

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.08.001
文章编号: 1005-8982 (2019) 08-0001-06

基础研究·论著

CREB1 对血管性痴呆大鼠认知功能障碍的影响及机制研究*

方玲¹, 杨莉莉²

(1. 杭州市第七人民医院 精神三科, 浙江 杭州 310013; 2. 安徽医科大学, 安徽 合肥 230601)

摘要: 目的 探讨环腺苷酸反应成分结合蛋白 1 (CREB1) 对血管性痴呆大鼠认知功能障碍的影响及机制研究。**方法** 将 40 只大鼠根据随机数字表法分为对照组、模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组, 每组 10 只。采用四血管阻断法复制血管性痴呆模型, 采用水迷宫实验和旷场实验测定大鼠的认知功能, Western blotting 测定海马组织 CREB1、Caspase-3、Bcl-2、Bax、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B (p-PKB) 及蛋白激酶 B (PKB) 蛋白水平。**结果** 与对照组比较, 模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠旷场实验活动次数减少, 活动距离缩短 ($P < 0.05$), 逃避潜伏期延长 ($P < 0.05$), 穿越原平台次数减少 ($P < 0.05$); 海马组织 Bcl-2、PI3K 及 p-PKB 蛋白水平降低 ($P < 0.05$), 海马组织 Caspase-3、Bax 蛋白水平升高 ($P < 0.05$); 与模型组和阴性对照组比较, CREB1 过表达组大鼠旷场实验活动次数增加, 活动距离延长 ($P < 0.05$), 逃避潜伏期缩短 ($P < 0.05$), 穿越原平台次数增加 ($P < 0.05$); 海马组织 CREB1、Bcl-2、PI3K 及 p-PKB 蛋白水平升高 ($P < 0.05$), 海马组织 Caspase-3、Bax 蛋白水平降低 ($P < 0.05$)。**结论** 血管性痴呆大鼠脑组织 CREB1 水平降低, 过表达 CREB1 可通过激活 PI3K/PKB 信号通路, 抑制海马神经细胞凋亡, 改善血管性痴呆大鼠的认知功能。

关键词: 痴呆, 血管性; 认知障碍; CREB 结合蛋白; Bcl-2- 相关 X 蛋白; 磷脂酰肌醇-3- 激酶; 蛋白激酶类; 大鼠

中图分类号: R749.1

文献标识码: A

Effect of CREB1 on cognitive dysfunction in rats with vascular dementia and its mechanism*

Ling Fang¹, Li-li Yang²

(1. Department of Psychiatry, the Seventh People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou, Zhejiang 310013, China; 2. Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601)

Abstract: Objective To investigate the effect of cyclic adenosine monophosphate receptor binding protein 1 (CREB1) on cognitive dysfunction in rats with vascular dementia and its possible mechanism. **Methods** A total of 40 rats were divided into control group, model group, negative control group and CREB1 overexpression group according to random number method, 10 rats in each group. The vascular dementia model was established by using the four-vessel blockade method. The water maze test and the open field test were used to determine the cognitive function of rats. Western blotting analysis was used to determine the levels of hippocampal tissue CREB1, aspartate proteolytic enzyme-3 (Caspase-3), B lymphocyte tumor-2 gene (Bcl-2), Bcl-2 related X protein (Bax), phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), phosphorylated protein kinase B (p-PKB) and PKB protein. **Results** Compared with the control group, the number of experimental activities and the distance of activity were decreased ($P < 0.05$),

收稿日期: 2018-10-29

* 基金项目: 2019 年浙江省医药卫生面上项目 (No: 2019KY518)

the escape latency was increased ($P < 0.05$), the number of crossing the original platform was decreased. ($P < 0.05$), the levels of CREB1, Bcl-2, PI3K and p-PKB protein in hippocampus were decreased ($P < 0.05$) and the levels of Caspase-3 and Bax in hippocampus were increased ($P < 0.05$) in the model group, the negative control group and the CREB1 overexpression group. Compared with the model group and the negative control group, the number of experimental activities and the distance of activity were increased ($P < 0.05$), the escape latency were decreased ($P < 0.05$), the number of crossing the original platform were increased ($P < 0.05$), the levels of CREB1, Bcl-2, PI3K and p-PKB in hippocampus were increased ($P < 0.05$) and the levels of Caspase-3 and Bax in hippocampus were decreased ($P < 0.05$) in the CREB1 overexpression group. **Conclusions** The level of CREB1 in brain tissue of rats with vascular dementia is decreased. Overexpression of CREB1 can ameliorate the cognitive function of vascular dementia rats by activating PI3K/PKB signaling pathway to inhibit hippocampal neuronal apoptosis.

