

本文引用:李姿蓉,韩远山,王宇红,罗薇絮,凌佳,赵洪庆.从抑郁共病失眠机制探寻抑郁症新药研发的方向[J].湖南中医药大学学报,2019,39(10):1279-1284.

从抑郁共病失眠机制探寻抑郁症新药研发的方向

李姿蓉¹,韩远山²,王宇红^{1*},罗薇絮¹,凌佳¹,赵洪庆¹

(1.湖南中医药大学科技创新中心,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

〔摘要〕 抑郁症是一种常见的情感障碍类精神疾病,失眠是包括抑郁障碍在内的诸多精神疾病的独立危险因素,失眠不仅是抑郁的症状之一,抑郁与失眠是一种循环往复持续进展的一种共同疾病状态。本文就近年来抑郁症与失眠发病共同机制作一综述,初步探寻研发抑郁症新药的方向。

〔关键词〕 抑郁;失眠;发病机制

〔中图分类号〕R749

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.10.024

Exploring the Direction of Research and Development of New Drugs for Depression from the Mechanism of Comorbid Depression and Insomnia

LI Zirong¹, HAN Yuanshan², WANG Yuhong^{1*}, LUO Weixu¹, LING Jia¹, ZHAO Hongqing¹

(1. Scientific and Technological Innovation Center, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 Depression is a common mental disorder of affective disorder. Insomnia is an independent risk factor for many mental illnesses including depressive disorder. Insomnia is only one of the symptoms of depression. Depression and insomnia is a comorbid state moving in circles and developing continuously. The pathological mechanism of depression and insomnia in recent years is reviewed in this paper to preliminarily explore the direction of research and development of new drugs for depression.

〔Keywords〕 depression; insomnia; pathogenesis

抑郁症是一类持久显著以情绪低落为临床表现的精神类疾病,常与失眠共同存在,失眠是抑郁者日常最痛苦的抑郁合并症之一。失眠是指患者在有机会(环境、时间)睡眠时,由于个人原因(难以入睡或维持障碍),导致睡眠的质和量无法满足个体需求,出现日间社会功能缺如的一种主观体验^{〔1〕}。据WHO统计现全球抑郁患者数量约为3.6亿,其中中国的

罹患率为3.02%,阿富汗是发病率最高的国家,达22.5%。因受限于个人原因、社会舆论、鉴别诊断等原因,实际患病率高于此,而日渐增高致残率(约是疾病总致残率的10.03%),在全球疾病负担榜中抑郁症位列榜首,给患者及其家庭、社会增加沉重的经济负担^{〔2〕}。用精神障碍诊断与统计手册(diagnostic and statistical manual of mental disorders,DSM-IV)调

〔收稿日期〕2019-02-12

〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(81573965);国家重大新药创制(2017ZX09309026);2019湖南省研究生科研创新项目(CX20190565);湖南省一流学科资助项目(中医学)基金(2018ZYX50)。

