

· 生物治疗 ·

DC-CIK 与结直肠癌患者预后的关系和影响因素

操跃¹, 杨喜晶², 周福平², 张迁², 钱其军² (1. 福建医科大学第一临床医学院, 福建 福州 350108; 2. 第二军医大学附属东方肝胆外科医院生物治疗科, 上海 200438)

[摘要] 目的 探讨树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(dendritic cell-cytokine-induced killers, DC-CIK)治疗与结直肠癌患者预后的关系, 以便更好地为临床治疗提供参考。**方法** 回顾性分析东方肝胆外科医院生物治疗科2012年1月至2014年1月收治的66例结直肠癌患者信息, 随访。在以性别、年龄、病理分化程度、TNM分期、接受手术的方式及是否接受靶向治疗为研究基础上, 通过Kaplan-Meier单因素和Cox多因素分析, 重点探讨DC-CIK治疗对患者预后的影响。**结果** Kaplan-Meier单因素分析结果提示: 接受DC-CIK治疗在一定程度上能改善患者的预后; Cox多因素分析结果提示: 是否接受DC-CIK治疗是影响患者预后的独立因素。**结论** 接受DC-CIK治疗可改善结直肠癌患者的预后。

[关键词] 结直肠癌; 预后; 树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞; 药物靶向治疗

[中图分类号] R73 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)04-0366-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.04.022

The relationship between DC-CIK and colorectal cancer prognoses and its influencing factors

CAO Yue¹, YANG Xijing², ZHOU Fuping², ZHANG Qian², QIAN Qijun² (1. First Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China; 2. Laboratory of Gene and Viral Therapy, Department of Biotherapy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

[Abstract] **Objective** To discuss dendritic cell-cytokine-induced killer (DC-CIK) cell therapy effects and clinical outcomes in patients with colorectal cancer in order to have better clinical treatment. **Methods** A retrospective analysis of the data of 66 patients with colorectal cancer from the Biological Therapy Department of the Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital was performed from January 2012 to January 2014, and then was followed up. Taking gender, age, degree of pathological differentiation, TNM staging, surgical methods, and targeted therapy as the research basis, by the Kaplan-Meier single factor and Cox multiple factors analysis we mainly discuss the DC-CIK cell treatment's effect on the prognoses of patients. **Results** Kaplan-Meier single factor analysis results indicate: to a certain extent, DC-CIK cell therapy can improve the prognoses of patients; Cox multi-factor analysis results indicate whether accepting DC-CIK cell therapy is an independent factor influencing the prognoses of patients. **Conclusion** DC-CIK cells therapy can improve the prognoses of patients with colorectal cancer.

[Key words] colorectal cancer; prognosis; dendritic cell-cytokine-induced killers (DC-CIK); drug targeting therapy

近年来, 我国的结直肠癌发病率逐年上升, 占我国肿瘤发病率的第2位, 仅次于肺癌。虽然现有的治疗方式可较大幅度地延长患者生存时间, 但5年生存率仍然很低。本研究对2012年1月至2014年1月东方肝胆外科医院生物治疗科66例结直肠癌患者进行随访, 将是否接受树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(dendritic cell-cytokine-induced killers, DC-CIK)治疗对患者预后的影响进行回顾性分

析, 以便更好地为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料回顾 收集2012年1月至2014年1月东方肝胆外科医院生物治疗科结直肠癌患者资料, 共66例, 男45例, 女21例; 年龄42~74岁, 中位年龄57.5岁; 病理结果明确, 均为腺癌; 病理分化程度: 7例高分化, 59例中-低分化; TNM分期情况, 原发病灶浸润程度: 38例达到T4, 28例达到T3; 47例发生淋巴结转移, 19例无淋巴结转移; 24例无远处转移, 42例有远处转移; 所有患者均接受过手术治疗, 28例接受根治性手术, 38例接受姑息性手术; 所有患者均接受化疗, FORFIRI和(或)FORFOX

[基金项目] 上海市卫生局重点项目(20134018)

[作者简介] 操跃, 硕士研究生. E-mail: 290031131@qq.com

[通讯作者] 钱其军, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤基因-病毒治疗和免疫治疗、循环肿瘤细胞研究. E-mail: qianqj@sino-gene.cn

