

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.11.004

二十味沉香丸对卒中后 PTSD 模型大鼠行为学及 5-HT1AR 的调节作用探析 *

李姝蒙¹ 刘忠瀚¹ 俞 邦¹ 孙 悦¹ 朱玲霏¹ 武慧超¹ 朱明瑾^{2Δ} 毛 萌^{1Δ}

(1 北京中医药大学 北京 100029; 2 北京中医药大学第三附属医院 北京 100029)

摘要 目的:探究藏药二十味沉香丸对卒中后 PTSD 模型大鼠行为和 5-HT1AR 的调节作用。**方法:**将 48 只大鼠随机分为假手术组、模型组、二十味沉香丸组、帕罗西汀组。每组各 12 只。造模后未达到观察时点死亡的大鼠排除本研究,筛选出符合条件的大鼠并通过随机抽样原则补齐动物。造模后每天分别给予相应的药物或生理盐水进行灌胃,灌胃 2 周后采用旷场实验检测各组剩余大鼠行为学变化。每组各取 6 只,采用实时荧光定量 PCR 和 Western blot 法分别检测海马组织中 5-HT1AR 基因和蛋白水平的变化。**结果:**与假手术组相比较,模型组运动总距离($P<0.01$)、单次最大运动距离($P<0.05$)、穿格次数($P<0.01$)、直立次数($P<0.01$)、直立时间($P<0.01$)、修饰时间($P<0.01$)、修饰次数($P<0.05$)减少差异有统计学意义,5-HT1AR 基因($P<0.05$)及蛋白表达水平下降;与模型组相比较,二十味沉香丸组运动总距离($P<0.05$)、穿格次数($P<0.05$)、直立时间($P<0.05$)、直立次数($P<0.01$)增加差异具有统计学意义,且 5-HT1AR 的基因($P<0.05$)及蛋白水平表达升高;与模型组相比较,帕罗西汀组穿格次数($P<0.05$)、运动总距离($P<0.05$)、直立时间($P<0.05$)增加差异具有统计学意义,5-HT1AR 的基因($P<0.01$)及蛋白表达水平升高。**结论:**本实验成功复制了卒中后 PTSD 模型,所选取的中药二十味沉香丸能在一定程度上改善卒中后 PTSD 模型大鼠的焦虑样行为,其效用与西药帕罗西汀类似,且作用机制可能与调节 5-HT1AR 有关。

关键词:卒中后 PTSD;二十味沉香丸;5-HT1AR

中图分类号:R-33;R749.5;R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)11-2019-05

Regulatory Effect of Ershiwei Chenxiang Pill on Behavior and 5-HT1AR in PTSD Rats after Stroke*

LI Shu-meng¹, LIU Zhong-han¹, YU Bang¹, SUN Yue¹, ZHU Ling-fei¹, WU Hui-chao¹, ZHU Ming-jin^{2Δ}, MAO Meng^{1Δ}

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Third Affiliated Hospital, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of the Tibetan medicine Ershiwei Chenxiang Pill on the regulation of rat behavior and 5-HT1AR in PTSD model after stroke. **Methods:** 48 rats were randomly divided into sham operation group, model group, Ershiwei Chenxiang pill group and paroxetine group. There are 12 rats in each group. The rats that did not die at the observation time after modeling were excluded from this study, and the qualified rats were screened out and the animals were supplemented by the principle of random sampling. After the model was established, the corresponding drugs or saline were given intragastrically every day. 2 weeks later, the behavioral changes of the remaining rats in each group were detected by open field test. Each group has its own The changes of 5-HT1AR gene and protein in hippocampus were detected by real-time fluorescence quantitative PCR and Western blot, respectively. **Results:** Compared with the sham group, data of the model group, the total distance ($P<0.01$), the single maximum movement distance ($P<0.05$), times of spanning lattice ($P<0.01$), vertical activity ($P<0.01$), the vertical time ($P<0.01$), the time of modification ($P<0.01$) and the number of modification ($P<0.05$) were of statistical significance. The expression level of 5-HT1AR gene was of statistical significance ($P<0.05$), and the level of protein expression was decreased. Compared with the model group, the data of the ESWCX, the total distance ($P<0.05$), times of spanning lattice ($P<0.05$) the vertical time ($P<0.05$) and vertical activity ($P<0.01$), and the expression of 5-HT1AR gene ($P<0.05$) and protein level were increased. Compared with the model group, paroxetine group had a statistically significant difference in the number of times of penetration ($P<0.05$), the total distance ($P<0.05$), and the vertical time ($P<0.05$). The gene of 5-HT1AR ($P<0.01$) and the level of protein expression were increased. **Conclusion:** This experiment has successfully copied the PTSD model after stroke, and the selected Chinese medicine Ershiwei Chenxiang pill can be used to improve the anxiety-like behavior of the PTSD model in the post-stroke PTSD

