

## 酸枣仁汤对创伤后应激障碍模型小鼠行为学的改善作用及对 JAK2/STAT3、ERK/CREB 信号通路的影响

赵博深<sup>1</sup>, 史磊磊<sup>1</sup>, 安宇宇<sup>1</sup>, 肖 杨<sup>1</sup>, 孙怡萱<sup>1</sup>, 史永恒<sup>1, 2, 3</sup>, 刘继平<sup>1, 2, 3</sup>, 韩朝军<sup>1, 2, 3\*</sup>

1. 陕西中医药大学 药学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西省中医药管理局 中药药效机制与物质基础重点实验室, 陕西 咸阳 712046

3. 中医药脑健康产业陕西省高校工程研究中心, 陕西 咸阳 712046

**摘要:** **目的** 探究酸枣仁汤对创伤后应激障碍 (PTSD) 模型小鼠行为学的影响及机制。**方法** 除对照组外, 其余小鼠采用单次延长应激和足部电击 (SPS&S) 建立 PTSD 模型, 造模结束后随机分为 5 组: 模型组及酸枣仁汤低、中、高剂量 (3、6、12 g·kg<sup>-1</sup>) 组和盐酸帕罗西汀 (0.01 g·kg<sup>-1</sup>) 组, 每组 8 只, 对照组和模型组给予等体积蒸馏水, 连续 ig 14 d。末次给药结束后, 进行行为学检测; 苏木精-伊红 (HE) 染色法观察小鼠海马组织病理变化; 免疫荧光染色法检测海马小胶质细胞标志物 Iba-1 荧光强度; ELISA 法检测小鼠血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、皮质酮 (CORT) 及海马组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CORT、5-羟色胺 (5-HT)、脑源性神经影响因子 (BDNF) 含量; Western blotting 法检测小鼠海马 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2 (JAK2)、磷酸化 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2 (p-JAK2)、信号转导因子和转录激活因子 3 (STAT3)、磷酸化信号转导因子和转录激活因子 3 (p-STAT3)、细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2)、磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (p-ERK1/2)、环腺苷酸效应元件结合蛋白 (CREB)、磷酸化环腺苷酸效应元件结合蛋白 (p-CREB) 蛋白的表达。**结果** 与对照组比较, 模型组小鼠在恐惧消退实验中凝滞时间显著延长 ( $P < 0.01$ )、旷场实验中央区域运动路程和滞留时间明显减少 ( $P < 0.01$ )、高架十字迷宫实验中进入开放臂次数和停留时间缩短 ( $P < 0.01$ )、强迫游泳不动时间显著增加 ( $P < 0.01$ ), 提示模型制备成功; 海马神经元明显损伤; 海马 CA1 区 Iba-1 荧光强度增强; 小鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CORT 含量显著升高 ( $P < 0.05$ 、0.01), 海马 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CORT 含量显著升高 ( $P < 0.05$ ), 5-HT、BDNF 含量显著降低 ( $P < 0.05$ 、0.01); p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达显著升高 ( $P < 0.05$ ), p-ERK1/2、p-CREB 蛋白表达显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与模型组相比, 酸枣仁汤和盐酸帕罗西汀治疗后能够明显改善上述行为学指标 ( $P < 0.05$ 、0.01); 改善海马神经元细胞损伤; 海马 CA1 区 Iba-1 荧光强度增强; 降低小鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CORT 含量 ( $P < 0.05$ 、0.01), 升高海马组织中 5-HT、BDNF 含量 ( $P < 0.05$ 、0.01); 显著降低 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达 ( $P < 0.05$ 、0.01), 显著升高 p-ERK1/2、p-CREB 蛋白表达 ( $P < 0.05$ 、0.01)。**结论** 酸枣仁汤能够明显改善 PTSD 小鼠的恐惧、焦虑、抑郁样行为, 其机制可能与调控 JAK2/STAT3、ERK1/2/CREB 通路、改善神经炎症、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 轴紊乱、增加 5-HT、BDNF 含量有关。

**关键词:** 创伤后应激障碍; 酸枣仁汤; 酸枣仁皂苷 A; 知母皂苷 B-II; 阿魏酸; 甘草酸; 甘草苷; BDNF; JAK2/STAT3 信号通路; ERK1/2/CREB 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 12-2778-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.12.008

## Effect of Suanzaoren Decoction on behavior and JAK2/STAT3 and ERK/CREB signaling pathways in PTSD model mice

ZHAO Boshen<sup>1</sup>, SHI Leilei<sup>1</sup>, AN Yuyu<sup>1</sup>, XIAO Yang<sup>1</sup>, SUN Yixuan<sup>1</sup>, SHI Yongheng<sup>1, 2, 3</sup>, LIU Jiping<sup>1, 2, 3</sup>, HAN Chaojun<sup>1, 2, 3</sup>

1. College of Pharmacology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Key Laboratory of Pharmacodynamics and Material Basis of Chinese Medicine of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

收稿日期: 2024-07-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82304504); 陕西省高水平中医药重点学科-中药药理学

第一作者: 赵博深, 硕士研究生, 从事中药神经药理学研究。E-mail: 1505076889@qq.com

\*通信作者: 韩朝军, 博士, 讲师, 从事中药神经药理学研究。E-mail: hanchaojun@sntcm.edu.cn

3. Engineering Research Center of Brain Health Industry of Chinese Medicine, Universities of Shaanxi Province, Xianyang 712046, China

