

· 论著 ·

化浊解毒疏肝方对慢性应激小鼠的抗抑郁作用及对BDNF-Rac1-cofilin通路的影响

芦晔^{1,2}, 裴林^{1,2}, 关振伟², 刘勇永¹, 杨帆¹, 白文忠²(¹河北中医学院, 石家庄 050031; ²河北省中医药科学院, 石家庄 050031)

摘要: 目的: 探讨化浊解毒疏肝方对慢性应激小鼠的抗抑郁作用, 并探讨治疗抑郁症的可能机制。方法: 采用雄性ICR小鼠72只, 随机分为正常组、模型组、西药组及中药高、中、低剂量组。建立慢性不可预见性应激模型, 观察小鼠的抑郁程度, 及海马神经元超微结构, 免疫印迹法和实时定量PCR (qPCR) 检测小鼠海马组织BDNF、TrkB、Rac1、p-cofilin蛋白水平。结果: ①行为学测试显示模型组小鼠抑郁程度显著高于正常组 ($P<0.05$), 中药高中剂量组与模型组比较抑郁程度显著减轻 ($P<0.05$)。②电镜显示模型组神经元细胞萎缩, 膜结构欠清晰, 突触融合, 小泡减少, 神经毡水肿。中药治疗后显著改善。③与正常组比较, 模型组BDNF、TrkB、Rac1、p-cofilin表达显著减少 ($P<0.05$); 与模型组比较, 中药高、中剂量组表达显著增加 ($P<0.05$)。结论: 化浊解毒疏肝方明显增加BDNF和受体的表达, 从而激活Rac1-cofilin通路, 进而影响突触可塑性, 这可能是其发挥抗抑郁作用的机制之一。

关键词: 化浊解毒疏肝方; 慢性应激; 脑源性营养因子; 肌动蛋白解聚因子

基金资助: 河北省政府资助临床医学优秀人才项目 (No.360601), 省级中医药类重大医学科研课题 (No.zyzd2013014), 河北省中医药管理局科研计划项目 (No.2018060), 河北中医学院研究生创新资助项目 (No.XCXZZBS2018002)

Effects of Huazhuo Jiedu Shugan Formula anti-depression on chronic mild stress-induced depression mice and on BDNF-Rac1-cofilin pathway

LU Ye^{1,2}, PEI Lin^{1,2}, GUAN Zhen-wei², LIU Yong-yong¹, YANG Fan¹, BAI Wen-zhong²(¹Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050031, China; ²Hebei Academy of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050031, China)

Abstract: Objective: To explore the anti-depression effect of Huazhuo Jiedu Shugan Formula (HJSF) on chronic mild stress mice and the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and its receptor, and to discuss the possible mechanism of treating depression. Methods: Seventy-two male ICR mice were randomly divided into normal group, model group, western medicine group and high, medium and low dose groups. The model was established by chronic mild stress, and the degree of depression and the ultrastructure of hippocampal neurons in mice were observed. The levels of BDNF, TrkB, Rac1 and p-cofilin protein in hippocampus of mice were detected by western blot, and mRNA tested by qPCR. Results: ①Compared with the normal group, the depression degree of mice in model group was significantly higher ($P<0.05$), and the depression degree of the high dose group of traditional Chinese medicine was significantly reduced compared with the model group ($P<0.05$). ②Electron microscope showed atrophy of neurons, unclear membrane structure, synaptic fusion, decreased vesicles and neuropil edema in the model group, which were alleviated with HJSF treatment. ③The expression of BDNF, TrkB, Rac1 and p-cofilin protein and BDNF mRNA were significantly decreased in model group compared with normal group ($P<0.05$). Compared with the model group, the expression of TCM in the high and medium dose groups was significantly increased ($P<0.05$). Conclusion: HJSF could obviously improve the expression of BDNF and its receptors, activating the Rac1-cofilin pathway, and then affecting synaptic plasticity, which may be one of the mechanisms of anti-depression effect of HJSF.

