

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.09.004

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220314.1714.014.html\(2022-03-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220314.1714.014.html(2022-03-15))

血液透析对肾衰大鼠心功能的影响及机制研究\*

张培<sup>1</sup>,朱新旺<sup>1</sup>,孙亚南<sup>1</sup>,穆中一<sup>2</sup>

(1. 中国医科大学附属第一医院肾内科,沈阳 110000;2. 辽宁省肿瘤医院  
泌尿外科,沈阳 110000)

**[摘要]** **目的** 探讨血液透析对肾衰大鼠心功能的影响及机制。**方法** 将 40 只大鼠分为假手术组、模型组、激动剂组和血液透析组,除假手术组外,其余组建立肾衰模型。**结果** 模型组大鼠心肌细胞肥大,细胞核溶解,心肌纤维排列紊乱,大量炎症细胞浸润;激动剂组和血液透析组大鼠心肌组织病理损伤减轻;与模型组比较,血液透析组左心室舒张末压(LVEDP)升高,左心室收缩压(LVSP)、左心室内压最大上升速率(+dp/dt-max)、左心室内压最大下降速率(-dp/dtmax)、血肌酐、尿素氮、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-1β 水平及 Toll 样受体 4(TLR4)、caspase-3 mRNA 水平和蛋白水平,以及 p-NF-κB p65 蛋白水平、p-NF-κB p65/NF-κB p65 降低( $P<0.05$ );与血液透析组比较,激动剂组 LVEDP 降低,其余各指标升高( $P<0.05$ )。**结论** 血液透析可减轻肾衰大鼠肾损伤及心肌炎症,改善心功能,可能是通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路发挥作用。

**[关键词]** 肾衰;血液透析;Toll 样受体 4;核因子-κB  
**[中图法分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)09-1458-05

Study on effect and mechanism of hemodialysis on heart function  
in rats with renal failure\*

ZHANG Pei<sup>1</sup>,ZHU Xinwang<sup>1</sup>,Sun Yanan<sup>1</sup>,MU Zhongyi<sup>2</sup>

(1. Department of Nephrology,First Affiliated Hospital of China Medical  
University,Shenyang,Liaoning 110000,China;2. Department of Urological Surgery,  
Liaoning Provincial Tumor Hospital,Shenyang,Liaoning 110000,China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect and mechanism of hemodialysis on the heart function in the rats with renal failure. **Methods** Forty rats were divided into the sham operation group,model group,agonist group and hemodialysis group,except for the sham operation group,the other groups were established the renal failure model. **Results** In model group,there were the myocardial cell hypertrophy,nucleolysis,myocardial fiber arrangement disorder and a large number of inflammatory cells infiltration;the pathological damage of myocardial tissue in the agonist group and hemodialysis group was reduced. Compared with the model group,LVEDP,LVSP,+dp/dtmax,-dp/dtmax,serum creatinine,urea nitrogen,CK,CK-MB,IL-6,TNF-α,IL-1β,TLR4,caspase-3 mRNA and protein levels in the hemodialysis group were increased,and the protein level of p-NF-κB p65,p-NF-κB p65/NF-κB p65 were decreased ( $P<0.05$ ). Compared with the hemodialysis group,LVEDP in the agonist group was decreased,and the other indexes were increased ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Hemodialysis can reduce the renal injury and myocardial inflammation and improve the cardiac function in the rats with renal failure,which plays the role possibly by inhibiting TLR4/NF-κB signaling pathway.

**[Key words]** kidney failure;hemodialysis;Toll-like receptor 4;nuclear factor-κB

肾衰患者病死率高,45%~60%的死亡患者死因为心血管疾病,包括心脏结构改变、心力衰竭等<sup>[1-2]</sup>。研究表明,炎症为肾衰患者发生心血管疾病的机制之一。血液透析为肾衰常用肾脏替代治疗方式之一,可经对流、弥散等方式进行物质交换,对体内代谢废物进行清除,纠正酸碱、电解质失衡,提升心血管稳定性<sup>[3-4]</sup>。此外,血液透析在缓解肾衰患者炎性反应、氧化应激中有一定价值,有利于保护心功能,增强右心

\* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(20170540560)。 作者简介:张培(1989—),住院医师,本科,主要从事肾内科的工作。

