论著

文章编号:1000-5404(2012)10-0928-05

一种新的大鼠创伤后应激障碍模型的建立及其行为学检测

赵中兴,伍亚民 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所第三研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室)

[摘要] **目的** 采用复合应激刺激探索建立一种新的创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)大鼠模型,观察其行为学变化。**方法** 30只成年SD大鼠,随机分为正常对照组、连续单一应激组(single-prolonged stress, SPS)和复合应激组,每组10只。用束缚、电击、力竭游泳复合应激源建立大鼠模型,14 d后利用迷宫、旷场实验检测其行为学变化,评估模型效果。**结果** 在接受复合应激后第14天大体行为学观察、拒俘反射评分、旷场试验、高架十字迷宫以及水迷宫结果表明复合应激组大鼠较正常对照组及SPS组,显示出显著的PTSD样症状行为学改变,活动性降低、焦虑样行为增多、空间记忆能力受损。①复合应激组拒俘反射评分(1.4±1.0)较SPS组及正常对照组显著增加($P<0.05$,$P<0.01$)。②旷场实验:复合应激组跨格次数(27.80±5.55)和站立次数(9.00±2.49)较SPS组及正常对照组显著减少($P<0.05$,$P<0.01$);修饰次数无显著差异。③高架十字迷宫实验:复合应激组进入开放臂次数比例(27.50±1.35)、进入开放臂时间比例(29.62±3.23)以及OE+CE(8.60±3.63)较SPS组及正常对照组显著降低($P<0.05$,$P<0.01$);向下探究次数和站立次数均无显著差异。④水迷宫实验的第1、2天3者无显著差异,第3天和第4天复合应激组(35.67±5.13、25.09±3.55)较SPS组及正常对照组时间显著延长($P<0.05$,$P<0.01$)。水迷宫空间探索实验中,复合应激组进入目标象限次数(5.80±2.34)以及穿越原平台位置次数(3.10±1.79)较SPS组及正常对照组显著减少($P<0.05$,$P<0.01$)。**结论** 通过大鼠行为学检测证实复合应激刺激可成功制备较典型的大鼠PTSD动物模型。

[关键词] PTSD;连续单一应激;复合应激;旷场实验;高架十字迷宫

[中图法分类号] R-332;R363.27;R641 [文献标志码] A

Establishment of a new rat model of posttraumatic stress disorder and its behavior test

Zhao Zhongxing, Wu Yamin (State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department 3, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To establish a new rat model of posttraumatic stress disorder (PTSD) with compound stress stimulations. **Methods** Thirty male adult SD rats were randomly divided into 3 groups: a normal group, a single-prolonged stress (SPS) group and a compound stress group (CS) ($n=10$). The CS rats were given compound stress stimulations of restraint, electric shock and exhaustive swimming to establish the PTSD rat model. The Morris water maze test, elevated plus maze (EPM) test and open-field test were used to examine the behavioral changes of the rats after 14 d. **Results** The rats of the CS group showed significant PTSD-like behavioral changes, lower locomotor activity, more anxiety-like behavior and poorer spatial cognitive ability compared with the normal group and SPS group on the 14th day after stimulation. (1) The scale of rat response to capture significantly increased in the CS group (1.4±1.0) compared with that in the normal group and the SPS group ($P<0.05$, $P<0.01$). (2) The open-field tests revealed that the times of crossing (27.80±5.55) and rearing (9.00±2.49) of the CS group significantly decreased compared with those of the normal group and the SPS group ($P<0.01$, $P<0.05$), but there was no significant difference of grooming times among the three groups. (3) The data of EPM test showed that the ratio of open arm entry (OE%) (27.50±1.35), the ratio of open arm time (OT%) (29.62±3.23) and open arm entry + close arm entry (OE+CE) (8.60±3.63) significantly decreased in the CS group compared with those in the normal group and the SPS group ($P<0.05$). However, the times of head-dipping and rearing showed no significant differences among the three groups. (4) The Morris water maze test showed that the escape latency had no significant difference among three groups on the first and the second day, but the escape latency in the CS group (35.67±5.13, 25.09±3.55) was significantly longer than that of the normal group and SPS group on the third and the fourth day ($P<0.01$, $P<0.05$). In the spatial probe test, the times of entering target quadrant and crossing

