

束缚应激所致小鼠脑区的神经递质和 行为改变及运动干预效果

马磊^{1, 2}, 黄文英³, 杨念恩⁴, 肖晓玲³, 孙飙², 康学军¹

(1.东南大学 儿童发展与学习科学教育部重点实验室 学习科学中心, 江苏 南京 210096; 2.南京体育学院
运动健康科学系, 江苏 南京 210000; 3.江西师范大学 体育学院, 江西 南昌 331000;
4.安庆师范学院 体育系, 安徽 安庆 246011)

摘 要: 为了探讨束缚应激对小鼠神经递质、行为的影响及有氧运动的干预效果。选用 1 月龄 C57BL/6 小鼠 80 只, 随机分为 4 组: 控制组(Control, $n=20$ 只)、束缚应激组(Stress, $n=20$ 只)、运动组(Ex, $n=20$ 只)、运动束缚应激组(Stress+Ex, $n=20$ 只)。控制组安静饲养, 束缚应激组进行 2 周的束缚应激, 运动组每天进行 2 h 跑台锻炼, 运动束缚应激组同时进行束缚应激和跑台锻炼。结果发现: 行为试验中, 束缚应激组小鼠社交行为显著下降、焦虑及抑郁行为水平发生显著上升 ($P<0.05$), 而运动干预能够缓解束缚应激对这些行为的影响。生化指标同样说明有氧锻炼有效缓解了束缚应激导致的行为和单胺类神经递质的改变。结果说明: 束缚应激会导致社交及情绪相关行为的改变, 而运动干预会起到有效的缓解作用。

关 键 词: 运动生理学; 束缚应激; 运动; 社交行为; 单胺神经递质; 小鼠

中图分类号: G804.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1006-7116(2015)06-0133-06

Restrained stress induced changes of brain monoamine neurotransmitters and behaviors of mice as well as exercise intervention effects

MA Lei^{1, 2}, HUANG Wen-ying³, YANG Nian-en⁴, XIAO Xiao-ling³, SUN Biao², KANG Xue-jun¹

(1.Key Laboratory of Child Development and Learning Science, Ministry of Education, Research Center for Learning Science, Southeast University, Nanjing 210096, China; 2.Department of Human Sports Science, Nanjing Institute of Physical Education, Nanjing 210000, China; 3.School of Physical Education, Jiangxi Normal University, Nanchang 331000, China; 4.Department of Physical Education, Anqing Normal University, Anqing 246011, China)

Abstract: In order to probe into the effects of restrained stress on monoamine neurotransmitters and behaviors of mice as well as aerobic exercise intervention effects, the authors selected 80 1-month old C57BL/6 mice, randomly divided them into 4 groups: a control group (Control, $n=20$), a restrained stress group (Stress, $n=20$), an exercise group (Ex, $n=20$) and an exercise + restrained stress group (Stress + Ex, $n=20$), fed the control group in a calm condition, let the restrained stress group suffer restrained stress for 2 weeks, let the exercise group exercise on a treadmill 2 hours a day, let the exercise + restrained stress group suffer restrained stress and exercise on a treadmill simultaneously, and revealed the following findings: in the behavior experiment, the mice in the restrained stress group had significantly decreased social behaviors and significantly increased levels of anxiety and depression behaviors ($P<0.05$), while exercise intervention could alleviate the effects of restrained stress on these behaviors. Biochemical indexes indicated as well that aerobic exercise effectively alleviated restrained stress induced changes of

收稿日期: 2015-03-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81172720); 南京体育学院校级科研项目(YJ1413); 江苏省运动与健康工程协同创新项目; 江苏省普通高校研究生创新计划项目(CXLX12_0121); 陕西省教育厅科研项目(11JK0443)。

作者简介: 马磊(1983-), 男, 讲师, 博士, 研究方向: 运动人体科学、生物医学工程(学习科学)。E-mail: mlmyhero@163.com

behaviors and monoamine neurotransmitters. Conclusion: restrained stress will cause changes of social communication and emotion related behaviors, while exercise intervention will play an effective role of alleviation.