室游离壁纵向收缩功能,但其作用机制尚不明确<sup>[5]</sup>。本研究通过建立肾衰大鼠模型,重点分析血液透析对肾衰大鼠心功能的影响,并探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

40只清洁级健康雄性SD大鼠,购自北京生物制品研究所有限责任公司,许可证号:SYXK(京)2016-0051。

1.1.2 仪器与试剂

Toll样受体4(TLR4)/核因子-κB(NF-κB)通路激动剂脂多糖(LPS,美国Sigma公司);磷酸肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)试剂盒(北京利德曼生物技术有限公司);白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)ELISA试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司);兔抗大鼠TLR4、p-NF-κB p65、NF-κB p65、caspase-3一抗(美国CST公司);AK-200血液透析器(瑞典Gambro医疗器械公司)。

1.2 方法

1.2.1 模型制备及分组

40只大鼠中取10只作为假手术组,其余30只制备肾衰大鼠模型<sup>[6]</sup>。大鼠麻醉后,于左侧肋弓下0.5cm、脊柱左旁1cm处,作垂直于脊柱的切口,暴露左肾,结扎、缝合左肾动脉2/3分支,1周后将右肾摘除。建模4周后取尾静脉血检测肌酐、尿素氮水平高于假手术组( $P<0.05$ ),表示建模成功。30只大鼠建模成功24只,成功率80%。将24只大鼠随机分为模型组、激动剂组、血液透析组,每组各8只,假手术组大鼠不结扎左肾动脉,其余步骤同上。

1.2.2 动物干预

建模成功24h后,血液透析组大鼠右股静脉留置8F双腔静脉导管,通过小儿专用动静脉透析管路,连接血液透析器,透析面积0.7m<sup>2</sup>。肝素抗凝,初始剂量50U/kg,维持剂量25U/(kg·h)。血液透析速度随大鼠血压变化而调整,维持55~90mL/min,透析时间1h,1周3次,持续3周。激动剂组血液透析方法同血液透析组,每次透析后,尾静脉注射10μg/mL LPS。假手术组和模型组以1.5mL 0.9%氯化钠溶液灌胃,每天1次,持续3周。

1.2.3 心脏超声检查

治疗结束后72h,超声检测左心室舒张期末压(LVEDP)、左心室收缩压(LVSP)、左心室内压最大上升速率(+dp/dtmax)、左心室内压最大下降速率(-dp/dtmax)。

1.2.4 肾功能指标检测

处死大鼠,取下腔静脉血,离心取上清液,采用全

自动生化分析仪检测肌酐和尿素氮水平。

1.2.5 酶联免疫法

取下腔静脉血,离心,分离血清,采用全自动生化分析仪检测CK、CK-MB水平。

1.2.6 HE染色法

切取心肌组织置于4%多聚甲醛,浸蜡、包埋、切片,行HE染色,中性树胶封片,光学显微镜下观察、拍照。

1.2.7 ELISA法

取部分心肌组织,匀浆,离心取上清液,严格按照ELISA试剂盒说明书操作。

1.2.8 qRT-PCR法

取部分心肌组织,提取总RNA,逆转录为cDNA,进行RT-PCR反应,以β-actin为内参,2<sup>-ΔΔCT</sup>计算mRNA相对表达强度,引物序列见表1。

表1 RT-PCR引物序列	
基因	引物序列
TLR4	F:5'-GAGGACTGGGTGAGAAAGGA-3'
	R:5'-GAAACTAGGGATGGTGAGGA-3'
NF-κB p65	F:5'-ATGTTCCADGTATGACTATCAGG-3'
	R:5'-GAAGAGACCAGTAATCACGACA-3'
caspase-3	F:5'-AAACAAGAGCCAAGTCC-3'
	R:5'-AATGAGGGTTGTGATGTG-3'
β-actin	F:5'-TACGATTCTCCCATCAACT-3'
	R:5'-GTCTGGTAATCTCGCACTC-3'

1.2.9 Western blot法

取心肌组织,裂解,离心,取上清液,BCA法测定蛋白水平,上样、电泳、湿转、封闭后,各蛋白抗体(1:500)4℃孵育过夜,二抗(1:5000)室温孵育2h,ECL显影,Image J分析条带灰度值,目的蛋白条带灰度值/β-actin条带灰度值计算目的蛋白表达水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多样本比较采用单因素方差分析,两样本比较采用LSD-*t*检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能指标

