

阿纳其根醇提物通过 CREB/BDNF 信号轴改善围绝经期抑郁的机制研究[△]

买热木古·阿布都热依木^{1*}, 塔依尔·吐尔松², 杨 焯^{1#} (1. 新疆医科大学第二附属医院老年科(干部一科), 乌鲁木齐 830063; 2. 新疆医科大学第二附属医院临床药学室, 乌鲁木齐 830063)

中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)04-0407-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.04.006



摘要 目的:探讨阿纳其根醇提物通过环磷酸腺苷应答元件结合蛋白质(CREB)/脑源性神经生长因子(BDNF)信号轴对围绝经期抑郁模型大鼠的神经保护效应及抗抑郁作用机制。方法:采用双侧卵巢切除联合慢性不可预知性温和应激法制备大鼠围绝经期抑郁模型,将实验动物随机分为假手术组、模型组、阳性药组(氟西汀 2 mg/kg+雌激素 0.15 mg/kg)和阿纳其根醇提物组(低、中及高剂量组分别给药 10、20 及 40 mg/kg),每组 8 只,连续治疗 21 d。观察各组大鼠行为学变化,利用旷场实验和强迫游泳实验对给药后大鼠行为学变化进行评价。采用酶联免疫吸附试验检测大鼠血清 5-羟色胺(5-HT)和环磷酸腺苷(cAMP)水平变化,采用定量聚合酶链反应(qPCR)测定大鼠海马组织中 BDNF 和 CREB 的 mRNA 表达,采用免疫组织化学分析和蛋白质印迹法测定大鼠海马组织中 CREB、BDNF 的蛋白表达。结果:与假手术组比较,模型组大鼠表现出抑郁样行为,主要为自主活动及探索活动减少,强迫游泳不动时间延长,血清 5-HT、cAMP 含量降低;与模型组比较,阿纳其根醇提物组大鼠抑郁样行为改善,自主活动及探索活动能力提高,强迫游泳不动时间缩短,血清 5-HT、cAMP 含量升高,海马组织中 CREB、BDNF 的 mRNA 和蛋白表达水平升高;各剂量组组间比较,阿纳其根醇提物高剂量组上述指标改善更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:阿纳其根醇提物对围绝经期抑郁模型大鼠的抑郁样行为具有改善作用,其作用机制主要与增加血清 5-HT 和 cAMP 含量有关,还与上调 CREB 和 BDNF 的蛋白表达有关。本研究对阐明阿纳其根醇提物在围绝经期抑郁治疗中的分子机制、揭示围绝经期抑郁发生、发展机制及实现其临床治疗均具有重要的价值。

关键词 围绝经期抑郁;阿纳其根醇提物;环磷酸腺苷应答元件结合蛋白质/脑源性神经生长因子信号轴;5-羟色胺;环磷酸腺苷

Mechanism of Ethanol Extract of Anacyclus Pyrethrum Root in Improving Perimenopausal Depression Through CREB/BDNF Signaling Axis[△]

MAIREMUGU Abudureyimu¹, TAYI'ER Tuersong², YANG Ye¹ (1. Dept. of Geriatrics (Cadre Section 1), the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the neuroprotective and antidepressant effects of anacyclus pyrethrum root ethanol extract on perimenopausal depression model rats through cyclic adenosine phosphate response element binding protein (CREB)/brain-derived nerve growth factor (BDNF) signaling axis. **METHODS:** The rat model of perimenopausal depression was prepared by bilateral ovariectomy combined with chronic unpredictable mild stress. The experimental animals were randomly divided into the sham operation group, model group, positive drug group (fluoxetine 2 mg/kg + estrogen 0.15 mg/kg) and ethanol extract of anacyclus pyrethrum root group (low, medium and high dose groups were respectively given 10 mg/kg, 20 mg/kg and 40 mg/kg), with 8 cases in each group and continuous treatment for 21 d. The behavioral changes of rats in each group were observed, and the behavioral changes of rats after administration were evaluated by open field test and forced swimming test. The changes of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in serum of rats were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The mRNA expression levels of BDNF and CREB in hippocampus were determined by quantitative PCR (qPCR). Immunohistochemical analysis and Western blotting were used to detect CREB and BDNF in

△ 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2023D01C419)

