

氟西汀对抑郁大鼠心脏电生理的影响

周兴宇 储睿 曲川 杨波 林键 吴刚

摘要 **目的** 研究抑郁刺激对大鼠心脏电生理影响,以及氟西汀的干预作用。**方法** 将 60 只雄性 SD 大鼠随机分为 3 组,即对照组 (CTL, $n = 20$)、抑郁组 (CUMS 组, $n = 20$) 和氟西汀组 FLX 组 ($n = 20$)。氟西汀给药方式为灌胃;慢性温和不可预见刺激建立抑郁模型,行为学评价包括糖水消耗实验和强迫游泳进行评估抑郁模型;利用 Langendorff 装置维持体外心脏循环进行心脏电生理研究,记录心房和心室组织 ERP、APD₉₀,并用 Burst 程序刺激心房和心室,诱发心律失常。**结果** ①与正常对照组比较,糖水偏好百分比降低、强迫游泳静止时间延长;氟西汀组行为学评价分数有所改善。差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);②抑郁组的心房和心室 ERP 小于正常组与氟西汀组,而 APD₉₀ 大于其余两组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);③抑郁组房颤诱发率 (100%) 明显高于对照组 (0)、氟西汀组 (40%),心室颤动诱发率在对照组、抑郁组和氟西汀组分别为:0、80% 和 40%,抑郁组心房颤动诱发率高于心室。**结论** 抑郁刺激诱发心脏心房和心室组织发生电生理改变,采用抗抑郁药物进行干预,有改善作用,证明抑郁与心血管疾病之间存在密切关系。

关键词 抑郁 心律失常 电生理 有效不应期

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.018

Effect of Fluoxetine on Cardiac Electrophysiology in Depressed Rats. Zhou Xingyu, Chu Rui, Qu Chuan, et al. The Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To assess the effect of chronic mild unexpected simulation on the electrophysiology of rat heart with the fluoxetine intervention. **Methods** Sixty male SD rats were randomly divided into 3 group: control group (CTL = 20), depression group (CUMS = 20) and fluoxetine group (FLX = 20). Animals received intragastric administration of fluoxetine. CUMS group would were given chronic unpredictable stress for four weeks. Sugar consumption and forcing swimming test were utilized to estimate these rats. Then, the S1S2, S1S1 and burst pacing were performed to assess the effective refractory period (ERP), threshold of action potential duration (APD) and the occurrence of fibrillation. **Results** ① Compared to CTL group, the behavioral evaluation scores decreased. The percentage of sugar preference cut down. The time of forced swimming test were prolonged. While given the administration of fluoxetine, these indexes were improved. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). ② The reduced ERP, prolonged APD₉₀ and decreased ERP/APD₉₀ were appeared in CUMS group ($P < 0.05$). ③ The incidence of fibrillation induced by the burst stimulus was the highest in CUMS group. **Conclusion** Depressed stimulus would induce cardiac atrial and ventricular electrophysiological changes, and the fluoxetine which was an antidepressant drug could ameliorate these harmful changes.

Key words Depression; Arrhythmia; Electrophysiology; Elective refractory period

随着社会发展和人口老龄化,我国罹患心血管病的人数逐年递增。除传统的危险因素外,抑郁成为心血管疾病的独立危险因素。抑郁与心血管疾病关系密切,两者互为因果,严重影响人们的健康,加重社会负担。一项前瞻性研究发现,抑郁、愤怒、焦虑等负面情绪可以使心律失常发生率增加 5 倍,而愉悦的情绪可以降低心律失常的风险^[1]。“双心”医学是探索

心脏疾病与心理疾病联系的一种新颖模式,逐渐进入人们的视野并被接受^[2,3]。

Liang 等^[4]在大鼠中进行研究,结扎大鼠心脏前降支造成心肌缺血梗死后,给予大鼠抑郁刺激,发现抑郁刺激可以增加心肌梗死大鼠室性心律失常的发生。早前很多研究发现,抑郁症是冠心病患者发生室性心律失常的重要诱因^[5]。而氟西汀是 5-羟色胺再摄取抑制剂,被广泛运用于伴有抑郁症状的心血管疾病,但是其具体机制尚不清楚。抑郁与心脏疾病互为因果,加重彼此的病情^[6]。本研究通过慢性不可预见温和刺激建立稳定的抑郁模型,并用抗抑郁药物氟西汀进行干预,利用离体灌流装置维持体外循环,观

