

# 电针预处理对抑郁模型大鼠电休克治疗后 认知功能及腺苷酸活化蛋白激酶信号通路的影响

米智华, 高 巨

(扬州大学临床医学院 江苏省苏北人民医院 麻醉科, 江苏 扬州, 225001)

**摘要:** **目的** 探讨电针预处理对抑郁模型大鼠电休克治疗后认知功能及腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路的影响。**方法** 将 75 只雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组(I组)、模型组(II组)、电休克组(III组)、电针+电休克组(IV组)、Sham+电休克组(V组),每组 15 只。II~V组采用慢性不可预见轻度应激(CUMS)方法建立抑郁模型。建模成功后,4 组大鼠均采用腹腔注射异丙酚 100 mg/kg 麻醉。II组仅进行麻醉,不进行电休克治疗,其余 3 组进行电休克治疗(ECT)。IV组在 ECT 治疗前 30 min,先行电针刺百会穴、印堂穴;V组在 ECT 治疗前 30 min,先进行假穴位电针刺激,百会穴、印堂穴旁开 5 mm。适应性饲养大鼠 7 d 后,开始实验(作为实验第 1 天)。分别于实验的第 1、28、40 天进行 Morris 水迷宫实验(定位航行实验和空间探索实验)。实验的第 6、33、45 天,每组随机选取 5 只,处死后采用 Western blot 法测定海马 AMPK 和磷酸化 AMPK(p-AMPK)的表达。**结果** 与 I 组比较,II~V 组第 32 天时及 II 组、III 组、V 组第 44 天时的逃避潜伏期和游泳路径明显延长,穿越平台次数明显减少;与第 5 天时比较,II~V 组第 32 天时及 II 组、III 组、V 组第 44 天时逃避潜伏期和游泳路径明显延长,穿越平台次数明显减少;与 III 组比较,IV 组第 44 天时逃避潜伏期和游泳路径明显缩短,穿越平台次数明显增多,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 I 组比较,II~V 组第 32 天时及 II 组、III 组、V 组第 44 天时的海马 AMPK、p-AMPK 表达水平明显下调;与第 5 天时比较,II~V 组第 32 天时及 II 组、III 组、V 组第 44 天时的海马 AMPK、p-AMPK 表达明显下调;与 III 组比较,IV 组第 44 天时海马 AMPK、p-AMPK 表达明显上调,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 电针预处理可改善抑郁模型大鼠 ECT 后的学习记忆能力,有较好的抗抑郁作用,其机制可能与上调海马 AMPK 信号通路的表达有关。

**关键词:** 电针; 预处理; 大鼠; 抑郁症; 电休克; 腺苷酸活化蛋白激酶; 信号通路

中图分类号: R 614 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)08-016-06 DOI: 10.7619/jcmp.201908004

## Influence of electroacupuncture preconditioning on cognitive function and adenosine monophosphate- activated protein kinase signaling pathway in depression model rats after electroconvulsive therapy

MI Zhihua, GAO Ju

(Department of Anesthesiology, Subei People's Hospital, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

**ABSTRACT: Objective** To explore the influence of electroacupuncture preconditioning on cognitive function and adenosine monophosphate-activated protein (AMPK) signaling pathway in depression model rats after electroconvulsive therapy (ECT). **Methods** Totally 75 male sprague-dawley rats were randomly divided into normal control group (group I), model group (group II), electroconvulsive therapy group (group III), electroacupuncture + electroconvulsive therapy group (group IV), false electroacupuncture + electroconvulsive therapy group (group V), with 15 rats in each group. Group II ~ V were treated by chronic unpredictable mild stress (CUMS) to establish model of depression. After successful modeling, all rats in the four groups were anesthetized with 100 mg/kg by intra-peritoneal injection of propofol. Group II was treated by anesthesia without electroconvulsive therapy, the other three groups were treated by electroconvulsive therapy. Group IV was treated by electric acupuncture at Bai hui (GV20) and Yin tang (GV29) acupoint for 30minutes before ECT.