* 副主任医师。研究方向:老年病。E-mail:13609939237@139.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:内分泌代谢疾病。E-mail:yangye_tt@163.com

hippocampus of rats. RESULTS: Compared with the sham operation group, rats in the model group showed depressive-like behaviors, mainly including decreased autonomous and exploratory activities, prolonged behavioral despair time, and decreased serum 5-HT and cAMP levels; compared with the model group, the depression-like behavior of the ethanol extract of anacyclus pyrethrum root group was improved, the ability of autonomous and exploratory activities was improved, the behavioral despair time was shortened, the serum 5-HT and cAMP levels increased, and the mRNA and protein expression levels of CREB and BDNF in hippocampus increased; among all dose groups, the improvement of the above indicators was more obvious in the high-dose ethanol extract of anacyclus pyrethrum root group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: The ethanol extract of anacyclus pyrethrum root can improve the depression-like behavior of perimenopausal depression model rats, and its mechanism is mainly related to the increase of 5-HT and cAMP levels. The improvement is also related to the up-regulation of CREB and BDNF protein expression. This study is of great value to elucidate the molecular mechanism of ethanol extract of anacyclus pyrethrum root in the treatment of perimenopausal depression, reveal the mechanism of the occurrence and development of perimenopausal depression, and realize the clinical treatment of depression.

KEYWORDS Perimenopausal depression; Ethanol extract of anacyclus pyrethrum root; Cyclic adenosine phosphate response element binding protein/brain-derived nerve growth factor signaling axis; 5-hydroxytryptamine; Cyclic adenosine monophosphate

抑郁是现代社会最典型的心身疾病之一^[1]。女性围绝经期抑郁是女性在卵巢功能衰退过程中,由于雌激素水平剧烈波动而诱发的一种情感障碍性疾病。其病理生理机制主要涉及下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱,导致内分泌系统失衡,进而影响神经递质的合成与代谢。通常表现为情绪低落、愉悦感缺失、兴趣减退并伴有焦虑、紧张^[2]。目前,围绝经期抑郁的治疗方法主要包括药物治疗和非药物治疗,其中药物治疗主要为使用传统的抗抑郁药,如5-羟色胺选择性再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂等抗抑郁药,以及雌激素等用于治疗围绝经期抑郁障碍的药物^[3]。

阿纳其根是新疆地区特有的药材,属于维吾尔医学中的常用特色药材。该药来源于菊科植物罗马除虫菊(*Anacyclus pyrethrum*)的干燥根,具有生干生熟、祛寒强筋、开通阻滞、清除脑系异常黏液质、热身壮阳、通利经水、固精、祛风止痛、燥湿化痰、滋补神经等功效^[4]。该药在维吾尔医学中有着悠久的历史,被用于治疗湿寒性或黏液质性疾病,如瘫痪、面瘫、肌肉松弛、麻痹、颤动、瘰病、舌重、性欲减退、精液不固、经闭不畅、头痛牙痛、多痰咳嗽和神经衰弱等。有研究发现,阿纳其根具有神经调节作用^[5]。此外,有文献验证了阿纳其根80%乙醇提取物对慢性抑郁大鼠和药物诱导的抑郁模型大鼠有一定的抗抑郁作用,表明阿纳其根提取物可能具有一定的抗抑郁作用^[6]。但该药对围绝经期抑郁的治疗有效性尚未有研究披露。

已有研究证实,环磷酸腺苷应答元件结合蛋白质(CREB)/脑源性神经生长因子(BDNF)信号轴与抑郁密切相关,其中CREB能够影响神经细胞的增殖和存活,其过表达可上调抗抑郁作用^[7];BDNF作为CREB的下游目标因子,受其调控^[8]。研究者构建抑郁相关动物模型,发现BDNF表达降低会导致海马神经发生减少,并导致动物出现抑郁样行为^[9]。因此,本研究将考证阿纳其根醇提取物是否可以改善围绝经期

抑郁,并分析其潜在的作用机制,探究是否与CREB/BDNF信号轴激活相关。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物:SPF级雌性SD大鼠60只,体重200~220 g,6~8周龄,购自新疆医科大学实验动物中心。饲养环境为恒温(22±2)℃,恒湿(55±10)%,并保持12 h昼夜节律。

1.1.2 仪器:ZH-QPD型旷场和强迫游泳实验分析仪器(美国Panlab公司);CHOL-16M型高速台式离心机、EPS300型电泳/电转装置(湘仪仪器有限公司);M2000型多功能酶标仪(瑞士Tecan公司)。

