

鸡豆黄素 A 对围绝经期抑郁症大鼠的神经保护作用及机制研究

杨琴^{1,2}, 梁枫², 李正姐², 贺志鹏³, 黄超娟³, 丁楚涵³, 尹艳艳¹

摘要 目的 探讨鸡豆黄素 A (Bioch A) 对围绝经期抑郁症 (PDD) 模型大鼠行为学影响及神经保护机制。方法 采用大鼠双侧卵巢摘除 (OVX) 与慢性不可预知性温和应激 (CUMS) 两步法制备 PDD 动物模型。采用旷场实验、强迫游泳实验观察大鼠行为学变化; 高效液相色谱-电化学检测法测定大鼠海马组织多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NA) 及 5-羟色胺 (5-HT) 的含量; Western blot 检测海马白细胞介素-1 β (IL-1 β)、半胱氨酸天门冬氨酸蛋白水解酶-1 (Caspase-1)、蛋白激酶 A (PKA)、磷酸化蛋白激酶 A (p-PKA)、cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB)、磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白 (p-CREB)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、酪氨酸蛋白激酶 B (TrkB) 的表达。结果 与模型组相比, 给予 Bioch A 和氟西汀治疗后, 抑郁症大鼠水平和竖直运动得分均明显增加, 强迫游泳不动时间显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 海马 IL-1 β 、Caspase-1 表达水平均不同程度降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 5-HT 的含量明显升高, PKA 及 CREB 磷酸化水平及 BDNF、TrkB mRNA 表达水平均不同程度升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 Bioch A 对 PDD 有一定的对抗作用, 其机制主要与增加海马 5-HT 含量及上调海马 cAMP-CREB-BDNF 信号通路蛋白表达有关。

关键词 鸡豆黄素 A; 围绝经期抑郁症; 蛋白激酶 A; cAMP 反应元件结合蛋白; 脑源性神经营养因子; 酪氨酸蛋白激酶 B

中图分类号 R 285.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)01-0015-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.01.004

围绝经期抑郁症 (perimenopausal depression dis-

order, PDD) 是女性抑郁症的常见类型, 其典型表现为明显抑郁, 同时伴有焦虑紧张认知障碍等症状, 给患者自身及家属带来极大的心理及生活困扰。目前临床上多采用雌激素替代疗法或雌激素联合抗抑郁药治疗 PDD, 该方法虽疗效肯定, 但激素长期应用的诸多禁忌及潜在致癌性迫切需求疗效可靠、副作用小的治疗药物。PDD 的发病原因比较复杂, 外界环境刺激及体内雌激素水平下降被认为是 PDD 的主要发病原因^[1]。雌激素与相应受体结合后通过基因与非基因效应调控靶基因的转录与表达, 影响单胺类神经递质合成、促进神经元生长、抑制神经元凋亡及调控 cAMP 脑源性神经营养因子 (cyclic adenosine monophosphate brain-derived neurotrophic factor cAMP-BDNF) 信号通路等机制发挥保护作用^[2-3]。

鸡豆黄素 A (biochanian A, Bioch A) 是一种大豆异黄酮类化合物, 研究^[4]表明 Bioch A 与雌二醇结构相似性, 可以与雌激素受体结合发挥雌激素效应, 对激素引起的相关性疾病具有一定的保护作用。另外大量研究^[5-7]发现 Bioch A 还具有抗炎、抗增殖、抗凋亡、抗肿瘤并且对阿尔茨海默病模型小鼠具有一定的缓解作用。但有关 Bioch A 对 PDD 的影响及机制研究未见报道。该研究采用目前公认的大鼠双侧卵巢摘除 (ovariectomy, OVX) 与慢性不可预知性温和应激^[8] (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 两步法建立大鼠 PDD 模型, 通过行为学、分子生物学等方法及手段, 探讨 Bioch A 对 PDD 模型大鼠的神经保护作用及机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雌性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 150 只, SPF 级, 体质量 180 ~ 220 g, 购自上海杰恩捷实验动物有限公司。动物在温度为 (25 ± 2) °C, 湿度 < 60%, 光照时间为 7:00 ~ 19:00 环境中饲养。实验前禁食 12 h, 不禁水。

