



抑郁症动物模型及评价方法研究进展

薛涛¹, 邬丽莎¹, 刘新民², 王琼^{1*}

(1. 泸州医学院, 四川泸州, 646000; 2. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193)

【摘要】 抑郁症 (depression) 是一种严重危害人类身心健康的全球性的主要精神卫生问题。目前病因及病理机制尚不完全清楚, 但随着社会经济的发展, 生活节奏加快, 人们的压力增加, 情感冲击加大, 造成抑郁症发病率逐年增长。随着对抑郁症研究的深入, 抑郁症动物模型及其评价方法被广泛运用于抑郁症发病机制研究和抗抑郁新药的研发。动物模型模拟人类疾病状态的程度以及评价方法的可靠性和准确性直接影响实验研究结果的价值。本综述主要介绍了常用的抑郁症动物模型, 及整体、器官、分子水平的评价指标, 为后续新型抗抑郁药物的研发提供文献参考。

【关键词】 抑郁症; 动物模型; 行为学; 生化指标

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015) 03-0321-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.03.019

Research progress on animal models of depression and their evaluation methods

XUE Tao¹, WU Li-sha¹, LIU Xin-min², WANG Qiong^{1*}

(1. Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China; 2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193)

【Abstract】 Depression, a seriously harmful disease to peoples' physical and mental health, is prevailing worldwide. But the etiology and pathological mechanism is still not fully uncovered. With the development of social economy and the pace of life speeding up, increasing pressure and vulnerable emotion cause depression incidence increased rapidly. For the further research on depression, study of depression mechanism and antidepressant drugs highly depends on effective animal models. The degree of similarity of animal models to human disease status and the accuracy and reliability of evaluation methods of animal models directly influence the value of the results of experiments. In this article we introduce the commonly used animal models of depression, the evaluation indicators at organism, organ, and molecular levels, and to provide theoretical references for the further studies on depression.

【Key words】 Depression; Animal model; Behavior; Biochemical criteria; Evaluation methods

抑郁症属于精神性疾病, 在 2002 年, 世界卫生组织已将抑郁症确定为世界第四大疾病, 其主要以情绪低落、兴趣丧失、思维迟缓为主要特征, 严重者有自杀念头及行为, 因其发病普遍, 复发率、致残率、致死率“三高”特点^[1]。目前, 抑郁症发病率逐年增加, 全球有 9 亿以上人口深受其害, 已成为威胁人类

身心健康的“杀手”, 预测到 2020 年, 其将上升为世界第二大疾病, 由此可见, 防治抑郁症的创新药物研发已成为医药科学发展的重要内容。其中, 抑郁症的机制研究和抗抑郁药的新药开发都离不开动物模型的建立^[2]。有关抑郁症的动物模型有很多, 目前建立模型的方法主要包括: 物理方法、化学方法、生

【基金项目】 全军医药卫生“十二五”科研项目 (BWS11J052); 人因工程重点实验室开放基金资助项目 (HF2012-K-06); 四川省科技厅-泸州市人民政府-泸州医学院联合科研基金项目 [14JC01323-LH50]。

【作者简介】 薛涛, 女, 硕士研究生, 研究方向: 神经药理, E-mail: 549488512xuetao@sina.com。

【通讯作者】 王琼, 女, 医学博士, 副研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药神经药理学与航天医学, E-mail: wqimlad@126.com。

物方法 3 大类。本文将按照建模方法以及其评价方法进行综述。

1 抑郁症动物模型

大部分人类疾病动物模型(含抑郁症动物模型)主要参照以下 4 个原则:①动物行为表现与疾病具有相似性;②动物病理生理学改变与疾病具有相似性;③造模手段与疾病的病因有关联;④现有治疗疾病的药物治疗模型动物有效。学者们根据以上 4 个原则中的一个或几个,建立了以下多种抑郁症动物模型。

1.1 应激模型

1.1.1 绝望模型(behavioral despair, BD)

