

# 神经营养因子假说与抑郁症发病机制的研究进展

王娜, 黄芹\*, 鲍天昊, 罗诚, 周莉

(昆明医科大学附属精神卫生中心, 云南省精神病医院, 云南 昆明 650224)

\* 通信作者: 黄芹, E-mail: 13987105566@163.com

**【摘要】** 目前关于抑郁症发病机制的神经营养因子假说研究尚不明确, 当前研究多聚焦于脑源性神经营养因子 (BDNF) 及其前体 (proBDNF) 和成熟体 (mBDNF) 在抑郁症中的作用。多个研究显示抑郁症患者 proBDNF 蛋白水平升高, 而 mBDNF 蛋白水平降低。随着对神经营养因子假说研究的深入, 有研究发现组织型纤溶酶原激活剂 (tPA) 可通过促使 proBDNF 向 mBDNF 转化而缓解抑郁症状, 纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 可抑制 tPA 的表达, PAI-1 在抑郁症患者中的表达增加。本文对 BDNF、proBDNF、mBDNF、tPA 及 PAI-1 与抑郁症之间的关系进行综述, 以期对抑郁症的发生机制及诊疗提供参考。

**【关键词】** 抑郁症; 脑源性神经营养因子; 脑源性神经营养因子前体; 脑源性神经营养因子成熟体; 组织型纤溶酶原激活剂

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.01.019

## Research progress on neurotrophic factor hypothesis and the pathogenesis of depressive disorder

Wang Na, Huang Qin\*, Bao Tianhao, Luo Cheng, Zhou Li

(Mental Health Center Affiliated to Kunming Medical University, Psychiatric Hospital of Yunnan Province, Kunming 650224, China)

\* Corresponding author: Huang Qin, E-mail: 13987105566@163.com

**【Abstract】** So far, the researches on the neurotrophic factor hypothesis of the pathogenesis of depression is not clear. Current research focuses more on the role of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) as well as maturation (mBDNF) in depressive disorder. The researches indicate that the level of proBDNF protein increased while mBDNF protein level decreased in patients with depression. With deepening of the researches on neurotrophic factor hypothesis, it has been found that the tissue-type Plasminogen Activator (tPA) can alleviate the symptoms of depression by promoting the translation of proBDNF into mBDNF, the Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) can inhibit the expression of tPA, the expression of PAI-1 in patients with depression increased. In this article, the relationship among BDNF, proBDNF, mBDNF, tPA and PAI-1 with depression were reviewed, so as to provide references for the pathogenesis, diagnosis and treatment of depressive disorder.

**【Keywords】** Depression; BDNF; proBDNF; mBDNF; tPA

抑郁症常表现为心境低落、兴趣和愉快感丧失、精力不济或疲劳感等核心症状群以及与上述症状相关的心理症状群和躯体症状群<sup>[1]</sup>, 其所带来的疾病负担逐年上升, 预计至 2030 年, 抑郁症将居世界疾病负担首位<sup>[2]</sup>。目前尚缺乏针对抑郁症的实验室诊断指标, 其发病机制尚不明确, 关于抑郁症的发生有多个生物学假说, 包括单胺能神经递质假说、脑奖赏通路受损假说、下丘脑-垂体-肾上腺素轴 (HPA 轴) 功能异常假说及神经营养因子假说等<sup>[3]</sup>。目前的神经营养因子假说多聚焦于脑源性神经营养因子 (Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF)、脑源性神经营养因子前体 (precursor of Brain-derived Neurotrophic Factor, proBDNF) 及成熟型脑源性神经营养因子 (mature form of Brain-derived Neurotrophic Factor, mBDNF) 等单独的神经因子与抑郁症关系的

