

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.005

针刺对帕金森抑郁大鼠血清及脑组织 SP 含量的影响 *

秦正巍¹ 王 顺^{1Δ} 白 妍² 李 元¹ 乔国强¹ 安 宁¹ 付 艺²

(1 黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150040; 2 黑龙江省中医药科学院 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 目的:探讨针刺(常规针刺、调神畅志针刺)对帕金森抑郁大鼠血清和脑中 SP 含量变化影响。方法:采取 6-羟基多巴胺(6-OHDA)单侧纹状体双靶点注射法对大鼠进行帕金森(PD)造模并用阿普吗啡(APO)诱导实验检测。成功后,在 PD 模型基础上结合慢性不可预见温和应激(chronic unpredictable mildstress, CUMS)法进行帕金森抑郁(PDD)模型建立。将造模成功的 40 只 PDD 大鼠随机分为药物组、模型组、常规针刺组、调神畅志针刺组,每组 10 只,并设空白组 10 只,予相应治疗 4 周。采用免疫组织化学法和 ELISA 法对脑组织和血清中神经肽类 P 物质(SP)含量检测。结果:与空白组比较,模型组大鼠脑及血清 SP 含量显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,药物组大鼠脑及血清 SP 含量无明显变化($P>0.05$),常规针刺组、调神畅志针刺组大鼠脑及血清 SP 含量均明显降低($P<0.05$)。与常规针刺组相比,调神畅志针刺组大鼠脑及血清中 SP 显著降低($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:针刺对帕金森抑郁大鼠脑及血清中 SP 含量均有调节作用,且调神畅志针刺组优于常规针刺组,而美多芭与氟西汀药物对帕金森抑郁模型大鼠脑及血清中 SP 含量无明显调节作用。

关键词: 常规针刺治疗;调神畅志针刺治疗;帕金森抑郁病;神经肽类 P 物质

中图分类号:R-33;R742.5;R245 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)03-423-04

Effect of Acupuncture on SP Content in Serum and Brain Tissue of Rats with Parkinson's Depression*

QIN Zheng-wei¹, WANG Shun^{1Δ}, BAI Yan², LI Yuan¹, QIAO Guo-qiang¹, AN Ning¹, FU Yi²

(1 Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang, 150040, China;

2 Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of different acupuncture (ordinary acupuncture, Tiaoshen Changzhi acupuncture) on the changes of SP content in serum and brain tissue of rats with Parkinson's depression. **Methods:** The model of Parkinson's disease (PD) in rats was established by double target injection of 6-OHDA unilateral striatum and detected by APO induction test. After success, a PD model was established based on the chronic unpredictable mildstress (CUMS) method. Forty PDD model rats were randomly divided into drug group, model group, ordinary acupuncture group and Tiaoshen Changzhi acupuncture group, with 10 rats in each group and 10 rats in blank group. They were given corresponding drug therapy or acupuncture therapy for 4 weeks. Immunohistochemistry and ELISA were used to detect SP content in brain tissue and serum. **Results:** Compared with blank group, SP content in brain and serum of model group was significantly increased ($P<0.01$). Compared with the model group, the contents of SP in brain and serum of the drug group had no significant changes ($P>0.05$), but the contents of SP in brain and serum of the ordinary acupuncture group and the Tiaoshen Changzhi acupuncture group were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with ordinary acupuncture group, SP in brain and serum of rats in Tiaoshen Changzhi acupuncture group was significantly decreased ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion:** Different acupuncture can regulate SP content in brain tissue and serum of rats with Parkinson's depression, and Tiaoshen Changzhi acupuncture group is better than ordinary acupuncture group, while metobar and fluoxetine have no significant regulating effect on SP content in brain tissue and serum of rats with Parkinson's depression.

