

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.013

逍遥散对慢性心力衰竭合并抑郁患者心功能、炎症介质和血清 5-HT、NE、CORT 的影响*

陈全萍 谢春毅 张家美 史雪倩 岳星星 谢春毅[△]

(上海市中西医结合医院心内科 上海 200082)

摘要 目的:探讨逍遥散对慢性心力衰竭(CHF)合并抑郁患者心功能、炎症介质和血清 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、皮质醇(CORT)的影响。**方法:**选择我院于 2017 年 10 月至 2018 年 12 月收治的 94 例 CHF 合并抑郁患者,随机分为对照组、观察组,每组 47 例,对照组给予常规 CHF 治疗及盐酸帕罗西汀治疗,研究组给予常规 CHF 治疗及逍遥散治疗,比较两组疗效、心功能、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、5-HT、NE、CORT、明尼苏达心衰生活质量调查表(MLHFQ)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及不良反应。**结果:**观察组治疗 8 周后的 CHF 总有效率、抑郁总有效率为 82.98%、87.23%,高于对照组的 63.83%、61.70%($P<0.05$)。治疗 8 周后,两组 MLHFQ、HAMD 评分均较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗 8 周后,两组 CORT、IL-6、TNF- α 下降,且观察组低于对照组($P<0.05$),5-HT、NE 升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。两组与治疗前相比,治疗 8 周后,两组 LVSD、LVED 下降,且观察组低于对照组($P<0.05$),LVEF 升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。治疗期间,两组未出现严重不良反应。**结论:**逍遥散治疗 CHF 合并抑郁患者,疗效肯定,可有效改善患者心功能,减轻炎症反应,并调节血清 5-HT、NE、CORT 水平。

关键词:逍遥散;慢性心力衰竭;抑郁;心功能;炎症;5-羟色胺;去甲肾上腺素;皮质醇

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)21-4063-05

Effects of Xiaoyaosan on Cardiac Function, Inflammatory Mediators and Serum 5-HT, NE, CORT in Patients with Chronic Heart Failure and Depression*

CHEN Quan-ping, XIE Chun-yi, ZHANG Jia-mei, SHI Xue-qian, YUE Xing-xing, XIE Chun-yi[△]

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Shanghai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shanghai, 200082, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Xiaoyaosan on cardiac function, inflammatory mediators and serum 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE), cortisol (CORT) in patients with chronic heart failure (CHF) and depression. **Methods:** 94 patients with CHF and depression who were admitted in our hospital from October 2017 to December 2018 were selected, patients were divided into control group, observation group randomly, 47 cases per group, the control group was given conventional CHF treatment and paroxetine hydrochloride treatment, the observation group was given conventional CHF treatment and Xiaoyaosan treatment, the efficacy, cardiac function, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), 5-HT, NE, CORT, minnesota heart failure quality of life questionnaire (MLHFQ), hamilton depression scale (HAMD) and adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** The total effective rates of CHF, depression in the observation group were 82.98%, 87.23%, which were higher than 63.83%, 61.70% of the control group after 8 weeks of treatment ($P<0.05$). After 8 weeks of treatment, the scores of MLHFQ, HAMD in the two groups decreased compared with those of before treatment, observation group were lower than control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, after 8 weeks of treatment, the levels of CORT, IL-6, TNF- α decreased in the two groups, observation group were lower than control group ($P<0.05$), the levels of 5-HT, NE increased, observation group were higher than control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, after 8 weeks of treatment, LVSD, LVED of the two groups decreased, observation group was lower than control group ($P<0.05$), LVEF increased, observation group was higher than control group ($P<0.05$). During the treatment, no serious adverse reactions occurred in the two groups. **Conclusion:** Xiaoyaosan treat the patients with CHF and depression, its efficacy is certain, which can effectively improve the cardiac function, reduce the inflammatory reaction, and regulate the serum levels of 5-HT, NE, CORT.

