

孕期慢性应激对子鼠情绪及海马组织中单胺类神经递质的影响

关素珍^a, 宁丽^b, 徐仙^b, 刘继文^b

摘要: [目的] 观察大鼠孕期处于应激状态对其子代情绪的影响, 从海马神经递质变化探讨其可能机制。[方法] 建立孕期慢性不可预知温和应激大鼠(chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型, 采用放射免疫法测定母鼠血浆皮质酮水平, 利用液体消耗实验、行为学旷场实验、悬尾实验进行子鼠情绪变化的测定, ELISA方法测定子鼠大脑海马组织中单胺类神经递质质量浓度, 并分析其相关性。[结果] 模型组母鼠皮质酮水平与对照组比较, 差异有统计学意义($F=12.347$, $P=0.001$), 提示模型组大鼠处于应激状态。模型子鼠组的体重在PND 28和PND 42均低于对照子鼠组($P<0.05$); 子鼠情绪变化: 模型子鼠组水平及垂直运动得分低于对照子鼠组($P<0.05$); 糖水消耗和1%蔗糖偏爱百分比模型子鼠组得分均低于对照子鼠组($P<0.05$); 悬尾实验模型子鼠组较对照子鼠组静止时间长、挣扎次数低($P<0.05$)。模型子鼠组单胺类神经递质(去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺)均下降。[结论] 孕期慢性应激影响子鼠情绪变化, 可能与母体血浆皮质酮升高, 与子鼠海马组织中神经递质降低有关。

关键词: 孕期; 应激; 子鼠; 情绪; 海马; 单胺类神经递质; 去甲肾上腺素; 多巴胺; 5-羟色胺

Effects of Maternal Chronic Stress During Pregnancy on Emotion and Hippocampal Monoamine Neurotransmitters of Offspring Rats GUAN Su-zhen^a, NING Li^b, XU Xian^b, LIU Ji-wen^b (a.Department of Social Medicine b.Department of Occupational Health and Environmental Health, College of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China). Address correspondence to LIU Ji-wen, E-mail: liujiwendr@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To observe the impact on emotion in offspring rats following maternal stress during pregnancy and the possible mechanisms related with hippocampal monoamine neurotransmitters. [Methods] A rat model subjected to chronic unpredictable mild stress (CUMS) during pregnancy was established to measure plasma corticosterone levels of maternal rats by radioimmunoassay. Their offspring were determined for emotional responses using sucrose preference test (SPT), open-field test (OFT), and suspend tail test (STT), and for levels of hippocampal monoamine neurotransmitters using ELISA for correlation analysis. [Results] An elevation was observed in the plasma corticosterone level of the rat model group compared with the control rats ($F=12.347$, $P=0.001$), indicating that the rat model group was under stress. The body weight of the model offspring group was lower than that of the control offspring group in PND 28 and PND 42 ($P<0.05$). The model offspring had lower scores of horizontal movement and vertical movement than the control offspring ($P<0.05$). Lower consumption of sugar water and 1% sucrose preference were found in the model offspring ($P<0.05$). The model offspring also presented longer rest time and less struggle counts ($P<0.05$) in the suspend tail test. Moreover, decreased levels of hippocampal monoamine neurotransmitters including norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine were found in the model offspring ($P<0.05$). [Conclusion] The emotion alteration in offspring is related to elevated maternal plasma corticosterone and decreased hippocampal monoamine neurotransmitters of offspring rats following maternal chronic stress during pregnancy.

Key Words: pregnancy; stress; offspring; emotion; hippocampus; monoamine neurotransmitter; norepinephrine; dopamine; 5-hydroxytryptamine

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.15660

[基金项目] 新疆维吾尔自治区青年科学基金项目(编号: 2013211B50)

