

# 高频电刺激卒中后抑郁大鼠小脑顶核对下丘脑外侧区 神经元放电及氨基酸类递质的影响

李 岩<sup>1</sup>, 隋汝波<sup>1</sup>, 李 媛<sup>1</sup>, 张 敏<sup>2</sup>, 张 欣<sup>3</sup>

(1,2.辽宁医学院附属第一医院 神经内科<sup>1</sup>,普外科<sup>2</sup>,辽宁 锦州 121000;3.抚顺矿务局总医院药剂科,辽宁 抚顺 113008)

**摘要:**【目的】通过观察高频电刺激卒中后抑郁(PSD)模型大鼠小脑顶核(MCN)对下丘脑外侧区(LHA)神经元放电及氨基酸类递质的影响,来探讨电刺激 MCN 治疗 PSD 的机制。【方法】将 60 只 SD 雄性大鼠随机分为对照组 20 只,缺血性卒中组 20 只,PSD 模型组 20 只。应用行为学测试评定抑郁的行为学改变;应用细胞外单位记录观察高频电刺激 MCN 对 LHA 神经元放电的影响;脑内微透析收集 LHA 脑脊液,结合高效液相色谱(HPLC)检测氨基酸类递质的变化。【结果】高频电刺激 MCN,对照组、缺血性卒中组及 PSD 模型组大鼠 LHA 神经元的反应均以抑制性为主,且平均放电频率均较刺激前明显下降( $P < 0.01$ );高频电刺激 MCN,LHA 内谷氨酸(Glu)和  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)水平较刺激前明显增加( $P < 0.01$ )。【结论】高频电刺激 MCN 可抑制 LHA 神经元的电活动,增加 LHA 内 Glu 和 GABA 的水平,其抑制 LHA 神经元的效应可能是通过小脑-下丘脑直接纤维投射实现。

**关键词:**卒中后抑郁;高频电刺激;小脑顶核;下丘脑外侧区;谷氨酸; $\gamma$ -氨基丁酸

**中图分类号:**R741.05 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2016)01-0034-06

## Effect of High-Frequency Stimulation in the Medial Cerebellar Nucleus on Neuronal Activity and Neurotransmitters in the Lateral Hypothalamic Area of Rats

LI Yan<sup>1</sup>, SUI Ru-bo<sup>1</sup>, LI Yuan<sup>1</sup>, ZHANG Min<sup>2</sup>, ZHANG Xin<sup>3</sup>

(1.Department of Neurology, 2.Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou 121001, China;3.Department of Pharmacy, General Hospital of Fushun Mining Bureau, Fushun 113008, China)

Corresponding to: SUI Ru-bo, E-mail: suirubo521@yahoo.com.cn

**Abstract:**【Objective】To study the effect of high frequency stimulation (HFS) in Medial cerebellar nucleus (MCN) on the neuronal activities of lateral hypothalamic area (LHA) in post-stroke depression (PSD) rats, and the mechanisms there of.【Methods】60 Sprague-Dawley rats were divided into three groups: control group ( $n = 20$ ), stroke group ( $n = 20$ ) and PSD group ( $n = 20$ ). Electrophysiological recordings were made in anaesthetized rats to investigate the effects of HFS-MCN on the firing rate of the LHA neurons. Brain microdialysis combined with high-performance liquid chromatography (HPLC) was applied to detect glutamate (Glu) and  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) levels in LHA.【Results】HFS-MCN caused an inhibitory reaction of the majority of neurons recorded in the LHA in control group, stroke group and PSD model group. The mean firing rate of LHA inhibited neurons was significantly decreased ( $P < 0.01$ ). The levels of Glu and GABA in the LHA were increased ( $P < 0.01$ ).【Conclusion】HFS-MCN restrained the electrical activity of LHA neurons and increased the level of Glu and GABA. These inhibitory effects were probably realized by the cerebellum - hypothalamic pathways.

