中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：小鼠抑郁样行为对呼吸功能的影响
作者：李祎辰，周晨，马建福，徐世芬，尹磊淼
收稿日期：2026-01-14
网络首发日期：2026-09-10
引用格式：李祎辰，周晨，马建福，徐世芬，尹磊淼．小鼠抑郁样行为对呼吸功能的影响[J/OL]．中国比较医学杂志．
https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260910.1737.002

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

小鼠抑郁样行为对呼吸功能的影响

李祎辰[1,2]，周 晨[2]，马建福[1]，徐世芬[1]，尹磊淼[1]✉

（1.上海中医药大学附属市中医医院，上海 201800；2.上海中医药大学附属岳阳临床医学院，上海 200437）

*通信作者 尹磊淼(1983—)，男，博士，研究员，博士生导师，研究方向：针刺抗哮喘生物学机制。E-mail：collegeylm@shutcm.edu.cn

摘要 目的 探讨慢性束缚应激诱导的抑郁样行为对小鼠呼吸功能的影响及机制。方法 24 只 C57BL/6J 小鼠随机分为正常组、抑郁组、呼吸功能疾病组。抑郁组采用慢性束缚应激造模；呼吸功能疾病组作为阳性对照，采用腹腔注射鸡卵清白蛋白造模。检测行为学、呼吸功能、脾脏及肾上腺指数、组织病理、血清炎症因子、海马 Ezrin 表达。结果 与正常组相比，抑郁组气道阻力升高（P<0.01），肺顺应性降低（P<0.01）；脾脏指数升高（P<0.01），肾上腺指数升高（P<0.01）；肾上腺指数和气道阻力呈正相关（r= 0.764，P<0.01），和肺顺应性呈负相关（r= -0.614，P<0.01）；海马组织变性神经元占比增多（P<0.01）；血清 IL-1β 升高（P<0.01）；海马 Ezrin 表达降低（P<0.01），海马 Ezrin 表达量和肾上腺指数呈负相关（r= -0.633，P<0.01）。结论 慢性束缚应激诱导的抑郁样行为可导致气道阻力增高与肺顺应性降低，并且肾上腺可能介导此效应。

关键词 抑郁；呼吸功能疾病；气道高反应性；慢性束缚应激；肾上腺；Ezrin

中图分类号 R-33; R363.1; R749.4 文献标志码 A

Impact of depressive-like behavior on respiratory function in mice

LI Yichen[1, 2], ZHOU Chen[2], MA Jianfu[1], XU Shifen[1], YIN Leimiao[1] ✉

(1. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201800, China. 2. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Affiliated with Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437)

Abstract Objective To investigate the underlying mechanisms and effects of depression-like behavior induced by chronic restraint stress (CRS) on respiratory function in mice. Methods Twenty-four C57BL/6J mice were randomly divided into normal control (normal), depression-like behavior (depression), and respiratory disease groups (asthma). The depression group was established using CRS. The respiratory disease groups, serving as a positive control for respiratory disease, was induced by intraperitoneal injection of ovalbumin. Behavioral tests, respiratory function, spleen and adrenal gland indexes, lung and hippocampal histopathology, serum inflammatory cytokines, and hippocampal Ezrin expression were evaluated. Results Compared with the normal group, mice in the depression group showed significantly increased airway resistance (P<0.01), decreased lung compliance (P<0.01), and increased spleen and adrenal gland indexes (P<0.01). The adrenal gland index was positively correlated with airway resistance (r = 0.764, P<0.01) and negatively correlated with lung compliance (r= −0.614, P<0.01). The proportion of degenerating neurons in the hippocampus was significantly increased (P<0.01). Serum interleukin-1β levels were elevated (P<0.01). Hippocampal Ezrin expression was decreased (P<0.01), and correlation analysis revealed a significant negative correlation between hippocampal Ezrin expression and the adrenal gland index (r = −0.633, P<0.01). Conclusions CRS-induced depression-like behavior in mice was associated with increased airway resistance and reduced lung compliance, potentially mediated by changes involving the adrenal glands.

Key words depression; respiratory dysfunction; airway hyperresponsiveness; chronic restraint stress; adrenal gland; Ezrin

抑郁症是一种全球性的重大精神卫生问题，以显著而持久的心境低落、兴趣减退、精力缺乏为核心特征，常伴有认知功能障碍及一系列躯体症状[1,2]。抑郁症躯体症状广泛涉及睡眠障碍、食欲减弱、慢性疼痛及自主神经功能紊乱等多个系统[3]。临床研究发现抑郁与呼吸功能疾病之间存在双向关

收稿日期：2026-01-14

基金项目：国家自然科学基金(82274646)。

作者简介：李祎辰(1999—)，男，在读硕士研究生，研究方向：针刺治疗哮喘并发抑郁相关机制。E-mail：lychama@163.com

网络首发时间：2026-09-10 18:23:20 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260910.1737.002

联，哮喘患者发生抑郁的比例是正常人群的 1.35 倍，同时抑郁症患者发生哮喘的比例是正常人群的 1.25 倍[4,5]。目前已有实验研究证明呼吸系统疾病可以导致抑郁症状，并对其部分机制进行了深入研究[6,7]。然而，对于抑郁状态能否直接影响呼吸功能的相关实验研究却相对缺乏。因此，深入探讨抑郁对呼吸功能的直接影响及可能机制，对推动临床从单一治疗模式向心身共同治疗模式的发展具有重要意义。

本研究建立抑郁模型和哮喘模型，比较两者呼吸功能、行为学表现及神经内分泌指标方面的差异，旨在探究抑郁状态对小鼠呼吸功能的直接影响，以期为抑郁影响呼吸系统疾病的相关研究提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雌性 C57BL/6J 小鼠，24 只，7 周龄，体质量（17.2±1.2）g，购自北京维通利华[SCXK(京)2021-0006]。实验动物饲养于上海中医药大学 SPF 级动物房[SYXK(沪）2025-0008]，温度（25±2）℃，湿度（50±5）%，噪音≤50 dB，12 h/12 h 昼/夜节律，自由摄食饮水。本实验经上海中医药大学动物保护伦理委员会批准（PZSHUTCM250603003），按照实验动物使用的 3R 原则进行实验设计并给予人道关怀。

1.2 主要实验试剂与仪器

鸡卵清白蛋白（ovalbumin, OVA）（美国 MedChemExpress 公司，货号 900567）；氢氧化铝凝胶（美国 Thermo Fisher Scientific 公司，货号 5808-46）；组织固定液（广州维格斯生物科技有限公司，货号 25062001）；乙酰甲胆碱（acetyl-β-methylcholine, MCh）（美国 Sigma-Aldrich 公司，货号 62-25-1）；0.9%氯化钠注射液（浙江省济民健康管理股份有限公司，货号 2505F040）；苏木素-伊红染液（hematoxylin-eosin staining, HE）（武汉塞维尔生物科技有限公司，货号 2506E012）；2×Protein Loading Buffer（北京天根生化科技有限公司，货号 C0123A01）；电泳液（美国 Bio-Rad Laboratories 公司，货号#1610732）；三色预染蛋白质 Marker（山东省思科捷生物技术有限公司，货号 EC2019）；Ezrin Antibody （美国 Cell Signaling Technology 公司，货号 3145S）；通用型抗体稀释液（上海雅酶生物医药科技有限公司，货号 SPS119L）；即用型快速封闭液（上海磐超生物科技有限公司，PWQ006）；β-actin Antibody（美国 Cell Signaling Technology 公司，货号 4967S）；Anti-rabbit IgG, HPR-linked Antibody（美国 Cell Signaling Technology 公司，货号 7074S）；10×TBST 缓冲液（武汉赛维尔生物科技有限公司，货号 G0004-1L）；ECL 显影液（上海雅酶生物医药科技有限公司，货号 SQ202）。

