

文章编号:1000-5404(2012)19-1977-04

论著

瑞波西汀抗抑郁作用的非转运体抑制机制研究

胡小娅,李娜,费慧芝,王涵,文威,周岐新 (400016 重庆,重庆医科大学药理学教研室)

[摘要] **目的** 探讨瑞波西汀抗大鼠抑郁作用与改善氧化应激平衡、HPA轴功能及脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)表达的关系。**方法** 60只雄性SD大鼠,随机分为对照组(NG)、模型组(MG)、灌胃给予瑞波西汀[0.7 mg/(kg·d)]正常组(RNG)和灌胃给予瑞波西汀[0.7 mg/(kg·d)]模型组(RMG)。采用孤养结合慢性轻度不可预见刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)方法建立大鼠抑郁模型。以高架迷宫法、生物化学方法、放射免疫法、免疫组化染色法和RT-PCR评价大鼠抑郁行为,检测皮质丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性,血清皮质酮(corticosterone, CORT)和海马BDNF水平,以及下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)mRNA表达。**结果** 与NG组相比, MG组大鼠进入开臂次数和向下探究的次数明显减少($P < 0.01$),在开臂停留时间明显减少($P < 0.05$),而在闭臂停留的时间明显升高($P < 0.05$),皮质MDA含量明显升高($P < 0.05$),SOD和CAT活性显著下降($P < 0.05$),血清CORT浓度增加($P < 0.05$),海马BDNF mRNA表达和蛋白表达明显降低($P < 0.01$),下丘脑CRF mRNA表达显著增加($P < 0.01$)。瑞波西汀给予明显阻遏CUMS诱导的上述变化,但对正常组大鼠无显著影响。**结论** 瑞波西汀的抗抑郁作用可能涉及其逆转机体氧化/抗氧化应激系统失衡,改善HPA轴功能,增加海马BDNF表达。

[关键词] 瑞波西汀;慢性轻度不可预见刺激;抗抑郁;氧化应激;HPA轴;脑源性神经营养因子

[中图分类号] R749.405; R965; R971.43

[文献标志码] A

Anti-depressive effect of reboxetine on non-transporter inhibition in rats

Hu Xiaoya, Li Na, Fei Huizhi, Wang Han, Wen Wei, Zhou Qixin (Department of Pharmacology, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] **Objective** To study the relation of reboxetine's anti-depression effect with oxidative stress balance, HPA axis function and brain derived neurotrophic factor (BDNF) expression. **Methods** Sixty male SD rats were randomly divided into normal control group (NG), model group (MG), reboxetine-treated normal group (RNG), and reboxetine-treated model group (RMG). Reboxetine of 0.7 mg/(kg·d) was administered to RNG and RMG rats through intragastric gavage. A rat depressive model was induced by chronic unpredictable mild stress (CUMS). Depressive behaviors of rats, level of MDA and activities of SOD and catalase (CAT) in cortex, serum corticosterone (CORT) and hippocampus BDNF level, mRNA expressions of hippocampus BDNF and hypothalamus corticotropin releasing factor (CRF), were measured by elevated plus maze (EPM), biochemistry, radioimmunity, immunohistochemical staining, and RT-PCR, respectively. **Results** The frequency for MG rats to enter the open arms and to explore downward significantly decreased, whereas the time for MG rats to stay in open arms was significantly shorten but the time to stay in close arms was significantly prolonged, compared with NG rats ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The levels of MDA and CORT and CRF mRNA expression significantly increased, but the activities of SOD and CAT and BDNF mRNA and protein expressions significantly decreased in MG rats, compared with NG ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Reboxetine treatment effectively prevented CUMS-induced the changes above in RMG rats, but failed to influence on RNG rats. **Conclusion** The anti-depression effect of reboxetine can improve the depressive behaviors of rats and up-regulate the BDNF expression in hippocampus by reversing the oxidative stress and anti-oxidative stress imbalance and improving the HPA axis function.

