

强化训练对脑卒中后抑郁大鼠抑郁程度及海马区 Kalirin-7 表达的影响

张大伟 王强 马健 柏广涛 高晶晶 李明 宫阳阳

【摘要】 目的 观察强化训练对脑卒中后抑郁大鼠抑郁程度及海马区 Kalirin-7 表达的影响,探讨强化训练改善卒中后抑郁大鼠抑郁程度可能的机制。**方法** 取 40 只雄性 Wistar,采用随机数字法将大鼠分为假手术组、脑卒中后抑郁(PSD)组、普通训练组、强化训练组,每组 10 只。PSD 组、普通训练组、强化训练组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(CMS),假手术组仅分离颈总、颈内、颈外动脉,不做插线处理,也不给予 CMS。造模成功后,假手术组与 PSD 组不进行跑台训练,普通训练组、强化训练组分别进行普通和强化跑台训练。4 组大鼠分别于训练前和训练 14 d、28 d 后进行行为学实验[糖水消耗实验(SPT)、旷场试验(OFT)、强迫游泳实验(FST)],然后采用 western blot 法检测其左侧海马区 Kalirin-7 蛋白的表达情况。**结果** 训练 14 d 后,PSD 组、普通训练组、强化训练组各项行为学实验结果与假手术组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$),普通训练组的 OFT 和 FST 结果分别为(55.71 ± 3.94)s 和(67.42 ± 3.64)s,与 PSD 组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$),强化训练组各项行为学实验结果与 PSD 组和普通训练组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$);训练 28 d 后,PSD 组、普通训练组各项行为学实验结果与假手术组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$),普通训练组和强化训练组各项行为学实验结果与 PSD 组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$),且强化训练组各项行为学实验结果与普通训练组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Western Blot 检测显示,普通训练组、强化训练组海马区 Kalirin-7 的表达均显著高于 PSD 组同时时间点($P<0.05$);强化训练组海马区 Kalirin-7 表达显著高于普通训练组同时时间点($P<0.05$)。**结论** 强化训练可改善脑卒中后抑郁大鼠的抑郁程度,增加海马区 Kalirin-7 的表达,促进其神经功能的恢复,并且强化训练的效果优于普通训练。

【关键词】 强化训练; 脑卒中; 抑郁

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2104JL057)

Intensive training can relieve post-stroke depression and increase the expression of Kalirin-7 in the hippocampus

Zhang Dawei*, Wang Qiang, Ma Jian, Bai Guangtao, Gao Jingjing, Li Ming, Gong Yangyang. * Department of Rehabilitation, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266005, China

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

【Abstract】 Objective To observe any effect of intensive training on the degree of depression and the expression of Kalirin-7 in the hippocampus of rats modeling with post-stroke depression, and to investigate possible mechanisms. **Methods** Forty male Wistar rats were randomly divided into a post-stroke depression (PSD) group, a routine training group, an intensive training group and a sham-operation group ($n=10$ for each group). All except the sham-operation group were given the middle cerebral artery occlusion using the intraluminal thread method, and chronic mild stress was applied. The PSD group and the sham-operation group were not given any training. The routine training group was trained once a day, and the intensive training group was trained twice a day. The sucrose preference test, open field test and forced swimming test were conducted at the outset and after 14 and 28 days of training. The expression of Kalirin-7 in the left hippocampus was detected using Western blotting. **Results** After 14 days of training, significant differences were found in the test results of the sham-operation group compared with the other groups ($P<0.05$). There were also significant differences in the average results on all 3 tests among all of the groups except the sham-operation group. At both 14 and 28 days after training, the average expression of Kalirin-7 in both the routine and intensive training groups was significantly higher than in the PSD group ($P<0.05$), and that of the inten-

sive training group was significantly higher than that of the routine training group at the same time points ($P < 0.05$).

Conclusion Intensive training can relieve depression and increase the expression of the Kalirin-7 in the hippocampus, at least in rats.

