

李超,李继安,高振安,等. 中医药调控谷氨酸治疗抑郁症的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 133-141.
Li C, Li JA, Gao ZA, et al. Research progress on the regulation of glutamate in traditional Chinese medicine for treatment of depression [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 133-141.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.017

中医药调控谷氨酸治疗抑郁症的研究进展

李超¹, 李继安¹, 高振安¹, 申明宇¹, 蒲菁菁², 王萌^{1*}

(1. 华北理工大学中医学院, 河北 唐山 063210;

2. 河北省中西医结合防治糖尿病及其并发症重点实验室, 河北 唐山 063210)

【摘要】 谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质,也是潜在的神经毒素。在抑郁症发生发展过程中存在海马区谷氨酸浓度升高的现象,谷氨酸发生堆积时,将对神经元和脑组织造成严重损伤,加重抑郁状态。因此谷氨酸堆积可能是造成抑郁症的重要机制。星形胶质细胞、谷氨酸转运体及谷氨酸受体对谷氨酸的浓度起着重要的调控作用。本文综述了中医药疗法通过调控星形胶质细胞、谷氨酸转运体、谷氨酸受体影响谷氨酸,进而治疗抑郁症的作用机制,为探究中医药治疗抑郁症提供新的思路。

【关键词】 中医药;抑郁症;谷氨酸;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 03-0133-09

Research progress on the regulation of glutamate in traditional Chinese medicine for treatment of depression

LI Chao¹, LI Jian¹, GAO Zhenan¹, SHEN Mingyu¹, PU Jingjing², WANG Meng^{1*}

(1. College of Traditional Chinese Medicine of North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China.

2. Hebei Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Diabetes and Its Complications, Tangshan 063210)

【Abstract】 Glutamate is a major excitatory neurotransmitter in the central nervous system and a potential neurotoxin. During the development of depression, the glutamate concentration increases in the hippocampus. When glutamate accumulates, it causes serious damage to neurons and brain tissue, aggravating the depressive state. Therefore, glutamate accumulation may be a major mechanism of depression development. Astrocytes, glutamate transporters, and glutamate receptors play important regulatory roles in the glutamate concentration. This article reviews the mechanism-of-action of traditional Chinese medicine on depression by regulating astrocytes, glutamate transporters, and glutamate receptors, and provides new ideas to explore treatment of depression by traditional Chinese medicine.

【Keywords】 traditional Chinese medicine; depression; glutamic acid; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

抑郁症又称抑郁障碍,以显著而持久的心境低落为临床特征,是一种常见的心理疾病^[1]。世界卫生组织(WHO)统计,全球抑郁症患者累计人数超过3.5亿,每年因抑郁症自杀人数高达100万^[2],给全

【基金项目】 国家自然科学基金(82205066);河北省中医药管理局指令性项目(2022139);河北省创新能力提升计划项目(19392507D);河北省自然科学基金中医药联合基金重点项目(H2023209058);华北理工大学2023年度大学生创新项目(X2023069);华北理工大学2023年度研究生创新项目(2023S13)。

【作者简介】 李超(1997—),男,硕士研究生,研究方向:中医药防治抑郁症研究。E-mail:2731395586@qq.com

【通信作者】 王萌(1989—),女,博士,研究方向:中医药防治抑郁症研究。E-mail:wncdcm@163.com

球公共卫生造成了沉重的负担。抑郁症的发病机制复杂,与单胺类神经递质、脑源性神经营养因子、激素调节、遗传等多种因素有关^[3-4]。

谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 是脑内一种兴奋性神经递质,在神经可塑性、学习和记忆过程中发挥着重要的作用^[5]。同时, Glu 是一种潜在的神经毒素,谷氨酸受体 (glutamate receptor, GluR) 的过度活化可以通过 Glu 兴奋性毒性引起神经元的功能障碍,进而引起神经元的损伤或凋亡^[6]。星形胶质细胞、谷氨酸转运体和谷氨酸受体是影响脑内 Glu 浓度的主要调控因素,其功能失常造成的 Glu 堆积是抑郁症的重要发病机制之一。临床目前常用药物为三环类抗抑郁药、NA 再摄取抑制剂和 5-HT 再摄取抑制剂等,存在起效慢、用药局限、副作用大等缺陷。中医药具有多靶点、多方位的治疗特点,治疗抑郁症效果显著^[7]。本文主要从中药复方、中药单体和针灸疗法分别对星形胶质细胞、谷氨酸转运体和谷氨酸受体的相关作用机制进行综述,为临床应用中医药诊疗抑郁症提供新思路。

1 Glu 与抑郁症

Glu 系统异常与抑郁症发病关系密切^[8]。Glu-谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 循环是维持中枢神经系统中 Glu 稳态的重要途径,由神经元和星形胶质细胞 (astrocyte, As) 共同参与调节。Glu 主要来自葡萄糖和 α -酮戊二酸,少量来自 Gln,在 As 合成。在神经元细胞中, Glu 经囊泡谷氨酸转运体,即低亲和力谷氨酸转运体 (vesicular glutamate transporters, VGLUTs) 储存在囊泡里,然后释放到突触间隙,被神经元和 As 膜上的兴奋性谷氨酸转运体,即高亲和力谷氨酸转运体 (excitatory amino acid transporters, EAATs) 重新摄取到细胞内,避免 Glu 堆积对神经元造成神经毒性^[9]。

Glu 浓度的升高可以造成神经元变性乃至凋亡,即产生兴奋神经毒性作用^[10]。Glu 堆积也是抑郁症的重要发病机制^[11]。在动物抑郁模型实验中,大鼠海马区和血清中均可检测到 Glu 水平升高的现象^[12-13];在临床观察中发现,抑郁症发作期患者的血清中 Glu 浓度也明显增高^[14-15]。因此,调控 Glu 浓度,抑制 Glu 神经毒性,是治疗抑郁症的关键。

