

顺铂联合氟西汀对肺癌伴抑郁小鼠干预的研究

李密辉, 吴晓, 魏凯, 林燕华, 魏颖, 孙婧, 罗清莉, 刘宝君, 董竞成

(复旦大学附属华山医院, 上海 200040)

【摘要】 目的 通过顺铂联合氟西汀对肺癌伴抑郁小鼠进行干预,检测相关指标,观察氟西汀能否通过抗抑郁作用对肿瘤起到抑制作用。**方法** 通过社交失败应激及皮下接种 Lewis 肺癌细胞株建立小鼠肺癌伴抑郁模型;ELISA 方法检测血清皮质醇及 IL-6 水平;RT-PCR 方法检测海马组织中脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 表达;免疫组织化学方法检测肿瘤组织核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白表达。**结果** 双药组皮质醇与 IL-6 水平与模型组相比明显降低($P < 0.05$);双药组海马 BDNF mRNA 表达显著升高($P < 0.05$);双药组肿瘤重量、肿瘤组织中 NF- κ B 及 VEGF 蛋白表达水平与单药组相比差异无显著性($P > 0.05$)。**结论** 氟西汀能够降低肺癌伴抑郁小鼠血清皮质醇水平并促进海马组织 BDNF mRNA 表达而发挥抗抑郁作用,但并未发现其抗抑郁效果能够抑制肿瘤进展。

【关键词】 肺癌伴抑郁;氟西汀;顺铂;核转录因子-KB

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015)03-0221-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2015.03.001

Interventional effect of cisplatin combined with fluoxetine on mice bearing Lewis lung cancer with depression

LI Mi-hui, WU Xiao, WEI Kai, LIN Yan-hua, WEI Ying, SUN Jing, LUO Qing-li, LIU Bao-jun, DONG Jing-cheng

(Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective To observe if fluoxetine has a potency to inhibit the progression of Lewis lung cancer by combining the fluoxetine and cisplatin to treat the mice bearing Lewis lung cancer with depression. **Methods** We developed a mouse model of Lewis lung cancer with depression which was intervened with cisplatin and fluoxetine, and the indicators related to cancer and depression were tested. Social interaction test was used to measure the behavioral changes of the depressed model mice. The serum cortisol and IL-6, BDNF mRNA in the hippocampus, and NF- κ B and VEGF in the tumor tissue were selected for investigation and comparison. **Results** The mice which were induced by social defeat exhibited social avoidance behavior in the social interaction test. The cortisol and IL-6 level in both combination groups was decreased compared with that in the model group ($P < 0.05$), and the cortisol and BDNF mRNA in the combination group increased significantly ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the tumor weight, NF- κ B and VEGF in tumor tissues between the single and combination groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Fluoxetine has antidepressant effect by decreasing the high level of serum cortisol and promoting the BDNF mRNA expression in the hippocampus. However, fluoxetine is not found to have the potency to inhibit the expression of NF- κ B related with the progression of tumor.

【Key words】 Lung cancer with depression; Fluoxetine; Cisplatin; Nuclear factor-kappa B

肿瘤疾病作为一个重大的生活应激事件对患者心理有着很大的影响。有研究表明,肿瘤患者抑郁

发病率为 15% ~ 29%, 是正常人患病率的 3 ~ 5 倍^[1]。并且肿瘤治疗本身会增加患者患抑郁症的

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No. 81173390, No. 81102562); 国家教育部博士点科研基金(No. 20110071120072)。

[作者简介] 李密辉(1988-)女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合肺病研究。E-mail: perfectlmh@sina.com。

[通讯作者] 董竞成, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合肺病, 炎症性疾病及肿瘤研究。E-mail: jcdong2004@126.com。

风险^[2]。情感应激可降低肿瘤患者的生活质量、影响治疗效果并且会增加致死率^[3]。研究显示,抑郁平均会使肿瘤患者生存期下降 10% ~ 20% 左右,一项为期 17 年的前瞻性研究结果表明,癌症的死亡率和抑郁情绪密切相关,高度抑郁者的死亡率是非抑郁者的 2 倍^[4]。因此,肿瘤与抑郁相伴发生有着密切的病理生理关系。

