

# 芍药苷对 Bayk8644 诱导大鼠抑郁焦虑样行为的改善作用及机制研究

李 萍<sup>1</sup>, 李艺杰<sup>2</sup>, 薛 玲<sup>3</sup>, 宋春红<sup>3</sup>

(1. 青岛大学附属医院药学部, 青岛 266001; 2. 北京唯新唯实教育科技有限公司, 北京 102200;  
3. 山东中医药大学, 教育部中医药经典理论研究重点实验室, 济南 250355)

**[摘要]** 目的 基于L型电压依赖型钙通道探讨芍药苷改善大鼠抑郁焦虑样行为的药理作用机制。方法 48只大鼠分为正常组, L型钙通道激动剂 Bayk8644组, 芍药苷高、中、低剂量组( $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ), 阳性对照尼莫地平组( $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )。正常组和 Bayk8644组给予相同剂量的0.9%NaCl溶液, 其余组给予相应药物。连续给药7 d后, 除正常组外, 其余组腹腔注射 Bayk8644( $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )。利用旷场实验和高架十字迷宫实验评价大鼠行为学变化, 蛋白质印迹法检测海马体脑区钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinase type II, CaMK II)、磷酸化的 CaMK II (pho-CaMK II) 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达水平。结果 与正常组大鼠相比, Bayk8644组大鼠旷场总路程、中央区停留时间、中央区总路程及直立次数均明显下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 大鼠进入开放臂次数百分比 (OE%) 和时间百分比 (OT%) 明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), CaMK II、pho-CaMK II 蛋白表达水平明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), BDNF 蛋白表达水平明显降低( $P < 0.05$ )。与 Bayk8644组相比, 芍药苷高、中剂量组旷场总路程延长, 直立次数明显增多( $P < 0.05$ ), 芍药苷高剂量组中央区总路程明显延长( $P < 0.05$ ), 芍药苷高、中、低剂量组中央区停留时间明显延长( $P < 0.05$ ), 芍药苷高剂量组的 OE%、OT% ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ) 和芍药苷中剂量组的 OT% 明显升高( $P < 0.05$ ), 芍药苷高剂量组大鼠 CaMK II 和 pho-CaMK II 蛋白表达水平明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 而 BDNF 蛋白表达水平明显升高( $P < 0.05$ )。结论 Bayk8644 能引起大鼠抑郁焦虑样表现, 芍药苷能拮抗 Bayk8644 的作用。芍药苷可能通过抑制 L 型钙通道影响 CaMK II 蛋白的活化, 从而发挥其药理作用。

**[关键词]** 芍药苷; 钙通道; Bayk8644; 抑郁; 焦虑; 钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II; 大鼠

**[中图分类号]** Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2020)06-0489-07

芍药苷 (paeoniflorin) 是中药白芍和赤芍的

主要有效单体成分。近年来, 芍药苷对神经系统的药理作用受到越来越多研究者的关注, 其神经保护机制可能与多个受体和离子通道有关<sup>[1]</sup>。本课题组前期研究<sup>[2]</sup>发现, 芍药苷可能通过调控 L 型电压依赖型钙通道 (L-type voltage-dependent calcium channel, LTCC) 显著改善经前烦躁障碍症 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD) 肝气郁结大鼠的抑郁情绪, 但具体作用机制尚待进一步探明。为解析芍药苷与 LTCC 的关系, 本

**[收稿日期]** 2020-04-30

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金(81403294), 国家重大新药创制项目子课题(2017ZX09301064005), 山东中医药大学 SRT 项目(2019041)

**[作者简介]** 李 萍(1962—), 副主任药师, 从事中药药理研究。E-mail: liping\_qy@126.com

**[通信作者]** 宋春红(1980—), 副教授, 硕士生导师, 从事中药药理研究。E-mail: sch-64552@126.com

研究利用 LTCC 激动剂 Bayk8644 为工具药<sup>[3]</sup>, 采用行为学和蛋白质印迹技术检测芍药苷对 LTCC 开放后大鼠行为学以及 LTCC 下游钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinase type II, CaMK II)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factors, BDNF) 表达的影响, 以期揭示芍药苷的药理作用靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