Key words: sports physiology; restrained stress; exercise; social behavior; monoamine neurotransmitter; mouse

持续压力会造成人或者动物改变社交习惯、降低认知能力,甚至产生抑郁或者焦虑等情绪失调^[1]。因此,探索压力应激对个体脑及行为塑造作用机制对保障人类身心健康具有重要意义^[2]。束缚应激是广泛使用的模拟人类生活压力应激的动物模型之一^[3-4]。束缚应激会影响动物的多种行为学和生物学指标,其中包括对学习和记忆等认知方面的损害、社交互动行为的改变^[5]。急性束缚应激会使机体产生负性情绪,造成脑部的海马神经元损伤,树突棘和增生增加^[6]。慢性束缚应激因改变 HPA 轴的敏感性而造成行为的改变。大量研究发现,伴随着大脑皮层、海马及外周血中儿茶酚胺神经递质及代谢物含量的改变,慢性束缚应激会显著降低实验动物的认知功能^[7]。束缚应激会造成神经内分泌改变,包括儿茶酚胺的降低及皮质酮应激反应敏感性下降。这种神经内分泌的改变与神经元中五羟色胺受体功能和表达的上升及五羟色胺神经递质分泌的改变相关。慢性应激会使杏仁核中的神经元极度活跃,造成相对应神经元的损伤^[8-9]。而动物研究表明,运动可调节多种神经递质系统,如五羟色胺(5-HT)^[10-11]、多巴胺(DA)^[12]、去甲肾上腺素(NE)^[13]及它们的代谢产物,进而会起到积极的干预作用。

虽然束缚应激对神经递质及行为影响的研究多见报道,但是运动对慢性束缚应激干预效应和机制研究相对较少^[5]。因此,本研究用小鼠慢性束缚应激模型考察运动干预效果,探索其作用机制。

1 实验材料和方法

1.1 试剂与仪器

1)去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)购自美国 Sigma 公司,纯度 $\geq 98.0\%$;乙腈:色谱纯,采用美国 FisherScientific 公司产品;高氯酸、碳酸氢钾、冰醋酸等均为分析纯,南京化学试剂有限公司产品;实验用水为自制二次重蒸水。

2)LC.10AD vp 高效液相色谱仪、SPD-10AD vp 荧光检测器、色谱柱为岛津 Shim-pack VP-ODS 的 CTs 液相色谱柱(150 mm \times 4.6 mm \times 5 μ m)(日本岛津公司);GL.88B 旋涡混合器(江苏海门麒麟医用仪器厂);电恒温水浴装置(江苏光都机电设备有限公司);ANY-Maze 动物行为分析系统(美国 Stoelting 公司)。

1.2 实验动物和实验设计

C57BL/6 小鼠(3 周龄)购于北京维通利华实验动物

技术有限公司。小鼠养在通风的隔笼里,室温为 20~25 $^{\circ}$ C,相对湿度 60%,光暗周期为 12 h,保持安静,食物和水按时提供。在正式实验前所有小鼠均预先适应 1 周并且每天都进行小鼠称重。80 只小鼠随机分成 4 组,每组 20 只,控制组($n=20$ 只),束缚应激组($n=20$ 只),运动组($n=20$ 只),运动束缚应激组($n=20$ 只)。具体实施方案如下:适应性喂养 1 周,束缚应激为每天上午 10:00 开始持续 120 min,跑台锻炼时间为下午 18:00 持续 30 min,每周训练 5 d,共 2 周。束缚应激方法:取 50 mL 圆柱形离心管(管底留一个 3 mm 半径小孔),将小鼠放在只能容纳小鼠整个躯体的管子中,将管子放在同一房间的不同笼子中,放置时间是上午 09:00—11:00。跑台锻炼方法:进行平坡的跑台运动,速度 0.8 km/h,坡度为 0 $^{\circ}$,实验开始前 1 天下午 18:00 对小鼠进行一次 15 min 的适应性训练,然后第 2 天按上述运动方案训练。其中运动束缚应激组同时进行束缚应激和运动干预;束缚应激组只束缚应激;运动组只运动干预;控制组与其它组小鼠一起饲养,无运动干预和束缚应激。所有动物实验均遵循东南大学伦理委员会指导文件操作。