**Abstract: Objective** To explore effects and mechanisms of Suanzaoren Decoction on behavior of mice with post-traumatic stress disorder (PTSD) model. **Methods** Except for the control group, the rest of the mice were subjected to a single prolonged stress and foot shock (SPS&S) to establish the PTSD model. After the model was established, the mice were randomly divided into five groups: model group and Suanzaoren Decoction low, medium, and high dose (3, 6, and 12 g·kg<sup>-1</sup>) groups and paroxetine hydrochloride (0.01 g·kg<sup>-1</sup>), with eight mice in each group. The control group and the model group were given an equal volume of distilled water, and the mice in each group were administered with the respective treatments by ig for 14 consecutive days. After the last delivery, behavioral tests, hematoxylin-eosin (HE) staining were used to observe the mice hippocampal tissue pathological changes; Immunofluorescence staining was used to detect the fluorescence intensity of hippocampal microglia marker Iba-1; ELISA method was used to detect the mice serum TNF- $\alpha$ , IL-6, CORT and TNF- $\alpha$ , IL-6, CORT, 5-HT, BDNF levels in the hippocampus; The protein expressions of JAK2, p-JAK2, STAT3, p-STAT3, ERK1/2, p-ERK1/2, CREB and p-CREB in hippocampus were detected by Western blotting. **Results** Compared with the blank group, the mice in the model group showed significantly prolonged stagnation time in the fear extinction test ( $P < 0.01$ ), significantly reduced distance and retention time in the central area of the open field test ( $P < 0.01$ ), significantly shortened number of entry into the open arm and residence time in the elevated plus maze test ( $P < 0.01$ ), and significantly increased forced swimming immobility time ( $P < 0.01$ ). Tip model preparation of success. The hippocampal neurons were obviously damaged, the fluorescence intensity of Iba-1 in CA1 region of hippocampus was increased. The contents of serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and CORT in the mice were significantly increased ( $P < 0.05, 0.01$ ), and the contents of hippocampal TNF- $\alpha$ , IL-6 and CORT were significantly increased ( $P < 0.05$ ), while the contents of 5-HT and BDNF were significantly decreased ( $P < 0.05, 0.01$ ). p-JAK2, p-STAT3 protein expression was significantly increased ( $P < 0.05$ ), p-ERK1/2, p-CREB protein expression decreased significantly ( $P < 0.05$ ); Compared with model group, Suanzaoren Decoction and paroxetine hydrochloride after treatment could obviously improve the behavior ( $P < 0.05, 0.01$ ), improve hippocampal neurons in mice, decrease the fluorescence intensity of Iba-1 in CA1 region of hippocampus, decrease the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and CORT in serum ( $P < 0.05, 0.01$ ), and increase the levels of 5-HT and BDNF in hippocampus ( $P < 0.05, 0.01$ ), reduce p-JAK2, p-STAT3 protein expression significantly ( $P < 0.05, 0.01$ ), increase p-ERK1/2, p-CREB protein expression significantly ( $P < 0.05, 0.01$ ). **Conclusion** Suanzaoren Decoction can significantly improve the fear, anxiety, and depression-like behaviors of PTSD mice, and its mechanism may be related to regulating the JAK2/STAT3, ERK1/2/CREB pathways, improve nerve inflammation, adjusting HPA axis disorders, increase content of 5-HT, BDNF.

**Key words:** post-traumatic stress disorder; suanzaoren decoction; jujuboside A; timosaponin B-II; ferulic acid; glycyrrhizic acid; glycyrrhizin; BDNF; JAK2/STAT3 signaling pathway; ERK1/2/CREB signaling pathway

创伤后应激障碍(PTSD)是一种复杂的慢性精神障碍,通常由威胁生命的事件引发,如自然灾害、战争、强奸、家庭暴力和严重的交通事故<sup>[1]</sup>。其核心症状主要包括:创伤再体验、回避、消极认知和情绪以及警觉性增高<sup>[2]</sup>,并且常伴有恐惧、焦虑、抑郁等临床表现,严重影响着患者生活质量。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)大流行对医护人员产生巨大影响,PTSD已然成为COVID-19引起的医护人员健康心理问题之一<sup>[3]</sup>。一项关于医护人员患病率的横断面调查发现,在接触COVID-19 8个月,医护人员的PTSD患病率为13.7%<sup>[4]</sup>。

虽然PTSD目前的诊断仅基于经典的心理和行为症状,但越来越多的证据强调了这种疾病与免疫和炎症系统改变之间的联系<sup>[5]</sup>。研究发现,PTSD患者血液中的促炎细胞因子水平明显升高,如白细胞

介素-6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等<sup>[6-7]</sup>。临床上常选用抗抑郁药作为一线药物来治疗PTSD,包括舍曲林、帕罗西汀等<sup>[8]</sup>,但其存在起效慢,长期服用会出现诸多不良反应,并且不能完全治愈该疾病。因此,寻找有效、安全的抗PTSD药物具有重要意义。

酸枣仁汤出自张仲景所著《金匱要略》,具有养血安神、清热除烦之功效。临床上主要用于治疗神经衰弱、惊悸怔忡、虚烦不眠以及情绪或神志障碍等精神系统疾病<sup>[9]</sup>。现代药理学研究表明,酸枣仁汤具有改善睡眠、抗焦虑、抗抑郁、改善认知记忆等功效<sup>[10]</sup>。但目前,鲜有其治疗PTSD的研究报道。因此,本研究通过单次延长应激和足部电击(SPS&S)建立小鼠PTSD模型,探究酸枣仁汤对PTSD的治疗作用及其机制,以期为临床用于PTSD治疗提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

48只雄性C57BL/6小鼠,6~7周龄,体重(20±2)g,购于成都达硕实验动物有限公司,动物许可证号:SCXK(川)2020-0030。饲养于陕西中医药大学中药药理实验动物房。饲养条件为室温20~25℃,湿度50%~60%,12h/12h明暗循环,小鼠自由饮食、摄水。本研究中动物实验获得陕西中医药大学动物伦理委员会批准同意(审查备案编号SUCMDL20231014001)。

### 1.2 实验药材

酸枣仁汤由酸枣仁15g、知母6g、茯苓6g、川芎6g、甘草3g组成,饮片均购于陕西中医药大学附属医院,生产厂家及批号分别为:酸枣仁(批号202401015,陕西科兴药业有限公司);知母、茯苓(批号2403320、2403480,宁夏明德中药饮片有限公司);川芎、甘草(批号1231112、1230321,芍花堂国药股份有限公司);经陕西中医药大学药学院中药鉴定教研室颜永刚教授分别鉴定为鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子、百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎、多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核、伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎、豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎,均符合《中国药典》2020年版一部相关规定。

### 1.3 试剂

盐酸帕罗西汀(货号:HY-B0492, MCE公司);小鼠IL-6、TNF- $\alpha$ 、CORT、5-HT、脑源性神经影响因子(BDNF)试剂盒(货号YJ063159、YJ002095、YJ037564、YJ001891、YJ002219,上海酶联生物科技有限公司);细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、p-ERK、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)(货号:00115457、00106696、10028231, Proteintech公司);Janus蛋白酪氨酸激酶2(JAK2)、磷酸化Janus蛋白酪氨酸激酶2(p-JAK2)、信号转导因子和转录激活因子3(STAT3)(货号:3230S、3776S、9139S, Cell Signaling Technology公司);p-STAT3(货号:bs-1658R,北京博奥森生物技术有限公司);p-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(p-CREB,货号:GB114322,武汉赛维尔生物科技有限公司);CREB(货号:A10826,武汉爱博泰克生物科技有限公司);山羊抗鼠IgG、山羊抗兔IgG、超敏ECL化学发光液(货号:BA105、BA1054、AR1172,武汉博士德生物技术有限

公司)。

### 1.4 仪器

JLBehv-EPMM高架十字迷宫、JLBehv-LAM-1旷场实验装置(上海吉量软件科技有限公司);EPOCH2NS酶标仪(美国BIOTEK公司)。

## 2 方法

### 2.1 酸枣仁汤制备

酸枣仁汤组方饮片共36g,先将饮片加入360mL(10倍量)蒸馏水,浸泡1h后,煮沸40min滤过,再加8倍量水,煮沸30min,趁热滤过,合并2次药液,浓缩即得酸枣仁汤药液(0.6g·mL<sup>-1</sup>),常温冷却后4℃保存,备用。酸枣仁汤中酸枣仁为君药,茯苓、知母共为臣药,其主要化学成分为酸枣仁皂苷A、知母皂苷BII、阿魏酸、甘草酸、甘草苷,参照《中国药典》2020年版一部,经高效液相色谱测定,0.6g·mL<sup>-1</sup>酸枣仁汤药液中酸枣仁皂苷A、知母皂苷BII、阿魏酸、甘草酸、甘草苷质量分数分别为0.0681%、1.6%、0.0549%、0.353%、0.170%。