1.2 药物及试剂 Bioch A (纯度 98.2%) 购自西安开来生物工程有限公司; 氟西汀购自法国 patheon

2018-07-16 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金项目 (编号: 1508085MH186); 安徽高校自然科学研究项目 (编号: KJ2018A0796); 大学生创新创业训练计划 (编号: 201610366065); 安徽中医药高等专科学校自然科学研究项目 (编号: ZRXX1802)

作者单位: 安徽医科大学¹ 药理教研室、³ 第一临床医学院, 合肥 230032

² 安徽中医药高等专科学校, 芜湖 241000

作者简介: 杨琴, 女, 硕士研究生, 讲师;

尹艳艳, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: yinyanyan5678@126.com

公司; 去甲肾上腺素(arterenol ,NA) 、多巴胺(dopa- mine ,DA) 及 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine ,5-HT) 标准品购自美国 Sigma 公司; 抗白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β) 兔单克隆抗体、抗半胱氨酸天门冬氨酸蛋白水解酶-1 (interleukin-1 converting enzyme ,Caspase-1) 兔多克隆抗体购自英国 Abcam 公司; 鼠抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase ,GAPDH) 、cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein , CREB) 、磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白(phosphorylation cAMP response element binding protein ,p-CREB) 、酪氨酸激酶受体 B(tyrosine protein kinase B ,TrkB) 抗体及兔抗 BDNF 抗体购自美国 Santa Cruz 公司; 兔抗蛋白激酶 A(protein kinase A ,PKA) 、磷酸化蛋白激酶 A(phosphorylation protein kinase A ,p-PKA) 抗体购自美国 CST 公司; 抗兔或抗鼠二抗购自上海碧云天生物技术有限公司; Lunimata™ Crescendo 发光液购自美国 Millipore 公司。

1.3 PDD 大鼠模型的制备及分组 大鼠正常饲养 1 周适应环境后开始造模 ,方法如下: 用 1% 的戊巴比妥钠(0.4 g/kg) 腹腔注射麻醉 ,俯卧于手术台 ,固定好腹部 ,用动物剃毛器将大鼠背部最末肋骨下方毛发剃净 ,进行常规消毒后于鼠背最末肋骨下 ,距脊柱 1.5 ~2.5 cm 处切一小口 ,当看见乳白色的脂肪团时将其拉出体外进行分离 ,脂肪团中包裹有黄红色呈细线状不规则的组织即为卵巢。将卵巢下方输卵管(包括脂肪) 用细线结扎后剔除一侧卵巢 ,同法剔除另一侧卵巢。术后将剩余组织放回体内 ,然后缝合肌肉皮肤并消毒。假手术组仅切除卵巢旁与卵巢同体积大小的脂肪组织。术后精心饲养 ,1 周后将大鼠分为假手术组、模型组、Bioch A(10、20、40 mg/kg) 剂量组及氟西汀(2 mg/kg) 阳性对照组 ,每组 24 只 ,分三批次完成 ,每次将各组大鼠分笼饲养。Bioch A 和氟西汀用 0.5% 羧甲基纤维素钠充分混匀 ,于每日应激前 1 h 灌胃给药 ,假手术组和模型组给予等体积(1 ml/100 g) 的羧甲基纤维素钠灌胃 ,共计 21 d。包括冰水游泳(4 $^{\circ}$ C、5 min) 热应激(45 $^{\circ}$ C、5 min) 摇晃(1 次/s、15 min) 夹尾(将大鼠放入固定笼中 ,露出尾巴 ,用止血钳夹住距尾根部 1 cm 处 ,持续 1 min) 禁水 24 h 禁食 24 h 居住环境改变(潮湿垫料) 等 ,各应激因子按随机方法在 21 d 内应用 ,每日给予 1 种刺激 ,每种刺激累计使用 2 ~ 3 次 ,使大鼠无法预料何种刺激发生 ,以此避免发生适应性。CUMS 见表 1。

