

原花青素对慢性不可预知性应激小鼠脑内单胺递质的影响

黄鹏¹, 吴淑娟¹, 叶涵², 黄春燕¹, 潘建春^{2*} (1.温州医科大学附属第三医院, 浙江 瑞安 325200; 2.温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035)

摘要: 目的 研究原花青素在慢性不可预知性应激(unpredictable chronic mild stress, UCMS)小鼠中的抗抑郁样作用以及对小鼠脑内单胺递质含量的影响。方法 随机将 ICR 小鼠分为 6 组: 空白对照组, UCMS 组, 原花青素低、中、高剂量组(UCMS+原花青素 12.5, 25, 50 mg·kg⁻¹), 氟西汀组(UCMS+氟西汀 10 mg·kg⁻¹)。采用 UCMS 建立模型组评估小鼠的抑郁和焦虑样行为, 采用 HPLC 测定小鼠海马、额叶皮层和下丘脑中单胺递质的含量。结果 与空白对照组比较, UCMS 组小鼠悬尾的不动时间明显增加($P<0.05$), 大理石掩埋数目显著增加($P<0.01$); 小鼠海马、额叶皮层和下丘脑中的去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺的含量均减少; 与 UCMS 组比较, 原花青素组能明显逆转上述行为学以及脑内单胺递质含量的改变。结论 UCMS 小鼠存在抑郁焦虑样行为学的改变, 海马、额叶皮层和下丘脑中单胺递质含量表达异常。原花青素可以改善 UCMS 小鼠行为学的改变, 并调节海马、额叶皮层和下丘脑中单胺递质的表达。

关键词: 原花青素; 抑郁; 焦虑; 慢性不可预知性应激; 单胺递质

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)12-1473-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.005

引用本文: 黄鹏, 吴淑娟, 叶涵, 等. 原花青素对慢性不可预知性应激小鼠脑内单胺递质的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1473-1477.

Effect of Proanthocyanidin on Monoamine Expression of Mice with Unpredictable Chronic Mild Stress

HUANG Peng¹, WU Shujuan¹, YE Han², HUANG Chunyan¹, PAN Jianchun^{2*} (1.The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Rui'an 325200, China; 2.School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect of proanthocyanidin on unpredictable chronic mild stress(UCMS) mice with depression-like behavior, and its effect on the content of monoamine. **METHODS** ICR mice were divided into 6 groups: blank group, UCMS group, proanthocyanidin low, medium, high dose groups(UCMS+proanthocyanidin 12.5, 25 and 50 mg·kg⁻¹), fluoxetine group(UCMS+fluoxetine 10 mg·kg⁻¹). The model of mice was established by UCMS, and then to evaluate depression-like behavior and anxiety-like behavior. The content of monoamine in the hippocampus, cortex and hypothalamus was determined by HPLC. **RESULTS** Compared with the control group, the duration of immobility of UCMS mice in the tail suspension test significantly increased($P<0.05$), the number of the buried marble of UCMS mice increased($P<0.01$). The expression of norepinephrine(NE), 5-hydroxytryptamine(5-HT) and dopamine(DA) decreased in the hippocampus, prefrontal cortex and hypothalamus of UCMS model group as compared with those in the control group. Proanthocyanidin improved the behavior of UCMS mice, and reversed the levels of 5-HT, NE and DA in the hippocampus, prefrontal cortex and hypothalamus. **CONCLUSION** UCMS model mice have abnormal change in the depression and anxiety-like behavior and expression of monoamine in the hippocampus, prefrontal cortex and hypothalamus. Proanthocyanidin can ameliorate the changes of the behavior and regulate the expression of monoamine in the hippocampus, prefrontal cortex and hypothalamus.

KEYWORDS: proanthocyanidin; depression; anxiety; unpredictable chronic mild stress; monoamine

目前, 抑郁症是严重精神疾病之一, 具有高患病率、高复发率和高疾病负担等特点。传统的抗抑郁药物多数由化学合成, 其疗效反应良好, 但往往存在使人困倦、视物模糊等不良反应。因此, 从植物中开发安全有效、不良反应小, 生物利用度高的抗抑郁药仍然是该领域的研究热点。

原花青素是一种天然的多酚类化合物, 存在

于许多植物的果实、叶子和种子中^[1]。大量的实验和临床应用表明, 原花青素具有抗氧化、抗肿瘤、镇痛、抗炎和抗动脉粥样硬化的活性。本课题组前期研究发现原花青素给药(7 d)可以通过增加脑内单胺递质如去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 来改善小鼠强迫游泳和悬尾实验^[2]; 胡慧等^[3]报道原花青素

