

电针对慢性束缚应激抑郁模型大鼠不同时段血清 ACTH、CORT 表达的影响

梁星辰¹ 孙 岚² 王 瑜¹ 姜会梨¹ 李 晶¹ 杨昕婧¹ 赵冰颀¹
俞秋云¹ 李 想¹ 冯世醒¹ 卢 峻¹ 图 娅¹

(1 北京中医药大学针灸推拿学院,北京,100029; 2 北京大学心理与认知科学学院,北京,100871)

摘要 目的:观察电针对慢性束缚应激(CRS)抑郁模型大鼠干预期及恢复期血清促肾上腺皮质激素(ACTH)和肾上腺皮质酮(CORT)表达的影响,探究电针抗抑郁效应及其可能机制。方法:将60只5周龄SD大鼠平均随机分为对照组、模型组和电针组。除对照组外,其余大鼠均采用慢性束缚应激结合孤养处理;电针组选取“百会”“印堂”穴在每日应激之前1h进行电针干预20min,1次/d,共28d。在实验day7、day28、day35(末次干预结束后第7天)采用酶联免疫吸附法(ELISA)分别检测3组大鼠血清ACTH与CORT激素表达水平。结果:ELISA结果显示,实验day7,3组之间血清ACTH和CORT表达水平差异无统计学意义。与对照组比较,模型组血清ACTH及CORT表达在实验day28和day35显著增加($P < 0.01$; $P < 0.01$; $P < 0.01$; $P < 0.01$);与模型组比较,电针组血清ACTH及CORT表达在实验day28和day35显著降低($P < 0.05$; $P < 0.05$; $P < 0.01$; $P < 0.01$),电针对慢性束缚应激诱导的大鼠血清ACTH及CORT高表达水平表现出逆转效应。结论:慢性束缚应激诱导的大鼠表现为应激状态下的下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)功能亢进,其血清ACTH和CORT呈高水平表达。电针干预可显著逆转这种效应,说明电针可对亢进的HPA轴进行调控。在停止干预后的第7天,电针组血清ACTH、CORT表达水平仍显著低于模型组,说明电针干预可对亢进的HPA轴进行持续且有效的调控,这可能是电针抗抑郁的长效机制之一。

关键词 抑郁症;电针;慢性束缚应激;促肾上腺皮质激素;肾上腺皮质酮

Effects of Electro-acupuncture on the Expression of Serum ACTH and CORT at Different Time in Rats Exposed to Chronic Restraint Stress

Liang Xingchen¹, Sun Lan², Wang Yu¹, Jiang Huili¹, Li Jing¹, Yang Xinjing¹, Zhao Bingcong¹,
Yu Qiuyun¹, Li Xiang¹, Feng Shixing¹, Lu Jun¹, Tu Ya¹

(1 School of Acupuncture and Moxibustion, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100020, China;

2 School of Psychological and Cognitive Sciences, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract Objective: We observed the effects of electro-acupuncture on the expression of serum ACTH and CORT in rats exposed to chronic restraint stress (CRS), to explore the antidepressive effects and possible mechanisms of electro-acupuncture in the treatment of depression. **Methods:** Sixty SD rats were equally divided into three groups: control group, model group and electro-acupuncture group. Except the control group, all rats were in the condition of chronic restraint stress and separation. The EA group was stimulated at GV 20 and EX-HN 3 for 20 min before daily bound. ACTH and CORT levels were detected by ELISA respectively on the 7th, 28th, 35th day (the 7th day after the last intervention). **Results:** Effects on Serum ACTH and CORT: After 7 days, there was no difference among three groups. On the 28th and the 35th day, compared with the control group, the model group significantly increased ($P < 0.01$; $P < 0.01$; $P < 0.01$; $P < 0.01$); Compared with the model group, EA group significantly decreased ($P < 0.05$; $P < 0.05$; $P < 0.01$; $P < 0.01$). The electro-acupuncture had a reversal effect on the expression of serum ACTH and CORT in rats exposed to chronic restraint stress. **Conclusion:** The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis hyperactivity is observed in rats exposed to chronic restraint stress, and its level of serum ACTH and CORT are significantly higher. The level of serum ACTH and CORT are reversed by EA intervention, which suggests that EA intervention can regulate HPA axis hyperactivity. The 7th day after the last intervention, the level of ACTH and CORT of EA group are still significantly lower than the model group, which suggests that EA intervention has continuous regulatory effect on the HPA axis hyperactivity, and it may be one of the persistent effect mechanisms of antidepressive effects of EA.

