

本文引用: 张晓鑫, 王艳, 杨清成. 急性心肌梗死模型大鼠探索行为及海马神经元中脑源性神经营养因子表达的变化[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(3): 218-223. DOI: 10.7683/xyxyxb.2019.03.004.

【基础研究】

# 急性心肌梗死模型大鼠探索行为及海马神经元中脑源性神经营养因子表达的变化

张晓鑫<sup>1</sup>, 王艳<sup>1</sup>, 杨清成<sup>2</sup>

(1. 新乡医学院第三附属医院神经内二科, 河南 新乡 453003; 2. 安阳市人民医院神经内科, 河南 安阳 455001)

**摘要:** **目的** 探讨急性心肌梗死(AMI)大鼠探索行为和海马神经元中脑源性神经营养因子(BDNF)表达的变化。**方法** 将25只健康雄性Sprague Dawley大鼠依据分层抽样法分为对照组( $n=5$ )和AMI组( $n=20$ )。AMI组大鼠采用心脏左冠状动脉前降支结扎术制作AMI模型,对照组大鼠不做任何处理。采用旷场实验观察各组大鼠AMI前及AMI后3、7、10、14 d探索行为的变化,苏木精-伊红(HE)染色检测2组大鼠心肌组织变化;免疫组织化学染色法和Western blot法检测2组大鼠海马神经元中BDNF蛋白表达;实时荧光定量聚合酶链反应检测2组大鼠海马神经元中BDNF mRNA表达。**结果** 旷场实验结果显示,AMI前2组大鼠潜伏期、水平运动次数、垂直运动次数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );AMI后3、7、10、14 d,AMI组大鼠潜伏期长于对照组,水平运动次数、垂直运动次数少于对照组( $P<0.05$ )。HE染色结果显示,AMI组大鼠心肌组织梗死区及梗死边缘区的心肌细胞出现核固缩现象,且有炎细胞浸润;对照组大鼠心肌细胞呈粉红色。免疫组织化学染色和Western blot检测结果均显示,AMI后7、14 d,AMI组大鼠海马神经元中BDNF蛋白表达量低于对照组( $P<0.05$ );AMI组大鼠AMI后14 d海马神经元中BDNF蛋白表达量低于AMI后7 d( $P<0.05$ )。AMI后7、14 d,AMI组大鼠海马神经元中BDNF mRNA相对表达量低于对照组( $P<0.05$ );AMI后14 d,AMI组大鼠海马神经元中BDNF mRNA相对表达量低于AMI后7 d( $P<0.05$ )。**结论** 大鼠AMI后伴发抑郁样行为,其机制可能与海马神经元中BDNF表达显著降低有关。

**关键词:** 急性心肌梗死;抑郁症;海马;神经元;脑源性神经营养因子;探索行为

**中图分类号:** R542.2<sup>+</sup>2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)03-0218-06

## Changes of exploratory behavior and brain derived neurotrophic factor expression in hippocampal neurons in rats with acute myocardial infarction

ZHANG Xiao-xin<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, YANG Qing-cheng<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 2. Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Anyang City, Anyang 455001, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the changes of exploration behavior and brain derived neurotrophic factor (BDNF) expression in hippocampal neurons after acute myocardial infarction (AMI) in rats. **Methods** Twenty-five healthy male Sprague Dawley rats were divided into control group ( $n=5$ ) and AMI group ( $n=20$ ) according to stratified sampling. The rats in the AMI group were performed with the left anterior descending coronary artery ligation to prepare AMI model. The rats in the control group did not receive any intervention. The changes of exploration behavior of rats were observed by open field test at 0, 3, 7, 10 and 14 days after AMI. The morphological changes of myocardial tissue of rats in the two groups were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. The expression of BDNF protein in hippocampal tissues of rats in the two groups was detected by immunohistochemical staining and Western blot. The expression of BDNF mRNA in the hippocampal tissues of rats in the two groups was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction. **Results** The results of open field test showed that there was no statistically significant difference in the latency period, horizontal movement times and vertical movement times between the two groups before AMI ( $P>0.05$ ). At 3, 7, 10 and 14 days after AMI, the latency period in the AMI group was longer than that in the control group, horizontal movement times and vertical movement times were less than those in the control group ( $P<0.05$ ). The results of HE staining showed that the myocardial cells in the infarct area and the infarct edge area of rats in the AMI group showed nuclear shrinkage and inflammatory cell infiltration. The myocardial cells of the control group were pink. Both immunohistochemical staining and Western blot results showed that the BDNF protein