Keywords: dementia, vascular; cognition disorders; CREB-binding protein; bcl-2-associated X protein; phosphatidylinositol-3-kinase; protein kinases; rats

随着血管性痴呆发病率的不断升高, 探讨血管性痴呆的发病机制可为血管性痴呆的防治提供依据^[1]。环腺苷酸反应成分结合蛋白 1 (cyclic adenylylate response component binding protein 1, CREB1) 在血管内皮化和血管内膜形成中具有重要作用^[2]; 在神经元应激性损伤后的修复、再生及存活中发挥重要调节作用。有研究发现, CREB1 在抑郁症患者中水平下降^[3]。本文探讨 CREB1 在血管性痴呆大鼠海马组织中的表达, 以及对认知功能的影响和机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康、清洁级、雌雄各半、体重 270 ~ 290 g 的 SD 大鼠 40 只 [中国科学院微生物研究所, 许可证号: SYXK(京) 2014-0032]。

1.1.2 主要试剂 CREB1 过表达慢病毒载体和空载体病毒 (美国 Promega 公司), 兔抗大鼠 CREB1 多克隆抗体、兔抗鼠 Caspase-3 多克隆抗体、兔抗鼠 Bcl-2 多克隆抗体、兔抗鼠 Bax 多克隆抗体、兔抗鼠磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 多克隆抗体、兔抗鼠磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase B, p-PKB) 多克隆抗体、兔抗鼠蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 多克隆抗体、过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白 G 及激动蛋白 β (β -actin) 抗体购自美国 Santa Cruz 公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及血管性痴呆模型的复制 将 40 只大鼠根据随机数字表法分为对照组 (假手术组)、模型组 (血管性痴呆组)、阴性对照组 (血管性痴呆 +

空载体病毒处理组) 及 CREB1 过表达组 (血管性痴呆 + CREB1 过表达病毒处理组), 每组 10 只。采用四血管阻断法复制血管性痴呆模型^[4]: 将大鼠用水合氯醛麻醉成功后, 在枕骨下做长 1 cm 水平切口, 暴露大鼠第 1 颈椎和第 1 颈椎两侧横突翼孔, 用电凝针烧灼两侧椎动脉, 造成椎动脉永久性闭塞, 缝合切口。24 h 后水合氯醛麻醉大鼠, 组织剪剪开颈正中中线长约 1 cm 切口, 分离结缔组织, 找到颈总动脉, 微血管夹夹闭颈总动脉 15 min, 再通 10 min, 共 3 次, 缝合切口。对照组仅暴露血管, 不进行椎动脉烧灼和颈总动脉夹闭。

1.2.2 大鼠处理 4 组大鼠模型复制成功后 2 d, 采用脑立体定位注射病毒载体^[5]: 4 组大鼠水合氯醛麻醉成功后, 固定到脑立体定位仪上, 常规备皮消毒后, 沿矢状缝剪开头部皮肤, 以矢状缝和人字缝交点为原点, 按照脑立体定位仪图谱, 钻开颅骨, 垂直脑表面进针, CREB1 过表达组大鼠 5 min 内缓慢注入 2.5 μ l CREB1 过表达载体病毒; 阴性对照组大鼠 5 min 内缓慢注入等量空载体病毒; 模型组和对照组 5 min 内缓慢注入等量生理盐水。缓慢退针, 缝合皮肤。

1.2.3 Morris 水迷宫实验 4 组大鼠处理后第 2 天进行水迷宫实验, 将直径 100 cm、高 50 cm 水池分成 4 个象限, 将圆柱形平台放入水池中, 实验前将水池注水至淹没水池平台 2 cm, 水迷宫实验分为定位航行试验 (共 4 d) 和空间探索试验 (第 5 天进行)。定位航行试验: 将水池中注水至高出平台 2 cm, 水温保持约 25 $^{\circ}$ C, 将大鼠依次从各个象限放入水中进行训练, 每只大鼠每天上、下午分别训练 4 次, 1 次/象限, 8 次/d, 训练 2 min/次, 大鼠找到平台并在平台上停留 30 s。如 2 min 内没有找到平台, 则引导

