

# 青少年期创伤性应激对大鼠成年后情绪和学习记忆的影响

尹世平, 李楚婷, 路翠艳, 雷震, 刘德祥, 江虹, 潘芳

(山东大学医学院医学心理学研究所, 济南 250012)

**【摘要】 目的:**研究青少年期创伤性应激经历对大鼠成年后HPA轴功能、情绪和学习记忆能力的影响。**方法:**健康青少年雄性Wistar大鼠随机分为对照组(control group)和应激组(stress group), 每组12只。采用不可回避的足底电击建立创伤性应激模型。采用旷场实验、高架十字迷宫和水迷宫评估大鼠行为学改变;地塞米松抑制试验测试HPA功能;放射免疫法测定血浆皮质酮含量;免疫组化和Western blot检测海马促肾上腺皮质激素释放激素1型受体(CRF1)表达水平。**结果:**与对照组相比,应激组出现明显的焦虑样行为和对环境的探索性降低,表现为在旷场实验中,中央格停留时间和直立次数均减少( $P<0.05$ );高架十字迷宫实验中,开放臂停留时间减少和粪粒数增加( $P<0.05$ );学习能力降低,表现为第二天水迷宫实验逃离潜伏期显著延长( $P<0.05$ )。应激组HPA轴功能失调,血浆皮质酮水平不被地塞米松抑制。与对照组相比,应激组大鼠海马CRF1受体表达下调( $P<0.05$ )。**结论:**青少年期经历的创伤性应激导致焦虑水平升高、学习与记忆功能受损,引发HPA轴功能失调。其机制之一可能与海马CRF1表达下调有关。这可能是个体成年后更易出现应激相关的情绪与认知障碍的原因。

**【关键词】** 创伤性应激;学习和记忆;海马;促肾上腺皮质激素释放因子1型受体;青少年期大鼠

中图分类号: R395.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-3611(2014)02-0197-05

## Effects of Traumatic Stress Experience in Early Adolescence on Emotion, Learning and Memory in Rats

YIN Shi-ping, LI Chu-ting, LU Cui-yan, LEI Zhen, JIANG Hong, LIU De-xiang, PAN Fang

Institute of Medical Psychology, School of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the effects of traumatic stress experience in early adolescence on emotion, learning and memory of adult rats. **Methods:** Early-adolescent male Wistar rats were randomly divided into control group and stress group. The traumatic stress animal model was produced by electric foot shock. Open field test, the elevated plus maze and Morris water maze were used to test the behavioral alterations. HPA axis reactivity and the level of plasma corticosterone were evaluated by the dexamethasone-suppression test(DST) and radioimmunoassay. Corticotropin-releasing factor receptor type-1(CRF1) expression in Hippocampus was detected using Immunohistochemistry and Western blotting. **Results:** The stress group exhibited more anxiety-like behaviors and impairment of learning and memory( $P<0.05$  respectively) by showing less rearing and less time spent in central zone in open field test; less time spent in open arms and more droppings pellets in elevated plus maze test and longer latency time to platform on day 2 in Morris water maze compared to the control group. Stress group had a dysregulation of HPA axis as plasma corticosterone could not be suppressed in DST compared with control group. CRF1 expression in Hippocampus was significantly down-regulated in the stress group( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Traumatic stress in early adolescent induces anxiety and learning and memory impairment, leads to HPA axis dysregulation. Reduced CRF1 in hippocampus may underlie the dysregulated HPA axis and damaged learning and memory.

