

逍遥散对慢性应激肝郁脾虚证大鼠行为学及学习记忆能力的影响

连利军 李晓红 冯雯倩 李熠毅 蒋 筱 肖华业 杨力强

(广西中医药大学, 南宁, 530200)

摘要 目的:观察慢性束缚应激肝郁脾虚证大鼠行为学与学习记忆能力的变化及逍遥散的调节作用。方法:采用慢性束缚应激方法(每天束缚3 h,连续21 d)制作大鼠模型并用逍遥散进行干预。将45只雄性SD大鼠随机分为正常对照组、模型组、逍遥散组,15只/组。观察各组大鼠一般状态,测量大鼠体重、摄食量、旷场实验行为学指标,并用Y迷宫测试各组大鼠学习记忆能力。结果:1)模型组大鼠在慢性束缚应激初期表现为强烈的反抗、嘶叫,后期表现为神态倦怠、情志抑郁及不再抵抗的行为绝望状态;2)与正常组比较:模型组大鼠体重、摄食量显著下降($P < 0.01$);旷场实验模型组大鼠5 min运动总距离减少($P < 0.05$),5 min平均移动速度减慢($P < 0.05$),中央区停留时间增加($P < 0.05$);Y迷宫测试,模型组大鼠正确反应率降低($P < 0.01$),全天总反应时间增加($P < 0.01$);3)逍遥散对模型组大鼠上述改变均有一定的调节作用。结论:逍遥散对肝郁脾虚证大鼠体重、摄食量及行为学的异常变化具有改善作用,并能提高其学习记忆能力,表现出抗抑郁、焦虑作用。

关键词 逍遥散;慢性束缚应激;肝郁脾虚证;行为学;学习记忆

Effects of Xiaoyao Powder on the Behavior and Learning and Memory Ability of Chronic Stress Liver-qi and Spleen Deficiency Rats

Lian Lijun, Li Xiaohong, Feng Wenqian, Li Yiyi, Jiang Xiao, Xiao Huaye, Yang Liqiang

(Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

Abstract Objective: To observe the changes of behavior and learning memory ability of chronic immobilization stress liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome rats and the regulatory effect of Xiaoyao Powder. **Methods:** A total of 45 male SD rats were randomly divided into 3 groups; normal control group, model group and Xiaoyao powder group. The rat model was established by chronic immobilization stress (daily binding for 3 h, for 21 days) and intervened with Xiaoyao powder. The general state of rats in each group was observed, and the body mass, food intake, open-field experiment behavioral indicators were measured. Y-maze was used to test the learning and memory ability. **Results:** The rats in the model group showed strong resistance and screaming at the early stage of chronic immobilization stress, and later appeared as burnout, emotional depression and desperate state of behavior of no longer resistance. Compared with normal group; the body mass and food intake of model group rats decreased significantly ($P < 0.01$); In the open-field experiment, the total length of 5 minutes motion decreased ($P < 0.05$), and the average moving speed of 5 minutes slowed down ($P < 0.05$), and the stay period in center zone increased ($P < 0.05$); In Y-maze test, the rats in model group showed that the correct reaction rate decreased ($P < 0.01$), and the total reaction time increased throughout the day ($P < 0.01$). Xiaoyao Powder can regulate the above changes in the model group rats. **Conclusion:** Xiaoyao Powder can regulate the weight, food intake and abnormal behaviors of liver-qi and spleen deficiency rats. It can also improve the learning and memory ability and the state of depression or anxiety.

Key Words Xiaoyao powder; Chronic immobilization stress; Syndrome of liver depression and spleen deficiency; Behavior; Learning and memory

中图分类号:R289.3;R277.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.048

逍遥散最早记载于《太平惠民和剂局方》,由柴胡、白芍、白术、茯苓、当归、甘草、生姜、薄荷8味药物组成,具有疏肝解郁、养血健脾的功效,是治疗肝

郁脾虚证的经典名方,也是抗应激损伤的经典方剂之一,对肝郁脾虚证及慢性应激有很好疗效^[1-2]。课题组前期在全基因组水平上系统探索了逍遥散治疗

基金项目:国家自然科学基金(81360526;81560750);广西自然科学基金(2010GXNSFA013193;2013GXNSFAA019129);广西中医基础研究重点实验室系统课题(16-380-58-02);广西卫生厅中医药科技专项(GZPT13-08);广西高校大学生创新创业计划项目(201710600072)

