

孙孟军,董泽飞,王宏. 海马和前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达与慢性应激所致小鼠抑郁的相关性 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(8): 92-97.

Sun MJ, Dong ZF, Wang H. Relationship between chronic stress-induced depression and BDNF/VEGF expression in the mouse hippocampus and forebrain cortex [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(8): 92-97.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.08.014

海马和前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达与慢性应激所致小鼠抑郁的相关性

孙孟军¹, 董泽飞^{1*}, 王 宏²

(1. 邢台医学高等专科学校, 河北 邢台 054000; 2. 华北理工大学附属医院精神科, 河北 唐山 063000)

【摘要】 目的 探究海马和前脑皮层脑源性神经营养因子(BDNF)和血管内皮生长因子(VEGF)表达与慢性应激所致小鼠的抑郁的相关性。**方法** 选取 SPF 级 KM 小鼠 58 只, 雌雄小鼠各 29 只。将小鼠随机分为对照组与观察组, 观察组小鼠采用禁食、电击足底等多种应激因子刺激, 每天随机选择一种, 共 20 d。对照组小鼠不接受实验应激原, 以同样条件饲养。应激前、应激后 10 d、20 d 均测定小鼠体重。两组小鼠均进行 morris 水迷宫实验、旷场实验测试, 并观察记录结果。测定各组小鼠海马和前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达情况, 并分析其相关性。**结果** 应激前, 两组小鼠体重水平相差不大 ($P>0.05$), 应激后, 观察组小鼠体重明显低于对照组 ($P<0.01$)。观察组小鼠逃避潜伏期、游泳路程及在第二象限的停留时间明显高于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而在其他象限的停留时间无明显差异 ($P>0.05$)。观察组小鼠修饰次数、垂直运动得分明显低于对照组, 中央区停留时间明显高于对照组 ($P<0.01$), 排便粒数无明显差异 ($P>0.05$)。与对照组相比, 观察组海马 CA1 区及前脑皮层 BDNF、VEGF 表达水平明显降低 ($P<0.05$), 而两组 CA3 区 BDNF 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 慢性应激会导致小鼠出现抑郁样行为, 这可能与海马及前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达下降有关。

【关键词】 海马; 前脑皮层; BDNF; VEGF; 慢性应激; 抑郁; 相关性

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 08-0092-06

Relationship between chronic stress-induced depression and BDNF/VEGF expression in the mouse hippocampus and forebrain cortex

SUN Mengjun¹, DONG Zefei^{1*}, WANG Hong²

(1. Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China.

2. Department of Psychiatry, Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the hippocampus and forebrain cortex and depression induced by chronic stress in mice. **Methods** We randomly divided 58 SPF KM mice (29 male, 29 female) into a control group and observation group. We induced stress in the mice in the observation group via fasting, electric shock, and other techniques. The mice in the control group were not exposed to experimental stressors. We weighed the mice before stress induction, 10 days after, and 20 days after stress induction. We then observed and recorded the result of the Morris water

[作者简介] 孙孟军 (1976—) 男, 汉族, 本科, 讲师, 研究方向: 基础医学。E-mail: 1711798975@qq.com

[通信作者] 董泽飞 (1980—) 男, 汉族, 本科, 讲师, 研究方向: 基础医学。E-mail: dongzefei1@163.com

maze test and open field test in both groups. We measured BDNF and VEGF expression in the hippocampus and forebrain cortex in each group, and analyzed the correlation. **Results** Before stress induction, there were no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). After stress induction, the mice in the observation group weighed significantly less than those in the control group ($P < 0.01$). The escape latency, swimming distance, and time spent in the second quadrant were significantly higher in the observation group vs. the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but there were no significant differences in the time spent in the other quadrants ($P > 0.05$). The modification times and vertical movement scores of the mice in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the retention time in the central area was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). There was no significant difference in the number of defecation particles ($P > 0.05$). The BDNF and VEGF expression levels in the CA1 area of the hippocampus and forebrain cortex were lower in the observation group vs. control group, but this difference was not significant ($P > 0.05$). **Conclusions** Chronic stress can induce depressive behavior in mice, which may be related to decreased BDNF and VEGF expression in the hippocampus and forebrain cortex.