基金项目: 温州市科技计划项目(Y20170695)

作者简介: 黄鹏, 男, 副主任药师 Tel: (0577)67686275
13857750765 E-mail: wenzhoupan2003@163.com

E-mail: 1258911741@qq.com

*通信作者: 潘建春, 男, 教授 Tel:

联用胡椒碱通过降低单胺氧化酶活性, 增加脑内单胺递质的含量来改善慢性应激小鼠造成的抑郁样行为。本研究采用慢性不可预知性应激(unpredictable chronic mild stress, UCMS)模型, 进一步探讨单用原花青素对小鼠行为学的影响, 从单胺类神经递质系统探讨其作用机制。

1 仪器与材料

1.1 药品与试剂

原花青素(天津尖峰天然产物研究开发有限公司, 批号: ZL2018061503; 含量 $\geq 95\%$); 氟西汀(纯度: 99%); 多巴胺(dopamine, DA, 批号: BCBV2562; 纯度: 98%); NE(批号: SLBP9361V; 纯度: 98%); 5-HT(批号: 091M5163V; 纯度: 98%)均购自美国Sigma公司。原花青素溶于0.5%羧甲基纤维素钠, 用于小鼠灌胃给药, 氟西汀溶于双蒸水。预实验采用0.5%羧甲基纤维素钠和双蒸水给予空白对照组, 2种溶液对小鼠行为学结果的影响没有明显差异。

1.2 仪器

10152 超低温保存冰箱(海尔公司); WH966 漩涡混合器(太仓市科教器材厂); JY92 2D 超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司); 64R 低温高速离心机(Beckman Coulter 公司); 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); ANTEC 电化学检测器(荷兰安泰克公司); Diamonsil C₁₈ 色谱柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m, 北京迪科马科技有限公司); BS 110S 电子分析天平(北京赛多利斯天平有限公司)。

1.3 动物

ICR 小鼠 48 只, σ , 体质量 20~22 g, 清洁级, 购自中国科学院上海分院实验动物中心, 许可证编号: SYXK(浙)2010-0150。小鼠饲养于实验动物房, 饲养条件如下: 温度 23~25 $^{\circ}\text{C}$, 湿度 40%~50%, 自然光照, 自由进食、进水(除实验中要求禁食禁水以外)。所有动物在饲养环境中适应性喂养 1 周。

2 方法

2.1 模型建立、分组与给药

UCMS 模型建立^[4], 每天随机给予以下 7 项应激中的 1 项: 禁食 24 h, 禁水 24 h, 斜笼饲养, 4~8 $^{\circ}\text{C}$ 下束缚 1.5~2 h, 光照过夜, 强迫游泳 10 min 或 15 min, 束缚 1~3 h。2 d 内不能重复同一个应激项目, 连续给予 21 d。

ICR 小鼠随机分成 6 组, 每组 8 只。空白对照组: 正常进食进水, 不给予任何应激; UCMS 组:

按照 UCMS 模型建立方法给予应激; 原花青素低、中、高剂量组: 分别给予 UCMS+原花青素 12.5, 25, 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 原花青素溶于 0.5%羧甲基纤维素钠, 实验前 1 h 灌胃给药; 氟西汀组: 给予 UCMS+氟西汀 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 氟西汀溶于双蒸水, 在实验前 30 min 给药; 均连续给药 21 d。

第 21 天进行动物行为学实验, 实验后立刻断头取脑, 在冰板上根据小鼠脑图谱迅速分离出额叶皮层、海马和下丘脑, 称重后放入-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。

2.2 小鼠悬尾实验

根据参考文献^[5], 小鼠尾巴(距离尾尖大约 1 cm)使用胶带将小鼠单独悬吊在距离地面 50 cm 处。采用视频追踪软件(尾部悬挂实时分析系统 2.0)记录小鼠的不动时间, 总共采集 6 min, 记录后 4 min 小鼠不动时间。当小鼠完全静止时视为不动时间。

2.3 大理石掩埋实验^[6]

将小鼠单独放在铺有 5 cm 垫料的盒子中(27 cm $\times$ 16 cm $\times$ 13 cm), 垫料上有 20 颗玻璃弹珠(直径为 1.5 cm)。记录 10 min 内弹珠被掩埋的数量。当玻璃弹珠被掩埋 2/3 或者珠子全部被掩埋视为被掩埋的颗数。

