

β -细辛醚对抑郁模型小鼠的快速抗抑郁作用

黄梦娇¹, 乔旺¹, 汪颖姣², 杨浩², 张莹莹², 黄新武³

(1. 西南医科大学口腔医学院, 四川泸州 646000) (2. 西南医科大学临床医学院, 四川泸州 646000)

(3. 西南医科大学药学院药理教研室, 四川泸州 646000)

摘要: 本文研究了 β -细辛醚快速抗抑郁作用, 并对其不同给药方式的作用效果及潜在的生物学机制进行探讨。将 70 只昆明种雄性小鼠随机分为模型组 (n=60)、正常组 (n=10), 模型组给予慢性不可预见性刺激, 正常组常规饲养; 21 d 后, 采用糖水偏好实验选取 40 只造模成功小鼠, 随机分成五组: β -细辛醚鼻腔组、 β -细辛醚灌胃组、越鞠丸鼻腔组、越鞠丸灌胃组、模型对照组; 正常组中随机选取 8 只小鼠作为正常对照组。单次给药 30 min 后依次进行旷场实验, 悬尾实验和强迫游泳实验; 采用 Western blot 实验检测给药后 45 min 小鼠海马区脑源性神经营养因子 (BDNF) 和酪氨酸激酶 B (TrkB) 蛋白的表达变化。 β -细辛醚用药组的旷场实验得分高于模型对照组 ($p < 0.05$); 强迫游泳实验和悬尾实验中小鼠的静止时间更短 ($p < 0.05$); 与模型对照组比较, β -细辛醚用药组给药 45 min 后小鼠海马中的 BDNF 及其受体 TrkB 的表达均明显上调 ($p < 0.05$)。 β -细辛醚具有快速抗抑郁作用, 且这种潜在的快速抗抑郁作用可能与 BDNF 及其受体 TrkB 的激活相关。

关键词: β -细辛醚; 快速抗抑郁; 鼻腔给药; BDNF

文章编号: 1673-9078(2020)01-16-21

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.1.003

Rapid Antidepressant Effects of β -asarone on Depressive Model Mice

HUANG Meng-jiao¹, QIAO Wang¹, WANG Ying-jiao², YANG Hao², ZHANG Ying-ying², HUANG Xin-wu³

(1.School of Stomatology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

(2.School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

(3.Department of Pharmacology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Abstract: The potential rapid antidepressant effect of β -asarone was investigated in this work. The effect of different administration methods of β -asarone on rapid antidepressant action and their biological mechanism were further evaluated. The 70 male KM mice were randomly divided to model group (n=60) and normal group (n=10). The model group was given chronic unpredictable stimulation, while the normal group was fed normally. After twenty-one days of feed, sucrose preference test was conducted on the model group to select 40 mice, which were successfully depression modeled. These 40 mice randomly were divided into five groups: β -asarone nasal cavity administration, β -asarone intragastric administration, Yueju pill nasal cavity administration, Yueju pill intragastric administration and model control group. Eight mice in the normal group were selected as normal control group. After 30 min of a single drug administration, open field experiment, tail suspension experiment and forced swimming experiment were conducted. Western blot was used to detect the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase B (TrkB) in hippocampus of KM mice at 45 min post the single administration. The open-field test scores of the β -asarone group were higher than those of the model control group ($p < 0.05$), forced swimming test and tail suspension test ($p < 0.05$). Compared with the model control group, the expression of BDNF and TrkB in hippocampus of mice in the β -asarone group increased significantly after 45 minutes of administration ($p < 0.05$). β -asarone exhibits a rapid antidepressant-like potential effect, and the potential rapid antidepressant effects might be associated with the up-regulation of BDNF and its receptor TrkB.