DOI: 10.7683/xyxyxb.2019.03.004

收稿日期: 2017-09-29

作者简介: 张晓鑫(1988-), 男, 河南新乡人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脑血管病。

通信作者: 杨清成(1964-), 男, 河南长垣人, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 脑血管病; E-mail: ay03728378@163.com。

expression in hippocampal neurons of rats in the AMI group was lower than that in the control group at 7 and 14 days after AMI ( $P < 0.05$ ). The BDNF protein expression in hippocampal neurons of rats in the AMI group at 14 days after AMI was lower than that at 7 days after AMI ( $P < 0.05$ ). At 7 and 14 days after AMI, the expression of BDNF mRNA in hippocampal neurons of rats in the AMI group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The BDNF mRNA expression in hippocampal neurons of rats in the AMI group at 14 days after AMI was lower than that at 7 days after AMI ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Depression-like behavior is associated with AMI in rats, which may be related to the significant decrease of BDNF expression in hippocampal neurons.

**Key words:** acute myocardial infarction; depression; hippocampus; neuron; brain-derived neurotrophic factor; exploration behavior

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)发病率较高,且治疗难度大,预后差,给患者家庭和社会带来很大压力<sup>[1]</sup>。随着生物医学模式向“生物-心理-社会”医学模式的转变,对AMI患者的治疗和预后产生影响的相关心理因素逐渐受到医学界的关注。研究显示,AMI后抑郁是AMI预后的独立危险因素,且抑郁患者心血管疾病发病率和病死率高于正常人群<sup>[2]</sup>。目前,AMI后罹患抑郁症的机制尚未明确。有研究显示,抑郁症患者和抑郁动物模型均存在不同程度的海马体积萎缩,推测海马神经元可塑性下降是AMI后罹患抑郁症的根本原因<sup>[3-4]</sup>。脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)属于神经营养素家族,对发育中神经元的存活、分化以及成体神经元的存活和功能起重要作用<sup>[5-7]</sup>,BDNF下调通过促进细胞凋亡和降低神经元可塑性而促使海马神经元死亡。本研究以AMI大鼠模型为研究对象,探讨AMI后大鼠探索行为和海马神经元中BDNF表达的变化。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 健康雄性成年 Sprague-Dawley 大鼠 25 只,购自新乡医学院实验动物中心,体质量( $220.0 \pm 15.0$ )g。

**1.2 主要试剂与仪器** 兔抗鼠 BDNF 多克隆抗体、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)购自北京百奥莱博科技有限公司,BDNF 抗鼠 IgG 购自美国 Santa Cruz 公司,山羊抗兔二抗试剂盒、Western blot 底物试剂盒、放射免疫沉淀测定(radioimmunoprecipitation assay, RIPA)裂解液购自上海碧云天生物技术有限公司,二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)显色试剂盒、辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记山羊抗兔二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司,鼠单克隆抗体、柱式动物总 RNA 提取试剂盒购自上海生工生物工程股份有限公司,聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF)购自美国 Millipore 公司,实时荧光定

量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)试剂盒购自日本 TaKaRa 公司,链霉亲和素-生物素复合物(strept avidin-biotin complex, SABC)试剂盒购自上海卡努生物科技有限公司;动物呼吸机购自北京金新斯盛远科技有限公司,心电图仪购自上海欣软信息科技有限公司,小型垂直电泳仪购自美国 Bio-Rad Laboratories 公司,RT-PCR 电泳仪购自美国 AB 公司,凝胶成像系统购自上海斯信生物科技有限公司,Olympus 显微成像系统购自奥林巴斯(中国)有限公司,睡眠剥夺仪购自江苏赛昂斯生物科技有限公司。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 动物分组及 AMI 模型制备** 依据分层抽样法将大鼠分为对照组( $n = 5$ )和 AMI 组( $n = 20$ )。对照组大鼠不做任何处理;AMI 组大鼠给予  $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  水合氯醛( $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ )腹腔内注射麻醉,行气管插管;沿胸部正中依次切开皮肤和左侧胸大肌,暴露第 3 肋间,剪开肋间肌,显露心脏。用眼科缝合线于左冠状动脉左旋支分叉处下方  $1 \sim 2 \text{ mm}$  处结扎冠状动脉前降支,结扎后可见左心室前壁变为暗红色,心脏体积变大,心率减慢,即为模型建立成功<sup>[8]</sup>。依次缝合胸大肌、皮肤,待大鼠恢复自主呼吸时撤离呼吸机;待其苏醒后腹腔注射青霉素  $100 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每日 2 次,连续 3 d。