SPF 级雄性 Wistar 大鼠 48 只, 体质量 ( $130 \pm 10$ ) g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK (京) 2016-0006]。昼夜颠倒适应性饲养 1 周, 饲养室温度 ( $21 \pm 1$ ) °C, 相对湿度  $55\% \pm 5\%$ , 大鼠自由进食饮水[SYXK (鲁) 2017-0022]。实验操作在暗淡的红灯 ( $< 25$  lux) 下进行, 对动物的操作遵循我国相关法规。本研究通过山东中医药大学动物伦理委员会审核批准 (SDUTCM20190727001)

### 1.2 药物与试剂

Bayk8644 (L 型钙通道激动剂) (B112-5MG) 和二甲基亚砜 (DMSO) (D2650-5X5ML) 均购自美国 Sigma 公司; 芍药苷 (GR-133-161209) 购自南京广润生物制品有限公司; 尼莫地平 (Nimodipine) (N7634-1G) 购自美国 Sigma 公司; PVDF 膜 (Ippvh00010) 和 ECL 发光液 (P90720) 均购自美国 Millipore 公司; CaMK II 抗体 (Ab134041)、pho-CaMK II 抗体 (Ab171095) 和 BDNF 抗体 (Ab108319) 均购自英国 Abcam 公司;  $\beta$ -actin (TA-09)、羊抗兔二抗 (ZB-2301) 和羊抗小鼠二抗 (ZB-2305) 均购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 蛋白 Marker (26616)、Cocktail (78441-1)、RIPA (R0010)、BCA 试剂盒 (PC0020) 和 SDS-PAGE 试剂盒 (P1200-1/P1200-2) 均购自北京索莱宝科技有限公司。

### 1.3 主要仪器设备

实验动物行为分析系统为美国 Panlab 公司产品; 实验动物行为视频采集分析系统、大鼠高架十字迷宫和旷场实验箱为上海欣软信息科技有限公司产品; 全波长酶标仪 (Synergy H1) 为美国 BioTek 公司产品; 化学发光凝胶成像仪

(BOXChemiXR5) 为英国 Syngene 公司产品。

### 1.4 实验方法

1.4.1 分组与给药 大鼠适应性饲养期间, 每隔 1 d 适应含糖饮水 (含 0.8% 蔗糖) 1 h。适应饲养结束后, 灌胃给药操作开始前, 单笼饲养, 禁食禁水 24 h, 进行旷场实验和糖水偏好实验。根据糖水与旷场实验基线数据将大鼠平行分为 6 组, 每组 8 只, 分别为正常组、Bayk8644 ( $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组、芍药苷高剂量 ( $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组、芍药苷中剂量 ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组和芍药苷低剂量 ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组, 以及阳性对照药物尼莫地平 ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组。各组大鼠给药量为  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 尼莫地平组、正常组和 Bayk8644 组每日相同时间给予相同剂量蒸馏水, 连续给药 1 周。尼莫地平组腹腔注射尼莫地平。10 min 后除正常组, 其余各组均腹腔注射 Bayk8644。10 min 后进行旷场实验 (open field test) 以及高架十字迷宫实验。行为学实验结束即用断头器断头处死大鼠, 冰上分离出海马体,  $-80$  °C 冰箱备用。

1.4.2 旷场实验 旷场实验时间都在 8:30 am ~ 12:00 am 进行。利用 SuperMaze 动物行为视频跟踪系统分析数据。旷场实验时间为 6 min, 摄像采样速度为 15 帧/s。检测指标为运动总路程、中央区路程、中央区停留时间和直立次数。

