

· 学术交流 ·

酸枣仁汤对抑郁模型大鼠海马 Wnt-1 基因和蛋白表达的影响

田旭升 纪成松 李欣 张策

150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学基础医学院(田旭升), 研究生院(纪成松、张策);

154001 齐齐哈尔医学院附属第四医院开放病区(李欣)

通信作者: 田旭升, Email: xstian@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.007

【摘要】目的 观察酸枣仁汤对抑郁模型大鼠海马 Wnt-1 基因和蛋白表达的影响。**方法** 制作慢性轻度不可预见性应激抑郁大鼠模型, 实验分成对照组、模型组、氟西汀组、酸枣仁汤低、中、高剂量组, 分别采用酸枣仁汤和氟西汀治疗抑郁模型大鼠, 测定其体重、糖水消耗、旷场实验行为活动前后得分变化情况, 以及 Western blot 和 Real-time PCR 分别检测大鼠海马中 Wnt-1 蛋白和基因的表达情况。**结果** 抑郁模型大鼠体重增长速度减慢, 糖水消耗和旷场实验行为活动得分减少, 海马内 Wnt-1 蛋白和基因表达也减少; 酸枣仁汤治疗后, 大鼠体重增长明显, 糖水消耗量明显增多, 旷场实验行为活动得分也增加明显, Wnt-1 蛋白和基因表达上调。**结论** 酸枣仁汤可增加大鼠抑郁模型海马 Wnt-1 基因和蛋白的表达, 减少神经元细胞凋亡, 具有抗抑郁作用。

【关键词】 抑郁症; 酸枣仁汤; Wnt-1

基金项目: 黑龙江省科学基金面上项目(H2018057)

Effects of Semen Zizyphi Spinosae Decoction on the expression of Wnt-1 gene and protein in rats model of depression

Tian Xusheng, Ji Chengsong, Li Xin, Zhang Ce

Preclinical Medicine College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China(Tian XS);

Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China(Ji CS, Zhang C);

Open Ward, the Fourth Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar 154001, China(Li X)

Corresponding author: Tian Xusheng, Email: xstian@sina.com

【Abstract】Objective To observe the effects of Semen Zizyphi Spinosae Decoction on the expression of Wnt-1 gene and protein in rats with depression models. **Methods** The chronic mild unpredictable stresses depression in rats models were replicated and divided into the control group, the model group, the fluoxetine group and the low, medium and high dosage of Semen Zizyphi Spinosae Decoction groups. The depression rat models were treated with Semen Zizyphi Spinosae Decoction and fluoxetine. The changes of body weight, sugar consumption and the score before and after the open field experiment were measured. Western blot and Real-time PCR were used to detect the expression of Wnt-1 protein and gene in hippocampus of rats. **Results** The depression models' weight gain slowed down. The scores of sugar consumption and the behavioral scores in open-field test decreased. The expression of Wnt-1 protein and gene in the hippocampus also decreased. After the treatment of Semen Zizyphi Spinosae Decoction, the body weight of the rats, sugar consumption and the score of open field experiment all increased. The expression of Wnt-1 protein and gene expression was up-regulated. **Conclusions** Semen Zizyphi Spinosae Decoction can increase the expression of Wnt-1 Protein gene and protein in hippocampus of rats with depression with the reduction of the neuronal cells' apoptosis, which has antidepressant effect.