行为学测试系统及分析软件 v2.0（上海移数信息科技有限公司，型号 VisuTrack v2.0）；小动物肺功能检测系统（美国 Data Sciences International 公司，型号 Buxco RC）；IX81 倒置显微镜（日本 Olympus Corporation 公司，型号 IX81）；高速离心机（美国 Beckman Coulter 公司，型号 Microfuge 22R）；电子天平（上海天平仪器技术有限公司，型号 FA1004）；悬液微珠芯片平台（美国 Luminex Corporation 公司，型号 Bio-Plex 200 system）；干式恒温器（浙江省杭州米欧仪器有限公司，型号 DTH-100）；电泳仪（美国 Bio-Rad Laboratories 公司，型号 PowerPac 200）；快速湿转仪（江苏省南京金斯瑞生物科技有限公司，型号 L00686C）；显影仪（美国 General Electric Healthcare 公司，型号 Amersham Imager 600）。

1.3 实验方法

1.3.1 模型构建与分组

随机将 C57BL/6J 小鼠分为 3 组：正常组、抑郁组、呼吸功能疾病组，每组 8 只。抑郁造模：根据相关文献[8]构建抑郁模型，使用慢性束缚应激（chronic restraint stress, CRS）干预，每天将小鼠用 50 mL 离心管束缚，再放入纱布限制活动，持续（5±1）h，同时正常组与呼吸功能疾病组小鼠禁水禁食相同时间，持续 21 d。呼吸功能疾病造模：根据课题组文献[9]构建哮喘模型作为呼吸功能疾病对

照，分别在造模第 0 天和第 7 天腹腔注射含 OVA（100 μg/只）和氢氧化铝（1 mg/只）的 0.9%氯化钠溶液混合致敏，两周后用含 1% OVA 的 0.9%氯化钠溶液雾化 30 min，每天 1 次，连续 7 d。分别在造模第 0、1、2、3 周对小鼠进行称重，比较其体质量变化。

1.3.2　行为学检测

（1）新奇摄食实验：小鼠禁食不禁水 24 h 后，从同一位置将小鼠放入规格为 75 cm×75 cm×75 cm 的实验箱中，实验箱中央放入适量等体积食物，观察并记录小鼠 10 min 内首次咀嚼食物的时间，即新奇摄食潜伏期。实验在无明显光源的环境中进行，观察完毕擦拭箱内壁及底面，以免上次动物余留的信息影响下次测试结果[10]。

（2）旷场实验：用规格为 50 cm×50 cm×50 cm 旷场装置，实验前用 75%乙醇清洁，干燥后将小鼠从同一位置放入旷场让其活动 5 min，并打开摄像系统记录。用 VisuTrack v2.0 软件旷场试验模块分析小鼠中央活动时间[11]。

（3）强迫游泳实验：对各组小鼠进行强迫游泳试验，将小鼠置于水深 15 cm，直径约 14 cm，水温 25 ℃的玻璃容器内，强迫游泳 5 min，用拍摄设备录像。用 VisuTrack v2.0 软件强迫游泳模块分析小鼠漂浮时间[12]。

（4）悬尾实验：用医用胶带固定小鼠尾尖 1~2 cm 处，将其悬挂于悬尾箱顶部的挂钩上，确保小鼠呈垂直倒悬体位，且无法触碰到周围任何物体，包括箱底和侧壁。开启摄像设备，录制小鼠行为变化 5 min。利用 VisuTrack v2.0 软件悬尾实验模块分析录制的视频，记录小鼠的摇摆时间[13]。

1.3.3　呼吸功能检测

各组完成造模后 24 h 内，使用小动物肺功能检测系统，测定每组小鼠在梯度浓度 MCh 激发下的气道阻力（lung resistance, RL）与肺顺应性（dynamic compliance, Cdyn）。予以小鼠 1%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉（10 μL/g），2~3 min 后小鼠进入深度麻醉状态，进行气管插管操作；在麻醉小鼠的颈部正中切口，暴露气管后用剪刀在甲状软骨剪开切口，缓慢插入气管插管；将小鼠置于动物肺功能分析系统 37 ℃恒温板上，关上密封盖待小鼠胸廓起伏稳定，与已设定好的 140 次/min 的呼吸频率一致后，开始按 0、3、6、12、24 mg/mL 的 MCh 梯度激发小鼠气道高反应性，记录 RL、Cdyn 等呼吸功能数据，按照偏离磷酸缓冲盐溶液（phosphate buffer solution, PBS）的 RL 最大值和 Cdyn 最小值百分比导出数据。

1.3.4　小鼠脾脏指数检测

脾脏指数一定程度反应小鼠系统性炎症情况。取小鼠脾脏称重并除以小鼠体质量，计算小鼠脾脏指数。计算公式为：脾脏指数=脾重(g)/体质量(g)×100%。

1.3.5　小鼠肾上腺指数检测

肾上腺指数一定程度体现下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）轴的激活状态。取小鼠 2 个肾上腺一起称重并除以小鼠体质量，计算小鼠肾上腺指数。计算公式为：肾上腺指数=肾上腺重(mg)/体质量(g)。

1.3.6　HE 染色法

把固定液中的肺组织和海马组织脱水，然后进行常规石蜡包埋，10 μm 厚度修好蜡块后进行 4 μm 厚度的切片；将附着有石蜡切片的载玻片放入烘箱烤片 60 ℃ 100 min；将组织切片依次放入 2 盒二甲苯中各 10 min，然后按无水乙醇、90%乙醇溶液、80%乙醇溶液、70%乙醇溶液、蒸馏水的顺序每样依次浸泡 5 min。PBS 洗 3 次，每次 3 min；放入苏木素核染色 5 min，自来水洗 5~10 min，镜下观察细胞核颜色，若是太深则使用盐酸乙醇溶液分化，太浅则继续自来水反蓝；调整好细胞核颜色后，放入伊红中浸泡 20~30 s；镜下观察细胞质颜色，增色液冲洗 1~2 次调整颜色深浅；每张载玻片 2~3 滴封片液，盖玻片从一侧缓缓盖上，隔夜晾干；显微镜观察，并挑选视野拍照；按照如下方法对肺组织切片进行评分：0 级（未观察到炎性细胞）；1 级（少量散在炎性细胞）；2 级（支气管被 1~3 层炎性细胞包围）；3 级（支气管或血管被 4~5 层炎性细胞包围）；4 级（大多数支气管或血管被超过 5 层炎性细胞包围）[14]；海马组织 HE 染色的半定量评价方法如下：对每个视野海马组织变性神经元计

