

## 海马及其神经环路在抑郁症发生机制中的研究进展

李敏 毕洪生 翟亮 栾悦 代佳利

163000 大庆市第三医院儿童青少年心理科(李敏、栾悦),精神科(毕洪生),心理科(代佳利);

150001 哈尔滨市第一专科医院综合三科(翟亮)

通信作者:毕洪生, Email: 550883222@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.12.009

**【摘要】** 抑郁症是一种常见的精神类疾病,具有较高的患病率和致残率,患者常伴有自伤自杀行为及不同程度的社会功能受损,这给社会造成了严重的负担。常用的单胺类药物起效慢且易复发,所以探究新的抗抑郁靶点和方法是解决目前抑郁症治疗现状所必需的过程。海马是人类情绪调节的重要脑区。本综述对海马及其神经环路在抑郁症发病机制及治疗中的作用进行了分析总结,旨在为抑郁症的治疗提供新的思路及可能靶点。

**【关键词】** 抑郁症; 海马; 神经环路; 发病机制; 治疗靶点; 综述

**基金项目:** 黑龙江省卫生健康委科研项目(20230303090124); 大庆市指导性科技计划项目(zdy-2023-28)

**Advances in hippocampus and its neural circuits in the pathogenesis of depressive disorder** Li Min, Bi Hongsheng, Zhai Liang, Luan Yue, Dai Jiali

Department of Child and Adolescent Psychology, the Third Hospital of Daqing City, Daqing 163000, China (Li M, Luan Y); Department of Psychiatry, the Third Hospital of Daqing City, Daqing 163000, China (Bi HS); Mental Department, the Third Hospital of Daqing City, Daqing 163000, China (Dai JL); Third Comprehensive Department, the First Psychiatric Hospital of Harbin, Harbin 150001, China (Zhai L)

Corresponding author: Bi Hongsheng, Email: 550883222@qq.com

**【Abstract】** Depressive disorder is a common mental illness with a high prevalence and disability rate, and patients are often accompanied by self-injurious suicidal behavior and varying degrees of impaired social functioning, which creates a serious burden on society. Commonly used monoamines are slow-acting and prone to relapse, so exploring new antidepressant targets and approaches is a process necessary to address the current state of depressive disorder treatment. The hippocampus is an important brain region for human emotion regulation. This review analyzes and summarizes the role of the hippocampus and its neural circuits in the pathogenesis and treatment of depressive disorder, aiming to provide new ideas and possible targets for the treatment of depressive disorder.

**【Key words】** Depressive disorder; Hippocampus; Neural circuit; Pathogenesis; Therapeutic target; Review

**Fund programs:** Scientific Research Project of Health Commission of Heilongjiang Province (20230303090124); Directed Science and Technology Planning Project of Daqing City (zdy-2023-28)

抑郁症是一种较常见的精神类疾病,具有较高的患病率和致残率,常影响患者的预期寿命<sup>[1-2]</sup>。目前抑郁症主要的治疗方法是应用抗抑郁药物<sup>[2]</sup>,但20%~40%的抑郁症患者经过系统的抗抑郁药物治疗后效果仍不理想<sup>[3]</sup>。抑郁症的发病机制尚不明确,可能的病因包括基因与环境因素、神经内分泌和神经递质异常、炎症和代谢功能障碍等<sup>[4-5]</sup>。海马是目前抑郁症机制相关研究最多的脑区之一,海马在应激调节中发挥重要作用,并通过与不同的脑

区之间形成神经环路网络共同发挥调控作用,更广泛地参与情绪的调节<sup>[6-9]</sup>。目前研究发现海马及其神经环路的结构和功能改变在抑郁症发病过程中发挥重要作用。本文主要从海马及其相关神经环路层面阐述抑郁症的发病机制及可能治疗靶点,为抑郁症治疗提供更准确的定位。

