

参考文献:

[1] 谭宇卫, 郑玉姣, 王雅君, 等. 血脂异常及动脉粥样硬化中医研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(16): 3197-3200.

[2] 刘 静, 王 丽. 大黄素的研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(35): 3351-3354.

[3] 王通渤. 基于 JAK2/STAT3 通路研究制首乌有效成分大黄素抗动脉粥样硬化的作用机制[D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2017.

[4] Ross R. Atherosclerosis——an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.

[5] Steinberg D, Glass C K, Witztum J L. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2008, 118(6): 672-677.

[6] 梁洁玲, 王洋洋, 司艳辉, 等. MCP-1 水平与颈动脉粥样硬化程度的相关性研究[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(5): 475-476.

[7] Shao L, Zhang P, Zhang Y, *et al.* TLR3 and TLR4 as potential clinically biomarkers of cardiovascular risk in coronary artery disease (CAD) patients[J]. *Heart Vessels*, 2014, 29(5): 690-698.

[8] Clahsen T, Schaper F. Interleukin-6 acts in the fashion of a classicalchemokine on monocytic cells by inducing integrin

activation, cell adhesion, actin polymerization, chemotaxis, and transmigration [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84 (6): 1521-1529.

[9] 熊晓亮. 动脉粥样硬化的口服免疫耐受及细胞因子检测 [D]. 长春: 吉林大学, 2011.

[10] 朱晓刚, 王丽岳, 王丽江, 等. 缬沙坦改善小鼠动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(5): 2312-2319.

[11] Kosaka S, Takahashi S, Masamura K, *et al.* Evidence of macrophage foam cell formation by very low-density lipoprotein receptor; interferon- γ inhibition of very low-density lipoprotein receptor expression and foam cell formation in macrophages[J]. *Circulation*, 2001, 103(8): 1142-1147.

[12] 赖陈岑, 王和生, 赵建雄, 等. 制首乌提取物对兔动脉粥样硬化模型中 ABCA1 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 87-89.

[13] 冷传龙, 王和生, 王永萍, 等. 制首乌总游离蒽醌对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型肝脏、脂肪组织重量及血脂、血清 NO 的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1806-1807.

[14] 夏 丽, 王和生, 冷传龙, 等. 制首乌中大黄素对泡沫细胞 NF- κ B、TNF- α 及 IL-1 β 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 532-533.

补肾疏肝方对老年抑郁症大鼠血清炎症因子和海马神经递质的影响

揭会贤¹, 李 显¹, 杨振博¹, 姚建平^{1*}, 封银曼²
(1. 河南中医药大学基础医学院, 河南 郑州 450046; 2. 郑州卫生健康职业学院, 河南 荥阳 450100)

摘要: **目的** 观察补肾疏肝方对老年抑郁症模型大鼠血清炎症细胞因子和海马单胺类神经递质的影响, 探索衰老的机制及补肾疏肝方抗老年抑郁症的作用机理。 **方法** SD 雄性大鼠随机分为空白对照组、老年抑郁症模型组、补肾疏肝方组及盐酸氟西汀组, 共 4 组。4 组大鼠均自然喂养至 16 月龄。自 16 月龄始, 除空白对照组外, 其余 3 组大鼠采用轻度慢性不可预见性应激的方法复制抑郁症模型。补肾疏肝方组和盐酸氟西汀组分别灌胃补肾疏肝方药液 14.6 g/kg 和盐酸氟西汀药液 1.8 mg/kg。空白对照组和老年抑郁症模型组大鼠分别灌胃等容量生理盐水, 共 21 d。采用旷场实验进行大鼠行为学观察, 运用酶联免疫法检测各组大鼠血清炎症细胞因子 IL-1、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 水平, 高效液相电化学法检测各组大鼠海马单胺类神经递质 DA、NE 和 5-HT 水平。 **结果** 造模前各组大鼠旷场实验评分无显著差异 ($P>0.05$)。造模后, 与空白对照组比较, 老年抑郁症模型组大鼠水平得分和垂直得分均显著降低 ($P<0.01$); 血清 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均升高, IL-4、IL-10 水平均降低, 海马组织 NE、DA 和 5-HT 水平下降 ($P<0.01$)。与老年抑郁症模型组比较, 补肾疏肝方组和盐酸氟西汀组大鼠水平得分和垂直得分均升高 ($P<0.01$); 血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平均降低 ($P<0.01$), IL-4、IL-10 水平均升高 ($P<0.01$), 补肾疏肝方大鼠血清 IL-1 水平

