

# 己酮可可碱对心肌梗死后抑郁大鼠的行为学特征变化的作用研究

张文洁 徐雅

**【摘要】 目的** 研究心肌梗死大鼠使用前炎症细胞抑制剂己酮可可碱后行为学特征的变化,为研究心肌梗死后抑郁的发生机制及心脑与神志的关系提供实验依据。**方法** 采用结扎大鼠心脏左冠状动脉前降支的方法制作心肌梗死大鼠模型,采用 ELISA 试剂盒检测血浆中肿瘤坏死因子  $\alpha$  的浓度;采用旷场实验和强迫游泳实验观察心肌梗死大鼠使用己酮可可碱后的行为学变化特征。**结果** 大鼠心肌梗死后 4 周,与模型组相比,己酮可可碱组的肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平明显降低,活动总路程、总时间、直立次数、爬壁次数均明显增多,不动时间明显减少( $P < 0.05$ )。**结论** 己酮可可碱可以阻断心肌梗死后所诱导的炎症反应;心肌梗死后大鼠出现活动度下降,对新鲜环境的好奇程度下降及行为绝望等行为学改变。提示心肌梗死后大鼠存在抑郁症状,心与神志在病理上存在一定联系。使用己酮可可碱后大鼠的抑郁症状得到一定程度的缓解,提示急性心肌梗死后抑郁与炎症反应相关。

**【关键词】** 心肌梗死; 己酮可可碱; 抑郁; 炎症反应

**【中图分类号】** R542.2+2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.05.005

**Effect of pentoxifyline on behavioral characteristics changes in depression rats after myocardial infarction** ZHANG Wen-jie, XU Ya. School of Basic Medical Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: XU Ya, E-mail: xuya@bucm.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the behavior changes of rats after acute myocardial infarction after using the proinflammatory cytokine synthesis blocker - PTX (pentoxifylline), so as to provide the ex-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81072713)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[张文洁(硕士研究生),徐雅]

作者简介:张文洁(1988 - ),女,2012 级在读硕士研究生。研究方向:心脑神志相关理论的实验研究。E-mail:joezuoyou@163.com

通讯作者:徐雅(1972 - ),女,博士,副教授。研究方向:中医藏象理论-心脑脏腑相关理论与实验研究。E-mail:xuya@bucm.edu.cn

perimental basis for the treatment and further study on the mechanism of depression after acute myocardial infarction. **Methods** The rats were given thoracotomy and left front descending coronary artery ligation while sham ligation control rats received thoracotomy without ligation. Tumor necrosis factor -  $\text{TNF-}\alpha$  in plasma was detected by ELISA kit; Open-field test and forced swimming test were evaluated 4 weeks after surgical operation. **Results** Compared with the model group,  $\text{TNF-}\alpha$  level of PTX group was significantly lower. The activity, the score of horizontal movement, total time, vertical movement times and climbing times of PTX group were significantly increased and the immobility time was significantly reduced ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** PTX could block the inflammatory induced by myocardial infarction. After myocardial infarction, the rats decreased activity, lost interests in new environment and behavioral despair, all of which indicated the symptoms of depression and indicated that there was a connection between heart and consciousness in pathology. To some extent, the depressive symptoms after acute myocardial infarction relieved after using the PTX, which indicated that the depression after acute myocardial infarction was associated with inflammation.

**【Key words】** Myocardial infarction; Pentoxifylline; Depression; Inflammation

据统计心血管疾病的致死率大约占有所有死亡的 30%, 而随着人口老龄化的增长其风险也在增加。急性心肌梗死是心血管疾病的主要形式, 与很多因素有关, 其中强烈的情志刺激和脑血管意外可引起心电图的变化及钙蛋白的释放, 提示存在心肌溶解<sup>[1]</sup>。另有研究表明伴有抑郁的患者发生心血管疾病的风险显著增加<sup>[2]</sup>。抑郁对于心肌梗死的死亡率是一个独立危险因素<sup>[3]</sup>。心肌梗死后抑郁的发生也为中医“心主神明”的理论提供了依据, 印证了心有主司人的精神、意识、思维及心理活动的功能, 即心主神明。当抑郁和心血管疾病同时出现时, 发病率和死亡率的增加提示二者之间可以相互影响。而二者相互作用的机制尚不明确。急性心肌梗死所诱导的炎症反应可引发内皮包括血脑屏障的变化<sup>[4]</sup>。抑郁患者和心肌梗死患者细胞因子的水平都会增高, 而使用抗抑郁药物后可以降低炎症介质的水平<sup>[5]</sup>。由此推测炎症反应与心肌梗死后抑郁的发病机制有关。本研究以急性心肌梗死大鼠模型为切入点, 使用前炎症细胞抑制剂己酮可可碱 (Pentoxifylline, PTX) 阻断心肌梗死后所诱导的炎症反应, 之后观察心肌梗死大鼠的行为学特征变化, 为心肌梗死后抑郁发病机制及临床治疗心血管病后神志异常提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