1.4.3 高架十字迷宫实验 将大鼠放置于高架十字迷宫中心交叉点处, 头部朝向开放臂, 利用 SuperMaze 软件记录大鼠 5 min 自由活动状态的运动轨迹。分析大鼠运动总路程、平均速度、进入开放臂时间 (time in open arm, OT)、进入封闭臂时间 (time in close arm, CT)、进入开放臂次数 (open arm entry, OE) 和进入封闭臂次数 (close arm entry, CE)。计算进入开放臂时间百分比 [ $\text{OE}\% = \text{OE} / (\text{OE} + \text{CE}) \times 100\%$ ] 和进入次数百分比 [ $\text{OT}\% = \text{OT} / (\text{OT} + \text{CT}) \times 100\%$ ]。

1.4.4 蛋白质印迹检测 脑组织称重后按照 1:7 的比例加入 RIPA 裂解液 (PMSF:RIPA=1:100) 并研磨。 $4$  °C  $16110 \times g$  离心 10 min 后取上清液, 加入  $5 \times$  上样缓冲液,  $100$  °C 水浴变性 5~10 min, BCA 试剂盒检测蛋白浓度, 分装后  $-20$  °C 保存。每泳道上样  $40 \mu\text{g}$  总蛋白, 将 PAGE 胶湿法转移

至 PVDF 膜上, 剪下相应蛋白条带, TBST 洗膜后加入相应一抗 (pho-CaMK II 1:1 000, BDNF 1:5 000), 4 °C 振荡孵育过夜。TBST 洗膜后加入二抗 (1:10 000) 室温振摇 1 h。TBST 洗膜 (3 次, 10 min/次), TBS 洗膜 10 min。取出并吸去 PVDF 膜的 TBS, 滴加 ECL 发光液成像。

### 1.5 统计分析方法

使用 GraphPad Prism 6 软件 (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, USA) 统计数据, 采用单因素方差分析处理,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 旷场实验

与正常组大鼠相比, Bayk8644 组旷场实验运动总路程、中央区总路程和中央区停留时间明显缩短, 直立次数显著减少 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ); 芍药苷组与正常组大鼠无明显差异。与 Bayk8644 组相比, 芍药苷高剂量组旷场总路程、中央区总路程、中央区停留时间和直立次数各指标明显升

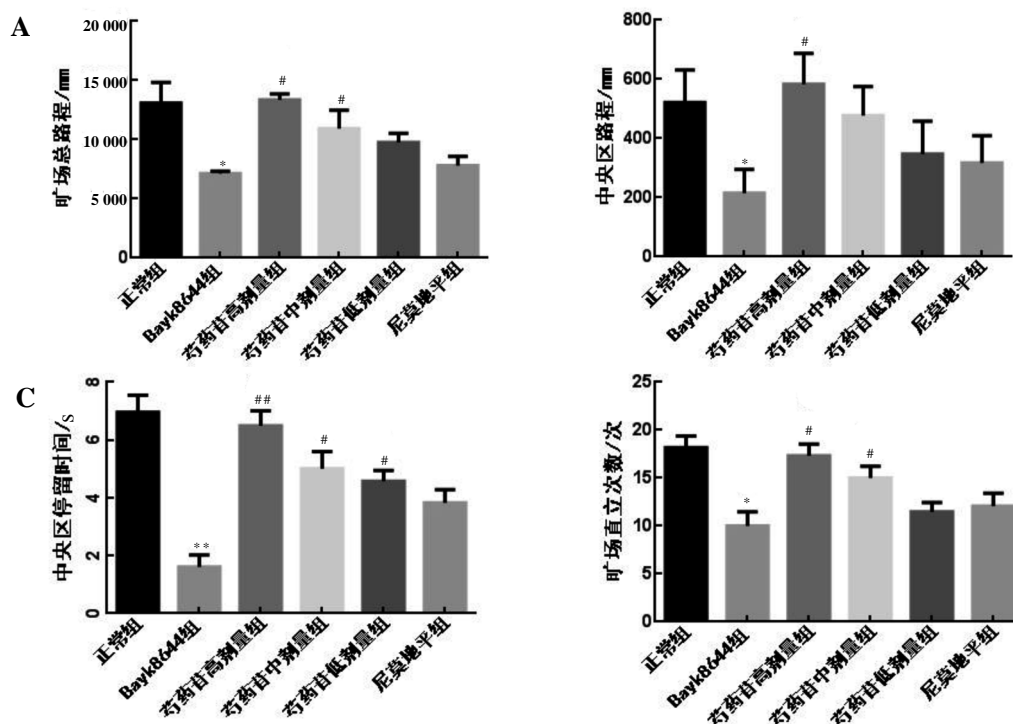
高 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 芍药苷中剂量组旷场总路程、中央区停留时间和直立次数各指标明显升高 ( $P < 0.05$ ), 芍药苷低剂量组中央区停留时间明显延长 ( $P < 0.05$ )。尼莫地平组与 Bayk8644 组相比, 各指标有升高趋势, 但差异无统计学意义 (图 1)。旷场轨迹图见图 2。

