

·综述·

抑郁症治疗的新进展 ——海马齿状回颗粒细胞下层内源性神经再生

谢鸿宇¹ 吴毅^{1,2}

抑郁症是一种慢性的反复发作的脑疾病。从其发病特点上来看,抑郁症是一种高患病率、高负担、高自杀、易复发、易自残的常见精神疾病,以明显而持久的心境低落为主要表现,可伴有相应的思维和行为改变。抑郁症的终身患病率为10%—20%,时点患病率为2%—5%。保守估算,全世界有1.2—2亿患者,我国至少有2500万抑郁症患者^[1]。WHO的全球疾病医疗负担预测,到2020年抑郁症将成为第二大负担源,中国抑郁症疾病的医疗负担将位于恶性肿瘤、心脑血管和呼吸系统疾病之前^[1]。虽然抑郁症的发病机制仍然不清楚,但其有着一系列的神经病理学改变,比如脑内单胺类递质下降、海马萎缩、皮质激素和甲状腺激素含量的变化等。本文从海马神经再生的视角出发,主要讨论海马齿状回颗粒细胞下层(the subgranular zone, SGZ)内源性成体干细胞所参与的神经再生与抑郁症的发生之间的关系,并且讨论内源性成体干细胞诱导的方法在抑郁症治疗中的可行性及其意义。

1 成体干细胞与内源性神经再生

成年哺乳动物的脑内终生伴随着神经再生,而成体干细胞是其再生的基础。成体神经干细胞能够自我更新,并能分化为各种类型的神经细胞,包括神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞^[2]。胶质细胞对神经元起着支持作用,是神经系统功能正常发挥的必要条件,而神经元起着信息传递作用,是神经再生的中心环节。生理和病理条件下的多种因素,都能从以下各个水平影响神经再生,包括影响成体神经干细胞的增殖和定向分化,以及新生神经元的存活、成熟及其神经环路的整合。在生理条件下,现在已经明确了有两个脑区不停地发生着神经再生:①侧脑室下区(subventricular zone, SVZ);②海马齿状回的颗粒细胞下层(subgranular zone, SGZ)。在成体哺乳动物中,除了SVZ和SGZ的其他脑区是否存在内源性神经再生仍然存在争议^[3],而成体神经再生也存在于各种非哺乳脊椎动物中^[4]。

2 海马SGZ区神经再生与抑郁症的关系

2.1 影像学的联系

脑影像学研究提示,抑郁症患者存在多种与情绪有关的结构如海马、额叶皮质、杏仁核、和腹侧纹状体的萎缩。而海马是目前抑郁症研究中涉及最多的脑区,解剖学上海马属于边缘系统,其发出神经纤维投射到额叶皮质、杏仁核等与情感有关的脑区,同时参与抑制下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA轴)和参与情感有关的学习过程,而抑郁症患者的认知和情感等症状也与海马萎缩有关。无论是在活体成像还是尸检结果分析都可以发现,抑郁症患者存在海马形态和功能上的损伤,比如海马萎缩及物质代谢的改变^[5]。影像学研究表明,抑郁症患者海马存在与慢性应激大鼠相似的整体形态的改变,主要表现为海马体积减小,并可出现海马结构的异常^[6-7]。利用功能性磁共振成像(fMRI)技术可以观察到,静息状态下抑郁症患者存在部分脑功能异常^[8],并且,抑郁症患者的海马与广泛的皮质、皮质下结构的功能连接存在异常^[9]。而对特殊人群的抑郁症患者的相关研究也证实了抑郁症与海马结构及其功能的异常有关。比如,患抑郁症的女性的双侧海马体积均小于正常女性^[10],脑梗死后抑郁症患者的海马及杏仁核的体积也明显减小^[11],利用磁共振质子波谱(1H-MRS)成像技术对老年期抑郁症患者进行检测,发现其海马的N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)和肌酸(Cr)3种代谢物均出现异常^[12]。而抗抑郁治疗可以缓解或者部分逆转海马萎缩,临床研究发现,给予抑郁症患者电惊厥疗法(electroconvulsive therapy, ECT)治疗后, MRI显示其海马体积会相应增加^[13]。

