

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.20.003
文章编号: 1005-8982 (2018) 20-0014-06

运动联合抗抑郁药物对大鼠海马细胞和 BDNF/pERK 信号通路的影响

包玲, 胡晓华, 王宗琴, 高作慧, 冯映映

(华中科技大学同济医学院附属武汉精神卫生中心 精神科, 湖北 武汉 430022)

摘要: **目的** 研究运动联合帕罗西汀的抗抑郁效果及其作用机制。**方法** 采用慢性不可预知性温和应激复制大鼠抑郁模型, 分为对照组、模型组、运动组、给药组、联合组, 每组 12 只。通过规律性运动和帕罗西汀进行干预, 用糖水和 Morris 水迷宫实验检测大鼠行为学, 作为缺乏快感的客观指标, 判定模型是否复制成功。采用 DCFH-DA 法检测海马细胞的凋亡率和活性氧 (ROS) 水平, Western blot 检测海马细胞中脑源性神经营养因子 (BDNF)、磷酸化细胞外信号调节激酶 (pERK)、神经肽 (VGF) 蛋白表达水平。**结果** 与对照组相比, 联合组糖水消耗量降低, 逃避潜伏期延长 ($P < 0.05$); 与运动组相比, 联合组大鼠 21 d 后糖水消耗量增加, 逃避潜伏期降低 ($P < 0.05$)。与运动组相比, 联合组细胞 ROS、凋亡率降低 ($P < 0.05$)。模型组大鼠海马细胞中 BDNF、pERK、VGF 蛋白表达低于对照组 ($P < 0.05$); 与运动组相比, 联合组海马细胞中 BDNF、pERK、VGF 蛋白表达升高。**结论** 运动联合帕罗西汀的抗抑郁效果优于单一运动疗法或药物治疗, 可更好地缓解快感缺乏, 降低海马细胞凋亡率和氧化应激损伤, 其可能是通过 BDNF/pERK 信号通路调控下游靶基因 VGF 的表达而发挥作用。

关键词: 运动; 抑郁症; 海马细胞; 凋亡; BDNF/pERK 信号通路
中图分类号: R749.9 **文献标识码:** A

Effect of exercise combined with antidepressants on hippocampal cells and BDNF/pERK signaling pathway in rats

Ling Bao, Xiao-hua Hu, Zong-qin Wang, Zuo-hui Gao, Ying-ying Feng

(Department of Psychiatry, Wuhan Center of Mental Health, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: Objective To study the antidepressive effect and mechanism of exercise combined with Paroxetine. **Methods** Using the method of chronic unpredictable mild stress (CUMS), depression rat model was prepared. The rats were divided into control group, model group, exercise group, Paroxetine group, and combination (exercise and Paroxetine) group. Through regular exercise and Paroxetine intervention, the behavior of the rats was detected by sugar water and Morris water maze test, and used as an objective indicator of lack of pleasure to determine whether the model was duplicated successfully or not. The apoptotic rate of hippocampal cells was detected using flow cytometry. The level of reactive oxygen species (ROS) was measured by DCFH-DA. The expression levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), phosphorylated extracellular signal-regulated kinases (pERK) and neuropeptide (VGF) were detected using Western blot. **Results** Compared with the control group, the consumption of sugar water was significantly decreased and the escape latency was prolonged in the model group ($P < 0.05$). Compared with the exercise group, the consumption of sugar water significantly increased, the escape latency was significantly shortened in the combination group on the 21st d ($P < 0.05$). The ROS level and the apoptotic rate of the combination group were reduced compared to those of the exercise group ($P < 0.05$). The expressions of BDNF,

收稿日期: 2017-08-04

[通信作者] 胡晓华, E-mail: jhxh65@163.com

pERK and VGF proteins in the hippocampal cells of the model group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The expressions of BDNF, pERK and VGF proteins were significantly increased in the combination group compared with the exercise group ($P < 0.05$). **Conclusions** Paroxetine combined with exercise has better antidepressive effect than exercise therapy or drug therapy alone, can alleviate the lack of pleasure, and reduce oxidative stress injury and apoptosis rate in the hippocampal cells by regulating the expression of downstream target gene VGF through BDNF/pERK signaling pathway.