### 2.2 高架十字迷宫实验

高架十字迷宫结果显示 (图 3), 注射 Bayk8644 后大鼠 OE%、OT%、活动总路程和平均速度各指标与正常组相比明显降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 与 Bayk8644 组相比, 芍药苷高剂量组的 OE%、OT%、活动总路程和平均速度各指标明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 芍药苷中剂量组的 OT% 明显升高 ( $P < 0.05$ ); 芍药苷各组各指标与正常组无明显差异。尼莫地平组各指标与 Bayk8644 组相比有升高趋势。

### 2.3 蛋白质印迹检测

如图 4 所示, 与正常组大鼠海马体脑区的蛋白表达量相比, Bayk8644 组 CaMK II、pho-CaMK II 蛋白表达明显升高 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),



与正常组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与 Bayk8644 组相比, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。

图 1 大鼠旷场实验结果

Figure 1 The results of open field test of rats

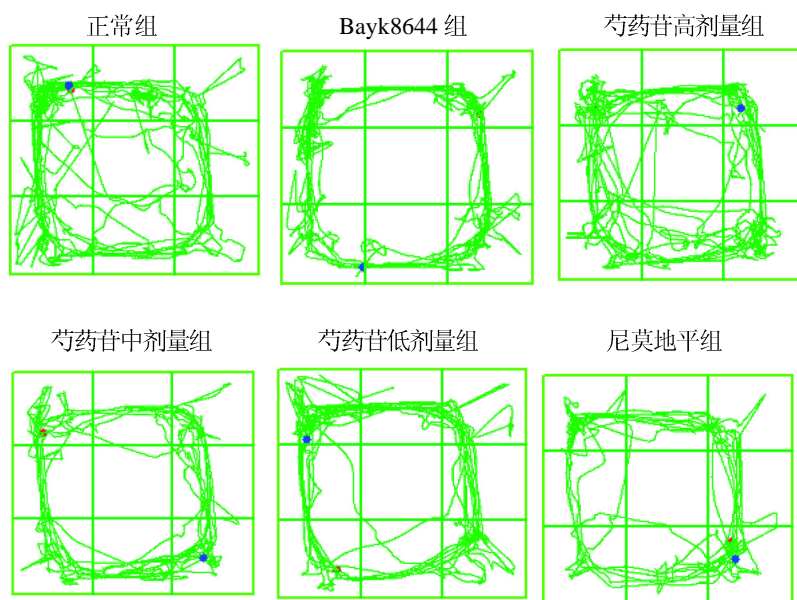
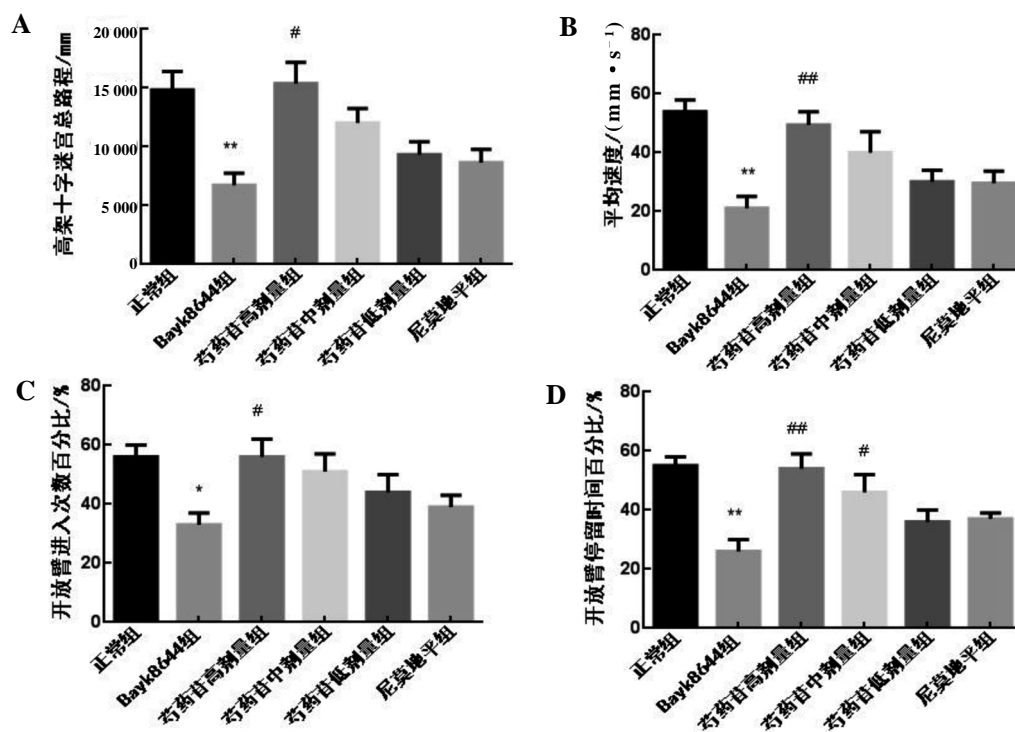


