

· 实验研究 ·

柴坤解郁汤对围绝经期抑郁大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴激素及下丘脑雌激素受体 α 表达的影响

李梦媛¹, 李小黎¹, 薛冰², 张乃文¹, 鲁丽华¹, 张婧¹, 刁华琼¹, 陈琳¹

(1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029; 2. 首都医科大学, 北京 100029)

[摘要]目的 观察柴坤解郁汤对围绝经期抑郁大鼠应激状态的影响并探究其作用机制。方法 将60只SD雌性大鼠随机分为假手术组, 模型组, 柴坤解郁汤低、中、高剂量组, 盐酸氟西汀组, 每组10只。采用去势手术联合慢性不可预知性温和刺激(chronic unpredictable mild stimulation, CUMS)复制围绝经期抑郁大鼠模型。模型复制同时, 柴坤解郁汤低、中、高剂量组分别按照0.9、1.8、3.6 g/kg剂量给予柴坤解郁汤灌胃, 盐酸氟西汀组按照2.33 mg/kg剂量给予盐酸氟西汀灌胃, 假手术组和模型组给予等容积生理盐水灌胃, 每日1次, 共21 d。通过蔗糖水试验、旷场试验、强迫游泳试验观察其行为学变化, 采用酶联免疫吸附试验检测血清卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)水平变化, 采用Western blot法和Rt-PCR法检测下丘脑雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α)及其mRNA表达水平。结果 柴坤解郁汤干预后, 模型大鼠的蔗糖水偏好率、旷场总路程、旷场中心区域路程均显著升高($P < 0.05$), 强迫游泳不动时间明显减少($P < 0.05$); 大鼠血清FSH、LH水平显著降低($P < 0.05$), E₂水平显著升高($P < 0.05$), 下丘脑ER α 蛋白及mRNA表达水平均显著升高($P < 0.05$)。结论 柴坤解郁汤可以有效预防并改善围绝经期抑郁大鼠的应激状态, 其作用机制与调节下丘脑-垂体-卵巢轴激素含量和下丘脑ER α 表达水平有关。

[关键词]围绝经期抑郁; 柴坤解郁汤; 行为学试验; 性激素; 下丘脑-垂体-卵巢轴; 雌激素受体

[中图分类号]R588; R285.5 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2023.01.018

女性在中年期由于体内雌激素水平减少导致机体出现一系列以躯体、精神症状为主的围绝经期表现, 平素工作压力大、社会家庭关系不和谐等因素的刺激, 更易导致女性围绝经期抑郁症的发生^[1]。该病以情绪低落、焦虑忧郁等症状为主, 伴有潮热盗汗、烦躁不安、记忆力下降等表现。研究^[2]显示, 围绝经期抑郁女性在心理健康、生活质量方面比同期女性更差。研究^[3-6]表明, 雌激素撤退可导致海马神经细胞再生障碍, 下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamus-pituitary-ovary, HPO)轴、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴功能异常和单胺类神经递质缺乏, 从而引起围绝经期抑郁的发生。临床多采用激素及抗抑郁类药物治疗^[7], 虽见效快, 但存在不良反应大、复发率高等问题, 而中医

辨证论治对该病的治疗有独特的优势^[8]。柴坤解郁汤是治疗围绝经期抑郁的临床经验方。本研究从去势应激模型大鼠行为学变化、HPO轴激素水平变化以及下丘脑雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α)水平变化方面, 探究柴坤解郁汤改善围绝经期抑郁的作用机制。

1 材料

1.1 动物 SPF级健康雌性SD大鼠, 体质量(190±20)g, 共60只。购自北京维通利华实验动物技术有限公司[动物生产许可证号为SCXK(京)2012-0001], 饲养于首都医科大学动物实验室。本实验经首都医科大学动物伦理委员会批准, 伦理审查编号为AEEI-2021-218。

1.2 药物及试剂 柴坤解郁汤(益母草24 g, 刺五加、乌梅、浮小麦各18 g, 合欢花、巴戟天各12 g, 柴胡、郁金、栀子各9 g), 购自北京中医药大学第三附属医院, 并制成颗粒剂; 盐酸氟西汀胶囊(H20073985); 山西仟源医药集团股份有限公司; 大鼠卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)/黄体生成素(luteinizing hormone, LH)/雌二

基金项目:国家自然科学基金项目(81673930); 北京中医药大学重点攻关项目(2020-JYB-ZDGG-144-1)

