

# 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂干预对慢性不可预知应激大鼠模型抗抑郁作用及机制的研究

刘晓萌<sup>1,2</sup>, 张 荣<sup>1</sup>, 董世芬<sup>1</sup>, 程工倪<sup>1</sup>, 畅洪昇<sup>1</sup>, 孙建宁<sup>1</sup>

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 中国食品药品检定研究院 国家药物安全评价监测中心, 北京 100176)

**【摘要】 目的** 观察乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性不可预知应激大鼠行为学、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能以及海马组织单胺类神经递质含量的影响。**方法** 选取SD大鼠72只,随机分为正常对照组、应激模型组、氟西汀组、乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂(高、中、低剂量)组,给药28d,实验结束时对各组大鼠进行糖水消耗实验、Morris水迷宫实验监测,采用放免法检测血清皮质酮(CORT)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的浓度,高效液相-电化学法检测海马中5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)以及多巴胺(DA)的含量。**结果** 与正常对照组相比,模型组大鼠造模4周后,糖水偏嗜度明显降低,Morris水迷宫实验中大鼠逃避潜伏期延长、在目标象限的时间及总路程减少( $P < 0.05$ );血液指标显示,模型组大鼠血清中的ACTH、CORT、CRH含量明显升高,海马组织单胺神经递质5-HT、NE和DA的含量明显降低( $P < 0.05$ )。与模型组相比,乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂490 mg/kg, 245 mg/kg剂量组可显著升高模型组大鼠糖水偏嗜度,缩短大鼠逃避潜伏期,增加大鼠在目标象限的时间及总路程( $P < 0.05, P < 0.01$ )。还可显著降低模型大鼠血清中ACTH、CORT、CRH含量,升高海马组织5-HT、NE和DA的含量( $P < 0.05$ )。**结论** 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂具有一定的抗抑郁作用,其机制可能与增加海马组织中5-HT、DA、NE的含量,改善应激刺激导致的HPA轴功能紊乱状态有关。

**【关键词】** 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂;慢性不可预知应激;抗抑郁;下丘脑-垂体-肾上腺轴;单胺类神经递质

**【中图分类号】** R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 05-0081-06  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.005.013

## Effects of mixture of Wuling powder and *Hypericum perforatum* L. on depressed model rats induced by chronic unpredictable stress

LIU Xiao-meng<sup>1,2</sup>, ZHANG Rong<sup>1</sup>, DONG Shi-fen<sup>1</sup>, CHENG Gong-ni, CHANG Hong-sheng<sup>1</sup>, SUN Jian-ning<sup>1</sup>

(1. School of Chinese Material Medical, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;  
2. National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of Wuling powder and *Hypericum perforatum* L. on changes of behavior, the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis function, and monoamine neurotransmitters concentration of hippocampus on chronic unpredictable stress model in rats. **Methods** Depression model was induced by chronic unpredictable stress combining with solitary method. The stimulus lasted for 4 weeks. During the stress, the rats were

