



促分裂原活化的蛋白质激酶 (MAPK) 在抑郁症中的作用及相关药物研究*

王春羽^{1,2)} 刘彦霞^{1,2)**}

⁽¹⁾ 北京联合大学生物化学工程学院食品与医药系, 北京 100023;

⁽²⁾ 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100023)

摘要 抑郁症, 一种非传染性精神障碍, 患病率高、治愈率低、致残率高, 是人类共同面对的一大难题。抑郁症发病机制复杂, 涉及小胶质细胞过度激活、炎症因子或神经递质水平异常、肠道菌群紊乱等多个方面。促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是一类高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在炎症反应和氧化应激等方面扮演着重要的角色, 是维持细胞稳态和调节细胞反应的关键因子。近年来的诸多研究表明, 调控 MAPK 可以影响抑郁症的发生与发展。在 MAPK 家族中, 胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 活性异常会导致海马神经元受损, 同时驱动小胶质细胞过度活化, 进而引发情绪低落, c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 过度激活作用于海马和前额叶皮层两大情绪调节关键脑区, 会引起神经元凋亡, 同时抑制神经营养因子的产生, 导致神经可塑性被破坏同时加剧抑郁表型, p38 则是炎症反应中的关键调节因子, 其异常激活可导致中枢神经系统内发生炎症级联反应, 持续性神经炎症损伤间接参与抑郁症的发生发展。临床经典药物、新型 MAPK 抑制剂及某些中药的研发取得了一定进展, 可以通过调控 MAPK 信号通路防治抑郁症。本文对 MAPK 在抑郁症治疗中的作用进行综述, 以期对抑郁症发病机制及新型抗抑郁药物研发提供思路。

关键词 抑郁症, 促分裂原活化的蛋白质激酶, 神经可塑性, 炎症反应, 药物研究

中图分类号 R749.4

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0401

CSTR: 32369.14.pibb.20250401

抑郁症, 是一种非传染性精神障碍^[1], 主要表现为情绪低落、精力下降以及认知功能受损^[2], 还可能伴随睡眠障碍、行为改变 (如社交退缩、易怒等) 等症状^[3], 严重者有自杀倾向。一项覆盖 31 个省份 (包括自治区和直辖市) 的成年人精神卫生调查结果显示, 中国成年人抑郁症终身患病率为 6.8%^[4]。抑郁症人群自杀风险较健康人群高出 20 倍^[5], 给社会造成沉重负担。抑郁症发病机制尚未明确, 目前公认的发病机制涉及细胞因子假说^[6]、神经递质假说^[7] 和微生物-肠-脑轴假说^[8-10] 等。临床上对抑郁症的诊断及病情判定主要依靠医生经验与患者主观描述, 缺乏客观的生物学和/或影像学判定指标, 抑郁症的诊断和精准治疗亟需对其发病及调控机制进行深入研究。

促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是一类高度保守

的蛋白质激酶, 其家族主要包括: 胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38。大量研究表明, MAPK 通过调控抑郁症病理进程的关键交互环节 (如炎症反应、神经系统损伤等) 影响抑郁症的发生与发展。本文拟对 MAPK 在抑郁症防治中的研究进展进行梳理, 归纳 MAPK 对抑郁症的调控作用, 并探讨抑郁症干预过程中相关药物对 MAPK 信号通路的影响, 为靶向 MAPK 信号通路的抑郁症药物研究提供参考。

* 北京联合大学人才强校优选计划 (BPHR2019CZ04) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-52072039, E-mail: yanxia@buu.edu.cn

收稿日期: 2025-09-09, 接受日期: 2026-01-05

1 MAPK信号通路

MAPK是一个丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 在真核生物中广泛存在, 是将信号从细胞表面转导到细胞核内部的重要传递者, 参与调节细胞的生长、分化、应激、炎症反应等多种重要的细胞生理/病理过程^[11]。

目前, MAPK家族中ERK、JNK和p38三条子通路研究较为深入, 三者的共同特征是具有高度保守且核心的三级激酶级联反应, 当细胞内外受到刺激时, 细胞膜上的促分裂原活化的蛋白质激酶激酶

激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK) 通过自磷酸化激活, 进而激活促分裂原活化的蛋白质激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK), MAPKK再将MAPK的苏氨酸/酪氨酸残基磷酸化并活化, 活化的MAPK进入细胞核并通过与核内转录因子结合使MAPK信号通路被激活^[12] (图1)。ERK、JNK、p38三条子通路拥有各自专属的MAPKKK和MAPKK分子, 磷酸化不同的下游靶点, 从而行使不同的生物学功能。级联反应的失调与多种疾病的发生发展有关, 如癌症^[13]、自身免疫性疾病^[14]、抑郁症^[15]等。

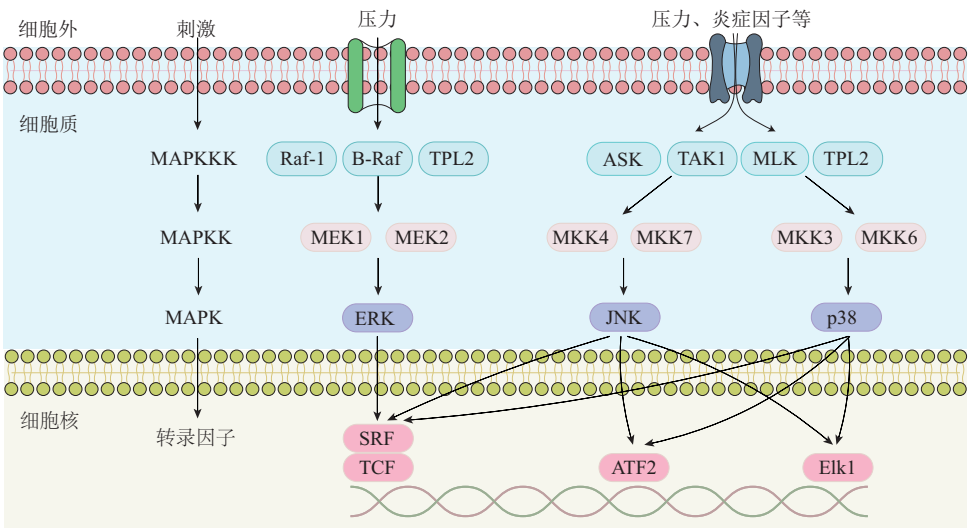


Fig. 1 Mitogen-activated protein kinase cascade
图1 MAPK级联激活

MAPKKK: 促分裂原活化的蛋白质激酶激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase); MAPKK/MEK/MKK: 促分裂原活化的蛋白质激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase); MAPK: 促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase); Raf: 快速加速纤维肉瘤激酶 (rapidly accelerated fibrosarcoma); TPL2: 肿瘤进展位点2 (tumor progression locus 2); ASK: 凋亡信号调节激酶 (apoptosis signal-regulating kinase); TAK1: 转化生长因子β激活激酶1 (transforming growth factor-β activated kinase 1); MLK: 混合谱系激酶 (mixed lineage kinase); ERK: 胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase); JNK: c-Jun氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase); SRF: 血清反应因子 (serum response factor); TCF: T细胞转录因子 (T-cell factor); ATF2: 激活转录因子2 (activating transcription factor 2); Elk1: ETS样蛋白1 (E-twenty-six like transcription factor 1); 黑色箭头: 促进。

1.1 ERK子通路

ERK存在于几乎所有多细胞动物中, 该类受体的激活信号主要被传递到肉瘤病毒癌基因同源蛋白 (rat sarcoma virus oncogene, Ras)。Ras (主要在细胞膜上) 被激活后, 顺序启动快速进展性纤维肉瘤激酶 (rapidly accelerated fibrosarcoma, Raf) →MAPKK→MAPK 激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) 1/MEK2→ERK 信号转

导^[16-18], 而后信号继续传递到MAPK下游组分和/或其他底物。这些底物进一步参与ERK的细胞过程, 主要包括增殖和分化、神经可塑性, 以及在某些条件下应激反应和凋亡。

1.2 JNK子通路

JNK具有分别由MAPK8、MAPK9、MAPK10基因编码的JNK1、JNK2和JNK3三个亚型。上游激活因子包括混合谱系激酶 (mixed lineage kinase,

MLK)、凋亡信号调节激酶 (apoptosis signal-regulating kinase, ASK)、转化生长因子 β 激活激酶1 (transforming growth factor- β activated kinase 1, TAK1) 等, 可被炎症因子、紫外线照射、蛋白质合成抑制剂等激活。活化的MAPKKK磷酸化并激活MAPK激酶4 (mitogen-activated protein kinase kinase 4, MKK4) 和MAPK激酶7 (mitogen-activated protein kinase kinase 7, MKK7), 二者协同激活JNK中苏氨酸183和酪氨酸185位点, 使JNK从无活性状态转为活性状态^[19-20]。活化的JNK会损伤海马神经可塑性、加重炎症反应从而与抑郁症关系密切。

1.3 p38子通路

p38具有p38 α 、p38 β 、p38 γ 和p38 δ 四种亚型, 主要由理化应激 (如紫外线、重金属离子等) 以及如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激导致的炎症反应等激活^[21]。通过MLK、ASK、TAK1等 $\rightarrow$ MAPK激酶3 (mitogen-activated protein kinase kinase 3, MKK3) 和MAPK激酶6 (mitogen-activated protein kinase kinase 6, MKK6) $\rightarrow$ p38传递信号^[21-22], 促使炎症损伤和细胞凋亡, 参与抑郁症的病理发展。