Key words: β -asarone; rapid antidepressant; nasal delivery; brain derived neurotrophic factor (BDNF)

抑郁症 (Depression) 是一种以显著而持久的心境低落为主要特征的精神类疾病, 其具有高发病率, 高致残率和高自杀率的特点, 严重影响着全球数百万人

收稿日期: 2019-08-10

基金项目: 国家级大学生创新创业训练项目 (201810632060)

作者简介: 黄梦娇 (1997-), 女, 本科, 研究方向: 口腔医学

通讯作者: 黄新武 (1972-), 男, 副教授, 研究方向: 神经药理学

的身心健康, 已成为世界关注的重大公共卫生问题。据世界卫生组织预测, 到 2030 年, 抑郁症将上升为世界疾病负担的首位 (世卫组织报告 EB130/9.2011)^[1]。目前临床治疗抑郁症的主要方法是药物治疗, 但只对约一半的患者有效^[2]。传统抗抑郁药需要至少 3~6 周的治疗才能显效^[3], 大部分患者的依从性较低, 往往自行中断用药, 治疗效果不佳, 尤其不适用于高自

杀风险患者^[4]。有研究显示单次亚麻醉剂量的氯胺酮能迅速(2 h内)地改善抑郁症状^[5]。但是长期使用后往往会产生严重的毒副作用,如神经毒性以及成瘾性,同时也容易复发^[6]。与化学合成药物比较,中药及天然药物毒副作用小,在治疗抑郁症方面具有独特的优势。例如解郁名方越鞠丸,具有类似氯胺酮的快速与持久性,且毒副作用较低^[7]。

近年来发现,某些植物挥发油化学成分具有快速起效抗抑郁潜能^[8]。石菖蒲具有开窍醒神,宁神益智的作用,临床治疗抑郁症有良好的疗效^[9],其挥发油主要化学成分 β -细辛醚能够明显上调大鼠海马BDNF的表达,有效改善抑郁模型大鼠的抑郁状态^[10]。有研究显示 β -细辛醚微乳经鼻腔给药具有较好的脑靶向性^[11]。但 β -细辛醚经鼻腔给药,涉及起效时间方面的快速抗抑郁研究尚未见报道。本研究拟将 β -细辛醚经鼻腔脑靶向给药作用于抑郁模型小鼠,探究其是否具有更高效、安全的快速抗抑郁作用,并初步探究其机制。

1 材料与方法

1.1 原料

1.1.1 动物

健康昆明种雄性小鼠70只,体质量30~35 g,由西南医科大学动物实验中心提供,动物生产许可证号:SCXK 2013-24,动物使用许可证号:250114。

1.1.2 药物

β -细辛醚标准品购于成都埃法生物科技有限公司(批号:AF7112004);越鞠丸醇提物,于西南医科大学附属医院门诊处购得栀子、香附、苍术、神曲、川芎五种中药材,将药材粉碎,等量混合,然后在95%乙醇中浸泡24 h,静置2 h后取上清液,重复3次,将上清液过滤,再减压浓缩至无乙醇,保存在-80℃冰箱中备用。

1.1.3 试剂

RIPA裂解液(PP1901),中国 bioteke;蛋白酶抑制剂混合物储存液(将一片蛋白酶抑制剂融入1 mL RIPA中,即是10×储存液,分装冻存,用时稀释成终浓度为1×)美国 Roche;PMSF,(P0100-1 mL)中国 solarbio;BCA Reagent、Cu Reagent、蛋白上样缓冲液,中国 beyotime;PVDF膜(美国, millipore);一抗:均为兔抗小鼠,BDNF, TrkB, b-actin;二抗:ECL 发光液, millipore。

1.2 主要仪器设备

1.2.1 仪器

移液枪、旋转蒸发仪、摄像机、超声仪,宁波新芝, JY92-IIDN;四维旋转混匀仪(BE-1100),海门其林贝尔;脱色摇床,中国其林贝尔;蛋白电泳及转膜系统,凝胶成像系统, bio-rad。