一、海马分区、功能及在抑郁症中的作用

海马位于大脑颞叶,是边缘系统的重要组成部分,海马参与了机体的多种生理和病理过程的调控,

其中包括认知记忆、焦虑情绪、抑郁情绪、应激行为等<sup>[6-8]</sup>。研究表明海马的各种调控功能与其解剖学特点密切相关<sup>[7-9]</sup>。海马的横断面解剖结构包括阿蒙氏角区域(cornu ammonis, CA)、齿状回和下托,其中CA和齿状回合称海马体。CA又可以进一步分为CA1、CA2和CA3<sup>[7-10]</sup>。海马沿着纵轴按照功能的不同可分为腹侧海马区域(ventral hippocampus, vHPC)与背侧海马区域(dorsal hippocampus, dHPC)。其中, dHPC相当于灵长类动物的后侧海马,主要负责空间导航、学习、认知记忆等功能的调控; vHPC相当于灵长类动物的前侧海马,主要负责情感和情绪的调控,例如焦虑、抑郁、恐惧、应激等行为。vHPC受损可以导致小鼠出现抑郁样行为,并阻断了部分抗抑郁药物改善抑郁样行为的作用<sup>[7-10]</sup>。

海马在研究抑郁症的发病机制中扮演着至关重要的角色。首先,下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴是机体应对压力应激的机制之一,也是调节情绪的神经内分泌系统。海马是HPA轴负反馈的调节中枢,正常情况下HPA轴的负反馈调节能维持机体对压力应激的稳态。但持续的外界应激会导致人体糖皮质激素分泌过多,HPA轴的反馈系统失调,最后中枢神经损伤诱发抑郁症的发生和进展<sup>[11-12]</sup>。同时,研究表明抑郁症患者HPA轴功能持续亢进,并伴随着海马神经元萎缩丢失、变性坏死。抑制HPA轴亢进是治疗抑郁症的有效方法之一<sup>[11-12]</sup>,故海马对HPA轴的负反馈的调节作用使其在情绪调节中起着至关重要的作用。其次,海马齿状回区是少数能够产生神经发生的大脑区域之一,为海马的结构和功能可塑性提供了必要的基础<sup>[10, 13-14]</sup>。在哺乳动物大脑中,齿状回亚颗粒区的成体神经干细胞经历自我更新和分化为增殖的中间祖细胞、成神经细胞、未成熟神经元,并最终产生新生的神经元<sup>[10, 13-14]</sup>。海马神经发生受损是抑郁症的重要病因之一,研究表明抑郁症患者海马中神经干细胞的数量和分化能力均有所下降,这导致神经元减少和功能障碍,进而影响抑郁症患者的情绪调节和认知功能。而促进神经发生正在成为治疗抑郁症的重要策略之一,因为病变中死亡或丢失的神经元需要新生的神经元来替代,以补充和重建神经元连接<sup>[15-16]</sup>。目前市场上的一线抗抑郁药(如氟西汀、帕罗西汀等)及临床医生推荐的运动治疗,均可以促进海马前体细胞的增殖和活性,产生抗抑郁作用<sup>[15-16]</sup>。目前研究也表明,新生的颗粒细胞受损会导致齿状回与CA3链接的神经网络受

损,影响其下游信息编码功能,最终导致了抑郁症的发生和发展<sup>[15]</sup>。因此,海马神经发生减少可能与抑郁症的发展密切相关,逆转或预防海马神经发生减少可能是治疗抑郁症的有效手段<sup>[15-16]</sup>。再次,突触是神经元之间的连接结构,具有信息传递功能。突触可塑性是指突触在结构(突触形态的改变以及新的突触连接的形成和传递功能的产生)和功能(突触的活动引致突触传递效率的变化)上的改变<sup>[17]</sup>。海马是具有可塑性的脑区之一,抑郁症患者的海马可塑性明显降低<sup>[17-18]</sup>。动物研究也发现抑郁模型小鼠海马神经元突触结构可塑性及功能可塑性均有所下降,而抗抑郁药物(特别是目前研究较多的艾司氯胺酮)可以促进海马神经元突触可塑性恢复,改善抑郁模型小鼠的抑郁样行为,故海马神经元突触可塑性在抑郁症的发病机制及治疗中起着极其重要的作用<sup>[17, 19-21]</sup>。最后,海马(尤其是vHPC)与杏仁核、前额叶、伏隔核及前扣带皮层等情绪相关脑区连接密切,形成神经环路,共同调节情绪变化<sup>[6-8]</sup>。综合上述原因均使得海马在抑郁症发病机制及治疗方面具有特别重要的意义。