### 2.2 PTSD小鼠模型建立、分组及给药

C57小鼠适应性饲养7d后,采用SPS&S建立PTSD小鼠模型<sup>[11]</sup>。具体操作如下:除对照组8只小鼠外,剩余40只小鼠束缚2h后,立即置于水温20~24℃的圆柱形玻璃容器中(高25cm,直径17cm)强迫游泳20min,休息15min,乙醚麻醉至意识模糊、重复2次,小鼠恢复意识并能自由活动后,置于自制电击箱中,接受单次足部电击(2mA,2s)。造模期间,小鼠禁食禁水。造模结束后,随机分为5组( $n=8$ ):模型组、酸枣仁汤低、中、高剂量组及盐酸帕罗西汀组(阳性对照组),常规饲养。

盐酸帕罗西汀组小鼠ig给予盐酸帕罗西汀药液0.01g·kg<sup>-1</sup>;酸枣仁汤低、中、高剂量(3、6、12g·kg<sup>-1</sup>,相当于临床剂量0.5、1.0、2.0倍)组ig相应剂量酸枣仁汤药液;对照组和模型组ig蒸馏水,各组ig体积均为20mL·kg<sup>-1</sup>,每天1次,连续给药14d。最后1d给药结束后,进行行为学检测。具体实验流程如图1所示。

### 2.3 行为学检测

**2.3.1 条件恐惧实验** 最后1d给药结束2h后,进行条件恐惧消退实验,条件恐惧实验分为适应期、训练期、再暴露期和消退期,间隔24h。(1)适应期:将小鼠置于恐惧箱中适应5min;(2)训练期:将小鼠置于恐惧箱中5min,期间给予3次足底电击刺激(1.0mA,2s,间隔73~74s);(3)再暴露期:将小鼠再次置于恐惧箱中15min,不给予足底电击,视频记录并统计前5min的凝滞时间;(4)消退期:小鼠放入恐惧箱

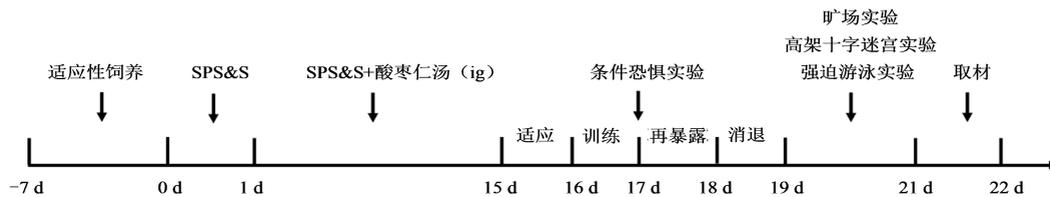


图1 实验流程

Fig. 1 Experimental procedure

中5 min,无足底电击,视频记录并统计5 min内的凝滞时间。每次测试结束后,擦洗设备,避免小鼠残留信息对实验干扰。

**2.3.2 旷场实验** 实验开始前1 h将待测小鼠放入测试房间中适应环境,将小鼠放入40 cm×40 cm的旷场箱中,观察小鼠10 min内的自发活动,视频记录分析小鼠后5 min的总路程、中央路程、中央滞留时间。焦虑程度较高的小鼠喜欢靠近墙壁,更多地在周边活动,而焦虑程度较低的小鼠倾向于花更多的时间在旷场的中央开放区域<sup>[12]</sup>。每只小鼠测试结束后,75%乙醇擦拭箱体,除去尿液及粪便,避免影响下次测试结果。

**2.3.3 高架十字迷宫实验** 高架十字迷宫是啮齿类动物中评估PTSD相关焦虑样行为的一种经典评估方法<sup>[13]</sup>。实验装置包括2个20 cm×5 cm的开放臂,2个20 cm×5 cm的闭合臂,中央区域5 cm×5 cm,距离地面高50 cm。于测试前1 h将待测小鼠放入测试房间中适应环境,实验开始时,将小鼠放置在装置的中央区域,面向开放臂,视频记录分析5 min内小鼠进入开放臂和闭合臂的次数及停留时间,并计算相应百分比。每次测试结束后,75%乙醇擦拭迷宫并彻底干燥。

**2.3.4 强迫游泳实验** 将各组小鼠单独放入圆柱形玻璃容器中(高25 cm,直径17 cm,水温20~24℃),强迫游泳6 min,当小鼠停止挣扎,呈漂浮状态,或仅有轻微的肢体活动为小鼠的不动时间,记录后4 min小鼠的不动时间,每次测试结束后均换水。

## 2.4 取材及样本处理

行为学测试结束后,将各组小鼠眼球取血,断头取脑,每组取3只小鼠全脑4%多聚甲醛溶液固定,剩余小鼠分离两侧海马组织,-80℃保存,备用。

**2.4.1 HE染色观察小鼠海马组织病理变化** 取在4%多聚甲醛固定48 h的全脑,经梯度乙醇脱水,石蜡包埋,切片。切片脱蜡、脱水、苏木精-伊红(HE)染色、脱水、渗透、密封,显微镜下观察、拍照。

**2.4.2 免疫荧光染色检测小鼠海马组织CA1区离**

子钙结合适配器分子-1(Iba-1)切片磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤,室温下10%山羊血清封闭1 h,然后加入一抗(Iba-1),4℃孵育过夜。加入二抗室温孵育1 h,PBS洗涤3次,每次5 min。封片、扫描,荧光显微镜下观察各组小鼠海马CA1区小胶质细胞标志物Iba-1。DAPI为蓝色荧光,Iba-1为红色荧光。

## 2.5 ELISA检测小鼠血清生化指标

取小鼠血清样品,置于冰上解冻。严格按照ELISA试剂盒说明书进行操作,测定450 nm处吸光度(A)值,计算样品浓度,最后乘以稀释倍数,计算小鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、CORT实际浓度。

## 2.6 ELISA检测小鼠海马生化指标

取小鼠海马组织样品称质量,加入适量0.9%氯化钠溶液,匀浆后高速离心吸取上清液,严格按照ELISA试剂盒说明书进行操作,计算小鼠海马中TNF- $\alpha$ 、IL-6、CORT、5-HT、BDNF实际浓度,操作方法同“2.5”项。

