西红花对抑郁小鼠伏隔核Agt表达及突触重塑的影响

魏珂[1]，周军峰[2]，魏中银[3]，马伟锋[4]，周广远[4*]（1.南阳医学高等专科学校，河南 南阳 473004；2.南阳市第二人民医院，河南 南阳 473012；3.南阳市唐河县人民医院，河南 南阳 473499；4.南阳市中心医院，河南 南阳 473000）

摘要：目的 探究西红花通过对伏隔核Agt表达及突触重塑的调控实现抗抑郁作用可能的分子机制。**方法** 将50只小鼠随机分为空白组、模型组、氟西汀组、西红花低剂量组和西红花高剂量组。采用慢性不可预知应激模型（CUMS）小鼠，连续灌胃给药7 d。强迫游泳（FST）、糖水偏好实验（SPT）和悬尾实验（TST）评估小鼠的抑郁样行为；检测小鼠伏隔核Agt的mRNA及蛋白表达水平；检测小鼠脑组织血管紧张素Ⅱ（Ang-Ⅱ）、白细胞介素（IL-6）和肿瘤坏死因子（TNF-α）的mRNA水平；检测小鼠脑组织丙二醛（MDA）和超氧化物歧化酶（SOD）活性；检测小鼠脑组织突触素（Syp）、突触后致密蛋白（Psd-95）和脑源性神经营养因子（Bdnf）蛋白表达。**结果** 与模型组相比，氟西汀组、西红花低剂量组和西红花高剂量组的小鼠抑郁样行为改善，SPT显著上升，FST和TST不动时间显著降低（$P<0.05$）；与模型组相比，西红花高剂量组的Agt、Ang-Ⅱ、IL-6和TNF-α的mRNA水平显著降低（$P<0.05$）；小鼠脑组织的MDA含量下降且SOD活性显著升高（$P<0.05$）；小鼠脑组织的Syp、Psd-95、Bdnf蛋白表达显著增加（$P<0.05$）。**结论** 西红花苷通过抑制伏隔核Agt表达，调节肾素-血管紧张素系统（RAS），减轻神经炎症和氧化应激，促进Syp、Psd-95和Bdnf介导的突触重塑，发挥抗抑郁作用。

关键词：西红花；抑郁症；伏隔核；血管紧张素

中图分类号：R965　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）05-0333-06

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.05.003

The Effect of Saffron (*Crocus sativus* L.) on the Expression of Agt in the Nucleus Accumbens and Synaptic Remodeling in Depressive Mice

WEI Ke[1], ZHOU Junfeng[2], WEI Zhongyin[3], MA Weifeng[4], ZHOU Guangyuan[4*] (1. *Nanyang Medical College, Nanyang, Henan* 473004, *China*; 2. *Nanyang Second People's Hospital, Nanyang, Henan* 473012, *China*; 3. *Tanghe County People's Hospital of Nanyang City, Nanyang, Henan* 473499, *China*; 4. *Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan* 47300, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the potential molecular mechanism by which saffron exerts its antidepressant effect by regulating the expression of angiotensinogen (Agt) in the nucleus accumbens (NAc) and regulating synaptic remodeling. **METHODS** Fifty mice were randomly divided into five groups: blank control group, model group, fluoxetine group, low-dose saffron group, and high-dose saffron group. The chronic unpredictable stress (CUMS) model was established in mice (except the blank control group), and continuous intragastric administration was performed for 7 days after modeling.. Depressive-like behaviors of mice were evaluated using the forced swimming test (FST), sucrose preference test (SPT), and tail suspension test (TST). The mRNA and protein expression levels of Agt in the NAc were detected. The mRNA levels of angiotensin II (Ang-Ⅱ), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in mouse brain tissues were measured. The content of malondialdehyde (MDA) and the activity of superoxide dismutase (SOD) in mouse brain tissues were assayed. Additionally, the protein expression levels of synaptophysin (Syp), postsynaptic density protein 95 (Psd-95), and brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) in mouse brain tissues were determined. **RESULTS** Compared with the model group, the fluoxetine group, low-dose saffron group, and high-dose saffron group showed improved depressive-like behaviors, with a significant increase in SPT and a significant decrease in immobility time in FST and TST ($P<0.05$). Compared with the model group, the high-dose saffron group exhibited significantly reduced mRNA levels of Agt, Ang-Ⅱ, IL-6, and TNF-α ($P<0.05$), decreased MDA content, and significantly increased SOD activity in brain tissues ($P<0.05$). The protein expression of Syp, Psd-95, and Bdnf in brain tissues was significantly upregulated in the high-dose saffron group ($P<0.05$). **CONCLUSION** Crocetin exerts its