**【Key words】** Traumatic stress; Learning and memory; Hippocampus; Corticotropin-releasing factor receptor type-1; Early-adolescent rats

研究显示,强烈的急性创伤性应激不仅可以直接导致急性应激障碍和创伤后应激障碍等疾病,早年创伤性应激也是成年后多种精神心理障碍发生发展的重要危险因素之一<sup>[1,2]</sup>。青少年时期的神经内分泌系统对环境刺激比较敏感,在此期间,慢性应激会对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA轴)活性、中枢神经系统结构和个体行为方式产生持久影响<sup>[3-7]</sup>。

海马是记忆形成的结构基础之一<sup>[8]</sup>,海马上分布有丰富的糖皮质激素受体,是HPA轴作用的靶组织,参与对HPA轴功能的负反馈调节<sup>[9]</sup>。同时,海马上还分布有促肾上腺皮质激素释放激素1型受体(CRF1受体),包括海马在内的边缘系统和皮层上的CRF1受体介导应激的心理反应,慢性应激可改变CRF1受体在海马的表达,影响海马依赖性记忆功能<sup>[10]</sup>。现有文献主要以慢性应激动物模型为研究对象,鲜有关于青少年期创伤性应激对成年后HPA轴

**【基金项目】** 山东省自然科学基金(ZR2011CM015)

通讯作者:潘芳, E-mail: panfang@sdu.edu.cn

和学习记忆功能影响的研究。本研究以足底电击为强烈的应激源,模拟人类遭受的创伤性应激,建立青少年期创伤性应激大鼠模型,观察其成年后的焦虑水平、学习记忆能力、HPA轴功能和海马CRF1受体表达改变,探讨青少年期创伤性应激经历对个体成年后情绪和认知功能的影响及其机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康幼年(21天)雄性Wistar大鼠,体重51~60g,由山东大学实验动物中心提供。实验前适应性饲养1周至28日龄,根据相关文献报道,啮齿类动物的青少年期为28~42日龄<sup>[14]</sup>,本研究选择从大鼠第30日龄给予创伤性应激。饲养条件:室温22℃~25℃,昼夜节律(12/12h),自由饮水摄食,每天抚摸大鼠1次,每次5分钟。

1.1.2 主要试剂 地塞米松注射液(规格:1ml:2mg,购自山东省立医院);山羊抗鼠CRF1一抗(美国Sigma公司);抗GAPDH鼠单克隆抗体(北京康为世纪生物技术公司);HRP标记的兔抗山羊IgG、HRP标记的山羊抗鼠IgG、SABC免疫组化试剂盒(北京中杉金桥生物技术公司);PVDF膜、ECL化学发光试剂盒(美国Millipore公司);BCA蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物技术研究所);免疫组化DAB染色试剂盒(美国Vector Labs公司);血浆皮质酮测定试剂盒(北京北方生物技术研究所)。

1.1.3 主要仪器设备 足底电击刺激箱、旷场实验箱;高架十字迷宫、水迷宫及视频跟踪和数据采集系统(Smart 2.5 西班牙Panlab公司);酶标仪、电泳仪、转膜仪(美国Bio-Rad公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 动物分组及创伤性应激模型建立<sup>[11,12]</sup> 实验动物在29日龄时,采用旷场实验对其自主活动性和探索性进行总体评价,剔除极端者。随机将大鼠分为对照组和创伤性应激组,每组12只。30日龄时应激组大鼠接受无法逃避的足底电击,程序如下:将大鼠放入黑暗的电击箱接受电击,电击强度为电压30V,电流0.8mA,持续8s,间歇时间30~120s不等,持续刺激30min。每天上、下午各刺激一次,两次间隔4h以上,连续2天。为平衡误差,将对照组大鼠在相同的时间点放入电击箱中2次,每次30min,但不接受刺激。应激程序完成后,正常饲养至成年(63日龄)。

