

基于抑郁症动物模型炎症机制的研究进展

胡明会¹, 李亚琼², 张浩², 魏盛², 乔明琦^{3*}

(1. 山东中医药大学中医学 2017 级硕士研究生 济南 250355; 2. 山东中医药大学中医基础理论研究所 中医情志学科 济南 250355; 3. 山东中医药大学情志病证研究科研创新团队 济南 250355)
中图分类号: R749.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-2084(2019)12-2294-05

摘要: 以抑郁症为代表的情感异常类疾病已成为医学生命科学界关注的焦点。抑郁症是一种多因素引起的情绪障碍,是一种神经进展性疾病,具有神经退行性病特点,机制较复杂。随着对抑郁症研究的不断深入,学者们提出了一系列关于抑郁症发病机制的假说或学说,包括单胺假说、神经退行性假说、细胞因子学说、下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能障碍假说等。近年来,各个国家医学领域对以动物模型为载体探索抑郁症的研究取得了很大进展,未来应进一步研究其在抑郁症的发病机制及相关炎症机制方面的作用,以为抑郁症的治疗提供坚实基础。

关键词: 抑郁症; 炎症; 动物模型; 神经免疫调节

Research Advances in Inflammatory Mechanisms Based on Animal Models of Depression HU Minghui¹, LI Yaqiong², ZHANG Hao², WEI Sheng², QIAO Mingqi³. (1. Grade 2017 Master of Chinese Medicine College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Emotional Discipline of Traditional Chinese Medicine, Institute of Basic Theory of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Emotional Disease Research Innovation Team of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: Emotional disorders such as depression have become the focus of medical life sciences. Depression is a multi-factor emotional disorder, a progressive neurodegenerative disorder caused by complex mechanisms. With the deepening of the research on depression, scholars have put forward a series of hypotheses or theories about the pathogenesis of depression, including monoamine hypothesis, neurodegenerative hypothesis, cytokine theory, hypothalamus-pituitary-adrenal cortex axis dysfunction hypothesis, etc. In recent years, great progress has been made in the research of animal model-based depression in various countries, which should be further carried out in the pathogenesis of depression and related inflammation mechanisms, so as to provide a solid foundation for the treatment of depression.

Key words: Depression; Inflammation; Animal model; Neuroimmune regulation

抑郁症是一种身心疾病,患者临床主要表现为情绪比较压抑、快感缺乏、无价值感或罪恶感、常有自杀思维,且体重、食欲、睡眠和精力出现一系列变化。据统计,至 2020 年抑郁症将成为对人类健康危害较大的疾病,最主要的原因因为抑郁症发病率、复发率极高且临床治疗比较棘手^[1]。目前,国内外对抑

郁症的研究从未间断过,其发病机制揭示及有效干预药物研制一直是医学生命科学领域的研究热点。近年来,为攻克抑郁症的发病机制及致病因素等难题,研究人员做出了巨大努力,取得了飞跃性进展。单胺类假说、神经营养因子假说、细胞因子学说等成为目前常见的抑郁症发病机制研究热点。其中,对单胺递质的调节发挥抗抑郁作用的药物是基于单胺假说的临床一线抗抑郁药,虽然其疗效肯定,但普遍存在起效延迟、有效率低、不良反应多等缺点,且单胺假说也不能解释抑郁症的全部现象。因此,近年来除单胺假说外的其他假说引起大家重视,炎症假说认为应激刺激引起炎症,最终导致抑郁症的

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.12.002

基金项目:国家自然科学基金(81573854);国家科技重大专项(2017ZX09301064);中国博士后科学基金(2017M622222);山东省中医药科技发展计划项目(2017-005)

