·基础研究·

柴郁地仙方对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及海马 BDNF、TrkB 蛋白表达的影响

周　静[△]　霍紫萱　朱红梅　王永萍　李丽丽　黄淑琼　徐慧娴

摘要　**目的**　观察柴郁地仙方对围绝经期抑郁症(perimenopausal depressive disorder, PDD)模型大鼠行为学及海马脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、酪氨酸激酶 B 受体(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)蛋白表达的影响,探讨其抗围绝经期抑郁症的作用机制。**方法**　48 只 3 ~4 月龄雌性 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、阳性对照组、柴郁地仙方低、中、高剂量组,共 6 组,每组 8 只。假手术组行假手术,其余组行卵巢去势术后孤养并予以 28 天慢性轻度不可预见性应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)建立围绝经期抑郁症模型。CUMS 第 1 天起假手术组、模型组灌服生理盐水,阳性对照组灌服盐酸氟西汀合戊酸雌二醇,中药治疗组灌服柴郁地仙方低、中、高不同浓度的汤药,其浓度分别为:0.38、0.76、1.52 g/mL,每天 1 次。应激过程中观察大鼠行为学及体重变化,并通过 Morris 水迷宫实验评价大鼠空间学习和记忆能力,应用免疫印迹法检测大鼠海马 BDNF、TrkB 蛋白表达情况。**结果**　与假手术组比较,模型组大鼠体重增长缓慢,旷场实验得分及糖水偏好率均明显降低($P < 0.01$);Morris 水迷宫空间探索时间及强迫游泳不动时间明显延长($P < 0.05$, $P < 0.01$);海马 BDNF、TrkB 蛋白表达明显减弱($P < 0.01$)。与模型组比较,各治疗组大鼠的体重、行为学及 Morris 水迷宫空间探索时间均有不同程度变化($P < 0.05$, $P < 0.01$),海马 BDNF、TrkB 蛋白表达量明显增加($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与阳性对照组比较,柴郁地仙方中、高剂量组的大鼠体重、行为学及海马 BDNF、TrkB 蛋白表达量差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论**　柴郁地仙方可改善 PDD 模型大鼠行为学、体重水平及水迷宫的空间学习和记忆能力,其作用机制可能是通过提高大鼠海马中 BDNF、TrkB 蛋白表达量发挥的。

关键词　柴郁地仙方;围绝经期抑郁症;行为学;Morris 水迷宫;脑源神经营养因子;酪氨酸激酶 B 受体

Effects of Chaiyu Dixian Recipe on Ethology and the Expressions of BDNF and TrkB in the Hippocampus of Perimenopausal Depressive Disorder Model Rats

ZHOU Jing, HUO Zi-xuan, ZHU Hong-mei, WANG Yong-ping, LI Li-li, HUANG Shu-qiong, and XU Hui-xian　*Department of Traditional Chinese Medicine, Medical College of Xiamen University, Fujian (361102)*

ABSTRACT　Objective　To observe the effects of Chaiyu Dixian Recipe (CDR) on ethology and the expressions of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and tropomyosin receptor kinase B (TrkB) in the hippocampus of perimenopausal depressive disorder (PDD) model rats, and to observe its mechanism for anti-PDD. Methods　A total of 48 female Sprague-Dawley rats (3 −4 months) were randomly divided into 6 groups, i.e., the sham-operation group, the model group, the positive control group, low, medium and high dose CDR groups, 8 in each group. Rats in the sham-operation group underwent sham operation. Rats in the rest groups were bred isolatedly after ovariectomy. PDD model was established by 28 days chronic unpredictable mild stress (CUMS). Normal saline was administered to rats in the sham-

基金项目:福建省计生委中医药科研基金资助项目(No. wzpw201307);福建省自然科学基金计划项目(No. 2017J01147)

作者单位:厦门大学医学院中医系(福建 361102)

通讯作者:朱红梅, Tel:0592 −2183069, E-mail:z5913778@126.com

[△]现在南方医科大学中西医结合医院(广州 510000)