收稿日期: 2019-01-09 录用日期: 2019-03-26

基金项目: 江苏省苏北人民医院院级基金(yzucms201607); 江苏省苏北人民医院院级扶持技术项目(fcjs201743)

通信作者: 高巨, E-mail: gaoju\_003@163.com

Group V was treated by false electric acupuncture at 5 mm next to Bai hui (GV20) and Yin tang (GV29) acupoint for 30 minutes before ECT. The rats were kept adaptively feeding for seven days, then the experiment started (the first day of the experiment). Morris water maze test (positioning navigation experiment and space exploration experiment) was carried out on the 1<sup>st</sup> day, the 28<sup>th</sup> day and the 40<sup>th</sup> day of the experiment respectively. On the 6<sup>th</sup> day, the 33<sup>rd</sup> day and the 45<sup>th</sup> day of the experiment, 5 rats in each group were randomly selected. After the rats were sacrificed, the expressions of AMKP and phosphorylated AMKP (p-AMKP) in the hippocampus were determined by Western blot method. **Results** Compared with group I, the escaping latency and the swimming path extended obviously and the crossing platform number decreased significantly on the 32<sup>nd</sup> day in group II to V and the 44<sup>th</sup> day in group II, III, V. Compared with the result on 5<sup>th</sup> day, the escaping latency and the swimming path extended obviously and the crossing platform number decreased significantly on the 32<sup>nd</sup> day in group II to V and the 44<sup>th</sup> day in group II, III, V. Compared with group III, the escaping latency and the swimming path shortened obviously and the crossing platform number significantly increased on the 44<sup>th</sup> day in group IV, and there were significant differences ( $P < 0.05$ ). Compared with group I, the expressions of AMPK and p-AMPK in hippocampus significantly reduced on the 32<sup>nd</sup> day in group II to V and the 44<sup>th</sup> day in group II, III, V. Compared with the results on 5<sup>th</sup> day, the expressions of AMPK and p-AMPK in hippocampus significantly reduced on the 32<sup>nd</sup> day in group II to V and the 44<sup>th</sup> day in group II, III, V. Compared with group III, the expressions of AMPK and p-AMPK in hippocampus increased obviously on 44<sup>th</sup> day in group IV, and there were significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Electroacupuncture preconditioning can improve the learning and memory ability of depression model rats after electroconvulsive therapy, and has a good anti-depressant effect. The mechanism may be related to the up-regulation of the expression of AMPK signaling pathway in the hippocampus.

**KEY WORDS:** electric acupuncture; preconditioning; rats; depression; electric shock; adenosine monophosphate-activated protein; signaling pathway

抑郁症又称抑郁障碍(DD),是临床上常见的情感性精神障碍(AD),主要表现为认知功能损害和躯体症状,以心境低落、思维迟缓、意志活动减退为主要特征<sup>[1]</sup>。电休克治疗(ECT)是目前公认的治疗重度抑郁症(MDD)最为有效的治疗手段,具有效率高、起效快等特点,但ECT治疗可导致患者学习记忆功能损害<sup>[2-3]</sup>。针刺是中国传统医学的瑰宝,在缓解抑郁症状方面具有独特的功效。动物实验<sup>[4]</sup>证实,电针在减轻脑损伤、改善学习记忆功能等方面,具有显著的效果。电针预处理可激活脑缺血再灌注损伤模型小鼠的AMPK信号通路,减轻海马神经元凋亡。在POCD大鼠模型中,电针预处理也可通过上调海马腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路,改善大鼠术后认知功能障碍<sup>[5]</sup>。迄今为止,未见将电针应用于抑郁电休克治疗的报道。本实验拟通过电针预处理,观察其对抑郁模型大鼠电休克治疗后学习记忆能力的影响,并探讨AMPK信号通路的作用,现报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雄性SD大鼠,体质量为180~220g,购于扬州大学比较医学中心。饲养环境:饲养环境要保持安静,室温( $25.00 \pm 2.00$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,湿度( $55.00 \pm 10.00$ )%,大鼠可自由摄食饮水,养成固定的昼夜节律(12h/12h)。本实验通过扬州大学实验动物伦理审核。实验开始前,大鼠适应性饲养1周。