*通信作者 E-mail: qmingqi@163.com

发生^[2]。现主要阐述炎症机制在抑郁症动物模型发病中的作用及炎症机制与抑郁症的关系,以为抑郁症的临床药物治疗提供新思路和方向。

1 与炎症机制有关的抑郁症动物模型

目前,抑郁症动物模型的建立主要根据动物的行为表现和疾病的关系及动物的造模手段与疾病的相关性等原则。相关研究人员根据以上原则,建立了多种抑郁症动物模型(绝望模型和获得性无助模型)^[3]:①Porsolt等^[4]提出的模拟大、小鼠“行为绝望”的强迫游泳实验;②悬尾实验也是一种“绝望模型”^[5],它和强迫游泳具有一样的理论基础,模拟出小鼠的行为绝望状态;③Seligman和Beagley^[6]用实验动物(狗)模拟抑郁症的某些主要特征提出了获得性无助行为实验(现多用大鼠代替狗来制作此模型)。

应激是情感障碍中最常见的危险因素,抑郁样行为的动物模型需用各种形式的应激源来诱导,包括慢性肾上腺皮质酮给药、母婴分离、社会挫败及慢性不可预见性温和应激^[7]。其具体操作方法如下:实验动物被暴露在一系列应激因子中,至少需要4周的压力诱发抑郁样状态,这些典型的抑郁样行为包括糖水偏好系数降低、运动总路程减少及体重减轻等。以上动物模型的异常行为改变为临床抑郁症药物治疗提供有力证据,这证实了以上动物模型的预测效度,提示它们可以用来进行人类抑郁症发病机制的探索和开发针对性治疗药物。

与慢性不可预见性温和应激基本原理类似的还有社会挫败应激模型,社会挫败是以种群内个体的社交斗争为基础,使挫败动物产生情感和精神压力。社会挫败应激模型建立遵循以下原则:①居住鼠的模型制备选用个头较大、体重较重以及生长周期较长的大鼠,以使其在与入侵鼠的打斗过程中占绝对优势。在模型的建立过程中,居住鼠会对入侵鼠进行强烈的攻击行为,结束的标准为入侵鼠发出痛苦的叫声以及出现不再抵抗的行为^[8]。②将入侵鼠放入保护笼(保护笼是带孔透明的),再放到居住鼠笼中,这个过程居住鼠与入侵鼠没有办法产生任何的交流行为,只存在“三觉”接触,即视觉、嗅觉、触觉接触。社会应激失败的大鼠抑郁样行为较显著,包括社交回避、快感缺失、昼夜节律系统的中断和代谢的变化^[9]。

有动物实验表明,抗抑郁药能减轻炎症反应,舍曲林和帕罗西汀可显著减少T淋巴细胞释放肿瘤坏死因子- α ^[10],帕罗西汀能阻断 α 干扰素诱导的下丘脑白细胞介素(interleukin,IL)- 1β 水平升高^[11]。近年来,免疫炎症一直是国内外研究的热点,其与抑郁症有密切联系^[12]。因此,合适的免疫炎症动物模型是探索抑郁症免疫炎症假说的重要工具。Durairaj等^[13]报道,脂多糖能诱导小鼠巨噬细胞中的肿瘤坏死因子- α 和IL-6水平升高,帕罗西汀可降低IL-6水平,使肿瘤坏死因子- α 水平升高,说明帕罗西汀通过不同的机制影响炎症因子水平”。

情绪异常类疾病的炎症机制受到医学界的广泛关注。临床人群和临床前动物的抑郁状态通常均伴随组织的炎性改变,包括胃黏膜组织、肠道组织及脑组织的炎性改变等。有研究通过采用气体冲击致大鼠局部脑创伤探讨大鼠脑创伤后促炎症细胞因子(肿瘤坏死因子- α 、IL-6、IL-8)和抗炎细胞因子(IL-10)的动态变化发现,促炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α 、IL-6与抗炎细胞因子IL-10呈正相关,说明促炎症和抗炎细胞因子均参与了继发性脑损伤^[14]。

2 中枢免疫系统与抑郁症的炎症机制

先天免疫反应是抵御外邪入侵的第一道防线。在遇到外部感染刺激物(细菌、病毒等)时,为了防止感染,先天性免疫细胞会立刻侵入该部位,清除入侵病原体和死亡细胞,产生促炎症细胞因子,进而产生更多的先天免疫细胞和适应性免疫细胞;适应性免疫细胞可以调节先天免疫细胞形成免疫记忆。

