

本文引用:赵夏浦,姚志军,涂婉玉,等.去甲肾上腺素转运体和多巴胺转运体在甲基苯丙胺成瘾致大鼠心肌损伤中的作用及机制[J].新乡医学院学报,2022,39(9):806-809,815. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.09.002.

【基础研究】

去甲肾上腺素转运体和多巴胺转运体在甲基苯丙胺成瘾致大鼠心肌损伤中的作用及机制

赵夏浦¹,姚志军²,涂婉玉²,董磊³,张腾腾²,刘奔²,任明芬¹

(1.新乡医学院第二附属医院,河南 新乡 453002;2.新乡医学院法医学院新乡市集医毒理学重点实验室,河南 新乡 453003;3.新乡医学院基础医学院/河南省医用组织再生重点实验室,河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 探讨去甲肾上腺素转运体(NET)和多巴胺转运体(DAT)在甲基苯丙胺(MA)成瘾致大鼠心肌损伤中的作用及机制。**方法** 将17只雄性8周龄Sprague Dawley大鼠随机分为对照组($n=7$)和MA组($n=10$)。MA组大鼠分别于实验第5、7、9、11、13、15、17天腹腔注射 $5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ MA溶液($1\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),第6、8、10、12、14、16、18天腹腔注射生理盐水($1\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$);对照组大鼠每日腹腔注射生理盐水($1\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)。实验第19天,对2组大鼠进行条件性位置偏爱测试,记录大鼠在白箱中停留时间和活动轨迹,分析活动轨迹曲线密度。2组大鼠用体积分数2%的戊巴比妥钠进行麻醉,依次用200 mL生理盐水和200 mL多聚甲醛溶液($4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)行心脏灌流,然后取左心室制作组织切片,采用苏木精-伊红染色观察2组大鼠左心室心肌组织形态学变化,免疫组织化学法检测2组大鼠心肌组织中NET及DAT表达。**结果** 实验第19天,对照组和MA组大鼠白箱中停留时间分别为(404.478 ± 87.512)、(165.433 ± 27.323)s,MA组大鼠白箱中停留时间显著长于对照组($P<0.05$);MA组大鼠白箱活动轨迹曲线密度明显高于前测期,对照组大鼠白箱活动轨迹曲线密度无明显变化。对照组大鼠左心室心肌细胞排列整齐,未见心肌损伤表现;MA组大鼠左心室心肌细胞排列紊乱,可见心肌组织出血、心肌细胞波纹样改变,心肌内炎症细胞聚集。对照组和MA组大鼠心肌组织中均有NET及DAT表达,MA组大鼠心肌组织中NET及DAT相对表达量显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** MA成瘾可对大鼠心肌产生毒性作用,其机制可能是通过降低心肌组织中NET和DAT表达水平来增加突触后儿茶酚胺水平,从而导致心肌损伤。

关键词: 甲基苯丙胺;心肌;去甲肾上腺素转运体;多巴胺转运体;条件性位置偏爱

中图分类号: R541 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)09-0806-05

Effect and mechanism of norepinephrine transporter and dopamine transporter in myocardial injury induced by methamphetamine addiction in rats

ZHAO Xiapu¹, YAO Zhijun², TU Wanyu², DONG Lei³, ZHANG Tengting², LIU Ben², REN Mingfen¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, Henan Province, China; 2. Xinxiang Key Laboratory of Forensic Toxicology, School of Forensic Medicine, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 3. Henan Key Laboratory of Medical Tissue Regeneration, School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect and mechanism of norepinephrine transporter (NET) and dopamine transporter (DAT) in methamphetamine (MA) addiction-induced myocardial injury in rats. **Methods** Seventeen male 8-week-old Sprague Dawley rats were randomly divided into control group ($n=7$) and MA group ($n=10$). The rats in the MA group were injected intraperitoneally with $5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ MA solution ($1\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$) on the 5th, 7th, 9th, 11th, 13th, 15th, 17th day, and saline ($1\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$) on the 6th, 8th, 10th, 12th, 14th, 16th and 18th day; the rats in the control group were injected intraperitoneally with saline ($1\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$) daily. On the 19th day of the experiment, the conditioned place preference test were performed in the rats of the two groups, and the residence time and activity track of rats in the white box were recorded, the curve density of movement track was analyzed. The rats in the two groups were anesthetized with volume fraction of 2% sodium pentobarbital, the heart was perfused with 200 mL normal saline and 200 mL paraformaldehyde solution ($4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) successively, and then the left ventricle was taken out and made into tissue sections; the morphological changes of left ventricle of rats in the two groups were observed by hematoxylin eosin staining, and the expressions of NET and DAT in the myocardial tissue of rats in the two groups were detected by immunohistochemistry. **Results** On the 19th day of the experiment, the residence time in the white box of rats in the control group and MA group was (404.478 ± 87.512) s and (165.433 ± 27.323) s, respectively; the residence time in

