

• 基础研究 •

妊娠期至子代成年期慢性氟暴露对大鼠海马及
焦虑和抑郁样行为的影响*王本杰¹, 龚泽林², 赵文欣¹, 吴志宇¹, 郭祎源¹, 杨露^{1△}

(1. 石河子大学医学院, 新疆 石河子 832003; 2. 巴中市中心医院健康体检中心, 四川 巴中 636000)

[摘要] **目的** 探究妊娠期至子代成年期慢性氟暴露对大鼠海马功能及焦虑和抑郁样行为的影响及其潜在机制。**方法** 2024 年 5 月将 24 只成年 SD 大鼠按雌雄 2:1 比例采用随机数字表法分为低、中、高剂量氟染毒(10、20、40 mg/kg·d)组和对照组(水氟浓度低于 1 mg/L)。雌鼠受孕后单笼饲养并采用灌胃方式染毒, 子代出生 10 d 后延续亲代染毒方式和剂量, 并在 21 d 断乳后与雌鼠分笼饲养直至 2 月龄, 每组随机抽取 5 只雄性子代大鼠依次完成行为学检测并分离海马组织。采用苏木精-伊红染色和尼氏染色观察海马神经元损伤情况; 蛋白免疫印迹测定海马突触后致密区蛋白 95、Cleaved PARP、脑源性神经营养因子前体(proBDNF)蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较, 中、高剂量氟染毒组大鼠在旷场中心区和高架十字迷宫开臂区的运动路程、停留时间、进入次数均明显减少, 悬尾和强迫游泳中静止时间均明显延长, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 且海马 CA3 和 DG 区神经元发生皱缩, 数量减少。与对照组比较, 高剂量氟染毒组大鼠海马突触后致密区蛋白 95 蛋白表达水平明显降低, Cleaved PARP、proBDNF 蛋白表达均明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 妊娠期至子代成年期慢性氟暴露会诱发大鼠焦虑和抑郁倾向, 并造成海马神经元突触受损、数量减少, 其机制可能与 proBDNF 表达增加有关。

[关键词] 氟化钠; 大鼠; 发育神经毒性; 海马; 焦虑; 抑郁

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.02.016 中图法分类号:R114

文章编号:1009-5519(2026)02-331-06

文献标识码:A

Effects of chronic fluoride exposure from pregnancy to adulthood on hippocampal function and
anxiety and depression-like behaviors in offspring rats*WANG Benjie¹, GONG Zelin², ZHAO Wenxin¹, WU Zhiyu¹, GUO Yiyuan¹, YANG Lu^{1△}

(1. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 832003, China; 2. Department of Health Screening, Bazhong Central Hospital, Bazhong, Sichuan 636000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of chronic fluoride exposure from gestation to offspring adulthood on hippocampal function and anxiety and depression-like behaviors in rats and their underlying mechanisms. **Methods** A total of 24 adult Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into control group (water fluoride concentration less than one mg/L) and low-dose (10 mg/kg·d), medium-dose (20 mg/kg·d), and high-dose (40 mg/kg·d) fluoride-exposed groups at a female-to-male ratio of 2:1 using a random number table in May 2024. Pregnant females were housed individually and exposed to fluoride via gavage. Starting from postnatal day 10, the offspring continued to be exposed to fluoride via gavage at the same dose as their dams. Offspring were weaned at postnatal day 21 and housed separately from their dams until two months of age. Five male offspring rats were randomly selected from each group to complete the behavioral tests in sequence, after which hippocampal tissues were isolated. Hippocampal neuronal damage was observed by hematoxylin-eosin (HE) staining and Nissl staining; Western blotting (WB) was used to determine the protein expression levels of postsynaptic density protein 95 (PSD95), Cleaved PARP, and precursor brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) in the hippocampus. **Results** Compared with the control group, rats in the medium- and high-dose fluoride-exposed groups showed significant reductions in the distance traveled, residence time, and number of entries in the center area of the open field and the open arms of the elevated plus maze ($P < 0.05$); significant prolongation of the immobility time in the tail suspension test and forced swim test ($P < 0.05$); and significant neuronal shrinkage and decreased neuronal number in the hippocampal CA3 and DG regions. Com-

* 基金项目:石河子大学高层次人才项目(RCZK201954);石河子大学自主支持立项项目(ZZZC202015A);石河子大学创新发展项目(CXFZ202218)。

作者简介:王本杰(1997—),硕士研究生,主要从事环境毒理学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: yanglu@shzu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251111.1548.004\(2025-11-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251111.1548.004(2025-11-11))

pared with the control group, the hippocampal PSD95 expression in the high-dose fluoride-exposed group was significantly reduced ($P < 0.05$), and Cleaved PARP and proBDNF expression were elevated ($P < 0.05$). **Conclusion** Chronic fluoride exposure from gestation to offspring adulthood induces anxiety and depressive tendencies and causes synaptic damage and neuronal loss in the hippocampus of rats. The underlying mechanism may be associated with increased expression of proBDNF.

