

色氨酸对慢性应激小鼠行为的影响

李萌萌, 崔晓, 朱凌峰, 刘航, 彭彦, 辛琳, 代卉, 朱建津*

(江南大学食品学院, 江苏无锡, 214122)

摘要: 研究色氨酸对慢性应激小鼠行为的影响及与下丘脑 5-HT 的关系。将 60 只小鼠随机分为空白组(NC)、慢性应激模型组(CUS)、慢性应激模型+高剂量色氨酸(CUS-H)、慢性应激模型+低剂量色氨酸(CUS-L), 对 CUS、CUS-H、CUS-L 建立慢性应激模型, 同时分别对 CUS-H、CUS-L 组灌胃高、低剂量的色氨酸, 建模第 5 周开始进行旷场实验、悬尾实验、糖水消耗实验、强迫游泳实验及水迷宫实验等行为学实验, 测定行为学指标, 并采用 ELISA 法检测下丘脑 5-HT 含量。CUS-H 组旷场实验得分显著高于 CUS 组与 NC 组($p < 0.05$), 悬尾实验静止时间与 CUS 与 NC 组相比极显著地缩短($p < 0.01$), CUS-H 组糖水偏好程度极显著低于 CUS 组($p < 0.01$), 其强迫游泳静止时间极显著低于 NC 组($p < 0.01$); 灌胃色氨酸对应激动物的学习和记忆能力有一定增强作用, 但作用不显著; 灌胃色氨酸可极显著地提高下丘脑 5-HT 含量($p < 0.01$)。研究结果表明, 灌胃色氨酸能促进下丘脑 5-HT 的合成并有效增强动物的抗应激能力。抗应激能力的增强可能与下丘脑 5-HT 含量的提高有关。

关键词: 色氨酸; 慢性应激; 5-羟色胺; 动物行为; 学习记忆能力

中图分类号: TS 201.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673—1689(2013)08—0838—06

Effect of Tryptophan on Behavior of Chronically Stressed Mice

LI Meng-meng, CUI Xiao, ZHU Ling-feng, LIU Hang,
PENG Yan, XIN Lin, DAI Hui, ZHU Jian-jin*

(School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: Experiments were conducted to evaluate the effect of tryptophan on behavioral reactivity of stressed mice and its relation with hypothalamic 5-hydroxy tryptamine (5-HT). 60 mice were randomly divided into 4 groups: NC group (saline administration), CUS group (saline administration and chronic stress stimulation), CUS-H group (high-dose tryptophan administration and chronic stress stimulation) and CUS-L group (low-dose tryptophan administration and chronic stress stimulation). A chronic stress model was established to CUS, CUS-H and CUS-L group. Meanwhile, different levels of tryptophan were administrated to CUS-H and CUS-L group. From the fifth week of establishing the model, open-field test, tail-suspension test, sugar preference test, forced swimming test and water maze were measured, and the hypothalamic serotonin level was

收稿日期: 2012-07-26

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划项目(2012BAD33B00); 江南大学 2011 年大学生创新训练计划项目(1025210232113480)。

* 通信作者: 朱建津(1966—), 男, 浙江丽水人, 工学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事营养代谢调控方面的研究。

E-mail: Zhujianjin179@sina.com

assayed. The results are as follows: Compared to CUS and NC group, a notable increase ($p < 0.05$) in open-field test score and a marked decrease ($p < 0.01$) in immobile time of tail suspension test of CUS-H group were discovered, the sugar preference of CUS-H group were also decreased compared to CUS group ($p < 0.01$). Besides, the immobile time of force swimming test was lower than NC group ($p < 0.01$); Learning and memorizing ability of stressed mice was indistinctively improved after tryptophan administration; The Hypothalamic 5-HT content was obviously increased ($p < 0.01$) after tryptophan administration. The results suggested that administration of tryptophan increase the content of hypothalamic 5-HT and effectively reverse the variation of stress resistant capability of stressed mice. The strengthened stress resistant capability might be related to the enhanced level of hypothalamic 5-HT.