Key words: General acupuncture therapy; Tiaoshen Changzhi acupuncture treatment; Parkinson's depression; Neuropeptide substance P

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R742.5; R245 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)03-423-04

前言

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 作为神经系统变性疾病,在大脑黑质纹状体通路中存在着退行性改变,表现为静止

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81674091)

作者简介:秦正巍(1991-),女,博士研究生,住院医师,主要研究方向:针刺治疗帕金森氏病,电话:15546045532, E-mail: 1615118079@qq.com

Δ 通讯作者:王顺,男,博士,主任医师,主要研究方向:针刺治疗帕金森氏病等神经系统疑难病, E-mail: hljwang@aliyun.com

(收稿日期:2021-04-28 接受日期:2021-06-24)

震颤、肌强直、运动迟缓及步态异常等^[1]。随着人们对 PD 中存在的非运动性症状(non-motorsymptoms,NMS)认识日益加深,人们逐渐意识到这些非运动性症状在帕金森病的治疗甚至诊断中起着极其重要的作用,有时甚至占据主导地位^[2]。其中 PD 伴随抑郁(Parkinson's disease with depression,PDD)的发生在 NMS 中位居榜首,各种文献报道其患病率在 7%-90%,平均为 40%^[3]。不单是临床前表现,到病情后期作为并发症,对患者生活质量的影响也是非常巨大的^[4],因此成为了 PD 进展的危险因素。神经肽类 P 物质(substance P,SP)慢慢出现在了大众的视野中,被公众所熟知,它在抑郁的发病机理上扮演着极为重要的角色^[5]。众多研究报道 SP 可作用多巴胺(DA)能通路,尤其是改变黑质纹状体通路,使其产生很大变化。P 物质-神经激肽 1(SP-NK1)^[6]信号传导的通路不但能够被抗抑郁类药物阻断,还能够改善中缝背核(DRN)中 5-羟色胺(5-HT)能神经递质的传递效果^[7]。我们既往研究表明 PD 大鼠脑内 DA 的含量可以通过电针干预而发生明显改善,PDD 大鼠脑内 5-HT 与 NE 水平也可以通过电针干预而明显升高,从而调整大鼠的抑郁状态^[8]。但针对 SP 的临床研究还不充足,因此本课题通过建立帕金森抑郁大鼠模型,观察不同针刺对脑组织和血清中 SP 的影响,从而揭示不同针刺干预上述指标的优效性。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 50 只,体重(200±20)g,辽宁畜牧动物实验中心提供,合格证编号:SCXK(辽)2015-0001。温度(22-25℃),湿度(35±2%),所在环境噪音(40±10)分贝,自然光线,正常进食和饮水。

1.2 主要试剂及仪器

美多芭(0.25 g/片,上海罗氏制药有限公司);氟西汀(20 mg/片,礼来苏州制药有限公司);6-羟基多巴胺(6-OH-DA,美国 SIGMA 公司)。ELISA 检测 SP 试剂盒(北京,百奥莱博,ARB11998);免疫组化 SP 试剂盒(北京博奥森,SP-0022);安迪牌针灸针(0.25 mm×25 mm,贵州安迪药械有限公司);脑立体定位仪(美国 PE 公司生产)。

1.3 动物模型的制备

单侧纹状体双靶点法制备 PD 模型。将麻醉后大鼠固定于脑立体定位仪,参照文献图谱坐标点注射:第 1 点(前囟前 0.7 mm,中线右侧 3.0 mm,硬膜下 4.5 mm)及第 2 点(前囟后 0.2 mm,中线右侧 2.6 mm,硬膜下 6.0 mm)分别注入 15 μg 的 6-OHDA。缓慢退针前先停留 5 min。假手术组将等量 0.2%维生素 C 的生理盐水注入上述坐标点。正常组大鼠不予任何操作。6 周后采用 APO 诱导实验判断造模情况。造模成功的 PD 大鼠使用慢性不可预见温和应激法(CUMS)^[9]来进行 PDD 模型制作。

