

本文引文格式:陈金梅,王喻,王洁,等.海马缝隙连接蛋白43与卒中后抑郁的关系研究[J].右江民族医学院学报,2022,44(2):163-167.

【论著与临床报道】

海马缝隙连接蛋白43与卒中后抑郁的关系研究

陈金梅¹,王喻¹,王洁³,黄晓华²,冯云²,罗雪莲¹,王功俊¹,包成政¹,李雪斌²

1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院神经内科,广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院附属医院肾内科,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨海马组织缝隙连接蛋白43(Cx43)与卒中后抑郁(PSD)的抑郁症状的相关性。方法 42只大鼠随机均分为正常组、卒中组、抑郁组、PSD组、生理盐水组、缝隙连接抑制剂(CBX)组和缝隙连接激动剂(ATRA)组,每组6只。采用脑立体定位微量注射内皮素-1制备脑缺血模型;采用慢性不可预见的温和应急刺激(CUMS)结合孤养法制备抑郁模型;建立脑缺血模型后,加以CUMS和孤养法制备PSD模型;在PSD组术后14d,将大鼠随机分为PSD组、生理盐水组、ATRA组和CBX组,每组6只。PSD组继续进行PSD造模,不做其他干预。其余3组在继续PSD造模的同时予以以下干预:生理盐水组每日予生理盐水1ml腹腔内注射;ATRA干预组每日予1ml ATRA(浓度为1mg/ml)腹腔内注射;CBX干预组,每日予CBX,20mg/kg的标准腹腔注射,连续给药14d。术后28d,用Real time PCR和Western blot和免疫荧光染色检测大鼠海马Cx43 mRNA及其蛋白表达。结果 术后28d,与正常组相比,抑郁组和PSD组大鼠的体重和旷场实验中的穿越总距离显著减少($P < 0.05$);海马的Cx43 mRNA和蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$)。经过CBX干预后,PSD组大鼠的体重和旷场实验中的穿越总距离进一步减少($P < 0.05$);海马Cx43 mRNA蛋白的表达进一步降低($P < 0.05$)。经过ATRA干预后,PSD组大鼠的体重和旷场实验中的穿越总距离增加($P < 0.05$);海马Cx43 mRNA和蛋白的表达有所升高($P < 0.05$),但仍低于正常组($P < 0.05$)。结论 PSD大鼠海马Cx43表达下降可能在PSD发病过程中发挥着一定的作用。

关键词:卒中后抑郁;海马;缝隙连接;缝隙连接蛋白43

中图分类号:R743.3 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2022)02-0163-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.02.005

Relationship between hippocampal connexin 43 and post-stroke depression

Chen Jinmei¹, Wang Yu¹, Wang Jie³, Huang Xiaohua², Feng Yun²,
Luo Xuelian¹, Wang Gongjun¹, Bao Chengzheng¹, Li Xuebin²

1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between hippocampal connexin 43 (Cx43) and symptoms of post-stroke depression (PSD). **Methods** 42 rats were randomly divided into the normal group, the stroke group, the depression group, the PSD group, the normal saline group, the CBX(carbenoxolone, a gap junction inhibitor) group and the ATRA (the gap junction agonist) group, with 6 rats in each group. The model of cerebral ischemia was established by micro-injection of endothelin-1 under the positioning of a brain stereotactic instrument. The depression model was established by method of chronic unpredictable mild emergency

基金项目:国家自然科学基金项目(81860226);广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA294154);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2018073);广西研究生教育创新计划项目(YCSW2021329)

第一作者简介:陈金梅(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:卒中后抑郁的发病机制研究,E-mail:15675185956@163.com