Keywords: tryptophan, chronic stress, serotonin (5-HT), animal behavior, learning and memorizing capability

随着生活、学习、工作压力的增大,以及生活环境的恶化,人们越来越多地暴露于各种应激源的刺激中。在应激源的刺激下,下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴会对应激反应进行调节,而长期处在应激状态下或应激过于强烈则会造成学习和记忆障碍、抑郁,甚至会造成神经、免疫功能的紊乱^[1]。目前,对于抑郁症等疾病主要采用抗抑郁药治疗,如常用的氟西汀等,但药物的副作用较强因而受到一定的限制^[2]。

色氨酸是必需氨基酸之一,人体自身不能合成,但其代谢产物,如:5-羟色胺(5-HT)、褪黑素、犬尿酸、烟酸等却在新陈代谢中发挥重要作用。其中,5-HT是下丘脑的一种重要神经递质,与神经调节相关。研究表明,色氨酸通过5-HT参与了人类及动物的摄食、情绪、睡眠、挑衅行为^[3-5]等多方面的调节。也有研究发现,患抑郁症时血清色氨酸的变化与脑、血浆5-HT含量下降有关^[6]。因此,通过补充色氨酸来逆转应激作用带来的不利影响可视为一种新的研究思路。

杨宝娟^[7]等发现,连续灌胃4周色氨酸能有效调控小鼠下丘脑单胺类神经递质,改善小鼠的学习记忆能力及抗抑郁能力。为了进一步研究色氨酸对慢性应激动物空间探索能力、抗绝望能力、抑郁程度及空间学习与记忆能力的影响,本试验采用了慢性应激模型,通过灌胃不同剂量的色氨酸并测定多种动物行为学指标,探究色氨酸对慢性应激小鼠的行为的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 选用刚断奶清洁级健康的雄性昆明种小鼠60只,体重 20 ± 2 g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,许可证号:SCXK(沪)2007-0005。

1.1.2 动物饲料 标准辐射饲料:购自上海斯莱克实验动物有限责任公司。

1.1.3 试剂与仪器 L-色氨酸:国药集团化学试剂有限公司;小鼠5-羟色胺酶联免疫试剂盒:美国R&D公司;Morris水迷宫测试仪:北京硕林苑科技有限公司;F96荧光分光光度计:上海棱光技术有限公司;酶标仪型号MK3:上海雷勃分析仪器厂。

1.2 方法

1.2.1 试验分组 60只小鼠预饲一周后按体重随机分为4组。分别为正常对照组(简称NC组)、慢性应激模型组(CUS组)、慢性应激-低剂量色氨酸组(CUS-L组)、慢性应激-高剂量色氨酸组(CUS-H组)。空白对照组每笼饲养5只,其余各组每笼饲养1只,除实验造模需要外均自由饮水、摄食,室温保持在 22 ± 2 °C。

1.2.2 模型建立

1) 慢性应激模型:慢性应激实验连续进行6周,所采用应激源刺激有禁水(24 h)、禁食(24 h)、夹尾刺激、成组饲养(24 h)、潮湿笼子(12 h)、45°倾斜笼子(12 h)、摇晃(5 min)。每天抽取一种应激源刺激动物,一周7 d内对应应激源互不相同。

2) 给药方法和剂量:给药与慢性应激模型同时

开始,NC组:每日经口灌胃生理盐水(0.3 mL/只,下同),连续28 d;CUS组:按程序给予相应应激源刺激,每日经口灌胃生理盐水,连续28 d;CUS-L组:按程序给予相应应激源刺激,每日经口灌胃100 mg/kg低剂量色氨酸溶液,连续28 d;CUS-H组:按程序给予相应应激源刺激,每日经口灌胃200 mg/kg高剂量色氨酸溶液,连续28 d。

1.3 小鼠行为学测定

1.3.1 旷场实验 在安静的环境下,握住小鼠尾根部1/3处,小心放入旷场正中格,用摄像系统记录动物3 min的行为变化。水平得分(Crossing):小鼠穿越底面方块数为水平活动得分;垂直得分(Rearing):直立次数为垂直活动得分;旷场实验得分=①+②。同时记录中央格停留时间等。