2 谷氨酸的调控

2.1 As 对 Glu 的影响

As 是负责 Glu 合成和吸收的主要细胞,对维持

Glu 的稳态,维护神经元存活和功能的正常运行至关重要^[16]。As 通过谷氨酸转运体摄取 Glu,和神经元共同完 Glu 到 Gln 的循环。As 可以清除突触间隙 90% 的 Glu,维持 Glu 的低水平^[17]。Glu 浓度过高时对 As 也会产生兴奋性毒性作用,使其出现损伤或坏死。

2.2 谷氨酸转运体对 Glu 的影响

中枢神经系统 Glu 生理浓度的维持主要依赖于神经元和 As 上谷氨酸转运体,包括 EAATs 和 VGLUTs 两种类型^[18]。二者相互协调、相互作用,保证 Glu 正常的循环^[19]。

EAATs 在 Glu 摄取入胞中起着关键作用,当海马区细胞间隙 Glu 浓度过高,As 上 EAAT1、EAAT2 逆浓度差会将胞外 Glu 摄入细胞内,使细胞间隙 Glu 浓度维持在较低水平^[20]。

VGLUTs 的功能是特异地将突触囊泡外的 Glu 转运进入囊泡内。每个囊泡中 VGLUTs 的数量和活性决定着 Glu 进入囊泡的速度,影响着囊泡内 Glu 的浓度,对于突触间隙 Glu 的含量具有重要的调节作用^[21-22]。

2.3 谷氨酸受体对 Glu 的影响

谷氨酸受体分为代谢型和离子型,二者对 Glu 浓度起到重要的调控作用,防止 Glu 堆积对神经元及 As 造成损伤。代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptor, mGluRs) 存在于脑内神经突触前膜和突触后膜上,参与 Glu 的缓慢调节反应^[23]。离子型谷氨酸受体 (ionic glutamate receptor, iGluRs) 可以介导 Glu 快速兴奋性突触传递^[24]。

多数 mGluRs 位于突触前膜,对 Glu 的释放进行负反馈调节。而 1 型 mGluRs 主要位于突触后膜,被激活后可加强 iGluRs 的作用^[25]。由于 Glu 过度刺激 iGluRs,导致神经元产生活性氧和活性氮自由基而超负荷,同时诱导 Na^+ 流入,引发神经元的急性渗透性肿胀^[26-27]。这两种有害的级联反应进一步导致钙稳态功能障碍引起神经元死亡^[28]。

在 Glu-Gln 循环 (图 1) 中,不管是 As、谷氨酸转运体或是谷氨酸受体都起着重要的作用,任何一个环节出现问题都会导致 Glu 堆积。As 的数量和功能发生变化,可直接影响对 Glu 的摄取,导致 As 和神经元之间的信号传递和功能协作失调,进一步加剧抑郁症的发展^[29-30]。在实验研究中发现,抑郁症大鼠海马组织中谷氨酸转运体减少,当给予治疗后,转运体水平增加,抑郁症状也得到明显改

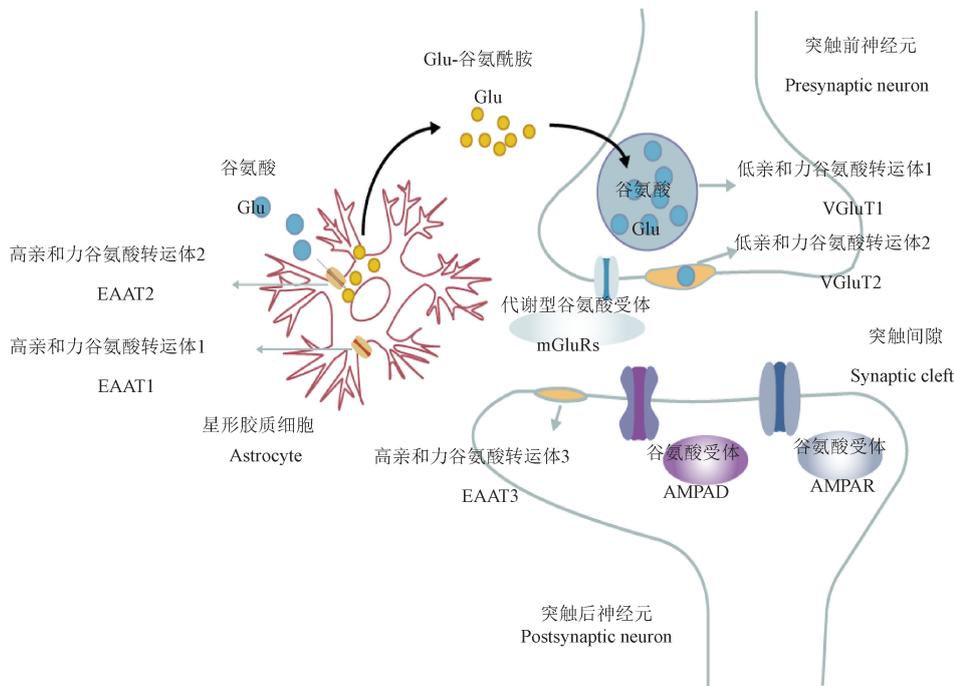


图 1 谷氨酸能循环图
Figure 1 Glutamate cycle diagram

善^[31-32]。Shin 等^[33]在人类重度抑郁症患者的 mPFC 中发现 mGluR5 的表达和可用性降低。且小鼠的 mGluR5 缺失后也会表现出明显的抑郁样行为^[34],证实了谷氨酸受体在抑郁症的治疗中起着重要的作用。因此,需要对 As、谷氨酸转运体和谷氨酸受体进行调控才可以改善 Glu 堆积对脑组织造成的损伤,起到治疗抑郁症的作用。