表 1 CUMS

时间	应激方式	时间	应激方式	时间	应激方式
第 1 天	禁水 24 h	第 8 天	潮湿垫料	第 15 天	摇晃
第 2 天	禁食 24 h	第 9 天	摇晃	第 16 天	热应激
第 3 天	潮湿垫料	第 10 天	热应激	第 17 天	潮湿垫料
第 4 天	摇晃	第 11 天	禁水 24 h	第 18 天	夹尾
第 5 天	热应激	第 12 天	冰水游泳	第 19 天	禁水 24 h
第 6 天	夹尾	第 13 天	夹尾	第 20 天	禁食 24 h
第 7 天	冰水游泳	第 14 天	禁食 24 h	第 21 天	冰水游泳

1.4 行为学指标检测

1.4.1 旷场实验(open filed test ,OFT) 用一个 80 cm \times 80 cm \times 40 cm 的敞箱 ,地面由等大的 25 个方格组成 ,周围为黑色材料制成 ,室内为暗光。将大鼠放入反应箱中央 ,摄像系统记录动物在旷场内 6 min 的行为学表现 ,计算水平运动(3 或 4 只脚同在一个格内计 1 分 ,穿越 1 格计 1 分 ,沿线行走每 8 cm 计 1 分) 及垂直运动得分(大鼠站立次数 ,双前足离地 1 次为 1 分) 。两只动物之间用 75% 酒精擦拭底部及四壁 ,避免对后面大鼠测试产生影响。实验在应激第 22 天完成。

1.4.2 强迫游泳实验(force swimming test ,FST)

将大鼠单独置于水深 20 cm 的玻璃缸内(高 40 cm ,直径 20 cm) ,水温 22 ~25 $^{\circ}$ C 游泳 6 min ,观察并记录后 4 min 内大鼠在水中累计不动时间的总和。每只大鼠实验结束后洗净水缸并换水 ,避免影响后面大鼠测试。实验在应激第 22 天完成。

1.5 大鼠海马组织单胺类递质含量的测定 行为学测试结束后第 2 天 ,断头处死大鼠 ,开颅取脑 ,在冰台上迅速分离海马组织 ,组织称重后按每 4 mg 组织加 1 ml 含高氯酸 0.1 mol/L 和 EDTA 0.1 mmol/L 的蛋白沉淀液。用玻璃组织匀浆器将组织匀浆 ,于 4 $^{\circ}$ C 条件下离心 20 min 后取上清液 ,上清液用 0.22 μ m 滤器过滤后上机检测。单胺类递质经分析柱分离后再经电化学检测器进行定量检测 ,在色谱软件工作站显示并分析结果。通过标准品的保留时间和峰面积确定递质种类并计算递质浓度。