通讯作者简介:李雪斌(1969-),男,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:脑血管疾病发病机制,E-mail:13507766338

stimulation (CUMS) combined with solitary rearing. Based on the the cerebral ischemia model, the PSD model was prepared by CUMS and solitary rearing. On the 14th day after operation, the rats in PSD group were randomly divided into the PSD group, the normal saline group, ATRA group and CBX group, with 6 rats in each group. The PSD group continued to be modelled by PSD without other intervention. The other three groups received the following interventions while being modelled by PSD; the normal saline group was injected intraperitoneally with 1 ml normal saline every day; the ATRA group was injected intraperitoneally with 1 ml of ATRA (concentration: 1 mg/ml) every day for 14 days; the CBX group was given 20 mg/kg of CBX by means of standard intraperitoneal injection each day for 14 days. At twenty-eight days after operation, the expressions of Cx43 mRNA and protein in rat hippocampus were detected by real time PCR and Western blot and immunofluorescent staining. **Results** At day 28 after operation, compared with the normal group, the depression group and PSD group had significant reduced weight and total crossing distance in open field experiment of rats ($P < 0.05$). Their expression levels of Cx43 mRNA and protein in hippocampus decreased significantly ($P < 0.05$). After CBX intervention, in the PSD group, the rats' body weight and total crossing distance in open field experiment further reduced ($P < 0.05$), and the expressions of Cx43 mRNA protein in hippocampus further decreased ($P < 0.05$). After ATRA intervention, there was an increase in the body weight and total crossing distance in open field experiment of rats in PSD group ($P < 0.05$), and there was a certain increase in their expressions of Cx43 mRNA and protein in hippocampus ($P < 0.05$), but these expressions were still lower than those of the normal group ($P < 0.05$). **Conclusion** The decreased expression of Cx43 in hippocampus of PSD rats may play a role in the pathogenesis of PSD.

Key words: post-stroke depression; hippocampus; gap junction; connexin 43

脑卒中是全球第三大死因,每年有 590 万例死亡,预计到 2030 年将增加到 2300 万例患者,其中预计 1200 万例患者会死亡,7000 万例会成为脑卒中幸存者。大约 1/3 的幸存者患有卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD),累积发生率为 55%^[1]。PSD 是指在脑血管意外后发生的以持续性的情绪低落、睡眠紊乱、思维困顿、有自杀倾向等为主要表现的情感认知障碍^[2]。PSD 是脑卒中后的严重神经精神病学后果,可降低患者的生活质量和提高死亡率^[3]。尽管抑郁症与脑卒中有很强的关联,但确切的机制仍然不明确。PSD 是一种经过充分研究的身心疾病,在相关的危险因素、诊断和患病率,认知恢复、身体恢复以及预防和治疗方面已经取得了很大进展^[4]。然而对 PSD 的病理生理了解甚少。缝隙连接是由连接蛋白的亚基在相邻细胞之间形成组成的管道,并允许直接的细胞间通讯,分子量高达 1000 Da 的各种化合物可以通过缝隙连接管道的被动扩散进行交换,即代谢产物、离子、第二信使、水和电脉冲^[5]。神经系统中合成的缝隙连接蛋白种类繁多,海马组织缝隙连接蛋白 43(Cx43)被普遍认为是在星形胶质细胞中表达^[6]。越来越多证据证明星形胶质细胞的缝隙连接受损可能与精神疾病有关,在抑郁症自杀患者的新皮层、小脑皮层、内侧丘脑和尾状核中发现星形胶质细胞 Cx30 和 Cx43 明显降低^[7]。本课题组前期研究发现,在 PSD 组大鼠海马组织 Cx43 的表达较正常组下调^[8]。缝隙连接功能的改变可能会导致相关的抑郁症状,但目前尚不清楚缝隙

连接受损是否会导致 PSD 的抑郁症状。本文的目的阐明 PSD 的抑郁症状与海马 Cx43 的关系。本研究分别选择应用缝隙连接阻断剂(CBX)和激动剂(ATRA)干预 PSD 大鼠模型后观察抑郁症状的改变情况,以进一步验证 PSD 的抑郁症状与海马 Cx43 的相关性。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 SPF 级 SD 健康大鼠 42 只,雄性,6~8 周龄,体重(275±25) g。大鼠购自湖南长沙市天勤生物技术有限公司,许可证号为 SCXK(湘)2019-0014,实验过程严格按照《中国实验动物使用和管理办法》执行。

