

## 运动对抑郁大鼠学习记忆能力及海马 VEGF 表达的影响

金 毓<sup>1</sup> 宋文静<sup>1,2</sup> 袁琼嘉<sup>1</sup> 李 雪<sup>1\*</sup>

1 成都体育学院运动医学与健康学院, 四川 成都 610041

2 北京体育大学研究生院, 北京 100084

**[摘要]**目的: 对 CUMS (慢性不可预见温和应激) 致抑郁大鼠进行有氧运动干预, 探讨其对海马血管内皮生长因子 (VEGF) 表达含量及学习记忆能力的影响研究。方法: 选用 3 月龄成年 SD 大鼠 45 只, 适应性喂养 1 周后随机分为: 对照组/C 组、抑郁模型组/M 组、抑郁运动组/E 组。C 组进行为期 8 周的自然喂养; M 组和 E 组均进行 4 周 CUMS 刺激; E 组大鼠在 CUMS 后进行 4 周有氧游泳运动干预 (60 分/天, 6 天/周)。各组大鼠进行糖水消耗实验、全脑 5-HT 含量检测验证造模结果。Morris 水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力。Real-time PCR、Western Blotting 检测大鼠海马 VEGF 表达。结果: (1) CUMS 会导致大鼠糖水消耗量的降低以及全脑 5-HT 含量的下降; (2) Morris 水迷宫定位航行实验中, 各组大鼠逃避潜伏期逐渐下降。第 1-2 天各组用时无差异, 但自第 3 天开始, M 组逃避潜伏期时长明显长于 C 和 E 组 ( $P < 0.01$ ); 空间探索实验 M 组在 60s 内穿越原平台的次数明显低于 C 和 E 组 ( $P < 0.01$ )。 (3) RT-PCR 和 WB 结果表明, 与 C 组相比, M 组大鼠海马 VEGF mRNA 及蛋白表达均显著性降低 ( $P < 0.01$ ); E 与 M 组相比, 海马 VEGF mRNA 及蛋白表达有显著性升高 ( $P < 0.01$ ), 且与 C 组无差异 ( $P > 0.05$ )。结论: 有氧运动可有效逆转 CUMS 产生的抑郁症状, 并改善抑郁大鼠的学习记忆能力。同时, 有氧运动可以上调抑郁大鼠海马 VEGF 的表达, 由此表明海马内 VEGF 表达含量上调可能是介导有氧运动对抑郁及其学习记忆能力改善作用的神经生物学机制之一。

**[关键词]** 有氧运动; 抑郁; 学习记忆; 海马; VEGF

DOI: 10.33142/fme.v3i1.5759

中图分类号: G804.5

文献标识码: A

## Effects of Exercise on Learning and Memory Ability and VEGF Expression in Hippocampus of Depressed Rats

JIN Yu<sup>1</sup>, SONG Wenjing<sup>1,2</sup>, YUAN Qiongjia<sup>1</sup>, LI Xue<sup>1\*</sup>

1 School of Sports Medicine and Health, Chengdu Institute of Physical Education, Chengdu, Sichuan, 610041, China

2 Graduate School of Beijing Sport University, Beijing, 100084, China

**Abstract:** Objective: to investigate the effect of aerobic exercise intervention on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and learning and memory ability in hippocampus of depressive rats induced by CUMS (chronic unpredictable mild stress). Methods: 45 3-month-old adult SD rats were randomly divided into control group / C group, depression model group / M group and depression exercise group / E group after adaptive feeding for one week. Group C was fed naturally for 8 weeks; Group M and group E were stimulated with cums for 4 weeks; The rats in Group E received aerobic swimming intervention for 4 weeks after cums (60 points / day, 6 days / week). The rats in each group were tested for sugar water consumption and 5-HT content in the whole brain to verify the modeling results. Morris water maze test was used to detect the learning and memory ability of rats. Real time PCR and Western blotting were used to detect the expression of VEGF in rat hippocampus. Results: (1) Cums could reduce the consumption of sugar water and the content of 5-HT in the whole brain of rats; (2) In the Morris water maze positioning navigation experiment, the escape latency of rats in each group decreased gradually. From day 1 to day 2, there was no difference among the groups, but from day 3, the escape latency in group M was significantly longer than that in group C and E ( $P < 0.01$ ); In the space exploration experiment, the number of crossing the original platform in group M was significantly lower than that in group C and E ( $P < 0.01$ ). (3) The results of RT-PCR and WB showed that compared with group C, the expression of VEGF mRNA and protein in hippocampus of group M rats decreased significantly ( $P < 0.01$ ); The expression of VEGF mRNA and protein in hippocampus of group E was significantly higher than that of group M ( $P < 0.01$ ), and there was no difference between group E and group C ( $P > 0.05$ ). Conclusion: aerobic exercise can effectively reverse the depressive symptoms caused by CUMS and improve the learning and memory ability of depressed rats. At the same time, aerobic exercise can up regulate the expression of VEGF in hippocampus of depressed rats, which indicates that the up regulation of VEGF expression in hippocampus may be one of the neurobiological mechanisms mediating the effect of aerobic exercise on depression and its learning and memory ability.