1.4 分组及实验方法

采用随机数字表法将 50 只大鼠分为空白组、模型组、药物组、常规针刺组、调神畅志针刺组,各 10 只。空白组不作处理。模型组:2 mL 生理盐水灌胃,每天 1 次,连续 4 周。药物组:氟西汀(6 mg/kg)同美多芭(50 mg/kg)研末溶于 2 mL 生理盐水灌胃,每天 1 次,连续 4 周。常规针刺组:参照《实验动物针灸穴位图谱》选择治疗帕金森病的“舞蹈震颤控制区”,依据《针灸学》

十三五教材中能够治疗抑郁的穴位,取双侧神门、太冲,连续 4 周,0.25 mm×25 mm 毫针每天 1 次进行针刺,留针时间为 20 min。调神畅志针刺组:选取王顺教授“调神畅志”三六九针法,百会透太阳、气海、双侧三阴交、双侧太冲。百会向单侧太阳方向沿皮斜刺,两侧太阳轮换进行,其余穴位连续 4 周,0.25 mm×25 mm 毫针每天 1 次进行针刺,留针同样为 20 min。

1.5 检测指标及方法

1.5.1 APO 诱导实验大鼠旋转行为检测 在大鼠皮下背部的位置注射 APO(0.5 mg/kg),使大鼠出现持续向健侧首尾环曲转动的现象,360°代表一转(r),注射 10 分钟后记录大鼠转动开始的时间、维持时间以及开始后 1 h 内的转数。

1.5.2 体重测定 分别记录各组大鼠第 1 天,第 7 天,第 14 天和第 21 天其体重与初始体重的差值。

1.5.3 1%蔗糖溶液偏好实验 1 瓶 1%蔗糖溶液+1 瓶纯水,禁食。12 h 后取走两瓶称重,记录糖水消耗和纯水消耗。糖水偏好指数%=糖水消耗量/(糖水消耗量+纯水消耗量)×100%。

1.5.4 旷场实验 采用开口观察盒(50 cm×50 cm×30 cm)并用与大鼠毛色相反的颜色覆盖内壁,底部分为 25 等分的方块。将大鼠放入盒底中央区域适应 30 s 后进行测试,记录水平总距离及垂直得分。

1.5.5 免疫组织化学染色法检测脑组织 SP 含量 10%水合氯醛(360 mg/kg)对大鼠腹腔注射麻醉后暴露其心脏及主动脉。将 200 mL 生理盐水以 40 mL/min 速度注入心脏以冲刷血液,待右心耳流出无色液体时将 4%多聚甲醛的磷酸缓冲液(PB)200 mL 灌注心脏。灌注成功的标志是大鼠出现抽搐、僵直、颤抖后全身变白。剥离颅骨取脑组织置于 4%多聚甲醛固定 6-8 h 后做冰冻切片。严格按照试剂盒说明进行,将冰冻切片室温下放置 20 min,随后放入 4℃丙酮固定 5-10 min,放入烘箱中进行 20 min 的干燥处理,摇床冲 3 次,每次 5 min。切片抗原修复,消除内源性过氧化物酶的活性。去 PBS 液,各切片滴入 1 滴正常山羊血清,密闭 30 min 于 37℃的环境里,而后将指标所需要的 50 μL 一抗滴入并摇匀放置于 4℃冰箱 1 夜。翌日取出于室温静置 30 min,用 0.01 mol/L 的 PBS 冲洗 5 min,冲 3 次。0.01 mol/L 的 PBS 替代一抗作为对照组。二抗滴入刚配置好的 DAB 溶液 1 滴,在显微镜下观察到红或棕色则为阳性。将玻片放于染色缸流水稀释可终止 DAB 显色,显微镜下观察到无 DAB 颗粒附着表示终止成功。将水分甩净后滴入 2 滴苏木素,用 1%氨水返蓝后流水冲洗。干燥后滴入 1 滴中性树脂并用盖玻片封好放于通风橱 15 min,观察照相。