[Key words] Sodium fluoride; Rats; Developmental neurotoxicity; Hippocampus; Anxiety; Depression

氟化学性质活泼,通常以化合物的形式广泛存在于自然界中,由于地质环境分布的不均匀性,以及工农业生产活动的需要,人们在日常环境接触过量氟的风险不断增加^[1]。有研究表明,氟元素可穿过血-脑屏障和胎盘屏障在海马及前额叶皮质层中蓄积造成发育神经毒性^[2-3]。早期流行病学研究发现,过量接触氟可能增加人群精神类疾病发病的风险^[4]。动物研究也观察到小鼠在发育期接触高氟伴随焦虑和抑郁样倾向^[5]。近年来,高氟暴露对情绪行为的不良影响已引发关注^[6-7]。长期饮用高氟水,小鼠脑内焦虑和抑郁相关基因表达发生变化^[8]。发育期高氟暴露大鼠产生抑郁样行为,其特定脑区相关酶活性改变及氧化应激失衡^[9]。但也有研究发现,妊娠期高氟暴露只造成小鼠学习、记忆能力受损,不影响情绪变化^[10]。提示高氟所致发育神经毒性可能引起情绪行为的变化,但存在争议。

海马作为学习、记忆和情绪相关的关键脑区,其神经元发生减少及突触可塑性受损与焦虑和抑郁的发生、发展密切相关^[11-12]。突触后致密区蛋白 95 (PSD95)位于兴奋性突触后膜,参与了突触的形成和维持,在突触可塑性和信号传导中发挥重要作用。有研究发现,脑卒中后抑郁模型大鼠海马 PSD95 表达明显降低并伴随凋亡的发生^[13]。此外临床研究发现,不同亚型抑郁障碍患者认知功能损伤与脑源性神经营养因子前体(proBDNF)水平呈正相关^[14]。而氟是否会造成海马突触损伤和 proBDNF 的表达变化鲜见相关文献报道。本研究通过建立妊娠期至子代成年期慢性氟暴露动物模型,进一步补充氟所致发育神经毒性对焦虑和抑郁样行为影响的证据,并为其损害机制提供线索。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 成年 SD 大鼠(体重 180~220 g)购于新疆医科大学实验动物中心[许可证号:SCXK(新)2018-0002]。大鼠被饲养在石河子大学无特定病原体级动物房内,能自由获取水和食物,温度维持在 20~25℃,湿度控制为 50%~60%,光照/暗循环 12 h。本研究获石河子大学医学院第一附属医院医学伦理委员会审批(审批号:A2023-240-01)。

1.1.2 仪器与试剂 旷场实验、高架十字迷宫实验、悬尾实验,以及强迫游泳实验装置、视频分析软件均购自北京众实迪创科技公司,倒置荧光显微镜购自日本尼康公司,电泳仪、电转仪均购自美国 Bio-Rad 公司,全自动化学发光成像系统购自上海天能公司,全

景切片扫描仪购自匈牙利 3DHISTECH 公司,低温高速离心机购自美国赛默飞公司,台式恒温摇床购自无锡玛瑞特公司,氟化钠(NaF)购自美国 sigma 公司(S7920-100G),BDNF(28205-1-AP,1:2 000)、PSD95(20665-1-AP,1:10 000)、Cleaved PARP(13371-1-AP,1:4 000)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)(60004-1-Ig,1:20 000)、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔免疫球蛋白 G(1:10 000)、山羊抗鼠免疫球蛋白 G(1:10 000)均购自美国 Proteintech 公司,电泳电转相关试剂购自武汉赛维尔公司,苯甲基磺酰氟(PMSF)购自北京索莱宝公司(P0100),高效 RIPA 裂解液购自北京索莱宝公司(R0010),电化学发光试剂盒购自合肥白鲨公司(BL520A),其他试剂均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 构建妊娠期至子代成年期慢性氟暴露大鼠模型 24 只健康大鼠适应性饲养 1 周后按雌雄 2:1 比例采用随机数字表法分为低、中、高剂量氟染毒(10、20、40 mg/kg·d)组和对照组(水氟浓度低于 1 mg/L)进行合笼。NaF 染毒剂量根据相关文献^[15]及实验室前期研究基础确定。雌鼠受孕后分笼饲养,采用每天灌胃方式进行染毒,子代出生 10 d 后延续亲代染毒方式和剂量,出生 21 d 断乳后与雌鼠分笼饲养,继续染毒至 2 月龄,饲养过程中严格控制窝别效应。

