

# 电针预处理对创伤后应激大鼠模型焦虑样行为及前额叶皮质内源性大麻素相关基因表达的影响

陈怡环 薛芬 顾婷婷 王世全 王化宁 彭正午

710032 西安,空军军医大学第一附属医院心身科(陈怡环、薛芬、王化宁、彭正午),麻醉科(顾婷婷、王世全)

通信作者:彭正午,Email: pengzw @fmmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.07.003

**【摘要】目的** 观察电针(EA)预处理在预防创伤后应激障碍中的可能作用及其潜在的分子机制。**方法** 将32只健康雄性的SD大鼠经1周环境适应后,随机分为对照组(Sham组)、模型组(ESPS组)、对照电针组(Sham+EA组)和模型电针组(ESPS+EA组),每组8只。Sham+EA组和ESPS+EA组的大鼠每天接受电针刺激(百会穴,1 mA, 2/15 Hz)30 min,连续1周。另外两组给予假刺激(无电流)每天30 min,连续1周。然后对ESPS组和ESPS+EA组大鼠进行增强型单次延长应激(ESPS)造模处理。造模结束2周后,采用旷场实验和高架十字实验观察各组大鼠的行为,随后处死大鼠,用蛋白质印迹法检测各组大鼠前额叶皮质内源性大麻素受体1(CB1R)、单酰基甘油脂肪酶(MAGL)和二酰基甘油脂肪酶(DAGL $\alpha$ )蛋白的表达。**结果** (1)ESPS处理导致大鼠产生焦虑样的行为,进入旷场中心区的时间和次数减少,进入高架十字开臂的次数减少。ESPS组大鼠前额叶皮质CB1R和DAGL $\alpha$ 蛋白表达下降,而MAGL的表达无明显变化。(2)电针预处理可以改善大鼠的焦虑样行为,恢复ESPS模型大鼠前额叶皮质CB1R和DAGL $\alpha$ 的表达。**结论** 电针预处理减轻了ESPS诱导的大鼠焦虑样的行为,这可能与大脑前额叶皮层CB1R和DAGL $\alpha$ 的表达增加有关,但还需要进一步的研究来明确它们之间的关系。

**【关键词】** 应激障碍,创伤后; 电针预处理; 内源性大麻素

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81571309)

**Effect of electroacupuncture pretreatment on anxiety-like behavior and expression of endogenous cannabinoid related genes in the prefrontal cortex of PTSD rats model** Chen Yihuan, Xue Fen, Gu Tingting, Wang Shiquan, Wang Huaning, Peng Zhengwu

Department of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China (Chen YH, Xue F, Wang HN, Peng ZW); Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China (Gu TT, Wang SQ)

Corresponding author: Peng Zhengwu, Email: pengzw @fmmu.edu.cn

**【Abstract】Objectives** To observe the effect of Electroacupuncture (EA) pretreatment in the prevention of post-traumatic stress disorder (PTSD) and its underlying molecular mechanisms. **Methods** A total of 32 healthy male Sprague Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups after adjusting the environment for 1 week: Sham group, ESPS group, Sham+EA group and ESPS+EA group, with 8 rats in each group. Rats in Sham+EA group and ESPS+EA group received electroacupuncture stimulation (Baihui, 1 mA, 2/15 Hz) for 30 minutes every day for 1 week. The other two groups received sham stimulation (EA treatment without electricity) for 1 week. Rats in ESPS group and ESPS+EA group were then exposed to enhanced single prolonged stress (ESPS). Two weeks after ESPS, the behavior of each rat was observed in the open field test and elevated-plus maze test. The expression of endocannabinoid receptor type 1 (CB1R), monoacylglycerol lipase (MAGL) and diacylglycerol lipase (DAGL $\alpha$ ) were measured by Western blot. **Results** (1) ESPS treatment resulted in anxiety-like behavior in rats, reduced time and frequency of entering the open-field central area, and reduced frequency of entering the elevated cross arm. The expression levels of CB1R and DAGL $\alpha$  in the prefrontal cortex of rats in the ESPS group decreased, while the expression of MAGL did not change significantly. (2) Electroacupuncture pretreatment can ameliorate the anxiety-like behavior, and restore the expression of

CB1R and DAGL $\alpha$  in the prefrontal cortex of ESPS model rats. **Conclusions** Electroacupuncture pretreatment alleviated ESPS-induced anxiety-like behavior in rats, which may be related to increased expression of CB1R and DAGL $\alpha$  in the prefrontal cortex of the brain. Further studies are needed to clarify their relevance.