### 1.2 实验分组

采用Open-field评分法将水平运动次数加垂直运动次数低于40次或大于100次的大鼠剔除,选择相近的75只大鼠,按照随机数字表法分为正常对照组(I组)、模型组(II组)、电休克组(III组)、电针+电休克组(IV组)、Sham+电休克组(V组),每组15只。

### 1.3 模型建立

正常对照组每笼5只正常饲养,不做其他实验干预。其余4组参照《神经生物学实用实验技

术》<sup>[6]</sup>介绍的方法,选择其中 7 种刺激模式造模,包括禁水禁食(24 h)、冰水游泳(4 ℃, 5 min)、倾斜鼠笼(45°)、昼夜颠倒(24 h)、潮湿垫料(24 h)、夹尾(1 min)、水平震荡(5 min),每天随机安排 1 种刺激方式,每种刺激在实验全程中使用 3 次。连续干预 21 d。

1.4 干预措施

1.4.1 麻醉方法:采用腹腔注射异丙酚(北京费森尤斯卡比医药有限公司,国药准字 J20160089) 100 mg/kg 进行麻醉,给药 2 min 后大鼠出现翻正反应消失,即达到麻醉效果。

1.4.2 电针预处理:麻醉成功后,将大鼠四肢固定在实验操作台上,采用 15.00 mm × 0.26 mm 针灸针针刺穴位。参照《常用动物腧穴图谱》<sup>[7]</sup>进行取穴。选取百会穴、印堂穴(见图 1)。百会穴向前沿皮刺入 2 mm,印堂穴针尖向下沿皮刺 2 mm,接华佗牌 SDZ - II 型电针仪(苏州医疗用品厂有限公司)。调节刺激参数:疏密波,频率 2 Hz/10 Hz,电流强度 1 mA,大鼠胡须轻微抖动视为电针刺激有效的标志,持续 30 min。I ~ III 组不进行电针干预。IV 组在 ECT 治疗前 30 min,先行电针刺百会穴、印堂穴,疏密波,强度 1 mA,频率 2 Hz/15 Hz。V 组在 ECT 治疗前 30 min,先进行非穴位(百会穴、印堂穴旁开 5 mm)电针刺

激,操作方法及参数设置同 IV 组。

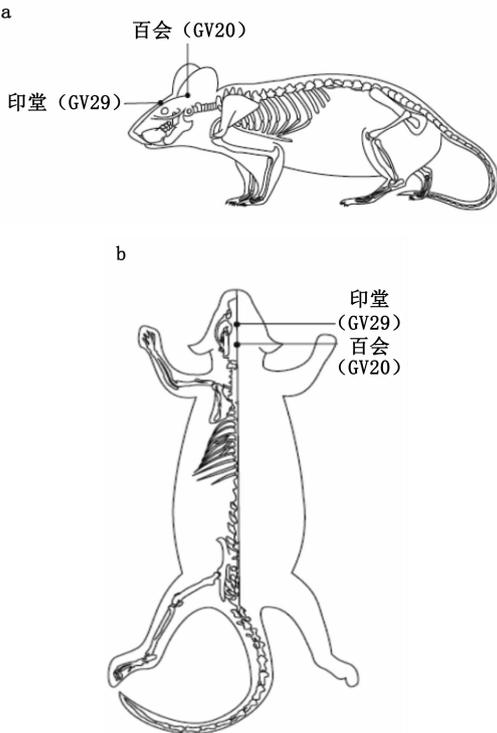
1.4.3 电休克治疗:电针干预结束后,按组别进行电休克。II 组仅进行麻醉,不行 ECT 治疗;III ~ V 组进行 ECT 治疗。采用改良电休克治疗仪(Niviqure 公司,印度)进行电刺激。大鼠双耳连接电极,调整治疗参数为双向矩形波,电量 120 mC,频率 125 Hz,放电时间 1 s,波幅 0.8 A,波宽 1.5 ms,电阻 500 ~ 1 500 Ω。按下放电按钮,大鼠出现强直 - 阵挛 - 肌肉松弛表现,1 次/d,连续 6 d。