DOI:10.7661/j. cjim.201800822.275

中国中西医结合杂志

operation group and the model group. Fluoxetine Hydrochloride Capsules and Estradiol Valerate were administered to rats in the positive control group. Low, medium and high dose CDR (0.38, 0.76, 1.52 g/mL) was respectively administered to rats in each corresponding CDR group. Changes of the behavior and body weight were observed (open field test, sucrose preference, and forced swimming) during the stress process. The spatial learning and memory were evaluated by Morris water maze. The expressions of TrkB and BDNF protein in the hippocampus were detected by Western blot. Results Compared with the sham-operation group, body weight grew slowly, the scores of open field test and sucrose preference test were significantly reduced in the model group (P <0.01). The spatial exploration time in Morris water maze and forced swimming time were significantly prolonged (P <0.05, P <0.01). The expressions of hippocampal BDNF and TrkB protein were significantly attenuated (P <0.01). Compared with the model group, body weight, ethology, space exploration time of Morris water maze varied to different degreees (P <0.05, P <0.01), and the expressions of hippocampal BDNF and TrkB protein were significantly increased (P <0.05, P <0.01). Compared with the positive control group, there was no significant difference in body weight, behavior, and the expressions of BDNF and TrkB protein in hippocampus between the positive control group and the medium/high dose CDR groups (P >0.05). Conclusion CDR could improve ethology, body weight, spatial learning and memory ability in Morris water maze of PDD model rats, which might be achieved by elevating hippocampal BDNF and TrkB protein expressions.

KEYWORDS Chaiyu Dixian Recipe; perimenopausal depressive disorder; ethology; Morris water maze; brain-derived neurotrophic factor; tropomyosin receptor kinase B

围绝经期抑郁症(perimenopausal depressive disorder,PDD)特指初次发病于围绝经期,以心境低落,焦虑不安,思维迟缓,认知功能损害和躯体不适症状为主要临床表现的情感障碍性疾病,据报道约46%的女性在围绝经期经历本病,部分严重患者可伴有自杀倾向,严重影响其生活质量[1,2]。PDD 的发病机制至今尚未完全阐明,近年来,认为血清及海马中脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的减少会导致大脑相应功能的紊乱,进而诱发本病[3]。有研究发现,抑郁症患者血清 BDNF 水平低于健康人,且与抑郁程度呈负相关,而抗抑郁治疗能够改善这一病理变化[4]。实验研究也证明,慢性应激可导致大鼠海马中 BDNF 蛋白的表达下降,而抗抑郁药物均在改善大鼠的抑郁样行为基础上提高海马 BDNF 蛋白的表达[5,6]。本研究采用双侧卵巢摘除术(ovariectomy, OVX),慢性轻度不可预见性应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)加孤养二步法复制 PDD 模型,观察不同剂量的柴郁地仙方对 PDD 模型大鼠行为学及海马 BDNF、酪氨酸激酶 B 受体(tropomyosin receptor kinase B,TrkB)蛋白表达变化,探讨其抗 PDD 的作用机制。

材料与方法

1 动物 SPF 级 3 ~4 月龄雌性 SD 大鼠 48 只,体重(280 ±10) g,购自上海斯莱克实验动物中心,动物生产许可证号 SCXK (沪) 2016 -0003。所有实验操作均遵循实验动物伦理委员会指导规定进行。

2 药物 柴郁地仙方:熟地黄 10 g (批号:161104)、仙灵脾 10 g (批号:c2661611001)、柴胡 10 g (批号:160316)、郁金 10 g (批号:160513)、清半夏 10 g (批号:160305)、人参 5 g (批号:160603)、茯苓 15 g (批号:160418)、炙甘草 6 g (批号:c0501609001),购自厦门市燕来福制药有限公司,中药煎剂按照 1∶2∶4 的比例,将其浓缩至浓度为 0.38、0.76、1.52 g/mL,冷却后密封,4 ℃保存备用。盐酸氟西汀胶囊, 10 mg/片,购自上海中西制药有限公司,批号:150102;戊酸雌二醇片, 1 mg/片,购自拜耳医药保健有限公司广州分公司,批号:162A。所用药物配备均按照成人每日用量的 6 倍定为等效剂量进行换算(正常成人体重按 60 kg 计算)[6]。