研究<sup>[4-5]</sup>, 但 BDNF、proBDNF 和 mBDNF 之间关系密切, 且随着对 BDNF 研究的不断深入, 有研究发现组织型纤溶酶原激活剂 (tissue-type Plasminogen Activator, tPA) 可通过促使 proBDNF 向 mBDNF 转化而使抑郁症状得到缓解, 而纤溶酶原激活物抑制剂-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1) 可抑制 tPA 的表达。故研究单个因素与抑郁症之间的关系可能无法真实反映抑郁症的发生机制。本文对 BDNF、proBDNF、mBDNF、tPA 及 PAI-1 之间的关系及其与抑郁症之间的关系进行综述, 以期对抑郁症的发生机制和诊疗提供参考。

## 1 BDNF 与抑郁症的相关研究

### 1.1 BDNF 的生物学特性

BDNF 是神经营养因子家族的重要成员之一<sup>[6]</sup>, 在人类脑发育过程中, BDNF 最初的表达水平很低, 从脑发育的第 15 天到出生后两周, 其在胚胎

内的表达水平逐渐升高,并与神经的可塑性及胚胎的存活密切相关<sup>[7]</sup>。脑组织和血清中的 BDNF 水平关系密切,有研究显示,两者呈正相关,血清 BDNF 水平与脑组织 BDNF 水平具有一定程度的一致性<sup>[6]</sup>,提示血清 BDNF 水平或许可反映脑组织 BDNF 的水平,但对于这一观点的支持性研究尚少,需进一步研究验证。

BDNF 裂解后的主要基因产物是 proBDNF,该前体蛋白在高尔基体内装配后,贮存在调节释放型囊泡内,以活动依赖性的方式在突触前膜释放。proBDNF 与 p75 神经营养因子受体(p75 Neurotrophin Receptor, p75NTR)具有亲和性,可诱导细胞凋亡和促进长时程抑制<sup>[8]</sup>, proBDNF 可被细胞内外的蛋白酶,如弗林蛋白酶(Furin)、基质金属蛋白酶-3(Matrix Metalloproteinase-3, MMP-3)和基质金属蛋白酶-7(Matrix Metalloproteinase-7, MMP-7)等在二碱基位置催化裂解而形成 mBDNF。mBDNF 是 BDNF 的成熟体,其与酪氨酸蛋白激酶受体 B(Tyrosine kinase receptor B, TrkB)具有亲和力,二者结合后有对抗细胞凋亡和阻止长时程抑制的作用<sup>[8]</sup>。

## 1.2 BDNF 与抑郁障碍

研究显示,抑郁症患者脑组织中 BDNF 水平下降可能与中枢神经系统神经元的可塑性降低相关<sup>[9]</sup>。Su 等<sup>[10]</sup>的动物研究显示,抑郁模型小鼠脑组织中 BDNF 表达水平降低。Baudry 等<sup>[11]</sup>的动物研究和刘迪等<sup>[12]</sup>的临床研究均显示,经过反复的抗抑郁药物治疗后,脑组织中 BDNF 水平明显升高,促进了海马组织中神经元的新生。Molendijk 等<sup>[13-14]</sup>发现,血清 BDNF 和其调控物质与抑郁症的发生有关,血清 BDNF 可能通过调节转运体的释放发挥抗抑郁作用,而 BDNF 水平降低可导致抑郁样状态。Hayley 等<sup>[15]</sup>研究显示,有自杀倾向的抑郁症患者脑内 BDNF 水平较无自杀倾向患者低,提示 BDNF 水平可能与抑郁症的严重程度有关,抑郁症状越严重,脑内 BDNF 水平越低;Kuhlmann 等<sup>[16]</sup>进一步发现血清 BDNF 水平可作为评估抑郁症状严重程度的指标。王戈等<sup>[17]</sup>研究显示,接受过抗抑郁药物治疗的患者海马 BDNF 水平较未接受治疗者高,提示脑内 BDNF 水平可能是反映抗抑郁治疗效果的指标。Aydemir 等<sup>[18]</sup>研究显示,未经抗抑郁药物治疗的重性抑郁障碍患者血清 BDNF 水平较低,而经抗抑郁药物治疗后其血清 BDNF 水平恢复至正常范围。BDNF 与抑郁障碍的发生发展及严重程度关系密切,可能是诊断抑郁障碍和评价抗抑郁药物疗效的

