

# 慢性不可预测轻度应激 对大鼠脑电信号及 睡眠结构的影响

马文玉<sup>1</sup>, 李金存<sup>1</sup>, 潘雪梅<sup>1</sup>, 倪浩然<sup>1</sup>, 解宇环<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>云南中医药大学中药学院, 云南 昆明

<sup>2</sup>云南省高校芳香中药研究重点实验室, 云南 昆明

<sup>3</sup>云南中医药大学中医防病理论应用研究创新团队, 云南 昆明

收稿日期: 2024年5月31日; 录用日期: 2024年7月23日; 发布日期: 2024年7月31日

## 摘要

目的: 大鼠慢性不可预测轻度应激(Chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型是研究抑郁症发病机制常用的动物模型之一, 睡眠障碍是抑郁症的常见伴随症状。本研究通过分析CUMS模型大鼠的脑电信号及睡眠结构变化, 为CUMS模型应用于抑郁症睡眠障碍研究提供依据。方法: 取雄性SD大鼠分为2组, 即正常对照组和模型组, 应用7种CUMS进行造模, 并使用蔗糖偏好实验、强迫游泳实验及旷场实验进行行为学检测, 评价CUMS大鼠的抑郁样行为。采用无线遥测脑电技术对大鼠海马CA3区的脑电信号进行采集和分析。结果: 与正常对照组相比, CUMS组大鼠的蔗糖偏好率降低, 强迫游泳静止不动时间增加, 旷场实验穿越格子数, 总移动距离和修饰行为减少, 无线遥测脑电数据分析显示CUMS组大鼠Beta和Theta占比明显增加, WAKE占比增加, REM和NREM占比降低。结论: CUMS大鼠与临床抑郁症患者的EEG和睡眠结构变化有较好一致性, 可进一步用于抑郁伴随睡眠障碍的机制研究和药物治疗作用的评价。

## 关键词

抑郁症, 慢性不可预测轻度应激, 脑电

# Effects of Chronic Unpredictable Mild Stress on EEG Signals and Sleep Structure in Rats

Wenyu Ma<sup>1</sup>, Jincun Li<sup>1</sup>, Xuemei Pan<sup>1</sup>, Haoran Ni<sup>1</sup>, Yuhuan Xie<sup>2,3\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 马文玉, 李金存, 潘雪梅, 倪浩然, 解宇环. 慢性不可预测轻度应激对大鼠脑电信号及睡眠结构的影响[J]. 生物医学, 2024, 14(3): 502-510. DOI: 10.12677/hjbm.2024.143054

<sup>1</sup>School of Chinese Material Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>Yunnan Provincial University Key Laboratory of Aromatic Chinese Herb Research, Kunming Yunnan

<sup>3</sup>Yunnan Innovation Team of Application Research on Traditional Chinese Medicine Theory of Disease Prevention at Yunnan University of TCM, Kunming Yunnan

Received: Apr. 31<sup>st</sup>, 2024; accepted: Jul. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Jul. 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** The rat chronic unpredictable mild stress (CUMS) model is one of the animal models commonly used to study the pathogenesis of depression, and sleep disturbance is a common concomitant symptom of depression. In this study, we analyzed the Electroencephalogram (EEG) signals and sleep structure changes in CUMS rats to provide a basis for the application of the CUMS model to the study of sleep disorders in depression. **Methods:** Male SD rats were taken and divided into the control group and the model group. 7 types of CUMS were applied for modeling, and behavioral tests were conducted using the sucrose preference test, the forced swimming test and the open-field test to evaluate the depressive-like behavior of CUMS rats. Wireless telemetry EEG technology was used to collect and analyze the EEG signals in the CA3 region of the rat hippocampus. **Results:** Compared with the control group, rats in the CUMS group showed decreased sucrose preference rate, increased forced swimming immobility time, and decreased number of crossings in the open-field test, total distance and rearing behaviors. The analysis of the EEG data showed a significant increase in the Beta and Theta occupancy, an increase in the WAKE occupancy, and a decrease in the REM and NREM occupancy values of the rats in the CUMS group. **Conclusion:** The EEG and sleep structure changes of CUMS rats and clinically depressed patients are in good agreement, which can be further used for the mechanism study of depression accompanied by sleep disorders and the evaluation of drug therapeutic effects.

