

逍遥散对 CUMS 模型大鼠行为学及 血浆内单胺类神经递质的影响

贾广成^{1,2}, 郑兴宇^{1,2}, 周玉枝¹, 田俊生¹, 秦雪梅^{1*}

(1. 山西大学中医药现代研究中心, 太原 030006; 2. 山西大学化学化工学院, 太原 030006)

[摘要] **目的:**研究逍遥散对慢性温和不可预知应激(CUMS)模型大鼠的行为学及血浆内单胺类神经递质含量的影响。**方法:**以逍遥散和两种阳性药(盐酸氟西汀和文拉法辛)为干预药物,应用慢性温和不可预知应激对大鼠进行为期3周的造模,在造模的同时给予实验药物。3周后停止刺激,但继续给药1周。实验过程中,定期测定大鼠体重、糖水偏爱比,以及穿越格数、直立次数和静止时间等。于第29天处死大鼠,采集血样。采用高效液相色谱-荧光检测法,测定各组大鼠血浆中去甲肾上腺素(NA)及5-羟色胺(5-HT)的含量。**结果:**与空白组比较,模型组大鼠造模3周体重增长缓慢($P < 0.01$),活动次数明显减少($P < 0.01$),糖水偏爱比显著降低($P < 0.05$);而与模型组比较,连续给药4周,逍遥散高剂量组($92.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、中剂量组($46.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)以及阳性对照组均能明显增加大鼠体重和行为活动量($P < 0.01$),逆转模型大鼠糖水偏爱百分比的降低($P < 0.05$)。连续给药4周,逍遥散高、中、低($23.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)剂量组以及文拉法辛组能明显提高模型大鼠血浆NA含量($P < 0.05$)。**结论:**逍遥散对CUMS抑郁模型大鼠表现出抗抑郁作用,且可能与提高模型大鼠血浆中NA含量有关。

[关键词] 逍遥散;慢性温和不可预知应激(CUMS);抗抑郁;血浆;神经递质

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)06-0136-05

Effect of Xiaoyaosan on Chronic Unpredictable Mild Stress Model in Rats

JIA Guang-cheng^{1,2}, ZHENG Xing-yu^{1,2}, ZHOU Yu-zhi¹, TIAN Jun-sheng¹, QIN Xue-mei^{1*}

(1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China;

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Xiaoyaosan on changes of behavior and plasma monoamine neurotransmitters on chronic unpredictable mild stress (CUMS) model in rats. **Method:** The stimulus on CUMS model lasted 3 weeks. At the beginning of stimulus, the rats were treated with the decoction of Xiaoyaosan or two positive drugs (fluoxetine and cultural venlafaxine) for 4 weeks. During the experiment, body weight, the percentage of sucrose preference and data of open-field test (including ambulation numbers, rearing numbers, immobility time) were detected, which was to evaluate the anti-depression action of Xiaoyaosan. In the 4th week, all rats were decapitated after the last treatment, then blood was immediately isolated for detecting the concentration of NA and 5-HT by HPLC - fluorescence detection. **Result:** After 3 weeks of CUMS procedure, body weight, number of activities and percentage of sucrose preference of the rats in model group decreased significantly compare with control group ($P < 0.01$ and $P < 0.05$, respectively). Continually administrated for 4 weeks, the body weight,

[收稿日期] 20100906(010)

[基金项目] 科技部国际合作项目(2008DFA30430);国家自然科学基金项目(30772759);国家自然科学基金项目(30901960);山西省科技厅/国际科技合作项目(2008081043)

[第一作者] 贾广成, 硕士研究生, 从事中医药代谢组学研究, E-mail: 200922909002@mail.sxu.cn

[通讯作者] * 秦雪梅, 博士, 教授, 从事中药质量控制与活性成分研究、中医药代谢组学研究, Tel: 0351-7011202, E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

activity times and percentage of sucrose preference in the model group treated with Xiaoyaosan ($92.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ and $46.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) increased significantly ($P < 0.01$ and $P < 0.05$, respectively) compared with model group. Continuous treatment of 92.5 , $46.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ and $23.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Xiaoyaosan for 4 weeks could increase the concentration of NA in plasma ($P < 0.05$). **Conclusions:** It suggested that Xiaoyaosan had the antidepressant effect and the anti-depression effect was possibly related to increasing the concentration of NA in plasma.