作者简介:连利军(1972.12—),女,硕士,助教,研究方向:中医基础理论规范化研究,Tel:(0771)4733794,E-mail:476532080@qq.com

通信作者:李晓红(1969.8—),女,博士,副教授,研究方向:中医证候生物学基础研究,Tel:(0771)4733794,E-mail:lsyuan2008@126.com;杨

力强(1966.06—),男,博士,教授,研究方向:方证研究,Tel:(0771)4733794,E-mail:ylq6606@163.com

慢性应激肝郁脾虚证大鼠的作用机理^[3-4],本实验观察逍遥散对慢性应激肝郁脾虚证大鼠行为学及学习记忆的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 雄性SD大鼠45只,体重180~220 g,合格证号:SCXK(桂)2009-0002(广西医科大学动物实验中心提供)。饲养于普通级动物房,室内温度(22 ± 2)℃,相对湿度50%~60%,喂常规饲料及饮用水。实验前适应性喂养1周。

1.1.2 药物 逍遥散药物组成:柴胡30 g、当归30 g、白芍30 g、白术30 g、茯苓30 g、炙甘草15 g、生姜10 g、薄荷10 g(后下)。中药饮片由广西中医药大学附属瑞康医院提供,用水煎成汤剂,将药物浓缩至含生药量1.67 g/mL,放入4℃冰箱保存备用。

1.1.3 试剂与仪器 1)大鼠旷场行为测试箱:长×宽×高为100 cm×100 cm×40 cm的木制箱。底面用黑线划分成面积相等的25个正方形方格,每行和每列各5个方格,中心9格为中央区。旷场箱中央正上方安置摄像头,观察记录大鼠活动情况。2)Y迷宫刺激器:Y迷宫也称3等分辐射式迷路箱,由等长的I、II、III臂(每臂长45 cm)和3者的交界区组成。箱底铺设直径0.2 cm、长14 cm、间距1 cm的电栅,臂的内壁均贴有与相应电栅相通可导电的薄层铜片,每条臂顶端装有一盏15 W的刺激信号灯。控制面板有电压控制按钮、延时控制按钮和0、I、II、III 4个按键,当按下0键时,3臂均不通电,交界区通电,当分别按下I、II、III键时,相应臂的信号灯亮,此时该臂不通电为安全区,另外无灯光的两臂及交界区均通电而成为非安全区(电击区)^[5]。Y迷宫3条臂交界区的正上方安置摄像头。3)行为学记录分析软件:美国Stoelting Anymaze 视频分析系统(60 000)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 45只雄性SD大鼠按体重随机分为3组,每组15只,分别为正常组、模型组、逍遥散组。采用束缚方法制作肝郁脾虚证大鼠模型,正常组大鼠不予束缚,自由进食、饮水及自主活动,模型组和逍遥散组大鼠均束缚于特制的大鼠束缚架上,束缚时间点随机,每日3 h,连续21 d。

1.2.2 干预方法 每天在束缚前1 h给逍遥散组大鼠灌服1 mL/100 g逍遥散中药煎液,正常组和模型组大鼠灌服1 mL/100 g生理盐水,造模期间根据大鼠体重调整给药量。