本研究通过建立小鼠肺癌伴抑郁模型,使用抗抑郁药物氟西汀联合化疗药顺铂对其进行干预,通过观察抑郁及肿瘤相关指标的改善情况,评价其疗效并探讨其作用的内在机制。

1 材料和方法

1.1 材料

SPF 级 C57BL/6J 小鼠(简称“C57 小鼠”)40 只,雄性,7 周龄,体重 20 ~ 24 g,由中国科学院上海实验动物中心提供【SCXK(沪)2012-0002】。SPF 级 CD1 小鼠 30 只,雄性,9 ~ 10 月龄退役种鼠,体重 35 ~ 40 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供【SCXK(京)2012-0036】。动物饲养于复旦大学药学院实验动物中心【SYXK(沪)2010-0099】;Lewis 肺癌(Lewis lung cancer, LLC)细胞株惠赠于复旦大学附属中山医院;小鼠鼠笼带孔有机塑料挡板;社交接触旷场(42 cm × 42 cm × 42 cm);Noldus 动物行为学视频跟踪系统(Ethovision XT8.5,复旦大学上海医学院脑科研究院提供);皮质醇试剂盒:德国 LDN 公司产品;IL-6 试剂盒美国 R&D 公司产品;抗 VEGF 抗体英国 Abcam 产品;抗 NF- κ B 抗体美国 CST 产品;盐酸氟西汀胶囊:苏州礼来制药有限公司产品;注射用顺铂:山东齐鲁制药有限公司产品。

1.2 小鼠社交应激性抑郁及肿瘤模型的建立

社交应激小鼠均采用单笼饲养,造模方法参考文献^[5-6],首次应激开始前将攻击性较强的 CD1 小鼠放置于透明挡板一侧 24 h;将 C57 小鼠放置 CD1 同侧社交应激 4 ~ 5 min,之后将 C57 放置于透明挡板另一侧,使之能观察到 CD1 并能嗅到对方气味,相处 24 h 后,开始下一轮应激;连续应激 10 d,10 d 之中 CD1 小鼠位置不变,C57 小鼠每天变换鼠笼,使之不遇到同一只 CD1 小鼠,应激结束后进行社交接触行为学实验。(2)肿瘤组小鼠均在社交应激结束后于右前肢腋后侧皮下接种 2×10^6 个 LLC 细胞。

1.3 实验分组及处理

1.3.1 动物分组

将 40 只 C57 小鼠随机分为正常对照组(正常组,10 只);肺癌伴抑郁模型组(模型组,10 只);模型 + 顺铂组(单药组,10 只);模型 + 顺铂 + 氟西汀组(双药组,10 只)。正常组小鼠正常饲养;模型组应激结束后接种 LLC 细胞,生理盐水灌胃 0.3 mL/d,共 14 d,肿瘤后每 3 天 1 次腹腔注射生理盐水每次 0.2 mL,共 4 次;单药组社交应激结束后接种 LLC 细胞,生理盐水灌胃 0.3 mL/d,共 14 d,肿瘤后每 3 天 1 次腹腔注射顺铂 2 mg/kg,共 4 次;双药组社交应激结束后接种 LLC 细胞,氟西汀 20 mg/kg 灌胃,共 14 d,肿瘤后每 3 天 1 次腹腔注射顺铂 2 mg/kg,共 4 次。正常组小鼠 5 只每笼,接受社交应激小鼠单笼饲养,自由进食饲料与水,室温 20 ~ 25℃,相对湿度 50% ~ 70%,光暗周期 12 h。

1.3.2 小鼠行为学观察

10 d 社交应激结束后,采用社交接触实验对小鼠行为学进行评价,实验分为两个 150 s,第一个 150 s 期间 CD1 小鼠不在旷场之内,将 C57 小鼠放置于社交接触旷场中,旷场一侧为透明有机玻璃围墙;中间间隔 30 s,在 30 s 内将 C57 小鼠从旷场转移到饲养鼠笼内,同时将未与该 C57 小鼠有社交应激接触的 CD1 小鼠放入到围墙内,同时将 C57 再次放入到社交旷场内,记录下一个 150 s 内 C57 小鼠在旷场内的运动轨迹^[5]。

