

本文引用:吴建丽,袁 珍,王永亮,刘凌宇,孙嘉靖,李 诺,陆阁玲,梅荣军. 电项针对慢性睡眠剥夺轻度认知障碍大鼠海马突触可塑性相关蛋白的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(3): 370-375.

## 电项针对慢性睡眠剥夺轻度认知障碍大鼠海马突触可塑性相关蛋白的影响

吴建丽,袁 珍,王永亮,刘凌宇,孙嘉靖,李 诺,陆阁玲,梅荣军\*  
(黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

**〔摘要〕目的** 观察电项针对慢性睡眠剥夺(CSD)轻度认知障碍大鼠海马组织中突触素(SYN)、脑源性神经营养因子(BDNF)和酪氨酸激酶受体 B(TrkB)蛋白表达的影响,探讨电项针改善 CSD 记忆损伤的作用机制。**方法** 将 24 只雄性 Wistar 大鼠随机分为大平台对照组、模型组和电项针组,每组 8 只。模型组和电项针组采用改良的多平台水环境法制备模型,大平台对照组除平台表面有细密铁丝网外,其他条件与造模环境一致。电项针组选取两侧的风池和供血穴电针治疗,模型组和大平台对照组给予相同时间的捆绑固定,共 14 d。Morris 水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力,免疫组化技术检测各组海马 CA1 区 SYN、BDNF 和 TrkB 蛋白的定性表达,Western blot 技术检测各组海马区 SYN、BDNF 和 TrkB 蛋白的定量表达。**结果** 造模后,模型组和电项针组大鼠逃避潜伏期较大平台对照组明显延长( $P<0.05$ ),经针刺治疗后,电项针组逃避潜伏期较模型组显著缩短( $P<0.05$ )。免疫组化和 Western blot 结果显示,与大平台对照组相比,模型组大鼠海马 SYN、BDNF 和 TrkB 蛋白表达均明显减少( $P<0.05$ );与模型组相比,电项针组大鼠海马 SYN、BDNF 和 TrkB 蛋白表达升高( $P<0.05$ )。与大平台对照组大鼠相比,电项针组 TrkB 表达升高( $P<0.05$ ),SYN 和 BDNF 表达差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 电项针能显著上调 CSD 轻度认知障碍大鼠海马区 SYN、BDNF 和 TrkB 蛋白的表达,增强海马突触可塑性。

**〔关键词〕** 慢性睡眠剥夺;轻度认知障碍;电项针;学习记忆;突触可塑性

**〔中图分类号〕**R245

**〔文献标志码〕**A

**〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.03.009

### Effects of Electro-nape-acupuncture on Synaptic Plasticity Related Proteins of Hippocampal in Mild Cognitive Dysfunction Rats Induced by Chronic Sleep Deprivation

WU Jianli<sup>1</sup>, YUAN Zhen, WANG Yongliang, LIU Lingyu, SUN Jiaying<sup>1</sup>, LI Nuo, LU Geling, MEI Rongjun\*  
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe the influence of electro-nape-acupuncture on protein expression of synaptophysin (SYN), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase receptor B (TrkB) in hippocampus in mild cognitive dysfunction rats with chronic sleep deprivation (CSD). In order to explore the mechanism of electro-nape-acupuncture in improving memory impairment of CSD. **Methods** 24 Wistar male rats were randomly divided into large platform control group, model group and electro-nape-acupuncture group, 8 rats in each group. Model group and electro-nape-acupuncture group of model rats were established by improved multi-platform water environment method. Platform surface is covered with fine wire mesh in the large platform control group, other conditions of which were consistent with building environment. Electro-nape-acupuncture group

