

抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展

高贵元¹ 黄捷¹ 刘丹¹ 张芳¹ 张超群¹ 张国利¹ 陈丽华¹ 邵迎新²

1.湖北省黄冈市中医医院药学部,湖北黄冈 438000;2.湖北省黄冈市中医医院内分泌科,湖北黄冈 438000

[摘要] 抑郁症是一种由多种因素引起的情感障碍性疾病,随着生活节奏的不断加快,人们在生活和工作中所面对的竞争压力日益增加,抑郁症的发病率也呈逐年上升的趋势,因而对抑郁症发病机制的深入研究以及对抗抑郁新药的研发日趋重要,本文将对抑郁症的发病机制及针对各种发病机制的抗抑郁药物的研究作一综述。

[关键词] 抑郁症;情感障碍;发病机制;抗抑郁药物

[中图分类号] R971.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2021)01(a)-0052-05

The pathogenesis of depression and the research progress of antidepressants

GAO Guiyuan¹ HUANG Jie¹ LIU Dan¹ ZHANG Fang¹ ZHANG Chaoqun¹ ZHANG Guoli¹ CHEN Lihua¹ SHAO Yingxin²

1.Department of Medicine, Huanggang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Province, Huanggang 438000, China; 2.Department of Endocrinology, Huanggang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Province, Huanggang 438000, China

[Abstract] Depression, a kind of affective disorder caused by many factors. As the pace of life continues to accelerate, the competitive pressures faced by people in life and work are increasing, and the incidence of depression is increasing year by year. Therefore, the in-depth study of the pathogenesis of depression and the development of new drugs against depression are becoming more and more important. This article will review the pathogenesis of depression and the study of antidepressants for various pathogenesis.

[Key words] Depression; Affective disorder; Pathogenesis; Antidepressants

抑郁症又称抑郁障碍,为临床中常见的与情感相关的精神类疾病,其代表性的临床表现为情绪不高、悲观厌世、认知和睡眠障碍,患者常常陷入忧郁、无法控制的自我沉思及对过去、现在和未来的消极思考中。抑郁症的病因病机较为复杂,涉及生物、生理及社会生活环境等,可单独发病也可与其他疾病同时发病。近年来研究发现,抑郁症患者往往具有较差的生理功能、较高的复发风险,甚至存在极高的自杀率。目前,临床上有很多抗抑郁症的药物,如三环及四环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、和选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂等,但临床一线治疗仅对 1/3 的患者显现出明显的改善作用,并且药物起效作用存在数周至数月的潜伏期。因此,需要进一步深入探索抑郁症发生的病因和潜在的作用机制。

[基金项目] 湖北省卫生健康委员会中医药科研项目(ZY2019M073);湖北省黄冈市科技计划项目(XQYF2018000037)。

[作者简介] 高贵元(1962.4-),男,副主任中药师;研究方向:中药学、医院药学、临床药学。

[通讯作者] 邵迎新(1967.12-),男,主任医师,硕士生导师;研究方向:中西医结合。

1 抑郁症的发病机制

1.1 抑郁症的发病与体内炎症反应发生的关系

20 世纪晚期, Maes 等^[1]发现重症抑郁症患者血浆中阳性急性期蛋白与阴性急性期蛋白比例出现明显失调,而这两种蛋白的异常表达常被看作是机体处于炎症状态的重要征兆,因而推测抑郁症的发生可能与机体的炎症反应密切相关。随后的研究发现,抑郁症患者体内常伴有肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的升高及抗炎因子的降低现象,而给予抗抑郁药物治疗后,患者体内炎症因子水平明显降低,抗炎因子水平明显升高,这一现象引起了研究者的广泛关注^[2-5]。为了阐明炎症因子导致抑郁产生的可能机制,人们进行了大量的研究,如 Koo 等^[6]研究发现当机体发生炎症反应时,核因子(NF)- κ B 会被激活,进而转位入核,通过一系列相关反应,进而促进相关蛋白的转录与表达,使焦虑及抑郁样行为的发生率增加。炎症因子与大脑 5-HT 系统密切相关,当炎症因子通过血脑屏障,进入下丘脑、海马和前额皮质等脑区后,可以明显加强这些区域中 5-HT 和多巴胺(DA)神经元的活性,进而使中枢神经系统内单胺类神经递质的再摄取

