

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

杜泓森^{1,3} 史金玉³ 王 帅³ 安 莹³ 靳会会³ 贾静芸³ 赵海滨²

(1 西安市中医医院, 西安, 710000; 2 北京中医药大学东方医院, 北京, 100078; 3 北京中医药大学第三附属医院, 北京, 100029)

摘要 目的: 观察柴胡加龙骨牡蛎汤对 AMI 合并焦虑小鼠血清 ACTH 及 CORT 的影响。方法: 将 30 只小鼠随机分为假手术组、AMI 组、焦虑组、AMI + 焦虑组、中药组, 每组 6 只, 以冠脉结扎法合并空瓶刺激法制作复合模型, 予柴胡加龙骨牡蛎汤干预 14 d。造模结束后, 予行为学及心脏彩超检测, 后处死取各组血清检测 ACTH 及 CORT 含量。结果: 与假手术组比较, AMI 组小鼠 LVEF 和 LVFS 明显降低, LVEDd 及 LVESd 值明显增加; AMI 组及焦虑组小鼠水平和垂直运动得分均降低, 开放臂进入次数和停留时间均减少; 焦虑组 ACTH 和 CORT 含量增加; AMI 组仅 ACTH 含量增多。与 AMI + 焦虑组比较, AMI 组、焦虑组及中药组的 LVEF、LVFS 升高, LVEDd 值明显降低; 水平和垂直运动得分均升高; 血清 ACTH 和 CORT 含量均降低。LVESd 值仅 AMI 组及焦虑组降低; AMI 组及中药组的 OE% 增加、OT% 延长, 焦虑组仅 OT% 延长。结论: 柴胡加龙骨牡蛎汤抗焦虑、改善 AMI 预后的疗效机制可能与抑制 ACTH 和 CORT 含量的升高有关。

关键词 柴胡加龙骨牡蛎汤; AMI 合并焦虑; 小鼠; 血清; 疗效; 机制; ACTH; CORT

Effects of Chaihu Plus Longgu Muli Decoction on Serum ACTH and CORT in Mice with Acute Myocardial Infarction and Anxiety

DU Hongsen^{1,3}, SHI Jinyu³, WANG Shuai³, AN Ying³, JIN Huihui³, JIA Jingyun³, ZHAO Haibin²

(1 Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710000, China; 2 Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3 The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To observe effects of Chaihu Plus Longgu Muli Decoction on serum ACTH and CORT in mice with acute myocardial infarction (AMI) complicated with anxiety. **Methods:** Thirty mice were randomly divided into sham operation group, AMI group, anxiety group, AMI + anxiety group and traditional Chinese medicine group ($n = 6$). The compound model was made through coronary artery ligation combined with empty bottle stimulation and intervened by Chaihu Plus Longgu Muli Decoction for 14 d. After the establishment of the model, behavioral and Echocardiography detection was conducted. After execution, contents of ACTH and CORT in the serum in each group were detected. **Results:** Compared with the sham operation group, LVEF and LVFS in the AMI group were significantly decreased, while LVEDd and LVESd were significantly increased. Scores of horizontal and vertical movements in the AMI group and the anxiety group were decreased, while open arm entry times and residence time were decreased. The ACTH and CORT contents were increased in the anxiety group, and only the ACTH content was increased in the AMI group. Compared with the AMI + anxiety group, the LVEF and LVFS in the AMI, anxiety and traditional Chinese medicine groups were significantly increased, while the LVEDd values were significantly decreased; the horizontal and vertical movement scores were increased; and the serum ACTH and CORT contents were decreased. The LVESd values were decreased only in the AMI and anxiety groups. OE% was increased and OT% was prolonged in the AMI and traditional Chinese medicine groups, and only OT% was prolonged in the anxiety group. **Conclusion:** The therapeutic mechanism of Chaihu Plus Longgu Muli Decoction in anti-anxiety and improving the prognosis of AMI may be related to the inhibition of the increase of ACTH and CORT contents.