3 试剂及仪器 BDNF 一抗体,兔抗大鼠抗体,批号:GR115071 -43,购自英国 Abcam 公司;TrkB 一抗体,兔抗大鼠抗体,批号:DR29,购自中国 Absin 公司;辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗,批号:130129,购自美国 Jackson 公司。倒置显微镜(日本 Olympus 公司),旷场实验视频分析系统 Smart v3.0、Morris 水迷宫视频分析系统、ZH-QPT 鼠强迫游泳视频分析系统均为 Panlab 公司,CHOL-16M 高速台式冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司),M2000 多功能酶标仪(瑞士 Tecan 公

司),EPS300 电泳/电转装置(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司),Chemi Scope 6300 化学发光成像仪(上海勤翔科学仪器有限公司)。

4　分组及造模　通过旷场实验(open-field test, OFT)法[7]筛选 48 只得分相近的大鼠,按随机数字法将其分为假手术组、模型组、阳性对照组和柴郁地仙方低、中、高剂量组,每组 8 只。其中假手术组行假手术,其余 5 组均进行 OVX 手术,术后恢复 1 周,第 2 周观察各组大鼠阴道脱落细胞(美蓝染色)的变化,以便了解手术是否成功。第 3 周进行 CUMS 结合孤养二步法复制 PDD 模型[8]。假手术组 4 只/笼,正常饲养,自由饮水摄食,不接受任何刺激。其余 5 组大鼠单笼饲养,并接受 28 天的 CUMS。根据课题组前期模型制备方法[9]并改进,刺激方法包括:禁水(24 h)、禁食(24 h)、昼夜颠倒(24 h)、束缚(30 min)、夹尾(1 min)、潮湿垫料(24 h)、冰水游泳(4 ℃, 5 min)、热应激(45 ℃, 5 min)、鼠笼倾斜(45°, 24 h)、通宵照明(12 h),每种刺激方法不能连续出现 2 次。

5　给药方法　采取灌胃给药途径并按照大鼠灌胃容量 1 次 100 g/mL 的计算公式换算各组的给药量。自 CUMS 第 1 天起,阳性对照组每天给予盐酸氟西汀 2.0 mg/kg 及戊酸雌二醇 0.1 mg/kg 混悬液。中药低、中、高剂量组给药量,每天分别给予柴郁地仙方 3.80、7.60、15.2 g/kg,相当于临床用量假手术组和模型组给予等容量 0.9% 的生理盐水溶液,各组每天在 CUMS 前 1 h 给药,连续 28 天。

6　观察项目及检测方法

6.1　体重测定　分别在 CUMS 第 1、7、14、21、28 天对各组大鼠进行体重测量并记录结果。

6.2　行为学检测

6.2.1　采用 OFT 法进行行为学观察　实验旷场为长×宽×高:100 cm×100 cm×40 cm 木制箱,内侧面及底部均为黑色。旷场箱中央正上方安置摄像头,通过计算机软件观察并记录大鼠的活动情况。于 CUMS 前 1 天(0 天)及第 14、28 天上午(8:00 - 12:00),在安静、避光、免打扰的环境中进行实验。每只大鼠时间为 5 min,观察结束后及时清理旷场,避免不同大鼠间气味相互影响导致自主活动异常。

6.2.2　糖水偏好实验(sucrose-preference test, SPT)　于实验第 28 天进行,所有大鼠均单独饲养,禁食禁水 12 h 后,每只大鼠分别给予 1 瓶 1% 蔗糖水溶液和 1 瓶双蒸水(体积均为 180 mL),记录其 12 h 饮水量,根据糖水偏好率(%) = 糖水消耗量/总液体消耗量(糖水消耗量 + 纯水消耗量)×100%,计算出糖水偏好基础值。

