

芍药苷和芍药内酯苷的抗抑郁作用与 NO/cGMP 信号转导通路的相关性

吴 丽¹ 王丽丽² 李 伟¹ 侯 燕¹ 王景霞¹ 张建军¹

(1 北京中医药大学中医学院, 北京, 100029; 2 北京京煤集团总医院药剂科, 北京, 102300)

摘要 目的:比较赤芍、白芍及其有效成分芍药苷、芍药内酯苷对小鼠的抗抑郁作用及其与 NO/cGMP 信号转导通路的相关性。方法:选取小鼠悬尾实验模型,给予赤芍水提物、白芍水提物,记录小鼠悬尾不动时间。采用相同实验方法给予小鼠芍药苷和芍药内酯苷,并检测小鼠大脑皮质及海马组织中 NO/cGMP 通路相关指标。结果:与模型组比较,2 g/kg 赤芍和 2 g/kg、1 g/kg 白芍组小鼠悬尾不动时间减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 2 g/kg 赤芍同剂量组比较,白芍的小鼠悬尾不动时间减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,20 mg/kg 芍药苷组、20 mg/kg 芍药内酯苷组的小鼠悬尾不动时间及 NO、cGMP 含量明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);且与 10 mg/kg 芍药苷同剂量组比较,芍药内酯苷组的小鼠悬尾不动时间及 NO 含量明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,20 mg/kg 芍药苷组及 20 mg/kg 芍药内酯苷组的小鼠 nNOS、GluR1 mRNA 表达明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:白芍具有抗抑郁作用,芍药苷和芍药内酯苷是白芍抗抑郁作用的物质基础;与白芍比较,赤芍的抗抑郁作用较弱,与其主要含有抗抑郁作用较弱的芍药苷,而不含抗抑郁作用较强的芍药内酯苷有关。

关键词 赤芍;白芍;芍药苷;芍药内酯苷;悬尾实验;抗抑郁;NO;cGMP

Correlation Study on Antidepressant Effect of Paeoniflorin and Albiflorin and NO/cGMP Signal Transduction Pathway

Wu Li¹, Wang Lili², Li Wei¹, Hou Yan¹, Wang Jingxia¹, Zhang Jianjun¹

(1 College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2 Department of Pharmacy, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 102300, China)

Abstract Objective: To investigate the correlation between antidepressant effects of paeoniflorin and albiflorin on mice and NO/cGMP signal transduction pathway. **Methods:** Radix Paeoniae Rubra and Radix Paeoniae Alba was intragastric administered to the mice to establish the mice model of antidepressant with tail suspension test (TST), and the time of immobility was recorded. The same methods were used to study paeoniflorin and albiflorin. And the NO/cGMP pathway related indicators of cerebral cortex and hippocampus were detected. **Results:** Compared with model group, 2 g/kg Radix Paeoniae Rubra and 2 g/kg, 1 g/kg Radix Paeoniae Alba can reduce the immobility time of tail suspension ($P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.05$). Compared with the same dose of Radix Paeoniae Rubra, the TST immobility time of 2 g/kg Radix Paeoniae Alba were obviously lower ($P < 0.05$). Compared with model group, 20 mg/kg paeoniflorin, 20 mg/kg albiflorin can reduce the immobility time of tail suspension and the content of NO, cGMP ($P < 0.05$, $P < 0.001$); Compared with the same dose of paeoniflorin, the immobility time of tail suspension and the content of NO of 10 mg/kg albiflorin were obviously lower ($P < 0.05$). Compared with model group, 20 mg/kg paeoniflorin and 20 mg/kg albiflorin can reduce the mRNA expression of nNOS, GluR1 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Radix Paeoniae Alba has antidepressant effect, and paeoniflorin and albiflorin are the material basis of the antidepressant effect of Radix Paeoniae Alba; however, in the administration range of this experiment, the antidepressant effect of Radix Paeoniae Rubra is not obvious compared with that of Radix Paeoniae Alba, which may be related with it mainly containing paeoniflorin which antidepressant effect is weaker, but not containing albiflorin which antidepressant effect is stronger.