1.2.2 行为学测试 子代大鼠 2 月龄时从各组挑选体重相近的 5 只雄性大鼠 1 周内完成行为学测试,首先通过旷场实验和高架十字迷宫实验测试子代大鼠自主探索能力、焦虑和抑郁水平,旷场实验前将大鼠在实验环境适应 30 min 后,轻轻放入 100 cm×100 cm×40 cm 的旷场箱(划分为 5×5 个格子,中央 3×3 格子视为中心区域)中心位置,任其自由探索 10 min,应用软件记录大鼠实验期间总探索距离,以及在中心区域探索距离、停留时间和进入次数。大鼠在适应高架十字迷宫实验环境后将其朝向封闭臂轻轻放入(开放臂长 50 cm、宽 10 cm,封闭臂高 40 cm)十字迷宫装置中心位置,任其自由探索 5 min,应用软件记录大鼠实验期间在开放臂探索距离、停留时间和进入次数。然后通过悬尾实验和强迫游泳实验测试子代大鼠抑郁水平,在大鼠适应实验环境后将其连接尾部悬挂于悬尾装置中,悬挂高度为 40~50 cm,保证其无法触及地面,实验时间 5 min,应用软件记录大鼠在悬尾过程中静止不动时间。大鼠在适应强迫游泳环境后将其轻轻放入直径 20 cm、高 40 cm 注水的透明圆柱形水桶中,水温控制在(24±1)℃,水深使大鼠后肢无法触

底。实验时间 5 min, 应用软件记录大鼠在实验过程中静止不动时间。相邻不同行为学测试之间大鼠休息 1 d, 以减少行为学本身对大鼠的刺激。

1.2.3 苏木精-伊红(HE)染色 取大鼠海马组织用多聚甲醛固定后经梯度乙醇脱水、石蜡包埋, 然后制成 5 μm 厚的石蜡切片。利用二甲苯脱蜡, 无水乙醇梯度复水后对切片进行苏木精染色, 随后分化、漂洗, 放入伊红染液中浸泡, 最终细胞质染成红色, 脱水透明后进行封片观察并拍照。

1.2.4 尼氏染色 将脱蜡复水后的切片浸入预热的焦油紫染液中, 常温染色 15 min, 快速浸入 0.1% 冰醋酸乙醇分化液, 待背景透明、神经元胞质呈紫色颗粒状完成染色, 脱水透明后进行封片观察并拍照。

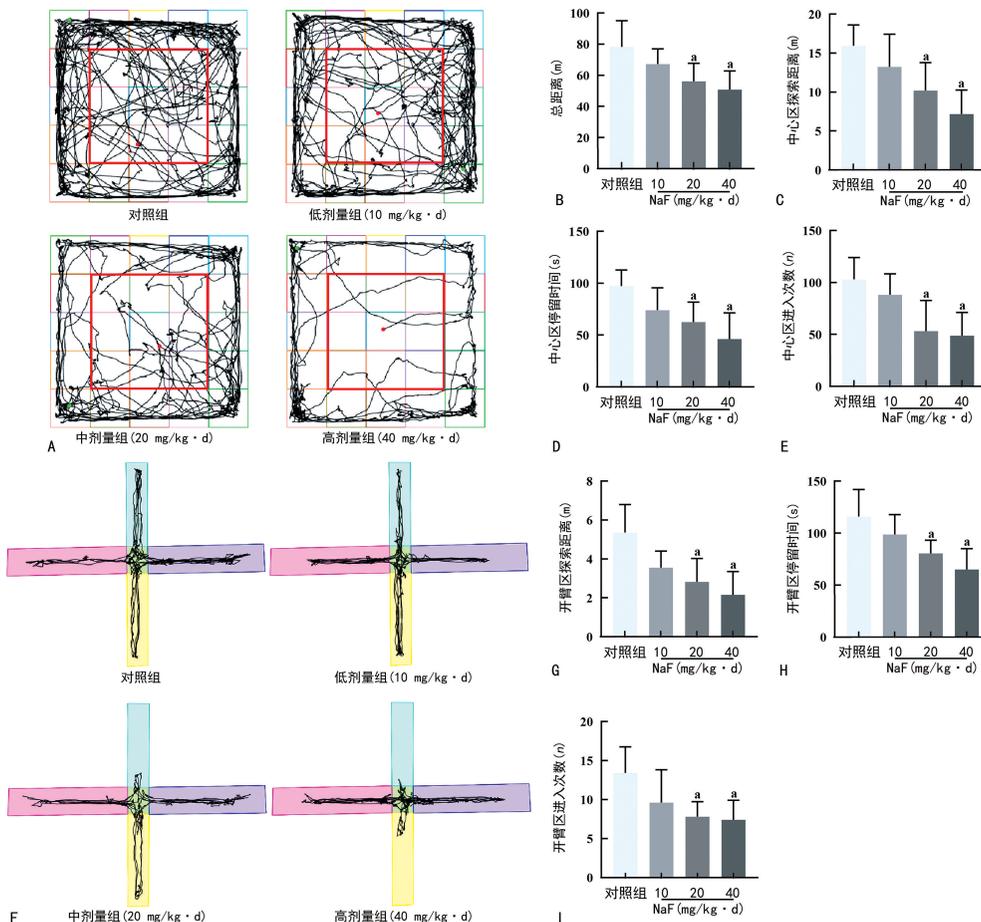
1.2.5 蛋白免疫印迹检测 取大鼠海马组织样使用无菌手术剪将样本剪切成约 1 mm^3 碎块, 转移至玻璃匀浆器, 加入配好的 RIPA 裂解液, 仔细研磨并转移至预冷的 1.5 mL 氯化聚氯乙烯管中(全程在冰盒上操作)。随后对每组匀浆液进行超声破碎 1 min(50 W 功率, 工作 10 s 间隔 5 s), 全程样本维持在冰浴中。破碎完全后 4 $^{\circ}\text{C}$ 、13 000 r/min 离心 20 min, 吸取澄清的上清液至标记的离心管中, 制得海马总蛋白提取物。使用实验室蛋白浓度检测仪测定并配平各组蛋

