

## 芍药苷对抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质含量的影响

张莉<sup>1</sup>, 占敏霞<sup>1</sup>, 黄崇刚<sup>1</sup>, 涂如霞<sup>1</sup>, 杨炆<sup>1</sup>, 杨雪<sup>1</sup>, 罗先钦<sup>2\*</sup><sup>1</sup>重庆市中药研究院中药药理毒理研究所, 重庆 400065; <sup>2</sup> 重庆医科大学中医药学院, 重庆 400016

**摘要:**探讨芍药苷对慢性不可预见性应激抑郁大鼠脑内单胺类神经递质水平的变化, 揭示其抗抑郁作用机制。将 48 只 SD 全雄大鼠随机分为空白对照组、模型对照组、氟西汀 10 mg/kg 组、芍药苷 40、20 和 10 mg/kg 组, 每组 8 只。采用孤养加慢性不可预见性应激建立抑郁大鼠模型, 所有组别动物应激前 10 min 给药, 连续 28 天。给药结束后取各组大鼠脑组织, 采用高效液相色谱法 (HPLC 法) 测定海马、皮质和下丘脑组织中单胺类神经递质去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)、5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 水平的变化。结果显示与模型对照组相比, 芍药苷 40 和 20 mg/kg 能够明显升高海马、皮质和下丘脑组织中 NE、DA 和 5-HT 水平, 均能明显降低海马、皮质和下丘脑组织中 5-HIAA 水平; 芍药苷 10 mg/kg 能升高皮质组织 NE 和下丘脑组织 NE、5-HT 水平, 亦能降低皮质和下丘脑组织 5-HIAA 的水平, 而对海马组织的单胺类神经递质水平未见明显影响。芍药苷能调节抑郁大鼠海马、皮层、下丘脑组织的单胺类神经递质含量, 提示芍药苷的抗抑郁作用与改变单胺类神经递质含量水平有密切关系。

**关键词:**芍药苷; 抑郁症; 单胺类神经递质; 高效液相色谱法

中图分类号: R964

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2020) Suppl-0096-05

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.S.016

## Effects of paeoniflorin on monoamine neurotransmitters in the brain tissue of depression rats

ZHANG Li<sup>1</sup>, ZHAN Min-xia<sup>1</sup>, HUANG Chong-gang<sup>1</sup>, TU Ru-xia<sup>1</sup>, YANG Yang<sup>1</sup>, YANG Xue<sup>1</sup>, LUO Xian-qin<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chinese Pharmacology and Toxicology, Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China;

<sup>2</sup>College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**Abstract:** To investigate the effects of paeoniflorin on monoamine neurotransmitters in the brain tissue of chronic unpredictable stress depression rats. The 48 SD male rats were randomly divided into blank control group, depression model group, fluoxetine 10 mg/kg, paeoniflorin group (40, 20 and 10 mg/kg). The rats model of chronic stress depression was established by solitary and chronic mild unpredictable stress. All groups of animals were administered for 10 min before stress for 28 days, once a day. After the administration, the hippocampus, cortex, and hypothalamus tissue of rats was taken out. The monoamine neurotransmitters [norepinephrine (NE), dopamine (DA), 5-hydroxytryptamine (5-HT), And 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)] content changes of material could be detected by high performance liquid chromatography (HPLC). Compared with the model group, after the administration of paeoniflorin 40 and 20 mg/kg, the contents of NE, DA, and 5-HT increased obviously, while the content of 5-HIAA decreased obviously in the hippocampus, cortex, and hypothalamus. Paeoniflorin 10 mg/kg could increase NE levels in cortical tissue, NE and 5-HT levels in hypothalamic tissue, and also reduce 5-HIAA levels in cortex and hypothalamic tissue. Paeoniflorin can significantly play the role of anti-depression by regulation the level of monoamine neurotransmitters in the hippocampus, cortex, and hypothalamus tissue of rats, which may be related to the pharmacological mechanism of anti-depression action.

