

DOI: 10.13376/j.cblls/20190127

文章编号: 1004-0374(2019)10-1035-06

神经营养因子在抗抑郁治疗中的作用研究新进展

程 雪, 郭忠信, 束会娟, 唐 梅, 谭国鹤*

(广西医科大学基础医学院, 南宁 530021)

摘 要: 抑郁症是一种严重的精神疾病, 具有患病率高、致残率高和自杀率高等特点, 给社会带来沉重的负担。目前针对抑郁症的治疗主要以药物治疗为主, 且普遍存在起效慢、药物耐受、副作用多、易复发以及疗效时间有限等局限性, 使得抗抑郁治疗亟需开发新的策略。近年研究发现, 在抑郁症动物模型中调节神经营养因子的表达水平可调控神经细胞存活, 促进神经发生, 提高神经元可塑性等, 从而发挥抗抑郁作用。这为临床抗抑郁治疗提供了新的策略。本文主要介绍几种重要的神经营养因子对抑郁行为的影响及其应用于抗抑郁治疗的研究新进展。

关键词: 抑郁症; 神经营养因子; 抗抑郁治疗; 神经发生; 神经元可塑性

中图分类号: Q71; R749 **文献标志码:** A

Application of neurotrophic factors in antidepressants treatments

CHENG Xue, GUO Zhong-Xin, SHU Hui-Juan, TANG Mei, TAN Guo-He*

(School of Preclinical Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: Depression is a widespread devastating mental illness with high prevalence, high disability rate and suicide rate, bringing a heavy burden to the patients and society. Currently, antidepressant treatment is mainly based on chemical drugs, but there are many limitations including relatively low efficiency, drug resistance, multiple side effects and time lag for treatment. It is thus urgent to develop new antidepressant strategies for more efficacious and fast-acting antidepressant agents. Recent studies have found that neurotrophic factors may play antidepressant role in the brain through regulation of neuronal survival, promotion on hippocampal neurogenesis and enhancement of neural plasticity, providing novel insights into the clinical antidepressant therapy. This article mainly reviews the role of several important neurotrophic factors in pathogenesis of depression and their anti-depression effects.

Key words: depression; neurotrophic factors; antidepressant treatment; neurogenesis; neuronal plasticity

抑郁症是一种具有普遍性、异质性和复发性的严重精神疾病, 以情绪低落、思维迟缓和认知功能降低等症状为特征^[1]。世界卫生组织预测, 抑郁症将在 2030 年成为全球第二大负担疾病^[2]。抑郁症的病因十分复杂, 传统理论认为抑郁症主要是由大脑内单胺能神经系统功能受损所造成的^[3]。当脑内单胺能神经递质(如 5-羟色胺、去甲肾上腺素等)水平降低, 会引起突触后受体受损和/或亚细胞信使活动减少, 损害神经可塑性, 就可能诱发抑郁症的发生^[4]。目前临床上广泛使用的抗抑郁药主要是通过选择性地抑制 5-羟色胺的再摄取, 从而提高

突触间隙单胺类神经递质水平, 以改善抑郁症的症状; 尽管在给药后能快速提高细胞外的单胺能水平, 但其抗抑郁作用在接下连续数周的抗抑郁治疗中进展缓慢^[5], 且存在副作用多、易复发及疗效时间有

收稿日期: 2019-09-02; 修回日期: 2019-09-23

基金项目: 广西科技基地和人才专项(017AD23049); 广西自然科学基金联合资助培育项目(2018GXNSFAA294109; 2018GXNSFAA294107); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2019102)

