

实验研究

培元解郁方对急性糖皮质激素诱导 SD 大鼠的抗抑郁作用及 TRY-KYN 代谢途径的调节

杨桃¹ 张静¹ 李丽娜² 鲁艺² 王淑艳² 黄翔² 张波¹ 畅洪昇¹

(1 北京中医药大学中药学院,北京,102488; 2 北京中医药大学基础医学院,北京,100029)

摘要 目的:研究培元解郁方的抗抑郁作用以及对色氨酸(TRY)-犬尿氨酸(KYN)代谢的调节机制。方法:建立氯化可的松大鼠抑郁模型,以蔗糖消耗反映大鼠的抑郁状态,采用高效液相-质谱联用(HPLC-MS/MS)技术检测脑组织 KYN、TRY、喹啉酸(QUIN)、犬尿烯酸(KA)含量,实时荧光定量 PCR 技术测定肝组织中色氨酸 2,3-双加氧酶(TDO)mRNA 表达水平和脑组织海马中吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)、5-HT_{1A}的 mRNA 表达。结果:造模 21 d 后,大鼠对蔗糖的偏好降低,KYN/TRY 比值升高,QUIN 含量升高,KA 含量降低,TDO mRNA 的表达水平增加,5-HT_{1A} mRNA 的表达水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各给药组能提高大鼠对蔗糖的偏好,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各给药组均能显著降低 KYN/TRY 比值,差异有统计学意义($P < 0.05$)。培元解郁方中剂量组和天丝饮组能显著提高 KA 的含量,降低 QUIN 的含量,差异有统计学意义($P < 0.05$)。天丝饮能明显降低肝脏中 TDO 和海马中 IDO mRNA 的表达,差异有统计学意义($P < 0.05$)。四逆散和培元解郁方中、高剂量能够增加海马中 5-HT_{1A} mRNA 的表达,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:天丝饮、四逆散和培元解郁方均有抗抑郁药样作用,机制与降低 TRY-KYN 代谢的关键酶 mRNA 表达,降低神经毒性代谢产物和增加神经保护性代谢产物,从而提高神经元保护作用,以及增加 5-HT_{1A}的 mRNA 表达有关。

关键词 培元解郁方;抗抑郁;色氨酸-犬尿氨酸代谢途径

Antidepressant Effect of Peiyuan Jieyu Decoction and Its Regulation on TRY-KYN Metabolic Pathway on Acute glucocorticoid on SD rats

Yang Tao¹, Zhang Jing¹, Li Lina², Lu Yi², Wang Shuyan², Huang Xiang², Zhang Bo¹, Chang Hongsheng¹

(1 School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2 School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To study the antidepressant effects of Peiyuan Jieyu Decoction and the regulatory mechanism of the tryptophan-kynurenine (TRY-KYN) metabolic pathway. **Methods:** The rat model of depression induced by intraperitoneal injection hydrocortisone was built. The symptoms of depression were observed by sucrose preference experiment. The contents of tryptophan, kynurenine, kynurenic acid and quinaldinic acid in brain tissue were detected by HPLC-MS/MS technique. The mRNA expression levels of TDO in liver tissue, IDO and 5-HT_{1A} in brain tissue were detected by using real-time PCR. **Results:** After 21 days' acute stress, the preference in sucrose was reduced. The ratio of KYN/TRY and the content of QUIN were increased. The content of KA was decreased. The expression of TDO mRNA increased and the expression of 5-HT_{1A} mRNA decreased ($P < 0.05$). The Fluoxetine group, Tiansi decoction group, Sini decoction group, high dose and middle dose of Peiyuan Jieyu decoction group could improve the preference in sucrose preference experiment ($P < 0.05$). Each treatment group could obviously reduce the ratio of KYN/TRY ($P < 0.05$). Tiansi decoction and middle dose of Peiyuan Jieyu decoction could significantly improve the content of KA, and decrease the content of QUIN ($P < 0.05$). Tiansi decoction could obviously decrease the expression of TDO mRNA in liver and the expression of IDO mRNA in hippocampus ($P < 0.05$). Sini decoction, middle dose and high dose of Peiyuan Jieyu decoction could increase the expression of 5-HT_{1A} mRNA in hippocampus ($P < 0.05$). **Conclusion:** Traditional Chinese medicine groups have antidepressant effects. Its mechanism may be connected with reducing the expression of the key enzyme mRNA in TRY-KYN metabolic pathway, improving the neuron protective effect by reducing neurotoxic metabolites and increasing neuroprotective metabolites, and increasing the expression of 5-HT_{1A}.

