

· 论著 ·

高压氧早期干预对创伤后应激障碍模型大鼠行为及海马核因子E2相关因子2和血红素加氧酶1表达水平的影响

薛芬 薛珊珊 周翠红 于欢 彭正午

710032 西安,第四军医大学西京医院心身科

通信作者:彭正午, Email: pengzhengwu1446@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.002

【摘要】 目的 探讨高压氧早期干预对创伤后应激障碍(PTSD)模型大鼠行为及海马核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)及血红素加氧酶1(HO-1)基因表达的影响。方法 将32只雄性Sprague-Dawley大鼠随机分为对照组(sham组)、高压氧组(HBO组)、模型组(ESPS组)、模型+高压氧早期干预组(ESPS+HBO组),每组8只。ESPS组和ESPS+HBO组大鼠经增强型单次延长应激(ESPS)构建PTSD模型,其他两组不接受ESPS造模,但置于同一实验室环境。造模结束24 h后,各组大鼠置于高压氧舱进行1 h高压氧(2.5个大气压,100% O₂)或常压空气干预,连续5 d。干预结束后将大鼠放回原饲养笼中不受干扰饲养7 d。通过旷场实验、高架十字迷宫实验以及条件性恐惧性实验观察大鼠的行为表现,并通过蛋白免疫印迹法(Western Blot)检测大鼠海马组织Nrf2和HO-1的表达情况。结果 (1)各处理组旷场中总运动距离的差异无统计学意义($P > 0.05$); ESPS组中心区运动时间 $[(20.52 \pm 9.25)s]$ 和进入旷场中心区次数 $[(15.22 \pm 4.38)次]$ 均显著低于sham组 $[(44.94 \pm 14.49)s, (32.77 \pm 6.22)次]$,而ESPS+HBO组 $[(35.49 \pm 13.04)s, (21.50 \pm 5.98)次]$ 则显著高于ESPS组(均 $P < 0.05$)。 (2)与sham组开臂停留时间 $[(54.47 \pm 23.23)s]$ 、开臂停留时间百分比 $[(17.91 \pm 8.11)\%]$ 和进入开臂次数 $[(10.54 \pm 3.85)次]$ 比较, ESPS组各指标 $[(26.18 \pm 8.56)s], [(7.23 \pm 4.24)\%]$ 和 $[(3.10 \pm 1.96)次]$ 均显著降低,而ESPS+HBO组各指标 $[(40.77 \pm 16.66)s], [(13.66 \pm 8.81)\%]$ 和 $[(6.40 \pm 1.71)次]$ 均显著高于ESPS组(均 $P < 0.05$)。 (3)ESPS组环境诱发僵直时间 $[(183.21 \pm 25.83)s]$ 和声音诱发僵直时间 $[(202.03 \pm 47.79)s]$ 均显著高于sham组和ESPS+HBO组(均 $P < 0.05$)。 (4)ESPS组海马Nrf2 (0.23 ± 0.08) 和HO-1 (0.84 ± 0.13) 的蛋白相对表达水平均显著低于sham组和ESPS+HBO组(均 $P < 0.05$)。 (5)sham组与HBO组在上述行为和分子表达指标之间的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 高压氧早期干预可能通过调节海马的抗氧化系统Nrf2/HO-1的表达水平改善PTSD大鼠的焦虑样行为和认知损伤。

【关键词】 高压氧; 创伤后应激障碍; 核因子E2相关因子2; 血红素加氧酶1

基金项目: 国家自然科学基金项目(81904280)

Effects of hyperbaric oxygen early intervention on the behavior change and the levels of Nrf2 and HO-1 in the hippocampus of post-traumatic stress disorder model rats Xue Fen, Xue Shanshan, Zhou Cuihong, Yu Huan, Peng Zhengwu