和(或)XELOX 方案;术后 33 名患者接受 DC-CIK 治疗,33 名患者未接受 DC-CIK 治疗;20 名患者接受靶向治疗,46 名患者未接受靶向治疗。

所有患者原发病灶均源于结直肠,有明确的病理学诊断,排除其他恶性肿瘤及有家族史的患者,除去围术期死亡病例及一般情况差的患者,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≥ 1 分,内脏器官功能正常,排除患有严重心肺疾病和肝肾不全者。

1.2 随诊方法 从患者于我科诊疗开始,每 6 个月进行 1 次随诊。本组病例全部随诊成功,无漏访。随诊时间截至 2016 年 1 月,随诊采用住院病房复诊和电话询问方式相结合。患者的生存时间是指自患者首次确诊到死亡的时间或截至随诊时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行统计处理,采用 Kaplan-Meier 模型进行单因素分析,提取单因素分析中有影响意义的因素,应用 Cox 模型进行多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者总生存情况 截至 2016 年 1 月,66 例患者中有 18 例存活,48 例死亡。患者 1 年、2 年、3 年、5 年生存率分别为 83.3%、47.0%、31.8%、4.5%,中位生存时间为 23 个月。

2.2 Kaplan-Meier 单因素分析 结果提示:患者性别($P=0.383$)、年龄($P=0.375$)、原发病灶浸润程度($P=0.125$)、是否接受靶向治疗($P=0.879$)对患者预后无显著影响;而病理分化程度(图 1, $P=0.001$)、是否有淋巴结转移(图 2, $P=0.001$)、手术方式(图 3, $P < 0.000$)、是否有远处转移(图 4, $P < 0.000$)、是否接受 DC-CIK 治疗(图 5, $P < 0.000$)

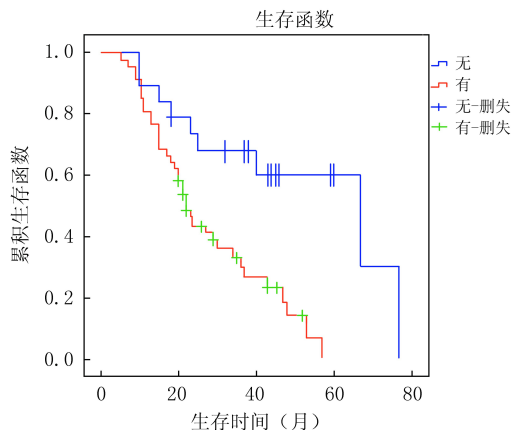


图 2 淋巴结转移情况影响预后的生存曲线

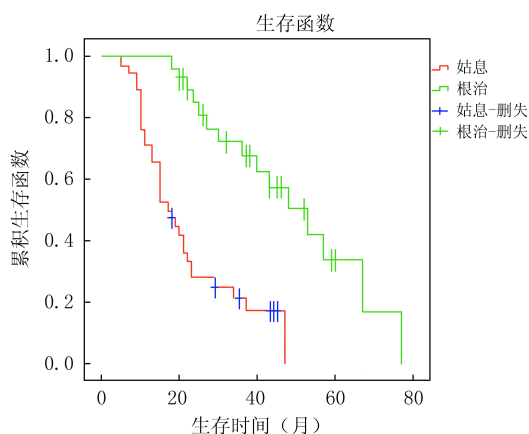


图 3 手术方式影响预后的生存曲线

注:①删失:生存曲线的终点是死亡,随访过程中,因为失访或生存而观察不到终点,称为删失。②生存函数:在生存分析中,患者希望知道能够活过时间 t 的概率。③累积生存函数:指生存函数的大小,随着时间的延长,生存的概率递减。②与③的区别:生存函数代表生存时间;而累积生存函数代表入组患者存活概率

对患者预后有影响(表 1)。接受 DC-CIK 治疗的患者(33 例)占本研究人数的 50%,中位生存时间(DFS)为 35 个月,1 年生存率为 100.0%,3 年生存率为 48.5%,5 年生存率为 3.0%;而未接受 DC-CIK 治疗的患者 DFS 为 15 个月,1 年生存率为 33.3%,3 年生存率为 15.2%,5 年生存率为 6.0%。虽然未接受 DC-CIK 治疗的患者 5 年生存率较长,但总体上接受 DC-CIK 治疗的患者生存趋势明显好于未接受 DC-CIK 治疗者。