**Keywords:** aerobic exercise; depression; learning and memory; hippocampus; VEGF

抑郁症(depression)作为一种高患病率、高自杀率、高致残率的精神类疾病<sup>[1]</sup>, 以其显著而持久的心境低落、

注意力下降、思维迟缓、意志活动减退、认知功能下降等为其主要特征,兴趣缺失、失眠、倦意、精神萎靡、心境障碍等为其主要临床表现<sup>[2]</sup>。随着社会经济的快速发展,生活节奏的加快,抑郁症等常见精神障碍及心理行为导致的问题逐年增多。目前抑郁症的发病机制尚未完全明确,而临床上针对抑郁症的治疗方法主要采取单胺类神经递质进行药物治疗,常见有SSRI、SSNI等精神类药物,虽能部分提高患者神经递质的浓度,但此类药物存在起效慢、部分患者在进行治疗时无效,缓解率低,复发率高、需长期服药等不足,造成很严重的家庭及社会负担<sup>[3-5]</sup>。

作为最常见的精神疾病,抑郁症不仅威胁生命,而且会对认知过程特别是学习记忆能力产生负面影响<sup>[6-8]</sup>。越来越多的证据表明,即使在缓解情绪症状后,患有重度抑郁症的患者也经常会出现记忆力减退<sup>[9]</sup>。此外,反复遭受压力的啮齿动物在评估其学习记忆能力的任务中会表现出缺陷<sup>[10]</sup>。作为一种绿色、健康且副作用较小的方式,已有大量实验研究表明,科学合理的运动可以改善学习记忆能力,促进脑健康<sup>[11-13]</sup>。但运动改善抑郁的神经生物学机制以及其对学习记忆能力的影响尚未完全清楚。

作为神经营养因子家族成员,血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)已被证明可以参与包含血管生成、神经发生、突触可塑性等多种神经生物学过程<sup>[14,15]</sup>,因此在促进海马依赖式的空间认知功能的改善中起到重要作用。有文献报道VEGF对神经元的促进作用会逆转AD模型中的突触功能障碍,促进突触传递、长时程增强(long-term potentiation, LTP)及改善树突棘密度<sup>[16]</sup>。此外,通过立体定位脑内给药、基因敲入或在条件性转基因小鼠中过表达VEGF可以改善实验动物的记忆表现<sup>[17]</sup>,并且条件性转基因过表达VEGF可通过促进血管生成、神经发生,影响认知功能<sup>[15]</sup>。也有大量研究抑郁症患者及模型中,外周及中枢VEGF表达含量显著下降<sup>[18]</sup>,且其与抑郁发病的密切相关性,因此可以作为生物标志物和潜在治疗靶点,以期临床正确诊断和治疗计划提供综合评估<sup>[19-21]</sup>。精神类疾病可降低中枢神经系统内血管内皮生长因子的表达含量,而抗抑郁药物治疗则会缓解这一现象的出现<sup>[22]</sup>,但将有氧运动作为干预方式,进一步探讨运动对CUMS诱导抑郁模型大鼠海马内VEGF表达及其对大鼠学习记忆能力的影响的相关文献却较少。基于此,本文通过建立CUMS抑郁大鼠模型,将有氧运动作为干预手段研究其对抑郁模型大鼠学习记忆能力的影响,并采用RT-PCR和Western-blotting检测大鼠海马VEGF的表达,探讨有氧运动干预对抑郁模型大鼠学习记忆能力及海马VEGF表达的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