图2 大鼠旷场轨迹图

Figure 2 Trajectories of open field test of rats



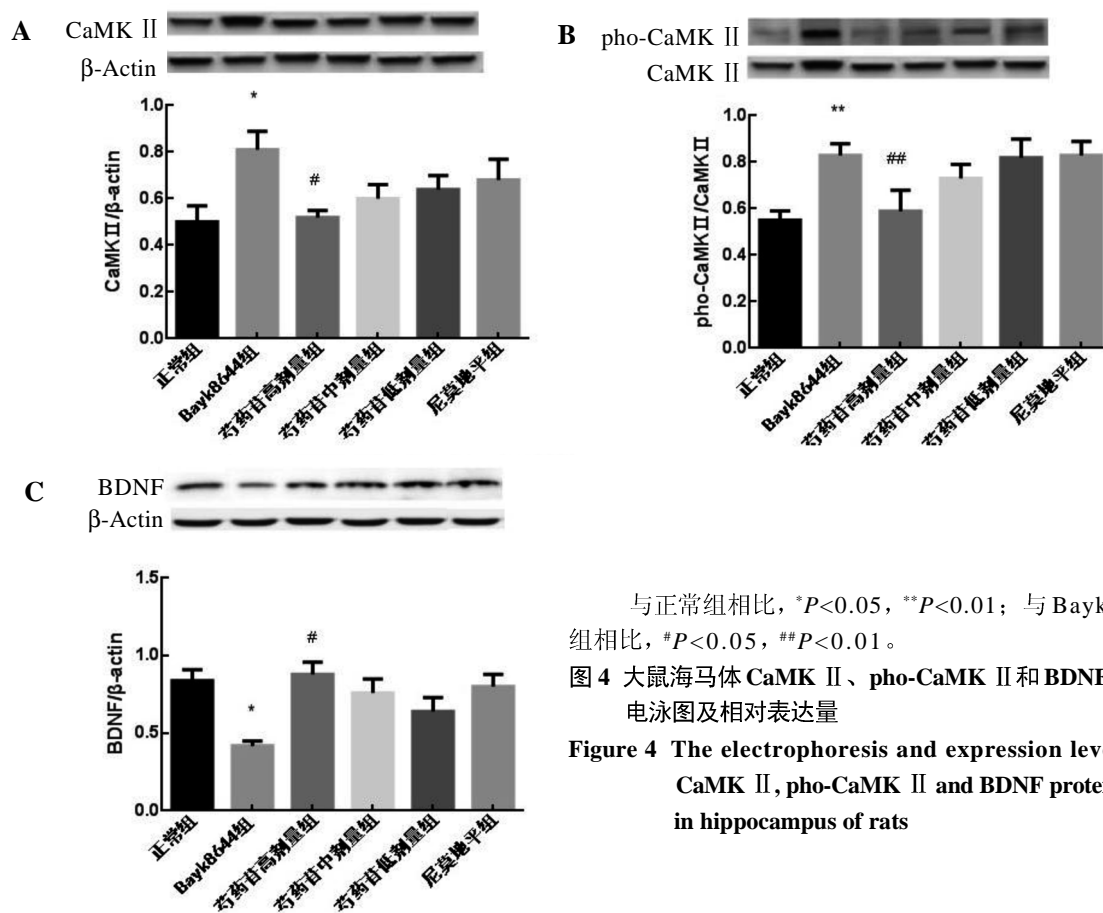
与正常组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与 Bayk8644 组相比, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。

图3 大鼠高架十字迷宫实验结果

Figure 3 The results of elevated plus maze test of rats

BDNF 蛋白表达明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而芍药苷组与之无明显差别。与 Bayk8644 组相比, 芍药苷高剂量组 CaMK II 和 pho-CaMK II 蛋白表达明显降低 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), BDNF 蛋白表

达明显升高 ( $P < 0.05$ ), 而芍药苷中剂量组和低剂量组与 Bayk8644 组之间无明显差异。尼莫地平组 BDNF 蛋白表达量与 Bayk8644 组相比有升高趋势。



与正常组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与 Bayk8644 组相比, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。

