

颞脑解郁方对脑卒中大鼠模型边缘系统 脑源性神经营养因子的影响

李冬梅¹ 唐启盛² 赵瑞珍² 李小黎² 王 戈² 杨歆科²

摘要 **目的** 观察脑卒中大鼠边缘系统脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的演变趋势及颞脑解郁方对其干预作用。**方法** 选择雄性 Wistar 大鼠, 经 Open-Field 行为学评分后, 按随机数字表分为正常组、假手术组、多发脑梗塞 (multiple cerebral infarction, MCI) 组、卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 组、中药组、西药组, 其中正常组 6 只, 假手术组 7 只, 余每组各 10 只。正常组常规饲养。假手术组经颈外动脉推注 0.3 mL 生理盐水, 并灌胃蒸馏水。其余各组均采用同种系微栓子体外注入法, 由颈外动脉推注等剂量同种异体血栓栓子; PSD 组术后 7 日予 21 日慢性不可预知的温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 加孤养复制 PSD 模型; 中药组及西药组在 MCI 模型制备后, 分别予颞脑解郁方、尼莫地平干预 4 周。于干预第 1、2、4 周进行动态观察边缘系统 (海马、下丘脑、杏仁核) BDNF 变化及中药干预效果。**结果** BDNF 免疫组化染色结果显示, 与正常组同期比较, MCI 组 2、4 周海马、下丘脑及杏仁核 BDNF 表达降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), PSD 组 1~4 周各部位 BDNF 表达降低 ($P < 0.01$)。与 MCI 组同期比较, PSD 组 1~4 周各部位 BDNF 表达降低 ($P < 0.01$)。与 PSD 组同期比较, 中药组 1~4 周各部位 BDNF 表达升高 ($P < 0.01$)。**结论** 脑卒中大鼠存在 BDNF 改变, 颞脑解郁方能减慢此过程的进展。

关键词 脑卒中; 卒中后抑郁; 边缘系统; 脑源性神经营养因子; 颞脑解郁方

Effect of Yinao Jieyu Recipe on Brain Derived Neurotrophic Factor of the Limbic System in Post-Stroke Model Rats LI Dong-mei¹, TANG Qi-sheng², ZHAO Rui-zhen², LI Xiao-li², WANG Ge², and YANG Xin-ke² 1 Department of Cardiovascular Disease, Third Affiliated Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 2 Department of Encephalopathy, Third Affiliated Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029)

ABSTRACT **Objective** To observe the evolutionary tendency of brain derived neurotrophic factor (BDNF) of the limbic system in post-stroke model rats and the intervention effect of Yinao Jieyu Recipe (YJR). **Methods** Male Wistar rats were randomly divided into the normal control group ($n = 6$), the sham-operation group ($n = 7$), the multiple cerebral infarction (MCI) group ($n = 10$), the post-stroke depression (PSD) group ($n = 10$), the Chinese medicine (CM) treatment group ($n = 10$), and the Western medicine (WM) treatment group ($n = 10$) according to random digit table after open-field testing. Rats in the normal control group were routinely fed. 0.3 mL normal saline was intravenously pushing from the external carotid artery to rats in the sham-operation group, and distilled water administered to them by gastrogavage. Each dose allogenic microthrombi were *in vitro* pushed to rats in the rest groups from the external carotid artery. The PSD model was duplicated by 21-day chronic unpredictable mild stress (CUMS) and single cage feeding in the PSD group 7 days after surgery. After preparing models rats in the CM group and the WM group were administered with YJR and Nimodipine respectively for 4 successive

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30973740); 国家药监局中医药行业专项 (No. 20080709); 北京中医药大学自主选题项目 (No. 2014-JYBZZ-JS-065)

作者单位: 1. 北京中医药大学第三附属医院心血管科 (北京 100029); 2. 北京中医药大学第三附属医院脑病科 (北京 100029)

