

·综述·

缺血性卒中后抑郁动物模型构建及核心症状评定研究进展*

陶希¹ 王佳² 刘楚娟¹ 宋涛^{1,3}

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是指脑卒中后发生的表现为持续性抑郁心境障碍,具有情绪低落、兴趣缺乏及精神运动迟滞“三低”特征,以及由此引起的学习记忆能力降低^[1]。缺血性脑卒中2周时,PSD的发生率为43.2%^[2],严重影响患者的康复进程及康复效果,增加致死率,10年内的死亡率是一般患者的3.4倍^[3]。

PSD病理生理机制非常复杂,有内源性和(或)外源性因素,前者如脑环路学说、神经内分泌学说、神经化学学说、神经递质学说及炎性细胞因子学说等,而后者主要涉及经济状况、学历、亲情支持及社会环境等因素^[4]。合理构建PSD动物模型非常重要,然而PSD发病机制复杂,并且大部分PSD模型一般以抑郁模型为基础,因而,研究人员很难全面复制符合PSD特征的理想动物模型,这阻碍了对于PSD的深入研究。因此,本文将从抑郁模型、PSD模型的制备及评价方面综述PSD模型构建及核心症状评定现状,以期对PSD模型的研究提供参考。

1 抑郁模型

自1967年美国心理学家Seligman建立实验犬抑郁模型以来^[5],已有20余种抑郁动物模型被构建,包括非人灵长类、犬类、啮齿类及禽类,其中非人灵长类模型成本高昂,研究相对较少,而以啮齿类模型的研究最为多见^[6]。

1.1 物理诱导

1.1.1 电刺激诱导:又称为获得性无助(learned helpless, LH)模型,Seligman等^[5]将实验犬置于封闭的笼内,给予反复多次电刺激使之绝望,最后打开笼门并再次电刺激时,模型犬呈现出无逃避欲望,同时伴有食欲下降、活动减少及体重减轻等症状。而现在多以电刺激啮齿类动物足底代替此模型,虽模拟了人类一般性抑郁症状,但缺点是此模型有效期短,数天后多数可恢复正常,不适用于抑郁模型的长期研究^[7]。

1.1.2 环境诱导:包括温和刺激和非温和刺激,前者又称之为“慢性不可预见性温和刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)”^[8];后者包括强迫游泳试验(forced swimming

test, FST)和悬尾试验(tail suspension test, TST),可在短时间内使鼠类产生行为绝望(behavioral despair, BD)。

CUMS模型开始由Kate等^[8]提出,后经逐步发展丰富,目前基本有10余种刺激方法。主要刺激因子含两类^[9],即身体刺激(禁食、禁水、高温刺激、冰水刺激、夹尾和电击等)和周围环境刺激(昼夜颠倒、持续照明、潮湿环境、水平震荡及噪音刺激等)。以上刺激因子每日随机给予1种或2种,一般经3—5周即可以诱导出抑郁样行为学表现。若结合孤养,不仅可以缩短制模时间,还可以延长抑郁样病程。该模型是目前公认的经典抑郁模型。常用于抑郁病理生理机制研究和抗抑郁药物筛查。缺点是耗时久、工作量大及结果欠稳定,实验中需剔除部分样本。

BD模型的刺激强度较CUMS模型大。FST最早由Porsolt提出^[10],将鼠类放入有限的泳池空间内,水淹至项脖,迫使其有危机感而拼命游泳,但逃脱无望时,其便不再挣扎。记录其游泳时间、攀爬时间和不动时间。BD的第二种形式便是TST^[11],将鼠类倒挂、尾端固定于一定的高度,开始其会不停挣扎而左右乱动,但无法逃脱时,便产生行为绝望而不动,记录固定时间内的不动时间。BD模型的原理基本一致,可以模拟短时间内抑郁样行为,但是模型不动的原因复杂,不排除有运动疲劳及状态适应等因素,所以BD模型的表面效度和结构效度均欠足。