**〔收稿日期〕**2020-10-22

**〔基金项目〕**黑龙江省自然科学基金优秀青年项目(YQ2020H029);黑龙江省中医药管理局项目(ZYH18-070);哈尔滨市科技创新人才项目(2015RAQXJ093)。

**〔作者简介〕**吴建丽,女,博士,助理研究员,研究方向:针灸治疗睡眠障碍性疾病。

**〔通讯作者〕**\*梅荣军,男,主任医师,教授,E-mail:593925878@qq.com。

rats were treated by acupuncture to Fengchi (GB20) acupoint and Gong-xue acupoint on both sides. The rats of model group and large platform control group were subject to binding for an equal time with electro-nape-acupuncture group every time for 14 days. Morris water maze was applied to evaluate the learning and memory ability of rats. Immunohistochemistry was employed to detect qualitative expressions of SYN, BDNF and TrkB proteins in hippocampal CA1 area. Western blot was used to examine quantitative expressions of SYN, BDNF and TrkB proteins in hippocampus. **Results** After building model, the escape latency of model group and electro-nape-acupuncture group were prolonged compared with large platform control group ( $P < 0.05$ ). After acupuncture treatment, the escape latency of electro-nape-acupuncture group were shortened compared with model group after treatment ( $P < 0.05$ ). Immunohistochemistry and Western blot showed that compared with large platform control group, the protein expressions of SYN, BDNF and TrkB of hippocampus in model group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ); electro-nape-acupuncture group significantly increased the expression of SYN, BDNF and TrkB compared with model group ( $P < 0.05$ ). Expression of TrkB protein in electro-nape-acupuncture group was increased compared with large platform control group ( $P < 0.05$ ). Electro-nape-acupuncture group and large platform control group showed no statistically difference in SYN and BDNF protein expressions ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Electro-nape-acupuncture can enhance the hippocampal synaptic plasticity of mild cognitive dysfunction rats induced by CSD by up-regulating protein expression levels of SYN, BDNF and TrkB.

[**Keywords**] chronic sleep deprivation; mild cognitive dysfunction; electro-nape-acupuncture; learning and memory; synaptic plasticity

慢性睡眠剥夺 (chronic sleep deprivation, CSD) 是指机体每日获得睡眠的时间长期少于 4 h 的一种状态。睡眠有助于记忆的巩固和优化,参与了许多复杂的或包括情感的认知过程<sup>[1]</sup>。有研究<sup>[2-3]</sup>表明,限制睡眠或睡眠不足均能导致认知水平下降,还能加大患阿尔兹海默病的风险。目前,改善认知功能的药物主要包括胆碱酯酶抑制剂、抗氧化剂及促进脑血液循环的药物,如多奈哌齐、脑复康和美金刚等,可暂时提高认知功能,但不能延缓疾病的进程。针灸具有开窍、醒神、益智的作用,是改善轻度认知损伤疾病的有效方法,但作用机制尚未明确<sup>[4]</sup>。突触可塑性降低是记忆障碍的一个重要发病机制,睡眠剥夺后大脑神经元末梢突触蛋白合成减少,神经递质的传递效率降低,导致神经网络交流减少从而出现记忆力下降<sup>[5]</sup>。因此,提高突触相关蛋白表达可能是改善认知障碍的有效方法。本研究通过电针项部双侧风池和百会穴,观察电针对 CSD 轻度认知障碍大鼠海马突触素 (synaptophysin, SYN)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 蛋白表达的影响,探讨电项针改善 CSD 后记忆损伤的可能机制,为临床应用电项针防治睡眠紊乱相关的认知障碍性疾病提供科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与分组

健康清洁 Wistar 大鼠 30 只,体质量为 180~200 g,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供,合格证号 SYXK(黑)2016004。实验前适应性饲养 1 周,温度 ( $23 \pm 1$ ) °C,相对湿度 50%~70%,自由摄食饮水。经负重游泳和水迷宫训练,剔除体力和学习成绩最差的 6 只。采用软件生成的随机数字将筛选出的 24 只大鼠随机分为大平台对照组、模型组和电项针组,每组 8 只。

### 1.2 主要仪器和试剂

微电流刺激仪(美国 BioMedical Life System 公司);睡眠剥夺箱(自制);Infinite M200 PRO 酶标仪(瑞士 Tecan 公司);EG1160 型组织包埋机、RM2235 切片机、DM4000B 型光学显微镜(德国 LEICA 公司);1658001 电泳仪、1703930 转膜仪、Gel Doc XR+凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司);兔抗 SYN 多克隆抗体(货号 17785-1-AP)、兔抗 BDNF 多克隆抗体(货号 28205-1-AP)和兔抗 TrkB 多克隆抗体(货号 13129-1-AP)均购于美国 Proteintech 公司;蛋白提取试剂盒(货号 P0033)、BCA 检测试剂盒(货号 P0010)、电泳液(货号 P0014A)、转膜液(货号

