· 基础研究 ·

运动训练联合氟西汀治疗对卒中后抑郁大鼠抑郁行为及海马区 BDNF 和 TrkB 蛋白的影响

邓钰　王强　马健　孙丹乔　王欣欣

【摘要】 **目的**　观察运动训练联合氟西汀治疗对卒中后抑郁大鼠抑郁程度及海马区 BDNF、TrkB 蛋白表达的影响,并探讨联合治疗改善卒中后抑郁程度可能的机制。**方法**　取 48 只雄性成年 Wister 大鼠,随机将大鼠分为假手术组、模型组、氟西汀组和联合治疗组,每组 12 只。除假手术组外,其余 3 组均采用线栓法建立左侧大脑中动脉(MCAO)模型并给予慢性不可预知性应激刺激(CUMS)以此来建立卒中后抑郁大鼠模型(PSD 模型),而假手术组仅分离颈总、颈内、颈外动脉,不作插线处理,也不给予 CUMS。造模成功后,氟西汀组给予氟西汀治疗,联合治疗组接受运动训练及氟西汀治疗,共为期 28 d,模型组不给予任何训练及药物治疗。四组大鼠将分别于 PSD 模型成功后 1 d、14 d 及 28 d 进行行为学实验(蔗糖偏好试验、强迫游泳试验、体质量检测),并于测试后取出相应时间点的脑组织,采用 western blot 法检测左侧海马区 BDNF 及 TrkB 的表达变化情况。**结果**　模型组与假手术组比较,各项指标差异均有统计学意义($P<0.05$)。造模后第 14 天和第 28 天,氟西汀组和联合治疗组大鼠强迫游泳试验中的静止不动时间明显低于同一时间点的模型组($P<0.05$),而蔗糖偏好试验的蔗糖偏好度和体重均显著高于模型组($P<0.05$);海马区 BDNF 及 TrkB 表达亦较模型组显著增强($P<0.05$)。同一时间点比较,联合治疗组较氟西汀组强迫游泳试验中的静止不动时间明显减少,且蔗糖偏好度和体重显著增加,海马区 BDNF、TrkB 表达亦显著高于氟西汀组($P<0.05$)。**结论**　运动训练联合氟西汀治疗可较好改善卒中后抑郁大鼠的抑郁状况。

【关键词】 脑卒中;　抑郁;　氟西汀;　运动训练;　行为学

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2014JL057)

Exercise combined with fluoxetine medication can relieve post-stroke depression

*Deng Yu**, *Wang Qiang*, *Ma Jian*, *Sun Danqiao*, *Wang Xinxin*. **Qingdao University Medical College*, *Qingdao 266000*, *China*

Corresponding author: *Wang Qiang*, *Email*: *sakulawangqiang@hotmail.com*

【**Abstract**】 **Objective**　To observe the effect of exercise combined with fluoxetine medication on depression and the expression of BDNF and TrkB protein in the hippocampus and to explore possible mechanisms. **Methods**　Forty-eight male Wister rats were randomly divided into a sham operation group, a model group, a fluoxetine group and a combined treatment group, each of 10. A model of post-stroke depression was induced in all except the rats in the sham operation group through occlusion of the middle cerebral artery using the intraluminal tread method followed by imposing chronic but unpredictable stress. The model and sham operation groups were not given any training or medication. The fluoxetine group was treated with fluoxetine, while the combined treatment group received exercise training and the fluoxetine treatment at the same time for 28 days. After one, 14 and 28 days the four groups were given the sucrose preference test, a forced swimming test and were weighed. Brain tissue was resected to detect the expression of BDNF and TrkB in the left hippocampus using western blotting. **Results**　There were significant differences between the model group and the sham operation group in all measurements. After both 14 days and 28 days of treatment, the average immobility times in the fluoxetine and combined treatment groups was significantly shorter than that in the model group, while their sucrose preference, average body weight and the expression of BDNF and TrkB in the left hippocampus were all significantly higher. The same differences were observed between the combined group and the fluoxetine group. **Conclusion**　Exercise combined with fluoxetine medication can relieve depression, at least in rats.

