

贯叶连翘对应激大鼠生长和脑单胺类神经递质含量的影响

张峰¹, 李法曾^{2,*}

(1. 山东省教育学院 生物科学与技术系, 山东 济南 250013; 2. 山东师范大学 生命科学学院, 山东 济南 250014)

摘要: 为探讨贯叶连翘对慢性应激大鼠生长和脑单胺类神经递质的影响, 用 15 只大鼠设置对照组、应激组和贯叶连翘组 3 组实验。应激组和贯叶连翘组均进行 7 天的应激刺激后, 贯叶连翘组灌胃贯叶连翘 10 d。实验结束后, 取 3 组大鼠的脑组织, 用高效液相色谱法测定高香草酸 (HVA)、去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA) 和 5-羟色胺 (5-HT) 的含量。结果表明, 应激组大鼠日增重明显低于对照组; 而贯叶连翘组大鼠的日增重明显高于应激组。应激组大鼠海马、纹状体和前额叶中的 HVA、NE、DA 和 5-HT 与对照组间均无显著差异。贯叶连翘组大鼠纹状体中的 DA 含量明显高于应激组; 而前额叶中的 DA 则明显低于应激组。因此, 贯叶连翘对慢性应激引起的大鼠生长受抑有缓解作用, 对其脑内单胺类神经递质有部分调节作用。

关键词: 大鼠; 应激; 贯叶连翘; 单胺类神经递质

中图分类号: G42 文献标识码: A 文章编号: 0254-5853 (2008) 01-0063-06

Effect of *Hypericum perforatum* on Growth and Brain Monoamine Neurotransmitters in Stressed Rats

ZHANG Feng¹, LI Fa-zeng^{2,*}

(1. Department of Biological Sciences and Technology, Shandong Institute of Education, Ji'nan 250013, China;

2. College of Life Sciences, Shandong Normal University, Ji'nan 250014, China)

Abstract: This study aimed to investigate the effects of *Hypericum perforatum* on growth and brain monoamine neurotransmitters in chronic-stressed rats. Fifteen individuals were divided into three groups including control, stressed and treated with *H. perforatum* group. The rats in both stressed and the *H. perforatum* groups were stressed for 7 days, and the rats in the latter group were fed with *H. perforatum* for 10 days after stress. The brain tissues of the rats in all three groups were collected to analyse the content of homovanillic acid (HVA), norepinephrine (NE), dopamine (DA) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) after the experiment was finished. The indexes above were determined by the method of high pressure liquid chromatogram (HPLC). The results showed that the daily growth mass in the stressed group significantly decreased compared with the control group, while the ones of *H. perforatum* group were higher than those of the stressed group. The HVA levels of the Hippocampus, striatum and prefrontal lobe in the stressed group had no significant differences compared with the control group, though there was an increase tendency in the stressed group. The stress had no significant effect on the levels of NE, DA and 5-HT. The DA levels of striatum in the *H. perforatum* group were significantly higher than those in the stressed group, while DA levels of prefrontal lobe were significantly decreased compared with the stressed group. These results suggest that *H. perforatum* can alleviate the growth decrease caused by stress, and can partly regulate the levels of monoamine neurotransmitters in the brain of stressed rats.

Key words: Rat; Stress; *Hypericum perforatum*; Monoamine neurotransmitter

应激(stress)对动物和人类均能产生广泛而复杂的生物学效应, 并可导致焦虑和抑郁等。随着社会的发展, 应激(或者胁迫)的生理效应越来越引起人们的重视。Katz et al (1981) 首次对动物采用慢性可变应激, Willner et al (1991) 建立了应激模型。

应激因子的多变性和不可预见性是模型成功的关键(Rasenick et al, 1996)。因此, 不可预见性应激动物模型被广泛用于抑郁症的研究 (Harro et al, 2001; Tiffany et al, 2004), 如昼夜颠倒可引起小鼠焦虑(Peng et al, 2004; Lin et al, 2003), 强迫游泳和

收稿日期: 2007-10-16; 接收日期: 2007-12-12

基金项目: 山东省自然科学基金(Z-2002D04)资助 [This research was funded by the grant from Shandong Natural Science Foundation(Z-24)]