白浓度, 100 $^{\circ}\text{C}$ 高温变性。利用 8~10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺电泳分离目的蛋白(上样量每孔 3 μg), 并转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上, 用 5% 脱脂奶粉恒温封闭 2 h。用 TBST 清洗 3 次, 每次 10 min。然后将对应一抗倒入孵育盒中, 完全浸没 PVDF 膜, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜封闭。随后相同方法用 TBST 清洗膜 3 次, 将辣根过氧化物标记的山羊抗兔和抗鼠免疫球蛋白 G 二抗浸没对应的 PVDF 膜, 恒温孵育 2 h。洗膜后用电化学发光液均匀覆盖 PVDF 膜上进行显影, 应用 ImageJ 软件进行蛋白条带定量分析, 每条蛋白均重复 3 次。

1.3 统计学处理 应用 GraphPad Prism9.5 软件进行数据分析及制图, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NaF 诱发子代大鼠焦虑样行为 与对照组比较, 中、高剂量氟染毒组大鼠在旷场测试中探索总距离、在中心区探索距离、停留时间、进入次数, 以及在高架十字迷宫测试中在开臂区探索距离、停留时间、进入次数均明显减少, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。



注: A 为各组大鼠旷场轨迹图; B 为各大鼠旷场探索总距离; C 为各组大鼠旷场中心区探索距离; D 为各组大鼠旷场中心区停留时间; E 为各组大鼠旷场中心区进入次数; F 为各组大鼠高架十字迷宫轨迹图; G 为各组大鼠高架十字迷宫开臂探索距离; H 为各组大鼠高架十字迷宫开臂停留时间; I 为各组大鼠高架十字迷宫开臂区进入次数; 与对照组比较, $^{\ast}P < 0.05$ 。

图 1 NaF 暴露对子代大鼠焦虑程度的影响

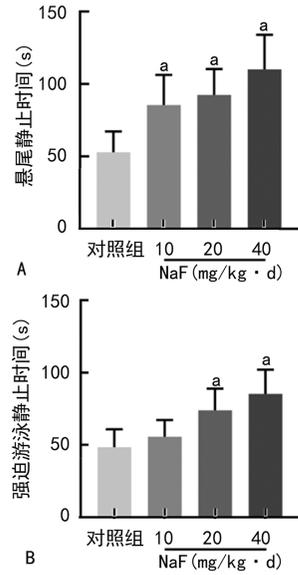
2.2 NaF 诱发子代大鼠抑郁样行为 与对照组比较,各剂量氟染毒组大鼠在悬尾测试中静止时间均明显延长,且呈剂量依赖性,中、高剂量氟染毒组大鼠在强迫游泳测试中静止时间明显延长,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 NaF 造成子代大鼠海马病理变化 与对照组比较,各剂量氟染毒组大鼠海马 DG 区神经元发生固缩,细胞质染色加深,空泡和坏死状增多,而 CA3 区神经元排列不整齐,但损伤不明显。见图 3。

