

卢芳歌,陆雅席,吴戈,等.冠心病合并抑郁症“双心”疾病大鼠模型造模方法的探索研究[J].中国比较医学杂志,2025,35(7):11-24.

Lu FG, Lu YX, Wu G, et al. Study on the modeling method of rat model of coronary heart disease complicated with depression “double heart” disease [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(7): 11-24.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.07.002

冠心病合并抑郁症“双心”疾病大鼠模型造模方法的探索研究

卢芳歌¹,陆雅席¹,吴戈¹,杨苹¹,王茜¹,潘杨钰¹,罗艳娜¹,
王呈祥^{1,2},孔鹏云^{1,2},杨力强^{1,2*},李晓红^{1,2,3*}

(1.广西中医药大学,南宁 530200;2.广西中医药大学广西中医基础研究重点实验室,南宁 530200;
3.广西特色实验动物病证模型重点实验室,南宁 530200)

【摘要】 目的 观察4种不同造模方法对大鼠下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴、血液流变学、血小板聚集率和心肌缺血的影响,为建立更符合临床诊疗特点的冠心病合并抑郁症“双心”疾病大鼠模型提供造模方法。**方法** 将69只雄性SD大鼠随机分为正常组、慢性不可预见性温和应激(CUMS)组、异丙肾上腺素(ISO)组、高脂饮食(HFD)组、复合模型(CUMS+ISO+HFD)组,正常组、HFD组各12只,其余3组各15只。正常组不予任何刺激;CUMS组采用慢性不可预见性温和应激造模;ISO组采用腹腔注射异丙肾上腺素造模;HFD组给予高脂饲料喂养;CUMS+ISO+HFD组采用高脂饮食+注射异丙肾上腺素+慢性不可预见性温和应激方法造模。造模共8周,其中注射异丙肾上腺素从实验第6周开始,共3周。造模结束后对各组大鼠进行旷场、糖水偏好行为学测试;心电图检测观察各组大鼠心电图Ⅱ导联变化;酶联免疫吸附法检测大鼠血清中促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质醇(cortisol, Cor)、皮质酮(corticosterone, CORT)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、可溶性细胞间黏附分子(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)含量;HE染色观察心肌组织病理变化;酶标仪检测大鼠血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)含量;全自动血液流变学分析仪检测大鼠血液流变学全血高切粘度(200 V/S)、低切粘度(10 L/S)与血浆粘度、纤维蛋白原;采用全血血小板聚集仪检测花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板最大聚集率(platelet maximum aggregation rate, MAR)和平均聚集率(average aggregation rate, AAR)。**结果** 与正常组相比,其余4组大鼠旷场运动距离和进入中央区域次数、糖水偏好率都显著降低($P<0.01$);ISO组与CUMS+ISO+HFD组心电图出现ST段抬高,CUMS组心电图变化可见心动过速,HFD组可见轻度ST段抬高;其余4组大鼠血清ACTH、Cor、CORT、ET-1、sICAM-1含量均显著升高($P<0.01$);HE染色显示ISO组与CUMS+ISO+HFD组大鼠心肌组织受损严重,可见心肌局部纤维化及炎

【基金项目】广西自然科学基金重点项目(2022GXNSFDA035086);广西青年基金项目(2021GXNSFBA196059);国家自然科学基金(82060835,82360900)。

【作者简介】卢芳歌(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:方剂配伍规律及方证研究。E-mail:270052836@qq.com

【通信作者】杨力强(1966—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:方剂配伍规律及心血管疾病的中医药防治研究。

E-mail:ylq6606@163.com

李晓红(1969—),女,博士,教授,硕士生导师,研究方向:证候生物学基础及方证研究。

E-mail:lsyuan2008@126.com

* 共同通信作者

症浸润等病理改变,CUMS 组及 HFD 组可见轻度心肌细胞排列紊乱、断裂;HFD 组、CUMS+ISO+HFD 组血清中 TC、LDL-C 含量升高($P<0.01$),HDL-C 含量降低($P<0.01$);与正常组比较,CUMS 组、HFD 组、CUMS+ISO+HFD 组大鼠全血高切粘度(200 V/S)、全血低切粘度(10 I/S)、血浆粘度、纤维蛋白原均显著增高($P<0.01$, $P<0.05$),ISO 组大鼠全血高切粘度(200 V/S)、全血低切粘度(10 I/S)、血浆粘度、纤维蛋白原水平显著降低($P<0.01$, $P<0.05$);CUMS 组、HFD 组、CUMS+ISO+HFD 组大鼠 MAR 和 AAR 均显著增高($P<0.01$),ISO 组血小板聚集率显著降低($P<0.01$, $P<0.05$)。结论 此次实验研究结果表明 CUMS+ISO+HFD 组较其他 3 组大鼠动物模型更能体现临床双心疾病复杂性的特点,同时为建立冠心病合并抑郁症大鼠模型提供了造模方法。

【关键词】 大鼠造模方法;HPA 轴;血小板聚集率;血液流变学;心肌缺血

【中图分类号】R541.4;R749.4;R-332 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2025)07-0011-14

Study on the modeling method of rat model of coronary heart disease complicated with depression “double heart” disease

LU Fangge¹, LU Yaxi¹, WU Ge¹, YANG Ping¹, WANG Qian¹, PAN Yangyu¹, LUO Yanna¹, WANG Chengxiang^{1,2}, KONG Pengyun^{1,2}, YANG Liqiang^{1,2*}, LI Xiaohong^{1,2,3*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China. 2. Guangxi Key Laboratory of Chinese Medicine Foundation Research, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200. 3. Key Laboratory of Guangxi Characteristic Experimental Animal Disease Model, Nanning 530200)

【Abstract】 **Objective** To observe the effects of four different modeling method on the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, blood rheology, platelet aggregation rate, and myocardial ischemia in rats, and to provide new ideas for the establishment of a rat model of “double heart” disease in line with clinical diagnosis and treatment characteristics. **Methods** Sixty-nine male Sprague-Dawley rats were divided randomly into a Control group (unstimulated), chronic unpredictable mild stimulation (CUMS) group, isoproterenol (ISO) group (intraperitoneal injection of ISO), high-fat diet (HFD) group (fed high-fat chow), and composite model (CUMS+ISO+HFD) group ($n=12$ rats in the Control and HFD groups; $n=15$ rats in the other three groups, respectively). Modeling procedures were carried out for a total of 8 weeks, with ISO injection started from week 6 of the experiment for a total of 3 weeks. At the end of modeling, rats in each group were subjected to absent-field and sugar-water preference behavioral tests. Electrocardiography (ECG) was performed to observe changes in ECG lead II in each group. Serum levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (Cor), corticosterone (CORT), endothelin-1 (ET-1), and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Myocardial histopathological changes were detected by hematoxylin/eosin (HE) staining. Serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured using an enzyme labeling instrument. Whole-blood high-cut viscosity (200 V/S), whole-blood low-cut viscosity (10 I/S), plasma viscosity, and fibrinogen were assessed using an automatic blood rheology analyzer. The maximum platelet aggregation rate (MAR) and average platelet aggregation rate (AAR) induced by arachidonic acid and adenosine diphosphate were detected using a whole-blood platelet aggregometer. **Results** Compared with the Control group, all four model groups had significantly lower absenteeism distance and number of entries into the central region in the absent-field test, and a lower sugar-water preference ratio ($P<0.01$). ECG revealed ST-segment elevation in the ISO and CUMS+ISO+HFD groups, tachycardia in the CUMS group, and mild ST-segment elevation in the HFD. Serum ACTH, Cor, CORT, ET-1, and sICAM-1 were all significantly elevated in the four model groups ($P<0.01$). HE staining showed that myocardial tissue was severely damaged in rats in the ISO and CUMS+ISO+HFD groups, with pathological changes such as localized fibrosis and inflammatory infiltration of the myocardium, while mild cardiomyocyte disarrangement and fracture was seen in the CUMS and HFD groups. Rats in the HFD group had

increased serum TC and LDL ($P<0.01$) and decreased HDL contents ($P<0.01$). Compared with the Control group, whole-blood high-cut viscosity (200 V/S), whole-blood low-cut viscosity (10 L/S), plasma viscosity, and fibrinogen were all increased in the CUMS, HFD, and CUMS+ISO+HFD groups ($P<0.01$, $P<0.05$), while whole blood high-cut viscosity (200 V/S), whole blood low-cut viscosity (10 L/S), plasma viscosity, and fibrinogen levels were decreased in rats in the ISO group ($P<0.01$, $P<0.05$). MAR and AAR were significantly higher in rats in the CUMS, HFD, and CUMS+ISO+HFD groups ($P<0.01$), while the platelet aggregation rate was decreased in the ISO group compared with the Control group ($P<0.01$, $P<0.05$). **Conclusions** These result showed that the rat CUMS+ISO+HFD model better reflected the complexity of clinical double heart disease than the other three models.

