

文章编号 1672-6634(2023)04-0093-08

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2023010010

固本延龄丸对衰老小鼠负性情绪及氧化应激的影响

华 伊,李思怡,夏琪珊,林松洋,乐广斌,宋明霞,邓先清

(井冈山大学 医学部,江西 吉安 343009)

摘 要 探讨固本延龄丸对衰老小鼠的负性情绪及氧化应激的影响。小鼠随机分为空白对照组、模型组及固本延龄丸低、中、高剂量组(0.59 g/kg、1.17 g/kg、2.34 g/kg),皮下注射D-半乳糖(150 mg/kg)复制衰老小鼠模型的同时,各组灌胃给予相应药物。观察各组小鼠的毛发变化、行为活动等表征及体重增长率;检测高架十字迷宫及悬尾行为学;检测脑中总超氧化物歧化酶(T-SOD)、过氧化氢酶(CAT)活性及丙二醛(MDA)含量;尼式染色观察脑内杏仁核区的神经元形态结构变化及神经元数量。固本延龄丸能够改善衰老小鼠自主活动减少、精神不振等表征,使衰老小鼠的体重增长率显著增加($P<0.05$, $P<0.01$),悬尾不动时间显著减少($P<0.01$),开臂/总入臂次数(%)及开臂/总运动时间(%)显著增加($P<0.01$),脑内杏仁核区形态结构损伤得到明显改善且神经元数量显著增加($P<0.01$),脑中T-SOD、CAT活性明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),MDA含量明显降低($P<0.01$)。结论:固本延龄丸对衰老小鼠的焦虑、抑郁等负性情绪具有一定的抑制作用,其作用机制可能与提高抗氧化酶活性、降低脂质过氧化、改善杏仁核区神经元损伤有关。

关键词 固本延龄丸;衰老;负性情绪;氧化应激

中图分类号 R285.5

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Effect of Guben Yanling Pill on Negative Emotion and Oxidative Stress in Aging Mice

HUA Yi, LI Siyi, XIA Qishan, LIN Songyang, LE Guangbin,
SONG Mingxia, DENG Xianqing

(Health Science Center, Jinggangshan University, Ji'an 343009, China)

Abstract To investigate the effect of Guben Yanling Pill on negative emotion and oxidative stress in aging mice. **Methods:** The mice were randomly divided into blank control group, model group and Guben Yanling Pill low, medium and high dose groups (0.59 g/kg, 1.17 g/kg, 2.34 g/kg). The aging mice models were established by subcutaneous injection of D-galactose (150 mg/kg). At the same time, each group was given corresponding drugs by gavage. Observe the general appearance characteristics such as hair changes, behavioral activity and weight growth rate of mice in each group; the elevated cross maze and tail suspension behavior were examined; total superoxide dismutase (T-SOD), catalase enzyme (CAT) activity and malondialdehyde

收稿日期:2023-01-19

基金项目:国家自然科学基金项目(22167017);井冈山大学科研基金专项项目(JFD2209);井冈山大学校级大学生创新创业训练计划项目(JDX2022232)资助

通讯作者:邓先清,男,汉族,博士,教授,研究方向:神经系统疾病的药物研究, E-mail: dengxianqing1121@126.com。

(MDA) content in brain were detected; Nissl staining was used to observe the neuronal morphological and structural changes and the number of neurons in the amygdala region of the brain. Guben Yanling Pill can improve the characteristics of the aging mice, such as the decrease of autonomous activity and listlessness, and the weight growth rates of the aging mice were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the immobility time of tail suspension test was significantly reduced ($P < 0.01$), the number of opening arm/total arm entering (%) and the time of opening arm/total movement (%) were significantly increased ($P < 0.01$), the morphological and structural damage of the amygdala region in the brain was significantly improved, and the number of neurons was significantly increased ($P < 0.01$), the activity of T-SOD and CAT were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the content of MDA was significantly decreased ($P < 0.01$). Guben Yanling Pill has a certain inhibitory effect on negative emotions such as anxiety and depression in aging mice, and its mechanism may be related to increasing the activity of antioxidant enzymes, reducing lipid peroxidation and improving the neuronal morphological and structural damage of the amygdala region.

