

重组人生长激素对慢性束缚应激诱导小鼠抑郁样行为的改善作用及其机制

李建芳, 李莹华, 连雅雯, 陈晓伟

(吉林大学第一医院康复医学科, 吉林 长春 130021)

[摘 要] **目的:** 观察重组人生长激素 (rh-GH) 对慢性束缚应激 (CRS) 小鼠抑郁样行为的影响, 探讨其可能的作用机制。**方法:** 采用 CRS 法建立抑郁症动物模型, 45 只小鼠分为对照组 (不建模, $n=15$) 和 CRS 模型组 (建模, $n=30$), 通过糖水偏爱实验 (SPT) 检测 2 组小鼠糖水偏好率, 悬尾实验 (TST) 检测 2 组小鼠悬尾静止时间, 旷场实验 (OFT) 检测 2 组小鼠在 5 min 内总的移动距离和在中心区域停留的时间。CRS 小鼠随机分为 CRS 模型+生理盐水组和 CRS 模型+rh-GH 组, 每组 10 只, CRS 模型+生理盐水组小鼠注射生理盐水, CRS 模型+rh-GH 组小鼠皮下注射 rh-GH 1 个月, 在干预前后采集 2 组小鼠外周血, 检测 2 组小鼠血清中生长激素 (GH) 和胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 水平, 行为学实验结束后, 取 2 组小鼠海马组织检测组织中突触蛋白 1 (SYN-1) 表达水平。**结果:** 与对照组比较, CRS 模型组小鼠体质量明显降低 ($P<0.01$), SPT 中糖水偏好率明显降低 ($P<0.01$), TST 中不动时间明显延长 ($P<0.01$), 在 OFT 中小鼠总移动距离差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而在中心区停留的时间明显缩短 ($P<0.05$)。与对照组比较, CRS 模型组小鼠血清中 GH 和 IGF-I 水平明显降低 ($P<0.01$)。与 CRS 模型+生理盐水组比较, CRS 模型+rh-GH 组小鼠在 SPT 中的糖水偏好率明显升高 ($P<0.01$), 在 TST 中的不动时间明显缩短 ($P<0.05$), 在 OFT 中总的移动距离差异无统计学意义 ($P>0.05$), 在中心区域停留的时间明显增加 ($P<0.01$)。与 CRS 模型+生理盐水组比较, CRS 模型+rh-GH 组小鼠血清中 GH 和 IGF-I 水平明显升高 ($P<0.01$), 小鼠海马组织中 SYN-1 水平明显升高 ($P<0.05$)。**结论:** rh-GH 对 CRS 诱导的小鼠抑郁样行为具有改善作用, 其机制可能与调节 GH/IGF-I 轴及增加海马组织 SYN-1 蛋白表达有关。

[关键词] 抑郁样行为; 重组人生长激素; 胰岛素样生长因子 I; 突触蛋白 1; 慢性束缚应激

[中图分类号] R749.4 **[文献标志码]** A

Effect of recombinant human growth hormone on depression-like behaviors induced by chronic restraint stress in mice and its mechanism

LI Jianfang, LI Yinghua, LIAN Yawen, CHEN Xiaowei

(Department of Rehabilitation Medicine, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT **Objective:** To observe the effects of recombinant human growth hormone (rh-GH) on

[收稿日期] 2024-08-08 **[录用日期]** 2024-10-31

[基金项目] 吉林省科技厅青年成长科技项目 (20230508161RC)

[作者简介] 李建芳 (1992—), 女, 山东省菏泽市人, 住院医师, 医学硕士, 主要从事神经康复和情绪障碍方面的研究。

[通信作者] 陈晓伟, 副主任医师, 硕士研究生导师 (E-mail: cxw@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

depressive-like behavior in mice with chronic restraint stress (CRS), and to discuss its possible mechanism.

