

黄连素调控犬尿氨酸通路干预脑损伤后交感神经亢进的研究

朱丽萍,王 凌* (福建医科大学省立临床医学院,福建省立医院药学部,福建福州 350001)

摘要:目的 观察黄连素对脑损伤后阵发性交感神经功能亢进(PSH)的干预作用并探讨其作用机制。方法 大鼠分为模型组和高、低剂量给药组,其中给药组在造模前 24 h 通过灌胃接受 2 个剂量的黄连素(高剂量组 300mg/(kg·d),低剂量组 100mg/(kg·d),之后 3 组参照 Marmarou 法制作弥漫性轴索损伤模型。采用改良神经功能严重程度评分表评估大鼠神经功能缺损,ELISA 检测各组大鼠血去甲肾上腺素浓度和炎症因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平,高效液相色谱法测定血和海马色氨酸、犬尿氨酸浓度。结果 与模型组相比,高剂量黄连素明显增加色氨酸,而减低犬尿氨酸的血、海马浓度水平,使犬尿氨酸/色氨酸大幅降低($P < 0.001$)。低剂量黄连素对犬尿氨酸或色氨酸水平的影响明显小于高剂量黄连素,但低剂量黄连素亦可显著降低血及海马犬尿氨酸/色氨酸比率($P < 0.001$)。同时,高剂量黄连素还可显著改善神经功能缺损($P < 0.001$)并下调炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α ($P < 0.001$)。结论 黄连素可以干预由脑损伤所致 PSH 的发展,其机制可能通过犬尿氨酸途径实现。

关键词: 黄连素;犬尿氨酸;脑损伤;交感神经亢进

中图分类号:R965 文献标识码:A 文章编号:1006-3765(2022)-11-0036-05

Effect of Berberine on Sympathetic Hyperactivity after Brain Injury via Kynurenine Pathway

ZHU Li-ping, WANG Ling* (Fujian Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Department of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the intervention effect of berberine on paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) after brain injury and to explore the mechanism. **METHODS** The rats were divided into model, high-dose and low-dose groups. The high-dose and low-dose groups received 2 equal doses of berberine (300 mg/(kg·d) for the high-dose group and 100 mg/(kg·d) for the low-dose group) by gavage 24 h before the establishment of the animal model. Then the 3 groups were made diffuse axonal injury model according to the Marmarou method. The modified neurological severity scale was used to evaluate the neurological deficits in rats. ELISA was performed to detect the blood levels of norepinephrine and inflammatory factors such as IL-6, TNF- α and IL-1 β in each group. The concentrations of tryptophan and kynurenine in blood and hippocampus were determined by high performance liquid chromatography. **RESULTS** Compared with the model group, high-dose berberine greatly increased the tryptophan level but decreased the kynurenine level, thereby remarkably reducing the kynurenine/tryptophan ratio in blood and hippocampal ($P < 0.001$). The effect of low-dose berberine on the level of kynurenine or tryptophan was significantly less than that of high-dose berberine, but low-dose berberine could also markedly reduced the ratio of kynurenine/tryptophan in blood and hippocampus ($P < 0.001$). Meanwhile, high-dose berberine could dramatically improve neurological deficits ($P < 0.001$) and down-regulate IL-1 β and TNF- α ($P < 0.001$). **CONCLUSION** Berberine can inhibit the development of PSH caused by brain injury, which may be achieved through kynurenine pathway.

KEY WORDS: Berberine; Kynurenine; Brain damage; Sympathetic hyperactivity

阵发性交感神经功能亢进(Paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSH)是脑损伤的并发症⁽¹⁻³⁾,预后多不佳,可增加医疗资源损耗,延长住院时长,增加死亡率⁽⁴⁻⁶⁾。丘脑癫痫样放电假说、断连机制学说等被用于解释 PSH 的病理机制,能够在某些方面解释刺激诱发的交感神经过度兴奋,但是无法很

好地阐明脑干及其尾侧结构损伤的患者也出现 PSH,以及无害的、低程度的非疼痛刺激过度敏感的反射性反应⁽⁷⁻⁹⁾。目前尚无对 PSH 有较好靶向性的药物和针对性的治疗方案,PSH 的治疗常使用阿片类、加巴喷丁、苯二氮草类、中枢 α -激动剂或 β -拮抗剂、溴隐亭等。联合用药在控制症状,减少器官功能损害上优于单药使用^(2,8,10)。但疗效仍然不理想,临床有效率较低^(11,12)。

