

# 抗炎治疗在抑郁症中使用的疗效研究

刘莹, 傅一笑\*

(重庆医科大学, 重庆 400016)

\*通信作者: 傅一笑, E-mail: fuyixiao2016@126.com)

**【摘要】** 本文目的是探讨抑郁症免疫炎症机制和抗炎治疗对抑郁症的效果。抑郁症是最常见的精神障碍之一, 其发病机制目前尚未完全明确, 炎症假说是目前公认的发病机制之一。近年来, 大量研究表明使用非甾体类抗炎药物治疗抑郁症有一定的效果。本文就抑郁症免疫炎症机制和非甾体类药物抗炎治疗对抑郁症的效果进行综述, 为抑郁症的治疗提供新的方向。

**【关键词】** 非甾体类抗炎药; 抑郁症; 炎症机制; 细胞因子

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20191029001

## Study on the efficacy of anti-inflammatory therapy in depression disorder

Liu Ying, Fu Yixiao\*

(Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

\*Corresponding author: Fu Yixiao, E-mail: fuyixiao2016@126.com)

**【Abstract】** The purpose of this study was to investigate the mechanism of immune inflammatory and the efficacy of anti-inflammatory therapy in depression. Depression is one of the most common mental disorders, the pathogenesis of which is not fully understood. The inflammation hypothesis is one of the recognized pathogenesis. In recent years, a large number of studies showed that the non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of depression had a certain effect. This article reviewed the mechanism of immune inflammatory and the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of depression, which provided a new direction for the treatment of depression.

**【Keywords】** Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Depression; Inflammatory mechanism; Cytokine

抑郁症是最常见的精神障碍之一, 以显著而持久的心境低落为主要临床特征, 核心症状为心境低落、兴趣丧失、精力缺乏, 具有高患病率、高复发率、高致残率的特点。根据世界卫生组织一项关于全球疾病负担的调查, 预计到2020年, 抑郁症将成为继心血管疾病之后导致患者丧失劳动能力的第二大疾病<sup>[1]</sup>, 给患者及家庭带来沉重的负担。抑郁症发病机制目前尚未完全阐明, 其中免疫炎症机制是公认的发病机制之一。目前, 已有较多关于使用非甾体类抗炎药治疗抑郁症的研究, 动物实验和临床试验均显示非甾体类抗炎药(包括阿司匹林、塞来

昔布等)有助于改善抑郁症状<sup>[2]</sup>。本文通过详细探讨抑郁症的具体炎症机制, 总结非甾体类抗炎药治疗抑郁症有效的相关研究报道, 以期对将来抑郁症的治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与检索策略

#### 1.1.1 资料来源

于2019年6月-10月对中国知网CNKI数据库、万方数据库知识服务平台、维普中文科技期刊数据库、PubMed、Web of Science、Springer Link及Science Direct数据库进行计算机检索, 检索时限设置为建库至2019年10月。

#### 1.1.2 检索策略

检索词: 抑郁症(major depressive disorder)、细胞因子(cytokine)、非甾体类抗炎药(non-steroidal

基金项目: 重庆市科委项目(项目名称: 基于多模态脑影像学及机器学习的电休克抗抑郁疗效预测指标模式识别研究, 项目编号: cstc2018jcyjAX0164; 项目名称: TNF、IL6基因甲基化参与儿童青少年抑郁症发病的机制研究, 项目编号: cstc2018jcyjAX0252; 项目名称: 多维睡眠检测便携系统的开发与推广应用, 项目编号: cstc2016shmszx130051); 重庆市教委重点项目(项目名称: 正念与运动联合疗法对儿童青少年抑郁症的心理干预策略, 项目编号: 2017SKG017)

anti-inflammatory drugs)、炎症机制(inflammatory mechanism);中文检索式:抑郁症 and 非甾体类抗炎药,抑郁症 and 细胞因子,抑郁症 and 炎症机制;英文检索式:(major depressive disorder) and (non-steroidal anti-inflammatory drugs), (major depressive disorder) and cytokin, (major depressive disorder) and (inflammatory mechanism), (major depressive disorder) and (inflammatory mechanism)。

