

· 基础研究 ·

觅食运动对脑卒中后抑郁大鼠行为及额叶 5 羟色胺 1A 受体/转化生长因子 $\beta 1$ 的影响陶希^{1,2,3} 李璐¹ 唐文静¹ 伍思源¹ 黄丽君¹ 刘茜蓉^{1,3} 宋涛^{1,2,3}¹湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)神经康复科,长沙 410016; ²湖南师范大学神经修复学湖南省重点实验室,长沙 410081; ³湖南省脑血管病康复临床医学研究中心,长沙 410000

通信作者:宋涛,Email: xdjstongtao@sina.com

【摘要】 目的 探讨觅食运动(FE)对脑卒中后抑郁(PSD)大鼠行为学及额叶 5 羟色胺(5-HT)1A 受体与转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)表达的影响。**方法** 选取 36 只健康雄性 SD 大鼠及 2 只健康雌性 SD 大鼠(供行为学评估用)。将 36 只雄性 SD 大鼠随机分为缺血再灌注(I/R)组、PSD 组及 PSD+FE 组(FE 组),每组 12 只。采用线栓法制作大鼠右侧大脑中动脉闭塞(MCAO)模型,缺血时间 1.5 h。造模术后 1 周,PSD 组与 FE 组行慢性不可预见的温和刺激(CUMS),共 3 周。此后 I/R 组大鼠集中饲养,PSD 组大鼠单笼饲养,FE 组大鼠单笼饲养且自由觅食,共 4 周。造模术后 4 周及 8 周,测量各组大鼠体质量,行旷场试验(OFT)、社交试验(SIT)及糖水偏嗜试验(SPT)评定。术后 8 周处死大鼠,行脑组织 TTC 染色、HE 染色,采用 Western blot 法检测大鼠额叶 5-HT 1A 受体/TGF- $\beta 1$ 表达变化。**结果** 术后 4 周,与 I/R 组比较,PSD 组与 FE 组大鼠体质量减轻,穿格子数及直立次数较少,对嗅潜伏期延长及对嗅次数减少,SP 降低(均 $P < 0.05$)。术后 8 周,与 PSD 组比较,FE 组体质量增加,穿格子数及直立次数较多,对嗅潜伏期缩短、对嗅次数增加,SP 增加($P < 0.05$)。与组内术后 4 周比较,术后 8 周各组大鼠体质量均增加,FE 组对嗅潜伏期缩短、对嗅次数增加,PSD 组与 FE 组穿格子数、直立次数及 SP 增加($P < 0.05$)。PSD 组与 FE 组右侧半球残存脑体积比均较 I/R 组明显减少($P < 0.05$),PSD 组与 FE 组右侧残存脑体积比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。HE 染色显示 FE 组额叶病理形态改变较 PSD 组轻。术后 8 周,FE 组 5-HT 1A 受体及 TGF- $\beta 1$ 增加较 PSD 组明显($P < 0.05$)。**结论** FE 可改善 PSD 大鼠的抑郁行为症状,其机制可能与减轻额叶病理损伤,增加额叶 5-HT 1A 受体及 TGF- $\beta 1$ 表达有关。早期慢性应激可能会增加脑卒中后大鼠的脑梗死体积。

【关键词】 觅食运动; 卒中后抑郁; 脑梗死体积; 慢性应激; 5 羟色胺 1A 受体; 转化生长因子 $\beta 1$ **基金项目:**湖南省自然科学基金(2018JJ6104);湖南省卫健委科研计划项目(20200176);湖南省教育厅科学研究项目(20C1172);湖南省人民医院仁术基金(RS201812)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.02.003

Effects of foraging exercise on behavior and the expression of 5-hydroxytryptamine 1A and transforming growth factor $\beta 1$ in the frontal lobes of rats modelling post-stroke depressionTao Xi^{1,2,3}, Li Lu¹, Tang Wenjing¹, Wu Siyuan¹, Huang Lijun¹, Liu Qianrong^{1,3}, Song Tao^{1,2,3}¹Department of Neurological Rehabilitation, Hunan Provincial People's Hospital, Hunan Normal University, Changsha 410016, China; ²Hunan Provincial Key Laboratory of Neurorestoratology, Changsha 410081, China; ³Hunan Provincial Clinical Medical Research Center of Cerebrovascular Disease Rehabilitation, Changsha 410000, China