Keywords: exercise; depression; hippocampal cell; apoptosis; BDNF/pERK signaling pathway

抑郁症是一种常见的心境和认知功能障碍性疾病, 发病率高。维持海马神经细胞增殖和凋亡的动态平衡有助于缓解抑郁症的恶化。研究表明, 长期缺乏运动是导致抑郁症的主要因素之一^[1]。采用运动疗法治疗精神疾病和脑疾病疗效较好^[2]。因此, 本研究运动联合帕罗西汀对抑郁症大鼠行为学、海马细胞凋亡、氧化应激损伤的影响及其作用机制, 为抑郁症的治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

帕罗西汀(台州海辰药业有限公司), 膜联蛋白 V-FITC (Annexin V-FITC) / 碘化丙啶(propidium iodide, PI) 凋亡检测试剂盒(美国罗氏公司), 活性氧(reactive oxygen species, ROS) 检测试剂盒(上海碧云天生物技术研究所), DMEM 培养基、胎牛血清(fatal bovine serum, FBS) 购自美国 Gibco 公司, 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 一抗、磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylation extracellular regulated protein kinases, pERK) 一抗、神经肽(Neuropeptide, VGF) 一抗购自美国 Santa Cruz 公司, 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 大鼠抑郁模型的复制 68 只健康成年雄性 SD 大鼠由湖北省实验动物中心提供, 安静饲养 3 d 后进行 7 d 的跑台适应性训练, 将不爱运动的 8 只大鼠去掉。参照赵立波^[3]和王珑等^[4]的模型复制方法, 采用慢性不可预知性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS) 结合孤养法复制慢性应激抑郁模型: 第 1 天禁食 24 h, 第 2 天夹尾 3 min, 第 3 天 0℃游泳 5 min, 第 4 天水平振荡 2 min, 第 5 天昼夜颠倒, 第 6 天禁食 24 h, 第 7 天 45℃温箱热烘 5 min, 第 8 天禁水 24 h, 第 9 天 45℃温箱热烘 5 min, 第 10 天禁食 24 h, 第 11 天昼夜颠倒, 第 12 天 0℃游泳 5 min, 第

13 天水平振荡 2 min, 第 14 天夹尾 3 min, 第 15 天禁水 24 h, 第 16 天 0℃游泳 5 min, 第 17 天夹尾 3 min, 第 18 天 45℃温箱热烘 5 min, 第 19 天昼夜颠倒, 第 20 天禁食 24 h, 第 21 天水平振荡 2 min, 将抑郁大鼠单独饲养。模型复制结束后观察行为学试验作为缺乏快感的客观指标, 判定模型是否复制成功。

1.2.2 实验分组 根据体重均衡的原则将实验分为 5 组: 对照组、模型组、运动组、给药组、联合组, 每组 12 只。对照组为正常饲养的大鼠, 其余均接受 21 d 的 CUMS。模型复制同时, 给药组、联合组大鼠每次应激前灌胃 10 mg/kg 帕罗西汀, 对照组、运动组大鼠给予等量的生理盐水; 运动组、联合组每天上午以转轮跑的方式进行训练, 运动量为跑速 10 m/min, 30 min/次, 1 次/d^[5]。

1.2.3 行为学试验 ①糖水实验: 应激 0、7、14 和 21 d 测量剥夺饮水 24 h 后大鼠 1 h 内的糖水消耗量, 糖水的饮用量反映大鼠快感反应。② Morris 水迷宫实验: 将大鼠置于 Morris 水迷宫中, 水温控制在 24 ~ 26℃, 记录大鼠的逃避潜伏期, 即在 1 min 内找到透明平台的时间, 循环 5 次/d, 连续测试 3 d, 取平均数为大鼠空间学习记忆成绩。

