

重复经颅磁刺激对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响

任慧聪 张朝辉 赵琳 谷世娜 李文强 宋景贵

【摘要】 目的 观察重复经颅磁刺激(rTMS)对慢性应激抑郁模型大鼠行为学的影响,并探讨其可能的神经内分泌机制。**方法** 筛选 40 只同质均一的健康成年雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为对照组(8 只)和造模组(32 只)。对照组正常饲养条件下群养,每笼 4 只,不给予任何干预处理;造模组大鼠采用联合慢性温和不可预知应激(CUMS)方法孤养制备大鼠抑郁模型。运用体重测量、蔗糖水消耗实验及旷场实验行为学评估指标筛选出造模成功的大鼠,将造模成功的大鼠再按随机数字表法分为模型组、rTMS 组和伪刺激组,每组 8 只大鼠。rTMS 组和伪刺激组分别接受 rTMS 和假 rTMS 刺激干预,为期 3 周。分别于造模后和干预结束后,运用上述行为学评估指标对各组大鼠行为学改变进行评估,应用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测大鼠血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质酮(CORT)的含量,采用半定量逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH) mRNA 表达量。**结果** ①CUMS 处理后(造模后)大鼠体重增长率[(24.784±13.879)%]、蔗糖水消耗量[(2.102±0.998)ml/100 g]、旷场实验垂直运动次数[(3.500±2.207)次]及修饰次数[(8.792±2.889)次]均较对照组[(39.810±11.739)%、(3.510±0.878)ml/100 g、(10.875±4.357)次、(18.125±4.853)次]显著降低,差异有统计学意义($P<0.01$);rTMS 干预后,与模型组相比,rTMS 组大鼠体重增长率[(36.520±6.469)%]、蔗糖水消耗量[(4.130±0.917)ml/100 g]、旷场实验的垂直运动次数[(7.000±3.742)次]及修饰次数[(16.250±3.012)次]均显著增高($P<0.05$);②干预后,模型组大鼠血浆 ACTH 和 CORT 含量[(204.014±13.915)和(203.053±18.502)μg/L]显著高于对照组[(108.705±12.808)和(104.611±5.099)μg/L],而 rTMS 组的 ACTH 和 CORT 水平[(131.964±12.172)和(129.378±8.806)μg/L]均明显较模型组降低,且差异有统计学意义($P<0.01$);③与对照组相比,模型组大鼠下丘脑 CRH mRNA 的表达显著增高[(1.92±0.18)%],差异有统计学意义($P<0.01$);而 rTMS 组下丘脑 CRH mRNA 表达较模型组有明显降低[(1.12±0.12)%],差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** rTMS 刺激能够改善慢性应激抑郁模型大鼠的抑郁样行为,其机制可能与下调亢进的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴有关。

【关键词】 抑郁症; 重复经颅磁刺激; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 慢性应激

基金项目:国家自然科学基金(3110086);河南省医学科技攻关计划项目(201003071);新乡市科技攻关计划项目(ZG15019)

Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating depressive behavior in response to chronic but unpredictable mild stress Ren Huicong*, Zhang Zhaohui, Zhao Lin, Gu Shina, Li Wenqiang, Song Jinggui.

* Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China

Corresponding author: Zhang Zhaohui, Email: zzhui816@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on behavior in response to chronic but unpredictable mild stress and explore potential neuroendocrine mechanisms. **Methods** Forty adult SD male rats were randomly divided into a control group ($n=8$) and a model preparation group ($n=32$). The control group was given normal care while a model of depression was induced in the model preparation group through giving an unpredictable mild stimulus (CUMS). The depressive rats were randomly divided into a model group, an rTMS group and a sham rTMS group (8 cases in each group). The rTMS group and sham rTMS groups accepted the rTMS or sham stimulation for 3 weeks. The changes in behavior in each group were quantified using body weight, sucrose consumption and an open field test before and after stimulation. Enzyme-linked immunosorbent assays (Elisas) were conducted to detect plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and corticosterone

(CORT) levels. Reverse-transcription polymerase chain reactions (RT-PCRs) were carried out to allow the detection of mRNA expression in hypothalamus related to levels of adrenocorticotrophic hormone releasing hormone (CRH).

