

● 实验研究 ●

引用:朱小敏,高可,熊广华,谢梦洲,袁志鹰.百合鸡子汤对抑郁症大鼠垂体代谢物谱的影响研究[J].湖南中医杂志,2024,40(2):156-162.

百合鸡子汤对抑郁症大鼠垂体代谢物谱的影响研究

朱小敏¹,高可¹,熊广华¹,谢梦洲^{1,2},袁志鹰^{1,2}

(1. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208;

2. 中医心肺病证辨证与药膳食疗重点研究室,湖南长沙,410208)

[摘要] 目的:运用核磁共振代谢组学技术分析慢性不可预知温和刺激(CUMS)抑郁模型大鼠垂体组织中小分子化合物的代谢变化,探讨百合鸡子汤可能影响的相关代谢途径。方法:采用 CUMS 建立抑郁模型,取大鼠垂体组织进行核磁共振检测,采用代谢组学多元统计分析方法对相关差异代谢物进行可视化分析,并通过差异代谢物的含量变化来确定百合鸡子汤可能影响的代谢途径。结果:主成分分析表明组间差异明显,结合多元统计分析,筛选出乳酸、谷氨酰胺、胆碱等 8 种差异代谢物。相较于正常组,乳酸、丙氨酸、谷氨酸等代谢物的含量在模型组垂体中呈下降趋势($P<0.05$ 或 $P<0.01$);相较于模型组,乳酸、丙氨酸、谷氨酸等代谢物的含量在百合鸡子汤中剂量组垂体中呈上升趋势($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:抑郁能够显著改变大鼠垂体组织的代谢物谱,百合鸡子汤可能通过丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸代谢,D-谷氨酸、D-谷氨酰胺代谢,精氨酸合成,牛磺酸、亚牛磺酸代谢等途径发挥抗抑郁作用。

[关键词] 抑郁症;百合鸡子汤;大鼠;垂体;代谢组学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.02.035

Effect of Baihe Jizi decoction on the pituitary metabolite profile of rats with depression

ZHU Xiaomin¹,GAO Ke¹,XIONG Guanghua¹,XIE Mengzhou^{1,2},YUAN Zhiying^{1,2}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. Key Laboratory of TCM Cardiopulmonary Disease Syndrome Differentiation & Medicine Diet Therapy, Changsha 410208, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the changes in the metabolism of small-molecule compounds in pituitary tissue of a rat model of depression induced by chronic unpredicted mild stress (CUMS), as well as the metabolic pathways affected by Baihe Jizi decoction. Methods: CUMS was used to establish a model of depression. The pituitary tissue of rats was collected for magnetic resonance; the metabolomics multivariate statistical analysis was used to perform visual analysis of differentially expressed metabolites, and changes in the content of differentially expressed metabolites were used to determine the metabolic pathways affected by Baihe Jizi decoction. Results: The principal component analysis showed significant differences between groups, and eight differentially expressed metabolites, including lactic acid, glutamine, and choline, were obtained by the multivariate statistical analysis. Compared with the normal group, the model group had significant reductions in the content of the metabolites such as lactic acid, glutamine, and choline ($P<0.05$ or $P<0.01$), and com-

基金项目:湖南省自然科学基金项目(2023JJ60481);湖南省长沙市自然科学基金项目(kq2208181);湖南省教育厅优秀青年科学研究项目(22B0360);国家农业部食用百合龙山综合试验站项目(CARS-21);湖南中医药大学中药学双一流学科

第一作者:朱小敏,女,研究方向:代谢分析研究

通信作者:袁志鹰,男,医学博士,副教授,高级实验师,硕士研究生导师,研究方向:中医药抗抑郁研究,E-mail:yuanzhiying2018@163.com

pared with the model group, the middle-dose Baihe Jizi decoction group had significant increases in the content of these metabolites ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Conclusion: Depression can significantly change the metabolite profile of pituitary tissue in rats, and Baihe Jizi decoction can exert an antidepressive effect through the pathways such as alanine, aspartate, and glutamate metabolism, D-glutamine and D-glutamic acid metabolism, and taurine and hypotaurine metabolism.