P0021A)、ECL 发光液(货号 P0018S)均购于碧云天生物技术公司。

### 1.3 造模方法

根据参考文献[6-7]采用改良的多平台水环境法制备 CSD 模型。正式造模前 5 天将大鼠置于长宽高分别为 100 cm×60 cm×60 cm 的睡眠剥夺箱内适应环境,每日 1 次,每次 2 h。具体方法为:在睡眠剥夺箱内底部固定 2 排共计 8 个直径为 6.5 cm 的圆形平台,平台之间相距 15 cm,高度 8 cm,每日注入自来水至圆形平台下约 1.0 cm 处,距平台上方 15 cm 处用细铁丝网遮盖,并放置食物和水瓶以保证大鼠正常进食,每日 16 时至次日 10 时进行睡眠剥夺 18 h,夜间给予日光灯照射,然后恢复睡眠 6 h,连续 21 d。造模成功标准:大鼠持续表现为活动量少,反应慢,脱毛及食欲减退的症状,水迷宫检测逃避潜伏期成倍的延长,而穿越平台次数成倍的减少。大平台对照组置于睡眠剥夺箱内后,在平台上方铺一张细密的铁丝网对照,大鼠可自由活动和睡眠,以消除水环境对动物的影响。

### 1.4 干预方法

造模成功后,电项针组参照大鼠穴位图和项部腧穴的神经解剖结构选取双侧风池和供血进行针刺<sup>⑧</sup>。风池位于大鼠枕骨顶嵴后枕寰关节背凹陷处旁约 2 mm,供血位于第 4 颈椎棘突旁约 2 mm。具体操作方法:从项部向鼻尖方向刺入 3~4 mm,不进行手法刺激,连接电针仪,一侧的风池和供血连接一组导线,正极在上,负极在下。电流强度 0.5 mA,疏波,频率 2 Hz,以大鼠不嘶叫、项部肌肉轻微收缩为宜。每日上午治疗 1 次,每次 20 min,连续 14 d。大平台对照组和模型组不进行治疗,仅给予相同时间和方式的捆绑固定。

### 1.5 取材方法

实验结束后,大鼠深度麻醉,快速断头取脑,用手术钳分离颅骨,暴露脑组织,将大脑纵向切开后,将左侧大脑置于 4% 的多聚甲醛固定,用于免疫组化染色,右侧大脑则需在冰盘上快速掀起顶叶,剥离出海马后置于液氮中速冻,用 Western blot 蛋白检测。

### 1.6 检测指标

1.6.1 Morris 水迷宫测试 将直径 1.5 m 的圆形

水池注入温水,平台在睡眠下 2~3 cm,平台固定于第 IV 象限。测试前将大鼠置于平台上进行 30 s 强化提示,然后依次从 4 个象限固定一点放入水池,记录每次找到水下平台的时间为逃避潜伏期。若大鼠 90 s 内找不到平台,则引导大鼠至平台上放并停留 10 s,如此训练 4 d。分别在造模第 1 天,造模第 21 天和干预第 14 天测试记录大鼠的逃避潜伏期。

1.6.2 免疫组织化学技术检测海马 CA1 区突触蛋白表达 将组织在 4% 的多聚甲醛内固定 24~48 h,经脱水、透明、包埋后,切取 4  $\mu\text{m}$  的冠状切片,依次经过脱蜡水化、抗原修复、封闭、一抗二抗孵育、DAB 染色、苏木精染核、流水冲洗、脱水、透明后用中性树脂封片,每样于 400 倍光镜下随机选取 3 个未重叠的视野进行拍摄。采用 Image J 图像分析软件在同一参数状态下分析 SYN、BDNF 和 TrkB 蛋白阳性表达进行分析,计算平均光密度(mean optical density, MOD)。

