

文章编号: 1005-0957 (2022) 08-0818-06

• 动物实验 •

电针对 WKY 抑郁模型大鼠行为学及前额叶皮质 GLUR1、NR2B 蛋白表达的影响

李晓慧¹, 秦丽娜², 邢龙飞¹, 黄树航¹, 冯荣荣¹

(1. 北京中医药大学, 北京 100020; 2. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029)

【摘要】 目的 通过电针干预观察对 WKY 抑郁大鼠行为学及前额叶皮质谷氨酸受体(GLUR1)、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体 2B 亚基(NR2B)蛋白表达的影响, 探讨电针抗抑郁的可能作用机制。方法 15 只 Wistar 大鼠分为正常组, 另外 45 只 WKY 抑郁大鼠随机分为电针组、假针组、模型组, 每组 15 只; 电针组取百会和印堂穴连续针刺干预 21 d, 假针组取穴同电针组, 予针刺皮层安慰治疗, 正常组与模型组常规饲养, 不做干预。记录干预前后各组大鼠体质量、糖水消耗量, 并观察旷场实验行为学改变。采用 Western blot 法检测干预后各组大鼠前额叶皮质 GLUR1、NR2B 蛋白表达水平。**结果** 电针组、正常组大鼠体质量、旷场试验水平穿越格数与垂直运动次数明显高于假针组和模型组($P < 0.01$); 糖水消耗百分比中电针组、正常组明显高于模型组和假针组($P < 0.01$); 电针组前额叶皮质 GLUR1、NR2B 蛋白高于模型组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 电针可以明显缓解 WKY 大鼠的抑郁样行为, 其作用机制可能与前额叶皮质 GLUR1、NR2B 蛋白表达增加有关。

【关键词】 针刺疗法; 电针; 抑郁症; 行为学; 突出可塑性; 大鼠

【中图分类号】 R2-03 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2021.13.2014

Impact of Electroacupuncture on the Behaviors of WKY Depression Model Rats and the Expression of Prefrontal Cortex GLUR1 and NR2B Proteins LI Xiaohui¹, QIN Lina², XING Longfei¹, HUANG Shuhang¹, FENG Rongrong¹. 1.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100020, China; 2.Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China

[Abstract] **Objective** To discuss the plausible mechanism of electroacupuncture (EA) in treating depression by observing the effects of EA on the behaviors of Wistar-Kyoto (WKY) depression model rats and the expression of glutamate receptor (GLUR) 1 and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor 2B type (NR2B) proteins in the prefrontal cortex. **Method** Fifteen Wistar rats were taken as a normal group, and 45 WKY depression model rats were randomized into an EA group, a sham acupuncture group, and a model group, with 15 rats in each group. The EA group received 21 consecutive days of acupuncture treatment selecting Baihui (GV20) and Yintang (GV29). The sham acupuncture group used the same points, but the needles only reached the subcutaneous layer. The normal and model groups received no intervention but only routine feeding. Before and after the intervention, body mass, sugar water consumption, and behaviors in the open field test (OFT) were recorded. The expression levels of GLUR1 and NR2B proteins in the prefrontal cortex of rats were detected using the Western blot method. **Result** The EA and normal groups surpassed the sham acupuncture and model groups in comparing the body mass and the horizontal crossing and

基金项目: 北京中医药大学第三附属医院科研孵化项目(2019kyfh-05);

北京中医药大学新教师启动基金项目(2020-JYB-XJSJJ-066)

作者简介: 李晓慧(1995—), 女, 2019 级硕士生, Email: summer1137917741@qq.com

通信作者: 秦丽娜(1978—), 女, 主任医师, 博士, Email: qinqin1978119@sina.com

vertical movement times in the OFT ($P < 0.01$). The sugar water consumption percentage was notably higher in the EA and normal groups than in the model and sham acupuncture groups ($P < 0.01$). The expression levels of GLUR1 and NR2B proteins in the prefrontal cortex were higher in the EA group than in the sham acupuncture and model groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** EA can significantly ease depressive behaviors in WKY rats, and the mechanism may be associated with increasing the expression of GLUR1 and NR2B proteins in the prefrontal cortex. **[Key words]** Acupuncture therapy; Electroacupuncture; Depression; Ethology; Synaptic plasticity; Rats