【**Key words**】 Stroke;　Depression;　Fluoxetine;　Exercise

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.03.001

作者单位:266000 青岛,青岛大学第一临床医学院康复医学科(邓钰、孙丹乔、王欣欣);青岛大学附属医院康复医学科(王强);中国人民解放军第中国人民 401 医院干部一科(马健)

通信作者:王强,Email:sakulawangqiang@hotmail.com

Fund program: The Natural Science Foundation of Shandong Province (grant ZR2014JL057)

脑卒中是导致残疾的主要原因,研究和干预通常集中于身体残疾,而脑卒中后认知情绪功能障碍易被忽视[1-2]。抑郁症是一种以广泛症状为特征的疾病,世界卫生组织将抑郁列为导致死亡和残疾的第四大重要原因[3]。脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后最常见的情感障碍之一,发病率大于40%[4],其症状主要表现为兴趣减退、思维迟缓、悲观绝望,甚至出现自杀企图和行为等。

研究证实,中度和高强度的康复训练可减轻脑卒中患者的运动功能障碍[5],且早期强化运动训练在改善脑卒中患者运动功能及生活自理方面优于普通训练[6]。就目前而言,药物治疗是临床治疗 PSD 的首选方式。5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)类能选择性抑制突触前 5-HT 能神经末梢对 5-HT 的再摄取而产生疗效,已被证实可以影响大脑皮质及海马的神经生长变化,为目前一线抗抑郁药。根据神经营养因子假说,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是卒中后抑郁症中重要候选因子[7-8]。考虑到已有少量研究来阐明由运动训练引起的抗抑郁作用[9-10],本研究旨在观察运动训练联合氟西汀的抗抑郁作用,并用 BDNF 及原肌球蛋白受体激酶 B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)两种经典神经营养因子相关蛋白来记录实验过程中大鼠海马区分子生物水平上的变化情况,继而期望得出更好的治疗卒中后抑郁的临床治疗方案。

材料及方法

一、实验动物及分组

实验动物由青岛市药品检验所提供(SCXX 鲁 20140007),SPF 级雄性 Wistar 大鼠 100 只,体质量 240~260 g,鼠龄 2~3 个月。在受控的光照条件(6:00时至 18:00 时)和温度(22 ℃±1 ℃)下,每个塑料笼子分 5 只饲养,卒中模型成模后独笼饲养。实验前,所有大鼠均在实验室环境下适应性饲养 1 周。本研究中所有程序均按照《实验动物护理和使用指南》[11]进行,并由青岛大学附属医院医学伦理委员会批准。

按随机数字表法将入选大鼠分为假手术组、模型组、氟西汀和联合治疗组,每组 12 只,除假手术组外,与其余 3 组大鼠均制作卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)模型。实验过程中出现死亡及不符合实验标准的大鼠,随即淘汰,并及时补充至每组数量。整个实验周期共 56 d。

二、造模方法

大鼠的 PSD 模型是由大鼠的大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)及慢性不可预知性应激(chronic unpredictable stress, CUMS)两个模型复合而成,即在 MCAO 模型制作成功后,进行为期 28 d 的 CUMS 刺激,制作慢性、温和、不可预知的应激抑郁(chronic unpredictable mild stress, CUMS)大鼠模型。制模过程中,假手术组仅分离颈总、颈内、颈外动脉,栓线不插入颈总动脉进行栓塞操作。后续实验中仅独笼饲养,未行任何治疗措施,并持续至实验结束;模型组、氟西汀和联合治疗组均采用线栓法[11]先建立左侧 MCAO 模型,再给予 CUMS 刺激以建立 PSD 大鼠模型。

1.MCAO 模型制作:采用 Longa 颈外动脉线栓法[12]栓塞大鼠左侧大脑中动脉制作 MCAO 模型大鼠,栓线由北京西浓科技有限公司提供,头端烧熔为半球形,且前端 5~6 mm 均匀包被硅胶,包被硅胶的直径(0.36±0.02) mm,栓塞时间为 90 min。术前大鼠禁食 12 h;采用 10%乌拉坦及 8%水合氯醛混合液(0.3 ml/100 g)腹腔注射麻醉,麻醉后于大鼠双目涂抹红霉素软膏,防止术中强光损伤鼠目。

