

左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠下丘脑信号通路的影响

杨蕙¹, 韩远山¹, 柳卓², 孟盼², 杜青³, 赵洪庆², 龙红萍¹, 王宇红^{2,4*} (1.湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007; 2.湖南中医药大学 湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地, 长沙 410208; 3.湖南省中医药研究院, 长沙 410006; 4.湖南中医药大学中医学国内一流建设学科, 长沙 410208)

摘要:目的 研究左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠下丘脑 sigma-1 受体/蛋白激酶 C(sigma-1 receptor/protein kinase C, sigma-1R/PKC)信号通路的影响。方法 建立糖尿病并发抑郁症的动物模型, 并随机分为 4 组: 模型组、阳性药组、左归降糖解郁方高剂量组(20.53 g·kg⁻¹)、左归降糖解郁方低剂量组(10.26 g·kg⁻¹), 另设健康 SD 大鼠为正常组。灌胃给药 28 d 后, 各组大鼠尾静脉取血检测血糖含量, 开野试验检测大鼠的自主活动能力, HE 染色检测大鼠下丘脑的病理损伤情况, ELISA 法检测大鼠下丘脑匀浆液中促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)含量, Western-blot 法检测大鼠下丘脑中 sigma-1R 蛋白表达以及 PKC, 糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)蛋白的磷酸化水平。结果 与正常组比较, 模型组大鼠血糖含量显著升高而活动能力显著减弱($P<0.01$), 下丘脑中 CRF 含量显著升高($P<0.05$)而 sigma-1R 的表达以及 p-PKC/PKC, p-GR/GR 比值显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较, 左归降糖解郁方高剂量组大鼠血糖含量显著降低($P<0.05$), 活动能力增强($P<0.01$), 下丘脑中 CRF 含量显著降低而 sigma-1R, p-PKC/PKC, p-GR/GR 显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 高剂量左归降糖解郁方可有效调节 sigma-1R 水平, 并通过激活 sigma-1R/PKC 信号通路, 降低模型大鼠下丘脑中 CRF 的含量, 从而发挥降血糖和抗抑郁的双重作用。

关键词: 糖尿病并发抑郁症; 左归降糖解郁方; 下丘脑; sigma-1 受体

中图分类号: R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)11-1333-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.11.004

引用本文: 杨蕙, 韩远山, 柳卓, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠下丘脑信号通路的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1333-1337.

Effect of Zuogui Jiangtang Jieyu Formulation on Signaling Pathway in Hypothalamus of Diabetic Rats with Depression

YANG Hui¹, HAN Yuanshan¹, LIU Zhuo², MENG Pan², DU Qing³, ZHAO Hongqing², LONG Hongping¹, WANG Yuhong^{2,4*} (1.First Affiliated Hospital, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 2.Key Laboratory of Chinese Materia Medica Power and Innovation Drugs Established by Provincial and Ministry, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 3.The Hunan Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China; 4.The Domestic First Class Construction Discipline of Chinese in Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of Zuogui Jiangtang Jieyu formulation on sigma-1 receptor/protein kinase C(sigma-1R/PKC) signaling pathway in hypothalamus of diabetic rats with depression. **METHODS** Animal models of diabetes complicated with depression were established and randomly divided into 4 groups: model group, positive drug group, high and low dose of Zuogui Jiangtang Jieyu formulation group(20.53, 10.26 g·kg⁻¹). Additionally, the normal rats were belongs to the normal group. After 28 d of intragastric administration, blood glucose in each group was detected. Then the open field test was used to test the autonomic activity of rats. The pathological damage of hypothalamus was detected by HE staining in each group, and the content of corticotropin releasing factor(CRF) in hypothalamus homogenate of rats was detected by ELISA. At last, expression levels of sigma-1R, phosphorylation of PKC and glucocorticoid receptor(GR) in hypothalamus were evaluated by Western-blot. **RESULTS** Compared with the normal group, the blood glucose level was significantly increased and the activities were significantly decreased in model group($P<0.01$). The level of CRF in hypothalamus was significantly increased($P<0.05$), while the expression of sigma-1R, p-PKC/PKC, and p-GR/GR were significantly decreased($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the model group, high dose of Zuogui Jiangtang Jieyu formulation administration rescued the reduction in blood glucose($P<0.05$) and improved activities($P<0.01$), which in turn reduced the level of CRF in hypothalamus($P<0.05$). Furthermore, the high dose of this formulation treatment also increased the expression of sigma-1R, p-PKC/PKC, and

