

# 血管内皮生长因子与抑郁障碍相关性研究进展

吉荣图<sup>1</sup>, 郑兰兵<sup>2</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古自治区胸科医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

## 摘要

抑郁障碍因其高发病率、长病程和高自杀风险而备受关注。近年来大量研究证明血管内皮生长因子(VEGF)在抑郁障碍的发生发展过程中起到一定作用。因此本文就VEGF与抑郁障碍间的关系进行综述, 重点探讨了VEGF在神经系统发育、细胞保护、神经元活动调节等方面的作用, 以及其在抑郁障碍患者中的表达情况。文章还强调目前仍需要更多深入研究以明确VEGF与抑郁障碍的关系, 以探索VEGF在未来抗抑郁治疗策略中的潜在应用。

## 关键词

抑郁障碍, 血管内皮生长因子, 神经活动, 分子机制, 表达差异, 影响因素

# Research Progress on Correlation between Vascular Endothelial Growth Factor and Depressive Disorder

Rongtu Ji<sup>1</sup>, Lanbing Zheng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Inner Mongolia Chest Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Depression disorder has garnered significant attention due to its high prevalence, prolonged course, and increased risk of suicide. Recent studies have demonstrated that Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) plays a role in the onset and progression of depression disorders. This ar-

ticle provides a comprehensive review of the relationship between VEGF and depression disorders, focusing on VEGF's role in neural development, cell protection, and neuron activity regulation, as well as its expression in patients with depression disorders. The article also emphasizes the need for further in-depth research to clarify the relationship between VEGF and depression disorders and to explore the potential application of VEGF in future antidepressant treatment strategies.

## Keywords

Depressive Disorder, VEGF, Neurological Activity, Molecular Mechanism, Expression Variability, Influencing Factors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)指以心境低落, 兴趣减退, 快感缺乏等症状为特征的一类心境障碍型疾病, 因患病率高、患病时间长及自杀风险较高等特点而备受关注。据美国华盛顿大学和澳大利亚昆士兰大学的研究人员于 2021 年发表于《柳叶刀》(The Lancet)的研究显示, 自 2020 年以来, 全球 MDD 病例增加 27.6%, 相关伤残调整寿命年(disability adjusted life year, DALYs)增加 137.1 年/10 万人 [1]。黄悦勤团队对我国各省市成年人进行调查后发现, 我国成年人的抑郁障碍终生患病率达 6.8%, 12 月患病率达 3.6% [2]。抑郁障碍带来的疾病负担已不容忽视。

抑郁障碍的发病涉及遗传、社会、心理、内分泌异常等多方面因素, 其中神经营养因子(neurotrophic factors, NTF)被认为可能参与调节抑郁障碍患者的神经生理功能并影响抗抑郁药物的治疗效果。目前发现的 NTF 主要包括脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF)等。目前研究多集中于探究 BDNF 在抑郁障碍中发挥的作用, 关于其他因子的研究则相对偏少。故本文就 VEGF 与抑郁障碍的相关研究进行综述, 帮助我们更好地了解 VEGF 在抑郁障碍的疾病过程中发挥的作用, 为我们选择 VEGF 作为有效的抗抑郁治疗的监测因子和治疗靶点, 探索临床治疗抑郁障碍患者的新疗法提供思路。

## 2. 血管内皮生长因子概述

VEGF 是一种作用于血管内皮的生物活性因子, 具有促进血管内皮细胞增殖及血管形成, 增加血管通透性等作用[3]。目前发现的 VEGF 亚型有 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F、胎盘生长因子(placental growth factor, PGF)及新近发现的人内分泌腺源性血管内皮生长因子(EG-VEGF) [4]。其中, VEGF-A 亚型在人体中分布最广, 并由于 VEGF 基因转录过程中 mRNA 剪接方式的不同, 形成了 VEGF121、VEGF165、VEGF183、VEGF189、VEGF206 等蛋白异构体。VEGF165 和 VEGF121 可以在大部分组织表达, 参与主要生理活动, 而 VEGF206 在正常组织中几乎不表达。VEGF 主要通过 VEGFR1 (flt-1)、VEGFR2 (KDR/flk-1)、VEGFR3 这几种受体发挥作用, 其中 VEGFR2 是生理作用最强的受体, 介导了 VEGF 几乎所有的生理功能。