3 中医药对 Glu 的调节作用

3.1 中医药疗法对 As 的调控

3.1.1 中药复方

赵洪庆等^[35]发现左归降糖解郁方可以滋补肝肾、疏肝解郁,具有良好的抗抑郁功效,其抗抑郁机制可能与调控糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 和转化生长因子- β (transformation growth factor- β , TGF- β) 有关,GR 可以通过受体作用诱导 TGF- β 释放,TGF- β 具有增加 As 数量的功能。As 数量增多,可以增加对 Glu 的摄取、减少 Glu 堆积,起到治疗抑郁症的作用。通窍活血汤及其有效成分可以促进 As 进一步活化,增强谷氨酸转运体对 Glu 的转运功能,减少细胞间隙 Glu 的堆积,进而起到抗抑郁作用^[36]。胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 是 As 最为常用的标记蛋白,是其特异性标志物^[37]。在逍遥散治疗抑郁

症肝郁脾虚证大鼠实验中,GFAP 的表达在模型组出现了显著降低,经逍遥散干预后,GFAP 的表达明显升高,证实了逍遥散能够增加 As 的数量^[38]。

3.1.2 中药单体

人参皂苷可以改善抑郁症大鼠模型存在的 As 缝隙连接功能损伤,下调 As 膜上缝隙连接通道蛋白 Cx43 磷酸化水平,促进缝隙连接通道开放^[39],保护 As 功能,增加海马和额叶 As 生存率^[40]。

3.1.3 针灸

研究表明,针刺百会、内关穴可以改善抑郁症大鼠 As 形态和超微结构,治疗组和模型组比细胞数量增多,超微结构有所改善,对 Glu 的摄取功能有所提升^[41]。姜硕等^[42]发现针刺四关穴能促进抑郁大鼠海马 GFAP 阳性细胞的染色加深、数目增多及 GFAP 蛋白和 mRNA 含量增加,对 As 形态有很好修复作用,这可能是其发挥抗抑郁作用的重要机制。表 1 列举了不同中医药疗法改善 As 的作用机制。

3.2 中医药疗法对谷氨酸转运体的调控作用

3.2.1 中药复方

小柴胡汤是治疗抑郁症的常用方剂,临床治疗肝郁气结型抑郁症效果良好^[43]。在动物实验中发现,本方对慢性束缚抑郁模型大鼠海马谷氨酸转运体 EAATs、VGLUTs 表达起到调节作用。给予小柴胡汤干预后海马匀浆中 Glu 水平减低,而 EAAT1、

表 1 中医药疗法对 As 的改善动物实验

Table 1 Animal experiment on the improvement of astrocytes by traditional Chinese medicine therapy

中医疗法 Traditional Chinese medicine therapy	作用对象 Target audience	作用机制 Mechanism
左归降糖方 ^[35] Zuogui Jiangtang Fang	星形胶质细胞 As	上调 GR、TGF-β1 的表达,从而诱导 As 数量的增加 Upregulation of GR and TGF-β1, induces an increase in As quantity
通窍活血汤 ^[36] Decoction for Activating Blood Circulation	星形胶质细胞 As	促进 As 的进一步活化,上调 GS、GFAP、GLT-1 的蛋白表达 Promote further activation of As and upregulate protein expression of GS, GFAP, and GLT-1
逍遥散 ^[38] Xiaoyao San	星形胶质细胞 As	上调 GFAP 的表达 Upregulation of GFAP expression
人参皂苷 ^[39] Ginsenoside	星形胶质细胞 As	下调 Cx43 磷酸化水平,保护细胞功能,增加细胞生存率 Downregulation of Cx43 phosphorylation level to protect cell function and increase cell survival rate
针刺百会、内关穴 ^[40] Acupuncture at Baihui and Neiguan acupoints	星形胶质细胞 As	细胞数量增多,微细、微管增多,线粒体致密及空泡化情况得到改善 Number of cells increases, the number of microtubules and microtubules increases, and the density and vacuolization of mitochondria are improved
针刺四关穴 ^[41] Acupuncture at Siguan acupoint	星形胶质细胞 As	GFAP 阳性细胞的染色加深、数目增多及 GFAP 蛋白和 mRNA 含量增加 Staining of GFAP positive cells deepens, the number increases, and the content of GFAP protein and mRNA increases

EAAT2、EAAT3 mRNA 和蛋白的表达均显著升高,对谷氨酸转运体起到上调作用,加快 Glu 的转运,减少堆积^[44]。实验证实左归降糖解郁方能有效控制谷氨酸兴奋性神经毒性,可以调控 A1R 和 EAAT2 的表达,A1R 和 EAAT2 存在着相互调控或者协同作用的关系,两者表达水平升高,可以加速 Glu 的转运,对神经元起到保护作用^[45]。Ding 等^[46]和 Liu 等^[47]发现,逍遥散可以调控谷氨酸转运体,在逍遥散干预下抑郁症大鼠海马和前额叶皮层中 EAAT1、EAAT2 蛋白及 mRNA 表达增多,对抑郁样行为具有治疗作用。

