神经病学 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000968

慢性不可预见刺激诱导大鼠抑郁行为与上调 GSK-3β 表达及氧化/抗氧化应激失衡密切相关

李海燕，伏箫燕，崔 婷，蒋青松，邱红梅
（重庆市生物化学与分子药理学重点实验室、重庆医科大学药学院药理学教研室，重庆 400016）

【摘 要】目的：研究慢性不可预见刺激诱导大鼠抑郁行为与糖原合成激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）的表达及氧化应激损伤之间的关系。**方法**：采用慢性不可预见刺激（chronically unpredicted stress，CUS）诱导大鼠建立抑郁症模型。30 只 Sprague Dawley（SD）大鼠随机分为对照组和模型组各 15 只，以旷场实验和被动游泳实验评价大鼠焦虑、绝望样抑郁行为；以大鼠海马过氧化氢酶（catalase，CAT）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活力及丙二醛（malondialdehyde，MDA）含量评价海马氧化应激和抗氧化应激水平；以 qRT-PCR 和 Western blot 分别检测并评价海马 GSK-3β mRNA 及蛋白表达变化。**结果**：与对照组相比，模型组旷场实验水平运动和垂直运动明显减少（P=0.000）、被动游泳实验不动时间明显延长（P= 0.000）、CAT 及 SOD 活力明显降低（P=0.000）、MDA 含量明显升高（P=0.014）、GSK-3β mRNA 和蛋白表达明显增加（P=0.000；P=0.028）。**结论**：CUS 诱导大鼠出现明显焦虑、绝望样抑郁行为，其机制可能与上调 GSK-3β 表达及氧化应激系统功能失衡有关。

【关键词】大鼠抑郁症模型；慢性不可预见刺激；旷场实验；被动游泳实验；糖原合成激酶-3β；氧化应激
【中图分类号】R964；R971+.6 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2015-11-24

Depressive behaviors of rats induced by unpredictable stress involved in up-regulation of GSK-3β expression and imbalance of oxidative and anti-oxidative system in rat brain

Li Haiyan，Fu Xiaoyan，Cui Ting，Jiang Qingsong，Qiu Hongmei
（*Key Laboratory of Biochemistry and Molecular Pharmacology，Teaching and Research Section of Pharmacology，Chongqing Medical University*）

【Abstract】***Objective***：To investigate the relationship between the depressive behaviors of rats induced by chronically unpredictable stress（CUS）and the change of glycogen synthase kinase-3beta（GSK-3β）expression and oxidative stress. ***Methods***：Totally 30 Sprague Dawley（SD）rats were randomly divided into control group and model group. CUS with solitary condition was taken to establish rat depression model. The open-field test（OFT）and forced swim test（FST）were used to assess the anxiety- and despair-like depression behaviors of rats；superoxide dismutase（SOD），catalase（CAT），and malondialdehyde（MDA）levels were used to evaluate oxidative stress and anti-oxidative stress level；the real time PCR and Western blot were used to determine and assess the change of GSK-3β mRNA and protein expression in rat's brains. ***Results***：It showed that the movements in OFT decreased（P=0.000）and the immobility time in FST increased significantly（P=0.000）；CAT and SOD activities decreased significantly（P=0.000）with obviously increased MDA level（P=0.014）and GSK-3β mRNA and protein expression（P=0.000；P=0.028）in model group compared with those in control group. ***Conclusion***：The mechanism of the anxiety- and despair-like depression behaviors of rats induced by CUS maybe involved in upregulating GSK-3β expression and oxidative stress.