抑郁症作为一种临床多见的精神障碍性疾病,常表现为情绪低落、缺乏活力、悲观、睡眠障碍等症状^[1],具有持续性、反复性等发病特点,严重损害了患者正常的社会和职业功能^[2]。世界卫生组织公布抑郁症已经影响约3亿人,至2017年已成为全球致残的主要原因^[3-4],此外,抑郁症患者自杀念头也成为了该病死亡率高的主要原因。抑郁症已然成为了一个日益严重的公共健康问题。目前现代医学的治疗方法以药物治疗最为广泛,传统的抗抑郁药物虽然有较好的治疗效果,但其起效时间较长,许多抑郁患者对药物易产生耐受,且具有较大的副作用,因此,抗抑郁药物并未达到理想的治疗效果^[5]。关于抑郁症的发病机制有单胺类神经递质失调、神经内分泌系统失调、免疫及细胞因子失调、脑源性神经营养因子失调、突触可塑性失调等学说,其中,突触可塑性近年越来越受到学界重视,有助于揭示抗抑郁的新靶点^[6]。本研究采用普遍存在抑郁样行为的Wistar-Kyoto(WKY)大鼠,观察电针百会、印堂穴对WKY抑郁大鼠行为学、前额叶皮质突触相关蛋白谷氨酸受体(glutamate receptor1, GLUR1)、N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic Acid, NMDA)受体2B亚基(NR2B)表达的影响,进一步揭示电针产生抗抑郁效应的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 WKY 抑郁大鼠 45 只, Wistar 大鼠 15 只, 体质量(210 ± 20)g, 6 周龄, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号 SCXK(京)2016-0006, 购进后适应性饲养于中日友好医院临床研究所动物房内 1 周, 每笼 3 只, 动物自由摄食环境, 饲养室温度($19 \sim 25$) $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 53%~57%, 自然昼夜节律。本实验涉及方案经中日友好医院伦理委员会审查批准(No. zryhy21-21-05-01), 本实验均依照中日友好医院实验动物管理准则和规定进行。

1.2 主要试剂与仪器

蔗糖(天津市北辰方正试剂厂); NR2B 抗体(Ab65783, Abcam); GLUR1 抗体(Ab174785, Abcam); 山羊抗兔 IgG-HRP(111-035-003, Jackson Immuno-Research); 山羊抗小鼠 IgG-HRP(115-035-003, Jackson ImmunoResearch); BCA 蛋白定量试剂盒(#7780, CST); 化学发光仪(WD-9423C, 六一仪器); 电泳仪(Powerpac Basic, 美国伯乐 Bio-Rad); 低温冷冻离心机(Fresco17, 美国热电 Thermo Fisher); 自制旷场实验箱(80 cm \times 80 cm \times 40 cm); 电针仪(华佗牌, 规格 SDZ-II)。