现有文献表明,脑损伤后神经毒性犬尿氨酸代谢物的产

通讯作者:王 凌,女,职称:副主任药师。主要从事临床药学工作和相关研究。

生增加可能导致继发性损伤,并增加精神病发病的风险^[13]。犬尿氨酸通路是外周和中枢神经系统中色氨酸代谢的主要途径,95%的色氨酸通过吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)和色氨酸双加氧酶类(TDO)代谢为犬尿氨酸^[14],其在犬尿氨酸3-单氧化酶(KMO)作用下经羟基化生成3-羟犬尿氨酸,之后在犬尿氨酸酶(KYNU)作用下转化为3-羟邻氨基苯甲酸,随后被3-羟邻氨基苯甲酸3,4-二加氧酶(3-HAO)氧化为2-氨基-3-羧基粘康酸半醛,进一步代谢成喹啉酸^[15]。脑损伤患者伤后第1~5天的脑脊液中犬尿氨酸水平升高,其中以第4天和第5天的升高水平变化最为明显,五天内检测到喹啉酸水平也有所升高,以及在死后受损脑组织中观察到IDO阳性细胞增多^[16]。由此可见,犬尿氨酸通路是PSH的潜在关键机制之一。

黄连素是黄连的活性成分之一,因其对多种疾病的有价值的治疗特性而受到越来越多的关注。我们前期研究发现,黄连可以有效改善糖尿病、抑郁症以及癫痫^[17-19]。近期有文献发现黄连素通过下调IDO1和单胺氧化酶A(MAOA),上调多巴胺脱羧酶(DDC),逆转了抑郁小鼠犬尿氨酸通路的异常,并取得了优异的抗抑郁作用^[20]。由此,我们提出科学假说:黄连素可以抑制色氨酸转化为犬尿氨酸,干预脑损伤后PSH的发生发展。

为了证实这一假设,本文拟采用拟采用小鼠盲肠结扎穿孔(CLP)模型,以神经功能缺损程度、去甲肾上腺素水平、炎症因子为指标,并观察PSH中犬尿氨酸通路色氨酸/犬尿氨酸的变化,考察黄连素调控犬尿氨酸通路对PSH神经功能缺损的作用。

1 方法

1.1 材料 盐酸黄连素(110713-200911)购自中国药品生物制品检定所,纯度大于98%。SD大鼠,清洁级,雄性,(190±20)g,购自福建吴氏实验动物中心。去甲肾上腺素、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)和白细胞介素1β(IL-1β)酶联免疫试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司)。MRBP鼠无创血压测量系统(上海玉研科学仪器有限公司)。Agilent Technologies 1260 Infinity型高效液相色谱仪,1260 Infinity紫外检测器(G1312B)。

1.2 分组及模型构建 30只大鼠按照随机数字表法分为模型组和高、低剂量给药组,每组10只。给药组在造模前24h通过灌胃接受2个剂量的黄连素(高剂量组300mg/(kg·d),低剂量组100mg/(kg·d))。模型组通过灌胃接受等量的生理盐水。之后3组参照Marmarou法制作弥漫性轴索损伤模型^[21]。以水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠,将大鼠俯卧位固定于海绵床上,以450g铁棒自1.3m高处自由落下,通过1枚一角硬币打击大鼠颅顶正中造成弥漫性轴索损伤。在造模前15min和造模后15min、60min测定血压、心率,并于眼球后静脉丛取血。最后脊椎脱臼处死大鼠,取出大脑,解剖以分离海马体,并储存在-80℃冰箱。

1.3 神经功能缺损的评估 按改良神经功能严重程度评分表(Modified neurological severity scores, mNSS)评估大鼠神经功能缺损,mNSS评分包括:运动、感觉、反射及平衡木4项测

试;记分在0~18分之间,得分越高代表脑损伤越严重。

1.4 色氨酸/犬尿氨酸的检测 0.2mL血清或1000g·L⁻¹海马(生理盐水匀浆)加入等体积5%高氯酸,冰上静置10min,10000r·min⁻¹,4℃离心10min,取上清液,0.45μm滤膜滤过后使用高效液相色谱仪分析^[22]。

