

急性心肌梗死后抑郁大鼠前炎症细胞因子 肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 的变化 规律

关梓桐 张文洁 李悦 李卫红 杜庆红 徐雅

【摘要】 目的 观察心肌梗死后抑郁大鼠行为学及前炎症因子的表达规律,揭示心肌梗死后抑郁发生的机制,为心肌梗死后抑郁的治疗提供药物作用的靶点。方法 采用手术法结扎大鼠心脏冠状动脉左前降支制作大鼠心肌梗死模型,术后用前炎症细胞抑制剂己酮可可碱腹腔注射进行治疗,采用蔗糖水消耗实验,自发行行为实验,强迫游泳实验观察大鼠行为学变化,并检测大鼠血清和脑中肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 的含量变化。结果 大鼠急性心肌梗死后 2 周,与假手术组相比,模型组大鼠的蔗糖水消耗量,及活动总路程、站立时间、活动总时间、游泳时间和挣扎时间减少,不动时间增多,炎症因子肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 均明显增多 ($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$)。结论 心肌梗死后大鼠出现活动度下降,快感缺乏,产生绝望行为以及血浆内和脑内炎症因子升高,在使用己酮可可碱后其行为活动度升高及绝望行为减缓,血浆内和脑内炎症因子下降,提示阻断炎症反应过程,可以改善大鼠心肌梗死后的抑郁状态,提示炎症反应可能是心梗后抑郁发生的可能机制。

【关键词】 心肌梗死; 抑郁; 炎症反应; 前炎症细胞因子

【中图分类号】 R542.22 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.12.006

Variation of pro-inflammatory cytokine TNF- α and IL- 1β in rat model of depression after acute myocardial infarction GUAN Zi-tong, ZHANG Wen-Jie, LI Yue, et al. 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 and expression pattern of pro-inflammatory cytokine in rat model of depression after acute myocardial infarction, and to provide a kind of animal models for studying the mechanism of depression after myocardial infarction. **Methods** The rats were given thoracotomy and left front descending coronary artery ligation to induce acute myocardial infarction model. Pro-inflammatory inhibitor pentoxifylline was administered after the operation. Sucrose water consumption test, open-field test and forced swimming test were used to evaluate the behavior changes of the rats. IL- 1β and TNF- α in both serum and brain of rats were detected to evaluate the changes of inflammatory cytokines. **Results** Compared with the sham-operation group, the scores of horizontal movement, vertical movement, consumption of sucrose water, the swimming time, the struggling time were significantly decreased in AMI group while the immobility time and the content of inflammatory cytokines were increased ($P < 0.05$, or $P < 0.01$). **Conclusion** After myocardial infarction, the rats decrease activity, lose interests in new en-

基金项目:国家自然科学基金(81072713)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[关梓桐(硕士研究生)、张文洁、李悦(硕士研究生)、李卫红、杜庆红、徐雅]

作者简介:关梓桐(1989-),女,2013级在读硕士研究生。研究方向:心脑相关机制研究。E-mail:zitong0921@163.com

通讯作者:徐雅(1971-),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

vironment, lack of pleasure, become behavioral despair, but increase the content of inflammatory cytokines. However, after injected with Pentoxifylline, the rats increase activity, decrease the behavioral despair and the content of inflammatory cytokines. All the above indicate inflammatory response could be the mechanism of depression after myocardial infarction.

【Key Words】 Myocardial infarction; Depression; Inflammatory reactions; Pro-inflammatory cytokine

传统中医认为“心主神明”即心主宰人的精神、意识和情志。并认为心主血脉,即血是心主神志的物质基础,而周身之血脉为心所主,此观点为心主神明提供了理论基础。因此本研究团队猜想,心脏疾病后患者精神神志是否会出现异常表现。目前临床发现心肌梗死患者中 30% ~ 60% 伴有中度抑郁,15% ~ 20% 伴有抑郁症。又有证据表明心肌梗死预后不良在抑郁症状中占有很大比重^[1]。抑郁症可加速缺血性心脏病的进展和增加心血管病的发病率和死亡率,是心血管疾病的一种危险因素^[2-5]。目前心梗后抑郁发生病理机制的最新研究认为,心梗后抑郁的发生与炎症反应相关,但其机制尚不明确。另有研究显示,应用抗炎药如己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)可减少心肌梗死后脑边缘系统的细胞凋亡^[6],从而进一步印证炎症反应与心梗后抑郁的关系。为揭示心肌梗死后心脑神志的生物学关系及评估大鼠心肌梗死后前炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 的变化规律,本实验以大鼠心肌梗死模型为切入点,观察心肌梗死后大鼠行为变化特征与炎症因子循环水平变化规律的关系。