基金项目:国家自然科学基金项目(81173334,81373729);北京市优秀博士学位论文指导教师科研项目(YB20091002601)

作者简介:梁星辰(1992.06—),女,在读硕士,研究方向:针刺抗抑郁临床与机制研究,E-mail: xingchen9268@163.com

通信作者:图娅(1955.08—),女,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:针刺抗抑郁临床与机制研究,E-mail: tuyab@263.net

Key Words Depression; Electro-acupuncture; Chronic restraint stress; ACTH; CORT

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.040

抑郁症是常见精神障碍之一,指各种原因引起的以显著而持久的心境低落为主要临床特征的一类精神疾病。症状主要为心境低落、兴趣丧失以及精力缺乏^[1]。世界卫生组织预测,到2030年抑郁症造成的疾病负担将会增加到总疾病负担的6.2%,成为伤残调整生命年减少的主要原因^[2]。抗抑郁药物治疗是当前的主要疗法,但是抗抑郁药物治疗存在着涉及心血管系统、消化系统等多种系统的不良反应^[3]。因此,深入研究抑郁症病理机制并寻求安全有效的治疗方法具有重要意义。

1984年^[4]以来,30余年的临床观察和实验研究已经证明了电针治疗抑郁症具有确切疗效^[5],可以显著缓解患者临床症状,改善生命质量^[6-7]。还有研究发现针药结合治疗比单纯西药治疗在临床疗效、起效时间以及治疗周期后的生命质量改善方面效果更好^[8],复发率更低^[9]。因此电针抗抑郁的长效机制值得我们进一步深入研究。电针治疗抑郁症与多种内分泌激素密切相关。实验研究表明电针疗法可下调慢性应激抑郁模型大鼠血清促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH)、肾上腺皮质激素(Corticosterone, CORT)表达^[10-11],从不同程度逆转下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA)轴的亢进。本研究延续前期研究,从内分泌激素角度探究电针治疗抑郁症机制的思路,观察慢性束缚应激(Chronic Restraint Stress, CRS)模型大鼠血清ACTH与CORT水平,对慢性应激所致的抑郁症病理机制及电针干预机制进行初步探讨。同时,通过观察大鼠干预期及恢复期血清ACTH与CORT水平,探究电针干预的持续效应。

1 材料与方法

1.1 动物 SPF级雄性5周龄Sprague-Dawley(SD)大鼠60只,体重(120±10)g。由北京维通利华实验动物有限公司提供[动物许可证号:NO. SCXK(京)2012-0001]。适应性饲养3d,动物饲养于温度(18~26℃)、湿度(55%)相对恒定的环境中,自然昼夜节律。对动物各项处理方式均按照北京中医药大学动物管理委员会相关伦理学规定进行。

1.2 试剂 ACTH酶联免疫吸附法(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)试剂盒(Usbiological, USA;023173), Micro plate Reader(MR-96, Mindray, USA), CORT ELISA试剂盒(ENZO, USA; ADI-900-

097),水合氯醛(上海国药集团化学试剂有限公司,生产批号30037517)。

1.3 分组及模型制备 适应性饲养后,根据随机数字表将60只大鼠随机分为对照组、模型组和电针组,每组20只。依据文献^[12],采用CRS结合孤养方法进行造模。具体方法:将大鼠放入特制细铁丝网内,固定两端,调节铁丝网内空间大小,仅使大鼠活动受限而不压迫大鼠,每日束缚时间为9:00-15:00,持续28d,束缚期间禁食禁水,造模结束后放回鼠笼,自由摄食摄水。对照组群养且不接受束缚应激,仅在模型组束缚期间断食断水,其余时间自由摄食摄水。电针组动物的饲养条件和束缚应激方法与模型组相同,在每日应激之前1h给予电针干预,1次/d,共28d。29~35d期间,各组正常饲养,不作任何处理。1~28d为干预期,29~35d为恢复期。