[**Key words**] Xiaoyaosan; chronic unpredictable mild stress; anti-depression; plasma; neurotransmitter

逍遥散方出自宋代《太平惠民和剂局方》,为调和肝脾的经世名方。主要针对肝郁、血虚、脾虚之杂症,而集疏、养、柔于一方,有调肝治郁之妙^[1]。现代临床应用及实验研究均显示该方有确切的预防和治疗抑郁症的作用^[2]。研究表明,抑郁症的病理改变主要表现在中枢神经系统内的单胺类神经递质,例如去甲肾上腺素(NE)和 5-羟色胺(5-HT)的功能减低^[3-4]。然而,大多数测定单胺类神经递质的方法都是以脑组织为研究对象,这在临床应用中受到了很大的限制。因此,本研究采用大鼠慢性温和不可预知应激(CUMS)模型,观察逍遥散对模型大鼠行为学指标及血浆中单胺类神经递质含量的影响,以期对抑郁症临床诊断及逍遥散抗抑郁临床疗效评价提供新的参考方法。

1 材料

1.1 动物 Sprague-Dawley (SD) 成年雄性健康大鼠,清洁级,体重 $180 \sim 200 \text{ g}$,中国药品生物制品检定所动物实验中心提供。动物许可证 SCXK(京) 2005-0004。动物自然昼夜节律光照,适应 1 周后进行实验。

1.2 试剂与试药 逍遥散方出自《太平惠民和剂局方》,由柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、炙甘草、薄荷、生姜等组成。以上药材均购于山西省华阳药业有限公司,经山西大学中医药现代研究中心主任秦雪梅教授鉴定。

逍遥散水煎剂,按逍遥散各药材剂量配比称取药材,加入 10 倍量的水,浸泡 1 h,回流提取 3 次(10 倍量水 2 h,8 倍量水 1.5 h,6 倍量水 0.5 h),合并提取液,浓缩,减压干燥得干浸膏,备用,用时折算成生药量进行配制。

盐酸氟西汀胶囊(Eli Lilly and Company Limited 批号 A338350);盐酸文拉法辛胶囊 批号 071104,(成都大西南制药股份有限公司);使用前用蒸馏水配成相应浓度药液。

去甲肾上腺素(NA,购于中国药品生物制品检

定所);5-羟色胺(5-HT,购于中国药品生物制品检定所),分别配成 1.5618 , $0.5778 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品溶液。

1.3 仪器 高效液相色谱仪(Agilent 1200),荧光检测器(Agilent 1200);BL-420 E 药理生理实验多用具(蚌埠医学院无线电二厂);大鼠旷场行为测试箱(自制,长宽高为 $100 \text{ cm} \times 100 \text{ cm} \times 80 \text{ cm}$,底部等分为 25 个 $20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$ 小格)。

2 方法

2.1 动物分组与给药 大鼠适应性饲养 1 周,期间进行旷场实验和糖水训练,根据体重和旷场实验结果将大鼠随机分为 7 组,每组 8 只,即空白对照组(NS)、模型组(MS),模型 + 逍遥散水煎剂高剂量组(HX, $92.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、模型 + 逍遥散水煎剂中剂量组(MX, $46.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、模型 + 逍遥散水煎剂低剂量组(LX, $23.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。阳性对照组,即模型 + 盐酸氟西汀组(YB, $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)和模型 + 文拉法辛组(YW, $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。

除空白对照组外,其余各组均单笼饲养并实施造模程序,造模时间为 21 d。造模开始后同时 ig 给药,药物组给予相应浓度药液,模型组及空白对照组给予等体积生理盐水,每天 1 次,连续 4 周。