图4 大鼠海马体 CaMK II、pho-CaMK II 和 BDNF 蛋白电泳图及相对表达量

Figure 4 The electrophoresis and expression levels of CaMK II, pho-CaMK II and BDNF proteins in hippocampus of rats

### 3 讨论

抑郁和焦虑是典型的精神障碍性疾病, 抑郁症以情绪低落为主要表现, 焦虑主要以精神和躯体的焦虑症状为主, 表现为紧张、畏惧和回避的行为反应。抑郁焦虑在临床上常常与其他疾病伴行, 加重疾病的发生, 影响预后。随着人们生活和工作节奏的加快, 抑郁和焦虑发病率也逐年升高, 保守估计我国发病率大约在 7% [4]。该病的发病机制复杂, 其病因机制是国内外研究的焦点。全基因组关联研究证实, 编码 LTCC $\alpha$ 1C 亚基的 CACNA1C 基因是精神障碍的风险基因,

CACNA1C 基因 SNP rs1006737 通过影响基因表达和 L 型钙电流密度介导抑郁、精神分裂症等情感障碍性疾病的发生 [5]。因此, 本研究利用 LTCC 激动剂 Bayk8644 延长 LTCC 开放, 增加细胞内钙离子浓度, 观察其介导的抑郁焦虑行为, 通过行为学实验和蛋白质印迹实验检测芍药苷的药理作用靶点。结果发现 Bayk8644 可以引发大鼠抑郁和焦虑行为, 而芍药苷可通过 L 型钙通道改善大鼠的抑郁和焦虑行为。