## Keywords

Depression, Chronic Unpredictable Mild Stress, Electroencephalography

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

抑郁症是一种由多种因素导致的生物异质性精神障碍疾病，以持续情绪低落、烦躁不安、兴趣缺失等为主要临床特征[1]，其发病率呈逐年上升的趋势，现已成为困扰全球的严重健康问题[2]。根据世界卫生组织的数据，全世界有 2.64 亿人患有重度抑郁症，每年有近 80 万人自杀，是年轻人死亡的第二大原因[3]。抑郁症的异质性主要表现在发病率、发病机制、临床表现、治疗及预后等方面的不同[4]。抑郁症的核心症状是睡眠结构紊乱，包括睡眠发作延迟、非安眠和早醒，以及相关的临床症状，如白天疲劳，主观能量、情绪和警觉性的正常早晨峰值减弱[5]。多数患者在出现抑郁症状之前会表现出睡眠障碍，与抑郁症状相互影响[6]。研究发现，40%~50%的失眠患者合并患有其他精神疾病[7]。在 1 项对心理学与失眠的关联性的临床研究中对 161 例失眠患者接受睡眠质量和心理学的量化评估后发现 93.2%的患者存在

焦虑或抑郁,其中可能(包括肯定)存在抑郁、肯定存在抑郁、仅有存在严重抑郁比例分别为 76.3%、30.1%、9.6% [8]。因此,对于抑郁症睡眠结构的研究是治疗抑郁症和避免持续睡眠障碍的长期后遗症的关键。

成年人的正常睡眠有两个主要的交替阶段:非快速眼动(Non-Rapid Eye Movement Sleep, NREM)睡眠和快速眼动(Non-Rapid Eye Movement, REM)睡眠[9]。脑电图(EEG)是大脑神经元活动产生的电信号,可以客观记录不同活动状态下大脑电活动[10],可用于区分觉醒(WAKE)、NREM 和 REM 睡眠[11]。其作为一种可靠的、客观的脑功能评估手段已经被应用在抑郁、精神分裂症、轻度认知障碍等疾病的辅助诊断当中。

慢性不可预测轻度应激(Chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型是抑郁症的主要临床前模型之一,其病理生理机制更符合人类抑郁症的发病机制,是一个经典的抑郁症动物模型[12]。在该模型中,动物长期受到不可预知温和应激源的连续刺激,从而表现出对奖赏的反应降低、快感缺乏等抑郁症核心症状,被认为是与人类抑郁症行为最相似的动物模型[13]。CUMS 小鼠的脑电图结果显示,其总睡眠时间和 NREM 睡眠时间减少[14]。但目前还未有对 CUMS 大鼠睡眠结构的实验研究。

因此,本研究通过对 CUMS 大鼠脑电信号进行检测,探索了 CUMS 抑郁模型大鼠脑电信号及睡眠结构的变化,为该模型应用于抑郁症睡眠障碍研究提供依据。

## 2. 材料和方法

### 2.1. 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 22 只,体重 250~280 g (购自斯贝福生物技术有限公司),动物生产许可证号:SCXK(京)2019-0010。饲养于 SPF 级动物房,温度  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ,湿度 50%~70%,光照 12 h,使其自由进食饮水,适应性喂养 1 周后进行实验。所有动物实验均经云南中医药大学动物伦理实验委员会批准(批准号:R-062023026)。

### 2.2. 药品与试剂

氯化钠注射液(批号 2103262B,西安京西双鹤药业有限公司)、蔗糖(批号 GB317,昆明市五华区食品厂)、异氟烷(批号 20092301,瑞沃德生命科技有限公司)、玻璃离子水门汀溶液(批号 202106,上海医疗器械股份有限公司)。

