

参蓉补脑胶囊对老年痴呆模型小鼠学习记忆能力的改善作用及机制研究[△]

屈相玲^{1*}, 朴春梅¹, 熊成欢¹, 李平¹, 刘明², 周训蓉^{1#} (1. 贵州中医药大学第二附属医院药学部, 贵阳 550003; 2. 贵州中医药大学基础医学院, 贵阳 550025)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)23-3221-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.23.10

摘要 目的: 研究参蓉补脑胶囊对老年痴呆(AD)模型小鼠学习记忆能力的改善作用, 并探讨其作用机制。方法: 将72只小鼠随机分为空白对照组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、吡拉西坦片组(阳性对照, 0.80 g/kg)和参蓉补脑胶囊高、中、低剂量组(1.92、0.96、0.48 g/kg), 每组12只; 除空白对照组小鼠皮下注射等量生理盐水外, 其余各组小鼠均每日皮下注射D-半乳糖(150 mg/kg)和腹腔注射亚硝酸钠(50 mg/kg)复制AD小鼠模型; 并于造模同时灌胃相应药物, 每天1次, 连续60 d。末次给药1 h后, 设计水迷宫实验测定小鼠逃避潜伏期和90 s内穿越平台位置的次数, 苏木精-伊红(HE)染色后观察小鼠大脑皮层病理变化, 并采用免疫组织化学法检测小鼠大脑皮层肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、核转录因子 κ B p65(NF- κ B p65)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和磷酸化蛋白激酶(Akt)蛋白的表达。结果: 与空白对照组比较, 模型组小鼠逃避潜伏期明显延长($P < 0.01$), 90 s内穿越平台次数显著减少($P < 0.01$); 大脑皮层神经细胞明显损伤, 完整神经细胞数显著减少($P < 0.01$); 大脑皮层TNF- α 、NF- κ B p65、PI3K、Akt蛋白表达水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较, 除参蓉补脑胶囊低剂量小鼠的逃避潜伏期和大脑皮层TNF- α 、NF- κ B p65、PI3K、Akt蛋白表达水平差异无统计学意义外($P > 0.05$), 其余各给药组小鼠上述指标均明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 参蓉补脑胶囊能改善AD模型小鼠的学习记忆能力; 其机制可能与其抑制小鼠大脑皮层TNF- α 、NF- κ B p65、PI3K、Akt蛋白的表达, 减轻炎症损伤有关。
关键词 参蓉补脑胶囊; 老年痴呆模型; 核转录因子 κ B p65; 磷脂酰肌醇3-激酶; 磷酸化蛋白激酶; 肿瘤坏死因子 α ; 小鼠

Improvement Effects of Shenrong Bunao Capsule on Learning and Memory Ability of Alzheimer's Disease Model Mice and Its Mechanism Study

QU Xiangling¹, PU Chunmei¹, XIONG Chenghuan¹, LI Ping¹, LIU Ming², ZHOU Xunrong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Guizhou University of TCM, Guiyang 550003, China; 2. Basic Medical School, Guizhou University of TCM, Guiyang 550025, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the improvement effect of Shenrong bunao capsule on learning and memory ability of Alzheimer's disease (AD) model mice, and to investigate its mechanism. METHODS: Totally 72 mice were randomly divided into blank control group (normal saline), model group (normal saline), Piracetam tablets group (positive control, 0.80 g/kg), Shenrong bunao capsule high-dose, middle-dose and low-dose groups (1.92, 0.96, 0.48 g/kg), with 12 mice in each group. Except that blank control group was given constant volume of normal saline subcutaneously. Other groups were given D-galactose (150 mg/kg) subcutaneously and sodium nitrite (50 mg/kg) intraperitoneally every day to induce AD model. At the same time, they were given relevant medicine intragastrically, once a day, for consecutive 60 d. 1 h after last administration, Morris water maze test was used to measure escape latency and times of crossing the platform within 90 s. HE staining was used to observe pathological changes of cerebral cortex in mice. Immunohistochemistry was used to detect the expressions of TNF- α , NF- κ B p65, PI3K and Akt in cerebral cortex of mice. RESULTS: Compared with blank control group, escape latency was prolonged significantly ($P < 0.01$), and the times of crossing the platform within 90 s was decreased significantly in model group ($P < 0.01$). The neurons in cerebral cortex was damaged obviously, and the number of intact neurons was decreased significantly ($P < 0.01$). The protein expressions of TNF- α , NF- κ B p65, PI3K and Akt in cerebral cortex were increased significantly ($P < 0.01$). Compared with model group, except that there was no statistical significance in escape latency, protein expressions of TNF- α , NF- κ B p65, PI3K and Akt in Shenrong bunao capsule low-dose group ($P > 0.05$), above indexes of other administration groups were improved significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). CONCLUSIONS: Shenrong bunao capsule can improve the learning and memory ability of AD model mice, and its mechanism may be related to the inhibiting the protein expressions of TNF- α , NF- κ B p65, PI3K and Akt in cerebral cortex region and relieving inflammation injury so as to protect cranial nerve.