【Key words】 Depressive disorder; Semen Zizyphi Spinosae Decoction; Wnt-1

Fund program: Heilongjiang Science Foundation Project (H2018057)

抑郁症是以持续的情绪低落、兴趣降低、情感障碍及认知功能改变为突出表现的一种精神疾病, 具有高发病率、高致残率、易复发、自杀倾向等特点。每年约有 15% 的抑郁症患者死于自杀, WHO

的全球疾病负担合作研究预测, 到 2020 年抑郁症将成为全球第二位医疗疾患^[1]。抑郁症现已被认为是“21 世纪的流行病”, 并与心脑血管疾病、癌症并列为人类三大疾病, 严重危害了人类的身心健康。目

前选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)以及选择性去甲肾上腺素再吸收抑制剂(selective noradrenalin reuptake inhibitors, SNRIs)治疗抑郁症的临床效果较好,但是两类药物治疗成本较高,治疗周期较长,不良反应较大。酸枣仁汤为祖国传统经方,文献记载治疗情志病效果较好,且不良反应较少。因此,采用酸枣仁汤治疗抑郁值得深入研究。

张仲景著书《金匱要略》中,酸枣仁汤是主治“虚劳虚烦不得眠”的经典方剂,具有养血安神,清热除烦之功效。现代药理学研究显示,酸枣仁汤具有多环节、多靶点的药理特点,较为广泛地应用在抑郁症的防治上。中医对抑郁症的认识与研究比较早,在治病方法与研究上积累了丰富的经验^[2]。本实验通过复制大鼠抑郁模型,观察酸枣仁汤对抑郁模型大鼠海马内的Wnt-1蛋白和基因表达的影响,探讨酸枣仁汤对抑郁模型大鼠的治疗作用。

一、材料与方法

(一)材料

1.动物:实验采用健康雄性Sprague Dawley(SD)大鼠50只,清洁级,体重(180±50)g,购于黑龙江中医药大学动物实验中心,合格证号:SCXK(黑)2014-0008,大鼠饲养在屏障环境,环境温度为20~25℃。

2.药物:酸枣仁汤(酸枣仁20g,茯苓10g,知母10g,川芎10g,甘草5g),购于黑龙江中医药大学附属第一医院药局,按照常规方法煎煮,将上述中药加冷水约600ml,浸泡40min后煎煮,常规两次煎煮。第一次水沸腾后继续用文火煎煮40min,过滤;第二次加水约400ml继续煎煮,水煮沸后继续用文火煎煮40min后过滤,合并两次滤液并过滤,制成水煎剂后,蒸发浓缩至0.5g/ml、1g/ml、2g/ml,4℃冰箱保存备用。氟西汀购自法国礼来苏州制药有限公司(生产批号:4510A)。

3.试剂:Trizol试剂、氯仿、75%乙醇(北京索莱宝科技公司);Wnt-1引物、 β -actin引物、MasterMix2溶液(三博远志生物技术公司);Real-time PCR荧光染料(宝生物工程公司);RIPA裂解液、兔抗多克隆一抗、二抗(天津广成化学试剂公司);蔗糖(天津巴斯夫化学试剂公司)。

4.仪器:化学实验试剂盒(中国基因科技有限公司);电子天称、摄像头、烘箱(沈阳龙腾电子公司);低速自动平衡离心机(中国LDZ-2型);7500型荧光定量PCR仪(美国ABI公司);5810R高速低温离心机、移液枪(德国Eppendorf公司);液氮罐(中国亚西有限公司);-80℃冰箱(美国Thermo Firsher);自制旷场实验箱。

(二)方法

1.动物分组及给药方法:实验选用健康雄性SD大鼠50只,适应性饲养3d后,根据体重和Open-Field评分,分成对照组(5只),以及模型组、氟西汀组、酸枣仁汤低、中、高剂量组5组(每组9只),造模7d后,连续灌胃21d。大鼠给药量按人与大鼠等效剂量关系换算,对照组和模型组给予10ml/kg生理盐水灌胃,氟西汀组给予0.36mg/ml氟西汀混悬液灌胃,酸枣仁汤低、中、高剂量组分别给予浓度为0.5g/ml、1g/ml、2g/ml的酸枣仁汤灌胃,6组均每日灌胃一次。

