

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：应激性抑郁样行为发生中眶额叶 5-HT_{1A} 受体对谷氨酸和 γ -氨基丁酸的调节

作者：李江娜，安书成，李珍

第一轮

审稿人 1 意见：

意见：如果能有一张脑片的染色图，证明注射位置的正确性那会更好。

回应：专家的建议非常好，我们已添加显示位置的脑切片图，这样更加规范。见图 1 中的 A1 图。

审稿人 2 意见：

意见 1：

问题提出部分：作者的文题是关注在应激后抑郁的发生过程中提出眶额叶 5-HT_{1A} 受体对谷氨酸和 γ -氨基丁酸的调节的作用，实际上，无论是从研究文献、立论依据到研究结果，均不能支持该脑区 5-HT_{1A} 受体对 GABA 的调节作用这一点。

回应：

关于 5-HT 及其 1A 受体对 GABA 的调节作用的文献比较少，已有的文献提示 5-HT 及其 1A 受体与 GABA 能神经之间可能存在一定关系，在修改时补充了相应的参考文献。见问题提出部分第 4 自然段。

意见 2：

第二段关于 5-HT 系统在抑郁症发生中的作用没有进行很好的梳理，主要是对一些相关文献的描述性结论简单陈述，不涉及到任何机制探讨的重要文献。由此得出“然而，5-HT 对 Glu 能神经调控失常，尤其是应激状态下 5-HT 水平不能满足对 Glu 能神经调节的需要可能是抑郁发生的又一重要原因”的推测显得没有依据。关于目前主要的抗抑郁药物（SSRI，选择性 5-HT 再摄取抑制剂）的治疗机制，即如何通过抑制突触前膜对 5-HT 的再摄取，使得突触间隙中 5-HT 停留时间延长，浓度增加，继而增强相关受体的信号传导功能更是没有涉及，只是笼统、简单描述所谓“抗抑郁药对抑郁症治疗起了很大作用”。

回应：

感谢评审专家对论文缜密思考和很好建议。基于 5-HT 缺乏理论而研发的抗抑郁药，主要是 SSRI 类药物，为突触前膜 5-HT 转运体抑制剂，抑制了突触前膜对 5-HT 的重摄取，提高突触间隙 5-HT 水平，从而达到抗抑郁效果。尤其是 Cai Xiang 等研究提出，抑郁发生不一定均是 5-HT 水平降低，而可能由于 5-HT 对 Glu 能兴奋性突触调节异常，使兴奋性突触过度激活所致 (Cai et al., 2013)。因此，我们提出应激性抑郁发生，是否在眶额叶存在 5-HT 水平变化，是否是 5-HT 对 Glu、GABA 调节的问题。我们的研究结果也显示，眶额叶 5-HT 水平并未降低，而 Glu 水平显著升高，5-HT_{1A} 受体激动剂能够降低 Glu 水平，且改善抑郁样行为。抗抑郁药治疗后，突触后膜 5-HT_{1A} 受体的信号传导能力增强 (Savitz, Lucki, & Drevets, 2009)。相关地方已做了修改，根据专家意见，删除了“目前，基于 5-HT 而研发的抗抑郁药物，对于抑郁症的治疗起到很大作用”“5-HT 系统受损或机能下降会诱发抑郁，然而，5-HT 对 Glu 能神经调控失常，尤其是应激状态下 5-HT 水平不能满足对 Glu 能神经

调节的需要可能是抑郁发生的又一重要原因”等相关内容。

意见 3:

问题提出部分对 5-HT 系统与谷氨酸、GABA 系统如何产生调节作用阐述不清，尤其是谷氨酸-GABA 系统失调在抑郁症发生中的作用阐述非常薄弱，仅仅提到“任何一种变化而使二者失调，可引起中枢神经系统多种疾病的发生”，而没有直接相关的重要文献支持，即抑郁症患者或抑郁动物模型上，究竟谷氨酸-GABA 系统失调的表现是什么，仅仅是谷氨酸升高吗？

回应:

感谢评审专家指出本文中问题。关于“问题提出部分对 5-HT 系统与谷氨酸、GABA 系统如何产生调节作用阐述不清”，在文中已做具体阐释。

关于谷氨酸-GABA 系统失调，表现不仅仅是谷氨酸升高，也有 GABA 降低或升高，或二者兼有。已结合文献做了认真修改。见问题提出部分第 3、4 自然段蓝字部分。为了更好地说明此问题，删除了第三自然段中“有关抑郁症中 Glu 和 GABA 的变化情况，报道不尽相同。研究表明，抑郁大鼠眶额叶区 Glu 的含量升高(吴帅, 安书成, 陈慧彬, 李菲)，单相抑郁症病人皮质 GABA 水平降低(周璇, 王雪琦, 2003)。有研究则显示，抑郁患者与健康人血浆、脑脊液中 Glu 及 GABA 水平无明显差异(Roy, Dejong, & Ferraro, 1991; 翁小娟, 2011)。研究发现，5-HT1A 受体能够抑制多个脑区 Glu 的释放(Ciranna, 2006)，电刺激中缝背核及中缝正核的 5-HT1A 受体能够功能性地抑制前额叶 Glu 能神经元的兴奋性(Amargos-Bosch et al., 2004; Andrade, 2011; Puig, Artigas, & Celada, 2005)，表明激活 5-HT1A 受体很有可能抑制前额叶 Glu 的释放。而位于豚鼠齿状回 γ -氨基丁酸能神经元上的 5-HT1A 受体能够抑制 GABA 的释放(Matsuyama, Nei, & Tanaka, 1997)。由此看出，5-HT1A 受体对 Glu 和 GABA 的释放均具有调节作用”的相关内容。

意见 4:

作者所罗列的系列文献说“抑郁症中 Glu 和 GABA 的变化情况，报道不尽相同”，所采用的研究对象（人、大鼠）、涉及脑区（前额叶、中缝核）、取样方法（血浆、脑脊液）均不同，如何将这些研究结果进行比较？

回应:

现有的研究表现为不同物种、不同脑区存在差异，因此，本文主要针对大鼠在慢性应激作用中眶额叶 Glu、GABA 的变化。为了便于读者理解，修改时对此部分做了修改与删除。删除的内容如下：“有关抑郁症中 Glu 和 GABA 的变化情况，报道不尽相同。研究表明，抑郁大鼠眶额叶区 Glu 的含量升高(吴帅, 安书成, 陈慧彬, 李菲)，单相抑郁症病人皮质 GABA 水平降低(周璇, 王雪琦, 2003)。有研究则显示，抑郁患者与健康人血浆、脑脊液中 Glu 及 GABA 水平无明显差异(Roy, Dejong, & Ferraro, 1991; 翁小娟, 2011)。研究发现，5-HT1A 受体能够抑制多个脑区 Glu 的释放(Ciranna, 2006)，电刺激中缝背核及中缝正核的 5-HT1A 受体能够功能性地抑制前额叶 Glu 能神经元的兴奋性(Amargos-Bosch et al., 2004; Andrade, 2011; Puig, Artigas, & Celada, 2005)，表明激活 5-HT1A 受体很有可能抑制前额叶 Glu 的释放。而位于豚鼠齿状回 γ -氨基丁酸能神经元上的 5-HT1A 受体能够抑制 GABA 的释放(Matsuyama, Nei, & Tanaka, 1997)。由此看出，5-HT1A 受体对 Glu 和 GABA 的释放均具有调节作用。”

意见 5:

作者提到激活 5-HT_{1A} 受体能抑制 GABA 和谷氨酸的释放，那么由此推测，5-HT_{1A} 受体激动剂的抗抑郁的作用是调节（主要是同时抑制）两种神经递质的释放，那么如何调节谷氨酸-GABA 系统（兴奋和抑制性神经递质系统）失衡？

回应：

可能是原稿表述不清，非常感谢评审专家的提示。由于目前的文献报道结果不完全相同，尤其在物种或不同脑区。我们的意思是在总结现有文献的基础上，提出的假设激活 5-HT_{1A} 受体能抑制应激引起的 Glu 水平升高，促进 GABA 升高。即调节 GABA 和谷氨酸的释放，从而维持 Glu/GABA 平衡。