2.4 NaF 减少子代大鼠海马神经元数量 与对照组比较,高剂量氟染毒组大鼠海马 CA3、DG 区神经元数量明显减少,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 4。

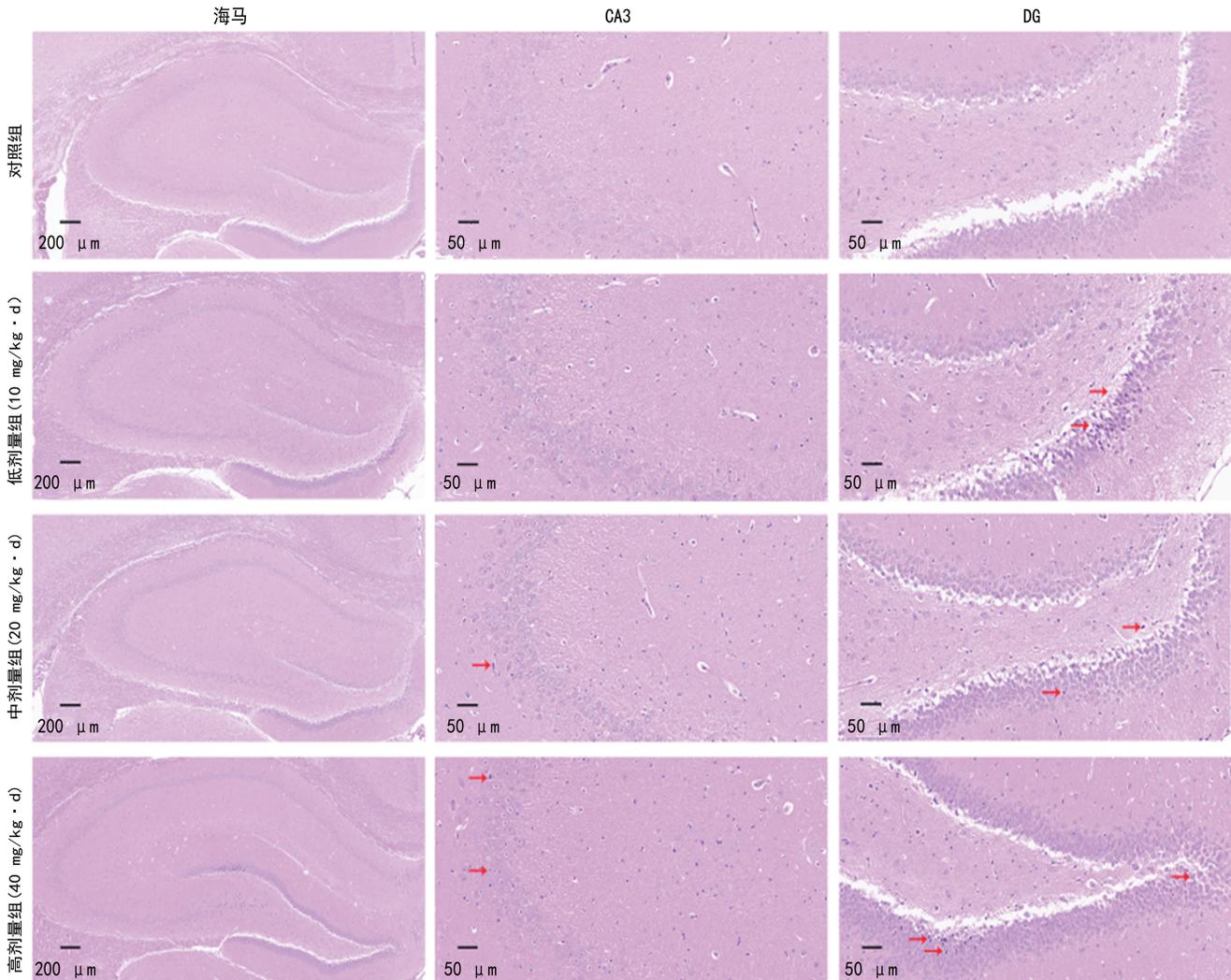
2.5 NaF 对子代大鼠海马相关蛋白表达的影响 与对照组比较,高剂量氟染毒组大鼠海马突触功能相关蛋白——PSD95 表达水平明显降低,中、高剂量氟染毒组大鼠海马凋亡相关蛋白——Cleaved PARP 表达水平明显升高,各剂量氟染毒组大鼠海马 proBDNF 表达水平均明显升高,且呈剂量依赖性,差异均有统

