

## 运动的抗焦虑作用与海马可塑性的关系\*

褚昕宇<sup>1,3</sup> 王泽军<sup>2</sup> 季 浏<sup>2,4</sup>

焦虑障碍(anxiety disorders)是严重威胁人类健康的一类精神疾病,在普通人群中发病率达到2%—5%,容易导致自杀等严重社会问题。因此,探索焦虑障碍的产生机制,寻求有效治疗途径已经成为急需解决的课题<sup>[1-2]</sup>。而经常进行体育锻炼有助于心理健康的提高,包括增强认知能力,延缓由衰老引起的记忆减退,加速脑损伤后的恢复,特别是能够缓解抑郁与焦虑症状<sup>[3-6]</sup>。但是对于运动的抗焦虑作用及可能的生物学机制尚未明确。为此,本文试图通过分析运动、焦虑与海马可塑性之间的相互关系,深入探讨了海马可塑性在运动抗焦虑过程中的可能作用。

### 1 运动的抗焦虑作用

许多研究表明运动可以缓解抑郁症状,但是关于运动对焦虑症状影响的研究并不多见,原因可能是焦虑障碍的临床分型较多,难以分离某一特定焦虑障碍类型出来进行研究。然而,毫无疑问的是健康者进行有氧运动具有抗焦虑的作用<sup>[7]</sup>。并且,健康者或恐慌症患者进行一次急性运动也能够产生抗焦虑效果。而对于特质焦虑和广泛性焦虑患者来说,有氧运动的抗焦虑效果比力量训练更好。临床研究表明运动干预可以用于治疗焦虑症、恐慌症和创伤后应激综合征(post-traumatic stress disorder, PTSD)<sup>[6]</sup>。

此外,大量的动物实验发现,跑转轮训练可以提高小鼠在旷场实验、高架十字迷宫与明-暗箱实验等焦虑行为测试的成绩,运动组小鼠在表现出较低焦虑水平的同时,探索行为增加,冲动与抑郁行为减少<sup>[7-8]</sup>。有趣的是,跑台跑运动也能够产生抗焦虑的作用。也有实验得到了相反的研究结果,发现在强迫性游泳与习得性无助测试中,运动组小鼠并没有表现出抗抑郁样行为,反而在旷场实验、零迷宫以及明-暗箱测试中表现出了较高水平的焦虑样行为<sup>[9]</sup>。不同研究结果的差异或许与实验动物(特别是对照组)饲养条件不同有关<sup>[10]</sup>。研究中使用8周龄的雄性C57Bl/6N小鼠,依次通过明-暗箱实验、恐惧制约与强迫性游泳实验分别测试了3组小鼠(无跑

转轮组、跑转轮固定组与跑转轮运动组)的焦虑、情境恐惧记忆与绝望行为的水平,发现与无跑转轮组比较,运动会产生抗焦虑作用,提高情境恐惧记忆能力;然而与跑转轮固定组相比较,运动对焦虑及恐惧记忆并没有影响,反而增加了绝望行为。另一方面,PTSD作为临床焦虑分类中的常见病症,其关键特征是创伤记忆<sup>[2]</sup>。而跑转轮运动会提高小鼠间隔24h的情境恐惧记忆测试成绩<sup>[10-11]</sup>。并且,行为测试前6周进行的跑转轮训练虽然提高了大鼠间隔24h的情境恐惧记忆能力,但是对恐惧记忆的消除没有明显作用<sup>[12]</sup>。

### 2 海马可塑性与焦虑

#### 2.1 成年海马神经发生与焦虑

海马作为与情绪反应密切相关的大脑边缘系统之一,一方面能通过糖皮质激素调节的负反馈机制抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的作用<sup>[13]</sup>;另一方面,海马齿状回的颗粒细胞亚层被认为是成年哺乳动物脑内最重要的神经干细胞聚集区之一,能够不断产生新的颗粒细胞。这些新生神经细胞通过迁移、分化,最终会成长为完整的功能细胞的过程被称为成年海马神经发生<sup>[14]</sup>。研究表明,运动、抗抑郁药物、丰富环境以及学习训练等积极因素都可以促进海马齿状回持续产生新生神经元;相反,应激、抑郁及衰老等不良因素能够抑制成年海马神经发生。

