

突触相关蛋白GAP-43、PSD95、SYN在癫痫共病抑郁大鼠额前皮质中的表达

陈若霞¹, 吕雪瑞¹, 朱含笑¹, 訾强¹, 张福美¹, 李云²

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院神经内科, 云南 大理

收稿日期: 2024年9月22日; 录用日期: 2024年12月4日; 发布日期: 2024年12月12日

摘要

目的: 检测癫痫共病抑郁大鼠额前皮质神经生长相关蛋白43 (GAP43)、突触后致密蛋白95 (PSD95)及突触素(SYN)的表达情况, 探讨额前皮质突触相关蛋白的表达变化在癫痫共病抑郁发病中的作用。方法: 选取成年雌性SD大鼠进行实验, 采用氯化锂-匹鲁卡品法建立癫痫模型, 使用Racine评分标准判断癫痫发作等级。抑郁模型采用孤养法结合慢性不可预见中等应激刺激(Chronic Unpredictable Mild Stress, CUMS)方案, 在癫痫造模14天后进行抑郁筛选, 按照体重测量、蔗糖溶液偏好率及旷场实验评估大鼠的抑郁情绪, 由此分为癫痫共病抑郁组、癫痫组, 设置正常组及抑郁组作为对照。应用免疫组织化学染色法检测各组大鼠额前皮质GAP43、PSD95及SYN蛋白的表达情况。结果: 在SYN的表达中, 与正常组相比, 其他各组的SYN表达均减少($P < 0.05$); 而与癫痫组相比, 抑郁组及共病组SYN表达减少($P < 0.05$); 在PSD95表达中, 与正常组相比, 抑郁组及共病组表达减少($P < 0.05$); 与癫痫组相比, 抑郁组及共病组PSD95减少($P < 0.05$)。正常组GAP43的表达最多($P < 0.05$); 而与抑郁组相比, 共病组表达降低($P < 0.05$)。结论: 癫痫共病抑郁大鼠额叶突触相关蛋白GAP-43、SYN、PSD95免疫阳性细胞表达降低可能与癫痫大鼠抑郁发病有关。

关键词

癫痫, 癫痫共病抑郁, 突触相关蛋白, 额叶

Expression of Synaptic-Related Proteins GAP-43, PSD95, and SYN in the Prefrontal Cortex of Rats with Comorbid Epilepsy and Depression

Ruoxia Chen¹, Xuerui Lv¹, Hanxiao Zhu¹, Qiang Zi¹, Fumei Zhang¹, Yun Li²

文章引用: 陈若霞, 吕雪瑞, 朱含笑, 訾强, 张福美, 李云. 突触相关蛋白 GAP-43、PSD95、SYN 在癫痫共病抑郁大鼠额前皮质中的表达[J]. 生物医学, 2025, 15(1): 21-28. DOI: 10.12677/hjbm.2025.151003

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan²Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali YunnanReceived: Sep. 22nd, 2024; accepted: Dec. 4th, 2024; published: Dec. 12th, 2024

Abstract

Objective: To detect the expression of neuronal growth-associated protein 43 (GAP43), postsynaptic density protein 95 (PSD95), and synaptophysin (SYN) in the prefrontal cortex of rats with comorbid epilepsy and depression, and to investigate the role of changes in the expression of synaptic-related proteins in the prefrontal cortex in the pathogenesis of comorbid epilepsy and depression. **Methods:** Adult female SD rats were selected for the experiment. The epilepsy model was established using the lithium-pilocarpine method, and the epileptic seizure grade was assessed using the Racine scoring standard. The depression model was established using the single-housed method combined with a Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS) paradigm. 14 days after epilepsy modeling, depression screening was performed, and the rats were divided into the comorbid epilepsy and depression group, the epilepsy-only group, the normal control group, and the depression-only group according to body weight measurement, sucrose solution preference rate, and open field test evaluation of depressive emotions. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of GAP43, PSD95, and SYN proteins in the prefrontal cortex of each group of rats. **Results:** In terms of SYN expression, compared to the normal group, SYN expression was reduced in the other groups ($P < 0.05$); and compared to the epilepsy group, SYN expression was reduced in the depression and comorbid groups ($P < 0.05$). In terms of PSD95 expression, compared to the normal group, expression was reduced in the depression and comorbid groups ($P < 0.05$); and compared to the epilepsy group, PSD95 was reduced in the depression and comorbid groups ($P < 0.05$). GAP43 expression was highest in the normal group ($P < 0.05$); and compared to the depression group, GAP43 expression was reduced in the comorbid group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The reduced immunopositive cell expression of the prefrontal synaptic-related proteins GAP-43, SYN, and PSD95 in rats with comorbid epilepsy and depression may be associated with the development of depression in epileptic rats.