重要生物学指标之一。

在众多 BDNF 相关研究中,proBDNF 和 mBDNF 与抑郁症之间的关系备受关注<sup>[19]</sup>。Zhang 等<sup>[20-22]</sup>研究显示,抑郁症患者血清 proBDNF、p75NTR 及海马 CA1 区的 proBDNF 表达水平较正常人群高。proBDNF 裂解量与抑郁症的发生有关,经氯胺酮治疗后,海马区 proBDNF 裂解量明显增加<sup>[20]</sup>。提示 proBDNF 与抑郁症的发生有关,且可能是反映抗抑郁疗效的指标之一。mBDNF 由 proBDNF 转换而来,Zhang 等<sup>[23]</sup>研究显示,mBDNF 的亲合性受体 TrkB 激动剂可改善小鼠的抑郁症状。Bus 等<sup>[24-25]</sup>研究进一步表明,mBDNF 可能是通过对海马齿状回神经元可塑性的调节在抑郁症的发生中发挥作用,Zhang 等<sup>[22,26]</sup>研究显示,抑郁症患者海马 CA1 区 mBDNF 和血清 BDNF 表达水平均较低;经抗抑郁治疗后,患者前额叶 mBDNF 水平升高<sup>[27]</sup>。以上研究提示 proBDNF 与 mBDNF 在抑郁症的病理生理过程中可能具有不同的生物学效应,多个研究显示 proBDNF 与 mBDNF 在神经可塑性和抑郁症中的效能相反<sup>[18,28-29]</sup>。Cao 等<sup>[30]</sup>的动物实验显示,产前压力使 proBDNF 向 mBDNF 的转换减少,而运动可产生抗抑郁效应并促进小鼠海马内的 proBDNF 向 mBDNF 转化。Zhou 等<sup>[28]</sup>研究显示,抑郁症患者血清 BDNF 和 mBDNF 水平均较健康对照者低,BDNF/proBDNF 比值也降低,而 proBDNF、p75NTR、TrkB 表达水平均升高,经 8 周抗抑郁治疗后,血清 BDNF 水平和 BDNF/proBDNF 比值均有不同程度改善,但 p75NTR 水平较基线期升高,TrkB 水平无明显改变。

上述研究提示,抑郁症患者海马和血清 BDNF、mBDNF 表达水平均降低,BDNF/proBDNF 比值下降,proBDNF、TrkB 及 P75NTR 表达水平升高,经抗抑郁药物治疗后,除 p75NTR 和 TrkB 外,其余各因子的表达水平均得到改善。推测抑郁症的发生可能与 BDNF、proBDNF 和 mBDNF 之间的动态平衡被打破有关,proBDNF 可能是抑郁症的危险因素,而 mBDNF 可能是抑郁症的保护性因子。

## 2 tPA 介导 BDNF 与抑郁症的相关研究

### 2.1 tPA 和 PAI-1 的生物学机制

对抑郁症神经营养因子假说的研究表明,tPA-纤溶酶原系统通过调控 proBDNF 向 mBDNF 转变,在抑郁症的病理生理过程中发挥重要作用<sup>[31]</sup>。tPA 是一种高度特异性的丝氨酸蛋白<sup>[32]</sup>,内皮细胞、神经元、胶质细胞等均分泌 tPA,其在神经系统中发

