

基于数据挖掘的抑郁动物模型及信号通路分析

岑潇磊^{1a}, 李敏^{1a}, 林素素², 王婷^{1a*}, 童应鹏^{1b*} (1. 台州学院, a.医学院, b.药学院/天然产物与健康产品研究所, 浙江 台州 318000; 2. 嘉兴学院附属第一医院药学部, 浙江 嘉兴 314001)

摘要: 抑郁症是当今社会影响人类心理健康的一种较为常见的疾病。而抑郁动物模型的建立对抑郁症的研究具有重要意义。近年来人们对于抑郁症的研究逐渐增加, 抑郁动物的造模手段也逐渐丰富。其中由于操作和成本方面的原因, 对于啮齿动物的抑郁造模更为普遍和成熟。目前主流的抑郁动物模型有应激模型、药物模型、手术模型和遗传模型。各个模型各有利弊, 可以根据研究目的选取合适的方法进行造模, 以便后续对抑郁症进行深入的研究。近年来的研究发现, 一些脑内的信号通路已经成为新的治疗抑郁症的靶点, 这些信号通路与抑郁症密切相关, 作用于这些靶点的药物疗效显著。因此, 本文就近年来抑郁动物模型及信号通路的研究进展进行综述, 为研究抑郁症发病机制提供理论依据。

关键词: 抑郁症; 动物模型; 信号通路

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)04-0567-16

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231193

引用本文: 岑潇磊, 李敏, 林素素, 等. 基于数据挖掘的抑郁动物模型及信号通路分析[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(4): 567-582.

Analysis of Animal Models and Signal Pathways of Depression Based on Data Mining

CEN Xiaolei^{1a}, LI Min^{1a}, LIN Susu², WANG Ting^{1a*}, TONG Yingpeng^{1b*} (1. Taizhou University, a. School of Medicine, b. Medicine and Health Product, School of Pharmacy, Taizhou 318000, China; 2. The First Hospital of Jiaxing, Affiliated Hospital of Jiaxing University, Jiaxing 314001, China)

ABSTRACT: Depression is a common disease that affects human mental health in today's society. The establishment of animal model of depression is of great significance to the study of depression. In recent years, people's research on depression has gradually increased, and the modeling methods of depression animals have been gradually enriched. Due to the reasons of operation and cost, the modeling of depression in rodents is more common and mature. At present, the main animal models of depression include stress model, drug model, surgical model and genetic model. Each model has its own advantages and disadvantages. Appropriate methods can be selected according to the research purpose, so as to conduct in-depth research on depression. Recent studies have found that some brain signal pathways have become new targets for the treatment of depression. These signal pathways are closely related to depression, and the drugs acting on these targets have significant curative effects. Therefore, this paper reviewed the research progress of animal models and signal pathways of depression in recent years, so as to provide a theoretical basis for the study of the pathogenesis of depression.

KEYWORDS: depression; animal model; signal pathway

抑郁症是由各种因素引起的以持续性情绪极度低落为主要特征的一种精神疾病^[1]。其临床表现多样, 往往有记忆功能、语言功能、执行功能等认知方面的损害^[2]。依据流行病学数据的相关预测, 到 2030 年, 抑郁症或将成为世界第二大严重威胁人类健康的疾病^[3]。世界卫生组织近年来的相关数据也表明抑郁症的发病率呈逐年升高的趋势。

目前认为抑郁症的发生主要与生物、心理、社会这三方面有关。但抑郁症的致病因素多种多样, 且其发病机制尚未研究透彻, 目前没有任何一种学说能够清楚解释。如今抑郁症的相关研究已经成为全球性的热门研究项目。通过对抑郁动物的研究可以更好地模拟和了解人类的抑郁症状^[4]。但是动物模型也有一定的局限, 动物的认知程度和情感能力与人差距较大, 因此, 合理选用正确的

基金项目: 浙江省自然科学基金 (LQ22H280014); 国家自然科学基金青年基金项目 (81703688); 国家重点研发计划项目 (2017YFE01301000); 台州市社会发展科技计划项目 (21ywb80); 浙江省药学会医院药学专项 (2020YY45)

作者简介: 岑潇磊, 男 E-mail: 1716611299@qq.com *通信作者: 童应鹏, 男, 博士, 副教授 E-mail: fish166@126.com 王婷, 女, 博士, 讲师 E-mail: wangtingyaoli@foxmail.com

动物以及合适的造模手段变得十分重要^[5]。例如,在研究抑郁症的情感表达和社会效应时可以考虑用非人灵长类动物并以早期生活刺激来进行实验^[6]。近些年来,随着抑郁症相关研究进展的深入,抑郁动物模型也越来越完善,造模手段也越来越多样。

目前市面上抗抑郁药的机制多是基于单胺类神经递质假说和受体假说来解释的,但这些假说并不能完全解释抑郁的发病机制,且市面上的抗抑郁药也都存在诸多不良反应^[7]。近年来的抑郁症研究重点多转向了细胞因子以及信号通路上。而信号转导途径因其具有级联放大的特性(即上游的少许变化可引起下游的一系列反应),所以有极大的研究价值^[8]。本文整合近年来的国内外文献中抑郁动物模型及信号通路的研究进展,为后续抑郁症研究提供参考。

1 抑郁动物模型

1.1 应激模型

应激动物模型模拟出的症状与抑郁患者较为相似,且大多可用抗抑郁药进行对抗治疗,主要包括以下几种方法。

1.1.1 习得性无助 (Learned Helpless) 模型 该模型最初由 Seligman 等^[9]提出,指实验动物受到无法预测和不能受自己控制的应激后(如电击环境下),再次回归到正常环境时出现自发性活动的减少和逃避行为的欠缺^[10]。通过研究小鼠模型,研究人员发现去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)等神经递质的水平变化在该模型中产生了重要的影响^[11],也发现了在脑内海马体、杏仁核等部位有广泛的神经回路的异常变化^[12]。该模型与抑郁患者脑内的变化十分相似,对于抑郁症病因的探寻和抗抑郁药物的研发是一个较好的模型^[13]。

1.1.2 行为绝望 (Behavioral Despair) 模型 行为绝望模型是指将实验动物置于较为恶劣的环境中,因其无法逃离恶劣环境而产生绝望情绪的模型。该模型也可以作为行为学评价的指标,其制备主要有2种方法:一种是小鼠悬尾模型^[14],夹住小鼠的尾巴,将小鼠悬于空中,小鼠会不断挣扎来克服异常体位,在多次挣扎无果后,小鼠会产生绝望情绪;另一种是大、小鼠强迫游泳模型,将动物置于透明水缸中,动物会不断挣扎尝

试逃出水缸,在多次尝试无果后会产生绝望情绪^[15]。由于该类模型假阳性发生率较高,只可用于短暂的抑郁实验和抗抑郁药的初筛,且最好与其他模型一起配合使用^[16]。

1.1.3 社会应激 (Social Stress) 模型 目前人类抑郁症发病的主要因素之一就是社会因素,随着社会的发展,人们竞争压力逐渐加大,焦虑、抑郁等症状的发病率越发增加。目前主要有2种模型:一种是在动物出生后将幼崽与母亲分离致幼崽患抑郁症的孤养抑郁模型^[17];另一种是重复多次将实验动物置于有另一只同种更健壮动物的环境,致实验动物抑郁的社会失败应激模型^[18]。该类模型是较为常用的动物模型,可以用来探寻人类抑郁症发病的社会性因素。

1.1.4 慢性应激 (Chronic Stress) 模型 慢性应激模型主要有以下3种。

慢性束缚应激 (chronic restraint stress, CRS) 模型 是指将疲劳的实验动物用器具固定住四肢和头部,使其不能自由活动,从而使其抑郁的模型^[19]。使用该模型造模的动物会出现社交恐惧和对事物兴趣缺乏的现象^[20]。

慢性不可预见性刺激 (chronic unpredictable stress, CUS) 模型 是指随机安排禁水(24 h)、冰水游泳、通宵照明等非损伤性刺激手段持续1~2周致实验动物抑郁的模型^[21]。该模型能够模拟较为多变的社会因素,但造模的时间较长^[22]。

慢性不可预知温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 模型 是指长期将实验动物暴露在随机的较为温和的刺激源下致使其抑郁的模型^[23]。CUMS是由CUS模型发展而来的,应激手段更为温和,其所耗时间更长,实验设备要求高,但该动物模型造模的温和性刺激更接近人类日常所受的刺激,所造抑郁症状也更接近人类^[24]。该模型与慢性温和应激(chronic mild stress, CMS)模型在操作上基本相同,可看作同一概念^[25]。

1.2 药物模型

该类模型大致过程是,先用已知药物作用某一靶点使动物致郁,再用所研究的药物去解救。该类模型制备简单、时间短、造模强度高,可用于筛选针对专一靶点的抗抑郁药。几种广泛应用的药物包括糖皮质激素、利血平、内毒素(脂多糖)和其他。

1.2.1 糖皮质激素模型 该模型通过多次注射糖皮质激素持续性的影响实验动物的 HPA 轴,使皮质类固醇物质释放增加而使动物抑郁。大量的糖皮质激素可以影响海马神经元细胞,导致动物出现认知障碍^[26]。

1.2.2 利血平模型 该模型是最早的抑郁药物模型,其作用机制主要是耗竭脑中单胺类递质导致实验动物抑郁^[27]。但由于单胺类递质种类较多,利血平药物作用针对性较差,模型特异性不高,并且由于其致死率较高,近年来已较少使用。

1.2.3 内毒素(脂多糖)模型 该模型通过注射内毒素(脂多糖)使动物体内发生免疫应答,诱导炎症细胞因子产生,炎症因子增加会导致体内氧自由基增多,损伤脑内神经细胞导致实验动物抑郁^[28]。

1.2.4 其他 高剂量阿扑吗啡模型,该模型通过皮下注射高剂量阿扑吗啡,使去甲肾上腺素能神经末梢的多巴胺 2 类(D2)受体释放 NE 受到抑制,进而使动物抑郁^[29]。

育亨宾毒性增强(Yohimbine Enhanced Toxicity)模型,该模型通过给予实验动物育亨宾,抑制其突触前 α_2 肾上腺素受体释放 NE。若该实验动物再接受具有抑制 NE 再摄取功能的抗抑郁药时会出现明显的致死作用^[30]。

5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)诱导的甩头行为模型,该模型通过注射 5-HTP,经动物体内脱羧转变为 5-HT,5-HT 则会导致神经元异常放电从而产生甩头行为^[31]。若使用 5-HT 再摄取抑制功能抗抑郁药,会增强 5-HTP 带来的甩头行为^[32]。

