

复方精油香气抗抑郁作用研究

王 莹^{1#},陶凤瑛^{2#},崔东红²,刘玉敏³,吴亚妮^{1*}

¹ 上海交通大学设计学院; ² 上海交通大学医学院附属精神卫生中心; ³ 上海交通大学分析测试中心,上海 200240

摘要:研究复方精油香气经由人体嗅吸通路对抑郁症康复的辅助干预作用,运用 GC-MS(气相色谱质谱联用技术)对抗抑郁复方精油的主要成分进行分析,同时通过尿液代谢组学研究方法,对样本中的代谢物检测分析,鉴定差异代谢物,寻找相关代谢通路。研究表明,抗抑郁复方精油共鉴定出 41 种化合物,主要为萜烯、醇、酯类等;精油香气干预前后,在抑郁症患者的尿液样本中发现甘氨酸,牛磺酸,丝氨酸等 6 个代谢物发生了显著变化,涉及到牛磺酸代谢及甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸代谢通路。表明抑郁症患者在康复阶段可以通过嗅吸精油香气经由对神经递质、牛磺酸等代谢途径的调节,发挥纾解抑郁症状的作用。

关键词:代谢组学;精油;香气;抑郁

中图分类号:R277.7

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)2-0278-10

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.2.012

Study on the anti-depressant effect of compound essential oil

WANG Ying^{1#}, TAO Feng-ying^{2#}, CUI Dong-hong², LIU Yu-min³, WU Ya-ni^{1*}

¹ School of Design, Shanghai Jiaotong University; ² Mental Health Center Affiliated to Medical College, Shanghai Jiaotong University;

³ Analysis and Testing Center of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China

Abstract: To study the mechanism of aroma in relieving depressive symptoms, the main components of anti-depressant compound essential oil were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). Meanwhile, the metabolites of urine samples were detected and analyzed by the method of urine metabonomics to identify the differential metabolites and find the related metabolic pathway. The results showed that 41 compounds, including terpenes, alcohols, esters, have been identified in the anti-depressant compound essential oil. In human urine samples, six metabolites, including glycine, taurine and serine, were found to change significantly before and after aromas treatment, involving taurine metabolism and glycine, serine and threonine metabolic pathways. This suggests that aromatherapy can alleviate depression by regulating neurotransmitters, taurine and other metabolic pathways in patients with depression.

Key words: metabonomics; essential oil; aroma; depression

精神疾病是世界公共卫生领域的一项重大难题,据估计 2020 年抑郁症可能发展成为世界第二大危害人体健康的疾病^[1]。作为一种情感性障碍的临床类型精神疾病,抑郁症具体表现为睡眠困难、兴趣丧失、食欲降低、情绪不稳定等^[2,3]。近几年研究发现,抑郁症与神经递质的改变^[4],下丘脑-垂体-肾上腺轴^[5]以及谷氨酰胺神经转录系统的紊乱^[6]相关。西药治疗作为临床治疗抑郁症的常用方式,存在有一定毒副作用和药物依赖性的问题。芳香嗅吸

疗法因操作方便、对纾解不良情绪具有良好的作用而在生活中被广泛使用,有望逐步成为对传统医疗手段的有益补充。

目前关于抑郁症的干预研究主要集中在中、西医药物的应用,少有关于抗抑郁复方精油香气应用于临床的作用分析。本文基于气相色谱高通量飞行质谱(GC-TOF/MS)技术,分析抑郁症患者闻香前后尿液中差异代谢物的变化,初步探讨复方精油香气抗抑郁的作用机制。

1 材料与方法

1.1 试剂

抗抑郁复方精油,由上海交通大学设计学院芳香疗法研究室提供,批号为 20150316, 主要由薰衣

收稿日期:2019-06-19 接受日期:2019-12-17

基金项目:上海市重性精神病重点实验室项目(14-k09)

*通信作者 E-mail:ynwu@sjtu.edu.cn

#共同第一作者

草、苦橙花、大西洋雪松、佛手柑、依兰依兰、檀香木、玫瑰等复配而成。尿素酶,生工生物工程;BSFTA(硅烷化试剂)、2-氯苯丙氨酸、甲醇/氯仿(3:1)、甲氧胺吡啶溶液均使用上海交通大学分析测试中心试剂。

1.2 基于 GC-MS 技术测定抗抑郁复方精油成分

1.2.1 GC-MS 仪器条件

7890B-5977B 气相色谱质谱联用仪;色谱柱 HP-5MS($30\text{ m} \times 250\text{ }\mu\text{m} \times 0.25\text{ }\mu\text{m}$);温程序:初始柱温 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$,加热1 min后以 $3\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 加热至 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$,再以 $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 加热至 $220\text{ }^{\circ}\text{C}$,保持5 min;载气为高纯度氮气。质谱仪条件:电离方式设为E1,电离电压: 70 eV ;离子源温度 $200\text{ }^{\circ}\text{C}$;采用全扫描方式扫描,扫描范围设为 $10\sim600\text{ }m/z$ 。

