

# 西红花对皮质酮诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用研究

李萌<sup>1</sup> 马致洁<sup>1</sup> 章从恩<sup>1</sup> 章前<sup>2</sup> 于卫东<sup>3</sup> 陈熹<sup>1</sup> 赵奎君<sup>1</sup>

(1 首都医科大学附属北京友谊医院中药剂科,北京,100050; 2 北京科园信海医药经营有限公司,北京,100160; 3 上海市药材公司,上海,200002)

**摘要** 目的:优化构建抗抑郁研究的细胞实验模型,探讨西红花对皮质酮(CORT)诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用及其相关机制。方法:观察不同浓度(0、125、250、500、750、1 000  $\mu\text{mol/L}$ )皮质酮损伤 PC12 细胞 24 h、36 h、48 h,CCK-8 检测细胞活力,优化构建抑郁体外模型;不同浓度(2.5、5、10  $\mu\text{g/mL}$ )西红花预处理 PC12 细胞 24 h,CCK-8 检测细胞活力,观察西红花对 CORT(500  $\mu\text{mol/L}$ )细胞损伤后的保护作用;检测细胞培养上清中的 LDH 活性,判断药物对细胞膜的保护作用;使用 Annexin V-FITC/PI 双染色法检测药物对 CORT 诱导的 PC12 细胞凋亡的保护作用;检测细胞裂解液中 Caspase-3 活性,判断药物作用与 Caspase 蛋白通路相关性。结果:CORT(0~1 000  $\mu\text{mol/L}$ )作用 PC12 细胞,细胞存活率随药物浓度的增加而逐渐降低,依剂量呈线性关系;当西红花浓度 >100  $\mu\text{g/mL}$  时,对 PC12 细胞存活的影响出现统计学意义;西红花预处理后,细胞存活率由模型组(53.31  $\pm$  4.18)%, 上升为(57.46  $\pm$  2.76)%、(60.48  $\pm$  2.73)%、(61.99  $\pm$  3.05)%、(61.38  $\pm$  2.26)%、(59.46  $\pm$  2.41)%、(58.64  $\pm$  3.74)%;西红花预处理组 LDH 释放量显著低于模型组( $P < 0.05$ );西红花能够明显抑制 CORT 诱导的 PC12 细胞凋亡,西红花可抑制 Caspase-3 的表达。结论:西红花对 CORT 诱导的 PC12 细胞有一定保护作用。

**关键词** 西红花;皮质酮;PC12 细胞;诱导;细胞损伤;模型;抑郁

## Protective Effects of the Crocus sativus L on CORT Induced PC12 Cell Injury

Li Meng<sup>1</sup>, Ma Zhijie<sup>1</sup>, Zhang Congen<sup>1</sup>, Zhang Qian<sup>2</sup>, Yu Weidong<sup>3</sup>, Chen Xi<sup>1</sup>, Zhao Kuijun<sup>1</sup>

(1 Department of Chinese Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China;

2 Beijing Keyuan Xinhai Pharmaceutical Business Co., Ltd., Beijing 100160, China; 3 Shanghai Traditional

Chinese Medicine Co., Ltd., Shanghai 200002, China)

**Abstract Objective:** To optimized the establishment of a model of depression in vitro, and to explore the protective effects of Crocus sativus L on PC12 cell injury induced by CORT and its related mechanisms. **Methods:** PC 12 cells were treated with CORT in different concentrations (0, 125, 250, 500, 750 and 1 000  $\mu\text{mol/mL}$ ) for 24, 36 and 48 h to establish a depression model in vitro. PC12 cells were pretreated with Crocus sativus L at different concentrations (2.5, 5 and 10  $\mu\text{g/mL}$ ) for 24 hours. Cell viability was measured by CCK-8, and the protective effects of Crocus sativus L on PC12 cell injury induced by CORT were determined. The levels of LDH activity in supernatant were detected to judge the protection effect of the drugs on PC12 cells. The protective effect on PC12 apoptosis was analyzed by Annexin V-FITC/PI staining. Caspase-3 activity was detected in cell lysates and correlation between drug action and Caspase protein pathway was judged. **Results:** After CORT (0-1 000  $\mu\text{mol/L}$ ) treatment of PC12 cells for 24 h, the cell survival rates of each concentration were decreased with dose increasing in a dose-dependent manner. When the concentration of Crocus sativus L extract was greater than 100  $\mu\text{g/mL}$ , the effect on PC12 cells was statistically significant. After drug pretreatment, the PC12 cells survival rate was increased from model group (53.31  $\pm$  4.18)% to (57.46  $\pm$  2.76)%, (60.48  $\pm$  2.73)%, (61.99  $\pm$  3.05)%, (61.38  $\pm$  2.26)%, (59.46  $\pm$  2.41)% and (58.64  $\pm$  3.74)%, respectively. The release of LDH from Crocus sativus L pretreated group was significantly lower than that of model group ( $P < 0.05$ ). Crocus sativus L can significantly inhibit CORT-induced apoptosis of PC12 cells. Crocus sativus L can inhibit the expression of Caspase-3. **Conclusion:** Crocus sativus L has the protective effects on PC12 cell injury induced by CORT.