[Keywords] rat modeling; HPA axis; platelet aggregation rate; blood rheology; myocardial ischemia

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

据《中国心血管健康与疾病报告 2022》^[1]推算,我国冠心病发病率增幅不断攀升,患病人数高达 1139 万。冠心病是冠状动脉粥样硬化,致使血管腔狭窄、痉挛,甚至完全堵塞而引发的心肌缺血、缺氧的病理改变^[2]。研究表明,在心血管疾病患者中伴有精神心理问题者发病率较高,且心血管疾病也会引发或加重精神心理疾病风险,两者相互影响^[3]。抑郁症是以长期心境低落为核心症状,同时伴随认知、思维以及行为等方面不同程度变化的精神心理疾病^[4]。冠心病与抑郁症合并发生是典型的双心疾病,国内一项研究显示,临床冠心病住院患者伴抑郁症共病率高达 51%^[5]。随着当代人们膳食结构的变化,众多中老年人存在高血脂症。既往医学研究表明,患有冠心病、抑郁症及冠心病合并抑郁症同时发病人群,都普遍伴有血脂异常^[6]。目前,对于冠心病合并抑郁症的发病机制尚需进一步探索。因此,本次实验通过观察 4 种不同造模方法对大鼠行为学、心电图、血脂、血液流变学、血小板聚集率及 ACTH、Cor、CORT、ET-1、sICAM-1 含量变化的影响,旨在探索建立具有冠心病合并抑郁状态的“双心”疾病大鼠模型,为解析冠心病与抑郁症合并发病的生理病理机制研究提供可靠稳定的动物模型。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选取健康雄性 8 周龄 SD 大鼠 69 只,SPF 级,体质量(200 ± 30)g。购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[SCXK(湘)2019-0004],饲养于广西中医药大学动物实验中心[SYXK(桂)2019-0004],室温 22~23℃,本研究经广西中医药大学

实验动物福利伦理委员会批准(DW20200315-009),实验过程符合 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

苏木素染液、伊红染液(北京兰杰柯科技有限公司,货号分别为 BL700B-1、BL700B-2);促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(Cor)、皮质酮(CORT)、内皮素-1(ET-1)、可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)(武汉贝茵莱生物科技,货号分别为 RA20014、RA20015、RA-20748、RA20560、RA-26358);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)(南京建成生物工程研究所,货号分别为 A110-1-1、A111-1-1、A112-1-1、A113-1-1);盐酸异丙肾上腺素(索莱宝公司,批号 I8480);胆酸钠、胆固醇(索莱宝公司,批号分别为 909P021、624J033);血小板诱导剂(二磷酸腺苷)、血小板诱导剂(花生四烯酸)、样本稀释液、PL 系列血小板分析仪用去蛋白液(江苏英诺华医疗技术有限公司,货号分别为 23811000、23812010、23800020、23809100)。

BW-OF30 大鼠旷场试验箱(上海阮隆科技有限公司);小动物心电图机(美国 Stoelting 公司);Epoch 2 型酶标仪(美国伯腾仪器有限公司);EMUC7 超薄切片机(德国 Leica 公司);SA-9000 全自动血流变仪(北京赛科希德科技发展有限公司);PL-12 全血血小板聚集仪(江苏英诺华医疗技术有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组

采用随机数字法将 69 只雄性 SD 大鼠分为 5 组:正常组、慢性不可预见性温和应激(CUMS)组、异丙肾上腺素(ISO)组、高脂饮食(HFD)组、

复合模型(CUMS+ISO+HFD)组,正常组、HFD 组各 12 只,其余 3 组各 15 只。

1.3.2 造模方式

(1)正常组大鼠普食喂养,不予任何刺激,自由饮食、饮水;(2)CUMS 组自造模第 1 天起每天随机进行 1~2 种刺激,应激方式包括潮湿垫料过夜(24 h)、鼠笼倾斜(鼠笼靠墙以 45°放置 8 h)、束缚 3 h、夹尾(3 min)、鼠笼摇晃(5 min)、昼夜颠倒、悬尾(5 min)、噪音(85 dB, 12 h),造模共计 8 周;(3)ISO 组自实验第 6 周开始每日定时定量且左右下腹交替进行注射异丙肾上腺素,注射剂量为 3 mg/(kg·d),共注射异丙肾上腺素 3 周;(4)HFD 组自造模第 1 天起,对其进行高脂饲料喂养(高脂饲料配比为 3%胆固醇、10%猪油、0.2%丙基硫氧嘧啶、0.5%胆酸钠、5%白糖、81.3%基础饲料),造模共计 8 周;(5)CUMS+ISO+HFD 组采用高脂饮食及 ISO 联合 CUMS 方法制备心肌缺血合并抑郁症大鼠模型,造模第 1 天起予高脂饲料喂养,同时接受慢性不可预见性温和应激,并于第 6 周开始注射异丙肾上腺素(3 mg/(kg·d)),造模共 8 周。

1.3.3 行为学

(1)旷场试验

于试验第 0 天和第 56 天,在避光环境内将实验大鼠置于 80 cm×80 cm×40 cm 的旷场箱内,启动电脑上的 ANY-MAZE 系统,提前设置所需参数并记录大鼠在 5 min 内水平运动距离及进入中央区域次数,为避免气味干扰,待每只大鼠检测完成后需清扫箱内毛发及排泄物。

(2)糖水偏好试验

预先准备好形状、体积相同的瓶子,确保每只大鼠分笼饲养。测试前 24 h 进行糖水适应期测试,取等体积 1%蔗糖水与蒸馏水,每 12 h 交换一次位置;测试期开始前禁水 12 h,测试开始予每笼等体积 1%蔗糖水与蒸馏水,1 h 后分别测量其对于蔗糖水及蒸馏水消耗量。随后依据公式计算大鼠糖水消耗量。

1.3.4 心电图检测

大鼠按照体质量 40 mg/kg 注射 2%戊巴比妥钠麻醉,测试开始前剃除四肢及心脏所需部位毛发,连接动物数字心电图机,连续记录肢体 II 导联标准心电图,通过观察其病理性的心率、Q 波,

ST 段及 T 波倒置的变化值,评估大鼠心脏缺血及坏死程度。

1.3.5 ELISA 检测

取大鼠血清样本,室温下解冻、离心。按照说明书操作测定各孔 OD 值,绘制标准曲线以计算大鼠血清中 ACTH、Cor、CORT、ET-1、sICAM-1 含量。

1.3.6 HE 染色

将浸泡在 4%多聚甲醛固定液中的大鼠心脏组织取出,修剪至目标组织大小,依次进行梯度乙醇脱水、石蜡包埋、切片、展片、捞片、烤片、HE 染色、二甲苯脱蜡、中性树脂封片的顺序制成病理组织玻片,显微镜下采集图像观察心肌组织的病理改变。

1.3.7 血脂检测

取大鼠血清样本,按照试剂盒说明书采用酶标仪检测大鼠血脂四项。

1.3.8 血流变检测

造模结束后分别取 5 mL 大鼠血液样本至绿色肝素锂抗凝管、2 mL 至枸橼酸钠抗凝管中,上下颠倒数次,离心取上层血浆,按照操作流程检测大鼠的血液流变全血高、低切粘度、血浆粘度、纤维蛋白原。