Department of Psychiatry, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Peng Zhengwu, Email: pengzhengwu1446@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of early intervention of hyperbaric oxygen (HBO) on the behavioral changes and the levels of transcription factor NF-E2-related factor 2 (Nrf2) and heme oxygenase-1 (heme oxygenase-1, HO-1) in the hippocampus of post-traumatic stress disorder (PTSD) model rats. **Methods** A total of 32 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups with 8 in each group: sham group, HBO group, ESPS group and ESPS + HBO group. The rats in ESPS group and ESPS + HBO group were exposed to single prolonged stress for the establishment of PTSD models. The other two groups

were placed in the same experimental environment but did not receive ESPS at the same time. 24 h later, rats placed in hyperbaric oxygen chamber and exposed to 100% oxygen at 2.5 atmospheric absolute or atmospheric air for 1 h each day for 5 consecutive days. 7 days after the end of the intervention, rats were experienced open field test, elevated plus maze test and fear conditioning test, then sacrificed and the levels of Nrf2 and HO-1 in the hippocampus were determined by Western blot. **Results** (1) There was no significant difference in the total distance between the each group ($P > 0.05$). The exploration time [(20.52 ± 9.25) s] and the number of times (15.22 ± 4.38) in the ESPS group were significantly lower than those in the sham group [(44.94 ± 14.49) s and (32.77 ± 6.22)], while the ESPS + HBO group [(35.49 ± 13.04) s and (21.50 ± 5.98)] were significantly higher than those in the ESPS group ($P < 0.05$). (2) Compared with time spent in open arm [(54.47 ± 23.23) s], the percentage of open arm stay time (17.91 ± 8.11) % and the number of open arm entry (10.54 ± 3.85) of sham group, the time spent in open arm [(26.18 ± 8.56) s], the percentage of open arm stay time (7.23 ± 4.24) % and the number of open arm entry (3.10 ± 1.96) were significantly reduced in ESPS group. In ESPS + HBO group, the time spent in open arm [(40.77 ± 16.66) s], the percentage of open arm stay time (13.66 ± 8.81) % and the number of open arm entry (6.40 ± 1.71) were significantly higher than those in ESPS group ($P < 0.05$). (3) The freezing time induced by environmentally [(183.21 ± 25.83) s] and sound [(202.03 ± 47.79) s] in ESPS group were significantly higher than those in sham group and ESPS + HBO group ($P < 0.05$). (4) The relative expression level of Nrf2 (0.23 ± 0.08) and HO-1 (0.84 ± 0.13) in hippocampus of ESPS group was significantly lower than that of sham group and ESPS + HBO group ($P < 0.05$). (5) There was no significant difference between sham group and HBO group in the above parameters ($P > 0.05$). **Conclusions** Early intervention with hyperbaric oxygen may reversed anxiety behaviors and cognitive impairment in rats exposed to PTSD paradigm by regulating the expression of Nrf2/HO-1 in the hippocampus.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Posttraumatic stress disorder; Nrf2; HO-1

Fund Program: National Natural Science Foundation of China (81904280)

创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)近年来的发病率越来越高, PTSD患者的高自杀率和社会危害性, 不仅严重影响患者自身生存质量, 也给家庭和社会造成了沉重的负担^[1]。目前临床诊断PTSD主要是基于症状学标准, 采用心理治疗和药物治疗^[2], 但因PTSD症状的出现滞后于应激事件, 而且复发率高, 有的患者甚至终生不愈, 这些因素导致其治疗难度较大, 面临诸多挑战。

近年来, 高压氧疗法的神经保护作用引起了人们的关注, 临床研究已证实, 高压氧可以改善PTSD患者的相关症状^[3], 并且可以作为治疗外伤性脑损伤伴发的PTSD的潜在手段之一^[4]。但高压氧早期干预对PTSD的作用及其机制还不清楚。大量研究表明, 海马的氧化应激损伤是导致PTSD的重要发病机制, 而核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)及其下游分子血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)则是其中的关键分子^[5]。

因此, 本研究选择增强型单次延长应激(enhanced single prolonged stress, ESPS)建立PTSD大鼠模型, 观察连续5 d高压氧早期干预对PTSD大鼠行为以及对大鼠海马Nrf2和HO-1蛋白水平表达的影响, 为高压氧早期干预防治PTSD的临床应用提供理论依据。