## 2.7 Western blotting检测

取冻存海马组织,加适量的RIPA研磨,4℃离心并吸取上清液,BCA法测定蛋白浓度。蛋白质经SDS-PAGE分离,转移到PVDF膜上。5%脱脂奶粉封闭1 h,加入相应抗体孵育,4℃过夜。TBST洗膜,加入二抗室温下孵育1 h,洗膜。ECL显色,曝光,显示特定条带。Image J计算蛋白的相对表达量。以GAPDH作为参照,目的蛋白为磷酸化则以总蛋白作为参照,重复3次。

## 2.8 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),若方差齐,则采用LSD检验;若方差不齐,则采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 酸枣仁汤改善PTSD小鼠恐惧消退

选用再暴露前5 min表示小鼠的恐惧记忆,结果表明,各组小鼠的凝滞时间无统计学差异,表明酸枣仁汤给药后并不影响小鼠恐惧记忆的形成。

恐惧消退 24 h 后,与对照组相比,模型组小鼠的凝滞时间显著增加( $P < 0.05$ );与模型组相比,酸枣仁汤中、高剂量组及盐酸帕罗西汀组( $P < 0.05, 0.01$ )均能显著改善 PTSD 小鼠恐惧记忆消退。见表 1。

### 3.2 酸枣仁汤改善 PTSD 小鼠焦虑样行为

**3.2.1 酸枣仁汤对 PTSD 小鼠旷场实验的影响** 旷场实验结果显示,与对照组相比,模型组小鼠在中央区域运动路程和中央区域滞留时间显著降低( $P < 0.01$ )。与模型组相比,酸枣仁汤中、高剂量组的中央区域运动路程及中央区域滞留时间明显升高( $P < 0.05, 0.01$ )。各组间的总运动路程无显著差异,表明酸枣仁汤给药后并不影响各组小鼠的自发活动。见表 2、图 2。

**3.2.2 酸枣仁汤对 PTSD 小鼠高架十字迷宫实验的影响** 高架十字迷宫实验结果见图 3、表 3,与对照

组相比,模型组小鼠总进臂次数、开放臂停留时间百分比、开放臂进入次数百分比显著减少( $P < 0.05, 0.01$ )。

表 1 酸枣仁汤改善 PTSD 小鼠恐惧消退( $\bar{x} \pm s, n=8$ )  
Table 1 Suanzaoren Decoction improves fear extinction in PTSD mice( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	凝滞时间/s	
		再暴露前 5 min	消退 24 h
对照	—	218.50±28.48	76.75±10.21
模型	—	226.13±12.08	153.75±12.24 <sup>##</sup>
酸枣仁汤	3	210.25±8.76	147.13±24.16
	6	213.75±17.04	136.63±16.94 <sup>*</sup>
	12	216.63±14.07	109.75±9.10 <sup>**</sup>
盐酸帕罗西汀	0.01	220.50±20.89	137.13±18.47 <sup>*</sup>

与对照组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group.

表 2 酸枣仁汤对 PTSD 小鼠旷场实验的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Table 2 Effect of Suanzaoren Decoction on open field test in PTSD mice( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	运动路程/mm	中央路程/mm	中央滞留时间/s
对照	—	12 500.04±2 466.60	1 695.37±617.96	23.00±8.70
模型	—	10 423.31±2 412.91	836.92±548.77 <sup>##</sup>	5.47±4.34 <sup>##</sup>
酸枣仁汤	3	10 167.02±3 090.67	1 253.98±547.81	10.75±4.64
	6	11 346.41±3 470.53	1 615.27±735.75 <sup>**</sup>	14.66±7.40 <sup>*</sup>
	12	12 219.23±2 609.61	1 552.90±399.52 <sup>*</sup>	13.59±6.38 <sup>*</sup>
盐酸帕罗西汀	0.01	11 304.01±3 161.30	1 077.39±452.49	12.16±10.25

与对照组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group.

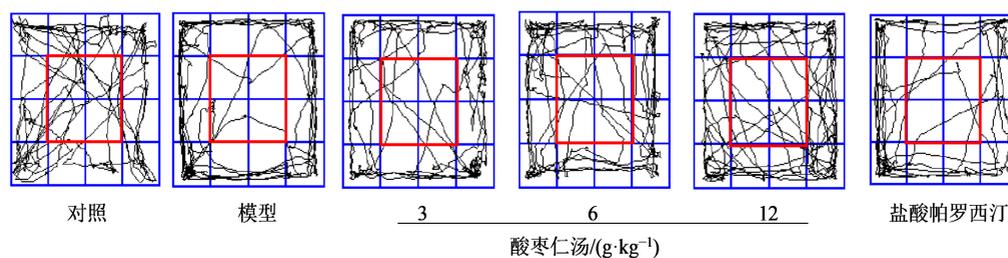


图 2 PTSD 小鼠在旷场实验中的运动轨迹

Fig. 2 Movement trajectories of PTSD mice in open field experiments

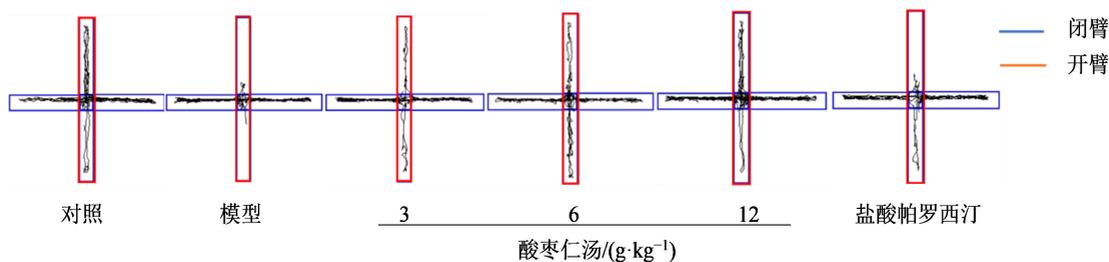


图 3 PTSD 小鼠在高架十字迷宫实验中的运动轨迹

Fig. 3 Movement trajectories of PTSD mice in elevated plus maze test

表3 酸枣仁汤对PTSD小鼠高架十字迷宫实验的影响( $\bar{x}\pm s, n=8$ )Table 3 Effect of Suanzaoren Decoction on elevated plus maze test in PTSD mice( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	总进臂次数	开臂停留时间百分比/%	开臂进入次数百分比/%
对照	—	12.75±4.23	19.96±4.46	33.28±8.19
模型	—	9.25±3.15 <sup>#</sup>	9.04±6.36 <sup>##</sup>	17.62±9.62 <sup>##</sup>
酸枣仁汤	3	10.88±2.90	13.35±3.74	21.60±4.65
	6	11.63±2.62	14.55±5.41 <sup>*</sup>	28.39±7.29 <sup>*</sup>
	12	11.00±2.83	13.90±1.66 <sup>*</sup>	26.89±8.42 <sup>*</sup>
盐酸帕罗西汀	0.01	9.88±2.47	13.17±4.27	25.20±10.73