Key Words Radix Paeoniae Rubra; Radix Paeoniae Alba; Paeoniflorin; Albiflorin; Tail suspension test; Antidepressant; NO; cGMP

中图分类号:R284 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.07.038

芍药首载于《神农本草经》,列为中品药;直至 梁朝陶弘景《本草经集注》将其区分为赤芍、白芍 2

基金项目:国家自然科学基金项目(81473370)

作者简介:吴丽(1990.08—),女,硕士研究生,研究方向:中医临床药学,E-mail:15811286527@163.com

通信作者:张建军(1965.08—),女,博士,研究员,博士研究生导师,研究方向:基于中药基本理论与临床应用的药效机理和物质基础研究,E-mail:zjj59@163.com

种。研究表明,两者及两者主要成分白芍总苷、赤芍总苷均具有抗抑郁作用^[1-2]。抑郁症属中医“郁证”“虚劳”范畴,其发病多始于肝,及于心神,并与脑相关^[3-4]。赤芍、白芍均归肝经,治疗肝郁胁痛等病症^[5],广泛用于郁症等疾病的防治之中^[1]。赤芍、白芍主要化学成分均为单萜类化合物,芍药苷为两者共有成分,而芍药内酯苷为白芍的特征性成分^[6];且两者均具有抗抑郁作用^[7-8]。我们采用小鼠悬尾实验模型,给予赤芍水提物、白芍水提物、芍药苷、芍药内酯苷,记录小鼠悬尾不动时间,并检测大脑皮质及海马组织中 NO/cGMP 通路相关指标,研究赤芍、白芍以及芍药苷、芍药内酯苷的抗抑郁作用及作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF 级昆明种小鼠,雄性,体重 18 ~ 22 g,由维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证编号:SCXK(京)2015-0001。

1.1.2 药物 1)受试药物:赤芍水提物、白芍水提物、芍药苷、芍药内酯苷。赤芍饮片购自内蒙古,白芍饮片购自安徽亳州。经北京中医药大学中医学院科研实验中心鉴定合格,并由北京中医药大学中医学院中药学实验室制备。赤芍水提物按常规方法制备,计算出膏率为 37.5%,经高效液相色谱法(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)测定,含芍药苷为 8.26%,芍药内酯苷为 0。白芍水提物按常规方法制备,计算出膏率为 27.5%;经 HPLC 测定,含芍药苷为 7.72%,芍药内酯苷为 4.3%。2)芍药苷和芍药内酯苷:按专利技术方法自制,纯度均高于 96%。3)阳性药:盐酸氟西汀胶囊,南京新百药业有限公司,批号 1503031。

1.1.3 试剂与仪器 一氧化氮测试盒,环磷酸鸟苷放免试剂盒,购自北京华英生物技术研究。Trizol 试剂(RNA 提取剂),购自 Invitrogen 公司。M-MLV 逆转录酶,购自 Promega 公司。SYBER Green I 实时荧光定量 PCR 试剂盒,购自 Roche 公司。所测指标相应引物,由上海生工生物工程技术有限公司合成。铁架台,剪刀,胶布,JZ 型 100 g 张力换能器(高碑店市新航机电设备有限公司);Medlab 生物信号采集系统(南京易美科技有限公司);Medlab 生物软件。日本日立 7160 全自动生化仪,r-911 全自动放免计数仪,LightCycler 2.0 实时荧光定量 PCR 仪(Roche 诊断公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 取正常小鼠 70 只,按体重随机均分成 7 组,即空白组,模型组,盐酸氟西汀组,2 g/kg、1 g/kg 赤芍水提物组,2 g/kg、1 g/kg 白芍水提物组,适应性饲养 5 d(室温 20 ~ 22 ℃,相对湿度 65% ~ 70%,12 h 为昼夜周期环境,自由饮食进水)。

1.2.2 给药方法 各给药组均灌胃给予相应药物,按每 10 g 体重灌胃 0.2 mL 给药,1 次/d。空白组和模型组给予等剂量蒸馏水,盐酸氟西汀组给予盐酸氟西汀溶液 3.5 mg/kg。实验动物分组同上。给药方法为腹腔注射给药,注射剂量 0.1 mL/10 g,其中芍药苷组的剂量分别为 20 mg/kg、10 mg/kg,芍药内酯苷组的剂量分别为 20 mg/kg、10 mg/kg。