神经影像学检查结果显示, 抑郁障碍患者的海马脑区会出现体积缩小、锥体神经元萎缩、神经元树

突分支数量减少、长度缩短等一系列不良变化[5]。而 VEGF 具有诱导海马脑区神经生发及神经元增殖, 促进轴突生长并增加树突棘密度等作用, 参与了神经系统的生长过程[6] [7]。后续研究进一步揭示, VEGF 主要通过 PI3K/Akt 信号通路、MAPK/ERK 信号通路、NMDA 受体途径等细胞信号转导途径发挥促进神经系统发育、保护神经细胞、调节神经元活动等作用。在 VEGFR2 介导下, VEGF 通过 PI3K/Akt 信号通路, 激活下游的 Akt 蛋白。活化的 Akt 蛋白通过与 NF-KB 信号通路的细胞因子交互, 间接促进 BCL-2 蛋白的转录, 并使 Ser136 位点的 BAD 蛋白发生磷酸化, 减少其与 BCL-2 蛋白的结合, 从而抑制线粒体细胞色素 C 的释放, 阻断神经元的线粒体凋亡[8]。Akt 蛋白还通过直接或间接方式磷酸化激活下游的 mTOR 分子, 形成哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体(mammalian rapamycin target protein complex 1, mTORC1), 催化细胞自噬相关蛋白磷酸化过程, 以抑制神经元自噬的形成[9]。

MAPK/ERK 信号通路是真核生物细胞增殖、分化、细胞凋亡以及参与应激反应的关键信号通路之一。VEGF 在 VEGFR2 介导下, 激活 MAPK/ERK 信号通路, 促进微管相关蛋白 2 (microtubule associated protein 2, MAP-2) 的表达, 其在神经元生长和成熟过程中发挥重要作用。并且, VEGF 还能促进星形胶质细胞和施万细胞的增殖、趋化过程[4]。

抑郁障碍患者多存在执行功能、注意力、记忆力、信息加工速度等方面的功能受损, 与患者的突触可塑性受损密切相关。突触可塑性是神经细胞之间的联系强度的变化, 体现为突触之间信号传递效率的变化、或单个突触的大小变化、或突触数量的变化, 过程中涉及到 GLU、AMPA 受体、NMDA 受体、CaMKII 等因子。Meissirel 等研究并指出, 在哺乳动物的小脑发育过程中, VEGF 在 VEGFR2 介导下, 能够调节 NMDA 受体活动, 促进小脑颗粒细胞迁移, 以完成小脑发育过程中苔藓纤维 - 颗粒细胞 - 浦肯野细胞神经通路的构建[10]。P De Rossi 团队通过进一步研究证明, VEGF 通过 VEGFR2 介导, 作用于突触后膜 NMDA 受体后, 促进 NMDA 受体的 NR2B 亚基以及突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density 95, PSD95) 在突触后膜上富集, 二者耦联后增强了 NMDA 受体的作用, 促进突触长时程增强(long-term potentiation, LTP)过程发生[11]。另外, 研究者发现, VEGF 对神经元膜表面的  $K^+$  通道、 $Ca^{2+}$  通道及  $Na^+$  通道均存在阻断作用, 这种作用可以被 VEGFR2 阻滞剂所阻断[12] [13] [14], 因此可推测 VEGF 还通过调节突触前膜和后膜的膜电位变化过程来影响突触可塑性的形成。