[**Keywords**] depression; Baihe Jizi decoction; rat; pituitary tissue; metabolomics

抑郁症是一种以持续情绪低落为特征的情绪障碍。随着现代社会竞争压力的加剧,其发病率迅速上升^[1-2]。研究显示,我国儿童、青少年抑郁障碍的发病率约为4.8%~22.8%,且呈逐年上升趋势。2020年9月,国家卫生健康委员会发布的《探索抑郁症防治特色服务工作方案》中提出,各个高中及高等院校将抑郁症筛查纳入学生健康体检内容,对测评结果异常的学生给予重点关注。

抑郁症的发病机制主要与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能亢进及神经递质浓度降低等有关^[3]。HPA轴是神经内分泌网络的关键枢纽,在维持内部环境的稳定方面起着重要作用^[4]。其过度活跃可致促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇(CORT)水平升高,导致神经炎症并损害大脑功能形态^[5],从而促发抑郁症的发生及加重。垂体为HPA轴中主要的组织器官,但从垂体代谢组学角度来探索抑郁症尚罕见报道,因此基于垂体代谢组学研究抑郁症具有重要价值。

抑郁症属于中医学中“郁证”“百合病”范畴,其病因多为肝气郁结或者受外界影响引起的心理调节障碍^[6]。在《金匮要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》中记载了许多治疗百合病的方药,包括百合知母汤、百合鸡子汤、百合地黄汤、滑石代赭汤等^[7]。百合鸡子汤作为一种经方药膳,安全性高。本研究通过核磁共振技术(NMR)的垂体代谢组学方法探讨百合鸡子汤抗抑郁的作用机制,揭示其临床抗抑郁的科学内涵,有助于扩大其临床使用范围和相关药食同源产品的开发。

1 实验材料

1.1 动物 SPF级成年雄性SD大鼠,36只,体重190~210g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0004,实验动物使用许可证号:SYXK(湘)2015-0003,动物质量合格证号:43072721110156697。在光/暗周期为12 h/12 h(光照时间7:00~19:00)的条件下饲养于湖南省中医药研究院动物中心实验室。大鼠自购入起适应性饲养5 d,自由获取食物和饮用水。

1.2 药物及试剂 百合鸡子汤按照处方量配比(卷丹百合与鸡子黄质量比为2:1)称取卷丹百合药材适量,加入10倍量蒸馏水,水煎提取1 h,收集水煎液,再用5倍体积水提取1 h。合并2次水煎液,减压浓缩至1倍体积,50℃下加入鸡子黄,混匀并加热10 min,即制得生药浓度为1.07 g/ml的百合鸡子汤,4℃保存,用时稀释至给药剂量。甲醇(德国默克公司,货号:1.06007.4008);重水(D₂O,上海麦克林生化科技有限公司,批号:MFC00044636);磷酸盐缓冲稀释液(PBS,青岛海博生物技术有限公司,批号:HB8621-1);三氯甲烷(湖南汇虹试剂有限公司,批号:20200614-2);3-(三甲基硅烷基)丙酸-d₄钠盐(TMSP,上海麦克林生化科技有限公司,批号:246-286-2);卷丹百合(湖南龙山和顺百合种植基地,批号:20200158)。

1.3 主要仪器 核磁共振检测仪(德国布鲁克公司,型号:Bruker 600M Hz AVANCE III);手持式匀浆机(上海力辰邦西仪器科技有限公司,型号:LC-SFJ-10);涡旋混匀器(美国精骐有限公司,型号:VM-01U);高速冷冻离心机(德国贝克曼库特有限公司,型号:220-240VAC);真空冷冻干燥机(宁波新芝生物科技有限公司,型号:SCIENTZ-10N);电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司,型号:TP-4101)。

2 实验方法

2.1 动物分组 依据大鼠体质量将大鼠随机分为6组:空白对照组(C)、模型组(M)、阳性对照组(F)、百合鸡子汤低剂量组(B1)、百合鸡子汤中剂量组(B2)、百合鸡子汤高剂量组(B3),每组各6只。

2.2 模型制备 参照文献[8]进行慢性不可预知温和刺激(CUMS)抑郁模型制备。36只SD大鼠适应性饲养5 d后,除空白组外,其余大鼠单笼饲养,并接受各种应激刺激,刺激方法包括:24 h禁食、24 h禁水、黑白颠倒、4℃冰浴5 min、夹尾1 min、潮湿垫料、空笼24 h、倾笼45度、噪音3 h。每天随机给予1~2种刺激,同种刺激不连续出现,使大鼠不能预料刺激的发生,以避免产生适应,持续干预

21 d。造模结束后通过强迫游泳实验评估造模效果,通过强迫游泳的不动时间来反映大鼠的绝望,从而评估其抑郁的程度。

2.3 给药方法 按照《中药药理实验方法学》^[9]中人体和动物体表面积用药剂量换算法计算给药剂量。空白对照组、模型组均给予蒸馏水 10 ml/kg,阳性对照组给予氟西汀 1.8 mg/kg,低剂量组给予百合鸡子汤 2.7 g/kg,中剂量组给予百合鸡子汤 5.4 g/kg,高剂量组予百合鸡子汤 10.8 g/kg^[10]。造模灌胃同时进行,连续干预 21 d。