1.1.3 药品与试剂:阿纳其根(新疆麦迪森维药有限公司,批号:20150410)。盐酸氟西汀胶囊(苏州俞氏药业有限公司,国药准字H20093454;批号:14201171009;规格:20 mg)。戊酸雌二醇片(拜耳医药有限公司,国药准字J20130009;批号:14202877679;规格:1 mg×21片)。

1.2 方法

1.2.1 药品制备:阿纳其根经60%乙醇加热回流2 h,收集滤液,重复3次,减压浓缩制成浸膏醇提物。

1.2.2 分组与模型建立:将大鼠分为假手术组、模型组、阳性药组,阿纳其根醇提物低、中及高剂量组。动物订购后,经过1周的适应期,大鼠经3%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉后,腹位固定。除假手术组(手术不移除卵巢)外,其他组大鼠均接受双侧卵巢切除术(OVX)。术后恢复1周,连续7 d每日检查阴道涂片,以确定卵巢完全切除。之后,剔除不合格的大鼠,对入组大鼠进行慢性不可预知应激(CUMS)^[10]。

1.2.3 旷场实验:对OVX+CUMS造模后的大鼠进行旷场实验测定分析,选择固定时间(上午8—12时),实验室环境保持安静和暗光。实验时,将大鼠转移至旷场实验箱中间格内

并进行计时。统计大鼠在 5 min 内的活动情况,记录穿越格数(以全部身体穿越格子边界为准)、站立次数(以前肢全部离地为准)。每只大鼠实验结束后对旷场实验箱进行清扫,以免影响后续实验。所有大鼠均按照上述方法进行,直至全部完成。

1.2.4 强迫游泳实验:利用强迫游泳实验对 OVX+CUMS 造模后大鼠活动力进行统计分析,选择大小合适的水缸,加入一定量恒温水(25 ℃),水深确保大鼠可以完全浸入。之后将大鼠放置水中进行强迫游泳测试,统计大鼠 5 min 内在水中累计不动的时间。每只大鼠实验结束后对旷场实验箱进行清扫,以免影响后续实验。所有大鼠均按照上述方法进行,直至全部完成。

1.2.5 血清细胞因子测定:对实验终点采集的血清样本进行测定,分析神经保护相关重要因子 5-羟色胺(5-HT)和下游激活标志环磷酸腺苷(cAMP)水平。采集大鼠外周血至促凝管,3 000 r/min 离心(离心半径为 105 mm)10 min 后采集上清液于-80 ℃保存,参考酶联免疫吸附试剂试剂盒说明书检测血清 5-HT 和 cAMP 含量。

1.2.6 海马组织中 BDNF 和 CREB 的 mRNA 表达水平测定:以 GAPDH 作为内参引物,以假手术组样本的测定结果作为对照,对大鼠海马组织中 BDNF 和 CREB 的定量聚合酶链反应(qPCR)结果进行参数计算。采集大鼠海马组织,并迅速利用液氮进行速冻,之后转移至-80 ℃进行保存。参考大鼠组织 mRNA 提取试剂盒,对海马中 mRNA 进行提取并逆转录成 cDNA。设计 BDNF 和 CREB 以及内参基因的引物,利用染料法进行 qPCR 测定。

1.2.7 免疫组化检测:对终点采集的大鼠海马组织中 CREB 进行免疫组化测定和分析,采集大鼠海马组织,并利用 1% 福尔马林溶液固定,进行石蜡包埋和切片后免疫组化检测 CREB、BDNF。

1.2.8 蛋白质印迹法检测:终点采集大鼠海马组织,液氮速冻后研磨,蛋白抽提后进行蛋白质印迹法测定,具体方法参考相关文献^[11]。对 p-CREB、BDNF 及 β -actin 进行测定。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件统计分析数据,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组数据比较采用独立样本 *t* 检验,多组数据比较用 one-way ANOVA,组间两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阿纳其根醇提取物可改善围绝经期抑郁模型大鼠抑郁样行为

2.1.1 旷场实验结果:与假手术组相比,模型组大鼠的穿越格数、站立次数显著减少,差异有统计学意义($P < 0.000 1$),表明模型建立成功。与模型组相比,阳性药组、阿纳其根醇提取物组大鼠治疗后的运动频率提高,阳性药组较模型组大鼠抑郁样行为显著缓解,阿纳其根醇提取物高剂量组大鼠穿越格数和站立次数较模型组显著增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 1—2。

