

## 跑台运动对慢性应激大鼠学习记忆及海马 CRH 水平和多巴胺信号通路的影响

申贺元 王鑫军 王奕坤 刘义豪 郭燕兰

中北大学体育学院, 山西 太原 030051

**[摘要]**目的: 探讨4周跑台运动对慢性不可预知性温和应激(CUMS)大鼠空间学习记忆能力、海马促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)及多巴胺(DA)水平和多巴胺受体表达的影响。方法: 将36只大鼠随机分为3组: 即对照组、应激模型组及应激运动组, 每组12只。应激模型组及应激运动组大鼠每日进行CUMS 1次, 连续28d, 同时应激运动组大鼠进行4周跑台运动。跑台运动结束后用水迷宫实验评估大鼠空间记忆能力, 应用ELISA法检测海马组织CRH水平, 高效液相色谱-电化学法(HPLC-EC)检测海马组织DA水平, 利用Western blot法检测大鼠海马区多巴胺D1、D2受体的表达。结果: (1) 与对照组比较, 水迷宫实验中应激模型组大鼠逃避潜伏期及到达平台的游泳距离均明显延长, 目标象限时间百分比及穿越站台次数均明显减少; 海马组织CRH水平增加, DA水平及多巴胺D1受体(D1R)及D2受体(D2R)蛋白表达均明显减少( $P < 0.01$ )。 (2) 与应激模型组比较, 水迷宫实验中应激运动组大鼠水迷宫训练3~5d逃避潜伏期及到达平台的游泳距离均显著缩短, 目标象限的时间百分比及穿越站台次数明显增多; 海马组织CRH水平下降, DA水平、D1R及D2R蛋白表达水平明显增加( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论: 长期跑台运动可改善CUMS大鼠的学习记忆能力, 可能与此运动减少海马CRH释放、增加海马DA水平及激活D1R及D2R蛋白表达有关。

**[关键词]**跑台运动; 慢性不可预知温和应激; 学习记忆; 海马; 促肾上腺皮质激素释放激素; 多巴胺; 多巴胺受体

DOI: 10.33142/jscs.v6i1.18538

中图分类号: G804

文献标识码: A

## The Effects of Treadmill Exercise on Learning And Memory, Hippocampal CRH Levels and Dopamine Signaling Pathway in Chronic Stress Rats

SHEN Heyuan, WANG Xinjun, WANG Yikun, LIU Yihao, GUO Yanlan

College of Physical Education, North University of China, Taiyuan, Shanxi, 030051, China

**Abstract:** Objective: to investigate the effects of 4-week treadmill exercise on spatial learning and memory ability, hippocampal corticotropin releasing hormone (CRH) and dopamine (DA) levels, and dopamine receptor expression in rats with chronic unpredictable mild stress (CUMS). Method: 36 rats were randomly divided into three groups: control group, stress model group, and stress exercise group, with 12 rats in each group. The stress model group and stress exercise group rats underwent CUMS once a day for 28 consecutive days, while the stress exercise group rats underwent 4 weeks of treadmill exercise. After the treadmill exercise, the spatial memory ability of rats was evaluated using a water maze experiment. ELISA was used to detect the level of CRH in the hippocampus, HPLC-EC was used to detect the level of DA in the hippocampus, and Western blot was used to detect the expression of dopamine D1 and D2 receptors in the hippocampus of rats. Result: (1) Compared with the control group, the escape latency and swimming distance to the platform of the stress model group rats in the water maze experiment were significantly prolonged, and the percentage of target quadrant time and the number of times they crossed the platform were significantly reduced; The level of CRH in hippocampal tissue increased, while the levels of DA and the protein expression of dopamine D1 receptor (D1R) and D2 receptor (D2R) were significantly reduced (both  $P < 0.01$ ). (2) Compared with the stress model group, in the water maze experiment, the rats in the stress exercise group had significantly shortened escape latency and swimming distance to the platform after 3-5 days of water maze training. The percentage of time in the target quadrant and the number of times they crossed the platform also increased significantly; The level of CRH in hippocampal tissue decreased, while the levels of DA, D1R, and D2R protein expression increased significantly ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Conclusion: long term treadmill exercise can improve the learning and memory abilities of CUMS rats, which may be related to the reduction of hippocampal CRH release, increase of hippocampal DA levels, and activation of D1R and D2R protein expression during this exercise.

