

## 双歧杆菌脂磷壁酸对深部白色念珠菌感染小鼠细胞免疫的影响\*

王频佳<sup>1</sup>, 王 娴<sup>2#</sup>, 谢成彬<sup>3△</sup>, 王 跃<sup>1</sup>

(1. 成都医学院临床微生物学教研室, 成都 610500; 2. 四川省成都市第三人民医院检验科 610031; 3. 四川省妇幼保健院检验科, 成都 610045)

**[摘要]** **目的** 观察双歧杆菌脂磷壁酸(BLTA)对深部白色念珠菌感染小鼠细胞免疫功能的影响。**方法** 通过尾静脉注射白色念珠菌建立免疫低下小鼠深部白色念珠菌感染模型,观察 BLTA 处理对小鼠胸腺指数、脾脏指数、脾淋巴细胞增殖活性、NK 细胞杀伤活性及血清细胞因子水平的影响。**结果** 免疫低下小鼠深部感染白色念珠菌后,小鼠胸腺指数、脾脏指数和脾脏淋巴细胞增殖活性轻度下降( $P>0.05$ ),NK 细胞杀伤活性明显下降( $P<0.05$ ),IL-2、IL-4 和 INF- $\gamma$  水平轻微升高( $P>0.05$ ),IL-10 水平明显升高( $P<0.05$ );BLTA 处理后,小鼠胸腺指数、脾脏指数、脾淋巴细胞增殖活性和 NK 细胞杀伤活性明显升高( $P<0.01$ ),血清 IL-2 和 INF- $\gamma$  水平明显升高( $P<0.05$ ),IL-4 变化不大,IL-10 明显降低( $P<0.01$ )。**结论** BLTA 可改善免疫低下小鼠的免疫功能状态,恢复甚至增强深部感染念珠菌后受到抑制的细胞免疫应答。

**[关键词]** 小鼠;双歧杆菌脂磷壁酸;白色念珠菌;细胞免疫**[中图分类号]** R378.99**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)11-1467-03Effect of bifidobacterial lipoteichoic acid on cellular immunity of mice with systemic *Candida albicans* infection\*Wang Pinjia<sup>1</sup>, Wang Xian<sup>2#</sup>, Xie Chengbin<sup>3△</sup>, Wang Yue<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Microbiology, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610031, China;

3. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Provincial Hospital of Children and Women, Chengdu, Sichuan 610045, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effect of bifidobacterial lipoteichoic acid (BLTA) on cellular immunity of mice with systemic *Candida albicans* infection. **Methods** Systemic *C. albicans* infection model in immunocompromised mice were established by injecting standard strain of *C. albicans* via caudal vein. The effects of BLTA on thymus index, spleen index, splenic lymphocytes proliferation and NK cells cytotoxicity were observed as well as serum levels of cytokines. **Results** After systemic *C. albicans* infection in immunocompromised mice, thymus index, spleen index and splenic lymphocytes proliferation activity were decreased ( $P>0.05$ ), NK cells cytotoxicity was decreased significantly ( $P<0.05$ ), IL-2, IL-4 and INF- $\gamma$  levels were increased slightly ( $P>0.05$ ), IL-10 levels were increased significantly ( $P<0.05$ ). After treated by BLTA, thymus index, spleen index, splenic lymphocytes proliferation and NK cells cytotoxicity were increased significantly ( $P<0.01$ ), IL-2 and INF- $\gamma$  levels were increased significantly ( $P<0.05$ ), IL-4 levels showed little change, IL-10 levels were decreased significantly ( $P<0.01$ ). **Conclusion** BLTA can improve immune status of immunocompromised mice, which can restore and enhance the compromised cellular immunity of mice with systemic *C. albicans* infection.