[Key words] Intensive training; Stroke; Post-stroke depression

Fund program: The Natural Science Foundation of Shandong Province (grant ZR2104JL057)

脑卒中一直以来都是全世界最关注的健康问题之一,严重影响着患者的心理健康及日常生活活动能力^[1]。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%^[2],其症状主要表现为兴趣减退、易疲劳、思维迟缓、食欲减退、悲观绝望,甚至出现自杀企图和行为等,严重影响患者的生命质量和功能康复。有研究发现,PSD患者功能恢复情况差于未发生抑郁的脑卒中患者^[3],且在发病后的前10年,PSD患者是未发生抑郁的脑卒中患者3.4倍^[4]。研究证实,中、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^[6-7]。Kalirin是一种Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF),在大鼠中枢神经系统中,Kalirin-7是Kalirin最为普遍的同源物^[8]。研究证实,Kalirin-7可增加树突棘数量,促进神经突触的生长^[9],从而影响突触信息的传递和认知功能^[10-11]。本研究旨在研究强化训练对脑卒中后抑郁大鼠抑郁程度及海马区Kalirin-7表达的影响,探讨强化训练改善脑卒中后抑郁大鼠抑郁程度的可能机制。

材料与方 法

一、实验动物及分组

健康成年雄性Wistar大鼠40只(由青岛市药品检验所提供),体重(300±20)g,无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级,饲养环境室温(23±2)℃,自然光照,自由饮水、取食。实验前,所有大鼠均在实验室环境下适应性饲养一周,然后按照随机数字表法分为假手术组、脑卒中后抑郁组(PSD组)、普通训练组、强化训练组,每组10只。

二、脑缺血再灌注动物模型制备

PSD组、普通训练组和强化训练组采用Matthew等^[1]介绍的线栓法制作左侧大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,栓线购自北京沙东生物技术有限公司。然后采用Zausinger等^[12]的神经功能评分标准进行评定,0分为不能自发行走;1分为自由走动状态下向病变对侧旋转;2分为提起鼠尾,使双侧后爪离地,大鼠向病变对侧旋转;3分为对于施向病变对侧的压力抵抗力下降;4分为不能伸直病变对侧前爪,甚至全身向病变对侧屈曲;5分为无神经功

能缺损。将麻醉清醒后评分为1~4分的大鼠纳入实验。假手术组大鼠只分离颈总、颈内、颈外动脉,不做插线处理。实验过程中剔除感染、死亡和造模不成功的大鼠,补充模型大鼠到原始数量。

三、大鼠 PSD 模型制备

采用Ji^[13]和Wang^[14]的方法稍加改变以制备PSD模型。将PSD组、普通训练组、强化训练组的MCAO模型大鼠单笼饲养,并给予慢性不可预知性应激刺激(chronic mild stress, CMS),持续28d。CMS包括禁食24h;禁水24h;倾斜鼠笼45°(持续24h);4℃冰水游泳5min;持续照明17h;潮湿环境(每100g垫料加水200ml)24h;固定鼠尾1min。一周中随机使用以上刺激方法,循环4周。大鼠的抑郁程度采用行为学实验进行评定。假手术组大鼠只进行单笼饲养,不给予其它刺激。

四、康复训练方法

PSD模型制备成功后,普通训练组及强化训练组大鼠进行跑台训练。训练用跑台采用淮北正华生物仪器设备有限公司研发的ZH-PT型动物实验跑台。正式训练前,先对大鼠进行3d的适应性训练,跑台速度为5m/min,每次训练15min,每日1次,然后开始正式训练。普通训练组训练方式:第1天,跑台速度5m/min,每5min休息30s,训练时间为15min;第2天,跑台速度为8m/min,每5min休息30s,训练时间20min;第3天至第28天,跑台速度为12m/min,每5min休息30s,训练时间30min,每日训练1次。强化训练组采用单纯增加运动次数的方法,每次训练的速度、时间和普通训练组相一致,训练次数增加为每日2次,每次训练间歇6~8h。假手术组和PSD组仅常规饲养,不进行康复训练。

五、行为学功能评定

于训练前和训练14d、28d后,对4组大鼠进行行为学功能评定,包括糖水消耗实验(sucrose preference tests, SPT),旷场试验(open field tests, OFT)和强迫游泳实验(forced swimming test, FST),每个时间点每组取5只大鼠,以比较每组大鼠抑郁程度的差异。

(一) SPT

采用Matthew^[1]与Wang^[15]的SPT方法稍加改变。第一天每个鼠笼放两个饮水瓶,里面装有1%的蔗糖水,第二天将其中一个水瓶里的蔗糖水换成清水,第三