Results After the modeling there were significant differences between the model preparation group and the control group in terms of weight increase, sucrose consumption and open field test results. After rTMS the rate of weight increase, sucrose consumption and the scores in the open field test of the rTMS group had increased significantly more than in the control group. Elisas showed significantly higher plasma ACTH and CORT levels in the model group as well. The average expression of CRH mRNA in the model group was significantly higher than in either of the other two groups. **Conclusions** rTMS can relieve depression-like behavior induced by chronic stress, at least in rats. This may be related to a downgrading of the hyperactive functioning of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis.

【Key words】 Depression; Transcranial magnetic stimulation; Hypothalamus-pituitary-adrenal axis; Stress

Fund program: National Natural Science Foundation of China (grant 3110086); Medical Science Research Projects of Henan Province (grant 201003071); Technology Research Projects of Xinxiang (grant ZG15019)

抑郁症是一种患病率、复发率及自杀率均较高的精神疾病,严重影响患者的社会功能并造成沉重的疾病负担^[1]。神经内分泌假说是抑郁症发病机制的重要假说之一,其中下丘脑-垂体-肾上腺皮质(hypothalamus pituitary adrenal, HPA)轴是一个重要的内分泌轴,其神经内分泌异常在抑郁症的发病中起着重要的作用^[2]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种新型无创性物理治疗方法,已被广泛应用于各种精神神经疾病的治疗,其对抑郁症的治疗也显示出良好的效果^[3-5],但其治疗抑郁症的具体神经生物学机制目前仍未能明确,rTMS能否通过改变 HPA 轴功能状态来改善抑郁症状的随机对照实验仍少见报道。因此,本研究通过观察 rTMS 治疗抑郁模型大鼠后模型大鼠抑郁行为及 HPA 轴水平的变化,探讨其对慢性应激抑郁模型大鼠行为学的作用及可能的神经内分泌机制。

材料与方 法

一、主要试剂与仪器

大鼠促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)酶联免疫吸附试验(emzyme linked immune-sorbent assay, ELISA)试剂盒、大鼠皮质酮(corticosterone, CORT) ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司), Oligo d(T) 18 引物(英国 Invitrogen 公司),逆转录酶(M-MLV Reverse Transcriptase, 美国 Promega 公司), Taq DNA 聚合酶(上海申能博彩公司);旷场箱(100 cm×100 cm×40 cm)(深圳沃瑞德公司),CCY-I 型磁刺激仪及环形动物线圈(武汉依瑞德公司),CS-2 大(小)鼠穿梭避暗两用箱(张家港青松公司),酶标仪(芬兰 MK3 公司),高速低温离心机(德国 Herarus 公司),GAS7001B 凝胶成像系统(英国 UVL 公司),NanoDrop2000 超微量分光光度计(美国 Thermo 公司),PCR 扩增仪(德国 Eppendorf 公司)。

二、实验动物及分组

无特殊病原体级(SPF 级)雄性 Sprague-Dawley (SD)大鼠 45 只,鼠龄 2~3 个月,体重 220~270 g,由河南省实验动物中心提供,动物合格证号(编号 41003100001498)。实验前适应性喂养 2 周,动物饲养环境:温度(22±2)℃,湿度 55%~56%,光照条件维持昼夜节律 12 h 明暗交替。给予大鼠自由饮水和摄食,饲养和实验环境保持安静清洁。

通过行为学评估^[6-7]筛选出体重均一、同质性较高的 40 只大鼠纳入实验对象。采用随机数字表法,将大鼠随机分为对照组(8 只)和造模组(32 只)。对照组保持正常饲养条件下群养,每笼 4 只;造模组 32 只大鼠采用联合慢性温和不可预知应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)方法^[8]孤养 21 d,制备抑郁模型,造模结束后以第 2 次行为学评估筛选造模成功的大鼠,本研究将反映代谢水平的体重增长率、反映快感程度的蔗糖水消耗量及反映运动探索能力的旷场实验各项行为学评分均降低且其数值小于对照组相对应指标评分的均数减去一个标准差所得值则视为造模成功。然后将造模成功的 24 只大鼠按随机数字表法分为模型组(不给予任何处理的抑郁模型大鼠)、rTMS 组(给予频率为 10 Hz 的 rTMS 刺激)和伪刺激组(模拟 rTMS 刺激环境但无磁波脉冲发出,即假刺激),每组 8 只。rTMS 干预结束后全部大鼠进行第 3 次行为学评估检测,随后处死大鼠,取材以备下一步实验。