* 基金项目: 青年教师项目基金课题(2019-Jyb-JS-001); 国家级大学生创新创业训练项目(201910026006);

国家自然科学基金青年基金项目(81403498)

作者简介: 李姝蒙(1999-), 本硕八年制本科生, 研究方向: 神经精神疾病病证结合研究, E-mail: 15901013381@163.com

Δ 通讯作者: 毛萌(1985-), 女, 副研究员, 博士, 研究方向: 民族医药及神经精神疾病病证结合研究, E-mail: Mmcior@163.com;

朱明瑾(1985-), 女, 主治医师, 博士, 研究方向: 中医药防治脑病研究, E-mail: 1073145770@qq.com

(收稿日期: 2019-12-30 接受日期: 2020-01-24)

model, the utility is similar to that of the western medicine paroxetine, and the mechanism of action may be related to the regulation of 5-HT1AR.

Key words: PTSD after Stroke; Ershiwei Chenxiang pill; 5-HT1AR

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R749.5; R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)11-2019-05

前言

创伤后应激障碍(Post traumatic stress disorder, PTSD)是经历异乎寻常的灾难性心理创伤事件继发出现的一种具有普遍性与复杂性的精神类疾病,个体有延迟出现和持续存在的精神障碍^[1]。卒中中具有高死亡率、高发病率、高复发率、高致残率及不可预见性等特点^[2],足以成为引起 PTSD 的内在应激原,引发与寻常 PTSD 十分类似的临床表现,如反复重现闯入式创伤性体验、持续警觉性增高以及认知和情绪的负面变化等^[3]。本团队前期研究显示,大脑中动脉线栓法(MCAO)造模后造成了一定的 PTSD 状态^[4]。所以项目组 MCAO 造模后按照条件筛选符合要求的模型动物为最终入组的实验动物,从而复制卒中后 PTSD 模型。

藏药二十味沉香丸是由阿旺白桑在“八味沉香丸”的基础上,添加红花、珍珠母、牛黄、降香等药而成,具有调和气血、安神镇静、化痰止痛的功效。藏医认为其通过调“隆”对人体精神状态起到积极作用,是卒中后常用藏药之一。研究表明其对卒中后肢体运动及精神障碍有着良好的治疗效果,可调理精神、意识、思维等。张涛^[5]等研究发现帕罗西汀联合二十味沉香丸可快速改善焦虑症患者症状,提高治愈率。研究二十味沉香丸对卒中后 PTSD 的作用效果及机制,将为卒中患者常见的精神共病提供可选方药,为该病的临床研究提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性 Wistar 大鼠 48 只,体重(200±20)g,实验开始前一周购买,并进行适应性饲养。实验动物由斯贝福实验动物科技有限公司(北京)提供;许可证号:SYXK(京)2019-0030。

1.2 实验药品

实验药物二十味沉香丸,西藏甘露藏药股份有限公司生产,生产批号 17063A,批准文号:国药准字 Z5020065。组成及比例依据藏医学家阿旺白桑所著的《验方集萃》,用生理盐水配成 0.072 g/mL 的悬浊液。灌胃按照按照每 1 mL/100 g 给药。阳性对照组实验药物为帕罗西汀,规格为 20 mg×10 片/板×2 板/盒,浙江华海药业股份有限公司生产,批准文号:国药准字 H20031106,生产批号为 1354E18031,使用生理水配置成 0.045 g/mL 的悬浊液。药物配成后分装并密封,置于 4℃冰箱中备用。灌胃按照每 1 mL/100 g 给药。

1.3 主要试剂和仪器

造模所需线栓(2636-A3,北京沙东生物公司);行为学所需木质旷场箱由北京中医药大学行为学实验室提供,行为学分析系统为 Nodule 公司生产,包括计算机、摄像头以及行为学分析软件;PCR 所需柱式 RNA 提取试剂盒(R4111-02,Magen 公司),逆转录试剂盒试剂盒(A3500,promga 公司),SYBR