成年海马神经发生的过程很可能与焦虑行为密切相关<sup>[15-17]</sup>。使用神经前体细胞过量表达凋亡蛋白前体Bax的转基因小鼠,发现在选择性抑制成年海马神经发生的同时,小鼠在高架十字迷宫以及明-暗箱实验中表现出较高水平的焦虑反应<sup>[15]</sup>。但是,对于静态神经前体细胞选择性敲除的GFAP-TK转基因小鼠的研究发现,海马神经发生缺陷的小鼠只有在接受长期束缚应激作用后才会在新奇事物抑制的摄食测试中表现出明显高水平的焦虑<sup>[16]</sup>。并且,神经前体细胞选择性敲除Bax小鼠的神经发生增强,在经过4周的自愿跑转轮运动后表现出焦虑行为减少,探索行为增加<sup>[8]</sup>。而结

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.05.024

\*基金项目:2010年国家社会科学基金重大项目(10ZD&052),高等学校博士学科点专项科研基金(20090076110015),上海市地方高校大文科学术新人培育项目

1 上海体育学院休闲与艺术学院,上海,200438; 2 “青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室,华东师范大学体育与健康学院;

3 上海工程技术大学体育部; 4 通讯作者

作者简介:褚昕宇,女,博士研究生,讲师; 收稿日期:2013-04-21

合先前的研究结果认为焦虑表型 5-HT1AR 转基因小鼠具有正常的海马神经发生水平,使用 X 射线阻断海马神经发生,但不能诱导小鼠的焦虑或抑郁行为,却能阻断抗抑郁药物依赖的成年海马神经发生以及抗焦虑的效果,认为成年海马神经发生对焦虑行为的影响可能是经验依赖的。

此外,使用 X 射线抑制海马神经发生的同时严重损害了大鼠的情境恐惧记忆能力,但对空间记忆能力没有明显影响<sup>[17]</sup>。有研究通过敲除 GFAP 阳性表达的神经前体细胞导致小鼠情境恐惧记忆能力损害,但并不影响小鼠线索制约,以及海马依赖的 Morris 水迷宫或 Y 迷宫测试的成绩<sup>[16]</sup>。随后有研究发现,抑制海马神经发生能够延长大鼠海马依赖的联想恐惧记忆阶段的时间,并有助于维持长时程增强(long-term potentiation, LTP);相反,提高海马神经发生水平会加速海马依赖的联想恐惧记忆减退<sup>[18]</sup>。

## 2.2 脑源性神经营养因子与焦虑

虽然神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是首个被发现的神经系统营养因子,但是脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的分布与含量均比 NGF 更加广泛和丰富,特别是在海马、皮质等部位 BDNF mRNA 的含量高于 NGF mRNA 20—30 倍,并对中枢神经系统的许多功能都有着重要作用,如神经元的分化与存活,突触发生及活动依赖的突触可塑性等。

有研究对人 bdnf 基因的单核苷酸多态性研究发现, val 基因在密码子 66 上被 met 基因(Val66Met SNP)取代后, met/met 组被试者的情景记忆测试成绩明显地低于其他两组,表现出海马活动水平异常以及 N-乙酰天(门)冬氨酸盐水平下降的情况。随后有研究用基因敲入技术得到表达 met 基因的小鼠模型,发现尽管该小鼠脑内 BDNF Met 蛋白的表达水平正常,但是活动依赖的 BDNF Met 分泌明显减少。重要的是,使用抗抑郁药物不能够延缓 BDNF Met/Met 小鼠表现出的高水平焦虑行为,并且 BDNF Met/Met 小鼠海马体积减小的同时,表现出海马依赖的行为缺陷。

