

逍遥散通过GLP-1/GLP-1r途径改善海马突触可塑性 缓解慢性束缚应激大鼠焦虑和抑郁样行为的机制

王浩^{1,2}, 闫亚男³, 王杰鹏^{2,3}, 方朝义^{2,3*}, 方芳^{2,3*}

(1. 河北中医药大学第一附属医院, 石家庄 050011; 2. 河北省中西医结合肺病研究重点实验室, 石家庄 050091; 3. 河北中医药大学, 石家庄 050200)

[摘要] 目的: 观察逍遥散对慢性束缚应激(CRS)大鼠海马CA1区胰高血糖素样肽-1(GLP-1)/胰高血糖素样肽1受体(GLP-1r)及蛋白激酶A(PKA)/cAMP反应元件结合蛋白(CREB)/脑源性神经营养因子(BDNF)信号通路的影响, 探讨该方缓解焦虑和抑郁样行为的机制。方法: 将40只无特定病原体级雄性SD大鼠随机分为正常组、模型组、逍遥散组、氟西汀组, 每组10只。采用束缚制动方式诱导焦虑和抑郁样行为, 逍遥散组灌服逍遥散中药配方颗粒水溶液($7.36 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 氟西汀组灌服盐酸氟西汀水溶液($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。于实验第0、7、14、21天检测体质量; 于实验第0、22天行蔗糖偏好实验(SPT)、强迫游泳实验(FST)及旷场实验(OFT); 尼氏染色法观测海马CA1区病理形态, 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测海马CA1区突触后致密蛋白95(PSD95)、突触素(SYP)的mRNA相对表达量; 免疫组化法、蛋白免疫印迹法检测海马CA1区GLP-1/GLP-1r及PKA/CREB/BDNF通路蛋白表达情况。结果: CRS造模后, 与正常组比较, 模型组大鼠存在焦虑和抑郁样行为表现, 海马CA1区神经元损伤, 突触可塑性标志物PSD95、SYP mRNA表达显著下调($P < 0.01$), GLP-1/GLP-1r与PKA/CREB/BDNF信号通路被抑制($P < 0.05$, $P < 0.01$); 逍遥散干预后, 与模型组比较, 逍遥散组大鼠焦虑和抑郁样行为表现改善, 海马CA1区神经元损伤减轻, PSD95、SYP基因表达显著增多($P < 0.01$), GLP-1/GLP-1r与PKA/CREB/BDNF信号通路被激活($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 逍遥散可通过提升海马CA1区突触可塑性改善CRS大鼠焦虑和抑郁样行为, 其机制可能与激活GLP-1/GLP-1r及其介导的PKA/CREB/BDNF信号通路有关。

[关键词] 抑郁症; 慢性心理应激; 胰高血糖素样肽1; 蛋白激酶A/cAMP反应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子(PKA/CREB/BDNF)通路; 逍遥散

[中图分类号] R259; R285; R282 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)02-0034-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20250837



Mechanisms of Improving Hippocampal Synaptic Plasticity Through GLP-1/GLP-1r Pathway to Alleviate Anxiety and Depression-like Behaviors in Chronic Restraint Stress Rats by Xiaoyaosan

WANG Hao^{1,2}, YAN Yanan³, WANG Jiepeng^{2,3}, FANG Chaoyi^{2,3*}, FANG Fang^{2,3*}

(1. The First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China; 2. Hebei Key Laboratory of Integrated Chinese and Western Medicine for Lung Diseases Research, Shijiazhuang 050091, China; 3. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Xiaoyaosan on glucagon-like peptide-1 (GLP-1)/GLP-1 receptor (GLP-1r) and protein kinase A (PKA)/cAMP response element binding protein (CREB)/brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling pathways in the hippocampal CA1 region of rats under chronic restraint stress (CRS), and to explore the

[收稿日期] 2025-02-09

[基金项目] 河北省中医药类科研项目(2020045); 国家级大学生创新创业计划训练项目(202214432005); 河北省大学生创新创业训练计划项目(S202314432011)

[第一作者] 王浩, 博士, 主治医师, 从事中医病证基础研究, E-mail: 840563458@qq.com

[通信作者] *方芳, 博士, 高级实验师, 从事中医病证基础研究, E-mail: fangfang@hebcm.edu.cn;

*方朝义, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医病证基础研究, E-mail: fangchaoyi@hebcm.edu.cn

mechanism of this formula to alleviate anxiety and depression-like behaviors. **Methods:** 40 specific pathogen-free male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into normal, model, Xiaoyaosan, and fluoxetine groups, with 10 rats in each group. CRS was used to induce anxiety and depression-like behaviors. The rats in the Xiaoyaosan group were gavaged with aqueous solution of traditional Chinese medicine formula granules ($7.36 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), while those in the fluoxetine group were gavaged with aqueous solution of fluoxetine ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). Body weight was measured on days 0, 7, 14, and 21 of the experiment. On days 0 and 22 of the experiment, the sucrose preference test (SPT), forced swimming test (FST), and open field test (OFT) were performed. The pathological morphology of the hippocampal CA1 region was observed by Nissl staining. The relative mRNA expression of post-synaptic density protein-95 (PSD95) and synapsin (SYP) was detected by reverse transcription quantitative real-time polymerase chain reaction. Immunohistochemistry and Western blot were used to detect expression of proteins in the GLP-1/GLP-1r and PKA/CREB/BDNF pathways in the hippocampal CA1 region. **Results:** After CRS modeling, compared with the normal group, the rats of the model group had anxiety and depression-like behavioral manifestations, neuronal damage in the hippocampal CA1 region, significantly downregulated expression of synaptic plasticity markers PSD95 and SYP genes ($P < 0.01$), and inhibition of GLP-1/GLP-1r and PKA/CREB/BDNF signaling pathways ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the model group, the Xiaoyaosan group exhibited alleviated anxiety and depression-like behaviors, reduced neuronal damage in the hippocampal CA1 region, significantly increased expression of PSD95 and SYP genes ($P < 0.01$), and the activation of the GLP-1/GLP-1r and PKA/CREB/BDNF signaling pathways ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Xiaoyaosan can alleviate anxiety and depression-like behaviors in CRS rats by improving synaptic plasticity in the hippocampal CA1 region. The mechanisms may be related to the activation of the GLP-1/GLP-1r pathway and its mediated PKA/CREB/BDNF signaling pathway by the formula.