〔作者简介〕李姿蓉,女,在读博士研究生,研究方向:中药创新药物与中药药理学研究。

〔通讯作者〕*王宇红,女,研究员,博士研究生导师,E-mail:wuh107@126.com。

查研究显示,全球失眠人群约为10%,而中国成年人的失眠率为9.2%~11.2%^[3]。

临床上抑郁症与失眠常共同存在,相互影响,但二者共病机制尚无明确的报道,故就近年来有关抑郁症与失眠发病共同机制作一综述,初步探寻研发抑郁症新药的方向。

1 目前抗抑郁药物的不足

临床上抑郁与失眠相互影响,常合并出现,俨然已是全球重大的公共卫生问题。现有学者研究指出,失眠与抑郁症两者的关系密切且复杂^[4],全球在抑郁症、失眠两疾病独立发病机制已开展了很多深入的研究,但临床用药中对于二者共病状态下的用药方案仍存在很大的争议,目前市场上抗抑郁的西药一般2周开始起效,起效较慢,常引起双相心境障碍、神经系统障碍、胃肠道反应、焦虑、性功能障碍、药物依赖及严重的撤药综合征等副作用。另有研究发现目前抗抑郁西药可引发更深程度的睡眠障碍^[5],如服用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)可诱发睡眠进行性的恶化,表现为失眠主诉的增加^[6];服用SSRIs和5-羟色胺1A受体(5-hydroxytryptamine 1A receptor, 5-HT_{1A})部分激动剂维拉唑酮后,患者整个睡眠质量下降,快速眼动睡眠减少,且夜间更加清醒。抑郁症与失眠的双向关系:一方面,绝大多数抑郁症患者都存在睡眠障碍;另一方面,失眠是患抑郁症的独立危险因素,睡眠障碍可致抑郁再复发,甚至使抑郁症患者产生自杀倾向,抑郁失眠是一种双向循环相互作用的共病状态^[6]。在此共病状态下,目前市场上抗抑郁或者抗失眠的西药不能解决抑郁失眠共病状态下病人主诉的困扰,导致患者难以坚持治疗,病情加重。

目前中药复方在抑郁共病失眠的研究尚缺乏,且市场上此类很多中成药未深入研究,虽然品种很多,但仍存在诸如组方配伍与功效不一致,证型不明确,药物组成单一或组成混杂,药力不专一等问题。因此,针对目前共病状态下的市场需求,研发抑郁与失眠共病新药迫在眉睫,而中药复方在治疗此共病状态有多成分、多靶点、多途径、多层次的优势,且可防治抗抑郁西药引起的副作用,中药复方可在改善睡眠、稳定心境、改善情绪、调理脾胃、巩固疗效、预

防复发起到综合疗效的作用^[7-8]。

2 抑郁症与失眠相关性

失眠可以是一类独立疾病,也可以是其他疾病的合并症之一。临床上抑郁与失眠有共存的疾病状况,故失眠被定义为抑郁者的临床表现之一,约80%以上的抑郁者临床表现为严重的睡眠障碍^[9],部分睡眠障碍可随抑郁症的缓解而消失。依据已有的研究报道^[10],失眠与抑郁不是单纯的从属关系,而是环环相扣循环往复的联系,二者的关系也可概括为症状层面与疾病层面。

失眠是诸多精神类疾病的独立危险因素,还与其他睡眠障碍叠加作用于精神疾病,其中包括抑郁症。临床上,睡眠障碍早于抑郁症状显现,并在病程上增加抑郁症患病率。有研究指出抑郁与失眠二者可相互预测,限于抑郁共病失眠的情况:CAREY T J等^[11]研究中将临床参与者分组为正常对照组、纯抑郁组、纯失眠组、抑郁并失眠组,20年间对参与者开展了6次随访工作,在对纯抑郁者的随访中发现可预测下一次随访可见单纯抑郁、抑郁失眠合病,另一方面对纯失眠随访可预测下一次随访可见单纯失眠、抑郁失眠合病,还发现纯抑郁组与纯失眠组无相关性,但值得一提的是,在进一步的随访中发现,纯失眠者与纯抑郁者均有部分存在抑郁合并失眠共病状态,提示失眠不仅是抑郁症从属症状之一,抑郁与失眠共存是一种合病状态。

2.1 抑郁症与失眠共同危险因素

抑郁症与失眠存在较多共同危险因素,现有研究表明性别(女性)、年龄增加、工作状态(失业)、家庭不和、婚姻状态(无婚姻、分居、离异或丧偶)、压力及缺乏社会支持、炎症、肥胖、吸烟、糖尿病、血糖控制不良、疲劳、重病外伤、疼痛、合并其他躯体障碍及治疗医从性差等是抑郁症、失眠共存的关键危险因素^[12]。

2.2 抑郁症相关失眠的临床表现

抑郁症的临床表现复杂多样,有精神障碍,又有躯体障碍。临床上抑郁者常以失眠为主诉,或失眠早于抑郁症状显现之前。患者多主诉失眠或早醒,进一步追问病史,多具备心情压抑、情绪低落、兴趣寡然三大抑郁主症中一项及以上,可伴随孤寂、沮丧、注