材料与amp;方法

一、材料

1. 实验动物: 32只雄性Sprague-Dawley大鼠, 购自第四军医大学实验动物中心。随机分为4组, 每组8只: 对照组(sham组), 体重(237.12 ± 14.81)g; 高压氧组(HBO组), 体重(243.25 ± 11.01)g; 模型组(ESPS组), 体重(247.37 ± 15.55)g; 高压氧早期干预组(HBO+ESPS组), 体重(244.00 ± 15.56)g。实验过程遵循神经科学和行为学实验中关于哺乳动物的饲养和使用规定(动物伦理号: KY20193104-1)。

2. 主要试剂: Nrf2抗体(ab89443, 1 : 500, abcam公司, 英国), HO-1抗体(ab189491, 1 : 300, abcam公司, 英国)。

二、方法

1. HBO早期干预: 使用动物高压氧舱(中国烟台冰轮高压氧舱有限公司, 型号NG90-IIIC), 在动物进舱前, 先用纯氧充分洗舱10 min, 确保舱内为氧浓度保持在98% ~ 100%, 2.5绝对压, 将HBO组和ESPS+HBO组大鼠放置高压氧舱, 每天给予2.5绝对压100%的氧气处理1 h, 连续5 d(以0.2绝对压/min的速度加压, 温度保持在23 ~ 26 °C)。对照组大鼠模拟除压力和氧浓度以外的其他过程和环境条件, 每天1 h, 连续5 d。使用血氧计监测氧浓度, 保持舱内温度在23 ~ 26 °C^[6]。

2. PTSD模型的建立: 对大鼠连续进行以下刺激: 束缚2 h, 强迫游泳20 min(水温22~24 ℃), 乙醚麻醉直至大鼠完全丧失意识, 然后给予1 mA持续的足底电击1次4 s, 其中强迫游泳和乙醚麻醉之间间隔为15 min, 麻醉苏醒和足底电击之间间隔为30~60 min。模型完成后将大鼠放回原饲养笼中不受打扰饲养7 d。此模型操作简单、重复性强, 损伤效果确切, 是目前国际认可的一种PTSD病理模型, 也是本实验室构建并多次使用的模型^[7]。

3. 行为学测试: (1) 旷场实验。旷场实验箱为一47 cm × 47 cm的正方形暗箱, 其上方有摄像机, 监视动物在旷场内的活动情况, 采集视频后由软件计算分析动物在旷场内的运动总路程、中心区运动时间、进入旷场中心区的次数等各项行为指标, 分析大鼠的水平活动度及探索行为^[8]。(2) 高架十字迷宫实验。此实验是进行焦虑行为研究公认的经典方法。实验装置为不透明有机玻璃制造, 高0.5 m, 有2个开放臂和2个闭合臂, 两两相对放置呈“+”字型, 中间为8 cm × 8 cm的平台。上方有摄像头, 以同步记录动物运动情况, 分析动物在一定时间内开臂停留时间、开臂停留时间百分比和开臂进入次数等行为学指标^[9]。(3) 恐惧箱测试。设计以下测试条件: ①恐惧训练, 将大鼠放入恐惧箱中16 s后, 给予80 dB、9 kHz的声音刺激180 s, 紧接着给予1 mA的足底电击4 s, 放置60 s后取出动物放回饲养笼中; ②条件恐惧测试, 将大鼠放入恐惧箱中, 不给任何刺激, 放置180 s后取出动物放回饲养笼中; ③恐惧敏感测试, 将大鼠放入恐惧箱中, 放置180 s后给予80 dB、9 kHz的声音刺激180 s, 之后再静置60 s后取出动物放回饲养笼中。摄像机记录大鼠的活动情况, 以Freezing Scan分析其在各种条件下的恐惧行为^[10]。