1.1.2 主要试剂和仪器 内皮素-1(美国 sigma 公司);兔抗 Cx43 多克隆抗体和鼠抗 GAPDH 单克隆抗体(中国武汉 protein 公司);山羊抗小鼠二抗(美国 ThermoFisher 公司);山羊抗兔二抗(美国 ThermoFisher 公司);Alexa Fluor488 标记的 IgG 及 DAPI 试剂(美国 ThermoFisher 公司);冰冻切片仪(德国 LEICA 公司);荧光倒置显微镜(德国 LEICA 公司);脑立体定位仪(中国安徽正华公司);微量注射泵和颅骨钻(中国安徽正华公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组和脑卒中后抑郁动物模型的建立 42 只大鼠随机均分为正常组、卒中组、抑郁组、PSD 组、生理盐水组、CBX 组和 ATRA 组。正常组 6 只;采用脑立体定位仪定位(AP: 0.0, ML: +2.5, DV:

-2.1)和(AP: +2.3, ML: +2.5, DV: -1.9),微量注射内皮素-1 制备脑缺血性卒中模型^[9];抑郁组 6 只;采用慢性不可预见的温和应激刺激(CUMS)结合孤养法制备抑郁模型。应激方法包括:①足底电击 3 min;②持续光照 21 h;③夹尾 1 min;④40 °C 热水游泳 10 min;⑤倾斜 17 h;⑥束缚 2 h;⑦湿笼 24 h;⑧禁水禁食 24 h。孤养方法为每只老鼠单独 1 笼^[10];PSD 大鼠 24 只;建立脑缺血模型术后 1 周,加以 CUMS 和孤养法制备 PSD 模型。在 PSD 组术后 14 d,将大鼠随机分为 PSD 组、生理盐水组、ATRA 组、CBX 组,每组 6 只。PSD 组继续进行 PSD 造模,不做其他干预。其余 3 组在继续 PSD 造模的同时予以以下干预:生理盐水组每日予生理盐水 1 ml 腹腔内注射;ATRA 干预组,用乙醇和磷酸盐缓冲液按 1:9 配制后,加入 ATRA 浓度为(1 mg/ml),每天 1 ml 腹腔内注射;CBX 干预组,每日予 CBX,20 mg/kg 的标准腹腔注射,连续给药 14 d。

1.2.2 行为学方法

1.2.2.1 体重 分别称量大鼠术后 7 d、28 d 的体重。

1.2.2.2 旷场实验 采用周壁、底面均为黑色的立柱体旷场箱,底面划分为面积相等的 25 块,实验开始时将大鼠放置于旷场箱底面的中心。在光线昏暗、安静的环境下进行测试,用 SMART2.5 实时视频图像跟踪系统分析记录大鼠在 5 min 的总距离。

1.2.3 取样及样品分析 所有行为学测试完成后,次日麻醉大鼠后,断头取大鼠海马组织,3 只大鼠应用 Real time PCR 和 Western blot 检测大鼠海马 CX43 mRNA 及其蛋白表达,另外 3 只大鼠进行冰冻切片,应用免疫荧光染色检测 CX43 蛋白的表达。

1.2.4 实验方法

1.2.4.1 Real time PCR 分离大鼠海马组织,置于冻存管中,液氮急速冷冻,于研钵中磨碎海马组织,用 TRIZOL 试剂盒提取海马总 RNA,采用紫外分光光度仪对其浓度、纯度进行检测,使用 cDNA 逆转录试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA,采用 SYBR GREEN I 实时荧光定量 PCR 试剂盒上机扩增检测,qRT-PCR 反应条件参照说明书,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 Cx43 的相对表达量。每组重复 3 遍。引物设计如下:Cx43 上游 5'-CACTCTCACCTATGTCTCCTCCTG-3', Cx43 下游 5'-CTCGCTGGCTTGCTTGTGTAATTG-3', GAPDH 上游 5'-GACATGCCGCTGGAGAAAC-3', GAPDH 下游 5'-AGCCAGGATGCCCTTTAG-T-3',由上海生工合成引物。