3月龄成年雄性SPF级Sprague-Dawley(SD)大鼠(45

只,体重300g±20g,成都达硕生物科技有限公司购入),并于成都体育学院SPF级实验动物饲养房(温度:26±3℃,相对湿度:40%-60%)进行管理。实验大鼠无特殊情况下保持环境光照,并自由饮食、饮水。

### 1.2 动物分组及实验方案

大鼠购进后经1周自然喂养,随机分为3组:G组进行为期8周的自然喂养;M组先进行4周自然喂养后进行4周CUMS刺激;E组大鼠进行4周CUMS刺激后进行4周有氧游泳运动干预(60分/天,6天/周)。具体实验方案详见图1。本实验方案经学校动物实验伦理学会审核并通过。



图1 动物分组及实验方案

### 1.3 CUMS 抑郁模型建立

抑郁大鼠模型建立采用经典CUMS刺激<sup>[23]</sup>,该方法包括8种:禁食、禁水、倾斜鼠笼、潮湿垫料、夹尾、昼夜颠倒、束缚、噪音。每天随机安排一种应激刺激方式,且同一刺激方式不连续采用,每种刺激方式使用频率不超过4种,共持续4周。

### 1.4 有氧运动干预

有氧运动干预采用大鼠无负重游泳训练<sup>[11]</sup>,共4周,在透明游泳缸内(水温:34±2℃)进行。包括为期1周的适应性游泳训练(10min→60min,每日增加10min,6天/周)及为期3周的正式游泳训练(60分/天,6天/周)。

### 1.5 糖水消耗实验

4周CUMS建立抑郁模型后,进行糖水消耗实验(SPT)反映大鼠兴趣是否缺乏<sup>[24]</sup>。该实验选用1%蔗糖水溶液(Sucrose aqueous solution, SAS)进行测试,包括第1-3天的适应性训练和第4天的正式实验,共计4天。

适应性训练 第一天:左右两个饮水瓶均装入1%的SAS,24h;第二天:两个饮水瓶分别装入SAS及白水液体,24h;第三天:禁水、禁食,24h。

正式实验 第四天:上午8:00,饮水瓶内分别加入足量SAS和白水液体,并称量、记录。当日20:00,调换每笼饮水瓶的位置,次日8:00取出后再次称量、记录。

该实验要求大鼠分笼饲养,尽可能保证每笼饮水瓶的位置、间距相同,并保持同一高度,隔12h调换一次饮水瓶的位置,以防实验大鼠产生位置适应。

### 1.6 Morris 水迷宫实验

前期工作完成后,进行7天的Morris水迷宫行为学实验。包括第1-6天的定位航行实验(记录逃避潜伏期)和第7天的空间探索实验(记录穿越平台次数),反映实

验大鼠的学习记忆能力, 共计 7 天<sup>[25]</sup>。水迷宫周围用不透光的帘子遮住, 保证环境安静、光线相对黑暗, 参照物体附着在水迷宫池的内表面, 位置恒定, 行为学分析软件自动捕捉并分析大鼠的路线轨迹。

**定位航行实验** 该实验用来评估大鼠的学习能力。轻抓取大鼠, 以头下尾上姿势从第二象限入水, 同时点击开始按钮开始实验, 软件自动捕捉记录 2 分钟内大鼠的路线轨迹与找到平台所用时间。若大鼠在平台上停留 10 秒, 则实验自动停止; 若大鼠在 2 分钟内未找到逃离平台, 软件自动关闭, 未找到逃离平台的大鼠需实验者将大鼠引至平台, 停留 10-20 秒。

**空间探索实验** 该实验用来评估大鼠的记忆能力。实验开始前撤去第四象限逃离平台, 其余条件维持不变。保持大鼠入水体位从第二象限中心点轻放水中, 并开始实验。系统自动记录 1 分钟内大鼠的运动轨迹和穿越平台的次数, 1 分钟后, 软件自动停止实验。