术后 24 h 后采用 Zausinger 等[13]神经功能评分标准进行评定,将术后评分为 1~4 分的大鼠纳入后续实验;100 只造模大鼠,去除死亡、感染及造模失败的大鼠,最终余下 88 只纳入 CUMS 模型制作实验。

2.CUMS 模型制作:按 Willner 等[14]和 Katz 等[15]方法略加改进,制作 CUMS 模型大鼠的方法如下。①禁食 20 h;②禁水 17 h;③倾斜鼠笼(45 ℃)17 h;④持续光照 17 h;⑤湿笼(100 g 锯屑加 200 ml 水)21 h;⑥直流电电击 10 s;⑦水平摇晃 5 min;⑧行为限制 2 h;⑨夹尾 1 min,共 9 种刺激,每日随机采取一种方法进行刺激,共刺激 28 d;CUMS 制模 28 d 后,通过行为学试验验检测前后大鼠行为学指标的变化(如强迫游泳试验中的静止时间增加),前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),则认为造模成功[16]。实验过程实际造模 88 只,除去死亡及造模失败的大鼠,最终余下 48 只纳入后续实验。

3.孤养:在 MCAO 模型制作成功后,大鼠均单笼饲养,即孤养[17]。

三、治疗方法

将造模成功大鼠的第 1 天定义为本实验治疗的第 1 天。CUMS 模型大鼠制作成功后,假手术组和模型组仅常规独笼饲养,不行任何治疗和训练;氟西汀组每日

给予药物氟西汀治疗,持续 28 d;联合治疗组每日行跑台训练 2 次,并与氟西汀组同时间点给予氟西汀治疗,为期 28 d。具体治疗方法如下。

1.药物治疗:采用灌胃法给予 SSRIs 类药物氟西汀,盐酸氟西汀片(常州四药制药有限公司生产),用量为 10 mg/kg,每日上午 9∶00 给予灌胃,每日 1 次,持续 28 d[18]。

2.运动训练:包括安装在后面的单个跑步机皮带(51 mm 宽×96 mm 长)和 8 个电击网格(14 mm 宽×21 mm长)。将 8 个可移动的跑道(14 mm 宽×66 mm 长×14 mm 高)与黑色不透明的垂直壁和一个透明的顶盖放置在皮带上,以便一次容纳 8 只受试大鼠。跑步机的速度范围为 2.00~70.00 m/min,可编程增量为 0.01 m/min。PSD 模型制备成功后,根据以往实验及统计学分析[19-22],将运动速度定为 12 m/min,并对联合治疗组大鼠进行跑台训练;正式训练前,先对大鼠进行3 d的适应性训练,跑台速度为 5 m/min,每次训练 15 min,每日 1 次,然后开始正式训练。

训练方式:第 1 天,跑台速度 5 m/min,每 5 min 休息 30 s,训练时间为 10 min;第 2 天,跑台速度为 8 m/min,每 5 min 休息 30 s,训练时间 15 min;第 3 天~第 28 天,跑台速度为 12 m/min,每 5 min 休息 30 s,训练时间 20 min,每日训练 2 次,每次训练间隔 6~8 h。共训练 28 d。

四、观察指标及检测方法

分别于 PSD 模型成模后的第 1 天、第 14 天和第 28 天对各组大鼠进行强迫游泳试验[20]、蔗糖饮水试验[19]和体质量检测[22],并对经第 14 天和第 28 天行为学测试后的大鼠进行脑切除,获取左侧海马,进行蛋白印迹检测。

1.强迫游泳试验:被广泛用于评估啮动物抑郁样行为。强迫大鼠单独在(22±1)℃的开放圆柱形容器(直径 30 cm,高 50 cm)中游泳,水深 30 cm。当它停止挣扎且在水中保持浮动,其鼻保持在水面之上时老鼠被认定为不动。10 min 内记录大鼠不动的持续总时间,不动时间减少表示抑郁程度减轻[21]。