1.4 MAPK交互作用

ERK、JNK和p38同属MAPK家族, 其三级激酶级联可以保证信号传递的特异性, 又能提供多层次调控的可能性, 在抑郁症病理机制中, 三者共同作用或交叉调控信号转导, 失衡时共同导致神经元损伤及炎症反应等。p38和JNK在应激或炎症状态下被激活, 通过磷酸化并激活转录因子2 (activating transcription factor 2, ATF2) 和ETS样蛋白1 (E-twenty-six like transcription factor 1, Elk1), 形成双扇调控基序^[23]。提示JNK常与p38协同激活, 这种交叉调控模式在抑郁症的神经炎症过程中发挥重要作用, 共同构成抑郁症病理机制。这可能是通过共享上游激酶而实现的, ASK、MLK和TAK1等作为JNK和p38共同上游激酶, 其被激活后可调控双通路, 一方面激活MKK4和MKK7从而驱动JNK活化, 另一方面激活MKK3和MKK6介导p38的激活^[24]。而ERK在炎症反应中的作用则较为复杂, 其既可以被炎症因子激活, 也可能在某些情况下发挥抗炎作用^[25]。三条子通路在炎症反应中的协同与拮抗作用, 共同影响着炎症反应的程度及作用时间, 这可能与其共享上游激

酶肿瘤进展位点2 (tumor progression locus 2, TPL2) 相关, 而持续的炎症是导致神经炎症和抑郁症的重要因素。Thomas等^[26]在综述中报道, ERK在神经元可塑性中起核心作用。动物实验表明, ERK抑制剂联合JNK抑制剂能够进一步改善神经元凋亡^[27]。这种协同作用提示, 联合多靶点干预抑郁症可能具有更好的效果。此外, ERK、JNK和p38均可调控血清反应因子 (serum response factor, SRF) 和T细胞转录因子 (T-cell factor, TCF), 影响炎症反应和突触可塑性^[24]。综上, 在复杂的病理机制中, ERK、JNK和p38并非独立运作, 而是通过共享上游因子 (TPL2)、共同下游靶分子 (SRF和TCF) 协同和/或拮抗共同发挥作用, 各子通路形成了功能互补的协调性调控网络, 在抑郁症治疗领域可能具有核心调控地位。

2 MAPK对抑郁症的调控作用

2.1 调节氧化应激

氧化应激是指当机体在遭遇不利刺激时, 体内活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 产生过多或抗氧化系统功能减弱导致氧化与抗氧化系统失衡, 从而引起细胞损伤的一种病理状态。氧化应激与多种神经系统疾病 (如阿尔茨海默病、帕金森病等) 密切相关, 抑郁症作为神经系统疾病的一种, 氧化应激扮演着重要的角色^[28]。

临床研究表明, 抑郁症患者体内氧化应激标志物水平较健康人群明显增高, 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 等抗氧化酶水平降低, 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 等脂质过氧化产物不断积累^[29]。抑郁症患者尸检结果显示, 其脑区中氧化磷酸化复合体的多种不同亚基的水平有所升高, 说明抑郁症患者机体处于氧化应激状态^[30]。对4 980名参与者进行荟萃分析发现, 抑郁症患者体内氧化水平升高, 表明抑郁症与氧化应激相关^[31]。动物实验发现, 抑郁样行为与动物氧化应激状态相伴发生, 同时JNK、ERK和p38的磷酸化水平上调, 暗示抑郁症的发生可能与MAPK通路蛋白及体内的氧化应激水平有关^[32]。JNK是MAPK家族中对ROS较为敏感的亚家族, 其活性与机体氧化应激水平高度相关, 抑制JNK活性可以有效改善氧化应激状态^[33]。提示JNK与脑区的氧化水平有关, 可能是改善氧化应激状态、治疗抑郁症的关键干预靶点。

2.2 调控炎症反应

促炎因子出现在外周的效应是产生炎症反应, 而在中枢出现则会产生抑郁样行为。抑郁症状严重程度与神经炎症和神经胶质细胞的激活呈正相关, 抑制神经炎症可以改善抑郁情绪。临床研究发现, 抑郁症患者的血液、脑脊液中, TNF- α 、白介素 (interleukins, IL) -1 β 、IL-6 等促炎因子的水平显著升高, 而 IL-10 及其他抗炎因子的水平则显著降低, 表明促炎因子与抗炎因子稳态失衡^[34-36]。小胶质细胞是中枢神经系统的免疫细胞, 其过度激活、向经典激活型小胶质细胞 (classical activation microglia; M1) 转化是抑郁症的一个重要病理过程^[37]。

杨婧雯等^[6]研究发现, 通过腹腔注射 LPS 制备的抑郁模型小鼠体内 JNK 被活化, IL-1 β 水平显著升高, 且能够穿透血脑屏障诱导小胶质细胞激活并向 M1 表型极化, 促炎因子不断积累导致神经炎症继而诱发抑郁症。有研究显示, 慢性应激或药物刺激等可能使小胶质细胞处于较为活跃的状态, 引起炎症稳态的失衡, 炎症因子持续积累造成神经元损伤, 最终导致抑郁症的发生。伴随着神经炎症的发生, 还可能通过促进 ROS 产生以及脂质过氧化的释放, 从而促进抑郁症的发展^[38-39]。在 MAPK 家族中, 炎症反应主要由 p38 和 JNK 介导。一项临床试验显示, 基于外周细胞因子划分的 3 种生物型中, 促炎因子、抗炎因子和可溶性肿瘤坏死因子 1 基线浓度更低的生物型 3 患者接受 TNF- α 抑制剂英夫利昔单抗治疗效果更佳, 且在该类型患者中, JNK 和 p38 磷酸化水平随治疗时间呈动态变化, 接受治疗后其水平先上升, 治疗 2 周后呈下降趋势^[40]。靳宗琳等^[41]对抑郁大鼠给予通督安神方治疗发现, 伴随着旷场实验总距离的降低和静止时间的增加, 动物抑郁样行为产生, 给予通督安神方治疗后大鼠前额叶中 JNK 以及 p38 磷酸化表达水平显著下调, 说明 JNK 和 p38 的活性均被抑制, 血清中促炎因子 (包括 TNF- α 、IL-6) 的含量显著下降, 前额叶中由大量神经元细胞皱缩改善为仅少量细胞皱缩且未见明显的炎症反应。趋化因子 (C-X3-C 基序) 配体 1 (CX3C ligand-1, CX3CL1) 及其受体 1 (CX3C receptor-1, CX3CR1) 过表达会损害学习记忆能力、造成认知功能障碍等, 参与多种神经系统疾病的发展过程^[42]。人参总皂苷是中草药人参的主要活性成分, 其可以改善海马 (CA1、CA3 和 DG) 病理变化发挥神经元保护作用, 抑制

ROS 的积累, 并通过 CX3CL1/CX3CR1 下调炎症因子的表达抑制 JNK 和 p38 的磷酸化^[43]。上述研究表明, 神经炎症会造成神经元损伤、打破氧化系统平衡, JNK 和 p38 被活化, 它们协同影响抑郁症的发展, 但具体机制以及三条子通路 (ERK、JNK 和 p38) 之间的关系尚未明确。炎症因子有可能作为抑郁症治疗的靶点, 但针对性调节哪些炎症因子尚未达成共识。目前的研究结果主要来自动物实验, 难以系统化反映临床患者中炎症发生过程, 未来可结合多区域脑类器官技术等构建更贴切人体真实病理状态的炎症模型。

2.3 调控神经递质稳态

神经递质是神经元之间或神经元与效应细胞之间传递信号的化学物质, 通过突触间隙作用于突触后膜上的受体并调控细胞的生理活动, 在中枢神经系统的信号传递中扮演着至关重要的角色。随着对单胺类神经递质假说研究的不断深入, 抑郁症的发生被认为是脑内 5-羟色胺 (serotonin, 5-HT)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 和多巴胺 (dopamine, DA) 表达失衡所致^[44], 谷氨酸也是单胺类神经递质的一种。一项基于正电子发射断层扫描技术的临床研究表明, 较健康人群, 抑郁症患者 5-HT 释放能力明显下降, 提供了神经递质功能障碍与抑郁症相关的直接证据^[45]。这些神经递质的合成、释放及受体结合等过程的稳态, 是维持正常情绪状态和认知功能的基础, 平衡被打破时就可能导致情绪调节异常进而引发抑郁症等精神疾病^[46]。

随着对抑郁症药物的不断研发, 发现神经递质与 MAPK 之间存在一定联系。开心散粉是治疗抑郁症的经典中医处方, 网络药理学和分子对接结果显示, 其有效成分 (包括戈米辛 B、细辛醚等) 抗抑郁靶点涉及 5-HT 和 DA 的受体, 并通过 MAPK、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 等多途径调控抑郁症, 体现了中药多途径、多靶点调控的优势^[47]。有动物实验证实, 抑制 MAPK 通路直接介导的 5-HT 再摄取, 可以有效缓解抑郁样行为^[7]。吗啡戒断通过增加杏仁核内源性 κ -阿片受体 (κ -opioid receptor, KOR) 的配体 (强啡肽) 的表达来激活 KOR, 以进一步激活 p38 来促进谷氨酸转运体 1 (glutamate transporter 1, GLT1) 的表达, 上调的 GLT1 对自杏仁核到伏隔核的谷氨酸能输入有调节作用, 促成了阿片类戒断诱导的抑郁样行为, 在杏仁核内注射 GLT1 抑制剂或敲除 GLT1 以

及抑制 p38 磷酸化可显著抑制吗啡戒断诱导的抑郁样行为^[48]。细胞实验表明, 氟西汀联合阿司匹林治疗比氟西汀单独治疗效果更佳, 联合治疗更能够抑制 5-HT 的耗竭, 核转录因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 以及 ERK1 和 ERK2 以及 p38 的磷酸化亦得以抑制^[49]。既往研究表明, α 干扰素 (interferon- α , IFN- α) 可以通过 MAPK 调控与谷氨酸和 DA 受体信号相关的基因, 降低 DA 表达水平但并不影响 5-HT 和 NE 的表达, 从而导致抑郁^[50]。动物实验发现, 蛤蟆油蛋白水解物亦可通过调控 ERK、JNK 以及 p38 的磷酸化、上调神经递质水平 (5-HT 和 NE) 来调节慢性压力导致的心境障碍^[51]。目前, 临床上多使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 来进行抗抑郁的治疗, 该类药物通过调节大脑中的神经递质 (尤其是 5-HT) 的作用, 具有疗效较明确、安全性较高、副作用相对温和的特点, 但存在药效慢且个体差异较大等弊端。未来, 系统挖掘单胺类神经递质机制并结合 MAPK 靶向治疗对抗抑郁治疗具有重要意义。