1.6.3 Western blot 检测海马内突触蛋白表达 将海马组织用蛋白提取试剂盒提取总蛋白并用酶标仪测定浓度,样本配平后加入上样缓冲液,高温煮沸、晾凉备用。用快速制胶试剂盒制备 10% 浓度的胶后上样,电泳条件为浓缩胶电压 80 V,分离胶 110 V。转膜条件为 300 mA、70 min。用脱脂奶粉室温 1.5 h 封闭,一抗 4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜、二抗室温孵育 45 min。滴加 ECL 化学发光液后曝光。用 Image J 分析软件将条带灰度值数字化,取目的蛋白与内参比值作为相对表达量。

### 1.7 统计学方法

用 SPSS 24.0 软件统计数据,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。符合正态分布且方差齐时多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD 检验;方差不齐时采用 Tamhane's  $T_2$  检验。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠逃避潜伏期比较

正式实验前 1 天,各组大鼠水迷宫测试逃避潜伏期差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在造模后第 21 天,模型组和电项针组的潜伏期较大平台对照组明显延



长,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。干预第14天,模型组的逃避潜伏期较平台对照组延长( $P<0.05$ ),电项针组逃避潜伏期则较模型组明显缩短( $P<0.05$ )。见表1。

表1 各组大鼠造模前后水迷宫测试的逃避潜伏期比较( $\bar{x}\pm s, s$ )

组别	<i>n</i>	造模前1天	造模第21天	干预第14天
大平台对照组	8	10.81±3.09	11.56±2.65	10.99±3.19
模型组	8	11.51±2.85	23.37±5.38 <sup>△</sup>	20.11±4.21 <sup>△</sup>
电项针组	8	10.64±3.13	22.98±5.51 <sup>△</sup>	12.16±2.77*

注:与大平台对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$

## 2.2 各组大鼠海马CA1区蛋白阳性表达比较

大平台对照组大鼠海马CA1区可见SYN、BDNF和TrkB蛋白有明显的阳性表达,阳性表达的细胞数量较多,棕黄色染色较深;而模型组SYN、BDNF和TrkB蛋白阳性表达细胞数目相对减少,颜色较浅,MOD值较大平台对照组显著降低,差异有显著统计学意义( $P<0.05$ );电项针组海马区SYN、BDNF和TrkB阳性细胞表达明显增多,与模型组比较,

MOD值显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与大平台对照组比较,SYN和BDNF表达水平无差异,TrkB表达有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2和图1。

表2 各组大鼠海马CA1区SYN、BDNF和TrkB蛋白表达水平比较( $\bar{x}\pm s, MOD$ )

组别	<i>n</i>	SYN	BDNF	TrkB
大平台对照组	8	0.149±0.018	0.215±0.032	0.125±0.019
模型组	8	0.064±0.014 <sup>△</sup>	0.070±0.012 <sup>△</sup>	0.050±0.015 <sup>△</sup>
电项针组	8	0.156±0.020*	0.205±0.025*	0.117±0.024 <sup>△*</sup>

注:与大平台对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$

## 2.3 各组大鼠海马CA1区SYN、BDNF和TrkB蛋白表达比较

Western blot结果显示,造模21d后,模型组大鼠海马区SYN、BDNF和TrkB蛋白相对表达量较大平台对照组明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。电项针组SYN和BDNF蛋白表达与大平台对照组比较差异无统计学意义,TrkB蛋白表达明显升高( $P<0.05$ )。与模型组比较,经电针治疗后,电项针组大鼠海马区的SYN、BDNF和TrkB蛋白相对表达量均明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图2。

