



基于碱性成纤维细胞生长因子 探讨抑郁症发病及针刺治疗机制*

姚程钰,张治楠,蔡晓雯,张继苹,曲姗姗,黄泳[△]
南方医科大学中医药学院,广东 广州 510515

[摘要] 从抑郁症与碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)的关系出发,探讨bFGF对神经元及星形胶质细胞的可能调控机制,推测bFGF通过调控神经元及星形胶质细胞参与抑郁症发生机制及针刺抗抑郁治疗起效的过程,为临床治疗抑郁症提供依据。

[关键词] 抑郁症;碱性成纤维细胞生长因子;针刺;神经元;星形胶质细胞

[中图分类号] R749.4+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2023)02-0141-05

The Onset of Depression and Acupuncture Intervention Based on Basic Fibroblast Growth Factor

YAO Zengyu, ZHANG Zhinan, CAI Xiaowen, ZHANG Jiping, QU Shanshan, HUANG Yong[△]
School of Traditional Chinese Medicine of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract The possible regulatory mechanism of bFGF on nerve cell and astrocyte is explored from the relationship between depression and bFGF, it is speculated that bFGF is involved in the pathogenesis of depression and the process of acupuncture working against depression by regulating neurons and astrocytes, which could produce the reference for clinical treatment of depression.

Keywords depression; basic fibroblast growth factor; acupuncture; nerve cell; astrocyte

抑郁症是由于多种原因导致的以持续情绪低落为主要症状的精神疾病,临床表现为心境低落、思维迟缓、意志活动减退和认知功能受损^[1]。中国精神卫生调查的结果显示,以抑郁症为主的心境障碍加权终生患病率为7.4%^[2]。发达国家疾病致残和致死率的综合排名显示,抑郁症在众多疾病中排名第九^[3-4]。目前抑郁症的临床治疗主要依靠服用抗抑郁药,但约有30~50%的患者对抗抑郁药治疗无反应,在治疗过程中患者可能出现耐药性^[5];且抗抑郁药临床起效时间缓慢,需要数周连续治疗才能产生疗效^[6-7]。

抑郁症归属于中医学“郁证”的范畴。中医对于抑郁症的病机,主要归结为情志不遂,导致气机郁滞、气血阴阳失调、脏腑功能失调等,病机的基本核心在于气机阻滞^[8-9]。《灵枢·本神》篇中有“愁忧者,气闭塞而不行”的论述。

针刺是中医特色疗法之一,对各种抑郁症的疗效已经被证实^[10]。针刺治疗可明显缓解抑郁患者症状,调节其内分泌,改善生活质量,是多层次、多靶点、多系统的治疗手段^[11-12]。近年来,针刺治疗抑郁症的机制有了一定进展,在使用同位素标记相对和绝对定量技术对电针干预的抑郁模型大

鼠海马组织进行差异蛋白筛查时,发现碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)与神经元损伤、神经再生和胶质细胞改变密切相关。因其广泛的生物学活性和在神经系统中的重要作用,越来越受到国内外学者的重视^[13]。目前国内关于针灸抗抑郁与bFGF关系的研究较少,且主要围绕在针刺对bFGF的影响上,缺乏进一步的作用机制研究。因此本文拟通过梳理bFGF与抑郁症的关系,结合课题组前期研究成果,进一步探讨针刺抗抑郁的bFGF相关机制,为后期研究提供思路。

1 bFGF与抑郁症

FGF是一类具有广泛生物学活性的肽类物质,对源于中胚层、神经外胚层的细胞、外胚层细胞及内胚层衍生物具有促有丝分裂活性的作用。其成员包含FGF-1—FGF-23,它们之间的蛋白质序列约有30%~70%同源。实际上FGF家族的原型是酸性成纤维细胞生长因子(acid fibroblast growth factor,aFGF)和bFGF,虽然aFGF和bFGF有着极为相似的生物学功能,但bFGF的生物学活性是aFGF的30~100倍^[14]。bFGF在体内的分布主要以神经系统为主,能够影响血管、神经、干细

胞等的生长发育,同时对各类细胞具有较强烈的促细胞分裂增殖活性,在神经系统中扮演着十分重要的角色。其次,bFGF作为神经营养因子是自然产生的可扩散多肽,除了能够促进多种中枢神经系统细胞的存活外,对调节突触可塑性同样重要^[15]。