挥重要作用,在脑实质参与突触重塑、细胞死亡等多种病理生理过程<sup>[33]</sup>。在外周血中,tPA 通过水解掉纤溶酶原上的 1 个肽链使其转化为纤溶酶,启动对胞外基质蛋白的水解,同时裂解胶原酶 IV、细胞生长因子,参与纤溶、炎症、细胞迁移、排卵、肿瘤浸润与转移等生理病理过程。PAI-1 是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的重要成员之一,其分子量约为 42 KDa,由 379 个氨基酸组成。在生理条件下,PAI-1 会自发转变成无活性的潜伏态形式,存活期仅为 1~2 h。PAI-1 是尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type Plasminogen Activator,uPA)和 tPA 的天然特异性抑制剂<sup>[34-35]</sup>,也可影响血浆纤溶酶的活性水平。在细胞周期中,PAI-1 的转录水平及其浓度对细胞形态维持、细胞与间质的黏附、细胞增殖、信号传导及基因表达等都有重要意义。PAI-1 与 tPA 在中枢神经系统均有表达,且两者均可调控血浆纤溶酶的活性水平,可能与抑郁症的发生存在一定的相关性。

## 2.2 tPA/PAI-1 与 BDNF

分泌到细胞外的 proBDNF 在血浆纤溶酶的作用下转变为 mBDNF,推测血浆纤溶酶的活性水平在一定程度上决定了细胞外 proBDNF 和 mBDNF 的相对浓度,也就决定了两者作用的强弱,而 BDNF、proBDNF 和 mBDNF 之间的动态平衡与抑郁症关系密切。Lee 等<sup>[36-37]</sup> 研究显示,tPA 可通过作用于血浆纤溶酶来调节突触的可塑性和神经元生成,提示 tPA 可能通过调节 proBDNF 向 mBDNF 转化来发挥其对神经系统的调控作用。多项研究发现 tPA-纤溶酶原系统在 proBDNF 向 mBDNF 的裂解过程中具有重要作用,可促使 proBDNF 裂解为 mBDNF<sup>[8,26,31,36,38]</sup>。Sartori 等<sup>[39-40]</sup> 研究显示,电休克治疗(Electroconvulsive therapy,ECT)和运动有促进 mBDNF 和 tPA 表达水平升高及保持愉悦心境的作用。上述研究提示 tPA 可能对 BDNF、proBDNF 和 mBDNF 的表达水平均具有重要调控作用,在一定程度上可以作为抑郁症的生物学诊断标志物,然而这一推测目前还缺少证据支持。有研究进一步发现,PAI-1 通过与 tPA 结合使 tPA 在细胞外失活,抑制 proBDNF 向 mBDNF 转化<sup>[32,34]</sup>,推测 PAI-1 亦与抑郁症的发生发展相关。

## 2.3 tPA 与抑郁症

Madani 等<sup>[41]</sup> 研究显示,tPA 通路在心境障碍的病理生理过程中起关键作用。急性应激可导致血浆 tPA 表达水平下降<sup>[42]</sup>。Pawlak 等<sup>[43]</sup> 的动物实验显

示,小鼠在遭遇不可预知的压力应激时,杏仁核的 tPA 水平迅速升高。当小鼠反复遭受压力应激时,脑组织中 tPA 的分子结构被破坏,小鼠表现出焦虑和抑郁<sup>[44]</sup>。上述研究提示 tPA 是影响情绪的重要因素之一,其表达水平下降可导致不良情绪的发生,最终可能诱发抑郁。

Lu 等<sup>[8]</sup> 发现 tPA/纤溶酶原系统通过调节 proBDNF 的裂解程度而调控 BDNF 功能,使 BDNF 发挥更强大的作用。抑郁症患者血清 tPA 和 BDNF 表达水平均低于正常对照组<sup>[29]</sup>。Lahlou-Laforet 等<sup>[45]</sup> 研究显示,他汀类药物可通过 tPA/纤溶酶途径促使 BDNF 表达而达到抗抑郁效果。上述研究表明,BDNF 的效应可能受 tPA 调控,tPA 在抑郁症的发病机制中至关重要,但目前有关 tPA 与抑郁症之间关系的研究较少,有待更多的基础和临床研究明确两者之间的关系。

