

糖皮质激素诱导肾阳虚抑郁症动物模型研究进展

何书芬¹, 居文政^{1*}, 胡浩彬², 孙冰婷¹, 张倩¹

(1. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029; 2. 江苏省食品药品监督检验研究院, 南京 210008)

【摘要】 临床上, 肾阳虚是抑郁症患者的主要中医证型之一, 针对肾阳虚抑郁症患者采用温补肾阳的方法取得较好疗效, 但针对肾阳虚型抑郁症动物模型的复制方法尚无明确统一的规定和标准, 为肾阳虚型抑郁症的研究带来困扰, 因此, 为了进一步完善肾阳虚型抑郁症动物模型的复制方法, 现对近十五年来采用糖皮质激素类药物诱导的肾阳虚型抑郁症动物模型的造模方法及评价指标进行系统分析, 比较异同, 为肾阳虚抑郁症的合理造模提供参考依据。

【关键词】 抑郁症; 肾阳虚; 动物模型; 糖皮质激素

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016)06-0659-07

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2016.06.020

Research progress of depression animal models with kidney-yang deficiency induced by glucocorticoid

HE Shu-fen¹, JU Wen-zheng^{1*}, HU Hao-bin², SUN Bing-ting¹, ZHANG Qian¹

(1. Department of Clinical Pharmacology, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;
2. Mesothecium, Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210008, China)

【Abstract】 Clinically, kidney-yang deficiency is one of the main TCM syndromes in patients with major depressive disorder. Warming yang and reinforcing kidney as a therapeutic measure for the treatment of depressive disorder has achieved good clinical curative effect. However, there are some problems on the study of kidney-yang deficiency depression. One of the reasons is that the establishment methods of depression animal model with kidney-yang deficiency are not unified. In order to provide reference and further improve the replication method of depression animal models with kidney-yang deficiency, we systematically collected and analyzed the experiment results published in the past 15 years about the depression animal model with kidney-yang deficiency induced by glucocorticoid hormone drugs and find out their similarities and differences.

【Key words】 Depression; Kidney-yang deficiency; Animal model; Glucocorticoid

Corresponding author: JU Wen-zheng. E-mail: wzhju333@163.com

抑郁症 (depression) 是一种常见的精神疾病, 主要表现为情绪低落、兴趣减低、反应迟钝, 饮食、睡眠差, 严重者可出现自杀念头和行为。中医认为抑郁症涉及七情抑郁, 脏腑功能紊乱, 气血津液失调、阴阳寒热失和等诸多因素, 对抑郁症证型及病机有不同认识, 但作为同一个病, 抑郁症也存在共性病机, 基于《易经》提出“阳主动”、“肾阳为一身元阳之

根”的理论, 认为抑郁症实证, 以肾阳郁闭为共性, 近年来中医临床辨治抑郁症逐渐开始重视温补肾阳, 并取得较好疗效, 临床实践发现逍遥散加温肾阳药的抗抑郁作用强于单用逍遥散或其他配伍宁神、活血、化痰药物组^[1], 交泰丸治疗更年期抑郁症取得满意疗效^[2], 山西省著名中医李可用四逆汤加减治疗 100 多例抑郁症^[3]。大量的动物实验从“以药

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (81573685); 江苏省中医药领军人才项目 (LJ200906); 重大新药创制 (2012ZX09303009-002)。

【作者简介】 何书芬 (1989-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药临床药理。E-mail: l097089864@qq.com

【通讯作者】 居文政 (1965-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药临床药物代谢动力学。E-mail: wzhju333@163.com