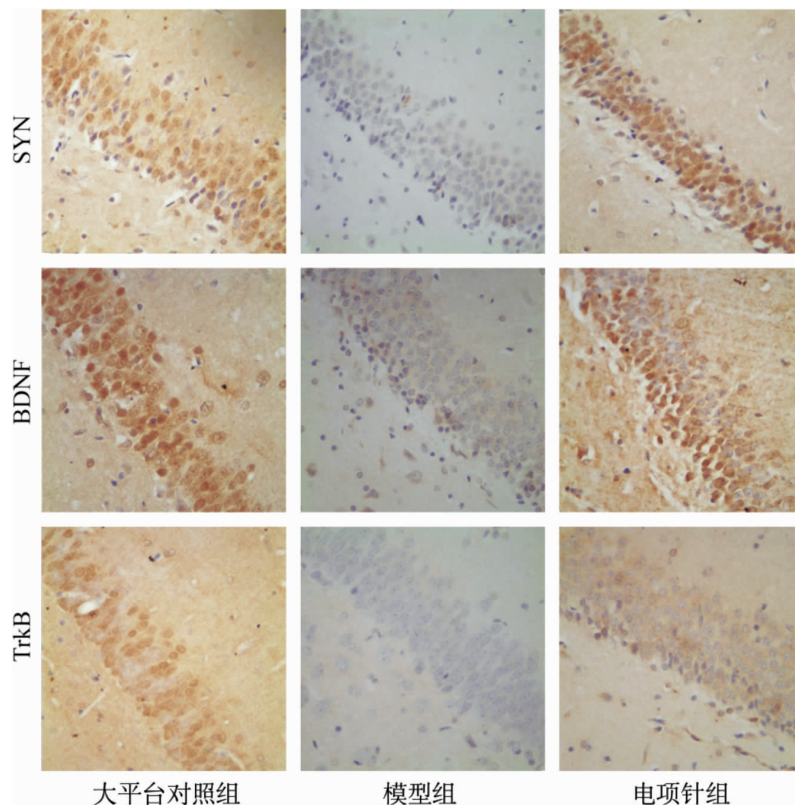
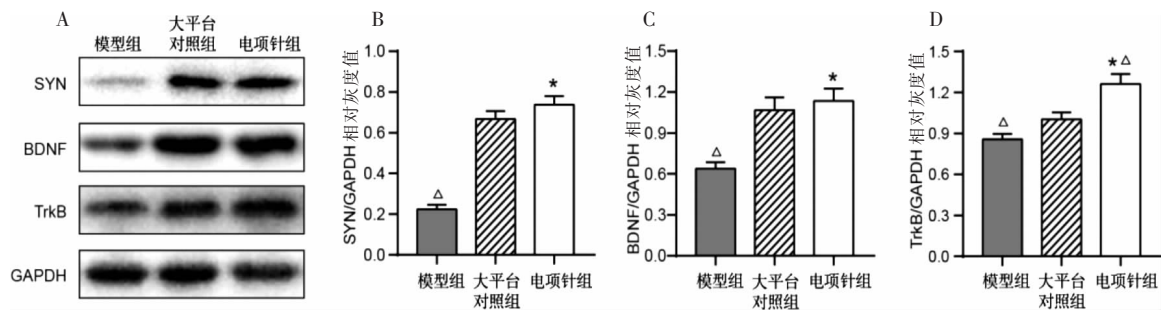


图1 各组大鼠海马CA1区SYN、BDNF和TrkB的阳性表达(免疫组化染色,×400倍)



注:A 图为各组大鼠海马区 SYN、BDNF、TrkB 和 GAPDH 蛋白的凝胶成像图,B 图、C 图和 D 图分别为各组大鼠海马区 SYN、BDNF 和 TrkB 与 GAPDH 比值的相对表达量。与大平台对照组比较, $\Delta P < 0.05$ ;与模型组比较, $*P < 0.05$

图 2 Western blot 检测海马区的 SYN、BDNF 和 TrkB 的蛋白表达( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

### 3 讨论

长期睡眠不足是诱发糖尿病、高血压、肥胖及心脑血管疾病的重要危险因素,严重威胁着人类的健康。研究<sup>[9-10]</sup>表明,充足睡眠能提高学习效率,增强记忆力,限制睡眠则会干扰知识获取和记忆存储过程,导致认知水平下降。一项临床研究<sup>[11]</sup>显示,睡眠剥夺后青少年完成简单记忆任务的效率明显降低,且对复杂和抽象任务完成效率影响更为显著。Hagewoud 等<sup>[12]</sup>发现学习前剥夺睡眠影响记忆的形成,学习后睡眠剥夺则损害记忆巩固和再提取过程。