2.4 观察指标及垂体样品前处理、数据采集 强迫游泳:向透明圆柱形筒中放入常温的清水(容器高 50 cm、直径 30 cm、水深约 35 cm),在大鼠放入筒中 1 min 后开始计时记录其在随后的 4 min 内停止游泳(以大鼠漂浮不动,仅露出鼻孔保持呼吸,四肢偶尔滑动以保持身体不至于沉下去表示不动)的时间。

垂体样品前处理:各组大鼠均于末次给药后,各组大鼠禁食不禁水 12 h,每组收集 6 只大鼠垂体,样本收集后立即以液氮速冻 10 min,置于-80℃保存,待测。分别取各组垂体组织,加入 4 ml/g 的冰甲醇和 0.85 ml/g 的冰蒸馏水后充分匀浆。涡旋片刻后继续在其中加入 2 ml/g 的冰三氯甲烷,涡旋。最后加入 2 ml/g 的冰三氯甲烷和 2 ml/g 的冰蒸馏水,再次涡旋,于冰上静置。在 4℃,12000 r/min 的条件下离心 15 min,取上清液于冻干机中冻干 24 h^[11]。得到的冻干物溶解于 580 μl PBS 缓冲液中(加入 0.1 mol/L TMSP),进行核磁共振检测^[12]。

NMR 数据采集:全部样本均于德国 Bruker 600 MHz AVANCE III NMR 仪器上检测,采用 ZGPR 脉冲序列得到垂体组织的一维核磁共振谱图^[13]。核磁参数为:探头温度为 25℃,谱宽为 12019.23 Hz,豫延迟为 1 s,采集时间 1.36 s,扫描次数 64 次,采样点数为 32690。

2.5 统计学方法及数据处理 全部谱图均采用 MestReNova 8.1 进行手动相位校正和基线校正,以 TMS 内标产生的单峰定标($\delta=0$)对化学位移 0.50~9.80 区间进行分段积分,剪切掉 $\delta=4.60\sim\delta=5.10$ 的部分,以排除水峰产生的影响^[13]。对处理后的谱图进行归一化处理,将数据导入 SIMCA14.1 软件进行主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA),所得结果用图形表示^[14]。

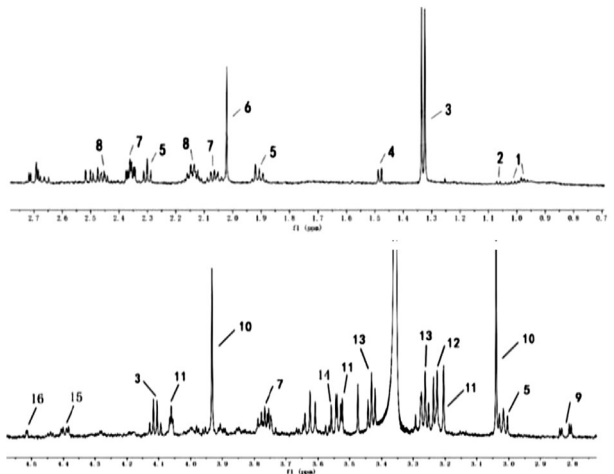
采用 SPSS 20.0 软件对数据进行单因素方差分

析、独立样本 t 检验,得到显著性水平 P 值。结合 OPLS-DA 中得到的变量重要性投影(VIP)值进行差异代谢物的筛选,当 $P<0.05$,VIP>0.90 时,可认为该代谢物属于差异代谢物^[15]。

3 实验结果

3.1 垂体组织的¹H-NMR 谱图

3.1.1 代谢物的指认 通过 HMDB 代谢组库(www.hmdb.ca)及相关文献^[16-17]对所有谱图进行峰的归属,共指认出 16 种代谢物,大多为氨基酸类物质。(见图 1、表 1)



注:1—L-异亮氨酸;2—缬氨酸;3—乳酸;4—丙氨酸;5— γ -氨基丁酸;6—N-乙酰天冬氨酸;7—谷氨酸;8—谷氨酰胺;9—天冬氨酸;10—肌酸;11—胆碱;12—磷酸胆碱;13—牛磺酸;14—甘氨酸;15—肌苷;16—腺苷磷酸。

