

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.039

抑郁症的成因及其新药治疗研究进展*

黄良峰 陈洋洋 赵炳功 吴涛 傅正伟 顾孝贤[△]

(浙江工业大学 生物工程学院 浙江 杭州 310032)

摘要:抑郁症是一种发病率高、危害大的精神疾病,且发病的人群正在急剧增加。抑郁症的成因复杂,其病因机制尚不十分清楚。目前研究的病因主要包括神经递质受体异常、神经退化及内分泌、炎症细胞因子、表观遗传调节和大脑衍生神经营养因子等。随着新病因的揭开,抑郁症治疗的新药及其作用机理研究也取得了较大的进展。研发的新药主要包括:选择性 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂、选择性 NE 再摄取抑制剂、肾上腺素能和特异性 5-HT 抗抑郁药、以及新药氯胺酮。本文就抑郁症发病的成因及主要的新药治疗策略进行了综述,为揭示抑郁症致病机制及其新药研发提供了理论依据。

关键词:抑郁症;致病机理;调控因素;药物治疗;表观遗传调节

中图分类号:R749.4;R964 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)01-180-06

Research Progress on the Causes of Depression and for Its New Drug Treatments*

HUANG Liang-feng, CHEN Yang-yang, ZHAO Bing-gong, WU Tao, FU Zheng-wei, XIE Xiao-xian[△]

(College of Biotechnology and bioengineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou, Zhejiang, 310032, China)

ABSTRACT: Depression is the frequent and harmful psychiatric disorder in the world, and the numbers of depressive patients are increasing with a rapid speed. The causes of depression are complex, the pathogenesis of which has not been clearly elucidated. Recent advances disclose that pathogenesis was mainly including dysfunction of neurotransmitter receptors, neurodegeneration and endocrine, inflammatory cytokine, epigenetic regulation and brain-derived neurotrophic factor. With the improvement of new pathogenesis, researches on the drug-treatments and their mechanisms of the depression were developed, which were mainly focused on the antidepressants of serotonin/norepinephrine (5-HT/NE) reuptake inhibitors, selective norepinephrine reuptake inhibitors, noradrenergic and specific serotonergic antidepressants, and the new drug of ketamine. In this paper, the current pathogenesis, regulators of depression, as well as the new antidepressants and their treatments are summarized for further studies on the pathogenesis of depression, and its development of novel drugs to cure this disease.

Key words: Depression; Pathogenesis; Regulators; Drug treatment; Epigenetic regulation

Chinese Library Classification(CLC): R749.4; R964 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-180-06

前言

抑郁症是一种极为常见的精神疾病,主要临床表现为心境低落、思维迟缓、认知功能障碍及意志力减弱。发病人群以儿童^[1]、孕妇、老年人居多^[2],而近年抑郁症在青年人群中的发病率也急剧上升^[3]。世界卫生组织(WHO)预测,至 2020 年抑郁症将可能成为仅次于癌症的第二杀手,而女性的比例较高,可能是女性健康的头号威胁。全球疾病负担评估机构(GBD)的报告也显示,抑郁症是除残疾外的第二大影响工作的负担源^[4],它已经成为社会越来越突显的问题。但抑郁症病因不清,致病的因素复杂,对其进行有效的治疗一直是临床上的难题。因而,全球科学家对抑郁症的研究越来越重视,在抑郁症的成因及其药物治疗方面取得了一定的进展,本文就上述研究进行了综述,以拓展

对抑郁症的认识,为抑郁症的病因和病理机制的探索及治疗新药的开发提供参考。

1 抑郁症的致病机理及调控因素

抑郁症的成因近年来有大量的研究,但总体来说,病因仍不十分清楚。目前的机理方面主要包括神经递质受体异常、神经退化及内分泌、炎症细胞因子、表观遗传调节和大脑衍生神经营养因子等。而调控因素主要有生物节律紊乱、光照效应、氧化应激、遗传因素等。

1.1 致病机理

1.1.1 神经递质受体异常 神经递质的功能是依靠其受体来实现的,因而近年来神经递质的受体研究较多,尤其是倍受关注的 5-HT 受体、NE 受体及 γ -氨基丁酸(GABA)受体。研究发

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31200890)

作者简介:黄良峰(1991-),男,硕士,研究方向:生理调控,电话:0571-88320599, E-mail: zjut-hlf@outlook.com

[△] 通讯作者:顾孝贤,研究方向:生物钟的调控及其关联抑郁症机制,电话:0571-88320599, E-mail: xxxie@zjut.edu.cn

(收稿日期:2017-04-28 接受日期:2017-05-23)

