

益肾养心安神片对应激模型大鼠学习记忆的改善作用研究

王晓晴¹, 王明烨², 崔雯雯^{3,4}, 张秋艳^{3,4}, 王宏涛^{4,5}, 赵韶华^{1,6*}

1. 承德医学院中药研究所, 河北 承德 067000

2. 河北中医药大学 中西医结合学院, 河北 石家庄 050200

3. 河北以岭医药研究院有限公司, 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病), 河北 石家庄 050035

4. 石家庄以岭药业股份有限公司, 络病理论创新转化全国重点实验室, 河北 石家庄 050035

5. 河北以岭医院, 国家中医药管理局高水平中医药重点学科—中医络病学, 河北 石家庄 050035

6. 石家庄以岭药业股份有限公司, 河北 石家庄 050035

摘要: 目的 探究益肾养心安神片(YYA)通过对应激大鼠下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴调控进而改善学习记忆能力的作用。方法 SPF级SD大鼠随机分别为对照组、模型组、艾司唑仑片(ES, 阳性对照, 0.6 mg·kg⁻¹)、安神补脑液(AS, 阳性对照, 2 mL·kg⁻¹)和YYA高、中、低剂量(7.2、3.6、1.8 g·kg⁻¹)组, 采用咖啡因和环磷酸腺苷同时联合水环境法制作大鼠应激模型, 造模成功后ig给药, 每天1次, 连续给药28 d。实验结束后采用Morris水迷宫分析学习记忆能力的变化; HE染色观察海马区病理形态学改变; 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法和免疫组化法检测海马区血管活性肠肽(VIP)和神经生长因子(NGF)的表达; ELISA法检测脑组织超氧化物歧化酶(SOD)活力的变化、血清促肾上腺皮质激素(ACTH)、肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和肾上腺皮质激素(ACH)以及脑组织中5-羟色胺(5-HT)含量。结果 与模型组比较, 各给药组大鼠穿越平台和在目标象限探索的时间明显增加, 其中ES组 and YYA中、高剂量组尤为显著($P < 0.05$); 海马区神经元病变程度明显改善; 海马区神经元胞浆内NGF和VIP染色明显增强, NGF和VIP mRNA表达水平显著升高($P < 0.05, 0.01$); ES组、YYA中、高剂量组SOD水平显著升高($P < 0.01$); 各给药组血清中ACTH和CRH水平均显著降低($P < 0.05, 0.01$), AS组、YYA高剂量组ACH水平显著降低($P < 0.05$); AS组、ES组、YYA高剂量组5-HT水平显著升高($P < 0.05, 0.01$)。结论 YYA可以通过抑制HPA通路, 降低脑组织氧化应激水平, 从而改善海马组织损伤, 营养保护神经, 进而增强应激大鼠的学习记忆能力。

关键词: 益肾养心安神片; 慢性应激; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 海马; 学习记忆

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)02-0331-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.02.013

Pharmacological mechanism of YishenYangxin Anshen Tablets on learning and memory in stress rats

WANG Xiaoqing¹, WANG Mingye², CUI Wenwen^{3,4}, ZHANG Qiuyan^{3,4}, WANG Hongtao^{4,5}, ZHAO Shaohua^{1,6}

1. Chinese Medicine Research Institute, Chengde Medical University, Chengde 067000, China

2. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

3. Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Key Laboratory of State Administration of TCM (Cardio-Cerebral Vessel Collateral Disease), Shijiazhuang 050035, China

4. Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., National Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory, Shijiazhuang 050035, China

5. Hebei Yiling Hospital, High-level TCM Key Disciplines of National Administration of Traditional Chinese Medicine—Luobing Theory, Shijiazhuang 050035, China

6. Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China

Abstract: Objective To explore the pharmacological mechanism of Yishen Yangxin Anshen (YYA) Tablets by axial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal pathway on the model of stress rats. **Methods** SPF grade SD rats were randomly divided into

收稿日期: 2023-10-28

基金项目: 河北省高层次人才资助项目(E2020100001)

第一作者: 王晓晴, 女, 承德医学院在读硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: wang62105603@126.com

