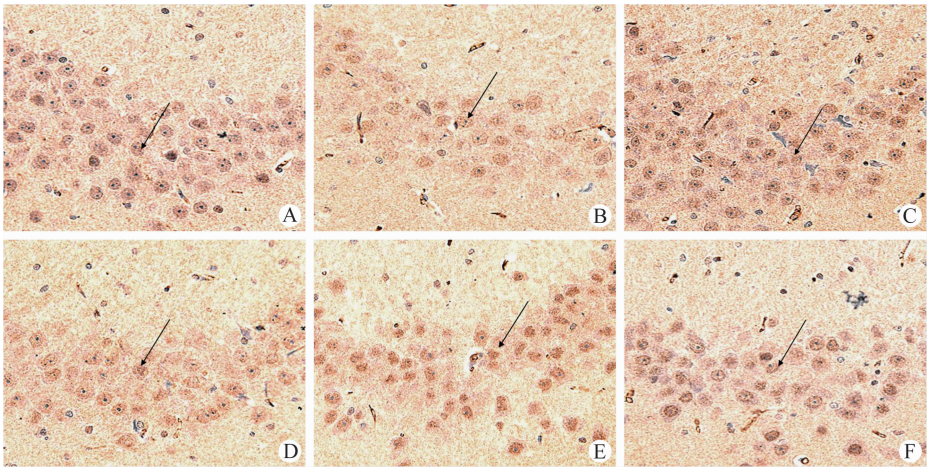


图 4　各组大鼠海马 CA3 区 TrkB 表达比较　(免疫组织化学染色, × 400)

境变化的适应性发生异常是导致情绪异常的主要原因,抗抑郁药物可能即通过增强神经可塑性,依照外界环境的刺激输入状况修正神经网络的工作,使其更好地起到稳态调整的作用来适应外界环境变化等方式从而发挥抗抑郁的作用[10]。

越来越多的证据表明,抑郁症的病因与海马区域神经元的萎缩和坏死有关。BDNF 及其受体 TrkB 的缺失可能是引起海马神经元萎缩凋亡进而导致抑郁症的主要发病机制[11]。BDNF 是中枢系统中最为重要的神经营养因子之一,其在神经元内合成,运输至轴突末梢,释放后通过其特异性受体(主要为 TrkB)作用于靶组织,从而对新生神经元的发育产生刺激并维护其生长。在中枢神经系统中,BDNF 及其受体 TrkB 阳性细胞广泛分布于大脑海马、皮层黑质及纹状体等各区域,其中以海马 CA3 区的含量为最高。应激可导致大脑中枢 BDNF 及其受体 TrkB 蛋白水平表达明显下降,进而可引起与抑郁密切相关的大脑边缘系统结构(如海马、前额叶皮质)的萎缩,导致抑郁的发生[12]。BDNF 对海马神经元结构和功能可塑性、抑制细胞的凋亡并促进细胞蛋白存活都发挥着巨大的调节作用:一方面其可调节海马神经细胞内的钙离子浓度,保护海马形态结构,减少海马神经元凋亡或坏死;另一方面还可通过突触前受体信号转导途径促进谷氨酸(Glu)的释放,进而参与并促进长时程增强(long-term potentiation,LTP)的形成[13]。此外,BDNF 与其高亲和性受体 TrkB 结合后,逆行运输至胞体进而产生生物学效应以增强突触联系,以及神经元的可塑性和神经递质、神经营养因子的合成从而对抗抑郁症状[14]。另据研究表明,BDNF 可促进 5-HT 与 5 - 羟色胺 1A 受体(5-HT1AR)结合使细胞膜上的 K^+ 内流增加,抑制 Glu 受体开放,减弱 Glu 诱导的过量 Ca^{2+} 内流[15],从而有效地减弱应激对海马神经元的损伤作用,达到对海马细胞的保护作用。

本实验采用的 CUMS 模型能较好地模拟人类抑郁症的发病和症状,已广泛运用到实验研究中。该模型可模拟抑郁症的核心症状即兴趣丧失,快感缺乏,运

动能力、探索行为能力及性行为能力下降等;同时存在 BDNF 及 TrkB 的缺失,抑郁状态持续时间长,符合实验要求。模型组大鼠敞箱实验水平运动和垂直运动得分均较正常对照组明显减少,体重增加减慢,强迫游泳不动时间延长,活动能力下降,提示模型组大鼠兴趣丧失,快感缺乏。经舒郁宁心方治疗后上述症状明显改善,证明大鼠抑郁模型复制成功。

中医学认为,肝主疏泄,喜条达而恶抑郁,调节人体的气机与情志。心为君主之官,精神之所舍,主宰人体的七情五志,调节精神意识活动。"心肝失调"则机体的气机无以主,神志无以藏,气血失和,结聚而不得发越,当升者不得升,当降者不得降,当变化者不得变化,如此则传化失常,郁病由生。本研究采用 21 天慢性应激造成大鼠肝失疏泄,心失所养,其与中医学心肝失调证的发病机制基本一致,由此推断心肝失调对于机体 BDNF 及其受体功能的调节起关键作用[16]。