[Key words] reboxetine; chronic unpredictable mild stress; depression; oxidative stress; HPA axis; brain-derived neurotrophic factor

Corresponding author: Zhou Qixin, Tel: 86-23-68485038, E-mail: cqzhouqx@yahoo.com.cn

[通信作者] 周岐新, 电话: (023)68485038, E-mail: cqzhouqx@yahoo.com.cn

抑郁症是一种心境障碍性精神疾病,由于其高发病率和死亡率,已经成为危害人类健康的最严重十大疾病之一,在中高收入国家抑郁症患病率高达16.2%^[1]。然而抑郁症确切的发病机制至今未完全明了。因此,研究抑郁症发病机制,寻找治疗抑郁症药物新靶点具有重要意义。近年研究显示,机体氧化应激/抗氧化应激系统失衡,下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴功能失调,脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)表达下调等可能与抑郁症的发病、病情和病程密切相关^[2-4]。目前临床用于治疗抑郁症的药物主要包括三环类抗抑郁药、5-HT重摄取抑制剂、去甲肾上腺素重摄取抑制剂和单胺氧化酶抑制剂等。瑞波西汀是选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂^[5],与其他临床使用的抗抑郁药一样,其给药与充分发挥抗抑郁疗效时间存在较长的时间延迟,这一现象很难用该药抑制去甲肾上腺素转运体,提升神经突触间隙内去甲肾上腺素水平来解释。为此,本研究通过建立慢性轻度不可预见刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)大鼠抑郁模型,同时给予瑞波西汀干预,观察模型大鼠抑郁行为改变与机体氧化/抗氧化应激系统平衡、HPA轴功能及BDNF表达变化的关系,希望对瑞波西汀的抗抑郁作用有新的实验室发现。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 清洁级雄性SD大鼠60只,体质量180~220g,由重庆医科大学实验动物中心提供,医学动物许可证号:SCXK(渝)2007-0001。

1.1.2 主要试剂与仪器 甲磺酸瑞波西汀(重庆药友制药有限公司,原料药,纯度>98%);SOD测定试剂盒、MDA测定试剂盒、CAT测定试剂盒(南京建成生物研究所,A001、A003、A007);PCR引物(上海鼎安生物技术有限公司);RNA store组织保存液、Trizol总RNA提取试剂、TIANScript cRNA第1链合成试剂盒、2×Taq PCR MasterMix试剂盒(Tiangen公司,J8414、DP405、KP104、KT201);PCR仪(PTC200型,Bio-Rad公司)。

1.1.3 药物配制 称取适量甲磺酸瑞波西汀,以5g/L CMC-Na溶液配制成0.1g/L混悬液,4℃保存。

1.2 方法

1.2.1 分组与给药 雄性SD大鼠60只,自由摄食饮水,室温(20±3)℃,正常光照节律为8:00-20:00,安静通风的实验环境适应3d后,采用开场试验对大鼠进行初步筛选,使之在分组前所有实验动物行为学特征基本一致。然后,按魏伟等^[6]的方法将实验动物随机分为正常对照组(NG)、模型组(MG)、瑞波西汀处理的模型组(RMG)和正常组(RNG)。每组15只,NG组和RNG组5只/笼,正常对照组大鼠自由摄食饮水,正常光照节律,MG组和RMG组采取孤养结合CUMS方式建模。每天上午刺激前1h(9:00)灌胃,瑞波西汀给予剂量为0.7mg/(kg·d),MG组和NG组给予等体积5g/L CMC-Na溶剂。

1.2.2 孤养结合CUMS方式制备动物模型 参照 Willner

等^[7]的方法并加以改进,制作实验性抑郁动物模型。NG组和RNG组自然光照、自由饮食、不给刺激。RMG组与MG组大鼠连续接受28d 10种类型刺激:24h禁食,24h禁水,通宵照明,间歇照明(光/暗周期为2h/2h,时间20:00-8:00),潮湿垫料18h,倾斜鼠笼45° 24h,4℃冰水游泳5min,45℃热水浴5min,夹尾1min,高速水平振荡3min;方法是28d内每天随机安排给予1种刺激,每种刺激出现2~3次,同种刺激不连续出现,使动物不能预知。第29天,进行高架十字迷宫实验(elevated plus-Maze, EPM)。

