

# 细胞外调节蛋白激酶与抑郁症的研究进展<sup>▲</sup>

曹智怡 李玲 杨丽琴 施学丽 冯歙菴

(广西中医药大学研究生学院, 南宁市 530022, 电子邮箱: yi\_332810940@qq.com)

**【提要】** 细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号传导通路在调节神经细胞的生长、增殖、分化和存活方面起着关键性的作用,对学习、记忆、认知等方面和脑内突触可塑性也有着重要的影响。ERK 信号通路逐渐成为近年来研究抑郁症发病机制的热点。本文将从 ERK 信号通路参与抑郁症发生与治疗的相关机制进行综述,为临床预防和诊疗抑郁症提供新方向。

**【关键词】** 抑郁症;细胞外调节蛋白激酶;信号通路;发病;治疗;机制;综述

**【中图分类号】** R 749.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2020)17-2274-05

**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2020.17.20

抑郁症是常见的精神障碍之一,主要表现为显著而持久的情绪低落,抑郁悲观。轻者郁郁寡欢、无愉快感,做事提不起兴趣,重者痛不欲生、悲观厌世。根据世界卫生组织的调查数据显示,全世界有超过 3 亿人患有抑郁症,但目前对该病的病理生理机制仍知之甚少<sup>[1]</sup>。近年来,关于抑郁症发病机制的研究有很多,大多认为该病与遗传因素,神经内分泌失调,神经营养、神经递质功能失常,信号通路及免疫功能失调等有关<sup>[2]</sup>。随着分子生物学研究的逐渐发展,越来越多的学者把抑郁症发病机制和抗抑郁药物治疗作用机制的研究重点放在特定神经递质、相关细胞因子及信号通路上<sup>[3]</sup>。细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)信号传导通路在调节神经细胞的生长、增殖、分化、存活方面起着关键性的作用,对学习记忆和脑内突触可塑性也有十分重要的影响<sup>[4]</sup>,是重要的信号传导途径之一。ERK 信号通路逐渐成为近年来研究抑郁症发病机制的焦点。本文就 ERK 信号通路参与抑郁症发生与治疗的相关机制进行综述。

## 1 ERK 信号通路概述

ERK 是一类丝/苏氨酸蛋白激酶,正常情况下位于胞浆,被激活后转至细胞核内,ERK 信号通路是经典的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的信号传导途径之一<sup>[5]</sup>,通过 3 类蛋

白激酶,即 MAPK 激酶的激酶-MAPK 激酶-MAPK 组成信号级联进行信号传递<sup>[6]</sup>,通过 Ras/Raf/丝裂原活化细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)/ERK 级联放大效应将细胞外信号传至细胞内。Ras/Raf/MEK/ERK 是 ERK 信号传导通路的主要途径<sup>[7]</sup>。ERK 信号传导通路大致过程为:细胞膜上的特异性受体与细胞信号分子结合形成二聚体,自身的酪氨酸磷酸化被激活后与细胞膜上的生长因子受体结合蛋白 2、鸟苷酸交换因子结合,形成受体-生长因子受体结合蛋白 2-鸟苷酸交换因子复合物;复合物向细胞膜转位并在 Ras 附近形成高浓度的鸟苷酸交换因子,鸟苷酸交换因子使小分子鸟苷酸结合蛋白 Ras 的二磷酸鸟苷解离并结合三磷酸鸟苷使 Ras 磷酸化。磷酸化的 Ras 作为衔接蛋白与 Raf 结合,并将 Raf 从细胞质转移至细胞膜;激活后的 Raf 其 C-末端催化区域与 MEK 结合,从而激活 MEK,并使丝/苏氨酸和酪氨酸磷酸化;由于 MEK 为双特异性激酶<sup>[8]</sup>,最终可使丝/苏氨酸和酪氨酸高选择性地激活 ERK。这种双特异性磷酸化可有效避免 ERK 信号的错误激活,提高了准确性,具有重要的生物学意义。激活的 ERK 磷酸化细胞核内的核糖体 S6 蛋白激酶,可促进环磷腺苷反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)、Ets 样转录因子 1、c-fos 等核转录因子的磷酸化,参与细胞分化与增殖的调控<sup>[9]</sup>。

▲基金项目:国家自然科学基金(81560818);广西卫生健康委员会民族医药十大工程(05019074)