基金项目：2023年度南阳市基础与前沿技术研究专项计划项目（23JCQY2037）；2021年度河南省高等教育教学改革研究与实践项目（2021SJGLX689）

作者简介：魏珂，硕士，研究方向：神经精神病学、老年医学、内科学、全科医学　　*通信作者：周广远，助理研究员/博士，研究方向：神经精神病学、心脑血管方向，E-mail：3907168525@qq.com

antidepressant effect by inhibiting the expression of Agt in the NAc, regulating the renin-angiotensin system (RAS), alleviating neuroinflammation and oxidative stress, and promoting synaptic remodeling mediated by Syp, Psd-95, and Bdnf.
KEYWORDS: saffron; depression; nucleus accumbens; angiotensin

抑郁症是一种以持续情绪低落和兴趣减退为核心特征的常见精神障碍。据统计，全球受影响人数超过2.64亿，该疾病不仅严重损害患者的身心健康，也为社会带来沉重的经济负担[1,2]。目前临床常用的一线药物普遍存在起效慢、疗效不稳定及副作用明显等问题[3]，因此，开发作用机制新颖、安全性更高的抗抑郁药物成为当前研究的迫切需求。

西红花（*Crocus sativus* L.）又名藏红花或番红花，近年来被证实具有抗抑郁潜力。其可能的作用机制包括：调节单胺类神经递质系统，抑制多巴胺与去甲肾上腺素的再摄取，并干预脑源性神经营养因子（BDNF）的信号通路[4]；通过降低血浆皮质酮水平，抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA）的过度激活；此外，它还能调控炎症小体通路，增强抗氧化能力，从而减轻炎症反应[5,6]。然而，西红花抗抑郁的整体作用网络尚未完全阐明。

近年来，中枢肾素-血管紧张素系统（RAS）在抑郁症发病机制中的作用备受关注。血管紧张素原（Agt）作为RAS的初始前体，在应激状态下表达上调，经酶切后生成血管紧张素II（Ang-Ⅱ），后者通过激活小胶质细胞，释放促炎因子和活性氧，从而诱发神经炎症与氧化应激，最终损害神经元突触可塑性[7]。伏隔核作为奖赏环路的关键节点，在动机和情绪调节中扮演着核心角色[8]。研究显示，在抑郁症患者伏隔核中存在突触密度降低与神经可塑性损伤[9]。新近研究进一步提示，伏隔核内Agt表达异常可能与抑郁样行为相关，这为探究RAS脑区的作用提供了新的研究视角。

目前，西红花是否通过调控伏隔核中Agt的表达来影响RAS功能，进而改善突触重塑并发挥抗抑郁作用，仍有待明确。本研究旨在明确西红花对抑郁小鼠伏隔核Agt表达及突触结构的特异性影响，为揭示其抗抑郁作用提供新的分子机制依据，并推动其临床应用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级雄性C57BL/6小鼠50只，6周龄，体质量18~22 g，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司。在标准环境[温度（23±2）℃，湿度（50±15）%，12 h光暗循环]下适应性饲养1周后进行实验。

1.2 药物与试剂

西红花药材购自北京同仁堂股份有限公司（批号：20230512），经鉴定鸢尾科植物番红花的干燥柱头。将其粉碎后，采用渗漉法用80%乙醇溶液回流提取3次，随后将乙醇提取液在35 ℃~40 ℃条件下通过蒸发干燥[10]，得到西红花提取物，该提取物经高效液相色谱法测定，该乙醇提取物中西红花苷的含量约为16.8%。将提取物用0.5%羧甲基纤维素钠（CMC-Na，购自奥默生物技术上海有限公司）溶液将提取物配置成混悬液，设置高、低2个剂量组（160、80 mg·kg^{-1}）。剂量设定依据参考西红花的主要活性成分西红花苷前期在抑郁模型中的剂量研究[11,12]，结合西红花苷在小鼠体内的药代动力学特征，设定高、低2个给药剂量，以确保西红花提取物在体内能够达到有效的暴露水平。阳性对照药盐酸氟西汀（商品名：百忧解）购自上海中西制药有限公司（国药准字H19980114），同样使用0.5%CMC-Na溶液配制成20 mg·kg^{-1}的混悬液备用[11]。TRIzol试剂（批号：15596026，美国Thermofisher公司），HIScript II Reverse Transcriptase（R223）和SYBR qPCR Master Mix（Q711）均购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司，BCA蛋白浓度测定试剂盒（批号：P0012）、丙二醛测定试剂盒（批号：S0131S）和总超氧化物歧化酶活性检测试剂盒（批号：S0101S）均购自上海碧云天生物技术有限公司；实验所用PCR引物由上海生工生物工程股份有限公司设计与合成；兔源多克隆抗体Agt、Bdnf、Syp和Psd-95抗体均购自英国Abcam公司。

