

# 应激与胶质细胞功能的关系及中医药的调节作用\*

刘燕<sup>1,3</sup>, 丁秀芳<sup>2</sup>, 严志祎<sup>2</sup>, 邹小娟<sup>3</sup>, 刘玥芸<sup>2</sup>, 丁凤敏<sup>3</sup>, 余涛<sup>3</sup>, 陈家旭<sup>2,3\*\*</sup>

(1. 河南中医药大学图书馆院 郑州 450046; 2. 北京中医药大学基础医学院 北京 100029; 3. 湖北中医药大学基础医学院 武汉 437001)

**摘要:** 本文对各胶质细胞暴露在应激环境中的形态功能变化以及中医药对应激中各胶质细胞功能变化的调节作用进行了总结, 为开展以便为开展应激致病机制, 及其中医药对应激致病的调节机制研究提供新的思路。

**关键词:** 应激 小胶质细胞 星形胶质细胞 少突胶质细胞 中医药  
doi: 10.11842/wst.2017.09.030 中图分类号: R33 文献标识码: A

应激的发生是一个复杂的过程, 其中涉及了社会环境、生物、生理和心理等多方面的因素。过度持久的应激会导致海马和前额皮质萎缩、容量下降、甚至死亡。以往, 神经胶质细胞仅仅被视为是神经元的被动的和辅助性的伙伴。近年来随着人们对星形胶质细胞的功能有了新的认识, 而且关于神经胶质细胞功能与抑郁症的发病的相关研究也取得了一定的新进展。研究表明, 长期慢性应激可导致小胶质细胞变性、椎体细胞萎缩、星形胶质细胞功能障碍等<sup>[1]</sup>。本研究就应激对各类胶质细胞功能的影响, 及中医药对应激致各类胶质细胞功能变化的调节作用相关研究进行综述, 以便为开展应激致病机制, 及其中医药对应激致病的调节机制研究提供新的思路。

## 1 小胶质细胞与应激

小胶质细胞(microglia, MG)广泛分布于中枢神经系统, 是中枢一类重要的细胞成分, 占中枢神经系统所

有胶质细胞5-20%。其在介导各种免疫相关功能中起关键作用, 功能类似于外周组织的巨噬细胞<sup>[2]</sup>, 同时, 还参与大脑的损伤修复过程<sup>[3]</sup>。

### 1.1 小胶质细胞激活与中枢免疫反应

长期慢性应激可以促进大鼠海马神经元的凋亡<sup>[4]</sup>。而在这些凋亡的神经元和坏死灶周围往往聚集着大量激活的MG, 并且分泌相关的细胞因子如: NO、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白介素6等等。因此, 其介导的炎症反应在应激导致的相关疾病中的作用逐渐被研究者重视。神经系统一些非常微弱的刺激都可以引起MG的活化, 因此MG常易在中枢神经系统的许多病理条件下被激活<sup>[5]</sup>, MG激活可引起多种类型介质的释放, 其中包括细胞毒性物质如一氧化氮、氧自由基、蛋白水解酶等, 以及炎性因子如白介素1、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等, 这也是MG最重要的细胞特性<sup>[6]</sup>。应激可以激活机体外周及中枢的免疫系统, 尤其是可以引起细胞因子的大量释放。如束缚应激可以促进大鼠海马和额叶皮层炎性细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ )的分泌<sup>[7]</sup>。慢性轻度应激可致大鼠外周血及中枢促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、

收稿日期: 2017-06-12

修回日期: 2017-08-16

\* 国家自然科学基金(No. 81473597): 肝郁脾虚型抑郁症海马-杏仁核神经活性甾体变化及递质散的作用机理, 负责人: 陈家旭; 北京市自然科学基金(No. 7152093): 基于中枢星形胶质细胞ATP释放的递质散抗抑郁机理研究, 负责人: 陈家旭。

\*\* 通讯作者: 陈家旭, 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 中医诊断学, 肝郁脾虚型抑郁症海马-杏仁核神经活性甾体变化及递质散的作用机理, 负责人: 陈家旭, 基于中枢星形胶质细胞ATP释放的递质散抗抑郁机理研究, 负责人: 陈家旭