此外,在胚胎和成年神经发生过程中, BDNF 的神经营养作用在信号级联对多功能干细胞分化神经元的过程中起到了关键的调控作用。特别是 BDNF 会通过受体 TrkB 调控成年海马神经发生过程,包括增殖、存活与分化等多个阶段。研究发现 TrkB 蛋白水平与新生细胞的成熟过程有着紧密联系<sup>[19]</sup>。另外使用细胞特异性的基因敲除技术,可以分析 TrkB 在不同神经前体细胞上的定位及其对小鼠海马神经发生的影响<sup>[20]</sup>。该研究发现成年海马 Nestin 标记的静态与放大神经前体细胞均能够表达 BDNF 与 TrkB,并且约 30% 的海马神经发生被抑制;另外, GFAP 标记的静态神经前体细胞的 TrkB 基因被敲除后,超过 50% 的新生神经细胞增殖被抑制。而敲除小鼠神经前体细胞全长的 TrkB 基因后,新生神经细

胞在 4 周后会出现突触形态缺陷,树突与树突棘数量的减少;并且 TrkBlox/lox 转基因小鼠表现出海马神经发生依赖的突触可塑性损害与高水平的焦虑行为<sup>[21]</sup>。

## 3 运动与成年海马神经发生

### 3.1 运动对成年海马神经发生的影响

Kempermann 等<sup>[22]</sup>首先发现,丰富的环境可以提高成年小鼠海马齿状回新生神经细胞的存活作用,但对细胞增殖效应没有影响。实验将小鼠分为两组:一组正常饲养,另一组给予丰富的环境条件 40d,随后连续注射溴脱氧尿嘧啶核苷(bromodeoxyuridine, BrdU)超过 12d。最后一次注射 BrdU 后 24h 将小鼠处死,用于细胞增殖的研究;另有一部分小鼠继续饲养 4 周后处死,用以研究 BrdU 免疫阳性细胞的成熟与分化效应,即细胞存活。但是该研究采用的丰富环境包含了多个影响因素,比如增加了实验动物学习、社会交往以及运动机会,因而不能确定究竟是哪个因素对成年海马神经发生产生更重要的影响。为此, van Praag 等<sup>[23]</sup>分离出各个因素,将小鼠分为学习、运动、丰富环境与对照组,发现只有运动能够提高海马齿状回新生细胞的增殖效应,并且延长新生细胞的存活时间。随后有研究比较了跑转轮运动与不含跑转轮的丰富环境对神经发生的作用,发现运动对神经发生具有更为明显的促进作用<sup>[24]</sup>。有趣的是,强迫性跑台跑、游泳训练都能够诱导成年海马神经发生<sup>[25—26]</sup>。此外,运动还能够修饰新生神经元的突触可塑性。van Praag 等<sup>[27]</sup>发现跑转轮运动提高了成年小鼠海马齿状回 LTP。同样,跑台跑运动也能够促进大鼠海马齿状回 LTP。重要的是,运动引起的突触可塑性变化与神经发生存在于相同的脑区,提示新生神经细胞的突触可塑性变化在运动依赖的行为变化中发挥了重要作用。另一方面,运动也会引起海马神经细胞的形态变化。研究发现,跑转轮运动能够诱导海马 CA1 树突增长、变细,增加 CA1 和内嗅皮 III 锥体细胞的树突棘密度;明显增加成年海马齿状回树突长度和复杂程度,以及颗粒细胞的树突棘密度;并且,运动能够加快成年海马新生神经细胞的成熟,特别是增加蘑菇形树突的密度与减少树突棘的移动,同时不改变树突状突起数量。