基金项目:国家农业标准化示范项目(SF09-46)——国家西红花种植与加工综合标准化示范区;友谊医院院启动项目(yyqdk2018-32)——西红花对皮质酮诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用研究

作者简介:李萌(1989.06—),女,本科,初级中药师,研究方向:中药临床药学,E-mail:lm349051@163.com

通信作者:赵奎君(1959.12—),男,硕士研究生,主任药师,研究方向:中药临床药学,E-mail:zhao1959292@sina.com

**Key Words** Crocus sativus L.; Corticosterone (CORT); PC12 cells; Induced; Cell injury; Model; Depression

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.04.009

抑郁症,以持久而显著的心境和情绪低落为主要临床表现,是心境障碍的主要类型<sup>[1]</sup>。抑郁症患者除情绪低落外,至少包含2种以上其他症状,包括失眠或嗜睡、易疲劳、饮食量改变以及出现自卑或绝望感等<sup>[2]</sup>。如不加以控制,会发展为更为严重的如双向情感障碍等疾病,又因其不易被发现且病情绵长的特点导致抑郁症的治疗成为临床的难点<sup>[3]</sup>。目前临床治疗抑郁症的首选药物为是五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),例如西酞普兰、舍曲林和氟西汀等,但药物的有效性不足六成,且起效时间平均需要6-8周<sup>[4]</sup>。与此同时,SSRIs的不良反应较多,例如患者骨折风险增加、出现静坐不能和性功能障碍以及自杀倾向等较为严重的病症<sup>[5]</sup>。因此有效且不良反应小的抗抑郁症药物的研发有着重要意义。

《本草纲目》中记载,西红花(*Crocus sativus* L.)为鸢尾科番红花属植物的干燥柱头,可“主心忧郁积,气闷不散,活血,久服令人心喜”<sup>[6]</sup>。现代中医在临床使用中发现,西红花可以治疗和预防神经退行性疾病等。因此西红花治疗异常心理状态或行为的疗效逐渐被人们关注<sup>[7]</sup>。目前,有部分实验发现西红花具有抗抑郁的药效,但在细胞水平的研究成果较少。本研究使用皮质酮(CORT)作用于低分化PC12细胞,建立抑郁症体外模型。通过观察西红花对PC12细胞的保护作用,探讨药物的细胞保护和抗凋亡作用,为西红花对抑郁症的防治提供进一步的研究依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 细胞 PC12细胞(购买自中国科学院生物化学与细胞生物学研究所)用含10%的胎牛血清,1%青链霉素的RPMI 1640培养基,37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养,隔天换液,2~3d传代,取对数生长期细胞进行实验。

1.1.2 药物 西红花(上海药材公司,批号:16120530)由首都医科大学附属北京友谊医院赵奎君教授鉴定为鸢尾科番红花属西红花*Crocus sativus* L.的干燥柱头;皮质酮(Corticosterone)(美国Sigma公司,批号:BCBP9232V)。

1.1.3 试剂与仪器 胎牛血清(美国HyClone公司,批号:1624110);RPMI Medium 1640 basic(1×)培养基(美国gibco公司,批号:8118083);青链霉素

混合液(北京Solarbio科技有限公司,批号:68045655);磷酸缓冲盐溶液(PBS)(美国HyClone公司,批号:AD17628286);0.25%胰蛋白酶溶液(美国gibco公司,批号:1928609);CCK-8(日本Dojindo Lab公司,货号53445);二甲基亚砷(DMSO)(美国Sigma公司,批号:11381217);乳酸脱氢酶试剂盒(LDH)(南京建成生物工程研究所,批号:446553);Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒(碧云天生物技术研究所,批号:748957);Caspase-3活性检测试剂盒(碧云天生物技术研究所,批号:C1116)。