IL-6和IL-18的mRNA表达水平出现不同程度升高<sup>[8]</sup>。

最近研究表明,慢性应激可通过增强神经元的活动来激活中枢神经系统的免疫反应<sup>[9]</sup>。星形胶质细胞和小胶质细胞可对神经中枢免疫反应调节产生控制,小胶质细胞对中枢和周围神经系统传来的危险信号进行对抗,从而导致了机体炎症的发生<sup>[10]</sup>。研究发现在重症抑郁症患者前扣带回背侧可观察到MG和巨噬细胞聚集,且在抑郁症自杀患者腹侧前额叶白质中可观察到激活的MG数量显著增加<sup>[11]</sup>。然而在自杀的精神分裂症和抑郁症患者前扣带回背侧亦可观察到激活的MG<sup>[12]</sup>。说明MG的激活与精神病类患者自杀行为有着重要的联系。

以上研究提示在这些细胞炎症因子高表达的脑区可能存在着MG激活的现象,由于应激与免疫激活的行为学效应相似,因此,应激引起的炎症反应导致MG激活,特别是细胞因子的过度分泌,可能是其诱发疾病的一个因素。

### 1.2 小胶质细胞激活与慢性应激

应激可以使MG的形态处于激活状态<sup>[13]</sup>。暴露于束缚应激环境中的大鼠前额皮质MG被激活,而二甲胺四环素可减少应激诱导的MG激活,从而减少其对神经元的影响<sup>[14]</sup>。在接受慢性复合应激的大鼠海马可观察到MG胞体变粗,突触减少,呈阿米巴样的活化状态,且神经元出现凋亡和突触可塑性改变,说明激活的MG可诱导海马神经元凋亡,影响大鼠的学习记忆能力<sup>[15]</sup>。另外,暴露于应激环境中的小鼠,在其下丘脑、海马、黑质等部位亦可观察到形态激活的MG<sup>[14-16]</sup>。事实上,长期慢性应激可促进啮齿动物前额皮质星形胶质细胞萎缩和MG衍生<sup>[16]</sup>。这些研究说明MG在应激调节中发挥着重要的作用。

### 1.3 中医药对应激诱导小胶质细胞活化的影响

MG作为中枢神经系统重要的免疫细胞,其活化在应激致病机制中扮演着重要的角色。因此,研究MG活化具有深远的临床意义。近期研究表明,中医药对各种应激诱导的小胶质细胞活化均有积极的干预作用。如三七皂苷Rg1能通过抑制MAPKs的磷酸化来调控脂多糖诱导的小胶质细胞株BV-2细胞的激活,从而发挥其神经抗炎作用<sup>[17]</sup>。另外当归芍药散也对LPS诱导的MG活化分泌的TNF- $\alpha$ 的功能具有一定的抑制作用<sup>[18]</sup>。人参皂苷Rb1能通过减少缺氧诱导活化的N9小胶质细胞株的一氧化氮、超氧阴离子及肿瘤坏死因子的分泌,来抑制缺氧应激诱导的MG活化<sup>[19]</sup>。

另外,雷公藤氯内酯醇可以通过抑制A $\beta$ 诱导的MG活化,改善阿尔茨海默病大鼠的学习记忆能力<sup>[20]</sup>。

MG活化参与了多种中枢神经系统病变的生理病理过程,随着对MG认识的不断深入,中药对MG活化引起的神经元损伤的影响相关研究已广泛开展,但是还未充分利用中药多途径、多靶点的作用特点来研究MG有关神经保护方面的作用<sup>[21]</sup>。

## 2 少突胶质细胞与应激

少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)是中枢神经系统唯一的成髓鞘细胞,其形成主要与少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)的增殖、迁移和分化密不可分<sup>[22]</sup>。长期以来,人们一直认为少突胶质细胞的主要功能就是形成中枢轴突的髓鞘,并营养和保护轴突起。但是近年来,越来越多的研究发现,OLs除了以上功能外,还拥有为中枢提供营养因子和生长因子、表达轴突生长抑制分子等功能<sup>[23]</sup>。

