

· 综述 ·

抑郁症与犬尿氨酸代谢及其产物关系的研究进展

徐琪坤 郝贵生

810016 西宁,青海大学研究生院(徐琪坤);810007 西宁,青海省人民医院神经内科(郝贵生)

通信作者:郝贵生,Email:19668378@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.02.012

【摘要】 抑郁症发病机制复杂,研究发现犬尿氨酸代谢途径(KP)紊乱可能与抑郁症的形成有关。KP的相关代谢物质如犬尿酸、喹啉酸等被证实与抑郁症的发病关系密切,通过对该途径代谢物质的研究,可能为抑郁症的诊断提供客观诊断标志物。文章对抑郁症诊疗方面与KP代谢紊乱的相关研究进展进行综述。

【关键词】 抑郁症; 犬尿氨酸途径; 犬尿酸; 喹啉酸; 综述

基金项目: 青海省卫生健康委员会指导性计划课题(2019-wjzdx-31)

Research progress on the relationship between depressive disorder and kynurenic pathway and its metabolites

Xu Qikun, Hao Guisheng

Graduate School, Qinghai University, Xining 810016, China (Xu QK); Neurology Department, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China (Hao GS)

Corresponding author: Hao Guisheng, Email: 19668378@qq.com

【Abstract】 The pathogenesis of depressive disorder is complex. The disorder of Kynurenic pathway (KP) may be associated with the formation of depressive disorder. KP metabolites, such as kynurenic acid and quinolinic acid, have been confirmed to be closely related to the pathogenesis of depressive disorder. The study of metabolites in this pathway may provide objective diagnostic markers for the diagnosis of depressive disorder. This article reviews the research progress on the diagnosis and treatment of depressive disorder and KP metabolic disorder.

【Key words】 Depressive disorder; Kynurenic pathway; Kynurenic acid; Quinolinic acid;

Review

Fund program: Guiding Project of Qinghai Provincial Health Commission(2019-wjzdx-31)

抑郁症是一种以情绪低落、兴趣丧失为主要表现的心境障碍疾病,全球患病人数超过3.5亿人,并且约1/6的患者受困终生^[1-2]。抑郁症作为一种复杂的多因素疾病,其发病机制迄今为止尚不完全明确^[3]。研究者们对于抑郁症发病机制的研究多集中于代谢方面,已有众多研究表明抑郁症患者较健康人氨基酸、脂质等代谢产物存在差异,其中色氨酸(Trp)及其代谢物质与抑郁症的发病关系密切^[4]。Trp在人体内主要通过5-羟色胺途径和犬尿氨酸代谢途径(kynurenic pathway, KP)进行代谢^[5]。近些年,抑郁症与KP代谢紊乱的相关研究成为热点。

一、KP的概述

KP是人体内合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的主要途径,NAD⁺是许多酶促氧化还原反应的辅因子,可以帮助线粒体产生能量,对细胞的

正常生长和分化都起着重要作用^[6],因此KP对于机体的正常运转至关重要。该途径的很多中间代谢物质如犬尿酸(kynurenic acid, KYNA)、黄原酸、喹啉酸(quinolinic acid, QA)被认为与抑郁症的发病有着密切的联系。Trp作为KP的起始代谢物在限速酶色氨酸2,3-双加氧酶和吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)作用下代谢生成犬尿氨酸(kynurenic acid, KYN)。在中枢神经系统内,KYN通过3种途径进行代谢,具体如下。(1)通过邻氨基苯甲酸(anthranilic acid, AA)或3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenic acid, 3-HK)转化为3-羟基邻氨基苯甲酸,之后在小胶质细胞中转化为吡啶甲酸或者QA,而QA继续转化最终生成NAD⁺。(2)3-HK可直接代谢生成黄原酸。(3)KYN在星形胶质细胞中被转化为KYNA^[7-9],KYNA是谷氨酸受体和N-甲