1.2.3 检测指标与方法 1)一般状态观察:每天观察大鼠对束缚的反应、精神状态、活动情况、身体姿势、毛发、爪甲和耳廓的色泽以及粪便的变化等全身和局部情况。2)体重:实验开始前1 d称量大鼠体重,作为第0天体重。实验开始后每天上午7:00称量大鼠体重,计算第1周、第2周、第3周各组大鼠体重增长量并进行比较。3)摄食量:实验开始后每笼大鼠给一定量饲料,第2天上午7:00称量每笼大鼠所剩饲料量,计算第1周、第2周、第3周各组大鼠每天平均进食量并进行比较。4)旷场实验:21 d造模结束后,各组大鼠于第22天进行旷场实验,利用同步录像、计时,观察5 min大鼠在旷场行为测试箱内的活动情况。测量指标包括运动总距离、平均移动速度、中央区停留时间。5)Y-迷宫实验:Y-迷宫测试方法参照文献方法^[5-6],实验开始时,将大鼠放入迷宫中适应3~5 min,然后按改良的“不固定次数随机不休息法”^[7]转换按键开关以变换安全区与电击区的位置,观察大鼠学会逃离电击区而进入安全区的反应能力。a. 不固定次数:安全区以无规则次序变换,但实验在同一天内完成,采取分段连续法,即每测试10次,休息1 min,以连续10次中有9次或以上正确反应为达到学会标准,如果动物迅速达标,则停止实验,最大测试次数为30次。b. 随机:指随意更换安全区方位。c. 不休息:两次测试之间不熄灯,也不给大鼠休息时间。d. 正误判定的标准:以大鼠在足底通电后10 s内1次性跑向安全区为正确反应,否则为错误反应。观察指标如下:a. 正确反应率(%):正确反应数占总测试数的百分比;b. 主动回避率(%):大鼠在灯亮后但未通电的5 s内完成逃避反应的次数占总反应次数的百分率。c. 全天总反应时间(Total Reaction Time, TRT):即一个实验日(全天)完成所有训练(包括正确反应和错误反应)所需时间。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21统计软件,用单因素方差分析及 t 检验进行统计,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 逍遥散对模型组大鼠一般状态的影响 造模前,各组大鼠精神状态、皮毛色泽、粪便以及自主活动等方面均无明显差异。造模第1天初次束缚大鼠时,大鼠表现出强烈的反抗、嘶叫、拼命撕咬束缚架,尾巴挣扎很厉害,大便小便明显增多。造模7 d后,模型组大鼠束缚时反抗降低,嘶叫和挣脱束缚减少,灵敏度降低,耳廓与爪部颜色逐渐变淡,皮毛逐渐泛

表1 各组大鼠体重增长量的比较($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	第0天	第1周	第2周	第3周
正常组	232.27 ± 8.86	44.27 ± 7.04	42.07 ± 6.98	38.93 ± 8.46
模型组	231.28 ± 8.94	14.40 ± 6.39*	28.87 ± 4.78*	22.6 ± 8.70*
逍遥散组	227.93 ± 9.62	19.13 ± 6.58*	31.80 ± 6.12*	34.80 ± 6.33 [△]

注:与正常组同期比较,* $P < 0.01$;与模型组同期比较,[△] $P < 0.01$

黄。造模第14天到第21天,模型组大鼠逐步出现神态倦怠、反应迟缓、扎堆或蛰伏在角落、耳廓与爪部颜色变浅淡、光泽减少、皮毛泛黄干枯极易掉落、大便多稀溏,束缚捉拿时身体较软,反抗减少,甚至停止挣扎。逍遥散组大鼠初期表现与模型组大鼠无明显差别,从第2周开始各种表现较模型组好转,到第3周末,精神状态良好,动作灵活,耳廓与爪部颜色淡粉,毛发整洁,光泽较好,麦粒形粪便。正常对照组大鼠一般状态没有明显改变。

2.2 逍遥散对模型组大鼠体重的影响 与正常对照组比较,模型组与逍遥散组大鼠在造模第1周和第2周体重增长缓慢($P < 0.01$);造模第3周,模型组大鼠体重增长较正常对照组、逍遥散组明显减少($P < 0.01$),逍遥散组大鼠体重增长幅度比正常小,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.3 逍遥散对模型组大鼠摄食量的影响 与正常对照组比较,模型组与逍遥散组大鼠在造模第1周和第2周进食量均减少($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);造模第3周,模型组大鼠摄食量较正常对照组、逍遥散组明显减少($P < 0.01$),逍遥散组大鼠进食量增加,与正常组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 各组大鼠摄食量比较($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	第1周	第2周	第3周
正常组	28.34 ± 3.46	32.58 ± 4.13	31.67 ± 4.27
模型组	21.56 ± 5.45 [△]	23.81 ± 4.39 [△]	23.13 ± 4.15 [△]
逍遥散组	22.01 ± 3.89 [△]	25.99 ± 3.74*	30.19 ± 6.47 [▲]

注:与正常组同期比较,* $P < 0.05$,[△] $P < 0.01$;与模型组同期比较,[▲] $P < 0.01$

2.4 逍遥散对模型组大鼠旷场实验的影响 见表3。造模21d后,模型组大鼠与正常组、逍遥散组比较,5min运动总距离减少($P < 0.05$),5min平均移动速度减慢($P < 0.05$),中央区停留时间增加($P < 0.05$),提示逍遥散能改善模型大鼠旷场实验行为学各项指标的变化,逍遥散组大鼠各项指标与正常组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 逍遥散对Y迷宫实验的影响 见表4。造模21d后,模型组大鼠正确反应率低于正常组($P <$