Wister 成年健康清洁级雄性大鼠 100 只, 体重 180 ~ 200 g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司 (批号: 2013111247081), 所有大鼠均置于标准条件下饲养。在实验室适应环境 1 周后, 随机分为 3 组:

模型组 ( $n=40$ ), PTX 组 ( $n=40$ ), 假手术组 ( $n=20$ )。

### 1.2 主要实验设备及仪器

心电图解析系统 SP-2006 (北京软龙生物技术有限公司); 旷场试验装置 (北京软龙生物技术有限公司); 强迫游泳装置 (自制装置); ELISA 试剂盒 (批号: E-EK3822) 购于联科生物技术有限公司。

### 1.3 制备心肌梗死模型<sup>[6]</sup>。

(1) 10% 的水合氯醛 (0.35 mL/kg) 麻醉大鼠, 仰卧位固定于鼠板上。术前采用心电图解析系统 SP-2006 记录大鼠标准 II 导联心电图。(2) 在胸骨左缘扣及心脏搏动处纵行切开皮肤 3 cm, 以止血钳逐层钝性分离皮下组织、肌肉, 于第四肋间开胸, 挤压暴露心脏, 在肺动脉圆锥和左心耳之间, 以左冠状静脉主干为标志, 用棉签拨起左心耳, 于左心耳根部下方 2 ~ 3 mm 处用 6/0 缝线结扎, 迅速将心脏送回胸腔, 并挤出胸腔内气体, 待心率及呼吸平稳后以缝合线缝合并关闭胸腔。伤口处使用青霉素防止后期感染。整个开胸时间不超过 30 秒。(3) 术后监测大鼠的心电图。模型成功的标志是心电图 II 导联 ST 段呈明显弓背向上抬高, 持续时间超过 30 分钟<sup>[7]</sup>。假手术组不结扎冠脉只置手术线, 其余步骤同模型组。将实验后动物放回笼中饲养。PTX 组大鼠于术后连续 7 天给予 0.2 mL/100 g PTX。

### 1.4 行为学实验

1.4.1 旷场实验<sup>[8]</sup> 用于测定大鼠自发活动。该装置由不透明的材料做成, 底面为 80cm × 80cm 的正方形, 被等分为 9 个正方形方格, 四周为 50cm 高的墙壁。实验共进行 2 次, 分别于术前、术后第 4 周进行。实验时将大鼠置于中心方格内, 记录大鼠在 5 分钟内活动的总路程和总时间, 及后肢直立次数、

直立时间和爬壁次数。

1.4.2 强迫游泳实验<sup>[9]</sup> 用于测定大鼠绝望行为。大鼠被放置在透明的圆柱状塑料泳池中(45 cm 高×25 cm 直径),水深 30 cm,水温维持在 22℃~25℃,大鼠连续测定 2 天(术后 14 天测定 15 分钟,术后 15 天测定 5 分钟),记录大鼠不动的时间。

1.5 生化指标检测

采用 ELISA 法检测血浆中 TNF-α 水平。

1.6 统计学处理

所有数据应用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析,数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。服从正态分布者采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较时若方差齐时用 LSD 法,方差不齐时使用 Dunnett's 法;不服从正态分布者,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血浆中 TNF-α 水平比较

各组大鼠血浆中炎症因子 TNF-α 浓度经正态检验,不符合正态分布,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。与假手术组比较,模型组 TNF-α 的浓度明显增多( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义,表明心肌梗死与炎症反应密切相关。和模型组相比,PTX 组的 TNF-α 的浓度明显减少( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义,表明 PTX 对于炎症反应有明显的抑制作用。见表 1。