【Key words】rat depression model；chronic unpredictable stress；open-field test；forced swim test；glycogen synthase kinase-3β；oxidative stress

作者介绍：李海燕，Email：710120446@qq.com，
研究方向：神经精神药理学。
通信作者：邱红梅，Email：qiuhongmei@cqmu.edu.cn，
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：31400881）；重庆市教委科学技术资助项目（编号：KJ1400208）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.1615.082.html（2016-05-13）

抑郁症是一种严重危害人类健康的全球性精神障碍性疾病，以持续心境低落、思维迟钝、快感丧失、睡眠障碍、食欲不振等为主要临床表现，重者还可出现自残、自杀行为。流行病学调查发现，近年来抑郁症的发病率、致残率和死亡率逐年升高，据世界卫生组织报告，截至 2012 年全球约 3.5 亿抑郁症患者，抑郁症已成为全球性的疾病负担源之一[1-2]。抑郁症发病机制复杂，至今尚未完全阐明。目前临床治疗药物主要基于恢复单胺递质系统功能，但这类机制难于解释现有治疗药物的延迟性效应[3]，因此研究抑郁症发病机制，寻找新的治疗靶点越来越受到重视。近年来研究发现，糖原合成激酶-3β（glycogen synthase kinase-3beta，GSK-3β）与抑郁症发生密切相关。GSK-3β 是一种多功能丝氨酸/苏氨酸激酶，参与调节 Wnt/β-catenin、胰岛素/IGF1 等多条细胞内信号通路，继而调控基因转录和细胞凋亡等[4-5]。大量研究显示氧化应激损伤与多种疾病如神经退行性疾病、高血压、肿瘤、糖尿病等密切相关，近期研究发现其也参与了抑郁症的发生发展[6-7]。自由基作为呼吸链的产物之一，可通过攻击 DNA 碱基、蛋白质和膜脂质诱导过氧化反应引起细胞损伤。通常，自由基可被机体自身的抗氧化应激系统清除，包括超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-PX）和过氧化氢酶（catalase，CAT）等，但当自由基水平超过机体清除能力则会导致脂质过氧化损伤，干扰细胞功能，参与抑郁症的发生。本研究采用慢性不可预见刺激（chronically unpredicted stress，CUS）诱导建立大鼠抑郁症模型，研究大鼠焦虑、绝望样抑郁行为与 GSK-3β 异常表达及氧化应激损伤之间的关系。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性 Sprague-Dawley（SD）大鼠，清洁级，约 8 周龄、体质量 200 g，由重庆医科大学动物中心提供（许可证号：SYXK（渝）2012-0001）。本实验研究符合重庆医科大学伦理委员会所制定的实验动物伦理学标准。

1.2 主要试剂和仪器

CAT 检测试剂盒（可见光法）、MDA 检测试剂盒（TBA法）、SOD 检测试剂盒（比色法）（南京建成生物科技有限公司）；PCR 引物（上海鼎安生物科技有限公司设计并合成）；TIAN-Script cDNA 第一链合成试剂盒和 RNAstore、TRNzol 总 RNA 提取剂（宝生物工程大连有限公司）；anti-GSK-3β（美国 Abcam 公司）；BCA 蛋白测定试剂盒（上海碧云天生物技术有限公司）；ECL 化学发光试剂盒（美国 Pierce 公司）；定时定量 PCR 仪（美国 Bio-Rad 公司）；Sigma 高速冷冻离心机 3K30 型（德国 Sigma 公司）；TGL-16C 高速台式离心机（上海安亭科学仪器厂）；超低温冰箱（日本 Sanyo 公司）。

1.3 方法

1.3.1 动物分组与模型建立 雄性 SD 大鼠 30 只，置于室温 18 ℃~25 ℃，安静通风的环境下适应性喂养 1 周后，通过旷场实验筛选水平和垂直运动总分在 30~120 之间的大鼠，随机分为对照组和模型组，每组各 15 只。对照组每笼 5 只，自由摄食和饮水，不予刺激；模型组每笼 1 只，参照文献[8]连续给予慢性不可预见刺激 28 d 诱导建立大鼠抑郁模型。刺激方式共 10 种，包括湿垫料 24 h，禁饮禁食 24 h，45 °倾斜鼠笼 24 h，间歇照明 12 h（光/暗周期 2 h / 2 h，时间为 20:00 ~ 8:00），通宵照明，冰水游泳 5 min，45 ℃热环境 5 min，水平震荡 3 min，120 dB 噪音 1 h，夹尾 1 min。刺激过程中每天随机安排一种刺激方式，每种出现 2、3 次，同种刺激出现时间应至少间隔 4 d，使动物不能预知。