**Key words:** post-stroke depression; high frequency stimulation; medial cerebellar nucleus; lateral hypothalamic area; glutamic acid; gamma-aminobutyric acid

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(1):34-39]

收稿日期:2015-05-08

基金项目:国家自然科学基金(81241050,81371461)

作者简介:李岩,学士,主管护师,研究方向:临床护理,E-mail: mingye8@sina.com;隋汝波,通信作者,博士,主任医师,课题负责人,研究方向:脑血管病,E-mail: suirubo521@aliyun.com

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是卒中后情感障碍最常见的一种,目前PSD发病率约为9%~50%<sup>[1]</sup>,具有极高病死率、致残率和自杀率,严重影响患者的预后。传统的抗抑郁药物治疗作用有限,故进一步研究新的治疗措施具有重要的理论和现实意义。近10年来,众多报道指出电刺激小脑顶核(medial cerebellar nucleus, MCN)可以治疗PSD的抑郁症状,且具有较好的疗效<sup>[2-4]</sup>。我们实验室前期研究更发现电针大鼠完骨穴(对应于MCN)后,PSD大鼠抑郁的行为学评分明显改善<sup>[5]</sup>。临床观察与动物实验均显示电刺激MCN能明显改善PSD的抑郁症状,但其作用机制尚不明确。本研究采用电生理学的方法观察高频电刺激PSD大鼠MCN对LHA神经元放电的影响,并结合微透析和高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)方法,检测LHA内氨基酸类神经递质含量的变化,探讨其可能机制,为临床应用电刺激MCN治疗PSD提供一些实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

选用健康SD大鼠60只,雄性,体质量220~280 g。许可证号:SCXK(辽)。实验动物级别:普通级。均由辽宁医学院实验动物中心提供。二甲苯、Glu和GABA标准品均购自美国Sigma公司。大鼠脑立体定位仪STRONG8003、A320R隔离刺激器(美国WPI公司)、Spike2生物信号采集系统(英国CED公司)。微透析CMA/12探针及探针套管、CMA/102微量泵、CMA/170低温样品自动收集器以及高效液相色谱(HPLC)系统(德国Sykam公司)。

### 1.2 实验大鼠分组

随机分为对照组20只、缺血性卒中组20只和PSD组20只。

### 1.3 实验动物模型建立

1.3.1 MCAO模型的建立 参照改良的Koizumi方案<sup>[6]</sup>建立。术前12 h禁食不禁水,大鼠腹腔注射40 g/L水合氯醛(4 mL/kg)麻醉,仰卧位固定于手术台上。颈部正中切口,钝性分离周围组织,暴露左侧颈总动脉(Carotid artery, CCA),颈内动脉(Internal carotid artery, ICA),颈外动脉(External carotid artery, ECA)和迷走神经。用微动脉夹暂时

夹闭CCA。距CCA分叉处近心端0.5 cm处将CCA剪一小口,插入肝素化的烧头尼龙线从CCA沿着ICA推进,阻断大脑中动脉(Middle cerebral artery, MCA)血流。进入ICA的尼龙线从CCA分叉处到MCA大约18 mm左右,有效的阻断了MCA血流。结扎CCA并固定鱼线,取掉微动脉夹。青霉素局部消毒后缝合皮肤,术后保持环境室内温度在25~30℃左右。模型成功的标志是大鼠右侧出现Horner征。

1.3.2 PSD模型的建立 使用MCAO模型,MCAO模型造模成功后第3天相继给予21 d的CUMS与隔离饲养。CUMS参考改良的Willner方案<sup>[7]</sup>。9种刺激每天随机采取一种,共18 d:①夹尾1 min;②禁水17 h;③禁食禁水20 h;④水平摇晃5 min;⑤湿笼(100 g锯屑+200 mL水)21 h;⑥倾斜鼠笼(45°)17 h;⑦持续光照17 h;⑧行为限制2 h;⑨4℃游泳5 min。将动物单独饲养,不接触其他动物。

### 1.4 观察指标及检查方法

1.4.1 行为学观察和测试 在各组大鼠第7、14、21天测量体质量,行旷野实验,蔗糖水实验测试。①旷野实验:室内隔音,测定5 min水平及垂直运动得分;②蔗糖水实验:10 h禁食禁水后,同时给予1%蔗糖水和纯水1瓶,测定1 h糖水饮用比例(糖水消耗/总液体消耗×100%)。

1.4.2 电刺激和细胞外记录 用200 g/L乌拉坦(8 mL/kg)腹腔注射麻醉大鼠后,颅平位固定于脑立体定位仪上,小脑延髓池引流,防止脑疝。将刺激电(双极同心圆电极NEX 100,外径0.25 mm)插入脑内MCN(A:-11.6,L:0.4~1.0,H:5.5~6.2),刺激参数为单脉冲,强度0.6 mA,波宽0.06 ms,刺激时程5 s,刺激频率为100 Hz。