Keywords Chaihu Plus Longgu Muli Decoction; AMI with anxiety; Mice; Serum; Efficacy; Mechanism; ACTH; CORT

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.02.021

近年来, 大量证据表明急性心肌梗死 (Acute Myocardial Infarction, AMI) 与焦虑共病的概率及死亡率正逐步升高。研究发现, 在 AMI 后 3 个月内, 焦虑的发病率约 30%, 远远高于在普通人中的发病率

(5%~10%)^[1]。反过来, 焦虑已被确定为冠心病发生发展的独立危险因素, 其发生心绞痛的概率是非焦虑患者的 2 倍, 发生不良心血管事件的概率也升高至 2~5 倍, 严重影响 AMI 的远期预后^[2-4]。由此

基金项目: 北京市科技计划课题 (Z161100000516136)——首都特色——从“双心”探析冠心病合并焦虑状态及柴胡加龙骨牡蛎汤的干预效应; 北京中医药大学自主课题 (2018-JYBZZ-JS167)——基于 NF- κ B/COX-2 交叉对话探讨焦虑对心梗后 BMSCs 循环的影响及双心同治的干预效应

作者简介: 杜泓森 (1987.07—), 女, 博士, 医师, 研究方向: 中西医结合治疗心脑血管疾病, E-mail: dhsbzy@163.com

通信作者: 赵海滨 (1967.12—), 男, 博士后, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗心脑血管疾病, E-mail: haibin999@126.com

可见 AMI 与焦虑密切相关,二者相互影响,共同促进疾病的发生发展。然而目前冠心病合并焦虑的发病机制仍不明确,研究表明其可能与下丘脑-垂体-肾上腺素(Hypothalamic Pituitary-adrenal Axis,HPA)轴活性异常亢进有关^[5]。本团队前期研究表明,柴胡加龙骨牡蛎汤能有效提高冠心病合并焦虑患者生命质量,改善其心绞痛发作频率和时间、不良心血管事件发生率及焦虑情绪^[6]。因此,本研究拟通过观察柴胡加龙骨牡蛎汤对 AMI 合并焦虑小鼠心功能、焦虑程度,及血清肾上腺皮质激素(Adreno Cortico Trophic Hormone,ACTH)和皮质醇(Corticosterone,CORT)含量的影响,揭示其改善 AMI 合并焦虑预后的部分作用机制,为其在临床广泛应用提供基础支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF 级 C57BL/6J 小鼠,雄性,平均体质量(23 ± 2)g,由北京华阜康实验动物技术有限公司提供,合格证号:SCXK(京)2014-0004。喂养环境清洁,温度 $21 \sim 24\text{ }^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $40\% \sim 65\%$,标准饲料喂养,12 h/12 h 明暗交替。

1.1.2 药物 柴胡加龙骨牡蛎颗粒,配方:柴胡 12 g、龙骨 15 g、牡蛎 15 g、桂枝 9 g、茯苓 15 g、黄芩 9 g、大黄 9 g、半夏 9 g、生姜 9 g、大枣 10 g、党参 9 g、珍珠母(代铅丹)15 g,由北京康仁堂药业有限公司提供。

1.1.3 试剂与仪器 血清皮质酮(CORT)试剂盒(货号:MU30431),促肾上腺皮质激素(ACTH)试剂盒(货号:MU30269)均购于武汉博奥特公司;气麻机(深圳市瑞沃德生命科技有限公司,型号:R580S);高架十字迷宫、旷场装置:自制。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 AMI 模型:采用异氟烷吸入法麻醉小鼠,仰卧位固定,左胸备皮,消毒。在左胸骨旁剪开约 1.5 cm 长度切口,用镊子小心钝性分离肌肉,用止血钳在 3、4 肋间隙穿透胸膜,暴露心脏,同时关闭麻醉机,立即挤出心脏,用 6~0 丝线在左心耳下缘约 2 mm 处进针,深度约为 1~1.5 mm,从肺动脉左缘出针,见结扎区心肌组织变白可视为手术成功,迅速心脏复位,同时挤压胸廓以减轻气胸,随后用 5~0 线缝皮,将其置于电热毯上,待苏醒后转移回笼内。术后肌注青霉素 40 万 U 预防感染。假手术组只穿线不结扎。焦虑模型:采用不确定空瓶刺激法,造模周期共 21 d。第 1~7 天,每天 9:00-9:10、21:00-21:10 2 个时间段予饮水;第 8~21 天,

每天上述 2 个时间段内分别随机给予空瓶或喂水。造模期间小鼠自由饮食。AMI+焦虑模型:在焦虑造模第 15 天对小鼠进行 AMI 手术,之后继续空瓶刺激。采用随机数字表分为假手术组、AMI 组、焦虑组、AMI+焦虑组、中药组,每组 6 只。