现,重性抑郁患者额叶皮层、边缘皮层、颞叶皮层的 5-HT 受体结合能力下降,而脑中缝核区突触前膜的 5-HT 浓度则显著升高,表明抑郁症患者 5-HT 受体阻滞,造成 5-HT 引发的效应敏感度降低^[9]。对 NE 受体的研究发现,抑郁症患者 NE 受体表达活性上调且数量增加,这可能是由于突触后膜应答的 NE 相应缺乏,引起其受体超敏感导致的。而 NE 受体通过 Gs 蛋白介导,以促进 cAMP 的合成及 cAMP 依赖蛋白激酶 A 活性的提高,以抑制 NE 合成及释放,形成正反馈调节机制,进一步加重抑郁症的发生^[6]。GABA 受体的研究则较单胺类神经递质受体少,也较为分散。GABA 受体分为 A、B、C 三个亚型。研究 A 亚型受体发现,其有显著的抗抑郁作用^[7];而 B 亚型受体拮抗剂则能促进神经元细胞增殖,起到抗抑郁症的作用^[8],其生理作用与 A 亚型恰好相反。因而解决神经递质失调引起的抑郁症,关键要解决受体及其调控的信号通路问题,神经递质受体将可能是抗抑郁药物设计的主要靶点。

1.1.2 神经退化及内分泌 通过结构影像与尸体解剖表明,抑郁症发病可能与边缘系统有关,而以海马为主的边缘结构的神经发生减退被认为是抑郁症发病的最终路径。患者会出现海马功能减退的现象,严重的可伴有体积减小,而抗抑郁治疗可以逆转海马的萎缩^[9]。动物模型实验表明,慢性应激可以增加海马对神经毒性的反应,而抗抑郁治疗却能够增强成熟海马的神经发生^[10]。抑郁与神经内分泌也有着关联,下丘脑-垂体-肾上腺(The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)功能的改变会导致抑郁的产生。重性抑郁患者血液中的皮脂醇浓度升高导致 HPA 轴亢进^[11]。脂肪酸代谢与 HPA 轴有着密切的关系,因而皮脂醇可以通过 HPA 轴调节脂肪酸代谢^[12]。Rhebergen 等进一步指出,老年抑郁症患者相对正常的老年人早醒时,则表现出更高的皮脂醇浓度和更低的觉醒反应活力,HPA 轴活力曲线不是呈现正常的 U 形^[13],其功能丧失会增加胰岛素抗性和患 2 型糖尿病的风险^[14]。Mocking 等指出,在重性抑郁病人中,HPA 轴对脂肪酸代谢调控作用与病患对抗抑郁药物反应的保护作用密切相关^[15]。

1.1.3 炎症细胞因子 抑郁症的发生常伴有一定程度的炎症反应,促使体内促炎症性细胞因子升高,如肿瘤坏死因子、白介素-1 分泌增加,因此促炎症性细胞因子升高亦已成为抑郁症的指标^[17]。一些抑郁个体中与白介素 6(IL6)相关的免疫反应系统会失去功能^[17]。通过慢性温和应激(CMS)处理大鼠建立重性抑郁模型,检测表明重性抑郁对大鼠免疫炎症因子的含量有着重要的影响^[18]。结合文献报道和实验室的工作,CMS 对不同鼠种的效果可能有差异,CMS 处理的 BALB/C 小鼠和 Wistar 大鼠能够诱导产生抑郁样行为而影响炎症因子的含量,对 C57BL/6 小鼠却没有观察到此现象。

1.1.4 表观遗传调节 越来越多的证据表明,表观遗传调节可能是环境因素与个人的遗传组成相互作用调控抑郁症患病风险的关键机制。强的环境刺激可能引起脆弱个体的染色体结构改变,特别是大脑边缘区域的基因表达^[19],且可以持续数周,可能是特定定位点的组氨酸乙酰化或在特定基因上 DNA 的甲基化造成的。抗抑郁药对因长期环境刺激形成抑郁症的治疗效果在一定程度上依赖于对表观调控的效果^[20],这种刺激会增加伏核的 Bdnf 基因启动子的甲基化程度,进一步造成海马形态结构

的改变和神经元功能的丧失。在患过抑郁症的个体中,外周血单核细胞中的白介素 IL6 基因启动子的甲基化程度降低与 IL6 水平升高密切相关^[17]。

1.1.5 大脑衍生神经营养因子 大脑衍生神经营养因子(BDNF)是神经生长因子中的一员,其参与部分大脑区域神经元的可塑性形成。许多临床研究表明,抑郁症病人中的血清 BDNF 浓度比非抑郁症病人要低,抑郁症治愈后 BDNF 浓度会升高,而复发浓度又会降低^[21],这在一定程度上验证了血清 BDNF 表达量的下降可能导致抑郁症的假设。那么,抑郁症也会导致血清 BDNF 的降低吗?Bus 等对 153 名偶发、420 治愈和 310 名长期抑郁患者和 868 名正常人进行了长达 2 年的跟踪研究,发现抑郁症也会反过来导致血液 BDNF 的下降^[22]。Nomoto 等对 123 名重性抑郁患者进行分析发现,病患的体重、抑郁程度等 5 个指标综合的个体特征值与血清的 BDNF 值成负向相关^[23]。而动物模型实验表明,对 BDNF 的表达阻断可影响海马的功能导致抑郁症的病症产生^[24]。对伏核的 BDNF 表达进行至少一个月的持续诱导,可调节受长期环境刺激引起的抑郁样行为,也可增强抗抑郁药的治疗功效^[25]。Koo 等通过长期社会压力应激诱导小鼠的实验表明,对伏核区 BDNF-TrkB 信号通路的药理学阻断能够阻止小鼠的抑郁样行为发生,说明 BDNF-TrkB 信号通路对于抑郁症的病理起到极为关键的作用^[26]。