DOI:10.7683/xyxyxb.2022.09.002

收稿日期:2021-11-11

基金项目:国家重点研发计划重点专项(编号:2017YFC1310402);新乡市科技攻关计划项目(编号:GG2020033)。

作者简介:赵夏浦(1996-),女,河南商丘人,硕士研究生在读,研究方向:冠状动脉性心脏病与心力衰竭。

通信作者:任明芬(1966-),女,河南延津人,硕士,教授,研究方向:冠状动脉性心脏病与心力衰竭;E-mail:taitu@126.com。

the white box of rats in the MA group was significantly longer than that in the control group ($P < 0.05$). The curve density of movement track in the white box of rats in the MA group after administration was significantly higher than that in the pre-test period, while there was no significant change in curve density of movement track in the white box of rats in the control group. In the control group, the myocardial cells in the left ventricle were neatly arranged and no myocardial injury was observed; in the MA group, the myocardial cells in the left ventricle of rats were disordered, and the myocardial tissue hemorrhage, ripple-like changes in myocardial cells and inflammatory cell aggregation were observed. NET and DAT were expressed in the myocardial tissues of rats in the control group and MA group, while the relative expression levels of NET and DAT in the myocardial tissues of rats in the MA group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** MA addiction can produce toxic effects on myocardium of rat, and its mechanism may be to increase the level of postsynaptic catecholamine by reducing the expression levels of NET and DAT in myocardial tissue.

Key words: methamphetamine; myocardium; norepinephrine transporter; dopamine transporter; conditioned place preference

甲基苯丙胺(methamphetamine, MA)是一种强效的中枢神经系统兴奋剂,被列为第一类精神药物^[1]。MA重复摄入易造成药物成瘾,而药物成瘾是一种与奖赏作用和学习记忆有关的慢性复发性脑病^[2],可改变大脑的结构与功能^[3],对各个脑区造成严重损害。目前,关于MA成瘾的神经毒性机制已经较为明确,但其对心脏的毒性作用及机制尚不明确。条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)动物模型是用来研究与奖赏相关的学习、记忆功能的经典动物模型^[4],能够较好地模拟MA成瘾者的行为特征^[5],且CPP效应的缓解与成瘾性药物的戒断治疗具有同等效果^[6]。本研究拟通过CPP制备MA成瘾大鼠模型,观察MA成瘾模型大鼠心脏组织学变化及心肌组织中去甲肾上腺素转运体(norepinephrine transporter, NET)和多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)表达的变化,探讨MA成瘾对大鼠的心脏毒性作用及机制,旨在为进一步研究MA成瘾对心脏的毒性作用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 无特定病原体级8周龄健康Sprague Dawley (SD)雄性大鼠17只,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,动物合格证号:SCXK(京)2019-0010,体质量230~250 g。对动物的实验处理方法遵照中华人民共和国科学技术部颁发的《关于善待实验动物的指导性意见》。

1.2 主要试剂与仪器 MA购自中国食品药品检定研究院(批准文号171212-201605),NET一抗和DAT一抗购自上海安研商贸有限公司,苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒购自武汉赛维尔生物公司,免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测试剂盒购自北京中杉金桥生物公司;正置光学显微镜购自日本Nikon公司,冷冻切片机购自日本Leica公司, CPP实验视频分析系统由上海移数信息科技公司提供。