*通信作者: E-mail: tanguohe@gxmu.edu.cn; Tel: 0771-5606035

限等局限性^[6]，这提示目前的抗抑郁药物可能只是间接地起作用，并没有触及抑郁症发病机制的核心，因此亟需寻找新的抗抑郁治疗靶点。尽管抑郁症的发病机制和抗抑郁治疗的潜在机制尚不清楚，但是近年来越来越多的研究指出，谷氨酸受体 NMDAR、外侧缰核 T 型钙通道 (T-VSCCs)、外侧缰核中胶质细胞 Kir4.1 离子通道是快速抗抑郁的有效分子靶点^[7]。除此之外，越来越多的证据支持抑郁症和抗抑郁药的“神经营养假说”。近年来人们研究发现，神经营养因子对多巴胺能和 5-羟色胺能神经元的正常发育和存活具有重要作用；神经营养因子表达水平的降低是一些精神疾病，特别是抑郁症的原因之一；自杀患者的海马中神经营养因子表达水平降低，神经营养因子表达的增加可增强抗抑郁治疗^[8]。因此，神经营养因子似乎也是一种很有前景的抗抑郁治疗靶点。神经营养因子是一类对神经元提供营养支持的蛋白质，可参与神经细胞的存活、增殖和分化，进而影响神经发生、神经网络的形成和神经元的可塑性^[9]。本文将就脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2) 和胰岛素样生长因子 -1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 等神经营养因子在抑郁症发生中的作用及其在抗抑郁治疗中的相关研究进展进行简要的阐述。

1 BDNF在脑内发挥重要的抗抑郁作用

BDNF 是 1982 年由德国生物学家 Brade 等^[10]首次从猪脑中分离纯化的一种具有神经营养作用的蛋白质，是神经营养因子家族中最重要的一员。BDNF 在脑内各个部分均有丰富表达，其中以皮层和海马的表达水平更高，其主要的特异性受体是酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 和 p75NTR，它们之间的结合会激活细胞内 CREB、ERK、AKT、PI3K、MAPK 等一系列重要的下游信号转导通路，进而发挥多种重要的生物学作用^[11]。BDNF 不仅在神经细胞存活、神经发生以及神经损伤后的再生与修复等方面具有促进作用，而且在突触可塑性方面也起着关键作用。人体研究和动物模型所支持的抑郁症“神经营养因子假说”提出，抑郁症的发生与抑郁状态下 BDNF 的表达和 / 或功能降低有关，且这种病理改变可以通过抗抑郁治疗来缓解^[12]。

人们研究发现，在不可预测应激、束缚应激、社会孤立、社交失败和游泳压力等抑郁症动物模型实验中，与对照组相比，应激动物模型小鼠脑内的 BDNF 表达水平显著降低，其中以海马齿状回最为明显^[13-14]。然而，将外源性 BDNF 注射于侧脑室或海马体中，可促进海马区的神经发生，改善抑郁症动物的相应抑郁症状^[15]，说明了 BDNF 在脑内可发挥一定的抗抑郁效应。与海马中 BDNF 表达下调形成鲜明对比的是，慢性社交压力失败应激可以增加伏状核 (NAc) 中 BDNF 的表达^[16]。此外，在 NAc 中敲减 BDNF 可以改善抑郁症状^[16]。而且在抑郁动物小鼠模型腹侧外侧区输注 BDNF 可以加重其抑郁症状^[17]。这些结果表明，与抑郁症的关键脑区海马相比，BDNF 在中脑边缘多巴胺能途径中起着不同的作用。慢性抗抑郁药、氯胺酮和电休克抗抑郁治疗等干预方法均可上调抑郁症小鼠脑内 BDNF 的表达水平；这种上调可对神经元起一定的保护作用，一定程度上促进海马区的神经干细胞发生，增强突触可塑性^[18-19]，从而改善小鼠的抑郁症状。与此相印证，在 BDNF 敲除小鼠中，氯胺酮的抗抑郁作用则被阻断^[20]；如果将 BDNF 的抗体输注到小鼠内侧前额皮质 (PFC)，也可以消除氯胺酮的抗抑郁作用^[21]。这些研究说明，BDNF 对上述抗抑郁药和相关疗法的抗抑郁效应是必不可少的。在临床研究中，与正常人相比，抑郁症患者海马 BDNF 的表达水平显著降低，与对照组相比，接受抗抑郁药物治疗的患者的海马中 BDNF 的表达水平则显著增高^[22]。且这些结果得到了抑郁症患者死后样本研究的证实，BDNF 在抑郁症患者死后各脑区包括前扣带皮层、尾侧脑干、腹侧前额叶和海马等部位的表达水平均出现下调^[23]。然而，BDNF 的变化并非在整个大脑中普遍存在，在杏仁核中，与健康对照相比，严重抑郁患者和自杀患者的 BDNF 的表达水平并没有明显改变。重要的是，检查抑郁患者的死后样本研究显示，与对照组相比，NAc 中 BDNF 蛋白含量增加 40%^[17,24]。这表明不论是抑郁动物模型还是临床抑郁患者，脑内 BDNF 的表达水平与抑郁症的发生和抗抑郁治疗有着密切的联系，提示 BDNF 的表达水平改变可能在抑郁症发生发展和抗抑郁治疗中发挥重要的调节作用，具有很好的临床应用前景。