[基金项目] 全军医药卫生科研基金(08G096)

[通信作者] 伍亚民,E-mail:yaminwu65@hotmail.com

hidden platform significantly decreased in the CS group (5.80 ± 2.34, 3.10 ± 1.79) compared with those in the normal group and SPS group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusions** The rat behavior test confirms that compound stress is a simple and effective method for the establishment of PTSD model in rats.

[**Key words**] post-traumatic stress disorder; Single-prolonged stress; compound stress; openfield test; elevated plus maze

Supported by the Foundation of Medical Scientific Research of PLA (08G096). Corresponding author: Wu Yamin, Tel: 86-23-688803113, E-mail: yaminwu65@hotmail.com

为深入探索创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder,PTSD)的发病机制,近年国内外学者不断探索构建了多种PTSD动物模型,如幽闭电击模型、单一连续刺激模型[1](single prolonged stress,SPS)等,但现有模型都存在着不同的问题。连续单一刺激模型是一种目前较常用的PTSD动物模型,较电击法操作简便、耗时短,动物的行为学改变显著,但是其与平战时PTSD发生的实际情况差别较大。我们在现有模型基础上进行改进,采用复合应激法构建一种更能反映人类PTSD发生的大鼠模型,结合行为学评估其效果。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性健康SD大鼠30只,清洁级,体质量(200 ± 10)g,购自第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心。实验大鼠在动物室对新环境和实验员适应1周,每天定时对其进行抓取和抚摸,注意避免使其受到惊吓。光照节律12 h明暗交替(6:00~18:00),室温(20 ± 2)℃,相对湿度50% ~60%,室内保持安静。

1.2 行为学测试仪器

小动物活动轨迹追踪记录系统、Morris水迷宫以及高架十字迷宫均为美国San Diego Instruments, Inc Smart2.0产,日本Sony公司产DCR-TRV318红外摄像机1台,置于3种行为学监测设备正上方。高架十字迷宫,离地面高50 cm,臂长50 cm,宽10 cm,十字中心为10 cm×10 cm,开臂边缘有1 cm高的墙,闭臂被30 cm高的墙所包围[2]。Morris水迷宫[3]为圆柱形不锈钢制桶,直径130 cm,高80 cm,平台为高30 cm,大小10 cm×10 cm正方形透明树脂玻璃。旷场试验根据文献[4-5]自制,旷场分析箱木板100 cm×100 cm×40 cm,箱底均分为25个方格(20 cm × 20 cm),内部墙壁涂黑。

1.3 方法

1.3.1 动物分组和PTSD模型的建立 大鼠经1周适应期后随机分为正常对照组、复合应激模型组、SPS模型组3组,每组10只。连续单一应激模型的建立方法[1]:将大鼠禁锢2 h后,立即强迫游泳20 min(水深45.4 cm,直径55.6 cm,塑料浴缸装满2/3,水温24 ℃)。恢复15 min,用乙醚麻醉至大鼠意识丧失,在笼中不打扰常规喂养。复合应激模型的建立方法:将大鼠禁锢2 h,期间同时对大鼠足底施以不可逃避电刺激(4 mA,60 V)持续2 s,随机变化间隔30~120 s。禁锢结束后,将大鼠取出进行力竭式游泳(水温20 ℃),直到大鼠放弃挣扎沉底30 s视为力竭。造模结束后将大鼠放入笼中常规喂养,随意进食水。为了避免急性应激反应的影响选择应激后14 d进行大体行为观察和行为学检测[6]。