**1.3.2 旷场实验观察各组大鼠探索行为** 分别于 AMI 前和 AMI 后 3、7、10、14 d 使用大鼠睡眠剥夺仪对各组大鼠进行睡眠剥夺干预,睡眠剥夺干预后进行旷场实验。试验箱为长 80 cm、宽 80 cm、高 40 cm 的木质箱,箱内背景为黑色,箱底用白线划分为面积相等的 25 格。将大鼠置于箱底中央,记录大鼠 5 min 内的行为表现,包括潜伏期(中央格停留时间)、水平运动次数(水平穿越的格数,3 爪或 3 爪以上进入邻格的次数)、垂直运动次数(两前爪腾空或攀附墙壁的次数)。每测完 1 只大鼠要彻底清理箱底,以免遗留粪便气味影响下 1 只大鼠的行为。在安静的房间内由 2 名观察者进行记录,取均值。

**1.3.3 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色观察各组大鼠心肌组织形态** AMI 后 7、14 d 各选 10 只 AMI 组大鼠,取心脏,AMI 后 14 d 取对照组 5 只大鼠心脏。40 g · L<sup>-1</sup>多聚甲醛固定 24 h,乙醇梯度脱水,二甲苯透明,石蜡包埋。切片厚度 8 μm,60 ℃ 烤箱 4 h,常规脱蜡至水。苏木精染色 3 min,自来水冲洗,置入 0.1 mol · L<sup>-1</sup>盐酸乙醇中 2 s,自来水返蓝 5 min;伊红染色 2 s,立即取出,自来水洗 2 次;常规脱水透明,中性树胶封片,显微镜下观察并照相。

**1.3.4 链霉亲和素-生物素复合物 (strept avidin-biotin complex, SABC) 免疫组织化学法观察大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达** 各组大鼠处死后即刻取大脑,从矢状缝切开左右大脑,1/2 大脑组织使用 40 g · L<sup>-1</sup>多聚甲醛固定,1/2 大脑组织用于取海马组织,立即放入液氮罐以备后期提取蛋白质和 mRNA。多聚甲醛固定大脑组织 24 h 后沉糖,-80 ℃ 过夜;取出后固定至切片托上预冷 2 h,调切片厚度 20 μm,在磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)中展片并贴于处理后的载玻片上,选取结构完整的海马断面切片,进行 SABC 免疫组织化学染色,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,显微镜下观察大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达情况。阳性神经元表现为细胞质中均质表达棕褐色颗粒。

**1.3.5 Western blot 法检测大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白的表达** 取 2 组大鼠海马组织,液氮冷冻研磨至粉末,移至 1.5 mL EP 管,加入 RIPA 裂解液,每 1 g 海马组织加入 RIPA 裂解液 10 mL,低温匀浆器匀浆 2 min,4 ℃ 下 3 000 r · min<sup>-1</sup> 离心 5 min,取上清液,二喹啉甲酸法测蛋白浓度。按 1 : 5 体积比加入相应体积的 5 × loading buffer,沸水煮 5 min 变性。蛋白变性后将其加样于聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,湿转至 PVDF,含质量分数 5% 脱脂奶粉的 TBST 缓冲液室温封闭 1 h,分别加兔抗鼠 BDNF 多克隆抗体(1 : 800 稀释)、GAPDH 鼠单克隆抗体(1 : 1 000 稀释)一抗孵育,4 ℃ 过夜。TBST 洗涤后分别加 HRP 标记的山羊抗兔(1 : 500 稀释)、羊抗小鼠二抗(1 : 1 000 稀释),室温孵育 2 h, TBST 洗涤,与增强型化学发光剂反应。X 线胶片曝光显影。使用 Motic Images Advanced3.2 软件进行蛋白半定量分析, BDNF 蛋白表达量 = BDNF 蛋白条带吸光度值/GAPDH 条带吸光度值。