人们已知 BDNF 可分为前体 BDNF (proBDNF) 和成熟的 BDNF (mBDNF)，后者主要是由前者受到组织纤溶酶原激活物 (tPA)/ 纤溶酶系统水解而产生

的^[25]。mBDNF 主要与原肌球蛋白受体激酶 B (TrkB) 受体结合,发挥抗细胞凋亡并抑制抑郁。然而, proBDNF 优先结合 p75NTR 受体,促进神经细胞凋亡,可加重抑郁作用^[25]。研究发现,抑郁症患者的血清 tPA 和 BDNF 水平以及 BDNF/proBDNF 比值均低于正常人,而 TrkB、proBDNF 及其受体 p75NTR 表达水平较高。在抗抑郁药物治疗 8 周后, tPA-BDNF 级联损伤部分得以逆转^[26]。由此提示 tPA/纤溶酶原系统的活性降低可能导致了 proBDNF 向 mBDNF 的不平衡转化或转化不足,造成了 BDNF 信号通路异常以及相应的突触可塑性受损,从而诱发抑郁症的相关症状。相反,抗抑郁治疗后,患者体内的高水平 tPA 可能提高了 proBDNF 的剪切效率,使 mBDNF 的水平大幅升高,进而有效地保护了海马神经元,也可增强海马神经发生的能力,并通过突触可塑性的改善等方面最终发挥有效的抗抑郁作用。抑郁症患者的 proBDNF 及其受体 p75NTR 表达水平高于正常人,在药物抗抑郁治疗后恢复正常,这也提示了 proBDNF/p75NTR 信号转导系统在抑郁症发病过程中的调节作用^[27]。由于 proBDNF 与 p75NTR 的结合与 mBDNF 和 TrkB 的结合具有相反的生物学作用,所以在抑郁症的研究中必须区分 proBDNF 和 mBDNF 的不同地位。不过,关于 proBDNF 的具体作用及其相应的下游信号转导通路人们还知之甚少,今后需要进一步研究。同时,阐明 mBDNF 与 proBDNF 之间的平衡与抗抑郁治疗之间的具体关系,也是未来需要解决的一个重要科学问题。

2 VEGF在抑郁症治疗中的效应研究

VEGF 是一种新型神经营养因子,同时也是血管活性生长因子家族的一员^[28]。VEGF 在哺乳动物大脑的海马中丰富表达,不仅具有促进血管生成、增加血管通透性和促内皮细胞生长等作用,也有促神经发生、神经保护和调节突触可塑性的作用^[28]。它主要与 FIK-1 受体结合,然后激活下游的信号转导通路,发挥上述生理学作用^[29]。此外,VEGF 也可与 NMDA 型谷氨酸受体结合,使 NR2B 和 AMPA 受体在突触膜上重新排布,进而调节突触传递的可塑性。由于血管生成障碍和神经发生障碍均是抑郁症的典型特征,所以 VEGF 很可能是将二者联系起来的一个关键因子。

目前研究已发现,抑郁症小鼠的海马中 VEGF 的表达量会降低,而电惊厥疗法则可提高 VEGF 的

表达,并发挥一定的抗抑郁作用^[30]。不过临床也发现,重度抑郁症患者的血清和血浆中 VEGF mRNA 水平与健康对照相比出现明显升高^[31],这种改变也许与应激环境的代偿有关。综合目前的文献报道进行分析,有 7 项表明抑郁症患者中 VEGF 水平升高,而 5 项中没有变化,另 2 项则显示减少^[32]。因此,关于 VEGF 在抑郁症的发生和治疗中具体发挥怎样的作用,尚无明确的结论。