Key words Guben Yanling Pill; aging; negative emotion; oxidative stress

1 引言

由于身体机能的下降以及心理和社会功能的退化,老年群体更易出现焦虑、抑郁、孤独等负性情绪。调查显示,我国老年人抑郁症患病率高达 25.55%^[1],焦虑症状在老年群体中检出率约为 12.15%^[2]。这些负性情绪不仅大大降低老年人的生活质量和主观幸福感,而且提高老年群体罹患认知障碍的风险,甚至加速老年人的死亡^[3,4]。近年来,对于老年群体负性情绪的诊断与治疗愈来愈引起人们的重视。

固本延龄丸出自明朝名医龚廷贤所著《万病回春》一书,主要含有人参、麦冬、五味子、天冬等中药,具有固本培元、滋阴、补髓填精、强壮筋骨之功效,主治虚劳损伤、腰痛体倦、心悸失眠等衰老症状。固本延龄丸的临床使用已有上百年的历史,现代运用也取得了显著效果^[5,6]。但迄今为止,有关固本延龄丸拮抗衰老个体负性情绪作用的实验报道极少。

研究表明,体内 D-半乳糖水平过高时,D-半乳糖被氧化为醛糖和过氧化物^[7]。其中过氧化物结构不稳定,易分解生成大量的氧自由基,破坏机体抗氧化系统平衡,加速脂质过氧化并诱发衰老;而醛糖被转化为不能被代谢的半乳糖醇并贮积在细胞内,造成细胞结构与功能受损,引发衰老^[8,9]。基于此机制,研究者们利用 D-半乳糖构建亚急性动物衰老模型,可诱导实验动物表现出与自然衰老动物相似的衰老特征^[10]。且有报道称,实验动物经 D-半乳糖处理后,会出现焦虑抑郁样行为,可用于进行老年群体负性情绪的研究^[11,12]。

研究通过 D-半乳糖诱导小鼠衰老模型,考察固本延龄丸对衰老小鼠的一般生物学表征、高架十字迷宫及悬尾行为学、内源性抗氧化酶体系各物质水平、以及大脑杏仁核区神经元形态结构的影响,探讨固本延龄丸拮抗衰老小鼠负性情绪的作用及作用机制,为固本延龄丸的临床合理运用与老年群体负性情绪相关疾病治疗药物的开发提供科学依据。

2 材料与方法

2.1 仪器

XR-XX203 型悬尾实验箱、XR-XG201 型高架十字迷宫(上海欣软信息科技有限公司),AR224CN 型分析天平(奥豪斯仪器上海有限公司),AF2-2001-U 型超纯水机(美国艾科浦国际有限公司),Z36HK 型超速离心机(德国赫姆勒上海仪器科技有限公司),iMark 型酶标仪(美国伯乐生命医学产品上海有限公司),FSH-2 型可调高速匀浆机(常州国华电器有限公司),RM2235 型切片机、EG1150 型包埋机(德国徕卡公司),IX53 型显微镜(日本奥林巴斯株式会社)。

2.2 药物及试剂

固本延龄丸(批号:20211102),江西大自然制药有限公司;D-半乳糖(99%,批号:C13170745)、无水乙醇(批号:C12509570),上海麦克林生化科技有限公司;羧甲基纤维素钠(CMC-Na)(批号:F21020715),国药集团化学试剂有限公司;生理盐水(批号:B22020109),浙江国镜药业有限公司;4%多聚甲醛组织固定液(批号:21351381),白鲨生物科技有限公司;苏木素染液(批号:CR2112069),伊红染液(批号:CR2203013),武汉赛维尔生物科技有限公司;总超氧化物歧化酶(T-SOD)检测试剂盒(批号:20220511)、过氧化氢酶(CAT)检测试剂盒(批号:20220516)、丙二醛(MDA)检测试剂盒(批号:20220516),南京建成生物工程研究所。

2.3 动物

KM小鼠,体质量(18±2)g,雌雄各半,SPF级,由长沙市天勤生物技术有限公司提供,动物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0014。动物饲养与实验环境温度维持为(22±2)℃,相对湿度维持为(50±5)%,噪声小于等于40dB,整个实验过程中所有动物不限制饮食饮水。

2.4 动物分组、造模及给药

选取小鼠50只,随机分为空白对照组、模型组、固本延龄丸低剂量组、固本延龄丸中剂量组及固本延龄丸高剂量组(以下简称低剂量组、中剂量组及高剂量组),每组各10只。除空白对照组外,其余各组动物颈背部皮下注射D-半乳糖(150mg/kg),空白对照组皮下注射同等体积的生理盐水,每日1次,连续6周。造模的同时,固本延龄丸低、中、高剂量组分别灌胃给予固本延龄丸的0.5%CMC-Na溶液(0.59、1.17、2.34g/kg),空白对照组与模型组灌胃给予同等体积的0.5%CMC-Na溶液,每日1次,连续6周。固本延龄丸给药剂量是由成人每日每人服用固本延龄丸9g,换算得出的小鼠剂量作为固本延龄丸中剂量组给药剂量。