收稿日期: 2020-06-01

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81273656); 河南省高等学校重点科研项目 (18A360003)

作者简介: 揭会贤 (1993—), 男, 硕士, 从事方剂配伍及中医药延缓衰老研究。Tel: 13949111679; E-mail: 1194279823@qq.com

* 通信作者: 姚建平 (1974—), 男, 博士, 教授, 从事方剂配伍及中医药延缓衰老研究。Tel: 15936298812; E-mail: yjp740719@163.com

网络出版日期: 2020-12-25

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20201225.1502.004.html>

降低 ($P<0.01$)，盐酸氟西汀组大鼠血清 IL-1 水平降低 ($P<0.05$)；海马组织 NE、DA 和 5-HT 的水平上升 ($P<0.01$)。**结论** 补肾疏肝方可通过调节血清炎症细胞因子和提高海马单胺类神经递质水平而发挥抗老年抑郁症的作用。

关键词：老年抑郁症；补肾疏肝方；炎症细胞因子；单胺类神经递质

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2021)12-3467-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2021.12.040

老年抑郁症是一种好发于老年人的常见精神心理疾病，临床常见表现为精神病性症状、认知功能损害、躯体不适、睡眠障碍，甚至诱发自杀行为^[1]。目前，我国已步入老龄化社会，2020 年抑郁症发病率将达 7.3%^[2]，该病也将成为威胁老年人健康的巨大隐患之一^[3]。老年抑郁症的病因病机尚未完全明确，而其又常被误认为人体自然衰老过程，所以多数患者没有得到系统合理治疗^[4]。现代医学研究表明，抑郁症的发病与脑内单胺类神经递质和炎症细胞因子有密切关系。单胺类神经递质又称生物胺类神经递质，其浓度降低或功能下降可导致情绪抑郁、行为绝望、精神不振等，而调节脑内单胺类神经递质浓度能有效缓解症状^[5]，从而达到改善抑郁症的作用^[6]。同时有研究发现，细胞因子的变化在抑郁症患者的发病中亦起到重要作用^[7]。

中医认为，肾虚是导致衰老的重要原因之一，肝气郁结是抑郁症发病重要机理。因此，本实验研究结合“肾虚致衰”“肝郁致郁”的中医理论和现代医学关于单胺类神经递质及炎症因子在抑郁症发病中的作用，以自然衰老结合慢性不可预见性应激的方法复制自然衰老抑郁症大鼠模型，从行为学、海马单胺类神经递质及血清炎症细胞因子等方面观察补肾疏肝方的作用，进一步探索该方治疗老年抑郁症的作用机理，并为其临床应用提供理论依据。

1 材料

1.1 药物与试剂 补肾疏肝方组成为熟地 24 g、山茱萸 12 g、鹿角胶 12 g、枸杞子 12 g、川牛膝 9 g、山药 12 g、菟丝子 12 g、龟板胶 12 g、柴胡 6 g、陈皮 6 g、川芎 4.5 g、白芍 4.5 g、炙甘草 1.5 g 香附 4.5 g、枳壳 4.5 g，中药（饮片）一次性购于河南省东升药材公司；盐酸氟西汀（常州四药制药有限公司，批号 H19980139）。大鼠 IL-1 ELISA 试剂盒（批号 E20171112A），大鼠 IL-4 ELISA 试剂盒（批号 E2017105A），大鼠 IL-6 ELISA 试剂盒（批号 E20171109A），大鼠 IL-8 ELISA 试剂盒（批号 E20171030A），大鼠 IL-10 ELISA 试剂盒（批号 E20171102A），大鼠 TNF- α ELISA 试剂盒（批号 E20171102A），均购于苏州卡尔文生物科技有限公司；5-HT 对照品（美国 Sigma 公司，批号 BCBS5678V），DA 对照品（上海源叶生物科技有限公司，批号 S05J6G2），NE 对照品（上海阿拉丁生化科技有限公司，批号 E1725027）。