**1.3.6 实时荧光定量 PCR 检测大鼠海马神经元中 BDNF mRNA 表达** 将各组液氮冷存的海马组织研磨至粉末状,采用柱式动物总 RNA 抽提试剂盒提

总 RNA,反转录制备第 1 链 cDNA,以第 1 链为模板在反应体系中加入目的基因和内参基因的引物。BDNF 上游引物序列为 5'-AGCTGAGCGTGTGTGACAGTAT-3',下游引物序列为 5'-CTTCCCCTTTBTGGTCAGTG-3';扩增片段为 331 bp。GAPDH 上游引物序列为 5'-CAGTGCCAGCCTCGTCTCAT-3',下游引物序列为 5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3';扩增片段为 595 bp。PCR 反应条件:94 ℃ 预变性 2 min;94 ℃ 30 s,58 ℃ 30 s,72 ℃ 45 s,35 个循环;72 ℃ 延伸 7 min。将 PCR 产物在质量分数 1.2% 琼脂糖凝胶中进行电泳,并采用凝胶成像系统照相。采用 genetool 软件对电泳条带进行定量分析,以 GAPDH 为内参照校正, BDNF mRNA 相对表达量 = BDNF 条带的吸光度值/GAPDH 条带的吸光度值<sup>[9]</sup>。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著性差异法 *t* 检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组大鼠探索行为得分比较** 结果见表 1。AMI 前 2 组大鼠潜伏期、水平运动次数、垂直运动次数比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。AMI 后 3、7、10、14 d,AMI 组大鼠潜伏期长于对照组,水平运动次数、垂直运动次数少于对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 2 组大鼠探索行为评分比较

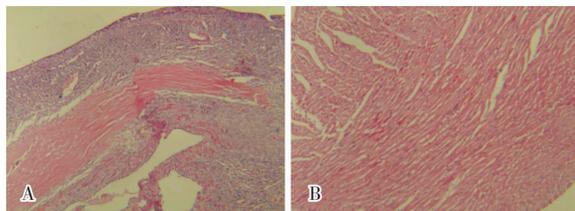
Tab. 1 Comparison of the exploration behavior scores between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	潜伏期/s	水平运动次数	垂直运动次数
对照组				
AMI 前	5	0.84 ± 0.11	81.20 ± 2.16	28.60 ± 2.07
AMI 后 3 d	5	0.70 ± 0.20	80.40 ± 1.14	28.82 ± 1.47
AMI 后 7 d	5	0.83 ± 0.43	79.00 ± 2.00	29.81 ± 1.09
AMI 后 10 d	5	0.72 ± 0.27	80.20 ± 2.28	29.80 ± 1.09
AMI 后 14 d	5	0.86 ± 0.21	79.80 ± 2.68	28.60 ± 1.14
AMI 组				
AMI 前	20	0.94 ± 0.19	79.01 ± 1.21	28.71 ± 1.22
AMI 后 3 d	20	2.04 ± 0.42 <sup>a</sup>	73.86 ± 1.97 <sup>a</sup>	24.44 ± 1.65 <sup>a</sup>
AMI 后 7 d	20	2.45 ± 0.36 <sup>a</sup>	68.87 ± 1.35 <sup>a</sup>	19.64 ± 1.52 <sup>a</sup>
AMI 后 10 d	10	2.62 ± 1.18 <sup>a</sup>	67.00 ± 2.35 <sup>a</sup>	17.00 ± 1.58 <sup>a</sup>
AMI 后 14 d	10	2.47 ± 0.78 <sup>a</sup>	60.60 ± 1.52 <sup>a</sup>	15.00 ± 1.22 <sup>a</sup>

注:与对照组比较<sup>a</sup>*P* < 0.05。

**2.2 2 组大鼠心肌组织形态改变** AMI 组大鼠冠状动脉前降支结扎后,可见冠状动脉前降支远端供血区心肌组织颜色发暗,心腔膨胀。在全心切片中可看到梗死区域左心室前壁变薄,心肌细胞被纤维组织取代,形成瘢痕。HE 染色可见 AMI 组大鼠心