Key words: Xiaoyaosan; Chronic heart failure; Depression; Cardiac function; Inflammation; 5-hydroxytryptamine; Norepinephrine

* 基金项目:上海市自然科学基金项目(17ZR1406000);上海市虹口区卫生计生委医学科研项目(虹卫 1702-01)

作者简介:陈全萍(1993-),女,硕士,住院医师,研究方向:中西医结合诊治心血管疾病,E-mail: chen133583@163.com

[△] 通讯作者:谢春毅(1965-),男,博士,主任医师,研究方向:中西医结合诊治心力衰竭,E-mail: 15216679670@163.com

(收稿日期:2020-06-04 接受日期:2020-06-28)

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)21-4063-05

前言

慢性心力衰竭(CHF)是由于各种原因引起的心肌损伤,引起心肌结构和功能的变化,表现为疲乏、呼吸困难和液体潴留等一系列综合征^[1]。抑郁症是一种常见的障碍性精神疾病,睡眠不良、快感消退、情绪悲观、焦虑自卑等都是抑郁症的临床表现^[2]。以往调查结果显示 CHF 患者中有 19.22% 的患者伴有抑郁,其中中、重度抑郁占 83.66%,严重影响 CHF 患者的生活质量^[3]。患者长期抑郁可导致交感神经系统活动亢进,产生心律不齐、入睡困难、心慌、气闷或食欲不振等躯体不适症状,使原有 CHF 症状更为复杂和难治,引起恶性循环^[4]。既往临床治疗 CHF 合并抑郁患者的方案主要是在常规 CHF 治疗的基础上联合心理干预和抗抑郁药物治疗,然而主流抗抑郁症西药的治疗效果存在相当的局限性,长期使用不良反应大,患者耐受性低^[5,6]。中医防治抑郁症具有一定的优势与潜力,逍遥散是宋代《太平惠民和剂局方》名方,具有调和肝脾、疏肝解郁、健脾养血之功效^[7]。本研究以 CHF 合并抑郁患者为研究对象,在常规治疗的基础上给予逍遥散治疗,效果良好,阐述如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院于 2017 年 10 月至 2018 年 12 月收治的 94 例 CHF 合并抑郁患者,纳入标准:(1)患者及其家属知情且签订同意书;(2)CHF 诊断参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[8];(3)心境低落、精力降低、愉悦感或者兴趣丧失等典型临床症状,抑郁诊断标准参考《ICD-10 精神与行为障碍分类》^[9];(4)研究获得医院伦理协会批准。(5)汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[10]量表评分 17~24 分。排除标准:(1)对本次研究方案不耐受者;(2)心脏功能不全者;(3)合并免疫缺陷类疾病者;(4)急、慢性感染性疾病者,或自身免疫性疾病者;(5)合并恶性肿瘤疾病者;(6)家族性精神病者。随机分为对照组、观察组,每组 47 例,其中对照组女 21 例,男 26 例,年龄 45~73 岁,平均(61.34±3.82)岁;CHF 病程 1~7 年,平均(3.86±0.41)年;抑郁病程 3~17 月,平均(9.43±2.57)月;疾病类型:扩张型心肌病 20 例,高血压心脏病 13 例,风湿性心脏病 14 例;体质量指数 20~27 kg/m²,平均(23.26±1.58) kg/m²。观察组男 25 例,女 22 例,年龄 48~74 岁,平均(61.16±4.56)岁;CHF 病程 1~6 年,平均(3.79±0.46)年;抑郁病程 3~16 月,平均(9.28±1.96)月;疾病类型:扩张型心肌病 18 例,高血压心脏病 14 例,风湿性心脏病 15 例;体质量指数 19~26 kg/m²,平均(23.18±1.63) kg/m²。纳入病例临床资料比较无差异($P>0.05$),临床资料均衡可比。

1.2 治疗方法

两组患者均给予常规抗心衰治疗,包括呋塞米片(上海朝晖药业有限公司,国药准字 H31021074,规格:20 mg),口服,2000 mg/次,1 次/d;马来酸依那普利片(规格:10 mg,广东彼迪药业有限公司,国药准字 H44024933),口服,100 mg/次,1 次/d;富马酸比索洛尔胶囊(规格 2.5 mg,南京先声东元制药有