采用自制单管玻璃微电极,尖端直径1~2 μm,电阻5~10 MΩ,管内充以含1%滂胺天蓝的3.0 mol/L的NaCl溶液。借助微电极推进器将玻璃微电极缓慢推入对侧LHA(A:-1.8~2.56,L:1.4~2.6,H:7.6~8.4)。神经元单位放电经DAM80微电极放大器采集、滤波并显示于示波器上,再经Spike2生物信号采集系统输入计算机进行处理,生成序列密度直方图。实验过程中只对放电稳定且信噪比大于3的神经元放电信号进行记录。高频电刺激MCN后,LHA神经元放电频率的变化依据下面公式判断: $R=(\text{高频刺激后放电频}$

率/高频刺激前放电频率-1)×100%,  $R > 20\%$  为兴奋性反应,  $R < -20\%$  为抑制性反应, 介于两者之间为无反应。

1.4.3 微透析和 HPLC 分析 大鼠麻醉和固定的方法同上。将微透析探针插入大鼠对侧 LHA 内, 探针的流入管与微量灌注泵相连, 用含有 0.025 mmol/L 抗坏血酸的人工脑脊液以 2  $\mu\text{L}/\text{min}$  的速度灌注, 待 1 h 稳定后, 在 4  $^{\circ}\text{C}$  条件下收集脑脊液。在打开隔离刺激器前、打开隔离刺激器时分别取样, 刺激参数为: 单脉冲, 强度 0.6 mA, 波宽 0.06 ms, 刺激时程 5 s, 刺激频率为 100 Hz。

通过 HPLC 分析所收集样本氨基酸类递质 Glu 和 GABA 含量的变化。色谱柱: 色谱柱 YWG C18。流动相: A: 甲醇; B: 四氢呋喃-甲醇-0.05 mol/L 醋酸钠 (pH 6.2) (体积比 5:75:420)。进样量: 20  $\mu\text{L}$ 。流速: 1.0 mL/min。柱温: 40  $^{\circ}\text{C}$ 。梯度洗脱: 各段 B 液的比例为: 0 ~ 6 min, 80%; 6 ~ 20 min, 80% ~ 50%; 20 ~ 30 min, 维持 0%; 30 ~ 40 min, 返回 80%。检验波长: 254 nm。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组比较用  $F$  检验, 组间多重比较用 LSD- $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义,  $P < 0.01$  为差异有显著统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 大鼠行为学评分

无论是在 7、14、21 d, 与缺血性卒中组比较, PSD 组大鼠体质量下降, 蔗糖水消耗减少, 旷野试验水平及垂直运动评分也减少 ( $P < 0.01$ ; 表 1 ~ 4)。

表 1 各组大鼠不同时间点体质量的变化

**Table 1 Weight of rats in different groups at different time points** ( $\bar{x} \pm s$ , g)

Group	n	Time points		
		7 d	14 d	21 d
Control	20	251.42 $\pm$ 3.22	258.21 $\pm$ 3.55	260.63 $\pm$ 3.32
Stroke	17	249.11 $\pm$ 3.14	246.54 $\pm$ 3.96 <sup>1)</sup>	253.21 $\pm$ 3.87 <sup>1)</sup>
PSD	16	252.73 $\pm$ 3.94	249.22 $\pm$ 3.14 <sup>1)</sup>	247.63 $\pm$ 3.13 <sup>1)2)</sup>

1)  $P < 0.01$ , vs control group; 2)  $P < 0.01$ , vs stroke group.

2.2 高频电刺激 MCN 对 LHA 神经元放电的影响 实验记录到对照组大鼠 LHA 神经元 48 个、

表 2 各组大鼠不同时间点蔗糖水消耗的变化

**Table 2 Sugar consumption of rats in different groups at different time points** ( $\bar{x} \pm s$ , mL)

Group	n	Time points		
		7 d	14 d	21 d
Control	20	38.52 $\pm$ 3.26	36.83 $\pm$ 3.56	37.02 $\pm$ 3.36
Stroke	17	36.91 $\pm$ 3.19	38.12 $\pm$ 3.96	35.83 $\pm$ 3.87
PSD	16	30.82 $\pm$ 3.95	27.81 $\pm$ 3.17 <sup>1)2)</sup>	25.73 $\pm$ 3.16 <sup>1)2)</sup>