1.5 评价指标

1.5.1 Morris 水迷宫:Morris 水迷宫由 1 个圆柱形水池(直径 1.2 m,高 0.5 m)和图像采集分析系统组成。实验过程中,保持水温 22 ~ 24 ℃,水深 0.3 m。将水池平均划分为 A、B、C、D 共 4 个象限,每个象限的中点作为入水点。在 D 象限的中央放置圆柱形透明平台(直径 10.0 cm,高 29.0 cm)。在水迷宫的上方安置摄像系统,实时记录大鼠的运动轨迹。在训练期间,保持迷宫内外环境恒定不变<sup>[8]</sup>。适应性饲养大鼠 7 d 后,开始实验(作为实验第 1 天)。分别于实验的第 1 天(造模前第 6 天)、第 28 天(造模成功后第 1 天)和第 40 天(ECT 结束后第 1 天)进行 Morris 水迷宫实验,包括定位航行实验和空间探索实验。

定位航行实验主要用于评估大鼠的学习记忆功能。每天在相同的时间段进行实验。每次实验的第 1 ~ 4 天进行大鼠游泳训练,第 5 天记录其定位航行时间。训练开始时,将平台置于 D 象限。训练前将大鼠先放在平台上适应 30 s,再将大鼠从池壁任意一个起始点面向池壁放入。摄像系统追踪记录大鼠寻找平台的时间(即逃避潜伏期)和游泳路径,拍摄并连接路径追踪系统进行采集。每次游泳时限为 100 s,在 100 s 内未找到平台者系统自动停止记录(逃避潜伏期记为 100 s)。将大鼠引导至平台上,休息 30 s 后进行下一次试验。在实验第 5 天(造模前第 2 天)、第 32 天(造模成功后第 5 天)、第 44 天(ECT 治疗结束后第 5 天),将大鼠从每一象限连续 2 次放入水池,记录其寻找平台的平均时间作为其逃避潜伏期,并记录其游泳路径<sup>[9]</sup>。

空间探索实验主要用于观察大鼠的空间记忆能力。在实验的第 6 天(造模前 1 天)、第 33 天(ECT 治疗前 1 天)、第 45 天(ECT 治疗结束后第 6 天),撤除原平台,将大鼠从任意 1 个象限的入



(a. 侧面观; b. 正面观)

图 1 大鼠穴位示意图

水点面向水池壁放入水池中(所有大鼠均从同一位置入水)。记录 100 s 内大鼠穿越原平台区域的次数<sup>[10]</sup>。

1.5.2 AMPK 与磷酸化 AMPK(p-AMPK)表达的测定: 于实验第 6 天(造模前 1 d)、实验第 33 天(造模成功后 6 d)和实验第 45 天(ECT 治疗后 6 d), 水迷宫测试结束后即刻, 从各组随机选取 5 只大鼠, 腹腔注射 10% 水合氯醛 0.3 mL/100 g 麻醉, 迅速断头并置于冰面上, 分离大脑左右半球皮质, 剥离器暴露并取出海马组织, 置于 -80 °C 冰箱保存。采用 Western blot 法测定海马 AMPK 及 p-AMPK 的表达。在海马组织中加入细胞裂解液和蛋白酶抑制剂 PMSF(碧云天生物试剂研究所)进行冰上裂解 2 h, 超声裂解、低温离心取上清液, 95 °C 变性 5 min, -20 °C 冰箱冻存。检测 p-AMPK 指标的组织裂解时, 另需加入磷酸酶抑制剂(碧云天生物技术研究所)。采用 12% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 转至 PVDF 膜(Millipore 公司, 美国), 加小鼠抗大鼠 GAPDH 内参抗体(稀释度 1: 500)、AMPK 一抗(稀释度 1: 500)、p-AMPK 一抗(稀释度 1: 300)(Thermo 公司, 美国)置于摇床上室温孵育 2 h, 磷酸盐缓冲溶液(PBST)充分漂洗后加入辣根过氧化物酶标记的二抗(稀释度 1: 6 000, 北京中杉金桥科技公司), 摇床室温孵育 1 h, 膜与化学发光底物孵育后显影照相。采用 Quantity one 图像分析软件(Bio-Rad 公司, 美国)检测 AMPK 和 p-AMPK 的灰度值, 以目的蛋白条带灰度值与内参 GAPDH 条带灰度值的比值反映目的蛋白的表达水平。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对实验数据进行分析, 服从正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示, 组间及组内比较采用单因素方差分析(One-ANOVA), 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组定位航行实验结果比较