[△] 基金项目: 国家中医药管理局中药特色技术传承人才项目(No. 国中医药人教函[2019]43号); 贵州省科技计划课题(No. 黔科合SY字[2015]3028-3); 贵州省国内一流建设学科项目(No. GNYL[2017]008号-7号)

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 医院制剂研发及中药化学成分研究。电话: 0851-85283585。E-mail: 125193312@qq.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 医院制剂研发及药学管理。电话: 0851-85283585。E-mail: 2398662779@qq.com

老年痴呆症又称阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),是发生在老年期及老年前期的一种原发性退行性脑病,临床表现为记忆力减退和认知功能障碍。该病的患病率在5%左右,并呈逐年上升趋势,且目前尚无特效治疗药物^[1]。参蓉补脑胶囊(曾用名参茸补脑胶囊、补脑I号)是贵州中医药大学第二附属医院的医院制剂(批准文号:黔药制字Z20170088),由人参、制远志、石菖蒲等九味中药组成,具有补肾虚、通络闭、开窍、心肾并调的功能,对治疗健忘、轻度认知功能障碍有较好疗效^[2],其可能在AD治疗中具有潜在应用价值^[3]。已有研究表明,D-半乳糖联合亚硝酸钠诱导小鼠60 d后,可出现学习记忆能力降低等AD病样特征^[4]。炎症作为一个重要因素在AD的发生发展中起到了重要作用^[5-6],而核转录因子 κ B(NF- κ B)是炎症反应细胞传导通路的始动因素之一,受到诸如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/磷酸化蛋白激酶(Akt)的调节,与AD发病具有重要关联^[7-9]。鉴于此,本研究利用D-半乳糖和亚硝酸钠联合诱导复制小鼠AD模型,研究参蓉补脑胶囊对AD模型小鼠大脑皮层TNF- α 、NF- κ B p65、PI3K、Akt蛋白表达的影响,为初步阐明参蓉补脑胶囊通过抑制炎症损伤治疗AD的作用机制提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

Morris水迷宫视频分析系统(深圳瑞沃德生命科技有限公司);RM2245石蜡切片机(德国Leica公司);KD-BM包埋机(浙江金华科迪有限公司);XSZ-HS3显微镜(重庆光学仪器厂);Image-Pro Plus多功能真彩色细胞图像分析管理系统(美国Media Cybernetics公司)。

1.2 药品与试剂

参蓉补脑胶囊(贵州中医药大学第二附属医院药学部,批号:20170612,规格:每粒装0.48 g);吡拉西坦片(宜昌人福药业有限责任公司,批号:20170203,规格:0.4 g);D-半乳糖(北京索莱宝科技有限公司,批号:0902c052);亚硝酸钠(四川金山制药有限公司,批号:170801);TNF- α 、NF- κ B p65、PI3K、Akt兔抗小鼠多克隆抗体(美国Abcam公司);生物素化山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)抗体(上海碧云天生物技术有限公司)。

1.3 动物

昆明种小鼠72只,SPF级,♀♂各半,体质量(20±2) g,由原中国人民解放军第三军医大学实验动物中心提供[生产许可证号:SCXK(渝)2015-0003]。实验经贵州中医药大学实验动物伦理委员会批准,伦理编号:20170728。小鼠购入后饲以标准颗粒饲料,自由饮水,♀♂小鼠分笼饲养(6只/笼),饲养于人工黑暗和光照交替(12 h/12 h)、温度22℃左右、湿度50%左右的环境中。所有小鼠的健康状态均良好。

2 方法

2.1 造模、分组与给药

参照文献[4,10-11]复制AD小鼠模型。将小鼠随机分成空白对照组、模型组、吡拉西坦片组(0.80 g/kg,人临床用量的10倍)和参蓉补脑胶囊高、中、低剂量组(1.92、0.96、0.48 g/kg,分别为临床人用量的20、10、5倍),每组12只。除空白对照组小鼠皮下注射等量生理盐水,其余各组小鼠均皮下注射D-半乳糖(150 mg/kg)和腹腔注射亚硝酸钠(50 mg/kg)复制AD小鼠模型,每天1次。并于造模的同时,灌胃相应药物(0.2 mL/10 g),连续给药60 d;正常对照组和模型组小鼠同法给予生理盐水。