与模型组比较,激动剂组和血液透析组LVEDP升高,LVSP、+dp/dtmax、-dp/dtmax降低( $P<0.05$ );与激动剂组比较,血液透析组LVEDP升高,LVSP、+dp/dtmax、-dp/dtmax降低( $P<0.05$ ),见表2。

2.2 血清肌酐、尿素氮水平

与模型组比较,激动剂组和血液透析组肌酐、尿素氮水平降低( $P<0.05$ );与激动剂组比较,血液透析

组肌酐、尿素氮水平降低( $P<0.05$ ),见表 3。

表 2 各组 LVEDP、LVSP、+dp/dtmax、-dp/dtmax 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	LVEDP(mm Hg)	LVSP(mm Hg)	+dp/dtmax(mm Hg/s)	-dp/dtmax(mm Hg/s)
假手术组	10	7.56±0.52	158.25±22.16	14 156.85±1 185.45	9 542.78±824.22
模型组	8	2.19±0.42 <sup>a</sup>	258.75±28.65 <sup>a</sup>	21 658.78±1 203.66 <sup>a</sup>	13 984.96±802.55 <sup>a</sup>
激动剂组	8	3.03±0.36 <sup>ab</sup>	221.54±26.75 <sup>ab</sup>	19 524.62±1 104.24 <sup>ab</sup>	12 542.15±721.55 <sup>ab</sup>
血液透析组	8	5.75±0.46 <sup>abc</sup>	175.65±21.57 <sup>abc</sup>	16 024.55±1 205.33 <sup>abc</sup>	10 874.55±815.42 <sup>abc</sup>
<i>F</i>		269.045	29.012	72.254	52.393
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与假手术组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与模型组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与激动剂组比较。

表 3 各组肌酐、尿素氮水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	尿素氮( $\text{mmol/L}$ )
假手术组	10	61.02±5.63	6.24±0.41
模型组	8	135.84±8.62 <sup>a</sup>	15.03±0.85 <sup>a</sup>
激动剂组	8	126.35±6.22 <sup>ab</sup>	13.65±0.57 <sup>ab</sup>
血液透析组	8	112.13±7.02 <sup>abc</sup>	10.65±0.74 <sup>abc</sup>
<i>F</i>		217.910	326.072
<i>P</i>		<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与假手术组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与模型组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与激动剂组比较。

2.3 血清 CK、CK-MB 水平

与模型组比较,激动剂组和血液透析组 CK、CK-MB 水平降低( $P<0.05$ );与激动剂组比较,血液透析组 CK、CK-MB 水平降低( $P<0.05$ ),见表 4。

2.4 HE 染色结果

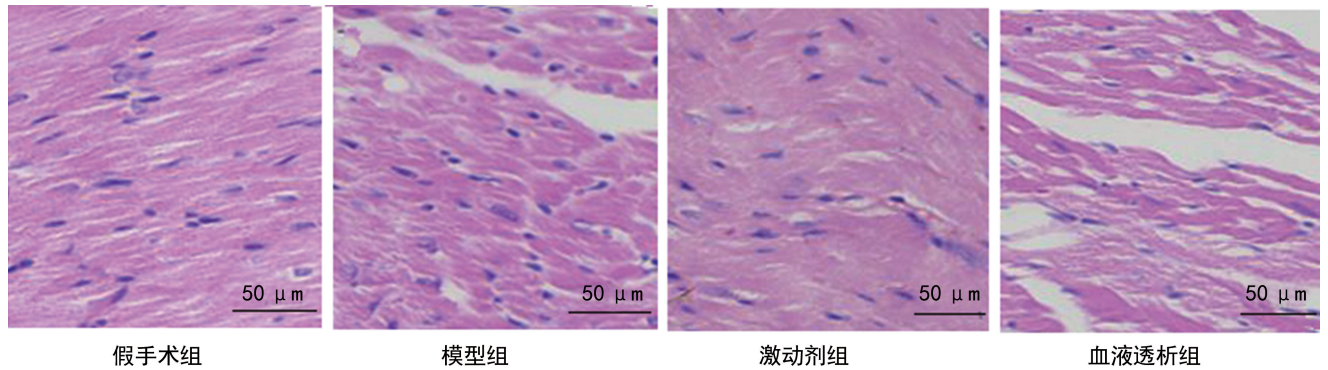


图 1 各组大鼠心肌细胞形态变化比较(HE×400)

