

· 综述 ·

急性应激对小鼠神经行为影响及相关机制的研究进展

江丽芳 王齐媛 罗南芳 柳涛

330006 南昌大学第一附属医院儿科

通信作者: 柳涛, Email: liutao1241@ncu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.02.009

【摘要】急性应激反应是生物体应对突发环境压力的短暂适应性反应,旨在恢复生理和行为的稳态平衡。它常在事件发生后即刻出现,并可在数小时至数天内迅速消退。急性应激作用于机体的生理、心理和行为层面,与多种心理疾病(如焦虑症等)风险的增加有关。小鼠模型的研究在揭示急性应激相关疾病的发生机制方面扮演着关键角色。因此,本文对近年来关于急性应激对小鼠神经行为影响及其相关生物学机制的文献进行梳理和综述,旨在为急性应激的干预策略提供理论依据。

【关键词】急性应激; 动物模型; 神经行为; 机制; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(32060186)

Research progress on the effects and underlying mechanisms of acute stress on mouse neurobehavior

Jiang Lifang, Wang Qiyuan, Luo Nanfang, Liu Tao

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Liu Tao, Email: liutao1241@ncu.edu.cn

【Abstract】The acute stress response is a transient adaptive response of an organism to a sudden environmental stress, aimed at rebuilding physiological and behavioral homeostasis. It often appears immediately after the event and can subside rapidly within hours to days. Acute stress acts on the physiological, psychological, and behavioral aspects of the organism and is associated with an increased risk for a variety of psychological disorders (such as anxiety disorders). Studies in mouse models play a key role in unraveling the mechanisms underlying the acute stress-related diseases. This paper compiles and reviews the literature on the effects of acute stress on neurobehavior and its related biological mechanisms in mice in recent years, aiming to provide a theoretical basis for the intervention of acute stress.

【Key words】Acute stress; Animal models; Neurobehavior; Mechanism; Review

Fund program: National Natural Science Foundation of China (32060186)

急性应激反应是机体在受到来自内部或外部强烈因素刺激时,为维持内环境稳态和正常生理活动而采取的一种适应性机制^[1]。急剧严重的精神创伤事件是导致急性应激反应的直接原因,主要包括恶劣生活事件、重大自然灾害、疫情、恐怖袭击和战争等,可使机体产生短暂或持久的精神障碍^[2]。急性应激会引发多种变化,涵盖大脑回路连接、神经元活动、分子信号传导以及由此产生的行为改变,这一过程涉及多个生物系统的同步激活,如作用较快的交感神经系统和作用较慢的下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴。交感神经系统的激活会导致儿茶酚胺释放和心率增加等;

HPA轴的激活会使血糖和血浆皮质酮水平升高,以应对急性应激^[3-6]。然而,急性应激对机体神经行为的影响及相关机制尚未完全明确,深入探究急性应激反应的神经生物学影响及其机制对于寻找新的治疗靶点至关重要。小鼠模型的研究在揭示急性应激相关疾病的发生机制方面扮演着关键角色。因此,本文对近年来关于小鼠遭受急性应激后在行为、神经元活性、蛋白质、炎症因子及基因等层面的研究进行综述,以期急性应激后不良神经行为的干预提供科学依据。

一、急性应激动物模型

与人类相似,动物在遭遇急性应激时也会产生

相应反应,研究者常用啮齿类动物模型来深入探索急性应激对健康的影响及其神经生物学机制。动物模型中的应激源主要包括身体因素(如足部电击)、心理因素(如束缚)和社会心理因素(如社会失败或社会从属)。目前诱导小鼠急性应激反应的方法主要包括单一或多种方法联合,常见的单一急性应激动物模型包括束缚应激(restraint stress, RS)、强迫游泳实验(forced swim test, FST)、尾部悬吊实验(tail suspension test, TST)、高架开放平台(elevated open platform, EOP)、社交失败、捕食者气味、足部电击以及腹腔注射脂多糖等,多种方法联合应激主要有早期生活应激联合RS、光照联合RS以及80 dB白噪声联合RS等(表1)。不同应激源的持续时间和强度会影响急性应激反应的程度。鉴于RS操作简便,且能稳定可靠地诱发动物出现焦虑等行为表型,因此是最为常用的急性应激动物模型。