### 2.3. 仪器

脑立体定位仪(批号 E03566,瑞沃德生命科技有限公司)、小动物麻醉机(批号 R540IE,瑞沃德生命科技有限公司)、高速颅骨钻(批号 BW-SHD908,上海欣隆科技发展有限公司)、数字控温器(批号 XH-W2140,江苏星河科技公司)、强迫游泳装置(批号 DoiT02-FS-G,上海欣软信息科技有限公司)、悬尾测试装置(批号 DoiT02-TS-M,上海欣软信息科技有限公司)、生理信号无线遥测系统(型号 MX2,美国 DSI 公司)、无线信号采集系统(型号 Ponemah,美国 DSI 公司)三通道 DSI 电极(型号 F50EE,美国 DSI 公司)。

### 2.4. 动物分组及给药

将 22 只健康雄性 SD 大鼠随机分为空白对照组和模型组(CUMS)组,每组 11 只,模型组大鼠按照 CUMS 造模方法进行模型复制,造模第 21 d 后使用强迫游泳实验判断 CUMS 模型复制是否成功,每组取 8 只动物用于造模第 28 d 行为学实验,另每组取 3 只大鼠用于脑电数据采集。

## 2.5. CUMS 模型的复制

按照文献的方法进行 CUMS 造模[15]。在下列 7 种不同的温和刺激中随机采取 1 种刺激每日刺激 1 次,持续 28 d。7 种刺激分别为:① 0℃冰水游泳 5 min;② 昼夜颠倒 24 h;③ 禁食禁水:禁食禁水 24 h;④ 夹尾 1 min;⑤ 45℃热水游泳 5 min;⑥ 倾斜笼子 45° 24 h;⑦ 潮湿环境 24 h。造模结束后对大鼠进行糖水偏好实验、强迫游泳实验和旷场实验,确定造模是否成功。

## 2.6. 糖水偏好实验(Sucrose preference test, SPT)

将大鼠禁食禁水 24 h 后给予 1 瓶 1% (w/v)的蔗糖水溶液和 1 瓶蒸馏水,4 h 后称量水瓶的重量,计算大鼠在 4 h 内蔗糖水消耗量,计算蔗糖偏好率。蔗糖偏好率 = 蔗糖水消耗量/(蔗糖水消耗量 + 水消耗量) × 100% [16]。

## 2.7. 强迫游泳实验(Forced Swimming Test, FST)

在深度为 40 cm,直径为 18 cm 的圆筒中进行测试。记录大鼠在水中的静止不动时间[17]。每只动物测试 6 min,前 2 分钟为动物适应期,记录动物后 4 min 的静止不动时间。

## 2.8. 旷场实验(Open field test, OFT)

将大鼠禁食不禁水 12 h 后放入旷场箱的中心,应用动物行为视频跟踪分析系统持续记录大鼠行踪 5 min,随后取出大鼠用 75%酒精去除箱内残留气味。记录水平运动和垂直运动,水平运动为大鼠水平移动距离(m),垂直运动为大鼠修饰次数和站立次数之和[18]。

## 2.9. 脑电数据的采集与分析

使用 1.5%浓度的异氟烷诱导大鼠麻醉后以 1%的浓度持续麻醉。将大鼠头部固定在脑立体定位仪上,剃去头部毛发,随后剥离大鼠的脑膜,暴露颅骨,用高速颅骨钻钻孔后将脑电电极植入大鼠右侧海马 CA3 区(AP: -3.6 mm, ML: +4.2 mm, DV: -3.8 mm)。后使用玻璃离子水门汀固定电极,待大鼠麻醉清醒后放入笼中单笼饲养,恢复 7 d 后用于脑电数据采集。使用 Ponemah 采集系统采集各组大鼠 24 h 的脑电数据,使用 Neuro Score 软件对脑电信号进行分析。信号采集结束后将大鼠处死,取出完整的脑组织,观察脑电电极植入位置是否准确。