2.4 改善海马神经可塑性

抑郁症患者死亡后脑区病理学情况是探究抑郁症发病机制的一个重要依据。海马作为情绪调节以及学习记忆的核心脑区^[52], 其神经可塑性指海马神经元通过结构和功能的调整以适应环境变化的能力。磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术结果显示, 抑郁症患者海马体积有所减小^[53]。动物实验结果显示, 抑郁动物海马各区域神经元出现细胞核固缩、核膜皱缩、突触数量减少的现象^[54]。暗示抑郁症机体中海马结构可塑性改变及神经元的损伤可能是海马体积缩小的原因。

研究发现, 局灶性脑缺血再灌注损伤后, 海马突触可塑性会随神经元损伤和认知功能破坏而受损^[55]。而抑郁作为脑血管^[56-58]等多种疾病的并发症, 同样会对海马突触可塑性产生负面影响。赖春华等^[58]在卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 的动物实验中观察到, 大鼠发生 PSD 后, 海马区锥体细胞层排列紊乱且数量减少, 多数锥体细胞出现变性坏死的现象, 电镜下可见海马神经元超微结构严重损伤, 进而影响海马神经可塑性正常化, 更重要的是, PSD 大鼠海马组织中 JNK 磷酸化水平明显升高, JNK 异常激活与海马神经元可塑性受损之间有一定关联。JNK 活化时会促进炎症因子的释放^[6], 而过量的炎症因子会抑制海马突触

发生。另外, p38 在海马区域中表达水平显著升高, 提示其有可能是海马神经可塑性调节的关键参与因子。动物实验发现, 抑郁状态下, 海马突触可塑性发生明显损伤 (表现为海马突触发生减少, 如突触后致密蛋白 95 显著降低等), 且伴随着 p38 异常活化的发生^[59-60]。临床试验发现, p38 磷酸化程度与抑郁症严重程度呈正相关^[61]。蛋白酪氨酸磷酸酶受体 R 型 (protein tyrosine phosphatase receptor-type R, PTPRR) 位于 MAPK 的上游, 其所有亚型均含有由 16 个氨基酸组成的激酶相互作用结构域 (kinase interaction motif, KIM), 该结构域可决定与 ERK 的特异性结合^[62]。PTPRR 与抑郁症的发展密切相关, 过表达则会引起抑郁行为的发生, 动物实验结果显示, 海马中 PTPRR 过表达会引起神经元凋亡, 这会增强 ERK 的去磷酸化而导致更多的神经元凋亡, 形成 PTPRR 过表达-ERK 去磷酸化-神经元凋亡增加-海马突触可塑性损伤的恶性循环, 最终导致海马突触可塑性显著受损^[63]。左旋米那普仑则可以通过增加脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达发挥神经保护作用, 并抑制 p38 的活性, 从而改善抑郁样行为^[64]。由此可见, 调控 MAPK 以保护海马神经元结构和功能完整性、维持或修复海马神经可塑性, 可能是预防和改善抑郁的重要干预方向。

2.5 调节肠道菌群

肠道菌群在维持人体健康与疾病发生的机制中起着重大作用, 健康人群中, 肠道包含约 100 万亿共生肠道细菌^[65]。厚壁菌门和拟杆菌门占总微生物数量的 90%, 且在健康机体肠道中厚壁菌门与拟杆菌门的比值处于一个相对恒定的状态, 可以反映出肠道的生态平衡^[66]。肠-脑轴在大脑和肠道之间复杂的相互作用和沟通机制中起着重要的作用, 肠道菌群作为肠道中的微生物群落可能经脑-肠轴来影响大脑功能 (如情绪、认知等), 而大脑的状态 (如情绪障碍、压力等) 也会反过来改变肠道菌群的组成, 抑郁症与肠道菌群互相推动着彼此的发生与发展^[8-10]。

口服益生菌胶囊可能通过优化肠道菌群的结构 (包括改善拟杆菌门和厚壁菌门的比值、抑制肠杆菌科和埃希菌-志贺菌属等有害菌的生长与繁殖) 来恢复肠道微生态平衡, 并有效缓解抑郁临床症状^[67]。菌群类型在不同性别患者中存在差异, 与同性别健康人群比较, 女性和男性抑郁症患者分别以放线菌门增加和拟杆菌门减少为典型特征^[68],

而性别主要是通过激素效应调节情绪^[69]。一项以女性受试者为对象的研究发现, 血清中丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, MKP-1) 水平与抑郁症严重程度呈正相关, 且这一关联未受到年龄因素的影响, 而在年轻与中年女性群体中, 抑郁症严重程度均与睾酮水平呈负相关^[70]。在抑郁症中, MKP-1正是ERK通路的负调控因子^[71]。动物实验表明, 植物乳杆菌D-9作为一种有益菌可以通过调节色氨酸代谢和炎症反应, 从而缓解抑郁症相关的肠道菌群失调^[72]。针对川陈皮素抗抑郁作用的研究显示, 川陈皮素可以通过抑制MAPK、同时下调微管相关蛋白tau基因 (microtubule-associated protein tau, MAPT) 减轻外周炎症因子水平, 并改善肠-脑轴功能, 从而改善抑郁症状^[73]。临床研究表明, 在属水平上, 抑郁症患者粪便中链球菌属、肠球菌属和消化链球菌属在内的条件致病菌以及嗜冷杆菌属、毛链厌氧杆菌属等潜在致病菌较健康人群明显增加, 但健康人群与患病人群肠道菌群多样性和丰富度无显著差异^[74]。菊粉富集饮食可以上调PSD大鼠海马组织中ERK和环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 的磷酸化, 改善肠道菌群紊乱 (抑制炎症微生物和增加维持微生态平衡的乳杆菌科的丰度), 最终使得PSD大鼠活动水平和糖水偏好增加以及抑郁行为得到改善^[75]。而中药蛤蟆油虽可以显著增加慢性应激诱导的抑郁动物肠道中乳杆菌的丰富度, 但抑制了海马组织中ERK磷酸化^[76]。此外, 抑制结肠组织的细胞凋亡也可改善抑郁程度^[77]。“微生物-肠-脑轴”为研究情绪障碍提供了重要方向, 成为抑郁症研究和治疗的一个理论支持。但是, 厚壁菌门和拟杆菌门的比值作为肠道健康的标志之一, 在不同性别抑郁障碍的个体中肠道菌群厚壁菌门和拟杆菌门的比值变化不一, 其上调或下调的机制尚未明确。系统探索其机制, 有针对性地选择益生菌或者其他理化干预方式, 对抑郁症的临床治疗可能提供重要的方向。

此外, 动物模型的选取对实验结果具有重要影响, 不同研究团队利用不同的动物模型得到的实验结论差异较大, 甚至是相互矛盾的 (表1)。对ERK的活性实验研究发现, 利用PSD^[75]、慢性不可预知性应激^[51, 78]和慢性束缚应激^[78]建立的抑郁症动物模型中, 海马组织中ERK磷酸化水平较健康大鼠显著降低, 而通过注射LPS诱导的动物模

型中海马ERK磷酸化表达水平呈现增加的现象^[79-81]。这一差异性结果提示, ERK活性可能并非恒定, 本质机制可能与模型所模拟的病理刺激类型、应激类别与强度相关, ERK表达可能会随诱因类型不同而发生适应性变化。LPS诱导的动物模型基于炎症反应, 模型制备方式是短期急性刺激; 另外3种动物模型制备基于长期多种形式的慢性刺激, 主要作用于神经可塑性。总的来看, ERK在主要作用于神经可塑性时呈抑制态, 在主要作用于炎症反应时呈激活态; 在慢性物理刺激下呈抑制状态, 而在急性化学刺激制备的模型中被激活。另外, 采用不同的细胞模型进行实验也会有不同的结果, 如以LPS刺激小胶质细胞BV2制作细胞模型, 激活的小胶质细胞中TNF- α 、IL-6和IL-1 β 的水平明显上升, ERK磷酸化表达升高^[51], 溶血磷脂酸处理人神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y也得到相同的结果^[81], 而利用皮质酮 (corticosterone, CORT) 诱导的神经元细胞HT-22抑郁症模型中发现ERK磷酸化表达降低^[76]。不同细胞模型实验结果相互矛盾, 提示ERK活性的变化可能具有体系依赖性, 在不同模型中表现并不一致, 其表达可能会受到应激类型或刺激时间影响。针对上述实验模型, 因其主要病理原因不同, 未来应优化抑郁症造模方式, 以抑郁症诱因作为建模基础以高度模拟不同病理状态下的抑郁症发生情景, 对模型设计进行标准化, 为不同病因抑郁症针对性治疗提供理论依据。

综上, MAPK可通过氧化应激、炎症反应、神经递质、海马可塑性和肠道菌群等调控机制参与抑郁症发生发展, 上述机制之间存在一定的联系, 并非孤立存在。肠道菌群微生态可能是抑郁症的初始调控机制, 当菌群失调时, 促进氧化应激和炎症反应。在抑郁症机体内, 氧化应激和炎症反应可能同时存在, 且炎症因子过高会导致脂质过氧化, 氧化应激与炎症反应形成相互放大的正反馈循环, 不仅加速了单胺类物质的代谢过程, 还会缩短神经元的寿命, 连锁影响着神经递质与海马神经可塑性。同时, 持续的炎症积累可能削弱BDNF对神经元的保护作用, 降低海马神经可塑性。而肠道菌群失衡通过肠-脑轴加剧机体炎症反应, 脑区神经状态还会反向调控肠道菌群丰富度。最终, 形成氧化应激-炎症-肠道菌群的基础调控机制, 并破坏神经递质与海马神经可塑性, 共同诱导抑郁症的发生发展 (图2)。