### 1.7 样本取材及检测

水迷宫实验结束后进行取材, 置于液氮内进行保存。各组大鼠迅速断头取脑后放入冰生理盐水中漂洗以除去血液, 部分全脑装入冻存管, 以便 ELISA 检测全脑 5-HT 含量; 部分冰上迅速分离海马并装入冻存管, 以备实时荧光定量 PCR (Real Time-PCR) 和免疫印迹 (Western Blotting) 测量海马 VEGF mRNA 和蛋白表达。

**ELISA** 用于全脑 5-HT 含量的检测。全脑加入 0.9% 氯化钠溶液并捣碎, 离心后取上清; 试剂盒在标准孔中滴加标准蛋白; 样本孔先加待测样本, 并稀释; 除空白孔外, 标准孔和样本孔中加入 HRP 标记的检测抗体, 封住反应孔, 恒温箱孵育 1 h。弃液体, 吸水纸吸干, 加洗涤液, 静置 1 min, 弃洗涤液, 吸水纸拍干, 重复 5 次; 各孔加底物 A、B, 37℃ 孵育箱避光孵育 15 min; 各孔加终止液, 波长 450 nm 处测定各孔的 OD 值。

**RT-PCR** 用于海马 VEGF mRNA 表达的检测。提取海马总 RNA 后, 用琼脂糖凝胶电泳来查看 RNA 完整性, 并用分光光度仪测定 RNA 的纯度与浓度后, 于冰上根据 HiScript<sup>®</sup> Q RT SuperMix For qPCR (+gDNA wiper) 试剂盒的要求, 以大鼠海马 mRNA 为模板, 逆转录生成 cDNA 完成逆转录实验, 再按照 AceQ<sup>®</sup> qPCR SYBR<sup>®</sup> Green Master Mix 试剂盒 (Vazyme 公司) 要求完成操作, 引物序列详见表 1。反应结束后采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  对数据进行分析整理, 并根据 Ct 值对大鼠海马 VEGF mRNA 相对表达量进行计算和统计。

表 1 RT-PCR 的引物序列

基因	上游序列	下游序列
VEGF	5'-TCCACCATGCCAAGT	5'-CAAGGCTCACAGTGATT
F	GGTCC-3'	TTCTGGC-3'
$\beta$ -Actin	5'-TGTCACCAACTGGG	5'-GGGGTGTGAAGGTCTC
	ACGATA-3'	AAA-3'

**WB** 用于海马 VEGF 蛋白表达的检测。提取海马总蛋白后, 用 BCA 法对蛋白浓度进行检测, 用多功能酶标仪检测蛋白浓度, 加入 loading buffer 混匀后水浴变性。用 SDS-PAGE 分离胶 (12%) 和浓缩胶 (5%) 进行电泳并将蛋白转移至硝酸纤维素 (PVDF) 膜上。用 3% 脱脂奶粉将 PVDF 膜室温封闭 1 h 后一抗 (ab1316, 1: 500) 孵育, 4℃ 过夜; TBST 液洗涤后 Ig G/HRP 标记的二抗工作液 (1: 5000, 北京中杉) 室温孵育 1h; TBST 液充分洗涤后放入化学发光成像仪内进行显影, 获得样品印迹图像。GAPDH (1: 1000, 北京中杉) 作为内参。使用 Image J 对免疫印迹条带进行灰度值分析, 使用比值作为海马 VEGF 蛋白表达含量。

### 1.8 数据处理

对所得实验数据进行统计学分析, 结果表示: 平均数 ± 标准差 (Mean ± Standard Deviation)。采用单因素方差分析 (one-way analysis of variance, one-way ANOVA) 进行组间比较, 将显著性水平定义为  $P < 0.05$ 。所有数据均由 GraphPad Prism 8.0 进行绘制和统计分析。

## 2 实验结果

### 2.1 糖水消耗实验结果

糖水消耗实验结果显示: 各组大鼠消耗的总水量并无差别 ( $P > 0.05$ ), 但经为期 4 周 CUMS 造模后, M 组大鼠在糖水消耗量、白水消耗量以及糖水消耗比上与 C 组和 E 组存在显著差异 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。各组大鼠的糖水消耗实验结果见图 2。