2.4 单胺递质及单胺递质代谢产物检测^[7-9]

取脑组织适量, 称重, 每 10 mg 的脑组织加入 100 μL 0.4 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 预冷高氯酸(溶液 A), 冰浴中超声匀浆, 匀浆液在冰上避光静置 90 min, 使之充分裂解。离心 20 min(12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 4 $^{\circ}\text{C}$), 收集上清液, 加入半量体积的溶液 B(0.2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 柠檬酸钾, 0.3 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ K_2HPO_4 和 0.2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ EDTA)。混匀 10 min, 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光静置 60 min, 再次离心 20 min(12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 4 $^{\circ}\text{C}$), 取上清液, 备用。

采用 HPLC 测定上清液中单胺递质水平。样品上清液经孔径为 0.22 μm 的过滤膜处理后取 20 μL 自动进样。流动相为 125 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 枸橼酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=3.05)、0.1 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ EDTA、1.2 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 辛烷基磺酸钠和 15%甲醇; 色谱柱为 Diamonsil C₁₈(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 流速为 0.8 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。脑内单胺组织的含量以 $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ (湿组织)表示。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件包进行统计学处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分

析, Dunnett's *t* 检验分析, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 原花青素对 UCMS 小鼠悬尾实验不动时间的影响

与空白对照组相比, UCMS 组的小鼠悬尾不动时间明显增加($P<0.05$)。与 UCMS 组相比, 各给药组小鼠悬尾的不动时间均减少, 其中高剂量组作用显著($P<0.01$)。结果见图 1。

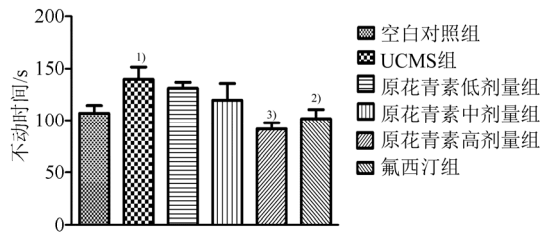


图1 原花青素对 UCMS 小鼠悬尾实验不动时间的影响($n=8$)
与空白对照组比较, $^1P<0.05$; 与 UCMS 组比较, $^2P<0.05$, $^3P<0.01$ 。

Fig. 1 Effect of proanthocyanidin on immobility time of UCMS mice by suspension test($n=8$)

Compared with control group, $^1P<0.05$; compared with UCMS group, $^2P<0.05$, $^3P<0.01$.

3.2 原花青素对 UCMS 小鼠大理石掩埋数量的影响

与空白对照组相比, UCMS 组的掩埋数目明显增多($P<0.01$), 而给予原花青素后, 大理石掩埋数量减少, 并且高剂量组作用显著($P<0.01$)。结果见图 2。

3.3 原花青素对 UCMS 组海马中 5-HT、NE 和 DA 的影响

UCMS 组海马中的 5-HT、NE 和 DA 表达较空白对照组均出现了显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。给予原花青素后小鼠海马中的 5-HT、NE 和 DA 表达均有增加。与 UCMS 组相比, 低、中、高剂量组海马中的 5-HT 含量明显增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 高剂量组海马中 NE 含量明显增加($P<0.05$), 对 DA 的含量有影响但不具有统计学意义。结果见表 1。

3.4 原花青素对 UCMS 组额叶皮层中 5-HT、NE 和 DA 的影响

UCMS 组额叶皮层中的 5-HT、NE 和 DA 表达较空白对照组均出现了显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 而在给予原花青素后小鼠额叶皮层中的 5-HT、NE 和 DA 表达均增加。与 UCMS 组相比, 中剂量组和高剂量组额叶皮层中的 5-HT 含量明显增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 高剂量组额叶皮层中 DA 含量明显增加($P<0.05$), 对 NE 的含量有影响但不

具有统计学意义。结果见表 2。

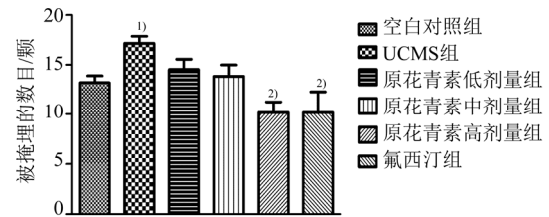


图2 原花青素对 UCMS 小鼠大理石掩埋数量的影响($n=8$)

与空白对照组比较, $^1P<0.01$; 与 UCMS 组比较, $^2P<0.01$ 。

Fig. 2 Effect of proanthocyanidin on number of buried marbles of UCMS mice($n=8$)

Compared with control group, $^1P<0.01$; compared with UCMS group, $^2P<0.01$.