1.3 主要仪器

实时荧光定量PCR仪（CFX96 Touch，美国Bio-Rad公司），多功能酶标仪（Synergy H1，美国BioTek公司），化学发光成像系统（Tanon 5200Muti，中国天能公司）。

1.4 实验分组与CUMS模型构建

将小鼠随机分为5组，每组10只：空白组、模型组、氟西汀组、西红花低剂量组和西红花高剂量组。除空白组外，其余各组小鼠采用慢性不可预知的应

激模型构建措施[13]，具体措施包括禁水24 h，禁食24 h，潮湿垫层24 h，倾斜鼠笼24 h，夹尾30 min等，每天随机选取1~2种应激方式施加于小鼠，持续21 d，造模期间，空白组小鼠正常饲养。造模结束后，氟西汀组小鼠灌胃给予氟西汀溶液（20 mg·kg^{-1}），西红花高剂量组小鼠灌胃给予西红花提取物混悬液（160 mg·kg^{-1}），西红花低剂量组小鼠灌胃给予西红花提取物混悬液（80 mg·kg^{-1}），空白组和模型组小鼠灌胃给予等体积的0.5%CMC-Na溶液，连续给药7 d。

1.5 强迫游泳实验（FST）

将小鼠置于高25 cm、直径12 cm的有机玻璃圆筒中，筒内水深15 cm，水温（25±1）℃，小鼠在水中游泳6 min，记录后4 min内小鼠的不动时间。不动时间定义为小鼠停止挣扎，漂浮在水面上，仅维持必要的头部浮出水面的动作。

1.6 糖水偏好实验（SPT）

实验前小鼠禁水禁食12 h，随后在小鼠饲养笼种同时放置2个相同的饮水瓶，适应2 h之后，将小鼠单笼饲养，分别记录每只小鼠24 h内蔗糖水和纯水的摄入量，糖水偏好率=蔗糖水摄入量/（蔗糖水摄入量+纯水摄入量）×100%。

1.7 悬尾实验（TST）

将小鼠在距尾部2 cm处用胶带固定在悬尾架上，中间采用黑板隔开避免相关干扰，使小鼠呈倒置状态下6 min，记录后4 min小鼠静止不动时间。

1.8 组织分离

各组小鼠分别依次用异戊烷麻醉，麻醉成功后进行DEPC水心脏灌流，之后迅速取脑组织，冰上分离伏隔核后，液氮迅速冷冻，-80 ℃冻存备用。

1.9 Western blot检测

使用RIPA裂解液提取各组小鼠的伏隔核组织和脑组织蛋白，BCA法测定蛋白浓度，将蛋白样本进行SDS-PAGE电泳，电泳后的蛋白转移至PVDF膜上。用5%脱脂奶粉封闭2 h，分别用Agt、Syn、Psd-95、Bdnf和β-actin特异性一抗4 ℃孵育过夜，洗膜后，用HRP标记的二抗孵育1 h，加入ECL底物，化学发光成像系统拍照。

1.10 RT-qPCR检测

使用TRIzol试剂提取各组小鼠的伏隔核组织和脑组织总RNA，用反转录试剂盒合成cDNA。用ABI7500快速实时PCR系统进行RT-PCR检测，以β-actin为内参基因，以$2^{-\Delta\Delta Ct}$的方法计算Agt、Ang-Ⅱ、IL-6和TNF-α的mRNA表达量。

1.11 生化检测

取各组小鼠的脑组织，经组织裂解液处理后离心取上清，参照试剂盒说明书，用比色法测定小鼠脑组织中MDA、SOD水平。

1.12 统计学处理方法

用GraphPad Prism 8.0软件进行统计分析，数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。组间比较采用单因素方差分析（one-way ANOVA），$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 西红花对抑郁小鼠行为学影响

与空白组相比，模型组的SPT显著降低（$P<0.05$），FST和TST的不动时间显著延长（$P<0.05$），表明CUMS模型构建成功；与模型组相比，氟西汀组、西红花低剂量组、西红花高剂量组的SPT显著升高（$P<0.05$），其中西红花高剂量组的作用最显著；与模型组相比，氟西汀组、西红花低剂量组、西红花高剂量的FST和TST不动时间显著降低（$P<0.05$），且西红花高剂量组的干预效果优于西红花低剂量组的效果。见表1。

2.2 西红花对抑郁小鼠伏隔阈Agt表达的影响

与空白组相比，模型组伏隔核Agt的mRNA及蛋白水平显著提高（$P<0.05$）；与模型组相比，氟西汀组、西红花低剂量组、西红花高剂量组的Agt mRNA水平显著降低（$P<0.05$）；与模型组相比，氟