Keywords

Epilepsy, Comorbid Epilepsy and Depression, Synaptic-Related Proteins, Prefrontal Cortex

Copyright © 2025 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

癫痫是影响所有年龄段人群中最常见的神经疾病之一，人群患病率为 0.7% [1]。既往的研究描述了在癫痫发生过程产生的各种生物学变化，包括胶质细胞增生、炎症反应、血脑屏障受损、神经退行性变、异常神经发生、轴突和树突的可塑性变化、神经回路的变化等[2] [3]。癫痫发作通常由大脑某些区域神经元过度兴奋和同步放电引起，这种异常放电会导致神经回路的重组和重塑[4]，而这个过程与神经元萌发和重组息息相关，因此将癫痫视为一种由突触结构和/或功能受损引起的疾病是合理的。抑郁症是最常见的精神合并症，一项荟萃分析显示，在一项针对癫痫患者的社区研究中，抑郁症的患病率高达 22%~25%

[5]。越来越多的研究表明癫痫和抑郁之间存在双向影响,两种疾病可以相互诱发加重[6],对癫痫患者的诊疗及预后产生重大的不良影响。因此,了解癫痫共病抑郁的致病机制十分必要的。

神经可塑性是一种大脑适应内、外部环境变化的结构性能力,它在抑郁症的发病机制中的作用至关重要[7][8]。已有研究表明,在癫痫及抑郁疾病的发生过程中,神经回路及突触可塑性具有重要意义,而突触蛋白可以调节突触传递以及在突触可塑性过程中发生的结构变化中起作用,由此可以看出突触蛋白与癫痫、抑郁疾病的发生密切相关。突触蛋白如 GAP-43、PSD95 及 SYN 在神经系统的发育、功能和可塑性中发挥重要作用[9]。额前皮质是人类大脑中负责高级认知和情绪调控的关键区域,参与多种认知、情绪和行为功能的控制、组织和协调[8]。本实验组前期实验证明了海马及杏仁核的突触相关蛋白的表达与癫痫共病抑郁有关[10][11],基于上述理论及事实依据,本课题拟探讨癫痫共病抑郁大鼠前额叶皮质突触相关蛋白的表达变化,进一步阐述癫痫共病抑郁疾病发生过程中突触相关蛋白的表达情况,对癫痫共病抑郁疾病的研究提供新的理论基础。

2. 材料与方法

2.1. 实验分组

实验动物由大理大学动物实验中心提供[许可证号:SYXK(滇)2018.0002],选取质量为 (250 ± 50) g 的成年雌性 SD 大鼠进行实验。实验过程遵守大理大学使用实验动物的伦理学标准。所有实验大鼠在适应性饲养 7d 后随机分为正常组、抑郁组、癫痫组、癫痫共病抑郁组,每组各 10 只。

2.2. 实验方法

2.2.1. 癫痫模型

采用氯化锂-匹鲁卡品法,予氯化锂(127 mg/kg)腹腔注射,20 h 后腹腔注射硫酸阿托品(1 mg/kg),30min 后予匹鲁卡品(20 mg/kg)腹腔注射,根据 Racine 分级评估癫痫发作程度。若 SD 大鼠未发作,则每隔 30 分钟追加 20 mg/kg 匹鲁卡品(匹鲁卡品总量不超过 60 mg/kg),直到 SD 大鼠出现 IV 级或 V 级发作,且发作持续 60 min。实验中剔除死亡大鼠及最大剂量下仍未达 IV 级发作的大鼠。造模成功的 SD 大鼠给予地西洋(4 mg/kg)解救,中止发作,防止 SD 大鼠死亡。