**【Key words】** Stress disorders, post-traumatic; Electroacupuncture pretreatment; Endocannabinoid

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81571309)

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)发病率高,占退伍军人的10%~30%,占总人口的7%~10%<sup>[1]</sup>,给社会造成了严重的负担。目前,PTSD主要通过心理干预和药物治疗。但是,它们的疗效并不能让人完全满意,且大部分药物有不同程度的不良反应<sup>[2-3]</sup>。因此,有待进一步研究PTSD的发病机制并探索有效的干预手段。电针(electroacupuncture, EA)作为传统针灸的改良形式,它通过脉冲电流作用特定部位发挥作用。已有研究发现电针对PTSD有一定的治疗作用<sup>[4]</sup>。但是电针预处理对PTSD的防治作用及其机制还不清楚。

内源性大麻素(endocannabinoid, eCB)系统是调节中枢神经系统突触可塑性的关键分子体系之一, eCB系统主要由大麻素1型受体(cannabinoid receptor type 1, CB1R)和2型受体(CB2R)及2-花生四烯酰甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)和N-花生四烯酰氨基乙醇(anandamide, AEA)这两种内源性配体组成<sup>[5]</sup>。脑内2-AG的含量约为AEA的1 000倍,主要通过二酰基甘油脂肪酶 $\alpha$  (diacylglycerol, DAGL $\alpha$ )合成,单酰基甘油脂肪酶(monoacylglycerol, MAGL)降解<sup>[6]</sup>。有研究发现激活CB1R或2-AG的合成可改善焦虑样行为<sup>[7]</sup>。此外,也有研究证实2-AG的水平以及CB1R的活性在PTSD的发病机制中有重要作用<sup>[8]</sup>。值得注意的是,大脑前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)也与PTSD发生发展密切相关,而且CB1R也大量分布于前额叶皮质区<sup>[9]</sup>。

因此,本研究以增强型单次延长应激(enhanced single prolonged stress, ESPS)为模型制备方法,观察电针预处理对该模型大鼠焦虑样行为和前额叶皮质内源性大麻素相关基因表达的影响,为电针刺激在治疗PTSD中提供新的实验依据。

## 材料与方 法

1. 实验动物: 实验所用动物获自空军军医大学实验动物中心,为8周龄左右的清洁级雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠,体重(220 $\pm$ 20)g。将大鼠分组饲养(每笼4只),饲养光照时间12 h,温度18~23 $^{\circ}$ C,相对湿度50%~70%。大鼠自由获取食物和水。实验开始前进行标准饲养,开始后按模型制备方法进行。实验获得空军军医大学动物使用和保护委员会

的批准。

2. ESPS模型构建: 采用国际公认的PTSD动物模型ESPS制备方法<sup>[10]</sup>。大鼠禁锢2 h后,立即进行强迫游泳20 min(水深35 cm,水温25 $^{\circ}$ C)。通过15 min的休息(期间擦干毛发),用乙醚麻醉使大鼠意识丧失,在鼠笼中待其完全苏醒后(约30 min),再给予足底电击刺激(1 mA, 4 s),随后放回鼠笼。

3. 实验流程与分组: 将32只大鼠随机分为4组(每组8只): Sham组, Sham+EA组, ESPS组, ESPS+EA组。在大鼠适应环境7 d后给予电针预处理。Sham组大鼠给予假刺激(无电流刺激位于矢状中线与连接鼠耳的线的交叉处的百会穴<sup>[11]</sup>),连续7 d,每天30 min,然后在笼中静养14 d。ESPS组的大鼠连续7 d给予假刺激,之后进行ESPS造模,随后在笼中静养14 d。Sham+EA组的大鼠(俯卧位固定)用EA以1 mA强度、2/15 Hz疏密波刺激百会穴,连续7 d(每天30 min),然后在笼中静养14 d。ESPS+EA组的大鼠给予电针干预后进行ESPS造模,然后在笼中静养14 d。随后,采用旷场实验和高架十字实验观察各组大鼠的行为,之后处死大鼠,用蛋白质印迹法检测各组大鼠大脑皮层中CB1R、MAGL和DAGL $\alpha$ 的表达水平。进行行为测试的研究人员对动物的分组情况不知情。