1.3.2 旷场实验（open-field test，OFT） 参照文献[9]，采用 100 cm × 100 cm × 40 cm 内壁均为黑色的木质敞箱，底部均分为 5 × 5 个方格。实验在安静、光线昏暗的环境下进行，将测试大鼠置于木箱底部正中央格，观察大鼠 5 min 内活动情况，包括水平穿越格数（四爪均进入方格的穿越格数）和直立次数（后肢直立次数），分别记录为大鼠水平运动得分和垂直运动得分。

1.3.3 被动游泳实验（forced swim test，FST） 参照 Rogóz 等的方法[10]并稍作修改，实验分为训练阶段和测试阶段。训练阶段将大鼠放入高 50 cm、直径 23 cm、水深 30 cm 的透明玻璃圆柱体内 15 min（水温 24 ℃ ± 1 ℃），24 h 后再将其放入水中进行测试，测定时间为 6 min，记录大鼠的不动时间。

1.3.4 海马 MDA 含量及 SOD、CAT 活力测定 末次刺激 24 h 后，每组随机取大鼠 5 只，4%水合氯醛麻醉后，断头并分离大脑海马组织，按照 MDA 测定试剂盒、SOD 测定试剂盒、CAT 测定试剂盒说明书测定 SOD 及 CAT 活性和 MDA 含量。

1.3.5 海马病理形态学检查 于末次刺激 24 h 后，每组取大鼠 4 只，4%水合氯醛腹腔麻醉后，断头并分离大鼠海马组织，常规 4%多聚甲醛固定、石蜡包埋、切片、HE 染色后于光镜下观察海马病理形态学改变。

1.3.6 qRT-PCR 法检测海马 GSK-3βmRNA 的表达 末次刺激 24 h 后，每组随机取大鼠 5 只，4%水合氯醛麻醉后，断头并分离大鼠海马组织，-80 ℃保存。参照 Gene Bank 大鼠基因序列（ID：84027）设计并合成 GSK-3β 和内参 β-actin 引物序列。GSK-3β 上游：5'-CATCCTTATCCCTCCTCACG-3'，下游：5'-ATTGGTCTGTCCACGGTCT-3'，扩增片段 103 bp；β-actin上游：5'-CGTAAAGACCTCTATGCCAACA-3'，下游：5'-TAGGAGCCAGGGCAGTAATC-3'，扩增片段 100 bp。以TRIzol 法根据试剂盒说明书提取海马总 RNA，测定 RNA 浓度，按照 1 μg/20 μl 反应体系进行逆转录合成 cDNA，利用 SYBR Green 荧光技术，在定量 PCR 仪器上进行扩增。扩增条件：95 ℃预变性 2 min、95 ℃ 10 s、(60 ± 2) ℃ 、15 s 退火、72 ℃延伸 45 s，循环 40 次后 72 ℃再延伸 10 mim。反应结果以 C_t 值表示，以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算目的基因的相对表达量。

1.3.7　Wstern blot 法检测海马 GSK-3β 蛋白表达　测定时取出冻存的海马组织碾磨、裂解、提取蛋白，采用 BCA 法进行蛋白浓度测定。上样量每孔 30 μg，依次进行 SDS-PAGE 凝胶电泳、转膜、封闭 2 h、一抗 4 ℃孵育过夜后洗膜 3 次、二抗室温下孵育 25 min 后洗膜 3 次、三抗室温下孵育 35 min 后洗膜 3 次、ECL 显色后采用凝胶成像仪成像后用 Image Lab 软件（Bio-Rad）分析结果。

1.4　统计学分析

采用 Graphpad Prism 5.0 软件进行统计学分析，实验数据以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。组间比较采用两独立样本 t 检验，检验水准 α=0.05。

