

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.09.003

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220222.1125.003.html>(2022-02-23)

淫羊藿苷通过调控中枢 CRF 和 HPA 轴影响抑郁动物模型神经内分泌系统功能*

刘运琴¹, 戢汉斌², 肖文昊³, 林 丽^{4△}

(1. 武汉市武东医院/武汉市第二精神病院精神科, 武汉 430084; 2. 武汉市武东医院/武汉市第二精神病院精神康复科, 武汉 430084; 3. 武汉市武东医院/武汉市第二精神病院老年精神科, 武汉 430084; 4. 湖北中医药大学基础医学院分子细胞生物学实验室, 武汉 430065)

[摘要] 目的 分析淫羊藿苷影响抑郁动物模型神经内分泌系统功能及其相关机制。方法 选择清洁级 SD 小鼠 80 只, 分为对照组、模型组、低剂量组及高剂量组, 其中模型组、低剂量组及高剂量组建立社交应激抑郁模型, 对照组不予处理。观察并比较各组小鼠社区区域停留时间、体质量及水平穿越格数, 于心脏采血, 采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。取下丘脑, 按照促肾上腺皮质激素释放激素(CRF)放免试剂盒说明书检测各组小鼠 CRF 水平, 取垂体及肾上腺, 按照促肾上腺皮质激素(ACTH)、肾上腺皮质肌动蛋白(CORT)试剂盒说明书检测各组小鼠 ACTH、CORT 水平。放射性配基检测糖皮质激素受体(GR)最大结合容量, Western blot 检测 GR 蛋白表达。结果 模型组、低剂量组、高剂量组小鼠水平穿越格数、社区区域停留时间及体质量明显低于对照组, 低剂量组和高剂量组小鼠水平穿越格数、社区区域停留时间及体质量明显高于模型组, 且上述指标随剂量的增加而升高($P < 0.05$)。模型组、低剂量组、高剂量组小鼠 IL-6、TNF- α 水平明显高于对照组, 低剂量组和高剂量组小鼠 IL-6、TNF- α 水平明显低于模型组, 且随剂量的增加而降低($P < 0.05$)。模型组、低剂量组、高剂量组小鼠 CRF、ACTH、CORT 水平明显高于对照组, 低剂量组和高剂量组小鼠 CRF、ACTH、CORT 水平明显低于模型组, 且随剂量的增加而降低($P < 0.05$)。模型组、低剂量组、高剂量组小鼠 GR 结合力明显低于对照组, 低剂量组和高剂量组小鼠 GR 结合力明显高于模型组, 且随剂量的增加而升高($P < 0.05$)。模型组、低剂量组、高剂量组小鼠 GR 蛋白水平明显低于对照组, 低剂量组和高剂量组小鼠 GR 蛋白水平明显高于模型组, 且随剂量的增加而升高($P < 0.05$)。结论 淫羊藿苷可良性调整抑郁小鼠社交行为及神经内分泌功能, 降低小鼠慢性炎症反应, 其机制可能与淫羊藿苷通过调控 GR 蛋白水平调节 CRF 及下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴相关激素表达有关。

[关键词] 淫羊藿苷; 促肾上腺皮质激素释放激素; HPA 轴; 抑郁动物模型; 神经内分泌系统

[中图分类号] R285.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)09-1453-05

Effect of icariin on neuroendocrine system function in depression animal model by regulating central CRF and HPA axis*

LIU Yunqin¹, JI Hanbin², XIAO Wenhao³, LIN Li^{4△}

(1. Department of Psychiatry, Wuhan Municipal Wudong Hospital/Wuhan Municipal Second Mental Hospital, Wuhan, Hubei 430084, China; 2. Department of Psychiatry and Rehabilitation, Wuhan Municipal Wudong Hospital/Wuhan Municipal Second Mental Hospital, Wuhan, Hubei 430084, China; 3. Department of Senile Psychiatry, Wuhan Municipal Wudong Hospital/Wuhan Municipal Second Mental Hospital, Wuhan, Hubei 430084, China; 4. Molecular Cell Biology Laboratory, Basic Medicine College, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the effect of icariin on neuroendocrine system in the depression animal model and its related mechanism. **Methods** Eighty clean grade SD mice were divided into the control group,