1.3 分组与操作

将 15 只 Wistar 大鼠作为正常组, 将 45 只 WKY 抑郁大鼠随机分为电针组、假针组和模型组, 每组 15 只。电针组大鼠适应性喂养 1 周后, 运用自制布袋进行束缚, 仅将头部露出布袋口, 参照《实验针灸学》^[7]对腧穴进行定位, 分别选取百会和印堂穴, 选用规格为 0.25 mm \times 25 mm 毫针, 百会穴向后头部方向予以平刺, 印堂穴向鼻尖方向予以平刺, 针刺深度为 5~10 mm。针刺后连接华佗牌电针仪, 正极与百会穴相连, 负极与印堂穴相连, 予以连续波频率 2 Hz, 电流由 0.1 mA 开始逐渐加大, 根据大鼠耐受程度, 以头部出现微微颤动而不挣扎、嘶叫为度, 治疗时间为每次 20 min, 每日 1 次, 共治疗 21 d。为避免不同人的针刺操作差异, 针刺均由同一人完成。假针组大鼠适应性喂养 1 周后采取同样的束缚方法予以固定, 运用规格为 0.25 mm \times 25 mm 针灸针刺入大鼠百会和印堂穴的皮层, 不刺入肌肉层, 以防止非特异性针刺效应, 刺入深度为 1~2 mm, 将针灸针与电针仪导线相连, 但不予以通电。留针时间、治疗疗程及其他注意事项均与电针组相同。正常组与模型组常规饲养, 不予干预。

1.4 指标检测

1.4.1 大鼠体质量

分别于实验开始前 1 天、实验结束后测量并记录

每只大鼠的体质量, 然后对各组大鼠体质量的差异进行统计分析。

1.4.2 旷场实验^[8]

分别于实验开始前 1 天、实验结束后进行旷场实验测评。保持实验室周围环境安静。将每只大鼠放入旷场箱底面的中央方格内, 由两名实验记录者分别记录大鼠在 5 min 内的水平运动和垂直运动的频次。以穿越旷场箱底面正方形块数为水平穿越格数, 大鼠 3 只爪子穿越一格计为 1 分, 得分为大鼠的水平穿越格数; 以大鼠两前肢离开地面次数为垂直起立次数, 大鼠两前爪腾空、亦或攀附旷场箱侧壁方计为 1 分, 得分为垂直起立次数。每只大鼠检测 1 次, 测试完后清除旷场箱内的大鼠粪便及尿液, 并用 75% 医用乙醇溶液进行清洁擦拭旷场箱底面, 以避免上一只大鼠残留的气味影响下一只大鼠的实验测评, 待乙醇挥发完毕后继续实验。

1.4.3 糖水偏好实验^[9]

在实验开始前 4 天, 训练所有大鼠适应性饮用 1% 蔗糖水 (蔗糖 30 g, 溶于实验动物饮用水中, 定容至 3 L), 训练过程中皆双瓶饲养。第 1 天, 两瓶均装 1% 蔗糖水; 第 2 天, 一瓶装纯净水, 一瓶装 1% 蔗糖水; 第 3 天, 实验动物禁食禁水。禁食禁水 24 h 后, 在下午 14:00—15:00, 每笼同时予以提前称好 1 瓶纯净水和 1 瓶 1% 蔗糖水, 2 h 后交换瓶子位置, 4 h 后取走两瓶, 分别进行称重。糖水偏好指数 = [糖水消耗量 / (糖水消耗量 + 纯水消耗量)] × 100%。该实验分别于实验开始前和实验结束后进行测试。

1.4.4 大鼠前额叶皮质 GLUR1、NR2B 蛋白检测

行为学实验结束后第 2 天, 各组大鼠麻醉断头于冰上取前额叶皮质并称重, BCA 法检测蛋白浓度。制胶、制样, 电泳参数设置为恒压 80 V, 20 min 后转为 120 V, 转膜参数为恒流 300 mA 恒流, 转膜时间以目的蛋白分子大小而定。5% 脱脂牛奶中封闭 60 min, 加入一抗 (NR2B 浓度为 1:2 000; GLUR1 浓度为 1:4 000) 室温孵育 15 min, 放 4 °C 摇床过夜, TBST 溶液洗膜 3 次, 每次 5 min, 加入二抗 (1:10 000), 室温轻摇 60 min, TBST 溶液洗膜 3 次, ECL 曝光成像并运用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