2.抑郁模型制备:对照组每笼饲养5只,实验过程中不接受任何刺激。其余组别的大鼠每笼1只进行孤养。除了对照组外其余组大鼠接受7种不同的慢性应激,每天1种,相同的应激刺激不连续应用,共接受28d慢性轻度不可预见性应激刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)。应激方法根据Banar等^[3]方法略微改进,刺激方式主要为(1)禁水:给予大鼠12h断水,早8:00至晚8:00进行12h断水,断水期间内正常给予食物。(2)禁食:给予大鼠12h断食,早8:00至晚8:00进行12h断食,断食期间给予正常饮水。(3)倾斜鼠笼:将鼠笼倾斜45°,持续12h后将鼠笼恢复到原位。(4)垫料潮湿饲养:向鼠笼中加水,使垫料潮湿,垫料潮湿状态持续12h后换掉。(5)昼夜颠倒:晚上7:00将日光灯打开,持续12h,使大鼠在夜间处于光照状态。(6)45℃烘箱热刺激:把大鼠放进温箱,温箱保持在45℃,持续10min。(7)液态水游泳:将大鼠放入盛有-10℃冷水的桶中,让大鼠的足尖离开桶的底部即可,让大鼠在水中持续5min左右,之后用吹风机将大鼠身体吹干,防止大鼠受凉。

3.体重测量:实验的第0天、第28天测量大鼠的体重,记录下每只大鼠的体重变化,进行统计学数据分析,分析体重与抑郁症的关系。

4.糖水消耗实验:实验的第0天、第28天,大鼠在禁水、禁食刺激24h后进行糖水消耗实验测定,将大鼠的饮用水更换成浓度为1%的蔗糖水,每瓶150ml,做好称量计算,同时禁食,观察12h内大鼠饮用的蔗糖水溶液量,12h后记录所有瓶中蔗糖水量的剩余数值,做差值计算出糖水消耗量。利用大鼠对糖水的偏好反映大鼠快感的缺失和改善情况。

5.旷场实验行为学检测:将测试大鼠于第0天、第28天进行旷场实验^[4],其测试装置为一个长、宽、高分别为100cm、100cm、80cm的黑色木箱,底部用白色油漆划分为25个16cm×16cm的等大正方形。在敞箱顶部固定一部摄像头,使其视野范围能够覆盖整个敞箱。测量时,首先将大鼠放置在中央

格开始测定, 计时 3 min, 测量方法: 垂直活动得分以前肢抬起、后肢直立为准, 计 1 分; 水平活动得分以大鼠四肢共同处于 1 个方格内的穿格次数为准, 计 1 分; 每次修饰次数, 计 1 分。统计大鼠活动的总得分。在检测过程中要尽量保证减少额外干扰, 如时间、温度、光照及环境噪音的干扰。在每只大鼠实验后, 清理尿液和粪便并用 5% 的醋酸水溶液彻底清洁敞箱, 以防止嗅觉暗示传递给下一只大鼠。计算得分情况需由至少 2 人完成, 1 人负责观察录制计时, 1 人负责记录大鼠行为学得分。