Mosebach J<sup>[24]</sup>等研究发现重度抑郁症病人的脑部白质区的OLs的密度与正常人比较减少了19-27%。Hayashi Y<sup>[25]</sup>等将重度抑郁症患者和正常人尸体的冰冻大脑组织匀浆,采用NeuN和olig2分别标记神经元和少突胶质细胞,并采用流式细胞仪检测DNA标记(7-AAD<sup>(+)</sup>)的数量和荧光强度,结果发现抑郁症患者尸体额极皮层灰质区7-AAD<sup>(+)</sup>和olig2<sup>(+)</sup>荧光抗体的密度降低。Sibille<sup>[26]</sup>等通过遗传基因学方法研究分析得知,OLs相关基因的表达在抑郁症患者多个脑区均存在一定的改变,尸检抑郁症患者杏仁核脑区,发现其中的OLs相关转录基因的表达下调,而且这种表现亦可见于背外侧前额叶皮层<sup>[27]</sup>及前额叶皮层<sup>[28]</sup>。Nogo-B蛋白是一种与OLs相关的RNA结合蛋白,其表达在OLs致病机制中起着关键作用。有研究发现抑郁症患者皮质、海马和杏仁核中Nogo-B蛋白的表达明显下降<sup>[29]</sup>。表明,抑郁症患者皮质边缘情感神经环路上部分脑区OLs遭到破坏,而长期慢性的社会心理应激是导致抑郁症的一个重要因素。因而,综合以上研究结果可推知,动物暴露于长期的慢性应激环境,也可能会导致脑部OLs的减少,但是目前还没有文献直接表明此观点,需要进一步研究认证。

随着现代神经影像学技术的日益更新和发展,越来越多的研究发现,临床上大部分中枢神经系统疾病患者均有脑白质损伤的表现<sup>[30]</sup>。而脑白质的重要组成

部分就是OLs形成的髓鞘。因此,积极有效地促进OLs再生、功能恢复和存活是目前中医药保护受损脑白质研究的重点。有研究显示,七叶皂苷明显减少缺血性脑卒中大鼠的髓鞘脱失程度,降低大鼠血清髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)含量<sup>[31]</sup>。标准银杏叶提取物可减轻慢性脑缺血时OLs的反应性损伤,以及髓鞘脱失等<sup>[32]</sup>。另外针刺能保护缺血性脑损伤,促进髓鞘再生,其机制与增加脑内MBP基因表达有关<sup>[33,34]</sup>。

目前研究显示,OLs功能变化多与缺血应激相关,相关的中医药研究多集中于对缺血应激引起的脑损伤髓鞘脱失的影响,研究范围较局限,有待进一步突破。

### 3 星形胶质细胞与应激

星形胶质细胞(Astrocyte, As)是胶质细胞中最大的一种,胞体呈星形,核大呈椭圆形或圆形,染色较浅。目前关于As在中枢神经系统发挥的重要作用,已在动物实验和临床角度得到了病理学方面的支持。As能分泌多种神经营养因子和多种神经元支持物,从而发挥神经元的营养和支持功能。此外在突触重塑、神经细胞再生以及对神经元调节方面都发挥着非常重要的作用<sup>[35,36]</sup>。

#### 3.1 GFAP与应激

胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary protein, GFAP)作为As的特异性骨架蛋白,对维持As的结构和运动能力、As和神经元之间的信号通讯、神经元可塑性,以及血脑脊液屏障等方面都具有重要影响<sup>[37]</sup>。GFAP表达的改变在应激反应中扮演了重要的角色。应激会引起脑内许多部位如:扣带回、海马、杏仁核、蓝斑等脑区的反应。另外,有研究表明As能对多种刺激如:外伤、疼痛、渗透压等起反应<sup>[38]</sup>。

大鼠束缚应激后其脑组织As特异性标志蛋白GFAP呈深染,胞体肥大,突起变粗,等激活状态<sup>[39]</sup>。慢性应激诱导的抑郁模型海马或前额皮质内存在GFAP表达和阳性细胞数在明显下降的现象<sup>[40]</sup>。杨春蕊<sup>[41]</sup>通过研究发现慢性轻度应激可使小鼠海马GFAP蛋白的表达减少,而在皮层未见明显变化。郭增玉<sup>[42]</sup>观察了手十二井穴刺络放血疗法对慢性应激抑郁模型脑内GFAP的影响,结果显示刺络放血法可增加抑郁模型大鼠脑内GFAP阳性细胞数目。Banasr等<sup>[43]</sup>发现不可知慢性应激大鼠前额皮质的GFAP表达显著下降,从而也暗示了不可知慢性应激大鼠前额皮质As功能的下降。