## 二、海马与杏仁核神经环路在抑郁症中的作用

杏仁核位于大脑颞叶中部,由多个相互连接的核群组成,是情绪信息处理的关键脑区,尤其在消极情绪的产生过程中起着重要作用。其中基底杏仁核(basolateral amygdala, BLA)与皮质双向连接,对抑郁情绪调节具有重要意义<sup>[7, 22]</sup>。杏仁核与海马之间存在着大量的突触结构连接<sup>[7-8, 23]</sup>,研究也发现抑郁症患者的海马和杏仁核体积相对于健康人群显著减小<sup>[24]</sup>,而经过电休克治疗后抑郁症患者的海马和杏仁核体积均有所增加,且增加体积与抑郁症状的改善程度具一定相关性<sup>[25]</sup>。同时,电休克治疗后抑郁症患者的海马和杏仁核结构可塑性也发生了变化,尤其是双侧海马-杏仁核过渡区体积均持续增加<sup>[26]</sup>。而结构网络分析也表明抑郁症患者海马-杏仁核复合体(海马和杏仁核紧密相连的区域)在抑郁症发病机制及治疗中起着重要作用<sup>[27]</sup>。抑郁症患者和广泛性焦虑障碍都是严重且难以治疗的精神类疾病,且两者共病率较高。共病广泛性焦虑障碍的治疗抵抗型抑郁症患者海马-杏仁核复合体中的5-HT<sub>2A</sub>受体结合指数升高,这些区域的5-HT<sub>2A</sub>受体结合指数与抑郁症患者症状自评量表(Symptom Checklist 90, SCL-90)中敌对维度得分显著相关<sup>[28]</sup>。此外, Song<sup>[29]</sup>研究表明痴呆患者常伴有不同程度的抑郁症状,而这种抑郁症状可能与杏仁核-海马

体连接受损有关,提升杏仁核-海马的连接功能可能是改善其抑郁症状的方法之一。

啮齿类动物基底杏仁核的前部分(anterior BLA, aBLA)和后部分(posterior BLA, pBLA)都会投射至vHPC<sup>[30-31]</sup>。杏仁核中投射至vHPC的神经元主要负责调控行为变化<sup>[30]</sup>。利用光遗传技术特异性激活BLA→vHPC环路可导致小鼠出现焦虑样行为<sup>[30]</sup>,而光抑制BLA→vHPC环路,则可以产生抗焦虑作用<sup>[30]</sup>。Ma等<sup>[23]</sup>研究发现慢性不可预测的轻度应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)小鼠抑郁模型的pBLA区到vCA1区(pBLA→vCA1)神经环路兴奋性明显降低。同时,小鼠神经元突触可塑性受损,包括:树突复杂性、脊柱密度下降和突触体中突触后致密蛋白95(postsynaptic density protein-95, PSD-95)、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptors, AMPARs)的表达水平的降低,并出现抑郁样行为。通过化学遗传学技术或给药(大麻二酚)刺激pBLA→vCA1神经环路可逆转CUMS诱导的小鼠突触可塑性受损,有效缓解其抑郁样行为。

一氧化氮合酶1(nitric oxide synthase, Nos1)在BLA脑区神经元中对情绪调节起着重要作用。Cai等<sup>[32]</sup>研究发现化学遗传兴奋BLA脑区Nos1-神经元后小鼠会出现了抑郁样行为,而抑制BLA中Nos1-神经元到vHPC(BLA→vHPC)的神经环路可以产生抗抑郁作用。此外,代谢性谷氨酸受体5(metabotropic glutamate receptor 5, mGluR5)与抑郁症的病因密切相关, Kim等<sup>[33]</sup>研究发现慢性社交挫败应激(chronic social defeat stress, CSDS)抑郁模型小鼠BLA→vHPC神经环路兴奋性降低,并且BLA→vHPC环路中mGluR5表达降低和突触谷氨酸释放减少是导致其产生抑郁样行为的重要原因。利用光遗传刺激BLA→vHPC神经环路可以提升mGluR5表达水平,同时缓解了其抑郁样行为。而抑制阉下CSDS小鼠模型可导致其BLA→vHPC神经环路兴奋性降低、mGluR5表达水平下降,并出现抑郁样行为。