1.5 酶联免疫吸附法测定血样中去甲肾上腺素和炎症指标 按照各ELISA试剂盒说明书操作,检测血样中去甲肾上腺素浓度和炎症因子IL-6、TNF-α、IL-1β含量。

1.6 统计分析 应用SPSS 23.0统计软件分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据间比较采用t检验,P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 生命体征的变化 由表1可见,大鼠脑损伤后出现明显的血压和心率变化。与造模前比,脑损伤后15min的BP和HR均显著升高(P<0.001),60min的BP和HR保持较高(P<0.01)。给予高剂量黄连素的动物的基础血压明显低于模型组的基础血压,且在正常范围内。

表1 各组大鼠生存率以及血压、心率的变化

组别	时间	存活率 (%)	HR (beats/min)	BP (mmHg)
模型组	造模前	100	337.9 ± 42.6	105.9 ± 11.6
	造模后 15min	90	516.6 ± 42.5***	133 ± 14.9***
	造模后 60min	90	410.9 ± 41.6**	115.4 ± 16.9
高剂量组	造模前	100	300.4 ± 41.0	88.4 ± 10.0▲▲
	造模后 15min	100	452 ± 57.2***▲	120 ± 9.7***▲
	造模后 60min	100	319.9 ± 37.3▲▲▲	98.3 ± 9.3*▲
低剂量组	造模前	100	302 ± 36.4	92.5 ± 7.2
	造模后 15min	100	504.6 ± 49.3***	128.6 ± 16.7***
	造模后 60min	100	397 ± 53.0***	110.8 ± 14.8**

注:与本组造模前比较,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001;与同时时间模型组比较,▲P<0.05,▲▲P<0.01,▲▲▲P<0.001。

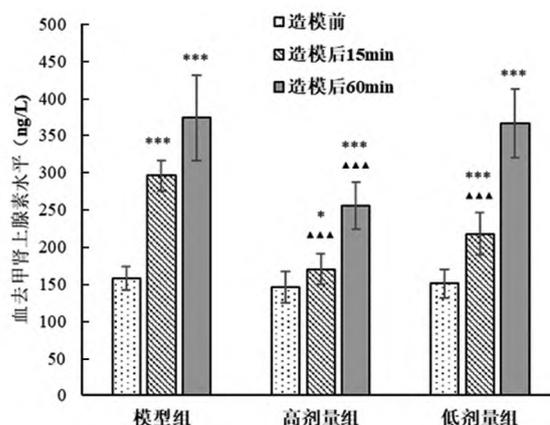


图1 各组大鼠的去甲肾上腺素水平

注:与本组造模前比较,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001;与同时时间模型组比较,▲P<0.05,▲▲P<0.01,▲▲▲P<0.001。

2.2 去甲肾上腺素水平 如图1所示,脑损伤后15min(P<0.05)和60min(P<0.001)去甲肾上腺素水平显著升高。模型组去甲肾上腺素水平明显高于高剂量黄连素组(P<

0.001)。低剂量黄连素组脑损伤后 15 min 去甲肾上腺素水平显著低于模型组 ($P < 0.001$) ,但 60 min 去甲肾上腺素水平与模型组无显著性差异。

2.3 血和海马中的色氨酸/犬尿氨酸水平 如图 2 所示 ,模型组在脑损伤后 15 min 的血色氨酸水平降低了 27.9% ($P < 0.001$) ,犬尿氨酸水平升高了 35.7% ($P < 0.001$) ,犬尿氨酸/色氨酸比率的显著增加提示犬尿氨酸通路的激活 ($P < 0.001$) 。脑损伤后 60 min 模型组犬尿氨酸水平仍高于造模前 ($P < 0.001$) ,犬尿氨酸/色氨酸比率增加 54% ($P < 0.001$) 表明犬尿氨酸通路保持激活状态。对于海马样本 ,模型组脑损伤后 15 min ,海马犬尿氨酸水平上升 2 倍 ($P < 0.001$) 与色氨酸下降形成明显对比 ,犬尿氨酸/色氨酸比率显著增加 ($P = 0.0145$) 。