1.2.4.2 Western blot 分离大鼠海马组织,置于冻存管中,液氮急速冷冻,于研钵中磨碎海马组织,蛋白

提取试剂盒提取总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,依次进行 10%SDS-PAGE 电泳分离蛋白,转印至 PVDF 膜上,快速封闭液封闭,一抗孵育过夜,TBST 洗膜 3 遍,加入二抗,室温孵育 2 h,ECL 法发光显影,保存图片,Image J 软件分析数据。

1.2.4.3 免疫荧光染色 将带海马的脑组织进行冰冻切片,10%正常山羊血清的 PBS 室温封片 1 h,加入一抗,4 °C 孵育过夜,PBS 洗 3 遍,加入带荧光的二抗室温避光孵育 1 h 后,封片后使用荧光显微镜观察结果,Image J 软件分析数据。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,各组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用最小显著差数法(LSD-*t*)检验,方差不齐,采用 Dunnett's T3 法,统计结果以($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 7 组大鼠体重情况比较 术后 7 d,与正常组相比,卒中组、PSD 组、生理盐水组、CBX 组和 ATRA 组体重降低($P < 0.05$)。术后 28 d,与正常组相比,抑郁组和 PSD 组体重降低($P < 0.05$);与 PSD 组相比,生理盐水组和抑郁组体重差异无统计学意义($P > 0.05$),CBX 组体重降低($P < 0.05$)和 ATRA 组体重升高($P < 0.05$),ATRA 组低于正常组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠不同时间体重变化情况 单位:g

| 组别 | n | 体重变化 | |
|--------|---|--------------------------|---------------------------|
| | | 术后 7 d | 术后 28 d |
| 正常组 | 6 | 285.83±5.77 | 336.50±8.01 |
| 卒中组 | 6 | 230.50±6.71 ^a | 272.50±6.28 |
| 抑郁组 | 6 | 285.75±4.60 | 225.08±5.25 ^a |
| PSD 组 | 6 | 233.66±4.13 ^a | 227.00±6.46 ^a |
| 生理盐水组 | 6 | 229.50±4.18 ^a | 225.83±3.26 |
| CBX 组 | 6 | 230.33±4.71 ^a | 209.16±3.18 ^b |
| ATRA 组 | 6 | 230.00±5.09 ^a | 289.33±5.04 ^{ab} |
| F | | 166.142 | 382.224 |
| P | | <0.001 | <0.001 |

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与正常组相比,a: $P < 0.05$,与 PSD 组相比,b: $P < 0.05$ 。

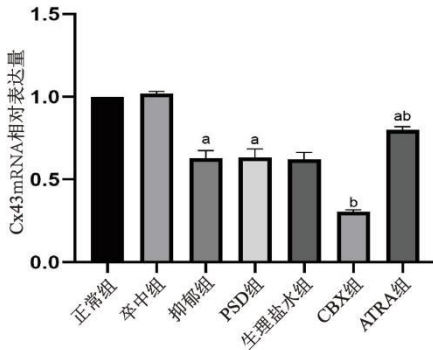
2.2 7 组大鼠运动行为改变 见表 2。大鼠旷场实验结果显示,术后 7 d,与正常组相比,卒中组、PSD 组、生理盐水组、CBX 组和 ATRA 组穿越总距离降低($P < 0.05$)。术后 28 d,与正常组相比,抑郁组和 PSD 组穿越总距离降低($P < 0.05$);与 PSD 组相比,生理盐水组和抑郁组穿越总距离差异无统计学意义($P > 0.05$),CBX 组穿越总距离降低($P < 0.05$)和 ATRA 组穿越总距离升高($P < 0.05$),ATRA 组低于正常组($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠不同时间旷场实验穿越总距离 单位:cm