Key Words Peiyuan Jieyu Decoction; Antidepressant; TRY-KYN

基金项目:国家自然科学基金项目(81373584)

作者简介:杨桃(1988.12—),女,硕士研究生在读,研究方向:中药药效及作用机制研究,E-mail:Yangtao10411@sina.cn

通信作者:畅洪昇(1971.10—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中药药效及作用机制研究,E-mail:chs1971@sina.com

中图分类号:R781.6+4;R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.036

四逆散来源于张仲景的《伤寒论》,是疏肝解郁的祖方^[1],具有显著的抗抑郁作用^[2]。天丝饮来源于《辨证录》,有温补肾元、安定神志之功效,所含巴戟天寡糖具有较好的抗抑郁作用^[3]。本研究采用的培元解郁方即四逆散和天丝饮合方。我们采用腹腔注射氢化可的松诱导的大鼠抑郁模型,对四逆散、天丝饮和培元解郁方的抗抑郁作用进行了观察,并着重就其 TRY-KYN 代谢调节,及相关酶 TDO、IDO mRNA 表达水平和 5-HT_{1A} mRNA 表达水平影响,进行了深入研究。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 雄性 SD 大鼠 56 只,体重 250 ~ 280 g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,许可证编号:SCXK(京)2011-0004,常规实验室饲养,自由饮食。

1.1.2 药品 盐酸氟西汀胶囊(上海信谊九福药业有限公司生产,生产批号:20140302A),氢化可的松(H0533, TCI)。制巴戟天配方颗粒(批号:15001781)、北柴胡配方颗粒(批号:13002303)、炙甘草配方颗粒(批号:13002752)、白芍配方颗粒(批号:13002773)、盐菟丝子配方颗粒(批号:15004252)、麸炒枳实配方颗粒(批号:120601),上述药材均由北京康仁堂药业有限公司提供。

1.1.3 试剂与仪器 犬尿氨酸(Sigma-Aldrich)、喹啉酸(Alfa Aesar)、犬尿喹啉酸(Sigma-Aldrich)、色氨酸(Aladdin)、己腈、甲醇等其他常规试剂均购于 Fisher 公司。TRIZOL REAGENT(Invitrogen), HiFi-MMLV cDNA 第一链合成试剂盒和 SYBR Green PCR Mixture 试剂盒均购自于 Cwbio 公司。质谱仪(美国,ABI 公司,型号:3200QTRAP),荧光定量 PCR 仪(美国,CFX96)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 将大鼠用随机分组法分为 7 组:空白组、模型组、氟西汀组、天丝饮组、四逆散组、培元解郁方中剂量组和培元解郁方高剂量组,每组 8 只。氢化可的松(0.2% DMSO 和 0.2% Tween 80 生理盐水溶解)40 mg/kg 腹腔注射,1 次/d,连续 21 d 建造模型。

1.2.2 给药方法 天丝饮的给药量 0.45 g/kg,四逆散的给药量 0.42 g/kg,培元解郁方中剂量给药量 0.87 g/kg,培元解郁方高剂量给药量 1.74 g/kg,氟西

汀给药量 2 mg/kg,空白组和模型组给予同等剂量的蒸馏水,灌胃给药。分别在第 7 天、14 天、21 天进行行为学测试,末次试验后取材,进行相关指标检测。

1.2.3 检测指标与方法

1.2.3.1 蔗糖偏好测试 12 h 禁食禁水后,将大鼠单笼饲养,每笼放 2 个相同的水瓶,一只瓶盛有 1% 的糖水,另一瓶装自来水。记录 3 h 内大鼠饮用糖水和自来水的量,计算蔗糖水偏嗜度。