Methods: The CRS method was used to establish an animal model of depression; a total of 45 mice were divided into control group (non-modeled, $n=15$), and CRS model group (modeled, $n=30$) the sucrose preference test (SPT) was used to detect the sucrose preference rate of the mice; the tail suspension test (TST) was used to detect the immobility time of the mice; the open field test (OFT) was used to detect the total moving distance of the mice within 5 min and the time spent in the central area. The CRS mice were randomly divided into CRS model+saline group and CRS model+rh-GH group ($n=10$); the mice in CRS model+saline group were injected with normal saline; the mice in CRS model+rh-GH group were subcutaneously injected with rh-GH daily for 1 month; the peripheral blood of the mice was collected before and after intervention to detect the expression levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I) proteins in serum; after all behavioral experiments, the hippocampus tissue was taken to detect the expression level of synapsin-1 (SYN-1) protein in the tissue of the mice. **Results:** Compared with control group, the body weight of the mice in CRS model group was significantly decreased ($P<0.01$), the sucrose preference rate in SPT was significantly decreased ($P<0.01$), the immobility time in TST was significantly prolonged ($P<0.01$); in OFT, the total moving distance of mice showed no significant change ($P>0.05$), while the time spent in the central area was significantly shortened ($P<0.05$). Compared with control group, the expression levels of GH and IGF-I proteins in serum of the mice in CRS model group were significantly decreased ($P<0.01$). Compared with CRS model+saline group, the sucrose preference rate in SPT of the mice in CRS model+rh-GH group was significantly increased ($P<0.01$), the immobility time in TST was significantly shortened ($P<0.05$), the total moving distance in OFT showed no significant difference ($P>0.05$), and the time spent in the central area was significantly increased ($P<0.01$). Compared with model+saline group, the expression levels of GH and IGF-I proteins in serum of the mice in CRS model+rh-GH group were significantly increased ($P<0.01$). Compared with model group, the expression level of SYN-1 protein in hippocampus tissue of mice in drug-treated model group was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion:** rh-GH has ameliorative effects on depressive-like behavior induced by chronic restraint stress in mice, and its mechanism may be associated with regulation of the GH/IGF-I axis and increased expression of SYN-1 in hippocampus tissue.

KEYWORDS Depressive-like behavior; Recombinant human growth hormone; Insulin-like growth factor I; Synapsin-1; Chronic restraint stress

抑郁症是严重的全球公共卫生问题, 其发病率和死亡率都很高^[1]。世界卫生组织^[2]预测: 到2030年, 抑郁症将成为全球疾病负担的主要原因。抑郁症的发病机制涉及多种因素, 其以药物治疗为主, 然而多数患者对抗抑郁药无反应, 部分患者转变为难治性抑郁。因此, 需要开发更为有效的治疗方法。基于神经内分泌机制在抑郁症中的重要作用^[3], 靶向激素系统在抑郁症的治疗中具有巨大的潜力, 尤其是生长激素 (growth hormone, GH)。研究^[4-7]显示: 外周血中GH水平与抑郁症密切相关, GH水平过高或过低都伴随抑郁症的发病率升高, 如肢端肥大症患者GH水平升高, 且其水平与抑郁症状呈正相关关系, 切除垂体后患者的GH分泌降低, 抑郁症状得到改善; GH缺乏症患者同样

是抑郁症的高发人群, 癫痫患者抑郁症高发与GH缺乏有关, GH替代疗法可以改善患者的抑郁情绪和生活质量。GH治疗可以改善晚发抑郁症患者的抑郁情绪^[8]。然而, GH改善抑郁症状的机制尚不明确, GH作为抑郁症研究的一个内分泌靶点, 有可能成为新的治疗手段。

本研究通过慢性束缚应激 (chronic restraint stress, CRS) 方法建立小鼠抑郁样模型, 探讨CRS小鼠血清GH和胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 水平是否降低, 观察皮下注射rh-GH干预后, 小鼠的抑郁样行为是否所改善, 血清GH和IGF-1表达水平是否升高, 并采用Western blotting法检测海马突触蛋白1 (Synapsin-1, SYN-1) 表达水平是否增加, 为进一