表1 西红花对CUMS小鼠SPT、FST、TST的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	SPT/%	FST不动时间/s	TST不动时间/s
空白组	85.71±3.52	68.23±7.92	72.45±8.34
模型组	50.30±6.29[a]	145.81±13.13[a]	141.62±12.70[a]
氟西汀组	76.43±5.11[b]	95.37±9.86[b]	98.71±10.25[b]
西红花低剂量组	65.27±5.83[c]	118.63±11.32[c]	122.45±11.18[c]
西红花高剂量组	82.12±4.63[b]	84.66±8.90[b]	87.90±9.36[b]

注：与空白组相比，[a]$P<0.01$；与模型组相比，[b]$P<0.01$，[c]$P<0.05$。

西汀组、西红花高剂量组的Agt蛋白水平显著降低（$P<0.05$），西红花低剂量组的Agt蛋白水平差异无显著性（$P>0.05$），见图1。

2.3 西红花对抑郁小鼠Ang-Ⅱ、TNF-α、IL-6 mRNA水平的影响

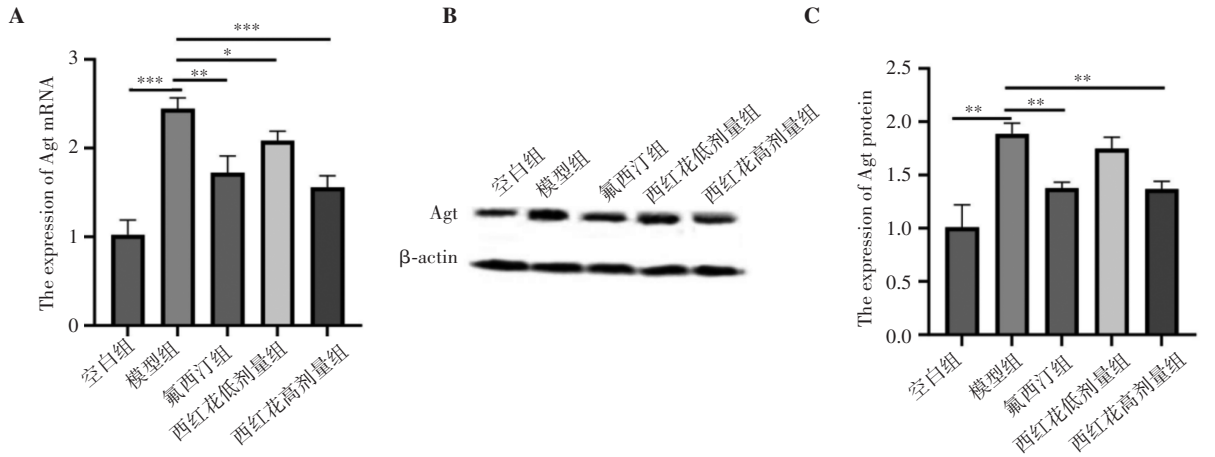
与空白组相比，模型组Ang-Ⅱ、TNF-α、IL-6的mRNA水平显著增高（$P<0.05$）；与模型组相比，氟西汀组的Ang-Ⅱ、TNF-α、IL-6的mRNA水平显著降低（$P<0.05$）；与模型组相比，西红花低剂量组的TNF-α和IL-6的mRNA水平显著降低（$P<0.05$），西红花低剂量组的Ang-Ⅱ的mRNA水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；与模型组相比，西红花高剂量组的Ang-Ⅱ、TNF-α、IL-6的mRNA水平显著降低（$P<0.05$），见图2。

2.4 西红花对抑郁小鼠氧化应激指标的影响

与空白组相比，模型组的MDA水平显著上升（$P<0.05$），SOD活力显著下降（$P<0.05$）；与模型组相比，氟西汀组、西红花低剂量组和西红花高剂量组的MDA水平显著下降（$P<0.05$），氟西汀组和西红花高剂量组的SOD活力水平显著上升（$P<0.05$），西红花低剂量组的SOD活力水平与模型组差异无统计学意义（$P>0.05$），见图3。