1.3.9 血小板聚集检测

造模结束后取大鼠血液样本于 3.8%枸橼酸钠抗凝管中(血液:抗凝剂=9:1),试管上下颠倒数次,随后离心取血浆;按照说明书流程进行样本稀释及 AA、ADP 诱导剂的配置,使用全自动血小板聚集仪检测 AA 和 ADP 诱导的 MAR 和 AAR。

1.4 统计学方法

选用 SPSS 27.0 统计软件检验正态性及方差齐性,如符合正态性、方差齐数据以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)形式呈现,方差齐性采用 LSD 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠行为学测试结果

旷场试验结果:实验开始前各组大鼠旷场运动距离及进入中央区域次数均无统计学意义($P > 0.05$)。造模第 56 天,其余 4 组大鼠旷场运动距离及进入中央区域次数较正常组明显降低($P <$

0.01);与 CUMS+ISO+HFD 组比较,CUMS 组、ISO 组、HFD 组大鼠运动距离及站立次数增高($P<0.01$),见表 1。

糖水偏好试验结果:实验开始前各组大鼠糖水消耗率差异无统计学意义($P>0.05$)。造模第 56 天,其余 4 组大鼠糖水消耗率较正常组降低($P<0.01$);与 CUMS+ISO+HFD 组大鼠比较,CUMS 组、ISO 组、HFD 组大鼠糖水消耗率均显著升高($P<0.01$)。见表 2。

2.2 各组大鼠心电图检测结果

图 1 所示,造模结束后正常组大鼠呈窦性心

律;CUMS 组大鼠心电图 R-R 间期均匀,心率明显加快,QRS 波群前伴 P 波,提示该组大鼠窦性心动过速;ISO 组大鼠心电图显示 ST 段弓背样抬高,R-R 间期明显不规则,出现心房颤动波,提示心房颤动;HFD 组大鼠心电图提示 R-R 间期均匀,心率较高,ST 段可见轻度抬高;CUMS+ISO+HFD 组大鼠 ST 段弓背样抬高,趋势较为明显,心律不规则,T 波方向与 QRS 波群方向不一致。

2.3 各组大鼠血清 ACTH、Cor、CORT、ET-1、sICAM-1 结果

与正常组相比,CUMS 组、HFD 组、ISO 组、

表 1 各组大鼠旷场试验运动距离与进入中央区域次数情况($\bar{x}\pm s, n=8$)
Table 1 Distance moved and the number of times entering the central area during the open-field test for each group of rats($\bar{x}\pm s, n=8$)

分组 Groups	运动距离/m Distance of movement		进入中央区域次数/次 Number of entries into the central area/times	
	第 0 天 Day 0	第 56 天 Day 56	第 0 天 Day 0	第 56 天 Day 56
正常组 Control group	20.95±4.73	10.70±1.73	10.26±2.90	10.56±1.98
CUMS 组 CUMS group	19.28±4.54	7.05±1.07** $\Delta\Delta$	10.77±2.34	7.69±2.05** $\Delta\Delta$
ISO 组 ISO group	21.63±5.03	7.25±1.86** $\Delta\Delta$	9.81±2.18	8.14±1.65** $\Delta\Delta$
HFD 组 HFD group	20.21±4.28	6.94±1.69** $\Delta\Delta$	10.23±3.32	7.78±1.72** $\Delta\Delta$
CUMS+ISO+HFD 组 CUMS+ISO+HFD group	20.83±3.89	4.75±1.30**	11.09±3.24	5.11±1.27**

注:与正常组相比,** $P<0.01$;与 CUMS+ISO+HFD 组相比, $\Delta\Delta P<0.01$ 。
Note. Compared with Control group, ** $P<0.01$. Compared with CUMS+ISO+HFD group, $\Delta\Delta P<0.01$.

表 2 各组大鼠糖水偏好试验蔗糖消耗百分比变化($\bar{x}\pm s, n=8$)
Table 2 Changes of sucrose consumption percentage in sucrose preference test of rats in each group($\bar{x}\pm s, n=8$)

分组 Groups	糖水偏好率/% Sucrose preference rate	
	第 0 天 Day 0	第 56 天 Day 56
正常组 Control group	79.93±11.11	76.83±10.62
CUMS 组 CUMS group	78.23±10.55	61.37±7.68** $\Delta\Delta$
ISO 组 ISO group	78.93±12.14	61.94±7.04** $\Delta\Delta$
HFD 组 HFD group	80.81±10.82	62.65±8.11** $\Delta\Delta$
CUMS+ISO+HFD 组 CUMS+ISO+HFD group	81.35±9.83	47.54±6.18**

注:与正常组相比,** $P<0.01$;与 CUMS+ISO+HFD 组相比, $\Delta\Delta P<0.01$ 。
Note. Compared with Control group, ** $P<0.01$. Compared with CUMS+ISO+HFD group, $\Delta\Delta P<0.01$.

CUMS+ISO+HFD 组大鼠血清 ACTH、Cor、CORT、ET-1、sICAM-1 含量均显著升高 ($P<0.01$)；与 CUMS+ISO+HFD 组相比，CUMS 组、HFD 组、ISO 组血清 ACTH、Cor、CORT、ET-1、sICAM-1 含量均显著降低 ($P<0.01$)。见表 3。

2.4 各组大鼠 HE 染色结果

正常组心肌纤维排列整齐，染色均匀，闰盘和横纹显而易见，间质内未见炎细胞浸润。CUMS 组心肌排列紊乱、断裂，细胞变性；ISO 组心肌排列紊乱、断裂，细胞变性，局部纤维化，伴少量炎性细胞浸润，含铁黄素沉着；HFD 组心肌排列紊乱，细胞水肿；CUMS+ISO+HFD 组心肌组织损伤严重，心肌排列紊乱、断裂，细胞变性，部分细胞核可见溶解、碎裂、固缩及间质水肿，心肌

间隙明显增宽，局部纤维化程度高，伴大量炎性细胞浸润，含铁黄素沉着。病变程度最重为 CUMS+ISO+HFD 组，其次为 ISO 组，再次为 HFD 组，最后为 CUMS 组。见图 2。

2.5 各组大鼠血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 含量结果

如表 4 所示，与正常组比较，HFD 组、CUMS+ISO+HFD 组大鼠血清 TC、LDL-C 含量显著升高 ($P<0.01$)，HDL-C 含量显著降低 ($P<0.01$)，CUMS 组、ISO 组大鼠血清中 TC、LDL-C 含量有升高趋势、HDL-C 含量呈降低趋势，但是不具有显著差异 ($P>0.05$)；TG 各组差异无统计学意义；与 CUMS+ISO+HFD 组比较，CUMS 组、ISO 组、HFD 组血清 TC、LDL-C 含量显著降低 ($P<0.01$)，

