

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.001

• 基础研究 •

CFA 注射致炎性疼痛过程中海马内 BDNF 的表达及作用研究 *

王倩¹ 张娟² 周一¹ 罗帅寒天¹ 杨涛¹ 李昌琪² 毕方方^{3△}

(1 中南大学湘雅二医院 湖南长沙 410011;

2 中南大学湘雅医学院人体解剖学与神经生物学系 湖南长沙 410013; 3 中南大学湘雅医院 湖南长沙 410008)

摘要 目的:探索完全弗氏佐剂(Complete Freund's Adjuvant, CFA)致炎性疼痛后大鼠海马内脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达的变化及其作用。**方法:**雄性 SD 大鼠随机分为溶剂对照组和实验组,实验组大鼠左侧足底皮下注射 CFA 和生理盐水混合溶剂 100 μ L,建立炎性疼痛模型,注射后大鼠分别存活 1 天、4 天、7 天、14 天($n=20$ 只/组)。在建模前和建模后不同时间点采用 Von Frey 纤维检测大鼠 50%机械缩足阈值(paw withdrawal threshold, PWT)的变化。采用强迫游泳实验和糖水偏好实验检测大鼠抑郁样行为,采用 RT-PCR 检测不同时间点大鼠海马中 BDNF mRNA 的水平,采用 ELISA 和免疫组织化学法检测 BDNF 的表达变化。**结果:**足底注射 CFA 后 1 天 50%PWT 下降,持续至 14 天仍低于基础值。在强迫游泳实验中,注射 CFA 7 天后的大鼠不动时间百分比增加,一直持续到 CFA 注射后 14 天。糖水偏好实验中注射 CFA 后 7 天组、14 天组大鼠表现出对糖水偏好的降低,提示注射 CFA 后 7 天大鼠出现抑郁样行为并持续到第 14 天。在足底注射 CFA 第 7 天后 BDNF mRNA 和 BDNF 的水平达到高峰,第 14 天表达下调并基本恢复正常水平。**结论:**结果提示,足底注射 CFA 能诱导大鼠产生炎性痛,CFA 注射 7 天后出现抑郁样行为,此时海马内 BDNF mRNA 和 BDNF 蛋白水平平均上调,可能与足底注射 CFA 后出现的抑郁样行为的发生密切相关。

关键词:炎性痛;抑郁样行为;海马;脑源性神经营养因子

中图分类号:R741.02 R441.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)36-7001-06

The Expression and Role of BDNF in the Hippocampus during Inflammatory Pain after CFA Administration*

WANG Qian¹, ZHANG Juan², ZHOU Yi¹, LUO Shuai-han-tian¹, YANG Tao¹, LI Chang-q², BI Fang-fang^{3△}

(1 The Second XiangYa Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410011, China;

2 Department of Anatomy and Neurobiology, XiangYa School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China;

3 The XiangYa Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus of rats followed by Complete Freund's Adjuvant (CFA) induced inflammatory pain. **Methods:** Adult male Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group and experimental group. The inflammatory pain models were established by subcutaneously injecting mixture of CFA and saline into the left plantar of the rats. The experimental rats were survived 1 day, 4 days, 7 days, 14 days ($N=20$ /group) after injection of CFA respectively. The alterations of 50% paw withdrawal threshold (PWT) were measured at different time points respectively before and after CFA injection with Von Frey Fibres. The depression-like behaviors tested with sucrose preference test and forced swimming test. While the level of BDNF mRNA at different time points was detected by RT-PCR and the expression of BDNF in the hippocampus was detected by immunohistochemistry and ELISA. **Results:** The results showed that the 50% PWT decreased at 1d after CFA injection and sustained, but was still lower than baseline at 14d. The percentage of immobility time increased at 7d and 14d after CFA administration. Rats had no sucrose preference on 7d and 14d after CFA injection, which indicated that rats exhibited visible depression-like behaviors at 7d and maintained to 14d. The level of BDNF mRNA and BDNF gradually increased after CFA injection, and reached the peak on 7d after CFA injection, then decreased on 14d after CFA injection. There was no difference between the two groups. **Conclusions:** The present study suggested that the upregulation of BDNF mRNA and BDNF in the hippocampus might be responsible for depression-like behaviors induced by CFA administration.