1.2.3 检测指标与方法 以上各组均连续给药 3 d,末次给药后 1 h,除空白组外,将其余小鼠尾端(距离尾尖约 2 cm 处)用胶布固定在 100 g 张力换能器的连线上,使其呈倒悬状态,其头部距离实验台约 15 cm,每次测试 2 只小鼠,且相互之间用纸板隔开。换能器连接至 Medlab 生物信号采集处理系统,适应 2 min 后,记录 4 min 之内不动状态,并将其换算成小鼠悬尾不动时间(s)。芍药苷和芍药内酯苷对小鼠悬尾实验的影响的小鼠在记录小鼠悬尾不动时间后,脱颈椎处死,剥离大脑,取大脑皮质和海马,置于冻存管中,保存于 -80 ℃ 冰箱中,备用。

采用格里斯法,按照 NO 试剂盒说明测定小鼠大脑皮质中 NO 含量;采用放射免疫法,按 cGMP 试剂盒说明测定各组小鼠大脑皮质中 cGMP 含量。

取各组小鼠海马组织 100 mg,在研磨器中研磨裂解,并离心。海马组织总 RNA 的提取按照 Trizol 试剂盒说明进行,并经紫外分光光度计检测样本 RNA 含量和纯度。根据总 RNA 逆转录合成 cDNA。采用 SYBR Green I 荧光染料技术,以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。反应条件为 94 ℃ 10 min、94 ℃ 10 s、X ℃(基因相应退火温度)10 s、72 ℃ 10 s、45 个循环。反应结束后,通过琼脂糖凝胶电泳确认扩增产物是否符合原设计片段长度。采用 Light Cycler 系统进行 PCR 反应及数据采集。实时荧光定量聚合酶链式反应法(RT-qPCR)测定小鼠海马组织 nNOS、sGCα2、GluR1mRNA 基因表达水平。引物设计见表 1。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对实验数据进行分析,数据结果以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。先对数据进行正态性检验和方差齐性检验,数据符合正态分布,方差齐性,采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

表 1 引物设计			
基因	序列	退火温度 (℃)	PCR 产物 (bp)
β-actin	5' - CCC ATC TAT GAG GGT TAC GC-3'	58	150
	5' - TTT AAT GTC ACG CAC GAT TTC-3'		
nNOS	5' - GGA ATA TGA GGA GTG GAA GT-3'	56	197
	5' - TGT GGT AGG AGA CGA TGG-3'		
sGCα2	5' - GCT CTT CTC TGA CAT TGT G-3'	53	283
	5' - GCC TAT CCG CAT CTG AAT-3'		
GluR1	5' - CCA TCA ATG AAG CCA TAC G-3'	57	189
	5' - TCT GCT CCA GTT ACA ATC C-3'		

2 结果

2.1 赤芍、白芍对小鼠悬尾不动时间的影响 与模型组比较,氟西汀组的小鼠悬尾不动时间明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 g/kg 赤芍水提物组和2 g/kg 白芍水提物组小鼠悬尾不动时间明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);1 g/kg 白芍水提物组小鼠悬尾不动时间明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与2 g/kg 赤芍同剂量组比较,白芍水提物组的小鼠悬尾不动时间明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表 2 赤芍、白芍对小鼠悬尾不动时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	芍药苷 (mg/kg)	芍药内酯苷 (mg/kg)	不动时间 (s)
空白组	-	-	240.00 ± 00.00
模型组	-	-	100.08 ± 39.85
氟西汀组	3.5	-	42.96 ± 25.62 *
赤芍水提物组			
2 g/kg	61.95	0	73.49 ± 29.62 *
1 g/kg	30.975	0	84.75 ± 41.89
白芍水提物组			
2 g/kg	42.46	23.65	44.94 ± 28.55 * Δ
1 g/kg	21.23	11.825	67.17 ± 40.42 *

注:与模型组比较,* $P < 0.05$;与赤芍同剂量组比较,Δ $P < 0.05$

2.2 芍药苷、芍药内酯苷对小鼠悬尾不动时间及 NO/cGMP 的影响 与模型组比较,氟西汀组、20 mg/kg 芍药苷组及 20 mg/kg、10 mg/kg 芍药内酯苷