4. Western Blot: 将实验动物在相应时间点处死并迅速剥离海马, 加入组织裂解液, 匀浆、离心, 制备蛋白样品。样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离、转膜吸附、封闭, 加入特异性一抗, 漂洗后加入相应二抗, 最后用检测免疫复合物的增强型化学发光试剂盒(ECL Kit, 34077, Thermo, 美国)检测相关分子。使用图像分析系统(Bio-red ChemiDoc XRS+, 伯乐, 美国)测定各蛋白的相对含量。

5. 统计学方法: 本实验所得数据采用SPSS 19.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)进行表示, 多组间比较采用单因素

方差分析, 组间两两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。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 旷场实验结果: 见表1, 图1。各处理组旷场运动总距离差异无统计学意义, 而中心区运动时间和进入旷场中心区次数组间差异均有统计学意义($P < 0.01$)。组间比较发现, ESPS组中心区运动时间和进入旷场中心区次数均显著低于sham组; 而ESPS+HBO组中心区运动时间和进入旷场中心区次数则显著高于ESPS组(均 $P < 0.05$), 但是与sham组间差异无统计学意义($P > 0.05$); HBO组中心区运动时间和进入旷场中心区次数与sham组之间差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 4组雄性Sprague-Dawley大鼠旷场实验结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	运动总距离(m)	中心区运动时间(s)	进入旷场中心区次数(次)
sham组	8	10.50 ± 7.32	44.94 ± 14.49	32.77 ± 6.22
HBO组	8	11.95 ± 8.46	37.04 ± 9.01	27.72 ± 7.63
ESPS组	8	10.31 ± 9.16	20.52 ± 9.25 ^a	15.22 ± 4.38 ^a
ESPS+HBO组	8	9.01 ± 7.32	35.49 ± 13.04 ^b	21.50 ± 5.98 ^b
<i>F</i> 值		0.17	8.54	13.59
<i>P</i> 值		0.92	< 0.01	< 0.01

注: sham组 假手术组; HBO组 高压氧组; ESPS组 创伤后应激障碍模型组; ESPS+HBO组 创伤后应激障碍模型大鼠应用高压氧治疗组; 与sham组比较, ^a $P < 0.05$; 与ESPS组比较, ^b $P < 0.05$

2. 高架十字实验结果: 见表2, 图2。各处理组开臂停留时间、开臂停留时间百分比和进入开臂次数的差异均存在统计学意义($P < 0.05$)。组间比较发现, 与sham组比较, ESPS组开臂停留时间、开臂停留时间百分比和进入开臂次数均显著降低(均 $P < 0.05$); 而ESPS+HBO组开臂停留时间、开臂停留时间百分比和进入开臂次数均显著高于ESPS组(均 $P < 0.05$), 但与sham组之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); HBO组开臂停留时间、开臂停留时间百分比和进入开臂次数与sham组之间差异也无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3. 条件性恐惧实验结果: 见表3。各处理组环境诱发僵直时间和声音诱发僵直时间的差异均存在统计学意义($P < 0.05$)。组间比较发现, 与sham组比较, ESPS组环境诱发僵直时间和声音诱发僵直

表2 4组雄性Sprague-Dawley大鼠高架十字
实验结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	开臂停留时间(s)	开臂停留时间百分比(%)	进入开臂次数(次)
sham组	8	54.47 ± 23.23	17.91 ± 8.11	10.54 ± 3.85
HBO组	8	51.16 ± 22.25	15.92 ± 10.17	8.54 ± 3.01
ESPS组	8	26.18 ± 8.56 ^a	7.23 ± 4.24 ^a	3.10 ± 1.96 ^a
ESPS+HBO组	8	40.77 ± 16.66 ^b	13.66 ± 8.81 ^b	6.40 ± 1.71 ^b
F值		5.56	3.92	13.36
P值		<0.01	0.02	<0.01

注: sham组 假手术组; HBO组 高压氧组; ESPS组 创伤后应激障碍模型组; ESPS+HBO组 创伤后应激障碍模型大鼠应用高压氧治疗组; 与sham组比较, ^a $P < 0.05$; 与ESPS组比较, ^b $P < 0.05$

