



脑卒中后抑郁大鼠行为学的动态变化及 中药补阳还五汤的干预作用

罗琳¹, 邓叔华¹, 易健¹, 周赛男¹, 佘颜¹, 刘柏炎^{1,2}

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 益阳医学高等专科学校, 益阳 413000)

【摘要】 **目的** 观察补阳还五汤对脑卒中后抑郁大鼠行为学的影响。**方法** 选择雄性SD大鼠, 根据旷场试验基线值, 选择评分相近的60只大鼠随机分为假手术组、卒中组、PSD组、补阳还五汤组、氟西汀组, 共5组, 每组12只。采用大脑中动脉线栓法建立永久性局灶性脑缺血模型结合CUMS及孤养的方法复制PSD模型。通过体重测量、神经功能评分、糖水消耗实验、旷场实验等指标观察各组大鼠行为学变化。**结果** 与假手术组、卒中组比较, PSD组大鼠体重和糖水消耗量降低、旷场实验自发活动下降、神经功能缺损加重($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与PSD组比较, 补阳还五汤组和氟西汀组均能增加大鼠体重、糖水消耗量及自发行为, 改善其神经功能缺损($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** PSD大鼠出现行为学异常, 补阳还五汤可以明显改善其行为学症状, 具有一定抗抑郁作用, 其疗效与氟西汀相当。

【关键词】 补阳还五汤; 卒中后抑郁; 行为学; 大鼠

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 04-0008-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.004.002

Dynamic changes of ethology and interventional effect of a traditional Chinese medicine, BuyangHuanwu Decoction, in rats with post-stroke depression

LUO Lin¹, DEN Shu-hua¹, YI Jian¹, ZHOU Sai-nan¹, SHE Yan¹, LIU Bai-yan^{1,2}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Yiyang Medical College, Yiyang 413000)

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of a traditional Chinese medicine, BuyangHuanwu Decoction, on the ethology in rat models of post-stroke depression (PSD). **Methods** Sixty male SD rats, after open-field ethology scoring, were randomly divided into five groups (12 rats in each group): sham operation group, cerebral ischemic stroke group, post-stroke depression (PSD) group, BuyangHuanwu Decoction group, and fluoxetine group. The rat PSD models were established with separately breeding and chronic unpredictable moderate stress (CUMS) after middle cerebral artery occlusion. Behavior changes of the rats were detected by body weight measurement, neurological scoring, sugar consumption test and open-field test. **Results** Compared with the sham operation group and cerebral ischemic stroke group, the body weight, sugar consumption and open-field spontaneous activity in the PSD model group were decreased, and the neurological function deficits became more severe ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Compared with the PSD group, Both

【基金项目】 国家自然科学基金(编号:81273989); 湖南省高校创新平台开放基金项目(12K089); 湖南中医药大学病理学与病理生理学重点学科(2012)。

【作者简介】 罗琳(1979-), 女, 研究方向: 中西医结合防治脑血管疾病。Email: 79linzi@163.com。

【通讯作者】 刘柏炎(1970-), 男, 研究方向: 中西医结合防治脑血管疾病及神经干细胞。Email: Liubaiyan@126.com。

BuyangHuanwu Decoction group and fluoxetine group got significantly higher scores of body weight, sugar consumption and spontaneous activity, and improved neurological function deficits ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusions** PSD rats exhibit abnormal behavior. BuyangHuanwu Decoction can significantly improve the behavioral impairment of PSD rats. The antidepressant effect of BuyangHuanwu Decoction is comparable to that of fluoxetine in the treatment of PSD rats.