作者简介:李梦媛(1994-), 女, 硕士研究生

通信作者:李小黎(1974-), 男, 博士, 教授, tigerlx12002@163.com

醇(estradiol, E_2)酶联免疫吸附试验试剂盒(E-EL-R0391c/E-EL-R0026c/E-EL-0152c);武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;抗雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α)抗体(1325);美国细胞信号技术公司;抗GAPDH抗体(ab9485)、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG二抗(ab7090);英国艾博抗;Tris-glycine-SDS电泳缓冲液(AR0139)、SDS-PAGE凝胶制备试剂盒(AR0138)、Trizol试剂(FTR-50);北京赛百盛;反转录试剂盒(QP056);GeneCopeia;2 \times SYBR Green qPCR反应混合液(无ROX)(MPC2107026);武汉赛维尔生物科技有限公司。

1.3 仪器 5415D型离心机:德国Eppendorf公司;酶标分析仪:北京普朗新技术有限公司;Lab-WorksTM凝胶成像及分析系统:美国UVP公司;iQ5 Real-time PCR扩增仪:美国Applied Biosystems公司;旷场试验敞箱及数据分析、强迫游泳试验装置:首都医科大学行为学平台实验室。

2 方法

2.1 围绝经期抑郁大鼠模型复制、分组及给药 将SD大鼠适应性喂养1周后,将其随机分为假手术组,模型组,柴坤解郁汤低、中、高剂量组和盐酸氟西汀组,每组10只。参考文献[9-10]的方法及本实验室前期预实验结果,采用去势手术联合慢性不可预知性温和刺激(chronic unpredictable mild stimulation, CUMS)两步法复制围绝经期抑郁模型。①去势手术。用1.5%戊巴比妥钠5 mL/kg对大鼠进行麻醉,在背部肋弓下1 cm与脊柱侧面1 cm相交处,剪开切口,用镊子找出一团被脂肪组织包裹的粉红色菜花状卵巢,在近子宫角位置进行结扎,切除双侧卵巢。假手术组仅切除卵巢周围少量脂肪,术后无需特殊护理。②CUMS。术后第8天,对摘除卵巢的模型组大鼠开始进行CUMS处理,假手术组正常饲养。每天随机给予2种不同刺激,持续21 d。同种刺激再次出现的间隔周期为4 d以上。刺激方法:鼠笼倾斜24 h(将鼠笼倾斜至45°);拥挤鼠笼24 h;持续光照24 h;禁食24 h;禁水24 h;4℃冷水中5 min;单笼饲养24 h;束缚(束缚盒束缚四肢限制活动)3 h;潮湿垫料24 h;夹尾3 min。以糖水偏爱率降低、强迫游泳不动时间增加等指标^[11-12]判断模型是否复制成功。参照课题组前期实验有效药量^[13],按照成人用量7倍计算大鼠灌胃量,柴坤解郁汤低、中、高剂量组给药剂量分别为0.9、1.8、3.6 g/kg,分别相当于成人临床用量的3.5、7、14倍,以10

mL/kg生理盐水配置颗粒剂,3组浓度分别为0.11、0.22、0.44 g/mL,盐酸氟西汀组给药剂量为2.33 mg/kg,灌胃浓度为0.70 g/mL。假手术组和模型组予以等容积生理盐水。以上灌胃均每日1次,从应激开始到实验结束,持续21 d。

2.2 行为学观察

2.2.1 蔗糖水偏好试验 蔗糖水偏好试验主要测试大鼠快感是否缺失,而快感缺失是衡量抑郁症状的重要标准。模型复制第21天,12 h禁食禁水后,将大鼠单笼放置,给每个笼子两瓶同样容积的液体(一瓶为1%蔗糖水,一瓶为纯水),4 h后取走两个瓶子并称质量。大鼠蔗糖水偏爱率=糖水消耗量/(糖水消耗量+纯水消耗量) \times 100%。

2.2.2 旷场试验 模型复制第21天,将大鼠放入100 cm \times 100 cm \times 40 cm的旷场反应箱内底面正中心,进行摄像和计时,观察并记录每只大鼠在5 min内所有活动距离及进入中心区域的活动距离。实验时保持安静,采用Super Maze视频记录分析软件(上海欣软信息科技有限公司)记录旷场试验结果。

2.2.3 强迫游泳试验 模型复制第21天,在室温下将大鼠置入水深约37 cm的温水中,强迫大鼠游泳6 min,记录后4 min内大鼠静止不动时间,表现为大鼠仅有头部露出水面,身体呈现飘浮状态,四肢可有微动但不挣扎。