2.2 指标检测

2.2.1 Morris水迷宫实验测定小鼠的学习记忆能力 于给药第57天时开始进行水迷宫预实验,每天检测2次,共检测6次,每次检测90 s,若小鼠90 s未找到平台,将其拿到平台上并停留15 s。第60天末次给药1 h后,正式检测并记录小鼠从入水到找到平台所需的时间(逃避潜伏期,s);6 h后撤除平台,观察并记录90 s内小鼠穿越原平台位置的次数(穿越平台次数)。

2.2.2 苏木精-伊红(HE)染色观察小鼠大脑皮层病理学变化 上述Morris水迷宫实验结束后,每组随机取6只小鼠(♀♂各半),腹腔注射水合氯醛麻醉,取大脑,置于4%多聚甲醛固定48 h,常规组织脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋,制作多张石蜡切片(5 μ m)。每只小鼠取一张石蜡切片,经二甲苯脱蜡、酒精复水、苏木精染色、蒸馏水冲洗、酒精固定、伊红复染、二甲苯透明后中性树胶封片。每张HE染色切片在同一侧同一部位大脑皮层区拍照,用Imagepro Plus软件进行图像分析,观察神经细胞的形态结构,并计数200倍视野内完整神经细胞的数目。

2.2.3 免疫组织化学法测定小鼠大脑皮层TNF- α 、NF- κ B p65、PI3K、Akt蛋白表达 取“2.2.2”项下制备好的空白石蜡切片,常规脱蜡,磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗,微波抗原修复20 min,PBS漂洗,过氧化氢处理,PBS再次漂洗;滴加兔抗鼠TNF- α 或NF- κ B p65或PI3K或Akt抗体(1:100),暗湿盒4℃孵育过夜;PBS漂洗,滴加生物素化山羊抗兔IgG抗体,室温孵育20 min;滴加链霉素亲和素-生物素复合物(SABC),室温孵育20 min,二喹啉甲酸(DAB)显色,苏木精轻度复染,常规脱水、透明、中性树胶封片,在400倍光学显微镜下观察同一侧同一部位大脑皮层区TNF- α 、NF- κ B p65、PI3K、Akt阳性细胞,以神经细胞质出现黄色或棕黄色颗粒为阳性表达。用Imagepro Plus软件进行图像分析,测定积分光密度(OD)值。

2.3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差

齐者用LSD法进行比较,方差不齐者用 Games-Howell 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 小鼠Morris水迷宫实验测定结果

与空白对照组比较,模型组小鼠逃避潜伏期显著延长($P<0.01$),90 s内穿越平台次数显著减少($P<0.01$)。与模型组比较,吡拉西坦片组和参蓉补脑胶囊高、中剂量组小鼠逃避潜伏期显著缩短($P<0.05$),各给药组小鼠90 s内穿越平台次数显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明参蓉补脑胶囊具有改善AD模型小鼠学习记忆障碍的作用。各组小鼠逃避潜伏期和90 s内穿越平台次数测定结果见表1。

表1 各组小鼠逃避潜伏期和90 s内穿越平台次数测定结果($\bar{x}\pm s,n=12$)

Tab 1 Escape latency and the times of crossing the platform within 90 s in each group ($\bar{x}\pm s,n=12$)

组别	剂量,g/kg	逃避潜伏期,s	90 s内穿越平台次数
空白对照组		20.6±10.8	8.2±2.3
模型组		46.8±29.5**	4.8±2.2**
吡拉西坦片组	0.80	27.4±16.8 [#]	7.1±2.6 [#]
参蓉补脑胶囊高剂量组	1.92	27.7±22.9 [#]	7.1±2.3 ^{##}
参蓉补脑胶囊中剂量组	0.96	25.8±17.9 [#]	6.8±2.5 [#]
参蓉补脑胶囊低剂量组	0.48	36.1±28.1	6.6±2.3 [#]

注:与空白对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$

Note: vs. blank control group, ** $P<0.01$; vs. model group, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$

3.2 小鼠大脑皮层病理学观察结果

空白对照组小鼠大脑皮层可见少量胶质细胞增生,神经细胞形态结构完整;模型组小鼠大脑皮层可见较多胶质细胞增生,神经细胞变性固缩,排列散乱,胞体皱缩,完整神经细胞数较空白对照组明显减少($P<0.01$);吡拉西坦片组小鼠大脑皮层可见少量胶质细胞增生,有少数变性固缩神经细胞,完整神经细胞较多;参蓉补脑胶囊高剂量组小鼠大脑皮层可见少数胶质细胞增生,有少数神经细胞变性固缩,完整神经细胞数较多,结果与吡拉西坦片组相似;参蓉补脑胶囊中剂量组小鼠大脑皮层病理情况与高剂量组相似;但参蓉补脑胶囊低剂量组小鼠大脑皮层可见较多胶质细胞增生,较多神经细胞变性固缩,完整神经细胞数比参蓉补脑胶囊中剂量组少。各给药组与模型组比较,神经细胞变性固缩较少,结构完整可辨的神经细胞数均显著增多($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。各组小鼠大脑皮层完整神经细胞数量测定结果见表2、图1。