其找到平台并停留 30 s, 然后休息 2 min 再进行下一次训练。大鼠找到平台的时间为逃避潜伏期, 取每只大鼠训练的平均值。空间探索试验: 定位航行试验结束后将水池中平台去除, 次日进行空间探索试验, 将大鼠放入水中, 记录大鼠穿越原平台象限次数。

1.2.4 旷场实验 取一个长 47 cm × 47 cm × 40 cm 的旷场, 水迷宫实验结束后, 将大鼠放入旷场中心方格内, 在旷场上方安置摄像机, 记录大鼠运动情况, 记录 15 min 内大鼠的活动次数和活动距离。

1.2.5 大鼠海马组织 CREB1、Caspase-3、Bcl-2、Bax、PI3K、p-PKB 及 PKB 蛋白水平测定 旷场实验结束后, 水合氯醛麻醉大鼠, 快速断头, 冰上取出大鼠脑组织海马组织。采用 Western blotting 检测大鼠海马组织 CREB1、Caspase-3、Bcl-2、Bax、PI3K、p-PKB 及 PKB 蛋白水平: 取大鼠海马组织加入 RIPA 裂解液, 匀浆后提取海马组织总蛋白, 测定蛋白浓度, 经电泳、切胶及转膜, 加入一抗 (1 : 1 000) 过夜孵育, 加入二抗孵育 2 h, 以 β -actin 为内参照 (1 : 2 000), ECL 发光液显影。采用 NIH1162 软件 (美国国立卫生研究院) 分析各蛋白条带光密度值, 目标蛋白水平为目标蛋白条带光密度值 / β -actin 条带光密度值。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组大鼠旷场实验结果比较

4 组大鼠旷场实验活动次数比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠旷场实验活动次数低于对照组 ($P < 0.05$), CREB1 过表达组大鼠旷场实验活动次数高于模型组和阴性对照组 ($P < 0.05$)。4 组大鼠旷场实验活动距离比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠旷场实验活动距离短于对照组 ($P < 0.05$), CREB1 过表达组大鼠旷场实验活动距离长于模型组和阴性对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组大鼠旷场实验结果比较 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	活动次数 (次 / 15 min)	活动距离 (m / 15 min)
对照组	223.42 \pm 25.46	12.14 \pm 1.15
模型组	94.35 \pm 22.74	3.15 \pm 0.97
阴性对照组	96.57 \pm 23.04	3.32 \pm 1.04
CREB1 过表达组	165.26 \pm 24.37	7.58 \pm 1.13
<i>F</i> 值	66.787	156.651
<i>P</i> 值	0.000	0.000

2.2 4 组大鼠水迷宫实验结果比较

4 组大鼠水迷宫实验逃避潜伏期比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠逃避潜伏期长于对照组 ($P < 0.05$), CREB1 过表达组大鼠逃避潜伏期短于模型组和阴性对照组 ($P < 0.05$)。4 组大鼠水迷宫实验穿越原平台次数比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠穿越原平台次数低于对照组 ($P < 0.05$), CREB1 过表达组大鼠穿越原平台次数高于模型组和阴性对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 4 组大鼠水迷宫实验结果比较 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

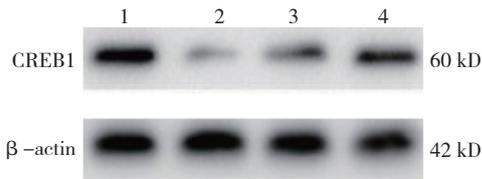
组别	逃避潜伏期 /s	穿越原平台次数
对照组	16.23 \pm 4.12	3.13 \pm 0.41
模型组	58.78 \pm 4.65	1.35 \pm 0.33
阴性对照组	57.64 \pm 4.43	1.41 \pm 0.36
CREB1 过表达组	33.15 \pm 4.97	2.26 \pm 0.43
<i>F</i> 值	203.786	47.551
<i>P</i> 值	0.000	0.000

2.3 4 组大鼠海马组织 CREB1 蛋白水平比较

对照组、模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组 CREB1 蛋白相对表达量分别为 (0.78 \pm 0.11)、(0.11 \pm 0.03)、(0.15 \pm 0.04) 和 (0.42 \pm 0.08), 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 181.905, P = 0.000$); 模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠海马组织 CREB1 蛋白水平低于对照组 ($P < 0.05$), CREB1 过表达组大鼠海马组织 CREB1 蛋白水平高于模型组和阴性对照组 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.4 4 组大鼠海马组织凋亡相关蛋白 Caspase-3、Bcl-2 及 Bax 蛋白水平比较