步探讨GH作为抑郁症的治疗靶点提供了理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物、主要试剂和仪器 20只C57BL/6J小鼠购自吉林长春亿斯实验动物技术有限责任公司,动物生产许可证号:SCXK(吉)2023-0002。7~8周龄,体质量22~25 g。实验前1周将小鼠运至实验室,以适应新饲养环境。所有小鼠均在SPF级条件下饲养(温度 $22^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$,设置12 h亮/暗循环的光照模式,模拟自然光的昼夜变化,上午7:00开灯,晚上19:00关灯)。每笼5只小鼠,自由摄取食物和水。本研究遵循动物福利和伦理原则,所有实验过程均获得了本院伦理委员会批准,伦理审批号:20220460。rh-GH(长春金赛药业),兔抗小鼠SYN-1抗体、兔抗小鼠GAPDH抗体和三羊抗兔IgG(美国Cell Signaling公司),BCA蛋白浓度测定试剂盒(美国Thermo Fische公司),Western blotting超敏电化学发光(electrochemiluminescence, ECL)底物试剂盒(美国Tanone公司),小鼠IGF-I酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒和小鼠GH-ELISA试剂盒(美国Millipore Sigma公司)。电泳仪(型号:1704150J1)和凝胶成像系统(型号:1708270)(美国Bio-Rad公司),小动物行为跟踪系统(型号:Ethovision XT)(荷兰Noldus公司)。

1.2 小鼠抑郁症模型的制备 根据文献[9]的方法制备CRS小鼠抑郁症模型。CRS模型组($n=30$):将10只小鼠置于改造的通风良好的50 mL离心管内,每天3 h,每日1次,共2周,每日选取不同时间段,避免单一时间刺激使小鼠快速产生适应。对照组10只小鼠不进行特殊处理。在CRS模型组小鼠给予束缚应激期间,将对照组小鼠($n=15$)放置于相同的实验环境内,确保除束缚应激以外的其他因素相同。模型制备成功后取2组小鼠外周血,低温离心后,取血清保存于 -80°C 冰箱备用。

模型制备成功和药物治疗结束后均进行行为学检测。在所有行为学实验前,将小鼠提前30 min放置于实验室中适应环境。

1.3 糖水偏爱实验(sucrose perfection test, SPT)检测2组小鼠糖水偏好率 整个测试持续5 d,小鼠单笼饲养^[10]。第1天,在笼子的一侧分别放置质量

相等的2瓶纯水,使小鼠适应测试环境。第2天,替换为质量相等的2瓶1%蔗糖水,以激发小鼠对甜味的偏好。第3天,放置等质量的1瓶纯水和1瓶1%蔗糖水,供小鼠自由选择。第4天,对小鼠进行24 h断水、断粮处理,以增强其在测试日对纯水和蔗糖水的需求。为避免位置偏好的干扰,每12 h需更换水瓶位置。第5天,上午10:00开始测试,共30 min。测试前后需分别称量水瓶质量,以计算糖水偏好率。糖水偏好率=蔗糖水消耗量/(纯水消耗量+蔗糖水消耗量) $\times 100\%$ 。

1.4 悬尾实验(tail suspension test, TST)^[11]检测2组小鼠的悬尾静止时间 将小鼠尾部的后1/3段用胶带进行固定,悬挂在稳定的支架上,确保小鼠头部距离台面约20 cm。测试过程全程摄像,实验持续6 min,观察小鼠的行为,记录小鼠后4 min的不动时间,即小鼠悬尾静止时间。

1.5 旷场实验(open field test, OFT)检测2组小鼠5 min内总的移动距离和在中心区域停留的时间

根据文献[12]方法,将实验小鼠取出,背对操作者置于旷场($50\text{ cm}\times 50\text{ cm}\times 40\text{ cm}$)中心区域,同时启动小动物行为跟踪系统记录小鼠在旷场中的运动轨迹,统计小鼠在5 min内总的移动距离和在中心区域停留的时间。在2只实验小鼠测试之间,采用75%酒精对旷场彻底清洁和消毒,待旷场完全干燥后,再更换下一只小鼠进行实验,避免前一只小鼠的残留气味和尿液等信息对后续实验小鼠产生影响。

1.6 实验动物分组和给药处理 小鼠抑郁症模型制备成功后,30只CRS模型组小鼠随机分为GRS模型+生理盐水组和GRS模型+rh-GH组,每组15只。GRS模型+生理盐水组小鼠不特殊处理。CRS模型+rh-GH组小鼠每日皮下注射rh-GH($0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),GRS模型+生理盐水组小鼠每日皮下注射等剂量生理盐水,共1个月。1个月后,尾静脉取2组小鼠的外周血,进行行为学检测(SPT、TST和OFT实验),所有行为学检测结束后,取小鼠海马组织以备后续实验使用。