GREEN realtime PCR master mix (QPK-201,TOYOBO 公司); Western blot 所用 GAPDH 单克隆抗体(SANTA,SC-32233), 5-HT1AR 抗体(ab85615,Abcam 公司),山羊抗兔二抗(ZB-2301 中杉金桥),山羊抗小鼠二抗(ZB-2305,中杉金桥)。

1.4 造模及分组

采用 MCAO 建立局灶性脑缺血大鼠模型:实验大鼠禁食 12 h 后用 10%水合氯(400 mg/kg)麻醉,消毒备皮后经颈部正中切开皮肤(切口约 2.5 cm),钝性分离肌肉及皮下组织,并分离出颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)、颈外动脉(ECA),结扎 CCA、ECA,于 CCA 近分叉处向 ICA 插入栓线约 18-20 mm,阻断血流供应以完成对右侧大脑中动脉(MCA)的阻塞,固定栓线后缝合皮肤。假手术组仅分离血管,不结扎及插入栓线。术后不禁食水,室温控制在 25℃。造模后 6 h 排除未达到观察时点死亡的大鼠,剩余实验动物依照 Longa 等的大鼠神经行为学评分法(6 分法)进行神经行为学评分测量,筛选出符合要求的大鼠模型,除假手术组外的三组按照随机抽样原则补齐。

1.5 给药方法

将各组于每晚 19:00 进行灌胃,灌胃前将二十味沉香丸悬浊液及帕罗西汀悬浊液摇匀。正常组、模型组给予 1 mL/100 g 生理盐水灌胃,二十味沉香丸组给予 1 mL/100 g 二十味沉香丸悬浊液灌胃,帕罗西汀组给予 1 mL/100 g 帕罗西汀悬浊液灌胃,连续灌胃 2 周。

1.6 旷场实验

采用底部(100 cm×100 cm)、高 45 cm 的褐色木质旷场箱,底部用黑线划分出 25 个正方形格(20 cm×20 cm),行为学实验室提供摄像头录像。实验时保持安静,实验人员着黑衣将动物放入箱内底面中央格,以手脱离实验动物为起始点开始进行录像 5 min,录像过程中尽量减少外界干扰。记录大鼠直立次数、直立时间、修饰次数及修饰时间。记录结束后用低浓度酒精清洗旷场箱,减少上次动物余留的信息干扰。录像结束后采用 ethvision 软件分析每组大鼠 5 min 内运动总距离、穿格次数、单次最大运动距离等指标。

1.7 RT-PCR 检测 5-HT1AR 的 RNA 水平

柱式 RNA 提取试剂盒,依据说明书提取 RNA,将所得 RNA 使用 nanodrop 检测 RNA 浓度,将 RNA 逆转录为 cDNA,使用 SYBR GREEN realtime PCR master mix 进行扩增,引物序列为 5-HT1AR 正义链:GGCGCTTTCTATATCCCGCT, 5-HT1AR 反义链:GGTGCCGACGAAGTTCCTAA,β-actin 正义链:CACCCGCGAGTACAACCTTC, β-actin 反义链:CC-CATACCCACCATCACACC。

1.8 Western blot 实验检测 5-HT1AR 蛋白表达水平

将样品每管加入 300 μL 组织蛋白裂解液(已加入蛋白酶抑制剂 cocktail 及 PMSF),冰上孵育 40 min,4℃,12000×g 离心 20 min,取上清至一新的洁净 EP 管中,做好标记。置于 -20℃保

存。BCA 蛋白定量试剂盒(北京天根生物科技有限公司 PA115-01)测定蛋白浓度并调节各组浓度统一。加 2× SDS 上样缓冲液,99 °C 变性 10 min。于每孔中加 10 μL 样品,Tris-SDS 聚丙烯酰胺凝胶垂直平板电泳电转印到硝酸纤维素膜上,再用 5%脱脂奶粉(OXOID,lp0031)室温封闭 1 h,分别加入抗 5-HT_{1A}R。4°C 过夜,之后倾去 I 抗,TBST 洗膜 3 次,每次 15 min。分别加入 1:2 000 山羊抗兔 II 抗,山羊抗小鼠 II 抗,室温下置于摇床上摇动 1h 后弃去 II 抗,用 TBST 洗膜 15min,重复三次。使用凝胶成像分析系统成像并检测蛋白质印迹条带,最后使用 Image.J 软件分析求得平均吸光度值。