**【作者简介】** 刘晓萌(1981-),女,助理研究员,学士,主要从事药物安全性评价工作,研究方向:中药药理。E-mail: liuxm@nifdc.org.cn; 张荣(1990-),女,硕士生,研究方向:中药神经精神药理研究。

**【通讯作者】** 孙建宁(1954-),女,教授,博士生导师,研究方向:中药防治重大疾病创新药物研究, E-mail: jn\_sun@sina.com。

intra-gastric given with the decoction of Wuling powder and *Hypericum perforatum L.* (490 mg/kg, 245 mg/kg, 123 mg/kg) and Fluoxetine hydrochloride (2.4 mg/kg) for 4 weeks. At the end of the experiment, sucrose consumption and Morris Water Maze experiment monitor the behavior of rats, such as sucrose consumption, escape latency. Moreover, the levels of the monoamine neurotransmitters in the hippocampus were analyzed by high performance liquid chromatography-electrochemistry and the content of CORT, ACTH, CRH in plasma were detected by Radioimmunoassay. **Results** In Morris Water Maze test, the escape latency of rats which were consecutively administrated with Wuling powder and *Hypericum perforatum L.* for 4 weeks decreased obviously; the total time and distance in target quadrant remarkably increased ( $P < 0.05$ ). In sucrose consumption experiment, the percentage in sugar water consumption with treatment of Wuling powder and *Hypericum perforatum L.* increased significantly ( $P < 0.01$ ). Meanwhile, the content of norepinephrine (NE), dopamine (DA), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the hippocampus were significantly increased in rats of Wuling powder and *Hypericum perforatum L.* and the concentrations of CORT, ACTH, CRH in plasma of Wuling powder and *Hypericum perforatum L.* group rats were decreased obviously ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The disturbances of cognition, learning and memory function of rats induced by chronic unpredictable stress combining with solitary could alleviated by Wuling powder and *Hypericum perforatum L.*, and the pharmacological effects may related to modulation of monoaminergic neurotransmitters in the hippocampus and the content of CORT, ACTH, CRH in plasma.

**【Key words】** Wuling powder and *Hypericum perforatum L.*; Chronic unpredictable stress; Antidepressant; Hypothalamus-pituitary-adrenal axis; Neurotransmitter

抑郁症是一种情感性精神疾病,其发病机制与神经递质失调、内分泌功能紊乱以及大脑功能异常等有着密切的关系。临床上首选抗抑郁药物多以增加突触单胺类神经递质 5-HT、NE、DA 的含量为主,但是这些药物的起效时间缓慢,副作用多<sup>[1]</sup>。因此开发新型、高效、低毒副作用的抗抑郁中药制剂是近年来研究的热点。乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂是由乌灵菌粉和贯叶连翘提取物组成,乌灵参菌粉具有明显调节中枢神经系统功能的作用,临床常用于改善失眠、衰弱、焦虑、社交障碍等,其主要含有蛋白质、多糖、无机元素、维生素及腺苷类等化学成分;贯叶连翘又称之为圣约翰草,是英国皇家药典委员会郑重推荐治疗抑郁症的首选植物药,被世界卫生组织评定为“植物药之星”,主要含有:贯叶金丝桃素类化合物,黄酮类化合物及苯并二萜酮类化合物等。本课题采用慢性不可预知应激与孤养相结合的方法建立抑郁模型,观察乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对该模型大鼠海马组织单胺类神经递质以及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响,探讨其抗抑郁作用机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠,72 只,雄性,体重 250 ~ 300 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供【SCXK(京)2012 - 0001】,实验室使用许可证号【SYXK(京)2011 ~ 0024】,室温为(23 ± 2)℃,相对

湿度为(65 ± 5)%,实验前动物适应性饲养 1 周,自由摄取食水。

### 1.2 药品与试剂

受试药物:乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂,褐色粉末,浙江佐力公司提供,临床人用量为 2.1 g/60 kg,大鼠受试剂量根据临床人用量分别设为 490 mg/kg,245 mg/kg,123 mg/kg,其中 245 mg/kg 为临床等效剂量;阳性对照药:盐酸氟西汀,PATHEONF RANCE 有限公司,批号 A078877,大鼠给药剂量为 2.4 mg/kg。上述药物临用时以去离子水配成所需浓度的溶液,均灌胃(i. g.)给药。

血清皮质酮(CORT)放免试剂盒,美国 Los Angeles CA 试剂公司;促肾上腺皮质激素(ACTH)放免药盒,促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)放免药盒,北京华英生物技术研究产品。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),去甲肾上腺素(norepinephrine, NE),多巴胺(dopamine, DA),以上试剂为标品,仅供含量测定用;均购自 SIGMA 公司。甲醇为色谱纯(Thermo Fisher Scientific, USA),其他试剂为分析纯。

### 1.3 主要仪器

R-911 全自动放射免疫计数器,中国科技大学实业总公司;ESA 高效液相色谱仪,Model coulochem III 电化学检测器,Model 582 Pump(solvent delivery system),C18 色谱柱(5 μm, 3.2 mm × 150 mm)。循环水式多用真空泵, Heraeus Fresco 21 高速冷冻离心机, pHs-3B 精密 pH 计, JA1103N 分析天平,小动