1.2.3 高架十字迷宫实验 采用国际通用方法制作,由1个50cm的不锈钢底座,2个相对的开放臂(50cm×10cm)和2个相对的封闭臂(50cm×10cm×40cm)及1个连接4只臂的中央平台(10cm×10cm)构成。闭臂使用1cm的有机玻璃封闭,4个臂的底板及中央平台涂成黑色,其余部位均无色透明。实验室内光线以1.5m距离内能区分大鼠细微活动的最低亮度为准。测试箱放置于实验室一角,周围2m高均布以黑色单调背景。迷宫测试前先将每只大鼠单独放入塑料盒中自由活动,5min后迅速移至EPM中央平台处,使大鼠头部正对其中1个开放臂,释放后即开始记录:进入开放臂次数、进入开放臂时间、进入封闭臂次数、进入封闭臂时间、中央停留时间、向下探究次数及封闭臂后肢直立次数,每只大鼠测试时间为5min。

1.2.4 皮质MDA含量和SOD、CAT活性测定 建模完成后,每组取6只大鼠,断头后,分离大脑皮质放入EP管内,-80℃保存。MDA含量和SOD及CAT活性测定按试剂盒说明书规范进行。

1.2.5 血清皮质酮(corticosterone, CORT)含量测定 造模结束后,进行地塞米松实验。每组随机选取8只大鼠,午夜24:00时,其中4只大鼠腹腔注射地塞米松注射液(1.42mg/kg),另4只注射等量5%葡萄糖注射液。次日清晨,用乙醚麻醉大鼠,眼眶取血,静置30min后用台式离心机(TGL-16C)3000r/min离心10min,分离血清,-80℃保存。按试剂盒说明书操作,放射免疫分析法测定血清CORT含量。

1.2.6 海马BDNF表达测定 造模结束,各组随机选取3只大鼠,以4%多聚甲醛进行在体固定后,断头取脑,剥离双侧海马,4%多聚甲醛浸泡过夜,脑组织冠状切片,厚约4μm。免疫组化染色检测海马BDNF表达。每张切片在10×20倍下取3个视野,用CM-2000B型生物医学图像分析系统进行扫描分析,测定染色阳性面积(μm²)和总的灰度值。

1.2.7 海马BDNF和下丘脑CRF mRNA表达测定 造模完成后,每组取3只大鼠,用4%水合氯醛麻醉后,断头取脑,分离海马和下丘脑,置于装有RNA store组织保存液(每100毫克组织加1ml RNA store)的EP管,立即置于液氮中冻存。引物序列及扩增片段大小见表1。

表1 大鼠BDNF、CRF和β-actin的引物序列和扩增片段大小

基因	引物序列	扩增片段大小(bp)
BDNF	正义链:5'-CGCAGTGACAGCGGTTGAGA-3'	208
	反义链:5'-CCACCTTGGCGATTACAGAA-3'	
CRF	正义链:5'-CTGCCAAGGGAGGAGAAGAG-3'	205
	反义链:5'-GGATCAGAATCGGCTGAGGTT-3'	
β-actin	正义链:5'-TCTTCCAGCCTTCCTCCTG-3'	97
	反义链:5'-AGGCTTTACGGATGTCAACG-3'	

表2 各组大鼠高架十字迷宫实验结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	5 min 内进入 开臂次数	5 min 内进入 闭臂次数	在开臂停留 时间(min)	在闭臂停留 时间(min)	中央停留时间(s)	向下探究次数	直立次数
NG	15	4.6±0.7	5.2±3.0	2.9±1.2	2.1±1.1	3.9±2.0	11.9±5.3	10.2±5.0
MG	14	2.5±0.4 ^a	5.7±2.3	1.5±1.0 ^b	3.5±1.0 ^b	2.4±1.0	2.6±1.7 ^a	7.0±3.5
RMG	13	6.3±0.5 ^c	5.0±1.6	2.2±0.6 ^d	2.8±0.6 ^d	2.9±1.0	6.8±3.7 ^c	6.7±2.4
RNG	14	4.9±0.5	5.7±1.4	2.5±0.7	2.4±0.7	5.5±2.9	11.6±4.8	10.6±3.1