与 I 组比较, II ~ V 组第 32 天时以及 II 组、III 组、V 组第 44 天时逃避潜伏期和游泳路径明显延长; 与第 5 天时比较, II ~ V 组第 32 天时以及 II 组、III 组、V 组第 44 天时逃避潜伏期和游泳路径明显延长; 与 III 组比较, IV 组第 44 天时逃避潜伏期和游泳路径明显缩短, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1、2。

表 1 各组大鼠逃避潜伏期比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	实验第 5 天 (n = 15)	实验第 32 天 (n = 10)	实验第 44 天 (n = 5)
I 组	18.00 ± 5.00	19.00 ± 6.00	17.00 ± 8.00
II 组	17.00 ± 9.00	29.00 ± 7.00 <sup>*#</sup>	27.00 ± 5.00 <sup>*#</sup>
III 组	16.00 ± 6.00	24.00 ± 6.00 <sup>*#</sup>	36.00 ± 9.00 <sup>*#</sup>
IV 组	16.00 ± 8.00	26.00 ± 8.00 <sup>*#</sup>	20.00 ± 4.00 <sup>△</sup>
V 组	17.00 ± 6.00	25.00 ± 4.00 <sup>*#</sup>	32.00 ± 6.00 <sup>*#</sup>

I 组: 正常对照组; II 组: 模型组; III 组: 电休克组;  
IV 组: 电针 + 电休克组; V 组: Sham + 电休克组。  
与 I 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与实验第 5 天比较, # $P < 0.05$ ;  
与 III 组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠游泳路径比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	实验第 5 天 (n = 15)	实验第 32 天 (n = 10)	实验第 44 天 (n = 5)
I 组	153.00 ± 5.00	158.00 ± 6.00	157.00 ± 8.00
II 组	156.00 ± 9.00	759.00 ± 27.00 <sup>*#</sup>	722.00 ± 17.00 <sup>*#</sup>
III 组	154.00 ± 6.00	754.00 ± 16.00 <sup>*#</sup>	854.00 ± 33.00 <sup>*#</sup>
IV 组	152.00 ± 8.00	696.00 ± 28.00 <sup>*#</sup>	196.00 ± 15.00 <sup>△</sup>
V 组	151.00 ± 6.00	755.00 ± 34.00 <sup>*#</sup>	785.00 ± 22.00 <sup>*#</sup>

I 组: 正常对照组; II 组: 模型组; III 组: 电休克组;  
IV 组: 电针 + 电休克组; V 组: Sham + 电休克组。  
与 I 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与实验第 5 天比较, # $P < 0.05$ ;  
与 III 组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 各组空间探索实验结果比较

与 I 组比较, II ~ V 组第 32 天时及 II 组、III 组、V 组第 44 天时穿越平台次数明显减少; 与第 5 天时比较, II ~ V 组第 32 天时及 II 组、III 组、V 组第 44 天时穿越平台次数明显减少; 与 III 组比较, IV 组第 44 天时穿越平台次数明显增多, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 各组大鼠穿越平台次数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	实验第 5 天 (n = 15)	实验第 32 天 (n = 10)	实验第 44 天 (n = 5)
I 组	4.21 ± 0.65	4.13 ± 0.26	4.11 ± 2.18
II 组	4.33 ± 0.89	2.09 ± 0.97 <sup>*#</sup>	2.15 ± 0.44 <sup>*#</sup>
III 组	4.15 ± 0.52	2.11 ± 0.76 <sup>*#</sup>	1.37 ± 0.09 <sup>*#</sup>
IV 组	4.38 ± 0.48	2.24 ± 0.08 <sup>*#</sup>	2.93 ± 0.26 <sup>△</sup>
V 组	4.02 ± 0.16	2.07 ± 0.14 <sup>*#</sup>	1.42 ± 0.13 <sup>*#</sup>