物行为分析系统 (Ethovision XT 9), Morris 水迷宫 (Morris water maze)。

#### 1.4 动物分组及给药

大鼠置于自然昼夜节律光照条件下,适应性饲养 1 周,6 只/笼。1 周后根据体重随机分为正常对照组、应激模型组,模型 + 盐酸氟西汀组 (2.4 mg/kg),模型 + 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂高、中、低剂量组 (490 mg/kg, 245 mg/kg, 123 mg/kg),实验期间正常对照组大鼠 6 只/笼,模型组及各给药组大鼠均单笼饲养。造模同时给药,给药体积 10 mL/kg,每日一次,连续给药 28 d。

#### 1.5 动物模型的建立

根据 Willner 的应激方法稍作改动。应激方法如下:电击足底 (36 V, 频率 0.1 Hz, 每次持续 10 s, 共 20 次)、禁食 (24 h)、禁水 (24 h)、噪音刺激 (2 h)、夹尾 (1 min)、热应激 (45 °C, 5 min)、制动 (8 h)、昼夜颠倒 (24 h)、冰水游泳 (4 °C, 5 min)。除对照组外,应激组大鼠每天被迫接受应激,每日 1 种应激,连续处理 28 d。于实验前随机抽取每日刺激方式,避免同一种应激方式连续使用。

#### 1.6 行为学检测

##### 1.6.1 糖水消耗实验

开始造模前 1 周对大鼠进行 1% 糖水偏好训练。于造模开始前进行第 1 次糖水偏好度测试。糖水偏好训练和测试均于大鼠禁水 22 h 后,测定 2 h 内饮用量 (中途 1 h 时交换瓶子位置)。计算糖水偏嗜度,计算公式如下:

糖水偏嗜度 (%) = 糖水消耗 / 总液体消耗 × 100%。

##### 1.6.2 水迷宫实验

各组动物模型及灌胃结束后,次日进行 Morris 水迷宫。(1) 定位航行实验 (place navigation test) 将水迷宫分为均等的 4 个象限,逃逸平台置于象限 IV 的中央,水深 50 cm (平台没于水下 2 cm),以其他 3 个象限迷宫壁中点为大鼠落水点,实验期间迷宫周围环境始终不变。大鼠入水时面对迷宫壁,观察并记录 90 s 内大鼠找到平台 (要求大鼠找到平台并在平台上停留 5 s 以上) 的时间,即逃避潜伏期 (escape latency),若 90 s 内未找到平台,则以 90 s 计。每次实验结束后让大鼠在平台上停留 15 s (若大鼠在 90 s 内未能找到平台,则引导其爬上平台) 以产生并加强记忆。依次从不同象限的入水点入水,每天训练 1 次,连续训练 7 d。(2) 空间探索实验 (spatial

probe test) 第 8 天撤除水中平台,将大鼠自距原平台最远的象限 (象限 II) 放入水中,观察并记录在第 IV 象限 (目标象限) 运动的总路程和时间 (时限 90 s)。

#### 1.7 下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴的检测

行为学结束后,断头的同时收集血样,室温下凝固,3000 r/min 离心 15 min,取上清,采用放免法,按照试剂盒说明进行血清 CRH、ACTH、CORT 浓度的检测。样本存放于 -20 °C 冰箱中待测。

#### 1.8 单胺类神经递质的检测

大鼠断头后,于冰上分离大鼠脑组织,取出海马,按 100 mg 组织加入 500 μL 裂解液,匀浆,14000 r/min 离心 15 min,取上清,过膜 (0.45 μm),取 20 μL 进样,采用高效液相-电化学方法检测单胺类神经递质的含量。流动相:500 mL 中含醋酸钠 3.402 g,柠檬酸 5.25 g,正辛基黄酸钠 0.05 g,三乙胺 660 μL,Na<sub>2</sub>EDTA 0.1 g,色谱甲醇 25 mL。流速:0.4 mL/min,电压:0.3 v。主要检测海马去甲肾上腺素 (NE),多巴胺 (DA),5-羟色胺 (5-HT) 的浓度。样本保存于 -70 °C 待测。