1.2 化学诱导

又称之为“药物诱导”,最早使用的是利血平^[12],通过耗竭突触间隙的多巴胺和5-羟色胺(5-HT)而抑制中枢神经功能,模型会表现出体温下降、眼睑下垂及运动减少等抑郁倾向,此模型制作简单,可被抗抑郁药物逆转,但是选择性差,易产生假阳性抗抑郁效应。

另外,5-羟色胺酸、育亨宾、阿扑吗啡、皮质酮及部分精神兴奋剂戒断后也可出现抑郁样行为^[13],因而此类模型可信度低,结构效度差,与人类抑郁的发生机理存在明显差距,研究中仅可作为抗抑郁药物的初筛。

1.3 社会应激诱导

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.10.024

*基金项目:湖南省自然科学基金(2018JJ6104,2018JJ3295);湖南省卫计委科研计划课题(B20180882);长沙市科技局课题(ZD1702033)

1 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)神经康复科,410016; 2 湖南省人民医院科研部; 3 通讯作者

第一作者简介:陶希,男,博士研究生,副主任医师; 收稿日期:2018-10-17

此类模型具有与人类社会生活相似的特征,目前主要有两种制模方法:弱势 vs. 强势被攻击模型^[14]和母婴分离模型^[15]。社会冲突是所有动物在生存竞争中不可避免的,当一只雄性鼠被放入一群年长的具有家族聚集特征的鼠笼内时,前者被视为入侵者,会受到原居雄性鼠群的攻击和威胁,反复的身体和精神应激刺激会使入侵鼠产生快感缺乏、主动活动减少、睡眠减少及食欲变化等抑郁样行为,部分合并焦虑表现^[14]。此模型具有模拟人类社会应激属性的优点,但是制模耗时较长。

母婴分离模型对幼子行为的影响更为明显^[15],当啮齿幼崽出生时即分开饲养,使其从小失去母爱并孤立成长,亲情缺失可以使下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能反应异常,神经递质及内分泌改变可使幼崽成年后更易发生行为学异常,对UCMS诱导的敏感性也明显高于其他鼠类。该模型很好地模拟了人类幼儿母爱缺失、被忽略等社会应激,有助于早期社会应激对子代成年后抑郁模型的病理生理机制研究。

1.4 手术诱导

嗅球与边缘系统存在联系,手术切除鼠类双侧嗅球可使其被动回避反应能力下降和血浆类固醇激素水平异常升高,从而出现快感缺失、空间学习记忆障碍及食欲性欲下降等抑郁样表现^[16]。人类抑郁症患者也存在嗅觉敏感性减低,该模型具有较高的表面效度和结构效度,但是实验制模难度大,动物容易因感染等原因而死亡率高,实际使用中受到限制。

1.5 基因或遗传诱导

遗传性抑郁模型主要与基因突变或近交繁殖有关,目前主要有FSL/FRL^[17]、WKY^[18]和WMI大鼠模型^[19],可在不同程度模拟人类抑郁样症状;另外,基于神经递质、受体、转运蛋白等而建立的转基因、基因敲除及条件性基因剔除鼠类也被应用于抑郁模型的遗传学研究,具有特征性的结构效度。但此类模型昂贵,人类抑郁机制复杂,实际应用有限。

2 PSD模型

相较于一般性抑郁,人类PSD更为复杂,多重病因学特征使得PSD模型制作一直不理想。国内主要以制作复合模型多见,这些模型有个共性特点,即先制作脑缺血模型,再在此基础上叠加抑郁诱导,基本具有很强的表面效度,被学界认为是PSD模型的一种,但是结构效度的说服力不足。国外除复合模型外,近期有静默脑卒中(silent stroke)抑郁样行为的研究报道^[20]。

2.1 大脑中动脉栓塞(MCAO)模型

2000年,Masaya等^[21]参照Nagasawa方法^[22]构建雄性SD大鼠MCAO模型,缺血2h后形成再灌注,术后第1d和第7d行Barone神经功能评分,以穿梭箱测试评定行为学功能,结果发现单胺氧化酶抑制剂T-794不仅可以降低大鼠穿梭箱失