*通信作者: 赵韶华, 男, 院士, 正高级工程师, 研究方向为药理学。E-mail: zhaoshao-hua@yiling.cn

control group, model group, Eszolam tablets (ES, positive control, $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), Anshen Bu Nao Ye (AS, positive control, $2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$), and YYA high, medium, and low dose (YYA 7.2, 3.6, $1.8 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) groups. The model of stress rats was made by intraperitoneal injecting cyclophosphamide and caffeine and water environment. After successful modeling, ig administration was administered once a day for 28 consecutive days. Morris Water Maze was used to detect learning memory ability. HE staining was used to observe the pathological changes in the hippocampus. Immunohistochemistry and RT-PCR were applied to detect the expression of nerve growth factor (NGF) and vasoactive intestinal peptide (VIP) in the hippocampus. ELISA was used to detect the level of serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH), adrenocorticoid-releasing hormone (CRH), adrenal corticoid hormone (ACH), and superoxide dismutase (SOD), 5-hydroxytryptamine (5-HT) content in the brain tissue. **Results** Compared with the model group, the time for rats to cross the platform and explore in the target quadrant significantly increased in each treatment group, with the ES group and YYA medium and high dose groups being particularly significant ($P < 0.05$). The degree of neuronal damage in the hippocampus has significantly improved. The staining of NGF and VIP in the cytoplasm of hippocampal neurons was significantly enhanced, and the expression levels of NGF and VIP mRNA were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). The SOD levels in the ES group, YYA medium and high-dose groups significantly increased ($P < 0.01$). The levels of ACTH and CRH in the serum of each treatment group were significantly reduced ($P < 0.05, 0.01$), while the levels of ACH in the AS group and YYA high-dose group were significantly reduced ($P < 0.05$). The levels of 5-HT were significantly increased in the AS group, ES group, and YYA high-dose group ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** YYA can reduce the oxidative stress level of the brain tissue, reduce the hippocampal tissue damage, protect nerves, and enhance the learning and memory ability of the stressed rats by inhibiting the HPA pathway.

Key words: Yishen Yangxin Anshen Tablets; chronic stress; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; hippocampus; learning and memory

在现代社会中,节奏紧张的工作与生活使得人们长期处于慢性压力之中^[1]。当机体无法应对这些压力时,就会出现病理性应激表现,如焦虑、抑郁、失眠,以及学习记忆功能障碍等,严重影响人们的身心健康^[2]。研究表明,慢性应激会严重影响海马依赖的学习记忆能力^[3-4],其病理机制主要与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的功能失调、脑组织氧化应激水平异常以及海马损伤有关^[5]。目前的治疗药物主要以选择性血清再吸收抑制剂(SSRI)类药物为主,其可选择性抑制突触前膜对5-羟色胺(5-HT)的再摄取,促进海马神经的发生,从而修复应激对海马的损伤,改善学习记忆功能,但其副作用也不可忽视^[6]。因此,寻求应激导致学习记忆功能障碍新的有效治疗方法成为国内外的研究热点。

中华通络养生八字经中“养精”和“静神”的理论内涵,对于指导应激导致的学习记忆障碍辨证论治具有重要科学价值。应用中华通络养生八字经理论,基于“元神在脑、识神在心”络病理论^[7],提出了“肾精亏虚、髓海不足、元神失养”是应激导致的学习记忆障碍发病病机,“劳心思虑、心血不足,识神过用”是发病重要因素,以及“益肾健脑、养心安神”是治病之法。益肾养心安神片(YYA)以东汉张仲景的酸枣仁汤和百合知母汤加减化裁而成。该方由炒酸枣仁、制何首乌、桑椹、百合、丹参、灵芝、茯苓、知母等10味中药组成,以制何首乌补肾填精、

酸枣仁补血养心共为君药,共奏精化血、血养神之功;合桑椹固精养血,百合养阴清心,丹参活血通络,“血脉和利,精神乃居”(《灵枢·平人绝谷》);伍以灵芝补益精气,又有精化气、气生神之效,茯苓健脾益精、养后天助先天,知母滋阴润燥、清心安神;同时以合欢花解郁安神、引药入心,菊花引诸药上行至巅顶,发挥引阳入阴、清利头目的作用。诸药合用,既能滋肾填精、养心安神以固元神之本,又可清心安神、解郁除烦以助识神之用。全方针对肾精亏虚、髓海不足、元神失养,劳心思虑、心血不足、识神过用的中医病机特点,主治健忘、失眠、神疲、头晕、心悸、腰膝酸软等诸症^[8]。

YYA改善应激导致的学习记忆功能障碍的作用机制还不明确。本研究拟从HPA通路失调、氧化应激水平的变化、脑组织损伤等方面探讨YYA对咖啡因与环磷酰胺ip同时配合水环境法所致应激大鼠HPA通路轴向调控的药理作用。

1 材料与仪器

1.1 实验仪器

酶标检测仪(BioTeK,型号:Epoch);全自动研磨仪(赛维尔生物,型号:KH-III);自动洗板机(Rayto,型号:RT3100);台式高速冷冻离心机(Heal Force,型号:Neofuge 15R);荧光定量PCR仪(ABI,型号:Stepone plus);超微量分光光度计(Thermo,型号:NanoDrop2000);台式高速冷冻型