**[Key words]** mice; bifidobacterial lipoteichoic acid; candida albicans; cellular immunity

白色念珠菌寄生于人体的体表、口腔、上呼吸道、胃肠道和阴道黏膜等部位,是临床常见的条件致病菌。当前,随着抗菌药物、激素和免疫抑制剂的大量使用,白色念珠菌引起的深部感染变得日益常见。由于抗真菌药物在成本、毒性、药代动力学的变化及药物相互作用复杂性等方面的局限性,导致侵袭性真菌感染的发病率和死亡率都较高<sup>[1]</sup>。研究还发现,念珠菌感染后会使得机体的免疫功能受到进一步的抑制<sup>[2-4]</sup>,从而使侵袭性真菌感染愈加难于控制。因此,开发既具有一定抗真菌感染活性又能提高机体免疫力的新型抗真菌药物或生物制剂成为了众多研究者热衷的事情<sup>[5-6]</sup>。双歧杆菌是人体肠道最重要的益生菌,研究证实双歧杆菌无论是全菌、培养上清液或其表面分子都具有抗微生物的活性,包括抗细菌活性、抗真菌活性和抗病毒活性。脂磷壁酸(bifidobacterial lipoteichoic acid, BLTA)是双歧杆菌的细胞壁成分,也是双歧杆菌发挥生物学

功能的重要活性分子。作者的前期研究发现,BLTA 能够改善深部白色念珠菌感染小鼠的生存状态,提高生存率,且这种作用与 BLTA 的剂量呈依赖关系。本研究旨在观察 BLTA 对深部白色念珠菌感染小鼠细胞免疫功能的影响,探讨 BLTA 对念珠菌感染小鼠的免疫调节作用,以期对白色念珠菌病的治疗提供新的途径。

## 1 材料与方法

## 1.1 材料

**1.1.1 实验动物和细胞株** 健康 BALB/c 雄性小鼠(SPF 级) 30 只,8~10 周龄,体质量 18~20 g,由四川省简阳市简城比尔动物养殖场提供,动物合格证号:0011159;小鼠淋巴瘤细胞株 YAC-1 由本室保存。

**1.1.2 实验菌株** 白色念珠菌标准株 ATCC90029,购自温州康泰生物科技有限公司。接种沙保培养基 35℃ 培养 48 h 后,

取单个菌落用无菌生理盐水制成菌悬液,经细胞计数板计数后调整到所需浓度。

**1.1.3 主要试剂** BLTA 由本室从两歧双歧杆菌提取纯化;注射用环磷酰胺,规格 0.2 g/瓶,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 H32020857;沙保培养基,温州康泰生物科技有限公司;RPMI 1640 培养液,美国 Gibco 公司;胎牛血清,杭州四季青生物工程材料公司;刀豆蛋白(ConA)、四甲基偶氮唑盐(MTT),美国 Sigma 公司;细胞因子 IL-2、IL-4、IL-10 和 INF- $\gamma$  检测试剂盒,欣博盛生物科技发展有限公司。

**1.1.4 主要仪器** MJX-100 型霉菌培养箱(常州中诚仪器制造有限公司),HERA cell i CO<sub>2</sub> 培养箱[赛默飞世尔科技(中国)有限公司],DNM-9602 酶标仪(北京普朗新技术有限公司),AU2700 型全自动生化分析仪[贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司]。

## 1.2 方法

**1.2.1 动物分组** 健康雄性 BALB/c 小鼠 30 只,适应性喂养 5 d 后,给予小鼠腹腔注射环磷酰胺 80 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,连续注射 3 d,制备免疫低下小鼠模型。随后将小鼠分成对照组、感染组、BLTA 组,每组 10 只。各组间小鼠体质量差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2.2 深部白色念珠菌感染小鼠模型的建立及处理** 至第 3 次注射环磷酰胺 24 h 后,BLTA 组小鼠每日 1 次颈背部皮下注射 BLTA 150  $\mu$ g/鼠,连续 7 d,其余小鼠同部位注射等量生理盐水。第 11 天,感染组和 BLTA 组小鼠经尾静脉注射浓度为  $1.0 \times 10^5$  CFU/mL 的白色念珠菌菌液 0.2 mL ( $2 \times 10^4$  CFU/mice),注射 1 次,对照组小鼠经尾静脉注射等量生理盐水。自注射白色念珠菌当日起,每日 1 次对 BLTA 组每只小鼠颈背部皮下注射 BLTA 150  $\mu$ g,连续 7 d,其余小鼠同部位注射等量生理盐水。于最后 1 次注射 BLTA 24 h 后,摘除各组小鼠眼球取血并断颈处死,称量体质量,摘出胸腺及脾称质量,计算胸腺指数和脾脏指数,即相应脏器质量(mg)除以体质量(g),并无菌制备脾脏单个细胞悬液。