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2017CFB204);湖北省技术创新专项重大项目(2016ACA153)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:杨波,电子信箱:yybb112@whu.edu.cn

察心脏心房和心室电生理变化,以证实应激与心律失常之间存在关联,并且氟西汀有改善作用,为进一步研究抑郁与心血管疾病的关系提供依据。

材料与方法

1. 实验动物分组:SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只(武汉大学人民医院动物实验中心提供),体重 180 ~ 220g。实验动物经过 7 天适应性饲养后,然后将其随机分成 3 组:对照组(CTL 组, $n = 20$)、抑郁组(CUMS 组, $n = 20$)和氟西汀组(FLX 组, $n = 20$)。对照组和抑郁组持续 28 天灌胃 0.9% 生理盐水(20mg/kg),氟西汀组大鼠给予 0.2% 氟西汀(10mg/kg)。CUMS 组和 FLX 组大鼠在接受灌胃治疗同时给予慢性温和不可预见刺激。实验结束前后,对实验动物进行行为学评价,包括糖水消耗实验和强迫游泳实验,每隔 1 周称重。

2. 模型制作:通过给予慢性温和不可预见刺激(chronic unpredicted mild stress, CUMS)建立抑郁模型,包括:夹尾 1min, 4℃ 冷水游泳 5min, 42℃ 温水游泳 5min, 限制行为 15min, 摇晃鼠笼 15min, 捕食者声音 30min, 禁食 24h, 禁水 24h, 潮湿垫料(加水至浸没垫料, 24h), 鼠笼倾斜 45° 24h, 持续光照 24h。将上述刺激随机安排至 28 天中,每种刺激在 4 周内至少出现 2 次,并且实验动物不能预测每天的刺激种类,以免发生适应^[7,8]。

3. 模型评价:(1)体重:于实验的 0、7、14、28 天测量大鼠的体重,并统计实验后每组剩余老鼠数量。(2)糖水偏好实验:第 1 天,每个鼠笼放置两瓶 1% 的蔗糖水;第 2 天,两瓶水分别为 1% 的蔗糖水和纯水;第 3 天禁食、禁水,连续 3 天训练大鼠饮用糖水。随后进行糖水偏好实验:每只老鼠给予一瓶 1% 蔗糖水和一瓶纯水,2h 后,取两瓶水称重,计算每只动物的糖水偏好百分比[糖水偏好百分比(%) = 糖水消耗 / (糖水消耗 + 纯水消耗) × 100%]^[9,10]。(3)强迫游泳实验(force swimming test, FST):强迫游泳(FST)参照文献[11],将预先准备好的测试桶(直径 23cm, 高 60cm)注入 25℃ 温水,实验动物放入其中,前 1min 让大鼠适应环境,记录后 4min 中不动状态的时间,总共进行 5min。强迫实验进行前,动物在上述容器中适应性游泳 15min,稍后取出,用毛巾将大鼠擦干后放回鼠笼。为避免影响实验准确性,每只大鼠实验前更换桶中的水,注意水温。