2.3 Cox 多因素分析 将 Kaplan-Meier 单因素分析中对结直肠癌预后影响价值的因素,利用 Cox 模型进行多因素分析。结果显示:病理分化程度($P=0.023$)、是否发生远处转移($P=0.023$)、是否接受 DC-CIK 治疗(图 6, $P < 0.000$)是预测患者预

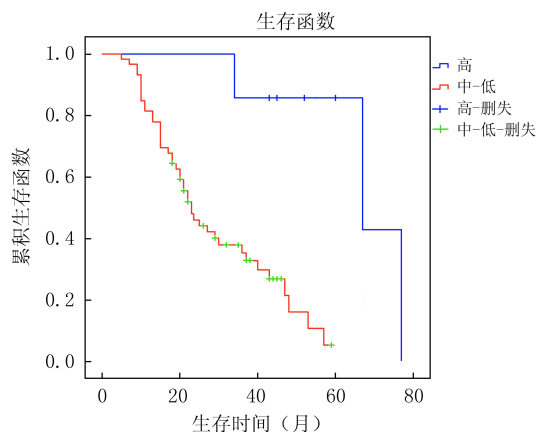


图 1 病理分化程度影响预后的生存曲线

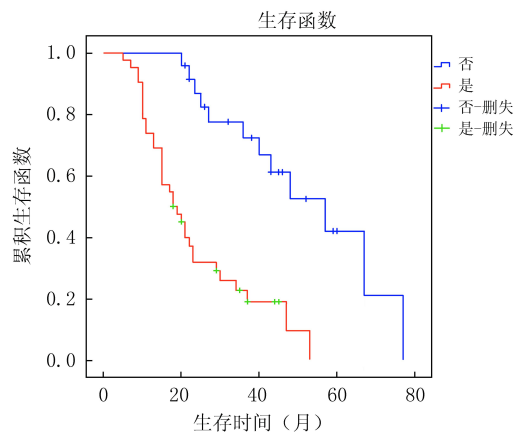


图4 肿瘤远处转移情况影响预后的生存曲线

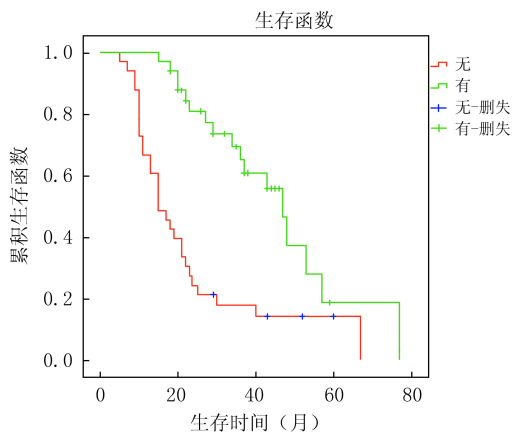


图5 接受 DC-CIK 治疗影响预后的生存曲线

表1 结直肠癌患者预后的单因素分析

影响因素	例数	中位生存时间 (t/月)	1年生存率 (%)	3年生存率 (%)	5年生存率 (%)	P值
性别						0.383
男	45	22	80.0	28.9	4.4	
女	21	29	85.7	38.1	4.8	
年龄						0.375
<50岁	13	40	100.0	60.0	0.0	
50~60岁	27	35	100.0	47.3	5.3	
>60岁	26	20	70.3	16.2	5.4	
病理分化程度						0.001
高分化	7	52	100.0	85.7	42.9	
中-低分化	59	22	70.3	16.2	5.4	
原发病灶浸润程度						0.125
T3	28	24	75.0	39.3	10.7	
T4	38	22.5	89.5	47.4	0.0	
淋巴结转移						0.001
有	47	21	80.9	21.3	0.0	
无	19	38	89.5	57.9	15.8	
远处转移						0.000
有	42	18	73.8	23.8	0.0	
无	24	41.5	100.0	62.5	12.5	
手术方式						0.000
根治	28	37.5	100.0	53.6	10.7	
姑息	38	17.5	71.1	13.2	0.0	
DC-CIK 治疗						0.000
有	33	35	100.0	48.5	3.0	
无	33	15	33.3	15.2	6.1	
靶向治疗						0.879
有	20	29.5	85.0	45.0	0.0	
无	46	22.5	82.6	26.1	6.6	