1.2.3.2 TRY、KYN、KA、QUIN 含量测定 大鼠腹主动脉取血,凝血后 4 ℃、2 500 r/min 离心 15 min,吸取上清 100 μL, -20 ℃ 冻存, HPLC-MS/MS 测定 KYN、KA、TRY、QUIN 的含量。以血清中 TRY/KYN 比值来表示 TDO 活性, KYN/KA 比值来反映神经保护作用, QUIN 则反映神经毒性作用。液相检测条件^[4]: SLab HP-C18 色谱柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相由水(A)-乙腈(B)组成, 进样体积为 20 μL, 柱温为 30 ℃, 流速为 0.8 mL/min。采用梯度洗脱: 0 ~ 1 min, (95% B); 1 ~ 8 min, (95% ~ 40% B); 8 ~ 8.1 min, (40% ~ 0% B); 8.1 ~ 10 min, (0% B); 10 ~ 10.1 min, (0% ~ 95% B); 10.1 ~ 15 min (95% B)。质谱检测条件: 扫描方式用 MRM 多反应监测; 离子源为 +ESI 电喷雾离子源, 正离子方式; 雾化温度 500 ℃; 射入电压 10 V; 喷雾电压 +5 500 V; 碰撞室射出电压 2.0 V; GS1: 55 psi (雾化气); CAD: Medium (碰撞气); GS2: 60 psi (辅助气); CUR: 20 psi (气帘气)。

1.2.3.3 肝组织 TDO mRNA 含量测定 将新鲜肝组织放到液氮速冻, 用一步法提取肝组织的总 RNA, 吸取 1 μL RNA, 1% 的琼脂糖凝胶进行电泳, 后用试剂盒按说明书进行反转录, 使用荧光定量 PCR 法测定其含量, 用 SYBR PCR Mixture 进行扩增。目的基因引物序列: TDO F 为 GGCTATTAT-TATCTGCGCTCAACTG, TDO R 为 AACCAGG-TACGATGAGAGGTTAAA, 扩增产物大小: 144bp, 最后用 2^{-ΔΔct} 法对实验数据进行分析。

1.2.3.4 海马 IDO、5-HT_{1A} mRNA 含量测定 方法同 1.2.3.3。目的基因引物序列: IDO F 为 GAC-CCGAAAGCACTGGAGA, IDO R 为 TGCCCTTCAACCAGACAA, 扩增产物大小: 120bp; 5-HT_{1A} F 为 CTGCCCATGGCTGCTCTGTA, 5-HT_{1A} R 为 CATC-CAGGGCGATAAACAGGTC, 扩增产物大小: 132bp, 最后用 2^{-ΔΔct} 法对实验数据进行分析。内参的引物

表1 各组大鼠蔗糖偏好实验结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	蔗糖偏好	
	14 d	21 d
空白组($n=8$)	0.649 ± 0.202	0.789 ± 0.102
模型组($n=8$)	0.524 ± 0.240	0.661 ± 0.120*
氟西汀组($n=8$)	0.691 ± 0.076	0.859 ± 0.065 Δ
四逆散组($n=8$)	0.565 ± 0.298	0.889 ± 0.054 Δ
天丝饮组($n=8$)	0.665 ± 0.254 Δ	0.769 ± 0.139 Δ
培元解郁方中剂量组($n=8$)	0.525 ± 0.206	0.829 ± 0.069 Δ
培元解郁方高剂量组($n=8$)	0.778 ± 0.296	0.858 ± 0.108 Δ

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

表2 对 TRY-KYN 代谢产物的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mg/kg)	KYN/TRY	KA	QUIN
空白组($n=8$)	—	0.015 ± 0.003	11.769 ± 5.673	38.838 ± 21.056
模型组($n=8$)	—	0.037 ± 0.012*	8.269 ± 2.003*	74.963 ± 35.623*
氟西汀组($n=8$)	2	0.016 ± 0.004 Δ	10.191 ± 3.547	41.188 ± 18.552 Δ
天丝饮组($n=8$)	450	0.016 ± 0.002 Δ	11.879 ± 2.903 Δ	47.386 ± 13.913 Δ
四逆散组($n=8$)	420	0.014 ± 0.003 Δ	9.300 ± 2.402	72.700 ± 34.890
培元解郁方中剂量组($n=8$)	870	0.018 ± 0.004 Δ	11.895 ± 2.725 Δ	45.629 ± 21.701 Δ
培元解郁方高剂量组($n=8$)	1740	0.015 ± 0.002 Δ	9.620 ± 2.780	60.488 ± 26.103