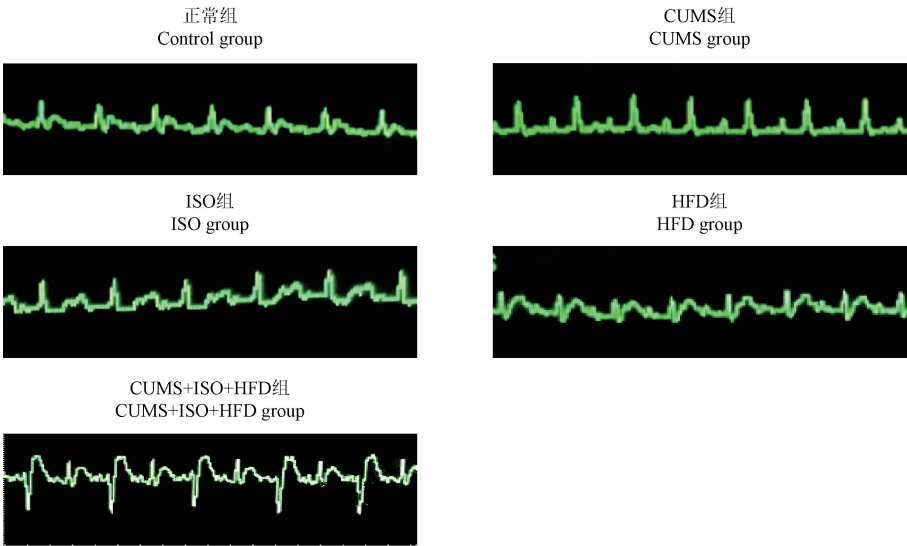


图 1 各组大鼠心电图检测结果

Figure 1 Electrocardiogram test results of rats in each group

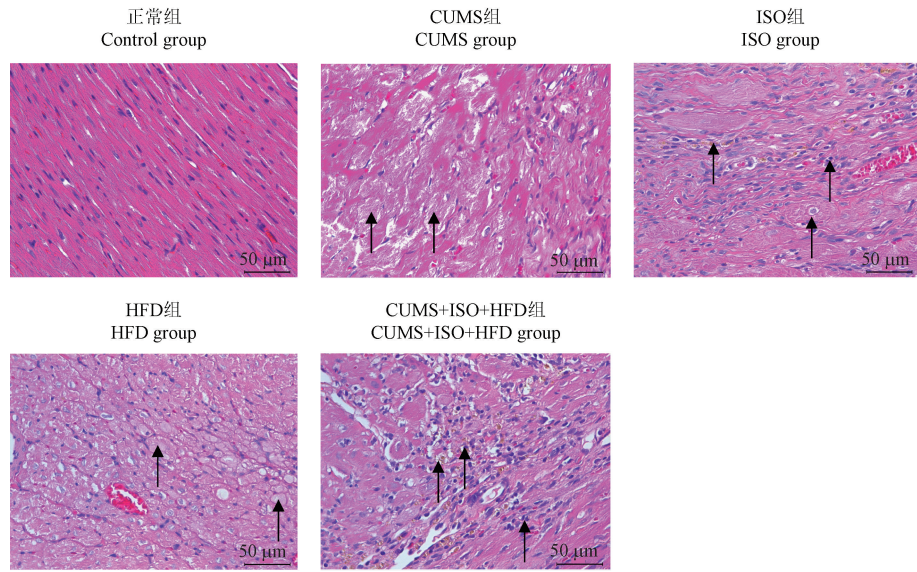
表 3 各组大鼠血清中 ACTH、Cor、CORT、ET-1 和 sICAM-1 含量 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 3 Serum levels of ACTH, Cor, CORT, ET-1 and sICAM-1 in rats of each group ($\bar{x}\pm s, n=8$)

分组 Groups	ELISA 检测 ELISA test				
	ACTH	Cor	CORT	ET-1	sICAM-1
正常组 Control group	9.08±0.62	0.98±0.14	37.61±7.80	5.28±1.00	1.39±0.31
CUMS 组 CUMS group	16.77±1.06** $\Delta\Delta$	1.62±0.17** $\Delta\Delta$	68.16±7.72** $\Delta\Delta$	10.69±0.91** $\Delta\Delta$	2.53±0.25** $\Delta\Delta$
HFD 组 HFD group	15.35±0.81** $\Delta\Delta$	1.51±0.21** $\Delta\Delta$	65.49±7.66** $\Delta\Delta$	9.39±0.85** $\Delta\Delta$	2.58±0.24** $\Delta\Delta$
ISO 组 ISO group	15.39±0.77** $\Delta\Delta$	1.77±0.18** $\Delta\Delta$	69.04±8.59** $\Delta\Delta$	10.69±0.86** $\Delta\Delta$	2.78±0.29** $\Delta\Delta$
CUMS+ISO+HFD 组 CUMS+ISO+HFD group	31.74±1.96**	3.11±0.32**	124.26±14.74**	18.68±1.55**	5.14±0.43**

注：与正常组相比，** $P<0.01$ ；与 CUMS+ISO+HFD 组相比， $\Delta\Delta P<0.01$ 。

Note. Compared with Control group, ** $P<0.01$. Compared with CUMS+ISO+HFD group, $\Delta\Delta P<0.01$.



注:箭头所指为病变部位。

图 2 各组大鼠心脏组织病理变化结果(HE)

Note. The arrow refers to the lesion site.

Figure 2 Pathological changes of heart tissue in each group (HE)

表 4 各组大鼠血脂检测结果($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 4 Blood lipid test results of rats in each group($\bar{x}\pm s, n=8$)

分组 Groups	血脂四项/(mmol/L) Four blood lipids			
	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常组 Control group	4.45±0.29	0.75±0.16	0.17±0.02	1.68±0.15
CUMS 组 CUMS group	4.73±0.26 ^{△△}	0.70±0.25	0.21±0.05 ^{△△}	1.67±0.18 ^{△△}
ISO 组 ISO group	4.56±0.25 ^{△△}	0.78±0.19	0.19±0.04 ^{△△}	1.56±0.13 ^{△△}
HFD 组 HFD group	5.55±0.14 ^{**△△}	0.74±0.18	0.27±0.07 ^{**△}	0.85±0.11 ^{**△△}
CUMS+ISO+HFD 组 CUMS+ISO+HFD group	6.06±0.51 ^{**}	0.81±0.22	0.32±0.03 ^{**}	0.53±0.14 ^{**}

注:与正常组相比, ** $P<0.01$;与 CUMS+ISO+HFD 组相比, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。
Note. Compared with Control group, ** $P<0.01$. Compared with CUMS+ISO+HFD group, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$.

$P<0.05$),血清 HDL-C 含量显著增高($P<0.01$), TG 各组差异无统计学意义。

2.6 各组大鼠血液流变学结果

如表 5 所示,与正常组比较,CUMS 组、HFD 组、CUMS+ISO+HFD 组大鼠全血高切粘度(200 V/S)、全血低切粘度(10 I/S)、血浆粘度、纤维蛋白原均显著增高($P<0.01, P<0.05$),ISO 组大鼠全血高切粘度(200 V/S)、全血低切粘度(10 I/S)、血浆粘度、纤维蛋白原水平显著降低($P<0.01, P<0.05$);与 CUMS+ISO+HFD 组比较,CUMS 组、ISO 组、HFD 组大鼠全血高切粘度(200

V/S)、全血低切粘度(10 I/S)、血浆粘度、纤维蛋白原均显著降低($P<0.01, P<0.05$),差异具有统计学意义。

2.7 各组大鼠血小板聚集率结果

如表 6 所示,与正常组比较,CUMS 组、HFD 组、CUMS+ISO+HFD 组大鼠 AA 与 ADP 诱导的 MAR 和 AAR 均显著增高($P<0.01$),ISO 组大鼠 AA 与 ADP 诱导的 MAR 和 AAR 降低($P<0.05$);与 CUMS+ISO+HFD 组比较,AA 与 ADP 诱导的 CUMS 组、ISO 组、HFD 组 MAR 和 AAR 均显著降低($P<0.01$)。

表 5 各组大鼠血液流变学检测结果($\bar{x}\pm s, n=6$)
Table 5 Hemorheology test results of rats in each group($\bar{x}\pm s, n=6$)

分组 Groups	全血粘度/(mPa/s) Whole blood viscosity		血浆粘度/(mPa/s) Plasma viscosity	纤维蛋白原/(g/L) Fibrinogen
	全血高切粘度/ (200 V/S)	全血低切粘度/ (10 I/S)		
	High shear viscosity of whole blood	Low shear viscosity of whole blood		
正常组 Control group	4.45±0.47	10.57±1.87	1.21±0.09	1.72±0.15
CUMS 组 CUMS group	5.70±0.86**△△	14.38±2.12**△△	1.49±0.16**△△	2.97±0.20**△△
ISO 组 ISO group	3.76±0.45*△△	7.94±1.75*△△	0.84±0.15**△△	1.31±0.19**△△
HFD 组 HFD group	6.07±0.40**△	14.88±1.97**△	1.50±0.21**△△	3.03±0.25**△△
CUMS+ISO+HFD 组 CUMS+ISO+HFD group	6.78±0.51**	17.70±2.71**	1.83±0.18**	3.82±0.36**

注:与正常组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 CUMS+ISO+HFD 组相比,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$ 。
Note. Compared with Control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with CUMS+ISO+HFD group, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$.