睡眠剥夺属于中医学“不寐”的范畴,多因情志、饮食失常导致阳不入阴、营卫不和而出现夜不能寐。长久不寐则脑内元神受扰、神机失用而出现善忘、反应迟钝、神情冷漠等呆病的临床表现。风池穴是足少阳与阳维脉、阳跷脉的交会穴,少阳经“主枢”,枢机畅,营卫和;阳维脉维络一身之阳,使阴阳自相维;阳跷脉司眼睑开合,针刺本穴疏通经气则阴阳和、营卫调,从而恢复“昼精夜瞑”的状态,此外,3 条经脉均上行入脑,根据“经脉所过,主治所及”的原则,刺激本穴又可达利头目、醒脑神之功。供血穴是高维滨教授提出的治疗脑源性疾病经验穴,位于风池穴下 1.5 寸,无明确归经,与督脉、足太阳经和足少阳经联系密切,针刺本穴具有活血通络、调神益智的作用。两穴合用则具有疏通经络、醒脑开窍、调神益智的功效。故本研究采用电针项部风池和供血穴用于改善 CSD 后认知功能损害。

海马是学习记忆的关键部位,极易受到睡眠的影响。研究<sup>[13-14]</sup>表明,睡眠剥夺后引发认知障碍的机

制可能与神经发生受损、神经炎症、氧化应激、递质分泌失衡、突触传递紊乱等导致突触可塑性下降等有关。SYN 是突触囊泡膜上的一种糖蛋白,主要参与轴突末梢神经递质存储和释放、突触囊泡再循环、突触发育和重塑功能,其分布和含量可反映突触的密度和传递效率<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>表明,SYN 可作为膜融合蛋白在囊泡膜和质膜上形成缝管样的融合孔,在钙离子的作用下融合孔开启从而引起神经递质释放。此外,SYN 也能调节神经元突起的生长和分化、调节长时程增强等影响突触可塑性,反映学习记忆能力的改变。BDNF 是促进神经元生长发育、分化,调控突触传递效率,增强突触可塑性的关键因子之一,其生物学效应的发挥需要与 TrkB 受体结合才能完成。Luine 等<sup>[17]</sup>发现 BDNF 激活 TrkB 后能增加树突的数量和长度,促进新突触的形成。Lu 等<sup>[18]</sup>总结出 BDNF 可通过 TrkB 诱导 LTP 的形成和维持,促进突触修复而改善认知功能。有学者报道<sup>[19]</sup>称 BDNF/TrkB 通路也可介导细胞外调节蛋白激酶 Erk1/2 调控 SYN 蛋白表达影响从记忆功能。与 Zagaar 等<sup>[20]</sup>报道一致,本研究发现,模型组大鼠逃避潜伏期较大平台对照组显著延长( $P < 0.01$ ),海马 SYN、BDNF 和 TrkB 蛋白表达较大平台对照组明显下降( $P < 0.01$ ),说明 CSD 导致的学习记忆障碍可能与海马 SYN、BDNF 和 TrkB 含量下降有关。Barham 等<sup>[21]</sup>通过荟萃分析发现电刺激有助于陈述性记忆的巩固,本研究也发现,治疗后,电项针组大鼠逃避潜伏期较模型组明显缩短( $P < 0.01$ ),海马 SYN、BDNF 和 TrkB 蛋白表达较模型组明显上升( $P < 0.01$ ),说明 CSD 后认知功能的修复可能与电项针增加 SYN、BDNF 和 TrkB

蛋白表达有关,但 SYN 的表达是否与 BDNF/TrkB 信号通路有直接联系还需实验的进一步证明。

综上所述,电项针可以有效的改善慢性睡眠剥夺后的轻度认知障碍,其机制可能与调节 SYN、BDNF、TrkB 等突触相关蛋白表达,减轻海马神经元损伤,提高突触可塑性有关。