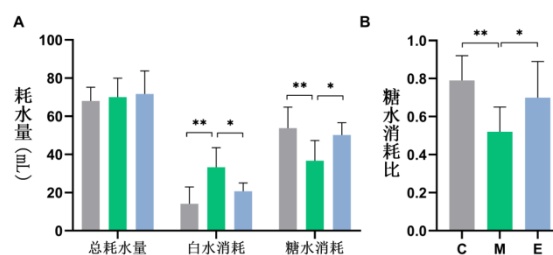


图 2 各组大鼠糖水消耗实验结果

### 2.2 全脑 5-HT 表达检测结果

大鼠全脑 5-HT 表达结果显示 (见图 3): 经为期 4 周的 CUMS 刺激后, M 组在全脑 5-HT 表达含量上显著低于 C 组和 E 组 ( $P < 0.01$ ), 且 C 与 E 组间无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

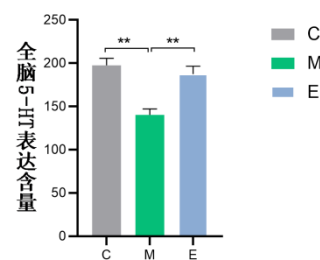


图 3 各组大鼠全脑 5-HT 表达含量

### 2.3 学习记忆能力检测结果

大鼠连续经过6天的定位航行测试和1天的空间探索实验的结果见图4。

定位航行实验结果显示, 各组大鼠在该实验用时上出现了显著差异。第1-2天各组用时无差异性 ( $P > 0.05$ ); 从第3天开始至第6天, M组用时均显著长于C、E组 ( $P < 0.01$ , 图4A), 且C与E组之间均无显著性变化 ( $P > 0.05$ )。

穿越平台次数结果显示, 60s 空间探索实验在穿越平台次数上存在明显差异 ( $P < 0.05$ , 图4B)。M组在穿越次数上显著少于C、E组 ( $P < 0.01$ , 图4B), 且C与E组穿越次数上无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

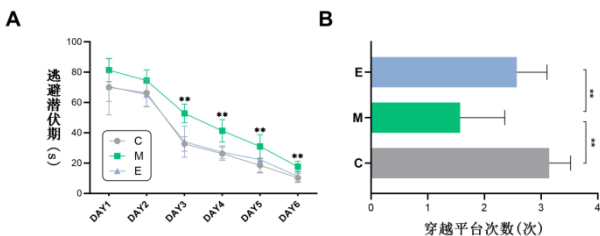


图4 各组定位航行平均逃避潜伏期变化和空间探索实验穿越平台次数

### 2.4 海马 VEGF mRNA 表达结果

大鼠海马 VEGF mRNA 表达结果显示, M组海马 VEGF mRNA 的表达显著少于C、E组 ( $P < 0.01$ ), 且C与E组表达无显著差异 ( $P > 0.05$ )。各组大鼠的 mRNA 表达结果见图5A。

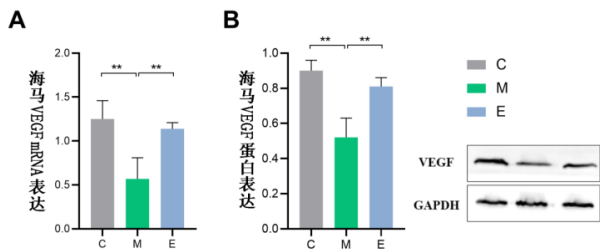


图5 各组海马 VEGF mRNA 及蛋白表达

### 2.5 海马 VEGF 蛋白表达结果

大鼠海马 VEGF 蛋白表达结果显示, M组海马 VEGF 蛋白的表达显著少于C、E组 ( $P < 0.01$ ), 且C与E组表达无显著差异 ( $P > 0.05$ )。各组大鼠蛋白表达结果及免疫印迹条带见图5B。

### 3 分析讨论

常见的抑郁动物模型包括: 慢性束缚应激 (CRS)、母爱剥夺 (NMD)、糖皮质激素 (cort) 注射、基因敲除、CUMS 等<sup>[26]</sup>。而作为抑郁建模的经典方式之一, CUMS 由 Willner<sup>[23]</sup>于1987年创立, 理论依据是模仿了慢性且低水平的刺激导致该病的发生、发展。同时, 致病动物的异常行为可维持数月, 具有高度的有效性, 且利用 CUMS 刺激

