

刘京霞,陈新旺,郭娅静,等. cAMP 信号通路在抑郁症发病机制及干预策略中的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(2): 267-274.

LIU J X, CHEN X W, GUO Y J, et al. Research progress on cAMP signaling pathway in the pathogenesis and intervention strategies of depression [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(2): 267-274.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.02.012

cAMP 信号通路在抑郁症发病机制及干预策略中的研究进展

刘京霞¹, 陈新旺¹, 郭娅静¹, 董永书^{2*}, 郭昱辰¹

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南省中西医结合医院, 郑州 450004)

【摘要】 抑郁症是目前普遍存在的一种精神类疾病, 给患者生活质量带来负面影响的同时, 也给社会带来严重的经济负担。近年来, 基于信号传导通路来干预抑郁症的策略引起社会广泛关注, 其中 cAMP 通路作为一个重要的细胞信号通路, 在抑郁症的发病机制和干预过程中起着关键作用。因此, 就近年来有关基于 cAMP 通路干预抑郁症的研究进行综述, 为调控 cAMP 通路及其级联影响抑郁症的作用机制提供理论依据。

【关键词】 抑郁症; cAMP 通路; PKA; CREB; BDNF; 信号通路

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 02-0267-08

Research progress on cAMP signaling pathway in the pathogenesis and intervention strategies of depression

LIU Jingxia¹, CHEN Xinwang¹, GUO Yajing¹, DONG Yongshu^{2*}, GUO Yuchen¹

(1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. Henan Province Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Zhengzhou 450004, China)

Corresponding author: DONG Yongshu. E-mail: 5959230@qq.com

【Abstract】 Depression is a common mental illness that has a negative impact on patient quality of life, as well as representing a serious economic burden to society. The strategy of interfering with depression based on signaling pathways has recently attracted widespread attention. The cAMP pathway is an important cellular signaling pathway that plays a key role in the pathogenesis of and interventions for depression. In this review, we addresses recent studies on cAMP pathway-based interventions in depression, to provide a theoretical basis for regulating the cAMP pathway and its cascade mechanism in depression.

【Keywords】 depression; cAMP pathway; PKA; CREB; BDNF; signaling pathway

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金青年基金项目 (81704183), 2023 年河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项 (HSRP-DFCTCM-2023-7-11), 河南省中医药拔尖人才培养项目资助 (豫卫中医函[2023]2 号)。

Funded by Youth Fund Program of the National Natural Foundation of China (81704183), 2023 Henan Province “Double First-Class” Initiative Traditional Chinese Medicine Scientific Research Special Project (HSRP-DFCTCM-2023-7-11), Henan Province Chinese Medicine Top Talent Cultivation Program Funding (Yu Wei Chinese Medicine Letter [2023] NO. 2)。

【作者简介】 刘京霞, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 针灸 (脑病)。Email: 1924581296@qq.com

【通信作者】 董永书, 男, 主任医师, 研究方向: 针灸治疗神经系统疾病的临床。Email: 5959230@qq.com

抑郁症是一种以持续情绪低落、兴趣减退、认知障碍和生理功能紊乱等为特征的精神障碍疾病^[1],也是最常见的精神健康障碍疾病,相关研究表明,全球焦虑和抑郁的患病率正在逐渐增加^[2-3]。抑郁是明显和持续的抑郁情绪^[4],一项衡量 2002 ~ 2030 年全球疾病负担和流行病学转变的研究表明,到 2030 年,抑郁症也许会成为全球疾病负担的第二大原因^[5]。虽然抑郁症的病因机制尚不清楚,但已经提出了几种假说解释其潜在的发病机制,包括单胺递质缺乏、HPA 轴过度活化、神经炎症和肠脑轴 (gut-brain axis, GBA) 功能障碍等。

目前干预抑郁症药物的作用机制,常常涉及多种信号通路的传导过程,包括环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号通路、钙调蛋白激酶 (CaM-dependent protein kinase, CaMK) 信号通路、环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 信号通路、Notch 信号通路、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 信号通路、雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路等。药物通过激活以上信号通路,刺激其级联来放大作用,然后刺激下游靶点,从而产生神经生物学效应,促进神经元突触可塑性、抑制炎症反应、减轻神经元的损伤以及神经毒性、调节神经元的生长再生等,进而发挥抗抑郁的作用。现在基于 cAMP 信号通路干预抑郁症状的研究越来越多,但是相关总结性的文章较少,故本文主要对 cAMP 信号通路在抑郁症中的作用机制进行具体综述。