测证”的角度研究发现温补肾阳药物能有效改善模型动物抑郁状态,为肾阳不足是抑郁症发病的基础病机的论点提供了佐证依据。

糖皮质激素类药物诱导的肾阳虚抑郁动物模型应用较为广泛,糖皮质激素类药物造模是一种新型有效的抑郁症动物模型^[4],摄入一定量的外源性糖皮质激素可使垂体前叶的促肾上腺皮质激素的释放减少,动物出现一系列的“耗竭”现象,与阳虚证的临床表现极为相似。然而目前在动物造模方面存在的主要问题是,在药物种类、给药途径、用药剂量、造模时间和评价指标上差异较大,缺乏统一和标准化,为实验和临床研究带来一定的困扰。本文使用 Web of Science、PubMed 生物医学、EBSCO + MEDLINE 数据库的相应期刊网站下载全文,中国知网、万方数据知识服务平台,主要搜集了 2001 ~ 2016 年间收录的约 90 篇关于抑郁症、肾阳虚及肾阳虚型抑郁症的文献,就目前使用频率较高的皮质酮模型和氢化可的松模型进行比较分析,为制定规范统一的造模方法和评价指标提供参考。

1 造模方法

1.1 皮质酮动物模型方法

皮质酮(corticosterone)是一种皮质激素类二十一碳甾体激素,是目前肾阳虚、抑郁症造模使用频率较高的药物。目前采用皮质酮造模,给药方式主要包括皮下注射^[5-15]、口服^[10,12,16-20]、缓释微丸包埋手术^[10,21],另外还有腹腔注射^[23]、灌胃^[22]等。溶剂主要为生理盐水,此外还有二甲基亚砷^[8,14,15,22]、豆油^[6]、芝麻油^[10]、橄榄油^[7,9,11]、吐温-80^[15,22]、 β -环糊精^[18-20]。研究对象包括大鼠^[5-11]和小鼠^[12-23],基于已查阅文献,进行统计分析,结果显示在动物选择上,近 36% 的研究选择大鼠为实验对象,雌雄比例约为 2:5;64% 的研究选择小鼠为实验对象,雌雄比例约 1:9。目前肾阳虚型抑郁症的实验研究仍以雄性动物为主,大量实验研究表明雄性的动物对药物反应敏感,行为表现和病理变化程度均优于雌性。在饲养方式上,组养和孤养方式所占比例各半,饲养方式不同对模型动物的影响及程度尚无具体文献报道。皮质酮给药方式多样,约有 50% 的研究选择皮下注射给药,30% 选择口服给药,9% 选择缓释微丸包埋手术给药,灌胃和腹腔注射给药方式占据比例较低。

肾阳虚型抑郁症的形成是一个缓慢的过程,有

别于急性应激引起与肾阳虚抑郁症相似表现的应激动物模型,皮质酮造模时间 2 ~ 7 周不等,给药剂量采取对模型动物的总给药剂量进行分析的方式,即总给药剂量(mg/kg) = 实际每天给药剂量(mg/kg) × 造模天数(d),依据总给药剂量,分析其在 6 个区间(0 ~ 150、150 ~ 300、300 ~ 450、450 ~ 600、600 ~ 750、750 ~ 900 mg/kg)的分布,从结果可知(图 1),6 个剂量区间所占比例相对均衡,其中 600 ~ 750 mg/kg 和 750 ~ 900 mg/kg 所占比例相对较高,从给药周期分析结果可知(图 2),造模时间为 3 周的所占比例最高,为 39.1%。

1.2 可的松动物模型方法

氢化可的松是天然存在的糖皮质激素,也可人工合成,是目前肾阳虚、抑郁症动物造模的首选药。目前用于造模的药物种类和剂型主要有氢化可的松注射液^[24-37]、注射用氢化可的松琥珀酸钠粉针剂^[38-40]、醋酸可的松^[41,42]、醋酸氢化可的松^[41]等,给药方式主要有皮下注射^[24,25]、肌肉注射^[26-33,38-42]、腹腔注射^[34-36]及静脉滴注^[37]。基于已查阅文献,进行统计分析,结果显示 90% 研究选择雄性大鼠为实验对象,饲养方式上,组养/孤养约为 5/1,目前尚无文献明确报道饲养方式对造模的影响。可的松类药物的给药方式多样,约有 76% 的研究选择肌肉注射方式给药,12% 的研究采用腹腔注射给药,8% 的研究采用皮下注射给药,仅有一例采用静脉滴注的方式给药^[37]。

