

瘦素与围绝经期抑郁症的关系及研究进展

崔文喆综述, 李广泉审校

摘要: 围绝经期(perimenopausal period)是女性抑郁症高发期,常表现为情绪低落、心绪紊乱等抑郁症状,且发病基础尚不明确,亟待寻求好的治疗手段。瘦素是一种由脂肪组织分泌的激素,在新陈代谢和神经保护方面均发挥功能。近年来,瘦素被报道对围绝经期抑郁症具有一定的改善作用,且瘦素与雌激素的合成及分泌关系密切。因此瘦素可能成为治疗围绝经期抑郁症的潜在分子靶点。本文针对瘦素与围绝经期抑郁症的关系及相关研究进展进行综述。

关键词: 抑郁症; 围绝经期; 瘦素; 雌激素

中图分类号:R749.4 **文献标识码:**A

Research progress on the relationship between leptin and perimenopausal depression CUI Wenzhe, LI Guangquan.
(The Second Clinical Medical College of Jilin University, Changchun 130062, China)

Abstract: Perimenopausal period is a period with high incidence of female depression, which shows the symptoms of depressed mood and disturbed mind. The pathogenesis of the disease is not clear and it is urgent to search for efficient treatment. Leptin is a hormone secreted by fat cells and plays a role in both metabolism and neuroprotection. In recent years, leptin has been reported to ameliorate perimenopausal depression, and leptin is closely related to estrogen synthesis and secretion. Therefore, leptin may be used as a potential molecular target for the treatment of perimenopausal depression. In this paper, the research on the relationship between leptin and perimenopausal depression is reviewed.

Key words: Depression; Perimenopausal period; Leptin; Estrogen

重度抑郁症(major depressive disorder)是一种常见的情绪障碍类疾病,其主要临床表现为情绪低落、思维迟缓和睡眠障碍等,更严重者甚至出现妄想症和自杀行为。数据显示,世界上大约有2.8亿人患有抑郁症,中国成人抑郁障碍终生患病率为6.8%,其中抑郁症为3.4%^[1]。疫情暴发后精神障碍疾病负担更加沉重,全球范围内重度抑郁症和焦虑症分别增加了28%和26%,女性抑郁障碍患病率为男性2倍^[2]。围绝经期是抑郁症发生的高危时间窗,其发病原因尚未明确,目前认为“雌激素撤退”和“性激素波动”是其主要原因^[3]。瘦素是一种由脂肪组织分泌的激素,具有抑制食欲、增强能量消耗并促进神经元突触形成等功能。在临床和动物研究中均显示出与抑郁症相关的密切联系^[4]。已有相关研究大量总结了瘦素在抗抑郁症调控中可能的潜在分子机制,证明瘦素能在情绪障碍过程中发挥作用^[5]。本文进一步针对瘦素对围绝经期抑郁症的调控关系与研究进展进行综述。

1 瘦素与围绝经期抑郁症概述

瘦素(leptin)是一种最常与饱腹感和体重稳态相关的激素。它由肥胖基因编码,由脂肪细胞和中枢神经系统分泌,通过反馈调控下丘脑的受体来调

节食物摄入量和体重^[6]。既往研究主要围绕瘦素在能量代谢中的调控作用,但大量实验研究和临床调查显示抑郁症的发生与瘦素水平改变密切相关^[7]。瘦素作为一种内分泌激素,其受体在海马体和其他边缘结构中表达,可在抑郁的情绪调节中发挥重要作用。通过瘦素给药到海马体会产生快速的抗抑郁作用,而注射到下丘脑时则没有发现这种效果^[8]。齿状回中LepRb的缺失导致抑郁样行为,并减弱瘦素的抗抑郁样作用^[9]。此外,瘦素受体(leptin receptor, LR)主要分为长型、短型和可溶型3种亚型。长型LR分布于下丘脑中能表达神经肽Y的细胞表面,主要通过JAK-STAT信号通路引发胞内级联反应,而神经肽Y水平较低可能与抑郁样行为相关^[10]。这些发现都支持瘦素通过调节突触可塑性和转运神经递质受体,在海马体中具有一定的抗抑郁作用。

围绝经期(perimenopausal period)也称更年期,是女性卵巢及生殖功能急剧衰退而导致的绝经前后的一段时期,平均年龄为45~55岁。卵巢雌激素分泌的下降会导致一系列身体症状,包括潮热和盗汗、