**1.2.3 脾淋巴细胞增殖的检测** 用含 100 mL/L 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液调整脾细胞浓度至  $1.5 \times 10^6$  /mL,加入 96 孔细胞培养板中,200  $\mu$ L/孔,重复 3 孔,加入 ConA 20  $\mu$ L (终浓度 5  $\mu$ g/mL)。于 37  $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub> 培养 68 h 后,加入 5 g/L MTT 10  $\mu$ L,继续培养 4 h,离心弃上清液,加 DMSO 100  $\mu$ L/孔,温育 10 min,检测波长 570 nm 处各孔的吸光度值(A)。

**1.2.4 NK 细胞杀伤活性的检测** 用含 50 mL/L 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液调整脾细胞和 YAC-1 细胞的浓度至  $2 \times 10^5$  /L。将两者等比例混合后,加入 96 孔细胞培养板中,每孔 200  $\mu$ L,重复 3 孔,记为实验孔(E)。另设空白对照(B)3 孔(每孔加入 RPMI 1640 培养液 200  $\mu$ L)、靶细胞自然释放孔(Tn)3 孔(每孔加入 YAC-1 细胞悬液和培养液各 100  $\mu$ L)及靶细胞最大释放孔(Tm)3 孔(每孔加入 YAC-1 细胞悬液 100  $\mu$ L)。于 37  $^{\circ}$ C、50 mL/L CO<sub>2</sub> 条件下培养 24 h,向 Tm 孔中加入含 20 mL/L Triton X-100 的 RPMI 1640 溶液,100  $\mu$ L/孔。混匀后,静置 10 min,离心收集上清液,在全自动生化分析仪上用速率法检测乳酸脱氢酶(LDH)的活性,并按下列公式计算 NK 细胞的杀伤率(%)。NK 细胞的杀伤率 = [(E - B) - (Tn - B)] / [(Tm - B) - (Tn - B)]  $\times 100\%$ 。

**1.2.5 血清细胞因子的检测** 收集小鼠血清,按照试剂盒说明书进行操作,分别检测血清中 IL-2、IL-4、IL-10 和 INF- $\gamma$  的水平。

**1.3 统计学处理** 所有实验数据采用 SPSS19.0 统计软件分析,计量资料结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组均数比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),组间两两比较采用 LSD- $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 BLAT 对深部白色念珠菌感染小鼠一般状况和脏器指数的影响** 小鼠自注射环磷酰胺后出现少动、消瘦、饮食减少、多尿、皮毛欠光滑等现象,与临床上免疫力低下患者纳差、消瘦、懒动乏力等症状相似。小鼠深部感染白色念珠菌后,出现少食、畏寒、少动的状态,而 BLTA 组小鼠精神和食欲相对较好,体质量下降缓慢。从免疫器官指数结果来看,感染组小鼠与对照组相比胸腺指数和脾脏指数均有轻度下降( $P > 0.05$ );但是在用 BLTA 处理后小鼠的脏器指数明显增加,与对照组和感染组相比,差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ )。BLTA 组小鼠脾脏指数和胸腺指数的增加,表明 BLTA 能够促进免疫器官的增殖发育。见表 1。

表 1 BLAT 对小鼠胸腺指数和脾脏指数的影响( $\bar{x} \pm s$ , mg/g)

