

度洛西汀联合奥氮平对慢性应激抑郁模型大鼠神经炎症及BDNF/TrkB信号通路的影响

王丽¹ 梁俊峰^{2*} 卞远²

(¹张家口市沙岭子医院儿童青少年精神心理科, 张家口 075000; ²张家口市沙岭子医院精神三科, 张家口 075000)

摘要 该文基于BDNF/TrkB信号通路探究度洛西汀联合奥氮平对慢性应激抑郁模型大鼠神经炎症的影响, 并探讨其可能的作用机制。将60只6周龄的大鼠随机分为Con组(对照组)、Mod组(模型组)、Dul组(度洛西汀组)、Ola组(奥氮平组)、Com组(度洛西汀联合奥氮平组), 每组12只。采取随机不可预测的应激行为对大鼠进行长期刺激以构建慢性应激抑郁模型大鼠。利用旷场实验、糖水偏好实验、强迫游泳实验检测大鼠行为学变化, HE染色观察海马组织形态变化, ELISA检测海马组织5-HT、DA、NE、IL-6、TNF- α 水平, TUNEL染色观察海马组织神经元凋亡水平, Western blot法检测海马组织中BDNF、TrkB、PI3K、p-AKT/AKT的水平。与Con组相比, Mod组大鼠活动总路程缩短($P<0.05$), 糖水偏好率显著降低($P<0.05$), 强迫游泳不动时间延长($P<0.05$), 病理损伤加重, 5-HT、DA、NE水平以及BDNF、TrkB蛋白水平降低($P<0.05$), IL-6、TNF- α 、神经元凋亡水平升高($P<0.05$)。与Mod组相比, Dul组、Ola组和Com组大鼠活动总路程变长($P<0.05$), 糖水偏好率显著升高($P<0.05$), 强迫游泳不动时间缩短($P<0.05$), 病理损伤减轻, 5-HT、DA、NE水平以及BDNF、TrkB、PI3K、p-AKT/AKT水平升高($P<0.05$), IL-6、TNF- α 、神经元凋亡水平降低($P<0.05$)。与Dul组和Ola组相比, Com组大鼠活动总路程变长($P<0.05$), 糖水偏好率显著升高($P<0.05$), 强迫游泳不动时间缩短($P<0.05$), 病理损伤减轻, 5-HT、DA、NE水平以及BDNF、TrkB、PI3K、p-AKT/AKT水平升高($P<0.05$), IL-6、TNF- α 、神经元凋亡水平降低($P<0.05$)。度洛西汀联合奥氮平对慢性应激抑郁大鼠具有治疗作用, 其作用机制可能与激活BDNF/TrkB信号通路, 提高单胺类神经递质含量, 抑制神经炎症和细胞凋亡有关。

关键词 度洛西汀; 奥氮平; 慢性应激抑郁; BDNF; TrkB

Effect of Duloxetine Combined with Olanzapine on Neuroinflammation and BDNF/TrkB Signaling Pathway in Rats with Chronic Stress Depression

WANG Li¹, LIANG Junfeng^{2*}, BIAN Yuan²

(¹Department of Children and Adolescents' Psychiatry, Shalingzi Hospital, Zhangjiakou 075000, China;

²Department of Psychiatry III, Shalingzi Hospital, Zhangjiakou 075000, China)

Abstract This study aims to explore the effect of duloxetine combined with olanzapine on neuroinflammation in rats with chronic stress depression based on the BDNF/TrkB signaling pathway, and to investigate its possible mechanism of action. Sixty 6-week-old rats were randomly divided into the Con group (control group), Mod group (model group), Dul group (duloxetine group), Ola group (olanzapine group), Com group (duloxetine combined with olanzapine group), with 12 rats in each group. A chronic stress depression model was established by long-term

收稿日期: 2025-09-05

接受日期: 2025-11-24

张家口市2023年市级科技计划自筹经费项目(批准号: 2322132D)资助的课题

*通信作者。Tel: 0313-5039083, E-mail: 513391951@qq.com

Received: September 5, 2025

Accepted: November 24, 2025

This work was supported by the Zhangjiakou City's 2023 Self-Funded Project of Municipal Science and Technology Plan (Grant No.2322132D)

*Corresponding author. Tel: +86-313-5039083, E-mail: 513391951@qq.com

stimulation of rats with random unpredictable stress behaviors. The open field test, sucrose preference test, and forced swimming test were used to detect behavioral changes in rats. HE staining was performed to observe morphological changes in hippocampal tissues. ELISA was used to detect the levels of 5-HT, DA, NE, IL-6, and TNF- α in rat hippocampal tissues. TUNEL staining was used to observe the apoptosis level of hippocampal neurons. Western blot was used to detect the levels of BDNF, TrkB, PI3K, p-AKT/AKT in hippocampal tissues. Compared with the Con group, the Mod group showed a significant decrease in total activity distance and sucrose preference rate ($P<0.05$), an prolongation in immobility time in the forced swimming test ($P<0.05$), aggravated pathological damage, decreased levels of 5-HT, DA, NE, and protein levels of BDNF and TrkB ($P<0.05$), and increased levels of IL-6, TNF- α , and neuronal apoptosis ($P<0.05$). Compared with the Mod group, the Dul group, Ola group, and Com group had a longer total activity distance and significantly higher sucrose preference rate ($P<0.05$), and a shorter immobility time in the forced swimming test ($P<0.05$), alleviated pathological damage, increased levels of 5-HT, DA, NE, BDNF, TrkB, PI3K, p-AKT/AKT ($P<0.05$), and decreased levels of IL-6, TNF- α , and neuronal apoptosis ($P<0.05$). Compared with the Dul group and Ola group, the Com group had significantly increased total activity distance and sucrose preference rate ($P<0.05$), decreased immobility time in the forced swimming test ($P<0.05$), alleviated pathological damage, increased levels of 5-HT, DA, NE, BDNF, TrkB, PI3K, p-AKT/AKT ($P<0.05$), and decreased levels of IL-6, TNF- α , and neuronal apoptosis ($P<0.05$). Duloxetine combined with olanzapine has a therapeutic effect on rats with chronic stress depression, and its mechanism may be related to activating the BDNF/TrkB signaling pathway, increasing the content of monoamine neurotransmitters, and inhibiting neuroinflammation and cell apoptosis.