Corresponding author: Song Tao, Email: xdjstongtao@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of foraging exercise (FE) on the behavior of rats with post-stroke depression (PSD) and the expression of 5-Hydroxytryptamine 1A (5-HT1A) receptor and transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) in their frontal lobes. **Methods** Thirty-six healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into an ischemia-reperfusion (I/R) group, a PSD group and a PSD+FE (FE) group, each of 12. The right middle cerebral artery of each was occluded using the thread occlusion method with 1.5h of ischemia. In the PSD and FE groups, mild stimulation was administered at unpredictable intervals over 3 weeks beginning 1 week after the successful modeling. The rats in the I/R group were raised in a group. Those in the PSD group were raised in individual cages. Those in the FE group were raised in a single cage and foraged freely for a total of 4 weeks. Four and eight weeks after the modeling, the body weights were measured, and the open field, social interaction (SIT) and sugar preference tests were administered to all of the groups. Four weeks later, all of the rats were sacrificed and their

brains were sliced and stained. The expression of 5-HT_{1A} receptor and TGF- β 1 in the frontal lobe was detected using western blotting. **Results** One week after modeling, there was no significant difference in average body weight or the average behavioral scores among the three groups. After four weeks the PSD and FE groups had significantly lower average body weight than the I/R group, fewer counts of rearing and grid crossing, longer SIT latency, less interaction time and lower average sugar preference (all significant differences). After eight weeks the average body weight had increased in each group. SIT latency had shortened and interaction time had increased in the FE group, and the rearing and grid crossing counts and sugar preference had increased in the PSD and FE groups. At that point the FE group had significantly greater average body weight than the PSD group, more counts of rearing and grid crossing, shorter SIT latency, increased interaction time, and greater sugar preference. The ratio of residual brain volume in the right hemisphere of the PSD and FE groups was significantly lower on average than in the I/R group. However, there was no significant difference in the right residual brain volume ratio between the PSD and FE groups. Staining revealed that the pathological changes in the frontal lobes of the FE group had been significantly relieved compared with the PSD group. Eight weeks after the operation the increases in average 5-HT_{1A} receptor and TGF- β 1 levels in the FE group were significantly greater than in the PSD group. **Conclusion** Foraging can relieve the depressive symptoms of rats modeling post-stroke depression. The mechanism may be related to alleviating the pathological damage and increasing the expression of 5-HT_{1A} and TGF- β 1 in the frontal lobe. Early chronic stress may increase the volume of cerebral infarction, at least in rats.

【Key words】 Foraging exercise; Post-stroke depression; Cerebral infarction volume; Chronic stress; 5-Hydroxytryptamine 1A; Transforming growth factor β 1

Funding: Natural Science Foundation of Hunan Province (2018JJ6104); Scientific Research Project of the Hunan Health Committee (20200176); Scientific Research Project of Hunan's Education Department (20C1172); Renshu Foundation of Hunan Provincial People's Hospital (RS201812)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.02.003

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后常见的精神心理障碍之一,主要表现为兴趣缺失、情绪低落及动力低下等^[1]。PSD 具有很高的发病率,约 17.93%~42.00% 的患者在脑卒中后 2 周至半年内发生抑郁倾向,严重影响功能恢复,导致致残率增加^[2-3]。

现有抗抑郁药物主要是 5 羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂及三环类抗抑郁药,副作用多,患者依从性差。近年来,重复经颅磁刺激被广泛应用于临床,对重症抑郁及 PSD 患者具有较好的治疗效果^[4],但费用昂贵。有氧运动虽对 PSD 患者具有一定疗效,但 PSD 患者主动参与的意愿普遍不足,难以有效配合^[4]。因此,寻找一种替代或补充性的物理治疗方法显得非常迫切。流行病学调查发现,抑郁和肥胖共病具有很高的发生率,二者可能存在一定的关系^[5-6]。本研究构建 PSD 大鼠模型,采用觅食运动(foraging exercise, FE)方案,分别从行为学、病理学及分子生物学层面分析该方法的疗效。

材料和方法

一、实验动物及分组

选取 36 只健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠及 2 只健康雌性 SD 大鼠(供行为学评估用),体质量 150~200 g,由湖南斯莱克景达有限公司提供[SYXK (Xiang);2015-0013],饲养于湖南省人民医院动物饲

养中心。所有大鼠均在适宜温度、湿度及光线的条件下自由进食和饮水。将 36 只 SD 大鼠随机分为缺血再灌注(I/R)组、PSD 组及 PSD+FE 组(FE 组),每组 12 只。