败率,还可以增加患侧大脑半球多巴胺、去甲肾上腺素和5-HT表达。该模型实质就是普通脑缺血模型,鼠类脑缺血后早期几乎均有活动减少,其原因与中枢抑制至运动感觉传导通路受损有关,而与临床抑郁的兴趣缺乏及社交活动减少等核心症状有本质区别。此后鼠类MCAO模型和评定方式不断被丰富,缺血时间30—90min不等^[23—25],甚至单侧永久性缺血^[26];尤其是近些年,行为学评价指标涵盖抑郁核心症状的SPT和FST等^[24—25]。但是,这些模型有个共同的缺点,即抑郁行为学症状的持续时间较短暂,甚至部分鼠类以焦虑样行为为主要表现^[24,26]。所以严格来讲,此类模型的表面效度严重不足。虽然部分研究发现抑郁样行为可以被西酞普兰逆转^[27],梗死侧脑源性神经生长因子表达增加,但是缺少对相关神经递质及受体的进一步研究,结构效度也不足。所以,MCAO模型不适合作为PSD模型。

2.2 MCAO+孤养模型

为验证社会行为对抑郁小鼠模型的影响,Rajkumar等^[28]在建立MCAO模型前,将雄性小鼠成对饲养14d,右侧MCAO 60min后给予再灌注,术后分成孤立饲养和成对饲养两组,每周行SPT、TST及社交行为评定(Social interaction test, SIT),共6周。结果发现孤养组小鼠不仅悬尾不动时间增加、糖水摄入减少及体重下降,而且社会接触行为也明显减少;同时,孤养组小鼠脑萎缩明显,梗死灶周围精氨酸酶-1表达明显升高。从结果来看,“MCAO+孤养”同时具有表面效度和结构效度效应。根据操作先后顺序的不同,也有“孤养+MCAO”模型,其对脑梗死体积的影响更为明显,但抑郁行为学变化未见报道^[29]。相比较而言,该类模型皆没有进行脑缺血后针对性抑郁诱导,节省一定时间。但是,其抑郁效果还需要更多的研究来证实,尤其是与“MCAO+孤养+UCMS”模型比较。

2.3 MCAO+孤养+UCMS模型

该建模是典型的先脑缺血再叠加抑郁干预的双重造模方法,目前在国内应用最为多见^[30—32]。研究者多参照Belayev等^[33]早期造模程序并加以改良,先栓塞大鼠一侧大脑中动脉,形成永久性脑缺血^[30,34]。术后单笼饲养并按Longa标准行神经功能评分。术后3d或7d开始CUMS诱导,具体的刺激方法7—11种不等。一般诱导2—3周即可出现典型抑郁样行为,根据研究目的不同,有的观察5周,甚至更久。基本可以通过SPT、FST及空旷试验(Open field test, OFT)来验证模型的成功率。与永久性脑缺血相比,Niu采取的是短暂性脑缺血方法,2h后形成再灌注损伤,再随机以12种温和刺激之一进行CUMS诱导,4周后也可见典型兴趣缺乏的PSD模型^[31]。

从现有资料来看,该组合模型具有很强的表面效度,但结构效度和预测效度的研究仍显不足。由于该模型与临床

PSD有本质区别,后者虽然有外源性环境因素的影响,但是内源性病理生理机制才是其抑郁发生的最多见和最根本原因。所以,该模型更适合脑梗死后因后天性的环境应激而导致抑郁的基础研究。

根据操作时间顺序不同,也有“UCMS+MCAO”模型,其脑梗死体积较单纯MCAO模型明显增加^[29,35],但这种情况在“MCAO+UCMS”模型未见报道^[30-32,34],具体原因不明。不过,该模型符合既往有抑郁病史而后再发生脑梗死的患者,提示抑郁可以加重同等条件下的缺血性脑梗死,意义非凡。