基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的拮抗剂,在炎症应
激情况下可以减少自由基的产生及清除已存在的自
由基,具有抗氧化的能力,对神经细胞可以起到一
定的保护作用^[10]。Trp代谢途径见图1。

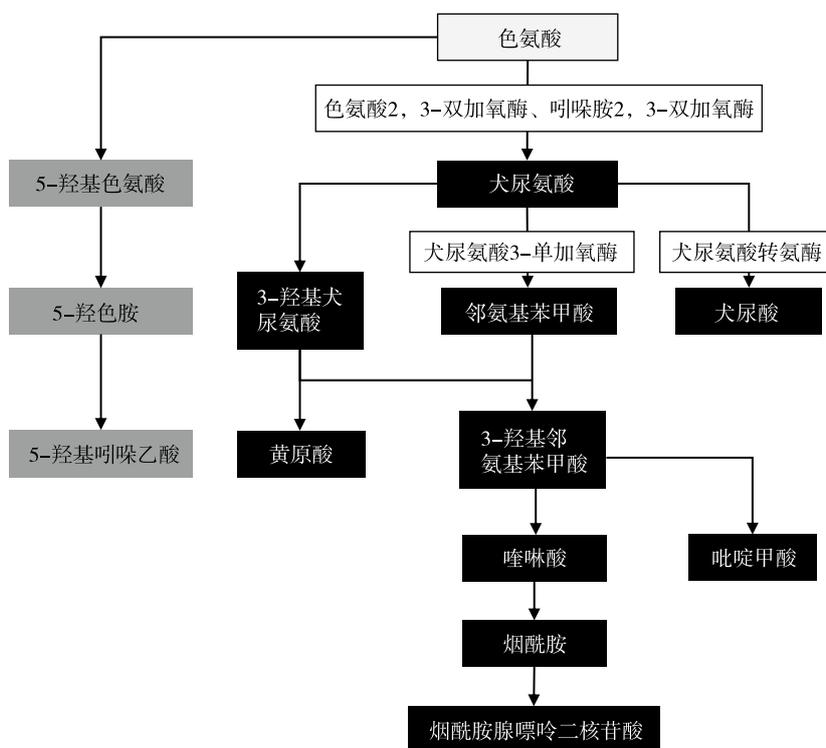
二、KP代谢产物对抑郁症诊断的预测价值

1. KYNA: KYNA作为一种具有神经调节活性的
Trp代谢物,可以通过调节谷氨酸、多巴胺和乙
酰胆碱等神经递质的释放,在神经系统中发挥着
保护作用^[11]。Liu等^[12]测定抑郁模型大鼠及正常
对照组大鼠大脑各区的KYNA水平,发现模型组大
鼠前额叶皮质和额叶皮质脑组织中的KYNA水平及
KYNA/3-HK比值低于对照组,而3-HK水平无明显改
变,提示抑郁模型大鼠KP代谢产物KYNA减少,色
氨酸的代谢向生成QA的部分偏移。Tanaka等^[11]通
过给抑郁模型小鼠脑室内注射KYNA发现,试验小
鼠的抑郁样表现减少,而5-羟色胺受体(SER)和γ-
氨基丁酸A亚单位(gamma-aminobutyric acid subunit
A, GABAA)受体应用于注射过KYNA的小鼠后发
现抑郁表现又有了不同程度的恢复,提示SER受体
和GABAA受体可能跟KYNA的抗抑郁作用机制存
在一定的关系。