意力不集中、疲劳、自我评价过低和悲观失望等精神障碍,并存在各种疼痛、胸闷心悸等躯体表现。抑郁症共病失眠存在三种重叠形式,即入睡困难趋势波动分析(detrended fluctuation analysis, DFA)、维持睡眠连续性障碍(sleep continuity disorder, SCD)及早醒(early awakening, EMA)。

3 抑郁症与失眠的相互作用

原发性失眠与抑郁症共病失眠临床上都表现出不同程度的睡眠障碍,在症状上难以区别,在诊断上易于混淆,难以鉴别。在临床上原发性失眠与抑郁症共病失眠又相互作用,原发性失眠患者多伴随焦虑、紧张的心境,本身是增加抑郁症发病的主要危险因素;抑郁共病失眠,存在失眠引发抑郁症或抑郁症加重失眠双向诱因,因此原发性失眠与抑郁共病失眠之间存在密切的关系。

失眠发病机制核心即认知以焦虑状态的形式,即为失眠易感因素、诱发因素和维持因素。悲观失望使人自身对失眠呈现不合理的信念,导致更严重的焦虑状态,使失眠的发病机制的认知模式、行为模式、神经认知三个认知过程循环往复,在焦虑恐惧回路中形成情绪记忆,条件反射性激活交感神经,加快诱发更为严重的焦虑,成为了一个自身延续的恶性循环,最后使人自身持续高觉醒状态,导致慢性失眠。

3.1 抑郁症与失眠的联系

目前抑郁与失眠之间的共病机制尚不清楚,但依据失眠与抑郁相近甚至相同的临床表现及致病危险因素,失眠与抑郁既紧密联系,又存在差异,二者之间因果或从属关系已经引起了广泛的关注并已有相关的研究。MERIKANGAS K R 等^[13]通过家系研究发现抑郁症和失眠遗传学上是独立传代的,二者并未发现共聚合现象。依据美国抑郁症的序贯治疗研究(sequenced treatment alternatives to relieve depression, STAR*D)与美国国家青少年共病调查(national comorbidity survey-adolescent, NCS-A)研究^[14-15],发现 80% 以上的抑郁症患者有失眠的表现,但经治疗,抑郁症改善后仍有 70% 以上的患者仍残留有失眠症状;并且失眠儿童中只有约 50% 的儿童存在精神性障碍。以上说明失眠并不是抑郁症的必须伴随

症状,可共病存在,也可单独为病。

3.2 抑郁症与失眠相互关联的共病机制

失眠是在慢性应激条件下(环境突变、紧张、压力、饥饿、寒凉、疾病、疼痛等)引起睡眠障碍,Hirofumi Toda 等^[16]于 2019 年提出 Nemuri 蛋白是一种抗菌肽,超表达可促进睡眠,通过睡眠延长增强抗感染能力,起到抗炎、提升机体免疫力作用;反之则引起睡眠障碍,应激状态下机体消炎抗感染能力减弱,机体免疫力下降,免疫功能降低激发炎症反应,可导致组织损伤,组织损伤处于慢性应激状态,慢性应激常导致抑郁,即失眠是抑郁症的独立危险因素。促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)神经元是下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN) 中一个关键的神经群体,当机体长期处于应激状态下,沿着下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴启动激素级联反应,并直接投射到边缘系统来调节应激行为,组织内分泌、神经传递和应激行为反应均来自脑中心^[17]。应激状态下中枢驱动因子 HPA 轴亢进,促使垂体下促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH) 神经元过度激活,在应激状态下使垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(adrenal cortico-tropic hormone, ACTH),过剩的 ACTH 刺激肾上腺皮质大量分泌糖皮质激素(glucocorticoid, GC),GC 属于免疫抑制剂,过剩的 GC 引起机体免疫功能受到抑制,并激活大量的炎性因子(促炎细胞因子如 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-15、IL-18、IFN- α 和 IFN- γ ; 抑炎细胞因子如 IL-4、IL-10 和 IL-13),而促炎细胞因子、抑炎细胞因子分别发挥促进、抑制睡眠作用^[17-18]。爆发的炎症瀑布可损伤海马神经元而导致抑郁,海马神经元损伤表现为海马体积缩小^[19]。