限公司,国药准字 H20000200),口服,1.25 mg/次,1 次/d;螺内酯片(上海福达制药有限公司,国药准字 H31020841,规格:20 mg),口服,20 mg/次,1 次/d。治疗期间戒烟、戒酒并给予合理营养膳食,指导患者正常作息,给予患者常规心理干预。在此基础上,对照组予以盐酸帕罗西汀(北京福元医药股份有限公司,国药准字 H20133084,规格:20 mg(按 C₁₉H₂₀FN₃ 计))治疗,口服,20 mg/次,1 次/d。观察组则给予逍遥散治疗,药方组成如下:柴胡、当归、白芍、白术、茯苓各 15 克、川芎、红花各 9 克、炙甘草 6 克。由我院药物制剂室制备成统一规格真空中药包装制剂袋,规格:100 mL,早晚各 1 袋。两组均治疗 8 周。

1.3 观察指标

(1)统计两组治疗 8 周后的疗效。CHF 疗效判定标准:心功能改善≥2 级或恢复正常,临床症状改善(显效);临床症状改善,心功能改善 1 级(有效);临床症状、心功能无变化甚至加重(无效);总有效率=显效率+有效率^[11]。抑郁疗效判定标准:HAMD 减分率≥75%(痊愈);HAMD 减分率≥50%(显效);25%≤HAMD 减分率<50%(有效);HAMD 减分率<25%(无效)^[12]。(2)采用明尼苏达心衰生活质量调查表(MLHFQ)^[13]、HAMD 对两组治疗前、治疗 8 周后的生活质量、抑郁症状进行评分,其中 MLHFQ 共 21 项,每项评分 0~5 分,得分越高表示生活质量越差。HAMD 包括体重变化、焦虑/躯体化、日夜变化、认知障碍、睡眠障碍、迟滞、绝望感,总分 54 分,评分越高提示抑郁状况越严重。(3)分别于治疗前、治疗 8 周后采用美国 LOGIQ-500 型彩色多普勒超声显像仪测定两组的收缩末期内径(LVSD)、左室舒张末期内径(LVED)、左心室射血分数(LVEF)。(4)观察两组安全性。(5)采集两组治疗前、治疗 8 周后的空腹肘静脉血 5 mL,经离心处理(离心半径 9 cm,3500 r/min 离心 13 min),分离血清置于低温冰箱中待测。参考试剂盒(深圳市博卡生物技术有限公司)说明书诊断标准,采用酶联免疫吸附法检测 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、皮质醇(CORT)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行数据分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,采用 t 检验,等级资料比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

治疗 8 周后观察组 CHF 总有效率、抑郁总有效率为 82.98%、87.23%,高于对照组的 63.83%、61.70%($P<0.05$),详见表 1、表 2。

2.2 MLHFQ、HAMD

两组治疗前 MLHFQ、HAMD 比较无差异($P>0.05$),两组治疗 8 周后 MLHFQ、HAMD 比治疗前更低,且观察组较对照组低($P<0.05$),见表 3。

2.3 血清指标

治疗前,两组血清指标比较无差异($P>0.05$),两组治疗 8

周后 CORT、IL-6、TNF- α 比治疗前更低, 且观察组较对照组低 (05), 详见表 4。
($P<0.05$), 5-HT、NE 较治疗前升高, 且观察组高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 5。

表 1 CHF 疗效比较【例(%)】

Table 1 Comparison of CHF efficacy[n(%)]

Groups	Obvious effect	Effective	Invalid	Total efficiency
Control group(n=47)	8(17.02)	21(44.68)	18(38.30)	29(61.70)
Observation group(n=47)	11(23.40)	28(59.57)	9(19.15)	39(82.98)
χ^2				4.092
P				0.043

表 2 抑郁疗效比较【例(%)】

Table 2 Comparison of efficacy of depression[n(%)]