高剂量黄连素的干预使血色氨酸的基础水平比模型组基础水平高 31% ($P < 0.001$) ,而犬尿氨酸水平低 44.6% ($P < 0.001$) 。因此 ,高剂量黄连素使犬尿氨酸/色氨酸比率的基础值降低了 58% ($P < 0.001$) 。而且 ,黄连素的干预也使脑损伤后犬尿氨酸/色氨酸比率明显低于模型组 ($P < 0.001$) 。脑损伤后 15 min 和 60 min 模型组的色氨酸或犬尿氨酸血浓度分别为 $42.2 \sim 47.93 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $3.66 \sim 4.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,而高剂量组则为 $64.3 \sim 70.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $2.03 \sim 2.19 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,明显使色氨酸增加 40% 以上 ,而犬尿氨酸降低 20% 以上 ($P < 0.001$) 。最后 ,高剂量组的海马犬尿氨酸/色氨酸为 0.009 ,远低于模型组的 0.03 ($P < 0.001$) 。低剂量黄连素对犬尿氨酸或色氨酸水平的影响明显小于高剂量黄连素 ,但低剂量黄连素亦可显著降低血及海马犬尿氨酸/色氨酸比率。

这些数据提示黄连素抑制 IDO 的活性。

此外 ,模型组和高/低剂量黄连素给药的大鼠中 ,色氨酸、犬尿氨酸的海马水平分别与其血中水平呈显著正相关 (见图 3 $P < 0.05$) 。

表 2 各组大鼠神经功能缺损评估

组别	时间	评分
模型组	造模前	0
	造模后 15 min	$14.9 \pm 1.7^{***}$
	造模后 60 min	$12.3 \pm 1.6^{***}$
高剂量组	造模前	0
	造模后 15 min	$8.0 \pm 0.8^{***\blacktriangle\blacktriangle}$
	造模后 60 min	$7.9 \pm 0.9^{***\blacktriangle\blacktriangle}$
低剂量组	造模前	0
	造模后 15 min	$11.6 \pm 1.5^{***\blacktriangle\blacktriangle}$
	造模后 60 min	$11.0 \pm 1.2^{***}$

注:与本组造模前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与同时时间模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$,▲▲▲ $P < 0.001$

2.4 对神经功能的影响 由表 2 可见 ,各组大鼠在造模前毛色光亮 ,精神好 ,进食正常 ,呼吸平稳均匀 ,反应迅速敏捷。脑损伤后大鼠平衡能力、行走、逃避和四肢功能均较损伤前减弱。模型组大鼠在伤后均存在不同程度的步态蹒跚、肌张力增高、尿便失禁和肢体抽搐等情况 ,并且精神萎靡 ,摄食、饮水情况差。与模型组对比 ,高剂量组大鼠神经功能缺损评分显著降低 ($P < 0.001$) ,低剂量组的神经功能缺损评分在脑损伤后 15min 明显降低 ($P < 0.001$) ,但 60min 评分与模型组无显著性差异 ($P > 0.05$) 。