1.2.2 给药方法 课题组前期实验证明按临床剂量 6 倍折算为动物药效最佳浓度。据此将每剂中药颗粒用蒸馏水配置为 100 mL,混匀,予中药组灌胃($0.1\text{ mL}/10\text{ g}$,折合生药量 $13.6\text{ g}/\text{kg}$),其余各组灌胃蒸馏水($0.1\text{ mL}/10\text{ g}$),1 次/d。

1.2.3 检测指标与方法

1.2.3.1 旷场实验(Open Field Test,OFT) 实验装置为木制箱 $100\text{ cm} \times 100\text{ cm} \times 40\text{ cm}$,底板共计 25 个方格,大小为 $20\text{ cm} \times 20\text{ cm}$ 。开始实验时,将小鼠置于场箱最中间,观察其水平运动所跨格子数及垂直站立次数,共计 5 min:每越过一个格子记 1 分,每直立 1 次记 1 分,计算小鼠的水平和垂直运动得分。每只小鼠测试完后用乙醇擦拭以清除残留异味,晾干后进行下一只测试。

1.2.3.2 高架十字迷宫实验(Elevated plus Maze,EPM) 将小鼠置于中央区,面向开放臂放入,记录 5 min 内的活动情况。观察指标:进入开放臂次数(Open arm Entry,OE)、进入闭合臂次数(Close arm Entry,CE)、进入开放臂时间(Open arm Time,OT)和进入闭合臂时间(Close arm Time,CT)。分别计算进入开放臂次数比 $\text{OE}\% = \text{OE}/(\text{OE} + \text{CE}) \times 100\%$ 、 $\text{OT}\% = \text{OT}/(\text{OT} + \text{CT}) \times 100\%$ 。同上清洁装置。

1.2.3.3 心脏超声检查 异氟烷吸入性麻醉小鼠,仰卧固定,左胸前备皮,运用 Visual Sonices Vevo 2100 高分辨小动物超声系统探测左室短轴切面 M 型曲线,记录左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd),并计算左室射血分数(EF)、左室短轴缩短率(FS)。取 3 个连续心动周期,计算其平均值。对超声医师施盲,以最大可能获得客观真实的数据。

1.2.3.4 酶联免疫吸附法(Elisa) 麻醉小鼠,固定,腹主动脉取血,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存保存至测定,参照试剂盒说明检测 ACTH、CORT 含量。

1.2.3.5 HE 及 Masson 染色 暴露胸腔,在心尖处插入灌流器,剪开右心耳,注入 10% 中性福尔马林溶液,灌注成功后摘取心脏,于 10% 中性福尔马林溶液中浸泡 48 h,脱水、透明、包埋、切片,行 HE 和 Masson 染色,观察梗死边缘区组织变化。

表 1 各组小鼠心脏超声结果比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	LVEF	LVFS	LVEDd	LVESd
假手术组	71.72 ± 5.64	39.79 ± 4.96	3.00 ± 0.43	1.79 ± 0.23
焦虑组	70.58 ± 3.71 [△]	38.93 ± 2.93 [△]	3.24 ± 0.38 [△]	1.98 ± 0.28 [△]
AMI 组	46.36 ± 4.48 ^{*△}	22.99 ± 2.68 ^{*△}	4.31 ± 0.54 ^{*△}	3.32 ± 0.45 ^{*△}
AMI + 焦虑组	27.44 ± 3.48	12.67 ± 1.82	4.36 ± 0.32	3.80 ± 0.25
中药组	39.51 ± 5.74 [△]	19.14 ± 3.06 [△]	4.50 ± 0.48 [△]	3.64 ± 0.47

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与 AMI + 焦虑组比较,[△] $P < 0.05$

表 2 各组小鼠旷场及高架十字迷宫实验结果比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	水平运动得分	垂直运动得分	OE%	OT%
假手术组	155.33 ± 13.37	28.83 ± 4.92	40.25 ± 4.76	34.72 ± 4.65
焦虑组	74.33 ± 10.91 ^{*△}	15.00 ± 4.52 ^{*△}	29.36 ± 1.98 [*]	21.43 ± 2.76 ^{*△}
AMI 组	99.33 ± 14.90 ^{*△}	21.00 ± 4.60 ^{*△}	33.24 ± 5.21 ^{*△}	26.78 ± 8.30 ^{*△}
AMI + 焦虑组	53.83 ± 10.03	8.50 ± 3.94	25.26 ± 2.85	12.78 ± 7.11
中药组	78.83 ± 13.64 [△]	15.67 ± 6.06 [△]	32.39 ± 3.43 [△]	25.56 ± 6.16 [△]