氢化可的松类动物模型的造模时间 1 ~ 4 周不等,基于 6 个区间(0 ~ 125、125 ~ 250、250 ~ 375、375 ~ 500、500 ~ 625、625 ~ 750 mg/kg)对造模总给药剂量进行分析,即总给药剂量(mg/kg) = 实际每天给药剂量(mg/kg) × 造模天数(d),结果显示(图 3),总给药剂量主要分布在 125 ~ 250 mg/kg 和 250 ~ 375 mg/kg 两段区间内,所占比例分别为 33.3% 和 29.2%。从造模周期的分析结果可知(图 4),造模周期为 2 周的所占比例最高为 43.5%,次之为造模 3 周,约占 26.1%。

2 评价指标

不论采用何种药物造模,最终都是为了成功的模拟肾阳虚型抑郁症的症状,目前评价模型的方法主要包括行为学指标检测和生化指标检测。

2.1 行为学测试

肾阳虚抑郁症的行为学测试项目主要包括强迫

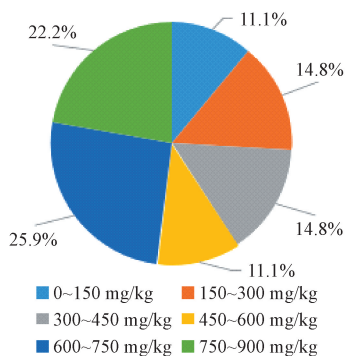


图1 总给药剂量
Fig. 1 Total drug doses

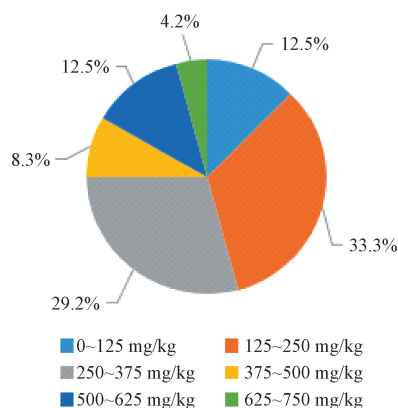


图3 总给药剂量
Fig. 3 Total drug doses

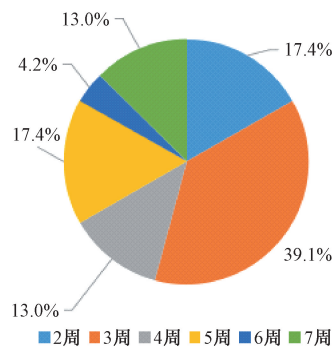


图2 造模周期
Fig. 2 Time course of modelling

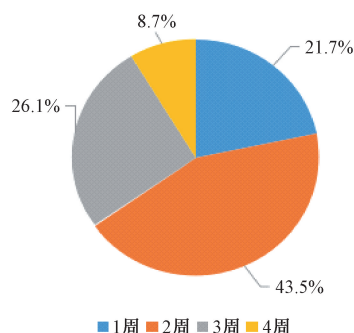


图4 造模周期
Fig. 4 Time course of modelling

游泳实验、糖水偏好实验、旷场实验、悬尾实验、旋转实验、高架迷宫实验、新奇觅食潜伏期实验等。强迫游泳实验、悬尾实验、旋转实验用于测试动物在一个无可回避的压迫环境下表现出的行为绝望状态;糖水偏好实验被普遍用来检测啮齿类动物对奖赏的反应性,评价动物的快感缺失与否;旷场实验、高架迷宫实验、新奇觅食潜伏期实验用于评价动物在新异环境中的自主行为,探究行为与紧张度,考察动物的焦虑状态,Y-迷宫实验用于评价动物的学习记忆能力。然而通过查阅文献发现,肾阳虚型抑郁症动物模型在某些检测项目上结果存在明显差异(表1)。

从表1可知,耗竭现象、糖水偏好、旷场实验、悬尾实验、旋转实验、高架迷宫实验、新奇觅食潜伏期实验及Y-迷宫实验的测试结果基本一致,符合肾阳虚型抑郁症的行为学表现。模型动物体重变化趋势差异明显,大部分研究结果显示,与正常组相比较,模型组体重减轻,少数研究显示模型组体重并无明显差异^[10,17]或增加^[12,21]。强迫游泳实验的结果也不一致,大部分的结果显示模型动物的不动时间延长,另有部分结果显示不动时间减少^[10,12,17],体重变化和强迫游戏实验的结果不一致现象的具体原因