2.5 ELISA 检测结果

与模型组比较,激动剂组和血液透析组 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平降低( $P<0.05$ );与激动剂组比较,血液透析组 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平降低( $P<0.05$ ),见表 5。

2.6 PCR 检测结果

与模型组比较,激动剂组和血液透析组 TLR4、caspase-3 mRNA 相对表达量降低( $P<0.05$ );与激

模型组大鼠心肌细胞肥大,细胞核溶解、碎裂,心肌纤维排列紊乱,大量炎症细胞浸润;激动剂组和血液透析组大鼠肌纤维、肌外膜完整性及心肌细胞肥大、炎症细胞浸润均有所改善,见图 1。

表 4 各组 CK、CK-MB 水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)

组别	<i>n</i>	CK	CK-MB
假手术组	10	182.54±20.15	20.45±4.45
模型组	8	382.11±22.16 <sup>a</sup>	82.55±5.62 <sup>a</sup>
激动剂组	8	358.61±20.06 <sup>ab</sup>	67.51±6.02 <sup>ab</sup>
血液透析组	8	224.65±20.54 <sup>abc</sup>	42.84±5.02 <sup>abc</sup>
<i>F</i>		196.177	241.187
<i>P</i>		<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与假手术组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与模型组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与激动剂组比较。

动剂组比较,血液透析组 TLR4、caspase-3 mRNA 相对表达量降低( $P<0.05$ )。各组 NF- $\kappa$ B p65 mRNA 相对表达量组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 6。

表 5 各组 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-1 $\beta$ (ng/L)
假手术组	10	15.19±3.24	6.08±1.22	8.01±2.25
模型组	8	80.25±7.54 <sup>a</sup>	44.52±3.88 <sup>a</sup>	38.66±2.96 <sup>a</sup>

续表 5

各组 IL-6、TNF-α、IL-1β 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )				
组别	<i>n</i>	IL-6(pg/mL)	TNF-α(ng/L)	IL-1β(ng/L)
激动剂组	8	71.25±5.36 <sup>ab</sup>	37.12±2.41 <sup>ab</sup>	34.55±2.61 <sup>ab</sup>
血液透析组	8	45.84±3.52 <sup>abc</sup>	20.04±2.47 <sup>abc</sup>	28.16±2.52 <sup>abc</sup>
<i>F</i>		296.832	394.905	258.215
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>:*P*<0.05,与假手术组比较;<sup>b</sup>:*P*<0.05,与模型组比较;<sup>c</sup>:*P*<0.05,与激动剂组比较。

表 6

各组 TLR4、NF-κB p65、caspase-3 mRNA 相对表 达量比较( $\bar{x} \pm s$ )				
组别	<i>n</i>	TLR4	NF-κB p65	caspase-3
假手术组	10	0.23±0.02	0.35±0.03	0.65±0.11
模型组	8	0.71±0.08 <sup>a</sup>	0.36±0.04	1.82±0.15 <sup>a</sup>
激动剂组	8	0.62±0.07 <sup>ab</sup>	0.36±0.05	1.61±0.11 <sup>ab</sup>
血液透析组	8	0.35±0.09 <sup>abc</sup>	0.37±0.02	1.21±0.13 <sup>abc</sup>
<i>F</i>		95.431	0.452	153.641
<i>P</i>		<0.001	0.718	<0.001

<sup>a</sup>:*P*<0.05,与假手术组比较;<sup>b</sup>:*P*<0.05,与模型组比较;<sup>c</sup>:*P*<0.05,与激动剂组比较。