1.2.2 数据处理

结合GC/MS标准质谱数据库进行成分的定性分析,按照标准谱图与色谱峰的质谱碎片图对照,人工检索确定每一种成分的化学结构;定量分析是根据检测到的色谱峰峰面积归一化法,计算各成分间的相对含量。

1.3 人体尿液样本代谢物研究

1.3.1 实验分组

志愿者尿液样本均来自于上海交通大学医学院附属精神卫生中心。其中抑郁症患者44人,根据DSM-IV(美国精神障碍的诊断与统计手册)确诊,抑郁症状至少一个月。所有患者自愿接受实验并签署知情同意书,均无香气或香料物质过敏史及心肝肾等疾病。健康组为同期医院体检的健康人群,体检身体健康,无临床症状表现。具体情况如表1所示,3组性别、年龄、体重差异均无统计学意义。

表1 志愿者生理指标详表

Table 1 Details of volunteers' physiological indicators

指标 Index	抑郁闻香组 Depressed aroma group	抑郁不闻香组 Depression group	正常组 Normal	P
性别 Sex(M/F)	18/5	9/12	10/15	0.799
年龄 Age(Year)	58 ± 18	60 ± 13	60 ± 13	0.994
体重 Body weight(kg)	67.7 ± 13.0	61.8 ± 11.9	64.0 ± 12.5	0.991

注: $P > 0.05$,证明差异无统计学意义。

Note: P : analysis of variance shows that $P > 0.05$, which proves that the difference is not statistically significant.

1.3.2 实验设计

抑郁患者闻香组每天在下午2时集中在治疗室内嗅闻香气45 min;抑郁患者不闻香组及健康组分别在下午2时集中在治疗室休息45 min。分别在第0天、第10天、第20天对3组研究对象进行尿液的采集与处理。

1.3.3 GC-TOF/MS 质谱检测程序

Agilent 6890N 色谱仪;色谱柱:DB-5MS毛细管柱($30\text{ m} \times 250\text{ }\mu\text{m} \times 0.25\text{ }\mu\text{m}$);升温程序: $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热两分钟,以 $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 加热至 $180\text{ }^{\circ}\text{C}$,再以 $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 加热至 $240\text{ }^{\circ}\text{C}$,最后以 $25\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 加热至 $290\text{ }^{\circ}\text{C}$,加热9 min;载气流速(恒流) $1\text{ mL}/\text{min}$;载气:氮气。质谱仪的电离方式设为E1,电离电压: 70 eV ;进样口温度 $270\text{ }^{\circ}\text{C}$;接口温度 $260\text{ }^{\circ}\text{C}$;离子源温度 $200\text{ }^{\circ}\text{C}$;采用全扫描方式扫描,扫描范围设为 $30\sim600\text{ }m/z$, 20 P/s TOF质谱图采集。

1.3.4 数据处理及分析

将获得的原始数据导入Marker Lynx软件包,生

成含有保留时间、质荷比、峰面积的三维矩阵。将处理后生成的文件导入SIMCA-P 14.1软件中进行分析,选择VIP >1 的物质作为主要潜在代谢标志物。根据所对应的保留时间和质荷比(m/z),初步确认潜在标志物的结构并确定物质。最后通MetaboAnalyst 4.0生物学数据库进行代谢通路的分析。