## 2.10. 数据分析与处理

实验数据均以平均值 ± 标准差(Mean ± SD)表示,正态分布且方差齐者,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,方差不齐时采用非参数检验, $P < 0.05$  时差异具有统计学意义。

# 3. 结果

## 3.1. 糖水偏好实验结果

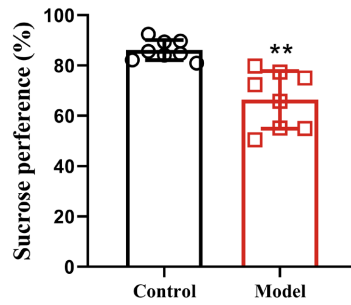
CUMS 组大鼠蔗糖偏好率较正常对照组明显降低( $P < 0.01$ ),结果见图 1。

## 3.2. 强迫游泳实验

与正常对照组相比,CUMS 大鼠静止不动时间增加( $P < 0.01$ ),结果见图 2。

## 3.3. 旷场实验

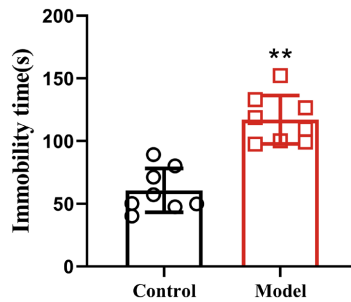
与正常对照组相比,CUMS 大鼠穿越格子数、总移动距离与修饰次数减少( $P < 0.01$ ),结果见图 3。



注：与正常对照组相比，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$

**Figure 1.** Results of sucrose preference test in CUMS rats ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 8$ )

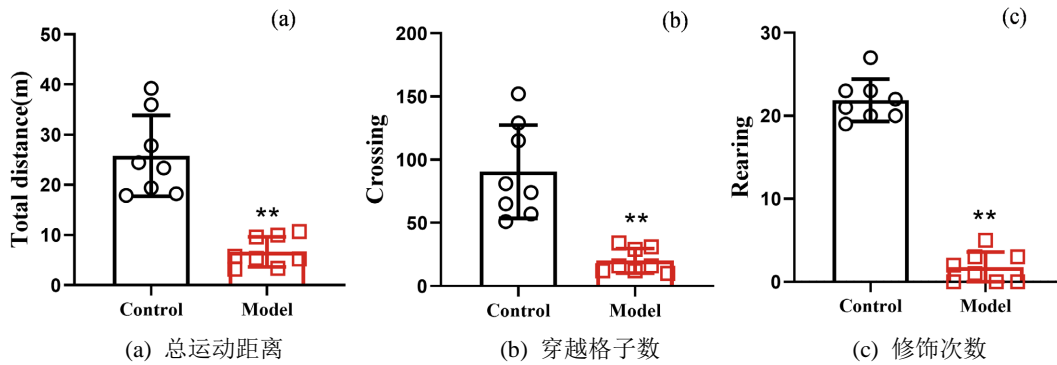
**图 1.** CUMS 大鼠的糖水偏好实验结果 ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 8$ )



注：与正常对照组相比，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$

**Figure 2.** Results of forced swimming test in CUMS rats ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 8$ )

**图 2.** CUMS 大鼠的强迫游泳实验结果 ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 8$ )



注：与正常对照组相比，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$

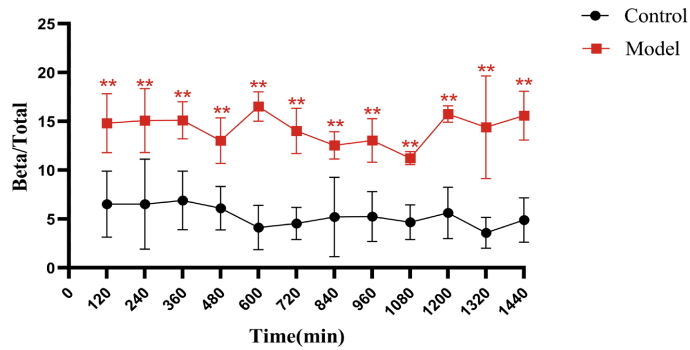
**Figure 3.** Results of open field test in CUMS rats ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 8$ )