4. 旷场实验(open field test, OFT): 通过旷场实验检测各组大鼠对新环境的探索行为<sup>[12]</sup>。将大鼠放入47 cm $\times$ 47 cm $\times$ 50 cm的黑暗旷场实验箱,经过1 min适应期后,通过上方的摄像机,记录大鼠在旷场内的活动情况(上海吉量JLBehv-LAG-4)。采用(Top Scan, Clever Sys Inc., USA)分析系统分析大鼠在10 min内进入旷场中心区的次数和运动时间等行为指标,分析大鼠的活动度及探索行为。

5. 高架十字实验(elevated-plus maze test, EPMT): EPMT已被很好地验证用于检测焦虑样行为<sup>[13]</sup>。高架十字迷宫由两个相对的开放臂(50 cm $\times$ 10 cm)和两个封闭的臂(50 cm $\times$ 10 cm,被40 cm高的黑色墙壁包围)组成,距离地面75 cm高(上海吉量DigBehv-EPMG)。将大鼠置于迷宫的中央平台上,鼠头朝向固定的开臂,经10 s适应期后,记录大鼠的行为5 min。通过自动分析系统(Top Scan, Clever Sys Inc., USA)记录并测量大鼠进入开臂的次数和在开臂中运动的时间。

6. Western blot 检测: 行为学测试结束后, 大鼠断头, 取出前额叶皮质, 将组织在由 62.5 mmol/L TrisHCl, 2% w/v SDS, 10% 甘油, 50 mmol/L 二硫苏糖醇和 0.1% w/v 溴酚蓝组成的缓冲液中裂解, 并制备蛋白样品。配制 5% 的积层胶和 10% 的分离胶, 据 BCA 蛋白质测定试剂盒 (Invitrogen; Thermo Fisher Scientific, Inc) 定量蛋白质结果, 每个泳道上样 40 μg 蛋白。电泳 90 V/15 min, 160 V/90 min 后, 将凝胶蛋白转移到聚偏二氟乙烯膜上 (100 V/90 min)。用封闭液 (5% 脱脂奶粉, 25 mmol/L TBS 溶液, 1 ml/L 吐温-20) 室温封闭 1 h。经 TBS 漂洗 3 次, 每次 5 min。然后孵育一抗 anti-CB1R (ab23703, 1 : 300, Abcam, Cambridge, UK), anti-DAGL α (ab81984, 1 : 500, Abcam, Cambridge, UK), anti-MAGL (ab24701, 1 : 2 000, Abcam, Cambridge, UK), 4 °C, 16 h。复温 30 min 后, 洗膜并入二抗 (驴抗兔 IgG, 1 : 10 000, Abcam; 驴抗小鼠 IgG, 1 : 10 000, Abcam, Cambridge, UK), 在室温下孵育 1 h。TBS 再次洗膜 3 次后, 滴加化学荧光试剂, 在暗室中运用 X 光胶片压片成像。扫描成像后条带进行分析, 用 Image J 软件测出条带的灰度, 并计算出 CB1R、DAGL α 及 MAGL 条带与其对应的 β-actin 条带的灰度比值。

7. 统计学方法: 采用 SPSS 19.0 对所得数据进行统计分析, 各组之间的比较使用单因素方差分析, 两两数据在比较前进行方差齐性检验, 满足方差齐性则采用 LSD-*t* 检验, 方差不齐则采用 Dunnett-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 旷场实验: 见表 1。ESPS 组大鼠进入旷场中心区次数及旷场中心区运动时间低于 Sham 组 ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.002$ ), Sham+EA 组 ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.010$ ) 及 ESPS+EA 组 ( $P = 0.050$ ,  $P = 0.015$ )。Sham 组与 Sham+EA 组相比, 上述指标差异无统计学意义。而与 Sham 组相比, ESPS 组和 ESPS+EA 组大鼠进入旷场中心区次数较少 ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.002$ ), ESPS 组大鼠旷场中心区运动时间较短 ( $P = 0.002$ )。