4 组大鼠海马组织 Caspase-3 蛋白水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型



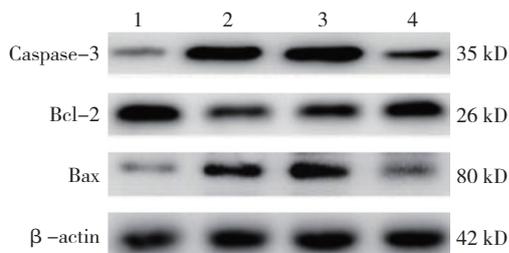
1: 对照组; 2: 模型组; 3: 阴性对照组; 4: CREB1 过表达组

图 1 4 组大鼠海马组织 CREB1 蛋白的表达

组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠海马组织 Caspase-3 蛋白水平高于对照组 ($P < 0.05$), CREB1 过表达组大鼠海马组织 Caspase-3 蛋白水平低于模型组和阴性对照组 ($P < 0.05$)。4 组大鼠海马组织 Bcl-2 蛋白水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠海马组织 Bcl-2 蛋白水平低于对照组 ($P < 0.05$), CREB1 过表达组大鼠海马组织 Bcl-2 蛋白水平高于模型组和阴性对照组 ($P < 0.05$)。4 组大鼠海马组织 Bax 蛋白水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠海马组织 Bcl-2 蛋白水平高于对照组 ($P < 0.05$), CREB1 过表达组大鼠海马组织 Bcl-2 蛋白水平低于模型组和阴性对照组 ($P < 0.05$)。见表 3 和图 2。

表 3 4 组大鼠海马组织 Caspase-3、Bcl-2 及 Bax 蛋白水平比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	Caspase-3 蛋白	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
对照组	0.15 ± 0.05	0.94 ± 0.12	0.12 ± 0.04
模型组	0.83 ± 0.09	0.31 ± 0.08	0.51 ± 0.07
阴性对照组	0.85 ± 0.11	0.33 ± 0.09	0.54 ± 0.06
CREB1 过表达组	0.27 ± 0.08	0.77 ± 0.10	0.24 ± 0.07
F 值	185.246	103.128	112.600
P 值	0.000	0.000	0.000



1: 对照组; 2: 模型组; 3: 阴性对照组; 4: CREB1 过表达组

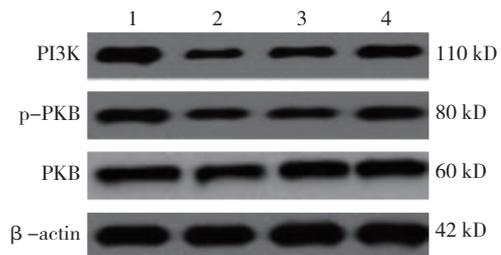
图 2 4 组大鼠海马组织 Caspase-3、Bcl-2 及 Bax 蛋白的表达

2.5 4 组大鼠海马组织 PI3K/PKB 通路蛋白水平比较

4 组大鼠海马组织 PI3K 蛋白水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠海马组织 PI3K 蛋白水平低于对照组 ($P < 0.05$), CREB1 过表达组大鼠海马组织 PI3K 蛋白水平高于模型组和阴性对照组 ($P < 0.05$)。4 组大鼠海马组织 p-PKB 蛋白水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组、阴性对照组及 CREB1 过表达组大鼠海马组织 p-PKB 蛋白水平低于对照组 ($P < 0.05$), CREB1 过表达组大鼠海马组织 p-PKB 蛋白水平高于模型组和阴性对照组 ($P < 0.05$)。4 组大鼠海马组织 PKB 蛋白水平比较, 经方差分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4 和图 3。

表 4 4 组大鼠海马组织 PI3K、p-PKB 及 PKB 蛋白相对表达量比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	PI3K 蛋白	p-PKB 蛋白	PKB 蛋白
对照组	0.67 ± 0.09	0.57 ± 0.08	0.63 ± 0.10
模型组	0.13 ± 0.04	0.15 ± 0.05	0.59 ± 0.11
阴性对照组	0.16 ± 0.05	0.18 ± 0.06	0.64 ± 0.09
CREB1 过表达组	0.38 ± 0.07	0.42 ± 0.08	0.67 ± 0.11
F 值	145.731	85.079	1.032
P 值	0.000	0.000	0.390