2.1.2 强迫游泳实验评价活动力:相较于假手术组,模型组

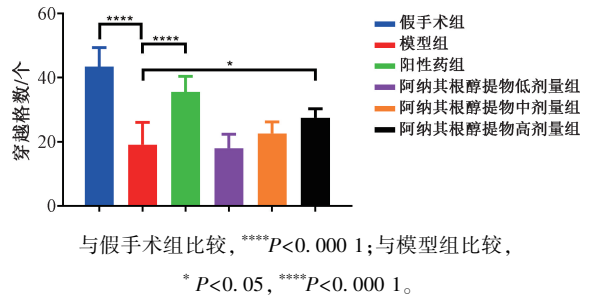


图 1 旷场实验-穿格测试结果

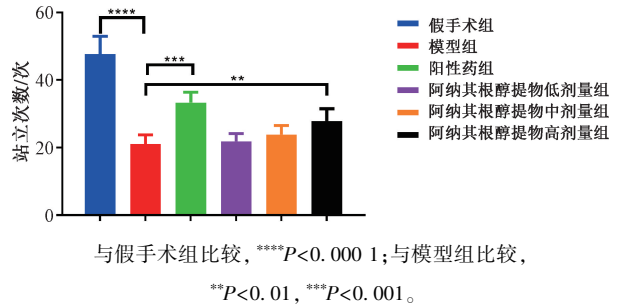


图 2 旷场实验-站立测试结果

大鼠的强迫游泳不动时间延长。连续给予阳性药和不同剂量阿纳其根醇提取物治疗后,强迫游泳不动时间均较模型组有所缩短。与模型组相比,阿纳其根醇提取物低剂量组大鼠活动力增加甚微,而中、高剂量组及阳性药组大鼠强迫游泳时间显著缩短,差异均有统计学意义($P < 0.01$ 、 $P < 0.000 1$),见图 3。

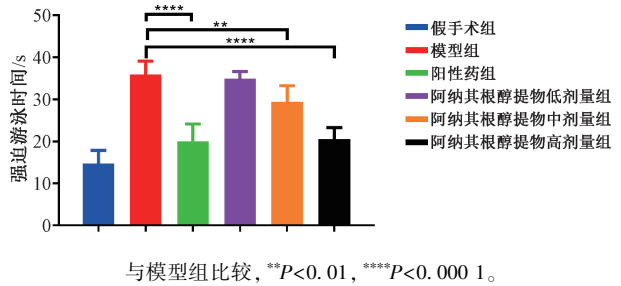


图 3 强迫游泳实验结果

2.2 阿纳其根醇提取物对大鼠血清 5-HT 和 cAMP 含量的影响

相较于假手术组,模型组大鼠血清 5-HT 和 cAMP 含量明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而阳性药组、阿纳其根醇提取物低、中及高剂量组大鼠血清 5-HT 和 cAMP 含量有不同程度升高;与模型组相比,高剂量组大鼠血清 5-HT 和 cAMP 含量升高显著,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 大鼠血清 5-HT 和 cAMP 含量比较($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	5-HT 表达量/(pg/mL)	cAMP 表达量/(nmol/L)
假手术组	46.34±2.67****	43.56±2.66***
模型组	15.48±3.46	24.24±2.31
阳性药组	33.90±8.38**	35.30±5.48***
阿纳其根醇提取物低剂量组	19.97±6.64	24.07±4.75
阿纳其根醇提取物中剂量组	26.84±3.33*	24.99±1.80
阿纳其根醇提取物高剂量组	31.72±3.20**	28.46±1.96**

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$,**** $P < 0.000 1$ 。

2.3 阿纳其根醇提取物对大鼠海马中 BDNF 和 CREB 的 mRNA 表达的影响

模型组大鼠海马组织中 BDNF 和 CREB 的 mRNA 表达较假手术组降低,而经阳性药和阿纳其根醇提取物治疗后大鼠上述 mRNA 表达水平均能够上调,其中高剂量组及阳性药组与模型组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 大鼠海马组织中 BDNF 和 CREB 的 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	BDNF 相对表达量	CREB 相对表达量
假手术组	1.39±0.23	1.02±0.14
模型组	0.37±0.06	0.44±0.04
阳性药组	0.79±0.15**	0.85±0.12**
阿纳其根醇提取物低剂量组	0.41±0.07	0.47±0.02
阿纳其根醇提取物中剂量组	0.56±0.04	0.56±0.05
阿纳其根醇提取物高剂量组	0.78±0.06**	0.79±0.06*