2.蔗糖偏好试验:快感缺乏是抑郁状态的主要症状,而对嗜糖的大鼠而言,蔗糖摄入减少是快感缺乏的一个重要的检测指标[20],试验分 2 个阶段:①糖适应阶段,给予大鼠 1%蔗糖水,24 h 之后用双蒸水代替蔗糖水;②糖适应第 2 天,大鼠被剥脱食物和水 10 h,10 h禁食禁水后,测定 1 h 内糖水饮用比例:蔗糖偏爱度(%)= 糖水消耗量/(糖水消耗量+双蒸水消耗量)×100%。实验期间不给予食物。蔗糖水饮用比例越小,即代表大鼠越抑郁。

3.体质量检测:1915 年生理学家 Walter Cannon[22]指出,动物的情绪反应对动物个体的胃肠功能有着十分重要的影响。肠脑轴通过神经网络、激素水平、循环系统不断地交换信息,对外界刺激及感知做出相应的变化。因而,在发生应激、产生焦虑样、抑郁样行为的个体中常形成精神性厌食症,导致动物体重减轻,抑郁状态加重。用标准体重称检测大鼠体重。

4.蛋白印迹检测:将每只大鼠的左侧海马称重,加入适量的组织裂解液中(1∶5000),用匀浆器研磨后置于 4 ℃的离心机中,离心 15 min(转速12000 r/min);然后将上清液取出,并行蛋白浓度测定。蛋白浓度采用二喹啉甲酸(bicinchoninic acid,BCA)蛋白测定试剂盒(中国康为公司)测定,调整蛋白浓度为1.25 μg/μL 蛋白上样量为 16 μl,12%的聚丙烯酰胺凝胶电泳 90 min,并转移到聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride,PVDF)膜(Millipore,美国)上,用 5%的脱脂奶粉溶液封闭 1 h,加入特异性一抗,包括 BDNF、TrkB(1∶5000稀释;Abcam,美国)和 β-actin(1∶4000 稀释,北京博奥森公司),4 ℃过夜。将 PVDF 膜在洗膜缓冲液(tris-buffered saline tween,TBST)中洗涤 3 次每次10 min,并在室温下与辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase,HRP)特异性二抗中孵育 1 h,TBST 洗涤 3 次后,通过滴上化学发光显色液(Millipore,美国),用凝胶成像系统显影(美国 UVP 公司),用 Image J 图像分析软件继续灰度值分析。

五、统计学方法

使用 GraphPad Prism5 软件对实验数据进行统计学分析处理,实验数据均用($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间均数的比较采用 t 检验;2 组以上单因素的比较采用单因素方差分析,然后用 Tukey 检验进行两两间的比较。对因素分析和两两比较时用多因素方差分析和重复测量方差分析。$P<0.05$认为差异有统计学意义。

结　　果

一、各组大鼠行为学检测指标比较

PSD 造模后第 1 天,假手术组强迫游泳试验中的静止不动时间明显低于同一时间点的其余 3 组($P<0.05$),且蔗糖偏好度和体重显著高于其余 3 组($P<0.05$)。氟西汀组和联合治疗组在造模后第 14 天和第 28 天,强迫游泳试验中的不动时间明显低于同一时间点的模型组($P<0.05$),且蔗糖偏好度和体重显著高于模型组($P<0.05$);同一时间点比较,联合治疗组的强迫游泳试验中不动时间较氟西汀组明显减少,而蔗糖偏好度和体重均显著增加($P<0.05$)。详见表 1。

表 1　4 组大鼠各治疗时间点的行为学观察指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	不动时间(s)	蔗糖偏爱度(%)	体质量(g)
假手术组				
第 1 天	12	67.80±6.15	71.98±3.26	259.83±3.19
第 14 天	12	66.35±4.90	74.56±1.86	280.25±2.80
第 28 天	6	68.44±4.57	75.40±5.07	293.83±1.72
模型组				
第 1 天	12	114.09±7.75[a]	53.85±4.11[a]	234.92±2.64[a]
第 14 天	12	118.68±7.18[a]	50.74±2.41[a]	239.92±3.87[a]
第 28 天	6	112.91±8.37[a]	50.19±4.67[a]	243.83±3.87[a]
氟西汀组				
第 1 天	12	107.41±7.92[ac]	55.98±5.42[a]	234.75±3.55[a]
第 14 天	12	96.45±4.41[ab]	54.67±3.52[ab]	248.33±3.77[ab]
第 28 天	6	91.62±2.83[ab]	72.37±1.73[b]	255.00±3.35[ab]
联合治疗组				
第 1 天	12	109.04±6.67[a]	56.55±4.04[a]	235.08±6.76[a]
第 14 天	12	91.66±3.71[abc]	62.84±3.81[abc]	254.50±3.58[ac]
第 28 天	6	86.95±2.52[ab]	73.73±3.82[b]	275.33±5.16[abc]