Table 1 Effects of model differences on ERK activity
表1 模型差异对ERK活性的影响

分类	模型类型	ERK磷酸化
动物实验	PSD [75]、慢性不可预知性应激 [51, 78]、慢性束缚应激 [78]	↓
	LPS [79-81]	↑
细胞实验	CORT诱导的HT22细胞 [76]	↓
	LPS诱导的BV2细胞 [51]、溶血磷脂酸诱导的SH-SY5Y细胞 [81]	↑

ERK: 胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase); PSD: 卒中后抑郁 (post-stroke depression); CORT: 皮质酮 (corticosterone); LPS: 脂多糖 (lipopolysaccharide); ↓: 下调; ↑: 上调。

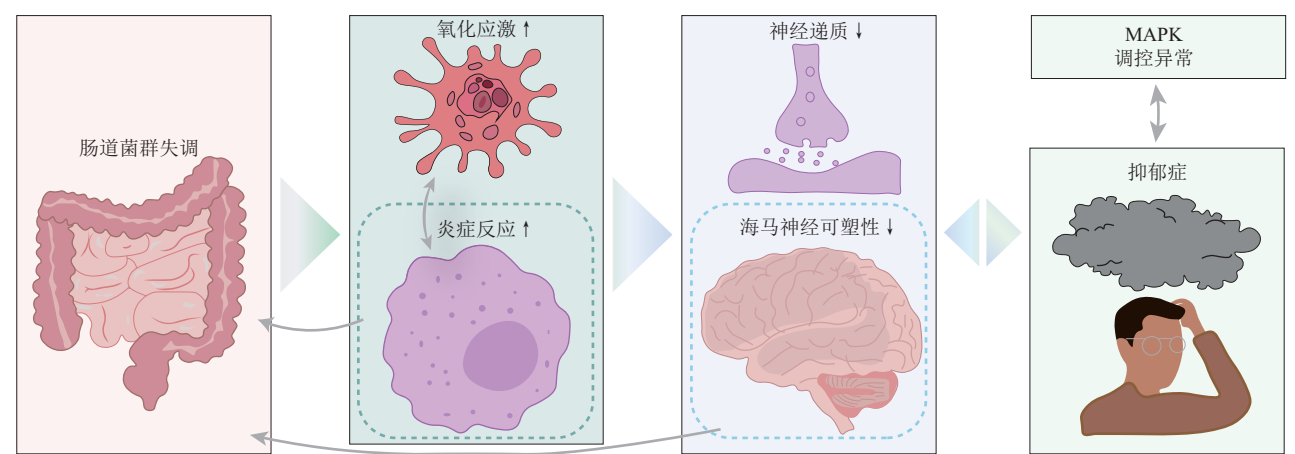


Fig. 2 Schematic diagram of MAPK involved in the regulation of depressive disorder
图2 MAPK参与抑郁症调控机制示意图

三角形箭头/灰色箭头: 促进; ↑: 增强; ↓: 减弱或下调; MAPK: 促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase)。

3 基于MAPK的抑郁症药物研究

3.1 抑郁症临床药物对MAPK的调控作用

2009年到2025年年初，美国食品药品监督管理局共批准了15种用于治疗抑郁症的药物，18种药物处于III期临床研发阶段^[82]。在临床医学上，抑郁症的治疗多以西药为主，经典抗抑郁药物主要分为四大类：SSRI、5-HT与去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)、单胺氧化酶抑制剂 (monoamine oxidase inhibitor, MAOI) 和三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressants, TCA) (图3)。

氟西汀作为SSRI类药物，通过抑制突触前膜对5-HT的再摄取而提高突触间隙中5-HT的浓度，从而改善抑郁情绪，是目前临床一线首选药物，在神经保护中发挥着重要的作用^[83]；氟西汀联合阿司匹林 (镇痛类药物) 能够抑制LPS诱导的小胶质细胞中ERK1和ERK2以及p38的磷酸化^[49]，临床

上在心脑血管疾病/高危疾病伴抑郁症中广泛应用。SNRI类药物左旋米那普仑是米那普仑的左旋对映体，能够抑制神经炎症对前额叶皮层中p38磷酸化的活化^[64]。地昔帕明是经典的TCA，是20世纪中后期临床上常用的抗抑郁药物之一，其临床应用已逐渐被安全性更高的SSRI、SNRI类药物替代，与氟西汀类似，其亦在神经保护中发挥着重要的作用^[83]。MAOI类药物是最早用于抗抑郁的经典药物，但因副作用较多，目前已不作为一线药物。在临床研究中，在SSRI类药物艾司西酞普兰治疗前后抑郁症患者外周血单个核细胞基因表达以及转录调控机制的研究中发现，抑郁症患者的CD4⁺初始T细胞比例显著低于健康人群且与治疗有效度高度相关，且伴随MAPK相关基因的转录调控，为MAPK抑制剂与经典抗抑郁药联合使用提供了潜在的理论依据^[84]。

3.2 以MAPK为靶点的药物研发

靶向MAPK药物研发主要是针对子通路抑制

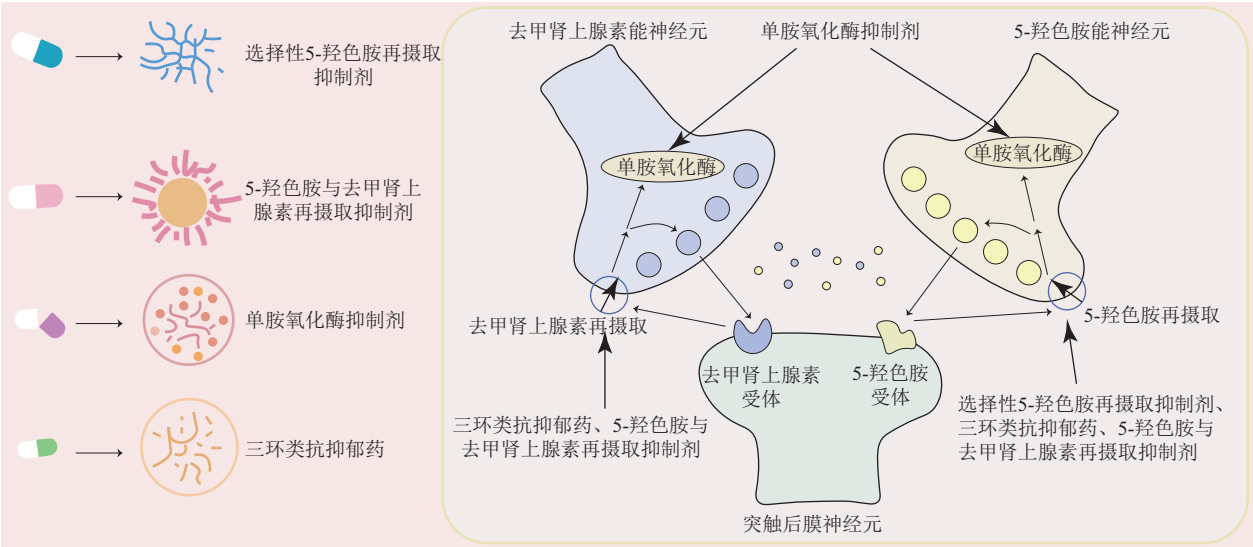


Fig. 3 Classic antidepressants and their mechanism of action
图3 经典抗抑郁药物及其作用机制

剂, 这些药物主要是针对肿瘤或其他神经退行性疾病的治疗。鉴于抑郁症发病机制与肿瘤、神经退行性疾病如阿尔茨海默病在炎症反应、神经功能等方面具有相似之处, 这些抑制剂可能对抑郁症的防治具有积极作用。

目前处于实验阶段的药物有: p38 特异性抑制剂 (如 SB202190、SB203580 以及 VK199 等), 其本质为吡咯咪唑类复合物; JNK 的 ATP 竞争性抑制剂 (如 SP600125)、肽类抑制剂 (如 XG-102) 等。临床随机对照试验中, p38 抑制剂 Losmapimod (GW856553) 对抑郁症患者无效^[85], 但体内实验结果显示, 在杏仁核注射 p38 抑制剂 SB203580 可以调节神经递质稳态从而缓解因阿片类药物戒断引起的动物抑郁样行为^[48]。基于靶向突触功能障碍的原理, 以及阿尔茨海默病患者 IIa 期临床数据显示, 6~12 周的 Neflamapimod (VX-745) 治疗显著改善患者情景记忆, Neflamapimod 作为已进入临床 IIb 阶段的 p38 α 特异性抑制剂, 其正在被开发为阿尔茨海默病的缓解药物^[86]。JNK 抑制剂 DJNKI-1 亦能够增加神经再生减少焦虑行为^[87]; 体外实验发现, JNK 抑制剂 SP600125 能抑制慢性髓细胞白血病细胞 K562 细胞增殖及 JNK 磷酸化^[88]。这一机制不仅揭示了 JNK 在肿瘤细胞中的调控作用, 也为理解其在情绪调节中的潜在作用提供了线索。这些抑制剂在基础实验研究和临床试验上对神经退行性疾病具有潜在的治疗效果。目前, 直接靶向