图 1 抑郁大鼠垂体组织¹H-NMR 指纹图谱

表 1 代谢物及其峰的归属

编号	代谢物名称	化学位移
1	L-异亮氨酸	0.97(t,J=6.4) 0.99(d,J=7.2)
2	缬氨酸	1.05(d,J=7.2)
3	乳酸	1.33(d,J=7.2) 4.12(q,J=7.2)
4	丙氨酸	1.48(d,J=7.2)
5	γ -氨基丁酸	1.91(m) 2.30(t) 3.02(t)
6	N-乙酰天冬氨酸	2.02(s)
7	谷氨酸	2.06(m) 2.36(m) 3.75(m)
8	谷氨酰胺	2.14(m) 2.48(m)
9	天冬氨酸	2.82(dd)
10	肌酸	3.04(s) 3.93(s)
11	胆碱	3.21(s) 3.53(m) 4.06(m)
12	磷酸胆碱	3.23(s)
13	牛磺酸	3.26(t,J=6.8) 3.43(t,J=6.6)
14	甘氨酸	3.56(s)
15	肌苷	4.42(dd)
16	腺苷磷酸	4.52(d,J=2.0)

3.1.2 差异代谢物的筛选 从 s-plot 图(见图 2)中可见多种物质远离原点,为显著性差异代谢物,按照 $P<0.05$,VIP>0.90 的标准共筛选出以下 8 种差异代谢物:乳酸、丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、牛磺酸、胆碱、磷酸胆碱、肌酸(见表 2)。

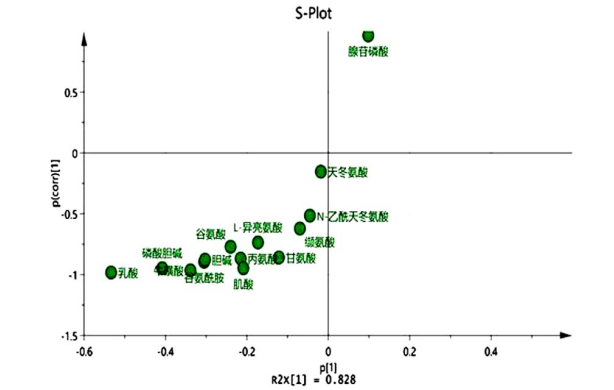


图 2 s-plot 图

表 2 差异代谢物

代谢物名称	VIP 值	P 值
乳酸	2.34167	$P<0.0001$
丙氨酸	0.985545	$P<0.0001$
谷氨酸	1.06013	$P<0.001$
谷氨酰胺	1.40942	$P<0.01$
牛磺酸	1.47987	$P<0.0001$
胆碱	1.35984	$P<0.0001$
磷酸胆碱	1.79375	$P<0.05$
肌酸	0.922675	$P<0.0001$

3.2 多元统计分析

3.2.1 主成分分析(PCA) 图 3 为置换检验图,用来获知该随机模型的 R^2 值和 Q^2 值。此模型 $R^2=0.213$,纵截距<0.4, $Q^2=-0.556$,纵截距<0,提示模型能够合理说明 6 组之间的差异性^[16]。并且,此模型 R^2 值和 Q^2 值随着置换保留度的降低而降低,表明其不存在过拟合现象^[17]。对各组垂体组织的代谢物进行主成分分析(PCA),结果显示, $R^2X=0.746$, $Q^2=0.680$,均>0.5,模型稳定性和增加新样本的预测性较好。从图 4 可见,正常组与模型组的样本分开明显,提示 CUMS 抑郁模型垂体组织中,代谢物较正常大鼠发生了显著改变。给予百合鸡子汤干预后,中、高剂量组与模型组分开趋势良好,说明百合鸡子汤可通过干预 CUMS 抑郁模型大鼠垂体的代谢应答来发挥抗抑郁作用;给予阳性药氟西汀干预后,阳性对照组与模型组组间差异不明显,说明氟西汀抗抑郁效应与垂体的代谢组学应答关系较小。

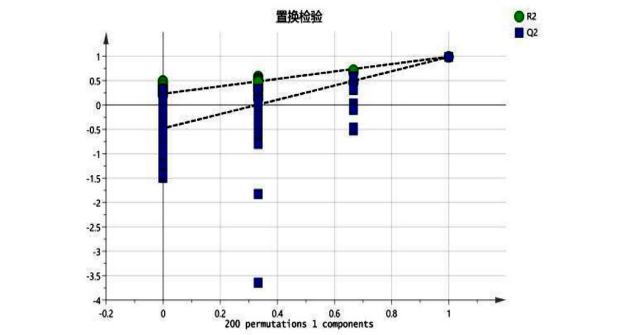


图 3 置换检验图

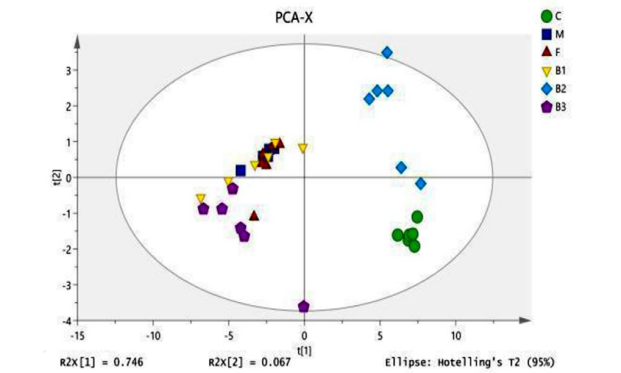


图 4 PCA 图

3.2.2 正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)

