

# 西酞普兰联合石杉碱甲对老年抑郁模型大鼠的改善作用<sup>△</sup>

谭攀攀<sup>1\*</sup>, 刘蒙<sup>2</sup>, 李秀英<sup>1</sup>, 张朋艳<sup>1</sup>, 杜雨辰<sup>3#</sup> (1.濮阳市卫生学校教务处基础教研室, 河南濮阳 457000; 2.濮阳市卫生学校科研处, 河南濮阳 457000; 3.濮阳市人民医院药剂科, 河南濮阳 457000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)28-3923-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.10

**摘要** 目的:研究西酞普兰联合石杉碱甲对老年抑郁大鼠的改善作用。方法:将老年大鼠随机分为空白对照组、模型组、石杉碱甲组(0.3 mg/kg)、西酞普兰组(5 mg/kg)及联用组(石杉碱甲0.3 mg/kg+西酞普兰5 mg/kg),每组10只。除空白对照组外,其余各组大鼠采用慢性不可预知温和应激方式建立抑郁模型,成模后每天ig给予相应药物1次,连续给药2周。通过旷场实验、糖水消耗实验、悬尾实验、强迫游泳实验、Morris水迷宫实验观察各组大鼠的抑郁和学习记忆行为变化。结果:与空白对照组比较,模型组大鼠水平穿梭格数和直立次数、糖水偏好率、站台穿梭次数、目标象限路程百分比、目标象限时间百分比均明显减少或降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),悬尾不动时间、游泳不动时间和逃避潜伏期均明显延长( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与模型组比较,西酞普兰组和联用组大鼠抑郁相关指标均明显改善( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),其中联用组效果更好;联用组大鼠学习记忆相关指标均明显改善( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),石杉碱甲组和西酞普兰组大鼠仅站台穿梭次数明显增加( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),其他学习记忆相关指标无明显变化( $P > 0.05$ )。结论:西酞普兰联合石杉碱甲能明显改善老年抑郁模型大鼠的抑郁行为和学习记忆能力,效果优于单用西酞普兰。  
**关键词** 西酞普兰;石杉碱甲;联合治疗;老年大鼠;抑郁;学习记忆

## Improvement Effects of Citalopram Combined with Huperzine A in Aged Depression Model Rats

TAN Panpan<sup>1</sup>, LIU Meng<sup>2</sup>, LI Xiuying<sup>1</sup>, ZHANG Pengyan<sup>1</sup>, DU Yuchen<sup>3</sup> (1.Dept. of Basic Teaching and Research, Office of Academic Affairs, Health School of Puyang City, Henan Puyang 457000, China; 2.Office of Scientific Research, Health School of Puyang City, Henan Puyang 457000, China; 3.Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Puyang City, Henan Puyang 457000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To study the improvement effects of citalopram combined with huperzine A in aged depression model rats. **METHODS:** Aged rats were randomly divided into blank control group, model group, huperzine A group (0.3 mg/kg), citalopram group (5 mg/kg), and combination-group (huperzine A 0.3 mg/kg+citalopram 5 mg/kg), 10 in each group. Except for blank control group, rats in other groups received chronic unpredictable mild stress to reduce depression model. After modeling, rats were intragastrically administrated relevant drugs once a day, for 2 weeks. The depression, learning and memory behavior changes of rats in each group were observed by using open-field test, sucrose consumption test, tail suspension test, forced swimming test and Morris water maze test. **RESULTS:** Compared with blank control group, the horizontal crossing number, uprightness number, sucrose preference rate, crossing number in platform, percentages of target quadrant distance and time of rats in model group were ob-

*Pac J Trop Med*, 2016, 9(1): 76-80.

[12] 方华,李昌熙,王泉云,等.体外循环应用吡咯二硫氨基甲酸酯对犬心肌能量代谢的影响[J].南方医科大学学报, 2008, 28(8): 1387-1390.

[13] Szkudelski T, Szkudelski K. Effects of AMPK activation on lipolysis in primary rat adipocytes: studies at different glucose concentrations[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2017, 123(1): 43-49.

△基金项目:河南省科技攻关项目(No.152102310019)

\*助理讲师,硕士。研究方向:老年疾病。电话:0393-6519196。

E-mail: happytanpanpan@126.com

#通信作者:主管药师。研究方向:药物研究。电话:0393-4689988。E-mail: auauppp@163.com

[14] Vitzel KF, Bikopoulos G, Hung S, et al. Loss of the anorexic response to systemic 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside administration despite reducing hypothalamic AMP-activated protein kinase phosphorylation in insulin-deficient rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71944.