2.3 ELISA法检测大鼠血清FSH、LH、 E_2 水平 从大鼠腹主动脉取血,静置30 min后,3 500 r/min离心10 min,分离血清,放置于-80℃冰箱中保存,采用ELISA试剂盒测定血清FSH、LH、 E_2 水平。

2.4 Western blot法检测大鼠下丘脑ER α 蛋白表达水平 取大鼠下丘脑组织,提取总蛋白,蛋白定量后配制SDS-PAGE凝胶,于4℃转膜缓冲液中350 mA恒电流转膜2 h,将膜按蛋白的印迹位置剪开,置于含ER α 一抗(1:1 000)的Blotto中,摇动漂洗后,放入对应二抗(1:8 000)的Blotto中,将膜置于曝光盒中,对感光胶片进行曝光后进行显影、定影处理,分析各组蛋白条带的亮度值。

2.5 Rt-PCR法检测大鼠下丘脑ER α mRNA表达水平 将上述-80℃冰箱中储存的脑组织,加入1 mL Trizol研磨,按说明书步骤提取RNA,加入20 μ L DEPC水溶解混匀,分别留取1 μ L用于定量和电泳,其余RNA置-80℃保存。按照反转录反应说明书将RNA反转录,得到cDNA。每个反转录产物均在PCR仪上进行扩增。ER α 正向引物:

5'-CATTATGGGGTCTGGTCCTGCG-3'; ER α 反向引物: 5'-GCCCACTTCGTAACACTTGC-3'。GAPDH 正向引物: 5'-TGCTGAGTATGTCGTG-GAG-3'; GAPDH 反向引物: 5'-GTCTTCTGAGT-GGCAGTGAT-3'。循环温度和时间: 95 °C, 30 s; 95 °C, 15 s; 60 °C, 30 s。共 40 个循环。最后进行数据处理分析。

2.6 统计学方法 采用 SPSS 20 统计软件分析数据。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x}\pm s$)”进行统计学描述。所有数据均经过正态性检验、方差齐性检验,组间均数比较采用单因素方差分析。显著性水准为 $\alpha=0.05$ 。

表 1 6 组大鼠蔗糖水偏好率、旷场试验结果、强迫游泳不动时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	蔗糖水偏好率/%	旷场总路程/m	旷场中心区域路程/m	强迫游泳不动时间/s
假手术	10	87.00±4.55	36.60±1.49	1.36±0.21	24.46±7.44
模型	10	71.00±7.02*	20.92±2.73*	0.43±0.14*	37.98±7.15*
柴坤解郁汤低剂量	10	73.40±3.53	22.70±1.73	0.62±0.17	34.82±7.26
柴坤解郁汤中剂量	10	79.00±4.47 \diamond	34.27±1.81 \diamond	1.15±0.18 \diamond	32.30±6.92
柴坤解郁汤高剂量	10	79.80±4.83 \diamond	31.79±1.24 $\diamond\triangle$	0.98±0.16 $\diamond\triangle$	31.24±7.97 $\#$
盐酸氟西汀	10	80.90±4.41 \diamond	34.44±1.71 $\diamond\triangle$	1.21±0.21 $\diamond\triangle$	29.86±7.69 $\#$

注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较, $\#P<0.05$;与柴坤解郁汤低剂量组比较, $\diamond P<0.05$;与柴坤解郁汤中剂量组比较, $\triangle P<0.05$

3.2 6 组大鼠血清 FSH、LH、E $_2$ 水平及下丘脑 ER α 蛋白和 mRNA 表达水平比较 与假手术组比较,模型组大鼠血清 FSH、LH 水平显著升高($P<0.05$),血清 E $_2$ 水平及下丘脑 ER α 蛋白和 ER α mRNA 表达水平显著降低($P<0.05$)。与模型组比较,柴坤解郁汤中、高剂量组与盐酸氟西汀组 FSH、LH 水平显著降低($P<0.05$),E $_2$ 水平及下丘脑

3 结果

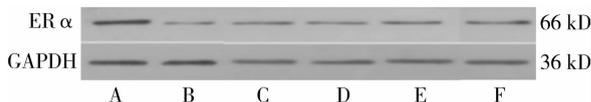
3.1 6 组大鼠蔗糖水偏好率、旷场试验结果、强迫游泳不动时间比较 与假手术组比较,模型组大鼠蔗糖水偏好率、旷场总路程、旷场中心区域路程显著降低($P<0.05$),强迫游泳不动时间显著延长($P<0.05$)。与模型组比较,柴坤解郁汤中、高剂量组及盐酸氟西汀组蔗糖水偏好率、旷场总路程、旷场中心区域路程显著升高($P<0.05$),柴坤解郁汤高剂量组、盐酸氟西汀组强迫游泳不动时间显著缩短($P<0.05$)。柴坤解郁汤中、高剂量组和盐酸氟西汀组蔗糖水偏好率、旷场总路程和旷场中心区域路程显著大于柴坤解郁汤低剂量组($P<0.05$)。见表 1。