### 3. 抑郁障碍患者 VEGF 水平的变化

Warner-Schmidt 及 Duman 在 2008 年提出, 基于 VEGF 对神经发生、神经元保护及突触可塑性调节的作用, VEGF 有可能成为研究抑郁障碍的生物标志物及治疗靶点[15]。一项涉及 177 项原始研究, 共计 1757 名抑郁障碍患者及 2117 名健康人的 Meta 分析显示, 相较于健康人, 抑郁障碍患者的血清 VEGF 水平显著升高[16]。但 Rigal 团队对 469 名重度抑郁障碍患者使用抗抑郁药物治疗(包括 SSRI、SNRI、三环类抗抑郁药物)六个月后发现, 患者的血清 VEGF 水平在药物治疗前后均低于健康人[17]。杨杰等对 116 名中老年抑郁障碍患者进行研究后发现, 患者的 VEGF 水平低于健康人, 且随病情加重, VEGF 水平逐渐降低[18]。赵彬等研究后提出, 抑郁障碍患者年龄越大, 其血清 VEGF 水平越低[19]。

针对上述研究结果间的差异性, 有学者提出, 较高的 VEGF 水平可能是海马脑区受损细胞进行自我修复的指标之一。相反, 较低的 VEGF 水平可能预示着机体对当前疾病状态的应对能力不足[20]。抑郁障碍患者的年龄越大、病情越重, 由疾病导致的神经系统损伤越严重, 体内代偿性修复的速度相对于年轻患者也有所减缓。这些现象可能与 VEGF 的神经生物学作用存在关联。

此外, 造成各临床研究结果间存在差异的原因还有很多。第一, 受客观条件所限, 大部分临床研究均为小样本研究, 结论可能存在偏倚。第二, 不同患者群体间存在的差异也可能影响研究结果, 包括性别、种族、身体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟及饮酒习惯、既往疾病史等均有可能对患者血清

VEGF 水平造成影响。第三, 与动物不同, 人类会受到更加丰富的心理社会因素的影响。已有研究证实, 在患者群体中, 较低的社会支持度、较强的无助感、消极应对方式等心理行为特征与较高的 VEGF 水平存在一定关联[21] [22]。第四, 抑郁障碍患者的下丘脑-垂体-肾上腺轴(The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)功能出现紊乱, 可导致糖皮质激素异常表达。Howell 等对小鼠的额叶皮层进行研究后指出, 长期持续暴露于糖皮质激素下, 会导致小鼠皮层中的 VEGF 水平升高, 血清 VEGF 水平降低, 并且显著降低了皮层中 VEGFR2 的表达[23]。在人类患者中是否存在类似的影响, 需要等待进一步研究。

随着人类对基因的深入认识与基因技术的广泛应用, 有多个研究团队就 VEGF 相关基因及其单核苷酸多态性表达(single nucleotide polymorphism, SNP)对抑郁障碍的影响进行了研究。目前已经发现, 人类的 VEGF 水平受到 6 号染色体的 6p21.1 位点的基因调控[24]。Elfvig 等对 155 名抑郁障碍患者和 280 名对照组研究后发现, 在 VEGF 基因中, 位于 VEGF 基因启动子 3'UTR 端的 SNP rs10434 基因与抑郁障碍的发病有关。虽然, 3'UTR 端的基因一般会影响基因表达过程中 miRNA 的结合及之后的蛋白质翻译, 但该研究却并未发现 rs10434 和血清 VEGF 水平之间存在关联[25]。除 rs10434 外, 与抑郁障碍发病存在相关性的还有 rs2010963, rs4416670 等[26] [27]。各临床研究中患者存在的基因分布差异也可能是导致结果不同的原因之一。

#### 4. 抗抑郁治疗对 VEGF 水平的影响

目前, 国内外相关指南均推荐将药物治疗作为抗抑郁治疗的首选方法。抗抑郁药物与 VEGF 变化间的关系也被研究者关注。动物研究发现, 氟西汀上调了大鼠脑区中 VEGF 及其受体的表达[28], 且近年新研发的伏硫西汀(vortioxetine)也被证实能够增加 VEGF 的表达及增加 VEGF 相关小胶质细胞和星形胶质细胞的数量[29]。

