

### 【基础研究】

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 ± 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1~2 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 Moti 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** 将各组液氮冷冻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'-AGCTGAGCGTGTGT-GACAGTAT-3',下游引物序列为 5'-CTTCCCCTT-TTBTGGTCACTG-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'-AGGGGCCATCCACAGT-CTTC-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)。

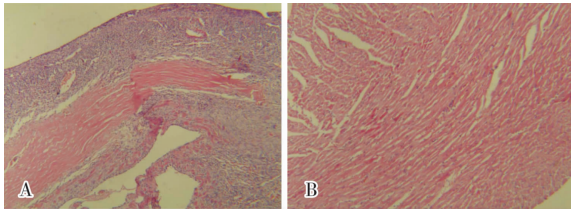
表 1 2 组大鼠探索行为评分比较  
Tab. 1 Comparison of the exploration behavior scores between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

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

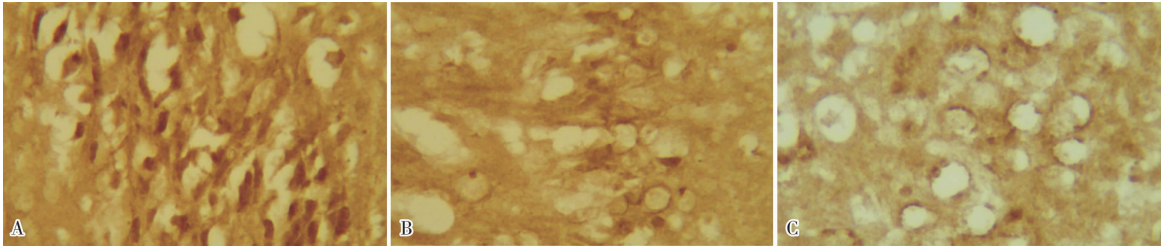
肌梗死区及梗死边缘区心肌细胞出现核固缩现象,且有炎细胞浸润(图 1A);对照组大鼠心肌细胞呈粉红色(图 1B)。



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)

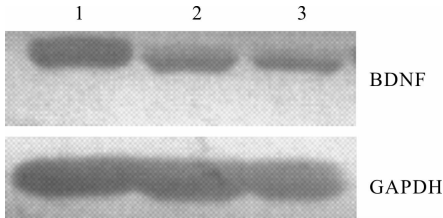


A:对照组,B:AMI 组 AMI 后 7 d;C:AMI 组 AMI 后 14 d。

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。

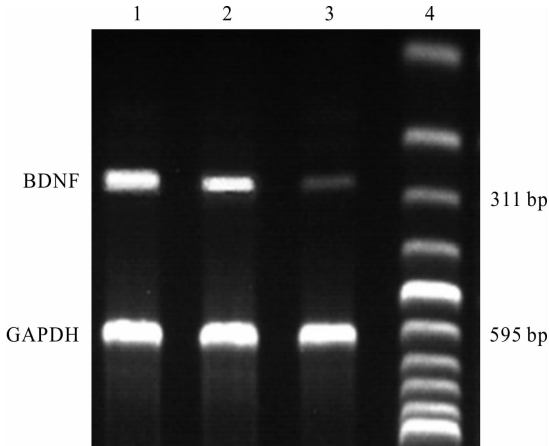
图3 2组大鼠海马神经元中 BDNF 蛋白表达(Western blot)

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)