

· 临床研究 ·

5-HT、MT、IL-1 β 、MIF 与肝豆状核变性抑郁障碍的相关性及肝豆汤的干预研究

张静¹, 张宇², 唐露露¹, 陈怀珍¹, 贾书培¹, 方向¹, 杨文明¹

1. 安徽中医药大学第一附属医院脑病科, 安徽 合肥 230031;

2. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230012

摘要: **目的** 探讨 5 羟色胺(5-HT)、褪黑素(MT)、白介素(IL)-1 β 、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)与肝豆状核变性(Wilson's disease, WD)抑郁障碍的相关性,及肝豆汤(GDD)干预治疗对其的影响。**方法** 采用回顾性研究方法,选取安徽省中医院脑病科 2017 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 92 例湿热内蕴型 WD 伴抑郁障碍患者,进行大体评定量表(GAS)及汉密尔顿抑郁量表-24(HDRS-24)评分;选取同期健康体检者 40 例为健康对照组。ELISA 法测定研究对象血清 5-HT、MT、IL-1 β 、MIF 水平,并分析 WD 抑郁障碍患者四项指标水平与 GAS 评分及 HDRS-24 评分的相关性。92 例患者中,予二巯基丙磺酸钠(DMPS)驱铜治疗的 42 例为对照组;予 GDD+DMPS 治疗的 50 例为 GDD 组,分析 GDD 治疗对患者血清 5-HT、MT、IL-1 β 、MIF 水平、GAS 及 HDRS-24 评分的影响。**结果** 与健康对照组比较,WD 抑郁障碍患者血清 5-HT、MT 水平下降明显,IL-1 β 、MIF 水平上升显著($P<0.01$)。GAS、HDRS-24 分别与 5-HT、MT 呈负相关,与 IL-1 β 、MIF 呈正相关($P<0.01$)。联合 GDD 治疗后 WD 抑郁障碍患者 5-HT、MT 水平上升显著,IL-1 β 、MIF 下降明显($P<0.01$)。治疗 4 周后,两组 HDRS-24 评分均降低,GDD 组 GAS 评分降低($P<0.01$)。与对照组相比,治疗后 GDD 组的 GAS 和 HDRS-24 评分均更低($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 5-HT、MT、IL-1 β 、MIF 可考虑作为评估 WD 抑郁障碍及 WD 脑损害程度的生物学指标,驱铜治疗基础上联合 GDD 干预对改善 WD 抑郁障碍具有重要意义。

关键词: 肝豆汤; 肝豆状核变性; 抑郁障碍; 大体评定量表; 汉密尔顿抑郁量表

中图分类号: R742.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)07-0991-05

Correlation between 5-HT, MT, IL-1 β , MIF and Wilson's disease with depressive disorder and the intervention of Gandou Decoction

ZHANG Jing*, ZHANG Yu, TANG Lu-lu, CHEN Huai-zhen, JIA Shu-pei, FANG Xiang, YANG Wen-ming

* Department of Encephalopathy, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China

Corresponding author: YANG Wen-ming, E-mail: yangwm8810@163.com

Abstract: Objective To explore the relationship between serotonin (5-HT), melatonin (MT), interleukin (IL)-1 β , macrophage migration inhibitory factor (MIF) and depressive disorder in Wilson's disease (WD), and the effect of Gandou Decoction (GDD) intervention on it. **Methods** A retrospective study was conducted on 92 damp-heat internal accumulation type WD patients with depressive disorder treated in the Department of Encephalopathy, Anhui Hospital of Chinese Medicine from January 2017 to December 2020, and scored by Global assessment scale (GAS) and Hamilton depression rating scale-24 (HDRS-24). Forty healthy subjects in the same period were selected as healthy control group. The serum levels of 5-HT, MT, IL-1 β and MIF were measured by ELISA, and the correlations between the levels of the four indicators and GAS scores and HDRS-24 scores in WD with depressive disorder were analyzed. Among the 92 patients, 42 patients were treated with dimercaptopropanesulfonic acid (DMPS) as control group, and 50 patients treated with GDD+DMPS as GDD group. The effects of GDD on serum levels of 5-HT, MT, IL-1 β , MIF, GAS and

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.07.021

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82104783);安徽省高校自然科学基金项目(KJ2019A0457);安徽省重点研究与开发计划项目(1804h08020243)