作者简介:曹智怡(1993~),女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治情志病。

通信作者:施学丽(1979~),女,硕士,教授,研究方向:中医药防治情志病,电子邮箱:575794426@qq.com。

## 2 ERK 信号通路 with 抑郁症的发生

ERK 信号通路对抑郁症的适应性变化作用机制尚未明确。在受体水平上,ERK 可与各类神经递质受体结合,例如血清素、肾上腺素能、多巴胺等受体<sup>[10]</sup>,这些不同亚型受体的激活导致了 ERK 磷酸化。在细胞内,ERK 受蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 的调节,蛋白激酶 A 激活因子和蛋白激酶 C 激活因子可激活海马中的 ERK 1/2(ERK1/2 是 MAPK 家族中与抑郁症关系最密切的成员之一)<sup>[11]</sup>。因此,任何效应器或受体对抑郁反应的低活性状态均可能会导致 ERK 激活减少。研究发现,在抑郁自杀患者或重度抑郁症患者死后脑中的蛋白激酶 A、蛋白激酶 C 和腺苷酸环化酶的活性水平降低<sup>[12]</sup>。另外, Dwivedi 等<sup>[13]</sup>用蛋白质印迹法检测了 11 名抑郁自杀者和 11 名正常人死后脑组织中 ERK1/2 的活性与表达,发现抑郁自杀者海马及前额叶皮层中 MEK1 的催化活性、ERK1/2 的磷酸化和催化活性降低,MEK1 与 ERK1/2 的相互作用增加。Dwivedi 等<sup>[14]</sup>随后研究了 ERK 信号通路的上游激活因子 Raf 激酶在抑郁症中的变化,发现 Raf 在抑郁症自杀者海马和前额皮质中的催化活性和蛋白质表达选择性降低。除 Raf 之外,ERK1/2 的直接上游激活因子 MEK1 的催化活性和磷酸化均下调,且与 B-Raf 的相互作用减少<sup>[15]</sup>。Yuan 等<sup>[16]</sup>发现,重度抑郁症患者的 MEK1、MEK2、CREB 和 B-Raf 水平明显降低,说明 ERK 信号通路参与了精神类疾病的发生。蛋白酪氨酸磷酸酶受体 R(protein tyrosine phosphatase receptor type R, PTPRR)是 MAPK 信号通路的负性调节基因,PTPRR 与 ERK1/2 密切相关,PTPRR 亦参与了抑郁症的发生,且 PTPRR 基因多态性可能与重度抑郁症患者的记忆功能损害有关<sup>[17]</sup>。Li 等<sup>[18]</sup>发现,过度表达 PTPRR 的小鼠对抑郁样行为表现出更高的易感性,可引起小鼠的神经元凋亡、细胞增殖减少和突触可塑性损伤。Zhong 等<sup>[19]</sup>通过向慢性不可预见性轻度应激大鼠侧脑室连续注射 7 d MEK 抑制剂 U0126 后,发现大鼠脑内 CREB 和 ERK 蛋白水平显著降低,认为 ERK 通路受损会导致磷酸化 CREB 的表达下调,从而参与了抑郁症的发生。此外,慢性强迫游泳应激大鼠的前额皮质和海马 ERK 磷酸化水平降低,表现出抑郁样行为<sup>[20]</sup>。