Key words: Huazhuo Jiedu Shugan Formula; Chronic mild stress; Brain-derived neurotrophic factor; Cofilin

Funding: Research Foundation of the Hebei Province Government for the Clinical Medicine Excellent Talents Project (No.360601), Major Medical Research Projects of Traditional Chinese Medicine of Hebei Province (No.zyzd2013014), Scientific Research Program of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (No.2018060), Postgraduate Innovation Funding Project of Hebei University of Chinese Medicine (No.XCXZZBS2018002)

抑郁症是一种常见的精神疾病,据世界卫生组织报道,全球现有约3.4亿抑郁症患者,在10大疾病中排名第5位,给家庭和社会带来了沉重的负担。抑郁症患者具有情绪障碍,包括情绪低落、兴趣减退及躯体症状外,还存在明显认知功能损害^[1]。

迄今为止,抑郁症的机制尚不明确,抑郁症各亚型发病都伴随单胺类神经递质系统失调、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调、神经营养因子缺乏和炎症反应等生物学机制^[2]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)参与神经细胞生长和分化,能促进神经元的分裂和存活^[3]。但BDNF具体是如何影响神经元细胞分化的具体机制还尚未明确。

化浊解毒疏肝方是基于浊毒理论的创新方剂,主要包括化浊、解毒、疏肝类中药构成,是多年从事“浊毒”理论和临床研究基础上的深入研究,笔者认为抑郁症情感认知障碍与“浊毒”之邪内伏脑络有关,“浊郁脑络”是抑郁症病机关键的论点,是中医基本理论的深入研究与延伸,突出中医特色,并且这一思路在国内外为首次提出,具有创新性。本实验采用慢性不可预见性温和性应激模型,用中药干预治疗,观察其抗抑郁作用,以及对突触可塑性影响的具体机制。

材料

1. 动物 实验选用72只健康雄性清洁级ICR小鼠,购自河北医科大学动物实验中心,许可证编号:SCXK(冀)2013-1-003,合格证号:15101900。鼠龄8周左右,体质量在20~25g之间。饲养环境:正常规格鼠笼。室温:恒定在24℃(±2℃),相对湿度(60±5)%。

2. 药物与试剂 化浊解毒疏肝方由柴胡12g,黄芩12g,绞股蓝12g,荷梗9g,石菖蒲9g,罗勒6g等组成(由安国路路通中药饮片有限公司提供,批号:151103)。盐酸氟西汀分散片(百优解)购自礼来苏州制药有限公司(规格:10mg/片,批号:J20130010)。一抗:BDNF Polyclonal Antibody, Thermo Fisher; TrkB Polyclonal Antibody, Thermo Fisher; Anti-Rac1, abcam; cofilin Polyclonal Antibody, Thermo Fisher; p-cofilin Polyclonal Antibody, Thermo Fisher; 二抗:ZB-2301 a Rb IgG (H+L)/HRP, 中杉金桥; ZB-2305 a Mo IgG (H+L)/HRP, 中杉金桥; 内参:BS-0061R β-Actin, 博奥森; TA-09 β-Actin, 中杉金桥; ECL发光试剂盒, sc-2048; Western Blotting Chemiluminescence Luminol Reagent, 中杉金桥。Trizol, Invitrogen (Cat# 15596-026); 氯仿, 天津市永大化学试剂有限公司; 异丙醇, 天津市永大化学试剂有限公司; 无水乙醇, 天津市永大化学试剂有限公司; DEPC水, 北京索莱宝科技有限公司; TIANScript' RT KIT,

天根生物科技有限公司(Cat# KR104-02); SuperReal PreMix Plus (SYBR Green), 天根生物科技有限公司(Cat# FP205)。