**Keywords:** treadmill exercise; chronic unpredictable mild stress; learning and memory; a hippocampus; corticosteroid releasing hormone; dopamine; dopamine receptor

抑郁症是一种全球性疾病, 全世界约有超过3.5亿人受到影响, 并且已成为全球疾病负担的第二大原因, 常伴有认知功能障碍, 导致生活质量和社会心理功能下降<sup>[1]</sup>。

海马体属于边缘大脑区域, 是下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)应激反应的高位调节中枢, 在神经内分泌调节和空间记忆处理中扮演着

重要角色<sup>[2]</sup>。多巴胺 (Dopamine, DA) 是中枢神经系统重要的神经递质, 被认为是认知功能、情绪和抑郁症状的重要调节因子, 而 DA 主要通过多巴胺受体调控其功能<sup>[3]</sup>。多巴胺受体分为 D1-D5 受体, 对猴和啮齿类动物的研究发现, 脑组织内多巴胺 D1 受体 (D1R) 及 D2 受体 (D2R) 在抑郁症的发生中起重要作用, 已被视为抗抑郁药的作用靶点<sup>[4]</sup>。促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotropin Releasing Hormone, CRH) 是激活 HPA 轴的关键激素, 除了具有内分泌功能, CRH 及其受体还介导了 CUMS 对海马神经元的损伤, 导致 CUMS 大鼠抑郁样行为及学习记忆能力的下降<sup>[5]</sup>, 但是机制尚不清楚。近来研究报道, 应激可通过 CRH 信号通路调整突触 DA 的释放及多巴胺能系统<sup>[6]</sup>, 那么长期慢性应激引起的大鼠学习记忆能力下降是否与海马 CRH 水平及 DA 能系统有关, 文献较少涉及。并且前期研究表明, 跑台运动可以缓解慢性应激引起的大鼠抑郁行为及记忆缺陷<sup>[7]</sup>, 然而机制尚不清楚。因此, 本研究通过构建 CUMS 大鼠模型, 探究长期跑台运动对模型大鼠空间学习记忆能力的影响, 同时检测海马组织中 CRH 水平、DA 水平及 D1R、D2R 受体表达情况, 进而阐明跑台运动改善 CUMS 大鼠学习记忆功能的潜在作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物及分组

3 月龄健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 36 只, 购自山西医科大学实验动物中心, 体重 (200~230) g, 室温 (22±2) °C, 湿度 (55±10) %, 光照 (12h 昼/12h 夜, 光照 7:00~19:00), 大鼠自由摄食、饮水 (除了在应激和水剥夺阶段)。大鼠购回后适应环境 1 周, 将 36 只大鼠随机分为 3 组: 即对照组 (Control Group)、应激模型组 (Stress Model Group, SG) 及应激运动组 (Stress Exercise Group, EG), 每组 12 只。

#### 1.1.2 试剂及仪器

CRH ELISA 试剂盒、D1R、D2R 测定试剂盒均购于武汉博士德生物工程有限公司, DA 试剂盒购于南京建成生物工程研究所。水迷宫购自成都泰盟有限公司, 恒温培养箱购自日本 SANYO 公司, 高速离心机购自美国 Eppendorf 公司; Agilent1100 高效液相色谱仪购自美国 Agilent 公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 CUMS 模型

大鼠购回后适应性饲养 1 周, 随后将 36 只大鼠随机分为 3 组: 即对照组、应激模型组及应激运动组, 每组 12 只。从第 2 周开始, 连续 4 周每天下午给予大鼠如下刺激: 禁食 24h、禁水 24h、5min 悬尾、夹尾 1min、冷

水强迫游泳 (水温 4°C, 5 min)、热水游泳 (45°C, 5min)、昼夜颠倒 24h, 每天随机给予 1~2 种刺激, 以上刺激顺序随机安排, 连续 28d<sup>[6]</sup>。