1.3.3 血清标本收集

接种肿瘤第 15 天,所有小鼠眼眶动脉采血,4℃ 静置 2 h 后,3000 r/min,4℃ 离心 15 min,上清液 - 80℃ 保存,ELISA 方法检测血清中皮质醇及 IL-6 水平,按照试剂盒说明书进行检测。

1.3.4 RT-PCR 方法检测海马组织中脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 表达

取血后将小鼠置于冰上,颈后部开颅,分离海马组织,迅速投入液氮中,实验结束后放入 - 80℃ 冰箱冻存待测。用 Trizol 试剂盒对海马组织中总 RNA 进行提取,将提取出的 mRNA 进行逆转录,合成 cDNA 模板,以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。引物序列,BDNF 上游引物:5' GAG GTC TGA CGA CGA CAT CAC 3',下游引物:5' GCT CCA AAG GCA CTT GAC TG 3'; β -actin 上游引物:5' CCT CTA TGC CAA CAC AGT 3';下游引物:5' AGC CAC CAA TCC ACA CAG 3'。总反应体系为 20 μ l,反应过程为:95℃ 5 min;95℃ 5 s;60℃ 30 s(40 个循环),以

β -actin 为内参,进行吸光度比值分析,以此代表目的基因的表达水平。

1.3.5 免疫组织化学方法检测肿瘤组织中 NF- κ B 与 VEGF 表达

小心剥离皮下肿瘤组织并称量,将其置于 4% 多聚甲醛中进行固定,用石蜡包埋切片,一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,二抗 37 $^{\circ}$ C 孵育 1.5 h, DBA 显色 3~5 min, 镜下观察,阳性产物呈棕黄色或黄色。

1.4 统计学分析

实验数据采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,资料以均数 \pm 标准误表示 ($\bar{x} \pm s\bar{x}$);符合正态分布和方差齐性,资料采用单因素方差分析 (ANOVA),两两比较采用 LSD 检验,方差不齐采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

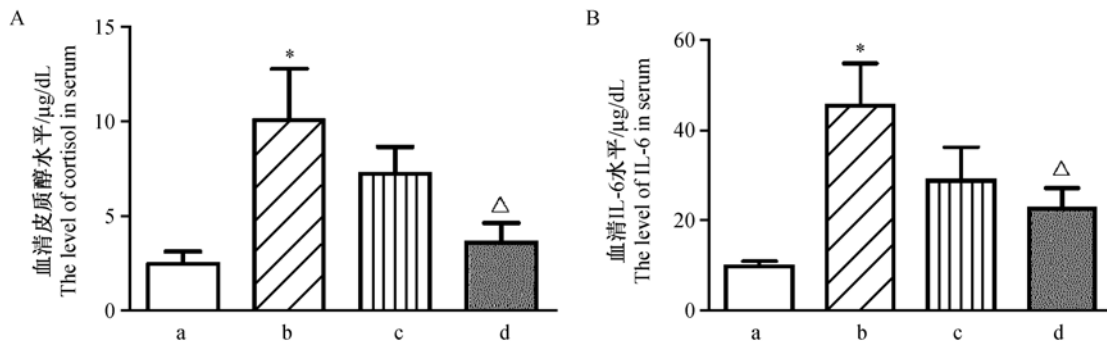
2 结果

2.1 社交应激行为学评价

末次社交应激结束 24 h 后对各组小鼠进行社交接触旷场实验,CD1 小鼠未出现时各组小鼠在社交区活动时间差异无显著性 ($P > 0.05$);CD1 小鼠出现后,接受过社交应激三组小鼠在社交区活动时间明显低于正常组 ($P < 0.05$);各组自身比较,正常组小鼠在 CD1 出现后表现出更为活跃的社交水平,在社交区停留时间明显延长,而接受社交应激的各组小鼠则表现出社交回避行为,在社交区停留时间较 CD1 未出现时明显下降 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 血清皮质醇及 IL-6 水平变化