**图 3.** CUMS 大鼠的旷场实验结果 ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 8$ )

### 3.4. CUMS 大鼠的脑电信号

#### 3.4.1. CUMS 大鼠的 Beta/Total 频率变化

与正常对照组相比，CUMS 组大鼠 Beta/Total 值明显增高( $P < 0.01$ )，结果见图 4。



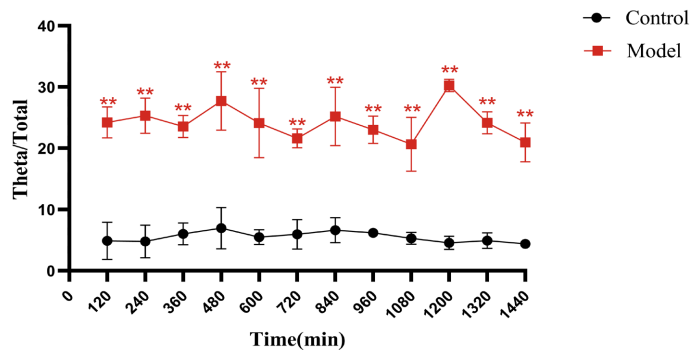
注：与正常对照组相比，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$

Figure 4. Beta/Total frequency change in CUMS Rats ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 3$ )

图 4. CUMS 大鼠的 Beta/Total 频率变化( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 3$ )

### 3.4.2. CUMS 大鼠的 Theta/Total 频率变化

与正常对照组相比，CUMS 组大鼠 Theta/Total 值明显增高( $P < 0.01$ )，结果见图 5。



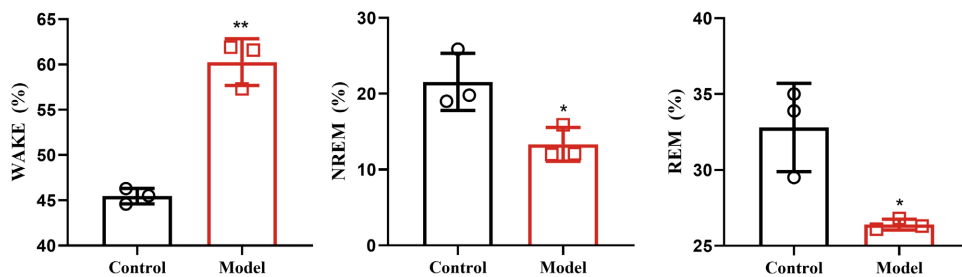
注：与正常对照组相比，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$

Figure 5. Theta/Total frequency change in CUMS rats ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 3$ )

图 5. CUMS 大鼠的 Theta/Total 频率变化( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 3$ )

### 3.5. CUMS 大鼠的睡眠结构

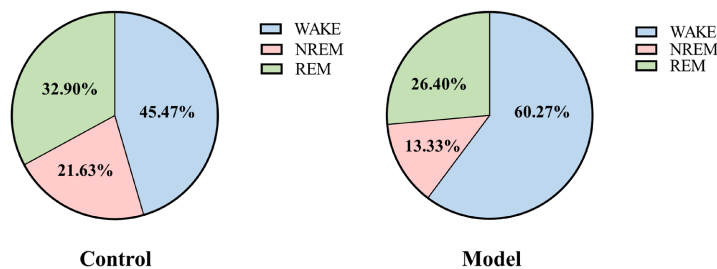
与正常对照组比，模型组 WAKE 占比增加( $P < 0.01$ )，REM 和 NREM 占比减少( $P < 0.05$ )。结果见图 6、图 7。



注：与正常对照组相比，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$

Figure 6. Structural changes of sleep in CUMS rats ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 3$ )

图 6. CUMS 大鼠的睡眠结构变化( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 3$ )