[作者简介] 关素珍(1983—), 女, 博士, 副教授; 研究方向: 职业心理与健康; E-mail: clever2066@sina.com

[通信作者] 刘继文, E-mail: liujiwendr@163.com

[作者单位] 新疆医科大学公共卫生学院 a. 社会医学教研室 b. 劳动卫生与环境卫生学教研室, 新疆 乌鲁木齐 830011

妊娠期处于应激状态时, 不仅会使母体的皮质酮水平增高, 还会增加低体重儿、早产等不良妊娠结局的发生及对子代行为、认知和情绪的影响^[1-2]。胚胎期是脑发育的关键时期, 海马区是调节焦虑、抑郁相关情绪的重要大脑结构, 是应激效应和高水平皮质酮最容易损伤的部位^[3]。单胺类神经递质去甲肾上腺

素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)均可在情绪、睡眠、认知功能等方面发挥重要作用^[4]。本研究拟建立大鼠孕期慢性应激模型,观察子鼠情绪变化,通过检测海马中单胺类神经递质,探讨单胺类神经递质与动物情绪之间的相关性,为深入了解孕期应激的健康损害提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 动物分组

实验大鼠为成年清洁级 Wistar 大鼠,由新疆医科大学实验动物中心提供,包括:未曾受孕过的雌鼠 20 只(体重 240~270 g),雄鼠 15 只(体重 300~350 g)。雌鼠随机被分为 2 组,模型组(10 只,1 只/笼)和对照组(10 只,5 只/笼);雄鼠也随机分为 2 组,即模型交配组(10 只)和对照交配组(5 只),每笼 5 只正常饲养。

1.2 孕期应激动物模型的建立

本实验利用 21 d 实验周期的慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)来建立模型。有 9 种应激刺激:(1)31℃的温水持续游泳 1 h;(2)湿度为 60%~70%的潮湿环境,24 h;(3)42℃热应激 5 min;(4)夹尾 1 min;(5)24 h 的食物剥夺;(6)24 h 的水剥夺;(7)0.5 mA 强度的 60 次不可回避足底电击,持续 2 s,间隔 1 s;(8)制造拥挤环境,10 只合笼、倾斜笼具 30°,24 h;(9)30 min 的摇晃应激(1 次/s)。每天随机实施上述 1 种不同的应激方式,使大鼠不会对前一项应激刺激产生印象。

应激后的第 3 天,将模型组与模型交配组,对照组与对照交配组分别按照 1:1、2:1 合笼交配。合笼后每天 9:00—10:00 检查雌鼠阴道栓,同时进行阴道涂片确认是否妊娠,一旦确认妊娠,将雌鼠与雄鼠分离。模型组交配过程中,随机刺激不间断。对照组孕 18 天开始分笼饲养。

1.3 应激模型的确立

利用血浆皮质酮水平来确立孕期慢性应激模型^[5],两组母鼠在应激前 1 天,应激后第 1、7、14 天分别行内眦静脉采血,离心分离血浆,采用¹²⁵I 皮质醇放射免疫测定盒测定血浆皮质醇的质量浓度。检测结果中皮质酮质量浓度由皮质醇测定值换算而得,换算公式:皮质酮质量浓度=皮质醇质量浓度×50(皮质酮是啮齿类动物主要的糖皮质激素,大鼠血浆皮质酮与皮质醇含量比恒定,约为 50:1)。

1.4 子鼠分组

清点模型组和对照组所生子鼠及存活数目,死胎直接弃除。孕鼠生产的当天命名为出生后第 0 天(PND 0),两组室温保持在(21±1)℃,湿度保持在(55±5)%。同时供应充足的水和食物。PND 21 时断乳,雌雄分笼饲养,两组均随机从不同窝中抽取 16 只子鼠(雌性、雄性子鼠各半)。随机化原则:实验一共 10 笼子鼠,虽不全在同一天分娩,但是在 5 d 内全部出生完毕,按照每笼的个数及笼内性别比例,抽签保证有 16 只子鼠纳入子鼠的研究对象,编号,4 只/笼,正常环境饲养。模型组 16 只子鼠被命名为模型子鼠组,对照组子鼠被命名为对照子鼠组。PND 42 开始,进行情绪测定。