1 cAMP 信号通路

cAMP 信号通路是细胞内一个重要的信号传导通路,现在基于其研究较多的有 cAMP/PKA、cAMP/PKA/CREB 和 cAMP/PKA/CREB/BDNF 级联信号通路。cAMP 通路可参与调节多种细胞的增殖过程、分化过程以及凋亡过程^[6],通过调节神经元的生长发育、神经发生、突触可塑性和记忆巩固,在中枢神经系统 (central nervous

system, CNS) 中发挥独特的作用。cAMP 信号通路参与调节的具体机制为膜上的 G 蛋白耦联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 与胞外受体等配体结合并活化, G 蛋白与 GPCR 结合→激活腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC)→AC 催化 ATP 水解形成 cAMP→cAMP 激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)→激活后的 PKA 将 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 磷酸化→磷酸化的 CREB 与细胞核内的 cAMP 反应元件 (cAMP response element, CRE) 特异性结合,促使脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的转录与表达→产生信号通路生物学效应来应对外界的刺激^[7-9]。

作为细胞内第二信使的 cAMP 广泛分布于神经系统中, cAMP 能够积极促进与长期记忆有关基因的激活,并且可直接调节细胞的生长代谢、基因表达、分化和凋亡等各种生物学行为和过程^[10]。也有研究表示,神经元细胞内的 cAMP 水平可能在神经突的生长中起决定性的作用^[11]。PKA 是一种嗜碱性丝氨酸/苏氨酸激酶,在细胞信号传导中起着关键作用, PKA 在 CNS 中广泛表达,对神经元的分化和存活机制有显著影响^[12-13], PKA 的异常可导致神经发育生长出现障碍,影响疼痛感应、社会行为、学习记忆和运动能力的功能^[14]。PKA 下游底物之一的 CREB 被称为“记忆开关”,是一种与许多基因的启动子区域结合的转录因子^[15],可以影响神经元突触可塑性和长期记忆形成, CREB 的激活可以发挥一系列的生物学效应,包括改善神经元凋亡^[16-17]。BDNF 是 CREB 下游重要的靶基因,磷酸化的 CREB 与 CRE 结合后促使 BDNF 表达^[18], BDNF 是神经系统疾病中重要的神经营养因子,滋养多种类型的神经元,促进神经元的分化、增殖、再生、成熟以及神经递质的合成^[19-20], BDNF 也可以通过增强树突的复杂程度和树突棘密度协助促进突触可塑性^[21]。

2 cAMP 信号通路和抑郁的关系

目前大量动物实验表明, cAMP 信号通路在抑郁症的发病机制和干预机制中起着关键作用,抑郁和慢性应激常常伴随着 cAMP 信号通路的异

常,破坏了 cAMP/PKA、cAMP/PKA/CREB 和 cAMP/PKA/CREB/BDNF 级联信号通路正常传导,引起抑郁症患者一些神经病理反应,包括神经炎症、神经元细胞凋亡、突触功能的异常和神经发生受损等^[22]。cAMP 通路在调节抑郁症患者情绪以及行为方面发挥重要作用,其信号通路相关蛋白表达下调可能诱发抑郁症^[23]。有研究表明,慢性不可预测应激降低了模型大鼠海马中 cAMP、PKA 和 CREB 的表达^[24],导致神经发生受损,从而出现抑郁样的行为^[25]。KIM 等^[26]也表明,慢性、反复性应激导致小鼠模型海马体中 5HT1A 受体介导的 cAMP/PKA/CREB 级联反应的缺失,由此使小鼠产生抑郁和焦虑症状。近年来越来越多的研究表明,上调 cAMP 信号通路相关蛋白,可以改善抑郁状态。余汇等^[27]研究表明,沃替西汀干预抑郁症状可能通过激活 cAMP/CREB/BDNF 信号传导通路,提高小鼠海马 cAMP 的含量、促进 p-CREB 和 BDNF 的表达来改善小鼠的抑郁样症状。以上均表明 cAMP 信号通路在抑郁发病机制和干预机制中都发挥着重要作用。

2.1 cAMP 信号通路通过调节神经元影响抑郁

cAMP 信号通路中的 CREB 可直接调控 BDNF 的合成及转录,BDNF 是一种神经营养因子,是调节神经元活动最重要的基因之一^[28],cAMP 通路的激活可以促进 BDNF 的合成和释放,从而促进神经元的生长。在抑郁症患者中,神经元的生长和再生发生受损,因此通过增强 cAMP/PKA/CREB/BDNF 通路的活性,可以促进 BDNF 的表达,恢复这些异常,改善抑郁患者的症状。有研究证明,成年哺乳动物海马区神经元的减少是抑郁症发生的关键因素,而增多是恢复的关键因素^[29-30]。