由上可知,ERK 信号通路中的相关因子如蛋白激酶 A、蛋白激酶 C、MEK、Raf、ERK 或负性调节基因 PTPRR 等的变化可能参与了抑郁症的发生。

## 3 ERK 信号通路参与抑郁症治疗的作用机制

3.1 增强神经元突触可塑性 近年研究表明,抑郁症的发生与突触可塑性的改变相关<sup>[21]</sup>。突触可塑性是指突触的结构和功能随着神经活动而产生较持久性的改变,是大脑最基本、最重要的功能之一,它与记忆、学习、认知及相关精神疾病如抑郁症的病理生理机制密切相关<sup>[22]</sup>。突触可塑性包括突触功能可塑性与突触结构可塑性,其中突触功能可塑性包括长时程增强和长时程抑制,二者是记忆和学习在细胞水平的生物学基础,能够通过对突触进行修饰而增强或减弱突触连接,储存大量信息。ERK 信号通路是神经元功能的重要调节因子,对神经元的突触可塑性具有调节作用<sup>[23]</sup>。突触结构可塑性是指神经元的形态结构发生改变,使突触间的联系形成或减少,从而调节神经的分泌与传导等,且持续时间较长。抑郁症患者脑内的突触结构可塑性变化主要有:树突分叉减少,树突、轴突长度变短,树突棘密度下降,胞体体积减小,海马体积缩小等<sup>[24]</sup>。临床研究发现,重度抑郁患者或抑郁病情反复者每次抑郁发作时海马体积明显减小<sup>[25]</sup>。动物实验发现,抑郁大鼠突触数量减少及其突触功能和结构亦相应受损<sup>[26]</sup>。杨洪蕊等<sup>[23]</sup>发现,抑制 ERK 信号通路可减缓氟对大鼠海马神经元突触可塑性的损伤,认为 ERK 信号通路 with 海马神经元突触可塑性有关。Ryu 等<sup>[27]</sup>研究 Noonan 综合征相关的蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11 基因发现,该基因的功能增益突变会导致 Ras-ERK 信号过度激活,从而损害小鼠的长时程增强和空间记忆。Zhang 等<sup>[28]</sup>通过使用分离的海兔神经元研究 ERK 和 p38MAPK 激活的动力学机制,以进一步了解其在海兔血清素 5-羟色胺诱导的长时程突触易化中的作用,结果表明 ERK 的激活在长时程突触易化中是必不可少的。卢骏等<sup>[29]</sup>发现,厚朴酚可通过 ERK 通路影响慢性应激大鼠脑内微管相关蛋白 2 蛋白磷酸化,使微管相关蛋白 2 的表达增加,从而提高神经元的可塑性,发挥其抗抑郁作用。醒脑解郁胶囊可通过上调 p-ERK1/2 信使 RNA 的表达水平,保护受损的神经元并促进神经细胞再生<sup>[30]</sup>。百合知母汤可通过激活 ERK 信号通路,调节神经元可塑性,从而发挥抗抑郁作用<sup>[31]</sup>。颞脑解郁方通过 ERK 通路提高抑郁大鼠的学习及认知能力,增强突触可塑性,发挥抗抑郁作用<sup>[32]</sup>。夏晖<sup>[33]</sup>发现盐酸羟哌吡酮可有效逆转长时程增强变化带来的病理改变,并且可增加慢性应激大鼠海马齿状

回 BrdU 阳性新生细胞数量,增强其海马齿状回锥体神经元树突的复杂性和树突棘密度,恢复正常的形态结构来保护海马神经环路的功能,增加海马神经功能可塑性。

**3.2 促神经营养因子释放** 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是一种来源于神经元和 Ast 的神经营养因子,其不仅能够调控神经细胞的生长、分化、凋亡,还能够保护应激带来的神经元损伤,在神经结构和突触可塑性中有着重要的作用。当 BDNF 水平明显降低时会导致皮质及海马神经元结构和功能改变,从而参与抑郁症的发生<sup>[34]</sup>。BDNF 与特异性受体酪氨酸激酶 TrkB 结合可激活以下 3 条通路:磷酸酯酶 C 通路、MAPK/ERK 通路、磷酸肌醇 3 激酶通路,通过激活这 3 条通路可维持神经元的稳态,进而保护神经元<sup>[35]</sup>。其中 MAPK/ERK 信号通路主要调控行为学和 CREB 的表达,并且可被 BDNF 激活,而 CREB 磷酸化可促进 BDNF 的表达。Wang 等<sup>[36]</sup>发现,人参皂苷 Rb1 可以提高慢性不可预知性温和应激小鼠海马 CA3 区和前额叶皮质 BDNF 蛋白表达,以及 BDNF 下游 p-ERK/ERK 的比值。此外有研究发现,柑橘类黄酮 3,5,6,7,8,3,4-七甲氧基黄酮 (heptamethoxyflavone, HMF) 可显著诱导神经元 ERK 和 CREB 磷酸化,而 MEK 抑制剂 U0126 可抑制 HMF 诱导的抑郁小鼠海马 BDNF 表达上调,表明 HMF 可能通过激活 cAMP/ERK/CREB 信号传导通路和抑制磷酸二酯酶 4B,促进大鼠 C6 胶质瘤细胞中 BDNF 的表达而发挥其神经保护作用,同时也表明 BDNF 的基因表达受到 ERK 和 CREB 的影响<sup>[37-39]</sup>。实验发现,姜黄素可调控慢性不可预测应激大鼠海马中的 BDNF 和 ERK 水平,被证实有抗抑郁作用<sup>[40]</sup>。紫苏的主要成分紫苏醛可通过 BDNF-TrkB-ERK 信号通路提升慢性不可预见性温和刺激小鼠海马 BDNF 水平,发挥抗抑郁作用<sup>[41]</sup>。Yuan 等<sup>[42]</sup>发现,在抑郁大鼠腹膜内注射肌苷,能够提高大鼠海马区和前额叶皮质的 CREB、p-ERK 水平。Li 等<sup>[43]</sup>发现,给抑郁大鼠静脉注射神经肽三叶因子 3 能够增加大鼠海马 CA3 区 BDNF、磷酸化 ERK1/2 和磷酸化 CREB 的表达。此外,瑞波西汀可通过 TrkB/BDNF/ERK 通路提升慢性轻度应激大鼠海马内 BDNF 水平,起到抗抑郁作用<sup>[44]</sup>。