1.3 方法

1.3.1 实验动物分组及处理 将17只SD大鼠随

机分为对照组($n = 7$)和MA组($n = 10$)。2组大鼠均单笼饲养,整个实验过程自由饮水取食。将MA用生理盐水配制成 $5\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ MA溶液。MA组大鼠分别于实验第5、7、9、11、13、15、17天腹腔注射 $5\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ MA溶液($1\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$),第6、8、10、12、14、16、18天腹腔注射生理盐水($1\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$);对照组大鼠每日腹腔注射生理盐水($1\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)。

1.3.2 CPP实验 第1~4天为适应期,每日将大鼠放入CPP箱中,将黑白箱中间的隔板取出,让其在黑白箱中自由活动30 min适应CPP箱环境;然后对每只大鼠进行CPP测试15 min,确定大鼠的天然偏爱箱。第5~18天为训练期,封闭CPP箱中间的隔板,2组大鼠腹腔注射MA溶液或生理盐水后放入CPP箱训练120 min,连续训练14 d,于第19天对2组大鼠进行CPP测试15 min,记录大鼠在白箱中停留时间和活动轨迹,分析活动轨迹曲线密度。在每个阶段CPP测试过程中,保持安静,每只大鼠训练或测试结束后对CPP箱底部及侧壁喷洒酒精并清洁,并保证实验条件、时间、环境的一致。

1.3.3 心脏组织取材和处理 实验第19天,2组大鼠以 $20\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的戊巴比妥钠($60\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)麻醉,然后依次用200 mL生理盐水和200 mL多聚甲醛溶液($4\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)行心脏灌流,取左心室,置于 $4\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 多聚甲醛中室温固定24 h,使用冰冻切片包埋剂包埋,连续切片(厚 $10\text{ }\mu\text{m}$),组织切片用于后续HE染色和IHC检测。

1.3.4 HE染色观察 2组大鼠左心室心肌组织病理学变化 冰冻切片 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 烤片2 h,在摇床上洗5 min洗去包埋剂。苏木精染液染色5 min,自来水冲洗多余染色液;然后用体积分数1%的盐酸乙醇分化30 s,再用自来水充分洗涤。将组织切片置于体积分数0.5%的伊红乙醇溶液中复染2 min,依次在体积分数75%的乙醇脱水2 min、体积分数85%的乙醇脱水30 s;再依次在无水乙醇中彻底脱水2次,每次2 min;然后将组织切片依次移入二甲苯I、II中浸泡各3 min至切片透明,中性树胶封片。应用正置光学显微镜观察心脏组织的形态学变化。

1.3.5 IHC 法检测 2 组大鼠左心室心肌组织中 NET 和 DAT 的表达 取心脏组织冷冻切片,复温 5 min,磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffered saline, PBS) 浸洗 3 次,每次 5 min;用体积分数 3% 过氧化氢抗原封闭, PBS 浸洗 3 次,每次 5 min;室温下滴加适量的内源性过氧化物酶阻断剂,孵育 10 min, PBS 浸洗 3 次,每次 5 min;滴加体积分数 5% 山羊血清封闭, 37 ℃ 孵育 30 min,倾去血清;分别滴加兔抗大鼠多克隆 NET 一抗(滴度 1 : 200)和兔抗大鼠多克隆 DAT 一抗(滴度 1 : 200), 4 ℃ 过夜。 37 ℃ 恒温箱复温 30 min, 磷酸盐吐温缓冲液 (phosphate buffered solution, PBST) 浸洗 3 次,每次 5 min,滴加山羊抗兔 IgG 标记的二抗, 37 ℃ 孵育 60 min, PBST 浸洗 3 次,每次 5 min。使用 IHC 试剂盒进行染色。使用 Image J Basies Version 1.53 软件测量切片阳性免疫反应区域的积分光密度 (integral optical density, IOD) 值,计算平均光密度值 (average optical density, AOD), AOD = 目标分布区域 IOD 值/目标分布区域的面积,以 AOD 代表目标物质相对表达量。每只大鼠取 3 个不同层面的 3 张切片进行分析,取均值。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 26.0 软件进行数据统计与分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组大鼠白箱中停留时间和活动轨迹曲线密度比较 实验第 19 天,对照组和 MA 组大鼠白箱中停留时间分别为 (404.478 ± 87.512)、(165.433 ± 27.323) s; MA 组大鼠白箱中停留时间显著长于对照组,差异有统计学意义 (*t* = 6.295, *P* < 0.05)。MA 组大鼠在白箱中的活动轨迹曲线密度明显高于前测期,对照组大鼠在白箱中的活动轨迹曲线密度无明显变化 (图 1)。