1.3.2 悬尾实验 将小鼠尾端1 cm的部位贴在一水平木板上,木板离地1 m左右,使动物呈倒挂状。悬挂两侧用板隔开动物视线,动物为克服不正常体位而挣扎活动,但活动一定时间后,出现间断性“不动”显示“绝望”状态。计算6 min内的不动时间,并同时观察小鼠挣扎幅度。

1.3.3 糖水消耗实验 实验前48 h,给应激小鼠双瓶饮水,一瓶为1%的蔗糖溶液,另一瓶为普通饮用水。将应激小鼠禁水禁食24 h后,再次给予应激小鼠双瓶饮水,1 h后,通过称量饮水瓶的质量计算应激小鼠蔗糖溶液及饮用水的消耗量。

应激小鼠对糖水的偏爱性(%)=糖水摄入质量(g)/总摄入质量(g)

1.3.4 强迫游泳实验 将小鼠放入缸中,水温(25±1)℃,每缸1只,缸周围用不透明隔板隔开。小鼠在缸中游泳6 min,记录后4 min内小鼠的累计静止时间。

1.3.5 水迷宫实验 Morris水迷宫由一圆形水池和一位置可移动的圆形平台组成,将水池分为四个象限,按顺时针方向分别标记为第一、第二、第三、第四象限,将圆形平台放于第四象限的中央。实验期间平台位置始终保持不变,水池中水面高出圆形平台表面约0.5 cm,预先在水池中注入清水,加入碳素墨水使池水变为不透明黑色,与小鼠身体颜色形成对比,水温控制在27±1℃,室温控制在24±1℃。实验在隔音黑暗房间内进行,实验期间水池、光源、鼠笼等实验室装置位置保持不变。水池上方通过数字摄像头与计算机连接,同步记录小鼠的运动轨迹,

水迷宫采集和分析软件记录相关数据及图像结果。

1) 水迷宫定位航行实验:水迷宫实验第1~4天,训练小鼠寻找隐藏平台。将小鼠面向池壁放入水中,依次记录小鼠从第一、第二、第三、第四象限放入水中至小鼠发现并爬上平台的时间,这个时间称作逃避潜伏期,每次训练60 s。小鼠找到平台并停留20 s后将小鼠身体擦干然后计时休息30 s,继续下一个象限入水寻找平台实验,如此反复4次;若动物在60 s内没有找到平台,将小鼠引至平台并停留20 s以减轻小鼠的疲劳程度、缓解小鼠的紧张情绪同时加强小鼠对平台位置的记忆,同时将实验小鼠的逃避潜伏期记作60 s。

2) 空间搜索实验:4 d定位航行实验结束后,于水迷宫实验第5天撤去平台,将小鼠从同一个入水点放入水中,测其第一次到达原平台位置的时间及在此期间穿越原平台的次数,并将其作为测定小鼠空间记忆能力的衡量指标。

1.3.6 下丘脑5-HT浓度测定 实验结束时,各组小鼠椎骨脱臼法处死,打开颅腔,取全部下丘脑,加生理盐水,匀浆,离心,取上清液测定。下丘脑中5-HT含量测定按照R&D公司试剂盒说明书进行测定。

1.4 数据处理 实验数据使用SPSS17.0统计软件进行分析,结果用平均数±标准差的形式表示,并进行方差齐性检验和单因素方差分析,各组间采用LSD法进行比较,0.01<p<0.05表示差异显著,p<0.01表示差异极显著。

2 结果与讨论

2.1 色氨酸对慢性应激小鼠行为的影响

2.1.1 旷场实验 表1说明,与NC组相比,CUS组旷场实验得分较低,实验组中,CUS-H组旷场实验得分显著高于NC组(p<0.05)与CUS组(p<0.05),CUS-L组旷场实验得分高于NC组、CUS组,但低于CUS-H组。说明灌胃高剂量色氨酸能有效改善应激小鼠空间探索能力。