1.5 子鼠情绪变化的测定

1.5.1 液体消耗实验(Sucrose Preference Test, SPT)^[6] 实验前设立适应环境阶段,先训练子鼠适应含糖饮水,每笼放置 2 个装有质量分数为 1%蔗糖水的小瓶,24 h 后,同时给予每只子鼠 2 瓶已知体积的水(1 瓶 1%蔗糖水,1 瓶纯水),1 h 后,取走 2 瓶水,并再次测量体积。第 1 天实验前禁食、禁水 24 h。从 PND 42 开始,共持续 4 d。计算出平均每天子鼠的总液体消耗,糖水消耗,纯水消耗,计算糖水偏爱百分比=(糖水消耗体积/总液体消耗体积)×100%。

1.5.2 行为学旷场实验(Open-Field Test, OFT)^[7] 采用自制敞箱,呈立方体(40 cm×80 cm×80 cm),周壁为黑色,底面由涂改液画出面积相等的 25 个方块。以动物经过的地面块数为水平运动得分,动物 3 爪以上跨入 1 格为 1 分,如动物沿线行走,以每 10 cm 为 1 分;以直立次数(2 前爪腾空或攀附墙壁)为垂直运动得分,动物双足离开底面为标志,记为 1 分。每只动物于当天 10:00、14:00、20:00 分别测量一次,每次时间为 3 min,取其均值。行为学测定自液体消耗实验结束后开始,连续 4 d,分别计算平均数。

1.5.3 悬尾实验(Suspend Tail Test, STT)^[8] 将距子鼠尾尖约 5 cm 处固定于悬尾实验箱上,呈倒悬状态,头部保持距离实验台面约 20 cm,理论上,子鼠会为克服不正常的体位而发生挣扎活动,但活动一定时间后可能就会出现间断性“不动”,此被描述为出现“失望”状态,整个过程两侧用黑色纸板隔开动物的视线。记录 6 min 内的不动时间,并观察子鼠抬头的次数、挣扎的幅度及抑郁状态。操作时间同行为学测定时间,待行为学测定结束进行悬尾实验,分别计算平均数。

1.6 子鼠大脑海马组织中单胺类神经递质含量测定

情绪指标检测完后,水合氯醛腹腔麻醉,在冰上剥离大脑,分离出海马,用滤纸吸去血污,迅速取右侧海马,装入冷冻管标记后迅速放入液氮保存,等全部子鼠的海马取出后放入 -80°C 冰箱冷冻,用于神经递质测定,此过程中均遵循雌雄各半的原则。利用ELISE试剂盒按照说明书进行测定,产品编号分别为CSB-E08660r、CSB-E08364r、CSB-E08847,均来自美国的CUSABIO公司。

1.7 统计学分析

数据全部录入Excel 2003,采用SPSS 17.0统计软件包进行数据分析,计量资料均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组间比较采用独立样本的 t 检验;两组间皮质酮比较采用重复测量资料的方差分析;指标相关性采用积差相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 母鼠孕期模型建立的确证

重复测量资料的方差分析发现:模型组母鼠皮质酮与对照组比较,差异有统计学意义($F=12.347$, $P=0.001$);组内比较发现:时间因素有统计学意义($F=19.735$, $P<0.001$),母鼠皮质酮水平随应激时间增长变化较大;时间与应激因素之间存在交互关系($F=8.371$, $P<0.001$)。同一时间点的比较:在应激前及应激后第1天,模型组与对照组血浆皮质酮比较差异均无统计学意义($P>0.05$),模型组在给予慢性应激第7天高于对照组($P<0.05$),且达高峰,提示模型组大鼠处于应激状态。表1。

表1 应激对母鼠血浆皮质酮水平的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 1 Plasma corticosterone level of mother rats following chronic stress

组别 Group	应激前1d($\mu\text{g/L}$) 1d before stress	应激后($\mu\text{g/L}$) After stress		
		1d	7d	14d
对照组 Control group	198.39 $\pm$ 12.34	223.36 $\pm$ 32.99	224.00 $\pm$ 39.84	218.78 $\pm$ 16.68
模型组 Model group	190.60 $\pm$ 18.02	234.45 $\pm$ 34.22	348.50 $\pm$ 13.24*	258.38 $\pm$ 22.77*

[注]*: 与同一时间两点对照比较, $P<0.05$ 。

[Note]*: Compared with control group in the same time spot, $P<0.05$.