注:与假手术组同时间点组间比较,[a]$P<0.05$;与模型组同时间点比较,[b]$P<0.05$;与氟西汀组同时间点比较,[c]$P<0.05$

二、各组大鼠缺血海马侧 BDNF 和 TrkB 的表达

氟西汀组和联合治疗组在造模后第 14 天和第 28 天,海马区 BDNF 及 TrkB 表达较模型组显著增强($P<0.05$),联合治疗组的海马区 BDNF 和 TrkB 表达显著高于同一时间点氟西汀组,且差异有统计学意义($P<0.05$),详见图 1。

造模成功后第 14 天,假手术组的 BDNF 蛋白表达与其余 3 组大鼠相比,差异有统计学意义($P<0.05$),模型组、氟西汀组和联合治疗组三组组间差异无统计学意义($P>0.05$);造模成功后第 28 天,氟西汀组和联合治疗组 BDNF 表达较模型组显著增强($P<0.05$),且联合治疗组显著高于氟西汀组($P<0.05$),详见图 2。

造模成功后第 14 天,假手术组的 BDNF 蛋白表达与其余 3 组大鼠相比,差异有统计学意义($P<0.05$),氟西汀组与联合治疗组两组组间差异无统计学意义($P>0.05$);造模成功后第 28 天,联合治疗组表达较氟西汀组显著增强($P<0.05$),详见图 3。

讨　论

本实验使用 PSD 大鼠模型来证明慢性应激对认知功能的影响,并且基于卒中后抑郁发病机制中的神经营养因子机制的假设,进一步研究运动训练联合氟西汀对情绪认知的改善情况。