2.5 一般生物学表征观察

实验期间,观察记录小鼠的一般表征情况,包括其外观毛发变化、行为活动情况、精神状态等。

2.6 体重增长率计算

实验期间,每周同一时间称量各组小鼠体重,计算体重增长率公式如

$$W_r = \frac{W_f - W_i}{W_i} \times 100\%, \quad (1)$$

式中 W_r 为体重增长率(%), W_f 为终体重(g), W_i 为初始体重(g)。

2.7 高架十字迷宫行为学实验

利用高架十字迷宫实验评价各组小鼠的焦虑水平:将小鼠头朝开放臂放入迷宫箱中央区,观察5min内实验动物的行为表现,统计小鼠在迷宫箱内的各项行为学指标,公式如

$$\eta E = \frac{E_o}{E_o + E_c} \times 100\%, \quad (2)$$

式中 ηE 为开臂/总入臂次数占比(%), E_o 为进入开臂次数, E_c 为进入闭臂次数。

$$\eta T = \frac{T_o}{T_o + T_c} \times 100\%, \quad (3)$$

式中 ηT 为开臂/总运动时间占比(%), T_o 为开臂运动时间(s), T_c 为闭臂运动时间(s)。

2.8 悬尾行为学实验

利用悬尾实验评价各组小鼠的抑郁水平:小鼠呈倒悬状态,用医用胶布粘在小鼠尾端2cm左右处,将其固定在一个高55cm、宽35cm且不透明的长方体盒内,让其上下左右都难以接触盒壁,并使小鼠头部朝下时离底部有20~25cm,观察6min内实验动物的行为表现。以停止挣扎、身体倒垂、四肢静止不动为标准,统计后5min各组小鼠的不动时间。

2.9 氧化应激指标检测

脱椎处死小鼠,取出小鼠脑组织并精密称重,加入9倍量4℃的生理盐水,置于冰水浴环境中匀浆,组织匀浆液在4℃下2500r/min离心10min,取上清液备用。按照各检测试剂盒说明书方法,检测各组小鼠脑

组织中的 T-SOD、CAT 活性以及 MDA 含量。

2.10 组织形态学观察

取出小鼠脑组织,生理盐水清理血迹,置于 4%多聚甲醛溶液中进行固定。经脱水、石蜡包埋、切片后,进行尼式染色,光学显微镜下观察各组小鼠脑组织杏仁核区域的形态学变化,并运用 Imagepro-Plus 6.0 图像软件进行图片处理,统计视野下神经元数量。

2.11 统计学分析

运用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析,实验结果均以均数±标准差($X \pm SD$)表示,采用单因素方差分析法(One-way ANOVA)进行检验,LSD-t 法进行两两比较,以 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 分别表示有显著性差异和极显著性差异。

3 结果与讨论

3.1 固本延龄丸对衰老小鼠一般生物学表征的影响

本研究采用皮下注射 D-半乳糖复制小鼠亚急性衰老模型,并给予固本延龄丸灌胃干预,造模与给药期间观察小鼠的一般生物学表征。如表 1、图 1 所示,本研究发现,空白对照组小鼠毛发顺滑有光泽,攀爬直立等自主活动多,反应灵敏,精力充沛;与空白对照组比较,模型组小鼠出现毛发粗糙无光泽、炸毛脱毛、自主活动减少、行动迟缓、反应迟钝、状态不活跃等表征;与模型组比较,固本延龄丸低、中、高剂量组小鼠的外观表现较为正常,自主活动增多,行动较敏捷,精神状态良好,毛发较光亮顺滑。此结果表明,D-半乳糖能够诱发小鼠的衰老体征,符合既往报道^[13],而固本延龄丸可以抑制 D-半乳糖引起的小鼠衰老表征。同时,衰老小鼠表现出更少的积极情绪,固本延龄丸的干预能够增多衰老小鼠的积极情绪表现,但此现象还需更多的数据支撑。

表 1 小鼠一般生物学表征观察($n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	毛发变化	活动情况	精神状态
空白对照组	—	毛发顺滑有光泽	自主活动多,反应灵敏	精力充沛
模型组	—	毛发干枯无光泽、炸毛脱毛	自主活动减少、行动迟缓、反应迟钝	精神不振
低剂量组	0.59	毛发干枯有改善、炸毛减少	自主活动增多、反应较敏捷	精神状态较好
中剂量组	1.17	毛发较为光亮顺滑	自主活动增多、反应敏捷	精神状态较好
高剂量组	2.34	毛发较为光亮顺滑	自主活动增多、反应敏捷	精神状态较好