【Key words】 BuyangHuanwu decoction; Post-stroke depression; Behavior; Rats

脑卒中是一种对人类健康和生命安全造成极大威胁的难治性疾病,具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点。卒中不仅导致患者运动功能障碍出现偏瘫,同时患者也出现不同程度的心理、认知和语言功能的障碍,产生一系列情感行为学方面的变化,称为脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)。PSD 是卒中后最常见和最严重的神经精神并发症之一,约有 1/3 的脑卒中患者出现抑郁症状^[1],不但严重影响患者神经功能的康复,显著降低患者的生活质量,而且死亡率高达非 PSD 患者的 3~4 倍^[2]。因此,对 PSD 患者进行早期而有效的防治具有非常重要的现实和社会意义。抑郁症的显著特征之一是行为学的改变,其也是检测实验中抑郁动物模型成功与否的重要指标,本研究采用复合法制备脑卒中后抑郁大鼠模型,通过中药补阳还五汤的干预,并用氟西汀作对照,分别在应激前和应激后 7 d、14 d 和 21 d 进行行为学测试,以期动态观察补阳还五汤对脑卒中后大鼠行为学的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物及实验环境

SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,体重(220~250)g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,生产许可证号[SCXK(湘)2011-0005]。饲养于湖南中医药大学动物实验中心 SPF 级饲养间内,使用许可证号:[SYXK(湘)2008-0003]。

1.2 药物与仪器

补阳还五汤处方组成:黄芪 120 g,归尾 6 g,赤芍 4.5 g,红花 3 g,川芎 3 g,桃仁 3 g,干地龙 3 g。药材均购自湖南中医药大学附属一医院门诊药房,药剂水煎滤出药渣浓缩成每毫升含生药 2 g,冷藏待用;盐酸氟西汀胶囊:礼来苏州制药有限公司,药品批号:国药准字 J20080016。SMART2.5 系统及立柱体旷场箱设备(深圳市瑞沃德生命科技有限公司),WD-9405B 型水平摇床(北京市六一仪器厂),穿梭箱(西班牙 Panlab 公司)。

1.3 分组与给药

大鼠适应性饲养 1 周,1 周后测旷场试验(open-

field test, OFT) 基线值,选择评分相近的大鼠 60 只随机分为:假手术组、卒中组、PSD 组、补阳还五汤组、氟西汀组,共 5 组,每组 12 只。假手术组、卒中组每笼饲养 6 只,其余各组每笼饲养 1 只。给药时间为 21 d,从应激后第 1 天开始,每天灌胃 1 次,每周测体重 1 次,根据体重变化更新剂量。补阳还五汤组每日灌胃 1 次,用量为 13.26 mg/kg 补阳还五汤药液(按体表面积计算相当 60 kg 成人用量的 3 倍);氟西汀组予氟西汀溶液每日等容积混悬液灌胃 1 次,用量为 1.54 mg/kg;余下各组均每日等容积灌胃蒸馏水 10 mL/kg 灌胃。

1.4 模型制备

采用大脑中动脉栓塞法(middle cerebral artery occlusion, MCAO)制备脑缺血大鼠模型,并在此基础上,给予孤养和慢性不可预知的温和应激法(chronic unpredictable mild stress, CUMS)联合制备 PSD 模型。脑缺血大鼠模型:参照 Zea-Longa 文献^[3]制备右侧大脑中动脉栓塞(MCAO)大鼠模型,动物术后参照 Bederson^[4]的 5 分制法对术后清醒大鼠进行神经功能评分,分值在 1~3 分者入组,死亡不足动物再随机补充。假手术组动物,除在手术过程中不插入钱栓以外,其他的过程相同。(2)CUMS 模型:术后参照文献^[5]方法略加改进:①禁食禁水 21 h;②行为限制 30 min;③45°倾斜鼠笼 24 h;④昼夜颠倒 24 h;⑤水平摇晃 5 min;⑥湿笼(100 g 锯屑加 200 mL 水)24 h;⑦声电刺激(电压 0.9 mA)8 次/只等 7 种。每天随机选取一种应激,相同应激不连续出现,每种应激出现 3 次共 21 d。假手术组除每天抓取 1 次外,不做其他处理。(3)孤养:大鼠单笼饲养。

1.5 行为学检测

1.5.1 体重检测:在术前 1d 和 CUMS 后第 7、14、21 天对各组大鼠进行体重测量。

1.5.2 神经功能评分:除假性手术组外,其余各组于 CUMS 后第 7、14、21 天运用 Ayelet Levy 评分法^[6]评价各组大鼠不同时间点神经功能恢复情况。评分:(1)提住尾巴将小鼠逐渐提高:前肢屈曲 1 分,后肢屈曲 1 分,30s 内头移动与纵轴形成角度 >