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81100908);国家级大学生创新课题(AE1153)

作者简介:王倩(1988-),女,2008 级八年制临床医学在读,E-mail:1012232256@qq.com

△通讯作者:毕方方(1977-),男,博士,主治医师,主要研究方向为神经病学,

E-mail: bff552014@gmail.com, 电话:0731-84327236

(收稿日期:2014-04-12 接受日期:2014-05-10)

Key words: Inflammatory pain; Depression-like behavior; Hippocampus; Brain-derived neurotrophic factor

Chinese Library Classification(CLC): R741.02 R441.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)36-7001-06

前言

国际疼痛协会(ISAP)将疼痛定义为“一种与组织损伤或潜在损伤相关的不愉快的主观感觉和情感体验”。疼痛包括感觉和情感两个层面,其中感觉层面主要指对疼痛的感受,而情感层面则主要包括疼痛引起的焦虑和抑郁样行为等。在慢性疼痛中,消极情绪如焦虑和抑郁样行为等伴随着疼痛的产生而出现,而且影响着疼痛的感知并降低痛阈^[1]。痛的情绪特性包括两个部分,一种是即时的痛苦和恐惧,称为原发性痛情绪,另一种是牵涉到高级神经活动过程的长久情感体验,称为继发性痛情绪^[2]。越来越多的临床观察表明,慢性疼痛患者受疼痛相关的负面情绪的影响比疼痛本身的危害更大,持续慢性疼痛导致患者在心理上抑郁、焦虑,这种心理又会加重疼痛,逐步形成疼痛与抑郁焦虑的恶性循环^[3]。

海马是介导疼痛应激反应的重要脑区,慢性疼痛可使海马出现细胞数目减少、细胞萎缩、体积减小等多种神经元可塑性受损的表现,同时伴随抑郁、焦虑样等情绪^[4]。BDNF 主要表达在中枢神经系统内,分布于海马、杏仁核、纹状体和大脑皮层等部位,它具有促进突触生长、维持神经元生存等的作用^[5]。海马 BDNF 表达变化与海马神经元可塑性和功能损伤密切相关^[6]。近年来大量研究表明 BDNF 在内脏痛以及切割痛中具有重要的调节作用,用 BDNF 抗体中和内源性 BDNF 或阻断 BDNF 诱导的信号传递可调节内脏疼痛和切割引起的躯体痛觉过敏^[7,8]。在炎性疼痛过程中,海马内的 BDNF 表达是如何变化的,这种变化与疼痛过程中出现的抑郁样行为有什么关系,目前还不明确。因此,本研究采用炎性痛模型大鼠,通过观察其海马内 BDNF mRNA 和蛋白表达以及行为学改变,借以探讨大鼠炎性痛过程中 BDNF 在海马内表达的变化及其作用。

1 材料与方法

1.1 实验对象

成年健康清洁雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 100 只,均由湖南农业大学实验中心提供,体重为 220~250 g。所有大鼠毛发色泽光亮,四肢及颈部正常无疾病,均能自由饮水和进食。动物房温度控制在 20℃-22℃,通风良好。

1.2 实验仪器与实验试剂

ELISA 仪购自雷杜生命科学股份有限公司。PCR 仪、RT-PCR 仪、PCR 试剂、RT-PCR 试剂均购自 Bio-Rad 公司。CFA 试剂购自 Sigma 公司。ELISA 试剂盒、BDNF 抗体均购自博士德生物工程有限公司。ABC 试剂盒和 DAB 试剂盒来自美国 Vector Laboratories 公司。电子痛觉测量仪 购自美国 IITC Life Science 公司。显微照相系统、Motic 病理图像分析系统购自厦门麦克奥迪实业集团有限公司。

1.3 实验动物模型的建立^[10]

将 100 只大鼠随即分为正常对照组、注射 CFA 1d 组、注射 CFA 4d 组、注射 CFA 7d 组、注射 CFA 14d 组,每组各 20 只。8

只做行为学检测,6 只做 Elisa 检测,6 只做免疫组织化学检测。实验组大鼠采用乙醚麻醉后,消毒左后肢,于左足底皮下注射 CFA 和生理盐水混合溶剂 100 μ L(CFA:完全弗氏佐剂,注射后诱发足底皮肤红肿、机械性和热痛敏)建立炎性疼痛模型。注射后用棉签压迫针眼片刻,防止 CFA 液漏出或出血,模型制作后分笼饲养。

1.4 行为学实验

在慢性疼痛大鼠模型建造前对 1 d 组、4 d 组、7 组、14 d 组、对照组进行痛阈测量、糖水偏好实验、强迫游泳实验。在慢性疼痛大鼠模型建造完成后,对上述各组动物再进行以上的行为学实验。