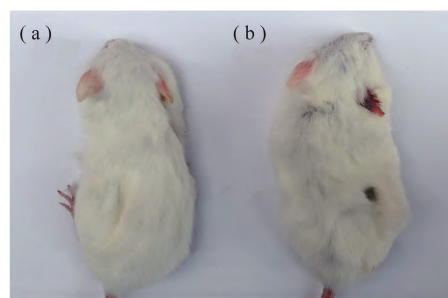
3.2 固本延龄丸对衰老小鼠体重增长率的影响

衰老个体往往出现体重增长率下降的表现,本研究在造模与给药期间检测每周实验动物的体重增长率。如表 2 所示,与空白对照组比较,模型组小鼠第 1、2、3、4 周的体重增长率显著性减少($P < 0.01$);与模型组比较,低剂量组第 1、3 周的体重增长率显著性增加($P < 0.05$),中剂量组第 1、2、3、4 周的体重增长率显著性增加($P < 0.05$, $P < 0.01$),高剂量组第 1、2、4 周的体重增长率显著性增加($P < 0.05$, $P < 0.01$)。此结果表明,D-半乳糖能够明显降低小鼠的体重增长率、诱导小鼠衰老,与前人研究结果一致^[14]。

而固本延龄丸可以有效增加小鼠的体重增长率,进一步验证了固本延龄丸具有较好的抗衰老作用,且中、高剂量组的效果较低剂量组更为明显。

3.3 固本延龄丸对衰老小鼠焦虑水平的影响

高架十字迷宫实验基于啮齿动物的趋避冲突心理,广泛运用于实验动物的焦虑水平评估。在高架十字迷宫中,实验动物对高悬敞开的开臂的选择倾向与其焦虑水平呈反比^[15]。本研究运用高架十字迷宫行为学评价小鼠的焦虑水平,进一步讨论固本延龄丸拮抗衰老小鼠负性情绪的药效作用。如图 2 所示,与空白对照



注:(a)空白对照组;(b)模型组。

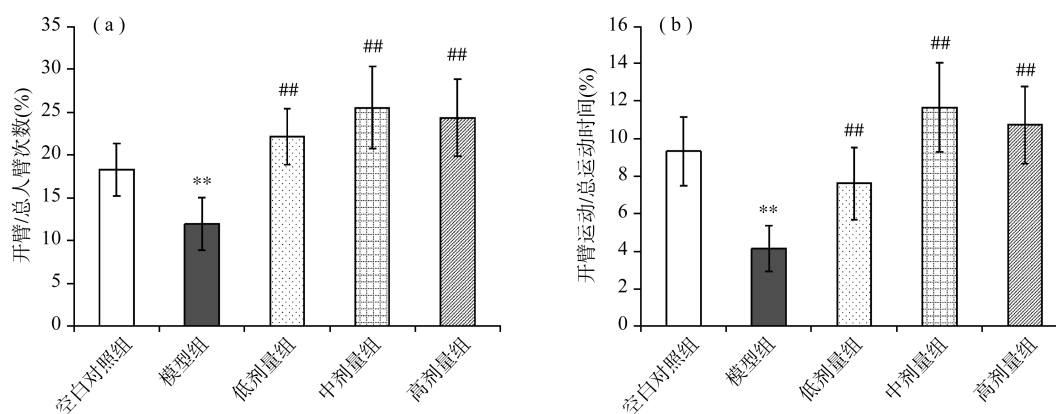
图 1 空白对照组与模型组实验动物外观对比

组比较,模型组小鼠的开臂/总入臂次数(%)、开臂/总运动时间(%)均显著性减少($P<0.01$);与模型组比较,固本延龄丸低、中、高剂量组的开臂/总入臂次数(%)、开臂/总运动时间(%)均显著性增加($P<0.01$)。此结果表明,D-半乳糖可以增加小鼠的焦虑水平,而固本延龄丸能够抑制衰老导致的焦虑水平升高,其中中剂量组的改善效果最佳。

表2 固本延龄丸对衰老小鼠体重增长率的影响($X\pm SD, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体重增长率(%)					
		第1周	第2周	第3周	第4周	第5周	第6周
空白对照组	—	16.56±2.70	12.31±2.40	11.51±1.89	10.49±2.13	8.33±1.76	7.09±1.62
模型组	—	12.22±2.16**	9.35±1.87**	8.96±1.16**	8.21±1.68**	7.72±1.77	6.72±1.16
低剂量组	0.59	14.75±1.91#	10.80±1.65	10.68±1.91#	9.03±1.83	8.13±1.33	7.05±1.45
中剂量组	1.17	15.65±2.03##	11.74±1.79##	11.13±2.10#	10.22±2.31#	8.22±1.94	7.24±1.42
高剂量组	2.34	16.01±2.15##	11.27±2.01#	10.53±1.54	9.94±1.62#	8.30±1.62	7.15±1.41