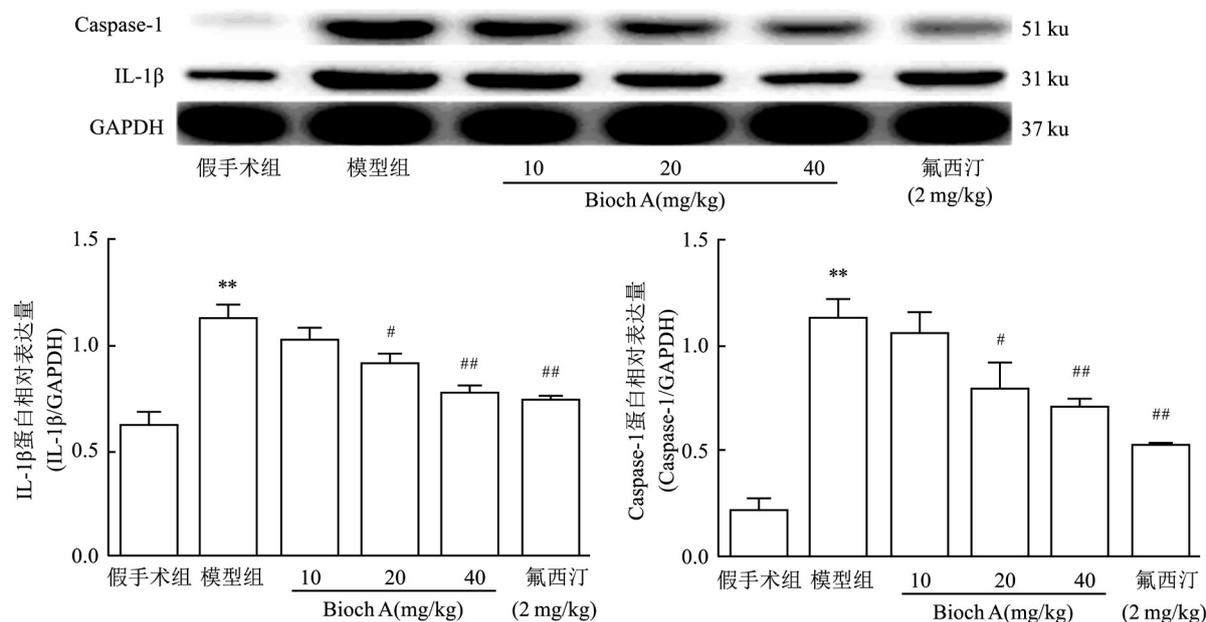
1.6 Western blot 检测大鼠 IL-1 β 及 Caspase-1 、p-PKA、PKA、p-CREB、CREB、BDNF、TrkB 表达

低温提取海马总蛋白 ,BCA 法测定蛋白浓度。每孔上样 50 μ g 蛋白 ,12% SDS-PAGE 分离样品 ,转膜 ,封闭 ,分别滴加 GAPDH(1 : 2 000) 、IL-1 β (2 μ g/ml) 、Caspase-1(1 μ g/ml) 、p-PKA(1 : 1 000) 、PKA(1 : 1 000) 、p-CREB(1 : 500) 、CREB(1 : 1 000) 、BDNF(1 : 1 000) 及 TrkB(1 : 1 000) 一抗 4 $^{\circ}$ C 过夜。洗膜 ,滴加相应二抗(1 : 2 000) 室温孵

表2 Bioch A 对 PDD 大鼠行为学的影响($\bar{x} \pm s$ $n=24$)

组别	水平得分	垂直得分	强迫游泳不动时间(s)
假手术	99.92 ± 7.14	37.08 ± 5.14	76.25 ± 11.76
模型	41.69 ± 5.95**	16.63 ± 2.66**	125.75 ± 14.29**
Bioch A(10 mg/kg)	43.31 ± 6.17	17.56 ± 2.81	122.25 ± 12.54
Bioch A(20 mg/kg)	47.81 ± 7.10 [#]	19.44 ± 3.52 [#]	115.19 ± 13.76 [#]
Bioch A(40 mg/kg)	57.19 ± 7.90 ^{##}	27.47 ± 2.78 ^{##}	107.34 ± 17.17 ^{##}
氟西汀(2 mg/kg)	80.25 ± 5.97 ^{##}	29.69 ± 2.71 ^{##}	90.06 ± 13.96 ^{##}

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

图1 Bioch A 对 PDD 大鼠海马 IL-1 β 及 Caspase-1 表达的影响($\bar{x} \pm s$ $n=8$)

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

育 1 h。洗膜后将高灵敏的 Lunimata™ Crescendo 发光剂加到膜的正面,采用 Bio-Rad ChemiDoc XRS + 成像系统进行拍照,用 Image J 1.43(National Institutes of Health) 软件进行灰度值测量。将目的蛋白与内参蛋白(GAPDH)或非磷酸化蛋白灰度值比值作为目的蛋白的相对表达量。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 16.0 进行统计分析,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组均数比较采用 ANOVA 及 Newman-Keuls-Student 多重比较 t 检验分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Bioch A 对 PDD 大鼠行为学的影响 与假手术组相比,模型组大鼠水平和垂直得分均明显减少,强迫游泳不动时间显著增加($P < 0.01$)。与模型组相比,Bioch A 20、40 mg/kg 剂量组及氟西汀组水平