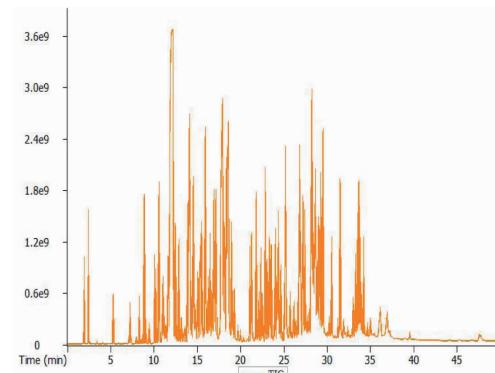


图1 抗抑郁复方精油 GC/MS 总离子流图

Fig. 1 TIC of compound essential oil derived by GC/MS

2 结果

2.1 复方精油成分结果分析

抗抑郁复方精油的总离子电流图见图 1, 精油的分析结果见表 2, 共鉴定出 41 种化学物质, 占挥

发油总含量的 98.638%。其中含量最高的是右旋柠檬烯(7.35%), 其次是香茅醇(9.37%)、乙酸芳樟酯(6.92%)、芳樟醇(6.71%)等。

表 2 抗抑郁复方精油主要成分和相对含量

Table 2 The main chemical components in compound essential oil

序号 No.	化学成分 Chemical composition	保留时间 <i>t_R</i> (min)	相对含量 Relative content (%)
1	<i>α</i> -蒎烯 <i>α</i> -Pinene	8.876 26	2.88
2	<i>β</i> -蒎烯 <i>β</i> -Pinene	10.222 2	1.11
3	月桂烯 Myrcene	10.568 3	4.59
4	柠檬烯 Limonene	11.895 4	2.77
5	右旋柠檬烯 D-Limonene	11.995 8	27.35
6	莰烯 Camphene	12.008 7	4.1
7	罗勒烯 Ocimene	12.367 7	0.66
8	姜油酮 Zingerone	14.045 9	0.28
9	乙酸芳樟酯 Linalyl acetate	14.120 9	6.92
10	芳樟醇 Linalool	14.125 3	6.71
11	壬醛 Nonanal	14.162 3	0.66
13	柠檬烯氧化物 Limonene oxide, trans-	15.138 9	0.84
14	香芹醇 Carveol	15.172 9	微量
15	乙酸苯乙酯 Acetic acid, phenylmethyl ester	15.905 4	4.45
16	柠檬醛 Citral	16.409 9	2.36
17	松油烯-4-醇 Terpinen-4-ol	16.465 9	1.37
18	癸醛 Decanal	17.136 6	2.48
19	左旋香芹酮 L-Carvone	17.814 3	0.16
20	香茅醇 Citronellol	17.885 1	9.37
21	橙花醛 Neral	18.103 6	2.17
22	右旋香芹酮 D-Carvone	18.308	0.66
23	乙酸香叶酯 Geranyl acetate	21.792 7	2.22
24	波旁烯(-)-Bourbonene	22.013 4	微量
25	双环倍半水芹烯 Bicyclosesquiphellandrene	22.083 7	0.22
26	十二醛 Dodecanal	22.536 2	0.36
27	石竹烯 Caryophyllene	22.848 2	1.83
28	愈创木烯 <i>a</i> -Guaiene	23.100 7	0.19
29	金合欢烯 (<i>E</i>) -Famesene	23.381 1	0.59
30	蛇麻烯 Humulene	23.546 3	1.15
31	依兰烯 Muurolene	23.875 5	0.13
32	大根香叶烯 Germacrene D	24.018 5	0.72
33	异丁苯乙酸 Ibuprofen	24.291 3	0.21
34	甜没药烯 Bisabolene	24.421 9	0.54
35	石竹烯氧化物 Caryophyllene oxide	25.719 3	0.28
36	雪松醇 Cedrol	26.157	微量
37	苯甲酸苄酯 Benzyl Benzoate	28.198 5	3.26
38	大西洋酮 (<i>E</i>) -Atlantone	28.217 7	3.73

续表2(Continued Tab. 2)

序号 No.	化学成分 Chemical composition	保留时间 t_R (min)	相对含量 Relative content (%)
39	肉豆蔻酸异丙酯 Isopropyl myristate	28.643 8	1.89
40	脱氢枞酸甲酯 Methyl dehydroabietate	33.779 6	1.17
41	松香酸甲酯 Methyl abietate	34.226 4	0.26

2.2 尿液 GC-TOF/MS 图谱分析

图2为志愿者尿液的TIC图,从图中可以看出在闻香前后一些谱峰出现了较为明显的差异,图谱

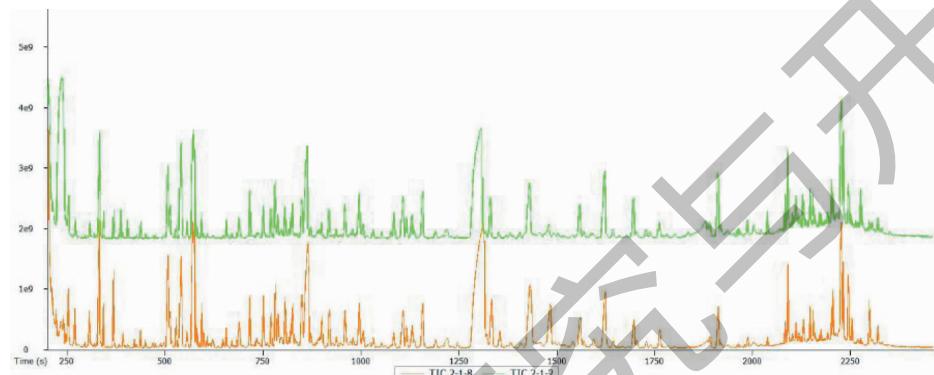


图2 志愿者尿液 GC-TOF/MS 总离子流图

Fig. 2 TIC of urine samples from volunteer derived by GC-TOF/MS

2.3 模式识别与判别分析

2.3.1 主成分分析得分图

对数据进行模型拟合分析,PCA(主成分分析)如图3-图4所示。图3为正常组和抑郁患者不闻香组的对比结果,由于个体差异等原因,出现了离群样本点,模型累积解释率 $R^2X = 0.658$, $Q^2 = 0.434$,因此当前PCA模型能够解释两组样本之间的代谢差异。图4为正常组和抑郁患者闻香组的对比结果。

包含了大量参与氨基酸代谢与牛磺酸代谢的各类代谢物的信息。

模型累积解释率 $R^2X = 0.728$, $Q^2 = 0.435$, 建立的PCA模型较为可靠。

2.3.2 OPLS-DA(正交偏最小二乘判别)模式识别

图5为正常组与抑郁患者不闻香组的OPLS-DA图,说明在不闻香的情况下,抑郁患者的情况没有得到改善。 $R^2X = 0.590$, $R^2Y = 0.190$, $Q^2 = 0.684$,建立的数学模型可靠。