1.4 电针干预方法 穴位选取参照《实验针灸学》^[13]选取“百会”和“印堂”穴,用30号1寸毫针(2.5cm)平刺进针,深度为0.5~1cm,接华佗牌SDZ-2型电针针疗仪,强度为1mA,频率为2Hz,每次电针20min,1次/d,共28d。

1.5 血清ACTH与CORT ELISA检测 实验第7天(Day7)、28天(Day28)和第35天(Day35),各组大鼠随机取出6只麻醉,经腹主动脉采血,血液静置后离心(4℃,3000rpm,20min),取上清置于-80℃保存。严格按照说明书进行检测分析,采用ELISA技术检测各组大鼠血清ACTH与CORT水平。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件对结果进行统计分析,实验结果以($\bar{x} \pm s$)表示。对数据做正态分布检验和组间方差齐性检验,若均符合要求,则采用单因素ANOVA分析,组间比较采用LSD和SNK法;若数据不符合正态分布或方差不齐,则采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,以 $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清ACTH在7、28和35d表达水平

ELISA结果显示,实验day7,3组大鼠血清ACTH表达差异无统计学意义($P > 0.05$);实验day28,与对照组比较,模型组血清ACTH表达显著增加($P < 0.01$);与模型组比较,电针组血清ACTH表达显著下降($P < 0.05$);实验day35,与对照组比较,模型组血清ACTH表达显著增加($P < 0.01$);与模型组比

较,电针组血清 ACTH 表达显著下降 ($P < 0.05$)。见表 1 与图 1。

表 1 各组大鼠在 7、28、35 d 血清 ACTH 表达的比较 ($\bar{x} \pm s, n=6, \text{pg/mL}$)

组别	Day7	Day28	Day35
对照组	46.18 ± 7.30	138.29 ± 19.65	102.58 ± 6.50
模型组	56.50 ± 8.31	187.57 ± 16.66 **	160.20 ± 32.00 **
电针组	51.33 ± 5.54	163.92 ± 14.89 [△]	124.67 ± 18.22 [△]

注:与对照组比较 ** $P < 0.01$; 与模型组比较[△] $P < 0.05$

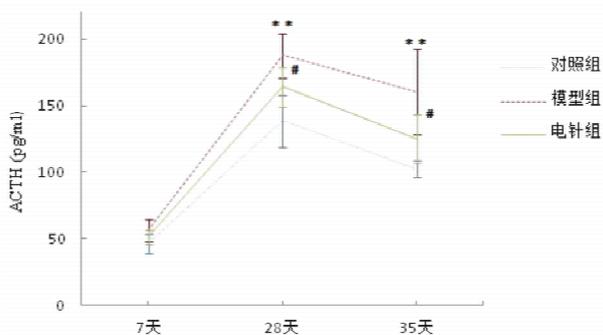


图 1 各组大鼠血清 ACTH 表达的比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

注:与对照组比较 ** $P < 0.01$; 与模型组比较[#] $P < 0.05$

2.2 各组大鼠血清 CORT 在 7、28 和 35 天表达水平 结果显示,实验 day7,3 组大鼠血清 CORT 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$);实验 day28,与对照组比较,模型组 CORT 表达显著增加 ($P < 0.01$);与模型组比较,电针组 CORT 表达显著下降 ($P < 0.01$);实验 day35,与对照组比较,模型组 CORT 表达显著增加 ($P < 0.01$);与模型组比较,电针组 CORT 表达显著下降 ($P < 0.01$)。见表 2 与图 2。

表 2 各组大鼠在 7、28、35 d 血清 CORT 表达的比较 ($\bar{x} \pm s, n=6, \text{pg/mL}$)