但临床研究却并未得出类似的结论。在张庆玉等的研究中, 被纳入研究的 59 名患者使用 SSRI 类药物治疗 8 周后, VEGF 表达水平明显升高[30]。但仲照希等对 43 名抑郁障碍患者使用艾司西酞普兰治疗 6 周后, 并未观察到 VEGF 水平在治疗前后存在明显差异[31]。Rigal 等对 469 名重型抑郁障碍患者进行抗抑郁治疗(包括 SSRI、SNRI、三环类抗抑郁药物)6 个月, 并对性别、年龄、体重指数和烟草使用进行调整后的双变量和多变量分析后发现, 治疗前后患者的 VEGF 水平没有出现具有统计学意义的变化[17]。杨世涛等对 90 例难治性抑郁患者分别使用度洛西汀及度洛西汀联合阿立哌唑治疗后发现, 两组患者的 VEGF 水平较治疗前均明显降低[32]。

研究者发现, ECT 治疗可以持续性地增加大鼠海马脑区 CA1 区的放射层体积、微血管总长度、线粒体数量和突触数量[33]。其他研究也证实 ECT 治疗能够上调额叶和海马区的 VEGF 水平, 并促进 VEGFR2 的表达[34]。但国外研究者对接受 ECT 治疗的抑郁障碍患者进行 VEGF 水平检测后发现, ECT 治疗后 VEGF 仅在单次治疗后短期内升高, 长期来看没有明显变化[35]。

造成动物实验与各临床结果间出现明显差异的原因可能包括如下几点: 1) 与受试动物相比, 人类的神经系统在结构及功能上更为复杂, 具有更加丰富的稳态调节机制, 较难受到治疗因素的影响。2) 各研究中所用药物种类、剂量、时间等均不相同, 造成结果出现一定差异。3) 受临床条件影响, 人类患者的样本多来自外周血, 而动物实验中多直接对中枢神经系统进行研究。

#### 5. 结语

目前, 众多研究已经充分证实了 NTF 与抑郁障碍之间的关联, 并进一步巩固了神经营养假说和神经可塑性假说在抑郁障碍发病机制中的重要地位。目前, 国内外研究主要聚焦于 BDNF 与抑郁障碍的相关性, 有关 VEGF、GDNF 等与抑郁障碍间联系的研究则相对较少。本文旨在概述 VEGF 在抑郁障碍的疾



病过程中发挥的相关作用, 有助于探索抑郁障碍的发病机制, 为抑郁障碍的早期诊断提供有效的生物学指标, 弥补目前主要依靠患者的症状学表现诊断抑郁障碍的不足之处, 并冀望为开发新型抗抑郁药物提供参考。然而, 目前 VEGF 与抑郁障碍的关系尚不明确, 原因包括各项研究在实验设计、入组患者的生理社会背景、病情程度、干预措施、结果评估标准等均存在一定差异, 导致实验结果差别较大。此外, 鉴于 VEGF 已经被应用于肿瘤类疾病的早期筛查, 国内外也有研究报道了 VEGF 对其他疾病, 如脑梗死后溶栓效果、心梗后心血管不良事件发生率等的预测效果[36] [37] [38], 因此, 探索将 VEGF 作为监测抗抑郁治疗效果的生物标志物的可能性, 也将是未来研究 VEGF 与抑郁障碍间相关性的重点之一。