#### 3.2 EAATs与应激

近年来,兴奋性氨基酸转运体(Excitatory Amino Acid Transporters, EAATs)在重度抑郁症的发生发展中的作用受到了越来越多的关注。然而,关于脑部EAATs水平的动物实验研究数据在一定程度上与抑郁症患者尸检结果不太一致。这些差异提示,EAATs的重度抑郁症生理病理以及抗抑郁作用机制仍不清楚<sup>[44]</sup>。当机体处于兴奋性毒性和氧化应激导致的神经损伤时,EAATs出现的功能紊乱可能与As功能相关的体内平衡机制有关。As表型与EAATs活性水平之间的关系是As脑损伤自我平衡反应的一个很重要的组成部分<sup>[45]</sup>。EAATs在维持正常的突触间兴奋性氨基酸的转运及受体激活过程中发挥着重要的作用。迄今,已有5个胞浆膜谷氨酸转运体亚型(EAAT1-EAAT5)被人类发现。其中EAAT1和EAAT2多表达于胶质细胞,EAAT3和EAAT4多位于神经细胞,EAAT5则表达于视网膜细胞。其中EAAT1和EAAT2属于As的谷氨酸转运体负责突触间隙谷氨酸的大量摄取<sup>[46]</sup>。

应激影响着大脑的活动,并促进了多个神经系统的长时程变化。研究表明,获得性无助应激可以使大鼠皮层和海马EAAT1、EAAT2和EAAT3的表达显著下降<sup>[47]</sup>。产前应激诱导的抑郁子代大鼠海马、纹状体和前额皮质的EAAT2基因、海马的EAAT3基因、海马和前额皮质磷酸化GluR1亚基表达水平显著降低,提示谷氨酸受体和谷氨酸转运体参与了产前应激诱导子代大鼠抑郁样行为的发生<sup>[48]</sup>。慢性束缚应激可以使水管周围灰质(Periaqueductal gray matter, PAG)GFAP和EAAT2蛋白的表达水平显著降低,而急性束缚应激对以上两种蛋白的表达无显著影响,提示PAG功能紊乱在机体接受慢性束缚应激后的抗压和疼痛调节中发挥了重要的作用<sup>[49]</sup>。早期母婴分离应激大鼠在成年后,其海马EAAT2表达显著增加<sup>[50]</sup>。

上述这些研究表明,长期应激可导致As损伤及EAATs功能障碍,不能抑制应激诱导的突触间隙中谷氨酸水平,而产生兴奋性氨基酸毒性,破坏神经元可塑性。

#### 3.3 中医药对应激诱导的星形胶质细胞功能改变的影响

随着As在神经系统的重要作用得到广泛认可,因此,关于As损伤致病的相关研究报道也在逐渐增多。探究中医药对As的影响,以及治疗由As损伤引起的

相关疾病具有重要的临床意义。卢峻等研究发现,针刺大鼠百会和内关穴能通过上调额叶皮层GFAP的表达来改善慢性应激造成的As损伤,从而发挥抗抑郁作用<sup>[51]</sup>。慢性应激可使大鼠出现抑郁的表现,并引起其海马As形态和超微结构损伤,而电针四关穴可促进As形态和结构的修复<sup>[52]</sup>。另外,针刺对CUMS抑郁大鼠As的谷氨酸转运功能具有很好的调节作用<sup>[53]</sup>。戴建国研究发现中药复方助阳宁神方可以增加皮质酮诱导抑郁大鼠海马GFAP蛋白的表达,上调As可塑性<sup>[54]</sup>。张绘宇的研究发现中药单体人参总皂苷可逆转应激导致的As损伤,以及As损伤导致的情感和行为异常等<sup>[55]</sup>。