1.2.4 流式细胞术 将大鼠麻醉后断头取出脑组织, 在冰盘上分离出右侧海马, 采用酶消化法收集细胞, 加入磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS) 制成单细胞悬液, 调整细胞浓度为 1×10^6 个/ml。取 1 ml 细胞悬液, 1 500 r/min 离心 5 min, 弃上清, 加入 1 ml 预冷 PBS 重悬细胞, 重复 3 次, 加入 10 μl Annexin V-FITC 和 5 μl PI 轻轻振荡混匀, 4℃避光染色 20 min, 采用流式细胞仪检测 4 组大鼠海马细胞凋亡率。

1.2.5 DCFH-DA 法 采用 DCFH-DA 法检测细胞中 ROS 的含量。细胞悬浮液的制作方法同 1.2.4。培养 24 h 后, PBS 洗涤 2 次, 重悬使细胞浓度调整为 1.5×10^5 个/ml, 取 2 ml 接种至 6 孔板上, 每孔加入浓度为 10 μmol/L 的 DCFH-DA 探针, 37℃避光培养 30 min, 弃去 DCFH-DA, 使用无血清的培养液洗涤细

胞 3 次, 离心收集细胞, 加入 100 μ l PBS 重悬细胞, 检测 485/535 nm 波长处的荧光值。

1.2.6 Western blot 检测 将应激结束后的大鼠断头取脑组织, 冰上分理出海马, 置于液氮中迅速冷冻, 放入 -80°C 冰箱中保存。实验时取出海马组织, 加入组织裂解液, 振荡混匀, 置于冰上裂解 30 min, 离心取上清, 按 BCA 试剂盒说明书进行操作, 检测蛋白的表达水平。在蛋白样品中加入上样缓冲液稀释, 沸水浴 5 min, 根据目的蛋白配置相应浓度的分离胶和 5% 浓缩胶进行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 待溴酚蓝迁移至凝胶底部, 停止电泳, 经浸渍转至硝酸纤维素膜上, 用 3% FBS 封闭液 4°C 过夜, 加入稀释好的一抗, 置于摇床上 4°C 孵育过夜, PBS 缓冲液清洗 3 次, 10 min/次, 加入二抗, 室温孵育 1 h, PBS 缓冲液清洗 3 次, 10 min/次, 加入增强化学发光法显色液, 暗室中曝光, 定影液中浸泡 5 min, 凝胶成像系统中测定蛋白的灰度值。以目的条带灰度值与内参 β -actin 灰度值的比值为 pERK、BDNF、VGF 蛋白的相对表达量。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 两两比较用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 运动联合帕罗西汀对大鼠行为学的影响

2.1.1 运动联合帕罗西汀对大鼠不同时间糖水饮用量的影响 对照组、模型组、运动组、给药组、联合组大鼠应激 0、7、14 和 21 d 的糖水饮用量比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的糖水饮用量有差别 ($F = 9.238, P = 0.000$); ②4 组大鼠糖水饮用量有差别 ($F = 6.932, P = 0.003$); ③4 组糖水饮用量变化趋势有差别 ($F = 8.742, P = 0.000$)。进一步两两比较经 LSD- t 检验, 模型组大鼠 7、14 和 21 d 的糖水消耗量较对照组降低 ($t = 4.405, 7.214$ 和 11.135 , 均 $P = 0.000$), 提示大鼠抑郁模型复制成功。运动组、给药组、联合组大鼠 14 和 21 d 的糖水消耗量较模型组增加 ($P < 0.05$); 联合组大鼠 21 d 的糖水消耗量较运动组、给药组增加 ($t = 2.846$ 和 $2.927, P = 0.009$ 和 0.008), 提示运动和给药可一定程度上增加大鼠的糖水饮用量, 缓解抑郁大鼠的快感缺乏, 且联合作用效果高于单独使用。见表 1。