1)  $P < 0.01$ , vs control group; 2)  $P < 0.01$ , vs stroke group

表 3 各组大鼠不同时间点旷野试验水平运动评分的变化

**Table 3 Horizontal motion of rats in different groups at different time points** ( $\bar{x} \pm s$ , cm)

Group	n	Time points		
		7 d	14 d	21 d
Control	20	53.05 $\pm$ 3.64	57.48 $\pm$ 3.15	59.72 $\pm$ 4.73
Stroke	17	51.11 $\pm$ 3.71	55.61 $\pm$ 3.59	56.98 $\pm$ 4.18
PSD	16	48.18 $\pm$ 4.49	40.48 $\pm$ 3.81 <sup>1)2)</sup>	37.27 $\pm$ 3.91 <sup>1)2)</sup>

1)  $P < 0.01$ , vs control group; 2)  $P < 0.01$ , vs stroke group

表 4 各组大鼠不同时间点旷野实验垂直运动评分的变化

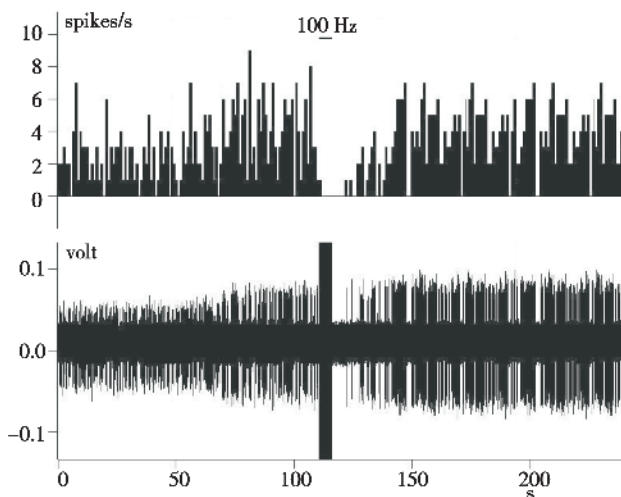
**Table 4 Vertical motion of rats in different groups at different time points** ( $\bar{x} \pm s$ , cm)

Group	n	Time points		
		7 d	14 d	21 d
Control	20	17.95 $\pm$ 1.06	18.73 $\pm$ 0.67	20.38 $\pm$ 0.56
Stroke	17	18.11 $\pm$ 0.96	20.13 $\pm$ 0.65	22.13 $\pm$ 0.57
PSD	16	17.62 $\pm$ 1.13	16.38 $\pm$ 0.79 <sup>1)3)</sup>	14.75 $\pm$ 0.56 <sup>2)3)</sup>

1)  $P < 0.05$ , vs control group; 2)  $P < 0.01$ , vs control group; 3)  $P < 0.01$ , vs stroke group

缺血性卒中组大鼠 LHA 神经元 53 个和 PSD 模型组大鼠 LHA 神经元 51 个。高频电刺激 MCN, 对照组大鼠 LHA 神经元有 6 个为兴奋反应, 19 个为抑制反应, 23 个无反应; 缺血性卒中组大鼠 LHA 神经元有 7 个为兴奋反应, 22 个为抑制反应, 24 个无反应; PSD 模型组大鼠 LHA 神经元有 5 个为兴奋反应, 25 个为抑制反应, 21 个无反应。3 组大鼠 LHA 神经元对高频电刺激 MCN 的反应均以抑制性为主(图 1)。

高频电刺激 MCN 前, PSD 模型组 LHA 神经元基础放电较对照组 ( $n = 10$ ) 和缺血性卒中组 ( $n = 7$ ) 频率明显增加 ( $P < 0.01$ ); 刺激后对照组、缺血性卒中组和 PSD 模型组 ( $n = 6$ ) 放电频率较刺激