作用增强,于此同时炎症因子还可以降低与 5-HT 合成密切相关的色氨酸前体、C 反应蛋白、(CRP)的利用率,从而降低神经递质的浓度,最终引起抑郁的发生。此外炎症因子的过度表达会增加下丘脑调控激素的分泌,进而引起下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的过度激活,加重大鼠的抑郁样行为,由此看出炎症反应可能是抑郁症发生的一种重要机制。

1.2 抑郁症的发病与单胺类神经递质及其受体的关系

单胺类假说是在 20 世纪被提出的,它的提出为抑郁症的治疗带来了革命性的进展。多数临床实验显示单胺类神经递质如 5-HT 和 DA 浓度的降低是诱导抑郁症发生的主要原因之一。为了进一步阐明单胺类神经递质下降的作用机制,随后发现,抑郁症患者血清中吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)的活性明显升高,色氨酸分解速率加快,从而抑制了色氨酸向 5-HT 途径的代谢,降低了突触间隙神经递质 5-HT 的浓度,由此加速了抑郁的发生。此外,有研究显示,抑郁症患者多巴胺转运蛋白(DAT)浓度明显高于普通人,而体内高浓度的 DAT 能使突触末梢 DA 的回收率上升,进而表现为突触间隙 DA 的水平降低,最终诱发体内抑郁症的产生^[7-8]。

随着人类对抑郁症病因病机深入的探索,人们发现,抗抑郁药物可以较快地升高突触间隙神经递质的浓度,但疗效出现的比较缓慢,于是受体假说被提出。研究者发现抑郁症患者脑中突触后膜 5-HT 敏感性和 5-HT 受体数量明显降低^[9-10],并且相关研究结果提示临床上存在少量抗抑郁药物可以通过改变肾上腺素受体和 5-HT 受体敏感性^[11-12],提高 5-HT 或去甲肾上腺素(NE)的含量,使抑郁症状得到改善。近期研究表明特异性的阻断突触前膜 $\beta 2$ 受体,能使体内对 NE 和 5-HT 的负反馈调节能力降低,从而使突触间隙 NE 和 5-HT 的含量增加,产生抗抑郁的效果。因此,神经递质或受体的失调,均可能导致抑郁症的发生。

1.3 抑郁症的发生发展与 HPA 的关系

HPA 是一种可以维持内稳态和应激反应应答并具有重要调节功能的内分泌轴,它控制着多种调节肽及激素的分泌,并在抑郁症的发生发展中占有独特的地位。临床发现患有抑郁症的患者常出现 HPA 功能的亢进,主要表现为体内激素[如促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和糖皮质激素(GC)]水平含量升高。因此研究者们对 HPA 及其分泌的激素进行了深入的研究,Binder 等^[13]发现,长期在大鼠体内予以 GC 后能明显观察到大鼠表现出抑郁样行为,相关组织的免疫组化结果也表现出长期体内予以 GC 大鼠下丘脑室旁核小细胞区 CRH 阳性神经元、垂体前叶促肾上腺皮质激素(ACTH)阳性神经元数目和正中隆起 CRH 阳

性神经纤维均明显减少;而当大鼠体内 GC 受体被敲除后,可以导致小鼠 HPA 活动增强,并最终引起抑郁样行为的发生。HPA 功能异常活跃,还可以使体内分泌过量的皮质醇,而过量的皮质醇则会引起体内海马神经元的损伤,损伤的海马不能够较好地抑制 HPA 功能的异常活跃,因此形成一个恶性循环,最终诱发抑郁症,致使相关认知功能的降低。