基金项目: 国家自然科学基金项目(81703694); 湖南省自然科学基金项目(2019JJ50464); 湖南省教育厅优秀青年项目(17B201); 湖南中医药大学一流学科开放基金项目(2018ZYX46)

作者简介: 杨蕙, 女, 硕士, 助理研究员 Tel: 15111415343 E-mail: philomena_yh@sina.com *通信作者: 王宇红, 女, 教授 Tel: 13786129631 E-mail: wyh_107@163.com

p-GR/GR($P<0.05$ or $P<0.01$). **CONCLUSION** High dose of Zuogui Jiangtang Jieyu formulation can effectively regulate the expression level of sigma-1R, and reduce the content of CRF in hypothalamus by activating sigma-1R/PKC signaling pathway. The above mechanism of this formulation may be related to the effect of hypoglycemic and antidepressant.

KEYWORDS: diabetes mellitus with depression; Zuogui Jiangtang Jieyu formulation; hypothalamus; sigma-1 receptor

糖尿病并发抑郁症作为一种神经内分泌疾病,其发病机制至今未明。下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal gland, HPA 轴)因能积极参与机体的应激反应,在神经内分泌系统调控过程中发挥了重要作用^[1],其中,下丘脑作为重要的内分泌启动器官,可通过分泌神经激素,发挥对 HPA 轴的调控作用^[2]。近年来研究发现^[3-4], sigma-1 受体(sigma-1 receptor, sigma-1R)可表达于下丘脑中,并通过激活糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR),参与到糖尿病引起的 HPA 轴负反馈调节障碍中。同时, sigma-1R 作为一种受体型分子伴侣,可参与多种神经传导系统的调节,被认为是治疗抑郁症的重要药物靶点^[3]。由此可见, sigma-1R 可能在糖尿病并发抑郁症的发生过程中发挥重要的枢纽作用。课题组前期研究发现,左归降糖解郁方可有效缓解 HPA 轴的亢进状态^[5],降低大鼠血浆中糖皮质激素的含量^[6],但该作用是否与其调控下丘脑 sigma-1R 信号通路有关,尚未见报道。因此,本研究拟通过研究大鼠血糖含量、抑郁样行为以及下丘脑 sigma-1R 信号通路的变化,进一步探讨左归降糖解郁方治疗糖尿病并发抑郁症的作用机制。

1 材料与仪器

1.1 药物

左归降糖解郁方的组成药物为黄芪 18 g、贯叶连翘 3 g、姜黄 9 g、熟地黄 15 g、山茱萸 12 g、枸杞 12 g、菟丝子 9 g、杜仲 9 g、丹参 12 g、丹皮 6 g、牛膝 9 g,原材料购自湖南中医药大学第一附属医院,并由医院药剂科制备成水煎剂,浓度为 $1.14\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。盐酸二甲双胍片(湖南湘雅制药有限公司,批号:170218;规格:每片 0.25 g);百忧解(盐酸氟西汀胶囊,法国 Patheon,批号:6663B;规格:每片 20 mg)。

1.2 动物

SPF 级 SD 大鼠 80 只,♂,体质量 $180\sim 220\text{ g}$,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(湘)2013-0004。实验前适应性饲养 3 d,动物自由摄食与饮水。

1.3 试剂

链脲佐菌素(美国 Sigma 公司,批号: S8050;

规格: 100 mg);促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)的 ELISA 试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号: 20170523); β -actin 兔抗大鼠多克隆抗体(Proteintech,批号: 66009-1-Ig);sigma-1R, p-PKC, p-GR, PKC, GR 兔抗大鼠多克隆抗体(Cell Signaling Technology,批号: 61994, 2060, 97285, 2056, 12041);山羊抗兔多克隆抗体 IgG (Bioswamp,批号: PAB160011);化学发光试剂(Millipore,批号: WBKLS0010)。

1.4 仪器

OneTouchII 型血糖仪及相应血糖试纸(美国强生公司);动物行为学习记忆系统(法国 Viewpoint 公司);MK3 型酶标仪(美国 Thermo 公司);mini protean 3 cell 型电泳仪(BIO-RAD 公司);PS-9 型电转仪(大连竞迈科技有限公司);Tanon-5200 全自动化学发光分析仪(上海天能科技有限公司)。