3. 仪器 电子天平, 德国Sartorius公司; 微量加样器, 法国Gilson公司; 微量加样吸头, 北京鼎国生物有限公司; 电热恒温水浴槽, 上海医用恒温设备厂; -80℃低温冰箱, 日本SANYO; 4℃低温冰箱, 青岛海尔冰箱股份有限公司; 制冰机, 美国AF10 SCOTSMAN; 去离子水仪PALL, 美国Purelab Plus; PVDF膜(孔径为0.22 μm), 美国Millipore; 3MM滤纸, 英国Whatman; 医用X射线胶片, 美国柯达公司; 通用显影粉、酸性定影粉, 天津亨达公司感光材料厂; 高速离心机, 上海医用分析仪器厂; 转移脱色摇床, 海门其林贝尔仪器制造公司; 漩涡混匀器, 海门麒麟医用仪器厂; 电泳仪, 北京百晶生物技术有限公司; 低温离心机, 德国Sigma; 凝胶玻璃板、固定夹, 美国BIO-Rad; 垂直电泳槽, BIO-Rad, 美国; 转移电泳槽, 美国BIO-Rad; 涡旋振荡仪, QL-902, 海门市其林贝尔仪器制造有限公司; 离心机, Centrifuge 5415D, Eppendorf; 生物分光光度, BioPhotometer, Eppendorf; 荧光定量PCR仪, ABI7500, Applied Biosystems。

方法

1. 动物分组及给药 采用随机数字表法将小鼠随机分为6组, 每组12只。分别为正常组, 模型组, 西药组, 中药高、中、低剂量组。中药高、中、低剂量比为4:2:1, 浓度分别为(3.4、1.7、0.85g/kg), 西药组采用氟西汀灌胃(10mg/kg), 模型组小鼠每日给予体积15mL/kg 0.9%氯化钠溶液灌胃。

2. 慢性不可预见性应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)小鼠模型制备 正常饲养1周后, 正常组继续常规饲养, 其他5组单笼饲养。所有小鼠正常取食和饮水。除正常组外均采取慢性不可预见性刺激改良方法进行造模, 采用14种应激刺激方法, 分别为:昼夜颠倒24h、禁食24h、束缚2h、禁水24h、倾斜24h、空笼24h、冰水游泳5min、噪音2h, 摇晃5min、潮湿24h、热刺激1h、异味24h(每周异味不同)、夹尾1min、异物24h(每周异物不同)每天随机选取2种刺激方法, 每种刺激方法使用2~3次, 刺激方式不可预见, 持续刺激共21d。

3. 新奇环境摄食实验(novelty-suppressed feeding, NSF) 是通过动物禁食后在饥饿状态下新奇的环境中产生的对摄食和新环境的恐惧的矛盾冲突, 主要记录小鼠寻找食物的潜伏期及10min内的进食量。具体方法为:实验小鼠提前1天禁食24h, 实验时放入40cm×40cm敞箱中。取小鼠正常饲料称重记录后放入敞箱中央。每只小鼠从敞箱的固定角落放入, 使用

录像设备记录小鼠找到食物并双手抱起的时间,即为实验潜伏期。试验结束时再次称量食品饲料重量,计算食品饲料减少的重量作为本实验食物消耗量。

4. 糖水偏爱试验 多数研究认为糖水偏爱测试可以评价小鼠的抑郁程度。具体操作方法为:所有实验小鼠在进行1周的适应性饲养,给予4d双瓶训练,1瓶是1%蔗糖水,1瓶是蒸馏水。正式糖水偏爱实验测试时,所有小鼠提前24h禁食禁水,然后给予1%蔗糖水和蒸馏水各20mL进行1h糖水消耗实验。在整个应激进程的第21天下午再进行1次糖水消耗实验,计算糖水偏爱指数。糖水偏爱指数=糖水消耗量/总液体消耗量 $\times$ 100%。