组别	n	胸腺指数	脾脏指数
对照组	10	1.18 $\pm$ 0.45	2.39 $\pm$ 0.34
感染组	10	0.93 $\pm$ 0.40	2.05 $\pm$ 0.38
BLTA 组	10	2.03 $\pm$ 0.40	3.04 $\pm$ 0.40

**2.2 BLTA 对深部白色念珠菌感染小鼠脾淋巴细胞增殖活性和 NK 细胞杀伤活性的影响** 实验发现,免疫低下小鼠感染白色念珠菌后,小鼠脾脏淋巴细胞增殖能力略有下降( $P > 0.05$ ),NK 细胞杀伤活性则下降明显( $P < 0.05$ )。在经 BLTA 处理后,小鼠脾脏淋巴细胞增殖能力和 NK 细胞杀伤活性明显升高,与对照组和感染组相比,差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 BLTA 对小鼠脾淋巴细胞增殖和 NK 细胞杀伤活性的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	脾淋巴细胞增殖 A <sub>570</sub>	NK 细胞杀伤活性
对照组	10	0.235 $\pm$ 0.062	11.54 $\pm$ 2.76
感染组	10	0.213 $\pm$ 0.085	9.00 $\pm$ 2.88
BLTA 组	10	0.404 $\pm$ 0.083	19.83 $\pm$ 2.34

**2.3 BLTA 对深部白色念珠菌感染小鼠细胞因子分泌的影响** 实验发现,免疫低下小鼠感染白色念珠菌后,血清中细胞因子 IL-2、IL-4 和 INF- $\gamma$  水平较感染前有轻微升高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),感染组小鼠 IL-10 较对照组有明显升高( $P < 0.05$ )。经 BLTA 处理后,血清 IL-2 和 INF- $\gamma$  水平明显升高,与对照组和感染组相比,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );血清 IL-4 与感染组相比变化不大,只是比对照组有所升高( $P < 0.01$ );血清 IL-10 水平较感染组有所降低( $P < 0.01$ ),而与对照组水平持平。见表 3。

表 3 BLTA 对小鼠血清 IL-2、IL-4、IL-10、INF- $\gamma$  浓度的影响( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	IL-2	INF- $\gamma$	IL-4	IL-10
对照组	10	18.23 $\pm$ 3.66	63.80 $\pm$ 2.98	28.10 $\pm$ 1.82	49.30 $\pm$ 3.97
感染组	10	19.04 $\pm$ 3.12	66.71 $\pm$ 4.11	35.49 $\pm$ 2.44	53.49 $\pm$ 4.26
BLTA 组	10	24.85 $\pm$ 2.30	70.39 $\pm$ 3.16	35.74 $\pm$ 2.24	48.37 $\pm$ 4.38

### 3 讨 论

免疫力低下人群常出现深部白色念珠菌感染<sup>[7-9]</sup>,而白色念珠菌感染后又通过直接或间接作用导致机体免疫功能进一步受到抑制,再加上念珠菌对氟康唑等抗真菌类药物耐药性的不断增强<sup>[10-12]</sup>,给临床念珠菌病的治疗带来很大困难。因此,在念珠菌病临床治疗过程中,除了及时的抗真菌治疗外,尽可能恢复甚至增强受抑制的免疫功能就显得格外重要。本研究应用环磷酰胺降低小鼠免疫功能,并通过尾静脉注射白色念珠菌制备深部感染小鼠模型,以达到模拟免疫低下患者罹患深部念珠菌病的目的。本研究发现,免疫低下小鼠深部感染念珠菌后,机体的免疫功能受到进一步的抑制,表现为胸腺和脾脏指数、脾淋巴细胞增殖活性及 NK 细胞杀伤活性均较对照组小鼠有所下降,其中 NK 细胞杀伤活性的下降程度尤为显著( $P < 0.05$ );而在经 BLTA 处理后,胸腺和脾脏指数、脾淋巴细胞增殖活性及 NK 细胞杀伤活性均明显升高( $P < 0.01$ )。研究表明,BLTA 可改善免疫低下小鼠的免疫功能状态,恢复甚至增强深部感染念珠菌后受到抑制的免疫应答。