a: $P < 0.01$, b: $P < 0.05$, 与 NG 组比较; c: $P < 0.01$, d: $P < 0.05$, 与 MG 组比较

以 Trizol 法按试剂盒说明书提取海马和下丘脑样本总 RNA; 取 1 μg 总 RNA, 用 TIANScript cDNA 第 1 链合成试剂盒逆转录合成 cDNA, 反应条件: 42 $^{\circ}\text{C}$ 30 min \rightarrow 99 $^{\circ}\text{C}$ 5 min \rightarrow 4 $^{\circ}\text{C}$ 5 min 短时离心后 -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。PCR 扩增分别采用 BDNF、CRF 和 β -actin 引物, 扩增条件: 94 $^{\circ}\text{C}$ 5 min 解链 \rightarrow 94 $^{\circ}\text{C}$ 30 s 变性 \rightarrow 60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s 退火 \rightarrow 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 1 min \rightarrow 扩增循环 BDNF 32 次, CRF 31 次, β -actin 28 次 \rightarrow 72 $^{\circ}\text{C}$ 充分延伸 5 min。取 15 μl RT-PCR 产物, 经 2% 琼脂糖凝胶电泳, EB 染色, 凝胶数字扫描成像系统照相并测定条带积分光密度, 以待检基因条带与内参条带光密度比值作为目的基因的相对表达量。

1.3 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 组间比较用单因素方差分析。

2 结果

2.1 瑞波西汀对 CUMS 致大鼠抑郁行为的影响

高架十字迷宫实验显示, MG 组大鼠进入开臂次数和向下探究的次数明显少于 NG 组 ($P < 0.01$), MG 组大鼠在开臂停留时间明显低于 NG 组大鼠 ($P < 0.05$), 而在闭臂停留的时间明显高于 NG 组 ($P < 0.05$), 提示 CUMS 导致大鼠出现抑郁行为。瑞波西汀给予明显改善大鼠抑郁行为 (RMG 组); 瑞波西汀给予对未接受 CUMS 刺激大鼠行为无明显影响 (RNG 组), 见表 2。

2.2 瑞波西汀对大鼠皮质 MDA 含量和 SOD 及 CAT 活性的影响

与 NG 组比, MG 组大鼠皮层 MDA 水平明显升高 ($P < 0.05$), SOD、CAT 活性下降 ($P < 0.05$); 瑞波西汀预处理能逆转这种变化; 瑞波西汀预处理对正常大鼠皮层 MDA 水平以及 SOD、CAT 活力均无明显影响 (表 3)。

表3 各组皮质 MDA 含量与 SOD、CAT 活力比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)	CAT (U/mg)
NG 组	25.88 ± 6.44	138.86 ± 47.70	83.64 ± 29.84
MG 组	57.88 ± 25.96 ^a	95.04 ± 21.90 ^a	38.45 ± 10.88 ^a
RMG 组	32.51 ± 9.67 ^b	161.13 ± 32.08 ^b	77.94 ± 30.10 ^b
RNG 组	31.05 ± 5.74	175.63 ± 66.72	83.71 ± 22.18

a: $P < 0.05$, 与 NG 组比较; b: $P < 0.05$, 与 MG 组比较

2.3 瑞波西汀对大鼠血清皮质酮含量的影响

注射葡萄糖的大鼠, MG 组 CORT 含量明显高于其他 3 组, 而 NG 组、RNG 组与 RMG 组间无明显差异。提示 CUMS 可致 CORT 分泌显著增加。注射地塞米松的大鼠, 各组 CORT 分泌均被抑制, 地塞米松抑制实验各组无差异 (表 4)。

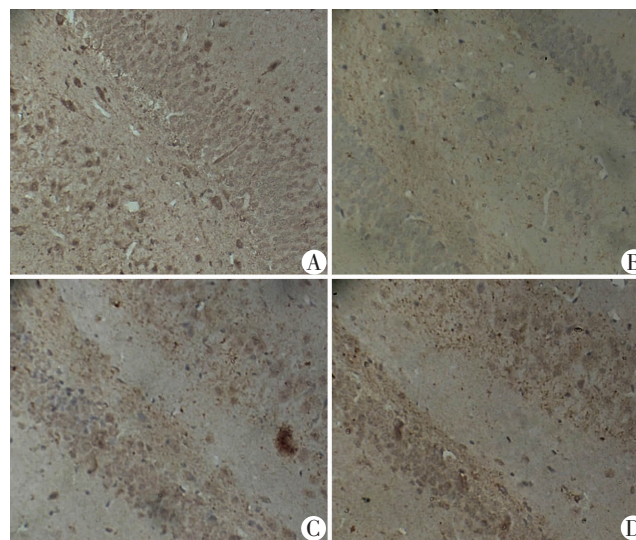
表4 地塞米松给予对各组大鼠皮质酮分泌的影响 ($n=4, \bar{x} \pm s$)