数，计算占视野全部神经元细胞的比例。

1.3.7 液相芯片检测

小鼠心脏采血后常温静置 2~4 h 待血清析出，4 ℃，3 500 r/min，10 min 离心取上清 2 次。取 50 μL 小鼠血清样本，稀释 4 倍，制备好标准品后对样品进行孵育，孵育抗体后显色读值。

1.3.8 Western Blot

取小鼠海马组织，放入液氮速冻，将组织样品按适当比例（每 10 mg 加 100 μL 裂解液）加入裂解液，加入磁珠，2 300 r/min，40 s 研磨后冰上静置 30 min，12 000 r/min 离心 15 min 取上清；测量蛋白浓度后上样进行电泳，结束后转膜封闭，孵育一抗 4 ℃过夜，第 2 天 TBST 洗膜后常温孵育二抗 1 h，洗膜后用 Imager 600 显影仪显影。

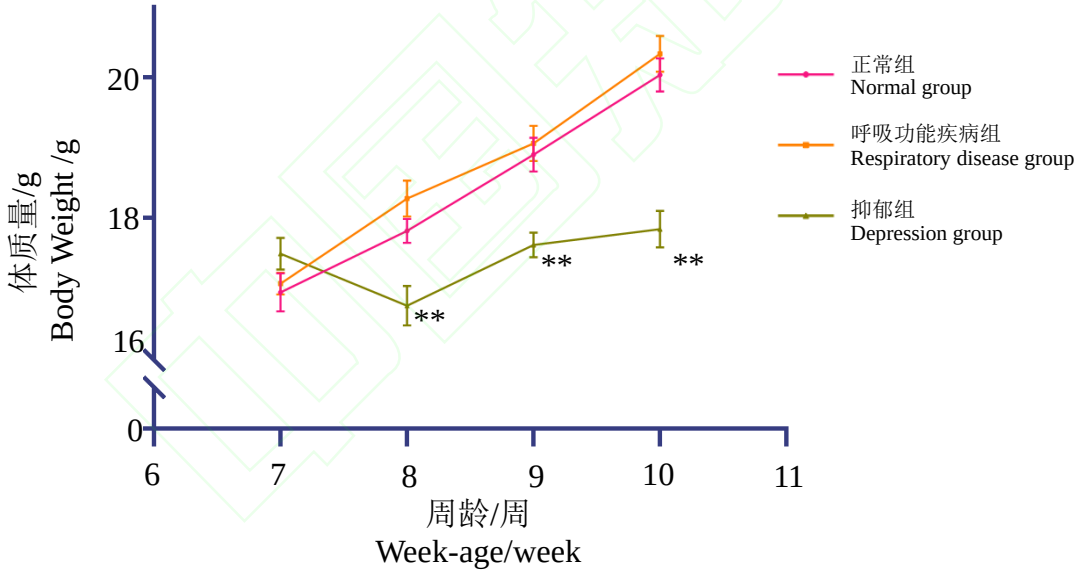
1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。实验结果以平均数±标准误差（$\bar{x}\pm s$）表示，各组间数据用单因素方差分析，多组非正态计量资料比较采用 Kruskal-Wallis 检验。符合正态分布变量的相关性分析采用 Pearson 相关分析，计算 Pearson 相关系数 r 及对应 P 值，以 $P<0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 小鼠抑郁样行为抑制体质量增长

每周对小鼠称重，观察造模 3 周后体质量变化。结果显示，正常组小鼠 3 周后体质量增长 18.3%；呼吸功能疾病组小鼠 3 周后体质量增长 19.2%，与正常组比无显著差别（$P>0.05$，图 1）；而抑郁组小鼠在 3 周后仅增长 2.0%，明显低于正常组（$P<0.01$，图 1）。



注：与正常组相比，$^{**}P<0.01$。

图 1 小鼠造模后 0~3 周体质量变化曲线（$\bar{x}\pm s$，n=8）

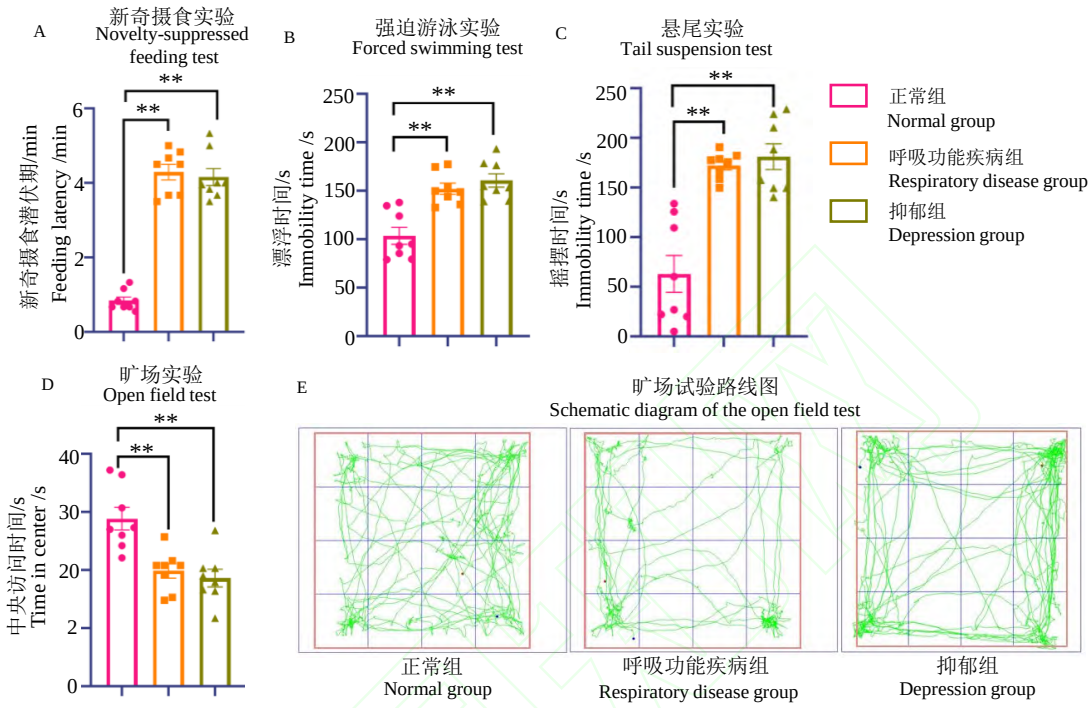
Note. Compared with normal group, $^{**}P<0.01$.