过往的研究发现,抑郁大鼠脑皮质及海马内的bFGF阳性细胞数量明显减少,表达也减弱^[16-18];抑郁症患者前额皮质和海马等脑区bFGF的mRNA表达总量较正常人降低^[19],海马bFGF和bFGF受体的水平也降低^[20]。研究表明,抑郁患者海马体积较常人缩小^[21],抑郁患者脑区体积的异常变化可能与前额叶、海马等区域的神经元损伤及星形胶质细胞密度降低相关^[22-24]。bFGF是一种多效能细胞生长因子,能够调控和营养神经元,具有保护神经元和促进神经纤维再生的作用,可以促进神经元的生长和增殖、促进神经前体细胞和类神经元分化^[25];同时还能调控星形胶质细胞的增殖、移行、分化和存活^[26-27]。bFGF的营养活性在抗抑郁治疗的过程中扮演了十分重要的角色,抗抑郁治疗能够调节成年大鼠脑内bFGF及其结合蛋白的分布和表达,包括影响皮质神经元中的神经突分支和对兴奋性突触的进行修饰等,该研究观察到抗抑郁治疗后bFGF免疫阳性细胞增加。在大脑皮层中,bFGF主要存在于神经元的细胞质中,而在海马中,它同时存在于星形胶质细胞和神经元中^[15]。经过电针干预的大鼠脑内bFGF免疫阳性细胞数量增加,bFGF蛋白表达上调^[17],其机制可能与激活顺式作用元件和反式作用因子来增加神经元中bFGF的表达相关。bFGF启动子包含一个环磷腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)响应区域,该区域与转录因子cAMP响应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)结合。抗抑郁药能够增加腺苷酸环化酶的活性,从而激活蛋白激酶A,这是CREB磷酸化的先决条件。因此,当CREB被激活时,bFGF启动子可能被打开。但涉及cAMP或其他信号通路的直接机制尚不足以完全解释抗抑郁药对神经元bFGF的影响。抗抑郁药也可能会促使神经胶质细胞释放bFGF,而神经胶质细胞是bFGF合成的主要部位,同时诱导神经元合成成纤维细胞生长因子结合蛋白(fibroblast growth factor-binding protein, FBP)。FBP与bFGF结合,可促进其转移,随后作为FGF-FBP复合体在神经元内内化^[28]。许明敏等^[29]研究发现,慢性应激模型抑郁大鼠海马bFGF水平较正常大鼠上调,电针和氟西汀干预后bFGF水平下调。对于学者们不同的研究结果,考

虑有可能是与应激造模方式、刺激量及持续时间或不同的检测方式有关,针刺对bFGF蛋白含量以及mRNA水平的影响仍需重复实验进一步验证。

因此在课题组的相关研究中,我们再次检测了bFGF蛋白和mRNA的表达,发现抑郁大鼠海马区bFGF2的mRNA表达降低,这与抑郁症患者尸检结果一致,且与抑郁大鼠海马区bFGF蛋白水平的变化趋势一致。电针和帕罗西汀干预抑郁模型大鼠14天后能够升高海马bFGF2蛋白和mRNA水平^[30]。FGF2参与抗抑郁机制主要与其转录产物有关,我们推测EA对CUMS大鼠的抗抑郁作用主要是通过调控FGF2 mRNA的表达实现的,bFGF的异常表达和核转位可能促进细胞增殖,结合bFGF干预前后的变化以及抗抑郁治疗后bFGF的分布情况,我们推测bFGF可能是通过调控神经元和星形胶质细胞来参与抑郁症的病程,其作用机制与细胞增殖的关系可能更为密切,其变化可作为反映抑郁症状的客观指标。

2 bFGF与神经元

研究表明,长期抑郁容易导致神经元死亡^[31]。研究者们在对抑郁患者进行尸检时发现海马齿状回神经元减少,动物实验中也发现其海马CA1区和齿状回神经元细胞发生损伤^[32-33],抑郁症发病的机制之一是由于神经元损伤影响神经再生,进一步导致突触可塑性异常变化。bFGF在病理状态下能够促进神经再生、神经功能恢复、参与突触可塑变化的过程,可以对皮层、海马及隔区等脑区的多种神经元起到营养和保护的作用^[34]。

bFGF对神经元的保护和调控机制十分复杂。首先,抑郁症患者脑内谷氨酸水平明显升高,过量的谷氨酸会导致兴奋性毒性产生,其持续作用于N-甲基-D-天冬氨酸受体会导致大量Ca²⁺内流,从而导致脑内Ca²⁺浓度出现异常变化,持续的应激会导致突触后神经元凋亡,bFGF能够产生抗兴奋性氨基酸的兴奋毒性作用,维持脑内钙离子Ca²⁺浓度的稳定,对神经元起到保护及再生的作用^[35]。其次,大量研究表明,抑郁大鼠血清或脑内一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)含量过高,bFGF作为NO毒性保护剂,能够促进神经元存活和突起生长,抑制NO含量过高产生的毒性作用,从而营养神经元^[36-37]。