2.2 病理学上的联系

除了影像学上的联系之外,二者在病理学上也有着密切关系。有研究表明,海马背腹轴有着差异性的结合,海马背侧区与学习记忆相关,海马腹侧区则与情感相关^[14],而抑郁症也属于情感障碍的一种。Gould等首次揭示了SGZ区神经再生在情感调节中的作用^[15],他们认为皮质激素能抑制SGZ区细胞的分裂,同时也能加重动物和人类的抑郁症状。也有研究表明,抑郁症的两个危险因素:老龄化和应激,同时也是降低SGZ区神经再生的两个主要因素^[16-17],持续应激会引起海马神经元萎缩和海马神经再生障碍。频发抑郁的患者会有海马神经元体积的减小并伴随神经突起的减少和神经网络的下

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.01.021

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,200040; 2 通讯作者

作者简介:谢鸿宇,男,在读硕士生; 收稿日期:2010-03-26

降^[18]。对抑郁症动物模型的研究也可以发现:光镜下锥体细胞形态不规则,细胞数量减少,细胞间隙增大,排列疏松不齐,尼氏体消失;电镜下锥体细胞的顶树突萎缩,分支数目减少,总长度减少,齿状回的苔藓纤维末梢内突触小泡成群聚集于激活的突触带附近,有突触小泡的损耗现象^[19]。而近期也有研究证实,处于抑郁状态的孕鼠会出现海马区神经细胞再生障碍以及神经细胞凋亡的增加^[20]。

上述证据表明,抑郁症的发生与发展确实与海马结构和功能的异常密切相关。因此,抑制或者逆转海马萎缩,诱导海马成体干细胞增殖分化,促进 SGZ 区的神经再生,就可以成为抑郁症治疗的一个有力的研究方向。

3 SGZ 区神经再生与抑郁症的治疗

虽然还不清楚到底是海马体积减小导致了对抑郁症的易感,还是抑郁症导致了海马体积的减小,但是可以明确,不管是哪种抗抑郁治疗,都能引起海马活动的改变。而这一过程涉及多种递质、神经营养因子、激素及其相应信号通路的变化,进而或多或少影响到海马 SGZ 区的神经再生。由于抗抑郁药物的化学性治疗作用或者康复干预的物理性治疗作用都能促进 SGZ 区细胞的增殖^[21],所以,我们对 SGZ 区内源性神经干细胞的诱导分化,主要分为抗抑郁药物的化学诱导和康复干预的物理诱导两方面来讨论。

3.1 药物诱导 SGZ 区的神经再生

目前,临床抑郁症的治疗主要还是依赖药物的作用,其中单胺类递质和神经营养因子都有可能是海马 SGZ 区神经再生的基础,也是抗抑郁症药物研制的靶点。有文献报道,氟西汀的慢性处理能够促进小鼠 2 型海马祖细胞的增殖^[22],并且氟西汀或者咯利普兰都能促进新生神经元的存活。传统抗抑郁药 5-羟色胺(5-HT)受体激动剂也能促进神经再生。而且,抗抑郁药能够预防或者逆转应激造成的神经再生障碍^[21]。

现有的绝大多数抗抑郁药都是通过改变脑内 5-HT 和去甲肾上腺素(NA)的水平来发挥其作用的,这也符合单胺类递质在情感障碍中的决定性地位。绝大多数研究表明,脑内 5-HT 的水平与 SGZ 区的神经再生现象呈正相关。并且,当阻断 5-HT 1A 受体的作用以后,再用氟西汀进行抗抑郁处理,其在行为学上的治疗效果及其促进神经再生的作用都会受到抑制^[23]。同样,通过选择性去甲肾上腺素能神经毒素耗竭 NA,可以减少 SGZ 区的细胞增殖。相反,刺激海马区去甲肾上腺素的释放可以促进新生神经元的存活,从而促进 SGZ 区的神经再生。