4. 心脏离体电生理中式:参考文献[12,13],首先将实验动物用 400U 的肝素钠进行肝素化 10min,

然后用 2% 苯巴比妥钠深度麻醉大鼠(40mg/kg),开胸取出心脏,清除周围结缔组织后,迅速放于 Langendorff 装置中,用台式液灌流含 95% O₂、5% CO₂,维持温度 37.0 ± 0.5℃,建立体外循环。静待 15min,调节灌流压力至 80cmH₂O(1cmH₂O = 0.098kPa),观察心脏活性,剪去无法恢复自主节律的组织。待心脏恢复自主节律后,对心脏进行程序性刺激,利用 Lab-Chart7.0 软件收集各组实验动物的心房和心室有效不应期(effective refractory period, ERP)、90% 动作电位时程(90% action potential duration, APD₉₀)及心房颤动、心室颤动阈值。采用 S₁S₂ 刺激程序收集 ERP, 8 个连续起搏刺激波 S₁ 和 1 个早搏刺激 S₂ 波组成 S₁S₂ 刺激(250ms)。以 10ms 为被减数逐渐减少 S₁S₂ 间期至 S₂ 不能诱发动作电位,则增加 10ms 后,以 2ms 为被减数缩短 S₁S₂ 间期,当 S₂ 再次不能诱发动作电位时的 S₁S₂ 间期则为有效不应期。APD₉₀ 由刺激时长分别为 250、200、150 和 100ms 的 8 个连续 S₁ 刺激(S₁S₁)所得。运用 burst 刺激诱发心律失常的发生,诱发出心律失常时,暂停刺激(总的刺激时长不超过 2min),观察心律失常发生的时间,当心律失常发生时间 > 2s 即诊断为可诱发。心房和心室程序刺激电压分别为 3mV 和 5mV。检测心房电生理变化时,刺激电极放与右心房,而心室面积相对较大,可放置于前壁心尖、基底和后壁心尖、基底等处取平均值。离体灌流过程中,大鼠心脏无法恢复自动节律,发生心肌梗死,或者在没有额外电刺激时自发发生心律失常等情况,该次实验立即终止,避免影响正常实验结果。

5. 统计学方法:用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析。用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)来表达计量资料。两个独立样本 t 检验用来进行两组间比较,而多组间则用单因素方差分析。百分率(%)用来表达计数资料,两组间比较用 χ^2 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 动物模型:慢性温和不可预见刺激制作抑郁模型,28 天后,3 组动物存活数量分别为 20、16、18 只。实验动物总存活率为 90%。通过评价各组大鼠行为学,判断大鼠抑郁与否。体重:经过 28 天的喂养,各组大鼠体重较之前增长,但是 CUMS 组增长为少,经过氟西汀治疗后,FLX 组动物体重增加;在给予抑郁刺激的前两周,各组大鼠体重增加的差值并不明显,随着饲养时间延长,各组大鼠体重之间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。糖水偏好实验:各组动物在实

验前, SPT 差异无统计学意义, 4 周后, CUMS 组大鼠 SPT 明显少于 CTL 组, 证明动物快感减少, 氟西汀可改善上述改变。强迫游泳实验: 主要观察指标是大鼠在后 4min 中的静止时间, CUMS 组大鼠活动减少, 25℃ 的温水中静止时间最长, 氟西汀治疗后静止时间缩短, 各组之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组大鼠体重和行为学变化详见表 1 和表 2。

表 1 3 组实验动物在各个时间段体重变化 (g)			
时间 (周)	CTL	CUMS	FLX
0	195.0 ± 6.9	198.0 ± 8.3	200.0 ± 7.7
1	259.0 ± 9.2	240.0 ± 4.6	250.0 ± 6.3
2	299.0 ± 7.6	271.0 ± 8.1 [*]	289.0 ± 4.5 [#]
3	350.0 ± 9.2	290.0 ± 6.9 ^{**}	320.0 ± 10.4 [#]
4	401.0 ± 6.9	310.0 ± 7.2 ^{**}	350.0 ± 7.9 [#]

CTL. 对照组; CUMS. 抑郁组; FLX. 氟西汀组; 与 CTL 组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 CTL 比较, ^{**} $P < 0.01$; 与 CUMS 组比较, [#] $P < 0.05$