* 基金项目: 中国博士后科学基金项目(2016M592319)。 作者简介: 刘运琴(1971—), 副主任医师, 本科, 主要从事精神病学研究。

△ 通信作者, E-mail: 1977811691@qq.com。

model group, low-dose group and high-dose group. Among them, the model group, low-dose group and high-dose group were established the social contact stress-induced depression model, and the control group was not treated. The residence time in community area, body weight and number of horizontal crossing grids of mice were observed and compared among the groups. Blood samples were collected from the heart. Serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The level of corticotropin releasing hormone (CRH) in hypothalamus was detected according to the instructions of CRF radioimmunoassay kit. The levels of ACTH and CORT in pituitary and adrenal gland were detected according to the instructions of ACTH and CORT kit. The maximum binding capacity of glucocorticoid receptor was detected by radioligand assay, and the expression of glucocorticoid receptor protein was detected by Western blot. **Results** The number of horizontal crossing grids, residence time in community area and body weight in the model group, low-dose group and high-dose group were significantly lower than those in the control group, while the number of horizontal crossing grids, residence time in community area and body weight in the low-dose group and high-dose group were significantly higher than those in the model group, moreover the above indicators were increased with the dose increase ($P < 0.05$). The levels of IL-6 and TNF- α in the model group, low dose group and high dose group were significantly higher than those in the control group, while the levels of IL-6 and TNF- α in the low-dose group and high-dose group were significantly lower than those in the model group, moreover which were decreased with the dose increase ($P < 0.05$). The levels of CRF, ACTH and CORT in the model group, low-dose group and high-dose group were significantly higher than those in the control group. The levels of CRF, ACTH and CORT in the low-dose group and high-dose group were significantly lower than those in the model group, moreover which was decreased with the the dose increase ($P < 0.05$). The binding capacity of glucocorticoid receptor (GR) in the model group, low-dose group and high-dose group was significantly lower than that in the control group, while the binding capacity of GR in the low-dose group and high-dose group was significantly higher than that in the model group, moreover which was increased with the dose increase ($P < 0.05$). The GR protein level of the model group, low-dose group and high-dose group was significantly lower than that of the control group, while the GR protein level of the low-dose group and high-dose group was significantly higher than that of the model group, and increased with the dose increase ($P < 0.05$). **Conclusion** Icariin can regulate the social behavior and neuroendocrine function of depressive mice, and reduce the chronic inflammatory reaction in mice. The mechanism may be related to icariin regulating the expression of CRF and HPA axis related hormones by regulating GR protein level.

[Key words] icariin; CRF; HPA axis; depression animal model; neuroendocrine system; function

抑郁症是一组以持续心境低落、兴趣减退为主要特征的综合征,常伴有认知功能损害、饮食睡眠障碍、抑制活动减退及各种躯体症状,是全球范围内的常见精神障碍性疾病^[1]。近年来抑郁症的发病呈现逐年升高的趋势,WHO 预测抑郁症可能成为仅次于心血管疾病的人类第二大致残因素^[2]。尽管有大量研究从各个方面对抑郁症的发病原因及机制进行了研究,但目前抑郁症的发病机制仍没有准确的定论。探讨抑郁症的发病机制、早期诊断并给予有效治疗成为国内外学者研究的重点^[3]。淫羊藿苷是淫羊藿有效成分的活性单体,具有提高心脑血管血流量、促进造血、骨代谢及延缓衰老等功能^[4]。近年来研究发现,淫羊藿苷可穿透血脑屏障发挥抗神经元损伤、促神经突触生长、提高性功能和抗抑郁等作用^[5]。张聪等^[6]研究发现,淫羊藿苷显著增加皮质酮诱导的抑郁大鼠蔗糖