1.3 指标检测

1 月龄小鼠正处于青少年期,为了研究是否束缚应激会导致焦虑、抑郁以及社交行为的改变。在两周实验完成后,依次进行社交行为实验,高架十字迷宫、新奇-抑制摄食试验以及强迫游泳实验来验证小鼠的焦虑和抑郁水平及运动干预对小鼠这些行为的影响,行为实验结束后,平衡 24 h 后处死并迅速检测不同脑区单胺类神经递质水平。

1)社交行为实验。

社交行为实验采用包含有 3 个相同大小的房间(40 cm \times 40 cm \times 20 cm)的社交行为观察室,中间为空房间并有通向两侧房间的通道,两侧房间分别各放 1 个鼠笼。实验小鼠分两类,一类为社交行为专用陌生小鼠(stranger),而另一类为实验鼠。测试选用 2 只社交行为专用陌生小鼠 1 和 2,均为雄性,年龄、体重相近,同实验小鼠品系相同且实验前没有接触过的小鼠。

用不透明的树脂玻璃板隔离左右侧两个房间。实验开始前将实验鼠放入行为观察箱的中间房间适应 5 min,期间将陌生小鼠随机放入一侧房间的鼠笼中。实验小鼠可以同陌生小鼠隔着鼠笼相互嗅探,但无法进行肢体接触。正式实验开始时移去隔离板,通过动物

行为分析系统分别记录 10 min 内实验小鼠同空鼠笼或陌生小鼠的互动时间和房间逗留时间。互动时间=实验小鼠直接接触鼠笼+距 2 cm 内直立嗅探的时间。实验小鼠在每个房间的逗留时间以每只小鼠头和四肢均进入房间后为准。实验结束后将实验小鼠取出、归笼。每次实验后用体积分数为 70%酒精清洁整个测试装置以备下一个实验。具体过程见图 1。

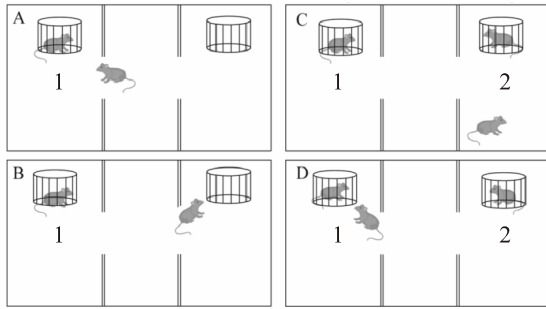


图 1 社交行为模式示意图

如图 1 所示, 笼中的为陌生小鼠, 笼外的为实验小鼠, 社交行为实验前后包括两个阶段: 第 1 阶段同时记录(A)实验小鼠在陌生小鼠 1 或空鼠笼所在房间的逗留时间和(B)实验小鼠同空鼠笼或陌生小鼠 1 互动的的时间; 第 2 阶段为(C)实验小鼠在陌生小鼠 1 或陌生小鼠 2 所在房间的逗留时间和(D)实验小鼠同陌生小鼠 1 及陌生小鼠 2 互动时间。

2) 高架十字迷宫实验。

将小鼠放在十字迷宫正中间, 高度距离地面 1 m, 两边为封闭臂, 另两边为开放臂。用电子路径系统记录小鼠停留在开放臂和封闭臂的时间以及路径。迷宫需用体积分数为 70%的乙醇和水清洗、干燥无味后进行下一只动物实验。

3) 新奇-抑制摄食试验。

小鼠剥夺饮食一段时间后, 分别放在旷场实验箱 (60 cm × 60 cm × 30 cm) 里。将 1 粒球状鼠粮置于实验箱底的中心, 每只小鼠放于实验箱底的角落, 自由活动 12 min。记录每只小鼠第 1 次吃到食物的时间, 分别记录测试结束后 30 min 内每只小鼠在笼中的饮食情况。