### 3.2 运动对血管新生的影响

脑损伤前进行跑转轮运动增加了海马齿状回脑缺血后存活的可能性,降低脑损伤的严重程度,而这或许与运动增强了海马的血管新生作用有关。先前有研究发现血管生长因子与神经发生之间存在紧密联系。海马齿状回新生细胞聚集于血管附近,通过血管生长因子诱导新生细胞增殖反应。这也符合神经前体细胞与血管微环境相关的假说,认为神经发生与血管新生密切相关,特别是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能促进新生神经

元数量明显增加。另外,运动能提高海马胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) mRNA与蛋白质水平,以及外周血循环中IGF-1与VEGF的含量,而阻断外周IGF-1与VEGF会抑制运动依赖的神经发生<sup>[28]</sup>。使用核磁共振成像技术发现,2周跑转轮训练有效增加小鼠海马齿状回血容量,结合人体实验认为血流量的变化可以作为间接评价人的神经发生水平的一种方法<sup>[29]</sup>。

#### 4 运动与脑源性神经营养因子

##### 4.1 运动对脑源性神经营养因子表达的影响

将BDNF直接注入大鼠海马能够诱导神经发生,而特异性敲除海马齿状回 TrkB或BDNF,会阻断运动、抗抑郁药物或丰富环境诱导的神经发生以及运动的抗焦虑作用<sup>[20,30]</sup>。并且,运动小鼠海马BDNF mRNA表达升高的同时,表现出抑郁行为明显减少,低焦虑水平降低,但跑转轮运动对BDNF杂合子基因敲除(BDNF<sup>+/-</sup>)小鼠的抑郁行为没有明显影响<sup>[31]</sup>。

早期Neeper等<sup>[32]</sup>的研究发现,2天、4天与7天的跑转轮运动可以提高大鼠海马BDNF mRNA水平。随后研究表明,运动诱导的BDNF mRNA与蛋白质表达的增加与运动时间长短有关,持续4周乃至3个月的跑转轮运动同样可以诱导BDNF蛋白质的表达增加;而且隔日运动与每日运动相比较,对提高大鼠海马BDNF蛋白质的表达有类似影响。并且,运动能够同时提高大鼠海马BDNF及其受体TrkB mRNA的表达,而使用特异性免疫黏附因子嵌合物TrkB-IgG选择性抑制TrkB的作用,会阻断运动依赖的BDNF mRNA水平升高。此外,游泳、跑台跑运动也能够诱导BDNF mRNA与蛋白质表达增加<sup>[33]</sup>。另一方面,Russo-Neustadt等<sup>[34]</sup>发现20日的跑转轮运动,能够有效增强抗抑郁药物的作用,诱导大鼠海马各区域BDNF mRNA表达增强。进一步研究表明,运动与抗抑郁药物不仅可以分别诱导大鼠海马BDNF水平升高,而且二者的作用会产生叠加<sup>[35]</sup>。

##### 4.2 运动对突触受体及信号通路的影响

BDNF通过受体TrkB的作用,激活谷氨酸离子型受体N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)与 $\alpha$ -氨基羟甲基氨基丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptor, AMPAR),提高突触传递效能。运动可以增强海马NMDAR亚型NR2A、NR2B表达。但是3周跑转轮运动不能够提高NMDAR亚基 $\epsilon$ 1敲除小鼠海马BDNF水平,认为运动或许是通过激活NMDAR诱导BDNF水平升高。另外阻断大鼠海马NMDAR作用会完全抵消由运动引起的BDNF及其受体TrkB mRNA表达的增加。此外,跑台跑运动可以增加大鼠海马AMPA受体亚型GluR1、GluR2/3的表达<sup>[36]</sup>。