**Key words:** paeoniflorin; depression; monoamine neurotransmitters; high performance liquid chromatography

抑郁症是一种常见精神系统疾病, 亦是一类心境障碍性疾病, 以情绪低落、兴趣缺乏、思维迟缓、睡眠障碍等症状为主要临床特征; 抑郁症患者突出表现为情绪障碍, 伴有认知功能障碍, 特别是执行功能

收稿日期: 2019-08-13 接受日期: 2019-10-11

基金项目: 重庆市科技局绩效激励引导专项 (cstc2018jxj130067, cstc2018jxj130055)

\* 通信作者 Tel: 86-23-89029153; E-mail: lxq\_0203@163.com

障碍为特征的额叶损害,将会造成严重的经济和精神负担,目前全球超过 3 亿人患有抑郁症<sup>[1,2]</sup>。迄今为止,抑郁症病因仍不明确,研究公认的发病机制主要包括单胺类神经递质、细胞因子、下丘脑-垂体-肾上腺轴激活、神经重塑减少、神经炎症、边缘系统回路异常等假说,但均未完全阐明其发病机制。目前,临床使用的抗抑郁药物主要有选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、选择去甲肾上腺素再摄取抑制剂及其他非典型抗抑郁药等<sup>[3]</sup>,但不仅仍难以获得满意疗效,相反还易产生种种不适反应甚或副作用。因此,如何有效地防治抑郁症以及研发具有安全而有效抗抑郁新药不仅仅是医药工作者的研究重点,同时对于保护人类健康有着非常重要的意义。

本项目前期实验通过建立孤养加慢性不可预见性应激抑郁大鼠模型,给予芍药苷后能明显增强抑郁模型大鼠的学习记忆能力,调控并减弱炎症反应,减轻其海马 CA1 区及内嗅皮层的组织病理损伤,进而发挥抗抑郁作用<sup>[4]</sup>。本研究在此基础上,采用单胺类神经递质的高效液相法(HPLC 法)进一步探究大鼠脑内海马、皮质和下丘脑中单胺类神经递质去甲肾上腺素(NE)、五羟色胺(5-HT)、五羟吲哚乙酸(5-HIAA)的量变化来揭示芍药苷的抗抑郁作用,为其抗抑郁机制提供更多神经生物化学方面的参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 药物和试剂

芍药苷(纯度 $\geq 98\%$ ):上海笛柏化学品技术有限公司提供;盐酸氟西汀胶囊(百优解):礼来苏州制药有限公司;去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、五羟色胺(5-HT)、五羟吲哚乙酸(5-HIAA):美国 Sigma 公司;色谱甲醇:美国 Sigma 公司;色谱乙腈:TEDIA COMPANY . INC;乙二胺四乙酸:Sigma 公司;乙醇:成都科龙化工试剂厂;二甲基亚枫:上海阿拉丁生化科技股份有限公司;Tween 80:淄博海杰化工有限公司;生理盐水:太极西南药业股份有限公司。

### 1.2 实验动物

SD 大鼠 48 只,体重 200 ~ 300 g,SPF 级,雄性。由重庆市中药研究院实验动物研究所提供,合格证号:SCXK(渝)2017-0003。所有大鼠均饲养于重庆市 GLP 中心实验室动物房中,自由进食和饮水,12 h 明暗交替光照,保持环境温度 22 ~ 25 ℃,相对湿度

50% ~ 60%,并在试验前预适应 1 周。

### 1.3 主要仪器

R2000-3 电子计重计数秤:奥豪斯仪器(常州)有限公司;Allegra X-12 离心机:美国贝克曼库尔特有限公司;Agilent1100 高效液相色谱系统:美国 Agilent 公司;Millipore 超纯水机:Millipore 公司。

### 1.4 实验方法

#### 1.4.1 动物造模

大鼠采用孤养结合慢性不可预见性应激造模<sup>[5,6]</sup>方法改进,根据随机数字表不可预见性每天给予 1 种应激,每种刺激平均出现 4 次且不连续出现。具体方法包括:(1)昼夜颠倒(24 h);(2)禁食禁水(24 h);(3)潮湿垫料(有垫料的笼底加入 300 mL 水,24 h);(4)鼠笼倾斜,摇晃(速率 1 次/s,30 min);(5)50 ℃热水浴(5 min);(6)夹尾(2 min);(7)4 ℃冰水游泳(5 min)。除空白对照组外,其余大鼠按程序给予相应刺激。