2　结　果

2.1　CUS 对大鼠抑郁行为的影响

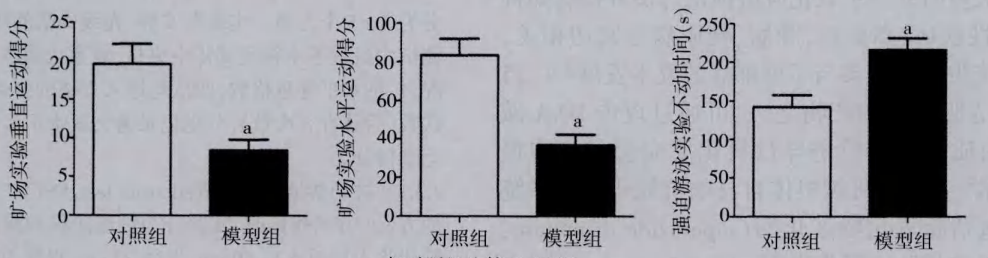
CUS 对大鼠行为的影响见图 1。旷场实验结果显示，模型组水平运动得分（36.6 ± 22.6）和垂直运动得分（8.4 ± 5.5）均明显低于对照组（83.4 ± 32.8；19.6 ± 9.96）（t=4.546，P=0.000；t=3.816，P=0.000）；强迫游泳实验结果显示，模型组不动时间（216.0 ± 58.8）较对照组（141.8 ± 60.5）明显延长（t=3.407，P=0.000）。结果提示模型组出现明显抑郁行为。

2.2　CUS 对大鼠海马 MDA 含量和 SOD 及 CAT 活性的影响

对大鼠海马 MDA 含量和 SOD、CAT 活性的影响见图 2。生化检测结果显示，模型组海马 MDA 含量（1.32± 0.43）较对照组（0.70 ± 0.06）明显增加（t=3.126，P=0.014）；模型组 SOD 活力（13.51± 4.13）及 CAT 活力（6.93 ± 2.89）较对照组（24.32 ± 4.08；15.68 ± 3.30）明显降低（t=4.164，P=0.000；t=4.465，P=0.000）。结果提示模型组海马出现明显氧化应激和抗氧化应激失衡。

2.3　CUS 对大鼠海马病理形态学的影响

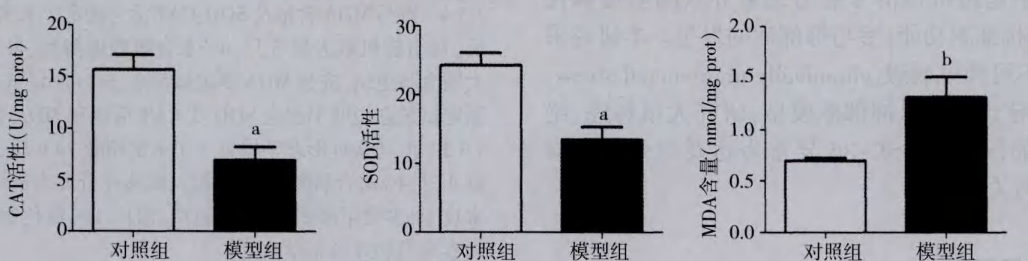
海马 HE 染色结果见图 3。对照组海马神经元形态饱满，细胞排列规则、紧密、层次分明，胞膜连续完整、胞质浅染、细胞核清晰可见。模型组海马神经元出现明显神经元细胞减少且形态改变，细胞排列疏松、散乱，并出现明显的核碎裂、固缩及空泡现象，提示 CUS 大鼠海马出现明显病理损伤。



a：与对照组比较 P=0.000

图 1　慢性不可预见刺激对大鼠行为的影响（n=15，$\bar{x} \pm s$）

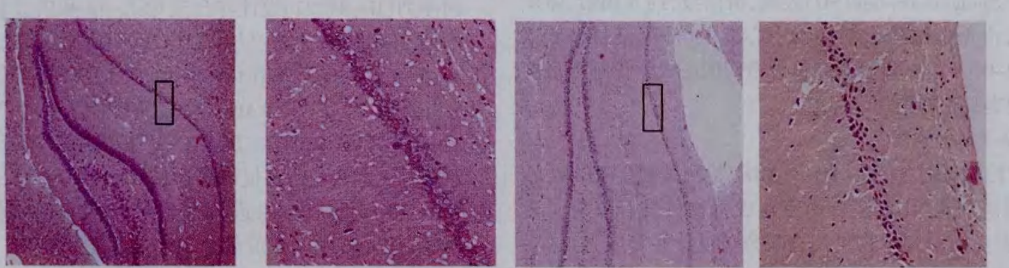
Fig.1　Effect of CUS on rat behaviors（n=15，$\bar{x} \pm s$）