表 2 3 组实验动物行为学评价结果					
组别	数量 (n)	糖水偏好实验 (%)		强迫游泳实验 (s)	
		前	后	前	后
CTL	20	69.3 ± 9.6	77.9 ± 8.6	80.4 ± 3.2	89.3 ± 6.2
CUMS	16	67.0 ± 10.5	34.6 ± 9.4 [*]	86.2 ± 5.5	155.0 ± 10.3 [*]
FLX	18	70.0 ± 8.3	57.3 ± 4.8 [#]	85.3 ± 4.7	123.0 ± 8.9 [#]

CTL. 对照组; CUMS. 抑郁组; FLX. 氟西汀组; 与 CTL 组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 CUMS 组比较, [#] $P < 0.05$

2. 离体电生理: (1) 与对照组实验动物比较, 抑郁组的心房、心室的平均 ERP 缩短而 APD₉₀ 延长 ($P < 0.05$), ERP 和 APD₉₀ 比值减少。经过 28 天氟西汀治疗后的 FLX 组上述指标较 CUMS 组有所改善 ($P < 0.01$)。此外, 大鼠心房组织的 ERP 和 APD₉₀ 皆较心室组织短, 详见表 3。(2) 心律失常诱发率: 心律失常包括房性心律失常和室性心律失常。CUMS 组较 CTL 组更易诱发出心房颤动或心室颤动, 而运用氟西汀治疗后, 发生率明显降低 ($P < 0.01$)。较 FLX 组, 在暂停 Burst 刺激后 CUMS 组大鼠发生心房颤动或心室颤动的时间更长 ($P < 0.05$)。CUMS 组心房组织心房颤动诱发率为 100%, 而心室组织为 80%, 可能是抑郁心房组织较心室组织更敏感。有效不应期和动作点时程的变化, 详见表 4。心房和心室组织 Busrt 刺激下发生心律失常图形差异不明显, 图 1 为心房组织心电图变化。

表 4 3 组实验动物 Burst 刺激结果				
组别	心房		心室	
	心房颤动诱发率	持续时间	心室颤动诱发率	持续时间
	(%)	(s)	(%)	(s)
CTL	0	0	0	0
CUMS	100	43.6 ± 1.5 [*]	80	38.6 ± 4.2 [*]
FLX	40	16.9 ± 3.6 [#]	40	12.9 ± 4.4 [#]

CTL. 对照组; CUMS. 抑郁组; FLX. 氟西汀组; 与 CTL 组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 CUMS 组比较, [#] $P < 0.05$

表 3 3 组实验动物电生理结果 (ms)				
组别	心房		心室	
	ERP	APD ₉₀	ERP	APD ₉₀
CTL	41.9 ± 3.5	64 ± 4.1	54.7 ± 3.4	75.0 ± 3.9
CUMS	22.5 ± 2.1 [*]	82 ± 3.7 [*]	40.1 ± 1.8 [*]	96.8 ± 7.2 [*]
FLX	34.7 ± 3.5 [#]	73 ± 3.4 [#]	46.5 ± 1.9 [#]	82.9 ± 6.8 [#]

CTL. 对照组; CUMS. 抑郁组; FLX. 氟西汀组; 与 CTL 组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 CUMS 组比较, [#] $P < 0.05$

讨 论

心血管传统的相关危险因素包括年龄、性别、高血压、心力衰竭、吸烟和饮酒等^[14]。近年来发现, 焦

虑抑郁等应激相关情绪是心血管疾病的独立危险因素^[15]。心理应激引起心血管疾病可能机制有激活交感神经和肾素血管紧张素系统。曲川等^[16]发现异丙肾上腺素灌流下的抑郁大鼠更容易诱发心律失常, 表明抑郁状态下大鼠心脏交感神经过度活化, 兴奋性增加。

本研究旨在讨论氟西汀对抑郁大鼠心房和心室电生理的影响, 证明抑郁于心血管疾病有着关联。氟西汀是一种选择性血清再吸收抑制剂型抗抑郁药物, 单独使用时并不影响健康个体的心脏功能^[17,18]。氟西汀作用在抑郁模型并不伴有心血管疾病的大鼠, 可以改善抑郁大鼠行为学 (糖水消耗百分比和强迫游泳静止时间)。按照有效的抑郁刺激方法, 给实验动物以应激, 建立抑郁模型。抑郁患者和抑郁大鼠都有着快感减退和活动减少等症状。进行糖水消耗实验, 评估实验动物糖水消耗百分比来判断动物欣快感是否丧失; 强迫游泳实验观察大鼠在水中静止时间长短来判断动物是否活动减少。Lapmanee 等^[19]利用糖水偏好实验检测抑郁大鼠模型成功与否, 发现糖水