1.4.1 痛阈测量 机械刺激缩足阈值 机械刺激缩足阈值的测量:在安静的环境,将大鼠放在金属丝网眼垫上,用透明的有机玻璃罩约束大鼠,让其在此环境中适应 15 min 后,采用电子痛觉测量仪,用一系列标准 von Frey 纤维丝刺激大鼠后足足底中部,缓慢增加压力,直至大鼠左侧后足抬起,记录抬足时的压力数值。如此重复测量 5 次,不同刺激之间间隔 30 s,以消除前一刺激的影响。取其平均值为其机械刺激缩足阈值。实验大鼠 1d 组、4d 组、7d 组、14d 组和对照组在注射 CFA 前均检测其缩足基础阈值,并分别在注射 CFA 后检测各组的缩足阈值。

1.4.2 糖水偏好实验 按本实验室方法^[11,12],利用糖水偏好实验来检测大鼠快感有无缺乏。首先将每个鼠笼上各放两瓶 1% 的蔗糖水溶液,使大鼠适应 1% 的蔗糖水溶液 24 小时,然后将另一个瓶子换成水,让大鼠适应 24 小时,适应 24 小时之后,大鼠禁食禁水 24 小时,24 小时之后在每个鼠笼上放一瓶 1% 的蔗糖水溶液 150 mL 和一瓶纯净水 150 mL 各 1 小时,检测对照组、1d 组、4d 组、7d 组、14 组的大鼠在这 1 小时内糖水和水的消耗情况,在 24 小时内,每隔 12 小时将糖水和纯净水的瓶子位置调换,以防止因大鼠对饮水的位置偏好而产生的误差。大鼠的糖水偏好情况由糖水消耗百分比计算:糖水消耗% = 糖水消耗的质量 g / (糖水消耗质量 + 水消耗质量) g $\times$ 100%。

1.4.3 强迫游泳实验 按本实验室方法^[11,12],将大鼠放置于一个局限的水环境中,为大鼠提供了一个无可回避的压迫环境。大鼠在该环境中拼命挣扎试图逃跑又无法逃脱,一段时间后,便会出现典型的“不动状态”,即一种“行为绝望状态”,这种行为绝望模型与抑郁症类似。分别记录实验 4d 组、7d 组、14d 组和对照组每组八只大鼠的不动时间,不动时间越长,抑郁程度越重。

1.5 取材

动物存活至一定时间点后,腹腔注射过量 10%水合氯醛深度麻醉,胸腹腔联合切开,暴露心脏,经心尖插管于升主动脉,剪开右心耳行灌注固定,先快速灌注冷的生理盐水约 150 mL,至流出液清亮后,再灌注 4%多聚甲醛固定(先快速然后再缓慢灌注的方式进行),断头后快速冰上取脑。取脑后置 4%多聚甲醛固定 24 小时,移入 30%蔗糖溶液沉糖一天半,4℃保存至标本沉底。用恒冷冰冻切片片机进行常规冰冻切片,片厚 20 μ m。以

0.01M PBS 收集切片,用于免疫组织化学检测。

将已存活至相应时间点的大鼠给予过量的 10%水合氯醛 (80 mg/kg)使其深度麻醉,断颈处死后迅速将大鼠脑从颅腔中取出,剪取海马组织放入相应冻存管中,以上操作均在冰上操作。最后将放有海马组织的冻存管放入装有液氮的保温瓶中,全部取材完成后将组织放入 -80℃ 超低温冰箱中保存,用于 Elisa 和 RT-PCR 检测。

1.6 免疫组化

将切片用 0.01M PBS 清洗 5 分钟× 3 次后,置于 3%过氧化氢溶液中浸泡 10 分钟以除去内源性过氧化物酶。再用 0.01M PBS 漂洗 15 分钟× 3 后,用 5%BSA 室温下封闭,2 小时后加入兔抗 BDNF (浓度 1:200)4℃ 孵育过夜。第二天用 0.01M PBS 漂洗 8 分钟× 3 后,加入羊抗兔二抗 (浓度 1:200, Vector Laboratories)室温反应 2 小时,用 0.01M PBS 漂洗 8 分钟× 3 后,加入 ABC 复合物 (浓度 1:200, Vector Laboratories)室温孵育,切片经 DAB 显色;DAB 显色试剂盒蒸馏水配制,镜下掌握显色程度,显色满意后终止反应,贴片,常规脱水、封片。

1.7 Elisa

测试前将盒内各试剂取出,室温放置至少 30 min。然后取出酶标板,依照次序对应分别加入 100 μ L 的 BDNF 标准品于空白微孔中。分别标记样品编号,加入 100 μ L 的样品于空白微孔中。在标准品和样品孔中加入 50 μ L 的酶标记溶液。加样完毕后,轻微摇动微孔反应条,以便使孔中的液体充分混匀。37℃ 孵育反应 60 分钟。洗板机清洗 5 次,每次静置 10-20 秒。每孔加入底物 A、B 液各 50 μ L。37℃ 下避光孵育反应 15 分钟。每孔加入 50 μ L 终止液,终止反应,仪器分析结果。