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与 AMI + 焦虑组比较,[△] $P < 0.05$

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,先进行正态检验。符合正态且方差齐采用单因素方差分析(One-way ANOVA),进一步用 LSD 检验进行两两比较,方差不齐,则采用 Welch 检验,并用 Games-Howell 进行两两比较。不符合正态,采用 K 个独立样本的非参数检验。所有数据用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心脏超声检测 与假手术组比较,AMI 组小鼠 LVEF 和 LVFS 明显降低,LVEDd 及 LVESd 值明显增加;而焦虑组均无明显变化。与 AMI + 焦虑组比较,AMI 组、焦虑组及中药组的 LVEF、LVFS 明显升高,LVEDd 值明显较低;另 AMI 组及焦虑组的 LVESd 值也降低,中药组则无明显统计学变化。见表 1、图 1 所示。

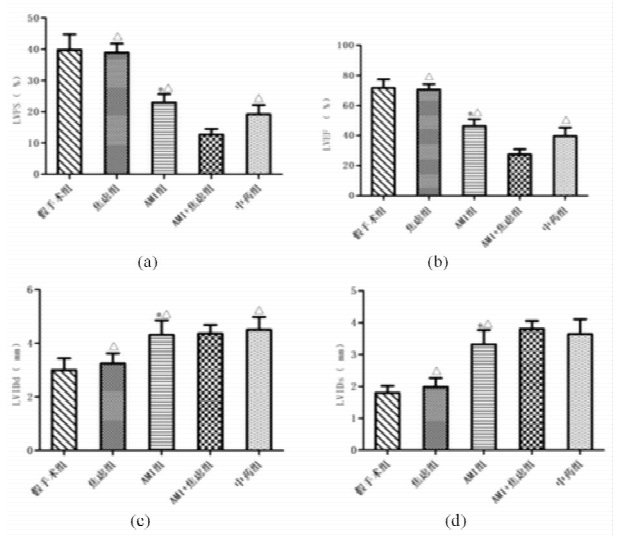


图 1 各组小鼠心功能比较

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与 AMI + 焦虑组比较,[△] $P < 0.05$

2.2 行为学检测

2.2.1 旷场实验 与假手术组比较,AMI 组及焦虑组的小鼠水平和垂直运动得分均降低。与 AMI + 焦虑组比较,AMI 组、焦虑组及中药组的水平和垂直运动得分均升高。见表 2,图 2。

2.2.2 高架十字迷宫实验 与假手术组比较,AMI 组及焦虑组小鼠的开放臂进入次数和停留时间均减少。与 AMI + 焦虑组比较,AMI 组及中药组的 OE% 增加、OT% 延长,焦虑组仅 OT% 延长。如表 2、图 3 所示。

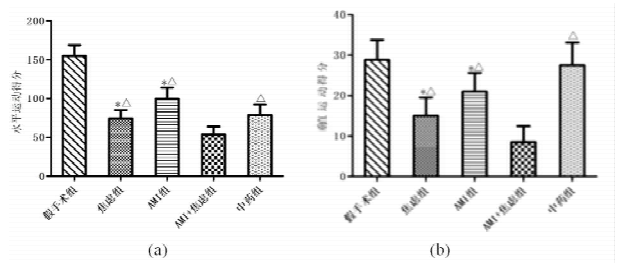


图 2 各组旷场实验结果比较

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与 AMI + 焦虑组比较,[△] $P < 0.05$

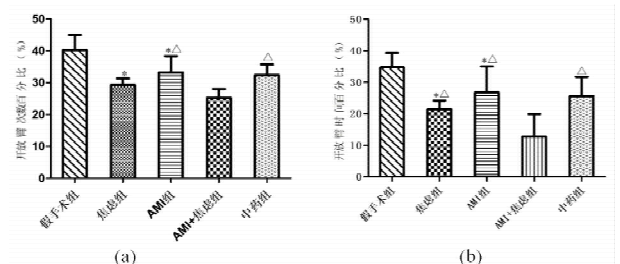


图 3 各组高架十字迷宫实验结果比较

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与 AMI + 焦虑组比较,[△] $P < 0.05$