后的独立影响因素(表2)。从表2可知,接受 DC-CIK 治疗组回归系数是 1.666,对应风险比(相对危险度 *RR*)是 5.290,任意抽取一名接受 DC-CIK 治疗的患者,其相对危险度 95% 会在 2.563~10.918 之间,提示是否接受 DC-CIK 治疗对患者预后的影

响较大; $P < 0.000$,提示接受 DC-CIK 治疗是影响患者预后的独立影响因素,可以改善患者预后。

3 讨论

结直肠癌是消化系统的常见恶性肿瘤,其发病

表2 结直肠癌患者预后的多因素分析

影响因素	B	SE	Wald	P值	Exp(B)	Exp(B)的95% 置信区间	
						上限	下限
病理分化程度	-2.534	1.111	5.196	0.023	0.079	0.009	0.701
淋巴结转移	-0.552	0.435	1.607	0.205	0.576	0.245	1.352
手术方式	0.400	0.434	0.852	0.356	1.493	0.638	3.493
远处转移	-1.048	0.461	5.157	0.023	0.351	0.142	0.866
DC-CIK 治疗	1.666	0.370	20.298	0.000	5.290	2.563	10.918

注:表中数据从不同方面解释单个影响因素对患者预后的影响,如①B:回归系数,代表影响因素对预后影响的大小,B值越大,表示对预后影响越大,正回归系数表示预后随影响因素增大而增大,负回归系数表示预后随影响因素增大而减小。②Wald:标准误,用于对B值进行检验,等于B值除以它的参数估计(SE),再求平方值。③Exp(B):即RR值(相对危险度),是不同对比组的危险度(测量指标是累积发病率)之比,不同对比组的发病密度之比称为率比。危险度比与率比都是反映暴露(影响因素)于发病(死亡)关联强度的指标。RR=暴露组累积发病率(或病死率)/对照组累积发病率(或病死率)。RR值越大,表明暴露的效应越大,暴露与结局的关联强度越大

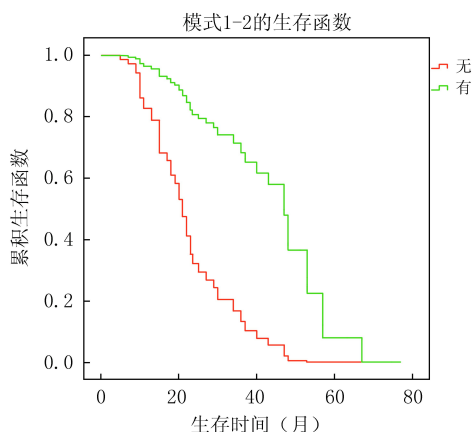


图6 接受DC-CIK治疗的生存曲线(多因素分析)

注:模式1-2的生存函数代表DC-CIK治疗对生存函数和累积生存函数的影响

率逐年上升,发病年龄也趋向年轻化。结直肠癌早期症状并不明显,约30.0%的患者确诊时已为晚期,无手术适应证^[1]。目前,根治性手术仍是治愈结直肠癌的唯一方法,但有一半以上的患者在手术后2年内出现复发或转移。研究影响结直肠癌患者预后的因素,进行适当的干预,对改善患者生活质量、延长生存时间有重要意义。

本研究通过Kaplan-Meier模型和Cox模型分析DC-CIK治疗对结直肠癌患者的预后是否有影响,及其价值如何。Kaplan-Meier单因素分析结果提示:病理分化程度、淋巴结转移、远处转移、手术方式、是否接受DC-CIK治疗对患者预后有一定影响。将以上5项利用Cox模型进行多因素分析,结果提示:仅病理分化程度、远处转移和接受DC-CIK治疗对预后的影响有统计学差异($P < 0.05$),即DC-CIK治疗是可以影响结直肠癌患者预后的独立影响因素。

研究发现,多数肿瘤患者体内,肿瘤细胞在生长

过程中分泌大量的细胞因子导致DC数量减少和功能缺陷。那么,体外诱导足够数量和功能强大的DC,将其回输到体内,是否能够增强机体的抗肿瘤功能?2010年5月,美国FDA正式以肿瘤DC疫苗的方式批准了Provenge应用于前列腺癌的治疗,在生物治疗抗肿瘤领域具有里程碑式的意义^[2]。