1.5.6 ELISA 法检测血清中 SP 含量 断头取脑组织的同时进行血清的采集,于大鼠的尾部进行无菌静脉采血,将采集的血液标本放于 4℃的冰箱 3 h 便于其沉降完全。3000 r/min 离心 15 min 后取其上清液,放于 -20℃的实验箱,并按照 ELISA 试剂盒的说明要求测定 SP 的含量。

1.6 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据采用单因素方差分析,采用 LSD(least significant difference)-t 检验进行组间两两比较, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 体重测定结果

21 天后,PDD 组与空白组相比体重增长变化百分率^[10]降低,且 PDD 组大鼠出现精神萎靡,食欲不振,毛发缺乏光泽的状态,两组相比差异显著, $P<0.05$ 。见表 1、图 1。

2.2 1%蔗糖溶液偏好实验结果

21 天后,与空白组相比,PDD 组大鼠蔗糖溶液偏好度^[11]下

降,差异显著, $P<0.05$ 。见表 1、图 1。

2.3 旷场实验结果

21 天后,旷场实验^[12]结果可以看出,PDD 组水平总距离及垂直得分与空白组比较明显降低,差异显著, $P<0.05$ 。见表 1、图 1。

表 1 各组大鼠实验结果

Table 1 Experimental results of rats in each group

Groups	Amount(n)	1%Sucrose solution preference	Field test	
			Total distance of level(cm)	Vertial score
Blank Group	10	73.32± 4.72	14991.375± 2692.359	18.012± 6.029
PDD Group	40	53.24± 5.62	5172.952± 4655.690	4.101± 3.845

Note: on day 21, there were significant differences between PDD group and blank group in weight gain, 1% sucrose solution preference result, total distance of level and vertical score in open field experiment ($P<0.05$).

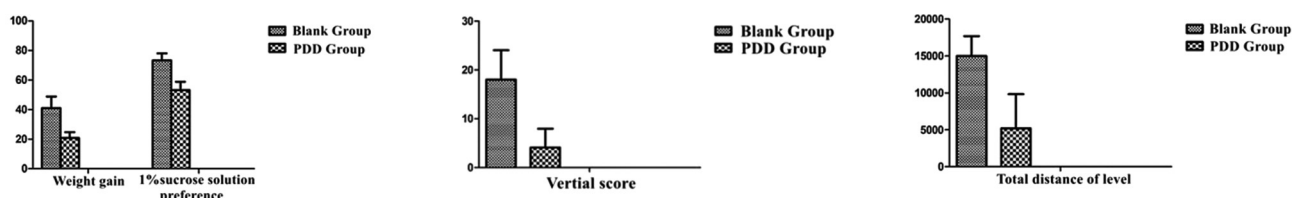


图 1 两组体重变化、1%蔗糖溶液偏好结果、旷场实验垂直得分及水平总距离比较

Fig.1 Comparison of body weight change, preference result of 1% sucrose solution, vertical score and total distance of level in open field experiment between the two groups

2.4 各组大鼠脑组织中 SP 含量比较

治疗后,与模型组相比,药物组大鼠脑组织中 SP 含量无明显变化($P>0.05$),常规针刺组、调神畅志组大鼠脑组织中 SP 含

量降低($P<0.05$);与常规针刺组相比,调神畅志组大鼠脑组织中 SP 含量降低明显($P<0.05$)。见图 2。

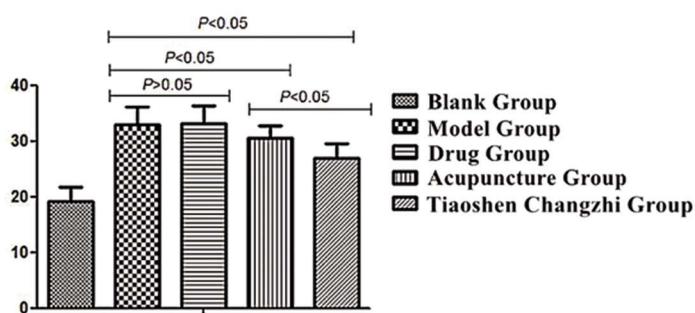


图 2 各组大鼠脑组织中 SP 含量比较

Fig. 2 The content of SP in brain tissue of rats in each group was compared

2.5 各组大鼠血清中 SP 含量比较

治疗后,与模型组比较,药物组大鼠血清中 SP 含量无明显变化($P>0.05$),常规针刺组、调神畅志组大鼠血清中 SP 含量降低($P<0.05$);与常规针刺组相比,调神畅志组大鼠血清中 SP 明显降低($P<0.01$)。见图 3。