## 1.2 文献纳入标准与排除标准

纳入标准:①研究对象符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)抑郁症诊断标准;②具有相关研究机制和诊断治疗的科学性、前瞻性、创新型研究结果。排除标准:①重复的文献;②无法获得全文的文献;③文献类型为评论、讲座的文献;④无可用数据的文献;⑤研究内容相似,但相对年代久远的文献。

## 1.3 文献筛选与质量评估

由两名研究者对文献进行筛选,严格按照纳入标准及排除标准筛选符合要求的文献全文,最终共纳入文献31篇。

## 2 结 果

### 2.1 纳入文献的基本情况

初步检索共获取文献2270篇。其中最早的文献发表于1997年,最新文献发表于2019年。通过对标题、摘要及全文进行阅读,最终选出符合纳入排除标准的文献共31篇。文献筛选流程图见图1。

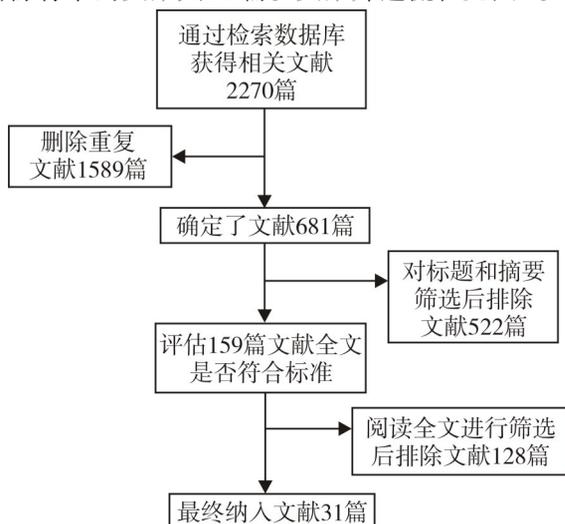


图1 文献筛选流程图

### 2.2 抑郁症与炎症

抑郁症的发病与生物、社会、心理因素有关,其具体机制尚不完全明确,目前主要的机制包括:遗传效应假说、单胺类神经递质失衡假说、神经内分泌假说、中枢结构与功能的抑郁障碍学说、免疫炎症学说,即免疫炎症通过影响神经生化各方面来诱发抑郁症。

单胺类神经递质失衡假说是目前抑郁症治疗的基础,但治疗有效率不超过70%;而免疫炎症通过影响神经生化等参与抑郁症的发生、发展,或可为抑郁症的治疗提供新的方向。目前已有研究表明抗炎治疗具有一定效果。以下将从抑郁症发生的免疫炎症学说机制和抑郁症抗炎治疗的效果两个方面进行阐述。

### 2.3 抑郁症发生的免疫炎症学说机制

目前抑郁症的发病机制从最早的单胺类神经递质失衡假说逐渐转向神经免疫的研究,这也是目前研究的热点之一。炎症因子如白介素-1(IL-1)可以通过干扰单胺类神经递质,从而影响抑郁症发生,免疫炎症与抑郁症发生的相关机制如下。

#### 2.3.1 炎症对5-羟色胺转运体(5-HTT)活性的影响

越来越多的数据提示,炎症可能与神经元的5-HTT活性有关,而5-HTT的活性与抗抑郁剂活性有关。在一项类风湿性关节炎患者使用肿瘤坏死因子(TNF)阻滞剂阿达木单抗的研究中,患者治疗4周后,在使用beta c1t-spect(一种核素显像影像学方法)观察其中脑结构时发现,阿达木单抗使5-HTT浓度减少<sup>[3]</sup>,说明TNF能影响5-HTT的表达,而5-HTT在5-HT的再摄取中起重要作用,故TNF可以影响5-HT的再摄取。促炎症细胞因子及炎症介质能激活吲哚胺2,3双加氧酶(indoleamine 2,3 dioxygenase, IDO)的活性,促使5-HT的前体物质色氨酸在IDO的作用下转向犬尿氨酸通路,生成具有细胞毒性的喹啉酸等;此外,IDO的激活也促进5-HT的分解代谢<sup>[4]</sup>,最终均会导致5-HT水平下降。李艺等<sup>[5]</sup>研究表明,抑郁症患者单个核细胞5-HT<sub>1A</sub>受体表达减少,血清IL-2水平升高,IL-10水平降低。提示抑郁症患者存在免疫失衡,且与5-HT<sub>1A</sub>存在有联系,可影响5-HT的利用。