组的小鼠悬尾不动时间明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);且与 10 mg/kg 芍药苷同剂量组比较,芍药内酯苷组的小鼠悬尾不动时间明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,空白组、氟西汀组、20 mg/kg 芍药苷组及 20 mg/kg、10 mg/kg 芍药内酯苷组的小鼠 NO 含量明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);且与 10 mg/kg 芍药苷同剂量组比较,芍药内酯苷组的 NO 含量明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,空白组、氟西汀组、20 mg/kg 芍药苷组及 20 mg/kg 芍药内酯苷组的小鼠 cGMP 含量明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 芍药苷、芍药内酯苷对小鼠 nNOS、sGCα2、GluR1mRNA 表达的影响 与模型组比较,空白组 nNOS、GluR1mRNA 表达明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);氟西汀组、20 mg/kg 芍药苷组及 20 mg/kg、10 mg/kg 芍药内酯苷组的小鼠 nNOSmRNA 表达明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);氟西汀组、20 mg/kg 芍药苷组及 20 mg/kg 芍药内酯苷组的小鼠 GluR1mRNA 表达明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

抑郁症是一种以显著持久的情绪低落、悲观自责为主要特征的常见精神障碍,严重者可出现自杀念头和行为,且具有高发病、高复发、高医疗成本的特点。目前临床上抗抑郁药的疗效虽值得肯定,但普遍存在药效弱、起效慢、作用时间短、不良反应明显等弊病;而就抑郁症状的复杂多变、患者的依从性及药物的不良反应而言,中医药对于抑郁症的治疗显示出独特的优势,且逐渐成为研究的热点^[9-10]。

中医虽无抑郁症这一病名,根据其发病特点多将其归属于郁证、虚劳等范畴。结合药理实验研究与临床应用,白芍和赤芍均可用于治疗抑郁症^[11]。

表 3 芍药苷、芍药内酯苷对小鼠悬尾不动时间及 NO/cGMP 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (mg/kg)	不动时间 (s)	NO (μmol/g)	cGMP (μmol/mL)
空白组	-	240.00 ± 0.00	2.29 ± 0.20 *	0.59 ± 0.09 *
模型组	-	109.33 ± 39.01	3.31 ± 0.34	0.76 ± 0.07
氟西汀组	3.5	54.25 ± 35.29 *	2.85 ± 0.19 *	0.67 ± 0.04 *
芍药苷组	20	69.99 ± 35.87 *	2.96 ± 0.34 *	0.69 ± 0.06 *
	10	99.15 ± 39.98 Δ	3.23 ± 0.37 Δ	0.73 ± 0.08
芍药内酯苷组	20	61.32 ± 42.01 *	2.78 ± 0.35 *	0.61 ± 0.05 *
	10	68.57 ± 41.23 *	2.95 ± 0.36 *	0.73 ± 0.07

注:与模型组比较,* $P < 0.05$;与芍药内酯苷同剂量组比较,Δ $P < 0.05$

表 4 芍药苷、芍药内酯苷对小鼠 nNOS、GluR1、sGCα2mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(mg/kg)	nNOS	GluR1	sGCα2
空白组	—	0.55 ± 0.32 *	0.41 ± 0.30 *	0.82 ± 0.37
模型组	—	0.97 ± 0.35	1.01 ± 0.49	1.94 ± 0.69
氟西汀组	3.5	0.60 ± 0.29 *	0.53 ± 0.46 *	1.74 ± 0.72
芍药苷组	20	0.70 ± 0.28 *	0.61 ± 0.40 *	1.62 ± 0.53
	10	0.80 ± 0.35	0.88 ± 0.60	1.83 ± 0.61
	20	0.64 ± 0.24 *	0.54 ± 0.46 *	1.59 ± 0.58
芍药内酯苷组	20	0.64 ± 0.24 *	0.54 ± 0.46 *	1.59 ± 0.58
	10	0.71 ± 0.31 *	0.80 ± 0.51	1.95 ± 0.68

注:与模型组比较,**P* < 0.05

白芍归肝、脾经,具有养血柔肝、敛阴止汗之功效,与柴胡配伍疏肝解郁、调畅情志组成四逆散、逍遥丸等临床常用抗抑郁方剂。赤芍归肝经,清热凉血、化瘀止痛,有研究表明其与淫羊藿、石菖蒲组成药对具有良好的抗抑郁作用^[11-12]。