注：与正常对照组相比，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$

**Figure 7.** Structural changes of sleep in CUMS rats ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 3$ )

**图 7.** CUMS 大鼠的睡眠结构变化( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n = 3$ )

## 4. 讨论

CUMS 模型通过将啮齿类动物长期置于温和的不可预知的应激环境中，引起其快感缺失症状，常应用 FST、OFT 和 SPT 等实验评价其是否造模成功。FST 可测量啮齿动物对压力的反应，并可有效评估药物对情绪状态的潜在影响或副作用[19]。SPT 可用于评估动物快感缺失症状及抑郁程度，健康的动物通常更喜欢甜味的食物和饮料，而忧郁或抑郁的动物可能对甜味物质的喜好程度降低[20]。在 FST 中，将动物放入无法逃脱的狭窄圆柱中游泳，对大鼠的不动、攀爬、游泳所花费的时间进行计时。不动是大鼠绝望行为的一种表现，抑郁大鼠通常会表现出不动时间增加，而具有抗抑郁作用的药物给药后，大鼠的不动时间会出现减少，游泳、攀爬行为增加[21]。OFT 的原理是利用动物进入新环境好奇而产生探索的心理，检测动物的活动情况，可用于定量评估啮齿动物的自发活动探索行为以及抑郁状态[22]。动物的水平运动(运动路程)反映其自主活动能力，竖直运动(站立与修饰)反映其对新奇环境的兴趣，表现为探究行为。抑郁动物在新环境中的探索行为会减少，具体表现在旷场实验中水平运动和竖直运动与正常组相比会显著性降低[23]。CUMS 大鼠在 FST 中的静止时间明显增加，减少了在 OFT 中的穿越格子数、总移动距离、修饰行为以及糖水偏好率。这表明 CUMS 大鼠造模后表现出明显的抑郁样行为，可用于后续研究。

脑电图作为一种在神经及精神疾病领域中常用的检查方法，通过电极记录脑细胞群的自发性、节律性电活动，从而反映大脑功能变化情况，被广泛用于抑郁症和睡眠障碍研究[24]。Beta 波常出现在紧张焦虑或者情绪激动时，与人的思考、运动、抑郁等相关情绪波动有关[25]。Theta 波是海马体和其他边缘结构内信息处理的关键[26]，甚至被认为是一种可能的焦虑生物标志物[27]。Theta 波会通过认知-情绪处理的变化从而发生变化，发生变化时首先影响到海马体，然后再影响到其他直接涉及焦虑和记忆的结构[28]。有研究报道抑郁患者的 Beta 和 Theta 活动频率占比会明显增加[29]。抑郁症患者睡眠障碍的特征性变化包括睡眠连续性紊乱、REM 睡眠时间和 NREM 睡眠时间减少[30]。一项对抑郁症病人睡眠结构的研究[31]。本研究中，与正常对照组相比，CUMS 组大鼠 Beta 和 Theta 占比明显增高，表明 CUMS 抑郁模型大鼠出现情绪调节障碍。同时，CUMS 模型大鼠 WAKE 时间延长，REM 和 NREM 时间均不同程度缩短，其睡眠结构较正常大鼠出现明显变化，与临床抑郁患者睡眠结构变化具有相似性。

## 5. 结论

本研究通过对 CUMS 大鼠脑电信号进行检测，分析了 CUMS 抑郁模型大鼠脑电信号及睡眠结构的变化，发现 CUMS 大鼠与临床抑郁症患者的 EEG 和睡眠结构变化有较好一致性。