收稿日期:2023-10-16;修订日期:2023-12-28

作者单位:(吉林大学第二临床医学院,吉林 长春 130062)

通信作者:李广泉, E-mail: liguangquan@jlu.edu.cn

性功能障碍、情绪变化以及易患心血管疾病和糖尿病的代谢变化^[11]。研究表明与绝经前相比,围绝经期早期($OR=1.3$)、晚期($OR=1.7$)和绝经后($OR=1.57$)出现抑郁症状的概率显著增高,并可能在绝经后持续存在^[12]。一项国内调查显示,在504例围绝经期女性中有237例诊断为抑郁症,发病率高达47.02%^[13]。此外,睡眠障碍与围绝经期抑郁症状之间也有所关联。Cohen等^[14]研究显示,存在血管舒缩症状和不良生活事件史会增加围绝经期患者发生抑郁障碍的风险,是绝经前时期的2~4倍。具体是由于共同的生物学机制,还是心理和社会因素影响精神状态,目前尚不清楚。

2 瘦素对围绝经期抑郁症的调控机制

有研究报道,忧郁性抑郁症(melancholic depression)女性患者较正常对照组具有较高的瘦素水平,而在非典型抑郁患者及对照组比较未见此差异^[15]。并且,女性抑郁患者的循环瘦素水平始终高于对照组,尽管男性抑郁患者的瘦素水平相较于对照无显著性差异^[16]。目前已经提出了几种理论来解释抑郁症的潜在机制,包括单胺神经递质系统的功能障碍或改变、压力反应系统、谷氨酸能、性类固醇、神经可塑性和表观遗传机制等来解释男女性别间可能存在的抑郁症机制差异^[17]。

2.1 瘦素与雌激素紊乱 Schmidt等^[18]于1994年最早提出“雌激素撤退”理论(estrogen withdrawal theory),他指出围绝经期抑郁症是由雌激素减少所引起。大量临床数据显示,围绝经期抑郁症女性内分泌激素的改变促进了抑郁症的发生,相较于非围绝经期正常女性雌二醇水平显著下降、皮质醇水平异常升高^[19]。雌二醇激素水平的下降不利于色氨酸羟化酶-2和5-羟色胺转运蛋白的表达,使得5-羟色胺等神经递质合成受限,从而产生焦虑和沮丧情绪^[20]。绝经期间血清IL-6浓度与雌二醇浓度呈负相关,慢性低度炎症的增加会加速卵巢衰竭^[21, 22]。随着卵巢功能的丧失,从生殖期的雌激素循环到生殖静止期绝经后阶段,雌激素下降导致的内分泌转变与轻度认知功能障碍有关,这被认为是阿尔茨海默病(AD)的前驱期^[23]。此外,性激素是成人海马神经发生的有效调节剂,雌二醇能促进海马神经干细胞的增殖,而在抑郁症的动物模型中观察到海马神经发生减少^[24, 25]。同样对比了抑郁症患者与正常人之间海马体体积,发现抑郁症患者海马体变小^[26]。目前关于雌激素与女性抑郁症发病的关系仍存在争议,其根本机制有待进一步研究。

目前有关瘦素与雌激素关系的分子机制研究较少。起初,瘦素被认为是抑制肥胖的主要因子,是OB基因的表达产物。当体重达到某一阈值时会启动脂肪细胞产生瘦素并结合下丘脑内侧基底部的OB-Rs,促进促性腺激素释放激素(GnRH)的释放。同时,瘦素与OB-Rs结合还抑制神经肽Y(NPY)的分泌,解除NPY对GnRH的抑制,继而促进垂体FSH和LH的分泌^[27, 28]。雌二醇是促进生长发育的主要激素,而儿童性早熟表现为雌二醇水平过高,且瘦素表达水平与雌二醇呈正相关性^[29]。瘦素同样能够促进卵巢功能,增强雌激素的合成及分泌,雌激素能反向调节瘦素的表达及功能^[30]。女性在雌激素水平上调时期,青春期和动情期出现食欲降低,脂肪累积减少,相反,在围绝经期出现体重增加的改变^[31]。这些结果提示了瘦素在雌激素的合成、分泌及功能方面可能具有潜在的协同效应。这种协同的变化可能在长期的抑郁症和其他精神类疾病的发展中产生影响。