一些临床试验同样提示KP中的代谢紊乱可能
是抑郁症的主要发病机制。Liu等^[13]在研究血浆
中KYNA水平与抑郁症关系时发现, KYNA与患者

的汉密尔顿抑郁评分呈负相关($r=-0.477, P=0.005$),
并且KYNA的诊断ROC曲线下面积为0.825,提示
KYNA对抑郁症有一定的诊断价值。在一项关于重
度抑郁症患者外周血代谢物质研究的荟萃分析^[4]指
出,无论抑郁症患者是否服用抗抑郁药,外周血中的
Trp和KYNA水平较健康人群均持续降低。Colle等^[14]
比较了214名健康人和173例抑郁症患者Trp、5-羟
色胺、KYN及其代谢物在外周血中的浓度差异,发
现抑郁症患者的血浆Trp水平与对照组差异无统计
学意义,但KYN及其4种代谢物(KYNA、烟酰胺、吡
啶甲酸和黄原酸)均有所降低,即使该研究在血清
Trp指标方面表现与Liu等^[13]的结果不同,但均证
实抑郁症患者血浆中的确存在KYNA表达水平降
低的情况。上述研究为以血浆KYNA水平为基础进
行抑郁症研究的实验提供了一种新的诊断方法,并
提示KYNA可能成为诊断抑郁症的一个潜在的生物
标志物。

2. QA: QA由KYN在小胶质细胞中代谢生成,
其作为NMDA受体激动剂,可以增加神经元释放谷
氨酸,并通过阻断星形胶质细胞对谷氨酸摄取而产
生神经毒性作用^[15-16]。同时QA会破坏血-脑脊液
屏障,诱导星形胶质细胞和神经元发生氧化应激并加
快神经元凋亡^[10-11, 17-18]。Martin-Hernandez等^[19]发现,
免疫应激可能参与了抑郁症的病理生理过程,慢性轻



注:灰色为5-羟色胺途径,黑色为犬尿氨酸途径

图1 色氨酸代谢途径

度应激诱导下的抑郁症模型大鼠额叶皮层组织中的IDO及QA表达水平较对照组升高。Ozturk等^[20]分析了青少年抑郁症患者和健康对照组血清样品中的IL-6、IL-1 β 、干扰素(IFN)- γ 、Trp、QA、KYNA和KYN水平后发现,抑郁症患者的Trp水平明显低于健康对照组,而KYN/Trp比值和QA水平明显高于健康对照组。这些实验结果支持了免疫应激可能通过诱导IDO表达使得KP中神经毒性代谢产物QA生成增加,QA损伤神经系统进而引起抑郁症的相应临床症状。综上所述,QA在成为辅助抑郁症诊断指标的方面亦有巨大的潜力。

3. KP其他代谢物质:其他的KP代谢产物如AA、犬尿氨酸3-单加氧酶(kynurenine 3-monooxygenase, KMO)等在体内的表达与健康人群也有所不同。Sakurai等^[21]研究了抑郁症高危人群血清KP代谢产物的特征,发现抑郁症高危人群患者血清中的AA水平升高,Trp水平下降,表明KP代谢物中的AA有望成为鉴别抑郁症高危人群的有效标志物。KMO作为KP中的关键酶,直接控制KP下游产物QA的生成,也间接影响KYNA的表达^[22]。Tashiro等^[23]观察到KMO基因敲除后的小鼠会出现抑郁样表现,这些小鼠血清和海马中KYN、KYNA、3-HK和AA的含量较对照组小鼠出现显著升高。除了上述的代谢物质之外,还有其他的KP代谢物质对于抑郁症的辅助诊断及发病机制的研究有巨大的潜力,不过仍然需要进一步进行更有针对性的试验。

三、KP与抑郁症认知功能减退的联系

严重的抑郁症患者往往会伴随着认知功能的减退,出现记忆力障碍、学习能力下降、工作效率降低等症状,这些症状与KP代谢紊乱也存在一定的联系。Zhou等^[24]研究了抑郁症患者工作速度、工作记忆、视觉学习、言语学习等认知功能与抑郁症严重程度和血清Trp-KP代谢物(Trp、KYN、KYNA)浓度的关系,发现女性抑郁症患者中,血清KYN水平与言语学习能力呈显著负相关,KYN/Trp比值与工作速度、语言学习、视觉学习呈负相关,这些表现提示KYN通路可能与女性抑郁症认知功能的病理机制有关。Wu等^[25]通过研究证明伴有记忆障碍的老年抑郁症患者的KYN/Trp比率与记忆障碍症状间有密切相关,提示Trp和KYN的代谢改变可能参与了老年抑郁症患者记忆障碍的病理变化。