1.3.2 大体行为观察 大体行为观察包括在特定时间对大鼠一般状况(活动性、精神状态)的观察以及拒俘反射评分,以动物从未接触过的手套抓大鼠,观察其反应。记分标准[7]:0:很容易抓取动物;1:尖叫或者回避;2:尖叫并回避;3:逃脱;4:逃脱并尖叫;5:试图撕咬手套;6:主动跃起攻击。总分用于评价动物恐惧与冲突素质特征的改变。

1.3.3 行为学检测 专门的行为学实验室,遮光窗帘阻断室外光线,室内用4个安放于实验室4角的60 W白炽灯照到墙壁获得漫反射光源,照度150~300 LX,照度恒定,避免灯光直射检测仪器。室温20~25 ℃,保持通风和安静[8]。实验设备上方均安装红外摄像机记录大鼠的行为活动。实验过程中只有日常参与实验的操作员搬运大鼠,实验员与设备保持一定距离,避免大鼠看到实验员,依次进行旷场实验、高架十字迷宫实验和水迷宫实验。

旷场实验:将大鼠置于旷场中央,记录3 min内以下参数:跨格次数、站立次数、修饰行为次数,反应大鼠的活动性、探索性、焦虑样行为。实验完毕后将大鼠移出,清理旷场内大鼠粪便和尿液,用蘸有70%酒精抹布擦拭旷场,避免留下气味影响下一只的行为检测。

高架十字迷宫实验:用于评价焦虑样行为。将大鼠置于高架十字迷宫的中央区使其头部正对其中1个开放臂,释放后即开始记录下述指标[2]:①进入开放臂次数(open arm entry,OE):进入到任一开放臂的次数,以大鼠4爪均进入到臂内为准,中途1个爪子从该臂中完全退出则为该次进入活动完成;②进入开放臂时间(open arm time,OT):从进入开放臂到退出开放臂,在开放臂内持续的总时间;③进入封闭臂次数(close arm entry,CE):进入任一封闭臂的次数,以大鼠4个爪子均进入到臂内为准;④进入封闭臂时间(close arm time,CT):从进入封闭臂到退出封闭臂,在封闭臂内持续的总时间。由①~④分别计算出:进入开放臂和封闭臂的总次数(OE+CE):表示大鼠的运动活性;进入OE比例:OE/(OE+CE)×100%;进入OT比例:OT/(OT+CT)×100%,每只大鼠测试5 min,只检测1次,如果在实验过程中大鼠跌落,则淘汰该数据。实验结束后清理迷宫内大鼠粪便和尿液,用蘸有70%酒精抹布擦拭迷宫,避免留下气味影响下一只的行为检测。

水迷宫实验:水桶周围放置特殊标记物作为大鼠的视觉线索,水池内注入自来水,水面超过平台1.5 cm,水温恒定在(25 ± 1.0)℃,水中加入适量墨汁染黑以增强对比度,避免数据采集时出现干扰。

定位航行实验(place navigation):历时5 d,实验前1 d不放置平台,让小鼠自由游泳5 min适应环境,不记录轨迹。正式实验时的第1天将平台固定在SE象限,位于水面下1.5 cm,实验室中的物品和人员的位置在实验期间固定不变,作为大鼠的空间参照物。每次从随机象限入水点将大鼠面向池壁轻轻放入水中,检测时间为60 s,让其找到水中隐藏平台。记录大鼠自入水到找到平台四肢爬上平台所需的时间作为逃避潜伏期。大鼠爬上平台后,让其停留30 s;如果入水后给定时间内未能找到平台或者未能爬上平台,则记录为总时间60 s,并人为放置于平台上30 s,然后从平台上取下休息30 s,再进行下一次实验。每只大鼠每天实验4次,连续4 d,以评价其空间记忆的获得能力。为避免短时记忆的影响,用每天第1次实验的轨迹进行组间比较。

空间探索实验(spatial probe):定位航行实验结束次日,拆除平台,选择随机象限作为入水象限,记录大鼠在60 s内穿过原平台位置的次数,原平台象限游程比率及时间比率(即大鼠在原平台象限的游程及时间占总游程及总时间的比率),评价其空间记忆能力。