组别	Day7	Day28	Day35
对照组	18.33 ± 7.91	24.35 ± 7.14	30.99 ± 7.30
模型组	26.39 ± 4.02	35.93 ± 2.20 **	47.19 ± 7.87 **
电针组	21.00 ± 4.16	21.30 ± 4.78 ^{△△}	32.57 ± 3.60 ^{△△}

注:与对照组比较 ** $P < 0.01$; 与模型组比较^{△△} $P < 0.01$

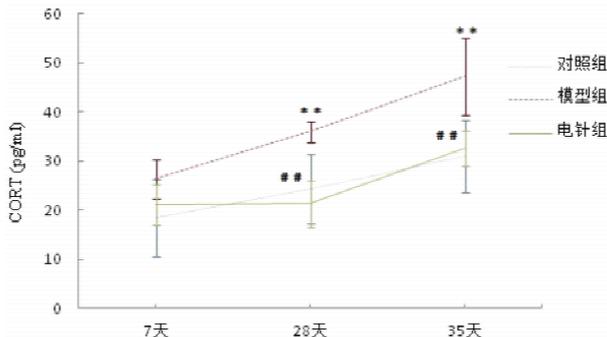


图 2 各组大鼠血清 CORT 表达的比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

注:与对照组比较 ** $P < 0.01$; 与模型组比较[#] $P < 0.01$

3 讨论

CRS 模型是一种可以避免对动物造成躯体损害,由压力性空间诱导的心理应激模型^[14],可以模拟人类抑郁症病理过程的心理应激状态,作为抑郁症的可靠造模方式^[15]。中医认为抑郁症病位在脑,脑为元神之府,为精气神汇聚之处。督脉不通则脑髓失养,本课题组根据中医经典理论,经多次研究^[16-17]发现电针干预督脉的“百会”“印堂”穴位可有效缓解抑郁症状,因此本实验选取以上穴位进行研究。

3.1 CRS 对大鼠的影响

3.1.1 干预期内大鼠血清 ACTH 和 CORT 表达

HPA 轴是经典的神经内分泌闭合环路,是神经内分泌免疫网络的关键,机体通过改变 HPA 轴各水平层面激素表达,对外界应激刺激做出及时反应:下丘脑的室旁核刺激垂体前叶释放 ACTH,ACTH 通过体循环到达肾上腺,刺激肾上腺皮质合成糖皮质激素 (GC)并释放 GC,GC 在啮齿类动物体内主要为皮质酮 (CORT)^[18]。GC 通过活化糖皮质激素受体 (GR) 对 HPA 轴进行负反馈调节^[19]。但是抑郁症患者或慢性应激导致机体内的应激系统处于过度激活状态,HPA 轴调节异常。亢进的 HPA 轴导致 ACTH 及 CORT 水平显著升高,出现内分泌紊乱的现象^[20]。而海马等脑区的 GR 功能下降,不能完成负反馈调节,导致 HPA 轴功能持续亢进成为恶性循环。CORT 的表达对恐惧、紧张焦虑等不良情绪的作用极其显著^[21],也有研究者发现皮质醇可能作为预测或诊断抑郁症的有效生物标志物^[22]。有研究^[23]采用放射法检测慢性应激抑郁模型大鼠血清促肾上腺皮质激素释放激素、ACTH、CORT 浓度,发现三者含量均明显升高。有研究^[24]同样发现模型组大鼠血清 ACTH、CORT 含量明显升高。本研究结果与以往研究相符,慢性束缚应激抑郁模型大鼠血清 ACTH 和 CORT 表达显著增加,表现出 HPA 轴亢进现象,符合抑郁症的 HPA 轴调节异常假说。

3.1.2 恢复期内大鼠血清 ACTH 和 CORT 表达

应激的刺激强度及持续时间的不同可能会对内分泌系统产生不同的影响^[25],有学者^[26]认为外在应激刺激结束以后,慢性束缚应激大鼠血清激素分泌处在较高水平,这主要与下丘脑激素过度分泌,HPA 轴持续亢进有关。在本实验中未作任何处理的恢复期 (Day28 ~ 35),3 组大鼠血清 ACTH 表达呈现降低趋势,血清 CORT 表达呈现增加趋势。我们推测可能是由于血清 CORT 的表达受到多种因素调