三、实验方法

1. 抑郁模型制备方法:采用 Willner 制模方法^[9],运用 CUMS 方法并孤养 21 d 制备抑郁模型,包括禁食 24 h、禁水 24 h、昼夜颠倒 24 h、束缚 2 h、冰水游泳 5 min、电击足底(10 s/次,间歇 5 s,共 10 次)、夹尾 2 min 共 7 种刺激,7 种刺激每周随机安排,为使动物不可预知同种刺激不可连续出现。

2. 干预方法: rTMS 组大鼠在造模成功后即采用

CCY-I 型磁刺激仪及环形动物线圈(线圈直径约 70 mm)行 rTMS 干预,刺激时固定大鼠头部,线圈紧贴大鼠头皮,给予 10 Hz 100%MT 的 rTMS 刺激,每天 20 串(每串 50 个脉冲,每两次刺激之间间歇 15 s,共 1000 次脉冲),连续 5 d 为 1 个疗程,每 2 个疗程之间间隔 2 d,共治疗 3 个疗程(为期 3 周)。伪刺激组大鼠置于相同的环境,线圈不通电,即无电流脉冲,只施予同样次数的声音刺激。治疗期间对照组正常饲养,不给予任何干预处理;其余各组继续给予联合 CUMS 方法孤养,以避免抑郁模型自行退化。

四、观察指标及方法

于造模前、造模后和 rTMS 干预 3 个疗程后(干预后),分别对各组大鼠的行为学观测指标^[6-7]及血浆 ACTH 和 CORT 水平进行测定,并检测各组大鼠下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH) mRNA 的表达水平。方法如下。

1. 体重测量:采用体重变化评估大鼠的抑郁程度^[10]。对各组大鼠进行体重测量,按公式(1)评估大鼠体重变化趋势。

$$\text{体重增长率} = \frac{\text{此次体重} - \text{前次体重}}{\text{前次体重}} \times 100\% \quad (1)$$

2. 蔗糖水消耗实验:采用蔗糖水消耗实验评估大鼠的快感缺失程度^[11]。各组大鼠经禁食禁水 24 h 后按公式(2)测定各组大鼠禁食水后的 1 h 内每 100 g 体重质量 1% 蔗糖水消耗量。

$$\text{蔗糖水消耗量} = \frac{1 \text{ h 内饮用蔗糖水量}}{\text{体重}} \times 100\% \quad (2)$$

3. 旷场实验:采用旷场实验行为学评分评估大鼠的活动能力及兴趣水平^[12],主要评估各组大鼠在旷场箱内前 5 min 的行为表现,包括垂直直立次数、修饰次数。该实验环境须安静、温湿度和光强度适宜且保持一致,由 2 位观察者盲法评估,大鼠原始行为学数据取 2 位观察者所记录各指标的平均值。为避免前次动物所遗留的信息(大小便、气味等)对测试数据造成影响,2 次实验之间需彻底清洁敞箱后再行下一只大鼠的观察。

4. ACTH 和 CORT 检测:于 3 个疗程 rTMS 刺激及行为学评估结束后,将大鼠全身麻醉后解剖暴露心脏,进行心尖穿刺取血(约 5 ml),静置后以 4 ℃ 离心机 3000 r/min 离心(离心半径 12.5 cm)15 min,取上清液于 -20 ℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immune-sorbent assay, ELISA)检测 ACTH 和 CORT 含量。严格按照试剂盒说明操作。