2 方法

2.1 分组、给药及样本收集

大鼠经高脂灌胃 14 d 后,尾静脉注射链脲佐菌素 $38\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,随后施以慢性不可预见性温和刺激 28 d,建立糖尿病并发抑郁症动物模型^[7]。将模型大鼠随机分为 4 组:模型组,阳性药组(二甲双胍 $0.18\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ +氟西汀 $1.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),左归降糖解郁方高、低剂量组($20.53, 10.26\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),每组 16 只。另取 16 只健康 SD 大鼠作为正常组。各组大鼠灌胃给药 28 d,正常组和模型组给予等体积蒸馏水。实验结束后,各组大鼠尾静脉取血用于血糖检测,随后进行开野试验。行为学检测结束后,水合氯醛麻醉大鼠,取 8 只用于下丘脑病理检测,方法为断头处死并取脑,剥离全脑取下丘脑,生理盐水漂洗后,立刻置于 4%多聚甲醛固定液,用于 HE 检测。另外 8 只用于分子检测,方法为于冰上取下丘脑并一分为二,一半立刻匀浆并低温离心,取上清用于 CRF 的检测;另一半立刻放入液氮中预冻存,随后置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存,用于进行 Western-blot 检测。

2.2 指标检测

2.2.1 开野试验 试验前,在敞箱底部划分 25 个面积相等的方格,将大鼠置于敞箱中,适应性活

动 1 min, 随后记录大鼠在 3 min 内的活动情况。试验采用计分的方式评估大鼠的活动表现, 每当其爬行过 1 格(4 爪均经过)或上肢攀附在箱壁上 1 次, 则加 1 分, 最后以总分进行数据统计。在整个试验过程中, 保持环境安静, 试验结束后, 及时清理敞箱中残留的大鼠粪便及尿液, 以免干扰下一只大鼠的行为。

2.2.2 下丘脑 HE 染色 将固定好的下丘脑取出, 常规脱水, 石蜡包埋并切片。苏木精染色 10 min, 洗净后置于 1%盐酸乙醇分化数秒, 随后再次用 0.2%氨水返蓝, 洗净后伊红染色, 37 °C 烘干 1 h, 中性树胶封片。

2.2.3 ELISA 试验 各组大鼠下丘脑匀浆液中 CRF 的检测方法严格按照 ELISA 试剂盒说明进行。

2.2.4 Western-blot 试验 将大鼠下丘脑组织按照 10 mg : 100 μ L 的比例置于预冷裂解液中, 裂解液中加入蛋白酶和磷酸酶抑制剂, 于冰上匀浆至组织完全裂解。最后, 匀浆液于 4 °C, 12 000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 取上清测定总蛋白含量。取各组大鼠等量蛋白样本变性、上样、电泳、湿转膜至 PVDF 膜。将膜浸没于脱脂奶粉中并封闭 4 h, 用 TTBS 洗 3 次, 每次 8 min。分别在 sigma-1R(1 : 1 000)、p-PKC(1 : 1 000)、p-GR(1 : 1 000)、 β -actin(1 : 5 000)一抗稀释液中 4 °C 孵育过夜。次日取出, 放至室温, 用 TTBS 洗 3 次, 每次 8 min。加入相应的二抗, 常温摇床孵育 1 h。采用 ECL 化学发光法进行检测。

2.3 统计学处理

数据分析采用统计软件 SPSS 16.0, 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各指标采用单因素方差分析 (ANOVA), *t* 检验, 双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 血糖及开野试验结果

与正常组比较, 模型组大鼠血糖含量显著升

高并伴随着活动次数的减少($P < 0.01$)。与模型组比较, 左归降糖解郁方高剂量可显著降低大鼠的血糖含量, 增加大鼠活动次数($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 而左归降糖解郁方低剂量仅对模型大鼠的抑郁样行为有较好的调节作用($P < 0.01$)。结果见表 1。

表 1 各组大鼠血糖和开野试验结果($\bar{x} \pm s$, $n=16$)

Tab. 1 Result of rats' blood glucose and open-field test in different groups($\bar{x} \pm s$, $n=16$)