表 1 术后各组大鼠血浆中 TNF-α 浓度( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF-α (pg/mL)
假手术组( $n=11$ )	500.60 ± 43.05
模型组( $n=14$ )	618.04 ± 137.93 <sup>a</sup>
PTX 组( $n=13$ )	519.96 ± 34.20 <sup>b</sup>

注:与假手术比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠旷场试验结果比较

各组大鼠五项行为指标经正态检验,均符合正态分布。方差齐性检验中,大鼠活动总路程、直立

时间  $P > 0.05$ ,因此组间两两比较采用 LSD 法;其他三项行为指标( $P$  均小于 0.05),因此组间两两比较采用 Dunnett's 法。与假手术组相比,模型组的活动总路程、总时间、直立次数、直立时间、爬壁次数均明显减少( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义,表明心肌梗死后大鼠的活动度以及对外界环境的好奇程度明显下降,提示心肌梗死大鼠出现抑郁症状。与模型组相比,PTX 组的活动总路程、总时间、直立次数、直立时间、爬壁次数均明显增多( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义,表明大鼠的抑郁症状得到一定程度的缓解,提示心肌梗死后抑郁与炎症反应有一定关联。见表 2。

2.3 各组大鼠强迫游泳结果比较

各组大鼠不动时间经正态检验,均符合正态分布,方差齐性检验中  $P = 0.135 > 0.05$ ,因此组间两两比较采用 LSD 法。实验处理对三组大鼠不动时间有影响( $F = 16.02, P = 0.00 < 0.05$ )。与假手术组比较,模型组的不动时间明显增多( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义,表明大鼠出现绝望行为,提示心肌梗死大鼠出现抑郁症状。和模型组相比,PTX 组的不动时间明显减少( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义,表明心肌梗死大鼠抑郁症状得到缓解,提示心肌梗死后抑郁与炎症反应有关联。见表 3。

表 3 术后各组大鼠强迫游泳试验实验行为指标( $\bar{x} \pm s, s$ )

组别	不动时间
假手术组( $n=19$ )	13.88 ± 2.63
模型组( $n=20$ )	18.82 ± 3.91
PTX 组( $n=15$ )	13.35 ± 2.85

3 讨论

患有急性心肌梗死的患者具有很高的风险出现各类并发症,其中抑郁是最常见的一种。心肌梗死后新发抑郁患病率 36.6%~60%,其抑郁程度与死亡率之间存在线性关系<sup>[10]</sup>,严重影响患者生活

表 2 术后各组大鼠旷场试验实验行为指标( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	总路程(cm)	总时间(s)	直立次数	直立时间(s)	爬壁次数
假手术组	19	12424.7 ± 1594.2	249.65 ± 11.07	39.73 ± 3.77	50.08 ± 6.95	35.15 ± 3.43
模型组	20	8704.0 ± 1790.1 <sup>a</sup>	197.09 ± 23.08 <sup>a</sup>	30.45 ± 8.08 <sup>a</sup>	38.81 ± 9.18 <sup>a</sup>	26.45 ± 7.46 <sup>a</sup>
PTX 组	15	10531.8 ± 1533.0 <sup>b</sup>	220.76 ± 21.82 <sup>b</sup>	37.60 ± 6.65 <sup>b</sup>	45.89 ± 7.72 <sup>b</sup>	33.86 ± 6.54 <sup>b</sup>

注:与假手术比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

质量而且直接影响其健康和预后<sup>[11]</sup>。鉴于抑郁对急性心肌梗死预后的影响,心肌梗死后抑郁的治疗应得到重视。然而,心血管疾病最佳的治疗方案通常对抑郁不发挥主要作用。因此,有关急性心肌梗死和抑郁之间恶性循环的机制以及找到一种更有效的治疗方案受到越来越多的关注。

现代医学建立于解剖基础之上的心的功能虽不能与中医的五脏之心不同,但心脑无论是从生理上还是从病理上都存在一定联系。脑神为用,心神为体,神志活动的产生,是由心而达于脑,由脑而发露于外,心神与脑神具有密切相关的生理机制,但是其中蕴含的生理机制尚待进一步研究。本研究试图从心肌梗死后抑郁大鼠的行为学变化特征来揭示心脑与神志之间的关系。