| 组别 | n | 总距离 | |
|--------|---|-----------------------------|------------------------------|
| | | 术后 7 d | 术后 28 d |
| 正常组 | 6 | 2995.26±410.98 | 2696.36±327.07 |
| 卒中组 | 6 | 1897.33±405.38 ^a | 2696.70±399.61 |
| 抑郁组 | 6 | 2529.41±430.45 | 1365.33±86.84 ^a |
| PSD 组 | 6 | 1764.92±265.63 ^a | 1262.64±187.27 ^a |
| 生理盐水组 | 6 | 1972.18±520.08 ^a | 1335.03±147.05 |
| CBX 组 | 6 | 1843.21±467.48 ^a | 555.01±107.34 ^b |
| ATRA 组 | 6 | 2219.92±159.74 ^a | 1776.26±101.42 ^{ab} |
| F | | 7.592 | 74.085 |
| P | | <0.001 | <0.001 |

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②与正常组相比,a: $P<0.05$,与 PSD 组相比,b: $P<0.05$ 。

2.3 各组 Cx43 mRNA 表达水平比较结果 抑郁组和 PSD 组大鼠海马 Cx43 mRNA 表达水平明显低于正常组($P<0.05$);与 PSD 组相比,生理盐水组和抑郁组大鼠海马 Cx43 mRNA 表达差异无统计学意义($P>0.05$),CBX 组大鼠海马 Cx43 mRNA 表达降低($P<0.05$),ATRA 组大鼠海马 Cx43 mRNA 表达升高($P<0.05$),仍低于正常组($P<0.05$)。见图 1。

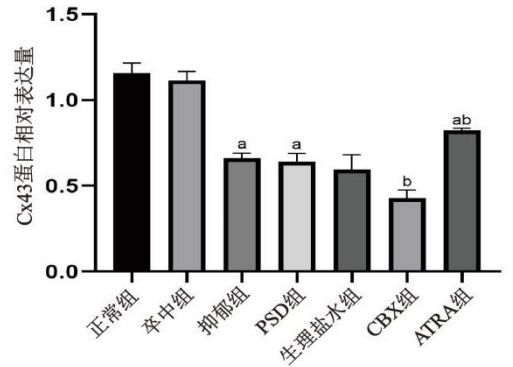
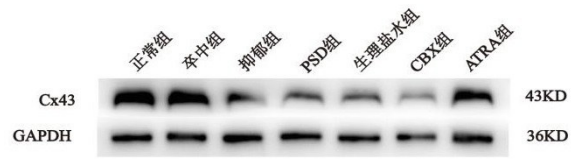


注:与正常组相比,a: $P<0.05$,与 PSD 组相比,b: $P<0.05$ 。

图 1 海马 Cx43 mRNA 表达

2.4 各组 Cx43 蛋白表达比较结果 与正常组相比,抑郁组和 PSD 组大鼠海马 Cx43 蛋白表达明显降低($P<0.05$);与 PSD 组相比,生理盐水组和抑郁组大鼠海马 Cx43 蛋白表达差异无统计学意义($P>0.05$),CBX 组大鼠海马 Cx43 蛋白表达降低($P<0.05$),ATRA 组大鼠海马 Cx43 蛋白表达升高($P<0.05$),仍低于正常组(组间 $F=82.540$, $P<0.001$),见图 2。

2.5 免疫荧光染色结果 与正常组相比,抑郁组和 PSD 组大鼠海马组织中 Cx43 蛋白表达降低($P<0.05$);与 PSD 组和生理盐水组相比,CBX 组大鼠 Cx43 蛋白表达降低($P<0.05$),ATRA 组大鼠的 Cx43 蛋白表达升高($P<0.05$),但仍低于正常组($P<0.05$)。见表 3。