与正常组比较,模型组血清皮质醇及 IL-6 水平

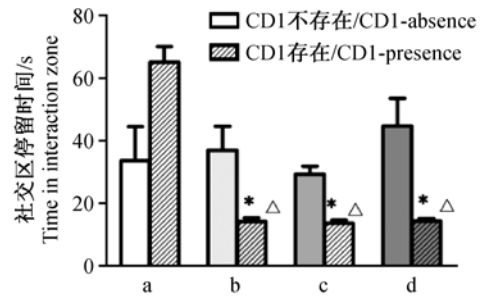


注:A 为各组小鼠血清皮质醇水平,与正常组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较 $\Delta P < 0.05$ 。B 为各组小鼠血清 IL-6 水平,与正常组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较 $\Delta P < 0.05$ 。a. 正常组;b. 模型组;c. 单药组;d. 双药组。

图 2 各组小鼠血清皮质醇与 IL-6 水平比较

Note. A. The level of serum cortisol. * P vs. normal group; $\Delta P < 0.05$ vs. model group. B. The level of IL-6 in serum, * $P < 0.05$ vs. normal group; $\Delta P < 0.05$ vs. model group. a. Normal group; b. Model group; c. Single drug group; d. Combination group

Fig. 2 The levels of serum cortisol and IL-6 in the mice of all groups



注:与正常组比较, * $P < 0.05$;与 CD1 未出现时比较, $\Delta P < 0.05$ 。a. 正常组;b. 模型组;c. 单药组;d. 双药组。

图 1 各组小鼠在 CD1 小鼠出现前后在社交区停留时间

Note. * $P < 0.05$ vs. normal group; $\Delta P < 0.05$ vs. CD1 mice absence. a. Normal group; b. Model group; c. Single drug group; d. Combination group

Fig. 1 The stay time in the interaction zone of mice of all groups before and after CD1 mice presence

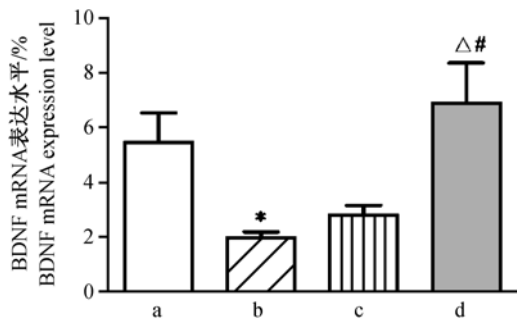
明显升高 ($P < 0.05$);单药组血清皮质醇及 IL-6 水平与模型组相比有降低趋势但差异无显著性 ($P > 0.05$);而双药组与模型组比较皮质醇及 IL-6 水平明显下降,差异有显著性 ($P > 0.05$)。见图 2。

2.3 海马组织 BDNF mRNA 表达

使用 RT-PCR 方法检测海马组织中 BDNF mRNA 表达,与正常组比较,模型组小鼠海马组织 BDNF mRNA 表达水平下降 ($P < 0.05$);单药组与模型组比较差异无显著性 ($P > 0.05$);双药组与模型组和单药组比较 BDNF mRNA 表达明显升高 ($P < 0.05$)。见图 3。

2.4 各组皮下肿瘤重量与模型组比较

单药组和双药组皮下肿瘤重量明显降低, 差异具有显著性 ($P < 0.05$); 单药组与双药组相比差异无显著性 ($P > 0.05$)。见图 4。

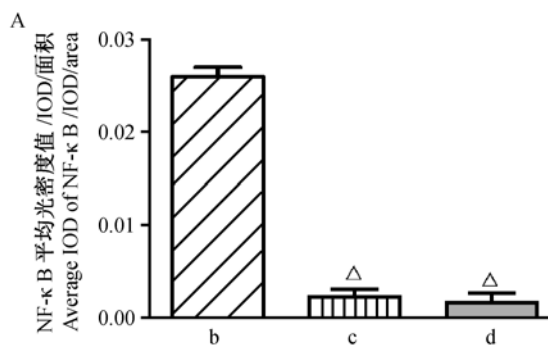


注: 与正常组比较, $*P < 0.05$; 与模型组比较 $\Delta P < 0.05$; 与单药组比较 $\#P < 0.05$ 。a. 正常组; b. 模型组; c. 单药组; d. 双药组。