研究人员对中年女性的功能性饮食行为、绝经状态以及厌食症历史与瘦素水平之间的联系进行了深入探讨。他们发现,对食物的敏感度和对饥饿的响应与瘦素水平呈正相关,而限制性饮食习惯和厌食症历史则与瘦素水平呈负相关。该研究指出,瘦素水平可能会因为反复的负能量平衡状态而降低。这一发现意味着,在中年女性的体重管理中,应避免极端的饮食行为,而应注重营养均衡和适度的身体活动^[32]。《北美精神病学诊所》2023年的一项重要研究着眼于雌激素在中年抑郁症及之后阶段的作用。这项研究强调了雌激素在情绪和认知调节中的神经调节作用,尤其是在中年期间雌二醇水平迅速波动的时期。研究指出,中年抑郁症的管理可能因其他症状(如血管运动症状和睡眠问题)的复杂性而变得更加困难,需要综合运用心理药理学、行为干预和激素治疗策略^[33]。另一项针对绝经后妇女的研究调查了她们的抑郁和焦虑症状与脂肪细胞衍生蛋白之间的关系。研究发现,脂联素和瘦素水平与抑郁和焦虑症状显著相关,较高的脂联素和较低的瘦素水平可能是绝经后妇女情绪问题的潜在生物标志物。研究强调了由脂肪细胞分泌的脂联素和瘦素在代谢调节和能量平衡中的重要性,同时指出它们在心理健康方面的作用也应受到更多关注^[34]。

2.2 瘦素与HPA轴调控 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)是神经内分泌系统的重要调控轴,参与控制多种应激的反应,如消化、免疫系统、情绪以

及能量贮存和消耗。HPA轴活性升高是抑郁症患者最常见的神经生物学异常之一。由于HPA轴在负反馈过程中异常导致皮质醇分泌过多,成为诱发抑郁症发病的主要特征^[35]。在正常生理状态下,雌激素能正向调控HPA轴活性,而围绝经期卵巢切除小鼠显著降低应急诱导的皮质酮(CORT)和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平,通过给予雌二醇治疗能恢复到正常个体水平^[36]。这可能是由于雌激素匮乏对HPA轴的反馈调节引起的。但是并非所有的雌激素都能正向调控,例如存在ER α 上调HPA轴活性,而ER β 下调HPA轴活性^[37]。正如前文所列举,瘦素与雌激素的协同作用可在一定程度上参与HPA轴的调控。此外,伴有自杀意念的抑郁症患者相较正常患者,HPA轴过度激活,CRH水平显著升高,有望作为自杀风险的生物标记物^[38]。

瘦素对HPA轴也具有复杂的影响,急性应激引起的HPA活动能够上调瘦素水平。大量临床研究表明,抑郁症患者的大脑以神经递质系统的紊乱为特征,包括5-羟色胺(5-HT),多巴胺(DA)和 γ -氨基丁酸(GABA)。瘦素缺乏的ob/ob小鼠中,5-HT转运蛋白mRNA水平较低,进而导致抑郁症^[39]。瘦素可以在功能上促进5-HT转运蛋白,并增强蛋白的表达水平^[40]。值得注意的是,瘦素可能通过调节下丘脑的 γ -氨基丁酸(GABA)和去甲肾上腺素(NE)水平来发挥中枢和神经内分泌作用^[41]。禁食可强烈激活HPA轴,且与瘦素水平呈负相关性。通过激活下丘脑弓状核(ARC)内的刺鼠相关肽(AgRP)减弱抑制性神经递质GABA的分泌,来间接激活PVCRh神经元活性,当GABA长期缺乏时可通过NPY进行一定程度弥补^[42]。然而,回补瘦素能与 β -PIX蛋白形成复合物,增强海马体的谷氨酸能和氨基丁酸能突触发生^[43]。除此机制外,过度的应激反应激活HPA轴,引发肾上腺释放糖皮质激素(GC)大量分泌,导致mPFC脑区谷氨酸能突触传递降低、突触丢失,引起焦虑和抑郁症等精神疾病^[44]。瘦素作为HPA轴的调节剂,阻止下丘脑核(PVN)中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的合成并抑制CRH神经元的激活,同时抑制GC的过度激活,恢复记忆力等认知功能^[45, 46]。以上研究提示了雌激素和瘦素对HPA轴的应激调控可能存在代偿性的互相易化调控作用,这之中具体的调控机制仍有待于进一步研究。