1.3 试验方法

1.3.1 模型制备与分组

正常组正常饲养,模型组每天随机接受2种不同的刺激,包括:禁食24 h、鼠笼倾斜45°24 h、4℃冷水游泳3 min、45℃热烘5 min、潮湿垫料24 h、悬尾5 min、束缚10 min,应激性刺激连续进行21 d,避免隔日重复。采用糖水偏好实验选取40只建模成功小鼠均分为 β -细辛醚鼻腔给药组(0.009 g/kg)、 β -细辛醚灌胃组(0.05 g/kg)、越鞠丸鼻腔给药组(0.042 g/kg)、越鞠丸灌胃组(0.9325 g/kg)、模型对照组,选取8只正常小鼠作为正常对照组。给药30 min后依次进行行为学测试(旷场、悬尾、强迫游泳),(不同行为学测试之间间隔1 min)。给药45 min后将小鼠处死,提取海马组织。鼻腔给药:用移液枪对小鼠进行鼻腔给药,一只鼻孔9 μ L,每只小鼠共给药18 μ L。

1.3.2 行为学测试

1.3.2.1 糖水偏好实验

小鼠单笼饲养,每笼放入两个瓶子,一瓶为1%的蔗糖溶液,另一瓶为纯水,24 h后,取走两瓶并称量,记录小鼠的总液体消耗,糖水消耗和纯水消耗。糖水偏好指数计算公式:糖水偏好指数%=(糖水消耗量/(糖水消耗量+纯水消耗量)) \times 100%。

1.3.2.2 旷场实验

旷场由白色不透明有机玻璃制成(72 \times 72 \times 30 cm),旷场底部均分为64等份。将小鼠放置于旷场中心,4只爪子进入一格、2只前爪抬起或放在玻璃壁上记录为运动一次,大小鼠通用自发活动视频分析系统记录4 min,记录后3 min内小鼠运动次数为旷场得分。

1.3.2.3 悬尾实验

用夹子夹住小鼠尾端,鼠尾与夹子间有海绵作衬垫,将小鼠放入透明箱内,成倒挂状态,使其头部距离箱底15 cm。一段时间后小鼠出现间断性不动,呈绝望状态。大小鼠通用悬尾视频分析系统记录4 min,记录后3 min内小鼠不动时间。

1.3.2.4 强迫游泳实验

将动物放置于白色不透明塑料水箱中(60 cm \times 40 cm \times 30 cm),水箱中为(10 \pm 1)℃的水,水深19 cm。静止是指动物不挣扎,躯体漂浮不扭曲。大小鼠通用强迫游泳视频分析系统记录4 min,记录后3 min内小鼠静止持续时间。

1.3.3 Western blot

Western blot 检测 BDNF (脑源性神经营养因子) 及其特异性受体 TrkB (酪氨酸激酶 B) 水平, 将小鼠断头处死, 在冰盘上快速分离海马组织, 在冷的 PBS 缓冲液里漂洗后放入冻存管里, 保存于 -80 °C 冰箱备用。将组织剪碎, 匀浆, 裂解, 提取小鼠海马蛋白, 用 BCA 法测定蛋白浓度。选择与 BDNF 和 TrkB 的分子量相适应的 SDS PAGE 胶, 电泳, 转膜, 然后将 PVDF 膜放入一抗封闭液 (中国, Bioter) 中, 置于脱色摇床缓慢震荡 1 h, 然后分别加入相应抗体的抗体盒中, 于 4 °C 冰箱中孵育过夜。用缓冲液漂洗后, 将 PVDF 膜分别放入加有羊抗兔二抗的抗体盒中, 室温孵育 1 h, ECL 显影。用凝胶成像系统分析 BDNF、TrkB 及内参 b-actin 表达条带的灰度值。

1.3.4 统计学方法

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 21.0 统计分析软件对多组间数据进行单因素方差分析, $p < 0.05$ 则认为差异显著, 有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 对行为学指标的影响