生物安全柜(美国Nuair公司,型号:Labgard NV-425-400s);CO<sub>2</sub>细胞培养箱(美国Nuair公司,型号:NV-5510E);倒置生物显微镜(德国Leica公司,型号:Leica DMI1);离心机(北京白洋离心机厂,型号:400C);酶标仪(美国Molecular Device公司,型号:SpectraMax M3);荧光显微镜(德国Leica公司,型号:DMI3000B);细胞计数仪(美国Bio-rad公司,型号:TC20);小型冷冻高速离心机离心机(德国Eppendorf公司,型号:5424R);超纯水机(美国Millipore公司,型号:Milli-Q);电子天平(赛多利斯科学仪器公司,型号:BSA224S-CW);超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,型号:KQ3200E);-80℃医用低温冰箱[日本SANYO公司,型号:MDF-382E(N)];恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司,型号:DK-99-II)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分组与药物制备

1.2.1.1 CORT损伤模型构建分组 1)正常对照组(NC):含1%胎牛血清培养基培养,不做其他处理 2)CORT模型组:100 μL含CORT浓度为:0、125、250、500、750、1 000 μmol/L的1%胎牛血清培养液,分别处理24、36、48 h。处理结束,检测细胞存活率<sup>[8]</sup>。

1.2.1.2 西红花毒性剂量筛选分组 1)正常对照组(NC):含1%胎牛血清培养基培养,不做其他处理 2)西红花组:西红花储备液用1%胎牛血清培养基配置不同浓度(此浓度为折算后的西红花药材浓度,简称西红花浓度):10、50、100、150、200 μg/mL,培养24 h,检测细胞存活率。

1.2.1.3 西红花给药分组 1)正常对照组(NC):含1%胎牛血清培养基培养,不做其他处理 2)CORT

损伤模型组(M):500  $\mu\text{mol/L}$  CORT处理3)西红花给药组:含1%胎牛血清培养基稀释西红花储备液至不同浓度(1.25、2.5、5、10、20、40  $\mu\text{g/mL}$ ),均预给药24 h,之后加入500  $\mu\text{mol/L}$  CORT处理24 h,结束后检测细胞存活率。根据实验结果选择低、中、高剂量组(简称为CL、CM、CH)。以下实验均按该分组方式处理,收集细胞或培养上清进行后续实验。

1.2.1.4 药物制备 称量34.6 mg CORT溶于1 mL DMSO溶液中,制成浓度为100 mmol/L的储备液备用。称量1 g西红花药材,粉碎后加入10 mL 75%乙醇超声提取2 h,过滤,4  $^{\circ}\text{C}$ 放置一晚,浓缩后冷冻干燥,得提取物0.5 g,计算提取率约50%。西红花提取物溶于水,配置成2 mg/mL西红花原药材储备液,4  $^{\circ}\text{C}$ 存储备用。

### 1.2.2 检测指标与方法

1.2.2.1 CCK-8 细胞存活率检测 取对数生长期PC12细胞以 $2 \times 10^4$ 个/孔接种于96孔细胞培养板中,每孔加入100  $\mu\text{L}$ 完全培养基,生长24 h,之后按照不同实验分组进行处理,处理完成后,每孔加入10  $\mu\text{L}$ 的CCK-8,并设置空白对照,37  $^{\circ}\text{C}$ 孵育90 min后,在酶标仪450 nm波长下读取吸光度。每组实验设置6个复孔,每个实验重复3次。按照公式计算细胞存活率:细胞存活率(%) = (实验组 - 空白对照组) / (对照组 - 空白对照组)  $\times 100\%$  [9]。

1.2.2.2 细胞形态观察 PC12细胞经造模给药处理后,于倒置显微镜下观察各组细胞形态学变化。

1.2.2.3 乳酸脱氢酶(LDH)活性检测 以 $5 \times 10^5$ 个/孔细胞向6孔细胞培养板接种PC12细胞,培养24 h后,按照1.2.1.3中试验方法分组处理后,收集上清液,1 000 r/min离心5 min,进行乳酸脱氢酶测定,方法参照说明书。

1.2.2.4 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测 以 $5 \times 10^5$ 个/孔细胞向6孔细胞培养板接种PC12细胞,培养24 h后,按照1.2.1.3中试验方法分组处理后,进行Annexin V-FITC细胞凋亡检测,方法参照试剂盒说明书,在荧光显微镜下观察实验结果。

$$\text{LDH 活性(U/L)} = \frac{\text{测定值} - \text{对照值}}{\text{标准值} - \text{空白值}} \times \text{标准品浓度} \times 1\,000$$

1.2.2.5 Caspase-3 活性检测 以 $5 \times 10^5$ 个/孔细胞向6孔细胞培养板接种PC12细胞,培养24 h后,按照1.2.1.3中试验方法分组处理后,进行Caspase-3活性检测,方法参照试剂盒说明书。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件对实验数据进行分析,计量资料用均数  $\pm$  标准差表示,采