a：与对照组比较 P= 0.000；b：与对照组比较 P= 0.014

图 2　CUS 对大鼠海马 MDA 含量及 SOD，CAT 活力的影响（n=5，$\bar{x} \pm s$）

Fig.2　Effect of CUS on MDA level, SOD and CAT activities in rat hippocampus（n=5，$\bar{x} \pm s$）



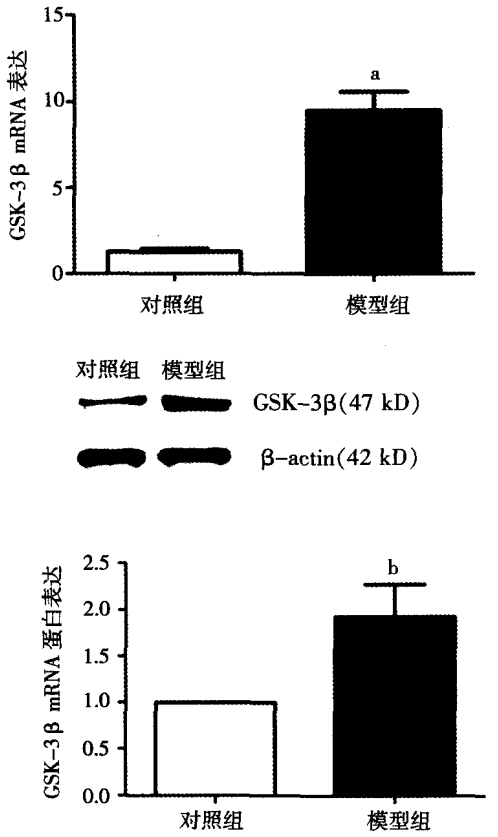
A. 对照组（HE，10×）　B. 对照组（HE，40×）　C. 模型组（HE，10×）　D. 模型组（HE，40×）

图 3　慢性不可预见刺激对大鼠海马病理形态学的影响

Fig.3　Effect of CUS on pathomorphology of rat hippocampus

2.4 CUS 对海马 GSK-3β 表达的影响

对大鼠海马 GSK-3β mRNA 和蛋白表达的影响见图 4。实时荧光定量 PCR 检测结果显示模型组海马 GSK-3β mRNA 表达（9.50 ± 2.41）较对照组（1.27 ± 0.40）明显升高（t=7.537，P=0.000）；Western blot 检测结果显示模型组海马 GSK-3β 蛋白表达（1.93 ± 0.70）较对照组明显增加（t=2.674，P=0.028）。结果提示模型组出现明显 GSK-3β 表达增高。



a：与对照组比较 P= 0.000；b：与对照组比较 P= 0.028

图 4 CUS 对大鼠海马 GSK-3β mRNA 和蛋白表达的影响（n=5，$\bar{x} \pm s$）

Fig.4 Effect of CUS on the mRNA and protein expression of GSK-3β in rat hippocampus（n=5，$\bar{x} \pm s$）