表 6 各组大鼠血小板聚集率检测结果($\bar{x}\pm s, n=6$)
Table 6 Detection results of platelet aggregation rate in rats of each group ($\bar{x}\pm s, n=6$)

分组 Groups	AA/%		ADP/%	
	MAR	AAR	MAR	AAR
正常组 Control group	63.50±6.52	43.60±7.50	45.00±6.04	26.50±5.38
CUMS 组 CUMS group	74.00±5.61*△△	53.70±6.24*△△	56.70±5.43**△△	37.90±4.39**△△
ISO 组 ISO group	55.30±4.54*△△	34.60±4.56*△△	35.80±3.92*△△	20.50±3.14*△△
HFD 组 HFD group	75.10±7.13**△	55.70±6.95**△△	59.50±9.50**△△	38.30±3.31**△△
CUMS+ISO+HFD 组 CUMS+ISO+HFD group	85.30±9.55**	68.10±8.18**	75.40±8.96**	47.80±7.32**

注:与正常组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 CUMS+ISO+HFD 相比,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$ 。
Note. Compared with Control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with CUMS+ISO+HFD group, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$.

3 讨论

冠心病合并抑郁症的发病机制较为复杂,可能的机制有 HPA 轴异常、血小板过度激活、免疫炎症反应、血管内皮功能障碍及自主神经功能失调^[7]。其中 HPA 轴异常在冠心病合并抑郁症发病中起着重要作用。抑郁症可引起 HPA 轴活性增加,HPA 轴亢进引发皮质醇水平波动,皮质醇释放增多,儿茶酚胺含量增高,导致交感神经与副交感神经活动失衡引起心率加快、血压增高等变化,增加冠心病风险^[8]。血小板过度激活是冠心病合并抑郁症的又一重要机制。血小板活化、聚集是心血管疾病和抑郁症共同的病理生理机制之

一^[9]。焦虑、抑郁等不良情绪及心血管疾病也与血脂异常密不可分,机体长期处于不良情绪 HPA 轴易过度兴奋,促使皮质醇分泌,导致血脂水平升高,反作用导致心血管疾病加重^[10]。目前对于冠心病合并抑郁症的病理机制仍处于研究阶段,在动物实验研究向临床研究迈进的过程中,构建与人类发病表型相似度高、成模率高的动物模型是至关重要的一环。

前期通过查阅文献,发现对于心肌缺血和抑郁症大鼠模型有多种造模方法。依据造模方法不同将抑郁症动物模型分为应激造模、手术造模与药物诱发造模等^[11]。其中,应激造模又分为行为绝望模型、慢性不可预见性温和应激(CUMS)模

型、慢性束缚应激模型、获得性无助模型等^[12]。其中 CUMS 模型更接近人类抑郁症发病过程,能复制出人类抑郁症核心症状即快感缺失,是用于抑郁症发病机制研究较为可靠的动物模型^[13]。冠心病模型制备分为手术结扎冠状动脉左前降支及药物模型,药物模型制备以脑垂体后叶素及异丙肾上腺素较为常见^[14]。手术结扎可以阻断冠脉血流,人为致使实验大鼠管腔狭窄或闭塞,出现心肌缺血、缺氧甚至坏死表现,该过程与临床上冠心病患者心肌缺血及心梗发病过程较为相似,但该模型对实验人员来说操作难度较大,要求其熟练掌握大鼠心脏解剖结构及冠状动脉走向,对实验动物来说有创伤较大、术后易感染、恢复时间长甚至造成大鼠死亡等风险^[15,16]。异丙肾上腺素可增加心脏收缩力及心脏负荷,破坏心肌能量和氧气供需平衡,导致心脏组织中炎症细胞和炎症介质分泌增多,诱导慢性心肌炎症产生,从而引起心肌损伤和纤维化^[17,18]。相比较于手术模型,药物模型创口小、死亡率低,是目前使用的较为稳定的心肌缺血模型^[19]。高脂血症持续日久可形成动脉粥样斑块,血液流速减缓、黏稠度增高,造成血流动力学异常,从而引发血管狭窄及心肌缺血症状^[20]。而动脉粥样硬化在人体内的形成需要数年及数十年的发展,短时间高脂饲料喂养的大鼠不易形成人类典型的动脉粥样硬化斑块,但高脂饲料喂养比较符合人类饮食的特点,可以模拟出与人类动脉粥样硬化早期相似的病理改变^[21,22]。因此,本次研究采用 CUMS+ISO+HFD 联合造模制作冠心病合并抑郁症大鼠模型。

HPA 轴是压力应激下导致抑郁的重要途径之一,CORT 和 ACTH 是机体应激反应的关键指标,可以反映 HPA 轴活性^[23]。慢性应激状态下 HPA 轴可被过度激活,活化后下丘脑释放促肾上腺皮质激素导致负反馈机制受损和紊乱。HPA 轴功能持续亢进,会使机体出现抑郁样症状,既往研究表明抑郁症病人血浆 ACTH、CORT 含量增高,且与抑郁程度呈正相关^[24]。旷场实验观察动物在新异环境中的探索能力,主要用于抑郁症、精神疾病评筛;糖水偏好率测试用于评估实验动物内在快感缺失状态,是基于奖赏的行为学测试方法^[25]。处于抑郁状态时的实验动物,在旷场新异环境中的探索能力和探索欲望下降、运动活力下

降,糖水偏好实验提示糖水偏好率降低的快感缺失表现^[26]。本次实验结果显示:与正常组相比,CUMS 组、ISO 组、HFD 组、CUMS+ISO+HFD 组等 4 组大鼠血清 ACTH、Cor、CORT 含量均明显增加,4 组大鼠糖水偏好率、旷场实验的运动距离和进入中央区域次数均显著下降,提示 4 种造模方法均使大鼠 HPA 轴出现了功能亢进,机体处于抑郁状态。CUMS 造成大鼠抑郁状态已得到公认,而 ISO 组大鼠出现抑郁表现可能与长期注射异丙肾上腺素使心脏收缩力加强、输出血量减少,心脑血管同为循环系统疾病损害的靶器官,心肌缺血缺氧极易造成脑组织缺氧,长此以往诱发精神疾病的产生密切相关^[27,28]。HFD 组大鼠出现抑郁表现可能与高脂饮食升高了大鼠血脂影响脂质代谢水平相关,以往研究表明抑郁症与高脂血症密切相关,如 CHUANG 等^[29]等在一项高脂血症和非高脂血症组的抑郁症发病率随访研究中发现,高脂血症患者的抑郁症发病率明显增加。由于 CUMS+ISO+HFD 组综合了 3 种造模方法,因此该组大鼠 HPA 功能更亢进,抑郁样行为表现更明显。

心电图可以作为确诊冠心病及判断冠心病动物模型造模是否成功的重要依据^[30]。血脂四项可以作为评估高脂血症动物模型建模成功与否的标准,高脂血症多表现为 TC、LDL 升高,HDL 降低^[31]。高脂血症是心血管和脑血管发病的主要风险因素,它会加速动脉粥样硬化,加重冠心病和心肌梗死可能^[32]。本次实验结果显示:ISO 组、CUMS+ISO+HFD 组大鼠心电图出现了 ST 段明显抬高改变,CUMS 组大鼠窦性心动过速,HFD 组大鼠 ST 段可见轻度抬高;HFD 组、CUMS+ISO+HFD 组大鼠 TC 和 LDL-C 水平明显升高,HDL-C 水平显著降低,CUMS 组、ISO 组大鼠出现了血脂改变的趋势,但未具备统计学意义。HE 染色结果也提示 ISO 组、CUMS+ISO+HFD 组大鼠心肌局部纤维化及炎症浸润等病理改变,病变程度较 HFD 组、CUMS 组严重。实验结果表明:ISO 作为一种 β 受体激动剂可以作用于心肌系统,较好地模拟临床心肌梗死发病过程制备大鼠心肌缺血模型;而 CUMS 组大鼠出现心电图变化的原因可能是由于 HPA 轴在应激状态下被过度激活,从而导致体内 ACTH 和 CORT 分泌增多,影响交感神经兴奋性,作用于心脏出现心肌收缩力增强、心肌耗氧量