3.2.2 中药单体

灵芝多糖能够上调大鼠脑中 EAAT1、GLT1、EAAT3 的表达,加速 Glu 的清除,降低谷氨酸兴奋性毒性,减少神经系统损伤而抑制精神类疾病的发作^[48]。薛占霞等^[49]发现大黄酚具有逆转氨诱导的 As 损伤及谷氨酸转运抑制的作用,上调了氨诱导 EAAT1 基因表达,改善了谷氨酸转运体的作用。还有研究证实,大蒜提取物可能通过调控 VGLUTs 蛋白的表达来影响突触前 Glu 的释放^[50],减少了细胞间隙 Glu 堆积。

3.2.3 针灸

研究表明,脉冲电针、音乐电针在上调大鼠海马内 EAAT1、EAAT2 表达方面明显优于氟西汀;脉冲电针和音乐电针可通过增加海马 EAATs 的表达,

改善 Glu 再循环而发挥抗抑郁作用^[51]。在电针刺激太冲、合谷穴治疗抑郁症大鼠实验中,电针可以上调前额皮层 As 高亲和性兴奋性氨基酸转运体 EAAT1、EAAT2 和 GS 表达,提高 Glu 摄取功能,从而改善抑郁症状,这可能是针刺抗抑郁的机制之一^[52]。表 2 列举了不同中医药疗法对谷氨酸转运体的调控作用。

3.3 中医药疗法对谷氨酸受体的调控作用

3.3.1 中药复方

酸枣仁汤加味可以补益心脾、养血安神,常用于治疗心脾两虚型抑郁症。酸枣仁汤加减可以调控 GluR,不同中药剂量组 mGluR1 和 CaMK II β 表达均显著降低,而 GluR1、CaMK II α 表达显著增高,从而增强突触可塑性,改善 Glu 浓度,进而逆转抑郁行为^[53]。越鞠丸合甘麦大枣汤具有治疗抑郁症的作用,在探究合方的作用机制时发现,合方具有保护 Glu 诱导的神经元损伤的作用,可以使 NMDAR 亲和力下降,降低兴奋,减少 Ca²⁺ 的内流,保护神经元,从而改善抑郁症状^[54]。

3.3.2 中药单体

在芍药苷治疗血虚肝郁型抑郁症实验中,发现模型大鼠海马组织中 Glu 含量明显升高,但是不同谷氨酸受体亚基表达不同,给予芍药苷则可显著下调 Glu 含量及其受体 NR2A、GluR1、mGluR5 的基因表达,这可能是芍药苷治疗抑郁症的作用机制之

—^[55]。中药地黄的有效成分松果地苷,可改善 Glu 诱导的神经元损伤,可能是通过降低细胞内 Ca²⁺ 的堆积、抑制谷氨酸受体 NMDA 的表达以及抗氧化产生保护作用^[56]。有研究报道,葛根蛋白可增加其 PKA 位点的 GluR1 磷酸化并促进 AMPA 受体活化,增加 BDNF 释放进而达到治疗抑郁症的目的^[57]。人参皂苷等多种中药单体及有效成分都可以作用于谷氨酸受体,减少 Glu 兴奋性毒性对神经元的损伤,减轻抑郁症状^[58]。

3.3.3 针灸

罗乐^[59]发现,针刺四关穴可以调节抑郁大鼠海马 AMPA 受体及突触相关蛋白表达,增加模型大鼠海马 AMPA 受体亚基 GluR1 和 GluR2 的表达,减少神经元损伤,达到治疗抑郁症的效果。研究显示,病理状态下 GluR2 和 GluR4 出现下降趋势,而针刺治疗后 GluR2 和 GluR4 明显上升,使 Glu 循环维持平衡状态,减少脑组织损伤^[60]。表 3 列举了不同中医药疗法对谷氨酸受体的调控作用。

4 小结

随着对抑郁症发病机制的深入研究, Glu 及其

相关影响因素在抑郁症发病中的重要性也逐渐被认识。减少 Glu 堆积及调控其相关影响因素可能是开发新型抗抑郁药的方向,例如 GluR 拮抗剂氯胺酮就具有很好的抗抑郁效果。近年来越来越多的学者证实中医药也可以通过调控 Glu 浓度及其相关因素,降低 Glu 堆积对神经元的损伤,起到治疗抑郁症的作用。

本文综述了中医复方、中药单体、针灸等中医疗法抑制 Glu 堆积及其诱导的神经性毒性,治疗抑郁症的相关机制。这些疗法主要通过保护 As、调控谷氨酸受体及其谷氨酸转运体发挥作用。本综述发现大多数研究为动物实验,缺乏临床随机对照实验,而且在中医药影响 Glu 诱导神经毒性的过程中存在一些医学问题需要明确:在针对不同类型抑郁症时,如何从大量中医药疗法中精准筛选出相应作用的中药复方或单体;中医药是如何调控相关谷氨酸转运体及受体起到治疗抑郁症的作用。中医药调控 Glu 及其相关因素治疗抑郁症是新的方向和方法,但具体相关效应成分及精准靶点仍需要进一步探究。

表 2 中医药疗法对谷氨酸转运体的调控作用动物实验

Table 2 Animal experiment on the regulatory effect of traditional Chinese medicine therapy on glutamate transporters