1.5 统计学方法

所有数据采用统计软件 SPSS20.0 进行统计分析。符合正态分布且方差齐的要求, 实验数据用均数 ± 标

准差表示, 采用单因素方差分析 (One-way ANOVA) 和最小显著差异法 (LSD) 比较各组间的差异; 数据不符合正态分布或方差不齐, 采用非参数检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠实验前后体质量比较

实验前, 同周龄 WKY 抑郁大鼠体质量明显低于正常组大鼠, 经过 21 d 电针治疗后, 正常组大鼠体质量增长明显高于模型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 电针组大鼠的体质量增长明显高于假针组和模型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。说明电针可增加抑郁大鼠摄食量, 缓解体质量减轻的症状。详见表 1。

表 1 各组大鼠实验前后体质量比较 ($\bar{x} \pm s, g$)

组别	n	实验前	实验后
正常组	15	268.16 ± 10.87	412.36 ± 26.12
电针组	15	237.74 ± 8.33 ¹⁾	327.47 ± 24.99 ¹⁾
假针组	15	243.21 ± 10.95 ¹⁾	282.89 ± 17.03 ¹⁾²⁾
模型组	15	242.98 ± 11.77 ¹⁾	296.45 ± 20.96 ¹⁾²⁾

注: 与正常组比较 ¹⁾ $P < 0.01$; 与电针组比较 ²⁾ $P < 0.01$

2.2 各组大鼠实验前后旷场实验结果比较

实验前与正常组大鼠比较, WKY 抑郁大鼠水平穿越格数、垂直运动次数明显减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。实验后与正常组大鼠比较, 模型组大鼠水平穿越格数、垂直运动次数明显减少, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与假针组和模型组比较, 电针组大鼠水平穿越格数、垂直运动次数增加, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。说明电针可以改善 WKY 抑郁模型大鼠的活动能力、探索行为及好奇程度。详见表 2。

表 2 各组大鼠实验前后水平穿越格数与垂直运动次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	水平穿越格数 (格)	垂直运动次数 (次)
正常组	实验前	15	46.80 ± 6.89	23.20 ± 3.53
	实验后	15	48.27 ± 8.70	22.67 ± 3.02
电针组	实验前	15	21.53 ± 7.26 ¹⁾	5.33 ± 2.56 ¹⁾
	实验后	15	33.40 ± 6.17 ¹⁾	13.47 ± 2.63 ¹⁾
假针组	实验前	15	19.27 ± 6.58 ¹⁾	6.67 ± 2.09 ¹⁾
	实验后	15	21.87 ± 4.81 ¹⁾²⁾	6.27 ± 2.07 ¹⁾²⁾
模型组	实验前	15	19.73 ± 7.54 ¹⁾	5.73 ± 2.37 ¹⁾
	实验后	15	20.00 ± 6.23 ¹⁾²⁾	5.87 ± 2.17 ¹⁾²⁾

注: 与正常组比较 ¹⁾ $P < 0.01$; 与电针组比较 ²⁾ $P < 0.01$

2.3 各组大鼠实验前后糖水偏好实验测评结果比较

实验前与正常组比较, WKY 抑郁大鼠糖水消耗百分比明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 实验后与正常组比较, 模型组大鼠糖水消耗百分比明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 电针组糖水消耗百分比明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 与假针组比较, 电针组大鼠糖水消耗百分比增加, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。说明电针可改善抑郁大鼠快感缺失的症状。详见表 3。

表 3 实验前后各组大鼠糖水消耗百分比比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	实验前	实验后
正常组	15	79.00 ± 4.03	80.00 ± 3.67
电针组	15	68.00 ± 3.60 ¹⁾	72.00 ± 3.31 ¹⁾
假针组	15	67.00 ± 4.52 ¹⁾	68.00 ± 3.50 ¹⁾²⁾
模型组	15	68.00 ± 3.20 ¹⁾	69.00 ± 5.06 ¹⁾²⁾