[Keywords] depressive disorder; chronic psychological stress; glucagon-like peptide 1; protein kinase A/cAMP response element binding protein/brain-derived neurotrophic factor (PKA/CREB/BDNF) signaling pathway; Xiaoyaosan

抑郁症以持续的心境低落、兴趣和愉快感丧失、精力减退为主要特征,疾病发展至后期可出现悲观厌世、自卑自罪,甚至自残自杀,是现今最常见的精神疾病之一。抑郁症病因繁杂,症状多变,其发病机制尚未明晰。研究表明,抑郁症患者常伴有焦虑困扰,其社会心理功能和生活质量更差,缓解抑郁状态的可能性更小^[1]。突触可塑性指突触连接在形态和功能上发生特异性变化,可对机体活动造成直接或间接影响。海马区是具有可塑性的脑区,为抑郁症研究的重要大脑区域。研究发现,焦虑、抑郁状态可影响海马区体积、神经发生、神经元凋亡及突触效能,进而导致海马区突触可塑性降低^[2]。因此,改善海马区突触可塑性可作为抗抑郁治疗的重要方向。

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种多肽激素,不仅参与调控机体糖脂代谢,亦在抑郁症中发挥重要作用^[3-4]。GLP-1与其受体GLP-1r结合,可通过激活蛋白激酶A(PKA)/cAMP反应元件结合蛋白(CREB)信号通路,发挥其神经保护及抗抑郁作用^[5]。脑源性神经营养因子(BDNF)与抑郁症关系紧密^[6],参与脑神经元成熟、突触形成及可塑性等过程,可通过调控突触后致密蛋白95(PSD95)、突触素(SYP)表达以改善海马区突触可塑性^[7-8],且BDNF为PKA/CREB通路重要的下游因子之一。研究显示,焦虑、抑郁状态下,模型动物外周血液及海马组织中GLP-1含量显著减少^[9-10],上调GLP-1可通过改善海马区突触可塑性来缓解焦虑、抑郁样表现^[11-12]。GLP-1/GLP-1r能否通过PKA/CREB/BDNF

途径调控海马区突触可塑性,相关研究尚显不足,有待进一步阐释。

中医药对于抑郁症具有独特认识和较好的临床疗效,经典方药逍遥散已被基础及临床研究证实具有较好的抗焦虑、抑郁作用^[13-14]。研究表明,逍遥散可提升抑郁大鼠海马区BDNF、PSD95、SYP等突触相关蛋白含量,通过改善突触可塑性缓解焦虑、抑郁样行为^[15-16]。然而,其具体作用机制尚未被充分阐明。本研究采用慢性束缚应激法(CRS)诱导大鼠表现出焦虑和抑郁样行为,以逍遥散作为干预用药,通过观测大鼠行为学变化,检测大鼠海马CA1区PSD95、SYP等突触可塑性蛋白、GLP-1/GLP-1r及其介导的PKA/CREB/BDNF途径表达变化,进一步探讨逍遥散改善焦虑和抑郁样行为的相关机制。

1 材料

1.1 动物 40只4~6周龄SPS级雄性SD大鼠,体质量(200 ± 20)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号SCXK(京)2016-0011。饲养于标准动物房[温度(24 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度45%~55%],设置12h光照(06:00~18:00)与12h黑暗(18:00~06:00)的光/暗循环环境,可自由获取食物(实验用鼠维持饲料)和纯净水。

1.2 伦理 本实验经河北中医药大学实验动物伦理审查,批号DWLL202412006。

1.3 药物 逍遥散方由柴胡、白术、当归、茯苓、白芍、炙甘草、生姜、薄荷组成,各中药比例为3:3:3:3:3:1.5:1:1^[17],中药配方颗粒均购自广东一

方制药有限公司:柴胡(7.5 g,批号 AB4C0823,相当于生药量 30 g,产地甘肃)、白术(23.08 g,批号 AB492033,相当于生药量 30 g,产地安徽)、当归(20 g,批号 AB49L533,相当于生药量 30 g,产地甘肃)、茯苓(2.4 g,批号 AB4B2403,相当于生药量 30 g,产地安徽)、白芍(6.67 g,批号 AB48L243,相当于生药量 30 g,产地安徽)、炙甘草(7.5 g,批号 AB4AL063,相当于生药量 15 g,产地甘肃)、生姜(0.8 g,批号 AB4A1973,相当于生药量 10 g,产地云南)、薄荷(2.7 g,批号 AB46A423,相当于生药量 10 g,产地江苏);盐酸氟西汀分散片(百忧解)由法国 Patheon 公司提供,产品批号 20510A。

1.4 试剂 尼氏(Nissl)染液、抗 BDNF 抗体、抗 GLP-1 抗体、抗 GLP-1r 抗体、抗 PKA 抗体、抗磷酸化(p)-CREB 抗体、抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号分别为 G1036、GB11559、GB113493、GB113881、GB11598、GB114684、GB11002);抗 CREB 抗体、抗 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(武汉三鹰生物技术公司,批号分别为 12208-1-AP、20536-1-AP);抗 p-PKA 抗体(美国 CST 公司,批号 5661T);免疫组化检测试剂盒(安徽白鲨生物科技有限公司,批号 BL729A);SYBR[®]Premix Ex Taq[™] II(日本 TaKaRa 公司,批号 RR820A);总 RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒(美国 Promega 公司,批号分别为 LS1040、A2800)。

1.5 仪器 5424R 型高速离心机(德国 Eppendorf 公司);SpectraMax Plus 384 型酶标仪(上海美谷分子仪器公司);ND-ONE-W 型微量 UV-Vis 分光光度计、4359659 型热循环仪(美国 Thermo Fisher 公司);CFX96 型实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)仪、Mini-PROTEAN[®]Tetra 型电泳槽、Trans-Blot[®]型转印槽、ChemiDoc 成像系统(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 分组、模型制备及给药 大鼠适应性饲养 1 周后,称体质量,随机分为正常组、模型组、逍遥散组、氟西汀组,每组 10 只。采用束缚制动方式诱导焦虑和抑郁样行为:将大鼠放入圆筒固定器中,每日 6 h,持续 21 d,束缚时间点随机^[18]。每次开始造模前 30 min 对各组大鼠进行灌胃。