5. 电镜观察海马区神经元形态 将小鼠用10%水合氯醛腹腔注射麻醉,数秒后待小鼠活动力明显减弱后立即放在解剖台,固定,逐层开胸腔暴露心脏,用连接有0.9%氯化钠溶液的输血器针头插入小鼠左心室,止血钳固定输血器,剪开右心耳后打开输血器开关以心脏灌流,灌流0.9%氯化钠溶液约80~100mL后换2.5%戊二醛固定液固定,至小鼠四肢痉挛、僵直、肝脏变白表明固定完成。剥取全脑,标记后置于2.5%戊二醛中固定1h后在蜡盘中裁剪成1mm³的正方体,置于4℃冰箱过夜后乙醇梯度脱水,环氧树脂包埋,用超薄切片机切片,厚度为500~700A,铀、铅双重染色,在透射电子显微镜下观察。

6. BDNF、酪氨酸激酶B(TrkB)、Ras相关C3相肉毒素底物1(Rac1)及肌动蛋白解聚因子(p-cofilin)表达 将小鼠处死后直接取脑,于冰上剥离海马,称重,置于冻存管内,标记,-80℃冻存。Western Blot实验时称取100mg组织,剪碎后放入研钵中,然后加入液氮研碎组织;加入1mL裂解液研磨,直至成为液体;转至EP管,冰上静置10min;4℃,12 000r/min,离心10min,取上清液(胞浆蛋白);-80℃,分装冻存。由-80℃冰箱取出提取的组织总蛋白样品,立即插入冰中(减少蛋白降解)待其融化。根据蛋白定量结果,加入相应体积的总蛋白样品与5 $\times$ 蛋白质凝胶电泳上样缓冲液,轻轻混合,95℃变性10min,立即插入冰中待用。将样品轻轻加至凝胶孔中,接通电源,将电压调至80V使样品通过浓缩胶与分离胶。电泳使染料至分离胶适当位置,结束电泳。凝胶电泳结束后,将凝胶上分离到的蛋白条带通过转移电泳方式转印至PVDF膜上,然后分别用非标记一抗及辣根过氧化物酶标记的二抗对其进行孵育、检测。采用Tanon1600,对胶片进行扫描,分析用软件为Tanon Gis,然后括住每个条带,系统自动生成灰度值,即为结果。

7. 海马组织BDNF mRNA的表达 用Trizol提取组织样本中总RNA。用TIANScript RT KIT进行反转录。分别用目的基因引物和内参基因引物进行扩增。同时在60~95℃进行溶解曲线分析。Real Time PCR检测目的基因引物。

引物序列为BDNF:上游:TGG ATG AGG ACC AGA AG,下游:GCA GAA AGA GTA GAG GAG GC, 117bp; β -actin:上游:GGC ACC ACA CCT TCT AC,下游:CTG GGT CAT CTT TTC AC, 107bp。

8. 统计学方法 应用SPSS 19.0软件建立数据库并进行统计分析。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正常组与模型组比较采用独立样本t检验,各组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. NSF结果 见表1。结果表明,在摄食潜伏期方面,模型组与正常组比较显著延长($P < 0.01$);西药组及中药高剂量组与模型组比较显著减少($P < 0.05$)。在摄食量方面,模型组与正常组比较显著减少($P < 0.05$);中药高剂量组与模型组比较显著增加($P < 0.05$),西药组与中药中低剂量组虽有增加,但差异并无统计学意义。

表1 各组小鼠NSF摄食潜伏期及摄食量比较($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	摄食潜伏期(s)	摄食量(g)
正常组	66.75 $\pm$ 8.30**	0.05 $\pm$ 0.01*
模型组	216.87 $\pm$ 31.02	0.01 $\pm$ 0.002
西药组	138.50 $\pm$ 19.95*	0.04 $\pm$ 0.02
中药高剂量组	125.62 $\pm$ 17.43**	0.06 $\pm$ 0.02*
中药中剂量组	166.87 $\pm$ 27.89	0.02 $\pm$ 0.01
中药低剂量组	245.62 $\pm$ 22.86	0.02 $\pm$ 0.01

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。下表同。

2. 糖水偏爱指数结果 见表2。模型组与正常组比较糖水偏爱指数显著减少($P < 0.01$),西药组及中药高、中剂量组与模型组比较糖水偏爱指数显著增加($P < 0.01$)。