1. KP与抑郁症大脑结构改变的联系:许多研究发现,抑郁症患者的海马、内侧前额叶皮质等大脑区域较健康人群发生了变化,如内侧前额叶皮质厚度降低、海马体积减小,而这种改变与KP紊乱也存

在关联。Meier等^[26]的研究发现,KYNA和QA之间的相对失衡可以部分解释抑郁症患者内侧前额叶皮质厚度降低的现象,这与Liu等^[13]的基础实验结果保持一致。Doolin等^[27]发现,抑郁症患者炎症因子及KP代谢的失衡与抑郁症患者海马区体积减小有关。海马是抑郁症患者自传式记忆回忆的关键区域,Young等^[28]通过实验发现,抑郁症患者的自传式记忆出现了损伤,并且抑郁症患者KYNA/3-HK和KYNA/QA与抑郁症患者的自传式记忆损伤存在一定的联系。上述研究表明抑郁症患者KP紊乱可能引起大脑结构改变和相应结构的功能障碍。

2. KP与抑郁症治疗方式及疗效的相关性:国外学者研究发现,抑郁症的部分治疗方式会引起KP代谢因子发生改变,并且这种改变与抑郁症状的缓解存在一定关联。研究者希望通过研究KP代谢因子异常与抑郁症治疗方式间的联系寻找治疗的靶点和疗效评价标志物。目前,对于抑郁症治疗方式与KP代谢变化联系的研究主要集中于以下方向。(1)氯胺酮治疗。氯胺酮是手术台上的常见麻醉剂,而近些年大量的研究表明氯胺酮对抑郁症可以起到快速的抗抑郁作用。Verdonk等^[3]通过脂多糖诱导的抑郁小鼠模型证明单次剂量的氯胺酮可以改善脂多糖诱导小鼠的抑郁样改变,氯胺酮的抗抑郁作用可能与氯胺酮作用于小胶质细胞导致QA减少相关。Zhou等^[29]发现,用氯胺酮治疗有效的患者在接受氯胺酮治疗24 h后及13 d(6次氯胺酮治疗)后的血清样本中的KYNA水平和KYNA/KYN值较治疗无效的患者更高,并且对氯胺酮治疗有反应的患者,这两项指标的升高与抑郁症状表现的减轻显著相关,这说明KP代谢产物KYNA和QA可能参与氯胺酮的快速抗抑郁作用,提示小胶质细胞是抑郁症一个关键的治疗靶点,并且血清KYNA水平和KYNA/KYN比值的早期变化有望作为长期应用氯胺酮的抗抑郁效果的潜在评价指标。(2)电休克治疗。电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)是临床中治疗抑郁症的一种高效治疗方法,多用于难治性抑郁症患者的治疗^[30]。Schwieler等^[31]针对难治性抑郁症患者ECT治疗的研究发现,难治性抑郁症患者血浆KYNA浓度低于健康人群,ECT治疗前后血清KYNA水平无明显变化,但QA($P < 0.001$)水平显著降低。Olajossy等^[32]的研究发现,虽然复发性抑郁症患者的血浆KYNA浓度也低于健康人群,但是这类患者的血浆KYNA浓度随着ECT治疗进程的进展会呈现出一种先升高后降低的趋势,并且ECT疗程中期KYNA浓度升高明显的患者治疗前的抑郁表