1.3 手术模型

目前抑郁症的手术模型制备方法较少,比较常见的主要有以下 2 种。

1.3.1 嗅球切除(olfactory bulbectomy, OBX)模型 研究表明,嗅球切除后,切断了嗅球与皮质、海马等脑区的神经联系,这些脑区神经联系的缺失会对动物的行为和情绪等产生影响^[33],且嗅觉的敏感性与抑郁症有关,可以通过判断患者嗅觉的灵敏程度来判断其抑郁程度^[34]。另有研究表明切除嗅球引起的血浆类固醇、皮质酮水平升高以及海马中 5-HT 减少等激素水平的变化是导致动物抑郁的直接原因^[35]。嗅球切除模型与人类的抑郁症状十分接近,但手术要求高,一致性难以控制,术后动物抑郁状况差距较大^[36]。

1.3.2 脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)模型 脑卒中分为缺血型和出血型,由于出血型的死亡率太高,因此模型主要采用结扎大脑中动脉或颈总动脉造成脑缺血,出现卒中状态后反复松线至恢复灌注,并造成一定的缺血-再灌注的缺血型模型^[37]。直接利用 PSD 建立的抑郁模型对于手术要求极高,可以通过与其他造模手段进行联合造模的方法增加成功率^[37]。目前 PSD 模型的发病机制尚未探明,主要以神经递质假说占主要地位^[38]。近年来心脑血管疾病的发病率逐年增加,PSD 模型对于卒中后抑郁机制的研究十分有必要^[39]。

1.4 基因或遗传模型

研究表明,抑郁症的发病与基因有关,目前已有多个抑郁相关基因位点被发现^[40]。基因模型是通过转基因技术将特定的抑郁相关基因转入动物基因的一种模型,目前基因模型主要有 4 种。

1.4.1 Flinders Sensitive Line(FSL)模型 最初由 Overstreet 和 Wegener^[41]发现该模型动物有快动眼睡眠延长,游泳测试不动时间延长等行为学表现。该动物模型以没有显著焦虑症状和高度不动性为主要特征。FSL 模型对于 DA 受体的拮抗剂和激动剂较为敏感,会产生相应的表现,某些治疗抑郁的方法,如服用锂盐对于 FSL 动物无明显疗效,而使用舍曲林、地西泮等一些药物则有明显改善其不动症状的效果^[42]。Overstreet 等^[43]发现 FSL 模型高度不动的特性与主动回避行为功能的受损有关,并且发现 FSL 模型对于一些环境诱导的模型,如慢性应激模型和 OBX 模型,具有更好的预测有效性^[44]。

1.4.2 Wistar Kyoto(WKY)模型 该模型动物除了与 FSL 动物都有快动眼睡眠延长的现象外,还表现出焦虑行为^[45]。该模型动物最主要的特点是有自发性高血压,以及容易导致胃溃疡的发生,因此可以通过该模型来研究应激性溃疡^[46],且有研究发现体质量与溃疡病的发生呈正相关^[47]。在对应激的反应上 WKY 模型与 FSL 模型相似,都以静止作为应答手段^[46],且其机理与 FSL 相似。Paré^[47]研究发现 WKY 大鼠服用抗抑郁药后,在强迫游泳测试中表现得更为活跃,不再以静止作为应答手段。

1.4.3 Fawn-Hooded(FH)模型 该模型动物大脑皮质 5-HT 含量较高,5-HT 功能紊乱,天生嗜酒,且其嗜酒性不能被抗抑郁药逆转^[48]。该动物

模型在一些测试,如:尾切应激测试的应激表现过于强烈甚至不表现抑郁,因此有学者认为该模型不适用于常规抑郁症的研究。研究也发现 FH 大鼠不仅只有抑郁表现,也具有明显的躁狂表现,因此可用于双相情感障碍的研究^[49],而 FH 大鼠也是为数不多的具有双相障碍的大鼠模型。

1.4.4 Swim Low-active(Sw Lo) 模型 该模型动物的谷氨酸和 DA 神经递质水平异常,具有游泳实验不动时间延长的特性^[50]。其他一些行为学测试也均表现出抑郁症状,如旷场试验的活动性减少和悬尾测试不动时间增加等。给予该动物模型抗抑郁药物治疗后,动物在强迫游泳测试中会表现出强烈的挣扎行为,其他测试中也表现为正常应激反应^[50]。Sw Lo 模型属于非典型抑郁模型, Murray 等^[51]认为 Sw Lo 模型除了用于抑郁症的研究也可用于双相障碍的研究。

1.5 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 模型

该模型是目前较为新型的动物抑郁模型,研究发现,肠道微生物生态的变化与情绪变化有着密不可分的相关性,可以通过灌胃抑郁患者的肠道菌群或使用多种抗生素破坏肠道生态来进行造模^[52]。脑-肠道-微生物轴是胃肠道的微生物和中枢神经系统沟通的主要途径,研究发现,肠道和脑部的炎症有一定的关联性^[53]。目前也有人考虑将健康人的粪菌移植到患者的肠道,重新构建正常的肠道生态,调节大脑的部分功能,以此作为一种治疗抑郁的辅助手段。目前研究发现 FMT 模型的造模稳定性并不高,往往需要配合一些其他的造模手段,其中与 CUMS 模型联合的造模方法最为常见^[54]。

2 抑郁动物模型评价方法

2.1 行为学指标

通过观察动物行为的状况可以判断动物是否抑郁以及抑郁程度。主要有 4 大类检测方法。

2.1.1 社交型行为学评估 该类行为学评估可用于使动物产生社交障碍的动物模型,如社会应激模型和慢性应激模型。该类评估方法主要有 2 种,一种是社交接近与逃避行为评估,该项检测方法是针对群居生活的动物^[55];另一种是窘迫发声行为评估,此方法主要针对早期应激-孤养抑郁模型^[56]。

2.1.2 奖赏型行为学评估 该类行为学评估主要适用于使动物快感缺失的动物模型,如社会失败

应激模型和慢性应激模型。其评估方法有糖水偏爱行为评估^[57]和脑刺激奖赏^[58]。

2.1.3 探索型行为学评估 该行为学评估方法应用广泛,可用于绝大部分的动物模型评价。该评估方法主要将动物置于新奇的环境,利用其对新事物的恐惧和好奇的矛盾心理判断其抑郁程度。其中最为经典的是旷场试验^[59]。

2.1.4 绝望型行为学评估 即行为绝望模型,该类方法既可以用来进行抑郁造模,用于抗抑郁药的初筛,又可以进行抑郁模型行为学的辅助检测。

2.2 神经生化指标

神经生化指标主要检测 NE、DA、5-HT 等神经递质^[60]。目前采用该评价方法的主要有习得性无助模型、慢性应激模型和一些影响单胺类递质水平的药物模型,这些动物模型脑内的单胺类物质含量下降较为明显^[61]。

2.3 神经免疫内分泌指标

神经免疫内分泌指标由内分泌指标和免疫指标两大指标组成,分别对应神经内分泌假说^[62-63]和细胞因子假说^[64]。该方法适用于影响 HPA 轴较大的动物模型,如习得性无助模型、OBX 模型和糖皮质激素诱导模型等。文献表明导致免疫功能下降,短期内 IL-1、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 等一些细胞因子,以及 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞等一些免疫细胞会反射性增加;而长期的抑郁下,CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞等会有不同程度的减少^[65]。该方法可用于一些造模时间较长的模型,如慢性应激模型和社会应激模型。

2.4 神经电生理指标

神经电生理指标主要检测神经胶质源神经营养因子和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 等神经营养因子的含量来判断神经元的完整性和可塑性。其理论依据是神经可塑性假说,神经可塑性失调会导致抑郁症的发生^[66-67]。该指标可用于慢性应激动物模型的检测。

2.5 其他指标

除了上述指标以外还有氧自由基增加^[68]、褪黑素增加、非单胺类神经递质增加^[69-70]、大脑皮层功能异常^[71]和睡眠周期变化等指标。

3 抑郁动物模型和信号通路信息的处理

3.1 文献的收集

中文文献主要是通过 CNKI 检索平台和万方

数据检索获取的,检索动物模型时主题为“抑郁”和“动物模型”,检索信号通路时主题为“抑郁”和各信号通路名称。英文文献的获取主要通过 PubMed 文献数据库,检索关键词为“depression”和“mice”或“rat”,在检索动物模型时加上“model”,在检索信号通路时加上各信号通路的英文简写。通过筛查,最终得到 196 篇文献。

3.2 图表的统计与分析

通过 Excel 软件对各信号通路的文献(通过信号通路名+“抑郁”+“动物”进行检索,剔除不符合条件的按顺序获取)汇总并绘制出各自的动物模型使用频率图,并通过合并各信号通路的十余篇文献(共计 64 篇),绘制出总的动物模型使用频率图。另外又搜寻 41 篇文献(通过“抑郁”+“动物”进行检索,剔除不符合条件的按顺序获取)绘制出抑郁信号通路研究频率图。通过以上汇总就可以看出目前研究最多的抑郁信号通路和使用最多的抑郁造模手段了。

3.3 统计方法

研究某一信号通路中造模方式的占比,将通过该信号通路的一种造模方式的文献数量除以该信号通路的文献总数乘以百分百,可以得出某一造模方式在该信号通路中的占比,随后绘制成图表来直观地体现该信号通路中各种造模方式的占比。

4 抑郁相关信号通路及数据挖掘

4.1 环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路

cAMP 信号通路在情绪调节中起重要作用,也是研究最早的信号通路之一。该信号通路的起始一般为 G 蛋白耦联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR),且与抑郁症相关的单胺类神经递质受体均为 GPCR。经临床研究发现,5-HT_{1A}R 和 5-HT_{2A}R 作为一种 GPCR,其受体结合力在自杀的抑郁症患者的脑中明显下降^[72]。当 G 蛋白与 GPCR 结合后→激活腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)→水解 ATP 变为环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)→激活蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)→cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)磷酸化→调节转录因子活性来应对外界的刺激^[73]。研究发现,因抑郁症自杀的患者脑中的

AC 活性和 cAMP 水平明显降低^[74]。文献中也表示在对抑郁啮齿动物进行抗抑郁药物治疗后,脑内原本低水平的 AC 活性和 cAMP 含量有所升高^[75]。另外,也有部分学者认为长期的应激刺激导致的原因^[76]。皮质醇的升高会导致单胺类神经递质减少^[77],进一步地影响 CREB 的磷酸化。经文献统计^[72-73, 75-85],针对 cAMP 信号通路的研究中,基因模型因其稳定性好使用频率最高占 61.54%,尤其是方便获取的 WKY 模型占 23.08%;其次为 CUMS 结合孤养,使用频率达 23.08%。见图 1。