宋营改和任翊^[15]认为在真菌感染中,先天免疫与适应性免疫起共同的作用,而免疫反应是基于免疫细胞的功能可塑性。中枢神经系统免疫的特异性可归于血脑屏障及其保护机制。虽然中枢神经系统的免疫细胞运输机制尚不完全清楚,但脑组织仍保持稳定的免疫监视。中枢神经系统在细胞间液衍生的可溶性抗原,可以通过星形胶质细胞血管周围通道流入脑脊髓。王伟和刘伟志^[16]认为,星形胶质细胞作为非神经元细胞分布广、数量多,起着重要的作用。且他们还研究发现,重度抑郁症患者脑中星形胶质细胞的形态和功能发生了较明显的改变。

星形胶质细胞是大脑中数量最多的胶质细胞类型,其重要作用是维持神经递质传递和血脑屏障的

建立。星形胶质细胞分为原浆星形胶质和纤维星形胶质两大细胞,这是基于星形胶质细胞的位置和形态来区分^[17]。研究发现,星形胶质细胞数量在抑郁症患者前额皮质区显著减少^[18],且其形态和功能在抑郁症患者脑中也发生了较为明显的改变^[19]。以上研究表明,与传统认识不同,免疫细胞也浸润到中枢神经系统,这大大深化了大家对大脑免疫耐受的认识。

大脑免疫反应中的另一个免疫细胞为小胶质细胞,小胶质细胞作为中枢神经系统内的免疫细胞,对神经元起重要的调控作用。有研究显示,抑郁症患者脑中的小胶质细胞发生了明显的改变^[20],小胶质细胞由胚胎期第 7 天卵黄囊原始巨噬细胞产生,然后通过血管进入脑实质。小胶质细胞是大脑中的主要细胞,它与其他胶质细胞和神经元产生相互作用(有助于突触的结构形成)。在慢性炎症的情况下,小胶质细胞的激活有助于连接丢失的神经突触及被破坏的神经回路。临床研究发现,抑郁症患者的小胶质细胞及星形胶质细胞被大量激活,炎症因子表达水平明显升高,提示神经炎症可能是诱发抑郁症的重要机制之一。

浸润的单核细胞促使巨噬细胞形成,巨噬细胞通常位于血管周围间隙、脉络丛和正常的脑膜。它们在细胞间液抗原呈递、细胞因子信号转导与调节血管内皮细胞炎症反应中发挥重要作用^[21]。在病理条件下,巨噬细胞能浸润脑实质,参与髓鞘抗原增生,并可摄食小胶质细胞^[22]。动物实验结果表明,长期处于反复应激条件下小鼠的外周血单核细胞会进入脑组织,诱发焦虑和抑郁样行为^[23]。类似的研究结果证实,脾脏单核细胞也会迁移浸润脑组织,造成相关脑区应激敏感性神经免疫反应并诱发焦虑样行为^[24]。这表明,单核细胞/巨噬细胞在啮齿类动物模型神经炎症反应和行为调节中起重要作用。

3 促炎性细胞因子与抑郁症的炎症机制

细胞因子是由单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等免疫细胞合成与分泌,在生理情况下,细胞因子能支持营养神经元及对神经的发生起重要作用。现阶段关于细胞因子在抑郁症发病中的作用与机制研究主要集中在肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 及 IL-6 等促炎症细胞因子,汪崇泽和盛国红^[25]通过动物实验发现,给予促炎症细胞因子诱导全身炎症反应可致

抑郁样行为、快感缺乏。Durairaj 等^[13]实验发现,帕罗西汀可通过不同的机制影响炎症因子水平。长期慢性应激和无助感的实验动物常伴随外周免疫炎症途径活化。应激方式对细胞因子的调节具有细胞因子特异性和组织特异性,如束缚应激可促使肝脏、中脑内 IL-6 信使 RNA、下丘脑内 IL-1 β 信使 RNA、脑皮质内肿瘤坏死因子- α 信使 RNA 表达水平升高,而外周血中肿瘤坏死因子- α 蛋白表达水平下降,提示免疫激活与应激具有相似的行为学效应。因此,由免疫激活引起的炎症反应,尤其是细胞因子的过多分泌,可能是应激调控抑郁病程的机制之一。