6.2.3　强迫游泳实验(forced swimming test, FST)　末次给药 1 h 后,将各组大鼠依次单个放入水深 50 cm 的圆形透明玻璃容器(直径 20 cm,高 80 cm)中,水温 25 ℃, 6 min 后取出大鼠,并记录不动时间。

6.2.4　Morris 水迷宫测试　实验第 21 天开始对各组大鼠进行为期 1 周的游泳训练,第 27 天进行正式测试。本实验操作根据参考文献[10]加以改进,过程分为 3 个阶段:可视平台实验、定位航行(隐藏平台)实验和空间探索实验。第 1 天,进行可视平台实验,平台露出水面 1 cm,每只大鼠从 3 个象限(平台象限除外),面壁放入水中,游泳 90 s。第 2 ~5 天进行定位航行实验,平台位于水面下约 1 cm,大鼠从 3 个象限(平台象限除外)面壁入水,共游泳 3 次,每次 90 s。动物找到平台并停留 5 s,或测试时间到,实验自动停止。若大鼠未找到平台,1 次游泳结束,均将其引导到平台上,停留 10 s。定位航行实验结束 24 h后进行空间探索实验,撤除平台,将大鼠从对角象限(与平台象限相对应的象限)面壁放入水中,观察 90 s 内大鼠到平台象限的潜伏期,平台停留时间及穿越平台次数,并记录。

6.3　标本制备　末次行为学结束后,禁食禁水 24 h,10% 水合氯醛溶液(0.3 mL/100 g)腹腔注射,迅速断头剥离完整大脑,于冰上分离海马,置于液氮中冻存备测。

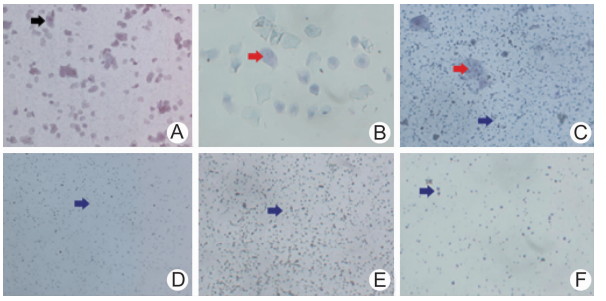
6.4　海马 BDNF 及 TrkB 蛋白表达检测　采用蛋白免疫印迹法进行检测,每 10 mg 海马组织加 100 μL裂解液,冰上裂解 30 min,4 ℃,12 000r/min,离心 15 min。取上清液,用 BCA 法测定蛋白浓度,计算上样量。SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),配胶,转膜(300 mA,2 h)。小牛血清封膜 1 h,孵育兔抗大鼠一抗过夜(一抗稀释浓度为 1∶500),加入 HRP 标记的羊抗兔二抗和内参,ECL 试剂盒显色。应用 Image J 软件进行统计分析。

7　统计学方法　采用 Image J 和 SPSS19.0 统计软件对实验结果进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多区间比较采用单因素方差分析,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1　大鼠阴道脱落细胞检测结果(图 1)　连续 7 天的阴道脱落细胞涂片示:假手术组存在规律的动情周期,去势组动情周期停留在发情后期或间情期,证明

去势手术成功。



注：A 为假手术组发情前期；B 为假手术发情期；C 为假手术组发情后期；D 为假手术组间情期；E 为去势组间情期；F 为去势组发情后期；A 图中箭头表示有核上皮细胞；B、C 图中箭头表示无核角化上皮细胞；D、E、F 图中箭头表示有白细胞

图 1 假手术组与去势组阴道图片 （美蓝染色，×200）

2 各组大鼠体重变化比较（表 1） CUMS 前各组大鼠体重差异无统计学意义（$P>0.05$）；应激 14 天后，模型组体重显著低于假手术组（$P<0.01$）；与模型组比较，阳性对照组体重在第 7、14、21、28 天后显著升高（$P<0.05$，$P<0.01$）；柴郁地仙方低、中、高剂量组分别在应激的第 14、21、28 天后出现显著增高（$P<0.05$，$P<0.01$）；与阳性对照组比较，柴郁地仙方低剂量组第 14、21、28 天降低（$P<0.01$）。