图 3 各组小鼠海马 BDNF mRNA 表达水平

Note. $*P < 0.05$ vs. normal group; $\Delta P < 0.05$ vs. model group; $\#P < 0.05$ vs. single drug group. a. Normal group; b. Model group; c. Single drug group; d. Combination group.

Fig. 3 BDNF mRNA expression levels in the hippocampus of mice in all groups



注: 与模型组比较 $\Delta P < 0.01$ 。b. 模型组; c. 单药组; d. 双药组。

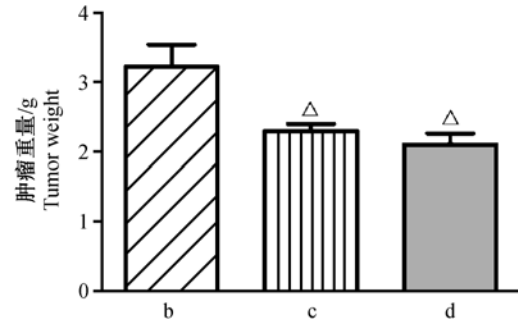
图 5 各组皮下肿瘤组织 NF-κB 与 VEGF 免疫组化平均吸光度值

Note. $\Delta P < 0.01$ vs. model group. b. Model group; c. Single drug group; d. Combination group

Fig. 5 The IOD of NF-κB and VEGF in tumor tissues determined by immunohistochemical staining.

2.5 肿瘤组织中 NF-κB 及 VEGF 蛋白表达

与模型组相比, 单药组和双药组肿瘤组织中 NF-κB 及 VEGF 表达水平明显降低 ($P < 0.01$); 单药组与双药组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。见图 5, 6。

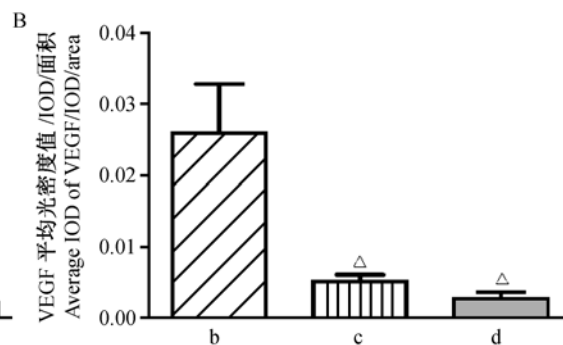


注: 与模型组比较 $\Delta P < 0.05$ 。b. 模型组; c. 单药组; d. 双药组。

图 4 各组小鼠皮下肿瘤重量

Note. $\Delta P < 0.05$ vs. model group. b. Model group; c. Single drug group; d. Combination group