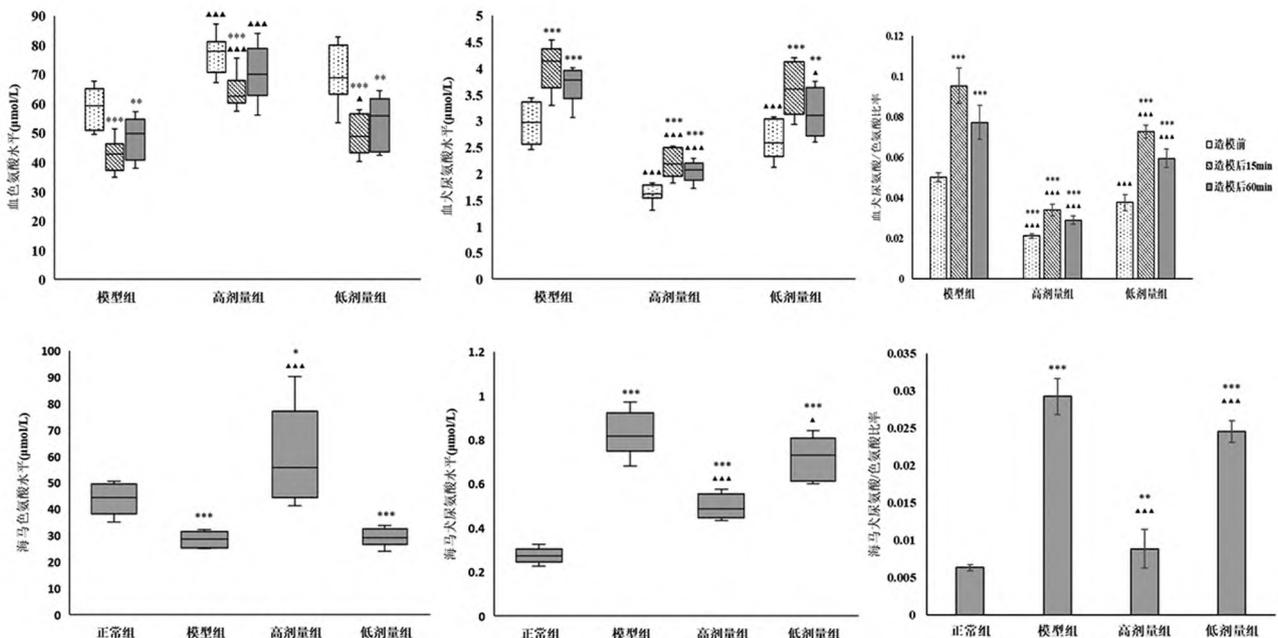


图 2 各组大鼠的色氨酸、犬尿氨酸水平及比率

A. 血色氨酸水平 ($\mu\text{mol/L}$) ; B. 血犬尿氨酸水平 ($\mu\text{mol/L}$) ; C. 血犬尿氨酸/色氨酸比率; D. 海马色氨酸水平 ($\mu\text{mol/L}$) ; E. 海马犬尿氨酸水平 ($\mu\text{mol/L}$) ; F. 海马犬尿氨酸/色氨酸比率。注:与本组造模前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与同时时间模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$,▲▲▲ $P < 0.001$ 。

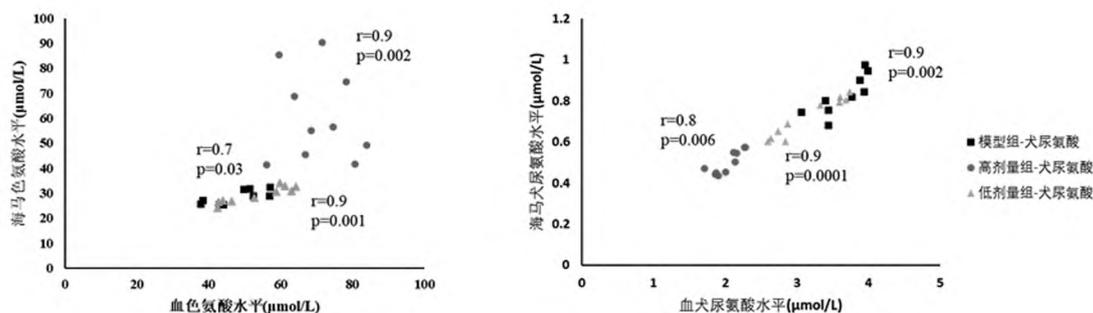


图3 血与海马色氨酸、犬尿氨酸水平的相关性
A. 色氨酸; B. 犬尿氨酸

2.5 炎症反应的影响 如表3所示,与模型组比较,高剂量黄连素使大鼠IL-1 β 和TNF- α 水平明显降低($P < 0.01$),但对IL-6水平无显著影响($P > 0.05$)。而低剂量黄连素组脑损伤后的IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平与模型组相比均无统计学差异($P > 0.05$)。