为了更好地地区分组间差异,将各组相互比较并进行 OPLS-DA 处理,结果显示,对 CUMS 模型大鼠给予氟西汀治疗后,模型组与阳性对照组分开趋势明显;对 CUMS 模型大鼠给予不同剂量百合鸡子汤干预后,组间差异显著,提示百合鸡子汤改变了模型组的代谢轮廓。(见图 5)

3.2.3 差异代谢物含量分析

为了更好地阐述代谢模式的变化,对上述 8 种差异代谢物的含量进行了相关分析,结果显示,空白对照组与模型组所有差异代谢物的含量均有明显区别,表明本实验所采用的 CUMS 模型造模成功。对模型组大鼠进行百合鸡子汤干预后,不同剂量组的百合鸡子汤均对模型组大鼠垂体组织的代谢产生了影响:低、高剂量组产生的影响相对较小,而中剂量组产生的影响较大,对抑郁大鼠的垂体代谢调节作用更强。阳性对照组差异代谢物的含量与模型组十分接近,但根据其他文献报道,阳性药氟西汀对 CUMS 模型大鼠抑郁症状的改善具有明显作用^[18-19],考虑有可能因为氟西汀与百合鸡子汤的抗抑郁作用机制不同,可能影响其他的代谢途径,而其对上述垂体差异代谢物的影响不大。(见图 6)

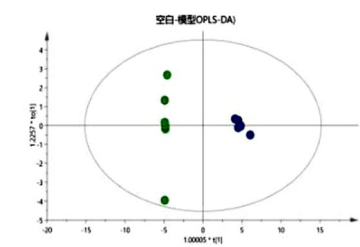


图 5-1 空白对照组-模型组

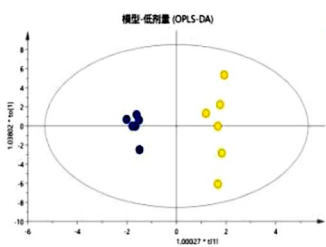


图 5-2 模型组-低剂量组

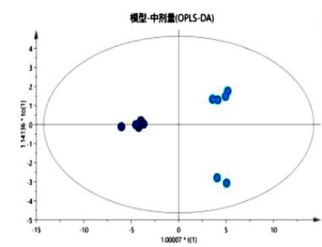


图 5-3 模型组-中剂量组

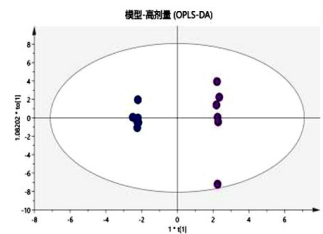


图 5-4 模型组-高剂量组

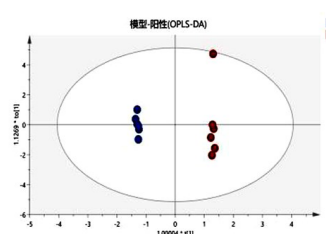
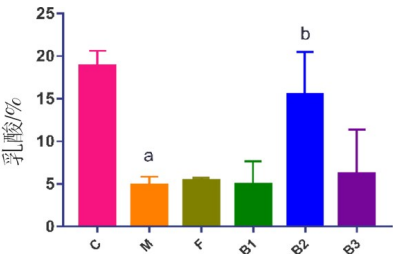


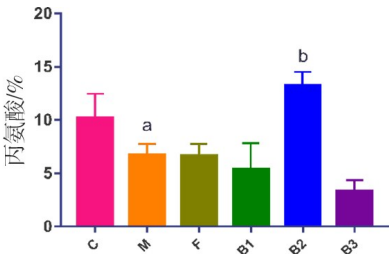
图 5-5 模型组-阳性对照组

图 5 OPLS-DA 图



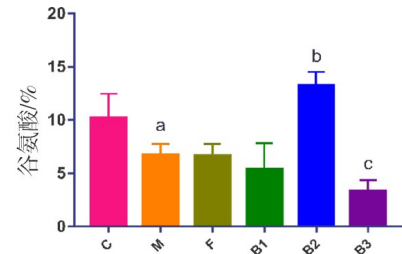
注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$;
与模型组比较,^b $P<0.01$ 。