Figure 1 Body weight change curve in mice during 0~3 weeks after modeling ($\bar{x}\pm s$, n=8)

2.2 CRS 诱导小鼠抑郁样行为

与正常组相比，抑郁组小鼠在新奇摄食实验中的新奇摄食潜伏期明显延长（$P<0.01$，图 2A），强迫游泳实验中的漂浮时间明显增多（$P<0.01$，图 2B），悬尾实验中的摇摆时间明显增多（$P<0.01$，图 2C），旷场试验中的中央区域时间明显减少（$P<0.01$，图 2D），同时路线图显示在中央的活动明显减少（图 2E）；呼吸功能疾病组小鼠在新奇摄食实验中的新奇摄食潜伏期明显延长

（*P*<0.01，图 2A），强迫游泳实验中的漂浮时间明显增多（*P*<0.01，图 2B），悬尾实验中的摇摆时间明显增多（*P*<0.01，图 2C），旷场实验中的中央区域访问时间明显减少（*P*<0.01，图 2D），路线图显示在中央的活动明显减少（图 2E）。上述行为学结果不仅表明 CRS 成功诱导小鼠产生抑郁样行为，还揭示了呼吸功能疾病造模同样可诱发出类似的抑郁行为表型。



注：A：新奇摄食实验新奇摄食潜伏期对比；B：强迫游泳实验漂浮时间对比；C：悬尾实验摇摆时间对比；D：旷场实验中央访问时间对比；E：旷场实验路线轨迹图。与正常组相比，$^{**}P$<0.01。

图 2 各组小鼠行为学比较（$\bar{x}\pm s$，n=8）

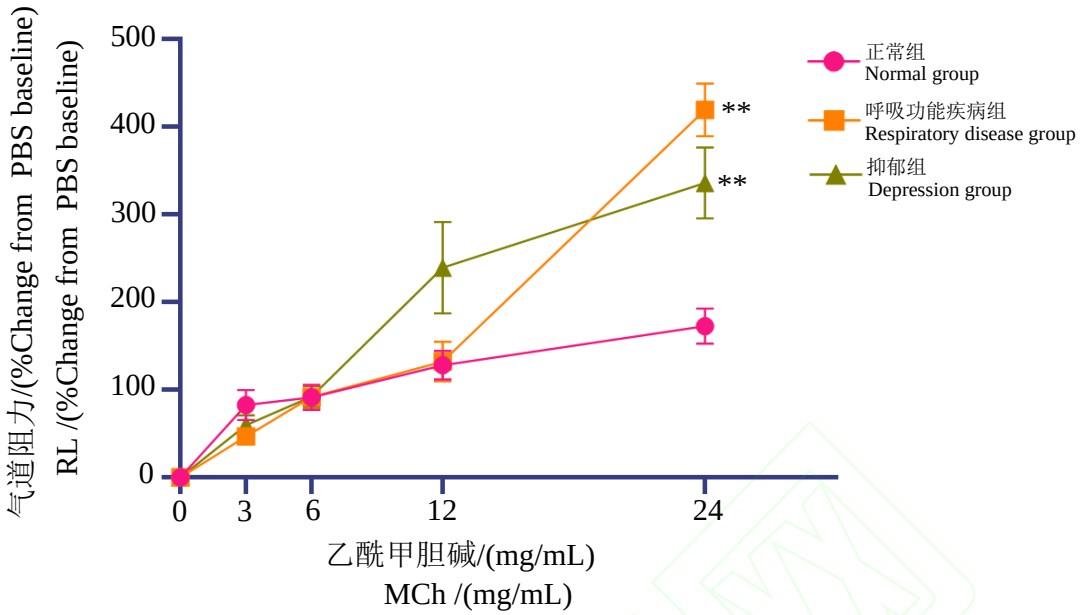
Note. A, Comparison of latency to feed in the novelty-suppressed feeding test. B, Comparison of immobility time in the forced swim test. C, Comparison of immobility time in the tail suspension test. D, Comparison of time in center in the open field test. E, Schematic diagram of the open field test. Compared with normal group, $^{**}P$<0.01.

Figure 2 Comparative analysis of behavioral performance in each group of mice ($\bar{x}\pm s$, n=8)

2.3　小鼠抑郁样行为引发与呼吸功能疾病相当的呼吸功能障碍

2.3.1　小鼠抑郁样行为导致 RL 升高

用梯度 MCh 激发小鼠气道，使之处于气道高反应状态，结果发现，与正常组相比，抑郁小鼠在 0、3、6、12 mg/mL 的 MCh 激发下 RL 无显著差异（*P*>0.05）；在 24 mg/mL MCh 激发下抑郁组 RL 较正常组显著升高（*P*<0.01，图 3），且与呼吸功能疾病组无显著性差异（*P*>0.05）。表明小鼠抑郁样行为可以显著升高 RL。



注：与正常组相比，$^{**}P<0.01$。

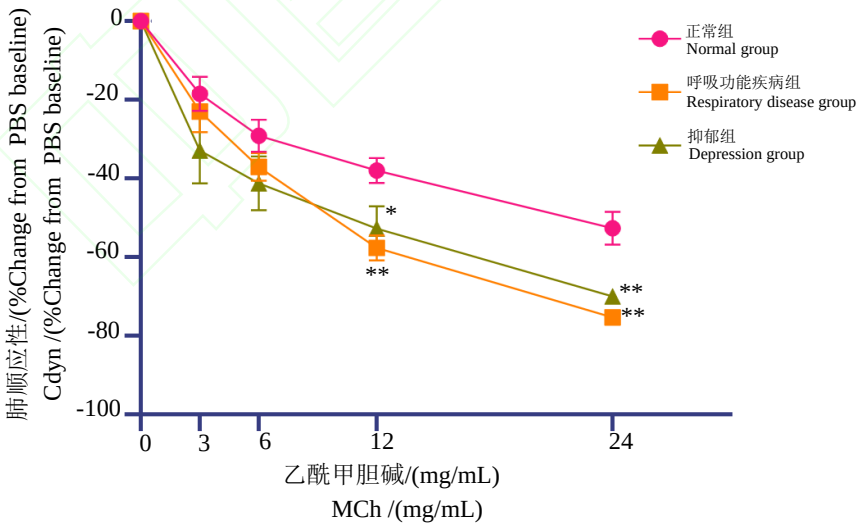
图 3 各组小鼠 RL 变化（$\bar{x}\pm s$，$n=8$）

Note. Compared with normal group, $^{**}P<0.01$.