10°1 分;(2)将小鼠置于地面:正常爬行 0 分,无法直线爬行 1 分,沿患侧转圈 2 分,患侧跌倒 3 分;(3)梁平衡测试:静态姿势下可平衡 0 分,抓握梁边 1 分,抱住梁,有一肢体掉落 2 分,抱住梁,有两肢体掉落,或在梁上旋转(>60s)3 分,试图在梁上保持平衡,但跌落(>40 s)4 分,试图在梁上保持平衡,但跌落(>20s)5 分,跌落,但没有试图保持平衡或抓握梁(<20s)6 分;(4)反射缺失或异常动作:耳廓反射(当触耳道时摇头)1 分,角膜反射(用棉花丝轻触角膜时眨眼)1 分。因此,分数越高,损伤程度越重。

1.5.3 蔗糖水消耗实验^[7]:于术前 1 d 和 CUMS 后第 7、14、21 天对各组大鼠进行糖水消耗试验。实验前训练大鼠饮用 1% 蔗糖水,即在每个鼠笼放置 2 个水瓶,在开始的 24 h 内两瓶均装有 1% 蔗糖水,随后第 2 个 24 h 内 1 个瓶装纯净水,另 1 个瓶装 1% 蔗糖水。进行试验测定时大鼠禁食禁水 20 h,然后给予每只测试大鼠一瓶 1% 蔗糖水和一瓶纯净水,1 h 后取瓶测量计算动物的糖水饮用比率(糖水消耗量/总液体消耗量×100%)。

1.5.4 旷场实验^[8]:于术前 1 d 和 CUMS 后第 21 天进行旷场实验。采用立柱体旷场箱,规格(100×100×40)cm,周壁、底面为黑色。将大鼠置于旷场箱底面的中心,用 SMART 实时视频图像跟踪分析系统记录大鼠在 3 min 内的移动距离(travelled distance, Dist)、平均速度(不包含休息时间)(speed-average(without resting time), V. Avge)。测试时在光线昏暗、安静的环境下进行,每次测定结束后清除干净动物的排泄物,每只只测定 1 次,实验时间结束后通过录像分析软件统计结果。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。所有统计均以 $P < 0.05$ 作为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组大鼠不同时期体重比较

由表 1 结果可见,术后应激第 7 天起 PSD 组、卒中组较假手术组体重增幅减慢($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且 PSD 组体重降低更明显;应激第 14 d、21 d 卒中组体重增长逐渐恢复正常,而 PSD 组体重增幅明显减慢($P < 0.01$);补阳还五汤干预后在应激第 7 天与 PSD 组相比体重增加($P < 0.05$),第 14、21 天体重增加明显高于 PSD 组($P < 0.01$),氟西汀和补阳还五汤组之间差异无统计学意义,说明补阳还五汤及氟西汀能改善卒中后抑郁大鼠模型的抑郁状态,增加大鼠体重。

2.2 神经功能评分比较

由表 2 结果可见,通过 Ayelet Levy 评分法检测,各组大鼠在术后均出现了程度不等的神经功能缺损,术后应激第 7 天神经功能评分比较各组差异无统计学意义($P > 0.05$);随后 PSD 组大鼠神经功能评分逐渐增加,第 14、21 天与卒中组比较有统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗组氟西汀和补阳还五汤组其神经功能评分逐渐降低,且与 PSD 组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),表明其均促进其神经功能恢复,但氟西汀组和补阳还五汤组比较差异无统计学($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠不同时间点体重比较($n = 10, \bar{x} \pm s, g$)

Tab. 1 Comparison of the body weight of rats in each group at different time-points($n = 10, \bar{x} \pm s, g$)