除了经典的单胺类递质机制之外,神经营养因子类物质是目前抗抑郁治疗研究的一个热点。而在众多的神经营养因子中,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是情感调节的一个关键因素。比如,应激和抗抑郁药物都能同时调节 BDNF 的表达水平和 SGZ 区的神经

再生^[24]。在齿状回注入 BDNF 可以增加神经再生,并能在行为学上产生抗抑郁效果,而脑室注射 BDNF 可以增加抑郁症大鼠海马神经元前体细胞微管相关蛋白双皮质素(doublecortin, DCX)的表达,从而影响其神经元前体细胞的增殖分化和迁移^[25]。而阻断大鼠海马的特定脑区 BDNF 的表达后,可以发现海马齿状回 BDNF 表达减少的同时,其神经再生也受到了抑制,并出现抑郁症相关的行为学改变^[26]。并且,在损伤脑源性神经营养因子-酪氨酸激酶受体 B(BDNF-TrkB)信号通路以后,抗抑郁药不能促进小鼠 SGZ 区的神经再生,这就说明了抗抑郁药是通过这条通路来诱导神经再生的。在 BDNF 杂合小鼠(BDNF+/-)和不表达 BDNF 受体 TrkB 的转基因小鼠中,其新生细胞的存活能力下降^[27]。这也说明了 BDNF 在促进新生神经元存活上的重要作用。然而,BDNF 对 SGZ 区细胞增殖的作用的具体机制仍然不清楚。

其他的神经营养因子,比如抗抑郁药诱导表达的血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素样生长因子 1(IGF1)也能够共同调节 SGZ 区的神经再生^[21,28]。VEGF 可以刺激 SGZ 区的细胞增殖^[29]并在动物模型的行为评定中产生类似抗抑郁药的效果,然而阻断 VEGF,这种效果也就被抑制了。同样的,IGF1 也可以在动物行为评定中产生类似抗焦虑和抗抑郁的效果^[30],同时也能促进 SGZ 区的神经再生^[24]。因此,VEGF 和 IGF1 也是抗抑郁药发挥治疗作用的一种分子机制。

因此,可以看出,抗抑郁药物可以通过多种分子机制来诱导 SGZ 区的神经再生,并发挥其对抑郁症的治疗作用。

3.2 康复干预促进 SGZ 区的神经再生

目前,康复干预正逐渐成为抑郁症研究的一个新的方向,其独特的抗抑郁治疗作用也正逐渐被认可,而一些康复干预诱导海马 SGZ 区的神经再生的分子机制也与药物所产生的分子机制大致相同。已经有研究明确表明,丰富环境可以使抑郁大鼠出现明显的行为学改善^[31],而其中的作用机制也正在被广泛地研究。目前,运动训练、饮食限制和丰富环境等康复干预在促进 SGZ 区神经再生方面的作用正逐渐被认识。

现在已经有研究表明,丰富环境以及运动训练等康复干预对哺乳动物的神经再生起着促进作用。比如,动物的跑台运动可以促进其海马成体神经干细胞的增殖分化,而丰富环境也可以促进发育 1—3 周的尚未成熟的神经元的存活^[32-33]。而这些物理性干预所产生的促神经再生作用是通过调节多种分子机制实现的,比如调节神经营养因子的表达,其中最具有代表性的便是康复干预对 BDNF 表达的促进作用。有观察结果表明,在没有抗抑郁药影响的生理情况下,BDNF 也能调节 SGZ 区的神经再生^[24]。这就说明,运动锻炼、食物限制、丰富环境等康复干预也能像抗抑郁药物一样诱导 BDNF 的表达,并以此促进 SGZ 区的神经再生,从而实现其对抑郁症的治疗作用。而且,已经有研究表明,丰富环境不能促进

BDNF 杂合小鼠(BDNF+/-)新生细胞的存活^[27]。这就说明, BDNF 的表达是康复干预物理诱导神经再生和治疗抑郁症的一个重要通路。再者,跑台运动诱导的神经再生也受到相关分子的调节,比如 BDNF 和 VEGF^[34]。并且,VEGF 的表达程度与跑台运动的强度有关,小强度的跑台运动可以促进 VEGF 的表达,大强度运动则对其表达无影响^[35]。