3 讨 论

抑郁症是一种全球性、高发病率的情感障碍类精神疾病，其发病涉及遗传、环境、表观遗传学等众多因素[1,11]。抑郁症的发病机制复杂，动物模型是研究其发病机制及治疗药物的有效手段[12]。CUS 可模拟人在社会生活中遇到的不可预见的、多变的刺激，是目前国内外广泛认可的经典抑郁模型之一。本研究采用 CUS 建立大鼠抑郁模型，观察大鼠抑郁行为与 GSK-3β 表达及氧化/抗氧化应激平衡之间的关系。实验结果显示 CUS 大鼠开场实验水平运动和垂直运动得分明显降低、强迫游泳实验不动时间明显延长，提示 CUS 大鼠出现焦虑、绝望等抑郁行为。海马病理形态学检查结果显示，CUS 大鼠出现明显的海马神经元损伤。生化检查结果显示 CUS 大鼠 GSK-3β mRNA 和蛋白表达及 MDA 含量明显升高、SOD 及 CAT 活性明显降低，提示 GSK-3β 表达异常增高及氧化应激系统功能失衡与抑郁症的发生密切相关。

糖原合成酶激酶（glycogen synthase kinase-3，GSK-3）是一种广泛存在于真核细胞内的多功能蛋白激酶，主要有 GSK-3α 和 GSK-3β 两种亚型，分别由不同的基因编码[4]。近年来研究已证实 GSK-3 尤其是 GSK-3β 是一种重要调节因子。GSK-3β 在真核生物体内底物众多，可参与机体糖代谢等多种重要生理进程，其异常表达与多种疾病的发生密切相关，如糖尿病、阿尔茨海默病、肾病、肿瘤及精神疾病等[4]。研究发现，GSK-3β 可通过对其底物的蛋白磷酸化反应，参与调节多条细胞内核信号通路的传导，如 Wnt/β-catenin 通路、胰岛素/IGF1 通路，PI3K/AKT 通路，NGF 通路等，从而调控细胞的生长、代谢、增殖、分化与凋亡，参与上述疾病的发生发展。GSK-3β 在脑组织中呈高表达、尤其是海马区域，参与神经发生、神经突触可塑性、神经炎症及稳态的调控。Inkster 等[13]在对临床抑郁症患者的研究中发现 GSK-3β 介导的 Wnt/β-catenin 信号通路异常，Hui 等[14]在体外研究中发现 GSK-3β/β-catenin 信号通路激活与促进胚胎前体神经细胞增殖密切相关，均提示 GSK-3β 介导的信号通路可能通过影响神经元存活或神经发生参与抑郁症发病，但目前尚缺乏系统研究。本研究结果显示 CUS 致大鼠海马 GSK-3β mRNA 及蛋白表达明显增加，提示其诱导大鼠的抑郁样改变与 GSK-3β 过表达密切相关。临床和基础研究发现，抑郁症患者海马 GSK-3β mRNA表达明显升高[5]，抑郁症自杀患者大脑皮层 GSK-3β 活性明显升高[15-16]，GSK-3抑制剂可明显改善抑郁症大鼠和小鼠的抑郁行为[17-18]，这些相关的报道均有力支持我们的实验结果。

近年来，氧化应激损伤也成为抑郁症发病的研究热点之一，其作用机制与生物学效应已引起越来越多的关注。氧化应激损伤是指自由基攻击机体

DNA、蛋白质、脂质等重要大分子物质，继而导致组织器官损伤[19]。生理情况下，自由基是线粒体三羧酸循环及氧化磷酸化过程的正常代谢产物，可被机体的酶类（如 SOD、GSH-PX、CAT）和非酶类（如维生素 C、维生素 E 等）抗氧化应激系统清除，但在病理状态下氧化应激处于主导地位且抗氧化应激系统功能不足，则会出现机体的氧化应激损伤[19]。自由基可攻击生物膜磷脂等引起脂质过氧化反应，其主要产物 MDA 可作为反映机体脂质过氧化损伤的重要指标。本研究结果显示模型组大鼠海马 SOD、CAT 活性明显降低、MDA 含量明显增高，结合海马病理形态学检查结果，提示 CUS 大鼠脑内氧化-抗氧化应激系统功能失衡致神经元脂质过氧化损伤。有研究显示氧化应激可通过促进 GSK-3β 高表达参与急性肝损伤的发生，而氧化应激抑制剂可通过增加GSK-3β 磷酸化水平、降低 GSK-3β 活性改善急性肝损伤，提示氧化应激与 GSK-3β 间存在密切联系[20]。本研究结果提示 CUS 致大鼠抑郁样行为的发生可能与氧化应激上调 GSK-3β 的表达密切相关，但相关机制还需进一步的研究。

综上所述，CUS 可成功诱导大鼠抑郁行为，其机制可能部分与诱导氧化应激损伤和上调 Gsk-3β mRNA 及蛋白表达有关。

参 考 文 献

[1] Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors[J]. Psychiatr Clin North Am, 2012, 35(1): 51-71.