[15] Ussher JR, Wang W, Gandhi M, et al. Stimulation of glucose oxidation protects against acute myocardial infarction and reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 359-369.

(收稿日期:2017-01-01 修回日期:2017-04-02)

(编辑:邹丽娟)

viously decreased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); immobility time of tail suspension and swimming, escape latency were obviously prolonged ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Compared with model group, the depression-related indexes of rats in citalopram group and combination group were obviously improved ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), and combination group had better effects; the learning and memory-related indexes in combination group were obviously improved ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), only crossing time in platform in huperzine A group and citalopram group were obviously increased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), and other learning and memory-related indexes had no obvious changes ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Citalopram combined with huperzine A can obviously improve the depression behavior, learning and memory ability of aged rats with depression, showing better effects than citalopram alone.

**KEYWORDS** Citalopram; Huperzine A; Combined treatment; Aged rats; Depression; Learning and memory

随着社会快速发展、人口老龄化加剧、独居老人增多等各种因素的影响,老年抑郁症仅次于老年痴呆成为老年性疾病中亟待关注和解决的问题<sup>[1]</sup>。目前临床常用抗抑郁药主要有三环类抗抑郁药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂等<sup>[2]</sup>,虽然这些药在抑郁症的治疗上发挥了重要作用,但越来越多的老年抑郁患者出现药物耐受、高复发率、高自杀率等现象,故单用抗抑郁药难以取得满意疗效<sup>[3]</sup>。已有研究证明,认知损伤在老年抑郁患者的治愈困难中扮演了重要角色<sup>[4-5]</sup>。国内外研究者试图通过联合用药或开发新的药物来突破这一治疗瓶颈。因此,改善老年抑郁患者的认知损伤成为治愈老年抑郁患者的重要方向。已有研究指出,老年抑郁患者脑部的认知损伤和阿尔茨海默病患者脑部的认知损伤存在重叠之处<sup>[6]</sup>,且都存在淀粉样蛋白积聚<sup>[7]</sup>。老年抑郁患者的认知损伤属早期阶段,如得不到有效控制将会发展成阿尔茨海默病<sup>[8]</sup>。胆碱酯酶抑制剂是阿尔茨海默病的临床一线用药,可显著提高患者的学习记忆等认知功能。因此,本研究拟采用抗抑郁药联用胆碱酯酶抑制剂同时改善老年抑郁模型大鼠的抑郁症状和认知损伤。5-羟色胺再摄取抑制剂因其选择性高、副作用小,是目前临床上首选的抗抑郁药<sup>[9]</sup>。西酞普兰为5-羟色胺再摄取抑制剂,起效迅速,不良反应少,很少引起显著的药物相互作用,尤其适用于与其他药物合用<sup>[10]</sup>。石杉碱甲是从千层塔草药中提炼出来的胆碱酯酶抑制剂,临床上普遍用于阿尔茨海默病的治疗<sup>[11]</sup>。本研究通过慢性不可预知温和应激方式建立老年大鼠抑郁模型,此方式使动物长时间地接受温和应激刺激,比较客观地模拟人们在日常生活中所遇到的挫折。药物在此模型中的应用,可准确模拟临床治疗的情景,具有很高的应用价值<sup>[12]</sup>。本文在此模型基础上探究西酞普兰联合石杉碱甲治疗老年抑郁模型大鼠的效果,以期同时改善老年抑郁症的抑郁行为和认知功能提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

RD1101-MWM-M型Morris水迷宫、RD1112-OF-G型旷场实验设备均购自上海移数公司。

### 1.2 药品与试剂

氢溴酸西酞普兰片(丹麦灵北药厂,批号:2445511,

规格:每片含西酞普兰20 mg);石杉碱甲(上海同田生物技术有限公司,批号:16031629,纯度:98%)。

### 1.3 动物

SD大鼠,SPF级,♂,20月龄,体质量约350 g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2012-0002。本实验通过濮阳市卫生学校伦理委员会同意。

## 2 方法

### 2.1 动物饲养与分组

大鼠保持12 h昼夜节律,室温( $22\pm 2$ )℃,自由饮水进食。大鼠适应性饲养1周后,随机分为5组,每组10只,分别为空白对照组、模型组、石杉碱甲组(0.3 mg/kg)、西酞普兰组(5 mg/kg)及联用组(石杉碱甲0.3 mg/kg+西酞普兰5 mg/kg)。