5. 检测下丘脑 CRH mRNA 表达:于 3 个疗程 rTMS 刺激及行为学评估结束后,每组随机选 6 只大鼠,心尖穿刺取血后迅速离断大鼠头部,按照大鼠脑图

解,冰块上分离取出大鼠下丘脑,置于冷冻管后迅速放于液氮中,然后转移至 -70 ℃ 低温冰箱,保存备用。采用半定量逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)技术检测下丘脑 CRH mRNA 及内参基因甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glycerinaldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) mRNA。CRH 上游引物 5'-ACGACCAGGCTGCGGTAAC-3',下游引物 5'-TCGTTTTGGCCAAGCGCAAC-3',片段长度 304 bp。GAPDH 上游引物 5'-GGGCTCTCTGCTCCTC-CCTCT-3',下游引物 5'-CCGTTGAAGTTCGCGTGGGT-3',片段长度 244 bp。扩增条件为 95 ℃ 2 min 预变性,95 ℃ 20 s,60 ℃ 20 s,72 ℃ 60 s,共 35 个循环,最后 72 ℃ 延伸 2 min,15 ℃ 终止反应。扩增完成后将 PCR 反应产物即行电泳并以 UVI 凝胶成像系统照像,GAS7001B 凝胶图像分析软件测定光密度。按公式(相对表达量 = 目的基因产物光密度/内参基因产物光密度)计算相对表达量,用来反映目的基因表达的相对强弱。

五、统计学方法

使用 SPSS 20.0 对所测数据进行统计学分析处理,计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,进行正态性检验和方差齐性检验,多组之间比较采用 ANOVA 法进行方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$,认为差异有统计学意义。

结 果

一、抑郁模型的评估

造模后,造模组大鼠体重增长率与对照组相比显著降低,差异有统计学意义($t = 2.745, P < 0.01$);造模组大鼠的蔗糖水消耗量与对照组相比亦显著降低,差异有显著统计学意义($t = 3.553, P < 0.01$);造模组大鼠垂直运动次数及修饰次数均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),提示造模成功。详见表 1。

表 1 造模后大鼠行为学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	体重增长率 (%)	糖水消耗量 (ml/100 g)	旷场实验	
				垂直运动次数	修饰次数
对照组	8	39.810 ± 11.739	3.510 ± 0.878	10.875 ± 4.357	18.125 ± 4.853
造模组	24	24.784 ± 13.879 ^a	2.102 ± 0.998 ^a	3.500 ± 2.207 ^a	8.792 ± 2.889 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$

二、各组干预后大鼠行为学指标比较

干预后,模型组和伪刺激组大鼠的体重增长率、糖水消耗量以及旷场实验评分的垂直运动次数和修饰次数等行为学指标仍明显低于对照组,且组间差异有统计学意义($P < 0.01$),而 rTMS 组大鼠的体重增长率、糖水消耗量以及旷场实验评分的垂直运动次数和修饰次数等行为学指标均有明显提高,且分别与模型组和伪

刺激组比较,组间差异均有统计学意义($P<0.05$);而伪刺激组的上述各项行为学指标与模型组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 干预后各组大鼠行为学指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	体重增长率 (%)	糖水消耗量 (ml/100 g)	旷场实验(次)	
				垂直运动次数	修饰次数
对照组	8	39.927±12.566	4.316±1.215	8.875±3.137	17.125±3.563
模型组	8	25.136±9.475 ^a	3.058±0.766 ^a	3.250±1.488 ^a	7.750±2.252 ^a
rTMS 组	8	36.520±6.469 ^b	4.130±0.917 ^b	7.000±3.742 ^c	16.250±3.012 ^c
伪刺激组	8	24.025±11.591 ^a	2.971±0.480 ^a	2.625±1.302 ^a	8.625±1.408 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$

三、各组干预后大鼠血浆 ACTH 和 CORT 含量比较

干预后,模型组和伪刺激组大鼠的血浆 ACTH 和 CORT 含量明显高于对照组($P<0.01$),而 rTMS 组大鼠的血浆 ACTH 和 CORT 含量较模型组和伪刺激组有明显降低,且组间差异有统计学意义($P<0.01$);而伪刺激组与模型组相比,组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 干预后各组大鼠血浆 ACTH 和 CORT 含量比较 ($\mu\text{g/L}, \bar{x}\pm s$)

组别	只数	ACTH	CORT
对照组	8	108.705±12.808	104.611±5.099
模型组	8	204.014±13.915 ^a	203.053±18.502 ^a
rTMS 组	8	131.964±12.172 ^b	129.378±8.806 ^b
伪刺激组	8	207.005±17.987 ^a	200.168±12.099 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$

四、各组干预后大鼠下丘脑 CRH mRNA 表达

大鼠下丘脑组织中 CRH mRNA 完整性好,条带均一,相应 RT-PCR 产物均出现。干预后,模型组和伪刺激组大鼠的下丘脑 CRH mRNA 表达量明显高于对照组($P<0.01$),而 rTMS 组大鼠的下丘脑 CRH mRNA 表达量较模型组和伪刺激组有明显降低,且组间差异有统计学意义($P<0.01$);而伪刺激组与模型组相比,组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 4。