表2 各组小鼠糖水偏爱指数比较($\bar{x} \pm s$, $n=8$, %)

组别	糖水偏爱指数
正常组	0.84 $\pm$ 0.02**
模型组	0.63 $\pm$ 0.04
西药组	0.77 $\pm$ 0.04**
中药高剂量组	0.79 $\pm$ 0.05**
中药中剂量组	0.77 $\pm$ 0.03**
中药低剂量组	0.68 $\pm$ 0.02

3. 化浊解毒疏肝方对CUMS小鼠海马超微结构的影响 电镜结果显示(见图1),正常组海马CA3区神经元细胞排列整齐,胞膜完整,细胞核呈圆形,核仁明显,胞浆内细胞器丰富。高倍镜下可见细胞核核膜完整,线粒体,内质网清晰可见,突触可见致密物质,突触小泡较多。模型组可见细胞萎缩,膜结

构欠清晰, 间隙增宽, 线粒体内外膜融合、崩解, 突触融合, 小泡减少, 神经毡水肿。中药中剂量组: 细胞膜清晰可见, 胞浆水肿, 线粒体较多, 个别线粒体不完整, 突触可见致密物在, 突触间隙存在, 小泡较多且清晰。

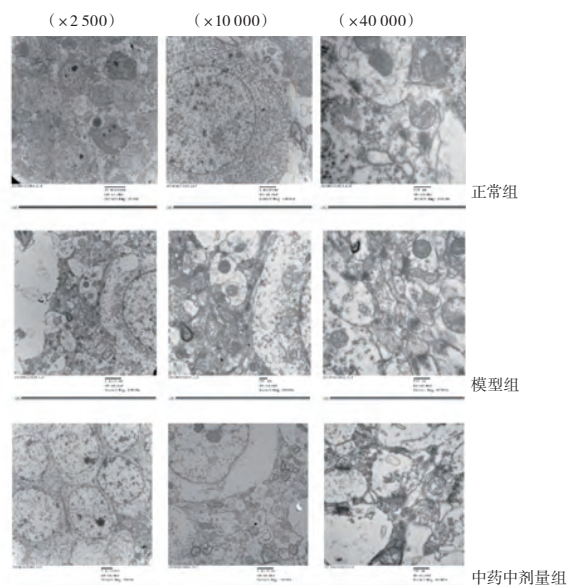


图1 各组小鼠海马CA3区超微结构的比较

4. 化浊解毒疏肝方对CUMS小鼠海马BDNF、TrkB蛋白表达的影响 Western Blot结果表明(见图2), 与正常组比较, 模型组BDNF、TrkB表达显著减少($P<0.05$); 与模型组比较, 西药组及中药高、中剂量组BDNF、TrkB表达显著增加($P<0.05$)。

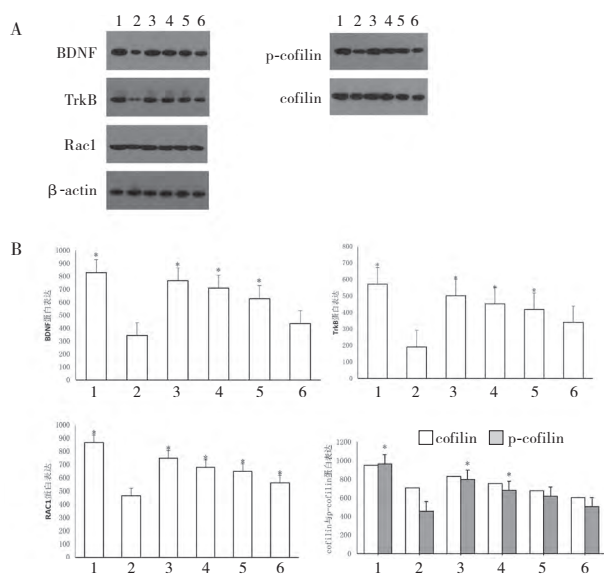


图2 各组小鼠海马组织蛋白表达情况

注: A. 海马BDNF、TrkB、Rac1、cofilin、p-cofilin蛋白电泳图; B. 海马BDNF、TrkB、Rac1、cofilin、p-cofilin蛋白灰度值分析图。1. 正常组; 2. 模型组; 3. 西药组; 4. 中药高剂量组; 5. 中药中剂量组; 6. 中药低剂量组。与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