此外,服用西药氟西汀或帕罗西汀能有效缓解大鼠的抑郁样行为。陈永法和曹文帅^[26]通过随机对照试验系统地评价了氟西汀与帕罗西汀治疗抑郁症的临床效果和不良反应,结果显示在治疗效果方面帕罗西汀组与氟西汀组的汉密尔顿抑郁量表得分差异无统计学意义;在不良反应方面,帕罗西汀组的腹泻发生率低于氟西汀组,而两组头痛、失眠、口干、恶心、嗜睡发生率比较差异无统计学意义。这说明,在不考虑成本的情况下,帕罗西汀和氟西汀在临床上可相互替代。以上结果均证实,体内各种促炎症细胞因子参与了抑郁症的发生发展。

4 免疫炎症对抑郁症炎症的影响

已有证据表明免疫反应异常对抑郁症患者有影响,并证实了抑郁症的早期炎症理论^[27]。另有研究表明,促炎细胞因子能改变单胺能与谷氨酸能神经递质、神经内分泌激素、神经营养因子[脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)]和小胶质细胞的反应^[28-29]。如 BDNF-酪氨酸激酶受体通路同时介导了动物的抑郁样行为及炎症反应,但其具体机制仍不完全清楚,BDNF 通过酪氨酸激酶受体发挥作用,在发育和成年期对神经元存活、生长和可塑性起关键的神经营养因子作用^[30]。同时,应激会减少海马中 BDNF 的表达,这种反应与神经元的萎缩和丢失有关,这一过程可通过外源性给予 BDNF 逆转^[31]。与外源性 BDNF 作用类似,各种抗抑郁药物均能增加海马和前额叶皮质 BDNF 信使 RNA 的表达^[32]。且抑郁症所诱发的促炎症细胞因子变化可显著改变 BDNF 的表达,如 IL-1、脂多糖等可抑制海马和前额叶皮质等脑区内的 BDNF 表达。以上证据强化了应激、抑郁、神经保护和细胞因子

之间的紧密联系,细胞因子进一步诱导环加氧酶-2、前列腺素 E_2 、趋化因子的上调,这与抑郁症的神经系统的化学物质有相似之处^[29]。此外,下丘脑-垂体-肾上腺轴也可通过与糖皮质激素抵抗相关的反馈抑制机制参与炎症相关的抑郁症发生发展过程^[33]。

一般来说,致炎性抑郁症模型的造模可选用脂多糖、卡介苗。这些模型的基本原理是提高促炎症细胞因子水平,进而诱发动物炎症性病态行为^[34]。随后,炎症性病态行为会慢慢消退,而抑郁样行为会随之增强。因此,这类模型的炎症症状和抑郁样行为会伴随发生,用针对性药物干预会显示较好的预测效度。除直接的致炎性抑郁症模型外,有证据表明,应激和嗅球切除的抑郁模型同样有免疫介导的炎症反应^[35],如慢性温和性应激可提高外周血的 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 水平,而习得性无助应激会升高 IL-1、IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α 、IL-3、IL-10、IL-13、IL-17A、IL-5、IL-2、 γ 干扰素、巨噬细胞炎性蛋白-1 α 和巨噬细胞炎性蛋白-1 β 水平。另一种应用广泛的抑郁症应激范式反复社会挫败应激会升高血浆 IL-1、IL-6、IL-10 β 、单核细胞趋化蛋白-1、IL-7 和血管内皮生长因子水平^[7]。以上研究证实了抑郁症发病中神经系统和免疫系统之间的复杂关联,正是这两个系统之间的平衡失调介导了情绪异常基本机制,提示这一复杂调控机制有望成为中枢神经系统药物开发的有用靶点。如已有临床研究开发非甾体抗炎药作为抗抑郁治疗或辅助治疗用药^[36]。

5 小结

抑郁症是临床常见的情志病,危害严重,病因病机复杂不明。因此,需要从不同的方面作为切入点,深入探索其发病机制,这不仅有望取得原创性突破,还对抑郁症的防治和揭示其本质具有重要的现实和理论意义。炎症是抑郁症的重要病因之一,然而关于两者的关系及其具体机制仍有许多问题尚待解决。未来,需进一步阐明免疫炎症途径在抑郁症发生发展中的具体信号转导机制,明确药物抗抑郁治疗的靶点,以提高抑郁症的临床治愈率。

参考文献

[1] Dennis CL, Dowswell T. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depres-

sion [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(7): CD006795.

