

·论著·

深部脑磁刺激改善大鼠卒中后抑郁样行为

潘翰逸¹,陈志颖²,张曼青³

作者单位
1. 九江学院化学化工学院
江西 九江 332001
2. 九江学院附属医院
江西 九江 332001
3. 九江学院基础医学院
江西 九江 332001
基金项目
江西省自然科学基金(常压高浓度氧调控BNIP3介导的线粒体自噬改善慢性脑缺血脑损害的机制研究,No. 20224BAB216045)
收稿日期
2023-11-29
通讯作者
张曼青
zmqzhang328@163.com

摘要 目的:探讨深部脑磁刺激(DMS)对卒中后抑郁(PSD)模型大鼠抑郁样行为的治疗作用及其可能机制。方法:糖水偏好实验和旷场实验筛选42只正常的雄性成年SD大鼠,随机分为假手术组(Sham组,n=6)、卒中组(Stroke组,n=12)、卒中后抑郁组(PSD组,n=12)、深部脑磁刺激治疗组[(PSD+DMS)组,n=12];后3组颈总动脉线栓再灌注法构建脑缺血模型;假手术组只分离颈总动脉不结扎;PSD组和(PSD+DMS)组接受3周慢性温和应激制备PSD模型;(PSD+DMS)组每天接受40 min的40 Hz深部脑磁刺激治疗,共2周。旷场实验检测各组大鼠运动功能和焦虑样行为;糖水偏好实验检测各组大鼠快感缺失抑郁样行为;免疫荧光染色检测各组大鼠前额叶小胶质细胞激活标志物Iba-1的表达水平;蛋白质免疫印迹技术检测各组大鼠前额叶小胶质细胞激活阳性蛋白CD11b及炎症因子IL-1 β 和TNF- α 的表达。结果:(PSD+DMS)组大鼠抑郁样行为较PSD组明显好转。卒中组大鼠前额叶小胶质细胞激活增加,炎症因子IL-1 β 和TNF- α 的蛋白表达升高,PSD组大鼠前额叶小胶质细胞激活进一步增加,炎症因子IL-1 β 和TNF- α 的蛋白表达进一步升高。(PSD+DMS)组大鼠前额叶小胶质细胞激活减少,炎症因子IL-1 β 和TNF- α 的蛋白表达降低。结论:DMS治疗可有效地改善PSD大鼠的抑郁样行为。抑制前额叶皮质小胶质细胞激活和炎症因子的表达可能是其潜在的抗抑郁作用机制。

关键词 卒中后抑郁;深部脑磁刺激;小胶质细胞;炎症因子;前额叶

中图分类号 R741;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230781

本文引用格式:潘翰逸, 陈志颖, 张曼青. 深部脑磁刺激改善大鼠卒中后抑郁样行为[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(1): 8-11, 27.

Deep Brain Magnetic Stimulation Improves Depression-like Behavior after Stroke in Rats PAN hanyi¹, CHEN Zhiying², ZHANG Manqing³. 1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiujiang University, Jiangxi 332001, China; 2. Affiliated Hospital of Jiujiang University, Jiangxi 332001, China; 3. School of Basic Medicine, Jiujiang University, Jiangxi 332001, China