3 各组大鼠行为学变化比较（表 2） 旷场实验结果示；与假手术组比较，CUMS 第 14、28 天，模型组旷场实验水平得分明显降低（$P<0.01$）；阳性对照组与柴郁地仙方低、中、高剂量组均能显著改善这一变化（$P<0.05$，$P<0.01$）。模型组糖水偏好率显著低于假手术组（$P<0.01$），强迫游泳不动时间明显长于假手术组（$P<0.01$）；阳性对照组与柴郁地仙方低、中、高剂量组均能显著提高模型大鼠对糖水的消耗量（$P<0.01$），减短其强迫游泳不动时间（$P<0.01$），除柴郁地仙方低剂量组外。Morris 水迷宫空间探索结果（表 3）：与假手术组比较，模型组目标象限停留时间，平台停留时间及穿越平台次数明显减少（$P<0.05$）；与模型组比较，阳性对照组与柴郁地仙方高剂量组目标象限停留时间明显延长（$P<0.05$，$P<0.01$）；柴郁地仙方中、低剂量组则差异无统计学意义（$P>0.05$）；阳性对照组及柴郁地仙方低、中、高剂量组平台停留时间及穿越平台次数明显高于模型组（$P<0.05$）。

4 大鼠海马 BDNF、TrkB 蛋白表达比较（图 2，表 4） 与假手术组比较，模型组大鼠海马 BDNF、TrkB 蛋白表达降低（$P<0.01$）。与模型组比较，阳性对照组及柴郁地仙方低、中、高剂量组 TrkB 蛋白表达明显升高（$P<0.01$）；阳性对照组及柴郁地仙方高、中剂量组 BDNF 海马中蛋白表达明显升高（$P<0.01$，$P<0.05$），柴郁地仙方低剂量组差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 1 各组大鼠体重变化比较 （$\bar{x}\pm s$）

组别	n	体重（g）				
		1 天	7 天	14 天	21 天	28 天
假手术	8	303.05±5.10	306.50±5.48	318.38±4.21	326.88±3.80	335.50±3.3
模型	8	305.22±5.97	301.67±5.18	300.00±5.94**	303.25±3.20**	311.50±3.02**
阳性对照	8	305.75±4.50	308.85±5.32$^{\triangle}$	314.88±5.17$^{\triangle\triangle}$	325.88±3.18$^{\triangle\triangle}$	336.38±3.25$^{\triangle\triangle}$
柴郁地仙方低剂量	8	304.38±5.29	303.50±4.07	304.13±2.64$^{\triangle\blacktriangle\blacktriangle}$	308.88±2.95$^{\triangle\triangle\blacktriangle\blacktriangle}$	319.63±1.92$^{\triangle\triangle\blacktriangle\blacktriangle}$
中剂量	8	306.13±3.91	307.25±5.37	313.25±2.76$^{\triangle\triangle}$	325.50±3.70$^{\triangle\triangle}$	336.50±2.78$^{\triangle\triangle}$
高剂量	8	305.63±5.82	306.00±5.52	315.50±2.78$^{\triangle\triangle}$	327.25±2.87$^{\triangle\triangle}$	337.13±2.95$^{\triangle\triangle}$

注：与假手术组同期比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与模型组同期比较，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$；与阳性对照组比较，$^{\blacktriangle}P<0.05$，$^{\blacktriangle\blacktriangle}P<0.01$；下表同