6. 海马 Wnt-1 蛋白和基因测定: 实验第 28 天, 大鼠称量体重及行为学检测之后进行取材。将大鼠耳缘静脉注入麻醉药后, 待其进入麻醉状态, 立即断头, 打开颅骨, 并在碎冰上取出新鲜脑组织, 同时进行钝性剥离取大鼠双侧海马, 迅速分装于冻存管中, 放入液氮罐中速冻, 速冻后将组织放入 -80°C 冰箱中保存。取材过程中应尽量避免 RNA 酶受到污染, 所有流程需在通风环境下进行, 所用器皿均应进行高压消毒, 操作人员应佩戴医用口罩和一次性手套。(1) Real-time PCR 检测 Wnt-1 基因的表达方法: ①取冻存细胞, 室温放置 5 min 使其完全溶解。②提取 mRNA。将冰冻海马组织取出, 放置玻璃匀浆器中, 按 20:1 的比例加入 Trizol (新型总 RNA 抽提试剂) 后匀浆至无明显组织块, 静置 5 min, 使组织液达到完全裂解状态。加入 100 μl 氯仿, 振荡均匀, 静置 15 min, 4°C 、 $1\ 200 \times g$ 离心 10 min, 弃上清, 使 RNA 沉淀于管底, 加入 1 ml 的 75% 乙醇, 振荡离心, 清洗沉淀, 4°C 、 $7\ 500 \times g$ 离心 5 min, 弃上清, 将沉淀晾干, 用 20 μl 无 RNA 酶水 [焦碳酸二乙酯 (Diethyl pyrocarbonate, DEPC) 处理过的纯净水] 溶解 RNA 沉淀。③引物与 Mix 液加入。Wnt-1 引物上游引物序列: 5' -ACGTAGCCTCCTCCACGAACCTGC-3'; 下游引物序列: 5' -GCTGGCATAAGAGGCTCTACGC-3'。 β -actin 引物: 上游引物序列: 5' -AGCGGAAATCGTGGTG-3'; 下游引物序列: 5' -CGTGGTGGTACATGGGAC-3'。配置 MasterMix 2 溶液, 在 4°C 条件下, 利用移液枪将 MasterMix 2 \times 的浓缩液、引物、模板加入平行孔中, 每个样品至少要做 3 个平行孔, 所用成分加完后, 离心去除气泡。④ Real-time PCR 反应。反应过程在 7500 型荧光定量 PCR 仪上进行, 设置反应条件: 94°C 预变性 5 min, 进入下一循环。 94°C , 30 s, 退火 40°C , 72 $^{\circ}\text{C}$, 40 s, 共计 35 个循环后, 72°C 延伸 10 min, 扩增 Wnt-1 和 β -actin 片段。⑤数据收集。同时密切监测每个循环中的荧光值, 数据分析由自带系统软件自动完成, 同时通过软件可以确定 Ct 值 (所有标准品和样品的起始循环数)。根据 Ct 值绘制出的标

准曲线, 可计算出样本的初始拷贝数。采用 Livak 和 Schmitgen 设计的比较阈值法来测定目的基因的相对表达情况。(2) Western-blot 检测 Wnt-1 蛋白表达情况方法: ①取冻存细胞, 室温放置 5 min 使其完全溶解。②将提取的海马组织按 100 mg/ml 比例加入 200 μl RIPA 裂解液, 加入蛋白酶抑制剂量匀浆。在冰上静置 1 h, 4°C $12\ 000\ \text{r/min}$ 离心 30 min。③提取上清液测定总蛋白浓度, 置 -80°C 冰箱冻存备用。含 25 μg 总蛋白样品经十二烷基磺酸钠 (sodium laurylsulfonate, SDS) 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后转移到聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜上。④ 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h 后分别加兔抗 Wnt-1 单克隆抗体 (兔单抗技术通过用高质量兔单抗来替换多抗或低亲和力鼠单抗), 4°C 冰箱中孵育过夜。加羊抗兔二抗、羊抗小鼠二抗室温孵育 2 h。每次孵育完后 TBST 漂洗 10 min \times 3 次。⑤将膜用 P10-Light HRP 化学发光液室温孵育 5 min 后封入保鲜膜, 暗室内压入胶片曝光显影。⑥特异性条带分析。利用 Image pro-plus 6.0 自带图像分析软件测定目的 Wnt-1 蛋白与内参蛋白 β -actin 的灰比度。

(三) 统计学方法

数据用 SPSS 22.0 进行统计学处理, 各指标结果均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