2.4 双侧颈总动脉缺血再灌注模型

参照Kelly制作方法^[36],Aditi等^[37]使用白化变种小鼠,麻醉后分离动脉鞘和迷走神经,暴露颈总动脉,夹闭5min,再灌注10min,再夹闭5min,最后松开动脉夹。术中检测小鼠对光反射及角膜反射。96h后行斜板行走测试评估神经功能缺损程度。FST显示模型小鼠不动时间及潜伏期明显延长。该模型制作过程中没有叠加抑郁诱导方案,符合人类单纯脑缺血后抑郁的病程特征,脑组织匀浆检测显示氧化应激指标升高,整体具有一定的表面效度和结构效度。但是,4d的观察期限只能说明脑缺血急性期抑郁;该模型在抑郁评定方面仅使用了FST,评定效度不足。后来,Seyed等^[38]同样使用该模型研究PSD,在抑郁评定方面增加了SPT和TST,但是观察期限也仅1周。两个研究均缺乏模型的长期观察。

2.5 束缚应激+电凝MCA模型

将小鼠固定于长11.5cm、体积50ml的通风容器内,容器末端1孔可容纳小鼠尾巴。每天10Am.束缚开始,持续1h,共7d。然后麻醉,在显微镜下手术,选左侧眼外眦和外耳道连线中点作为切口,暴露颞肌,钻孔,细针刺破硬脑膜,暴露MCA,电凝器凝烧,闭合切口,回笼饲养。行为学测试显示,模型小鼠较对照组身体姿势、自发活动、步态、触觉逃逸等明显减少^[39]。从该模型的制作过程来看,符合PSD模型的某些特征,但是前期的应激方式非常单一,后期的行为学评估也缺乏抑郁症状的核心内容。是否适合PSD模型研究,还需进一步证实。

2.6 脑皮层血管阻断+孤养+UCMS模型

该模型操作过程与上述2.5有些许区别,大鼠麻醉后,剪开头部皮肤,暴露颅骨,以牙科钻在左侧颅骨钻孔6个,眼科剪翻开骨瓣,暴露并剪开硬脑膜,以沾了生理盐水的棉签轻轻擦拭软脑膜,至镜下不见血管为止,再逐层缝合。最后孤养结合UCMS的方法诱导PSD。SPT、OFT及水迷宫试验显示PSD模型成功^[40]。该模型中脑缺血的诱导依赖于脑皮层血管的持续痉挛(棉签刺激作用),但实际操作中痉挛的皮层血管可以随时恢复再灌注,这样就可能存在缺血时间不宜控制,给最终的模型质量控制带来不稳定性。

2.7 前额叶注射ET-1模型

此模型具有很大的创新,为Vahid-Ansari等^[20]于2016年报道,其研究组选择C57/BL6小鼠,10—11周龄,体重25—28g,术前在标准环境下成对饲养2周。具体造模过程如下:5%异氟醚诱导麻醉,术中1.5—2%异氟醚维持。反馈式恒温加热毯保持体温36.5—37.5℃。ET-1悬浮于灭菌用水(2μg/μl),在4℃冷超声处理15—20min。用微量进样器以0.2μl/min的速度泵入1.0μl至目标脑组织。选前额叶偏内侧的2个位点,前穴位点1:距前极2.0mm,偏内侧0.5mm,深度2.4mm;前穴位点2:距前极1.5mm,偏内侧0.5mm,深度2.6mm。注射结束后留针3min。关闭头皮切口,2%布比卡因0.1ml表皮麻醉。术后置于37℃恒温箱留观直至恢复活动。术后3h以0.03mg/kg丁丙诺啡止痛,并送回笼中饲养。

术后行OFT、TST、FST、新奇抑制摄食(Novelty suppressed feeding test, NSFT)、昼夜交替、高架“十”字迷宫及新环境活动轨迹监测等行为学评定,发现模型小鼠不仅具有典型抑郁样行为,而且这种行为持续6周时还存在。甲酚紫染色及核磁共振检查显示单侧前额叶内侧可见片状梗死灶,但是,平梯运动及滚筒测试显示这些小鼠没有运动感觉异常,符合“静默脑卒中”特点。相较于以往脑栓塞模型或全脑缺血模型^[30-32,34],该模型具有很大的优势,符合“病灶→抑郁行为”的经典脑环路学说,直接证明鼠类兴趣低下及快感缺失是由于PSD的作用,而不受运动感觉功能异常的间接影响。该模型方法学值得推广,我们可以尝试使不同脑叶形成梗死,从而精准研究病灶与PSD发生的关系。