这类模型包括强迫游泳实验和悬尾实验。

(1) 大、小鼠强迫游泳实验

该模型最早由 Porsolt 等^[3]提出,大、小鼠被迫放在局限且不可逃避的游泳环境中,其将拼命游动,试图逃脱,随之感到逃脱无望,便不再挣扎和游动,将此状态称为“行为绝望”。将大、小鼠从进水里到第一次静止的时间以及总的静止时间作为抑郁行为发生和抑郁程度的指标,越快放弃实验动物越抑郁。实验具体做法是:小鼠强迫游泳实验分 1 天进行:让小鼠在 20~25℃水中强迫游泳 6 min,记录后 4 min 内不动时间即可;大鼠强迫游泳分 2 天进行,第 1 天适应环境,即让大鼠在 20~25℃的深水中强迫游泳 15 min,取出后擦干,放入笼中,第 2 天,在同一时间点,相同条件下进行大鼠强迫游泳 5 min,记录不动时间。在游泳实验中主要测试三个指标:①不动时间:大、小鼠在水中停止挣扎,仅将头露出水面漂浮的时间;②游泳时间:包括大、小鼠四肢划动水面、前肢拍打水面以及俯冲的时间;③攀爬时间:动物抓爬玻璃瓶壁的时间。需要注意的是:在本实验中水温是影响实验结果的一个很重要的因素,水温高于 25℃或低于 20℃都会显著增加动物游泳的不适感,缩短不动时间,其次,抑郁动物模型表现的“不动”是一种主动行为,和游泳空间的大小无关。

(2) 小鼠悬尾实验

悬尾实验也是一种“绝望模型”^[4],两种模型具有一样的理论基础,即悬尾小鼠为克服不正常体位而挣扎活动,当它们认识到无法逃脱时,会产生类似行为绝望的不动行为。具体做法是:将小鼠用胶带固定在其尾部距末端约 1 cm 处,使小鼠保持悬挂状态 6 min,记录后 4 min 的不动时间。陶震等^[5]通过

小鼠悬尾实验和小鼠强迫游泳实验发现人参总皂苷能显著缩短二者的不动时间,具有显著的抗抑郁作用。

此方法快捷、简便,多用于抗抑郁药物初筛以及对其他抑郁症动物模型行为改变的评价实验。两种模型有相同的理论基础,作用机制略有不同,可能与神经递质的变化及受体功能有关,但目前尚无定论^[6]。该模型存在的问题是:模型中动物的不动状态到底是由疲劳、适应还是抑郁导致仍存在争议,短暂的应激是否产生抑郁状态也值得怀疑。

1.1.2 获得性无助(learned helplessness, LH)模型

该模型是由美国心理学家 Seligman 等^[7]于 1967 年模拟抑郁症的某些主要特征建立的,最初是将实验动物(狗)置于无法逃避的电击笼里,电击前信号灯亮,由此反复多次电击后,打开笼门,给以信号灯,动物不出现逃避行为,反而倒地呻吟,呈现出的逃避无望的现象,同时还伴有体重减轻、运动性活动减少、攻击性降低等行为改变。现多用大鼠代替狗来制作此模型,具体做法是:实验第 1、2 天给予大鼠 30 次不可逃避的足底电击(0.65 mA),每次电击持续 30 s,间歇期半随机 18~42 s。第 3 天筛选可进行实验的大鼠:给予可逃避电击 30 次,每次电击持续 6 s,间歇期 24 s。在 30 次训练周期中,逃避失败次数超过 25 次就可以认为获得无助模型建成^[8]。该模型的优点在于它比较全面的模拟了抑郁症的症状,已日益用于抗抑郁药物的作用机制的研究。

1.1.3 慢性不可预测应激模型(chronic unpredictable stress model, CUMS)

该模型最早于 1982 年^[9]提出并经 Willner 等^[10]逐步发展而成,它的出现为抑郁症的研究开辟了新的前景。CUMS 抑郁症模型的制作是将多种日常生活中温和性应激因子连续长期作用于大、小鼠以致动物抑郁。这些刺激因素主要包括两大类:周围环境的改变(潮湿垫料、倾斜鼠笼、通宵照明、昼夜颠倒、摇晃等);身体的刺激(禁食、禁水、电击、夹尾、冰水游泳、高温刺激等)。以上刺激每日随机给予一种,造模结束后进行开场实验以及糖水偏好测定。一般动物经过 3~5 周的刺激机体便会出现功能障碍,导致精神性疾病抑郁症的发生,一旦此模型导致大鼠的行为改变,这种改变可以持续 3 个月左右^[11]。该模型与抑郁症具有高度的相似性,可以引起一系列与抑郁症患者相似的行为和神经系统的改变,是目前公认的经典模型之一,可能是最有效的抑