2.1.2 悬尾实验 由表2可知,NC组悬尾静止时间少于CUS组。与CUS组相比,CUS-H、CUS-L组悬尾的静止时间得到极显著的缩短(p<0.01),与NC组相比,CUS-H组悬尾静止时间得到极显著的缩短(p<0.01),CUS-L组悬尾时间也得到显著缩短(p<0.05)。CUS静止时间最长,显示最高的绝望程度,而灌胃色氨酸剂量越高,悬尾实验静止时间越短,说

明其对绝望程度的逆转作用越强。NC 组小鼠从未受刺激,一旦受刺激容易绝望。

表 1 色氨酸对小鼠旷场实验得分的影响

Table 1 Effect of tryptophan on open-field behavior of mice

组别	给药剂量	旷场实验得分
NC	生理盐水	75.50±13.76
CUS	生理盐水	69.67±12.19
CUS-L	100 mg/kg	81.09±9.16
CUS-H	200 mg/kg	93.92±19.11 ^{##}

注:与 NC 组比较,* $0.01 < p < 0.05$,** $p < 0.01$,与 CUS 组比较[#] $0.01 < p < 0.05$,^{##} $p < 0.01$ 。

表 2 色氨酸对小鼠悬尾实验静止时间的影响

Table 2 Effect of tryptophan on immobility of mice in tail suspension test

组别	给药剂量	静止时间/s
NC	生理盐水	63.19±16.27
CUS	生理盐水	68.91±21.32
CUS-L	100 mg/kg	50.48±12.45 ^{###}
CUS-H	200 mg/kg	28.38±13.70 ^{###}

注:与 NC 组比较,* $0.01 < p < 0.05$,** $p < 0.01$,与 CUS 组比较[#] $0.01 < p < 0.05$,^{##} $p < 0.01$ 。

2.1.3 糖水消耗实验 由表 3 可知,NC 组的糖水偏好程度显著高于 CUS-H 组 ($p < 0.05$)、CUS-L 组 ($p < 0.05$)和 CUS 组 ($p < 0.01$)。CUS-H 组与 CUS-L 组糖水偏好程度接近,其偏好水平高于 CUS 组。动物受应激影响越大,糖水偏好程度越低。灌胃高剂量色氨酸,糖水偏好程度高于低剂量组。高剂量色氨酸能减小应激对动物的影响。

表 3 色氨酸对小鼠糖水偏好程度的影响

Table 3 Effect of tryptophan on sugar preference of mice

组别	平均糖水消耗量/(mL/只)	平均水消耗量/(mL/只)	糖水偏好/%
NC	5.96±1.35	2.28±0.72	72.33± 6.49 ^{###}
CUS	9.25±2.26	7.28±1.36	57.00± 5.93 ^{**}
CUS-L	5.22±1.42	2.63±0.62	64.50±10.69 ^{###}
CUS-H	4.26±1.39	2.22±0.72	66.40± 7.81 ^{##}

注:与 NC 组比较,* $0.01 < p < 0.05$,** $p < 0.01$,与 CUS 组比较[#] $0.01 < p < 0.05$,^{##} $p < 0.01$ 。

2.1.4 强迫游泳实验 表 4 表明,CUS-H 组强迫游泳静止时间显著低于 CUS 组 ($p < 0.01$)与 NC 组 ($p < 0.05$),CUS-L 组的静止时间介于 CUS-H 与 CUS 组之间,且与其他组无差异显著性。CUS 组静止时间

最高,显示最强的绝望程度。CUS-H 组静止时间最短,显示最低的绝望程度。给小鼠灌胃高剂量的色氨酸能显著提高小鼠的抗绝望能力。

表 4 色氨酸对小鼠强迫游泳静止时间的影响

Table 4 Effect of tryptophan on immobility of mice in forced swimming test

组别	给药剂量	静止时间/s
NC	生理盐水	16.29±8.03
CUS	生理盐水	21.85±18.77
CUS-L	100 mg/kg	12.84±9.49
CUS-H	200 mg/kg	6.60±7.39 ^{###}

注:与 NC 组比较,* $0.01 < p < 0.05$,** $p < 0.01$,与 CUS 组比较[#] $0.01 < p < 0.05$,^{##} $p < 0.01$ 。