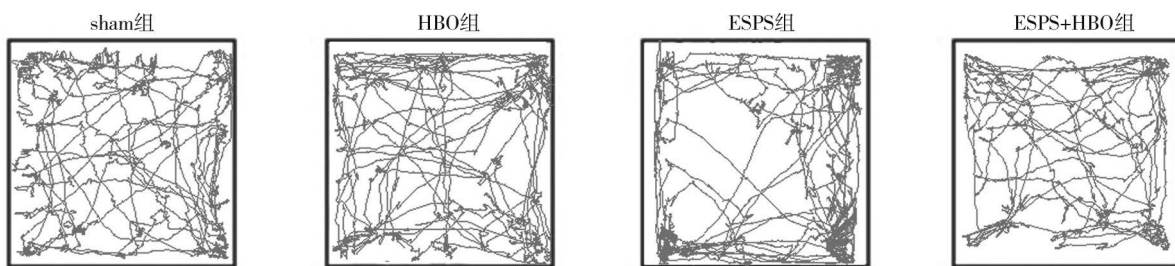
时间均显著升高(均 $P < 0.05$); ESPS+HBO组环境诱发僵直时间和声音诱发僵直时间均显著低于ESPS组(均 $P < 0.05$), 与sham组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。HBO组环境诱发僵直时间和声音诱发僵直时间与sham组之间差异也无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 各组海马Nrf2和HO-1表达水平比较: 见表4, 图3。Western Blot结果显示, 各处理组间Nrf2和HO-1表达水平差异均有统计学意义($P < 0.01$)。组间比较发现, ESPS组Nrf2、HO-1相对表达水平显著低于sham组和ESPS+HBO组; HBO组的Nrf2和HO-1相对表达水平与sham组比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

讨 论

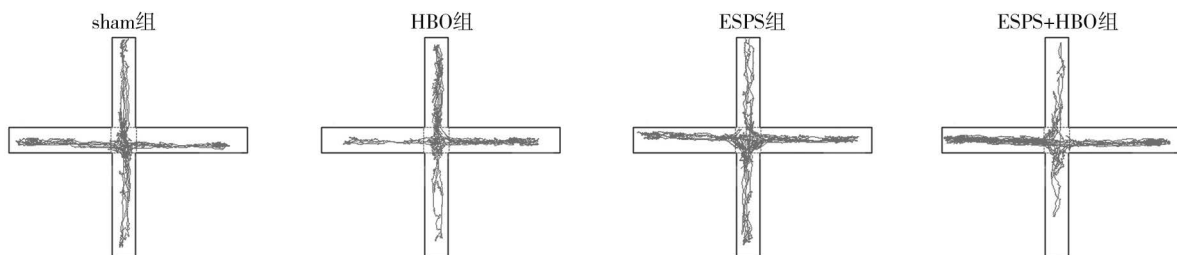
PTSD患者常伴有焦虑、抑郁等情绪障碍, 自杀率是常人的6倍之多。更因为其治疗时间长, 治疗效果不佳, 给国家和社会造成了沉重的负担^[11]。目前对于PTSD的治疗主要是心理治疗和药物治疗。心理治疗时间长, 花费高, 效果并不尽如人意^[12]。药物治疗主要从抗焦虑、抗抑郁以及控制睡眠障碍等方面考虑, 但由于PTSD症状复杂, 伴有多种并发症, 单一用药很难缓解PTSD的所有症状, 多种药物联合使用虽然可以起到一定的治疗效果, 但也增加了不良反应的发生率^[13]。寻找新的PTSD防治手段具有重要的临床意义。