LI 等^[31]研究表明豆腐果苷可能通过刺激 cAMP/PKA/CREB 通路,上调慢性不可预测轻度应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 模型大鼠海马磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白 (phosphorylated cAMP response element binding protein, pCREB) 水平,增强海马区神经保护作用,促进神经元细胞生长,从而改善抑郁样行为。赵迪克等^[32]采用柴胡加龙骨牡蛎汤去干预 CUMS 抑郁模型大鼠,研究结果显示,柴胡加龙骨牡蛎汤缓解了大鼠焦虑、抑郁样情绪,其作用机制可

能是通过激活 cAMP/PKA/CREB/BDNF 信号通路,增强 BDNF 表达,使海马神经元的结构和功能得到保护,神经元的生长被促进实现的。张付民等^[33]发现柴胡疏肝散可能通过激活 cAMP/CREB/BDNF 通路,促使大鼠海马区中 cAMP、CREB、BDNF 的基因和蛋白表达升高,进而保护神经发挥抗抑郁作用。LIU 等^[34]研究表明,磷酸二酯酶 4D (phosphodiesterase 4D, PDE4D) 抑制剂 GEBR-7b 重复给药显著逆转了慢性不可预测压力 (chronic unpredictable stress, CUS) 诱导的抑郁样行为,其干预机制至少部分是通过调节大鼠海马中 cAMP、蛋白激酶 A 催化亚基 α (protein kinase A catalytic subunit α , PKA α)、pCREB 和 GLT1 水平介导的,激发其对 CUS 诱导的行为和生化功能障碍的神经保护潜力。

综上所述, cAMP 通路中的 PKA、CREB、BDNF 基因和蛋白具有保护神经元、促进海马神经元生长与再生的功能,从而发挥抗抑郁的作用,因此海马神经元生长和再生是抑郁症好转的一个重要靶标。

2.2 cAMP 信号通路通过促进神经可塑性影响抑郁

神经可塑性是指大脑通过不断形成新的神经连接来改变和适应外在或内在刺激的能力^[35]。神经可塑性主要包括两种类型:功能神经可塑性和结构神经可塑性^[36-37]。功能性神经可塑性是指改变了神经递质和受体的工作形式,使大脑能够在不改变其结构的情况下进行适应;结构神经可塑性包括神经发生、树突棘突形成以及轴突生长和修复机制的改变^[38]。cAMP 通路对神经可塑性至关重要, cAMP 信号已被证明与突触可塑性降低的机制有关^[39-40]。在抑郁症患者中,神经可塑性可能受损,而通过增强 cAMP 通路的活性,可以促进神经可塑性的恢复,从而有助于改善患者的情绪和认知功能。有研究表明抗抑郁药物的作用可能是通过刺激抑郁症患者 CREB 的表达来介导的,长期抗抑郁药给药后 CREB 的激活是神经可塑性的标志^[41-42]。

HUANG 等^[43]研究表明,腺相关病毒 (adenovirus-associated virus, AAV)-miR-139-5p 抑制 CUMS 诱导的抑郁小鼠模型海马细胞中的 PDE4D,刺激 cAMP/PKA/CREB/BDNF 通路的激活,增强

cAMP、p-CREB 和 BDNF 的表达水平,促使小鼠海马神经发生形成新的神经元,从而改善小鼠抑郁样症状。王叶倩等^[44]研究表明,复方柴金解郁方能够有效激活 CREB,使其 CREB 含量显著升高,影响到神经元组织的再生能力及神经可塑性,从而发挥干预抑郁症的作用。ZHANG 等^[45]研究发现,CUMS 诱导的抑郁模型大鼠海马区 cAMP-PKA 通路异常,CREB 磷酸化水平、BDNF 合成降低,黄芪通过激活 cAMP/PKA/CREB/BDNF 信号通路,增强 p-CREB 和 BDNF 表达,可明显提高抑郁大鼠海马齿状回成熟和突触可塑性,进而改善 CUMS 大鼠模型的抑郁样行为。CHONG 等^[46]研究发现,4 周的猴头菌 (*hericium erinaceus*, HE) 治疗改善了 2 周抑制应激小鼠的抑郁样行为,其干预作用是通过促进海马中 CREB 的磷酸化,从而增强抑郁小鼠的海马神经发生来实现的。LI 等^[47]研究表明,柴胡皂苷 D 通过激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路,增强 p-CREB S133、BDNF 蛋白表达和调节神经递质,从而改善大鼠海马神经发生来影响抑郁症的有效药物。