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

序列: GAPDH F 为 ATTGTCAGCAATGCATCCTG, R 为 ATGGACTGTGTCATGAGCC, 扩增产物大小: 102bp。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对实验数据进行统计学分析, 计量资料以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示。多个样本采用单因素方差分析进行组间数据比较, 如方差不齐则采用 Dunnett's T3 法, 如方差不齐则用 LSD 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 蔗糖偏好实验的结果 从第 21 天开始模型组的蔗糖偏好明显低于正常组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 各给药组均能提高大鼠对蔗糖的偏好, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 天丝饮给药 14 d 即出现显著作用, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 对 TRY-KYN 代谢产物的影响 模型组与空白组比较, KYN/TRY 比值升高、QUIN 含量增加, KA 含量减少, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较, 各个给药组的 KYN/TRY 比值明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 培元解郁方中剂量和天丝饮能升高 KA 含量, 降低 QUIN 含量, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 对肝组织 TDO mRNA 表达的影响 与模型组比较, 天丝饮可以降低 TDO mRNA 的表达, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 对海马中 IDO mRNA 表达的影响 与模型组比较, 氟西汀和天丝饮能够降低海马中 IDO mRNA 的表达, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 对海马中 5-HT_{1A} mRNA 表达的影响 与模型组比较, 四逆散和培元解郁方中、高剂量能够增加海马中 5-HT_{1A} mRNA 的表达, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表3 对肝组织 TDO mRNA 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mg/kg)	TDO mRNA 的表达
空白组($n=8$)	—	1.000 ± 0.000
模型组($n=8$)	—	2.363 ± 1.997
氟西汀组($n=8$)	2	2.216 ± 1.680
天丝饮组($n=8$)	450	0.611 ± 0.379 Δ
四逆散组($n=8$)	420	1.934 ± 1.536
培元解郁方中剂量组($n=8$)	870	2.246 ± 2.546
培元解郁方高剂量组($n=8$)	1740	1.065 ± 0.606

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

表4 海马中 IDO mRNA 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mg/kg)	海马 IDO mRNA
空白组($n=8$)	—	1.000 ± 0.000
模型组($n=8$)	—	1.049 ± 1.507
氟西汀组($n=8$)	2	0.568 ± 0.245 Δ
天丝饮组($n=8$)	450	0.498 ± 0.459 Δ
四逆散组($n=8$)	420	0.874 ± 0.245
培元解郁方中剂量组($n=8$)	870	0.734 ± 0.432
培元解郁方高剂量组($n=8$)	1740	0.813 ± 0.304

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

表5 海马中 5-HT_{1A} mRNA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mg/kg)	5-HT _{1A} mRNA
空白组(n=8)	—	1.000 ± 0.000
模型组(n=8)	—	0.820 ± 0.417
氟西汀组(n=8)	2	1.228 ± 0.715
天丝饮组(n=8)	450	2.241 ± 1.392
四逆散组(n=8)	420	2.900 ± 1.439 [△]
培元解郁方中剂量组(n=8)	870	2.713 ± 1.106 [△]
培元解郁方高剂量组(n=8)	1740	3.374 ± 2.514 [△]

注:与空白组比较,**P*<0.05,与模型组比较,[△]*P*<0.05

3 讨论

糖皮质激素注射抑郁模型是较为常用的抑郁症动物模型^[5-6]。本研究中,模型组糖水偏好显著降低,并伴有 TRY 代谢异常,阳性药氟西汀能通过调节 TRY 代谢,对其抑郁行为产生改善作用。中药复方天丝饮、四逆散、培元解郁方中、高剂量均能提高大鼠对蔗糖的偏好,体现出较强抗抑郁样作用,且与氟西汀的效应相近。