Abstract Objective: To investigate therapeutic effects of deep brain magnetic stimulation (DMS) on depressive-like behavior in a post-stroke depression (PSD) rat model and its potential mechanisms. Methods: Total 42 adult male SD rats were screened using sucrose preference test and open field test. They were randomly divided into sham surgery group (Sham group, n=6), stroke group (Stroke group, n=12), PSD group (n=12), and (PSD+DMS) group (n=12). Cerebral ischemia models were established induced by bilateral common carotid artery occlusion and reperfusion in groups stroke, PSD and (PSD+DMS). The common carotid artery of sham group was only separated without ligation. Groups PSD and (PSD+DMS) accepted chronic mild stress for 3 weeks, while (PSD+DMS) group rats accepted 40 Hz deep brain magnetic stimulation for 40 minutes per day for 2 weeks. The open field test was used to evaluate locomotor activity and anxiety-like behavior, while the sucrose preference test assessed anhedonia-like behavior. Immunofluorescence staining was performed to measure the expression level of Iba-1, a marker of glial cell activation, in the frontal lobe. Protein immunoblotting technique was used to detect the expression of CD11b, a marker of glial cell activation, as well as inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α in the frontal lobe. Results: Treatment with DMS significantly improved depressive-like behavior in the (PSD+DMS) group compared to the PSD group. Glial cell activation and protein expression of inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α were increased in the frontal lobe of the stroke group. In the PSD group, further increase in glial cell activation and protein expression of IL-1 β and TNF- α was observed. However, in the (PSD+DMS) group, glial cell activation was reduced, and protein expression of IL-1 β and TNF- α was decreased. Conclusion: DMS treatment effectively improves depressive-like behavior in PSD rats. Inhibition of glial cell activation and expression of inflammatory cytokines in the frontal cortex may be potential mechanisms underlying its antidepressant effects.

Keywords post-stroke depression; deep brain magnetic stimulation; microglia; inflammatory factors; prefrontal lobe

卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)是卒中后最常见的并发症,5年内PSD的累积发病率高达31%~52%^[1,2]。其临床主要症状为卒中发生后患者呈现出兴趣缺失、

情绪低落,常伴有睡眠障碍、食欲减退、自罪自责甚至自杀倾向等。其发病高峰多在卒中后3~6月^[3]。PSD不仅会给患者带来心理上的痛苦,更不利于卒中后康复以及运动和认知功能障碍恢复,并显著增加复发性神经血管事件的几率^[4]。同时,PSD也是卒中后功能预后不良的主要预测指标,但PSD发病机制复杂多样,涉及神经递质调节失衡、神经炎症和细胞信号通路的改变等^[5,6]。

研究表明小胶质细胞的过度激活可能在PSD的发病机制中具有重要作用,抑制小胶质细胞的激活可以减轻神经炎症及PSD表现^[7]。在中枢神经系统发生缺血性损伤后,炎性介质表达上调,诱导小胶质细胞向损伤区域聚集,同时打破M1型与M2型之间的动态平衡^[8]。M1型小胶质细胞可以产生促炎细胞因子,如IL-1 β 、TNF- α 等,这些炎症介质分子导致中枢神经系统神经网络功能障碍^[9,10],进而引发神经元损伤和神经递质紊乱,从而引起抑郁症的发生,抑郁症甚至也被认为是一种小胶质细胞疾病^[11]。

近年来,物理性脑刺激在卒中后的治疗应用中取得很大的进展,腹侧纹状体区域的深部脑刺激显著改善了卒中后疼痛患者的疼痛感^[12],重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)/深部脑磁刺激(deep-brain magnetic stimulation, DMS)是一种对包括重度抑郁症在内的各种神经精神疾病的有效治疗,作为一种非侵入性的神经调控技术,对抑郁症治疗具有重要应用前景。已有研究表明DMS可以促进改善动物模型中的抑郁样行为和压力相关反应^[13,14]。

本研究采用DMS治疗PSD模型大鼠,通过抑郁样行为学检测、前额叶小胶质细胞Iba1免疫荧光染色以及炎性因子IL-1 β 和TNF- α 的蛋白表达检测,研究DMS对PSD大鼠行为学以及前额叶小胶质细胞激活和炎性因子表达的影响,为DMS治疗PSD患者的临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF级成年雄性SD大鼠42只,体重250~300 g,购于北京维通利华实验动物有限公司。动物饲养条件符合规定,温度保持在(23 $\pm$ 1) $^{\circ}$ C,湿度维持在(50 $\pm$ 5)%,12 h/12 h昼夜循环,动物可以自由饮水进食。大鼠适应环境3 d后开始造模,模型制作尽可能减少大鼠痛苦及减少动物使用数量,本实验经九江学院实验动物伦理委员会(伦理号:2021-1009)审批