2.1.2 运动联合帕罗西汀对大鼠空间记忆学习的影响

对照组、模型组、运动组、给药组、联合组大鼠应激 0、7、14 和 21 d 的大鼠空间记忆学习能力比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的逃避潜伏期有差别 ($F = 11.291, P = 0.000$); ②4 组大鼠逃避潜伏期有差别 ($F = 14.357, P = 0.000$); ③4 组大鼠逃避潜伏期变化趋势有差别 ($F = 9.637, P = 0.000$)。进一步两两比较经 LSD- t 检验, 模型组大鼠 7、14 和 21 d 的逃避潜伏期较对照组延长 ($t = 6.931, 9.923$ 和 14.763 , 均 $P = 0.000$), 表明大鼠空间记忆学习增强, 糖水消耗结果一致, 也提示本实验抑郁模型复制成功。运动组、给药组大鼠 21 d 逃避潜伏期较模型组缩短 ($t = 5.612$ 和 7.720 , 均 $P = 0.000$); 联合组 14 和 21 d 逃避潜伏期较模型组缩短 ($t = 14.460, P = 0.000$)。联合组大鼠 14 和 21 d 逃避潜伏期较给药组、运动组缩短 ($P < 0.05$), 提示运动和给药在 14 d 后可缩短大鼠逃避潜伏期, 联合使用效果优于单独使用。见表 2。

2.2 运动联合帕罗西汀对大鼠海马细胞凋亡的影响

对照组、模型组、运动组、给药组、联合组大鼠海马细胞凋亡率分别为 (10.5 ± 1.7)%、(48.5 ± 6.7)%、(35.1 ± 5.9)%、(23.6 ± 5.7)% 和 (22.6 ± 6.1)%, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 81.300$,

表 1 运动联合帕罗西汀对大鼠不同时间糖水饮用量的影响 ($n = 12, g, \bar{x} \pm s$)

组别	0 d	7 d	14 d	21 d
对照组	63.4 \pm 12.2	66.5 \pm 8.5	72.4 \pm 9.4	79.6 \pm 8.4
模型组	62.7 \pm 16.4	50.1 \pm 9.7	48.6 \pm 6.5	47.5 \pm 5.4
运动组	60.7 \pm 13.4	55.7 \pm 10.2	59.6 \pm 11.5	61.8 \pm 6.7
给药组	60.1 \pm 16.4	54.6 \pm 7.4	57.5 \pm 9.4	60.7 \pm 8.2
联合组	64.2 \pm 16.9	56.3 \pm 8.5	62.3 \pm 10.1	70.5 \pm 8.2

表 2 运动联合帕罗西汀对大鼠不同时间逃避潜伏期的影响 ($n = 12, s, \bar{x} \pm s$)

组别	0 d	7 d	14 d	21 d
对照组	33.4 \pm 6.3	28.1 \pm 5.4	23.4 \pm 4.5	20.1 \pm 5.3
模型组	34.5 \pm 6.4	43.1 \pm 5.2	48.7 \pm 7.6	53.9 \pm 5.6
运动组	35.4 \pm 6.2	42.3 \pm 5.2	45.2 \pm 5.3	40.0 \pm 6.5
给药组	35.4 \pm 7.1	40.4 \pm 8.3	42.1 \pm 6.2	38.3 \pm 4.2
联合组	34.2 \pm 4.5	38.4 \pm 6.5	33.4 \pm 6.3	28.3 \pm 2.5

$P=0.000$)。进一步两两比较经 LSD- t 检验, 模型组、运动组、给药组、联合组大鼠海马细胞凋亡率高于对照组 ($t=19.044$ 、 13.879 、 7.629 和 6.619 , 均 $P=0.000$); 运动组、给药组、联合组细胞凋亡率低于模型组 ($t=19.044$ 、 13.879 和 7.629 , 均 $P=0.000$); 运动组细胞凋亡率高于给药组 ($t=4.856$, $P=0.000$); 联合组细胞凋亡率低于运动组 ($t=5.102$, $P=0.000$)。提示抑郁症提高大鼠海马细胞的凋亡率, 运动和给药可降低抑郁大鼠海马细胞的凋亡率, 联合使用缓解细胞凋亡, 可改善抑郁症。见图 1。

2.3 运动联合帕罗西汀对大鼠海马细胞 ROS 的影响

对照组、模型组、运动组、给药组、联合组大鼠海马细胞 ROS 的相对表达量分别为 (1.0 ± 0.1)、(4.8 ± 0.9)、(3.2 ± 0.8)、(2.5 ± 0.7) 和 (2.3 ± 0.4), 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=54.967$, $P=0.000$)。进一步两两比较经 LSD- t 检验, 模型组、运动组、给药组、联合组大鼠海马细胞 ROS 高于对照组 ($P<0.05$); 运动组、给药组、联合组大鼠海马细胞 ROS 低于模型组 ($t=4.603$ 、 6.988 和 8.793 , 均 $P=0.000$); 运动组大鼠海马细胞 ROS 高于给药组 ($t=2.218$, $P=0.033$); 联合组大鼠海马细胞 ROS 低于