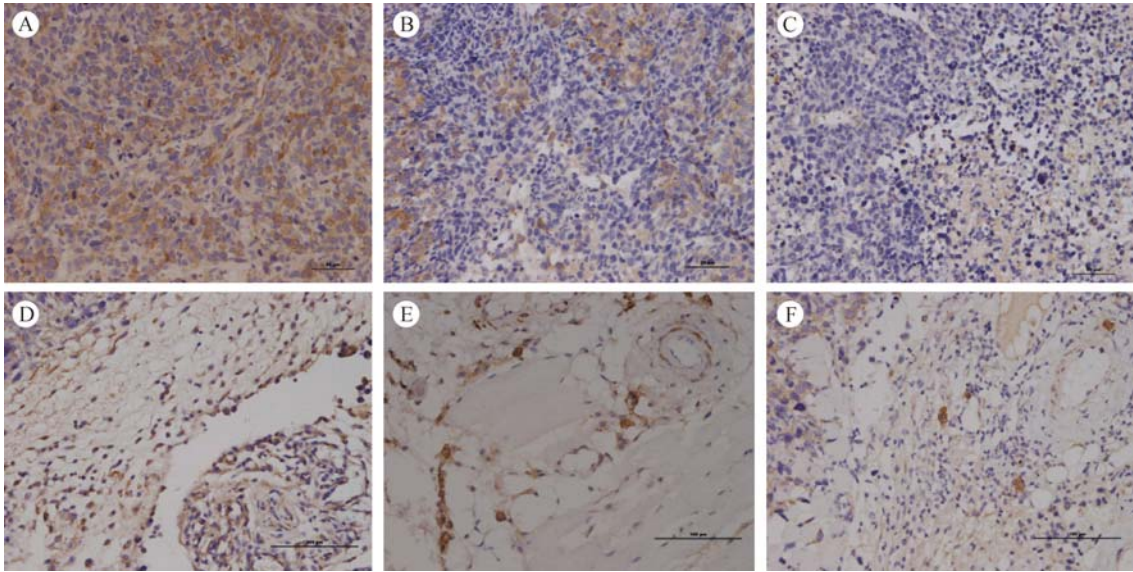
Fig. 4 Tumor weight of the mice in all groups



3 讨论

抑郁与肿瘤关系密切, 许多临床研究发现应激、慢性抑郁、社会支持和心理因素可能影响肿瘤的发生及进展, 其主要机制可能为各种应激性因素激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统两条信号级联途径启动应激反应^[7]。本实验通过社交失败应激诱导 C57 小鼠建立社交应激性抑郁模型, 该模型被认为是应激诱导抑郁相关情绪较为可靠的模型, 与人类抑郁症的若干行为学和神经生物学改变具有相似性^[8]。通过社交接触旷场实验评价小鼠行为

学, 发现遭受社交应激失败的各组小鼠比正常组小鼠在社交区停留时间明显缩短, 这种社交回避行为在 CD1 小鼠出现以后更加明显, 而正常组小鼠则表现出更为活跃的社交水平, 实验结果表明重复性的暴露于社交失败应激因素之下, 会导致抑郁样表型, 表现为社交回避行为^[9]。研究表明, 下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 在抑郁症的发病机制中发挥着重要作用^[10]。在抑郁患者当中, HPA 轴被激活, 肾上腺分泌大量糖皮质激素, 导致血液中糖皮质激素水平升高。亦有研究报道急性应激能够使小鼠体内糖皮质激素升高^[11]。而糖皮质激素可使某些肿瘤



注:A 为模型组 NF- κ B 高表达;B 为单药组 NF- κ B 低表达;C 为双药组 NF- κ B 低表达;D 为模型组 VEGF 高表达;E 为单药组 VEGF 低表达;F 为双药组 VEGF 低表达。

图 6 各组小鼠肿瘤组织 NF- κ B 与 VEGF 蛋白表达($\times 200$)

Note. A: High expression of NF- κ B in a mouse of model group; B: Low expression of NF- κ B in a mouse of the single drug group; C: Low expression of NF- κ B in a mouse of the combination group; D: High expression of VEGF in a mouse of the model group; E: Low expression of VEGF in a mouse of the single drug group; F: Low expression of VEGF in a mouse of the combination group

Fig. 6 Expression of NF- κ B and VEGF in the tumor tissue of mice in all groups ($\times 200$)

细胞抵抗凋亡并且下调机体的免疫反应,这可能有助于肿瘤发生转移^[12]。我课题组前期研究亦证实给予社交应激能够促进肿瘤生长^[13]。研究发现 IL-6 与抑郁和肿瘤的进展有较为明确的相关性,肿瘤伴抑郁患者血清 IL-6 水平较不伴抑郁肿瘤患者明显升高^[14,15]。本实验中肺癌伴抑郁模型组小鼠血清皮质醇及 IL-6 水平较正常组明显升高,也印证这一观点。经氟西汀和顺铂药物治疗的双药组皮质醇和 IL-6 水平较模型组则明显下降,单药组皮质醇及 IL-6 水平经治疗后也有下降但较模型组差异不显著。说明抗抑郁与抗肿瘤治疗均能降低血清中炎症因子 IL-6 水平,但单纯抗肿瘤治疗不能改善 HPA 轴紊乱状态,经氟西汀治疗后,皮质醇及 IL-6 水平明显降低。临床研究发现氟西汀能够降低重度抑郁患者血清皮质醇水平,调节 HPA 轴紊乱状态,且多种抗抑郁药物具有抗炎作用,可改善抑郁患者血清 IL-6 升高状况^[16,17]。

