

束缚应激对妊娠期大鼠海马突触可塑性的影响*

白华毅, 刘婷婷, 邓卓凡, 何成芸, 宋春莲, 程美玲**

(云南农业大学 动物医学院基础兽医系, 云南 昆明 650201)

摘要:【目的】女性妊娠期相关精神疾病的神经机制尚不清楚, 本研究拟探究妊娠期应激诱发的相关精神疾病发病与海马突触可塑性的关系。【方法】对大鼠施行束缚应激后, 采用在体麻醉电生理学方法检测大鼠海马CA1区的兴奋性突触后电位, 比对经历应激和未应激妊娠期大鼠海马突触可塑性的变化。【结果】与未妊娠空白对照组相比, 低频刺激诱导后未应激的妊娠期大鼠可形成长时程增强(long-term potentiation, LTP)。此外, 施行束缚应激的妊娠期大鼠, 则表现为长时程抑制(long-term depression, LTD)不能形成。【结论】妊娠期内应激使海马突触可塑发生异常, 为妊娠期相关精神疾病发病机制的进一步研究提供了突触可塑性异常的重要线索。

关键词: 束缚应激; 海马突触可塑性; 长时程抑制; 长时程增强

中图分类号: Q 424

文献标志码: A

文章编号: 1004-390X (2021) 02-0223-06

Effects of Restraint Stress on the Hippocampal Synaptic Plasticity in Pregnant Rats

BAI Huayi, LIU Tingting, DENG Zhuofan, HE Chengyun,

SONG Chunlian, CHENG Meiling

(Basic Veterinary Department, College of Veterinary Medicine, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China)

Abstract: [Purpose] The neural mechanism of female pregnancy-related mental illness remains unclear. We aimed to investigate the relationship between stress-related pregnancy-induced mental illness and hippocampal synaptic plasticity. [Methods] After restraint stress on rats, *in vivo* anesthesia electrophysiology was used to detect the excitatory post-synaptic potentials in the hippocampus of rats, and to compare the changes in hippocampal synaptic plasticity in rats undergoing stress and unstressed pregnancy. [Results] Compared with the non-pregnant blank control group, the long-term potentiation (LTP) was formed in unstressed pregnant rats induced by low frequency stimulation. In addition, the gestational rats undergoing restraint stress showed no long-term depression (LTD) formation. [Conclusion] Stress during pregnancy causes abnormal synaptic plasticity in the hippocampus, which provides important clues for further research on the pathogenesis of pregnancy-related mental diseases.

Keywords: restraint stress; hippocampal synaptic plasticity; long-term depression; long-term potentiation

收稿日期: 2019-11-01

修回日期: 2020-11-18

网络首发时间: 2021-03-10 16:12:09

*基金项目: 国家自然科学基金项目(31360247)。

作者简介: 白华毅(1978—), 男, 云南昆明人, 博士, 讲师, 主要从事精神疾病动物模型构建及脑高级功能方面的研究。E-mail: baihuayi@126.com

**通信作者 Corresponding author: 程美玲(1975—), 女, 甘肃武威人, 硕士, 副教授, 主要从事动物营养生理方面的研究。E-mail: 814880470@qq.com

网络首发地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/53.1044.S.20210309.1545.003.html>



随着女性社会地位的变化, 妊娠期内女性需要面对来自工作、人际交往及家庭生活中各种应激事件, 如工作压力、过度焦虑和家庭矛盾等, 由此导致的精神疾病如产前抑郁症等发病率不断增高。据报道, 国内产前抑郁症的发病率高达 4.36%~30.79%^[1], 并且每年以 9% 的速率上升^[2], 妊娠期精神疾病的研究受到越来越多国内外研究的重视。据流行病学调查发现: 妊娠期内应激使得围生期抑郁症的易感性增加^[3]。也有文献表明: 妊娠期内应激诱导子代大鼠的抑郁样行为并对其认知功能造成损害^[4-5], 因而妊娠期内应激对母代及子代的身心发育都有不良影响。因此, 近年来妊娠期应激诱发的精神疾病及其机制研究受到越来越多的关注。目前已有报道表明: 长期慢性的应激会对海马造成损害, 包括其兴奋性以及神经元形态, 严重的会导致神经元死亡, 最终影响海马的功能^[6-7]。如 NIFOSI 等^[8]发现: 抑郁症患者的大脑海马体积较正常人明显减小; KOLBER 等^[9]的研究表明: 急性应激可提高身体和精神反应, 但长期应激反应会导致一系列负面效应, 包括损害海马所依赖的认知。突触可塑性包括长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long-term depression, LTD), 被公认为是学习、记忆和情绪等细胞水平的生物学基础。而最近一些研究表明: 多种精神疾病的发病起因可能与最早发生的突触可塑性的变化有关, 突触可塑性的改变可能是引起后续神经可塑性变化、细胞衰亡和海马萎缩的起因^[10-11]。推测妊娠期应激相关精神疾病的发生可能与妊娠期内应激诱发的海马突触可塑性变化有关。目前针对应激对妊娠期内大鼠海马突触可塑性影响的研究尚未见报道。因此, 本研究对妊娠期大鼠施行慢性束缚应激, 通过经典的人工低频电刺激诱导方案, 检测海马突触可塑性长时程抑制 (LTD) 的改变, 为妊娠期精神疾病的发病机制提供重要依据。