TRY-KYN 代谢和应激引起的激素变化关系密切,糖皮质激素水平持续升高可以增加肝内主要限速酶 TDO 的表达和活性,从而改变 TRY-KYN 代谢。促进 TRY-KYN 代谢会耗竭 TRY,导致 5-HT 合成减少,皮质醇产生增加,大脑皮质兴奋,表现出情绪不稳、烦躁失眠等抑郁症状^[7]。KYN 可代谢产生 QUIN 和 KA,与抑郁症的发生有直接关系^[8-11]。其中,QUIN 为 NMDA 受体的内源性激动剂,QUIN 生成增加,可能产生兴奋性神经毒性作用,使神经元轴突损伤。KA 则是 NMDA 受体的内源性拮抗剂,能对抗 QUIN 产生的神经毒性作用,可以保护神经。相关研究显示,选择性 NMDA 受体拮抗剂,如 CGP37849、MK-801、GMP 等,能使小鼠悬尾实验和强迫游泳实验中的不动时间明显缩短,发挥抗抑郁作用。而激活 NMDA 受体可产兴奋性毒性作用,使海马神经元受到损害,并使氧化应激反应加重,最终导致抑郁症^[12-15]。

此外,过多的 KA 又能够增强肝外组织 IDO 的活性^[16],导致 TRY 进一步减少,5-HT 含量降低,后者是抑郁症形成的主要原因,并与其受体 5-HT_{1A} 减少密切相关^[17-18]。

IDO 活性可通过产物 KYN/TRY 的比值判断,比值越大,则酶的活性越大^[19]。本实验中,各给药组对 KYN/TRY 比值有明显降低作用,显示出抑制 IDO 活性的作用。其中,天丝饮可降低 TDO 和 IDO mRNA 的表达水平,因此,降低糖皮质激素引起的 TDO、IDO 表达增加,可能是天丝饮产生抗急性应激

抑郁的机制。另外,天丝饮和培元解郁方中剂量能够降低 QUIN 的含量,提高 KA 的含量,表现出抑制喹啉酸兴奋性毒性,提高 KA 神经保护作用的调节机制。四逆散和培元解郁方中、高剂量则表现出增加海马 5-HT_{1A} mRNA 表达,提高 5-HT 神经系统功能的作用。

总之,天丝饮、四逆散和培元解郁方均有改善氢化可的松引起的大鼠抑郁行为作用,其机制与抑制 IDO 引起的 TRY 代谢异常有关。其中,天丝饮对 TDO、IDO 表达有较明显的抑制作用,并能通过调节 QUIN 和 KA 的产生发挥神经保护作用。四逆散能明显促进 5-HT 系统神经元功能。合方培元解郁方能通过上述综合机制发挥抗抑郁作用,但对 TDO、IDO 表达作用不及天丝饮。结合本课题前期研究成果^[4,20],我们认为,抑制 IDO,有效地降低 TRY 代谢异常造成神经损伤,并通过 5-HT-5-HT_{1A} 调节神经元功能,可能是培元解郁方抗抑郁的机制。

参考文献

- [1] 申子龙,庞博,宫晴,等.《伤寒论》四逆散证治及组方研究[J]. 中医杂志,2013,54(17):1524-1526.
- [2] 王慧慧,张百霞,叶小,等.基于“中药作用机理辅助解析系统”的四逆散抗抑郁作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(19):3723-3728.
- [3] 周静洋,鲁艺,徐向青,等.天丝饮的抗抑郁作用及其对 IDO 的调节[J]. 北京中医药大学学报,2015,38(3):182-185.
- [4] 周静洋,李丽娜,鲁艺,等.培元解郁方对 IFN γ 诱导抑郁模型大鼠海马神经元可塑性的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(8):1083-1086.
- [5] 秦琴,刘利学.抑郁症动物模型概述及评价[J]. 实验动物科学,2010,27(1):53-59.
- [6] 何书芬,居文政,胡浩彬,等.肾虚型抑郁症大鼠模型的建立和评价[J]. 中国药理学通报,2017,33(1):140-143.
- [7] Oglodek E, Szota A, Just M, et al. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression[J]. Pharmacological Reports, 2014, 66(5):776-781.
- [8] 刘宇凝,蒋春雷,王云霞.炎症诱发抑郁症:吲哚胺 2,3 双加氧酶的激活是关键环节之一[J]. 现代生物医学进展,2012,12(14):2751-2756,2762.
- [9] 管文婷,林文娟.抑郁症发病机理中的重要调节因子:吲哚胺 2,3-双加氧酶[J]. 心理科学进展,2013,21(6):951-957.
- [10] 王丽莎,刘新民,冯利,等.犬尿氨酸通路在神经退行性疾病中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2015,25(11):69-75.
- [11] 王道涵,王素梅,卫利,等.犬尿酸代谢途径异常与中枢神经系统疾[J]. 生理科学进展,2016,47(1):43-46.
- [12] Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin[J]. Febs Journal, 2012, 279(8):1356-1365.
- [13] 陈慧彬,李菲,吴帅,等.应激性抑郁样行为发生中海马喹啉酸对谷氨酸及其受体的调节[J]. 生理学报,2013,65(6):577-585.