【Keywords】 hippocampus; forebrain cortex; BDNF; VEGF; chronic stress; depression; correlation

抑郁症是情感性精神障碍的一种临床表现,主要表现为显著而持久的情绪低落、思维迟缓等,严重者甚至会出现自杀的念头或行为^[1]。近年来抑郁症的发病率正不断提高,但其发病机制较为复杂,尚未明确,一般认为其可能与遗传因素、神经介质及环境等有关^[2]。有研究发现,抑郁症的发生、发展与脑内神经营养因子及神经可塑性改变等因素关系密切。神经营养因子对促进突触生长、维持神经元生存具有重要作用^[3]。据国外相关研究报告,海马与前脑皮层相关神经营养因子的表达与抑郁的发生密切相关^[4]。若海马、前脑皮层等脑区缺少神经营养因子,相应的脑功能会受到抑制,最终导致抑郁症的发生^[5]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是由 Zhang 等^[6]首先在猪脑中发现的一种具有神经营养作用的蛋白质。有研究发现,心理学、物理学应激、长期注射皮质酮或束缚应激的大鼠海马 BDNF 水平明显降低,同时大鼠出现抑郁样行为。BDNF 水平与抑郁症严重程度关系密切^[7]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种高度特异性的促血管内皮生长因子,能够使血管通透性增加,刺激血管再生,保护缺血及退变的神经元,促进大脑神经元的再生。Turner 等^[8]研究发现在抑郁症患者发作期,VEGF 水平明显升高。抑郁症的发病机制较为复杂,单一理论或是单一因子治病方面已有多方面研究,但从几个方面联合研究致抑郁的较少。本组研究采用不同的应激因子建立小鼠应激抑郁模型,从 BDNF 及 VEGF 两种因子的角度出发,旨在探讨海马和前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达与慢性应激所致的小鼠抑郁的相关性。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 KM 小鼠 58 只,2 月龄,雌雄小鼠各 29 只,体重 18~19 g,购自上海睿太莫斯生物科技有限公司[SCXK(沪)2016-0011],无菌手术在上海睿太莫斯生物科技有限公司屏障动物实验设施[SYXK(沪)2017-0033]进行,经本校伦理委员会审批通过(IACUC-2018-008)。于本实验室温度(22 ± 5)℃,湿度(57 ± 8)%,光暗交替各 12 h 的环境下饲养,自由摄食、饮水。实验过程中坚持 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

0.9%氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,生产批号:20166626,规格:100 mL);VEGF 抗体(武汉默沙克生物科技有限公司);BDNF 抗体(上海赛默飞世尔科技有限公司);戊巴比妥钠(上海新亚药业有限公司,生产批号:31160240,规格:25 g)。电子秤(山东畅欧商贸有限公司,型号:HZ-A50001);旷场行为检测箱(使用不透明材料制成底面为 75 cm×75 cm 的正方形,将其等位成 25 个等边方格,底面为白色,周围为黑色,在距箱顶 50 cm 处放一 60 W 灯光);秒表(深圳市鑫宏茂科技发展有限公司,型号:HS-70 W);冰箱(山东博科科学仪器有限公司,型号:BYC-250);小鼠避暗箱(上海软隆科技发展有限公司,规格:BW-YLS-17B);morris 水迷宫(江上海欣软信息科技有限公司,型号:XR-XM101-Z);石蜡切片机(上海聚慕医疗器械有限公司,型号:HM3555);恒温水浴箱(上海赫田科学仪器有限公司,型号:HH-US)。

1.3 实验方法

建立抑郁症小鼠模型:将小鼠随机分为对照组

与观察组两组,观察组小鼠采用禁食(24 h 内不提供饲料,正常饮水)、禁饮(24 h 内不提供饮水,正常提供饲料)、电击足底(采用小鼠避暗箱进行操作:35 V 电压,每次 1 min,每次 6 s,共 20 次)、高台(将小鼠置于高 150 cm,宽 2.5 cm 的高台上 60 min)、冰水游泳(使用自制的高 16 cm 的水桶中,内有 5℃ 冷水,水深 14 cm,将小鼠放入其中,5 min 后取出)等多种应激因子刺激,每天随机选择一种,共 20 d。对照组小鼠不接受实验应激原,以同样条件饲养。

应激前、应激后 10 d、20 d 均测定小鼠体重。

Morris 水迷宫实验:将水迷宫分为四个区域,在每个区域内进行入水点标记设置,将一隐蔽的圆形平台放于第四区域。在定向航行实验中(每天 3 次,共 3 d),每次随机选取一个区域入水,在 90 s 内找到圆形平台的时间为逃避潜伏期。观察并记录小鼠找到并爬上平台所需时间。第 4 天时将平台撤去进行空间探索实验,从原区域入水,记录小鼠在 90 s 内找到原平台区域的探索时间,若在 90 s 内未找到平台,则需将小鼠引到平台。48 h 后重复实验,观察小鼠的逃避潜伏期、游泳路程及在各象限停留时间变化。