另外,运动还通过TrkB介导的胞内信号途径调控核内

靶基因的转录与蛋白质的表达影响海马结构与功能的可塑性。首先,运动可以提高海马MAPK/ERK磷酸化水平<sup>[35]</sup>。使用MEK阻滞剂PD98059会抑制运动依赖的大鼠海马BDNF mRNA的表达增加,而阻断TrkB或IGF-1受体的作用可以抑制运动诱导的MAPK/ERK磷酸化水平增高。其次,研究发现大鼠海马CaMKII表达水平与跑动距离存在显著性相关,注射CaMKII特异性阻滞剂KN-62可以阻断这种关联作用,同时阻断运动引起的大鼠海马BDNF mRNA表达增强<sup>[37]</sup>;另一方面,阻断TrkB或IGF-1受体作用可以抑制运动引起的CaMKII磷酸化水平增高<sup>[31]</sup>。最后,运动还会激活PI-3K信号途径<sup>[38]</sup>。2周跑转轮运动提高了大鼠海马PI-3K、thr308-Akt表达,而48h急性运动同样提高了Akt磷酸化水平。运动联合使用强内心百乐明提高PI-3K、thr308-Akt水平的同时,还会抑制GSK3 $\beta$ 的活动。

#### 5 小结

运动的抗焦虑作用可能与海马可塑性改变,特别是成年神经发生与BDNF的作用有着直接联系。另一方面,运动可以影响新生细胞相关的突触可塑性、树突棘密度、血管新生和BDNF-TrkB相关的突触后膜受体与蛋白激酶的作用,间接影响海马依赖的抗焦虑作用。除了海马以外,前额叶皮质和杏仁核也被认为与焦虑行为密切相关<sup>[39]</sup>,但是目前仍然缺少对于上述脑区在运动抗焦虑过程中作用的研究。值得注意的是,模式分离(pattern separation)作为一种能将类似的经历或事件转变为分离的、不重叠表现的过程,与海马齿状回神经发生过程密切相关。而焦虑和抑郁障碍通常会伴有模式分离的损害<sup>[40-43]</sup>,推测运动可能通过提高海马神经发生依赖的模式分离来降低焦虑或抑郁水平<sup>[44]</sup>。因此,在今后研究中有必要进一步探讨模式分离在运动抗焦虑过程中的具体作用。

#### 参考文献

- [1] 元晓丽, 林文娟. 焦虑和抑郁动物模型的研究方法和策略[J]. 心理科学进展, 2005, 13: 327—332.
- [2] Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse advances in modelling human depression and anxiety[J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4: 775—790.
- [3] 季浏. 体育锻炼与心理健康[M]. 上海: 华东师范大学出版社, 2006.
- [4] Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9: 58—65.
- [5] Herring MP, O'Connor PJ, Dishman RK. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review[J]. Arch Intern Med, 2010, 170: 321—331.
- [6] Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders[J]. J Neural Transm, 2009, 116: 777—784.
- [7] Salam JN, Fox JH, DeTroy EM, et al. Voluntary exercise in C57 mice is anxiolytic across several measures of anxiety[J]. Behav Brain Res, 2009, 197: 31—40.
- [8] Sahay A, Scobie KN, Hill AS, et al. Increasing adult hippo-