1.2 动物 雄性 SD 大鼠 52 只，清洁级，山东省实验动物中心提供，动物生产许可证号：SCXK（鲁）2014-0007。

1.3 仪器 酶标仪（美国 Thermo 公司）；敞箱装置（自制）；恒温箱（上海精宏实验设备有限公司）；低温离心机

（美国 Thermo 公司）；高效液相系统（美国 Thermo 公司）；电化学检测器（美国 Thermo 公司）；C₁₈ 色谱柱（美国 Agilent 公司）。

2 方法

2.1 动物分组及喂养 52 只 SD 雄性大鼠随机分为空白对照组、老年抑郁症模型组、补肾疏肝方组及盐酸氟西汀组，共 4 组，每组 13 只。普通饮食、饮水，温度 18~25℃，相对湿度 60%~70%，自然昼夜节律光照。

2.2 补肾疏肝方药液制备 中药饮片用蒸馏水常规煎煮，终质量浓度为含生药量 1 g/mL 药液，分装，于冰箱 4℃ 保存。

2.3 造模及干预 大鼠常规喂养至 16 月龄。自 16 月龄始，除空白对照组外，其余 3 组均采用轻度慢性不可预见性应激（CUMS）的方法进行造模，采取禁水（24 h）、禁食（24 h）、夹尾（1 min/次）、合并鼠笼、倾斜鼠笼 45°、潮湿垫料、昼夜颠倒等 7 种应激方法，每天随机选取一种应激方法，每种方法使用不超过 3 次；造模同时，补肾疏肝方组大鼠灌胃补肾疏肝方药液 14.6 g/kg，盐酸氟西汀组大鼠灌胃盐酸氟西汀药液 1.8 mg/kg，空白对照组和老年抑郁症模型组大鼠灌胃等容量生理盐水。共计 21 d。

2.4 组织取材 大鼠腹腔注射 8% 水合氯醛进行麻醉，腹主动脉取血，室温静置 10 min，3 000 r/min 离心 15 min，分离血清，置-80℃ 保存备用；分离海马组织，-80℃ 保存待用。

2.5 指标检测

2.5.1 大鼠旷场试验（open-field test, OFT）行为学评定 敞箱装置由不透明木质材料制成，底面 100 cm×100 cm，高约 60 cm，底面由不脱色笔等分为 25 个正方形，8:00~12:00 在安静独立房间进行测试。将大鼠放入正中央方格中，记录 5 min 穿越格数（4 只脚同时跨越计算为 1 格）与直立次数（两前肢离地或攀附墙壁算为 1 次），每穿越 1 格得 1 分，直立 1 次得 1 分，两项相加为 OFT 总得分。

2.5.2 ELISA 法检测 采用酶联免疫吸附法检测大鼠血清 IL-1、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 水平，操作均按试剂盒说明书完成。

2.5.3 高效液相电化学法检测大鼠海马组织 DA、NE 和 5-HT 水平 样品处理，取海马组织 100 mg，加入冰冷的 0.1 mol/L 高氯酸溶液 1 mL，冰浴匀浆 5 min；15 000 r/min 离心 15 min（4℃），取上清待测。色谱条件，C₁₈ 色谱柱，柱温 35℃；流动相的体积流量 0.8 mL/min；ECD（电化学）检测器采用玻碳电极，电压 350 mv，电流 10 mA；进

样量 15 μ L。

2.6 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理, 计量数据以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 补肾疏肝方对大鼠行为学的影响

3.1.1 补肾疏肝方对大鼠 OFT 水平得分的影响 结果表明 (表 1), 造模前, 各组大鼠水平得分无显著差异 ($P>0.05$)。造模后, 与空白对照组比较, 老年抑郁症模型组大鼠水平得分降低 ($P<0.01$); 与老年抑郁症模型组比较, 补肾疏肝方组和盐酸氟西汀组大鼠水平得分均升高 ($P<0.01$)。