*通讯作者 (Corresponding author), E-mail: lifz@sdu.edu.cn

第一作者 E-mail: zhangFeng8777@sohu.com

尾悬挂可导致小鼠抑郁和自发活动减少(Li et al, 2003)。老鼠天生偏好糖水的特性在应激处理后快感缺乏(Katz, 1981; Gronli et al, 2004)。抑郁性神经症病人血中皮质醇含量升高, 而生长激素降低(Zhu, 2002)。因此, 应激会对机体产生许多不利影响, 如何防止或减轻其不利影响乃是行为学和生理学中的一个重要问题。研究表明: 抗抑郁治疗可逆转应激引起的异常行为(Willner et al, 1987)。Peng et al (2004)发现黄连素能改善焦虑大鼠的探索活动, 降低其脑干去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)和5-羟色胺(5-HT)的含量; 低频磁刺激能改善慢性应激抑郁大鼠的抑郁行为, 提高大鼠脑内5-HT和DA的含量(Chen et al, 2005)。醒脾开郁中药方也可明显升高慢性应激抑郁大鼠海马和皮层5-HT的含量, 降低海马高香草酸(HVA)的含量(Guo et al, 2005)。

贯叶连翘(*Hypericum perforatum*)是常用中药, 具有解郁安神之功效, 常用于治疗中度和轻度抑郁症(Baclr et al, 2004)。贯叶连翘提取物可显著增加长期应激刺激大鼠的糖水摄入量(Si et al, 2003), 显著缩短强迫游泳小鼠的不动时间(Xu et al, 2002)。贯叶连翘提取物可能通过抑制小鼠脑组织内单胺氧化酶的活性而发挥抗抑郁作用(Zheng et al, 2002)。从现有的研究报道看, 采用不同的抗应激药物或手段, 研究结果也将有所不同。贯叶连翘对应激大鼠海马、纹状体和前额叶单胺类神经递质含量的影响是目前国内外探讨抗应激作用的热点之一。鉴于此, 我们测定了贯叶连翘对慢性不可预见性应激大鼠不同脑组织单胺类神经递质的影响, 以探讨贯叶连翘在动物应激中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物和实验设计

实验用SD大鼠由山东大学实验动物中心提供。选用15只健康雄性大鼠, 体重在250—300g, 将15只大鼠随机分为3组, 即对照组、应激组和贯叶连翘组。对照组不给予任何刺激, 应激组和贯叶连翘组均按照应激抑郁模型建立的方法接受慢性应激处理, 刺激条件包括断水24h、用止血钳夹尾部1min、40℃环境5min、4℃冰水游泳3min、昼夜颠倒24h(8:00—18:00放入暗室, 18:00—次日8:00置于光下)、禁食24h和水平震荡(160

次/min)45min等7种刺激。每日仅接受其中的一种刺激, 连续处理7d, 以便使动物不可预见将要发生的事情。除在接受断水和禁食期间外, 动物均能自由饮水和进食。贯叶连翘组在应激处理结束后, 每天给每只大鼠再灌胃0.519g贯叶连翘药物, 灌胃时先将贯叶连翘粉末溶于3mL水中, 连续灌胃10d。在贯叶连翘组灌胃的同时, 应激组同时接受灌注等体积蒸馏水, 连续灌胃10d。实验所用贯叶连翘由山东中医药大学附属医院药房提供。在整个实验期间, 每组5只大鼠饲养在一起, 动物饲养条件, 室内温度控制在(22±1)℃, 自然光照, 自由饮水和进食。在实验过程中对动物进行称重。3组动物均在实验结束后的同一时间断头处死, 取脑, 在冰上快速分离出海马、纹状体、前额叶, 以备相关指标的测定。

1.2 组织匀浆

组织匀浆依照Liu et al (2002)的方法。取适量海马、纹状体和前额叶组织称重后分别放入1mL组织匀浆器中, 各加入0.1mol/L高氯酸1mL和0.05% Na₂EDTA混合水溶液1mL, 冰浴下匀浆。将匀浆液置于MIKRO22R型超速冷冻离心机(德国生产), 4℃条件下10000r/min离心10min, 取上清液分装, 置入-20℃保存备用。

1.3 单胺类神经递质的测定

HVA、NE、DA和5-HT的测定均参照Liu et al (2002)的方法。测定时, 先将上面冷冻保存的海马、纹状体和前额叶组织匀浆上清液平衡至室温, 用LA-6A型高效液相色谱仪进行液相色谱分析, 测定其含量。液相色谱分析条件为: 色谱柱: LiChrosorb C₁₈, 10μm(250mm × 4.6mm); 柱温: 40℃, 柱压: 1.098 × 10⁴ kPa; 流动相: 甲醇: 水 = 40: 60, 含0.028g/L EDTANa₂, 0.15g/L SDS, 0.2ml/L H₂SO₄, pH 2.5—3; 流速: 1.0mL/min; 进样20μL。用SPD-6AV荧光检测器进行检测, 荧光检测波长: λ_{EX}=285, λ_{EM}=333; 灵敏度: 高; 范围: 32; 响应: M。用日本岛津C-R4A数据处理机进行综合分析, 纸速2mm/min。使用外标法, 峰高定量。HVA、NE、DA和5-HT所用标准品由济南金泰制药厂提供。