灌胃剂量:逍遥散组灌服逍遥散中药配方颗粒水溶液(7.36 g·kg⁻¹·d⁻¹),等同于生药量(19.27 g·kg⁻¹·d⁻¹)。成人 1 日口服中药饮片剂量为柴胡 30 g、白术 30 g、当归 30 g、茯苓 30 g、白芍 30 g、

炙甘草 15 g、生姜 10 g、薄荷 10 g,共计 185 g^[19];根据文献可知^[20],大鼠与人的换算系数为 6.25,因此大鼠所用逍遥散生药量为 185 g×6.25/成人体质量 60 kg=19.27 g·kg⁻¹·d⁻¹;由 1.2 项可知,成人 1 日口服中药配方颗粒总量为 70.65 g,代入上述公式可知大鼠所用逍遥散中药配方颗粒量为 7.36 g·kg⁻¹·d⁻¹。氟西汀组灌服盐酸氟西汀水溶液(2 mg·kg⁻¹·d⁻¹),正常组与模型组予 0.9% 氯化钠溶液(10 mL·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃,灌胃持续 3 周。

2.2 取材 各组大鼠末次给药后,禁食不禁水 24 h。每组随机选取 3 只大鼠,2% 戊巴比妥钠(40 mg·kg⁻¹ 体质量)麻醉大鼠,先后采用生理盐水、4% 多聚甲醛溶液,对大鼠行左心室升主动脉心脏灌注固定,固定成功后,断头取脑、固定、脱水、石蜡包埋,用于尼氏染色与免疫组织化学染色相关实验。其余各组大鼠(每组 7 只),以 2% 戊巴比妥钠麻醉后,断头处死,依据文献^[21],在冰盒上快速分离海马 CA1 区组织,放入冻存管,投入液氮速冻,用于 Real-time PCR 与蛋白免疫印迹法(Western blot)检测。

2.3 检测指标

2.3.1 大鼠体质量观察 于实验第 0、7、14、21 天,灌胃前称取各组大鼠体质量,纳入统计学分析。

2.3.2 行为学实验 于实验第 0、22 天,依据文献^[22-24],对大鼠行蔗糖偏好实验(SPT)、强迫游泳实验(FST)及旷场实验(OFT)。观测各组大鼠 12 h 蔗糖偏好率[蔗糖溶液消耗量/(蔗糖溶液消耗量+饮用水消耗量)×100%];采用 Noldus 公司的动物运动轨迹跟踪系统(EthoVision XT)记录各组大鼠 5 min 内在水桶中漂浮不动的静止时间(s);采用 EthoVision XT 记录分析各组大鼠 5 min 内在旷场箱的移动总距离(cm)与中央区停留时间(s)。

2.3.3 Nissl 染色检测 CA1 区神经元数量 将脑组织石蜡切片脱蜡复水后,放入尼氏染液中 5 min,水洗,0.1% 冰醋酸分化,水洗,置于烤箱烤干,二甲苯透明 10 min,封片。在光镜下观测各组大鼠海马 CA1 区病理形态变化,同时计算各组大鼠海马 CA1 区神经元数量。

2.3.4 Real-time PCR 检测 CA1 区 PSD95、SYP mRNA 相对表达 称取大鼠海马 CA1 区组织质量,依据试剂盒操作说明书,提取海马 CA1 区组织总 RNA 并逆转录合成 cDNA。随后进行 Real-time PCR 反应:在 95 °C 预变性 30 s,95 °C 变性 5 s,55 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,循环 40 次。Real-time PCR 反应结束后,进行结果分析。以 GAPDH 为内

参基因,根据公式 $2^{-\Delta\Delta C_q}$ 计算各目的基因的相对表达量。引物由武汉赛维尔公司合成,序列见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
PSD-95	上游 GACAACCAAGAAATACCGCT	120
	下游 GCTTCTAGGGTGTCCGTGTT	
SYP	上游 ACCTCAGTGGTGTGGCTT	231
	下游 CCCGTAATCGGGTTGATAAC	
GAPDH	上游 ACAGCAACAGGGTGGTGGAC	250
	下游 TGAGGGTGCAGCGAAGCTT	

2.3.5 免疫组化(IHC)检测 CA1 区 BDNF、GLP-1r 表达水平 取脑组织石蜡切片,脱蜡、梯度复水后,使用柠檬酸抗原修复液进行抗原修复后,滴加内源性过氧化物酶阻断剂、免疫染色封闭液、稀释的一抗(BDNF, 1:200; GLP-1r, 1:1 000), 4 °C 过夜。次日,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤,滴加二抗、辣根酶标记链霉卵白素工作液,置于室温孵育后,滴加 DAB 显色液、苏木素染液、分化液及返蓝液。自来水冲洗后,对切片进行梯度脱水,二甲苯透明,封片,镜检。采用 Image-pro plus 6.0 软件测量并计算平均光密度(MOD)。以正常组 MOD 值为标准,计算各组与正常组间的差异倍数变化。

2.3.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 CA1 区 GLP-1/GLP-1r 与 PKA/CREB/BDNF 通路相关蛋白表达水平 准确称取大鼠海马 CA1 区组织质量,按质量(mg)-体积(μ L) 1:10,加入含苯甲基磺酰氟(PMSF)、磷酸化蛋白酶抑制剂的组织裂解液,低温

表2 逍遥散对 CRS 大鼠体质量的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 2 Effect of Xiaoyaosan on body weight of CRS rats ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	第0天	第7天	第14天	第21天
正常组		253.06±19.15	317.45±14.85	349.64±17.01	386.66±16.75
模型组		261.05±17.61	278.22±12.16 ²⁾	292.15±16.68 ²⁾	309.36±19.78 ²⁾
逍遥散组	7.36	255.65±14.67	310.65±12.43 ⁴⁾	336.83±19.82 ⁴⁾	362.14±19.99 ⁴⁾
氟西汀组	0.002	248.42±17.94	307.40±15.07 ⁴⁾	329.26±14.91 ⁴⁾	353.73±19.25 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$;与氟西汀组比较⁵⁾ $P<0.05$ (表3-表8同)