旷场实验:于应激第 20 天进行旷场实验,将小鼠放入旷场行为实验箱中,观察小鼠在 10 min 内的行为表现,每只小鼠实验结束后彻底清洗实验箱,

观察两组小鼠的洗脸、舔足等修饰次数、排便粒数、中央区停留时间以及垂直运动得分。

海马及前脑皮层 BDNF 及 VEGF 表达:采用 Motic Images Advanced 3.3 系统对海马及前脑皮层 BDNF 及 VEGF 免疫组化阳性神经元结果进行分析,计算其平均光密度值。采用免疫组化法观察慢性应激后小鼠海马及前脑皮层 BDNF 及 VEGF 的表达情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件包进行统计学数据分析,计量资料两组间比较采用独立样本 *t* 检验。统计所得结果以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组小鼠体重变化比较

结果显示,两组小鼠体重均呈上升趋势,但对照组小鼠体重增加明显优于观察组。应激前,两组小鼠体重水平相差不大($P > 0.05$),应激后,观察组小鼠体重明显低于对照组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 morris 水迷宫实验结果比较

观察组小鼠逃避潜伏期、游泳路程及在第二象限的停留时间明显高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而两组在其他象限的停留时间无明显差异($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组小鼠体重变化比较($\bar{x} \pm s, n = 29$)

Table 1 Comparison of body weight changes between two groups of mice

分组 Groups	应激前 Before stress	应激后 10 d Post-stress 10 d	应激后 20 d Post-stress 20 d
观察组 Observation group	25.49±0.46	25.72±0.55	26.71±0.61
对照组 Control group	25.79±0.74	34.56±1.08	40.76±1.65
<i>t</i> 值 <i>t</i> value	-1.854	-39.279	-43.010
<i>P</i> 值 <i>P</i> value	0.069	<0.001	<0.001

表 2 Morris 水迷宫实验结果比较($\bar{x} \pm s, n = 29$)

Table 2 Comparison of morris water maze test results

分组 Groups	逃避潜伏期(s) Escape latency		游泳路程(cm) Swimming distance		象限停留时间 Quadrant dwell time(s)		
	训练周期 1 Training cycle 1	训练周期 2 Training cycle 2	训练周期 1 Training cycle 1	训练周期 2 Training cycle 2	第一象限 First quadrant	第二象限 Beta quadrant	第三象限 Third quadrant
观察组 Observation group	59.26±5.26	35.54±2.46	824.21±217.49	692.75±119.17	24.21±1.61	34.58±1.94	31.49±1.15
对照组 Control group	37.14±2.67	22.36±1.59	671.52±165.42	493.16±98.82	23.75±1.17	43.93±2.75	30.58±2.17
<i>t</i> 值 <i>t</i> value	20.194	24.231	3.009	6.943	1.245	-14.961	1.995
<i>P</i> 值 <i>P</i> value	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	0.218	<0.001	0.051

2.3 旷场实验结果比较

观察组小鼠修饰次数、垂直运动得分明显低于对照组,中央区停留时间明显高于对照组 ($P < 0.01$),两组小鼠排便粒数无明显差异 ($P > 0.05$),见表 3。

2.4 海马和前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达情况

与对照组相比,观察组海马 CA1 区及前脑皮层 BDNF、VEGF 表达水平明显降低 ($P < 0.05$),而两组 CA3 区 BDNF 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4,图 1。显微镜下观察发现,对照组小鼠细胞核完整,细胞质成条状或聚集分布,观察组小鼠神经元细胞核固缩、碎裂,细胞明显变圆。见图 2,图 3。

表 3 旷场实验结果比较 ($\bar{x} \pm s, n = 29$)