意见 6：

什么是“单胺类递质的抗抑郁药物延迟现象”？请说明。如前所述，大多数抗抑郁药不是通过直接补充单胺类递质的，而是通过阻碍突触前膜对其的再摄取而发挥作用的。

回应：

临床药物治疗发现，服用 SSRI 和其它抗抑郁药物，在数分钟到几个小时内能够迅速增加胞外 5-HT 浓度，但要减轻症状，需要持续治疗几周后才能实现。这种现象被称为药物延迟。SSRI 抗抑郁治疗，主要通过两条途径：一是抑制 5-HT 转运体对 5-HT 重摄取，如选择性 5-HT 再摄取抑制剂（氟西汀）。二是抑制单胺类递质降解，如单胺氧化酶抑制剂。越来越多的研究者们意识到，抑郁的原因可能远远不是 5-HT 不足这么简单(Krishnan & Nestler, 2008)。单胺氧化酶抑制剂和 SSRI 在数分钟到几个小时内能够迅速增加胞外 5-HT 浓度，但直到持续治疗几周后才能减轻症状。尽管基于单胺类递质研发的抗抑郁药物仍然是治疗抑郁症的一线药物，但是其较长的药物延迟效应和症状缓解率低（约为 30%）(Trivedi et al., 2006)，促使人们寻求更加有效的药物，其中途径之一就是单胺类是否通过对 Glu 或/和 GABA 的调节实现更有效的抗抑郁作用。

参考文献：

- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894-902. doi: 10.1038/nature07455
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., . . . Fava, M. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 163(1), 28-40. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28

意见 7：

大鼠分四组，每组 8 只入组。经过立体定位和微量注射后，每组仍为 8 只，即没有定位不准确舍弃的，立体定位成功率为 100%。

回应：有些实验组多于 8 只。列出的是每组统计数，即 8 只。按规定将定位不准确的和意外死亡的剔除，保证每组统计数达到 8 只。

意见 8：

“C 组为 WAY100635 组，即正常饲养，在相同的时间里双侧 OFC 均微量注射 5-HT_{1A} 受体拮抗剂 WAY100635 各 1 μl”是否应该为“C 组是需要慢性不可预见温和刺激处理的”？

回应：C 组为正常大鼠（非应激）注射 WAY100635，正常饲养。因为应激组（CUMS）注射 5-HT_{1A} 受体激动剂有抗抑郁作用，为了进一步证明 5-HT 通过激活 1A 受体发挥抗抑郁作用，所以推测正常大鼠注射 5-HT_{1A} 受体拮抗剂应该引起与 CUMS 一样的结果。

意见 9：

糖精水测试、旷场测试、悬尾测试和 HPLC 测定均应该详细描述具体实验程序，不能只列出参考文献。

回应：

感谢评审专家的建议。修改稿中已添加了具体实验步骤。

意见 10：

糖精水测试指标除了糖精水偏好量外，还应有糖精水和白水的各自消耗总量。

回应：

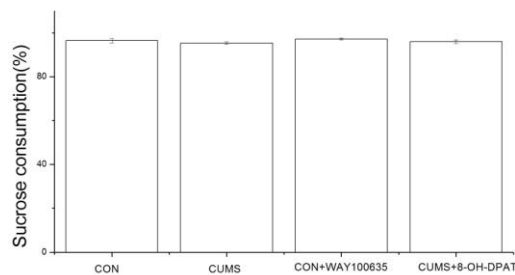
感谢评审专家的建议。文中已进行了修改补充。按照国际一般测试惯例，测试糖水、清水、总液体消耗量，结果中既要显示液体总消耗量，也要有糖水消耗的比率，关键指标是糖水消耗的比率，即糖水偏爱率（%）。按照一般测试要求，既要显示液体总消耗量，也要有糖水消耗的比率，修改稿中已做了补充。见实验结果糖水偏爱率中添加的总液体消耗量图（A图）。