组别 Groups	应激前 Before stress	应激第 7 天 Stress, 7 days	应激第 14 天 Stress, 14 days	应激第 21 天 Stress, 21 days
假性手术组 Sham operation group	250.90 ± 18.30	285.55 ± 18.04	310.58 ± 22.77	333.66 ± 25.05
卒中组 Stroke group	258.63 ± 16.33	266.35 ± 17.19 [#]	288.58 ± 20.05	309.69 ± 21.28
PSD 组 PSD group	260.82 ± 17.90	250.44 ± 16.82 ^{##}	263.80 ± 14.87 ^{##Δ}	277.09 ± 14.77 ^{##Δ}
氟西汀组 Fluoxetine group	257.07 ± 17.75	267.03 ± 18.60	288.00 ± 23.29 [*]	309.81 ± 22.50 [*]
补阳还五汤组 Chinese medicine group	260.66 ± 20.02	278.81 ± 18.09 [*]	308.38 ± 19.27 ^{**}	329.09 ± 20.69 ^{**}

注:与假性手术组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与卒中组比较,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$;与 PSD 比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the sham operation group,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$; Compared with the cerebral ischemic stroke group,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$; Compared with the PSD group,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$.

表 2 各组大鼠神经功能评分比较($n = 10, \bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparisons of neurological score in the rats of each group($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	应激第 7 天	应激第 14 天	应激第 21 天
	Stress, 7 days	Stress, 14 days	Stress, 21 days
假性手术组 Sham operation group	7.83 ± 1.66	6.40 ± 1.50	5.10 ± 1.62
卒中组 Stroke group	8.27 ± 1.45	8.98 ± 1.76 [△]	9.22 ± 1.59 ^{△△}
PSD 组 PSD group	6.73 ± 1.70	5.44 ± 1.51 [*]	3.86 ± 1.73 ^{**}
氟西汀组 Fluoxetine group	6.55 ± 1.83	4.30 ± 1.80 ^{△**}	2.91 ± 1.63 ^{△**}
补阳还五汤组 Chinese medicine group			

注:与卒中组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与 PSD 比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the cerebral ischemic stroke group, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$; Compared with the PSD group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$.

2.3 蔗糖水消耗实验

由表 3 结果可见,造模前各组大鼠饮用糖水消耗比例无明显差异($P > 0.05$);从术后应激第 7 天起 PSD 模型组糖水消耗率呈下降趋势,且与假手术组、卒中组有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);给予药物干预后,氟西汀组在应激 14 d、21 d 糖水消耗率有所上升,与 PSD 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),而补阳还五汤组在应激第 7 天与 PSD 模型组比较就明显增加了糖水消耗率($P < 0.05$),说明在一定阶段其疗效优于氟西汀,补阳还五汤组在应激 14 d、21 d 与 PSD 组比较均可明显增加糖水消耗率($P < 0.01$)。

2.4 旷场实验

由表 4 结果可见,术后应激 21 d 后,PSD 组大鼠运动总路程显著缩短,运动平均速度明显减低,与卒中组、假性手术组比较有统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);通过补阳还五汤干预治疗后运动总路程明显增加、运动平均速度也明显加快,与 PSD 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而补阳还五汤组与氟西汀组在运动总路程和平均速度上差异均无统计学($P > 0.05$)。说明补阳还五汤和氟西汀均可增加卒中后抑郁大鼠移动距离和平均速度。

表 3 各组大鼠不同时间点糖水消耗率比较($n = 10, \bar{x} \pm s, \%$)

Tab. 3 Comparisons of sugar consumption in the rats of each group at different time-points($n = 10, \bar{x} \pm s, \%$)

组别 Group	应激前	应激第 7 天	应激第 14 天	应激第 21 天
	Before stress	Stress, 7 days	Stress, 14 days	Stress, 21 days
假性手术组 Sham operation group	81.62 ± 8.02	77.05 ± 5.63	81.44 ± 9.04	83.28 ± 7.40
卒中组 Stroke group	80.06 ± 6.22	78.87 ± 8.04	80.62 ± 6.64	82.63 ± 5.55
PSD 组 PSD group	80.93 ± 5.58	68.04 ± 5.46 ^{#△}	54.33 ± 8.22 ^{##△△}	42.70 ± 7.71 ^{###△△}
氟西汀组 Fluoxetine group	78.80 ± 7.25	69.22 ± 5.80 ^{#△}	76.62 ± 5.08 ^{**}	79.33 ± 4.66 ^{**}
补阳还五汤组 Chinese medicine group	77.75 ± 7.80	76.94 ± 4.48 ^{*☆}	79.01 ± 6.62 ^{**}	81.71 ± 7.04 ^{**}