2.8 颈内动脉注射微栓子模型

3月龄成年雄性Wistar大鼠术前成对标准环境下饲养^[41],适应1周后,以异氟醚麻醉,颈部切口,仔细分离颈总动脉、隔离并结扎,动脉分叉处结扎颈外动脉,以30G的穿刺针穿刺颈内动脉,注射入直径50μm的微球(悬浮于10%右旋糖酐和0.01% Tween的等渗盐水中),加压注射位点,松开颈总动脉丝线恢复血流。分别在术后4—6d和14—17d行SPT、OFT及SIT评定,结果发现模型鼠有明显的迟发性焦虑和抑郁样行为,术后33d时Barnes迷宫测试提示明显空间记忆障碍。相较于MCAO模型,此模型具有病灶非常细小和神经功能缺损不明显的特点;相较于健侧半球,患侧脑皮质、基底节和海马等区域均有结构异常,不规则小胶质细胞增生明显。所以,该模型符合广泛小血管病变所引起的功能异常,可以作为“血管性抑郁”模型的研究。

3 PSD模型核心症状评定

PSD行为学评定应符合临床上抑郁症状的核心要求,例如:兴趣缺乏、情绪低落、社交行为下降、甚至绝望等特征。目前行为学评定方法非常多,部分被学者改良后有多版本,下面简要叙述符合临床抑郁核心症状的评定方法。

3.1 SPT

进食糖水可以带来情绪愉悦的体验,当动物糖水消耗指数下降时,反映其对快乐刺激的敏感性下降或者缺失,是目前最符合抑郁核心症状的评定方法。一般分为适应期和评定期:适应期第1d予2瓶1—2%的蔗糖水,第2d予蔗糖水和纯水各1瓶;评定期前禁食禁水,评定期予每只动物蔗糖水和纯水各1瓶。评定结束时计算消耗的总液体量、糖水量、纯水量及糖水偏爱指数^[30—32,41]。可以说,这是过去数十年中一直使用的SPT方法,无人提出质疑和批判。但是,2018年7月,我国学者在Nature子刊PROTOCOLS在线发文^[42],提出需重新审视SPT,因SPT结果受鼠龄、性别、种类、饮食、体重、环境、测试时间、不饮或过饮等多因素影响,结果变异性非常大;文中详细地描述了新的设计方案,包括适应期(48h)、基线测量(12h)及SPT(12h),明确“不饮”及“过饮”的定义,建立相关排除标准,指出糖水偏爱指数是评定兴趣缺乏的唯一有效核心指标。该研究改变了国际上SPT没有固定标准及测试设备的现状,同时为采集不同鼠类SPT的标准参数提供参考。

3.2 NSFT

将动物放入新颖的环境中,通过观察其进食的潜伏期,从而评定其焦虑抑郁行为。一般禁食16h,经3min的适应期后置于一个新颖的笼内(长45cm×宽45cm×高45cm),食物置于笼内中央,手工记录鼠类开始摄食的潜伏期,测试满5min后将鼠类放回原笼子,计算5min内实际消耗食物量;若5min内未摄食,潜伏期计5min^[20]。

3.3 SIT

备一长75cm×宽75cm的暗箱,箱内提前放入1只切除卵巢的雌性鼠,实验鼠置于箱内中央,通过视频记录实验鼠第1次接触雌性鼠的潜伏期,以及总的接触时间,包括:嗅探、撕咬、梳理、跟随、骑乘、厮打及跳跃等。仅记录实验鼠主动接触时间,排除被动接触时间,观察时间10min。此过程由两个评定者完成,须10s内做出决定^[41,43]。

3.4 BDT

BDT含FST和TST两种方式^[10—11],已在“1.1.2 环境诱导”中阐述,核心记录为不动时间,以此反映鼠类绝望水平。BDT既可以作为CUMS的诱导方式,又可以作为模型效果的评定方式,目前应用非常广泛。

3.5 OFT

OFT可用于评定实验鼠在新环境中的探索兴趣、焦虑水平及肢体活动能力。一般以电脑红外线系统视频监测其活动状况,实验前将鼠置入测试装置内适应数分钟,再记录其在一定时间内的运动时间、运动距离、平均运动速度及中央区运动比率等指标^[44]。