#### 1.4.2 动物分组及药物处理

除空白对照组( $n = 8$ )外,将应激造模大鼠随机分为 5 组:模型对照组、芍药苷高剂量组(40 mg/kg)、芍药苷中剂量组(20 mg/kg)、芍药苷低剂量组(10 mg/kg)、氟西汀组(10 mg/kg),每组均为 8 只。芍药苷溶于二甲基亚枫:Tween 80:生理盐水(1:1:18)混合溶液中,每日腹腔注射 5 mL/kg。氟西汀溶于纯化水中,每日灌胃给药 10 mL/kg。空白对照组与模型对照组分别腹腔注射给予等体积的二甲基亚枫:Tween 80:生理盐水(1:1:18)混合溶液。所有组别动物应激前 10 min 给药,连续 28 天。

#### 1.4.3 脑组织样品制备及单胺类神经递质测定

给药结束后,股动脉放血处死,冰上取出大鼠脑组织,并迅速分离出海马、皮质和下丘脑组织,超声匀浆,在 4 ℃、12 000 rpm 离心 15 min,取上清液待测。使用 Agilent 1100 电化学检测系统,检测 NE、DA、5-HT、5-HIAA 主要单胺类神经递质的含量。HPLC 测定条件<sup>[7,8]</sup>:色谱柱为 Waters Symmetry C<sub>18</sub> 柱(150 mm × 3.9 mm, 5 μm);流动相为乙腈-甲醇-水(3:19:78);柱温:35 ℃;流速:1.0 mL/min;进样量为 20 μL;检测器电压为 0.7 V,参比电极为 Ag/AgCl。标准曲线的制备方法为:精密称取适量 NE、DA、5-HT、5-HIAA 对照品溶于 0.1 mol/L 高氯酸溶液中,分别配成 1 mg/mL 储备液,NE 质量浓度分别为 0.125、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 μg/mL,DA 质量浓度分别为 0.2、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4 μg/mL,5-

HT 质量浓度分别为 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0  $\mu\text{g/mL}$ ，5-HIAA 质量浓度分别为 0.1、0.2、0.4、0.8、1.6、3.2  $\mu\text{g/mL}$ ，作为各组分的标准品对照液。根据各峰面积计算 NE、DA、5-HT、5-HIAA 的标准曲线分别为  $y = 11.0305x + 5.6982$ 、 $y = 57.2295x + 7.9116$ 、 $y = 25.1005x + 4.1512$  和  $y = 9.4521x + 2.1568$ ，相关系数分别为 0.9994、0.9997、0.9995 和 0.9993，可见相关性良好。

#### 1.4.4 统计方法

实验数据被收集并以 Mean  $\pm$  SD 表示，定量指标组间统计分析采用单因素方差分析，如果统计学分析多组间差异明显，Fisher's least significant difference (LSD) 的事后检验方法被进一步用于两组间的

差异比较。所有的统计均使用 SPSS19.0 软件 (IBM、Chicago、IL、USA) 进行分析，若  $P < 0.05$ ，认为差异有统计学意义。

## 2 实验结果

### 2.1 对抑郁模型大鼠海马组织中神经递质的影响

与空白对照组比较，模型组海马组织中 NE、DA 和 5-HT 水平明显下降，5-HIAA 水平明显升高，有显著性差异；与模型组比较，芍药苷 40 和 20 mg/kg 氟西汀组海马组织中 NE、DA 和 5-HT 水平明显升高，5-HIAA 的水平明显下降；而芍药苷 10 mg/kg 组未见统计学差异；阳性药氟西汀海马组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高，5-HIAA 的水平亦明显下降，结果见表 1。