抑郁症的发病机制现未十分明确,病理上涉及中枢神经系统功能、神经内分泌功能和免疫功能,在神经生物学中存在很大的争论,而目前主要倾向于神经递质单胺类假说和神经内分泌功能紊乱学说。抑郁症常出现致炎性细胞因子增高,提示抑郁症的发生可能与免疫系统激活导致细胞因子分泌增多相关^[20]。Axel Steiger 等^[21]研究通过描述抑郁症睡眠脑

电图的时相与节律对于 HPA 轴引起的激素水平的变化,发现抑郁与失眠是紧密联系且相互作用的,抑郁症引起免疫力的降低,激活小胶质细胞爆发炎症瀑布式反应,炎症激发机体产生疼痛,疼痛反应抑制松果体分泌褪黑素,褪黑素分泌不足引起失眠,其团队还通过测试睡眠脑电图 Cordance 波可以检测抗抑郁药物的效应结果^[22],以上提示抑郁状态下常伴随睡眠障碍,反而言之,可通过监测抑郁者的睡眠来评估抗抑郁药物的疗效。失眠作为一种慢性应激行为,激活 HPA 轴并促进下丘脑垂体分泌 CRH,CRH 增多导致 COTH 过度释放,COTH 过剩激发 GC 释放,以上又可形成负反馈调节进一步导致 HPA 轴亢进^[23]。GC 影响到 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的合成、转运、代谢等过程^[24]。一方面,GABA 的减少使突触可塑性相关分子脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)合成减少,BDNF 在神经结构和功能可塑性发挥重要的调节作用:(1)影响轴突和树突的生长、重构及突触结构的形成;(2)可通过突触前和突触后机制改变突触传递的效能^[25]。皮尔森相关分析显示,血清中 GABA 水平与血清 BDNF 水平呈正相关,通过增加脑内 BDNF 和 GABA 水平,降低皮质兴奋性,显著改善原发性失眠^[24]。研究显示中枢 BDNF 及其它神经营养因

子水平的下降可引起神经突触可塑性损害,神经可塑性降低引起海马、下丘脑、杏仁核损伤,加重抑郁症^[26]。另一方面,GABA 是抑制性神经递质,谷氨酸(glutamate, GLU)是兴奋性神经递质,二者比值在一定范围内保持神经传递的平衡,当 GC 过多导致 GABA 含量下降时,GLU 与 GABA 失衡致使神经细胞膜 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)合成减少,其为离子型谷氨酸受体的一个亚型,在神经系统发育过程中发挥至关重要的生理作用,例如,调节神经元的存活,调节神经元的树突与轴突结构发育,并发挥其在突触可塑性形成中的关键作用^[24]。NMDA 通过介导 K^+ 通道开放或 Ca^{2+} 通道关闭来发挥作用。 K^+ 通道开放可诱导抑制性突触后电位,NMDA 合成减少导致 Ca^{2+} 通道开放而 Ca^{2+} 大量内流导致神经元变性坏死,形成海马神经元、下丘脑、杏仁核损伤,加重抑郁^[27]。综上所述,慢性应激 \rightarrow HPA 轴亢进 \rightarrow 海马神经元损伤 \rightarrow 应激性抑郁 \rightarrow 失眠 \rightarrow HPA 轴亢进 \rightarrow 海马神经元、下丘脑、杏仁核损伤 \rightarrow 加重抑郁,二者共病机制见图1。

抑郁与失眠在 HPA 轴失活导致激素水平的变化形成应激性抑郁 \rightarrow 机体免疫下降 \rightarrow 失眠 \rightarrow 加重抑郁的双向循环往复关系,与神经递质传递、神经-内分泌-免疫-代谢系统、免疫细胞炎症因子、神经元