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.4 各组大鼠大脑内相关靶点表达情况比较

2.4.1 阿纳其根醇提取物对海马组织中 CREB 表达的影响: 阳性细胞在海马区主要位于 CA1 和 CA3 区的齿状回颗粒细胞和锥体细胞。相较于假手术组,模型组大鼠海马组织中 CREB 含量明显降低;与模型组相比,阳性药组和阿纳其根醇提取物组大鼠海马组织中 CREB 含量明显升高,且呈剂量依赖性,见图 4。

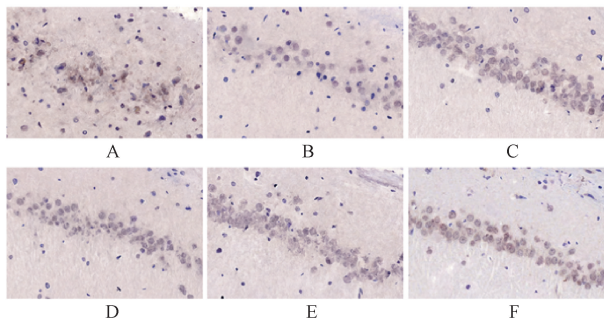


图 4 各组围绝经期抑郁大鼠海马组织中 CREB 表达比较
A. 假手术组;B. 模型组;C. 阳性药组;D. 阿纳其根醇提取物低剂量组; E. 阿纳其根醇提取物中剂量组;F. 阿纳其根醇提取物高剂量组。

图 4 各组围绝经期抑郁大鼠海马组织中 CREB 表达比较

2.4.2 阿纳其根醇提取物对海马组织中 BDNF 表达的影响: 阳性细胞在海马区同样主要集中于 CA1 和 CA3 区的齿状回颗粒细胞和锥体细胞,主要存在于细胞质中。与假手术组相比,模型组大鼠海马组织中 BDNF 含量明显降低;与模型组相比,阳性药组和阿纳其根醇提取物组大鼠海马组织中的 BDNF 含量明显升高,见图 5。

2.4.3 阿纳其根醇提取物对大鼠海马组织中 CREB/BDNF 信号通路主要蛋白表达的影响: 蛋白质印迹法检测结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠海马组织中 p-CREB、BDNF 蛋白表达减少,而经阳性药和阿纳其根醇提取物治疗后,大鼠海马组织中 CREB、活化状态下的 p-CREB 和下游因子 BDNF 蛋白的表达上调,其中阿纳其根醇提取物组呈剂量依赖性地上调,见图 6—7。

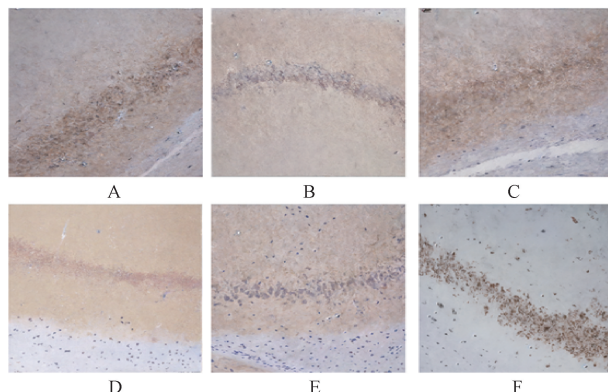


图 5 各组围绝经期抑郁大鼠海马组织中 BDNF 表达比较
A. 假手术组;B. 模型组;C. 阳性药组;D. 阿纳其根醇提取物低剂量组; E. 阿纳其根醇提取物中剂量组;F. 阿纳其根醇提取物高剂量组。