研究还发现,使用不同的抗抑郁药物进行治疗时,抑郁症状缓解的患者血浆的 VEGF 出现显著升高,无应答者 VEGF 则呈现较低水平。在不同的抑郁症患者样本中也证实了这一现象^[19]。同时有研究证明,对电惊厥治疗无应答的患者 VEGF 的表达水平较低^[33-34],表明 VEGF 对抗抑郁治疗的疗效评估可发挥一定的预测作用。进一步研究发现,血浆 VEGF 值大于或等于 7.49 pg/mL 的患者可能是 100% 置信区间的缓解者 ($P < 0.05$),其敏感性为 58.62%,特异性为 100%^[33]。现有研究虽然已显示血浆 VEGF 水平可用于抗抑郁治疗效果的评估,但其他变量也可能影响 VEGF 与治疗反应之间的关系。由于 VEGF 是一种在血管维持和神经发生中具有多种作用的生长因子,评估的可靠性会因患者的年龄、性别或生活习惯而异,今后的研究需进一步纳入上述因素对 VEGF 抗抑郁预测作用的影响,进行更全面深入地分析。

3 FGF-2通过多种途径发挥抗抑郁效应

FGF-2 是一种星形胶质细胞有丝分裂原,也是一种神经营养因子,主要在中枢神经系统中的胶质细胞中表达^[35]。它不仅对神经系统的发育以及损伤修复有着重要的促进作用,而且对脑内神经发生和神经元的突触可塑性也有重要的调节性影响。FGF-2 主要与海马中 4 种酪氨酸激酶受体 (FGF 受体 1~4) 相结合。

近来在实验研究中发现,抑郁症小鼠脑内 FGF-2 表达下调,且与抑郁程度呈负相关,而外源性注射 FGF-2 则可改善小鼠的抑郁症状^[35]。而在临床研究中,人们在抑郁症患者中观察到了 FGF-2 和 FGF 受体的表达水平的改变,并且发现这些改变在抗抑郁治疗之后都出现了逆转^[36]。与正常人相比,抑郁症患者的海马会出现萎缩且 FGF-2 的表达降低;抗抑郁治疗可以增加海马神经元 FGF2 的表达水平及提高其相关结合蛋白的免疫活性^[36],提示海马中 FGF-2 的表达水平与抑郁症的发生有关。研

究还表明, 体外培养的海马神经元中 NF- α 1 可通过细胞外信号调节的激酶 (ERK)-Sp1 信号转导直接上调 FGF2 表达。在 NF- α 1 敲除小鼠中, 其海马的 FGF2 表达水平降低, 海马齿状回神经发生减少; 这些小鼠表现出抑郁样行为, 但可通过外源性注射 FGF2 改善其抑郁症状^[35]。这表明 NF- α 1/ERK-Sp1 可能是 FGF2 促进神经发生从而发挥抗抑郁作用的上游信号。Salmaso 等^[35] 构建了 *Fgf-2* 敲除小鼠, 发现它们出现抑郁样症状, 且其海马内的糖皮质激素受体 (GR) 表达量显著减少, 下丘脑-垂体-肾上腺轴活动增加; 给予 *Fgf-2* 敲除小鼠注射外源性 FGF-2 蛋白, 则可以缓解其抑郁症状; 但 GR 的阻断剂可以抑制 FGF-2 的抗抑郁作用。这表明下丘脑-垂体-肾上腺轴可能是 FGF-2 发挥抗抑郁作用的关键机制之一。此外, AKT 和 ERK 信号对 FGF2 的神经保护作用也是必需的^[37]。外源性 FGF2 注射可增加 ERK1/2 磷酸化, 逆转抑郁样小鼠的海马神经发生阻滞作用和小鼠的抑郁样症状^[38]。具有促树突生长作用的鸟苷酸转化因子 *Arhgef6* 在 *Fgf-2* 敲除小鼠的大脑皮层中表达下调, 且其下游的 RhoA、Cdc42 等蛋白调节异常^[39], 这表明 FGF-2 可能是通过 ERK1/2、AKT、*Arhgef6* 及其下游靶点发挥抗抑郁作用。但是这些信号转导通路又包含大量因子, 每一个因子的变化都可能会影响 FGF-2 的神经保护作用, 这些因子是否参与 FGF-2 的抗抑郁作用, 需要进一步具体研究。