由上可知,激活 ERK/CREB/BDNF 通路能够促进 BDNF 的表达,BDNF 又可通过与 TrkB 结合激活 ERK 信号通路,BDNF 和 ERK 信号通路存在循环通

路。BDNF 参与了海马功能的调节,在抗抑郁治疗中起重要作用。

**3.3 抗凋亡** 神经细胞凋亡在神经系统中属于程序性、普遍性、生理性的细胞死亡,可维持机体内环境的稳定,在其生长发育过程中属于正常现象,但病理刺激下的细胞凋亡则会引起疾病的发生。神经细胞的凋亡和坏死是抑郁症主要的病理过程之一,抑郁症的发生与神经细胞的凋亡密切相关,抑郁大鼠海马齿状回、CA1 和 CA3 区神经元凋亡细胞数显著增加<sup>[45]</sup>。通过抑制神经细胞凋亡改善神经功能治疗抑郁症已成为近年来的研究热点之一。激活 MAPK/ERK 信号通路和磷酸肌醇 3 激酶信号通路可增加 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达, Bcl-2 作为 Bcl-2 家族中最重要的抗凋亡蛋白,可通过拮抗 Bcl-2 相关 X 蛋白促凋亡蛋白抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase)-3 的活性,维持细胞内的平衡稳态来发挥抗凋亡作用。唐彬秩等<sup>[46]</sup>在研究人参皂苷 Rg1 对缺氧缺血性脑损伤新生鼠海马神经元保护作用机制中发现, Rg1 可增强并诱导 ERK 磷酸化和缺氧诱导因子 1 $\alpha$  的持续表达,从而抑制了 Caspase-3 的活化及后续的神经元凋亡;而使用 MEK 抑制剂 U0126 干预可抑制 Rg1 诱导的 ERK1/2 磷酸化和缺氧诱导因子 1 $\alpha$  持续表达,导致 Caspase-3 活化增强并使神经元凋亡增加,说明 ERK 信号通路参与了细胞抗凋亡机制。 $\beta$ -细辛醚 (石菖蒲挥发油中的主要成分之一) 可通过 ERK 通路减少大鼠海马 CA3 区神经元的萎缩与凋亡,显著改善大鼠的抑郁状态<sup>[47]</sup>。此外,有学者发现西药吗氯贝胺能通过增加 ERK 磷酸化促进神经干细胞 Bcl-2 的表达,从而起到抗凋亡的作用<sup>[48]</sup>。由上可知, ERK 信号通路在神经元抗凋亡中发挥了重要作用,可缓解抑郁症状。

## 4 小 结

ERK 信号通路是重要的细胞信号传导通路之一,其可调节细胞的增殖与分化,在中枢神经系统学习和记忆功能认知方面发挥重要作用。该通路的激活能够调节脑内神经元突触的可塑性,使抗细胞凋亡因子及脑源性生长因子表达上调,从而达到保护神经元的目的,因此许多抗抑郁药的治疗机制都从该处入手。通过对 ERK 信号通路的深入研究,了解其参与抑郁症的发病机理及抗抑郁的作用机制,可为临床上诊疗和预防抑郁症提供新方向。