旷场实验显示,慢性应激模型组(CUS)的小鼠的空间探索能力低于正常组。悬尾实验、强迫游泳实验显示绝望程度高于正常组(NC),糖水消耗实验表现出小鼠的快感缺失,提示其抑郁程度高于正常组(NC)。而灌胃高剂量的色氨酸使小鼠空间探索能力增强,绝望程度降低,抑郁程度减弱。Gibson 等^[8]对灌胃色氨酸大鼠的研究发现,色氨酸可以减少大鼠在强迫游泳实验中的静止时间,与本试验的结果一致;而 Gibson 的研究表明色氨酸不会对旷场实验结果产生显著影响,与本实验结果不同。

Koopmans^[9]在日粮中添加 0.5% 的色氨酸,观察仔猪活动性,发现挑衅行为减少,趴、卧状态时间增多,明显降低断奶仔猪因混群后产生打斗、发现挑衅等应激行为。Henry^[10]等研究也表明,日粮中添加色氨酸有利于减缓猪的应激反应。本实验的结果表明,应激模型小鼠添加色氨酸后,空间探索能力、糖水偏好程度、强迫游泳和悬尾静止时间均有不同程度的改善。因此,在适当的范围内,添加较高剂量的色氨酸有利于提高应激小鼠的抗应激能力及抗绝望、抗抑郁能力,对于逆转动物的过度应激具有一定的意义。

2.1.5 水迷宫实验 表 5 表明,与 NC 组相比,CUS 组小鼠的逃避潜伏期较短,但未呈现差异显著性。另外,与 NC 组比较,实验组 CUS-L、CUS-H 组小鼠逃避潜伏期提高,其中 CUS-L 组逃避潜伏期最长,仅在第四天时,CUS 组与 CUS-L 组呈现差异显著性 ($p < 0.05$),其余组别均无差异显著性。该试验说明了 CUS 组小鼠具有最强的学习能力,CUS-H 组与 NC 组具有相近,并稍弱于 CUS 组的学习能力。

表 6 表明,与 NC 组相比,CUS 组小鼠空间搜索首次穿越平台时间较短,穿越次数较多,但没有显著性差异。实验组 CUS-L、CUS-H 组与 NC 组比较,实验组 CUS-H 组首次穿越平台时间最长,NC 组穿越平台时间最短。CUS-H 组穿越次数最多,CUS-L 组穿越次数最少。由此可见 CUS 组空间记忆力最强,色氨酸对小鼠空间记忆能力的作用不显著。

表 5 色氨酸对小鼠空间学习能力的影响

Table 5 Effect of tryptophan on spatial learning performance in water maze of mice

组别	第一天	第二天	第三天	第四天
NC	22.73±13.11	22.81±7.75	14.89±6.42	11.03±4.86
CUS	29.85±9.72	24.43±9.77	10.70±6.45	8.6±3.04
CUS-L	39.74±17.57	31.41±5.19	17.81±7.46	16.09±7.41 [#]
CUS-H	34.51±11.01	22.94±8.40	14.89±6.42	11.65±5.86

注:与 NC 组比较,* $0.01 < p < 0.05$,** $p < 0.01$,与 CUS 组比较[#] $0.01 < p < 0.05$,^{##} $p < 0.01$ 。

表 6 色氨酸对小鼠空间记忆能力的影响

Table 6 Effect of tryptophan on spatial memory performance in water maze of mice

组别/潜伏期/s	给药剂量	首次穿越原平台时间/s	穿越次数
NC	生理盐水	14.66±11.38	3.43±1.99
CUS	生理盐水	12.57±9.98	3.88±2.36
CUS-L	100 mg/kg	19.10±6.33	3.00±2.07
CUS-H	200 mg/kg	24.97±11.20	4.00±2.00

注:与 NC 组比较,* $0.01 < p < 0.05$,** $p < 0.01$,与 CUS 组比较[#] $0.01 < p < 0.05$,^{##} $p < 0.01$ 。