表3 各组大鼠炎症因子的变化

组别	时间	IL-1 β (ng · L ⁻¹)	IL-6 (ng · L ⁻¹)	TNF- α (ng · L ⁻¹)
模型组	造模前	3.9 ± 0.5	176.4 ± 17.3	17.2 ± 1.2
	造模后 15 min	8.9 ± 0.9***	181.2 ± 22.6	19.4 ± 2.5*
	造模后 60 min	11.9 ± 1.0***	195.5 ± 25.0	22.0 ± 2.0***
高剂量组	造模前	3.2 ± 0.4▲▲	160.2 ± 18.1	11.7 ± 1.4▲▲▲
	造模后 15 min	4.9 ± 0.5***▲▲▲	161.9 ± 19.4	12.8 ± 1.7▲▲▲
	造模后 60 min	6.8 ± 0.8***▲▲▲	176.9 ± 22.4	15.4 ± 1.6***▲▲▲
低剂量组	造模前	3.9 ± 0.5▲▲	170.4 ± 12.8	15.7 ± 2.1▲▲▲
	造模后 15 min	8.3 ± 1.0***	175.3 ± 19.4	18.2 ± 2.6
	造模后 60 min	11.0 ± 1.3***	190.7 ± 24.1	21.5 ± 2.8**

注:与本组造模前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与同时同模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$,▲▲▲ $P < 0.001$ 。

3 讨论

由于疗效欠佳和相关副作用,PSH的治疗还有待开发更多的新药。本文首次报道黄连素可改善脑损伤诱导的PSH。同时,本文还报道了犬尿氨酸参与PSH发生发展,与神经功能缺损、炎症因子等相关,并可被黄连素抑制。

黄连素是一种天然异喹啉生物碱,毒性低,人体耐受性好。近年来,黄连素对神经系统疾病影响的基础和临床研究中的发现为支持黄连素治疗阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、痴呆、精神分裂症等神经系统疾病的潜在治疗效果提供了有力证据。黄连素在减轻继发性脑损伤方面亦显示出良好的疗效。黄连素通过抑制皮质损伤边界区(LBZ)和同侧海马CA1区的小胶质细胞和星形胶质细胞激活,并通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和COX-2表达,减少皮质损伤大小和神经元死亡,从而抑制氧化和炎症损伤^[23]。然而,黄连素有助于治疗继发性脑损伤可能存在多种功效,机制也不清楚,有必要对此进行更多研究^[24]。脑损伤是PSH的始发原因。脑损伤炎症反应的关键免疫调节网络为犬尿氨酸通路。在应激和炎症条件下,色氨酸会被IDO快速代谢,定位于肺、大脑、肾脏和免疫细胞。犬尿氨酸途径具有神经毒性活性,它通过

减少突触前NMDA受体对谷氨酸的再摄取而增加突触空间中的谷氨酸活性,并在皮质神经元中诱导其磷酸化^[25]。在各种严重程度的脑损伤中,神经毒性的犬尿氨酸在脑脊液和血液中增加,是一个负面的预后指标,与死亡、磁共振成像异常、抑郁和焦虑症状增加以及恢复时间延长有关。犬尿氨酸代谢不平衡也是脑损伤后神经精神后遗症发展的神经代谢级联分子途径^[26]。本研究显示,黄连素能够有效抑制造模引起的血压、心率升高以及神经功能损伤,进一步发现黄连素使犬尿氨酸明显降低,与模型组比较有显著差异($P < 0.01$)。这证实并扩展了黄连素改善继发性脑损伤的先前报道,补充了的相关作用机制。

PSH的诊断主要依靠阵发性交感神经功能亢进评估量表等评分方法,以一些非特异的临床症状和医师的个人经验进行诊断,不包含客观的生物标志物,难以保证准确性^[6]。血清中肾上腺素水平升高可作为PSH的标志物,但是交感神经递质的调节范围广泛,递质间相互调控复杂,还受到维持循环使用外源性血管活性药的影响,因此PSH相关的肾上腺素浓度范围未能确定^[27,28]。寻找新的PSH生物标志物才能更好地为PSH诊治提供依据。本研究发现犬尿氨酸/色氨酸比率是有潜力的PSH生物标志物,值得进一步在患病人群中进行扩大验证。与我们关于犬尿氨酸途径参与PSH发生的思路一致,抑郁症临床研究事实上表明,干扰犬尿氨酸可能在神经保护和减少神经炎症方面具有有益的效果,降低患者发病率和死亡率^[29]。