计学意义($P < 0.05$)。见图 5。



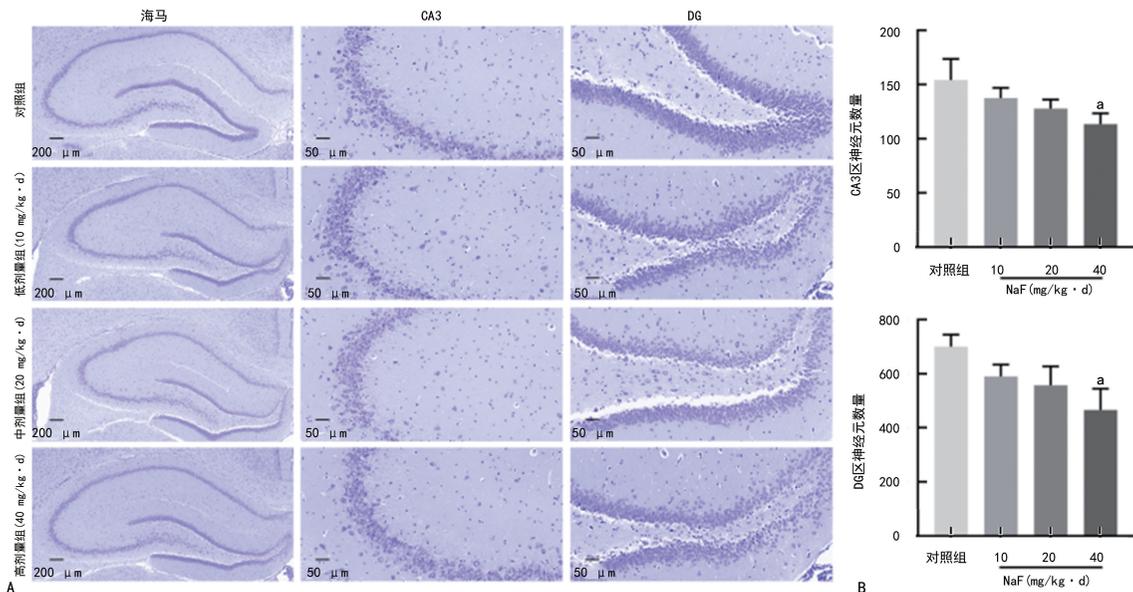
注:A为各组大鼠悬尾静止时间;B为各组大鼠强迫游泳静止时间;与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

图 2 NaF 暴露对子代大鼠抑郁程度的影响



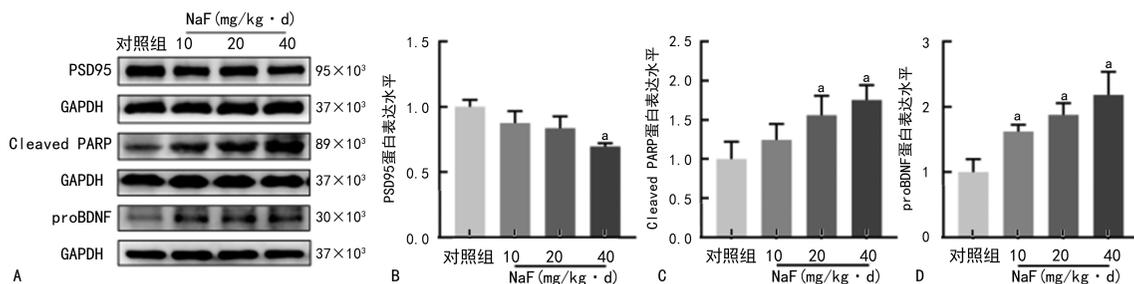
注:红色箭头表示病理变化。

图 3 NaF 暴露对子代大鼠海马神经元形态的影响(HE 染色,200×)



注:A为各组大鼠海马CA3、DG区尼氏染色图像(尼氏染色,200×);B为各组大鼠海马CA3、DG区神经元数量柱状图;与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

图4 NaF暴露对子代大鼠海马神经元数量的影响



注:A为各组大鼠海马PSD95、Cleaved PARP、proBDNF蛋白条带;B为各组大鼠海马PSD95蛋白灰度值柱状图;C为各组大鼠海马Cleaved PARP蛋白灰度值柱状图;D为各组大鼠海马proBDNF蛋白灰度值柱状图;与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