表 1 造模前后各组大鼠 OFT 水平得分 ($\bar{x}\pm s, n=13$)

组别	造模前/分	造模后/分
空白对照组	33.23 $\pm$ 3.06	34.84 $\pm$ 1.95
老年抑郁症模型组	32.15 $\pm$ 2.30	12.85 $\pm$ 1.99 $\blacktriangle\blacktriangle$
补肾疏肝方组	32.61 $\pm$ 3.43	25.07 $\pm$ 2.56 **
盐酸氟西汀组	33.92 $\pm$ 2.60	26.07 $\pm$ 2.66 **

注: 与空白对照组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$; 与老年抑郁症模型组比较, $^{**} P<0.01$ 。

3.1.2 补肾疏肝方对大鼠 OFT 垂直得分的影响 结果表明 (表 2), 造模前, 各组大鼠水平得分无显著差异 ($P>$

表 3 各组大鼠血清 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 的水平 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	IL-1/(pg $\cdot$ mL $^{-1}$)	IL-6/(pg $\cdot$ mL $^{-1}$)	IL-8/(pg $\cdot$ mL $^{-1}$)	TNF- α /(pg $\cdot$ mL $^{-1}$)
空白对照组	33.11 $\pm$ 4.97	149.60 $\pm$ 9.94	228.85 $\pm$ 26.43	280.74 $\pm$ 9.87
老年抑郁症模型组	82.81 $\pm$ 4.00 $\blacktriangle\blacktriangle$	221.42 $\pm$ 11.58 $\blacktriangle\blacktriangle$	351.42 $\pm$ 17.28 $\blacktriangle\blacktriangle$	403.01 $\pm$ 29.77 $\blacktriangle\blacktriangle$
补肾疏肝方组	38.55 $\pm$ 3.37 **	164.69 $\pm$ 10.47 **	243.39 $\pm$ 27.18 **	300.20 $\pm$ 4.76 **
盐酸氟西汀组	76.62 $\pm$ 5.32 *	204.17 $\pm$ 8.47 **	318.33 $\pm$ 22.94 **	364.76 $\pm$ 12.75 **

注: 与空白对照组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$; 与老年抑郁症模型组比较, $^{*} P<0.05, ^{**} P<0.01$ 。

3.2.2 补肾疏肝方对大鼠血清抗炎症细胞因子 IL-4、IL-10 水平的影响 结果表明 (表 4), 与空白对照组比较, 老年抑郁症模型组大鼠血清 IL-4、IL-10 水平均降低 ($P<0.01$); 与老年抑郁症模型组比较, 补肾疏肝方组和盐酸氟西汀组大鼠血清 IL-4、IL-10 水平均升高 ($P<0.01$)。

3.3 补肾疏肝方对大鼠海马组织的影响 结果表明 (表 5), 与空白对照组比较, 老年抑郁症模型组大鼠海马组织 NE、DA 和 5-HT 的水平下降 ($P<0.01$); 与老年抑郁症模型组比较, 补肾疏肝方组和盐酸氟西汀组大鼠海马组织

表 5 各组大鼠海马 NE、DA 和 5-HT 的水平 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	NE/(ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	DA/(ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	5-HT/(ng $\cdot$ mL $^{-1}$)
空白对照组	5.74 $\pm$ 0.45	12.19 $\pm$ 0.61	5.17 $\pm$ 0.41
老年抑郁症模型组	1.85 $\pm$ 0.33 $\blacktriangle\blacktriangle$	1.09 $\pm$ 0.43 $\blacktriangle\blacktriangle$	2.13 $\pm$ 0.23 $\blacktriangle\blacktriangle$
补肾疏肝方组	4.80 $\pm$ 0.22 **	10.54 $\pm$ 0.43 **	4.33 $\pm$ 0.53 **
盐酸氟西汀组	2.89 $\pm$ 0.39 **	2.44 $\pm$ 0.30 **	4.19 $\pm$ 0.34 **

注: 与空白对照组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$; 与老年抑郁症模型组比较, $^{**} P<0.01$ 。