#### 1.2.2 训练方案

应激模型组与应激运动组大鼠自第 2 周起, 接受为期 4 周的 CUMS 应激运动组大鼠第二周开始每天下午进行 4 周中等强度的跑台运动 (60min/天/6 天/周), 第一周, 跑台速度从 10 米/分逐渐增加到 20 米/分, 在剩下的 3 周内, 速度保持在 20 米/分。为了鼓励大鼠完成跑台运动及对大鼠造成不必要的刺激, 跑台训练时不能对大鼠使用电击。

#### 1.2.3 水迷宫实验程序

跑台运动运动结束后第二天, 采用 Morris 水迷宫评估大鼠的空间学习记忆能力, 包括定位航行实验 (5d) 和空间探索试验 (第 6d), 整个试验中大鼠的游泳路径被计算机视频成像分析系统记录和分析。水迷宫池为圆形, 直径 120cm、深度 50cm, 圆形透明平台 (直径 10cm) 置于水面下 2cm 处。①在定位航行实验中将大鼠固定位置、面向池壁放入水中, 记录其 120s 内找到平台的时间 (逃避潜伏期)。每日训练 2 次, 连续训练 5d, 取 2 次潜伏期的平均值作为当日最终成绩纳入统计; 若大鼠 120s 内未找到平台, 则引导其至平台停留 15s, 且将逃避潜伏期记为 120s。指标: 逃避潜伏期 (单位: s); 到达平台的游泳距离 (单位: cm)。

空间探索实验于水迷宫实验的第 6d 进行, 测试时将圆形平台移出, 记录大鼠 120s 内在目标象限 (平台所在象限) 所占的时间百分比 (目标象限时间/总时间×100%, 以百分率表示) 和跨越平台的次数 (单位: 次)。

#### 1.2.4 ELISA 法检测海马 CRH 水平

水迷宫行为测试结束后, 即刻选取每组 6 只大鼠断头取脑, 于冰浴条件下快速分离左侧海马并称重, 随后按生理盐水与组织 1:9 的比例制备 10% 组织匀浆, 离心 (12000r/min, 10min) 后取上清液, 采用 ELISA 法, 参照试剂盒说明进行海马 CRH 水平 (单位: pg/mL) 的测定。

#### 1.2.5 高效液相色谱电化学法 (HPLC-EC) 测定海马 DA 水平

每组 6 只大鼠断头处死, 按上述方法取出右侧海马, 充分研磨离心后取上清液, 按照黄小莹等<sup>[8]</sup>描述的方法用 HPLC-EC 法检测大鼠海马 DA 水平 (单位: ng/g)。

#### 1.2.6 Westernblot 法检测海马 D1R、D2R 蛋白表达

水迷宫行为测试后即刻, 每组剩余 6 只大鼠腹腔注射戊巴比妥钠 (3%, 0.01mg/kg) 麻醉后常规灌注固定脑组织, 取 50mg 海马组织于 EP 管中, 加入组织细胞裂解液, 匀浆后测定蛋白浓度。采用 10% 梯度凝胶, 电泳将凝胶中蛋白转移至 PVDF 膜, 脱脂牛奶 (5%) 温封闭 1h 后分

别加入 D1R 一抗 D1R 一抗 (1:1000)、D2R 一抗 (1:1000) 及  $\beta$ -actin 一抗 (1:2000), 4°C 孵育过夜; 经 TBST 洗涤膜 3 次 (每次 15min) 后加入二抗 (1:10000), 室温孵育 1h, 再次洗膜后采用 ECL 化学发光法成像, ImageJ 软件分析条带灰度值。

### 1.3 统计学分析

使用 SPSS 21.0 统计软件进行统计学分析, 所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 双因素重复测量方差分析组别及时间对大鼠逃避潜伏期及到达平台的游泳距离的影响; 大鼠海马 CRH 水平、DA 水平、海马区 DA 受体表达及穿越平台次数和目标象限时间组间比较均采用单因素方差分析, 方差齐性时采用 LSD 法检验组间差异; 方差不齐时采 Dunnett 法检验组间差异。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学显著性,  $P < 0.01$  表示差异具有极显著性。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠海马 CRH 及 DA 水平比较

表 1 各组大鼠海马 CRH 及 DA 水平结果 ( $\bar{x} \pm s$ , n=36)