天大鼠禁食禁水,第四天每个鼠笼放两个饮水瓶,一个装有 1% 的蔗糖水,一个装有清水,在实验前先对水瓶进行称重,2 h 后对换水瓶位置,4 h 后再次对水瓶进行称重,两次称重结果相减得到糖水和清水的饮用量。糖水消耗量 = (糖水饮用量/总液体饮用量) × 100%。糖水消耗量越少,代表大鼠越抑郁。

(二) OFT

采用 Luo 等^[16]的 OFT 方法稍加改变。实验装置主要由塑料测试盒(28 cm×28 cm)和自动录像及分析系统组成。测试时将待测大鼠放在测试盒内记录其自由活动 10 min。每只鼠测试完成后,用酒精擦拭测试盒以消除大鼠遗留的气味。通过自动录像及分析系统分析大鼠在中心区域和外周区域的时间。在中心区域停留的时间越长(或在外周区域停留的时间越短),说明大鼠对周围环境缺少探索欲,抑郁程度越高。

(三) FST

采用 Matthew^[1]与 Porsolt^[17]的 FST 实验方法稍加改变。准备直径 37 cm,高 80 cm 的深桶,放入 60 cm 深的水,将水温调整在(23±2)℃。然后让大鼠放于其中,强迫游泳 5 min。通过自动录像及分析系统记录,记录和分析大鼠不动的总时间。不动时间越长,则代表抑郁表现越明显。

六、Western Blot 法检测

(一) 提取蛋白,测定浓度

跑台训练 14 和 28 d 后,将各组完成行为学测试的大鼠(每组 5 只)用 10% 的水合氯醛进行麻醉,断头取脑,-80℃ 冰箱冷冻保存。将冷冻鼠脑切成 1 mm 厚的切片,提取缺血侧海马区组织。采用组织蛋白出试剂盒(北京康为生物试剂有限公司),取适量脑组织,加入组织蛋白抽提试剂并匀浆处理,再加入蛋白酶抑制剂混合物,冰上孵育 20 min,离心 15~20 min(离心半径 8 cm,12 000 r/min),收集上清。取适量上清用二辛可宁酸(Bicinchoninic Acid,BCA)蛋白定量试剂盒(北京康为生物试剂有限公司)测定蛋白浓度。调整蛋白浓度为 20 μg/16 μl,加入上样缓冲液,煮沸 5 min,冷却后置于-20℃ 保存。

(二) 免疫印迹分析

蛋白上样量为 16 μl,8% 的聚丙烯酰胺凝胶电泳 1.5 h,转膜 2 h 将蛋白转移到聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride,PVDF)膜上,将膜放于 5% 的脱脂奶粉溶液中封闭 1 h,加入一抗(兔抗鼠 Kalirin-7,美国密理博公司,1:500 稀释。兔抗鼠 tublin-β,北京博奥森公司,1:1500 稀释)4℃ 摇床孵育过夜。0.1% 三羟甲基氨基甲烷缓冲盐溶液(tris buffered saline with tween-20,TBS-T)震荡洗膜,10 min/次,洗 3 次。加入二抗(羊抗兔 IgG 抗体,赛信通生物试剂有限公司,1:5000)

37℃ 摇床 1 h。0.1% TBS-T 震荡洗膜,10 min/次,洗 3 次。滴上化学发光显色液(美国密理博公司),以美国 UVP 公司凝胶成系统显影,用 Image J 图像分析软件继续拧灰度分析。Kalirin-7 蛋白表达水平的表示方法:由 Image J 图像分析软件分析得出 Kalirin-7 和 tublin-β 的比值,将假手术组的比值设为 1,其余各组与假手术组相比,得出 Kalirin-7 蛋白相对表达量。

七、统计学方法

采用 SPSS 20.0 版统计软件对实验数据进行统计学分析处理,数据以($\bar{x} \pm s$)表示,各组间差异比较采用方差分析(ANOVA)检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、4 组大鼠行为学表现比较

训练 14 d 后,PSD 组、普通训练组、强化训练组各项行为学实验结果与假手术组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),普通训练组的 OFT 和 FST 的结果与 PSD 组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),强化训练组各项行为学实验结果与 PSD 组和普通训练组同时间点相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);训练 28 d 后,PSD 组、普通训练组各项行为学实验结果与假手术组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),强化训练组行为学实验结果与假手术组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),普通训练组和强化训练组各项行为学实验结果均显著高于 PSD 组同时间点($P < 0.05$),且强化训练组各项行为学实验结果均显著高于普通训练组同时间点($P < 0.05$),详见表 1。