通过。先通过糖水偏好实验和旷场实验筛选42只正常的雄性成年SD大鼠,随机分为假手术组(Sham组, n=6,只切开颈部皮肤,分离颈总动脉,但不结扎)、卒中组(Stroke组, n=12)、卒中后抑郁组(PSD组, n=12)、深部脑磁刺激治疗组[(PSD+DMS)组, n=12)]。

1.1.2 主要设备及试剂 组织总蛋白提取液 RIPA 裂解液、蛋白酶抑制剂混合物购于北京普利莱基因技术有限公司;BCA 蛋白定量试剂盒购于碧云天生物技术公司;anti-Iba1(019-19741)购于日本 Wako 公司;anti-CD11b(ab133357)购于英国 Abcam 公司;anti-TNF- α (60291-1-Ig)、anti-IL-1 β (16806-1-AP)、anti- α -Tubulin(11224-1-AP)购于美国 Proteintech 公司;IRDye 680RD Goat anti-Rabbit IgG (H + L)(926-68071)、IRDye 800CW Goat anti-Mouse IgG (H + L)(925-32210)购于美国 LI-COR 公司;Alexa Fluor 488 标记的驴抗兔荧光二抗购于美国 Earthox 公司;含 DAPI 荧光封片剂(ZLI-9557)购于北京中杉金桥生物技术有限公司;DMS 刺激仪(ANTIS180型)购于北京澳丹斯生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 模型制备 大多数PSD动物模型多采用卒中联合慢性不可预期温和应激(chronic unpredictable stress model, CUMS)处理^[15,16]。Stroke组、PSD组、(PSD+DMS)组均采用双侧颈总动脉线栓再灌注法制备脑缺血大鼠模型,PSD组、(PSD+DMS)组再给予CUMS联合制备PSD大鼠模型。CUMS处理主要包括:冰水游泳(10 min)、夹尾(5 min)、笼子在45 $^{\circ}$ 倾斜(24 h)、剥夺水和食物(24 h)、潮湿垫层(24 h)、昼夜倒置和笼子摇晃(5 min)。每天进行两个随机和不可预测的压力刺激,连续3 d不重复,共计进行CUMS 3周。PSD造模成功后,(PSD+DMS)组大鼠每日采用DMS刺激治疗40 min,刺激频率40 Hz,磁场强度20 Oe(1 Oe=79.58 A/m),治疗2周。

1.2.2 糖水偏好实验 实验前3 d对大鼠进行糖水预适应,将1%浓度的蔗糖溶液置于饲养笼上供老鼠饮用,使其适应糖水味道,次日将糖水换成清水。实验前将大鼠禁水8 h,实验时将大鼠单笼放置,将称好的糖水和清水各一瓶小心置于笼上,让大鼠自由饮用1 h。实验结束后对糖水瓶和清水瓶称重,记录各大鼠饮用的糖水量和清水量,计算糖水消耗率。

1.2.3 旷场实验 旷场测试箱是低壁和四周墙壁为黑色的敞口箱,箱底面积100 cm $\times$ 100 cm,被平均分为25个同样大小的方格。每次实验前,用酒精擦拭箱底和

箱壁,然后将大鼠轻轻放进旷场中央格,让其自由活动。摄像机录像 5 min,然后用软件分析大鼠运动速度和运动距离。

1.2.4 蛋白质免疫印迹 取新鲜的前额叶组织加入 RIPA 裂解液,冰上超声破碎仪处理后离心,吸取上清液,按照 BCA 蛋白定量试剂盒检测浓度,加入 5×loading buffer 100 ℃煮至变性。样本上样 70 μg 后进行 SDS-PAGE 电泳,然后将蛋白转膜至 PVDF 膜上,10%脱脂牛奶封闭,一抗孵育 4 ℃冰箱过夜。次日 TBST 洗膜,荧光二抗室温孵育 2 h,洗膜后用奥德赛扫膜仪扫膜。所用一抗浓度为:anti-CD11b (1:1 000), anti-TNF-α (1:5 000), anti-IL-1β (1:300), anti-α-Tubulin (1:5 000)。