2. 高架十字实验: 见表 2。ESPS 组大鼠进入高架十字开臂次数少于 Sham 组 ( $P < 0.001$ ), Sham+EA 组 ( $P = 0.004$ ) 及 ESPS+EA 组 ( $P = 0.003$ )。ESPS 组大鼠进入高架十字开臂运动时间短于 Sham+EA 组 ( $P = 0.033$ ) 及 ESPS+EA 组 ( $P = 0.009$ ), 而 Sham 组与各组之间差异无统计学意义。

3. 电针预处理对大鼠皮层内源性大麻素相关蛋白表达的影响: 见图 1。对各组 CB1R ( $F = 6.654$ ,

表 1 各组大鼠进入旷场中心区的次数和运动时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	进入旷场中心区次数(次)	旷场中心区运动时间(s)
Sham 组	36.75 ± 6.45 <sup>a</sup>	44.00 ± 15.58 <sup>a</sup>
Sham+EA 组	32.88 ± 6.75 <sup>a</sup>	40.20 ± 13.23 <sup>a</sup>
ESPS 组	17.80 ± 5.08 <sup>b</sup>	22.24 ± 7.89 <sup>b</sup>
ESPS+EA 组	25.00 ± 8.94 <sup>b</sup>	39.15 ± 14.27 <sup>a</sup>
<i>F</i> 值	11.702	4.374
<i>P</i> 值	< 0.001	0.012

注: 与 ESPS 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sham 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 2 各组大鼠进入高架十字开臂的次数和运动时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	进入高架十字开臂次数(次)	高架十字开臂运动时间(s)
Sham 组	11.88 ± 3.60 <sup>a</sup>	51.68 ± 22.62
Sham+EA 组	10.63 ± 2.88 <sup>a</sup>	46.94 ± 15.35 <sup>a</sup>
ESPS 组	6.00 ± 2.45 <sup>b</sup>	26.33 ± 6.43
ESPS+EA 组	10.75 ± 2.55 <sup>a</sup>	46.68 ± 12.05 <sup>a</sup>
<i>F</i> 值	6.425	4.366
<i>P</i> 值	0.002	0.012

注: 与 ESPS 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sham 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

$P = 0.002$ ), DAGL α ( $F = 4.188$ ,  $P = 0.014$ ) 和 MAGL ( $F = 0.510$ ,  $P = 0.679$ ) 蛋白条带的吸光度值进行半定量分析。ESPS 组 CB1R、DAGL α 的表达低于 Sham 组 ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.005$ ), Sham+EA 组 ( $P = 0.007$ ,  $P = 0.015$ ) 及 ESPS+EA 组 ( $P = 0.002$ ,  $P = 0.006$ )。而各组大鼠大脑皮层 MAGL 蛋白的表达差异无统计学意义。

### 讨 论

电针作为传统针灸的改进方式, 具有较为明确的神经保护作用<sup>[14]</sup>。功能性磁共振成像结果显示电针对大脑功能的改变比手动针灸更为广泛<sup>[15]</sup>。在应激事件发生之前给予电针干预, 即为电针预处理。已有证据发现电针预处理可改善慢性束缚模型大鼠抑郁样的行为<sup>[16]</sup>, 而且对脑缺血再灌注模型大鼠产生神经保护作用<sup>[17]</sup>。然而, 电针预处理是否能抑制 PTSD 相关症状及其相关机制还有待进一步研究。

PFC 是调节抑郁焦虑情绪和认知损害的核心脑区之一<sup>[18-19]</sup>, 也在 PTSD 发病机制中有重要作用。有研究报道 PTSD 患者大脑中 PFC 脑区兴奋性降低, 而一些非侵入性干预通过直接增加 PFC 兴奋性发挥改善 PTSD 症状的作用<sup>[20]</sup>。也有研究者认为 PFC 可以通过调节腹内侧前额叶皮层、杏仁核和海马中失调的恐惧和焦虑回路, 改善 PTSD 的相关症状<sup>[21-22]</sup>。