控,其变化相对滞后。在恢复期的第7天(Day35),模型组血清 ACTH 与 CORT 含量仍分别显著高于对照组,表明慢性束缚应激引起的神经内分泌激素的异常表达可能是持久的,恢复至基础水平仍需要一定时间,与文献中的研究结果一致^[27]。

3.2 针刺对 CRS 大鼠的影响

3.2.1 干预期内电针对大鼠血清 ACTH 与 CORT 表达的影响

本实验结果显示,在干预期的最后一天(Day28),与模型组比较,电针组血清 ACTH、CORT 表达显著下降。推测电针干预可能通过调控亢进的 HPA 轴下调其表达,从而改善抑郁症状。前期研究^[28-29]发现慢性应激抑郁模型大鼠 ACTH、CORT 水平显著上升,电针干预可从不同程度下调其表达。表明电针在下调 ACTH 及 CORT 表达上,作用稳定确切。电针干预对抑郁模型 HPA 轴的具体调节机制尚不清楚,有研究^[30]表明电针对糖皮质激素的过度分泌有直接的调控作用,并可以通过增强糖皮质激素受体 mRNA 的表达改善 HPA 轴负反馈中枢的功能障碍,并且当 HPA 轴负反馈通路被阻断后,电针作用减弱。至于电针干预具体是在哪些环节发挥了作用,有待进一步深入探究。

3.2.2 恢复期内电针对大鼠血清 ACTH 与 CORT 表达的影响

在 Day29 至 Day35 的恢复期,3 组大鼠激素的变化趋势相同。在恢复期的第7天(Day35),与模型组比较,电针组血清 ACTH 与 CORT 表达显著下降,表明停止干预后,电针的干预效果仍然存在,电针对上述两指标具有相对持续的调控效应,这可能是电针抗抑郁的长效机制之一。有临床研究^[9]发现针药结合治疗难治性抑郁症比单纯西药治疗复发率更低。可以推测电针对抑郁症的治疗具有长效作用,而这种机制可能与电针对 HPA 轴的调节作用有关。

综上所述,CRS 模型诱导的大鼠表现为应激状态下的 HPA 轴功能亢进,其血清 ACTH 和 CORT 呈高水平表达。电针干预可显著逆转这种效应,说明电针对亢进的 HPA 轴进行调控。在停止干预后的第7天,电针组血清 ACTH、CORT 表达水平仍显著低于模型组,说明电针干预可对亢进的 HPA 轴进行持续且有效的调控,这可能是电针抗抑郁的长效机制之一。

电针干预对应激模型大鼠 HPA 轴的具体调节机制及其持续效应机制有待进行深入探究。本研究还存在一些不足,可以增加中枢系统内 HPA 轴的指标,以期探究电针抗抑郁在 HPA 轴上更确切的作用

机制。此外,神经-内分泌-免疫网络系统在维持人体正常生命活动中发挥重要作用,三者之间又存在复杂分子学相互影响作用。神经免疫和神经内分泌系统在抑郁症中有着密不可分的联系^[31]。在今后的研究中,将充分利用该网络系统的整体生物学功能,对抑郁症的病理机制作出全面探讨。

