



不同长时间的束缚应激致雌雄大鼠的抑郁样行为改变

张北月^{1,2}, 卢 聪¹, 董黎明¹, 徐 攀¹, 何怡然^{1,3}, 石晋丽², 刘新民^{1,3}

(1. 中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100193; 2. 北京中医药大学, 北京 100029;
3. 湖南中医药大学, 长沙 410208)

【摘要】 目的 探讨不同束缚时长的慢性束缚应激对雌雄 SD 大鼠抑郁样行为的影响, 为慢性束缚应激模型中实验动物性别和实验时长的选择提供依据。**方法** 对 SD 大鼠(雌雄各半)每天束缚 10 h 和 14 h, 连续束缚 28 d 建立慢性束缚应激模型。采用体重监测、糖水偏爱实验、自主活动实验、新奇事物实验等实验方法, 观察不同束缚时长的慢性束缚应激对雌雄 SD 大鼠所致的抑郁样行为。**结果** 14 h/28 d CRS 组雌雄大鼠的运动时间和中央区活动时间减少、糖水偏爱指数降低、对新奇事物探索潜伏期增多、探索时间和次数减少, 这些实验结果与对照组相比均有显著差异。而 10 h/28 d CRS 组雌雄大鼠与对照组相比以上实验结果仅个别指标有显著性差异。在雌雄鼠比较中, 14 h/28 d CRS 雄性组的糖水偏爱指数显著减少, 对应的雌性大鼠却未显著减少。10 h/28 d CRS 雄性组在中央区运动时间比对照组少、对新事物探索潜伏期明显延长、探索时间缩短, 而对应雌性大鼠无显著性差异。**结论** 14 h/28 d CRS 雌雄鼠在糖水偏爱实验、自主活动实验、新奇事物实验均显著表现出抑郁样行为。而 10 h/28 d CRS 仅雄性组表现出一定的抑郁样行为的趋势。慢性束缚应激更易致雄性大鼠产生抑郁样行为。

【关键词】 慢性束缚应激; 抑郁样行为; 束缚时长; Sprague-Dawley 大鼠

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016)11-0018-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.11.004

Depressive-like behavior of male and female rats induced by restraint stress with different restraint duration

ZHANG Bei-yue^{1,2}, LU Cong¹, DONG Li-ming¹, XU Pan¹, HE Yi-ran^{1,3},
SHI Jin-li², LIU Xin-min¹

(1. Institute of medicinal plants, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China;
2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
3. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of chronic restraint stress on the depressive-like behavior of male and female SD rats with different restraint duration. **Methods** Sprague-Dawley rats (male and female) were subjected to restraint stress 10 h/14 h daily for 28 days. After that, sucrose preference test, open-field test, novel object test, were performed for all the rats to observe the effects of different restraint duration of chronic restraint stress on the depressive-like behaviors in male and female SD rats. **Results** For the 14 h/28 d CRS group, including male and female rats, the movement time and central activity time were reduced, sugar consumption index were decreased, novelty exploration time and frequency were reduced, latency were increased, numbers of nose pokes were reduced, and these results were

【基金项目】 全军医学科技“十二五”科研项目(BWS11J052), 新疆科技厅支疆项目(201491174) 科技部国际科技合作专项(2011DFA32730)。

【作者简介】 张北月(1991-), 女, 硕士生, 研究方向: 神经药理, E-mail: 774156423@qq.com。

【通讯作者】 刘新民(1962-), 男, 博士生导师, 研究方向: 神经药理, E-mail: liuxinmin@hotmail.com。

significantly different compared with the control group. There were individual indicators that showed significantly difference for all the above-mentioned behavioral tests of the 10h/28 d CRS group. 14h/28 d CRS male group in syrup consumption index decreased significantly, the corresponding female rats did not significantly reduce. 10h/28 d CRS male group in the central motion time less than that of the control group, and latency was prolonged and exploration time was shortened, while the corresponding female rats had no significant difference. **Conclusion** 14 h/28 d CRS rats in the sucrose preference test, open-field test, novel object test were exhibited depressive-like behavior, but 10 h/28 d CRS male rats showed a trend of depressive-like behavior. Chronic restraint stress was more likely to lead to depressive-like behavior in male rats.