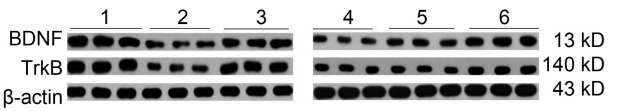
表 2 各组大鼠行为学变化比较 （$\bar{x}\pm s$）

组别	n	糖水偏好率（%）	强迫游泳不动时间（s）	旷场水平移动总路程（m）		
				CUMS 0 天	CUMS 14 天	CUMS 28 天
假手术	8	92.9±4.01	131.21±5.66	28.47±1.94	27.72±2.74	28.38±2.11
模型	8	70.06±10.01**	159.14±16.96**	28.01±4.03	18.27±2.22**	14.51±1.97**
阳性对照	8	89.84±5.75$^{\triangle\triangle}$	145.49±6.35$^{\triangle\triangle}$	28.76±1.84	21.08±2.62$^{\triangle}$	25.77±2.90$^{\triangle\triangle}$
柴郁地仙方低剂量	8	79.36±6.95$^{\triangle\triangle}$	156.02±8.43	28.03±2.85	21.37±2.58$^{\triangle}$	22.95±3.12$^{\triangle\triangle}$
中剂量	8	91.73±4.67$^{\triangle\triangle}$	138.35±2.83$^{\triangle\triangle}$	27.74±2.04	24.10±1.81$^{\triangle\triangle}$	26.59±2.56$^{\triangle\triangle}$
高剂量	8	89.71±4.01$^{\triangle\triangle}$	133.67±5.38$^{\triangle\triangle}$	28.05±2.61	24.22±2.04$^{\triangle\triangle}$	27.67±2.66$^{\triangle\triangle}$

中国中西医结合杂志

表 3　各组大鼠 Morris 水迷宫空间探索比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	平台停留时间(s)	目标象限停留时间(s)	穿越平台次数
假手术	8	2.16 ±1.78	31.66 ±7.41	4.33 ±2.25
模型	8	0.43 ±0.34 *	20.07 ±7.52 *	1.67 ±1.63 *
阳性对照	8	2.47 ±1.50 △△	33.49 ±12.2 △	4.17 ±1.94 △
柴郁地仙方低剂量	8	2.09 ±1.13 △	25.45 ±8.68	4.13 ±1.25 △
中剂量	8	1.88 ±0.75 △	29.02 ±7.40	3.88 ±1.86 △
高剂量	8	2.23 ±1.39 △	37.83 ±9.52 △△	3.88 ±0.90 △



注:1 为假手术组;2 为模型组;3 为阳性对照组;4 为柴郁地仙方低剂量组;5 为柴郁地仙方中剂量组;6 为柴郁地仙方高剂量组

图 2　各组大鼠海马 BDNF、TrkB 蛋白表达

表 4　各组大鼠海马 BDNF、TrkB 相对蛋白表达量比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BDNF 相对蛋白表达量	TrkB 相对蛋白表达量
假手术	8	1.03 ±0.05	1.08 ±0.04
模型	8	0.86 ±0.02 * *	0.88 ±0.04 * *
对照	8	1.02 ±0.04 △△	1.06 ±0.03 △△
柴郁地仙方低剂量	8	0.92 ±0.09	1.12 ±0.03 △△
中剂量	8	0.94 ±0.02 △	1.07 ±0.04 △△
高剂量	8	1.03 ±0.02 △△	1.14 ±0.01 △△

讨　论

近年来,随着分子生物学的进步,最早提出应激性抑郁症的单胺类神经递质失调假说得到了广泛的研究和证实[11-15]。自 1998 年 Björk Eriksson T 证实了人类海马具有产生新的神经元的能力后,包括抑郁症在内的中枢神经系统疾病的研究逐渐聚焦于神经元再生[16]。BDNF 与其受体 TrkB 在海马中有较高的表达,参与情绪、行为、学习与记忆等多种调节,两者结合能激活神经营养因子作用通路,对损伤的海马神经元有修复作用[17,18]。2006 年,Duman RS 等[3]提出了抑郁症的神经营养因子假说,认为 BDNF 具有促进突触生长和维持神经元存活的作用,BDNF 减少会导致大脑相应功能的紊乱进而诱发抑郁情绪,而提高脑内 BDNF 水平可以起到治疗抑郁症的作用,自此 BDNF 与 TrkB 的作用越来越受到学者们的关注。