在经历创伤事件而在精神症状未产生之前进行干预, 即为PTSD的早期干预模式。西京医院心身科针对2007年河南省陕县矿难幸存者及其一级亲属等应激人群应用帕罗西汀进行早期干预, 发现其可以预防PTSD的发生^[14]。本研究团队前期的基础研究也发现, 不同方式的早期干预模式都能有效缓解PTSD相关的行为, 改善其认知损伤^[15-16]。因此, 早期干预模式对PTSD的防治有重要作用。HBO能通过激活机体内源性保护机制发挥作用。HBO可以增加活性氧的产生, 上调HO-1、超氧化物歧化酶以及过氧化氢酶等抗氧化酶表达, 改变机体内源性抗氧化系统活性^[17]。近年来, 临床证据表明, HBO对PTSD有一定的疗效, Meta分析结果显示, 经HBO



注: sham组 假手术组; HBO组 高压氧组; ESPS组 创伤后应激障碍模型组; ESPS+HBO组 创伤后应激障碍模型大鼠应用高压氧治疗组

图1 4组雄性Sprague-Dawley大鼠旷场试验10 min内运动轨迹



注: sham组 假手术组; HBO组 高压氧组; ESPS组 创伤后应激障碍模型组; ESPS+HBO组 创伤后应激障碍模型大鼠应用高压氧治疗组

图2 4组雄性Sprague-Dawley大鼠高架十字迷宫试验5 min运动轨迹

表3 4组雄性Sprague-Dawley大鼠条件性恐惧实验结果比较($\bar{x} \pm s$)

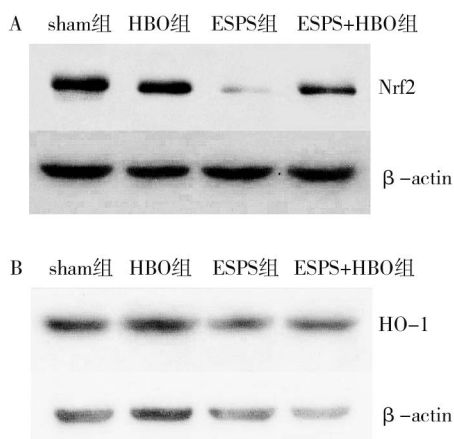
组别	只数	环境诱发僵直时间(s)	声音诱发僵直时间(s)
sham组	8	145.68 ± 16.50	129.60 ± 34.66
HBO组	8	141.22 ± 31.23	126.26 ± 47.04
ESPS组	8	183.21 ± 25.83 ^a	202.03 ± 47.79 ^a
ESPS+HBO组	8	148.43 ± 28.94 ^b	150.88 ± 41.80 ^b
F值		4.52	5.27
P值		<0.05	<0.01

注: sham组 假手术组; HBO组 高压氧组; ESPS组 创伤后应激障碍模型组; ESPS+HBO组 创伤后应激障碍模型大鼠应用高压氧治疗组; 与sham组比较, ^a*P* < 0.05; 与ESPS组比较, ^b*P* < 0.05

表4 4组雄性Sprague-Dawley大鼠海马Nrf2和HO-1表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	Nrf2	HO-1
sham组	8	0.75 ± 0.09	1.25 ± 0.19
HBO组	8	0.76 ± 0.11	1.21 ± 0.17
ESPS组	8	0.23 ± 0.09 ^a	0.84 ± 0.13 ^a
ESPS+HBO组	8	0.42 ± 0.06 ^b	1.06 ± 0.25 ^b
F值		8.47	5.79
P值		<0.01	<0.01

注: Nrf2 核因子E2相关因子2; HO-1 血红素加氧酶1; sham组 假手术组; HBO组 高压氧组; ESPS组 创伤后应激障碍模型组; ESPS+HBO组 创伤后应激障碍模型大鼠应用高压氧治疗组; 与sham组比较, ^a*P* < 0.05; 与ESPS组比较, ^b*P* < 0.05



注: Nrf2 核因子E2相关因子2; HO-1 血红素加氧酶1; sham组 假手术组; HBO组 高压氧组; ESPS组 创伤后应激障碍模型组; ESPS+HBO组 创伤后应激障碍模型大鼠应用高压氧治疗组

图3 4组雄性Sprague-Dawley大鼠海马Nrf2和HO-1的蛋白印记条带图片

治疗的患者格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分和格拉斯哥预后量表(Glasgow Outcome Score, GOS)评分明显得到改善,死亡率也有所下