1.4 统计学处理

数据以$\bar{x} \pm s$表示,采用SPSS 15.0统计软件,两组间均数比较采用独立样本t检验。

2 结果

2.1 行为学观察

在每天固定时间观察3组大鼠。与正常对照组比较,SPS组和复合应激组均表现出活动性降低,当实验员靠近时,后2组蜷缩在一起,而正常对照组则表现出强烈的探索欲望。复合应激组拒俘反射评分(3.3 ± 1.9)较正常对照组及SPS组(1.4 ± 1.0)显著增高($P<0.01$,$P<0.05$)。提示复合应激组大鼠较余2组大鼠攻击行为和逃避行为增加。

2.2 行为学检测

复合应激组与正常对照组及SPS组比较跨格次数和站立次数差异有统计学意义($P<0.01$,$P<0.05$,表1),修饰行为差异无统计学意义,提示大鼠活动度减少,焦虑状态更明显。

表1 大鼠旷场试验评分($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	跨格次数	站立次数	修饰行为
正常对照组	37.20 ± 5.65	15.30 ± 4.11	7.40 ± 2.83
SPS组	32.90 ± 4.79	12.00 ± 3.46	6.40 ± 2.12
复合应激组	27.80 ± 5.55^{ab}	9.00 ± 2.49^{ab}	4.40 ± 2.32

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与SPS组比较

复合应激组与正常对照组及SPS组比较进入OE及OT比例和OE+CE差异有统计学意义($P<0.01$,$P<0.05$,表2),向下探究次数和站立次数差异无统计学意义,提示大鼠活动度减少,焦虑状态更明显。

复合应激组与正常对照组及SPS组比较水迷宫定位航行实验第1、2天(即应激后第16、17天)第1次实验无显著差异,定位航行实验第3、4天(即应激后第18、19天)第1次实验潜伏期显著延长($P<0.01$,$P<0.05$,表3),提示大鼠空间记忆受损。大鼠第4天第1次定位航行实验运动轨迹采集图显示复合应激组较正常对照组及SPS组路程明显延长(图1)。

表2 大鼠高架十字迷宫对比($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

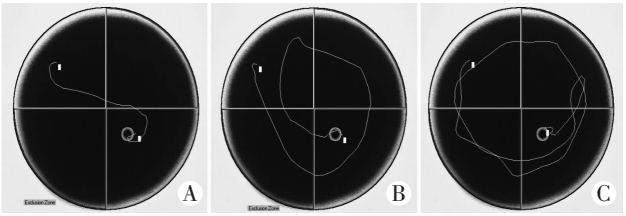
组别	进入OE比例(%)	进入OT比例(%)	OE+CE	向下探究次数	站立次数
正常对照组	38.70 ± 4.29	38.39 ± 6.59	14.30 ± 4.27	13.70 ± 3.43	13.70 ± 3.68
SPS组	30.30 ± 3.20	34.13 ± 5.06	12.20 ± 3.68	13.50 ± 3.54	13.30 ± 3.34
复合应激组	27.50 ± 1.35^{ab}	29.62 ± 3.23^{ab}	8.60 ± 3.63^{ab}	12.20 ± 2.82	13.60 ± 3.13

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与SPS组比较

表3 水迷宫定位航行实验逃避潜伏期结果[$n=10$,($\bar{x} \pm s$)s]

组别	第1天第1次	第2天第1次	第3天第1次	第4天第1次
正常对照组	51.96 ± 8.76	35.83 ± 11.21	25.99 ± 5.57	19.55 ± 3.65
SPS组	52.78 ± 8.88	46.85 ± 10.62	30.75 ± 3.86	21.46 ± 3.94
复合应激组	51.68 ± 8.01	43.23 ± 8.79	35.67 ± 5.13^{ab}	25.09 ± 3.55^{ab}