Figure 3 Changes in RL of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

2.3.2 小鼠抑郁样行为导致 Cdyn 降低

与正常组相比，抑郁组小鼠在 0、3、6 mg/mL MCh 激发下 Cdyn 无显著差异（$P>0.05$）；在 12、24 mg/mL MCh 激发下，抑郁组 Cdyn 较正常组显著降低（$P<0.05$，$P<0.01$，图 4），且与呼吸功能疾病组无显著性差异（$P>0.05$）。表明小鼠抑郁样行为可以显著降低 Cdyn。



注：与正常组相比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

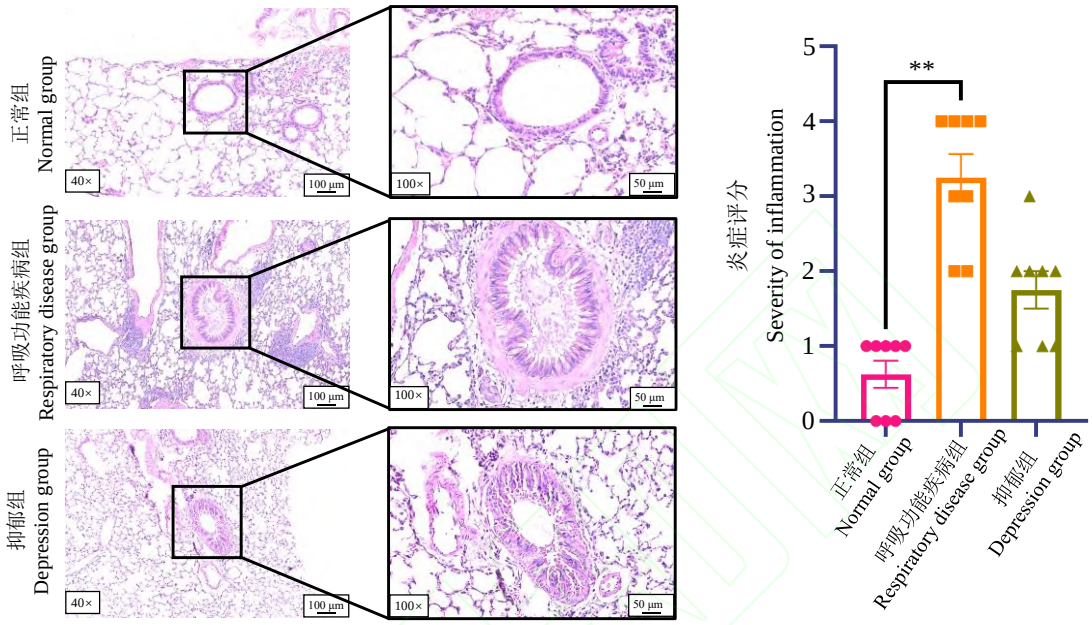
图 4 各组小鼠 Cdyn 变化（$\bar{x}\pm s$，$n=8$）

Note. Compared with normal group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$.

Figure 4 Changes in Cdyn of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

2.4　小鼠抑郁样行为诱导肺组织病理改变

结果显示，与正常组小鼠相比，呼吸功能疾病组小鼠肺组织炎症浸润严重、管壁增厚，杯状细胞增多，同时炎症评分显著增高（P<0.01）；抑郁组小鼠肺组织炎症浸润增多，管壁增厚，炎症评分虽有增高趋势但没有统计学意义（P>0.05），见图 5。说明抑郁引起的气道高反应性是一种非炎症性的病理改变，其发病机制有别于呼吸功能疾病组的典型过敏性炎症反应。



注：与正常组相比，$^{**}P$<0.01。

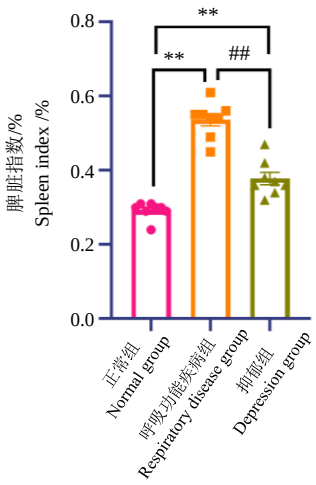
图 5 肺组织 HE 染色与炎症评分（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Note. Compared with normal group, $^{**}P$<0.01.

Figure 5 HE staining of lung tissue and inflammation score ($\bar{x}\pm s$, n=8)

2.5　小鼠抑郁样行为引起系统性炎症反应

脾脏指数能一定程度反应小鼠系统性炎症情况。结果显示，与正常组相比，呼吸功能疾病组脾脏指数显著升高（P<0.01），抑郁组脾脏指数显著升高（P<0.01）；与呼吸功能疾病组相比，抑郁组脾脏指数显著升高（P<0.01），见图 6。提示抑郁与呼吸功能疾病均可诱发系统性的免疫炎症，但抑郁模型并未表现出呼吸功能疾病模型所特有的强烈特异性免疫炎症反应。



注：与正常组相比，$^{**}P$<0.01；与呼吸功能疾病组相比，$^{\#\#}P$<0.01。

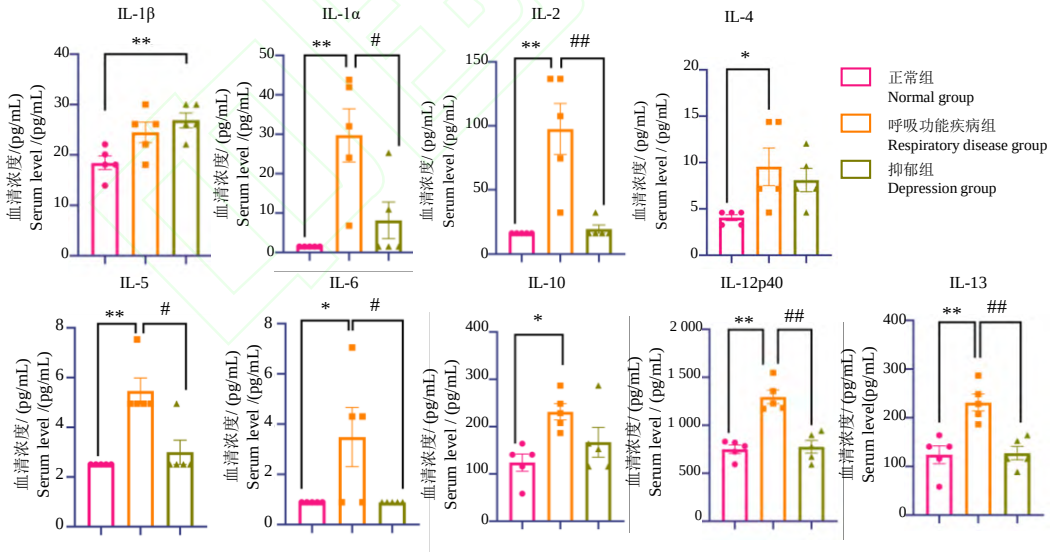
图 6 小鼠脾脏指数变化（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Note. Compared with normal group, $^{**}P$<0.01. Compared with respiratory disease group, $^{\#\#}P$<0.01.