DC为目前发现的抗原递呈功能最强的专职抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC),可诱导特异性免疫应答杀伤肿瘤细胞,具有显著诱导初始T细胞活化、增强免疫应答的作用^[3-6]。DC是刺激抗原特异性T细胞活化、发挥免疫应答的重要成分^[7]。临床研究利用负载肿瘤相关抗原的DC疫苗已收获不同的临床疗效。

除DC疫苗外,CIK细胞由细胞因子刺激得到,是一种主要表达CD3⁺、CD56⁺的自然杀伤细胞,同时具有T细胞和自然杀伤细胞的特性,其细胞毒活性功能可直接杀伤肿瘤细胞或间接刺激机体免疫功能。通过自体的和同源异体的临床试验,结果均显示CIK细胞具有杀伤肿瘤细胞的功能^[8]。CIK细胞是目前细胞毒活性最强的免疫效应细胞,回输体内后,可在不损伤机体免疫功能的前提下杀伤肿瘤细胞,同时调节和增强机体免疫功能。因此,CIK细胞有杀伤残余肿瘤细胞的潜能,可阻止术后肿瘤的复发,这些特质使CIK细胞成为免疫治疗中抗肿瘤的细胞之一^[9-12]。但值得注意的是,用细胞数 $\leq 1 \times 10^9$ 的CIK细胞进行临床治疗,理论上不足以产生明显的抗肿瘤疗效;且在高浓度白介素-2(IL-2)的刺激下,CIK细胞表现为增强肿瘤细胞溶解反应、高增殖率以及相对较低的毒性反应^[13]。

用CIK细胞杀伤肿瘤细胞,在短期内抗肿瘤效率较高,但无法长期抑制肿瘤生长。相对而言,DC疫苗可激活抗肿瘤特异性免疫反应和记忆性T细

胞^[14]。因此,DC-CIK 联合治疗表现出短期和长期的抗肿瘤作用,与临床研究的结果一致^[15]。Marten 等^[16]发现将同源 DC 和 CIK 细胞共培养后,DC 和 CIK 细胞的增殖能力及 CIK 细胞的杀伤活性均明显增强,并可诱导高效细胞因子激活和特异性 T 细胞反应。

残余肿瘤细胞可导致肿瘤复发和转移是临床治疗中的难题。DC-CIK 是杀伤残余肿瘤细胞最为有效的细胞,可建立有效免疫应答,在减少细胞毒性的同时杀伤肿瘤细胞,因此,患者可以很好地耐受这种治疗方式^[17-19]。一般情况下,DC-CIK 治疗可刺激所需足够数量的活化 T 细胞,增强多种细胞因子的大量分泌,其诱导的抗肿瘤特异性免疫反应强、持续时间长、引起的不良反应轻,无需特殊处理,未见明显的毒性作用报道。在治疗结直肠癌方面,笔者发现 DC-CIK 治疗可提高结直肠癌患者机体的免疫功能,增强抗肿瘤疗效,对降低术后 5 年复发率和延长患者生存时间有重要意义^[20]。

虽然 DC-CIK 治疗可有效控制肿瘤原发病灶,但无法确定过继免疫疗法是否能够长期有效控制肿瘤,预防复发。肿瘤细胞呈高度异质性^[21],一个明确的肿瘤可以同时在不同部位分别表达高水平、低水平的主要组织相容性抗原复合物 I (major histocompatibility complex I, MHC-I) 类限制性^[22],有意思的是,MHC-I 表达体现在肿瘤细胞之间的异构和通过 MHC-I 促进免疫细胞识别肿瘤细胞。MHC-I 高表达的肿瘤细胞可能对 DC 疫苗较为敏感,而低表达 MHC-I 的肿瘤细胞对 CIK 更敏感。因此,DC-CIK 治疗可根据不同人群肿瘤细胞 MHC-I 的表达水平发挥不同的作用。然而,可能是由于一个特定肿瘤的异质性,一种单一类型的免疫治疗可能只在某一种癌症族群患者中有效,在结直肠癌的治疗中同样存在此类限制。这便是生物治疗需要攻克的,获得足够的免疫效应器,识别肿瘤靶点,以及特定的 MHC 限制性。