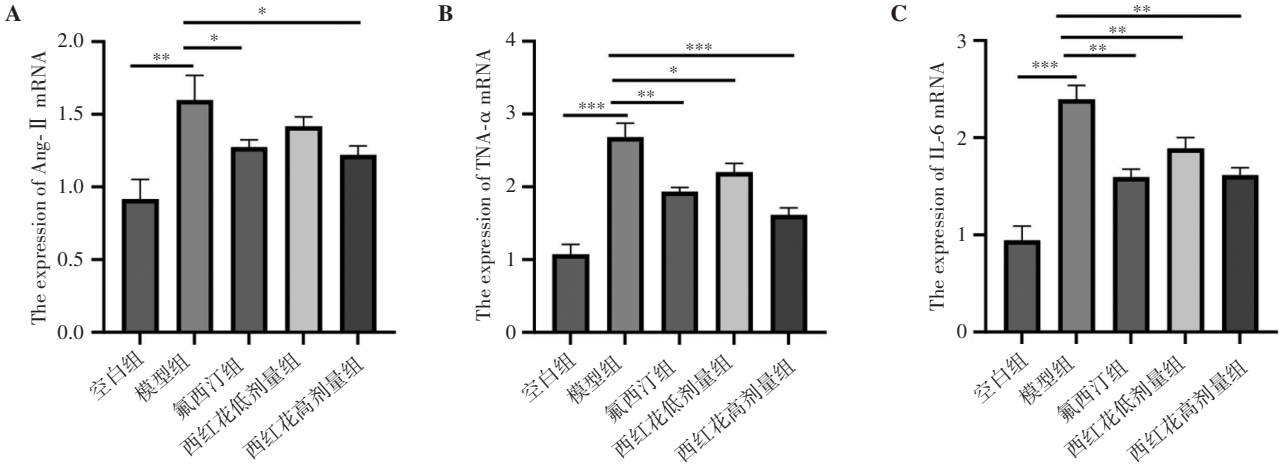
2.5 西红花对抑郁小鼠脑组织Syp、Psd-95、Bdnf蛋白表达水平的影响

与空白组相比，模型组的Syp、Psd-95和Bdnf的蛋白水平显著降低（$P<0.05$）；与模型组相比，氟西汀组，西红花低剂量组和西红花高剂量组的Syp、Psd-95和Bdnf的蛋白水平显著增加（$P<0.05$），见图4。



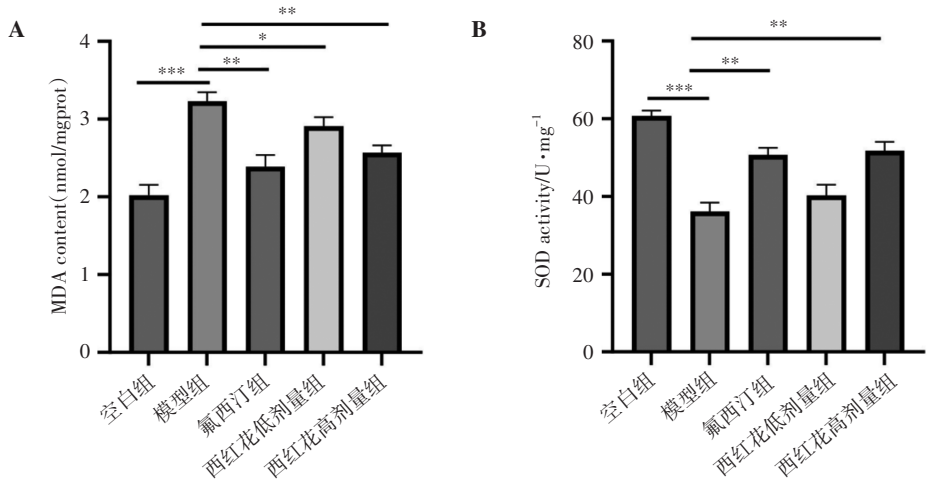
注：A.RT-PCR检测各组Agt mRNA表达水平；B.Western Blot检测各组Agt蛋白表达水平；C.两组蛋白水平的定量分析比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