摄入量 and 海马脑源性神经营养因子(BDNF)水平,降低了强迫游泳实验(forced swim test, FST)的不动时间,具有较强的抗抑郁活性,但其对神经内分泌系统的影响尚不明确。本实验以 80 只清洁级 SD 小鼠为观察对象,旨在分析淫羊藿苷影响抑郁动物模型神经内分泌系统功能及其相关机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选择清洁级 SD 小鼠 80 只,雄性,8 周龄,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物许可证号:SCXK(京)2012-0001。(23±2)℃、(55±2)%湿度的相对恒定饲养环境,光暗周期为 12 h,环境保持安静。本实验动物实验操作均符合《实验动物管理条例》相关标准。淫羊藿苷(纯度>98%)由上海市融禾医药公司提供。

1.2 方法

1.2.1 分组

将 SD 小鼠随机分为对照组、模型组、低剂量组及高剂量组,其中模型组、低剂量组及高剂量组建立社交应激抑郁模型,对照组不予处理。

1.2.2 社交应激抑郁模型建立

以 CD1 小鼠为定居者,单笼饲养 2 周。SD 小鼠为入侵者,放入定居者的笼子里,为保护自己的领地,定居者会撕咬入侵者,10 min 后将定居者与入侵者用带孔的有机玻璃挡板分开,在同一笼子里相处 1 d,让入侵者感受到来自定居者的视觉及听觉威胁,而非撕咬。之后将入侵者送入新的定居者笼子里,重复上述操作 10 d。最后将 SD 小鼠单笼饲养,对其进行社交孤立 28 d。

1.2.3 给药

社交应激 10 d 后,低剂量组及高剂量组分别给予 30、60 mg/kg 淫羊藿苷灌胃,对照组及模型组分别给予生理盐水灌胃,给药 28 d。

1.3 观察指标

1.3.1 社区区域停留时间

在给药 28 d 后每笼放入新的 CD1 小鼠,对其进行社会应激,观察并比较各组小鼠社区区域停留时间。

1.3.2 旷场试验

在安静室内将小鼠放置于敞箱底面的中心方格内,记录小鼠在 5 min 中的运动,以穿越底面块数为水平穿越格数,观察各组小鼠水平穿越格数。

1.3.3 体重检测

测量小鼠试验后的体重,计算并比较各组小鼠体重水平。

1.3.4 血清检测

从心脏采血,于室温静置 20 min,以 4 000 r/min 的转速离心 10 min,小心分离血清,放入-70 ℃环境冷藏备用,避免反复冻融。采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平。

1.3.5 下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRF)水平检测

给药第 28 天治疗结束后 24 h,将小鼠快速断头取下丘脑,称重后放入 1 mL 生理盐水中煮沸 3 min,于匀浆器中均浆,4 ℃ 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液按照 CRF 放免试剂盒说明书进行操作,检测各组小鼠 CRF 水平。

1.3.6 垂体中促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及肾上腺皮质肌动蛋白(actin of adrenal cortex, CORT)水平检测

给药第 28 天治疗结束后 24 h,将小鼠快速断头

取垂体及肾上腺,称重后放入含 10% EDTA-Na₂ 30 μL 的试管中,于匀浆器中均浆,4 ℃ 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液按照 ACTH、CORT 试剂盒说明书进行操作,检测各组小鼠 ACTH、CORT 水平。

1.3.7 放射性配基检测糖皮质激素受体(GR)最大结合容量

分离各组小鼠肝脏, PBS 冲洗,剪碎、研磨,4 ℃ 175 000 g 离心 30 min,吸去上清液。BCA 法测定蛋白浓度,调整蛋白浓度为 10 mg/mL。加入 5%的 N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC),冰浴 3 min,4 ℃ 12 000 r/min 离心 3 min,吸去上清液。向总结合管和非特异性结合管中每管加入 300 μL 肝胞液,总结合管中加入[1,2,4-3H]-Dex,非特异结合管中加入[1,2,4-3H]-Dex 及非标记 Dex。吸上清液 400 μL 加入 5 mL 液体闪烁液后用液体闪烁仪测量各管的 cpm 值。Schatchard 分析求得肝胞液 GR 与 3H-Dex 特异结合的最大结合容量。