4) 强迫游泳实验。

将小鼠放在水桶的中心(水温 24~25 °C; 水桶半

径 20 cm, 高 40 cm) 10 min。小鼠无法接触水桶的底部。小鼠的行为通过视频路径监控系统自动记录。仪器自动记录小鼠的潜在不动的时间及最后 4 min 的挣扎时间(四肢强烈挣扎、划擦水桶壁)。

5) 小鼠取材。

每只小鼠称重后随机分组, 每周一下午 18: 00 锻炼前, 用电子天平(JZC-XXC, 上海亚津科技有限公司)称量各组小鼠体重。行为测试结束后静置 24 h, 断颈椎处死, 迅速剥离不同脑区并取血, 脑组织样品称重, 加入 50 μL 用冰预冷的 0.1 mol/L 高氯酸(含 10⁻⁷ mol/L 维生素 C)用微量匀浆机匀浆, 匀浆液再 5 200 × g 离心(4 °C) 30 min, 然后用 0.22 μm 滤膜过滤并将 10 μL 滤液用 990 μL 蒸馏水稀释到 1 mL, 吸取 20 μL 稀释液注射到色谱仪进行分析, 其他样品迅速置于 -80 °C 保存。

6) 单胺类神经递质及其代谢物检测。

小鼠脑部的单胺神经递质及其衍生物采用高效液相色谱荧光检测法: 采用 ESA MD-150 色谱柱(150 mm × 3.2 mm, 2.0 μm), C18 预柱(10 mm × 3 mm, 3 μm)。激发波长为 345 nm, 发射波长为 480 nm; 流动相选择: 用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤, 超声脱气乙腈和 15 mmol/L 醋酸盐缓冲液(pH4.7; 35 : 65, 体积比)流速: 1.0 mL/min, 柱温: 30 °C, 进样量: 20 μL^[4]。

7) 数据统计。

所有数据均录入 SPSS18.1 统计软件, 并通过方差分析统计束缚应激以及运动干预的作用。

2 结果与分析

2.1 束缚应激造成的社交行为倾向与运动干预效果

如表 1 所示, 应激组小鼠与陌生小鼠 1 互动的的时间较控制组非常显著降低($P < 0.01$)。运动组小鼠与空笼接触的时间显著上升($P < 0.05$)。应激组小鼠在装有陌生小鼠 1 房间角落区的停留时间非常显著上升($P < 0.01$)。该实验结果表明束缚应激小鼠社交行为显著低于其他组($P < 0.05$), 而代表焦虑抑郁相关行为的角落区停留时间非常显著高于其他组($P < 0.01$); 运动组及运动束缚应激组小鼠社交行为以及焦虑抑郁相关行为同控制组比较无显著性差异。

表 1 小鼠社交行为实验第 1 阶段测试结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	互动时间		房间角落停留时间	
		陌生小鼠 1	空笼子	陌生小鼠 1	空笼子
控制组	20	196.20±11.3	122.90±11.7	138.90±8.7	19.17±5.4
应激组	20	153.60±9.2 ¹⁾	103.50±11.4	293.30±9.5 ²⁾	19.75±6.5 ¹⁾
运动组	20	215.62±10.58	187.24±13.46 ¹⁾	112.00±21.43	18.35±13.15
运动应激组	20	184.25±15.53	136.64±18.35	189.36±28.35 ¹⁾	16.24±15.29

1)与组比较, $P < 0.05$; 2)与组比较, $P < 0.01$

如表 2 所示, 应激组小鼠与陌生小鼠 1 和陌生小鼠 2 互动的的时间非常显著低于其他组($P<0.01$), 说明应激损害小鼠社交能力。运动组小鼠与陌生小鼠 1 互动的的时间显著高于控制组($P<0.05$)。运动束缚应激组小鼠与陌生小鼠 1 和陌生小鼠 2 互动的的时间显著高于控制组($P<0.05$), 说明运动干预可能会缓解束缚应激造成的