1.4 数据处理

实验所得数据的分析采用SPSS 10.0统计软件进行处理。组间差异采用Independent-Samples *t* Test进行分析, 差异显著性为P<0.05。所有的结果均以平

均值±标准误表示。

2 结果

2.1 日增重的变化

慢性应激对大鼠的生长有明显影响 ($t=4.103$, $P<0.01$)。应激处理 7d 后, 大鼠的日增重明显下降。而贯叶连翘对经过应激处理的大鼠日增重有明显的促进作用 ($t=-7.976$, $P<0.001$), 日增重明显高于应激组 (图 1)。

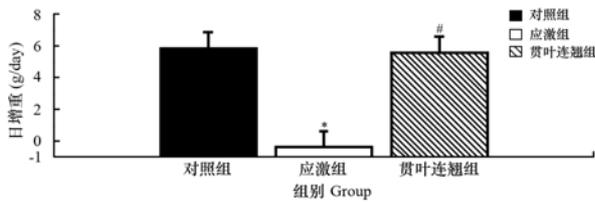


图 1 应激和贯叶连翘处理后大鼠生长的差异 (均差±标准误)

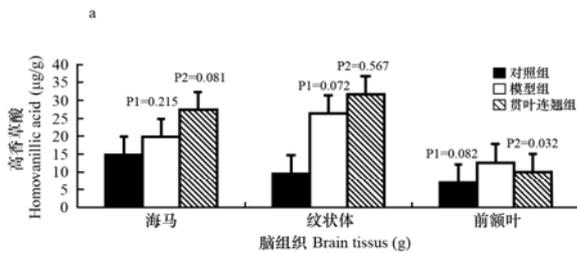
Fig.1 The growth difference of stressed and *Hypericum perforatum* treated rats ($M\pm SE$)

*对照组与应激组比较差异显著; #应激组与贯叶连翘组比较差异显著 ($P<0.05$, t 检验)。

* Significant different between the control group and stressed groups;

Represents significant difference between the stressed group and *Hypericum perforatum* group ($P<0.05$, t Test)。

2.2 脑组织中 HVA 含量的变化



慢性应激对大鼠海马、纹状体和前额叶中的 HVA 含量无显著影响 ($P>0.05$), 但 HVA 含量趋于增高。贯叶连翘组大鼠海马和纹状体中的 HVA 含量与应激组相比也无显著差异 ($P>0.05$) (图 2a)。

2.3 脑组织中 NE 含量的变化

应激处理对大鼠海马、纹状体和前额叶中 NE 的含量均无显著影响 ($P>0.05$)。贯叶连翘组和应激组大鼠海马、纹状体和前额叶中 NE 的含量也无显著差异 ($P>0.05$) (图 2b)。

2.4 脑组织中 DA 含量的变化

应激处理对大鼠海马、纹状体和前额叶中 DA 的含量无显著影响 ($P>0.05$)。贯叶连翘组大鼠海马中的 DA 含量与对照组相比, 无显著差异 ($P>0.05$); 纹状体中的 DA 含量明显高于应激组 ($t=-2.519$, $P=0.036$); 而前额叶中的 DA 含量却比应激组明显下降 ($t=3.445$, $P=0.009$) (图 2c)。

2.5 脑组织中 5-HT 含量的变化

应激处理对大鼠海马、纹状体和前额叶中 5-HT 的含量无显著影响 ($P>0.05$)。贯叶连翘对应激处理大鼠的海马、纹状体和前额叶中的 5-HT 含量无显著影响 ($P>0.05$), 但与应激组相比, 海马和纹状体中的 5-HT 含量有升高的趋势 ($P>0.05$); 而前额叶中 5-HT 含量有降低的趋势 ($P=0.059$) (图 2d)。

