



抑郁症动物模型与其发病机制研究的进展

罕园园, 代解杰*

(中国医学科学院 北京协和医学院医学生物学研究所树鼩种质资源中心,
云南省重大传染病疫苗研发重点实验室, 昆明 650118)

【摘要】 抑郁症在全球范围内高发, 目前尚无有效的治疗手段, 使其成为全球性卫生问题之一。抑郁症动物模型作为疾病机理研究以及药物筛选的主要手段, 一直以来备受关注, 现有的抑郁模型创新性地融合了比较行为学以及最新的分子生物学等相关技术。本文将结合模型的表面效度、结构效度及预测效度对现有的抑郁症动物模型及发病机制研究的最新进展进行综述, 主要包括应激模型、损伤模型、化学诱导模型及转基因模型, 这些模型均能不同程度的模拟人抑郁症的特征, 在抗抑郁药物开发及发病机理研究中发挥重要作用。

【关键词】 抑郁症; 动物模型; 发病机制

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016)03-0321-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2016.03.020

Research progress in animal models and mechanism of depression

HAN Yuan-yuan, DAI Jie-jie*

(Center for Tree Shrews Germplasm Resource, Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Yunnan Key Laboratory of Vaccine Research & Development on Severe Infectious Diseases, Kunming 650118, China)

【Abstract】 The incidence of depressive illness is high worldwide, and the inadequacy of currently available drug treatments contributes to the significant health burden associated with depression. Animal models of depression used as the main methods to study the pathogenesis mechanism and select effective drugs receive increasing concerns. Current popular models of depression creatively merge ethologically valid behavioral assays with the latest technological advances in molecular biology. In this context, this study aims to review the animal models of depression and pathogenesis related with face validity, construct validity, and predictive validity of these models. These models include stress-induced models, injury-induced models, drug-induced models and transgenic models which all mimic the depression symptoms of human to some degree and are of great value for developing new antidepressant drugs and studying the pathogenesis of this disease.

【Key words】 Depression; Animal model; Pathogenesis.

Corresponding author: DAI Jie-jie, Email: djj@imbcams.com.cn

抑郁症是一种精神疾病, 随着生活压力增大呈现出高发的态势, 全球疾病负担研究显示, 2010年精神疾病导致全球23.2万人死亡, 是导致非致命性疾病的首要原因, 其中抑郁症导致的伤残占精神疾病的40.5%^[1], 现有治疗药物大多基于抑郁症发病的“单胺假说”机制研制, 即通过急性升高单胺类递质的浓度发挥作用, 主要包括经典的抑制递质再摄

取的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、三环类(tri-cyclic antidepressants, TCAs)及抑制递质降解的如单胺氧化酶抑制剂(monoaminoxidase inhibitor, MAOIs), 但这些药物对20%~30%的患者无效或效果不佳, 称作难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)^[2], 亟需建立有效的动物模型, 阐明抑郁发病

【基金项目】 国家科技支撑计划项目(编号:2014BAI01B01)。

【作者简介】 罕园园(1983-), 女, 硕士, 从事人类疾病动物模型研究, Email: Hyy@imbcams.com.cn

【通讯作者】 代解杰(1961-), 男, 研究员。Email: djj@imbcams.com.cn

机制及探索新的治疗措施。衡量动物模型的三个标准为表面效度(具有人抑郁症相似行为表现)、结构效度(具有人抑郁症的病理生理学改变)和预测效度(模型的行为学改变能够被有效的治疗药物逆转)^[3], 本文将从以上三个方面结合疾病发病机制研究进展对现有的抑郁症动物模型进行综述。