3.3 小鼠大脑皮层 TNF-α、NF-κB p56、PI3K、Akt 蛋白表达测定结果

与空白对照组比较,模型组小鼠大脑皮层 TNF-α、NF-κB p65、PI3K、Akt 蛋白表达水平显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,除参蓉补脑胶囊低剂量组外,其

表2 各组小鼠大脑皮层完整神经细胞数量测定结果($\bar{x}\pm s,n=6$)

Tab 2 The number of complete nerve cells in cerebral cortex of mice in each group ($\bar{x}\pm s,n=6$)

组别	剂量,g/kg	完整神经细胞数,个/视野
空白对照组		72.2±8.4
模型组		33.4±12.8**
吡拉西坦片组	0.80	55.2±8.3 ^{##}
参蓉补脑胶囊高剂量组	1.92	58.4±9.4 ^{##}
参蓉补脑胶囊中剂量组	0.96	53.5±12.9 ^{##}
参蓉补脑胶囊低剂量组	0.48	48.5±10.1 [#]

注:与空白对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$

Note: vs. blank control group, ** $P<0.01$; vs. model group, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$

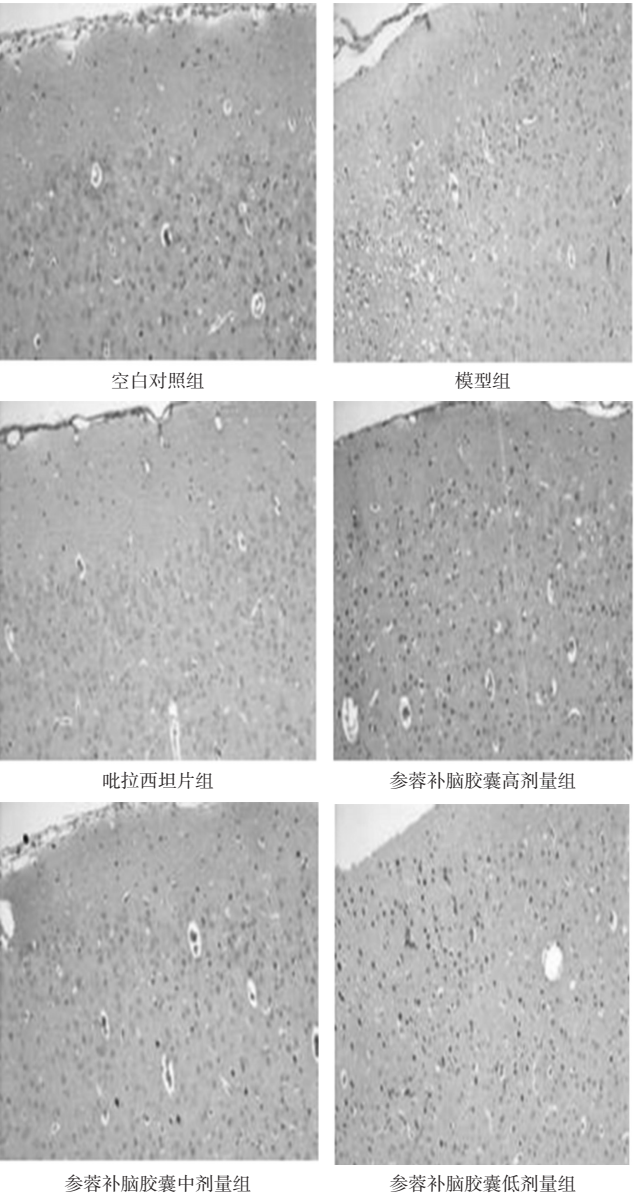


图1 各组小鼠大脑皮层病理损伤观察的 HE 染色图 (×200)

Fig 1 HE staining of pathological lesion of cerebral cortex of mice in each group (×200)

余各给药组小鼠大脑皮层 TNF- α 、NF- κ B p65、PI3K、Akt 蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。各组小鼠大脑皮层 TNF- α 、NF- κ B p65、PI3K、Akt 蛋白表达水平测定结果见图2、表3。