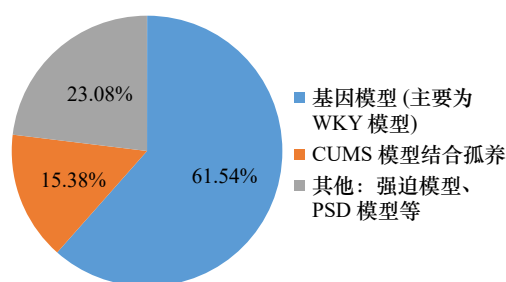


图 1 cAMP 信号通路动物模型使用频率图

Fig. 1 Frequency diagram of cAMP signal pathway animal model

4.2 环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号通路

cGMP 在海马和大脑中分布广泛, cGMP 通路与 NO 密切相关,也是抑郁症发病的重要通路之一^[86]。兴奋性氨基酸,如谷氨酸结合 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体→激活一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)→氧化 L-精氨酸→生成 NO→激活鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase, GC)→水解 GTP 为 cGMP, cGMP 会使(兴奋性氨基酸)升高,整个通路形成正反馈,不断放大兴奋性氨基酸的神经毒性^[87]。研究发现 NMDA 受体在 L-精氨酸生成 NO 起重要作用,可以通过阻断 NMDA 受体,减少 NO 合成,下调 NO-cGMP 通路实现抗抑郁作用^[88]。慢性应激模型适合用于研究该通路,在应激 2 周后大鼠海马的谷氨酸含量开始升高,而后 NOS 活性和 cGMP 的水平升高,海马神经元受到损害造成抑郁^[87]。对于 cGMP 信号通路的研究^[82, 85-93]使用的造模方法多样,其中 CUMS 模型使用较多。见图 2。

4.3 钙调蛋白激酶(calmodulin-dependent protein kinase, CaMK)信号通路

钙调蛋白(calmodulin-dependent protein, CaM)

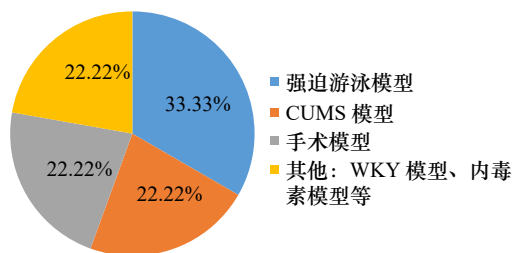


图2 cGMP信号通路动物模型使用频率图

Fig. 2 Frequency diagram of cGMP signal pathway animal model

是脑内重要的 Ca^{2+} 结合蛋白，CaMK 是脑内控制 Ca^{2+} 流动的关键酶，在学习和记忆中起到重要作用。当 NMDA 受体激活后，细胞内的游离钙短期内迅速升高，与胞内的 CaM 结合，激活 CaMKII 并大量表达，导致 CREB 磷酸化，最终调节转录以应对外界刺激^[94]。CaMKII 是在脑组织中高表达的蛋白激酶，同时还是构成突触后致密体的主要组成成分^[95]，不仅可以改变神经元的兴奋性还可以影响突触间的信号传递^[96]。研究表明，氟西汀和丙咪嗪可以显著提高脑内的 CaM、CaMKII 和 CREB 等水平^[97]。由于 CaMKII 与神经电生理密切相关，因此电诱导刺激的习得性无助模型也可用于 CaM 信号通路研究^[98]。经统计^[96, 99-107]，慢性应激模型使用频率最高，达 45.45%，其中 CUMS 占 27.27%；其次为药物诱导模型。见图 3。

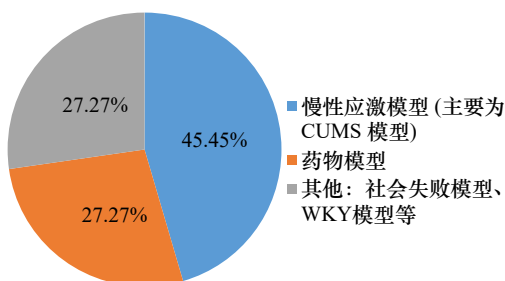


图3 CaMK信号通路动物模型使用频率图

Fig. 3 Frequency diagram of CaMK signal pathway animal model

4.4 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路

MAPK 超家族包含细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERKs)、c-Jun N 端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)/应激活化蛋白激酶 (stress-activated protein kinases, SAPKs)、MOK 和 p38 等多个成员。主要有以下 2 种通路。

4.4.1 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2, ERK1/2) 信号通路

是与抑郁症关系最为密切的 MAPK 家族成员。ERK1/2 蛋白存在于大脑皮层、海马和纹状体等多个脑区的神经元中。当 Ras 被激活→活化 MAPK 激酶 (RAF)→活化 MAPK 激酶 (MEK)→活化 ERK1/2→活化核糖体 S6 激酶 (RSK)→CREB 磷酸化，最终调节转录因子产生生物学效应^[108]。研究发现，抑郁症自杀患者的大脑皮层以及海马的 ERK1/2 的活性显著降低^[109]，而且通过抑制动物的 ERK1/2 活性可以引起动物的抑郁行为^[110]。西汀类药物，如氟西汀能够被 ERK1/2 的抑制剂所抑制^[111]，说明这些药物抗抑郁作用涉及 ERK1/2 通路^[112]。在模型选择上可以选用慢性应激模型，慢性应激大鼠的 ERK 和 p38 的表达发生变化，可以影响星形胶质细胞的有丝分裂从而导致抑郁^[111]。查找文献发现对于该通路的研究^[113-122]使用较多的是 CUMS 模型 (45.45%)，其次为药物诱导模型。见图 4。

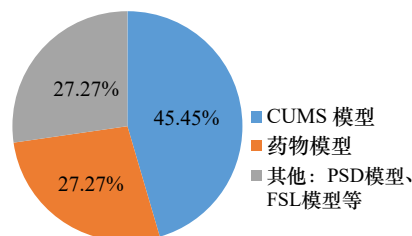


图4 MAPK信号通路动物模型使用频率图

Fig. 4 Frequency diagram of MAPK signal pathway animal model

4.4.2 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路 JNK 蛋白能够调节神经细胞生长、分化和凋亡。有研究表明，JNK 蛋白磷酸化激活后可以上调 Caspase 家族、Fas 和 Bcl-2 家族使神经细胞凋亡^[123]。在抑郁患者脑前额叶中 JNK 蛋白表达较正常人明显升高^[124]，前额叶中的神经细胞的凋亡增加，影响认知，产生抑郁情绪^[125]。慢性应激模型^[119]、嗅球切除模型和习得性无助模型都会对神经细胞造成一定的损害，是研究 JNK 信号通路的良好动物模型。目前 JNK 信号通路的研究仍处于初步阶段，相关的抑郁动物实验较少。

4.5 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 信号通路

BDNF 属于神经营养因子的一种，在海马和大脑皮层分布最多^[126]。BDNF 具有促进突触可塑性和维持神经细胞正常生理状态的作用，研究发

现抑郁小鼠前额叶皮层和海马中 BDNF 较正常小鼠的表达明显减少^[127]。BDNF 的特异性受体 TrkB 也与抑郁症密切相关, 抑郁动物的 TrkB 表达较正常小鼠明显减少, 经 5-HT 再摄取抑制类药物治疗后, TrkB 表达显著提高甚至恢复至正常水平, 抑郁状况也得到明显缓解^[128]。此外, BDNF 参与多条与抑郁症相关的信号通路, 包括 cAMP、ERK1/2、NO、NF- κ B 等通路, 因此 BDNF 信号通路的研究对于抑郁症发病机制的探索十分重要。对于研究 BDNF 信号通路的动物模型的选择也较为广泛, 除了一些有明确靶向作用的药物模型外, 其他动物模型大多可用来研究 BDNF 信号通路。通过文献统计^[107, 120, 127-139], 使用 CUMS 模型研究 BDNF 信号通路占 53.33%。见图 5。

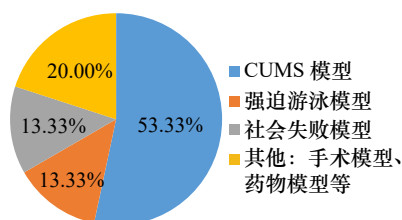


图 5 BDNF 信号通路动物模型使用频率图

Fig. 5 Frequency diagram of BDNF signal pathway animal model

4.6 雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路

哺乳动物 mTOR 是一种不典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 广泛参与体内蛋白质合成和细胞转录、生长、增殖等多种信号传导途径^[140]。mTOR 可以说是信号传导的中间体, 其上游途径为激活的 P13K 或 ERK→活化 PKB/AKT→磷酸化 mTOR^[141]。mTOR 磷酸化后分为 2 条路径传递信号: ①活化核糖体蛋白 S6 激酶 (S6k1) 激活真核翻译启动因子 4B(Eif4B); ②活化磷酸化 eIF4E 结合蛋白质 (p4E-BP1) 激活真核起始因子 4F(eIF4F)^[142], 影响突触蛋白的生成。有研究显示, 抑郁症患者的前额叶皮层的 mTOR 通路的损害较为严重^[143], 并且临床试验中抑郁症患者的 mTOR 信号通路相关蛋白表达会明显低于正常值^[142]。目前大多数关于 mTOR 通路的研究大部分集中在抗抑郁药物是否涉及该通路, 而对于基于 mTOR 信号通路导致抑郁产生的研究较少。由于 mTOR 信号通路受 ERK 蛋白影响, 慢性应激模型为研究此通路的更

优选, 同时文献统计^[133-135, 138-139, 144-148] 也表明 CUMS 模型的使用率达到 54.55%。见图 6。

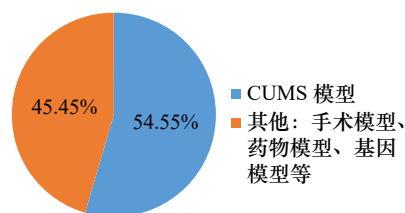


图 6 mTOR 信号通路动物模型使用频率图

Fig. 6 Frequency diagram of mTOR signal pathway animal model

4.7 Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路

JAK 属于胞内非受体酪氨酸激酶家族, 可以将信号传递到细胞核内, 启动相关转录因子变化。JAK/STAT 信号通路是通过激活炎症因子发挥作用。JAK/STAT 的过度激活会导致炎症因子大量产生^[149], 导致抑郁的发生^[64]; 另外, JAK/STAT 信号通路^[150] 也可影响 BDNF^[151]、NE、DA、5-HT 等因子水平导致抑郁, 因此可选用慢性应激模型进行研究, 也可以选用内毒素诱导模型。通过查阅相关文献^[83, 152-160] 发现用 CUMS 模型来研究 JAK/STAT 信号通路最多, 其次为药物模型和 PSD 模型。见图 7。