2.2 慢性温和不可预知应激模型的建立 参照文献 Willner 等^[5-6]的方法并加以改进,采用慢性轻度不可预见性的温和刺激结合孤养的造模方法。刺激因子包括禁食、禁水、 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰水游泳、 $50 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 热应激、夹尾、电击足底、潮湿垫料和倾斜 45° 、束缚应激、陌生物品、噪音刺激。每日随机给予 1 种刺激,每种刺激累计使用 2~3 次,持续 21 d。之后给与 1 周的恢复期,即只给予药物,不进行刺激。

2.3 旷场实验 参照文献[7]稍作改进,将大鼠放入自制旷场实验箱的中心位置,适应 2 min 后,观察后 4 min 内大鼠的穿越格数、直立次数以及静止时间。分别于实验前以及实验开始后第 1, 21, 28 d 进行旷场试验。

2.4 糖水偏爱实验 参照文献[7]并稍作改进,造模前 1 周首先对大鼠进行 2 次 1% 糖水偏好训练(每个鼠笼放置事先定量的 2 个水瓶:1 瓶纯水、1 瓶 1%糖水,喂水 1 h 后撤除)。于 CUMS 程序开始前进行第 1 次糖水消耗量测试(即基线测定)。造模开始后分别在第 1,21,28 天测定大鼠 1%糖水消耗量并计算糖水偏爱比。糖水偏好训练和测试均在大鼠禁水 24 h 后进行。以大鼠糖水偏爱比[(1%糖水消耗量/总液体消耗量)×100%]为评价指标。

2.5 大鼠血浆中 NA 和 5-HT 含量的测定

2.5.1 采集血样 实验第 29 天大鼠股动脉取血,置于肝素钠抗凝管中,摇匀。3 000 r·min⁻¹,4 ℃离心 5 min 取上清液,12 000 r·min⁻¹,4 ℃再次离心 5 min,取上清液,保存于-80 ℃冰箱。

2.5.2 样品处理 血浆样品放至室温后摇匀,取 100 μL,置于 EP 管中,加入 250 μL 乙腈,12 000 r·min⁻¹,4 ℃离心 10 min,取上清液过 0.45 μm 孔径微孔滤膜,进样量 20 μL。

2.5.3 色谱条件 色谱柱为 Diamonsil C₁₈ (4.6 mm ×200 mm,5 μm)柱;流动相为甲醇-缓冲液(含 40 mmol·L⁻¹醋酸钠、30 mmol·L⁻¹柠檬酸、0.2 mmol·L⁻¹ EDTA-2 Na,0.4 mmol·L⁻¹ 辛烷磺酸钠, pH 3.8) (14:86),流速 1.0 mL·min⁻¹;荧光检测波长 λ_{EX} = 280 nm,λ_{EM} = 330 nm;柱温 30 ℃。

2.6 统计学处理 运用 SPSS11.5 软件,采用单因素方差分析及 *t* 检验进行统计,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 *P* < 0.05 为差异有显著性。

3 结果

3.1 对 CUMS 模型大鼠体重的影响 由表 1 可见,与空白对照组比较,模型组大鼠在造模 3 周后其体重增长明显减少(*P* < 0.01),提示 CUMS 程序的应用已引起动物食欲低下,抑制动物的生长。与模型组比较,连续给药 4 周,逍遥散高、中剂量组均能使大鼠体重增长明显增加(*P* < 0.01)。连续给药 4 周,逍遥散高、中剂量组与阳性对照组比较,体重变化无显著性差异。

表 1 逍遥散对 CUMS 模型大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	体重/g		
		1 d	21 d	28 d
空白对照	—	239.8 ± 9.9	314.1 ± 28.3 ²⁾	316.1 ± 29.9 ¹⁾
模型	—	235.6 ± 18.2	262.1 ± 24.7	268.4 ± 15.9
文拉法辛	0.050	239.9 ± 16.7	303.6 ± 26.3 ¹⁾	297.9 ± 22.3 ¹⁾
盐酸氟西汀	0.012	242.8 ± 12.3	312.6 ± 29.2 ²⁾	299.7 ± 22.5 ¹⁾
逍遥散	92.5	239.1 ± 16.8	315.3 ± 27.5 ²⁾	316.6 ± 24.5 ²⁾
	46.3	231.0 ± 5.9	306.5 ± 12.6 ²⁾	313.3 ± 13.8 ²⁾
	23.1	236.9 ± 12.5	289.2 ± 26.4	284.1 ± 23.5