2.3 心肌梗死边缘区 HE 和 Masson 染色

2.3.1 HE 染色 假手术组心肌细胞排列整齐,结构完整,胞质着色均匀。焦虑组心肌细胞排列与假

手术组比较有所紊乱,细胞间隙轻度增宽;AMI 组心肌细胞排列明显紊乱,核固缩或碎裂,心肌纤维溶解断裂;AMI + 焦虑组心肌细胞损伤程度更大,心肌纤维断裂进一步加重。与 AMI + 焦虑组比较,中药组心肌细胞损伤程度有所减轻,心肌纤维排列较为整齐。见图 4。

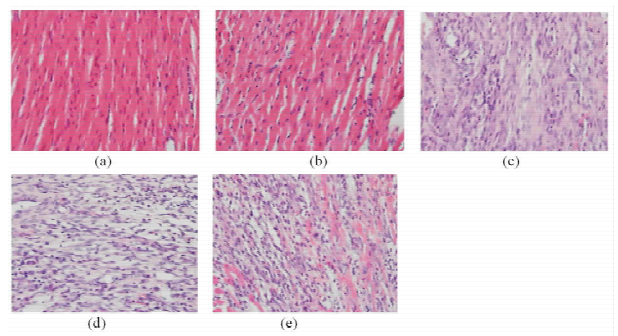


图 4 各组心肌梗边缘区染色结果(HE 染色,×400)
注:(a)假手术组;(b)心梗组;(c)焦虑组;(d)心梗合并焦虑组;(e)中药组

2.3.2 Masson 染色 心肌细胞与胶原纤维分别呈红染、蓝染。假手术组心肌细胞排列整齐,无明显胶原纤维增生。焦虑组心肌细胞较假手术组排列轻度紊乱,蓝染胶原纤维也不明显;AMI 组心肌细胞排列松散紊乱,可见大量胶原纤维;AMI + 焦虑组心肌细胞排列紊乱程度更大,蓝染胶原纤维量更多。中药组心肌细胞排列紊乱程度比 AMI + 焦虑组较轻,胶原纤维含量有所减少。见图 5。

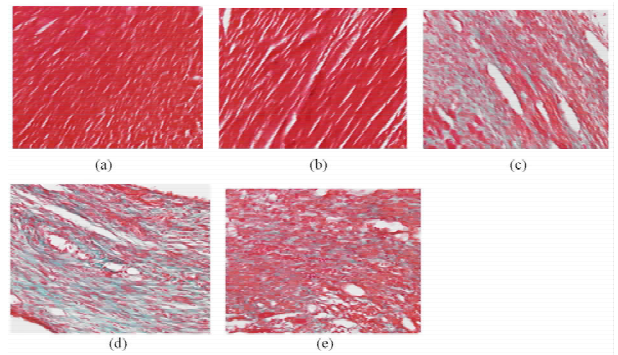


图 5 各组心肌梗边缘区染色结果(Masson 染色,×400)
注:(a)假手术组;(b)心梗组;(c)焦虑组;(d)AMI + 焦虑组;(e)中药组

2.4 各组血清 ACTH 及 CORT 含量 与假手术组比较,焦虑组小鼠血清 ACTH 和 CORT 含量升高;AMI 组仅 ACTH 含量增多。与 AMI + 焦虑组比较,AMI 组、焦虑组及中药组小鼠的血清 ACTH 和 CORT 含量均降低。见表 3,图 6~7。

3 讨论

焦虑与 AMI 可相互影响,共同促进 AMI 合并焦虑的不良预后。本研究心脏彩超、行为学及心肌病

理染色结果证实,焦虑可以加重 AMI 小鼠的心肌损伤程度,反过来 AMI 术产生的心肌损伤也会加重小鼠的焦虑程度。进一步地,相较于单纯焦虑组、AMI 组,AMI 合并焦虑组小鼠的心功能最差、焦虑程度最高。因此,明确 AMI 合并焦虑的共病机制并予以有效干预十分重要。

表 3 各组血清 ACTH 及 CORT 含量($\bar{x} \pm s, n = 6$)		
组别	ACTH (pg/mL)	CORT (nmol/L)
假手术组	127.66 ± 6.10	114.10 ± 5.62
焦虑组	165.00 ± 3.34 * [△]	125.56 ± 3.76 * [△]
AMI 组	152.37 ± 2.11 * [△]	124.39 ± 11.33 [△]
AMI + 焦虑组	236.10 ± 5.93	156.13 ± 9.88
中药组	204.65 ± 13.90 [△]	130.72 ± 1.13 [△]