有待进一步的实验研究。

2.2 生化指标测试

行为学测试能从动物的症状体征直接反映造模是否成功,生化指标测试可以在生理病理方面评价造模结果,因此行为学测试结合生化指标测试作为模型评价标准能够真实反映模型的病症。关于肾阳虚型抑郁症的病理变化研究较多(表2),由表可知,糖皮质激素诱导的肾阳虚型抑郁症动物模型病理学检查显示脏器系数均下降;性功能减退,睾酮含量降低,雌二醇含量升高;下丘脑-垂体-肾上腺轴功能低下,ACTH、CRH、17-OHCS、cAMP/cGMP值降低,BUN、Scr含量增加;脑神经受抑制,pAMPK、GR、BDNF、SYN的表达均不同程度降低。然而促甲状腺激素(TSH)、T₄、皮质酮、皮质醇、血糖及单胺类神经递质的检测结果存在差异,已有文献证实皮质酮或可的松诱导的肾阳虚型抑郁动物模型会导致外源性糖皮质激素在体内蓄积,且含量变化与肾上腺的病理改变状况不同步,认为血清皮质醇含量对于氢化可的松肾阳虚模型的辨证是非必须的^[26]。而TSH、T₄及血糖的变化有待进一步的研究证实。

表 1 行为学测试

Tab.1 Behavioral tests

检测项目 Test items	结果(与正常组相比较) Test results (Compared with the normal group)	
耗竭现象 Depletion phenomenon	√ [11,25-27,29,31,32,35,36-38,40-42,44,]	× [41]
体重 Body weight	↓ ** [11,13,15,23,36], ↓ * [24], ↓ [7,25,27,29,32,35,38,40,42,44]	↑ [12,21] → [10,17]
强迫游泳(不动时间) Forced swim test (immobile time)	↓ [10,12,17]	↑ ** [11,13,16,28,45], ↑ * [10,15], ↑ [5,10,21,44]
糖水偏好 Sucrose preference test	↓ ** [9,11,13,16,23,28,31], ↓ * [24], ↓ [21]	
旷场实验(自主活动能力) Open field test (locomotor activity)	↓ ** [11,19,23], ↓ * [24], ↓ [18,21,28,31,44]	→ [10]
悬尾实验(不动时间) Tail suspension test (immobile time)		↑ * [15,22]
旋转实验(在杆时间) Rotarod test (time spent on the rod)		↑ ** [5]
高架迷宫实验(开臂时间) Elevated maze test (time in open arm)	↓ [12]	
新奇觅食潜伏期实验 Novelty suppressed feeding		↑ [18]
心率变异性参数 Heart rate variability parameters		TP ↑ LF ↑ [46]
Y-迷宫(学习记忆成绩) Y-type maze test (learning and memory score)	↓ * [48], ↓ ** [51]	
黑白箱实验(在白箱时间) Light-dark box (time in light side)	↓ * [45]	→ [21]

注:√:表现出耗竭现象;×:未表现出耗竭现象;↓:与空白对照组比较,结果降低(** $P < 0.01$; * $P < 0.05$);↑:与空白对照组比较,结果增加(** $P < 0.01$; * $P < 0.05$);→:结果与空白对照组比较无显著差异;TP:总功率;LF:低频率。

Note. √:show depletion phenomenon;×:no depletion phenomenon;↓:compared with the control group, the results were decreased(** $P < 0.01$; * $P < 0.05$);↑:compared with the control group, the results were increased(** $P < 0.01$; * $P < 0.05$);→:compared with the control group, no significant differences;TP:total power;LF:low frequency.