1.3.8 Western blot 检测 GR 蛋白表达

取各组小鼠肝组织,加入蛋白裂解液匀浆,冰上裂解,4 ℃ 12 000 r/min 离心 20 min,取上清液。BCA 法定量总蛋白,SDS-PAGE 电泳分离。转印至硝酸纤维素膜,室温封闭。加入 GR 一抗 4 ℃ 过夜。HRP 标记二抗,增强化学发光法显色,曝光显影。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件包进行数据分析,所有符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠行为学指标水平比较

模型组、低剂量组、高剂量组小鼠水平穿越格数、社区区域停留时间及体重明显低于对照组,低剂量组和高剂量组小鼠水平穿越格数、社区区域停留时间及体重明显高于模型组,且随剂量的增加而升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组小鼠行为学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	水平穿越格数 (个)	社区区域停留时间 (s)	体重 (g)
对照组	68.59±42.15	54.26±12.56	375.62±33.16
模型组	7.85±4.16 ^a	26.85±9.58 ^a	288.52±23.16 ^a
低剂量组	29.36±15.15 ^{ab}	37.26±13.56 ^{ab}	310.28±25.64 ^{ab}
高剂量组	51.02±25.61 ^{abc}	45.65±12.58 ^{abc}	345.16±30.15 ^{abc}
<i>F</i>	20.714	18.553	36.811
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较; ^c: $P < 0.05$, 与低剂量组比较。

2.2 各组小鼠炎症指标水平比较

模型组、低剂量组、高剂量组小鼠 IL-6、TNF- α 水平明显高于对照组,低剂量组和高剂量组小鼠 IL-6、TNF- α 水平明显低于模型组,且随剂量的增加而降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 各组小鼠炎症指标水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)		
组别	IL-6	TNF- α
对照组	42.16 $\pm$ 22.15	78.52 $\pm$ 51.26
模型组	174.64 $\pm$ 42.15 ^a	174.52 $\pm$ 47.25 ^a
低剂量组	121.26 $\pm$ 20.16 ^{ab}	143.26 $\pm$ 28.64 ^{ab}
高剂量组	70.56 $\pm$ 21.15 ^{abc}	105.85 $\pm$ 18.67 ^{abc}
F	87.291	23.491
P	<0.001	<0.001

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较;^c: $P<0.05$,与低剂量组比较。

2.3 各组小鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴相关激素水平比较

模型组、低剂量组、高剂量组小鼠 CRF、ACTH、CORT 水平明显高于对照组,低剂量组和高剂量组小鼠 CRF、ACTH、CORT 水平明显低于模型组,且随剂量的增加而降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 各组小鼠 HPA 轴相关激素水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)			
组别	CRF	ACTH	CORT
对照组	6.52 $\pm$ 1.06	9.85 $\pm$ 0.06	25.16 $\pm$ 11.26
模型组	17.89 $\pm$ 2.85 ^a	14.85 $\pm$ 0.45 ^a	75.65 $\pm$ 23.16 ^a
低剂量组	13.15 $\pm$ 1.26 ^{ab}	12.62 $\pm$ 0.15 ^{ab}	52.16 $\pm$ 16.52 ^{ab}
高剂量组	9.52 $\pm$ 1.35 ^{abc}	11.03 $\pm$ 0.18 ^{abc}	40.86 $\pm$ 15.26 ^{abc}
F	151.923	1434.453	30.882
P	<0.001	<0.001	<0.001