两项临床研究发现,抑郁症患者的血浆 tPA 浓度较正常对照组低<sup>[28,31]</sup>,抗抑郁药物治疗后血浆 tPA 浓度升高<sup>[29]</sup>,提示 tPA 可能对抑郁症状有改善作用。Idell 等<sup>[37]</sup> 研究显示,通过上调内生性 tPA 的活性可以治疗抑郁症,TrkB 可以改善抑郁模型小鼠的抑郁症状,但 tPA 是否与 TrkB 存在相关性尚无定论。Yang 等<sup>[40]</sup> 研究却显示,卒中后抑郁患者的血清 tPA 表达水平较正常对照组高,与前述研究结果并不一致,导致结果存在差异的原因可能与卒中后抑郁的特异性脑组织损伤及神经元数量的绝对缺失有关。

Tsai 等<sup>[46]</sup> 的临床前和临床研究均发现,PAI-1 与 BDNF 裂解成 mBDNF、抑郁症的发生及抗抑郁治疗效果均相关。动物研究显示,抑郁模型小鼠的前额叶皮质和海马的 PAI-1 表达水平升高<sup>[47]</sup>。Lahlou-Laforet 等<sup>[45,47]</sup> 研究中,抑郁症患者血清 PAI-1 和 PAI-1 复合体表达水平均升高。上述研究提示 PAI-1 可能通过调控 tPA 介导了抑郁症的发生发展。Zhang 等<sup>[22]</sup> 研究显示抑郁症患者脑组织中 PAI-1、proBDNF、proBDNF/mBDNF 比值均升高,而 mBDNF、tPA 表达均下降。Tang 等<sup>[32]</sup> 研究也显示,慢性不可预知性应激会上调血清 PAI-1 表达水平、促使细胞外 tPA 失活、降低 proBDNF 向 mBDNF 的转化作用。上述研究提示:PAI-1 主要通过调控 proBDNF 和 mBDNF 参与抑郁症的发生机制,其与抑郁症的严重程度可能呈正相关。抑郁症患者血液和脑组织中 PAI-1 表达水平升高可抑制 proBDNF 向 mBDNF 转化,可见 tPA 的抗抑郁作用可能是通过调控 PAI-1 而实现。

## 4 小结与展望

神经营养因子假说认为,由于 PAI-1 抑制 tPA 的表达,tPA 表达下降导致 proBDNF 向 mBDNF 的转化减少,mBDNF 和 BDNF 的表达水平下降继而导致抑郁发生。抑郁症患者脑组织和血清中 BDNF、mBDNF 表达水平均下降,proBDNF、PAI-1 表达水平均升高,而 p75NTR、TrkB 及 tPA 在抑郁症中的具体机制尚不明确,有关该假说的研究还有待深入,具体为以下 5 个方面:①proBDNF 与 p75NTR 具有亲和力,治疗前后两者的变化应呈正相关,但研究发现并非如此,其机制需进一步探索。②TrkB 受体激动剂可以治疗抑郁模型小鼠,未来研究可以此为切入点,开展关于抗抑郁药物治疗新方向的研究,从而为抑郁症药物治疗的研究提供新的靶点。③tPA 和 PAI-1 系统与 BDNF 裂解紧密相关,但目前 tPA 和 PAI-1 系统与抑郁症关系的研究很少,且 tPA 与抑郁症关系的相关研究结果还存在分歧。④由于抗抑郁药物无法逆转抑郁症导致的前额叶皮质损害,能否找到一种通过抑制 PAI-1 表达、促进 tPA 表达来治疗抑郁症的介质?期望通过对神经营养因子假说研究的推进,使其成为现实。⑤tPA 和 PAI-1 是否可以同时作为抑郁症实验室诊断的生物学标志物?期望通过后续研究寻找答案。