中医疗法 Traditional Chinese medicine therapy	作用对象 Target audience	作用机制 Mechanisms
小柴胡汤 ^[44] Xiao Chaihu Tang	EAATs, VGLUTs	降低海马区 Glu 含量,上调 EAAT1、EAAT2、EAAT3 mRNA 和蛋白的表达 Reduce Glu content in the hippocampus and upregulate the expression levels of EAAT1, EAAT2, and EAAT3 mRNA and proteins
左归降糖解郁方 ^[45] Zuogui Jiangtang Jieyu Fang	EAATs, VGLUTs	调控 A1R 和 EAAT2 的表达 Regulating the expression of A1R and EAAT2
逍遥散 ^[46-47] Xiaoyao San	EAATs, VGLUTs	上调抑郁症大鼠海马和前额叶皮层中 EAAT1、EAAT2 蛋白及 mRNA 表达 Upregulation of EAAT1, EAAT2 protein and mRNA expression in the hippocampus and prefrontal cortex of depression rats
灵芝多糖 ^[48] Ganoderma lucidum polysaccharides	EAATs, VGLUTs	上调了大鼠脑中 GLAST、GLT1、EAAC1 的表达 Upregulated the expression of GLAST, GLT1, and EAAC1 in the rat brain
大黄酚 ^[49] Chrysophanol	EAATs, VGLUTs	逆转了氨诱导 GLAST 基因表达水平降低 Reversed ammonia induced decrease in GLAST gene expression levels
陈年大蒜提取物 ^[50] Aged garlic extract	EAATs, VGLUTs	调节 VGLUTs 蛋白的表达 Regulating the expression of VGLUTs protein
冲脉电针,音乐电针 ^[51] Chongmai electroacupuncture, music electroacupuncture	EAATs, VGLUTs	上调大鼠海马内 EAAT1、EAAT2 表达 Upregulation of EAAT1 and EAAT2 expression in the hippocampus of rats
针刺太冲、合谷 ^[52] Acupuncture of Taichong and Hegu	EAATs, VGLUTs	上调前额叶皮层中 EAAT1、EAAT2 和 GS 表达 Upregulation of EAAT1, EAAT2, and GS expression in the prefrontal cortex

表 3 中医药疗法对谷氨酸受体的调控作用基础实验

Table 3 Basic experiment on the regulatory effect of traditional Chinese medicine therapy on glutamate receptors

中医疗法 Traditional Chinese medicine therapy	作用对象 Target audience	作用机制 Mechanism
酸枣仁汤 ^[53] Suanzaoren Decoction	谷氨酸受体 Glutamate receptor	mGluR1 和 CaMK II β 表达均显著降低, 而 GluR1, CaMK II α 表达显著增高 mGluR1 and CaMK II β expression levels were significantly reduced, while GluR1 and CaMK II α significantly increased expression
越鞠丸合 甘麦大枣汤 ^[54] Yue Ju Wan and Ganmai Da Zao Tang	谷氨酸受体 Glutamate receptor	使 NMDAR 亲和力下降, 降低兴奋, 减少 Ca ²⁺ 的内流 Decreased NMDAR affinity, reduced excitability, and reduced Ca ²⁺ influx
芍药苷 ^[55] Paeoniflorin	谷氨酸受体 Glutamate receptor	下调 Glu 含量及其受体 NR2A、GluR1、mGluR5 mRNA 的表达 Downregulation of Glu content and expression of its receptors NR2A, GluR1, and mGluR5 mRNA
松果地苷 ^[56] Pineapple glycoside	谷氨酸受体 Glutamate receptor	降低细胞内 Ca ²⁺ 的堆积, 抑制谷氨酸受体 NMDA 的表达 Reduce intracellular Ca ²⁺ accumulation and inhibit the expression of glutamate receptor NMDA
葛根 ^[57] Pueraria lobata	谷氨酸受体 Glutamate receptor	增加其 PKA 位点的 GluR1 磷酸化并促进 AMPA 受体活化 Increase GluR1 phosphorylation at its PKA site and promote AMPA receptor activation
人参皂苷 ^[58] Ginsenoside	谷氨酸受体 Glutamate receptor	拮抗谷氨酸过度激活的 NMDA 受体, 降低 NR2B 亚基的表达 Antagonism of NMDA receptors overactivated by glutamate and reduction of NR2B subunit expression
针刺四关穴 ^[59] Acupuncture at Siguan acupoint	谷氨酸受体 Glutamate receptor	增加了海马区 AMPA 受体亚基 GluR1 和 GluR2 的表达 Increased expression of AMPA receptor subunits GluR1 and GluR2 in the hippocampus
针刺百会、印堂、三阴交 ^[60] Acupuncture at Baihui, Yintang, and Sanyinjiao	谷氨酸受 Glutamate receptor	上调 GluR2 和 GluR4 Upregulate GluR2 and GluR4

参考文献:

- [1] ZHANG B, YAN G, YANG Z, et al. Brain functional networks based on resting-state EEG data for major depressive disorder analysis and classification [J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2021, 29: 215-229.
- [2] FANG X, ZHANG C, WU Z, et al. The association between somatic symptoms and suicidal ideation in Chinese first-episode major depressive disorder [J]. J Affect Disord, 2019, 245: 17-21.
- [3] 李玥, 贺敏, 张磊阳, 等. 抗抑郁药物的研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1): 8-13.
LI Y, HE M, ZHANG L Y, et al. Progress on antidepressants [J]. Clin Med J, 2017, 15(1): 8-13.
- [4] 杨雨英, 王艳丽, 郝立炜. 中医药治疗抑郁症的研究进展 [J]. 中医药信息, 2022, 39(7): 86-89.
YANG L Y, WANG Y L, HAO L W. Research progress of TCM in treating depression [J]. Inf Tradit Chin Med, 2022, 39(7): 86-89.
- [5] 郭梦霞, 王俊丽, 牛争平. 谷氨酸与慢性偏头痛关系的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(2): 264-267.
GUO M X, WANG J L, NIU Z P. Research progress on the relationship between glutamic acid and chronic migraine [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2022, 20(2): 264-267.
- [6] SONG J, YANG X, ZHANG M, et al. Glutamate metabolism in mitochondria is closely related to Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2021, 84(2): 557-578.
- [7] 齐文辉, 江川, 高永刚. 抑郁症发病机制及中医药防治研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(13): 3302-3307.
QI W H, JIANG C, GAO Y G. Research progress on pathogenesis of depression and prevention and treatment of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(13): 3302-3307.
- [8] SHEN Z, HARAGOPAL H, LI Y V. Zinc modulates synaptic transmission by differentially regulating synaptic glutamate homeostasis in hippocampus [J]. Eur J Neurosci, 2020, 52(7): 3710-3722.
- [9] LINDSTRÖM S H, SUNDBERG S C, LARSSON M, et al. VGLUT1 deficiency impairs visual attention and reduces the dynamic range of short-term plasticity at corticothalamic synapses [J]. Cereb Cortex, 2020, 30(3): 1813-1829.
- [10] 陈艳清, 杨璇, 甄然, 等. 谷氨酸兴奋性毒性的产生及其相关机制 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(5): 319-322.
CHEN Y Q, YANG X, ZHEN R, et al. Generation of excitatory toxicity of glutamic acid and its related mechanism [J]. J Brain Nerv Dis, 2020, 28(5): 319-322.
- [11] ZHOU X M, LIU C Y, LIU Y Y, et al. Xiaoyaosan alleviates