表1 原花青素对 UCMS 组海马中 5-HT、NE 和 DA 的影响($n=8$)

Tab. 1 Effect of proanthocyanidin on 5-HT, NE, DA expression in the hippocampus of UCMS mice($n=8$)

组别	海马		
	5-HT	NE	DA
空白对照组	562.5±25.15	771.5±71.75	188.9±17.68
UCMS 组	358.5±24.61 ²⁾	561.7±19.24 ¹⁾	106.3±8.31 ²⁾
原花青素低剂量组	475.2±13.60 ³⁾	674.7±61.37	134.4±28.63
原花青素中剂量组	485.7±34.35 ³⁾	740.7±18.52	141.0±5.41
原花青素高剂量组	516.5±26.56 ⁴⁾	765.5±62.63 ³⁾	148.7±14.82
氟西汀组	514.9±37.22 ⁴⁾	763.8±51.99 ³⁾	172.2±34.30

注: 与空白对照组比较, $^1P<0.05$, $^2P<0.01$; 与 UCMS 组比较, $^3P<0.05$, $^4P<0.01$ 。

Note: Compared with control group, $^1P<0.05$, $^2P<0.01$; compared with UCMS group, $^3P<0.05$, $^4P<0.01$.

表2 原花青素对 UCMS 组额叶皮层中 5-HT、NE 和 DA 的影响($n=8$)

Tab. 2 Effect of proanthocyanidin on 5-HT, NE, DA expression in the prefrontal cortex of UCMS mice($n=8$)

组别	额叶皮层		
	5-HT	NE	DA
空白对照组	276.1±13.45	519.0±28.23	37.6±2.60
UCMS 组	144.7±12.73 ²⁾	393.2±33.54 ¹⁾	25.9±1.60 ²⁾
原花青素低剂量组	212.3±35.41	444.4±8.72	27.9±1.94
原花青素中剂量组	264.9±19.84 ³⁾	474.1±14.90	28.3±3.29
原花青素高剂量组	267.5±28.05 ⁴⁾	478.7±9.78	36.8±1.87 ³⁾
氟西汀组	275.6±35.18 ⁴⁾	525.4±24.77	36.3±4.58

注: 与空白对照组比较, $^1P<0.05$, $^2P<0.01$; 与 UCMS 组比较, $^3P<0.05$, $^4P<0.01$ 。

Note: Compared with control group, $^1P<0.05$, $^2P<0.01$; compared with UCMS group, $^3P<0.05$, $^4P<0.01$.

3.5 原花青素对 UCMS 组下丘脑中 5-HT、NE 和 DA 的影响

UCMS 组下丘脑中的 5-HT、NE 和 DA 表达

较空白对照组均有降低，而在给予原花青素后小鼠下丘脑中的 5-HT、NE 和 DA 表达均增加。与 UCMS 组相比，高剂量组下丘脑中的 5-HT 明显增加($P<0.01$)，原花青素能够明显增加下丘脑中 DA 含量($P<0.05$)，对 NE 的含量有影响但不具有统计学意义。结果见表 3。

表 3 原花青素对 UCMS 组下丘脑中 5-HT、NE 和 DA 的影响($n=8$)

Tab. 3 Effect of proanthocyanidin on 5-HT, NE, DA expression in the hypothalamus of UCMS mice($n=8$)

组别	下丘脑		
	5-HT	NE	DA
空白对照组	121.8±23.06	430.2±44.54	77.4±6.34
UCMS 组	68.0±5.18 ¹⁾	328.6±27.57	55.1±3.21 ¹⁾
原花青素低剂量组	74.2±4.31	399.8±35.29	73.0±1.69 ²⁾
原花青素中剂量组	107.5±9.20	415.0±39.97	75.1±4.79 ²⁾
原花青素高剂量组	124.0±10.74 ³⁾	438.9±41.59	72.7±3.59 ²⁾
氟西汀组	136.1±8.15 ³⁾	437.6±30.73	67.1±2.29

注：与空白对照组比较，¹⁾ $P<0.05$ ；与 UCMS 组比较，²⁾ $P<0.05$ ，³⁾ $P<0.01$ 。
Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with UCMS group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