注:与正常组比较 ¹⁾ $P < 0.01$;与电针组比较 ²⁾ $P < 0.01$

2.4 各组大鼠前额叶皮质 GLUR1、NR2B 蛋白表达水平比较

与正常组比较, 模型组大鼠 GLUR1、NR2B 蛋白表达水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 电针组 GLUR1、NR2B 表达水平上调 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与假针组比较, 电针组 GLUR1、NR2B 表达水平上调, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而模型组 GLUR1、NR2B 蛋白表达水平变化无统计学差异 ($P > 0.05$)。详见表 4。

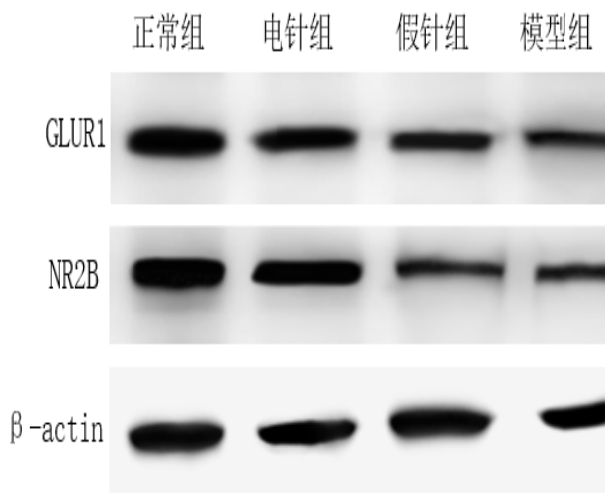


图 1 各组大鼠干预 14 天后前额叶皮质 GLUR1、NR2B 蛋白条带图

表 4 各组大鼠前额叶皮质 GLUR1、NR2B 表达水平比较

组别	<i>n</i>	GLUR1/ β -actin	NR2B/ β -actin
正常组	5	1.86 ± 0.67	1.35 ± 0.35
电针组	5	1.33 ± 0.43	0.89 ± 0.23 ¹⁾
假针组	5	0.64 ± 0.26 ²⁾³⁾	0.41 ± 0.24 ²⁾³⁾
模型组	5	0.59 ± 0.24 ²⁾³⁾	0.33 ± 0.23 ²⁾⁴⁾

注:与正常组比较 ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与电针组比较 ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$

3 讨论

抑郁症在中医学中属于“郁证”的范畴, 为狭义之郁, 即情志之郁, 其病位主要在脑, 涉及心、肝、脾、肾等脏腑。脑为元神之府, 主司人的思维、意识和情志活动, 脑神失用是抑郁症的主要病机。百会为督脉之穴位, 位于巅顶, 为手足三阳经、督脉与肝经之交会穴, 针灸百会可宣畅气机、疏通经脉、鼓舞阳气以达宣阳开郁之效^[10]。印堂穴虽为经外奇穴, 但位于督脉循行线上, 又为“上丹田”, 乃藏神之所, 具有醒神调神、镇静安神之效^[11]。百会与印堂配伍应用可宣阳开郁、通督启神, 两穴为治疗抑郁症的常用穴位。

近年来, 随着对抑郁症的研究不断深入, 诸多学者越来越意识到突触可塑性损伤在抑郁症发病中的重要作用。突触可塑性指突触传递效能的可调节性, 其有两种表现形式, 分别为长时程增强 (long-term potentiation, LTP)、长时程抑制 (long-term depression, LTD)。抑郁状态下常伴有 LTP 和 LTD 的改变, 前额叶锥体细胞突触可塑性的 LTP、LTD 改变尤为明显^[12]。有研究^[13]表明抑郁症发病与内侧前额叶层内谷氨酸能系统的激活有关。 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 是离子型谷氨酸受体之一, GLUR1 作为 AMPAR 的一个重要亚基, 增加其在突触膜上的插入, 可以使突触传递效率增强, 对于突触可塑性和空间记忆的保留具有重要意义^[14-15]。GLUR1 在突触可塑性 LTP 的诱导过程中扮演着十分重要的角色, Ca^{2+} 浓度下降后, 钙/钙调素依赖蛋白激酶-II (CaMK II) 依然具有较长时间的活性, 可以作用于 GLUR1 亚基的磷酸化, 调节 AMPAR 受体在突触后膜的移动, 增强 AMPAR 单通道传导作用。但是在敲除了 GLUR1 基因的动物中, 尽管 AMPAR 的传导作用