表 1 芍药苷对抑郁模型大鼠海马组织中神经递质的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 1 Effect of paeoniflorin on neurotransmitters in hippocampal tissue of depression rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	NE (ng/g)	DA (ng/g)	5-HT (ng/g)	5-HIAA (ng/g)
空白对照组 Control	-	545.54 $\pm$ 92.34 **	251.36 $\pm$ 65.32 **	340.63 $\pm$ 55.32 **	157.07 $\pm$ 36.24 **
模型对照组 Model	-	290.32 $\pm$ 80.81	120.19 $\pm$ 43.89	203.65 $\pm$ 42.57	415.42 $\pm$ 51.08
氟西汀 Fluoxetine	10	388.41 $\pm$ 71.76 *	159.13 $\pm$ 38.56	328.85 $\pm$ 40.69 **	182.60 $\pm$ 38.55 **
芍药苷-H Paeoniflorin-H	40	520.87 $\pm$ 90.15 **	228.16 $\pm$ 45.71 **	271.75 $\pm$ 49.02 **	222.90 $\pm$ 41.32 **
芍药苷-M Paeoniflorin-M	20	412.36 $\pm$ 91.68 **	180.35 $\pm$ 34.37 **	254.94 $\pm$ 39.51 *	272.37 $\pm$ 57.35 **
芍药苷-L Paeoniflorin-L	10	350.65 $\pm$ 88.35	146.08 $\pm$ 40.32	227.46 $\pm$ 48.14	360.47 $\pm$ 59.34

注：与模型对照组比较，\*  $P < 0.05$ ；\*\*  $P < 0.01$ 。

Note: Compared with model control, \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ .

### 2.2 对抑郁模型大鼠皮质组织中神经递质的影响

与空白对照组比较，模型组皮质组织中 NE、DA 和 5-HT 水平明显下降，5-HIAA 水平明显升高，有显著性差异；与模型组比较，芍药苷 40 和 20 mg/kg 组皮质组织中 NE、DA 和 5-HT 水平明显升高，5-HIAA

的水平明显下降，而芍药苷 10 mg/kg 组亦能升高 NE 和降低 5-HIAA 的水平；阳性药氟西汀皮质组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高，5-HIAA 的水平亦明显下降，结果见表 2。

表 2 芍药苷对抑郁模型大鼠皮质组织中神经递质的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Effect of paeoniflorin on neurotransmitters in cortex tissue of depression rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	NE (ng/g)	DA (ng/g)	5-HT (ng/g)	5-HIAA (ng/g)
空白对照组 Control	-	503.10 $\pm$ 71.68 **	209.85 $\pm$ 41.09 **	311.92 $\pm$ 41.38 **	140.75 $\pm$ 32.59 **
模型对照组 Model	-	241.32 $\pm$ 50.32	107.38 $\pm$ 35.57	191.12 $\pm$ 35.47	372.69 $\pm$ 42.35
氟西汀 Fluoxetine	10	295.38 $\pm$ 43.52 **	128.86 $\pm$ 36.83	302.58 $\pm$ 35.34 **	190.14 $\pm$ 39.17 **
芍药苷-H Paeoniflorin-H	40	453.09 $\pm$ 52.12 **	165.64 $\pm$ 40.32 **	267.09 $\pm$ 41.17 **	247.36 $\pm$ 40.02 **
芍药苷-M Paeoniflorin-M	20	380.54 $\pm$ 45.87 **	147.76 $\pm$ 37.30 *	234.07 $\pm$ 30.25 *	298.58 $\pm$ 43.86 **
芍药苷-L Paeoniflorin-L	10	303.21 $\pm$ 46.19 *	121.52 $\pm$ 39.38	215.37 $\pm$ 36.69	321.64 $\pm$ 49.67 *

注：与模型对照组比较，\*  $P < 0.05$ ；\*\*  $P < 0.01$ 。

Note: Compared with model control, \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ .

## 2.3 对抑郁模型大鼠下丘脑组织中神经递质的影响

与空白对照组比较,模型组下丘脑组织中 NE、DA 和 5-HT 水平明显下降,5-HIAA 水平明显升高,有显著性差异;与模型组比较,芍药苷 40、20 和 10

mg/kg 组下丘脑组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高,5-HIAA 的水平明显下降,而芍药苷 40 和 20 mg/kg 组还能明显升高 DA 的水平;阳性药氟西汀下丘脑组织中 NE 和 5-HT 水平明显升高,5-HIAA 的水平亦明显下降,结果见表 3。