## 参考文献

- [1] 李涛,徐一峰. 精神科医生手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:124-125.
- [2] World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update[R]. Geneva: WHO, 2008.
- [3] 尹营营,袁勇贵. 抑郁症的遗传学研究进展[J]. 临床精神医学杂志,2014,24(4):277-278.
- [4] Diniz CRAF, Casarotto PC, Resstel L, et al. Beyond good and evil: a putative continuum - sorting hypothesis for the functional role of proBDNF/BDNF - propeptide/mBDNF in antidepressant treatment[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 90: 70-83.
- [5] Yu H, Lv D, Shen M, et al. BDNF mediates the protective effects of scopolamine in reserpine - induced depression - like behaviors via up - regulation of 5 - HTT and TPH1 [J]. Psychiatry Res, 2018, 271: 328-334.
- [6] Stein S, Winnik S, Matter CM. Brain - derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in depression and thrombosis: SIRT1 as a possible mediator [J]. Eur Heart J, 2017, 38(18): 1436-1438.
- [7] 陈小容,操军,王俊,等. 血浆脑源性神经营养因子水平与抑郁症的相关性研究[J]. 重庆医科大学学报,2015,40(1):66-69.
- [8] Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin

- action[J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(8): 603-614.
- [9] Brunoni AR, Machado - Vieira R, Zarate CA Jr, et al. Assessment of non - BDNF neurotrophins and GDNF levels after depression treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation in a factorial, randomized, sham - controlled trial (SELECT - TDCS): an exploratory analysis [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2015, 56: 91-96.
- [10] Su Q, Cheng Y, Jin K, et al. Estrogen therapy increases BDNF expression and improves post - stroke depression in ovariectomy - treated rats [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3): 1843-1848.
- [11] Baudry M, Bi X, Aguirre C. Progesterone - estrogen interactions in synaptic plasticity and neuroprotection [J]. Neuroscience, 2013, 239: 280-294.
- [12] 刘迪,唐倩倩,曹君利. 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.
- [13] Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta - analyses on 179 associations (N = 9484) [J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(7): 791-800.
- [14] 胡晓蕊,沈宗霖,许秀峰. 脑源性神经营养因子与抑郁症关系的研究[J]. 临床精神医学杂志,2017,27(2):137-139.
- [15] Hayley S, Du L, Littelljohn D, et al. Gender and brain regions specific differences in brain derived neurotrophic factor protein levels of depressed individuals who died through suicide [J]. Neurosci Lett, 2015, 600: 12-16.
- [16] Kuhlmann SL, Tschorn M, Arolt V, et al. Serum brain - derived neurotrophic factor and stability of depressive symptoms in coronary heart disease patients: a prospective study [J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 77: 196-202.
- [17] 王戈,任路. “肾脑相济”电针疗法对围绝经期抑郁症大鼠海马 BDNF、CREB 的影响 [J]. 辽宁中医杂志,2016,43(4):858-860.
- [18] Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain - derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(2): 261-265.
- [19] Zhao G, Zhang C, Chen J, et al. Ratio of mBDNF to proBDNF for differential diagnosis of major depressive disorder and bipolar depression [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(7): 5573-5582.
- [20] Zhang F, Luo J, Zhu X. Ketamine ameliorates depressive - like behaviors by tPA - mediated conversion of proBDNF to mBDNF in the hippocampus of stressed rats [J]. Psychiatry Res, 2018, 269: 646-651.
- [21] Tripp A, Oh H, Guilloux JP, et al. Brain - derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder [J]. Am J Psychiatry, 2012, 169(11): 1194-1202.
- [22] Zhang F, Luo J, Min S, et al. Propofol alleviates electroconvulsive shock - induced memory impairment by modulating proBDNF/mBDNF ratio in depressive rats [J]. Brain Res, 2016, 1642: 43-50.
- [23] Zhang JC, Yao W, Hashimoto K. Brain - derived Neurotrophic Factor (BDNF) - TrkB signaling in inflammation - related depres-