表1 小鼠急性应激模型建立常用方法

单次应激	RS: 6 min ^[7] 、15 min ^[4] 、30 min ^[8-9] 、1 h ^[10-11] 、2 h ^[12-14] 、4 h ^[13] 、2 h × 3 d ^[15] 、3 h ^[16] 、4h ^[17] 、6 h ^[18] FST: 20°C 15min ^[3] 、15°C 5 min ^[19] 、18°C 6 min ^[20] TST: 10 min ^[7] EOP: 30 min ^[21] 电击: 不可预测 ^[8] 捕食者气味或社交失败: 1 h ^[10] 腹腔注射脂多糖: 2 mg/kg ^[22]
联合应激	ELS(P2-9)+ RS 10 min(成年期) ^[5] RS+光照 15 min ^[23] RS+80 dB白噪声 1 h ^[24]

注: RS 束缚应激; FST 强迫游泳实验; TST 尾部悬吊实验; EOP 高架开放平台; ELS 生后早期应激

二、急性应激对情感、认知及行为的影响

急性应激会致使小鼠产生一系列行为改变,主要包括焦虑状态加重、学习记忆能力下降、运动活动减少以及痛觉过敏等典型行为变化,通常借助以下行为实验进行评估:旷场实验(open field test, OFT)、TST、高架十字迷宫(elevated plus maze, EPM)、Y 迷宫(Y maze, YM)和新物体识别实验(novel object recognition, NORT)等。

1. 焦虑: 焦虑是一种由内外刺激引起的大脑状态,旨在使动物保持高度警觉并持续关注需要密切注意的刺激,以免反复处于危险条件下。这对动物适应波动环境的能力至关重要^[25]。急性应激与焦虑关系密切,动物研究中常将RS和FST等作为急性应激源,用OFT或EPM经典实验范式来测量动

物的焦虑样行为。OFT通过比较动物在旷场中心区域的停留时间及进入频率等参数评估其焦虑样行为, EPM通过比较小鼠在开臂和闭臂内的停留时间和次数来评价^[26]。研究发现,RS后0/0.5/1/4/8 h^[4, 12, 27]及FST后45 min^[20]的OFT结果显示,急性应激使小鼠在中心区停留时间显著少于对照组;RS后0/0.5/1/2/3/4/8 h^[6, 12-14]的EPM结果也表明,急性应激使小鼠在开放臂的停留时间比对照组短。然而,小鼠在RS后12 h^[12]及FST后2 h^[20]再次进行OFT或EPM实验时,结果与对照组无差异。以上结果表明,急性应激可致小鼠出现焦虑样行为,但随应激消除和时间推移,焦虑样情绪会逐渐消失;且单次急性应激诱导的焦虑样行为持续时间较短,RS引发的焦虑一般在12 h后消退, FST引发的焦虑在2 h后消退。

2. 学习记忆: 学习记忆即大脑获取、处理、存储和回忆信息的能力。根据信息保持时间差异,记忆可分为瞬时记忆、短期记忆和长期记忆。动物为适应生存,需具备识别并牢记空间位置且将其与其他刺激相联系的能力,尤其是区分并记忆安全或危险线索的能力。学习记忆作为认知功能重要组成部分,极易受急性应激损害。YM和NORT是评估记忆能力的重要行为学方法。Kim等^[28]研究发现RS 1 h能显著降低小鼠在YM中的交替率及NORT中的辨别力,表明急性应激可损害小鼠短期记忆。Wang等^[29]以吹气、尾部悬吊和足部电击暴露等作为急性应激源,结果发现这些应激会阻碍小鼠对安全线索的记忆过程,使得其更易将安全信号误认作潜在危险。以上研究充分证明急性应激可致学习记忆受损。