和垂直得分均明显增加,而强迫游泳不动时间减少($F = 174.7, 87.57, 26.4$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.2 Bioch A 对 PDD 大鼠海马单胺类神经递质变化的影响 与假手术组相比,模型组大鼠海马组织 DA、NA 及 5-HT 的水平均明显降低($F = 34.63, 58.16, 42.07$, $P < 0.01$)。与模型组相比,Bioch A 20、40 mg/kg 剂量组及氟西汀组海马 5-HT 的水平均不同程度升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

2.3 Bioch A 对 PDD 大鼠海马 IL-1 β 及 Caspase-1 表达的影响 与假手术组比较,模型组大鼠海马 IL-1 β 、Caspase-1 表达水平均明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组相比,Bioch A 20、40 mg/kg 剂量组及氟西汀组海马 IL-1 β 、Caspase-1 表达水平均不同程度降低($F = 43.09, 58.24$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 1。

表3 Bioch A 对 PDD 大鼠海马单胺类神经递质变化的影响($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{mg}$, $n = 8$)

组别	DA	NA	5-HT
假手术	1.398 ± 0.19	1.687 ± 0.23	0.712 ± 0.12
模型	0.485 ± 0.14**	0.431 ± 0.12**	0.199 ± 0.06**
Bioch A(10 mg/kg)	0.520 ± 0.18	0.473 ± 0.16	0.270 ± 0.08
Bioch A(20 mg/kg)	0.538 ± 0.20	0.491 ± 0.19	0.331 ± 0.07#
Bioch A(40 mg/kg)	0.565 ± 0.16	0.511 ± 0.19	0.384 ± 0.08##
氟西汀(2 mg/kg)	0.635 ± 0.13	0.717 ± 0.16#	0.572 ± 0.07##