1.7 ELISA法检测各组小鼠血清中GH和IGF-I水平 采用ELISA试剂盒,在酶标包被板上设置标准品孔和样本孔,标准品孔各加不同浓度的标准品,样品孔分别加空白孔和待测血清样品,每孔50 μL 。每孔加入酶标试剂100 μL ,空白孔除外。采用封板膜封板后置恒温箱 37°C 温育1 h,揭掉封

板膜, 弃去液体, 用稀释的洗涤液洗涤5次。甩干水分后每孔加入显色剂 (A 50 μ L, B 50 μ L) 轻轻振荡混匀, 37 $^{\circ}$ C下避光显色15 min, 每孔加终止液50 μ L, 终止反应。最后在450 nm波长下依序测量各孔的吸光度 (A) 值, ELISA试剂盒检测小鼠血清中GH和IGF-1水平。

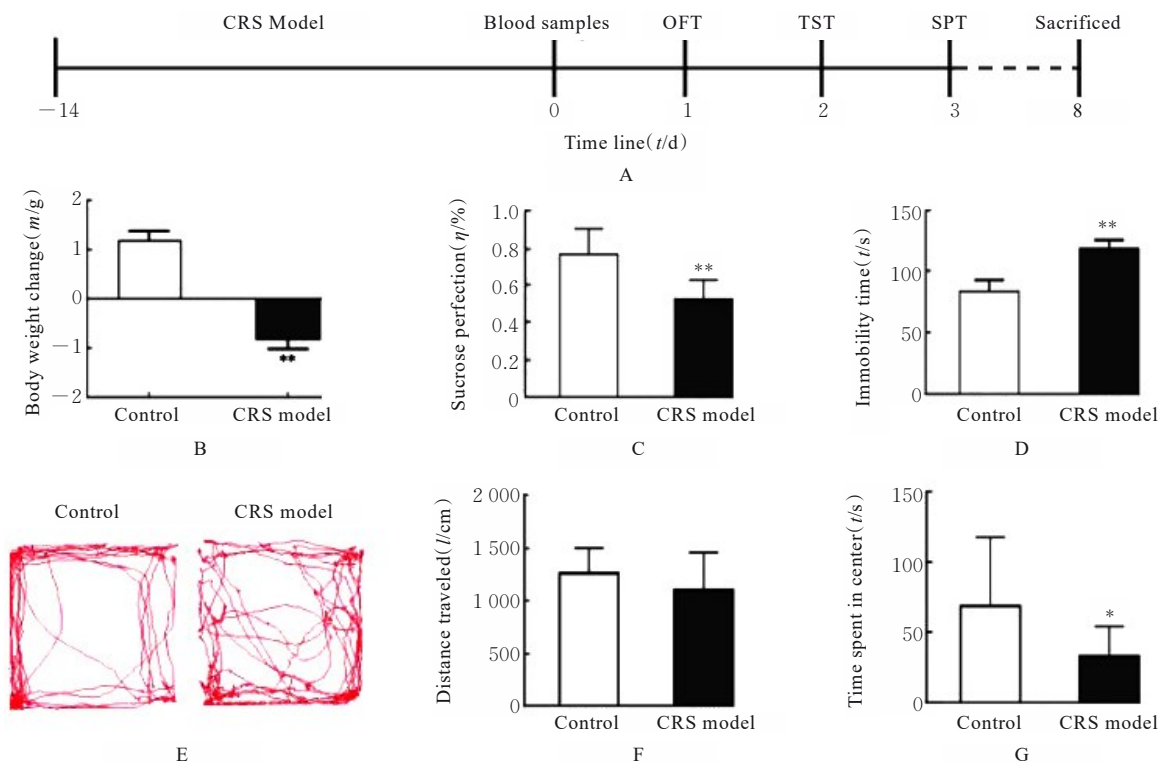
1.8 Western blotting法检测2组小鼠海马组织中SYN-1蛋白表达水平 小鼠麻醉后, 迅速断头取脑, 分离出小鼠海马组织, 液氮中速冻, 贮存于-80 $^{\circ}$ C冰箱。提取蛋白时, 先称量组织质量, 每1 mg组织加入10 μ L RIPA裂解液, 研磨组织, 使其充分裂解。经超声裂解、离心之后, 取上清, 采用BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度, 将蛋白浓度校正到同一水平, 加入相应的上样缓冲液, 85 $^{\circ}$ C煮10 min。12% SDS-PAGE分离之后, 转到PVDF膜上。封闭后孵育一抗 (SYN1, 1:10 000; GAPDH, 1:5 000), 4 $^{\circ}$ C过夜。含吐温的 Tris 缓冲盐溶液 (Tris buffered saline with Tween, TBST) 洗膜5 min $\times$ 3次, 室温下孵育二抗 (HRP-IgG, 1:5 000) 1 h, TBST溶液洗膜5 min $\times$ 3次, 显色。采用 Image J