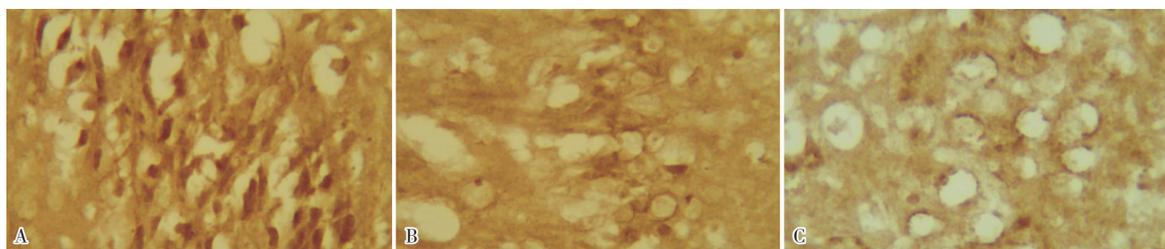
心肌梗死区及梗死边缘区心肌细胞出现核固缩现象,且有炎细胞浸润(图 1A);对照组大鼠心肌细胞呈粉红色(图 1B)。



A:AMI组;B:对照组。

图1 2组大鼠心肌组织(HE染色,×100)

Fig.1 Myocardial tissues of rats in the two groups (HE staining, ×100)



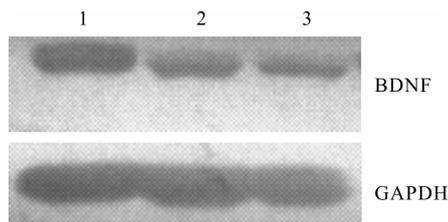
A:对照组,B:AMI组 AMI后7 d;C:AMI组 AMI后14 d。

图2 2组大鼠海马神经元中BDNF的表达(SABC法,×100)

Fig.2 Expressions of BDNF protein in hippocampal neuron of rats in the two groups(SABC method, ×100)

#### 2.4 Western blot 法检测 2 组大鼠海马神经元中

**BDNF 蛋白表达量** 结果见图 3。对照组大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达量为  $0.43 \pm 0.07$ ,AMI 后 7、14 d,AMI 组大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达量分别为  $0.37 \pm 0.05$  和  $0.25 \pm 0.05$ ;AMI 后 7、14 d,AMI 组大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达量低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );AMI 后 14 d,AMI 组大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达量低于 AMI 后 7 d,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。



1:对照组;2:AMI组 AMI后7 d;3:AMI组 AMI后14 d。

图3 2组大鼠海马神经元中BDNF蛋白表达(Western blot)

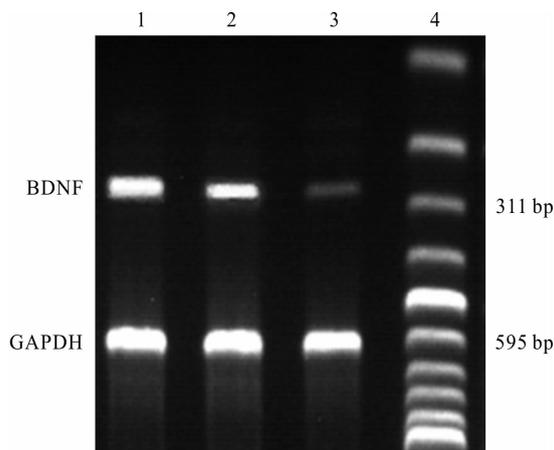
Fig.3 Expressions of BDNF protein in hippocampal neuron of rats in the two groups (Western blot)