通信作者: 杨文明, E-mail: yangwm8810@163.com

出版日期: 2022-07-20

HDRS-24 depression score were analyzed. **Results** Compared with healthy control group, the levels of 5-HT and MT in WD with depressive disorder decreased significantly, while the levels of IL-1 β , MIF increased remarkably ($P < 0.01$). GAS and HDRS-24 were negatively correlated with 5-HT and MT, and positively correlated with IL-1 β and MIF, respectively ($P < 0.01$). After combined with GDD treatment, the levels of 5-HT and MT in WD with depressive disorder patients increased significantly, while IL-1 β and MIF decreased significantly ($P < 0.01$). After 4 weeks of treatment, HDRS-24 scores decreased in both groups, and GAS scores decreased in GDD group ($P < 0.01$). Compared with the control group, the GAS and HDRS-24 scores of GDD group were lower after treatment ($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusion** 5-HT, MT, IL-1 β and MIF can be considered as biological indexes to evaluate the degree of depressive disorder and the degree of brain damage in WD. De-coppering therapy combined with GDD intervention is of great significance in improving depressive disorder in WD.

Keywords: Gandou Decoction; Wilson's disease; Depressive disorder; Global assessment scale; Hamilton depression rating scale

Fund program: National Natural Science Foundation of China Youth Project (82104783); Natural Science Research Project of Anhui Province University (KJ2019A0457); Anhui Provincial Key Research and Development Program Project (1804h08020243)

肝豆状核变性,又称威尔逊病(Wilson's disease, WD)是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病,该病由ATP7B基因突变所致,可累及肝脏、神经及精神系统^[1-2]。累及WD精神系统的疾病,尤其是抑郁障碍及性格的改变在WD患者中尤为常见及多发,严重影响了WD患者的生活质量^[3]。在有关抑郁障碍的研究中,汉密尔顿抑郁量表(HDRS)常用于评估患者的抑郁病情;5-羟色胺(5-HT)、白介素(IL)-1 β 、褪黑素(MT)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)为评估抑郁障碍的经典指标。据文献报道,在抑郁障碍中,5-HT、MT下降明显,IL-1 β 、MIF上升显著^[4-7]。本研究主要分析5-HT、MT、IL-1 β 、MIF与WD抑郁障碍的相关性。本课题组既往研究发现,对于WD抑郁障碍,单纯进行抗抑郁药物治疗,其效果欠佳^[8];本研究拟从WD之病机铜毒内蕴、化湿生热、阻滞气机之角度出发,予以清热利湿、解毒排铜、调畅气机之中药肝豆汤化裁,观察肝豆汤治疗对WD抑郁障碍的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾性选取安徽省中医院脑病科2017年1月至2020年12月收治的湿热内蕴型WD伴抑郁障碍住院患者92例,男54例,女38例;年龄(17.43 \pm 7.28)岁;发病时间(43.96 \pm 18.88)个月,所有病例均符合WD的诊断标准,诊断以积分制计算^[9];中医诊断标准采用杨文明的《肝豆状核变性中医诊疗方案》的诊断标准^[10]。纳入标准:(1)符合以上诊断标准;(2)伴有抑郁障碍,HDRS-24项 >7 分;(3)未接受治疗或未接受规范化治疗;(4)患者或监护人签署知情同意。排除标准:(1)有严重精神症状;(2)HDRS-24项 ≤ 7 分。92例患者中,以二巯基

丙磺酸钠(DMPS)驱铜治疗的42例为对照组,以DMPS加肝豆汤(Gandou Decoction, GDD)治疗的50例为GDD组。对照组男22例,女20例,年龄(17.64 \pm 6.77)岁,发病时间(43.24 \pm 17.17)个月。GDD组男32例,女18例;年龄(17.26 \pm 7.75)岁,发病时间(45.28 \pm 20.36)个月。两组基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。另选取同时期健康体检者40例作为健康对照组。本研究经医院医学伦理委员会审查同意(审查意见号:2021MCZQ07)。

1.2 治疗方法 GDD组予以肝豆汤(大黄10g,姜黄10g,黄连10g,泽泻15g,金钱草15g,三七10g)联合DMPS(上海禾丰药业)治疗,对照组为DMPS治疗。DMPS初始剂量5mg/(kg \cdot d),第2周加至15~20mg/(kg \cdot d),后以此维持,两组DMPS剂量疗程一致。疗程均为4周。