参考文献

- [1] 李凌江,马辛.中国抑郁障碍防治指南[M].2版.北京:中华医学电子音像出版社,2015:1-2.
- [2] World Health Organization. Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care[M]. Geneva:World Health Organization,2009.
- [3] 郭文情.抗抑郁药物不良反应观察与分析[J].吉林医学,2013,34(2):274-275.
- [4] 罗和春,贾云奎,詹丽,等.电针治疗情感性精神病(抑郁状态)疗效观察[J].中国针灸,1984,4(1):1-4.
- [5] 王旭东,乔明琦,张樟进,等.中医药治疗抑郁症的研究进展[J].南京中医药大学学报,2016,32(1):93-96.
- [6] 吴廷,王思涵,马学红,等.电针抗抑郁临床疗效与中医症状改善的相关性研究[J].针灸临床杂志,2015,31(9):4-7.
- [7] 马学红,杨秀岩,许珂,等.针刺联合西药治疗轻中度抑郁症患者88例临床观察[J].中医杂志,2014,55(6):493-496.
- [8] 汪崇琦,彭玲梅,黄泳.电针合并帕罗西汀对抑郁症患者生命质量的影响[J].中国全科医学,2010,13(13):1440-1443.
- [9] 刘新发,封俊,石芝艳,等.针刺辅助治疗难治性抑郁症的疗效与安全性临床研究[J].甘肃科技,2015,31(14):134-137.
- [10] 乔瑞端,燕平,刘明菲,等.电针“百会”“神门”“太冲”穴对慢性应激抑郁模型大鼠血清 ACTH、CORT 的影响[J].世界中西医结合杂志,2014,9(2):156-158.
- [11] 陈华德,金灵青,娄冉,等.电针对慢性应激抑郁模型大鼠的影响(英文)[J].针灸推拿医学:英文版,2012,10(1):9-13.
- [12] Tianwei G, Zhuo G, Xinjing Y, et al. The Alterations of IL-1Beta, IL-6 and TGF-Beta Levels in Hippocampal CA3 Region of Chronic Restraint Stress Rats after Electroacupuncture (EA) Pretreatment [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2014, Article ID 369158.
- [13] 张露芬.实验针灸学[M].北京:化学工业出版社,2010:219.
- [14] 王逸,卢聪,宋广青,等.慢性束缚应激对 SD 和 Wistar 大鼠学习记忆能力的影响[J].中国实验动物学报,2014,22(2):40-44.
- [15] Zhuo G, Tianwei G, Xinjing Y, et al. The Alterations of Damage-Repair Related Signals in Hippocampal CA3 Region of Chronic Stress Rats after Electric-Acupuncture(EA) Treatment [J]. Journal of Alternative & Complementary Medicine, 2014, 20(5):5-6.
- [16] 许明敏,张丹妹,史榕苻,等.电针对慢性应激抑郁大鼠海马转化生长因子 β_3 和碱性成纤维细胞生长因子表达的影响[J].针刺研究,2016,41(2):138-143.
- [17] 郭郁,许珂,包伍叶,等.针刺对强迫游泳应激大鼠海马 c-jun 氨基末端激酶信号通路的影响[J].针刺研究,2016,41(1):18-23.
- [18] Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments [J]. Trends Neurosci, 2008, 31(9):464-468.
- [19] Thiagarajah AS, Eades LE, Thomas PR, et al. GILZ: Glitzing up our understanding of the glucocorticoid receptor in psychopathology [J]. Brain Res, 2014, 1574:60-69.