ERK 治疗疾病的手段有限, 尚无靶向 ERK 的小分子抑制剂上市, 进展最快的 BVD523 是处于临床 II 期的研究中。对 ERK 抑制剂的研究重点主要集中在其上游靶点 B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (B-Raf proto oncogene serine/threonine protein kinase, BRAF) 和 MEK, BRAF 抑制剂 (如达拉非尼) 以及 MEK 抑制剂 (曲美替尼) 已在国内上市且已在癌症治疗领域取得显著成果, 但是否对抑郁症有防治作用还需进一步研究。有研究提示其可能与抑郁症存在相关性, 同一 BRAFV600E 突变在胶质细胞 (小胶质细胞、星形胶质细胞) 中通过 ERK 诱导增殖, 在神经元中通过 JNK 诱导凋亡, 且增殖的小胶质细胞反向促进神经元损伤, 这暗示 ERK 上游靶点抑制剂对神经系统疾病包括抑郁症有潜在的治疗作用^[89]。体外实验发现, 抑制 ERK 上游分子 MEK 能够抑制神经发生以及促进胶质细胞的生成^[90]。动物实验进一步表明, 在强迫游泳实验中, MEK 抑制剂 PD184161 能够抑制去甲丙咪嗪和舍曲林的抗抑郁作用, 在悬尾实验中, PD184161 能抑制去甲丙咪嗪的作用, 说明急性给予 PD184161 会导致动物出现抑郁样行为^[91]。NE3170 是一种口服小分子 ERK 抑制剂, 在一项针对阿尔茨海默病的开放标签 II 期临床试验中, 共招募 23 名患者, 患者连续 3 个月每日 2 次口服 NE3170, 临床结果显示口服 NE3170 对患者神经生理功能及心理状态具有积极影响^[92]。综上,

MAPK 靶向抑制剂临床转化面临着多重瓶颈，现有药物选择性较差，缺乏对血脑屏障穿透性和细胞特异性的研究，MAPK 异常亚群难以筛选，缺乏客观的预测标志物，无法精准调控脑区 MAPK 活性，导致现有药物临床效果不佳。其本质是通路网络复杂性、疾病异质性和药物递送障碍之间的矛盾。突破这些瓶颈需要多维度协同创新，未来应聚焦于 MAPK 亚型特异性标志物的筛选和细胞类型的选择性递送，比如可通过检测细胞因子筛选出 p38 和 JNK 主导的神经炎症型抑郁症，或通过检测海马结构和功能筛选出 ERK 主导的神经可塑性障碍抑郁症，进一步确定不同类型抑郁症的生物标志物，并以此为导向进行精准用药。另外，现有研究缺乏对临床患者 MAPK 活性的动态监控，而抑郁症患者的招募存在许多实际困难，临床实践中需要开发更便捷的监测手段。

临床研究发现，抗抑郁药物（度洛西汀、艾司西酞普兰、丙咪嗪）药效均存在个体差异，4 种关键 miRNA（miR-146a-5p、miR-146b-5p、miR-425-3p、miR-24-3p）在抗抑郁药物治疗响应患者的血液中表达下调，生物信息学分析显示，这些 miRNA 通过靶向调控 MAPK 信号通路影响治疗响

应^[93]。目前，在抑郁症治疗上，尚未发现 MAPK 抑制剂与经典抗抑郁药物联用的临床研究或注册试验，该研究为 MAPK 调节剂与经典药物联用提供了理论基础。MAPK 调节剂可以调控 MAPK 活性，同时使海马突触可塑性正常化、维持肠道菌群稳态等，与经典抗抑郁药物联合使用，可能实现多种机制协同作用的效果：不仅通过机制互补放大抗抑郁效应，同时降低单药产生耐药性的风险，为抑郁症提供更具针对性的治疗策略。联合治疗方案仍处于探索阶段，MAPK 通路生物标志物尚未明确，难以建立药物与通路的直接关联，是临床转化的关键挑战。需要进一步开发新型 MAPK 抑制剂、对药物的组合与作用剂量以及协同作用的机制进行研究，以提高治疗的安全性和有效性，为临床应用提供更坚实的理论支持。

3.3 中药及其他活性成分对MAPK的调控
西药作为经典抗抑郁药物，是临床上治疗抑郁症的主要措施。然而，近年来抗抑郁药物副作用、耐药性问题凸显，中药在防治抑郁症方面表现出的多途径、多靶点优势引起研究者的关注。多项研究表明，中药单药或复方可有效改善或治疗抑郁症的发生与发展（表2）。

Table 2 Effects of different Chinese medicines on depressive disorder via MAPK pathway
表2 不同中药经MAPK途径对抑郁症的影响

药物	实验对象	模型与造模时间	作用机制	参考文献
逍遥散 (6.012 5、12.025、24.050 mg/kg/d, 14 d)	8周龄雄性 C57BL/6J 小鼠	单次腹腔注射LPS (2 mg/kg)	JNK 介导的炎症反应↓、神经递质↑	[6]
通督安神方 (1.998 g/kg/d, 14 d)	6周龄雄性 SD大鼠	孤养联合CUMS, 21 d	p38和JNK介导的炎症反应↓、神经元损伤↓	[41]
人参总皂苷 (50、100 mg/kg/d, 42 d)	3~6周龄雄性 Wistar 大鼠	CUMS, 42 d	MAPK (p38和JNK) 介导的CX3CL1/CX3CR1表达↓、炎症反应↓、活性氧类积累↓	[43]
苦杏仁苷 (40、80、120 mg/kg/d, 30 d)	雄性SD 大鼠	阻断双侧颈总动脉制备脑缺血再灌注联合CUMS建立PSD模型, 21 d	JNK介导的海马神经元细胞凋亡↓	[58]
川陈皮素 (100、300 mg/kg/d, 2 d/次, 70 d)	雄性ICR 小鼠	洛哌丁胺 (10.0 mg/kg, 2次/d) 诱导慢传输型便秘伴抑郁, 10 d	MAPK (ERK、JNK、p38) 介导的改善结肠病理、结肠和血清中炎症反应↓、MAPT表达↓	[73]
蛤蟆油 (0.2、0.4、0.8 g/kg/d, 14 d; 0.6、0.8、1 g/L, 24 h; 0.25、0.5、1 g/L, 24 h)	雄性ICR 小鼠; HT22; 小胶质细胞 BV2	孤养联合 CUMS, 42 d; CORT (0.7 mmol/L) 诱导 24 h; LPS 海马神经元 (200 μg/L) 诱导24 h	MAPK (ERK、JNK、p38) 介导的炎症反应↓、细胞凋亡↓、小胶质细胞过度活化↓	[76]

续表2

药物	实验对象	模型与造模时间	作用机制	参考文献
五味子木脂素 (600、1 200 mg/kg/d, 28 d)	C57BL/6 小鼠	CUMS, 49 d	MAPK (ERK、JNK、p38) /NF-κB介 导的凋亡↓	[77]

CUMS: 慢性不可预见性温和应激 (chronic unpredictable mild stress); CORT: 皮质酮 (corticosterone); LPS: 脂多糖 (lipopolysaccharide); MAPK: 促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase); ERK: 胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase); JNK: c-Jun氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase); PSD: 卒中后抑郁 (post-stroke depression); CX3CL1: 趋化因子 (C-X3-C基序) 配体1 (CX3C ligand-1); CX3CR1: 趋化因子 (C-X3-C基序) 受体1 (CX3C receptor-1); MAPT: 微管相关蛋白tau基因 (microtubule-associated protein tau); NF-κB: 核转录因子-κB (nuclear factor kappa-B); ↑: 增强或促进; ↓: 降低或抑制。

多项研究发现, 许多中药和生物活性成分能够通过 MAPK 途径发挥抗抑郁作用, 最终改善抑郁症发生、发展及预后 (表2)。逍遥散是临床上经典的抗抑郁中药复方, 随着临床需求的多元化, 逍遥散已发展出以丹栀逍遥散为代表的衍生方。有研究鉴定出甘草酸是逍遥散中作用于神经炎症的关键成分, 结合细胞实验进一步证实, LPS 处理使小胶质细胞中炎性因子和 JNK 蛋白表达显著上调, 甘草酸可以逆转这一现象^[94]。临床研究发现, 抑郁症患者经6周的丹栀逍遥散、马普替林治疗后, 两组患者的汉密尔顿抑郁量表总分均显著下降^[95]。此外, 针刺作为中医学中极具代表性的传统疗法, 其理论基础深植于经络学说, 在抑郁症治疗中展现出适用人群广、副作用较小等优势。现有研究已从动物实验和临床实验两个维度证实其抗抑郁机制: 动物实验表明, 针刺不仅可以有效抑制慢性应激所致的抑郁动物海马中 JNK 磷酸化水平^[96]、上调 ERK 磷酸化表达^[97], 还可以抑制 PSD 动物海马组织 p38 磷酸化^[98], 进而改善抑郁样行为; 临床实验也发现, 针刺可以改善膝骨关节炎症状, 还在转录水平上抑制血液中 p38 的水平, 为从炎症角度治疗抑郁症提供了理论支撑^[99]。综上所述, 中药亦能够通过调控 MAPK 来抑制炎症反应、促进神经再生等机制在干预或缓解抑郁样行为中表现出良好的效果。

4 总结与展望

近年来, 抑郁症的发病人数逐年增加, 给家庭与社会带来沉重负担。目前, 临床经典抗抑郁药物的作用机制大多与单胺递质假说有关, 但这些药物有明显的不足之处, 起效慢、个体差异大, 甚至带来严重的副作用及安全隐患, 该类药物主要调节神经递质, 缺乏对不同抑郁症亚型的针对性治疗, 难以达到理想的治疗效果。在现有相关研究中, 涵盖的调控机制多样, 但缺乏对调控机制的网络化和动