4 讨论

抑郁症的病因尚未明确，但可以肯定的是，生物、心理与社会环境等因素参与了抑郁症的发病过程。其中环境或应激因素之间的交互作用对抑郁症发生过程具有重要的影响。UCMS 动物模型具有温和、多变和不可预知性，与现代人们日常生活中所遇到的“困难”和所处的生活状态极其相似，因此常用该模型来模拟抑郁症的发生，从而探讨其发病机制^[10]。

本研究小鼠经过 21 d 的 UCMS 后，发现 UCMS 小鼠的悬尾不动时间明显增加，说明 UCMS 组小鼠放弃挣扎，进入特有的抑郁不动状态；此外，UCMS 是用于评估应激和情感障碍的实验模型。在啮齿类动物中，UCMS 会增加抑郁反应的严重程度和改变探索活动和焦虑样行为^[11-12]，大理石掩埋实验用于评估啮齿类动物的焦虑、强迫行为或者重复行为。Kudryashov 等^[13]采用 UCMS，通过大理石掩埋实验来评估 GIZh-72 改善强迫症的作用，进一步表明 UCMS 模型存在抑郁焦虑样行为学改变。因此本实验采用大理石掩埋来反映小鼠的焦虑状态和其强迫行为，研究结果提示 UCMS 组小鼠大理石掩埋的珠子数目明显增加，说明 UCMS 组小鼠挖掘、挖洞和埋葬行为增加，

存在抑郁样伴焦虑状态。给予原花青素后可以逆转 UCMS 小鼠悬尾不动时间增加和大理石掩埋的珠子数目增加。其中高剂量组的作用具有统计学意义。

抑郁症的机制非常复杂，涉及交感神经系统、内分泌和免疫系统机体多个方面。在神经生化方面，已发现与抑郁症发生密切相关的神经递质包括 5-HT、NE 和 DA 等。早期研究发现，抑郁症患者细胞外的 DA 水平降低。另外，抑郁动物模型的脑区匀浆液中的 5-HT 和 DA 含量均下降^[14]。张春荣等^[15]报道脑卒中后抑郁患者血浆中 NE 和 DA 水平均降低。占桂平等^[16]报道醒脑解郁汤联合推拿可通过增加外周血 5-HT，降低外周血 IL-6 和 TNF- α 水平来改善卒中后抑郁。说明通过增加脑内的单胺递质 5-HT、NE 和 DA 可以改善抑郁症状。海马和额叶皮层是脑区中边缘系统的关键区域，海马主要与学习、记忆相关；额叶皮层与情绪认知、感觉认知和执行功能密切相关^[17]；下丘脑接受 5-羟色胺能、去甲肾上腺素能和多巴胺能三系统共同的神经支配，三者之间存在复杂和直接的生理结构联系，其相互作用共同协调情绪认知与学习记忆等活动，与抑郁症或者焦虑症的发生密切相关^[18-19]。因此本研究通过测定海马、额叶皮层和下丘脑中的单胺递质，来观察原花青素对 UCMS 小鼠行为学的改变。结果显示 UCMS 小鼠的海马、额叶皮层和下丘脑中的 5-HT、NE 和 DA 含量均下降，说明 UCMS 小鼠单胺递质含量的表达均下降，原花青素可以逆转上述的变化。土文珍等^[20]发现原花青素通过上调大鼠脑内腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)活性来增加 3',5'-环磷酸腺苷(adenosine 3',5'-cyclic monophosphate, cAMP)水平，从而上调磷酸化-转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白(phosphate-cAMP response element binding protein, p-CREB)的表达，促进脑源性神经营养因子的合成来改善应激大鼠对环境的绝望心理。本研究结果显示高剂量组对海马、额叶皮层和下丘脑中的 5-HT 均有改善作用，且具有统计学意义；对脑区中的 NE 和 DA 有改善作用但不是均有统计学意义。结合前期本课题组土文珍等的研究^[20]表明，原花青素可能通过阻止了 5-HT 的减少，提高 AC-cAMP 通路和 CREB 活性来发挥抗抑郁作用。

综上，本研究采用 UCMS 模拟抑郁样症状，

发现此模型具有抑郁伴焦虑状态的特点, 与人类的抑郁症表现相似。使用原花青素后可以逆转 UCMS 小鼠的悬尾不动时间和大理石掩埋颗粒数, 同时可以逆转海马、额叶皮层和下丘脑中单胺递质 5-HT、NE 和 DA 的变化。结合前期的研究表明原花青素对 UCMS 小鼠的行为学改善作用可能通过影响 5-HT 受体及受体后信号转导通路(5-HT-AC/cAMP-PKA)产生抗抑郁效应, 今后本课题组将进一步从下游信号通路引起的神经元变化来探讨原花青素抗抑郁伴焦虑状态的作用机制。