1.9 统计学分析

使用 SPSS22.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计学描述。正态分布采用单因素方差分析进行组间比较;偏态分布则采用秩和检验进行组间比较, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义, $P<0.01$ 提示差异显著。

2 结果

2.1 一般情况

假手术组大鼠皮毛正常,精神状态较好。模型组大鼠精神状态较差,且死亡率较高。二十味沉香丸组及帕罗西汀组死亡率低于模型组。

2.2 旷场实验结果

与假手术组相比较,模型组运动总距离($P<0.01$)、单次最大运动距离($P<0.05$)、穿格次数($P<0.01$)、直立次数($P<0.01$)、直立时间($P<0.01$)、修饰时间($P<0.01$)、修饰次数($P<0.05$)减少差异有统计学意义;与模型组相比较,二十味沉香丸组运动总距离($P<0.05$)、穿格次数($P<0.05$)、直立时间($P<0.05$)、直立次数($P<0.01$)增加差异具有统计学意义;与模型组相比较,帕罗西汀组穿格次数($P<0.05$)、运动总距离($P<0.05$)、直立时间($P<0.05$)增加差异具有统计学意义。

表 1 大鼠旷场实验指标($n, \bar{x} \pm s$)
Tabel 1 Experimental index of rat open field($n, \bar{x} \pm s$)

Groups	The total distance	The single maximum movement distance	Times of spanning lattice
Sham($n=12$)	1205.59± 573.44	25.90± 28.20	41.83± 24.14
Model($n=7$)	439.97± 154.09 ^{▲▲}	5.71± 2.05 [▲]	15.57± 5.53 ^{▲▲}
ESWCX($n=9$)	965.93± 619.92*	7.57± 2.74	34.00± 23.60*
Paroxetine($n=9$)	1251.96± 952.43*	18.68± 21.64	54.44± 38.56*

Note: Compared with sham group, [▲] $P<0.05$, ^{▲▲} $P<0.01$; Compared with model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 2 大鼠旷场实验指标($n, \bar{x} \pm s$)
Tabel 2 Experimental index of rat open field($n, \bar{x} \pm s$)

Groups	Vertical activity	The vertical time	The number of modification	The time of modification
Sham($n=12$)	5.17± 2.20	39.78± 19.70	3.18± 1.60	35.47± 21.52
Model($n=7$)	1.86± 1.68 ^{▲▲}	4.91± 8.04 ^{▲▲}	1.29± 1.38 [▲]	8.16± 11.34 ^{▲▲}
ESWCX($n=9$)	7.11± 2.93**	23.73± 17.41*	1.89± 1.05	20.67± 29.60
Paroxetine($n=9$)	6.33± 6.87	25.19± 24.67*	3.22± 3.15	20.82± 18.18

Note: Compared with sham group, [▲] $P<0.05$, ^{▲▲} $P<0.01$; Compared with model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

2.3 Realtime-PCR 检测结果

如表 3 所示,经 SPSS22.0 统计分析,各组大鼠海马区 5-HT_{1A}R 基因的表达存在差异。与假手术组相比较,模型组 5-HT_{1A}R 基因表达下降,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组

相比较,二十味沉香丸组 5-HT_{1A}R 的基因表达升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组相比较,帕罗西汀组 5-HT_{1A}R 的基因表达显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 Western-blot 检测结果

经过 SPSS22.0 统计分析,各组大鼠海马区 5-HT_{1A}R 蛋白的表达存在差异。与假手术组相比较,模型组 5-HT_{1A}R 蛋白表达水平下降;与模型组相比较,二十味沉香丸组 5-HT_{1A}R 的蛋白达升高,帕罗西汀组 5-HT_{1A}R 的蛋白表达升高。虽然差异没有统计学意义,但是有一定的趋势。

3 讨论

近年来,脑卒中已经占据我国死因首位,其高病死率、高致残率等特点,给患者家庭及社会带来严重的负担^[6]。卒中后精神障碍严重影响患者的康复^[7],而卒中后 PTSD 更是其中发病率高且未受到足够重视的一种。研究显示,脑卒中足以成为引起

表 3 海马区 5-HT_{1A}R RT-PCR 结果分析($n=6, \bar{x} \pm s$)

Tabel 3 Result of 5-HT_{1A}R RT-PCR in hippocampus($n=6, \bar{x} \pm s$)