态研究, 仍面临模型标准化和生物标志物验证等问题, 未来可制定并建立技术标准, 基于影像学和基因组学等技术确定生物标志物。因此, 进一步明确抑郁症调控机制, 研发不良反应少、起效快的新型抗抑郁症药物成为研究热点。MAPK 作为一种蛋白质激酶, 与经典抗抑郁药物不同的是, 其可以通过多种调控机制起到抗抑郁作用, 尽管现阶段关于 MAPK 在抑郁症病理机制及靶向药物研发领域已取得突破性成果, 但仍存在亟待解决的关键科学问题。MAPK 在抑郁症发生发展中的分子调控机制尚未完全明晰, 虽然 ERK、JNK 和 p38 三条子通路已被证实与抑郁症病理学过程密切相关, 但其级联通路间的交互作用模式以及与其他核心信号通路的协同调控机制, 仍需开展更深入的多组学整合研究。另外, 基于 MAPK 的抗抑郁药物研发面临严峻挑战, 一些 MAPK 抑制剂 (如 p38 抑制剂 SB203580、JNK 抑制剂 DJNKI-1) 已应用于抑郁症的研究, 但缺乏充分的临床及药效数据支撑, 当前已发现的 MAPK 调节剂普遍存在作用靶点选择性不足、口服生物利用度欠佳等问题, 缺乏对患者 MAPK 异常亚群的筛选以及标志物的确定, 导致其临床转化进程受阻, 严重制约了医疗体系的构建。不同研究者采用不同细胞模型和动物模型, 得到的实验结果出现矛盾, 这可能与诱因类型与刺激时间有关, 需要进一步的实验进行证实。面对挑战, 未来应从多维度攻关: a. 应用系统生物学等技术, 深度解析 MAPK 在抑郁症病理发生与发展中的动态调控机制, 明确不同时间与空间的各子通路间的交互作用以及与其他信号通路的调控作用机制, 为抑郁症病理机制系统化提供理论依据; b. 研发新型 MAPK 调节剂, 增加药物的选择性, 优化成药性参数; c. 解析 MAPK 调节剂与临床药物联用是否会产生增效机制, 筛选 MAPK 抑制剂生物标志物, 通过进一步临床研究来验证 MAPK 抑制剂的安全性及作用机制, 为临床成果转化提供理论基础。MAPK

是抑郁症病理机制研究和创新药物开发的关键靶点,随着多学科交叉研究的持续推进,靶向MAPK的抗抑郁药物有望在未来取得实质性突破,为改善抑郁症患者临床效果带来新的希望。

参 考 文 献

- [1] Liu L, Wang H, Chen X, *et al.* Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*, 2023, **90**: 104527
- [2] 沈若冰, 沈雯雯, 高树贵. 改良电休克治疗对抑郁症疗效与副作用的神经影像机制. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(7): 1817-1832
Shen R B, Shen W W, Gao S G. *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(7): 1817-1832
- [3] Pandi-Perumal S R, Monti J M, Burman D, *et al.* Clarifying the role of sleep in depression: a narrative review. *Psychiatry Res*, 2020, **291**: 113239
- [4] Huang Y, Wang Y, Wang H, *et al.* Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, **6**(3): 211-224
- [5] Ren Y, Li M, Yang C, *et al.* Suicidal risk is associated with hyperconnections in the frontal-parietal network in patients with depression. *Transl Psychiatry*, 2025, **15**(1): 49
- [6] 杨婧雯, 梁文青, 巩子汉, 等. 逍遥散对LPS诱导抑郁样小鼠JNK通路的作用机制. *中国实验方剂学杂志*, 2023, **29**(21): 32-40
Yang J W, Liang W Q, Gong Z H, *et al.* *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, **29**(21): 32-40
- [7] Gu Y, Zhang N, Zhu S, *et al.* Estradiol reduced 5-HT reuptake by downregulating the gene expression of plasma membrane monoamine transporter (PMAT, Slc29a4) through estrogen receptor β and the MAPK/ERK signaling pathway. *Eur J Pharmacol*, 2022, **924**: 174939
- [8] Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: a historical overview and future directions. *Brain Res Bull*, 2022, **182**: 44-56
- [9] Han W, Wang N, Han M, *et al.* Reviewing the role of gut microbiota in the pathogenesis of depression and exploring new therapeutic options. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 1029495
- [10] Zhao J, Liu J, Feng J, *et al.* The gut microbiota-brain connection: insights into major depressive disorder and bipolar disorder. *Front Psychiatry*, 2024, **15**: 1421490
- [11] Park H B, Baek K H. E3 ligases and deubiquitinating enzymes regulating the MAPK signaling pathway in cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, **1877**(3): 188736
- [12] Ma Y, Nicolet J. Specificity models in MAPK cascade signaling. *FEBS Open Bio*, 2023, **13**(7): 1177-1192
- [13] Anjum J, Mitra S, Das R, *et al.* A renewed concept on the MAPK signaling pathway in cancers: polyphenols as a choice of therapeutics. *Pharmacol Res*, 2022, **184**: 106398
- [14] Arthur J S C, Ley S C. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2013, **13**(9): 679-692
- [15] Wang J, Behl T, Rana T, *et al.* Exploring the pathophysiological influence of heme oxygenase-1 on neuroinflammation and depression: a study of phytotherapeutic-based modulation. *Phytomedicine*, 2024, **127**: 155466
- [16] Boulton T G, Nye S H, Robbins D J, *et al.* ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell*, 1991, **65**(4): 663-675
- [17] Plotnikov A, Zehorai E, Procaccia S, *et al.* The MAPK cascades: signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation. *Biochim Biophys Acta*, 2011, **1813**(9): 1619-1633
- [18] Chen J J, Arur S. Discovering functional ERK substrates regulating *Caenorhabditis elegans* germline development. *Methods Mol Biol*, 2017, **1487**: 317-335
- [19] Gan T, Fan L, Zhao L, *et al.* JNK signaling in drosophila aging and longevity. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(17): 9649
- [20] Hao M, Lu Y, Yao Z, *et al.* The role of JNK signaling pathway in organ fibrosis. *J Adv Res*, 2025, **74**: 207-223
- [21] Ganguly P, MacLeod T, Wong C, *et al.* Revisiting p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK) in inflammatory arthritis: a narrative of the emergence of MAPK-activated protein kinase inhibitors (MK2i). *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, **16**(9): 1286
- [22] Asih P R, Prikas E, Stefanoska K, *et al.* Functions of p38 MAP kinases in the central nervous system. *Front Mol Neurosci*, 2020, **13**: 570586
- [23] Lipshtat A, Purushothaman S P, Iyengar R, *et al.* Functions of bifans in context of multiple regulatory motifs in signaling networks. *Biophys J*, 2008, **94**(7): 2566-2579
- [24] Pua L J W, Mai C W, Chung F F, *et al.* Functional roles of JNK and p38 MAPK signaling in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(3): 1108
- [25] 徐说, 林文娟. 抗炎性细胞因子与抑郁症. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(11): 1099-1108
Xu Y, Lin W J. *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(11): 1099-1108
- [26] Thomas G M, Haganir R L. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 2004, **5**(3): 173-183
- [27] Bhowmick S, D'Mello V, Abdul Muneer P M. Synergistic inhibition of ERK1/2 and JNK, not p38, phosphorylation ameliorates neuronal damages after traumatic brain injury. *Mol Neurobiol*, 2019, **56**(2): 1124-1136
- [28] El Kader Ait Tayeb A, Poinson V, Chappell K, *et al.* Major depressive disorder and oxidative stress: a review of peripheral and genetic biomarkers according to clinical characteristics and disease stages. *Antioxidants (Basel)*, 2023, **12**(4): 942
- [29] Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord*, 2012, **143**(1/2/3): 34-38
- [30] Martins-de-Souza D, Guest P C, Harris L W, *et al.* Identification of proteomic signatures associated with depression and psychotic depression in post-mortem brains from major depression patients. *Transl Psychiatry*, 2012, **2**(3): e87