通讯作者: 唐启盛, Tel: 13661358869, E-mail: tangqisheng@263.net

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 08. 0988

weeks. Changes of BDNF and the intervention effect of YJR were observed at week 1, 2, and 4 after intervention. Results Immunohistochemical results of BDNF showed, compared with the normal control group, expression levels of BDNF in the hippocampus, hypothalamus, and amygdala decreased in the MCI group at week 2 and 4 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); expression levels of BDNF in each part decreased in the PSD group at week 1–4 ($P < 0.01$). Compared with the MCI group, expression levels of BDNF in each part decreased in the PSD group at week 1–4 ($P < 0.01$). Compared with the PSD group, expression levels of BDNF in each part increased in the CM group at week 1–4 ($P < 0.01$). Conclusion BDNF changes existed in post-stroke model rats, and YJR could slow down this progress.

KEYWORDS stroke; post-stroke depression; limbic system; brain derived neurotrophic factor; Yinnao Jieyu Recipe

脑卒中患者发病后可出现认知功能受损、思维迟滞、注意力下降和睡眠障碍等精神症状^[1]。卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)所表现的一系列临床症状是否由脑卒中后的精神症状群组发展演化而来?目前尚未见到相关报道。既往临床研究发现, PSD证候多数属于肾虚肝郁型,采用益肾调气中药治疗具有一定的疗效^[2]。早期干预,“既病防变”是中药优势之一。在该思路指导下,本研究通过复制多发脑梗塞模型(multiple cerebral infarction, MCI)、PSD模型,进行颞脑解郁方干预,动态观察大鼠脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的变化,为临床研究提供理论依据。

材料与方法

1 动物 清洁级雄性 Wistar 大鼠,6 月龄,体重(180 ± 20)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号:SCXK(京)2006-0009。

2 药物 颞脑解郁方(组方:刺五加 20 g 栀子 10 g 郁金 10 g 五味子 10 g 白芍 10 g 何首乌 20 g 柴胡 12 g 甘草 6 g,饮片由北京中医药大学中药鉴定教研室鉴定),颞脑解郁方使用前按照灌胃剂量煎药浓缩,浓度 0.62 g/mL,贮存于 4 °C 冰箱中备用,临用前加热;尼莫地平片(30 mg/片,拜耳医药保健有限公司,批号:6924147652011)。

3 试剂及仪器 兔抗 BDNF(武汉博士德生物工程有限公司,批号:BA0565-1);免疫组化染色试剂盒(福州迈新生物技术开发有限公司,批号:20061005);浓缩型 DAB 试剂盒(北京中山生物技术有限公司,批号:03012)。应激所用设备:大鼠黑白颠倒箱(自制)、大鼠夹尾瓶(自制)、冰水游泳用水箱(自制)、DF-206 型电热鼓风干燥箱(北京京通仪器厂)、TS-1 型脱色摇床(江苏海门市麒麟医用仪器厂)。模型制备所用设备:电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科

技有限公司)。石蜡切片机(德国 Leitz 公司);美国 Polyvar 万能显微镜(美国 AO 公司)。

4 分组、模型制备及干预方法 大鼠适应性喂养 1 周后禁水 24 h,选择 Open-Field 评分^[3]相近大鼠按随机数字表分为正常组、假手术组、MCI 组、PSD 组、中药组、西药组。其中正常组 6 只,假手术组 7 只,余每组各 10 只。正常组正常饲养。MCI 模型制备参照文献^[4,5],采用同种系微栓子体外注入法。首先制备自体血栓:大鼠左心室采血,于 80 °C 干燥箱内完全干燥,将干燥血凝块研细,过 200 μm 筛孔制成栓子。造模时以盐水配成 10 g/L 混悬液应用。动物应用 10%水合氯醛(400 mg/kg)麻醉成功后,常规消毒后颈正中切口,分离组织和筋膜,暴露左颈总、颈内、外动脉。暂时夹闭颈总动脉近心端,并结扎颈外动脉的远心端,由颈外动脉的近心端逆行推注 0.3 mL 混悬液入颈内动脉。立即打开颈总动脉恢复血流供应使栓子通过颈内动脉入大脑前、中动脉及其侧支,并结扎颈外动脉的近心端,缝合。24 h 后观察造模是否成功。判断标准为是否存在不同程度的四肢活动障碍。造模成功率约 85%。因手术造模,存在造模不成功或死亡的可能,需进行再次造模达到目标大鼠样本量。