#### 2.3.2 炎症因子对多巴胺(DA)的作用

炎症因子能影响DA的合成和再摄取。动物实验中肌注 $\alpha$ 干扰素(INF- $\alpha$ )发现,中枢神经系统四

氢生物蝶呤(BH4)和DA含量减少,一氧化氮(NO)含量增加,用NO合酶抑制剂能逆转上述现象。BH4是苯丙氨酸羟化酶的重要辅助因子,而苯丙氨酸羟化酶是DA合成的限速酶,能使酪氨酸转化成左旋多巴。表明INF- $\alpha$ 可能通过NO影响BH4,进而使不同脑区DA的生成减少<sup>[6]</sup>。另一项临床试验表明,INF- $\alpha$ 治疗组血浆苯丙氨酸/酪氨酸的比值较未治疗组高,与脑脊液中DA及其代谢产物的浓度呈负相关。INF- $\alpha$ 治疗组BH2(BH4非活性氧化形式)的浓度升高,脑脊液中BH4的浓度下降,且与IL-6增加有关。该结果表明,INF- $\alpha$ 影响外周血中苯丙氨酸转换酪氨酸,进而影响中枢DA的生成。这些变化可能与BH4的氧化有关,INF- $\alpha$ 诱导的中枢神经系统炎症反应继发BH4的氧化,使得苯丙氨酸羟化酶的活性下降<sup>[7]</sup>。根据已有研究推测炎症因子可能通过影响BH4,进而影响苯丙氨酸羟化酶的活性,导致DA生成减少。

### 2.3.3 免疫炎症与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的关系

HPA轴异常在抑郁症中的作用已有报道。在大鼠脑室内注射白介素-6(IL-6)或肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )后,下丘脑室旁核小细胞出现强烈Fos表达(能够反映神经元功能变化的神经元兴奋指标),联合免疫组织化学双标记法,可发现这两种炎症因子诱导的Fos表达细胞也呈现促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)免疫反应。表明IL-6和TNF- $\alpha$ 对下丘脑CRH神经元有不同程度的兴奋作用<sup>[8]</sup>,兴奋下丘脑CRH神经元后,促使腺垂体释放促肾上腺皮质激素(ACTH),从而活化HPA轴。前列腺素e2作为一种炎症介质也有类似作用<sup>[9]</sup>。另有学者推测炎症因子可通过影响HPA轴的负反馈调节来影响HPA轴的活性。糖皮质激素受体(GR)是糖皮质激素负反馈形成的基础,与免疫炎症有关的细胞因子激活相关的炎症信号肽分子如JATK,阻止皮质醇及GR受体复合物进入细胞核,同时通过诱导核因子KB抑制复合物与DNA结合,进而影响GR在细胞的表达,抑制GR的功能<sup>[10]</sup>。

### 2.3.4 免疫炎症与神经形成

神经形成是指神经元前体细胞分化形成神经元细胞。有研究<sup>[11]</sup>提示,抗抑郁治疗可使海马齿状回出现神经形成。同时有研究显示炎症细胞因子使神经形成减少,Mueller等<sup>[12]</sup>的一项睡眠剥夺的试

验表明,白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )介导压力对海马神经形成产生影响。Walker等<sup>[13]</sup>通过分离的增殖前体细胞的转录谱分析提示,免疫机制和细胞因子信号转导是成年海马前体细胞增殖的分子调控因子。一项体外试验<sup>[14]</sup>显示,IL-1 $\beta$ 能抑制海马多能神经前体细胞(NPCS)的增殖分化。在NPCS的培养基中加入不同剂量的IL-1 $\beta$ 后,5-HT、微管相关蛋白(MAP-2)染色阳性的神经元减少,高浓度时可能出现细胞的凋亡。IL-1受体拮抗剂可阻断IL-1 $\beta$ 的上述作用。该实验还发现IL-1 $\beta$ 对B淋巴细胞瘤-2(BCL-2)有抑制作用,且呈剂量依赖关系;该因子减少NPCS中细胞外调节蛋白激酶(ERK)磷酸化的水平。从该实验中可以推测,IL-1 $\beta$ 通过降低NPCS中ERK的磷酸化,降低BCL-2水平,使NPCS的抗凋亡作用减弱,增殖分化能力减退,进而影响神经元形成。