依然存在,然而 LTP 却不能被诱导发生。因此, GLUR1 在 Ca MK II 介导下对于诱导 LTP 的产生具有重要作用^[16]。NMDA 受体亦是离子型谷氨酸受体之一,在中枢神经系统中广泛分布,在突触可塑性调控中发挥重要作用^[17]。其中, NR2B 亚基作为 NMDA 受体的调节亚基与抑郁症的发病关系密切^[18-19]。NR2B 主要分布于前额叶、海马等前脑区,与学习、记忆、情绪调节等紧密相关^[20]。NR2B 亚基表达不足或过度表达均可导致认知功能、情绪调节障碍,引发中枢神经系统疾病,如抑郁症。研究表明, NR2B 亚基高水平表达能够促使大量 NMDA 受体激活,进而使 cAMP 反应元件结合蛋白得以激活,以产生更强、更稳定的 LTP, LTP 的形成又能够上调 NR2B 的表达水平,从而增强学习、记忆等功能^[21]。本实验结果发现,电针可明显改善抑郁样大鼠行为学症状,同时,电针治疗可以在一定程度上调抑郁样大鼠前额叶皮质内 GLUR1、NR2B 蛋白表达水平,提示电针可能通过上调 WKY 大鼠前额叶皮质内 GLUR1、NR2B 表达水平从而改善其突触可塑性而发挥抗抑郁作用。

WKY 大鼠是当前运用较为广泛的抑郁动物模型, ALEKSANDROVALR 等^[22]认为 WKY 大鼠在行为学方面表现为体质量下降,旷场实验中总运动量减少、中心运动时间减少,主动回避行为增加,蔗糖摄入量减少,强迫游泳实验静止时间增加,对新异物体识别能力降低,与临床中抑郁患者快感缺乏、兴趣降低、认知功能受损、求生欲下降的特点较为相符,且 WKY 作为内源性抑郁模型,先天对应激敏感,具有抑郁易感性,对临床中常用的经典抗抑郁药,如氟西汀、文法拉辛、西酞普兰、地帕西明、丙咪嗪等均产生耐药,此模型有助于揭示新的抗抑郁靶点,即突触可塑性在抑郁症中发挥的作用。余燕玲等^[23]在研究中发现电针可改善 WKY 大鼠抑郁样行为和海马超微结构。也有研究^[24-25]表明,电针对 WKY 大鼠抑郁样症状有明显改善,可提高海马和僵核内 GLUR1 蛋白表达量,为电针调节抑郁大鼠突触可塑性提供了有效依据。

综上,采用电针干预 WKY 抑郁大鼠可以较好地改善其抑郁样症状,可能通过上调前额叶皮质 GLUR1、NR2B 蛋白表达从而改善其突触可塑性,来达到治疗抑郁的目的。