### 2.2 建模与给药

除空白对照组大鼠不接受任何刺激外,其余各组大鼠均采用慢性不可预知温和刺激应激方式构建抑郁模型。应激方式为:昼夜颠倒(24 h)、接触异物(24 h)、禁水禁食(24 h)、行为限制(6 h)、45℃倾斜鼠笼(12 h)、水平摇晃(30 r/min, 30 min)、潮湿垫料(12 h)。各种应激方式随机安排顺序,每日进行一种刺激。应激3周后,各组大鼠ig相应药物,每天1次,连续给药2周。药物给药剂量是按照《药理实验方法学》中人和动物间体表面积折算的临床常用量。

### 2.3 旷场实验

此实验可反映动物在新奇环境中的自主行为,探究行为与紧张度。实验在安静环境中进行,将大鼠小心置于方箱底的中央格,观察5 min内各组大鼠的自发活动差异(水平穿格次数和直立次数)。

### 2.4 糖水消耗实验

各组大鼠于末次给药后测定糖水消耗量。每笼同时放置装有1% (m/V)蔗糖水的2个水瓶;1 d后,每笼放置1瓶1%蔗糖水和1瓶纯水;再过1 d后,禁食禁水12 h,每笼给予1瓶1%蔗糖水和1瓶纯水。测定12 h内(6 h时交换瓶子位置)各组大鼠的糖水、纯水以及总液体的消耗量,计算糖水偏好率,糖水偏好率(%)=蔗糖水溶液的消耗量(g)/总液体的消耗量(蔗糖消耗量+纯水消耗量)×100%。

## 2.5 悬尾实验

将大鼠尾端 1.5 cm 的部位贴在一根水平木棍上,使其成倒挂状态,其头部离台面约 50 cm。大鼠表现为被动悬挂,无任何活动时定为不动状态。悬尾 6 min,记录后 4 min 内累计不动时间,即为悬尾不动时间(s)。

## 2.6 强迫游泳实验

将大鼠置于水深 20 cm、水温 25 ℃ 的玻璃圆筒(直径 20 cm,高 80 cm)中,观察 5 min,记录大鼠的累计不动时间,即为游泳不动时间(s)。不动时间判定:大鼠漂浮在水面,不努力爬出圆筒,仅做一些必须保持其头部在水面的动作。

## 2.7 水迷宫实验

Morris 水迷宫分成 4 个象限,用黑粉将水染成黑色,用黑布将平台包住。将平台置于第 1 象限,没入水中约 1 cm。前 4 d,依次从 4 个不同象限将大鼠投入水,以入水时开始计时,记录其找到平台的时间,作为逃避潜伏期。如果大鼠找到平台时不超过 120 s,则逃避潜伏期为实际游泳时间;超过 120 s 时,逃避潜伏期记为 120 s,并用滤网牵引大鼠到平台上停留 10 s,再放回到笼中。此项可反映大鼠的学习能力。实验第 5 天,撤除平台,将大鼠从 2、4 象限入水,记录其 120 s 的游泳轨迹,记录各组大鼠的站台穿越次数、目标象限路程百分比、目标象限时间百分比以及反映大鼠空间记忆能力的相关指标(逃避潜伏期,s)。

## 2.8 统计学方法

数据分析在 GraphPad Prism 5 软件中处理。实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Dunnett-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 抑郁行为学结果

与空白对照组比较,模型组大鼠水平穿格次数、直立次数、糖水偏好率均明显减少( $P < 0.01$ ),悬尾不动时间和游泳不动时间均显著延长( $P < 0.01$ ),提示老年抑郁模型大鼠在自主活动、糖水偏好、对不利环境的抗争意识显著降低,抑郁模型造模成功。与模型组比较,石杉碱甲组大鼠水平穿格次数显著减少( $P < 0.05$ ),其原因可能是石杉碱甲使脑内胆碱递质增多,单胺类递质则相对减少,增强了抑郁表现;西酞普兰组和联用组大鼠的水平穿格次数、直立次数、糖水偏好率均显著增加( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),悬尾不动时间和游泳不动时间均显著缩短( $P < 0.01$ )。与西酞普兰组比较,联用组大鼠水平穿格次数、直立次数显著增加( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),糖水偏好率无显著差异( $P > 0.05$ ),悬尾不动时间和游泳不动时间均显著缩短( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。这提示西酞普兰具有显著的抗抑郁作用,与石杉碱甲联用较西酞普兰单用的抗抑郁作用更明显。其原因可能是西酞普兰提高了单胺类递质 5-羟色胺的浓度,对抗了石