2.3 瘦素与神经可塑性调节 近年来,随着氯胺酮(ketamine)快速抗抑郁效应的发现,将抑郁症发病的“神经可塑性假说”带入了大众视野。神经可

塑性是指机体中枢神经系统和周围神经系统具有改变其本身环路的能力。通过中断MDD相关突触和脑相关功能,影响抑郁症的发病进程。这种快速抗抑郁效应与突触间隙中脑源性神经营养因子(BDNF)的快速大量释放有关。氯胺酮能够上调大鼠脑内BDNF含量,通过给药BDNF基因敲除小鼠发挥抗抑郁作用,说明BDNF的合成对于氯胺酮的抗抑郁作用是必要的^[47]。BDNF能够作用位于突触后膜的特异性原肌球蛋白受体激酶(TrkB)受体,激活一系列突触蛋白合成^[48]。然而,提前给予BDNF受体TrkB的抑制剂ANA-12后,R/S-氯胺酮的抗抑郁效果均消失^[49]。这些数据表明BDNF表达和信号的增加对产生抗抑郁药行为效应是充分必要的。BDNF是中枢神经系统合成的蛋白质,广泛分布于大脑皮质、海马、前额叶皮质、杏仁核等脑区,对中枢神经系统的发育和生长起到重要功能。抑郁患者和抑郁动物模型的脑萎缩与BDNF表达的显著下降相关,而传统抗抑郁药物能够逆转下降的BDNF发挥抗抑郁作用,并由此发展出了抑郁症的“神经营养假说”^[50]。

有大量研究报道了瘦素对神经可塑性的影响。动物实验证实,瘦素给药能够促进围绝经期卵巢切除小鼠的海马和前额叶皮质中BDNF表达,表明瘦素可能通过BDNF通路影响围绝经期抑郁^[51]。瘦素可通过刺激树突状BDNF mRNA合成的神经回路来激活下丘脑神经元表达BDNF^[52]。也可以介导MAP激酶或细胞外信号调节蛋白激酶(ERK1/2)途径,显著改善cAMP反应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化^[53]。ERK1/2磷酸化可直接激活蛋白的信号级联反应,调节神经生长、存活和神经可塑性等一系列细胞过程^[54]。同时,瘦素是海马突触可塑性的一个主要调节者,通过将短时程增强(STP)转化为长时程增强(LTP)来调节海马的可塑性^[55]。中枢或外周注射瘦素能够提高海马LTP效应,进而改善海马依赖的记忆和认知功能,这可能是瘦素改善围绝经期抑郁症患者认知障碍和记忆减退的主要调控机制^[56]。在哺乳动物的中枢神经系统中,NMDA受体的激活对瘦素调节海马兴奋性突触至关重要。瘦素还能够激活PI3K/AKT/mTOR信号通路,一方面通过钙离子流上调NMDA受体诱导LTP;另一方面mTOR蛋白是快速抗抑郁效应发挥的关键因子,其激活能够诱导下游的突触蛋白合成^[55, 57]。