4 讨论

小鼠长期注射 D-半乳糖后造成自由基代谢紊乱,过量的自由基攻击细胞膜中的不饱和脂肪酸形成脂质过氧化物,破坏神经元细胞结构及功能,导致神经递质代谢异常;而亚硝酸钠进入机体后,能与血红蛋白结合形成高铁血红蛋白,使其携氧能力下降,引起脑组织缺血缺氧,从而出现记忆障碍^[12]。吡拉西坦片是一种经典的脑代谢活化剂,能够增加脑血流量,促进代谢,增强脑部左、右两半球间神经信息的传递,具有较强的抗脑缺氧作用,可保护外源性伤害性刺激对大脑的损害,改善学习和记忆能力,且具有显著抑制炎症反应的作用^[13],故本研究以其为阳性对照药。

炎症作为一个独立的因素在神经退行性疾病的发生发展中起到了重要作用^[5]。有研究人员指出,炎症与痴呆密切相关^[14-15],药物可通过抑制炎症反应改善 AD 动物的学习记忆能力^[11,13,16]。在 AD 的发展过程中,胶质细胞产生大量的促炎因子(如 TNF- α 等)参与神经炎症,如果炎症长时间得不到有效控制,会释放大量的有毒物质,进一步损伤大脑,最终导致神经细胞的死亡,从而影响患者的记忆力。NF- κ B 是炎症反应细胞传导通路的始动因素之一,受到诸如 TNF- α 及 PI3K/ Akt 信号转导通路的调节^[7-9,17]。PI3K/Akt 信号传导通路能调控神经元存活,阻止神经元凋亡,促进老龄神经元突触再生^[18-19]。因此,在 AD 的治疗过程中有效控制炎症反应显得尤为重要。故本研究针对小鼠大脑皮层 TNF- α 、NF- κ B、PI3K、Akt 蛋白表达,探讨了炎症与 AD 治疗的关系。