注:与正常组相比,a: $P<0.05$,与 PSD 组相比,b: $P<0.05$ 。

图 2 海马 Cx43 蛋白表达

表 3 各组大鼠海马 Cx43 荧光强度比较

| 组别 | n | Cx43/DAPI 相对荧光强度 |
|--------|---|-------------------------|
| 正常组 | 3 | 0.62±0.04 |
| 卒中组 | 3 | 0.61±0.08 |
| 抑郁组 | 3 | 0.23±0.02 ^a |
| PSD 组 | 3 | 0.23±0.03 ^a |
| 生理盐水组 | 3 | 0.23±0.03 |
| CBX 组 | 3 | 0.05±0.03 ^b |
| ATRA 组 | 3 | 0.44±0.01 ^{ab} |
| F | | 77.506 |
| P | | <0.001 |

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②与正常组相比,a: $P<0.05$,与 PSD 组相比,b: $P<0.05$ 。

3 讨论

抑郁症是缺血性卒中最常见的精神疾病,通常持续存在,即使长时间缓解也有很高的复发风险^[11]。研究表明中风发作后第一年的 PSD 的发病率和死亡率增加,PSD 患者具有更多的功能障碍和较差的康复结果^[12]。与单纯抑郁症不同,PSD 是在血管损伤的基础上发生的抑郁症,并且具有更严重的抑郁症状、更多的认知功能障碍,但是睡眠障碍相对较轻^[13]。本研究采用脑立体定位仪微量注射内皮素-1,引起大鼠大脑皮层与纹状体缓慢缺血造成脑卒中模型,术后 7 d 采用慢性不可预见温和应激结合孤养建立 PSD 模型。术后 28 d,PSD 组体重和旷场实验中的穿越总距离明显降低,差异有统计学意义,提示建模成功。

越来越多证据证明,Cx43 的表达水平变化与抑郁症的发生发展相关,一项使用抑郁症动物模型的研究表明,抑郁小鼠的内侧前额叶皮层和海马中星形胶质细胞 Cx43 和 Cx30 蛋白表达下调,此时神经元的活性

也受到抑制。小鼠还表现出行为缺陷、快感缺乏,在同一研究中敲低抑郁小鼠内侧前额叶皮层和海马的星形胶质细胞的 Cx43 和 Cx30 表达后,神经元的活性进一步降低,在不减少星形胶质细胞数量的情况下进一步诱导快感缺乏症^[14]。本实验结果 PSD 组和抑郁组大鼠一样,海马 Cx43 mRNA、蛋白和荧光强度表达下调,并且出现抑郁症的核心症状,即快感缺乏及行为绝望。在旷场实验中的穿越总距离也明显降低以及体重明显下降,提示海马 Cx43 下降可能会诱导抑郁症和 PSD 的发生和发展。有研究发现血栓性梗塞大鼠模型海马组织中 Cx43 表达变化,缺血性损伤后第 1 天,同侧海马组织中表达 Cx43 mRNA 的星形胶质细胞减少了 50%,到 3~14 d,在海马 CA1 层中表达 Cx43 mRNA 的细胞数目显著增加,但是第 30~120 天,与正常组相比,海马中却未检测到表达 Cx43 mRNA 的细胞数量有相对的表达差异^[15]。有研究者发现大脑中动脉闭塞术(MCAO)后大鼠模型,缺血后灌注后 6 h 大脑皮层、海马、纹状体 Cx43 蛋白表达升高,在 1 d 内达到峰值,然后逐渐下降,但在 7 d 仍高于假手术组^[15-16]。本实验结果提示卒中组大鼠海马 Cx43 mRNA、蛋白、荧光强度却和正常组差异无统计学意义,但在旷场实验中发现卒中组大鼠的穿格次数和穿越总距离减少,我们猜测这种变化可能是因为大鼠术后肢体瘫痪所导致的。抑郁组和 PSD 组大鼠海马 Cx43 mRNA、蛋白、荧光强度差异无统计学意义,我们推测 Cx43 蛋白表达与抑郁症和 PSD 的抑郁行为有密切的关系,且 PSD 的抑郁行为可能由 Cx43 下降引起。