1 材料与方法

1.1 实验动物

100 只 8 周龄 SPF 级雄性 Wistar 大鼠,体质量 200 ~ 220 g,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号:SYXK(京)2012-0001。于北京中医药大学动物中心严格按照北京中医药大学动物伦理委员会有关实验动物伦理审查和管理规定进行。按照随机的原则将 100 只动物分成 4 组,其中模型组(AMI group)40 只,术后成活 19 只,死亡 21 只,成活率为 47.50%,其中死亡大鼠死亡原因为术中或术后心律失常。给药组(PTX group)35 只,术后成活 15 只。假手术组(Sham group)15 只。正常组(normal group, N group)10 只。

1.2 主要实验设备和仪器

心电图解析系统 SP-2006_LAN(北京软隆生物

技术有限公司);自发行动物检测系统(JLBehv-LAR-1,上海吉量软件科技有限公司);强迫游泳分析系统(EthoVision XT, Noldus 公司,荷兰)。

1.3 实验试剂

己酮可可碱(Enzo Life Sciences 公司,批号:L 02465)。

1.4 心肌梗死动物模型建立

心肌梗死动物模型的建立,对比后参考 Trueblood 的方法^[7]并在其基础上予以改进,将 Wistar 大鼠用 10% 的水合氯醛(0.4 mL/100g)麻醉后,仰位固定于手术台上,采用生物信号定量分析系统 SP-2006_LAN(北京软隆生物技术有限公司)记录大鼠术前及术后标准体表心电图。正中剃毛,碘酒常规消毒,手术刀正中切开,用止血钳钝性分离肋间肌肉,自左侧 4 ~ 5 肋间开胸,暴露心脏,在肺动脉圆锥及左心耳之间,距左冠状动脉起点 2 ~ 3 mm 处,用 3 ~ 0 无创缝合线结扎左冠状动脉前降支,立刻将心脏送回胸腔,挤出胸腔内气体,待心率及呼吸平稳后用 5 ~ 0 缝合线缝合,假手术组在心脏左冠状动脉左前降支处穿线不接扎,余过程与模型建立相同。正常组不予以任何手术处理。术后模型组及假手术组大鼠肌注青霉素钠注射液 80 000 U/天,共 3 天,以防止感染。动物清醒后按常规饲养。模型成功标准为心电图显示 II 导联出现 ST 段弓背抬高 0.2 mV 以上(见图 1、图 2)。假手术组术后 ST 段的抬高不明显(见图 3、图 4)。术后 1 ~ 7 天给药组连续 7 天每日上午 10 点进行腹腔注射 PTX (0.2 mL/100g),模型组给等体积的生理盐水。

1.5 行为学观察

1.5.1 蔗糖水消耗实验^[8] 蔗糖水消耗实验于大鼠手术前,手术后 2 周进行。本实验是以大鼠蔗糖水摄入量降低作为指标,用于评估大鼠快感缺乏^[9-10]。实验前 48 小时,训练大鼠适应饮用蔗糖水。同时给予每只大鼠两瓶水:一瓶为 1% 蔗糖水,一瓶为纯净水。大鼠禁食禁水 24 小时,而后在安静避光的环境下进行蔗糖水消耗实验。然后每笼分别给予已定量的蔗糖水(1% 蔗糖水)和纯净水两瓶液体,60 分钟后取走