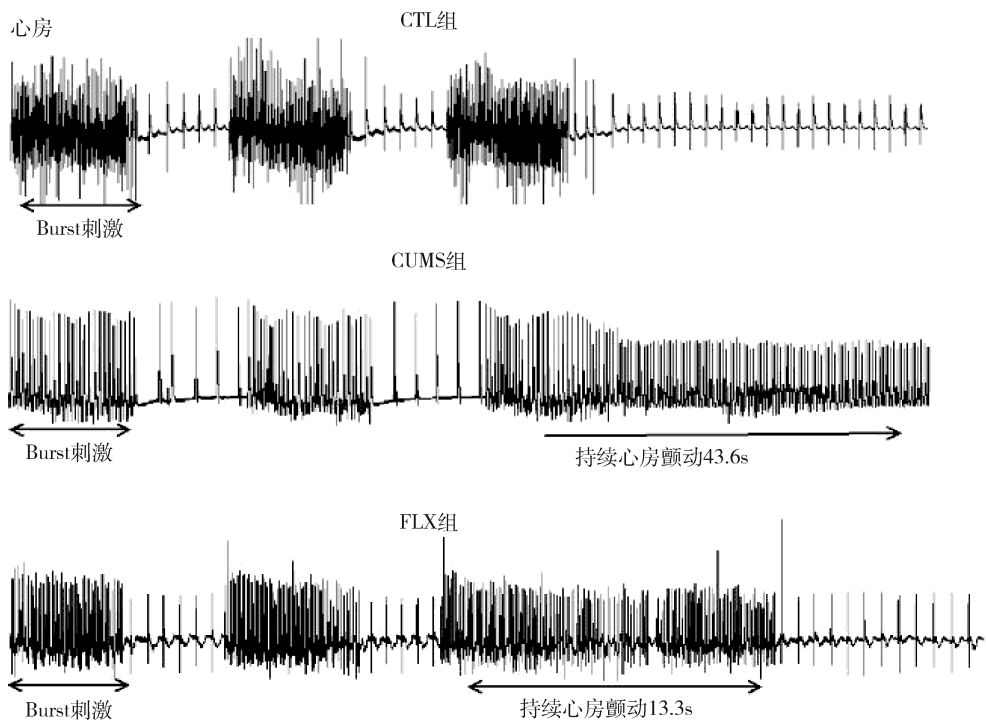


图 1 Burst 刺激下 3 组心电图的变化

偏好实验中大鼠中的饮水量并不受影响,但是糖水摄取量明显降低。本实验中糖水消耗百分比在实验开始前各组之间的糖水消耗百分比无明显差异,28 天刺激后,抑郁组糖水消耗百分比明显降低,用氟西汀治疗后可改善。强迫游泳实验中,抑郁大鼠在水中静止时间明显长于正常对照组和氟西汀组,证实抑郁组大鼠活动减少,模型成功。Porsolt 等^[11]利用强迫游泳实验检测抑郁大鼠,实验结果显示该方法有效。

本实验中,建立稳定的抑郁模型,并用抗抑郁药物进行干预,通过离体灌流重建体外循环,给予大鼠心脏程序性电刺激,观察各组实验动物心脏电生理变化。在抑郁大鼠中,ERP 缩短而 APD₉₀ 延长,ERP/APD₉₀ 之比减小,易于触发早后除极,有助于心律失常的发生^[20,21]。实验结果发现抑郁大鼠心律失常发生率明显提高,而氟西汀治疗后,心律失常发生率降低。ERP 缩短,APD 延长,ERP/APD 之比增加,抑郁导致心脏组织电生理重构,ERP/APD 延长,触发早后除极,发生心律失常。并且 Burst 刺激下,抑郁组心房和心室组织发生颤动,而在氟西汀组大鼠心律失常发生率降低,说明抑郁刺激导致心脏电重构,增加心律失常易感性。另外,抑郁刺激导致大鼠心脏发生电生理重构,更容易发生心律失常。在程序性刺激下,心房