Groups	Clinical recovery	Obvious effect	Effective	Invalid	Total efficiency
Control group(n=47)	6(12.77)	15(31.91)	9(19.15)	17(36.17)	30(63.83)
Observation group (n=47)	9(19.15)	18(38.30)	14(29.79)	6(12.77)	41(87.23)
χ^2					6.965
P					0.008

表 3 两组 MLHFQ、HAMD 比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)Table 3 Comparison of MLHFQ, HAMD between the two groups($\bar{x}\pm s$, score)

Groups	Time point	MLHFQ	HAMD
Control group(n=47)	Before treatment	69.58 $\pm$ 7.41	20.46 $\pm$ 2.44
	After 8 weeks of treatment	42.97 $\pm$ 6.39 ^a	13.98 $\pm$ 1.63 ^a
Observation group(n=47)	Before treatment	69.84 $\pm$ 8.57	20.32 $\pm$ 2.25
	After 8 weeks of treatment	30.92 $\pm$ 5.51 ^{ab}	7.41 $\pm$ 1.97 ^{ab}

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$, compared with control group, ^b $P<0.05$.

表 4 两组血清指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of serum indexes between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time point	5-HT(μ mol/L)	NE(pg/L)	CORT(nmol/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
Control group (n=47)	Before treatment	2.64 $\pm$ 0.53	382.96 $\pm$ 29.13	566.90 $\pm$ 22.78	16.75 $\pm$ 2.29	25.63 $\pm$ 2.49
	After 8 weeks of treatment	3.38 $\pm$ 0.47 ^a	475.82 $\pm$ 29.28 ^a	441.69 $\pm$ 18.16 ^a	12.92 $\pm$ 2.32 ^a	17.32 $\pm$ 2.82 ^a
Observation group (n=47)	Before treatment	2.68 $\pm$ 0.48	383.85 $\pm$ 27.43	564.54 $\pm$ 23.64	17.07 $\pm$ 3.35	25.47 $\pm$ 3.08
	After 8 weeks of treatment	3.94 $\pm$ 0.51 ^{ab}	569.93 $\pm$ 32.38 ^{ab}	346.49 $\pm$ 22.93 ^{ab}	9.10 $\pm$ 2.27 ^{ab}	13.49 $\pm$ 2.29 ^{ab}

Note: Compared with before treatment, ^a $P<0.05$, compared with control group, ^b $P<0.05$.

2.4 心功能指标

治疗前, 两组心功能指标对比无差异 ($P>0.05$), 两组治疗 8 周后 LVSD、LVED 比治疗前更低, 且观察组较对照组低 ($P<0.05$), LVEF 较治疗前升高, 且观察组高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 5。

2.5 两组安全性评价

两组治疗期间血常规、肝肾功能均无明显异常, 未出现其他严重性不良反应。

3 讨论

CHF 一直是高发并且严重危害生命健康的疾病之一, 在我国约有 400 万 35~74 岁的成年人患有 CHF, 同时 CHF 的发病率和患病率随着年龄的增长而急剧上升^[14]。心理疾病亦是危害身心健康的重要疾病, 据统计^[15], 全世界约有 3.4 亿人患有抑郁症, 而我国的抑郁症患者已超 3000 万。随着社会的发展, CHF 和心理疾病的患病率日趋增高, 其中 CHF 合并抑郁患者同样日

表 5 两组心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of cardiac function indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	LVSD(mm)	LVED(mm)	LVEF(%)
Control group(n=47)	Before treatment	54.66±4.53	62.65±4.67	41.53±4.28
	After 8 weeks of treatment	49.95±3.24 ^a	57.82±4.39 ^a	46.82±5.37 ^a
Observation group(n=47)	Before treatment	54.41±4.21	63.16±5.27	41.28±4.35
	After 8 weeks of treatment	45.81±4.73 ^{ab}	51.65±5.69 ^{ab}	50.39±4.98 ^{ab}

Note: Compared with before treatment, ^a $P < 0.05$, compared with control group, ^b $P < 0.05$.