1 材料与方法

1.1 试验动物

SD 雌性大鼠 (昆明医科大学实验动物中心提供), 体质量 250~280 g, 动物单独饲养, 12 h/12 h 明暗交替, 饲养环境温度 20~24 ℃, 相对湿度

40%~66%, 任其自由采食与饮水。

1.2 试验材料

20% 氨基甲酸乙酯 (天津市光复精细化工研究所), 盐酸普鲁卡因 (新乡市长乐制药有限责任公司), 颅骨打孔机 (自制), 数显脑立体定位仪 (安徽正华生物仪器有限公司), 自制电极 (2 根拧在一起的铂铱合金电极丝, 外部绝缘层为聚酰亚胺, 内径 50 μm , 外径 75 μm), 生物信号采集器 (Powerlab 4/35 AD Instruments, 澳大利亚), 生物信号放大器 (DP-311 Differential Amplifier, Warner Instrument, 美国), 刺激隔离器 (ISO-flex, A.M. P.I., 以色列)。

1.3 妊娠后慢性束缚应激

束缚应激是一种经典的长时慢性应激方案, 能较好模拟人类孕期某些活动少、缺少自由、空间狭小等慢性应激的情况。实施方案参照 CHIBA 等^[12]和 NAERT 等^[13]的研究, 具体如下: 将雌鼠与雄鼠合笼后于次日清晨检查雌鼠阴道口有无阴栓, 将检查到阴栓的雌鼠记为妊娠期 0 d, 而后将妊娠期 5 d 的大鼠每天置于束缚筒内, 保持大鼠仅能呼吸运动, 每天 2 h, 连续 15 d, 束缚应激结束后放回饲养笼。

1.4 电生理试验

1.4.1 手术

束缚应激结束后 24 h, 用 20% 氨基甲酸乙酯腹腔注射麻醉大鼠后, 进行颅骨暴露手术。固定在立体脑定位仪后通过颅骨开孔将记录电极植入海马 CA1 区辐射层 (开孔位置为前囟后 3.8 mm, 中缝旁 2.8 mm), 刺激电极植入位置为海马 Schaffer 侧枝 (开孔位置为前囟后 4.8 mm, 中缝旁 3.8 mm)。

1.4.2 电极植入及记录兴奋性突触后膜电位

将记录电极和刺激电极缓慢同步植入 (所给刺激量为 4 V, 1 ms 刺激方波), 2 根电极植入的深度根据记录电极所记录到的兴奋性突触后电位 (field excitatory postsynaptic potential, fEPSP) (30 s 记录 1 次) 达到最大、稳定不再变化, 并符合峰值潜伏期 (peak latency, 通常为 10~15 ms) 来决定^[14]。当满足所有条件后, 继续记录 10 min, 若波形及幅值稳定, 则进行下一步操作。

1.4.3 海马突触可塑性检测

为寻求最适刺激量, 将所给刺激量依 2、

2.5、3、3.5、4、4.5、5 和 5.5 V 的梯度进行测试,给予 1 ms 刺激方波,记录 fEPSP,取 fEPSP 最大峰值的 50%~60% 所对应的刺激量为最适刺激量。并稳定记录兴奋性突触后膜电位 60 min (30 s 记录 1 次),未超过 5% 的变化后再进行下一步低频诱导^[14]。采用经典低频刺激诱导方案^[15] (1 Hz, 900 pulse) 进行诱导。而后刺激量采用测试出的最适刺激量,其他参数均不变,稳定记录兴奋性突触后膜电位 60 min (30 s 记录 1 次)。