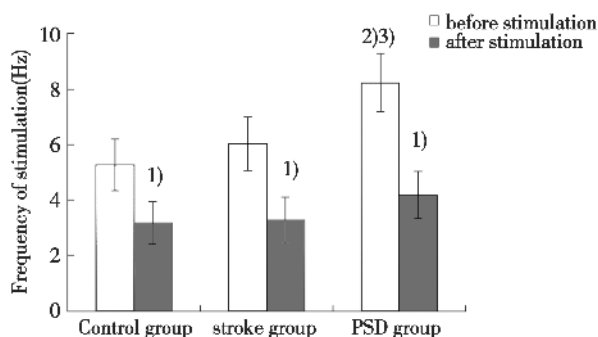


A: Sequence histogram; B: Original chart-recording. Bin time: 1s

图 1 大鼠 LHA 神经元对高频电刺激 MCN 的抑制性反应

Fig.1 Inhibitory effects of HFS-MCN on the firing rate of LHA neurons in a rat

前均有明显下降( $P < 0.01$ ; 图 2)。



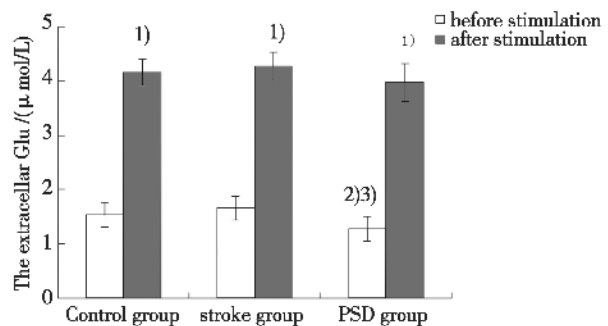
1)  $P < 0.01$ , vs. before stimulation; 2)  $P < 0.01$ , vs. control group before stimulation; 3)  $P < 0.01$ , vs. stroke group before stimulation.

图 2 高频电刺激 MCN 对 LHA 内抑制性反应的神经元放电频率的影响

Fig.2 Effects of HFS-MCN on the firing rate of the LHA inhibitory neurons

### 2.3 高频电刺激 MCN 对 LHA 内 Glu 和 GABA 的影响

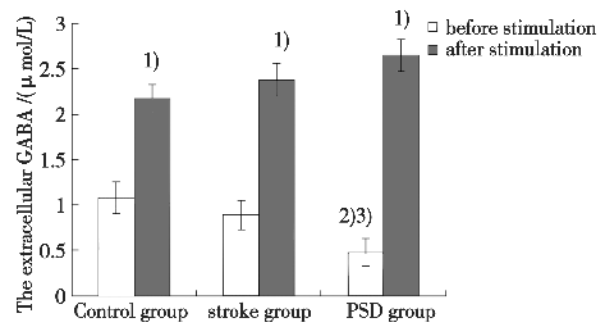
PSD 模型组大鼠 LHA 内 Glu、GABA 的基础水平较对照组和缺血性卒中组均明显下降 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 且 GABA 的下降幅度更大。高频电刺激 MCN 使对照组、缺血性卒中组和 PSD 模型组大鼠 LHA 内的 Glu 和 GABA 水平均较刺激前明显增加 ( $P < 0.01$ ), 且 GABA 增加幅度更大 (图 3、4)。



1)  $P < 0.01$ , vs before stimulation; 2)  $P < 0.05$ , vs control group before stimulation; 3)  $P < 0.01$ , vs stroke group before stimulation,  $n = 10$ .

图 3 高频电刺激 MCN 对 LHA 细胞外 Glu 的影响

Fig.3 Effects of HFS-MCN on the levels of extracellular glutamate in the LHA



1)  $P < 0.01$ , vs before stimulation; 2)  $P < 0.01$ , vs control group before stimulation; 3)  $P < 0.01$ , vs stroke group before stimulation,  $n = 10$ .

图 4 高频电刺激 MCN 对 LHA 细胞外 GABA 的影响

Fig.4 Effects of HFS-MCN on the levels of extracellular GABA in the LHA

## 3 讨论

本研究对大鼠实施 MCAO 术制备缺血性卒中模型, 这模拟了临床缺血性脑卒中患者脑神经功能缺损的病理生理改变, 大鼠术后即刻出现右侧 Horner 征。待大鼠脑神经功能缺损基本恢复后给予 CUMS 联合隔离饲养, 这模拟了 PSD 患者在缺血性脑卒中后所承受的各种社会心理应激和压力。此后进行的行为学测试显示, 大鼠体质量下降、糖水消耗量减少、水平运动及垂直运动得分也降低, 这模拟了临床 PSD 患者食欲下降、快感缺失、兴趣缺乏及精神迟缓等主要抑郁症状。综上, 本研究所建立的这两种模型均很好地模拟