## 参考文献

- [1] COVID-19 Mental Disorders Collaborators (2021) Global Prevalence and Burden of Depressive and Anxiety Disorders in 204 Countries and Territories in 2020 Due to the COVID-19 Pandemic. *The Lancet (London, England)*, **398**, 1700-1712.
- [2] Huang, Y., Wang, Y., Wang, H., *et al.* (2019) Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *The Lancet. Psychiatry*, **6**, 211-224. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30511-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30511-X)
- [3] Xin, H., Zhong, C., Nudleman, E. and Ferrara, N. (2016) Evidence for Pro-Angiogenic Functions of VEGF-Ax. *Cell*, **167**, 275-284.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.054>
- [4] Brockington, A., Lewis, C., Wharton, S. and Shaw, P.J. (2004) Vascular Endothelial Growth Factor and the Nervous System. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **30**, 427-446. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2004.00600.x>
- [5] Duric, V. and Duman, R.S. (2013) Depression and Treatment Response: Dynamic Interplay of Signaling Pathways and Altered Neural Processes. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **70**, 39-53. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1020-7>
- [6] Zhang, S., Zhang, Y., Zheng, Y., *et al.* (2023) Dexmedetomidine Attenuates Sleep Deprivation-Induced Inhibition of Hippocampal Neurogenesis via VEGF-VEGFR2 Signaling and Inhibits Neuroinflammation. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **165**, Article ID: 115085. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115085>
- [7] Belagodu, A.P., Zendeli, L., Slater, B.J. and Galvez, R. (2017) Blocking Elevated VEGF-A Attenuates Non-Vasculature Fragile X Syndrome Abnormalities. *Developmental Neurobiology*, **77**, 14-25. <https://doi.org/10.1002/dneu.22404>
- [8] 仇志富, 颜勇, 吴晓光. PI3K/Akt 信号转导通路神经细胞凋亡研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(10): 952-953.
- [9] 张治楠, 梁丽艳, 连嘉惠, 等. 中枢神经系统 PI3K/AKT/MTOR 信号通路研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(5): 689-694.
- [10] Meissirel, C., Ruiz De Almodovar, C., Knevels, E., *et al.* (2011) VEGF Modulates NMDA Receptors Activity in Cerebellar Granule Cells through Src-Family Kinases before Synapse Formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 13782-13787. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100341108>
- [11] De Rossi, P., Harde, E., Dupuis, J.P., *et al.* (2016) A Critical Role for VEGF and VEGFR2 in NMDA Receptor Synaptic Function and Fear-Related Behavior. *Molecular Psychiatry*, **21**, 1768-1780. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.195>
- [12] Xu, J.Y., Zheng, P., Shen, D.H., *et al.* (2003) Vascular Endothelial Growth Factor Inhibits Outward Delayed-Rectifier Potassium Currents in Acutely Isolated Hippocampal Neurons. *Neuroscience*, **118**, 59-67. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00948-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00948-X)
- [13] Ma, Y.Y., Li, K.Y., Wang, J.J., *et al.* (2009) Vascular Endothelial Growth Factor Acutely Reduces Calcium Influx via Inhibition of the Ca<sup>2+</sup> Channels in Rat Hippocampal Neurons. *Journal of Neuroscience Research*, **87**, 393-402. <https://doi.org/10.1002/jnr.21859>
- [14] Sun, G.C. and Ma, Y.Y. (2013) Vascular Endothelial Growth Factor Modulates Voltage-Gated Na(+) Channel Properties and Depresses Action Potential Firing in Cultured Rat Hippocampal Neurons. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **36**, 548-555. <https://doi.org/10.1248/bpb.b12-00841>
- [15] Warner-Schmidt, J.L. and Duman, R.S. (2008) VEGF as a Potential Target for Therapeutic Intervention in Depression. *Current Opinion in Pharmacology*, **8**, 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.10.013>
- [16] Shi, Y., Luan, D., Song, R. and Zhang, Z. (2020) Value of Peripheral Neurotrophin Levels for the Diagnosis of Depression and Response to Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **41**, 40-51. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.09.633>
- [17] Rigal, A., Colle, R., Asmar, K.E., *et al.* (2020) Lower Plasma Vascular Endothelial Growth Factor A in Major Depres-