液体并分别称重。蔗糖水消耗百分比 = 蔗糖水消耗量 / 总液体消耗量 × 100%

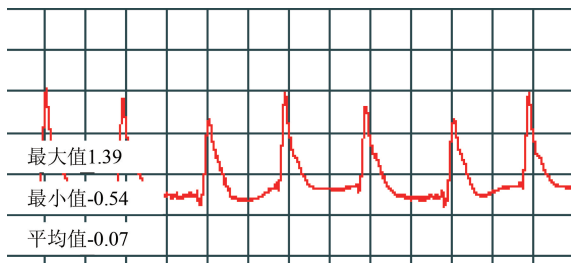


图 1 模型组术前心电图

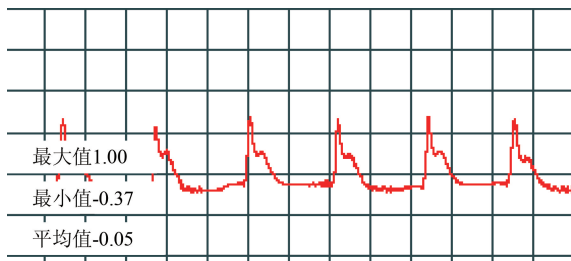


图 2 模型组术后 10 分钟心电图

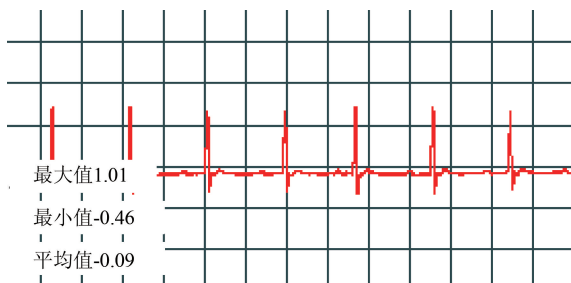


图 3 假手术组术前心电图

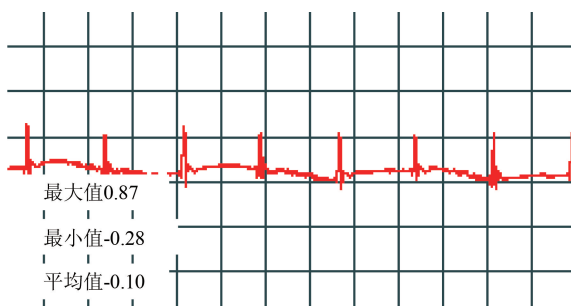


图 4 假手术组术后 10 分钟心电图

1.5.2 自发行实验 自发行实验所用装置为不透明的材料所制成,箱体为正方体,通过箱体所带摄像头来观察大鼠在箱体的运动状态。根据参考文献^[11],本实验于大鼠手术后第 2 周进行。实验时将大鼠缓慢置于中心方格内,关闭箱门,观察大鼠在 5 分钟内的活动总路程,活动总时间和站立次数。

1.5.3 强迫游泳实验 本实验为行为绝望实验法,其基本原理为当大鼠放置在一个有限的空间使之游泳,观察大鼠在水中的行为,大鼠不动时间越长,

表示抑郁程度越高。本实验于手术后 30 天进行,参考文献^[12-13]将每只大鼠于下午 13:00 在安静状态下分别置于水温 24 ~ 25℃,水深 30 cm,21 cm×21 cm×50 cm 的有机玻璃缸中,进行预游泳,每只大鼠游泳时间为 15 分钟。24 小时后进行正式游泳实验。同时间,同条件下让每只大鼠强迫游泳 5 分钟,并同时使用强迫游泳分析系统(EthoVision XT, Noldus 公司,荷兰)记录大鼠游泳时间、挣扎时间及不动时间并对指标进行分析。

1.6 组织学检测

TNF- α , IL-1 β 在大鼠血浆内和脑组织内浓度。术后 33 天取材。用 10% 的水合氯醛(0.4 mL/100g)麻醉大鼠,腹主动脉取血 4 mL,注入肝素钠离心管并离心,取上清液, -80℃ 保存;断颈法处死大鼠,取脑组织,将脑组织于 -80℃ 保存。大鼠腹主动脉取血于用肝素钠采血管内,离心机 3000 rpm 离心 10 分钟,取上清液,大鼠脑组织匀浆。用 Rat TNF- α ELISA KIT 试剂盒检测(Multi Science)和 Rat IL-1 β ELISA KIT 试剂盒检测(Multi Science)。

1.7 统计学处理

所有数据应用 SPSS 20.0 统计软件包进行分析。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。数据均服从正态分布,并采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较时采用 LSD 法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 实验结果