0.01),全天总反应时间高于正常组($P < 0.01$),逍遥散能显著提高模型大鼠正确反应率、减少全天总反应时间($P < 0.05$),各组大鼠主动回避率组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 各组大鼠5min旷场试验结果($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	5min运动总距离(cm)	5min平均移动速度(cm/s)	中央区停留时间(s)
正常组	2543.73 ± 392.56	9.02 ± 1.30	14.20 ± 7.10
模型组	2181.80 ± 458.33*	7.54 ± 1.96*	19.92 ± 6.56*
逍遥散组	2494.49 ± 333.45 [△]	8.71 ± 1.24 [△]	15.12 ± 5.77 [△]

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$

表4 各组大鼠Y迷宫实验的变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	正确反应率	全天总反应时间	主动回避率
正常组	0.64 ± 0.05	2.44 ± 0.27	0.39 ± 0.17
模型组	0.50 ± 0.12*	3.12 ± 0.47*	0.31 ± 0.10
逍遥散组	0.60 ± 0.06 [△]	2.62 ± 0.64 [△]	0.38 ± 0.11

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$

3 讨论

应激是指机体受到各种应激原刺激时,出现以交感兴奋和下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴分泌增多为主的一系列神经内分泌反应,以及由此引起机体各种功能和代谢的改变。适宜的应激反应能够提高个体对环境的适应和生存能力,而过度的尤其是慢性应激反应导致机体出现不同程度的生理、心理障碍,严重影响人类的生活健康。如慢性应激可以导致抑郁、焦虑已成为公认的事实,诸多的实验研究报道在旷场实验、Y迷宫实验、高架十字迷宫实验等行为学测试中慢性应激大鼠表现出学习记忆能力下降和行为学的异常变化,而逍遥散作为抗应激损伤的经典名方,可改善应激大鼠抑郁、焦虑症状、行为学的异常改变及学习记忆功能的减退^[8-11]。

慢性束缚大鼠模型被广泛应用于应激模型的研究,束缚应激作为一种非损伤性刺激剥夺了动物的活动自由,与人类身心性疾病的致病过程有形似性,慢性束缚应激方法所造成的慢性心理应激反应,其主要病位在肝^[12]。肝主疏泄,性喜条达而恶抑郁。从中医理论分析,若本能需求适度并得以满足,为肝主疏泄正常,条达舒畅。实验中,初次束缚大鼠时,大鼠表现出强烈的反抗、嘶叫、拼命撕咬束缚架、挣

扎欲脱等行为,这是由于大鼠的本能活动突然受到遏制,情志受到强烈的刺激,肝疏泄太过出现的症状表现。随着束缚时间延长,大鼠逐渐表现出情志抑郁,活动减少,束缚时反抗减少,甚至停止挣扎等表现,这是由于大鼠的本能需求长期受到遏制,肝疏泄不及而为气郁,这些症状表现符合中医的肝气郁结证。肝郁日久,肝气横逆犯脾,损伤脾胃之气,导致脾失健运。“脾胃为后天之本,气血生化之源”,脾失健运,摄食减少,气血生化不足,导致模型大鼠出现体重增长缓慢,毛发干枯发黄,四肢和耳廓颜色变浅。从慢性束缚应激大鼠在 21 d 束缚过程中,由最初的易怒、抗争逐渐转变为焦虑、抑郁、乏力、食欲减少、体重增长缓慢、便溏等症状表现来看,符合中医肝郁致脾虚的发展过程。给予中药复方逍遥散干预后,逍遥散组大鼠一般状况明显好转,逍遥散能够有效缓解慢性束缚应激所产生的对摄食量和机体生长的影响。

旷场实验(OFT)是目前最常用的一种检测动物心理的经典行为学监测方法,能够用量化的指标客观反映动物类似人的复杂情绪如抑郁、焦虑程度及对未知的探究欲望等。OFT 反映动物心理行为的观察指标有直立、攀壁、修饰等垂直运动参数和走动的距离、速度、进入中央区次数和中央区停留时间等水平运动参数。本实验选取大鼠在中央区停留时间和 5 min 运动的总距离及平均速度作为观察指标。中央区停留时间表示动物启动活动的潜伏期,反映动物的空间认知能力和对新环境的好奇程度^[13],如果空间认知能力差,对新环境淡漠,处于焦虑或抑郁状态,则动物进入开阔的中央区域时向四周移动产生迟疑,在中央区的停留时间就会延长^[14]。运动总长度和运动平均速度主要反映动物的运动情况,当动物处于精神抑郁状态时运动能力和自主活动的欲望会随之下降。本次实验结果显示模型组大鼠中央区停留时间显著高于正常组、逍遥散组,5 min 运动的总距离及平均速度显著低于正常组和逍遥散组,而逍遥散组大鼠接近于正常组大鼠水平,两者比较,差异无统计学意义。说明 21 d 束缚应激造成了大鼠身心疲劳、情志抑郁、自主活动能力以及对新环境的探究能力、空间认知能力下降,而逍遥散能够有效缓解大鼠的应激状态。再结合课题组前期的研究结果模型组大鼠出现 HPA 轴紊乱^[15],CRHR2 在海马组织的表达降低^[16],支持模型组大鼠出现焦虑抑郁的症状表现,该大鼠模型为肝郁脾虚证抑郁模型。