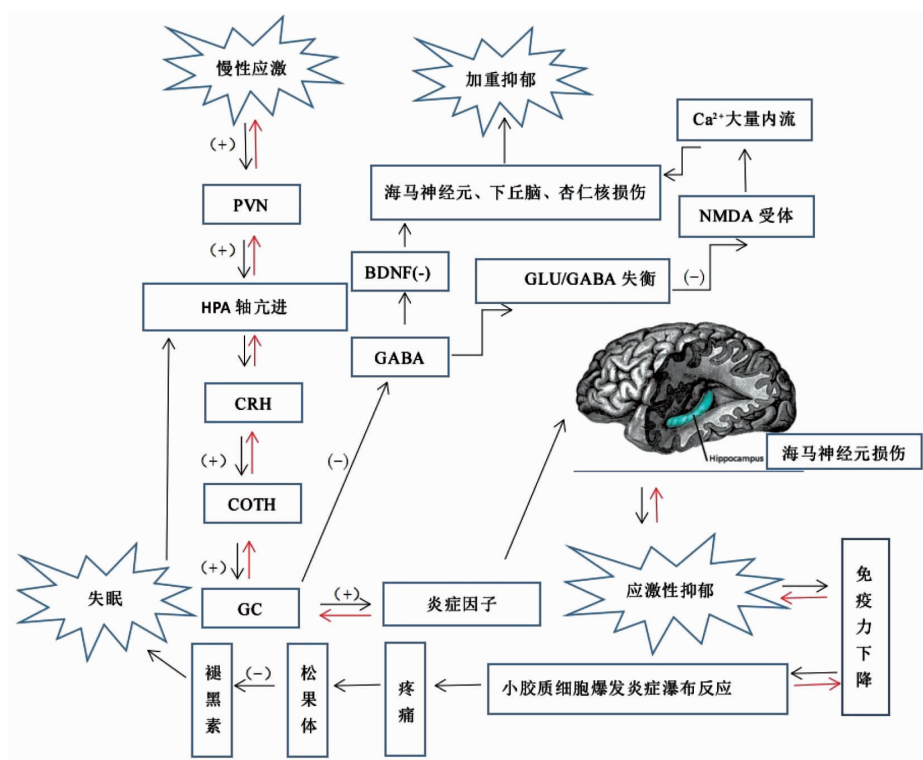


图 1 抑郁与失眠共病机制图

损伤、神经突触可塑性环环相扣,最终都导致了海马、下丘脑、杏仁核损伤。

4 研究团队前期相关研究基础

湖南中医药大学科技创新中心承担国家重大新药创制(2017ZX09309026)“复方柴金解郁片临床前研究”项目,研究团队在多年治疗抑郁症研究中发现,中药复方治疗抑郁症疗效明确,其作用机制与 HPA 轴、海马突触可塑性、单胺神经递质等密切相关。孟盼等^[28]研究发现甘麦大枣汤可通过降低CORT和 ACTH 含量,抑制过激的 HPA 轴以保护海马神经元,起到改善抑郁模型大鼠抑郁行为的作用。金狮等^[29]研究发现逍遥抗癌解郁方通过上调糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、BDNF,进而下调促肾上腺皮质激素释放激素受体 1(corticotropin releasing hormone receptor 1, CRHR1)的 mRNA 表达,使海马突触可塑性增强,起到保护海马组织并改善抑郁行为的作用。贺海霞等^[30]研究发现黄连温胆汤可改善卒中后抑郁患者抑郁行为,提高患者认知能力、稳定血液流变学指标,疗效显著。韩远山等^[31]研究发现复方柴金解郁片 4.0 g/kg 剂量可有效减少小鼠强迫游泳不动时间;4.0、2.0 g/kg 可以有效减少小鼠悬尾不动时间,说明复方柴金解郁片对绝望行为模型小鼠具有明显的抗抑郁作用,最小起效剂量为 2.0 g/kg;其进一步研究^[32]发现复方柴金解郁片可提高 5-HT、NE 和 DA 的含量,对抑郁模型大鼠起到抗抑郁的作用。近期,研究团队在复方柴金解郁片抗抑郁药效研究发现,复方柴金解郁片可缩短小鼠入睡潜伏期、延长睡眠时长、加深睡眠;在复方柴金解郁片临床研究发现,复方柴金解郁片可缩短受试者入睡潜伏时长、减少睡眠觉醒次数、加深睡眠、延长睡眠时长,增强日间活动机能,显著改善患者的抑郁心境。