1.5 数据统计

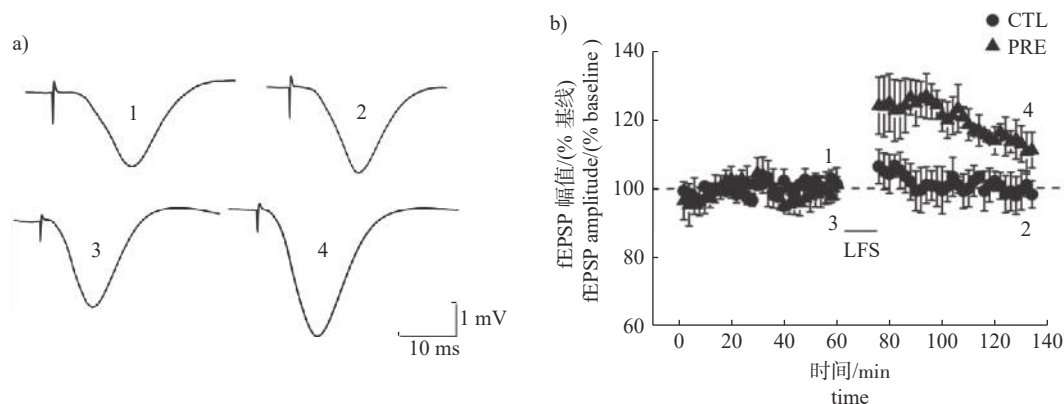
在体电生理试验中,取 Powerlab 软件记录到的 fEPSP 幅值,把低频诱导 (low-frequency stimulate, LFS) 后记录到的最后 10 min fEPSP 幅值和诱导前记录的 fEPSP 的幅值进行统计处理,如果有显著性差异就判定诱导出 LTD。试验结果以 Origin 9.1 做图,数据以平均值 $\pm$ 标准误 (mean $\pm$ SE) 表示。用单因素方差分析或者 Student's *t*-

test 进行统计处理 (SPSS 24)。

2 结果与分析

2.1 妊娠期大鼠海马突触可塑性的变化

结果显示:妊娠大鼠的突触可塑性发生显著改变。采用 1 Hz 的低频诱导方案进行诱导,在诱导前后,空白对照组 (CTL) 大鼠与妊娠组 (PRE) 大鼠的 fEPSP 波形变化示例见图 1a。统计结果显示:空白对照组 (CTL) 大鼠诱导后的 fEPSP 值 ($98.68\% \pm 3.64\%$) 与自身基线 ($101.36\% \pm 2.72\%$) 比较,无统计学差异 ($P > 0.05$, 图 1b)。而未施行束缚应激的妊娠组 (PRE) 大鼠,诱导前后 fEPSP 值的变化见图 1b,诱导后 ($112.64\% \pm 4.99\%$) 与自身基线 ($99.54\% \pm 3.94\%$) 比较海马兴奋性突触后电位明显增大,有极显著差异 ($P < 0.01$, 图 1b),形成长时程增强 (LTP)。



注: a) 1~2. 对照组 (CTL) 大鼠低频诱导前后 fEPSP 变化的波形示例; 3~4. 妊娠组 (PRE) 大鼠低频诱导前后 fEPSP 的变化波形示例。b) 低频诱导前后对照组 (CTL) 大鼠和妊娠组 (PRE) 大鼠 fEPSP 的变化。LFS, 低频刺激 (1 Hz, 900 Pulse)。

Note: a) 1-2. examples of waveforms of changes in fEPSP before and after low-frequency induction in rats of CTL group; 3-4. examples of changes in fEPSP in rats of PRE group before and after low-frequency induction. b) changes of fEPSP in CTL rats and PRE rats before and after low frequency induction. LFS, low frequency stimulation (1 Hz, 900 Pulse).