3 讨论

帕金森抑郁(PDD)是帕金森病(PD)重要的非运动并发症^[13]。PD 作为神经系统变性疾病,与遗传、神经系统老化等诸多因素有关。临床表现为动作缓慢、静止震颤、肌强直等运动症

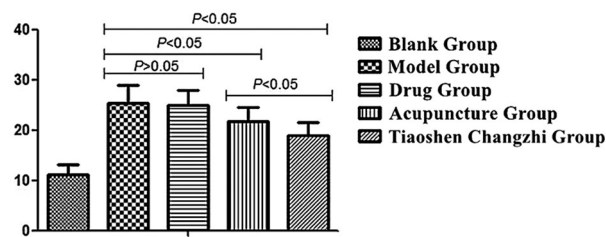
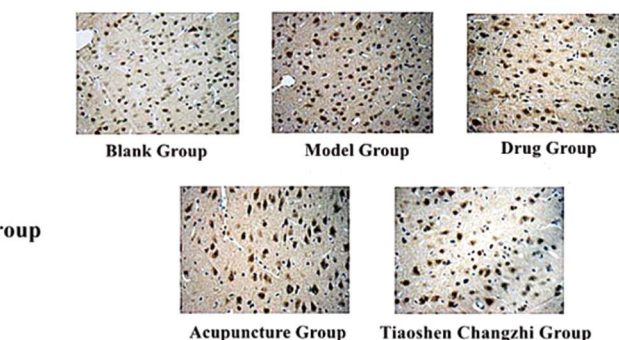


图 3 各组大鼠血清中 SP 含量比较

Fig.3 Comparison of SP content in serum of rats in each group

状,亦包括精神、嗅觉障碍等非运动症状。其中在精神障碍方面,抑郁症状最让患者感到困扰,目前 PD 患者中,40%~70%

合并抑郁^[14]。抑郁不但影响患者生活质量且加重残疾率^[15]。PDD 主要临床特征表现为持久的闷闷不乐、悲观厌世等情绪症状,病情重者还可出现幻觉、妄想、思维迟缓、缺乏主动性等表现^[16]。中医理论中属于“颤证”“郁证”合病,导致本病产生的最根本原因^[17]是髓海空虚、气机郁滞。王顺教授临床从医 30 载,针灸实践提出“调神畅志”三六九针法^[18-22]。调神畅情最早见于《北堂书钞·卷一四二》曰:“安虑润气,调神畅情”。

SP 作为神经肽类物质,在很多脑区表达都很丰富^[23],如下丘脑、杏仁核以及导水管周围灰质。很多免疫和炎症反应也有它的参与,其作为神经递质具有兴奋性,在焦虑、抑郁等进展中常表达水平很高^[24]。SP 在细神经纤维内分布,经刺激后释放于中枢及外周末梢,在下丘脑、蓝斑(调节觉醒区域)表达很高,从而使该区域神经元兴奋性增强,而致患者睡眠出现问题,诱发抑郁、焦虑^[25]。因此 SP 在抑郁发病机理上所扮演的角色逐渐受到广大科研工作者的关注^[26]。

本实验选用 CUMS 法使刺激出现的随机性和多样性让大鼠无法判断,可以较好模拟现实生活中人类遇到的困难及挫折。并且在这种长期多变和不可预见温和应激下,抑郁的核心症状出现了,就是大鼠对糖水的消耗明显减少--奖赏反应性下降,即快感缺失。造模出现的这种抑郁样症状可以维持很长时间,是目前使用比较成熟可靠,也是应用最为广泛的模型^[27]。