用单因素方差分析对数据进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CORT损伤模型的选择 采用CCK-8检测细胞存活率,结果如图1所示,不同浓度(0、125、250、500、750、1 000  $\mu\text{mol/L}$ )CORT处理PC12细胞24 h后,细胞存活率分别是(100.00  $\pm$  1.37)%、(80.77  $\pm$  2.65)%、(76.94  $\pm$  1.60)%、(49.54  $\pm$  1.82)%、(36.71  $\pm$  2.14)%、(15.54  $\pm$  4.00)% ,处理36 h后,细胞存活率分别是(100.00  $\pm$  1.76)%、(69.36  $\pm$  1.32)%、(55.92  $\pm$  1.25)%、(46.71  $\pm$  2.44)%、(14.84  $\pm$  0.94)%、(1.53  $\pm$  0.32)%处理48 h后细胞存活率分别是(100.00  $\pm$  7.73)%、(56.93  $\pm$  5.21)%、(56.15  $\pm$  6.11)%、(44.26  $\pm$  5.20)%、(18.24  $\pm$  2.05)%、(0.70  $\pm$  0.83)% ,细胞存活率随药物浓度的增加而逐渐降低,依剂量呈线性关系。500  $\mu\text{mol/L}$  CORT处理PC12细胞24 h后,细胞存活率下降到(49.54  $\pm$  1.82)% ( $P < 0.01$ ),引起约半数的PC12细胞死亡,根据实验结果选择浓度500  $\mu\text{mol/L}$ 处理24 h为本实验的损伤模型。

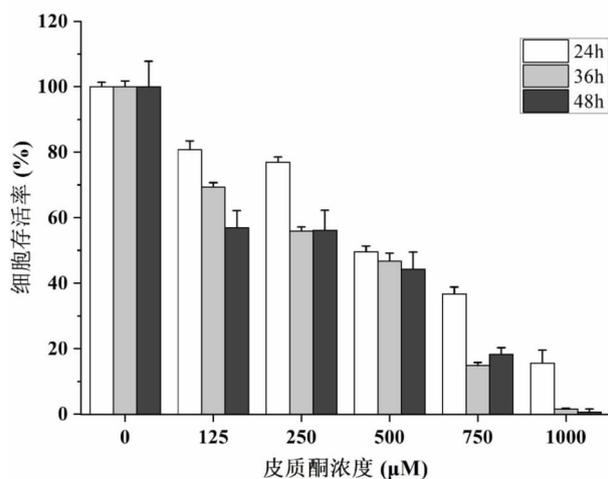


图1 CORT诱导PC12细胞24 h、36 h、48 h损伤模型筛选

注:浓度为0组设为正常对照组,细胞存活率为100%;其他浓度组存活率与对照组比较 $P < 0.01$

2.2 西红花毒性剂量 不同浓度西红花处理细胞24 h后,CCK-8检测细胞存活率为(100  $\pm$  6.18)%、(101.56  $\pm$  5.22)%、(96.37  $\pm$  4.58)%、(94.51  $\pm$  4.01)%、(94.05  $\pm$  2.96)%、(93.50  $\pm$  3.52)%。经统计学分析,当西红花浓度大于100  $\mu\text{g/mL}$ 时,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,图2),表明对细胞的存活有影响,因此选择西红花的浓度应小于100  $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3 西红花的细胞保护作用 不同浓度西红花预处理细胞24 h后,加入500  $\mu\text{mol/L}$  CORT作用24 h,

细胞存活率由模型组 (53.31 ± 4.18)%, 上升为 (57.46 ± 2.76)%、(60.48 ± 2.73)%、(61.99 ± 3.05)%、(61.38 ± 2.26)%、(59.46 ± 2.41)%、(58.64 ± 3.74)%。结果提示,西红花对CORT引起的损伤具有保护作用,其中2.5 μg/mL、5 μg/mL和10 μg/mL时,细胞保护作用有统计学意义( $P < 0.05$ ,图3)。根据实验结果,选用2.5 μg/mL、5 μg/mL和10 μg/mL作为西红花处理的低(CL)、中(CM)、高(CH)剂量浓度,用于后续实验分组<sup>[10]</sup>。