Keywords duloxetine; olanzapine; chronic stress depression; BDNF; TrkB

抑郁症作为一种全球范围内高发的精神障碍疾病,具有高复发率、高致残率等特点^[1]。据世界卫生组织(WHO)统计,全球约有3.5亿人受到抑郁症的困扰^[2]。抑郁症患者不仅会出现情绪低落、兴趣丧失,还常常伴随躯体症状,如疼痛、疲劳和睡眠障碍等,严重者甚至出现自杀念头和行为^[3]。这一疾病不仅严重损害患者的生活质量,亦给患者家庭和社会带来沉重的经济和心理负担。

度洛西汀(duloxetine)作为一种选择性的5羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)再摄取抑制药,能够高效地抑制5-HT和NE的再摄取过程,改善患者的情绪状态,缓解抑郁症状^[4]。现有研究已证实,度洛西汀能够激活海马和前额皮层星形胶质细胞,提升早期应激抑郁模型大鼠的行为能力^[5]。奥氮平(olanzapine)则属于第二代抗精神病药物,可通过拮抗5-HT受体和多巴胺(dopamine, DA)治疗精神病。小剂量奥氮平可作为抗抑郁药的增效剂,不仅能促进海马区齿状回神经网络的重构,还可减少传统抗精神病药物带来的运动镇静等副作用^[6-7]。将度洛西汀与奥氮平联合使用,可弥补单一药物在神经调节通路方面的局限性,同时还能减少可能的副作用,提升治疗耐受性^[8]。临床研究已证实,度洛

西汀联合奥氮平对抑郁症患者的治疗作用优于单一用药^[9]。但其相关机制尚不清楚。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)信号通路与神经发生、细胞凋亡以及神经系统炎症反应密切相关。激活BDNF/TrkB信号通路不仅可以提升海马神经元结构可塑性,还能改善大鼠抑郁行为^[10-11]。但度洛西汀联合奥氮平对抑郁症的治疗作用是否涉及BDNF/TrkB信号通路尚不清楚。因此,本研究通过构建慢性应激抑郁大鼠模型,拟探讨度洛西汀联合奥氮平对抑郁模型的影响,并基于BDNF/TrkB信号通路揭示其潜在的机制,以期对抑郁症的治疗提供新的理论依据和潜在的治疗策略。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康6周龄SPF级SD大鼠,体质量200~220 g,购自赛业(固安)生物科技有限公司,许可证号为SCXK(冀)2021-003。大鼠在温度为(25 $\pm$ 2) °C、相对湿度为(50 $\pm$ 5)%的环境中适应性饲养1周,自由摄食和饮水,保持12 h光照/12 h黑暗的昼夜节律。本研究按照我

国实验动物管理条例要求进行,所有动物实验均经过张家口市沙岭子医院动物伦理审查委员会批准(批号:2024-0177)。

1.2 主要药物与试剂

度洛西汀(国药准字:H20061261)购自上海中西制药有限公司;奥氮平(国药准字:H20030512)购自常州华生制药有限公司;BDNF(ab108319)、TrkB(ab187041)、PI3K(ab191606)、p-AKT(ab38449)、GAPDH(ab181603)抗体购自美国Abcam公司;AKT(10176-2-AP)购自武汉Proteintech公司;5-HT(J22734)、DA(J23344)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6; J22434)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α ; J22405) ELISA试剂盒购自武汉吉立德生物科技有限公司;TUNEL染色试剂盒(C1091)购自上海碧云天生物技术有限公司;NE ELISA试剂盒(JL13428-48T)购自上海江莱生物科技有限公司;蛋白质提取试剂盒(HR0047)购自北京百奥莱博科技有限公司;苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(AS11L011)购自和元李记(上海)生物技术有限公司;聚偏氟乙烯膜(MS-5010)购自迈博瑞生物膜技术有限公司;光学显微镜(Eclipse E200)购自日本Nikon公司;酶标仪(Multiskan FC)购自美国ThermoFisher Scientific公司。

1.3 模型建立与处理

大鼠适应性饲养一周后,将其分为Con组(对照组)、Mod组(模型组)、Dul组(度洛西汀组)、Ola组(奥氮平组)、Com组(度洛西汀联合奥氮平组),每组12只。Mod组、Dul组、Ola组、Com组采取随机不可预测的应激行为对大鼠进行长期刺激构建慢性应激抑郁模型大鼠^[12]。应激行为包括:持续光照或黑暗引起昼夜颠倒、噪音干扰、潮湿垫板、45°倾斜笼子、冷水(4℃)刺激、夹子夹尾3 min、禁食,每日随机选取一种行为进行刺激(同种行为不连续出现),连续4周。造模完成后,Dul组给予10 mg/kg的度洛西汀进行灌胃^[13],每天1次,连续3周。Ola组给予2 mg/kg的奥氮平进行灌胃^[14],每天1次,连续3周。Com组给予10 mg/kg的度洛西汀和2 mg/kg的奥氮平进行灌胃,每天1次,连续3周。Con组、Mod组灌胃等量的生理盐水,每天1次,连续3周。

1.4 行为学检测

药物干预结束24 h后,对各组大鼠进行旷场实验用于评估大鼠自发活动能力^[15]。将大鼠放置于旷场箱(100 cm×100 cm×50 cm)的底部中心处,记录大鼠在5 min内的活动总路程。