本实验采用行为绝望模型中的小鼠悬尾模型进行研究,悬尾小鼠为克服不正常体位首先产生以逃避为导向的挣扎运动,在经过努力仍不能摆脱后而出现间歇性不动,出现“行为绝望”,产生与人类抑郁症相似的生理生化状态^[13]。氟西汀是临床常用治疗抑郁症等精神疾患的药物,前期研究表明,3.5 mg/kg 盐酸氟西汀在小鼠悬尾模型中抗抑郁作用明显^[7]。1 g/kg 的赤芍与白芍给药剂量相当于成人每日临床用量的 6 g,并根据两者芍药苷、芍药内酯苷的含量,结合预实验结果确定芍药苷、芍药内酯苷的剂量。实验结果显示,白芍具有抗抑郁作用,芍药苷和芍药内酯苷是白芍抗抑郁作用的物质基础;但是,在本实验给药范围内,与白芍比较,赤芍的抗抑郁作用较弱,与其主要含有抗抑郁作用较弱的芍药苷,而不含抗抑郁作用较强的芍药内酯苷有关。

NO/cGMP 通路为近年来备受关注的抑郁症发病机制之一^[14-15],NO 为新发现神经系统重要的神经递质,一方面可直接作用于神经元参与信息传递,另一方面可通过催化生成 cGMP,作为第二信使发挥生物效应,参与多种生物功能的调控。过量的 NO 则可引起神经毒性,通过增加 cGMP 的合成而在抑郁状态中发挥重要作用^[16]。应激状态下,谷氨酸(Glu)与其受体(GluR)结合,引起细胞膜的去极化和 Ca²⁺的内流,从而激活一氧化氮合酶(NOS)催化 NO 的生成,NO 激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),从而使 cGMP 的合成增加^[17]。本实验研究表明,芍药苷、芍药内酯苷的可通过降低悬尾小鼠大脑皮质中 NO、cGMP 水平,降低神经毒性,减少神经元的萎缩及坏死,从而达到抗抑郁作用;进一步研究表明,芍

药苷、芍药内酯苷可通过降低 nNOS、GluR1mRNA 的表达而下调 NO/cGMP 通路。

本研究对比研究了赤芍、白芍及其有效成分芍药苷、芍药内酯苷对小鼠悬尾模型的抗抑郁作用,发现赤芍、白芍及芍药苷、芍药内酯苷均具有抗抑郁作用,且治疗作用的强弱与剂量呈一定的量效关系,芍药内酯苷对该模型的抗抑郁作用优于芍药苷。故推测芍药苷是赤芍与白芍抗抑郁作用的共同有效成分,而芍药内酯苷是白芍抗抑郁作用优于赤芍的物质基础之一,可作为白芍在抗抑郁作用上区别于赤芍的特征性有效成分;芍药苷和芍药内酯苷抗抑郁作用的机制可能与其下调 NO/cGMP 通路有关。

参考文献

[1]金树梅,苏文华,崔广智.芍药苷在药物诱发抑郁模型中的抗抑郁作用观察[J].山东医药,2013,53(19):28-29.

[2]马海娟,李芳,宋春红,等.白芍提取物对大鼠海马原代培养神经元 5-羟色胺 3 受体介导离子通道的影响[J].中草药,2017,48(6):1167-1171.

[3]韩远山,蔺晓源,邵乐,等.复方柴金解郁片抗抑郁作用的实验研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(1):18-21.

[4]杜建新.郁证的中医证治经验[J].当代医学,2016,22(1):12-13.

[5]国家药典委员会.中华人民共和国药典一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:105,158-159.

[6]张建军,李伟,王丽丽,等.赤芍和白芍品种、功效及临床应用述评[J].中国中药杂志,2013,38(20):3595-3601.

[7]王景霞,张建军,李伟,等.芍药苷抗抑郁作用与 NO/cGMP 通路相关性研究[J].中药与临床,2012,3(1):27-28,37.

[8]张建军,王景霞,李伟,等.芍药内酯苷抗抑郁作用的实验研究[J].中药与临床,2011,2(6):35-37.

[9]李鸿娜,颜红.中医药对抑郁动物模型海马结构影响的研究进展[J].世界中医药,2015,10(11):1802-1805.

[10]张潇,田俊生,刘欢,等.抗抑郁中药新药研发进展[J].中国中药杂志,2017,42(1):29-33.