1.8 RT-PCR 检测

(1)提取组织总 RNA:①将提取的脑组织液氮中保存,每个样本加 500 μ L Trizol 试剂,液氮研磨至液体状。

②将裂解的样品中加入氯仿,剧烈振荡管体 15 s 后,室温放置 2~3 min。4℃ 12000 rpm 离心 15 min,离心后混合液体分为 3 层:下层的红色酚氯仿相,中间的白色界面以及无色水相上层。RNA 全部被分配于水相中。

③将水相上层转移到新的去 RNA 酶的 EP 管中,加入等体积异丙醇混合以沉淀其中的 RNA,混匀后室温放置 10 min,于 4℃ 12000 rpm 离心 15 min。此时可见 RNA 沉淀在 EP 管底部和侧壁上,形成胶状沉淀块。

④移去上清液,用 75% 的乙醇(用无菌 DEPC 水配制),清洗 RNA 沉淀。混匀后,4℃ 7000 rpm 离心 5 min,重复清洗 3 次。

⑤小心吸去大部分乙醇溶液,使 RNA 沉淀在室温中干燥 5~10 min。

⑥加入 DEPC 水用枪反复吹打,使其完全溶解,65℃ 溶解 5 min,获得的 RNA 溶液保存于 -70℃ 冰箱保存备用。

(2)紫外分光光度计法测定 RNA 浓度与 OD 值。

(3)合成 cDNA:以 Oligo(dT)为引物,反应体积 20 μ L,按说明操作。

(4)PCR 扩增:将合成的 cDNA 进行 PCR 扩增,在紫外灯下观察到一条约 135 bp 的电泳条带,与目的基因片段相同。

(5)制备阳性定量标准品。

(6)BDNF 引物:上游:accacatggagaaggctgg;下游:ctcagtg-tagccaggatgc。

(7)普通 PCR:50 μ L 反应体系中,包括 10× PCR buffer 5 μ L,溶解后的 BDNF 上下游引物各 1 μ L,溶解后的荧光探针 1 μ L, Taq 酶 0.5 μ L, 10 mM dNTP1 μ L, cDNA2 μ L, 3dH₂O 38.5 μ L。同时以梯度稀释的标准模板作为标准曲线,在定量 PCR 仪中进行扩增。反应条件为:94℃ 10 min;94℃ 45 s, 54℃ 45 s, 72℃ 45 s (循环 40 次);72℃ 5 min。电脑自动分析荧光信号并将其转换为目的基因的 Ct 值和相应的拷贝数,为了控制样本间 mRNA 质量的变异,每次反应同时检测 β -actin 的表达。

1.9 统计方法

免疫组织化学图像分析和数据处理:每个标本随即取 6 张海免疫组织化学切片,显微镜下观察并拍照,采用 Motic 病理图像分析系统检测 CA3 区阳性产物的光密度值。荧光定量 PCR,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算扩增产物的相对含量。

本实验所有数据采用 GraphPad Prism 5.01 软件进行统计分析。所有实验结果除特殊说明外,均以均数± 标准误 (Mean± SEM) 表示。多组之间的比较采用方差分析 (ANOVA), $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学结果

50% 机械缩足痛阈实验测定结果:左侧足底注射 CFA 和生理盐水 1:1 混合试剂后,左侧足底痛阈大幅降低,于第 4d 将至最低,然后随着时间的增加痛阈逐渐回升,到 14d 时仍然低于基础值。右侧足底痛阈没有显著变化(图 1)。

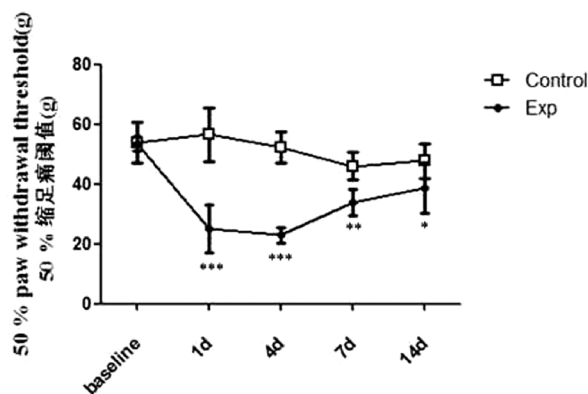


图 1 足底注射 CFA 后不同时间点大鼠后足 50% 缩足阈值变化
Fig. 1 The alterations of 50% paw withdrawal threshold after CFA injection at different time points

Baseline represents the 50% paw withdrawal threshold before CFA injection, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ represents statistically significant differences compared to control group.