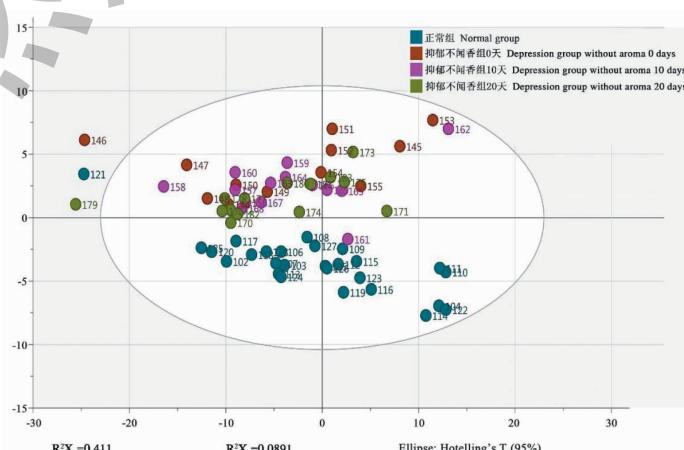


图3 正常组与抑郁患者不闻香0天、10天、20天的PCA得分图

Fig. 3 PCA scores plot of normal group and depression group without aroma for 0, 10 and 20 days

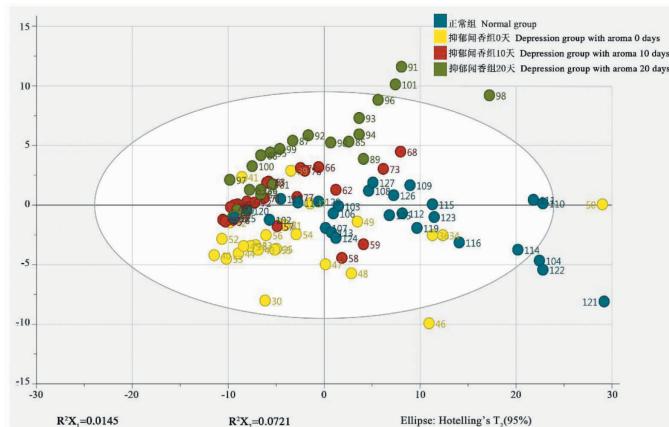


图4 正常组与抑郁患者闻香0天、10天、20天的PCA得分图

Fig. 4 PCA scores plot of normal group and depression group with aroma for 0, 10 and 20 days

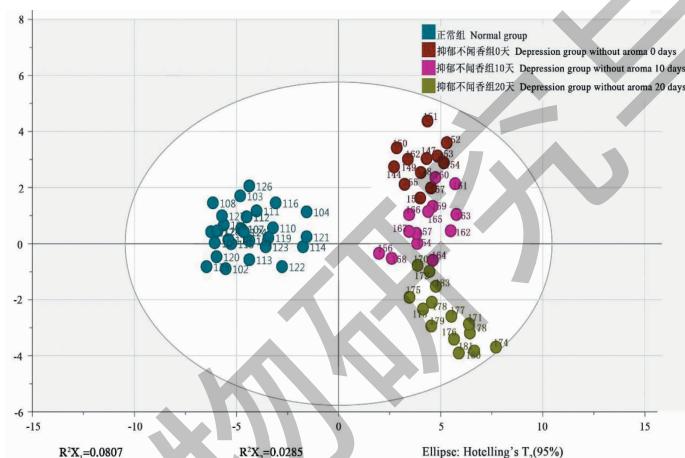


图5 正常组与抑郁患者不闻香0天、10天、20天的OPLS-DA得分图

Fig. 5 OPLS-DA scores plot of normal group and depression group without aroma for 0, 10 and 20 days

正常组与抑郁闻香组的OPLS-DA得分如图6。抑郁症患者组闻香干预后有倾向于正常组的趋势，说明抗抑郁复方精油对患者的代谢物调节有一定的

作用。 $R^2X = 0.622$, $R^2Y = 0.688$, $Q^2 = 0.60$, 模型的稳定性和预测率较高。

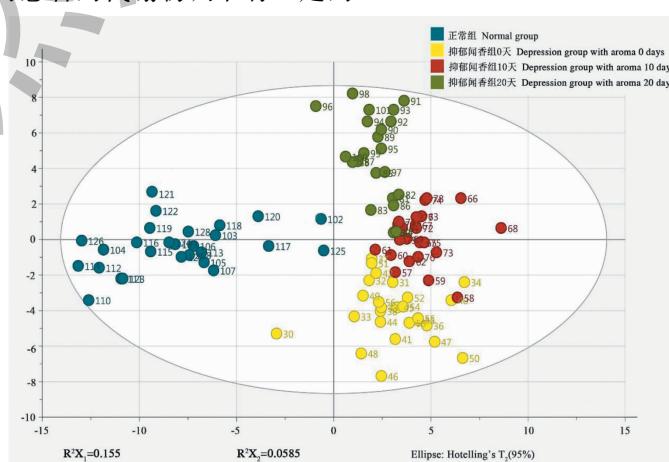


图6 正常组与抑郁患者闻香0天、10天、20天的OPLS-DA得分图

Fig. 6 OPLS-DA scores plot of normal group and depression group with aroma for 0, 10 and 20 days