- sive Disorder Not Normalized after Antidepressant Treatment: A Case Control Study. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **54**, 402-408. <https://doi.org/10.1177/0004867419893433>
- [18] 杨杰, 易志凯, 李娜. 中老年首发抑郁症患者血清 VEGF、FGF-22 水平及相关性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(23): 5727-5729.
- [19] 赵彬, 高志勤, 余海鹰, 等. 抑郁发作未服药患者血清血管内皮细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子水平及相关因素研究[J]. 中华精神科杂志, 2013, 46(5): 306-307.
- [20] Clark-Raymond, A. and Halaris, A. (2013) VEGF and Depression: A Comprehensive Assessment of Clinical Data. *Journal of Psychiatric Research*, **47**, 1080-1087. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.04.008>
- [21] 熊丽娟, 高国兰. 妇科恶性肿瘤患者心理因素对血清 VEGF 水平影响的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(11): 809-811.
- [22] Lutgendorf, S.K., Johnsen, E.L., Cooper, B., et al. (2002) Vascular Endothelial Growth Factor and Social Support in Patients with Ovarian Carcinoma. *Cancer*, **95**, 808-815. <https://doi.org/10.1002/cncr.10739>
- [23] Howell, K.R., Kutianawalla, A. and Pillai, A. (2011) Long-Term Continuous Corticosterone Treatment Decreases VEGF Receptor-2 Expression in Frontal Cortex. *PLOS ONE*, **6**, E20198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020198>
- [24] Maffioletti, E., Gennarelli, M., Magri, C., et al. (2020) Genetic Determinants of Circulating VEGF Levels in Major Depressive Disorder and Electroconvulsive Therapy Response. *Drug Development Research*, **81**, 593-599. <https://doi.org/10.1002/ddr.21658>
- [25] Elfving, B., Buttenschøn, H.N., Foldager, L., et al. (2014) Depression and BMI Influences the Serum Vascular Endothelial Growth Factor Level. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, **17**, 1409-1417. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000273>
- [26] Han, D., Qiao, Z., Qi, D., et al. (2019) Epistatic Interaction between 5-HT1A and Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms in the Northern Chinese Han Population with Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, **10**, Article No. 218. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00218>
- [27] Xie, T., Stathopoulou, M.G., De Andrés, F., et al. (2017) VEGF-Related Polymorphisms Identified by GWAS and Risk for Major Depression. *Translational Psychiatry*, **7**, E1055. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.36>
- [28] Hu, Q., Liu, L., Zhou, L., et al. (2020) Effect of Fluoxetine on HIF-1 $\alpha$ -Netrin/VEGF Cascade, Angiogenesis and Neuroprotection in a Rat Model of Transient Middle Cerebral Artery Occlusion. *Experimental Neurology*, **329**, Article ID: 113312. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113312>
- [29] Chen, F., Danladi, J., Ardalan, M., et al. (2021) The Rat Hippocampal Gliovascular System Following One Week Vortioxetine and Fluoxetine. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **42**, 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.11.008>
- [30] 张庆玉, 朱珍珍, 付建飞, 等. 复发性抑郁症患者治疗前后血管内皮生长因子水平变化及与临床疗效的相关性[J]. 浙江医学, 2016, 38(4): 252-255.
- [31] 仲照希, 杨鸽, 吕路线. 艾司西酞普兰对首发抑郁患者血清BFGF和VEGF及MMP-9的影响[J]. 医药导报, 2015, 34(10): 1308-1311.
- [32] 杨世涛, 祝一虹, 唐文新. 阿立哌唑联合度洛西汀对难治性抑郁的疗效及对血管内皮生长因子的作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(8): 937-942.
- [33] Chen, F., Danladi, J., Wegener, G., et al. (2020) Sustained Ultrastructural Changes in Rat Hippocampal Formation after Repeated Electroconvulsive Seizures. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, **23**, 446-458. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa021>
- [34] Elfving, B. and Wegener, G. (2012) Electroconvulsive Seizures Stimulate the Vegf Pathway via MTORC1. *Synapse (New York, N.Y.)*, **66**, 340-345. <https://doi.org/10.1002/syn.21518>
- [35] Sorri, A., Järventausta, K., Kampman, O., et al. (2021) Electroconvulsive Therapy Increases Temporarily Plasma Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Major Depressive Disorder. *Brain and Behavior*, **11**, E02001. <https://doi.org/10.1002/brb3.2001>
- [36] 龚培贤, 孙涛, 刘金玮, 范正军. 肝细胞癌根治性切除术患者术前血清 AFP、VEGF 水平及肿瘤组织 Ki-67 表达水平与早期复发的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(15): 28-32.
- [37] 于海群, 程锦锦, 袁艳. 老年急性脑梗死患者外周血血管内皮生长因子、正五聚蛋白 3、神经元特异性烯醇化酶水平与溶栓疗效的关系研究[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(4): 85-88.
- [38] 张欢, 苏炳新, 徐良成. Hs-CRP 联合 VEGF-B 检测对急性 STEMI 患者介入术后 MACE 的预测价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(7): 939-942.