图 5 各组围绝经期抑郁大鼠海马组织中 BDNF 表达比较

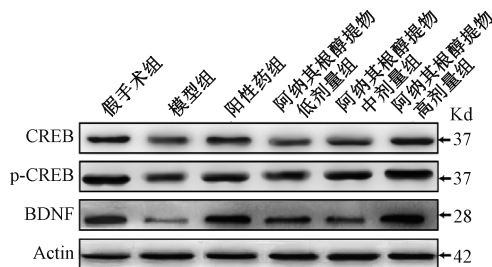
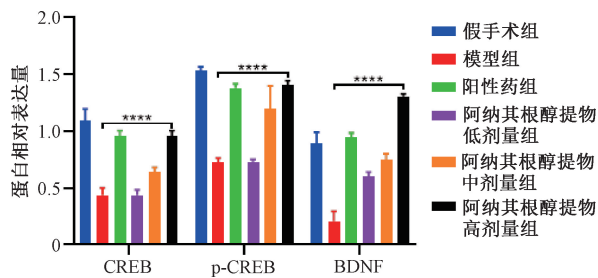


图 6 阿纳其根醇提取物对围绝经期抑郁大鼠海马组织中 CREB/BDNF 信号轴主要蛋白表达的影响



与模型组比较,**** $P < 0.0001$ 。

图 7 大鼠海马组织中 CREB/BDNF 信号轴主要蛋白表达比较

3 讨论

围绝经期抑郁作为女性抑郁症重要组成之一,近年来其发病率呈上升趋势,患者表现为情绪不稳定、易怒和焦虑不安、记忆力减退,给患者及家庭带来了诸多负面影响^[1]。因此,在现有疗法的基础上,寻找新的潜在治疗围绝经期抑郁的药物对该病的防治具有重要意义。

抑郁症患者的海马组织出现了神经元树突减少和损伤,而 BDNF 作为神经元分化和生长的必需物质,受 CREB 的靶向调控。研究结果显示,小鼠相关模型中给予抗抑郁治疗后血清 BDNF 水平在原本明显降低的基础上出现升高,证实了 CREB/BDNF 信号轴在抑郁发病和抗抑郁治疗中的重要作用^[11]。有文献报道,激活 CREB/BDNF 信号轴能够有效缓解 OVX-CUMS 大鼠的抑郁临床症状^[12]。上述研究均表明,

CREB/BDNF 信号通路在神经发生和相关疾病进展中扮演重要角色^[13]。

阿纳其根作为新疆地区特有的常用药材,能够发挥滋补神经、开滞止痛的多种药用活性。有文献报道,其提取物对抑郁大鼠、小鼠均表现出一定的抗抑郁作用,推测可能与促进 5-HT 神经功能相关^[6]。有研究报告,可通过调节腺苷酸环化酶(AC)-cAMP-蛋白激酶 A(PKA)级联反应,进而激活 CREB/BDN 信号通路^[14-15]。因此,本研究构建了基于 OVX+CUMS 的大鼠围绝经期抑郁模型,考察阿纳其根是否能够改善围绝经期抑郁并研究其作用机制。结果显示,OVX+CUMS 大鼠模拟了相关临床患者的症状,包括活动力减少、兴趣缺乏等。旷场实验和强迫游泳实验结果显示,阿纳其根醇提物治疗后大鼠穿梭格和站立次数提高,强迫游泳动物活动时间缩短,证实经阿纳其根醇提物治疗后大鼠的活动力明显增强,抑郁相关临床症状显著改善。对作用机制进行深入研究发现,阿纳其根醇提物能有效提高大鼠血清 5-HT、cAMP 含量;显著上调海马组织中 CREB 和 BDNF 的 mRNA 表达,上调 CREB 活化状态下的 p-CREB、CREB 和下游激活因子 BDNF 的表达,并表现出剂量依赖性。

基于此,可以梳理出阿纳其根醇提物通过 CREB/BDNF 信号轴改善围绝经期抑郁的作用机制。阿纳其根醇提物治疗后可以有效上调 OVX+CUMS 大鼠 5-HT 表达水平,而 5-HT 作为中枢神经系统调节的重要激素,能够参与情绪控制、睡眠和焦虑等调节。上调后的 5-HT 能够激活多种下游受体,包括 5-羟色胺 1A 受体(5-HT_{1A}R),其主要介导神经信息传递,提高海马组织的认知功能。而 5-HT_{1A}R 通过 G 蛋白偶联受体增强 cAMP 活性,而上调 CREB 活性^[16]。CREB 生成具有活性的 p-CREB,能够与 BDNF 启动子区域内的 cAMP 元件结合,增强 BDNF 的转录。BDNF 通过参与神经元再生,在抑郁患者信号传导中发挥重要功能^[17]。上调后的 BDNF 提高了神经元的分化、发育和损伤的修复和再生,同时提高了突触传递效率和可塑性,最终有效介导围绝经期抑郁患者情绪及认知功能障碍相关症状的改善。