1.2.2 行为学测试 ①旷场实验(Open field test):用于测试大鼠的探究行为和焦虑水平。在64日龄进

行,以旷场中央为起点放入动物,视频跟踪记录每只动物5min内的跨格数、中央格停留时间、直立次数、粪粒数和修饰次数。②高架十字迷宫实验(Elevated plus maze test):用于测试大鼠的焦虑水平。在65日龄将大鼠面朝一侧闭合臂放于迷宫中央交汇平台处,视频跟踪软件记录5min内的开放臂进入次数和停留时间、闭合臂进入次数和停留时间以及粪粒数。计算统计指标包括开放臂和闭合臂总进入次数、开放臂进入次数所占百分比、在开放臂停留的时间。③水迷宫实验(Morris water maze test):评估学习记忆能力,在67~72日龄进行。训练期共5天,每天3次,相邻两次间隔30min。实验开始,随机选取起始点,将大鼠面朝迷宫壁沿壁放入水中(水温22℃),软件记录其游泳轨迹,预设时间为2min,若2min内找到平台,允许其在台上休息15s后取出,擦干,放回笼中,若2min未找到平台,则人工引导上台并停留15s。第6天为测试期,撤除平台后,从I象限的对侧象限,即III象限放入大鼠,记录30s内的游泳轨迹。分析数据包括:训练期的逃离潜伏期(escape latency time to platform,即找到水面下平台所花的时间),下降越快表示空间学习记忆能力越强;测试期在I象限和V象限停留的总时间及穿越V象限的次数,结果越大表示空间记忆越深刻。

1.2.3 地塞米松抑制试验测试HPA轴功能 在73~74日龄进行,每组均随机选取6只大鼠,当日14:00于麻醉状态下从眼眶后静脉丛采集0.5ml血液于预冷的肝素抗凝管中,4000rpm离心10min制备血浆,储存于-20℃冰箱待测血浆皮质酮基础值。次日8:00向大鼠尾静脉注射地塞米松,剂量为0.03mg/kg。6小时后,断头法处死大鼠,收集血液,分离血浆,冻存。用放射免疫法检测血浆皮质酮浓度。

1.2.4 免疫组织化学法检测海马CRF1受体的表达 在75日龄用4%多聚甲醛固定脑组织。对照组和创伤性应激组各6只大鼠,麻醉后用4%多聚甲醛全身组织充分灌流、固定,取出大脑流水冲洗24h,浸入浓度递增酒精中脱水、硬化,二甲苯中透明,石蜡浸透,石蜡包埋,切片(组织片厚度为5μm),55℃展片,粘片。将切片放在60℃的烤箱中烘烤2h,常规脱蜡、水化,枸橼酸盐缓冲液中微波抗原修复15min,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>溶液灭活内源性过氧化氢酶,血清封闭非特异性抗原,滴加一抗(稀释比为1:300)4℃湿盒内孵育过夜,弃一抗,PBS洗涤5min×4次,滴加二抗,室温孵育1h,PBS洗涤5min×4次,DAB染色,显微镜下监测着色程度,适时终止,苏木素复染,1%

盐酸酒精(70%乙醇 100ml+1浓盐酸 1ml)分化数秒, 1%氨水返蓝数秒, 常规脱水、透明, 中性树胶封片, 镜检观察染色情况。阳性染色判定: 均匀着色的淡黄色-棕黄色-褐黄色颗粒, 分布于细胞膜上。随机选取 5 个高倍镜( $\times 400$ )视野, 按照每个视野中阳性细胞百分比及染色深度进行综合评定。根据阳性细胞百分比划分为: 1 分( $<25\%$ )、2 分( $25\% \sim 50\%$ )、3 分( $>50\%$ ), 根据染色深度划分为: 0 分(不着色)、1 分(淡黄色)、2 分(棕黄色)、3 分(褐黄色)。将以上二者评分相乘得总分, 总分 $<3$ 判为弱阳性, 总分 $>4$ 判为阳性。