Figure 6 Changes in spleen index of mice ($\bar{x}\pm s$, n=8)

2.6 小鼠抑郁样行为引起血清炎症因子水平变化

本研究采用液相芯片技术对小鼠血清炎症因子水平进行检测。结果显示，与正常组相比，抑郁组仅有白细胞介素（interleukin, IL）-1β 水平显著增高（P<0.01），呼吸功能疾病组 IL-1α、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12p40、IL-13 均显著升高（P<0.05，P<0.01）；与呼吸功能疾病组相比，抑郁组 IL-1α、IL-2、IL-5、IL-6、IL-12p40、IL-13 均显著降低（P<0.05，P<0.01）。表明尽管小鼠抑郁样行为能诱发一定程度的周围性炎症，但程度明显低于呼吸功能疾病组所引起的炎症反应。



注：与正常组相比，$^{*}P$<0.05，$^{**}P$<0.01；与呼吸功能疾病组相比，$^{\#}P$<0.05，$^{\#\#}P$<0.01。

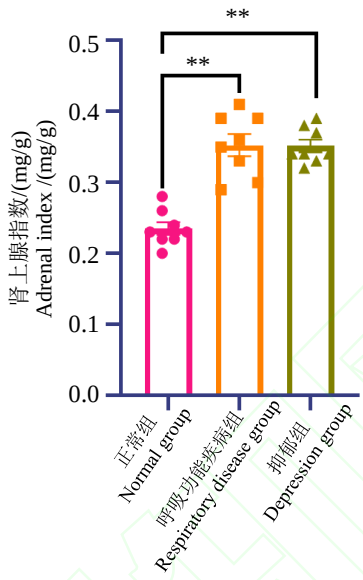
图 7 小鼠血清炎症因子水平变化（$\bar{x}\pm s$，n=5）

Note. Compared with normal group, $^{*}P$<0.05, $^{**}P$<0.01. Compared with respiratory disease group，$^{\#}P$<0.05，$^{\#\#}P$<0.01.

Figure 7 Changes in serum inflammatory factor levels in mice ($\bar{x}\pm s$, n=5)

2.7　小鼠抑郁样行为可能通过激活 HPA 轴影响呼吸功能

肾上腺指数能一定程度体现 HPA 轴的激活状态。与正常组相比，抑郁组和呼吸功能疾病组肾上腺指数均显著升高（P<0.01，图 8）；与呼吸功能疾病组相比，抑郁组肾上腺指数无明显差异（P>0.05，图 8）。上述结果显示，抑郁与呼吸功能疾病均能显著激活肾上腺，提示 HPA 轴的过度激活可能是造成抑郁影响呼吸功能重要机制。



注：与正常组相比，$^{**}P$<0.01。

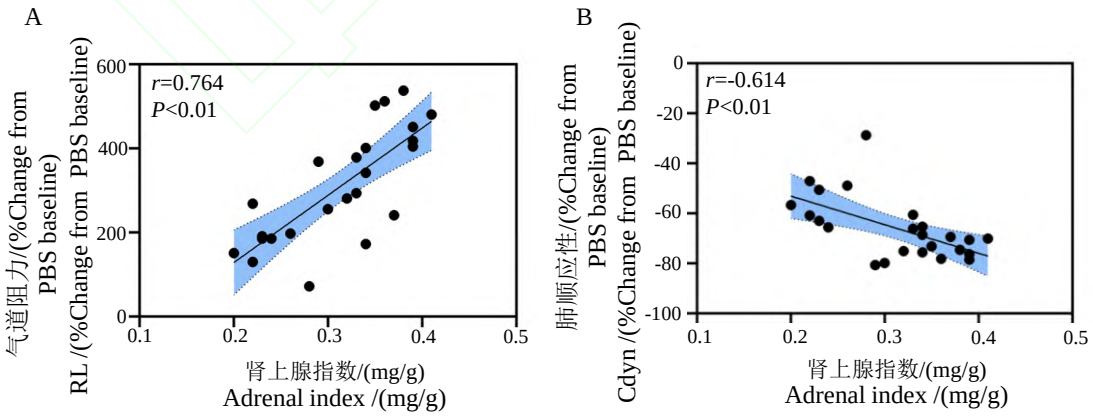
图 8 小鼠肾上腺指数变化（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Note. Compared with normal group, $^{**}P$<0.01.

Figure 8 Changes in adrenal index of mice ($\bar{x}\pm s$, n=8)

2.8　小鼠肾上腺指数和呼吸功能相关性分析

Pearson 相关性分析发现，小鼠肾上腺指数和 RL 呈正相关（r=0.764，P<0.01，图 9A），和 Cdyn 呈负相关（r= -0.614，P<0.01，图 9B）。提示肾上腺亢进可能和肺部通气功能障碍密切相关。



注：A：RL 与肾上腺指数相关性分析；B：Cdyn 与肾上腺指数相关性分析。

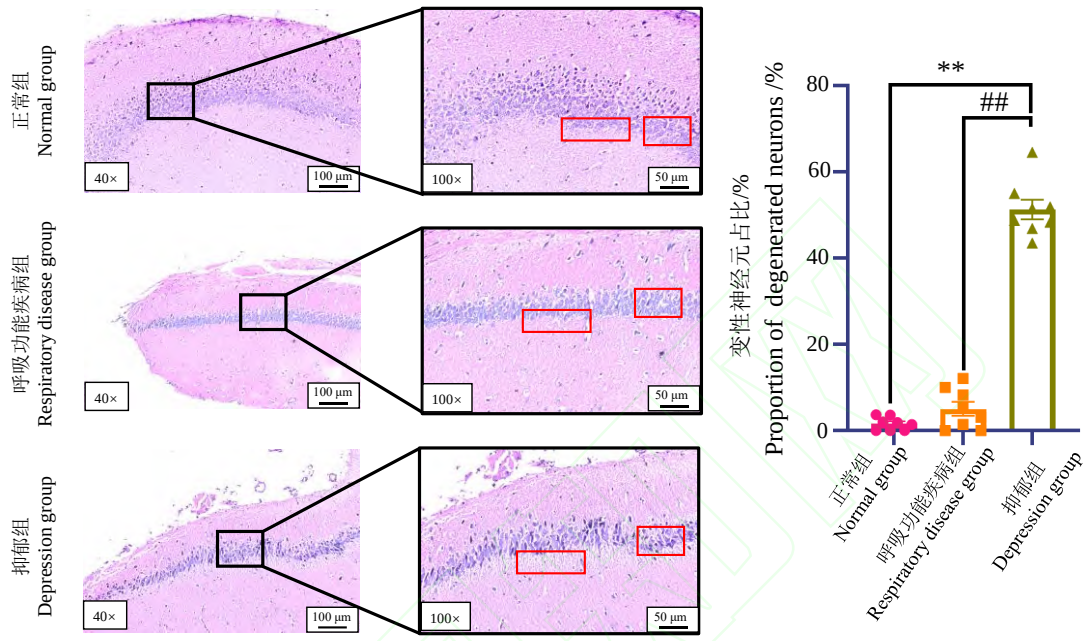
图 9 小鼠肾上腺指数和呼吸功能的相关性分析

Note. A, Correlation of airway resistance with adrenal gland index. B, Correlation of lung compliance with adrenal gland index.