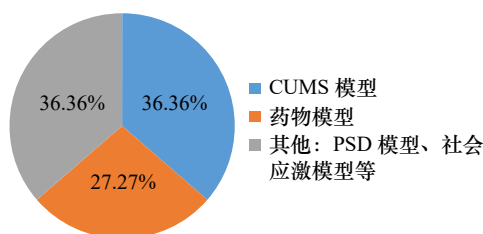


图 7 JAK/STAT 信号通路动物模型使用频率图

Fig. 7 Frequency diagram of JAK/STAT signal pathway animal model

5 总结

通过对相关文献的查阅, 对其进行总结, 其涉及的模型抑郁机制及评价方法汇总见表 1, 其涉及的信号通路见图 8。

通过查阅 60 余篇^[78-85, 87-93, 96, 99-107, 113-122, 127-139, 144-148, 152-160] 抑郁动物实验的文献发现, 由于 CUMS 的疾病形成过程与人类相似, CUMS 模型的使用率最高; 其次是模型稳定的基因模型, 但也发现近年来 CUMS 结合孤养模型在抑郁实验中使用的越来越

表 1 各模型抑郁机制及评价方法汇总表

Tab. 1 Summary of depression mechanism and evaluation methods of each model

机制	模型	具体机制	造模周期	适用动物	评价方法
单胺类神经递质	LH模型	动物蓝斑中 NA 的大量消耗可能是关键原因,当 3 d 左右,抑郁持续时间较短	3 d 左右,抑郁持续时间较短	大鼠、小鼠、狗等哺乳动物	旷场试验、强迫游泳试验、神经生化指标检测等
	行为绝望模型	作用于5-HT和NA,用于各种抗抑郁药物的初筛	1 h 左右,但抑郁时间短	大鼠、小鼠	自身属于评价方法的一种,一般不需要其他评价手段
	社会失败模型	VTA-NAc 通路控制 VTA 多巴胺神经元,当在反复严重的社会压力环境下时,通路会受到抑制,产生快感缺乏症样效应 ^[68]	1周	一般为雄性小鼠	社交接近与逃避行为评估、高架十字迷宫测试、行为绝望测试等
	孤养抑郁模型	海马 CA1 区的 5-HT _{1A} 受体阳性细胞减少可能是导致抑郁的重要原因 ^[69]	出生后第 2~21 天,每天母婴分离 1 h	主要为大鼠、小鼠	窘迫发声行为评估、旷场实验等
	CRS模型	慢性应激刺激激活杏仁核会导致腹侧被盖区中边缘多巴胺细胞活动减少,此外还会减少伏隔核壳中多巴胺的释放 ^[25]	2周	主要为大鼠、小鼠	糖水偏爱行为评估、旷场试验、强迫游泳试验等
	CUS模型		1个月		
	CUMS模型		1个月		
	PSD模型	脑卒中后脑内 5-HT、NE 显著降低,大脑皮层 5-HT _{1A} R 和去甲肾上腺素 α_2 的表达量也有明显降低 ^[38]	1周左右	大鼠、小鼠等哺乳动物	糖水偏爱行为评估、旷场试验、强迫游泳试验等
	利水平诱导模型	耗竭脑中单胺类递质 ^[27]	1周	主要为大鼠、小鼠	旷场试验、脑刺激奖赏、神经生化指标检测等
	FSL模型	基因缺陷大鼠,天生 5-HT 和 NA 水平较低,海马纤维中 NPY 表达下降 ^[70]	可购买获取	大鼠	强迫游泳试验等
	WKY模型	基因缺陷大鼠,天生高血压,且海马纤维中 NPY 表达下降,高度抑郁和焦虑 ^[70]	可购买获取	大鼠	强迫游泳试验等
	FH模型	基因缺陷大鼠,天生嗜酒,大脑皮质 5-HT 含量较高,海马纤维中 NPY 表达下降,可表现为双相障碍 ^[70]	可购买获取	大鼠	强迫游泳试验等
	Sw Lo模型	基因缺陷大鼠,谷氨酸和多巴胺神经递质水平异常,可表现为双相障碍 ^[70]	可购买获取	大鼠	强迫游泳试验等
	HPA轴	糖皮质激素模型 影响实验动物的 HPA 轴,使皮质类固醇物质释放增加 ^[26]	3 d左右	主要为大鼠、小鼠	旷场试验、糖水偏爱行为评估、强迫游泳试验等
	OBX模型	切除嗅球引起的血浆类固醇、皮质酮水平升高 ^[33]	1~2 h	主要为大鼠	糖水偏爱行为评估、强迫游泳试验、神经生化指标检测等
神经细胞	内毒素模型	可使皮质类固醇物质释放增加,增强和延长 LPS 引起的大鼠炎性细胞因子上升 ^[71]	1~2周	主要为大鼠、小鼠	旷场试验、糖水偏爱行为评估、神经免疫内分泌指标等
	LH模型	海马体、杏仁核等部位神经回路发生变化 ^[11]	3 d左右,抑郁持续时间较短	大鼠、小鼠、狗等哺乳动物	旷场试验、强迫游泳试验、神经生化指标检测等
	糖皮质激素模型	损害海马神经元细胞发生 ^[26]	3 d左右	主要为大鼠、小鼠	旷场试验、糖水偏爱行为评估、强迫游泳试验等
脑肠轴	OBX模型	切断了嗅球与皮质、海马等脑区的神经联系 ^[33]	1~2 h	主要为大鼠	糖水偏爱行为评估、强迫游泳试验、神经生化指标检测等
	粪菌移植模型	大脑可以改变微生物的组成,改变肠道通透性的平衡,从而调节运动和分泌;肠道会影响大脑的发育和功能,特别是在压力调节所涉及区域 ^[52]	2周	主要为大鼠	糖水偏爱行为评估、强迫游泳试验等

越多,占比 31.94%,而慢性应激模型被使用最多的主要原因往往是由于其慢性且持久的致郁作用,这与长期处在高压环境下的群体所受的刺激十分相似,可以恰好模拟人类的抑郁形成因

素,而抑郁患者的主体便是长期承受高社会压力的人群,因此抑郁的主要研究方向也是长期高压下所致的抑郁。其他模型大多对应一些患病率较低的人群,如基因模型对应基因缺陷人群,内毒

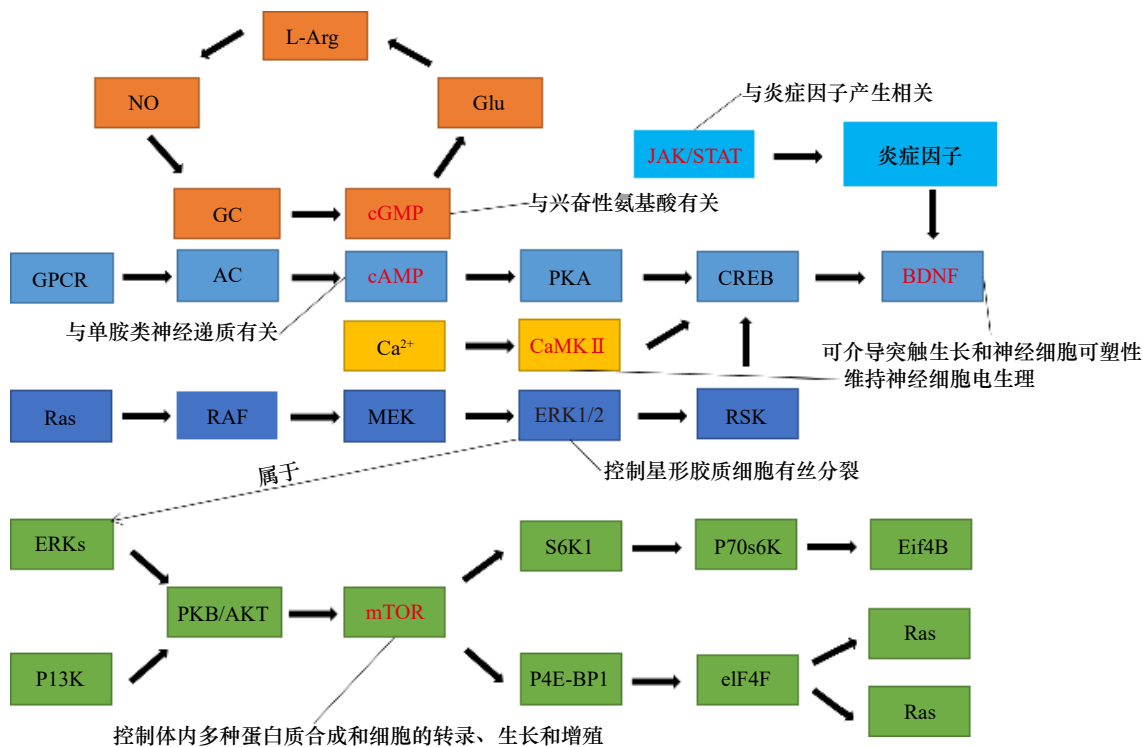


图 8 所列信号通路简易示意图

Fig. 8 Simple schematic diagram of signal path listed

素模型对应败血症后抑郁的人群等，但均有一些局限性。见图 9。

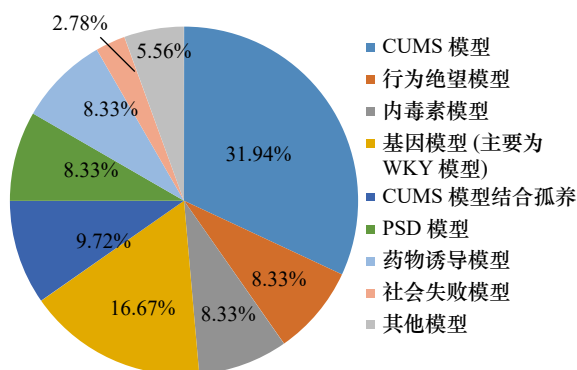


图 9 在信号通路研究中动物模型的使用频率图

Fig. 9 Frequency diagram of animal model in signal pathway research

通过查阅 40 余篇文献^[78, 89, 100, 118, 144, 161-196]，发现利用抑郁动物研究信号通路的实验中，BDNF 信号通路研究的最多，其次为 MAPK 信号通路和 cAMP 信号通路。BDNF 信号通路被大量研究往往是因为其与神经细胞突触生长和神经细胞可塑性高度相关，而这两者又与人的认知高度相关，许多精神疾病尤其是抑郁症，其主要表现之一便是出现认知障碍。同时，大量研究也表明 BDNF 信号通路与抑郁症有高度相关性。MAPK 信号通路