假手术组:具体方法同 MCI 组模型制备方法,由颈外动脉推注等体积的生理盐水。

PSD 模型:参照唐启盛等^[6]方法复制 PSD 模型。MCI 造模后 1 周,单笼饲养,并于 21 日慢性不可预知的温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS):包括 3 次 24 h 禁食,3 次 24 h 禁水,3 次通宵照明,3 次 4 °C 冰水游泳 5 min,3 次 45 °C 烘箱热刺激 5 min,3 次夹尾 1 min,3 次高速水平振荡(160 次/min) 30 min。每日 1 次,轮流进行。

中药组、西药组:MCI 造模后分别灌胃颞脑解郁方[6.2 g/(kg·d),相当于临床成人用药剂量 6.3 倍]、尼莫地平片[9.45 mg/(kg·d),相当于临床成人用

药剂量 6.3 倍,临用前溶于蒸馏水中混匀]4 周。根据体重变化每周调整灌胃量。

5 检测指标及方法 采用免疫组化法检测 BDNF。各组大鼠分别在模型复制成功后 1、2、4 周予 10%水合氯醛(400 mg/kg)腹腔注射麻醉,打开胸腔经左心室插管到主动脉,剪开右心耳,先用 37 ℃生理盐水约 200 mL 快速冲洗至流出液为淡红色,再以 4%多聚甲醛灌注固定 30 min,速度先快后慢,当大鼠出现四肢及颈项部僵硬,立即断头取脑,放入盛有相同灌注液的瓶中固定 3 天后,70%、80%、90%、95%、100%乙醇常规梯度脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,冠状切片,片厚 6 μm。

5.1 免疫组化染色 采用 SABC 法,主要步骤如下:切片入 10 mL/L 甲醇 H₂O₂ 液,室温 30 min,蛋白酶消化,37 ℃ 30 min;滴加正常羊血清,室温 30 min,滴加兔抗 VEGF,4 ℃ 过夜,滴加生物素化二抗工作液,37 ℃ 2 h,滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液,37 ℃ 2 h;DAB 显色,脱水,透明,封片。

5.2 图像分析 用 Image-Pro Plus 真彩病理图像分析系统 (Version 5.0.1.11) 对免疫组织化学染色结果采集图像后分析。每组选取 3 张切片,每张切片在海马、下丘脑、杏仁核部位选取 3 个视野,共 9 个视野,采集图像时所选取部位保持一致,图像分析时,先选取阳性表达明显部位,规定阳性表达标准并保存后,以此作为指标分析标准,保证图像分析的均衡性。记录 BDNF 阳性细胞表达数,以细胞膜及胞浆棕黄色颗粒表达为阳性细胞。

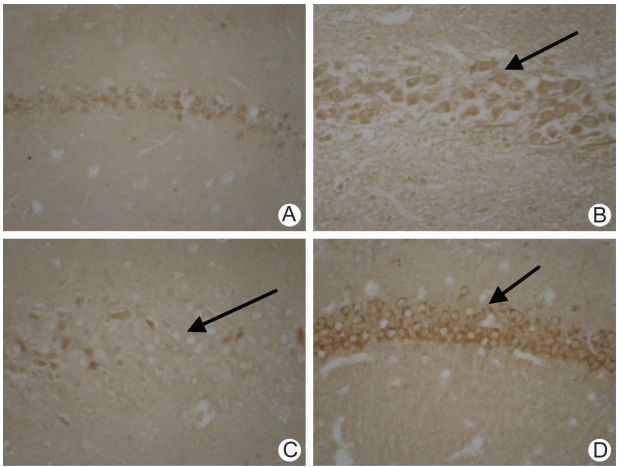
6 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件分析,实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个样本均数比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般状态比较 假手术组有 1 只大鼠在麻醉过程中死亡。进行 MCI 模型手术的大鼠 24 h 内死亡 6 只,考虑为急性脑梗塞或手术造模不耐受所致,余大鼠约有 40% 出现追尾、偏瘫、右侧肢体肌张力增高、竖毛现象。大鼠在手术后数小时内均能复苏。术后 1 周假手术组有竖毛现象,1 周后恢复正常,毛色光亮。部分模型组大鼠竖毛现象消失,但大部分大鼠竖毛现象持续,毛色晦暗。模型组部分大鼠有左侧眼部充血水肿现象,1 周内均消失。