注:与假性手术组比较,[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$;与卒中组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与 PSD 比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与氟西汀比较:[☆] $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the sham operation group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; Compared with the cerebral ischemic stroke group, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$; Compared with the PSD group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; Compared with the fluoxetine group, [☆] $P < 0.05$.

表 4 各组大鼠旷场实验测定结果比较($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of open-field test results in the rats of each group($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别 Groups	移动距离 Dist(cm)		平均速度 V. Avge(cm/s)	
	造模前	应激后	造模前	应激后
	Before modeling	After stress	Before modeling	After stress
假性手术组 Sham operation group	1246.20 ± 145.78	1503.08 ± 282.60	13.08 ± 3.65	12.77 ± 2.28
卒中组 Stroke group	1333.09 ± 212.62	1498.24 ± 352.64	12.69 ± 4.24	10.46 ± 3.83
PSD 组 PSD group	1378.75 ± 268.08	838.57 ± 265.50 ^{##△△}	12.04 ± 2.66	6.05 ± 4.09 ^{#△}
氟西汀组 Fluoxetine group	1447.78 ± 303.66	1315.66 ± 312.21 ^{**}	10.91 ± 4.09	10.88 ± 2.45 [*]
补阳还五汤组 Chinese medicine group	1293.34 ± 255.07	1499.32 ± 277.42 ^{**}	11.57 ± 2.88	12.63 ± 2.66 [*]

注:与假性手术组比较,[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$;与卒中组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与 PSD 比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the sham operation group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; Compared with the cerebral ischemic stroke group, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$; Compared with the PSD group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$.

3 讨论

现代医学认为, PSD 是以精神和躯体症状相结合的复杂的神经精神情感障碍性疾病,它是各种神经生物学和社会心理因素综合作用的结果,其发病符合生物-心理-社会医学模式,即 PSD 的发生既是卒中后出现了颅内特定部位损伤的直接结果,又是卒中这一突发应激事件给患者带来各种心理反应及社会因素影响的结果^[9]。中医学辨证认为, PSD 属于“郁证”范畴,因其发生在中风之后,又将其归为中风与郁证之合病,属于“因病致郁”;卒中后气虚血瘀、血瘀阻络为其病机核心,又因肢体偏瘫等因素思虑过度,情志不舒,伤及肝脾二脏为其发病的最重要原因^[10]。因此目前多数医家认为本病病位在脑,涉及肝、脾、肾等,其证属本虚标实或虚实夹杂,病之本属精气血亏虚,病之标则为痰瘀互结^[11],故治疗上基于急则治标、缓则治本的原则,在辨证论治原有疾病的基础上,以补气活血通络为治其本。本实验所选补阳还五汤是补气行瘀、疏通经络的代表方剂,是治疗中风后遗症的经典名方,方中当归、川芎、赤芍、桃仁、红花活血化瘀,地龙通经活络,并重用黄芪大补元气,使全方具有补气而不留邪,活血而不伤正之功效^[12]。

本实验首先通过线栓法制备脑缺血卒中模型造成大鼠脑血管急性病理损伤,再运用孤养法及慢性不可预知的温和应激法联合模拟恢复期负性压力环境制备 PSD 模型大鼠,目前该模型广泛应用于 PSD 形成机制和药物疗效评价的研究^[13]。对于 PSD 大鼠的显著特征之一——行为学的观察,其体重变化、糖水消耗实验和旷场实验是反映动物抑郁症状和躯体症状的关键指标,因此本研究用以上三个重要指标来综合评价补阳还五汤对 PSD 大鼠的干预作用。