表 3 芍药苷对抑郁模型大鼠下丘脑组织中神经递质的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Table 3 Effect of paeoniflorin on neurotransmitters in hypothalamus tissue of depression rats( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别 Group	剂量 Dose(mg/kg)	NE (ng/g)	DA (ng/g)	5-HT (ng/g)	5-HIAA (ng/g)
空白对照组 Control	-	830.10 ± 110.35 **	381.57 ± 71.24 **	401.65 ± 85.21 **	203.72 ± 56.13 **
模型对照组 Model	-	403.30 ± 98.87	230.58 ± 61.25	221.74 ± 70.85	396.62 ± 60.28
氟西汀 Fluoxetine	10	520.57 ± 104.34 *	259.74 ± 70.21	381.25 ± 69.80 **	251.58 ± 47.36 **
芍药苷-H Paeoniflorin-H	40	708.25 ± 89.45 **	332.96 ± 62.07 **	350.24 ± 82.45 **	280.27 ± 52.74 **
芍药苷-M Paeoniflorin-M	20	615.67 ± 92.35 **	301.85 ± 49.75 **	323.28 ± 61.34 **	317.35 ± 48.34 **
芍药苷-L Paeoniflorin-L	10	547.58 ± 101.26 *	271.32 ± 50.12	290.34 ± 56.62 *	339.79 ± 52.85 *

注:与模型对照组比较,\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ 。

Note: Compared with model control, \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ .

## 3 讨论

抑郁症是环境、心理和遗传等多种因素交互作用所致的人类精神情感性疾病,关于发病机制至今尚未完全阐明。传统的“单胺递质假说”认为,抑郁的发生主要与单胺类神经递质如 NE、DA 和 5-HT 水平低下有关<sup>[9]</sup>,主要表现在体内和脑内的中枢神经系统突触间隙水平降低或是功能减退。因而单胺类神经递质成为大多传统抗抑郁药物研究治疗作用的靶点,通过直接或间接增加突触间隙中的 NE、DA 和 5-HT 而发挥作用。海马、皮质、下丘脑是大脑中情感反应的高级中枢,也是脑组织中 NE、DA 和 5-HT 等单胺类神经递质的主要来源。而脑组织中 NE、DA 和 5-HT 水平的变化与抑郁情感障碍的发生密切相关,并且 NE、DA 和 5-HT 水平低下在抑郁症的发生发展过程中起重要的作用<sup>[10]</sup>。

近年来,NE、DA、5-HT 等单胺类神经递质与学习记忆的密切关系已引起重视,脑内单胺类神经递质是一类调节机体生理活动的重要物质,这些物质在组织中的含量是反映神经递质生物合成、释放、摄取、失活等过程的生化指标。正常情况下,中枢内神经递质的分泌保持在一定水平,且其相互间比例协调,从而维持脑功能的稳定,并参与镇痛、学习、记忆等多种生理过程,一般认为 NE 在记忆保持方面起重要作用,而改善记忆与促进 DA 释放有关,5-HT 系统则参与调节情绪、动机和食欲等<sup>[11]</sup>。笔者前期研究表明芍药苷可显著改善慢性不可预见性应激抑

郁模型大鼠的学习记忆障碍,减轻大鼠海马 CA1 区及内嗅皮层的组织病理形态变化,更对海马 CA1 区超微结构变化有明显改善;还能明显抑制海马组织中促炎性因子的释放,促进抗炎性细胞因子的分泌,从而达到抗抑郁作用的效果。

本研究在芍药苷抗抑郁的药效学基础上,进一步采用 HPLC 法测定慢性不可预见性应激抑郁模型大鼠脑内海马、皮质和下丘脑组织的单胺类神经递质(NE、DA、5-HT 和 5-HIAA)水平,获得了单胺类神经递质在抑郁症过程中的含量变化以及芍药苷对这些单胺类神经递质的影响。结果显示,与空白对照组比较,模型组海马、皮质和下丘脑组织中 NE、DA 和 5-HT 水平明显下降,5-HIAA 水平明显升高,有显著性差异;与模型对照组相比,芍药苷 40 mg/kg 和 20 mg/kg 能够明显升高海马、皮质和下丘脑组织中 NE、DA 和 5-HT 水平,均能明显降低海马、皮质和下丘脑组织中 5-HIAA 水平;芍药苷 10 mg/kg 能升高皮质组织 NE 和下丘脑组织 NE、5-HT 水平,亦能降低皮质和下丘脑组织 5-HIAA 的水平,而对海马组织的单胺类神经递质水平未见明显影响;阳性药氟西汀能升高海马、皮质和下丘脑组织中 NE 和 5-HT 水平明显,能降低海马、皮质和下丘脑组织 5-HIAA 的水平,而对海马、皮质和下丘脑组织中 DA 水平未见明显影响。