杉碱甲引起的胆碱递质的增多;同时石杉碱甲改善了脑部认知损伤,使两药联用治疗老年抑郁模型大鼠更有效。各组大鼠抑郁行为相关指标的测定结果见表 1。

表 1 各组大鼠抑郁行为相关指标的测定结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Tab 1 Determination results of depression-related indexes of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

组别	旷场实验		糖水偏好率, %	悬尾不动时间, s	游泳不动时间, s
	水平穿格次数	直立次数			
空白对照组	57.30 ± 12.01	12.60 ± 3.20	0.81 ± 0.09	107.42 ± 19.79	82.35 ± 15.29
模型组	6.70 ± 2.98**	0.30 ± 0.48**	0.64 ± 0.13**	177.59 ± 29.37**	130.15 ± 24.51**
石杉碱甲组	4.00 ± 2.49 <sup>#</sup>	0.60 ± 0.69	0.62 ± 0.09	175.19 ± 25.34	126.65 ± 33.07
西酞普兰组	19.10 ± 6.85 <sup>##</sup>	5.10 ± 2.28 <sup>##</sup>	0.76 ± 0.11 <sup>#</sup>	117.74 ± 17.99 <sup>##</sup>	93.54 ± 14.78 <sup>##</sup>
联用组	25.70 ± 7.04 <sup>##Δ</sup>	8.60 ± 2.67 <sup>##ΔΔ</sup>	0.76 ± 0.08 <sup>#</sup>	96.53 ± 12.76 <sup>##ΔΔ</sup>	80.28 ± 12.85 <sup>##Δ</sup>

注:与空白对照组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ ;与西酞普兰组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ,<sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$

Note: vs. blank control group, \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; vs. citalopram group, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ , <sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$

### 3.2 学习记忆行为学结果

与空白对照组比较,模型组大鼠逃避潜伏期明显延长( $P < 0.05$ ),站台穿越次数、目标象限路程百分比、目标象限时间百分比均显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),提示老年抑郁大鼠的学习记忆能力显著下降。与模型组比较,石杉碱甲组大鼠站台穿越次数显著增加( $P < 0.05$ ),其余指标无明显变化( $P > 0.05$ ),提示石杉碱甲改善学习记忆功能的作用受到限制,其原因可能是单用石杉碱甲加重了单胺类递质与胆碱递质的失衡,增强了抑郁表现,从而影响了老年抑郁大鼠学习记忆功能的改善;西酞普兰组大鼠也仅站台穿越次数明显增加( $P < 0.01$ ),其余指标无明显变化( $P > 0.05$ ),提示西酞普兰在抗抑郁的同时可能对老年抑郁大鼠的学习记忆能力有一定的提高作用;联用组大鼠上述指标均明显改善( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),且与空白对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示西酞普兰联合石杉碱甲在改善老年抑郁大鼠的学习记忆损伤方面具有显著效果。各组大鼠学习记忆行为相关指标的测定结果见表 2。

表 2 各组大鼠学习记忆行为相关指标的测定结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Tab 2 Determination results of learning and memory-related indexes of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

组别	逃避潜伏期, s	站台穿越次数	目标象限路程百分比, %	目标象限时间百分比, %
空白对照组	36.15 ± 14.72	4.20 ± 2.31	29.39 ± 6.02	25.29 ± 5.53
模型组	59.38 ± 11.88*	1.65 ± 1.18**	22.80 ± 6.84*	20.53 ± 6.26*
石杉碱甲组	51.02 ± 8.28	2.45 ± 1.23 <sup>#</sup>	23.76 ± 6.22	22.13 ± 7.28
西酞普兰组	47.99 ± 13.68	3.65 ± 1.95 <sup>##</sup>	26.94 ± 7.22	23.12 ± 7.57
联用组	36.31 ± 12.95 <sup>#</sup>	4.35 ± 2.48 <sup>##</sup>	30.50 ± 6.45 <sup>##</sup>	28.18 ± 5.38 <sup>##Δ</sup>

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ ;与西酞普兰组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$

Note: vs. blank control group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; vs. citalopram group, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$

## 4 讨论

本研究将抗抑郁药西酞普兰和胆碱酯酶抑制剂石杉碱甲联用治疗老年抑郁模型大鼠,通过抑郁行为相关指标和学习记忆行为相关指标来考察联合用药对模型大鼠的抑郁症状和学习记忆损伤的改善作用。其中抑郁行为相关指标包括水平穿格次数、垂直次数、悬尾不动时间、游泳不动时间和糖水偏好率,上述指标可评估大鼠的自主行为、探究行为、紧张度、对抗逆境的意识等,反映了大鼠的抑郁水平;学习记忆行为相关指标包括逃避潜伏期、穿越平台次数、目标象限时间百分比和目标象限路程百分比,上述指标可以反映老年大鼠的学习记忆水平。