3.2 逍遥散对 CRS 大鼠行为学实验的影响 造模前各组大鼠行为学表征差异无统计学意义。造模 21 d 后,与正常组比较,模型组大鼠 5 min 移动总距离、5 min 中央区停留时间、蔗糖偏好率显著降低($P<0.01$),静止时间显著延长($P<0.01$);与模型组比较,两用药组大鼠 5 min 移动总距离、5 min 中央区停留时间、蔗糖偏好率明显升高($P<0.05, P<0.01$),静止时间明显缩短($P<0.05, P<0.01$);两用药组间

匀浆后,离心 15 min(4 °C, 12 000 r·min⁻¹, 离心半径 8.4 cm),取上清液。检测蛋白浓度后,加入上样缓冲液,进行蛋白变性,取上清液。各组上样相同质量蛋白,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)并转印至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,封闭 2 h 后,洗膜,加入一抗(目的蛋白:GLP-1, 1:500; GLP-1r, 1:500; PKA, 1:500; p-PKA, 1:1 000; CREB, 1:500; p-CREB, 1:300; BDNF, 1:500。内参蛋白: β -actin, 1:10 000; GAPDH, 1:3 000), 4 °C 过夜。次日,洗膜,加入二抗(1:20 000),室温放置 1 h,洗掉二抗。避光条件下,采用增强化学发光法(ECL)发光法,通过 ChemiDoc 进行曝光成像。以 Image J 软件分析蛋白条带灰度值,将目的蛋白灰度值/内参蛋白灰度值的计算结果纳入统计分析。

2.4 统计学分析 使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。若数据服从正态分布且方差齐性,采用单因素方差分析进行参数检验,组间比较使用 Bonferroni 法;若数据服从正态分布但方差不齐,则采用单因素方差分析,组间比较采用 Tamhane's T2 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 逍遥散对 CRS 大鼠体质量的影响 造模开始前,各组大鼠体质量差异无统计学意义;造模开始后,各组大鼠体质量总体呈增长趋势。与正常组比较,模型组大鼠体质量在第 7、14、21 天时均显著降低($P<0.01$);与模型组比较,逍遥散组、氟西汀组大鼠体质量在第 7、14、21 天时均显著增加($P<0.01$);两用药组之间体质量差异无统计学意义。见表 2。

行为学表征差异无统计学意义。见表 3、表 4。

3.3 逍遥散对 CRS 大鼠海马 CA1 区病理形态影响 尼氏染色结果显示,正常组大鼠海马 CA1 区神经元排列规则紧凑,尼氏小体清晰可辨;模型组大鼠海马 CA1 区受损神经元增多,呈不规则、稀疏分布,尼氏小体减少、解体、消失;逍遥散组、氟西汀组大鼠海马区神经元排列分布较模型组改善,受损神经元减少,见图 1。神经元数量分析结果显示,与正常组

表3 逍遥散对CRS大鼠OFT的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 3 Effect of Xiaoyaosan on OFT in CRS rats ($\bar{x}\pm s, n=10$)

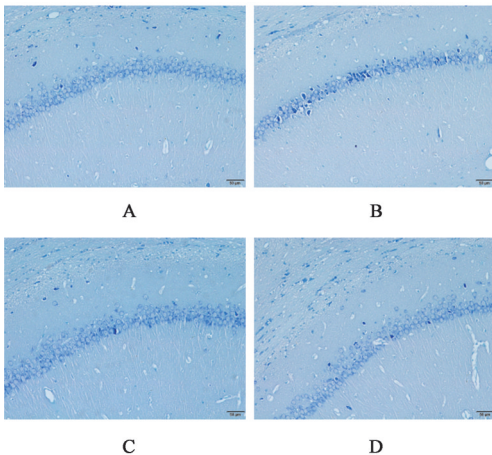
组别	剂量/g·kg ⁻¹	5 min移动总距离/cm		5 min中央区停留时间/s	
		造模前	造模后	造模前	造模后
正常组		2 807.26±177.36	2 499.23±296.05	23.76±3.25	22.71±2.88
模型组		2 892.17±193.52	1 432.53±292.01 ²⁾	24.81±2.75	10.95±3.39 ²⁾
逍遥散组	7.36	2 825.35±198.45	2 268.81±377.52 ⁴⁾	24.71±2.61	15.71±4.03 ³⁾
氟西汀组	0.002	2 890.72±169.81	2 280.99±342.39 ⁴⁾	23.46±4.13	15.97±3.51 ³⁾

表4 逍遥散对CRS大鼠SPT、FST的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Effect of Xiaoyaosan on SPT and FST in CRS rats ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	蔗糖偏好率/%		强迫游泳静止时间/s	
		造模前	造模后	造模前	造模后
正常组		85.02±4.73	85.27±5.09	102.58±18.22	107.84±16.76
模型组		85.89±4.59	54.06±7.06 ²⁾	101.40±16.47	160.24±18.31 ²⁾
逍遥散组	7.36	86.25±7.85	72.53±7.52 ⁴⁾	103.78±13.31	132.02±21.60 ³⁾
氟西汀组	0.002	88.53±6.17	71.84±6.83 ⁴⁾	103.36±14.25	125.82±20.88 ⁴⁾

比较,模型组大鼠海马CA1区神经元数量显著减少($P<0.01$);与模型组比较,逍遥散组、氟西汀组大鼠海马CA1区神经元数量显著增多($P<0.01$);两用药组之间神经元数量差异无统计学意义。见表5。



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 逍遥散组; D. 氟西汀组(图2-图5同)

图1 逍遥散对CRS大鼠海马CA1区病理形态的影响(尼氏,×200)
Fig. 1 Effect of Xiaoyaosan on pathological morphology of hippocampal CA1 region in CRS rats (Nissl, ×200)

3.4 逍遥散对CRS大鼠海马CA1区突触可塑性的影响 Real-time PCR结果显示,与正常组比较,模型组大鼠海马CA1区SYP与PSD95的mRNA相对表达量均显著减少($P<0.01$);与模型组比较,逍遥散组、氟西汀组大鼠海马CA1区SYP与PSD95的mRNA相对表达量均显著增加($P<0.01$);两用药组之间SYP与PSD95的mRNA相对表达量差异无统