各组小鼠行为学评分比较: 旷场实验得分: 正常

对照组(58.33±11.61)、模型对照组(35.33±13.65)、越鞠丸灌胃组(54.50±15.33)、越鞠丸鼻腔给药组(52.00±16.89)、 β -细辛醚灌胃组(51.67±12.23)、 β -细辛醚鼻腔给药组(58.17±10.82); 强迫游泳实验小鼠静止时间(s): 正常对照组(28.50±11.52)、模型对照组(71.00±24.75)、越鞠丸灌胃组(30.17±18.72)、越鞠丸鼻腔给药组(27.67±15.24)、 β -细辛醚灌胃组(39.33±25.79)、 β -细辛醚鼻腔给药组(22.33±15.13); 悬尾实验小鼠静止时间(s): 正常对照组(13.33±5.43)、模型对照组(54.38±27.34)、越鞠丸灌胃组(16.05±10.24)、越鞠丸鼻腔给药组(14.03±18.96)、 β -细辛醚灌胃组(34.04±14.22)、 β -细辛醚鼻腔给药组(33.21±18.02)。模型对照组与正常对照组比较, 模型对照组旷场实验得分明显减少; β -细辛醚鼻腔给药组、 β -细辛醚灌胃组、越鞠丸鼻腔给药组、越鞠丸灌胃组与模型对照组比较, 旷场实验得分明显增加。模型对照组与正常对照组比较, 模型对照组在强迫游泳实验和悬尾实验中小鼠静止时间明显延长; β -细辛醚鼻腔给药组、 β -细辛醚灌胃组、越鞠丸鼻腔给药组、越鞠丸灌胃组与模型对照组比较, 在强迫游泳实验和悬尾实验中小鼠静止时间明显缩短; 差异均具有统计学意义($p < 0.05$)。正常对照组、 β -细辛醚鼻腔给药组、 β -细辛醚灌胃组、越鞠丸鼻腔给药组、越鞠丸灌胃组的行为学指标差异无显著性。见表 1。

表 1 各组对行为学指标的影响

Table 1 Effects of each group on behavioral indicators ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	旷场实验得分	强迫游泳/s	悬尾实验/s
正常对照组	8	58.33±11.61*	28.50±11.52*	13.33±5.43*
模型对照组	8	35.33±13.65	71.00±24.75	54.38±27.34
越鞠丸灌胃	8	54.50±15.33*	30.17±18.72*	16.05±10.24*
越鞠丸鼻腔给药	8	52.00±16.89*	27.67±15.24*	14.03±18.96*
β -细辛醚灌胃	8	51.67±12.23*	39.33±25.79*	34.04±14.22*
β -细辛醚鼻腔给药	8	58.17±10.82*	22.33±15.13*	33.21±18.02*

注: 与模型组比较 * $p < 0.05$ 。下表同。

2.2 对 BDNF 及 TrkB 的影响

表 2 各治疗组对 BDNF 及 TrkB 灰度比值的影响

Table 2 Effect of each treatment group on BDNF and TrkB gray scale ratio ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BDNF	TrkB
正常对照组	8	0.84±0.02*	0.72±0.04*
模型对照组	8	0.61±0.08	0.51±0.02
越鞠丸灌胃	8	1.40±0.09*	1.37±0.03*
越鞠丸鼻腔给药	8	1.16±0.03*	1.19±0.04*
β -细辛醚灌胃	8	0.97±0.04*	1.02±0.02*
β -细辛醚鼻腔给药	8	1.17±0.03*	1.20±0.06*

各组小鼠海马区 BDNF 灰度比值比较: 正常对照组 (0.84±0.02)、模型对照组 (0.61±0.08)、越鞠丸灌胃组 (1.40±0.09)、越鞠丸鼻腔给药组 (1.16±0.03)、 β -细辛醚灌胃组 (0.97±0.04)、 β -细辛醚鼻腔给药组 (1.17±0.03); 各组小鼠海马区 TrkB 灰度比值比较: 正常对照组 (0.72±0.04)、模型对照组 (0.51±0.02)、越鞠丸灌胃组 (1.37±0.03)、越鞠丸鼻腔给药组 (1.19±0.04)、 β -细辛醚灌胃组 (1.02±0.02)、 β -细辛醚鼻腔给药组 (1.20±0.06); 模型对照组与正常对照组比较, 模型对照组 BDNF、TrkB 表达明显减少 ($p < 0.05$); β -细辛醚鼻腔给药组、 β -细辛醚灌胃组、越鞠丸鼻腔给药组、越鞠丸灌胃组与模型对照组比较,