3. 运动: 运动功能受多因素影响,如内在的神经、肌肉骨骼或代谢,以及外在的环境、药物或物质等,急性应激亦为其一。在临床前研究中, OFT是评估小鼠运动功能的公认为学手段之一。有研究表明,小鼠在15°C水浸泡5 min后运动活动显著减少^[19]。Von Ziegler等^[20]以小鼠FST 6 min作为急性应激源,45 min后进行OFT,发现小鼠运动距离较对照组显著缩短;然而,在FST 6 min后2、4或24 h再次进行OFT时,小鼠运动功能与对照组比较,差异无统计学意义。同样, Liu等^[14]以小鼠RS 2 h作为急性应激源,RS结束后2 h或24 h行OFT,结果显示小鼠移动距离与对照组无差异。综上结果说明,急性应激或致小鼠运动功能呈暂时性损害,常于应激后2 h内发生,但随时间推移,运动功能渐趋正常。

4.其他:急性应激不仅可引发焦虑样情绪、致学习记忆与运动功能受损,还会导致痛觉敏感性增高及抑郁情绪等。疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关而产生的不愉快感觉或情感体验^[30]。痛觉过敏体现为对疼痛的敏感性增加。例如,RS 2 h可降低小鼠的痛觉阈值,导致痛觉过敏^[13]并诱发抑郁样情绪^[6]。Kawabata等^[21]以EOP 30 min作为急性应激源,发现小鼠应激后10 min和60 min痛阈降低,但180 min后恢复正常,这表明急性应激诱发的痛觉过敏与抑郁样情绪是短暂或一过性的。此外,急性应激亦可导致睡眠障碍。Xu等^[15]研究发现,连续3 d RS 2 h不仅诱发小鼠焦虑样行为,还会改变其睡眠-觉醒周期,致睡眠碎片化。

三、急性应激相关调控机制

急性应激会引发机体在不同信号水平上的变化,从分子信号到突触传递乃至神经回路等,于不同时间尺度上,产生短暂或持久的改变。

1.急性应激反应与神经内分泌:急性应激反应由多种神经内分泌回路的激活组成,包括HPA轴、交感神经轴、自主神经系统等。其中HPA轴是机体应对急性应激的主要机制之一。急性应激发生时,下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH),继之刺激垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),最终致使肾上腺皮质释放糖皮质激素。在研究压力对生物体的影响时,糖皮质激素是最常用来衡量和评估压力反应的一种生物标志物,可在唾液、尿液和血液样本中测量,但由于昼夜变化较大,需重复测量才能获取有意义的评估^[31]。小鼠遭受急性应激后下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)中CRH神经元被激活^[32],CRH mRNA表达及循环中的催乳素和皮质酮水平增加^[33],提示急性应激时,脑内CRH神经元在整合体内外应激中具有关键的作用。除HPA轴,蓝斑-交感-肾上腺髓质系统亦在急性应激中被激活,导致儿茶酚胺(如肾上腺素和去甲肾上腺素)的释放,这有助于快速适应应激反应。Mccall等^[34]研究发现急性应激可激活位于蓝斑的去甲肾上腺素能(norepinephrine, NE)神经元,化学遗传学技术抑制该神经元的活性可缓解急性应激诱发的焦虑,而激活杏仁中央核(central nucleus of the amygdala, CeA)的CRH神经元向蓝斑的投射则导致焦虑。由此可知,CRH和NE在神经内分泌应激系统中发挥着至关重要的作用,它们共同协调机体对应激的反应。

2.急性应激反应与蛋白质:在临床研究中,为更好地洞悉应激所致相关精神疾病的早期大脑变化,神经影像技术必不可少。Berretz等^[35]的一篇Meta分析显示,借助功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术可观察到人在遭遇急性应激后岛叶、屏状核和额下回的活动显著增强。Uselman等^[36]通过锰增强MRI技术观察清醒小鼠在捕食者气味刺激后的全脑活动,发现纹状体和腹侧苍白球、下丘脑和脚间核活动增加较明显,而杏仁核的活动增加轻微。但是,通过影像技术观察急性应激引发的小鼠脑区结构或功能改变的研究较少,且急性应激源种类繁多,需要更多的脑影像学探索急性应激后的全脑活动。目前动物实验中,对急性应激反应的机制研究主要通过生物学检测手段观察脑结构或功能的变化。