表 2 生化指标检测

Tab.2 Results of biochemical detection

指标 Indexes	检测项目 Test items	结果(与正常组相比较) Test results (Compared with the normal group)	
病理学检查 Pathological examination	脾脏系数 Spleen coefficient	↓ ** [27], ↓ [12,44]	
	肾脏系数 Kidney coefficient	↓ ** [27,45], ↓ [7,12,21,41,44]	
	胸腺系数 Thymus coefficient	↓ [7,12,44]	
下丘脑-垂体-肾上腺轴 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis	促肾上腺皮质激素 Adrenocorticotrophic hormone	↓ [6,38]	
	促肾上腺皮质激素释放激素 Corticotropin releasing hormone	↓ ** [43], ↓ [6]	
	皮质酮 Corticosterone	↓ ** [22,41,45], ↓ [6,10]	↑ ** [13,21] → [38]
	皮质醇 Cortisol	↓ [7]	↑ [7,26,41] → [41]
下丘脑-垂体-甲状腺轴 Hypothalamic-pituitary-thyroid axis	促甲状腺激素 Thyroid-stimulating hormone	↓ [40,42]	↑ ** [27]
	三碘甲状腺原氨酸 triiodothyronine, 甲状腺素 Thyroxine	↓ [27,32,40,42]	↑ [40]
	血清尿素氮 Blood urea nitrogen		↑ ** [27], ↑ [32]
肾功能 Renal function	肌酐 Serum creatinine		↑ ** [27], ↑ [32]
	17-羟皮质类固醇 17-hydroxycorticosteroids	↓ * [40], ↓ [32]	
性功能 Sexual function	睾酮 Testosterone	↓ [29,32]	
	雌二醇 Estradiol		↑ [29,32]

蛋白表达 Protein expression	FK506 结合蛋白表达 FK506 binding protein expression		↑ * [9]
	pAMPK 表达 pAMPK expression	↓ [8]	
	GR 表达 Glucocorticoid receptor expression	↓ [8,24]	
能量代谢 Energy metabolism	BDNF 表达 Brain derived neurotrophic factor expression	↓ ** [13], ↓ [16]	
	突触素表达 Synaptophysin expression	↓ ** [13]	
	血糖 Blood glucose、脑糖原 Brain glycogen	↓ * [13]	↑ [12]
氧化代谢系统 Oxidative metabolism system	甘油三酯 Triglyceride		↑ * [47]
	总胆固醇 Total cholesterol	↓ * [47]	
	超氧化物歧化酶 Superoxide dismutase	↓ * [48]	
中枢神经系统 Central nervous system	丙二醛 Malonyldialdehyde		↑ * [48]
	5-羟色胺 Serotonin	↓ ** [51]	↑ ** [49]、↑ * [50]
	多巴胺 Dopamine	↓ ** [51]	↑ ** [49]、↑ ** [50]
	去甲肾上腺素 Norepinephrine	↓ ** [51]	↑ ** [49]
	3,4-二羟基苯乙酸 3,4-dihydroxyphenylacetic acid		↑ ** [49]
植物神经系统 Peripheral nervous system	5-羟基吲哚乙酸 5-hydroxyindoleacetic acid	↓ ** [51]	↑ ** [49]
	环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷 cAMP/cGMP	↓ [31,38]	

注: ↓:与空白对照组比较,结果降低(** $P < 0.01$; * $P < 0.05$); ↑:与空白对照组比较,结果增加(** $P < 0.01$; * $P < 0.05$); →:结果与空白对照组比较无显著差异。
Note. ↓:compared with the control group, the results were decreased(** $P < 0.01$; * $P < 0.05$); ↑:compared with the control group, the results were increased(** $P < 0.01$; * $P < 0.05$); →:compared with the control group, no significant differences.

3 讨论

糖皮质激素诱导的肾虚抑郁动物模型已较为广泛的应用于实验研究,近年来,糖皮质激素造模的使用药物、给药方式、给药剂量及成模时间等一直在变化,而且大量的实验研究观察了肾虚型抑郁症模型几乎全身所有系统的变化,包括模型虚寒型的外观形态表现,机体代谢水平下降,免疫功能下降,广泛的器官病理损害,中枢神经系统和植物神经系统功能的改变,体内各种激素含量、脂质过氧化物的增加和自由基清除系统功能的低下等方面都有不同程度的变化。