1.2 调控因素

1.2.1 生物节律紊乱 临床实验表明,睡眠周期改变、体温调节失衡、内分泌系统异常等生物节律紊乱可能引发抑郁症^[27]。连续两天的睡眠剥夺会使健康个体产生抑郁样行为,出现睡眠节律周期的改变,往往伴随着体温调节的失衡,与正常人相比,夜间体核温度及全天平均体温更高^[28]。对内分泌系统的异常而言,抑郁症的发生大多与压力应激有关,慢性应激引起的糖皮质激素受体信号通路障碍是引发抑郁症的关键因素。双盲实验表明,糖皮质激素合成抑制剂能有效的缓解部分病人的抑郁症状^[27]。

1.2.2 光照效应 哺乳动物的情绪相关行为会受到光照周期的影响^[29],因而也呈现季节性。冬季的短光照会诱发冬季抑郁症,春天的长光照又会对该症状有缓解作用^[30,31]。其机理可能是冬天长时间的黑夜延长了夜间褪黑素的分泌,而推迟了早晨褪黑素的分泌时间和节律分泌的时相,因此减少了补偿效应^[30],这可能与特异性基因 CACNA1C 的突变有关。该蛋白与情绪障碍有着极大的关联,是调节光照引起节律相延迟的钙通道一个组成成分,此调节是通过刺激视交叉上核(SCN)糖原合成酶 3β(GSK-3β)和环磷酸腺苷效应元件结合蛋白的表达实现的^[32]。也可能与褪黑素合成通路的最后一个基因 ASMT 相关,该蛋白与褪黑素分泌节律时相的延迟和褪黑素分泌不足有关,其受到黑暗的调节从而抑制 EYA3 蛋白的表达^[33]。

1.2.3 氧化应激 氧化应激可能是精神疾病中一种普遍的致病因素,机体的氧化还原状态会影响抑郁的程度。机体内谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶、维生素 C、脂质过氧化以及 NO 含量都与应激引起的抑郁有关^[34]。虽然机体内存在大量的抗氧化机制,但是抑郁仍会诱导促炎症因子的表达,激活炎症反应,导致吞噬细胞激活和呼吸爆发,最终产生大量自由基^[35]。实验表明,重性抑郁病人及 CMS 诱导的抑郁大鼠都存在 DNA 氧化

损伤现象^[36],其机理可能与大脑多不饱和脂肪酸过氧化有关^[37]。另外,氧化应激损伤磷脂并改变神经细胞膜流动性,这可能影响神经递质受体的活性。而抗氧化剂 Trolox 能够增强 DA 及 NE 的抗抑郁作用,其机理可能与提高受体活性有关^[38]。

1.2.4 遗传因素 对抑郁症家庭遗传学跟踪记录及分析发现,与抑郁症患者有亲缘关系的人群患抑郁症的概率是正常人群的 15 倍,且亲缘关系越近患病率越高。Figueiredo 等查阅了约 200 篇相关文献,论证了遗传因素对抑郁症的重要调控作用^[39]。在抑郁症的遗传方式方面,报道并不一致,常染色体显性遗传、基因多态性位点、伴 X 显性遗传都有报道,但尚无确凿证据,需要深入的研究才能证实。

2 抑郁症的药物治疗及其作用机理

随着抑郁症发病机制研究的不断深入和新病因的揭开,抗抑郁症的新药也不断地被开发。下面针对抑郁症近年的新药治疗作用及其药物机理进行阐述。

2.1 选择性 5-HT 及 NE 再摄取抑制剂(SNRIs)

度洛西汀、文拉法辛、去甲文拉法辛、米那普仑、左旋米那普仑都是 SNRIs 类新药,其主要的机理是通过抑制突触前膜对 5-HT 及 NE 再摄取的双重作用,增强中枢 5-HT 及 NE 神经递质的功能,从而抵抗抑郁行为的发生。此类药物普遍认为对重症抑郁症患者的治疗效果最好。米那普仑在美国尚未被批准为抗抑郁症药,而在欧洲和日本却得到了批准。左旋米那普仑(Levomilnacipran)是 2013 年 FDA 批准的 SNRIs 新药。