参考文献

[1] NESTLER E J, BARROT M, DILEONE R J, *et al.*

- Neurobiology of depression[J]. *Neuron*, 2002, 34(1):13-25.
- [2] VILAGUT G, FORERO C G, BARBAGLIA G, *et al.* Screening for depression in the general population with the center for epidemiologic studies depression (CES-D): A systematic review with meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e155431.
- [3] Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, *et al.* Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 107:525-539.
- [4] BELMAKER R H, AGAM G. Major depressive disorder[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1):55-68.
- [5] 隋雨荧, 钟正, 王佳琦, 等. 针刺结合西药治疗抑郁症的优势分析[J]. *中医药导报*, 2017, 23(12):90-92.
- [6] DUMAN R S, AGHAJANIAN G K, SANACORA G, *et al.* Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants[J]. *Nat Med*, 2016, 22(3):238-249.
- [7] 张露芬. 实验针灸学[M]. 北京:化学工业出版社, 2010:64.
- [8] 赖华寿, 周凌云, 李忍, 等. 基于《针灸大成》浅析百会穴的临床应用[J]. *中医药导报*, 2019, 25(10):112-114.
- [9] MCCARTHY M M, FELZENBERG E, ROBBINS A, *et al.* Infusions of diazepam and allopregnanolone into the midbrain central gray facilitate open-field behavior and sexual receptivity in female rats[J]. *Horm Behav*, 1995, 29(3):279-295.
- [10] 刘文华, 陈楚侨, 黄敏儿. 抑郁症的内表现型:快感缺失及其测量方法[J]. *心理科学进展*, 2010, 18(2):271-281.
- [11] 韩李莎, 鲁海, 胡佳慧, 等. 印堂调神理论发微[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(2):687-689.
- [12] MARSDEN W N. Synaptic plasticity in depression: molecular, cellular and functional correlates[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 43:168-184.
- [13] 徐凌志, 李素霞, 韩颖, 等. NMDA 受体 2B 亚基在抑郁样行为发生中的作用及其机制[C]. 深圳:第十四届全国药物依赖性学术会议暨国际精神疾病研讨会, 2016:2.

- [14] HANSE E, SETH H, RIEBE I. AMPA-silent synapses in brain development and pathology[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(12):839-850.
- [15] NASTASIADIS P G, BUTT S J. A role for silent synapses in the development of the pathway from layer 2/3 to 5 pyramidal cells in the neocortex[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(38):13085-13099.
- [16] 李明超, 叶云, 刘远, 等. 离子型谷氨酸受体在长时程增强产生机制中的研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(16):1741-1746.
- [17] WANG H, PENG Y. Basic roles of key molecules connected with NMDAR signaling pathway on regulating learning and memory and synaptic plasticity[J]. *Mil Med Res*, 2016, 3(1):26.
- [18] 詹险峰, 李冰, 吴蓓, 等. 白介素-6 对 NMDA 诱导的小脑神经元放电活动的抑制作用及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2010, 26(3):365-369.
- [19] COSTA B M, IRVINE M W, FANG G, *et al.* A novel family of negative and positive allosteric modulators of NMDA receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335(3):614-621.
- [20] 胡益民, 程慧娟, 崔耀梅, 等. 氯胺酮对强迫游泳大鼠海马谷氨酸、NR2A 及 NR2B 的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2012, 37(5):452-454.
- [21] YIN X, TAKEI Y, KIDO M A, *et al.* Molecular motor KIF17 is fundamental for memory and learning via differential support of synaptic NR2A/2B levels[J]. *Neuron*, 2011, 70(2):310-325.
- [22] ALEKSANDROVA L R, WANG Y T, PHILLIPS A G. Evaluation of the Wistar-Kyoto rat model of depression and the role of synaptic plasticity in depression and antidepressant response[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 105:1-23.
- [23] 余燕玲, 江婷, 陈睿, 等. 电针百会印堂对抑郁模型大鼠行为学及海马超微结构的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(6):837-839.
- [24] 陈泽钦, 董波, 黄丽, 等. 电针对 WKY 大鼠抑郁样行为及海马 GluR1 的影响[J]. *吉林中医药*, 2017, 37(2):166-169.
- [25] 陈泽钦, 董波, 黄丽, 等. 电针对 WKY 大鼠抑郁样行为及缰核 GluR1 的影响[J]. *四川中医*, 2017, 35(1):34-37.

收稿日期 2021-09-30