现往往较重。上述研究结果说明ECT治疗可能是通过减少KP中神经毒性物质QA的生成而发挥作用,同时提示KYNA浓度的动态变化趋势也是以后研究要重点关注的方向,这比仅仅关注KYNA的绝对值水平要更有意义。(3)行为激活疗法。行为激活疗法属于抑郁症心理治疗的重要部分,主要通过帮助抑郁症患者制订可以提高愉悦感和掌控感的活动计划帮助患者改善抑郁症状和恢复社会功能^[33]。Savitz等^[34]针对行为激活疗法治疗后的患者表现跟KP代谢产物的变化进行研究分析,发现行为激活疗法可降低抑郁症患者报告结果信息系统中的抑郁症状测定(Patient Reported Outcome Information System measure of depressive symptoms, PROMIS-D)^[35]评分和Sheehan残疾评定量表(Sheehan Disability Scale, SDS)^[36]评分,同时血浆中KYNA/QA比值在治疗后也会显著增大,这种变化主要考虑为治疗后QA水平的下降所致,提示行为激活疗法治疗可以有效降低抑郁症患者KP通路神经毒性代谢物质QA的浓度水平,改变抑郁症患者KP代谢向神经毒性分支偏移的情况从而缓解抑郁症状。(4)运动疗法。很多医生和学者对抑郁症运动疗法的效果给予充分的肯定,大量研究证实运动疗法特别是有氧运动对抑郁症患者减轻症状、减少并发症、认知功能恢复等方面有很大的益处^[37-39]。体育运动可以激活骨骼肌细胞中的PCG-11-PPAR信号通路,该通路可诱导骨骼肌犬尿氨酸转氨酶(kynurenine aminotransferase, KAT)基因的表达,增加外周KAT的生成,进而转化出更多的神经保护代谢物质KYNA^[9, 40]。Schlittler等^[41]的研究也发现,经过耐力训练的受试者的肌肉中KAT基因和蛋白表达会增加,并且1 h内血浆KYNA表达也会升高,提示运动疗法发挥抗抑郁效果的机制可能与其诱导KP中KAT的生成,从而使下游神经保护因子KYNA的表达水平升高有关。

综上所述,众多研究表明,抑郁症患者在KP代谢途径中的神经保护分支和神经毒性分支代谢失衡,而其接受治疗后的抑郁症患者出现了体内KP相关代谢因子水平的改变,均提示抑郁症发病机制与KP代谢途径的异常密切相关。目前,抑郁症的诊断缺乏有效而又准确的辅助诊断指标,通过对KP代谢途径中KYNA、QA等代谢因子的研究,发现这些因子有望成为抑郁症的诊断评价指标,其他KP物质如AA、KMO、3-HK等对于探索抑郁症发病的代谢机制也有着重要意义。相信随着对KP研究的不断深入,很可能发现抑郁症在KP方向的新的治疗靶点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计、论文撰写、文献整理为徐琪坤,论文审校为郝贵生