此外,vHPC也可投射至BLA区,形成vHPC→BLA神经环路<sup>[34]</sup>,内源性大麻素(endogenous cannabinoid, eCB)系统是边缘神经环路中谷氨酸释放的关键调节剂,vHPC→BLA神经环路与应激后产生的消极情绪密切相关,并由逆行的eCB信号调节<sup>[34]</sup>。Yang等<sup>[34]</sup>利用光遗传学和生物传感器等技术研究发现vHPC→BLA神经环路突触体上大麻素1型受体的

功能障碍会降低主动应激应对调节,并加剧了应激诱导的回避行为和快感缺失症状。虽然大量研究表明海马与杏仁核形成神经环路在抑郁症的发病机制及治疗中起着重要作用,但多为动物研究,临床研究仍较少,需要进一步探讨其在抑郁症患者群体中的作用。

### 三、海马与前额叶神经环路在抑郁症中的作用

前额叶是大脑重要的执行中枢,主要调控情绪以及高级认知能力<sup>[7,35]</sup>。临床上前额叶是抑郁症患者出现谷氨酸代谢紊乱最多的脑区,抑郁症患者的前额叶中谷氨酸水平升高,且出现了不同程度的神经元体积变小、皮层厚度变薄和神经胶质细胞数量减少<sup>[7,35]</sup>。海马和前额叶神经环路在调节生活压力和急性心理社会压力引起的皮质醇分泌中起着重要作用<sup>[36]</sup>,并且研究也发现抑郁症患者的前额叶-海马神经环路存在明显异常<sup>[37]</sup>。Geng等<sup>[37]</sup>研究发现首发青少年抑郁症患者表现出前额叶-海马神经环路结构和连接功能的异常,这种异常可能在抑郁症发作早期的神经病理学中起着重要作用。啮齿动物的内侧前额叶皮质脑区(medial prefrontal cortex, mPFC)作为情绪调控环路中关键的脑区,其功能障碍是应激诱导抑郁样行为产生的重要因素之一<sup>[7,35]</sup>。相关研究表明vHPC和mPFC及其连通性在恐惧、焦虑、抑郁和疼痛调节中起着重要的作用<sup>[38-40]</sup>。大量证据表明抗抑郁药物通过改善vHPC和mPFC损伤来恢复正常的脑功能,比如,Papp等<sup>[38]</sup>发现大鼠对于抗抑郁药物无反应性是由于抗抑郁治疗未能完全恢复vHPC-mPFC神经通路的功能所致;Carreno等<sup>[39]</sup>研究也发现特异性激活vHPC→mPFC环路可以模拟氯胺酮的在强迫游泳实验中不动时间减少的抗抑郁效应,而通过光遗传学抑制vHPC→mPFC神经环路可以完全逆转了氯胺酮的抗抑郁样作用。因此,vHPC→mPFC神经环路可能在药物的发挥抗抑郁效果过程中起到关键作用。

研究表明,mPFC中锥体输出神经元活性的降低与精神疾病的发展有关,而促肾上腺皮质激素释放激素神经元(CRH+神经元)作为mPFC中GABA能抑制性中间神经元的一种独特亚型,可受来自vHPC的兴奋性投射<sup>[39-40]</sup>。三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)患者常伴有抑郁情绪<sup>[40]</sup>。Lv等<sup>[40]</sup>研究发现TN可引起vHPC谷氨酸能兴奋性神经元(Camk2a+神经元)到mPFC区CRH+抑制性神经元的突触传递增加,进而增强了mPFC中V层锥体神经元的前馈抑制导致抑郁情绪的产生。而抑制

vHPC<sup>Camk2a</sup>→mPFC<sup>CRH</sup>环路的激活可以减轻TN诱导的抑郁行为。虽然研究表明HPC-PFC神经环路在抑郁症的治疗和疼痛引起的抑郁症状中起着关键作用,但是关于压力和应激引起的HPC-PFC神经环路变化研究仍较少,需要进一步证明HPC-PFC在抑郁症的发病机制中的作用。