图1 妊娠后低频刺激诱导出 LTP

Fig. 1 LTP induced by low frequency stimulation after pregnancy

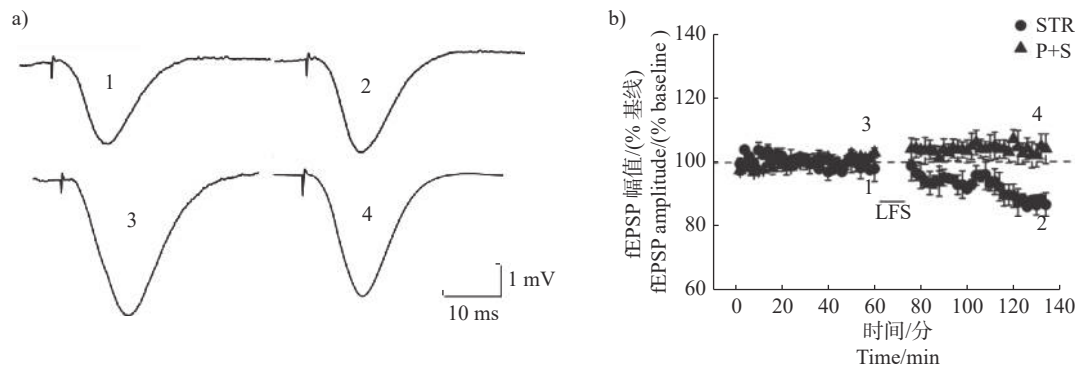
2.2 妊娠期慢性束缚应激对海马突触可塑性的影响

研究结果表明:妊娠期应激会对海马突触可塑性造成影响。将未妊娠应激组 (STR) 大鼠经过束缚应激之后,其 fEPSP 诱导前后波形示例如图 2a 所示,诱导前后变化见图 2b,诱导后的 fEPSP 值 ($87.45\% \pm 1.85\%$) 与自身基线 ($96.52\% \pm 2.67\%$) 相比,统计学差异极显著 ($P < 0.01$, 图 2b),形成长时程抑制 (LTD)。而经过束缚应激的妊娠应激组 (P+S) 大鼠诱导前后波形示例如图 2a 所

示,诱导后 fEPSP 值 ($103.73\% \pm 3.86\%$) 与自身基线 ($101.78\% \pm 1.09\%$) 比较海马兴奋性突触后电位无显著差异 ($P > 0.05$, 图 2b)。

2.3 4 组大鼠海马突触可塑性变化情况比较

分别统计 4 组大鼠在低频诱导前后的 fEPSP 幅值,诱导前 4 组之间的基线无显著差异 ($P > 0.05$, 图 3a),即可将 4 组在诱导前基线水平视作 100%。而经过低频诱导后,4 组间的对比见图 3b,将对照组 (CTL: $8.68\% \pm 3.64\%$) 与妊娠组 (PRE: $112.64\% \pm 4.99\%$) 相比,诱导后 fEPSP 值

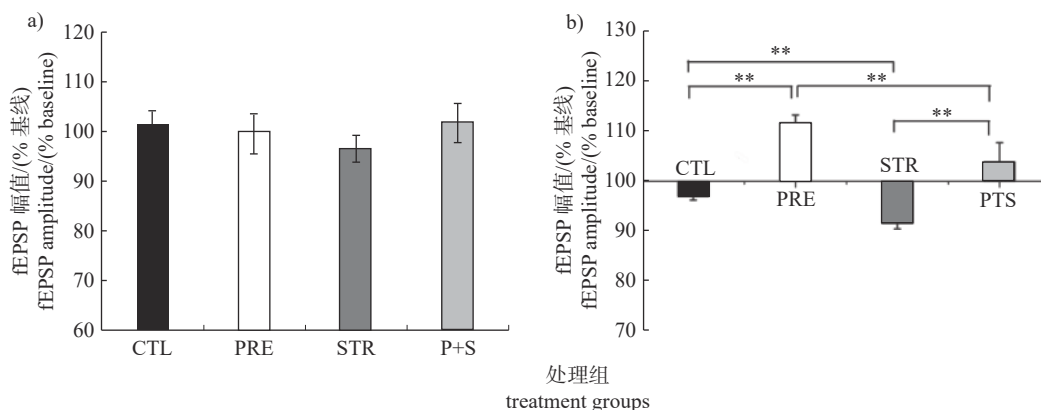


注: a) 1~2. 应激组 (STR) 大鼠低频诱导前后 fEPSP 变化的波形示例; 3~4. 妊娠+应激组 (PS) 大鼠低频诱导前后 fEPSP 变化的波形示例。b) 低频诱导前后应激组 (STR) 大鼠及妊娠应激组 (PS) 大鼠 fEPSP 的变化。LFS: 低频刺激 (1 Hz, 900 Pulse)。

Note: a) 1~2. examples of waveforms of changes in fEPSP before and after low-frequency induction in rats of STR group; 3~4. examples of changes in fEPSP in rats of PS group before and after low-frequency induction. b) changes of fEPSP in STR rats and PS rats before and after low frequency induction. LFS: Low frequency stimulation (1 Hz, 900 Pulse).