3.6 其他

系列迷宫试验(含Morris水迷宫、高架“十”字迷宫及Barnes迷宫)在检测鼠类空间探索能力方面最为多用^[20,41],相较于FST,水迷宫还可以降低鼠类误吸风险。另外,平梯运动、滚筒、穿梭箱及洒水测试也可在一定水平反映PSD模型鼠的活动能力。若模型有认知及运动功能障碍的鉴别需求,这些方法均可应用。

4 问题与展望

抑郁和缺血性脑卒中相互作用,PSD增加再发脑卒中的风险^[3]。关于其病因及病理生理机制的了解仍不足,目前PSD模型多是基于其临床特征的某一方面而制作,不能模拟人类的背景环境因素,如:学历、经济地位、家庭关系等,故存在自身的局限性。PSD描述的是一个常见疾病的特征,不是简单“脑卒中+抑郁”的时间先后关系,也不是“因为脑卒中,所以抑郁”的因果渊源;正如每个抑郁患者都是“个案”,PSD亦是如此。我们纵然不能完美复制符合每个病例特征的PSD模型,但是在此基础上不断创新建模方法,尤其非人灵长类动物建模,更是一种选择。

评定是PSD模型构建成功与否的关键因素,根据临床抑郁症状学的核心要求,情绪低落、兴趣缺乏及活动减少是重要观察指标,但是MCAO模型不可避免的带来鼠类躯体性的运动感觉能力下降或者疲劳易感,所以上述评定方法中,除SPT外,余与运动有关的评定均会受到干扰,即活动减少或者潜伏期延长可能是由于运动能力不足,而非抑郁所致。故,PSD模型核心症状评定的再选择需要重新考量。

参考文献

- [1] Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: a review[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(3): 221—231.
- [2] 杨中华,张宁,白莹,等.急性缺血性卒中后抑郁危险因素的前瞻性队列研究[J]. *中国卒中杂志*, 2012, 7(9): 698—704.
- [3] Pietra Pedroso VS, Rachid MA, Teixeira AL. Biomarkers in Post-stroke Depression[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2016, 13(2): 163—173.
- [4] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 131—144.
- [5] Seligman ME, Rosellini RA, Kozak MJ. Learned helplessness in the rat: time course, immunization, and reversibility [J]. *J Comp Physiol Psychol*, 1975, 88(2): 542—547.
- [6] Willner P, Belzung C. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(19): 3473—3495.
- [7] Li B, Piriz J, Mirrione M, et al. Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression[J]. *Nature*, 2011, 470(7335): 535—539.
- [8] Katz RJ, Sibel M. Further analysis of the specificity of a