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较;^c: $P<0.05$,与低剂量组比较。

2.4 各组小鼠 GR 结合力比较

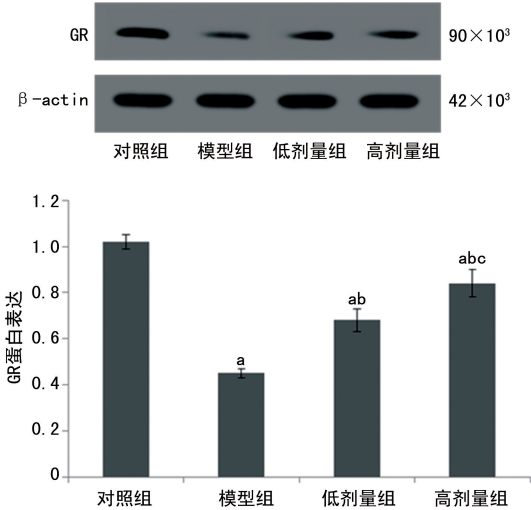
模型组、低剂量组、高剂量组小鼠 GR 结合力明显低于对照组,低剂量组和高剂量组小鼠 GR 结合力明显高于模型组,且随剂量的增加而升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 各组小鼠 GR 结合力比较($\bar{x}\pm s$)	
组别	GR 结合力
对照组	83.62 $\pm$ 20.15
模型组	34.56 $\pm$ 7.26 ^a
低剂量组	52.61 $\pm$ 10.56 ^{ab}
高剂量组	63.58 $\pm$ 7.45 ^{abc}
F	53.893
P	<0.001

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较;^c: $P<0.05$,与低剂量组比较。

2.5 各组小鼠 GR 蛋白表达水平比较

模型组、低剂量组、高剂量组小鼠 GR 蛋白水平明显低于对照组,低剂量组和高剂量组小鼠 GR 蛋白水平明显高于模型组,且随剂量的增加而升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 1。



^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较;^c: $P<0.05$,与低剂量组比较。

图 1 各组小鼠 GR 蛋白表达水平比较

3 讨论

抑郁症是由各种原因引起的以抑郁为主要症状的一组心境障碍或情感性障碍。WHO 调查显示,目前全球有四亿人患有抑郁症,心理疾病已成为全球第四大疾病^[7]。目前治疗抑郁症的药物较多,但仍有 33% 的患者抗抑郁治疗效果较差,且部分抗抑郁药物长期服用后的不良反应明显,对患者身体伤害较大,因此寻找一种低毒、有效的抗抑郁药成为目前抑郁症相关研究的主要方向^[8]。

中医认为,肾虚肝郁是抑郁症的主要证型之一^[9]。现代医学认为,肾虚证涵盖了神经-内分泌-免疫免疫网络的紊乱,其中 HPA 轴及免疫功能紊乱是其主要体现。ZHOU 等^[10]研究表明,重度抑郁患者存在 HPA 轴及免疫功能紊乱,这与肾虚证存在相似的病理生理基础。淫羊藿是中医温补肾阳的常见药物,性温,味辛甘,归肝肾经,具有滋补肝肾、壮阳、祛风湿、改善免疫功能、镇静、抑制肠道病毒及强筋骨等功能。淫羊藿苷是由淫羊藿提取、分离、纯化而来,属于黄酮类,具有保护神经、成骨、抗癌、抗炎及抗氧化功能^[11]。方丽媛等^[12]研究表明,淫羊藿苷可通过提高乙酰胆碱酶和乙酰胆碱转移酶活性降低氧化应激,减轻老年痴呆小鼠类老年痴呆病理症状,且存在一定的剂量依赖性。本实验中,低剂量组、高剂量组小鼠水平穿越格数、社区区域停留时间及体重明显高于模型组,且随剂量的增加而升高。淫羊藿苷可明显改善抑郁小鼠的社交活动,减轻小鼠抑郁状态。

研究^[13]认为,免疫系统的过度激活是抑郁症发病

的重要机制之一,其中 IL-6 及 TNF- α 等神经炎症因子成为研究的重点。TNF- α 是由单核巨噬细胞及神经细胞等释放的一种炎症因子。KURANOBU 等^[14]研究表明,新生幼鼠皮下注射 TNF- α ,成年后出现抑郁性症状的概率大大升高。IL-6 由淋巴细胞及非淋巴细胞释放,可介导炎性反应。本实验中,低剂量组、高剂量组小鼠 IL-6、TNF- α 水平明显低于模型组,且随剂量的增加而降低。提示淫羊藿苷可通过降低抑郁小鼠炎性反应,改善抑郁症状,与 ZHANG 等^[15]的研究结果相近。