参 考 文 献

- [1] Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16065. DOI: 10.1038/nrdp.2016.65.
- [2] D'Elia A, Bawor M, Dennis BB, et al. Feasibility of behavioral activation group therapy in reducing depressive symptoms and improving quality of life in patients with depression: the BRAVE pilot trial [J]. *Pilot Feasibility Stud*, 2020, 6: 61. DOI: 10.1186/s40814-020-00596-z.
- [3] Verdonk F, Petit AC, Abdel-Ahad P, et al. Microglial production of quinolinic acid as a target and a biomarker of the antidepressant effect of ketamine [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81: 361-373. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.06.033.
- [4] Pu JC, Liu YY, Zhang HP, et al. An integrated meta-analysis of peripheral blood metabolites and biological functions in major depressive disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8): 4265-4276. DOI: 10.1038/s41380-020-0645-4.
- [5] Sun Y, Drevets W, Turecki G, et al. The relationship between plasma serotonin and kynurenine pathway metabolite levels and the treatment response to escitalopram and desvenlafaxine [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 404-412. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.01.011.
- [6] Castro-Portuguez R, Sutphin GL. Kynurenine pathway, NAD(+) synthesis, and mitochondrial function: targeting tryptophan metabolism to promote longevity and healthspan [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 132: 110841. DOI: 10.1016/j.exger.2020.110841.
- [7] Stone TW, Darlington LG. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(8): 609-620. DOI: 10.1038/nrd870.
- [8] Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt B): 399-412. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002.
- [9] Cervrnka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health [J]. *Science*, 2017, 357(6349): eaaf9794. DOI: 10.1126/science.aaf9794.
- [10] Stone TW, Stoy N, Darlington LG. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(2): 136-143. DOI: 10.1016/j.tips.2012.09.006.
- [11] Tanaka M, Bohar Z, Martos D, et al. Antidepressant-like effects of kynurenic acid in a modified forced swim test [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(2): 449-455. DOI: 10.1007/s43440-020-00067-5.
- [12] Liu XC, Erhardt S, Gojny M, et al. Decreased levels of kynurenic acid in prefrontal cortex in a genetic animal model of depression [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2017, 29(1): 54-58. DOI: 10.1017/neu.2016.31.
- [13] Liu H, Ding L, Zhang H, et al. The Metabolic Factor Kynurenic Acid of Kynurenine Pathway Predicts Major Depressive Disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 552. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00552.
- [14] Colle R, Masson P, Verstuyft C, et al. Peripheral tryptophan,