- campal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation[J]. *Nature*, 2011, 472: 466—470.
- [9] Fuss J, Ben Abdallah NM, Vogt MA, et al. Voluntary exercise induces anxiety-like behavior in adult C57BL/6J mice correlating with hippocampal neurogenesis[J]. *Hippocampus*, 2010, 20: 364—376.
- [10] Dubreucq S, Marsicano G, Chaouloff F. Emotional consequences of wheel running in mice: which is the appropriate control[J]? *Hippocampus*, 2011, 21: 239—242.
- [11] Kohman RA, Clark PJ, Deyoung EK, et al. Voluntary wheel running enhances contextual but not trace fear conditioning[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 226: 1—7.
- [12] Greenwood BN, Strong PV, Foley TE, et al. A behavioral analysis of the impact of voluntary physical activity on hippocampus-dependent contextual conditioning[J]. *Hippocampus*, 2009, 19: 988—1001.
- [13] Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM. The influence of stress hormones on fear circuitry[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 289—313.
- [14] Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions[J]. *Neuron*, 2011, 70: 687—702.
- [15] Revest JM, Dupret D, Koehl M, et al. Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14: 959—967.
- [16] Snyder JS, Soumier A, Brewer M, et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour[J]. *Nature*, 2011, 476: 458—461.
- [17] Wojtowicz JM, Askew ML, Winocur G. The effects of running and of inhibiting adult neurogenesis on learning and memory in rats[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27: 1494—1502.
- [18] Kitamura T, Saitoh Y, Takashima N, et al. Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory[J]. *Cell*, 2009, 139: 814—827.
- [19] Donovan MH, Yamaguchi M, Eisch AJ. Dynamic expression of TrkB receptor protein on proliferating and maturing cells in the adult mouse dentate gyrus[J]. *Hippocampus*, 2008, 18: 435—439.
- [20] Li Y, Luikart BW, Birnbaum S, et al. TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressant treatment[J]. *Neuron*, 2008, 59: 399—412.
- [21] Bergami M, Rimondini R, Santi S, et al. Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 15570—15575.
- [22] Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment[J]. *Nature*, 1997, 386: 493—495.
- [23] van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus[J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2: 266—270.
- [24] Kobilko T, Liu QR, Gandhi K, et al. Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment[J]. *Learn Mem*, 2011, 18: 605—609.
- [25] Kim SE, Ko IG, Kim BK, et al. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus[J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45: 357—365.
- [26] Chae CH, Lee HC, Jung SL, et al. Swimming exercise increases the level of nerve growth factor and stimulates neurogenesis in adult rat hippocampus[J]. *Neuroscience*, 2012, 212: 30—37.
- [27] van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 13427—13431.
- [28] Fernandez AM, Torres-Alemán I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13, 225—239.
- [29] Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 5638—5643.
- [30] Choi SH, Li Y, Parada LF, et al. Regulation of hippocampal progenitor cell survival, proliferation and dendritic development by BDNF[J]. *Mol Neurodegener*, 2009, 4: 52.
- [31] Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, et al. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice[J]. *Brain Res*, 2008, 1199: 148—158.
- [32] Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, et al. Exercise and brain neurotrophins[J]. *Nature*, 1995, 373: 109.
- [33] Gomes da Silva S, Unsain N, Masco DH, et al. Early exercise promotes positive hippocampal plasticity and improves spatial memory in the adult life of rats[J]. *Hippocampus*, 2012, 22: 347—358.
- [34] Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21: 679—682.
- [35] Arunrut T, Alejandre H, Chen M, et al. Differential behavioral and neurochemical effects of exercise, reboxetine and citalopram with the forced swim test[J]. *Life Sci*, 2009, 84: 584—589.
- [36] Real CC, Ferreira AF, Hernandez MS, et al. Exercise-induced plasticity of AMPA-type glutamate receptor subunits in the rat brain[J]. *Brain Res*, 2010, 1363: 63—71.
- [37] Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. The select action of hippocampal calcium calmodulin protein kinase II in mediating exercise-enhanced cognitive function[J]. *Neuroscience*, 2007, 144: 825—833.
- [38] Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Running exercise-induced up-regulation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor is CREB-dependent[J]. *Hippocampus*, 2009, 19: 962—972.
- [39] Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM. The influence of stress hormones on fear circuitry[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 289—313.
- [40] Nakashiba T, Cushman JD, Pelkey KA, et al. Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion[J]. *Cell*, 2012, 149: 188—201.
- [41] Kheirbek MA, Klemenhagen KC, Sahay A, et al. Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders[J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1613—1620.
- [42] Eisch AJ, Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission[J]? *Science*, 2012, 338: 72—75.
- [43] Deng W, Mayford M, Gage FH. Selection of distinct populations of dentate granule cells in response to inputs as a mechanism for pattern separation in mice[J]. *Elife*, 2013, 2: e00312.
- [44] Creer DJ, Romberg C, Saksidab LM, et al. Running enhances spatial pattern separation in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 2367—2372.