表 4 干预后各组大鼠下丘脑 CRH mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	CRH mRNA 相对表达量
对照组	6	1.06±0.19
模型组	6	1.92±0.18 ^a
rTMS 组	6	1.12±0.12 ^b
伪刺激组	6	1.99±0.16 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$

讨 论

诸多研究表明,rTMS 能够有效改善抑郁大鼠的抑

郁样行为。Sachdev 等^[13]使用 1~25 Hz 范围内不同频率 rTMS 对抑郁模型大鼠进行干预,结果显示高频及低频 rTMS 均可使大鼠强迫游泳不动时间显著缩短。本研究通过为期 21 d 的孤养联合 CUMS 方法制备抑郁大鼠模型,造模组大鼠的体重增长率、蔗糖水消耗量以及旷场实验的垂直运动次数和修饰次数均明显低于对照组,说明慢性应激抑郁大鼠模型制备成功。rTMS 组大鼠经 rTMS 干预治疗后大鼠的体重增长率、蔗糖水消耗量及旷场实验评分均明显高于抑郁模型组,且差异有统计学意义($P<0.05$);伪刺激组的上述各项指标与模型组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),这表明频率为 10 Hz 的 rTMS 刺激可以有效改善抑郁大鼠的抑郁行为,而该效应与 rTMS 刺激操作过程中其它因素无关。

HPA 轴是大脑应激应答过程中一个重要的神经内分泌轴,其神经内分泌的异常在抑郁症的发病中起着非常重要的作用^[14-16]。病理状态下,持续应激导致 HPA 轴功能亢进,过多的皮质激素与海马的糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)结合,损伤与认知功能及情绪有关的海马等处,引起神经元萎缩凋亡及再生减少,GR 数量及功能下调,对 HPA 轴负反馈作用降低,使其功能更加亢进,形成恶性循环。早在 20 年前,Mortola 等^[17]已发现抑郁症患者的血清和脑脊液中的 CRH、ACTH 及 CORT 含量显著升高,HPA 轴功能持续亢进。本研究显示,模型组大鼠血浆 ACTH 和 CORT 含量较对照组明显增加,且下丘脑 CRH mRNA 表达量亦显著升高,表明了慢性应激所致 HPA 轴功能亢进的发生,这与李娜等^[18]报道慢性应激可能导致大鼠 HPA 轴功能亢进的结果一致。

rTMS 将磁场转换为感应电流,作用于大脑内神经细胞,从而引起各种神经生物学效应^[19],其用于治疗抑郁症的具体作用机制目前尚未见有明确的阐述,有临床报道指出它可能与影响抑郁症时 HPA 轴功能状态相关。Baeken 等^[20]以 20 例未经抗抑郁剂治疗的右利手抑郁症患者为受试对象,分别对其左脑背外侧前额叶皮质给予 10 Hz 为时 20 min 的 rTMS 刺激,结果显示,与对照组相比,患者唾液皮质醇含量明显降低,认为 rTMS 可有效改变抑郁症时的 HPA 轴水平。本研究显示,经 21 d 的 rTMS 干预后,rTMS 组大鼠的血浆 ACTH 和 CORT 含量较模型组显著降低($P<0.01$),其下丘脑 CRH mRNA 表达量亦明显较模型组下调($P<0.01$),这提示 rTMS 可能通过降低 HPA 轴激素水平,从而达到改善 CUMS 大鼠抑郁样行为的效果,这与顾正天等^[21]的观察报道一致。