综上所述,本研究揭示了阿纳其根作为抗抑郁药的巨大潜力,也为临床围绝经期抑郁患者的治疗提供了全新视角和更多方案,同时揭示了 CREB/BDNF 信号轴相关靶点在该病诊断和靶向疗法选择中的关键作用。阿纳其根醇提物通过调节激活 CREB/BDNF 信号轴,能有效缓解 OVX-CUMS 围绝经期抑郁模型大鼠的抑郁临床症状,揭示 CREB/BDNF 信号通路在神经发生和相关疾病进展中具有至关重要的作用,为治疗围绝经期抑郁提供了新思路。

参考文献

- [1] MONFERRER M, GARCÍA A S, RICARTE J J, et al. Facial emotion recognition in patients with depression compared to healthy controls when using human avatars[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 6007.
- [2] MAKI P M, KORNSTEIN S G, JOFFE H, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations [J]. *Menopause*, 2018, 25(10): 1069-

- 1085.
- [3] 邹璐璐,孙静,甘火琴.围绝经期抑郁障碍的临床表现与治疗进展[J].*临床精神医学杂志*,2022,32(2):162-164.
- [4] 新疆维吾尔自治区药品监督管理局.《新疆维吾尔自治区中药维吾尔药饮片炮制规范》(2020版)[EB/OL].(2021-06-21)[2024-04-20].<https://mpa.xinjiang.gov.cn/xjyj/tpxw/202106/2ee4e551127e4cfab15177a799ecb547.shtml>.
- [5] 阿力努尔·艾麦尔,聂雨楠,巴合沙拉·马乃甫,等.阿纳其根醇提物对衰老小鼠认知障碍改善作用[J].*中国野生植物资源*,2023,42(S1):1-4,11.
- [6] 田红林,陈良,孙芸,等.阿纳其根提取物抗抑郁作用及其机制研究[J].*中草药*,2017,48(12):2492-2497.
- [7] BLENDY J A. The role of CREB in depression and antidepressant treatment[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1144-1150.
- [8] YAO W, CAO Q Q, LUO S L, et al. Microglial ERK-NRBP1-CREB-BDNF signaling in sustained antidepressant actions of (R)-ketamine [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(3): 1618-1629.
- [9] XUE W D, WANG W, GONG T, et al. PKA-CREB-BDNF signaling regulated long lasting antidepressant activities of Yueju but not ketamine [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26331.
- [10] 王睿,吴睦霖,王伟,等.左归丸对围绝经期抑郁症模型小鼠行为学影响及神经保护机制研究[J].*医学研究杂志*,2020,49(2):135-139.
- [11] SHIMIZU S, ISHINO Y, TAKEDA T, et al. Antidepressive effects of Kamishoyosan through 5-HT_{1A}Receptor and PKA-CREB-BDNF signaling in the hippocampus in postmenopausal depression-model mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 9475384.
- [12] WANG W, ZHOU Y, FAN L, et al. The antidepressant-like effects of Danggui Buxue Decoction in GK rats by activating CREB/BDNF/TrkB signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021(89): 153600.
- [13] 窦姝慧,张博,黄树明,等. BDNF 信号失调在中枢神经系统疾病发病中的作用 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(11): 640-644.
- [14] 胡可鑫,李珮荣,杨泽睿,等.环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 CREB 相关信号通路研究进展 [J]. *临床医学进展*, 2025, 15(1): 771-776.
- [15] LI J L, HE P Y, ZHANG J, et al. Orcinol glucoside improves the depressive-like behaviors of perimenopausal depression mice through modulating activity of hypothalamic-pituitary-adrenal/ovary axis and activating BDNF-TrkB-CREB signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(10): 5795-5807.
- [16] TAO X, FINKBEINER S, ARNOLD D B, et al. Ca²⁺ influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism [J]. *Neuron*, 1998, 20(4): 709-726.
- [17] JIANG B, WANG H, WANG J L, et al. Hippocampal salt-inducible kinase 2 plays a role in depression via the CREB-regulated transcription coactivator 1-cAMP response element binding-brain-derived neurotrophic factor pathway [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(8): 650-666.

(收稿日期:2024-04-20 修回日期:2024-08-17)