1.4 神经营养因子(NTF)在抑郁症发病中的作用

NTF 在外周、中枢神经系统的发生发展和功能维持中起到了有非常重要的作用,它能为神经元及中枢神经系统中与调节情绪行为相关的关键脑区提供营养支持。近年来研究者发现,抑郁症的发生发展及抗抑郁药物的治疗过程均涉及到了 NTF 的变化,因此 Duman 等^[14]提出了 NTF 学说,该学说认为抑郁症发生发展的一个重要生理病理基础主要是神经可塑性的损伤,而一些药物能够缓解抑郁行为的可能机制是通过改变相关信号传导通路进而调节神经可塑性及细胞结构实现的。脑源性神经营养因子(BDNF)作为一种最为常见的 NTF,在改变突触可塑性、增加突触间联系中发挥了重要的生理作用。并且已有研究显示^[15-19]抑郁症患者海马及前额皮质中 BDNF 的含量显著降低,而予以相关治疗抑郁行为的药物干预后,患者海马及前额皮质中 BDNF 水平明显回升。随后研究发现,在抑郁症的发病及抗抑郁药物的治疗过程中发挥重要作用的并非只有 BDNF,而是 BDNF 与其受体结合引发的一系列级联反应,如 BDNF 可以通过与酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 结合,激活细胞内磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酶 C(PLC)等信号通路,进而发挥多种生理学作用,如调节突触可塑性、升高某些单胺类神经递质受体的表达、促进神经元的修复及再生等^[20-21]。

1.5 多因素综合作用

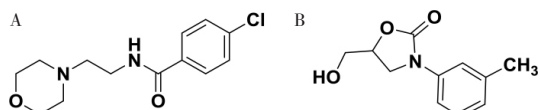
多数抑郁症患者血清检测结果统计分析显示,单胺类神经递质含量水平的降低,而且细胞因子、NTF 表达水平也出现相应变化,由此得出抑郁症可能是由于单胺类神经递质及其受体、HPA 功能失调、NTF 和细胞反应等多种原因相互作用、相互影响的结果。

2 抗抑郁药物的研究进展

近年来对抑郁症发病机制和特异性药物治疗靶点的研究取得了飞速的进展,围绕以上发病机制,抗抑郁药物大致可分为以下几类:单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、三环和四环类抗抑郁药(TCAs)、选择性的 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)、5-HT 与 NE 再摄取抑制剂(SNaRIs)、抗抑郁中药等。

2.1 MAOI

MAOI 是人们研究的最早的治疗抑郁行为的药物,包括非选择性 MAOI 和 A 型 MAOI,前者主要影响单胺氧化酶(MAO),抑制其活性,进而升高神经系统内单胺类神经递质的含量,达到治疗抑郁行为的效果。主要代表药物有苯乙肼、异卡波肼和反苯环丙胺,但因其具有严重的毒副作用,在临床上已经较少使用。A 型 MAOI 则可以选择性的抑制 MAO-A,并且其抑制作用是可逆性的,因而毒副作用较小、不良反应低,在临床上被广泛应用,代表药物主要有吗氯贝胺、托洛沙酮等。但是这类药物与其他药物合用时,会发生相互反应,因此用药时需谨慎,并且最新研究报道称吗氯贝胺的过量使用会引起明显的 5-HT 毒性^[22]。MAOI 代表药物分子结构式见图 1。

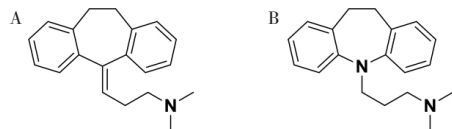


A: 吗氯贝胺 B: 托洛沙酮。MAOI: 单胺氧化酶抑制剂

图 1 MAOI 代表药物分子结构式

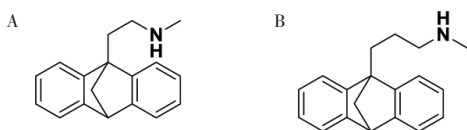
2.2 TCAs

TCAs 又称第一代单胺再摄取抑制剂,不但能抑制突触前膜神经递质的再摄取作用,而且还具有抗胆碱作用,对多种抑郁症的治疗均具有较好的效果,并且比 MAOI 类药物效果更为显著,主要代表药物有阿米替林、普罗替林、多塞平等。TCAs 代表药物分子结构式。见图 2。四环类抗抑郁药物主要是通过选择性阻断突触前膜肾上腺 α_2 受体,升高突触间隙 NE 的浓度,影响突触前膜对单胺类神经递质的再摄取,并且能够阻断脑内 5-HT 受体,解除精神迟滞,从而达到抗抑郁的效果,代表药物有马普替林等。四环类抗抑郁代表药物分子结构式。见图 3。但是这两种药物都存在着较大的副作用,如口渴、大便干结、血压升高等,过量还可能致死。