本文中血和海马的犬尿氨酸/色氨酸变化趋势一致可能与血脑屏障通透性的增加有关。循环色氨酸、犬尿氨酸通过大型中性氨基酸转运蛋白1(LAT1)穿过血脑屏障脑损伤诱导的局部血脑屏障破坏^[30-32],以及循环巨噬细胞的浸润^[33-35],进一步促进外周与中枢色氨酸、犬尿氨酸的流通^[36,37]。啮齿动物研究表明约60%的脑色氨酸、犬尿氨酸来自外周^[29,38]。为了研究IDO抑制对缺氧缺血性脑环境的影响,我们分析了促炎因子IL-6、TNF- α 和IL-1 β 的水平,提示犬尿氨酸途径是连接炎症和PSH的关键机制。

总之,本文提供了关于黄连素对脑损伤后PSH症状的干预作用的重要线索。此外,通过揭示黄连素对犬尿氨酸的抑制作用,拓展了黄连素用于神经系统疾病治疗和保健的新维度。本文的发现为更好地管理PSH和开发黄连素功效提供了有用的信息。

参考文献

- (1) Diamond AL, Callison RC, Shokri J, et al. Paroxysmal sympathetic storm (J). *Neurocrit Care* 2005 2(3): 288-291.
- (2) Perkes I, Baguley IJ, Nott MT, et al. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury (J). *Ann Neurol* 2010 68(2): 126-135.
- (3) Hasen M, Almojuela A, Zeiler FA. Autonomic Dysfunction and Associations with Functional and Neurophysiological Outcome in Moderate/Severe Traumatic Brain Injury: A Scoping Review (J). *J Neurotrauma*, 2019 36(10): 1491-1504.
- (4) Verma R, Giri P, Rizvi I. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in neurological critical care (J). *Indian J Crit Care Med* 2015 19(1): 34-37.
- (5) Pozzi M, Conti V, Locatelli F, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Pediatric Rehabilitation: Clinical Factors and Acute Pharmacological Management (J). *J Head Trauma Rehabil* 2015 30(5): 357-363.
- (6) Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega JF, et al. Consensus Working Group. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria (J). *J Neurotrauma* 2014 31(17): 1515-1520.
- (7) Bernath O. Treatment of paroxysmal sympathetic storm with labetalol (J). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 70(6): 818-819.
- (8) Feng Y, Zheng X, Fang Z. Treatment Progress of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Acquired Brain Injury (J). *Pediatr Neurosurg* 2015 50(6): 301-309.
- (9) Lump D, Moyer M. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe brain injury (J). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014 14(11): 494.
- (10) Baguley IJ, Cameron ID, Green AM, et al. Pharmacological management of Dysautonomia following traumatic brain injury (J). *Brain Inj*, 2004 18(5): 409-417.
- (11) Pucks-Faes E, Hitzberger G, Matzak H, et al. Intrathecal baclofen in paroxysmal sympathetic hyperactivity: Impact on oral treatment (J). *Brain Behav* 2018 8(11): e01124.
- (12) Bueno González AM, Corcobado Marquez MC, Portilla Botelho M, et al. Diagnostic challenge of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) associated with diffuse axonal injury (DAI) in head trauma (J). *Springerplus* 2014 3: 752.
- (13) Plitman E, Jwata Y, Caravaggio F, et al. Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis (J). *Schizophr Bull*, 2017 43(4): 764-777.
- (14) Schwarcz R, Stone TW. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises (J). *Neuropharmacology* 2017 112(Pt B): 237-247.
- (15) Heisler JM, O'Connor JC. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent neurotoxic kynurenine metabolism mediates inflammation-induced deficit in recognition memory (J). *Brain Behav Immun* 2015 50: 115-124.
- (16) Yan EB, Frugier T, Lim CK, et al. Activation of the kynurenine pathway and increased production of the excitotoxin quinolinic acid following traumatic brain injury in humans (J). *J Neuroinflammation* 2015, 12: 110.
- (17) 王凌, 王少明, 庄捷, 等. 黄连干预糖尿病并发抑郁症的有效部位筛选 (J). *中国临床药理学与治疗学* 2016 21(03): 276-281.
- (18) 王凌, 庄波阳, 王少明, 等. 黄连治疗癫痫的协同作用及对 P-糖蛋白介导的抗癫痫药脑转运的调节作用 (J). *中国现代应用药学* 2015 32(06): 660-663.