1.2.5 免疫荧光染色 大鼠经 4%多聚甲醛灌注后取脑,先后经过后固定、30%蔗糖溶液沉糖、干冰速冻和 OCT 包埋,冰冻切片机将大鼠前额叶切成 30 μm 厚。0.2%PBS-Triton 打孔 30 min,胎牛血清封闭 1 h 后加入 Iba1 抗体 (1:1 000),4 ℃冰箱孵育过夜。次日 PBS 漂洗脑片,488 标记的 Goat anti-Rabbit 二抗 (1:1 000) 室温孵育 2 h,含 DPAI 封片剂封片,5 min 后在荧光显微镜下观察。

1.3 统计学处理

使用 Graphpad Prism 6 进行数据处理和作图,通过 Shapiro-Wilk 检验对计量资料进行正态性分析,符合正态分布的计量资料以 (均数±标准差) 表示,多组间数据进行单因素方差分析 (one-way ANOVA),2 组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

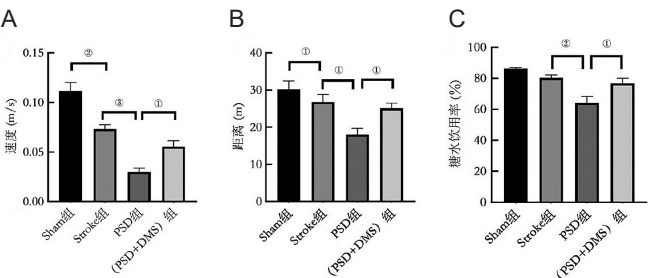
2 结果

2.1 PSD 模型大鼠的建立及 DMS 的抗抑郁作用

旷场实验结果显示,Stroke 组的平均运动速度及运动总距离较 Sham 组减少,提示 Stroke 组存在运动功能障碍;PSD 组的平均运动速度及运动总距离较 Stroke 组减少 ($P=0.004$, $P=0.022$),PSD 组表现出明显的运动功能障碍和焦虑样行为;(PSD+DMS)组的平均运动速度及运动总距离较 PSD 组增加 ($P=0.021$, $P=0.034$),提示 DMS 治疗对于 PSD 大鼠的运动能力及焦虑样行为有一定的改善作用。

糖水偏好实验显示,Stroke 组的糖水饮用率较 Sham 组的糖水饮用率有降低的趋势,但差异无统计学意义 ($P=0.495$);PSD 组的糖水饮用率较 Stroke 组降低,有显著性差异 ($P=0.004$),提示 PSD 组大鼠存在快感缺失抑郁样行为;(PSD+DMS)组大鼠的糖水饮用率

较 PSD 组大鼠升高,差异有统计学意义 ($P=0.03$),提示 DMS 可改善 PSD 大鼠快感缺失抑郁样行为,见图 1。

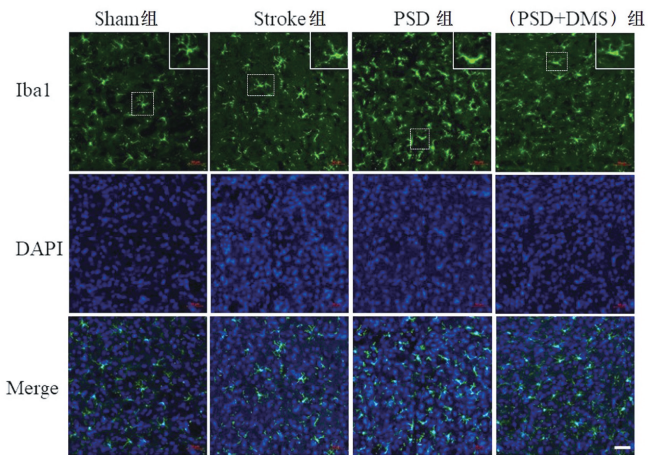


注:A. 各组大鼠旷场实验中的平均速度;B. 各组大鼠旷场实验中运动距离;C. 各组大鼠糖水偏好实验中糖水消耗率。① $P<0.05$, ② $P<0.01$, ③ $P<0.001$, $n=6$ 。