二、结果

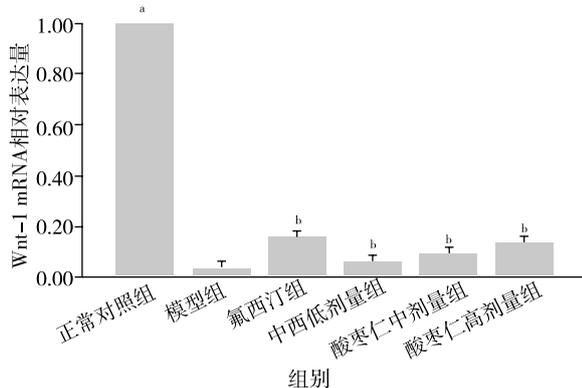
在实验第 3 天模型组 1 只大鼠因灌胃操作问题死亡, 第 7 天、第 10 天、第 15 天、第 19 天、第 22 天模型组、氟西汀组、酸枣仁汤低、中、高剂量组各有 1 只大鼠在束缚应激过程中窒息死亡, 共计 44 只大鼠进入结果分析。

1. 酸枣仁汤对抑郁大鼠体重、糖水消耗、旷场实验检测指标的影响: 具体结果见文献 [5]。干预前各组大鼠体重、糖水消耗差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。在实验干预的第 28 天后, 模型组大鼠体重、糖水消耗均明显降低; 与模型组相比, 酸枣仁汤各剂量组及氟西汀组大鼠体重、糖水消耗量均增长明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。干预前各组大鼠行为学得分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 实验干预第 28 天后, 模型组旷场实验行为活动得分明显减少。与模型组相比, 酸枣仁汤低、中剂量组得分明显增加, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 酸枣仁汤高剂量组得分增加最为明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2. 酸枣仁汤对抑郁大鼠模型海马 Wnt-1 基因和蛋白表达水平的影响: 见图 1、2。Real-time PCR 方法检测 Wnt-1 mRNA 表达情况的结果显示, 与对照组相比较, 模型组大鼠海马 Wnt-1 mRNA 的相对表

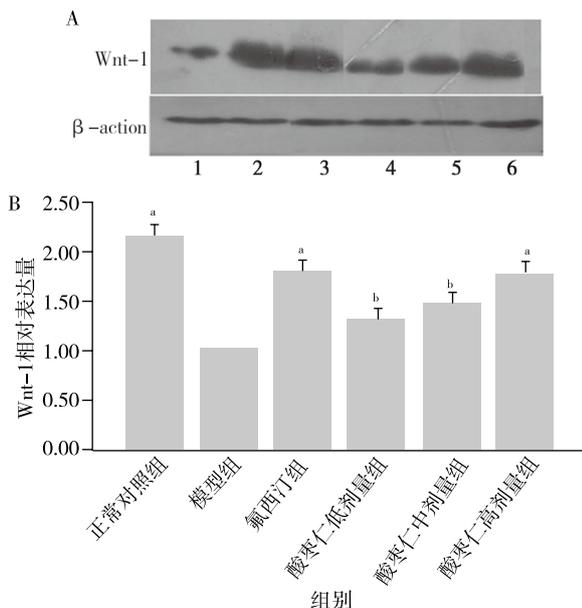
达水平明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较, 酸枣仁汤各剂量组和氟西汀组相对表达量均增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。酸枣仁汤高剂量组与氟西汀组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Western-blot 方法检测 Wnt-1 蛋白表达情况的结果显示, 与对照组比较, 模型组 Wnt-1 相对蛋白表达量明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组相比, 酸枣仁汤各剂量组和氟西汀组 Wnt-1 相对表达量均增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。高剂量组与氟西汀组比较, 差异有统计学意义($P > 0.05$)。



注: 与模型组比较, * $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$

图1 各组大鼠海马 Wnt-1 mRNA 相对表达量比较



注: A 1 模型组; 2 对照组; 3 氟西汀组; 4 酸枣仁低剂量组; 5 酸枣仁中剂量组; 6 酸枣仁高剂量组; B 与模型组比较, * $P < 0.01$, [#] $P < 0.05$