SNRIs 在体外对 NE 和 5-HT 再摄入抑制的相对能力不同,度洛西汀、文拉法辛和去甲文拉法辛偏向于优先抑制 5-HT 的再摄入。米那普仑则相反,且抑制 NE 摄入的能力是 5-HT 的 2 倍多^[40]。文拉法辛是一类新的苯乙胺衍生物,临床试验表明,文拉法辛抑制 5-HT 的摄入在较低的剂量浓度就能实现,对 NE 摄入的抑制则要更高的浓度^[41]。度洛西汀在临床上也有类似的现象,在一定浓度时能有效抑制 5-HT 的摄入,却对 NE 的摄入没有抑制作用。米那普仑是 SNRIs 药中唯一报道对 5-HT 和 NE 的摄入抑制在相同的剂量浓度就可以实现的药物,而去甲文拉法辛对于两者摄入抑制作用的比较尚无报道^[40]。

2.2 选择性 NE 再摄取抑制剂(NRIs)

瑞波西汀(reboxetine)是第一个用于抑郁症治疗的 NRIs 药,特别适合青少年抑郁症患者。其机理是通过结合在 NE 转运载体上阻止细胞外 NE 的再摄入发挥作用^[42]。临床试验表明,此药是抑郁症应急治疗的有效药,相比其它的抗抑郁症药在临床上的药效有所提高^[43],且给药的浓度从低到高梯度增加,其效果会比较理想^[44]。也有报道指出瑞波西汀对抑郁症没有治疗功效。通过建立大鼠抑郁症模型,用瑞波西汀(5 mg/kg)处理大鼠 6 周,抑郁相关的性状,如体重变化、糖水偏好和空间记忆能力等都没有发生变化^[45]。Cipriani 等对纽约临床诊断报告的整合分析表明,此药没有其它的抗抑郁症新药有效,却有最高的失控率,治疗功效和应答反应的效率比 SSRIs 药要低^[46]。阿托西汀(Atomoxetine)也是 NRIs 药,经治疗的患者认知能力有普遍的提高,白天睡眠也会减少。但值得注意的是,此药对服用选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)没有应答反应的病人却有治疗的效果^[47]。

2.3 肾上腺素能和特异性 5-HT 抗抑郁药(NaSSAs)

NaSSAs 不是 5-HT 重摄入的抑制剂类药,其机理是通过对抗不同的肾上腺素能和 5-HT 受体发挥作用,典型的受体分别是 $\alpha 1$ - 和 $\alpha 2$ - 肾上腺素能受体及 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 和 5-HT₃ 受体。通过阻止 $\alpha 2$ - 肾上腺素能的自身和异源受体,NaSSAs 能提高肾上腺素能和 5-HT 的神经传递效率。米尔塔扎平(Mirtazapine)是 NaSSAs 新药,2009 年在日本批准为重度抑郁症的治疗药,FDA 也批准上市,其应答反应的时间短且效率高^[48]。米尔塔扎平对于并发重度抑郁症急性阶段有着很强的疗效,且效果优于 SSRIs 药,在二年的长期治疗中仍保持疗效^[49]。从临床应用来看,米尔塔扎平既是老年抑郁症患者降低抑郁和促睡眠的良药,也是降低青年抑郁症患者自杀率的理想药。而最近临床整合分析表明,米尔塔扎平能引起频繁的失眠、困倦和瞌睡,偶尔会伴随恶心等症状,加上过强的镇静作用,青年患者一般低剂量使用,特别是学生群体。

2.4 氯胺酮(Ketamine)

低剂量的氯胺酮结合睡眠剥夺治疗在数小时内就有明显的抗抑郁应答反应,因此可通过短期生物节律的调控来恢复正常的行为和生理规律,而传统的治疗方法要 2~8 周才有应答反应^[50]。研究表明,静脉注射低剂量的氯胺酮对于治疗耐药性的抑郁症能够产生快速的抗抑郁作用。应答反应的时间大概 2~4 小时,三分之一的应答反应试验者经过 1~2 周症状就会有明显的改善^[51]。通过肌肉注射^[52]、口服服用^[53]和通过鼻孔^[54]让受试病人使用氯胺酮,在治疗抑郁症上都取得了一定的效果。