糖水和被迫游泳实验结果:在糖水偏好实验中, CFA 注射后 7d 组和 14d 组的大鼠对糖水的偏好低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 2A)。在被迫游泳实验结果中, CFA 注射后的 7d 组和 14d 组大鼠不动时间百分比明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 2B)。

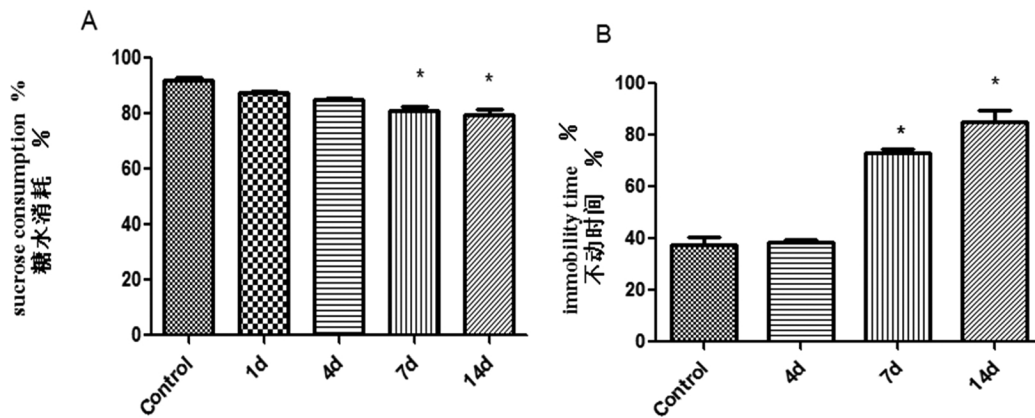


图2 足底注射 CFA 后不同时间点大鼠抑郁样行为的检测结果

Fig. 2 The results of depression-like behaviors at different time points after CFA injection

(A)sucrose preference test, (B)forced swimming test, * $P < 0.05$ represents statistically significant differences compared to control group.

2.2 分子生物学结果

RT-PCR 实验结果: 在正常大鼠的海马 CA3 区有 BDNF mRNA 的表达(图 3A), 足底注射 CFA 后, BDNF mRNA 的表达逐渐升高, 在注射后第 7d 达到高峰, 含量相对于对照组比值为 1.39 ± 0.5 , 与对照组相比, 差异具有统计学意义 ($F(4, 44) = 7.78, p < 0.01$), 至 14d 时, BDNF mRNA 的表达下调, 含量相对于对照组的百分比为 1.1 ± 0.26 (图 3B)。

ELISA 实验结果: 对照组海马 BDNF 的含量为 257 ± 22.3 ng/g, 大鼠在注射 CFA 后 7d BDNF 水平升高到高峰, 第 14 天降低, 但仍高于正常水平(图 4)。

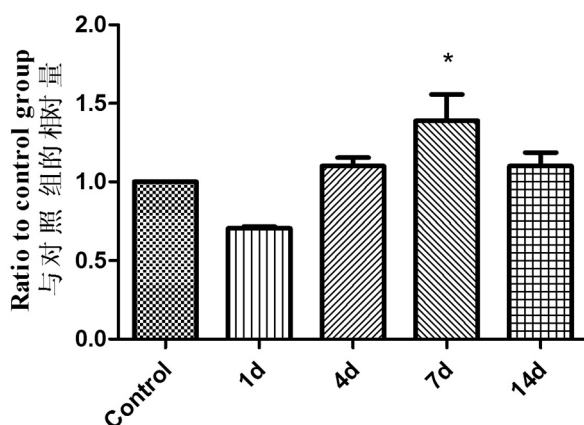


图3 RT-PCR 结果显示与对照组相比海马内 BDNF mRNA 的表达比值

Fig. 3 The ratio of BDNF mRNA to control group in the hippocampus at different time points after CFA injection

* $P < 0.01$ represents statistically significant differences compared to control group.