1.3 观察指标

1.3.1 血清5-HT、MT、IL-1 β 、MIF水平测定 GDD组和对照组WD抑郁障碍患者入院次日清晨及治疗4周后空腹下抽取肘静脉血,健康对照组空腹时抽取肘静脉血,离心留取血清。ELISA检测血清5-HT、MT、IL-1 β 、MIF水平(武汉基因美科技)。

1.3.2 量表评估 (1)大体评定量表(Global Assessment Scale, GAS):该量表为评定WD专用量表,由总体评分和神经功能两部分组成,本研究中采用GAS量表的神经功能部分,其由神经科专科医师进行评估。(2)HDRS-24量表:该量表常用于评估患者的抑郁病情,本量表有多种版本,本研究中采用的是HDRS-24项,其结果判定:重度抑郁 ≥ 35 分;中度抑郁20~35分;轻度抑郁8~20分;非抑郁症状 ≤ 7 分。评估时间:入院当时及治疗后第4周末。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用成组 t 检验和配对 t 检验;血清学指标与量表评分的相关性分析采用 Pearson 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 WD 伴抑郁障碍患者与健康人群血清 5-HT、IL-1 β 、MT、MIF 水平比较 与健康对照组相比较,在全部 WD 伴抑郁障碍患者中,其 5-HT、MT 水平较低、而 IL-1 β 、MIF 较高($P<0.01$)。见表 2。

2.2 血清 5-HT、IL-1 β 、MT、MIF 与 GAS 及 HDRS-24 的相关性分析 92 例 WD 抑郁障碍患者 GAS 积分(8.69 \pm 2.39)分;其 GAS 积分与 5-HT、MT 呈负相关($P<0.01$),与 IL-1 β 、MIF 呈正相关($P<0.01$)。HDRS-24 评分与 5-HT、MT 呈负相关($P<0.01$),与 IL-1 β 、MIF 呈正相关($P<0.01$)。见表 3。

2.3 不同治疗对 WD 伴抑郁障碍患者血清 5-HT、IL-1 β 、MT、MIF 的影响 治疗前 GDD 组和对照组 5-HT、IL-1 β 、MT、MIF 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 4 周后,两组 5-HT、MT 均上升,IL-1 β 、MIF 均下降,差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。与对照组相比,GDD 组治疗后 5-HT 和 MT 水平更高($P<0.01$),但 IL-1 β 和 MIF 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.4 不同治疗对 WD 伴抑郁障碍患者 GAS、HAMD-24 评分的影响 治疗前 GDD 组和对照组 GAS 和 HDRS-24 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4 周后,两组 HDRS-24 评分均降低,GDD 组 GAS 评分降

低($P<0.01$)。与对照组相比,治疗后 GDD 组的 GAS 和 HDRS-24 评分均更低($P<0.05, P<0.01$)。见表 5。

表 1 两组 WD 抑郁障碍患者的基本资料

Tab. 1 Basic data of WD with depressive disorder patients in the two groups

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女 (例)	角膜 K-F 环 (是/否,例)	CER* <200 mg/L (例)	磁共振异常 (是/否,例)
GDD 组	50	17.26 \pm 7.75	32/18	46/4	50	45/5
对照组	42	17.64 \pm 6.77	22/20	36/6	42	34/8
t/χ^2 值		0.248	1.271	0.931	—	1.540
P 值		0.805	0.260	0.335	—	0.215

注: * CER 为血清铜蓝蛋白。

表 2 WD 伴抑郁障碍患者与健康对照组血清 5-HT、IL-1 β 、MT、MIF 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum 5-HT, IL-1 β , MT and MIF levels between WD with depressive disorder patients and healthy controls ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	5-HT ($\mu\text{g/L}$)	MT (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	MIF ($\mu\text{g/L}$)
WD 伴抑郁障碍组	92	63.94 \pm 22.76	35.14 \pm 13.35	14.16 \pm 3.50	2.09 \pm 0.99
健康对照组	40	145.05 \pm 30.51	58.25 \pm 10.95	8.54 \pm 2.52	1.21 \pm 0.49
t 值		15.087	9.623	9.153	5.338
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 GAS 及 HDRS-24 与 WD 伴抑郁障碍患者血清 5-HT、IL-1 β 、MT、MIF 的相关性