深部念珠菌感染后,机体的免疫应答是一个极其复杂的过程,其中细胞免疫应答在对抗念珠菌感染中发挥着主导作用,而且念珠菌感染的结局很大程度上取决于机体内 Th1/Th2 型免疫应答何者占据主要地位<sup>[13-15]</sup>。Stuehler 等<sup>[6]</sup>研究发现,Th1 细胞能增加机体对白色念珠菌的抵抗力,而 Th2 细胞则增加机体的易感性。Th1 细胞以分泌 IL-2 和 INF- $\gamma$  为主,主要参与细胞免疫应答的激活;Th2 细胞则主要激活体液免疫应答,并通过其分泌的 IL-4 和 IL-10 抑制 Th1 细胞活性。本研究发现,免疫低下小鼠深部感染念珠菌后,其血清中 IL-2、INF- $\gamma$  和 IL-4 的水平虽然与对照组相比差别不大( $P > 0.05$ ),但 IL-10 的水平明显升高( $P < 0.05$ ),说明念珠菌感染后免疫应答的确是以 Th2 型应答为主,而 Th1 型应答则可能受到抑制。由于 IL-2 是机体最主要、最强有力的 T 细胞生长因子,是促使 Th0 向 Th1 分化的关键细胞因子;INF- $\gamma$  则具有巨噬细胞激活因子的作用,能增加巨噬细胞、NK 细胞和 CTL 细胞等的杀伤活性,促进 Th0 细胞分化为 Th1 细胞并抑制 Th2 细胞增生;而 IL-4 是特征性的 Th2 型细胞因子,具有抑制 Th1 型反应的作用;IL-10 能抑制 Th1 细胞功能和细胞因子合成。故念珠菌感染免疫低下小鼠后,很可能通过抑制 IL-2、INF- $\gamma$  的分泌释放,增强 IL-10 的分泌释放使机体的免疫应答未能及时由 Th0 向 Th1 应答转化,导致胸腺和脾脏增殖受到抑制,脾淋巴细胞增殖活性及 NK 细胞杀伤活性下降,从而造成机体对白色念珠菌抵抗力差,极易出现系统性念珠菌病。在经 BLTA 处理后,深部念珠菌感染小鼠血清 IL-2 和 INF- $\gamma$  水平均较感染组明显升高( $P < 0.01$ ),IL-4 水平虽然变化不大( $P > 0.05$ ),但 IL-10 水平较感染组明显下降( $P < 0.01$ ),更接近对照组水平( $P > 0.05$ )。说明 BLTA 能够通过增强 IL-2 和 INF- $\gamma$  的分泌释放使机体免疫应答由 Th0 向 Th1 应答转化,Th1 型细胞因子的分泌大大增加,促进胸腺和脾脏增生,增强脾淋巴细胞的增殖活性,提高 NK 细胞的杀伤活性,使 Th1/Th2 的紊乱得以纠正,从而提高了机体对白色念珠菌感染的抵抗力。本研究结果说明,BLTA 主要激发深部白色念珠菌感染小鼠 Th1 型细胞的应答,具有良好的调节细胞免疫功能的作用。

### 参考文献

[1] Miyazaki M, Horii T, Hata K, et al. In vitro activity of

E1210, a novel antifungal, against clinically important yeasts and molds [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011,55(10):4652-4658.