以上研究结果展示了中医药疗法对应激致As损伤,以及As损伤引起的相关疾病具有积极的治疗作用,但是对中医药疗法发挥疗效的真正作用机制研究并非十分透彻。

#### 4 问题与展望

综上所述,目前,关于应激致As和MG功能障碍及

其功能障碍致病机制,以及中医药对应激致这两类胶质细胞功能损伤的调节作用的研究开展较多。特别是As在神经生长因子和细胞因子方面的研究近年有不小的进展,为开展应激致病的生物学机制和治疗的相关研究提供了新的思路。虽然目前关于中医药对As损伤调节机制的研究和应激致中医证候形成机制的研究开展较多,但是关于应激致As损伤与中医证候形成之间的关系的研究甚少。

应激可以致As功能损伤,而且长期慢性应激可导致肝郁脾虚证的发生,那么肝郁脾虚证是否存在As功能损伤呢?应激致As损伤与应激致中医证候形成,二者机制是否一致?目前还没有得到大量相关研究的证实。所以为了探寻长期慢性应激致肝郁脾虚证与As功能损伤之间的关系,本研究在借鉴前人研究As损伤与EAATs功能障碍对突触间隙中谷氨酸水平影响的基础上,来研究长期慢性应激导致的肝郁脾虚证的生物学机制,以期阐明肝郁脾虚证的发生发展机制奠定理论基础,为肝郁脾虚证的治疗寻找新的药物作用靶点。

#### 参考文献

- Sultana R, Banks W A, Butterfield D A. Decreased levels of PSD95 and two associated proteins and increased levels of bcl-2 and caspase-3 in hippocampus from subjects with amnesic mild cognitive impairment: Insights into their potential roles for loss of synapses and memory, accumulation of Abeta, and neurodegeneration in a prodromal stage of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 2010, 88(3): 469-477.
- Block M L, Hong J S. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt5): 1127-1132.
- Grigsby J G, Cardona S M, Pouw C E, et al. The role of microglia in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*, 2014, 2014: 705783.
- Wagner E F, Nebreda A R. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathway in cancer development. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 9: 537-549.
- Lee E J, Woo M S, Moon P G, et al.  $\alpha$ -Synuclein Activates Microglia by inducing the expression of matrix metalloproteinases and the subsequent activation of protease-activated receptor-1. *J Immunol*, 2010, 185(1): 615.
- Smith S M, Friedle S A, Watters J J. Chronic Intermittent Hypoxia Exerts CNS Region-Specific Effects on Rat Microglial Inflammatory and TLR4 Gene Expression. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81584.
- 卢丽. 针刺对慢性应激抑郁大鼠血清和脑炎性细胞因子影响的研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2013.
- You Z, Luo C, Zhang Z, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: Involvement in depression. *Behav Brain Res*, 2011, 225(1): 135-141.
- Xanthos D N, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(1): 43-53.
- Sereats J, Schiltz J C, Garcia-Bueno B, et al. Dual roles for perivascular macrophages in immune-to-brain signaling. *Neuron*, 2010, 65(1): 94-106.
- Torrès-Platas S G, Gruceanu C, Chen GG, et al. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun*, 2014, 42: 50-59.
- Schnieder T P, Trencevaka I, Rosoklija G, et al. Microglia of prefrontal white matter in suicide. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(9): 880-890.
- Sugama S, Fujita M, Hashimoto M, et al. Stress induced morphological microglial activation in the rodent brain: involvement of interleukin-18. *Neuroscience*, 2007, 146(3): 1388-1399.
- Hinwood M, Morandini J, Day TA, et al. Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 2012, 22(6): 1442-1454.
- 戴鹏. 慢性复合应激对大鼠学习记忆损伤及其机制的初步研究. 西安: 中国人民解放军第四军医大学硕士学位论文, 2012.
- Tynan R J, Beynon S B, Hinwood M, et al. Chronic stress-induced disruption of the astrocyte and not loss of astrocytes. *Acta Neuropathol*,