## 基金项目

国家自然科学基金项目(NO. 82060823)。

## 参考文献

- [1] Kandola, A., Ashdown-Franks, G., Hendrikse, J., Sabiston, C.M. and Stubbs, B. (2019) Physical Activity and Depression: Towards Understanding the Antidepressant Mechanisms of Physical Activity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **107**, 525-539. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.040>
- [2] 何沙潼, 蒋梦若, 陈嘉豪, 等. 抑郁的中枢神经炎症机制相关研究进展[J]. 生命的化学, 2022, 42(7): 1315-1321.
- [3] Averina, O.V., Zorkina, Y.A., Yunes, R.A., Kovtun, A.S., Ushakova, V.M., Morozova, A.Y., et al. (2020) Bacterial Metabolites of Human Gut Microbiota Correlating with Depression. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 9234. <https://doi.org/10.3390/ijms21239234>
- [4] Fried, E.I. and Nesse, R.M. (2015) Depression Is Not a Consistent Syndrome: An Investigation of Unique Symptom Patterns in the STAR\*D Study. *Journal of Affective Disorders*, **172**, 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.010>
- [5] Hickie, I.B. and Rogers, N.L. (2011) Novel Melatonin-Based Therapies: Potential Advances in the Treatment of Major Depression. *The Lancet*, **378**, 621-631. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60095-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60095-0)
- [6] Wang, Y., Li, R., Zhang, M., Zhang, Z., Qu, W. and Huang, Z. (2015) The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. *Current Neuropharmacology*, **13**, 543-553. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150310002540>
- [7] 王凌云, 郭宏敏. 失眠与情志因素的相关性研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志, 2021, 8(2): 371-372.
- [8] 吴丹, 黄苏, 梁微, 等. 门诊失眠患者的临床心理学特征分析[J]. 中国社区医师, 2021, 37(31): 62-63.
- [9] Falup-Pecurariu, C., Diaconu, Ș., Țint, D. and Falup-Pecurariu, O. (2021) Neurobiology of Sleep (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 272. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9703>
- [10] 王怡忻, 朱湘茹, 杨利军. 融合共空间模式与脑网络特征的 EEG 抑郁识别[J]. 计算机工程与应用, 2022, 58(22): 150-158.
- [11] Cirelli, C. and Tononi, G. (2015) Cortical Development, Electroencephalogram Rhythms, and the Sleep/Wake Cycle. *Biological Psychiatry*, **77**, 1071-1078. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.017>
- [12] 杨一帆, 王豆, 李涛, 等. 慢性不可预知温和刺激抑郁模型及其评价指标的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(25): 96-99.
- [13] Antoniuk, S., Bijata, M., Ponimaskin, E. and Wlodarczyk, J. (2019) Chronic Unpredictable Mild Stress for Modeling Depression in Rodents: Meta-Analysis of Model Reliability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **99**, 101-116. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.002>
- [14] Yao, D., Li, R., Hao, J., Huang, H., Wang, X., Ran, L., et al. (2023) Melatonin Alleviates Depression-Like Behaviors and Cognitive Dysfunction in Mice by Regulating the Circadian Rhythm of AQP4 Polarization. *Translational Psychiatry*, **13**, Article No. 310. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02614-z>
- [15] Li, H., Xiang, Y., Zhu, Z., Wang, W., Jiang, Z., Zhao, M., et al. (2021) Rifaximin-Mediated Gut Microbiota Regulation Modulates the Function of Microglia and Protects against CUMS-Induced Depression-Like Behaviors in Adolescent Rat. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02303-y>
- [16] Liu, X., Li, Z., Li, Z., Gao, X., Zhou, Y., Sun, H., et al. (2012) Urinary Metabonomic Study Using a CUMS Rat Model of Depression. *Magnetic Resonance in Chemistry*, **50**, 187-192. <https://doi.org/10.1002/mrc.2865>
- [17] Du, X., Yin, M., Yuan, L., Zhang, G., Fan, Y., Li, Z., et al. (2020) Reduction of Depression-Like Behavior in Rat Model Induced by ShRNA Targeting Norepinephrine Transporter in Locus Coeruleus. *Translational Psychiatry*, **10**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0808-8>
- [18] Yan, L., Xu, X., He, Z., Wang, S., Zhao, L., Qiu, J., et al. (2020) Antidepressant-Like Effects and Cognitive Enhancement of Coadministration of Chaihu Shugan San and Fluoxetine: Dependent on the BDNF-ERK-CREB Signaling Pathway in the Hippocampus and Frontal Cortex. *BioMed Research International*, **2020**, Article 2794263. <https://doi.org/10.1155/2020/2794263>
- [19] Commons, K.G., Cholanians, A.B., Babb, J.A. and Ehlinger, D.G. (2017) The Rodent Forced Swim Test Measures Stress-Coping Strategy, Not Depression-Like Behavior. *ACS Chemical Neuroscience*, **8**, 955-960. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.7b00042>
- [20] Fonseca-Rodrigues, D., Gonçalves, J., Laranjeira, I., Almeida, A. and Pinto-Ribeiro, F. (2022) Sucrose Intake and Preference by Wistar Han Rats Are Not Influenced by Sex or Food/Water Deprivation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **216**, Article 173387. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173387>
- [21] Xu, F., Peng, D., Tao, C., Yin, D., Kou, J., Zhu, D., et al. (2011) Anti-Depression Effects of Danggui-Shaoyao-San, a Fixed Combination of Traditional Chinese Medicine, on Depression Model in Mice and Rats. *Phytomedicine*, **18**, 1130-1136. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.05.002>
- [22] Zhou, X., Liu, C., Liu, Y., Ma, Q., Zhao, X., Jiang, Y., et al. (2021) Xiaoyaosan Alleviates Hippocampal Gluta-