#### 1.9 统计学处理

所有结果均以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。采用 SPSS 17.0 软件进行数据统计分析,数据采用单因素方差分析 (one-way ANOVA) 统计,用 LSD 检验比较两组间的差异。

## 2 结果

### 2.1 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性不可预知温和应激大鼠行为学的影响

#### 2.1.1 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性不可预知温和应激大鼠糖水偏嗜度的影响

实验结果显示:与正常对照组相比,模型组大鼠糖水的偏嗜度明显降低 ( $P < 0.01$ ),而乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂各剂量组均能显著增加模型大鼠糖水偏嗜度 ( $P < 0.01$ ) (表 1)。

#### 2.1.2 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性不可预知温和应激大鼠 Morris 水迷宫试验的影响

##### 2.1.2.1 各组大鼠定位航行实验逃避潜伏期比较

实验结果显示:与正常对照组相比,从定位导航的第 5 次开始,模型组大鼠逃避潜伏期明显延长 ( $P < 0.05$ ),与模型组相比,乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂 490 mg/kg, 245 mg/kg 剂量组可明显缩短模型大鼠逃避潜伏期 ( $P < 0.05$ ) (图 1)。定位航行实验结果表明慢性应激可引起大鼠空间学习能力下

降,导致空间学习障碍;乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂高、中剂量组可提高慢性应激大鼠的空间学习能力。

### 2.1.2.2 各组大鼠空间搜索实验结果比较

实验结果显示:与正常对照组相比,模型组大鼠在目标象限的时间及总路程明显减少( $P < 0.05$ ),与模型组相比,乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂 490 mg/kg 剂量组可增加模型大鼠在目标象限的时间及总路程( $P < 0.05$ )(表 2)。空间探索实验结果

表明,慢性应激可导致大鼠的空间记忆力减退,乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂高剂量可改善应激大鼠空间记忆能力。

### 2.2 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性不可预知温和应激大鼠 HPA 轴的作用

实验结果表明:与正常对照组相比,模型组大鼠血清中的 ACTH、CORT、CRH 含量明显升高,而乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂 490 mg/kg 剂量组可显著降低 ACTH、CORT、CRH 含量( $P < 0.05$ )(表 3)。

表 1 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性应激模型大鼠糖水偏嗜度的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 The effect of Wuling powder and *Hypericum perforatum L.* on sugar water percentage in CUS rats( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	例数 n	糖水偏嗜度(%) Sucrose percentage (%)
对照组 Control	-	11	82.92 ± 3.11 **
模型组 Model	-	12	65.60 ± 8.56
氟西汀 Fluoxetine	2.4	12	80.75 ± 5.81 **
乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂	490	11	75.92 ± 4.97 **
Wuling powder and	245	11	72.97 ± 4.13 **
<i>Hypericum perforatum L.</i>	123	12	72.89 ± 3.12 **

注:与模型组比较, \*\* $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the model group, \*\* $P < 0.01$ .