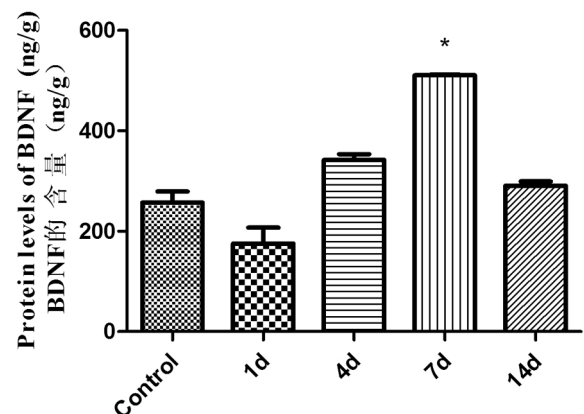


图4 Elisa 法检测足底注射 CFA 后的不同时间点 BDNF 在海马内的表达变化

Fig. 4 The expression of BDNF in the hippocampus after injection of CFA at different time points with Elisa

* $P < 0.05$ represents statistically significant differences compared to control group.

2.3 形态学结果

不同时间点大鼠 BDNF 阳性细胞广泛分布于海马各区神经元胞浆中, 呈棕褐色(图 5A-E)。大鼠在足底注射 CFA 后海马 CA3 区 BDNF 表达逐渐增加, 在第 7d 表达最高, 与对照组相比, 差异具有统计学意义 ($F(4, 74) = 8.065, P < 0.01$)。第 14d 降低, 但仍然高于对照组的 BDNF 水平(图 5F)。

3 讨论

CFA 是一种常被用于研究炎性疼痛病理和机制的混合油剂。本实验中, 我们发现大鼠左侧足底注射 CFA 1d 后 50% PWT 下降, 同时大鼠伴有患足红肿、行走困难以及提缩患足等

行为。注射 4d 后 50%PWT 逐渐上升, 但注射后 14d 50%PWT 仍低于基础值, 提示 CFA 注射引起大鼠产生急性炎性疼痛反应, 并对机械刺激产生疼痛过敏, 疼痛持续注射后 2 周, 这与 Nagakura 的结果基本一致^[13]。通过糖水偏好和被迫游泳实验我们发现在 CFA 注射后 7d 和 14d 时, 大鼠均出现了抑郁样行为。疼痛与焦虑、抑郁等情绪症状有密切的关系^[14]。疼痛感觉是相关情绪和认知活动的基础, 没有最初的疼痛感觉, 情绪反应和认知活动也就无从产生。临床流行病学资料显示, 许多慢性疼痛患者伴有抑郁障碍; 两者常常相互伴随、相互影响。一方面慢性疼痛往往造成患者痛苦不安, 引发各种躯体与精神紧张, 增加易患焦虑和抑郁的风险; 另一方面抑郁障碍多伴随各种躯