益增多^[16]。CHF 与抑郁可相互影响, CHF 可使患者产生心理负担,而心理疾病的患者常常处于精神应激状态,体内皮质醇激素和儿茶酚胺水平升高,并伴有血小板激活、内皮功能紊乱等症状,均促使着 CHF 病情的恶化^[17-19]。抑郁加重 CHF 的生理病理机制还包括心功能下降、炎症反应及免疫系统被激发、人体出现高凝反应、RAAS 系统功能紊乱等,但确切的机制仍然不清^[20-22]。由于抑郁与二者相互影响,互为因果,因此临场治疗该病强调了综合性情感干预和药物干预的重要性。

中医认为 CHF 以气虚为主,气虚进一步发展可导致阴虚或阳虚,而合并抑郁,多因久病情志不舒、气机郁滞所致,故而中医治疗主张以调肝理气之法为宜^[23]。逍遥散成方已久,以柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、川芎、红花、炙甘草为主要成分,能恰中郁证病机,功能舒肝解郁、健脾养血^[24]。本次研究结果显示,逍遥散治疗 CHF 合并抑郁患者,可有效改善患者抑郁症状,提高心功能,疗效值得肯定。逍遥散方中柴胡升阳散郁,当归、白芍养血敛阴而柔肝,白术、炙甘草和中益脾,茯苓利湿助术,川芎、红花活血化瘀,诸药合用疏肝解郁、活血化瘀、健脾凉血、养心安神之功效。既往药理研究也证实逍遥散具有抗焦虑和抗抑郁的药理作用^[25]。抑郁症状的改善,利于提高患者用药依从性,同时还可减轻机体精神应激,减少对患者各脏器组织的损害利于心功能恢复。5-HT、NE 等单胺类递质神经水平低下是引发抑郁症的主要因素,而由于抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴处于异常激活状态,导致 CORT 分泌迅速提高, CORT 水平提高可诱导神经元凋亡,损害海马的结构和功能,同时还可诱发 5-HT、NE 等分泌紊乱,促进抑郁症状进展^[26]。既往有研究表明^[27],抑郁症患者常伴有 IL-6、TNF- α 等炎症因子升高情况,炎症因子的亢进可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,并加重 5-HT、NE 等单胺类递质神经的失调,进一步使抑郁症恶化。此外,IL-6、TNF- α 等炎症因子的持续大量分泌还可促进 CHF 疾病进展,促使心脏负荷及心衰加重^[28]。本研究中两组 CORT、IL-6、TNF- α 、5-HT、NE 均有所改善,且逍遥散治疗的患者改善效果更好。表明逍遥散治疗 CHF 合并抑郁患者的主要机制可能与调节 CORT、IL-6、TNF- α 、5-HT、NE 等因子水平有关。药理研究结果显示^[29],逍遥散可影响单胺类神经递质、通路及受体的表达、下丘脑-垂体-肾上腺轴等发挥抗抑郁功效。同时当归、白术、川芎、红花等均具有抗炎、促进机体代谢、改善机体微循环、抗氧化应激等多重药理作用。动物实验也曾证实^[30],逍遥散可通过减少脑损伤、提高抑郁小鼠脑源性神经营养因子水平、5-HT 及抑制海马神经元细胞凋亡,从而发挥抗抑郁治疗作用。另两组治疗期间未出现严重性不良反应,这符合

中药治疗的低毒副作用特性,安全耐受。

综上所述,逍遥散治疗 CHF 合并抑郁患者,疗效肯定,可有效改善患者心功能,减轻炎症反应,并调节血清 5-HT、NE、CORT 水平。

参考文献(References)