抑郁症与失眠相互关联的共病机制已有相关研究,但目前市场上治疗抑郁共病失眠病症疗效确切的药物缺乏,研发此类抗抑郁新药市场广阔。研究团队根据郁证“瘀、郁”的中医病机特点,以“疏肝健脾理气、活血解郁”为治则立方研发的复方柴金解郁片(专利授权号为 ZL201210126887.X),由柴胡、贯叶金丝桃、姜黄、紫苏、芍药、知母组成,在临床上治疗抑郁症失眠病症明确,但在抑郁症与失眠共病疗效机制有待全面系统的研究。

5 结论与展望

抑郁症与睡眠障碍的共同机制有单胺类递质改变、神经可塑性损伤、神经内分泌功能紊乱(HPA轴、HPT轴、HPG轴、促生长激素释放激素-生长激素轴分泌的激素),且 BDNF、细胞因子、代谢紊乱是抑郁症与失眠发生的共性因子。抑郁症及失眠与神经系统、内分泌系统、免疫系统密切相关,需要保持这三个系统的动态平衡,任一系统失调或任一系统内部环节遭到破坏均可引发抑郁症。

对抑郁失眠更深一步研究不仅有利于揭示抑郁症的发病机制,还对抑郁症的临床治疗及预后判断有指导意义。抑郁症与失眠相互关联的共病机制提示我们提高患者睡眠质量是未来抗抑郁新药研发的重要方向,由于目前已上市抗抑郁西药常引发睡眠障碍使病情加重,而中药复方在提高睡眠质量(缩短入睡潜伏期、减少睡眠觉醒次数、加深睡眠、延长睡眠时长)、稳定心境、改善情绪、调理脾胃、巩固疗效、预防复发等方面均有独特的优势^[33],故研发病证明确,功效专一,安全有效的治疗抑郁共病失眠的中成药迫在眉睫。但抑郁共病失眠机制研究尚不充分,因此,研发此类中药复方还有巨大的空间。中药复方在治疗抑郁共病失眠临床效果显著,但研发精准靶点定位的药物还需在作用机制的研究中继续努力。

参考文献

- [1] WILKINSON S T, SANACORA G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on Glutamate/GABA neurotransmitter systems[J]. *Drug Discovery Today*, 2019, 24(2):150-156.
- [2] PRISCIANDARO J J, SCHACHT J P, PRESCOT A P, et al. Brain Glutamate, GABA, and GLUTamine Levels and Associations with Recent Drinking in Treatment-Naïve Individuals with Alcohol Use Disorder Versus Light Drinkers[J]. *Alcoholism-clinical and Experimental Research*, 2019, 43(2):155-161.
- [3] KHAN I W, JUYAL R, SHIKHA D, et al. Generalized Anxiety disorder but not depression is associated with insomnia: a population based study[J]. *Sleep*, 2018, 11(3): 166-173.
- [4] IRWIN M R. Depression and insomnia in cancer: prevalence, risk factors, and effects on cancer outcomes[J]. *Current Psychiatry Reports*, 2013, 15(11): 404-412.
- [5] LANE J M, JONES S E, DASHTI H S, et al. Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms[J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(3): 387-393.