表5 逍遥散对CRS大鼠海马CA1区神经元数量影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 5 Effect of Xiaoyaosan on number of neurons in hippocampal CA1 region of CRS rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	每视野CA1区神经元数量/个
正常组		161.00±13.75
模型组		82.33±12.66 ²⁾
逍遥散组	7.36	135.33±11.37 ⁴⁾
氟西汀组	0.002	131.00±10.82 ⁴⁾

计学意义。见表6。

表6 逍遥散对CRS大鼠海马CA1区突触可塑性的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 6 Effect of Xiaoyaosan on synaptic plasticity in hippocampal CA1 region of CRS rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SYP/GAPDH	PSD95/GAPDH
正常组		1.000±0.033	1.000±0.043
模型组		0.334±0.084 ²⁾	0.261±0.027 ²⁾
逍遥散组	7.36	0.846±0.081 ⁴⁾	0.871±0.061 ⁴⁾
氟西汀组	0.002	0.817±0.068 ⁴⁾	0.832±0.097 ⁴⁾

3.5 逍遥散对CRS大鼠海马CA1区GLP-1/GLP-1r信号通路的影响 IHC结果显示,与正常组比较,模型组大鼠海马CA1区GLP-1r的MOD值显著减少($P<0.01$);与模型组比较,逍遥散组大鼠海马CA1区GLP-1r的MOD值显著升高($P<0.01$),氟西汀组大鼠海马CA1区GLP-1r的MOD值差异无统计学意义;与氟西汀组比较,逍遥散组大鼠海马CA1区GLP-1r的MOD值明显升高($P<0.05$),见图2、表7。Western blot结果显示,与正常组比较,模型组大鼠

海马CA1区GLP-1、GLP-1r蛋白表达显著减少($P<0.01$);与模型组比较,逍遥散组大鼠海马CA1区GLP-1、GLP-1r蛋白表达显著提升($P<0.01$),氟西汀组大鼠海马CA1区GLP-1、GLP-1r蛋白表达差异无统计学意义;两用药组之间差异无统计学意义。见图3、表7。

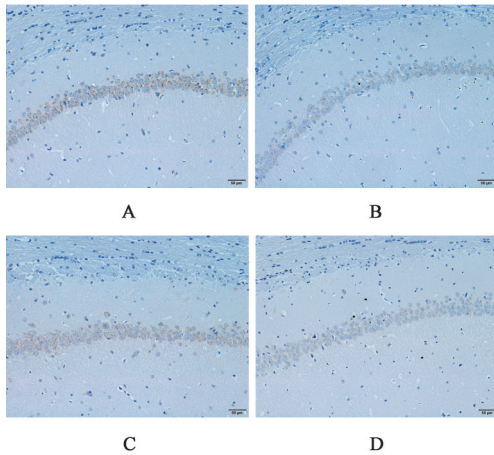


图2 逍遥散对CRS大鼠海马CA1区GLP-1r表达的影响(IHC, $\times 200$)

Fig. 2 Effect of Xiaoyaosan on expression of GLP-1r of hippocampal CA1 region in CRS rats (IHC, $\times 200$)

表7 逍遥散对CRS大鼠GLP-1/GLP-1r通路的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 7 Effect of Xiaoyaosan on GLP-1/GLP-1r pathway in CRS rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	GLP-1 /β-actin	GLP-1r /β-actin	GLP-1r
正常组		0.943±0.056	0.833±0.074	1.000±0.057
模型组		0.495±0.053 ²⁾	0.327±0.043 ²⁾	0.726±0.036 ²⁾
逍遥散组	7.36	0.758±0.056 ⁴⁾	0.648±0.125 ⁴⁾	0.941±0.036 ^{4,5)}
氟西汀组	0.002	0.633±0.043	0.471±0.070	0.755±0.072

3.6 逍遥散对CRS大鼠海马CA1区PKA/CREB/BDNF信号通路的影响 IHC结果显示,与正常组比较,模型组大鼠海马CA1区BDNF的MOD值显著减少($P<0.01$);与模型组比较,逍遥散组、氟西汀组大鼠海马CA1区BDNF的MOD值显著增多

表8 逍遥散对CRS大鼠PKA/CREB/BDNF通路蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 8 Effect of Xiaoyaosan on PKA/CREB/BDNF pathway protein expression in CRS rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	PKA/GAPDH	p-PKA/PKA	CREB/GAPDH	p-CREB/CREB	BDNF/GAPDH	BDNF
正常组		1.039±0.048	0.503±0.052	1.179±0.065	0.929±0.043	0.720±0.053	1.000±0.054
模型组		1.050±0.037	0.215±0.014 ²⁾	1.149±0.061	0.192±0.038 ²⁾	0.502±0.065 ¹⁾	0.657±0.042 ²⁾
逍遥散组	7.36	1.058±0.030	0.395±0.027 ⁴⁾	1.145±0.049	0.678±0.028 ⁴⁾	0.710±0.055 ³⁾	0.930±0.057 ⁴⁾
氟西汀组	0.002	1.042±0.045	0.337±0.011 ⁴⁾	1.169±0.057	0.605±0.033 ⁴⁾	0.862±0.056 ⁴⁾	0.943±0.053 ⁴⁾

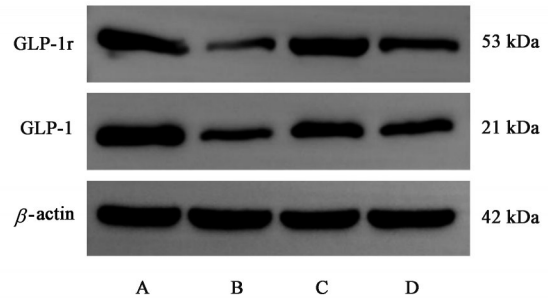


图3 CRS大鼠GLP-1/GLP-1r通路的蛋白表达电泳

Fig. 3 Electrophoresis of protein expression of GLP-1/GLP-1r pathway in CRS rats

($P<0.01$);两用药组之间差异无统计学意义。见表8、图4。

Western blot结果显示,与正常组比较,模型组大鼠海马CA1区PKA、CREB蛋白表达差异无统计学意义,p-PKA、p-CREB、BDNF等蛋白表达水平明显下调,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$);与模型组比较,逍遥散组、氟西汀组大鼠海马CA1区PKA、CREB蛋白表达差异无统计学意义,p-PKA、p-CREB、BDNF等蛋白表达水平明显上调($P<0.05, P<0.01$);两用药组之间差异无统计学意义。见表8、图5。