2.2.2. 抑郁造模

采用孤养法结合慢性不可预见中等应激刺激方案诱导抑郁,单笼饲养,每天随机暴露于以下 9 种抑郁刺激中的一种,连续刺激 3 周,每种刺激使用次数不超过 3 次。应激刺激包括:(1) 将大鼠置于倾斜的笼子中(沿垂直轴 45° 放置 3 h);(2) 束缚 2 h;(3) 在冰水(0°C)中游泳 5 min;(4) 剥夺老鼠的食物(18 h);(5) 剥夺老鼠的水(18 h),并在急性缺水期(1 h)后立即将它们暴露在空水瓶中;(6) 颠倒白天和夜晚的光线;(7) 夹住尾部 3 min;(8) 将大鼠置于潮湿的鼠笼中(鼠笼中溢出 300ml 水)8 h;(9) 摇笼(1 秒/次,共计 5 min)。

2.2.3. 造模成功标准

癫痫模型:采用 Racine 评分标准评判,SD 大鼠出现 IV 级及以上且发作时间持续不小于 60 min,可认为造模成功。癫痫共病抑郁模型:采用动物行为学评价:(1) 体质量的测量:分别记录 SD 大鼠在癫痫模型造模成功后的第 1 天、第 8 天、第 15 天、第 29 天的体质量;(2) 糖水偏好率:测定禁食、禁水 24 h 后 SD 大鼠饮用 1%蔗糖溶液量,反映 SD 大鼠对奖赏的快感反应;(3) 旷场实验:将壁周为黑色的立柱体敞箱(长、宽为 100 cm、高为 50 cm)作为测量工具,将立柱体敞箱底面用黑色线条划分为面积等大的 25 个方块,并在安静状态下记录 SD 大鼠的活动情况,以 SD 大鼠四肢跨越的方块数作为水平活动得分,水

平活动得分可反映大鼠的运动活动性水平,以SD大鼠两前肢离地1cm以上的直立次数为垂直活动得分,垂直活动得分可反映大鼠的兴趣减少程度。综上,癫痫大鼠出现毛发无光泽、体质量减轻、快感缺失、活动减少、蜷缩少动则可认为造模成功。

2.2.4. 取材

使用3.6%水合氯醛进行腹腔注射麻醉SD大鼠,用0.9%氯化钠溶液经左心室冲洗后,用4%的多聚甲醛经左心室灌注后取脑,经4%多聚甲醛灌注固定后用梯度蔗糖进行脱水,于冠状面切取额叶组织进行石蜡包埋,用石蜡切片机连续冠状位切片(片厚8 μm)。

2.2.5. 免疫组化

(1) 步骤:将制备好的石蜡组织放入60℃烤箱烘烤2.5 h后,自然降温,再次烘烤30 min,经脱蜡、水化、高温高压修复冷却后,使用磷酸盐缓冲剂(Phosphate buffer solution, PBS)漂洗,加入试剂一(3%内源性过氧化氢酶阻断剂)阻断内源性过氧化氢酶后再次使用PBS漂洗,用5%羊血清封闭1 h后加入一抗SYN (1:100)、GAP43 (1:100)、PSD95 (1:100)置于冷藏室4℃过夜,次日再次使用PBS缓冲液充分漂洗,加入试剂二(反应增强剂)室温孵育30 min后PBS缓冲液漂洗,滴入二抗,后室温孵育30 min,再次使用PBS缓冲液漂洗,加入DAB显色;使用苏木素复染、梯度乙醇、二甲苯脱水,再进行封片。选取5张不连续的切片,在光学显微镜下观察阳性细胞的表达情况,每张切片选取5个不同视野,高倍视野下(400 $\times$)拍照,最后双盲计数额叶阳性细胞数。(2) 试剂:试剂一(3%内源性过氧化氢酶阻断剂)、试剂二(反应增强剂)、试剂三(增强酶标山羊抗兔IgG聚合物)等免疫组织化学染色试剂,一抗(GAP-43、SYN、PSD95)和羊血清,一抗来源于Millipore公司, PV900试剂盒、羊血清购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

2.3. 统计学方法

使用SPSS 17.0统计软件,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量方差分析比较行为学数据,采用单因素方差分析比较各组突触相关蛋白表达情况,运用LSD-*t*检验进行组间两两比较。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 行为学结果比较