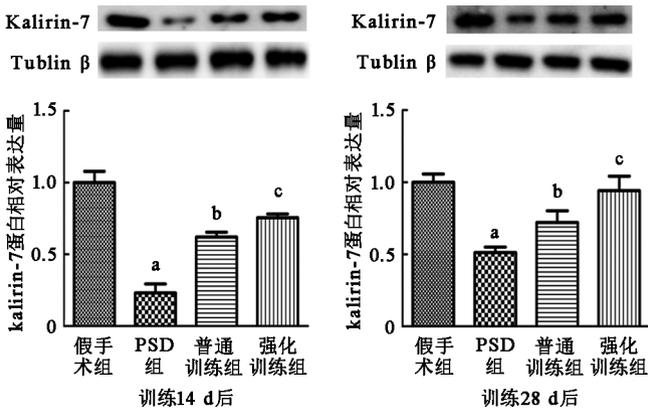
表 1 4 组大鼠行为学实验结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	SPT(%)	OFT(s)	FST(s)
假手术组				
训练前	10	72.98±4.04	146.04±17.86	67.78±6.15
训练 14 d 后	5	75.53±2.36	153.89±14.49	66.06±7.10
训练 28 d 后	5	75.95±4.62	143.16±23.14	68.44±4.59
PSD 组				
训练前	10	54.55±4.33	256.39±18.11	114.09±7.75
训练 14 d 后	5	51.13±3.18 ^b	278.65±17.75 ^b	118.75±10.46 ^b
训练 28 d 后	5	51.59±4.91 ^b	272.88±23.70 ^b	112.90±8.37 ^b
普通训练组				
训练前	10	56.58±5.30	254.18±17.58	107.41±7.92
训练 14 d 后	5	55.71±3.94 ^b	240.71±21.85 ^{bc}	95.57±6.38 ^{abc}
训练 28 d 后	5	67.42±3.64 ^{abc}	214.76±15.55 ^{abc}	87.86±6.43 ^{abc}
强化训练组				
训练前	10	57.45±4.98	252.07±25.02	109.04±6.67
训练 14 d 后	5	63.96±5.59 ^{abcd}	205.78±21.34 ^{abcd}	84.50±5.21 ^{abcd}
训练 28 d 后	5	74.13±4.88 ^{abcd}	157.31±20.10 ^{abcd}	67.47±8.36 ^{abcd}

注:与组内训练前比较,^a $P < 0.05$;与假手术组同时间点比较,^b $P < 0.05$;与 PSD 组同时间点比较,^c $P < 0.05$;与普通训练组同时间点比较,^d $P < 0.05$

二、缺血侧海马区 Kalirin-7 蛋白表达

Western Blot 结果显示, PSD 组、普通训练组海马区 Kalirin-7 的表达显著低于假手术组同时间点, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。强化训练组训练 14 d 后海马区 Kalirin-7 的表达与假手术组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但训练 28 d 后海马区 Kalirin-7 的表达与假手术组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。普通训练组、强化训练组海马区 Kalirin-7 的表达均显著高于 PSD 组同时间点 ($P < 0.05$); 强化训练组海马区 Kalirin-7 表达显著高于普通训练组同时间点 ($P < 0.05$)。详见图 1。



注:与假手术组同时间点比较, $^a P < 0.05$;与 PSD 组同时间点比较, $^b P < 0.05$;与普通训练组同时间点比较, $^c P < 0.05$

图 1 4 组大鼠不同时间点缺血侧海马区 Kalirin-7 蛋白相对表达量比较

讨 论

PSD 的发病机制非常复杂。目前认为,生物、心理、社会因素共同参与 PSD 的发生(社会-心理-生物学机制假说)。相关因素相互作用,共同导致重要情感调节脑区(额、颞叶皮质、海马、基底神经节和边缘区)功能障碍,最终导致抑郁发生。在应激反应状态下,机体为了适应外界刺激的变化,激活下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴,从而导致情绪的改变,是 PSD 的发病机制之一^[18]。社会心理学因素在 PSD 的发病中也起着重要作用。脑卒中本身作为一个重要的不可预测的应激事件就可以引起患者的负性情绪,脑卒中引起的功能活动障碍及家庭和社会地位改变也会引起患者情绪方面的改变,进而导致 PSD 的发生,PSD 又严重影响脑卒中患者的康复治疗效果,导致 PSD 患者预后较脑卒中患者差。