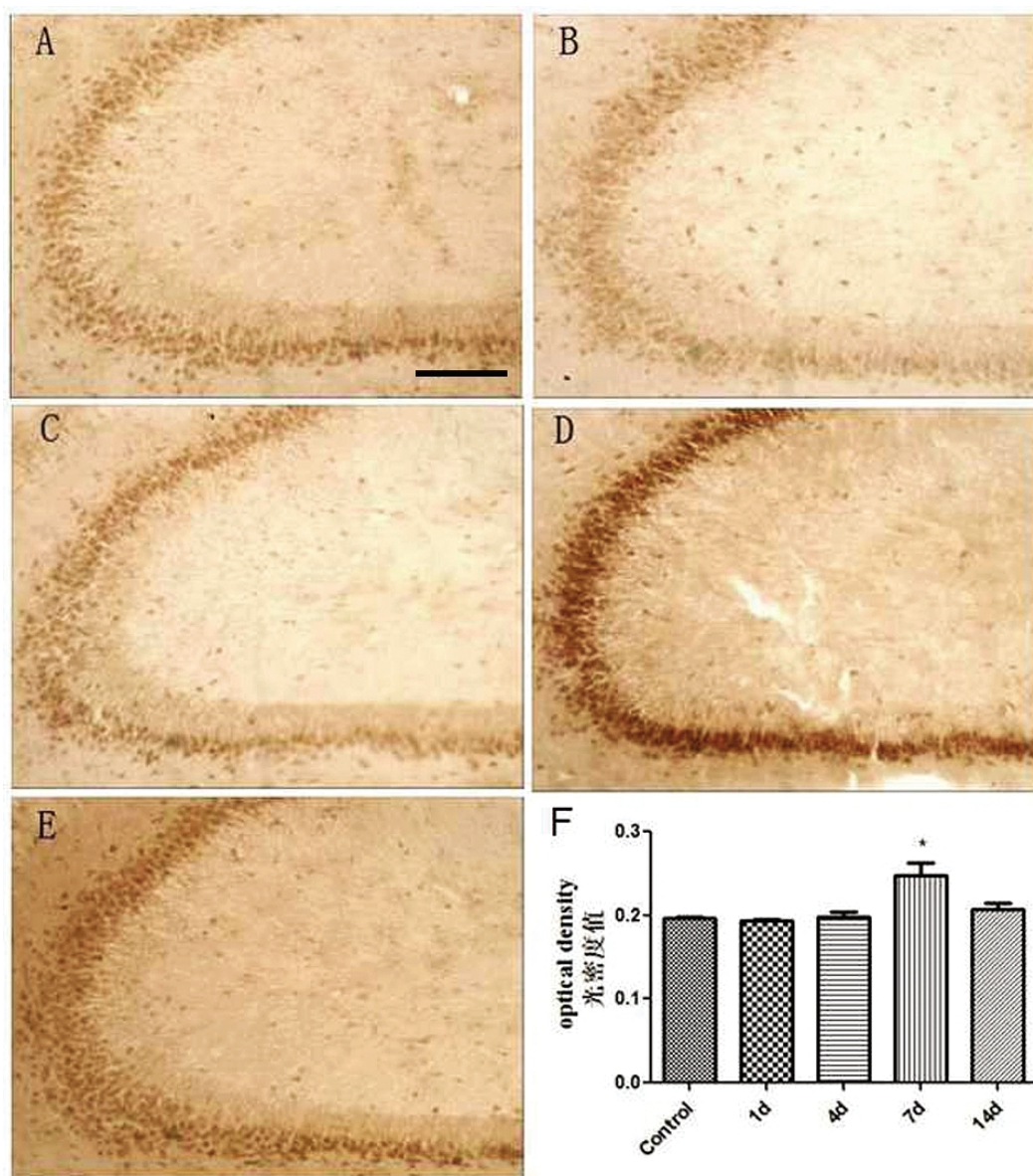


图 5A-E 足底注射 CFA 不同时间后在海马 CA3 区内 BDNF 的表达,F 各组海马内 BDNF 的光密度值

Fig. 5 A-E The expression of BDNF in the CA3 of hippocampus at different time points after CFA injection. F Histogram showing that the optical density of BDNF in the hippocampus from different groups

* Note: A: Control group, B: 1d after CFA treatment group, C: 4d after CFA treatment group, D: 7d after CFA treatment group, E: 14d after CFA treatment group. *P<0.01 represents statistically significant differences compared to control group. Bar= 100 μ m.

体症状,且以疼痛症状为主。研究和临床证实,抑郁与疼痛共存,相互加重症状的严重程度,具有相同的生物学途径和神经递质基础,并且抗抑郁药治疗慢性疼痛有效^[15,16]。

BDNF 在神经元的存活、生长、分化、突触的连接以及神经元正常的生理功能、调节神经可塑性过程中起着关键作用^[17], BDNF 作为一种痛觉调质参与痛觉的感受和维持,在各种疼痛模型中 BDNF 表达发生显著变化^[9]。本研究结果显示,在足底注射 CFA 后,BDNF mRNA 和 BDNF 的表达上调,这与新生雄性大鼠足底注射 CFA 后引起海马 BDNF 表达上调的结果相一致^[18]。BDNF mRNA 和 BDNF 的表达在注射 CFA7d 后达峰值,第 14d 后 BDNF 的表达水平又下降接近正常水平,我们推测 CFA 注射引起的炎性疼痛过程中海马 BDNF 的表达上调启动大鼠的抑郁样行为的发生。BDNF 可能参与抑郁症的发病过

程,“抑郁症的神经营养因子假说”认为:条件导致脑内 BDNF 改变,大脑相应功能的紊乱则会导致抑郁。抗抑郁药物则是通过增加脑中 BDNF 的含量、提高突触的可塑性和促进神经元的生存来发挥其治疗抑郁的效果^[19]。在以往的研究中,我们发现前扣带皮质内 ERK1/2 的激活可能参与调节乙酸诱导小鼠的内脏痛相关的焦虑样行为^[8],急性切割大鼠后足引起前扣带皮质内 p-ERK1/2 呈双向性升高,第一相表达升高与切割后焦虑样行为的产生有关,而第二相的 p-ERK1/2 的激活可能参与了焦虑样行为的维持^[10],以上结果提示 ERK1/2 参与疼痛过程中精神行为的异常。由此我们推测 CFA 注射后海马 BDNF 和其受体结合后可能激活 ERK1/2 信号参与大鼠抑郁样行为的发生,其具体机制有待于进一步证实。

参 考 文 献(References)