组别	注射葡萄糖(g/L)	注射地塞米松(g/L)	抑制率(%)
NG 组	214.84 ± 20.72	210.44 ± 36.84	2.05
MG 组	244.38 ± 10.10 ^a	213.81 ± 25.35	12.51
RMG 组	206.07 ± 30.75 ^b	196.59 ± 16.35	4.00
RNG 组	207.55 ± 13.27	198.90 ± 8.65	4.17

a: $P < 0.05$, 与 NG 组比较; b: $P < 0.05$, 与 MG 组比较

2.4 瑞波西汀对大鼠海马 BDNF 蛋白表达的影响

免疫组织化学染色显示, 与 NG 组相比, MG 组大鼠海马 BDNF 阳性表达减弱, 阳性面积明显减少 ($P < 0.01$), 平均光密度值降低 ($P < 0.01$); 瑞波西汀处理能显著阻遏 CUMS 所致 BDNF 表达降低, 但对正常大鼠海马 BDNF 表达无明显影响 (图 1, 表 5)。



A: NG 组; B: MG 组; C: RMG 组; D: RNG 组

图1 免疫组化染色观察各组大鼠海马 BDNF 的表达 (S-P $\times 400$)

表5 各组大鼠海马 BDNF 表达 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	阳性染色面积(μm^2)	平均光密度值
NG 组	164.48 ± 77.78	817.36 ± 206.84
MG 组	56.53 ± 23.62 ^a	207.65 ± 78.59 ^a
RMG 组	165.95 ± 18.68 ^b	660.65 ± 254.19 ^b
RNG 组	187.27 ± 93.85	587.73 ± 112.30

a: $P < 0.01$, 与 NG 组比较; b: $P < 0.01$, 与 MG 组比较

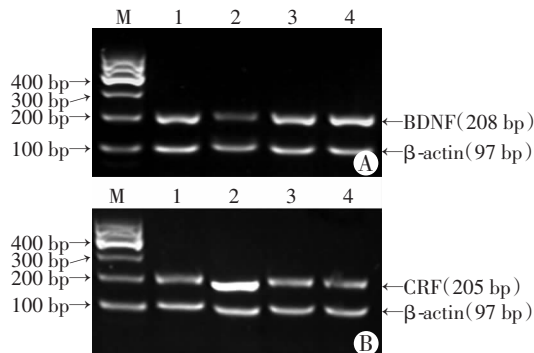
2.5 瑞波西汀对海马 BDNF 与下丘脑 CRF mRNA 表达影响

与 NG 组相比, MG 组大鼠海马 BDNF mRNA 表达明显降低 ($P < 0.01$), 下丘脑 CRF mRNA 表达明显升高 ($P < 0.01$), 瑞波西汀预处理对正常大鼠 BDNF mRNA 和 CRF mRNA 表达无明显影响 (表 6, 图 2)。

表6 各组大鼠海马BDNF和下丘脑CRF mRNA表达($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	BDNF	CRF
NG组	0.74 ± 0.04	0.55 ± 0.03
MG组	0.21 ± 0.02 ^a	0.86 ± 0.03 ^a
RMG组	0.65 ± 0.08 ^b	0.54 ± 0.04 ^b
RNG组	0.68 ± 0.05	0.61 ± 0.04

a: $P < 0.01$, 与 NG 组比较; b: $P < 0.01$, 与 MG 组比较



M: 标准; 1: NG 组; 2: MG 组; 3: RMG 组; 4: RNG 组

图2 RT-PCR 检测各组大鼠海马 BDNF(A) 和下丘脑 CRF(B) mRNA 表达

3 讨论

CUMS 动物模型不仅模拟了人类抑郁的核心症状——忧虑和快感缺失,同时也模拟了其他重型抑郁的临床表现,如活动和社交能力下降等,因而成为目前广泛采用的实验研究模型^[8]。为此,本实验选用 CUMS 大鼠抑郁模型,研究瑞波西汀抗抑郁作用的非转运体抑制机制,包括对机体氧化/抗氧化应激平衡、HPA 轴功能和海马 BDNF 表达的影响。