A: 阿米替林 B: 丙咪嗪。TCAs: 三环和四环类抗抑郁药

图 2 TCAs 代表药物分子结构式

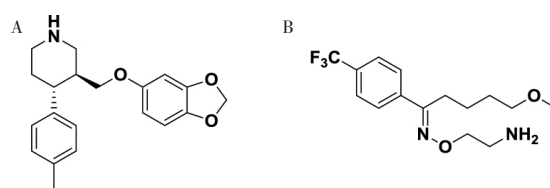


A: 麦普替林 B: 马普替林

图 3 四环类抗抑郁代表药物分子结构式

2.3 SSRI

SSRIs 起始于 20 世纪 80 年代,它的作用机制主要是特异性地作用于 5-HT 转运体,抑制 5-HT 的重摄取,进而升高突触间隙中 5-HT 的含量,提高 5-HT 的功能。SSRIs 克服了 MAOI 和 TCAs 的缺点,具有抗抑郁谱广、适用性强、生物利用度高等特点,尤其是在用药安全性方面取得了巨大的进步。患者不慎用药过量,也不会引起严重的后果,特别是对有服药自杀倾向的抑郁症患者具有特殊的意义,并已成为一线抗抑郁药物。主要代表药物有氟西汀(Fluoxetine)、帕罗西汀(Paroxetine)、氟伏沙明(Fluvoxamine)、舍曲林(Sertraline)及西酞普兰(Citalopram)5 种。SSRIs 仍然存在着明显的不良反应,如孕妇使用不当,可能对胎儿引起不良影响。SSRIs 代表药物分子结构式见图 4。

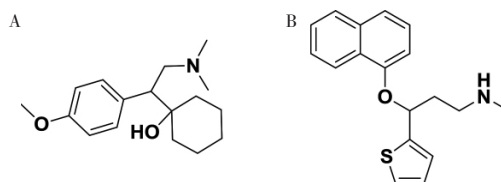


A: 帕罗西汀 B: 氟伏沙明。SSRIs: 选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂

图 4 SSRI 代表药物分子结构式

2.4 SNaRI

SNaRIs 是以特异性地作用于 5-HT 和 NE 的双重作用机理为特征,其发挥治疗抑郁行为作用主要是通过改变 5-HT 和 NE 两种神经递质的再摄取功能实现的。临床前研究表明,瑞波西汀联合舍曲林共同用药比单用瑞波西汀或舍曲林的起效更快,文拉法辛作为第 1 个上市的 SNaRIs,与 SSRIs 比较,其疗效和起效速度都明显提高。此类药物对各种类型的抑郁患者均具有较好的治疗效果,并且具有剂量依从性,而该药物对受体部位亲和力较差的特点,也极大的提高了药物的安全性和耐受性。SNaRIs 代表药物分子结构式见图 5。



A: 文拉法辛 B: 度洛西汀。SNaRIs: 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂

图 5 SNaRI 代表药物分子结构式

2.5 抗抑郁中药

随着抗抑郁西药不良反应的不断显现以及对传

统中药的深入研究,人们开始从天然产物中寻找治疗抑郁症的活性成分。已有研究发现槲皮素、芒果苷元等贯叶连翘提取物,可能通过调节免疫功能紊乱,降低氧化应激水平,抑制 MAOI 以及单胺类神经递质的重摄取而发挥抗抑郁作用^[23-25]。戈宏焱等^[26]发现柴胡提取物柴胡皂苷 A 可以显著提高抑郁症患者单胺类神经递质的水平,减少由此造成的神经细胞损伤,从而达到治疗抑郁症的目的。另有研究发现,人参皂苷可以提高抑郁症大鼠强迫游泳的不动时间,提示人参皂苷具有较明显的抗抑郁效果^[27]。圣约翰草的提取物路优泰,可以较好地治疗轻、中度抑郁症,同时能改善失眠与焦虑,与 SSRI 效果相当,并且具有较少的副作用。因此抗抑郁中药在发挥较好的抗抑郁作用的同时,又具有较少的副作用,是未来抗抑郁新药研发的重要选择途径之一。

2.6 其他种类抗抑郁药物

除以上几类抗抑郁药物之外,非甾体抗炎药可能通过抑制 RhoA 活性促进神经元轴突的生长,发挥抗抑郁作用,或者选择性的抑制环氧合酶 2(COX-2)的活性减轻炎症反应,缓解大鼠的抑郁样行为,此外以神经可塑性为切入点开发的一大批新药也逐渐得到了人们的关注,如 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂美金刚、氯胺酮以及调节 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)家族的小分子药物等,抗精神疾病类的药物也常作为辅助治疗药物用于抑郁症及焦虑症的治疗,此类药物不仅可以治疗抑郁症,而且可以明显减轻患者的精神病症状,一举两得,常用的药物有奥氮平、舒必利和硫利达嗪。