社交行为的下降。应激组小鼠停留在陌生小鼠 1 和陌生小鼠 2 所在房间角落的时间均非常显著高于其他组($P<0.01$)。而运动组小鼠停留在陌生小鼠 1 和区域的时间同控制组没有显著性差异。结果说明应激增加了社交行为过程中焦虑相关行为, 降低了社交行为; 而运动则降低了应激对社交行为的影响。

表 2 小鼠社交行为实验第 2 阶段测试结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	互动时间		房间角落停留时间	
		陌生小鼠 1	陌生小鼠 2	陌生小鼠 1	陌生小鼠 2
控制组	20	176.8±8.1	145.3±8.3	72.4±12.1	118.3±13.1
应激组	20	124.5±5.9 ¹⁾	90.2±10.4 ¹⁾	135.6±15.2 ²⁾	203.3±15.1 ²⁾
运动组	20	119.4±18.5 ¹⁾	169.0±24.8	54.6±26.3	79.3±23.7
运动应激组	20	186.5±17.3	151.7±19.5	109.7±17.3 ¹⁾	109.7±17.3 ¹⁾

1)与对照组比较, $P<0.05$; 2)与对照组比较, $P<0.01$

2.2 束缚应激导致的焦虑和抑郁行为的运动干预效果

1) 十字迷宫实验结果。

如表 3 所示, 束缚应激组在开放臂中花费的时间及进入开放臂中的次数均显著下降($P<0.05$)。而运动组及运动束缚应激组与控制组没有显著性差异, 说明束缚应激增加了小鼠的焦虑行为, 而运动降低了这种焦虑相关行为。

表 3 高架十字迷宫测试结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	开臂停留时间/s	开臂进入次数
控制组	20	16.7±4.0	18.6±2.8
应激组	20	8.2±3.8 ¹⁾	11.6±4.7 ¹⁾
运动组	20	19.2±3.3	16.0±4.5
运动应激组	20	16.7±3.2	17.0±2.0

1)与对照组比较 $P<0.05$

2) 新奇焦虑抑制摄食试验结果。

如表 4 所示, 束缚应激组相比控制组摄食潜伏期显著提高($P<0.05$); 摄食数量均显著降低($P<0.05$)。束缚应激显著提高了饮食的潜伏期, 测试中进食数量也显著下降, 与本研究的预期一致, 运动干预减轻了束缚应激导致的新奇摄食抑制行为的改变。而运动干预却没有改变正常饮食行为。实验组和控制组之间在进食总量上没有显著性差异。

表 4 新奇焦虑抑制摄食试验结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	摄食潜伏时间/s	测试中摄食量/g	进食总量/g
控制组	20	88.5±15.4	1.37±0.2	2.7±0.4
应激组	20	151.2±26.9 ¹⁾	1.04±0.1 ¹⁾	2.8±0.4
运动组	20	73.8±15.9	1.54±0.2	3.1±0.6
运动应激组	20	88.7±17.7	1.64±0.3	2.9±0.4

1)与对照组比较, $P<0.05$; 2)与对照组比较, $P<0.01$

3) 强迫游泳实验结果。

为了验证束缚应激对小鼠抑郁相关行为影响的程

度, 本研究采用了强迫游泳实验。结果表明束缚应激显著降低了小鼠的无动时间(见表 5)。

表 5 强迫游泳实验结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	不动的潜伏时间	最后 4 min 的挣扎时间
控制组	20	144.36±13.08	49.08±8.85
应激组	20	102.18±13.17 ¹⁾	23.25±9.86 ²⁾
运动组	20	154.18±12.5	57.25±10.74
运动应激组	20	143.91±14.36	47.83±7.66