郁症动物模型,传统抗抑郁西药氟西汀可以在一定程度上扭转这些变化^[12]。常用于抗抑郁药物的筛选、作用机制及抑郁症病理生理机制的研究。该模型的缺点主要是:耗时较长,劳动量大,结果不稳定,难重复。此外,本实验还有一大难点是:造模的强度和um时间难以掌握,实验组动物刺激过于强烈动物会对应激产生耐受或者动物变得异常狂躁,刺激若过于温和,动物则不易产生抑郁样行为。

1.2 药物诱导的抑郁症动物模型

1.2.1 利血平拮抗模型

利血平拮抗(reserpine reversal)模型为最早用于抗抑郁药研究的药物诱导的动物模型^[13]。利血平是通过耗竭脑组织中的儿茶酚胺和 5-羟色胺贮存来抑制中枢神经系统,实验动物体内注射利血平后先后会出现上眼睑下垂、运动不能、体温降低等表现。眼睑下垂分为四个等级,实验者凭此进行打分,眼闭 1/4 为 1 分,眼闭 1/2 为 2 分,眼闭 3/4 为 3 分,全闭为 4 分^[14];其次,运动不能可通过空场实验(见 2.1.2)量化小鼠活动下降程度;体温下降则可通过测量小鼠肛温类衡量。国际上对于利血平模型剂量没有统一的标准,国内有学者发现 4 mg/kg 的注射剂量建模比较稳定^[15]。该模型被广泛地用于新型抗抑郁药物的筛选,其缺点表现为选择性较差,如多巴、苯丙胺等具有反利血平作用,产生假阳性抗抑郁作用,可信性受到限制,目前仅用于抗抑郁药的初筛。

1.2.2 高剂量阿扑吗啡模型

该模型是 Schekunov 在 1968 年首先提出。阿扑吗啡是一种突触后 DA 受体拮抗剂,皮下注射高剂量(16.0 mg/kg)阿扑吗啡诱导的低体温可被一些抗抑郁药逆转。这种模型本质上并没有模拟任何抑郁症行为学症状,但是能揭示药物提高突触去甲肾上腺素浓度的活性,目前仅用于抗抑郁药物的初筛。Xu 等^[16]证实了反式-白藜芦醇对此模型就存在明显的拮抗作用。

1.2.3 5-羟色氨酸(5-HTP)诱导的甩头行为

5-HTP 是 5-HT 的前体物质,经脱羧转变为 5-HT 起作用。尸检显示^[17],抑郁症患者脑脊液中 5-HT 含量降低。小鼠腹腔内注射 5-HTP,10 min 后可以诱导出小鼠甩头行为,这种甩头行为是 5-HT 导致神经元放电的表象。该模型常用于研究筛选作用于中枢 5-HT 或 NA 系统的抗抑郁药。杨洁^[18]、王海岭等^[19]用该模型证实了有效的抗抑郁药能显

著增加 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数。

1.2.4 小鼠育亨宾模型(yohimbine potentiation model in mice)

该模型主要用于观察抑制去甲肾上腺素重摄取的抗抑郁药,育亨宾是一种天然的生物碱,可促进去甲肾上腺素的释放,抗三环类和大多数非典型抗抑郁药可以显著增加育亨宾在动物身上的毒性,即致死作用(增加小鼠心率和血压,最终导致死亡)。该模型容易发生假阳性,因此该模型可信性不高,配合其他模型用作抗抑郁药物的初筛。刘屏等^[20]证实了远志 3,6-二芥子酰基蔗糖能显著增强育亨宾的毒性作用。

1.3 其他模型

1.3.1 嗅球切除模型

嗅球位于端脑前,与大脑皮层及皮层下脑结构存在广泛的神经联系,嗅球与边缘系统功能有关,影响行为、情绪和内分泌。手术切除双侧嗅球的大鼠表现出逃避不能(自主活动性增加和被动回避反应能力欠缺)和血浆类固醇激素升高^[22],常伴有应激反应增强,进食和性行为改变等,这些症状与临床内源性抑郁病人的特征相似,长期给予抗抑郁药可反转切除嗅球引起的行为改变和降低血浆中类固醇水平,与临床抗抑郁治疗的时程相似^[23]。其优点是抑郁动物的病理生理学改变与人类抑郁相似度高,缺点在于实验难度大,动物死亡率较高。