微量离心机(DragonLab,型号:D3024R)。

1.2 受试药物与实验试剂

YYA颗粒(石家庄以岭药业股份有限公司,规格:每片0.4 g,批号:B1904001),该药为中药提取物,其成分和纯度已通过超高效液相色谱进行检测^[9];艾司唑仑片(ES,中华药业股份有限公司,批号:20190602);安神补脑液(AS,吉林敖东延边药业股份有限公司,批号:1812224);羧甲基纤维素钠(湖州展望药业有限公司,批号:20180903);水合氯醛(货号:MACKLIN,C10323759);氯化钠注射液(浙江国镜药业有限公司,批号:C19081203);5-羟色胺(5-HT)、超氧化物歧化酶(SOD)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、肾上腺皮质激素释放激素(CRH)(江苏酶免实验公司);肾上腺皮质激素(ACH)(上海科艾博生物公司)。

1.3 实验动物

SPF级SD大鼠120只,雌雄各半,体质量(175±25)g,购自长沙天勤生物技术有限公司,生产许可证号:SCXK(湘)2014-0011,使用许可证号:SYXK(琼)2016-0013。动物饲养于河北省石家庄市以岭药业股份有限公司新药评价中心清洁级动物实验室中,光照12 h,温度22℃,湿度60%。大鼠自由饮水和饮食,适应性喂养7 d后进行实验。动物实验已经单位伦理委员会批准,批准文号:2019003DE。

2 方法

2.1 动物分组和给药方法

取检疫合格的SPF级SD大鼠,按体质量分为7个组,每组14只,雌雄各半。分别为对照组、模型组、ES(阳性对照,0.6 mg·kg⁻¹)、AS(阳性对照,2 mL·kg⁻¹)和YYA高、中、低剂量(YYA 7.2、3.6、1.8 g·kg⁻¹)组。模型组和对照组给予等体积0.5%的羧甲基纤维素钠溶液。

2.2 模型的制备及给药

采用咖啡因和环磷酰胺ip同时联合水环境法干预的复合造模法^[10],共4周。在开始水环境干预前1周,每天定时分别对造模大鼠进行咖啡因60 mg·kg⁻¹和环磷酰胺10 mg·kg⁻¹ ip,对照组ip等量0.9%氯化钠溶液。从第2周开始到第4周结束,每天进行18 h的水环境干预。将对照组置于有铁丝网覆盖的应激箱内,箱内灌有水,水面距离圆台2 cm,其余各组直接放置在圆形平台上,无铁丝网覆盖,水面距离平台1 cm。大鼠因害怕落入水中而时刻保持清醒,每个应激箱放5只大鼠。每天打扫箱体,

将大鼠放回饲养笼让其休息6 h后再放入应激箱内,及时添加饲料及饮水。

模型结束后开始给药,每天ig给药1次,连续给药28 d。

2.3 Morris水迷宫检测

分5 d训练大鼠,第57天A点,第58天B点,第59天B点,第60天S点,第61天S点,每天训练1次,每次限定2 min,超时用玻璃棒引导动物游到台阶。第62天进行测验,大鼠由S点开始游泳,记录大鼠穿越平台次数和在目标象限探索的时间。

2.4 ELISA法检测脑组织中5-HT、SOD含量及血清中ACTH、CRH和ACH含量

第63天采用水合氯醛(质量分数10%)对实验动物进行麻醉,股动脉取血,置于离心管中,静置约0.5 h后,以3 000 r·min⁻¹离心20 min,收集血清,-80℃保存。取血完毕后,解剖分离出部分脑组织,-80℃保存。应用ELISA试剂盒检测脑组织中5-HT、SOD含量及血清中ACTH、CRH和ACH含量。

2.5 HE染色

分离出部分脑组织,用4%的中性甲醛固定。然后进行脱水,将组织用石蜡进行包埋,切片,HE染色,脱水封片后用中性树胶封片,显微镜镜检,进行脑病理形态学检测。

2.6 免疫组织化学染色

石蜡切片经脱蜡,脱水,常规脱蜡后采用磷酸盐缓冲液(PBS)进行洗涤。然后进行抗原修复并阻断内源性过氧化物酶。切片用3% BSA在室温下封闭30 min,与按一定比例配好的一抗(VIP: 1:200、NGF: 1:500)4℃孵育过夜,然后用PBS洗涤3次,每次5 min后,与相应种类的二抗(HRP标记)在室温下孵育50 min。切片以PBS预孵育作为阴性对照,用3,3'-二氨基联苯胺(DAB)染色,并在光镜下观察。

2.7 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测

采用qRT-PCR法分析血管活性肠肽(VIP)和神经生长因子(NGF)的基因表达。根据制造商的推荐,使用TRIzol试剂从脑干和海马组织样本中分离总RNA。使用大容量cDNA逆转录试剂盒,通过逆转录酶,用2 μg的RNA制备cDNA。然后,进行qRT-PCR检测。PCR循环参数为95℃(10 min),循环数是40次,95℃(15 s),60℃(1 min),绘制标准变性曲线。采用2^{-ΔΔCt}法测定mRNA表达水平的丰度。本实验所用引物序列见表1。