本研究结果显示,CUMS 导致大鼠出现明显抑郁行为。表现为在高架迷宫实验中,大鼠进入开臂次数明显减少,在开臂停留时间明显缩短,而在闭臂中停留时间显著延长。瑞波西汀给予可显著改善 CUMS 所致大鼠在高架迷宫实验中出现的焦虑抑郁行为。

本研究结果还显示,与正常对照组相比,CUMS 抑郁模型大鼠皮质 MDA 含量明显升高,SOD 和 CAT 活力明显减弱;与此同时,模型大鼠下丘脑 CRF 表达和血中 CORT 浓度明显增加,海马 BDNF 表达明显降低。结果提示,CUMS 诱导的抑郁模型可能与其导致脑组织氧化/抗氧化应激系统失衡,进而引起 HPA 轴功能失调和神经细胞下调 BDNF 表达有关。有研究报道临床重型抑郁患者体内存在明显氧化应激反应增强,血中 BDNF 水平降低等现象^[9-10],传统抗抑郁药短期治疗并不明显改变抑郁患者的氧化应激状态^[11]。这可能是为什么抗抑郁药物给予与充分显效存在时间差的原因之一。下丘脑 CRF 表达增强、血中 CORT 水平增加和地塞米松对 HPA 轴负反馈调节失控与神经元退行性变疾病、学习记忆损伤和情感障碍密切相关^[12]。BDNF 是神经营养素家族(neurotrophins, NTs)的成员之一,在包括抑郁症在内的多种神经精神疾病中其表达水平降低,而 BDNF 水平升高与临床症状改

善密切相关^[13]。本研究结果显示,瑞波西汀给予不仅显著阻遏 CUMS 抑郁大鼠皮层 MDA 升高及 SOD 和 CAT 活性降低,而且阻遏其下丘脑 CRF 表达和 CORT 释放,增加海马 BDNF 水平。提示该药的抗抑郁作用机制并非仅仅是单胺转运体抑制。事实上,我们前期工作发现,瑞波西汀给予明显促进了抑郁症大鼠海马和脑桥 5-HT 转运体和去甲肾上腺素转运体的表达^[14]。

参考文献:

- [1] Trew J L. Exploring the roles of approach and avoidance in depression: an integrative model[J]. *Clin Psychol Rev*, 2011, 31(7): 1156-1168.
- [2] Herken H, Gurel A, Selek S, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment[J]. *Arch Med Res*, 2007, 38(2): 247-252.
- [3] Kolber B J, Boyle M P, Wiczorek L, et al. Transient early-life fore-brain corticotropin-releasing hormone elevation causes long-lasting anxiogenic and despair-like changes in mice[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(7): 2571-2581.
- [4] 曾妍, 杨健, 况利. 伴抑郁症状的慢性丙型肝炎患者的血清 BDNF 表达与生存质量的相关性分析[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(21): 2274-2277.
- [5] Benson N, Snelder N, Ploeger B, et al. Estimation of binding rate constants using a simultaneous mixed-effects method: application to monoamine transporter reuptake inhibitor reboxetine[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(2): 389-398.
- [6] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 63-66.
- [7] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1987, 93(3): 358-364.
- [8] Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997, 134(4): 319-329.
- [9] Bilici M, Efe H, Koroglu A, et al. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments[J]. *J Affect Disord*, 2001, 64(1): 43-51.
- [10] Cattaneo A, Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, et al. Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(1): 103-108.
- [11] Sarandol A, Sarandol E, Eker S S, et al. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2007, 22(2): 67-73.
- [12] Ivy A S, Rex C S, Chen Y, et al. Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(39): 13005-13015.
- [13] Hunsberger J, Astin D R, Henter I D, et al. The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2009, 11(3): 333-348.
- [14] 李娜, 王涵, 文威, 等. 改善氧化/抗氧化应激平衡及 NET 和 5-HTT 表达与瑞波西汀抗抑郁作用有关[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(9): 1295-1299.

(收稿:2012-03-27;修回:2012-05-21)

(编辑 张 维)