降^[18]。基础研究也发现,高压氧预处理可以改善PTSD大鼠模型的焦虑样行为^[19]。本研究结果显示,ESPS可以诱导大鼠产生焦虑样行为和认知损伤,包括旷场中心区的探索次数和运动时间减少,高架十字迷宫开臂运动次数和时间减少,以及环境诱发僵直时间和声音诱发僵直时间增加,而高压氧早期干预可以缓解该模型的焦虑样行为及环境性恐惧记忆和刺激性恐惧记忆。提示HBO早期干预也是防治PTSD的策略之一。

海马结构功能异常在恐惧的产生和记忆过程中发挥重要作用,而且与PTSD神经损伤和认知功能障碍发生密切相关^[20]。PTSD损伤过程中,可见海马体积减小、细胞增殖抑制、神经元凋亡增加、神经发生受阻等现象。此外,有研究表明,多种PTSD引起的精神症状均与氧化应激密切相关^[21]。PTSD患者的血清中过氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性水平明显较健康人低^[22]。而且PTSD大鼠模型的海马和前额叶皮质有大量的活性氧和氧化应激副产物积累。此外,研究证实转录因子Nrf2及其下游抗氧化信号分子HO-1是氧化应激神经保护的关键调节因子^[23-24]。Nrf2和HO-1的激活对许多中枢神经系统疾病具有保护作用^[25]。为了探讨具体的作用机制,本研究观察了HBO早期干预对PTSD模型大鼠海马Nrf2和HO-1水平的影响,结果发现PTSD模型大鼠脑中海马的Nrf2、HO-1的表达水平降低,高压氧早期干预增加了海马中Nrf2和HO-1的表达。因此,HBO可能通过激活抗氧化防御途径抑制氧化损伤,从而改善海马功能,进而改善PTSD的相关症状。

综上所述,本研究结果提示,高压氧早期干预可以改善PTSD大鼠的焦虑样行为和认知损伤并上调海马的Nrf2/HO-1的表达水平。但HBO是否通过调节Nrf2/HO-1抗氧化通路改善PTSD行为还有待进一步证实,其引起的更深层次的细胞与分子机制亦有待进一步研究。

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 研究的构思与设计为彭正午,数据收集、整理为薛芬、薛姗姗、周翠红,数据分析、论文撰写为薛芬、薛姗姗、于欢,论文审校为薛芬、彭正午

参 考 文 献

[1] Matosin N, Cruceanu C. Stress-related memory impairments are modulated by the synergistic action of stress hormones: implications for PTSD[J]. J Neurosci, 2017, 37(16): 4225-4227. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3980-16.2017.