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

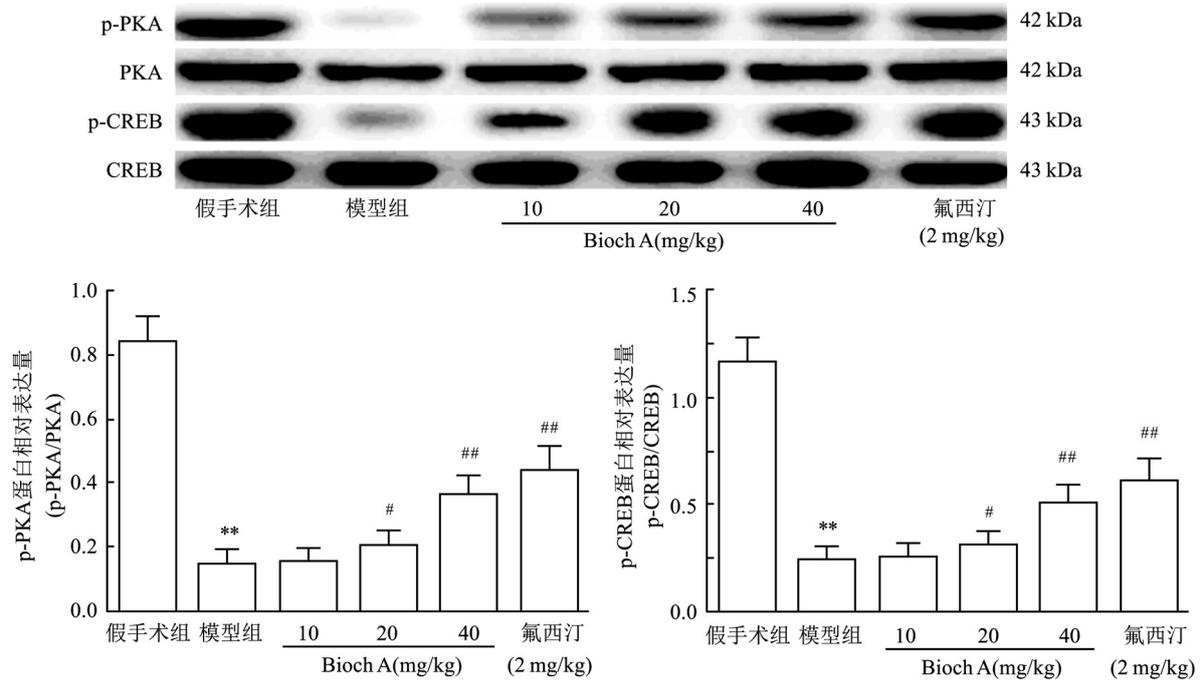


图2 Bioch A 对抑郁症大鼠海马 PKA 及 CREB 磷酸化水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

2.4 Bioch A 对 PDD 大鼠海马 PKA 及 CREB 磷酸化水平的影响 与假手术组相比,模型组大鼠海马 PKA 及 CREB 蛋白磷酸化水平均明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较, Bioch A 20、40 mg/kg 剂量组及氟西汀组海马 PKA 及 CREB 蛋白磷酸化水平均不同程度升高($F = 177.6、164.0$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 2。

2.5 Bioch A 对 PDD 大鼠海马 BDNF 及 TrkB 表达的影响 与假手术组比较,模型组大鼠海马 BDNF、TrkB 表达水平均明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较, Bioch A 20、40 mg/kg 剂量组及氟西汀组海马 BDNF、TrkB 表达水平均不同程度升高($F = 140.6、62.59$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 3。

3 讨论

本研究显示与假手术组相比,模型组大鼠在旷场实验中水平与垂直运动次数明显减少,说明模型组大鼠活动度降低,对周围新鲜环境的好奇性降低;模型组大鼠海马组织 DA、NA 及 5-HT 的含量与假手术组相比均明显降低,可见 PDD 大鼠出现了单胺类神经递质的紊乱,而与模型组比较, Bioch A 20、40 mg/kg 剂量组及氟西汀组大鼠在旷场实验中水平与垂直运动次数明显增加, 5-HT 的水平均不同程度升高,提示 Bioch A 与氟西汀一样能够改善抑郁模型大鼠的行为,起到一定的抗抑郁作用。