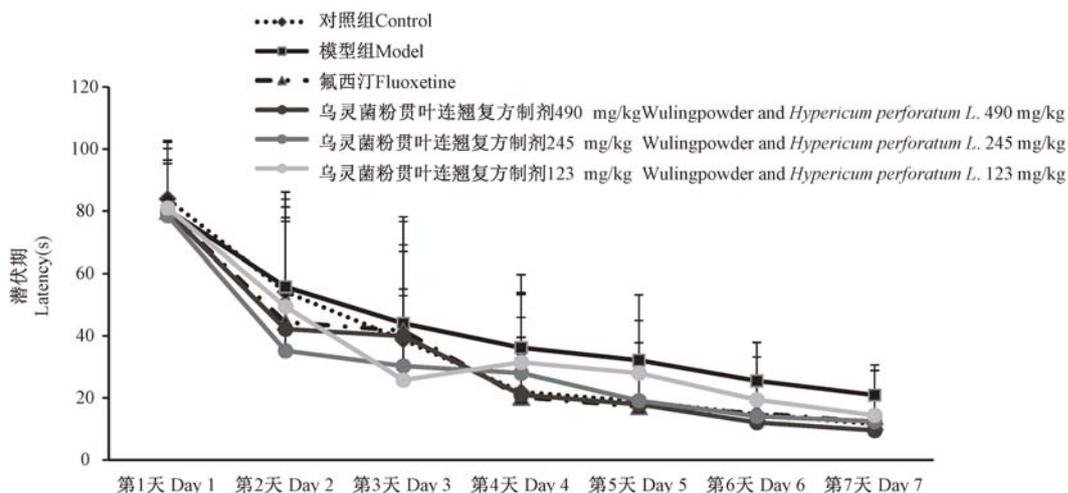


图 1 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性应激模型大鼠定位导航持续时间的影响

Fig. 1 The effect of Wuling powder and *Hypericum perforatum L.* on place navigation test in CUS rats

表 2 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性应激模型大鼠空间探索能力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 The effect of Wuling powder and *Hypericum perforatum L.* on spatial probe test in CUS rats( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	例数 n	目标象限总路程 Route of target quadrant (cm)	目标象限总时间 Time of target quadrant (s)
对照 Control	-	11	1274.95 ± 395.07 *	22.34 ± 3.88 *
模型 Model	-	12	1010.77 ± 379.20	18.21 ± 5.31
氟西汀 Fluoxetine	2.4	12	1279.21 ± 189.61 *	23.05 ± 3.20 *
乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂	490	11	1335.71 ± 331.39 *	24.49 ± 7.96 *
Wuling powder and	245	9	1029.69 ± 207.70	19.18 ± 2.38
<i>Hypericum perforatum L.</i>	123	11	1101.11 ± 306.44	21.69 ± 4.59

注:与模型组比较, \* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the model group, \* $P < 0.05$ .

**表 3** 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性应激模型大鼠血浆相关物质的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Tab.3** The effect of Wuling powder and *Hypericum perforatum* L. on plasma in CUS rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	例数 n	促肾上腺皮质激素 ACTH (pg/mL)	皮质酮 CORT (ng/mL)	促肾上腺皮质激素释放 激素 CRH (pg/mL)
对照组 Control	-	10	28.58 ± 7.39 *	340.94 ± 39.00 *	5.35 ± 1.26 *
模型组 Model	-	10	33.97 ± 6.65	393.38 ± 59.46	7.13 ± 1.96
氟西汀 Fluoxetine	2.4	10	28.76 ± 5.74 *	344.36 ± 48.36 *	5.87 ± 0.99
乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂	490	10	26.83 ± 4.86 *	299.77 ± 44.33 *	5.51 ± 1.62 *
Wuling powder and <i>Hypericum perforatum</i> L.	245	10	27.19 ± 3.96 *	382.25 ± 55.51	6.32 ± 2.24
	123	10	28.83 ± 5.40	365.15 ± 55.88	6.69 ± 1.17

注:与模型组比较, \*  $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the model group, \*  $P < 0.05$ .

**2.3 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性不可预知温和应激大鼠海马单胺类神经递质的作用**

实验结果表明:与正常对照组相比,模型组大鼠海马组织单胺神经递质 5-HT, NE 和 DA 明显降

低 ( $P < 0.05$ );与模型组相比,乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂 490 mg/kg 剂量组可明显升高海马组织 5-HT, NE 和 DA 的含量 ( $P < 0.05$ ) (表 4)。

**表 4** 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性应激模型海马组织单胺类神经递质的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Tab.4** Effects of Wuling powder and *Hypericum perforatum*