## 参 考 文 献

- [1] Herbet M, Natarska-Chomicka D, Ostrowska M, et al. Edecravone presents antidepressant-like activity in corticosterone model of depression in mice with possible role of Fkbp5, Comt, Adora1 and Slc6a15 genes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 380:114689.
- [2] 李卫东. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠脑神经通路的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2009.
- [3] 董 栋, 王 蕊. 抑郁症相关受体、细胞因子及信号通路的研究进展[J]. *神经药理学报*, 2012, 2(5):24-30.
- [4] Connor SA, Hoeffler CA, Klann E, et al. Fragile X mental retardation protein regulates heterosynaptic plasticity in the hippocampus[J]. *Learn Mem*, 2011, 18(4):207-220.
- [5] Hrubik J, Glisic B, Fa S, et al. Erk-Creb pathway suppresses glutathione-S-transferase pi expression under basal and oxidative stress conditions in zebrafish embryos[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 240(1):81-92.
- [6] Tanimura S, Takeda K. ERK signalling as a regulator of cell motility[J]. *J Biochem*, 2017, 162(3):145-154.
- [7] McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8):1263-1284.
- [8] Fritsche-Guenther R, Witzel F, Sieber A, et al. Strong negative feedback from Erk to Raf confers robustness to MAPK signalling [J]. *Mol Syst Biol*, 2011, 7:489.
- [9] 李牧函, 余冰颖, 刘 屏. 胞外信号调控激酶(ERK)信号通路与抑郁症[J]. *神经药理学报*, 2015, 5(1):38-44.
- [10] Wang JQ, Fibuch EE, Mao L. Regulation of mitogen-activated protein kinases by glutamate receptors [J]. *J Neurochem*, 2007, 100(1):1-11.
- [11] Roberson ED, English JD, Adams JP, et al. The mitogen-activated protein kinase cascade couples PKA and PKC to cAMP response element binding protein phosphorylation in area CA1 of hippocampus [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(11):4337-4348.
- [12] Dwivedi Y, Rizavi HS, Shukla PK, et al. Protein kinase A in postmortem brain of depressed suicide victims: altered expression of specific regulatory and catalytic subunits[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(3):234-243.
- [13] Dwivedi Y, Rizavi HS, Roberts RC, 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.
- [14] Dwivedi Y, Rizavi HS, Zhang H, et al. Aberrant extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 signalling in suicide brain: role of ERK kinase 1 (MEK1) [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(10):1337-1354.
- [15] Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, et al. ERK MAP kinase signaling in post-mortem brain of suicide subjects: differential regulation of upstream Raf kinases Raf-1 and B-Raf [J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(1):86-98.
- [16] Yuan P, Zhou R, 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.
- [17] Shi C, Zhang K, Xu Q. Gender-specific role of the protein tyrosine phosphatase receptor type R gene in major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(3):591-598.
- [18] Li X, Liu Z, Li W, et al. PTPRR regulates ERK dephosphorylation in depression mice model [J]. *J Affect Disord*, 2016, 193:233-241.
- [19] Zhong X, Li G, Qiu F, et al. Paeoniflorin ameliorates chronic stress-induced depression-like behaviors and neuronal damages in rats via activation of the ERK-CREB pathway [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 9:772.
- [20] Qi X, Lin W, Li J, et al. Fluoxetine increases the activity of the ERK-CREB signal system and alleviates the depressive-like behavior in rats exposed to chronic forced swim stress [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 31(2):278-285.
- [21] Wang L, Peng D, Xie B, et al. The extracellular signal-regulated kinase pathway may play an important role in mediating antidepressant-stimulated hippocampus neurogenesis in depression [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79(1):87-91.
- [22] Takeuchi T, Duzsikiewicz AJ, Morris RG. The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, 369(1633):20130288.
- [23] 杨洪蕊, 张文丽, 薛 玲, 等. 胞外信号调节激酶-丝裂原活化蛋白激酶信号通路在氟致大鼠海马神经元突触可塑性损伤中的作用 [J]. *环境与健康杂志*, 2019, 36(4):311-314.
- [24] 许明敏. 针刺对抑郁模型大鼠前额叶皮质 ERK1/2-CREB-BDNF 信号通路的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [25] Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression [J]. *Psychiatry Res*, 2004, 132(2):141-147.
- [26] Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies [J]. *Neuroscience*, 2016, 321:138-162.
- [27] Ryu HH, Kim T, Kim JW, et al. Excitatory neuron-specific SHP2-ERK signaling network regulates synaptic plasticity and memory [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(571):eaau5755.