【参考文献】

- [1] 陈 勇. 口服单药希罗达与 FOLFOX 方案治疗晚期结直肠癌的疗效比较[J]. 中国药业, 2012, 21(11):90-91.
- [2] Thara E, Dorff TB, Pinski JK, *et al.* Vaccine therapy with sipuleucel-T (provenge) for prostate cancer[J]. *Maturitas*, 2011, 69(4):296-303.
- [3] Fox BA, Schendel DJ, Butterfield LH, *et al.* Defining the critical hurdles in cancer immunotherapy[J]. *J Transl Med*, 2011, 9:214.
- [4] Bol KF, Tel J, de Vries IJM, *et al.* Naturally circulating

dendritic cells to vaccinate cancer patients[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(3):e23431.

- [5] Tel J, Smits EL, Anguille S, *et al.* Human plasmacytoid dendritic cells are equipped with antigen-presenting and tumoricidal capacities[J]. *Blood*, 2012, 120(19):3936-3944.
- [6] Wang X, Yu W, Li H, *et al.* Can the dual-functional capability of CIK cells be used to improve antitumor effects? [J]. *Cell Immunol*, 2014, 287(1):18-22.
- [7] Frankenberger B, Schendel DJ. Third generation dendritic cell vaccines for tumor immunotherapy[J]. *Eur J Cell Biol*, 2012, 91(1):53-58.
- [8] Mesiano G, Todorovic M, Gammaitoni L, *et al.* Cytokine-induced killer (CIK) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(6):673-684.
- [9] Jakel CE, Hauser S, Rogenhofer S, *et al.* Clinical studies applying cytokine-induced killer cells for the treatment of renal cell carcinoma[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012:473245.
- [10] Mesiano G, Todorovic M, Gammaitoni L, *et al.* Cytokine-induced killer (CIK) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(6):673-684.
- [11] Shi S, Wang R, Chen Y, *et al.* Combining antiangiogenic therapy with adoptive cell immunotherapy exerts better anti-tumor effects in non-small cell lung cancer models[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65757.
- [12] Hasumi K, Aoki Y, Wantanabe R, *et al.* Clinical response of advanced cancer patients to cellular immunotherapy and intensity-modulated radiation therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(10):e26381.
- [13] Hontscha C, Borck Y, Zhou H, *et al.* Clinical trials on CIK cells; first report of the international registry on CIK cells (IRCC)[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(2):305-310.
- [14] Thanendrarajan S, Nowak M, Abken H, *et al.* Combining cytokine-induced killer cells with vaccination in cancer immunotherapy; more than one plus one? [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(9):1136-1142.
- [15] Schlom J. Recent advances in therapeutic cancer vaccines[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012, 27(1):2-5.
- [16] Marten A, Renoth S, von Lilienfeld-Toal M, *et al.* Enhanced lytic activity of cytokine-induced killer cells against multiple myeloma cells after co-culture with idiotype-pulsed dendritic cells[J]. *Haematologica*, 2001, 86(10):1029-1037.
- [17] Xiang B, Snook AE, Magee MS, *et al.* Colorectal cancer immunotherapy[J]. *Discov Med*, 2013, 15(84):301-308.
- [18] Toomey PG, Vohra NA, Ghansah T, *et al.* Immunotherapy for gastrointestinal malignancies[J]. *Cancer Control*, 2013, 20(1):32-42.
- [19] Cui Y, Yang X, Zhu W, *et al.* Immune response, clinical outcome and safety of dendritic cell vaccine in combination with cytokine-induced killer cell therapy in cancer patients[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2):537-541.
- [20] Mesiano G, Todorovic M, Gammaitoni L, *et al.* Cytokine-in-

duced killer (CIK) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(6):673-684.

[21] Duru N, Fan M, Candas D, *et al*. HER2-associated radioresistance of breast cancer stem cells isolated from HER2-negative breast cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24):

6634-6647.

[22] Beutler N, Hauka S, Niepel A, *et al*. A natural tapasin isoform lacking exon 3 modifies peptide loading complex function [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(6):1459-1469.