其作用机理可能是与时钟基因的作用及生物钟调节的 GSK-3 β 、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)、谷氨酸和 mTOR 信号通路等有关。GSK-3 β 是 Wnt 通路的关键组成成分,对生物节律的稳定和延长有着关键性的作用。GSK-3 β 基因是对抑郁症有调控作用的候选基因,氯胺酮能够增加 GSK-3 β 蛋白的磷酸化水平而抑制其活性,从而抵抗抑郁行为^[55]。通过获得性无助抑郁症模型表明,过表达 GSK-3 β 能减弱氯胺酮的抗抑郁效果^[56]。免疫共沉淀(CHIP)分析表明,氯胺酮能够以时间依赖性方式调节 BMAL1/CLOCK 复合体与节律基因启动子的结合,而抑制 GSK-3 β 蛋白的活性能显著影响氯胺酮对此过程的调节作用。这也是首次证实氯胺酮在神经细胞中能够改变生物钟基因的表达,推测可能对人产生快速的抗抑郁效果。但目前没有发现氯胺酮能够恢复异常的节律,其对大脑区域节律钟基因的调节作用要通过建立动物抑郁症模型进一步地证实^[57]。氯胺酮是一种非竞争性的高亲和力 N-甲基-D-天冬氨酸受体 2A(NMDAR)谷氨酸受体的拮抗物,静脉注射入体内时大约有 2~3 小时的半衰期。它能够增加突触前膜谷氨酸的释放,进而激活包括 AMPA 受体在内的突触后膜位点。在低剂量时,氯胺酮最大可能是通过这种机制抑制 NMDA 调控的谷氨酸受体,进而发挥其药理作用。低剂量的氯胺酮能够通过 AMPA、BDNF 和 GSK-3 β 的作用极大地激活 mTOR 通路以达到抵抗抑郁症的效果^[58]。

氯胺酮的抗抑郁作用尚处于探索试用阶段,它既是一种药品,也是一种新型成瘾性毒品,俗称 K 粉。从临床的角度来看,氯胺酮要成为抗抑郁治疗的新药还有待改良和临床探索。

3 小结与展望

从上述不难看出,对于抑郁症的致病机理及调控因素的研究还不够清楚,主要以抑郁患者为对象的研究以调查为主,结合了血清成分和血液细胞进行相关机理的探讨;以动物模型进行的研究能够突破实验对象的限制,对其机制有着较为深入的剖析。建立季节性、重性抑郁、双极性抑郁等抑郁症模型对其发

病的成因研究有望进一步深入,但大、小鼠在生理机能、物质代谢等方面与人存在较大的差异,因此寻找与人的生理等方面更加接近的动物模型十分迫切,可将为抑郁症致病机制的研究提供重要的平台。将最新药物应用在动物模型上进行长期实验,结合志愿患者临床试验中发现的可能性副作用,借此对药物进行改良,以减少对抑郁患者的副作用,是研发新型抗抑郁药物的重要策略。