【Key words】 Chronic restraint stress; Depressive-like behavior; Restraint duration; Sprague-Dawley rats

抑郁症是一种常见的精神疾病,患者常表现出情绪低落、消极、悲观、内疚、注意力不集中、对事物失去兴趣、睡眠和饮食障碍等特点,严重者甚至会产生自杀的想法^[1]。据世界卫生组织报道,1990~2013 年期间,患有抑郁症和/或焦虑的人数上升了近 50%,目前全球约共有 3.5 亿名抑郁症患者。抑郁症是世界各地的首要致残原因,2030 年抑郁症将成为导致全球疾病负担的一个重大因素^[2]。抑郁症具有的高发病率、高复发率、高致残/死亡率等特点,严重威胁着人类的健康。如何利用动物模拟人类抑郁症状,对于研究抑郁症发病机制和抗抑郁药物至关重要。慢性应激在抑郁症发展中起着重要的作用^[3],通过动物对应激的反应建立抑郁动物模型是动物建模的原则之一^[4],本文即通过慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)的方法模拟抑郁样行为,并考察慢性束缚应激模型中不同的束缚时长和不同性别所致大鼠抑郁样行为的差异,以期为 CRS 模型中实验动物的性别和束缚时长的选择提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验仪器

大鼠行为束缚器(自制)、大鼠自主活动实验实时检测系统(中国航天员中心和中国医学科学院药用植物研究所联合研制)。

1.1.2 实验动物

清洁级 Sprague-Dawley 大鼠,80 只,雌雄各 40 只,体重:雌性 120~140 g,雄性 140~160 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:【SCXK(京)2012-0001】。动物饲养于中国医学科学院药用植物研究所的屏障环境【SYXK(京)2013-0023】,12 h 照明/12 h 黑暗(照明:8:00~20:00),饲养期间给予动物标准饲料和洁净饮水。本动物实验遵守国际实验动物伦理学要求。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组

大鼠随机各分为 4 组,每组雌雄大鼠各 10 只,分别为 10 h/28 d C(Control,对照组)、10 h/28 d CRS(chronic restraint stress, CRS,慢性束缚应激组)、14 h/28 d C、14 h/28 d CRS。

1.2.2 慢性束缚应激模型的建立^[5-6]

将 CRS 组大鼠置于聚酯透明材料所制的圆柱形束缚器内进行造模,随时观察动物行为状态。束缚器长度为 10~16 cm(可根据动物体积调节),内径为 6 cm,周身有多个直径为 1 cm 的通气孔。10h/28d CRS 组每天束缚 10 h(8:00~18:00),14 h/28 d CRS 组每天束缚 14 h(8:00~22:00)。束缚应激期间 C 组与 CRS 组均禁食禁水,束缚应激结束后 CRS 组大鼠撤除束缚器,各组都恢复饮食饮水。连续束缚应激 28 d。

1.2.3 体重检测

分别于第 8、15、22、29、36、43、50 d 称量大鼠的体重。

1.2.4 糖水偏爱实验^[7-8]

糖水偏爱实验分为训练期和测试期。训练期使动物适应糖水,测试期进行动物的糖水/纯水消耗实验,用糖水偏爱指数(糖水偏爱指数=糖水消耗/总液体消耗×100%)评价动物对糖水的偏爱程度。在束缚应激前先进行糖水偏爱基线测试,即进行 2 d 的糖水适应,再禁食禁水 1 d 后,检测每只大鼠在 1 h 内的糖水/纯水的消耗量,并计算其糖水偏爱指数。束缚应激 28 d 后,再做一次糖水偏爱实验,比较束缚应激前后大鼠的糖水偏爱指数的差异,以评价 CRS 各组动物的抑郁样行为表现。

1.2.5 自主活动实验^[9-10]

利用大鼠自主活动实验实时检测系统进行实验。自主活动测试箱为黑色不锈钢材料制成的圆柱形桶,测试箱顶部敞开。采用图像采集系统对测试大鼠的行为进行实时监测,再通过计算机系统对

大鼠的自主活动信息进行数据处理。检测时将大鼠面壁放入测试箱内,适应环境 3 min 后进行自主活动检测,检测时长为 10 min,检测时保持环境安静。

1.2.6 新奇事物实验^[11-12]

于自主活动实验次日将大鼠放入自主活动测试箱中测试。测试前在测试箱中央放入一个蓝色的圆柱体新奇事物。实验时将大鼠面向测试箱壁放入,并记录 10 min 内首次探索新奇事物的时间(即潜伏期,10 min 内无探索行为,则潜伏期时间记为 10 min)、探索次数以及探索时间。