研究发现,PSD 患者对周围事物缺乏兴趣,注意力更容易分散,集中困难,长时间的抑郁状态,患者会出现不同程度的认知及执行能力障碍^[19],干扰康复治疗的效果,进而形成恶性循环。Adlard 等^[20]研究表明经

过一段时间的运动训练后,大鼠海马区神经元再生增多,大脑的可塑性增强,重塑 HPA 轴负反馈调节机制。运动训练能够显著增强突触素活性,促进树突再生,增加树突数量,促使新的突触连接形成,活化静止的突触^[21]。Lai 等^[22]研究发现,进行循序渐进和规范化的治疗性身体锻炼有助于减轻卒中后的抑郁症状,并能改善抑郁患者的生活质量。冯淑芝等^[23]的研究发现,综合康复治疗能够有效的改善脑卒中后遗留的运动功能障碍,提高 PSD 患者的自理能力,改善抑郁心理。这些研究表明康复运动训练能够改善患者功能活动,改善脑卒中患者的情感及情绪障碍,减轻 PSD 患者抑郁程度,打破 PSD 患者的恶性循环。本研究结果显示,普通训练组、强化训练组行为学实验结果明显优于 PSD 组结果。另外,强化训练组行为学实验结果均显著高于同时间点普通训练组结果,强化训练组 28 d 后行为学实验结果基本接近假手术组。此实验结果从动物行为学上证实了康复训练能够改善 PSD 大鼠的神经功能,减轻其抑郁程度;持续较长时间的强化训练的效果好于较短时间训练的效果。

强化训练对脑卒中后抑郁影响的基础研究方面国内外鲜有报道。Kalirin 在构建和维持神经元形态方面具有重要作用^[24],并且在其所影响形态的树突棘的突触后密集区含量增多^[25]。抑郁症的神经可塑性假说^[26]认为:抑郁症是参与控制心境的不同大脑区域受到损伤或者是长时间的外界不良刺激,导致该区域神经元变性,神经可塑性改变的结果,这些变化主要发生在大脑海马区,海马锥体神经元变性萎缩,神经胶质密度减低,前额叶皮质神经元体积变小。Kalirin 在树突分支和树突棘的维持方面是必不可少的^[25],内源性 Kalirin 下降可导致海马 CA1 区锥形神经元从顶树突到基树突的树突棘进行性缺失。Kalirin 表达下降能引起树突长度和复杂性下降,而且顶树突的萎缩先于基树突。推测 Kalirin 对维持大鼠海马的正常结构和功能至关重要,内源性的 Kalirin 表达减少可能会使动物行为学表现抑郁,海马内 Kalirin 减少可能是产生抑郁症的一个关键环节。本研究结果显示,PSD 组海马区 Kalirin-7 表达明显减少,显著低于其余 3 组。经过 14 d、28 d 跑台训练后,普通训练组、强化训练组海马区 Kalirin-7 的表达均显著高于 PSD 组,强化训练组表达量显著高于普通训练组,而且强化训练组 28 d 后表达量接近于假手术组表达量。此实验结果从蛋白水平表明强化训练较普通训练能够更好的增加 Kalirin-7 的表达,促进海马区树突棘的生长,更好的保持神经元形态,增强海马区神经可塑性,使海马区神经发生增多,有效的维持海马区正常结构,改善大鼠抑郁程度。