- novel animal model of depression--effects of an antihistaminic, antipsychotic and anxiolytic compound[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982, 16(6): 979—982.
- [9] Liu W, Xue X, Xia J, et al. Swimming exercise reverses CUMS-induced changes in depression-like behaviors and hippocampal plasticity-related proteins[J]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 126—135.
- [10] Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments[J]. *Nature*, 1977, 266(5604): 730—732.
- [11] Pałucha-Poniewiera A, Podkowa K, Lenda T, et al. The involvement of monoaminergic neurotransmission in the antidepressant-like action of scopolamine in the tail suspension test [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79(Pt B): 155—161.
- [12] Zhang S, Liu X, Sun M, et al. Reversal of reserpine-induced depression and cognitive disorder in zebrafish by sertraline and Traditional Chinese Medicine (TCM) [J]. *Behav Brain Funct*, 2018, 14(1): 13.
- [13] Kinze S. List of drugs that can cause depression[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(24): 420.
- [14] Wang Q, Timberlake MA 2nd, Prall K, et al. The recent progress in animal models of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 77: 99—109.
- [15] Nishi M, Horii-Hayashi N, Sasagawa T. Effects of early life adverse experiences on the brain: implications from maternal separation models in rodents[J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 166.
- [16] Babinska Z, Ruda-Kucerova J. Differential characteristics of ketamine self-administration in the olfactory bulbectomy model of depression in male rats[J]. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2017, 25(2): 84—93.
- [17] Hesselberg ML, Wegener G, Buchholtz PE. Antidepressant efficacy of high and low frequency transcranial magnetic stimulation in the FSL/FRL genetic rat model of depression [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 314: 45—51.
- [18] Hurley LL, Akinfiresoye L, Nwulia E, et al. Antidepressant-like effects of curcumin in WKY rat model of depression is associated with an increase in hippocampal BDNF[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 239: 27—30.
- [19] Lim PH, Wert SL, Tunc-Ozcan E, et al. Premature hippocampus-dependent memory decline in middle-aged females of a genetic rat model of depression[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 353: 242—249.
- [20] Vahid-Ansari F, Lagace DC, Albert PR. Persistent post-stroke depression in mice following unilateral medial prefrontal cortical stroke[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(8): e863.
- [21] Kato M, Iwata H, Okamoto M, et al. Focal cerebral ischemia-induced escape deficit in rats is ameliorated by a reversible inhibitor of monoamine oxidase-a: implications for a novel animal model of post-stroke depression[J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(4): 406—410.
- [22] Nagasawa H, Kogure K. Correlation between cerebral blood flow and histologic changes in a new rat model of middle cerebral artery occlusion[J]. *Stroke*, 1989, 20(8): 1037—1043.
- [23] Bouët V, Freret T, Toutain J, et al. Sensorimotor and cognitive deficits after transient middle cerebral artery occlusion in the mouse[J]. *Exp Neurol*, 2007, 203(2): 555—567.
- [24] Kronenberg G, Balkaya M, Prinz V, et al. Exofocal dopaminergic degeneration as antidepressant target in mouse model of poststroke depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(4): 273—281.
- [25] Cheng Y, Su Q, Shao B, et al. 17 β -Estradiol attenuates poststroke depression and increases neurogenesis in female ovariectomized rats[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 392434.
- [26] Boyko M, Kutz R, Gruenbaum BF, et al. The influence of aging on poststroke depression using a rat model via middle cerebral artery occlusion[J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2013, 13(4): 847—859.
- [27] Espinera AR, Ogle ME, Gu X, et al. Citalopram enhances neurovascular regeneration and sensorimotor functional recovery after ischemic stroke in mice[J]. *Neuroscience*, 2013, 247: 1—11.
- [28] Verma R, Friedler BD, Harris NM, et al. Pair housing reverses post-stroke depressive behavior in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 269: 155—163.
- [29] Balkaya M, Prinz V, Custodis F, et al. Stress worsens endothelial function and ischemic stroke via glucocorticoids [J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3258—3264.
- [30] Chen HH, Zhang N, Li WY, et al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(9): 1427—1432.
- [31] Niu L, Jin X, Zhang Y, et al. Feasibility of focal cerebral ischemia and reperfusion surgery combined with chronic unpredictable mild stress to simulate the post-stroke depressive state in rats[J]. *Behav Brain Funct*, 2015, 11: 39.
- [32] 李云, 李姝, 王玮, 等. 神经营养因子3与酪氨酸激酶受体C在卒中后抑郁模型大鼠额前皮质的表达[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2017, 26(12): 1064—1069.
- [33] Belayev L, Alonso OF, Busto R, et al. Middle cerebral artery occlusion in the rat by intraluminal suture. Neurological and pathological evaluation of an improved model[J]. *Stroke*, 1996, 27(9):1616—1622.
- [34] Wang S, Yuan Y, Xia W, et al. Neuronal apoptosis and synaptic density in the dentate gyrus of ischemic rats' response to chronic mild stress and the effects of Notch signaling[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42828.
- [35] Custodis F, Gertz K, Balkaya M, et al. Heart rate contributes to the vascular effects of chronic mental stress: effects on endothelial function and ischemic brain injury in mice[J]. *Stroke*, 2011, 42(6): 1742—1749.
- [36] Kelly S, McCulloch J, Horsburgh K. Minimal ischaemic