图1 DMS 改善 PSD 大鼠抑郁样行为

2.2 DMS 抑制前额叶小胶质细胞激活

在正常情况下,小胶质细胞呈现多分支结构,为静息态小胶质细胞。而小胶质细胞激活后,细胞体体积变大,分支减少,进一步激活会呈现出阿米巴状,具有吞噬功能。Iba1 免疫荧光染色结果显示,Stroke 组大鼠前额叶小胶质细胞激活的数量较 Sham 组增加,并且细胞胞体体积增大,分支减少;与 Stroke 组相比,PSD 组大鼠前额叶小胶质细胞激活的数量进一步增加,细胞呈现出阿米巴状;与 PSD 组相比,(PSD+DMS)组大鼠前额叶小胶质细胞激活的数量降低,细胞胞体体积减小,分支增加,见图 2。



注:白框为放大高倍镜下可观察小胶质细胞形态变化。 $n=6$,标尺=50 μm。

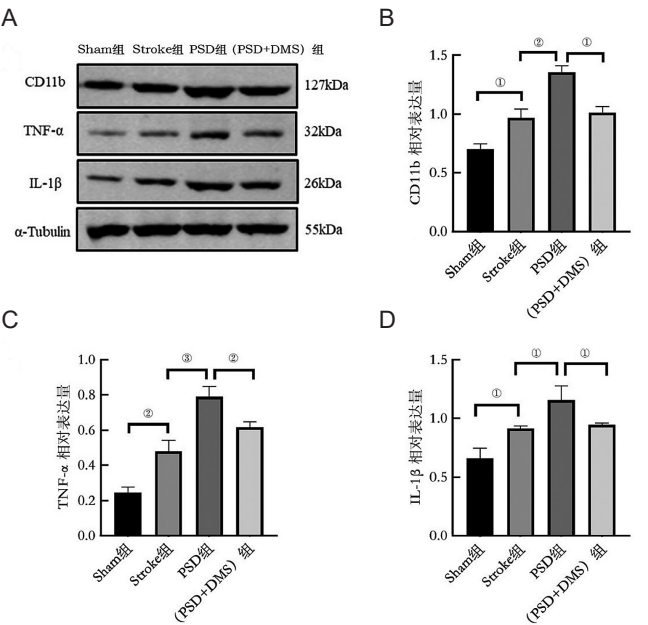
图2 各组大鼠前额叶脑区 Iba1 表达情况

2.3 DMS 降低 PSD 大鼠前额叶炎症因子的蛋白表达

小胶质细胞激活是炎症因子产生的重要来源,Western Blot 检测发现 Stroke 组大鼠前额叶巨噬细胞标记物 CD11b 的蛋白表达较 Sham 组大鼠上升,PSD 组大鼠前额叶 CD11b 的蛋白表达较 Stroke 组大鼠进一步升高,而 (PSD+DMS) 组大鼠前额叶 CD11b 的蛋白表

达较PSD组大鼠降低。以上差异均有统计学意义,见图3。

Stroke组大鼠前额叶炎性因子TNF- α 和IL-1 β 的蛋白表达较Sham组大鼠升高,PSD组大鼠前额叶炎性因子TNF- α 和IL-1 β 的蛋白表达较Sham组大鼠进一步升高,而(PSD+DMS)组大鼠前额叶TNF- α 和IL-1 β 的蛋白表达较PSD组大鼠降低。以上差异均具有统计学意义,见图3。



注:A. 各组大鼠前额叶CD11b和炎性因子TNF- α 和IL-1 β 蛋白表达条带图;B~D. 各组大鼠前额叶小胶质细胞标记CD11b、TNF- α 、IL-1 β 的蛋白表达统计图。① $P<0.05$,② $P<0.01$,③ $P<0.001$, $n=6$ 。