Y 迷宫实验是评估动物学习记忆能力的常用方

法之一,Y 迷宫可同时检测动物对空间位置觉和方向觉的辨别能力和逃避条件反射能力。本次 Y 迷宫实验结果显示模型组大鼠正确反应率显著低于正常组和逍遥散组、全天总反应时间显著高于正常组和逍遥散组,而逍遥散组大鼠正确反应率、全天总反应时间接近于正常组,表明 21 d 慢性束缚应激损害了大鼠的学习和记忆功能,而逍遥散能够明显改善大鼠的抑郁状态,提高其学习记忆功能。以往也有众多实验结果表明慢性应激大鼠 Y 迷宫测试成绩明显下降^[17-18]。

中医学认为“有诸内者,必形之于外”,机体外部的表现在一定程度上反映了机体内部的情况。行为是机体功能的外在表现,学习记忆是脑的重要功能之一,神经系统和内分泌系统是行为和学习记忆的生理学基础。以往的研究认为慢性应激可以使脑内边缘系统、额叶皮层、尤其是海马的神经细胞可塑性下降、凋亡与再生平衡失调,从而引起认知、情感、行为和学习记忆能力等改变^[19]。我们前期的慢性应激大鼠海马基因表达研究也显示模型组大鼠海马神经细胞生长抑制,凋亡加速,众多与抑郁、焦虑、学习记忆相关的神经递质、激素出现了变化^[16],表明模型组大鼠出现行为学异常、学习记忆能力下降是有其内在的生物学基础发生了变化的。尽管课题组前期对肝郁脾虚证的生物学机制及逍遥散的作用机理进行了大量的研究,之前的研究结果也能够解释肝郁脾虚证大鼠出现食欲减少、体重减轻、情志改变、行为学异常及学习记忆能力的下降等症状表现,也部分揭示了逍遥散治疗肝郁脾虚证及慢性应激的作用机理,但中医的证是一个复杂的系统,中药复方具有多靶点、多途径、多环节的作用特点。因此,要明确慢性应激肝郁脾虚证大鼠更多与行为学相关的生物学机制及逍遥散的作用机理,有待今后更深入的研究。

参考文献

- [1] 邹本良,张广德,顾士萍,等.逍遥散汤剂和散剂治疗肝郁脾虚证临床疗效观察[J].中医杂志,2015,56(3):216-218.
- [2] 陈玉,冯大刚,罗先钦,等.半枝莲和白花蛇舌草总多糖对肝癌脾虚证候动物模型的干预研究[J].中国医药,2014,9(10):1501-1505.
- [3] 李晓红,陈家旭,孔鹏云,等.逍遥散对肝郁脾虚证大鼠下丘脑基因表达谱的影响[J].世界中医药,2017,12(3):504-512.
- [4] 李晓红,陈家旭,张煜,等.逍遥散对肝郁脾虚证大鼠胃组织基因表达谱的影响[J].世界中医药,2017,12(3):499-503.
- [5] 王跃春.Y 型电迷宫在大鼠学习记忆功能测试中的合理运用[J].中国行为医学科学,2005,14(1):69-70.