2.1 各组大鼠蔗糖水消耗实验比较

各组大鼠蔗糖水消耗百分比经正态检验,均符合正态分布,方差齐性检验 $P > 0.05$,组间两两比较采用 LSD 法。假手术与正常组相比,大鼠蔗糖水消耗百分比没有明显差异($P > 0.05$)。模型组与假手术组相比,模型组大鼠蔗糖水消耗百分比明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PTX 组与模型组相比,PTX 组大鼠蔗糖水消耗百分比明显高于模型组大鼠,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 心梗术后各组大鼠蔗糖水消耗百分比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	蔗糖水消耗百分比(%)
正常组	10	84.55±9.93
假手术组	11	84.44±8.43
模型组	9	63.15±9.22 ^a
PTX 组	8	74.89±5.17 ^b

注:与假手术组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$

2.2 各组大鼠自发行为实验比较

各组大鼠三项自发行为指标经正态检验,均符合正态分布,方差齐性检验 $P>0.05$,组间两两比较采用 LSD 法。假手术与正常组相比,大鼠的活动总路程,总时间和站立次数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。模型组与假手术组相比,模型组大鼠的活动总路程,总时间和站立次数明显减少,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。PTX 组和模型组相比,PTX 组大鼠的活动总路程,总时间和站立次数明显高于模型组大鼠,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 心梗后各组大鼠自发行为实验指标 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	总路程(mm)	总时间(s)	站立次数(次)
正常组	10	10651.54±3006.80	184.61±51.82	40.71±20.44
假手术组	11	7570.42±3141.58	208.76±20.12	32.43±12.14
模型组	9	908.03±896.88 ^a	59.00±36.50 ^a	3.17±4.36 ^a
PTX 组	8	3952.39±2384.53 ^b	127.80±47.40 ^b	18.22±6.28 ^b

注:与假手术组相比,^a $P<0.05$;与模型组相比,^b $P<0.05$

2.3 各组大鼠强迫游泳实验比较

各组大鼠强迫游泳三项指标经正态检验,均符合正态分布,方差齐性检验 $P>0.05$,组间两两比较采用 LSD 法。假手术组与正常组相比,大鼠的游泳时间,不动时间和挣扎时间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。模型组与假手术组相比,模型组大鼠游泳时间和挣扎时间明显减少,但不动时间增加,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。PTX 组与模型组相比,PTX 组大鼠的游泳时间和挣扎时间明显高于模型组大鼠,但不动时间明显低于模型组大鼠,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 心梗后各组大鼠强迫游泳实验行为指标 ($\bar{x}\pm s, S$)

组别	n	游泳时间	不动时间	挣扎时间
正常组	10	172.41±6.88	40.77±4.77	88.12±24.48
假手术组	11	152.70±7.78	61.04±4.90	29.00±8.37
模型组	9	10.38±4.26 ^a	290.92±7.26 ^a	0.51±0.56 ^a
PTX 组	8	32.41±7.35 ^b	125.30±8.11 ^b	5.56±3.71 ^b

注:与假手术组相比,^a $P<0.05$;与模型组相比,^b $P<0.05$

2.4 各组大鼠血浆内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度

各组大鼠血浆内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度经正态检验,均符合正态分布,方差齐性检验 $P>0.05$ 组间两两比较采用 LSD 法。假手术组与正常组相比,大鼠血浆内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度无统计学意义 ($P>0.05$)。模型组与假手术组相比,模型组大鼠血浆内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度均增加,差异有统计

学意义 ($P<0.05$)。PTX 组和模型组相比,PTX 组大鼠血浆内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度均低于模型组大鼠,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 心梗后各组大鼠血浆内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度指标 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-1 β	TNF- α
正常组	10	106.26±13.18	499.00±71.42
假手术组	11	117.19±17.91	478.31±191.71
模型组	9	147.91±24.35 ^a	708.37±81.31 ^a
PTX 组	8	130.41±13.24 ^b	615.87±55.66 ^b

注:与假手术组相比,^a $P<0.05$;与模型组相比,^b $P<0.05$

2.5 各组大鼠脑内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度

各组大鼠脑内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度经正态检验,均符合正态分布,方差齐性检验 $P>0.05$,组间两两比较采用 LSD 法。假手术组与正常组相比,大鼠脑内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度无统计学差异 ($P>0.05$)。模型组和假手术组相比,模型组大鼠脑内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度均增加,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。PTX 组和模型组相比,PTX 组大鼠脑内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度均低于模型组大鼠,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 心梗后各组大鼠脑内 IL-1 β 和 TNF- α 浓度指标 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-1 β	TNF- α
正常组	10	31.88±11.37	74.17±9.54
假手术组	11	51.36±8.06	103.37±12.57
模型组	9	76.16±6.92 ^a	147.03±15.90 ^a
PTX 组	8	62.49±8.07 ^b	116.03±9.63 ^b