本课题调神畅志组选取“百会”“太阳”“气海”“三阴交”“太冲”,通过调整脑轴及紊乱的 HPA^[28]轴从而改善抑郁症状。百会穴居于头顶,与脑部密切联系,人的头部为阳气汇聚之所,百脉交汇之处,因此百会不但能通达阳脉还能联络阴脉,连贯全身,调节机体阴阳平衡。调百会有奉养元神,健脑宁心之功。印堂穴位于前额属经外奇穴,有醒脑开窍、明目安神、疏通经络之功^[29]。太冲是足厥阴肝经原穴,具有调肝经之气、平熄肝经之风、通络止痛之功。三阴交是足太阴脾经腧穴,为肝脾肾三经交会穴,气血旺盛,可疏通经络、健脾和胃、有补脾益肾调肝之功。气海位于任脉,祖国医学认为此处为人体之中央,生气之源,人身真气由此而生,具有温阳益气、扶正固本、培元补虚之功。诸穴共同配伍,既治标又治本,增强醒神舒情、健脑宁神、定惊宁心之功。

本研究制作 PD 大鼠的方法是用 6-OHDA 对纹状体进行双靶点注射,而后采用 CUMS 法建立 PDD 模型。既达到了实验目的,也较好模拟了人类帕金森抑郁病程不断进展的情况。制备 PDD 模型的实验方法有很多,被报道出的也不胜枚举,不过本实验采用的制备方法能够有效降低大鼠的死亡率,经 APO 诱导后造模成功率也比较高,既降低成本减少不必要的动物死亡,又为研究 PDD 提高了时效^[30]。

为证实 PDD 模型成功,本实验采用体重测定方法、1%蔗糖浓度偏好实验以及旷场实验进行评判。体重测定方面,在第 21 天时 PDD 大鼠体重下降最为明显,表现为精神萎靡,食量减少,毛发缺乏光泽,不愿进食状态。蔗糖浓度偏好实验结果可见,PDD 大鼠对糖水的偏好明显降低。在旷场实验中 PDD 大鼠水平活动距离与垂直得分均明显降低,说明大鼠行为呈非活跃状态,情绪低落,上述实验均提示 PDD 造模成功,大鼠呈帕金森抑郁状态。

本实验用 ELISA 法和免疫组化法检测 SP, 目的在于验证

不同的针刺方法能否降低 PDD 模型 SP 含量,并猜测 PDD 症状的改善有可能是通过 SP 含量的减少来完成的,从而使针刺疗法在治疗 PDD 的领域上有新的建树。从免疫组织化学法和 ELISA 法分别检测脑组织和血清中 SP 含量结果可见,药物组大鼠脑组织和血清中 SP 含量均无明显变化,常规针刺组与调神畅志针刺组大鼠脑组织与血清中 SP 含量降低,且调神畅志针刺组脑组织与血清中 SP 含量降低明显。

综上所述,不同针刺对帕金森抑郁模型大鼠脑组织及血清中 SP 含量均有调节作用,且调神畅志针刺组优于常规针刺组,而美多芭与氟西汀药物对帕金森抑郁模型大鼠脑组织及血清中 SP 含量无明显调节作用。

参考文献(References)