在肾虚型抑郁症模型复制方面,分析发现,皮质酮动物模型复制方法的给药剂量差异较大:0.375~40 mg/(kg·d),造模周期2~7周不等,氢化可的松模型的给药剂量5~50 mg/(kg·d)不等,造模周期1~4周不等,实验研究发现不同的给药剂量及造模周期不同,模型动物的肾虚抑郁程度不同^[13~15,31,32],系统地研究不同病理程度的肾虚抑郁动物模型有助于筛选出针对不同病理阶段的最佳药物及治疗剂量,为临床治疗不同阶段肾虚型抑郁症提供参考依据。

在模型评价方面,包括行为学测试指标和生化检测指标,肾虚型抑郁症动物模型在行为学测试中表现出耗竭现象,体重降低,强迫游泳实验、悬尾实验的不动时间延长,糖水偏好程度降低,旷场实验

的自主活动能力下降,旋转实验的在杆时间、高架迷宫实验中开臂的时间及Y迷宫的学习记忆成绩均下降,新奇觅食的潜伏期及心率变异性参数均增加,这些现象符合肾虚抑郁患者表现出的精神运动改变、心境低落、悲观绝望、兴趣减退,缺乏主动性,认知功能损害,交感神经和副交感神经受损等,表明模型动物出现肾虚抑郁状态。然而有部分文献结果显示,与对照组相比,模型动物的体重没有明显变化或体重增加,与临床治疗中发现少数患者出现食欲增强、体重增加一致,其中的原因有待进一步的研究。肾虚型抑郁症动物模型在生化指标测试中表现出脏器病变,ACTH、CRH、BUN、Ser和17-OHCS均呈现升高或降低趋势,性激素和环核苷酸水平均受到影响,脑组织和神经传导蛋白的表达降低,此外,甘油三酯和丙二醛的含量增加,总胆固醇和SOD含量降低。生化指标检测结果与临床检测结果基本一致,但文献报道的单胺类神经递质的检测结果不一致,黄兆胜^[51]的实验结果显示单胺类神经递质的含量降低,与抑郁症经典的单胺类假说一致,而蔡定芳^[49]和吴勇^[50]的实验结果均表明单胺类神经递质的含量升高,已有研究证实,外源性糖皮质激素(GC)反馈抑制下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴的同时,激活下丘脑等单胺类神经递质的分泌,单胺类神经递质与GC之间存在负反馈联系,而且单胺类递质的升高程度非常敏感地受循环GC的影响,因此蔡定芳^[49]和吴勇^[50]给予动物GC药物一段时间后,次日

立即采血检测,此时外源性 GC 含量仍较高,引起下丘脑等单胺类神经递质含量升高,而停药一段时间后,单胺类物质代谢系统受损,因此,检测到血液中单胺类神经递质及其代谢产物的含量均降低^[51],与临床肾虚抑郁症患者的检测结果一致,同时也从生化角度揭示了糖皮质激素诱导抑郁模型前期表现为“肾阴虚”,后期表现为“肾阳虚”特点。

由于查阅的文献有限,无法对动物模型的所有受影响系统进行分析比较,有待后期实验研究进一步的完善。肾阳虚型抑郁症模型几乎全身所有系统都有变化,随着新的生化指标和治疗靶标的不断发现,有助于更加深入认识肾阳虚型抑郁症的病理生理机制,科学指导动物造模、实验研究以及临床治疗。