注:与假手术组相比,^a $P<0.05$;与模型组相比,^b $P<0.05$

3 讨论

传统中医认为识神是指人的精神意识思维活动,是以人的意志为转移的,大脑的后天活动,本源于大脑却隶属于心,这是由于心主血脉为大脑的识神活动提供了物质基础。目前临床统计表明心血管疾病并发情绪障碍的概率为 8% ~ 44%^[14]。抗抑郁药对心肌梗死的治疗疗效甚微,因此探求心肌梗死后抑郁相关病理机制尤为重要。目前在急性心梗模型的基础研究中,慢性轻度不可预见性应激抑郁模型是目前较为理想的抑郁动物模型之一^[15-16]。根据参考文献,抑郁症动物模型至少应符合 3 个标准^[17]:(1)表观信度:例如动物的行为特点看上去是否象人类的抑郁症;(2)内在信度:引起行为改变的原因和因果关系是否和抑郁症一样;(3)

预测信度;对人类有效的抗抑郁药是否能可靠地改变动物的这种行为。本实验结果表明大鼠冠状动脉前降支结扎 2 周后,模型组大鼠与正常组和假手术组大鼠相比,蔗糖水偏好显著减少,表明大鼠快感缺乏;自发行为实验中大鼠的活动总路程、总时间、直立次数均明显减少,表明大鼠的活动度和对外界新鲜环境的好奇度明显下降;游泳时间和挣扎时间明显减少,不动时间增加,表明大鼠具有绝望行为。以上大鼠产生快感缺乏,活动能力下降,产生绝望行为与抑郁症的核心症状(心情低落、兴趣缺乏等)有一定程度的相似性,类似抑郁症患者的症状,因此可以判定大鼠在急性心肌梗死后产生了抑郁行为。

目前心肌梗死后抑郁的发生机制尚未明确,有研究表明,心肌梗死与炎症反应密切相关。心肌局部及全身的炎症反应,影响心肌梗死的病理及预后,并最终导致心肌重塑和疤痕形成。心肌梗死后,由免疫导致的炎症反应,包括补体激活、细胞因子释放、炎症和免疫细胞趋化和浸润,可加重心肌损伤和扩大心肌梗死的范围。前炎症细胞因子的释放与心梗后抑郁的发病病理有关^[18-19]。与心肌组织细胞因子浓度升高相平行的是,心梗后脑组织当中细胞因子的浓度也急剧增加^[20]。因此本研究可以提出假设在急性心梗使得前炎症细胞因子(如 IL-1 β 、TNF- α)被激活并释放入血,随血液循环透过血脑屏障进入脑组织,刺激脑内神经元,小胶质细胞和血管内皮细胞进一步释放前炎症细胞因子如 TNF- α 和 IL-1 β 等,引起脑内炎症从而诱发抑郁的产生。根据上述实验结果,模型组大鼠与假手术组大鼠和正常组大鼠相比,其血浆内和脑内 IL-1 β 浓度和 TNF- α 浓度均明显升高,从而可印证本研究提出的假设。

PTX 是甲基黄嘌呤衍生物,是一种非特异性磷酸二酯酶抑制剂,具有抗炎抗纤维化特性,可通过 cAMP 依赖机制降低促炎细胞因子循环水平,如 TNF- α 、IL-1 β 等^[21]。有研究证明 PTX 可能通过改变促炎细胞因子水平从而衰减抑郁行为。据报道促炎细胞因子可诱发抑郁样行为和细胞凋亡。例如:IL-1 β 可提高 HPA 活性^[22],并且诱发抑郁行为^[23-25],而 IL-1 β 在抑郁症患者循环浓度升高,且 IL-1 β 拮抗剂可抑制 IL-1 β 活性,由此可以认为 PTX 可减少炎性细胞因子。本实验研究数据表明,PTX 可通过抑制炎症因子循环水平而缓解心梗后抑郁的症状,从而印证炎症反应可能是心梗后抑郁发生的可能机制这一猜想。