研究发现,bFGF在神经递质转运体的成熟发育中可能发挥了重要作用,神经递质转运体是突触的关键组成部分。研究数据表明,抗抑郁治疗通过增加bFGF的神经营养活性,可以克服抑郁导致的大脑突触连接的缺失^[15]。研究发现,bFGF可

以通过成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)影响神经发生, FGFR同型在大脑中分布差异与bFGF的分布基本一致; FGFR1/4主要存在于神经元中, FGFR2/3主要存在于少突胶质细胞和星形胶质细胞中^[38]。

研究提示, 针刺能够调节抑郁模型大鼠脑内谷氨酸、NO水平, 本课题组前期研究也发现, 针刺能够改善抑郁大鼠海马脑区神经元突触可塑性^[39], 推测可能与bFGF的保护作用和调控机制相关^[40-41]。

3 bFGF与星形胶质细胞

神经胶质细胞是中枢神经系统数量最多、分布最广的细胞, 具有支持神经元代谢的功能, 并参与神经元损伤与修复的过程。其中与bFGF关系最为密切的是星形胶质细胞。有研究表明星形胶质细胞能够合成释放多种神经营养因子, 其中包括bFGF, 从而参与调节突触发生发育以及海马齿状回神经元再生的过程^[42-43]。临床研究显示, 重度抑郁症患者的前额叶、海马和杏仁核中胶质细胞密度降低, 重度抑郁症患者左侧海马脑区GFAP-IR(胶质纤维酸性蛋白免疫反应阳性)的星形胶质细胞密度明显减少^[44], 同时也有研究发现CUMS大鼠海马的星形胶质细胞凋亡增加^[45]。

bFGF是神经系统中一种强有力的促有丝分裂原, 它由星形胶质细胞产生, 同时又能调控星形胶质细胞的增殖、移行、分化和存活, 不仅在发育过程中至关重要, 而且是少数在成人脑中仍被上调的生长因子之一^[46]。bFGF可以阻断由CUS(慢性不可预知性应激)暴露引起的前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)胶质细胞增殖抑制^[47-48]。有研究者认为, 给予抑郁模型大鼠bFGF干预, 可在改善抑郁症状的同时缓解慢性应激导致的星形胶质细胞减少, 这是通过bFGF信号增强, 促进胶质细胞增殖、改善胶质细胞功能而实现的。同样的, 在海马胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)的蛋白含量及mRNA水平显著减少的抑郁模型大鼠中, 电针治疗可以逆转海马GFAP的蛋白及mRNA水平的下降^[49]。前文提到, bFGF2在大脑海马区的主要表达在星形胶质细胞中, 因此通过观察海马星形胶质细胞的变化, 可以更好地研究bFGF在抑郁症中的可能机制。研究发现, 与正常大鼠相比, 抑郁大鼠海马区GFAP蛋白水平和胶质纤维酸性蛋白免疫反应阳性星形胶质细胞平均光密度降低, 而电针和帕罗西汀干预可逆转这一变化。前文曾提到抑郁患者海马体积较常人缩小, 其脑区体积的异常变化可能与前额叶、海马等区域的神经元损伤