图1 西红花对抑郁小鼠伏隔核Agt mRNA及蛋白水平的影响



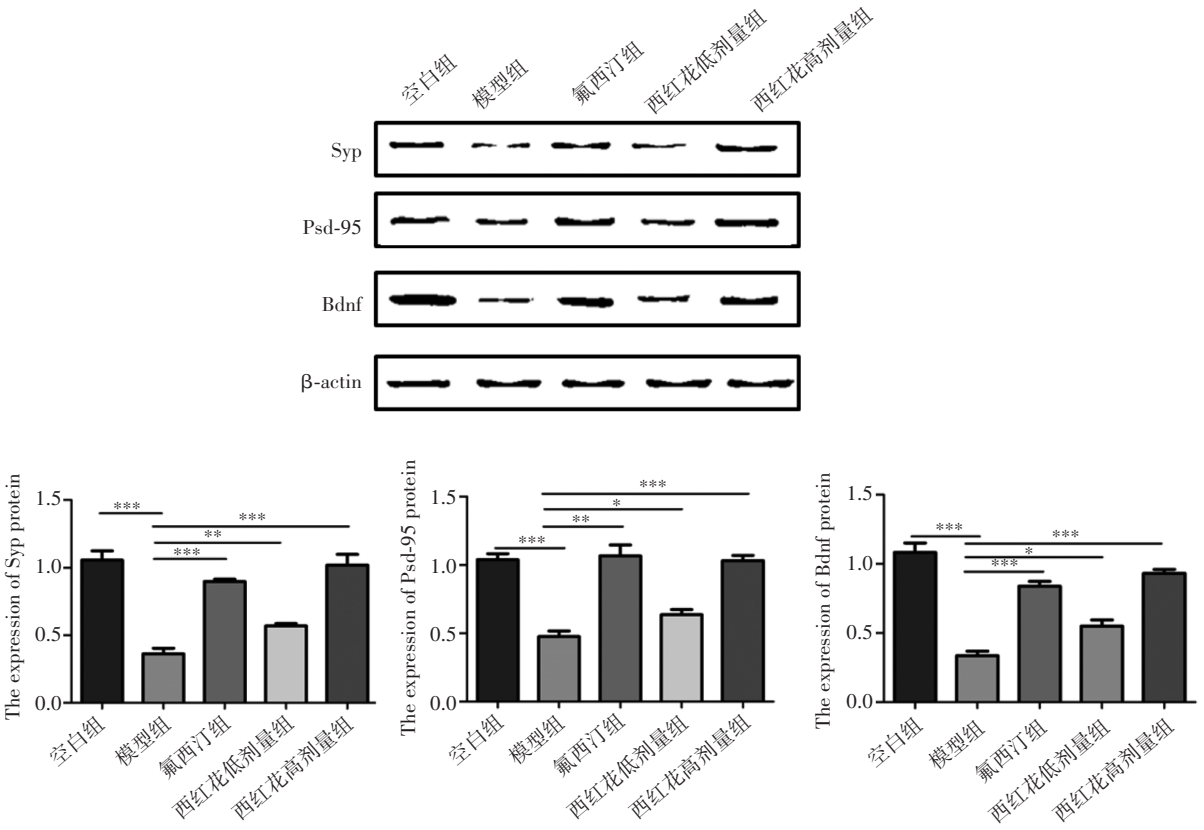
注：A.RT-PCR检测各组Ang-Ⅱ mRNA表达水平；B.RT-PCR检测各组TNF-α mRNA表达水平；C.RT-PCR检测各组IL-6 mRNA表达水平；两组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

图2 西红花对抑郁小鼠Ang-Ⅱ、TNF-α和IL-6的mRNA水平的影响



注：A.生化检测各组MDA水平；B.生化检测各组SOD活力水平；两组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

图3　西红花对抑郁小鼠氧化应激指标水平的影响



注：两组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

图4　西红花对抑郁小鼠Syp、Psd-95、Bdnf蛋白水平的影响

3　讨论

西红花作为抑郁症的潜在替代疗法，多项临床试验表明[14]，其在改善轻中度抑郁症方面，疗效与氟西汀、西酞普兰等常规抗抑郁药相当，且总体耐受性更佳，副作用发生率低。此外，西红花兼具的抗氧化与抗炎特性，还可能为共患躯体疾病的抑郁症患者带来额外获益。

本研究通过CUMS模型模拟人类抑郁的核心特征[15]，观察西红花提取物对CUMS模型抑郁小鼠的影响。研究结果显示，西红花提取物能够显著改善CUMS抑郁模型小鼠的快感缺失与绝望行为，其抗抑郁功效与调控伏隔核内Agt表达、抑制下游神经炎症与氧化应激，并最终促进突触重塑密切相关。

通过分子结果显示，西红花能够显著下调抑郁

小鼠伏隔核中Agt的过度表达。Agt作为中枢RAS系统的启动枢纽，而RAS的异常调控是驱动抑郁相关神经病理变化的关键环节[16]。本研究结果显示，CUMS应激成功诱导了伏隔核Agt在基因和蛋白水平的显著升高，而西红花干预，尤其是高剂量组，能有效逆转这一异常升高。这直接证实了西红花对伏隔核局部RAS系统初始环节的抑制作用。鉴于Agt经酶切后生成Ang-Ⅱ，本研究进一步检测了相关下游因子。实验结果显示西红花在降低Agt的同时，也显著抑制了Ang-Ⅱ及其下游促炎因子TNF-α和IL-6的mRNA水平。结果表明，西红花可能通过抑制伏隔核中Agt的表达，阻断了RAS/促炎轴的过度激活[17]，这可能是其发挥抗炎与神经保护的核心作用之一。