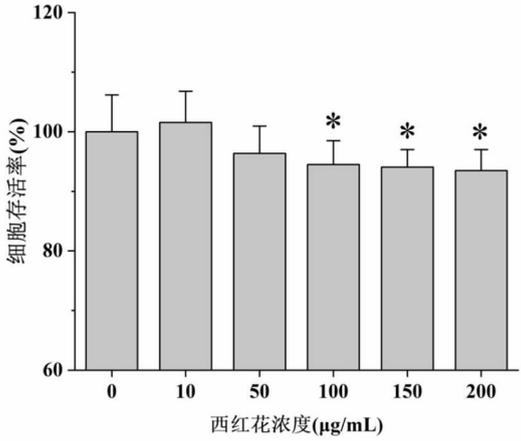


图2 西红花毒性剂量筛选

注:浓度为0设为正常对照组,存活率为100%;西红花浓度100、150、200 μg/mL时,\* $P < 0.05$

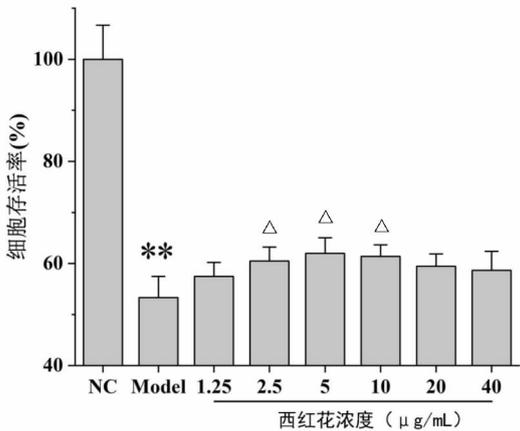


图3 西红花对CORT损伤的PC12细胞的保护作用

注:设NC组存活率为100%;Model组与NC组比,\*\* $P < 0.01$ ;西红花浓度2.5、5、10 μg/mL组与Model组比, $\Delta P < 0.05$

2.4 细胞形态学观察 倒置显微镜下观察PC12细胞,呈圆形、椭圆形或多角形,有的可见突触,贴壁生长,折光性强。经CORT处理后,细胞突触收缩,细胞膜粗糙,折光性下降,贴壁状态差甚至漂浮死亡。西红花提取物处理组可见细胞损伤减弱,活细胞增多。见图4。

2.5 LDH活性 LDH广泛存在于细胞中,当细胞膜受损伤后,胞质中的LDH释放到培养基中,通过

检测细胞培养基中的LDH活性可以反映细胞的损伤程度<sup>[11]</sup>。本实验正常组LDH活性为(245.39 ± 22.35)U/L,模型组为(439.30 ± 32.03)U/L,CL组为(421.63 ± 20.41)U/L,CM组为(394.67 ± 8.96)U/L,CH组为(348.95 ± 28.57)U/L。测定结果显示,CORT损伤组与对照组比,LDH活性显著升高(\*\* $P < 0.01$ );药物保护组与模型组比显著降低( $\Delta P < 0.05$ )。见图5。

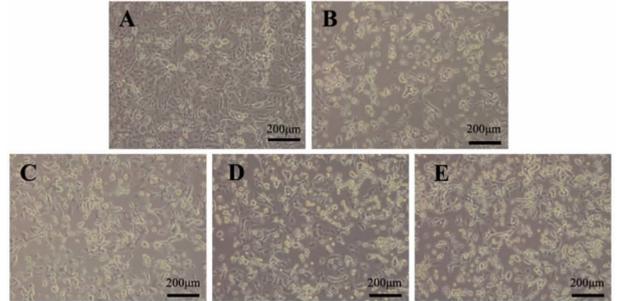


图4 西红花对CORT损伤PC12细胞的保护形态学观察

注:A:正常对照组;B:模型组;C:CL组;D:CM组;E:CH组

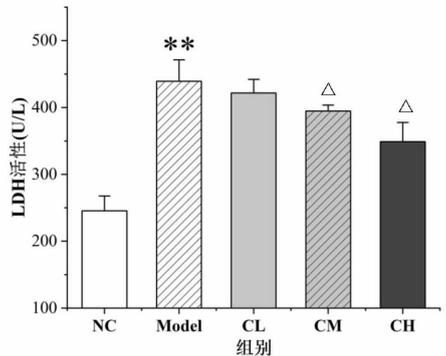


图5 LDH活性

注:Model组与NC组比较,\*\* $P < 0.01$ ;CM、CH组与Model组比较, $\Delta P < 0.05$

2.6 Annexin V-FITC细胞凋亡检测 通过Annexin V-FITC/PI双染色法,使用荧光显微镜对凋亡细胞进行形态学观察,结果如图6所示。图中绿色荧光为Annexin V-FITC染色阳性细胞,红色荧光为PI染色阳性细胞。仅被绿色荧光染色的为凋亡细胞,被绿色和红色荧光双染的是坏死细胞,未被荧光染色的为正常细胞。NC组Annexin V-FITC荧光强度非常弱,表明PC12细胞处于正常状态;模型组荧光强度明显高于NC组,表明CORT诱导的PC12细胞发生明显的细胞凋亡以及细胞死亡。CL、CM以及CH组荧光强度逐渐降低,细胞凋亡及坏死细胞的数量明显下降,表明西红花能够较为有效的抑制CORT诱导的PC12细胞凋亡。