表 7

各组 TLR4、p-NF-κB p65、NF-κB p65、caspase-3 蛋白相对表达量及 p-NF-κB p65/NF-κB p65 比较( $\bar{x} \pm s$ )						
组别	<i>n</i>	TLR4	p-NF-κB p65	NF-κB p65	caspase-3	p-NF-κB p65/NF-κB p65
假手术组	10	0.31±0.11	0.29±0.10	0.82±0.11	0.35±0.13	0.44±0.09
模型组	8	1.02±0.14 <sup>a</sup>	1.13±0.12 <sup>a</sup>	0.83±0.10	0.98±0.19 <sup>a</sup>	1.36±0.08 <sup>a</sup>
激动剂组	8	0.68±0.11 <sup>ab</sup>	0.65±0.12 <sup>ab</sup>	0.82±0.10	0.62±0.15 <sup>ab</sup>	0.79±0.07 <sup>ab</sup>
血液透析组	8	0.41±0.10 <sup>abc</sup>	0.37±0.13 <sup>abc</sup>	0.82±0.11	0.39±0.12 <sup>abc</sup>	0.45±0.09 <sup>abc</sup>
<i>F</i>		64.546	89.016	0.018	31.789	223.668
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.997	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>:*P*<0.05,与假手术组比较;<sup>b</sup>:*P*<0.05,与模型组比较;<sup>c</sup>:*P*<0.05,与激动剂组比较。

3 讨 论

目前,肾衰患者心功能损伤具体机制尚不明确,其中,炎症为肾衰患者发生心血管疾病的独立危险因素<sup>[7]</sup>。血液透析属于血液净化技术的一种,可减轻炎症反应、氧化应激反应<sup>[8]</sup>。目前,国内尚无肾衰大鼠血液透析的相关报道。

章颖虹<sup>[9]</sup>研究认为血液透析与心功能指标、炎症状态有一定相关性。此外,血液透析还被证实能通过对心血管相关蛋白结合毒素进行清除,发挥保护心血管作用<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,血液透析可促使大鼠 LVEDP 升高, LVSP、+dp/dtmax、-dp/dtmax、血肌酐、尿素氮、CK、CK-MB 及心肌组织 IL-6、TNF-α、IL-1β 水平下降;病理学分析发现,血液透析可改善大鼠心肌纤维、肌外膜完整性,减轻心肌细胞肥大、炎性细胞浸润,这说明血液透析可保护肾衰大鼠心功能,减轻炎症反应,减少心肌损伤。

TLR4 是一种信号转导受体蛋白,与免疫炎症反

2.7 Western blot 法检测结果

与模型组比较,激动剂组和血液透析组 TLR4、p-NF-κB p65、caspase-3 蛋白相对表达量及 p-NF-κB p65/NF-κB p6 降低(*P*<0.05);与激动剂组比较,血液透析组 TLR4、p-NF-κB p65、caspase-3 蛋白相对表达量及 p-NF-κB p65/NF-κB p6 降低(*P*<0.05)。各组 NF-κB p65 蛋白相对表达量组间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见图 2、表 7。

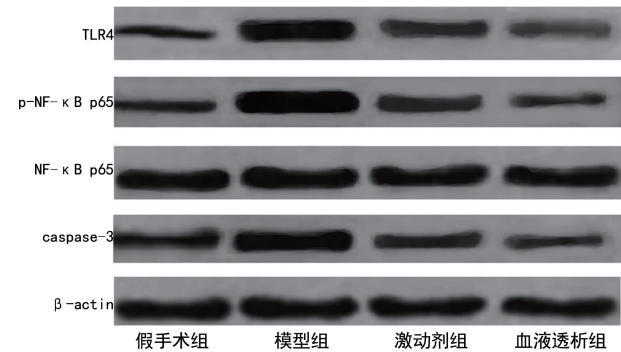


图 2 心肌组织 TLR4、p-NF-κB p65、NF-κB p65、caspase-3 蛋白灰度值比较

应密切相关,在巨噬细胞、内皮细胞、心肌细胞内广泛表达,可启动氧化应激、炎症反应<sup>[11]</sup>。TLR4 激活后可通过髓样分子依赖途径,对下游 NF-κB 进行激活,介导下游炎症级联反应,导致 IL-6、TNF-α、IL-1β 等大量炎症因子分泌、释放,促进心肌细胞凋亡<sup>[12]</sup>。而心肌细胞凋亡在心功能损伤中也发挥重要作用,且由相关基因调控,其中 caspase 家族较常见<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,血液透析可抑制 TLR4、p-NF-κB p65、caspase-3 蛋白相对表达量并降低 p-NF-κB p65/NF-κB p65,且经应用 TLR4/NF-κB 通路激动剂进一步验证,这提示血液透析可抑制 TLR4/NF-κB 信号通路,这可能是血液透析发挥大鼠心功能保护作用的机制之一。