#### 四、海马与伏隔核神经环路在抑郁症中的作用

伏隔核位于基底神经节区,参与腹侧纹状体的组成,主要包含中棘神经元,在情绪、奖赏、成瘾及动机中起着重要作用<sup>[41-42]</sup>。研究表明抑郁症患者伏隔核的神经元活性降低,同时脑深部电刺激作用于伏隔核可缓解抑郁症患者的抑郁症状<sup>[41-42]</sup>。伏隔核接收来自多个参与消极情绪调节脑区的信息链接输入,包括vHPC<sup>[41]</sup>。越来越多的证据表明,海马和伏隔核静息状态功能连接情况与抑郁症患者抑郁症状存在密切关系<sup>[43]</sup>。大样本研究也发现抑郁症患者双侧海马和左侧伏隔核之间的静息状态功能连接下降,且海马和伏隔核环路静息状态功能连接程度与抑郁症患者的抑郁症状呈负相关<sup>[43]</sup>。在啮齿动物中,vHPC→伏隔核的投射在应激诱发的易感性中有着重要的作用,特异性激活小鼠vHPC→伏隔核的投射,可加重应激诱发的抑郁样行为,而抑制该投射则会改善应激诱发的抑郁样行为<sup>[44-45]</sup>。既往研究表明高脂饮食和代谢紊乱可能与抑郁症的发病密切相关<sup>[46-48]</sup>。Tsai等<sup>[48]</sup>研究发现高脂饮食可以引起小鼠vHPC→伏隔核的谷氨酸神经元投射过度激活,进而导致小鼠出现抑郁样行为,而恢复vHPC→伏隔核谷氨酸神经元投射水平可以改善小鼠的抑郁样行为。

#### 五、海马与前扣带回神经环路在抑郁行为中的作用

前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC)是大脑边缘系统的重要组成部分,在情绪调节中起的重要作用,ACC的过度活跃与抑郁症患者的病情严重程度密切相关<sup>[49-51]</sup>。研究表明增强ACC→vHPC的神经投射会导致小鼠出现恐惧情绪及认知功能障碍<sup>[51]</sup>。刘检等<sup>[51]</sup>研究发现ACC→vHPC谷氨酸能神经环路异常激活可导致vHPC谷氨酸能神经元突触重塑,继而加重了CUMS模型大鼠的抑郁样行为。而柴金解郁安神片能有效减轻ACC→vHPC谷氨酸能神经环路异常激活进而改善CUMS模型大鼠vHPC谷氨酸能神经元突触重塑,减轻其抑郁样行为。

#### 六、总结与展望

海马是目前抑郁症机制相关研究最多的脑区之一,海马的神经发生功能、突触可塑性及对HPA轴的反馈作用使其在抑郁情绪的调控中发挥重要作用。同时,海马与杏仁核、前额叶、伏隔核等情绪调控相关脑区形成神经环路,共同参与抑郁情绪的调节。随着神经科学的不断发展及对抑郁症的深入研究,不同脑区及其形成的神经环路在抑郁症发病机制中的作用越来越清晰,特别是海马及其神经环路的结构和功能改变在抑郁症发病过程中发挥的作用。但是目前研究多在海马与杏仁核环路中,其余海马相关环路仍较少。同时,关于抑郁症相关神经环路的研究较少结合药物及物理治疗等方法,且多为临床前研究。相信随着光遗传学、化学遗传学等神经科学技术及各种药物、物理治疗的发展以及研究人员对抑郁症发病机制研究的不断深入,抑郁症的治疗和预防一定会取得新进展。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文章选题与撰写为李敏、毕洪生,文献收集与整理为李敏、翟亮、栾悦、代佳利,文章修订与审校为毕洪生