3 结语

抑郁症是一种发病机制复杂多样的精神系统疾病,其典型的特征是高发病率、死亡率及致残率,严重威胁着人类的身心健康。近年来虽然人们从多方面揭示了抑郁症潜在的发生发展机制,但仍然没有一个统一的标准,并且针对各种发病机制的已上市抗抑郁药物各具优缺点。因此,炎症反应、单胺类神经递质及其受体、HPA 功能失调和 NTF 等构成的强大的生物信息网络的交互作用将是解释抑郁症发生发展及抗抑郁新药研发的新趋势。

[参考文献]

- [1] Maes M, Vandoelaeghe E, Ranaivosoa R, *et al.* Increased serum interleukin-1-receptor-antagonist concentrations in major depression [J]. *J Affect Disorders*, 1995, 36(1/2): 29-36.
- [2] Catena-Dell'osso M, Bellantuono C, Consoli G, *et al.* Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(2): 245-255.
- [3] Kim JW, Szigethy EM, Melhem NM, *et al.* Inflammatory

markers and the pathogenesis of pediatric depression and suicide: a systematic review of the literature [J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75(11): 1242-1253.

- [4] Juengst SB, Kumar RG, Failla MD, *et al.* Acute inflammatory biomarker profiles predict depression risk following moderate to severe traumatic brain injury [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2015, 30(3): 207-218.
- [5] Tsao CW, Lin YS, Chen CC, *et al.* Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2006, 30(5): 899-905.
- [6] Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, *et al.* Nuclear factor- κ B is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior [J]. *P Natl A Sci India A*, 2010, 107(6): 2669-2674.
- [7] Han Y, Khodr CE, Sapru MK, *et al.* A microRNA embedded AAV alpha-synuclein gene silencing vector for dopaminergic neurons [J]. *Brain Res*, 2011, 1386(8): 15-24.
- [8] Zaaijer ER, Van Dijk L, De Bruin K, *et al.* Effect of extended-release naltrexone on striatal dopamine transporter availability, depression and anhedonia in heroin-dependent patients [J]. *Psychopharmacology*, 2015, 232(14): 2597-2607.
- [9] Morrisette DA, Stahl SM. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder [J]. *CNS Spectrums*, 2014, 19(S1): 54-68.
- [10] Samuels BA, Mendez-David I, Faye C, *et al.* Serotonin 1A and serotonin 4 receptors: essential mediators of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants [J]. *T Neuroscientist*, 2016, 22(1): 26-45.
- [11] Neumeister A. Tryptophan depletion, serotonin, and depression: where do we stand? [J]. *Psychopharmacology Bulletin*, 2002, 37(4): 99-115.
- [12] Dhir A, Sarvaiya J. The efficacy of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder [J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(12): 1349-1363.
- [13] Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, *et al.* Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment [J]. *Na Genet*, 2004, 36(12): 1319-1325.
- [14] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [J]. *Biol Psychiat*, 2006, 59(12): 1116-1127.
- [15] Taliaz D, Stall N, Dar D, *et al.* Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis [J]. *Mol Psychiat*, 2010, 15(1): 80-92.
- [16] Lee BH, Kim H, Park SH, *et al.* Decreased plasma BDNF level in depressive patients [J]. *J Affect Disorders*, 2007, 101(1): 239-244.

(下转第 70 页)