与抑郁症也具有的高度相关性，但由于该通路较为庞大和复杂，部分机制仍不清晰，因此文献数量不如 BDNF 信号通路相关研究丰富。cAMP 信号通路与 MAPK 信号通路有所不同，目前该通路的机制相对明晰，其对抑郁症的作用机制相对确切，因此近几年的相关文献数量较前有所减少。见图 10。

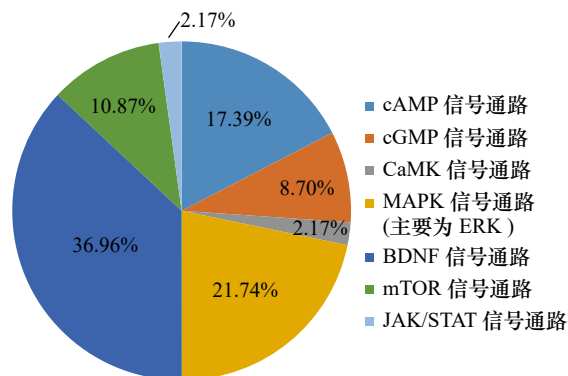


图 10 抑郁信号通路研究频率图

Fig. 10 Frequency map of depression signal pathway

6 总结与展望

抑郁症动物模型是研究抑郁症发病机制和研发抗抑郁药的基础，抑郁的信号通路研究是近年来的热门，本文将两者进行综合并罗列了一些常用的方法和研究进展。其中在动物抑郁模型方

面还概述了其适用范围。在整理过程中发现许多动物模型没有固定称谓,尤其是在中文文献中,名称较为繁杂,本文取了较为常见的称谓。目前对于抑郁症的研究趋向于多模型配合,因为单一模型易产生假阳性的结果,但是对于联合模型的具体效益并不明确,种类较少且多与 CUMS 模型配合造模,因此本文着重介绍了各模型的自身特点,没有过多涉及多模型联合。

抑郁症的发病机制至今尚未研究透彻,但在抑郁信号通路的研究上,一些经典的抑郁信号通路的相关机制已较为清晰,使用通路的针对性药物,实验动物或是患者的抑郁症状可以得到明显的缓解,并伴有通路的相关蛋白含量的改变。并且在整理过程中发现,所有的信号通路都具有一定的相关性甚至可以串联在一起,这些信号通路有些只是由于该通路的一部分通路发现较早而另一部分发现较晚,取了不同的名称,随后的研究发现为同一通路,但依旧没有统一名称,因此在查阅时要有注意;另一方面,许多信号通路的研究很难区别是所研究的通路直接发生作用的,还是借由其他通路间接发生作用的,因此在这一方面仍需探索研究。此外,大部分信号通路的相关文章篇幅都较长,因此本文不能十分深入地解释各通路的具体作用,本文重在概述各通路之间的联系,并整理了用于所研究通路适合的动物模型。

目前抑郁症的研究方法越来越多样,对于抑郁症的研究也仍处在探索阶段,相信未来随着研究人员的不断深入,能够探明抑郁症的发病机制,更好地为疾病提供更多基础。

REFERENCES

- [1] 杨钦焱,周敏,罗春琼,等. 抑郁症的诊断研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2014, 41(2): 100-102.
- [2] BORTOLATO B, MISKOWIAK K W, KÖHLER C A, et al. Cognitive remission: A novel objective for the treatment of major depression?[J]. *BMC Med*, 2016 (14): 9.
- [3] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442.
- [4] WANG W C, ZHAO Y W, HE K. Recent progress in research on animal models of depression[J]. *Chin J Comp Med (中国比较医学杂志)*, 2019, 29(7): 125-130.
- [5] ZHANG L Y, HE M, LI Y, et al. Research progress on animal models of depression[J]. *Chin J Comp Med (中国比较医学杂志)*, 2017, 27(9): 92-97.

- [6] WORLEIN J M. Nonhuman primate models of depression: Effects of early experience and stress[J]. *ILAR J*, 2014, 55(2): 259-273.
- [7] KHAWAM E A, LAURENCIC G, MALONE D A. Side effects of antidepressants: An overview[J]. *Cleve Clin J Med*, 2006, 73(4): 351-3,356-61.
- [8] BIRNBAUMER L. Transduction of receptor signal into modulation of effector activity by G proteins: The first 20 years or so ...[J]. *FASEB J*, 1990, 4(14): 3178.
- [9] SELIGMAN M E, MAIER S F. Failure to escape traumatic shock[J]. *J Exp Psychol*, 1967, 74(1): 1-9.
- [10] HAN Y Y, DAI J J. Research progress in animal models and mechanism of depression[J]. *Acta Lab Animalis Sci Sin (中国实验动物学报)*, 2016, 24(3): 321-326.
- [11] WEISS J M, SIMSON P G. Depression in an animal model: Focus on the locus ceruleus[J]. *Ciba Found Symp*, 1986, 123: 191-215.
- [12] MCEWEN B S. The ever-changing brain: Cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences[J]. *Dev Neurobiol*, 2012, 72(6): 878-890.
- [13] HO Y C, WANG S. Adult neurogenesis is reduced in the dorsal hippocampus of rats displaying learned helplessness behavior[J]. *Neuroscience*, 2010, 171(1): 153-161.
- [14] CRYAN J F, MOMBÉREAU C, VASSOUT A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4/5): 571-625.
- [15] 杨福中,施慎逊. 强迫游泳实验研究应用及进展[J]. *上海精神医学*, 2009, 21(3): 188-190.
- [16] SUN S G, LIU J, LU Y, et al. Correlation between forced swimming test and tail suspension test in Kunming mice[J]. *Chin J Pharmacol Toxicol (中国药理学与毒理学杂志)*, 2014, 28(1): 107-112.
- [17] HEIM C, NEMEROFF C B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(12): 1023-1039.
- [18] NIU C X, DING J, HAO H, et al. Effects of social defeat stress on behaviors of exploration and despair in mice[J]. *J Hebei Med Univ (河北医科大学学报)*, 2015, 36(9): 993-995,999.
- [19] 王天芳. 慢性束缚致慢性疲劳动物模型的研制及其行为学观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 1999, 5(5): 25.
- [20] GAO J, ZHANG N, SONG M J, et al. Effect of chronic restraint stress on sociability in mice[J]. *Chin J Comp Med (中国比较医学杂志)*, 2015, 25(3): 9-12.
- [21] YANG Y L, YAO X Q, WANG Y L, et al. Effect of chronic unpredictable stress on neurotransmitter and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats[J]. *J Cap Med Univ (首都医科大学学报)*, 2015, 36(1): 127-131.
- [22] YANG C J, AN R D, YANG J Q, et al. Effects of modeling time on rat depression model induced by chronic unpredicted mild stress[J]. *Sichuan J Zool (四川动物)*, 2015, 34(3): 383-388.
- [23] WILLNER P, TOWELL A, SAMPSON D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and

- its restoration by a tricyclic antidepressant[J]. *Psychopharmacology*, 1987, 93(3): 358-364.
- [24] QU S Y, PANG B X. Research progress on evaluation methods of stress depression animal models[J]. *Lab Anim Sci (实验动物科学)*, 2019, 36(6): 59-63.
- [25] WILLNER P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage[J]. *Neurobiol Stress*, 2017(6): 78-93.
- [26] ZHANG K, PAN X, WANG F, et al. Baicalin promotes hippocampal neurogenesis via SGK1- and FKBP5-mediated glucocorticoid receptor phosphorylation in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 30951.
- [27] LEITH N J, BARRETT R J. Effects of chronic amphetamine or reserpine on self-stimulation responding: Animal model of depression?[J]. *Psychopharmacology*, 1980, 72(1): 9-15.
- [28] XU Y, LIN W J. Anti-inflammatory cytokines and depression[J]. *Prog Biochem Biophys (生物化学与生物物理进展)*, 2014, 41(11): 1099-1108.
- [29] TUON T, VALVASSORI S S, DAL PONT G C, et al. Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease[J]. *Brain Res Bull*, 2014, 108: 106-112.
- [30] MALICK J B. Potentiation of yohimbine-induced lethality in mice: Predictor of antidepressant potential[J]. *Drug Dev Res*, 1983, 3(4): 357-363.
- [31] O'NEIL M F, MOORE N A. Animal models of depression: Are there any?[J]. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2003, 18(4): 239-254.
- [32] ENGLEMAN E A, MURPHY J M, ZHOU F C, et al. Operant response suppression induced with systemic administration of 5-hydroxytryptophan is centrally mediated[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 52(3): 525-529.
- [33] DEPCIUCH J, PARLINSKA-WOJTAN M. Qualitative and quantitative changes in phospholipids and proteins investigated by spectroscopic techniques in olfactory bulbectomy animal depression model[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018(148): 24-31.
- [34] PAUSE B M, MIRANDA A, GÖDER R, et al. Reduced olfactory performance in patients with major depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2001, 35(5): 271-277.
- [35] POCHWAT B, SOWA-KUCMA M, KOTARSKA K, et al. Antidepressant-like activity of magnesium in the olfactory bulbectomy model is associated with the AMPA/BDNF pathway[J]. *Psychopharmacology*, 2015, 232(2): 355-367.
- [36] ZHOU Y F, TAO X, WANG L S, et al. Progress in characteristics and application of olfactory bulbectomy animal model[J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2019, 54(7): 1157-1165.
- [37] LI W, ZHANG C H, HUANG W Y. Animal models of post stroke depression and its observations[J]. *J Changchun Univ Chin Med (长春中医药大学学报)*, 2015, 31(6): 1313-1316.
- [38] LIU Z X, LU J J, ZHOU Y X. Research progress on the pathogenesis of post-stroke depression[J]. *China Med Her (中国医药导报)*, 2019, 16(2): 24-28.
- [39] 张高才. 卒中后抑郁小鼠模型的建立及评价[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [40] LEVINSON D F. The genetics of depression: A review[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(2): 84-92.
- [41] OVERSTREET D H, WEGENER G. The flinders sensitive line rat model of depression: 25 years and still producing[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(1): 143-155.
- [42] OVERSTREET D H, PUCIŁOWSKI O, REZVANI A H, et al. Administration of antidepressants, diazepam and psychomotor stimulants further confirms the utility of Flinders Sensitive Line rats as an animal model of depression[J]. *Psychopharmacology*, 1995, 121(1): 27-37.
- [43] OVERSTREET D H, REZVANI A H, JANOWSKY D S. Impaired active avoidance responding in rats selectively bred for increased cholinergic function[J]. *Physiol Behav*, 1990, 47(4): 787-788.
- [44] OVERSTREET D H, KEENEY A, HOGG S. Antidepressant effects of citalopram and CRF receptor antagonist CP-154, 526 in a rat model of depression[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 492(2/3): 195-201.
- [45] MALKESMAN O, WELLER A. Two different putative genetic animal models of childhood depression: A review[J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 88(3): 153-169.
- [46] PARÉ W P. The performance of WKY rats on three tests of emotional behavior[J]. *Physiol Behav*, 1992, 51(5): 1051-1056.
- [47] PARÉ W P. Passive-avoidance behavior in Wistar-Kyoto (WKY), Wistar, and Fischer-344 rats[J]. *Physiol Behav*, 1993, 54(5): 845-852.
- [48] PETTINATI H M. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(10): 785-792.
- [49] AZECHI H, HAKAMADA K, YAMAMOTO T. A new inbred strain of Fawn-Hooded rats demonstrates mania-like behavioural and monoaminergic abnormalities[J]. *IBRO Rep*, 2019(7): 98-106.
- [50] WEST C H, WEISS J M. Effects of antidepressant drugs on rats bred for low activity in the swim test[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998, 61(1): 67-79.
- [51] MURRAY R, BOSS-WILLIAMS K A, WEISS J M. Effects of chronic mild stress on rats selectively bred for behavior related to bipolar disorder and depression[J]. *Physiol Behav*, 2013(119): 115-129.
- [52] RAO J, XIE R, LIN L, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates gut microbiota imbalance and intestinal barrier damage in rats with stress-induced depressive-like behavior[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(11): 3598-3611.
- [53] CARABOTTI M, SCIROCCO A, MASELLI M A, et al. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2): 203-209.
- [54] WANG Y T, PENG L J, SONG J, et al. The effects of fecal microbiota transplantation on chronic unpredictable mild stress induced depression model rats[J]. *Chin J Clin Psychol (中国临床心理学杂志)*, 2020, 28(6): 1083-1093.
- [55] LUKAS M, TOTH I, REBER S O, et al. The neuropeptide oxytocin facilitates pro-social behavior and prevents social