5. 化浊解毒疏肝方对CUMS小鼠海马Rac1, p-cofilin表达的影响 见图2。与正常组比较, 模型组Rac1表达显著减少

($P<0.05$); 与模型组比较, 西药组及中药高、中、低剂量组Rac1表达显著增加($P<0.05$)。

各组之间cofilin总蛋白表达未见显著变化。与正常组比较, 模型组p-cofilin表达显著减少($P<0.05$); 与模型组比较, 西药组及中药高剂量组p-cofilin表达显著增加($P<0.05$)。

6. 化浊解毒疏肝方对CUMS小鼠海马BDNF mRNA的影响 qPCR结果见表3。与正常组比较, 模型组BDNF mRNA表达显著减少($P<0.05$); 与模型组比较, 西药组及中药高、中剂量组BDNF mRNA表达显著增加($P<0.05$, $P<0.01$)。

表3 小鼠海马组织BDNF mRNA表达情况($\bar{x} \pm s$, $n=8$, $2^{-\Delta\Delta CT}$)

组别	BDNF mRNA
正常组	$1.13 \pm 0.28^*$
模型组	0.34 ± 0.09
西药组	$1.11 \pm 0.19^*$
中药高剂量组	$1.45 \pm 0.33^{**}$
中药中剂量组	$1.15 \pm 0.19^*$
中药低剂量组	0.77 ± 0.12

讨论

慢性不可预见性温和性应激抑郁模型是一种理想的动物模型^[3], 该模型可以很好的模拟与人类抑郁症发病相似的诱因, 通过模拟环境可以模拟内源性抑郁的状态, 此模型较稳定且利用率高, 在各项抑郁症实验研究中的可信度较高^[4-5]。本研究结果可以看出与正常小鼠比较, 经过慢性应激的小鼠在新环境摄食实验及糖水偏爱测试中都表现出对新环境的探索下降, 出现“快感缺失”, 证实慢性不可预见性应激可以对小鼠产生刺激, 从而导致抑郁, 此模型建立成功。近年来, 海马区的改变既是研究抑郁症发病机制的热点, 也取得了很大的进展。McEwen B S等^[6]的研究发现, 21d的慢性束缚应激会影响大鼠海马CA3区的神经可塑性, 其中包括神经细胞树突萎缩、神经元生长抑制。本实验结果显示通过21d慢性刺激后模型组小鼠出现明显的抑郁状态, 电镜上可见细胞膜以及胞浆的改变, 细胞核核膜及核仁、线粒体及突触间隙及突触小泡都可见病理改变, 通过中药进行干预后可明显改善神经元超微结构的损伤。BDNF是一种脑源性神经营养因子, 有研究表明^[7]它参与神经元的生长、发育、分化, 是与神经可塑性密切相关的一种蛋白。研究表明BDNF是突触可塑性调节分子, 其表达减少将直接导致海马神经元萎缩和丧失; 而短期处理能诱导谷氨酸释放和树突棘密度增加^[8]。还有研究发现, BDNF参与了抑郁症的发生: 在抑郁症患者尸检组织内发现其脑内BDNF表达水平降低, 而抗抑郁药治疗后脑内BDNF表达能够恢复至正常水平^[9]。但BDNF是如何影响突触的生长、分化、重塑, 它是如何对肌动蛋白进行调控, 这些机制迄今为止尚未明确。有研究表