L. on monoamine neurotransmitters concentration in hippocampus in CUS rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	例数 n	5-羟色胺 5-HT (ng/mL)	去甲肾上腺素 NE (ng/mL)	多巴胺 DA (ng/mL)
对照组 Control	-	10	585.05 ± 227.59 *	150.08 ± 28.40 *	89.42 ± 22.44 *
模型组 Model	-	10	418.22 ± 101.05	129.60 ± 29.31	75.91 ± 13.05
氟西汀 Fluoxetine	2.4	10	624.24 ± 109.05 *	175.50 ± 36.06 *	101.77 ± 28.37 *
乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂	490	10	639.78 ± 147.43 *	173.65 ± 32.04 *	84.37 ± 17.69 *
Wuling powder and <i>Hypericum perforatum</i> L.	245	10	378.73 ± 100.03	140.43 ± 38.78	65.48 ± 15.36
	123	10	354.57 ± 62.15	119.61 ± 41.43	75.97 ± 29.27

注:与模型组比较, \*  $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the model group, \*  $P < 0.05$ .

**3 讨论**

目前抑郁症的发病率呈逐年上升的趋势,成为研究热点。研究过程中,合理的抑郁动物模型是关键,主要包括环境应激模型、社会刺激模型、手术制备模型、转基因动物模型以及产后抑郁模型。其中,慢性不可预知应激致抑郁模型,因与实际生活中长期遭受低水平应激导致的抑郁症行为特征相似,如自主活动减少、兴趣缺失、探索能力以及学习能力低下等<sup>[2]</sup>,并且可伴与临床抑郁症患者相似的生理生化和激素水平等的改变,是公认的抑郁症模型。此外,该模型还具有成模率高、可持续性长等特点,广泛应用于药物筛选、机制的探究、心理行为变化等<sup>[3-5]</sup>方面研究。

本实验选用慢性不可预知应激加孤养模型,连续给药 28 d,行为学结果显示,模型组大鼠糖水偏嗜度明显降低,与抑郁患者兴趣缺失的症状相似,给予乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂治疗后可显著增加慢性应激大鼠糖水偏嗜度。Morris 水迷宫是常用于

评价学习记忆能力的方法,用于检测空间学习能力和空间记忆能力,动物成功找到逃避潜伏期时间越长,空间学习能力越差,乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂可缩短模型动物逃避潜伏期,改善模型动物学习记忆能力。上述行为学研究结果显示,乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂对慢性应激抑郁模型大鼠具有一定的治疗作用。

应激反应会引起单胺递质含量不足、脑源性神经营养因子减少以及 HPA 轴功能失调<sup>[6-8]</sup>,其中最主要的特征是 HPA 轴活化,有研究表明抑郁症患者血清 COR、ACTH 的含量显著升高,且出现 COR、ACTH 分泌昼夜节律紊乱<sup>[9]</sup>。国外研究显示,海马是 HPA 轴负反馈的高级中枢,也是应激损伤的敏感部位,持续的应激刺激会导致抑郁患者或动物脑内奖赏环路如前额皮层、杏仁核以及海马等脑区神经元萎缩,海马作为调控学习记忆功能的重要脑区,对于获取信息、巩固、储存记忆起着关键作用,慢性应激可降低模型大鼠海马组织中 5-HT、NE、DA 蛋白含量<sup>[10-13]</sup>。而中枢神经系统 5-HT、NE 等含量

降低,则发生抑郁,本实验结果显示,模型组大鼠海马组织中 5-HT、DA、NE 的含量明显降低,血浆 CORT、ACTH、CRH 含量升高,乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂可显著降低血浆 CORT、ACTH、CRH 的含量,升高海马组织单胺类神经递质。综上所述,乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂具有抗抑郁作用,其机制与提高海马单胺类神经递质含量,调节 HPA 轴功能有关。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Lavergne F, Jay TM. A new strategy for antidepressant prescription[J]. *Front Neurosci*,2010,4:192.
- [ 2 ] Aung SK, Fay H, Hobbs RF. Traditional Chinese medicine as a basis for treating psychiatric disorders: a review of theory with illustrative cases[J]. *Med Acupunct*,2013,25(6):398-406.
- [ 3 ] Yilmaz N, Demirdas A, Yilmaz M, *et al*. Effects of venlafaxine and escitalopram treatments on NMDA receptors in the rat depression model[J]. *J Membr Biol*,2011,242(3):145-151.
- [ 4 ] Zhang L, Hu L, Chen M, *et al*. Exogenous interleukin - 6 facilitated the contraction of the colon in a depression rat model [J]. *Dig Dis Sci*,2013,58(8):2187-2196.
- [ 5 ] Zhang Z, Fei P, Mu J, *et al*. Hippocampal expression of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2 and neuronal PAS domain protein 4 in a rat model of depression[J]. *Neurol Sci*, 2014,35(2):277-282.
- [ 6 ] Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-

analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*,2008,11(8):1169-1180.