- molecular mechanisms regulating neuronal growth by brain-derived neurotrophic factor[J]. *Cytoskeleton*(Hoboken). 2016,73(10):612-628.
- [8] 师一民,李明,王蕾,等. 神经营养因子在多发性硬化神经再生修复中的作用研究进展[J]. *医学综述*,2016,22(24):4785-4787.
- [9] Pilly PK, Grossberg S. How do spatial learning and memory occur in the brain; coordinated learning of entorhinal grid cells and hippocampal place cells[J]. *J Cogn Neurosci*,2012,24(5):1031-1054.
- [10] Buzsáki G, Moser EI. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system[J]. *Nat Neurosci*,2013,16(2):130-138.
- [11] Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation[J]. *Learn Mem*,2003,10(2):86-98.
- [12] Marchetti C, Marie H. Hippocampal synaptic plasticity in Alzheimer's disease; what have we learned so far from transgenic models[J]. *Rev Neurosci*,2011,22(4):373-402.
- [13] Yang LC, Li J, Xu SF, et al. L-3-n-butylphthalide Promotes Neurogenesis and Neuroplasticity in Cerebral Ischemic Rats[J]. *CNS Neurosci Ther*. 2015,21(9):733-741.
- [14] Zhao W, Luo C, Wang J, et al. 3-N-butylphthalide improves neuronal morphology after chronic cerebral ischemia[J]. *Neural Regen Res*, 2014,9(7):719-726.
- [15] Xing M, Sun Q, Wang Y, et al. Hydroxysafflor yellow A increases BDNF and NMDARs in the hippocampus in a vascular dementia rat model[J]. *Brain Res*,2016,1642:419-425.
- [16] Fang M, Yuan Y, Lu J, et al. Scutellarin promotes microglia-mediated astrogliosis coupled with improved behavioral function in cerebral ischemia[J]. *Neurochem Int*,2016,97:154-171.
- [17] De Santi L, Annunziata P, Sessa E, et al. Brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptor in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*,2009,287(1-2):17-26.
- [18] Lee DH, Geyer E, Flach AC, et al. Central nervous system rather than immune cell-derived BDNF mediates axonal protective effects early in autoimmune demyelination[J]. *Acta Neuropathol*, 2012,123(2):247-258.
- [19] Makar, TK., Trisler, D, Sura, KT. et al. Brain derived neurotrophic factor treatment reduces inflammation and apoptosis in experimental allergic encephalomyelitis[J]. *J Neurol Sci*,2008,270(1-2):70-76.
- [20] Graumann U, Reynolds R, Steck AJ. Molecular changes in normal appearing white matter in multiple sclerosis are characteristic of neuroprotective mechanisms against hypoxic insult[J]. *Brain Pathol*, 2003,13(4):554-573.
- (2016-11-10 收稿 责任编辑:杨觉雄)
-
- (上接第2154页)
- [20] Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression; relevance to pathophysiology and treatment[J]. *Biol Psychiatry*,2001,49(5):391-404.
- [21] Müller M, Holsboer F, Keck ME. Genetic modification of corticosteroid receptor signalling; novel insights into pathophysiology and treatment strategies of human affective disorders[J]. *Neuropeptides*, 2002,36(2-3):117-131.
- [22] Owens M, Herbert J, Jones PB, et al. Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(9):3638-3643.
- [23] 刘晓萌,张荣,董世芬,等. 乌灵菌粉贯叶连翘复方制剂干预对慢性不可预知应激大鼠模型抗抑郁作用及机制的研究[J]. *中国比较医学杂志*,2016,26(5):81-86.
- [24] 胡霖霖,张永华. 百合逍遥散对抑郁模型大鼠行为学及HPA-HPT-HPG轴的影响[J]. *中医杂志*,2014,55(19):1676-1680.
- [25] Sengupta JN, Saha JK, Goyal RK. Stimulus response function studies of esophageal mechano sensitive nociceptors in sympathetic afferents of possum[J]. *J Neurop hsiol*,1990,64:796-810.
- [26] 孙燕,柳锋霖,宋耿青,等. 急性和慢性束缚应激对大鼠内脏敏感性和神经内分泌的影响[J]. *中华消化杂志*,2006,26(1):38-41.
- [27] Romeo RD. Pubertal maturation and programming of Hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity[J]. *Front. Neuroendocrinol*, 2010,31:232-240.
- [28] 梁佳,卢峻,王俊仁,等. 不同针刺方法对慢性应激抑郁大鼠下丘脑CRH基因表达及血清ACTH、CORT的影响[J]. *北京中医药大学学报*,2012,35(4):265-268.
- [29] 贾宝辉,李志刚,时宇静,等. 电针对慢性应激模型大鼠行为学及HPA轴相关激素的影响[J]. *针刺研究*,2004,29(4):252-256.
- [30] 游伟,时宇静,韩焱晶,等. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠糖皮质激素及其受体基因表达的影响[J]. *针刺研究*,2010,35(4):261-266.
- [31] Horowitz MA, Zunszain PA. Neuroimmune and neuroendocrine abnormalities in depression; two sides of the same coin[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2015,1351(1):68-79.
- (2017-01-18 收稿 责任编辑:王明)