二、造模方法

对 I/R 组、PSD 组及 FE 组大鼠进行大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)手术造模^[7-8]。栓线插入深度约(18.0 $\pm$ 2.0)mm,缺血时间 1.5 h,然后拔出栓线。术后 12 h,采用 Longa 法对大鼠进行神经功能缺损评分^[7]:0 分表示无神经损伤症状;1 分表示不能完全伸展左侧前爪;2 分表示可行走,但向左侧转圈;3 分表示行走时向左侧倾倒;4 分表示不能行走,或意识丧失。0 分和 4 分大鼠予以剔除,剩余的纳入研究。

造模成功术后 1 周,参照文献[1],对 PSD 组及 FE 组大鼠采用慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)法及孤养法建立 PSD 模型,具体方法包括:①禁食 20 h;②禁水 18 h;③昼夜颠倒 36 h;④潮湿环境(每 100 g 垫料加水 200 ml)21 h;⑤倾斜笼子 45° 17 h;⑥ 4℃ 冷水强迫游泳 5 min;⑦空间限制 4 h;⑧噪音刺激 20 min;⑨夹尾巴 2 min;⑩水平振荡 5 min。选取①~⑤中任意一种+⑥~⑩中任意一种,每日随机交替刺激大鼠,诱导 3 周后,对大鼠进行体质量及抑郁行为功能评定。

三、FE 干预

在传统饲养笼子的基础上,植入“U”型自制 PVC

管道,中间以铁丝网隔开,分成 A、B 两个区域,区域互通(图 1)。PSD 组和 FE 组大鼠均单笼饲养,但 FE 组大鼠采用 A、B 区限时交叉供应食物和水,每 12 h 更换 1 次,1 日 2 次,通过食物和水的交叉供应,诱导大鼠来回穿梭于“U”型管道分别进食和饮水。I/R 组大鼠集中饲养。PSD 组大鼠与 I/R 组大鼠均自由进食和饮水。连续观察 4 周。

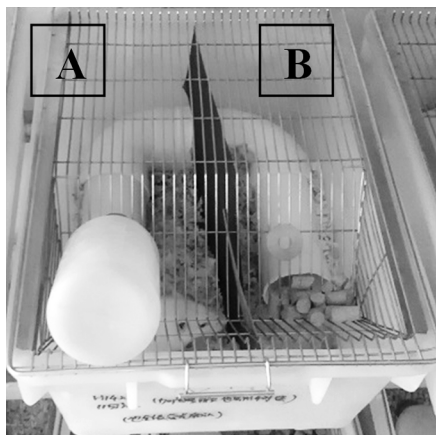


图 1 含“U”型管的饲养笼子

四、体质量测量

术后 4 周及 8 周,分别测量各组大鼠的体质量,用于评估慢性应激诱导效果及 FE 干预效果。

五、行为学评定

术后 4 周及 8 周,分别对大鼠进行旷场试验(open field test, OFT)、社交试验(social interaction test, SIT)、糖水偏嗜试验(sucrose preference test, SPT)评定。上述评定均由两位研究者共同完成。针对有争议的分值,协商解决。

1. OFT:参照文献[1]所述方法,制作长×宽×高为 160 cm×100 cm×50 cm、四周底面涂黑的无盖硬纸壳箱,用白线条划分 20 cm×20 cm 的 40 个方格。在安静、弱光线的环境下,将大鼠放入箱内中心方格,观察 5 min 内的活动情况,包括:①水平运动,以穿越底面的格数(4 爪皆入格)计数;②垂直运动,以后肢直立次数计数。

2. SIT:参照文献[1]所述方法,准备长×宽×高为 75 cm×50 cm×30 cm 的木制箱,沿长轴方向的中点以铁丝网隔开,箱内一侧提前放入 1 只雌性鼠,另一侧放入实验鼠,放入时背对雌性鼠。记录实验鼠第 1 次对嗅雌性鼠方向的潜伏期,以及总的对嗅次数,观察时间 5 min。

3. SPT:参照文献[1]所述方法,此试验分为两个阶段。适应期,第 1 日予以 2 瓶 2%蔗糖水,第 2 日予以蔗糖水和纯水各 1 瓶;评定期,评定前禁食禁水 12 h,评定时予每只动物蔗糖水和纯水各 1 瓶。评定结束时,根据总液体量、糖水量及纯水量,计算糖水偏