本研究结果表明,采用 D-半乳糖和亚硝酸钠联合给药成功复制了 AD 小鼠模型,模型小鼠学习记忆能力显

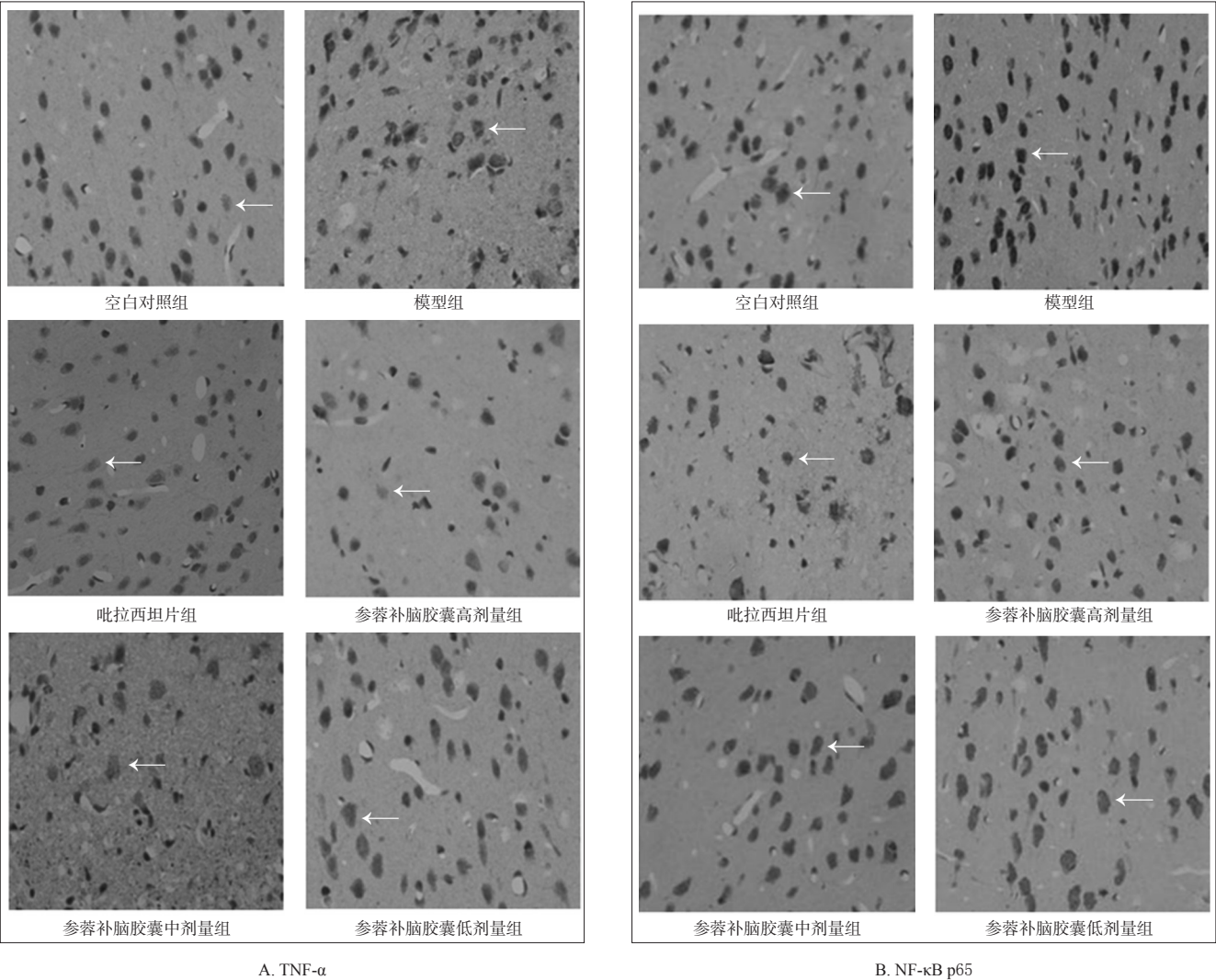
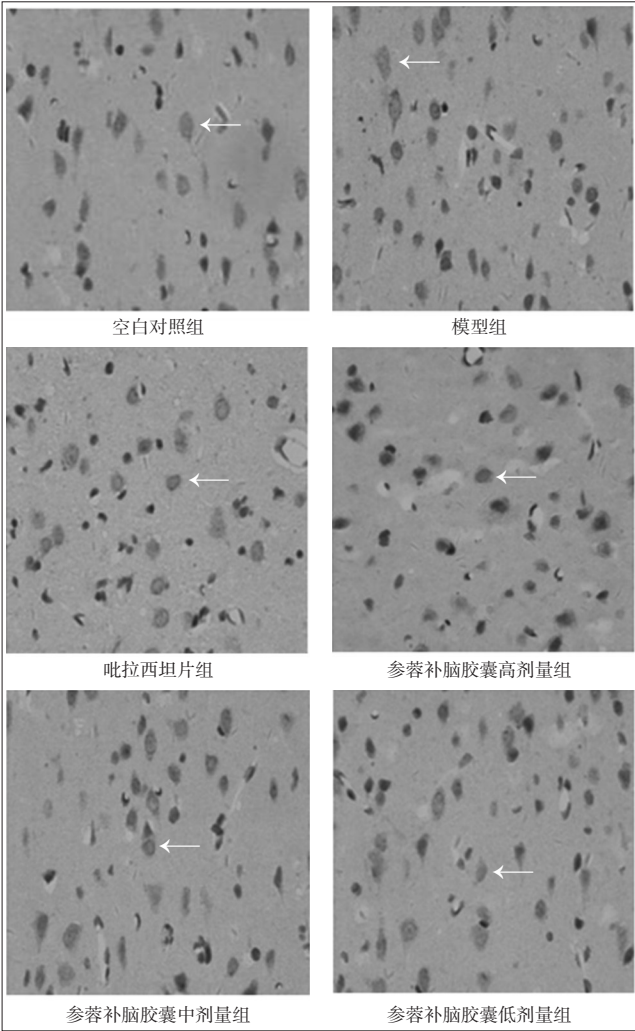
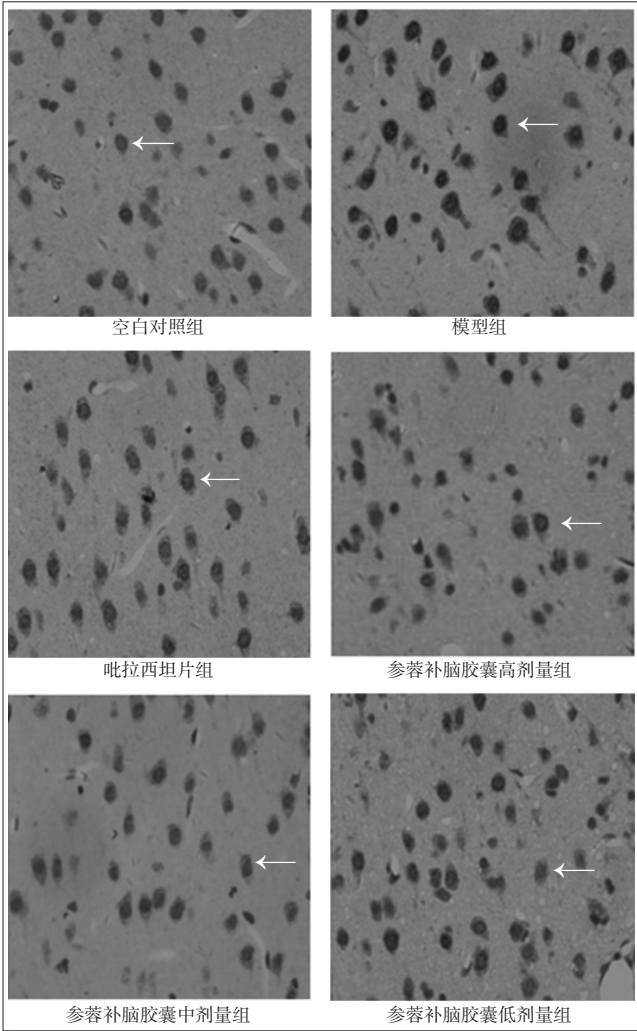