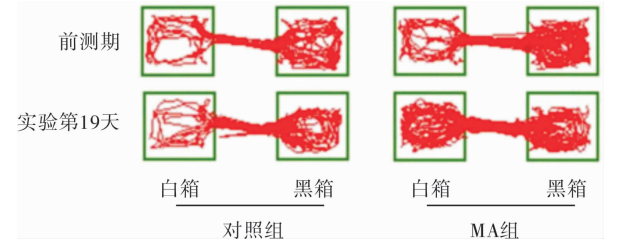
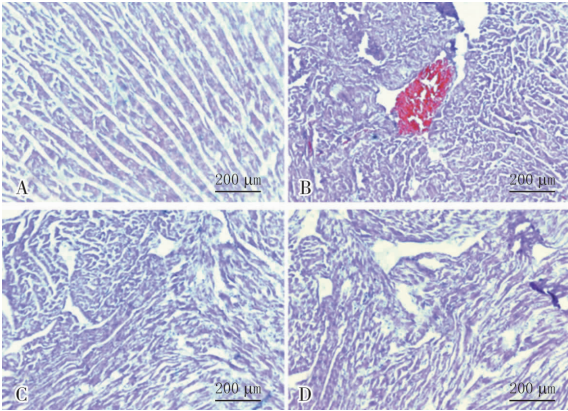


图 1 2 组大鼠 CPP 测试轨迹图
Fig.1 Trajectory diagram of CPP test of rats in the two groups

2.2 2 组大鼠左心室心肌组织病理学变化比较 结果见图 2。对照组大鼠左心室心肌细胞排列整齐,未见心肌损伤表现;MA 组大鼠左心室心肌细胞排列紊乱,可见心肌组织出血、心肌细胞波纹样改变、心肌内炎症细胞聚集。



A:对照组大鼠正常心肌组织;B:MA 组大鼠心肌组织内出血;C:MA 组大鼠心肌细胞呈波纹样;D:MA 组大鼠心肌组织中可见炎症细胞。
图 2 2 组大鼠左心室心肌组织病理学形态 (HE 染色)

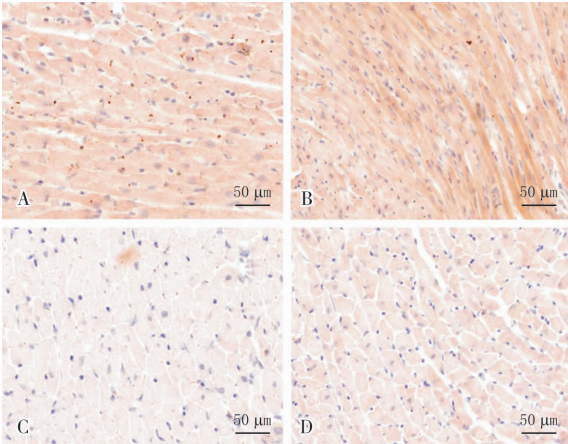
Fig.2 Histopathological morphology of myocardial tissue of left ventricle of rats in the two groups (HE staining)

2.3 2 组大鼠左心室心肌组织中 NET、DAT 相对表达量比较 结果见表 1 和图 3。免疫组织化学染色显示,NET 和 DAT 阳性表达为棕黄色染色,定位于左心室心肌细胞膜。MA 组大鼠左心室心肌组织中 NET 和 DAT 相对表达量显著低于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

表 1 2 组大鼠左心室心肌组织中 NET 和 DAT 相对表达量比较

Tab.1 Comparison of relative expression levels of NET and DAT in myocardial tissue of left ventricle of rats between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NET 相对表达量	DAT 相对表达量
对照组	7	0.579 ± 0.061	0.540 ± 0.042
MA 组	10	0.434 ± 0.042	0.422 ± 0.023
<i>t</i>		-5.592	-8.949
<i>P</i>		0.000	0.000



A:对照组大鼠心肌组织中 NET 的表达;B:MA 组大鼠心肌组织中 NET 的表达;C:对照组大鼠心肌组织中 DAT 的表达;D:MA 组大鼠心肌组织中 DAT 的表达。