1.3.2 操作行为模型-72s 低频率差式强化程序

该模型是美国 Seiden 行为药理组在 20 世纪 80 年代初建立的一种自动程序化动物模型。该模型要求动物(限食限水)压一次操作杆后,需等待 72 s,压杆才会获得食或水,因此该模型又称之为等待行为(waiting behavior)^[24]。此模型常用于抗抑郁药的筛选和研究。

除以上模型外,尚有脑卒中后抑郁模型^[25]、睡眠剥夺动物抑郁模型^[26]、更年期抑郁模型^[27]、孤养模型^[28]、电刺激小鼠角膜模型^[29,30]、Tryon Maze Dull 遗传型大鼠^[31]等,也都部分模拟了人类抑郁症症状,可用作抗抑郁症新药和抑郁症发病机制的研究。

2 抑郁症模型的实验室评价

2.1 整体动物的行为学评价

2.1.1 强迫游泳实验和悬尾实验

强迫游泳实验和悬尾实验既可以作为抑郁症动

物模型,也可以被用于评价抗抑郁药物药效。

2.1.2 空场实验(open field test, OFT)

OFT 是评价实验动物在陌生环境中自主行为、探究行为与紧张度的一种方法。国内学者王琼等^[32]在传统方法基础上研制了空场实验计算机实时检测分析处理系统,只需将实验动物面壁放入边缘区,计算机自动记录规定时间内动物的运动情况,包括运动时间、运动速度、运动距离,中央区运动比率等等。

2.1.3 糖水偏好实验

蔗糖饮水实验是根据动物对甜味的偏好而设计的一种检测方法,快感缺失指的是体验快乐的能力下降,是精神疾病及行为障碍的重要特征,当大鼠出现抑郁样行为时,其对糖水的嗜度降低^[33]。具体方法:造模前,进行糖水偏好训练及基线测试,根据测试结果,将动物分组,实验结束后再测量一次。检测共需 3d,检测期间动物均双瓶饲养,第 1 天,两瓶均装 1%~2% 蔗糖水,第 2 天,一个瓶装蔗糖水,一个瓶装纯净水,第 3 天实验动物禁食禁水。禁食禁水 24 h 后,每笼大鼠同时给予事先称量好的两瓶水:一瓶蔗糖水,一瓶纯水。1 h 后,取走两瓶并称量,计算动物的总液体消耗,糖水消耗,纯水消耗,糖水偏好指数。按公式计算糖水偏好指数% = 糖水消耗量 / (糖水消耗量 + 纯水消耗量) × 100%^[34]。

2.1.4 新奇事物探索实验

将动物放在新奇环境中适应 30 min,取出,放回原笼。24 h 后,在同一环境中间(圆心处)放置一新奇事物(半径 2 cm,高 4 cm),将动物面壁放入该环境,记录在 5 min 内首次接触新奇事物的时间。

2.1.5 新奇抑制摄食实验

该实验由 Dulawa 等^[35]于 2005 年提出,用来检测抗慢性抑郁症药物的药效。该实验测量动物到新环境后的进食潜伏期及食量,以评估抑郁症动物的焦虑状态。具体方法是:在测试区中心放一食物,动物禁食不禁水 48 h 后,检测 5 min 内摄食潜伏期(即第一次摄食时间,以开始咬食为标准)。

2.1.6 体重和摄食量的变化

在 CUMS 模型中,模型组大鼠都较正常对照组体重减轻,但究其原因,各学者意见不统一,有学者认为模型组体重减轻是由于大鼠情感抑郁,食欲下降导致体重增加缓慢;另外一些人认为模型组大鼠体重减轻是因为曾给予了禁食禁水刺激,直接导致大鼠体重增长缓慢,因此,体重不能成为抑郁症模型

成功与否的指标。临床上可以观察到有的抑郁症病人出现厌食、体重减轻;但也有患者贪食,体重增加。因此,体重的变化(以及变化率)和摄食量的改变不能用作衡量抑郁症模型成功与否的标准。

2.2 与抑郁症相关的生化指标

药物作用前后脑组织部位生物物质的变化是抑郁症药物研究开发的最重要指标^[36]。如以下各种指标均在一定程度上与抑郁症相关联。

2.2.1 氧化应激指标

抑郁症的发生与脑部情感相关中枢的结构及功能的损伤或变化密切相关。有研究显示^[37],在脑部结构及功能损伤过程中,氧自由基引起的氧化损伤是脑部功能继发性损害的主要原因之一。实验中常检测的指标有抗氧化指标超氧化物歧化酶(SOD)和氧化指标丙二醛(MDA)^[38]。