除了丰富环境、运动锻炼、饮食控制之外,目前研究发现,电刺激也能使抑郁动物发生行为学上的改善。对抑郁症大鼠进行经颅电刺激后,发现其前额叶皮质 5-TH 含量升高^[36]。而 Liebetanz 等证明,经颅直流电刺激的后作用,与 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体激活有关^[37]。而 NMDA 作为脑内兴奋性递质谷氨酸的受体,其在海马齿状回神经再生中的作用也被广泛地研究,目前认为,依赖 NMDA 受体的脑活动与海马区细胞的增殖水平相关^[38]。

电针一直是我国传统康复的一个独特的治疗手段,其对穴位的物理刺激可以对多种疾病产生多层次、多靶点的治疗作用。电针治疗精神疾病始于上世纪五十年代初,六、七十年代就已经比较广泛地应用于临床。而我国现在已经对这种传统康复手段进行了科学的随机双盲对照研究,并认为电针具有明显的抗抑郁作用,其疗效与阿米替林基本相当,而对焦虑、躯体化和认知障碍等症以及反应性抑郁症的疗效,电针组优于阿米替林组,而阿米替林组的心血管系统、锥体外系副反应及抗胆碱能副反应大于电针组^[39]。而电针结合药物治疗抑郁症的疗效也明显优于单纯药物治疗,而且不良反应少,不易产生依赖性^[40],尤其适用于不便增加药物剂量的老年患者或合并肝肾疾病等患者使用。现已发现,电针可通过多种途径对抑郁症患者起到治疗作用^[41]。而动物实验研究也证实,对抑郁症大鼠进行穴位针刺后,除了其行为学得到改善之外,其海马 cAMP 反应元件结合蛋白、脑源性神经营养因子的表达也明显增加^[42]。

新生神经元必须整合于现有的神经环路中才能发挥其功能。康复干预除了可以诱导 SGZ 区的神经再生,还能够促进未成熟神经元的突触形成及其神经网络的构建。比如,康复干预中的运动训练就能加速神经突起的生长和形成。有文献证明,给予动物嗅觉剥夺,可以降低其新生神经元树突的复杂性^[43],这就说明了神经突起的形成是需要一定的外界刺激的。然而不管是跑台训练还是丰富环境都会对机体产生多种良性的物理刺激,比如感官刺激和运动刺激。虽然康复干预促进神经突起形成的分子机制还未完全阐明,但是可以明确,其诱导表达的神经营养因子在其中起着重要作用。相关研究发现,神经营养因子,特别是 BDNF,除了有神经保护功能之外,还在各种形式的突触塑造中起着核心作用^[44]。BDNF 可以提高海马细胞自发性突触塑造的活性^[45],而运动训练与丰富环境等康复干预能促进海马 BDNF 的表达,从而改善新

生神经元的突触塑造。康复干预对突触塑造的作用机制虽未完全阐明,但是最近已有研究发现,丰富环境可以使抑郁大鼠神经元内已经发生了改变的细胞骨架得到逆转和恢复^[41]。

临床上,由于康复干预对抑郁症治疗的相关研究才刚刚起步,而国内还处于临床效果的简单的观察探索阶段,近年已有少量关于康复训练对临床抑郁症影响的相关对比分析,其中大多是在药物治疗的基础上进行康复训练,并认为康复训练组的恢复效果优于对照组^[46],但其作用机制及其独立使用的临床治疗效果还有待进一步观察和研究。而国际上对抑郁症的治疗也主要依赖药物和心理治疗,虽然有在药物维持治疗的基础上实施康复干预的临床调查,也有对药物无效的重症抑郁症患者单独进行康复干预的报道,但一套系统的临床康复干预方案也还远没有形成。但是康复干预促进海马神经再生和促进海马神经元突触的塑造方面的作用是可以明确的,其对 SGZ 区神经细胞的再生有着独特的物理诱导作用,并在动物实验中有明确而独立的抗抑郁效果。