嗜度(sucrose preference, SP)。

六、TTC 染色

术后 8 周,各组取 4 只大鼠,10%水合氯醛(3.5 ml/kg)腹腔注射麻醉。取新鲜脑, -20 ℃ 冷冻 5 min,自额极等距离切片 5 等份,以 2%TTC 染色液室温封闭染色 20 min。手机拍照,采用 HMIAS-2000 彩色图文分析系统,以健侧大脑为对照,计算大鼠脑梗死面积或脑萎缩程度,再结合脑片厚度及层数计算脑梗死体积,患侧残存脑体积比=(健侧大脑半球体积-患侧脑梗死体积)/健侧大脑半球体积^[8]。

七、制作石蜡切片及 HE 染色

术后 8 周,各组取 4 只大鼠,10%水合氯醛(3.5 ml/kg)腹腔注射麻醉。取鼠脑,以 4%多聚甲醛固定过夜,石蜡包埋,额叶 5 μm 厚度连续切片,梯度脱蜡脱水,苏木素染色 3 min,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)返蓝,再梯度酒精脱水,入伊红染色 5 min,无水乙醇脱水及二甲苯透明,封片,置于显微镜下观察并采集图片。

八、Western blot 检测

术后 8 周,各组取 4 只大鼠,10%水合氯醛(3.5 ml/kg)腹腔注射麻醉,于冰面取额叶脑组织 200 mg,置于 -80 ℃ 保存。取约 50 mg 脑组织,加入细胞裂解液充分处理,再离心,变性。采用 BCA 法检测蛋白浓度。十二烷基磺酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)—聚丙烯酰胺凝胶(polyacrylamide gelelectrophoresis, PAGE)电泳分离蛋白,转膜并封闭。分别与 5-HT 1A 受体多抗(兔抗大鼠,稀释 1:800)或转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)单抗(兔抗大鼠,稀释 1:1000)结合,4 ℃ 孵育过夜,洗涤液洗去一抗,再分别与二抗(山羊抗兔)充分结合 2 h,洗去二抗。使用 GAPDH 作为内参。采用超灵敏化学发光仪摄像及 Image Lab 软件分析条带相对灰度值。

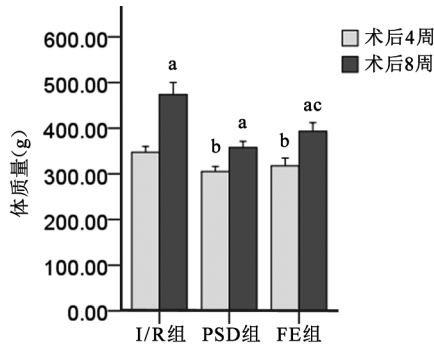
九、统计学方法

采用 SPSS 17.0 版统计学软件进行数据处理。当计量资料为正态分布时,采用($\bar{x} \pm s$)形式表示。组间比较采用单因素方差分析,满足方差齐性时,两两之间比较采用最小显著差异法分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠术后 4 周及 8 周体质量比较

与组内术后 4 周比较,各组大鼠术后 8 周体质量均增加($P < 0.05$);与 I/R 组术后同时间点比较, PSD 组及 FE 组术后 4 周体质量较低($P < 0.05$);与 PSD 组同时间点比较, FE 组术后 8 周体质量较高($P < 0.05$)。详见图 2。



注:与组内术后4周比较,^a $P<0.05$;与I/R组术后同时间点比较,^b $P<0.05$;与PSD组术后同时间点比较,^c $P<0.05$

图2 各组大鼠术后4周及8周体重比较

二、各组大鼠术后4周及8周行为学评定情况比较

与组内术后4周比较,PSD组及FE组大鼠术后8周穿格子数及直立次数显著增加($P<0.05$);与I/R组同时时间点比较,PSD组及FE组术后4周穿格子数及直立次数较少($P<0.05$);与PSD组比较,FE组术后8周穿格子数及直立次数较多($P<0.05$)。详见图3A、3B。

与组内术后4周比较,FE组大鼠术后8周对嗅潜伏期缩短、对嗅次数增加($P<0.05$);与I/R组术后同时时间点比较,PSD组及FE组大鼠术后4周对嗅潜伏期延长、对嗅次数减少($P<0.05$);与PSD组术后同时时间点比较,FE组大鼠术后8周潜伏期缩短、对嗅次数

增加($P<0.05$)。详见图3C、3D。

与组内术后4周比较,PSD组及FE组大鼠术后8周SP均降低($P<0.05$);与I/R组比较,PSD组及FE组术后4周SP降低($P<0.05$);与PSD组比较,FE组术后8周SP增加($P<0.05$)。详见图3E。