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

0.01),提示小鼠有明显的焦虑样行为并且恐惧水平较高;与模型组相比,各给药组开臂停留时间百分比、开臂进入次数百分比均有降低趋势,其中,酸枣仁汤中、高剂量组能够明显改善PTSD小鼠的焦虑样行为( $P<0.05$ )。

### 3.3 酸枣仁汤改善PTSD小鼠抑郁样行为

强迫游泳实验结果显示,与对照组相比,模型组小鼠不动时间显著延长( $P<0.01$ ),反映小鼠具有明显抑郁样行为;经过酸枣仁汤和盐酸帕罗西汀治疗后,各组小鼠不动时间与模型组相比均有减少,并且酸枣仁汤中、高剂量组具有显著性差异( $P<0.05, 0.01$ )。表明酸枣仁汤能够有效改善PTSD小鼠的抑郁样行为。见表4。

### 3.4 酸枣仁汤改善PTSD小鼠海马组织神经细胞病理变化

HE染色结果显示,对照组小鼠海马组织神经细胞排列紧密,形态完整,轮廓清晰。模型组细胞排列分散,间隙增大,边界模糊,细胞出现死亡。与模型组相比,酸枣仁汤低、中、高剂

表4 酸枣仁汤对PTSD小鼠强迫游泳实验的影响( $\bar{x}\pm s, n=8$ )Table 4 Effect of Suanzaoren Decoction on forced swimming test in PTSD mice( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	不动时间/s
对照	—	51.38±25.98
模型	—	84.88±22.84 <sup>##</sup>
酸枣仁汤	3	68.88±17.84
	6	59.13±13.40 <sup>*</sup>
	12	53.38±11.12 <sup>**</sup>
盐酸帕罗西汀	0.01	62.50±27.22 <sup>*</sup>

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

量组,盐酸帕罗西汀组对神经细胞有明显改善作用,细胞死亡减少,排列较为紧凑,形态较为圆润。见图4。

### 3.5 酸枣仁汤对PTSD小鼠海马组织小胶质细胞标志物Iba-1的影响

与对照组相比,模型组小鼠海马组织CA1区小胶质细胞增多,突起回缩,胞体增大;与模型组相比,各给药组小胶质细胞标志物Iba-1明显减少。见图5。

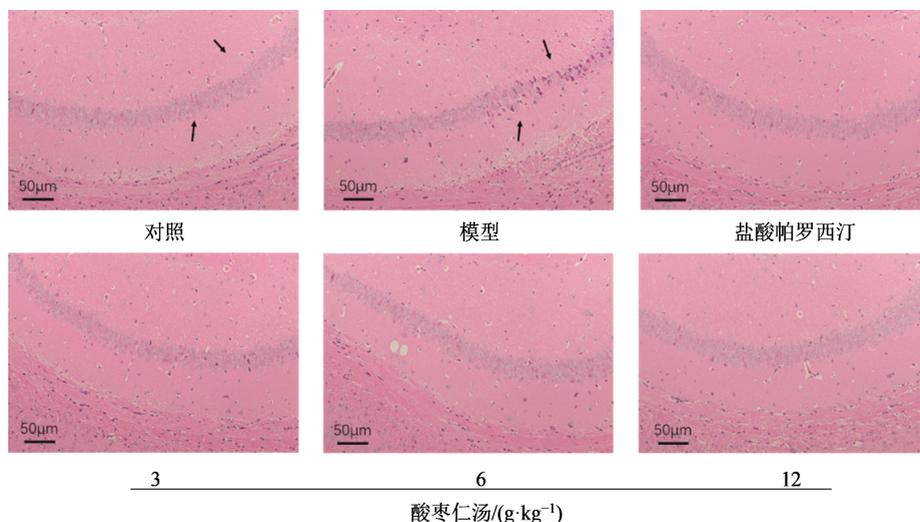


图4 酸枣仁汤对PTSD小鼠海马组织的影响(HE, ×200)

Fig. 4 Effect of Suanzaoren Decoction on hippocampus in PTSD mice(HE, ×200)

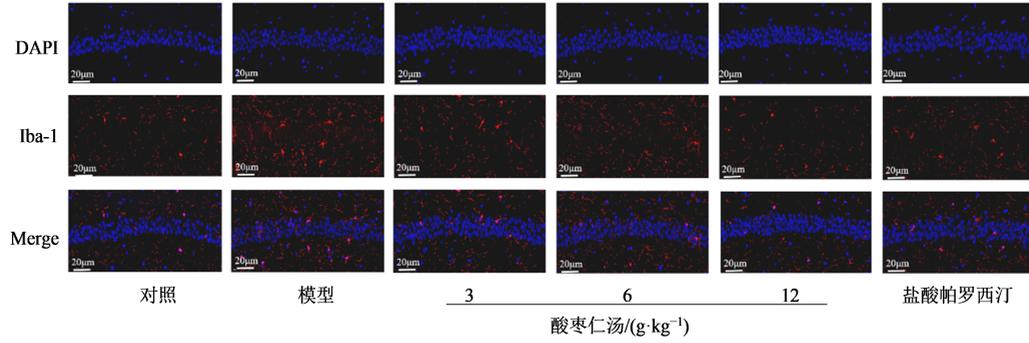


图 5 PTSD 小鼠海马 CA1 区 Iba-1 表达 (免疫荧光, ×200)

Fig. 5 Expression of Iba-1 in hippocampus CA1 of PTSD mice (immunofluorescence, ×200)

### 3.6 酸枣仁汤对 PTSD 小鼠血清生化指标的影响

与对照组相比,模型组血清中 TNF-α、IL-6、CORT 含量显著升高 ( $P < 0.01$ )。与模型组相比,酸枣仁汤中、高剂量组和盐酸帕罗西汀组 TNF-α、IL-6、CORT 含量显著降低 ( $P < 0.05, 0.01$ );酸枣仁汤低剂量组 TNF-α、IL-6、CORT 含量无统计学差异。见表 5。

### 3.7 酸枣仁汤对 PTSD 小鼠海马组织生化指标的影响

与对照组相比,模型组海马组织中 TNF-α、IL-6、CORT 含量显著升高 ( $P < 0.01$ ), 5-HT、BDNF 含量显著降低 ( $P < 0.05, 0.01$ )。与模型组相比,酸枣仁

汤中、高剂量组和盐酸帕罗西汀组 TNF-α、IL-6、CORT 含量显著降低 ( $P < 0.05, 0.01$ );各给药组中 5-HT、BDNF 含量显著升高 ( $P < 0.05, 0.01$ )。见表 6。

### 3.8 酸枣仁汤对 PTSD 小鼠海马组织 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、ERK1/2、p-ERK1/2、CREB、p-CREB 蛋白表达的影响

与对照组相比,模型组海马组织中 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达上调, p-ERK1/2、p-CREB 蛋白表达下调 ( $P < 0.05$ );与模型组相比,各给药组海马组织中, p-JAK2、p-STAT3 表达上调, p-ERK1/2 蛋白表达下调 ( $P < 0.05, 0.01$ )。见图 6, 表 7。

表 5 酸枣仁汤对 PTSD 小鼠血清 TNF-α、IL-6、CORT 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Table 5 Effect of Suanzaoren Decoction on serum TNF-α, IL-6 and CORT in PTSD mice ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	TNF-α/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )	CORT/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	—	504.93±39.82	55.22±4.42	300.93±64.28
模型	—	641.78±56.44 <sup>##</sup>	72.29±4.67 <sup>##</sup>	396.77±56.85 <sup>##</sup>
酸枣仁汤	3	576.63±90.35	68.24±5.94	352.72±50.21
	6	545.32±83.57*	58.06±4.71**	339.28±20.75*
	12	561.58±69.69*	57.38±2.98**	322.61±39.96**
盐酸帕罗西汀	0.01	573.68±91.54	60.96±6.37**	319.95±46.14**

与对照组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ 。

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs model group.