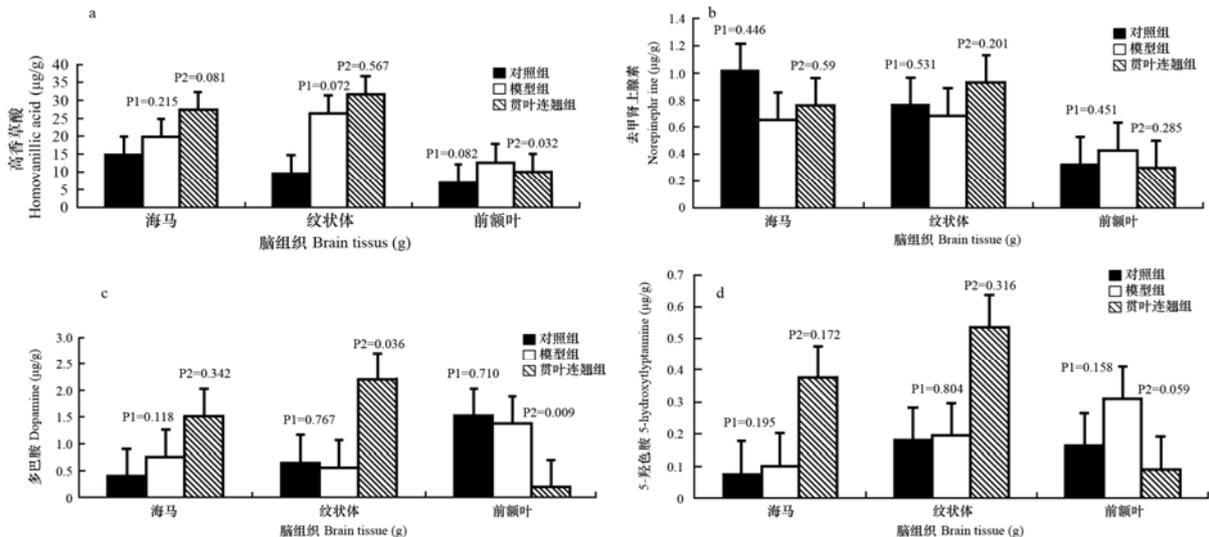


图 2 应激和贯叶连翘对大鼠脑组织高香草酸(a)、去甲肾上腺素 (b)、多巴胺 (c)、5-羟色胺 (d) 含量的影响(均值±标准误)

Fig.2 Effects of stress and *Hypericum perforatum* on homovanillic acid (a), norepinephrine (b), dopamine (c), hydroxytryptamine (d) levels of brain tissue in rats ($M\pm SE$)

P1 和 P2 分别表示同一脑组织对照组与应激组、应激组与贯叶连翘组之间比较的结果 (t 检验)。

P1 and P2 values are the comparative results of the control and stressed group, stressed and *Hypericum perforatum* groups on the same brain tissues, respectively (t test)

3 讨论

3.1 慢性应激和贯叶连翘对大鼠生长的影响

近年的研究发现, 应激性生活事件是抑郁症的主要促发因素, 尤其是慢性、轻度、持续性的日常应激。据这一理论建立的慢性、轻度、不可预见性应激模型, 可模拟抑郁的核心症状, 已被国内外学者广泛采用, 并用以探讨抑郁症的发病机制和抗抑郁药物作用机理方面的研究 (Zhao et al, 2006)。体重常被作为评价慢性应激抑郁的一个重要生理指标。本研究采用了慢性轻度不可预见性慢性应激, 结果表明能明显降低大鼠的生长。Chen et al (2005) 的研究表明, 每天强迫大鼠游泳 15 min, 连续进行 4 周, 能明显抑制大鼠的生长。让大鼠连续接受电击、冷水刺激、热刺激、夹尾、禁水、禁食和昼夜颠倒 (每个刺激 3 次) 等不可预见性刺激 21d, 能明显抑制大鼠的生长 (Shi et al, 2007)。处在慢性应激条件下的怀孕大鼠, 其仔鼠的生长明显降低, 且死亡率明显升高 (Lordi et al, 2000)。动物在应激状态下生长受抑可能与皮质酮 (醇) 的升高、生长激素 (GH) 分泌减少有关。慢性应激刺激能激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 促进大鼠促肾上腺皮质激素释放因子、促肾上腺皮质激素和皮质酮的分泌 (Shi et al, 2007)。此外, 应激降低了动物的食物摄入和吸收效率, 从而影响动物的生长 (Zhang et al, 2006)。

本研究表明, 贯叶连翘能明显逆转慢性应激引起的大鼠生长下降, 说明贯叶连翘有一定的药理作用。Xu et al (2002) 的研究表明, 贯叶连翘提取物能显著缩短强迫游泳小鼠及尾悬吊小鼠的不动时间。但 Rayburn et al (2000) 的研究表明, 雌性小鼠妊娠前两周开始, 每天给予贯叶连翘 180 mg/kg, 及至其分娩, 对其子代小鼠的生长并无影响。目前, 关于贯叶连翘在抗应激方面的研究极少, 迄今尚未有其他数据可供比较, 其抗应激的生理机制和药理成分等都有待于进一步探讨。