**1.2.5 Western blot检测海马CRF1受体表达水平** 在 74 日龄, 断头法处死大鼠收集血标本的同时, 迅速开颅取脑, 分离海马组织, 保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱。组织加入预冷的 RIPA 裂解液和 PMSF 后低温下充分匀浆, 12000rpm 低温离心 5min, 收集上清液。用 BCA 蛋白浓度检测试剂盒测定蛋白浓度。取  $30\mu\text{g}$  总蛋白进行 SDS-PAGE 电泳, 并转移至 PVDF 膜上, TBS 配制的 5% 的脱脂奶粉室温下封闭 1h,  $4^{\circ}\text{C}$  一抗孵育过夜(山羊抗鼠 CRF1 稀释比为 1:4000, GAPDH 鼠单抗稀释比为 1:2000)。TBST 洗膜 10min $\times 3$  次, 加入 HRP 标记的二抗(HRP 标记的兔抗山羊 IgG, HRP 标记的山羊抗鼠 IgG), 室温孵育 1h, 洗膜(方法同上)。加上 ECL 发光液室温孵育 5min, 暗室内胶片显影、定影。扫描仪扫描, 以目的条带和内参条带的灰度比值表示目的蛋白的相对表达量。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 进行  $t$  检验和单因素方差分析(One-way ANOVA), 对计数资料进行  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 青少年期创伤性应激对大鼠成年后焦虑水平的影响

**2.1.1 旷场实验** 剔除存在异常值的大鼠数据后, 对照组和应激组分别有 11 只和 10 只大鼠纳入统计分析。与对照组相比, 应激组大鼠的中央格停留时间和直立次数均显著减少, 提示动物具有较高的焦虑水平, 而粪粒数明显减少提示较低的焦虑水平, 见表 1。

**2.1.2 高架十字迷宫实验** 实验过程中, 对照组和实验组各有 6 只大鼠掉落地面, 不计入统计分析。与对照组比较, 应激组大鼠进入各臂的总次数和进入

开放臂次数占进入各臂总次数的百分比无统计学差异, 而在开放臂停留的时间明显减少, 排泄的粪粒数显著增多, 提示焦虑水平较高, 见表 2。

表 1 对照组与应激组旷场实验结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组(n=11)	应激组(n=10)	t	P
跨格数(次)	97.36 $\pm$ 41.34	63.30 $\pm$ 32.56	2.021	0.058
中央格停留时间(s)	24.76 $\pm$ 7.64	17.08 $\pm$ 5.15	2.670	0.015
粪粒数(粒)	6.00 $\pm$ 2.72	3.50 $\pm$ 2.37	2.235	0.038
修饰次数(次)	14.09 $\pm$ 4.97	11.20 $\pm$ 5.79	1.231	0.233
直立次数(次)	24.55 $\pm$ 9.39	12.90 $\pm$ 7.49	3.121	0.006

表 2 对照组与应激组高架十字迷宫实验结果比较( $\bar{x} \pm s$ ; n=6)

指标	对照组	应激组	t 值	P 值
各臂进入总次数(次)	13.00 $\pm$ 5.22	6.60 $\pm$ 4.98	2.173	0.055
开放臂进入次数百分比(%)	43.33 $\pm$ 14.80	43.40 $\pm$ 18.17	-0.007	0.994
开放臂停留时间(s)	34.46 $\pm$ 15.14	11.39 $\pm$ 6.41	3.437	0.006
粪粒数(粒)	3.83 $\pm$ 1.47	6.60 $\pm$ 2.07	-2.673	0.023

### 2.2 水迷宫测试青少年期创伤性应激大鼠成年后学习记忆能力的变化

应激组的逃离潜伏期在第 1 天长于对照组, 但差异无统计学意义, 第 2 天显著长于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与前一天相比, 应激组逃离潜伏期至第 3 天尚有显著性差异, 晚于对照组的第 2 天, 以上结果提示应激组的空间学习记忆的速度不及对照组, 见表 3。第 6 天, 撤除水面下平台后, 逃离潜伏期、穿越 V 象限的次数以及在 I 和 V 象限停留的时间, 对照组和应激组间均无统计学差异, 提示经过 5 天的学习后, 第 6 天两组大鼠对空间的记忆达到同一水平, 记忆质量无差异, 见表 4。

表 3 水迷宫实验中逃离潜伏期的比较( $\bar{x} \pm s$ ; n=12)