- avoidance in rats and mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(11): 2159-2168.
- [56] DIMATELIS J J, STEIN D J, RUSSELL V A. Behavioral changes after maternal separation are reversed by chronic constant light treatment[J]. *Brain Res*, 2012(1480): 61-71.
- [57] TAKSANDE B G, FALDU D S, DIXIT M P, et al. Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress induced behavioral alteration in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 720(1/2/3): 115-120.
- [58] PRINS J, KENNY P J, DOOMERNIK I, et al. The triple reuptake inhibitor DOV 216, 303 induces long-lasting enhancement of brain reward activity as measured by intracranial self-stimulation in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 693(1/2/3): 51-56.
- [59] WANG S H, ZHANG Z J, GUO Y J, et al. Involvement of serotonin neurotransmission in hippocampal neurogenesis and behavioral responses in a rat model of post-stroke depression[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 95(1): 129-137.
- [60] JIA M M, LI C X, ZHENG Y, et al. Leonurine exerts antidepressant-like effects in the chronic mild stress-induced depression model in mice by inhibiting neuroinflammation[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(11): 886-895.
- [61] MÉNARD C, HODES G E, RUSSO S J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies[J]. *Neuroscience*, 2016(321): 138-162.
- [62] GONG M J, HAN B, WANG S M, et al. Icaritin reverses corticosterone-induced depression-like behavior, decrease in hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and metabolic network disturbances revealed by NMR-based metabolomics in rats[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016(123): 63-73.
- [63] MCALLISTER-WILLIAMS R H, FERRIER I N, YOUNG A H. Mood and neuropsychological function in depression: The role of corticosteroids and serotonin[J]. *Psychol Med*, 1998, 28(3): 573-584.
- [64] Miller A H , Raison C L . The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target[J]. *Nature Reviews Immunology*.
- [65] MAES M, YIRMYIA R, NORABERG J, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: Leads for future research and new drug developments in depression[J]. *Metab Brain Dis*, 2009, 24(1): 27-53.
- [66] YANG S J, SONG Z J, WANG X C, et al. Curculigoside facilitates fear extinction and prevents depression-like behaviors in a mouse learned helplessness model through increasing hippocampal BDNF[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019(40): 1269-1278.
- [67] DU J M, RUAN J, SONG Y, et al. Regulation of TRAF6 on neuron damage and immune disorder in hippocampus of depressed rats[J]. *J Reg Anat Oper Surg (局解手术学杂志)*, 2021, 30(5): 379-384.
- [68] CHAUDHURY D, WALSH J J, FRIEDMAN A K, et al. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons[J]. *Nature*, 2013(493): 532-536.
- [69] LI Y Y. Effects of Neonatal Maternal Deprivation on the Locomotion Activity and 5-HT_{1A} Receptor Expression[D]. Shantou: Shantou University, 2007.
- [70] HARVEY B H, UYS M M, VILJOEN F P, et al. Hippocampal monoamine changes in the Flinders sensitive line rat: A case for the possible use of selective α_2 -AR-antagonists in stress and anxiety disorders in companion animals[J]. *Res Vet Sci*, 2021(135): 175-183.
- [71] SHI B Y, RAO Z L, LUO J, et al. Protective effect and mechanism of Xiaoyao San on lipopolysaccharide-induced hippocampal neurons injury[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2019, 44(4): 781-786.
- [72] COWBURN R F, MARCUSSEN J O, ERIKSSON A, et al. Adenylyl cyclase activity and G-protein subunit levels in postmortem frontal cortex of suicide victims[J]. *Brain Res*, 1994, 633(1/2): 297-304.
- [73] WALTEREIT R, WELLER M. Signaling from cAMP/PKA to MAPK and synaptic plasticity[J]. *Mol Neurobiol*, 2003, 27(1): 99-106.
- [74] SALVETAT N, CHIMIENTI F, CAYZAC C, et al. Phosphodiesterase 8A to discriminate in blood samples depressed patients and suicide attempters from healthy controls based on A-to-I RNA editing modifications[J]. *Transl Psychiatry*, 2021(11): 255.
- [75] CASTRÉN E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4(1): 58-64.
- [76] LEE J S, JANG D J, LEE N, et al. Induction of neuronal vascular endothelial growth factor expression by cAMP in the dentate gyrus of the hippocampus is required for antidepressant-like behaviors[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(26): 8493-8505.
- [77] LI Y F, HUANG Y, AMSDELL S L, et al. Antidepressant- and anxiolytic-like effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram on behavior depend on cyclic AMP response element binding protein-mediated neurogenesis in the hippocampus[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(11): 2404-2419.
- [78] TIAN Q, TANG Q S, ZHAO R Z, et al. Effect of yiniao Jieyu prescription on cAMP signaling pathway in cortex and hippocampus of rats with depression[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae (中国实验方剂学杂志)*, 2012, 18(3): 121-124.
- [79] HU M L, ZONG X F, LIANG W, et al. Phospho cAMP response element-binding protein 1 expression level and the ultrastructure of neuron and synapse in hippocampus of depression rats[J]. *Chin J Psychiatry (中华精神科杂志)*, 2015, 48(2): 92-97.
- [80] LI D S, YUAN L, LIU Q, et al. Effect of Baihe Zhimu Decoction on cAMP signal transduction pathway of depression rats[J]. *Med J Wuhan Univ (武汉大学学报:医学版)*, 2015, 36(6): 867-871.
- [81] 陈兵. 开郁安神汤对慢性应激抑郁模型大鼠血清 CORT 及海马 cAMP 影响的实验研究[D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2013.
- [82] LU R R, ZHANG L, WANG H H, et al. Study on the