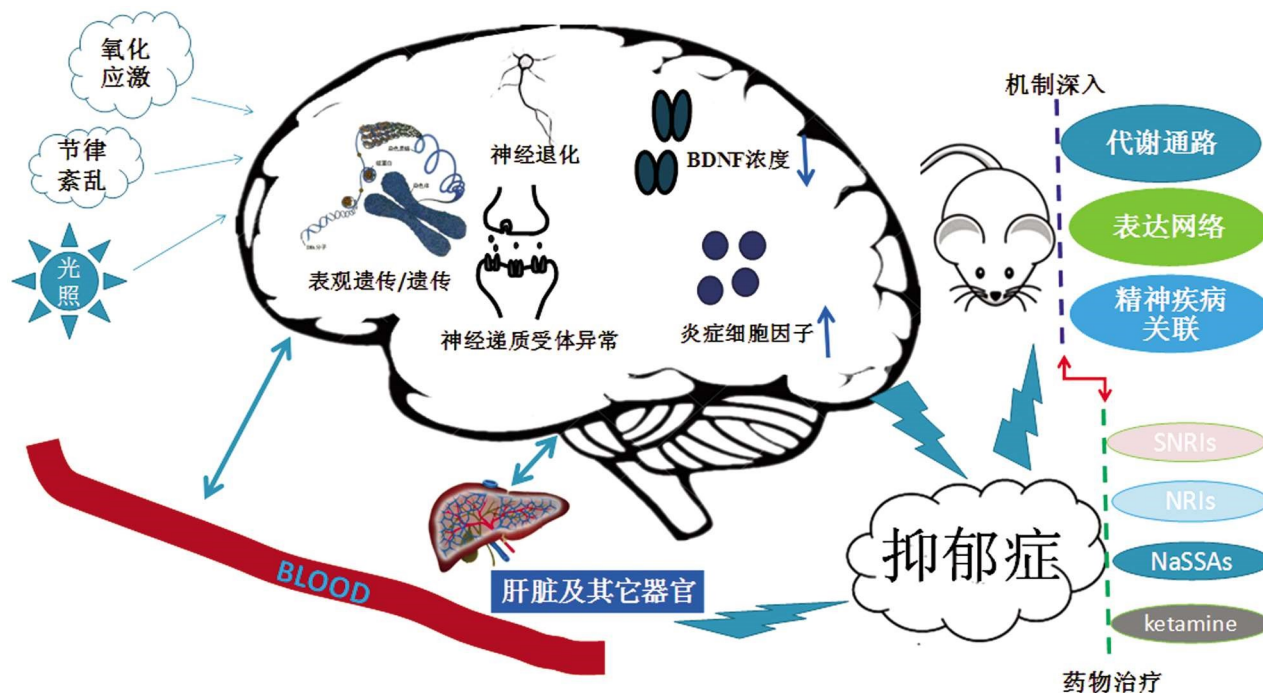


图1 抑郁症的成因及药物治疗总结

Fig.1 The summary of the causes of depression and for its drug-treatments

总之,抑郁症的病因复杂,其成因及药物治疗尚待进一步深入(全文的总结如图1所示),对其机理的研究在以下方面有待补充:(1)各致病因素的研究目前还不够透彻,对其作用代谢通路报道极少;(2)各因素控制的基因表达及其调控网络的研究几乎未见报道,特别是与 microRNA 调控等互作方面;(3)抑郁症与其它的精神类疾病,如精神分裂症、强迫症、植物神经紊乱等之间的关联研究,找到精神类疾病致因的某些通路,对于此类疾病的治疗显得极为重要。而在治疗药物方面,目前抗抑郁症的药物大多副作用大、见效较慢,对于新的抗抑郁症药物的开发十分紧迫。因此,抑郁症发病机理的进一步研究将为疾病的治疗及抗抑郁症药物的开发提供理论基础和实验数据。

参考文献(References)

- [1] Lopresti AL. A review of nutrient treatments for paediatric depression [J]. J Affect Disorders, 2015, 181(0): 24-32
- [2] Araújo JR, Martel F, Borges N, et al. Folate and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression [J]. Ageing Res Rev, 2015, 22: 9-19
- [3] Santini ZI, Koyanagi A, Tyrovolas S, et al. The association between social relationships and depression: A systematic review [J]. J Affect Disorders, 2015, 175: 53-65
- [4] Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. PLOS Med, 2013, 10(11): e1001547
- [5] Drevets WC, Frank E, Price JC, et al. Serotonin type-1A receptor imaging in depression[J]. Nucl Med Biol, 2000, 27(5): 499-507
- [6] Taussig R, Gilman AG. Mammalian Membrane-bound Adenylyl Cyclases[J]. J Biol Chem, 1995, 270(1): 1-4
- [7] Smith KS, Rudolph U. Anxiety and depression: Mouse genetics and pharmacological approaches to the role of GABA A receptor subtypes [J]. Neuropharmacology, 2012, 62(1): 54-62
- [8] Felice D, O'Leary OF, Pizzo RC, et al. Blockade of the GABAB receptor increases neurogenesis in the ventral but not dorsal adult hippocampus: Relevance to antidepressant action [J]. Neuropharmacology, 2012, 63(8): 1380-1388
- [9] Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss [J]. Am J Geriatrpsychiat, 2003, 160 (8): 1516-1518
- [10] Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment [J]. Hippocampus, 2006, 16(3): 239-249
- [11] Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research [J]. Psychosom med, 2011, 73(2): 114-126
- [12] Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease [J]. Nat Rev Neurosci, 2014, 15:

- 771-785
- [13] Rhebergen D, Korten N, Penninx B, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in older persons with and without a depressive disorder[J]. *Psychoneuroendocrino*, 2015, 51: 341-350
- [14] Yokoyama K, Yamada T, Mitani H, et al. Relationship between hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression [J]. *Psychiat Res*, 2015, 226(2): 494-498
- [15] Mocking RJ, Verburg HF, Westerink AM, et al. Fatty acid metabolism and its longitudinal relationship with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depression: Associations with prospective antidepressant response[J]. *Psychoneuroendocrino*, 2015, 59: 1-13
- [16] Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, et al. Depression, comorbidities and the TNF- α system[J]. *EurPsychiat*, 2008, 23(6): 421-429
- [17] Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 36(12): 2375-2394
- [18] Marston HM, Martin FD, Papp M, et al. Attenuation of chronic mild stress-induced "anhedonia" by asenapine is not associated with a "hedonic" profile in intracranial self-stimulation [J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(10): 1388-1398
- [19] Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of depression[J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(4): 454-456
- [20] Vialou V, Feng J, Robison A J, et al. Epigenetic Mechanisms of Depression and Antidepressants Action[J]. *Annu Rev PharmacolToxicol*, 2013, 53: 59-87
- [21] Molendijk M, Spinhoven P, Polak M, et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484)[J]. *MolPsychiatr*, 2014, 19(7): 791-800
- [22] Bus BA, Molendijk ML, Tendolkar I, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time[J]. *MolPsychiatr*, 2015, 20(5): 602-608
- [23] Nomoto H, Baba H, Satomura E, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in patients with major depression[J]. *BMC Psychiatry*, 2015, 15(1): 33
- [24] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders[J]. *BiolPsychiat*, 2006, 59(12): 1116-1127
- [25] Berton O, McClung CA, Dileone RJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress[J]. *Science*, 2006, 311(5762): 864-868
- [26] Koo JW, Labonté B, Engmann O, et al. Essential role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in chronic social stress-induced depressive behaviors[J]. *BiolPsychiat*, 2015[Epub ahead of print]
- [27] Vanderlind WM, Beevers CG, Sherman SM, et al. Sleep and sadness: exploring the relation among sleep, cognitive control, and depressive symptoms in young adults[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(1): 144-149
- [28] Kahn-Greene ET, Killgore DB, Kamimori GH, et al. The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults [J]. *Sleep Med*, 2007, 8(3): 215-221
- [29] Otsuka T, Kawai M, Togo Y, et al. Photoperiodic responses of depression-like behavior, the brain serotonergic system, and peripheral metabolism in laboratory mice [J]. *Psychoneuroendocrino*, 2014, 40: 37-47
- [30] Kripke DF, Elliott JA, Welsh DK, et al. Photoperiodic and circadian bifurcation theories of depression and mania [J]. *Food Res*, 2015, 4: 107
- [31] Partonen T. Circadian clock proteins in mood regulation[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 5(195): 1-4
- [32] Wray N, Pergadia M, Blackwood D, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned[J]. *MolPsychiatr*, 2012, 17(1): 36-48
- [33] Etain B, Dumaine A, Bellivier F, et al. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(18): 4030-4037
- [34] Eren I, Nazıroğlu M, Demirdaş A, et al. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain[J]. *Neurochem Res*, 2007, 32(7): 1188-1195
- [35] Xie X, Zhang H, Gao P, et al. Overexpression of SIRT6 in Porcine Fetal Fibroblasts Attenuates Cytotoxicity and Premature Senescence Caused by D-Galactose and Tert-Butylhydroperoxide [J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(5): 745-752
- [36] Ng F, Berk M, Dean O, et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: Evidence base and therapeutic implications [J]. *Int J Neuropsychoph*, 2008, 11(6): 851-876
- [37] Rao JS, Ertley RN, Lee HJ, et al. n-3 Polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism[J]. *MolPsychiatr*, 2007, 12(1): 36-46
- [38] Britt SG, Chiu VWS, Redpath GT, et al. Elimination of ascorbic acid-induced membrane lipid peroxidation and serotonin receptor loss by trolox-c, a water soluble analogue of vitamin C [J]. *J Recept Sig Transd*, 1992, 12(2): 181-200
- [39] Figueiredo FP, Parada AP, Araujo LF, et al. The Influence of genetic factors on peripartum depression: A systematic review [J]. *J Affect Disorders*, 2015, 172(0): 265-273
- [40] Auclair A, Martel J, Assie M, et al. Levomilnacipran (F2695), a norepinephrine-preferring SNRI: profile in vitro and in models of depression and anxiety[J]. *Neuropharmacology*, 2013: 70338-70347
- [41] Debonnel G, Saint-André É, Hébert C, et al. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression[J]. *Int J Neuropsychoph*, 2007, 10(1): 51-61
- [42] Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials[J]. *BMJ Open*, 2010, 341: c4737
- [43] Barbui C, Cipriani A, Brambilla P, et al. "Wish bias" in antidepressant drug trials?[J]. *J ClinPsychopharm*, 2004, 24(2): 126-130
- [44] Golubchik P, Sever J, Weizman A. Reboxetine treatment for autistic spectrum disorder of pediatric patients with depressive and inattentive/hyperactive symptoms: an open-label trial[J]. *ClinNeuropharmacol*, 2013, 36(2): 37-41
- [45] First M, Gil-Ad I, Taler M, et al. The effects of reboxetine treatment on depression-like behavior, brain neurotrophins, and ERK expression in rats exposed to chronic mild stress [J]. *J MolNeurosci*, 2013, 50(1): 88-97
- [46] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and

- acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis[J]. *Lancet*, 2009, 373(9665): 746-758
- [47] Nagao K, Kishi T, Moriwaki M, et al. Comparative clinical profile of mirtazapine and duloxetine in practical clinical settings in Japan: a 4-week open-label, parallel-group study of major depressive disorder [J]. *Neuropsych Dis Treat*, 2013, 9: 781-786
- [48] Cornelius JR, Douaihy AB, Clark DB, et al. Mirtazapine in Comorbid Major Depression and Alcohol Use Disorder: A Long-Term Follow-Up Study[J]. *Journal TOCs*, 2013, 3(1): 1560-1566
- [49] Bunney B, Li J, Walsh D, et al. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder [J]. *MolPsychiatr*, 2015, 20(1): 48-55
- [50] Zunsain P, Horowitz M, Cattaneo A, et al. Ketamine: synaptogenesis, immunomodulation and glycogen synthase kinase-3 as underlying mechanisms of its antidepressant properties [J]. *MolPsychiatr*, 2013, 18(12): 1236-1241
- [51] Harihar C, Dasari P, Srinivas J S. Intramuscular ketamine in acute depression: a report on two cases [J]. *Indian J Phychita*, 2013, 55(2): 186-188
- [52] De Gioannis A, De Leo D. Oral ketamine augmentation for chronic suicidality in treatment-resistant depression [J]. *AustNz J Psychiat*, 2014, 48(7): 686-686
- [53] Papolos DF, Teicher MH, Faedda GL, et al. Clinical experience using intranasal ketamine in the treatment of pediatric bipolar disorder/fear of harm phenotype[J]. *J Affect Disorders*, 2013, 147(1): 431-436
- [54] Sarkar MK, Kinter M, Mazumder B, et al. Purification and characterisation of a novel antioxidant protein molecule from *Phyllanthus niruri* [J]. *Food Chem*, 2009, 114(4): 1405-1412
- [55] Beurel E, Song L, Jope R. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice [J]. *MolPsychiatr*, 2011, 16(11): 1068-1070
- [56] Bellet MM, Vawter MP, Bunney BG, et al. Ketamine influences CLOCK: BMAL1 function leading to altered circadian gene expression[J]. *PLOS One*, 2011, 6(8): e23982
- [57] Browne CA, Lucki I. Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants [J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4: 1-18
- [58] Kavalali ET, Monteggia LM. Synaptic mechanisms underlying rapid antidepressant action of ketamine [J]. *Perspect*, 2012, 169 (11): 1150-1156