运动组 ($t=3.486$, $P=0.002$)。提示抑郁大鼠氧化损伤增加, 运动和给药可抑制氧化应激损伤, 联合治疗优于单独作用。

2.4 运动联合帕罗西汀对大鼠海马 pERK、BDNF、VGF 蛋白表达的影响

4 组大鼠海马 pERK、BDNF、VGF 蛋白表达水平比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。进一步两两比较经 LSD- t 检验, 模型组大鼠海马 pERK、BDNF、VGF 蛋白表达水平低于对照组 ($t=9.798$ 、 9.798 和 7.349 , 均 $P=0.000$); 运动组、给药组、联合组大鼠海马 pERK、BDNF、VGF 蛋白表达水平高于模型组 ($P<0.05$); 运动组 pERK 蛋白表达水平高于给药组 ($t=17.146$, $P=0.000$), 运动组 BDNF、VGF 蛋白表达水平低于给药组 ($t=4.899$ 和 2.450 , $P=0.000$ 和 0.023); 联合组 pERK、BDNF、VGF 蛋白表达水平高于给药组 ($t=6.794$ 、 4.201 和 4.382 , 均 $P=0.000$); 联合组 pERK、BDNF、VGF 蛋白表达水平高于运动组 ($t=2.228$ 、 5.881 和 5.477 , $P=0.046$ 、 0.000 和 0.000)。提示抑郁大鼠抑制 BDNF、pERK、VGF 的表达, 运动联合给药逆转 BDNF/pERK 细胞信号转导通路及其靶基因的含量优于单一运动疗法或药物治疗。见图 2 和表 3。