本研究采用冠状动脉前降支结扎方法建立大鼠急性心肌梗死模型,并通过行为学实验和组织学检测研究表明大鼠在心肌梗死后出现快感缺乏,活动度低下,绝望行为等抑郁行为,且模型组大鼠血浆内和脑内炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 浓度明显升高。并采用 PTX 予以治疗。结果表明 PTX 组大鼠与模型组大鼠相比,不但血浆内和脑内炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 循环水平浓度降低,且包括蔗糖水偏好显著升高;活动总路程、总时间、直立次数和直立时间均明显升高,游泳时间和挣扎时间明显升高,不动时间显著减少在内的抑郁行为显著减轻,提示炎症反应可能是心梗后抑郁发生的可能机制。

本实验研究急性心肌梗死后产生的炎症因子通过血液循环进入脑组织而引起脑内炎症而产生抑郁,但目前研关于炎症因子如何改变血脑屏障通透性的机制仍尚未明确,希望通过建立更详细的实验来研究心梗后抑郁的炎症机制。

参 考 文 献

- [1] Bah TM, Kaloustian S, Rousseau G, et al. Pretreatment with pentoxifylline has antidepressant-like effects in a rat model of acute myocardial infarction [J]. Behavioural Pharmacology, 2011, (22): 779.
- [2] Bjerkeset O, Romild U, Smith GD, et al. The associations of high levels of C-reactive protein with depression and myocardial infarction in 9258 women and men from the HUNT population study[J]. Psychol Med, 2011, 41(2): 345-352.
- [3] Burg MM, Barefoot J, Berkman L, et al. Low perceived social support and post-myocardial infarction prognosis in the enhancing recovery in coronary heart disease clinical trial: the effects of treatment[J]. Psychosom Med, 2005, 67(6): 879-888.
- [4] Egede, LE, Nietert, PJ, Zheng D. Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes[J]. Diabetes Care, 2005, 28: 1339-1345.
- [5] Gilbert AM, Prasad K, Goradia D, et al. Grey matter volume reductions in the emotion network of patients with depression and coronary artery disease [J]. Psychiatry Res, 2010, 181(1): 9-14.
- [6] Wann BP, Boucher M, Kaloustian S, et al. Apoptosis detected in the amygdala following myocardial infarction in the rat[J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(5): 430-433.
- [7] Trueblood N A, Xie Z, Communal C. et al. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin[J]. Circ Res, 2001, 88(10): 1080-1087.
- [8] Benelli, Filafferro M, Bertolimi A, et al. Influence of S-adenosyl-L-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats [J]. Br. J Pharmacol, 1999, 127: 645.
- [9] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by tricyclic antidepressant [J]. Psychopharmacology, 1987, 93(3): 358-364.

[10] Redei EE, Ahmadiyah N, Baum AE, et al. Novel animal models of affective disorders[J]. *Semin Clinical Neuropsychiatry*, 2001, 6(1):43-67.

[11] Rogó Z, Kabziński M, Sadaj W, et al. Effect of co-treatment with fluoxetine or mirtazapine and risperidone on the active behaviors and plasma corticosterone concentration in rats subjected to the forced swim test[J]. *Pharmacological Reports*, 2012, 64(6):1391-1399.

[12] Imai S, Kano M, Nonoyama K, et al. Behavioral Characteristics of Ubiquitin-Specific Peptidase 46-Deficient Mice [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e58566.

[13] Nagaraja TS, Mahmood R, Krishna V, et al. Evaluation of Anxiolytic effect of Erythrinamysorensis Gamb in mice[J]. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44(4): 489-492.

[14] FLEETRP, BEITMAN B D. Cardiovascular death from panic disorder: a critical review of the literature[J]. *J Psychosom Res*, 1999, 44(1): 71-80.

[15] Tang Y, Liu Y, Qin L, et al. Concentration increase in Hcy and anti-CCP antibody in the serum of depression rat model induced by chronic unpredictable mild stress [J]. *J Cent South Univ*, 2012, 37(8):790-795.

[16] Gouirand AM, Matuszewich. The effects of chronic unpredictable stress on male rats in the water maze[J]. *PhysiolBehav*, 2005, 86(1-2):21-31.

[17] Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression; a 10-year review and evaluation[J]. *Psychopharmacology*, 1997, 134(4): 319-329.