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与SPS组比较



A:正常对照组;B:SPS组;C:复合应激组

图1 定位航行实验第4天3组大鼠从平台所在象限对侧象限入水后到达平台所走的轨迹

复合应激组与正常对照组及SPS组空间探索实验的进入目标象限次数和穿越平台位置次数差异均有统计学意义($P<0.01$,$P<0.05$,表4),提示大鼠空间记忆受损。

表4 水迷宫空间探索实验[$n=10$,($\bar{x} \pm s$)s]

组别	进入目标象限次数	穿越原平台位置次数
正常对照组	11.60 ± 3.17	5.70 ± 2.16
SPS组	8.30 ± 1.64	3.50 ± 1.93
复合应激组	5.80 ± 2.34^{ab}	3.10 ± 1.79^{ab}

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与SPS组比较

3 讨论

PTSD是一组因战争、灾难、暴力事件等精神创伤因素引起的慢性持续的精神障碍,包括闯入性记忆再体验创伤场景、麻木回避、警觉性增高3大典型症状[9-12]。其发生率高,严重影响患者身心健康,造成巨大社会负担,已经日益引起世界各国政府和军队的重视。目前PTSD的发生机制不甚明确,药物治疗手段存在局限。1993年Yehuda等[13]总结了时间依赖敏感性(time-dependent sensitization, TDS)的PTSD动物模型标准包括:①非常短暂的刺激来模拟PTSD的发生;②使用的刺激要产生剂量依赖的PTSD样反应;③刺激应该产生持续一段时间的生物学改变或者随着时间的流逝产生更加显著的改变;④刺激有能力诱导出双向的生物行为改变。动物模型的有效性判断一般是通过3个指标来评估:现象上的相似(表面效度,face validity)、符合理论解释的结构体系(结构效度,construct validity)以及通过动物实验上的药物有效性来预测这种药物对人的疗效(预测效度,predictive

validity)。上述标准已经逐渐被各国研究者所接受。

作为研究 PTSD 的一种有效手段,动物模型的建立一直为研究者所重视,但目前仍无一个被广泛接受的动物模型。过去人们已经成功构建了一系列的动物模型如:①电击模型[14],该方法各种参数可控,制作过程简单,且认知功能障碍明显,但仍存在不少局限,比如单纯的电击需要 3 d 才能引出显著的慢性行为学改变[15]。Hawley 等[16]将 SD 大鼠采用电击加猫粪便气味暴露法制作动物模型,7 d 后旷场实验检测其焦虑行为和探索行为发现,如果没有对大鼠在 3 d 和 7 d 进行情景回顾,应激大鼠和正常对照组大鼠行为学检测无显著差异。②SPS 模型是以疲劳为环境条件刺激建立的 PTSD 动物模型。Yamamoto 等[17]发现 SPS 模型有 PTSD 样症状,如对创伤相关或者无关事件表现出增强的情景恐惧反应。Sakamoto 等[18]发现 SPS 模型还能导致大鼠 3、4 腰段脊髓的雄激素受体蛋白表达减少,并由此研究心理因素导致的性功能障碍。Harvey 等[19]发现 SPS 模型大鼠在 Morris 水迷宫中表现出空间记忆受损,Yamamoto 等[20]认为这种受损并非来自于水迷宫的条件恐惧,而是原先受到的应激,还指出,尽管 SPS 模型支持表面、结构和预测效度适合作为一种 PTSD 模型,但是创伤相关的回避和情感迟钝以及杏仁体和中脑区还没有得到研究,目前的研究只能表明 SPS 模型可以作为一个部分有效的 PTSD 动物模型。此外,由于该模型使用麻醉剂并不能很好地模拟人类发生 PTSD 的情况。③天敌模型[21-22],该模型局限在于缺乏 PTSD 的核心特征如对创伤线索反应过度不能完全涵盖 PTSD 的表现。Cohen 等[23]发现暴露于天敌气味 10 min 的大鼠只有 22.0% 表现出 PTSD 样症状。文献[24]用同样的方法制作 PTSD 模型,30 d 后检测高架十字迷宫和听觉惊恐反应发现较正常对照组有明显变化。Kozlovsky 等[25]发现用 SD 大鼠暴露在雄性猫气味 10 min 制作的 PTSD 模型,7 d 后检测高架十字迷宫和听觉惊恐反应,有 38.4% 的动物符合极端行为反应,15.4% 的动物有最小行为反应,46.2% 有部分行为反应。前期研究发现,由于实验大鼠从未接触猫一类天敌,不像野生大鼠那样能将天敌和恐惧联系起来,用这种方法很难有效制作出 PTSD 模型。④溺水模型,该模型应用较少。