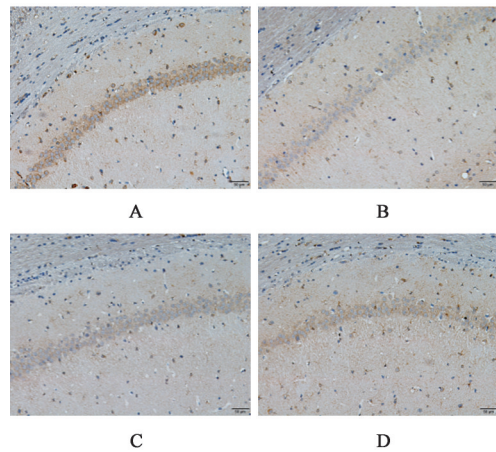


图4 逍遥散对CRS大鼠海马CA1区BDNF表达的影响(IHC, $\times 200$)

Fig. 4 Effect of Xiaoyaosan on expression of BDNF of hippocampal CA1 region in CRS rats (IHC, $\times 200$)

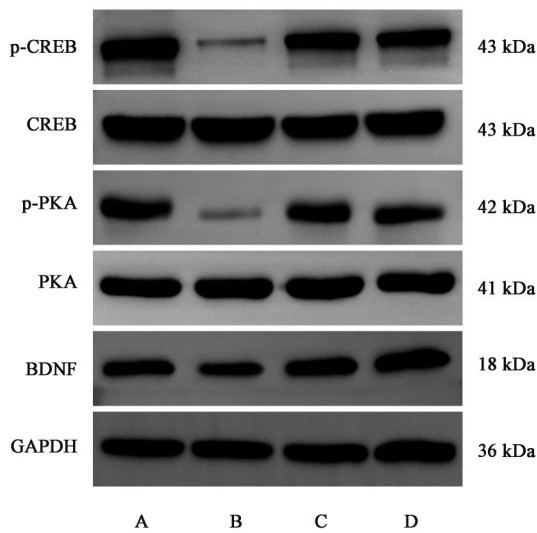


图5 CRS大鼠PKA/CREB/BDNF通路蛋白表达电泳
Fig. 5 Electrophoresis of protein expression of PKA/CREB/BDNF pathway in CRS rats

4 讨论

抑郁症概属中医“郁证”，为情志病症范畴。中医学认为“七情之病，皆由肝起”。肝郁脾虚证为抑郁症的核心病机之一。逍遥散一方，出自《太平惠民和剂局方》，由柴胡、白术、当归、茯苓、白芍、炙甘草、生姜、薄荷等药物组成，具有疏肝解郁、健脾和营之功，已成为临床抗焦虑、抑郁的常用方药。临床研究表明，逍遥散可用于轻、中度抑郁症，产后抑郁症，癌症相关抑郁症或多种慢性病相关抑郁症的治疗或辅助治疗^[25]。基础研究显示，该方抗焦虑、抑郁的作用机制可能与其参与调控单胺类神经递质^[26]、免疫细胞因子^[27]、神经营养因子^[15]、突触可塑性^[15]、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴^[28]、微生物-肠-脑轴等途径有关^[29]。可见，逍遥散可通过多靶点、多途径发挥抗焦虑、抑郁作用。本研究采用慢性束缚应激法持续刺激大鼠21 d，以诱导其出现焦虑和抑郁样行为^[18,30]，结果显示，逍遥散可显著改善CRS大鼠焦虑、抑郁样行为，减轻海马CA1区病理损伤，说明该方抗抑郁疗效确切。

突触可塑性是指突触间连接强度可调节的特性。多种机制共同参与突触可塑性，包括突触前神经递质释放的改变、突触后对神经递质敏感性的改变，以及突触结构和数量的改变。海马区突触可塑性变化贯穿抑郁症病程始终，SYP、PSD95等突触可塑性标志物在抑郁动物海马区含量下降^[31]，抗抑郁治疗可上调相关标志物水平^[32-33]。突触前膜与突触间隙、突触后膜组成突触，SYP为突触前膜囊泡蛋白，可反映突触的数量、密度及分布^[34]；PSD95为突

触后膜关键标志物，可维持突触连接、调控树突棘形态及突触功能^[35]，二者在维持突触结构及功能方面具有重要调节作用。本研究观察了逍遥散对CRS大鼠海马CA1区突触可塑性的影响，发现其可上调CRS大鼠海马CA1区SYP、PSD95的mRNA表达水平，提示提升突触可塑性可能是逍遥散改善焦虑和抑郁样行为的重要环节。

GLP-1的来源有外周与中枢2种，不仅可在外周由肠道、胰腺的内分泌细胞分泌，亦可由位于脑干的孤束核与中间网状核中的前胰高血糖素原神经元产生^[36]，其受体GLP-1r在海马区、下丘脑等区域均有分布^[37]。近年研究发现，具有抑郁样行为的实验动物海马区GLP-1及其受体GLP-1r表达减少^[9,38]，应用GLP-1激动剂可显著改善抑郁样行为^[39]。研究认为，GLP-1/GLP-1r的抗焦虑和抑郁作用可能与其参与改善突触可塑性及认知能力有关^[40-42]。PKA/CREB/BDNF信号通路被认为是发挥抗焦虑、抑郁效用的重要途径^[43-44]，PKA活化后可触发CREB丝氨酸133位点的磷酸化，启动靶基因BDNF的转录，进而通过激活酪氨酸激酶受体B(TrkB)调控PSD95、SYP表达，改善海马区突触可塑性^[7-8]。