1)与对照组比较, $P<0.05$; 2)与对照组比较, $P<0.01$

如表 5 所示, 运动可能降低了束缚应激造成的抑郁行为, 强迫游泳试验中, 束缚应激小鼠放弃游泳的时间和最后 4 min 的挣扎时间相对于控制组和运动组均降低。总的来说, 实验结果说明束缚应激增加了动物的焦虑与抑郁, 而长期给予运动能够减轻动物不正常情绪的改变。

2.3 束缚应激对不同脑区单胺神经递质及其代谢物的影响及运动干预效果

为了寻找行为改变的相关神经内分泌证据, 检测了小鼠不同脑区单胺神经递质及其代谢物的水平, 结果如表 6。

表 6 说明了束缚应激和运动及运动结合束缚应激对小鼠不同脑区的单胺类神经递质及其衍生物的影响。具体结果如下:

1) 单胺类神经递质在小鼠皮层中变化。

分别对实验组及对照组(控制组)小鼠脑中各单胺类神经递质含量进行检测, 发现应激组小鼠皮层中 5-HT、5HIAA 和 NE 的质量分数都较对照组小鼠显著降低。而运动组单胺类神经递质的质量分数相对于对照组都出现上升(5HT、NE), 运动束缚应激组小鼠只有 DA、5HIAA 的下降具有统计学意义。

表 6 小鼠不同脑区神经递质及代谢物质量分数 ($\bar{x} \pm s$)

递质及代谢物		控制组	应激组	运动组	应激运动组
NE	Cortex	12.66 ± 1.62	6.99 ± 0.94 ²⁾	17.43 ± 2.11 ¹⁾	13.40 ± 1.01
	Hippocampus	4.10 ± 3.87	3.60 ± 1.65 ²⁾	4.25 ± 2.64	3.10 ± 1.54 ²⁾
	Amygdala	25.64 ± 5.15	26.63 ± 5.42	25.85 ± 7.64	18.30 ± 7.98 ¹⁾
DA	Cortex	3.10 ± 0.85	3.09 ± 0.48	3.23 ± 0.73	2.53 ± 0.71 ¹⁾
	Hippocampus	4.26 ± 0.42	2.41 ± 0.50 ¹⁾	3.63 ± 0.61	3.54 ± 0.64
	Amygdala	2.43 ± 0.87	2.17 ± 0.97	4.18 ± 0.52 ²⁾	3.53 ± 0.65 ¹⁾
5HIAA	Cortex	11.15 ± 1.87	8.54 ± 1.05 ¹⁾	11.71 ± 2.82	6.57 ± 1.63 ¹⁾
	Hippocampus	9.73 ± 2.14	5.48 ± 1.64 ¹⁾	14.65 ± 2.25 ¹⁾	8.46 ± 1.26
	Amygdala	3.64 ± 0.70	4.75 ± 0.91 ¹⁾	3.18 ± 0.61	3.49 ± 0.67
5-HT	Cortex	36.21 ± 9.63	26.09 ± 6.94 ²⁾	45.76 ± 12.17 ¹⁾	35.57 ± 9.46
	Hippocampus	2.58 ± 1.12	1.02 ± 0.57 ²⁾	4.21 ± 0.69 ¹⁾	2.13 ± 0.27
	Amygdala	14.74 ± 3.38	12.69 ± 3.92 ¹⁾	15.30 ± 3.60 ¹⁾	13.55 ± 4.07

1)与对照组比较, $P < 0.05$; 2)与对照组比较, $P < 0.01$

2) 小鼠海马中单胺类神经递质水平升高。

如表 6 所示, 与对照组相比, 应激组小鼠海马中 5-HT、DA、E 和 NE 的质量分数均显著下降, 而运动组 5-HT 和 5HIAA 的质量分数显著上升, 与皮层中神经递质质量分数的变化呈现出不同的规律。

3) 小鼠前脑其他部位单胺类递质的变化。

对杏仁核部位的单胺类递质质量分数进行检测发现, 应激组小鼠中 5-HT 显著降低、5HIAA 显著上升。运动使小鼠 DA 和 5-HT 水平显著上升, 运动束缚应激组杏仁核单胺神经递质质量分数无统计学意义。单胺类神经递质在前脑其他区域呈现出与皮层、海马均有不同的变化趋势。