1: 对照组; 2: 模型组; 3: 阴性对照组; 4: CREB1 过表达组

图 3 4 组大鼠海马组织 PI3K、p-PKB 及 PKB 蛋白的表达

3 讨论

血管性痴呆是继阿尔茨海默病之后与年龄相关的中枢神经功能障碍性疾病。其主要由缺血性脑血管疾病所致的脑组织局部脑血流量减少、缺氧及局部缺氧等所造成的脑血管疾病, 主要表现为认知功能障碍。通过抑制血管性因素、改善脑血管损伤等均可减轻血

管性痴呆的认知功能障碍症状^[6]。血管性痴呆的发病机制比较复杂,细胞凋亡在血管性痴呆的发病中具有重要作用。细胞凋亡是生物界一种基本的生物学显效,与细胞坏死不同,细胞凋亡指在病理因素或者外界生理因素的作用下,启动程序基因,细胞按照一定的程序控制出现自我死亡^[7]。细胞凋亡是缺血、缺氧所致神经元损伤的一种形式,与多种脑血管疾病的发生关系密切。在血管性痴呆的研究中,细胞凋亡也越来越受到重视,大脑海马 CA1 区对缺血、缺氧很敏感,是海马组织中与学习记忆关系最密切的功能区,海马神经元的存活数量直接影响海马神经元对信息的贮存和处理^[8]。研究发现,血管性痴呆大鼠海马区神经元大量凋亡丢失,海马神经元的凋亡丢失是血管性痴呆发病的病理基础之一^[9]。

本文通过复制血管性痴呆大鼠模型,研究发现海马是与认知功能关系密切的解剖学部位,水迷宫实验和旷场实验是检测认知功能的常用方法。Caspase-3、Bcl-2 及 Bax 是目前最受关注的凋亡调控基因,Caspase-3 是细胞凋亡过程中最重要的凋亡执行蛋白酶,其激活依赖 Cyc-c 的释放^[10]; Bcl-2、Bax 是细胞凋亡的重要调控基因,可通过线粒体途径导致 Cyc-c 物质的释放,从而激活 Caspase-3,执行细胞凋亡。Bcl-2、Bax 不仅可作为 Caspase-3 的上游调控基因,而且参与调节 Caspase-3 活性;可作为 Caspase-3 底物对 Caspase-3 下游发挥作用,Bcl-2/Bax 可反映细胞的凋亡倾向,Caspase-3、Bcl-2 及 Bax 在细胞凋亡中相互影响、相互制约^[11]。PI3K 蛋白参与调节细胞增殖、分化及凋亡等多种功能,PI3K 由 1 个催化亚基和 1 个调节亚基组成,为异源二聚体^[12]; PKB 为其下游重要信号通路,PI3K 被激活后可以产生第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸;其磷酸化 PKB 蛋白的 Ser308,导致 PKB 磷酸化,磷酸化的 PKB 通过下游因子调节细胞的增殖、凋亡等过程^[13]。本研究结果表明,血管性痴呆模型大鼠存在认知功能障碍,其发生机制可能与血管性痴呆大鼠脑组织缺血、缺氧,造成海马组织通过 PI3K/p-PKB 通路促进海马神经元细胞凋亡,从而引起海马神经元损伤,导致认知功能障碍。

本文对血管性痴呆大鼠海马组 CREB1 水平进行研究,研究发现,CREB 与记忆关系密切,在大脑神经细胞活动时,CREB 可帮助激活一些与长期记忆形成关系密切的基因,从而有利于长期记忆的形成。研究发现,记忆力强的大鼠 CREB 处于活跃状态^[14-15]。CREB1 位

于 2q32 ~ q34 染色体上,为 CREB 编码基因,具有促进血管形成,抑制神经元细胞凋亡等多种功能^[16-17]。CREB1 在脑缺血性疾病中具有脑保护作用^[18]。抑郁症大鼠海马等脑区 CREB1 水平下降,其可能参与调控抑郁症的发病过程^[19-20]。本研究结果表明,CREB1 可能参与 CREB1 的发病过程,过表达 CREB1 可能通过激活 PI3K/PKB 信号通路,抑制海马神经元细胞凋亡,从而发挥神经保护作用,改善大鼠的认知功能障碍状态。

综上所述,CREB1 可能通过 PI3K/PKB 通路抑制神经元细胞凋亡,改善血管性痴呆的认知功能障碍,CREB1 有望成为血管性痴呆预防和治疗的潜在靶点。

参 考 文 献:

- [1] MA X, XU W, ZHANG Z, et al. Salvianolic acid B ameliorates cognitive deficits through IGF-1/Akt pathway in rats with vascular dementia[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4): 1381-1391.
- [2] 曹立梅,李强,董智强,等.右美托咪定后处理对大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤的保护作用及机制研究[J].*河北医学*, 2018, 24(5): 705-711.
- [3] KUDRYAVTSEVA N N, SMAGIN D A, KOVALENKO I L, et al. Serotonergic genes in the development of anxiety/depression-like state and pathology of aggressive behavior in male mice: RNA-seq data[J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2017, 51(2): 288-300.
- [4] 陈晶,胡新颖,刘勇,等.电项针对全脑缺血 VD 模型大鼠 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路的影响[J].*世界中西医结合杂志*, 2018, 13(2): 200-203.
- [5] 孙丽华,谢海龙,赵洪霞,等.miR-195 保护大鼠慢性脑低灌注诱发痴呆的作用与 APLP2 的关系[J].*哈尔滨医科大学学报*, 2015, 49(1): 13-17.
- [6] HUANG Y, LI Z, NAN G. Effect of hippocampal L-NBP on BDNF and TrkB expression and neurological function of vascular dementia rats[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7673-7678.
- [7] 庞慧,刘怡,韩冰,等.米诺环素改善血管性痴呆大鼠认知功能障碍的机制研究[J].*中华神经创伤外科电子杂志*, 2016, 2(4): 223-227.
- [8] LI W, YUAN H, YU Y, et al. Etidronate rescues cognitive deficits through improving synaptic transmission and suppressing apoptosis in 2-vessel occlusion model rats[J]. *J Neurochem*, 2017, 140(3): 476-484.
- [9] ZHAO T, FU Y, SUN H, et al. Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Bax/Bcl-2 and caspase-3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(1): 60-70.
- [10] ZUO D, LIN L, LIU Y M, et al. Baicalin attenuates ketamine-induced neurotoxicity in the developing rats: involvement of PI3K/Akt and CREB/BDNF/Bcl-2 pathways[J]. *Neurotox Res*, 2016, 30(2): 159-172.
- [11] WANG C, WEI Z, JIANG G, et al. Neuroprotective mechanisms

- of miR-124 activating PI3K/Akt signaling pathway in ischemic stroke[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3315-3318.
- [12] ZHAO D, SUI Y, ZHENG X. mir-331-3p inhibits proliferation and promotes apoptosis by targeting HER2 through the PI3K/Akt and ERK1/2 pathways in colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2): 1075-1082.
- [13] RAHMAN M A, BISHAYEE K, HUH S O. Angelica polymorpha maxim induces apoptosis of human SH-SY5Y neuroblastoma cells by regulating an intrinsic caspase pathway[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(2): 119-128.
- [14] WOLF C, MOHR H, DIEKHOF E K, et al. CREB1 Genotype modulates adaptive reward-based decisions in humans[J]. *Cereb Cortex*, 2016, 26(7): 2970-2981.
- [15] CHEN J, ZHANG C, MI Y, et al. CREB1 regulates glucose transport of glioma cell line U87 by targeting GLUT1[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 436(1/2): 79-86.
- [16] PAN B, LIAN J, HUANG X F, et al. Aripiprazole increases the PKA signalling and expression of the GABAA receptor and CREB1 in the nucleus accumbens of Rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 59(1): 36-47.
- [17] SYED K S, HE X, TILLO D, et al. 5-Methylcytosine (5mC) and 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) enhance the DNA binding of CREB1 to the C/EBP half-site tetranucleotide GCAA[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(49): 6940-6948.
- [18] ROSSI M, SPICHTY M, ATTORRI L, et al. Eicosapentaenoic acid modulates the synergistic action of CREB1 and ID/E2A family members in the rat pup brain and mouse embryonic stem cells[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2017, 1860(8): 870-884.
- [19] CARLBERG L, SCHOSSER A, CALATI R, et al. Association study of CREB1 polymorphisms and suicidality in MDD: results from a European multicenter study on treatment resistant depression[J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125(5): 336-343.
- [20] MALKI K, TOSTO M G, MOURIÑO-TALÍN H, et al. Highly polygenic architecture of antidepressant treatment response: comparative analysis of SSRI and NRI treatment in an animal model of depression[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2017, 174(3): 235-250.

(唐勇 编辑)