2 各组大鼠各时间点海马 BDNF 表达比较 (图 1,表 1) 第 1 周假手术组大鼠海马阳性细胞排

列密集,呈带状分布;与正常组同期比较,PSD 组大鼠海马 BDNF 免疫反应减弱,且排列较紊乱;与 PSD 组同期比较,中药组大鼠 BDNF 阳性细胞数目增多。与本组 1 周比较,MCI 组 4 周海马 BDNF 表达降低 ($P < 0.01$),PSD 组 2、4 周 BDNF 表达降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与本组 2 周比较,PSD 组 4 周 BDNF 表达降低 ($P < 0.05$)。与正常组同期比较,MCI 组 2、4 周 BDNF 表达降低 ($P < 0.01$),PSD 组 1~4 周 BDNF 表达降低 ($P < 0.01$)。与 MCI 组同期比较,PSD 组 1~4 周 BDNF 表达降低 ($P < 0.01$),西药组及中药组 4 周 BDNF 表达升高 ($P < 0.01$)。与 PSD 组同期比较,中药组 1~4 周 BDNF 表达升高 ($P < 0.01$)。



注:A 为假手术组;B 为 MCI 组;C 为 PSD 组;D 为中药组;箭头所指为阳性细胞

图 1 各组大鼠第 1 周海马 BDNF 表达 (DAB, ×400)

表 1 各组大鼠各时间点海马 BDNF 表达比较 (个/μm², $\bar{x} \pm s$)

组别	n	海马 BDNF		
		1 周	2 周	4 周
正常	6	37 ± 5	40 ± 5	35 ± 7
假手术	7	39 ± 8	37 ± 6	34 ± 5
MCI	10	36 ± 6	30 ± 5 [▲]	24 ± 4 ^{**▲}
PSD	10	18 ± 4 ^{▲○}	13 ± 4 ^{*▲○}	8 ± 3 ^{**▲○}
西药	10	35 ± 5	32 ± 4	34 ± 5 [○]
中药	10	38 ± 7 [●]	36 ± 4 [●]	34 ± 4 ^{○●}
F			13	20
P			0.00	0.00

注:与本组 1 周比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组 2 周比较,△ $P < 0.05$;与正常组同期比较,▲ $P < 0.01$;与 MCI 组同期比较,○ $P < 0.01$;与 PSD 组同期比较,● $P < 0.01$

3 各组大鼠各时间点下丘脑 BDNF 表达比较 (图 2,表 2) 第 1 周 PSD 组大鼠下丘脑 BDNF 免疫反应减弱,阳性细胞数减少。与本组 1 周比较,MCI 组及 PSD 组 2、4 周下丘脑 BDNF 表达降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与正常组同期比较,MCI 组 2、4 周 BDNF