临床上抑郁症病人通常会出现食欲下降、体重减轻现象,所以体重的变化是衡量 PSD 大鼠的量化指标之一。本实验研究发现,在应激刺激第 7d、14d、21d PSD 组大鼠体重增幅明显减慢,与假手术组比较有显著性差异,而卒中组在第 14d 后体重增幅逐渐恢复正常,提示应激事件影响到了动物体重的增长;给予药物干预的氟西汀组和补阳还五汤组,均能明显改善 PSD 大鼠体重增长情况,提示中药补阳还五汤干预对促进食物的吸收有一定促进作用,可以缓解动物因应激事件引起的体重增幅减慢的

现象。

兴趣缺乏、快感缺失是 CUMS 模型动物抑郁行为中最为核心的症状之一,啮齿类动物快感缺失的定量评价方法主要为糖水消耗实验^[14]。本实验研究结果显示,基于啮齿类动物喜好糖水的天性,经过应激处理的 PSD 组大鼠的糖水消耗量明显较假手术组和卒中组大鼠下降,表明 PSD 大鼠对奖赏机制的敏感性减低,出现了明显的抑郁症状。而通过氟西汀、补阳还五汤药物干预的大鼠糖水消耗量明显增加,且补阳还五汤组在应激第 7 天与 PSD 组比较就明显增加了糖水消耗率,说明在一定阶段其疗效优于氟西汀,提示补阳还五汤能增加 PSD 大鼠对奖赏机制的敏感性,减轻其抑郁症状。

旷场实验由 Hall 在 1934 年提出,用于观察动物在特定陌生环境一定时间内中的自发活动行为,是反应大鼠对未知环境的探索能力及情绪反应的经典实验。本实验采用小动物视频图像跟踪分析系统,动态分析大鼠在旷场箱中的活动轨迹,

以运动总路程和平均速度等为观察指标,能更直接地反应动物的抑郁程度,从而避免了传统的人为观察记录动物的跨格次数所造成标准不一致性、主观性程度大以及费时费力等缺点,取得更加真实准确的实验数据^[15]。实验结果显示,通过 21d 的应激刺激后, PSD 组大鼠总路程显著缩短,运动平均速度明显减低,与卒中组、假性手术组比较有统计学差异,说明动物对未知环境出现了兴奋性和探索能力降低等症状,与抑郁症状具有一定相似性。而给予干预治疗后运动总路程明显增加、运动平均速度也明显加快,提示补阳还五汤干预可以改善 PSD 大鼠的探索性活动,缓解抑郁症状。

以往研究表明脑卒中后抑郁的发生与脑卒中的亚型无关,而与脑卒中后的神经功能损伤程度有关,神经功能的恢复有助于脑卒中后抑郁症状的缓解^[16-17]。本实验结果也显示,应激 14d、21d 后 PSD 组大鼠神经功能评分逐渐增加,神经功能损伤加剧,与卒中组比较有统计学差异。而给与药物干预后,神经功能恢复良好。

综上所述,本文对卒中后抑郁大鼠的行为学变化进行了初步探讨,显示补阳还五汤具有一定的治疗 PSD 的效果,不但减轻了 PSD 大鼠的抑郁程度,而且对卒中引起的神经功能缺损有良好的恢复作用,充分发挥了中药多靶点、多效应的作用,但其具体的作用机制还有待今后从显微形态学、分子生物

学等方面进行深入的探究。

参考文献:

- [1] Brown C, Hasson H, Thyselius V, et al. Post-stroke depression and functional independence; a conundrum [J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 126: 45 - 51
- [2] Piber D, Hinkelmann K, Gold SM, et al. Depression and neurological diseases [J]. *Nervenarzt*, 2012, 83: 1423 - 1433.
- [3] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84 - 91.
- [4] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion; evaluation of the model and development of a neurologic examination [J]. *Stroke*, 1986, 17: 472 - 476.
- [5] 代沐华, 李德强, 韩阳. 文拉法辛对卒中后抑郁大鼠学习记忆及海马脑源性神经营养因子的影响 [J]. *浙江大学学报医学版* 2011, 40(5): 527 - 534.
- [6] Ayelet Levy, AdiBercovich-Kinori, Alexander G, et al. CD38 facilitates recovery from traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(9): 1521 - 1533.
- [7] LI DQ, LI XJ, CAI Wet al. Wuling Capsule promotes hippocampal neurogenesis by improving expression of connexin 43 in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 2010, 8(7): 662 - 669.
- [8] 李娜, 刘群, 李晓娟, 等. 2 型糖尿病兼抑郁症大鼠模型的建立与评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(4): 16 - 19.
- [9] 王惠婷, 温清秀, 卢玮旒, 等. 卒中后抑郁发病机制的中西医研究进展 [J]. *贵阳中医学院学报*, 2014, 36(6): 132 - 135.
- [10] 黄晶晶, 陈宁勇. 脑卒中后抑郁症发病机制研究进展 [J]. *上海中医药大学学报*, 2014, 28(3): 104 - 107.
- [11] 刘健红, 许幸仪, 苏宁, 等. 百会穴针刺加灯盏花穴位注射对卒中后抑郁大鼠行为学的影响 [J]. *今日药学*, 2012, 22(11): 641 - 644.
- [12] 周新强. 补阳还五消食汤加减治疗脑卒中后抑郁症 65 例临床疗效观 [J]. *中医临床研究*, 2012, 4(23): 91 - 92.
- [13] 何晓山, 林青, 周宁娜, 等. 脑卒中后抑郁常用动物模型 [J]. *医学信息*, 2011, 24(3): 1459 - 1461.
- [14] 白晓宇, 杜冠华. 抑郁症动物模型的转换研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(10): 121 - 126.
- [15] 周波, 文敏, 李宏伟, 等. Matlab 在旷场实验行为视频分析中的运用 [J]. *贵阳医学院报*. 2013, 38(2): 164 - 168.
- [16] 李海华, 汪毅, 张琴, 等. 脑卒中后抑郁与神经功能缺损的关系研究 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(3): 241 - 243.
- [17] 王昭闻. 帕罗西汀改善脑卒中后抑郁和神经功能缺损的临床研究 [J]. *中国民康医学*, 2011, 23(3): 294 - 295.

[修回日期] 2015-02-03

(上接第 7 页)

- [11] Xin JG, Yang HQ, Fan NN, et al. Highly efficient generation of GGTA1 biallelic knockout inbred mini-pigs with TALENs [J]. *PloS ONE*, 2013, 8(12): e84250.
- [12] Kay S, Hahn S, Marois E, et al. A bacterial effector acts as a plant transcription factor and induces a cell size regulator [J]. *Science*, 2007, 318(5850): 648 - 651.
- [13] Romer P, Hahn S, Jordan T, et al. Plant pathogen recognition mediated by promoter activation of the pepper Bs3 resistance gene [J]. *Science*, 2007, 318(5850): 645 - 648.
- [14] Kay S, Bonas U. How Xanthomonas type III effectors manipulate the host plant [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2009, 12(1): 37 - 43.
- [15] 肖安, 胡莹莹, 王唯晔, 等. 人工锌指核酸酶介导的基因组定点修饰技术 [J]. *遗传*, 2011, 33(7): 665 - 683.
- [16] Urnov FD, Rebar EJ, Holmes MC, et al. Genome editing with engineered zinc finger nucleases [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(19): 636 - 646.
- [17] 沈延, 肖安, 黄鹏, 等. 类转录激活因子效应物核酸酶 (TALEN) 介导的基因组定点修饰技术 [J]. *遗传*, 2013, 35(4): 395 - 407.
- [18] 陈恒余, 邓青春, 李梦婷, 等. 先天性心脏病与 GATA4 基因的关系 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2013, 21(6): 6 - 8.
- [19] Stainier DY. Zebrafish genetics and vertebrate heart formation [J]. *Nat Rev Genet*, 2001, 2(1): 39 - 48.

[修回日期] 2015-02-15