2.7 Caspase-3活性检测 Caspase是一个在细胞凋亡过程中起重要作用的蛋白酶家族,Caspase-3是其

中一个关键酶,其介导的蛋白剪切是细胞凋亡分子机制的重要组成部分。通过检测细胞裂解液中的Caspase-3活性可以反映细胞凋亡程度。本实验结果正常组Caspase-3活性为(7.05 ± 0.12) μmol/L,模型组为(15.48 ± 0.48) μmol/L,CL组为(10.86 ± 0.79) μmol/L,CM组为(8.90 ± 0.15) μmol/L,CH组为(7.62 ± 0.83) μmol/L。测定结果显示,CORT损伤组与对照组比,Caspase-3活性显著升高 (\*\* P < 0.01); 药物保护组与模型组比显著降低 (△ P < 0.05), 结果见图7。

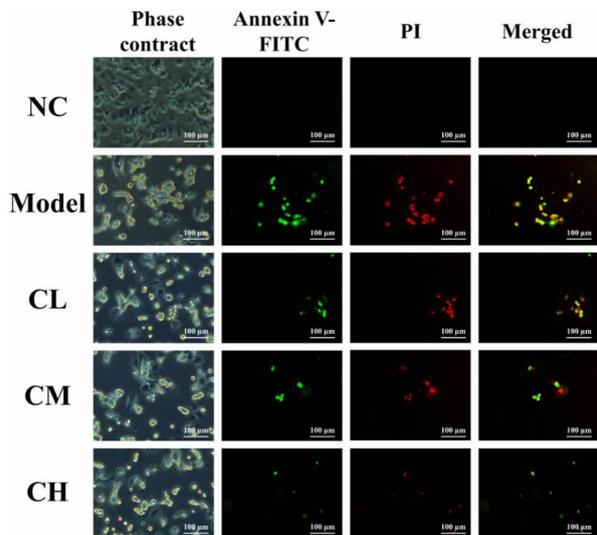


图6 Annexin V-FITC和PI双染色细胞凋亡示意图

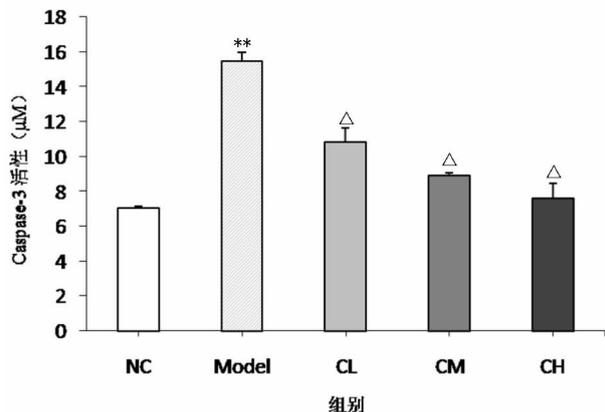


图7 Caspase-3活性

注:Model组与NC组比较,\*\* P < 0.01;CL、CM、CH组与Model组比较,△ P < 0.05

### 3 讨论

西红花的主要成分为西红花苷-I、藏花醛和山柰酚等<sup>[12]</sup>。研究表明,其具有抗氧化活性和神经保护作用<sup>[13]</sup>。并且有Meta分析得出结论,补充服用西红花可以改善轻度至中度抑郁症患者的临床症状<sup>[14]</sup>。但其起效的生物过程和细胞体外抑郁模型的保护作用及机制尚不明确。因此,在本研究中,我

们使用CORT诱导PC12细胞损伤,构建抑郁症体外模型,通过检测细胞存活率、LDH释放率、Annexin V-FITC/PI双染色法和Caspase-3活性,探讨西红花对CORT致PC12细胞损伤的保护作用。

PC12细胞来源于大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤细胞,具有类似于神经细胞的一般特征<sup>[15]</sup>。由于PC12细胞具有易获取、可传代、增殖迅速等优点,使其在抑郁症研究中应用广泛<sup>[16]</sup>。CORT是一种糖皮质激素(Glucocorticoids,GC),是HPA轴(Hypothalamic-pituitary-gonadal,HPA)的终末产物,CORT浓度增加可导致神经细胞损伤,产生抑郁样行为<sup>[17]</sup>。因此高浓度CORT诱导PC12细胞损伤模型广泛应用于抑郁的体外实验中。本实验观察到,CORT对PC12细胞有明显的损伤作用,呈剂量依赖性。500 μmol/L CORT损伤24 h,细胞存活率下降到(49.54 ± 1.82)%,且稳定可重复,因此选用此浓度作为该实验损伤模型。2.5 μg/mL、5 μg/mL和10 μg/mL西红花预处理细胞,造模后检测细胞存活率,分别为(60.48 ± 2.73)%、(61.99 ± 3.05)%、(61.38 ± 2.26)%,差异有统计学意义,因此选为药物保护的模型浓度。