表 6 酸枣仁汤对 PTSD 小鼠海马组织的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 6 Effect of Suanzaoren Decoction on hippocampus in PTSD mice ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	TNF-α/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )	CORT/(ng·mL <sup>-1</sup> )	5-HT/(ng·mL <sup>-1</sup> )	BDNF/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	—	423.21±181.92**	46.44±2.52	220.86±41.35	234.78±21.39	33.10±1.00
模型	—	587.90±125.50 <sup>##</sup>	55.52±5.51 <sup>##</sup>	285.41±20.44 <sup>##</sup>	173.48±9.61 <sup>##</sup>	29.27±3.86 <sup>#</sup>
酸枣仁汤	3	498.08±173.84*	53.45±3.61	276.09±40.73	193.88±10.06*	34.89±1.55**
	6	463.42±168.06*	48.79±2.65**	240.96±33.79*	208.98±8.90**	38.90±1.60**
	12	465.88±189.92**	50.40±4.56**	231.45±18.39*	232.63±14.11**	40.59±2.09**
盐酸帕罗西汀	0.01	489.16±173.46	49.78±2.55**	238.49±31.62*	261.40±10.57**	37.55±3.17**

与对照组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ 。

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs control group; \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs model group.

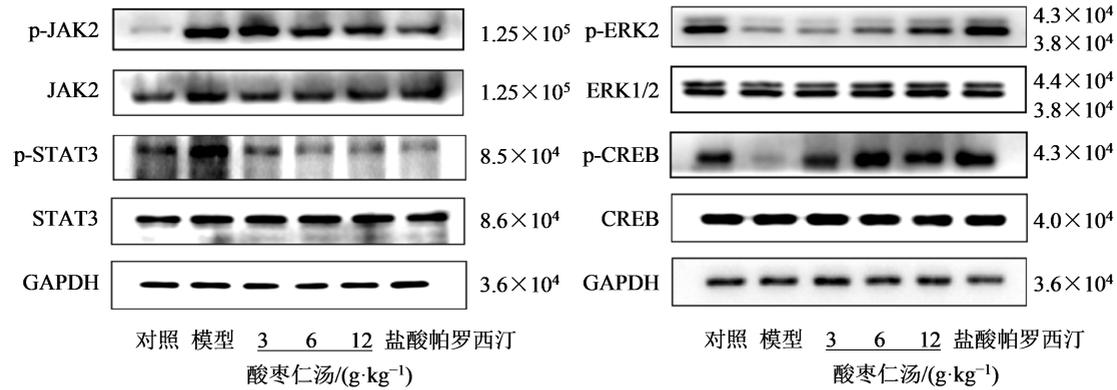


图6 各组小鼠海马组织中相关蛋白表达

Fig. 6 Expression of related proteins in hippocampus of mice in each group

表7 酸枣仁汤对PTSD小鼠海马组织蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 7 Effect of Suanzaoren Decoction on expression in hippocampus of PTSD mice ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	p-JAK2 /JAK2	p-STAT3 /STAT3	p-ERK1/2 /ERK1/2	p-CREB /CREB
对照	—	0.48±0.30	0.36±0.08	1.13±0.10	0.81±0.11
模型	—	1.20±0.25 <sup>###</sup>	0.92±0.25 <sup>###</sup>	0.48±0.16 <sup>###</sup>	0.47±0.19 <sup>###</sup>
酸枣仁汤	3	0.92±0.09	0.82±0.20	0.63±0.22	0.72±0.07 <sup>*</sup>
	6	0.80±0.08 <sup>*</sup>	0.57±0.15 <sup>*</sup>	0.83±0.26 <sup>*</sup>	0.95±0.07 <sup>**</sup>
	12	0.74±0.09 <sup>**</sup>	0.44±0.15 <sup>**</sup>	1.01±0.11 <sup>**</sup>	0.89±0.06 <sup>**</sup>
盐酸帕罗西汀	0.01	0.66±0.02 <sup>**</sup>	0.44±0.25 <sup>**</sup>	0.90±0.14 <sup>*</sup>	1.13±0.20 <sup>**</sup>

与对照组比较: <sup>###</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

<sup>###</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group.

#### 4 讨论

中医学上对于“创伤后应激障碍”无明确记载,认为PTSD属于情志病,根据其相关临床表现归于中医的心悸、郁证、不寐、狂证、百合病等范畴<sup>[14]</sup>。《素问·举痛论篇》曰:“百病生于气也...惊则气乱,故气乱矣。”《医碥》记载:“百病皆生于郁,郁而不舒,则皆肝木之病矣。”惊则气乱,乱则肝郁,气而不疏,导致情志郁结。“肝主疏泄”功能在治疗情志病中占有重要地位,中医多从肝入手,认为“肝主疏泄、调畅情志”对机体创伤性应激具有较好的调节作用<sup>[15]</sup>。PTSD发生于严重的创伤性事件或强烈精神刺激,机体受到“惊”后,肝疏泄功能失调,肝气郁结,气机逆乱,失于调畅,致使情志异常<sup>[14]</sup>。方中酸枣仁,具有养血补肝、宁心安神的功效,为君药;茯苓宁心安神、滋阴清热,共为臣药,以助君药安神除烦之效;佐以川芎,调肝血而疏肝气,与酸枣仁配伍,补血与行血相结合,养肝调血;甘草和中缓急,为使药。诸药相伍,共奏养血安神,清热除烦之功<sup>[10]</sup>。