#### 2.5 2组大鼠海马神经元中BDNF mRNA 相对表

**达量比较** 扩增产物凝胶电泳结果显示,在 311 bp 和 595 bp 处均有条带,分别为 BDNF 和 GAPDH,见图 4。对照组大鼠海马神经元中 BDNF mRNA 相对

**2.3 免疫组织化学染色检测 2 组大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达** 结果见图 2。对照组大鼠海马组织部分神经元呈强阳性表达,分布比较密集。AMI 后 7、14 d,AMI 组大鼠部分海马神经元呈阳性表达,分布较对照组分散,但 AMI 后 7 d 较 AMI 后 14 d 分布密集。对照组大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达量为  $0.45 \pm 0.02$ ;AMI 后 7、14 d,AMI 组大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达量为  $0.33 \pm 0.08$ 、 $0.26 \pm 0.06$ ;AMI 后 7、14 d,AMI 组大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达量低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );AMI 组大鼠 AMI 后 14 d 海马神经元中 BDNF 蛋白表达量低于 AMI 后 7 d,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表达量分别为  $0.221 \pm 0.004$ ,AMI 后 7、14 d,AMI 组大鼠海马神经元中 BDNF mRNA 相对表达量为  $0.171 \pm 0.003$  和  $0.123 \pm 0.005$ ;AMI 后 7、14 d,AMI 组大鼠海马神经元中 BDNF mRNA 相对表达量低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );AMI 后 14 d,AMI 组大鼠海马神经元中 BDNF mRNA 相对表达量低于 AMI 后 7 d,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。



1:对照组;2:AMI组 AMI后7 d;3:AMI组 AMI后14 d;4:marker。

图4 2组大鼠海马神经元中BDNF mRNA 表达(RT-PCR)

Fig.4 Expressions of BDNF mRNA in hippocampal neuron of rats in the two groups(RT-PCR)

### 3 讨论

有研究表明,约16%的AMI老年患者在发病7 d内即出现抑郁<sup>[10]</sup>。ROWAN等<sup>[11]</sup>对1 302例年龄>45岁的抑郁患者进行了心血管疾病发病率的前瞻性研究,经过4 a随访发现,在控制了混杂因素和传统危险因素后,该人群冠状动脉事件(包括心肌梗死和心源性猝死)发病率为52%,抑郁对心血管疾病的相对危险度为1.32。曹化等<sup>[12]</sup>报道,心血管疾病患者抑郁症患病率为36.6%,且抑郁行为影响心血管疾病的预后。REESE等<sup>[13]</sup>对222例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的跟踪研究发现,心肌缺血发病6个月后,有抑郁症状患者的病死率是无抑郁症状患者的3.5倍。冠状动脉粥样硬化性心脏病并发抑郁患者的预后较无抑郁患者差,提示抑郁行为影响了冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的预后。

本研究旷场实验结果显示,AMI后3、7、10、14 d,AMI组大鼠潜伏期长于对照组,水平运动次数、垂直运动次数少于对照组;AMI后7、14 d,AMI组大鼠海马神经元中BDNF蛋白和mRNA表达低于对照组;且AMI后14 d AMI组大鼠海马神经元中BDNF蛋白和mRNA表达低于AMI后7 d。说明心肌梗死单因素刺激能引起大鼠抑郁和海马神经元中BDNF表达下调,提示AMI模型大鼠抑郁症状的发病机制可能与海马神经元中BDNF表达降低有关。另外,本研究结果显示,不加其他刺激因素的情况下,随着心肌梗死时间延长,大鼠抑郁行为加重,海马神经元中BDNF蛋白表达显著下调。国内外的临床调查研究也显示了相同的结果<sup>[14-15]</sup>。另外,心肌梗死越严重,患抑郁症的可能性越大<sup>[16-17]</sup>。周成刚等<sup>[18]</sup>研究发现,随着心功能的恶化,抑郁症发病率呈增高趋势。有研究表明,心肌梗死患者合并抑郁情绪的概率明显高于高血压病患者<sup>[19]</sup>。另有研究报道,心肌梗死患者确诊3个月后抑郁症发病率高达44%。

现阶段对于AMI合并抑郁的机制学说有多种,主要包括:(1)免疫炎症学说。白细胞介素-17(interleukin 17,IL-17)是活化CD4淋巴细胞分泌的一种细胞因子,其可促进IL-6、IL-8等相关因子的分泌,同时上调细胞表面的细胞间黏附因子<sup>[20]</sup>。王秀华等<sup>[21]</sup>研究发现,相比于非抑郁患者,心血管疾病合并抑郁老年患者的血浆IL-17水平显著增高,说明IL-17在心血管疾病后并发抑郁的发病机制中可能起促进作用。另外,相关研究显示,C反应蛋白也