旷场实验结束后进行糖水偏好实验用于评估大鼠的快感缺失程度^[12]。实验前训练大鼠适应1%蔗糖溶液,随后进行8 h禁食禁水处理,之后给予两瓶水(一瓶纯水,一瓶1%蔗糖溶液),记录24 h内大鼠对蔗糖溶液的消耗量,计算糖水偏好率。糖水偏好率=(蔗糖溶液消耗量/总液体消耗量)×100%。

糖水偏好实验结束后进行强迫游泳实验用于评估大鼠绝望行为^[12]。将大鼠置于长宽高均为50 cm的水箱中,水深30 cm,水温保持在(25±1)℃,记录大鼠在5 min内的总不动时间(仅轻微移动以保持头部浮在水面的时间)。

1.5 标本采集

行为学检测结束后,断颈处死大鼠,随机选取6只大鼠采集大鼠的海马组织用于HE和TUNEL染色,剩余6只大鼠采集海马组织用于ELISA和蛋白免疫印迹实验。实验操作均按照相关试剂盒说明书进行。

1.6 HE染色

将海马组织标本进行常规石蜡包埋,制作厚度为5 μ m的切片。切片脱蜡至水。将切片放入苏木精染液中染色5~8 min,自来水冲洗3 min,1%盐酸乙醇分化30 s,再次用自来水冲洗5 min后,放入伊红染液中染色30 s~1 min。染色结束后,进行脱水透明,最后用中性树胶封片。在显微镜下观察并拍照,观察海马组织神经元的形态、排列等情况,并进行病理评分^[16]。0分代表正常,极少神经元受损(1%~5%);2分代表少量神经元受损(6%~25%);3分代表中等数量神经元受损(26%~50%);4分代表超过一半神经元受损(51%~75%);5分代表大多数或全部神经元受损,包括梗死(>75%)。

1.7 ELISA

按照ELISA试剂盒说明书进行操作。将海马组织称重后,加入适量的组织蛋白提取试剂,在冰上用匀浆器进行匀浆,制成匀浆液。将匀浆液在4℃、12 000 r/min条件下离心15 min,取上清。按照试剂盒要求,准备标准品和样品,将标准品和样品加入到酶标板相应孔中,再加入生物素化抗体工作液(稀释比例为1:1 000),37℃孵育2 h。洗板5次,拍干。加入酶结合物工作液,37℃孵育1 h。再次洗板5次,拍干。加入底物溶液,37℃避光孵育30 min,当颜色变化达到预期时,加入终止液终止反应。在酶标仪上读取450 nm处的吸光度(D)值,根据标准曲线计算出海马组织中5-HT、DA、NE、IL-6、TNF- α 的水平。

1.8 TUNEL染色

采用TUNEL染色试剂盒对海马组织切片进行染色,以检测神经元凋亡情况。切片脱蜡至水步骤同HE染色。将切片放入含有蛋白酶K的工作液中,37℃孵育30 min, PBS冲洗3次,每次5 min。加入TUNEL反应混合液,37℃避光孵育1 h, PBS冲洗3次。最后进行DAB显色,显微镜下观察显色情况,凋亡细胞为棕黄色,统计凋亡细胞数量。

1.9 蛋白免疫印迹

取海马组织,加入适量RIPA裂解液,冰上匀浆,4℃、12 000 r/min离心15 min,取上清,采用BCA法测定蛋白浓度。将蛋白样品与上样缓冲液混合,煮沸变性后,进行SDS-PAGE电泳,将分离后的蛋白转移至PVDF膜上。用5%脱脂奶粉室温封闭2 h,加入一抗(1:1 000稀释),4℃孵育过夜。次日,TBST洗涤膜3次,每次10 min,加入相应的HRP标记的二抗(1:5 000稀释),室温孵育1 h,再次洗涤后,用ECL化学发光试剂显色,凝胶成像系统拍照。

1.10 统计分析

采用SPSS 23.0软件进行数据分析,所有数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),组间两两比较采用LSD-*t*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 度洛西汀联合奥氮平改善慢性应激抑郁大鼠抑郁样行为

相较于Con组,Mod组大鼠活动总路程缩短($P < 0.05$),糖水偏好率显著降低($P < 0.05$),强迫游泳不动时间延长($P < 0.05$),说明模型构建成功。相较于

Mod组,Dul组、Ola组和Com组大鼠活动总路程变长($P < 0.05$),糖水偏好率显著升高($P < 0.05$),强迫游泳不动时间缩短($P < 0.05$)。相较于Dul组和Ola组,Com组大鼠活动总路程变长($P < 0.05$),糖水偏好率显著升高($P < 0.05$),强迫游泳不动时间缩短($P < 0.05$)。见表1。

2.2 度洛西汀联合奥氮平改善慢性应激抑郁大鼠海马组织病理损伤

HE结果显示,Con组大鼠的海马组织神经元排列紧密有序,细胞形态完整,核仁清晰可见,核膜光滑,染色质分布均匀;相较于Con组,Mod组大鼠的海马组织神经元排列紊乱,细胞间隙增宽,部分神经元胞体缩小、固缩,核仁模糊甚至消失,有大量的炎性细胞浸润,病理评分升高($P < 0.05$);相较于Mod组,Dul组、Ola组和Com组神经元排列较整齐,炎性细胞浸润程度降低,病理评分降低($P < 0.05$),Com组病理损伤程度较轻。见图1。

2.3 度洛西汀联合奥氮平对慢性应激抑郁大鼠海马组织单胺类递质和炎症因子水平的影响

相较于Con组,Mod组大鼠海马组织5-HT、DA、NE水平降低($P < 0.05$),IL-6、TNF- α 水平升高($P < 0.05$)。相较于Mod组,Dul组、Ola组和Com组大鼠海马组织5-HT、DA、NE水平升高($P < 0.05$),IL-6、TNF- α 水平降低($P < 0.05$)。相较于Dul组和Ola组,Com组大鼠海马组织5-HT、DA、NE水平升高($P < 0.05$),IL-6、TNF- α 水平降低($P < 0.05$)。见表2。