正常组第8、15、29天体质量明显高于共病组、抑郁组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。共病组第1、8、15、29天糖水偏爱率、水平运动穿越格子数及垂直运动次数明显低于正常组,抑郁组第15、29天糖水偏爱率明显低于正常组,抑郁组第1、8、15、29天旷场实验明显低于正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

3.2. 各组免疫阳性细胞表达情况

各组大鼠额前皮质均可见SYN、PSD95、GAP-43胞质呈黄棕色的阳性细胞表达,SYN阳性染色的细胞呈黄色或棕色,主要在细胞膜及突起上表达,而GAP-43阳性染色呈棕色,主要在细胞膜和细胞质上表达。PSD95大都呈斑点状密集分布在突起,与正常对照组相比,共病组及抑郁组阳性细胞明显降低($P < 0.05$)。与癫痫组相比,抑郁组及共病组额前皮质的SYN、PSD95阳性细胞明显降低($P < 0.05$)。与抑郁组相比,共病组额前皮质的GAP43阳性细胞明显降低($P < 0.05$),见图1。

3.3. 各组突触相关蛋白表达的比较

在SYN的表达中,与正常组的表达情况相比,其他各组的SYN表达均减少($P < 0.05$);与癫痫组

Table 1. Body weight and behavioral assessment scores of depression in rats of each group (n = 10, x ± s)
表 1. 各组大鼠体质量及抑郁行为学测定评分(n = 10, x ± s)

	组别	体质量 g	糖水偏爱率%	水平运动距离格	垂直运动距离次
第 1 天	正常组	265.30 ± 20.75	32.41 ± 1.32	72.39 ± 3.32	31.69 ± 3.16
	癫痫组	264.98 ± 18.32	31.89 ± 2.38	70.62 ± 3.25	30.39 ± 4.20
	抑郁组	261.98 ± 27.95	30.21 ± 2.11*	60.51 ± 4.18*#	20.31 ± 3.45*#
	共病组	256.07 ± 24.32	30.11 ± 1.67*	61.41 ± 2.92*#	20.18 ± 3.40*#
第 8 天	正常组	271.21 ± 17.78	31.89 ± 1.62	72.45 ± 5.71	32.68 ± 2.14
	癫痫组	263.12 ± 16.64	30.41 ± 1.57	71.82 ± 4.79	30.52 ± 2.41
	抑郁组	253.00 ± 26.61*#	29.42 ± 1.32*	58.19 ± 3.21*#	21.39 ± 1.34*#
	共病组	250.75 ± 22.34*#	29.29 ± 2.22*	57.07 ± 3.12*#	20.42 ± 1.18*#
第 15 天	正常组	275.29 ± 17.92	30.57 ± 2.12	70.74 ± 2.43	30.71 ± 1.67
	癫痫组	265.63 ± 16.85	30.44 ± 1.54	69.19 ± 3.66	30.48 ± 2.52
	抑郁组	247.25 ± 25.33*#	28.34 ± 1.15*#	55.52 ± 2.54*#	18.19 ± 2.32*#
	共病组	245.16 ± 20.43*#	27.51 ± 1.25*#	54.12 ± 4.07*#	17.88 ± 1.56*#
第 29 天	正常组	280.39 ± 16.98	31.41 ± 1.88	69.91 ± 3.09	31.21 ± 2.71
	癫痫组	267.83 ± 15.87*	30.68 ± 1.70	70.41 ± 2.59	30.72 ± 3.07
	抑郁组	240.63 ± 24.20*#	26.76 ± 1.84*#	53.81 ± 4.15*#	16.87 ± 3.18*#
	共病组	240.13 ± 18.10*#	24.96 ± 2.71*#	50.81 ± 2.34*#	15.49 ± 3.47*#