组别	血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	活动次数/次
正常组	5.55 $\pm$ 0.76	32.0 $\pm$ 9.1
模型组	23.58 $\pm$ 4.62 ¹⁾	3.6 $\pm$ 2.0 ¹⁾
阳性药组	15.35 $\pm$ 4.88 ³⁾	20.0 $\pm$ 8.6 ³⁾
左归降糖解郁方高剂量组	17.63 $\pm$ 4.06 ²⁾	18.0 $\pm$ 9.4 ³⁾
左归降糖解郁方低剂量组	21.91 $\pm$ 5.86	7.3 $\pm$ 2.3 ³⁾

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$.

3.2 下丘脑病理损伤结果

对各组大鼠下丘脑行 HE 染色, 结果发现, 正常组大鼠下丘脑中细胞大小一致, 界限清楚, 核/质比偏大。而模型组大鼠下丘脑中的细胞则出现明显的空泡样变化, 且数量较多, 同时细胞核明显固缩。给予左归降糖解郁方后, 下丘脑中的空泡细胞数量明显减少, 形态正常的细胞明显增多, 核/质比例有所增加, 下丘脑的病理损伤明显减轻。结果见图 1。

3.3 CRF 含量检测结果

ELISA 结果显示, 正常组、模型组、阳性药组、左归降糖解郁方高、低剂量组大鼠下丘脑 CRF 含量($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)依次为: 23.52 $\pm$ 6.76, 33.28 $\pm$ 6.97, 25.89 $\pm$ 6.69, 24.05 $\pm$ 7.36, 28.52 $\pm$ 5.76。与正常组比较, 模型组大鼠下丘脑匀浆液中 CRF 表达显著增高($P < 0.05$)。与模型组比较, 左归降糖解郁方高剂量组大鼠下丘脑匀浆液中的 CRF 含量显著下降($P < 0.05$)。

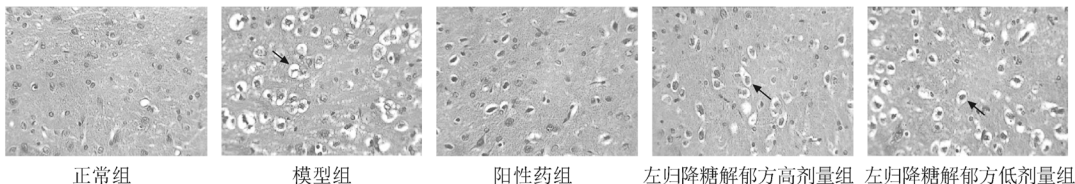


图 1 各组大鼠下丘脑病理损伤结果(HE 染色, 200 $\times$)

Fig. 1 Pathological damage results of hypothalamus of rats in different groups(HE staining, 200 $\times$)

3.4 sigma-1R/PKC 信号通路相关蛋白检测

与正常组比较, 模型组大鼠下丘脑中 sigma-1R 的表达, 以及 p-PKC/PKC, p-GR/GR 比值均显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。与模型组比较, 左归降糖解郁方组高剂量组大鼠下丘脑 sigma-1R, p-PKC/PKC, p-GR/GR 显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 而左归降糖解郁方低剂量组仅 p-PKC/PKC, p-GR/GR 显著升高($P<0.01$)。结果见表 2 和图 2。

表 2 sigma-1R/PKC 信号通路相关蛋白表达水平($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Tab. 2 Expression levels of related proteins in sigma-1R/PKC signaling pathway($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	sigma-1R	p-GR/GR	p-PKC/PKC
正常组	0.530±0.043	1.737±0.153	0.770±0.111
模型组	0.405±0.061 ¹⁾	0.714±0.252 ²⁾	0.122±0.033 ²⁾
阳性药组	0.433±0.046	1.189±0.177 ³⁾	0.128±0.054
左归降糖解郁方高剂量组	0.500±0.047 ³⁾	1.568±0.155 ⁴⁾	0.792±0.079 ⁴⁾
左归降糖解郁方低剂量组	0.480±0.058	1.538±0.351 ⁴⁾	0.602±0.142 ⁴⁾