REFERENCES

- [1] DIXON R A, XIE D Y, SHARMA S B. Proanthocyanidins: a final frontier in flavonoid research? [J]. *New Phytol*, 2005, 165(1): 9-28.
- [2] XU Y, LI S, CHEN R J, et al. Antidepressant-like effect of low molecular proanthocyanidin in mice: involvement of monoaminergic system [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 94(3): 447-453.
- [3] HU H, PAN B S, HUANG M Q, et al. Amelioration of depression-like behaviors with proanthocyanidins in combination with piperine [J]. *Acta Neuropharm(神经药理学报)*, 2014, 4(2): 8-15.
- [4] MINEUR Y S, PRASOL D J, BELZUNG C, et al. Agonistic behavior and unpredictable chronic mild stress in mice [J]. *Behav Genet*, 2003, 33(5): 513-519.
- [5] LIAN L J, XU Y, ZHANG J B, et al. Antidepressant-like effects of a novel curcumin derivative J147: Involvement of 5-HT_{1A} receptor [J]. *Neuropharmacol*, 2018(135): 506-513.
- [6] JUNG'E K, HANDLEY S L. Effects of 5-HT uptake inhibitors, agonists and antagonists on the burying of harmless objects by mice; a putative test for anxiolytic agents [J]. *Br J Pharmacol*, 1991, 104(1): 105-112.
- [7] ZHAO H, SOVADINOVA I, SWOPE V M, et al. Postnatal development of the serotonin signaling system in the *Mucosa* of the guinea pig ileum [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(2): 161-168, e40.
- [8] HUANG W, CHEN Z Y, WANG Q D, et al. Piperine potentiates the antidepressant-like effect of trans-resveratrol: involvement of monoaminergic system [J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(4): 585-595.
- [9] MA Z Q, LI R P, LI Y B, et al. Antidepressant-like effects of banxia houpu decoction by improving the state of oxidative stress in the brain [J]. *Pharm Clin Res (药学与临床研究)*, 2014, 22(3): 205-208.
- [10] LIANG J, HU M, LIU M, et al. The changes of behaviors in rats induced by chronic unpredictable stress in rats [J]. *Guid China Med(中国医药指南)*, 2012, 10(21): 20-22.
- [11] KUDRYASHOV N V, KALININA T S, VORONINA T A. Unpredictable chronic mild stress effects on antidepressants activities in forced swim test [J]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 2015, 101(2): 163-170.
- [12] HILL M N, HELLEMANS K G, VERMA P, et al. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(9): 2085-2117.
- [13] KUDRYASHOV N V, KALININA T S, ZHMURENKO L A, et al. Anticompulsive activity of a new pyrazolo[C]pyridine derivative GIZh-72 under conditions of unpredictable chronic mild stress [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2016, 161(3): 377-380.
- [14] XU J Y, XU H, LIU Y, et al. Vanillin-induced amelioration of depression-like behaviors in rats by modulating monoamine neurotransmitters in the brain [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 225(3): 509-514.
- [15] ZHANG C R, WANG S. Effect of Shugan Jieyu capsules on NE and DA levels with post stroke depression patients [J]. *Her Med(医药导报)*, 2014, 33(2): 197-199.
- [16] ZHAN G P, LU H M. Clinical study of Xingnao Jieyu prescription combined with massage therapy for post stroke depression [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(5): 750-753.
- [17] TEJEDA H A, O'DONNELL P. Amygdala inputs to the prefrontal cortex elicit heterosynaptic suppression of hippocampal inputs [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(43): 14365-14374.
- [18] ALBERT P R, FIORI L M. Transcriptional dys-regulation in anxiety and major depression: 5-HT_{1A} gene promoter architecture as a therapeutic opportunity [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(23): 3738-3750.
- [19] MANDYAM C D. The interplay between the hippocampus and amygdala in regulating aberrant hippocampal neurogenesis during protracted abstinence from alcohol dependence [J]. *Front Psychiatry*, 2013, 4: 61.
- [20] TU W Z, WU F, YAN Q Z, et al. Protective effect of proanthocyanidins on depression and anxiety behavior in chronically stressed rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志)*, 2014, 28(3): 345-350.

收稿日期: 2018-08-14

(本文责编: 沈倩)