(下接第 1971 页)

- [8] 薛娜,林洪生. 免疫编辑理论与中医药抗肿瘤免疫[J]. 中医杂志,2012,53(21):1801-1804.
- [9] Solinas G, Schiarea S, Liguori M, et al. Tumor-conditioned macrophages secrete migration-stimulating factor; a new marker for M2-polarization, influencing tumor cell motility[J]. J Immunol, 2010, 185(1): 642-652.
- [10] Wei J, Barr J, Kong LY, et al. Glioblastoma cancer-initiating cells inhibit T-cell proliferation and effector responses by the signal transducers and activators of transcription 3 pathway[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(1): 67-78.
- [11] 王佳丽,刘丽华. IL-10对肿瘤免疫双向调节的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2016,23(1):130-133.
- [12] Bellomo C, Caja L, Moustakas A. Transforming growth factor β as regulator of cancer stemness and metastasis[J]. Br J Cancer, 2016, 115(7): 761-769.
- [13] 王涛,张泽峰,高峰,等. 肺癌患者血清 TGF- β_1 水平变化及其与临床特征的关系[J]. 现代生物医学进展,2016,16(30):5911-5913,5936.
- [14] 梁晶. 肺癌患者外周血 Treg 细胞与 IL-10、TGF- β 检测及其临床意义[J]. 临床肺科杂志,2015,20(11):1980-1983.
- [15] 李慧杰,孟双荣,李秀荣. 芪连扶正胶囊对化疗患者免疫功能的影响[J]. 河南中医,2009,29(6):561-562.
- [16] 李慧杰. 芪连扶正胶囊联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2010:6-12.
- [17] 李慧杰,齐元富,李秀荣. 芪连扶正胶囊维持治疗晚期非小细胞肺癌优势分析[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(3):21-23.
- [18] 李秀荣,张盈盈,李慧杰,等. 芪连扶正胶囊对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖及 B7-CD28 共刺激通路的影响[J]. 山东中医杂志,2016,35(4):344-346.

(2017-10-29 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1967 页)

- [14] Skolnick P, Popik P, Trullas R. Glutamate-based antidepressants; 20years on[J]. Trends Pharmacological Sciences, 2009, 30(11): 563-569.
- [15] SM Gibney, EM Fagan, Ann-Marie Waldrona, et al. Inhibition of stress-induced hepatic tryptophan 2,3-dioxygenase exhibits antidepressant activity in an animal model of depressive behaviour[J]. The International Journal of Neuropsychopharmacology, 2014, 17(6): 917-928.
- [16] Laimer, Troester, Kloss, et al. Expression and prognostic impact of indoleamine 2,3-dioxygenase in oral squamous cell carcinomas[J]. 2011, 47(5): 352-357.
- [17] Reimold M, Batra A, Knobel A, et al. Anxiety is associated with reduced central serotonin transporter availability in unmedicated patients with unipolar major depression; a [^{11}C]DASB PET study[J]. Molecular Psychiatry, 2008, 13(6): 606-613, 557.
- [18] Joensuu M, Tolmunen T, Saarninen PI, et al. Reduced midbrain serotonin transporter availability in drug-naive patients with depression measured by SERT-specific [^{123}I] nor-beta-CIT SPECT imaging[J]. Psychiatry Res, 2007, 154(2): 125-131.
- [19] Schrocksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, et al. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation[J]. Clin Chim Acta, 2006, 364(1-2): 82-90.
- [20] 周静洋,李丽娜,范盎然,等. 培元解郁方对 IFN γ 诱导抑郁模型大鼠的抗抑郁作用及 TRY-KYN 代谢途径的调节[J]. 中华中医药杂志,2017,32(2):754-757.

(2017-09-09 收稿 责任编辑:张文婷)