组别	对照组	应激模型组	应激运动组
CRH 水平 (pg/mL)	4.62 $\pm$ 1.11	10.54 $\pm$ 3.8**	6.96 $\pm$ 2.34*#
DA 水平 (ng/g)	349.76 $\pm$ 19.89	271.18 $\pm$ 23.86**	302.68 $\pm$ 30.34*#

注: \*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$  与对照组比较; # $P < 0.01$ , # $P < 0.05$  与应激模型组比较。以下同。

跑台运动结束后, 与对照组相比, 应激模型组和应激运动组大鼠海马 CRH 水平均显著升高 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 升高幅度分别为 128.14% 和 50.65%; 经过 4 周跑台运动干预后, 与应激模型组比较, 应激运动组大鼠海马 CRH 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 下降幅度为 33.97%。见表 1。

跑台运动结束后, 与对照组相比, 应激模型组和应激运动组大鼠海马 DA 水平均显著降低 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 降幅分别为 22.47% 和 13.46%, 经过 4 周跑台运动, 应激运动组大鼠海马 DA 水平高于应激模型组 ( $P < 0.05$ ), 增

加幅度为 11.62%。见表 1。

### 2.2 各组大鼠逃避潜伏期及到达平台的游泳距离比较

Morris 水迷宫记录系统显示, 在定位航行实验中, 水迷宫训练的 1~5 天与对照组比较, 应激模型组大鼠逃避潜伏期及到达平台的游泳距离均显著增加 ( $P$  均  $< 0.01$ )。与应激模型组相比, 应激运动组大鼠水迷宫训练第 3~5 天的逃避潜伏期及到达平台游泳距离均显著缩短 ( $P < 0.05$ ); 而训练第 1、2 天, 两组大鼠的逃避潜伏期及到达平台游泳距离无显著差异 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 见表 2、表 3。

### 2.3 各组大鼠穿越平台次数及目标象限时间比较

表 4 空间探索实验中各组大鼠穿越平台次数及目标象限时间占比结果 ( $\bar{x} \pm s$ , n=36)

组别	穿越平台次数 (次)	目标象限时间百分比 (%)
对照组	9.02 $\pm$ 1.28	50.09 $\pm$ 5.67
应激模型组	5.87 $\pm$ 2.34**	28.98 $\pm$ 8.03**
应激运动组	7.01 $\pm$ 1.98*#	38.46 $\pm$ 7.93*##

与对照组相比, 空间探索实验中 120s 内, 应激模型组大鼠目标象限时间占比及穿越平台次数均显著减少 (均  $P < 0.01$ ), 降幅分别为 42.14% 和 34.92%; 经 4 周跑台运动干预后, 与应激模型组比较, 应激运动组大鼠目标象限时间占比及穿越平台次数显著增加 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 增加幅度分别为 32.71% 及 36.45%。见表 4。

### 2.4 各组大鼠海马 DA D1 受体表达

Fig1A 所示, 3 组大鼠海马 D1R 及 D2R 蛋白表达情况。单因素方差分析显示, 组别对大鼠海马 D1R ( $F=58.122$ ,  $P < 0.01$ )、D2R ( $F=84.690$ ,  $P < 0.01$ ) 蛋白表达均有显著影响。Fig1B 所示, 与对照组相比, 应激模型组和应激运动组海马 D1R、D2R 蛋白表达均显著降低 (均  $P < 0.01$ ); 且与应激模型组比较, 应激运动组大鼠海马 D1R 及 D2R 蛋白表达显著升高 ( $P < 0.01$ ), 增加幅度分别为 36.48% 及 48.75%。

表 2 定位航行实验中各组大鼠逃避潜伏期结果 ( $\bar{x} \pm s$ , n=36)

组别	逃避潜伏期 (s)				
	第 1 天 day 1	第 2 天 day 2	第 3 天 day 3	第 4 天 day 4	第 5 天 day 5
对照组	567.12 $\pm$ 89.12	513.56 $\pm$ 70.07	466.49 $\pm$ 61.75	415.48 $\pm$ 57.29	337.78 $\pm$ 55.47
应激模型组	728.94 $\pm$ 97.85**	681.95 $\pm$ 93.07**	648.87 $\pm$ 87.56**	616.46 $\pm$ 65.24**	574.88 $\pm$ 70.79**
应激运动组	718.94 $\pm$ 44.22**	668.68 $\pm$ 56.31**	577.57 $\pm$ 82.18*##	514.78 $\pm$ 98.86*##	489.56 $\pm$ 74.31*#