蛋白质作为生命活动的基本物质,常受多种因素影响,包括遗传、营养和环境等。急性应激通过影响蛋白质的功能调节、表达和活性等多个层面来保护机体免受损伤。(1)脑区c-Fos变化:c-Fos蛋白作为一种即刻表达蛋白,常被视作神经元激活的标志,在急性应激中,c-Fos蛋白的表达增减常用于显示神经元的激活或抑制。中枢神经系统中存在多个核团与急性应激密切相关,例如,RS显著增加8周龄雄性小鼠的臂旁核^[15]、终纹床核^[15]、CeA^[15]、PVN^[15,17]、外侧缰核^[7]、腹侧背盖区^[7]、基底外侧杏仁核^[14]中c-Fos蛋白的表达,同时抑制头内侧背盖核^[7]的c-Fos表达。此外,RS可增加3~4月龄雄性小鼠海马的c-Fos表达^[37]。FST作为急性应激源可增加9~13周龄雌性小鼠伏隔核和外侧杏仁核的c-Fos表达^[3]。以上结果表明不同脑区对急性应激的响应可能受不同应激源或年龄等影响。Kim和Chung^[16]以6周小鼠为研究对象,不仅观察到RS后雌性鼠的屏状核、前边缘皮层、背侧纹状体、外侧隔核、终纹床核、连接核、外侧缰核、外侧杏仁核、CeA和内侧杏仁核中的c-Fos表达显著增加,还比较了雌雄小鼠间脑区激活水平的差异,结果显示,雌鼠的连接核和内侧外侧的c-Fos表达高于雄鼠,且RS后雌鼠的前边缘皮层、NAc、海马背侧CA1及腹侧CA1区和腹侧背盖区的c-Fos表达增加,而雄鼠无变化。这些结果表明,急性应激对神经核团的影响具有性别二态性。(2)磷酸化水平:蛋白质磷酸化是调节和控制蛋白质活性和功能的重要机制,在细胞信号转导过程中起关键作用。急性应激可经由激活特定信号通路和分子机制,对蛋白质的磷酸化水平施加影响,从

而调节细胞的功能和响应^[27]。细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)是将信号自表面受体传递至细胞核的关键因子。研究发现,RS 1 h后小鼠的内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)和海马中ERK的磷酸化显著增加,而BLA中未观察到ERK磷酸化,提示ERK磷酸化或参与了急性应激行为异常的机制^[8, 28]。此外,抑制ERK磷酸化可改善RS引起的认知障碍^[28]。突触蛋白 I 在突触小泡运输中起关键作用,并参与了急性应激诱导的谷氨酸释放增加的分子过程^[38],突触蛋白 I 的磷酸化对维持神经元的正常兴奋性至关重要。小鼠承受急性应激后可使突触前膜的突触蛋白 I Ser 9^[37]及 Ser 553^[20]磷酸化水平显著增加,这与焦虑样行为的产生相关^[20]。以上研究表明,抑制ERK或突触蛋白 I 的磷酸化有望成为急性应激治疗的潜在靶点。(3)神经递质及受体水平:在大脑中,神经元相互连接并协同工作形成神经环路,此过程依赖众多神经递质、调质和受体以达成功能联系。神经递质主要包括胺类、氨基酸类及肽类等。急性应激可促使小鼠VTA内的多巴胺能信号增强^[7]以及海马突触前的谷氨酸释放增加^[38],致使中缝背核中5-羟色胺和mPFC α 1肾上腺素受体水平升高^[9],内侧眶皮质中谷氨酸受体亚型GluA1和GluN2A的表达上调^[27],同时减少了RMTg中的GABA能信号^[7]。以上研究表明,急性应激对机体的作用是通过不同核团中的多种神经递质和相应受体间的相互作用得以实现,形成了一个复杂的调节网络。