BDNF、TrkB 表达明显增加 ($p < 0.05$); 正常对照组、 β -细辛醚鼻腔给药组、 β -细辛醚灌胃组、越鞠丸鼻腔给药组、越鞠丸灌胃组的 BDNF、TrkB 表达无显著性差异。见表 2, 图 1。

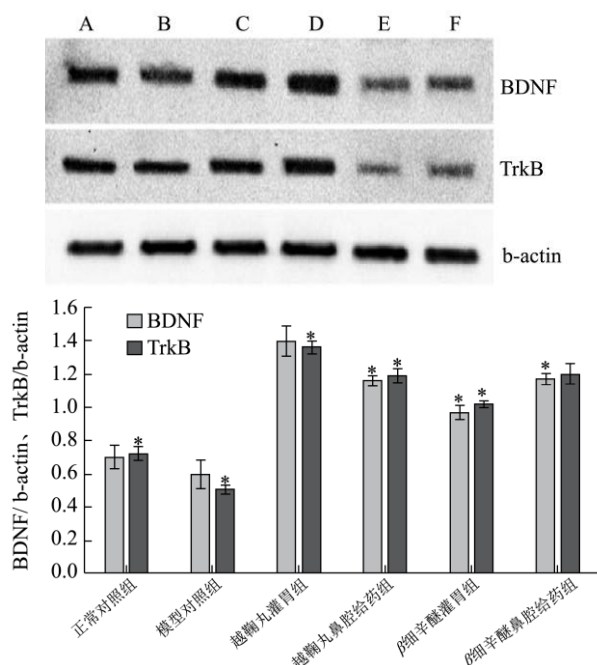


图 1 BDNF、TrkB 及内参 b-actin 表达条带的灰度值

Fig.1 Gray values of expression bands of BDNF, TrkB and internal parameter b-actin

注: 与模型组比较 * $p < 0.05$ 。

抑郁症的发病机制至今尚未明确, 传统的抗抑郁药物起效慢^[12], 氯胺酮为代表的快速抗抑郁化学药物毒副作用多^[13], 因此, 开发新型、高效、低毒副作用的抗抑郁药物已成为目前的研究热点。抑郁症在中医为“郁证”, 越鞠丸是治疗“郁证”的经典方剂, 有资料显示越鞠丸具有快速抗抑郁作用^[14], 其醇提物和石油醚均具有快速抗抑郁潜力^[15]。中医认为, 鼻为清窍, 其气上通于脑; 解剖上鼻腔给药也存在着多条通路, 如嗅神经, 血管, 脑脊液等^[16]。通过鼻腔给药的方式不仅可以避免首过效应, 而且能极大提高药物的生物利用率^[17]。有研究发现, 某些植物挥发油具有抗抑郁作用, 其脂溶性高易于通过血脑屏障, 挥发性强适合鼻腔给药和吸入给药, 具有快速起效抗抑郁潜能^[8]。 β -细辛醚是石菖蒲挥发油的主要活性成分, 在大脑中分布广泛, 极易通过血脑屏障, 具有调节中枢神经系统的作用^[18]。

本实验通过 21 d 慢性不可预见性刺激建立小鼠抑郁模型^[19], 运用糖水偏好实验筛选抑郁小鼠, 经观察, 抑郁小鼠出现糖水消耗减少, 自发运动减少等抑郁表现, 与临床抑郁症行为学特征相似, 可作为探究药物快速抗抑郁作用的理想模型。旷场实验 (OFT)