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与 AMI + 焦虑组比较,[△] $P < 0.05$

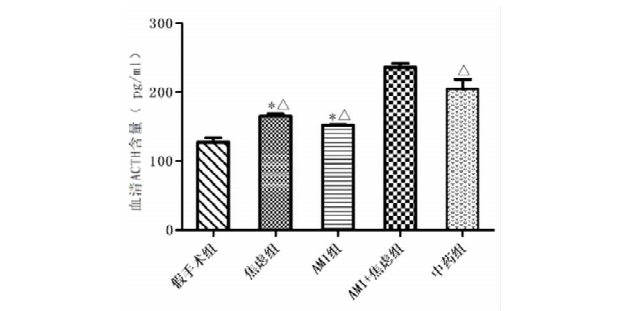


图 6 各组 ACTH 含量
注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与 AMI + 焦虑组比较,[△] $P < 0.05$

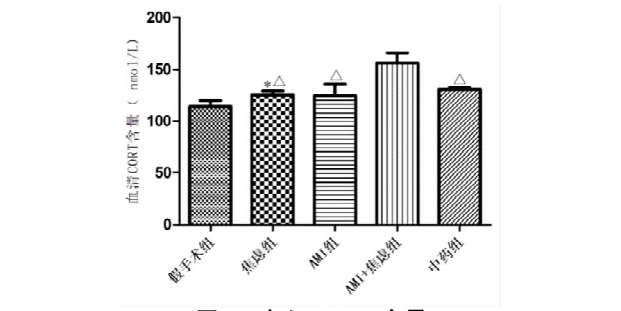


图 7 各组 CORT 含量
注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与 AMI + 焦虑组比较,[△] $P < 0.05$

《伤寒论》第 106 条曰:“伤寒八九日,下之,胸满烦惊,小便不利,谵语,一身尽重,不可转侧者,柴胡加龙骨牡蛎汤主之”。其中“烦惊”“谵语”类似于焦虑症状,“胸满”“小便不利”“一身尽重,不可转侧”则与冠心病症状相似。研究发现当前柴胡加龙骨牡蛎汤被广泛应用于精神情志类疾病治疗,高达 39.08%,其次为神经系统及循环系统类疾病,分别占 16.09%、10.34%^[7],能明显缓解焦虑抑郁程度,减轻心肌损伤^[8-9]。团队前期研究也表明柴胡加龙骨牡蛎汤可明显改善冠心病合并焦虑状态患者的焦

虑状态和心功能,发挥解郁理气、活血安神的功效,其作用机制可能与促进体内外骨髓间充质干细胞循环、调节肠道菌群、减轻炎症反应、抑制血小板活化、增加心率变异性等有关^[10-13]。

HPA 轴功能与人体应激反应关系十分密切。下丘脑可在人体受到应激时释放肾上腺皮质激素释放因子 CRF,后者可进一步刺激垂体前叶、肾上腺皮质分泌 ACTH、CORT;而 CORT 和 ACTH 又能负反馈作用于 CRF,以调节 HPA 轴功能^[14]。当人体受到持续性刺激时,HPA 轴过度活化,ACTH 和 CORT 分泌显著增多,促使交感神经兴奋性增强,心率加快,心率变异性降低,而炎症反应及血小板活性、血管收缩力均增强,引发血管内皮受损,继而导致冠心病发生风险增强;同时,脑源性神经营养因子减少,海马神经元受损,也促进了情绪障碍的发生发展^[15-19]。因此,减轻应激反应,降低 HPA 轴的亢奋程度,能有效缓解焦虑状态和 AMI 后心肌损伤情况,改善 AMI 合并焦虑的预后。有报道更进一步指出,皮质醇检测可能会被纳入常规检测,来评估人们的焦虑及冠心病风险,并成为缓解焦虑及降低冠心病发病率的靶标之一^[20]。