Groups	5-HT _{1A} R
Sham	0.93± 0.209
Model	0.62± 0.153 [▲]
ESWCX	0.90± 0.273*
Paroxetine	1.05± 0.206**

Note: Compared with sham group, [▲] $P<0.05$, ^{▲▲} $P<0.01$; Compared with model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

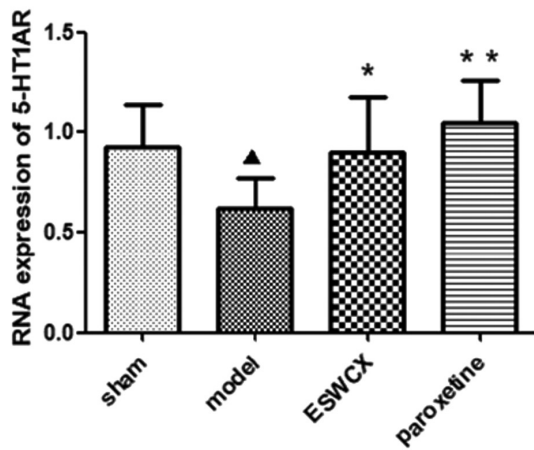


图1 各组大鼠海马区 5-HT_{1A}R RNA 表达水平

Fig.1 The expression level of 5-HT_{1A}R RNA in hippocampus of rats in each group

Note: Compared with sham group, ▲*P*<0.05, ▲▲*P*<0.01; Compared with model group, **P*<0.05, ***P*<0.01

表4 海马区 5-HT_{1A}R 蛋白表达结果分析(*n*=6, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Expression of 5-HT_{1A}R protein in hippocampus (*n*=6, $\bar{x} \pm s$)

Groups	5-HT _{1A} R
Sham	0.54± 0.244
Model	0.47± 0.217
ESWCX	0.58± 0.280
Paroxetine	0.54± 0.267

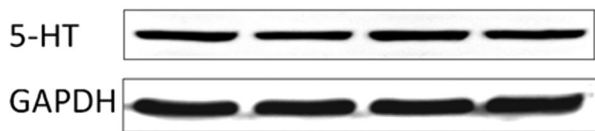
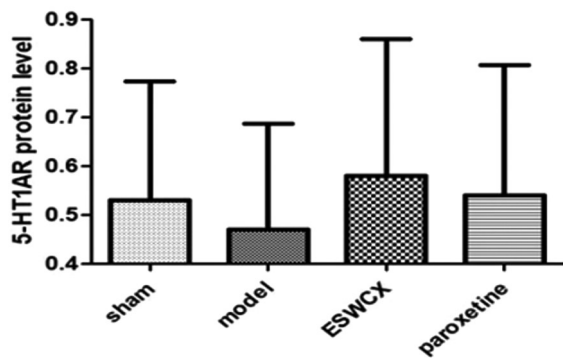


图2 各组大鼠海马区 5-HT_{1A}R Western-blot 结果分析

Fig.2 Western-blot results of 5-HT_{1A}R Western blot in hippocampus of rats in each group

PTSD 的内在应激源,使患者在发病后出现 PTSD 状态。在我国有数据显示,在无意识状态下的脑卒中患者卒中后 3-4 周 PTSD 的发生率为 80.9%^[8],女性患者的发病率更高^[9,10]。卒中后 PTSD 精神方面的表现与普通 PTSD 的表现相似,如创伤事件的再体验、回避反应及高警觉状态等。与其它卒中后精神障碍相比,卒中后 PTSD 与卒中再发生的次数、消极事件关系更为

密切^[11]。卒中后 PTSD 易迁延不愈,数据^[12]显示全球 PTSD 终生患病率约为 3.9%,其不仅增加了药物滥用和其他精神障碍的患病率^[13,14],也影响着卒中患者的功能恢复及预后等,使患者身心健康受到极大损害,生活质量急剧降低。因此,寻找有效治疗卒中后 PTSD 的药物是临床亟待解决的问题之一。