[2] Marcus M, Yasamy MT, Ommeren MV, et al. Depression: A Global Public Health Concern [EB/OL]. [2015-11-23]. http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf?ua=1

[3] Deltheil T, Guiard BP, Guilloux JP, et al. Consequences of changes in BDNF levels on serotonin neurotransmission, 5-HT transporter expression and function: studies in adult mice hippocampus[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2008, 90(2): 174-183.

[4] 王明真，丽扎·满苏尔，库木斯·巴雅合买提. 糖原合成激酶-3（GSK-3β）与抑郁症的研究进展[J]. 临床精神医学杂志，2015，25(2)：127-128.

[5] Oh DH, Park YC, Kim SH. Increased glycogen synthase kinase-3β mRNA level in the hippocampus of patients with major depression: a study using the stanley neuropathology consortium integrative database [J]. Psychiatry Investig, 2010, 7(3): 202-207.

[6] Maes M, Galecki P, Chang YS, et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(3): 676-692.

[7] Vavakova M, Durackova Z, Trebaticka J. Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015.[epub ahead of print].

[8] Qiu HM, Yang JX, Liu D, et al. Antidepressive effect of sodium valproate involving suppression of corticotropin-releasing factor expression and elevation of BDNF expression in rats exposed to chronic unpredicted stress[J]. Neuroreport, 2014, 25(4): 205-210.

[9] Bai M, Zhu X, Zhang Y, et al. Abnormal Hippocampal BDNF and miR-16 Expression Is Associated with Depression-Like Behaviors Induced by Stress during Early Life[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46921.

[10] Rogóz Z, Kabziński M, Sadaj W, et al. Effect of co-treatment with fluoxetine or mirtazapine and risperidone on the active behaviors and plasma corticosterone concentration in rats subjected to the forced swim test[J]. Pharmacol Rep, 2012, 64(6): 1391-1399.

[11] Eren Koçak E, and Ertuğrul A. Psychiatric disorders and epigenetics[J]. Turk Psikiyatri Derg, 2012, 23(2): 130-140.

[12] Krishnan V and Nestler EJ. Animal models of depression: molecular perspectives[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2011(7): 121-147.

[13] Inkster B, Nichols TE, Saemann PG, et al. Pathway-based approaches to imaging genetics association studies: Wnt signaling, GSK3 beta substrates and major depression[J]. Neuroimage, 2010, 53(3): 908-917.

[14] Hui J, Zhang J, Kim H, et al. Fluoxetine regulates neurogenesis in vitro through modulation of GSK-3β/β-catenin signaling[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2014, 18(5): 1-12.

[15] Karege F, Perroud N, Burkhardt S, et al. Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3beta in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims[J]. Biol Psychiatry, 2007, 61(2): 240-245.

[16] Karege F, Perroud N, Burkhardt S, et al. Protein levels of beta-catenin and activation state of glycogen synthase kinase-3beta in major depression. A study with postmortem prefrontal cortex[J]. J Affect Disord, 2012, 136(1-2): 185-188.

[17] Kaidanovich-Beilin O, Milman A, Weizman A, et al. Rapid antidepressive-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on beta-catenin in mouse hippocampus[J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(8): 781-784.

[18] Gould TD, Einat H, Bhat R, et al. AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2004, 7(4): 387-390.

[19] Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, et al. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014(48): 102-111.

[20] 郭媛媛，任 峰，张向颖，等. 氧化应激介导糖原合成激酶-3促进 D-氨基半乳糖联合脂多糖诱导的急性肝衰竭肝损伤[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2015，24(3)：301-304.

（责任编辑：冉明会）