2.2 子鼠体重的变化

模型组子鼠数共(9.17 $\pm$ 1.89)只,与对照组[(13.00 $\pm$ 1.77)只]比较,差异有统计学意义($t=3.145$,

$P=0.012$)。在PND 28和PND 42时,模型子鼠组体重均低于对照组($P<0.05$)。表2。

表2 两子鼠组体重的变化($\bar{x}\pm s$, g)

Table 2 Body weight changes of two offspring groups

组别(Group)	<i>n</i>	PND 28	PND 42
对照组鼠组(Control offspring group)	16	42.58 $\pm$ 2.38	142.28 $\pm$ 22.34
模型子鼠组(Model offspring group)	16	37.87 $\pm$ 3.57	127.56 $\pm$ 19.56
<i>t</i>	—	4.391	1.966
<i>P</i>	—	0.000	0.001

2.3 子鼠情绪的变化

2.3.1 行为学改变 模型子鼠组的水平及垂直运动得分与对照子鼠组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),模型子鼠组水平及垂直运动得分低于对照子鼠组。表3。

表3 子鼠行为学指标的比较($\bar{x}\pm s$, 分, $n=16$)

Table 3 Behavioral indicators of two offspring groups

组别 Group	水平运动 Horizontal movement	垂直运动 Vertical movement
对照组鼠组(Control offspring group)	51.17 $\pm$ 11.42	31.67 $\pm$ 6.27
模型子鼠组(Model offspring group)	37.33 $\pm$ 11.77	23.33 $\pm$ 6.56
<i>t</i>	2.923	3.182
<i>P</i>	0.008	0.004

2.3.2 液体消耗情况 在纯水消耗和总液体消耗方面两组差异无统计学意义($P>0.05$),而模型子鼠组糖水消耗和糖水偏爱百分比均低于对照子鼠组($P<0.05$)。表4。

表4 两子鼠组液体消耗的比较($\bar{x}\pm s$, $n=16$)

Table 4 Liquid consumption of two offspring groups

组别 Group	纯水消耗 (mL) Pure water consumption	糖水消耗 (mL) Sugar water consumption	总液体消耗 (mL) Total liquid consumption	糖水偏爱 百分比(%) 1% sucrose preference
对照组鼠组 Control offspring group	2.92 $\pm$ 0.83	5.68 $\pm$ 1.18	8.60 $\pm$ 1.42	66 $\pm$ 8
模型子鼠组 Model offspring group	3.58 $\pm$ 0.82	4.53 $\pm$ 0.82	8.11 $\pm$ 1.15	56 $\pm$ 7
<i>t</i>	-1.979	2.793	0.934	3.336
<i>P</i>	0.060	0.011	0.360	0.003

2.3.3 悬尾实验结果 模型子鼠组与对照子鼠组的静止时间和挣扎次数差异均有统计学意义($P<0.05$),模型子鼠组较对照子鼠组静止时间长、挣扎次数低,提示子鼠出现间断性不动,显示出失望及抑郁状态。表5。

表5 子鼠组悬尾实验的比较($\bar{x} \pm s$, $n=16$)

Table 5 Suspension tail test results of two offspring groups

组别 Group	静止时间(s) Rest time	挣扎次数(次) Struggle count
对照组鼠组(Control offspring group)	162.31 ± 18.20	52.30 ± 10.91
模型子鼠组(Model offspring group)	199.74 ± 19.55	38.20 ± 6.86
<i>t</i>	4.428	3.459
<i>P</i>	<0.001	0.003

2.4 子鼠大脑海马组织单胺类神经递质水平的变化

模型子鼠组与对照子鼠组比较, 大脑海马的 NE、DA 和 5-HT 水平差异均有统计学意义($P<0.05$); 模型子鼠组 3 项单胺类神经递质水平均下降。表 6。

表6 子鼠海马组织单胺类神经递质的变化($\bar{x} \pm s$, $n=16$)

Table 6 Changes of monoamine neurotransmitters in hippocampus tissues of offspring rats