[收稿日期] 2016-04-08 [修回日期] 2016-05-17
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 319 页)

表 2 ELE 对 PCPA 造模小鼠海马内单胺类成分含量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (mg/kg)	5-HT (pg/pg · ml ⁻¹)	5-HIAA (pg/μg · ml ⁻¹)	DA (pg/pg · ml ⁻¹)	NA (pg/pg · ml ⁻¹)
空白组	NS	5 383.68±676.78	1.63±0.04	7.19±0.68	53.01±7.42
模型组	NS	4 055.70±630.23**	1.46±0.12**	6.92±0.89	45.21±4.49*
阳性药组	10	4 937.20±574.89##	1.69±0.12##	12.42±2.91##	48.50±7.04
低剂量组	10	4 790.01±488.27#	1.71±0.18##	6.08±0.98	46.94±8.52
中剂量组	30	5 004.70±633.61##	1.82±0.06## ^Δ	9.19±2.07#	50.92±5.87#
高剂量组	60	5 283.70±226.83##	1.76±0.12##	22.02±4.02##	54.60±5.22##

* P<0.05, ** P<0.01, 与空白组比较; # P<0.05, ## P<0.01, 与模型组比较; ^Δ P<0.05, 与阳性药组比较

变化可直接反应 5-HT 的变化。有研究指出, DA 和 NA 含量的减少是造成学习记忆能力减退的重要原因^[7]。本实验采用 PCPA (5-HT 合成抑制剂) 建立动物模型, 用以探讨 5-HT 和 5-HIAA 等单胺类神经递质在 ELE 改善认知功能损伤中的作用。

行为学结果显示, PCPA 连续 3 d 腹腔注射, 剂量 200 mg/kg 可导致小鼠 Morris 水迷宫穿越次数较空白组明显减少, 且模型组小鼠海马组织中 5-HT、5-HIAA、NA 含量较空白组均明显下降, DA 含量较空白组小鼠下降, 但无显著差异。这说明一定剂量的 PCPA 造模可损伤小鼠的空间学习记忆能力。同时证实了学习记忆能力的下降与海马内单胺类神经递质紊乱密切相关。给药后, ELE 高、中剂量组小鼠穿越平台次数较模型组明显增多, ELE 各剂量均可使小鼠体内 5-HT、5-HIAA 含量明显升高, 高、中剂量可明显升高 DA、NE 含量。这说明 ELE 可能通过升高小鼠体内单胺类神经递质的含量从而改善 PCPA 造模小鼠的学习记忆能力。阳性药盐酸氟西汀是一种选择性 5-HT 重吸收抑制剂, 可改善突触间隙中 5-HT 的生物利用度^[8], 该实验结果显示在改善 5-HT、5-HIAA 和 DA 含量方面, 一定剂量的 ELE 表现出与盐酸氟西汀相同的效果。然而, 由于单胺类神经递质合成和代谢过程复杂, 故其确切机制尚待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Huang LZ, Wei L, Zhao HF, *et al*. The effect of eleutheroside E on behavioural alterations in murine sleep deprivation stress model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 658 (2-3):150-155.
- [2] BIRTHELMER A, STEMMELIN J, JACKISCH R, *et al*. Presynaptic modulation of acetylcholine, noradrenaline, and serotonin release in the hippocampus of aged rats with various levels of memory impairments [J]. *Brain Res Bull*, 2003, 60 (3):283-296.
- [3] De la Fuente M, HEMANZ A, MEDINA S, *et al*. Characterization of monoamine systems in brain regions of prematurely ageing mice [J]. *Neurochem Int*, 2003, 43 (2): 165.
- [4] Alkam T, HIRAMATSU M, MAMIYA T, *et al*. Evaluation of object-based attention in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 220(1): 185-193.
- [5] Gao YL, Li CM, Yin JG, *et al*. Fucoidan, a sulfated polysaccharide from brown algae, improves cognitive impairment induced by infusion of Aβ peptide in rats [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 33(2):304-311.
- [6] 刘耕陶. 当代药理学 [M]. 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008:567-568.
- [7] 李竹, 郭月英. 人参促智作用机理研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 1998, 15(1):73-76.
- [8] Cunha MP, Pazini FL, Oliveira A, *et al*. Evidence for the involvement of 5-HT(1A) receptor in the acute antidepressant-like effect of creatine in mice [J]. *Brain Res Bull*, 2013, 95 (6): 61-69.

[收稿日期] 2016-01-14 [修回日期] 2016-05-23
[本文编辑] 李睿旻