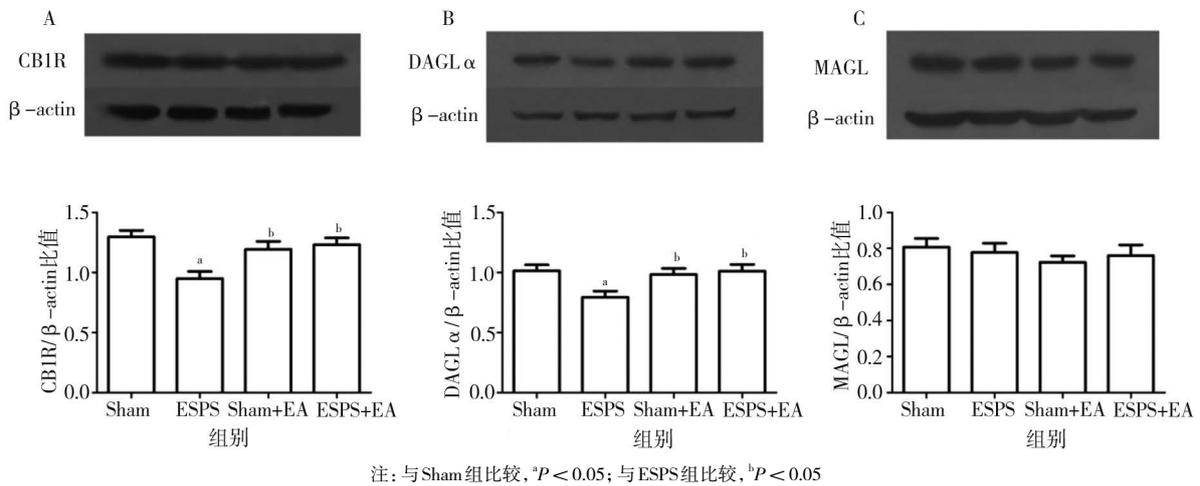


图1 各组大鼠大脑皮层CB1、DAGLα和MAGL蛋白的表达

分子机制研究则进一步提示PFC中内源性大麻素系统在PTSD的发展中发挥了重要作用。创伤事件的痛苦回忆干扰了PTSD患者应对不断变化的环境中存在的危险和压力刺激。有研究发现CB1R的激活有助于创伤性记忆的消退,而内侧前额叶皮质参与了上述过程<sup>[23]</sup>。2017年的一篇综述也提出腹内侧PFC是应激源可控性回路的关键组成部分,而eCB系统作为腹内侧PFC中突触传递的可能介质,调控应激压力出现时个体的反应<sup>[24]</sup>。值得注意的是,电针可影响前额叶及边缘系统的活性<sup>[15]</sup>。研究报道电针提高了模型大鼠PFC中的N-乙酰天冬氨酸和胆碱的水平,从而改善缺血再灌注模型大鼠学习记忆能力<sup>[25]</sup>。另有研究发现电针刺激百会和印堂可通过调节PFC多个基因的表达来改善大鼠抑郁样行为<sup>[26]</sup>。因此,对PFC功能的调节可能是电针发挥防治PTSD作用的重要机制之一。本研究通过ESPS构建PTSD大鼠模型,并且观察了电针预处理(2/15 Hz, 百会穴)对该模型大鼠焦虑样行为和PFC的CB1R表达的影响,本研究发现电针预处理可改善ESPS大鼠焦虑样行为,而且上调了模型大鼠PFC中CB1R的表达水平,提示该模式下的电针预处理对PTSD相关症状具有抑制作用,而且这一作用与其调节CB1R的活性有关。

大量研究表明2-AG在应激反应中起重要作用。DAGLα缺陷型的小鼠脑中2-AG的含量下降,并表现出恐惧和焦虑行为的增加,而这种效应可通过上调2-AG的水平来逆转<sup>[27-28]</sup>。已有研究发现电针预处理(2/15 Hz, 百会穴)可增加2-AG的水平,改善神经功能,而给予选择性CB1受体拮抗剂AM251后,电针的早期神经保护作用减弱<sup>[29]</sup>。我们前期的研究也发现在ESPS造模后给予电针干预可增加大鼠

海马BDNF、DAGLα和CB1R的表达,并改善大鼠PTSD样行为<sup>[30]</sup>。与上述研究结果相似,本研究发现电针预处理上调了PFC中DAGLα的表达水平,但是对MAGL的表达无显著影响。进一步提示电针预处理可能通过影响PFC中2-AG的合成而引起CB1R的活化而发挥预防PTSD的作用。