3 展望

围绝经期女性因雌激素水平失衡,容易造成神经内分泌系统紊乱,导致患抑郁症的风险增加。传

统抗抑郁药物具有一定副作用,因而采用激素替代疗法进行治疗。目前,瘦素对改善围绝经期抑郁症的机制虽不完全清楚,但是已有证据表明瘦素与雌激素具有一定的协同关系,且瘦素在神经保护和增强认知功能方面具有重要作用,对 HPA 轴和神经可塑性的调控能部分解释其抗抑郁效应,但是根本的分子机制仍有待进一步研究验证。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 崔文喆负责撰写论文、文献收集等,李广泉负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981-990.
- [2] Collaborators MD. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic[J]. *Lancet*, 2021, 398(10312): 1700-1712.
- [3] Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63 (4): 375-382.
- [4] Ge T, Fan J, Yang W, et al. Leptin in depression: a potential therapeutic target[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1096.
- [5] 张 勇. 瘦素与抑郁症. 国际精神病学杂志 [J]. 2013, 40(3): 155-157.
- [6] Rashidian H, Rosenblat JD, McIntyre RS, et al. Leptin, obesity, and response to ketamine[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 98: 109773.
- [7] Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(7): 2634-2643.
- [8] Lu XY, Kim CS, Frazer A, et al. Leptin: a potential novel antidepressant[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(5): 1593-1598.
- [9] Guo M, Lu Y, Garza JC, et al. Forebrain glutamatergic neurons mediate leptin action on depression-like behaviors and synaptic depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2(2): e83.
- [10] 郭 楠. 瘦素受体的分子生物学研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2004, 26(2): 148-151.
- [11] Nelson HD. Menopause [J]. *Lancet*, 2008, 371 (9614): 760-770.
- [12] Freeman EW, Sammel MD, Liu L, et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(1): 62-70.
- [13] 刘星延, 陈光东, 平 晶, 等. 围绝经期女性抑郁症调查及影响抑郁症发生的相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37 (9): 1558-1561.
- [14] Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the harvard study of moods and cycles [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63 (4): 385-390.
- [15] Cizza G, Ronsaville DS, Kleitz H, et al. Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: the power study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e28912.
- [16] Esel E, Ozsoy S, Tutus A, et al. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(4): 565-570.
- [17] Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM. Sex differences in depression: insights from clinical and preclinical studies [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 176: 86-102.
- [18] Schmidt PJ, Purdy RH, Moore PH, et al. Circulating levels of anxiolytic steroids in the luteal phase in women with premenstrual syndrome and in control subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(5): 1256-1260.
- [19] 李 倩, 胡 激, 寿 棘. 围绝经期女性抑郁症发生的生物心理及社会因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9): 1565-1567.
- [20] Hernández-Hernández OT, Martínez-Mota L, Herrera-Pérez JJ, et al. Role of estradiol in the expression of genes involved in serotonin neurotransmission: implications for female depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(5): 459-471.
- [21] Yasui T, Maegawa M, Tomita J, et al. Changes in serum cytokine concentrations during the menopausal transition [J]. *Maturitas*, 2007, 56(4): 396-403.
- [22] Ağaayak E, Görtük NY, Küsen H, et al. Role of inflammation and oxidative stress in the etiology of primary ovarian insufficiency [J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2016, 13(3): 109-115.
- [23] Caldwell CC, Yao J, Brinton RD. Targeting the prodromal stage of Alzheimer's disease: bioenergetic and mitochondrial opportunities [J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(1): 66-80.
- [24] Li HH, Liu Y, Chen HS, et al. PDGF-BB-dependent neurogenesis buffers depressive-like behaviors by inhibition of GABAergic projection from medial septum to dentate gyrus [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(22): e2301110.
- [25] 刘晓东, 张夏南, 郝 宁, 等. 雌二醇对大鼠海马神经干细胞增殖的影响[J]. 解剖学报, 2014, 45(5): 627-632.
- [26] Roddy DW, Farrell C, Doolin K, et al. The hippocampus in depression: more than the sum of its parts? advanced hippocampal substructure segmentation in depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(6): 487-497.
- [27] 胡少龙, 郑昭璟, 吴俊琪, 等. 瘦素在女性青春期发育中的价值[J]. 温州医学院学报, 2012, 42(3): 282-283.
- [28] 马 瑞, 崔晓萍, 李祖昂, 等. 论瘦素在女性生殖内分泌中的调控[J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(4): 386-388.
- [29] 蒋 巍, 应晶晶, 陈 瑾. 雌二醇胰岛素样生长因子结合蛋白-3 瘦素在中枢性早熟女童中的表达及与内分泌干扰物的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(24): 4828-4831.