3.2 慢性应激和贯叶连翘对大鼠脑单胺类神经递质及其代谢物含量的影响

本研究发现, 慢性应激刺激 10d 后, 3 种不同脑组织中的 HVA、NE、DA 和 5-HT 虽有不同的变化趋势, 但都没有明显变化。抑郁应激能明显减少大鼠海马中的 5-HT 的含量, 提高其海马中 HVA 的

含量, 但对 DA 和 NE 无明显影响 (Guo et al, 2005)。而慢性应激抑郁能降低大鼠额叶皮质内 5-HT、海马内 5-HT 及 DA、纹状体内 DA、下丘脑内 5-HT 含量 (Chen et al, 2005)。产前的心理应激可导致大鼠下丘脑、海马和大脑皮层的 5-HT 水平升高 (Fan et al, 2005)。由现有的这些相关研究结果可看出, 所有的研究结果并不一致, 这可能与应激刺激因子、强度和时间的不同有关。目前, 关于抑郁症的发病机制假说很多, 大多公认的中枢单胺递质减少假说认为: 抑郁症的发生与突触间隙中的中枢单胺类神经递质 5-HT、NE 水平降低有关。临床采用选择性 5-HT 重吸收抑制剂或 NE 重吸收抑制剂均可缓解临床抑郁症状 (Willner et al, 1987), 但这并不能全面地解释抑郁症的机制。许多研究证明, 抑郁的发生可能与 5-HT、NE、DA 之间的失衡关系更为密切 (Jin et al, 1999), 抑郁症的发生与海马关系密切, 海马是介导应激反应的最重要的脑区之一, 既能调节应激反应, 又受到应激反应的影响, 慢性应激可引起海马结构及功能的损害, 最终导致抑郁症的发生 (Yu, 2001)。

本实验结果表明: 贯叶连翘能提高慢性应激大鼠纹状体中 DA 含量, 降低前额叶中 DA 的含量, 引起海马和纹状体中 HVA 与 5-HT 含量出现升高趋势, 导致前额叶中 HVA 和 5-HT 含量出现降低趋势。此结果进一步说明: 贯叶连翘能改变慢性应激大鼠脑内单胺类神经递质的水平, 并具有类似抗慢性应激的功效。其机理可能是通过调节慢性应激大鼠不同脑区内单胺类神经递质以发挥作用。Sloley et al (2000) 指出: 贯叶连翘提取物可以抑制老鼠 5-HT 摄取和抗氧化作用; 促进生物活体 DA 的释放 (Di et al, 2000); 增强 5-HT、NA 在大鼠脑内的表达 (Si, 2003); 提高大鼠边缘区 NA、DA、HVA、二羟苯乙酸 (DOPAC)、和 5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 的含量 (Zheng et al, 2002); 抑制 DA- β -羟化酶 (Denke et al, 2000) 并能抑制复合胺 (5-hydroxytryptamine; 5-HT) 的再吸收 (Helgason et al, 2000)。抑郁症的发生与中枢单胺类神经递质关系密切, 而 NE 能神经元、5-HT 能神经元及 DA 神经元之间相互联系且相互影响 (Denke et al, 2000)。贯叶连翘的抗抑郁作用可能是通过血清素、NA 及 DA 系统起作用; 通过抑制小鼠脑组织内的单胺氧化酶的活性而发挥抗抑郁作用 (Zheng et al, 2002)。抑郁症的发生并非仅仅限于某一类递质含量的降低, 众多神经递质的代谢

紊乱及其关系失衡可能是导致抑郁症发生的主要原因。贯叶连翘很可能从多方面对中枢单胺类神经

递质之间的关系进行调控, 通过协调 5-HT、DA 及 HVA 之间的平衡, 以实现其抗应激抑郁的功能。

参考文献:

- Baclr Rojceky L, Kalodjera Z, Samarzija I. 2004. The antidepressant activity of *Hypericum perforatum* L. measured by two experimental methods on mice [J]. *Acta Pharm*, **54**(2): 157-162.
- Chen CZ, Liu SW, Zhao WF. 2005. Effects of chronic stress on behavior and body weight of rats[J]. *J Medical Journal of Chinese People's Health*, **17** (3): 129-138.[陈纯姿, 刘少文, 赵巍峰. 2005. 慢性应激对大鼠行为和体重的影响. 中国民康医学杂志, **17**(3): 129-138.]
- Chen YP, Mei YW, Sun SG, Bao M, Yu SC. 2005. Effects of low frequency repetitive tran cranial magnetic stimulation on the behavior and cerebral monoamine neurotransmitter in the rats model of chronically depressive stress [J]. *Chin J Phys Med Rehabi*, **27**(12): 724-727.[陈运平, 梅元武, 孙圣刚, 包 敏, 俞善纯. 2005. 低频重复经颅磁刺激对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响. 中华物理医学与康复杂志, **27**(12): 724-727.]
- Di Matteo V, Di Giovanni G, Di Mascio M, Esposito E. 2000. Effect of acute administration of hypericum perforatum-CO₂ extract on dopamine and serotonin release in the rat central nervous system [J]. *Pharmacopsychiatry*, **33**(1): 14-18.
- Denke A, Schempp H, Weiser D, Elstner EF. 2000. Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L. 5th communication: dopamine-β-hydroxylase -product quantification by HPLC and inhibition by hypericins and flavonoids[J]. *Arzneimittel-Forschung*, **50**(5): 415-9.
- Fan FL, Yue YF. 2005. Effects of gestational psychological stress on the offspring[J]. *Foreign Med Sci (Section of Maternal and Child Health)*, **16**(1): 21-23.[范粉灵, 岳亚飞. 2005. 孕期心理应激对其子代的影响. 国外医学-妇幼保健分册, **16**(1): 21-23.]
- Guo J, Gao Y, Zhu LQ, Wang SR, Wang YY. 2005. Effect of Xinpikaiyu formula on central monoamine neurotransmitters in rat model of depression [J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, **28**(3): 55-57.[郭 静, 高 颖, 朱陵群, 王硕仁, 王永炎. 2005. 醒脾开郁方对抑郁症大鼠模型的中枢单胺类递质的影响. 北京中医药大学学报, **28**(3): 55-57.]
- Gronli J, Murison R, Bjorvatn B, Sorensen E, Portas CM, Ursin R. 2004. Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats[J]. *Behavioural Brain Research*, **150**(1-2): 139-147.
- Helgason CM, Frank JL, Johnson DR, Frank MG, Hendricks SE. 2000. The effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on NK cell activity in vitro[J]. *Immunopharmacology*, **46**(3): 247-51.
- Harro J, Tonissaar M, Eller M, Kask A, Oreland L. 2001. Chronic variable stress and partial 5-HT denervation by parachloroamphetamine treatment in the rat: effects on behavior and monoamine neurochemistry[J]. *Brain Res*, **899**(1-2): 227-239.
- Jin GL, Zhou DF, Su J. 1999. The effect of electro-acupuncture on chronic stress-induced depression rat brain's monoamine neurotransmitters [J]. *Chin J Psychiatry*, **32**(4): 220-222.[金光亮, 周东丰, 苏 晶. 1999. 电针对慢性应激抑郁模型脑单胺类神经递质的影响. 中华精神科杂志, **32**(4): 220-222.]
- Kan HW, Ming L, Zheng LF, Yin YY. 2005. Effect of BCPT on behavior and body weight in chronic unpredictable mild stress rats[J]. *Journal of Anhui Health Vocational & Technical College*, **4**(2): 55-57.[阚红卫, 明亮, 郑丽芳, 尹艳艳. 2005. BCPT 对慢性应激抑郁大鼠行为及体重的影响. 安徽卫生职业技术学院学报, **4**(2): 55-57.]
- Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. 1981. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: Implications for a model of depression[J]. *J Neurosci Biobehav Rev*, **5**(2): 247-251.
- Lordi B, Patin V, Protais P, Mellier D, Caston J. 2000. Chronic stress in pregnant rats: Effects on growth rate, anxiety and memory capabilities of the offspring[J]. *Int J Psychophysiol*, **37**(2): 195-205.
- Lin YC, Hsieh MT, Chen CF, Cheng HY, Peng WH. 2003. Anxiolytic effect of ting-chih-wan in mouse behavior models of anxiety[J]. *Am J Chin. Med*, **31**(1): 47-59.
- Li ZP, Zhao D, Ren LM, Zhu ZN. 2003. Preliminary studies on antidepressant effect of flower of *Albizia julibrissin durazz* [J]. *Journal of Hebei Medical University*, **24**(4): 214-216.[李作平, 赵丁, 任雷鸣, 朱忠宁. 2003. 合欢花抗抑郁作用的药理实验研究初探. 河北医科大学学报, **24**(4): 214-216.]
- Liu SL, Zhang ZL, Liu XX, Liu CH, Zhang F, Qin YJ, Qi WP. 2002. Research on testing method for monomine transmitters and metabolite in rat brain tissue [J]. *J Shandong Univ (Health Sci)*, **40**(5): 472-475.[刘师莲, 张兆莲, 刘贤锡, 刘传华, 张 峰, 秦延江, 祁维平. 2002. 大鼠脑组织单胺类递质及其代谢产物的检测方法研究. 山东大学学报(医学版), **40**(5): 472-475.]
- Peng WH, Wu CR, Chen CS, Chen CF, Leu ZC, Hsieh MT. 2004. Anxiolytic effect of berberine on exploratory activity of the mouse in two experimental anxiety models: Interaction with drugs acting at 5-HT receptors [J]. *Life Sci*, **75**(20): 2451-2462.
- Rasenick MM, Chaney KA, Chen JG. 1996. Protein mediated signal transduction as a target of antidepressant and antibipolar drug action: Evidence from model systems[J]. *J Clin Psychiatry*, **57**(Sup): 49-55.
- Rayburn WF, Christensen HD, Gonzalez CL. 2000. Effect of antenatal exposure to Saint John's wort (*Hypericum perforatum*) on neurobehavior of developing mice[J]. *J American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **183**(5): 1225-1231.
- Sloley BD, Urchuk LJ, Ling L, Gu LD, Coutts RT, Pang PK, Shan JJ. 2000. Chemical and pharmacological evaluation of *Hypericum perforatum* extracts[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, **21**(12): 1145-52.
- Shi RX, Wu X, Qin LN, Wang YZ, Jiao S, Tu Y. 2007. Effects of electropuncture of the acupoints of Baihui and Yintang on body weight and HPA axe of depression rat with chronic stress [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, **23**(1): 50-53.[史榕芬, 吴 茜, 秦丽娜, 王远征, 焦 爽, 图 娅. 2007. 电针百会、印堂对慢性应激模型大鼠体重及 HPA 轴影响的研究. 针灸临床杂志, **23**(1): 50-53.]
- Si YC, Sun JN. 2003. Effects of hypericin on behavior and expression of 5-HT and NE in brain of depression rat with chronic stress[J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, **34**(1): 70-73.[司银楚, 孙建宁. 2003. 贯叶连翘提取物对慢性应激抑郁大鼠行为及脑内 5-HT、NE 表达的影响. 中国药科大学学报, **34**(1): 70-73.]
- Tiffany ST, Conklin CA, Shiffman S, Clayton RR. 2004. What can dependence theories tell us about assessing the emergence of tobacco dependence[J]. *Addiction*, **99** Supp.1 (1): 78-86.
- Willner P, Towell A, Sampson D. 1987. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricycles antidepressant[J]. *J Psychopharmacology*, **93**(3): 358-364.
- Yu DS. 2001. The base about biochemistry and anatomization of depression