注：与同时时间点正常组比较，**P* < 0.05；与同时时间点癫痫组比较，#*P* < 0.05。

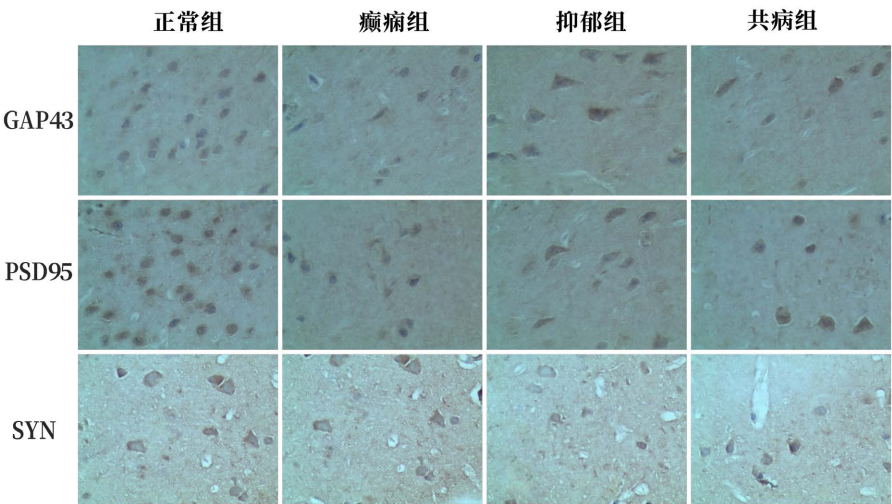


Figure 1. Expression of GAP-43, PSD95, and SYN Positive cells in the prefrontal cortex of rats in each group, immunohistochemistry, ×400

图 1. 各组大鼠大脑额前皮质 GAP-43、PSD95、SYN 阳性细胞表达免疫组织化学，×400

相比，共病组及抑郁组额前皮质的 SYN 表达减少(*P* < 0.05)；在 PSD95 表达中，抑郁组及共病组表达较正常组减少(*P* < 0.05)；与癫痫组相比，抑郁组及共病组 PSD95 减少(*P* < 0.05)。正常组 GAP43 的表达最多(*P* < 0.05)；而与抑郁组相比，共病组 GAP43 表达降低(*P* < 0.05)，见表 2。

Table 2. Number of synaptic protein-positive cells in the prefrontal cortex of the four rat groups
表 2. 4 组大鼠额前皮质突触相关蛋白阳性细胞数

	SYN	PSD95	GAP43
正常组	16.33 ± 2.72	21.10 ± 5.62	15.27 ± 4.57
癫痫组	9.20 ± 2.34 ^a	20.73 ± 3.95	8.87 ± 3.58 ^a
抑郁组	5.47 ± 1.92 ^{ab}	13.27 ± 4.91 ^{ab}	10.93 ± 2.60 ^a
共病组	4.47 ± 3.76 ^{ab}	11.27 ± 2.49 ^{ab}	6.87 ± 4.37 ^{ac}

注：与正常组比较，^a*P* < 0.05；与癫痫组比较，^b*P* < 0.05；与抑郁组比较，^c*P* < 0.05。

4. 讨论

额前皮质是大脑中涉及情绪调节相关的区域，额前皮质(PFC)中的多巴胺能神经传递系统介导对生理和神经元功能的多种影响，包括压力反应、认知、动机和情绪行为[12]，此区域常被用来探究抑郁症的发病机制。有研究表明[7]抑郁大鼠前额皮层中的神经元数量减少，另一项研究也证明功能性癫痫发作患者的额前皮质异常[13]。在研究癫痫及抑郁疾病的发病机制中，神经回路及突触可塑性被广泛关注。突触蛋白在突触的形成、消除、修剪以及强度和可塑性调节中起关键作用[9]，同时也参与突触传递以及维持突触结构和稳定性[14]。

GAP-43 仅在神经系统中表达，且在活跃的轴突生长和突触发生期间高度表达，主要富集在轴突末端。当神经突触生长和重塑活跃时，GAP-43 表达水平可显著增高，由此 GAP-43 也代表了突触可塑性的增强。本研究结果显示抑郁组、癫痫组、癫痫共病抑郁组的额前皮质 GAP-43 的表达均较正常组降低，癫痫共病抑郁组较抑郁组降低，差异有统计学差异。基因敲除研究[15]证实了 GAP-43 在神经发育中的关键作用，GAP-43 (GAP-43^{-/-})基因敲除小鼠表现出高新生儿死亡率。既往研究发现慢性癫痫患者 GAP-43 表达下降[16]，有实验验证了 β -细辛醚对抑郁模型大鼠 GAP-43 表达有上调作用，且改善了大鼠抑郁症状，由此说明 GAP-43 可能与抑郁相关[17]，由此可以得出额前皮质 GAP-43 的降低可能与癫痫共病抑郁的发病相关。