综上所述,孤养结合慢性应激刺激能够使大鼠下丘脑 CRH mRNA 表达、血浆 ACTH 和 CORT 含量明显

增加;rTMS 能从基因水平下调抑郁模型大鼠下丘脑 CRH mRNA 的表达,并在一定程度上减低血浆 ACTH 和 CORT 含量,通过拮抗 HPA 轴功能亢进,达到改善抑郁模型大鼠抑郁行为的效果。因此,抑制亢进的 HPA 轴水平,可能是 rTMS 抗抑郁治疗的作用途径之一。但由于 HPA 轴水平的调控是一个比较复杂的过程,rTMS 下调 HPA 轴水平的具体作用机制仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Sarkar S, Grover S. A systematic review and meta-analysis of trials of treatment of depression from India [J]. *Biosystems*, 2014, 56(1): 29-38. DOI:10.4103/0019-5545.124711.
- [2] Donaldson AE, Gordon MS, Melvin GA, et al. Addressing the needs of adolescents with treatment resistant depressive disorders: a systematic review of rTMS [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(1): 7-12. DOI: 10.1016/j.brs.2013.09.012
- [3] Hovington CL, McGirr A, Lepage M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression and schizophrenia: a systematic review of recent meta-analyses [J]. *Ann Med*, 2013, 45(4): 308-321. DOI: 10.3109/07853890.2013.783993.
- [4] Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments [J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(9): 464-468. DOI: 10.1016/j.tins.2008.06.006.
- [5] Ozekes S, Erguzel T, Sayar GH, et al. Analysis of brain functional changes in high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression [J]. *Clin EEG Neurosci*, 2014, 45(4): 257-261. DOI:10.1177/1550059413515656.
- [6] 张小乔,李鹏,霍江涛,等.重复经颅磁刺激对慢性应激抑郁大鼠抑郁行为及海马神经元再生的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 5(33): 336-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.03.002.
- [7] 白冰,赵琳,张朝辉.重复经颅磁刺激对抑郁大鼠学习记忆及海马 CA3 区超微结构的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 7(36): 503-507. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.07.002.
- [8] Zhuang F, Zhou X, Gao X, et al. Cytokines and glucocorticoid receptors are associated with the antidepressant-like effect of alarin [J]. *Peptides*, 2016, 76: 115-129. DOI:10.1016/j.peptides.2016.01.002.
- [9] Willner P. Animal models as simulations of depression [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12(4): 131-136. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147(91)90529-2.
- [10] 许晶,李晓秋.慢性应激抑郁模型的建立及其评价 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2003, 12(1): 14-17.
- [11] Strekalova T, Steinbusch HWM. Measuring behavior in mice with chronic stress depression paradigm [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(2): 348-361. DOI:10.1016/j.pnpbp.2009.12.014.
- [12] Feng SF, Shi TY, Fan-Yang, et al. Long-lasting effects of chronic rTMS to treat chronic rodent model of depression [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 232(1): 245-251. DOI:10.1016/j.bbr.2012.04.019.
- [13] Sachdev PS, McBride R, Loo C, et al. Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats [J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 51(6): 474-479. DOI:10.1016/S0006-3223(01)01298-7
- [14] Lucassen PJ, Muller MB, Holsboer F, et al. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(2): 453-468. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63988-0.
- [15] Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: neuropsychiatric aspects [J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(2): 715-738. DOI: 10.1002/cphy.c130036.
- [16] Baumeister D, Lightman SL, Pariante CM. The interface of stress and the HPA axis in behavioural phenotypes of mental illness [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2014, 18(1): 13-24. DOI:10.1007/7854-2014-304.
- [17] Mortola JF, Liu JH, Gillin JC, et al. Pulsatile rhythms of adrenocorticotropin (ACTH) and cortisol in women with endogenous depression: evidence for increased ACTH pulse frequency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65(5): 962-968. DOI:10.1210/jcem-65-5-962.
- [18] 李娜,王涵,文威,等.不可预见刺激对大鼠行为学及 HPA 轴功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(7): 1196-1198. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2011.07.044.
- [19] Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms [J]. *J Psychiatr Res*, 2001, 35(4): 193-215. DOI: 10.1016/S0022-3956(01)00023-1.
- [20] Baeken C, de Raedt R, Leyman L, et al. The impact of one HF-rTMS session on mood and salivary cortisol in treatment resistant unipolar melancholic depressed patients [J]. *J Affect Disord*, 2009, 113(1-2): 100-108. DOI: 10.1016/j.jad.2008.05.008.
- [21] 顾正天,严婷婷,何利明.重复经颅磁刺激对抑郁症患者的抑郁程度和 HPA 轴的影响 [J]. *青岛医药卫生*, 2009, 41(3): 161-163.

(修回日期:2016-04-28)

(本文编辑:汪 玲)