I 组: 正常对照组; II 组: 模型组; III 组: 电休克组;  
IV 组: 电针 + 电休克组; V 组: Sham + 电休克组。  
与 I 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与实验第 5 天比较, # $P < 0.05$ ;  
与 III 组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 各组海马 AMPK 和 p-AMPK 表达比较

与 I 组比较, II ~ V 组第 32 天时及 II 组、III 组、V 组第 44 天时 AMPK、p-AMPK 表达水平明显下调; 与第 5 天时比较, II ~ V 组第 32 天时及 II 组、III 组、V 组第 44 天时 AMPK、p-AMPK 表达明

显下调;与Ⅲ组比较,Ⅳ组第 44 天时 AMPK、p-AMPK 表达明显上调,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 各组大鼠海马 AMPK、p-AMPK 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) ( $n = 5$ )

组别	AMPK			p-AMPK		
	实验第 5 天	实验第 32 天	实验第 44 天	实验第 5 天	实验第 32 天	实验第 44 天
I 组	2.22 ± 0.31	2.48 ± 0.24	2.32 ± 0.31	2.06 ± 0.15	2.12 ± 0.18	2.06 ± 0.21
II 组	2.35 ± 0.22	0.55 ± 0.11*#	0.52 ± 0.07*#	2.22 ± 0.21	0.35 ± 0.08*#	0.39 ± 0.06*#
III 组	2.07 ± 0.18	0.58 ± 0.06*#	0.25 ± 0.04*#	2.11 ± 0.17	0.37 ± 0.06*#	0.16 ± 0.05*#
IV 组	2.13 ± 0.06	0.53 ± 0.14*#	2.13 ± 0.15 <sup>△</sup>	2.14 ± 0.13	0.33 ± 0.14*#	1.93 ± 0.24 <sup>△</sup>
V 组	1.98 ± 0.14	0.51 ± 0.13*#	0.28 ± 0.07*#	2.09 ± 0.05	0.38 ± 0.05*#	0.19 ± 0.04*#

I 组:正常对照组;II 组:模型组;III 组:电休克组;IV 组:电针+电休克组;V 组:Sham+电休克组。

AMPK:腺苷酸活化蛋白激酶;p-AMPK:磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶。

与 I 组比较,\* $P < 0.05$ ;与实验第 5 天比较,# $P < 0.05$ ;与 III 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

### 3 讨论

近年来,全球抑郁症患者的人数正在持续增长,即将成为威胁人类生命健康的第二大疾病<sup>[11]</sup>。重度抑郁症患者甚至有自杀倾向,给家庭和社会带来巨大的经济负担。因此,抑郁症的防治及其机制研究已经成为医学领域高度关注的热点问题。

在抑郁症的动物实验中,有多种造模方法,包括使用药物(利血平)、急性应激、强迫游泳等。但是,大多存在模型特征性不稳定、造模成功率低等弊端。慢性不可预知温和应激(CUMS)可较好地模拟临床中抑郁症的发病过程,诱导类似的神经理学改变<sup>[12]</sup>,具有模型稳定、实施方便等特点,已逐步成为抑郁症造模的经典方法。本实验中,作者采用 CUMS 刺激 21 d 后,各组大鼠均出现明显的抑郁样症状,证明造模成功。

电休克治疗技术最早由意大利神经精神病学专家 Ugo cerletti 和 Lucino Bini 在 1938 年发明创造。与传统的抗抑郁药物相比,电休克可以更有效、更迅速地发挥其作用,而且通常只经过几次治疗就能获得明显的临床改善<sup>[13]</sup>。但是,治疗后可导致严重的认知功能受损,其具体机制不明。Fraser 等<sup>[14]</sup>推测可能与电刺激导致物理损伤以及麻醉药物导致的脑细胞缺氧、代谢及递质紊乱有关。