图 6-1 乳酸



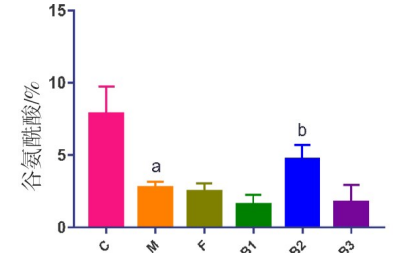
注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$;
与模型组比较,^b $P<0.01$ 。

图 6-2 丙氨酸



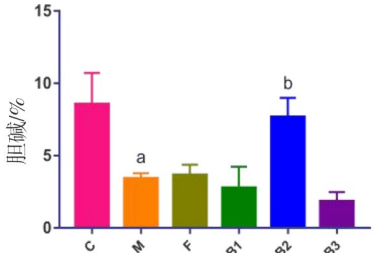
注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与
模型组比较,^b $P<0.01$,^c $P<0.05$ 。

图 6-3 谷氨酸



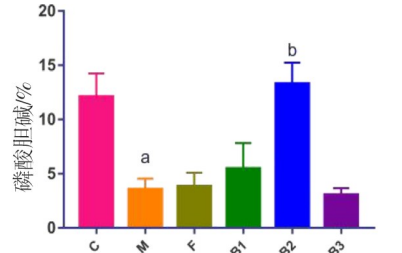
注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$;
与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

图 6-4 谷氨酰胺



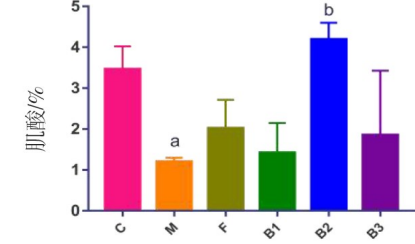
注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$;
与模型组比较,^b $P<0.01$ 。

图 6-5 胆固醇



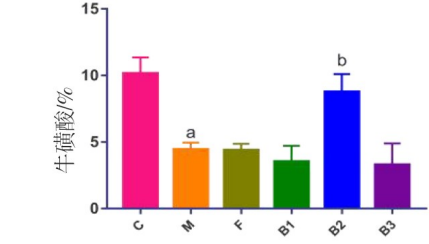
注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$;与
模型组比较,^b $P<0.01$ 。

图 6-6 磷酸胆碱



注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$;
与模型组比较,^b $P<0.01$ 。

图 6-7 肌酸



注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$;
与模型组比较,^b $P<0.01$ 。

图 6-8 牛磺酸

图 6 垂体差异代谢物含量分析

3.2.4 代谢通路分析 将上述 8 种差异代谢物导入 MetPA (<http://www.metaboanalyst.ca/>) 中进行通路分析,筛选出 8 条具有 impact 的代谢通路,将 impact>0.1 的代谢通路作为可能的靶标代谢通路,使之与模型组比较,百合鸡子汤显著回调了 CUMS

抑郁大鼠垂体中 4 条代谢途径:丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸代谢,谷氨酸代谢,D-谷氨酸、D-谷氨酰胺代谢,精氨酸合成,牛磺酸、亚牛磺酸代谢,这些代谢通路主要涉及氨基酸代谢。(见图 7)