表1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因	正向	反向
<i>GAPDH</i>	CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG	GGTGAAGAATGGGAGTTGCT
<i>NGF</i>	CATCACTGTGGACCCCAAAGTGT	GTCCGTGGCTGTGGTCTTATCTC
<i>VIP</i>	GGCAAACGAATCAGCAGTAGCA	TTTGCTTTCTAAGGCGGGTGT

2.8 统计学方法

采用SPSS 19.0软件系统对数据进行统计学处理,计量资料均呈正态分布,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行组间比较,若 $P > 0.05$,则采用LSD检验进行两两比较,若 $P \leq 0.05$,则采用Dunnett's T3检验。

3 结果

3.1 YYA对应激大鼠学习记忆能力的影响

Morris水迷宫实验中大鼠穿越平台和在目标象限探索的时间(目标象限游泳时间/总时间)表现上具有一致性。与对照组相比,模型组大鼠穿越平台和在目标象限探索的时间明显减少,提示应激模型建立成功。与模型组相比,各给药组大鼠穿越平台和在目标象限探索的时间明显增加,其中ES组和YYA中、高剂量组尤为显著($P < 0.05$)。结果表明,YYA干预后应激大鼠的记忆能力有明显提

升(图1)。

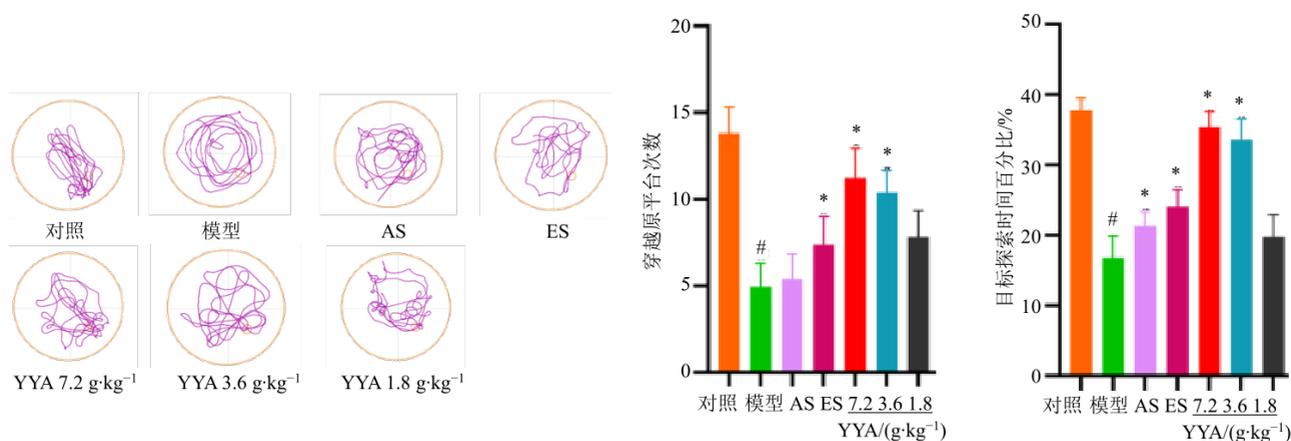
3.2 YYA对应激大鼠脑组织病理形态学影响

HE染色结果显示,对照组海马区细胞染色深,细胞密集,排列整齐;与对照组相比,模型组海马区神经元细胞出现形态不规则,间隙增宽,有凋亡小体形成;YYA组及各阳性药组海马区神经元病变程度较模型组得以改善,见图2。

3.3 YYA对应激大鼠中枢神经细胞NGF和VIP表达的影响

如图3所示,免疫组织化学染色显示,与对照组相比,模型组海马区神经元细胞胞浆内NGF和VIP表达明显减弱;与模型组比较,海马区神经元细胞胞浆内NGF和VIP表达明显增强。

qRT-PCR结果显示,与对照组比较,模型组NGF和VIP mRNA表达水平显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组NGF和VIP mRNA表达水平



与对照组比较:[#] $P < 0.05$;与模型组比较:^{*} $P < 0.05$ 。
$P < 0.05$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group.