3 讨论

束缚应激是模拟人类生活压力改变人类社交、情绪及认知等多种行为最常见的动物模型。同时, 束缚应激也是广泛应用的应激障碍疾病动物模型, 不但可以模拟免疫下降、认知功能下降, 还可以使小鼠产生焦虑及抑郁等症状⁹⁾。越来越多的证据说明, 束缚应激对脑具有塑造作用, 这种塑造作用可以表现为基因、神经内分泌及行为学的改变。应激将单胺类递质系统激活后, 会对神经网络结构产生影响, 因此重复应激会使机体对应激产生适应。

在应激状态下, 实验动物的脑内可出现 5-HT 更新速率增加, 使 HPA 轴过度亢进或功能不足, 进而导致 5-HT 浓度改变。急性应激使皮层、海马, 及杏仁核 5-HT 和其代谢产物 5-HIAA 的含量显著增加; 慢性应激皮层 5HT 及 5-HIAA 逐渐恢复到或低于应激前水平。大鼠在 3 h 急性运动后¹⁵⁾或 8 周跑台运动后¹⁶⁾, 大脑 5-HT 的水平都升高。微透析研究发现, 60 min

跑台运动后, 大鼠海马的 5-HT 水平升高¹³⁾。另外, 研究表明, 大鼠兴奋水平与脑内 DA 释放成正相关, 重复应激后动物海马 DA 水平降低。运动使大鼠前额皮质、海马和纹状体的 DA 水平及其代谢物水平都有所增加¹⁷⁾。因此, 之前的研究似乎表明海马神经元与情绪的兴奋、抑制平衡有关系。

在本研究中, 对应激组被试小鼠不同脑区中单胺类递质检测发现, 5-HT、DA 及 NE 在大部分脑区中含量均有所降低, 部分结果与之前的研究结果相一致¹⁸⁾, 说明束缚应激是易复制的应激动物模型。第 1, 本研究证明了束缚应激可以使小鼠焦虑和抑郁行为增加; 第 2, 本研究的结果同样发现束缚应激降低了小鼠社交行为; 最后, 本研究发现束缚应激使小鼠不同脑区大多数单胺类神经递质水平下降。总的来说, 本研究结果与之前束缚应激小鼠模型结果相一致, 证明本束缚应激模型成功复制模拟压力影响个体行为倾向性的模型。

同时, 本研究发现小鼠束缚应激后会出现社交互动行为下降、焦虑及抑郁水平增加的情况。这些行为的改变可能与不同脑区抑制性与兴奋性单胺类神经递质失调相关¹⁹⁻²⁰⁾。更重要的是, 运动干预可以缓解束缚应激后的焦虑抑郁相关行为、单胺类神经递质及其代谢物水平的改变。这些结果说明周期为 2 周、每天 2 h 的慢性束缚应激可能会使小鼠产生适度的焦虑抑郁行为, 而运动干预却降低了束缚应激产生的这种变化²¹⁻²²⁾。