2.4 度洛西汀联合奥氮平降低慢性应激抑郁大鼠海马组织神经元凋亡水平

TUNEL染色显示,相较于Con组,Mod组大鼠海马组织神经元凋亡细胞数量增多($P < 0.05$)。相较于Mod组,Dul组、Ola组和Com组大鼠海马组织神

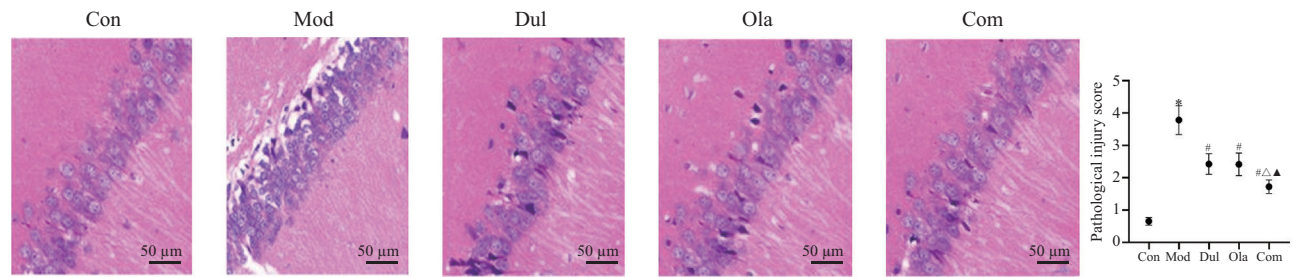
表1 各组大鼠活动总路程、糖水偏好率、强迫游泳不动时间变化

Table 1 Changes in total travel distance, sucrose preference rate, and immobility time in the forced swim test in rats from each group

组别 Group	活动总路程/m Total travel distance /m	糖水偏好率/% Sucrose preference rate /%	强迫游泳不动时间/s Immobility time in the forced swim test /s
Con	2.55±0.12	78.33±4.12	52.45±4.22
Mod	1.40±0.30*	42.21±3.33*	169.67±6.34*
Dul	1.90±0.20 [#]	62.34±3.22 [#]	75.32±4.45 [#]
Ola	1.92±0.22 [#]	63.67±3.89 [#]	72.45±4.89 [#]
Com	2.25±0.15 ^{#△▲}	72.45±3.11 ^{#△▲}	62.76±4.67 ^{#△▲}

* $P < 0.05$, 与Con组相比; [#] $P < 0.05$, 与Mod组相比; [△] $P < 0.05$, 与Dul组相比; [▲] $P < 0.05$, 与Ola组相比。 $\bar{x} \pm s$, $n=12$ 。

* $P < 0.05$ compared with the Con group; [#] $P < 0.05$ compared with the Mod group; [△] $P < 0.05$ compared with the Dul group; [▲] $P < 0.05$ compared with the Ola group. $\bar{x} \pm s$, $n=12$.



* $P<0.05$, 与Con组相比; # $P<0.05$, 与Mod组相比; $\Delta P<0.05$, 与Dul组相比; $\blacktriangle P<0.05$, 与Ola组相比。 $\bar{x}\pm s$, $n=6$ 。
* $P<0.05$ compared with the Con group; # $P<0.05$ compared with the Mod group; $\Delta P<0.05$ compared with the Dul group; $\blacktriangle P<0.05$ compared with the Ola group. $\bar{x}\pm s$, $n=6$.

图1 大鼠海马组织病理检测
Fig.1 Histopathological examination of rat hippocampus

表2 各组大鼠海马组织5-HT、DA、NE、IL-6、TNF- α 水平变化

Table 2 Changes in the levels of 5-HT, DA, NE, IL-6, and TNF- α in the hippocampus tissue of rats in each group					
组别 Group	5-HT /ng·L ⁻¹	DA /ng·L ⁻¹	NE /ng·L ⁻¹	IL-6 /ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹
Con	440.58±12.16	62.43±4.12	126.75±8.08	61.02±8.12	89.29±20.88
Mod	300.54±11.89*	45.82±3.89*	93.54±7.05*	104.95±8.12*	227.31±13.12*
Dul	357.29±12.67 [#]	50.55±3.01 [#]	108.73±7.15 [#]	87.61±6.81 [#]	165.79±12.45 [#]
Ola	353.71±14.44 [#]	50.23±3.96 [#]	112.57±7.27 [#]	88.23±6.43 [#]	163.08±11.41 [#]
Com	417.95±12.35 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}	60.84±2.21 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}	123.44±6.35 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}	67.89±4.91 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}	103.49±13.03 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}

* $P<0.05$, 与Con组相比; # $P<0.05$, 与Mod组相比; $\Delta P<0.05$, 与Dul组相比; $\blacktriangle P<0.05$, 与Ola组相比。 $\bar{x}\pm s$, $n=6$ 。
* $P<0.05$ compared with the Con group; # $P<0.05$ compared with the Mod group; $\Delta P<0.05$ compared with the Dul group; $\blacktriangle P<0.05$ compared with the Ola group. $\bar{x}\pm s$, $n=6$.