抑郁症的发病机制非常复杂,目前认为 5-HT

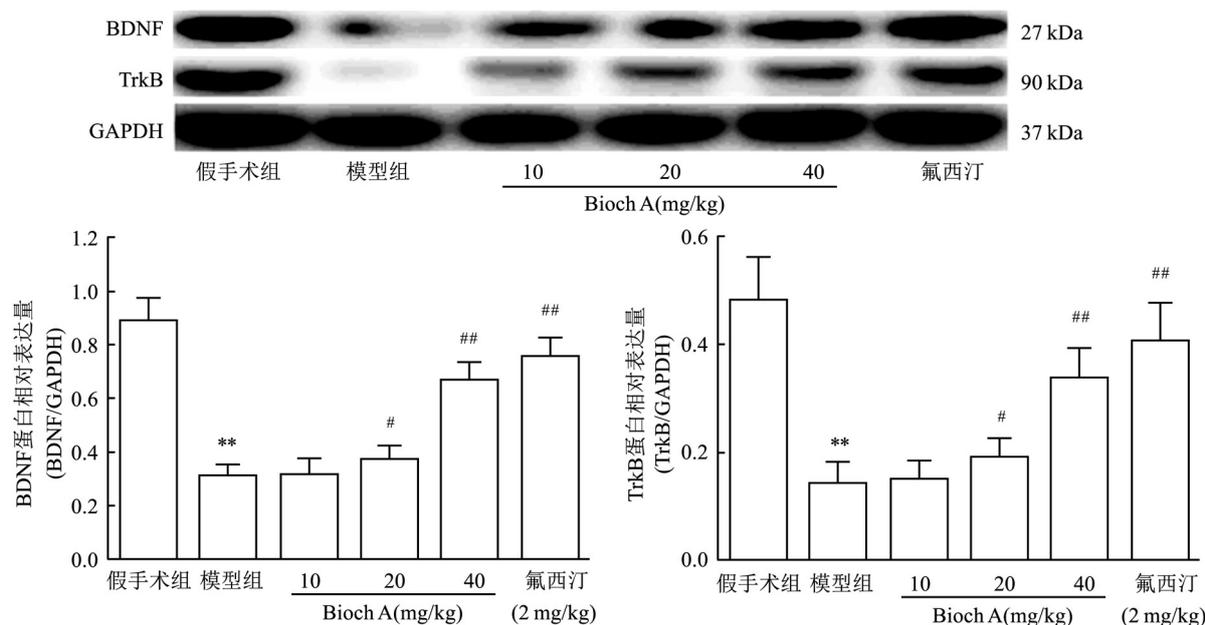


图3 Bioch A对PDD大鼠海马BDNF及TrkB表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

等单胺类神经递质的功能降低在抑郁症的发生、发展中起关键作用^[9-10]。而细胞因子可影响抑郁症患者大脑中单胺类神经递质的作用^[11]。本研究显示与假手术组相比模型组大鼠海马中细胞因子IL-1 β 及Caspase-1表达水平均明显升高,说明炎症因子参与抑郁活动。研究^[12-13]已证实神经元再生比较集中的海马颗粒细胞下层及其附近有磷酸化PKA及CREB的高表达,CREB不仅能增强海马神经元的整合和功能的可塑性,而且可直接调控BDNF的合成及转录。BDNF通过与其高亲和力受体TrkB结合后对神经元的生长、分化、存活及损伤后修复有重要的作用,并与长时程增强、学习、记忆有关^[14]。实验证实,氟西汀等抗抑郁药均可激活腺苷酸环化酶,提高cAMP含量,上调cAMP-CREB功能,增加海马BDNF、TrkB的表达^[15]。上述研究表明,抗抑郁药可以通过激活PKA,增强CREB的表达水平或磷酸化水平,进而介导BDNF的功能,促进海马神经元再生,可见cAMP-CREB-BDNF信号通路是抑郁症神经元再生关键性环节之一。本研究同时发现与假手术组相比,模型组海马组织PKA及CREB磷酸化明显降低,同时BDNF及TrkB表达水平不同程度降低;与模型组相比,不同剂量Bioch A和氟西汀均能上调海马区PKA及CREB磷酸化水平,提高BDNF及TrkB表达水平。

综上所述,Bioch A可能降低海马IL-1 β 的含量,上调色氨酸羟化酶表达,促进5-HT的合成与释放,进而通过G蛋白偶联信号通路调节cAMP的活性,激活PKA进而磷酸化CREB,最终促进BDNF及TrkB的表达,促进海马神经元的再生而具有一定的抗抑郁作用。

参考文献

- [1] Gordon J L, Girdler S S, Meltzer-Brody S E, et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model [J]. Am J Psychiatry 2015, 172(3): 227-36.
- [2] Srivastava D P, Woolfrey K M, Penzes P. Insights into rapid modulation of neuroplasticity by brain estrogens [J]. Pharmacol Rev, 2013, 65(4): 1318-50.
- [3] Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain [J]. Trends Mol Med 2013, 19(3): 197-209.
- [4] Elsherbini A M, Mohammed M A R, Ibrahim F M. Effect of Buchanan A versus 17 β estradiol in rat submandibular salivary gland [J]. J Oral Sci 2017, 59(4): 579-88.
- [5] Kole L, Giri B, Manna S K, et al. Biochanin-A, an isoflavon, showed anti-proliferative and anti-inflammatory activities through the inhibition of iNOS expression, p38-MAPK and ATF-2 phosphorylation and blocking NF κ B nuclear translocation [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 653(1-3): 8-15.
- [6] Youssef M M, Tolba M F, Badawy N N, et al. Novel combination