- inhibitory effect of aucubin on glutamate-induced excitatory neurotoxicity[J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2022, 39(24): 3197-3203.
- [83] LI Z Y, CHEN Y X, ZHAO Z M, et al. Regulatory mechanism of Chaishao Anshen Jieyu Granules on JAK1/STAT3 and cAMP/PKA/CREB signaling pathway in PSD rats[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中华中医药学刊), 2019, 37(12): 3013-3017.
- [84] DEL CARMEN GODINO M, TORRES M, SÁNCHEZ-PRIETO J. The modulation of Ca^{2+} and K^{+} channels but not changes in cAMP signaling contribute to the inhibition of glutamate release by cannabinoid receptors in cerebrocortical nerve terminals[J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(4): 547-557.
- [85] CHEN L, LIU K, WANG Y, et al. Phosphodiesterase-2 inhibitor reverses post-traumatic stress induced fear memory deficits and behavioral changes via cAMP/cGMP pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021(891): 173768.
- [86] KULKARNI S K, DHIR A. Current investigational drugs for major depression[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(6): 767-788.
- [87] LEZA J C, SALAS E, SAWICKI G, et al. The effects of stress on homeostasis in JCR-LA-cp rats: The role of nitric oxide[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 286(3): 1397-1403.
- [88] 张镔. 神经系统的 NO/cGMP 系统[J]. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 1996, 16(2): 77-79.
- [89] HAN Y J, LI W X, JIA B H, et al. Effect of electroacupuncture on hippocampal NO-cGMP signaling pathway in depression rats[J]. *Acupunct Res* (针刺研究), 2009, 34(4): 236-241.
- [90] RUI L Y, CAI Y N. Effect of chronic hypoxia on endothelium-dependent relaxation and the content of cGMP in rat pulmonary artery[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 1991, 43(1): 53-59.
- [91] MURPHY G J, ISAACSON J S. Presynaptic cyclic nucleotide-gated ion channels modulate neurotransmission in the mammalian olfactory bulb[J]. *Neuron*, 2003, 37(4): 639-647.
- [92] GRÜNE S, MICHL M, SCHINHARL D, et al. Rapid effects of lipopolysaccharides on indocyanine green clearance in rat liver[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12(6): 679-685.
- [93] ZHOU X Y, ZHANG F, YING C J, et al. Inhibition of iNOS alleviates cognitive deficits and depression in diabetic mice through downregulating the NO/sGC/cGMP/PKG signal pathway[J]. *Behav Brain Res*, 2017(322): 70-82.
- [94] 夏猛. 抗抑郁药物与胞内信号转导机制[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(7): 1275-1277.
- [95] HELL J W. CaMKII: Claiming center stage in postsynaptic function and organization[J]. *Neuron*, 2014, 81(2): 249-265.
- [96] CHEN H X, OTMAKHOV N, STRACK S, et al. Is persistent activity of calcium/calmodulin-dependent kinase required for the maintenance of LTP?[J]. *J Neurophysiol*, 2001, 85(4): 1368-1376.
- [97] TIRABOSCHI E, TARDITO D, KASAHARA J, et al. Selective phosphorylation of nuclear CREB by fluoxetine is linked to activation of CaM kinase IV and MAP kinase cascades[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(10): 1831-1840.
- [98] GOH J J, MANAHAN-VAUGHAN D. Role of inhibitory autophosphorylation of calcium/calmodulin-dependent kinase II (α CaMKII) in persistent (>24 h) hippocampal LTP and in LTD facilitated by novel object-place learning and recognition in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2015(285): 79-88.
- [99] 刘慧慧, 马丹, 赵丹玉, 等. 补肾填精方对抑郁样模型大鼠海马 CaMK II 及 CREB 蛋白磷酸化水平的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 575-579.
- [100] JIANG S Y, ZHANG Y X, LI X Y, et al. Effect of helicid on neurocalcin-delta expression in chronic unpredictable mild stress rats[J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2021, 38(5): 560-565.
- [101] ZHU X, HD T, WY D, et al. Distinct thalamocortical circuits underlie allodynia induced by tissue injury and by depressionlike states[J]. *Chin J Pain Med* (中国疼痛医学杂志), 2021, 27(7): 515.
- [102] CHU S. Protective effects of lycium barbarum polysaccharide on depression rats with post-traumatic stress disorder[J]. *Mod Prev Med* (现代预防医学), 2019, 46(14): 2622-2625, 2637.
- [103] LI P, LI Y J, XUE L, et al. Effect and mechanism of paeoniflorin on depression and anxiety behavior induced by Bayk8644 in rats[J]. *Lab Anim Comp Med* (实验动物与比较医学), 2020, 40(6): 489-495.
- [104] RAMOS-HRYB A B, CUNHA M P, PAZINI F L, et al. Ursolic acid affords antidepressant-like effects in mice through the activation of PKA, PKC, CAMK-II and MEK1/2[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(6): 1240-1246.
- [105] BAI L, ZHANG D, CUI T T, et al. Mechanisms underlying the antidepressant effect of acupuncture via the CaMK signaling pathway[J]. *Front Behav Neurosci*, 2020(14): 563698.
- [106] XIE W, MENG X, ZHAI Y, et al. Antidepressant-like effects of the Guanxin Danshen formula via mediation of the CaMK II-CREB-BDNF signalling pathway in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20): 564.
- [107] JIANG B, WANG F, YANG S, et al. SKF83959 produces antidepressant effects in a chronic social defeat stress model of depression through BDNF-TrkB pathway[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(6): pyu096.
- [108] YUAN P X, ZHOU R L, WANG Y, et al. Altered levels of extracellular signal-regulated kinase signaling proteins in postmortem frontal cortex of individuals with mood disorders and schizophrenia[J]. *J Affect Disord*, 2010, 124(1/2): 164-169.
- [109] DWIVEDI Y, RIZAVI H S, ROBERTS R C, et al. Reduced activation and expression of ERK1/2 MAP kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects[J]. *J Neurochem*, 2001, 77(3): 916-928.
- [110] QI X L, LIN W J, WANG D L, et al. A role for the extracellular signal-regulated kinase signal pathway in depressive-like behavior[J]. *Behav Brain Res*, 2009, 199(2): 203-209.
- [111] MERCIER G, LENNON A M, RENOUF B, et al. MAP

- kinase activation by fluoxetine and its relation to gene expression in cultured rat astrocytes[J]. *J Mol Neurosci*, 2004, 24(2): 207-216.
- [112] FIRST M, GIL-AD I, TALER M, et al. The effects of reboxetine treatment on depression-like behavior, brain neurotrophins, and ERK expression in rats exposed to chronic mild stress[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 50(1): 88-97.
- [113] 徐华. TREK-1 钾通道拮抗剂对 CUMS 大鼠抑郁行为及海马 DG 区神经再生的影响[D]. 南京: 东南大学, 2016.
- [114] 陈知. 银杏二萜内酯通过 NT3-TrkA 和 RAS-MAPK 通路发挥抗抑郁作用的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [115] 欧喜燕. 舒郁方对抑郁模型动物神经可塑性调节的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [116] QIU J. The Effects of Chaihu-Shugan-San and Its Components on the Behavior and the Expression of P38MAPK and ERK5 in the Brain of Depressed Rat[D]. Changsha: Central South University.
- [117] 郭洁洁. p38MAPK/GSK3 信号通路及 VGF 参与 A β 1-42 诱导的小鼠认知障碍及抑郁行为的调节[D]. 宁波: 宁波大学, 2014.
- [118] 赵瑞珍. 出血性脑卒中后抑郁大鼠 NMDA、PI、MAPK 信号转导通路的变化以及益肾调气法的干预作用研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [119] MENG J, WANG D M, LUO L L. CTRP3 acts as a novel regulator in depressive-like behavior associated inflammation and apoptosis by mediating p38 and JNK MAPK signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019(120): 109489.
- [120] HUNG Y Y, HUANG Y L, CHANG C, et al. Deficiency in androgen receptor aggravates the depressive-like behaviors in chronic mild stress model of depression[J]. *Cells*, 2019, 8(9): E1021.
- [121] SU W J, ZHANG Y, CHEN Y, et al. *NLRP3* gene knockout blocks NF- κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. *Behav Brain Res*, 2017(322): 1-8.
- [122] MALKI K, PAIN O, TOSTO M G, et al. Identification of genes and gene pathways associated with major depressive disorder by integrative brain analysis of rat and human prefrontal cortex transcriptomes[J]. *Transl Psychiatry*, 2015(5): e519.
- [123] WEI W L, NORTON D D, WANG X T, et al. A β 17-42 in Alzheimer's disease activates JNK and caspase - 8 leading to neuronal apoptosis[J]. *Brain*, 2002, 125(9): 2036-2043.
- [124] MARTÍN-HERNÁNDEZ D, CASO J R, JAVIER MEANA J, et al. Intracellular inflammatory and antioxidant pathways in postmortem frontal cortex of subjects with major depression: Effect of antidepressants[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 251.
- [125] KOENIGS M, GRAFMAN J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex[J]. *Behav Brain Res*, 2009, 201(2): 239-243.
- [126] LEBMANN V, BRIGADSKI T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update[J]. *Neurosci Res*, 2009, 65(1): 11-22.
- [127] GE L, LIU L, LIU H, et al. Resveratrol abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior, neuroinflammatory response, and CREB/BDNF signaling in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015(768): 49-57.
- [128] FU H L, LIU L, TONG Y, et al. The antidepressant effects of hesperidin on chronic unpredictable mild stress-induced mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019(853): 236-246.
- [129] WANG X J, XIA X W, MA M Y, et al. Study on antidepressant effect of rutin based on pathological mechanism of depression[J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学)*, 2022, 39(14): 1895-1900.
- [130] DONATO F, DE GOMES M G, GOES A T, et al. Hesperidin exerts antidepressant-like effects in acute and chronic treatments in mice: Possible role of l-arginine-NO-cGMP pathway and BDNF levels[J]. *Brain Res Bull*, 2014(104): 19-26.
- [131] ZHENG M Z, LIU C M, CONG D L, et al. Accelerating expression of antidepressant effect associated-gene CREB and BDNF of flavonoid extract content from *Apocynum venetum* leaves[J]. *Genom Appl Biol (基因组学与应用生物学)*, 2011, 30(2): 184-189.
- [132] BAO L, HU X H, WANG Z Q, et al. Effect of exercise combined with antidepressants on hippocampal cells and BDNF/pERK signaling pathway in rats[J]. *China J Mod Med (中国现代医学杂志)*, 2018, 28(20): 14-19.
- [133] 司晓铭. PI3K/Akt/mTOR 介导的 BDNF/TrkB 信号通路在沃替西汀抗抑郁作用中的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [134] ZHANG J Y, TANG J, ZHANG Q, et al. Effects of dexmedetomidine on behaviors and expression of BDNF and mTOR in hippocampus of depressive rats[J]. *Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志)*, 2020, 36(2): 282-288.
- [135] HOU X Y, HU Z L, ZHANG D Z, et al. Rapid antidepressant effect of hydrogen sulfide: Evidence for activation of mTORC1-TrkB-AMPA receptor pathways[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(8): 472-488.
- [136] ZHANG S S, TIAN Y H, JIN S J, et al. Isoflurane produces antidepressant effects inducing BDNF-TrkB signaling in CUMS mice[J]. *Psychopharmacology*, 2019, 236(11): 3301-3315.
- [137] CHEN X Q, LI C F, CHEN S J, et al. The antidepressant-like effects of Chaihu Shugan San: Dependent on the hippocampal BDNF-TrkB-ERK/Akt signaling activation in perimenopausal depression-like rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018(105): 45-52.
- [138] JIANG N, LV J W, WANG H X, et al. Dammarane saponins alleviates depression-like behaviours induced by chronic social defeat stress in mice through the promotion of the BDNF signalling pathway and neurogenesis in the hippocampus[J]. *Brain Res Bull*, 2019(153): 239-249.
- [139] TAO W W, DONG Y, SU Q, et al. Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by regulating PI3K/Akt/mTOR mediated BDNF/TrkB pathway[J]. *Behav Brain Res*, 2016(308): 177-186.
- [140] DE VRIES MCCLINTOCK H F, BOYLE K B, ROONEY K, et al. Diabetes and depression care: A randomized controlled pilot trial[J]. *Am J Health Behav*, 2016, 40(4): 503-513.