注:与空白对照组比较,**: $P<0.01$;与模型组比较,#: $P<0.05$,##: $P<0.01$ 。



注:(a)开臂/总入臂次数(%);(b)开臂/总运动时间(%);与空白对照组比较,**: $P<0.01$;与模型组比较,##: $P<0.01$ 。

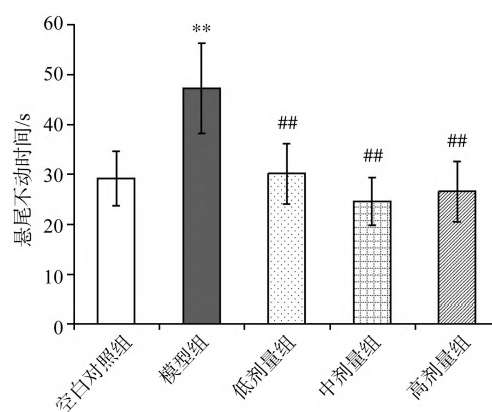
图2 固本延龄丸对衰老小鼠高架十字迷宫行为学的影响($X\pm SD, n=10$)

3.4 固本延龄丸对衰老小鼠抑郁水平的影响

悬尾是经典的评价实验动物抑郁水平的行为学实验之一,如果动物在悬尾处理中静止不动的时间越长,表示动物的绝望感越强、抑郁水平越高^[16]。本研究运用悬尾行为学评价小鼠的抑郁水平,如图3,与空白对照组比较,模型组小鼠的悬尾不动时间显著性增加($P<0.01$);与模型组比较,固本延龄丸低、中、高剂量组的悬尾不动时间均显著性减少($P<0.01$)。此结果表明,D-半乳糖诱导的衰老小鼠其抑郁水平升高,而固本延龄丸能够抑制衰老小鼠的抑郁水平升高、拮抗其负性情绪。且固本延龄丸中剂量组的抗抑郁效果更优于低、高剂量组,这与本研究中对焦虑水平的检测结果一致。这一结果对于临床上使用固本延龄丸治疗衰老个体负性情绪的剂量选择具有一定的指导意义,但临床使用的最佳剂量还需更深入的研究确定。

3.5 固本延龄丸对衰老小鼠氧化应激的影响

衰老个体负性情绪发生的生物学机制较为复杂,至今仍未完全阐明。近年来,众多研究发现,生物体内氧化与抗氧化失衡造成的氧化应激损伤,与焦虑症、抑郁症等神经精神性疾病的发生发展密切相关^[17,18]。在机体衰老进程中,由于有氧代谢的持续进行,自由基不断累积或抗氧化酶功能退化使机体抗氧化能力下