- [2] Collette JR, Zhou H, Lorenz MC. *Candida albicans* suppresses nitric oxide generation from macrophages via a secreted molecule[J]. *PLoS One*, 2014,9(4):e96203.
- [3] Zheng XF, Hong YX, Feng GJ, et al. Lipopolysaccharide-induced M2 to M1 macrophage transformation for IL-12p70 production is blocked by *Candida albicans* mediated up-regulation of EB13 expression[J]. *PLoS One*, 2013,8(5):e63967.
- [4] Wellington M, Dolan K, Krysan DJ. Live *Candida albicans* suppresses production of reactive oxygen species in phagocytes[J]. *Infect Immun*, 2009,77(1):405-413.
- [5] Sevilla MJ, Robledo B, Rementeria A, et al. A fungicidal monoclonal antibody protects against murine invasive candidiasis[J]. *Infect Immun*, 2006,74(5):3042-3045.
- [6] Kidane YH, Lawrence C, Murali TM. Computational approaches for discovery of common immunomodulators in fungal infections; towards broad-spectrum immunotherapeutic interventions[J]. *BMC Microbiol*, 2013,13:224.
- [7] Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008)[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015,21(1):87.
- [8] Kumar D, Kumar A, Singh S, et al. Candidemia-induced pediatric sepsis and its association with free radicals, nitric oxide, and cytokine level in host [J]. *J Crit Care*, 2015,30(2):296-303.
- [9] Eggimann P, Que YA, Revely JP, et al. Preventing invasive candida infections. Where could we do better? [J]. *J Hosp Infect*, 2015,89(4):302-308.
- [10] Wang H, Xiao M, Chen SC, et al. In Vitro Susceptibilities of Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by the 2010 National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) Study [J]. *J Clin Microbiol*, 2012,50(12):3952-3959.
- [11] Guinea J, Zaragoza Ó, Escribano P, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014,58(3):1529-1537.
- [12] Jang MJ, Shin JH, Lee WG, et al. In vitro fluconazole and voriconazole susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in Korea; use of the CLSI and EUCAST epidemiological cutoff values [J]. *Ann Lab Med*, 2013,33(3):167-173.
- [13] Richardson JP, Moyes DL. Adaptive immune responses to *Candida albicans* infection [J]. *Virulence*, 2015,6(4):327-337.

元中<sup>[9-10]</sup>,而 VGLUT3 则主要分布与特定的神经元中,如 5-羟色胺能神经元、胆碱能神经元及 GABA 能和部分谷氨酸能神经元等<sup>[11]</sup>。研究发现,在抑郁症发病中,谷氨酸水平升高,NMDA 受体过度激活;NMDA 受体拮抗剂开他敏可产生快速的抗抑郁效应<sup>[7]</sup>。前额叶皮层和海马是抑郁症发病的两个重要脑区;作者选用 VGLUT1 探索前额叶皮层及海马的 VGLUT 表达,并发现抑郁症发病中该蛋白水平的上调。这提示抑郁症发病中兴奋性传递升高,并可能因此引起神经传递的紊乱。

GABA 是大脑中最重要的抑制性神经递质,主要由谷氨酸脱羧酶合成<sup>[12]</sup>。除了作为神经递质的功能外,它还是神经发生及神经修复中重要的营养因子,并且参与调节氧化还原电位<sup>[13-14]</sup>。GABA 与谷氨酸共同维持神经兴奋的平衡,这是避免情绪障碍等发生的关键。目前的研究普遍认为,在抑郁症发病中,谷氨酸浓度升高,GABA 浓度降低并因此引起兴奋的失调。在本研究中并未发现 VGAT 水平的下降,这与以往的研究并不冲突,本样本来自突触,故 VGAT 不能代表总的 GABA 水平。对前额叶皮层和海马的研究结果提示抑郁症发病时负责 GABA 突触传递的囊泡蛋白 VGAT 水平显著增加,这可能是机体为了对抗谷氨酸受体的激活而采取的保护性措施。

经过社会失败造模后,小鼠纹状体内 VGLUT1 及 VGAT 表达均增加,而对抑郁症敏感组和对抑郁症不敏感组小鼠蛋白表达水平相比则差异无统计学意义( $P>0.05$ )。这提示,在抑郁及抗抑郁过程中纹状体内 VGLUT1 和 VGAT 表达变化均增加,不具有脑区特异性。