- [ 7 ] Rohleder N, Wolf JM, Wolf OT. Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2010,35(1):104-114.
- [ 8 ] Strelakova T, Couch Y, Kholod N, *et al*. Update in the methodology of the chronic stress paradigm: internal control matters[J]. *Behav brain funct*,2011,7:9.
- [ 9 ] 周晓莉,饶一武. 应激状态下患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的变化[J]. *医学综述*,2014,20(13):2439-2440.
- [10] Lin LC, Sibille E. Reduced brain somatostatin in mood disorders: a common pathophysiological substrate and drug target? [J]. *Front Pharmacol*,2013,4:110.
- [11] Sandi C, Haller J. Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015,16(5):290-304.
- [12] Foy MR. Ovarian hormones, aging and stress on hippocampal synaptic plasticity[J]. *Neurobiol Learn Mem*,2011,95(2):134-144.
- [13] 童妍,金钊,赵焕瑛. 大黄素甲醚对慢性轻度不可预见应激大鼠海马单胺类神经递质的影响[J]. *中药药理与临床*,2015,31(1):54-57.

[ 修回日期 ]2016-02-01

#### (下接第 92 页)

- [ 6 ] Zhai W, Zhang H, Wu C, *et al*. Crosslinking of saphenous vein ECM by procyanidins for small diameter blood vessel replacement [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2014 Aug,102(6):1190-1198.
- [ 7 ] 徐朝军,宋岚,杨进,等. 原花青素交联去细胞牛颈静脉带瓣管道的实验研究[J]. *现代生物医学进展*,2012,30:5831-5835.
- [ 8 ] 林曦,张卫达,王晓武,等. Triton X-100、环氧氯丙烷联合改性处理牛颈静脉带瓣管道的体内生物相容性研究[J]. *中国现代医学杂志*,2011,35:4405-4408+4413.
- [ 9 ] Isenburg JC, Simionescu DT, Vyavahare NR. Elastin stabilization in cardiovascular implants: improved resistance to enzymatic degradation by treatment with tannic acid [J]. *Biomaterials*,2004 Jul,25(16):3293-302.
- [10] Isenburg JC, Simionescu DT, Vyavahare NR. Tannic acid treatment enhances biostability and reduces calcification of glutaraldehyde fixed aortic wall [J]. *Bimaterials*,2005,26(11):1237-1245.
- [11] D. M. Basalyga, D. T. Simionescu, W. Xiong, *et al*. Elastin

degradation and calcification in an abdominal aorta injury model [J]. *Circulation*, 2004,110:3480-3487.

- [12] Lee JS, Basalyga DM, Simionescu A, *et al*. Elastin calcification in the rat subdermal model is accompanied by up-regulation of degradative and osteogenic cellular responses [J]. *American Journal of Pathology*,2006 Feb,168(2):490-498.
- [13] 刘小为. 丹宁酸与给水处理过程相关的若干化学行为研究 [D]. 哈尔滨工业大学,2007.
- [14] Jastrzebska M, Zalewska-Rejaki, Wrazlik R, *et al*. Tannic acid-stabilized pericardium tissue: IR spectroscopy, atomic force microscopy, and dielectric spectroscopy investigations [J]. *J Biomed Mater Res A*. 2006 Jul,78(1):148-156.
- [15] Isenburg JC, Karamchandani NV, Simionescu DT, *et al*. Structural requirements for stabilization of vascular elastin by polyphenolic tannins[J]. *Biomaterials*,2006 Jul,27(19):3645-3651.

[ 修回日期 ]2016-04-26