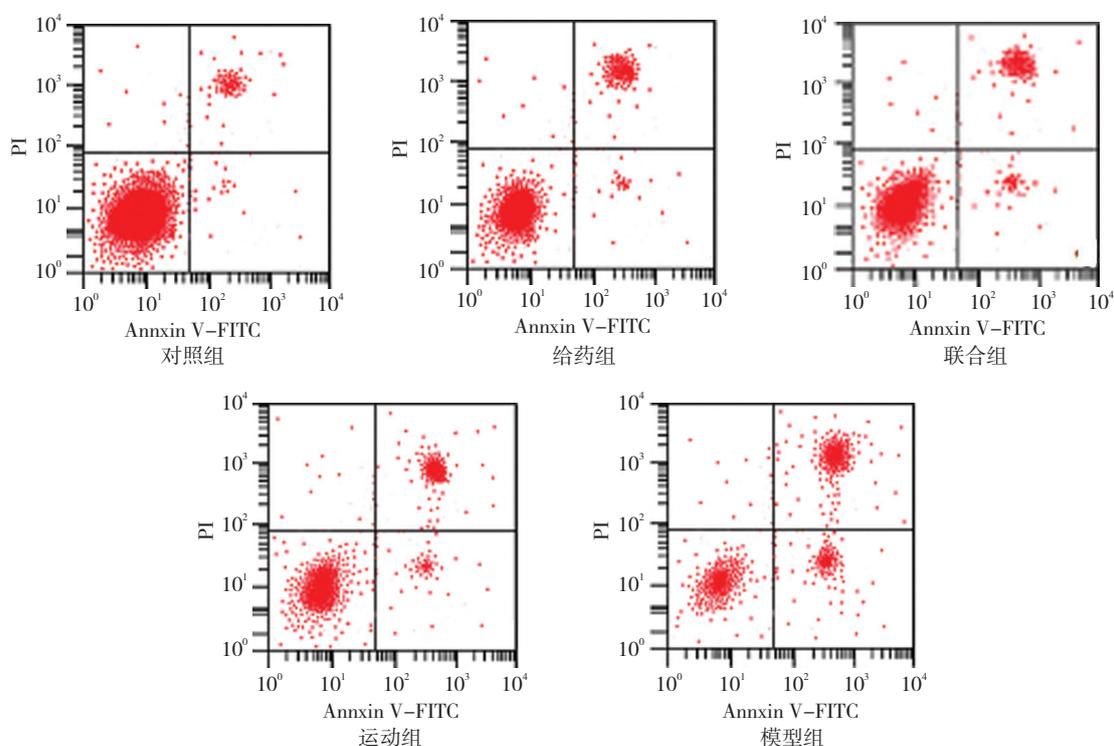


图 1 运动联合帕罗西汀对各组大鼠海马细胞凋亡的影响

表 3 运动联合帕罗西汀对各组大鼠海马 pERK、BDNF、VGF 蛋白表达的影响 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

组别	pERK	BDNF	VGF
对照组	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
模型组	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1
运动组	1.2 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1
给药组	0.5 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
联合组	1.5 ± 0.5	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.3
F 值	51.310	33.600	30.000
P 值	0.000	0.000	0.000

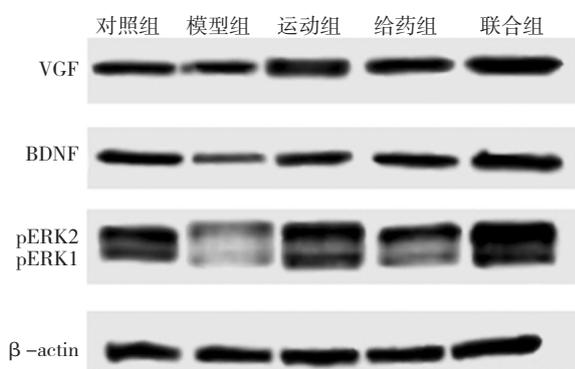


图 2 各组大鼠海马 pERK、BDNF、VGF 蛋白的表达

3 讨论

近年来,随着生活水平的提高、节奏的加快,全球 >9 亿人患有抑郁症,且发病率逐年升高,仅次于心脏病。目前针对抑郁症的治疗药物一般起效较慢,有效性也不高,对于部分难治性抑郁症更是束手无策。长期缺乏锻炼可导致抑郁症的发生,是抑郁症产生的重要影响因素。有研究表明,很少从事体力劳动的人患精神疾病的概率明显高于经常从事体力锻炼的人^[6]。临床研究也显示,运动对精神患者的治疗和康复疗效较好^[7],而且体育锻炼结合药物的疗效远远高于单一药物治疗^[8],但是其作用机制尚不完全清楚。应激性事件是诱发抑郁症的主要因素之一,应激可引起机体诸多功能障碍,如认知功能、消化功能、情绪障碍等。CUMS 是近年来研究抑郁症作用机制、药物研发与使用等功能时最常用的抑郁动物模型之一,可模拟抑郁症患者的快感缺失和行为绝望等核心症状。帕罗西汀是一种新型的抗抑郁药物,起效快,耐受性好,能够有效改善抑郁症状^[9]。

本研究通过复制 CUMS 抑郁模型大鼠,观察运动联合抗抑郁药物对大鼠行为学的影响。通过糖水

Morris 水迷宫实验发现,模型组大鼠糖水消耗量降低,逃避潜伏期延长,表明抑郁大鼠模型复制成功,快感缺乏。慢性应激同时给予运动或药物中的一种或者联合使用可改善该核心症状,其中药物联合运动的缓解效果较好。