注:与模型组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01(表 2~6 同)。

3.2 对 CUMS 模型大鼠旷场实验的影响 连续造模 3 周后,与空白对照组比较,模型组大鼠穿越格数和直立次数明显减少(*P* < 0.01),静止时间明显延长(*P* < 0.01)。提示 CUMS 程序的应用已引起动物运动能力和探索能力下降,抑制动物的活动量。本次研究所采用的 CUMS 造模程序成功地复制了大鼠抑郁模型。连续给药 3 周后,与模型组比较,逍遥散各剂量组均对行为学有不同程度的改善,逍遥散高、中剂量组能明显提高大鼠的行为活动能力(*P* < 0.05)。再经过 1 周恢复期后,各给药组行为学指标与模型组比较,差异有所减小。表明消除刺激可缓解大鼠抑郁状态。与阳性对照组比较,连续给药 4 周,逍遥散高、中剂量组均在行为学指标上无显著性

差异,说明逍遥散治疗效果已接近阳性药,具有良好的抗抑郁作用。结果见表 2~4。

3.3 对 CUMS 模型大鼠糖水偏爱比的影响 与空白对照组比较,模型组大鼠在造模 3 周后糖水偏爱比明显下降(*P* < 0.05),提示 CUMS 程序对动物奖赏反应性的抑制,已引起动物快感缺乏。与模型组比较,连续给药 4 周,逍遥散高、中剂量组表现出提高大鼠糖水偏爱比的作用(*P* < 0.05),提示逍遥散高、中剂量组可逆转模型组大鼠糖水偏爱比的降低。与阳性药对照组比较,连续给药 4 周,逍遥散高、中剂量组在大鼠糖水偏爱比指标上无显著性差异,显示逍遥散具有良好的抗抑郁作用。实验结果见表 5。

表 2 逍遥散对 CUMS 模型大鼠 4 min 内穿越格数的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	穿越格数/格		
		1 d	21 d	28 d
空白对照	—	71.50 ± 37.96	47.00 ± 12.06 ²⁾	55.83 ± 23.78 ¹⁾
模型	—	90.13 ± 17.43	13.87 ± 9.53	22.37 ± 13.90
文拉法辛	0.050	64.83 ± 25.26	34.33 ± 40.56 ¹⁾	39.63 ± 9.79
盐酸氟西汀	0.012	64.50 ± 27.19	20.83 ± 19.88 ¹⁾	36.33 ± 32.20
逍遥散	92.5	80.83 ± 14.63	27.83 ± 39.14 ¹⁾	27.16 ± 21.02
	46.3	53.17 ± 7.62	32.00 ± 28.64 ²⁾	45.66 ± 25.35
	23.1	88.00 ± 27.05	22.13 ± 18.73	40.16 ± 23.29

表 3 逍遥散对 CUMS 模型大鼠 4 min 内直立次数的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	直立数/次		
		1 d	21 d	28 d
空白对照	—	11.66 ± 6.83	5.66 ± 2.42 ²⁾	8.17 ± 7.08 ¹⁾
模型	—	13.30 ± 4.52	0.67 ± 0.81	1.87 ± 1.55
文拉法辛	0.050	14.00 ± 5.76	5.56 ± 3.57 ¹⁾	7.83 ± 3.31 ¹⁾
盐酸氟西汀	0.012	12.67 ± 3.26	1.33 ± 1.75	4.67 ± 2.25 ¹⁾
逍遥散	92.5	16.50 ± 6.22	5.50 ± 5.71 ¹⁾	5.83 ± 3.18 ¹⁾
	46.3	9.50 ± 3.44	4.67 ± 2.65 ¹⁾	6.50 ± 2.34 ¹⁾
	23.1	17.22 ± 8.77	3.22 ± 3.03	5.16 ± 1.72 ¹⁾