#### 参 考 文 献

- [1] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble[J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.
- [2] Malhi GS, Mann JJ. Depression[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- [3] Touloumis C. The burden and the challenge of treatment-resistant depression[J]. *Psychiatriki*, 2021, 32(Supplement 1): 11-14. DOI: 10.22365/jpsych.2021.046.
- [4] Spindola LM, Pan PM, Moretti PN, et al. Gene expression in blood of children and adolescents: mediation between childhood maltreatment and major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 92: 24-30. DOI: 10.22365/jpsych.2021.046.
- [5] Schramm E, Klein DN, Elsaesser M, et al. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(9): 801-812. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30099-7.
- [6] Tartt AN, Mariani MB, Hen R, et al. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(6): 2689-2699. DOI: 10.1038/s41380-022-01520-y.
- [7] 陈佳伟, 贾敏, 杨建军, 等. 抑郁症在不同脑区发生机制的研究进展[J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(6): 655-660. DOI: 10.16571/j.cnki.2097-2768.2023.06.019.  
Chen JW, Jia M, Yang JJ, et al. Research progress on mechanisms of depression in different brain regions[J]. *J Med Res combat Trauma Care*, 2023, 36(6): 655-660.
- [8] 李芃菲, 肖敏, 马雪娇, 等. 抑郁症发病的脑功能机制研究进展[J]. *中国医学创新*, 2024, 21(5): 165-169. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2024.05.036.