图1 大鼠Morris水迷宫实验($\bar{x} \pm s, n=14$)

Fig. 1 Experimental procedure and Morris water maze ($\bar{x} \pm s, n=14$)

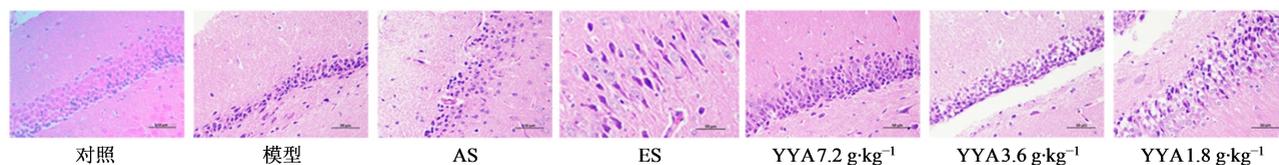
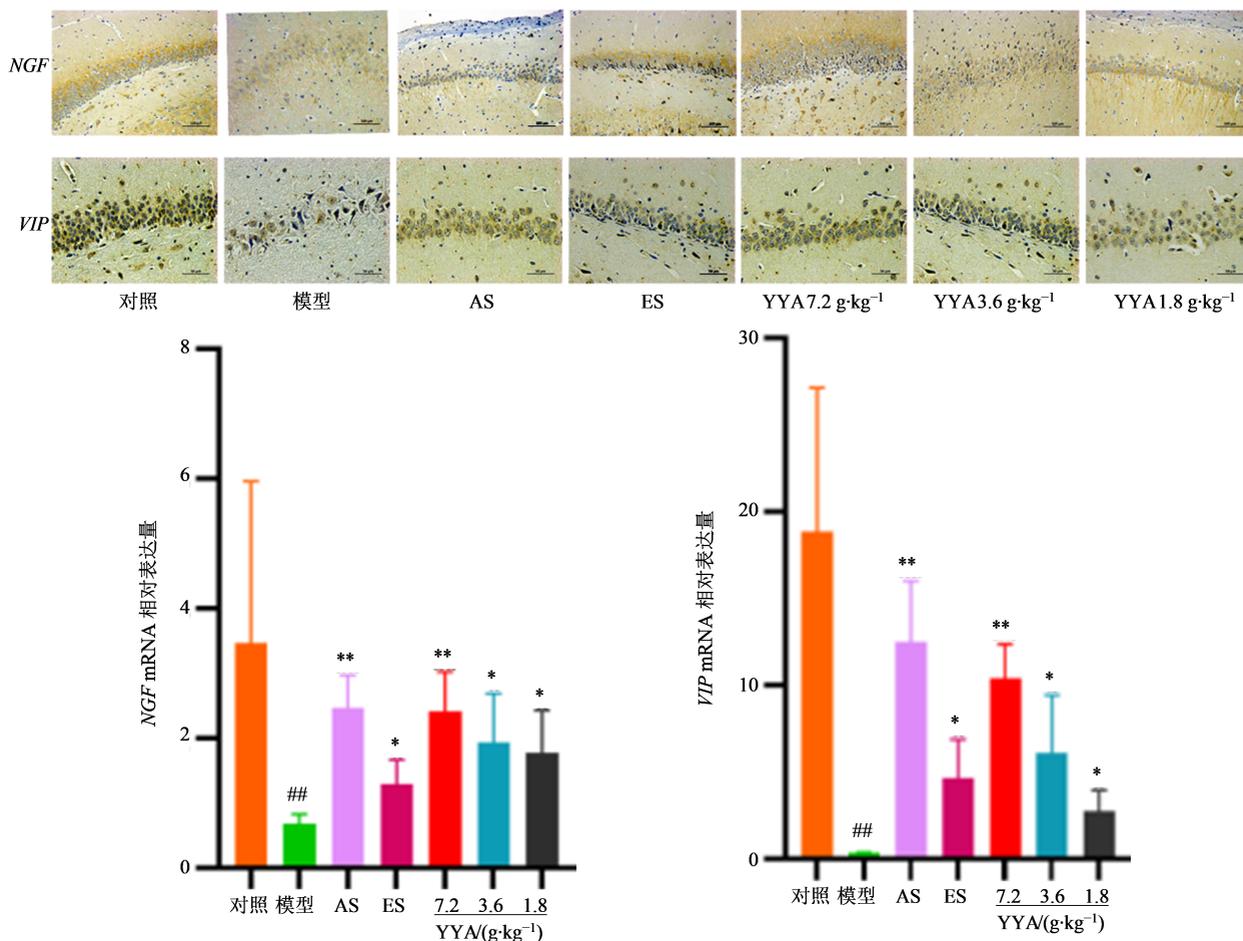


图2 大鼠海马组织HE染色($\times 400$)

Fig. 2 Histological changes in hippocampus of rats as examined by HE staining ($\times 400$)



比例尺: 100 μm ; 与对照组比较: $##P < 0.01$; 与模型组比较: $*P < 0.05$ $**P < 0.01$ 。
Scale bars: 100 μm ; $##P < 0.01$ vs control group; $*P < 0.05$ $**P < 0.01$ vs model group.