Tab. 3 Correlation of GAS and HDRS-24 with serum 5-HT, IL-1 β , MT and MIF in WD with depressive disorder patients

指标	GAS		HDRS-24	
	r 值	P 值	r 值	P 值
5-HT	-0.797	<0.001	-0.579	<0.001
MT	-0.728	<0.001	-0.601	<0.001
IL-1 β	0.793	<0.001	0.607	<0.001
MIF	0.668	<0.001	0.482	<0.001

表 4 不同治疗对 WD 伴抑郁障碍患者血清 5-HT、IL-1 β 、MT、MIF 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Effects of different treatments on serum levels of 5-HT, IL-1 β , MT and MIF in WD with depressive disorder patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	5-HT ($\mu\text{g/L}$)		MT (ng/L)		IL-1 β (ng/L)		MIF ($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
GDD 组	50	62.89 \pm 23.03	90.12 \pm 28.94 ^a	35.83 \pm 14.24	50.09 \pm 11.14 ^a	14.42 \pm 3.37	12.75 \pm 4.08 ^b	2.16 \pm 0.70	1.52 \pm 0.34 ^a
对照组	42	65.18 \pm 22.64	74.34 \pm 22.32 ^b	34.32 \pm 12.33	38.77 \pm 9.89 ^b	13.86 \pm 3.67	12.68 \pm 2.27 ^b	2.01 \pm 1.06	1.72 \pm 0.73 ^b
t 值		0.478	2.885	0.539	5.190	0.753	0.110	0.763	1.702
P 值		0.634	0.005	0.591	<0.001	0.457	0.912	0.448	0.092

注: 与同组治疗前相比, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$ 。

表 5 不同治疗对 WD 伴抑郁障碍患者 GAS、HDRS-24 评分的影响 (分, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 5 Effects of different treatments on GAS and HDRS-24 levels in WD with depressive disorder patients (point, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GAS		HDRS-24	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
GDD 组	50	9.34 \pm 2.76	8.16 \pm 2.21 ^a	23.04 \pm 5.13	16.68 \pm 5.33 ^a
对照组	42	9.31 \pm 3.26	9.21 \pm 3.00	23.93 \pm 5.93	20.19 \pm 6.47 ^a
t 值		0.049	2.034	0.761	2.854
P 值		0.961	0.045	0.449	0.005

注: 与同组治疗前相比, ^a $P<0.01$ 。

3 讨论

抑郁障碍是 WD 患者常见的临床精神症状,而作为 WD 非运动症状中主要的临床表现,却常被临床所忽视。目前对于 WD 抑郁障碍的研究相对少见;有研究指出,35%~60% WD 患者存在不同程度的抑郁障碍^[11-12]。本研究共收集 245 例 WD 患者,其中有抑郁障碍 92 例,发病率 37.55%,与文献报道基本一致。

对于WD抑郁障碍的机制探讨,文献报道较少,一些报道认为,神经递质诸如5-HT、去甲肾上腺素(NE)等参与了WD抑郁障碍的发病^[13]。目前WD发病的病因已明确,而抑郁障碍的发病,考虑为铜在下丘脑等位置沉积,影响下丘脑相关神经递质的释放;进而引发患者情感障碍及精神症状。有研究指出,WD伴抑郁障碍的患者中,其5-HT、NE、脑源性神经营养因子(BDNF)等水平下降显著^[8, 13],但其与疾病相关性报道尚未明确涉及。

5-HT、IL-1 β 、MT、MIF等神经递质与抑郁障碍关系密切;参与中枢神经系统情感功能的调控^[5-7, 14-15]。作为脑脊液5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的代谢产物,脑内5-HT活性水平的升高常用于反映中枢神经系统内神经突触转换的程度,进而作为反映抑郁程度的生化指标;而同时,血清学的检测与脑脊液结果呈一致性^[4]。检测抑郁障碍患者的血清相关抑郁障碍生化指标发现,IL-1 β 水平上升明显,而抗抑郁药物干预后,其水平可显著降低^[16]。MT是一种由松果体合成的多效性神经激素;因其主要夜间分泌,故可以有效根据MT季节和昼夜节律的变化进行人体生物钟的调整。作为一种新型的抗抑郁治疗方式,MT不仅可以调整患者睡眠-觉醒周期,还通过对其人体生物钟紊乱进行纠正,达到抗抑郁治疗的目的^[17-19]。MIF是一种T细胞衍生的促炎性细胞因子;该因子被认为是细胞炎性反应程度的重要决定因素。同时,MIF水平也被认为与抑郁症密切相关^[20]。体内及体外研究也均证实MIF在影响人及动物的抑郁障碍中起关键性作用。此外,对抑郁症患者的血清学分析也发现,在轻中度抑郁患者中,MIF随病情程度呈相应性的升高^[21-22]。