- Li PF, Xiao M, Ma XJ, et al. Research progress on brain function mechanism of onset of depressive disorder[J]. Medical Innovation of China, 2024, 21(5): 165-169.
- [ 9 ] Degroot A, Treit D. Dorsal and ventral hippocampal cholinergic systems modulate anxiety in the plus-maze and shock-probe tests[J]. Brain Res, 2002, 949(1/2): 60-70. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)02965-7.
- [ 10 ] Fanselow MS, Dong HW. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures[J]. Neuron, 2010, 65(1): 7-19. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.11.031.
- [ 11 ] 徐水婷, 胡玉英. HPA轴及海马BDNF与抑郁症的相关性及柴胡经方治疗研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(1): 28-31. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20222067.
- Xu ST, Hu YY. Research progress on the correlation of hpa axis and hippocampal bdnf with depression and the treatment of bupleurum[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2024, 38(1): 28-31.
- [ 12 ] Keller J, Gomez R, Williams G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(4): 527-536. DOI: 10.1038/mp.2016.120.
- [ 13 ] Zhang SQ, Deng Q, Zhu Q, et al. Cell type-specific NRBF2 orchestrates autophagic flux and adult hippocampal neurogenesis in chronic stress-induced depression[J]. Cell Discov, 2023, 9(1): 90. DOI: 10.1038/s41421-023-00583-7.
- [ 14 ] 孙怿泽, 赵海滨, 王哲义. 应激诱导小胶质细胞激活在抑郁症中的机制研究及中药的调节作用[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(16): 4285-4294. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20230215.402.
- Sun YZ, Zhao HB, Wang ZY. Mechanism of stress-induced microglial activation in depression and traditional Chinese medicine regulation[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2023, 48(16): 4285-4294.
- [ 15 ] Fang S, Wu Z, Guo Y, et al. Roles of microglia in adult hippocampal neurogenesis in depression and their therapeutics[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1193053. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1193053.
- [ 16 ] Micheli L, Ceccarelli M, D'Andrea G, et al. Depression and adult neurogenesis: positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise[J]. Brain Res Bull, 2018, 143: 181-193. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.09.002.
- [ 17 ] 魏乐, 黄欣怡, 唐中秋, 等. 海马神经元突触可塑性在抑郁症防治机制中的研究进展[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2021, 38(3): 73-76. DOI: 10.13501/j.cnki.42-1590/r.2021.03.016.
- Wei L, Huang XY, Tang ZQ, et al. Research progress on synaptic plasticity of hippocampal neurons in the prevention and treatment mechanism of depression[J]. Journal of Hubei Minzu University(Medical Edition), 2021, 38(3): 73-76.
- [ 18 ] Malykhin NV, Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder[J]. Neuroscience, 2015, 309: 200-213. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.047.
- [ 19 ] Xue SG, He JG, Lu LL, et al. Enhanced TARP- $\gamma$ 8-PSD-95 coupling in excitatory neurons contributes to the rapid antidepressant-like action of ketamine in male mice[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 7971. DOI: 10.1038/s41467-023-42780-8.
- [ 20 ] Camargo A, Dalmagro AP, Wolin IAV, et al. A low-dose combination of ketamine and guanosine counteracts corticosterone-induced depressive-like behavior and hippocampal synaptic impairments via mTORC1 signaling[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 111: 110371. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110371.
- [ 21 ] Jelen LA, Stone JM. Ketamine for depression[J]. Int Rev Psychiatry, 2021, 33(3): 207-228. DOI: 10.1080/09540261.2020.1854194.
- [ 22 ] Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder[J]. Trends Neurosci, 2012, 35(1): 24-35. DOI: 10.1016/j.tins.2011.06.007.
- [ 23 ] Ma H, Li C, Wang J, et al. Amygdala-hippocampal innervation modulates stress-induced depressive-like behaviors through AMPA receptors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(6): e2019409118. DOI: 10.1073/pnas.2019409118.
- [ 24 ] Chen VC, Shen CY, Liang SH, et al. Assessment of abnormal brain structures and networks in major depressive disorder using morphometric and connectome analyses[J]. J Affect Disord, 2016, 205: 103-111. DOI: 10.1016/j.jad.2016.06.066.
- [ 25 ] Hultman R, Ulrich K, Sachs BD, et al. Brain-wide electrical spatiotemporal dynamics encode depression vulnerability[J]. Cell, 2018, 173(1): 166-180. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.012.
- [ 26 ] Xu J, Li W, Bai T, et al. Volume of hippocampus-amygdala transition area predicts outcomes of electroconvulsive therapy in major depressive disorder: high accuracy validated in two independent cohorts[J]. Psychol Med, 2023, 53(10): 4464-4473. DOI: 10.1017/S0033291722001337.
- [ 27 ] Zhang L, Hu X, Hu Y, et al. Structural covariance network of the hippocampus-amygdala complex in medication-naïve patients with first-episode major depressive disorder[J]. Psychoradiology, 2022, 2(4): 190-198. DOI: 10.1093/psyrad/kkac023.
- [ 28 ] Baeken C, Xu Y, Wu GR, et al. Hostility in medication-resistant major depression and comorbid generalized anxiety disorder is related to increased hippocampal-amygdala 5-HT<sub>2A</sub> receptor density[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2021, 271(7): 1369-1378. DOI: 10.1007/s00406-021-01243-1.
- [ 29 ] Song J. Amygdala activity and amygdala-hippocampus connectivity: metabolic diseases, dementia, and neuropsychiatric issues[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 162: 114647. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114647.
- [ 30 ] Felix-Ortiz AC, Beyeler A, Seo C, et al. BLA to vHPC inputs modulate anxiety-related behaviors[J]. Neuron, 2013, 79(4): 658-664. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.06.016.
- [ 31 ] Kim J, Pignatelli M, Xu S, et al. Antagonistic negative and positive neurons of the basolateral amygdala[J]. Nat Neurosci, 2016, 19(12): 1636-1646. DOI: 10.1038/nn.4414.
- [ 32 ] Cai CY, Tao Y, Zhou Y, et al. Nos1+ and Nos1- excitatory neurons in the BLA regulate anxiety- and depression-related behaviors oppositely[J]. J Affect Disord, 2023, 333: 181-192. DOI: 10.1016/j.jad.2023.04.049.
- [ 33 ] Kim J, Kang S, Choi TY, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 in amygdala target neurons regulates susceptibility to chronic social stress[J]. Biol Psychiatry, 2022, 92(2): 104-115. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.01.006.
- [ 34 ] Yang Y, Wang ZH, Jin S, et al. Opposite monosynaptic scaling of BLP-vCA1 inputs governs hopefulness-and helplessness-