意见 11：所有行为学测试均应有基线测量。

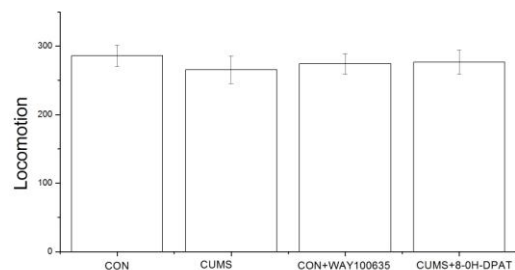
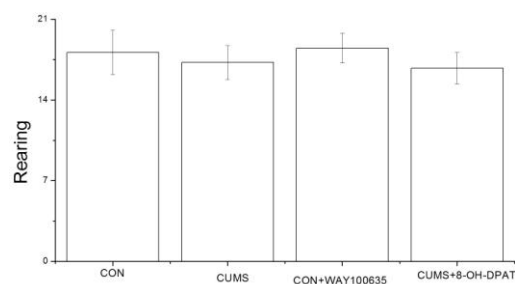
回应：感谢评审专家的建议。所有行为学测试都进行了基线测量。

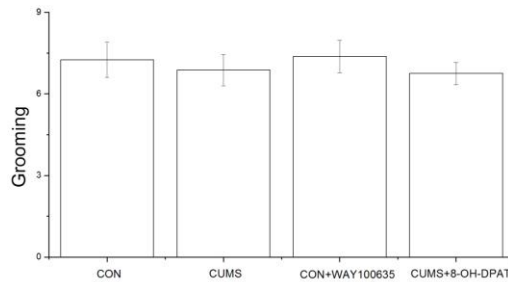
意见 12：应补充行为学实验的基线测量结果。

回应：感谢评审专家的建议。行为学实验均作了基线测量。各组动物行为基线测试表明，动物行为基线水平稳定而正常，不正常的动物在实验前按规定已剔除。具体测量结果如下：



糖水偏好率基线





组间糖水偏好率基线及旷场中直立、水平运动和理毛次数基线组间均无显著性差异。(n=8)

意见 13:

从糖水测试结果来看，控制组的糖水偏好率在 95% 以上，即使是 CUMS 组，糖水偏好率也接近 85%，这一结果不太合理。即使是大鼠有糖水偏好，由于测试前需要进行饮水剥夺，大鼠饮用的白水量仍然应多于糖水量的，许多文献的结论也是如此。作者如何解释自己这一研究结果。

回应:

对评审专家的质疑解释如下：大鼠自然状态下就有糖水偏爱，实验中仅以不同处理比较糖水偏爱率的变化，以组间是否有显著性差异为准。关于 CUMS 组糖水偏好率接近 85%，这一结果是测试的真实结果，也有很多研究者发现，CUMS 大鼠糖水偏爱也都在 70% 以上。见如下参考文献：

Jiang, P., Dang, R. L., & Li, H. D. (2014). The impacts of swimming exercise on hippocampal expression of neurotrophic factors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *2014*, 729827. doi: 10.1155/2014/729827

Luo, Y., Cao, Z., Wang, D., Wu, L., Li, Y., Sun, W., & Zhu, Y. (2014). Dynamic study of the hippocampal volume by structural MRI in a rat model of depression. *Neurol Sci*, 35(11), 1777-1783. doi: 10.1007/s10072-014-1837-y

Zhou, Y., Lu, L., Li, Z., Gao, X., Tian, J., Zhang, L., . . . Qin, X. (2011). Antidepressant-like effects of the fractions of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress. *J Ethnopharmacol*, 137(1), 236-244. doi: 10.1016/j.jep.2011.05.016

此外，总液体消耗量的数据在修改稿中也已给出。

意见 14:

HPLC 的结果中，眶额皮质的 5-HT 浓度在应激组、拮抗剂组均无明显下降，也就是抑郁发生的门槛（作者在问题提出部分描述为基本原因）不存在，如何进一步做后续的讨论？是否与作者研究选择的脑区过于局限有关？与抑郁发生可能有密切关系的脑区并非孤立的。

回应:

非常感谢评审专家的提问。基于单胺类递质而研发的抗抑郁药物应用于临床已有数十年历史，临床研究显示，5-HT 重摄取抑制剂（SSRI）具有抗抑郁效果；抑郁动物模型研究也发现，微量注射 5-HT 具有抗抑郁效果。可见，5-HT 具有抗抑郁作用的，尤其是上世纪基于此治疗的效果而提出了 5-HT 失调可能是抑郁发生的基本原因。而随着药物效应滞后，甚至有些治疗无明显效果，健康被试者单胺类递质耗竭并不能产生抑郁症状等。提示抑郁症并不是简单地单胺类递质浓度降低那么简单。因此，越来越多的研究者开始接受改进的单胺假说，即单胺类递质可能更多起调节其它神经递质系统和肽类系统的作用。因此，有可能是 5-HT 水平减少，也有可能是 5-HT 并不减少，而是其它神经元对 5-HT 反应降低，还有可能是 5-HT 受体表达或活性降低所致。因此，今后在抑郁症治疗中可能将单胺类治疗策略与 Glu 治疗整合在一起。本文的目的就是探讨 CUMS 诱发抑郁样行为时，眶额叶 5-HT 水平是否降低。而结果显示 5-HT 并未降低，但 5-HT_{1A} 受体激动剂却能抗抑郁，因此，提出可能

不是 5-HT 降低，而可能是 5-HT 水平不能满足应激时对 Glu 的调节或 5-HT1A 受体活性降低所致。

当然，由于抑郁症是一种复杂的精神疾病，涉及到多个脑区，所以可能与脑区选择有关，不同脑区可能不同（文献已有这样的提示）。

意见 15:

讨论部分需进一步梳理，应避免过度讨论。

回应:

感谢评审专家的建议。我们已按此意见进行了修改。

为了更好地梳理此部分内容，对讨论中部分内容进行了如下修改：

第四自然段修改为：另有研究报道，在治疗抑郁症及其相关的认知紊乱中，5-HT 可通过 5-HT1A 受体对 Glu 进行调节(Ciranna, 2006; Pehrson & Sanchez, 2014)。

本实验结果还显示，微量注射 5-HT1A 受体拮抗剂 WAY100635 后，正常大鼠 OFC 区 Glu 含量显著升高，动物也表现出抑郁样行为。以上研究结果均表明 5-HT1A 受体参与了对 Glu 水平的调节，而且慢性应激诱发抑郁样行为，可能存在着 5-HT1A 受体对 Glu 水平控制失调，使得 Glu 水平过高所致。然而，尽管有研究提出腹外侧眶额叶 GABA 能神经元(Huo et al., 2009)上存在 5-HT1A 受体，但在本研究实验的各个项目中，并未发现眶额叶 GABA 含量的变化。该结果提示，OFC 区 5-HT 可能主要是通过 Glu 能神经元上的 5-HT1A 受体抑制 Glu 水平过度升高，而未明显影响眶额叶 GABA 能神经元，这可能与相对于 Glu 能神经元上 5-HT1A 受体，GABA 能神经元上 5-HT1A 受体敏感度较低有关(Pehrson & Sanchez, 2014)。

删除了“而其激动剂 8-OH-DPAT 在显著改善应激性抑郁样行为的同时，能够下调 Glu 至正常水平，但对 GABA 水平仍无显著性影响。Glu 水平过度升高，而 GABA 无变化，本身就是两种递质失衡的表现”等内容。

第五自然段修改为：CUMS 在引发大鼠抑郁样行为的同时，并未降低 OFC 中 5-HT 的水平，GABA 水平也没有明显变化，而是显著升高 Glu 含量。外源性注射 5-HT1A 受体激动剂产生抗抑郁作用的同时，OFC 中 Glu 水平显著降低。以上结果提示，应激性抑郁样行为发生，可能是 5-HT 水平不能起到对 Glu 能神经元的有效调控，因而使 OFC 区 Glu 水平过高所致。但也有应激使 OFC 区 Glu 能神经元上 5-HT1A 受体功能的降低的可能，导致其对 Glu 释放的抑制作用减弱，从而使 Glu 水平异常升高的可能。删除了“当然，也不排除 5-HT1A 受体对 Glu 的相关受体的调节作用”等。

意见 16:

参考文献，图表标注需进一步规范。

回应:

已按杂志要求进行了修改。

图 1 的图注修改如下：

Fig1 The injection point sites within OFC (A1) and its schematic diagram (A2). The spot of arrow A and A' point to the left and right locations of injecting drug, respectively.

Fig 2 加了总液体消耗量 (图 A)，图注修改为：

图 2 各组大鼠总液体消耗(A)与糖水偏爱率(B)

Fig2 Effects of different treatment on the total fluid intake (A) and the sucrose preference (B). Results are expressed as the means \pm SEM (n=7-8). ## p < 0.01 vs Control group (n=8); **p < 0.01 vs CUMS group (n=8).