图2 各组大鼠模型海马 Wnt-1 蛋白相对表达量的比较

讨论 关于 Wnt-1 蛋白和基因的表达与抑郁症的关系研究发现, Wnt 信号通路是脑内调控神经元发育转导的重要信号通路, Wnt 信号通路转导取决于细胞内 Wnt-1 蛋白的水平, Wnt 信号通路转导的

关键是胞质中是否存在结构稳定的 Wnt-1 蛋白^[6]。Wnt-1 蛋白是一种分泌型糖蛋白, 通过其自身分泌或旁分泌而发挥作用^[7-8]。Wnt-1 蛋白尤其对中枢神经系统发育生长至关重要, 对于神经系统主要作用于神经管背侧部位, 参与整体神经管的生长发育过程, 以及调控神经干细胞分化成感觉神经元方面等^[9]。抑郁症发病与中枢神经系统的完整性、信号转导性密切相关, 即 Wnt-1 蛋白表达过低, 中枢神经系统发育不完整或者 Wnt-1 蛋白介导的 Wnt 信号通路减弱, 都会引发抑郁症的发作。实验研究表明, Wnt-1 蛋白所参与介导的细胞转导通路在神经系统发育多个区域中有显著作用, 其参与了哺乳动物脑内神经嵴和多巴胺系统的发育和调控^[10], 海马脑区 Wnt-1 蛋白和基因含量增加, 能够快速产生抗抑郁效应^[11]。本实验采用 Western-blot 检测方法观察了 Wnt-1 蛋白在抑郁模型大鼠海马内相关表达情况, 实验结果显示, 模型组与正常对照组相比较, Wnt-1 蛋白相对表达量明显降低, 提示 Wnt-1 蛋白的低表达可能参与介导抑郁症的发生, 其机制可能是应激反应下的 Wnt-1 蛋白低表达使 Wnt 信号通路受损, 进而导致神经元再生受到缺陷引起抑郁现象, 在一定程度上支持了神经元再生与抑郁症有相关性的理论。实验中, 我们对模型组与酸枣仁汤各剂量组及氟西汀组进行了统计学比较, 研究发现, 模型组的 Wnt-1 蛋白相对表达量均低于各给药组, 提示酸枣仁汤各剂量组及氟西汀组能够上调 Wnt-1 蛋白的表达, 上调 Wnt-1 蛋白可增强 Wnt 信号通路转导, 增强神经元再生能力, 保证了中枢神经系统发育的完整性, 起到抗抑郁作用。酸枣仁汤各剂量组的抑郁模型大鼠通过治疗, 它们的体重、糖水消耗及旷场实验行为活动得分都有不同程度的提高, 说明酸枣仁汤作为治疗虚烦失眠的经典名方, 具有抗抑郁作用。

本实验通过慢性轻度不可预见性应激抑郁大鼠模型, 应用酸枣仁汤治疗大鼠, 对各组大鼠海马 Wnt-1 蛋白和基因的表达进行了相关研究, 结果显示酸枣仁汤可提高 Wnt-1 蛋白和基因的表达, 起到良好的抗抑郁作用。因此可认为酸枣仁汤抗抑郁机制可能与促进神经元生存、抑制海马神经元细胞凋亡、减少脑损伤密切相关。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 实验构思与设计、数据整理分析与解释、论文修订为田旭升; 研究准备与实施为纪成松、李欣; 资料收集为纪成松、张策; 论文撰写为田旭升、纪成松

重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA) 静脉溶栓治疗急性脑大动脉闭塞患者的效果

沈春森 罗永春 何子骏 毛锦龙 张振海 袁春涛 马尚 胡野风 王斌

100700 北京, 陆军总医院附属八一脑科医院(沈春森、罗永春、何子骏、毛锦龙、张振海、袁春涛、马尚、胡野风); 100044 北京大学人民医院神经外科(王斌)

通信作者: 王斌, Email: allen_binwang@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.008