图 2 妊娠后应激未诱导出 LTD

Fig. 2 Post-pregnancy stress did not induce LTD



注: a) 4 组大鼠在低频诱导前的基线; b) 4 组大鼠低频诱导后 fEPSP 幅值的变化。***代表极显著差异 ($P < 0.01$)。

Note: a) the baseline of the four groups of rats before low frequency induction; b) changes in fEPSP amplitude after low frequency induction in the four groups of rats. *** represent extremely significant difference ($P < 0.01$).

图 3 低频诱导前后 4 组大鼠海马突触可塑性的比较

Fig. 3 Comparison of synaptic plasticity in hippocampus before and after low frequency induction in four groups of rats

有极显著性差异 ($P < 0.01$, ANOVA); 而应激组 (STR: $87.45\% \pm 1.85\%$) 与妊娠应激组 (P+S: $103.73\% \pm 3.86\%$) 相比, 诱导后 fEPSP 值具有极显著性差异 ($P < 0.01$, ANOVA)。除此之外, 本研究还比较了对照组 (CTL) 与应激组 (STR) 的差异, 两组诱导后 fEPSP 值有极显著性差异 ($P < 0.01$, ANOVA), 而应激组 (PRE) 与妊娠应激组 (P+S) 相比, 诱导后最后 10 min fEPSP 值具有极显著性差异 ($P < 0.01$, ANOVA)。

3 讨论

本研究的主要发现是低频电刺激在妊娠大鼠上诱导出长时程增强 (LTP), 但在施行慢性束缚

应激后的妊娠大鼠上, 未诱导出长时程增强 (LTP) 和长时程抑制 (LTD)。

首先, 本研究所用 1 Hz 频率的低频刺激, 在未妊娠的空白对照大鼠上不能诱导出 LTP 或 LTD, 却在未妊娠组大鼠上诱导出显著的 LTP, 表明妊娠后大鼠海马突触可塑性发生了变化。1 Hz 的诱导方案是目前国内外公认的诱导 LTD 经典方案, 在未应激情况下, 不能诱导出 LTD^[16], 而结果显示: 这种 1 Hz 诱导方案在妊娠期大鼠上诱导出长时程增强 (LTP)。一般来说, 人工诱发形成 LTP 需要 200 Hz 左右的高频率刺激, 使位于突触后膜上的 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methy-D-aspartate receptor, NMDAr) 打开,

继而引发一系列包括 CaMK II^[17]、PKC^[18]、cAMP 以及 ERK/MAPK^[19]等胞内信号的变化,才能诱导出 LTP。因此,推测在妊娠期大鼠上 1 Hz 的低频刺激就可诱发出 LTP 的原因可能是妊娠后大鼠的内分泌系统发生了剧烈变化,如妊娠后雌激素和孕激素分泌增多,促使海马突触可塑性相关蛋白的表达发生变化,进而影响海马突触可塑性。而早期在分子和细胞水平的研究发现:雌激素可增强 NMDA 通道活性及 LTP^[20-21]。而后许多研究表明:雌激素参与调节海马突触可塑性的 NMDAR 的表达,并且可通过 Src 介导的信号转导增强 NMDA 受体亚基 NR2B 的磷酸化^[22-23],磷酸化后可促进 LTP 的形成。更有研究发现:雌性大鼠动情前期(雌激素水平最高)海马 CA1 区 fEPSP 斜率及 LTP 增强程度明显高于其他期^[24]。因此,本研究提示了妊娠期内激素对海马突触可塑性的调节有明显作用。