综上所述,强化训练可有效地增加脑卒中后抑郁

大鼠海马区 Kalirin-7 的表达,减轻大鼠的抑郁程度,该结果可为临床脑卒中后抑郁患者的康复治疗提供一定的实验依据。

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] Rajkumar V, Brett DF, Nia MH, et al. Pair housing reverses post-stroke depression behavior in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 269: 155-163. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.04.044.
- [3] Sims J, Galea M, Taylor N, et al. Regenerate: assessing the feasibility of a strength-training program to enhance the physical and mental health of chronic post stroke patients with depression[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24(1): 76-83. DOI: 10.1002/gps.2082.
- [4] Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R, et al. Poststroke depression and functional outcome: a critical review of literature[J]. *Heart Lung*, 2009, 38(2): 151-162. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2008.05.002.
- [5] Eva H, Gunilla GH, Britta L, et al. What is the benefit of a high-intensity exercise program on health-related quality of life and depression after stroke? A randomized controlled trial[J]. *Physiotherapy*, 2010, 12: 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: 979-987. DOI: 10.1177/0269215509360647.
- [7] 王强,王佩佩,岳寿伟,等.强化训练对脑缺血再灌注大鼠臂板蛋白 3A 及其受体神经纤毛蛋白-1 表达的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2010, 34: 2-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.01.002.
- [8] Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(10): 925-935. DOI: 10.1001/archpsyc.57.10.925.
- [9] Hansel DE, Quinones ME, Ronnet GV, et al. Kalirin, a GDP/GTP exchange factor of the Dbl family, is localized to nerve, muscle, and endocrine tissue during embryonic rat development[J]. *J Histochem Cytochem*, 2001, 49(7): 833-844. DOI: 10.1177/002215540104900704.
- [10] Schiller MR, Blangy A, Huang J, et al. Induction of lamellipodia by Kalirin does not require its guanine nucleotide exchange factor activity[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 307(2): 402-417. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.03.024.
- [11] 高晶晶,王玉阳,王强,等.强化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: 406-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.06.002.
- [12] 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, 836(1-2): 94-105. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02100-4.
- [13] Ji XW, Wu CL, Wang XC, et al. Monoamine neurotransmitters and fibroblast growth factor 2 in the brains of rats with post stroke depression[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(1): 159-164. DOI: 10.3892/etm.2014.1674.
- [14] Wang SH, Zhang ZJ, Guo YJ, et al. Hippocampal neurogenesis and behavioural studies on adult ischemic rat response to chronic mild stress[J]. *Brain Res*, 2008, 189: 9-16. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.11.028.
- [15] Wang SH, Zhang ZJ, Guo YJ, et al. Decreased expression of serotonin 1A receptor in the dentate gyrus in association with chronic mild stress: A rat model of post-stroke depression[J]. *Psychiatry Res*, 2009, 170(2-3): 245-251. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.07.006.
- [16] Luo DD, An SC, Zhang X. Involvement of hippocampal serotonin and neuro-peptide Y in depression induced by chronic unpredicted mild stress[J]. *Brain Res Bull*, 2008, 77: 8-12. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2008.05.010.
- [17] Porsolt RD, Le PM, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments[J]. *Nature*, 1977, 266(5604): 730-732. DOI: 10.1038/266730a0.
- [18] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy[J]. *J Cell MolMed*, 2012, 16(9): 1961-1969. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01555.x.
- [19] Hama S, Yamashita H, Yamawaki S, et al. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response[J]. *Psychogeriatrics*, 2011, 11(1): 68-76. DOI: 10.1111/j.1479-8301.2011.00358.x.
- [20] Adlard PA, Perreau VIVI, Cotman CW, et al. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span[J]. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(4): 511-520. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.006.
- [21] Arya KN, Pandian S, Verma R, et al. Movement therapy induced neural reorganization and motor recovery in stroke: a review[J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2011, 15(4): 528-537. DOI: 10.1016/j.jbmt.2011.01.023.
- [22] Lai SM, Studenski S, Richards L, et al. Therapeutic exercise and depressive symptoms after stroke[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(2): 240-247. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00573.x.
- [23] 冯淑芝,张明义,戴志华.康复治疗对脑卒中后患者抑郁状态及日常活动能力的影响[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(13): 154-155. DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2005.13.003.
- [24] Schiller MR, Ferraro F, Wang Y, et al. Autonomous functions for the Sec14p/spectrin-repeat region of kalirin[J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314: 2674-2691. DOI: 10.1016/j.yexcr.2008.05.011.
- [25] Penzes P, Johnson RC, Sattler R, et al. The neuronal Rho-GEF kalirin-7 interacts with PDZ domain-containing proteins and regulates dendritic morphogenesis[J]. *Neuron*, 2001, 29(1): 229-242. DOI: 10.1016/S0896-6273(01)00193-3.
- [26] Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 1992, 149(8): 999-1010. DOI: 10.1176/ajp.149.8.999.

(修回日期:2016-03-01)

(本文编辑:阮仕衡)