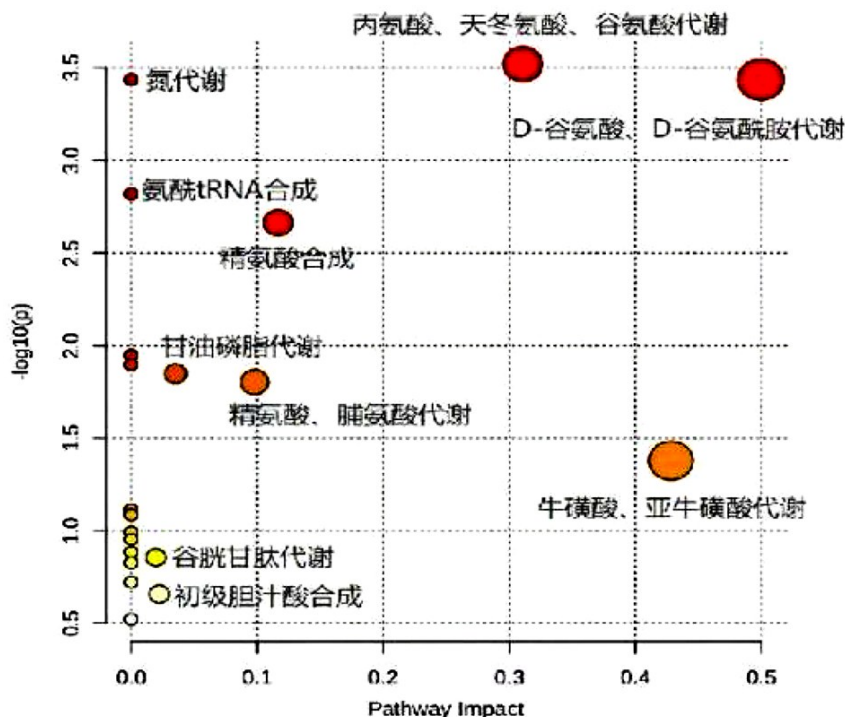


图 7 百合鸡子汤抗抑郁相关代谢通路分析

4 讨 论

代谢组学是质谱、核磁等相关分析技术研究某一生物系统中代谢产物的整体变化,并以此推知该生物系统内部改变的研究方法,这种研究思路正好满足中医整体观的要求,故常用于中医药现代化的研究^[20]。常用的分析技术有 NMR、气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)、液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)以及超高效液相色谱(UPLC)等,其中 NMR 因具有前处理操作简单、检测速度快等优点而得以广泛运用^[21-22]。本文通过核磁共振代谢组学方法研究百合鸡子汤对 CUMS 模型大鼠垂体组织样本的影响,共鉴定出 16 种代谢物,并通过多元数据统计筛选出 8 种差异代谢物,这些差异代谢物在 CUMS 模型大鼠的垂体组织中含量发生改变,可能与大鼠的抑郁症状相关。给予中剂量百合鸡子汤干预后,这些差异代谢物的含量趋于正常水平,改善了相应的代谢紊乱,发挥了抗抑郁作用。

4.1 胆碱-磷酸胆碱 胆碱和磷酸胆碱在模型组

中含量水平低于空白对照组,表明 CUMS 模型大鼠的胆碱代谢紊乱。两者参与细胞膜磷脂的组成与代谢,可影响机体的认知功能,其含量变化可以反映细胞膜磷脂代谢的程度^[1,22]。胆碱经肠道代谢可转化为氧化三甲胺,可影响肠道代谢^[2]。给予中剂量百合鸡子汤后,两者含量水平上升,可能与垂体组织中细胞膜磷脂代谢增强有关。

4.2 谷氨酸-谷氨酰胺 在大鼠 CUMS 模型的垂体组织中,谷氨酸和谷氨酰胺的含量在一定程度下有所降低。谷氨酸为中枢兴奋性神经递质,谷氨酰胺为其前体物质,两者可以相互转化。谷氨酸能神经递质系统失常而造成情绪失调,进而出现抑郁症状^[4]。给予中剂量百合鸡子汤干预后,谷氨酸和谷氨酰胺的水平上升,接近正常水平。研究显示,谷氨酸可以作用于 AMPA 受体,增加脑源性神经营养因子(BDNF)的表达,从而发挥抗抑郁作用^[4]。

4.3 乳酸-肌酸 模型组中乳酸和肌酸含量降低,提示能量代谢异常。两者均为机体能量代谢的产

物,抑郁大鼠垂体组织中乳酸和肌酸含量降低,考虑为脑供能不足的结果。产生的劳累、嗜睡症状是抑郁症患者的典型症状^[5]。中剂量的百合鸡子汤能够使其含量水平回调,从而使脑内能量代谢恢复正常,疲劳、嗜睡症状得到缓解。

4.4 牛磺酸 模型组中牛磺酸水平低于空白对照组,说明其代谢出现异常。牛磺酸会影响中枢神经系统中 γ -氨基丁酸(GABA)受体的作用,使机体出现抑郁症状。中剂量的百合鸡子汤能够提高牛磺酸的含量,影响脑组织中五羟色胺(5-HT)水平,改善大鼠抑郁症状^[24]。

4.5 丙氨酸 丙氨酸为兴奋性神经递质,作为能源物质参与葡萄糖代谢,模型组中丙氨酸水平降低,引起葡萄糖代谢紊乱^[2]。给予中剂量百合鸡子汤干预后,丙氨酸的含量水平升高,使糖代谢恢复正常,发挥一定的抗抑郁作用。

本研究结果显示,中剂量的百合鸡子汤对CUMS抑郁模型大鼠的垂体代谢具有一定的调控作用,主要通过调节胆碱代谢、氨基酸代谢、能量代谢等来发挥抗抑郁作用,这对治疗抑郁症具有一定的临床指导价值。百合鸡子汤作为一种经方药膳,适合长期服用与调理,可为抑郁症的治疗提供一种新的思路,深入挖掘其抗抑郁作用机制可为临床使用及产品开发奠定基础。