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

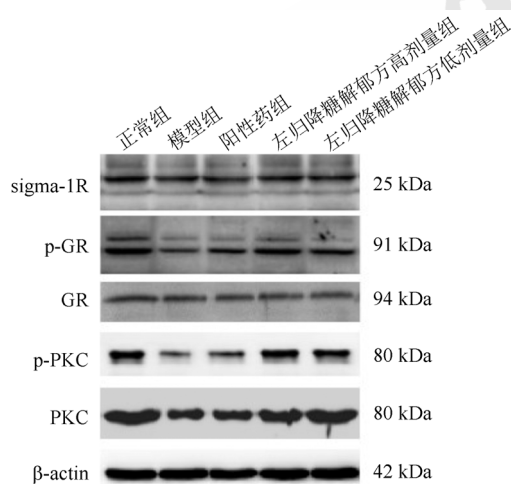


图 2 sigma-1R/PKC 信号通路相关蛋白表达的 Western-blot 结果

Fig. 2 Result of related proteins expression in sigma-1R/PKC signaling pathway by Western-blot

4 讨论

人体在接收到急性或慢性压力源后, HPA 轴首先被激活, 下丘脑分泌 CRF, 进而会浓度依赖性的刺激垂体释放促肾上腺皮质激素(adrenocortico-tropic-hormone, ACTH), 随后, ACTH 又进一步刺激肾上腺释放糖皮质激素^[8]。正常生理状

态下, 糖皮质激素可通过负反馈作用下调 HPA 轴的活性, 从而保证在压力源消失后, 激素水平能够迅速回到基线水平, 而 CRF 的快速释放和延迟生成在上述过程中扮演了重要角色^[9]。最新研究认为, HPA 轴紊乱所引起的皮质醇(啮齿类动物体内为皮质酮)增多是糖尿病和抑郁症之间重要的生物学联系^[10], 而 CRF 无法响应糖皮质激素对 HPA 轴的抑制性调控, 可能是导致糖皮质激素大量分泌的主要原因。前期研究发现, 糖尿病并发抑郁症大鼠血浆中皮质酮含量明显增加^[5]。本实验进一步发现, 其下丘脑存在明显的病理损伤, 且 CRF 含量显著升高。结果推测, 糖尿病并发抑郁症大鼠下丘脑细胞发生空泡等形态学改变, 导致其分泌功能减弱, 并造成 CRF 的大量释放。而左归降糖解郁方可有效保护下丘脑, 减轻其病理损伤, 并有效调节 CRF 含量。

GR 是一种配体依赖性的转录因子, 其可通过与特殊的 DNA 序列(glucocorticoid-responsive element-GRE)结合, 从而调节多种目标基因的表达。研究认为, GR 参与了糖皮质激素介导的 CRF 基因转录抑制过程^[11]。本实验结果表明, 糖尿病并发抑郁症大鼠下丘脑 GR 磷酸化水平显著降低, 导致 CRF 基因转录增强, 从而引起下丘脑匀浆液中 CRF 含量增多。而左归降糖解郁方干预后, GR 磷酸化水平明显升高, 同时 CRF 表达减少。另有研究发现, GR 对内源性基因位点的特异性磷酸化和反式激活作用, 主要依赖于其在特异性细胞膜脂质筏或小窝微区中与类固醇受体进行 cross-talk^[3]。sigma-1R 作为一个神经脂质受体, 在下丘脑的细胞膜脂质筏或小窝微区中表现出高度聚集并参与到了情绪调节及精神类疾病紊乱的过程中^[12]。细胞内的 sigma-1R 激活后, 将会从内质网转移至细胞质膜, 并调节膜表面的信号通路, 如 PKC, 使其由胞质游离态转变为膜结合态, 并通过直接和间接的方式磷酸化膜相关蛋白 GR, 进而参与到 CRF 的转录过程中^[13]。Di 等^[3]采用基因敲除小鼠研究发现, 敲除 sigma-1R 后, 小鼠表现出抑郁样表型, 且下丘脑室旁核中的 GR 和 PKC 磷酸化水平降低。在本实验中, 糖尿病并发抑郁症大鼠下丘脑中 sigma-1R 表达减少, PKC 磷酸化水平降低, 直接导致 GR 无法被磷酸化激活, 进而无法通过对 CRF 基因转录抑制作用, 抑制 CRF 的表达, 最终导致 CRF 表达增多, 大鼠出现抑郁样