软件分析2组样品各个条带灰度值, 计算SYN-1蛋白表达水平, 目的蛋白表达水平=目的蛋白条带灰度值/GAPDH蛋白条带灰度值。

1.9 统计学分析 采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析, 采用GraphPad Prism 9.0软件绘图。2组小鼠的糖水偏好率、悬尾不动时间、OFT实验中小鼠5 min内的总移动距离和中心区域停留时间、血清中GH和IGF-1水平、海马组织中SYN-1蛋白表达水平均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2组间样本均数比较采用两独立样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组小鼠的抑郁样行为 与对照组比较, CRS模型组小鼠体重明显降低 ($P < 0.01$), SPT中糖水偏好率明显降低 ($P < 0.01$), TST中不动时间明显延长 ($P < 0.01$), OFT中小鼠的总移动距离差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而在中心区停留的时间明显缩短 ($P < 0.05$), 提示CRS可以在C57BL/6J小鼠中诱导出稳定的抑郁症模型。见图1。



A: Preparation of CRS model and experimental timeline; B: Body weight; C: Sucrose preference; D: Immobility time; E, F: Total distance traveled; G: Time spent in center area. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group.

图1 2组小鼠的行为学表现

Fig. 1 Behavioral morphology of mice in two groups

2.2 2组小鼠血清中GH和IGF-Ⅰ水平 与对照组比较，CRS模型组小鼠血清中GH和IGF-Ⅰ水平明显降低（ $P<0.01$ ）。见图2。

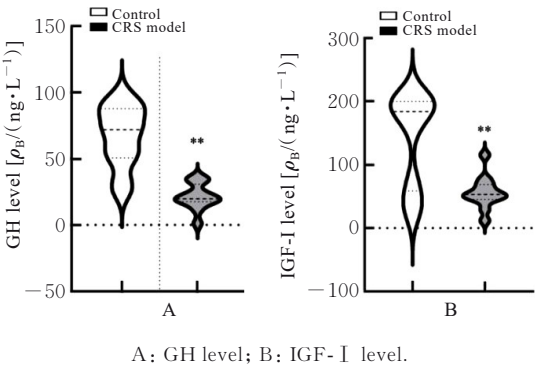


图2 2组小鼠血清中GH和IGF-Ⅰ水平

Fig. 2 Levels of GH and IGF-Ⅰ in serum of mice in various groups

2.3 rh-GH处理后小鼠的抑郁样行为 与GRS模型+生理盐水组比较，GRS模型+rh-GH组小鼠在SPT中糖水偏好率明显升高（ $P<0.01$ ），在TST中不动时间明显缩短（ $P<0.05$ ），在OFT中总移动距离差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），在中心区域停留时间明显增加（ $P<0.01$ ）。见表1。

2.4 生理盐水或rh-GH处理后2组小鼠血清中GH和IGF-Ⅰ水平 与CRS模型+生理盐水组比较，CRS模型+rh-GH组小鼠血清中GH和IGF-Ⅰ水平明显升高（ $P<0.01$ ）。见图3。

2.5 生理盐水或rh-GH处理后2组小鼠海马组织中SYN-1蛋白表达水平 与GRS模型+生理盐水组（ 0.51 ± 0.02 ）比较，GRS模型+rh-GH组小鼠海马组织中SYN-1蛋白表达水平（ 0.66 ± 0.03 ）明显升高（ $P<0.05$ ）。见图4。