图 3 2 组大鼠左心室心肌组织中 NET 和 DAT 表达 (IHC 染色)

Fig.3 Expressions of NET and DAT in myocardial tissue of left ventricle of rats in the two groups (IHC staining)

3 讨论

MA 成瘾性强、复吸率高,故其滥用已成为严重的公共卫生问题和社会问题^[7]。MA 是一种间接的拟交感神经药物^[8],可通过冠状动脉收缩压持续升高^[9]以及氧自由基大量累积^[10]对中枢神经系统和心血管系统产生不良影响。MA 对心血管系统造成的毒副作用已成为 MA 滥用者死亡的重要原因^[11]。研究发现,MA 成瘾对神经系统的影响与大脑中 NET 和 DAT 的表达和调控密切相关^[12],但目前 MA 对心血管系统的影响尚不清楚^[13]。

本研究通过给予大鼠 MA 结合 CPP 训练制备 MA 成瘾模型,结果显示,MA 组大鼠在白箱中停留时间显著长于对照组,MA 组大鼠给药后在白箱中活动轨迹曲线密度明显高于前测期,而对照组大鼠在白箱中活动轨迹曲线密度无明显变化;说明 MA 可以使大鼠产生明显的 CPP 效应,对 MA 产生躯体和精神依赖,证实造模成功。此外,本研究结果显示,对照组大鼠左心室心肌细胞排列整齐;MA 组大鼠左心室心肌细胞排列紊乱,可见心肌出血、心肌细胞波纹样改变、心肌内炎症细胞聚集;说明 MA 可引起大鼠左心室心肌细胞坏死、变性及心肌组织炎症反应等病理变化,对大鼠心肌组织有一定的损伤作用。

NET 可高密度地表达于去甲肾上腺素能神经元质膜上,也表达于胶质细胞中^[14],其通过调节突触间隙释放的去甲肾上腺素水平,在许多中枢和外周神经系统生理机制中发挥关键作用,NET 功能障碍已被证明与注意缺陷多动障碍、恐慌、抑郁症等多种中枢神经系统疾病相关。在外周神经系统中,NET 对心血管稳态至关重要,NET 功能障碍通常与高血压^[15]、体位性心动过速综合征^[16]、立位不耐受和心力衰竭^[17]等心血管病变中交感神经过度活动有关。DAT 可将多巴胺从细胞外迅速转运到突触前神经元细胞质中,以维持多巴胺稳态^[18],DAT 功能异常参与注意力缺失过动症、DAT 缺乏综合征、孤独症、精神分裂、药物成瘾及帕金森病等多种神经和精神疾病的发生^[19]。研究表明,MA 和其他精神兴奋剂作用于 NET 和 DAT,可破坏去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取^[20]。本研究结果显示,对照组和 MA 组大鼠心肌组织中均有 NET、DAT 的表达,而 MA 组大鼠心肌组织中 NET、DAT 相对表达量显著低于对照组。这一结果说明,MA 成瘾可造成心脏组织中 NET 和 DAT 表达降低,从而造成对儿茶酚胺的清除减少^[12],导致突触后儿茶酚胺水平激增,引起血管痉挛、缺血、活性氧产生以及线粒体损伤等,最终造成心肌损伤^[21]。有研究报道,静脉注射三硝基去甲肾上腺素过程中,三硝基去甲肾上腺素

在心脏中的分布比例远远超过在肾脏、前臂、腿部、大脑和肺部,提示 NET 功能缺陷可能会增强交感神经化学信号,增加情感性疾病个体心血管疾病发展的风险^[22-23]。

综上所述,MA 成瘾可通过降低心肌组织中 NET 和 DAT 表达水平,导致心肌损伤。但本研究未检测突触后儿茶酚胺水平变化,NET 和 DAT 表达变化对突触后儿茶酚胺水平的确切影响尚未证实,这需在今后的实验中进行研究;而且未来可对心脏损害和 MA 用药时间的关系进行研究,以指导临床对 MA 成瘾导致的心肌损伤进行预防和治疗。

参考文献:

- [1] ABBRUSCATO T J, TRIPPIER P C. DARK classics in chemical neuroscience: methamphetamine [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9 (10): 2373-2378.
- [2] MIZOGUCHI H, YAMADA K. Methamphetamine use causes cognitive impairment and altered decision-making [J]. *Neurochem Int*, 2019, 124: 106-113.
- [3] PAPAGEORGIOU M, RAZA A, FRASER S, et al. Methamphetamine and its immune-modulating effects [J]. *Maturitas*, 2019, 121: 13-21.
- [4] 朱婷娜, 刘鹏亮, 董文娟, 等. 不同剂量天麻素对甲基苯丙胺依赖大鼠条件位置偏爱及海马小胶质细胞激活的影响 [J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42 (5): 6-11.
ZHU T N, LIU P L, DONG W J, et al. Effects of different doses of gastrodin on conditioned place preference and microglia activation in hippocampus of methamphetamine dependent rats [J]. *J Kunming Med Univ*, 2021, 42 (5): 6-11.
- [5] WANG Z Y, GUO L K, HAN X, et al. Naltrexone attenuates methamphetamine-induced behavioral sensitization and conditioned place preference in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 399: 112971.
- [6] ZHAO Z, KIM Y W, YANG Y, et al. Glycyrrhizae radix methanol extract attenuates methamphetamine-induced locomotor sensitization and conditioned place preference [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 152063.
- [7] OGEIL R P, ARUNOGIRI S, GRIGG J. Methamphetamine addiction: do biological rhythms matter, and could they play a role in treatment [J]. *Sleep*, 2021, 44 (7): zsab052.
- [8] 余家凤, 赵鑫, 刘映峰, 等. 甲基苯丙胺相关心血管疾病的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37 (3): 200-203.
YU J F, ZHAO X, LIU Y F, et al. Research progress in methamphetamine-related cardiovascular disease [J]. *J Clin Cardiol*, 2021, 37 (3): 200-203.
- [9] BEN-YEHUDA O, SIECKE N, CRYSTA L. Methamphetamine: adrug and cardiovascular epidemic [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6 (3): 219-221.
- [10] AKHGARI M, MOBARAKI H, ETEMADI-ALEAGHA A. Histopathological study of cardiac lesions in methamphetamine poisoning-related deaths [J]. *Daru*, 2017, 25 (1): 5.
- [11] 翟真, 金华. 甲基苯丙胺相关性心肌病 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9 (9): 1145-1146.
ZHAI Z, JIN H. Methamphetamine-related cardiomyopathy [J]. *Chin J Evid-Based Cardiovasc Med*, 2017, 9 (9): 1145-1146.

WU Y L, LIAN L H, NAN J X. Protective effects of Chinese traditional medicine against liver injury and liver fibrosis and mechanisms involved[J]. *World Chin J Digestol*, 2016, 24 (30) : 4144-4150.

[9] CZAJA A J. Review article: the prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(4) : 385-406.

[10] DI PASCOLI M, DIVÍ M, RODRÍGUEZ-VILARRUPLA A, *et al.* Resveratrol improves intrahepatic endothelial dysfunction and reduces hepatic fibrosis and portal pressure in cirrhotic rats[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5) : 904-910.

[11] BAI T, YANG Y, WU Y L, *et al.* Thymoquinone alleviates thioacetamide-induced hepatic fibrosis and inflammation by activating LKB1-AMPK signaling pathway in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(2) : 351-357.

[12] LIN X, ZHANG S, HUANG Q, *et al.* Protective effect of Fufang-Liu-Yue-Qing, a traditional Chinese herbal formula, on CCl₄ induced liver fibrosis in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(2) : 548-556.

[13] ZHANG Y, YAO X. Role of c-Jun N-terminal kinase and p38/activation protein-1 in interleukin-1beta-mediated type I collagen synthesis in rat hepatic stellate cells[J]. *APMIS*, 2012, 120(2) : 101-107.

[14] YAPING Z, YING W, LUQIN D, *et al.* Mechanism of interleukin-1beta-induced proliferation in rat hepatic stellate cells from different levels of signal transduction[J]. *APMIS*, 2014, 122(5) : 392-398.

[15] GHAZWANI M, ZHANG Y, GAO X, *et al.* Anti-fibrotic effect of thymoquinone on hepatic stellate cells[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3) : 254-260.

[16] KIM Y, FIEL M I, ALBANIS E, *et al.* Anti-fibrotic activity and enhanced interleukin-6 production by hepatic stellate cells in response to imatinib mesylate[J]. *Liver Int*, 2012, 32(6) : 1008-1017.