以及星形胶质细胞密度降低相关, 星形胶质细胞的病理改变是海马体积减少的重要原因之一, 也是抑郁症发病的重要原因。

FGF2是星形胶质细胞的有效丝裂原, 在星形胶质细胞的激活、增殖和分化中发挥重要作用。结合抑郁大鼠海马中bFGF和星形胶质细胞的变化, 我们推测应激刺激后的星形胶质细胞改变可能受到bFGF mRNA表达的调控。有研究通过检测FGF2过表达慢病毒和bFGF核糖核酸干扰慢病毒感染星形胶质细胞来观察星形胶质细胞的增殖和凋亡情况。结果表明, 敲掉FGF2基因可抑制星形胶质细胞增殖, 过表达bFGF可增加星形胶质细胞增殖率。但是FGF2基因敲除后细胞凋亡率虽有所增加, 但凋亡不显著^[30]。先前的研究表明, FGF突变小鼠的脑容量减少, 这可能是由于增殖减少, 而不是由于凋亡或细胞死亡增加^[50-51]。结合另一细胞实验结果, 推测抑郁大鼠海马脑区星形胶质细胞密度降低可能是由于bFGF表达下调, 抑制了星形胶质细胞增殖。此外, 我们推测针刺干预的抗抑郁作用可能是通过上调bFGF的表达来实现的, 其机制可能与bFGF对星形胶质细胞增殖的影响有关。上调bFGF可促进星形胶质细胞增殖率并恢复到正常水平, 可进一步改善星形胶质细胞的病理变化。外源性bFGF已被证明在治疗过程中具有抗抑郁作用, 结合上述文献研究内容, 我们认为内源性bFGF也是抗抑郁治疗的一个重要靶点。研究发现, 在星形胶质细胞损伤的病理过程中可检测到p53蛋白的变化, p53信号通路是经典的调控凋亡的通路, 能够影响增殖、细胞周期检查点和凋亡的细胞过程。而目前研究表明, 触发凋亡的主要途径是通过半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶级联反应。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspases), 与细胞凋亡有着密切关系, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(caspases-3)被认为是细胞凋亡中的最关键的凋亡蛋白酶, caspases介导细胞凋亡的所有途径最终都是通过激活Caspase-3而完成的, 在各种因素启动的凋亡程序中起最后的枢纽作用^[52]。Wnt信号通路在细胞中广泛存在, 参与细胞生长、分化、凋亡、能量代谢等过程的调控, Wnt信号通路激活后, β -连环蛋白(β -catenin)蛋白的变化能够抑制星形胶质细胞的凋亡, 调控星形胶质细胞的生长增殖^[53]。因此我们推测bFGF对星形胶质细胞增殖和凋亡的调控是通过Wnt通路和p53-caspase通路起作用的。

bFGF对神经元和星形胶质细胞的调控并不是单一进行的。结合现有研究成果, 推测星形胶

质细胞与神经元一起参与了bFGF促进神经再生和神经功能、突触可塑性的恢复的这个过程。

研究表明,由前体细胞分化出的新生神经元是一种放射状星形胶质细胞;同时bFGF还能够增加星形胶质细胞miR-134诱导星形胶质细胞成熟,并进一步分化表达多种神经元特异性的标志物,使星形胶质细胞具备了神经元表型。

新生的神经元可以通过增殖、迁移、分化,与周围神经元形成新的突触联系;星形胶质细胞通过维持渗透压的平衡,为神经元的生长提供良好的离子环境,两者结合,进一步完成突触可塑的过程。推测bFGF通过对神经元和星形胶质细胞的调控,对突触可塑性提供稳定的支持。

综上所述,bFGF在抑郁症的发生和治疗中都发挥了十分重要的作用,星形胶质细胞是目前抗抑郁机制研究的热点之一,其与bFGF关系的研究也可以作为针刺治疗抑郁症的研究着眼点,加深对其作用机制的研究,有助于临床疾病的治疗,同时也能够为针刺抗抑郁的机制提供更充分的理论依据。

参考文献

[1] 杨钦焱,周敏,罗春琼,等. 抑郁症的诊断研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2014, 41(2):100-102.

[2] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3):211-224.

[3] SMITH K. Mental health: a world of depression[J]. *Nature*, 2014, 515(7523):180-181.

[4] WULSIN A C, HERMAN J P, SOLOMON M B. Mifepristone decreases depression-like behavior and modulates neuroendocrine and central hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responsiveness to stress[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(7):1100-1112.

[5] BAGHAI T C, MÖLLER H J, RUPPRECHT R. Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(4):503-515.

[6] DAVID D J, GOURION D. Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects[J]. *Encephale*, 2016, 42(6):553-561.

[7] JAKOBSEN J C, KATAKAM K K, SCHOU A, et al. Erratum to: selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1):162.

[8] 李慧,郝银丽.《黄帝内经》“治未病”在阈下抑郁防治中的应用[J]. 西部中医药, 2020, 33(2):141-144.

[9] 钱馨,余情,吴子健,等. 中医治疗抑郁症综述[J]. 名医, 2018, 9(9):122-124.

[10] SMITH C A, HAY P P J. Acupuncture for depression (Review) [J]. *Cochrane Database of Systematic Re-*

views, 2010, 2(2):1-92.