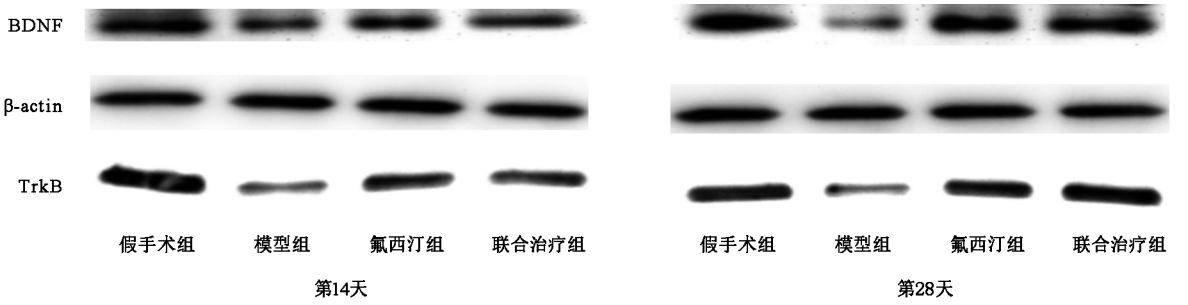
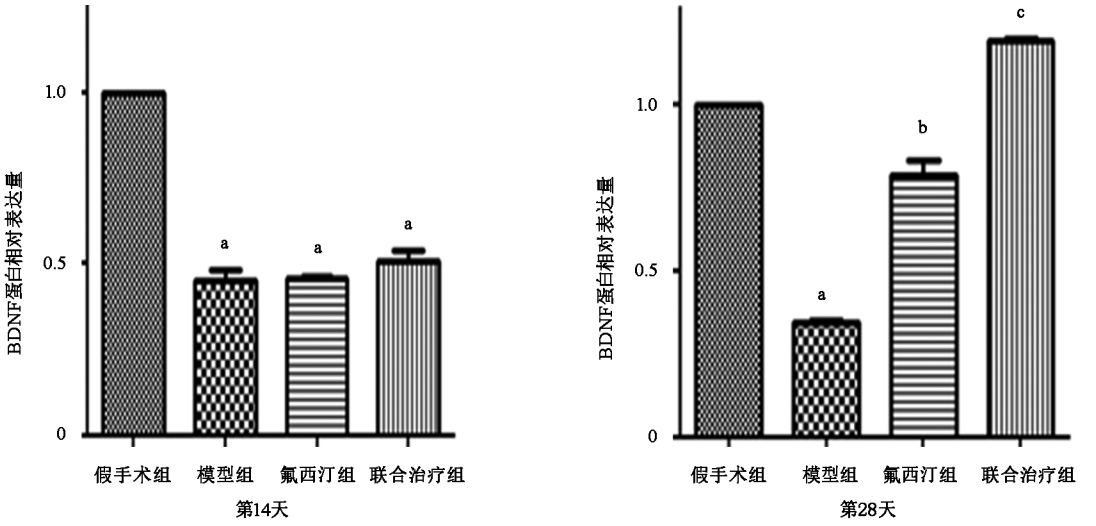
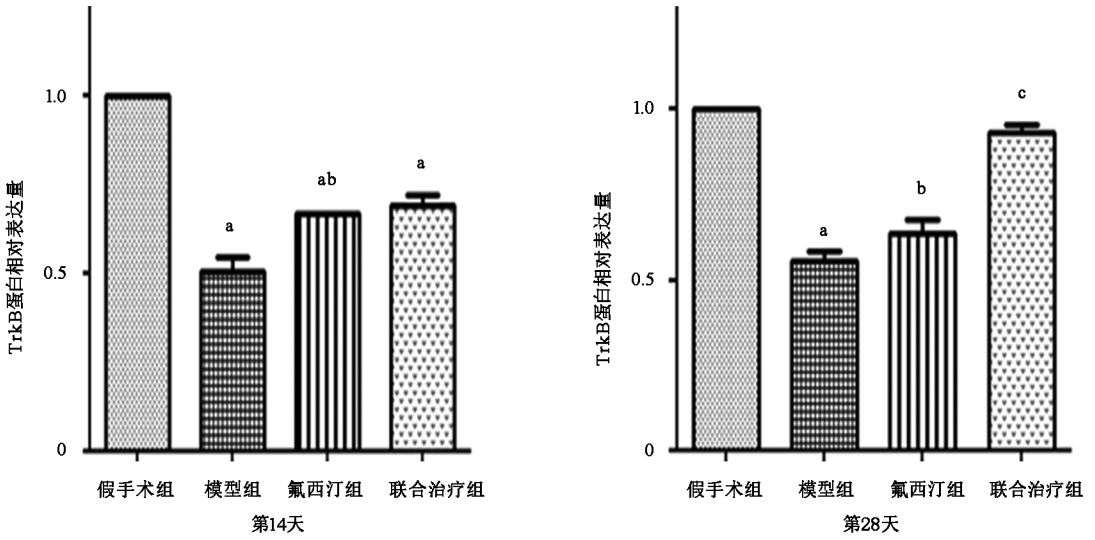


图 1　4 组大鼠治疗第 14 天和第 28 天缺血侧海马区 BDNF 和 TrkB 蛋白相对表达量



注:与假手术组同时间点比较,[a]$P<0.05$;与模型组同时间点比较,[b]$P<0.05$;与氟西汀组同时间点比较,[c]$P<0.05$

图 2　4 组大鼠不同时间点的缺血侧海马区 BDNF 蛋白相对表达量比较



注：与假手术组同时间点比较，[a]$P<0.05$；与模型组同时间点比较，[b]$P<0.05$；与氟西汀组同时间点比较，PSD 造模成功后第 28 天，[c]$P<0.05$