本研究采用SPS&S方法建立PTSD模型,SPS

主要包括:束缚、强迫游泳和麻醉,是目前最常用的PTSD造模方式。然而,据报道将其改良加入电刺激(S)后,可以更好地模拟PTSD中行为学和神经内分泌变化<sup>[16]</sup>。因此本实验选择恐惧记忆、焦虑、抑郁3个方面进行行为学检测,用以评价酸枣仁汤对PTSD的改善作用。采用不可逃避电刺激诱导小鼠形成恐惧心理,各组小鼠再暴露前5 min凝滞时间无显著性差异,但在恐惧消退24 h后,其凝滞时间显著减少,表明酸枣仁汤并不影响小鼠恐惧记忆的形成,但能促进恐惧消退。并且PTSD小鼠在旷场和高架十字迷宫实验中,中央区域路程、滞留时间以及开放臂停留时间、进入次数百分比明显减少,反映小鼠具有较高的焦虑样行为,而给药酸枣仁汤后,可有效改善小鼠的焦虑样行为;在强迫游泳实验中,PTSD小鼠不动时间明显增加,表明其具有较高的绝望和抑郁程度,而酸枣仁汤给药后,小鼠不动时间显著缩短,求生欲望增强。

PTSD的具体发病机制尚未完全阐明,神经炎症作为重要假说之一越来越被人们重视。有研究表明,SPS&S可导致小鼠出现PTSD样行为,其行为

的改变会伴随促炎因子释放增加<sup>[11]</sup>; PTSD患者的主要症状表现为恐惧消退功能受损,而炎症增加会加剧损伤恐惧消退功能<sup>[17]</sup>,导致焦虑、抑郁情绪的产生。正常情况下,促炎因子能够与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)相互调控,维持机体稳态,当机体应激时,促炎因子释放增加,并刺激HPA轴产生更多的CORT等压力激素,这些激素能够负反馈地调节HPA轴,避免机体产生过多的炎症。但若机体长期处于应激或强刺激状态下,HPA轴持续亢进,功能紊乱,此时压力激素对HPA轴的负反馈作用已不足以抑制炎症的产生,致使患者血液中促炎因子水平增加<sup>[18]</sup>。5-HT作为警觉状态调节的关键神经递质,可以调节许多生理过程,如情绪、认知、学习等。促炎因子通过增强吲哚胺2,3-二氧合酶(IDO)的活性,诱导色氨酸代谢,从而降低5-HT的可用性,5-HT水平异常使机体在应激状态下不能维持内环境的稳定,导致患者出现不良情绪和行为障碍<sup>[19]</sup>。并且促炎因子过度产生可激活脑小胶质细胞,损伤海马神经元,而海马是应激反应的高级中枢,PTSD患者均存在海马结构损伤,体积缩小,且与PTSD病情严重程度呈正相关<sup>[20]</sup>。BDNF作为神经营养因子家族的一员,参与可塑性、神经元存活、新突触的形成、树突分支和神经递质的调节,海马组织中促炎因子的增加可导致BDNF信号通路损伤,进而抑制BDNF的正常表达,使得海马神经元的再生受到抑制,也可导致PTSD的发生<sup>[21]</sup>。因此,长期持续的精神创伤或压力可增加体内炎症反应,导致HPA轴功能失调,5-HT和BDNF表达降低,加重患者的恐惧记忆及负面情绪。实验结果显示,与对照组相比,模型组小鼠海马组织神经细胞损伤明显,小胶质细胞标志物Iba-1表达增加,血清中炎症因子和CORT水平显著增加;给予酸枣仁汤治疗后,均能有所改善,提示酸枣仁汤具有降低机体炎症水平、调节HPA轴紊乱、升高5-HT和BDNF含量,从而改善PTSD样症状。

JAK/STAT信号通路与细胞增殖、分化、存活以及炎症相关,是多种细胞因子、生长因子(如BDNF)在细胞内传递的共同途径,其广泛参与多种中枢神经退行性疾病<sup>[22]</sup>。Luo等<sup>[23]</sup>发现促红细胞生成素能够调节JAK/STAT信号通路从而预防神经炎症并改善抑郁。Feng等<sup>[24]</sup>发现成纤维细胞生长因子2通过JAK/STAT通路,减轻大鼠PTSD症状。促炎因子激活JAK2,使其磷酸化形成p-JAK2并暴露STAT3的锚定点,STAT3磷酸化形成p-STAT3,以二聚体的形

式被转移到细胞核内增强STAT3的转录活性,进而响应各种细胞因子,最终导致炎症因子释放增多,致使神经炎症的发生<sup>[25]</sup>。相关研究证据也表明促炎因子的释放增加导致了BDNF信号传导障碍,与创伤应激、抑郁、焦虑等多种精神疾病存在关联,并且BDNF促进神经生长的作用也依赖于JAK2/STAT3信号通路<sup>[26-27]</sup>。ERK1/2/CREB信号通路,是介导BDNF细胞活性的重要途径,参与情志变化的调节<sup>[28]</sup>,BDNF也可通过与其下游受体结合,激活ERK,ERK可以激活细胞质中的一系列底物,在信号识别和传递、细胞生长发育、增殖和凋亡等过程中发挥着不可替代的作用,CREB作为ERK的下游靶标,其在神经元结构和功能的恢复中具有重要意义,能够在丝氨酸133处激活,并能作为上游调控BDNF<sup>[29]</sup>,发挥神经营养作用,从而改善神经元,达到治疗PTSD的效果。曹珊珊等<sup>[30]</sup>研究发现,滋水清肝饮能通过调控ERK/CREB/BDNF信号通路改善慢性束缚应激小鼠的抑郁样行为。本实验结果表明,与对照组相比,PTSD模型小鼠海马组织中p-JAK2、p-STAT3表达增加,p-ERK1/2、p-CREB蛋白表达降低,酸枣仁汤能够降低PTSD小鼠海马组织中p-JAK2、p-STAT3蛋白表达,增加p-ERK1/2、p-CREB蛋白表达,从而参与了小鼠海马区炎症反应和BDNF水平的改善。结果表明酸枣仁汤可能通过调控JAK2/STAT3、ERK1/2/CREB通路改善PTSD。但在PTSD动物模型中JAK2/STAT3和ERK1/2/CREB信号通路的深入关系与确切调控机制,还有待于进一步研究。

本实验结果表明酸枣仁汤改善PTSD小鼠的恐惧记忆、焦虑和抑郁样行为,其机制可能与减轻神经炎症、调节HPA轴紊乱、增加5-HT、BDNF含量,调控JAK2/STAT3、ERK1/2/CREB信号通路有关,为临床治疗PTSD提供新策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wang J, Gao F, Cui S, et al. Utility of 7, 8-dihydroxyflavone in preventing astrocytic and synaptic deficits in the hippocampus elicited by PTSD [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106079.
- [2] Williamson J B, Jaffee M S, Jorge R E. Posttraumatic stress disorder and anxiety-related conditions [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2021, 27(6): 1738-1763.
- [3] Liu H, Zhou N Y, Zhou Z Q, et al. Symptoms of post traumatic stress disorder and their relationship with the fear