- [31] Palta P, Samuel L J, Miller E R, *et al.* Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom Med*, 2014, **76**(1): 12-19
- [32] Kortam M A, Ali B M, Fathy N. The deleterious effect of stress-induced depression on rat liver: protective role of resveratrol and dimethyl fumarate *via* inhibiting the MAPK/ERK/JNK pathway. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, **35**(1): e22627
- [33] Chambers J W, LoGrasso P V. Mitochondrial c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling initiates physiological changes resulting in amplification of reactive oxygen species generation. *J Biol Chem*, 2011, **286**(18): 16052-16062
- [34] Kofod J, Elfving B, Nielsen E H, *et al.* Depression and inflammation: correlation between changes in inflammatory markers with antidepressant response and long-term prognosis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2022, **54**: 116-125
- [35] Rethorst C D, South C C, Rush A J, *et al.* Prediction of treatment outcomes to exercise in patients with nonremitted major depressive disorder. *Depress Anxiety*, 2017, **34**(12): 1116-1122
- [36] Xu Y Q, Gou Y, Yuan J J, *et al.* Peripheral blood inflammatory cytokine factors expressions are associated with response to acupuncture therapy in postpartum depression patients. *J Inflamm Res*, 2023, **16**: 5189-5203
- [37] Wang H, He Y, Sun Z, *et al.* Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. *J Neuroinflammation*, 2022, **19**(1): 132
- [38] Domingues M, Casaril A M, Birmann P T, *et al.* Selanylimidazopyridine prevents lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice by targeting neurotrophins and inflammatory/oxidative mediators. *Front Neurosci*, 2018, **12**: 486
- [39] Jiang Y, Cheng X, Zhao M, *et al.* Gypenoside-14 reduces depression *via* downregulation of the nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway on the lipopolysaccharide (LPS)-induced depression model. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, **16**(8): 1152
- [40] Lee Y, Mansur R B, Brietzke E, *et al.* Peripheral inflammatory biomarkers define biotypes of bipolar depression. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(7): 3395-3406
- [41] 靳宗琳, 胡志鹏, 章程鹏. 通督安神方对抑郁模型大鼠前额叶 p-JNK、p-p38 蛋白表达及血清 TNF- α 含量的影响. *湖北中医药大学学报*, 2024, **26**(2): 5-9
Jin Z L, Hu Z P, Zhang C P. *J Hubei Univ Chin Med*, 2024, **26**(2): 5-9
- [42] Cho S H, Sun B, Zhou Y, *et al.* CX3CR1 protein signaling modulates microglial activation and protects against plaque-independent cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2011, **286**(37): 32713-32722
- [43] Qin M, Chen C, Wang N, *et al.* Total saponins of panax ginseng *via* the CX3CL1/CX3CR1 axis attenuates neuroinflammation and exerted antidepressant-like effects in chronic unpredictable mild stress in rats. *Phytother Res*, 2023, **37**(5): 1823-1838
- [44] Fries G R, Saldana V A, Finnstein J, *et al.* Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. *Mol Psychiatry*, 2023, **28**(1): 284-297
- [45] Erritzoe D, Godlewska B R, Rizzo G, *et al.* Brain serotonin release is reduced in patients with depression: a [^{11} C] cimbi-36 positron emission tomography study with a d-amphetamine challenge. *Biol Psychiatry*, 2023, **93**(12): 1089-1098
- [46] Beere V, Choudhary K, Bisht P, *et al.* Prediction of molecular targets for antidepressant potential of hydroalcoholic extract of Tamarindus indica using network pharmacology approach and evaluating its efficacy in Chronic Unpredictable Mild Stress model in mice. *3 Biotech*, 2024, **14**(10): 232
- [47] Du L J, Zhang X N, Li S S, *et al.* Network pharmacological investigation into the mechanism of Kaixinsan powder for the treatment of depression. *Metab Brain Dis*, 2022, **37**(8): 2903-2914
- [48] Zan G Y, Wang Y J, Li X P, *et al.* Amygdalar κ -opioid receptor-dependent upregulating glutamate transporter 1 mediates depressive-like behaviors of opioid abstinence. *Cell Rep*, 2021, **37**(5): 109913
- [49] Yang J M, Rui B B, Chen C, *et al.* Acetylsalicylic acid enhances the anti-inflammatory effect of fluoxetine through inhibition of NF- κ B, p38-MAPK and ERK1/2 activation in lipopolysaccharide-induced BV-2 microglia cells. *Neuroscience*, 2014, **275**: 296-304
- [50] Bekhbat M, Block A M, Dickinson S Y, *et al.* Neurotransmitter and metabolic effects of interferon-alpha in association with decreased striatal dopamine in a non-human primate model of cytokine-Induced depression. *Brain Behav Immun*, 2025, **125**: 308-318
- [51] Weijia L I, Jing L U, Chao M A, *et al.* Hamayou (*Oviductus Ranae*) protein hydrolysate ameliorates depression by regulating the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Tradit Chin Med*, 2025, **45**(3): 493-507
- [52] Roesler R, Parent M B, LaLumiere R T, *et al.* Amygdala-hippocampal interactions in synaptic plasticity and memory formation. *Neurobiol Learn Mem*, 2021, **184**: 107490
- [53] Chu Z, Yuan L, Lian K, *et al.* Reduced gray matter volume of the hippocampal tail in melancholic depression: evidence from an MRI study. *BMC Psychiatry*, 2024, **24**(1): 183
- [54] Zhang D, Wu Z, Yang D, *et al.* Reversal of anxiety-like depression induced by chronic corticosterone by crocin I and surface-enhanced Raman spectroscopy monitoring of plasma metabolites. *Front Pharmacol*, 2025, **16**: 1540551
- [55] Aladag T, Acar G, Mogulkoc R, *et al.* Improvement of neuronal and cognitive functions following treatment with 3', 4' dihydroxyflavonol in experimental focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Eur J Pharmacol*, 2024, **976**: 176670
- [56] Park J H, Jeon B H, Lee J S, *et al.* CADASIL as a useful medical model and genetic form of vascular depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, **25**(7): 719-727
- [57] Choi J J, Kukla B, Walsh P, *et al.* Functional, cognitive, and cerebrovascular aspects of depression before coronary artery bypass graft surgery: testing the vascular depression hypothesis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2023, **38**(9): e6000
- [58] 赖春华, 何伟民, 杨丹丹, 等. 苦杏仁苷通过抑制 JNK 信号通路改善卒中后抑郁. *沈阳药科大学学报*, 2024, **41**(1): 112-120
Lai C H, He W M, Yang D D, *et al.* *J Shenyang Pharm Univ*, 2024,

- 41(1): 112-120
- [59] Zhi L, Zhang F, Liu H, *et al.* CRS induces depression-like behavior after MCAO in rats possibly by activating p38 MAPK. *Behav Brain Res*, 2023, **437**: 114104
- [60] Zhou X, Zhang L, Gao W, *et al.* Esketamine alleviates cognitive impairment signs induced by modified electroconvulsive therapy in a depression rat model *via* the KLF4/p38 MAPK pathway. *J Affect Disord*, 2025, **376**: 302-312
- [61] Felger J C, Alagbe O, Pace T W W, *et al.* Early activation of p38 mitogen activated protein kinase is associated with interferon- α -induced depression and fatigue. *Brain Behav Immun*, 2011, **25**(6): 1094-1098
- [62] Hendriks W J A J, Dilaver G, Noordman Y E, *et al.* PTPRR protein tyrosine phosphatase isoforms and locomotion of vesicles and mice. *Cerebellum*, 2009, **8**(2): 80-88
- [63] Li X, Liu Z, Li W, *et al.* PTPRR regulates ERK dephosphorylation in depression mice model. *J Affect Disord*, 2016, **193**: 233-241
- [64] Li S, Zhu Z, Lan T, *et al.* Levomilnacipran ameliorates lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors and suppressed the TLR4/Ras signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2023, **122**: 110595
- [65] Chen C, Chen K, Huang Z, *et al.* Identification of intestinal microbiome associated with lymph-vascular invasion in colorectal cancer patients and predictive label construction. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, **13**: 1098310
- [66] Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*, 2020, **8**(11): 1715
- [67] Guo Q, Lin H, Chen P, *et al.* Dynamic changes of intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome combined with anxiety and depression after oral administration of enterobacteria capsules. *Bioengineered*, 2021, **12**(2): 11885-11897
- [68] Chen J J, Zheng P, Liu Y Y, *et al.* Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, **14**: 647-655
- [69] Rubinow D R, Schmidt P J. Sex differences and the neurobiology of affective disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2019, **44**(1): 111-128
- [70] Hui L Y, Wang Y W, Zhou F L, *et al.* Association between MKP-1, BDNF, and gonadal hormones with depression on perimenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*, 2016, **25**(1): 71-77
- [71] Wei B, Shi Y, Yu X, *et al.* GR/P300 regulates MKP1 signaling pathway and mediates depression-like behavior in prenatally stressed offspring. *Mol Neurobiol*, 2024, **61**(12): 10613-10628
- [72] Jia L, Xiao L, Fu Y, *et al.* Neuroprotective effects of probiotics on anxiety- and depression-like disorders in stressed mice by modulating tryptophan metabolism and the gut microbiota. *Food Funct*, 2024, **15**(6): 2895-2905
- [73] Zhou Q, He Z, Yan S, *et al.* Nobiletin, an active component of Wenyang Yiqi formula, alleviates constipation associated depression through targeting MAPT to inhibit the MAPK signaling pathway. *Phytomedicine*, 2024, **126**: 155203
- [74] 祖先鹏. 抑郁症患者代谢组与肠道菌群结构特征分析及 Bacopaside I 抗抑郁作用的机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018
- Zu X P. Characterization of Metabolome and Intestinal Flora in Depressive Patients and Mechanism Study on the Antidepressive Effects of Bacopaside I[D]. Shanghai: Naval Med Univ, 2018
- [75] Shao R, Tan X, Pan M, *et al.* Inulin alters gut microbiota to alleviate post-stroke depressive-like behavior associated with the IGF-1-mediated MAPK signaling pathway. *Brain Behav*, 2024, **14**(1): e3387
- [76] 马超. 基于 MAPK 信号通路的哈蟆油抗抑郁作用机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023
- Ma C. A Study on The Antidepressant Mechanism of Oviductus Ranae Based on MAPK Signaling Pathway[D]. Changchun: Changchun Univ Chin Med, 2023
- [77] Wang J, Zheng A, Lin F, *et al.* Schisandra chinensis lignans regulate and cooperate with endogenous cannabinoid systems to ameliorate intestinal barrier injury associated with depression. *Phytomedicine*, 2024, **133**: 155929
- [78] Li X, Teng T, Yan W, *et al.* AKT and MAPK signaling pathways in hippocampus reveals the pathogenesis of depression in four stress-induced models. *Transl Psychiatry*, 2023, **13**: 200
- [79] Shen F, Xie P, Li C, *et al.* Polysaccharides from polygonatum cyrtonema Hua reduce depression-like behavior in mice by inhibiting oxidative stress-calpain-1-NLRP3 signaling axis. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**: 2566917
- [80] Song Z, Shen F, Zhang Z, *et al.* Calpain inhibition ameliorates depression-like behaviors by reducing inflammation and promoting synaptic protein expression in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 2020, **174**: 108175
- [81] Xu L, Su J, Guo L, *et al.* Modulation of LPA1 receptor-mediated neuronal apoptosis by Saikosaponin-d: a target involved in depression. *Neuropharmacology*, 2019, **155**: 150-161
- [82] IsHak W W, Hirsch D, Renteria S, *et al.* Depressive disorders: systematic review of approved psychiatric medications (2009-April 2025) and pipeline phase 3 medications. *BMC Psychiatry*, 2025, **25**(1): 939
- [83] Di Benedetto B, Radecke J, Schmidt M V, *et al.* Acute antidepressant treatment differently modulates ERK/MAPK activation in neurons and astrocytes of the adult mouse prefrontal cortex. *Neuroscience*, 2013, **232**: 161-168
- [84] Sun Z, Zhang B, Zhou J, *et al.* Integrated single-cell RNA-seq and ATAC-seq reveals heterogeneous differentiation of CD4⁺ naive T cell subsets is associated with response to antidepressant treatment in major depressive disorder. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(30): 2308393
- [85] Inamdar A, Merlo-Pich E, Gee M, *et al.* Evaluation of antidepressant properties of the p38 MAP kinase inhibitor losmapimod (GW856553) in Major Depressive Disorder: results from two randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre studies using a Bayesian approach. *J Psychopharmacol*, 2014, **28**(6): 570-581