慢性不可预知温和应激很好地模拟了抑郁症长期缓慢的环境诱因,模型大鼠表现出运动活动性减少、兴趣快感缺乏、困境中脱困行为减少等,这些行为的改变与人类抑郁症的表现相似,故近年来广泛用于抑郁症研究。本研究中采用针对老年大鼠改良且有效的温和应激方式,通过旷场实验、糖水消耗实验、悬尾实验、强迫游泳实验评估大鼠抑郁行为,从结果中看出老年大鼠表现出抑郁症状,老年大鼠抑郁模型造模成功。

众多的研究已证实,抑郁症伴随有认知功能障碍<sup>[13-15]</sup>。本研究通过Morris水迷宫进行学习记忆能力的评估。从结果中可以看出,模型组大鼠在学习记忆能力上显著低于空白对照组,这与研究者们提出的抑郁症伴随有认知损伤一致。实验数据还显示,抗抑郁药西酞普兰除显著的抗抑郁疗效外,也存在一定的提高学习记忆的效果,其原因可能是抑郁的改善提高了学习记忆的意愿和能力。石杉碱甲是高选择性的中枢乙酰胆碱酯酶抑制剂,在改善学习记忆功能方面疗效确切。本研究采用西酞普兰联合石杉碱甲治疗老年抑郁模型大鼠,不仅改善了其抑郁行为,同时还可提高其学习记忆能力,达到对抑郁症的整体治疗。抑郁行为的改善可提高学习记忆的意愿和能力,学习记忆的增强又可提高其抵抗不利因素影响的能力,减少抑郁的表现,因此联合用药可起到协同作用。同时,笔者也注意到老年抑郁症不宜单独应用胆碱酯酶抑制剂类药改善其脑部损伤,否则可能因递质失衡而加重抑郁表现。

综上,西酞普兰联合石杉碱甲相对于单用西酞普兰对老年抑郁模型大鼠的治疗有更显著的作用。本研究可为临床联合用药提供理论参考。然而,联合用药对老年抑郁模型大鼠递质的影响及其机制尚未明确,仍需进一步研究。

## 参考文献

[1] Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review[J]. *Clin Interv Aging*, 2015, doi: 10.2147/CIA.S69632.  
[2] 杨学志,朱洁瑾,潘建春.常用抗抑郁药的疗效与安全性

[J]. *中国执业药师*, 2012, 9(4): 20-25.

- [3] Blumberger DM, Hsu JH, Daskalakis ZJ. a review of brain stimulation treatments for late-life depression[J]. *Curr Treat Options Psychiatry*, 2015, 2(4): 413-421.  
[4] Weisenbach SL, Boore LA, Kales HC. Depression and cognitive impairment in older adults[J]. *Current Psychiatry Reports*, 2012, 14(4): 280-288.  
[5] Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression?[J]. *BMC Med*, 2016, doi: 10.1186/s12916-016-0560-3.  
[6] Boccia M, Aciemo M, Piccardi L. Neuroanatomy of alzheimer's disease and late-life depression: a coordinate-based meta-analysis of mri studies[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(4): 963-970.  
[7] Mahgoub N, Alexopoulos GS. Amyloid hypothesis: is there a role for anti-amyloid treatment in late-life depression? [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016, 24(3): 239-247.  
[8] Lebedeva AK, Westman E, Borza T, et al. MRI-based classification models in prediction of mild cognitive impairment and dementia in late-life depression[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, doi: 10.3389/fnagi.2017.00013.  
[9] Godlewska BR, Browning M, Norbury R, et al. Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, doi: 10.1038/tp.2016.130.  
[10] Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, doi: 10.1002/14651858.CD006534.pub2.  
[11] 任晓蕾,张海英,李玉珍.石杉碱甲治疗轻、中度阿尔茨海默病有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2010, 21(10): 909-913.  
[12] Chunhua M, Lingdong K, Hongyan L, et al. Umbelliferone reverses depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced mice via RIP140/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *IUBMB Life*, 2016, doi: 10.1002/iub.1570.  
[13] Leyhe T, Reynolds CF, Melcher T, et al. A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(1): 59-71.  
[14] Wang S, Blazer DG. Depression and cognition in the elderly[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2015, 11(1): 331-360.  
[15] Morimoto SS, Kanellopoulos D, Manning KJ, et al. Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, doi: 10.1111/nyas.12669.

(收稿日期:2016-12-28 修回日期:2017-04-12)

(编辑:邹丽娟)