图 3　4 组大鼠不同时间点的缺血侧海马区 TrkB 蛋白相对表达量比较

氟西汀组和联合治疗组在造模后第 14 天和第 28 天，强迫游泳试验中的不动时间明显低于同一时间点的模型组（$P<0.05$），且蔗糖偏好度和体重显著高于模型组（$P<0.05$），显示 2 组大鼠抑郁程度相较模型组得到减轻。在相同的时间点，联合治疗组与氟西汀组相比，强迫游泳试验中的不动时间明显减少，蔗糖偏好度和体重显著增加（$P<0.05$），表明 2 种治疗方法，均具有积极的治疗效果，但联合治疗组大鼠抑郁症状比氟西汀组显著减轻。

BDNF 是涉及神经细胞分化和存活的神经营养因子家族成员之一，目前有足够的证据显示神经营养因子循环参与卒中后抑郁的发生及发展[1,7-8,20]。神经营养因子的上调已被证明是一种体内抗抑郁措施，表明这些生长因子在治疗情感障碍中发挥关键作用[23-24]。在抗抑郁剂诱导下，增加的内源性 BDNF 均还伴随着一个增强的 TrkB 受体活性[18]。相关实验研究显示，大鼠在自愿活动中的生理、形态和行为的影响似乎与强制体力活动的影响无关，而跑步机上的运动训练甚至强迫游泳与慢性应激相关的生理心理变化相关[25-28]。一项关于使用氟西汀及运动训练对青春期前抑郁大鼠的研究显示，严重抑郁障碍（major depressive disorder，MDD）与海马功能受损息息相关且容易受到神经营养因子（如 BDNF）改变的影响[29-32]。Duman等[33-34]的研究表明，慢性给予 SSRIs 类抑郁药物，可增加海马 BDNF 的表达，而本研究氟西汀组的海马区 BDNF 含量在各时间点下与模型组比较也相应增加，符合以往试验研究结果。而在造模后第 14 天和第 28 天，联合治疗组与氟西汀组相比，海马区 BDNF 和 TrkB 表达显著高于氟西汀组，这表明为期 28 d 的运动训练联合氟西汀治疗对大鼠的抑郁症状产生显著影响，且优于单独使用氟西汀药物治疗。

综上所述，通过运动训练及氟西汀的干预，大鼠的 BDNF 和 TrkB 蛋白表达受到了明显的影响，表明运动训练联合氟西汀治疗相对于单一药物治疗脑卒中后抑郁可得到更好的治疗效果，运动训练联合氟西汀治疗是产生抗抑郁药作用的有效方法。

参　考　文　献

[1] Boyko M, Kutz R, Gruenbaum BF, et al. The influence of aging on poststroke depression using a rat model via middle cerebral artery occlusion[J]. Cogn Affect Behav Neurosci, 2013, 13(4): 847-859. DOI: 10.3758/s13415-013-0177-3.

[2] Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia: a comprehensive review[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 11. DOI: 10.1186/s12916-017-0779-7.

[3] Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(9): 913-924. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.

[4] Verma R, Friedler BD, Harris NM, et al. Pair housing reverses post-stroke depressive behavior in mice[J]. Behav Brain Res, 2014, 269: 155-163. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.04.044.

[5] Holmgren E, Gosman-Hedström G, Lindström B, et al. What is the benefit of a high-intensive exercise program on health-related quality of life and depression after stroke? A randomized controlled trial[J]. Adv Physiother, 2010, 12(3): 125-133. DOI: 10.3109/14038196.2010.488272.

[6] Outermans JC, van Peppen RP, Wittink H, et al. Effects of a high-intensity task-oriented training on gait performance early after stroke: a pilot study[J]. Clin Rehabil, 2010, 24(11): 979-987. DOI: 10.1177/0269215509360647.

[7] Li J, Zhao YD, Zeng JW, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression[J]. J Affect Disord, 2014, 168: 373-379. DOI: 10.1016/j.jad.2014.07.011.

[8] Chen HH, Zhang N, Li WY, et al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression[J].Neural Regen Res,2015,10(9):1427-1432. DOI:10.4103/1673-5374.165510.

[9] Richards DA, Finning K, Taylor RS. Behavioural activation training for depression-Authors' reply[J]. Lancet,2017,389(10067):367-368. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30160-5.

[10] Vieta E,Sanchez-Moreno J.Behavioural activation training for depression[J]. Lancet,2017,389(10067): 367. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30159-9.

[11] 贺争鸣. 实验动物管理与使用指南[M]. 科学出版社, 2016.