- (19) 林宇星, 王凌. 黄连水煎剂对糖尿病小鼠血糖及血脂水平的影响 (J). *福建医药杂志* 2011 33(06): 90-92.
- (20) Wang Q, Sun YN, Zou CM, et al. Regulation of the kynurenine/serotonin pathway by berberine and the underlying effect in the hippocampus of the chronic unpredictable mild stress mice (J). *Behav Brain Res* 2022 422: 113764.
- (21) Nasution RA, et al. Modification of the Marmarou model in developing countries (J). *Ann Med Surg (Lond)* 2020 57: 109-113.
- (22) 李俊, 王凌, 于荣国. 不同组织中犬尿氨酸测定方法的建立及验证 (J). *海峡药学* 2018 30(10): 89-91.
- (23) Huang SX, Qiu G, Cheng FR, et al. Berberine Protects Secondary Injury in Mice with Traumatic Brain Injury Through Anti-oxidative and Anti-inflammatory Modulation (J). *Neurochem Res* 2018 43(9): 1814-1825.
- (24) Chen CC, et al. Berberine protects against neuronal damage via suppression of glia-mediated inflammation in traumatic brain injury (J). *PLoS One* 2014 9(12): e115694.
- (25) Dabrowski W, Siwicki-Gieroba D, Gasinska-Blotniak M, et al. Pathomechanisms of Non-Traumatic Acute Brain Injury in Critically Ill Patients (J). *Medicina (Kaunas)* 2020 56(9): 469.
- (26) Meier TB, Savitz J. The Kynurenine Pathway in Traumatic Brain Injury: Implications for Psychiatric Outcomes (J). *Biol Psychiatry* 2022, 91(5): 449-458.
- (27) Lv LQ, Hou LJ, Yu MK, et al. Risk factors related to dysautonomia after severe traumatic brain injury (J). *J Trauma* 2011 71(3): 538-542.
- (28) 李明凯, 罗晓星. 交感神经内递质共存及其相互作用 (J). *生命科学研究* 2004 8(1): 11-14 21.
- (29) Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review (J). *Eur J Neurosci* 2021 53(1): 151-171.
- (30) Fukui S, Schwarcz R, Rapoport SI, et al. Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism (J). *J Neurochem* 1991 56(6): 2007-2017.
- (31) Park JS, You Y, Min JH, et al. Study on the timing of severe blood-brain barrier disruption using cerebrospinal fluid-serum albumin quotient in post cardiac arrest patients treated with targeted temperature management (J). *Resuscitation* 2019 135: 118-123.
- (32) Pluta R, Lossinsky AS, Wisniewski HM, et al. Early blood-brain barrier changes in the rat following transient complete cerebral ischemia induced by cardiac arrest (J). *Brain Res* 1994 633(1-2): 41-52.
- (33) Sharma HS, Miclescu A, Wiklund L. Cardiac arrest-induced regional blood-brain barrier breakdown, edema formation and brain pathology: a light and electron microscopic study on a new model for neurodegeneration and neuroprotection in porcine brain (J). *J Neural Transm (Vienna)* 2011 118(1): 87-114.
- (34) Guillemin GJ, Smith DG, Smythe GA, et al. Expression of the kynurenine pathway enzymes in human microglia and macrophages (J). *Adv Exp Med Biol* 2003 527: 105-112.
- (35) Rodgers J, Stone TW, Barrett MP, et al. Kynurenine pathway inhibition reduces central nervous system inflammation in a model of human African trypanosomiasis (J). *Brain* 2009 132(Pt 5): 1259-1267.
- (36) Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, et al. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology (J). *Nat Rev Neurosci* 2012 13(7): 465-477.
- (37) Darlington LG, Mackay GM, Forrest CM, et al. Altered kynurenine metabolism correlates with infarct volume in stroke (J). *Eur J Neurosci* 2007 26(8): 2211-2221.
- (38) Speciale C, Hares K, Schwarcz R, et al. High-affinity uptake of L-kynurenine by a Na⁺-independent transporter of neutral amino acids in astrocytes (J). *J Neurosci* 1989 9(6): 2066-2072.