- [2] 王真真, 陈乃宏. 抑郁症与炎症 [J]. *神经药理学报*, 2013, 3(5): 27-37.
- [3] 薛涛, 鄢丽莎, 刘新民, 等. 抑郁症动物模型及评价方法研究进展 [J]. *中国实验动物学报* 2015 23(3): 321-326.
- [4] Porsolt RD, Anton G, Blavet N, et al. Behavioral despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments [J]. *Eur J Pharmacol* 1978 47(4): 379-391.
- [5] Willner P. Validation criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1986 10(6): 677-690.
- [6] Seligman ME, Beagley G. Learned helplessness in the rat [J]. *J Comp Physiol Psychol* 1975 88(2): 534-541.
- [7] Hodes GE, Kana V, Menard C, et al. Neuroimmune mechanisms of depression [J]. *Nat Neurosci* 2015 18(10): 1386-1393.
- [8] Blanchard RJ, Blanchard DC. Aggressive behavior in the rat [J]. *Behav Biol* 1977 21(2): 197-224.
- [9] Vasconcelos M, Stein DJ, de Almeida RM. Social defeat protocol and relevant biomarkers, implications for stress response physiology, drug abuse, mood disorders and individual stress vulnerability: A systematic review of the last decade [J]. *Trends Psychiatry Psychother* 2015 37(2): 51-66.
- [10] Davidson S, Prokonov D, Taler M, et al. Effect of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in utero on fetal growth: Potential role for the IGF-1 and HPA axes [J]. *Pediatr Res* 2009, 65(2): 236-241.
- [11] Myint AM, O'Mahony S, Kubera M, et al. Role of paroxetine in interferon-alpha-induced immune and behavioural changes in male Wistar rats [J]. *J Psychopharmacol* 2007 21(8): 843-850.
- [12] Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression [J]. *Psychol Bull* 2014 140(3): 774-815.
- [13] Durairaj H, Steury MD, Parameswaran N. Paroxetine differentially modulates LPS-induced TNF α and IL-6 production in mouse macrophages [J]. *Int Immunopharmacol* 2015 25(2): 485-492.
- [14] 包长顺, 夏佐中, 王强, 等. 大鼠脑创伤后脑组织中促炎症因子和抗炎因子的动态变化 [J]. *中国临床神经科学* 2004, 12(3): 293-295.
- [15] 宋营改, 任翊. 真菌感染中的先天免疫和适应性免疫反应 [J]. *中国病原生物学杂志* 2013 8(2): 181-183.
- [16] 王伟, 刘伟志. 星形胶质细胞在抑郁症发病机制中的研究进展 [J]. *第二军医大学学报* 2017 38(12): 1549-1555.
- [17] Miller RH, Raff MC. Fibrous and protoplasmic astrocytes are biochemically and developmentally distinct [J]. *J Neurosci* 1984, 4(2): 585-592.
- [18] Miguel-Hidalgo JJ, Baucom C, Dille G, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguishes younger from older adults in major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry* 2000 48(8): 861-873.
- [19] Sanacora G, Banasr M. From pathophysiology to novel antidepressant drugs: Glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders [J]. *Biol Psychiatry* 2013 73(12): 1172-1179.