ER α 蛋白和其 mRNA 表达水平显著升高($P<0.05$)。柴坤解郁汤中、高剂量组和盐酸氟西汀组血清 FSH、LH 水平显著低于柴坤解郁汤低剂量组($P<0.05$),血清 E $_2$ 水平和下丘脑 ER α 表达水平显著高于柴坤解郁汤低剂量组($P<0.05$);柴坤解郁汤中剂量组 E $_2$ 水平显著高于盐酸氟西汀组($P<0.05$)。见表 2 和图 1。

表 2 6 组大鼠血清 FSH、LH、E $_2$ 含量及下丘脑 ER α 蛋白和 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FSH/(ng/mL)	LH/(mIU/mL)	E $_2$ /(pg/mL)	ER α	ER α mRNA
假手术	6	22.40±5.35	13.05±2.64	60.12±4.33	1.00±0.18	1.02±0.23
模型	6	51.94±8.51*	31.77±2.58*	26.61±5.34*	0.46±0.06*	0.22±0.03*
柴坤解郁汤低剂量	6	48.36±6.41	29.70±4.84	29.91±2.69	0.57±0.10	0.21±0.04
柴坤解郁汤中剂量	6	30.12±3.92 $\#$	20.70±3.85 \diamond	50.23±2.35 $\#$	0.84±0.17 \diamond	0.58±0.13 $\#$
柴坤解郁汤高剂量	6	38.36±4.85 $\#$ \triangle \diamond	22.84±2.05 \diamond	44.76±6.37 $\#$ \triangle \diamond	0.78±0.12 \diamond	0.59±0.22 $\#$
盐酸氟西汀	6	36.83±5.50 $\#$ \triangle \diamond	24.08±2.03 $\#$ \triangle \diamond	42.73±3.32 $\#$ \triangle \diamond	0.74±0.12 \diamond	0.49±0.16 $\#$

注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较, $\#P<0.05$;与柴坤解郁汤低剂量组比较, $\diamond P<0.05$;与柴坤解郁汤中剂量组比较, $\triangle P<0.05$



注:A.假手术组;B.模型组;C.柴坤解郁汤低剂量组;D.柴坤解郁汤中剂量组;E.柴坤解郁汤高剂量组;F.盐酸氟西汀组

图 1 Western blot 法检测 6 组大鼠下丘脑

ER α 蛋白表达水平

4 讨论

相关调查^[14]显示,在世界范围内围绝经期抑郁发病率约为 25%,这一疾病已经严重影响中年女性的生活质量。目前,抑郁症动物模型主要有脂多糖腹腔注射模型、嗅球摘除模型、基因模型、CUMS 模型等^[15]。考虑到模型稳定性及实验可操作性,本研

究采用 CUMS 联合去势手术复制围绝经期抑郁动物模型。

围绝经期抑郁属于中医学“绝经前后诸症”“郁证”等范畴,其发生与肝肾两脏功能失调密不可分。女子“七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子”(《素问·上古天真论》)。围绝经期妇女天癸渐竭,肾气渐衰,精血不足,冲任空虚,再加上女性平素易受七情所伤,常忧思多虑,致肝气失疏,气机郁结不畅,从而易发展为本病。《景岳全书》:“情志之郁,总由乎心,此因郁而病也。”因此,围绝经期抑郁的基本病机为肾虚肝郁^[16]。柴坤解郁汤是临床经验方,对肾虚肝郁型围绝经期抑郁的疗效显著。本方以柴胡和刺五加为君,活血祛瘀、补肾益气、安神益智;臣药益母草活血散瘀调经,为妇科圣药;佐以浮小麦、乌梅养心安神、清虚热、敛阴止汗,合欢花安神解郁、养血宁心,郁金既能活血也能行气,有凉血清心、解郁行气之功,巴戟天补肾益精,配以少量栀子以清气分郁热、凉血除烦。全方标本兼治,配伍合理,共奏补益肾精、疏肝解郁、养心安神之功。