表 3 定位航行实验中各组大鼠到达平台游泳距离结果 ( $\bar{x} \pm s$ , n=36)

组别	到达平台的平均距离 (cm)				
	第 1 天 day 1	第 2 天 day 2	第 3 天 day 3	第 4 天 day 4	第 5 天 day 5
对照组	34.55 $\pm$ 7.67	28.09 $\pm$ 5.43	25.73 $\pm$ 4.39	23.18 $\pm$ 7.12	20.64 $\pm$ 6.38
应激模型组	45.09 $\pm$ 389**	42.73 $\pm$ 4.18**	40.55 $\pm$ 4.56**	38.64 $\pm$ 5.78**	35.09 $\pm$ 3.92**
应激运动组	41.83 $\pm$ 7.18*	38.58 $\pm$ 8.03*	32.17 $\pm$ 6.26*##	29.83 $\pm$ 5.69*##	26.75 $\pm$ 5.09*##

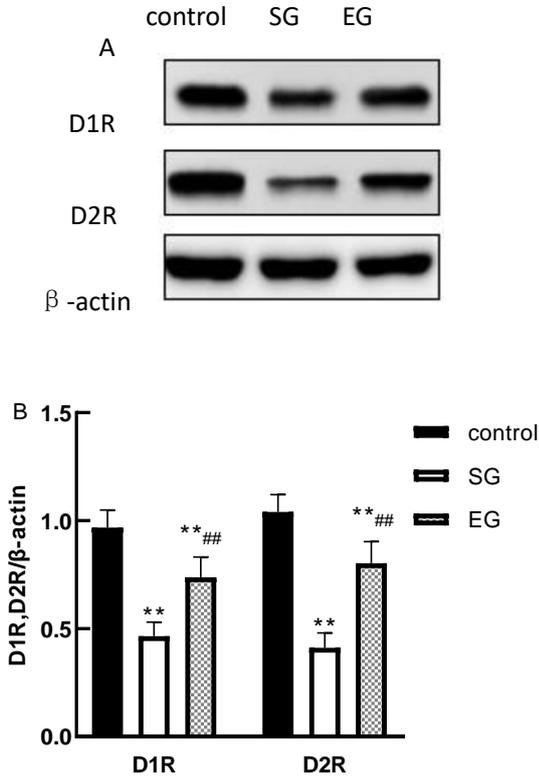


图1 跑台运动对海马 D1R、D2R 蛋白表达的影响

A: D1R 和 D2R 的 Westernblot 图像; B: 海马 D1R 和 D2R 蛋白表达水平。

### 3 讨论

研究认为,轻度急性应激可导致大脑 CRH 的短暂释放,增强 LTP、增强海马介导的记忆巩固<sup>[9]</sup>,而慢性应激可导致 HPA 轴过度激活,随后海马 CRH 过度释放,对海马神经元及其功能造成有害影响<sup>[10]</sup>,而 CRH 受体拮抗剂可预防慢性早期生活压力引起的海马功能障碍和认知障碍,提示 CRH 在慢性应激导致的大鼠认知功能障碍中起重要作用<sup>[11]</sup>。水迷宫是一种评估啮齿动物空间学习记忆能力的工具,应用相当广泛<sup>[12]</sup>。在本实验中,大鼠经过 4 周 CUMS,与对照组比较,应激模型组大鼠学习记忆能力显著下降,同时大鼠海马 CRH 水平较对照组明显升高,说明 CUMS 可能是通过激活 HPA 轴导致海马 CRH 水平升高,从而引起大鼠认知功能下降,与前期学者研究结果一致<sup>[13]</sup>。有氧运动已被证明是治疗抑郁症的有效方法,并且对神经系统健康的保护作用已得到广泛研究<sup>[14]</sup>。动物研究表明,跑台运动可通过调节 HPA 轴的活性改善抑郁大鼠的空间学习能力<sup>[15]</sup>。本研究设计的应激运动组大鼠跑台运动为 4 周,结果显示,与应激模型组相比,4 周跑台运动可显著改善 CUMS 大鼠的学习记忆能力,同时降低海马 CRH 水平。提示长期跑台运动可能通过拮抗 HPA 轴功能亢进、减少海马 CRH 释放,进而改善 CUMS 大鼠学习记忆能力,其具体机制尚需进一步探讨。