- of sorafenib and biochanin-A synergistically enhances the anti-proliferative and pro-apoptotic effects on hepatocellular carcinoma cells[J]. *Sci Rep* 2016 6: 30717.
- [7] Biradar S M ,Joshi H ,Chheda T K. Biochanin-A ameliorates behavioural and neurochemical derangements in cognitive-deficit mice for the betterment of Alzheimer's disease[J]. *Hum Exp Toxicol* , 2014 33(4) : 369 – 82.
- [8] Kate R J ,Roth K A ,Corroll B J. Acute and chronic stress effects on openfield activity in the rat: implications for a model of depression[J]. *Neurosci Biobehav Rev* ,1981 5(2) :247 – 51.
- [9] Nestler E J ,Barrot M ,DiLeone R J , et al. Neurobiology of depression[J]. *Neuron* ,2002 34(1) : 13 – 25.
- [10] Elhwuegi A S. Central monoamines and their role in major depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* , 2004 ,28(3) :435 – 51.
- [11] Miller A H. Mechanisms of cytokine induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface[J]. *Brain Behav Immun* 2009 23(2) :149 – 58.
- [12] 袁 杨 刘 昊 ,王海涛 等. 抑郁大鼠海马区微管蛋白表达的变化[J]. *安徽医科大学学报* 2016 51(3) : 355 – 7.
- [13] Thakker-Varia S ,Alder J. Neuropeptides in depression: role of VGF[J]. *Behav Brain Res* 2009 ,197(2) : 262 – 78.
- [14] Xue W ,Wang W ,Gong T ,et al. PKA-CREB-BDNF signaling regulated long lasting antidepressant activities of Yueju but not ketamine[J]. *Sci Rep* ,2016 6: 26331.
- [15] Masi G ,Bovedani P. The hippocampus , neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression[J]. *CNS Drugs* ,2011 25(11) :913 – 31.

Research on effects and mechanism of Bioch A neuroprotection to rats in perimenopausal depression disorder

Yang Qin^{1,2} , Liang Feng² , Li Zhengjie² , et al

(¹*Dept of Pharmacology Anhui Medical University Hefei 230032;*

²*Anhui College of Traditional Chinese Medicine ,Wuhu 241000)*

Abstract Objective To explore behavioral influence and neuroprotective mechanism of Bioch A in inperimenopausal depression disorder (PDD) rats model. **Methods** Rats model of PDD was established *via* two-step methods ovariectomy(OVX) and chronic unpredictable mild stress(CUMS) . Rats' behavioral changes were observed through open-field tests and forced-swimming tests; a HPLC method with electrochemical detector is applied for determination of dopamine(DA) , arterenol(NA) and 5-hydroxytryptamine(5-HT) content in rats; Western blot was used to detecting expression of interleukin-1 β (IL-1 β) , interleukin-1 converting enzyme(Caspase-1) , protein kinase A(PKA) , phosphorylation protein kinase A(p-PKA) , cAMP response element binding protein(CREB) , phosphorylation cAMP response element binding protein(p-CREB) , brain-derived neurotrophic factor(BDNF) , and tyrosine protein kinase B (TrkB) . **Results** After Bioch A and fluoxetine treatment , rats in PDD scored obviously higher at both horizontal motion and vertical motion; immobility time in forced swimming was significantly shortened ($P < 0.05$, $P < 0.01$) ; expression level of IL-1 β and Caspase-1 lowered in different degrees ($P < 0.05$, $P < 0.01$) ; 5-HT content was clearly increased; phosphorylation level of PKA and CREB , expression level of BDNF , TrkB and mRNA all rose in different degrees ($P < 0.05$, $P < 0.01$) , in comparison with those of model group. **Conclusion** Bioch A has a certain antagonistic effect on PDD , and its mechanism is mainly related to increasing hippocampal 5-HT content and up-regulating hippocampal cAMP-CREB-BDNF signaling pathway protein expression.

Key words biochanin A; perimenopausal depression; protein kinase A; cAMP response element binding protein; brain derived neurotrophic factor; tyrosine protein kinase B