2.2.2 单胺类神经递质

单胺假说,即脑内单胺递质缺乏导致抑郁症,已为大多数人所接受。NE 合成的减少可引起嗜睡、精神运动迟滞、快感缺失等,DA 控制认知、情感、摄食和内分泌调节等功能,5-HT 系统则参与调节情绪、动机和食欲等^[39]。因此,多采用抑制神经递质再摄取、抑制神经递质灭活等方面的药物,增加脑内神经递质浓度来治疗抑郁症。

2.2.3 脑源性神经营养因子(BDNF)

BDNF 是广泛存在于中枢和外周神经系统,对各种神经的发育分化与生长再生中具有维持和促进作用。在动物实验中,慢性应激会导致海马部位 BDNF 表达减少^[40],临床实验也发现抑郁症患者海马和前额皮质 BDNF 表达水平显著低于正常人水平^[41]。有研究表明^[42],抗抑郁治疗能够增加 BDNF 的表达水平以及调节海马内神经发生,同时,抗抑郁药的作用又受 BDNF 表达水平和神经发生的调节。但也有研究表明,相同的慢性应激模型也没有减少动物脑内 BDNF 的表达^[43],甚至有 BDNF 表达增多的结果^[44],这可能与实验室环境、刺激种类、强度不同有关。

2.2.4 HPA 轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)是一个重要的内分泌轴,其作用机理如下:下丘脑分泌促肾上腺皮质激素分泌激素,激活垂体产生促肾上腺皮质激素,促肾上腺皮质激素促进肾上腺皮质组织增生以及皮质激素的生成和分泌。当机体受到强烈刺激时可使 HPA 轴兴奋,最终使得肾上腺合成分泌糖皮质激素

增多,高浓度的皮质醇会使患者脑内海马神经元损伤,导致认知能力下降^[45],另一方面,长时间应激引起的糖皮质激素持续增多会损伤负反馈机制。研究显示,抑郁症患者整天处于肾上腺皮质功能亢进状态,而 HPA 轴的这种亢进状态时依赖的,可逆的,此外,皮质酮浓度升高与学习记忆功能下降有关联^[46]。

由于抑郁症发病机制复杂,除以上陈述外,抑郁症的评价指标还有很多,如:神经细胞粘附分子(CHL1)^[47]、 ω -3 多不饱和脂肪酸^[48]、GFAP 蛋白^[49]、神经肽(NP)^[50]、 γ -氨基丁酸(GABA)^[51]等。

3 小结与展望

随着社会的发展和生活方式的改变,抑郁症患者逐年增多,各种抑郁症的患病率约占全球人口的 11%,现代医学认为本病病因复杂,至今尚未完全阐明,目前大多数抗抑郁药都存在抗抑郁谱窄、耐药性、副作用大、药价昂贵等不尽人意的弊端,开发研制高效低毒的抗抑郁新药已成为近年来研究的重点和热点。在抑郁症发病机制的研究中和抗抑郁新药的研发中,动物模型显得尤为重要。从上述抑郁症动物模型的分析可见,各种模型发生的病理生理机制各异,但都只表现抑郁症某一方面的症状,这些模型单独使用尚有难以克服的假阳性反应,而且因动物的品系、数量、实验环境和条件等因素不同,实验结果差异很大,因此,近年来,越来越多的学者倾向于以多种模型的结合来提高实验结果的可信性^[52]。其次,在抑郁症动物模型评价中,找到能准确反映抑郁症患者疾病发展的生物标志物也尤为重要,然而,此领域目前尚处于起步阶段,需进一步加强研究力度。随着新型抗抑郁药物的临床需求日益严峻,创新抗抑郁药的研制仍未有革命性的突破,不断完善动物模型和疾病评价指标将会对探索人类精神障碍疾病病理生理机制和治疗提供帮助。