此外，本研究揭示了西红花在改善突触可塑性方面的直接作用。突触损伤作为抑郁症中神经可塑性损伤的典型特征[18]。本研究发现，西红花能显著逆转CUMS引起的Syp、Psd-95和Bdnf的表达下调。Syp是分布于突触前囊泡内的标志性蛋白，其表达水平直接反映了突触前终末的密度和神经递质释放潜力；而Psd-95作为突触后致密区的脚手架蛋白，是兴奋性突触的核心组成，对于维持突触后信号转导复合体的稳定、锚定NMDA受体等至关重要。二者表达的协同增加，强烈提示西红花能同步增强突触前功能与突触后结构，从而全面改善突触传递效能。更为关键的是，Bdnf作为调控突触可塑性的主导因子，其可通过激活其特异性受体TrkB及其下游的mTOR信号通路[19,20]，强力促进包括Syp和Psd-95在内的多种突触蛋白的合成，并直接诱导树突棘的生长与成熟。Bdnf的水平恢复进一步为西红花的促突触重塑作用提供了支持。值得注意的是，氧化应激损伤是损害突触可塑性的另一重要因素，本研究中西红花有效降低了氧化应激产物MDA，并提升了抗氧化酶SOD的活性，表明了其通过协同发挥抗氧化与抗炎作用，共同营造了一个有利于突触修复的微环境，最终促进了Syp、Psd-95等突触相关表达的表达，从而修复CUMS导致的突触损伤。

综合以上结果，本研究提出了西红花抗抑郁的潜在机制通路：西红花通过下调伏隔核中Agt的异常表达，抑制了RAS系统的后续激活，进而减少了小胶质细胞来源的促炎因子的释放和调控了氧化应激水平，在结合BNDF水平上调的基础上，共同促进了突触蛋白Syp和Psd-95的表达，最终缓解了抑郁样行为。

本研究也存在一定的局限性。首先，虽然初步揭示了西红花抗抑郁的部分的分子机制，但具体信号通路尚未完全明确，仍有待深入研究；其次，当前研究仅采用CUMS小鼠模型模拟抑郁状态，该模型虽能较好的复制抑郁样行为及神经病理改变，但未能采用其他造模方式（如社交挫败应激、利血平模型等）进行交叉验证，其对于西红花调控Agt通路这一机制的普适性，仍需在未来研究中利用多重模型体系进一步验证。

本研究首次揭示了西红花抗抑郁作用与伏隔核Agt表达调控之间的关联，并初步阐明了其通过“抑制Agt-RAS轴-缓解神经炎症与氧化应激-促进突触重塑”的分子通路，这不仅为西红花的临床应用提供了新的理论依据，也为靶向中枢RAS系统开发新型抗抑郁药物提供了重要的实验依据。

参考文献

[1] Monroe S M，& Harkness K L. Major depression and its recurrences：life course matters[J].Annu Rev Clin Psychol，2022，18：329-357.

[2] Liu Q Q，He H R，Yang J，*et al*.Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017：findings from the Global Burden of Disease study[J].J Psychiatr Res，2020，126：134-140.

[3] Sampogna G，Toni C，Catapano P，*et al*.New trends in personalized treatment of depression[J].Curr Opin Psychiatry，2024，37(1)：3-8.

[4] Chen Z W，Gu J P，Lin S S，*et al*.Saffron essential oil ameliorates CUMS-induced depression-like behavior in mice *via* the MAPK-CREB1-BDNF signaling pathway[J].J Ethnopharmacol，2023，300：115719.

[5] Han S F，Cao Y F，Wu X R，*et al*.New horizons for the study of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active ingredients in the management of neurological and psychiatric disorders：a systematic review of clinical evidence and mechanisms[J].Phytother Res，2024，38(5)：2276-2302.

[6] 张宇轩，李勃深，范容晖，等.基于CiteSpace知识图谱的西红花研究现状与趋势分析[J].中国中药杂志，2023，48(12)：3394-3403.

[7] 沈路凡，王晓科，王鸿，等.肾素-血管紧张素系统在高血压抑郁中的研究进展[J].中国药理学通报，2025，41(9)：1629-1635.

[8] Ho T C. Editorial：Toward neurobiological-based treatments of depression and anxiety：a potential case for the nucleus accumbens[J].J Am Acad Child Adolesc Psychiatry，2022，61(2)：136-138.