3. 急性应激反应与炎症因子:炎症因子是在炎症过程中发挥作用的生物活性因子,可由多种不同类型的细胞产生,包括免疫细胞和内皮细胞等。小鼠遭受急性应激后,其全脑的TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达增加^[11, 39],而海马中TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达水平与对照组相比差异无统计学意义^[19]。另外,敲除脑中IL-18的表达会延长急性应激诱导的神经炎症持续时间^[18],从而直接验证了炎症因子在机体应对急性应激过程中的重要作用。除组织水平外,急性应激还会使小鼠血液中IL-1 β 、IL-6和中性粒细胞水平显著增加,同时单核细胞和淋巴细胞数量减少,其中T细胞和B细胞减少而CD4⁺和CD8⁺淋巴细胞无变化^[10, 22],但颈部淋巴结的CD4⁺和CD8⁺淋巴细胞数量显著增加^[40],说明急性应激后不同部位的炎症因子表达存在差异。急性应激也可致炎症相关的酶类活性发生改变。例如,吡哆胺/色氨酸-2,3-双加氧酶(IDO)可使色氨酸代谢生成犬尿氨酸,

这是一种强效免疫调节分子,可抑制T细胞和自然杀伤细胞的增殖和活性,并促进调节性T细胞的分化^[41]。Dostal等^[42]观察到RS 3 h后,小鼠大脑和血浆中的犬尿氨酸浓度增加,星形胶质细胞、特定大脑区域(纹状体、mPFC、下丘脑)及肝脏中的IDO表达增加,但在小胶质细胞中未见有相关改变。以上研究说明,机体受到急性应激时,炎症信号释放增加,刺激特定的代谢通路,从而影响或维持内环境稳态。

4. 急性应激反应与基因:在遭受急性应激时,机体将通过调整基因表达来适应环境。谷氨酸突触支架蛋白(synaptic associated protein 97, SAP97)和突触后致密蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD-95)对维持突触结构及突触可塑性极为重要,两者分别由Dlg1和Dlg4编码^[43]。AMPA谷氨酸受体为大脑中突触兴奋性离子型受体的主要类型,包括4个各异的亚基GluA1-4,其中GluA1和GluA2分别由Gria1和Gria2编码^[44]。Freudenberg^[45]将FST作为急性应激源后,发现小鼠海马中Dlg4的表达显著降低,而Dlg1、Gria1和Gria2的表达水平无任何变动。FK506结合蛋白51由FKBP5基因编码,是糖皮质激素受体的关键调节因子,敲除PVN的Fkbp5基因可降低血浆皮质酮水平,并中止应激反应^[23]。尽管上述研究未涉及行为学实验,但提示急性应激引起的谷氨酸传递系统或血浆皮质酮分泌系统相关基因的表达水平变化或许与行为改变有关。此外,Kerkenberg等^[24]以80 dB白噪声联合RS 1 h作为急性应激源的研究中虽未观察到行为学差异,但发现雄性小鼠mPFC中编码雌激素受体 α 和 β 的Esr1和Esr2 mRNA水平降低,而雌鼠则无此变化,提示急性应激以性别特异性的方式影响基因的表达。

四、总结与展望

急性应激对小鼠的情感、认知及行为具有重大的影响。机体可否恢复正常,取决于应激源的种类、时间、强度,以及机体适应调整能力能否消除应激的损害效应。急性应激通过影响脑神经核团、免疫炎症水平及调控蛋白和基因表达等层面,协调生理、认知和行为反应,以促进生存并恢复体内平衡。现大多基础研究以成年鼠作实验对象,青春期及青春前期阶段遭急性应激的相关研究尚少,且多以雄鼠作为实验对象,急性应激后的性别差异虽有提及,但相关神经行为和机制尚未完全阐明,需进一步深入探索不同年龄和性别小鼠的急性应激反应机制,以更好地转化并适用于临床不同人群。目前,诸多