参 考 文 献

- [1] 岳广欣,黄启福,陈家旭. 温阳解郁不同配伍组方抗抑郁效果观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(6): 326-328.
- [2] 全世建,林杏娥,黎同明,等. 交泰丸的研究综述[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(5): 419-420.
- [3] 田原. 人体阳气与疾病[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 211-212.
- [4] Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, et al. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats [J]. Behav Brain Res, 2005, 156(1): 105-114.
- [5] Iijima M, Ito A, Kurosu S, et al. Pharmacological characterization of repeated corticosterone injection-induced depression model in rats [J]. Brain Res, 2010, 9: 75-80.
- [6] 小岛晓,蔡定芳,沈自尹,等. 养命酒对皮质酮大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-免疫轴的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(9): 676.
- [7] 周文江,姚菊芳,彭秀华,等. 肾阳虚证大鼠模型的建立[J]. 实验动物与比较医学, 2007, 27(4): 242-243.
- [8] 袁世英. AMPK 信号通路在大鼠慢性糖皮质激素应激中的作用及机制[D]. 湖北: 华中科技大学, 2013.
- [9] 陈姣,楚世峰,李婧,等. FK506 binding protein 51 参与糖皮质激素介导的抑郁样行为的发生[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(3): 407-412.
- [10] Kott JM, Mooney-Leber SM, Shoubah FA, et al. Effectiveness of different corticosterone administration methods to elevate corticosterone serum levels, induce depressive-like behavior, and affect neurogenesis levels in female rats [J]. Neuroscience, 2016; 312: 201-214.
- [11] 江泳. 抑郁症肾阳不足基础病机的探讨[D]. 四川, 成都中医药大学, 2009.
- [12] van Donkelaar EL, Vaessen KRD, Pawluski JL, et al. Long-term corticosterone exposure decreases insulin sensitivity and induces depressive-like behaviour in the C57BL/6NcrJ Mouse [J]. PLoS One. 2014, 9: e106960.
- [13] 张绘宇,赵玉男,王中立. 慢性皮质酮注射对小鼠抑郁样行为及脑糖原水平的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(5): 828-833.
- [14] 戴建国,王中立,陈琳,等. 助阳宁神方拮抗皮质酮致抑郁作用机制实验研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2012, 31(2): 170-173.
- [15] Zhao YN, Ma R, Shen J. et al. A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 581:113-120.
- [16] Gourley SL, Kiraly DD, Howell JL, et al. Acute hippocampal BDNF restores motivational and forced swim performance after corticosterone [J]. Biol Psychiatry, 2008, 64(10): 884-890.
- [17] Mei L, Mochizuki M, Hasegawa N. Pycnogenol ameliorates depression-like behavior in repeated corticosterone-induced depression mice model [J]. Biomed Res Int, 2014; 942927.
- [18] David DJ, Samuels BA, Rainer Q, et al. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression [J]. Neuron. 2009, 62: 479-493.
- [19] Rainer Q, Lin X, Guilloux JP, ET al. Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety [J]. Int J Neuropsychopharmacol. 2012, 15: 321-335.
- [20] Khalid A, Ki BS, Chung MK, ET al. Tracing the evolution of multi-scale functional networks in a mouse model of depression using persistent brain network homology [J]. NeuroImage. 2014, 101: 351-363.
- [21] Sturm M, Becker A, Schroeder A, et al. Effect of chronic corticosterone application on depression-like behavior in C57BL/6N and C57BL/6J mice [J]. Genes Brain Behav, 2015, 14: 292-300.
- [22] Rosa PB, Ribeiro CM, Bettio LEB, et al. Folic acid prevents depressive-like behavior induced by chronic corticosterone treatment in mice [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2014, 127: 1-6.
- [23] 彭军波,季丽莉,金雪花,等. 糖皮质激素注射建立小鼠行为抑郁症模型[J]. 解剖学研究, 2012, 34(2): 86-88.
- [24] 董瑞婕,吴爱勤. 注射糖皮质激素和慢性束缚应激抑郁样大鼠模型的比较及其机制探讨[J]. 上海精神医学, 2009, 21(2): 71-73.
- [25] 张杰,李浸,彭锦,等. 基于右归饮与肾阳虚证方证相应关系探寻肾阳虚证标志蛋白质的初步研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(3): 230-232.
- [26] 孙琪,郭学军,谢玲玲,等. 氢化考的松肾阳虚证大鼠模型血清皮质醇动态观察[C]. 第四届中南地区实验动物科技交流会. 2004: 501-505.
- [27] 王朝霞. 公驼宝克对肾阳虚大鼠的影响[D]. 内蒙古: 内蒙古农业大学, 2011.
- [28] 陈嵘,秦竹,吴施国,等. 桂附地黄丸对肾阳虚抑郁症大鼠行为学改变的影响[J]. 新中医, 2013, 45(4): 165-168.
- [29] 闵友江,严振国,杨华元,等. 基于氢化可的松动物模型的针刺效应影响因素的定性定量初步研究[C]. 2011 中国针灸学会年会论文集. 2011: 82-91.
- [30] 张奥. 动物模型行为实验对“肾虚致恐”的证明[J]. 国际中