了临床患者的发病情况,符合造模的要求,模型成功建立。

在本实验中,我们通过细胞外记录的方法观察了 MCN 对 LHA 神经元活动的影响,结果显示高频电刺激 MCN 能够功能性地调控 LHA 神经元的电活动,LHA 神经元对对侧 MCN 的高频刺激有反应,无论是对照组、缺血性卒中组还是 PSD 模型组,LHA 神经元的反应均以抑制性为主,即高频电刺激 MCN 能够使 LHA 神经元的平均放电频率减少。由此推测,高频电刺激 MCN 能够降低 LHA 神经元的电活动。国内王建军等<sup>[8]</sup>研究也发现,电刺激大鼠对侧 MCN 可使 LHA 神经元的电活动降低,这与本研究结果相一致。既然 MCN 与 LHA 之间存在着功能上的电生理联系,那么 MCN 与 LHA 之间必然也存在着结构上的纤维联系。

神经解剖学研究<sup>[9]</sup>发现小脑和下丘脑之间存在着结构上的直接神经纤维投射,其中 MCN 的离核纤维可走行于小脑上脚,至小脑上脚交叉处交叉到对侧,直接投射到下丘脑的众多核团,主要以 LHA 为主,构成小脑-下丘脑直接纤维投射。这可能是高频电刺激 MCN 抑制 LHA 神经元的电活动结构基础。然而,到目前为止,介导高频电刺激 MCN 抑制 LHA 神经元电活动的相关递质尚还不十分清楚。

曹沛沛等<sup>[10-11]</sup>应用免疫荧光技术研究证实了小脑-下丘脑直接纤维投射的神经递质是 Glu 和 GABA,LHA 内的 Glu 和 GABA 可能来自于 MCN 的轴突末梢或神经胶质细胞。我们前期研究更发现,正常大鼠 MCN 可以通过 Glu 能和 GABA 能神经纤维调节 LHA 神经元的电活动,而在 PSD 状态下,大鼠 MCN 功能损伤<sup>[12]</sup>,MCN 活性下降,致使 Glu 能和 GABA 能神经纤维的调节作用受损,GABA 能神经纤维受损更明显,两者在此处的平衡被打破,相对过强的 Glu 能神经纤维兴奋 LHA 神经元的活动,LHA 通过中枢和外周途径增加炎性细胞因子水平,结合 PSD 炎性细胞因子学说<sup>[13]</sup>,我们推测 MCN 可能通过小脑-下丘脑直接纤维投射参与了 PSD 的发病<sup>[14]</sup>。

本实验将 Glu 和 GABA 作为检测指标,结果发现,PSD 模型组大鼠 LHA 神经元的基础放电频率明显高于对照组和缺血性卒中组,但 LHA 内 Glu 和 GABA 的基础水平明显低于对照组和缺血性卒中组,且 GABA 的下降幅度更大。高频电刺

激 MCN 抑制 LHA 神经元放电的同时,还可以使对照组、缺血性卒中组和 PSD 模型组大鼠 LHA 内 Glu 和 GABA 的水平明显增加,且 GABA 增加幅度更大。结合之前的研究,我们推测高频电刺激 MCN 通过抑制 PSD 模型大鼠 LHA 神经元的活动,导致小脑-下丘脑直接纤维投射释放的 Glu 和 GABA 增加,可使两者间的平衡在新的“调定点”重新恢复。

综上,电刺激 MCN 治疗 PSD 患者的研究在国内外已有报道<sup>[2-4]</sup>,并且能够较好地改善临床患者的抑郁症状,减少服药带来的副作用,具有重大的研究意义。本研究证实了高频(100 Hz)电刺激 MCN 能够显著抑制了 PSD 模型大鼠 LHA 神经元的电活动,并增加了 LHA 内 Glu 和 GABA 的水平。这可能为神经外科医生优化 MCN 电刺激参数,治疗情感障碍性疾病提供了新的数据依据。