证据表明PVN的CRH神经元在急性应激反应中发挥着重要作用,但CRH神经元分布于全脑,其他脑区的CRH神经元及其神经环路在急性应激反应中的作用有待进一步探索。此外,不同个体对急性应激反应的敏感性存在差异,表现为脆弱性或复原性,但其具体神经机制仍然存在较大的知识空白。随着研究者们对急性应激所诱发的神经行为变化研究的不断深入,越来越多的可能分子机制逐渐出现,并需要精心设计临床试验来验证这些分子靶点是否能在神经精神疾病治疗中取得具有临床意义的进展。

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 文章撰写及修订为江丽芳,文献收集与整理为王齐媛、罗南芳,柳涛审校

参 考 文 献

- [1] 钱令嘉. 应激与应激医学[J]. 疾病控制杂志, 2003, 7(5): 393-396. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3679.2003.05.008.
- [2] 苑小历, 陈磊, 张嫣然, 等. 急性应激障碍预测创伤后应激障碍的研究进展[J]. 东南国防医药, 2022, 24(5): 520-523. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.05.015.
Yuan XL, Chen L, Zhang YR, et al. Research progress of acute stress disorder predicting post traumatic stress disorder[J]. Military Medical Journal of Southeast China, 2022, 24(5): 520-523.
- [3] Ma Q, Wonnacott S, Bailey SJ, et al. Sex differences in brain region-specific activation of c-fos following kappa opioid receptor stimulation or acute stress in mice[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20). DOI: 10.3390/ijms242015098.
- [4] Huang YC, Ko PH, Wu LL. Age-dependent effects of acute stress on the behavior, blood parameters, immunity, and enteric nerves of mice[J]. Behav Brain Res, 2024, 461: 114848. DOI: 10.1016/j.bbr.2024.114848.
- [5] Bonapersona V, Damsteegt R, Adams ML, et al. Sex-dependent modulation of acute stress reactivity after early life stress in mice: relevance of mineralocorticoid receptor expression[J]. Front Behav Neurosci, 2019, 13: 181. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00181.
- [6] Olonode ET, Aderibigbe AO, Adeoluwa OA, et al. Protective effects of morin hydrate on acute stress-induced behavioral and biochemical alterations in mice[J]. Basic Clin Neurosci, 2018, 9(3): 195-208. DOI: 10.29252/nirp.Ben.9.3.195.
- [7] Yang SH, Yang E, Lee J, et al. Neural mechanism of acute stress regulation by trace aminergic signalling in the lateral habenula in male mice[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 2435. DOI: 10.1038/s41467-023-38180-7.
- [8] Youssef MMM, Hamada HT, Lai ESK, et al. TOB is an effector of the hippocampus-mediated acute stress response[J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 302. DOI: 10.1038/s41398-022-02078-7.
- [9] Wada S, Yanagida J, Sasase H, et al. Acute restraint stress augments the rewarding memory of cocaine through activation of $\alpha(1)$ adrenoceptors in the medial prefrontal cortex of mice[J]. Neuropharmacology, 2020, 166: 107968. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.107968.
- [10] Poller WC, Downey J, Mooslechner AA, et al. Brain motor and fear circuits regulate leukocytes during acute stress[J]. Nature, 2022, 607(7919): 578-584. DOI: 10.1038/s41586-022-04890-z.
- [11] Schott BH, Kronenberg G, Schmidt U, et al. Robustly high hippocampal bdnf levels under acute stress in mice lacking the full-length p75 neurotrophin receptor[J]. Pharmacopsychiatry, 2021, 54(5): 205-213. DOI: 10.1055/a-1363-1680.