和心室组织发生心律失常存在差异,结果显示心房更容易发生心律失常,说明心房组织更易受到影响。Söchtig 等^[22,23]对健康人群进行压力程序测试,发现心理应激显著干扰 V₁ 导联 P 波波动,尤其是左心房,证实心房更易受到影响。离体电生理对大鼠心脏活性要求比较高,在进行心脏离断时,应该手法迅速,尽量缩短心脏缺血、缺氧时间;若心脏心肌发生梗死或者无法恢复自动节律,则停止对该大鼠心脏的电刺激。

综上所述,抑郁导致大鼠心脏发生电生理重构,使心律失常发生率增加,使用抗抑郁药物进行干预,有改善作用,证明抑郁与心血管疾病之间关系密切。本研究为今后抑郁伴心律失常患者治疗提供新的思路,丰富了“双心”理论,本研究中发现抑郁大鼠增加大鼠心电重构可能是二者共同发病机制奠定基础。本研究仅探讨了应激刺激会引发电重构,而引起心肌电重构的具体机制尚不明了,值得进一步去探讨。

参考文献

- 1 Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, et al. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(11):1177-1182
- 2 胡大一. 如何在心脏中心开展双心服务[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(8):6-7
- 3 丁荣晶. 双心医学研究进展[J]. 四川精神卫生, 2014, 27(3):

193 - 197

- 4 Liang J, Yuan X, Shi S, *et al.* Effect and mechanism of fluoxetine on electrophysiology in vivo in a rat model of postmyocardial infarction depression[J]. *Drug Design Dev Therapy*, 2015, 9:763
- 5 Brown ADH, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder[J]. *Cns Drugs*, 2009, 23(7):583 - 602
- 6 马丽娜, 李耘, 冯明. 老年心血管疾病与抑郁[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 4:334 - 337
- 7 刘金霞, 苗光新, 李建团, 等. 皮下注射干扰素 α 大鼠抑郁模型的建立与鉴定[J]. *河北医学*, 2017, 23(3):520 - 523
- 8 宋晓灵, 张芳, 曹莉莎, 等. 氟西汀对抑郁大鼠模型海马 CA1 区、CA3 区及齿状回区神经生长因子表达的影响[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2015, 36(2):185 - 188
- 9 张杨, 梁芯, 唐静, 等. 抑郁症 CUS 模型大鼠海马内突触的改变及氟西汀对其作用的研究[C]. *中国体视学与图像分析学术会议*, 2015
- 10 孙世光, 刘健, 鹿岩, 等. 昆明小鼠强迫游泳实验与悬尾实验抑郁模型相关性[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(1):107 - 112
- 11 Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants[J]. *Arch Int Pharmacodynam Thé*, 1977, 229(2):327 - 336
- 12 Shi S, Liu T, Wang D, *et al.* Activation of N - methyl - d - aspartate receptors reduces heart rate variability and facilitates atrial fibrillation in rats[J]. *Europace*, 2016, 19(7):1237
- 13 梁伟涛, Rusinkevich, Vitali, 等. 离体心脏 Langendorff 灌流模型稳定性的探讨[J]. *国际心血管病杂志*, 2011, 38(1):44 - 47
- 14 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35 ~ 64 岁人群心血管病危险因素与发病危险预测模型的前瞻性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(12):902 - 908
- 15 Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, *et al.* Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(12):1350 - 1369
- 16 曲川, 石少波, 刘韬, 等. 抑郁模型大鼠心脏交感神经活性和心室电生理的变化[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2015, 36(5):709 - 712
- 17 邓云龙, 刘艳, 马鑫. 抑郁和焦虑与心血管疾病[J]. *医学与哲学*, 2014, 14:8 - 11
- 18 靳雁斌, 陈大伟, 刘玮, 等. 舍曲林与氟西汀治疗老年脑梗死后抑郁的对照研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2015, 22(2):97 - 100
- 19 Lapmanee S, Charoenphandhu J, Charoenphandhu N. Beneficial effects of fluoxetine, reboxetine, venlafaxine, and voluntary running exercise in stressed male rats with anxiety - and depression - like behaviors. [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 250(4):316 - 325
- 20 Frommeyer G, Kohnke A, Ellermann C, *et al.* Acute infusion of levosimendan enhances atrial fibrillation in an experimental whole - heart model[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236:423 - 426
- 21 曾凯, 耿帅, 董丽萍, 等. 肝细胞生长因子对大鼠心肌细胞动作电位的作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(12):1101 - 1103
- 22 Söchting I, O'Neal E, Third B, *et al.* An integrative group therapy model for depression and anxiety in later life[J]. *Int J Group Psychother*, 2013, 63(4):502 - 523
- 23 Thokala S, Inapurapu S, Bodiga VL, *et al.* Loss of ErbB2 - PI3K/Akt signaling prevents zinc pyrithione - induced cardioprotection during ischemia/reperfusion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88:309 - 324