- neuronal damage and HSP70 expression in MF1 strain mice following bilateral common carotid artery occlusion [J]. *Brain Res*, 2001, 914(1—2): 185—195.
- [37] Aggarwal A, Gaur V, Kumar A. Nitric oxide mechanism in the protective effect of naringin against post-stroke depression (PSD) in mice[J]. *Life Sci*, 2010, 86(25—26): 928—935.
- [38] Nabavi SF, Habtemariam S, Di Lorenzo A, et al. Post-stroke depression modulation and in vivo antioxidant activity of gallic acid and its synthetic derivatives in a murine model system[J]. *Nutrients*, 2016, 8(5). pii: E248.
- [39] Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, et al. Toll-like receptor 4 is involved in subacute stress-induced neuroinflammation and in the worsening of experimental stroke[J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 1314—1320.
- [40] 唐启盛, 裴清华, 侯秀娟, 等. 脑卒中后抑郁状态动物模型的建立[J]. *北京中医药大学学报*, 2004, 27(3): 33—36.
- [41] Nemeth CL, Shurte MS, McTigue DM, et al. Microembolism infarcts lead to delayed changes in affective-like behaviors followed by spatial memory impairment[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 234(2): 259—266.
- [42] Liu MY, Yin CY, Zhu LJ, et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice[J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(7): 1686—1698.
- [43] File SE, Hyde JR. Can social interaction be used to measure anxiety[J]. *Br J Pharmacol*, 1978, 62(1): 19—24.
- [44] Li Y, Cheng KC, Liu KF, et al. Telmisartan activates PPAR δ to improve symptoms of unpredictable chronic mild stress-induced depression in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14021.

·综述·

半球内成对经颅磁刺激技术的评定机制及临床应用*

贾晋瑄¹ 吴毅^{1,2}

自1985年经颅磁刺激技术(transcranial magnetic stimulation, TMS)由Baker等^[1]发明后,此技术被广泛地应用于神经精神相关疾病的诊断、评估及治疗。应用半球内成对经颅磁刺激评定技术可以无创并实时地获取大脑皮层兴奋性,以及神经递质受体活性的变化。主要包括四个分别反映大脑皮层主要抑制性及兴奋性神经递质受体的指标:短时程皮质内抑制、长时程皮质内抑制、短时程皮质内易化、皮质内易化等。然而目前对于其机制的探讨及临床应用并未有一致的结论。本文主要探讨各项指标的具体参数及机制,以及其在康复医学科常见疾病中所反映的病理生理现象。

1 半球内成对经颅磁刺激技术的评定机制

1.1 经颅磁刺激技术的基本原理

TMS是由变化的电流在线圈位置产生磁场,磁场穿过颅骨在神经元细胞产生电流,从而造成神经元细胞膜的去极

化^[2]。TMS的评定技术用表面肌电图记录TMS刺激大脑初级运动皮层所引起的手部肌肉肌电活动,检测皮质脊髓束的兴奋性,目前较常用的记录部位是第一背侧骨间肌^[3]。于大脑初级运动皮层进行阈上TMS刺激,在表面肌电图上可记录到一运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)。MEP的组成可由记录硬膜外电活动以及针极肌电图测得,最早由Amassian等^[4]检测,发现MEP包括短潜伏期的D波以及长潜伏期的I波。D波是直接兴奋快速传导锥体束神经元(pyramidal tract neurons, PTN)的轴突,潜伏期最短并且一直持续到皮质消融为止;I波则需要大脑皮层灰质整合,才得以跨突触的间接兴奋PTNs^[5]。由于对引起电活动刺激的敏感性不同,I波可分为I₁波及晚期I波^[6]。

至今普遍为科学家们所接受解释TMS刺激导致皮质脊髓束下行冲动释放的来源及性质是由Esser等^[7]提出,Esser等结合M1区的解剖结构,认为I波是源于神经内部震荡作

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.10.025

*基金项目:国家重点研发计划(2018YFC2001700);上海市科学技术委员会项目资助(20412420200);上海市临床重点专科项目资助(shslczdk02702)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200041; 2 通讯作者

第一作者简介:贾晋瑄,女,博士,住院医师;收稿日期:2018-11-09