BDNF 在抑郁症发病机制及治疗过程中有着重要的作用,本实验中模型组小鼠海马 BDNF mRNA 表达与正常组比较明显降低,经氟西汀治疗后双药组小鼠 BDNF mRNA 表达较模型组和单药组明显升高,差异有显著性。抑郁症发病学说之一就是脑内 BDNF 的缺乏,而脑内 BDNF 水平升高可能会起到抗抑郁效果^[18,19]。研究发现抑郁模型小鼠存在海

马区神经元凋亡伴 BDNF 表达水平下降,而外源性 BDNF 微量注入大鼠中脑、海马和侧脑室可有效缓解抑郁症大鼠的类抑郁行为^[20,21]。本实验表明口服氟西汀能够增强抑郁小鼠海马组织 BDNF mRNA 表达,从而发挥其抗抑郁作用,而单纯抗肿瘤治疗则并无此作用。

单药组及双药组小鼠皮下肿瘤重量、肿瘤组织 NF- κ B 及 VEGF 表达与模型组比较明显降低,双药组与单药组比较有下降趋势但差异无显著性,表明氟西汀抗抑郁治疗并未对肿瘤的发展起到明显抑制作用。NF- κ B 是一类普遍存在的转录调节因子,研究发现其可通过多种细胞因子的转录而发挥抗凋亡、促进细胞增殖、血管发生、肿瘤转移的作用^[22]。VEGF 是目前已知的作用最强的促血管形成因子之一,它可以通过促进血管生成从而参与肺癌浸润与转移。而 NF- κ B 与 VEGF 有着密切的联系,在肿瘤血管形成中 NF- κ B 起着核心作用,它通过上调 VEGF 的表达促进肿瘤血管的形成^[23]。而 NF- κ B 与抑郁症也有着密切的联系,文献报道慢性社交孤立导致的氧化或硝化应激可能是通过激活 NF- κ B 及增加诱导型一氧化氮合成酶表达实现的,文献报道大多数抗抑郁药物有着抗炎效果^[24,25]。本实验设想 NF- κ B 可能为抑郁与肿瘤相互作用的交互点之一,是否氟西汀可以通过抑制 NF- κ B 产生抗炎效

果从而对肿瘤有抑制作用,然而通过氟西汀与顺铂联合治疗与顺铂单药治疗进行对比,双药组与单药组相比肿瘤重量及相关蛋白表达虽有一定的下降趋势,但无统计学差异。分析可能为抗抑郁药物治疗时间较短,并且抑郁可通过多途径、多靶点促进肿瘤发生、发展与转移^[7]。氟西汀为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,能够增加突触间隙 5-羟色胺水平从而产生抑郁作用,而具体可能机理有增加海马 BDNF 水平、促进神经类固醇合成等^[26]。

综上所述,本研究未发现氟西汀对 NF- κ B 有明显的抑制作用,因此可能并未起到对肿瘤抑制作用。但服用氟西汀小鼠抑郁相关指标有明显改善,因此临床肿瘤伴抑郁病人服用氟西汀能够起到抗抑郁改善生活质量的目的。但抗抑郁药物能否对肿瘤有抑制作用,还需更多基础及临床试验进行验证。