建立的动物模型能够解决其它模型不能解决的问题, 因此是国内外抑郁领域研究被广泛使用的动物模型<sup>[27-29]</sup>。本实验采用4周 CUMS 刺激建立大鼠抑郁模型, 通过抑郁模型大鼠对奖赏行为的反应性降低这一特性, 采用糖水消耗实验来评判建模大鼠是否存在快感下降和兴趣缺失。结果表明: 各组大鼠在总耗水量方面并无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 但经为期4周 CUMS 刺激后 M组大鼠出现对糖水摄取量的显著下降和白水摄取量的显著增加 ( $P < 0.01$ , 图2A), 表明经为期4周的 CUMS 大鼠模型, 会表现出快感缺失的核心症状。但 E组大鼠经4周的有氧运动干预后, 出现了和C组较为类似的表现, 故经4周的有氧运动干预后, 可以逆转由刺激造成的抑郁核心症状, 这与前人研究一致<sup>[12]</sup>。研究已表明, 抑郁患者或模型动物脑内单胺类神经递质含量下降, 由此提出了抑郁产生机制的“单胺类神经递质学说”<sup>[30]</sup>。单胺类神经递质包括: 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺、去甲肾上腺素。为验证有氧运动是否能对抑郁模型大鼠产生影响, 我们测定了大鼠全脑 5-HT 的表达含量, 发现运动可以有效逆转由 CUMS 刺激而引发的脑内单胺类神经递质的下降, 这与抗抑郁药物氟西汀 (SSRI) 产生的效果一致<sup>[31]</sup>, 因此表明运动可以对抑郁的改善起到良好的促进作用。

学习记忆能力是脑的基本功能之一, 功能不同但是彼此相互依存, 学习记忆能力常常被用于评价大鼠海马功能的完整性<sup>[32-33]</sup>。本研究采用 Morris 水迷宫评判啮齿动物的空间学习记忆能力, 结果显示, 与模型组相比, 运动组大鼠能够更快速找到平台, 并记忆平台所在的位置, 具有较强的空间学习与记忆的能力, 也发现运动组与对照组相比, 并未明显差异, 表明 CUMS 抑郁大鼠模型的空间学习记忆能力出现的下降问题, 能够被有氧运动改善。

运动训练可以增强海马神经发生、加速神经元成熟、增加海马体积和促进血管生成, 中枢和外周运动因子的改变可为神经可塑性的增强及记忆功能的改善提供分子证据, 其中脑中生长因子 (如: VEGF) 的表达上调是潜在的神经生物学机制<sup>[34]</sup>。有研究表明, 有氧运动可以上调大鼠外周及中枢 (运动皮层、前额叶、海马等) 部位 VEGF 表达量<sup>[35-37]</sup>, 且 VEGF 表达含量的上调与学习记忆密切相关<sup>[38-39]</sup>; 神经元特异性敲除 VEGF 或注射抑制剂会诱导实验动物出现认知障碍<sup>[40]</sup>; 海马是学习记忆能力的关键脑区。基于此, 我们推测: 有氧运动可以通过促进大鼠海马 VEGF 表达, 逆转由于抑郁导致的大鼠学习记忆能力的下降, 进而对抑郁产生影响。为验证此推测, 我们利用 RT-PCR 和 WB 对大鼠海马 VEGF 的表达进行了数据测定与统计分析。实验结果表明: 抑郁模型大鼠海马内 VEGF 的表达会出现显著下降, 而通过4周的有氧运动干预可以逆转这一现象, 使海马 VEGF 表达升高。这表明有氧运动能够提高大鼠海马血管内皮生长因子 mRNA 及蛋白的表达量, 进而有利于血管生成、促进海马神经发生、增加突触棘密度等, 对学习记