- [86] Alam J, Blackburn K, Patrick D. Neflamapimod: clinical phase 2b-ready oral small molecule inhibitor of p38 α to reverse synaptic dysfunction in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*, 2017, **4**(4): 273-278
- [87] Mohammad H, Marchisella F, Ortega-Martinez S, *et al.* JNK1 controls adult hippocampal neurogenesis and imposes cell-autonomous control of anxiety behaviour from the neurogenic niche. *Mol Psychiatry*, 2018, **23**(2): 362-374
- [88] 陈卉, 李康, 王毅, 等. β -arrestin1 激活 JNK 信号通路促进慢性髓细胞白血病细胞 K562 增殖. *南方医科大学学报*, 2015, **35**(5): 677-681
Chen H, Li K, Wang Y, *et al.* *J South Med Univ*, 2015, **35**(5): 677-681
- [89] Ye Q, Srivastava P, Al-Kuwari N, *et al.* Oncogenic BRAF(V600E) induces microglial proliferation through extracellular signal-regulated kinase and neuronal death through c-Jun N-terminal kinase. *Neural Regen Res*, 2023, **18**(7): 1613-1622
- [90] Ménard C, Hein P, Paquin A, *et al.* An essential role for a MEK-C/EBP pathway during growth factor-regulated cortical neurogenesis. *Neuron*, 2002, **36**(4): 597-610
- [91] Duman C H, Schlesinger L, Kodama M, *et al.* A role for MAP kinase signaling in behavioral models of depression and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*, 2007, **61**(5): 661-670
- [92] Haroon J, Jordan K, Mahdavi K, *et al.* A phase 2, open-label study of anti-inflammatory NE3107 in patients with dementias. *Medicine (Baltimore)*, 2024, **103**(30): e39027
- [93] Lopez J P, Fiori L M, Cruceanu C, *et al.* microRNAs 146a/b-5 and 425-3p and 24-3p are markers of antidepressant response and regulate MAPK/Wnt-system genes. *Nat Commun*, 2017, **8**: 15497
- [94] Liu X Y, Yan Y Z, Jiang A J, *et al.* Xiaoyao San against depression via glia-mediated neuroinflammation using network pharmacology and experimental validation. *Sci Rep*, 2025, **15**(1): 39708
- [95] Li Y J, Luo H C, Qian R Q. Effect of Danzhi Xiaoyao Powder on neuro-immuno-endocrine system in patients with depression. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2007, **27**(3): 197-200
- [96] Liu R, Zhang K, Wang W L, *et al.* Study on mechanisms of acupuncture underlying improvement of CUMS-induced depression in rats based on tandem mass spectrometry proteomics technique. *Acupunct Res*, 2023, **48**(6): 533-540
- [97] Li J, Wu X, Yan S, *et al.* Understanding the antidepressant mechanisms of acupuncture: targeting hippocampal neuroinflammation, oxidative stress, neuroplasticity, and apoptosis in CUMS rats. *Mol Neurobiol*, 2025, **62**(4): 4221-4236
- [98] Li M, Yang F, Zhang X, *et al.* Electroacupuncture attenuates depressive-like behaviors in poststroke depression mice through promoting hippocampal neurogenesis and inhibiting TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway. *Neuroreport*, 2024, **35**(14): 947-960
- [99] Wei Y. Clinical effect of acupuncture on knee osteoarthritis and its effect on p38 MAPK signaling pathway. *Turk J Phys Med Rehab*, 2024, **70**(3): 335-343

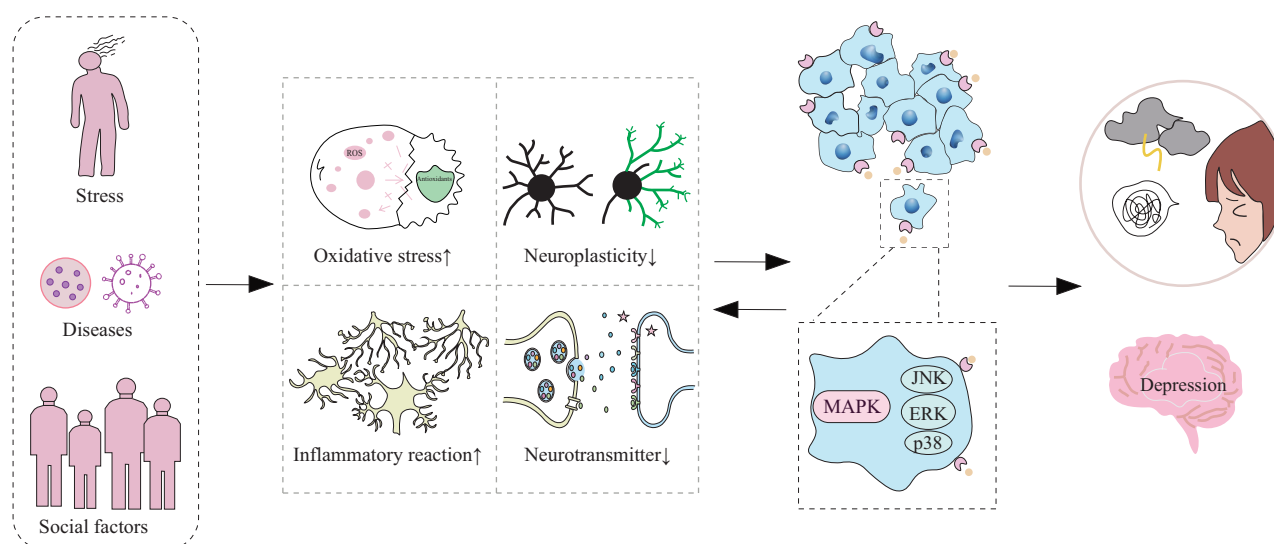
The Role of MAPK in Depressive Disorder and Research on Related Drugs*

WANG Chun-Yu^{1,2)}, LIU Yan-Xia^{1,2)}**

⁽¹⁾Department of Food and Medicine, College of Biochemical Engineering, Beijing Union University, Beijing 100023, China;

⁽²⁾Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Foods, Beijing Union University, Beijing 100023, China)

Graphical abstract



Abstract Depressive disorder is a prevalent mental illness characterized by pronounced and enduring symptoms of depression and cognitive impairment. The escalating pressures of modern society have led to a corresponding rise in the number of depressive disorder patients, particularly those exposed to adverse social, economic, political, and environmental factors which exacerbate the risk of this disorder. The pathogenesis of depressive disorder is multifaceted, encompassing oxidative stress, neuroplasticity alterations, neuroinflammation, neurotransmitter system imbalances, and intestinal microecological disruptions, among others. Clinically, conventional antidepressants are primarily predicated on the monoamine neurotransmitter hypothesis. This theory posits that depressive disorder can be ameliorated by regulating the levels of neurotransmitters within the body through a singular mechanism. However, the complex and multifaceted pathogenesis of depressive disorder results in limited selectivity for these drugs. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) is a conserved serine/threonine kinase that plays a crucial role in various cellular physiological and pathological processes, including cell growth, differentiation, stress adaptation, and inflammatory response. It is instrumental in maintaining cellular homeostasis and regulating cellular responses. Numerous studies indicate that MAPK is involved in the

* This work was supported by a grant from Optimal Selection Plan of Beijing Union University for Strengthening the School with Talents (BPHR2019CZ04).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-52072039, E-mail: yanxia@buu.edu.cn

Received: September 9, 2025 Accepted: January 5, 2026

pathogenesis and progression of depressive disorder through various pathogenesis. However, what deserves attention is that the interaction between the pathogenesis and dynamics of regulatory process remains unclear. Modulating MAPK has been shown to influence the onset and progression of depressive disorder, though the precise mechanism remains elusive. Within the MAPK family, aberrant activity of extracellular signal-regulated kinase (ERK) can damage hippocampal neurons and overactivate microglia, precipitating depressive disorder. Excessive activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) results in heightened neuronal apoptosis in the hippocampus and prefrontal cortex, and suppresses the expression of neurotrophic factors. p38, a key regulator in inflammatory reactions, can induce neuroinflammation when overactive, leading to depressive disorder. ERK, JNK, and p38 sub-pathways do not function in isolation but rather interact synergistically and/or antagonistically through shared activators and common target molecules. Consequently, these sub-pathways form a complementary and coordinated regulatory network. In addition, MAPK family members can jointly influence the process of depressive disorder by sharing upstream factors and regulating common downstream targets, and there is a lack of identification of their markers and screening for subgroups. The collective abnormal activities of these MAPK family members illuminate the underlying mechanisms of depressive disorder, suggesting that MAPK could serve as a potential therapeutic target for this disorder. As for the study of ERK, different models of depressive disorder have contradictory effects on its activity. The primary cause of these differences can be attributed to the distinct pathological environments utilized in the creation of depressive disorder models. In the future, it is suggested that we use the inducement of depressive disorder as a modeling standard to accurately simulate the onset of depressive disorder to carry out accurate treatment according to the causes of depressive disorder. Research shows that classic clinical drugs, novel MAPK inhibitors and certain traditional Chinese medicines can prevent and treat depressive disorder by regulating the MAPK signaling pathway. Research on MAPK remains limited, particularly concerning the permeability and cellular specificity across the blood-brain barrier and the identification of objective predictive markers. Although inhibitors face challenges, they also possess significant advantages and developmental potential. This paper systematically summarizes the current status of MAPK in the treatment of depressive disorder, in order to provide insights for researching the pathogenesis of depressive disorder and developing new antidepressant drugs.

Key words depressive disorder, mitogen-activated protein kinase, neuroplasticity, inflammatory reaction, drug research

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0401

CSTR: 32369.14.pibb.20250401