参 考 文 献

- [1] Irwin MR, Olmstead RE, Ganz PA, et al. Sleep disturbance, inflammation and depression risk in cancer survivors [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 30, Supplement; s58 - s67.
- [2] Fann JR, Fann MY, Unutzer J. Improving primary care for older adults with cancer and depression [J]. *J Gen Intern Med*, 2009, 24(Suppl 2): S417 - 424.
- [3] Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, et al. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age [J]. *J Affect Dis*, 2012, 141(2 - 3): 343 - 351.
- [4] Shekelle RB, WJ Jr, Ostfeld AM, et al. Psychological depression and 17-year risk of death from cancer [J]. *Psychosom Med*, 1981, 43(2): 117 - 125.
- [5] Golden SA, Convington HE 3rd, Berton O, et al. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice [J]. *Nat Protoc*, 2011, 6(8): 1183 - 1191.
- [6] 吴晓, 吴金峰, 董竞成. 社交应激动物模型的建立及其效果评价 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(6): 800 - 804.
- [7] Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumor biology: pathways and mechanisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(3): 240 - 248.
- [8] Berton O, McClung CA, Dileone RJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress [J]. *Science*, 2006, 311(5762): 864 - 868.
- [9] Dryavtseva NN, Bakshantovskaya IV, Koryakina LA. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain [J]. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991, 38(2): 315 - 320.
- [10] 张莉, 齐刚, 熊小军, 等. 急性应激致糖皮质激素升高动物模型 [J]. *中国比较医学杂志*, 2004, 14(2): 107.
- [11] 马宗国, 江南, 余梦瑶, 等. 抑郁症发病机制及中药治疗研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2011, 19(6): 549 - 553.
- [12] Herr I, Pfizenm J. Glucocorticoid use in prostate cancer and other solid tumors implications for effectiveness of cytotoxic treatment and metastases [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(5): 425 - 430.
- [13] 吴晓, 刘宝君, 吴金峰, 等. 不同时段社交应激对小鼠肺癌生长的影响 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2014, 41(1): 8 - 14.
- [14] Jehn CF, Flath B, Strux A, et al. Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(3): 789 - 794.
- [15] Jehn CF, Kuhnhardt D, Bartholomae, et al. Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer [J]. *Integr Cancer Ther*, 2010, 9(3): 270 - 275.
- [16] Jazayeri S, Keshavarz, SA, Tehrani-Doost M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid and fluoxetine on plasma cortisol, serum interleukin-1beta and interleukin-6 concentrations in patients with major depressive disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2010, 178(1): 112 - 115.
- [17] Sacre S, Medghalchi M, Gregory B, et al. Fluoxetine and citalopram exhibit potent antiinflammatory activity in human and murine models of rheumatoid arthritis and inhibit toll-like receptors [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(3): 683 - 693.
- [18] Razzoli M, Domenici E, Carboni L, et al. A role for BDNF/TrkB signaling in behavioral and physiological consequences of social defeat stress [J]. *Genes Brain Behav*, 2011, 10(4): 424 - 433.
- [19] Duman R, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1116 - 1127.
- [20] Pillai A, Dhandapani KM, Pillai B, et al. Erythropoietin prevents haloperidol treatment-induced neuronal apoptosis through regulation of BDNF [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(8): 1942 - 1951.
- [21] Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effect [J]. *Brain Res*, 2005, 1037(1/2): 204 - 208.
- [22] Yamanaka N, Sasaki N, Stasaki A, et al. Nuclear factor-kappa Bp65 is a prognostic indicator in gastric carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(2C): 1071 - 1075.
- [23] Huang S, Ribinson JB, Deguzman A, et al. Blockade of nuclear factor-kappa B signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8 [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(19): 5334 - 5339.
- [24] Zlatkovic J, Filipovic D. Chronic social isolation induces NF- κ B activation and upregulation of iNOS protein expression in rat prefrontal cortex [J]. *Neurochem Int*, 2013, 63(3): 172 - 189.
- [25] Mase M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression [J]. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008, 29(3): 287 - 291.
- [26] Pinna G, Rasmusson AM. Up-regulation of neurosteroid biosynthesis as a pharmacological strategy to improve behavioural deficits in a putative mouse model of post-traumatic stress disorder [J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24(1): 102 - 116.

[收稿日期] 2014-12-05