本研究通过结扎大鼠左冠状动脉前降支制作心肌梗死大鼠模型,采用 2 个经典的行为学实验——旷场实验和强迫游泳实验来观察大鼠心肌梗死后的行为学变化特征,使用前炎症细胞因子合成阻断剂 PTX 阻断其炎症反应来观察其神志损害程度是否有所改善。实验结果表明心肌梗死后大鼠出现神志异常,而前炎症细胞抑制剂 PTX 可通过阻断心肌梗死后所诱导的炎症反应改善心肌梗死大鼠的抑郁症状。这提示心肌梗死后抑郁与炎症反应密切联系。炎症可能是心肌梗死后抑郁的潜在治疗靶点。而炎症反应在心肌梗死后抑郁中的机制尚待进一步研究。随着人口老龄化的发展,患心肌梗死的人群也会随之增长,伴有抑郁症状的患者也会增多。对于心肌梗死后抑郁发生机制的研究,可为临床治疗心血管和精神方面的疾病提供依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Greenhoot J. H. , Reichenbach D. D. Cardiac injury and sub-arachnoid hemorrhage. A clinical, pathological, and physiological correlation [J]. Journal of Neurosurgery, 1969. 30 ( 5 ) :

521-531.

- [2] Almeida J. R. , Alves T. C. , Wajgarten M. , et al. Late-life depression, heart failure and frontal white matter hyperintensity: a structural magnetic resonance imaging study [J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2005, 38 ( 3 ) : 431-436.
- [3] Lippi G. , Montagnana M. , Favaloro E. J. , et al. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association [J]. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2009, 35 ( 3 ) : 325-336.
- [4] Abbott N. J. Inflammatory mediators and modulation of blood - brain barrier permeability [J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2000, 20 ( 2 ) : 131-147.
- [5] Brustolin D. , Ribeiro-dos-Santos, Kast R. E. , et al. A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: the antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice [J]. International Immunopharmacology, 2006, 6 ( 6 ) : 903-907.
- [6] 李金轶, 钟国强, 韦卓, 等. 大鼠心肌梗死模型的建立及梗死后心电生理及左室功能的变化 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17 ( 6 ) : 419-423.
- [7] Mineur YS, Belzung C, Crusio WE. Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety and depression-like behavior in mice [J]. Behav Brain Research, 2006, 175 ( 1 ) : 43-50.
- [8] WILLNER P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10 year review and evaluation [J]. Psychopharmacology ( Berl ) , 1997, 134 ( 4 ) : 319-329.
- [9] Yalcin I, Coubard S, Bodard S, et al. Effects of 5, 7-dihydroxytryptamine lesion of the dorsal raphe nucleus on the antidepressant-like action of tramadol in the unpredictable chronic mild stress in mice [J]. Psychopharmacology 2008, 200 ( 4 ) : 497-507.
- [10] Watlins L L, Grossman P. Association of depressive symptoms with re-duced baroreflex cardiac control in coronary artery disease [J]. Am Heart J, 2005, 37 ( 3 ) : 453-457.
- [11] Pnninx B W, Guralnik J M, et al. Cardiovascular events and mortality in newly and chronically depressed persons 70 years of age [J]. AM J Cardiol, 2006, 81 ( 8 ) : 988-994.

( 收稿日期: 2015-03-23 )

( 本文编辑: 蒲晓田 )

## · 启事 ·

### 《环球中医药》杂志应用在线采编系统收稿

本刊 2014 年起启用在线期刊稿件采编系统。系统入口位于《环球中医药》杂志官方网站 [www.hqzyy.com](http://www.hqzyy.com) 首页。作者投稿, 请首先在本刊网站在线注册账号, 以该账号登陆稿件采编系统投稿, 并可随时了解稿件编审进度。使用稿件采编系统十分方便作者和编辑的随时交流。同时本刊网站提供近年已刊文章的免费下载。此在线采编系统为本刊唯一收稿方式, 本刊并未委托其他单位和个人代理收稿。

编辑部邮箱 [hqzyy@163.com](mailto:hqzyy@163.com), [hqzyy@126.com](mailto:hqzyy@126.com) 仅供联络, 请勿投稿。编辑部电话 010-65133322 转 5203 或 010-65269860。