4 IGF-1 促神经发生作用部分调节抑郁行为模型的抗抑郁治疗

IGF-1 是一种具有神经营养和促神经发生等功能的多肽激素, 在整个脑中均有表达, 其中以海马齿状回最多^[40]。IGF-1 通过控制突触形成、神经递质的释放和神经元的活性参与突触可塑性的形成^[40], 而且 IGF-1 对海马神经发生起着调节作用^[40]。在过表达 IGF-1 的成年转基因小鼠中, 海马齿状回神经元和突触的总数明显增加, 表明 IGF-1 可促进脑内海马体中神经发生和突触发生, 且体内注射 IGF-1 可增加成年海马区神经干细胞增殖^[41]。与这些结果一致的是, 阻断外周 IGF-1 减少了运动诱导的海马中神经元干细胞的增殖^[42]。Szczesny 等^[43] 进一步发现抑郁症患者血清 IGF-1 的表达水平较正常人明显降低, 抗抑郁药物治疗后血清 IGF-1 水平则升高。这些结果表明, 抗抑郁治疗的细胞反应一定程度上可以由 IGF-1 来介导。与此相印证, 实验

人员将 IGF-1 直接输注到小鼠的侧脑室, 就产生了有效的抗抑郁样反应^[44]; 而在小鼠脑室内注射 IGF 结合蛋白的抑制剂 NBI-3722 后, 也观察到抗抑郁样行为效应^[45]。Trojan 等^[46] 发现产前应激大鼠的海马、额叶皮质和嗅球的 IGF-1 以及 IGF-1R 磷酸化水平降低, 表现为抑郁样行为; 而脑室内注入 IGF-1 后, 应激抑郁动物中的抑郁样症状可以被逆转; 而在同时给予 IGF-1R 拮抗剂后, IGF-1 的抗抑郁效应被完全阻断。Kuang 等^[47] 通过构建慢性不可预测的轻度 (CUMS) 抑郁模型发现, IGF-1 可通过激活 PI3K/Akt/FoxO3a 途径来抵抗慢性应激诱导而产生的抑郁效应。这些结果表明 IGF-1 具有潜在的抗抑郁效应, 这可能为开发抑郁症的新型有效药物治疗开辟了一条新途径。

除了上述重要因子, 还有不少其他的营养因子也与抗抑郁治疗存在相关性。例如, 神经营养因子家族的神经营养因子-3 (neurotrophin-3, NT-3)、神经营养因子-4/5 (neurotrophin-4/5, NT-4/5) 可通过调节主要神经递质 5-羟色胺、多巴胺 (dopamine, DA) 和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 等的水平从而发挥抗抑郁作用^[48], 但需进一步明确 NT 分子在抑郁症发病进程中如何发挥作用。

5 总结与展望

综上, 本文综述了 BDNF 和 VEGF 等几种重要神经营养因子在抑郁症发病和治疗中的具体作用和潜在应用价值。抑郁症患者表现出神经营养因子表达的改变, 而抗抑郁治疗可以通过这些营养因子发挥效应。具体来说, 这些神经营养因子通过与特异性受体结合, 作用于抑郁症患者脑内的神经元, 激活细胞中的相关下游分子信号通路, 进而促进神经细胞存活, 增强海马神经发生, 提高神经元突触可塑性, 从而系统性地发挥抗抑郁效应 (图 1)。这有望成为抑郁症治疗的一种新策略, 为抗抑郁药的研发提供了新的切入点。但是, 相关的研究在目前仍然存在几个重要的科学问题需要进一步深入探索 and 解决: (1) 虽然目前已经明确神经营养因子在抑郁症患者脑内发挥着十分重要的作用, 但关于神经营养因子发挥抗抑郁效应的具体分子通路并不明确, 需进一步探索; (2) 目前已有的研究仍停留在单个神经营养因子的抗抑郁作用研究, 关于多个神经营养因子的联合作用尚无文献报道, 而神经营养因子之间又相互联系并存在互相调节, 如 VEGF、IGF-1 等神经营养因子表达的上调也可引起 BDNF