- [28] Zhang Y, Smolen P, Baxter DA, et al. Biphasic regulation of p38 MAPK by serotonin contributes to the efficacy of stimulus protocols that induce long-term synaptic facilitation[J]. *eNeuro*, 2017, 4(1): ENEURO.0373-ENEU16. 2017.
- [29] 卢 弢, 许 隽, 俞 斐. 厚朴酚对抑郁模型大鼠海马神经可塑性的影响[J]. *中草药*, 2018, 49(20): 4 844 - 4 850.
- [30] 任秋艳. 醒脑解郁胶囊对卒中后抑郁大鼠模型海马 ERK1/2 表达的影响[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2015.
- [31] 袁 丽. 百合知母汤的抗抑郁作用及其 ERK1/2、CaMK 信号通路机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [32] 唐启盛, 赵瑞珍, 李小黎, 等. 醒脑解郁方对抑郁大鼠脑内 ERK 通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(3): 619 - 621.
- [33] 夏 晖. 5-HT<sub>1A</sub> 部分激动和 5-HT 重摄取抑制双靶标抗抑郁新药 YL-0919 的行为学评价及神经可塑性机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- [34] Teche SP, Nuernberg GL, Sordi AO, et al. Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials[J]. *Psychiatr Q*, 2013, 84(4): 485 - 497.
- [35] 陈 艾, 周 晖, 童 煜, 等. 脑源性神经生长因子经自噬对胚鼠神经缺氧损伤的保护作用[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(17): 1 351 - 1 354.
- [36] Wang G, Lei C, Tian Y, et al. Rb1, the primary active ingredient in *Panax ginseng* C. A. Meyer, exerts antidepressant-like effects via the BDNF-Trkb-CREB pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1 034.
- [37] Sawamoto A, Okuyama S, Amakura Y, et al. 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone ameliorates depressive-like behavior and hippocampal neurochemical changes in chronic unpredictable mild stressed mice by regulating the brain-derived neurotrophic factor; requirement for ERK activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2 133.
- [38] Sawamoto A, Okuyama S, Nakajima M, et al. Citrus flavonoid 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone induces BDNF via cAMP/ERK/CREB signaling and reduces phosphodiesterase activity in C6 cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(4): 653 - 658.
- [39] Furukawa Y, Okuyama S, Amakura Y, et al. Isolation and characterization of activators of ERK/MAPK from citrus plants [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 1 832 - 1 845.
- [40] Liu D, Wang Z, Gao Z, et al. Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 271: 116 - 121.
- [41] Zhu JX, Hu WQ, Dong SQ, et al. Hippocampal BDNF signaling is required for the antidepressant effects of perillaldehyde [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(3): 430 - 437.
- [42] Yuan S, Jiang X, Zhou X, et al. Inosine alleviates depression-like behavior and increases the activity of the ERK-CREB signaling in adolescent male rats [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(14): 1 223 - 1 229.
- [43] Li J, Luo Y, Zhang R, et al. Neuropeptide trefoil factor 3 reverses depressive-like behaviors by activation of BDNF-ERK-CREB signaling in olfactory bulbectomized rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 28 386 - 28 400.
- [44] 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.
- [45] Liu WX, Wang J, Xie ZM, et al. Regulation of glutamate transporter 1 via BDNF-TrkB signaling plays a role in the anti-apoptotic and antidepressant effects of ketamine in chronic unpredictable stress model of depression [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(3): 405 - 415.
- [46] 唐彬秩, 王德健, 吴 青, 等. 胞外信号相关蛋白激酶 1/2 信号通路与人参皂苷 Rg1 抗新生鼠缺氧缺血性脑损伤后神经元凋亡 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2016, 30(8): 1 011 - 1 018.
- [47] 荣 华, 董海影, 张静艳, 等.  $\beta$ -细辛醚对抑郁模型大鼠海马 CA3 区超微结构的改变及脑组织 ERK 蛋白表达的影响 [J]. *中国医学创新*, 2013, 10(36): 10 - 12.
- [48] Chiou SH, Ku HH, Tsai TH, et al. Moclobemide upregulated Bcl-2 expression and induced neural stem cell differentiation into serotonergic neuron via extracellular-regulated kinase pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148(5): 587 - 598.

(收稿日期: 2020-03-17 修回日期: 2020-06-21)

## ● 本刊对文稿中统计结果解释和表达的要求

当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时, 应说对比组之间的差异具有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称 (如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等)、统计量的具体值 (如  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.66$ ,  $F = 5.12$  等), 应尽可能给出具体的  $P$  值 (如:  $P = 0.023$ ); 当涉及总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。