[11] 王媛卓,鲁海,高霄英,等. 针刺与药物治疗原发性抑郁症临床疗效比较研究[J]. 西部中医药, 2020, 33(5):145-148.

[12] FAN L, FU W B, XU N G, et al. Meta-analysis of 20 clinical, randomized, controlled trials of acupuncture for depression [J]. *Neural Regen Res*. 2010, 5(24):1862-1869.

[13] 张丹妹. 电针干预CUMS大鼠海马抑郁相关蛋白表达水平差异性研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.

[14] 蒋游晖,陈宏. 碱性成纤维细胞生长因子的生物学特性和功能[C]. 中国广东珠海:2017.

[15] BACHIS A, MALLEI A, CRUZ M I, et al. Chronic antidepressant treatments increase basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor-binding protein in neurons[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(7):1114-1120.

[16] 赵瑞珍,唐启盛,赵晶,等. 颞颥解郁方对抑郁模型大鼠脑内GFAP、bFGF、BDNF的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(12):823-825.

[17] 余涛,陆方琴,严嘉宁,等. 电针对脑卒中后抑郁大鼠脑细胞生长因子EGF、bFGF表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(22):5533-5536.

[18] 纪孝伟,毕建忠. 卒中后抑郁大鼠脑内FGF-2表达的研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(9):30-32.

[19] SIMARD S, SHAIL P, MACGREGOR J, et al. Fibroblast growth factor 2 is necessary for the antidepressant effects of fluoxetine [J]. *Plos One*, 2018, 13(10):e204980.

[20] GAUGHRAN F, PAYNE J, SEDGWICK P M, et al. Hippocampal FGF-2 and FGFR1 mRNA expression in major depression, schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Brain Res Bull*, 2006, 70(3):221-227.

[21] CAMPBELL S, MARRIOTT M, NAHMIAS C, et al. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(4):598-607.

[22] RAJKOWSKA G, HALARTIS A, SELEMON L D. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorso-lateral prefrontal cortex in bipolar disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(9):741-752.

[23] PARK S. Neurogenesis and antidepressant action [J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 377(1):95-106.

[24] GRAZYNA R, CRAIG A S. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(11):1225-1236.

[25] WU Y, WANG Z, CAI P, et al. Dual delivery of bFGF and NGF-binding coacervate Confers neuroprotection by promoting neuronal proliferation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3):948-956.

[26] ABE K, SAITO H. Effects of basic fibroblast growth factor on central nervous system functions [J]. *Pharmacol Res*, 2001, 43(4):307-312.