组别 Group	去甲肾上腺素(NE) (mg/L)	多巴胺(DA) (mg/L)	5-羟色胺(5-HT) (mg/L)
对照子鼠组 Control offspring group	198.34 ± 23.31	232.74 ± 32.59	194.63 ± 23.65
模型子鼠组 Model offspring group	157.04 ± 30.27	182.37 ± 23.36	167.17 ± 19.36
<i>t</i>	3.418	3.972	2.841
<i>P</i>	0.002	<0.001	0.005

2.5 子鼠情绪与海马组织单胺类神经递质水平的关联性

子鼠在旷场实验中的水平及垂直运动、液体消耗中的糖水偏爱百分比和悬尾实验中的挣扎次数与母鼠皮质酮水平均呈负相关, 与子鼠海马中去甲肾上腺素水平呈正相关(均 $P<0.05$); 静止时间与母鼠皮质酮水平呈正相关, 与子鼠海马中神经递质水平呈负相关(均 $P<0.05$)。表 7。

表7 子鼠情绪与其神经递质水平的相关性分析(r)

Table 7 Correlation analysis of emotion and hippocampus monoamine neurotransmitters in offspring rats

项目 Test	指标 Indicator	母鼠皮质酮 Maternal corticosterone	去甲肾上腺素 NE	多巴胺 DA	5-羟色胺 5-HT
旷场实验 Open-field test	水平运动 Horizontal movement	-0.675*	0.576*	0.488*	0.630*
	垂直运动 Vertical movement	-0.425*	0.473*	0.177	0.734*
液体消耗实验 Sucrose preference test	1%蔗糖偏爱百分比 1% sucrose preference	-0.514*	0.726*	-0.221	-0.657*
悬尾实验 Suspend tail test	静止时间 Rest time	0.711*	-0.653*	-0.564*	-0.723*
	挣扎次数 Struggle count	-0.485*	0.672*	0.659*	0.758*

[注]*: $P<0.05$ 。[Note]*: $P<0.05$ 。

3 讨论

近年来, 在应激相关的实验模型研究中将皮质酮浓度升高作为产生应激的标志^[9]。本实验结果中, 应激 7d 后, 模型组母鼠的血浆皮质酮水平高于对照组, 提示第 7 天可以作为应激模型已经开始反应的时段。孕母和胎儿没有直接的神经联系, 因此研究产前应激对子代的影响都是从应激激素出发, 而从母体循环到达胎儿大脑的应激激素主要也是肾上腺皮质激素, 也有一些研究证明皮质酮的分泌与情绪有关系。大量国内外流行病学证据也已表明: 妊娠期的应激及紧张的生理活动除了会显著增高母体的皮质醇水平外, 也会增加低体重儿的出生率^[10]。本动物实验中显示: 模型子鼠组出生体重低于对照子鼠组, 表明孕期处于慢性应激对子鼠体重增长确有影响, 在相关性分析中也得出孕期慢性应激升高的皮质酮与子代体重间具有相关性。

此次研究设计中, 选择经典情绪判定实验: 旷场实验、液体消耗实验及悬尾实验。旷场实验观察大鼠面临新异环境时, 启动探究行为以及紧张恐惧、警觉和抑郁等情绪反应, 主要反映了大鼠对新环境的恐惧、高度应激和不断探查的反应^[7]。液体消耗实验的指标糖水消耗量和糖水偏爱度可测量模型的快感缺乏状况^[6]。悬尾实验主要反映动物的失望、情绪及抑郁状态, 用于观察大鼠克服不正常体位而进行挣扎的体力及心理疲劳程度, 是较为经典的反映大鼠心理抑郁程度的行为学评定方法^[8]。本实验发现孕期慢性应激后, 模型子鼠组的旷场表现中水平及垂直运动得分低于对照子鼠组, 提示模型子鼠组的社会交往及探索行为能力下降; 模型子鼠组在液体消耗中糖水消耗和 1% 蔗糖偏爱百分比指标低于对照子鼠组, 提示前者对于幸福事件反应能力下降, 是一种特异性的快感缺乏, 有抑郁现象的发生; 悬尾实验中模型子鼠组静止时间长、挣扎次数低, 提示子鼠出现间断性不动; 综上, 可看出孕期慢性应激后子鼠表现出失望、焦虑及抑郁状态。国外的流行病学调查结果显示, 若母亲在孕期经受了多种心理性社会应激时(如: 离异、战乱、地震、丧夫等), 子代就会出现较高的精神和情绪异常发生率^[11]。实验组研究也表明母鼠孕期应激, 可导致子代对急性应激更加敏感且有持久的认知功能障碍, 子鼠表现出更强的焦虑和抑郁样行为^[12]。