本研究旨在建立一种有效的新型 PTSD 模型,实验结果显示复合应激组与 SPS 组和正常对照组的行为学差异:①拒俘反射评分明显增高提示复合应激组大鼠逃避和攻击行为增多,焦虑样行为增加;②旷场实验发现跨格次数和站立次数明显减少,提示大鼠活动性明显减少、探索欲望明显降低;③高架十字迷宫实验显示,复合应激组大鼠进入开放臂次数比例、进入开放臂时间比例以及 OE + CE 明显降低,提示焦虑样行为增加;④水迷宫实验发现定位航行实验第 3、4 天逃避潜伏期延长,空间探索实验发现进入目标象限次数和穿越原平台位置次数明显减少,提示大鼠空间记忆受损。总结本模型的主要特点:①综合了过去制备 PTSD 模型的几种应激因子:电击、束缚、疲劳、溺水,避免了单一应激源带来的应激强度不够的缺陷,更好地模拟平战时 PTSD 的发生条件,符合上述 TDS 的动物模型标准;②致伤因素可控、操作简便、持续时间短;③可重复性高,更加敏感、更规律、更符合实际;④现有检测指标:拒俘反射评分、高架十字迷宫、旷场试验、水迷宫提示其发生 PTSD 样症状发生率高。提示复合应激法是一种简便有效的 PTSD 模型建立方法。

参考文献:

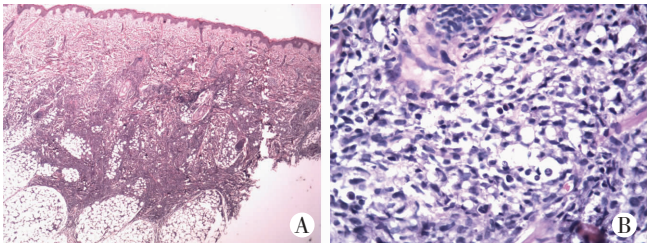
[1] Liberzon I, Krstov M, Young E A. Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback[J]. Psychoneuroendocrinology, 1997, 22(6): 443-453.
[2] Pellow S, Chopin P, File S E, *et al*. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat[J]. J Neurosci Methods, 1985, 14(3): 149-167.
[3] Morris R G. Spatial localization does not require the presence of local cues[J]. Learning and Motivation, 1981, 12(2): 239-260.
[4] 林晓春, 李云鹏, 卞艳芳, 等. 大鼠旷场实验指标检测及参考值的探讨[J]. 毒理学杂志, 2010, 24(3): 224-225.
[5] Klugmann M, Goepfrich A, Friemel C M, *et al*. AAV-Mediated Overexpression of the CB1 Receptor in the mPFC of Adult Rats Alters Cognitive Flexibility, Social Behavior, and Emotional Reactivity[J]. Front Behav Neurosci, 2011, 5: 37.
[6] Lehmann J, Weizman R, Pryce C R, *et al*. Peripheral benzodiazepine receptors in cerebral cortex, but not in internal organs, are increased following inescapable stress and subsequent avoidance/escape shuttle-box testing[J]. Brain Res, 1999, 851(1/2): 141-147.
[7] Kaufer D, Friedman A, Seidman S, *et al*. Acute stress facilitates long-lasting changes in cholinergic gene expression[J]. Nature, 1998, 393(6683): 373-377.
[8] Alstott J, Timberlake W. Effects of rat sex differences and lighting on locomotor exploration of a circular open field with free-standing central corners and without peripheral walls[J]. Behav Brain Res, 2009, 196(2): 214-219.
[9] 张娅玲, 白艳秋, 彭正午, 等. 创伤后应激障碍(PTSD)的生物学研究概述[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(1): 172-175, 168.
[10] 刘媛, 王正国, 伍亚民. 创伤后应激障碍的中枢神经系统机制[J]. 中国临床神经科学, 2008, 16(4): 442-446.
[11] 张静娜, 邱明国, 谢兵, 等. 基于纤维束骨架的空间统计方法研究创伤后应激障碍患者脑白质结构变化[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(19): 2077-2080.
[12] 张晔, 邱明国, 谢兵, 等. 创伤后应激障碍患者静息状态下脑默认网络研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(21): 2271-2273.
[13] Yehuda R, Antelman S M. Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder[J]. Biol Psychiatry, 1993, 33(7): 479-486.
[14] Philbert J, Pichat P, Beeske S, *et al*. Acute inescapable stress exposure induces long-term sleep disturbances and avoidance behavior: a mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD)[J]. Behav