目前已有观点认为,抑郁症的发生与神经网络塑造的异常有关,抗抑郁药物虽然能够促进神经网络的重塑,但还需要外界环境的刺激对这种重塑作用进行正确的引导。因而抗抑郁药物不应该单独使用,而应该结合康复治疗,促进并引导神经网络的正确重塑,从而达到更为有效的治疗效果^[47]。因此,在抑郁症的治疗方面,康复干预有可能成为继心理治疗和药物治疗后的又一种可行的治疗手段。

4 展望

近年来,由于干细胞的研究取得了巨大的成就,因而对临床疾病的治疗也带来了很多新的突破。而临床干细胞治疗主要分为两个方向:①外源性干细胞移植;②内源性干细胞诱导。由于内源性干细胞只能分化为中间神经元而不能分化为投射神经元,这在很大程度上限制了内源性干细胞诱导的治疗范围和作用。但是在各种中间神经元疾病的治疗中,内源性干细胞诱导却有着外源性干细胞移植无法比拟的优势。在哺乳动物中,内源性成体干细胞有着终生增殖分化的能力,这就有效地解决了临床外源性干细胞治疗中普遍存在的干细胞来源问题、伦理问题、免疫排斥问题和自身成瘤性问题等。海马内源性干细胞诱导以其特有的优势,在抑郁症的治疗方面带来了经济可行的切入点,也为其他一些由于成体干细胞增殖、分化、新生神经元存活及突触塑造等环节发生损伤的神经系统疾病带来了新的希望和思考。

参考文献

- [1] 孙凤艳. 医学神经生物学[M]. 第1版. 上海:上海科学技术出版社,2008:305—310.
- [2] Gage FH. Mammalian neural stem cells [J]. Science,2000,287(5457):1433—1438.
- [3] Gould E. How widespread is adult neurogenesis in mammals? [J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(6):481—488.