可以评价小鼠自发活动^[20], β -细辛醚鼻腔给药组、 β -细辛醚灌胃组、越鞠丸鼻腔给药组、越鞠丸灌胃组与模型对照组比较, 旷场实验得分明显增加 ($p < 0.05$)。说明 β -细辛醚同越鞠丸能够明显改善抑郁小鼠的探索能力。强迫游泳实验 (FST) 和悬尾实验 (TST) 是将动物置于恶劣环境中, 使其无法逃脱而产生间断性不动的绝望状态, 大多数抗抑郁药物均可逆转这种不动状态^[21]。 β -细辛醚鼻腔给药组、 β -细辛醚灌胃组、越鞠丸鼻腔给药组、越鞠丸灌胃组与模型对照组比较, 小鼠不动时间明显缩短。说明 β -细辛醚同越鞠丸能够明显改善小鼠的绝望状态。

大量研究表明, 脑源性神经营养因子 (Brain derived neurotrophic factor, BDNF) 在抑郁症的发病中起着重要作用, 其广泛分布在海马区域, 与神经元的再生和修复有着密切关系。BDNF 激活通路于抑郁过程中的神经营养的可塑性和突触的可塑性有关^[22], 有研究发现 BDNF 上调可逆转啮齿动物应激模型和抑郁症患者的突触可塑性丧失^[23], BDNF 可以通过包括 PKA-CREB 通路在内的多种信号通路诱导自身 mRNA 扩增^[24]。有报道认为, 快速抗抑郁作用是通过迅速改善 BDNF、CREB 等神经的可塑性来实现的^[25], 而越鞠丸可以迅速增强 BDNF 的表达, 其快速抗抑郁与激活 PKA-CREB-BDNF 信号通路相关^[26]。本实验发现 β -细辛醚鼻腔给药组、 β -细辛醚灌胃组与模型对照组比较, 给药 45 min 后小鼠海马组织 BDNF、TrkB 表达明显增加。认为 β -细辛醚可能是通过快速增加 BDNF 和 TrkB 的表达, 激活神经元信号保护通路, 活化 CREB, 促进 BDNF 的自分泌, 继而增强神经的可塑性^[10], 这可能是其产生快速抗抑郁作用的重要原因之一。

目前植物挥发油抗抑郁研究主要局限在证明药效方面, 从快速起效抗抑郁角度尚未见报道, 现有研究工作多数采用灌胃和腹腔注射的给药方式。其中, β -细辛醚经鼻腔给药, 涉及起效时间方面的快速抗抑郁研究尚未见报道。本项目拟将具有快速起效抗抑郁潜能的挥发油化学成分 β -细辛醚经鼻腔靶向给药作用于抑郁模型小鼠, 运用行为学测试, 生化检测等方法, 探究其是否具有更快速、安全的抗抑郁作用, 并初步探究其机制, 为研发新型快速, 低毒抗抑郁药提高参考。