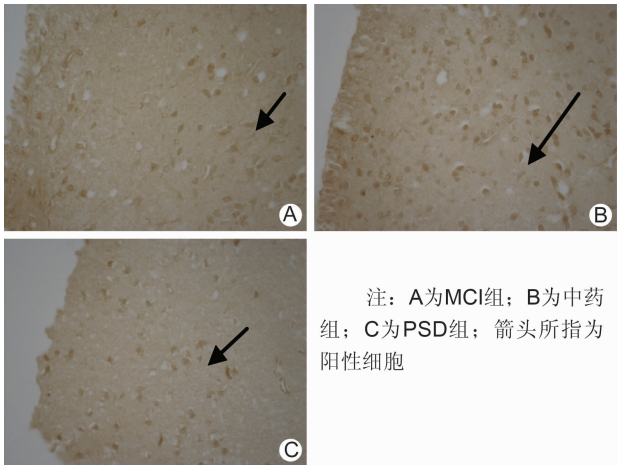
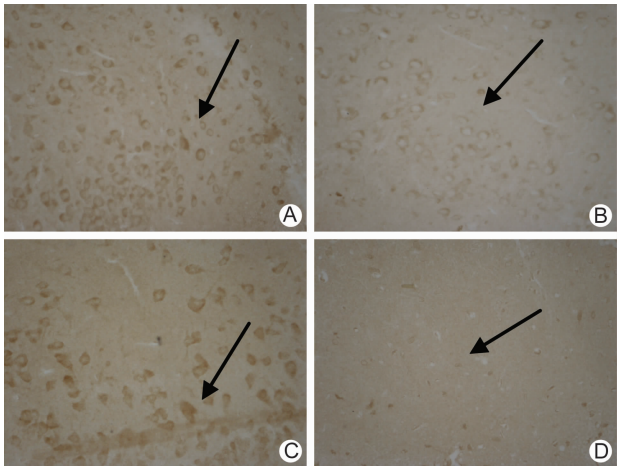


图2 各组大鼠第1周下丘脑 BDNF 表达 (DAB, ×400)

表2 各组大鼠各时间点下丘脑 BDNF 表达比较 (个/μm², $\bar{x} \pm s$)

组别	n	下丘脑 BDNF		
		1 周	2 周	4 周
正常	6	29 ± 5	34 ± 4	31 ± 5
假手术	7	32 ± 4	35 ± 6	29 ± 6
MCI	10	28 ± 5	21 ± 5*△	18 ± 3**△
PSD	10	14 ± 4△▲	9 ± 2*△▲	5 ± 3**△▲
西药	10	27 ± 4	30 ± 5▲	27 ± 5▲
中药	10	28 ± 5○	32 ± 5▲○	30 ± 5▲○
F			11	13
P			0.00	0.00

注:与本组 1 周比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与正常组同期比较,△ $P < 0.01$;与 MCI 组同期比较,▲ $P < 0.01$;与 PSD 组同期比较,○ $P < 0.01$



注:A 为正常组;B 为 MCI 组;C 为中药组;D 为 PSD 组;箭头所指为阳性细胞

图3 各组大鼠第4周杏仁核 BDNF 表达 (DAB, ×400)

表达降低($P < 0.01$),PSD 组 1~4 周 BDNF 表达降低($P < 0.01$)。与 MCI 组同期比较,PSD 组 1~4 周 BDNF 表达降低($P < 0.01$),西药组及中药组 2、4 周

BDNF 表达升高($P < 0.01$)。与 PSD 组同期比较,中药组 1~4 周 BDNF 表达升高($P < 0.01$)。

4 各组大鼠各时间点杏仁核 BDNF 表达比较(图 3,表 3) 第 4 周正常组大鼠杏仁核阳性细胞排列密集;与正常组比较,PSD 组、MCI 组大鼠 BDNF 阳性细胞数减少;与 PSD 组、MCI 组比较,中药组大鼠 BDNF 阳性细胞数增多,免疫反应明显增强。与本组 1 周比较,MCI 组及 PSD 组 4 周杏仁核 BDNF 表达降低($P < 0.01$)。与本组 2 周比较,MCI 组 4 周 BDNF 表达降低($P < 0.01$)。与正常组同期比较,MCI 组 2、4 周 BDNF 表达降低($P < 0.01$, $P < 0.05$);PSD 组 1~4 周 BDNF 表达降低($P < 0.01$)。与 MCI 组同期比较,PSD 组 1~4 周 BDNF 表达降低($P < 0.01$);中药组、西药组 4 周 BDNF 表达升高($P < 0.01$)。与 PSD 组同期比较,中药组、西药组 1~4 周 BDNF 表达升高($P < 0.01$)。