- [141] JEON S H, KIM S H, KIM Y, et al. The tricyclic antidepressant imipramine induces autophagic cell death in U-87MG glioma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413(2): 311-317.
- [142] JERNIGAN C S, GOSWAMI D B, AUSTIN M C, et al. The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(7): 1774-1779.
- [143] GRACE A A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016(17): 524-532.
- [144] WANG Z J, WANG X M, LIU S B, et al. Effects of sinomenine on synaptic plasticity, and Notch and mTOR signaling pathways in CUMS depression rats[J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2021, 37(3): 417-424.
- [145] SUN P Y, LI P F, WANG T, et al. Effect of Tongdu Tiaoshen acupuncture on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and autophagy-related proteins of hippocampus in rats with post-stroke depression[J]. *Chin Acupunct Moxibustion* (中国针灸), 2020, 40(11): 1205-1210.
- [146] 于旭东. Apelin-13 通过 mTOR 上调谷氨酸转运体 1 改善 WKY 大鼠抑郁样行为[D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [147] WANG Z C, ZHOU D S, LI S T, et al. Underlying mechanisms of recombinant adeno-associated virus-mediated bicaudal C homolog 1 overexpression in the medial prefrontal cortex of mice with induced depressive-like behaviors[J]. *Brain Res Bull*, 2019(150): 35-41.
- [148] YAO Y M, JU P J, LIU H M, et al. Ifenprodil rapidly ameliorates depressive-like behaviors, activates mTOR signaling and modulates proinflammatory cytokines in the hippocampus of CUMS rats[J]. *Psychopharmacology*, 2020, 237(5): 1421-1433.
- [149] YEUNG Y T, AZIZ F, GUERRERO-CASTILLA A, et al. Signaling pathways in inflammation and anti-inflammatory therapies[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(14): 1449-1484.
- [150] HIXSON K M, COGSWELL M, BROOKS-KAYAL A R, et al. Evidence for a non-canonical JAK/STAT signaling pathway in the synthesis of the brain's major ion channels and neurotransmitter receptors[J]. *BMC Genomics*, 2019, 20(1): 677.
- [151] LUND I V, HU Y, RAOL Y H, et al. BDNF selectively regulates GABAA receptor transcription by activation of the JAK/STAT pathway[J]. *Sci Signal*, 2008, 1(41): ra9.
- [152] 刘梦曦. 抗抑郁药对抑郁模型大鼠大脑免疫机制影响的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2017.
- [153] 栗俞程. 姜黄素干预代谢综合征和抑郁症的新机制研究[D]. 南京: 南京大学, 2010.
- [154] ZHANG H, YUAN C, LU H F, et al. Effects of xiaochaihu decoction on JAK2/STAT3 pathway and microglia activation in depression rats[J]. *China Pharm* (中国药师), 2021, 24(4): 617-624.
- [155] CHEN L, TANG Q S, LIU H P, et al. Effects of Yi'nao Jieyu Fufang on hippocampal JAK/STAT signaling pathway in post-stroke depression rats with kidney deficiency and liver depression pattern[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 2020, 43(12): 1003-1010.
- [156] LI X J, BAI X H, LI N, et al. Effects of Xiaoyaosan on JAK/STAT signal pathway in depressive rats induced by chronic immobilization stress[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2016, 31(5): 1700-1704.
- [157] GULBINS A, GRASSMÉ H, HOEHN R, et al. Role of janus-kinases in major depressive disorder[J]. *Neurosignals*, 2016, 24(1): 71-80.
- [158] TIAN R H, BAI Y, LI J Y, et al. Reducing PRLR expression and JAK2 activity results in an increase in BDNF expression and inhibits the apoptosis of CA3 hippocampal neurons in a chronic mild stress model of depression[J]. *Brain Res*, 2019(1725): 146472.
- [159] JIANG W J, CHEN Q Y, LI P J, et al. Magnesium Isoglycyrrhizinate attenuates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017(86): 177-184.
- [160] ASHTON K J, REICHELT M E, MUSTAFA S J, et al. Transcriptomic effects of adenosine 2A receptor deletion in healthy and endotoxemic murine myocardium[J]. *Purinergic Signal*, 2017, 13(1): 27-49.
- [161] SUN L, SUN H W, SONG Y P, et al. Research progress of the m TOR signaling pathway underlying the antidepressant actions of ketamine[J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2015, 50(8): 653-657.
- [162] QU H L, XIE J, CHEN J Q, et al. Aerobic exercise activates the hippocampus BDNF/miR-195/bcl-2 signaling pathway axis and inhibits hippocampus neuronal apoptosis in mice model with CUMS depression[J]. *J Tianjin Univ Sport* (天津体育学院学报), 2018, 33(2): 148-155, 176.
- [163] 路家琦. Tanshinone II A 通过激活 ERK-CREB-BDNF 信号通路改善小鼠抑郁样行为[D]. 苏州: 苏州大学.
- [164] 吐尔逊阿依·卡米力. 异常黑胆质成熟剂对抑郁模型大鼠海马信号通路的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学.
- [165] ZHANG F. Signaling Pathways Involved in Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Induced Anxiety-and Depression-like Behavior in Pre-pubertal Male Rats[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.
- [166] LIU Z, ZHAO H Q, MENG P, et al. Role of Glu-mGluR2/3-ERK signaling pathway in apoptosis of neurons in the prefrontal cortex of diabetic rats with depression[J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2018, 34(12): 1662-1667.
- [167] 彭杨芷. 温补肾阳法对抑郁模型大鼠海马 AC-cAMP-PKA 信号通路及脑组织病理形态的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [168] 程可. GATA1 转录调控 Car1 通过 IL-17A 信号通路参与抑郁症的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [169] 哈力旦木·吾加不都. 异常黑胆质成熟剂对抑郁模型大鼠海马 ERK 信号转导通路的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [170] 孙合亮. 海马 BDNF-p11 信号通路在氯胺酮抗抑郁中的作用[D]. 南京: 南京大学, 2015.
- [171] CHEN L. Mechanism Basing on CREB Signaling Transduction Pathways of Ginseng Total Saponins on Hippocampal Structural Plasticity in Corticosterone-induced Mouse Depression Model[D]. Nanjing: Nanjing University of

- Chinese Medicine, 2014.
- [172] 刘明月. 基于 CREB-BDNF 信号转导通路研究开心散及其主要成分 3, 6'-二芥子酰基蔗糖促神经保护和抗抑郁的作用机制[D]. 张家口: 河北北方学院, 2013.
- [173] 崔妍. 舒郁颗粒对抑郁症模型动物认知功能障碍的干预作用及其神经转导通路机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [174] 任荔, 张海楼, 陶伟伟, 等. 梔子环烯醚萜部位的快速持久抗抑郁作用及其对 PKA-CREB 信号通路激活的依赖性 [C]//长三角地区神经科学论坛 2016 暨第八次会员代表大会摘要集, 上海, 2016: 41-42.
- [175] 周围. BDNF-ERK1/2-CREB 信号通路在 alarin 抗小鼠慢性抑郁模型中的作用[D]. 徐州: 徐州医学院, 2013.
- [176] WANG F, WANG J, AN J, et al. Resveratrol ameliorates depressive disorder through the NETRIN1-mediated extracellular signal-regulated kinase/cAMP signal transduction pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 4611-4618.
- [177] PU R, SHAO RH, LU J, et al. Acupuncture Alleviated Depressive-like Behavior by Down-regulating NF- κ B, iNOS and NO Levels in Prefrontal Cortex of Depression Rats[J]. *Zhen Ci Yan Jiu (针刺研究)*, 2018, 43(4):226-630.
- [178] HAN X M, HUANG F, JIAO M L, et al. Antidepressant activity of euparin: Involvement of monoaminergic neurotransmitters and SAT1/NMDAR2B/BDNF signal pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(10): 1490-1500.
- [179] MADJID ANSARI A, FARZAMPOUR S, SADR A, et al. Effects of short term and long term Extremely Low Frequency Magnetic Field on depressive disorder in mice: Involvement of nitric oxide pathway[J]. *Life Sci*, 2016(146): 52-57.
- [180] WANG Y M, WANG B, LU J Q, et al. Fisetin provides antidepressant effects by activating the tropomyosin receptor kinase B signal pathway in mice[J]. *J Neurochem*, 2017, 143(5): 561-568.
- [181] NOWAK W, GRENDAS L N, SANMARCO L M, et al. Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by NMDAR and mTOR[J]. *EBioMedicine*, 2019(50): 290-305.
- [182] APAZOGLU K, FARLEY S, GORGIEVSKI V, et al. Antidepressive effects of targeting ELK-1 signal transduction[J]. *Nat Med*, 2018(24): 591-597.
- [183] SHIRAYAMA Y, YANG C, ZHANG J C, et al. Alterations in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in the brain regions of a learned helplessness rat model and the antidepressant effects of a TrkB agonist and antagonist[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(12):2449-58.
- [184] NAKAGAWASAI O, YAMADA K, ODAIRA T, et al. Liver hydrolysate improves depressive-like behavior in olfactory bulbectomized mice: Involvement of hippocampal neurogenesis through the AMPK/BDNF/CREB pathway[J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 143(1): 52-55.
- [185] LU J Q, ZHOU H, MENG D Y, et al. Tanshinone IIA improves depression-like behavior in mice by activating the ERK-CREB-BDNF signaling pathway[J]. *Neuroscience*, 2020(430): 1-11.
- [186] SONG A Q, GAO B, FAN J J, et al. NLRP1 inflammasome contributes to chronic stress-induced depressive-like behaviors in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 178.
- [187] DING Q, LI H X, TIAN X, et al. Zinc and imipramine reverse the depression-like behavior in mice induced by chronic restraint stress[J]. *J Affect Disord*, 2016(197): 100-106.
- [188] LIU L L, LI J M, SU W J, et al. Sex differences in depressive-like behaviour may relate to imbalance of microglia activation in the hippocampus[J]. *Brain Behav Immun*, 2019(81): 188-197.
- [189] WU Y, RONG W, JIANG Q, et al. Downregulation of lncRNA GAS5 alleviates hippocampal neuronal damage in mice with depression-like behaviors via modulation of microRNA-26a/EGR1 axis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(3): 105550.
- [190] ZHAO Y H, LI H Y, FANG F, et al. Geniposide improves repeated restraint stress-induced depression-like behavior in mice by ameliorating neuronal apoptosis via regulating GLP-1R/AKT signaling pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2018(676): 19-26.
- [191] LI X, TENG T, YAN W, et al. AKT and MAPK signaling pathways in hippocampus reveals the pathogenesis of depression in four stress-induced models[J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1):200.
- [192] LOU D N, WANG J, WANG X H. MiR-124 ameliorates depressive-like behavior by targeting STAT3 to regulate microglial activation[J]. *Mol Cell Probes*, 2019(48): 101470.
- [193] TRIPP A, OH H, GUILLOUX J P, et al. Brain-derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(11): 1194-1202.
- [194] SHEN M M, SONG Z H, WANG J H. MicroRNA and mRNA profiles in the amygdala are associated with stress-induced depression and resilience in juvenile mice[J]. *Psychopharmacology*, 2019, 236(7): 2119-2142.
- [195] GAWALI N B, BULANI V D, GURSAHANI M S, et al. Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety, depression-like behaviours and cognitive impairment by modulating nitrergic signalling pathway[J]. *Brain Res*, 2017(1663): 66-77.
- [196] ZHAO X Y, KONG D W, ZHOU Q M, et al. Baicalein alleviates depression-like behavior in rotenone-induced Parkinson's disease model in mice through activating the BDNF/TrkB/CREB pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021(140): 111556.

收稿日期: 2023-04-29
(本文责编: 曹粤锋)