增加、心率加快,增加心肌损伤风险^[33,34]。HFD 组大鼠 ST 段轻度抬高可能与高脂饲料喂养引发大鼠血脂水平异常及脂质代谢紊乱,加速了动脉粥样化进程,增加了心血管疾病的发生相关。总之,综合以上大鼠行为学、HPA 轴、心电图、血脂、HE 染色等实验结果表明采用 CUMS 应激方法、注射异丙肾上腺素、高脂饲料喂养可以建立抑郁、心肌缺血、高脂血症等相应的大鼠动物模型,几种造模因素叠加可以建立比较稳定的高脂状态心肌缺血合并抑郁状态“双心”疾病大鼠模型。

ET-1 与 sICAM-1 都存在于血管内皮细胞中,均可介导机体炎症反应和内皮功能损伤^[35,36]。ET-1 属于环形多肽类血管活性物质,对于心血管系统及基础血管张力具有收缩作用,抑郁状态或冠心病都可以导致其含量上升^[37,38]。并且合并有冠心病的患者 ET-1 水平明显高于单纯抑郁症患者^[39]。在某些病理因素如心脏受损时 sICAM-1 水平会异常升高,加重心肌炎性反应^[40]。本次实验结果显示:相较于正常组,CUMS 组、ISO 组、HFD 组、CUMS + ISO + HFD 组大鼠血清 ET-1、sICAM-1 含量均明显增加,其中 CUMS+ISO+HFD 组水平增加最为明显。提示 4 种造模方法均可对大鼠血管内皮造成损伤,大鼠出现抑郁表现及心电图变化、HE 染色出现的心肌病理变化可能与 ET-1 与 sICAM-1 的含量增高相关。

血液流变学指标异常改变会对血液循环产生一定影响,全血粘度、血浆粘度和纤维蛋白原都是反映血液流变学的特征性参数。有研究表明冠心病与血液流变学具有一定的相关性,冠心病患者血液黏稠度异常,继而出现微循环障碍,出现冠状动脉供血不足,心肌没有充足的血液供应,导致心肌缺血^[41]。同时,有学者在评估精神疾病患者血流变化时也发现患有精神疾病的人群全血粘度及纤维蛋白原含量呈显著增高趋势^[42];异丙肾上腺素可以通过鸟苷酸结合蛋白偶联激活腺苷酸环化酶及蛋白激酶 A,提高血管平滑肌内的环磷酸腺苷(cAMP)水平,抑制血小板聚集,同时长期小剂量注射异丙肾上腺素还可以刺激和兴奋心肌导致血管扩张,造成心输出血量增加和心率加快,进而出现血液黏稠度降低^[43-45]。张佳玮^[46]和石宇等^[47]研究发现高脂血症大鼠血流变水平显著增高,全血粘度及纤维蛋白原增高,血液粘度

增加、流速减缓,会激活自由基介导脂质氧化,血小板对于血管壁黏附性也随之增强,加速局部血栓形成。本次实验结果显示:CUMS 组、HFD 组、CUMS+ISO+HFD 组大鼠全血高切粘度、全血低切粘度、血浆粘度、纤维蛋白原均增高,ISO 组大鼠全血高切粘度、全血低切粘度、血浆粘度、纤维蛋白原水平均降低,表明各种造模因素均使造模大鼠血液流变学发生了变化,血液流变学的变化对大鼠出现的抑郁表现、心电图变化、心肌组织病理改变可能起到了一定的促进作用。

血小板聚集实验是反映血小板活化功能最经典指标^[48]。常见的血小板激活剂有 α -凝血酶、ADP、胶原蛋白、AA 等,均可刺激血小板活化、黏附与聚集,AA、ADP 是诱导血小板聚集的主要途径^[49,50]。血小板含有 α -和 β -肾上腺素能受体,慢性应激激活交感神经系统,儿茶酚胺释放肾上腺素能受体激活血小板,活化的血小板可以促进内源性 ADP 的释放,导致更多的血小板活化、聚集,形成恶性循环^[51]。邵坤宁等^[52]发现临床抑郁症患者血流变及血小板聚集性明显高于健康人群。血小板聚集的异常与血小板内的 cAMP 水平也有一定的相关性,cAMP 是抑制血小板聚集的重要介质^[53]。研究表明异丙肾上腺素可以激活 β -肾上腺素受体增加血小板细胞内 cAMP 的水平,对凝血酶、AA 及 ADP 等多种激动剂诱导的血小板聚集具有抑制作用^[54,55]。高胆固醇血症也会增加血小板的激活和聚集性,樊荣等^[56]研究发现高脂血症大鼠血小板聚集明显增加,存在血流变异常,其机制可能是由于血脂异常影响血小板黏附,黏附的血小板释放各种促聚集细胞因子如 ADP、TXA₂ 等,使血小板之间聚集黏附形成血栓。血小板聚集在冠心病合并抑郁症发展中也起着重要作用,WULSIN 等^[57]对 791 名门诊患者进行临床观察,发现抑郁症患者在合并心血管疾病时血小板活性显著增强。总之,本次实验结果显示 CUMS 组、HFD 组、CUMS+ISO+HFD 组大鼠血小板聚集率明显增加,ISO 组明显降低,表明血小板聚集异常也是造模大鼠出现抑郁表现、心电图变化、心肌组织损伤的病理机制之一。

综上,本次实验采用不同的造模方法构建了抑郁症、高脂血症、心肌缺血、高脂血症状态心肌缺血合并抑郁症“双心”疾病大鼠模型,并探讨了

部分发病机制,为临床各种疾病的治疗和预防提供了相关的实验依据。其中高血脂症状态心肌缺血合并抑郁症“双心”疾病大鼠复合模型造模叠加了几种发病因素,该模型具有以下特点:①模型成功率较高可操作性强;②长期慢性不可预知性温和刺激更能模拟人类在无预见性刺激后产生的抑郁焦虑样行为;③高脂饲料诱导高脂血症,成本低且更接近人类饮食结构及病程演变;④综合了其他 3 个模型的特征,可以较准确地模拟模型大鼠出现抑郁状态及心率加快、心肌急剧收缩等心肌缺血的病理表现,更加贴合临床模拟人类由于长期低强度压力并且伴随心血管疾病的完整发病过程。但是该模型也存在不足之处,造模过程中需要严格把控好异丙肾上腺素的注射剂量,以免造成过多的大鼠死亡。课题组前期开展实验研究经过不断调整得出最佳剂量。总之,本研究为建立冠心病合并抑郁症大鼠模型提供了造模方法,在造模过程中需对应激的强度、方式、造模时间点及注射异丙肾上腺素后大鼠的反应状态进行密切的观察,可根据实验环境以及大鼠的状况进行实验优化。

参考文献:

- [1] 胡盛寿,王增武.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(7): 577-600.
HU S S, WANG Z W. Overview of report on cardiovascular health and diseases in China 2022 [J]. Chin J Cardiovasc Res, 2023, 21(7): 577-600.
- [2] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013.
GE J B, XU Y J. Internal medicine[M]. 8th. Beijing: People's Health Publishing House, 2013.
- [3] 胡大一. 心血管疾病和精神心理障碍的综合管理——“双心医学”模式的探索[J]. 中国临床医生杂志, 2006, 34(5): 2-3.
HU D Y. Comprehensive management of cardiovascular diseases and psycho-psychological disorders—exploration of “double heart medicine” model [J]. Chin J Clin, 2006, 34(5): 2-3.
- [4] 李凌江,马辛. 中国抑郁障碍防治指南(第二版)解读:概述[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(3): 167-168.
LI L J, MA X. Interpretation of China's guidelines for the prevention and treatment of depression (second edition): overview [J]. Chin J Psychiatry, 2017, 50(3): 167-168.
- [5] REN Y, YANG H, BROWNING C, et al. Prevalence of depression in coronary heart disease in China: a systematic review and meta-analysis [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(16): 2991-2998.
- [6] 黄鑫,陈开扬,罗远林,等. 血脂水平与冠心病合并抑郁症相关性研究[J]. 心理月刊, 2021, 16(13): 54-56.
HUANG X, CHEN K Y, LUO Y L, et al. Analysis of the correlation between the blood lipids levels and coronary heart disease with depression [J]. Psychol Mag, 2021, 16(13): 54-56.
- [7] 钱煜雯,罗立波,廉源沛,等. 冠心病合并抑郁症发病机制及其中西医治疗研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2024, 26(8): 80-87.
QIAN Y W, LUO L B, LIAN Y P, et al. Research progress on pathogenesis of coronary heart disease complicated with depression and its treatment with traditional Chinese and western medicine [J]. Mod Med J China, 2024, 26(8): 80-87.
- [8] 景玉琼,李东霞. 冠心病合并抑郁的研究进展[J]. 继续医学教育, 2018, 32(11): 103-104.
JING Y Q, LI D X. Research on the progress of coronary heart disease with depression [J]. Continuing Med Educ, 2018, 32(11): 103-104.
- [9] 王训强,楼忠泽,张庆玉,等. 血小板功能在抑郁症与心血管病间作用的研究进展[J]. 浙江医学, 2016, 38(6): 440-442.
WANG X Q, LOU Z Z, ZHANG Q Y, et al. Research progress on the role of platelet function between depression and cardiovascular disease [J]. Zhejiang Med J, 2016, 38(6): 440-442.
- [10] 高佳慧,吴希泽,张家瑞,等. 温胆汤方治疗双心疾病的研究进展[J]. 中医临床研究, 2024, 16(30): 86-91.
GAO J H, WU X Z, ZHANG J R, et al. A review on the Wendan decoction in the treatment of cardio-psycho diseases [J]. Clin J Chin Med, 2024, 16(30): 86-91.
- [11] 张磊阳,贺敏,李玥,等. 抑郁症动物模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(9): 92-97.
ZHANG L Y, HE M, LI Y, et al. Research progress on animal models of depression [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(9): 92-97.
- [12] 赵媛媛,李瑜,任梦媛,等. 中药对慢性温和不可预见性的应激抑郁症模型干预作用的研究现状[J]. 中南药学, 2022, 20(3): 627-632.
ZHAO Y Y, LI Y, REN M Y, et al. Research progress in traditional Chinese medicine in improving mild chronic unpredictable stress-induced depression [J]. Cent South Pharm, 2022, 20(3): 627-632.
- [13] 王应德,赵博. 中药复方干预抑郁症对 5-HT_{2A}R 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 783-786.
WANG Y D, ZHAO B. Study on effects of 5-HT_{2A}R for

- depression with TCM [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2013, 28(3): 783-786.
- [14] 范英兰, 胡丽萍, 朱竟赫, 等. 心肌缺血动物模型实验研究进展 [J]. *实验动物科学*, 2018, 35(1): 72-75.
FAN Y L, HU L P, ZHU J H, et al. Experimental study on animal model of myocardial ischemia [J]. *Lab Anim Sci*, 2018, 35(1): 72-75.
- [15] 韩蕾, 李月, 周晓辉. 寒性药物抗大鼠急性心肌缺血的药效学研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(11): 2542-2545.
HAN L, LI Y, ZHOU X H. Pharmacodynamic research on *Siegesbeckia orientalis* in anti-acute myocardium ischemia [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2012, 30(11): 2542-2545.
- [16] 陆英, 陈运贤, 钟雪云, 等. 电凝烧灼冠状动脉制作大鼠心肌梗死动物模型 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2004, 25(1): 52-54.
LU Y, CHEN Y X, ZHONG X Y, et al. Animal model of myocardial infarction in rat by electrocoagulation [J]. *J Sun Yat Sen Univ Med Sci*, 2004, 25(1): 52-54.
- [17] KOGA M, KURAMOCHI M, KARIM M R, et al. Immunohistochemical characterization of myofibroblasts appearing in isoproterenol-induced rat myocardial fibrosis [J]. *J Vet Med Sci*, 2019, 81(1): 127-133.
- [18] XIAO H, LI H, WANG J J, et al. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon β -adrenergic insult [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(1): 60-69.
- [19] 李清禹, 杨浩然, 贾伟伟, 等. 不同剂量异丙肾上腺素致大鼠急性心肌损伤模型的制备及评价 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(8): 71-75, 114.
LI Q Y, YANG H R, JIA W W, et al. Preparation and evaluation of an acute myocardial injury model induced by different doses of isoproterenol in rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 31(8): 71-75, 114.
- [20] 江渝芬, 刘婷婷, 范文俊. 脑心清胶囊联合美托洛尔治疗稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(10): 2556-2560.
JIANG Y F, LIU T T, FAN W J. Clinical observation on Naoxinqing Capsules combined with metoprolol in treatment of effort angina pectoris [J]. *Drugs Clin*, 2024, 39(10): 2556-2560.
- [21] 罗诗雯, 罗权烨, 聂娟, 等. 基于中西医临床病证特点的动脉粥样硬化动物模型分析 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(8): 115-127.
LUO S W, LUO Q Y, NIE J, et al. Animal model analysis of atherosclerosis based on clinical symptoms in traditional Chinese medicine and Western medicine [J]. *Chin J Comp Med*, 2024, 34(8): 115-127.
- [22] KATAKAMI N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(1): 27-39.
- [23] 卢杨君, 陈磊, 伍春桃, 等. 白术多糖对 CUMS 模型小鼠抑郁样行为及其脑肠轴和 HPA 轴的影响 [J]. *天然产物研究与开发*, 2025, 37(1): 1-9.
LU Y J, CHEN L, WU C T, et al. Effects of *Atractylodes macrocephala* polysaccharides on depressive-like behavior, brain-gut axis and HPA axis in CUMS model mice [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2025, 37(1): 1-9.
- [24] 谢红潇, 秦甜甜, 姜燕宁, 等. 基于 BDNF/HPA 调节机制探究逍遥丸对 CUMS 模型大鼠的抗抑郁作用 [J]. *中药与临床*, 2025, 16(1): 36-45.
XIE H X, QIN T T, JIANG Y N, et al. Study on the anti-depressant effects of Xiaoyao pill in a rat model of CUMS based on BDNF/HPA mechanism [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med*, 2025, 16(1): 36-45.
- [25] 张慧, 夏照生, 胡嘉炜, 等. 抑郁症大鼠模型构建与评价 [J]. *中医药临床杂志*, 2023, 35(8): 1573-1575.
ZHANG H, XIA Z S, HU J W, et al. Construction and evaluation of depression rat model [J]. *Clin J Tradit Chin Med*, 2023, 35(8): 1573-1575.
- [26] 徐燕, 刘冬光, 宁停波, 等. 基于 BDNF/TrkB/CREB 通路探讨参苓开心颗粒的抗抑郁作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8): 2184-2192.
XU Y, LIU D G, NING T B, et al. Antidepressant mechanism of Shenling Kaixin Granules based on BDNF/TrkB/CREB pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(8): 2184-2192.
- [27] 梁红, 吕巍, 杨依萌. 认知障碍与心力衰竭的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(22): 5149-5154.
LIANG H, LYU W, YANG Y M. Research progress of cognitive impairment and heart failure [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(22): 5149-5154.
- [28] 刘用. 冠心病合并抑郁状态的影响因素、证候特点及活血化瘀干预的临床评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
LIU Y. The influencing factors and syndrome characteristics of coronary heart disease complicated with depression and the clinical evaluation of promoting blood circulation and removing blood stasis intervention [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [29] CHUANG C S, YANG T Y, MUO C H, et al. Hyperlipidemia, statin use and the risk of developing depression: a nationwide retrospective cohort study [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(5): 497-501.
- [30] 任建勋, 史雅红, 杨斌, 等. 大鼠急性心肌缺血损伤后心脏结构和功能改变的超声心动图评价 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(7): 17-23.
REN J X, SHI Y H, YANG B, et al. Ultrasound cardiogram