- [3] 文秋芳.大学英语教学中通用英语与专用英语之争:问题与对策[J].外语与外语教学,2014(1):1-8.
- [4] 蔡基刚.从通用英语到学术英语——回归大学英语教学本位[J].外语与外语教学,2014(1):9-14.
- [5] 胡丽萍.中医高等院校公共英语、医学英语及双语教学衔接问题探讨[J].中医药导报,2016,22(22):123-125.
- [6] 王曦,赵霞.中医英语的定义、定位以及教学目标探讨[J].中国医药导报,2019,16(34):81-84.
- [7] 熊淋霄,李怡然,陈秋云.ESP 视角下中医药院校学生英语词汇水平的调查与分析——以北京中医药大学为例[J].中医教育,2020,39(1):27-31.
- [8] 李萍凤.ESP 理论视角下的高等中医院校医学英语教学改革探索[J].中医药管理杂志,2014,22(11):1816-1818.
- [9] 谭晓风.中医院校学术英语课程的构建研究[J].中医药导报,2017,23(14):131-133.
- [10] 孔冉冉,李成华.中医院校学术英语教学初探[J].吉林省教育学院学报,2015,31(9):42-44.
- [11] 赵文晓,周义斌.中医药国际化背景下中医英语课程教学现状及改革策略研究[J].教育现代化,2019(59):45-46.
- [12] 阮先凤,黎金娥.中医院校英语专业教学改革中“英语+中医”模式的有效整合[J].湖北中医药大学学报,2013,15(4):76-77.
- [13] 蔡基刚.误解与偏见:阻碍我国大学 ESP 教学发展的关键[J].外语教学,2013,34(1):56-60.
- [14] Met M. Content-based Instruction: Defining Terms, Making Decisions [R/OL]. NFLC Reports. Washington, D.C.: The National Foreign Language Center, 1999.
- [15] Heo Y. Content-based instruction [J]. TESL Working Paper Series, 2006(2):25-32.
- [16] 徐永红.文化传播视域下中医药院校以学科内容为依托的大学英语教学改革[J].中医药管理杂志 2017,25(20):35-37.
- [17] 高恋丽,许伟明,林亭秀,等.中医药博士生学术英语教学大纲设置要素的实证研究[J].中国医药导报,2020,17(8):52-55.
- [18] 杨春梅.PBL:研究生课程学习与科研训练整合的有效机制[J].学位与研究生教育,2014(7):28-33.
- [19] 韩金龙,秦秀白.体裁分析与体裁教学法[J].外语界,2000(1):11-18.
- [20] 高荣,李曙光.国内英语体裁教学法研究 20 年[J].南京晓庄学院学报,2018(3):108-112.
- [21] 叶青,吴青,张晓枚.基于体裁分析的中医药高校学术英语写作教学模式研究[J].中国中医药现代远程教育,2018,16(12):12-15.

(收稿日期:2020-04-07)

(上接第 55 页)

- [17] Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants [J]. J Psychiatric Res, 2008, 42(7):521-525.
- [18] Chen B, Dowlatshahi D, Macqueen GM, et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication [J]. Biol Psychiat, 2001, 50(4):260-265.
- [19] Nomoto H, Baba H, Satomura E, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in patients with major depression [J]. BMC Psychiat, 2015, 15(1):33.
- [20] Panja D, Bramham CR. BDNF mechanisms in late LTP formation: a synthesis and breakdown [J]. Neuropharmacology, 2014, 76:664-676.
- [21] Naumenko V, Kondaurova E, Bazovkina D, et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in genetically predisposed to behavioral disorders mouse strains [J]. Neur, 2012, 214(12):59-67.
- [22] Wu ML, Deng JF. Fatal serotonin toxicity caused by moclobemide and fluoxetine overdose [J]. Chang Gung Med J, 2011, 34(6):644-649.
- [23] Merzoug S, Toumi ML, Tahraoui A. Quercetin mitigates Adriamycin-induced anxiety- and depression-like behaviors, immune dysfunction, and brain oxidative stress in rats [J]. N-S Arch Pharmacol, 2014, 387(10):921-933.
- [24] Jangra A, Lukhi MM, Sulakhiya K, et al. Protective effect of mangiferin against lipopolysaccharide-induced depressive and anxiety-like behaviour in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 740:337-345.
- [25] Zeng Z, Li Q, Piao X, et al. Forsythia suspensa extract attenuates corticosterone-induced growth inhibition, oxidative injury, and immune depression in broilers [J]. Poultry Sci, 2014, 93(7):1774-1781.
- [26] 戈宏焱, 陈博, 许丹, 等. 柴胡皂苷 A 对抑郁模型大鼠脑中单胺类神经递质及其代谢产物含量的影响[J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(8):1535-1538.
- [27] 高世勇, 倪小虎, 于蕾, 等. 人参茎叶皂甙、人参根皂甙抗抑郁作用研究[J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2002, 18(2):135-136, 155.

(收稿日期:2020-04-14)