单胺类神经递质在情绪调控方面具有重要的作用, 对注意力、记忆力、情绪反应等均有着重要的调节

作用,突触结构中的NE、DA、5-HT含量丰富,神经突触传递及突触的成熟均与其有着密切的关系^[13]。DA与中脑边缘多巴胺系统最为相关,脑内奖赏系统主要涉及5-HT,考虑到这种快感的缺失应该是由5-HT功能低下所致。NE能与5-HT能系统可能是通过星状胶质细胞影响胆碱能神经系统。因此,大脑中的单胺类神经递质如果分泌减少,就会发生相应神经元的缺失、细胞死亡和退化变质,进而引起情绪控制障碍。本研究结果显示模型子鼠组海马的NE、DA和5-HT含量均低于对照子鼠组。结合相关性分析,可见模型子鼠情绪水平变化与子鼠海马组织中单胺类神经递质NE、DA和5-HT水平下降有关。

妊娠期是子代脑发育的一个关键时期,而母体在妊娠期受到多个应激因素刺激,就会激活应激相关的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,致使大量的糖皮质激素进入母体内,而糖皮质激素会使胎盘中促肾上腺皮质激素释放激素(placental corticotropin releasing hormone, pCRH)的分泌增高,子代体内糖皮质激素增高,进而影响子代HPA轴正常功能^[14]。综上所述,孕期慢性应激影响子鼠情绪变化与母体皮质酮水平升高有关,且与海马组织中枢神经递质水平降低有关,可能是高水平糖皮质激素改变胎儿神经递质,引起调控生长发育的激素轴变化,进而影响胎儿正常发育,包括胎儿的情绪等多方面。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Woods SM, Melville JL, Guo YQ, et al. Psychosocial stress during pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 202(1): 61.e1-61.e7.
- [2] Cymerblit-Sabba A, Lasri T, Gruper M, et al. Prenatal enriched environment improves emotional and attentional reactivity to adulthood stress[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 241: 185-190.
- [3] Aguilera G. HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging[J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46(2/3): 90-95.
- [4] Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update[J]. *Metabolism*, 2005, 54(5): 24-27.
- [5] Coburn-Litvak PS, Pothakos K, Tata DA, et al. Chronic administration of corticosterone Impairs spatial reference memory before spatial working memory in rats[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2003, 80(1): 11-23.
- [6] Benelli A, Filaferro M, Bertolini A, et al. Influence of S-adenosyl-L-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats[J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 127(3): 645-654.
- [7] 王建醒, 周丽, 徐华锋, 等. 慢性应激大鼠抑郁模型的建立及其评价[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2006, 27(6): 644-646.
- [8] Nilsson C, Jennische E, Ho HP, et al. Increased insulin sensitivity and decreased body weight in female rats after postnatal corticosterone exposure[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(6): 847-854.
- [9] 张磊, 章军建. 应激、学习记忆与染色质修饰[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2010, 7(1): 49-51.
- [10] Wadhwa PD. Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30(8): 724-743.
- [11] Cui LB, Jeong H, Borovecki F, et al. Transcriptional repression of PGC-1 α by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration[J]. *Cell*, 2006, 127(1): 59-69.
- [12] 关素珍, 夏迪亚·夏尔甫丁, 徐仙, 等. 孕前慢性应激后仔鼠学习记忆与胰岛素样生长因子II表达相关性研究[J]. *环境与职业医学*, 2014, 31(6): 472-475.
- [13] Lövhelm H. A new three-dimensional model for emotions and monoamine neurotransmitters[J]. *Med Hypotheses*, 2012, 78(2): 341-348.
- [14] 孙露, 陶芳标. 孕期应激与早产的相关机制[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(7): 1110-1112.

(收稿日期: 2015-11-17)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 汪源)