研究显示，抑郁模型大鼠海马区PKA/CREB/BDNF信号通路功能受到抑制^[45]，激活该通路可显著改善脑区突触可塑性^[46]。GLP-1/GLP-1r与PKA/CREB/BDNF通路关系紧密，当GLP-1与GLP-1r结合后，可激活G蛋白亚基，增强腺苷酸环化酶活性，催化ATP转化为第二信使环磷腺苷(cAMP)，随着细胞内cAMP水平的升高，促使PKA释放具有催化活性的亚基，从而启动磷酸化级联反应。既往研究发现，激活海马区GLP-1/GLP-1r可通过PKA/CREB/BDNF通路减轻海马区神经炎症及神经毒性^[5,47]。本研究结果表明，逍遥散可通过激活CRS大鼠海马CA1区GLP-1/GLP-1r与PKA/CREB/BDNF信号通路，提升CRS大鼠突触可塑性，从而改善焦虑和抑郁样行为。

综上所述，逍遥散可提升脑海马CA1区突触可塑性，改善焦虑和抑郁样行为，其机制可能是通过激活GLP-1/GLP-1r及其介导的PKA/CREB/BDNF信号通路而实现。本研究为阐明逍遥散抗抑郁的科学机制及拓宽抑郁症中医药临床诊疗思路提供了新的路径。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] HOPWOOD M. Anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: Commentary on prevalence and clinical implications[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(1): 5-12.
- [2] LIU W, GE T T, LENG Y S, et al. The role of neural plasticity in depression: From hippocampus to prefrontal cortex[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 6871089.
- [3] MCINTYRE R S, MANSUR R B, ROSENBLAT J D, et al. The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: Reports to the food and drug administration adverse event reporting system (FAERS)[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(1): 47-55.
- [4] CHEN X D, ZHAO P Y, WANG W H, et al. The antidepressant effects of GLP-1 receptor agonists: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2024, 32(1): 117-127.
- [5] MA Q, WANG L, LIU X X, et al. GLP-1 plays a protective role in hippocampal neuronal cells by activating cAMP-CREB-BDNF signaling pathway against CORT+HG-induced toxicity [J]. *Heliyon*, 2023, 9(8): e18491.
- [6] 徐锦江, 武丽, 张齐, 等. 基于信号通路调控探讨中医药干预抑郁症的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(5): 319-328.
- XU J J, WU L, ZHANG Q, et al. Traditional Chinese medicine intervention in depression based on signaling pathway regulation: A review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(5): 319-328.
- [7] YANG P, CHEN H, WANG T, et al. Electroacupuncture promotes synaptic plasticity in rats with chronic inflammatory pain-related depression by upregulating BDNF/TrkB/CREB signaling pathway [J]. *Brain Behav*, 2023, 13(12): e3310.
- [8] LU Y, SUN G Q, YANG F, et al. Baicalin regulates depression behavior in mice exposed to chronic mild stress via the Rac/LIMK/cofilin pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109054.
- [9] ZHANG Y B, HUANG J N, XIONG Y F, et al. Jasmine tea attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior in rats via the gut-brain axis[J]. *Nutrients*, 2022, 14(1): 99.
- [10] WANG T, YAN Y F, YANG L, et al. Effects of Zuojin pill on depressive behavior and gastrointestinal function in rats with chronic unpredictable mild stress: Role of the brain-gut axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 254: 112713.
- [11] KIM Y K, KIM O Y, SONG J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1270.
- [12] KOBAYASHI K, IWAI T, SASAKI-HAMADA S, et al. Exendin (5-39), an antagonist of GLP-1 receptor, modulates synaptic transmission via glutamate uptake in the dentate gyrus[J]. *Brain Res*, 2013, 1505: 1-10.
- [13] JING L L, ZHU X X, LYU Z P, et al. Effect of Xiaoyaosan on major depressive disorder[J]. *Chin Med*, 2015, 10: 18.
- [14] YAN Z Y, LI X J, DING X F, et al. Evaluating the anti-depression Effect of Xiaoyaosan on Chronically-stressed mice[J]. *J Vis Exp*, 2019, 143: e58276.
- [15] MENG Z Z, CHEN J X, JIANG Y M, et al. Effect of xiaoyaosan decoction on learning and memory deficit in rats induced by chronic immobilization stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013(22): 297154.
- [16] MENG P, ZHANG X, LIU T T, et al. A whole transcriptome profiling analysis for antidepressant mechanism of Xiaoyaosan mediated synapse loss via BDNF/TrkB/PI3K signal axis in CUMS rats[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 198.
- [17] JIAO H Y, YAN Z Y, MA Q Y, et al. Influence of Xiaoyaosan on depressive-like behaviors in chronic stress-depressed rats through regulating tryptophan metabolism in hippocampus [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 15: 21-31.
- [18] WANG X E, XIE Y K, ZHANG T T, et al. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: Involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats[J]. *Brain Res Bull*, 2016, 125: 134-143.
- [19] ZHAO H B, JIANG Y M, HOU Y J, et al. Xiaoyaosan produces antidepressant effects in rats via the JNK signaling pathway[J]. *Complement Med Res*, 2020, 27(1): 47-54.
- [20] 李红红, 王浩, 崔子龙, 等. 基于短链脂肪酸受体通路探讨逍遥散调节慢性应激大鼠糖代谢异常机制[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(12): 6466-6471.
- LI H H, WANG H, CUI Z L, et al. Exploration on the mechanism of Xiaoyaosan in regulating glucose metabolism abnormalities in chronic stress rats based on the short chain fatty acid receptor pathway[J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 39(12): 6466-6471.
- [21] 孙晓彩, 李力, 张敏, 等. Wistar大鼠海马CA1区、CA3区和齿状回区的解剖分割[J]. *中国应用生理学杂志*, 2012, 28(2): 189-192.
- SUN X C, LI L, ZHANG M, et al. Division of CA1, CA3 and DG regions of the hippocampus of wistar rat[J]. *Chin J Appl Physiol*, 2012, 28(2): 189-192.
- [22] HE L W, ZENG L, TIAN N, et al. Optimization of food deprivation and sucrose preference test in SD rat model undergoing chronic unpredictable mild stress[J]. *Anim Model Exp Med*, 2020, 3(1): 69-78.
- [23] YANKELEVITCH-YAHAV R, FRANKO M, HULY A, et al. The forced swim test as a model of depressive-like behavior[J]. *J Vis Exp*, 2015, 97: e52587.
- [24] 刘燕, 李宇轩, 李杰, 等. 基于动物运动轨迹分析系统探讨旷场实验的规范化研究[J]. *实验动物科学*, 2024, 41(5): 55-58.
- LIU Y, LI Y X, LI J, et al. Exploring the normative study of open field experiments based on animal movement tracking analysis system[J]. *Lab Anim Sci*, 2024, 41(5): 55-58.
- [25] 吴佳佳, 卞庆来, 丁凤敏, 等. 逍遥散抗抑郁作用的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(7): 116-119.
- WU J J, BIAN Q L, DING F M, et al. Research progress on antidepressant effect of Xiaoyao powder[J]. *Chin Arch Tradit*