为进一步了解精油香气干预前后志愿者代谢物的差异变化及复方精油的作用机制,采用 OPLS-DA

对抑郁患者闻香 0 天(T_0)与正常组(N)、抑郁患者闻香 10 天(T_1)、20 天(T_2)进行分析,并得到对应的

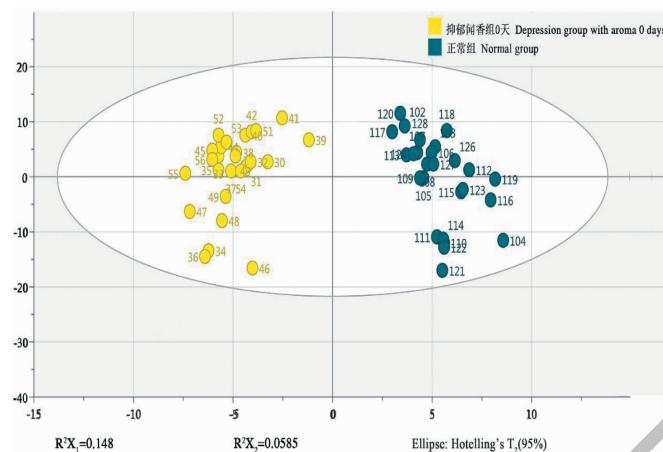


图 7 T_0 与 N 的 OPLS-DA 得分图

Fig. 7 OPLS-DA scores plot of T_0 and N

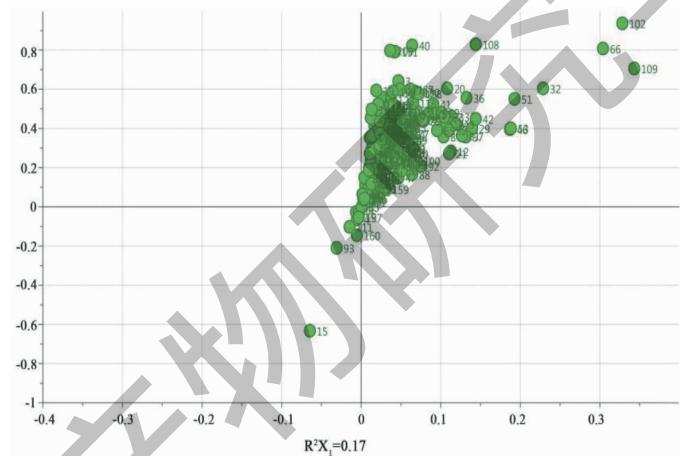


图 8 T_0 与 N 的 S-plot 图

Fig. 8 S-plot of T_0 and N

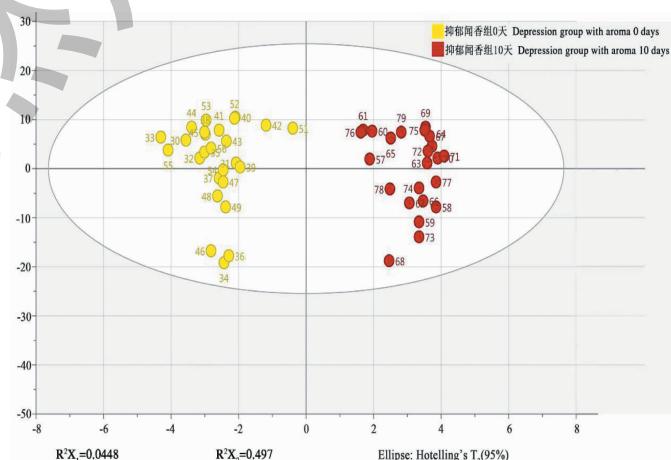
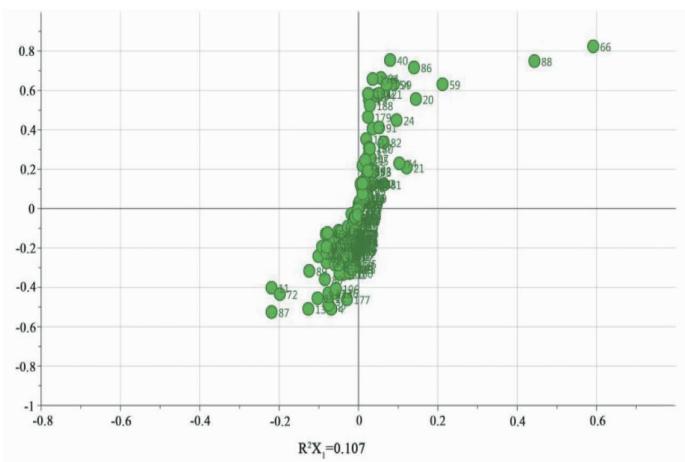
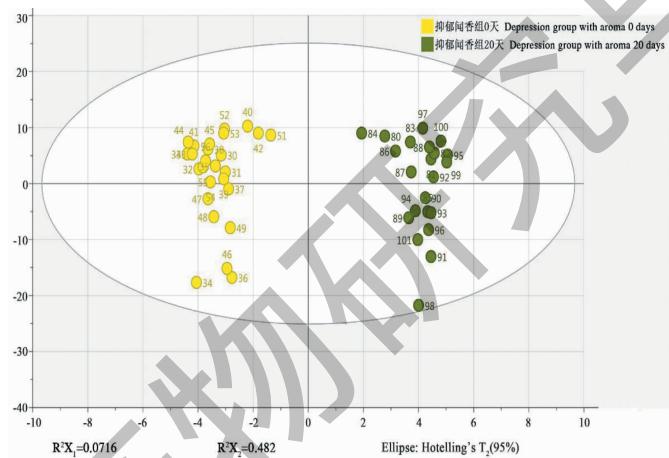
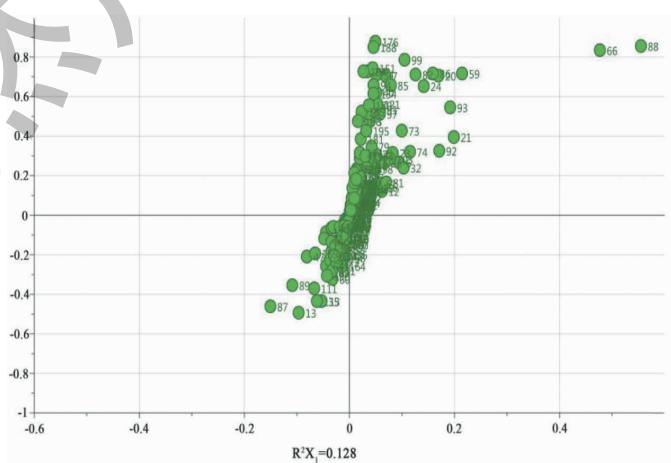