3 结论

本实验中 β -细辛醚鼻腔给药组和 β -细辛醚灌胃组的行为学测试和生化检测结果均无显著差异, 但 β -细辛醚鼻腔给药组的用药剂量远小于灌胃组。说明鼻腔

给药方式可能更加高效和安全。鼻腔给药起效时间是否快于灌胃给药,鼻腔给药的副作用是否更低,如何提高鼻腔给药的载药量等还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, et al. Animal models of major depression and their clinical implications [J]. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2016, 64: 293-310
- [2] Liu W, Ge T, Leng Y, et al. The role of neural plasticity in depression: From hippocampus to prefrontal cortex [J]. *Neural Plasticity*, 2017, 5: 1-11
- [3] Brunoni A R, Teng C T, Correa C, et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting [J]. *Arquivos De Neuro-psiquiatria*, 2010, 68(3): 433-51
- [4] 黄吉生,杜金平,徐砚通.快速起效抗抑郁药物研究进展[J]. *中国新药杂志*,2015,23(23):2669-2676
HUANG Ji-sheng, DU Jin-ping, XU Yan-tong. Research progress of rapid onset antidepressants [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2015, 23 (23): 2669-2676
- [5] Kishimoto T, Chawla J M, Hagi K, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories [J]. *Psychological Medicine*, 2016, 46(7): 1459
- [6] 朱咏梅,尹斌.抗抑郁药物的相关研究及其临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*,2018,9:178-179
ZHU Yong-mei, YIN Bin. Relevant studies on antidepressants and their clinical efficacy [J]. *Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2018, 9: 178-179
- [7] Ren L, Chen G. Rapid antidepressant effects of Yueju: A new look at the function and mechanism of an old herbal medicine [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2017, 203: 226
- [8] 杜金平,刘艳庭,武艺静,等.植物挥发油快速起效抗抑郁潜能探讨[J]. *中国中药杂志*,2017,42(10):2006-2016
DU Jin-ping, LIU Yan-ting, WU Yi-jing, et al. Exploration of the antidepressant potential of vegetable essential oil in rapid initiation [J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 42(10): 2006-2016
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2010
State Pharmacopoeia Commission. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China (Part I)* [M]. Beijing: China Pharmacopoeia Science and Technology Press, 2010
- [10] 荣华,董海影,高志影,等. β -细辛醚对抑郁模型大鼠海马神经可塑性相关分子的影响[J]. *中国新药杂志*,2014,18:2185-2188
RONG Hua, DONG Hai-ying, GAO Zhi-ying, et al. Effects of beta-asarone on neuroplasticity-related molecules in hippocampus of depression model rats [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2014, 18: 2185-2188
- [11] 张开龙,许日鑫,蒋梅,等. β -细辛醚微乳鼻腔给药脑内靶向性评价[J]. *中草药*,2014,1: 86-89
ZHANG Kai-long, XU Ri-xin, JIANG Mei, et al. Targeting evaluation of intracerebral administration of beta-asarone microemulsion through nasal cavity [J]. *Chinese Herbal Medicine*, 2014, 1: 86-89
- [12] Trivedi M H, Rush A J, Wisniewski S R, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice [J]. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163(1): 28
- [13] 王小党,何丽云,刘艳骄.抗抑郁药物治疗抑郁症的研究概况[J]. *世界最新医学信息文摘*,2018,18(6):50-53
WANG Xiao-dang, HE Li-yun, LIU Yan-jiao. Overview of the research on antidepressant drugs for depression [J]. *Summary of the Latest Medical Information in the World*, 2018, 18(6): 50-53
- [14] 周欣,薛文达,唐娟娟,等.中医药快速抗抑郁研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*,2017,19(8):1283-1288
ZHOU Xin, XUE Wen-da, TANG Juan-juan, et al. Research progress of rapid antidepressant of traditional Chinese medicine [J]. *World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 19(8): 1283-1288
- [15] Wei X H, Cheng X M, Shen J S, et al. Antidepressant effect of Yueju-Wan ethanol extract and its fractions in mice models of despair [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2008, 117(2): 339-344
- [16] 齐学洁,崔元璐,张艺,等.鼻腔给药治疗中枢神经系统疾病的研究进展[J]. *海峡药学*,2015,7:84-88
QI Xue-jie, CUI Yuan-lu, ZHANG Yi, et al. Progress in nasal administration for central nervous system diseases [J]. *Channel Pharmacy*, 2015, 7: 84-88
- [17] 肖林林,谢老智,黄小英,等.鼻腔给药应用于脑靶向递药系统的研究概况[J]. *江西中医药*,2017,48(3):71-74
XIAO Lin-lin, XIE Lao-zhi, HUANG Xiao-ying, et al. A survey of the application of nasal drug delivery in brain targeting drug delivery system [J]. *Jiangxi Traditional Chinese Medicine*, 2017, 48(3): 71-74