抑郁症的发病机制和抗抑郁药物的研发与细胞内信号转导相关蛋白或者靶基因关系密切,其中 BDNF 是最重要的影响因子之一。BDNF 通过激活酪氨酸激酶受体 B 和有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号转导级联,影响抑郁症的病理生理结构和细胞功能。BDNF 表达量可影响海马神经细胞的凋亡率。细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK) 是 MAPKs 的一个亚族,分为 ERK1、ERK2、ERK3 等多种亚型,其中脑组织中以 ERK1、ERK2 为主,统称为 ERK1/2,是 MAPK 信号级联的重要蛋白之一。ERK1/2 水平降低可促进抑郁症的发生、发展。ERK 磷酸化后可激活胞浆内底物和转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白 CREB,调控细胞的增殖、凋亡,以及促进下游因子 BDNF 的表达^[10]。VGF 最早是作为神经生长因子在 PC12 细胞中诱导的基因产物而被发现的。近年来研究证明,VGF 主要通过作为 BDNF 的靶基而发挥抗抑郁作用^[11-12]。本实验通过流式细胞术检测海马细胞凋亡率和 DCFH-DA 法检测 ROS 水平,发现 CUMS 抑郁模型大鼠海马细胞 ROS 和凋亡率增加,运动、给药单独或者联合使用均可降低细胞 ROS 和凋亡率,缓解氧化应激损伤;Western blot 检测发现,慢性刺激降低海马细胞中 BDNF、pERK、VGF 的表达量,运动和抗抑郁药物具有缓解 BDNF、pERK、VGF 表达量降低的作用,但运动联合药物逆转 BDNF、pERK、VGF 表达量优于单一运动疗法或抗抑郁药物治疗,其可能是通过运动和抗抑郁药物增强 pERK 的表达,进而上调 BDNF,从而调控下游靶基因 VGF 的水平,发挥抗抑郁效果。

总之,运动联合抗抑郁药物帕罗西汀能够有效缓解慢性应激引起的抑郁症状,逆转大鼠快感缺乏,降低海马细胞凋亡率和氧化应激损伤,其作用机制可能是通过 BDNF/pERK 信号通路,调控下游靶基因的表达而发挥作用。

参考文献:

[1] TROJIAN T. Depression is under-recognised in the sport setting:

- time for primary care sports medicine to be proactive and screen widely for depression symptoms[J]. *Brit J Sport Med*, 2016, 50(3): 137-139.
- [2] AMOROSI M. Correlation between sport and depression[J]. *Psychiat Danub*, 2014, 26(Suppl 1): 208-210.
- [3] 赵立波, 徐露, 车科珂, 等. 氟西汀对卒中后抑郁大鼠行为学及海马神经元凋亡的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(7): 794-798.
- [4] 王珑, 张迪, 田旭升, 等. 电针对慢性应激抑郁大鼠海马 CA3 区突触可塑性的影响 [J]. *中国针灸*, 2017, 37(2): 162-168.
- [5] 张一清, 朱晓军, 王彤. 运动训练对大鼠缺血性卒中后抑郁的发生及下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(4): 306-310.
- [6] KIM J, CHUN S, HEO J, et al. Contribution of leisure-time physical activity on psychological benefits among elderly immigrants[J]. *Res Qual Life*, 2016, 11(2): 461-470.
- [7] HALLGREN M, KRAEPELIEN M, ÖJEHAGEN, et al. Physical exercise and internet-based cognitive-behavioural therapy in the treatment of depression: randomised controlled trial[J]. *Br J Psychiatry*, 2015, 207(3): 227-234.
- [8] HASLACHER H, MICHELMAYR M, BATMYAGMAR D, et al. Physical exercise counteracts genetic susceptibility to depression[J]. *Neuropsychobiology*, 2015, 71(3): 168-175.
- [9] 周娟, 王攀, 张红, 等. 帕罗西汀对老年糖尿病合并抑郁症患者抑郁情绪及血清炎症因子的影响 [J]. *中国老年学*, 2015, 35(15): 4235-4237.
- [10] LEPACK A E, BANG E, LEE B, et al. Fast-acting antidepressants rapidly stimulate ERK signaling and BDNF release in primary neuronal cultures[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 111(12): 242-252.
- [11] BEHNKE J, CHEEDALLA A, BHATT V, et al. Neuropeptide VGF promotes maturation of hippocampal dendrites that is reduced by single nucleotide polymorphisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 612-625.
- [12] LIN W J, JIANG C, SADAHIRO M, et al. VGF and its C-terminal peptide TLQP-62 regulate memory formation in hippocampus via a BDNF-TrkB-dependent mechanism[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(28): 10343-10356.

(童颖丹 编辑)