Figure 9 Correlation analysis of mouse adrenal gland index and lung function

2.9 小鼠抑郁样行为导致海马组织受损

如图 10 所示，正常组小鼠与呼吸功能疾病组小鼠海马组织神经元细胞排列整齐，边缘清晰；抑郁小鼠锥体细胞层空泡增多，深染不规则神经元增多，边缘模糊，提示发生病变。对 HE 染色切片中的变性神经元计数，并计算占总神经元数量比例，结果显示抑郁组小鼠变性神经元占比显著高于正常组和呼吸功能疾病组（P<0.01）。



注：与正常组相比，$^{**}P$<0.01；与呼吸功能疾病组相比，$^{\#\#}P$<0.01。

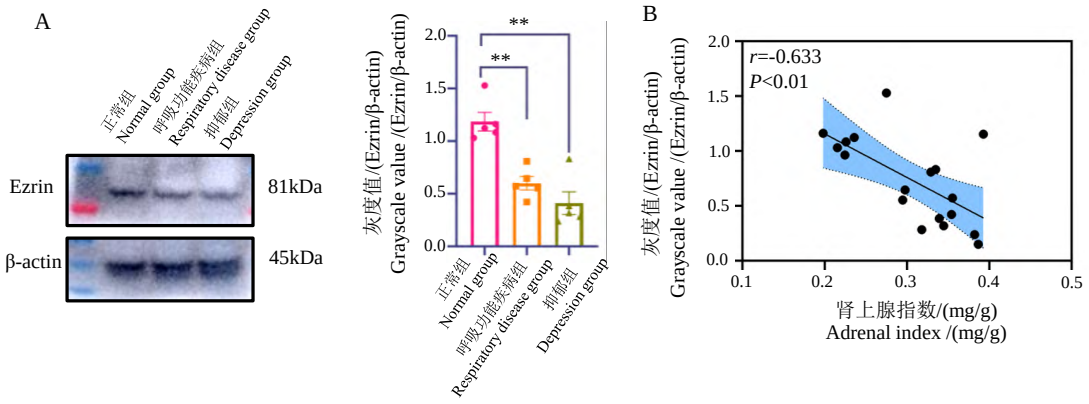
图 10 小鼠海马组织 HE 染色与变性神经元占比（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Note. Compared with normal group, $^{**}P$<0.01; compared with respiratory disease group, $^{\#\#}P$<0.01

Figure 10 HE staining of hippocampus tissue and proportion of degenerated neurons ($\bar{x}\pm s$, n=8)

2.10 小鼠抑郁样行为诱导海马 Ezrin 表达减少

检测小鼠海马中 Ezrin 蛋白的表达变化，发现抑郁组小鼠和呼吸功能疾病组小鼠海马中 Ezrin 表达较正常组小鼠都显著降低（P<0.01，图 11A），说明呼吸功能疾病和抑郁均能引起海马中 Ezrin 蛋白表达减少。Pearson 相关性分析发现，小鼠海马 Ezrin 表达量的变化和肾上腺指数呈负相关（r= -0.633，P<0.01，图 11B），提示肾上腺亢进可能与小鼠海马中 Ezrin 蛋白的表达密切相关。



注：A：各组小鼠海马中 Ezrin 表达对比；B：海马中 Ezrin 表达量和肾上腺指数相关性分析。与正常组相比，$^{**}P<0.01$。

图 11　小鼠海马 Ezrin 表达的变化和相关性分析（$\bar{x}\pm s$，$n=5$）

Note. A, Comparison of Ezrin expression in the hippocampus among groups. B, Correlation of hippocampal Ezrin expression with adrenal gland index. Compared with normal group, $^{**}P<0.01$.

Figure 11 Changes in Ezrin expression in the mouse hippocampus and correlation analysis ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

3　讨论

抑郁症作为一种典型的身心疾病，其病理影响远不止情绪调节障碍，而且广泛波及全身多个生理系统[15]。近年来，呼吸系统疾病多伴随抑郁的情况日益受到关注，然而大多数研究重点关注慢性呼吸疾病如何诱发情绪问题，而对于抑郁能否直接影响呼吸功能缺乏相关实验性研究。本研究通过建立抑郁动物模型，并将哮喘模型作为呼吸功能疾病对照模型与之比较，探讨了抑郁状态对呼吸功能的直接影响。

本研究证明抑郁状态可以对呼吸功能产生直接影响。本研究首先通过新奇摄食实验、强迫游泳实验、悬尾试验、旷场实验对小鼠进行了行为学测试，验证了 CRS 可诱导小鼠表现出显著抑郁样行为，表明造模有效。同时，抑郁小鼠伴有明显体质量增长迟缓，这同样是抑郁症的重要表现之一[16]，进一步支持抑郁模型的可靠性。确认抑郁模型的可靠性后，本研究发现抑郁组小鼠在未接受任何过敏原攻击的情况下，表现出了与哮喘模型程度相当的显著 RL 增高和 Cdyn 降低现象。说明抑郁状态本身可能作为一种独立致病因素直接导致呼吸功能损害，而不仅是呼吸系统疾病的伴随症状，这为临床上抑郁症患者常出现的胸闷、气短等非特异性呼吸系统症状现象提供了实验依据[17]。

抑郁状态对呼吸功能的影响可能和全身炎症水平相关。局部炎症结果提示抑郁小鼠虽未达到典型哮喘的严重炎症程度，但已出现呼吸道管壁增厚和轻度炎症浸润的现象。对比小鼠脾脏指数发现，抑郁小鼠较正常组明显升高，但与哮喘组相比明显降低，说明抑郁小鼠的淋巴细胞增殖与系统性免疫激活且发生全身性炎症[18]。这种低度炎症可促使免疫细胞（如单核/巨噬细胞）释放促炎细胞因子[19]。检测小鼠全身性炎症水平，发现小鼠抑郁样行为显著升高了血清中关键促炎因子 IL-1β 的水平。有研究表明，血清中 IL-1β 的浓度达到 0.1 ng/mL 就足以加重气道高反应性[20,21]。因此推测，由抑郁状态所引发的 IL-1β 的升高，可能是导致抑郁模型小鼠出现呼吸功能障碍的重要病理因素之一。虽然抑郁小鼠的炎症水平显著低于哮喘小鼠，且抑郁小鼠血清中并未出现如 IL-4、IL-5、IL-13 等过敏性炎症相关因子的显著升高，但两者却表现出程度相近的呼吸功能障碍。这一差异提示，在抑郁模型中，可能存在独立于过敏性炎症之外的其他主导性机制，导致小鼠的呼吸功能障碍。

肾上腺亢进可能是小鼠抑郁样行为导致呼吸功能障碍的关键因素。对比小鼠肾上腺指数发现抑郁组与呼吸功能疾病小鼠较正常组显著升高，且两组间无明显差异。相关性分析进一步提示肾上腺指数与 RL 呈显著正相关，与 Cdyn 呈显著负相关。而肾上腺指数升高是 HPA 轴激活的重要指标[22]。既往研究指出，HPA 轴的激活可能会导致去甲肾上腺素、乙酰胆碱等非糖皮质激素的释放与糖皮质激素