图 9 T_0 与 T_1 的 OPLS-DA 得分图

Fig. 9 OPLS-DA scores plot of T_0 and T_1

图 10 T₀ 与 T₁ 的 S-plot 图Fig. 10 S-plot of T₀ and T₁图 11 T₀ 与 T₂ 的 OPLS-DA 得分图Fig. 11 OPLS-DA scores plot of T₀ and T₂图 12 T₀ 与 T₂ 的 S-plot 图Fig. 12 S-plot of T₀ and T₂

S-Plot 载荷图,如图 7~图 12 所示。结果表明 T_0 与 N 、 T_1 、 T_2 均分离比较明显,选取 VIP > 1 的物质进行 t 检验 ($P < 0.05$), 确定生物标记物。

2.4 生物标记物鉴定

结合数据库检索对 T_0 与 N 、 T_1 、 T_2 的差异代谢物进行鉴定并分析含量变化。结果发现在尿液样本

中, T_0 与 N 比较共筛选到 6 种化合物, T_0 与 T_1 、 T_2 对比均筛选到 4 种化合物。代谢物主要为氨基酸类, 鉴定出的代谢标志物如表 3~表 5 所示, 其中闻香前后, 有 5 个差异代谢物呈现上调趋势, 1 个下调。

表 3 T_0 与 N 代谢标志物鉴定

Table 3 Identification of metabolic markers in T_0 and N

VIP	保存时间 t_R (min)	质荷比 m/z	鉴别结果 Identification result	P	变化趋势 Change trend
1.362 38	11.632 2	102	Glycine	$P < 0.05$	↓
1.132 21	16.369 8	130	Glyceric acid	$P < 0.05$	↑
1.130 016	26.663 8	72	Valine	$P < 0.05$	↑
1.127 54	24.545 6	326	Taurine	$P < 0.05$	↑
1.108 002	17.212 6	204	Serine	$P < 0.05$	↑
1.093 428	17.372 7	188	L-Threonine	$P < 0.05$	↑

注:VIP > 1.0; OPLS-DA 多维分析得到的代谢物重要性参数;Change Trend 表示 N 与 T_0 代谢物的变化趋势。↑表示 N 中代谢物质含量相对 T_0 时增加, ↓表示 N 中代谢物质含量相对 T_0 时减少。

Note:VIP > 1.0; Metabolite importance parameters obtained from OPLS-DA multidimensional analysis; Change Trend indicates the change trend of N and T_0 metabolites. ↑ indicates that the content of metabolic substances in N increases relative to T_0 , and ↓ indicates that the content of metabolic substances in N decreases relative to T_0 .

表 4 T_0 与 T_1 代谢标志物鉴定

Table 4 Identification of metabolic markers in T_0 and T_1

VIP	保存时间 t_R (min)	质荷比 m/z	鉴别结果 Identification result	P	变化趋势 Change trend
1.699 16	17.004 2	117	Serine	$P < 0.05$	↑
1.685 23	12.560 9	165	Taurine	$P < 0.05$	↑
1.679 65	26.663 8	72	L-Valine	$P < 0.05$	↑
1.636 86	17.372 7	188	L-Threonine	$P < 0.05$	↑

注:VIP > 1.0; OPLS-DA 多维分析得到的代谢物重要性参数;Change Trend 表示 T_1 与 T_0 代谢物的变化趋势。↑表示 T_1 中代谢物质含量相对 T_0 时增加, ↓表示 T_1 中代谢物质含量相对 T_0 时减少。

Note:VIP > 1.0; Metabolite importance parameters obtained from OPLS-DA multidimensional analysis; Change Trend indicates the change trend of T_1 and T_0 metabolites. ↑ indicates that the content of metabolic substances in T_1 increases relative to T_0 , and ↓ indicates that the content of metabolic substances in T_1 decreases relative to T_0 .