表 4 逍遥散对 CUMS 模型大鼠 4 min 内静止时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	静止时间/s		
		1 d	21 d	28 d
空白对照	—	18.60 ± 44.42	10.52 ± 19.12 ²⁾	14.00 ± 28.22
模型	—	0.14 ± 0.39	159.11 ± 84.83	50.52 ± 56.62
文拉法辛	0.050	20.93 ± 41.56	73.06 ± 60.55 ¹⁾	21.54 ± 25.39
盐酸氟西汀	0.012	9.51 ± 14.04	18.40 ± 49.78 ¹⁾	27.29 ± 21.10
逍遥散	92.5	23.29 ± 21.15	77.91 ± 53.88	23.46 ± 34.60
	46.3	28.82 ± 27.10	39.20 ± 34.43 ¹⁾	26.13 ± 33.54
	23.1	17.41 ± 8.05	127.45 ± 86.84	49.36 ± 61.56

表 5 逍遥散对 CUMS 模型大鼠糖水偏爱率的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	糖水偏爱率/%		
		1 d	21 d	28 d
空白对照	—	79.7 ± 32.2	79.0 ± 7.1 ¹⁾	79.6 ± 8.9 ⁻¹⁾
模型	—	73.7 ± 11.8	54.3 ± 4.9	55.0 ± 9.6
文拉法辛	0.050	76.4 ± 10.2	81.7 ± 10.4 ¹⁾	86.3 ± 5.6 ¹⁾
盐酸氟西汀	0.012	69.0 ± 60.5	85.0 ± 4.5 ¹⁾	74.4 ± 10.4 ¹⁾
逍遥散	92.5	67.1 ± 9.4	75.0 ± 10.4 ¹⁾	73.8 ± 13.7 ¹⁾
	46.3	72.3 ± 24.6	87.0 ± 15.3 ¹⁾	80.5 ± 7.7 ¹⁾
	23.1	79.7 ± 15.9	64.1 ± 14.9 ¹⁾	69.5 ± 11.2

3.4 对 CUMS 模型大鼠血浆中单胺类神经递质含量的影响 由表 6 可见,在造模 3 周及恢复 1 周后,与空白组比较,模型组大鼠血浆中 NA 含量明显下降($P < 0.01$),而对血浆中 5-HT 影响不明显。连续给药 4 周后,与模型组比较,逍遥散高、中剂量组均能显著提高模型大鼠血浆中 NA 含量($P < 0.01$),其

含量与阳性药文拉法辛组水平相当。

4 讨论

应用慢性温和和不可预知应激对大鼠进行为期 3 周的造模,造模的同时给予实验药物。考虑到中药愈后调理的重要性,在原有 CUMS 模型的基础上,增加 1 周的恢复期,即只给予药物,不进行刺激。以便

表 6 逍遥散对 CUMS 大鼠血浆中神经递质含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)			
组别	剂量/g·kg ⁻¹	NA/mg·L ⁻¹	5-HT/mg·L ⁻¹
空白对照	—	1.39 ± 0.20 ²⁾	0.35 ± 0.08
模型	—	0.43 ± 0.03	0.30 ± 0.10
文拉法辛	0.050	1.12 ± 0.28 ²⁾	0.34 ± 0.05
盐酸氟西汀	0.012	0.53 ± 0.10	0.35 ± 0.08
逍遥散	92.5	1.23 ± 0.25 ²⁾	0.33 ± 0.11
	46.3	1.16 ± 0.22 ²⁾	0.36 ± 0.09
	23.1	1.03 ± 0.25 ²⁾	0.27 ± 0.07

更准确地对药效进行评价。与此同时,考察本次研究所采用的 CUMS 模型的稳定性。实验研究表明,3 周后停止刺激,继续给药 1 周,模型大鼠行为学及其他观察指标相对于 21 d 均有不同程度的改善;与空白对照组比较,模型大鼠的行为学指标仍表现出低下($P<0.05$),提示了本次研究所采用的 CUMS 模型的有效性和持续性。