- hippocampal glutamate-induced toxicity in the CUMS rats via NR2B and PI3K/akt signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 586788.
- [12] MURROUGH J W, ABDALLAH C G, MATHEW S J. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(7): 472-486.
- [13] 李鑫, 王琼莹, 孙洪昊, 等. 十一味维命胶囊对抑郁症小鼠海马星形胶质细胞及谷氨酸代谢相关蛋白的影响 [J]. *中医药导报*, 2023, 29(3): 30-35.
- LI X, WANG Q Y, SUN H H, et al. Effects of Shi-Yi-Wei-Wei-Ming capsule on hippocampal astrocytes and glutamate metabolism related proteins in depression mice [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 29(3): 30-35.
- [14] 廖继武, 王丝丝, 杨海华, 等. 抑郁症患者的血清谷氨酸及 γ -氨基丁酸系统水平 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2020, 34(2): 87-91.
- LIAO J W, WANG S S, YANG H H, et al. Levels of serum glutamate and γ -aminobutyric acid system in patients with depression [J]. *Chin Ment Health J*, 2020, 34(2): 87-91.
- [15] DRAGANOV M, ARRANZ M J, VIVES-GILABERT Y, et al. Polymorphisms in the IL1- β gene are associated with increased Glu and Glx levels in treatment-resistant depression [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2021, 316: 111348.
- [16] SARAWAGI A, SONI ND, PATEL A B. Glutamate and GABA homeostasis and neurometabolism in major depressive disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 637863.
- [17] 李春艳, 赵洪庆, 杨蕙, 等. 谷氨酸兴奋毒性及其调节剂的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(5): 645-649.
- LI C Y, ZHAO H Q, YANG H, et al. Research progress on excitotoxicity of glutamate and its modulators [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2022, 38(5): 645-649.
- [18] COULTER D A, EID T. Astrocytic regulation of glutamate homeostasis in epilepsy [J]. *Glia*, 2012, 60(8): 1215-1226.
- [19] LIU J, HAN Y, LIU L, et al. Abnormal Glu/mGluR 2/3/PI3K pathway in the hippocampal neurovascular unit leads to diabetes-related depression [J]. *Neural Regeneration Research*, 2021, 16(4): 727-733.
- [20] CERRI C, CALEO M, BOZZI Y. Chemokines as new inflammatory players in the pathogenesis of epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 136: 77-83.
- [21] PIETRANCOSTA N, DJIBO M, DAUMAS S, et al. Molecular, structural, functional, and pharmacological sites for vesicular glutamate transporter regulation [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(7): 3118-3142.
- [22] AGUILAR J I, DUNN M, MINGOTE S, et al. Neuronal depolarization drives increased dopamine synaptic vesicle loading via VGLUT [J]. *Neuron*, 2017, 95(5): 1074-1088.
- [23] STACHOWICZ K. Deciphering the mechanisms of regulation of an excitatory synapse via cyclooxygenase-2. A review [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114729.
- [24] PÁL B. Involvement of extrasynaptic glutamate in physiological and pathophysiological changes of neuronal excitability [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(16): 2917-2949.
- [25] ISMAIL V, ZACHARIASSEN L G, GODWIN A, et al. Identification and functional evaluation of GRIA1 missense and truncation variants in individuals with ID: an emerging neurodevelopmental syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2022, 109(7): 1217-1241.
- [26] MEHTA A, PRABHAKAR M, KUMAR P, et al. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 698(1/2/3): 6-18.
- [27] TEHSE J, TAGHIBIGLOU C. The overlooked aspect of excitotoxicity: Glutamate-independent excitotoxicity in traumatic brain injuries [J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 49(9): 1157-1170.
- [28] LAI T W, ZHANG S, WANG Y T. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 157-188.
- [29] 刘燕, 彭梦薇, 张文娟, 等. 脑内星形胶质细胞-神经元相互作用参与抑郁症发病研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(3): 124-129.
- LIU Y, PENG M W, ZHANG W X, et al. Research progress of brain astrocyte-neuron interactions involved in the pathogenesis of depression [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(3): 124-129.
- [30] MCGRATH T, BASKERVILLE R, ROGERO M, et al. Emerging evidence for the widespread role of glutamatergic dysfunction in neuropsychiatric diseases [J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 917.
- [31] QU D, YE Z, ZHANG W, et al. Cyanidin chloride improves LPS-induced depression-like behavior in mice by ameliorating hippocampal inflammation and excitotoxicity [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(21): 3023-3033.
- [32] 杨丽丽, 张晓爽, 解雅英. Homer1a-mGluR5 在抑郁症中作用的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(9): 2268-2273.
- YANG L L, ZHANG X S, XIE Y Y. Research progress in homer1a-mGluR5 in depression [J]. *J Clin Pathol Res*, 2022, 42(9): 2268-2273.
- [33] SHIN S, KWON O, KANG J I, et al. mGluR5 in the nucleus accumbens is critical for promoting resilience to chronic stress [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 1017-1024.
- [34] 谢莲萍, 赵玉梅, 陈丽萍, 等. 利培酮对抑郁症大鼠海马区神经元细胞损伤和免疫紊乱的调节 [J]. *局解手术学杂志*, 2023, 32(1): 15-21.
- XIE L P, ZHAO Y M, CHEN L P, et al. Regulation of risperidone for hippocampal neuron damage and immune disorder in depression rats [J]. *J Reg Anat Oper Surg*, 2023, 32(1): 15-21.
- [35] 赵洪庆, 王宇红, 孟盼, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠星形胶质细胞功能的影响及其机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3162-3166.
- ZHAO H Q, WANG Y H, MENG P, et al. Effects of Zuogui Jiangtang Jieyu Decoction on astrocyte function in diabetic depression rats and its mechanism [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(6): 3162-3166.