明, BDNF通过和TrkB的结合从而使TrkB的S478磷酸化, 进而促进Rac1的活化^[10]。Rac1的激活调节了细胞骨架的重构, 正是通过下游的cofilin来完成细胞骨架的剪切和聚合^[11-12]。本实验正是通过观察BDNF及Rac1-cofilin通路的蛋白表达水平来探讨化浊解毒疏肝方对CUMS小鼠的抗抑郁作用机制。实验结果显示, 模型组小鼠神经元细胞结构受损, BDNF及TrkB蛋白表达减少, 而中药化浊解毒疏肝方治疗后能够修复受损的神经元, 增加BDNF及TrkB蛋白表达, PCR实验结果一致。此外, Western Blot实验证实中药干预后Rac1及磷酸化的cofilin蛋白表达增加, cofilin总蛋白在各组之间没有显著变化, 表明中药组是通过增加Rac1的表达从而促进肌动蛋白的磷酸化, 进而调整细胞的重塑。

抑郁症是以肝气郁结为病理基础的伴有一系列全身症状的疾病。单纯从某一方面去分析就不是非常准确, 这个时候正是由于各种因素所产生的气血痰火水湿等产物聚结从而对脏腑气血功能造成影响。这种复杂的产物就是我们所说的浊毒。正是由于浊毒的胶着难去、缠绵难愈的特性导致了抑郁在治疗上起效慢, 效果不佳。因为单用气滞、血瘀、痰湿等病机去分析已经难以解释清楚此时的病理状态, 而用浊毒理论去解释它的病因、病机为抑郁的辨证论治指导了一个新的方向。化浊解毒疏肝方正是以浊毒理论为指导, 是治疗抑郁的创新理论指导下的创新方药, 方中柴胡疏肝理气; 黄芩、罗勒化湿解毒; 绞股蓝、荷梗、石菖蒲芳香化浊, 全方共奏化浊、解毒、疏肝之效。

综上所述, 化浊解毒疏肝方对CUMS小鼠具有抗抑郁作用, 而其作用机制可能是通过促进BDNF的分泌, 从而激活Rac1-cofilin通路蛋白的表达, 进而改善神经可塑性, 这对抑郁症的防治具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Gelenberg A J. A review of the current guidelines for depression treatment. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(7):15
- [2] 徐永著, 盛慧. 抑郁症发病机制研究进展. *安徽医科大学学报*,

2012, 47(3):323-326

- [3] Larsen M H, Mikkelsen J D, Hay-Schmidt A, et al. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*, 2010, 44(13):808-816
- [4] Naranjo A C, Tremblay L K, Bustos U E. The role of the brain reward system in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2001, 25(4):781-823
- [5] Pao M. Pharmacological validation of the chronic mild stress model of depression. *European Neuropsychopharmacology*, 2001, 11 (Supp3):S166-S167
- [6] McEwen B S, Magarinos A M. Stress and hippocampal plasticity: Implications for the pathophysiology of affective disorder. *Hum Psychopharmacol*, 2001, 16:S7-S19
- [7] 李婷婷, 俞晓飞, 李祥婷, 等. 归脾汤对抑郁模型大鼠行为学及海马CA3区BDNF水平的影响. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7):2827-2831
- [8] Castren E, Vodkar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opinion in Pharmacology*, 2007, 7(1):18-21
- [9] Castren E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4:58-64
- [10] Bi A L, Wang Y, Li B Q, et al. Region-specific involvement of actin rearrangement-related synaptic structure alterations in conditioned taste aversion memory. *Learn Mem*, 2010, 17:420-427
- [11] Jiang H, Wang Z, Wang Y, et al. Antidepressant-like effects of curcumin in chronic mild stress of rats; Involvement of its anti-inflammatory action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 47:33-39
- [12] Lin T Y, Lu C W, Wang C C, et al. Curcumin inhibits glutamate release in nerve terminals from rat prefrontal cortex: Possible relevance to its antidepressant mechanism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2011, 35(7):1785-1793

(收稿日期: 2018年11月28日)