图3 YYA对应激大鼠中枢神经细胞NGF和VIP的影响($\bar{x} \pm s, n=14$)

Fig. 3 Effects of YYA on NGF and VIP neural cell ($\bar{x} \pm s, n=14$)

显著升高($P < 0.05, 0.01$)。

实验结果表明,YYA可以通过促进NGF和VIP的表达,营养和保护中枢神经细胞。

3.4 YYA对应激大鼠脑组织SOD水平的影响

ELISA结果显示,与对照组相比,模型组脑组织中SOD水平显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,ES组、YYA中、高剂量组SOD水平显著升高($P < 0.01$)。实验结果表明YYA可以降低脑组织氧化应激水平(图4)。

3.5 YYA对应激大鼠HPA轴相关激素的影响

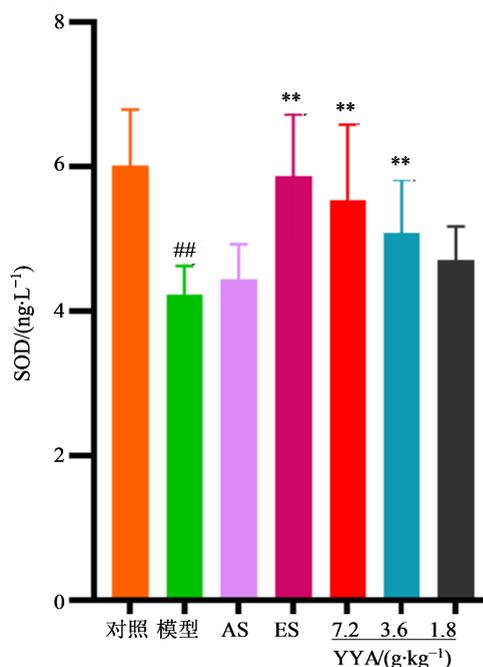
ELISA结果显示,与对照组相比,模型组ACTH、CRH水平显著升高($P < 0.01$),5-HT显著降低($P < 0.01$)。与模型组相比,各给药组血清中ACTH和CRH水平均显著降低($P < 0.05, 0.01$),AS组、YYA高剂量组ACH水平显著降低($P < 0.05$);AS组、ES组、YYA高剂量组5-HT水平显著升高($P < 0.05, 0.01$)。实验结果表明,YYA可以抑制

HPA通路活性。见图5。

4 讨论

本实验是以咖啡因和环磷酸胺ip同时联合水环境法建立了大鼠应激模型^[10],探讨了YYA对应激大鼠HPA通路轴向调控的药理作用。造模及给药后进行了Morris水迷宫检测,结果显示,与对照组大鼠相比,造模后的大鼠穿越平台和在目标象限探索的时间均显著减少(图1),表明模型建立成功。

海马作为高位调节中枢,位于大脑丘脑和内侧面叶之间。海马组织对应激敏感度很高,是HPA轴的重要元件,极易受到影响^[11]。在脑组织中,海马与学习记忆能力关系密切^[12-13]。海马损伤,就会阻碍海马依赖性的学习和记忆功能^[14-15]。已有研究证实,实验动物在慢性应激状态下海马学习能力可出现损伤,严重者可导致永久性损害,引起学习、记忆及认知功能低下^[16]。本实验通过HE染色观察海马区病理变化,发现模型组海马区神经元细胞出现形

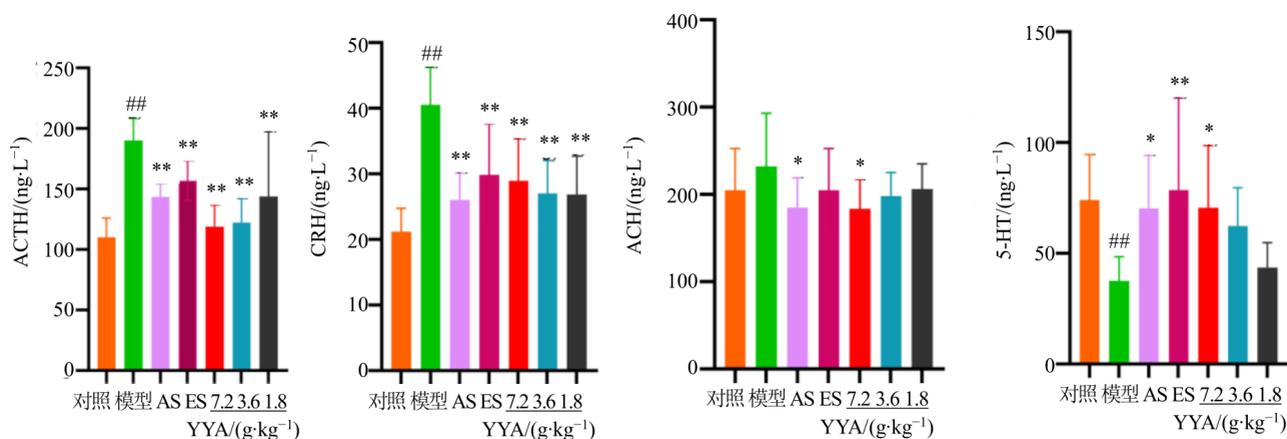


与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.01$ 。
$P < 0.01$ vs control group; ** $P < 0.01$ vs model group.