[11]吴芳.赤芍总苷/淫羊藿总黄酮对实验性抑郁及脑 5-HT 和 β-肾上腺素受体的影响[J].现代预防医学,2005,32(7):744-746,764.

(下接第 1722 页)

- 节炎患者外周血调节性 T 细胞及细胞因子 IL-6 表达的调节作用[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(11): 47-49.
- [4] 朱震, 张世勤, 汪悦, 等. 类风湿性关节炎中医证素分布[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(6): 531-534.
- [5] 潘翠琦, 范舜华, 潘碧琦, 等. 当归拈痛汤对类风湿性关节炎患者 RF 和抗 CCP 抗体的影响[J]. 按摩与康复医学, 2014, 34(7): 70-71.
- [6] 姚璐莎, 付中喜, 范伏元. 当归拈痛汤治疗类风湿性关节炎湿热痹阻证临床观察[J]. 中医药导报, 2013, 27(2): 61-62.
- [7] 王勇, 王永彬. 古方今用治疗湿热痹 50 例临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2007, 1(11): 35.
- [8] 张传英, 蔡荣林, 唐照亮. 艾灸对类风湿性关节炎大鼠炎症因子和滑膜细胞凋亡的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(3): 190-194, 后插 5.
- [9] 陈玉兴, 卓俊城, 黄雪君, 等. 痹痛消胶囊对大鼠类风湿性关节炎的作用及其机制[J]. 中成药, 2016, 38(6): 1211-1215.
- [10] 洪刚, 雷云, 温家明, 等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白生物仿制药对大鼠类风湿性关节炎的治疗作用[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2014, 12(4): 367-371.
- [11] 张永文, 张晓立, 程艳. 中医分型论治类风湿性关节炎关节畸形[J]. 河南中医, 2016, 36(7): 1294-1296.
- [12] 张黎群. 当归拈痛汤加减治疗高尿酸血症 42 例临床观察[J]. 中医药导报, 2011, 17(4): 23-25.
- [13] 徐春娟, 陈荣. 当归拈痛汤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 281-283.
- [14] 孟明, 梁红格, 方皓, 等. PI3K/Akt/mTOR 通路及自噬在类风湿关节炎滑膜细胞增生中的意义[J]. 医学研究与教育, 2013, 33(5): 69-74.
- [15] 于静雅, 陈勇. PI3K-AKT 信号通路及其在类风湿性关节炎滑膜细胞增殖和凋亡中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(12): 1326-1329.
- [16] 李莉, 古正涛, 刘志锋, 等. 活性氧调控 Bcl-2/Bax 表达参与热打击后人脐静脉内皮细胞凋亡的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 458-463.
- [17] 魏建昌, 张通, 杨平, 等. 藤黄酸对人结直肠癌细胞凋亡及 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(11): 1745-1748.
- [18] 王卫东, 陈正堂. Bcl-2/Bax 比率与细胞“命运”[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007, 14(4): 393-396.
- (2018-01-26 收稿 责任编辑: 杨觉雄)
- (上接第 1717 页)
- [12] 陈文伟. 石菖蒲、赤芍醇提取物对实验性抑郁及血管活性肠肽和 P 物质的影响[J]. 华西医学, 2006, 21(2): 321-322.
- [13] Steru L, Chermat R, Thierry B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice[J]. Psychopharmacology (Berl), 1985, 85(3): 367-370.
- [14] 李蓐, 高杉, 李琳, 等. 抑郁症发病机制的研究进展[J]. 天津中医药, 2013, 30(2): 121-125.
- [15] Saeedi Saravi SS, Arefidoust A, Saeedi Saravi SS, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR)/nitric oxide system possibly modulate antidepressant-like effect of 17 α -ethinyl estradiol in ovariectomized mice[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 591-604.
- [16] 王景霞, 刘妍, 张建军. 一氧化氮与抑郁症[J]. 现代医学, 2011, 39(1): 104-107.
- [17] Ostadhadhi S, Imran Khan M, Norouzi-Javidan A, et al. Antidepressant effect of pramipexole in mice forced swimming test: A cross talk between dopamine receptor and NMDA/nitric oxide/cGMP pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 81: 295-304.
- (2017-08-15 收稿 责任编辑: 芮莉莉)