- [18] 魏刚,方永奇,柯雪红,等.石菖蒲开窍醒神物质基础的药理学系列研究[J].中国中医药信息杂志,2005,12(8):51
WEI Gang, FANG Yong-qi, KE Xue-hong, et al. Series of pharmaceutical studies on the material basis of acorus tatarinowii Kaiqiao and Xingshen [J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine Information, 2005, 12(8): 51
- [19] 李仲铭,李静华,祖淑玉,等.慢性不可预见性应激动物模型的建立与评价[J].昆明医科大学学报,2009,30(2):49-52
LI Zhong-ming, LI Jing-hua, ZU Shu-yu, et al. Establishment and evaluation of animal models of chronic unpredictable stress [J]. Journal of Kunming Medical University, 2009, 30(2): 49-52
- [20] 王维刚,刘震泽,吴文婷,等.小鼠动物实验方法系列专题(七)旷场实验在小鼠行为分析中的应用[J].中国细胞生物学学报,2011,11:1191-1196
WANG Wei-gang, LIU Zhen-ze, WU Wen-ting, et al. Application of open-field experiments in behavioral analysis of mice in a series of special topics (7) [J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2011, 11: 1191-1196
- [21] 孙世光,刘健,鹿岩,等.昆明小鼠强迫游泳实验与悬尾实验抑郁模型相关性[J].中国药理学与毒理学杂志,2014,28(1): 107-112
SUN Shi-guang, LIU Jian, LU yan, et al. Correlation between forced swimming and tail suspension depression model in Kunming mice [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2014, 28 (1): 107-112
- [22] Rakhit S, Clark C J, O'Shaughnessy C T, et al. N-methyl-D-aspartate and brain-derived neurotrophic factor induce distinct profiles of extracellular signal-regulated kinase, mitogen- and stress-activated kinase, and ribosomal s6 kinase phosphorylation in cortical neurons [J]. Molecular Pharmacology, 2005, 67(4): 1158-1165
- [23] Duman R S, Monteggia L M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(12): 1116-1127
- [24] Nakajima S, Numakawa T, Adachi N, et al. Self-amplified BDNF transcription is a regulatory system for synaptic maturation in cultured cortical neurons [J]. Neurochemistry International, 2015, 91: 55-61
- [25] 张广芬,李文媛,徐世霞,等.氯胺酮对抑郁大鼠前额皮层 CREB 及 BDNF 表达的影响[J].江苏医药,2011,37(18): 2112-2114
ZHANG Guang-fen, LI Wen-yuan, XU Shi-xia, et al. Effects of ketamine on the expression of CREB and BDNF in the prefrontal cortex of depressed rats [J]. Jiangsu Medicine, 2011, 37(18): 2112-2114
- [26] Xue W, Wang W, Gong T, et al. PKA-CREB-BDNF signaling regulated long lasting antidepressant activities of Yueju but not ketamine [J]. Sci Rep, 2016, 6: 26331

(上接第 177 页)

- [25] Gupta R, Gupta N, Rath P. Bacterially: An overview of production, purification and biochemical properties [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2004, 64(6): 763-781
- [26] 张桂梅,何美莹,姜士宽,等.多不饱和脂肪酸的富集纯化方法及研究进展[J].热带农业科技,2008,31(4):48-53
ZHANG Gui-mei, HE Mei-ying, JIANG Shi-kuan, et al. Enrichment and purification methods of polyunsaturated fatty acids and research progress [J]. Tropical Agricultural Science and Technology, 2008, 31(4): 48-53
- [27] ZHAO H, LU Z, LU F, et al. Lipase-catalysed acidolysis of lard with caprylic acid to produce structured lipid [J]. International Journal of Food Science & Technology, 2010, 41(9): 1027-1032
- [28] 李志国,宗学醒,闫清泉,等.奶酪风味形成的研究进展[J].乳业科学与技术,2019,42(1):58-61
LI Zhi-guo, ZONG Xue-xing, YAN Qing-quan, et al. Advances in cheese flavor formation [J]. Dairy Science and Technology, 2019, 42(1): 58-61
- [29] Kranenburg R V, Kleerebezem M, Vlieg J V H, et al. Flavour formation from amino acids by lactic acid bacteria: predictions from genome sequence analysis [J]. International Dairy Journal, 2002, 12(2-3): 111-121
- [30] Yvon M, Thirouin S, Rijnen L, et al. An aminotransferase from Lactococcus lactis initiates conversion of amino acids to cheese flavor compounds [J]. Applied & Environmental Microbiology, 1997, 63(2): 414-419