### 2.3.5 小结

关于抑郁症动物实验及人类临床研究表明,免疫炎症在抑郁症的发病机制中起一定的作用,可能参与影响神经递质、神经形成、HPA轴的过程。免疫炎症在抑郁症病理生理学方面的可能作用,一方面深化了人们对抑郁症的认识,另一方面为抑郁症抗炎治疗提供了线索和依据。

## 2.4 现有非甾体类抗炎药对抑郁症的疗效研究

抗抑郁药物是当前抑郁症的主要治疗药物,主要包括选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、去甲肾上腺素和特异性5-HT能抗抑郁药(NaSSA)、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、选择性5-HT拮抗剂(SARI)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)和传统的三环类药物等。基于抑郁症的炎症机制假说,有学者提出非甾体类抗炎药物治疗抑郁症的观点。非甾体类抗炎药通过抗炎降低炎症因子水平实现抗抑郁作用,有许多研究证实非甾体类抗炎药物治疗对改善患者抑郁症状、认知功能、躯体不适等均有效。

### 2.4.1 非甾体类抗炎药降低炎症水平,改善抑郁症状

非甾体类抗炎药主要通过抑制环氧酶(COX)使花生四烯酸不转变为前列腺素,从而减轻炎症介质前列腺素系列引起的炎症反应<sup>[15]</sup>。非甾体类抗炎药包括阿司匹林、尼美舒利、美洛昔康、塞来昔布等,联合抗抑郁药物治疗抑郁症均可降低炎症因子水平,同时改善抑郁症状。如唐文诚等<sup>[16]</sup>采用慢性

不可预见性温和刺激(CUMS)结合孤养方式建立抑郁大鼠模型,比较正常组、模型组和阿司匹林组大鼠海马内 IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6、IL-10 及 TNF- $\alpha$  水平,结果表明阿司匹林组抗炎性细胞因子 IL-10 水平高于模型组,促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平均低于模型组,同时大鼠抑郁样行为改善,提示阿司匹林可能通过降低细胞因子发挥抗抑郁作用。曹莉莎<sup>[17]</sup>采用 CUMS 建立抑郁大鼠模型,结果表明尼美舒利各剂量组海马组织促炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量均降低,抗炎性细胞因子 IL-4、IL-10 含量均升高,大鼠的抑郁行为明显改善。匡胜男等<sup>[18]</sup>研究表明,美洛昔康能明显改善 CUMS 大鼠的抑郁行为,降低大鼠皮层前列腺素 E2 与 TNF- $\alpha$  含量,增加 NE、DA 及其代谢产物和 5-羟吲哚乙酸含量,上调 5-羟色胺受体蛋白 1a(5-HT1aR)的表达,提示美洛昔康能明显改善 CUMS 诱导的大鼠抑郁行为,其机制可能与其改善皮层炎症反应损伤、重建单胺类神经递质系统平衡有关。一项 Meta 分析<sup>[19]</sup>结果显示,4~6 周的塞来昔布治疗有助于改善抑郁症患者的抑郁症状,且接受联合抗抑郁药物治疗的抑郁症患者缓解率更高。另有一项研究表明,塞来昔布联合抗抑郁药伏硫西汀有助于降低患者血清 CPR 水平及蒙哥马利-斯伯格抑郁量表(MADRS)评分,改善抑郁症状<sup>[20]</sup>。