图5 NaF暴露对子代大鼠海马PSD95、Cleaved PARP、proBDNF蛋白表达的影响

3 讨论

过量接触氟化物对中枢神经系统具有发育神经毒性,但其是否导致情绪行为变化仍不明确。因此,本研究建立了从妊娠开始直至出生后9周的氟染毒子代SD大鼠模型(覆盖神经发育关键期)。为减少实验过程及结果的偏差,本研究采用4种经典的行为学实验综合评估大鼠的焦虑和抑郁程度,同时,为避免发情周期的影响,选择同性别大鼠进行实验。

旷场和高架十字迷宫实验被广泛用于探究啮齿动物焦虑相关行为,悬尾和强迫游泳实验则是抑郁行为成熟的检测方式^[16-17]。本研究结果显示,与对照组比较,中、高剂量氟染毒组大鼠探索欲望明显降低,表现为旷场中总探索距离减少,同时,大鼠在旷场中心区域及高架十字迷宫开臂区的探索距离、停留时间、进入次数均明显减少,说明高氟暴露使子代大鼠出现明显的焦虑样行为。与对照组比较,在悬尾和强迫游泳实验中,中、高剂量氟染毒降低了大鼠的求生欲望,使其静止不动时间明显延长,表明大鼠出现明显的抑郁倾向。由此可见,氟所致发育神经毒性诱发子代大鼠焦虑和抑郁样行为的产生。

海马在焦虑和抑郁发生中扮演着重要角色,其结构损伤、功能异常、神经发生减少均与情绪障碍存在明显关联^[18-19]。DG区是哺乳动物中枢神经系统

内具有持续性神经发生的区域之一,对情绪变化和认知功能具有调节作用^[20],而CA3区则通过突触可塑性机制和神经递质途径调控情绪相关记忆的存储与提取,其功能异常与情绪障碍的发生有关^[21]。本研究HE染色结果显示,氟染毒使大鼠海马CA3区神经元排列不整齐,但损伤不明显,而各剂量氟染毒组大鼠DG区神经元出现不同程度固缩等病理变化,表明氟暴露会明显破坏海马DG区神经元结构。本研究尼氏染色观察发现,大鼠在神经发育关键期接触NaF会导致海马DG、CA3区神经元数量明显减少,而海马神经元数量对维持其正常功能至关重要。表明氟化物影响子代大鼠海马亚区神经元发生过程,损伤突触连接和可塑性,可能是引发其焦虑和抑郁样行为的原因之一。

PSD95是兴奋性突触后膜的关键支架蛋白,通过维持突触超微结构稳定性,参与调节神经元突触可塑性。大量研究表明,抑郁动物模型中可观察到海马PSD95蛋白表达被明显抑制,突触相关功能发生异常^[22-23]。本研究结果显示,高剂量氟染毒明显抑制了大鼠海马PSD95蛋白表达,表明高剂量氟蓄积会引起子代大鼠突触功能受损。此外中、高剂量氟染毒使大鼠海马Cleaved PARP蛋白表达明显增加,在细胞凋亡进程中,Cleaved PARP升高是凋亡发生的重要标志之一^[24]。说明高氟暴露促进了子代大鼠海马细胞

的凋亡。值得关注的是 proBDNF 在各剂量氟染毒组大鼠海马中均高度表达,且呈现明显的剂量依赖性。proBDNF 是脑源性神经营养因子的前体形式,与成熟的 BDNF 促生存和促神经可塑性作用相反,其异常积累对机体具有有害作用。在神经突触方面,proBDNF 与 p75NTR 神经营养因子受体结合后促进长时程抑制,负向调节突触连接及突触可塑性^[25]。在神经损伤方面,proBDNF 可协同激活凋亡通路,加速神经细胞死亡,参与神经损伤过程,与神经退行性疾病的发生有关^[26]。提示氟化物可能通过 proBDNF 途径造成子代大鼠海马神经元和突触受损,进而发挥促焦虑和抑郁作用。

综上所述,妊娠期至子代成年期慢性氟暴露会诱发大鼠焦虑和抑郁样行为,并造成海马突触功能受损及神经元减少,其中 proBDNF 可能在氟所致发育神经毒性对焦虑和抑郁样行为的影响中发挥重要作用,值得进一步研究。