水迷宫定位航行实验表明了小鼠学习能力的强弱,而空间搜索实验可以表明小鼠记忆能力的强弱。实验结果显示,CUS 组表现出最强的学习、记忆能力,甚至超过高剂量色氨酸(CUS-H)组和正常组(NC)然而这种作用并不显著。慢性应激会使动物的学习、记忆能力会有一定程度的下降。有文献报道,应激反应及相关的激素可降低动物在空间任务中的成功率^[11],Beylin 等^[12]认为压力或应激反应会对海马体产生不同的作用方式,应激会对空间记忆产生损害作用,却能增强非空间性记忆。我们的结论与以上结论有一定的差异,但与刘能保^[13]等人的结论相似,即慢性刺激可能使动物的学习、记忆能力得到提高。然而,刘能保等人将其提高与应激模型建立时间联系,认为可能是 6 周的建模时间造成了与建模 3 周的实验的差异。在此基础上,杨宝娟等^[8]对

建模 4 周的小鼠灌胃色氨酸并研究发现,色氨酸能使应激抑郁模型小鼠的空间记忆、学习能力得到增强,该试验与本实验结果的不同,可能用建模时间长短的不同来解释。

2.2 色氨酸对慢性应激小鼠下丘脑 5-HT 质量分数的影响 表 7 表明,其中 CUS-H 组下丘脑 5-HT 质量分数显著高于 CUS-L 组($p < 0.05$)与 CUS 组($p < 0.01$),NC 组下丘脑 5-HT 质量分数显著高于 CUS 组。

表 7 色氨酸对小鼠下丘脑 5-HT 质量分数的影响

Table 7 Effect of tryptophan on hypothalamic 5-HT concentration of mice

组别	给药剂量	下丘脑 5-HT 质量分数($\mu\text{g/g}$ 湿组织)
NC	生理盐水	49.6±5.9
CUS	生理盐水	39.1±2.9 ^{**}
CUS-L	100 mg/kg	46.3±3.1 ^{##}
CUS-H	200 mg/kg	53.5±5.0 ^{##}

注:与 NC 组比较,* $0.01 < p < 0.05$,** $p < 0.01$,与 CUS 组比较[#] $0.01 < p < 0.05$,^{##} $p < 0.01$ 。

灌胃色氨酸可使小鼠下丘脑的 5-HT 质量分数升高,结合旷场实验、悬尾实验、糖水实验及水迷宫实验结果则可说明,慢性应激可能使下丘脑 5-HT 质量分数下降,动物的抗抑郁、抗绝望能力减弱,且失去对空间探索的兴趣及能力。Hideki 等^[14]对大鼠建立 4 w 天敌应激模型后,检测其前额皮质、海马体、杏仁体及缝背核的色氨酸、犬尿素、5-HT 质量分数,发现前额皮质及海马体中 5-HT 质量分数显著下降,KYN/5-HT 的比值显著增高。刘卫等^[15]也通过实验得到了相同的结论,他们认为慢性应激模型可能通过对色氨酸合成 5-HT 代谢的影响导致大鼠脑、血浆 5-HT 质量分数降低。我们以往的研究^[7]表明,补充色氨酸可以增加下丘脑 5-HT 的质量分数。因此可通过补充色氨酸,促进脑部 5-HT 的合成,对动物受过度应激产生的行为进行逆转。

在行为学实验中,水迷宫实验 CUS 组表现出学习、记忆能力的提高,而该组下丘脑 5-HT 质量分数仍为四组中最低值,实验数据也未表现出组间的显著差异性。证明下丘脑 5-HT 与小鼠的学习、记忆能力无直接关系或前者不独立参与后者的调节。

3 结 语

研究结果表明,灌胃色氨酸减轻模型小鼠的抑

郁、绝望程度,增强其空间探索能力有较显著的作用,这可能与下丘脑中色氨酸代谢产物 5-HT 的增加有关。实验结果表明,通过膳食中强化色氨酸或者补充富含色氨酸的蛋白提高色氨酸的摄入,可提

高特殊人群的抗应激、抗抑郁能力。然而由于慢性应激对小鼠学习、记忆能力的影响还存在争议,色氨酸对慢性应激小鼠的学习、记忆能力的作用及机制还需要进一步探讨。

参考文献:

- [1] Gold S M, Mohr D C, Huitinga I, et al. The role of stress-response systems for the pathogenesis and progression of MS[J]. **Trends in Immunology**, 2005, 26(12): 644-652.
- [2] Marije aan het Rot, Mathew S J, Charney D S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder [J]. **Canadian Medical Association Journal**, 2009, 180(3): 305-313.
- [3] 林毅, 朱建津, 周小莉, 等. 膳食色氨酸对小鼠摄食量和下丘脑 5-HT 含量的影响[J]. 食品工业科技, 2011, 32(1): 277-280.
LIN Yi, ZHU Jian-jin, Zhou Xiao-li, et al. Effect of tryptophan on food intake and hypothalamic 5-HT content in mice[J]. **Science and Technology of Food Industry**, 2011, 32(1): 277-280. (in Chinese)
- [4] Daly E, Deeley Q, Hallahan B, et al. Effects of acute tryptophan depletion on neural processing of facial expressions of emotion in humans[J]. **Psychopharmacology**, 2010, 210(4): 499-510.
- [5] Silber B Y, Schmitt J A J. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep[J]. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 2010, 34(3): 387-407.
- [6] Song C, Lin A, Bonaccorso S, et al. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression[J]. **Journal of Affective Disorders**, 1998, 49(3): 211-219.
- [7] 杨宝娟, 朱建津, 辛琳, 等. 色氨酸对小鼠空间学习能力和下丘脑单胺递质的影响[J]. 食品工业科技, 2012, 33(7): 379-382.
YANG Bao-juan, ZHU Jian-jin, XIN Lin, et al. Effect of tryptophan on spatial learning ability and hypothalamus monoamine neural transmitter of depression model mice [J]. **Science and Technology of Food Industry**, 2011, 32 (1): 277-280. (in Chinese)
- [8] Gibson C J, Deikel S M, Young S N, et al. Behavioral and biochemical effects of tryptophan, tyrosine and phenylalanine in mice [J]. **Psychopharmacology**, 1982, 76(2): 118-121.
- [9] Koopmans S J, Ruis M, Dekker R, et al. Surplus dietary tryptophan reduces plasma cortisol and noradrenaline concentrations and enhances recovery after social stress in pigs[J]. **Physiology & Behavior**, 2005, 85(4): 469-478.
- [10] Henry Y, Seve B, Mounier A, et al. Growth performance and brain neurotransmitters in pigs as affected by tryptophan, protein, and sex[J]. **Journal of Animal Science**, 1996, 74(11): 700-710.
- [11] Baker K B, Kim J J. Effects of stress and hippocampal NMDA receptor antagonism on recognition memory in rats [J]. **Learning and Memory**, 2002(9): 58-65.
- [12] Beylin A V, Shors T J. Stress enhances excitatory trace eyeblink conditioning and opposes acquisition of inhibitory conditioning [J]. **Behavioral Neuroscience**, 1998(112): 1327-1338.
- [13] 刘能保, 李辉, 刘向前, 等. 慢性复合应激增强大鼠空间学习和记忆能力[J]. 生理学报, 2004, 56(5): 615-619.
LIU Neng-bao, LI Hui, LIU Xiang-qian, et al. Chronic multiple stress enhances learning and memory capability in rats [J]. **Acta Physiologica Sinica**, 2004, 56(5): 615-619. (in Chinese)
- [14] Miura H, Ando Y, Noda Y, et al. Long-lasting effects of inescapable-predator stress on brain tryptophan metabolism and the behavior of juvenile mice[J]. **Stress**, 2011, 14(3): 262-272.
- [15] 刘卫, 钱令嘉, 杨志华, 等. 慢性温和应激抑郁模型大鼠 5-羟色胺、色氨酸和应激激素的变化[J]. 中国应用生理学杂志, 2006, 22(2): 169-172.
LIU Wei, QIAN Ling-jia, YANG Zhi-hua, et al. The study of neuroendocrine mechanism of depression induced by chronic mild stress[J]. **Chinese Journal of Applied Physiology**, 2006, 22(2): 169-172. (in Chinese)