- [1] 彭小倩,王云甫.帕金森非运动症状研究进展[J].湖北医药学院学报, 2019, 38(02): 186-191
- [2] 张贺,姜立刚.帕金森病非运动症状研究现状[J].中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(01): 72-76
- [3] 肖婷婷,余丹.帕金森病的非运动功能障碍[J].中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(01): 136-139
- [4] 冯丽荣,张英菊,王为民,等.帕金森病患者非运动症状的主要表现及其治疗的研究进展[J].实用心脑血管病杂志, 2020, 28(08): 131-135
- [5] 于建军.电针对抑郁模型大鼠海马 SP、NPY 含量的影响[J].针灸临床杂志, 2020, 36(03): 65-68
- [6] 王晓昆,侯伟,霍文哲.P 物质、神经激肽-1 受体对人类免疫病毒的调节作用[J].实用医学杂志, 2009, 25(4): 657-659
- [7] 梁守婧,付文玉,庄文欣,等.帕金森病大鼠中缝背核 5-HT、NPY、SP 蛋白及 mRNA 的表达变化[A].中国解剖学会.中国解剖学会 2013 年年会论文文摘汇编[C].中国解剖学会:中国解剖学会, 2013: 1
- [8] 于建军.电针对帕金森抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质含量影响研究[J].针灸临床杂志, 2020, 36(2): 70-73
- [9] 秦正巍.不同电针对帕金森抑郁模型大鼠血清及脑组织中 SP 表达影响的实验研究[D].黑龙江省中医药科学院, 2018
- [10] 吴晓玲,张贵锋.柴胡疏肝散对抑郁症大鼠行为学及旷场实验的影响[J].中国中医药现代远程教育, 2018, 16(02): 90-92
- [11] 侯金良,魏盛,杜希扬,等.抑郁情绪大鼠模型中糖水偏好实验数据的聚合分析[J].实验动物与比较医学, 2012, 32(3): 182-185
- [12] 宋蕊杉,王顺.电针对慢性应激抑郁大鼠行为学和肠道微生物每孔颜色平均变化率、Shannon-Wiener 多样性指数的影响[J].世界中西医结合杂志, 2020, 15(1): 88-91
- [13] 金丽莹,苏闻,金莹,等.帕金森病抑郁及其对生活质量的影響[J].中华神经科杂志, 2018, 51(7): 510-514
- [14] 饶明月,刘欣.帕金森病伴发抑郁的研究进展[J].临床医药文献电子杂志, 2017, 4(30): 5921-5922
- [15] 赵鸿雁,徐超,司慧丽,等.帕金森病患者伴发抑郁的临床研究[J].农垦医学, 2020, 42(2): 121-124
- [16] 丁杰,段虹宇,令丽荷,等.帕金森病合并抑郁症的研究进展[J].中国医学创新, 2020, 17(4): 167-172
- [17] 吴芊,吴佳佳,邱文琪,等.帕金森伴抑郁的中医证候及神经可塑性机制研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(11): 1964-1968
- [18] 孟祥蕾,王顺."调神畅志三六九针法"治疗功能性便秘的疗效研究[J].黑龙江中医药, 2019, 48(2): 213-215

(下转第 417 页)