图4 YYA对应激大鼠脑组织中SOD水平的影响($\bar{x} \pm s, n=14$)
Fig. 4 Effect of YYA on SOD in brain tissue of stress-induced rats ($\bar{x} \pm s, n=14$)

态不规则, 间隙增宽, 有凋亡小体形成, YYA组和阳性药组病变程度较模型组得以改善(图2)。采用免疫组化法和qRT-PCR检查海马部位NGF和VIP的表达情况, 结果显示模型组海马区神经元细胞表达最弱, 而YYA组VIP、NGF含量较模型组明显增加(图3)。此外, 有研究表明, 过度压力会导致大脑氧化应激水平增高, 这是大脑疾病病理的关键机制^[17]。与其他器官相比, 大脑由于其相对较高的耗氧量、较高的铁含量、脂肪酸过氧化作用和较低的抗氧化能力, 因此容易受到氧化应激的影响^[18]。在本实验中, 通过ELISA检测了脑组织氧化应激水平, 结果显示, 与对照组相比, 模型组SOD活性降低, 而YYA组SOD活性较模型组明显增加(图4)。这些结果提示, YYA降低了脑组织氧化应激水平, 增强了对中枢神经细胞的营养和保护作用, 从而增强了应激大鼠的学习和记忆能力。

现代研究表明, HPA轴是身体对急性和慢性压力的反应机制之一, 是调节应激反应的关键生理系统^[19]。HPA轴的激活是应激时机体最关键的神经内分泌反应之一^[20-21]。当机体处于应激状态时HPA轴被激活, 下丘脑开始分泌CRH, CRH通过1型



与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。
$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

图5 YYA对应激大鼠HPA轴的影响($\bar{x} \pm s, n=14$)
Fig. 5 Effects of YYA on HPA axis in stress-induced rats ($\bar{x} \pm s, n=14$)

CRH受体(CRHR1)发挥作用^[22], 刺激垂体前叶释放ACTH, 从而进一步刺激ACH^[23], 这是HPA轴对大多数急性应激反应的主要生理调节因子。在正常生理状态下, 高浓度的ACTH可抑制CRH的分泌, 机体的反馈机制能很好地控制血液中CRH和ACTH的含量。然而在长期的压力下, 机体处于慢性应激状态, 这使得HPA轴过度激活, ACH、CRH

以及ACTH等激素增加^[18]。相反, 慢性应激可显著减弱5-HT的神经传递^[24], 减少海马对HPA轴的抑制, 并加剧HPA轴的过度活动^[23]。

YYA是以东汉张仲景的酸枣仁汤和百合知母汤加减而成。已有研究表明, 酸枣仁汤可以通过整体调节HPA轴和5-HT能系统发挥抗焦虑和镇静安神的作用^[25], 同时百合知母汤可以抑制HPA轴活

性,促进5-HT合成,还可以促进海马神经元修复再生,从而起到抗抑郁和清心安神的作用^[26]。本实验关注了YYA对HPA轴的影响。通过ELISA检测了HPA轴相关激素水平,结果显示,与对照组相比,模型组的CRH、ACTH、ACH含量增加,5-HT含量降低。YYA组与模型组相比CRH、ACTH、ACH含量降低,5-HT含量增加(图5)。这些结果提示,YYA对HPA轴起到了抑制作用。