三、各组大鼠术后8周残存脑体积比

TTC染色显示,I/R组右侧半球脑组织发生萎缩,右侧胼胝体及下方纹状体组织较左侧明显缩小;与I/R组比较,PSD组与FE组右侧半球残存脑体积比均明显减少($P<0.05$);与PSD组比较,FE组右侧残存脑体积比变化不明显($P>0.05$)。见图4A、4B。

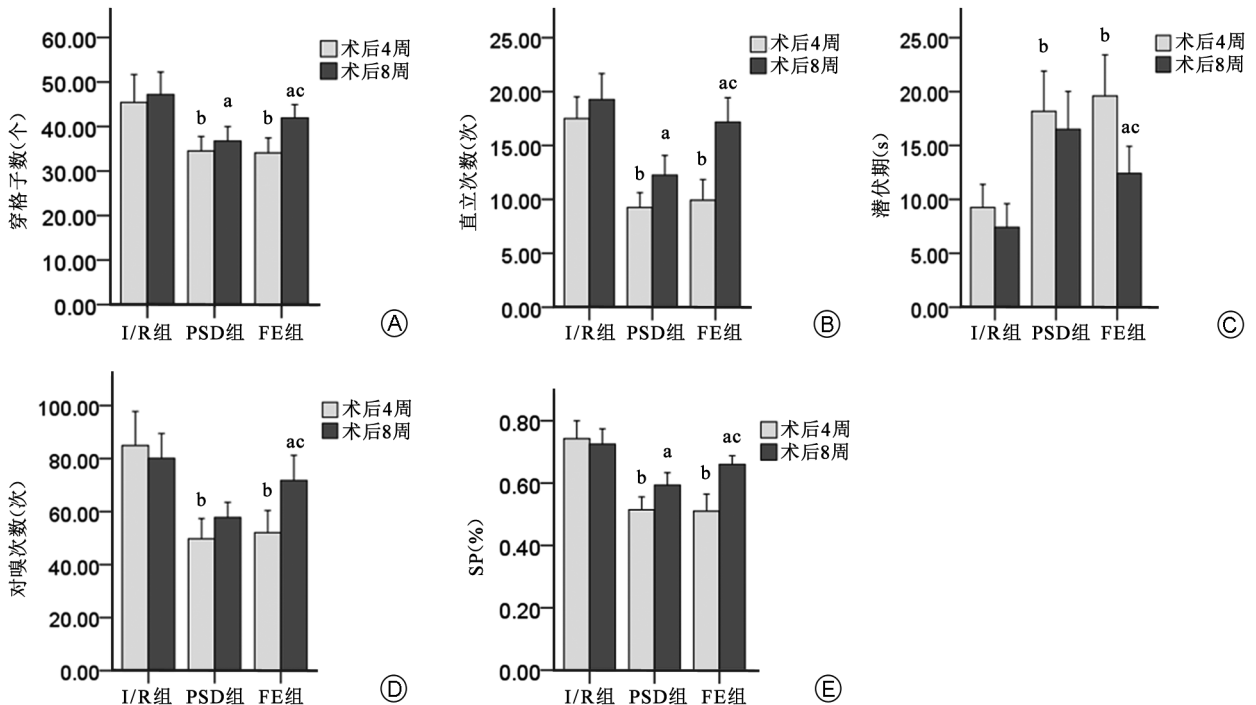
四、各组大鼠术后8周额叶病理学结果

大鼠额叶脑组织HE染色显示,I/R组皮质锥体细胞数量减少,形态大小不一;PSD组皮质与皮质下界限不清,锥体细胞排列稀疏,数量明显减少,部分胞膜肿胀或皱缩,棘突缩短,核偏移或消失;FE组上述改变程度均较轻。见图5。