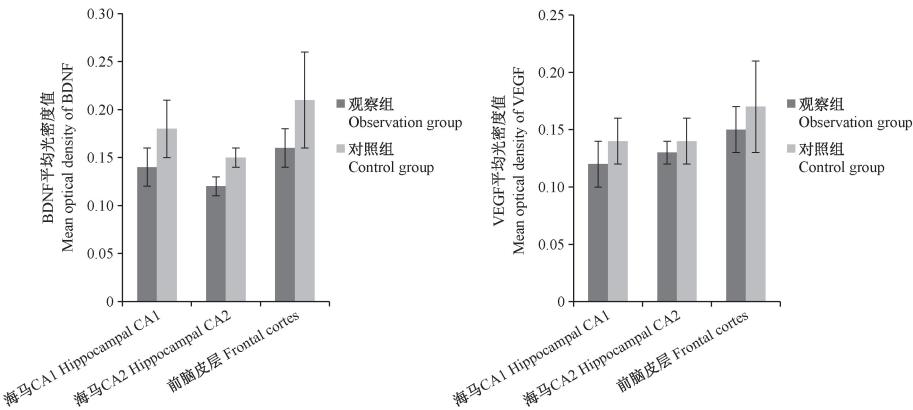
Table 3 Comparison of open-field experimental results

分组 Groups	修饰次数 Number of modifications	排便粒数 Number of defecation granules	中央区停留时间 Central residence time	垂直运动得分 Vertical motion score
观察组 Observation group	1.45±0.31	2.34±0.52	15.59±2.57	15.03±3.45
对照组 Control group	2.41±0.28	2.39±0.91	7.36±1.49	32.02±3.44
<i>t</i> 值 <i>t</i> value	-12.376	-0.257	14.919	-18.779
<i>P</i> 值 <i>P</i> value	<0.001	0.798	<0.001	<0.001

表 4 海马和前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达 ($\bar{x} \pm s, n = 29$)

Table 4 Expression of BDNF and VEGF in hippocampus and forebrain cortex

分组 Groups	BDNF			VEGF		
	海马 CA1 Hippocampal CA1	海马 CA3 Hippocampal CA3	前脑皮层 Frontal cortex	海马 CA1 Hippocampal CA1	海马 CA3 Hippocampal CA3	前脑皮层 Frontal cortex
观察组 Observation group	0.14±0.02	0.12±0.03	0.16±0.02	0.12±0.02	0.13±0.01	0.15±0.02
对照组 Control group	0.18±0.03	0.14±0.05	0.21±0.05	0.14±0.02	0.14±0.02	0.17±0.04
<i>t</i> 值 <i>t</i> value	5.974	1.847	5.000	3.808	2.408	2.408
<i>P</i> 值 <i>P</i> value	<0.001	0.070	<0.001	<0.001	0.019	0.019

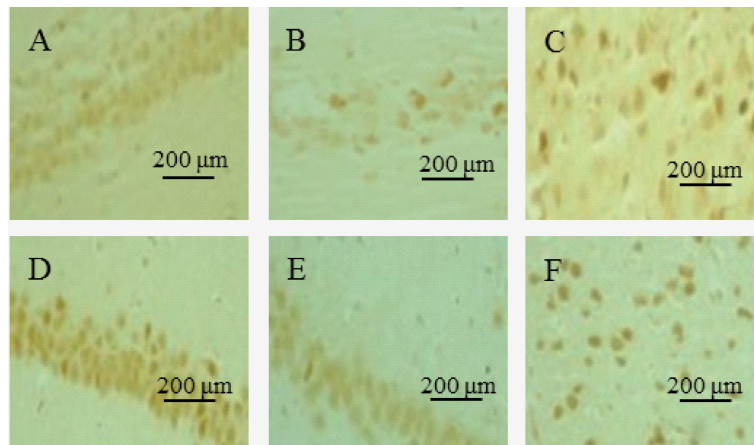


注:A:海马和前脑皮层 BDNF 表达情况;B:海马和前脑皮层 VEGF 表达情况。

图 1 海马和前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达情况

Note. A, Expression of BDNF in hippocampus and forebrain cortex. B, Expression of VEGF in hippocampus and forebrain cortex.