参 考 文 献

- [1] H. Dang, Y. Chen, X. Liu, et al. Antidepressant effects of ginseng total saponins in the forced swimming test and chronic mild stress models of depression [J]. *Progr Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33: 1417-1424.
- [2] Willner P, Mitchell PJ. The validity of animal models of predisposition to depression [J]. *Behav Pharmacol*, 2002, 13(3): 169-188.
- [3] Porsolt RD, LePichon M, Jalfre M, et al. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment [J]. *Nature*, 1977, 266(5604): 730-732.
- [4] 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.
- [5] 陶震, 鲁毅, 司梁宏, 等. 人参总皂苷对小鼠的抗抑郁作用 [J]. *药学与临床研究*, 2010, 18(4): 360-393.
- [6] Renard CE, Dailly E, David DJ, et al. Monoamine metabolism changes following the mouse forced swimming test but not the tail suspension test [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003, 17(4): 449-455.
- [7] Seligman ME, Beagly G. Learned helplessness in the rat [J]. *J Comp Physiol Psychol*, 1975, 88(2): 534-541.
- [8] Kobayashi H, Iwata M, Mitani H, et al. Valproic acid improves the tolerance for the stress in learned helplessness rats [J]. *Neurosci Res*, 2012, 72: 355-363.
- [9] Kalz RJ, Sibel M. Further analysis of the specificity of a novel animal mode of depression: effects of an antihistaminic, antipsychotic and anxiolytic compound [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982, 16: 979-982.
- [10] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1987, 93: 358-364.
- [11] 高杉, 李蓐. 抑郁症动物模型及其评价标准研究进展 [J]. *天津中医药大学学报*, 2012, 31(1): 57-60.
- [12] Ducotet C, Griebel G, Belzung C. Effects of the selective non-peptide corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist antalarmin in the chronic mild stress model of depression in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27: 625-631.
- [13] 晏忠, 罗质璞. 抗抑郁药理实验方法 [A]. 见: 张均田主编. 现代药理实验方法 [M]. 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998, 1061-1071.
- [14] Fouchard F, Menciau C, Duflos M, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of new (in-dol-3-yl) alkylamines acting as potential serotonin uptake inhibitors [J]. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49(2): 96-105.
- [15] 冯飞, 许崇涛. 利血平抑郁模型的剂量探讨 [J]. *汕头大学医学院学报*, 2007, 20(4): 223-225.
- [16] Xu Y, Wang ZG, You WT. Antidepressant-like effect of trans-resveratrol: Involvement of serotonin and noradrenaline system [J]. *Euro Neuropsychopharmacol*, 2010, 20(6): 405-413.
- [17] 杨权. 下丘脑-垂体-肾上腺轴应激反应的中枢控制 [J]. *生理学进展*, 2003, 31: 222.
- [18] 杨洁, 瞿融. 柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁症剂量配比与量效学研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(2): 64-66.
- [19] 王海岭, 师天元. 葛根异黄酮抗抑郁作用的实验研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(21): 268-271.
- [20] 刘屏, 王东晓, 郭代红, 等. 远志 3,6-二芥子酰基蔗糖在药物诱发抑郁模型上的药效评价 [J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43(18): 1391-1394.
- [22] Pandey DK, Mahesh R, Kumar AA, et al. A novel 5-HT2A receptor antagonist exhibits antidepressant-like effects in a battery