#### 2.4.2 非甾体类抗炎药改善抑郁症患者躯体症状

非甾体类抗炎药是一种解热镇痛药,对多种疼痛有较好疗效,通过减轻疼痛从而缓解患者抑郁情绪。有研究表明,非甾体类抗炎药可缓解关节炎患者的疼痛及抑郁症状<sup>[21]</sup>。慢性疼痛伴有抑郁症状的患者使用塞来昔布,其疼痛及抑郁症状得以改善<sup>[22]</sup>。厉珊等<sup>[23]</sup>研究表明,盐酸羟考酮控释片联合塞来昔布治疗结直肠癌骨转移疼痛较单纯使用盐酸羟考酮控释片更有助于缓解患者的焦虑和抑郁症状。颈脊神经后支射频消融术联合塞来昔布治疗颈源性头痛可缓解患者头痛,减轻抑郁症状,改善睡眠质量<sup>[24]</sup>。

#### 2.4.3 非甾体类抗炎药改善抑郁症患者认知功能

抑郁症患者常伴有认知功能损害,影响治疗后回归社会。因此,改善患者的认知功能是抑郁症康复期治疗的核心目标之一<sup>[25-26]</sup>。有研究表明<sup>[27]</sup>,非甾体类抗炎药塞来昔布不仅有助于改善抑郁症状,也可改善抑郁症患者认知功能。武莉娜等<sup>[28]</sup>研究

显示,塞来昔布能改善卒中后抑郁大鼠的抑郁行为及学习记忆能力,提高海马组织中 BDNF 蛋白和 mRNA 的表达,而 BDNF 在神经发生和神经可塑性调节机制中起核心作用<sup>[29]</sup>。一项以 CUMS 大鼠为对象的动物研究结果表明,与单用高剂量氟西汀组相比,阿司匹林联合高剂量氟西汀治疗组海马蛋白激酶 A(PKA)表达增加,学习记忆能力增强,认知功能改善,抑制了抑郁症中的炎症反应,具有较好的抗抑郁效应<sup>[30]</sup>。也有研究报告一位患有急性认知障碍的老年抑郁症女性患者,她对多种抗抑郁药不敏感,但在急性治疗中仅对 COX-2 抑制剂塞来昔布有反应,并持续缓解 5 年,提示塞来昔布对伴有神经认知功能障碍的抑郁症具有较好的效果<sup>[31]</sup>。

### 3 结 论

目前抑郁症的治疗主要基于神经递质假说,主要有 SSRI 等多种抗抑郁药物。近年来研究表明,神经免疫炎症影响神经递质和神经内分泌的水平,与抑郁症发病密切相关,非甾体类抗炎药物治疗抑郁症的假设应运而生,目前确有多项研究表明抗抑郁药物联合非甾体类抗炎药物有助于缓解患者的抑郁症状和躯体症状,降低炎症指标,且可改善患者的认知功能和多种神经退行性疾病。这些非甾体类抗炎药物的有效证据,将来可望指导运用于抑郁症及其伴发的躯体症状的治疗,促进患者回归社会。

### 参考文献

- [1] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. PLoS Med, 2006, 3(11): e442.
- [2] 王真真,陈乃宏. 抑郁症与炎症[J]. 神经药理学报, 2013, 3(5): 27-37.
- [3] Cavanagh J, Paterson C, McLean J, et al. Tumour necrosis factor blockade mediates altered serotonin transporter availability in rheumatoid arthritis: a clinical, proof-of-concept study[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(6): 1251-1252.
- [4] Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory biomarkers and depression[J]. Neurotox Res, 2011, 19(2): 308-318.
- [5] 李艺,杨欢,肖波,等. 5-羟色胺受体与调节性 T 细胞在抑郁症免疫功能紊乱中的关联作用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2009, 18(4): 308-310.
- [6] Kitagami T, Yamada K, Miura H, et al. Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier[J]. Brain Res, 2003, 978(1-2): 104-114.
- [7] Felger JC, Li L, Marvar PJ, et al. Tyrosine metabolism during