本实验结果显示, Bayk8644 可降低大鼠上述旷场实验指标, 说明 Bayk8644 可诱导大鼠产生抑郁焦虑行为。提前给予芍药苷 7 d 后再注射

Bayk8644, 上述指标与正常组大鼠相比无显著差异, 初步说明芍药苷可以拮抗 Bayk8644 引起的抑郁焦虑样行为。本研究中高架十字迷宫实验结果显示, Bayk8644 可降低大鼠的 OE% 和 OT%, 提示 Bayk8644 可诱导大鼠产生焦虑行为, 与旷场实验结果一致; 而芍药苷干预组大鼠的 OE% 和 OT% 指标与正常大鼠无显著区别。结合旷场实验结果, 作者认为芍药苷可以改善 Bayk8644 诱导的大鼠抑郁焦虑样行为。

$\text{Ca}^{2+}$  经 L 型钙通道进入细胞后与钙调蛋白发生结合, 并激活 CaMK II 使其发生磷酸化<sup>[6-7]</sup>。为进一步验证旷场实验结果, 本研究采用蛋白质印迹法检测了 CaMK II 的磷酸化水平及其下游 BDNF 的表达情况, 结果显示, Bayk8644 可以增加大鼠海马内 CaMK II 蛋白磷酸化水平, 降低 BDNF 的表达, 而芍药苷给药组无显著变化。研究发现, 抑郁症患者血清 BDNF 水平以及抑郁症自杀患者大脑中 BDNF 的含量均明显低于健康人<sup>[8-9]</sup>, 经药物治疗后血清 BDNF 含量显著高于未被治疗者<sup>[10]</sup>。抑郁症大鼠模型的实验结果也与临床试验结果一致<sup>[11-12]</sup>。本课题组前期研究发现, 抑郁模型大鼠海马体脑区中钙离子浓度升高, CaMK II 的蛋白磷酸化水平和 mRNA 的表达量升高<sup>[13-14]</sup>, 结合本研究结果, 推测芍药苷可以通过拮抗 L 型钙通道降低细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 并通过调节其下游 CaMK II /BDNF 通路的活化发挥其药理作用。本研究虽然发现尼莫地平有拮抗 Bayk8644 的作用, 但是拮抗作用不显著, 可能与没有设置尼莫地平高、中和低剂量组以及动物数量有限有关, 有待继续开展相关研究。

## 参考文献:

- [1] 夏小雯, 孙亚, 宋春红, 等. 芍药苷抗抑郁的相关研究进展[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2019, 21(5):912-917.
- [2] Song CH, Wang JQ, Gao DM, et al. Paeoniflorin, the main active ingredient of shuyu capsule, inhibits Cav1.2 and regulates calmodulin/calmodulin-dependent protein kinase II signalling[J]. Bio Med Res Int, 2017: 8459287.
- [3] Kim HC, Ko KH, Kim WK, et al. Effects of dextromethorphan on the seizures induced by kainate and the calcium channel agonist BAY k-8644: Comparison with the effects of dextrophan[J]. Behav Brain Res, 2001, 120(2):169.
- [4] 林易玮, 张雨晨, 王澜凝, 等. 抗抑郁抗焦虑药物的药理与临床[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(1):1-4.
- [5] 苏文君, 王继军. CACNA1C 基因在精神障碍中的遗传影像学进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(9):573-576.
- [6] 李艺杰, 王美艳, 薛玲, 等. 舒郁胶囊对 PMDD 肝气郁证模型大鼠 Cav1.2 介导的 CaM/CaMK II 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10):130-136.
- [7] 徐凯勇, 王杰琼, 李芳, 等. 舒郁胶囊及其主要组份对经前期综合征肝气郁证大鼠海马中 Cav1.2 介导的 CaM/CaMK II 信号通路的影响[J]. 实验动物与比较医学, 2019, 39(5):377-382.
- [8] Leggio GM, Salomone S, Bucolo C, et al. Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 719(3):25-33.
- [9] Dwivedi Y, Rizavi HS, Zhang H, et al. Neurotrophin receptor activation and expression in human postmortem brain: effect of suicide[J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(4):319-328.
- [10] Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2015, 174:432-440.
- [11] 刘迪, 唐倩倩, 曹君利, 等. 脑源性生长因子参与疼痛-抑郁共病的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(1):26-30.
- [12] Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, et al. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2015, 18(1):pyu033.
- [13] 宋春红, 王杰琼, 李芳, 等. 白芍提取物对 PMS 肝气郁证大鼠下丘脑 Cav1.2 介导的 CaM/CaMK II /BDNF 信号通路的影响[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2016, 18(10):1794-1800.
- [14] 王海涛, 刘昊, 徐爱军, 等. 慢性强迫游泳应激抑郁模型大鼠行为学及海马  $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白依赖性激酶 II 的变化[J]. 解剖学报, 2009, 40(6):881-885.