- [2] Zhai WW, Sun L, Yu ZQ, et al. Hyperbaric oxygen therapy in experimental and clinical stroke[J]. *Med Gas Res*, 2016, 6(2): 111-118. DOI: 10.4103/2045-9912.184721.
- [3] Francis A, Baynosa R. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms[J]. *Diving Hyperb Med*, 2017, 47(2): 110-117. DOI: 10.28920/dhm47.2.110-117.
- [4] Ozdemir O, Selvi Y, Ozkol H, et al. Comparison of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and adenosine deaminase activities between respiratory and nocturnal subtypes of patients with panic disorder[J]. *Neuropsychobiology*, 2012, 66(4): 244-251. DOI: 10.1159/000341880.
- [5] Zhou CH, Xue F, Xue SS, et al. Electroacupuncture pretreatment ameliorates PTSD-like behaviors in rats by enhancing hippocampal neurogenesis via the Keap1/Nrf2 antioxidant signaling pathway[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 275. DOI: 10.3389/fncel.2019.00275.
- [6] Xue F, Huang JW, Ding PY, et al. Nrf2/antioxidant defense pathway is involved in the neuroprotective effects of Sirt1 against focal cerebral ischemia in rats after hyperbaric oxygen preconditioning[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 309: 1-8. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.04.045.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Yang HB, Yang JH, 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.
- [10] Liu FF, Yang LD, Sun XR, et al. NOX2 mediated-parvalbumin interneuron loss might contribute to anxiety-like and enhanced fear learning behavior in a rat model of post-traumatic stress disorder[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6680-6689. DOI: 10.1007/s12035-015-9571-x.
- [11] Wang F, Wang Y, Sun T, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of traumatic brain injury: a meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(5): 693-701. DOI: 10.1007/s10072-015-2460-2.
- [12] Milani AC, Hoffmann EV, Fossaluza V, et al. Does pediatric post-traumatic stress disorder alter the brain? Systematic review and meta-analysis of structural and functional magnetic resonance imaging studies[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 71(3): 154-169. DOI: 10.1111/pcn.12473.
- [13] Starcevic A, Postic S, Radojicic Z, et al. Volumetric analysis of amygdala, hippocampus, and prefrontal cortex in therapy-naive PTSD participants[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 968495. DOI: 10.1155/2014/968495.
- [14] 王怀海, 谭庆荣, 王志忠, 等. 帕罗西汀预防创伤后应激障碍对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(1): 1-3.
Wang HH, Tan QR, Wang ZZ, et al. A randomized controlled study on prevention of post traumatic stress disorder with paroxetine[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2009, 19(1): 1-3.
- [15] Nie H, Peng ZW, Lao N, et al. Rosmarinic acid ameliorates PTSD-like symptoms in a rat model and promotes cell proliferation in the hippocampus[J]. *Prog Neuro-psych Bio Psych*, 2014, 51: 16-22. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.01.002.
- [16] 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.
- [17] Obis E, Irazusta V, Sanchis D, et al. Frataxin deficiency in neonatal rat ventricular myocytes targets mitochondria and lipid metabolism[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 73: 21-33. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.016.
- [18] Xu JJ, Huang GY, Zhang K, et al. Nrf2 activation in astrocytes contributes to spinal cord ischemic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(15): 1343-1353. DOI: 10.1089/neu.2013.3222.
- [19] Peng Y, Feng SF, Wang Q, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning ameliorates anxiety-like behavior and cognitive impairments via upregulation of thioredoxin reductases in stressed rats[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(6): 1018-1025. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.016.
- [20] Kikuchi A, Shimizu K, Nibuya M, et al. Relationship between post-traumatic stress disorder-like behavior and reduction of hippocampal 5-bromo-2'-deoxyuridine-positive cells after inescapable shock in rats[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2008, 62(6): 713-720. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2008.01875.x.
- [21] Katsouri L, Lim YM, Blondrath K, et al. PPAR γ -coactivator-1 α gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- β generation by reducing β -secretase in an Alzheimer's disease model[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(43): 12292-12297. DOI: 10.1073/pnas.1606171113.
- [22] Logue MW, Baldwin C, Guffanti G, et al. A genome-wide association study of post-traumatic stress disorder identifies the retinoid-related orphan receptor alpha (RORA) gene as a significant risk locus[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(8): 937-942. DOI: 10.1038/mp.2012.113.
- [23] Ahuja M, Ammal Kaidery N, Yang L, et al. Distinct Nrf2 signaling mechanisms of fumaric acid esters and their role in neuroprotection against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced experimental parkinson's-like disease[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(23): 6332-6351. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0426-16.2016.
- [24] 刘婉莹, 刘晓华. Nrf2介导的信号通路在抑郁症炎症反应与氧化应激中的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2019, 19(5): 523-526. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.021.
Liu WY, Liu XH. Research progress on the effect of Nrf2-mediated signaling pathway on inflammatory response and oxidative stress in major depressive disorder[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2019, 19(5): 523-526.
- [25] Gan L, Johnson JA. Oxidative damage and the Nrf2-ARE pathway in neurodegenerative diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(8): 1208-1218. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.12.011.

(收稿日期: 2019-01-18)

(本文编辑: 赵金鑫)