YYA可以通过抑制HPA通路,降低脑组织氧化应激水平,从而改善海马组织损伤,营养保护神经,进而增强应激大鼠的学习记忆能力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王朋岗, 吴润贤, 马文腾. 生活压力和社会排斥对流动人口心理健康的影响 [J]. 人口与社会, 2022, 38(6): 1-14.
Wang P G, Wu R X, Ma W T. Study on the impact of life stress and social exclusion on the mental health of migrant population [J]. Popul Soc, 2022, 38(6): 1-14.
- [2] 徐静, 秦纲. 心理应激与冠状动脉微循环研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(19): 3577-3581.
Xu J, Qin G. Research progress of psychological stress and coronary microcirculation [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2022, 20(19): 3577-3581.
- [3] McEwen B S. Plasticity of the hippocampus: Adaptation to chronic stress and allostatic load [J]. Ann N Y Acad Sci, 2001, 933(1): 265-277.
- [4] Conrad C D. A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(5): 742-755.
- [5] Pearson-Leary J, Osborne D M, McNay E C. Role of *Glia* in stress-induced enhancement and impairment of memory [J]. Front Integr Neurosci, 2016, 9: 63.
- [6] Jiang B, Song L, Wang C N, et al. Antidepressant-like effects of GM1 ganglioside involving the BDNF signaling cascade in mice [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2016, 19(9): pyw046.
- [7] 魏聪, 常丽萍, 李翠茹, 等. 通络养生八字经之静神 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2): 187-190, 198.
Wei C, Chang L P, Li C R, et al. Eight-word principle of health preservation by dredging collaterals-dredging collaterals, replenishing essence, keeping movement and keeping calm: An overview of keeping calm [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2021, 20(2): 187-190, 198.
- [8] 常丽萍, 魏聪, 贾振华. 中华通络养生八字经指导失眠症治疗理论探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 163-168.
Chang L P, Wei C, Jia Z H. Theoretical discussion about treatment of insomnia guided by Chinese eight-word principle of health preservation via dredging collaterals [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(1): 163-168.
- [9] 赵韶华, 高淑丽, 张利康, 等. UPLC同时测定百灵安神片中7种活性成分含量 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(12): 1331-1333.
Zhao S H, Gao S L, Zhang L K, et al. Simultaneous determination of seven active compounds in bailing Anshen Tablets by UPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2013, 30(12): 1331-1333.
- [10] 谢光璟. 养心安神法调控失眠模型大鼠CREB信号通路的机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
Xie G J. Study on the mechanism of regulating the CREB signaling pathway in rats with insomnia by tranquilizing the mind [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2018.
- [11] Bakoyiannis I, Gkioka E, Pergialiotis V, et al. Fetal alcohol spectrum disorders and cognitive functions of young children [J]. Rev Neurosci, 2014, 25(5): 631-639.
- [12] Chao O Y, de Souza Silva M A, Yang Y M, et al. The medial prefrontal cortex - hippocampus circuit that integrates information of object, place and time to construct episodic memory in rodents: Behavioral, anatomical and neurochemical properties [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2020, 113: 373-407.
- [13] Mumby D G, Gaskin S, Glenn M J, et al. Hippocampal damage and exploratory preferences in rats: Memory for objects, places, and contexts [J]. Learn Mem, 2002, 9(2): 49-57.
- [14] Huang T T, Leu D, Zou Y N. Oxidative stress and redox regulation on hippocampal-dependent cognitive functions [J]. Arch Biochem Biophys, 2015, 576: 2-7.
- [15] Languren G, Montiel T, Julio-Amilpas A, et al. Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An integrated view [J]. Neurochem Int, 2013, 63(4): 331-343.
- [16] 李亚, 孔宏, 宋倩, 等. 慢性应激对大鼠空间学习记忆及海马和前脑皮层突触体膜流动性的影响 [J]. 心理学报, 2010, 42(2): 235-240.
Li Y, Kong H, Song Q, et al. Chronic stress impairs learning and memory and changes frontal and hippocampal synaptosomal membrane fluidity in rats [J]. Acta Psychol Sin, 2010, 42(2): 235-240.
- [17] Dinkel K, Ogle W O, Sapolsky R M. Glucocorticoids and central nervous system inflammation [J]. J Neurovirol,

- 2002, 8(6): 513-528.
- [18] Kim H G, Lee J S, Han J M, et al. Myelophil attenuates brain oxidative damage by modulating the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in a chronic cold-stress mouse model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(2): 505-514.
- [19] Batchelor V, Pang T Y. HPA axis regulation and stress response is subject to intergenerational modification by paternal trauma and stress [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2019, 280: 47-53.
- [20] 徐铭振, 冯慧, 李盛辉, 等. 慢性应激通过增加齿状回的促肾上腺皮质激素释放因子减轻阿尔茨海默病样大鼠空间学习记忆损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(7): 1181-1187.
- Xu M Z, Feng H, Li S H, et al. Chronic stress attenuates spatial learning and memory impairment in a rat model of Alzheimer disease by increasing CRF expression in hippocampal dentate gyrus [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2023, 39(7): 1181-1187.
- [21] Salehzadeh M, Soma K K. Glucocorticoid production in the thymus and brain: Immunosteroids and neurosteroids [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 18: 100352.
- [22] Sharma V K, Singh T G. Chronic stress and diabetes mellitus: Interwoven pathologies [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(6): 546-556.
- [23] Joseph J J, Golden S H. Cortisol dysregulation: The bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1391(1): 20-34.
- [24] Leonard B E. The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system [J]. *Eur Psychiatry*, 2005, 20: S302-S306.
- [25] 崔希鹏, 董宏利. 酸枣仁汤研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19(36): 179-182.
- Cui X P, Dong H L. Research progress of Suanzaoren Decoction [J]. *Med Innov China*, 2022, 19(36): 179-182.
- [26] 康丽杰, 杨雪静, 丁娜娜, 等. 百合知母汤的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 42(3): 132-137.
- Kang L J, Yang X J, Ding N N, et al. Research progress on Baihe Zhimu Decoction (百合知母汤) [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 42(3): 132-137.

[责任编辑 兰新新]