本研究发现,在WD抑郁障碍患者的血清5-HT、MT、IL-1 β 、MIF水平变化与GAS、HDRS-24呈显著相关性;提示该四项指标与WD病情及抑郁障碍程度关系密切。同时,5-HT、MT、IL-1 β 、MIF水平变化可反映WD患者的脑损害程度及神经功能的缺损状况。

对于WD的治疗,主要以西药螯合剂为主,其驱铜效果显著;但其引发的不良反应也越来越受到重视^[23-25]。相较于青霉胺、曲恩汀,DMPS的神经毒副作用相对较为轻微,但其引起的白细胞减少、骨髓抑制等仍需高度重视。在抗抑郁方面,本课题组曾予以西药单纯抗抑郁治疗,疗效欠佳^[8]。传统中药在WD治疗中发挥了重大作用,笔者团队多年研究发现,联合中药治疗,其不良反应可显著降低^[26-28]。

GDD应用于WD的治疗已有40余年的历史;其

依该病铜毒内蕴、湿热内聚之病机而创制,施以清热解毒、排铜利尿、化痰降浊之法,使铜毒外出,湿热以化,气机得以畅通。本研究发现,经GDD治疗后,患者5-HT、MT、IL-1 β 、MIF改善显著;同时GAS、HDRS评分均下降明显。考虑GDD通过调控5-HT、MT、IL-1 β 、MIF,或为改善WD患者抑郁障碍及临床症状的可能机制。

综上所述,WD患者存在显著的抑郁障碍;5-HT、MT、IL-1 β 、MIF可考虑作为评估WD抑郁障碍及WD脑损害程度的生物学指标;同时GDD治疗可通过降低5-HT、MT、IL-1 β 、MIF,改善抑郁障碍,逆转疾病进程,而在笔者团队前期研究中,单纯抗抑郁治疗效果不显著,而本次结合GDD治疗,抗抑郁效果显著,考虑驱除游离铜在脑及全身分布、改善脑功能、调节下丘脑的递质分泌,可能为GDD治疗WD的抗抑郁效用机制。

参考文献

- [1] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408.
- [2] Schilsky ML. Wilson disease: diagnosis, treatment, and follow-up[J]. Clin Liver Dis, 2017, 21(4): 755-767.
- [3] Eggers B, Hermann W, Barthel H, et al. The degree of depression in Hamilton rating scale is correlated with the density of presynaptic serotonin transporters in 23 patients with Wilson's disease[J]. J Neurol, 2003, 250(5): 576-580.
- [4] Dell'Osso L, Carmassi C, Mucci F, et al. Depression, serotonin and tryptophan[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(8): 949-954.
- [5] Uint L, Bastos GM, Thurow HS, et al. Increased levels of plasma IL-1 β and BDNF can predict resistant depression patients[J]. Rev Assoc Med Bras, 2019, 65(3): 361-369.
- [6] Wang SD, Xu XH, Ju X, et al. Melatonin ameliorated CUMS-induced depression-like behavior via restoring endoplasmic Reticulum stress in rat Hippocampus[J]. Neuroreport, 2021, 32(1): 8-15.
- [7] Petralia MC, Mazzon E, Fagone P, et al. Pathogenic contribution of the Macrophage migration inhibitory factor family to major depressive disorder and emerging tailored therapeutic approaches[J]. J Affect Disord, 2020, 263: 15-24.
- [8] 贾淑培. 肝豆灵对痰瘀互结型肝豆状核变性合并抑郁障碍干预机制的研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
Jia SP. The intervention research of Gandouling for phlegm and blood stasis Wilson disease combined major depression disorder[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2019.
- [9] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease[J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 671-685.
- [10] 杨文明, 鲍远程, 张波, 等. 肝豆状核变性诊疗方案[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(11): 1130-1131.
Yang WM, Bao YC, Zhang B, et al. Diagnosis and treatment of