- [12] 肖莉, 白兆福, 刘新兰. LRP 蛋白、Twist 蛋白表达与结直肠癌化疗耐药及预后的关系[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(6): 744-748
- [13] Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4239-4347
- [14] Luo F, Das A, Chen J, et al. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 54-63
- [15] Mor DE, Sohrabi S, Kaletsky R, et al. Metformin rescues Parkinson's disease phenotypes caused by hyperactive mitochondria[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(42): 26438-26447
- [16] De A, Kuppusamy G. Metformin in breast cancer: preclinical and clinical evidence[J]. Curr Probl Cancer, 2020, 44(1): 100488
- [17] Liu Q, Tong D, Liu G, et al. Metformin Inhibits Prostate Cancer Progression by Targeting Tumor-Associated Inflammatory Infiltration[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(22): 5622-5634
- [18] Zhou X, Kuang Y, Liang S, et al. Metformin inhibits cell proliferation in SKM-1 cells via AMPK-mediated cell cycle arrest[J]. J Pharmacol Sci, 2019, 141(4): 146-152
- [19] Amin D, Richa T, Mollaei M, et al. Metformin Effects on FOXP3(+) and CD8 (+) T Cell Infiltrates of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. Laryngoscope, 2020, 130(9): E490-E498
- [20] Samuel SM, Varghese E, Koklesová L, et al. Counteracting Chemoresistance with Metformin in Breast Cancers: Targeting Cancer Stem Cells[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(9): 2482-2491
- [21] Wang Y, Xu W, Yan Z, et al. Metformin induces autophagy and G₀/G₁ phase cell cycle arrest in myeloma by targeting the AMPK/mTORC1 and mTORC2 pathways[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 63-77
- [22] Liu Z, Ding Y, Ye N, et al. Direct Activation of Bax Protein for Cancer Therapy[J]. Med Res Rev, 2016, 36(2): 313-341
- [23] Raghav PK, Kumar R, Kumar V, et al. Docking-based approach for identification of mutations that disrupt binding between Bcl-2 and Bax proteins: Inducing apoptosis in cancer cells [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(11): 910-920
- [24] Calses PC, Crawford JJ, Lill JR, et al. Hippo Pathway in Cancer: Aberrant Regulation and Therapeutic Opportunities [J]. Trends Cancer, 2019, 5(5): 297-307
- [25] Pópilo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(2): 1886-1918
- [26] Lee S, Rauch J, Kolch W. Targeting MAPK Signaling in Cancer: Mechanisms of Drug Resistance and Sensitivity [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 1102-1109
- [27] Zhang Y, Zhao Y, Guo J, et al. Anticancer activity of safranal against colon carcinoma is due to induction of apoptosis and G₂/M cell cycle arrest mediated by suppression of mTOR/PI3K/Akt pathway [J]. J BUON, 2018, 23(3): 574-578
- [28] Zhang K, Liu W, Qu Z, et al. In vitro and in vivo human gastric cancer inhibition by Trifolirhizin is facilitated via autophagy, mitochondrial mediated programmed cell death, G₂/M phase cell cycle arrest and inhibition of m-TOR/PI3K/AKT signalling pathway[J]. J BUON, 2019, 24(3): 1100-1105
- [29] Huang W, Ding X, Ye H, et al. Hypoxia enhances the migration and invasion of human glioblastoma U87 cells through PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 α pathway [J]. Neuroreport, 2018, 29(18): 1578-1585
- [30] Ao R, Guan L, Wang Y, et al. Silencing of COL1A2, COL6A3, and THBS2 inhibits gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion while promoting apoptosis through the PI3k-Akt signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(6): 4420-4434

(上接第 426 页)

- [19] 刘佳惠, 王顺."调神畅情三六九针法"治疗失眠伴焦虑状态的临床观察[J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(2): 203-204
- [20] 何蜜. 基于"调神畅情"理论的穴位埋线疗法对轻中度血管性痴呆的临床研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2018
- [21] 马宁."调神畅情三六九"针法对 PD 伴失眠模型大鼠血清及脑组织 ccK、sP 含量影响的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2019
- [22] 皮克."调神畅情三六九"针法对 PDD 模型大鼠血清及脑组织中 NP-Y、Ghrelin 影响的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2019
- [23] 李春江, 於国军, 王晶, 等. 老年烧伤患者康复期抑郁评分与血清 BDNF、MIF、NPY 的相关性分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(6): 673-675
- [24] 林冬梅. 经颅磁刺激治疗对重度抑郁障碍患者血清 BDNF 和 5-HT 水平的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2016, 41(9): 1088-1091
- [25] 杨媛, 胡明, 葛红敏, 等. 伴有失眠症状的抑郁症患者神经肽 Y 和 P 物质水平的变化研究[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(5): 781-783
- [26] 杨苗娟, 罗晓光. 帕金森抑郁研究现状[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(09): 762-765
- [27] 潘清洁. 针刺对 CUMS 抑郁大鼠模型行为学及作用机制的研究 [D]. 广州中医药大学, 2016
- [28] 刘丽军, 刘思尧, 沙春河, 等. 柴胡汤对抑郁症大鼠 HPA 轴的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 133-138
- [29] 宋蕊杉, 白妍, 王顺. 针刺对帕金森抑郁模型大鼠的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(2): 349-355
- [30] 李颖, 王晴, 徐瑾业, 等. 帕金森病抑郁动物模型的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(10): 122-126