表3 各组大鼠各时间点杏仁核 BDNF 表达比较 (个/μm², $\bar{x} \pm s$)

组别	n	杏仁核 BDNF		
		1 周	2 周	4 周
正常	6	39 ± 7	38.5 ± 5	41 ± 6
假手术	7	42 ± 5	39 ± 5	38 ± 4
MCI	10	36 ± 4	31 ± 5▲	20 ± 5*△▲
PSD	10	14 ± 4▲▲○	10 ± 3▲▲○	6 ± 3*▲▲○
西药	10	37 ± 7●	35 ± 5●	35 ± 5○●
中药	10	34 ± 6●	34 ± 5●	31 ± 6○●
F			13	5
P			0.00	0.00

注:与本组 1 周比较,* $P < 0.01$;与本组 2 周比较,△ $P < 0.01$;与正常组同期比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与 MCI 组同期比较,○ $P < 0.01$;与 PSD 组同期比较,● $P < 0.01$

讨 论

脑卒中不但引起氧化应激、自由基及兴奋性氨基酸等损害性因子的释放,而且还能诱导神经生长相关蛋白表达,作用于神经元赖以生存的微环境内,并与神经元表面的相应受体结合。本实验采用的同种系体外微栓子注入法制备的 MCI 模型是局灶性脑缺血的标准模型,能更好地模拟临床。

BDNF 是脑内重要的神经营养因子之一,具有维持多类神经元存活并直接促进轴突生长的作用。另外,BDNF 还可增强突触间经典递质的释放,从而加强突触联系,影响神经元的可塑性。前期实验研究发现,PSD 大鼠海马、皮层 BDNF 及酪氨酸受体激酶 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 阳性细胞数减少,活性减弱^[6]。张伟骏等^[8]实验研究发现 PSD 模型大鼠中脑注射 BDNF 可提高单胺能系统的活性;

BDNF 对 5-HT、DA 神经元具有营养、支持及保护作用,同时它能增强突触联系,影响神经元的可塑性和神经递质、神经营养因子的合成^[9]。多种抗抑郁药如 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs)、单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)均可增加脑内 BDNF mRNA 的表达,上调内源性 BDNF 水平^[9]。亦有临床试验证明,血清 BDNF 在 36 例 PSD 患者中有明显下降^[11]。总之,通过上调 BDNF 水平能达到抗抑郁的作用,揭示了抗抑郁治疗的新机制。

唐启盛教授根据既往临床及动物实验研究提出了 PSD 的肾虚肝郁以肾虚为根本的病机理论^[12]。治疗中以益肾疏肝并重。肾虚精亏是 PSD 的内在因素,肝郁是其基本病机。研究结果表明颞脑解郁方可改善 PSD 模型大鼠抑郁行为学指标,作用途径与调节单胺递质及其受体功能、神经元细胞因子有关^[13,14]。吴铮等^[15]发现刺五加可抑制缺血再灌注小鼠脑组织过氧化物的产生,考虑刺五加可能有保护神经元、抑制线粒体自由基的产生的作用。葛许华等^[16]发现,刺五加皂甙可改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力。杨春林等^[17]用大剂量郁金复方治疗精神分裂症,显示了郁金可能有保护性中枢抑制作用。本实验通过观察模型大鼠 BDNF 免疫组化染色结果,进一步探讨脑血管病后边缘系统 BDNF 的变化及颞脑解郁方的干预作用。研究显示尼莫地平对卒中后抑郁有较好的治疗作用^[18],故本实验选用该药作为对照药。结果显示:海马区、下丘脑、杏仁核区 BDNF 1、2、4 周表达逐渐降低, MCI 组表达较 PSD 组升高。提示脑卒中后大鼠 BDNF 表达降低,且 PSD 受损程度较重。结合早期实验结果发现脑卒中模型大鼠早期出现的精神症状有向 PSD 转化的趋势^[19],而颞脑解郁方能够改善模型大鼠的症状,阻断其演变进程,且能调节模型大鼠边缘系统 BDNF 的表达。表明通过促进边缘系统神经元的修复和再生,可阻断精神症状演变成 PSD,从而达到“既病防变”的目的,这可能是颞脑解郁方对脑卒中后精神症状起到早期干预作用的机制。本研究仅通过对实验动物模型进行了初步探讨,尚需大量动物实验及临床研究验证。