百会穴为督脉经穴,位于巅顶部,其深处为脑之所在,具有振奋诸阳、激发经气、醒脑开窍、益气调神的功效,为治脑病要穴;印堂穴属经外奇穴,位于前额,两眉头的中间,具有通窍苏厥、宁心安神、镇惊止眩之效,其为临床调神的主穴,能调节髓海机能,益智醒脑,发挥抗痴呆的效用<sup>[15]</sup>。针灸作为中国的传统医学方法,具有无毒、无副作用

等特点,在脑功能保护方面更具独特的效果。李斐斐等<sup>[16]</sup>研究发现,电针百会、大椎等穴位可提高小鼠海马 CA1 区神经元突触蛋白的表达,改善突触的超微结构,从而有效改善小鼠的学习记忆能力。

AMPK 是一种蛋白激酶,由 1 个催化亚基( $\alpha$  亚基)和 2 个调节亚基( $\beta$  亚基、 $\gamma$  亚基)组成的异三聚体<sup>[17]</sup>。最初从肝脏中分离出来,但 3 种亚基均可在人体和哺乳动物的多种组织中表达,包括肺、肾、心脏、骨骼肌和大脑<sup>[18]</sup>。AMPK 在大多数哺乳动物组织和细胞类型中都有表达,包括在大脑神经元中,它被认为在控制能量平衡方面发挥着关键作用<sup>[19]</sup>。AMPK 可通过调节下游多种信号通路激活导致的认知功能障碍,具有重要的脑保护效应<sup>[20]</sup>。

在本实验中,电休克治疗后各组大鼠的抑郁症状均得到了明显的改善,说明电休克在缓解抑郁症状方面具有显著效果。但是,治疗后各组大鼠的学习记忆能力明显下降,说明电休克在治疗抑郁症的同时可导致脑功能受损。电针预处理后,大鼠的逃避潜伏期和游泳路径明显短于电休克组,穿越平台次数明显增加,且海马 AMPK 和 p-AMPK 的表达明显上调,说明电针刺百会穴、印堂穴可以改善大鼠的学习记忆功能,可能与 AMPK 信号通路上调有关。在电休克治疗中,进行电针预处理具有重要的脑功能保护效应。