综上所述,通过激活 cAMP 信号通路及其相关级联,刺激 p-CREB 和 BDNF 表达,可促进神经可塑性,从而改善患者的抑郁样症状,因此,可将促进神经可塑性作为干预抑郁症状的一个重要靶点。

2.3 cAMP 信号通路通过抑制神经炎症影响抑郁

cAMP 信号通路及其级联在神经系统疾病中发挥着重要的抗炎作用,例如 cAMP-PKA/CREB 通路可通过减轻神经炎症来发挥神经保护作用^[48],黄芩素可通过调节 cAMP-PKA/CREB 通路逆转神经炎症的发生,从而改善阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的症状^[49]。现在越来越多的证据表明炎症细胞因子水平的升高与人类抑郁样症状和心理障碍相关^[50];TAN 等^[51]的研究也表明通过脂多糖诱导促炎细胞因子的激活,促进神经炎症,可能导致抑郁症状的发生,而且以往研究发现,肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 和 IL-6 的水平与抑郁症状呈正相关^[52-53],所以炎症可能是抑郁症发病和病程中的一个重要因素。cAMP 通路中的 cAMP、PKA 和 CREB 与神

经炎症密切相关,cAMP 水平的降低负反馈调节 NF- κ B 信号通路并增加炎症因子的产生,炎症因子的过度产生可能导致神经炎症^[54-56]。

TANG 等^[57]研究表明,交泰丸通过激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路,改善海马的损伤和中枢神经系统的炎症反应,从而缓解了糖尿病合并抑郁症患者的抑郁样症状。陈宁等^[58]研究表明艾氯胺酮干预抑郁模型可刺激 cAMP-PKA-CREB 信号通路,促使 cAMP、PKA、CREB、p-CREB 蛋白及 mRNA 表达升高,降低血清 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子水平,从而改善抑郁症状。周振伟等^[59]研究表明,柴胡加龙骨牡蛎汤可显著改善肿瘤后抑郁模型大鼠的抑郁样行为,其机制可能与上调 BDNF/TrkB/CREB 信号通路,刺激 BDNF 蛋白表达和 p-CREB/CREB 升高,从而抑制大鼠海马神经炎症反应有关。CHANG 等^[60]研究表明,柴胡通过上调 cAMP/PKA/CREB 通路中 PKA 和 CREB 的蛋白表达水平,血液中 IL-1 β 和 IL-6 炎症因子水平降低,从而改善 CUMS 诱导的大鼠抑郁样症状。WANG 等^[61]发现,积雪草总苷可通过激活 cAMP-PKA 通路,抑制 CUMS 小鼠模型 NF- κ B 和 NLRP3 相关炎症表达,降低 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 炎症因子水平,从而改善抑郁模型小鼠抑郁样症状。TYNAN 等^[62]通过研究发现 SSRIs 有效抑制小胶质细胞 TNF- α 的产生,发挥抗炎作用,而这种作用是通过激活 cAMP-PKA 通路实现的。DARWISH 等^[63]表示,杜拉鲁肽通过激活 cAMP/PKA 通路,抑制慢性社会挫败应激 (chronic social defeat stress, CSDS) 雄性 C57BL/6 小鼠模型海马区 IL-1 β 、IL-18、IL-6 和 TNF- α 炎症标志物水平,从而改善小鼠的抑郁样症状。何佩宜等^[64]研究表明,逍遥散通过影响 cAMP 信号通路,上调慢性束缚应激 (chronic immobilization stress, CIS) 诱导抑郁大鼠模型大脑皮层中 cAMP、CREB1 mRNA 表达,降低血清炎症因子前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、P 物质 (substances P, SP) 含量,从而改善大鼠的抑郁状态。

综上所述,通过增强 cAMP 通路的活性,促进 cAMP 通路中的 cAMP、PKA、CREB、p-CREB 蛋白及 mRNA 表达升高,降低血液中的炎症因子水平,可能有助于减轻抑郁症患者的炎症反应,从而改善他们的抑郁状态。

2.4 cAMP 信号通路通过抑制细胞凋亡影响抑郁

cAMP-PKA/CREB 还可调节细胞凋亡,当 CAMP/PKA/CREB/BDNF 通路被激活时,会促进 CREB 和 BDNF 的表达,进而调节细胞内的生存信号通路。CREB 与神经元凋亡密切相关,而凋亡相关蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 是 CREB 的重要靶点之一^[65]。BDNF 也可以通过多种方式抑制细胞凋亡,例如抑制凋亡相关蛋白的表达、促进抗氧化剂的生成、维持线粒体功能等。