4 讨论

肾虚肝郁是老年抑郁症的基本病机, 肾虚是致郁之本, 肝郁是郁证之标。左归丸与柴胡疏肝散皆源于《景岳全书》, 两者合方组成补肾疏肝方既可补肾精之亏, 又可疏

肝气之郁。中医的脑髓可与现代医学的脑内神经元相联系, 其细胞萎缩和凋亡造成髓海不足^[8]。基于中医整体观念与现代生物学基础紧密结合提出的“肾脑系统”为临床治疗相关疾病提供新思路^[9-10]。研究表明, 从肾论治并配伍疏

表 2 造模前后各组大鼠 OFT 垂直得分 ($\bar{x}\pm s, n=13$)

组别	造模前/分	造模后/分
空白对照组	12.15 $\pm$ 2.03	12.23 $\pm$ 2.35
老年抑郁症模型组	12.07 $\pm$ 1.50	3.23 $\pm$ 0.93 $\blacktriangle\blacktriangle$
补肾疏肝方组	11.61 $\pm$ 2.02	7.69 $\pm$ 1.03 **
盐酸氟西汀组	11.92 $\pm$ 1.71	7.53 $\pm$ 1.13 **

注: 与空白对照组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$; 与老年抑郁症模型组比较, $^{**} P<0.01$ 。

3.2 补肾疏肝方对大鼠血清炎症细胞因子的影响

3.2.1 补肾疏肝方对大鼠血清促炎性细胞因子 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平的影响 结果表明 (表 3), 与空白对照组比较, 老年抑郁症模型组大鼠血清 L-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平均升高 ($P<0.01$); 与老年抑郁症模型组比较, 补肾疏肝方组和盐酸氟西汀组大鼠血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平均降低 ($P<0.01$), 补肾疏肝方组大鼠血清 IL-1 水平降低 ($P<0.01$), 盐酸氟西汀组大鼠血清 IL-1 水平降低 ($P<0.05$)。

表 4 各组大鼠血清 IL-4 和 IL-10 的水平 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	IL-4/(pg $\cdot$ mL $^{-1}$)	IL-10/(pg $\cdot$ mL $^{-1}$)
空白对照组	132.74 $\pm$ 6.81	81.96 $\pm$ 3.67
老年抑郁症模型组	75.90 $\pm$ 4.33 $\blacktriangle\blacktriangle$	58.71 $\pm$ 2.23 $\blacktriangle\blacktriangle$
补肾疏肝方组	119.90 $\pm$ 8.96 **	76.03 $\pm$ 1.40 **
盐酸氟西汀组	90.78 $\pm$ 6.60 **	62.22 $\pm$ 1.87 **

注: 与空白对照组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$; 与老年抑郁症模型组比较, $^{**} P<0.01$ 。

NE、DA 和 5-HT 的水平上升 ($P<0.01$)。

肝等疗法能大大提高老年抑郁症的疗效^[11]。如用补肾活血汤配合中医情志疗法有助于改善患者的抑郁症状以提高临床疗效^[12]。王越等^[13]运用补肾通阳法治疗老年抑郁症获得与西药同样疗效。因此,采用补肾疏肝方治疗老年抑郁症有着坚实的理论基础和丰富的实践经验。