- [1] Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance [J]. ESC Heart Fail, 2018, 5(5): 764-771
- [2] Malhi GS, Mann JJ. Depression[J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2299-2312
- [3] 华先平, 胡锦全, 曹政, 等. 796 例慢性心力衰竭患者并发抑郁障碍的相关因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(7): 595-597
- [4] Casey DA. Depression in Older Adults: A Treatable Medical Condition[J]. Prim Care, 2017, 44(3): 499-510
- [5] Bordoni B, Marelli F, Morabito B, et al. Depression and anxiety in patients with chronic heart failure [J]. Future Cardiol, 2018, 14(2): 115-119
- [6] Su J, Wang J, Ma Y, et al. Inflammation associated with chronic heart failure leads to enhanced susceptibility to depression [J]. FEBS J, 2019, 286(14): 2769-2786
- [7] 梁越凤, 崔燕, 俞瑞群, 等. 逍遥散对慢性心力衰竭合并抑郁患者心功能及近期预后的影响 -- 附 38 例临床资料[J]. 江苏中医药, 2019, 51(6): 31-34
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122
- [9] 范肖冬, 汪向东, 于欣, 等, 译. ICD-10 精神与行为障碍分类 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 90-106, 107-137
- [10] Worboys M. The Hamilton Rating Scale for Depression: The making of a "gold standard" and the unmaking of a chronic illness, 1960-1980 [J]. Chronic Illn, 2013, 9(3): 202-219
- [11] 赵伟, 马宏恩, 刘美林, 等. 连续负荷量新活素治疗难治性心力衰竭患者的临床疗效观察 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(31): 6128-6131, 6158
- [12] Si T, Wang G, Yang F, et al. Efficacy and safety of escitalopram in treatment of severe depression in Chinese population[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3): 891-901
- [13] Kusuma DY, Shatri H, Alwi I, et al. Validity and Reliability Studies of the Indonesian Version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ): Quality of Life Questionnaire for Patients with Chronic Heart Failure[J]. Acta Med Indones, 2019, 51(1): 26-33
- [14] 臧鸿斌, 李晓东. 慢性心力衰竭与认知功能障碍关系的研究进展

- [J]. 中国心血管病研究, 2017, 15(8): 673-676
- [15] 张立新. 护士在抑郁症管理中的重要角色和作用 -- 访中华医学会儿科学分会主任委员于欣教授[J]. 中国护理管理, 2016, 16(1): 3-4
- [16] Zhang Y, Lv X, Jiang W, et al. Effectiveness of a telephone-delivered psycho-behavioural intervention on depression in elderly with chronic heart failure: rationale and design of a randomized controlled trial[J]. BMC Psychiatry, 2019, 19(1): 161
- [17] Chizinga M, Fares WH. Chronic Right Heart Failure: Expanding Prevalence and Challenges in Outpatient Management [J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(3): 413-423
- [18] Brennan EJ. Chronic heart failure nursing: integrated multidisciplinary care[J]. Br J Nurs, 2018, 27(12): 681-688
- [19] Zweerink A, van der Lingen ACJ, Handoko ML, et al. Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure [J]. Circ Heart Fail, 2018, 11(8): e004969
- [20] Chen TY, Kao CW, Cheng SM, et al. Uncertainty and depressive symptoms as mediators of quality of life in patients with heart failure [J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0205953
- [21] Jiang W, Whellan DJ, Adams KF, et al. Long-Chain Omega-3 Fatty Acid Supplements in Depressed Heart Failure Patients: Results of the OCEAN Trial[J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(10): 833-843
- [22] Dellafore F, Chung ML, Alvaro R, et al. The Association Between Mutuality, Anxiety, and Depression in Heart Failure Patient-Caregiver Dyads: An Actor-Partner Interdependence Model Analysis [J]. J Cardiovasc Nurs, 2019, 34(6): 465-473
- [23] 周娜. 中医子午流注五音护理方案对老年慢性心力衰竭患者焦虑抑郁情绪及生活质量的影响 [J]. 国际护理学杂志, 2020, 39(12): 2270-2273
- [24] 田水林, 施琳, 施卫兵. 逍遥散联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎疗效研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(6): 754-757
- [25] 景小莉, 刘爱菊, 裴巧玲, 等. 逍遥散联合枣安胶囊治疗失眠伴焦虑抑郁状态临床研究[J]. 河南中医, 2019, 39(4): 591-594
- [26] Jia Y, Liu L, Sheng C, et al. Increased Serum Levels of Cortisol and Inflammatory Cytokines in People With Depression [J]. J Nerv Ment Dis, 2019, 207(4): 271-276
- [27] Ng A, Tam WW, Zhang MW, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12050
- [28] Shao T, Zhang Y, Tang R, et al. Effects of milrinone on serum IL-6, TNF- α , Cys-C and cardiac functions of patients with chronic heart failure[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5): 4162-4166
- [29] 高耀, 许腾, 吴丹, 等. 基于中医药整合药理学研究平台研究逍遥散治疗抑郁症的能量代谢机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(7): 481-491
- [30] Li XJ, Ma QY, Jiang YM, et al. Xiaoyaosan exerts anxiolytic-like effects by down-regulating the TNF- α /JAK2-STAT3 pathway in the rat hippocampus[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 353