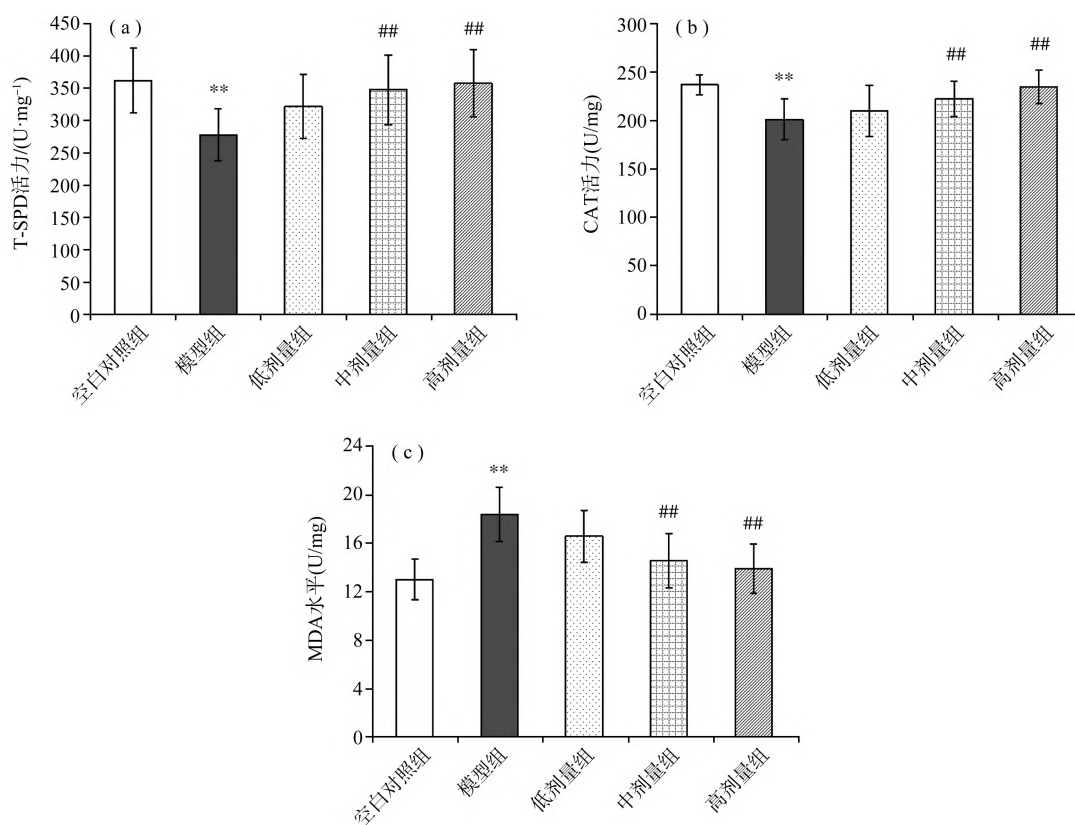


注:与空白对照组比较,**: $P<0.01$;与模型组比较,##: $P<0.01$ 。

图3 固本延龄丸对衰老小鼠悬尾行为学的影响($X\pm SD, n=10$)

降,引起脱氧核糖核苷酸(DNA)、蛋白质等生物大分子结构的不可逆损伤,造成组织细胞的氧化应激损伤,最终导致机体衰老并诱发相关疾病^[19,20]。当这种情况发生在大脑中时,则会引起神经细胞损伤,导致中枢神经系统疾病的发生^[21]。动物及临床研究均证实通过抑制脑内过高的氧化应激可减少个体的焦虑抑郁样行为^[22]。如何抵抗氧化应激损伤、提高机体抗氧化能力,是防治衰老个体负性情绪相关疾病的关键所在。

内源性抗氧化酶体系中的超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT),是体内抵抗氧自由基攻击的两个非常重要的抗氧化酶,其活性可反映组织细胞的抗氧化能力。而丙二醛(MDA)是由氧自由基诱导脂质过氧化作用生成的毒性产物,其含量是考察组织细胞受氧化应激损伤的严重程度的指标之一^[23]。如图4所示,本研究发现,与空白对照组比较,模型组小鼠脑组织中的 T-SOD、CAT 活性均显著性降低($P<0.01$),MDA 含量显著性升高($P<0.01$);与模型组比较,固本延龄丸中剂量组及高剂量组的 T-SOD、CAT 活性均显著性升高($P<0.05$, $P<0.01$),MDA 含量显著性降低($P<0.01$)。此结果表明衰老小鼠脑内抗氧化能力严重下降、脂质过氧化水平加剧。而固本延龄丸能够显著增加衰老小鼠脑组织中的 T-SOD、CAT 活性,降低 MDA 含量。这一结果提示,固本延龄丸可能通过提高衰老小鼠对氧自由基的抵抗能力、抑制脂质过氧化损伤程度,进而起到降低负性情绪水平的作用。同时,结果显示高剂量组的抗氧化作用最佳,这与本研究的行为学结果有所差异,推测是由于固本延龄丸抑制衰老个体负性情绪的作用并不只是与抵抗氧化应激损伤有关,具体原因还需进一步研究。



注:(a)SOD 活性;(b)CAT 活性;(c)MDA 含量;与空白对照组比较, * : $P<0.01$;与模型组比较, # : $P<0.05$, ## : $P<0.01$ 。

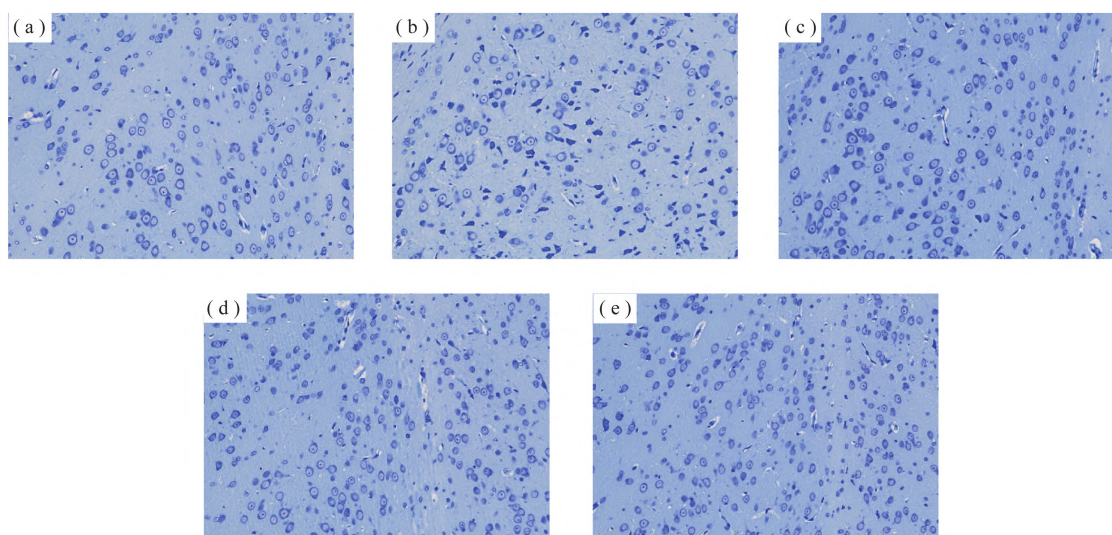
图4 固本延龄丸对衰老小鼠氧化应激指标的影响($X \pm SD$, $n=10$)