组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
对照组	75.96 $\pm$ 37.71	28.02 $\pm$ 15.97*	23.73 $\pm$ 17.58	19.35 $\pm$ 11.08	15.86 $\pm$ 11.06
应激组	100.80 $\pm$ 20.86	72.97 $\pm$ 36.74**	43.76 $\pm$ 28.86*	26.98 $\pm$ 27.16	28.14 $\pm$ 21.27

注: 与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与前一天比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 第 6 天水迷宫实验统计指标的比较( $\bar{x} \pm s$ ; n=12)

指标	对照组	应激组	t 值	P 值
穿越 V 象限次数(次)	3.00 $\pm$ 1.27	3.00 $\pm$ 2.12	0.000	1.000
在 I 和 V 象限停留时间(s)	8.84 $\pm$ 3.12	8.02 $\pm$ 4.72	0.502	0.621
逃离潜伏期(s)	10.49 $\pm$ 6.85	12.27 $\pm$ 9.63	-0.524	0.605

表 5 注射地塞米松前后血浆皮质酮浓度的比较( $\text{ng/ml}$ ;  $\bar{x} \pm s$ ; n=6)

组别	T0	T6h	t 值	P 值
对照组	32.20 $\pm$ 2.60	18.33 $\pm$ 5.33	5.727	0.0002
应激组	27.70 $\pm$ 9.96	31.81 $\pm$ 3.06	-0.969	0.3555

### 2.3 青少年期创伤性应激对大鼠成年后 HPA 轴功能的影响

地塞米松抑制试验结果显示, 注射地塞米松 6h 后, 对照组皮质酮分泌被抑制, 浓度(T6h)显著降低



( $P<0.05$ ),而应激组皮质酮分泌不受抑制,见表5,提示应激组HPA轴负反馈调节功能出现了紊乱。

## 2.4 青少年期创伤性应激对大鼠成年后海马CRF1受体的影响

2.4.1 免疫组织化学法检测CRF1受体的表达 CRF1在海马的阳性表达率,应激组66.67%(4/6)高于对照组16.67%(1/6),但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见图1。

2.4.2 Western blot检测CRF1受体在海马的表达 对照组和应激组海马CRF1受体的相对表达量分别为 $0.67\pm 0.14$ 和 $0.32\pm 0.05$ ,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图2。

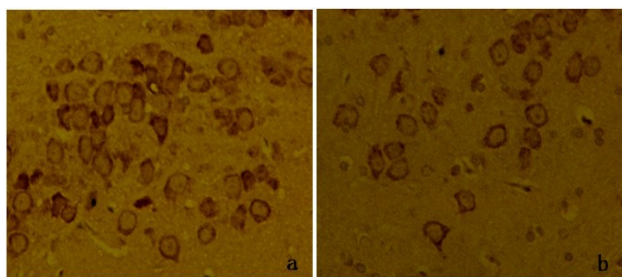


图1 青少年期创伤性应激对大鼠成年后海马CRF1受体表达的影响(SABC,  $\times 400$ )

注:a:对照组;b:应激组

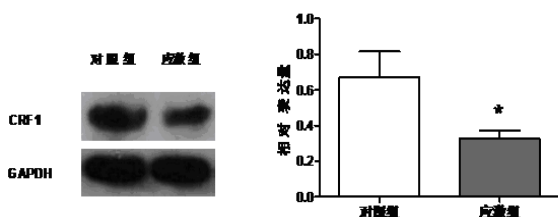


图2 青少年期创伤性应激对大鼠成年后海马CRF1受体表达的影响

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

## 3 讨论

青少年期身体各器官系统尚未发育成熟,尤其是神经内分泌系统具有较大的可塑性。研究显示,慢性应激持续激活HPA轴,释放大量的糖皮质激素,后者作用于海马、杏仁核等边缘脑区神经元的激素受体,使受体表达下调<sup>[3,4,13]</sup>,影响神经细胞间突触结构的建立,降低学习记忆能力<sup>[14-16]</sup>。近年研究发现,中枢促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)与其受体CRF1结合,在应激所致学习功能受损的机制中起着重要作用。CRF主要由室旁核合成和分泌,是HPA轴的始动激素,应激时能够促进糖皮质激素的合成与释放,后者与儿茶酚胺类递质共同介导应激