- [J]. *Sichuan Mental Health*, **14**(1): 60-62.[喻东山. 2001. 抑郁症的生化和解剖基础. 四川精神卫生, **14**(1): 60-62.]
- Xu JH, Cai S, Yv QH, Tao L. 2002. Study on the antidepressant effects of extract of *Hypericum perforatum* L. in mice[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, **18**(5): 29-30.[徐静华, 蔡爽, 于庆海, 陶丽. 2002. 贯叶连翘提取物抗抑郁作用研究. 中药药理与临床, **18**(5):29-30.]
- Zheng L, Liu GQ. 2002. Effect of *Hypericum* extracts on monoamine Oxidase and monoamine neurotransmitters[J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, **33**(2): 138-141.[郑莉, 刘国卿. 2002. 贯叶连翘提取物对单胺氧化酶与单胺递质的影响. 中国药科大学学报, **33**(2): 138-141.]
- Zhao ZY, Wang WX, Guo HZ, Guan ZQ, Zhou DF. 2006. Anti-depressive effect of liquiritin on chronic stress depression in rats [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, **10**(27): 69-72.[赵志宇, 王卫星, 郭洪祝, 管振全, 周东丰. 2006. 甘草苷对慢性应激抑郁模型大鼠的抗抑郁作用. 中国临床康复, **10**(27): 69-72.]
- Zhang F, Li FZ. 2006. The effect of *Albizia julibrissin* Durazz and chronic stress on growths and brain monoamine neurotransmitters in rates[J]. *Zool Res*, **27**(6): 621-625.[张峰, 李法曾. 2006. 合欢花对慢性应激大鼠生长和脑单胺类神经递质含量的影响. 动物学研究, **27**(6): 621-625.]