- interferon- $\alpha$  administration: association with fatigue and CSF dopamine concentrations [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 31: 153-160.
- [8] 杨宏, 邱建勇, 王浩军, 等. 白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  对大鼠下丘脑 CRH 神经元兴奋作用的研究 [J]. *解剖学报*, 1997, 28(1): 5-10.
- [9] Song C, Zhang XY, Manku M. Increased pholipase A2 activity and inflammatory response but decreased nerve growth factor expression in the olfactory bulbectomized rat model of depression: effects of chronic ethyl-eicosapentaenoate treatment [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(1): 14-22.
- [10] Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(5): 495-502.
- [11] 劳万生. 抗抑郁药的作用机制-神经再生 [J]. *医学综述*, 2009, 15(9): 1396-1398.
- [12] Mueller AD, Parfyonov M, Pavlovski I, et al. The inhibitory effect of sleep deprivation on cell proliferation in the hippocampus of adult mice is eliminated by corticosterone clamp combined with interleukin-1 receptor 1 knockout [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 35: 182-188.
- [13] Walker TL, Overall RW, Vogler S, et al. Lysophosphatidic acid receptor is a functional marker of adult hippocampal precursor cells [J]. *Stem Cell Reports*, 2016, 6(4): 552-565.
- [14] Zhang K, Xu H, Cao L, et al. Interleukin-1 $\beta$  inhibits the differentiation of hippocampal neural precursor cells into serotonergic neurons [J]. *Brain Res*, 2013, 1490: 193-201.
- [15] 唐福林. 非甾体抗炎药 (NSAIDs) 与环氧化酶 II (COX-2) [J]. *英国医学杂志 (中文版)*, 2003(4): 262-263.
- [16] 唐文诚, 李敏, 易辉燕, 等. 阿司匹林对慢性应激抑郁大鼠海马细胞因子表达的影响 [J]. *四川精神卫生*, 2018, 31(4): 313-317.
- [17] 曹莉莎. 非甾体抗炎药尼美舒利对 CUMS 大鼠抑郁行为的影响 [D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [18] 匡胜男, 罗映, 田小燕, 等. 美洛昔康改善慢性应激大鼠抑郁行为的机制初探 [J]. *中药理学通报*, 2016, 32(2): 263-268.
- [19] Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, et al. Celecoxib: a new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *Human Psychopharmacology*, 2014, 29(3): 216-223.
- [20] Fourier C, Sampson E, Mills NT, et al. Anti-inflammatory treatment of depression: study protocol for a randomised controlled trial of vortioxetine augmented with celecoxib or placebo [J]. *Tials*, 2018, 19(1): 447.
- [21] 杉杉. 非甾体抗炎药可缓解关节炎患者的抑郁症 [J]. *中华医学信息导报*, 2013, 28(21): 8.
- [22] 苏东安, 朱滨. 塞来昔布改善慢性疼痛患者抑郁症状 1 例 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2013, 34(24): 3608.
- [23] 厉珊, 秦鹏, 沈洁. 盐酸羟考酮控释片联合塞来昔布治疗结肠癌骨转移疼痛疗效及对患者心理状态和生活质量的影响 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26(6): 894-897.
- [24] 李文举, 唐旭, 李亦梅, 等. 颈脊神经后支射频消融术联合塞来昔布治疗颈源性头痛临床疗效观察 [J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(6): 715-717.
- [25] 刘佳丽, 王亮. 抑郁症认知功能损伤及异常脑机制研究进展 [J]. *科学通报*, 2018, 63(20): 1973-1983.
- [26] 谢新风, 邓书禄, 李德波, 等. 抑郁症的认知功能损害 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26(2): 311-316.
- [27] Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(12): 1381-1391.
- [28] 武莉娜, 许国栋, 张雅安, 等. 塞来昔布对卒中后抑郁大鼠学习记忆能力及海马组织中脑源性神经营养因子表达的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(3): 206-212.
- [29] Gudashva TA, Povarina PY, Seredenin SB. Dipeptide mimetic of the brain-derived neurotrophic factor prevents impairments of neurogenesis in stressed mice [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2017, 162(4): 454-457.
- [30] 周冉, 徐维平, 王伟迪, 等. 阿司匹林联合氟西汀对 CUMS 抑郁模型大鼠行为学及海马 PKA 表达的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2011, 46(1): 40-43.
- [31] Chen CY, Tzeng NS, Chen YC. Maintenance therapy of celecoxib for major depression with mimicking neuropsychological dysfunction [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2010, 32(6): 647.

(收稿日期: 2019-10-29)

(本文编辑: 陈霞)