图 3 的图注修改如下：

Fig3 Effects of different treatments on locomotion (A), rearing (B) and grooming (C) in the open field test. Results are expressed as the means \pm SEM ($n=8$). ## $p < 0.01$ vs Control group ($n=8$); ** $p < 0.01$ vs CUMS group ($n=8$).

Fig4 Effects of different treatments on immobility time in the tail suspension test. Results are expressed as the means \pm SEM, ($n=8$). ## $p < 0.01$ vs Control group($n=8$); ** $p < 0.01$ vs CUMS group($n=8$).

Fig5 Effects of different treatments on orbital frontal cortex Glu (A), GABA (B) and 5-HT (C) concentrations. Results are expressed as the means \pm SEM ($n=8$). ## $p < 0.01$ vs Control group ($n=8$); * $p < 0.05$ vs CUMS group ($n=8$).

所有图及图注均进行了居中处理;

审稿人 3 意见:

意见 1:

统计方法存在问题, 建议采用多因素方差分析, 先看慢性应激和药物注射的主效应, 然后再具体分析两组间的差异;

回应:

说明: 我们对结果分析是控制在单一因素影响, 慢性应激与对照组比较, 慢性应激同时注射药物与慢性应激比较等, 均为单一影响因素, 所以采用单因素方差分析。专家提出建议后, 我们请教了相关统计学专家, 并查阅有关类似文献, 觉得采用单因素方差分析比较适合我们的实验分组。

参考文献如下:

- Bhatt, S., Mahesh, R., Jindal, A., & Devadoss, T. (2014). Neuropharmacological effect of novel 5-HT₃ receptor antagonist, N-n-propyl-3-ethoxyquinoxaline-2-carboxamide (6n) on chronic unpredictable mild stress-induced molecular and cellular response: Behavioural and biochemical evidences. *Pharmacol Rep*, 66(5), 804-810. doi: 10.1016/j.pharep.2014.05.002
- Ji, W. W., Li, R. P., Li, M., Wang, S. Y., Zhang, X., Niu, X. X., . . . Ma, S. P. (2014). Antidepressant-like effect of essential oil of *Perilla frutescens* in a chronic, unpredictable, mild stress-induced depression model mice. *Chin J Nat Med*, 12(10), 753-759. doi: 10.1016/s1875-5364(14)60115-1
- Jiang, M. L., Zhang, Z. X., Li, Y. Z., Wang, X. H., Yan, W., & Gong, G. Q. (2015). Antidepressant-like effect of evodiamine on chronic unpredictable mild stress rats. *Neurosci Lett*, 588, 154-158. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.038
- Li, M., Fu, Q., Li, Y., Li, S., Xue, J., & Ma, S. (2014). Emodin opposes chronic unpredictable mild stress induced depressive-like behavior in mice by upregulating the levels of hippocampal glucocorticoid receptor and brain-derived neurotrophic factor. *Fitoterapia*, 98, 1-10. doi: 10.1016/j.fitote.2014.06.007
- Liu, B. B., Luo, L., Liu, X. L., Geng, D., Liu, Q., & Yi, L. T. (2015). 7-Chlorokynurenic acid (7-CTKA) produces rapid antidepressant-like effects: through regulating hippocampal microRNA expressions involved in TrkB-ERK/Akt signaling pathways in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(3), 541-550. doi: 10.1007/s00213-014-3690-3
- Luo, J., Zhang, L., Ning, N., Jiang, H., & Yu, S. Y. (2013). Neotrofin reverses the effects of chronic unpredictable mild stress on behavior via regulating BDNF, PSD-95 and synaptophysin expression in rat. *Behav Brain Res*, 253, 48-53. doi: 10.1016/j.bbr.2013.07.014
- Mao, Q. Q., Huang, Z., Zhong, X. M., Xian, Y. F., & Ip, S. P. (2014). Piperine reverses chronic unpredictable mild stress-induced behavioral and biochemical alterations in rats. *Cell Mol Neurobiol*, 34(3), 403-408. doi: 10.1007/s10571-014-0025-1
- Tang, M., Jiang, P., Li, H., Cai, H., Liu, Y., Gong, H., & Zhang, L. (2015). Antidepressant-like effect of n-3 PUFAs in CUMS rats: role of tPA/PAI-1 system. *Physiol Behav*, 139, 210-215. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.11.054