综上所述,血液透析可减轻肾衰大鼠肾损伤及炎症反应,保护心功能,并可能通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路发挥作用。由于本研究涉及的样本量较少,今后仍需进一步扩大样本量,进行后续实验分析。



## 参考文献

- [1] SRIVASTAVA A, KAZE A D, MCMULLAN C J, et al. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(3): 362-370.
- [2] GUHA S, HARIKRISHNAN S, RAY S, et al. CSI position statement on management of heart failure in India[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(6): 952-953.
- [3] 梁维, 赵静, 冯玲, 等. 影响维持性血液透析慢性肾功能衰竭患者并发心血管疾病的相关危险因素[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(12): 81-84.
- [4] ASHBY D, BORMAN N, BURTON J, et al. Renal association clinical practice guideline on haemodialysis[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 379.
- [5] 刘洪涛, 王志刚, 尹立雪. 超声心动图评价慢性肾功能衰竭患者血液透析前后右心室功能[J]. *临床超声医学杂志*, 2018, 20(5): 28-31.
- [6] 王蒙, 王琛, 林评兰, 等. 肾衰 II 号方对慢性肾衰竭大鼠肾组织自噬相关蛋白表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(7): 832-837.
- [7] SCHRAUBEN S J, JEPSON C, HSU J Y, et al. Insulin resistance and chronic kidney disease progression, cardiovascular events, and death: findings from the chronic renal insufficiency cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 60-62.
- [8] GARTHWAITE E, REDDY V, DOUTHWAITE S, et al. Clinical practice guideline management of blood borne viruses within the haemodialysis unit[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 388-390.
- [9] 章颖虹. 血液透析患者心胸比与心功能及微炎症状态的关系[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(20): 2959-2961.
- [10] NAKAYAMA M, ITAMI N, SUZUKI H, et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H<sub>2</sub>)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: a prospective observational study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 254-256.
- [11] GRUFFAZ M, VASAN K, TAN B, et al. TLR4-mediated inflammation promotes KSHV-Induced cellular transformation and tumorigenesis by activating the STAT 3 pathway[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(24): 7094-7108.
- [12] XU M X, WANG M, YANG W W. Gold-quer-cetin nanoparticles prevent metabolic endotoxemia-induced kidney injury by regulating TLR4/NF- $\kappa$ B signaling and Nrf2 pathway in high fat diet fed mice[J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 327-345.
- [13] SURESH K, CARINO K, JOHNSTON L, et al. A non-apoptotic endothelial barrier-protective role for caspase-3[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(6): 1118-1126.
- (收稿日期: 2021-11-10 修回日期: 2022-03-10)
- (上接第 1457 页)
- [15] ZHANG S, FENG P, MO G, et al. Icariin influences adipogenic differentiation of stem cells affected by osteoblast-osteoclast co-culture and clinical research adipogenic[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 436-442.
- [16] MEGAN L, LAURA M, ANDREAS F, et al. Reduction of glucocorticoid receptor function in chronic fatigue syndrome[J]. *Mediators Inflamm*, 2018: 3972104.
- [17] ANDREAS M, DOMINIK L, JASMIN F, et al. Childhood trauma dependent anxious depression sensitizes HPA axis function[J]. *Psychoneuroendocrinol*, 2018, 98: 22-29.
- [18] LISA R S, CATHERINE B S, ZOEY A S, et al. Stress sensitization to depression following childhood adversity: moderation by HPA axis and serotonergic multilocus profile scores[J]. *Dev Psychopathol*, 2020, 33(4): 1264-1278.
- [19] NORMANN C, BUTTENSCHN H N. Gene-environment interactions between HPA-axis genes and childhood maltreatment in depression: a systematic review[J]. *Acta Neuropsychiatrica*, 2020, 32(3): 1-30.
- (收稿日期: 2021-08-22 修回日期: 2022-03-08)