盐酸氟西汀和文拉法辛是目前治疗抑郁症最常见的两种药物,文拉法辛是一种新型结构的苯乙胺抗抑郁药,其作用机制是 5-HT 和 NA 双重再摄取强抑制剂^[8]。盐酸氟西汀是选择性 5-HT 再摄取抑制剂^[9]。连续给药 4 周,逍遥散水煎液高、中、低剂量组其大鼠血浆中 NA 含量与阳性对照药文拉法辛组水平相当;而盐酸氟西汀组与模型组比较,大鼠血浆中 NA 含量无显著性差异,提示逍遥散抗抑郁作用机制可能与文拉法辛相似。

抑郁症的发病机制复杂,故对于逍遥散的抗抑郁作用机制的研究可能涉及很多方面。有文献报道^[10],研究人员综合运用高剂量阿朴吗啡导致体温下降试验,5-羟色胺酸(5-HTP)诱导甩头行为试验以及高效液相色谱-电化学检测法测定小鼠下丘脑、皮层、海马等脑内单胺类递质及其代谢产物含量等方法,对从逍遥散基础上开发出来的“解郁丸”抗抑郁作用机制进行了初步研究,实验结果提示解郁丸抗抑郁作用机制可能与调节不同脑区的 5-HT、NE 等神经递质有关。

逍遥散作为调肝治郁的经世名方,现代临床及实验研究均显示该方有确切的抗抑郁作用^[2],但其作用机制尚不清楚。本课题组对于逍遥散的研究是一个持续的过程,并且已做了大量的前期研究工作,为逍遥散的深入研究提供了可靠的支撑。

基于模型大鼠体重、行为学、糖水偏爱百分比及血浆内单胺类神经递质含量的变化,本次研究所采用的 CUMS 造模程序成功地复制了大鼠抑郁模型。

逍遥散连续给药 4 周,对模型大鼠行为学的异常变化有明显的对抗效应,且能显著提高模型大鼠血浆中 NA 含量,其含量与阳性药文拉法辛组水平相当。以上实验结果表明逍遥散对 CUMS 抑郁模型大鼠表现出抗抑郁作用,且可能与提高模型大鼠血浆中 NA 含量有关。本研究对于抑郁症的临床诊断以及逍遥散抗抑郁作用药效评价有一定参考价值。

[参考文献]

[1] 阎兆君,彭伟. 难病奇方系列丛书——逍遥散[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:241.

[2] Dai Y T, Li Z Y, Xue L M, et al. Metabolomics study on the antidepressant effect of xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. J Ethnopharmacology, 2010, 128(2): 482.

[3] Pardon M C, Hanounb N, Perez-Diaz F, et al. Long-term treatment with the antioxidant drug EGb 761 at senescence restored some neurobehavioral effects of chronic ultramild stress exposure seen in young mice [J]. Neurobiology of Aging, 2004, 25(8): 1067.

[4] Luo D D, An S C, Zhang X. Involvement of hippocampal serotonin and neuropeptide Y in depression induced by chronic unpredicted mild stress [J]. Brain Research Bulletin, 2008, 77(1): 8.

[5] Willner P, Benton D, Brown E, et al. Depression increases craving for sweet rewards in animal and human models of depression and craving [J]. Psychopharmacology Berl, 1998, 136(3): 272.

[6] Wu L M, Han H, Wang Q N, et al. Mifepristone repairs regiondependent alteration of synapsin I in hippocampus in tat model of depression [J]. Neuropsychopharmacology, 2007, 32(12): 2500.

[7] Wang X Y, Zhao T, Qiu Y P, et al. Metabonomics approach to understanding acute and chronic stress in rat models [J]. J Proteome Res, 2009, 8(5): 2511.

[8] 袁勇贵,张石宁. 文拉法辛对选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗无效的抑郁症患者的疗效[J]. 中华精神科杂志,2005, 38(1): 27.

[9] 沈悦娣,许百华. 盐酸氟西汀对抑郁症模型小鼠神经肽 Y 表达的研究[J]. 全科医学临床与教育,2006,4(3):185.

[10] 马荣,钱瑞琴,姚海燕,等. 解郁丸抗抑郁作用机制的初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010, 16(10): 168.

[责任编辑 聂淑琴]