综上所述,本研究结果表明电针预处理抑制了ESPS诱导的大鼠焦虑样行为,这一作用可能与其上调了PFC中DAGLα和CB1R蛋白表达有关。然而,不同参数电针治疗对eCB活化的影响以及大脑PFC中DAGLα或CB1R敲除对焦虑样行为的作用还有待进一步研究。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究设计为王化宁、彭正午,实验操作和数据采集为陈怡环、薛芬、顾婷婷、王世全,论文撰写为陈怡环、薛芬,论文修订为彭正午

### 参 考 文 献

- [1] O'Donovan A, Ahmadian AJ, Neylan TC, et al. Current posttraumatic stress disorder and exaggerated threat sensitivity associated with elevated inflammation in the Mind Your Heart Study[J]. Brain Behav Immun, 2017, 60: 198-205. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.10.014.
- [2] Jeffreys M, Capehart B, Friedman MJ. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: review with clinical applications[J]. J Rehabil Res Dev, 2012, 49(5): 703-715. DOI: 10.1682/JRRD.2011.09.0183.
- [3] Mello PG, Silva GR, Donat JC, et al. An update on the efficacy of cognitive-behavioral therapy, cognitive therapy, and exposure therapy for posttraumatic stress disorder[J]. Int J Psychiatry Med, 2013, 46(4): 339-357. DOI: 10.2190/PM.46.4.b.
- [4] Wang Y, Hu YP, Wang WC, et al. Clinical studies on treatment of earthquake-caused posttraumatic stress disorder using electroacupuncture[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 431279. DOI: 10.1155/2012/431279.