[27] DANA M S, SAILAJA K, ROSSANA R, et al. Loss of gluta-

- matergic pyramidal neurons in frontal and temporal cortex resulting from attenuation of FGFR1 signaling is associated with spontaneous hyperactivity in mice[J]. *J NeuroSci*,2004,24(9):2247-2258.
- [28] PENG H,MOFFETT J,MYERS J,et al. Novel nuclear signaling pathway mediates activation of fibroblast growth factor-2 gene by type 1 and type 2 angiotensin II receptors[J]. *Mol Biol Cell*,2001,12(2):449-462.
- [29] 许明敏,张丹妹,史榕苻,等. 电针对慢性应激抑郁大鼠海马转化生长因子 β 3和碱性成纤维细胞生长因子表达的影响[J]. *针刺研究*,2016,41(2):138-143.
- [30] YAO Z,ZHANG Z,ZHANG J,et al. Electroacupuncture alleviated the depression-like behavior by regulating FGF2 and astrocytes in the hippocampus of rats with chronic unpredictable mild stress[J]. *Brain Res Bull*,2021,169:43-50.
- [31] EISCH A J,PETRIK D. Depression and Hippocampal neurogenesis:a road to remission[J]. *Sci*,2012,338(6103):72-75.
- [32] BOLDRINI M,GALFALVY H,DWORK A J,et al. Resilience Is associated with larger dentate gyrus, while suicide decedents with major depressive disorder have fewer granule neurons[J]. *Biol Psychiatry*,2019,85(10):850-862.
- [33] 沈非儿,王欣君,何提珍,等. 电针对慢性应激抑郁大鼠海马区突触可塑性和神经源性一氧化氮合酶的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*,2018,24(11):1592-1596.
- [34] 史建勋,张冠雄,赵海杰,等. 芎菊解郁汤对抑郁模型小鼠空间学习记忆及脑内bFGF的影响[J]. *科技信息*,2012(33):53-54.
- [35] 韩江全,于奎营,胡泳涛,等. bFGF对大鼠脑缺血再灌注后神经元凋亡及fractalkine表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*,2011,27(6):1222-1225.
- [36] 朱映黎,王林元,王成龙,等. 芍药内酯苷和芍药苷对慢性束缚应激大鼠神经营养因子以及一氧化氮影响的研究[J]. *中国中药杂志*,2016,41(22):4240-4246.
- [37] JOCA S R L,SARTIM A G,RONCALHO A L,et al. Nitric oxide signalling and antidepressant action revisited[J]. *Cell Tissue Res* 2019,377(1):45-58.
- [38] WOODBURY M E,IKEZU T. Fibroblast growth factor-2 signaling in neurogenesis and neurodegeneration[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*,2014,9(2):92-101.
- [39] ZHANG J,ZHANG Z,ZHANG J,et al. Electroacupuncture improves antidepressant effects in CUMS rats by protecting hippocampal synapse and mitochondrion: an ultrastructural and iTRAQ proteomic study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 3424698.
- [40] 蒲荣,邵润慧,卢峻,等. 针刺对抑郁大鼠前额叶皮层核转录因子 κ B、诱导型一氧化氮合酶、一氧化氮表达的影响[J]. *针刺研究*,2018,43(4):226-230.
- [41] 常磊,姜会梨,王瑜,等. 针刺对慢性束缚应激模型大鼠额叶和海马谷氨酸受体2/4表达的影响[J]. *中华中医药杂志*,2018,33(6):2327-2331.
- [42] ANDERSSON M S,HANSE E. Astrocyte-mediated short-term synaptic depression in the rat hippocampal CA1 area: two modes of decreasing release probability[J]. *BMC Neurosci*,2011,12(1):87.
- [43] SIRKO S,BEHRENDT G,JOHANSSON P A,et al. Reactive glia in the injured brain acquire stem cell properties in response to sonic hedgehog[J]. *Cell Stem Cell*,2013,12(4):426-439.
- [44] SCOTT J RUSSO,ERIC J N. The brain reward circuitry in mood disorders[J]. *Nat Rev Neuro Sci*,2013,14(9):609-625.
- [45] 金齐颖,吴红芳,张园园,等. 慢性不可预见性温和应激对大鼠海马星形胶质细胞凋亡的影响[J]. *安徽医科大学学报*,2018,53(8):1226-1230,1235.
- [46] 李欢,陈炜,何乾超,等. 中医药通过Wnt/ β -catenin途径调节细胞凋亡与自噬的研究进展[J]. *西部中医药*,2022,35(7):130-134.
- [47] 沈茜,陈萍,高进. bFGF的产生机制及其在临床疾病中的作用[J]. *世界科技研究与发展*,2014,36(2):200-204.
- [48] ELSAYED M,BANASR M,DURIC V,et al. Antidepressant effects of fibroblast growth factor-2 in behavioral and cellular models of depression[J]. *Biol Psychiatry*,2012,72(4):258-265.
- [49] 刘琼. 针刺治疗实验性抑郁症时成年大鼠海马神经发生的变化[D]. 上海:复旦大学,2008.
- [50] REUSS B,VON BOHLEN U H O. Fibroblast growth factors and their receptors in the central nervous system[J]. *Cell Tissue Res*,2003,313(2):139-157.
- [51] LI X Q,YU Q,CHEN F S,et al. Inhibiting aberrant p53-PUMA feedback loop activation attenuates ischemia-reperfusion-induced neuroapoptosis and neuroinflammation in rats by downregulating caspase 3 and the NF- κ B cytokine pathway[J]. *J Neuroinflammation*,2018,15(1):250.
- [52] DENES L,SZILÁGYI G,GÁL A,et al. Talampanel a non-competitive AMPA-antagonist attenuates caspase-3 dependent apoptosis in mouse brain after transient focal cerebral ischemia[J]. *Brain Res Bull*, 2006,70(3):260-262.
- [53] J é r é m i e S,U L R I K E P,N A T H A L I E R. Astroglial potassium clearance contributes to short-term plasticity of synaptically evoked currents at the tripartite synapse[J]. *J Physiol*,2014,592(1):87-102.

收稿日期:2022-08-25

*基金项目:广东省自然科学基金(2016A030313522),广州市科技计划项目(201707010041)。

作者简介:姚程钰(1994—),女,在读博士研究生。研究方向:针灸机理研究。

△通讯作者:黄泳(1967—),女,博士学位,博士后,教授,主任医师。研究方向:针灸效应机制研究。