- [12] Chen D, Lou Q, Song XJ, et al. Microglia govern the extinction of acute stress-induced anxiety-like behaviors in male mice[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 449. DOI: 10.1038/s41467-024-44704-6.
- [13] Yoshizawa K, Ukai S, Kuroda J, et al. Alfaxalone improved in acute stress-induced tactile hypersensitivity and anxiety-like behavior in mice[J]. Neuropsychopharmacol Rep, 2022, 42(2): 213-217. DOI: 10.1002/npr2.12233.
- [14] Liu WZ, Huang SH, Wang Y, et al. Medial prefrontal cortex input to basolateral amygdala controls acute stress-induced short-term anxiety-like behavior in mice[J]. Neuropsychopharmacology, 2023, 48(5): 734-744. DOI: 10.1038/s41386-022-01515-x.
- [15] Xu YX, Liu GY, Ji ZZ, et al. Restraint stress induced anxiety and sleep in mice[J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1090420. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1090420.
- [16] Kim W, Chung C. Brain-wide cellular mapping of acute stress-induced activation in male and female mice[J]. Faseb J, 2021, 35(12): e22041. DOI: 10.1096/fj.202101287R.
- [17] Xu Z, Hu SW, Zhou Y, et al. Corticotropin-releasing factor neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus modulate isoflurane anaesthesia and its responses to acute stress in mice[J]. Br J Anaesth, 2023, 130(4): 446-458. DOI: 10.1016/j.bja.2022.12.020.
- [18] Yamanishi K, Doe N, Mukai K, et al. Acute stress induces severe neural inflammation and overactivation of glucocorticoid signaling in interleukin-18-deficient mice[J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 404. DOI: 10.1038/s41398-022-02175-7.
- [19] Kumar M, Singh N, Jaggi AS. Exploring the anti-stress effects of imatinib and tetrabenazine in cold-water immersion-induced acute stress in mice[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2020, 393(9): 1625-1634. DOI: 10.1007/s00210-020-01862-w.
- [20] Von Ziegler LM, Floriou-Servou A, Waag R, et al. Multiomic profiling of the acute stress response in the mouse hippocampus[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1824. DOI: 10.1038/s41467-022-29367-5.
- [21] Kawabata R, Yamanaka H, Kobayashi K, et al. The Anterior cingulate cortex is critical for acute stress-induced hypersensitivity in mice[J]. Neuroscience, 2023, 523: 47-60. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2023.05.010.
- [22] Tang L, Cai N, Zhou Y, et al. Acute stress induces an inflammation dominated by innate immunity represented by neutrophils in mice[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1014296. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1014296.
- [23] Häusl AS, Brix LM, Hartmann J, et al. The co-chaperone Fkbp5 shapes the acute stress response in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male mice[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(7): 3060-3076. DOI: 10.1038/s41380-021-01044-x.
- [24] Kerkenberg N, Hohoff C, Zhang M, et al. Acute stress reveals different impacts in male and female Zdhc7-deficient mice[J]. Brain Struct Funct, 2021, 226(5): 1613-1626. DOI: 10.1007/s00429-021-02275-y.