五、各组大鼠术后8周额叶5-HT 1A受体与TGF- β 1表达

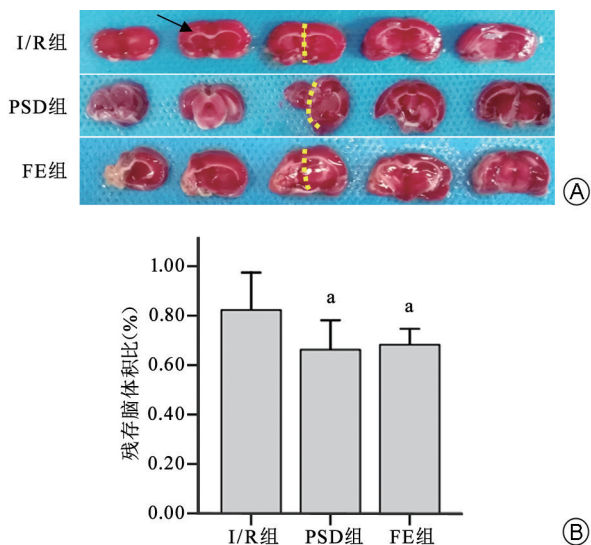
术后8周,与I/R组比较,PSD组与FE组额叶5-HT 1A受体表达均明显增加($P<0.05$);与PSD组比较,FE组5-HT 1A受体增加更为明显($P<0.05$)。

术后8周,与I/R组比较,PSD组与FE组额叶TGF- β 1表达显著减少($P<0.05$);与PSD组比较,FE组TGF- β 1明显增加($P<0.05$)。详见图6A、6B。



注:与组内术后4周比较,^a $P<0.05$;与I/R组术后同时时间点比较,^b $P<0.05$;与PSD组术后同时时间点比较,^c $P<0.05$

图3 各组大鼠术后4周及8周行为学评定情况比较



注:黑色箭头表示 I/R 组大鼠右侧胼胝体及下方纹状体组织较左侧明显缩小;与 I/R 组比较,^a $P < 0.05$

图 4 各组大鼠术后 8 周右侧半球残存脑体积比较

讨 论

本研究对大鼠的生活方式予以改变,探讨主动 FE 对 PSD 大鼠行为的影响及可能机制,发现:①FE 可以增加 PSD 大鼠的体质量,改善 OFT、SIT 及 SPT 等指标,缓解其抑郁行为症状;②FE 改善 PSD 大鼠行为表现的机制,可能与减轻额叶脑组织病理损伤,促进 5-HT 1A 受体与 TGF- β 1 表达有关;③早期慢性应激可能会增加脑卒中后大鼠的脑梗死体积。

本研究发现,4 周 FE 可以有效增加 PSD 大鼠的空间探索能力、社交活动兴趣及蔗糖嗜好,提示 FE 是一种可行的运动方案。相较于一般脑卒中患者,PSD 患者多伴有兴趣缺失、情绪低落及动力低下等特征,主动参与运动的积极性低,有氧运动、太极拳等难以有效开展^[9-10]。利用啮齿类动物喜钻孔的习性,设计基于 PVC 管道爬行的 FE 方法,有助于缓解抑郁样行为,提示基于生活方式改变的低强度运动是可行的运动方案。

有研究报道,额叶-皮质下和边缘-皮质-纹状体-苍白球-丘脑回路是 PSD 发生和发展的重要组成部分

分^[11-12]。为探索该干预方案的可能机理,我们在实验中观察了大鼠脑组织的病理学变化,发现 FE 可以改善大鼠患侧额叶皮质锥体细胞的形态及排列,减少细胞死亡。

PSD 患者血清和脑脊液中 5-HT 含量普遍减少,而 5-HT 再摄取抑制剂可增加突触间隙 5-HT 含量,为发挥稳定的生物学功能,5-HT 必须与其对应的受体结合,从而改善抑郁行为表现^[13]。5-HT 1A 受体是 5-HT 系统的重要调节因子,分为突触前自受体和突触后异源受体,前者负性调节 5-HT 能神经元,减少 5-HT 释放;后者主要位于海马、皮质及边缘的非 5-HT 能神经元,可促进 5-HT 释放^[14]。这两种受体对精准调节 5-HT 能神经元的抗抑郁效应非常重要。本研究发现,相较于 I/R 组,慢性应激可以增加额叶皮质 5-HT 1A 受体表达,这种表达与抑郁行为学评分呈相同趋势;但是,经 FE 干预,PSD 大鼠抑郁行为学评分改善,而 5-HT 1A 受体表达进一步增加。提示额叶 5-HT 1A 受体介导了 FE 在 PSD 模型中的积极作用。而 5-HT 1A 受体表达在 3 组中均持续升高,原因可能如下:①PSD 组 5-HT 1A 受体表达增加是突触自身的一种负反馈调节,机体通过自身受体的表达增加,来抵抗慢性应激的负面效应^[15];②FE 组 5-HT 1A 受体表达继续增加,可实现 5-HT 能神经元的最大效应,当受体与配体充分结合,抑郁行为得以改善。