CAI 等^[66]研究表明,蒙药槟榔十三味丸通过激活 cAMP/CREB/BDNF 信号通路,升高 BDNF mRNA 和 CREB mRNA 的表达水平,促进 CUMS 诱导的抑郁大鼠海马神经元增殖,并且抑制海马神经细胞凋亡,发挥明显的抗抑郁作用。SOARES 等^[67]研究表明,在双侧颈总动脉闭塞 (bilateral common carotid artery occlusion, BCCAO) 小鼠模型中, Bay60-7550 的抗焦虑作用伴随着神经元凋亡减少,同时伴随着 cAMP-CREB-BDNF 信号通路的激活。TANG 等^[57]研究表明,交泰丸通过激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路,提高了 cAMP 的含量以及 PKA 和 CREB 的 mRNA 表达和磷酸化水平,抑制小胶质细胞的活化,改善海马神经元的凋亡,从而改善抑郁症患者的抑郁样症状。ZHANG 等^[68]表明,胸痞方 (Xiong-Pi-Fang, XPF) 可治疗冠心病伴抑郁,改善患者抑郁样症状,这种作用可能是由于 cAMP 信号通路的激活,上调心肌和海马中 PKA、CREB 和 BDNF 的表达水平,从而抑制细胞凋亡有关。CONG 等^[69]研究证明, PDE4 抑制剂罗利普兰可能通过抑制细胞凋亡来减轻认知缺陷和抑郁样行为,其作用可能是通过刺激 cAMP 信号通路介导的。WANG 等^[70]研究表明,柴胡皂苷 A 可以改善脑缺血后患者的抑郁样行为,其作用机制可能是 BDNF、p-CREB 以及 Bcl-2 的表达增加, Bax、Caspase-3 的水平降低,使海马神经元凋亡得到抑制实现的。

综上所述, cAMP 通路可以在一定程度上抑制细胞凋亡,有助于维持细胞的存活和功能,在治疗抑郁症中发挥着重要作用。

3 小结与展望

抑郁症是一种持续的、严重的精神类疾病,

可能对患者的感觉、情绪、行为以及身体健康^[71]产生不利影响。cAMP 通路作为一个重要的信号传导通路,在神经系统疾病的发病机制和治疗过程中发挥着重要的作用,通过激活 cAMP 通路,促进 PKA、CREB 和 BDNF 的表达,可以影响神经元的功能和结构,促进神经元生长和再生、增强神经可塑性、减轻神经炎症并抑制细胞凋亡,从而改善抑郁症患者的症状。尽管 cAMP 通路在抑郁症的治疗中具有很大的潜力,但目前仍存在一些挑战和未解决的问题,现在大多数关于 cAMP 通路及其级联干预抑郁症的研究局限于抑郁症的动物模型,而临床研究较少,所以需要进一步的临床研究来评估激活 cAMP 通路及其级联干预抑郁症的安全性、有效性和可行性。因此,需要更全面的动物实验进行更深入的探索,以促进动物实验向临床应用的过渡。

参 考 文 献 (References)

- [1] FREEMAN M. The world mental health report: transforming mental health for all [J]. World Psychiatry, 2022, 21(3): 391-392.
- [2] LIU Q, HE H, YANG J, et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: findings from the global burden of disease study [J]. J Psychiatr Res, 2020, 126: 134-140.
- [3] YANG X, FANG Y, CHEN H, et al. Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019 [J]. Epidemiol Psychiatr Sci, 2021, 30: e36.
- [4] WITTENBORN A K, RAHMADAD H, RICK J, et al. Depression as a systemic syndrome: mapping the feedback loops of major depressive disorder [J]. Psychol Med, 2016, 46(3): 551-562.
- [5] LOPEZ A D, MATHERS C D. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030 [J]. Ann Trop Med Parasitol, 2006, 100(5/6): 481-499.
- [6] HOU T, QIN Y, ZHANG Y, et al. Teriparatide regulates osteoblast differentiation in high-glucose microenvironment through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J]. J South Med Univ, 2023, 43(1): 39-45.
- [7] WALTEREIT R, WELLER M. Signaling from cAMP/PKA to MAPK and synaptic plasticity [J]. Mol Neurobiol, 2003, 27(1): 99-106.
- [8] CHO Y S, LEE Y N, CHO-CHUNG Y S. Biochemical characterization of extracellular cAMP-dependent protein kinase as a tumor marker [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 278(3): 679-684.