海马是边缘系统的重要组成部分,是与应激密切相关的脑区,也是产生各种动机和情感行为的重要脑区<sup>[16]</sup>。DA 是中枢神经系统重要的神经递质,DA 神经元主要位于中脑腹侧被盖区及黑质,部分投射至海马,与情感活动关系密切<sup>[17]</sup>。并且研究认为,海马内 DA 系统功能紊乱与快感缺乏等抑郁行为有关<sup>[18]</sup>。多项研究认为,脑内 DA 主要通过多巴胺受体调控其功能,其中 D1R、D2R 在抑郁症的发展过程中其重要作用,可以预示抑郁症状的严重程度<sup>[19]</sup>。本研究聚焦海马区,结果显示,与对照组相比,应激模型组大鼠海马 DA 水平及 D1R、D2R 蛋白表达均显著降低。然而 Karailiev 等<sup>[20]</sup>研究发现,大鼠在出生后 21d 断奶,然后暴露于单笼饲养应激 9 周,结果发现杏仁核 D1R 表达减少、而腹侧背盖区 DA 浓度增加。Wang 等<sup>[21]</sup>研究发现长期慢性隔离应激大鼠腹侧背盖区、前额叶皮质及伏隔核 DA 浓度无变化,而杏仁体 DA 浓度下降。针对不同研究得到不同结果,可能与不同研究涉及的大脑区域及应激方式不同有关。

Izzo 等<sup>[22]</sup>研究发现,脑室内连续注射 CRH 13d 可导致大鼠多巴胺能系统的功能障碍,提示应激可能是多巴胺能系统疾病发病和/或进展的辅助因素。并且 Payer 等<sup>[23]</sup>研究认为,CRH 已经被证明可以调节 DA 的释放,被认为是导致神经精神障碍的应激性复发的原因之一。因此本研究 CUMS 大鼠 DA 水平及 D1R、D2R 蛋白表达减少与长期慢性应激引起海马组织 CRH 水平增高,导致 DA 能系统的神经元病理损害有关。研究认为,大鼠海马中 DA 水平减少、D1 受体表达下调可能导致 D1 受体下游信号通路传导受影响,神经元兴奋性降低,从而导致 CUMS 大鼠学习记忆能力下降<sup>[24]</sup>。本研究发现,应激运动组大鼠经 4 周跑台运动后,海马 DA 水平升高且 D1R、D2R 蛋白表达显著增加,提示长期跑台运动可改善 CUMS 大鼠的学习记忆能力,可能与此运动减少海马 CRH 释放、增加海马 DA 水平及激活受体表达有关,但是 CRH 通过何种途径影响海马 DA 信号通路尚需进一步研究。

基金项目:山西省 2025 年度研究生创新计划项目(2025SJ334)。

### [参考文献]

[1]傅程龙,徐迅,郭燕兰,等.跑台运动对慢性应激大鼠海马 sigma-1 受体和内质网应激通路的影响[J].神经解剖学杂志,2025,41(1):39-44.  
 [2]Bahramzadeh Zoeram S,Elahdadi Salmani M,Lashkarbolouki T,et al.Hippocampal orexin receptor blocking prevented the stress induced social learning and memory deficits[J].Neurobiol Learn Mem,2019(157):12-23.  
 [3]Szczepanik JC,de Almeida GRL,Cunha MP,et al.Repeated methylglyoxal treatment depletes dopamine in the prefrontal cortex, and causes memory impairment and depressive-like