#### 参考文献

- [1] ACKERMAN D, TZENG DL, PINEDA MC. Detection of post stroke depression in the outpatient setting; the interim analysis[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 384-384.
- [2] 刘竞丽,李劲频,董为伟. 电刺激小脑治疗脑卒中后抑郁的临床探讨[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(13): 1926-1927.  
LIU JL, LI JP, DONG WW. A clinical study of fastigial nucleus electrical stimulation on post stroke depression[J]. *J Chin J Clin Rehabil*, 2003, 7(13): 1926-1927.
- [3] 罗丽华,雷进,隆昱洲. 小脑顶核电刺激对脑卒中患者情感障碍的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(17): 13-15.  
LUO LH, LEI J, LONG YZ. Effect of fastigial nucleus electric stimulation on emotional disorder of stroke patients[J]. *J Chin J Practical Nerv Dis*, 2011, 14(17): 13-15.
- [4] ZHU X, ZHOU Y. Treatment of post-stroke depression with cerebellum bioelectricity: a report of 50 cases[J]. *Acta Academiae Medicinae Jiangxi*, 2008, 5(48): 51-53.
- [5] SUI R, ZHANG L. Electroacupuncture at the Wangu (GB 12) acupoint suppresses expression of inflammatory factors in the hippocampus and frontal lobe of rats with post-stroke depression [J]. *Neural Regener Res*, 2011, 6(36): 2839-2844.
- [6] HONG BY, KIM JS, LEE KB, et al. The effect of sesamol on rats with ischemic stroke [J]. *J Phys Ther*

- Sci, 2015, 7(6): 1771-1773.
- [7] WANG S, ZHANG Z, GUO Y, et al. Decreased expression of serotonin 1A receptor in the dentate gyrus in association with chronic mild stress: a rat model of post-stroke depression[J]. *Psychiatry Res*, 2009, 170(2): 245-251.
- [8] ZHANG YP, MA C, WEN YQ, et al. Convergence of gastric vagal and cerebellar fastigial nuclear inputs on glycemia-sensitive neurons of lateral hypothalamic area in the rat[J]. *Neurosci Res*, 2003, 45(1): 9-16.
- [9] HAINES DE, DIETRICH E, MIHAILOFF GA, et al. The cerebellar-hypothalamic axis: basic circuits and clinical observations[J]. *Int Rev Neurobiol*, 1997, 41: 83-107.
- [10] CAO BB, HUANG Y, JIANG YY, et al. Cerebellar fastigial nuclear glutamatergic neurons regulate immune function via hypothalamic and sympathetic pathways [J]. *J Neuroimm Pharmacol*, 2015, 10(1): 162-178.
- [11] CAO BB, HUANG Y, LU JH, et al. Cerebellar fastigial nuclear GABAergic projections to the hypothalamus modulate immune function [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 27(1): 80-90.
- [12] 刘丹丹, 隋汝波, 张磊, 等. 卒中后抑郁大鼠小脑浦肯野细胞形态学改变及神经元凋亡情况研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(15): 1744-1748.
- LIU DD, SUI RB, ZHANG L, et al. Morphological changes of cerebellar purkinje cells and neuronal apoptosis in rats with post-stroke depression[J]. *Chin Gen Pract*, 2014, 17(15): 1744-1748.
- [13] SPALLETTA G, BOSSU P, CIARAMELLA A, et al. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines[J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(11): 984-991.
- [14] 李媛, 隋汝波, 张欣, 等. 小脑顶核通过小脑-下丘脑通路参与卒中后抑郁的实验观察[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 2(36): 164-168.
- LI Y, SUI RB, ZHANG X, et al. Fastigial cerebellar nucleus may be involved in the pathogenesis of post-stroke depression through the cerebellum-hypothalamic pathways in rats[J]. *J Xi'an Jiaotong Univ*, 2015, 2(36): 164-168.

(编辑 刘清海)

(上接第33页 from page 33)

- [7] HOTTA Y, NAKAMURA H, KONISHI M, et al. Fibroblast growth factor 21 regulates lipolysis in white adipose tissue but is not required for ketogenesis and triglyceride clearance in liver[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(10): 4625-4633.
- [8] ZHANG Y, LEI T, HUANG JF, et al. The link between fibroblast growth factor 21 and sterol regulatory element binding protein 1c during lipogenesis in hepatocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 342(1-2): 41-47.
- [9] EMANUELLI B, VIENBERG SG, SMYTH G, et al. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism[J]. *Clin Invest*, 2014, 124(2): 515-527.
- [10] REINEHR T, WOELFLE J, WUNSCH R, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 2143-2150.
- [11] JEON TI, OSBORNE TF. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(2): 65-72.
- [12] KAKUMA T, LEE Y, HIGA M, et al. Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(15): 8536-8541.
- [13] HORTON JD, GOLDSTEIN JL, BROWN MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1125-1131.
- [14] XU X, SO JS, PARK JG, et al. Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP[J]. *Semin Liver Dis*, 2013, 33(4): 301-11.

(编辑 刘清海)