图2 各组小鼠大脑皮层 TNF- α 、NF- κ B p65、PI3K、Akt 蛋白表达测定的免疫组织化学图($\times 400$)
Fig 2 Immunohistochemistry of protein expressions of TNF- α , NF- κ B p65, PI3K and Akt in cerebral cortex of mice in each group($\times 400$)



C. PI3K

注:箭头所指为阳性细胞
Note: the arrow refers to positive cells



D. Akt

续图2

Continued fig 2

表3 各组小鼠大脑皮层 TNF-α、NF-κB p65、PI3K、Akt 蛋白表达水平测定结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Protein expressions of TNF-α, NF-κB p65, PI3K and Akt in cerebral cortex of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量, g/kg	IOD			
		TNF-α	NF-κB p65	PI3K	Akt
空白对照组		23.8±13.5	51.6±27.4	32.6±14.3	15.7±8.2
模型组		103.2±26.8**	153.6±21.7**	84.4±18.7**	57.3±12.3**
吡拉西坦片组	0.80	62.3±16.5##	97.4±32.5##	55.2±21.7##	34.5±9.2##
参蓉补脑胶囊高剂量组	1.92	65.3±21.1#	94.6±25.8##	51.6±16.5##	31.6±6.5##
参蓉补脑胶囊中剂量组	0.96	71.6±18.5#	105.7±23.3##	58.3±14.7#	38.3±14.2#
参蓉补脑胶囊低剂量组	0.48	84.3±27.3	128.2±31.7	65.4±27.4	45.8±11.2

注:与空白对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Note: vs. blank control group, ** $P<0.01$; vs. model group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

著降低,大脑皮层神经细胞损伤明显,且大脑皮层 TNF-α、NF-κB、PI3K、Akt 蛋白表达水平显著升高,说明

炎症损伤参与了 AD 的形成。参蓉补脑胶囊给药治疗后,能够显著降低 AD 模型小鼠大脑皮层 TNF-α、NF-κB、PI3K、Akt 蛋白表达水平,保护大脑皮层神经细胞,改善 AD 模型小鼠的学习记忆能力。该研究结果为参蓉补脑胶囊临床用于治疗 AD 提供了实验依据。

参考文献

[1] 胡以松.我国痴呆流行病学调查现况[J].内科理论与实践,2015,10(2):80-85.
[2] 况时祥,杨辉,刘琛,等.补脑 I 号治疗老年人轻度认知功能障碍临床观察[J].新中医,2011,43(8):31-32.
[3] 杨辉,赵遍,况时祥,等.补脑 I 号对轻度认知障碍老年患者血浆蛋白影响的临床研究[J].贵阳中医学院学报,2015,37(5):39.
[4] 王培培.马齿苋酰胺生物碱标准化提取物和马齿苋酰胺 E 抗老年性痴呆活性研究[D].济南:山东大学,2014.
[5] BOLOS M,PEREA JR,AVILA J. Alzheimer's disease as an inflammatory disease[J]. Biomol Concepts, 2017, 8(1):37-43.

温阳解郁颗粒对抑郁模型大鼠行为学和血清中单胺类神经递质水平的影响^Δ

孟 霜^{1*},冯振宇¹,马小娟¹,周晓荣²,史 敏²,赵 杰^{1#}(1.山西中医学院中西医结合医院中心实验室,太原 030013;2.山西中医药大学研究生学院,太原 030619)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)23-3226-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.23.11