- serotonin, kynurenine, and their metabolites in major depression: a case-control study[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 74(2): 112-117. DOI: 10.1111/pcn.12944.
- [15] Guillemain GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin[J]. *FEBS J*, 2012, 279(8): 1356-1365. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x.
- [16] de Carvalho LP, Bochet P, Rossier J. The endogenous agonist quinolinic acid and the non endogenous homoquinolinic acid discriminate between NMDAR2 receptor subunits[J]. *Neurochem Int*, 1996, 28(4): 445-452. DOI: 10.1016/0197-0186(95)00091-7.
- [17] Birner A, Platzer M, Bengesser SA, et al. Increased breakdown of kynurenine towards its neurotoxic branch in bipolar disorder[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e172699. DOI: 10.1371/journal.pone.0172699.
- [18] Braidy N, Grant R, Adams S, et al. Neuroprotective effects of naturally occurring polyphenols on quinolinic acid-induced excitotoxicity in human neurons[J]. *FEBS J*, 2010, 277(2): 368-382. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07487.x.
- [19] Martin-Hernandez D, Tendilla-Beltran H, Madrigal J, et al. Chronic mild stress alters kynurenine pathways changing the glutamate neurotransmission in frontal cortex of rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(1): 490-501. DOI: 10.1007/s12035-018-1096-7.
- [20] Ozturk M, Yalin SS, Kandemir H, et al. The role of the kynurenine pathway and quinolinic acid in adolescent major depressive disorder[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(4): e13739. DOI: 10.1111/ijcp.13739.
- [21] Sakurai M, Yamamoto Y, Kanayama N, et al. Serum Metabolic Profiles of the Tryptophan-Kynurenine Pathway in the high risk subjects of major depressive disorder[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1961. DOI: 10.1038/s41598-020-58806-w.
- [22] Lu Y, Shao M, Wu T. Kynurenine-3-monooxygenase: a new direction for the treatment in different diseases[J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(2): 711-719. DOI: 10.1002/fsn3.1418.
- [23] Tashiro T, Murakami Y, Mouri A, et al. Kynurenine 3-monooxygenase is implicated in antidepressants-responsive depressive-like behaviors and monoaminergic dysfunctions[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 279-285. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.09.050.
- [24] Zhou Y, Zheng W, Liu W, et al. Cross-sectional relationship between kynurenine pathway metabolites and cognitive function in major depressive disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 101: 72-79. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.11.001.
- [25] Wu Y, Mai N, Zhong X, et al. Kynurenine pathway changes in late-life depression with memory deficit[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 269: 45-49. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.041.
- [26] Meier TB, Drevets WC, Wurfel BE, et al. Relationship between neurotoxic kynurenine metabolites and reductions in right medial prefrontal cortical thickness in major depressive disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 53: 39-48. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.11.003.
- [27] Doolin K, Allers KA, Pleiner S, et al. Altered tryptophan catabolite concentrations in major depressive disorder and associated changes in hippocampal subfield volumes[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 95: 8-17. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.019.
- [28] Young KD, Drevets WC, Dantzer R, et al. Kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal activity during autobiographical memory recall in patients with depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56: 335-342. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.007.
- [29] Zhou Y, Zheng W, Liu W, et al. Antidepressant effect of repeated ketamine administration on kynurenine pathway metabolites in patients with unipolar and bipolar depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 74: 205-212. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.09.007.
- [30] Enneking V, Dzvoniar F, Duck K, et al. Brain functional effects of electroconvulsive therapy during emotional processing in major depressive disorder[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(4): 1051-1058. DOI: 10.1016/j.brs.2020.03.018.
- [31] Schwieler L, Samuelsson M, Frye MA, et al. Electroconvulsive therapy suppresses the neurotoxic branch of the kynurenine pathway in treatment-resistant depressed patients[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 51. DOI: 10.1186/s12974-016-0517-7.
- [32] Olajosy M, Olajosy B, Wnuk S, et al. Blood serum concentrations of kynurenic acid in patients diagnosed with recurrent depressive disorder, depression in bipolar disorder, and schizoaffective disorder treated with electroconvulsive therapy[J]. *Psychiatr Pol*, 2017, 51(3): 455-468. DOI: 10.12740/PP/61584.
- [33] 宋倩, 苏朝霞, 王学义. 抑郁症的行为激活治疗(综述)[J]. *中国心理卫生杂志*, 2013, 27(9): 655-658. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2013.09.003.
- [34] Savitz J, Ford BN, Yeh HW, et al. Behavioral activation therapy for depression is associated with a reduction in the concentration of circulating quinolinic acid[J]. *Psychol Med*, 2020. DOI: 10.1017/S0033291720004389.
- [35] Broderick JE, Dewitt EM, Rothrock N, et al. Advances in patient-reported outcomes: the NIH PROMIS® Measures[J]. *EGEMS (Wash DC)*, 2013, 1(1): 1015. DOI: 10.13063/2327-9214.1015.
- [36] Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 1996, 11 Suppl 3: 89-95. DOI: 10.1097/00004850-199606000-00015.
- [37] Olson RL, Brush CJ, Ehmann PJ, et al. A randomized trial of aerobic exercise on cognitive control in major depression[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(6): 903-913. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.01.023.
- [38] Imboden C, Gerber M, Beck J, et al. Effects of aerobic exercise as add-on treatment for inpatients with moderate to severe depression on depression severity, sleep, cognition, psychological well-being, and biomarkers: study protocol, description of study population, and manipulation check[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 262. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00262.
- [39] Notarangelo FM, Pocivavsek A, Schwarcz R. Exercise your kynurenines to fight depression[J]. *Trends Neurosci*, 2018, 41(8): 491-493. DOI: 10.1016/j.tins.2018.05.010.
- [40] Agudelo LZ, Femenia T, Orhan F, et al. Skeletal muscle PGC-1 α modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 33-45. DOI: 10.1016/j.cell.2014.07.051.
- [41] Schlittler M, Gojny M, Agudelo LZ, et al. Endurance exercise increases skeletal muscle kynurenine aminotransferases and plasma kynurenic acid in humans[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 310(10): C836-C840. DOI: 10.1152/ajpcell.00053.2016.

(收稿日期: 2021-09-23)

(本文编辑: 赵金鑫)