- [ 5 ] 薛姗姗, 周翠红, 彭正午, 等. 不同参数重复磁刺激对小鼠星形胶质细胞内源性大麻素相关基因表达的影响[ J ]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(8): 537-541, 609. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.08.002.  
Xue SS, Zhou CH, Peng ZW, et al. Effects of different stimulus parameters of repetitive magnetic stimulation on expression of endocannabinoid-related gene in cultured mice astrocytes[ J ]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(8): 537-541, 609.
- [ 6 ] 姚亚民, 方贻儒. 氯胺酮及内源性大麻素系统在快速抗抑郁中的作用研究进展[ J ]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(4): 428-431. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.04.018.  
Yao YM, Fang YR. Action of ketamine and endocannabinoid system in rapid anti-depression therapy[ J ]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science), 2019, 39(4): 428-431.
- [ 7 ] Almeida-Santos AF, Gobira PH, Rosa LC, et al. Modulation of anxiety-like behavior by the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in the dorsolateral periaqueductal gray[ J ]. Behav Brain Res, 2013, 252: 10-17. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.05.027.
- [ 8 ] Crombie KM, Leitzelar BN, Brellenthin AG, et al. Loss of exercise- and stress-induced increases in circulating 2-arachidonoylglycerol concentrations in adults with chronic PTSD[ J ]. Biol Psychol, 2019, 145: 1-7. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2019.04.002.
- [ 9 ] Imperatore R, Morello G, Luongo L, et al. Genetic deletion of monoacylglycerol lipase leads to impaired cannabinoid receptor CB<sub>2</sub>R signaling and anxiety-like behavior[ J ]. J Neurochem, 2015, 135(4): 799-813. DOI: 10.1111/jnc.13267.
- [ 10 ] Wang HN, Bai YH, Chen YC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates anxiety-like behavior and impaired sensorimotor gating in a rat model of post-traumatic stress disorder[ J ]. PLoS One, 2015, 10(2): e0117189. DOI: 10.1371/journal.pone.0117189.
- [ 11 ] Feng S, Wang Q, Wang H, et al. Electroacupuncture pretreatment ameliorates hypergravity-induced impairment of learning and memory and apoptosis of hippocampal neurons in rats[ J ]. Neurosci Lett, 2010, 478(3): 150-155. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.05.006.
- [ 12 ] Yang H, Yang J, Xi W, et al. Laterodorsal tegmentum interneuron subtypes oppositely regulate olfactory cue-induced innate fear[ J ]. Nat Neurosci, 2016, 19(2): 283-289. DOI: 10.1038/nn.4208.
- [ 13 ] Kim HD, Hesterman J, Call T, et al. SIRT1 Mediates Depression-Like Behaviors in the Nucleus Accumbens[ J ]. J Neurosci, 2016, 36(32): 8441-8452. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0212-16.2016.
- [ 14 ] Zhou H, Zhang Z, Wei H, et al. Activation of STAT3 is involved in neuroprotection by electroacupuncture pretreatment via cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors in rats[ J ]. Brain Res, 2013, 1529: 154-164. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.07.006.
- [ 15 ] Napadow V, Makris N, Liu J, et al. Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI[ J ]. Hum Brain Mapp, 2005, 24(3): 193-205. DOI: 10.1002/hbm.20081.
- [ 16 ] Yang X, Guo Z, Lu J, et al. The Role of MAPK and Dopaminergic Synapse Signaling Pathways in Antidepressant Effect of Electroacupuncture Pretreatment in Chronic Restraint Stress Rats[ J ]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 2357653. DOI: 10.1155/2017/2357653.
- [ 17 ] Long M, Wang Z, Zheng D, et al. Electroacupuncture Pretreatment Elicits Neuroprotection Against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats Associated with Transient Receptor Potential Vanilloid 1-Mediated Anti-Oxidant Stress and Anti-Inflammation[ J ]. Inflammation, 2019, 42(5): 1777-1787. DOI: 10.1007/s10753-019-01040-y.
- [ 18 ] Aupperle RL, Allard CB, Grimes EM, et al. Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder[ J ]. Arch Gen Psychiatry, 2012, 69(4): 360-371. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1539.
- [ 19 ] Zwanzger P, Steinberg C, Rehbein MA, et al. Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex modulates early affective processing[ J ]. Neuroimage, 2014, 101: 193-203. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.003.
- [ 20 ] Berlim MT, Van Den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex for treating posttraumatic stress disorder: an exploratory meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials[ J ]. Can J Psychiatry, 2014, 59(9): 487-496. DOI: 10.1177/070674371405900905.
- [ 21 ] Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience[ J ]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(6): 446-457. DOI: 10.1038/nrn2649.
- [ 22 ] Hartley CA, Phelps EA. Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation[ J ]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35(1): 136-146. DOI: 10.1038/npp.2009.121.
- [ 23 ] Lisboa SF, Vila-Verde C, Rosa J, et al. Tempering aversive/traumatic memories with cannabinoids: a review of evidence from animal and human studies[ J ]. Psychopharmacology (Berl), 2019, 236(1): 201-226. DOI: 10.1007/s00213-018-5127-x.
- [ 24 ] Worley NB, Hill MN, Christianson JP. Prefrontal endocannabinoids, stress controllability and resilience: A hypothesis[ J ]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 85: 180-188. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.004.
- [ 25 ] He J, Zhao C, Liu W, et al. Neurochemical changes in the hippocampus and prefrontal cortex associated with electroacupuncture for learning and memory impairment[ J ]. Int J Mol Med, 2018, 41(2): 709-716. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3287.
- [ 26 ] Zheng Y, He J, Guo L, et al. Transcriptome Analysis on Maternal Separation Rats With Depression-Related Manifestations Ameliorated by Electroacupuncture[ J ]. Front Neurosci, 2019, 13: 314. DOI: 10.3389/fnins.2019.00314.
- [ 27 ] Shonesy BC, Bluett RJ, Ramikie TS, et al. Genetic disruption of 2-arachidonoylglycerol synthesis reveals a key role for endocannabinoid signaling in anxiety modulation[ J ]. Cell Rep, 2014, 9(5): 1644-1653. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.11.001.
- [ 28 ] Bluett RJ, Baldi R, Haymer A, et al. Endocannabinoid signalling modulates susceptibility to traumatic stress exposure[ J ]. Nat Commun, 2017, 8: 14782. DOI: 10.1038/ncomms14782.
- [ 29 ] Wang Q, Peng Y, Chen S, et al. Pretreatment with electroacupuncture induces rapid tolerance to focal cerebral ischemia through regulation of endocannabinoid system[ J ]. Stroke, 2009, 40(6): 2157-2164. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.541490.
- [ 30 ] Xue F, Xue SS, Liu L, et al. Early intervention with electroacupuncture prevents PTSD-like behaviors in rats through enhancing hippocampal endocannabinoid signaling[ J ]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 93: 171-181. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.03.018.

(收稿日期: 2019-06-18)

(本文编辑: 戚红丹)