## Effect and Mechanism of Paeoniflorin on Depression and Anxiety Behavior Induced by Bayk8644 in Rats

LI Ping<sup>1</sup>, LI Yijie<sup>2</sup>, XUE Ling<sup>3</sup>, SONG Chunhong<sup>3</sup>

(1. Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266001, China;

2. Beijing Weixinweishi Education Technology Comsenz Inc, Beijing 102200, China;

3. Lab of Traditional Chinese Medicine Classical Theory, Ministry of Education;  
Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Correspondence to: SONG Chunhong, E-mail: sch-64552@126.com

**[Abstract]** **Objective** To explore the mechanism of paeoniflorin in improving depression and anxiety of rats through L-type calcium channel. **Methods** Forty-eight rats were divided into a normal group, a Bayk8644 (L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel agonist) group, and high dose ( $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), middle dose ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) and low dose ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) paeoniflorin groups, and a positive control nimodipine group ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ). The normal group and the Bayk8644 group were given normal saline, and the other groups were given corresponding drugs. After 7 days of continuous administration, Bayk8644 ( $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) was injected intraperitoneally into all the groups except the normal group. The open field test (OFT) and elevated plus maze test (EPM) were used to test the depression and anxiety behavior of rats. The expression levels of calmodulin-dependent protein kinase type II (CaMK II), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and phosphorylated CaMK II (pho-CaMK II) in each group were detected by Western blotting. **Results** Compared with the normal group, the total distance, the time spent in the central area, the distance in the central area, the number of vertical movement, the percentage of open arm time (OT%) and the percentage of open arm entry (OE%) of the Bayk8644 group increased significantly ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), the expression levels of CaMK II and pho-CaMK II increased significantly ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and the expression level of BDNF decreased significantly ( $P < 0.05$ ). Compared with the Bayk8644 group, the total distance in the central area of the high dose paeoniflorin group increased significantly ( $P < 0.05$ ), the time spent in the central area of the middle and high dose paeoniflorin groups were extended ( $P < 0.05$ ), the OT% and OE% of the high dose paeoniflorin group and the OT% of the middle dose paeoniflorin group decreased significantly ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), the expression levels of CaMK II and pho-CaMK II proteins in the high dose paeoniflorin groups were significantly reduced ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and the expression level of BDNF protein was significantly increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Bayk8644 can induce depression and anxiety behavior of rats. Paeoniflorin can antagonize the negative effect of Bayk8644 and exert its pharmacological effect by inhibiting the L-type calcium channel and influencing the activation of CaMK II protein.

**[Key words]** Paeoniflorin; Calcium channel; Bayk8644; Depression; Anxiety; Calmodulin-dependent protein kinase type II; Rats