1.2.7 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件对实验数据进行分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用 *t*-test 方法,各組间比较采用单因素方差分析(ANOVA)的方法。

2 实验结果

2.1 慢性束缚应激对于大鼠体重的改变

表 1 慢性束缚应激对大鼠体重的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)
Tab.1 The effect of chronic restraint on body weight of male and female rats

组别 Group	雄性 Male				雌性 Female			
	10h/28d C	10h/28d CRS	14h/28d C	14h/28d CRS	10h/28d C	10h/28d CRS	14h/28d C	14h/28d CRS
	10h/28d 对照组	10h/28d 束缚组	14h/28d 对照组	14h/28d 束缚组	10h/28d 对照组	10h/28d 束缚组	14h/28d 对照组	14h/28d 束缚组
第 8 天 Day-8	233 ± 9	220 ± 12	220 ± 8	215 ± 13	158 ± 5	155 ± 8	159 ± 1	158 ± 1
第 15 天 Day-15	264 ± 11	234 ± 14	259 ± 10	227 ± 15 **	200 ± 7	167 ± 9	194 ± 2	171 ± 1 *
第 22 天 Day-22	288 ± 12	244 ± 15	300 ± 15	230 ± 18 **	211 ± 8	187 ± 7	207 ± 2	180 ± 1 **
第 29 天 Day-29	333 ± 14	265 ± 13	321 ± 19	232 ± 20 **	222 ± 8	190 ± 4	215 ± 2	187 ± 1 **
第 36 天 Day-36	357 ± 14	289 ± 14	340 ± 23	229 ± 14 **	231 ± 5	195 ± 12	223 ± 3	168 ± 2 **
第 43 天 Day-43	361 ± 15	301 ± 16	350 ± 26	236 ± 19 **	237 ± 8	200 ± 11	227 ± 3	170 ± 13 **
第 50 天 Day-50	377 ± 17	311 ± 15	367 ± 29	256 ± 24 **	240 ± 4	203 ± 9	230 ± 4	194 ± 3 **

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.
Note: Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 慢性束缚对大鼠糖水偏爱指数的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)
Tab.2 The effect of chronic restraint on the sucrose consumption index of male and female rats

组别 Group	糖水偏爱指数 Sucrose consumption index(%)					
	雄性 Male			雌性 Female		
	第 1 天(基线) Day-1 (baseline)	第 29 天 Day-29	差值 Difference	第 1 天(基线) Day-1 (baseline)	第 29 天 Day-29	差值 Difference
10h/28d C 10h/28d 对照组	75.4 ± 16.8	77.4 ± 18.9	3.1 ± 8.4	78.9 ± 4.6	80.2 ± 5.2	5.1 ± 72.4
10h/28d CRS 10h/28d 束缚组	76.7 ± 20.1	75.0 ± 5.1	4.2 ± 4.2	80.1 ± 4.3	76.9 ± 6.8	3.9 ± 6.0
14h/28d C 14h/28d 对照组	77.1 ± 19.3	74.4 ± 20.2	2.3 ± 7.9	86.6 ± 2.4	84.7 ± 1.4	2.1 ± 5.0
14h/28d CRS 14h/28d 束缚组	73.1 ± 11.4	57.9 ± 3.9 ** &&	14.1 ± 5.3 **	81.4 ± 1.4	74.1 ± 2.6 &	9.2 ± 5.4 **

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.与糖水基线比较, & $P < 0.05$, && $P < 0.01$.
Note: Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with the baseline, & $P < 0.05$, && $P < 0.01$.

如表 1 所示,与对照组比较,从第 15 天开始,14 h/28 d CRS 组雌性和雄性大鼠的体重均显著下降($P < 0.01$)。而 10 h/28 d CRS 组雌雄性大鼠与对照组相比,体重无显著性差异。

2.2 慢性束缚应激对大鼠糖水偏爱指数的影响

如表 2 所示,第 1 天糖水基线测试表明 CRS 组雌雄性大鼠各组间的糖水偏爱指数无差异。与糖水基线比较,14 h/28 d CRS 雄性组糖水偏爱指数水平明显下降($P < 0.01$),而对照组无明显差异。与对照组相比,14 h/28 d CRS 雄性组的糖水偏爱指数及差值极显著低于对照组($P < 0.01$)。与糖水基线比较,14 h/28 d CRS 雌性组糖水偏爱指数水平明显下降($P < 0.05$),而对照组无明显差异。与对照组相比,14 h/28 d CRS 组的糖水偏爱指数差值极显著低于对照组($P < 0.01$)。10 h/28 d CRS 组雌雄性大鼠与自身糖水基线及对照组相比,均没有显著性差异。