3.6 固本延龄丸对衰老小鼠脑内杏仁核区神经元形态结构的影响

杏仁核是大脑边缘系统的重要组成部位,被广泛认为在情绪,尤其是焦虑、抑郁等负性情绪的处理过程中起到关键作用^[24]。杏仁核接受各感觉器官或前额叶皮层、海马等脑区的投射,对外界刺激信号进行整合分析,经过处理后再激活下丘脑、臂旁核等脑区,产生一系列的情绪反应^[25]。研究表明,焦虑状态下的实验动物其杏仁核区域神经元放电异常增加^[26],而杏仁核损伤后的病人无法识别恐惧、愤怒等负性情绪^[27]。结构是功能的基础,杏仁核区的形态结构变化在一定程度上能够代表个体对于负性情绪的调节状态。

本研究通过尼式染色观察各组小鼠脑内杏仁核区的神经元形态结构变化。如图5所示,空白对照组杏

仁核区神经元清晰完整、数量较多,细胞内核仁清晰,胞质内尼氏小体丰富;与空白对照组比较,模型组杏仁核区神经元损伤严重,细胞坏死较多,核仁结构模糊,胞质内尼氏小体减少明显,部分神经元尼氏体破裂、胞质淡染;与模型组比较,固本延龄丸低、中、高剂量组杏仁核区神经元结构较完整,细胞内核仁清晰、尼氏小体增多。如表3所示,与空白对照组比较,模型组小鼠杏仁核区神经元数量显著性减少($P<0.01$);与模型组比较,固本延龄丸低、中、高剂量组杏仁核区神经元数量显著性增多($P<0.01$)。此结果表明,D-半乳糖诱导的衰老小鼠其杏仁核区神经元形态结构受损,而固本延龄丸能够改善衰老小鼠杏仁核区的形态结构损伤、增加存活神经元数量,提示固本延龄丸拮抗衰老小鼠负性情绪的作用机制可能与保护杏仁核区神经元结构有关。



注:(a)空白对照组;(b)模型组;(c)低剂量组;(d)中剂量组;(e)高剂量组。

图5 固本延龄丸对衰老小鼠脑内杏仁核区域形态结构的影响(尼式染色, $\times 200$)

表3 固本延龄丸对衰老小鼠脑内杏仁核区域神经元数量的影响($\bar{X}\pm SD, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	神经元数量(个/视野)
空白对照组	—	92.70±9.08
模型组	—	45.60±6.06**
低剂量组	0.59	80.60±8.58##
中剂量组	1.17	94.80±9.26##
高剂量组	2.34	97.30±7.70##

注:与空白对照组比较,**: $P<0.01$;与模型组比较,##: $P<0.01$ 。

4 结语

本研究通过D-半乳糖复制小鼠亚急性衰老模型,探讨固本延龄丸对衰老小鼠负性情绪的干预作用,并从氧化应激方面初步探索其作用机制。研究表明,固本延龄丸能够有效改善衰老模型小鼠的衰老表征、提高其体重增长率,且能显著降低行为学实验中衰老小鼠的焦虑水平及抑郁水平。同时,固本延龄丸可以明显增加衰老小鼠脑组织中T-SOD和CAT的活性、降低MDA含量、改善其杏仁核区的形态结构损伤并增加存活神经元数量。以上结果表明,固本延龄丸对衰老小鼠的负性情绪具有一定的抑制作用,其作用机制可能与提高脑内抗氧化酶活性、降低脂质过氧化、改善杏仁核区神经元损伤有关。本研究结果可为固本延龄丸的临床合理运用与老年群体负性情绪相关疾病治疗药物的开发提供科学依据。

参 考 文 献

[1] 荣健,戈艳红,孟娜娜,等. 2010~2019年中国老年人抑郁症患病率的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志,2020,20(1): 26-31.