TGF- β 1 是一种抗炎性细胞因子,对脑可塑性及神经保护具有重要作用,是一种治疗抑郁症的新型潜在靶点^[15]。研究发现,Fbln2 介导的 TGF- β 1 信号通路参与了 CUMS 诱导的小鼠抑郁模型的患病机制^[16]。经前额叶 RNA 测序及基因富集分析,进一步证实了小胶质细胞 TGF- β 1 依赖性信号通路在小鼠抑郁表型中的作用^[17]。此外,短期平板运动或规律强化运动的研究也证实受试者血浆 TGF- β 1 水平增加^[18]。本研究发现,慢性应激可下调额叶 TGF- β 1 表达,与既往报道一致^[17];而基于生活方式改变的 FE 可促进额叶 TGF- β 1 上调,提示 TGF- β 1 信号通路可能介导了 FE 在 PSD 模型中的保护效应。

此外,本研究还发现早期慢性应激可以增加脑缺

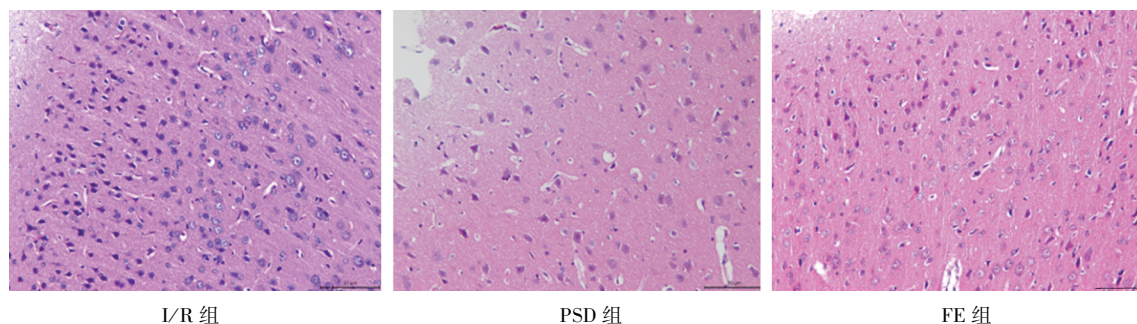
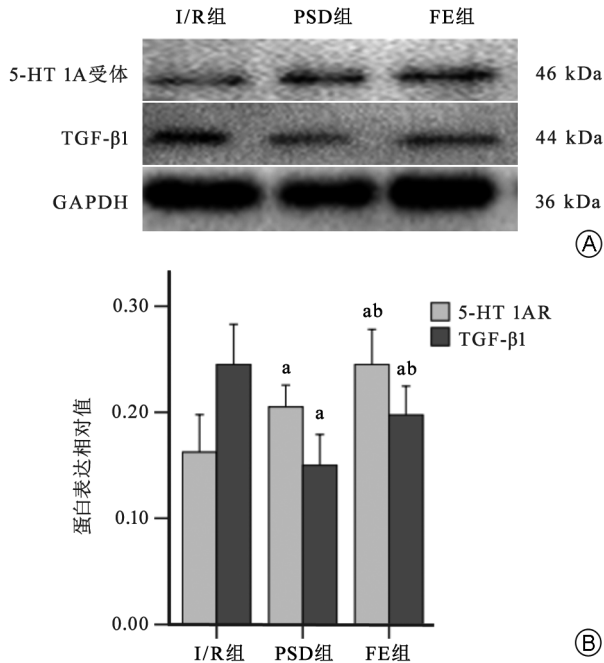


图 5 各组大鼠术后 8 周额叶脑组织病理学结果(HE 染色,200 $\times$)



注:与 I/R 组同指标比较,^a $P < 0.05$;与 PSD 组同指标比较,^b $P < 0.05$

图 6 各组大鼠术后 8 周额叶 5-HT 1A 受体与 TGF-β1 的 Western blot 结果

血大鼠的脑梗死体积,提示缺血后 1 周的脑卒中模型对慢性应激的敏感性增加,PSD 的发生除与分子生物学机制(如 5-HT 1A 受体和 TGF-β1)有关外,脑梗死体积也是不可忽略的重要部分。当然,本研究也存在以下不足,需在以后进一步完善:①未鉴别 5-HT 1A 受体亚型;②未检测血清 5-HT,这或有助于阐述 FE 的作用机制;③未检测相关蛋白的表达是否具有细胞依赖性差异,如小胶质细胞或星形胶质细胞;④缺少扣带回、海马及纹状体等环路节点数据等。