(下接第 1517 页)

- [12] Rathore S, Datta G, Kaur I, et al. Disruption of cellular homeostasis induces organelle stress and triggers apoptosis like cell-death pathways in malaria parasite[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1803.
- [13] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(4): 526-539.
- [14] Walters J, Pop C, Scott FL, et al. A constitutively active and uninhibitable caspase-3 zymogen efficiently induces apoptosis[J]. *Biochem J*, 2009, 424(3): 335-345.
- [15] Ghavami S, Hashemi M, Ande SR, et al. Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes[J]. *J Med Genet*, 2009, 46(8): 497-510.
- [16] Liu YZ, Yang CM, Chen JY, et al. Alpha-carotene inhibits metastasis in Lewis lung carcinoma in vitro, and suppresses lung metastasis and tumor growth in combination with taxol in tumor xenografted C57BL/6 mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(6): 607-615.
- [17] Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(8): 537-549.
- [18] 邹小农, 贾漫漫, 王鑫, 等. 中国肺癌和烟草流行及控烟现状[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(8): 505-510.
- [19] Zhen YZ, Hu G, Zhao YF, et al. Synergy of Taxol and rhein lysinate associated with the downregulation of ERK activation in lung carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2): 525-528.
- [20] 祝冰晶, 周向东. PI3K/AKT 通路在肺癌转移和耐药中的研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(8): 689-694.
- [21] Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(12): 1552-1557.
- [22] Jia L, Popovich D G, Hao J. Hawthorn Flavonoid Extract: Antioxidant Activity and Growth Inhibition Effect on Cancer Cells[J]. *Food Science*, 2010, 31(3): 220-223.
- [23] 李婷. 山楂果皮、果肉多酚抑制 MCF-7 细胞的活性及促进 NO₂~-还原释放 NO 的作用[D]. 西安: 陕西师范大学, 2014.
- [24] 郑玉, 张宏方, 于东波, 等. 沙棘抗肿瘤及相关免疫研究进展[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2016, 14(17): 150, 封 3-封 4.
- [25] 杨毅, 蒋兰. 枸杞多糖抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(22): 79-82.
- [26] 郭培培. 枸杞多糖的抗肿瘤作用及其机理研究现状[J]. *北京联合大学学报*, 2011, 25(4): 26-29, 40.
- [27] Tian X, Li Y, Shen Y, et al. Apoptosis and inhibition of proliferation of cancer cells induced by cordycepin[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2): 595-599.
- [28] Talmadge JE, Fidler IJ. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14): 5649-5669.

(2018-03-28 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 1509 页)

- [6] 丁杰. 慢性束缚应激对大鼠行为和中枢 AMPA 受体的影响及逍遥散的调节作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007: 35.
- [7] 王跃春. 大鼠 Y-型迷宫测试法的筛选与优化[J]. *中国行为医学科学*, 2005, 14(1): 50-52.
- [8] 瞿礼萍, 曾南, 卢陆飞, 等. 逍遥散对小鼠学习记忆能力的影响[J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(6): 1-3.
- [9] 徐志伟, 敖海清, 严灿. 逍遥散对慢性心理应激大鼠空间学习记忆能力的影响[J]. *中国行为医学科学*, 2004, 13(5): 484-485.
- [10] 郭晓玲, 张轶芳, 刘玥芸, 等. 精制逍遥散对抑郁症大鼠行为学及海马区 P450_{sec} 蛋白表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(5): 1253-1258.
- [11] 刘玥芸, 郭晓玲, 赵宏波, 等. 逍遥散提取物对肝郁脾虚证模型大鼠疗效的行为学评价[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(7): 2138-2141.
- [12] 严灿, 徐志伟, 李艳, 等. 调肝、补肾、健脾方药对慢性心理应激大鼠单胺类神经递质影响的比较研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(12): 925-928.
- [13] 郭德玉, 陈铁玉, 李斌, 等. 不同年龄大鼠学习记忆能力及旷场行为比较[J]. *中国实验动物学报*, 1998, 6(1): 19-23.
- [14] 王宇红, 李波, 蔡光先, 等. 逍遥方 3 种制剂的疏肝健脾比较研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 37(19): 2951.
- [15] 黄娜娜, 孙晓倩, 杨倩, 等. 大鼠急性肝损伤(肝郁脾虚证)病证结合模型的研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(23): 4400-4407.
- [16] Xiaohong Li, Jiaxu Chen, Guangxin Yue, et al. Gene Expression Profile of the Hippocampus of Rats Subjected to Chronic Immobilization Stress[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57621.
- [17] Ohl F, Fuchs E. Differential effects of chronic stress on memory processes in the tree shrew[J]. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1999, 7: 379-387.
- [18] 马强, 王静. 慢性应激对大鼠学习记忆能力和海马 LTP 的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2000, 16(4): 318-320.
- [19] Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons—adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54: 499-503.

(2018-04-19 收稿 责任编辑: 徐颖)