忆能力产生影响,表明海马 VEGF 表达的显著上调可能是抑郁程度和学习记忆能力改善的神经生物学机制之一。

#### 4 结论

有氧运动可有效逆转 CUMS 导致的抑郁症状,并改善抑郁大鼠学习记忆能力。同时,有氧运动可以上调抑郁大鼠海马 VEGF 的表达,由此表明海马内 VEGF 表达含量的上调可能是介导有氧运动对抑郁及其学习记忆能力改善作用的神经生物学机制之一。

基金项目:成都体育学院运动医学重点实验室创新课题重点项目(编号: CX21A02)。

#### [参考文献]

- [1]CHOO C, DIEDERICH J, SONG I, et al. Cluster analysis reveals risk factors for repeated suicide attempts in a multi-ethnic Asian population[J]. *Asian Journal of Psychiatry*,2014,8(1):38-42.
- [2]LU Y, TANG C, LIOW C S, et al. A regression analysis of maladaptive rumination, illness perception and negative emotional outcomes in Asian patients suffering from depressive disorder[J]. *Asian Journal of Psychiatry*,2014,12(1):69-76.
- [3]NAM S Y, KIM H Y, LEE H E, et al. Functions of the Signal Transducer and Activator of Transcription 6 in a Behavioral Animal Model of Depression[J]. *Pharmacology*,2018,101(56):285-289.
- [4]GERHARD D M, WOHLER E S, DUMAN R S. Emerging treatment mechanisms for depression: Focus on glutamate and synaptic plasticity[J]. *Drug Discovery Today*,2016,21(3):454-464.
- [5]DUMAN R S, AGHAJANIAN G K, SANACORA G, et al. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants[J]. *Nature Medicine*,2016,22(3):238-249.
- [6]DISNER S G, BEEVERS C G, HAIGH E A P, et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression[J]. *Nature Reviews Neuroscience*,2011,12(8):467-477.
- [7]TRIVEDI M H, GREER T L. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment[J]. *Journal of Affective Disorders*, Elsevier,2014,152(1):19-27.
- [8]PAN Z, GROVU R C, CHA D S, et al. Pharmacological Treatment of Cognitive Symptoms in Major Depressive Disorder[J]. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*,2018,16(8):891-899.
- [9]REPPERMUND S, ISING M, LUCAE S, et al. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: Further evidence for the final common

pathway disorder hypothesis[J]. *Psychological Medicine*,2009,39(4):603-614.

[10]HUI J, ZHANG J, PU M, et al. Modulation of GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin Signaling Contributes to Learning and Memory Impairment in a Rat Model of Depression[J]. *International Journal of Neuropsychopharmacology*,2018,21(9):858-870.

[11]袁琼嘉,张金梅,邓文骞,等.衰老过程中的运动干预对大鼠学习记忆能力及海马神经粘附分子表达的影响[J]. *体育科学*,2014,34(8):85-90.

[12]CHEN K, ZHANG L, TAN M, et al. Treadmill exercise suppressed stress-induced dendritic spine elimination in mouse barrel cortex and improved working memory via BDNF/TrkB pathway[J]. *Translational Psychiatry*,2017(3):1768-1780.

[13]YAU S Y, LIA A, HOOC R L C, et al. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,2014,111(44):15810-15815.

[14]DE ROSSI P, HARDE E, DUPUIS J P, et al. A critical role for VEGF and VEGFR2 in NMDA receptor synaptic function and fear-related behavior[J]. *Molecular Psychiatry*, Nature Publishing Group,2016,21(12):1768-1780.

[15]LICHT T, GOSHEN I, AVITAL A, et al. Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*,2011,108(12):5081-5086.

[16]MARTIN L, BOUVET P, CHOUNLAMOUNTRI N, et al. VEGF counteracts amyloid- $\beta$ -induced synaptic dysfunction[J]. *Cell Reports*,2021,35(6).

[17]CAO L, JIAO X, ZUZGA D S, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory[J]. *Nature Genetics*,2004,36(8):827-835.

[18]SIDEROMENOS S, LINDTNER C, ZAMBON A, et al. VEGF Treatment Ameliorates Depression-Like Behavior in Adult Offspring After Maternal Immune Activation[J]. *Cells*,2020,9(4).

[19]XIE T, STATHOPOULOU M G, DE ANDRÉ S F, et al. VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression[J]. *Translational Psychiatry*, Nature Publishing Group,2017,7(3).