- of COVID-19 and COVID-19 burden among health care workers after the full liberalization of COVID-19 prevention and control policy in China: A cross-sectional study [J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 902.
- [4] Pan L L, Xu Q C, Kuang X, et al. Prevalence and factors associated with post-traumatic stress disorder in health-care workers exposed to COVID-19 in Wuhan, China: A cross-sectional survey [J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 572.
- [5] Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 73(4): 143-153.
- [6] Imai R, Hori H, Itoh M, et al. Inflammatory markers and their possible effects on cognitive function in women with posttraumatic stress disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 102: 192-200.
- [7] Peruzzolo T L, Pinto J V, Roza T H, et al. Inflammatory and oxidative stress markers in post-traumatic stress disorder: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(8): 3150-3163.
- [8] Kirkpatrick H A, Heller G M. Post-traumatic stress disorder: Theory and treatment update [J]. *Int J Psychiatry Med*, 2014, 47(4): 337-346.
- [9] 左军, 王海鹏, 柴剑波, 等. 酸枣仁抗抑郁作用现代药理研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(7): 179-181.
- Zuo J, Wang H P, Chai J B, et al. Research progress of active ingredients and mechanisms in *Semen Ziziphi spinosae* on antidepressant effect [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2017, 19(7): 179-181.
- [10] 李佳涵, 王慧, 刘佳星, 等. 整合指纹图谱与多成分含量测定的酸枣仁汤质量评价研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(15): 4698-4708.
- Li J H, Wang H, Liu J X, et al. Quality evaluation of *Su-anzaoren* Decoction by integrating fingerprint and quantitative analysis of multi-component [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(15): 4698-4708.
- [11] 姬曼曼, 张峥嵘, 朱国旗. 仙茅苷对抗PTSD诱导的小鼠海马炎症反应机制 [J]. *生物学杂志*, 2022, 39(6): 14-19.
- Ji M M, Zhang Z R, Zhu G Q. Mechanism of curculigoside against PTSD-induced inflammatory response in mouse hippocampus [J]. *J Biol*, 2022, 39(6): 14-19.
- [12] Kraeuter A K, Guest P C, Sarnyai Z. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1916: 99-103.
- [13] Qiu Z K, He J L, Liu X, et al. Anxiolytic-like effects of paeoniflorin in an animal model of post traumatic stress disorder [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(4): 1175-1185.
- [14] 李雪梅, 任奎羽, 熊凡捷, 等. 基于肾损肝郁理论的创伤后应激障碍的病机的探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(1): 152-153.
- Li X M, Ren K Y, Xiong F J, et al. Discussion about the pathogenesis of PTSD from the perspective of "kidney damage and liver depression" [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(1): 152-153.
- [15] 李越峰, 张泽国, 徐富菊, 等. 从肝论治创伤后应激障碍及睡眠障碍的研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(7): 128-131.
- Li Y F, Zhang Z G, Xu F J, et al. Research progress in the treatment of PTSD and sleep-disorder from liver [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2016, 23(7): 128-131.
- [16] Yang S J, Qu Y, Wang J, et al. Anshen Dingzhi prescription in the treatment of PTSD in mice: Investigation of the underlying mechanism from the perspective of hippocampal synaptic function [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154139.
- [17] Young M B, Howell L L, Hopkins L, et al. A peripheral immune response to remembering trauma contributes to the maintenance of fear memory in mice [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 94: 143-151.
- [18] 刘斌, 苑会玲, 潘婧宇, 等. 创伤后应激障碍炎症机制的研究进展 [J]. *职业与健康*, 2021, 37(18): 2582-2586.
- Liu B, Yuan H L, Pan J Y, et al. Research progress on inflammatory mechanism of posttraumatic stress disorder [J]. *Occup Health*, 2021, 37(18): 2582-2586.
- [19] Ben-Azu B, Adebayo O G, Moke E G, et al. Geraniol attenuates behavioral and neurochemical impairments by inhibitions of HPA-axis and oxido-inflammatory perturbations in mice exposed to post-traumatic stress disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 168: 165-175.
- [20] 王永蕊, 郑先丽, 严兴科. 针灸干预PTSD恐惧记忆的神经生物学机制研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(12): 4052-4057.
- Wang Y R, Zheng X L, Yan X K. Research progress on neurobiological mechanism of acupuncture intervention on fear memory of PTSD [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2023, 25(12): 4052-4057.
- [21] Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein H C, et al. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: Focus on neuroinflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(5): 3295-3312.
- [22] Nicolas C S, Amici M, Bortolotto Z A, et al. The role of JAK-STAT signaling within the CNS [J]. *JAKSTAT*, 2013, 2(1): e22925.
- [23] Luo Y H, Ali T, Liu Z Z, et al. EPO prevents neuroinflammation and relieves depression via JAK/STAT signaling [J]. *Life Sci*, 2023, 333: 122102.
- [24] Feng D Y, Guo B L, Liu G H, et al. FGF2 alleviates

- PTSD symptoms in rats by restoring GLAST function in astrocytes via the JAK/STAT pathway [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(8): 1287-1299.
- [25] 张雨涵, 曹珊珊, 史磊磊, 等. 基于JAK2/ERK1/2/STAT3信号通路探讨滋水清肝饮对皮质酮代替饮水抑郁模型小鼠干预作用 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(9): 42-48.
- Zhang Y H, Cao S S, Shi L L, et al. Intervention effect of Zishui Qinggan Decoction on depression model of mice with corticosterone replacing drinking water based on JAK2/ERK1/2/STAT3 signaling pathway [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2024, 40(9): 42-48.
- [26] Alzoubi K H, Al Subeh Z Y, Khabour O F. Molecular targets for the interactive effect of etazolate during post-traumatic stress disorder: Role of oxidative stress, BDNF and histones [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 369: 111930.
- [27] Lin G T, Bella A J, Lue T F, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) acts primarily via the JAK/STAT pathway to promote neurite growth in the major pelvic ganglion of the rat: Part 2 [J]. 2006, 3(5): 821-829.
- [28] 梁文娜, 阮璐薇, 张鹏横, 等. 柴胡疏肝散调节围绝经期肝郁证大鼠ERK1/2-CREB-BDNF信号通路的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3147-3152.
- Liang W N, Ruan L W, Zhang P H, et al. Mechanism of Chaihu Shugan Powder on ERK1/2-CREB-BDNF signaling pathway in perimenopausal liver-stagnation pattern rats [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(6): 3147-3152.
- [29] Jia Z X, Yang J L, Cao Z Q, et al. Baicalin ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression through the BDNF/ERK/CREB signaling pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 414: 113463.
- [30] 曹珊珊, 史磊磊, 张雨涵, 等. 滋水清肝饮对慢性束缚应激抑郁小鼠皮层ERK/CREB/BDNF通路及肠道菌群的影响 [J]. *中草药*, 2024, 55(2): 489-498.
- Cao S S, Shi L L, Zhang Y H, et al. Effect of Zishui Qinggan Yin on ERK/CREB/BDNF pathway and gut microbiota in chronic restraint stress depression mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(2): 489-498.

[责任编辑 齐静雯]