Figure 1 Expression of BDNF and VEGF in hippocampus and forebrain cortex

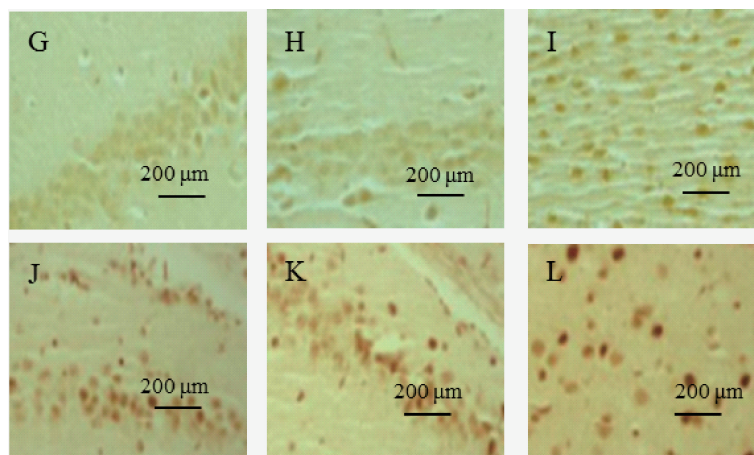


注:A;BDNF 在观察组小鼠海马 CA1 区表达;B;BDNF 在观察组小鼠海马 CA2 区表达;C;BDNF 在观察组小鼠前脑皮层表达;D;BDNF 在对照组小鼠海马 CA1 区表达;E;BDNF 在对照组小鼠海马 CA2 区表达;F;BDNF 在对照组小鼠前脑皮层表达。

图 2 BDNF 在海马和前脑皮层的表达情况

Note. A, Expression of BDNF in the hippocampal CA1 region of the observation group mice. B, Expression of BDNF in the hippocampal CA2 region of the observation group mice. C, Expression of BDNF in the forebrain cortex of the observation group mice. D, Expression of BDNF in the hippocampal CA1 region of the control group mice. E, Expression of BDNF in the hippocampal CA2 region of the control group mice. F, Expression of BDNF in the forebrain.

Figure 2 BDNF expression in hippocampus and forebrain cortex



注:G;VEGF 在观察组小鼠海马 CA1 区表达;H;VEGF 在观察组小鼠海马 CA2 区表达;I;VEGF 在观察组小鼠前脑皮层表达;J;VEGF 在对照组小鼠海马 CA1 区表达;K;VEGF 在对照组小鼠海马 CA2 区表达;L;VEGF 在对照组小鼠前脑皮层表达。

图 3 VEGF 在海马和前脑皮层的表达情况

Note. G, Expression of vascular endothelial growth factor in the hippocampal CA1 region of the observation group mice. H, Expression of vascular endothelial growth factor in the hippocampal CA2 region of the observation group mice. I, Expression of vascular endothelial growth factor in the forebrain cortex of the observation group mice. J, Expression of vascular endothelial growth factor in the hippocampal CA1 region of the control group mice. K, Expression of vascular endothelial growth factor in the hippocampal CA2. L, Expression of vascular endothelial growth factor in the forebrain cortex of the control group mice.

Figure 3 Expression of vascular endothelial growth factor in hippocampus and forebrain cortex

3 讨论

抑郁症是一种情绪障碍性精神病,其主要特点是情绪低落、思维迟钝、语言运动减少、自责自责、得失受挫,甚至有自杀倾向,严重影响了人们的身心健康及生活质量。随着社会的发展,社会竞争更加激烈,人们的精神压力倍增,抑郁症的发病几率大大增加,现逐渐得到人们的广泛关注。据报道,

强烈应激或长期处于应激状态会对人们的健康产生严重影响^[9]。经多项研究表明,电击足底、高台、禁食、孤独等多种应激原均可引起动物脑内神经递质、神经激素等的改变,导致动物行为及学习记忆功能的损害^[10]。本组实验以小鼠为研究对象,采用多种应激原刺激建立慢性刺激随之的小鼠抑郁模型,观察海马和前脑皮层 BDNF 和 VEGF 的表达情况,并分析海马和前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达与

慢性应激所致小鼠抑郁的相关性。

海马中含有多种信使受体,特别是皮质类固醇、兴奋性氨基酸和血清素受体,它们是对应激最敏感的区域。有研究发现,慢性应激会对海马结构产生严重影响,使海马结构产生器质性改变,可能与肾上腺素分泌的糖皮质激素对海马的直接作用有关^[11]。本组研究中,观察组小鼠中央区停留时间、逃避潜伏期、游泳路程及在第二象限的停留时间明显高于对照组,修饰次数、垂直运动得分明显低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。提示慢性应激能够导致学习记忆的损伤,降低小鼠的兴奋性、适应性以及对环境的警觉性。这可能与慢性应激会使小鼠出现脑体积缩小,海马容量降低等脑内改变有关。海马区是空间记忆形成和保持的部位,空间学习记忆能力可以作为反应抑郁的重要指标^[12]。