综上所述,电针预处理不但可以提高电休克治疗的效果,还可以减轻术后学习记忆能力的损害,其机制可能与上调 AMPK 信号通路有关。

### 参考文献

[1] 江开达. 精神病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,

- 2010; 142 - 152.
- [2] Schwartz C M. *Electroconvulsive and Neuromodulation Therapies* [M]. New York: Cambridge University Press, 2009; 1 - 10.
- [3] Fraser L M, O'Carroll R E, Ebmeier K P. The effect of electroconvulsive therapy on autobiographical memory: a systematic review[J]. *J ECT*, 2008, 24(1): 10 - 17.
- [4] 李园园, 王明山, 时飞, 等. 电针预处理对小鼠脑缺血再灌注时海马神经元 AMPK 活性的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(1): 44 - 47.
- [5] 王彬, 刘志林, 陈怀龙, 等. 海马 AMPK 信号通路在电针预处理减轻老龄大鼠术后认知功能障碍中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(5): 554 - 558.
- [6] 赵湘辉. *神经生物学实用实验技术* [M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2012; 1 - 15.
- [7] 余曙光, 徐斌. *实验针灸学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012; 269 - 272.
- [8] 朱丹彤, 肖波, 谢光洁, 等. 化学点燃癫痫大鼠在水迷宫中学习记忆能力的测定[J]. *卒中与神经疾病*, 2003, 10(1): 36 - 39.
- [9] 王彬, 张高峰, 尹曾, 等. 海马 AMPK 信号通路在星状神经节阻滞减轻老龄大鼠术后认知功能障碍中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(8): 955 - 958.
- [10] Feng X D, Yang S L, Liu J, et al. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment through inhibition of NF- $\kappa$ B-mediated neuronal cell apoptosis in cerebral ischemia - reperfusion injured rats[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2013, 7(5): 1516 - 1522.
- [11] Gupta S, Goren A, Dong P, et al. Prevalence, awareness, and burden of major depressive disorder in urban China[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2016, 16(3): 393 - 407.
- [12] Hill M N, Hellems K G, Verma P, et al. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(9): 2085 - 2117.
- [13] Benbow S M. The practice of electroconvulsive therapy recommendations for treatment, training and privileging. a task force report of the american psychiatric association, 2nd edition. american psychiatric association, washington, DC, 2001. pages: 355 [J]. *Int J Geriat Psychiatry*, 2002, 17(11): 1081 - 1088.
- [14] Fraser L M, O'Carroll R E, Ebmeier K P. The effect of electroconvulsive therapy on autobiographical memory: a systematic review[J]. *J ECT*, 2008, 24(1): 10 - 17.
- [15] 许安萍, 李志刚, 唐银杉, 等. 音乐电针对 SAMP8 小鼠行为学及大脑皮层 NEP, IDE 表达的影响[J]. *中医药信息*, 2014, 31(2): 40 - 43.
- [16] 李斐斐, 杨珺, 杨文丹, 等. 电针百会、大椎、肾俞穴对 SAMP8 小鼠学习记忆与海马 CA1 区神经元突触的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(11): 1278 - 1283.
- [17] Stapleton D, Gao G, Michell B J, et al. Mammalian 5'-AMP-activated protein kinase non-catalytic subunits are homologs of proteins that interact with yeast Snf1 protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(47): 29343 - 29346.
- [18] Stapleton D, Mitchelhill K I, Gao G, et al. Mammalian AMP-activated protein kinase subfamily [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(2): 611 - 614.
- [19] Ronnett G V, Ramamurthy S, Kleman A M, et al. AMPK in the brain: its roles in energy balance and neuroprotection[J]. *J Neurochem*, 2009, 109(Suppl 1): 17 - 23.
- [20] Won J S, Im Y B, Kim J, et al. Involvement of AMP-activated-protein-kinase (AMPK) in neuronal amyloidogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399(4): 487 - 491.

(上接第 15 面)

- [8] Todde V, Veenhuis M, van der Klei I J. Autophagy: principles and significance in health and disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(1): 3 - 13.
- [9] Hussaun S N, Mofarrahi M, Sigala I, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(11): 1377 - 1386.
- [10] 高巨, 罗科, 周罗晶, 等. 大鼠机械通气致脑损伤时脑组织  $\gamma$ -氨基丁酸信号通路活性的变化[J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(1): 97 - 100.
- [11] Romina Gonzalvo, Octavi Martí-Sistac, Lluís Blanch, et al. Bench-to bedside review: Brain-lung interaction in the critically ill - a pending issue revisited[J]. *Crit Care*, 2007, 11(3): 216 - 221.
- [12] González-López A, López-Alonso I, Aguirre A, et al. Mechanical Ventilation Triggers Hippocampal Apoptosis by Vagal and Dopaminergic Pathways[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6): 693 - 702.
- [13] Slee EA1, Harte M T, Kluck R M, et al. Ordering the Cytochrome c-Initiated Caspase Cascade: Hierarchical Activation of Caspases-2, -3, -6, -7, -8, and -10 in a Caspase-9-Dependent Manner[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1999, 144(2): 281 - 292.
- [14] Gustafsson A B, Gottlieb R A. Bcl-2 family members and apoptosis, taken to heart[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1): C45 - 51.
- [15] Cory S, Adams J M. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(9): 647 - 656.
- [16] Sun Q, Fan W, Zhong Q. Regulation of Beclin-1 in autophagy [J]. *Autophagy*, 2009, 5(5): 713 - 716.
- [17] Klionsky D J, Abeliovich H, Agostinis P, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes [J]. *Autophagy*, 2008, 4(2): 151 - 175.
- [18] Pankiv S, Clausen T H, Lamark T, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(33): 24131 - 24145.