- [25] Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(6): 317-331. DOI: 10.1038/nrn3945.
- [26] Akter S, Sasaki H, Ikeda Y, et al. γ -oryzanol ameliorates the acute stress induced by behavioral anxiety testing in mice[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138(2): 155-159. DOI: 10.1016/j.jphs.2018.06.003.
- [27] Shi QX, Yang LK, Shi WL, et al. The novel cannabinoid receptor GPR55 mediates anxiolytic-like effects in the medial orbital cortex of mice with acute stress[J]. *Mol Brain*, 2017, 10(1): 38. DOI: 10.1186/s13041-017-0318-7.
- [28] Kim JW, Ko MJ, Gonzales EL, et al. Social support rescues acute stress-induced cognitive impairments by modulating ERK1/2 phosphorylation in adolescent mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12003. DOI: 10.1038/s41598-018-30524-4.
- [29] Wang Z, Wang Z, Zhou Q. Modulation of learning safety signals by acute stress: paraventricular thalamus and prefrontal inhibition[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024. DOI: 10.1038/s41386-023-01790-2.
- [30] Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised international association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. *Pain*, 2020, 161(9): 1976-1982. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- [31] Kivimäki M, Bartolomucci A, Kawachi I. The multiple roles of life stress in metabolic disorders[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(1): 10-27. DOI: 10.1038/s41574-022-00746-8.
- [32] Horváth K, Juhász B, Kuti D, et al. Recruitment of corticotropin-releasing hormone (CRH) neurons in categorically distinct stress reactions in the mouse brain[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14). DOI: 10.3390/ijms241411736.
- [33] Gustafson PE, Al-Isawi SA, Phillipps HR, et al. The role of prolactin in the suppression of the response to restraint stress in the lactating mouse[J]. *J Neuroendocrinol*, 2024, 36(7): e13330. DOI: 10.1111/jne.13330.
- [34] Mccall JG, Al-Hasani R, Siuda ER, et al. CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety[J]. *Neuron*, 2015, 87(3): 605-620. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.07.002.
- [35] Berretz G, Packheiser J, Kumsta R, et al. The brain under stress—a systematic review and activation likelihood estimation meta-analysis of changes in BOLD signal associated with acute stress exposure[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 124: 89-99. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.001.
- [36] Uselman TW, Barto DR, Jacobs RE, et al. Evolution of brain-wide activity in the awake behaving mouse after acute fear by longitudinal manganese-enhanced MRI[J]. *Neuroimage*, 2020, 222: 116975. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.116975.
- [37] Musazzi L, Tornese P, Sala N, et al. Acute stress induces an aberrant increase of presynaptic release of glutamate and cellular activation in the hippocampus of BDNF (Val/Met) mice[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(10): 3834-3844. DOI: 10.1002/jep.30833.
- [38] Treccani G, Musazzi L, Perego C, et al. Stress and corticosterone increase the readily releasable pool of glutamate vesicles in synaptic terminals of prefrontal and frontal cortex[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(4): 433-443. DOI: 10.1038/mp.2014.5.
- [39] Dehkordi HT, Bijad E, Saghaei E, et al. Chronic stress but not acute stress decreases the seizure threshold in PTZ-induced seizure in mice: role of inflammatory response and oxidative stress[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2023, 396(5): 973-982. DOI: 10.1007/s00210-022-02364-7.
- [40] Shi DD, Zhang YD, Zhang S, et al. Stress-induced red nucleus attenuation induces anxiety-like behavior and lymph node CCL5 secretion[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6923. DOI: 10.1038/s41467-023-42814-1.
- [41] 梅世文, 刘正, 刘骞. 吲哚胺-2, 3-双加氧酶-1 在肿瘤免疫及治疗中的研究现状[J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(9): 597-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn115355-20200323-00133.
- Mei SW, Liu Z, Liu Q. Current status of indoleamine-2, 3-dioxygenase-1 in tumor immunity and treatment[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2020, 32(9): 597-600.
- [42] Dostal CR, Carson Sulzer M, Kelley KW, et al. Glial and tissue-specific regulation of Kynurenine Pathway dioxygenases by acute stress of mice[J]. *Neurobiol Stress*, 2017, 7: 1-15. DOI: 10.1016/j.ynstr.2017.02.002.
- [43] Kay Y, Tsan L, Davis EA, et al. Schizophrenia-associated SAP97 mutations increase glutamatergic synapse strength in the dentate gyrus and impair contextual episodic memory in rats[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 798. DOI: 10.1038/s41467-022-28430-5.
- [44] Van Der Spek SJF, Pandya NJ, Koopmans F, et al. Expression and Interaction Proteomics of GluA1- and GluA3-Subunit-Containing AMPARs Reveal Distinct Protein Composition[J]. *Cells*, 2022, 11(22). DOI: 10.3390/cells11223648.
- [45] Freudenberg F. Quantitative analysis of Gria1, Gria2, Dlg1 and Dlg4 expression levels in hippocampus following forced swim stress in mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14060. DOI: 10.1038/s41598-019-50689-w.

(收稿日期: 2024-04-15)

(本文编辑: 王影)