意见 2:

为何药物注射选择在1, 7, 14和21天;

回应:

脑内相关区域给药, 间隔时间过长, 由于药物代谢及半衰期而不能有效发挥作用, 频繁注射药物对动物的刺激性特别大, 注射操作会影响行为测定效果。为此, 我们实验室根据研究抑郁发生机制而不是直接用于治疗的原则, 按照药物有效、间隔时间最大的原则, 曾经进行过间隔时间比较实验, 最后确定每周一次比较合适。而且在 10 多年的研究中, 效果均不错, 也得到许多评审专家认可。本次评审专家提出此问题, 我们觉得很好, 以后对于治疗研究还必须进行相关药代动力学研究。

意见 3:

讨论中应提及是否有国内外文献同样观察了CUMS对眶额皮层5-HT水平的影响, 以及与本文结果的一致性如何;

回应:

按照专家意见, 我们再次进行了文献检索, 目前还未发现 CUMS 对眶额皮层 5-HT 水平的影响的相关文献, 只是有文献提到不一定是 5-HT 水平变化, 而可能是 5-HT 对 Glu 兴奋系统调节出了问题的观点。

意见 4:

摘要和结论的具体修改内容请参见修改稿。

回应:

非常感谢专家对我们的论文认真审读, 并给予批注, 我们已按专家的建议在文中做了相应修改。

对于“调节 Glu 能神经”改成“Glu 能神经调节”的建议, 我们觉得继续保留“调节 Glu 能神经”符合本文实验的目的与结果, 因本文主要探讨的是 5-HT_{1A} 受体对 Glu 能神经调节。

根据专家的建议, 我们对摘要和结论中部分字词、句进行了认真修改。摘要中修改的内容: 结果表明, 慢性不可预见性温和应激所引起的抑郁样行为, 并不是由于眶额叶 5-HT 水平的降低。

结论部分的修改: CUMS 在引发大鼠抑郁样行为的同时, 并未降低 OFC 中 5-HT 的水平, GABA 水平也没有明显变化, 而是显著升高 Glu 含量。外源性注射 5-HT_{1A} 受体激动剂产生抗抑郁作用的同时, OFC 中 Glu 水平显著降低。以上结果提示, 应激性抑郁样行为发生, 可能是 5-HT 水平不能起到对 Glu 能神经元的有效调控, 因而使 OFC 区 Glu 水平过高所致。但也有应激使 OFC 区 Glu 能神经元上 5-HT_{1A} 受体功能的降低, 导致其对 Glu 释放的抑制作用减弱, 从而使 Glu 水平异常升高的可能。删除了“当然, 也不排除 5-HT_{1A} 受体对 Glu 的相关受体的调节作用”等内容。

第二轮

编委复审意见:

我看了修改稿后认为要注意行文遣词造句的准、简、顺, 包括顺口, 还应符合约定俗成。如: “1 问题提出.....而大脑谷氨酸(glutamic acid, Glu)能兴奋性系统与 γ -氨基丁酸

(gamma-amino-butyric acid, GABA)抑制 (性) 系统的失调可能是抑郁症发生的重要原因 (Sanacora et al., 2004;何婷, 乔卉, 安书成, 2011)。因此, 研究单胺类递质及其受体对 (在) Glu 兴奋性系统与 GABA 抑制性系统的调节作用, 对探讨抑郁症的发生机制可能更有意义。”; “2.3.1 脑立体定位及 OFC 微量注射实验结束后, 进行定位检测, 不准确者弃去。”用“弃去”没有“剔除”更书面语化、更多。

回应:

感谢编委及编辑部专家对我们的论文再次提出详细具体的修改意见。我们按照修改意见逐字逐句进行了认真核对与修改, 尤其是专家提出的文章中用字、词及句子表述的规范性、易读性等方面做了修改。为了与第一次修改有所区分, 因此, 修改二稿中添加及修改的内容用红色字表示。用粉红色字标出的是在此处做过适当的删除。

此外, 我们再次请美国 Connecticut 大学神经科学系马新明教授对英文摘要作了个别词句的修改, 文中也用红色标出。