本研究认为,经过社会失败造模后,小鼠前额叶皮层、海马等脑区突触前活动增多、神经递质紊乱,使得突触中 VGLUT1 及 VGAT 表达均增高。这提示,在抑郁症发病中兴奋性与抑制神经递质释放增多,并可能引起突触功能紊乱,在临床工作中维持相应的神经递质的水平有可能有助于抗抑郁治疗。作者将对这些结论再进行深入探讨,探索治疗抑郁症的新突破点。

#### 参考文献

- [1] Holden C. Neuroscience. Mutant gene tied to poor serotonin production and depression [J]. *Science*, 2004, 306 (5704):2023-2025.
- [2] Marona-Lewicka D, Nichols DE. The effect of selective serotonin releasing agents in the chronic mild stress model of depression in rats[J]. *Stress*, 1997, 2(2):91-100.
- [3] 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):54-60.

- [4] Lussier AL, Romay-Tallón R, Caruncho HJ, et al. Altered GABAergic and glutamatergic activity within the rat hippocampus and amygdala in rats subjected to repeated corticosterone administration but not restraint stress [J]. *Neuroscience*, 2013, 231(1):38-50.
- [5] Zander JF, Münster-Wandowski A, Brunk I, et al. Synaptic and vesicular coexistence of VGLUT and VGAT in selected excitatory and inhibitory synapses[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(22):7634-7640.
- [6] Krishnan V, Han MH, Graham DL, et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions[J]. *Cell*, 2007, 131(2):391-400.
- [7] Li N, Lee B, Liu RJ, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists[J]. *Science*, 2010, 329(5994):959-962.
- [8] Moriyama Y, Yamamoto A. Glutamatergic chemical transmission; look! Here, there, and anywhere[J]. *J Biochem*, 2004, 135(2):155-160.
- [9] Fremeau RT, Troyer MD Jr, Pahner I, et al. The expression of vesicular glutamate transporters defines two classes of excitatory synapse[J]. *Neuron*, 2001, 31(2):247-250.
- [10] Fremeau RT, Voglmaier S, Seal RP, et al. VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate[J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27(2):98-100.
- [11] Herzog E, Gilchrist J, Gras C, et al. Localization of VGLUT3, the vesicular glutamate transporter type 3, in the rat brain[J]. *Neuroscience*, 2004, 123(4):983-990.
- [12] Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, et al. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs[J]. *Int Rev Cytol*, 2002, 213(1):1-5.
- [13] Lamigeon C, Bellier JP, Sacchettoni S, et al. Enhanced neuronal protection from oxidative stress by coculture with glutamic acid decarboxylase-expressing astrocytes [J]. *J Neurochem*, 2001, 77(2):598-600.
- [14] Waagepetersen HS, Sonnewald U, Schousboe A. The GABA paradox; multiple roles as metabolite, neurotransmitter, and neurodifferentiative agent [J]. *J Neurochem*, 1999, 73(4):1335-1340.

(收稿日期:2015-10-25 修回日期:2015-12-30)

(上接第 1469 页)

- [14] Romagnoli G, Nisini R, Chiani P, et al. The interaction of human dendritic cells with yeast and germ-tube forms of *Candida albicans* leads to efficient fungal processing, dendritic cell maturation, and acquisition of a Th1 response-promoting function[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 75(1):117-126.
- [15] Angulo I, Jiménez-Díaz MB, García-Bustos JF, et al. *Candida albicans* infection enhances immunosuppression in-

duced by cyclophosphamide by selective priming of suppressive myeloid progenitors for NO production[J]. *Cell Immunol*, 2002, 218(1/2):46-58.

- [16] Stuehler C, Khanna N, Bozza S, et al. Cross-protective TH1 Cells to *Aspergillus Fumigatus* and *Candida albicans*[J]. *Blood*, 2011, 117(22):5881-5891.

(收稿日期:2015-10-28 修回日期:2016-01-10)