2.3 慢性束缚应激对大鼠自主活动的影响

如表 3 所示,与对照组相比,14 h/28 d CRS 组雄性大鼠的运动路程、运动时间、中央运动时间均极显著减少(均 $P < 0.01$),静息时间显著增加($P < 0.05$)。同样,与对照组相比,14 h/28 d CRS 组雌性大鼠 CRS 组的运动路程、运动时间、中央运动时间以及外周运动时间均极显著减少(均 $P < 0.01$),静息时间显著增加($P < 0.01$)。10 h/28 d CRS 雄性组大鼠除在中央区运动时间比对照组少($P < 0.05$),其他指标无显著差异。10 h/28 d CRS 雌性组的模型和对照组相比各指标均无显著性差异。

2.4 慢性束缚应激对大鼠新奇事物探索行为的影响

如表 4 所示,14 h/28 d CRS 组的雌雄性大鼠与对照组相比,潜伏期显著升高($P < 0.01$),探索次数、探索时间明显下降($P < 0.01$)。14 h/28 d CRS 雌性组的探索时间明显比对应雄性组长($P < 0.05$),而 14 h/28 d C 雌性对照组的探索时间明显比对应的雄性组短($P < 0.05$)。10 h/28 d CRS 雄性组大鼠的潜伏期显著增长($P < 0.05$),探索时间明显减短($P < 0.05$)。10 h/28 d CRS 雌性组大鼠仅潜伏期显著增长($P < 0.05$),探索次数及探索时间和对照组相比则无明显变化。

表 3 慢性束缚对大鼠自主活动的影响($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Tab.3 The effect of chronic restraint on behavior of male and female rats in the open-field test

	组别 Group	运动路程 Movement distance(cm)	运动时间 Movement time(s)	静息时间 Resting time(s)	中央运动时间 Central movement time(s)	外周运动时间 Surrounding movement time(s)
雄性 Male	10h/28d C 10h/28d 对照组	5045 ± 558	289 ± 69	288 ± 97	11 ± 3	301 ± 114
	10h/28d CRS 10h/28d 束缚组	4876 ± 887	277 ± 89	269 ± 102	5 ± 7 *	276 ± 59
	14h/28d C 14h/28d 对照组	5658 ± 1302	334 ± 77	265 ± 77	35 ± 19	228 ± 56
	14h/28d CRS 14h/28d 束缚组	4073 ± 1086 **	247 ± 109 *	352 ± 109 *	8 ± 6 **	212 ± 100
	10h/28d C 10h/28d 对照组	5564 ± 343	298 ± 8	265 ± 53	33 ± 7	243 ± 11
	10h/28d CRS 10h/28d 束缚组	5876 ± 322	321 ± 25	288 ± 34	22 ± 6	255 ± 21
雌性 Female	14h/28d C 14h/28d 对照组	6061 ± 199	357 ± 10	242 ± 10	41 ± 5	240 ± 5
	14h/28d CRS 14h/28d 束缚组	4752 ± 205 **	273 ± 14 **	326 ± 14 **	17 ± 4 **	223 ± 5 **

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 4 慢性束缚应激对大鼠在新奇事物实验中探索行为的影响($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Tab.4 The effect of chronic restraint on explore behavior of male and female rats in the novel object test.

组别 Group	雄性 Male				雌性 Female			
	10h/28d C 10h/28d 对照组	10h/28d CRS 10h/28d 束缚组	14h/28d C 14h/28d 对照组	14h/28d CRS 14h/28d 束缚组	10h/28d C 10h/28d 对照组	10h/28d CRS 10h/28d 束缚组	14h/28d C 14h/28d 对照组	14h/28d CRS 14h/28d 束缚组
潜伏期 Latency(s)	79.2 ± 97.1	285.2 ± 71.3 *	52.4 ± 74.6	293.3 ± 199.1 **	78.1 ± 33.2	132.9 ± 56.2 *	91.2 ± 37.3	102.2 ± 88.0 *
探索次数 Number of exploration(n)	11.3 ± 4.0	8.9 ± 3.1	12.3 ± 6.7	1.7 ± 1.7 **	5.5 ± 0.9	6.2 ± 3.1	8.5 ± 1.6	3.6 ± 0.9 **
探索时间 Explore time(s)	21.8 ± 11.1	8.1 ± 4.3 *	65.5 ± 56.3	5 ± 5.2 **	27.1 ± 10.2	20.6 ± 4.3	32.6 ± 7.1 #	16.84 ± 5.6 **