目前,大脑中动脉线栓法(MCAO)是公认的较为理想的制备大脑中动脉缺血的方法,能有效模拟缺血性脑卒中症状。且本团队前期研究显示,MCAO 造模后造成了一定的 PTSD 状态^[4]。所以项目组 MCAO 造模后筛选符合 PTSD 改变的模型动物为最终入组的实验动物,从而复制卒中后 PTSD 模型。旷场实验通过检测大鼠在自然状态下的运动情况,较好的反映出动物的焦虑水平。故本研究拟采用旷场实验作为评价造模成功与否及药物作用效果的指标之一。5-HT 是一种存在于大脑、肠道和血液中的神经递质^[15],研究发现 5-HT 及其受体与焦虑、精神障碍、冲动行为等精神疾病密切相关^[16,17],在已知的 5-HT 受体中,5-HT_{1A}R 又和焦虑、抑郁等心理疾病关系更为紧密。徐爱军等^[18]实验结果表明,接受 SPS&S 应激后,大鼠海马 5-HT 受体中只有 5-HT_{1A}R 亚型有表达。还有研究^[19]表明 PTSD 大鼠海马组织 5-HT_{1A}R 表达减弱,应用氟西汀后可逆转这种现象。故本研究采用 PCR 与 Western blot 从基因与蛋白水平探究二十味沉香丸治疗卒中后 PTSD 的作用机制是否与调节 5-HT_{1A}R 有关。5-HT 是治疗 PTSD 的主要靶点,而选择性 5-HT 再摄取抑制剂(舍曲林和帕罗西汀)是 FDA 批准的治疗 PTSD 的唯一药物^[20],因而本研究拟采用帕罗西汀作为阳性对照药物。

本次研究结果表明,造模后,动物一般情况较差,死亡率高。二十味沉香丸组和帕罗西汀组死亡率低于模型组,说明二十味沉香丸和帕罗西汀能够改善模型大鼠的整体状态,提高存活率。与假手术组相比较,模型组运动总距离、单次最大运动距离、穿格次数、直立次数、直立时间、修饰次数及修饰时间减少,且 5-HT_{1A}R 基因及蛋白表达水平下降。提示 MCAO 造模可以使大鼠产生 PTSD 样症状。

与模型组相比较,二十味沉香丸组运动总距离、穿格次数、直立时间、直立次数增加,提示二十味沉香丸在一定程度上能改善卒中后 PTSD 模型大鼠的焦虑样行为。同时二十味沉香丸组模型大鼠 5-HT_{1A}R 的基因及蛋白水平表达升高,其升高水平与帕罗西汀组接近。说明该药可以影响模型大鼠脑内 5-HT_{1A}R 的表达,提示该药对大鼠行为的影响可能与调控 5-HT_{1A}R 相关。

综上,二十味沉香丸能够调节卒中后 PTSD 模型大鼠脑内 5-HT_{1A}R 的表达,对其行为异常有较好的改善作用,且这种作用与帕罗西汀类似。虽然其机制尚需进一步探索,但仍在一定程度上认为,传统藏药二十味沉香丸可以作为治疗卒中后 PTSD 的可选效方,为藏医传统名方的基础研究和临床推广应用提供可借鉴的思路和依据。

参考文献(References)

- [1] Kirkpatrick H A, Heller G M. Post-traumatic stress disorder: theory and treatment update[J]. Int J Psychiatry Med, 2014, 47(4): 337-346
- [2] 吴毅,贾杰.脑卒中康复治疗基础与临床研究的新进展[J].中国康复医学杂志, 2008, (07): 587-588
- [3] Sembi S, Tarrier N, O'Neill P, et al. Does post-traumatic stress disorder occur after stroke: a preliminary study [J]. Int J Geriatr Psychiatry,