- 医中药杂志, 2013, 35(9): 792-795.
- [31] 包祖晓, 赵国平, 何贵平, 等. 肝肾阳虚型抑郁症大鼠模型的建立与评价 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 42-45.
- [32] 肖静, 何立群, 高建东, 等. 腺嘌呤与氢化可的松大鼠肾阳虚模型造模方法比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(3): 77-80.
- [33] 邵命海, 肖静, 王毅兴, 等. 从“肾主生殖”角度评价腺嘌呤与氢化可的松诱导的肾阳虚模型 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(2): 57-59.
- [34] 高岗. 肾虚证代谢组学及六味地黄汤的干预研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2009.
- [35] 邹忠杰, 龚梦鹃, 谢媛媛, 等. 氢化可的松诱导的肾阳虚大鼠尿液代谢组学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 133-136.
- [36] 石丽霞, 刘晓敏, 张振家, 等. 肾衰康口服液对肾阳虚模型小鼠的影响 [J]. 医药导报, 2012, 31(9/0): 1122-1124.
- [37] 陶秀梅. “肾阳虚”模型及证候的代谢组学研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2009.
- [38] 姜春燕, 谭勇, 王秀, 等. 大鼠肾阳虚证的代谢组学研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2009, 11, 31(6): 487-489.
- [39] 薛春苗, 张冰, 金锐, 等. 糖皮质激素诱导大鼠不同状态下 CYP3A 和 GST 活性变化研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(11): 1204-1206.
- [40] 刘欣, 张冰, 刘小青, 等. 氢化可的松诱导大鼠类阳虚状态的动态观察 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(1): 126-128.
- [41] 杨学海, 彭国瑞, 许志奇, 等. 不同糖皮质激素所致“阳虚”动物模型的实验研究——血浆皮质醇、皮质酮含量变化的观察 [J]. 核技术, 1984, 7(2): 66-67.
- [42] 王建红, 伍庆华, 刘海云, 等. 肾阳虚大鼠垂体-甲状腺轴功能动态分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(6): 751-752.
- [43] 蒋淑君, 孙建荣, 王涛, 等. 山茱萸提取物对肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的影响 [J]. 滨州医学院报, 2008, 31(3): 179-181.
- [44] 冯海莲, 黄秀梅, 王宁萍. 考察复方锁阳胶囊的温肾助阳作用 [J]. 中成药, 2005, 27(1): 103-105.
- [45] Murray F, Smith DW, Hutson PH. Chronic low dose corticosterone exposure decreased hippocampal cell proliferation, volume and induced anxiety and depression like behaviors in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 583: 115-127.
- [46] 陈益丹, 沈蓉, 张志雄. 氢化可的松“虚证”模型大鼠的心率变异性研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(1): 40-42.
- [47] 李敏, 张冰, 刘小青. 仙茅对类虚寒大鼠物质代谢及内分泌水平影响的实验研究 [J]. 中成药, 2012, 34(6): 1011-1014.
- [48] 刘向前, 刘能保, 张敏海, 等. 维生素 C、E 对氢化可的松所致大鼠学习记忆功能损伤的保护作用 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2002, 31(3): 238-241.
- [49] 蔡定芳, 陈晓红, 刘彦芳, 等. 外源性糖皮质激素对大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1997, 13(6): 589-592.
- [50] 吴勇, 李政木, 卓廉佳, 等. 肾气丸“阴中求阳”配伍对肾阳虚大鼠下丘脑多巴胺及五羟色胺含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(10): 2387-2388.
- [51] 黄兆胜, 刘明平, 孙维广, 等. 养寿丹对阿尔茨海默病肾阳虚大鼠脑神经递质的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(1): 26-28.

[收稿日期] 2016-03-02