的生理反应。海马神经元上既分布有CRF1受体,也能够独立合成CRF<sup>[10]</sup>。各种应激通过感受器传入中枢,经过复杂的分析综合和神经传递,引起室旁核和海马等分泌CRF增加。CRF一方面与垂体上相应受体结合激活HPA轴,另一方面与海马CRF1受体结合,通过改变CRF1受体表达而影响学习记忆过程<sup>[10,17]</sup>。海马CRF-CRF1主要通过改变神经可塑性而影响学习记忆,比如敲除海马CRF1受体基因的小鼠,突触增强作用缺失,学习能力受损<sup>[18,19]</sup>。

本研究以地塞米松抑制试验反映HPA轴对血浆糖皮质激素的调节功能,结果可见,应激组的血浆皮质酮不被地塞米松抑制,提示HPA轴对糖皮质激素的调节功能发生紊乱,显示青少年期创伤性应激对HPA轴功能的长期影响。本研究认为,应激组HPA轴功能紊乱的机制之一是海马CRF1受体下调。尽管现有研究认为海马主要通过其上的糖皮质激素受体参与对HPA轴功能的负反馈调节<sup>[14]</sup>,但在基因敲除鼠研究中,选择性敲除大鼠边缘系统(包括海马)CRF1受体基因,应激后ACTH和皮质酮持续升高,说明海马CRF1受体在应激时HPA轴的负反馈调节中也发挥重要作用<sup>[20]</sup>。本研究中,应激组大鼠在行为学上表现出较高的焦虑水平。临床焦虑障碍患者和焦虑动物模型中,常见焦虑症状和HPA轴功能紊乱相伴随的现象<sup>[21,22]</sup>。本研究进一步证明了海马CRF1受体参与介导应激性HPA轴功能紊乱。

本研究认为,应激组大鼠海马CRF1受体表达下调,是海马依赖性记忆功能受损的主要原因。虽然应激时大量释放的糖皮质激素与其受体结合也会影响海马神经突触结构建立,进而影响记忆功能<sup>[14-16]</sup>,但本实验中应激组和对照组大鼠血浆基础皮质酮水平无明显差别,且有研究提示,急性应激时外周皮质酮进入中枢与其受体结合的速度远慢于中枢CRF与CRF1的结合<sup>[23,24]</sup>,因此糖皮质激素受体介导海马依赖性记忆功能下降在本实验中可能居于次要地位。有学者指出水迷宫实验本身即是一种应激刺激,可引起皮质酮分泌增加,干扰大鼠的认知过程<sup>[25]</sup>,因此实验前的水环境适应性训练、调节水温等准备工作至关重要,可最大限度减低应激反应,保证结果的可靠性。

综上所述,本研究认为,青少年期创伤性应激可导致大鼠成年后的HPA轴功能紊乱、焦虑水平升高、学习和记忆能力受损;海马CRF1受体表达下调是应激导致HPA轴负反馈调节功能紊乱和学习记忆能力受损的共同通路之一。这可能是具有青少年