- [20] Steiner J ,Bielau H ,Brisch R *et al.* Immunological aspects in the neurobiology of suicide: Elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide [J]. *J Psychiatr Res* 2008 ,42(2) : 151-157.
- [21] Serrats J ,Schiltz JC ,García-Bueno B *et al.* Dual roles for perivascular macrophages in immune-to-brain signaling [J]. *Neuron* , 2010 ,65(1) :94-106.
- [22] Fitzner D ,Schnaars M ,van Rossum D *et al.* Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis [J]. *J Cell Sci* 2011 ,124(Pt 3) :447-458.
- [23] Wohleb ES ,Fenn AM ,Pacenta AM ,*et al.* Peripheral innate immune challenge exaggerated microglia activation ,increased the number of inflammatory CNS macrophages ,and prolonged social withdrawal in socially defeated mice [J]. *Psychoneuroendocrinology* 2012 ,37(9) :1491-1505.
- [24] Mckim DB ,Patterson JM ,Wohleb ES ,*et al.* Sympathetic release of splenic monocytes promotes recurring anxiety following repeated social defeat [J]. *Biol Psychiatry* 2016 ,79(10) :803-813.
- [25] 汪崇泽 ,盛国红. 免疫炎症途径与抑郁症的研究进展 [J]. *精神医学杂志* ,2015 ,28(5) :397-400.
- [26] 陈永法 ,曹文帅. 帕罗西汀与氟西汀治疗抑郁症效果和不良反应的 Meta 分析 [J]. *中国药物评价* 2012 ,29(2) :143-154.
- [27] Smith RS. The macrophage theory of depression [J]. *Med Hypotheses* ,1991 ,35(4) :298-306.
- [28] Felger JC ,Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications [J]. *Neuroscience* 2013 ,246:199-229.
- [29] Lotrich FE. Inflammatory cytokine-associated depression [J]. *Brain Res* 2015 ,1617:113-125.
- [30] Barde YA ,Davies AM ,Johnson JE *et al.* Brain derived neurotrophic factor [J]. *Prog Brain Res* ,1987 ,71:185-189
- [31] Martinowich K ,Manji H ,Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety [J]. *Nat Neurosci* ,2007 ,10(9) :1089-1093.
- [32] Zhang JC ,Wu J ,Fujita Y ,*et al.* Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol* ,2014 ,18(4) . pii: pyu077.
- [33] Furtado M ,Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression [J]. *Psychiatry Res* 2015 ,229(1/2) :27-36.
- [34] Remus JL ,Dantzer R. Inflammation models of depression in rodents: Relevance to psychotropic drug discovery [J]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016 ,19(9) . pii: pyw028.
- [35] Koo JW ,Duman RS. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 ,105(2) :751-756.
- [36] Eyre HA ,Air T ,Proctor S *et al.* A critical review of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015 ,57:11-16.

收稿日期:2019-01-28 修回日期:2019-05-06 编辑:黄晓芳

(上接第 2293 页)

- [29] Xu D ,Chen L ,Chen X *et al.* The triterpenoid CDDO-imidazole ameliorates mouse liver ischemia-reperfusion injury through activating the Nrf2/HO-1 pathway enhanced autophagy [J]. *Cell Death Dis* 2017 ,8(8) :e2983.
- [30] Yu H ,Shi L ,Zhao S ,*et al.* Triptolide Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injuries in Rats by Inducing the Activation of Nrf2/HO-1 Defense Pathway [J]. *Cardiovasc Toxicol* ,2016 ,16(4) :325-335.
- [31] Nakamura K ,Kageyama S ,Yue S *et al.* Heme oxygenase-1 regulates sirtuin-1-autophagy pathway in liver transplantation: From mouse to human [J]. *Am J Transplant* 2018 ,18(5) :1110-1121.
- [32] Hong JM ,Lee SM. Heme oxygenase-1 protects liver against ischemia/reperfusion injury via phosphoglycerate mutase family member 5-mediated mitochondrial quality control [J]. *Life Sci* 2018 ,200:94-104.
- [33] 黄汉飞 ,侯美玲 ,许坚吉 ,等. 血红素氧合酶-1 在胆道缺血再灌注损伤中促胆管周围血管丛再生的作用 [J]. *中华外科杂志* 2014 ,52(3) :193-197.

收稿日期:2018-11-07 修回日期:2019-04-29 编辑:李瑾