3 讨论

本研究结果显示：rh-GH对CRS诱导的小鼠抑郁症模型的抗抑郁作用，主要表现为rh-GH可使暴露于CRS的小鼠抑郁样行为（SPT、TST和

OFT实验）得到改善，上调CRS模型组小鼠血清中的GH和IGF-Ⅰ水平，促进海马SYN-1蛋白表达水平的升高，提示rh-GH的抗抑郁作用可能与调节GH/IGF-Ⅰ轴及增加海马组织SYN-1蛋白的表达有关。

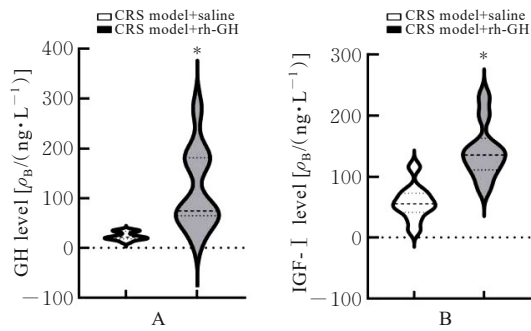
CRS模型是最接近人类在应激环境下发生抑郁症的动物模型之一，在小鼠中表现为快感缺失和行为绝望等抑郁样行为^[9]。本研究结果显示：暴露于CRS的小鼠表现为体质量明显降低，糖水偏好率明显降低，反映了小鼠发生快感缺失的抑郁样行为；在TST实验中的小鼠不动时间延长、在OFT实验中小鼠在中心区域停留时间缩短，小鼠表现出行为绝望和对新环境探索兴趣降低的抑郁样行为，与TANG等^[13]研究结果一致，表明抑郁症动物模型制备成功。本研究结果显示：CRS模型组小鼠血清中GH和IGF-Ⅰ水平较对照组明显降低，表明CRS使小鼠GH/IGF-Ⅰ轴发生改变，提示CRS模型可用于进一步探讨GH是否可作为抑郁症治疗靶点的研究；给予rh-GH干预后，模型组小鼠的糖水偏好率明显增加，TST实验中小鼠不动时间明显缩短，OFT实验中小鼠在中心区域的时间明显增加，提示rh-GH可以改善CRS模型小鼠的快感缺失和行为绝望等抑郁样行为及对新环境的探索兴趣，表明rh-GH具有一定的抗抑郁作用。然而，目前GH与抑郁症相关性的临床研究结果并不一致。研究^[8, 14]显示：对于GH缺乏伴有抑郁的患者，给予GH治疗后，患者的抑郁症状得到改善，生活质量提高，可能与外周给予GH引起的中枢效应有关。研究^[15]显示：成年人抑郁症患者夜间GH分泌量减少，抗抑郁药物治疗后GH分泌量减少持续存在，可能是抑郁症的一个典型标志。青少年抑郁症患者的夜间GH分泌过剩，可能与外周GH分泌量减少有关^[16]，其潜在机制可能与人类在应激反应开始时，血中GH水平急性升高，而应激系统的长期激活导致GH的分泌受到抑制，且随着年龄增长，抑郁症患者的内分泌紊乱逐渐发生了生理失

表1 2组小鼠糖水偏好率、在TST中不动时间、在OFT中总移动距离和中心区域停留时间

Tab. 1 Sucrose preference, immobility time in TST, total distance traveled, and time spent in center area in OFT of mice in two groups (n=10, $\bar{x}\pm s$)

Group	Sucrose preference(η/%)	Immobility time(t/s)	Total distance traveled(l/cm)	Time spent in center area(t/s)
CRS model+saline	0.60±0.02	103.47±7.50	1 537.05±66.23	58.94±2.48
CRS model+rh-GH	0.81±0.03*	79.70±4.56**	1 481.75±101.48	74.59±2.43*

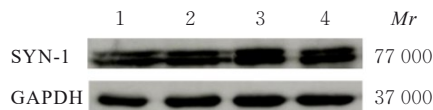
* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs GRS model+saline group.



A: GH level; B: IGF-I level. * $P < 0.01$.

图3 给予生理盐水或 rh-GH 处理后 2 组小鼠血清中 GH 和 IGF-I 水平

Fig. 3 Levels of GH and IGF-I in serum of mice in two group after administrated with saline or rh-GH



Lane 1, 2: CRS model+saline group; Lane 3, 4: CRS model+rh-GH group.