- [4] Chapouton P, Jagasia R, Bally-Cuif L. Adult neurogenesis in non-mammalian vertebrates[J]. *Bioessays*, 2007, 29(8): 745—757.
- [5] Thakker-Varia S, Alder J. Neuropeptides in depression: Role of VGF[J]. *Behav. Brain Res*, 2009, 197(2): 262—278.
- [6] Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(11): 1957—1966.
- [7] Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(8): 791—800.
- [8] 谭俊华, 姚志剑, 韩琳琳, 等. 抑郁症与正常人静息态脑功能变化对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(6): 361—363.
- [9] 王丽, 姚志剑, 卢青, 等. 静息态下复发抑郁症患者海马的功能连接[J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(2): 73—76.
- [10] 李月峰, 姜平, 王冬青, 等. 正常与抑郁症成人女性海马体积的磁共振研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2009, 27(1): 61—66.
- [11] 陈宇, 徐坚民, 冯敢生, 等. 脑梗死后抑郁症患者海马及杏仁核体积的MRI研究[J]. *放射学实践*, 2009, 24(6): 603—606.
- [12] 许云, 刘文, 梅刚, 等. 老年期抑郁症患者海马磁质子波谱研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(4): 227—229.
- [13] Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, et al. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression a volumetric magnetic resonance imaging study [J]. *J ECT*, 2010, 26(1): 62—67.
- [14] Bannerman DM, Rawlins JN, McHugh SB, et al. Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004, 28(3): 273—283.
- [15] Gould E, Cameron HA, Daniels DC, et al. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus [J]. *J Neurosci*, 1992, 12(9): 3642—3650.
- [16] Klempin F, Kempermann G. Adult hippocampal neurogenesis and aging [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2007, 257(5): 271—280.
- [17] Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis [J]. *Hippocampus*, 2006, 16(3): 233—238.
- [18] Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(9): 640—650.
- [19] 郑晓霓, 单德红, 季颖, 等. 海马神经干细胞在抑郁症治疗中的可能作用[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(20): 154—155.
- [20] Sung YH, Shin MS, Cho S, et al. Depression-like state in maternal rats induced by repeated separation of pups is accompanied by a decrease of cell proliferation and an increase of apoptosis in the hippocampus [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 470(1): 86—90.
- [21] Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment[J]. *Hippocampus*, 2006, 16(3): 239—249.
- [22] Encinas JM, Vahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(21): 8233—8238.
- [23] Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants[J]. *Science*, 2003, 301(5634): 805—809.
- [24] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1116—1127.
- [25] 田竞, 杨忠, 吴喜贵, 等. 脑室注射 BDNF 对抑郁症大鼠海马神经前体细胞微管相关蛋白 Doublecortin 表达的影响[J]. *免疫学杂志*, 2009, 25(3): 353—356.
- [26] Taliaz D, Stall N, Dar DE, et al. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(1): 80—92.
- [27] Rossi C, Angelucci A, Costantin L, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(7): 1850—1856.
- [28] Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(11): 4647—4652.
- [29] Cao L, Jiao X, Zuzga DS, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(8): 827—835.
- [30] Malberg JE, Platt B, Rizzo SJ, et al. Increasing the levels of insulin-like growth factor-I by an IGF binding protein inhibitor produces anxiolytic and antidepressant-like effects [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(11): 2360—2368.
- [31] Sifonios L, Trincherio M, Cereseto M, et al. An enriched environment restores normal behavior while providing cytoskeletal restoration and synaptic changes in the hippocampus of rats exposed to an experimental model of depression [J]. *Neuroscience*, 2009, 164(3): 929—940.
- [32] Kee N, Teixeira CM, Wang AH, et al. Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(3): 355—362.
- [33] Tashiro A, Makino H, Gage FH. Experience-specific functional modification of the dentate gyrus through adult neurogenesis: a critical period during an immature stage [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(12): 3252—3259.
- [34] Olson AK, Eadie BD, Ernst C, et al. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways [J]. *Hippocampus*, 2006, 16(3): 250—260.
- [35] 姜淑杰, 刘瑾彦, 陈佩杰. 运动强度对幼龄大鼠海马 VEGF 及其受体 Flk-1 mRNA 表达的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2008, 24(2): 189—194.
- [36] 郭进, 王东丽, 李发荣, 等. 跨颅电刺激对大鼠抑郁症的治疗作用[J]. *中国应用生理学杂志*, 2010, 26(1): 58—59.
- [37] Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation—induced after-effects of human motor cortex excitability [J]. *Brain*, 2002, 125(10): 2238—2247.
- [38] Petrus DS, Fabel K, Kronenberg G, et al. NMDA and benzodiazepine receptors have synergistic and antagonistic effects on precursor cells in adult hippocampal neurogenesis [J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 29(2): 244—252.
- [39] 罗和春, 钱瑞琴. 中西医结合治疗抑郁症新进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(3): 197—198.
- [40] 滕迎春. 70 例针药结合治疗抑郁症临床观察 [J]. *中国实用医药杂志*, 2007, 2(14): 113—114.
- [41] 段冬梅, 图娅, 陈利平, 等. 电针对抑郁症患者不同脑区的影响: 磁共振研究[J]. *中国针灸*, 2009, 29(2): 139—144.
- [42] 符文彬, 刘健华, 白艳甫, 等. 电针对抑郁症大鼠海马 CREB-BDNF 受体后信号转导通路的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(23): 3038—3042.
- [43] Saghatelian A, Roux P, Migliore M, et al. Activity-dependent adjustments of the inhibitory network in the olfactory bulb following early postnatal deprivation [J]. *Neuron*, 2005, 46(1): 103—116.
- [44] McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity [J]. *Annu Rev Neurosci*, 1999, 22: 295—318.
- [45] Lessmann V, Gottmann K, Heumann R. BDNF and NT-4/5 enhance glutamatergic synaptic transmission in cultured hippocampal neurons [J]. *Neuroreport*, 1994, 6(1): 21—25.
- [46] 魏中华, 臧志坤, 田红梅, 等. 个体化运动疗法在抑郁症患者护理中的应用[J]. *护理学杂志*, 2007, 22(9): 53—54.
- [47] Castren E, Rantamaki T. Role of brain-derived neurotrophic factor in the aetiology of depression implications for pharmacological treatment [J]. *CNS DRUGS*, 2010, 24(1): 1—7.