[12] Longa EZ,Weinstein PR,Carlson S,et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke,1989,20(1):84-91.

[13] Zausinger S, Hungerhuber E, Baethmann A, et al. Neurological impairment in rats after transient middle cerebral artery occlusion: a comparative study under various treatment paradigms[J]. Brain Res,2000,863(1-2):94-105. DOI:10.1016/S0006-8993(00)02100-4.

[14] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant[J]. Psychopharmacology,1987,93(3):358-364.

[15] Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression [J]. Neurosci Biobehav Rev,1981,5(2):247-251.

[16] Overstreet DH. Behavioral characteristics of rat lines selected for differential hypothermic responses to cholinergic or serotonergic agonists [J]. Behav Genet,2002,32(5):335-348.

[17] Willner P. Animal models of depression: an overview[J]. Pharmacol Ther,1990,45(3):425-455.

[18] 高晶晶,王玉阳,石浩,等.强化运动训练对脑缺血再灌注大鼠神经功能恢复及 kalirin-7 表达的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2015,37(6):406-410. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.06.002.

[19] 张大伟.强化运动训练对卒中后抑郁大鼠抑郁程度及海马区 kalirin-7表达的影响[D].青岛:青岛大学,2016. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.04.001.

[20] Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants[J]. Arch Int Pharmacodyn Ther,1977,229(2):327-336.

[21] Angelucci F, Brenè S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models[J]. Mol Psychiatry,2005,10(4):345-352. DOI:10.1038/sj.mp.4001637.

[22] Kim HD, Call T, Carotenuto S, et al. Testing depression in mice: a chronic social defeat stress model[J]. 2017,7(7):24-26.DOI:10.21769/BioProtoc.2203

[23] Kerman IA. New insights into BDNF signaling: relevance to major depression and antidepressant action[J]. Am J Psychiatry,2012,169(11):1137-1140. DOI:10.1176/appi.ajp.2012.12081053.

[24] Jiang Y, Wei N, Lu T, et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats[J]. Neuroscience,2011,172(1):398-405. DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.

[25] Cunha MP, Oliveira Á, Pazini FL, et al. The antidepressant-like effect of physical activity on a voluntary running wheel[J]. Med Sci Sports Exerc, 2013, 45 (5): 851-859. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31827b23e6.

[26] Hayes K, Sprague S, Guo M, et al. Forced, not voluntary, exercise effectively induces neuroprotection in stroke[J]. Acta Neuropathol,2008,115(3):289-296. DOI:10.1007/s00401-008-0340-z.

[27] Schoeman JC, Steyn SF, Harvey BH, et al. Long-lasting effects of fluoxetine and/or exercise augmentation on bio-behavioural markers of depression in pre-pubertal stress sensitive rats[J]. Behav Brain Res,2017,323:86-99. DOI:10.1016/j.bbr.2017.01.043.

[28] Marlatt MW, Lucassen PJ, van Praag H. Comparison of neurogenic effects of fluoxetine,duloxetine and running in mice[J].Brain Res,2010,1341:93-99. DOI:10.1016/j.brainres.2010.03.086.

[29] Bjørnebekk A, Mathé AA, Brené S. The antidepressant effects of running and escitalopram are associated with levels of hippocampal NPY and Y1 receptor but not cell proliferation in a rat model of depression [J]. Hippocampus, 2010, 20 (7): 820-828. DOI: 10.1002/hipo.20683.

[30] Eyre H, Baune BT. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression[J]. Brain Behav Immun,2012,26(2):251-266. DOI:10.1016/j.bbi.2011.09.015.

[31] Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment[J].Biol Psychiatry,1999,46(9):1181-1191.

[32] Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2009,5:433-449. DOI:10.2147/NDT.S5700.

[33] Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects[J]. Prog Neurobiol,2003,69(5):341-374.

[34] Hattori M, Kunugi H, Akahane A, et al. Novel polymorphisms in the promoter region of the neurotrophin-3 gene and their associations with schizophrenia[J]. Am J Med Genet,2002,114(3):304-309.

(修回日期:2018-03-20)

(本文编辑:汪　玲)