中医学虽无 PDD 病名的记载,但根据其发病时期及临床表现可归属于“郁证”、“脏躁”、“梅核气”、“百合病”等范畴。本病发生在“七七”之年,女性机体肾精不足、冲任虚损、天癸将竭,元阴元阳皆有所亏,一旦肝失疏泄,气机郁结则易诱发。故多数医家认为本病以肾虚肝郁为基本病机,补肾疏肝法为其治疗大法[19-21]。

本课题组在此病机基础上创制了中药复方柴郁地仙方。在临床上使用本方治疗 PDD 患者,疗效确切,前期的实验研究亦证明柴郁地仙方对卵巢去势结合 CUMS 抑郁模型大鼠疗效显著,不仅可增加模型组大鼠旷场实验得分、糖水消耗量、控制其体重的增长速度,还可调节神经递质水平及紊乱的下丘脑—垂体—性腺轴(hypothalamic pituitary gonadal axis, HPG)和下丘脑—垂体—肾上腺轴(hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA),通过多途径达到治疗 PDD 的目的[22-24]。为进一步剖析柴郁地仙方治疗 PDD 的作用机制,本课题组着重从海马中 BDNF 和 TrkB 蛋白表达方面来阐述其抗 PDD 的作用机制。

有研究报告显示,围绝经期女性出现心情低落、焦虑不安等负面情绪与雌激素水平下降有关,还进一步推论出雌激素水平的波动增加了女性罹患抑郁症的风险[25]。临床上应用雌激素补充疗法可以有效地缓解因雌激素分泌不足所导致的诸多症状,并且单独使用雌激素补充疗法还具有抗轻、中度 PDD 的作用[26,27]。另一方面,PDD 患者普遍存在脑内单胺类神经递质水平低下的症状[28,29]。目前选择性 5-HT 再摄取抑制剂是临床上应用较为广泛的抗抑郁药物,其能够通过抑制中枢神经系统对 5-HT 的再吸收作用,从而达到抗抑郁的目的,其中以盐酸氟西汀为代表性药物,同时也被作为重度 PDD 情绪发生的首选药物,故本实验的阳性药物选用戊酸雌二醇合盐酸氟西汀联合治疗。

本实验模型组大鼠海马中 BDNF、TrkB 蛋白表达量均明显低于假手术组,说明海马中 BDNF 蛋白表达量减少是可以诱发抑郁症。连续给药 28 天后,柴郁地仙方低、中、高剂量组均不同程度地增加海马 BDNF 和 TrkB 蛋白表达量,尤其中、高剂量组最为显著,达到阳性对照组疗效水平。这可能是其抗围绝经期抑郁症作用机制之一。

利益冲突:无。

参　考　文　献

[1] Weber MT, Maki PM, Mcdermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis [J]. J Steroid Biochemistry