总之,本研究发现 FE 是一种可行的、基于生活方式改变的新型主动运动方案,可有效缓解 PSD 大鼠的抑郁样行为表现,其机制可能与减轻患侧额叶病理损伤、增加 5-HT 1A 受体和 TGF-β1 表达有关。另外,早期慢性应激可能会增加脑缺血大鼠的脑梗死体积,应引起重视。

参考文献

- [1] Tao X, Yang W, Zhu S, et al. Models of poststroke depression and assessments of core depressive symptoms in rodents: how to choose [J]. *Exp Neurol*, 2019, 322: 113060. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113060.
- [2] Yang RR, Lu BC, Li T, et al. The relationship between high-sensitivity c-reactive protein at admission and post stroke depression: a 6-month follow-up study [J]. *Int J Psychiatry*, 2016, 31(3): 231-239. DOI: 10.1002/gps.4315.
- [3] Zhang Y, Cheng L, Chen Y, et al. Clinical predictor and circulating microRNA profile expression in patients with early onset post-stroke de-

pression [J]. *J Affect Disord*, 2016, 193: 51-58. DOI: 10.1016/j.jad.2015.12.061.

- [4] 郑双双, 黎普刚, 陈洁, 等. 重复经颅磁刺激联合认知行为疗法对卒中后疲劳患者疲劳程度的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(6): 511-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.06.006.
- [5] Murphy JM, Horton NJ, Burke JD, et al. Obesity and weight gain in relation to depression: findings from the stirling county study [J]. *Int J Obes*, 2009, 33(3): 335-341. DOI: 10.1038/ijo.2008.273.
- [6] Moazzami K, Lima BB, Sullivan S, et al. Independent and joint association of obesity and metabolic syndrome with depression and inflammation [J]. *Health Psychol*, 2019, 38(7): 586-595. DOI: 10.1037/hea0000764.
- [7] Tao X, Lu W, Deng J, et al. Hsp8b expression in brain tissue after cerebral ischemic reperfusion and atorvastatin intervention in Sprague-Dawley rats [J]. *Neurol Res*, 2015, 37(3): 2229-2237. DOI: 10.1179/1743132814Y.00000000427.
- [8] 姚文超, 李梦醒, 刘箐, 等. 电针联合康复训练调控 pi3k/akt 信号通路介导脑缺血后血管新生相关因子的表达 [J]. *康复学报*, 2020, 30(5): 377-386. DOI: 10.3721/SP.j.1329.2022.05007.
- [9] Eng JJ, Reime B. Exercise for depressive symptoms in stroke patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rehabil*, 2014, 28(8): 731-739. DOI: 10.1177/0269215514523631.
- [10] 赵彬, 唐强, 王艳, 等. 太极拳对卒中后抑郁患者运动功能及抑郁状态的影响 [J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(3): 334-337. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.03.019.
- [11] Terroni L, Amaro E, Iosifescu DV, et al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2011, 12(7): 539-548. DOI: 10.3109/15622975.2011.562242.
- [12] Zhang T, Jing X, Zhao X, et al. A prospective cohort study of lesion location and its relation to post-stroke depression among chinese patients [J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(1-2): 83-87. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.014.
- [13] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 131-144. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005.
- [14] Albert PR, Fiori LM. Transcriptional dys-regulation in anxiety and major depression: 5-HT1A gene promoter architecture as a therapeutic opportunity [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(23): 3738-3750. DOI: 10.2174/13816128113196660740.
- [15] Caraci F, Spampinato SF, Morgese MG, et al. Neurobiological links between depression and ad: The role of TGF-β1 signaling as a new pharmacological target [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 374-384. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.02.007.
- [16] Tang CZ, Yang JT, Liu QH, et al. Up-regulated mir-192-5p expression rescues cognitive impairment and restores neural function in mice with depression via the fln2-mediated TGF-β1 signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 606-618. DOI: 10.1096/fj.201800210RR.
- [17] Zhang K, Yang C, Chang L, et al. Essential role of microglial transforming growth factor-β1 in antidepressant actions of (R)-ketamine and the novel antidepressant TGF-β1 [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 32. DOI: 10.1038/s41398-020-0733-x.
- [18] Guerrera CS, Fumeri G, Grasso M, et al. Antidepressant drugs and physical activity: a possible synergism in the treatment of major depression [J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 857. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.00857.

(修回日期:2021-12-26)

(本文编辑:凌 琛)