参考文献

- [1] GAN C D, GAN Z W, CUI S F, et al. Agricultural activities impact on soil and sediment Fluorine and perfluorinated compounds in an endemic fluorosis area[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 771(1): 144809.
- [2] GRANDJEAN P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review[J]. *Environ Health*, 2019, 18(1): 110-113.
- [3] ZHANG J J, TANG Y L, HU Z Y, et al. The inhibition of TRPML1/TFEB leads to lysosomal biogenesis disorder, contributes to developmental fluoride neurotoxicity[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 250(1): 114511.
- [4] ZACHARIASSEN K E, FLATEN T P. Is fluoride-induced hyperthyroidism a cause of psychosis among East African immigrants to Scandinavia? [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 72(5): 501-503.
- [5] LIU F, MA J, ZHANG H, et al. Fluoride exposure during development affects both cognition and emotion in mice [J]. *Physiol Behav*, 2014, 124(1): 1-7.
- [6] OTTAPPILAKKIL H, BABU S, BALASUBRAMANIAN S, et al. Fluoride induced neurobehavioral impairments in experimental animals: a brief review[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(3): 1214-1236.
- [7] REN C, LI H H, ZHANG C Y, et al. Effects of chronic fluorosis on the brain[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 244(1): 114021.
- [8] LI X H, ZHANG J M, NIU R Y, et al. Effect of fluoride exposure on anxiety- and depression-like behavior in mouse[J]. *Chemosphere*, 2019, 215(3): 454-460.
- [9] BARTOS M, GUMILAR F, BAIER C J, et al. Rat developmental fluoride exposure affects retention memory, leads to a depressive-like behavior, and induces biochemical changes in offspring rat brains[J]. *Neurotoxicology*, 2022, 93(2): 222-232.
- [10] LI W S, LU L K, ZHU D, et al. Gestational exposure to fluoride impairs cognition in C57 BL/6 J male offspring mice via the p-Creb1-BDNF-TrkB signaling pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 239(1): 113682.
- [11] 李敏, 毕洪生, 翟亮, 等. 海马及其神经环路在抑郁症发生

- 机制中的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2024, 24(12): 890-895.
- [12] SHI H J, WANG S, WANG X P, et al. Hippocampus: molecular, cellular, and circuit features in anxiety[J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(6): 1009-1026.
- [13] YANG B K, WANG L S, NIE Y, et al. proBDNF expression induces apoptosis and inhibits synaptic regeneration by regulating the RhoA-JNK pathway in an in vitro post-stroke depression model[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 578-582.
- [14] 席燕晴, 王宗琦, 闵雪, 等. 不同亚型抑郁障碍患者认知功能与脑源性神经营养因子及其前体的相关性分析[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2023, 23(6): 386-392.
- [15] CAO Q Q, WANG J X, HAO Y R, et al. Exercise ameliorates fluoride-induced anxiety- and depression-like behavior in mice: role of GABA[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(2): 678-688.
- [16] GENCTURK S, UNAL G. Rodent tests of depression and anxiety: construct validity and translational relevance[J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2024, 24(2): 191-224.
- [17] ACIKGOZ B, DALKIRAN B, DAYI A. An overview of the currency and usefulness of behavioral tests used from past to present to assess anxiety, social behavior and depression in rats and mice[J]. *Behav Processes*, 2022, 200(1): 104670.
- [18] FANG S, WU Z, GUO Y, et al. Roles of microglia in adult hippocampal neurogenesis in depression and their therapeutics[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1193053.
- [19] CHOI I Y, CHO M L, CHO K O. Interleukin-17a mediates hippocampal damage and aberrant neurogenesis contributing to epilepsy-associated anxiety [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15(1): 917598.
- [20] ZHANG E T, SAGLIMBENI G S, FENG J S, et al. Dentate gyrus norepinephrine ramping facilitates aversive contextual processing[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 454.
- [21] LI Y D, BRIGUGLIO J J, ROMANI S, et al. Mechanisms of memory-supporting neuronal dynamics in hippocampal area CA3[J]. *Cell*, 2025, 188(3): 868-871.
- [22] SILVA R H, PEDRO L C, MANOSSO L M, et al. Pre- and Post-Synaptic protein in the major depressive disorder: from neurobiology to therapeutic targets[J]. *Neuroscience*, 2024, 556(1): 14-24.
- [23] LI J G, WU X H, YAN S M, et al. Understanding the antidepressant mechanisms of acupuncture: targeting hippocampal neuroinflammation, oxidative stress, neuroplasticity, and apoptosis in CUMS rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(4): 4221-4236.
- [24] OBENG E A C. Apoptosis (programmed cell death) and its signals-A review[J]. *Braz J Biol*, 2021, 81(4): 1133-1143.
- [25] SUN W, CHEN X, MEI Y Z, et al. Prelimbic proBDNF facilitates retrieval-dependent fear memory destabilization by regulation of synaptic and neural functions in juvenile rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(7): 4179-4196.
- [26] ALI N H, AL-KURAI SHY H M, AL-GAREEB A I, et al. The molecular pathway of p75 neurotrophin receptor (p75NTR) in Parkinson's disease: the way of new inroads[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(5): 2469-2480.