本实验进一步采用 CBX 和 ATRA 干预 PSD 大鼠发现,CBX 组大鼠 1 h 糖水消耗率、体重和旷场实验中的穿格次数和穿越总距离进一步降低,快感缺乏及行为绝望更加明显,大鼠海马 Cx43 mRNA、Cx43 蛋白和荧光强度也进一步降低。然而,给予 ATRA 干预的 PSD 大鼠,快感缺失和行为绝望得到改善,大鼠海马 Cx43 mRNA、Cx43 蛋白和荧光强度升高,进一步验证海马缝隙连接 Cx43 的表达变化与 PSD 的抑郁行为的相关性,提示提高海马 Cx43 的表达可以在一定程度上改善 PSD 大鼠兴趣下降的表现,并能对抗 PSD 大鼠的绝望和无助行为。

综上所述,海马 Cx43 在 PSD 模型中表达水平降低,ATRA 上调 Cx43 的表达后,大鼠的快感缺乏及行为绝望症状得到改善,然而 CBX 下调 Cx43 的表达后,大鼠的快感缺乏及行为绝望症状进一步加重。海马组织 Cx43 的表达参与 PSD 抑郁行为的发生发展,有可能成为 PSD 治疗的新靶点。

参考文献:

- [1] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 131-144.
- [2] 沈富伟,周弋人,缪礁丹. 帕罗西汀与阿米替林联用对卒中后抑郁大鼠额前皮质区与海马区的单胺类递质、脑源性神经营养因子水平的改变[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(3): 160-165.
- [3] Cai W, Mueller C, Li YJ, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 102-109.
- [4] Das J, Rajanikant GK. Post stroke depression: the sequelae of cerebral stroke[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 104-114.
- [5] 刘卫东,孔文洁,高峰. 缝隙连接蛋白调节机制的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2021, 52(4): 275-279.
- [6] Lagos-Cabre R, Burgos-Bravo F, Avalos AM, et al. Connexins in astrocyte migration[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1546.
- [7] Nagy C, Torres-Platas SG, Mechawar N, et al. Repression of astrocytic connexins in cortical and subcortical brain regions and prefrontal enrichment of H3K9me3 in depression and suicide[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(1): 50-57.
- [8] 曾立三. 缺血性脑卒中后抑郁大鼠海马 Cx43 的表达变化研究[D]. 百色: 右江民族医学院, 2020.
- [9] Hume AW, Tasker RA. Endothelin-1-induced ischemic damage and functional impairment is mediated primarily by NR2B-containing NMDA receptors [J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(2): 349-355.
- [10] 周翠红,薛姗姗,于欢,等. 重复经颅磁刺激对慢性不可预见性应激大鼠抑郁样行为及海马脂质的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(1): 2-8.
- [11] Dajpratham P, Pukrittayakamee P, Atsariyasing W, et al. The validity and reliability of the PHQ-9 in screening for post-stroke depression[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 291.
- [12] Wei N, Yong W, Li XY, et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review[J]. *J Neurol*, 2015, 262(1): 81-90.
- [13] Medeiros GC, Roy D, Kontos N, et al. Post-stroke depression: A 2020 updated review[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, 66: 70-80.
- [14] Huang DM, Li CL, Zhang W, et al. Dysfunction of astrocytic connexins 30 and 43 in the medial prefrontal cortex and hippocampus mediates depressive-like behaviours [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 372: 111950.
- [15] Haupt C, Witte OW, Frahm C. Temporal profile of connexin 43 expression after photothrombotic lesion in rat brain[J]. *Neuroscience*, 2007, 144(2): 562-570.
- [16] Li Y, Xu QQ, Shan CS, et al. Combined use of emodin and ginsenoside Rb1 exerts synergistic neuroprotection in cerebral ischemia/reperfusion rats[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 943.

收稿日期: 2022-01-22; 修回日期: 2022-03-03