(收稿日期:2017 - 12 - 04)

(修回日期:2018 - 01 - 26)

(上接第 22 页)

- 3 Drewes AM, Krarup AL, Dettelsen S, *et al.* Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms[J]. *Gut*, 2008, 57(11):1616 - 1627
- 4 De Felice M, Ossipov MH. Cortical and subcortical modulation of pain[J]. *Pain Management*, 2016, 6(2):111 - 120
- 5 Winston JH, He ZJ, Shenoy M, *et al.* Molecular and behavioral changes in nociception in a novel rat model of chronic pancreatitis for the study of pain[J]. *PAIN*, 2005, 117(1 - 2):214 - 222
- 6 Burgess SE, Gardell LR, Ossipov MH, *et al.* Time - dependent descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains, but does not initiate, neuropathic pain[J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2002, 22(12):5129
- 7 包新民, 舒斯云. 大鼠脑立体定位图谱[M]. 北京:人民卫生出版社, 1991:71 - 84
- 8 Liu PY, Lu CL, Wang CC, *et al.* Spinal microglia initiate and maintain hyperalgesia in a rat model of chronic pancreatitis. [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1):165 - 173
- 9 Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, *et al.* Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(7):676 - 684
- 10 de Vries M, Schreuder LT, *et al.* Systematic mechanism - orientated approach to chronic pancreatitis pain[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(1):47 - 59
- 11 Xu G, Winston JH, Shenoy M, *et al.* Enhanced excitability and suppression of A - type K⁺ current of pancreas - specific afferent neurons in a rat model of chronic pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(3):G424 - G431
- 12 Liu LS, Shenoy M, Pasricha PJ. Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor[J]. *J Pancreas*, 2011, 12(4):389 - 394
- 13 Wang Y, Li Y, Wang L, *et al.* Tanshinone IIA attenuates chronic pancreatitis - induced pain in rats via downregulation of HMGB1 and TRL4 expression in the spinal cord[J]. *Pain Physician*, 2015, 18(4):E615
- 14 Lelic D, Olesen SS, Hansen TM, *et al.* Functional reorganization of brain networks in patients with painful chronic pancreatitis[J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(7):968 - 977
- 15 Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. [J]. *Curr Opin Support Palliative Care*, 2014, 8(2):143 - 151
- 16 Hitomi S, Kross K, Kurose M, *et al.* Activation of dura - sensitive trigeminal neurons and increased c - Fos protein induced by morphine withdrawal in the rostral ventromedial medulla [J]. *Cephalalgia*, 2016, 37(5):407 - 417

(收稿日期:2018 - 01 - 16)

(修回日期:2018 - 01 - 31)