- [36] 张立娟, 张蕾, 娄原, 等. 通窍活血汤通过调节星形胶质细胞 Glu-Gln 循环降低 Glu 兴奋性毒性改善 CIRI 大鼠的神经功能 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 31-40.
ZHANG L J, ZHANG Q, LOU Y, et al. Tongqiao Huoxuetang improves neurological deficits in CIRI rats by regulating glu-gln circulation to reduce glutamate excitotoxicity of astrocytes [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(22): 31-40.
- [37] MA X, YANG S, ZHANG Z, et al. Rapid and sustained restoration of astrocytic functions by ketamine in depression model mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 616: 89-94.
- [38] 宋明. 抑郁症肝郁脾虚证大鼠海马星形胶质细胞 GFAP 与 Glu-NMDA-CORT 受体通路的变化及逍遥散的调节作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
SONG M. Changes of GFAP and Glu-NMDA-CORT receptor pathways in hippocampal astrocytes of rats with liver-depression and spleen-deficiency syndromes in depression and the modulating effect of prolonged dispersal [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [39] 王娟, 申丰铭, 张峥嵘, 等. 人参皂苷 Rg1 对慢性应激小鼠抑郁样行为、海马突触蛋白及胶质细胞的作用 [J]. 生物学报, 2021, 38(3): 26-30.
WANG J, SHEN F M, ZHANG Z R, et al. Effects of ginsenoside Rg1 on depression-like behaviors, expression of hippocampal synaptic proteins and activation of glial cells in stressed mice [J]. J Biol, 2021, 38(3): 26-30.
- [40] 任倩, 夏聪媛, 王真真, 等. 人参皂苷 Rg1 对皮质酮介导原代星形胶质细胞损伤的保护作用 [J]. 药学报, 2017, 52(9): 1410-1415.
REN Q, XIA C Y, WANG Z Z, et al. Protective effects of ginsenoside Rg1 against corticosterone-induced primary astrocytes injury [J]. Acta Pharm Sin, 2017, 52(9): 1410-1415.
- [41] 卢峻, 金树英, 包伍叶, 等. 针刺对慢性应激抑郁大鼠额叶皮层星形胶质细胞的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(15): 1323-1326.
LU J, JIN S Y, BAO W Y, et al. Effects of acupuncture on astrocytes in prefrontal cortex of chronic stress depression rats [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(15): 1323-1326.
- [42] 姜硕, 黄彬, 樊凌, 等. 电针四关穴对抑郁大鼠海马星形胶质细胞形态的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 216-218.
JIANG S, HUANG B, FAN L, et al. Influence of electroacupuncture at Si-Guan on the morphology of hippocampal astrocytes in depressive rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(1): 216-218.
- [43] 文燕, 陈珑, 王挺, 等. 小柴胡汤加减治疗抑郁症临床疗效的 Meta 分析 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(1): 34-38.
WEN Y, CHEN L, WANG T, et al. Meta-analysis of clinical efficacy of modified Xiaochaihu Decoction on depression [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2022, 56(1): 34-38.
- [44] 许二平, 毛梦迪, 尚立芝, 等. 小柴胡汤加味对慢性束缚抑郁模型大鼠海马谷氨酸转运体 EAATs, VGLUTs 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 27-36.
XU E P, MAO M D, SHANG L Z, et al. Effect of modified Xiaochaihutang on expression of EAATs and VGLUTs in hippocampus of chronic restraint stress depression model rat [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(23): 27-36.
- [45] 杨蕙, 王宇红, 刘林, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁大鼠海马腺苷 A1 受体及谷氨酸转运体的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10): 2498-2501.
YANG H, WANG Y H, LIU L, et al. Effects of Zuogui Jiangtang Jieyu formula on adenosine A1 receptor and glutamate transporter in hippocampus of diabetes-related depression [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(10): 2498-2501.
- [46] DING X F, LI Y H, CHEN J X, et al. Involvement of the glutamate/glutamine cycle and glutamate transporter GLT-1 in antidepressant-like effects of Xiao Yao San on chronically stressed mice [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 326.
- [47] LIU Y, DING X F, WANG X X, et al. Xiaoyaosan exerts antidepressant-like effects by regulating the functions of astrocytes and EAATs in the prefrontal cortex of mice [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 215.
- [48] 朱孔利, 谢莉莉, 刘辉. 灵芝多糖对癫痫大鼠脑中谷氨酸转运体的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(6): 1104-1106.
ZHU K L, XIE L L, LIU H. *Ganoderma lucidum* polysaccharide on excitatory amino acid transporter in brain of epileptic rat [J]. J Changchun Univ Chin Med, 2015, 31(6): 1104-1106.
- [49] 薛占霞, 高永山, 沈丽霞, 等. 大黄酚对氨诱导星形胶质细胞肿胀及谷氨酸再摄取抑制的影响及其机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(1): 59-61, 64.
XUE Z X, GAO Y S, SHEN L X, et al. Effects of chrysophanol on ammonia-induced cell swelling and glutamate uptake inhibition in cultured astrocytes and the study of its mechanisms [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2016, 32(1): 59-61, 64.
- [50] THORAJAK P, PANNANGRONG W, WELBAT J U, et al. Effects of aged garlic extract on cholinergic, glutamatergic and GABAergic systems with regard to cognitive impairment in $\alpha\beta$ -induced rats [J]. Nutrients, 2017, 9(7): 686.
- [51] 纪倩, 李志刚, 唐银杉, 等. 不同电针刺激对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及海马谷氨酸转运体的影响 [J]. 针刺研究, 2013, 38(3): 202-207, 219.
JI Q, LI Z G, TANG Y S, et al. Effect of electroacupuncture intervention on behavioral changes and hippocampal excitatory amino acid transporter mRNA expression in depression rats [J]. Acupunct Res, 2013, 38(3): 202-207, 219.
- [52] 罗丁, 张雪淳, 肖瑶, 等. 电针对 CUMS 大鼠前额皮层星形胶质细胞 GS、EAAT1、EAAT2 的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17): 4143-4146.
LUO D, ZHANG X C, XIAO Y, et al. Effect of electric acupuncture on GS, EAAT1, EAAT2 of astrocyte cell in CUMS rats' prefrontal cortex [J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(17): 4143-4146.
- [53] 尚立芝, 毛梦迪, 许二平, 等. 酸枣仁汤加味对抑郁大鼠海马谷氨酸受体表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,