[17] 姜敬男, 岳维. 丙泊酚对奥沙利铂抗人胃癌 BALB/c 小鼠移植瘤作用的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(6) : 545-549.

JIANG J N, YUE W. Effect of propofol on the anti-tumor effect of oxaliplatin in the transplanted tumor of human gastric cancer in BALB/c mice[J]. *Med J Chin PLA*, 2021, 46(6) : 545-549.

[18] KLIRONOMOS S, NOTAS G, SFAKIANAKI O, *et al.* Octreotide modulates the effects on fibrosis of TNF-alpha, TGF-beta and PDGF in activated rat hepatic stellate cells [J]. *Regul Pept*, 2014, 188 : 5-12.

[19] 夏海珊, 陈少茹, 钟月春, 等. 肝纤维化的发病机制和药物治疗现状[J]. *中国医药导报*, 2014(18) : 162-165.

XIA H S, CHEN S R, ZHONG Y C, *et al.* Pathogenesis of liver fibrosis and its treatment status [J]. *China Med Herald*, 2014(18) : 162-165.

[20] 陈晓红, 何有成, 周元平, 等. TGF-β₁、TNF-α 及 IL-6 与肝纤维化的关系[J]. *上海免疫学杂志*, 2001, 21(6) : 364-365, 368.

CHEN X H, HE Y C, ZHOU Y P, *et al.* Relationship between TGF-β₁, TNF-α and IL-6 and liver fibrosis [J]. *Shanghai J Immunol*, 2001, 21(6) : 364-365, 368.

[21] LEE S H, DO S I, KIM H S. Hyperoxia accelerates progression of hepatic fibrosis by up-regulation of transforming growth factor-beta expression[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(11) : 3011-3017.

(本文编辑:孟月)

(上接第 809 页)

[12] NEWMAN A H, KU T, JORDAN C J, *et al.* New drugs, old targets: tweaking the dopamine system to treat psychostimulant use disorders[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61 : 609-628.

[13] FREELING J L, MCFADDEN L M. The emergence of cardiac changes following the self-administration of methamphetamine [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2020, 212 : 108029.

[14] GÓRAL I, ŁATKA K, BAJDA M. Structure modeling of the norepinephrine transporter[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(1) : 102.

[15] KEVIL C G, GOEDERS N E, WOOLARD M D, *et al.* Methamphetamine use and cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(9) : 1739-1746.

[16] CHEN M, ZHANG Y, WANG H, *et al.* Inhibition of the norepinephrine transporter rescues vascular hyporeactivity to catecholamine in obstructive jaundice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 900 : 174055.

[17] CAO L L, MARSHALL J M, FABRITZ L, *et al.* Resting cardiac sympathetic firing frequencies suppress terminal norepinephrine transporter uptake[J]. *Auton Neurosci*, 2021, 232 : 102794.

[18] CHALLASIVAKANAKA S, ZHEN J, SMITH M E, *et al.* Dopamine transporter phosphorylation site threonine 53 is stimulated by amphetamines and regulates dopamine transport, efflux, and cocaine analog binding[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(46) : 19066-19075.

[19] JAYARAMAYYA K, IYER M, VENKATESAN D, *et al.* Unraveling correlative roles of dopamine transporter (DAT) and parkin in Parkinson's disease (PD) : a road to discovery[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 157 : 169-179.

[20] MARSHALL C A, BRODNIK Z D, MORTENSE O V, *et al.* Selective activation of dopamine D3 receptors and norepinephrine transporter blockade enhances sustained attention[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 148 : 178-188.

[21] LATIF A, AHSAN M J, LATEEF N, *et al.* Is Methamphetamine-linked cardiomyopathy an emerging epidemic for new generation? [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.cpcardiol. 2021. 101042.

[22] MARAUES F Z, EIKELIS N, BAYLES R G, *et al.* A polymorphism in the norepinephrine transporter gene is associated with affective and cardiovascular disease through a microRNA mechanism[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(1) : 134-141.

[23] SCHWARZBACH V, LENK K, LAUFS U. Methamphetamine-related cardiovascular diseases[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(2) : 407-414.

(本文编辑:周二强)