(上接第 145 页)

- [20] Bhandari P, Kumar N, Singh B, et al. Simultaneous determination of sugars and picosides in *Picrorhiza* species using ultrasonic extraction and high-performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection[J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1194: 257-261
- [21] 曹英华,贾丽,钱春燕,等. 蒸发光散射液相色谱测定无糖酸奶中糖醇[J]. *食品研究与开发*, 2011, 32(2): 117-119
- Cao Ying-hua, Jia Li, Qian Chun-yan, et al. Determination of sugar alcohols in Sugar free yoghurt by liquid chromatography with ELSD [J]. *Food Research and Development*, 2011, 32(2): 117-119
- [22] 赵志磊,张玉,闫正,等. HPLC-ELSD 法同时测定无糖食品中糖和糖醇的含量[J]. *食品研究与开发*, 2013, 34(03): 59-62
- Zhao Zhi-lei, Zhang Yu, Yan Zheng, et al. Determination of Sugar and Sugar Alcohol in Sugar Free Foods by HPLC-ELSD[J]. *Food Research and Development*, 2013, 34(03): 59-62
- [23] 丁洪流,李灿,金萍,等. 高效液相色谱-蒸发光散射法测定食品中的单糖、双糖、低聚果糖和糖醇[J]. *色谱*, 2013, 31(8): 804-808
- Ding Hong-liu, Li Can, Jin Ping, et al. Simultaneous determination of monosaccharides disaccharides oligosaccharides and sugar alcohols in foods by high-performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection[J]. *Chin J Chromatogr*, 2013, 31(8): 804-808
- [24] 唐治玉,傅博强,盛灵慧,等. 高效液相色谱-蒸发光散射法测定食品中糖醇含量的研究[J]. *食品工业科技*, 2016, 20: 78-82
- Tang Zhi-yu, Fu Bo-qiang, Sheng Ling-hui, et al. Study on the determination of sugar alcohols in foods by high performance liquid chromatography-evaporative light scattering detection [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2016, 20: 78-82
- [25] 张碧宇,食品中木糖醇、山梨醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇的测定[J]. *食品安全导刊*, 2017, 12: 82
- Zhang Bi-yu. Determination of xylitol, sorbitol, maltose, erythritol in foods[J]. *China Food Safety Magazine*, 2017, 12: 82
- [26] 林慧,颜春荣,徐春祥,等. HPLC-ELSD 法同时测定食品中的 10 种糖和糖醇[J]. *食品科学*, 2013, 34(12): 286-291
- Lin Hui, Yan Chun-rong, Xu Chun-xiang, et al. Simultaneous Determination by HPLC-ELSD of Ten Kinds of Sugars and Sugar Alcohols in Foods[J]. *Food Science*, 2013, 34(12): 286-291
- [27] 刘芳. 蒸发光散射检测器在食品安全方面的应用以及与加压毛细管电色谱的联用[D]. 上海交通大学药硕士论文, 2012-02-01
- Liu Fang. Applications in food safety and coupled with pressurized capillary electrochromatography of evaporative light scattering detection[D]. Dissertation, Shanghai Jiao Tong University, 2012-02-01
- [28] 食品中木糖醇、山梨醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇的测定[S]. GB5009. 279-2016
- Determination of xylitol, sorbitol, maltose, erythritol in foods [S]. GB5009. 279-2016
- [29] 阎超,王玉红,李鹏,等. 加压毛细管电色谱蒸发光散射检测器[P]. 中国发明专利, ZL201110137932.7, 2014-11-19
- Chao Yan, Wang Yu-hong, Li Peng, et al. Pressurized Capillary Electrochromatography- evaporative light scattering detector [P]. China, ZL201110137932.7, 2014-11-19