现代医学有关抑郁症的学说较多,如“抑郁症的细胞因子”假说^[14]。该假说认为抑郁症与被过度激活的免疫系统紧密联系,当免疫炎症反应被过度激活时,将通过促炎性细胞因子介导致使神经递质紊乱以及传导环路失调,从而影响大脑功能,导致神经内分泌发生变化,进而产生抑郁相关行为^[15-17]。有研究表明,炎症与抑郁症二者关系密切且存在内在相互促进与影响^[18],炎症细胞因子与抑郁症状关系密切^[19]。炎症细胞因子包括促炎性细胞因子与抗炎性细胞因子,促炎性细胞因子包括 IL-1、IL-6、IL-8 及 TNF- α 等,促炎性细胞因子是激活免疫以及产生炎症反应的关键细胞因子,通过在局部或远端刺激免疫细胞发动细胞攻击,致使抑郁症的发生^[20];抗炎性细胞因子包括 IL-4、IL-10 等,其作用主要是抑制或停止炎症反应,保护细胞受到伤害,使抑郁症患者从病态中康复^[21]。各种应激反应均会激活免疫系统^[22]。本研究是通过 21 天 CUMS 刺激制备老年抑郁大鼠模型,经过 21 d 刺激后,各造模组大鼠 OFT 水平和垂直得分均降低,同时模型组血清中促炎性细胞因子升高,抗炎性细胞因子降低,也进一步说明了慢性应激激活了老年抑郁大鼠的免疫炎症反应。而补肾疏肝方可降低老年抑郁症模型大鼠血清促炎性细胞因子 IL-1、IL-6、IL-8 及 TNF- α 等的水平,升高抗炎性细胞因子 IL-4、IL-10 的水平。临床研究中抑郁症患者血清中的 IL-1、TNF- α 等细胞因子水平呈高于普通人群的趋势^[23-24]。因此,细胞因子在抑郁症发病中具有重要参考意义。本实验结果也进一步说明补肾疏肝方改善老年抑郁症可能与调节机体免疫功能,进而促进促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子的动态平衡有关系。

单胺类递质在抑郁症发病的过程中存在明显的异常^[25]。单胺类递质假说认为中枢神经递质的表达以及受体功能的紊乱降低与抑郁症的发生密切相关^[26]。海马是重要的脑分区之一,韩兴军等^[27]指出抑郁症大鼠海马和尾壳核区中 5-HT、DA 等水平存在明显降低的情况。谷正松等^[28]发现抑郁症患者脑内的 5-HT、NE 等单胺类神经通路功能存在降低情况,与抑郁症的发生有密切的关系,因而提高其脑内相关单胺类递质的水平即可改善抑郁症。海马中枢神经中的 5-HT、NE、DA 等水平失衡与抑郁症的产生密切相关^[29]。海马结构位于颞叶内侧面的基底部,属于大脑的边缘系统,含有大量单胺类神经递质,能通过组合感受信息、解释环境信息及支配行为以及神经内分泌反馈等对应激反应作出敏锐的回应^[30]。目前大量的研究也已经证实,抑郁症患者海马普遍出现损害,表现为体积缩小、功能损伤和神经细胞凋亡增加等^[31-34]。通过应用高效液相色谱技术及核磁共振技术都能佐证抑郁症患者海马出现损害的情

况^[35]。本次实验中补肾疏肝方组大鼠在用药后与模型组相比较其海马中单胺类递质 NE、DA 和 5-HT 的水平提高,说明补肾疏肝方能在一定程度上调节单胺类神经递质的分泌和水平。

综上所述,补肾疏肝方具有降低老年抑郁症大鼠血清促炎性因子水平,提高血清抗炎性细胞因子和海马单胺类神经递质水平从而达到抗抑郁作用。此次实验为进一步研究补肾疏肝方的抗老年抑郁症作用和机制奠定基础,为补肾疏肝方应用于临床治疗老年抑郁症提供了理论依据。

参考文献:

[1] 方玲娟. 老年抑郁症患者临床特征及治疗状况分析[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(10): 1143-1145.

[2] Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, *et al.* Animal models of major depression and their clinical implications [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 293-310.

[3] Byers A L, Yaffe K, Covinsky K E, *et al.* High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults; the national comorbidity survey replication[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(5): 489-496.

[4] Dafsari F S, Jessen F. Late life depression-diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2018, 86(4): 242-255.

[5] Joca S R, Moreira F A, Wegener G. Atypical Neurotransmitters and the Neurobiology of Depression[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14(8): 1001-1011.

[6] 赵 俊, 田会玲, 宋洪涛, 等. 电针对慢性不可预见性温和应激抑郁模型大鼠血清炎症因子及单胺类物质的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(12): 62-67.

[7] Li K W, Yan L, Zhang Y P, *et al.* Seahorse treatment improves depression-like behavior in mice exposed to CUMS through reducing inflammation/oxidants and restoring neurotransmitter and neurotrophin function [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250: 112487.

[8] 李 林, 魏海峰, 张 兰, 等. 中医“肾生髓, 脑为髓海”现代生物学基础探讨[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(17): 1397-1400.