抑郁症患者糖皮质水平低下与慢性炎症并存,GR 下调是重要原因之一,MEGAN 等^[16]研究证明,GR 与抑郁存在密切联系,GR 下调的转基因小鼠应激后出现抑郁状态的概率较高。HPA 轴参与控制机体的应激反应,调节心情、情绪、性行为及免疫系统等心理身体活动,下丘脑分泌的 CRH 可刺激 ACTH 的分泌,同时 ACTH 可调控 CORT 的表达,而 CORT 则可反向控制 CRH 及 ACTH 的水平^[17]。HPA 轴是人类行为反应及适应压力的中心。既往研究表明,抑郁症的发生与 HPA 轴功能亢进存在密切联系^[18]。NORMANN 等^[19]研究表明。老年抑郁症患者自杀发生率与 HPA 轴紊乱存在一定联系,密切监测 HPA 轴的变化可明显降低患者自杀率。本实验中,低剂量组、高剂量组小鼠 GR 结合力及 GR 蛋白水平明显高于模型组,且随剂量的增加而升高。低剂量组、高剂量组小鼠 CRF、ACTH、CORT 水平明显低于模型组,且随剂量的增加而降低。提示淫羊藿苷良性调整抑郁小鼠社交行为及神经内分泌功能可能与淫羊藿苷通过调控 GR 蛋白水平调节 CRF 及 HPA 轴相关激素表达有关。

综上所述,淫羊藿苷可良性调整抑郁小鼠社交行为及神经内分泌功能,降低小鼠慢性炎性反应,其机制可能与淫羊藿苷通过调控 GR 蛋白水平调节 CRF 及 HPA 轴相关激素表达有关。

参考文献

- [1] BOUHNIAK A D,PREAU M,VINCENT E,et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy[J]. *Antiviral Therapy*, 2018,10(1):53-61.
- [2] GOODYER I M,BACON A,BAN M,et al. Serotonin transporter genotype, morning cortisol and subsequent depression in adolescents[J]. *Br J Psychiatry*, 2018,195(1):39-45.
- [3] YANG Y,CUI Y,SANG K,et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression[J]. *Nature*, 2018, 554(7692):317-322.
- [4] SHENG C,XU P,ZHOU K,et al. Icariin attenuates synaptic and cognitive deficits in an A β 1-42-induced rat model of Alzheimer's disease[J]. *Biomed Res Int*, 2017:1-12.
- [5] 高宁辛,马宇昕,王淑美,等. 淫羊藿苷对阿尔茨海默病的改善作用及机制研究进展[J]. *广东化工*, 2018,45(1):104-105.
- [6] 张聪,卢慧勤,胡楚璇,等. 淫羊藿苷对慢性不可预知温和刺激诱导的大鼠抑郁行为和神经递质水平的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2018,53(15):1280-1284.
- [7] RICKEN R,WIETHOFF K,REINHOLD T,et al. A standardized stepwise drug treatment algorithm for depression reduces direct treatment costs in depressed inpatients-Results from the German Algorithm Project (GAP3)[J]. *J Affect Disord*, 2017,228:173-177.
- [8] SEMKOVSKA M,AHERM E. Online neuro-cognitive remediation therapy to improve cognition in community-living individuals with a history of depression:a pilot study[J]. *Int Interv*, 2017,9:7-14.
- [9] 高强,王一浩,林景峰,等. 基于复杂系统熵方法的抑郁症中医综合调理方案的文献研究[J]. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2018,25(1):30-34.
- [10] ZHOU W,YE S,RONG L,et al. Inhibition of acid-sensing ion channels reduces the hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and ameliorates depression-like behavior in rats[J]. *RSC Advanc*, 2019,9(16):8707-8713.
- [11] 马婷,王丽娜,李子坚,等. 淫羊藿苷抗肿瘤作用的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2017,25(9):1505-1508.
- [12] 方丽媛,王平,谭爱华,等. 淫羊藿苷和固本方对肾虚型老年痴呆大鼠行为及病理学的作用[J]. *中华中医药杂志*, 2017,32(12):5322-5326.
- [13] 陈洁,惠李,张保华,等. 抑郁症患者血清 IL-6 水平与持续性注意力的相关性[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2018,27(2):169-173.
- [14] KURANOBU T,MOKUDA S,OI K,et al. Activin A expressed in rheumatoid synovial cells down-regulates TNF α -induced CXCL10 expression and osteoclastogenesis[J]. *Pathobiology*, 2020,87(3):1-10.