- modulated spatial learning and memory[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11935. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2022.01.006.
- [ 35 ] Pizzagalli DA, Roberts AC. Prefrontal cortex and depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(1): 225-246. DOI: 10.1038/s41386-021-01160-w.
- [ 36 ] Ren X, Zhao X, Li J, et al. The Hippocampal-ventral medial prefrontal cortex neurocircuitry involvement in the association of daily life stress with acute perceived stress and cortisol responses[J]. *Psychosom Med*, 2022, 84(3): 276-287. DOI: 10.1097/PSY.0000000000001058.
- [ 37 ] Geng H, Wu F, Kong L, et al. Disrupted structural and functional connectivity in prefrontal-hippocampus circuitry in first-episode medication-naïve adolescent depression[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148345. DOI: 10.1371/journal.pone.0148345.
- [ 38 ] Papp M, Gruca P, Lason M, et al. Insufficiency of ventral hippocampus to medial prefrontal cortex transmission explains antidepressant non-response[J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(10): 1253-1264. DOI: 10.1177/02698811211048281.
- [ 39 ] Carreno FR, Donegan JJ, Boley AM, et al. Activation of a ventral hippocampus-medial prefrontal cortex pathway is both necessary and sufficient for an antidepressant response to ketamine[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(9): 1298-308. DOI: 10.1038/mp.2015.176.
- [ 40 ] Lv SS, Lv XJ, Cai YQ, et al. Corticotropin-releasing hormone neurons control trigeminal neuralgia-induced anxiety via a hippocampus-to-prefrontal circuit[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(3): ead4196. DOI: 10.1126/sciadv.ad4196.
- [ 41 ] Jiang Y, Zou M, Wang Y, et al. Nucleus accumbens in the pathogenesis of major depressive disorder: a brief review[J]. *Brain Res Bull*, 2023, 196: 68-75. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2023.03.004.
- [ 42 ] Li SJ, Lo YC, Tseng HY, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation improves depressive-like behaviors through BDNF-mediated alterations in brain functional connectivity of dopaminergic pathway[J]. *Neurobiol Stress*, 2023, 26: 100566. DOI: 10.1016/j.ynstr.2023.100566.
- [ 43 ] Hu J, Liu J, Liu Y, et al. Dysfunction of the anterior and intermediate hippocampal functional network in major depressive disorders across the adult lifespan[J]. *Biol Psychol*, 2021, 165: 108192. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2021.108192.
- [ 44 ] Bagot RC, Parise EM, Peña CJ, et al. Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7062. DOI: 10.1038/ncomms8626.
- [ 45 ] Muir J, Lopez J, Bagot RC. Wiring the depressed brain: optogenetic and chemogenetic circuit interrogation in animal models of depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(6): 1013-1026. DOI: 10.1038/s41386-018-0291-6.
- [ 46 ] Bernier V, Debarge MH, Hein M, et al. Major depressive disorder, inflammation, and nutrition: a tricky pattern[J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3438. DOI: 10.3390/nu15153438.
- [ 47 ] Ortega MA, Fraile-Martínez Ó, García-Montero C, et al. Nutrition, epigenetics, and major depressive disorder: understanding the connection[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 867150. DOI: 10.3389/fnut.2022.867150.
- [ 48 ] Tsai SF, Hsu PL, Chen YW, et al. High-fat diet induces depression-like phenotype via astrocyte-mediated hyperactivation of ventral hippocampal glutamatergic afferents to the nucleus accumbens[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(11): 4372-4384. DOI: 10.1038/s41380-022-01787-1.
- [ 49 ] Zhou Z, Gao Y, Bao W, et al. Distinctive intrinsic functional connectivity alterations of anterior cingulate cortex subdivisions in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 159: 105583. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105583.
- [ 50 ] Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders[J]. *CNS Spectr*, 2008, 13(8): 663-681. DOI: 10.1017/s1092852900013754.
- [ 51 ] 刘检, 刘林, 唐林, 等. 柴金解郁安神片调控 ACC-vHPC 谷氨酸能神经环路异常改善抑郁症大鼠腹侧海马神经元突触重塑的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(9): 2489-2500. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240202.702.
- Liu J, Liu L, Tang L, et al. Mechanism of Chaijin Jieyu Anshen Tablets in regulating abnormal ACC-vHPC glutamatergic neural circuit to alleviate synaptic remodeling of ventral hippocampal neurons in depressed rats[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2024, 49(9): 2489-2500.

(收稿日期: 2024-06-11)

(本文编辑: 赵金鑫)