[9] 周 玲, 王 平, 彭 圆. 中医“肾脑系统”的构建及其现代生物学基础 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 422-425.

[10] 崔远武, 张连城, 李 强, 等. 中医“肾脑系统”的初步构建[J]. 天津中医药, 2015, 32(3): 142-145.

[11] 刘 佳, 岳利峰, 赵振海, 等. 从肾论治老年抑郁症的理论探讨[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4333-4335.

[12] 阙文兵. 补肾活血汤联合中医情志疗法治疗老年肾虚肝郁型抑郁症的临床疗效分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(6): 719-720.

[13] 王 越, 成媛媛, 刘彩兴. 补肾通阳为主治疗老年期抑郁症临床观察[J]. 中国处方药, 2017, 15(7): 113-114.

[14] Dantzer R, Wollman E, Vitkovic L, *et al.* Cytokines and depression: fortuitous or causative association? [J]. *Mol*

Psychiatry, 1999, 4(4): 328-332.

[15] Dantzer R, Wollman E E, Vitkovic L, *et al.* Cytokines, stress, and depression. Conclusions and perspectives[J]. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 461: 317-329.

[16] Furtado M, Katzman M A. Examining the role of neuroinflammation in major depression [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 229(1-2): 27-36.

[17] Kim Y K, Na K S, Myint A M, *et al.* The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 277-284.

[18] Phillips C, Fahimi A. Immune and neuroprotective effects of physical activity on the brain in depression[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 498.

[19] Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier K P, *et al.* Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C-reactive protein in patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 49: 206-215.

[20] 林文娟, 王东林, 潘玉芹. 抑郁症的心理神经免疫学研究: 细胞因子的作用[J]. 心理科学进展, 2008, 16(3): 404-410.

[21] 邓 朔, 张鸿燕. 抑郁症发病机制的神经免疫相关靶点研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(3): 280-3.

[22] 呼日乐巴根, 松 林, 乌兰其其格, 等. 肉苁五味丸对慢性应激性抑郁症大鼠学习记忆能力及海马 BDNF、TrkB 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3797-800.

[23] 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.

[24] 郭建雄, 陆小兵, 杨东英, 等. 老年抑郁症患者血清细胞因子水平的研究[J]. 广州医药, 2010, 41(4): 8-9.

[25] 高之涵, 金卫东. 抗抑郁药物与抑郁症 HPA 轴功能关系的研究进展[J]. 医药导报, 2017, 36(6): 659-664.

[26] Fakhoury M. Revisiting the serotonin hypothesis: implications for major depressive disorders [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 2778-2786.

[27] 韩兴军, 郑雅峰, 王 璇, 等. 灸神阙、针刺组穴对抑郁型大鼠不同脑区神经递质影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 154-158.

[28] 谷正松, 李建其. 5-HT 再摄取抑制/5-HT 受体亚型多重作用抗抑郁药物研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(11): 1481-1491.

[29] 王东辉, 潘彦舒, 郭洋洋, 等. 以脑内神经递质失衡为特征的抑郁症大鼠模型的改良研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(12): 3122-3125.

[30] Eliwa H, Belzung C, Surget A. Adult hippocampal neurogenesis: is it the alpha and omega of antidepressant action? [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 141(SI): 86-99.

[31] Sexton C E, Mackay C E, Ebmeier K P. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013, 21(2): 184-195.

[32] Zaremba D, Enneking V, Meinert S, *et al.* Effects of cumulative illness severity on hippocampal gray Matter volume in major depression: a voxel-based morphometry study [J]. *Psychol Med*, 2018, 48(14): 2391-2398.

[33] Treadway M T, Waskom M L, Dillon D G, *et al.* Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(3): 285-294.

[34] Jaworska N, MacMaster F P, Yang X R, *et al.* Influence of age of onset on limbic and paralimbic structures in depression [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 68(12): 812-820.

[35] Zaremba D, Enneking V, Meinert S, *et al.* Effects of cumulative illness severity on hippocampal gray Matter volume in major depression: a voxel-based morphometry study [J]. *Psychol Med*, 2018, 48(14): 2391-2398.