图3 各组大鼠前额叶CD11b和炎性因子TNF- α 和IL-1 β 蛋白表达比较

3 讨论

本研究从脑卒中后抑郁发生的神经炎症学说出发,发现DMS治疗能通过抑制小胶质细胞的过度炎症反应,抑制炎性因子的表达,来改善PSD大鼠的抑郁样行为,为临床治疗PSD提供了实验依据。

事实上,前期研究提示细胞因子在人类卒中引起的神经炎症中发挥重要作用^[17],小胶质细胞是参与防御脑损伤的主要免疫细胞,当卒中后与损伤相关的分子模式过度激活时,它们会产生大量促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8等)^[18],这些细胞因子损伤血脑屏障,并且降低脑卒中后神经元的存活率及其轴突的延长^[19,20],抑制神经元的再生和修复,加重炎症反应,损害脑组织^[21],进一步导致神经元的变性坏死,最终促进PSD的发生。

PSD的物理治疗包括rTMS和经颅直流电刺激、高

压氧舱和电针等,对于PSD早期药物治疗无效患者,使用rTMS治疗已发现具有一定的疗效^[22]。对于早期PSD患者采用rTMS联合氟西汀治疗的效果优于单纯氟西汀治疗^[23]。经颅直流电刺激也被发现可以缓解PSD患者的抑郁焦虑情绪,还能改善患者的认知功能^[24]。然而,物理性治疗PSD的具体机制并不明确。

本研究为了探索DMS对PSD模型大鼠的抗抑郁作用以及可能的机制,通过颈总动脉线栓再灌注法制作卒中模型大鼠,然后联合CUMS制作PSD模型大鼠,并进行DMS干预。结果显示Stroke组大鼠前额叶小胶质细胞激活增加,炎性因子IL-1 β 和TNF- α 的蛋白表达升高,而PSD组大鼠前额叶小胶质细胞激活进一步增加,炎性因子IL-1 β 和TNF- α 的蛋白表达进一步升高,提示小胶质细胞M1型转化以及炎性因子的增加,在一定程度上参与了PSD的形成。行为学结果显示,通过DMS治疗,(PSD+DMS)组大鼠抑郁样行为得到改善。(PSD+DMS)组大鼠前额叶小胶质细胞激活减少,炎性因子IL-1 β 和TNF- α 的蛋白表达降低。以上结果初步提示DMS可能通过抑制前额叶小胶质细胞激活并且减少炎性因子的表达,从而改善大鼠卒中后抑郁样行为。然而,本研究也有一定的局限性,首先应对全脑的小胶质细胞激活状态进行评估,特别是海马,其次星型胶质细胞在大脑也是主要的细胞,它会产生多种神经营养因子如神经生长因子、脑源性神经营养因子等,参与神经递质的表达,有助于血管生成、神经发生、突触发生和轴突重塑^[25]。未来笔者将进一步探索DMS治疗PSD的其他机制。

总之,本研究表明DMS治疗可以一定程度的改善PSD大鼠的抑郁样行为,抑制前额叶皮质小胶质细胞激活和炎性因子的表达可能是其潜在的抗抑郁作用机制,为DMS治疗PSD的临床应用提供了一定的实验依据。

参考文献

[1] Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Int J Stroke, 2014,9:1017-1025. DOI: 10.1111/ij.s.12357.

[2] Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, et al. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis [J]. Br J Psychiatry, 2013,202:14-21. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.107664.

[3] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11: 685-693. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.08.015.

[4] Das J, G K R. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 90: 104-114. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.005.

[5] Jeong S, Chokkalla AK, Davis CK, et al. Post-stroke depression: epigenetic and epitranscriptomic modifications and their interplay with gut microbiota[J]. Mol Psychiatry, 2023, Online ahead of print. DOI: 10.1038/

753-763.DOI:10.3969/j.issn.1006-2157.2021.08.012.