本研究探讨了西红花对CORT诱导的PC12细胞损伤的保护作用,结果表明,西红花可提高损伤后细胞的存活率,减少细胞膜损伤的LDH释放量,且能够明显减少PC12细胞凋亡及死亡数量。通过倒置显微镜和Annexin V-FITC/PI双染色法于荧光显微镜下观察,CORT造模后,PC12细胞出现突触收缩、折光性差、细胞膜粗糙等损伤及凋亡典型特征,加入西红花处理后,其上述特征及凋亡荧光明显减少。说明了西红花对PC12细胞的凋亡具有一定的改善作用。Caspase-3是凋亡领域研究的热点,它是凋亡蛋白酶级联反应的最终通路,活化的Caspase-3切割下游相应的胞质核底物导致细胞凋亡从而发挥促凋亡作用。当受到外界刺激时,体内抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白之间协同作用,共同决定细胞是否进入凋亡程序。在本实验中,与对照组比较,模型组细胞凋亡蛋白Caspase-3活性明显升高,西红花进行干预后,Caspase-3蛋白的表达明显减少,这些说明了CORT诱导的PC12细胞的凋亡可能与Caspase-3依赖的凋亡通路有关,西红花可抑制该凋亡蛋白的表达。综上表明西红花能够有效的保护CORT诱导的PC12细胞的损伤。但西红花抗抑郁的物质基础和更为确切的分子机制及信号通路并还尚未明确,其具体机制尚需进一步探究。

## 参考文献

- [1] Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (< 2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the AN-DROMEDA study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(8): 1245-1248.
- [2] Niculescu AB, Akiskal HS. Proposed endophenotypes of dysthymia: evolutionary, clinical and pharmacogenomic considerations [J]. *Mol Psychiatry*, 2001, 6(4): 363-366.
- [3] Sansone RA, Sansone LA. Dysthymic disorder: forlorn and overlooked? [J]. *Psychiatry (Edgmont)*, 2009, 6(5): 46-51.
- [4] 范毅. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(2): 126-129.
- [5] 张英, 崔向丽, 杨萍, 等. SSRI 和 SNRI 类抗抑郁药的不良反应 [J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(9): 554-556.
- [6] 彭海君. 西红花生物学特性、离体快繁及质量评价研究 [D]. 杭州: 浙江农林大学, 2014.
- [7] 柯樱, 安泳潼, 赵亚红. 西红花治疗精神疾病研究进展及作用机制探讨 [J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50(11): 95-101.
- [8] 陈建丽. 复方柴归方对皮质酮致低分化 PC12 细胞损伤的保护作用及机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2016.
- [9] 林玲, 刘国良, 孙曼利. 西红花苷对 Aβ<sub>25-35</sub> 诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞凋亡的影响 [J]. *现代预防医学*, 2017, 44(13): 2420-2424.
- [10] 孔艳, 罗涛, 蒋威, 等. 西红花酸对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. *解剖学研究*, 2012, 34(5): 358-363.
- [11] 周本宏, 吴丽宁, 沈恒, 等. 天麻多糖对皮质酮诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. *中国药师*, 2012, 15(5): 595-598.
- [12] 张留记, 刘钦松, 屠万倩, 等. RP-HPLC 法同时测定不同产地栀子中栀子苷、西红花苷-I 和西红花苷-II 的含量 [J]. *中国药房*, 2011, 22(7): 630-632.
- [13] 彭海君. 西红花生物学特性、离体快繁及质量评价研究 [D]. 杭州: 浙江农林大学, 2014.
- [14] Hausenblas HA, Saha D, Dubyak PJ, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Journal of Integrative Medicine*, 2013, 11(6): 377-383.
- [15] 何小燕, 陈建丽, 向欢, 等. 谷氨酸和皮质酮诱导的 PC12 抑郁症细胞模型差异性的 ~1H NMR 代谢组学研究 [J]. *药学报*, 2017, 52(2): 245-252.
- [16] Mao QQ, Zhong XM, Feng CR, et al. Protective effects of paeoniflorin against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells via antioxidant mechanisms and Ca<sup>2+</sup> antagonism [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, 30(7): 1059-1066.
- [17] Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1989, 29(1): 365-402.