- 2013, 126(1): 75-91.
- 17 宗一, 何颖, 詹东, 等. 三七皂苷 Rg1 抑制多糖诱导小胶质细胞激活的机制研究. *神经解剖学杂志*, 2012, 28(1): 12-16.
  - 18 胡海霞, 郑良朴, 林薇, 等. 当归芍药散对小胶质细胞的活化作用. *福建中医学院学报*, 2009, 19(3): 52-54.
  - 19 柯荔宁, 王伟, 徐剑文, 等. 人参皂苷 Rb1 对缺氧诱导 N9 细胞应激活化反应的影响. *解剖学报*, 2009, 40(4): 533-537.
  - 20 陈龙飞, 汪晓军, 许国英, 等. 雷公藤氯内酯醇对阿尔茨海默病大鼠小胶质细胞活化的影响. *解剖学杂志*, 2009, 34(4): 485-487.
  - 21 景光婵, 张孟仁. 中药对小胶质细胞作用的实验研究进展. *北京中医药*, 2010, 29(11): 883-886.
  - 22 Yokoo H, Nobusawa S, Takebayashi H, *et al.* Anti-human Olig2 antibody as a useful immunohistochemical marker of normal oligodendrocytes and gliomas. *Am J Pathol*, 2004, 164(5): 1717-1725.
  - 23 胡建国, 陆佩华, 徐晓明. 少突胶质细胞生物学功能与相关疾病研究进展. *生理科学进展*, 2004, 35(1): 39-41.
  - 24 Mosebach J, Keihoff G, Gos T, *et al.* Increased nuclear Olig 1-expression in the pregenual anterior cingulate white matter of patients with major depression: a regenerative attempt to compensate oligodendrocyte loss. *J Psychiatric Res*, 2013, 47(8): 1069-1079.
  - 25 Hayashi Y, Tatebayashi Y. A flow cytometric postmortem brain study for major depressive disorders: implication for oligodendroglial different and functions. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2012, 32(4): 211-218.
  - 26 Sibille E, Wang Y, Joeten-Waldorf J, *et al.* A molecular signature of depression in the amygdale. *Am J Psychiatry*, 2009, 166(9): 1011-1024.
  - 27 Klempam T A, Sequeira A, Canetti L, *et al.* Altered expression of genes involved in ATP biosynthesis and GABA ergic neurotransmission in the ventral prefrontal cortex of suicides with and without major depression. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(2): 175-189.
  - 28 Kim S, Webster M J. Correlation analysis between genome-wide expression profiles and cytoarchitectural abnormalities in the prefrontal cortex of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(3): 326-336.
  - 29 Klempam T A, Ernst C, Deleva V, *et al.* Characterization of QKI Gene expression, genetics, and epigenetics in suicide victims with major depression disorder. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(9): 824-831.
  - 30 Back S A, Rivkess S A. E merging concepts in periventricular white matter injury. *Semin Perinatol*, 2004, 28(6): 405-411.
  - 31 段建刚, 刘鸣. 七叶皂苷对缺血性脑卒中大鼠血清 MBP 含量和髓鞘再生的影响. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26(1): 1-5.
  - 32 仲玉洁. EGb761 对慢性脑缺血大鼠认知功能及神经胶质细胞变化的影响. 郑州: 郑州大学硕士学位论文, 2010.
  - 33 何宣霖, 尉艳霞, 王若茜, 等. 针刺干预缺血性脑卒中大鼠脑内髓鞘碱性蛋白基因的表达. *华西医学杂志*, 2008, 23(2): 152-154.
  - 34 段建刚, 刘鸣. 针刺对缺血性卒中大鼠 MBP 基因表达的影响. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(3): 240-243.
  - 35 Zhang J J. Advances in astrocytes. *Chin Pharmacol Bull*, 2006, 22(7): 788-791.
  - 36 He F, Sun Y E. Glial cells more than support cell. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(4): 661-665.
  - 37 Czéh B, Simon M, Schmelting B, *et al.* Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and comitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(8): 1616-1626.
  - 38 Yang T, Wu SL, Liang JC, *et al.* Time-dependent astroglial changes after gamma knife radiosurgery in the rat forebrain. *Neurosurgery*, 2000, 47(2): 407-415.
  - 39 宿长军, 段丽, 饶志仁, 等. 大鼠束缚后脑内星形胶质细胞的反应. *神经解剖学杂志*, 2004, 20(5): 459-462.
  - 40 Czéh B, Simon M, Schmelting B, *et al.* Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(8): 1616-1626.
  - 41 杨春蕊. 小鼠抑郁症模型建立及干预、行为学和海马 GFAP 变化研究. 昆明: 昆明医科大学硕士学位论文, 2013.
  - 42 郭增玉. 手十二井穴刺络放血对抑郁大鼠行为学及海马 GFAP、BDNF 的影响. 大连: 大连医科大学硕士学位论文, 2008.
  - 43 Banasr M, Chowdhury GM, Terwilliger R, *et al.* Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol Psychiatry*, 2010, 5(5): 501-511.
  - 44 Chen J X, Yao L H, Xu B B, *et al.* Glutamate transporter 1-mediated antidepressant-like effect in a rat model of chronic unpredictable stress. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(6): 838.
  - 45 Zagami C J, O'Shea R D, Lau CL, *et al.* Regulation of glutamate transporters in astrocytes: evidence for a relationship between transporter expression and astrocytic phenotype. *Neurotox Res*, 2005, 7(1-2): 143-149.
  - 46 Schneider N, Cordeiro S, Machtens J P, *et al.* Functional properties of the retinal glutamate transporters GLT-1c and EAAT5. *J BiolChem*, 2014, 289(3): 1815-1824.
  - 47 Zink M, Vollmayr B, Gebicke-Haerter P J, *et al.* Reduced expression of glutamate transporters vGluT1, EAAT2 and EAAT4 in learned helpless rats, an animal model of depression. *Neuropharmacology*, 2010, 58(2): 465-473.
  - 48 Zhang X H, Jia N, Zhao X Y, *et al.* Involvement of pGluR1, EAAT2 and EAAT3 in offspring depression induced by prenatal stress. *Neuroscience*, 2013, 10(250): 333-341.
  - 49 Imbe H, Kimura A, Donishi T, *et al.* Chronic restraint stress decreases glial fibrillary acidic protein and glutamate transporter in the periaqueductal gray matter. *Neuroscience*, 2012, 25(223): 209-218.
  - 50 Martisove E, Solas M, Horrillo I, *et al.* Long lasting effects of early-life stress on glutamatergic/GABAergic circuitry in the rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 2012, 62(5-6): 1944-1953.
  - 51 卢峻, 金树英, 包伍叶, 等. 针刺对慢性应激抑郁大鼠额叶皮层星形胶质细胞的影响. *中医杂志*, 2014, 55(15): 1323-1326.
  - 52 姜硕, 黄彬, 樊凌, 等. 电针四关穴对抑郁症大鼠海马星形胶质细胞形态的影响. *中华中医药杂志*, 2015, 30(1): 216-218.
  - 53 逍遥. 针刺对抑郁大鼠星形胶质细胞谷氨酸功能的影响. 广州: 广州中医药大学博士学位论文, 2014.