[20] 高珊, 孔立红, 余超超, 等. 不同频率电针通过调控GSK-3 β 蛋白及其磷酸化水平改善阿尔茨海默病大鼠突触可塑性损伤[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34: 696-702. DO: 10.13359/j.cnki.gzxbtc.2017.05.017.

[21] 武鑫, 李炎辉, 张文靖, 等. 不同疗程电针对放射性脑损伤小鼠突触超微结构及突触功能相关蛋白的影响[J]. 生理学报, 2021, 73: 909-916. DOI: 10.13294/j.aps.2021.0083.

[22] 冉茂花, 赵小娟, 王璐, 等. 针康法对慢性脑低灌注大鼠海马形态结构及GAP-43蛋白的影响[J]. 针灸临床杂志, 2022, 38: 65-70. DOI: 10.19917/j.cnki.1005-0779.022136.

[23] 郭斌, 王彭汉, 黄麟苻, 等. 电针、加味芍药甘草汤及针药结合对脑卒中肢体痉挛模型大鼠海马突触超微结构及可塑性蛋白的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62: 151-157. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.02.013.

[24] 郭斌, 王彭汉, 黄麟苻, 等. 电针“曲池”-“阳陵泉”缓解脑卒中大鼠痉挛状态脑突触结构可塑性的实验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35: 787-793. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2020.07.005.

[25] 陈丽敏, 郭婉清, 温若兰, 等. 电针对SAMP8小鼠海马C3/C3aR/STAT3信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 30: 1-6. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202206296.

[26] 田丹丹, 杨阳. 电针调控CASP-1/GSDMD细胞焦亡信号通路对抑郁小鼠干预机制[J]. 陕西中医, 2022, 43: 851-856. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2022.07.008.

[27] 王煜, 赵岚, 史慧妍, 等. 基于RhoA/ROCK通路探讨三焦针法对老年痴呆小鼠学习记忆及突触可塑性的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46: 635-641. DOI:10.13702/j.1000-0607.200985.

[28] 官伟康, 黄丽, 朱燕, 等. 电针通过mTOR/P70S6K信号通路增强出血性脑卒中的突触可塑性[J]. 时珍国医国药, 2020, 31: 505-508. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2020.02.084.

[29] Baudry M, Zhu G, Liu Y, et al. Multiple cellular cascades participate in long-term potentiation and in hippocampus-dependent learning[J]. Brain Res, 2015, 162173-162181. DOI:10.1016/j.brainres.2014.11.033.

[30] Nicoll RA. A Brief History of Long-Term Potentiation[J]. Neuron, 2017, 93: 281-290. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.12.015

[31] Hayashi Y. Molecular mechanism of hippocampal long-term potentiation - Towards multiscale understanding of learning and memory[J]. Neurosci Res, 2022, 175: 3-15. DOI: 10.1016/j.neures.2021.08.001.

[32] 胡艳, 刘若兰, 肖佳欢, 等. 电针对阿尔茨海默病大鼠海马突触可塑性及自噬相关蛋白的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42: 961-966. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.11.001.

[33] 韩栩珂, 尹平, 殷萱, 等. 电针对魏-凯二氏大鼠抑郁模型大鼠海马CA1区突触可塑性及5-羟色胺转运体蛋白的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20: 2248-2254. DOI: 10.11842/wst.2018.12.025.

[34] 荣培晶, 王瑜, 许能贵. 脑科学研究助力针灸发展[J]. 针刺研究, 2019, 44: 859-862. DOI: 10.13702/j.1000-0607.190691.

(本文编辑:王晶)

(上接第11页)

s41380-023-02099-8.

[6] Frank D, Gruenbaum BF, Zlotnik A, et al. Pathophysiology and Current Drug Treatments for Post-Stroke Depression: A Review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23: 15114. DOI: 10.3390/ijms232315114.

[7] Wang X, Li S, Yu J, et al. Saikosaponin B2 ameliorates depression-induced microglia activation by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation and ER stress[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 316: 116729. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116729.