- [6] RIEMANN D, KRONE L B, WULFF K, et al. Sleep, insomnia, and depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019,5(9):137-146.
- [7] 周杰.加味逍遥胶囊治疗轻中度抑郁症气郁化火症多中心随机对照临床研究[D].北京:中国中医科学院,2013:59-68.
- [8] 姜默琳,尤圣杰,张捷.近5年中药复方抗抑郁机制研究进展[J]. *中华中医药杂志*,2018,33(10):4571-4574.
- [9] SCHMITT K, HOLSBOER-TRACHSLER E, ECKERT A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation[J]. *Annals of Medicine*, 2016, 48(1-2): 42-51.
- [10] BAGHERZADEH-AZBARI S, KHAZAIE H, ZAREI M, et al. Neuroimaging Insight into the Link between Depression and Insomnia: A Systematic Review[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019,7(89):133-143.
- [11] CAREY T J, MOUL D E, PILKONIS P, et al. Focusing on the experience of insomnia[J]. *Behavioral Sleep Medicine*, 2005, 3(2): 73-86.
- [12] ALBERTI S, CHIESA A, ANDRISANO C, et al. Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression: a meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2015, 35(3): 296-303.
- [13] MERIKANGAS K R, CUI L, HEATON L, et al. Independence of familial transmission of mania and depression: results of the NIMH family study of affective spectrum disorders[J]. *Molecular Psychiatry*, 2014, 19(2): 214-219.
- [14] SUNDERAJAN P, GAYNES B N, WISNIEWSKI SR, et al. Insomnia in patients with depression: a STAR*D report[J]. *CNS Spectrums*, 2010, 15(6): 394-404.
- [15] NIERENBERG A A, HUSAIN M M, TRIVEDI M H, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report[J]. *Psychology Health & Medicine*, 2010, 40(1): 41-50.
- [16] TODA H, WILLIAMS J A, GULLEDGE M, et al. A sleep-inducing gene, *Nemuri*, links sleep and immune function in *Drosophila*[J]. *Science*, 2019, 363(6426): 509-515.
- [17] YUAN Y, WU W, CHEN M, et al. Reward Inhibits Paraventricular CRH Neurons to Relieve Stress[J]. *Current Biology*, 2019, 29(7): 1243-1256.
- [18] RITTER P, BRANDT M, SCHREMPF W, et al. Role of the IL-6-Receptor expression in CD14+ monocytes in modulating sleep in patients with bipolar disorder[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2018, 239: 152-160.
- [19] MIKOLAS P, TOZZI L, DOOLIN K, et al. Effects of early life adversity and FKBP5 genotype on hippocampal subfields volume in major depression [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019, 252: 152-159.
- [20] ALBERTI S, CHIESA A, ANDRISANO C, et al. Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression: a meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2015, 35(3): 296-303.
- [21] STEIGER A, PAWLOWSKI M. Depression and Sleep[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(3): 131-143.
- [22] ESPOSITO S, LAINO D, D'ALONZO R, et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(1):77-84.
- [23] EHNVAL A, SJÖGREN M, ZACHRISSON O C, et al. HPA axis activation determined by the CRH challenge test in patients with few versus multiple episodes of treatment-refractory depression [J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2004, 254(6): 349-355.
- [24] KIM S, JO K, HONG K B, et al. GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep [J]. *Pharmaceutical Biology*, 2019, 57(1): 65-73.
- [25] FENG J, ZHANG Q, ZHANG C, et al. The Effect of sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia[J]. *Brain and Behavior*, 2019, 9(2):1205-1213.
- [26] KUMAR A, DOGRA S, SONA C, et al. Chronic histamine 3 receptor antagonism alleviates depression like conditions in mice via modulation of brain-derived neurotrophic factor and hypothalamus-pituitary adrenal axis [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 101: 128-137.
- [27] BELFIORE M, CARIATI I, MATTEUCCI A, et al. Calcitonin native prefibrillar oligomers but not monomers induce membrane damage that triggers NMDA-mediated Ca²⁺-influx, LTP impairment and neurotoxicity[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 5144-5158.
- [28] 孟盼,朱青,赵洪庆,等.甘麦大枣汤对慢性应激抑郁大鼠HPA轴及海马显微结构的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2017,37(6):581-585.
- [29] 金狮,韩远山,王宇红,等.逍遥抗癌解郁方对乳腺癌并发抑郁症小鼠海马CRHR1、GR、BDNF mRNA表达的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(5):584-589.
- [30] 贺海霞,王宇红,蔺晓源,等.黄连温胆汤加味治疗卒中后抑郁症的临床研究[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(3):390-394.
- [31] 韩远山,蔺晓源,邵乐,等.复方柴金解郁片抗抑郁作用的实验研究[J].*湖南中医药大学学报*,2017,37(1):18-21.
- [32] 韩远山,蔺晓源,易刚强,等.复方柴金解郁片对慢性应激抑郁大鼠HPA轴及海马单胺神经递质的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2017,37(3):240-244.
- [33] 秦雪梅,高耀,田俊生,等.从柴胡药材质量评价到抗抑郁新药开发的研究思路与策略[J].*药学学报*,2019,54(8):1402-1408.