SYN 被称为突触发生的神经元标记物，是突触前囊泡的完整跨膜蛋白成分，在神经元中广泛表达。突触素的功能尚不清楚，但该蛋白参与突触小泡的形成和胞吐作用[15]。目前的研究表明，慢性应激会扰乱控制可塑性的稳态机制，导致情绪相关回路中突触连接的不稳定和丧失[18]。研究报告了 SYN 基因敲除动物在 2 个月龄后会出现全身性癫痫发作，且缺乏这种蛋白会导致神经网络兴奋性/抑制性失衡[19]。本研究显示抑郁组、癫痫组、癫痫共病抑郁组的额前皮质 SYN 的表达均较正常组降低，与另外两组相比，癫痫共病抑郁组及抑郁组的 SYN 表达较低，且差异有统计学差异，以上提示了额前皮质 SYN 的降低可能提示癫痫共病抑郁的发生。

PSD95 通过与细胞粘附分子、神经递质受体和细胞骨架蛋白的相互作用参与了突触可塑性。这种蛋白在人类大脑情感调节相关的区域(如前额叶、纹状体、杏仁核和海马)广泛表达[7]。此外，一些研究证实了突触丧失与抑郁之间的功能关联，因为 PSD95 水平的改变能够加重啮齿动物抑郁样行为[20]。但目前额前皮质中突触相关蛋白在癫痫共病抑郁中的表达情况未见相关报道。有学者构建氯化锂 - 毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠模型来探讨丹参酮 IIA 对癫痫大鼠模型的抗癫痫和认知保护作用的机制，结果表明丹参酮 IIA 增加了 SYN 和 PSD-95 的水平，证实丹参酮 IIA 通过调节突触可塑性来发挥抗癫痫的作用[21]。本研究显示抑郁组、癫痫共病抑郁组的额前皮质 PSD-95 的表达均较正常组降低，癫痫组较抑郁组低，而抑郁组与癫痫共病抑郁组额前皮质 PSD-95 的表达差异无统计学差异，以上提示癫痫大鼠额前皮质的 PSD-

95 降低可能提示癫痫共病抑郁的发生。

本实验探究了癫痫共病抑郁的发病与额前皮质的突触相关蛋白(PSD-95、SYN、GAP-43)的联系, GAP-43、PSD95、SYN 的表达在癫痫共病抑郁大鼠模型中的表达都显著降低, 但其中的机制并未明确, 后续研究有必要进一步探讨癫痫伴抑郁大鼠额前皮质中引起 SYN、GAP43、PSD95 蛋白异常的信号通路情况。