综上所述,芍药苷能调节慢性不可预见性应激抑郁模型大鼠海马、皮层、下丘脑组织的单胺类神经

递质含量,提示芍药苷的抗抑郁作用与改变单胺类神经递质含量水平有密切关系。本研究对芍药苷防治抑郁症进行深入研究,对开发疗效确切、副作用小的抗抑郁中药,发挥中医药的优势,提高中医临床疗效及推动中医药现代化具有重要的理论和现实意义。

#### 参考文献

- Smith K. Mental health; a world of depression [J]. Nature, 2014, 515: 180-181.
- Zhang Y, Wen JH. Experimental research progress on the anti-depression effect and mechanism of paeoniflorin [J]. Yun-nan J Tradit Chin Med Mater Med(云南中医中药杂志), 2018, 39(12): 80-83.
- Gao ZY, Liu DS, Fei HX, et al. Advances of drugs for depression [J]. Heilongjiang Sci(黑龙江科学), 2016, 7(3): 25-29.
- Luo XQ, Li A, Yang X, et al. Paeoniflorin exerts neuroprotective effects by modulating the M1/M2 subset polarization of microglia/macrophages in the hippocampal CA1 region of vascular dementia rats via cannabinoid receptor 2 [J]. Chin Med, 2018, 13(1): 14.
- Zhang W, Yu ZY, Mei TZ, et al. Antidepressant effect and mechanism of gross saponins of *Tribulus terrestris* [J]. Chin Pharm Bull(中国药理学通报), 2017, 33: 343-348.
- Zhou XL, Xiao BY, Wang HL, et al. Effect of Baihe Dihuang decoction on IL-1 $\beta$  and neurotransmitter 5-HT in depression model rats [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm(中医药导报), 2018, 24(16): 36-39.
- Yu ZS, Lu TH, Zhou HB, et al. Effect of herb pair of Bupleuri Radix and Paeoniae Alba Radix on single amine neurotransmitter in brain of CUMS depression model of rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2016, 47: 2887-2892.
- Li XT, Lin Y, Qiu CR, et al. Effects of Qishen Fukang capsules on the contents of monoamine neurotransmitters in cerebral tissue of rats with chronic fatigue syndrome [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2009, 29: 1561-1563.
- Zhang F, Cao ZW, Zhang XJ, et al. Effects of Chaihu on the contents of brain monoamine neurotransmitter and metabolite of chronic irritable depressive model of rats [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med(山东中医药大学学报), 2005, 29: 224-226.
- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression [J]. Nature, 2008, 455: 894-902.
- Geng L, Liu DS, Hao YY, et al. Effect of the Naoshenkang on monoamine neurotransmitters in the brain tissue of diabetes mellitus rats [J]. J Shandong Univ(山东大学学报), 2008, 46: 689-692.
- Hou ZH, Fu MR, Ren GX. Research progress of nutritional active components and pharmacological functions of rice bran [J]. Spec Wild Econ Anim Plant Res(特产研究), 2019, 41(2): 109-113.
- Shi JY. Study on the preparation and mechanism of rice bran anti colon cancer binding polyphenols [D]. Taiyuan: Shanxi University(山西大学), 2018.
- Wang H, Yu GP, Feng YB. Optimization of extraction conditions of rice bran protein with protomex [J]. Food Sci Technol(食品科技), 2009, 33: 146-149.
- Li YY. Enzymatic extraction and functional properties of tea residue protein [D]. Wuxi: Jiangnan University(江南大学), 2013.
- Wang H, Wang T, Johnson LA. Effect of alkali on the refun-ctionalization of soy protein by hydrothermal cooking [J]. J Am Oil Chem Soc, 2005, 82: 451-456.
- General Administration of quality supervision, inspection and quarantine. Sn/t3626-2014 determination of protein content in exported milk, eggs and legumes by Coomassie brilliant blue method [S]. Beijing: China Standards Press, 2014.

(上接第 141 页)