行为学试验结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠蔗糖水偏好率、旷场总路程、旷场中心区域路程均显著降低,强迫游泳不动时间明显增加,表明模型组大鼠对新异环境的探索行为和自主行为减少,对美好事物的欣快感降低,遇到危险的绝望度增加,说明围绝经期抑郁模型大鼠处于应激状态。与模型组大鼠比较,柴坤解郁汤中、高剂量组大鼠蔗糖水偏好率、旷场总路程、旷场中心区域路程均显著升高,提示柴坤解郁汤能够有效改善围绝经期抑郁大鼠应激状态。

研究^[17]表明,围绝经期系列症状主要是由卵巢功能退化性改变,机体雌激素水平明显波动或下降,导致 HPO 轴失衡引起的。HPO 轴是调节女性生理现象的神经-内分泌系统,主要是由下丘脑弓状核和室旁核脉冲式分泌促性腺激素释放激素,再通过门脉系统的微血管传递至垂体前叶,刺激垂体释放 FSH 和 LH, LH 和 FSH 再促进卵巢分泌 E₂^[18]。临床研究^[19]表明,围绝经期抑郁患者血清 E₂ 水平低于围绝经期无症状者,但 FSH、LH 等激素水平显著升高,说明 HPO 轴激素水平波动与围绝经期抑郁的发病密切相关。本研究结果显示,模型组 E₂ 水平显著低于假手术组,而 FSH、LH 水平明显高于假手术组;治疗后柴坤解郁汤中、高剂量组 E₂ 水平明显升高,FSH、LH 水平明显降低,且柴坤解郁汤中

剂量组 E₂ 水平显著高于柴坤解郁汤高剂量组和盐酸氟西汀组,说明柴坤解郁汤可能通过提高 E₂ 水平影响 HPO 轴激素水平变化,从而发挥改善围绝经期抑郁的作用。非孕妇女体内雌激素除了卵巢合成分泌之外,还可以通过肾上腺皮质及周围脂肪组织、肝脏等芳香化途径转化而成。盐酸氟西汀干预后模型大鼠血清 E₂ 水平的恢复可能是其对肾上腺皮质的激发作用所致^[20]。

雌激素通过与雌激素受体结合发挥抗抑郁作用,主要通过 ER α 和 ER β 这两种 ER 亚型作用于细胞。研究^[21]表明,ER 激动剂可发挥抗抑郁样作用,反之,雌激素受体拮抗剂则会阻断雌激素的抗抑郁作用。围绝经期不仅雌激素水平下降明显,神经系统、免疫组织或心脑血管系统中雌激素受体表达水平也发生变化^[22]。ER α 在下丘脑、垂体细胞及免疫细胞的生长、存活和应答中起到关键作用,是介导雌激素信号转导通路的重要蛋白。研究^[23]发现,大约 40% 的 ER α 结构与下丘脑室旁核释放的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)相似,并且发现雌激素反应元件存在于 CRH 启动子区,说明雌激素可能通过 ER α 及 CRH 神经细胞共区域化直接影响 CRH 水平,进而影响 HPA 轴,导致抑郁发生。下丘脑作为神经内分泌调节的中枢系统,是维持机体内环境稳定的重要部分。本研究结果表明,与假手术组比较,模型组大鼠下丘脑 ER α 表达水平显著下降;与模型组比较,柴坤解郁汤中、高剂量组和盐酸氟西汀组下丘脑 ER α 表达水平显著升高;柴坤解郁汤中、高剂量组下丘脑 ER α 表达水平较接近于假手术组。结果表明,柴坤解郁汤可增加模型大鼠下丘脑 ER α 的表达水平,可能是该方通过提高体内雌激素水平,影响 HPO 轴激素变化,从而提高下丘脑 ER α 水平,以此增强雌激素的生物学效应。

综上所述,柴坤解郁汤可以有效预防并改善围绝经期抑郁大鼠的应激状态,其作用机制与其影响 HPO 轴激素水平以及调节下丘脑 ER α 表达水平有关。

参考文献:

- [1] 梁志赞,潘敏敏.更年期妇女各类症状的社会文化特点分析[J].中国药物与临床,2019,19(1):118-121.
- [2] 涂红艳,肖启,秦力坤,等.更年期抑郁症女性心理状况与经济负担调查分析[J].健康研究,2022,42(1):60-64.
- [3] 徐红丹,张博,刘秀敏,等.益肾法治疗女性更年期抑郁症的神经生物学机制探析[J].天津中医药,2018,35(3):233-236.