表 5 T_0 与 T_2 代谢标志物鉴定

Table 5 Identification of metabolic markers in T_0 and T_2

VIP	保存时间 t_R (min)	质荷比 m/z	鉴别结果 Identification result	P	变化趋势 Change trend
2.235 36	24.545 6	326	Taurine	$P < 0.05$	↑
2.024 25	17.212 6	204	Serine	$P < 0.05$	↑
1.809 68	11.632 2	102	Glycine	$P < 0.05$	
1.800 02	16.369 8	130	Glyceric acid	$P < 0.05$	↑

注:VIP > 1.0; OPLS-DA 多维分析得到的代谢物重要性参数;Change Trend 表示 T_2 与 T_0 代谢物的变化趋势。↑表示 T_2 中代谢物质含量相对 T_0 时增加, ↓表示 T_2 中代谢物质含量相对 T_0 时减少。

Note:VIP > 1.0; Metabolite importance parameters obtained from OPLS-DA multidimensional analysis; Change Trend indicates the change trend of T_1 and T_0 metabolites. ↑ indicates that the content of metabolic substances in T_2 increases relative to T_0 , and ↓ indicates that the content of metabolic substances in T_2 decreases relative to T_0 .

2.5 代谢通路筛选

将表4和表5鉴定出的标记物,通过Metaboanalyst的通路分析模块对代谢通路进行鉴定,本文选择 $P < 0.05$,Impact > 0.1作为抗抑郁复方精油干预的主要代谢通路,包括甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢及牛磺酸和亚牛磺酸代谢(图13和14,表6和7)。

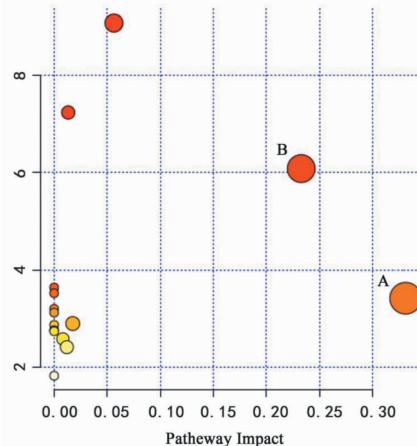


图13 T_0 与 T_1 代谢通路分析

Fig. 13 Metabolic pathway analysis of T_0 and T_1

注:A. 牛磺酸和亚牛磺酸代谢;B. 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢。

Note: A. Taurine and hypotaurine metabolism; B. Glycine, serine and threonine metabolism.

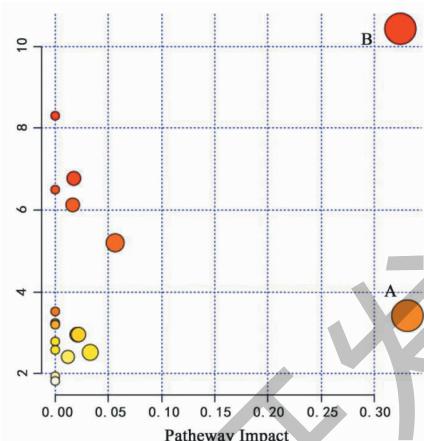


图14 T_0 与 T_2 代谢通路分析

Fig. 14 Metabolic pathway analysis of T_0 and T_2

注: A. 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢;B. 牛磺酸代谢。Note: A. Glycine, serine and threonine metabolism; B. Taurine and hypotaurine metabolism.

3 结论

芳香植物精油的香气成分对情绪调节有良好的效果。Lima等^[7]的研究表明D-柠檬烯在鼻腔与脑的传递途径效率较高且在舒缓精神压力方面有较好效应。研究发现乙酸芳樟酯和芳樟醇在缓解精神抑郁症状方面具有显著作用^[8]。本文通过对尿液样

表6 T_0 与 T_1 代谢通路分析结果

Table 6 Metabolic pathway analysis of T_0 and T_1

No.	Pathway name	P	Impact
1	Taurine and hypotaurine metabolism	0.040 894	0.330 94
2	Glycine, serine and threonine metabolism	0.003 7486	0.232 65
3	Aminoacyl-tRNA biosynthesis	2.78E-04	0.056 34

表7 T_0 与 T_2 代谢通路分析结果

Table 7 Metabolic pathway analysis of T_0 and T_2

No.	Pathway name	P	Impact
1	Glycine, serine and threonine metabolism	0.000 072 432	0.324 25
2	Taurine and hypotaurine metabolism	0.040 894	0.330 94
3	Aminoacyl-tRNA biosynthesis	0.009 014 6	0.056 34