基金项目

云南省科技厅省校联合项目(2018FH001-081)。

参考文献

- [1] Chen, L., Xu, Y., Cheng, H., Li, Z., Lai, N., Li, M., *et al.* (2023) Adult-Born Neurons in Critical Period Maintain Hippocampal Seizures via Local Aberrant Excitatory Circuits. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01433-4>
- [2] Patel, D.C., Tewari, B.P., Chaunsali, L. and Sontheimer, H. (2019) Neuron-Glia Interactions in the Pathophysiology of Epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*, **20**, 282-297. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0126-4>
- [3] Jessberger, S. and Parent, J.M. (2015) Epilepsy and Adult Neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **7**, a020677. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020677>
- [4] Hanaya, R., Boehm, N. and Nehlig, A. (2007) Dissociation of the Immunoreactivity of Synaptophysin and GAP-43 during the Acute and Latent Phases of the Lithium-Pilocarpine Model in the Immature and Adult Rat. *Experimental Neurology*, **204**, 720-732. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.01.002>
- [5] Zhang, Y., Cheng, X., Wu, L., Li, J., Liu, C., Wei, M., *et al.* (2023) Pharmacological Inhibition of S6K1 Rescues Synaptic Deficits and Attenuates Seizures and Depression in Chronic Epileptic Rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14475. <https://doi.org/10.1111/cns.14475>
- [6] Keezer, M.R., Sisodiya, S.M. and Sander, J.W. (2016) Comorbidities of Epilepsy: Current Concepts and Future Perspectives. *The Lancet Neurology*, **15**, 106-115. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00225-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00225-2)
- [7] Marques, K.L., Moreira, M.L., Thiele, M.C., Cunha-Rodrigues, M.C. and Barradas, P.C. (2023) Depressive-Like Behavior and Impaired Synaptic Plasticity in the Prefrontal Cortex as Later Consequences of Prenatal Hypoxic-Ischemic Insult in Rats. *Behavioural Brain Research*, **452**, Article ID: 114571. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114571>
- [8] Lu, C., Gao, R., Zhang, Y., Jiang, N., Chen, Y., Sun, J., *et al.* (2021) S-Equol, a Metabolite of Dietary Soy Isoflavones, Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior in Mice by Inhibiting Neuroinflammation and Enhancing Synaptic Plasticity. *Food & Function*, **12**, 5770-5778. <https://doi.org/10.1039/d1fo00547b>
- [9] Nazir, F.H., Becker, B., Brinkmalm, A., Höglund, K., Sandelius, Å., Bergström, P., *et al.* (2018) Expression and Secretion of Synaptic Proteins during Stem Cell Differentiation to Cortical Neurons. *Neurochemistry International*, **121**, 38-49. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.10.014>
- [10] 邱红梅, 郭旺, 杨雪萍, 等. 癫痫伴抑郁模型大鼠海马突触相关蛋白的表达[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2024, 33(1): 9-14.
- [11] 曹真真, 闫桂柳, 朱含笑, 等. 癫痫伴发抑郁大鼠杏仁核突触相关蛋白的表达[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(12): 1088-1091.
- [12] Cohen, J.Y., Haesler, S., Vong, L., Lowell, B.B. and Uchida, N. (2012) Neuron-Type-Specific Signals for Reward and Punishment in the Ventral Tegmental Area. *Nature*, **482**, 85-88. <https://doi.org/10.1038/nature10754>
- [13] Nasrullah, N., Kerr, W.T., Stern, J.M., Wang, Y., Tatekawa, H., Lee, J.K., *et al.* (2023) Amygdala Subfield and Prefrontal Cortex Abnormalities in Patients with Functional Seizures. *Epilepsy & Behavior*, **145**, Article ID: 109278. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109278>
- [14] Truckenbrodt, S., Viplav, A., Jähne, S., Vogts, A., Denker, A., Wildhagen, H., *et al.* (2018) Newly Produced Synaptic Vesicle Proteins Are Preferentially Used in Synaptic Transmission. *The EMBO Journal*, **37**, e98044. <https://doi.org/10.15252/embj.201798044>
- [15] Chung, D., Shum, A. and Caraveo, G. (2020) GAP-43 and BASP1 in Axon Regeneration: Implications for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 567537. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.567537>
- [16] Ying, Z., Najm, I., Nemes, A., Pinheiro-Martins, A.P., Alexopoulos, A., Gonzalez-Martinez, J., *et al.* (2014) Growth-associated Protein 43 and Progressive Epilepsy in Cortical Dysplasia. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **1**, 453-461. <https://doi.org/10.1002/acn3.69>

-
- [17] 韩丽君, 王志恒, 尚婷惠子, 等. β -细辛醚对抑郁模型大鼠海马神经突触可塑性功能因子 GAP-43 的影响[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(30): 140-141.
- [18] Duman, R.S. and Aghajanian, G.K. (2012) Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science*, **338**, 68-72. <https://doi.org/10.1126/science.1222939>
- [19] Royero, P.X., Higa, G.S.V., Kosteck, D.S., dos Santos, B.A., Almeida, C., Andrade, K.A., *et al.* (2020) Ryanodine Receptors Drive Neuronal Loss and Regulate Synaptic Proteins during Epileptogenesis. *Experimental Neurology*, **327**, Article ID: 113213. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113213>
- [20] Ota, K.T., Liu, R., Voleti, B., Maldonado-Aviles, J.G., Duric, V., Iwata, M., *et al.* (2014) REDD1 Is Essential for Stress-Induced Synaptic Loss and Depressive Behavior. *Nature Medicine*, **20**, 531-535. <https://doi.org/10.1038/nm.3513>
- [21] Jia, C., Zhang, R., Wei, L., Xie, J., Zhou, S., Yin, W., *et al.* (2022) Investigation of the Mechanism of Tanshinone IIA to Improve Cognitive Function via Synaptic Plasticity in Epileptic Rats. *Pharmaceutical Biology*, **61**, 100-110. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2157843>