大量研究证明运动可以用来缓解压力造成的负性情绪及行为, 提高认知功能。在前期研究的基础上, 本研究用运动干预的方法来缓解压力造成的焦虑、抑郁及社交相关行为的改变。本研究结果说明运动缓解了应激造成的多种行为学及生物学的变化。部分结果与之前的相关研究结果不一致¹⁰⁾, 有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Maccari S, Morley-Fletcher S. Effects of prenatal restraint stress on the HPA axis and related behavioural and neurobiological alterations[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32 Suppl 1: S10-5.
- [2] Vedhara K, Hyde J, Gilchrist I D, et al. Acute stress, memory, attention and cortisol[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2000, 25: 535-549.
- [3] Himmerich H, Fischer J, Bauer K, et al. Stress-induced cytokine changes in rats[J]. *European Cytokine Network*, 2013, 24: 97-103.
- [4] Voorhees J L, Tarr A J, Wohleb E S, et al. Prolonged restraint stress increases IL-6, reduces IL-10, and causes persistent depressive-like behavior that is reversed by recombinant IL-10[J]. *PLOS ONE*, 2013, 8: e58488.
- [5] Toth I, Neumann I D. Animal models of social avoidance and social fear[J]. *Cell and Tissue Research*, 2013, 354: 107-118.
- [6] Karkada G, Shenoy K B, Halahalli H, et al. *Nardostachys jatamansi* extract prevents chronic restraint stress-induced learning and memory deficits in a radial arm maze task[J]. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 2012, 3: 125-132.
- [7] Tian X, Sun L, Gou L, et al. Protective effect of l-theanine on chronic restraint stress-induced cognitive impairments in mice[J]. *Brain Research*, 2013, 1503: 24-32.
- [8] Kim J G, Jung H S, Kim K J, et al. Basal blood corticosterone level is correlated with susceptibility to chronic restraint stress in mice[J]. *Neuroscience Letters*, 2013, 555: 137-142.
- [9] Liu Y, Zhuang X, Gou L, et al. Protective effects of nifedipine administration on the cognitive impairments induced by chronic restraint stress in mice[J]. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 2013, 103: 474-480.
- [10] Lin T W, Kuo Y M. Exercise benefits brain function: the monoamine connection[J]. *Brain Sciences*, 2013, 3: 39-53.
- [11] Waters R P, Pringle R B, Forster G L, et al. Selection for increased voluntary wheel-running affects behavior and brain monoamines in mice[J]. *Brain Research*, 2013, 1508: 9-22.
- [12] Eddy M C, Stansfield K J, Green J T. Voluntary exercise improves performance of a discrimination task through effects on the striatal dopamine system[J]. *Learning & Memory*, 2014, 21: 334-337.
- [13] Meeusen R, De Meirleir K. Exercise and brain neurotransmission[J]. *Sports Medicine*, 1995, 20: 160-188.
- [14] Yoshitake T, Kehr J, Yoshitake S, et al. Determination of serotonin, noradrenaline, dopamine and their metabolites in rat brain extracts and microdialysis samples by column liquid chromatography with fluorescence detection following derivatization with benzylamine and 1, 2-diphenylethylenediamine[J]. *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2004, 807: 177-183.
- [15] Wang J, Chen X, Zhang N, et al. Effects of exercise on stress-induced changes of norepinephrine and serotonin in rat hippocampus[J]. *The Chinese Journal of Physiology*, 2013, 56: 245-252.
- [16] Jacobson-Pick S, Audet M C, McQuaid R J, et al. Social agonistic distress in male and female mice: changes of behavior and brain monoamine functioning in relation to acute and chronic challenges[J]. *PLOS ONE*, 2013, 8: e60133.
- [17] Choi S, Disilvio B, Fernstrom M H, et al. Oral branched-chain amino acid supplements that reduce brain serotonin during exercise in rats also lower brain catecholamines[J]. *Amino Acids*, 2013.
- [18] Zamora-Gonzalez E O, Santerre A, Palomera-Avalos V, et al. A chronic combinatory stress model that activates the HPA axis and avoids habituation in BALB/C mice[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2013, 213: 70-75.
- [19] Cruz F C, Marin M T, Leao R M, et al. Stress-induced cross-sensitization to amphetamine is related to changes in the dopaminergic system[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2012, 119: 415-424.
- [20] Sudha S, Pradhan N. Stress-induced changes in regional monoamine metabolism and behavior in rats[J]. *Physiology & Behavior*, 1995, 57: 1061-1066.
- [21] Melancon M O, Lorrain D, Dionne I J. Exercise and sleep in aging: emphasis on serotonin[J]. *Pathologie-biologie*, 2014, 62: 276-283.
- [22] Zigmond M J, Smeyne R J. Exercise: is it a neuroprotective and if so, how does it work?[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2014, 20 Suppl 1: S123-127.