参与心血管疾病患者抑郁行为的发生、发展<sup>[22-23]</sup>。(2)心脏自主神经功能失调学说。DRAGO等<sup>[24]</sup>对100例AMI患者进行长达5 a的随访研究发现,并发中、重度抑郁症患者出现自主神经功能失调,并发重度抑郁症患者心率变异性降低,心率增快。PATRON等<sup>[25]</sup>也得出了相似的结论。(3)病理生理机制<sup>[26]</sup>,即心脏或脑血管硬化影响脑部血液供应,造成相应部位脑组织缺氧,导致抑郁。无论是分子免疫学说还是病理生理机制,前期研究多从血液或心脏方面着手,对脑组织细胞因子表达变化的研究较少。本研究主要观察了AMI大鼠海马神经元中BDNF蛋白和mRNA表达的变化,根据结果推测,AMI后抑郁的发生可能是由于大脑海马神经元供血减少,局部缺氧,BDNF表达降低,导致海马神经元非正常死亡,进而表现出抑郁样行为。

综上所述,大鼠AMI后伴发抑郁样行为,其机制可能与海马神经元中BDNF表达显著降低有关,这为AMI伴发抑郁患者的治疗提供了部分理论依据。

#### 参考文献:

- [1] WEBER C S, ORTH-GOMER K, ZIMMERMANN-VIEHOFF F, et al. C reactive protein in women with coronary heart disease and its association with depression [J]. *Z Psychosom Med Psychother*, 2012, 58(2): 158-172.
- [2] FRANSURE-SMITH N, LESPERANCE F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(1): 62-71.
- [3] TOSTES M H, TEIXIRA H C, GATTAZ W F, et al. Altered neurotrophin, neuropeptide, cytokines and nitric oxide levels in autism [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2012, 45(6): 241-243.
- [4] SANACORA G, TRECCANI G, POPOLI M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 63-77.
- [5] 梁汇珉,李赵伟,李铮,等. 脑源性神经营养因子对糖尿病大鼠视网膜Müller细胞的保护作用[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(12): 1110-1113, 1118.
- [6] 师一民,王永强,安辰,等. 补肾益髓方及其拆方对自身免疫性脑脊髓炎小鼠脑和脊髓中BDNF/TrkB的影响[J]. *世界中医药*, 2017, 12(9): 2155-2159.
- [7] 梁汇珉,刘学政. 脑源性神经营养因子(BDNF)对高糖环境下视网膜Müller细胞的保护作用[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(8): 714-718.
- [8] 晋金兰,韦建瑞,尹海燕,等. 盐酸小檗碱对大鼠心肌梗死模型心室重塑的作用研究[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(8): 795-799.
- [9] 聂金涛. 基于BDNF介导的PI3K/AKT信号通路补肾活血方药对血管性痴呆大鼠海马神经元保护机制研究[D]. 石家庄:

- 河北医科大学,2015.
- [10] DACIES S J, JACKSON P R, POTOKAR J, *et al.* Treatment of anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular disease[J]. *BMJ*,2004,328(7445):939-943.
- [11] ROWAN P J, HBS D, CAMPBELL J A, *et al.* Depressive symptoms have an independent, gradient risk for coronary heart disease incidence in a random, population-based sample [J]. *Ann Epidemiol*,2005,15(4):316-320.
- [12] 曹化,马树人,蒙涛,等.冠心病患者抑郁状况的调查[J].疑难病杂志,2009,8(1):52-53.
- [13] REESE R L, FREEDLAND K E, STEINMEYER B C, *et al.* Depression and rehospitalization following acute myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*,2011,4(6):626-633.
- [14] 郭大伟,周品一,江宏伟,等. BDNF 基因表达水平对肝癌细胞 97-H 增殖和迁移影响机制探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2017,24(21):1501-1506.
- [15] JI H, DAI D, WANG Y, *et al.* Association of BDNF and BCHE with Alzheimer's disease; meta-analysis based on 56 genetic case-control studies of 12 563 cases and 12 622 controls[J]. *Exp Ther Med*,2015,9(5):1831-1840.
- [16] 高海清. 抑郁症与心血管疾病概述[J]. 山东医药,2001,41(10):53.
- [17] SHAH A J, VELEDAR E, HONG Y, *et al.* Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals[J]. *Arch Gen Psychiatry*,2011,68(11):1135-1142.
- [18] 周成刚,任寰,曾火焱,等. 农村社区冠心病并发抑郁发生率和相关因素的研究[J]. 现代预防医学,2006,33(6):877-879.
- [19] 黄玲,沈兰,刘琦,等. 协同护理模式对老年心肌梗死患者心理弹性以及焦虑、抑郁水平的影响[J]. 中国健康心理学杂志,2018,26(8):1194-1197.
- [20] AGGARWAL S, GHILARDI N, XIE M H, *et al.* Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17 [J]. *J Biol Chem*,2003,278(3):1910-1914.
- [21] 王秀华,何国平,周文娟,等. 社区老年冠心病患者并发抑郁的影响因素[J]. 中国老年学杂志,2010,30(3):385-387.
- [22] 平军娇,邓顺顺,万静,等. 伴与不伴抑郁症状的首发精神分裂症患者脑源性神经营养因子、同型半胱氨酸及 C-反应蛋白水平比较[J]. 新乡医学院学报,2018,35(8):697-700.
- [23] 李佩幡,涂祥兵,王艺明,等. 抗抑郁剂对抑郁模型大鼠额叶炎症因子的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2018,27(4):300-304.
- [24] DRAGO S, BERGERONE S, ANSELMINO M, *et al.* Depression in patients with acute myocardial infarction: influence on autonomic nervous system and prognostic role. Results of a five-year follow-up study[J]. *Int J Cardiol*,2007,115(1):46-51.
- [25] PATRON E, MESSEROTTI B S, FAVRETTO G, *et al.* Association between depression and heart rate variability in patients after cardiac surgery: a pilot study[J]. *J Psychosom Res*,2012,73(1):42-46.
- [26] GOMEZ-CAMINERO A, BLUMENTALS W A, RUSSO L J, *et al.* Does panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a national managed care database[J]. *Psychosom Med*,2005,67(5):688-691.

(本文编辑:杨博 英文编辑:杨博)

## (上接第 217 页)

- [12] LI W Y, WANG Y, ZHAI F G, *et al.* AAV-KLF7 promotes descending propriospinal neuron axonal plasticity after spinal cord injury[J]. *Neural Plast*,2017,2017:1621629.
- [13] LI W Y, ZHANG W T, CHENG Y X, *et al.* Inhibition of KLF7-targeting microRNA 146b promotes sciatic nerve regeneration [J]. *Neurosci Bull*,2018,34(3):419-437.
- [14] WANG Y, LI W Y, JIA H, *et al.* KLF7-transfected Schwann cell graft transplantation promotes sciatic nerve regeneration [J]. *Neuroscience*,2017,340(2):319-332.
- [15] CAO Y, ZHANG L, SUN S, *et al.* Neuroprotective effects of syringic acid against OGD/R-induced injury in cultured hippocampal neuronal cells[J]. *Int J Mol Med*,2016,38(2):567-573.
- [16] WEI R, ZHANG R, LI H, *et al.* MiR-29 targets PUMA to suppress oxygen and glucose deprivation/reperfusion (OGD/R)-induced cell death in hippocampal neurons [J]. *Curr Neurovasc Res*,2018,15(1):47-54.
- [17] 张伟,梁智辉. Annexin V-FITC/PI 双标记与 Hoechst33342/PI 双标记流式细胞术检测细胞凋亡的比较[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2014,30(11):1209-1212.
- [18] WEI X W, HAO L Y, QI S H. Inhibition on the S-nitrosylation of MKK4 can protect hippocampal CA1 neurons in rat cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Brain Res Bull*,2016,124:123-128.
- [19] YANG R, HU K, CHEN J, *et al.* Necrostatin-1 protects hippocampal neurons against ischemia/reperfusion injury via the RIP3/DAXX signaling pathway in rats[J]. *Neurosci Lett*,2017,651:207-215.
- [20] MOORE D L, BLACKMORE M G, HU Y, *et al.* KLF family members regulate intrinsic axon regeneration ability[J]. *Science*,2009,326(5950):298-301.
- [21] APARA A, GALVAO J, WANG Y, *et al.* KLF9 and JNK3 interact to suppress axon regeneration in the adult CNS[J]. *J Neurosci*,2017,37(40):9632-9644.
- [22] DUNCAN J, WANG N, ZHANG X, *et al.* Chronic social stress and ethanol increase expression of KLF11, a cell death mediator, in rat brain[J]. *Neurotox Res*,2015,28(1):18-31.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:徐自超)