- of rodent behavioural assays; approaching early-onset antidepressants [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 94(3): 363 – 373.
- [23] Sato A, Nakagawasai O, Tan-No K, et al. Effect of non-selective dopaminergic receptor agonist on disrupted maternal behavior in olfactory bulbectomized mice [J]. *Behav Brain Res*, 2010, 210(2): 251 – 256.
- [24] Gronli J, Murison R, Fiske E, et al. Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions [J]. *Physiol Behav*, 2005, 84(4): 571.
- [25] 刘福友, 杨石, 陈卫垠, 等. 脑卒中后抑郁大鼠模型的建立 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(42): 91 – 94.
- [26] Dugovic C, Maccari S, Weibel L, et al. High corticosterone levels in prenatally stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(19): 8656 – 8664.
- [27] 韩萍, 宋卓敏. 解肝煎加味对更年期抑郁症大鼠神经递质 5-HT 及血脂水平的影响 [J]. *中医药临床杂志*, 2014, 26(4): 407 – 409.
- [28] Hennessy MB, Deak T, Schiml-Webb PA. Stress-induced sickness behaviors; an alternative hypothesis for responses during maternal separation [J]. *Dev Psychobiol*, 2001; 38(2): 76 – 83.
- [29] 吕俊华, 库宝善. 电刺激小鼠角膜诱发的不动状态: 一种新的抗抑郁药物研究动物模型 [J]. *北京医科大学学报*. 1990, 22(5): 354 – 356.
- [30] 吕俊华, 库宝善. 电刺激小鼠角膜诱发不动状态的药理研究 [J], *北京医科大学学报*, 1991, 23(2): 159 – 162.
- [31] Marrow LP, Overton PG, Brain PF. A re-evaluation of social defeat as animal model of depression [J], *J Psychopharmacol*, 1999; 13(2): 115 – 121.
- [32] 王琼, 买文丽, 李翊华, 等. 自主活动实时测试分析处理系统的建立与开心散镇静作用验证 [J]. *中草药*, 2009, 40(11): 1773 – 1779.
- [33] Ma XG, Jiang WH, Wang F. Social isolation-induced aggression potentiates anxiety and depressive-like behavior in male mice subjected to unpredictable chronic mild stress [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(6): 278 – 288.
- [34] Chen C, Yang JM, Hu, TT, et al. Elevated dopamine D2 receptor in prefrontal cortex of CUMS rats is associated with downregulated cAMP-independent signaling pathway [J]. *Physiol Pharmacol*, 2013, 91: 750 – 758.
- [35] Dulawa SC, Hen R. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4–5): 771 – 783.
- [36] Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorder [J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(1): 174.
- [37] 于飞, 卫涛涛. 复合天然抗氧化制剂的抗氧化、抗运动疲劳、抗神经细胞氧化损伤作用研究 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2010, 26(1): 27 – 29.
- [38] 马占强, 李瑞鹏, 李月碧, 等. 半夏厚朴汤抗抑郁作用-改善脑内氧化应激水平 [J]. *药学与临床研究*, 2014, 22(3): 205 – 208.
- [39] 李红娅, 石延榜, 蒋艳玲. 丹栀逍遥散胶囊对慢性应激抑郁模型下丘脑单胺类神经递质的影响 [J]. *中国医药导报*, 2007, 10, 4(30): 61 – 62.
- [40] Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, et al. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly [J]. *Neurosci Res*, 2005, 53(2): 129 – 139.
- [41] Maggio N, Segal M. Differential modulation of long-term depression by acute stress in the rat dorsal and ventral hippocampus [J]. *J Neurosci*, 2009, 29: 8633 – 8638.
- [42] 李巍, 牛卫卫, 张冬丽. 抗抑郁药潜在作用靶点-神经营养因子和神经发生 [J]. *中国医药导报*, 2013, 2, 10(6): 28 – 30.
- [43] Kuroda Y, McEwen BS. Effect of chronic restraint stress and tianeptine on growth factors, growth-associated protein-43 and microtubule-associated protein 2 mRNA expression in the rat hippocampus [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1998, 59(1): 35 – 39.
- [44] Bergstrom A, Jayatissa MN, Mork A, et al. Stress sensitivity and resilience in the chronic mild stress rat model of depression: an *in situ* hybridization study [J]. *Brain Res*, 2008, 119(6): 41 – 52.
- [45] Williams RHM, Ferrier IN, Young AH, et al. Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin [J]. *Psychol Med*, 1998, 28(3): 573 – 581.
- [46] Vinberg M, Bukh JD, Bennike B, et al. Are variations in whole blood BDNF level associated with the BDNF Val66Met polymorphism in patients with first episode depression [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 210(1): 102 – 108.
- [47] 黄欣, 朱玲玲, 范明, 等. 神经粘附分子 CHL1 在神经系统中的研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2007, 34(9): 925 – 928.
- [48] 苏虹, 孙洪丽, 张静, 等. 孕产妇血清中 ω -3 多不饱和脂肪酸与产后抑郁症的相关性 [J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(4): 138 – 144.
- [49] Liu Q, Li B, Zhu HY, et al. Clomipramine treatment reversed the glial pathology in a chronic unpredictable stress-induced rat model of depression [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(11): 796 – 805.
- [50] Geraciotti TD, Carpenter LL, Owens MJ, et al. Elevated cerebrospinal fluid substance P concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(4): 637 – 643.
- [51] Holm MM, Nieto-Gonzalez J, Vardya I, et al. Hippocampal GABAergic dysfunction in a rat chronic mild stress model of depression [J]. *Hippocampus*, 2011, 21(4): 422 – 433.
- [52] 蒋美琼, 苗明三. 中医药治疗抑郁症特点分析 [J]. *中医学报*, 2013, 28(187): 1880 – 1883.

[收稿日期] 2014-10-14