- behavior in mice[J].*Neurochem Res*,2020,45(2):354-370.
- [4]Amiri S,Amiri-Khoei H,Mohammadi-Asl A,et al.Involvement of D1 and D2 dopamine receptors in the antidepressant-like effects of selegiline in maternal separation model of mouse[J].*Physiol Behav*,2016(163):107-114.
- [5]谢晶晶,黄锬.应激、海马促肾上腺皮质激素释放激素与学习记忆[J].*卫生研究*,2020,49(2):327-330.
- [6]Hupalo S,Bryce CA,Bangasser DA,et al.Corticotropin-Releasing Factor (CRF) circuit modulation of cognition and motivation[J].*Neurosci Biobehav Rev*,2019(103):50-59.
- [7]崔建梅,杨文艳,药宏慧,等.有氧运动对慢性应激大鼠空间学习记忆及海马齿状回 BDNF 表达的影响[J].*首都体育学院学报*,2018,30(1):78-82.
- [8]黄小莹,张黎君.高效液相色谱-电化学法测定大鼠脑脊液中多巴胺含量的研究[J].*企业技术开发*,2016,35(12):68-69.
- [9]Chen Y,Bender RA,Brunson KL,et al.Modulation of dendritic differentiation by corticotropin-releasing factor in the developing hippocampus[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*,2004,101(44):15782-7.
- [10]Henckens MJ,Deussing JM,Chen A.Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress[J].*Nat Rev Neurosci*,2016,17(10):636-51.
- [11]唐彦,徐寅,张值伟,等.龙牡桂枝汤对慢性应激状态下 ADHD 大鼠学习记忆及海马-HPA 轴的影响[J].*中华中医药杂志*,2024,39(1):382-386.
- [12]Othman MZ,Hassan Z,Che Has AT.Morris water maze: a versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory[J].*Exp Anim*,2022,71(3):264-280.
- [13]Oran DS,Eraslan E.The effects of stress and environmental enrichment on cognitive functions and stress-related gene expressions in the brain of aged rats[J].*Gen Physiol Biophys*,2025,44(2):151-162.
- [14]Heissel A,Heinen D,Brokmeier LL,et al.Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression[J].*Br J Sports Med*,2023,57(16):1049-1057.
- [15]Mahdirezai HA,Peeri M,Azarbayjani MA,et al.Fluoxetine combined with swimming exercise synergistically reduces lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior by normalizing the HPA axis and brain inflammation in mice[J].*Pharmacol Biochem Behav*,2023(232):173640.
- [16]Sheline YI,Liston C,McEwen BS.Parsing the hippocampus in depression: chronic stress, hippocampal volume, and major depressive disorder[J].*Biol Psychiatry*,2019,85(6):436-438.
- [17]March JS,Silva S,Petrycki S,et al.The Treatment for adolescents with depression study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes[J].*Arch Gen Psychiatry*,2007,64(10):1132-43.
- [18]Bortolotto VC,Pinheiro FC,Araujo SM,et al.Chrysin reverses the depressive-like behavior induced by hypothyroidism in female mice by regulating hippocampal serotonin and dopamine[J].*Eur J Pharmacol*,2018(822):78-84.
- [19]Yuan TT,Qiao H,Dong SP,et al.Activation of hippocampal D1 dopamine receptor inhibits glutamate-mediated depression induced by chronic unpredictable mild stress in rats[J].*Sheng Li Xue Bao*,2011,63(4):333-341.
- [20]Karailiev P,Hlavacova N,Chomanic P,et al.Dopamine concentrations and dopamine receptor gene expression in emotion-related brain structures of female adult rats exposed to stress of chronic isolation from weaning[J].*Gen Physiol Biophys*,2020,39(4):393-398.
- [21]Wang YC,Ho UC,Ko MC,et al.Differential neuronal changes in medial prefrontal cortex, basolateral amygdala and nucleus accumbens after postweaning social isolation[J].*Brain Struct Funct*,2012,217(2):337-51.
- [22]Izzo E,Sanna PP,Koob GF.Impairment of dopaminergic system function after chronic treatment with corticotropin-releasing factor[J].*Pharmacol Biochem Behav*,2005,81(4):701-8.
- [23]Payer D,Williams B,Mansouri E,et al.Corticotropin-releasing hormone and dopamine release in healthy individuals[J].*Psychoneuroendocrinology*,2017(76):192-196.
- [24]谢晶晶,黄锬.应激、海马促肾上腺皮质激素释放激素与学习记忆[J].*卫生研究*,2020,49(2):327-330.
- 作者简介: 申贺元(2002.8—),男,辽宁鞍山人,硕士,中北大学,研究方向:运动训练。