## 参考文献

- [1] 张晓雯,黄惠敏,潘晓黎.睡眠影响记忆巩固功能的研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(7):1021-1024.
- [2] CEDERNAES J, OSORIO R S, VARGA A W, et al. Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease [J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2017, 31: 102-111.
- [3] ZHAO B Y, LIU P, WEI M, et al. Chronic sleep restriction induces a $\beta$  accumulation by disrupting the balance of a $\beta$  production and clearance in rats[J]. *Neurochemical Research*, 2019, 44 (4): 859-873.
- [4] 李全,邢春玥,孙忠人,等.近 10 年针灸治疗轻度认知功能障碍的临床研究及作用机制进展[J].*中医药学报*,2020,48(7):72-77.
- [5] CIRELLI C, TONONI G. Linking the need to sleep with synaptic function[J]. *Science*, 2019, 366(6462): 189-190.
- [6] HAVEKES R, MEERLO P, ABEL T. Animal studies on the role of sleep in memory: From behavioral performance to molecular mechanisms[J]. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2015, 25: 183-206.
- [7] 荣霏,程滨,温晓飒,等.慢性睡眠剥夺对大鼠学习记忆功能及不同脑区 5-羟色胺 1A 受体蛋白表达的影响[J].*上海医学*,2012, 35(5):425-429.
- [8] 徐东升,赵硕,崔晶晶,等.绘制实验大鼠腧穴图谱的新尝试[J].*针刺研究*,2019,44(1):62-65,79.
- [9] TOBALDINI E, COSTANTINO G, SOLBIATI M, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2017, 74: 321-329.
- [10] BOYCE R, WILLIAMS S, ADAMANTIDIS A. REM sleep and memory[J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2017, 44: 167-177.
- [11] BEEBE D W, POWERS S W, SLATTERY E W, et al. Short sleep and adolescents' performance on a concussion assessment battery: An experimental sleep manipulation study[J]. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 2018, 28(4): 395-397.
- [12] HAGEWOUDE R, WHITCOMB S N, HEERINGA A N, et al. A time for learning and a time for sleep: The effect of sleep deprivation on contextual fear conditioning at different times of the day[J]. *Sleep*, 2010, 33(10): 1315-1322.
- [13] 屈杜洁,郇宇,赵又谊,等.Wnt/ $\beta$ -catenin 信号介导的小鼠海马神经元发生参与睡眠剥夺引起的学习记忆下降[J].*神经解剖学杂志*,2019,35(2):134-140.
- [14] NABAEE E, KESMATI M, SHAHRIARI A, et al. Cognitive and Hippocampus biochemical changes following sleep deprivation in the adult male rat[J]. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2018, 104: 69-76.
- [15] KOLOS Y A, GRIGORIYEV I P, KORZHEVSKIY D E. A synaptic marker synaptophysin[J]. *Morfologiya (Saint Petersburg, Russia)*, 2015, 147(1): 78-82.
- [16] KOKOTOS A C, HARPER C B, MARLAND J R K, et al. Synaptophysin sustains presynaptic performance by preserving vesicular synaptobrevin-II levels[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2019, 151(1): 28-37.
- [17] LUINE V, FRANKFURT M. Interactions between estradiol, BDNF and dendritic spines in promoting memory[J]. *Neuroscience*, 2013, 239: 34-45.
- [18] LU B, NAGAPPAN G, GUAN X M, et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2013, 14(6): 401-416.
- [19] CHEN J W, NIU Q, XIA T, et al. ERK1/2-mediated disruption of BDNF-TrkB signaling causes synaptic impairment contributing to fluoride-induced developmental neurotoxicity[J]. *Toxicology*, 2018, 410: 222-230.
- [20] ZAGAAR M A, DAO A T, ALHAIDER I A, et al. Prevention by regular exercise of acute sleep deprivation-induced impairment of late phase LTP and related signaling molecules in the dentate gyrus [J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53 (5): 2900-2910.
- [21] BARHAM M P, ENTICOTT P G, CONDUIT R, et al. Transcranial electrical stimulation during sleep enhances declarative (but not procedural) memory consolidation: Evidence from a meta-analysis [J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2016, 63: 65-77.

(本文编辑 苏维)