Brain Res, 2011, 221(1): 149 – 154.
[15] Braga M F, Aroniadou-Anderjaska V, Manion S T, *et al*. Stress impairs alpha(1A) adrenoceptor-mediated noradrenergic facilitation of GABAergic transmission in the basolateral amygdala[J]. Neuropsychopharmacology, 2004, 29(1): 45 – 58.
[16] Hawley W, Grissom E, Keskitalo L, *et al*. Sexual motivation and anxiety-like behaviors of male rats after exposure to a trauma followed by situational reminders[J]. Physiol Behav, 2011, 102(2): 181 – 187.
[17] Yamamoto S, Morinobu S, Iwamoto Y, *et al*. Alterations in the hippocampal glycinergic system in an animal model of posttraumatic stress disorder[J]. J Psychiatr Res, 2010, 44(15): 1069 – 1074.
[18] Sakamoto H. The neurobiology of psychogenic erectile dysfunction in the spinal cord[J]. J Androl, 2010, 31(6): 519 – 526.
[19] Harvey B H, Naciti C, Brand L, *et al*. Endocrine, cognitive and hippocampal/cortical 5HT 1A/2A receptor changes evoked by a time-dependent sensitisation (TDS) stress model in rats[J]. Brain Res, 2003, 983(1/2): 97 – 107.
[20] Yamamoto S, Morinobu S, Takei S, *et al*. Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder[J]. Depress Anxiety, 2009, 26(12): 1110 – 1117.
[21] Adamec R, Hebert M, Blundell J. Long lasting effects of predator stress on pCREB expression in brain regions involved in fearful and anxious behavior[J]. Behav Brain Res, 2011, 221(1): 118 – 133.
[22] Miura H, Ando Y, Noda Y, *et al*. Long-lasting effects of inescapable-predator stress on brain tryptophan metabolism and the behavior of juvenile mice[J]. Stress, 2011, 14(3): 262 – 272.
[23] Cohen H, Zohar J. An animal model of posttraumatic stress disorder: the use of cut-off behavioral criteria[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1032: 167 – 178.
[24] Cohen H, Matar M A, Buskila D, *et al*. Early post-stressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder[J]. Biol Psychiatry, 2008, 64(8): 708 – 717.
[25] Kozlovsky N, Matar M A, Kaplan Z, *et al*. The immediate early gene Arc is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of posttraumatic stress disorder[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2008, 18(2): 107 – 116.