近年来,神经营养因子与抑郁症的关系备受人们关注,BDNF 表达水平与抑郁症的发生关系密切。BDNF 是神经营养因子家族的一员,主要表达于中枢神经系统,包括大脑皮层、下丘脑、海马等,是脑内分布最广泛的神经营养因子^[13]。本组研究中,观察组海马 CA1 区、CA3 区及前脑皮层 BDNF 表达水平明显低于对照组($P<0.05$),提示 BDNF 可能参与了慢性应激对小鼠海马及前脑皮层的损伤。BDNF 是一种小分子多肽物质,能够维持神经元功能、促进神经元再生、修复以及预防神经元退行性疾病,而慢性应激会明显减少海马神经元的数量,降低 BDNF 表达水平。与 Sobreviela 等^[14]研究结果相同。

VEGF 一种高度保守的同源二聚体糖蛋白,能够直接作用于血管内皮细胞,促进血管内皮细胞的增殖,提高血管通透性。Glat 等^[15]认为血管系统是构成海马神经元再生的重要微环境,VEGF 发生可能对抑郁症的发生具有一定影响。本组研究结果中,观察组海马 CA1 区、CA3 区及前脑皮层 VEGF 表达水平明显低于对照组($P<0.05$)。提示 VEGF 具有抗抑郁样作用,VEGF 表达下降能够导致抑郁症的发生。这可能与慢性应激能够明显抑制血管内皮细胞增殖,抑制海马齿状回颗粒细胞层下区的神经祖细胞表达神经元和胶质细胞有关^[16]。

综上所述,慢性应激会导致小鼠出现体重减轻、学习记忆损伤、环境警觉性降低等抑郁样行为,慢性应激后,小鼠海马及前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达水平明显降低,其表达与慢性应激所致小鼠的抑郁具有一定相关性。

参考文献:

[1] Kessler RC, Barber C, Birnbaum HG, et al. Depression in the

workplace: effects on short-term disability [J]. Health Aff (Millwood), 1999, 18(5): 163-171.

- [2] Kohout FJ, Berkman LF, Evans DA, et al. Two shorter forms of the CES-D depression symptoms index [J]. J Aging Health, 2016, 5(2): 179-193.
- [3] Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression [J]. Addiction, 2003, 98(11): 1493-1504.
- [4] Chibowska K, Korbecki J, Gutowska I, et al. Pre- and neonatal exposure to lead (Pb) induces neuroinflammation in the forebrain cortex, hippocampus and cerebellum of rat pups [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 1083.
- [5] Petrou P, Gothelf Y, Argov Z, et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. JAMA Neurol, 2016, 73(3): 337-344.
- [6] Zhang MD, Barde S, Yang T, et al. Orthopedic surgery modulates neuropeptides and BDNF expression at the spinal and hippocampal levels [J]. Proc Natl Acad U S A, 2016, 113(43): E6686-E6695.
- [7] Fusco FR, Zuccato C, Tartari M, et al. Co-localization of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and wild-type huntingtin in normal and quinolinic acid-lesioned rat brain [J]. Eur J Neurosci, 2015, 18(5): 1093-1102.
- [8] Turner CA, Calvo N, Frost DO, et al. The fibroblast growth factor system is downregulated following social defeat [J]. Neurosci Lett, 2008, 430(2): 147-150.
- [9] 徐龙进, 王可洲. 小鼠慢性应激性抑郁症易感品系筛选及其机制初步研究 [J]. 实验动物与比较医学, 2016, 36(4): 257-262.
- [10] Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL, et al. spontaneous limbic seizures after intrahippocampal infusion of brain-derived neurotrophic factor [J]. Exp Neurol, 2017, 174(2): 201-214.
- [11] Adlard PA, Perreau VM, Engesser-Cesar, et al. The timecourse of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise [J]. Neurosci Lett, 2017, 363(1): 43-48.
- [12] Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance [J]. J Neurosci, 2016, 23(17): 6690-6694.
- [13] Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies [J]. BMC Med, 2015, 13(1): 289.
- [14] Sobreviela T, Pagcatipunan M, Kroin JS, et al. Retrograde transport of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) following infusion in neo- and limbic cortex in rat: relationship to BDNF mRNA expressing neurons [J]. J Comp Neurol, 1996, 375(3): 417-444.
- [15] Glat MJ, Benninger F, Barhum Y, et al. Ectopic muscle expression of neurotrophic factors improves recovery after nerve injury [J]. J Mol Neurosci, 2016, 58(1): 39-45.
- [16] Wallensten J, Åsberg M, Nygren Å, et al. Possible biomarkers of chronic stress induced exhaustion - a longitudinal study [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0153924.

[收稿日期]2019-07-06