本刊编委郑永唐研究员简介



郑永唐研究员

郑永唐, 1962年生, 男, 博士, 研究员, 博士生导师。1983年毕业于江西医学院获医学学士学位, 分配至赣南医学院微生物学教研室任助教。1989年在中国科学院昆明动物研究所获免疫学硕士学位, 1997年获理学博士学位。1991年起历任中国科学院昆明动物研究所助理研究员、副研究员、研究员、博士生导师。1996年获日本学术振兴会特别资助赴日本北海道大学和群馬大学进行HIV合作研究。1999—2005年先后3次在香港中文大学医学院生理系合作开展TCS抗病毒机制研究一年多。现为中国科学院昆明动物研究所动物模型与人类疾病机理重点实验室副主任、分子免疫药理学实验室主任, 中国科学院昆明生物安全三级实验室(BSL-3和ABSL-3实验室)主任、中国科学院西南基地抗病毒天然药物联合实验室副主任、中国科学院昆明动物研究所—香港中文大学生物资源与疾病分子机理联合实验室副主任。现兼任中国免疫学会理事、中国毒理学学会理事、云南省免疫学会理事长、云南省微生物学会副理事长、云南省细胞生物学会副理事长、云南省性病艾滋病防治协会理事、云南省动物学会理事、云南省生物医学伦理审查委员会委员、《病毒学报》、《动物学研究》、《中国天然药物》和《皮肤病与性病》等杂志编委、中国科学院昆明动物研究所学术委员会和学位委员会委员。1996年首批入选中国科学院“西部之光”人才。2001年被云南省人民政府授予“云南省中青年学术和技术学科带头人”称号。2004年获云南省有突出贡献的优秀专业技术人才。

长期从事免疫学、病毒学和抗HIV药物等研究, 尤其在抗HIV药物、AIDS灵长类动物模型、病毒限制因子等研究方面积累了丰富的经验, 取得了公认的成绩。目前主持和参与了包括国家“973”、“863”、国家自然科学基金和云南省攻关项目在内的国家、科学院和云南省的科研项目十余项。建立了较完整从分子、细胞到整体动物的HIV研究方法和模型。与国内22个省、市、自治区70多家单位和俄罗斯、印度等4家国外机构开展了抗HIV药物、疫苗和AIDS灵长类动物模型的合作研究。筛选和研究了数千种化合物的抗HIV活性, 发现了酒花查尔酮、炭球菌素、伪黄芩甙、五味子素和Flazinamide等一系列化合物具有极显著的抗HIV-1活性。系统地研究了天花粉蛋白(TCS)、NOF、Flazin等化合物抗HIV活性的作用机制和构效关系。完成了6个抗HIV新药的临床前药效评价, 其中“重组天花粉蛋白突变体”和“西夫韦肽”已获得SFDA的“药物临床批件”。该实验室已成为我国抗HIV药物研究的最主要基地之一。

通过研究HIV-1限制因子TRIM5 α 基因的分子进化及其与HIV-1感染关系, 发现TRIM5 α 基因在进化中存在正选择作用。发现了平顶猴中存在着与鹰猴一样的TRIM5 α /CypA融合基因现象, 但基因融合模式和表达剪切方式与鹰猴不同。因此, 推测该融合基因与其感染HIV-1的特性具有重要的关系。建立了SIVmac239和SHIV感染中国产猕猴的AIDS灵长类动物模型, 为抗HIV-1药物、疫苗和发病机制奠定了基础。建立了云南省HIV毒种库, 收集了近千人份的HIV-1感染者PBMC、血浆、DNA、HIV临床分离毒株。

在AIDS, FEBS Lett, Antiviral Res, Biochem Biophys Res Commun等国内外学术刊物发表110多篇论文(其中SCI收录论文63篇), 参编专著6部。获国家发明专利授权14项, 合作申请国际发明专利1项, 申请国家发明专利14项。“猴艾滋病的诊断和国产猴群感染状况的调查”获云南省科技进步奖三等奖1项(排名第4), “核糖体失活蛋白抗艾滋病病毒活性及构效关系的研究”获云南省自然科学奖二等奖1项(排名第1)。已培养毕业博士生7人, 硕士生5人。

目前研究方向是建立抗HIV药物研发的关键技术, 充分利用西南动植物丰富的生物资源, 重点筛选和研究天然来源的抗HIV天然化合物和天然药物, 对抗HIV先导化合物进行构效关系的研究, 研发具有我国自主知识产权的抗艾滋病新药; 建立AIDS灵长类动物模型, 进行艾滋病发病机制、药物及疫苗的评价研究, 为艾滋病的防治提出新思路和新方法; 治疗性基因修饰树突状细胞艾滋病疫苗的研究; 建立云南省HIV毒种库, 开展HIV分子流行病学、耐药性、共感染等研究; 研究天然免疫分子TRIM5 α 在限制HIV感染中的作用机制。