Molec Biol, 2014, 142(7): 90 -98.
[2] 王睿, 王琪, 金明顺, 等. 白藜芦醇对围绝经期抑郁症模型小鼠行为学影响及机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 4(23): 132 -139.
[3] Duman RS, Monteggia LA. Neurotrophic model for stress-related mood disorders[J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(12): 1116 -1127.
[4] Ren W, Luan X, Zhang J, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and depression during methamphetamine withdrawal[J]. J Affective Disorders, 2017, 15(221): 165 -171.
[5] 高国庆, 肖玲, 王晓萍, 等. 氟西汀与艾司西酞普兰对大鼠抑郁样行为及海马 BDNF 基因表达的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(10): 865 -868.
[6] 赵伟, 孙国志. 不同种实验动物间用药量换算[J]. 畜牧兽医科技信息, 2010, 32(5): 52 -53.
[7] 林晓春, 李云鹏, 卞艳芳, 等. 大鼠旷场实验指标检测及参考值的探讨[J]. 毒理学杂志, 2010, 24(3): 224 -225.
[8] 曹利华, 苗明三. 基于围绝经期抑郁症临床病症特点的动物模型分析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1643 -1647.
[9] 李丽丽, 朱红梅. 柴郁地仙方对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及 HPG 轴的影响[J]. 中医药通报, 2016, 15(5): 64 -66.
[10] Aisa B, Elizalde N, Tordera R, et al. Effects of neonatal stress on markers of synaptic plasticity in the hippocampus: Implications for spatial memory[J]. Hippocampus, 2009, 19(12): 1222 -1231.
[11] 周胜红, 孙付军, 陈忠, 等. 补肾针刺法对围绝经期抑郁模型大鼠单胺类神经递质含量的调节[J]. 时珍国医国药, 2015, 9(26): 2299 -2301.
[12] 陈慧, 姚奏英, 卢俊明, 等. 中西药联合对围绝经期抑郁症患者单胺类神经递质的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(10): 2267 -2269.
[13] 李贺琦, 陈霞. 围绝经期综合征与神经递质(5 -羟色胺)相关性的临床研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(2): 375 -377.
[14] 许风全, 郑瑀, 许琳洁, 等. 加味二仙汤联合心理疏导对更年期抑郁症女性单胺类神经递质的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(7): 789 -794.
[15] 王海明, 杨明会, 李绍旦, 等. 补肾活血饮对帕金森伴发抑郁模型大鼠行为学及脑内 5-HT、NE 及 NPY 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(11): 1345 -1350.
[16] Björk Eriksson T. Neurogenesis in the adult human hippocampus[J]. Nature Med, 1998, 4(11): 1313 -1317.
[17] 周志华, 周海虹, 陆汎, 等. 不同配伍柴郁温胆汤对抑郁模型大鼠海马 CREB 和 BDNF 表达的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(22): 1947 -1950.
[18] 赛音朝克图, 白淑英, 景泉凯, 等. 蒙医三根平衡针对慢性应激抑郁模型大鼠海马神经元形态及 BDNF-CREB 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3667 -3670.
[19] 刘欢, 范丽娟, 丛慧芳. 丛慧芳从肝郁肾虚论治围绝经期抑郁症经验[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(12): 1184 -1184.
[20] 肖爱娇, 黄景斌, 庄剑青. 补益肝肾中药对更年期抑郁症大鼠模型行为学的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(12): 2975 -2977.
[21] 王联庆, 万金娥, 贾守凯. 更年期抑郁症从肝肾论治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 2(18): 189 -190.
[22] 洪燕珠, 李丽丽, 周海虹, 等. 柴郁地仙方治疗围绝经期抑郁症体会[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(2): 265 -266.
[23] 李丽丽, 周静, 王宏国, 等. 柴郁地仙方对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及神经递质的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(1): 69 -72.
[24] 周静, 黄淑琼, 李丽丽, 等. 柴郁地仙方对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(5): 66 -70.
[25] 钟智勇, 吴小立, 唐秀梅, 等. 围绝经期抑郁症患者躯体化症状与性激素水平的关系[J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(11): 918 -920.
[26] 吴南顺. 围绝经期抑郁激素替代疗法的研究进展[J]. 中国医药导报, 2016, 13(6): 38 -42.
[27] 李蓉. 戊酸雌二醇用于围绝经期及绝经后激素补充治疗65 例临床分析[J]. 医学综述, 2012, 18(15): 2503 -2504.
[28] Guicheney P, Leger D, Barrat J, et al. Platelet serotonin content andplasma tryptophan in peri- and postmenopausal women: variations with plasma oestrogen levels and depressive symptoms[J]. Eur J Clin Investigation, 1998, 18(3): 297 -304.
[29] Rajewska J, Rybakowski JK. Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test[J]. Progr Neuropsychopharm Biolog Psychiary, 2003, 27(4): 705 -709.

(收稿: 2017 -12 -04 在线: 2018 -11 -04)
责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶

中国中西医结合杂志