- [30] Yin C, Kang L, Lai C, et al. Effects of 17 β -estradiol on leptin signaling in anterior pituitary of ovariectomized rats[J]. *Exp Anim*, 2017, 66(2): 159-166.
- [31] Torto R, Boghossian S, Dube MG, et al. Central leptin gene therapy blocks ovariectomy-induced adiposity[J]. *Obesity*, 2006, 14(8): 1312-1319.
- [32] Stojiljkovic-Drobnjak S, Fischer S, Arnold M, et al. Dysfunctional eating behaviour and leptin in middle-aged women: role of menopause and a history of anorexia nervosa[J]. *Int J Behav Med*, 2021, 28(5): 641-646.
- [33] Soares CN. Menopause and mood: the role of estrogen in midlife depression and beyond[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2023, 46(3): 463-473.
- [34] Wu YT, Huang WY, Kor CT, et al. Relationships between depression and anxiety symptoms and adipocyte-derived proteins in postmenopausal women[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0248314.
- [35] Fassai S, McAloon J. Maternal distress, HPA activity, and antenatal interventions: a systematic review[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 112: 104477.
- [36] Burgess LH, Handa RJ. Chronic estrogen-induced alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats[J]. *Endocrinology*, 1992, 131(3): 1261-1269.
- [37] Lund TD, Rovis T, Chung WCJ, et al. Novel actions of estrogen receptor-beta on anxiety-related behaviors[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(2): 797-807.
- [38] Rohleder N, Wolf JM, Wolf OT. Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35(1): 104-114.
- [39] Collin M, Håkansson-Ovesjö ML, Misane I, et al. Decreased 5-HT transporter mRNA in neurons of the dorsal raphe nucleus and behavioral depression in the obese leptin-deficient ob/ob mouse[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2000, 81(1-2): 51-61.
- [40] Jay TM, Rocher C, Hotte M, et al. Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses is impaired by loss of dopamine and stress: importance for psychiatric diseases[J]. *Neurotox Res*, 2004, 6(3): 233-244.
- [41] Francis J, MohanKumar SMJ, MohanKumar PS. Leptin inhibits norepinephrine efflux from the hypothalamus in vitro: role of gamma aminobutyric acid[J]. *Brain Res*, 2004, 1021(2): 286-291.
- [42] Douglass AM, Resch JM, Madara JC, et al. Neural basis for fasting activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Nature*, 2023, 620(7972): 154-162.
- [43] Sahin GS, Rodriguez-Llamas JL, Dillon C, et al. Leptin increases GABAergic synaptogenesis through the Rho guanine exchange factor β -PIX in developing hippocampal neurons[J]. *Sci Signal*, 2021, 14(683): eabe4111.
- [44] Lee EH, Park JY, Kwon HJ, et al. Repeated exposure with short-term behavioral stress resolves pre-existing stress-induced depressive-like behavior in mice[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6682.
- [45] Huang Q, Rivest R, Richard D. Effects of leptin on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis and CRF neuron activation in the paraventricular hypothalamic nucleus of obese (ob/ob) mice[J]. *Endocrinology*, 1998, 139(4): 1524-1532.
- [46] Zou X, Zhong L, Zhu C, et al. Role of leptin in mood disorder and neurodegenerative disease[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 378.
- [47] Shirayama Y, Chen ACH, Nakagawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(8): 3251-3261.
- [48] Gerhard DM, Wohleb ES, Duman RS. Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(3): 454-464.
- [49] Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, et al. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(9): e632.
- [50] Magariños AM, Li CJ, Toth JG, et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodeling of hippocampal neurons[J]. *Hippocampus*, 2011, 21(3): 253-264.
- [51] Scabia G, Barone I, Mainardi M, et al. The antidepressant fluoxetine acts on energy balance and leptin sensitivity via BDNF[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1781.
- [52] Liao GY, An JJ, Gharami K, et al. Dendritically targeted Bdnf mRNA is essential for energy balance and response to leptin[J]. *Nat Med*, 2012, 18(4): 564-571.
- [53] Dhar M, Zhu M, Impey S, et al. Leptin induces hippocampal synaptogenesis via CREB-regulated microRNA-132 suppression of p250GAP[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(7): 1073-1087.
- [54] Han YC, Ma B, Guo S, et al. Leptin regulates disc cartilage endplate degeneration and ossification through activation of the MAPK-ERK signalling pathway in vivo and in vitro[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2098-2109.
- [55] 陈盼盼, 齐玉英, 杨红彦, 等. 瘦素与阿尔茨海默病关系的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(9): 454-457.
- [56] Wayner MJ, Armstrong DL, Phelix CF, et al. Orexin-A (Hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats *in vivo*[J]. *Peptides*, 2004, 25(6): 991-996.
- [57] Thon M, Hosoi T, Yoshii M, et al. Leptin induced GRP78 expression through the PI3K-mTOR pathway in neuronal cells[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7096.

引证本文:崔文喆,李广泉. 瘦素与围绝经期抑郁症的关系及研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(1): 92-96.