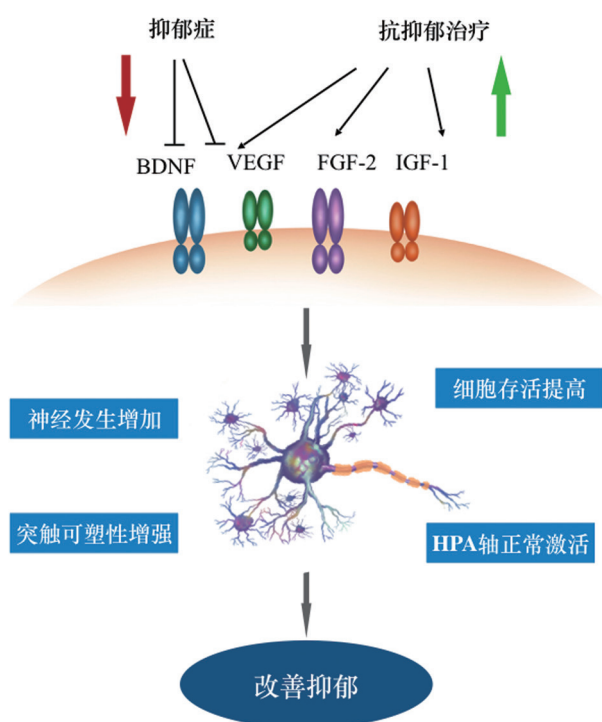


图1 神经营养因子抗抑郁作用的可能机制

的表达上调等,因此进行多个神经营养因子在抗抑郁治疗中联合应用的研究也显得十分必要;(3)虽然神经营养因子具有抗抑郁作用,但目前关于其临床应用研究还很少有文献报道,需要在临床实践中进一步加强观察和进行验证。随着现代医学技术的不断发展,神经营养因子的抗抑郁作用研究将不断推进,有望为临床工作提供更有前景的新思路和新策略。

[参 考 文 献]

[1] Kim HS, Moore MT. Symptoms of depression and the discrepancy between implicit and explicit self-esteem. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 2019, 63: 1-5

[2] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3: e442

[3] Teissier A, Soiza-Reilly M, Gaspar P. Refining the role of 5-HT in postnatal development of brain circuits. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 139

[4] Liu XJ, Zhang L, Zhang YF, et al. Echogenic alteration in the raphe nuclei measured by transcranial sonography in patients with Parkinson disease and depression. *Medicine*, 2018, 97: e13524

[5] Bighelli I, Castellazzi M, Cipriani A, et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst*, 2018, 4: CD010676

[6] Cipriani A, Zhou X, Giovane CD, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major

depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*, 2016, 388: 881-90

- [7] Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 2018, 554: 317-22
- [8] Ma XC, Liu P, Zhang XL, et al. Intranasal delivery of recombinant AAV containing BDNF fused with HA2TAT: a potential promising therapy strategy for major depressive disorder. *Sci Rep*, 2016, 6: 22404
- [9] Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*, 2016, 22: 238-49
- [10] Brade V, Diesselhoff-dem Dulk MM, Van Furth R. Isolation and characterisation of mononuclear phagocytes from the bone marrow, blood, and peritoneal cavity of the guinea-pig. *J Pathol*, 1982, 137: 139-47
- [11] Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Hand Exp Pharmacol*, 2014, 220: 223-50
- [12] Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, 455: 894-902
- [13] Shao SH, Shi SS, Li ZL, et al. Aging effects on the BDNF mRNA and TrkB mRNA expression of the hippocampus in different durations of stress. *Chn J Physiol*, 2010, 53: 285-93
- [14] Serra MP, Poddighe L, Boi M, et al. Effect of acute stress on the expression of BDNF, trkB, and PSA NCAM in the hippocampus of the roman rats: A genetic model of vulnerability/resistance to stress-induced depression. *Inter J Mol Sci*, 2018, 19: 3745
- [15] Scharfman H, Goodman J, Macleod A, et al. Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Exp Neurol*, 2005, 192: 348-56
- [16] Berton O, McClung CA, Dileone RJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, 2006, 311: 864-8
- [17] Zhang E, Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. *J Neuro Res*, 2019 [Epub ahead of print]
- [18] Castrã NE, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis*, 2017, 97: 119-26
- [19] Björkholm C, Monteggia LM. BDNF—a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, 2016, 102: 72-9
- [20] Liu RJ, Lee FS, Li XY, et al. Brain Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*, 2012, 71: 996-1005
- [21] Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, et al. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine. *Inter J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18: pyu033
- [22] Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32: 3-11
- [23] Youssef MM, Underwood MD, Huang YY, et al. Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain

- BDNF levels with major depression and suicide. *Inter J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21: 528-38
- [24] Maheu ME, Davoli MA, Turecki G, et al. Amygdalar expression of proteins associated with neuroplasticity in major depression and suicide. *J Psychiatr Res*, 2013, 47: 384-90
- [25] Pang PT, Teng HK, Eugene Z, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*, 2004, 306: 487-91
- [26] Jiang H, Chen S, Li C, et al. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment. *Transl Psychiatry*, 2017, 7: e1079
- [27] Zhou L, Xiong J, Lim Y, et al. Upregulation of blood proBDNF and its receptors in major depression. *J Affect Disord*, 2013, 150: 776-84
- [28] Deyama S, Bang E, Wohleb ES, et al. Role of neuronal VEGF signaling in the prefrontal cortex in the rapid antidepressant effects of ketamine. *Am J Psychiatry*, 2019, 176: 388-400
- [29] Deyama S, Bang E, Kato T, et al. Neurotrophic and antidepressant actions of brain-derived neurotrophic factor require vascular endothelial growth factor. *Biol Psychiatry*, 2019, 86: 143-52
- [30] Heine VM, Zareno J, Maslam S, et al. Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci*, 2005, 21: 1304-14
- [31] Udo H, Hamasu K, Furuse M, et al. VEGF-induced antidepressant effects involve modulation of norepinephrine and serotonin systems. *Behav Brain Res*, 2014, 275: 107-13
- [32] Clark-Raymond A, Meresh E, Hoppensteadt D, et al. Vascular endothelial growth factor: potential predictor of treatment response in major depression. *World J Biol Psychiatry*, 2017, 18: 575-85
- [33] Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, et al. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*, 2014, 129: 461-6
- [34] Van DB, Louise E, Annemiek D, et al. Hippocampal volume change following ECT is mediated by rs699947 in the promotor region of VEGF. *Transl Psychiatry*, 2019, 9: 191
- [35] Salmaso N, Stevens HE, Mcneill J, et al. Fibroblast growth factor 2 modulates hypothalamic pituitary axis activity and anxiety behavior through glucocorticoid receptors. *Biol Psychiatry*, 2016, 80: 479-89
- [36] Simard S, Shail P, MacGregor J, et al. Fibroblast growth factor 2 is necessary for the antidepressant effects of fluoxetine. *PLoS One*, 2018, 13: e0204980
- [37] Tang MM, Lin WJ, Zhang JT, et al. Exogenous FGF2 reverses depressive-like behaviors and restores the suppressed FGF2-ERK1/2 signaling and the impaired hippocampal neurogenesis induced by neuroinflammation. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 322-33
- [38] Wang L, Li XX, Chen X, et al. Antidepressant-like effects of low- and high-molecular weight FGF-2 on chronic unpredictable mild stress mice. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 377
- [39] Baum P, Vogt MA, Gass P, et al. FGF-2 deficiency causes dysregulation of Arhgef6 and downstream targets in the cerebral cortex accompanied by altered neurite outgrowth and dendritic spine morphology. *Inter J Dev Neurosci*, 2016, 50: 55-64
- [40] Levada OA, Troyan AS. Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry*, 2017, 16: 38
- [41] Aberg MAI, Aberg ND, Hedbacker H, et al. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 2000, 20: 2896-903
- [42] Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci*, 2001, 21: 1628-34
- [43] Szczyński E, Ślusarczyk J, Głombik K, et al. Possible contribution of IGF-1 to depressive disorder. *Pharmacol Rep*, 2013, 65: 1622-31
- [44] Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res*, 2005, 1037: 204-8
- [45] Malberg JE, Platt B, Rizzo SJS, et al. Increasing the levels of insulin-like growth factor-1 by an IGF binding protein inhibitor produces anxiolytic and antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32: 2360-8
- [46] Trojan E, Głombik K, Ślusarczyk J, et al. The beneficial impact of antidepressant drugs on prenatal stress-evoked malfunction of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) protein family in the olfactory bulbs of adult rats. *Neurotox Res*, 2016, 29: 288-98
- [47] Kuang WH, Dong ZQ, Tian LT, et al. IGF-1 defends against chronic-stress induced depression in rat models of chronic unpredictable mild stress through the PI3K/Akt/FoxO3a pathway. *Kaohsiung J Med Sci*, 2018, 34: 370-6
- [48] Pay CU, Marks DM, Han C, et al. Does neurotrophin-3 have a therapeutic implication in major depression? *Int J Neurosci*, 2008, 118: 1515-22