血清中 ACTH 和 CORT 的水平可直接反应 HPA 轴的功能状态。已有研究表明,AMI 后抑郁大鼠血清中 ACTH、CORT 水平均明显升高^[21]。本研究中各组小鼠血清 ACTH 和 CORT 的含量变化表明,AMI 可加重焦虑小鼠 HPA 轴亢进的程度,反过来焦虑也可加重 AMI 小鼠 HPA 轴亢进的程度;同时柴胡龙骨牡蛎汤可减轻 AMI 合并焦虑小鼠的 HPA 轴亢进程度。由此表明,HPA 轴亢进是 AMI 与焦虑共病的机制之一,而柴胡龙骨牡蛎汤可能是通过抑制 HPA 轴中 ACTH 和 CORT 含量的升高,进而发挥抗焦虑、改善 AMI 预后的疗效。本研究仅观察柴胡龙骨牡蛎汤对 AMI 合并焦虑小鼠行为及部分激素含量的影响,而中药具有多靶点效应,加之冠心病与焦虑的共病机制十分复杂,现代医学尚不明确,因此柴胡龙骨牡蛎汤的更多作用机制还有待进一步的研究探索。

参考文献

- [1] Geiser F, Urbach AS, Harbrecht U, et al. Anxiety and depression in patients three months after myocardial infarction: Association with markers of coagulation and the relevance of age [J]. J Psychosom Res, 2017, 99(6): 162-168.
- [2] 李婧. 双心医学的研究现状 [J]. 心血管病学进展, 2015, 36(1):

117-119.

- [3] 沈艳. 黛力新改善心肌梗死后合并焦虑、抑郁的慢性心力衰竭患者心功能的临床研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- [4] Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation [J]. Trends Neurosci, 1992, 15(3): 96-103.
- [5] Cervantes GK, Llanas-Cornejo D, Husi H. CVD and Oxidative Stress [J]. J Clin Med, 2017, 6(2): 1-22.
- [6] 王昀. “双心”疾病中医药防治的系统评价及柴胡加龙牡颗粒的临床干预 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [7] 范东东. 柴胡加龙骨牡蛎汤证治规律研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [8] 胡欣妍. 柴胡龙骨牡蛎汤对心肌梗死合并抑郁大鼠药效学作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2019, 26(1): 27-30.
- [9] Li LF, Lu J, Li XM, et al. Antidepressant-like effects of the saponins extracted from Chaihu-jia-longgu-muli-tang in a rat unpredictable chronic mild stress model [J]. Fitoterapia, 2012, 83(1): 93-103.
- [10] 王超, 王昀, 赵海滨. 从中医“双心学说”探析冠心病合并焦虑的论治思路 [J]. 环球中医药, 2016, 9(12): 1476-1478.
- [11] 王超. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗冠心病合并焦虑的双心疗效及部分机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [12] Wang C, Du H, Hou J, et al. Chaihu-longgumuli-tang Shows Psychocardiology Therapeutic Effects on Acute Myocardial Infarction by Enhancing Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Mobilization [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3724.
- [13] 王超, 杜泓森, 侯季秋, 等. 慢性情绪应激对急性心肌梗死后骨髓 c-kit + 干细胞动员的影响 [J]. 中国循环杂志, 2018, 33(7): 709-713.
- [14] 刘洁. 基于 HPA 轴及 BDNF-ERK-ECS 信号通路探讨酸枣仁-五味子药对的抗焦虑作用及其机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [15] Munno D, Sterpone S, Fania S, et al. Plasma brain derived neurotrophic factor levels and neuropsychological aspects of depressed patients treated with paroxetine [J]. Panminerva Med, 2013, 55(4): 377-384.
- [16] Macedo IC, Rozisky JR, Oliveira C, et al. Chronic stress associated with hypercaloric diet changes the hippocampal BDNF levels in male Wistar rats [J]. Neuropeptides, 2015, 51(1): 75-81.
- [17] 苏瑞. 精神心理障碍及下丘脑-垂体-肾上腺轴对冠心病的影响 [J]. 心血管病学进展, 2018, 39(3): 370-374.
- [18] Huffman JC, Celano CM, Januzzi JL. The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2010, 6(3): 123-136.
- [19] Zafar MU, Paz-Yepes M, Shimbo D, et al. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression [J]. Eur Heart J, 2010, 31(13): 1573-1582.
- [20] 胡恩元, 张敏, 肖践明. 慢性压力与冠心病患者体内皮质醇水平的关系 [J]. 心血管病学进展, 2017, 38(1): 94-97.
- [21] 佟彤, 刘红旭, 李爱勇, 等. 冠心静胶囊对急性心肌梗死后抑郁模型大鼠血清炎症反应因子及 HPA 轴的影响 [J]. 北京中医药, 2017, 36(12): 1068-1071.

(2019-08-16 收稿 责任编辑: 王明)