（下转第368页）

国医药教育协会儿科专业委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2025)[J].中华儿科杂志,2025,63(4):324-337.
[7] 倪灏然,樊剑,朱星星,等.重度哮喘诊治新进展[J].海军军医大学学报,2024,45(11):1327-1335.
[8] McGregor M C,Krings J G,Nair P,*et al*.Role of biologics in asthma[J].Am J Respir Crit Care Med,2019,199(4):433-445.
[9] Lin L F,Chen Y R,Yan L,*et al*.Analysis of clinical trials of new drugs in China as of 2019[J].Drug Discov Today,2020,25(12):2080-2088.
[10] 杨启凡,刘丽宏,赵志霞,等.中国呼吸专业药物临床试验机构备案现状及分析[J].中国医院药学杂志,2024,44(11):1241-1245.
[11] 王奇巍,叶亚婧,郭文.中国创新药鼓励政策改革进展与成果[J].中国新药杂志,2024,33(13):1297-1302.
[12] Pelaia C,Calabrese C,Terracciano R,*et al*.Omalizumab,the first available antibody for biological treatment of severe asthma:more than a decade of real-life effectiveness[J].Ther Adv Respir Dis,2018,12:1753466618810192.
[13] Ibrahim H,O'Sullivan R,Casey D,*et al*.The effectiveness of Reslizumab in severe asthma treatment:a real-world experience[J].Respir Res,2019,20(1):289.
[14] Wechsler M E,Ford L B,Maspero J F,*et al*.Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE):an open-label extension study[J].Lancet Respir Med,2022,10(1):11-25.
[15] Zhang Q L,Zhong N S,Dhooria S,*et al*.Dupilumab efficacy and safety in patients with persistent asthma:Asia-Pacific region[J].Clin Exp Allergy,2025,55(8):691-700.
[16] Menzies-Gow A,Corren J,Bourdin A,*et al*.Tezepelumab in adults and adolescents with severe,uncontrolled asthma[J].N Engl J Med,2021,384(19):1800-1809.
[17] Gevaert P,Desrosiers M,Cornet M,*et al*.Efficacy and safety of twice per year depemokimab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ANCHOR-1 and ANCHOR-2):phase 3,randomised,double-blind,parallel trials[J].Lancet,2025,405(10482):911-926.
[18] Kerwin E,Yang T,Su N,*et al*.Rademikibart treatment for moderate-to-severe uncontrolled asthma:a phase 2B randomized clinical trial[J].Am J Respir Crit Care Med,2025,211(5):749-758.

(收稿日期:2026-02-25;在线出版日期:2026-03-30)

(上接第338页)

[9] Oestreich L K L,Wright P,O'Sullivan M J. Hyperconnectivity and altered interactions of a nucleus accumbens network in post-stroke depression[J].Brain Commun,2022,4(6):fcac281.
[10] Akhondzadeh S,Fallah-Pour H,Afkham K,*et al*.Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression:a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816[J].BMC Complement Altern Med,2004,4:12.
[11] 陈春林,胡玲榕,杨玲,等.西红花苷快速抗抑郁作用及其调节mTOR-BDNF信号通路的研究[J].井冈山大学学报(自然科学版),2022,43(3):41-46.
[12] Tao W W,Ruan J,Wu R Y,*et al*.A natural carotenoid crocin exerts antidepressant action by promoting adult hippocampal neurogenesis through Wnt/β-catenin signaling[J].J Adv Res,2023,43:219-231.
[13] Zhang Y,Gao J W,Li N,*et al*.Targeting cAMP in D1-MSNs in the nucleus accumbens,a new rapid antidepressant strategy[J].Acta Pharm Sin B,2024,14(2):667-681.
[14] Chauhan S,Tiwari A,Verma A,*et al*.Exploring the potential of saffron as a therapeutic agent in depression treatment:a comparative review[J].Yale J Biol Med,2024,97(3):365-381.
[15] 赵谦,王安娜,高雪松,等.慢性不可预知性温和应激致抑郁样大鼠模型的研究进展[J].实验动物与比较医学,2020,40(4):344-353.
[16] Ali N H,Al-Kuraishy H M,Al-Gareeb A I,*et al*.Role of brain renin-angiotensin system in depression:a new perspective[J].CNS Neurosci Ther,2024,30(4):e14525.
[17] Forrester S J,Booz G W,Sigmund C D,*et al*.Angiotensin II signal transduction:an update on mechanisms of physiology and pathophysiology[J].Physiol Rev,2018,98(3):1627-1738.
[18] Deng D,Cui Y F,Gan S,*et al*.Sinisan alleviates depression-like behaviors by regulating mitochondrial function and synaptic plasticity in maternal separation rats[J].Phytomedicine,2022,106:154395.
[19] 林玲,刘国良,杨丽娜,等.西红花苷基于BDNF-TrkB信号通路改善阿尔茨海默症大鼠的学习记忆[J].神经解剖学杂志,2019,35(5):528-534.
[20] 汪燕.mTOR信号通路介导的西红花苷单用以及联合氟西汀抗抑郁及其机制的研究[D].宜春:宜春学院,2022.

(收稿日期:2025-09-09;在线出版日期:2026-03-17)