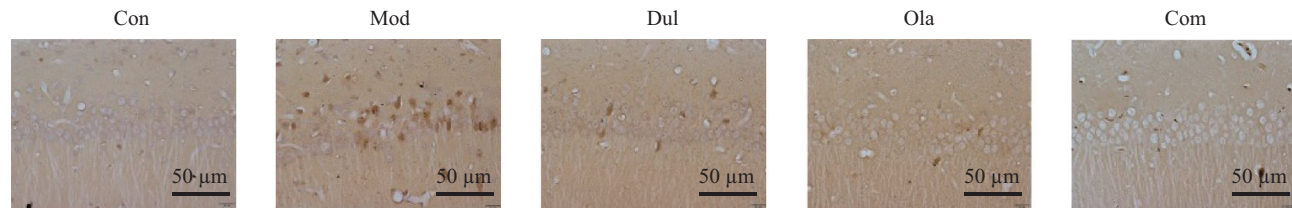


图2 大鼠海马组织神经元凋亡水平检测
Fig.2 Detection of neuronal apoptosis levels in the hippocampus tissue of rats

表3 各组大鼠海马组织凋亡神经元数量

Table 3 Number of apoptotic neurons in the hippocampus tissue of rats in each group	
组别 Group	凋亡神经元数量 Number of apoptotic neurons
Con	5.33±0.52
Mod	51.50±2.07*
Dul	25.17±1.72 [#]
Ola	26.00±1.26 [#]
Com	11.17±0.98 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}

* $P<0.05$, 与Con组相比; # $P<0.05$, 与Mod组相比; $\Delta P<0.05$, 与Dul组相比; $\blacktriangle P<0.05$, 与Ola组相比。 $\bar{x}\pm s$, $n=6$ 。
* $P<0.05$ compared with the Con group; # $P<0.05$ compared with the Mod group; $\Delta P<0.05$ compared with the Dul group; $\blacktriangle P<0.05$ compared with the Ola group. $\bar{x}\pm s$, $n=6$.

神经元凋亡细胞数量减少($P<0.05$), 且Com组神经元凋亡细胞数量低于Dul组和Ola组($P<0.05$)。见图2和表3。

2.5 度洛西汀联合奥氮平提高慢性应激抑郁大鼠海马组织BDNF、TrkB、PI3K、p-AKT蛋白水平
与Con组相比, Mod组大鼠海马组织BDNF、

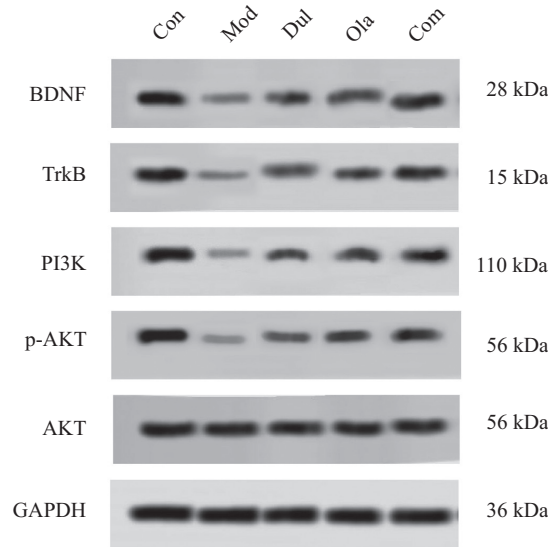


图3 大鼠海马组织BDNF、TrkB、PI3K、p-AKT/AKT水平变化
Fig.3 Changes in BDNF, TrkB, PI3K and p-AKT/AKT levels in the hippocampus tissue of rats

表4 各组大鼠海马组织BDNF、TrkB、PI3K、p-AKT/AKT水平变化
Table 4 Changes in BDNF, TrkB, PI3K, and p-AKT/AKT levels in the hippocampus tissue of rats across different groups

组别 Group	BDNF	TrkB	PI3K	p-AKT/AKT
Con	1.05±0.06	1.03±0.07	1.03±0.10	1.02±0.10
Mod	0.15±0.07*	0.14±0.04*	0.14±0.01*	0.13±0.01*
Dul	0.34±0.05 [#]	0.32±0.05 [#]	0.38±0.04 [#]	0.35±0.04 [#]
Ola	0.35±0.05 [#]	0.33±0.05 [#]	0.39±0.04 [#]	0.37±0.04 [#]
Com	0.89±0.07 ^{#△▲}	0.88±0.06 ^{#△▲}	0.78±0.08 ^{#△▲}	0.80±0.08 ^{#△▲}

* $P<0.05$, 与Con组相比; [#] $P<0.05$, 与Mod组相比; Δ $P<0.05$, 与Dul组相比; $\blacktriangle$ $P<0.05$, 与Ola组相比。 $\bar{x}\pm s$, $n=6$ 。
* $P<0.05$ compared with the Con group; [#] $P<0.05$ compared with the Mod group; Δ $P<0.05$ compared with the Dul group; $\blacktriangle$ $P<0.05$ compared with the Ola group. $\bar{x}\pm s$, $n=6$.

TrkB、PI3K、p-AKT/AKT水平降低($P<0.05$)。与Mod组相比, Dul组和Ola组大鼠海马组织BDNF、TrkB、PI3K、p-AKT/AKT水平升高($P<0.05$)。相较于Dul组和Ola组, Com组大鼠海马组织BDNF、TrkB、PI3K、p-AKT/AKT水平升高($P<0.05$)。见图3和表4。

3 讨论

抑郁症是一种常见的精神科疾病, 目前该疾病主要依赖于抗抑郁药物和心理治疗^[17]。然而, 单一抗抑郁药物的治疗效果有限, 部分患者对药物反应不佳, 甚至出现耐药性, 且可能伴随一系列副作用, 如口干、便秘、性功能障碍等^[18]。因此, 探索更有效、更安全的治疗方法成为抑郁症研究领域的迫切需求。度洛西汀作为新型抗抑郁药, 能够有效提

升大脑中5-HT和NE这两种神经递质的水平, 改善抑郁与焦虑症状, 但该药单独使用时, 对部分患者群体的疗效有限。奥氮平则是抗精神病药物, 具有镇静及抗焦虑特性, 可缓解患者的焦虑情绪。临床中二者联合使用产生协同功效, 改善抑郁症伴躯体症状患者认知功能, 提升治疗成效^[19]。本研究结果显示, 度洛西汀组、奥氮平组大鼠行为学指标均有一定程度的改善, 而联合用药组大鼠行为学指标改善更为显著, 提示度洛西汀联合奥氮平可更有效地改善慢性应激抑郁大鼠的抑郁样行为。进一步对海马组织进行HE染色显示, 度洛西汀和奥氮平治疗后慢性应激抑郁大鼠海马组织病理损伤减轻, 说明度洛西汀和奥氮平可以通过改善大鼠海马组织损伤, 有效地改善慢性应激抑郁大鼠的抑郁样行为。