期创伤性应激经历的个体成年后更易发生应激相关情绪和认知功能障碍的原因。

### 参 考 文 献

- McCormick CM, Green MR. From the stressed adolescent to the anxious and depressed adult: Investigations in rodent models. *Neuroscience*, 2012, 242:242-257
- 吴韦玮, 陆邵佳, 位照国, 等. 童年虐待经历及认知偏差与抑郁的关系. *中国临床心理学杂志*, 2013, 21(4):609-612
- Sterlemann V, Ganea K, Liebl C, et al. Long-term behavioral and neuroendocrine alterations following chronic social stress in mice: Implications for stress-related disorders. *Hormones and Behavior*, 2008, 53(2): 386-394
- Schmidt MV, Sterlemann V, Ganea K, et al. Persistent neuroendocrine and behavioral effects of a novel, etiologically relevant mouse paradigm for chronic social stress during adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(5): 417-429
- 管西婷, 谢希, 罗晓敏, 等. 青少年社会隔离和不确定性应激对大鼠成年后情绪行为的影响. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(7):406-409
- McCormick CM, Mathews IZ, Thomas C, et al. Investigations of HPA function and the enduring consequences of stressors in adolescence in animal models. *Brain and Cognition*, 2010, 72(1): 73-85
- Ros-Simo C, Valverde O. Early-life social experiences in mice affect emotional behaviour and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2012, 102(3): 434-441
- Eichenbaum H. The hippocampus, episodic memory, declarative memory, spatial memory. . . where does it all come together? *International Congress Series*, 2003, 1250: 235-244
- Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, 10(6): 397-409
- Korosi A, Baram TZ. The central corticotropin releasing factor system during development and adulthood. *European Journal Pharmacology*, 2008, 583(2-3): 204-214
- Liu X, Yang LJ, Fan SJ, Jiang H, Pan F. Swimming exercise effects on the expression of HSP70 and iNOS in hippocampus and prefrontal cortex in combined stress. *Neuroscience Letters*, 2010, 476(2): 99-103
- 王禾, 廖维宏, 吴宝明, 等. 创伤后应激障碍大鼠动物模型行为学表现及学习记忆功能的变化. *中国临床康复*, 2004, 8(10):1848-1850
- Korosi A, Baram TZ. Plasticity of the stress response early in life: Mechanisms and significance. *Developmental Psychobiology*, 2010, 52(7): 661-670
- McCormick CM, Mathews IZ. Adolescent development, hypothalamic-pituitary-adrenal function, and programming of adult learning and memory. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2010, 34(5): 756-765
- Sterlemann V, Rammes G, Wolf M, et al. Chronic social stress during adolescence induces cognitive impairment in aged mice. *Hippocampus*, 2010, 20(4): 540-549
- McLaughlin KJ, Gomez JL, Baran SE, et al. The effects of chronic stress on hippocampal morphology and function: An evaluation of chronic restraint paradigms. *Brain Research*, 2007, 1161: 56-64
- Vazquez DM, Bailey C, Dent GW, et al. Brain corticotropin-releasing hormone(CRH) circuits in the developing rat: Effect of maternal deprivation. *Brain Research*, 2006, 1121(1): 83-94
- Schierloh A, Deussing J, Wurst W, et al. Corticotropin-releasing factor(CRF) receptor type 1-dependent modulation of synaptic plasticity. *Neuroscience Letters*, 2007, 416(1): 82-86
- Contarino A, Dellu F, Koob GF, et al. Reduced anxiety-like and cognitive performance in mice lacking the corticotropin-releasing factor receptor 1. *Brain Research*, 1999, 835(1): 1-9
- Muller MB, Zimmermann S, Sillaber I, et al. Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. *Nature Neuroscience*, 2003, 6(10): 1100-1107
- Hek K, Direk N, Newson RS, et al. Anxiety disorders and salivary cortisol levels in older adults: A population-based study. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(2): 300-305
- Risbrough VB, Stein MB. Role of corticotropin releasing factor in anxiety disorders: a translational research perspective. *Hormones and Behavior*, 2006, 50(4): 550-561
- Maras PM, Baram TZ. Sculpting the hippocampus from within: Stress, spines, and CRH. *Trends in Neurosciences*, 2012, 35(5): 315-324
- Howland JG, Wang YT. Synaptic plasticity in learning and memory: Stress effects in the hippocampus. *Progress in Brain Research*, 2008, 169: 145-158
- Harrison FE, Hosseini AH, McDonald MP. Endogenous anxiety and stress responses in water maze and Barnes maze spatial memory tasks. *Behavioural Brain Research*, 2009, 198(1): 247-251

(收稿日期:2013-10-16)