- [2] 汪苗,潘庆. 我国老年人焦虑状况城乡差异及影响因素分析[J]. 中国全科医学,2021,24(31): 3963-3970.
- [3] 麻雨婷,张宝山. 老年人负性情绪的联合发展轨迹与心理资源的关系:基于潜类别增长的分析[J]. 西南大学学报(自然科学版),2022,44(10): 10-20.
- [4] CHOI N G,CHOI B Y,MARTI C N,et al. Depression/anxiety symptoms and self-reported difficulty managing medication regimen among community-dwelling older adults[J]. General Hospital Psychiatry,2022,78: 50-57.
- [5] 丁树栋. 肾虚如何选用中成药[N]. 上海中医药报,2017-4-4.
- [6] 殷帅文,罗海军,刘来宝,等. 江西省吉安地区生物制药企业现状调查[J]. 时珍国医国药,2012,23(2): 478.
- [7] SHWE T,PRATCHAYASAKUL W,CHATTIPAKORN N,et al. Role of D-galactose-induced brain aging and its potential used for therapeutic interventions[J]. Experimental Gerontology,2018,101: 13-36.
- [8] 陈强威,江涛,唐春萍. 动物衰老模型建立与机制的研究进展[J]. 广东药科大学学报,2018,34(1): 119-123.
- [9] 刘贺,朱奕昊,刘亭亭,等. 天然抗氧化剂及协同作用研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版),2021,34(5): 59-65.
- [10] ZHENG S Y. Protective effect of polygonatum sibiricum polysaccharide on D-galactose-induced aging rats model[J]. Scientific Reports, 2020,10(1): 2245.
- [11] HAKIMIZADEH E,ZAMANIAN M Y,GIMENEZ-LLORT L,et al. Calcium dobesilate reverses cognitive deficits and anxiety-like behaviors in the d-galactose-induced aging mouse model through modulation of oxidative stress[J]. Antioxidants,2021,10(5): 649-649.
- [12] HAKIMIZADEH E,ZAMANIAN M Y,BORISOV V V,et al. Gemfibrozil,a lipid-lowering drug, reduces anxiety, enhances memory, and improves brain oxidative stress in d-galactose-induced aging mice[J]. Fundamental & Clinical Pharmacology,2022,36(3): 501-508.
- [13] 张景正,许晨新,陈炯. 虾青素对 D-半乳糖致衰老小鼠认知功能障碍的改善作用及机制研究[J]. 食品安全质量检测学报,2022,13(22): 7461-7468.
- [14] 白栋文,包晓玮,曾兰君,等. 管花肉苁蓉提取物对 D-半乳糖致衰老模型小鼠的影响[J]. 食品工业科技,2022,43(20): 380-386.
- [15] 兰嘉琦,赵春阳,吴镭,等. 抗焦虑障碍药物非临床药效学评价体系探索[J]. 药科学报,2021,56(4): 949-965.
- [16] 姜宁,张亦文,姚彩虹,等. 大小鼠抑郁行为实验方法概述[J]. 中国实验动物学报,2021,29(6): 830-838.
- [17] DANG R Z,WANG M Y,LI X H,et al. Edaravone ameliorates depressive and anxiety-like behaviors via Sirt1/Nrf2/HO-1/Gpx4 pathway[J]. Journal of Neuroinflammation,2022,19(1): 41-41.
- [18] MOHAMED C S,ABDELHALEM M,INSSAF B,et al. Effects of the methyl donors supplementation on hippocampal oxidative stress, depression and anxiety in chronically high fructose-treated rats[J]. Neuroscience,2021,476: 1-11.
- [19] 杨善岚,吴磊,涂嘉欣,等. 自由基致衰老的研究进展[J]. 中华疾病控制杂志,2022,26(5): 589-594.
- [20] 郭笑,叶玉洁,宋昆,等. 五味子木脂素改善衰老小鼠学习记忆能力的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(14): 85-91.
- [21] SPINU N,BAL-PRICE A,CRONIN M T,et al. Development and analysis of an adverse outcome pathway network for human neurotoxicity[J]. Archives of Toxicology,2019,93(10): 2759-2772.
- [22] TROFIMOVA S A,BALUNOV O A,DUBININA E E. Oxidative stress and post-stroke depression[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova,2020,120(7): 44-49.
- [23] YANG J Y,DU J J,ZHANG Y F,et al. Vitamin E and selenium partially prevent cytotoxicity,oxidative stress and DNA damage induced by T-2 toxin in bovine Leydig cells[J]. Theriogenology,2022,189: 255-261.
- [24] LANG P J,DAVIS M. Emotion,motivation,and the brain: reflex foundations in animal and human research[J]. Progress in Brain Research,2006,156: 3-29.
- [25] LIU W Z,ZHANG W H,ZHENG Z H,et al. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety[J]. Nature Communications,2020,11(1): 2221.
- [26] 华伊. 基于神经元信息编码和突触可塑性的生-炒酸枣仁配伍拮抗大鼠状态性焦虑的神经生物学机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2021.
- [27] SPANHEL K,WAGNER K,GEIGER M J,et al. Flashbulb memories: Is the amygdala central? an investigation of patients with amygdalar damage[J]. Neuropsychologia,2018,111: 163-171.

(责任编辑:刘庆松)