参 考 文 献

- [1] 李冬梅,唐启盛,李小黎,等. 脑卒中后大鼠模型精神症状组群的改变及中药的干预作用[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(6): 391-395.
- [2] 赵晶,唐启盛,裴清华,等. 颞脑解郁方治疗抑郁肾虚肝郁型的临床疗效观察[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(1): 61-63.
- [3] Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implication for a model depression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1981, 5(2): 247-251.
- [4] Kaneko D, Nakamura N, Ogawa T. Cerebral infarction in rats using homologous blood emboli: development of a new experimental model[J]. *Stroke*, 1985, 16(1): 76-84.
- [5] 陈俊抛,田时雨,于微微,等. 多发性脑梗塞痴呆动物模型的研究[J]. 中华神经精神科杂志, 1994, 27(5): 311-312.
- [6] 唐启盛,罗斌,司银楚,等. 脑出血后抑郁状态动物模型的建立[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(1): 16-19.
- [7] 赵瑞珍,唐启盛,赵晶,等. 颞脑解郁方对抑郁模型大鼠脑内 GFAP、bFGF、BDNF 的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 34(12): 823-825, 831.
- [8] 张伟骏,陈眉,裘涛. 活血祛瘀解郁法对卒中后抑郁症大鼠海马基因 BDNF 表达的研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(7): 1410-1411.
- [9] Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and mood disorder[J]. *Nippon Shinkei Shishin Yakurigaku Zasshi*, 2010, 30(5-6): 181-184.
- [10] Altar CA. Neurotrophins and depression[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1999, 20(2): 59-61.
- [11] Zhou Z, Lu T, Xu G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with post-stroke depression but not with BDNF gene Val66 Met polymorphism[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(2): 185-189.
- [12] 唐启盛主编. 抑郁障碍中西医基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 251-253.
- [13] 王娣,唐启盛,侯秀娟. 脑缺血后抑郁大鼠皮层及海马 IP3 表达及中药的干预作用[J]. 山西中药, 2009, 25(2): 39-41.
- [14] 李侠,唐启盛,侯秀娟,等. 脑卒中后抑郁模型大鼠脑单胺递质变化及中药颞脑解郁方的干预作用[J]. 中国临床康复, 2006, 10(47): 49-51.
- [15] 吴铮,邢东明,孙虹,等. 刺五加对缺血再灌注脑自由基产生及神经元的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(6): 29-31.
- [16] 葛许华,顾永健,姜正林,等. 刺五加皂甙对大鼠血管性痴呆的防治作用[J]. 中国临床康复, 2004, 8(34): 7734-7735.
- [17] 杨春林,曹春芳,吴火根,等. 复方金蒲丹治疗精神分裂症的临床观察[J]. 中国医药学报, 1992, 7(2): 30-31.
- [18] 张维,宿长军,吴海霞,等. 尼莫地平对卒中后抑郁患者认知功能的临床研究[J]. 吉林医学, 2011, 32(5): 878-880.
- [19] 王戈,唐启盛,李小黎,等. 脑卒中后大鼠行为学的动态变化及中药颞脑解郁方的干预作用[J]. 四川中医, 2012, 33(10): 33-35.

(收稿:2014-03-07 修回:2015-05-23)