- sion and potential therapeutic targets[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(7): 721-731.
- [24] Bus BA, Molendijk ML, Tendolkar I, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(5): 602-608.
- [25] 师佳, 戴丹, 李洋洋, 等. 脑卒中后抑郁大鼠海马小胶质细胞脑源性神经营养因子及酪氨酸激酶受体 B 蛋白的表达[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(1): 83-87.
- [26] Yoshimura R, Kishi T, Hori H, et al. Serum proBDNF/BDNF and response to fluvoxamine in drug-naïve first-episode major depressive disorder patients[J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2014, 13: 19.
- [27] Castrén E, Antila H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(8): 1085-1095.
- [28] Zhou L, Xiong J, Lim Y, et al. Upregulation of blood proBDNF and its receptors in major depression[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(3): 776-784.
- [29] Jiang H, Chen S, Li C, et al. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(4): e1079.
- [30] Cao W, Duan J, Wang X, et al. Early enriched environment induces an increased conversion of proBDNF to BDNF in the adult rat's hippocampus[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 265: 76-83.
- [31] Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity[J]. *Science*, 2004, 306(5695): 487-491.
- [32] Tang M, Jiang P, Li H, et al. Antidepressant-like effect of n-3 PUFAs in CUMS rats: role of tPA/PAI-1 system[J]. *Physiol Behav*, 2015, 139: 210-215.
- [33] Hoirisch-Clapauch S, Mezzasalma MA, Nardi AE. Pivotal role of tissue plasminogen activator in the mechanism of action of electroconvulsive therapy[J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(2): 99-105.
- [34] Cho KS, Kwon KJ, Choi CS, et al. Valproic acid induces astrocyte-dependent neurite outgrowth from cultured rat primary cortical neuron via modulation of tPA/PAI-1 activity[J]. *Glia*, 2013, 61(5): 694-709.
- [35] Jiang H, Li X, Chen S, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in depression: results from animal and clinical studies[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30464.
- [36] Lee TW, Tsang VW, Birch NP. Physiological and pathological roles of tissue plasminogen activator and its inhibitor neuroserpin in the nervous system[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 396.
- [37] Idell RD, Florova G, Komissarov AA, et al. The fibrinolytic system: a new target for treatment of depression with psychedelics[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 100: 46-53.
- [38] Shi Y, You J, Yuan Y, et al. Plasma BDNF and tPA are associated with late-onset geriatric depression[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64(3): 249-254.
- [39] Sartori CR, Vieira AS, Ferrari EM, et al. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature BDNF, and proBDNF proteolytic cleavage-related genes, p11 and tPA[J]. *Neuroscience*, 2011, 180: 9-18.
- [40] Yang L, Zhang Z, Sun D, et al. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(5): 495-502.
- [41] Madani R, Nef S, Vassalli JD. Emotions are building up in the field of extracellular proteolysis[J]. *Trends Mol Med*, 2003, 9(5): 183-185.
- [42] von Känel R, Dimsdale JE, Adler KA, et al. Effects of depressive symptoms and anxiety on hemostatic responses to acute mental stress and recovery in the elderly[J]. *Psychiatry Res*, 2004, 126(3): 253-264.
- [43] Pawlak R, Magarinos AM, Melchor J, et al. Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(2): 168-174.
- [44] 董丽婷, 徐治, 王辉, 等. 抑郁症的 tPA-纤溶酶原系统功能紊乱假说[J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(2): 110-113.
- [45] Lahlou-Laforet K, Alhenc-Gelas M, Pornin M, et al. Relation of depressive mood to plasminogen activator inhibitor, tissue plasminogen activator, and fibrinogen levels in patients with versus without coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(9): 1287-1291.
- [46] Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with major depression and antidepressant treatment response[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(10): 869-875.
- [47] Elomaa AP, Koivumaa-Honkanen H, Niskanen L, et al. Self-reported sleep disturbance is associated with elevated levels of PAI-1 in individuals with a recorded history of depressive symptoms[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 47: 46-51.

(收稿日期:2018-08-28)

(本文编辑:唐雪莉)