已有研究表明:海马对于应激较为敏感,应激后 1 Hz 的低频率刺激可诱导出显著的 LTD^[25]。在本研究中,作为对照的未妊娠鼠应激后,低频刺激可诱导出显著的 LTD,这与之前 XU 等^[25]的有关应激易化 LTD 的研究一致。研究结果发现:妊娠后经过应激的大鼠,低频刺激却未诱导出 LTD,说明应激使妊娠大鼠的海马突触可塑性发生异常变化,而突触可塑性与 NMDAR 亚型的表达,与 PKA 和 cAMP 等信号分子有关。雌激素与雌激素受体结合后可增加胞内 PKA 和 cAMP 活性,使 Ca²⁺通道磷酸化, Ca²⁺内流,突触可塑性增强^[26]。也可通过调节 NMDAR 亚基 NR2B 的磷酸化^[22-23],促进 LTP 的形成。而应激后,大鼠的下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, HPA)激活,使机体内的肾上腺皮质激素水平大幅度增高^[27]。肾上腺皮质激素又可通过影响 NMDAR 亚基及相关信号分子,影响海马突触可塑性^[28]。还有研究表明:肾上腺皮质激素可使海马 CA1 区雌激素受体表达下降^[29]。因此,推测其原因可能是雌激素与应激所介导的分子信号产生了相互作用,进而影响了海马突触可塑性,其具体机制有待进一步研究。

4 结论

妊娠后大鼠海马突触可塑性增强,妊娠期内慢性应激可损伤单向海马突触可塑性。本研究为

妊娠期应激相关精神疾病的发病机制研究提供了重要的神经电生理学依据。

[参考文献]

- [1] 代兰芬,陈华丽,李节,等.产前抑郁症对孕妇睡眠质量的影响研究[J].护理管理杂志,2014,14(2):86.
- [2] 杨婷,合浩,冒才英,等.孕妇产前抑郁焦虑的危险因素[J].中国心理卫生杂志,2015,29(4):246. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2015.04.002.
- [3] DAVEY H L, TOUGH S C, ADAIR C E, et al. Risk factors for sub-clinical and major postpartum depression among a community cohort of Canadian women[J]. Maternal Child Health Journal, 2011, 15(7): 866. DOI: 10.1007/s10995-008-0314-8.
- [4] 张玉荣,王瑞忠,陈蕊,等.产前应激子代大鼠海马 Wnt/ β -catenin 信号通路的改变诱导抑郁和焦虑样行为[J].南方医科大学学报,2019,39(2):222. DOI: 10.1212/j.issn.1673-4254.2019.09.15.
- [5] 余炎芝.孕晚期睡眠剥夺损伤子代认知功能的突触可塑性机理[D].重庆:重庆医科大学,2018.
- [6] KIM E J, PELLMAN B, KIM J J. Stress effects on the hippocampus: a critical review[J]. Learning & Memory, 2015, 22(9): 411. DOI: 10.1101/lm.037291.114.
- [7] CONRAD C D. A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2009, 34(5): 742. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.11.003.
- [8] NIFOSI F, TOFFANIN T, FOLLADOR H, et al. Reduced right posterior hippocampal volume in women with recurrent familial pure depressive disorder[J]. Psychiatry Research, 2010, 184(1): 23. DOI: 10.1016/j.psychresns.2010.05.012.
- [9] KOLBER B J, WIECZOREK L, MUGLIA L J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and behavioral analysis of mouse mutants with altered glucocorticoid or mineralocorticoid receptor function[J]. Stress, 2008, 11(5): 321. DOI: 10.1080/10253890701821081.
- [10] PITTENGER C, DUMAN R S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms[J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(1): 88. DOI: 10.1038/sj.npp.1301574.
- [11] MARSDEN W N. Synaptic plasticity in depression: molecular, cellular and functional correlates[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2013, 43: 168. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.12.012.
- [12] CHIBA S, NUMAKAWA T, NINOMIYA M, et al. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2012, 39(1): 112. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.018.
- [13] NAERT G, IXART G, MAURICE T, et al. Brain-derived neurotrophic factor and hypothalamic-pituitary-ad-