- [9] SHARMA N, LOPEZ D I, NYBORG J K. DNA binding and phosphorylation induce conformational alterations in the kinase-inducible domain of CREB. Implications for the mechanism of transcription function [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(27): 19872–19883.
- [10] 甄磊, 张懿兰, 王晓娜, 等. 舒芬太尼调节 cAMP/PKA/CREB 信号通路对卵巢癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响 [J]. *中国细胞生物学报*, 2024, 46(3): 445–455.
- ZHEN L, ZHANG Y L, WANG X N, et al. Effects of sufentanil on proliferation, apoptosis, and invasion of ovarian cancer cells by regulating the cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J]. *Chin J Cell Biology*, 2024, 46(3): 445–445.
- [11] BATTY N J, TORRES-ESPÍN A, VAVREK R, et al. Single-session cortical electrical stimulation enhances the efficacy of rehabilitative motor training after spinal cord injury in rats [J]. *Exp Neurol*, 2020, 324: 113136.
- [12] CICEK C, EREN-KOÇAK E, TELKOPARAN-AKILLILAR P, et al. cAMP/PKA-CREB-BDNF signaling pathway in hippocampus of rats subjected to chemically-induced phenylketonuria [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(2): 545–557.
- [13] JAHAN S, SINGH S, SRIVASTAVA A, et al. PKA-GSK3 β and β -catenin signaling play a critical role in trans-resveratrol mediated neuronal differentiation in human cord blood stem cells [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(4): 2828–2839.
- [14] GLEBOV-MCCLOUD A G P, SAIDE W S, GAINE M E, et al. Protein kinase A in neurological disorders [J]. *J Neurodev Disord*, 2024, 16(1): 9.
- [15] ZHONG Y, ZHU Y, HE T, et al. Rolipram-induced improvement of cognitive function correlates with changes in hippocampal CREB phosphorylation, BDNF and Arc protein levels [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 610: 171–176.
- [16] WANG X, WANG K, WU X, et al. Role of the cAMP-PKA-CREB-BDNF pathway in abnormal behaviours of serotonin transporter knockout mice [J]. *Behav Brain Res*, 2022, 419: 113681.
- [17] WU T, LI X, LI T, et al. Apocynum venetum leaf extract exerts antidepressant-like effects and inhibits hippocampal and cortical apoptosis of rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5916451.
- [18] 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.
- [19] WANG J Q, MAO L. The ERK pathway: molecular mechanisms and treatment of depression [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(9): 6197–6205.
- [20] ANGELUCCI F, BRENÈ S, MATHÉ A A. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models [J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(4): 345–352.
- [21] RIBEIRO F F, XAPELLI S. Intervention of brain-derived neurotrophic factor and other neurotrophins in adult neurogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1331: 95–115.
- [22] RENDEN R B, BROADIE K. Mutation and activation of Galpha s similarly alters pre- and postsynaptic mechanisms modulating neurotransmission [J]. *J Neurophysiol*, 2003, 89(5): 2620–2638.
- [23] 王金梦, 杨玉, 刘星玥, 等. 基于信号通路的中药抗抑郁症作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(1): 115–118.
- WANG J M, YANG Y, LIU X Y, et al. Research progress on mechanism and signaling pathway regulation of Chinese materia Medica on depression [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(1): 115–118.
- [24] WANG C, GUO J, GUO R. Effect of XingPiJieYu decoction on spatial learning and memory and cAMP-PKA-CREB-BDNF pathway in rat model of depression through chronic unpredictable stress [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 73.
- [25] THOME J, HENN F A, DUMAN R S. Cyclic AMP response element-binding protein and depression [J]. *Expert Rev Neurother*, 2002, 2(3): 347–354.
- [26] KIM M H, LEEM Y H. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus [J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2014, 18(1): 97–104.
- [27] 余汇, 陈佳佳, 曾冰清, 等. cAMP/CREB/BDNF 信号通路在沃替西汀抗小鼠抑郁样行为中的作用 [J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(1): 107–112.
- YU H, CHEN J J, ZENG B Q, et al. Role of cAMP/CREB/BDNF signaling pathway in anti-depressive effect of vortioxetine in mice [J]. *J South Med Univ*, 2017, 37(1): 107–112.
- [28] ERNFORS P, BENZON J, KOKAIA Z, et al. Increased levels of messenger RNAs for neurotrophic factors in the brain during kindling epileptogenesis [J]. *Neuron*, 1991, 7(1): 165–176.
- [29] DECAROLIS N A, EISCH A J. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 58(6): 884–893.
- [30] AIMONE J B, DENG W, GAGE F H. Adult neurogenesis: integrating theories and separating functions [J]. *Trends Cogn Sci*, 2010, 14(7): 325–337.
- [31] LI X Y, QI W W, ZHANG Y X, et al. Helicid ameliorates learning and cognitive ability and activities cAMP/PKA/