行为。同时 CRF 的增多会进一步导致皮质酮含量增加, 并通过影响胰岛素抵抗和糖脂代谢加重糖尿病。

糖尿病并发抑郁症建立在“消渴”病基础上, 与一般“郁证”有所不同, 其为本虚标实之证, 本虚为气阴两虚, 标实为血瘀肝郁^[14]。左归降糖解郁方是在经典名方左归饮的基础上, 结合糖尿病并发抑郁症独有的中医病机特点加减而得。方中熟地为君药滋养肾阴, 山茱萸、枸杞为臣药, 合君药以加强滋补肾阴作用, 佐以菟丝子、牛膝、杜仲补肝肾, 黄芪健脾益气, 丹参、丹皮活血散瘀, 姜黄、贯叶连翘化瘀行气、疏肝解郁, 全方共奏滋阴益气、化瘀解郁之效。前期研究发现^[5], 左归降糖解郁方可显著降低糖尿病并发抑郁症大鼠血浆 CRF、ACTH、皮质醇含量。本实验进一步研究发现, 该方可通过上调模型大鼠下丘脑中 sigma-1R 的表达, 以及提高 PKC 和 GR 的磷酸化活化程度, 有效调控 sigma-1R/PKC 信号通路, 增加 GR 的表达, 进而控制 CRF 含量, 达到降糖和抗抑郁的双重作用。

REFERENCES

- [1] 沈海俊. 糖尿病与抑郁症共病的研究进展[J]. 中国疗养医学, 2016, 25(3): 242-244.
- [2] 俞冬梅. 神经内分泌调节理论在糖尿病治疗中的应用研究[J]. 甘肃医药, 2017, 36(2): 104-106.
- [3] DI T T, ZHANG S Y, HONG J, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis due to dysfunction of the hypothalamic glucocorticoid receptor in sigma-1 receptor knockout mice [J]. Front Mol Neurosci, 2017(10): 287.
- [4] 黄书才, 蔡尚立, 郝伟, 等. 抑郁症生物学基础新进展及药物治疗新靶点[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(4): 350-353.
- [5] HAN Y S, ZHAO H Q, YANG H, et al. Effect of Zuogui Jiangtang Jieyu recipe on the expression of glucocorticoid receptor in HPA axis and hippocampus of diabetic rats with depression [J]. J Basic Chin Med(中国中医基础医学杂志), 2017, 23(12): 1710-1713.
- [6] WANG Y H, YANG H, YIN L T, et al. Effects of Zuogui Jiangtang Jieyu Fang on blood glucose and lipids in diabetes mellitus rats with depression [J]. Chin Tradit Herb drugs(中草药), 2014, 11(45): 1602-1606.
- [7] YANG H, HAN Y S, WANG Y H, et al. Effect of Zuogui Jiangtang Jieyu formulation on the reuptake of glutamic acid by hippocampus based on the active immunity in diabetes-induced depression rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(5): 644-648.
- [8] HOOGENDOORN C J, ROY J F, GONZALEZ J S. Shared dysregulation of homeostatic brain-body pathways in depression and type 2 diabetes [J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(10): 90.
- [9] KAEYAMA K, SUDA T. Regulatory mechanisms underlying corticotropin-releasing factor gene expression in the hypothalamus [J]. Endocr J, 2009, 56(3): 335-344.
- [10] JOSEPH J J, GOLDEN S H. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1391(1): 20-34.
- [11] MORIN-SURUN M P, COLLIN T, DENAVIT-SAUBIE M, et al. Intracellular sigma 1 receptor modulates phospholipase C and protein kinase C activities in the brainstem [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(14): 8196-8199.
- [12] HAYASHI T, SU T P. σ -1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders [J]. Cns Drugs, 2004, 18(5): 269-284.
- [13] BROSSAUD J, ROUMES H, HELBLING J C, et al. Retinoic acid increases glucocorticoid receptor phosphorylation via cyclin-dependent kinase 5 [J]. Mol Cell Neurosci, 2017(82): 96-104.
- [14] 蔺晓源, 韩远山, 孟盼, 等. 糖尿病并发抑郁症“虚、瘀、郁”的中医病机探讨[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8): 1942-1943.

收稿日期: 2018-06-26

(本文责编: 李艳芳)