[20]CLARK-RAYMOND A, HALARIS A. VEGF and depression: A comprehensive assessment of clinical

- data[J]. *Journal of Psychiatric Research*, Elsevier Ltd, 2013, 47 (8): 1080-1087.
- [21] JENNIFER L, WARNER-SCHMIDT, DUMAN R S. VEGF as a Potential Target for Therapeutic Intervention in Depression[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(1): 14-19.
- [22] GREENE J, BANASR M, LEE B, et al. Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: Pharmacological and cellular characterization[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(11): 2459-2468.
- [23] WILLNER P, TOWELL A, SAMPSON D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant[J]. *Psychopharmacology*, 1987, 93(3): 358-364.
- [24] LI H, WANG P, HUANG L, et al. Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model[J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2019, 31(10): 1-13.
- [25] LI X, WANG L, ZHANG S, et al. Timing-dependent protection of swimming exercise against d-galactose-induced aging-like impairments in spatial learning/memory in rats[J]. *Brain Sciences*, 2019, 9(9): 1-14.
- [26] LIU L, ZHOU X, ZHANG Y, et al. Hippocampal metabolic differences implicate distinctions between physical and psychological stress in four rat models of depression[J]. *Translational Psychiatry*, 2018, 8(1): 1-11.
- [27] PORSOLT R D. Animal models of depression: Utility for transgenic research[J]. *Reviews in the Neurosciences*, 2000, 11(1): 53-58.
- [28] SU W J, ZHANG Y, CHEN Y, et al. NLRP3 gene knockout blocks NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. *Behavioural Brain Research*, 2017 (322): 1-8.
- [29] 张大文, 熊华秀, 王家芳. 褪黑素对慢性不可预知温和刺激大鼠抑郁样行为的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(319): 2675-2678.
- [30] HOLMES A, HEILIG M, RUPNIAK N M J, et al. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2003, 24(11): 580-588.
- [31] BARAKAT A, HAMDY M M, ELBADR M M. Uses of fluoxetine in nociceptive pain management: A literature overview[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2018, 829(1): 12-25.
- [32] LIU E, XIE A J, ZHOU Q, et al. GSK-3 $\beta$  deletion in dentate gyrus excitatory neuron impairs synaptic plasticity and memory[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 1-11.
- [33] MCEWEN B S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain[J]. *Physiological Reviews*, 2007, 87(3): 873-904.
- [34] COOPER C, MOON H Y, VAN PRAAG H. On the run for hippocampal plasticity[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2018, 8(4).
- [35] MORLAND C, ANDERSSON K A, HAUGEN Ø P, et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(7491): 1-9.
- [36] BALLARD H J. Exercise makes your brain bigger: skeletal muscle VEGF and hippocampal neurogenesis[J]. *Journal of Physiology*, 2017, 595(17): 5721-5722.
- [37] YANG Y, LAGISZ M, FOO Y Z, et al. Beneficial intergenerational effects of exercise on brain and cognition: a multilevel meta-analysis of mean and variance[J]. *Biological Reviews*, 2021, 96(4): 1504-1527.
- [38] MAASS A, DÜZEL S, BRIGADSKI T, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults[J]. *NeuroImage*, 2016 (131): 142-154.
- [39] TUBI M A, KOTHAPALLI D, HAPENNEY M, et al. Regional relationships between CSF VEGF levels and Alzheimer's disease brain biomarkers and cognition[J]. *Neurobiology of Aging*, 2021 (105): 241-251.
- [40] DEYAMA S, LI X Y, DUMAN R S. Neuron-specific deletion of VEGF or its receptor Flk-1 impairs recognition memory[J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2020 (31): 145-151.
- 作者简介: 金毓(1993-)女, 汉族, 在读博士, 成都体育学院, 研究方向: 运动干预与健康促进; 宋文静(1992-)女, 汉族, 在读博士, 北京体育大学, 研究方向: 运动干预与健康促进; 袁琼嘉(1965-)女, 汉族, 博士, 教授, 成都体育学院, 研究方向: 运动干预与健康促进; 通讯作者: 李雪(1978-)女, 汉族, 博士, 教授, 成都体育学院, 研究方向: 运动干预与健康促进。