【摘要】目的 探讨重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA) 静脉溶栓治疗急性脑大动脉闭塞患者的效果及潜在的问题。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月—2016 年 8 月, 在北京陆军总医院附属八一脑科医院接受了 rt-PA 静脉溶栓治疗并有完整随访资料的 165 例患者, 记录了 MR 血管成像上的闭塞位置、入院和溶栓后 24 h 的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS) 评分, 溶栓后 1 个月血管再通情况以及 3 个月后的改良 Rankin 评分(mRS) 评分, 对临床预后及可能影响因素进行比较分析。**结果** 165 例静脉溶栓患者中, 89 例由大动脉闭塞引起, 76 例为非大动脉闭塞; 非大动脉闭塞组静脉溶栓后较大动脉闭塞组 NIHSS 评分改善明显, 同时 3 个月 mRS 评分更好($P < 0.05$)。在 89 例大动脉闭塞组中, 包括颈内动脉闭塞 43 例, 大脑中动脉闭塞 25 例及椎基底动脉闭塞 21 例, 其中颈内和大脑中动脉闭塞后 3 个月预后较椎基底动脉好($P < 0.05$); 考虑血栓形成导致的有 69 例, 栓子脱落导致的有 20 例; 栓子栓塞组 3 个月预后更好($P < 0.05$)。其中 70 例接受了血管复查, 总体血管再通率为 21.4%; 再通成功与否与闭塞部位或闭塞原因之间未发现明显差别($P=0.133, 0.779$)。**结论** rt-PA 静脉溶栓治疗脑大动脉闭塞造成的急性卒中再通率和 3 个月预后的改善并不明显。

【关键词】 卒中; 预后; 溶栓; 脑动脉闭塞

参 考 文 献

- [1] 谢鸿宇, 吴毅. 抑郁症治疗的新进展——海马齿状回颗粒细胞下层内源性神经再生[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(1): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2011.01.021.
- [2] 王彦恒. 中西医结合论治抑郁障碍[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [3] Banasr M, Duman RS. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2007, 6(5): 311-320.
- [4] 王珑, 张迪, 田旭升, 等. 电针对慢性应激抑郁大鼠海马 CA3 区突触可塑性的影响[J]. 中国针灸, 2017, 37(2): 162-168. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2017.02.014.
Wang L, Zhang D, Tian XS, et al. Effects of electroacupuncture on synaptic plasticity in hippocampal CA3 area of rats with chronic stress of depression[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2017, 37(2): 162-168.
- [5] 田旭升, 李欣, 王珑, 等. 酸枣仁汤对抑郁模型大鼠海马 β -catenin 表达影响的实验研究[J]. 中医药信息, 2017, 34(1): 52-54. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2406.2017.01.016.
Tian XS, Li X, Wang L, et al. Experimental study on the effect of Suanzaoren decoction on the expression of β -catenin in hippocampus of Rats with Depression[J]. Traditional Chinese Medicine Information, 2017, 34(1): 52-54.
- [6] Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2004, 20: 781-810. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.20.010403.113126.
- [7] Polakis P. Wnt signaling and cancer[J]. Genes Dev, 2000, 14(5): 1837-1851.
- [8] Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer[J]. Nature, 2005, 434(7035): 843-850. DOI: 10.1038/nature03319.
- [9] Ture-Carel C, Pietrzak E, Kakati S, et al. The human wnt-1 gene is located at chromosome region 12q12-12q13 and is not rearranged in myxoid liposarcoma with t(12; 16)(q13; p11) [J]. Oncogene Res, 1987, 1(4): 397-405.
- [10] Willert K, Brown J, Danenberg E, et al. Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors[J]. Nature, 2003, 423(6938): 448-452. DOI: 10.1038/nature01611.
- [11] Kaidanovich-Beilin O, Milman A, Weizman A, et al. Rapid antidepressive-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on β -catenin in mouse hippocampus [J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(8): 781-784. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.01.008.

(收稿日期: 2018-03-16)

(本文编辑: 戚红丹)