协同加剧哮喘小鼠的肺部炎症和呼吸功能障碍[23-25]。因此 HPA 轴的激活可能是抑郁造成呼吸功能障碍的关键因素。海马组织作为抑制 HPA 轴的重要上游结构，受损情况下对 HPA 轴抑制减弱，进而引起 HPA 轴的异常激活情况[26,27]。抑郁多伴随海马组织的受损的现象，从而使 HPA 轴处于持续激活的状态[28]。本研究对小鼠海马组织切片进行 HE 染色分析也发现抑郁小鼠的海马组织发生病变，变性神经元增多，锥体细胞层空泡增多，推测抑郁导致海马损伤从而引起 HPA 轴的亢进，进一步导致小鼠呼吸功能的障碍。Ezrin 在调控海马神经元突触信号传递中发挥着重要作用，通过检测小鼠海马中 Ezrin 的表达变化来探究突触的功能情况[29]。结果发现呼吸功能疾病小鼠和抑郁小鼠海马中 Ezrin 表达均显著降低。同时，肾上腺指数与海马 Ezrin 表达水平呈显著负相关，说明海马中 Ezrin 表达的下调也可能是导致小鼠肾上腺亢进的重要原因。

综上所述，本研究在动物层面系统证实了抑郁状态本身可能作为独立的致病因素，导致与哮喘程度相当的呼吸功能损害与气道结构改变。其核心病理生理机制可能在于抑郁导致的海马损伤与功能失调，引发肾上腺亢进，最终造成呼吸功能障碍。

参考文献

[1] Gao X, Sang Y, Wang Y, et al. Prevalence of depression and anxiety symptoms and the influencing factors among older adults aged 60 years and over—7 PLADs, China, 2024 [J]. China CDC Week, 2025, 7(52): 1603-1608.

[2] Pasman J A, Bergstedt J, Harder A, et al. An encompassing Mendelian randomization study of the causes and consequences of major depressive disorder [J]. Nat Ment Heal, 2025, 3(9): 1002-1011.

[3] Monroe S M, Harkness K L. Major depression and its recurrences: life course matters [J]. Annu Rev Clin Psychol, 2022, 18: 329-357.

[4] Guo Y, Yan J. Association between asthma and depression: results from the NHANES 2005-2018 and Mendelian randomization analysis [J]. Postgrad Med J, 2025, 101(1194): 291-301.

[5] Homętowska H, Klekowski J, Świątoniowska-Lonc N, et al. Fatigue, depression, and anxiety in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap [J]. J Clin Med, 2022, 11(24): 7466.

[6] Kanaya A, Yang M, Emala C, et al. Chronic allergic lung inflammation negatively influences neurobehavioral outcomes in mice [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 210.

[7] Kawamoto K, Iwamoto H, Hirano T, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels are associated with depressive symptoms in patients with asthma [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2026, 14(5): 1103-1110.e9.

[8] Du J, Liu R, Ma L, et al. Novel histone deacetylase-5 inhibitor T2943 exerts an anti-depressive effect in mice by enhancing GRID1 expression [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 4522.

[9] Sevin C M, Newcomb D C, Toki S, et al. Deficiency of gp91phox inhibits allergic airway inflammation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(3): 396-402.

[10] Francois M, Canal Delgado I, Shargorodsky N, et al. Assessing the effects of stress on feeding behaviors in laboratory mice [J]. eLife, 2022, 11: e70271.

[11] Kraeuter A K, Guest P C, Sarnyai Z. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior [J]. Methods Mol Biol, 2019, 1916: 99-103.

[12] Della Valle A, de Carlo S, Sonsini G, et al. Machine learning-based model for behavioural analysis in rodents applied to the forced swim test [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 22314.

[13] Mohseni F, Rafaiee R. Opinion: ethical challenges in depression research: the tail suspension test, the forced swim test, and alternative behavioral models [J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2025, 64(3): 352-355.

[14] Dong L, Wang Y, Zheng T, et al. Hypoxic hUCMSC-derived extracellular vesicles attenuate allergic airway inflammation and airway remodeling in chronic asthma mice [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 4.

[15] Cuomo A, Koukouna D, Pardossi S, et al. Depression and physical comorbidities: an integrated review of challenges and treatment approaches [J]. Riv Psichiatr, 2025, 60(4): 150-164.

[16] Cepeda Y, Elizondo-Vega R, Garrido C, et al. Regulatory T cells administration reduces anxiety-like behavior in mice submitted to chronic restraint stress [J]. Front Cell Neurosci, 2024, 18: 1406832.

[17] Bon L I, Sedinevskaya S A, Pushkin M A. Clinical study of the impact of psychogenic shortness of breath and cough on human life [J]. Clinical Trials and Clinical Research, 2024, 3(6): 082.

[18] Wu Z Z, Deng W W, Zhu S W, et al. Erythroid progenitor cell-mediated spleen-tumor interaction deteriorates cancer immunity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2025, 122(9): e2417473122.

[19] Beurel E, Toups M, Nemeroff C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble [J]. Neuron, 2020, 107(2): 234-256.

[20] Zhang Y, Cardell L O, Adner M. IL-1beta induces murine airway 5-HT2A receptor hyperresponsiveness *via* a non-transcriptional MAPK-dependent mechanism [J]. Respir Res, 2007, 8(1): 29.

[21] Zhang M, Zhao L, Xue Y, et al. NLRP3-mediated epithelial pyroptosis involved in airway hyperresponsiveness in combined eosinophilic and neutrophilic asthma [J]. Cell Commun Signal, 2026, 24(1): 144.

[22] Borrow A P, Heck A L, Miller A M, et al. Chronic variable stress alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in the female mouse [J]. Physiol Behav, 2019, 209: 112613.

[23] Miyasaka T, Dobashi-Okuyama K, Takahashi T, et al. The interplay between neuroendocrine activity and psychological stress-induced exacerbation of allergic asthma [J]. Allergol Int, 2018, 67(1): 32-42.

[24] 曲保全， 吕书影， 林文君， 等． 芍药甘草颗粒对斑秃样小鼠毛发生长、行为学及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响 [J]． 中国比较医学杂志， 2024， 34（5）： 46-54．
Qu B Q, Lü S Y, Lin W J, et al. Effects of Shaoyao Gancao granule on hair growth, behavior, and the hypothalamic pituitary adrenal axis in mice with alopecia areata [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(5): 46-54.

[25] Wang Y, Mou Y K, Wang H R, et al. Brain response in asthma: the role of “lung-brain” axis mediated by neuroimmune crosstalk [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1240248.
[26] Herman J P, Nawreen N, Smail M A, et al. Brain mechanisms of HPA axis regulation: neurocircuitry and feedback in context Richard Kvetnansky lecture [J]. Stress, 2020, 23(6): 617-632.
[27] Cole A B, Montgomery K, Bale T L, et al. What the hippocampus tells the HPA axis: Hippocampal output attenuates acute stress responses *via* disynaptic inhibition of CRF+ PVN neurons [J]. Neurobiol Stress, 2022, 20: 100473.
[28] Huang C X, Xiao Q, Zhang L, et al. Stress-inducedmyelindamage in the hippocampal formation in a rat model of depression [J]. J Psychiatr Res, 2022, 155: 401-409.
[29] Chen L, Jiao J, Lei F, et al. Ezrin-mediated astrocyte-synapse signaling regulates cognitive function *via* astrocyte morphological changes in fine processes in male mice [J]. Brain Behav Immun, 2025, 124: 177-191.