- CREB signaling in chronic unpredictable mild stress rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(7): 1146–1154.
- [32] 赵迪克, 牛君, 杜志欣, 等. 基于 cAMP/PKA/CREB/BDNF 信号通路探讨柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(3): 17–25.
- ZHAO D K, NIU J, DU Z X, et al. Exploration of antidepressant mechanism of chaihu and longgu mulitang Based on cAMP/PKA/CREB/BDNF signaling pathway [J]. *Chin J Experim Tradit Med Form*, 2023, 29(3): 17–25.
- [33] 张付民, 刘俊. 柴胡疏肝散调节大鼠额叶环磷酸腺苷/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子信号通路发挥抗抑郁作用研究 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(4): 646–650.
- ZHANG F M, LIU J. Chaihu Shugan San exerts antidepressant effect by regulating the cAMP/CREB/BDNF signaling pathway in the prefrontal cortex of rats with chronic unpredictable mild stress [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2020, 24(4): 646–650.
- [34] LIU X, GUO H, SAYED M D, et al. cAMP/PKA/CREB/GLT1 signaling involved in the antidepressant-like effects of phosphodiesterase 4D inhibitor (GEBR-7b) in rats [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 219–227.
- [35] PRICE R B, DUMAN R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(3): 530–543.
- [36] LUCIANA M, COLLINS P F. Neuroplasticity, the prefrontal cortex, and psychopathology-related deviations in cognitive control [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2022, 18: 443–469.
- [37] MAGEE J C, GRIENBERGER C. Synaptic plasticity forms and functions [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2020, 43: 95–117.
- [38] CHEN S, WANG K, WANG H, et al. The therapeutic effects of saikosaponins on depression through the modulation of neuroplasticity: From molecular mechanisms to potential clinical applications [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 201: 107090.
- [39] WANG Z Z, ZHANG Y, LIU Y Q, et al. RNA interference-mediated phosphodiesterase 4D splice variants knock-down in the prefrontal cortex produces antidepressant-like and cognition-enhancing effects [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(4): 1001–1014.
- [40] MANJI H K, DUMAN R S. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2001, 35(2): 5–49.
- [41] TSUCHIMINE S, SUGAWARA N, YASUI-FURUKORI N. Increased levels of CREB in major depressive patients with antidepressant treatment [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 263: 296–297.
- [42] NIBUYA M, NESTLER E J, DUMAN R S. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus [J]. *J Neurosci*, 1996, 16(7): 2365–2372.
- [43] HUANG P, WEI S, LUO M, et al. MiR-139-5p has an antidepressant-like effect by targeting phosphodiesterase 4D to activate the cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(20): 1594.
- [44] 王叶情, 王宇红, 黄会珍, 等. 复方柴金解郁方对抑郁症失眠大鼠海马、下丘脑 CaMK II 和 CREB 表达影响及药效研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(5): 444–453.
- WANG Y Q, WANG Y H, HUANG H Z, et al. Effects and efficacy of Compound Chaijin Jieyu Formula on the expression of CaMK II and CREB in hypothalamus and hippocampus of rats with depression and insomnia [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2021, 44(5): 444–453.
- [45] ZHANG R, GUO L, JI Z, et al. Radix scutellariae attenuates CUMS-induced depressive-like behavior by promoting neurogenesis via cAMP/PKA pathway [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(11): 2111–2120.
- [46] CHONG P S, POON C H, ROY J, et al. Neurogenesis-dependent antidepressant-like activity of hericium erinaceus in an animal model of depression [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 132.
- [47] LI H Y, ZHAO Y H, ZENG M J, et al. Saikosaponin D relieves unpredictable chronic mild stress induced depressive-like behavior in rats; involvement of HPA axis and hippocampal neurogenesis [J]. *Psychopharmacology*, 2017, 234(22): 3385–3394.
- [48] JIN P, DENG S, TIAN M, et al. INT-777 prevents cognitive impairment by activating takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5) and attenuating neuroinflammation via cAMP/PKA/CREB signaling axis in a rat model of sepsis [J]. *Exp Neurol*, 2021, 335: 113504.
- [49] ZHANG S, WEI D, LV S, et al. Scutellarin modulates the microbiota-gut-brain axis and improves cognitive impairment in APP/PS1 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 89(3): 955–975.
- [50] KROGH J, BENROS M E, JØRGENSEN M B, et al. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 35: 70–76.
- [51] TAN Y, XU M, LIN D. Review of research progress on intestinal microbiota based on metabolism and inflammation for depression [J]. *Arch Microbiol*, 2024, 206(4): 146.
- [52] HANNESTAD J, DELLAGIOIA N, BLOCH M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(12): 2452–2459.
- [53] JANSSEN D G, CANIATO R N, VERSTER J C, et al. A

- psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response [J]. Hum Psychopharmacol, 2010, 25(3): 201–215.
- [54] NETTIS M A, PARIANTE C M. Is there neuroinflammation in depression? Understanding the link between the brain and the peripheral immune system in depression [J]. Int Rev Neurobiol, 2020, 152: 23–40.
- [55] TROUBAT R, BARONE P, LEMAN S, et al. Neuroinflammation and depression: a review [J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1): 151–171.
- [56] WANG C, YANG X M, ZHUO Y Y, et al. The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram reverses A β -induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in rats [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2012, 15(6): 749–766.
- [57] TANG Y, GAO Y, NIE K, et al. Jiao-Tai-Wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 324: 117829.
- [58] 陈宁, 黄燕. 艾氯胺酮对抑郁大鼠的作用效果及对 cAMP-PKA-CREB 信号通路的影响 [J]. 四川医学, 2019, 40(8): 785–789.
- CHEN N, HUANG Y. Effect of esketamine on depressed rats and its effect on cAMP-PKA-CREB signaling pathway [J]. Sichuan Med J, 2019, 40(8): 785–789.
- [59] 周振伟, 董燕玲, 杨文轩, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对肿瘤后抑郁模型大鼠海马 BDNF/TrkB/CREB 信号通路的影响 [J]. 中国药业, 2023, 32(17): 29–34.
- ZHOU Z W, DONG Y L, YANG W X, et al. Effect of chaihujialonggumuli decoction on BDNF/TrkB/CREB signaling pathway in hippocampus of model rats with post-tumor depression [J]. Chin Pharm, 2023, 32(17): 29–34.
- [60] CHANG B, LIU Y, HU J, et al. Bupleurum chinense DC improves CUMS-induced depressive symptoms in rats through upregulation of the cAMP/PKA/CREB signalling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 289: 115034.
- [61] WANG L, GUO T, GUO Y, et al. Asiaticoside produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice, involving reversion of inflammation and the PKA/pCREB/BDNF signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3): 2364–2372.
- [62] TYNAN R J, WEIDENHOFER J, HINWOOD M, et al. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia [J]. Brain Behav Immun, 2012, 26(3): 469–479.
- [63] 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.
- [64] 何佩宜, 陈聪, 侯雅静, 等. 逍遥散对抑郁大鼠大脑皮层 cAMP 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 6008–6012.
- HE P Y, CHEN C, HOU Y J, et al. Effects of Xiaoyaosan on cAMP signaling pathway in cerebral cortex of depressed rats [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(12): 6008–6012.
- [65] CAI X, FU H, WANG Y, et al. Depletion of GPSM1 enhances ovarian granulosa cell apoptosis via cAMP-PKA-CREB pathway *in vitro* [J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 136.
- [66] CAI M Y, YANG Z, HUANG X J, et al. Mongolian medicine areca thirteen pill (GY-13) improved depressive syndrome via upregulating cAMP/PKA/CREB/BDNF signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115310.
- [67] SOARES L M, MEYER E, MILANI H, et al. The phosphodiesterase type 2 inhibitor BAY 60-7550 reverses functional impairments induced by brain ischemia by decreasing hippocampal neurodegeneration and enhancing hippocampal neuronal plasticity [J]. Eur J Neurosci, 2017, 45(4): 510–520.
- [68] ZHANG L, ZHANG Y, ZHU M, et al. An integrative pharmacology-based strategy to uncover the mechanism of Xiong-pi-Fang in treating coronary heart disease with depression [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 590602.
- [69] CONG Y F, LIU F W, XU L, et al. Rolipram ameliorates memory deficits and depression-like behavior in APP/PS1/tau triple transgenic mice: involvement of neuroinflammation and apoptosis via cAMP signaling [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2023, 26(9): 585–598.
- [70] WANG A R, MI L F, ZHANG Z L, et al. Saikosaponin A improved depression-like behavior and inhibited hippocampal neuronal apoptosis after cerebral ischemia through p-CREB/BDNF pathway [J]. Behav Brain Res, 2021, 403: 113138.
- [71] FEKADU N, SHIBESHI W, ENGIDAWORK E. Major depressive disorder: pathophysiology and clinical management [J]. J Depress Anxiety, 2017, 6: 1–7.