- hepatolenticular degeneration [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2012, 24(11): 1130-1131.
- [11] Svetel M, Pekmezović T, Tomić A, et al. Quality of life in patients with treated and clinically stable Wilson's disease[J]. Mov Disord, 2011, 26(8): 1503-1508.
- [12] 胡雅. 肝豆状核变性抑郁的临床特征及解郁疏肝汤干预的临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- Hu Y. The clinical characteristics of depression with Wilson's disease and the intervention research of Jieyu Shugan Decoction[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2015.
- [13] 李祥, 程婷, 汪瀚, 等. 肝豆状核变性抑郁障碍中医证型与血浆5-HT、NE的临床关系研究[J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(3): 35-37, 46.
- Li X, Cheng T, Wang H, et al. Study on the correlation between hepatolenticular degeneration with depressive disorder and TCM syndrome type[J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med, 2019, 31(3): 35-37, 46.
- [14] Balcer OM, Seager MA, Gleason SD, et al. Evaluation of 5-HT 7 receptor antagonism for the treatment of anxiety, depression, and schizophrenia through the use of receptor-deficient mice[J]. Behav Brain Res, 2019, 360: 270-278.
- [15] 周媛, 柳淑青. 针刺辨证联合茯苓竹茹汤对脑卒中后抑郁患者5-HT影响[J]. 中国临床研究, 2020, 33(6): 835-838.
- Zhou Y, Liu SQ. Effect of acupuncture syndrome differentiation combined with Fuling Zhuru Decoction on 5-HT in patients with post-stroke depression [J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(6): 835-838.
- [16] Das R, Emon MPZ, Shahriar M, et al. Higher levels of serum IL-1 β and TNF- α are associated with an increased probability of major depressive disorder[J]. Psychiatry Res, 2021, 295: 113568.
- [17] Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, et al. Melatonin; nature's most versatile biological signal? [J]. FEBS J, 2006, 273(13): 2813-2838.
- [18] Satyanarayanan SK, Su H, Lin YW, et al. Circadian rhythm and melatonin in the treatment of depression [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(22): 2549-2555.
- [19] Coleman MY, McGlashan EM, Vidafar P, et al. Advanced melatonin onset relative to sleep in women with unmedicated major depressive disorder [J]. Chronobiol Int, 2019, 36(10): 1373-1383.
- [20] Bloom J, Al-Abed Y. MIF: mood improving/inhibiting factor? [J]. J Neuroinflammation, 2014, 11: 11.
- [21] Edwards KM, Bosch JA, Engeland CG, et al. Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol [J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(7): 1202-1208.
- [22] Hamidi AK, Arzaghi SM, Qorbani M, et al. MIF 173 G>C variation was associated with depressive disorder in type 2 diabetes in an Iranian population [J]. Psychoneuroendocrinology, 2019, 104: 243-248.
- [23] Avan A, de Bie RMA, Hoogenraad TU. Wilson's disease should be treated with zinc rather than trientine or penicillamine[J]. Neuroepidemiology, 2017, 48(5): 394-395.
- [24] Litwin T, Dzieżyc K, Członkowska A. Wilson disease-treatment perspectives[J]. Ann Transl Med, 2019, 7 Suppl 2: S68.
- [25] Zhang J, Xiao LL, Yang WM. Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease [J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 255.
- [26] Li WJ, Wang JF, Wang XP. Wilson's disease: update on integrated Chinese and Western medicine[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(3): 233-240.
- [27] Zhang J, Li LY, Chen HZ, et al. Clinical efficacy and safety of Gandouling plus low-dose D-penicillamine for treatment of Wilson's disease with neurological symptoms[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(1): 89-94.
- [28] Chen DB, Zhou XX, Hou HM, et al. Clinical efficacy of combined sodium dimercaptopropanesulfonate and zinc treatment in neurological Wilson's disease with D-penicillamine treatment failure[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2016, 9(4): 310-316.

收稿日期:2021-10-21 修回日期:2021-12-29 编辑:叶小舟