参考文献

- [1] 陈磊,刘欢,陈建丽,等. 基于神经内分泌激素和代谢组学关联分析的复方柴胡汤抗抑郁作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(20):4080-4087.
- [2] 刘振,周宁,刘通,等. 基于代谢组学的抑郁症研究进展[J]. 中国病理生理杂志,2020,36(12):2264-2275.
- [3] 袁志鹰,资源,谢梦洲. 中医药膳食疗对抑郁症的防治作用研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(16):146-149.
- [4] 张文渊,李焕德. 抑郁症中枢神经递质及治疗研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2010,26(7):540-544.
- [5] 麦提喀斯木·尼扎木丁,麦合苏木·艾克木,买吾拉尼江·依孜布拉,等. 基于NMR代谢组学方法研究异常黑胆质成熟剂对抑郁症大鼠血浆代谢的影响[J]. 新疆医科大学学报,2016,39(1):1-6.
- [6] 王娟. 郁证和抑郁症中西医结合治疗进展综述[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(27):182,185.
- [7] 景凤池.《金匱要略》百合病四汤方煎法质疑[J]. 中医药学报,1982(3):21-22.
- [8] 赵亚男. 化浊解毒疏肝方对抑郁症模型小鼠情感行为及下丘

脑中 β -内啡肽表达的影响[D]. 唐山:华北理工大学,2020.

- [9] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006.
- [10] 袁志鹰,高川,陈乃宏,等. 百合鸡子汤对慢性应激抑郁大鼠学习记忆及海马超微结构的影响[J]. 时珍国医国药,2021,32(9):2123-2126.
- [11] 王丹,郑涌泉,赵良才,等. 核磁共振氢谱检测糖尿病不同发病阶段额叶和枕叶的代谢变化[J]. 温州医科大学学报,2017,47(2):90-95.
- [12] 刘晓节,郑兴宇,李震宇,等. 慢性温和不可预知应激抑郁模型大鼠脑组织¹H-NMR代谢组学研究[J]. 药物评价研究,2019,42(4):612-621.
- [13] 张天舒,阮志,刘霞,等. MCAO大鼠脑缺血再灌注损伤机制的核磁共振代谢组学研究[J]. 中国药科大学学报,2016,47(2):188-198.
- [14] 邵晓妮,黑亚南,孙英凯,等. 高尿酸血症认知功能障碍模型大鼠皮层和海马的代谢组学研究[J]. 中国药理学通报,2021,37(2):196-202.
- [15] 倪志涛,季慧,高红昌,等. 基于核磁共振代谢组学分析糖尿病大鼠脑区特异性代谢变化[J]. 温州医科大学学报,2020,50(05):364-370,376.
- [16] 张萍,李缘缘,邵岩飞,等. 代谢综合征痰证与湿证患者的血清代谢组学比较研究[J]. 中华中医药杂志,2021,36(3):1627-1632.
- [17] YUAN Z Y,LI J,ZHOU X J,et al. HS-GC-IMS-Based metabolomics study of Baihe Jizihuang Tang in a rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. J Chromatogr B, 2020, 1148(1):122.
- [18] 马博乙,张静,吴玉婷,等. 氟西汀对抑郁症模型小鼠Treg细胞的影响[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(24):2956-2959.
- [19] 朱勇,王琴,卢军,等. 氟西汀对癫痫合并抑郁大鼠海马GFAP/NeuN表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(1):140-144.
- [20] 蒋怀周,鲍远程. 代谢组学应用于中医药研究的思考[J]. 中医药学报,2010,38(4):63-67.
- [21] 王斯婷,李晓娜,王皎,等. 代谢组学及其分析技术[J]. 药物分析杂志,2010,30(9):1792-1799.
- [22] YUAN Z Y,LI Z Y,ZHAO H Q,et al. Effects of different drying methods on the chemical constituents of Lilium lancifolium Thunb based on UHPLC-MS analysis and antidepressant activity of the main chemical component regaloside A[J]. Journal of Separation Science,2021,44(5):992-1004.
- [23] 张一帆,王永志,李丽. 核磁共振波谱技术应用于抑郁症治疗评价的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(19):1648-1651.
- [24] 袁静,闫晨静,周茜,等. 牛磺酸对抑郁症模型小鼠的预防性干预作用[J]. 食品科学,2020,41(3):138-143.

(收稿日期:2023-11-23)

[编辑:刘珍,徐霜俐]