抑郁症的发生发展与中枢神经系统内单胺类

递质水平降低有关。5-HT、DA以及NE是中枢神经系统中主要的单胺类递质,其水平下降会导致神经兴奋性不足,进而引发情绪低落,推动抑郁症的发生与发展。相关研究表明,抑郁症患者体内的5-HT、DA、NE水平显著低于正常人群^[20],且这些递质的含量越低,患者的临床症状就越严重。值得注意的是,提高5-HT、DA、NE水平,可以有效改善慢性应激抑郁大鼠抑郁样行为^[21],这提示这些递质在治疗慢性应激抑郁的过程中具有关键作用。本研究结果显示,度洛西汀和奥氮平治疗后慢性应激抑郁大鼠海马组织5-HT、DA、NE水平升高,说明度洛西汀和奥氮平可以增加单胺类神经递质水平,改善慢性应激抑郁大鼠抑郁样行为。

神经炎症也是抑郁症发生发展过程中的一个重要因素。神经炎症是指中枢神经系统内的小胶质细胞、星形胶质细胞等非神经元细胞,在感染、毒素、应激或代谢紊乱等刺激下被激活,进而释放炎症因子所引发的一系列反应。长期的慢性压力、环境污染等因素都可能促使大脑中的小胶质细胞被异常激活,引发炎症反应,这些炎症因子不仅会扰乱神经递质系统,还可能损伤神经元、抑制神经再生,这与抑郁症的发生密切相关。临床研究显示,IL-6、TNF- α 等血清炎症因子与抑郁症状有显著关系,减轻炎症可有效缓解青少年抑郁症状^[22]。在相关动物模型中也证实,降低IL-6、TNF- α 水平可以改善慢性应激抑郁大鼠的抑郁样行为^[23]。本研究进一步发现,度洛西汀组和奥氮平组大鼠海马组织中IL-6和TNF- α 水平有所降低,表明单一用药对神经炎症有一定的调节作用。然而,联合用药组大鼠海马组织中炎症因子水平降低更为显著,说明度洛西汀联合奥氮平可更有效地抑制慢性应激抑郁大鼠海马区的神经炎症,从而改善抑郁症状。

炎症反应的过度激活或失控可以引发细胞凋亡,加重抑郁样行为。海马组织作为大脑中与情绪调节、认知功能密切相关的关键区域,其细胞凋亡水平的改变直接影响着神经网络的稳定性和功能完整性。已有研究显示,抑郁大鼠海马神经元的凋亡水平增加^[24],而降低其凋亡水平可以改善抑郁样行为^[25]。本研究结果显示,度洛西汀和奥氮平治疗后慢性应激抑郁大鼠海马组织细胞凋亡水平降低,说明度洛西汀和奥氮平可以抑制海马组织细胞凋亡,促进神经恢复,从而缓解慢性应激抑郁模型

大鼠的抑郁症状。

BDNF/TrkB信号通路在抑郁症的发生发展中具有关键作用。BDNF通常由神经元和神经胶质细胞合成,其初始状态为无活性的前体形式,在经过酶切作用后,会转变为具有活性的成熟BDNF。随后BDNF与跨膜受体TrkB相结合,激活下游一系列不同的信号通路(PI3K/AKT、MAPK/ERK等),调控神经元的功能以及突触可塑性,最终发挥抗抑郁作用^[26]。抑郁状态下BDNF/TrkB通路受到抑制,这已被多项研究证实。例如,临床研究表明,重度抑郁症患者大脑海马组织中,BDNF和TrkB的含量降低^[27]。而激活BDNF/TrkB信号通路,不仅能够抑制炎症反应和细胞凋亡,还可有效改善小鼠的抑郁样行为^[28-29]。这提示BDNF/TrkB信号通路可能通过调控炎症反应和细胞凋亡,进而参与到抑郁的发生发展过程之中。本研究结果显示,度洛西汀组和奥氮平组大鼠海马区BDNF和TrkB蛋白表达水平有所升高,表明单一用药对BDNF/TrkB信号通路有一定的调节作用。然而,联合用药组大鼠海马区BDNF和TrkB蛋白表达水平升高更为显著,说明度洛西汀联合奥氮平可更有效地激活BDNF/TrkB信号通路,改善慢性应激抑郁大鼠抑郁症状。这与既往研究结论一致。例如,王岳宸等^[30]研究发现,度洛西汀可以上调老年抑郁症患者血清中BDNF的表达,同时降低炎症因子的表达水平,减轻抑郁症状。奥氮平也被证明可以上调抑郁症患者血清中BDNF水平,改善抑郁症状^[31],还能激活CREB/BDNF/TrkB通路,发挥对精神分裂症模型大鼠的神经修复作用^[32]。这些前期发现为本研究探讨度洛西汀与奥氮平对BDNF/TrkB的调控作用提供了重要的理论依据。此外,进一步检测BDNF/TrkB信号通路下游PI3K、AKT的蛋白表达水平发现,各给药组的海马组织中PI3K和p-AKT/AKT值升高,这表明度洛西汀与奥氮平联合治疗,可能通过协同上调BDNF/TrkB信号,更有效地激活PI3K/AKT通路,从而发挥抗凋亡和神经保护作用。这一发现与金卫东等^[33]关于阿戈美拉汀通过BDNF/TrkB/pERK和PI3K/AKT通路影响抑郁行为的研究相一致。

综上所述,度洛西汀联合奥氮平对慢性应激抑郁大鼠具有治疗作用,其作用机制可能与激活BDNF/TrkB信号通路,提高单胺类神经递质含量,抑制神经炎症和细胞凋亡有关。本研究中度洛西汀和奥氮平单独使用时均能显著改善慢性应激抑郁大鼠的抑郁样行为,且联合用药的效果更为显著。这种