- [4] 许凤全,郑瑀,许琳洁,等. 女性更年期抑郁症与下丘脑-垂体-卵巢轴关系的研究述评[J]. 精神医学杂志, 2016, 29(1):69-72.
- [5] 张晓杰,费洪新. 下丘脑-垂体-肾上腺轴与重度抑郁症关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2839-2843.
- [6] XU J Y, XU H, LIU Y, et al. Vanillin-induced amelioration of depression-like behaviors in rats by modulating monoamine neurotransmitters in the brain[J]. Psychiatry Res, 2015, 225(3):509-514.
- [7] 林宏林,庞佩珊. 激素替代联合抗抑郁药物治疗妇女更年期症状的临床疗效探究[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(24):29-31.
- [8] 卢永屹. 围绝经期抑郁症的中医治疗进展[J]. 江西中医药, 2019, 50(7):73-76.
- [9] 王玉,林卉,任路. 电针疗法对围绝经期抑郁模型大鼠炎性细胞因子的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12):72-75.
- [10] 孔楠楠. 针刺对围绝经期抑郁模型大鼠下丘脑单胺类神经递质的影响[D]. 济南:山东中医药大学, 2013.
- [11] HAO Y Z, GE H X, SUN M Y, et al. Selecting an appropriate animal model of depression[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19):4827.
- [12] SHI B, LUO J, FANG Y, et al. Xiaoyao Pills prevent lipopolysaccharide-induced depression by inhibiting inflammation and protecting nerves[J]. Front Pharmacol, 2019, 13(10):1324.
- [13] 刘海鹏,李小黎,田会玲,等. 颞颥解郁复方对卒中后应激大鼠肠道菌群的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(6):894-899.
- [14] 李娟. 滋肾疏肝中药治疗更年期抑郁症疗效及对 5-羟色胺、色氨酸羟化酶 2 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(17):1895-1897.
- [15] 周珺,许向阳,张长青,等. 重度抑郁症啮齿类动物模型研究进展[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(12):1648-1653.
- [16] 卓泽伟,胡柳,陈启亮,等. 围绝经期抑郁症患者素素及文献规律研究[J]. 中医药通报, 2019, 18(1):53-55.
- [17] BABER R J. East is east and West is west: perspectives on the menopause in Asia and the West[J]. Climacteric, 2014, 17(1):23-28.
- [18] 李国彰. 生理学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:411.
- [19] FAUSER B, DEVROEY P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences [J]. Trends Endocrinol Metab, 2003, 14(5):236-242.
- [20] 杨敬科. 产后抑郁大鼠行为学与激素水平、单胺递质变化及补益心脾法干预机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2012.
- [21] WANG P, LIU C H, LIU L, et al. The antidepressant-like effects of estrogen-mediated ghrelin[J]. Curr Neuropharmacol, 2015, 13(4):524-535.
- [22] 俞瑾,李超荆. 更年期综合征的临床和药理研究:对神经生殖内分泌免疫网络的调节[J]. 生殖医学杂志, 2000, 1(5):266-271.
- [23] SCHILLER C E, JOHNSON S L, ABATE A C, et al. Reproductive steroid regulation of mood and behavior [J]. Compr Physiol, 2016, 6(3):1135-1160.

(收稿日期:2022-06-13)

Effect of Chaikun Jieyu Decoction on Hypothalamus-Pituitary-Ovarian Axis Hormones and the Expression of Estrogen Receptor α in Hypothalamus in Perimenopausal Depressive Rats

LI mengyuan¹, LI Xiaoli¹, XUE Bing², ZHANG Naiwen¹, LU Lihua¹, ZHANG Jing¹, DIAO Huaqiong¹, CHEN Lin¹

(1. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Capital Medical University, Beijing 100029, China)

[Abstract] Objective To investigate the effect of Chaikun Jieyu Decoction (CKJYD) on the stress state of perimenopausal depressive rats and its mechanism of action. **Methods** A total of 60 female Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham-operation group, model group, low-, middle-, and high-dose CKJYD groups, and fluoxetine hydrochloride group, with 10 rats in each group. A rat model of perimenopausal depression was established by ovariectomy combined with chronic unpredictable mild stimulation. The rats in the low-, middle-, and high-dose CKJYD groups were given CKJYD by gavage at a dose of 0.9, 1.8, and 3.6 g/kg, respectively, those in the fluoxetine hydrochloride group were given fluoxetine hydrochloride by gavage at a dose of 2.33 mg/kg, and those in the sham-operation group and the model group