[18] Lucassen P, Muller M, Holsboer F, et al. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158:453-68.

[19] Francis J, Zhang Z, Weiss M, et al. Neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Heart CircPhysiol*, 2004, 287(2):791-797.

[20] Francis J, Chu Y, Johnson AK, et al. Acute myocardial infarction induces hypothalamic cytokines synthesis [J]. *Am J Physiol*, 2004, 286(6):2264-2271.

[21] Raetsch C, Jia JD, Boigk G, et al. Pentoxifylline down regulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis[J]. *Gut*, 2002, 50(2):241-247.

[22] Anisman H, Merali Z. Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure[J]. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 461:199-233.

[23] Lacosta S, Merali Z, Anisman H. Influence of interleukin-1beta on exploratory behaviors, plasma ACTH, corticosterone, and central biogenic amines in mice [J]. *Psychopharmacology*, 1998, 137(4):351-361.

[24] Bonaccorso S, Maier SF, Meltzer HY, et al. Behavioral changes in rats after acute, chronic and repeated administration of interleukin-1 beta; relevance for affective disorders[J]. *J Affect Disord*, 2003, 77(2):143-148.

[25] Koo JW, Duman RS. IL-1beta is an essential mediator of the anti-neurogenic and anhedonic effects of stress [J]. *Proc Natl AcadSci USA*, 2008, 105(2):751-756.

(收稿日期: 2015-07-27)

(本文编辑: 蒲晓田)

(上接本期 1445 页)

效果最明显,提示黄芪当归能够调节损伤的肺脏局部的血管生成,减轻肺纤维化程度。

本研究以经典的方法成功制备了 IPF 小鼠模型,并将不同剂量与配比黄芪当归对药应用于 IPF 小鼠。结果显示,模型组小鼠体质量及生存率明显降低,HE 染色和武兆发简化 Mallory 氏染色显示肺组织有明显的炎症表现。经过黄芪当归对药治疗 28 天后,与模型组比较,各中药治疗组小鼠肺组织炎症表现明显缓解,体质量及生存率显著上升,综合比较,大剂量黄芪当归 5:1 组效果显著,其作用机制可能与抑制 VEGF,促进 c-kit 及 FGF2 mRNA 的表达水平有关。

参 考 文 献

[1] Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. *Cell*, 2005, 121(6):823-835.

[2] Kim CF. Paving the road for lung stem cell biology; bronchioalveolar stem cells and other putative distal lung stem cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(5):1092-1098.

[3] Batmunkh R, Nishioka Y, Aono Y, et al. CCN6 as a profibrotic

mediator that stimulates the proliferation of lung fibroblasts via the integrin $\beta 1$ /focal adhesion kinase pathway [J]. *J Med Invest*, 2011, 58(3-4):188-196.

[4] 张永红,曾妍,唐晓鹏. 黄芪注射液促进脐血干细胞向肝细胞分化具有增强移植干细胞治疗大鼠肝衰竭的效果[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(1):103-107.

[5] 沈凌,杨博华,曾绩娟,等. 黄芪、三七对高糖环境下内皮祖细胞分化的影响[J]. *北京中医药*, 2010, 29(10):787-789.

[6] 刘静,罗雪,钟善传,等. 黄芪皂甙诱导小鼠神经干细胞向神经元分化[J]. *第四军医大学学报*, 2009, 29(4):580-583.

[7] Tan EM, Rouda S, Greenbaum SS, et al. Acidic and basic fibroblast growth factors down-regulate collagen gene expression in keloid fibroblasts[J]. *Am J Pathol*, 1993, (142):463-470.

[8] 李小溪,常红恩,奈文青,等. 成纤维细胞生长因子受体各亚型与小鼠肺纤维化及衰老的关系[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(4):607-610.

[9] Potgens AJ, Westphal HR, Waal RM, et al. The role of vascular permeability factor and basic fibroblast growth factor in tumor angiogenesis[J]. *BiolChem Hoppe-Seyler*, 1995, 376(2):57-70.

[10] King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Lancet*, 2011, 378(9807):1949-1961.

[11] Wang D, John EM, Daniel GC, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived alveolar epithelial type II cells abrogates acute lung injury in mice[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(3):625-634.

(收稿日期: 2015-03-24)

(本文编辑: 董历华)