(2019-01-11 收稿 责任编辑: 王明)

## 关于开展“首荟通便胶囊、鼻渊通窍颗粒、脉络舒通丸”征文的通知

首荟通便胶囊, 商品名: 顺益舒<sup>®</sup>, 鲁南厚普制药有限公司生产, 由何首乌、芦荟、决明子、阿胶、枸杞、人参、白术、枳实八味药材组方而成。适应症: 功能性便秘(气阴两虚兼毒邪内蕴证), 症见便秘、腹胀、口燥咽干、神疲乏力、五心烦热、舌质红嫩或淡、苔薄白或白腻、脉沉细或滑数者。在临床应用可达到泻浊通便, 养阴益气的效果, 国家专利组方, 精选地道药材, 临床治愈率高, 润肠通便, 排毒养颜, 减肥降脂, 可全面改善肠道功能, 安全性高。

鼻渊通窍颗粒, 山东新时代药业有限公司生产, 组方在宋代严用和“苍耳子散”基础上, 结合现代临床疾病特点, 化裁而来的经验方, 配伍严谨, 标本同治, 见效快, 疗效确切, 可以迅速改善鼻塞, 减少鼻腔分泌物, 清除鼻甲肿胀, 改善或恢复功能, 缓解头痛、头昏等症状, 对细菌感染和病毒感染均有效, 适用人群广泛: 儿童、成人、老人均可使用, 纯中药颗粒剂, 服用方便, 副作用少。由辛夷、苍耳子(炒)、麻黄、白芷、薄荷等 14 味中药组方而成, 适应症: 用于急鼻渊(急性鼻窦炎)属外邪犯肺证, 症见: 前额或颧骨部压痛, 鼻塞时作, 流涕黏白或黏黄, 或头痛, 或发热, 苔薄黄或白, 脉浮。

脉络舒通丸, 商品名: 通力达<sup>®</sup>, 鲁南厚普制药有限公司生产, 是国医大师唐祖宣的临床经验方, 由二妙散、四妙勇安汤, 止痉散等五个方剂融合而成, 方药组成: 黄芪、金银花、黄柏、苍术、薏苡仁、玄参、当归、白芍、甘草、水蛭、蜈蚣、全蝎。具有一定的抗炎、抗凝溶栓、消肿止痛的作用, 临床用于防治浅静脉炎和深静脉血栓形成, 可以与抗凝药联合, 不增加出血风险。

为了进一步总结和评估首荟通便胶囊、鼻渊通窍颗粒、脉络舒通丸在中国人群中的临床疗效, 交流临床应用经验, 更好地提高疾病的

临床治疗水平, 《世界中医药》杂志编辑部与鲁南制药集团有限公司自 2019 年 1 月 1 日起联合举办“助力中药科研, 有奖征文活动。具体要求如下:

## 1. 征文内容及要求

内容: (1) 基础研究。(2) 临床疗效分析和临床应用经验总结。

要求: (1) 凡未在公开期刊上发表的论文均可投稿; (2) 应征论文写作规范请参照《世界中医药》杂志稿约的要求; (3) 本次征文只接受 E-MAIL 方式投稿, 电子版请使用 Word 排版, E-MAIL 地址: lnzyzw@163.com (投稿后请注意确认)。(4) 来稿请注明支持文章的基金项目名称及编号、作者姓名、性别、出生年月、单位、学历、职称、研究方向、通讯地址、联系电话和电子邮箱。

2. 评选及奖励办法: 《世界中医药》编辑部将邀请国内知名专家及相关专业编委组成评审委员会, 对所有征文进行评审。本次征文活动设特等奖 1 名, 奖励科研基金 20000 元; 一等奖 3 名, 奖励科研基金 10000 元; 二等奖 5 名, 奖励科研基金 5000 元; 三等奖论文 10 篇, 奖励科研基金 2000 元; 参与奖 300 名, 获精美礼品 1 份。对获奖论文只奖励第一作者。优秀论文将择优发表, 获奖优秀文章将推荐到各级期刊发表。凡符合论文要求的所有优秀论文均收入产品论文集。

3. 征文截止日期: 2019 年 12 月 30 日。

4. 联系方式: 邮编: 276000; 地址: 山东省临沂市红旗路 209 号鲁南制药集团医学部; 电话: 15266651969 (微信同号), 联系人: 医学部孙成磊; 邮箱: lnzyzw@163.com, 邮件主题请注明“鲁南制药有奖征文+姓名+医院+科室”。

《世界中医药》杂志社