图4 给予生理盐水或 rh-GH 处理后 2 组小鼠海马组织中 SYN-1 蛋白表达电泳图

Fig. 4 Electrophoretogram of expression level of SYN-1 protein in hippocampus tissue of mice in two groups after administrated with saline or rh-GH

调, 不再能通过中枢调节外周 GH 水平的方式改善抑郁情绪。GH 治疗对部分抑郁症患者有效, 需进一步探讨 GH 与抑郁症发病机制及其抗抑郁的机制。

GH 是由脑垂体前叶嗜酸性细胞分泌的一种相对分子质量为 22 000 的单一肽链蛋白质激素, GH 可直接与靶组织中的细胞表面生长激素受体 (growth hormone receptor, GHR) 结合, 刺激靶细胞的生长^[17]。GH 与 GHR 结合后刺激肝脏合成和分泌 IGF-I, 再经过 IGF-I 作用于靶细胞介导其生物学效应^[18], GH 和 IGF-I 反馈性地抑制 GH 的分泌^[19]。而 IGF-I 是情绪的关键调节激素之一^[20]。本研究结果显示: CRS 模型小鼠血清中 IGF-I 水平明显降低, 而给予 rh-GH 治疗后, 小鼠的抑郁样行为得到改善, 同时血清中 IGF-I 水平升高, 表明 rh-GH 可能通过 GH/IGF-I 轴参与了抑郁样行为的调节。动物实验^[21-22]显示: 社会孤立抑郁模型大鼠血清中 IGF-I 水平降低, 皮下注射 IGF-I 可改善小鼠快感缺失和行为绝望等抑郁症状, 与本研究结果一致, 即 rh-GH 可通过调节

GH/IGF-I 轴改善 CRS 模型小鼠的抑郁样行为。

IGF-I 作为一种神经营养因子, 已被证实实在神经保护和神经再生中发挥重要作用^[23-24]。抗抑郁药物 5-羟色胺可激活 5-羟色胺受体, 促进海马组织中的 IGF-I 释放, 通过 IGF-I 信号通路促进海马神经发生而产生抗抑郁作用^[24]。本研究检测了 rh-GH 干预后海马突触发生的重要标志物——SYN-1 蛋白的表达情况, 发现 CRS 模型+rh-GH 组小鼠海马组织中 SYN-1 蛋白表达水平明显升高, 表明 rh-GH 可能通过调节 GH/IGF-I 轴, 提高 IGF-I 水平, 增加小鼠海马组织中 SYN-1 蛋白表达水平实现抗抑郁样作用。

综上所述, 本研究提供了 rh-GH 作为潜在抗抑郁治疗手段的初步证据。通过调节 GH/IGF-I 轴和增加小鼠海马组织中 SYN-1 蛋白表达水平, rh-GH 可能为抑郁症的治疗提供新的策略。然而, 本研究的局限性在于缺乏对 rh-GH 作用机制的深入探讨, 未来的研究需要进一步阐明 rh-GH 如何通过 GH/IGF-I 轴影响神经发生和突触可塑性以及这些变化如何与行为改善相关。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

李建芳参与材料整理和论文撰写, 李莹华参与实验操作和数据采集, 连雅雯参与数据分析, 陈晓伟参与实验设计和论文审阅。

[参考文献]

- [1] GREENBERG P, CHITNIS A, LOUIE D, et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2019)[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(10): 4460-4479.
- [2] LÉPINE J P, BRILEY M. The increasing burden of depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7(Suppl 1): 3-7.
- [3] BONFIGLIO J J, INDA C, REFOJO D, et al. The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular mechanisms involved[J]. *Neuroendocrinology*, 2011, 94(1): 12-20.
- [4] ALGAHTANY M, SHARMA S, FAHOUM K, et al. The role of growth hormone in depression: a human model[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 661819.
- [5] KARACHALIOU F H, KARAVANAKI K, SIMATOU A, et al. Association of growth hormone