- assessment of cardiac structure and function in rats with acute ischemic myocardial injury [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(7): 17-23.
- [31] 路晓荣, 杨亚军, 马宁, 等. 高脂饲料诱导 SD 大鼠高脂血症模型的建立及评估 [J]. 中兽医医药杂志, 2020, 39(6): 8-12.
- LU X R, YANG Y J, MA N, et al. Establishment and evaluation of high fat diet-induced hyperlipidemia model in SD rats [J]. J Tradit Chin Vet Med, 2020, 39(6): 8-12.
- [32] PENG Q, YAO X, XIANG J, et al. Acupuncture for hyperlipidemia: Protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(50): e13041.
- [33] LEITE J A, ORELLANA A M, ANDREOTTI D Z, et al. Ouabain reverts CUS-induced disruption of the HPA axis and avoids long-term spatial memory deficits [J]. Biomedicines, 2023, 11(4): 1177.
- [34] 杜泓森, 史金玉, 王帅, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对急性心肌梗死合并焦虑小鼠血清 ACTH 及 CORT 的影响 [J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 239-243.
- DU H S, SHI J Y, WANG S, et al. Effects of Chaihu plus Longgu Muli decoction on serum ACTH and CORT in mice with acute myocardial infarction and anxiety [J]. World Chin Med, 2020, 15(2): 239-243.
- [35] DHAUN N, WEBB D J. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(8): 491-502.
- [36] 赖娟, 王勉, 邓霖, 等. 血府逐瘀汤加减对痰瘀痹阻型冠心病稳定型心绞痛患者 SOD、ET-1、sICAM-1 及 Th1/Th2 平衡的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(4): 820-826.
- LAI J, WANG M, DENG L, et al. Effects of Xuefu Zhuyu decoction on SOD, ET-1, sICAM-1 and Th1/Th2 balance in patients with stable angina pectoris of coronary heart disease differentiated as phlegm and blood stasis obstruction type [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2023, 40(4): 820-826.
- [37] 许文强, 韩海莉, 郭力那, 等. 血清 Lp-PLA2、MPV 及 hs-CRP 水平与围绝经期女性冠心病血管内皮功能的关系 [J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(3): 32-36.
- XU W Q, HAN H L, GUO L N, et al. Correlations between serum levels of Lp-PLA2, MPV and hs-CRP with vascular endothelial function in perimenopausal women with coronary heart disease [J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2022, 34(3): 32-36.
- [38] 翁深宏, 王高华. 抑郁患者血浆内皮素和一氧化氮的水平变化 [J]. 广东医学, 2010, 31(1): 89.
- WENG S H, WANG G H. Changes of plasma endothelin and nitric oxide levels in patients with depression [J]. Guangdong Med J, 2010, 31(1): 89.
- [39] 郭瑾, 秦纲, 王哲, 等. 焦虑抑郁情绪与内皮功能损伤的相关性分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(4): 549-551.
- GUO J, QIN G, WANG Z, et al. Correlation analysis between anxiety and depression and endothelial function injury [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2019, 17(4): 549-551.
- [40] 陆纪元, 何一婷, 姜梦柯, 等. sICAM-1 和血小板 PAC-1 在慢性心力衰竭患者中的表达及与心功能的相关性 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(7): 55-58.
- LU J Y, HE Y T, JIANG M K, et al. Expressions of soluble cell adhesion molecule-1 and PAC-1 in patients with chronic heart failure and their correlations with cardiac function [J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2019, 31(7): 55-58.
- [41] 姚军丽. 心可舒片联合普罗帕酮治疗冠心病心律失常的疗效及安全性分析 [J]. 医学理论与实践, 2024, 37(8): 1311-1313.
- YAO J L. Efficacy and safety analysis of Xinkeshu Tablets combined with propafenone in treating arrhythmia of coronary heart disease [J]. J Med Theory Pract, 2024, 37(8): 1311-1313.
- [42] 高镇松, 陈政雄, 林和文, 等. 缺陷型与非缺陷型精神分裂症血液流变学对比研究 [J]. 中国血液流变学杂志, 2000, 10(3): 159-161.
- GAO Z S, CHEN Z X, LIN H W, et al. A comparison study on the hemorheological characteristics between deficit and nondeficit schizophrenia [J]. Chin J Hemorheol, 2000, 10(3): 159-161.
- [43] INTERNATIONAL B R. Retracted: the study of fetal rat model of intra-amniotic isoproterenol injection induced heart dysfunction and phenotypic switch of contractile proteins [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 9867191.
- [44] 冯娟, 朱翠玲, 段飞, 等. 活血益心方干预急性冠脉综合征气虚血瘀证的代谢组学研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(2): 201-212.
- FENG J, ZHU C L, DUAN F, et al. Metabonomics study of Huoxue Yixin formula for the treatment of qi deficiency and blood stasis syndrome of acute coronary syndrome [J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2024, 22(2): 201-212.
- [45] 韩明悦, 刚晓坤. 急性代谢性酸中毒的病因识别及管理 [J]. 中国实用内科杂志, 2024, 44(5): 373-379.
- HAN M Y, GANG X K. Identification and management of the etiology of acute metabolic acidosis [J]. Chin J Pract Intern Med, 2024, 44(5): 373-379.
- [46] 张佶玮. 醒脑开窍法针灸辅助康复训练对卒中后偏瘫患者运动功能及凝血指标变化的影响 [J]. 系统医学,

- 2021, 6(24): 80–83.
- ZHANG J W. Effect of acupuncture-assisted rehabilitation training with Xingnao Kaiqiao method on motor function and coagulation index changes in patients with hemiplegia after stroke [J]. Syst Med, 2021, 6(24): 80–83.
- [47] 石宇, 张宏馨, 王亮, 等. 复方首乌颗粒对实验性高脂血症大鼠血脂及血流变的影响 [J]. 医学研究与教育, 2011, 28(3): 16–18, 26.
- SHI Y, ZHANG H X, WANG L, et al. Effects of compound Shouwu granule on blood-lipid and blood rheology of experimental hyperlipidemia in rats [J]. Med Res Educ, 2011, 28(3): 16–18, 26.
- [48] 张玉昆, 冯月男, 卞敬琦, 等. 基于蛋白质组学探讨丹参饮对高脂血症模型大鼠血小板活化的影响机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 1–8.
- ZHANG Y K, FENG Y N, BIAN J Q, et al. Mechanism of Danshenyin in inhibiting platelet activation in rat model of hyperlipidemia based on proteomics [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(8): 1–8.
- [49] SCHARF R E. Platelet signaling in primary haemostasis and arterial thrombus formation; part 1 [J]. Hamostaseologie, 2018, 38(4): 203–210.
- [50] DE GAETANO G. Historical overview of the role of platelets in hemostasis and thrombosis [J]. Haematologica, 2001, 86(4): 349–356.
- [51] 周鹭, 崔红燕, 李浩然, 等. 小剂量利伐沙班联合阿司匹林防治动脉粥样硬化疾病的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(10): 780–785.
- ZHOU L, CUI H Y, LI H R, et al. Research progress of low-dose rivaroxaban combined with aspirin in the treatment of atherosclerotic disease [J]. J Clin Cardiol, 2022, 38(10): 780–785.
- [52] 邵坤宁, 耿月萍. 抑郁症血液流变学变化分析 [J]. 中国血液流变学杂志, 2006, 16(1): 79–80.
- SHAO K N, GENG Y P. Analysis of hemorheological changes in depression [J]. Chin J Hemorheol, 2006, 16(1): 79–80.
- [53] NOÉ L, PEETERS K, IZZI B, et al. Regulators of platelet cAMP levels; clinical and therapeutic implications [J]. Curr Med Chem, 2010, 17(26): 2897–2905.
- [54] ALLAWADHI P, KHURANA A, SAYED N, et al. Isoproterenol-induced cardiac ischemia and fibrosis: Plant-based approaches for intervention [J]. Phytother Res, 2018, 32(10): 1908–1932.
- [55] 潘彩燕, 张蓉, 林晓坚, 等. 牛蒡苷元对血小板体外聚集作用的影响及机制 [J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(4): 436–439.
- PAN C Y, ZHANG R, LIN X J, et al. Effect of arctigenin on platelet aggregation *in vitro* [J]. J Guizhou Med Univ, 2021, 46(4): 436–439.
- [56] 樊荣, 王文清, 李榕, 等. NO 在脂联素抑制高脂血症大鼠血小板聚集中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(10): 1761–1765.
- FAN R, WANG W Q, LI R, et al. Effect of nitric oxide on adiponectin-induced inhibition of platelet aggregation in hyperlipidemia rats [J]. Chin J Pathophysiol, 2012, 28(10): 1761–1765.
- [57] WULSIN L R, MUSSELMAN D, OTTE C, et al. Depression and whole blood serotonin in patients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study [J]. Psychosom Med, 2009, 71(3): 260–265.

[收稿日期] 2025-02-09