- mate-Induced Toxicity in the CUMS Rats via NR2B and PI3K/Akt Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 586788. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.586788>
- [23] Chen, Y., Zhang, Y., Wang, J., Li, S., Wang, Y., Zhang, Z., *et al.* (2023) Anti-Neuroinflammation Effects of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation against Depression-Like Behaviors via Hypothalamic  $\alpha 7$ NachR/JAK2/STAT3/NF- $\kappa$ B Pathway in Rats Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **29**, 2634-2644. <https://doi.org/10.1111/cns.14207>
- [24] 刘娟, 陈敏洁, 张琪林, 等. 脑电图在抑郁症中的应用研究进展[J]. 临床心身疾病杂志, 2024, 30(3): 123-127.
- [25] Blaskovich, B., Reichardt, R., Gombos, F., Spoomaker, V.I. and Simor, P. (2019) Cortical Hyperarousal in NREM Sleep Normalizes from Pre- to Post-REM Periods in Individuals with Frequent Nightmares. *Sleep*, **43**, zsz201. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz201>
- [26] Cervera-Ferri, A., Teruel-Martí, V., Barceló-Molina, M., Martínez-Ricós, J., Luque-García, A., Martínez-Bellver, S., *et al.* (2016) Characterization of Oscillatory Changes in Hippocampus and Amygdala after Deep Brain Stimulation of the Infralimbic Prefrontal Cortex. *Physiological Reports*, **4**, e12854. <https://doi.org/10.14814/phy2.12854>
- [27] Bland, B.H. and Oddie, S.D. (2001) Theta Band Oscillation and Synchrony in the Hippocampal Formation and Associated Structures: The Case for Its Role in Sensorimotor Integration. *Behavioural Brain Research*, **127**, 119-136. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(1\)00358-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(1)00358-8)
- [28] McNaughton, N., Kocsis, B. and Hajós, M. (2007) Elicited Hippocampal Theta Rhythm: A Screen for Anxiolytic and Pro-cognitive Drugs through Changes in Hippocampal Function? *Behavioural Pharmacology*, **18**, 329-346. <https://doi.org/10.1097/fbp.0b013e3282ee82e3>
- [29] Goldschmied, J.R., Cheng, P., Armitage, R. and Deldin, P.J. (2019) A Preliminary Investigation of the Role of Slow-Wave Activity in Modulating Waking EEG Theta as a Marker of Sleep Propensity in Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **257**, 504-509. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.027>
- [30] Steiger, A. and Kimura, M. (2010) Wake and Sleep EEG Provide Biomarkers in Depression. *Journal of Psychiatric Research*, **44**, 242-252. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.08.013>
- [31] 余家快, 王婷, 张玉, 等. 抑郁症病人睡眠结构特征与前瞻性记忆的相关性研究[J]. 安徽医药, 2022, 26(12): 2489-2493.