效果可能源于两种药物的协同作用：度洛西汀主要通过提高单胺类神经递质(5-HT、NE)水平来改善情绪状态^[4]，而奥氮平则通过拮抗5-HT受体和多巴胺受体发挥抗精神病和抗焦虑作用^[6-7]。两者联合使用可能通过多途径、多靶点的方式共同发挥抗抑郁作用，从而产生协同效应。尽管本研究已证实联合用药的优势，但临床应用仍需警惕潜在风险，例如奥氮平可能引起代谢副作用，度洛西汀剂量过高可能引发恶心、高血压等，未来需开展大样本、多中心临床研究，探索最低有效剂量和个体化策略。此外，还可深入研究度洛西汀联合奥氮平调节神经炎症及BDNF/TrkB信号通路的具体分子机制，如通过基因敲除、RNA干扰等技术手段，在功能层面验证关键分子的作用。

参考文献 (References)

- [1] BATEMAN J T, LEVITT E S. Evaluation of G protein bias and β -arrestin 2 signaling in opioid-induced respiratory depression [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 321(4): C681-C3.
- [2] LIU Y, DAI C, WANG C, et al. Raspberry ketone prevents LPS-induced depression-like behaviors in mice by inhibiting TLR-4/NF- κ B signaling pathway via the gut-brain axis [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(11): e2400090.
- [3] LI J, WANG D, XIA J, et al. Divergent suicidal symptomatic activations converge on somato-cognitive action network in depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(7): 1980-9.
- [4] WU Y, CHU Z, CHEN X, et al. Functional connectivity between the habenula and posterior default mode network contributes to the response of the duloxetine effect in major depressive disorder [J]. *Neuroreport*, 2024, 35(6): 380-6.
- [5] 杨坤, 于雪, 王敬兰, 等. 度洛西汀对早期应激模型大鼠行为及海马和前额皮层星形胶质源性蛋白表达的影响[J]. 中国慢性病预防与控制(YANG K, YU X, WANG J L, et al. Effects of duloxetine on depression behavior and S100B protein expression in hippocampus and prefrontal cortex in rats with early stress model [J]. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases*), 2015, 23(5): 331-4.
- [6] KIM H K, VOINESKOS A N, NEUFELD N H, et al. Effect of olanzapine exposure on relapse and brain structure in patients with major depressive disorder with psychotic features [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(8): 2459-66.
- [7] TAJABADI FARAHANI Z, VASEGHI S, RAJABBEIGI E, et al. The effect of olanzapine on spatial memory impairment, depressive-like behavior, pain perception, and BDNF and synaptophysin expression following childhood chronic unpredictable mild stress in adult male and female rats [J]. *Behav Brain Res*, 2024, 468: 115039.
- [8] 杨泗学, 吴江, 秦榛, 等. 度洛西汀联合奥氮平治疗躯体形式障碍患者的临床分析[J]. 临床精神医学杂志(YANG S X, WU J, QIN Z, et al. Clinical analysis of treating somatoform disorders by duloxetine combined with olanzapine [J]. *Journal of Clinical Psychiatry*), 2014(5): 329-31.
- [9] 王昭, 钟远惠. 度洛西汀联合奥氮平治疗更年期抑郁症的对照研究分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报(WANG Z, ZHONG Y H. Comparative study and analysis of duloxetine combined with olanzapine in the treatment of menopausal depression [J]. *Journal of Qiqihar Medical University*), 2018, 39(13): 1537-8.
- [10] 王晓华, 林志刚, 陈水金, 等. 基于SIRT1/BDNF/TrkB信号通路探讨推拿对神经病理性疼痛大鼠疼痛伴抑郁行为的影响[J]. 中国中医药信息杂志(WANG X H, LIN Z G, CHEN S J, et al. Exploration on the effects of Tuina on pain and depressive behaviors in neuropathic pain rats based on SIRT1/BDNF/TrkB signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*), 2025, 32(3): 89-97.
- [11] 樊薛津, 金博文, 杨秋怡, 等. 基于BDNF/TrkB/p-CREB信号通路探讨血府逐瘀胶囊促进神经再生防治卒中后抑郁的作用及机制[J]. 中草药(FAN X J, JIN B W, YANG Q Y, et al. Effect and mechanism of Xuefu Zhuyu Capsule on promoting nerve regeneration and preventing post-stroke depression based on BDNF/TrkB/p-CREB signaling pathway [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*), 2023, 54(20): 6704-11.
- [12] 雷雨, 刘伟, 包黎. 橙皮苷对慢性应激抑郁模型大鼠海马组织Akt/mTOR信号通路调节机制的研究[J]. 中国免疫学杂志(LEI Y, LIU W, BAO L. Study on mechanism of hesperidin regulating Akt/mTOR signaling pathway in hippocampus of chronic stress depression model rats [J]. *Chinese Journal of Immunology*), 2024, 40(12): 2548-53.
- [13] 杨媛, 于雪, 杨坤. 度洛西汀和氟西汀对抑郁模型大鼠S100B、ERK1/2-NF- κ B表达的影响[J]. 神经疾病与精神卫生(YANG Y, YU X, YANG K. Effects of duloxetine and fluoxetine on S100B and ERK1/2-NF- κ B expression in depression rats model [J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*), 2016, 16(5): 513-6.
- [14] 岳凌峰, 仲照希, 马敬, 等. 奥氮平通过抑制NLRP3炎症小体激活对抑郁症模型大鼠海马神经元的保护作用[J]. 四川大学学报(医学版)(YUE L F, ZHONG Z X, MA J, et al. The protective effect of Olanzapine on the hippocampal neuron of depression model rats via inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Journal of Sichuan University, Medical Sciences*), 2019, 50(5): 672-8.
- [15] 王钦, 刁丽梅, 蔡萧君. 基于BDNF/CREB信号通路探讨巴戟天对慢性应激抑郁大鼠海马神经元损伤的影响[J]. 中华中医药学刊(WANG Q, DIAO L M, CAI X J. Effect of Bajitian (*Morinda officinalis radix*) on hippocampal neurons injury of chronic stress depression rats based on BDNF/CREB signaling pathway [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*), 2024, 42(2): 69-74, 275.
- [16] CATALTEPE O, VANNUCCI R C, HEITJAN D F, et al. Effect of status epilepticus on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat [J]. *Pediatr Res*, 1995, 38(2): 251-7.
- [17] YIN C, XU M, ZONG Z. Advances in the prevalence and treatment of depression for adolescents: a review [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1574574.
- [18] KEAT A L E, LI K T J, HAU T C, et al. Comparative side-effects of neurosurgical treatment of treatment-resistant depression [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(10): e70090.
- [19] 梁爱佳, 梁俊峰, 王丽, 等. 度洛西汀联合奥氮平对抑郁症伴躯体症状患者NGF及BDNF水平的影响[J]. 国际精神病学杂志(LIANG A J, LIANG J F, WANG L, et al. The effect of du-