舒郁宁心方系我院临床应用多年治疗抑郁症的经验方,方中酸枣仁养心安神益肝,为君药;郁金疏肝解郁、理气活血,为臣药;栀子清心泄火除烦,为佐药;炙麻黄辛温发散,既可发散郁结的气机,又可制约郁金、栀子之苦寒;五味子宁心安神,生津敛肺。方中五味子与炙麻黄配伍一散一收,收散并用;郁金、栀子与炙麻黄配伍一寒一热,一辛一苦,辛可散结、苦可降逆,辛苦结合则气机疏通。全方共具调理心肝、疏肝理气、养心解郁之功效。

本实验结果显示,舒郁宁心方对抑郁模型大鼠产生了较好的抗抑郁效果,表现为大鼠行为学指标改善,体重增加,海马区 BDNF 及 TrkB 表达明显升高。提示舒郁宁心方可通过多靶点产生抗抑郁作用,最大限度地发挥理想的治疗效果,其可通过提高慢性应激抑郁大鼠海马区 BDNF 及 TrkB 表达进而对海马神经元可塑性进行调节,从而达到抗抑郁的作用。今后我们将借助现代医学的最新成果和中草药多途径、多部位、多靶点的作用特点对抑郁症的发病机制及其内在动力学从分子水平进行更为深入的实验研究。

参 考 文 献

[1] Gazal M, Motta LS, Wiener CD. Brain-derived neurotrophic factor in post-partum depressive mothers[J]. Neurochem Res, 2011, Nov 20. [Epub ahead of print].

[2] 毛庆秋,黄真.中药治疗抑郁症的作用机制研究进展[J].中国中药杂志, 2007, 32 (10): 877 -880.

[3] 李云辉,张春虎,王素娥,等. 柴胡疏肝散对慢性应激抑郁模型大鼠行为及血浆促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素的影响[J].中西医结合学报, 2009, 7 (11): 1073 -1077.

[4] 陈利平,孙艳,王发渭,等. 舒郁散对慢性应激抑郁大鼠神经肽及海马神经元 5-HT 表达的影响[J].南方医科大学学报, 2011, 31 (1): 113 -116.

[5] 阎醒予,张鲜利. 保神汤对慢性应激抑郁模型大鼠行为及脑内单胺类递质含量、单胺氧化酶活性的影响[J].中国中医药信息杂志, 2007, 14(5): 31 -33.

[6] 孙艳,谢婷婷,王东晓,等. 中药远志对慢性应激抑郁大鼠 BDNF 及其受体 TrkB mRNA 表达的影响[J].南方医科大学学报, 2009, 29(6): 1199 -1203.

[7] Iijima M, Ito A. Pharmacological characterization of repeated corticosterone injection-induced depression model in rats[J]. Brain Res, 2010, 9 (11): 75 -80.

[8] Porcelli S, Han C. Influence of BDNF variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression[J]. Neuropsychobiology, 2012, 65(1): 1 -11.

[9] Jevtović S, Karlović D, Mihaljević-Peleš A, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF): the severity and symptomatic dimensions of depression [J]. Psychiatr Danub, 2011, 23(4): 363 -369.

[10] Song J, Zheng L. Nonapoptotic function of BAD and BAX in long-term depression of synaptic transmission[J]. Neuron, 2011, 70(4): 758 -772.

[11] 邓颖,张春虎,张海男,等. 柴胡疏肝散及其拆方对抑郁模型大鼠行为及海马、杏仁核、额叶 BDNF 及其受体 TrkB 的影响[J].中国中西医结合杂志, 2011, 31 (10): 1373 -1378.

[12] 乔卉,安书成,徐畅. BDNF 与抑郁症的研究现状及进展[J].生理科学进展, 2011, 42(3): 195 -200.

[13] 刘洋,崔广智,张艳军,等. 芍药苷预处理对皮质酮损伤皮层神经元保护作用机制研究[J].中国中药杂志, 2010, 35 (18): 2457 -2459.

[14] Li L, Wei HF, Zhang L, et al. Modern biological basis of Chinese medical theory that "kidney nourishes marrow and brain is sea of marrow"[J]. China J Chin Mater Med, 2006, 31(17): 1397 -400, 1417.

[15] Hu SY, Zhang CH, Cao MQ, et al. Anti-depressive effect of Baisong Tablet on the chronic mild unpredicted stress depression in rats[J]. J Central South Univ (Med Sci), 2006, 31(5): 676 -681.

[16] Liu R, Zheng J, Yuan Y, et al. Adjustment effects of *Herba epimedii*, *Fructus ligustrilucidi* on NO/ET, HPA axis in asthmatic rats[J]. China J Chin Mater Med, 2010, 35(12): 1590 -1593.

(收稿:2012 -02 -27 修回:2012 -06 -28)