- 2020, 26(23): 20-26.
- SHANG L Z, MAO M D, XU E P, et al. Effect of modified Suanzaoren Tang on expression of glutamate receptor in hippocampus of chronic restraint stress depression model rat [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(23): 20-26.
- [54] 葛渴敏, 王薇, 薛文达, 等. 越鞠丸合甘麦大枣汤加减对谷氨酸诱导的 HT22 细胞损伤模型的神经保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 22-27.
- GE K M, WANG W, XUE W D, et al. Neuroprotective effect of modified yuejuwan and Ganmai Dazao Tang on glutamate-induced HT22 cell injury model [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(12): 22-27.
- [55] 李伟, 王景霞, 葛阳, 等. 芍药苷对血虚肝郁证模型大鼠海马谷氨酸及其不同类型受体 mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1241-1244.
- LI W, WANG J X, GE Y, et al. Effects of paeoniflorin on expression of Glu and different glutamate receptors in hippocampus of rats with syndrome of stagnation of liver qi and blood deficiency [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31(4): 1241-1244.
- [56] 卢仁睿, 王慧慧, 张莉, 等. 地黄中松果菊苷对谷氨酸诱导的 PC-12 细胞神经损伤模型的氧化应激和 NMDAR1 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 45-48.
- LU R R, WANG H H, ZHANG L, et al. Effect of echinacoside extracted from Dihuang on glutamate-induced oxidative stress and NMDAR1 expression in PC-12 cells [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(5): 45-48.
- [57] HUANG C C, TSAI M H, WU Y C, et al. Activity dependent mammalian target of rapamycin pathway and brain derived neurotrophic factor release is required for the rapid antidepressant effects of puerarin [J]. Am J Chin Med, 2018, 46(7): 1519-1534.
- [58] LIU Y, WANG S, KAN J, et al. Chinese herbal medicine interventions in neurological disorder therapeutics by regulating glutamate signaling [J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(4): 260-276.
- [59] 罗乐. 针刺调节抑郁大鼠海马 AMPA 受体及突触相关蛋白表达的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- LUO L. Study on acupuncture regulating the expression of AMPA receptor and synaptic related protein in hippocampus of depressed rats [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2017.
- [60] 常磊, 姜会梨, 王瑜, 等. 针刺对慢性束缚应激模型大鼠额叶和海马谷氨酸受体 2/4 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2327-2331.
- CHANG L, JIANG H L, WANG Y, et al. Effects of acupuncture on the expression of glutamate AMPA receptor GluR2/4 in frontal lobe and hippocampus of chronic restrained-stress model rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(6): 2327-2331.

[收稿日期] 2023-06-20



《中国比较医学杂志》不接收使用水合氯醛进行动物麻醉文章的说明

本刊严格遵守我国实验动物相关法规和标准,为保障实验动物的福利权益,不断提升动物实验研究的水平并获得国际学术界同行的认可,根据国际和国内实验动物有关法规和标准,规定实验动物麻醉镇痛用药必须优先使用药用级麻醉剂,特别是当涉及存活手术的动物实验时。

鉴于水合氯醛属于镇静、催眠以及抗惊厥药物,其作为麻醉剂效果较差,只作用于中枢神经系统,无法阻断痛觉感受器达到镇痛效果,且刺激性强、毒副作用较大,存在干扰实验结果且有悖于实验动物伦理审查原则等问题,国际期刊普遍建议不再使用水合氯醛作为实验动物的麻醉剂。

本刊亦不接收使用水合氯醛作为实验动物麻醉剂的文章,特此告知广大作者及读者。

《中国比较医学杂志》编辑部