- 1998, 13(5): 315-322
- [4] 李龙梅, 毛萌, 邓志云, 等. 大脑中动脉线栓法复制卒中后创伤后应激障碍样大鼠模型的建立[J]. 医药导报, 2019, 38(8): 10-15
- [5] 张涛, 赵玉华, 曲梅, 等. 帕罗西汀联合二十味沉香丸治疗焦虑症的临床疗效及安全[J]. 西藏科技, 2017, (10): 50-52
- [6] 张冬月, 韩薇. 我国脑卒中流行现状及危险因素研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(80): 122-123
- [7] 张青莲, 李东芳, 连霞. 卒中后焦虑抑郁发生的相关因素[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(03): 326-328
- [8] 谢威, 陈德雄, 赵旦, 等. 老年脑卒中后创伤后应激障碍的临床研究 [J]. 广东医学, 2010, 31(22): 2920-2922
- [9] Favrole P, Jehel L, Levy P, et al. Frequency and predictors of post-traumatic stress disorder after stroke: a pilot study [J]. J Neurol Sci, 2013, 327(1-2): 35-40
- [10] Murray V1, Mårtensson B. Emotional reactions common sequelae of stroke[J]. Lakartidningen, 2004, 101(24): 2108-10, 2112-3, 2115
- [11] Merriman C, Norman P, Barton J. Psychological correlates of PTSD symptoms following stroke [J]. Psychol Health Med, 2007, 12(5): 592-602
- [12] Hori Hiroaki, Kim Yoshiharu. Inflammation and posttraumatic stress disorder [J]. Psychiatry and clinical neurosciences, 2019, 73 (4): 143-153
- [13] Israel Liberzon, Chandra Sekhar Sripada. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review [J]. Progress in Brain Research, 2008, 167, 151-169
- [14] Chapman C, Mills K, Slade T, et al. Remission from post-traumatic stress disorder in the general population [J]. Psychological Medicine, 2012, 42(8): 1695-1703
- [15] 许露, 李燕, 张芳, 等. 逍遥散加减对高泌乳素血症模型大鼠中枢多巴胺受体 ERK 信号转导通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 70-76
- [16] 林玲, 刘国良, 孙缙利. 海马 CA1 区 5-HT_{1A}受体调控 PTSD 大鼠空间记忆的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(01): 98-103
- [17] 张黎明, 陈红霞, 张有志, 等. 5-羟色胺与创伤后应激障碍的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(10): 1261-1263
- [18] 徐爱军, 李冉, 王海涛, 等. 创伤后应激障碍大鼠海马组织 5-HT_{1A}受体 mRNA 的表达 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(02): 137-139
- [19] 徐爱军, 刘继刚, 刘昊, 等. 氟西汀对创伤后应激障碍大鼠海马组织 5-HT_{1A}受体表达的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2012, 38(04): 674-677
- [20] 袁红, 陈金宏, 刘惠亮, 等. 创伤后应激障碍的治疗策略[J]. 中华灾害救援医学, 2014, 2(01): 53-57

(上接第 2058 页)

- [19] Li L, Wang W, Pan H, et al. Microwave ablation combined with OK-432 induces Th1-type response and specific antitumor immunity in a murine model of breast cancer [J]. Journal of Translational Medicine, 2017, 15(1): 23
- [20] Chu K F, Dupuy D E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy [J]. Nature Reviews Cancer, 2014, 14(3): 199-208
- [21] Qi H, Zhang H, Wan C, et al. CT-guided microwave ablation through the lungs for treating liver tumors near the diaphragm[J]. Oncotarget, 2015, 8(45): 79270-79278
- [22] Yona K. Tumor abolition and antitumor immunostimulation by physico-chemical tumor ablation [J]. Frontiers in Bioscience, 2017, 22(2): 310-347
- [23] Walter I, Miller I, Razzazi-Fazeli E, et al. Distribution and activity levels of matrix metalloproteinase 2 and 9 in canine and feline osteosarcoma[J]. Canadian Journal of Veterinary Research, 2016, 80(1)
- [24] Zhu K P, Ma X L, Zhang C L. LncRNA ODRUL contributes to osteosarcoma progression through the miR-3182/MMP2 axis[J]. Molecular Therapy, 2017: S1525001617303118
- [25] Kunz P, S Hr H, Lehner B, et al. Elevated ratio of MMP2/MMP9 activity is associated with poor response to chemotherapy in osteosarcoma[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 223
- [26] Yi X, Guo J, Guo J, et al. EZH2-mediated epigenetic silencing of TIMP2 promotes ovarian cancer migration and invasion[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 3568
- [27] Wei W, Yifan Z, Mingxing L, et al. TIMP2 is a Poor Prognostic Factor and Predicts Metastatic Biological Behavior in Gastric Cancer[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 9629
- [28] Kai A K, Chan L K, Lo R C, et al. Down-regulation of TIMP2 by HIF-1 β $\pm$ miR-210/HIF-3 β $\pm$ regulatory feedback circuit enhances cancer metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2016, 64(2): 473-487
- [29] Kong P, Pan H, Yu M, et al. Insufficient microwave ablation-induced promotion of distant metastasis is suppressed by β -catenin pathway inhibition in breast cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8 (70): 115089-115101
- [30] Li J, Guo Z, Wang Z, et al. Does Microwave Ablation of the Tumor Edge Allow for Joint-sparing Surgery in Patients With Osteosarcoma of the Proximal Tibia? [J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2015, 473(10): 3204-3211