(**收稿**:2011-12-12;**修回**:2012-02-09)
(编辑 龙 亮)

(上接927页)

组织病理:(右大腿)表皮未见明显异常,真皮全层及皮下脂肪内可见大片密集的上皮样细胞,部分胞浆淡染,可见个别核分裂象(图2A),甲苯胺蓝染色阳性(图2B)。符合肥大细胞增生症。诊断:①肥大细胞增生症;②急性上呼吸道感染。



A:HE×100;B:甲苯胺蓝染色×400

图2 患儿右大腿肥大细胞增生症组织病理变化

治疗:予抗感染,能量合剂静滴,西替利嗪滴剂口服治疗。治疗1 d后热退,皮疹逐渐好转,治疗9 d时患儿四肢及躯干斑丘疹完全消退,头面部结节缩小,能睁眼,呼吸较前通畅,经家长要求后自动出院。随访1年,出院后未予患儿特殊处理,全身皮疹及结节逐渐消退,无明显脏器受损表现,皮疹有轻微反复,进一步随访中。

2 讨论

肥大细胞增生症(masforcytosis)是一组以皮肤或其他器官肥大细胞浸润为特征的疾病。本病病因尚未明确,疾病临床表现各种各样,差异很大,可局限于皮肤表现为孤立性或弥漫性损害,也可伴有肝、脾、骨等损害,有时仅有内脏损害而无皮损。如何分类各家意见不一,临床常采用的简单分类如下:(1)良性。a. 皮肤型:分全身性(色素性荨麻疹);孤立性(肥大细胞瘤);弥漫性(弥漫性皮肤肥大细胞增生症)。b. 系统性:皮肤、骨、肝、脾、胃肠道受累;c. 脾、骨和胃肠道型;(2)恶性 :白血病性。任何一种类型的肥大细胞增生症均不多见[2]。多数患者的诊断主要依靠临床表现和Darier征阳性,Darier征对肥大细胞增生症的诊断具有特异性,但并不是所有的患者Darier征均阳性,Kiszewski等[3]统计确诊仍需通过皮肤病理组织活检来诊断,Giemsa染色和甲苯胺蓝染色(toluidine)对诊断有特异性,尤其对不典型肥大细胞增生症诊断有重要意义。病理检查仍为诊断肥大细胞增生症的金标准,临床诊断有争议时仍需首选进行病理活检。本例患儿有典型的躯干、颜面皮肤斑丘疹和散在颜面结节,无明显皮肤外多系统受累表现,Darier征为阴性,结合病理检查及甲苯胺蓝染色阳性,考虑诊断皮肤肥大细胞增生症。肥大细胞增生症目前尚无根治的方法,治疗上一般是保守治疗及对症治疗,部分患者因无症状而无需任何治疗,目前治疗原则为避免触发因素,缓解症状,防止并发症。对侵袭型的病变,治疗针对伴发的恶性肿瘤,临床可选用抗组胺药,糖皮质激素、PUVA、阿司匹林及干扰素等[4]。本病预后与发病年龄及临床类型相关,多数肥大细胞增生症症状/体征常可自行消退[5],少数有系统侵犯的患者,病程可呈慢性进行性发展,也有极少数病例向恶性转归,甚至死亡。本例患儿皮疹有自行消退征象,全身皮疹及结节消退后无明显脏器受损表现,随访1年皮疹有轻微反复,其远期情况及预后需进一步跟踪随访。

参考文献:

[1] 王侠生, 廖康煌. 杨国亮皮肤性病学[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2005: 1071 – 1072.
[2] 吴志华. 现代皮肤性病学[M]. 第2版. 广州: 广东人民出版社, 2000: 658 – 660.
[3] Kiszewski AE, Duran – Mckinster C, Orozco – Covarrubias L, *et al*. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004, 18(3):285 – 290.
[4] 刘琨, 陆洪光, 曹煜. 皮肤肥大细胞增生症的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(8):763 – 765.
[5] 石军, 李翠玲, 徐涛. 系统性肥大细胞增生症一例[J] 中华儿科杂志, 2005, 43(4):317 – 318.

(**收稿**:2012-02-27;**修回**:2012-03-17)
(编辑 王 红)