- renal axis adaptation processes in a depressive-like state induced by chronic restraint stress[J]. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2011, 46(1): 55. DOI: [10.1016/j.mcn.2010.08.006](https://doi.org/10.1016/j.mcn.2010.08.006).
- [14] BAI H Y, CAO J, LIU N, et al. Sexual behavior modulates contextual fear memory through dopamine D1/D5 receptors[J]. *Hippocampus*, 2009, 19(3): 289. DOI: [10.1002/hipo.20505](https://doi.org/10.1002/hipo.20505).
- [15] DUDEK S M, BEAR M F. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1992, 89(10): 4363. DOI: [10.1073/pnas.89.10.4363](https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4363).
- [16] 李则宣, 李凌江. 不同刺激对条件性恐惧大鼠行为及海马 CA1 区突触可塑性的影响[J]. *中华精神科杂志*, 2006, 39(1): 42. DOI: [10.3760/j.issn:1006-7884.2006.01.011](https://doi.org/10.3760/j.issn:1006-7884.2006.01.011).
- [17] PETTIT D L, PERLMAN S, MALINOW R. Potentiated transmission and prevention of further LTP by increased CaMKII activity in postsynaptic hippocampal slice neurons[J]. *Science*, 1994, 266(5192): 1881. DOI: [10.1126/science.7997883](https://doi.org/10.1126/science.7997883).
- [18] LEE H K, BARBAROSIE M, KAMEYAMA K, et al. Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity[J]. *Nature*, 2000, 405(6789): 955. DOI: [10.1038/35016089](https://doi.org/10.1038/35016089).
- [19] ENGLISH J D, SWEATT J D. A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(31): 19103. DOI: [10.1074/jbc.272.31.19103](https://doi.org/10.1074/jbc.272.31.19103).
- [20] BI R, FOY M R, VOUMBA R M, et al. Cyclic changes in estradiol regulate synaptic plasticity through the MAP kinase pathway[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(23): 13391. DOI: [10.1073/pnas.241507698](https://doi.org/10.1073/pnas.241507698).
- [21] FOY M R, XU J, XIE X, et al. 17 beta-estradiol enhances NMDA receptor-mediated EPSPs and long-term potentiation[J]. *Journal of Neurophysiology*, 1999, 81(2): 925. DOI: [10.1177/10738584070130040601](https://doi.org/10.1177/10738584070130040601).
- [22] SHA S, HONG J, QU W J, et al. Sex-related neurogenesis is decrease in hippocampal dentate gyrus with depressive-like behaviors in sigma-1 receptor knockout mice[J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2015, 25(8): 1275. DOI: [10.1016/j.euroneuro.2015.04.021](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.021).
- [23] BI R, BROUTMAN G, FOY M R, et al. The tyrosine kinase and mitogen-activated protein kinase pathways mediate multiple effects of estrogen in hippocampus[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 97(7): 3602. DOI: [10.1073/pnas.060034497](https://doi.org/10.1073/pnas.060034497).
- [24] BRAY G A. Afferent signals regulating food intake[J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2000, 59(3): 373. DOI: [10.1017/S0029665100000422](https://doi.org/10.1017/S0029665100000422).
- [25] XU L, ANWYL R, ROWAN M J. Behavioural stress facilitates the induction of long-term depression in the hippocampus[J]. *Nature*, 1997, 387(6632): 497. DOI: [10.1038/387497a0](https://doi.org/10.1038/387497a0).
- [26] GU Q, KORACH K S, MOSS R L. Rapid action of 17beta-estradiol on kainate-induced currents in hippocampal neurons lacking intracellular estrogen receptors[J]. *Endocrinology*, 1999, 140(2): 660. DOI: [10.1210/endo.140.2.6500](https://doi.org/10.1210/endo.140.2.6500).
- [27] ZUNSZAIN P A, ANACKER C, CATTANEO A, et al. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression[J]. *Progress In Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2011, 35(3): 722. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2010.04.011](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.04.011).
- [28] 张华娜, 郑晖. 慢性应激对大鼠海马长时程增强和氨基酸神经递质的影响[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(6): 176. DOI: [10.3321/j.issn:1673-8225.2006.06.038](https://doi.org/10.3321/j.issn:1673-8225.2006.06.038).
- [29] 李庆娇, 厉蔚, 安书成. 慢性束缚应激性抑郁与雌性小鼠雌激素和海马雌激素受体的关系[J]. *陕西师范大学学报(自然科学版)*, 2009, 37(4): 82. DOI: [CNKI:SUN:XSXZ.0.2009-04-023](https://doi.org/CNKI:SUN:XSXZ.0.2009-04-023).

责任编辑: 何承刚