- deficiency (GHD) with anxiety and depression: experimental data and evidence from GHD children and adolescents[J]. *Hormones (Athens)*, 2021, 20(4): 679-689.
- [6] BUTLER T, HARVEY P, CARDOZO L, et al. Epilepsy, depression, and growth hormone[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 297-300.
- [7] MCGAULEY G A. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency [J]. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1989, 356: 70-72;discussion 73-74.
- [8] ARWERT L I, DEIJEN J B, MÜLLER M, et al. Long-term growth hormone treatment preserves GH-induced memory and mood improvements: a 10-year follow-up study in GH-deficient adult men [J]. *Horm Behav*, 2005, 47(3): 343-349.
- [9] SON H, YANG J H, KIM H J, et al. A chronic immobilization stress protocol for inducing depression-like behavior in mice[J]. *J Vis Exp*, 2019(147): DOI: 10.3791/59546.
- [10] CHEN X W, LIU X F, LUAN S X, et al. Optogenetic activation of the lateral habenula^{DBR}-ventral tegmental area circuit induces depression-like behavior in mice[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2024, 274(4): 867-878.
- [11] UENO H, TAKAHASHI Y, MURAKAMI S, et al. Effect of simultaneous testing of two mice in the tail suspension test and forced swim test[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9224-9238.
- [12] FIGUEIREDO CERQUEIRA M M, CASTRO M M L, VIEIRA A A, et al. Comparative analysis between Open Field and Elevated Plus Maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice [J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14522.
- [13] TANG M L, CHEN M, LI Q. Paeoniflorin ameliorates chronic stress-induced depression-like behavior in mice model by affecting ERK1/2 pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11329-11341.
- [14] MAHAJAN T, CROWN A, CHECKLEY S, et al. Atypical depression in growth hormone deficient adults, and the beneficial effects of growth hormone treatment on depression and quality of life[J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151(3): 325-332.
- [15] JARRETT D B, MIEWALD J M, KUPFER D J. Recurrent depression is associated with a persistent reduction in sleep-related growth hormone secretion[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47(2): 113-118.
- [16] KUTCHER S, MALKIN D, SILVERBERG J, et al. Nocturnal Cortisol, thyroid stimulating hormone, and growth hormone secretory profiles in depressed adolescents [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1991, 30(3): 407-414.
- [17] 崔林雨, 王婧雅, 段婧瑶, 等. TSPO配体YL-IPA08对脂多糖诱导的小鼠抑郁和焦虑样行为的缓解作用及其抗炎机制[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(12): 1417-1425.
- [18] NIETO-ESTÉVEZ V, DEFTERALI Ç, VICARIO-ABEJÓN C. IGF-I : a key growth factor that regulates neurogenesis and synaptogenesis from embryonic to adult stages of the brain[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 52.
- [19] ABE H, MOLITCH M E, VAN WYK J J, et al. Human growth hormone and somatomedin C suppress the spontaneous release of growth hormone in unanesthetized rats[J]. *Endocrinology*, 1983, 113(4): 1319-1324.
- [20] YUEN K C J, MASEL B E, REIFSCHNEIDER K L, et al. Alterations of the GH/IGF-I axis and gut microbiome after traumatic brain injury: a new clinical syndrome?[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(9): dgaa398.
- [21] DAS S K, BARHWAL K, HOTA S K, et al. Disrupting monotony during social isolation stress prevents early development of anxiety and depression like traits in male rats[J]. *BMC Neurosci*, 2015, 16: 2-14.
- [22] DUMAN C H, SCHLESINGER L, TERWILLIGER R, et al. Peripheral insulin-like growth factor-I produces antidepressant-like behavior and contributes to the effect of exercise[J]. *Behav Brain Res*, 2009, 198(2): 366-371.
- [23] FRAGO L M, PANEDA C, DICKSON S L, et al. Growth hormone (GH) and GH-releasing peptide-6 increase brain insulin-like growth factor-I expression and activate intracellular signaling pathways involved in neuroprotection[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(10): 4113-4122.
- [24] NARAI H, NAGANO I, ILIEVA H, et al. Prevention of spinal motor neuron death by insulin-like growth factor-I associating with the signal transduction systems in SODG93A transgenic mice [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 82(4): 452-457.
- [25] KONDO M. Molecular mechanisms of exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects[J]. *JMA J*, 2023, 6(2): 114-119.