- [1] Sousa FA. Pain:the fifth vital sign [J]. Rev Lat Am Enfermagem,2002, 10: 446-447
- [2] Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain. Behavioral effects and neural mechanisms[J]. Neurolmage, 2009, 47: 987-994
- [3] Jayatissa MN, Bisgaard CF, West MJ, et al. The number of granule cells in rat hippocampus is reduced after chronic mild stress and reestablished after chronic escitalopram treatment [J]. Neuropharmacology, 2008, 54(3): 530-541
- [4] Kim H, Chen L, Lim G, et al. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression [J]. Clin Invest. 2012, 122(8): 2940-2954
- [5] Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator[J]. Prog Neurobiol, 2008, 85(3): 297-317
- [6] Blugeot A, Rivat C, Bouvier E, et al. Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers [J]. Neurosci. 2011, 31(36): 12889-12899
- [7] Li CQ, Xu JM, Liu D, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to the pain hypersensitivity following surgical incision in the rats[J]. Molecular Pain, 2008, 4(27): 1-11
- [8] Li F, Zhang JW, Wei R, et al. Sex-differential modulation of visceral pain by brain derived neurotrophic factor (BDNF) in rats[J]. Neurosci Letts, 2010, 478(3): 184-187
- [9] Li CQ, Zhang JW, Dai RP, et al. Surgical incision induces anxiety-like behavior and amygdala sensitization: effects of morphine and gabapentin[J]. Pain Res Treat, 2010, (2010): 1-9
- [10] 李花,曹文宇,徐杨,等. 炎性疼痛致大鼠海马 CREB 结合蛋白的表达变化[J]. 中国临床解剖学杂志, 2011, 29(5): 546-549
Li Hua, Cao Wen-yu, Xu Yang, et al. Inflammatory pain induced CBP expression change in rat hippocampus[J]. Chinese Journal of Clinical Anatomy, 2011, 29(5): 546-549
- [11] Yang CR, Zhang ZG, Bai YY, et al. Foraging activity is reduced in a mouse model of depression[J]. Neurotox Res, 2014, 25(3): 235-247
- [12] Li F, Li M, Cao W, et al. Anterior cingulate cortical lesion attenuates food foraging in rats[J]. Brain Res Bull, 2012, 88(6): 602-608
- [13] Nagakura Y, Okada M, Kohara A, et al. Allodynia and hyperalgesia in adjuvant-induced arthritic rats: time course of progression and efficacy of analgesics[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 306(2): 490-497
- [14] Dai RP, Li CQ, Zhang JW, et al. Biphasic activation of extracellular signal-regulated kinase in anterior cingulate cortex distinctly regulates the development of pain-related anxiety and mechanical hypersensitivity in rats after incision[J]. Anesthesiology, 2011, 115(3): 604-613
- [15] Liu MG, Chen J. Preclinical research on pain comorbidity with affective disorders and cognitive deficits: Challenges and perspectives [J]. Prog Neurobiol, 2014, 116C: 13-32
- [16] Duric V1, McCarson KE. Effects of analgesic or antidepressant drugs on pain- or stress-evoked hippocampal and spinal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression in the rat[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 319(3): 1235-1243
- [17] Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(1): 7-23
- [18] Malheiros JM1, Lima M, Avanzi RD, et al. Repetitive noxious neonatal stimuli increases dentate gyrus cell proliferation and hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels [J]. Hippocampus, 2014, 24(4): 415-423
- [19] Hayley S, Littlejohn D. Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies[J]. Front Cell Neurosci, 2013, 20(7): 218

热烈祝贺本刊名誉主编阮长耿教授荣获 “法国医学科学院塞维雅奖”!

近日,“第四届中法医学研讨会”在中国西安盛大召开,会议公布了“法国医学科学院塞维雅奖”获奖名单。本刊《现代生物医学进展》名誉主编、中国工程院院士、苏州大学博士生导师阮长耿教授凭借其多年来对血液疾病的研究以及中法医学科学合作交流等方面的杰出贡献而获此殊荣,这对我国医学科学事业的发展具有重要意义。

“法国医学科学院塞维雅奖”于2013年设立,每年评选一次,由法国医学科学院院士在法国投票评选终定,用以表彰在中国医学科学技术及管理领域有重要发现、发明,并有显著应用成效的科学家,以及为中法医学科学合作交流做出杰出贡献的科技工作者。

阮长耿,1939年生于上海,1979-1981年赴法国进修期间,首次发现并从事国际上第一株抗人血小板单克隆抗体的研究工作,学成回国后建立了我国第一个血栓与止血研究室,1983年,阮院士成功研制了我国第一组抗人血小板膜糖蛋白单克隆抗体,随后又成功研制了“苏州系列”单克隆抗体,并且其中5株单抗已被确认为国际血小板研究试剂。