本深入分析发现抗抑郁复方精油的调节代谢途径主要涉及以下两个方面,说明植物精油香气对神经系统功能的正常发挥有一定的调节作用。

3.1 氨基酸代谢调节

氨基酸与生物生命活动紧密相关。甘氨酸是人体内非必要氨基酸,是中枢神经系统中的抑制性神经递质^[9],对控制神经元兴奋方面有重要作用,当

其含量过多会增强NMDA受体的激动生理效应,而NMDA受体的过度激活被认为是抑郁症发病的原因之一^[10,11];丝氨酸是膳食蛋白的组成部分,是一种重要的氨基酸,可用作磷脂中碱的前体,丝氨酸本身和丝氨酸转化为甘氨酸调节NMDA受体均可以影响中枢系统。

3.2 牛磺酸代谢调节

牛磺酸存在于人体的大脑、心脏和肾脏中,具有很多生物学调节功能,如作为神经递质、细胞膜的稳定剂和促进钙离子转运等^[12,13]。缺少牛磺酸最显著的症状是精神抑郁,有精神恍惚、睡眠障碍等表现。牛磺酸的含量影响了(-氨基丁酸受体及甘氨酸受体,临床发现在几乎所有抑郁症患者都存在牛磺酸含量不足的现象^[14,15]。

参考文献

- Zhao XF. Diagnosis and treatment of depression [J]. J Inn Mongolia Univ Nationalities(内蒙古民族大学学报), 2008, 22:657-659.
- Shi ZH, Shi ZF, Wang ZY. Research progress on depression at home and abroad [J]. Med Pharm Chin Minorities(中国民族医药杂志), 2014, 20(4):58-61.
- Meng GH, Li HJ. Progress in treatment of depression [J]. Med Pharm Chin Minorities(中国民族医药杂志), 2016, 22(12):75-76.
- Guilloux JP, Douillardguilloux G, Kota R, et al. Molecular evidence for BDNF- and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression [J]. Mol Psychiatr, 2012, 17:1130.
- Hajmiraian A, Amiri S, Kordjazy N, et al. Lithium attenuated the depressant and anxiogenic effect of juvenile social stress through mitigating the negative impact of interleukin-1 β and nitric oxide on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function [J]. Neuroscience, 2015, 315:271-285.
- Mitchell ND, Baker GB. An update on the role of glutamate in the pathophysiology of depression [J]. Acta Psychiatr Scand, 2010, 122:192-210.
- Lima NGPB, Alves MF, De Souza FS, et al. Anxiolytic-like activity and GC - MS analysis of (R)-(+)- fragrance, a natural compound found in foods and plants [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2013, 103:450-454.
- Takahashi M, Satou T, Ohashi M, et al. Interspecies comparison of chemical composition and anxiolytic-like effects of lavender oils upon inhalation [J]. Nat Prod Commun, 2011, 6: 1769-1774.
- Fan XQ, Hu JP. Research Progress on amino acid neurotransmitters, nervous system diseases and their therapeutic drugs [J]. Guoji Yaoxue Yanjiu Zazhi(国际药学研究杂志), 2018, 45:102-107.
- Zhou N, Rungta RL, Wu DC, et al. Regenerative glutamate release by presynaptic NMDA receptors contributes to spreading depression [J]. J Cerebr Blood F Met, 2013, 33:1582-1594.
- Peng GJ, Shi BY, Qin XM, et al. Study on ^1H NMR metabolic mechanism of antidepressant effect of ginipine [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2014, 49:209-216.
- Sturman JA. Taurine in development [J]. J Nutr, 1998, 118: 1169-1176.
- Okamoto K, Kimura H, Sakai Y. Taurine-induced increase of the Cl⁻-conductance of cerebellar Purkinje cell dendrites in vitro [J]. Brain Res, 1983, 259:319-323.
- Caletti G, Olguins DB, Barros HM, et al. Antidepressant effect of taurine in diabetic rats [J]. Amino Acids, 2012, 43:1525-1533.
- Menzie J, Pan C, Prentice H, et al. Taurine and central nervous system disorders [J]. Amino Acids, 2014, 46:31-46.
- Zou SS, Zhang LL, Hu XB, et al. Effect of liquorice tablet on enhancing immune function [J]. J Nanchang Univ: Nat Sci(南昌大学学报:理科版), 2016, 40:580-583.
- Liu D, Liang L, Regenstein JM, et al. Extraction and characterisation of pepsin-solubilised collagen from fins, scales, skins, bones and swim bladders of bighead carp(*Hypophthalmichthys nobilis*) [J]. Food Chem, 2012, 133:1441-1448.
- Li HR, Gao DD, Chen GF, et al. Advances in food-borne immunomodulatory peptides [J]. Sci Technol Food Ind(食品工业科技), 2018, 39:304-308.
- Yang M, Wu ZM, Li JJ, et al. Advances in bioactivity and application of collagen oligopeptides in fish skin [J]. Food Sci(食品科学), 2018, 39:304-310.

(上接第 231 页)