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。与对应雄性组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

Note: Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with the corresponding male group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

3 讨论

慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)作为一种非损伤性刺激,能有效地引起典型的非特异性应激反应,且与人类身心性疾病的致病过程有相似性^[13-14],是目前应用最广泛的一种抑郁症动物模型^[15],对于抑郁症的病理生理研究具有重要意义。

研究报道,慢性应激抑郁模型会导致动物体重下降^[16-17],本研究中 14 h/28 d CRS 组雌雄大鼠与相应对照组比较体重显著下降,而 10 h/28 d CRS 组大鼠无显著性差异。空场最早由 Hall^[18]设计而用于研究大鼠的情绪反应。一般认为抑郁动物的活动度减少,在陌生的环境里会减少对中央区域的探索。实验中 14 h/28 d CRS 组雌雄大鼠运动路程和时间、中央区活动路程和时间等指标显著减少,表明其对新奇环境好感度降低,表现出抑郁症的特征。10 h/28 d CRS 仅雄性组在中央区运动时间减少。机体奖赏系统的阈值增加,快感缺失为抑郁症的一个主要的症状^[19],糖水偏爱实验则是目前使用最为广泛的一个用于评价快感缺失的动物行为学测试方法^[20],实验中 14 h/28 d CRS 组动物糖水偏爱指数显著降低表明其具有快感缺失的抑郁样行为,而 10 h/28 d CRS 组雌雄大鼠与自身糖水基线及对照组相比均无显著性差异。新奇事物实验是研究动物自发探索行为的一种方法。动物在已熟悉的空场环境中面临新奇事物时,产生既对新事物好奇又对新事物恐怖的矛盾冲突,出现接近-回避的冲突行为^[21]。一般认为,抑郁动物在新奇事物实验中的探索行为减少^[22],实验中 14 h/28 d CRS 组的雌雄性大鼠与对照组相比探索次数、探索时间明显下降,潜伏期时长显著增多,表明动物对新奇环境的探究能力下降,其对事物失去兴趣。10 h/28 d CRS 组仅雄性大鼠的潜伏期明显延长,探索时间缩短。

有文献报道慢性应激刺激更易致雄性大鼠产生抑郁样行为^[23-24],但也有文献认为雌性大鼠对慢性应激更敏感^[25],同时还有文献报道慢性应激对不同性别的大鼠所致的抑郁样行为没有差异^[26-27]。而这些研究结果的矛盾可能是由于实验中采用了不同的动物品系、应激手段和应激强度导致的,还需大量的实验研究以促使应激模型的标准化。在本实验雌雄鼠对比中,发现与对照组相比,14 h/28 d CRS 雄性组的糖水偏爱指数及差值极显著低于对

照组($P < 0.01$),而雌性组仅糖水偏爱指数差值极显著低于对照组($P < 0.01$)。10 h/28 d CRS 雄性组在中央区运动时间比对照组少($P < 0.05$),而对应雌性组各指标均无显著性差异。10 h/28 d CRS 组雄性大鼠的潜伏期显著延长($P < 0.05$),探索时间明显缩短($P < 0.05$),而对应的雌性组大鼠仅潜伏期显著延长($P < 0.05$)。这提示雄鼠可能对 CRS 更为敏感,更易表现出抑郁样行为。

综上,10 h/28 d CRS 组雌雄大鼠与对照组相比,上述各实验的结果仅有少数指标表现出显著性差异,可能是由于束缚强度较弱,所以仅表现出一定的抑郁样行为的趋势。且 10 h/28 d CRS 组雌雄大鼠表现出一定的性别差异,雌性鼠对应激的耐受力更强,CRS 更易致雄性大鼠产生抑郁样行为。而 14 h/28 d CRS 组能显著表现出稳定的抑郁样行为,性别差异对其无影响。因此,采用连续 28 d、每天束缚 14 h 建立的抑郁症动物模型是一种更稳定、更有效的抑郁模型。

参考文献:

- [1] 郭雨欣,邢国刚. 抑郁症的生物学机制研究进展[J]. 中国神经精神病杂志, 2012, 38(1): 57.
- [2] J. P. Lépine, M. Briley, The increasing burden of depression [J]. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2011; 3-7.
- [3] Hill M N, Hellemans K G C, Verma P, *et al.* Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2012, 36(9): 2085-2117.
- [4] Yan H C, Cao X, Das M, *et al.* Behavioral animal models of depression [J]. *Neuroscience Bulletin*, 2010, 26(4): 327-337.
- [5] Bowman R E, Ferguson D, Luine V N. Effects of chronic restraint stress and estradiol on open field activity, spatial memory, and monoaminergic neurotransmitters in ovariectomized rats [J]. *Neuroscience*, 2002, 113(2): 401-410.
- [6] Kim K S, Han P L. Optimization of chronic stress paradigms using anxiety- and depression- like behavioral parameters [J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2006, 83(3): 497-507.
- [7] 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*, 1987, 93(3): 358-364.
- [8] Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, *et al.* Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2012, 39(1): 112-119.

- [9] 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.
- [10] Chen G, Yang D, Yang Y, *et al.* Amino acid metabolic dysfunction revealed in the prefrontal cortex of a rat model of depression[J]. Behavioural Brain Research, 2015, 278:286-292.
- [11] 薛涛,邬丽莎,刘新民,等. 抑郁症动物模型及评价方法研究进展[J]. 中国实验动物学报,2015,23(03):321-326.
- [12] Bienkowski P, Koros E, Kostowski W. Novelty-seeking behaviour and operant oral ethanol self-administration in Wistar rats. [J]. Alcohol & Alcoholism, 2001, 36(6):525-528.
- [13] 迟强,许鹏,卢山,等. 慢性束缚应激动物模型生物学特性及相关机制研究进展[J]. 临床军医杂志,2013,12:1299-1301.
- [14] 唐已婷,陈家旭. 慢性束缚应激动物模型的研究进展(综述)[J]. 北京中医药大学学报,2002,01:25-28.
- [15] Liu L, Zhou X, Zhang Y, *et al.* The identification of metabolic disturbances in the prefrontal cortex of the chronic restraint stress rat model of depression[J]. Behavioural brain research, 2016, 305:148-156.
- [16] Ding Q, Li H, Tian X, *et al.* Zinc and imipramine reverse the depression-like behavior in mice induced by chronic restraint stress [J]. Journal of Affective Disorders, 2016, 197:100-106.
- [17] 赵志宇,王卫星,郭洪祝,等. 甘草苷对抑郁模型大鼠体重及行为学的影响[J]. 中国心理卫生杂志,2006,12:787-790.
- [18] Hall C S. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality [J]. Journal of Comparative & Physiological Psychology, 1934, 18(3):385-403.
- [19] 党海霞. 穿梭计算机分析系统的建立和开心散改善抑郁症认知功能研究[D]. 北京:中国医学科学院药用植物研究所,2008.
- [20] Matthews K, Forbes N, Reid I C. Sucrose consumption as an hedonic measure following chronic unpredictable mild stress[J]. Physiology & Behavior, 1995, 57(2):241-248.
- [21] Zimmermann A, Stauffacher M, Langhans W, *et al.* Enrichment-dependent differences in novelty exploration in rats can be explained by habituation [J]. Behavioural Brain Research, 2001, 121(121):11-20.
- [22] Tatyana S, Rainer S, Dusan B, *et al.* Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration[J]. Neuropsychopharmacology Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 2004, 29(11):2007-2017.
- [23] 汪丽佳. 涉及单胺递质代谢的抑郁症性差异及其自杀行为研究[D]. 重庆医科大学,2014.
- [24] Kikusui T, Nakamura K, Mori Y. A review of the behavioral and neurochemical consequences of early weaning in rodents [J]. Applied Animal Behaviour Science, 2008, 110(1):73-83.
- [25] 宋茜. mGluRs 在产前应激对子代大鼠抑郁样行为的作用及其调节机制研究[D]. 西北大学,2011.
- [26] 张丽,朱熊兆,白玫,等. 不同应激方式引发的抑郁大鼠行为特征比较[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2012,21(3):212-215.
- [27] 江雪华,张敏,陆大祥,等. 早期剥夺所致大鼠抑郁样行为与海马 BDNF mRNA 表达变化[J]. 心理学报,2010,42(6):695-703.

[修回日期]2016-07-06