(上接第 4024 页)

- [23] Onphachanh X, Lee HJ, Lim JR, et al. Enhancement of high glucose-induced PINK1 expression by melatonin stimulates neuronal cell survival: Involvement of MT2 /Akt/NF-kappaB pathway [J]. Journal of pineal research, 2017, 63(2)
- [24] Cai Y, Xu H, Yan J, et al. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury [J]. Molecular medicine reports, 2014, 9(5): 1542-1550
- [25] Luo J. Autophagy and ethanol neurotoxicity [J]. Autophagy, 2014, 10(12): 2099-2108
- [26] Bauer TM, Murphy E. Role of Mitochondrial Calcium and the Permeability Transition Pore in Regulating Cell Death[J]. Circulation research, 2020, 126(2): 280-293
- [27] Chiang WC, Wei Y, Kuo YC, et al. High-Throughput Screens To Identify Autophagy Inducers That Function by Disrupting Beclin 1/Bcl-2 Binding[J]. ACS chemical biology, 2018, 13(8): 2247-2260
- [28] Shi M, Cheng L, Zhang Z, et al. Ferroferric oxide nanoparticles induce prosurvival autophagy in human blood cells by modulating the Beclin 1/Bcl-2/VPS34 complex [J]. International journal of nanomedicine, 2015, 10: 207-216
- [29] Lamark T, Svenning S, Johansen T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm [J]. Essays in biochemistry, 2017, 61(6): 609-624
- [30] Wu Q, Luo CL, Tao LY. Dynamin-related protein 1 (Drp1) mediating mitophagy contributes to the pathophysiology of nervous system diseases and brain injury [J]. Histology and histopathology, 2017, 32(6): 551-559
- [31] Zhang C, Wang R, Liu Z, et al. The plant triterpenoid celastrol blocks PINK1-dependent mitophagy by disrupting PINK1's association with the mitochondrial protein TOM20 [J]. The Journal of biological chemistry, 2019, 294(18): 7472-7487
- [32] Puyal J, Vaslin A, Mottier V, et al. Postischemic treatment of neonatal cerebral ischemia should target autophagy [J]. Annals of neurology, 2009, 66(3): 378-389
- [33] Shi R, Weng J, Zhao L, et al. Excessive autophagy contributes to neuron death in cerebral ischemia [J]. CNS neuroscience & therapeutics, 2012, 18(3): 250-260
- [34] Wu B, Luo H, Zhou X, et al. Succinate-induced neuronal mitochondrial fission and hexokinase II malfunction in ischemic stroke: Therapeutic effects of kaempferol [J]. Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease, 2017, 1863(9): 2307-2318
- [35] Dai SH, Chen T, Li X, et al. Sirt3 confers protection against neuronal ischemia by inducing autophagy: Involvement of the AMPK-mTOR pathway[J]. Free radical biology & medicine, 2017, 108: 345-353
- [36] Liu X, Tian F, Wang S, et al. Astrocyte Autophagy Flux Protects Neurons Against Oxygen-Glucose Deprivation and Ischemic/Reperfusion Injury[J]. Rejuvenation research, 2018, 21(5): 405-415