摘 要 目的:研究温阳解郁颗粒的抗抑郁作用及可能机制。方法:将60只行为、体质量接近的大鼠随机分为空白对照组(蒸馏水)、模型组(蒸馏水)、氟西汀阳性对照组(2.10 mg/kg)和温阳解郁颗粒低、中、高剂量组(1.89、3.78、7.56 g/kg),每组10只;灌胃给药,每天1次,连续28 d。除空白对照组外,其余各组大鼠均在给药同时采用慢性不可预见性温和刺激配合孤养法复制抑郁模型。在给药第0、7、14、21、28天,测定大鼠体质量变化,通过糖水偏好实验和旷场实验测定大鼠的糖水偏好率和4 min内行径总路程、四角路程;末次给药1 h后,通过强迫游泳实验测定大鼠4 min内挣扎状态时间和漂浮状态时间,并采用高效液相色谱法测定大鼠血清中5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)含量。结果:与空白对照组比较,模型组大鼠体质量(给药第7、14、21、28天)、糖水偏好率(给药第14、21、28天)显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),4 min内行径总路程、四角路程(给药第21、28天)显著减少,4 min内挣扎状态时间显著缩短、漂浮状态时间显著延长($P<0.01$),血清中5-HT、DA含量显著降低($P<0.01$)。与模型组比较,温阳解郁颗粒各剂量组大鼠体质量(低剂量组在给药第28天,中、高剂量组在给药第21、28天)和糖水偏好率(给药第28天)显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),4 min内行径总路程、四角路程(给药第21、28天)显著增加($P<0.01$),4 min内挣扎状态的时间显著延长、漂浮状态时间显著缩短($P<0.01$),血清中5-HT、DA含量显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与氟西汀阳性对照组比较,温阳解郁颗粒各剂量组大鼠上述指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:温阳解郁颗粒对抑郁模型大鼠具有明显的抗抑郁作用,且其作用与氟西汀相当;其机制可能与降低血清中5-HT、DA含量有关。

关键词 温阳解郁颗粒;抗抑郁;行为学;5-羟色胺;多巴胺;大鼠

[6] 蔡志友,秦碧勇,赵斌.炎症在阿尔茨海默病发病机制中担当了什么样的角色[J].广东医学院学报,2015,33(1):1-5.

[7] WANG L, XU Y, YU Q, et al. H-RN, a novel antiangiogenic peptide derived from hepatocyte growth factor inhibits inflammation in vitro and in vivo through PI3K/Akt/IKK/NF-κB signal pathway[J]. *Biochemi Pharmacol*, 2014, 89(2):255-265.

[8] OZES ON, MAYO LD, GUSTIN JA, et al. NF-κB activation by tumour necrosis factor requires the Akt serine-threonine kinase[J]. *Nature*, 1999, 401(6748):82-85.

[9] 单铁强,单铁英,高立威,等.黄芩提取物对老年痴呆大鼠NF-κB和IκB-α蛋白表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(7):802-804.

[10] 黄金兰,秦嫦云,周楠,等.三七皂苷R₁对D-半乳糖诱导痴呆模型小鼠学习记忆能力的影响及抗氧化应激作用研究[J].中国药房,2015,26(31):4336-4338.

[11] 周张玖智,丁杨芳,胡艳丽.京尼平苷酸对D-半乳糖/亚硝酸钠诱导的阿尔茨海默病小鼠学习记忆的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(5):1188-1191.

[12] 罗焕敏,陈子晟.一种新的老年痴呆动物模型[J].中国老年学杂志,2003,23(3):179-182.

[13] 郭莉莉,官志忠.灯盏乙素对痴呆大鼠脑组织神经炎症反应的干预作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(15):186-190.

[14] 殷津津.炎症在阿尔茨海默病中作用的新观点[J].中国保健营养,2016,3(11):135-138.

[15] 邢鸿飞.炎症与阿尔茨海默病[J].世界科学,2018,15(7):18-20.

[16] 赵霞,都中蕊,陈文芳.淫羊藿苷对AD小鼠炎症反应和学习记忆能力影响[J].青岛大学医学院学报,2017,53(2):127-132.

[17] SHAIK-DASTHAGIRISAHEB YB, CONTI P. The role of mast cells in Alzheimer's disease[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(4):781-787.

[18] KIM KY, PARK KI, KIM SH, et al. Inhibition of autophagy promotes salinomycin-induced apoptosis via reactive oxygen species-mediated PI3K/Akt/mTOR and ERK/p38 MAPK-dependent signaling in human prostate cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5):1088-1090.

[19] CAO ZX, YANG YT, YU S, et al. Pogostone induces autophagy and apoptosis involving PI3K/Akt/mTOR axis in human colorectal carcinoma HCT116 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 202(2):20-27.

Δ 基金项目:山西省重点研发计划重点项目(No.201603D3113028)
* 中药师,硕士。研究方向:中药复方制剂及新药的开发。
E-mail:mengzhaoshuang@126.com
通信作者:主任医师,硕士生导师。研究方向:经方疑难病治疗。E-mail:mengzhaoshuang@126.com

(收稿日期:2019-06-20 修回日期:2019-09-26)
(编辑:林 静)