[8] Nagy EE, Frigy A, Szasz JA, et al. Neuroinflammation and microglia/macrophage phenotype modulate the molecular background of post-stroke depression: A literature review[J]. Exp Ther Med, 2020, 20: 2510-2523. DOI: 10.3892/etm.2020.8933.

[9] Nakagawa Y, Chiba K. Diversity and plasticity of microglial cells in psychiatric and neurological disorders[J]. Pharmacol Ther, 2015, 154: 21-35. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.010.

[10] Kreisel T, Frank MG, Licht T, et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis[J]. Mol Psychiatry, 2014, 19: 699-709. DOI: 10.1038/mp.2013.155.

[11] Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R. Depression as a microglial disease[J]. Trends Neurosci, 2015, 38: 637-658. DOI: 10.1016/j.tins.2015.08.001.

[12] Gopalakrishnan R, Burgess RC, Malone DA, et al. Deep brain stimulation of the ventral striatal area for poststroke pain syndrome: a magnetoencephalography study[J]. J Neurophysiol, 2018, 119: 2118-2128. DOI: 10.1152/jn.00830.2017.

[13] Zhao L, Ren H, Gu S, et al. rTMS ameliorated depressive-like behaviors by restoring HPA axis balance and prohibiting hippocampal neuron apoptosis in a rat model of depression[J]. Psychiatry Res, 2018, 269: 126-133. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.017.

[14] Zhang Y, Mao RR, Chen ZF, et al. Deep-brain magnetic stimulation promotes adult hippocampal neurogenesis and alleviates stress-related behaviors in mouse models for neuropsychiatric disorders[J]. Mol Brain, 2014, 7: 11. DOI: 10.1186/1756-6606-7-11.

[15] 蒋文霞, 牟君. 卒中后抑郁动物模型的造模方法[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26: 223-226. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.20

19.03.015.

[16] Shi GX, Yang CY, Wu MM, et al. Muscle hypertonia after permanent focal cerebral ischemia in rats: a qualitative and quantitative behavioral and electrophysiological study[J]. Int J Neurosci, 2013, 123: 575-581. DOI: 10.3109/00207454.2013.783578.

[17] Luo L, Liu M, Fan Y, et al. Intermittent theta-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NFkappaB/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19: 141. DOI: 10.1186/s12974-022-02501-2.

[18] Guo X, Liu R, Jia M, et al. Ischemia Reperfusion Injury Induced Blood Brain Barrier Dysfunction and the Involved Molecular Mechanism[J]. Neurochem Res, 2023, 48: 2320-2334. DOI: 10.1007/s11064-023-03923-x.

[19] Sapkota A, Gaire BP, Cho KS, et al. Eupatilin exerts neuroprotective effects in mice with transient focal cerebral ischemia by reducing microglial activation[J]. PLoS One, 2017,12: e171479. DOI: 10.1371/journal.pone.0171479.

[20] Cherry JD, Olschowka JA, O'Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed[J]. J Neuroinflammation, 2014,11: 98. DOI: 10.1186/1742-2094-11-98.

[21] Gaire BP, Song MR, Choi JW. Sphingosine 1-phosphate receptor subtype 3 (S1P3) contributes to brain injury after transient focal cerebral ischemia via modulating microglial activation and their M1 polarization[J]. J Neuroinflammation, 2018,15: 284. DOI: 10.1186/s12974-018-1323-1.

[22] Jorge RE, Moser DJ, Acion L, et al. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Arch Gen Psychiatry, 2008, 65: 268-276. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.45.

[23] 李凡, 姚黎清. 重复经颅磁刺激联合氟西汀对卒中后抑郁的临床疗效研究[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27: 144.

[24] 李泓钰, 顾彬, 宋鲁平. 经颅直流电刺激治疗脑卒中后抑郁的研究进展[J]. 中国医刊, 2022, 57: 484-486.

[25] Liu Z, Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2016, 144: 103-120. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.008.

(本文编辑:王晶)