- looxetine combined with olanzapine on NGF and BDNF levels in patients with depression and somatic symptoms [J]. *Journal of International Psychiatry*, 2025, 52(1): 95-8,152.
- [20] 胡桂花, 吴雪红, 叶秀兰. 中枢神经递质DA、5-HT、NE水平与首发抑郁障碍患者疗效的关系[J]. *医学理论与实践*(HU G H, WU X H, YE X L. The relationship between the levels of central neurotransmitters DA, 5-HT, NE and the therapeutic efficacy in patients with first-episode depressive disorder [J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*), 2024, 37(12): 2097-9.
- [21] 邓海峰, 孙纁利, 吴琼, 等. 毛蕊花糖苷通过调控BDNF-TrkB信号通路改善CUMS大鼠的抑郁样行为[J]. *中国病理生理杂志*(DENG H F, SUN M L, WU Q, et al. Acteoside improves depression-like behaviors of CUMS rats by modulating BDNF-TrkB signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*), 2018, 34(9): 1633-7.
- [22] MIN G, ZHANG Y, ZHU G, et al. The effect of sertraline on depressive symptoms and serum inflammatory factors in adolescent with depression [J]. *Psychopharmacology*, 2025, 242(12): 2701-11.
- [23] 李添. 基于CUMS模型大鼠大脑皮层嘌呤代谢通路的柴胡-白芍抗抑郁作用配伍机制研究[D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [24] 杜鹃, 张毅, 郝泉水. 运动对抑郁大鼠小胶质细胞和星形胶质细胞激活及神经元凋亡的影响[J]. *中国组织工程研究*(DU J, ZHANG Y, HAO Q S. Effects of exercise on activation of microglia and astrocytes and neuronal apoptosis in depressed rats [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*), 2025, 29(29): 6243-8.
- [25] YI Y, LIU G, LI Y, et al. Baicalin ameliorates depression-like behaviors via inhibiting neuroinflammation and apoptosis in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10259.
- [26] PARASURAMAN R, JAYAMURALI D, MANOHARAN N. et al. Neuroprotective effect of bromelain on BDNF-TRKB signaling pathway in chronic unpredictable stress-induced depression model [J]. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2024, 13(3): 21.
- [27] ERBAY L G, KARLIDAĞ R, ORUÇ M, et al. Association of BDNF/TrkB and NGF/TrkA levels in postmortem brain with major depression and suicide [J]. *Psychiatr Danub*, 2021, 33(4): 491-8.
- [28] 张亚茹, 庄耀, 陶柱, 等. 基于CREB/BDNF/TrkB信号通路探究雷公藤甲素改善皮质酮诱发小鼠抑郁的作用及机制[J]. *中国药理学通报*(ZHANG Y R, ZHUANG Y, TAO Z, et al. Effect and mechanism of triptolide in alleviating depression induced by corticosterone in mice via CREB/BDNF/TrkB signaling pathway [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*), 2025, 41(4): 677-85.
- [29] 董萌萌. 基于炎症和氧化应激探讨人参皂苷Re对抑郁样行为的调控作用及其机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [30] 王岳宸. 度洛西汀治疗老年抑郁症的效果及对患者血清BDNF、5-TH、IL-18表达的影响[J]. *医学信息*(WANG Y C. The effect of Duloxetine in the treatment of senile depression and its influence on the expression of serum BDNF, 5-TH and IL-18 in patients [J]. *Journal of Medical Information*), 2021, 34(4): 6-8.
- [31] 郑玉萍, 邓荣林. 抑郁症患者奥氮平治疗前后血清微量元素及BDNF、Hcy、Cor、神经功能相关因子变化[J]. *海南医学院学报*(ZHENG Y P, DENG R L. Change of serum trace elements and BDNF, Hcy, Cor, neural function related factors of patients with depression before and after treatment with olanzapine [J]. *Journal of Hainan Medical University*), 2014, 20(6): 844-6,850.
- [32] 姚素华, 鄢骏, 谢芳, 等. 奥氮平介导环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子/酪氨酸蛋白激酶受体B通路对精神分裂模型大鼠的神经修复作用[J]. *解剖学报*(YAO S H, YAN J, XIE F, et al. Nerve repair effect of olanzapine-mediated cyclic AMP response element binding protein/brain-derived neurotrophic factor/receptor tyrosine kinase receptors B pathway on schizophrenic rats [J]. *Acta Anatomica Sinica*), 2023, 54(6): 660-7.
- [33] 金卫东, 陈凤培, 刘洁, 等. 阿戈美拉汀通过BDNF/TrkB/pERK和Akt/PI3K途径影响小鼠抑郁样行为[J]. *中国新药与临床杂志*(JIN W D, CHEN F P, LIU J, et al. Agomelatine affects depressive-like behavior in mice through BDNF/TrkB/pERK and AKT/PI3K pathway [J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*), 2025, 44(7): 523-7.