- Chin Med, 2024, 42(7):116-119.
- [26] 杨婧雯,王英,巩子汉,等. 逍遥散对脂多糖诱导抑郁样小鼠细胞凋亡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16):36-43.
YANG J W, WANG Y, GONG Z H, et al. Effect of Xiaoyaosan on apoptosis in mouse model of lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(16):36-43.
- [27] 杨婧雯,梁文青,巩子汉,等. 逍遥散对LPS诱导抑郁样小鼠JNK通路的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(21):32-40.
YANG J W, LIANG W Q, GONG Z H, et al. Effect of Xiaoyaosan on JNK pathway in LPS-induced depressive-like behavior in mice[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(21):32-40.
- [28] SONG M, ZHANG J J, LI X J, et al. Effects of Xiaoyaosan on depressive-like behaviors in rats with chronic unpredictable mild stress through HPA axis induced astrocytic activities[J]. Front Psychiatry, 2020, 11:545823.
- [29] LIU X J, LIU H M, WU X L, et al. Xiaoyaosan against depression through suppressing LPS mediated TLR4/NLRP3 signaling pathway in "microbiota-gut-brain" axis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 335:118683.
- [30] 赵洪庆,韩远山,杜青,等. 不同时间点不同应激方法致大鼠焦虑样行为的研究[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(1):22-26.
ZHAO H Q, HAN Y S, DU Q, et al. Research of different methods of stress-induced anxiety-like behavior in rats at different time points[J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(1):22-26.
- [31] JIANG L, ZHANG H, ZHOU J H, et al. Involvement of hippocampal AMPA receptors in electroacupuncture attenuating depressive-like behaviors and regulating synaptic proteins in rats subjected to chronic unpredictable mild stress [J]. World Neurosurg, 2020, 139:e455-e462.
- [32] CHANG J, YANG H M, SHAN X Q, et al. Bergamot essential oil improves CUMS-induced depression-like behaviour in rats by protecting the plasticity of hippocampal neurons[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(8):e18178.
- [33] 孟丹华,余楷杰,孟晓莹,等. 基于BDNF/Akt/mTOR信号通路探讨温阳解郁方调控海马神经元凋亡和突触可塑性的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6):48-57.
MENG D H, SHE K J, MENG X Y, et al. Wenyang Jieyu prescription regulates hippocampal neuron apoptosis and improves synaptic plasticity in depressed mice via BDNF/Akt/mTOR pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(6):48-57.
- [34] WHITE D N, STOWELL M H B. Room for two: The synaptophysin/synaptobrevin complex [J]. Front Synaptic Neurosci, 2021, 13:740318.
- [35] SILVA R H, PEDRO L C, MANOSSO L M, et al. Pre- and post-synaptic protein in the major depressive disorder: From neurobiology to therapeutic targets[J]. Neuroscience, 2024, 556:14-24.
- [36] MÜLLER T D, FINAN B, BLOOM S R, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)[J]. Mol Metab, 2019, 30:72-130.
- [37] DUNPHY J L, TAYLOR R G, FULLER P J. Tissue distribution of rat glucagon receptor and GLP-1 receptor gene expression[J]. Mol Cell Endocrinol, 1998, 141(1/2):179-186.
- [38] LIU Y M, HU Z Q, WANG J, et al. Puerarin alleviates depressive-like behaviors in high-fat diet-induced diabetic mice via modulating hippocampal GLP-1R/BDNF/TrkB signaling [J]. Nutr Neurosci, 2023, 26(10):997-1010.
- [39] HAN W N, NIU Y H, CHRISTIAN H, et al. Liraglutide attenuates the depressive- and anxiety-like behaviour in the corticosterone induced depression model via improving hippocampal neural plasticity[J]. Brain Res, 2018, 1694:55-62.
- [40] LAURINDO L F, BARBALHO S M, GUIGUER E L, et al. GLP-1a: Going beyond traditional use[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2):739.
- [41] ÇIÇEKLI M N, TIRYAKI E S, ALTUN A, et al. GLP-1 agonist liraglutide improves ouabain-induced Mania and depressive state via GSK-3 β pathway[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2022, 42(5):486-494.
- [42] KOSHAL P, KUMAR P. Neurochemical modulation involved in the beneficial effect of liraglutide, GLP-1 agonist on PTZ kindling epilepsy-induced comorbidities in mice[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 415(1/2):77-87.
- [43] 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(1):26331.
- [44] GENG X W, WU H Y, LI Z F, et al. Jie-Yu-He-Huan capsule ameliorates anxiety-like behaviours in rats exposed to chronic restraint stress via the cAMP/PKA/CREB/BDNF signalling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, doi:10.1155/2021/1703981.
- [45] LUO Y, KUANG S N, LI H, et al. cAMP/PKA-CREB-BDNF signaling pathway in hippocampus mediates cyclooxygenase 2-induced learning/memory deficits of rats subjected to chronic unpredictable mild stress[J]. Oncotarget, 2017, 8(22):35558-35572.
- [46] CAO Y Q, CHEN H, TAN Y N, et al. Protection of p-Coumaric acid against chronic stress-induced neurobehavioral deficits in mice via activating the PKA-CREB-BDNF pathway[J]. Physiol Behav, 2024, 273:114415.
- [47] DARWISH A B, EL SAYED N S, SALAMA A A A, et al. Dulaglutide impedes depressive-like behavior persuaded by chronic social defeat stress model in male C57BL/6 mice: Implications on GLP-1R and cAMP/PKA signaling pathway in the hippocampus[J]. Life Sci, 2023, 320:121546.

[责任编辑 孙丛丛]