参考文献

- [1] SRIVASTAVA A, KAZE A D, MCMULLAN C J, et al. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(3): 362-370.
- [2] GUHA S, HARIKRISHNAN S, RAY S, et al. CSI position statement on management of heart failure in India[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(6): 952-953.
- [3] 梁维, 赵静, 冯玲, 等. 影响维持性血液透析慢性肾功能衰竭患者并发心血管疾病的相关危险因素[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(12): 81-84.
- [4] ASHBY D, BORMAN N, BURTON J, et al. Renal association clinical practice guideline on haemodialysis[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 379.
- [5] 刘洪涛, 王志刚, 尹立雪. 超声心动图评价慢性肾功能衰竭患者血液透析前后右心室功能[J]. *临床超声医学杂志*, 2018, 20(5): 28-31.
- [6] 王蒙, 王琛, 林评兰, 等. 肾衰 II 号方对慢性肾衰竭大鼠肾组织自噬相关蛋白表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(7): 832-837.
- [7] SCHRAUBEN S J, JEPSON C, HSU J Y, et al. Insulin resistance and chronic kidney disease progression, cardiovascular events, and death: findings from the chronic renal insufficiency cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 60-62.
- [8] GARTHWAITE E, REDDY V, DOUTHWAITE S, et al. Clinical practice guideline management of blood borne viruses within the haemodialysis unit[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 388-390.
- [9] 章颖虹. 血液透析患者心胸比与心功能及微炎症状态的关系[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(20): 2959-2961.
- [10] NAKAYAMA M, ITAMI N, SUZUKI H, et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H₂)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: a prospective observational study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 254-256.
- [11] GRUFFAZ M, VASAN K, TAN B, et al. TLR4-mediated inflammation promotes KSHV-Induced cellular transformation and tumorigenesis by activating the STAT 3 pathway[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(24): 7094-7108.
- [12] XU M X, WANG M, YANG W W. Gold-quer-cetin nanoparticles prevent metabolic endotoxemia-induced kidney injury by regulating TLR4/NF- κ B signaling and Nrf2 pathway in high fat diet fed mice[J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 327-345.
- [13] SURESH K, CARINO K, JOHNSTON L, et al. A non-apoptotic endothelial barrier-protective role for caspase-3[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(6): 1118-1126.
- (收稿日期: 2021-11-10 修回日期: 2022-03-10)
- (上接第 1457 页)
- [15] ZHANG S, FENG P, MO G, et al. Icariin influences adipogenic differentiation of stem cells affected by osteoblast-osteoclast co-culture and clinical research adipogenic[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 436-442.
- [16] MEGAN L, LAURA M, ANDREAS F, et al. Reduction of glucocorticoid receptor function in chronic fatigue syndrome[J]. *Mediators Inflamm*, 2018: 3972104.
- [17] ANDREAS M, DOMINIK L, JASMIN F, et al. Childhood trauma dependent anxious depression sensitizes HPA axis function[J]. *Psychoneuroendocrinol*, 2018, 98: 22-29.
- [18] LISA R S, CATHERINE B S, ZOEY A S, et al. Stress sensitization to depression following childhood adversity: moderation by HPA axis and serotonergic multilocus profile scores[J]. *Dev Psychopathol*, 2020, 33(4): 1264-1278.
- [19] NORMANN C, BUTTENSCHN H N. Gene-environment interactions between HPA-axis genes and childhood maltreatment in depression: a systematic review[J]. *Acta Neuropsychiatrica*, 2020, 32(3): 1-30.
- (收稿日期: 2021-08-22 修回日期: 2022-03-08)