54 戴建国. 助阳宁神方拮抗应激致抑郁小鼠海马星形胶质细胞可塑性损伤的作用研究. 南京: 南京中医药大学博士学位论文, 2010.

55 张绘宇. 人参总皂苷抗应激小鼠海马星形胶质细胞结构可塑性损伤的机制研究. 南京: 南京中医药大学博士学位论文, 2014.

### Relationship between Stress, Neuroglia Function and Regulating Effect of Traditional Chinese Medicine

Liu Yan<sup>1,3</sup>, Ding Xiufang<sup>2</sup>, Yan Zhiyi<sup>2</sup>, Zou Xiaojuan<sup>3</sup>, Liu Yueyun<sup>2</sup>, Ding Fengmin<sup>3</sup>, Yu Tao<sup>3</sup>, Chen Jiayu<sup>2,3</sup>

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 437001, China)

**Abstract:** This paper was aimed to summarize functional and morphologic changes of neuroglia exposure to stress, and the regulating effect of traditional Chinese medicine (TCM) on functional and morphologic changes of neuroglia, in order to provide new ideas for mechanism development of stress pathogenesis and TCM regulating effect.

**Keywords:** Stress, microglial cell, astrocyte, Oligodendrocyte, traditional Chinese medicine

(责任编辑:郭嫦娥, 责任译审:王 晶)