1 疾病发病机制

目前对抑郁神经生物学机制了解非常有限, 目前倾向于认为抑郁发病与一个复杂的信号网络改变有关, 这个信号网络涵盖单胺类神经递质系统、神经内分泌系统、神经营养因子与成年神经再生、神经免疫系统和表观遗传修饰。机体对应激适应性地产生产前炎症细胞因子, 诱导氧化应激性脑损伤, 导致 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 系统损伤及糖皮质激素抵抗, 而单胺类等神经递质的改变可通过调控基因转录翻译引发缓慢的“神经可塑性”改变, 从而导致抑郁发生^[4]。其次, 疾病病因不明, 目前明确的仅是抑郁的一些诱因, 例如生活压力、内分泌异常等, 也尚未发现绝对相关的抑郁基因, 目前倾向于认为遗传易感性与环境危险因素交互作用引发抑郁^[5]。基于以上观点, 抑郁模型建立主要有应激模型、损伤模型、化学诱导模型及转基因模型, 影响不同模型成立的主要因素(即易感性)主要包括性别、品系、年龄、饲养条件、处理条件及抑郁行为的判断。

2 应激模型

2.1 环境应激模型

2.1.1 慢性不可预知轻度应激(unpredictable chronic mild stress, UCMS)

方法是将动物长期(3 周~3 月)置于温和的不可预知的应激刺激环境, 引起主要由动物的奖励反射活动受损引起的快感缺失症状: 糖水消耗减少, 颅内自身刺激(intracranial self-stimulation, ICSS) 阈值增加, 以及体重减轻、食/性欲减弱及睡眠紊乱, 如快相睡眠(rapid eyes movement, REM) 增加等。应激引起大脑前额皮质和海马区域的神经细胞萎缩与凋亡, 与谷氨酸兴奋性神经递质的过度表达有关; 并导致腺垂体轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴) 兴奋, 促使糖皮质激素(主要为皮质酮) 过度释放, 糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR) 表达降低及功能失敏, 不能正常进行其负反馈抑制, 损伤海马组织等引起学习记忆功能改变^[6]。应激还

导致决定星形细胞功能的缝隙连接通道出现扩散减慢, 超微结构改变, 其主要蛋白亚单位 Cx43 表达降低^[7], 近期研究表明星形胶质细胞 ATP 释放异常是抑郁症发生的重要环节, 为筛选快速起效的药物提供了新靶点^[8]; 同时触发前炎症因子反应激活, 如产生 IL-1、IL-6 等, 抗炎症细胞因子 TGF β 、IL-10 水平降低, 且炎症因子的变化与抑郁核心症状快感缺失有相关性, IL-1 I 型受体敲除小鼠及 IL-6(-/-) 小鼠未检测到以上改变, 提示免疫系统和大脑之间存在相互关系^[6]。

啮齿类尤其大鼠是 UCMS 建立的常用动物。大鼠出现不易感的“应激弹性(stress-resilient)”现象, 在刺激停止后 4~5 周, 动物可适应性自然恢复, 因此这种刺激对动物行为的影响会再次重复; 在刺激同时给予抗抑郁药物可逆转抑郁症状, 部分大鼠(50%) 出现类似患者的 TRD 现象。对比发现弹性大鼠对刺激反应迅速, 且在 2 周内皮质酮恢复基线水平, 右腹侧海马发生轻微形态学改变^[6], 其 CA 区中氧化磷酸化增加与应激处理相关^[9], 与海马信号传导相关的基因表达增加^[10], 且前额 BDNF 及 NTRK3 不对称性表达^[11]; 而应激易感与突触囊泡释放缺陷及电压门控钠离子通道表达增加相关, 同时在应激易感及药物抵抗动物中, γ 氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA) A 介导的自发性抑制性突触后电流频率(spontaneous inhibitory postsynaptic currents, sIPSCs) 大大降低, 并与受损的 GABA 释放相互促进导致快感缺失^[12], 同时凋亡通路基因表达显著上调, 推测易感性与海马神经再生受损有关^[10]。

UCMS 模型特征与患者病因相似, 具有很好的模型效度, 在其他种类实验动物中(如斑马鱼) 也有延伸应用。但此模型主要缺陷是建立耗时费力, 对实验条件变化反应敏感, 各个实验室造模的条件难以统一实验室间的结果缺乏可靠性。

2.1.2 获得性无助(learned helpless, LH)

获得性无助即是通过让大鼠接受无法控制或逃避的厌恶性刺激后, 将其放在可以逃避电击环境中时, 呈现出的由动机缺陷引发(而非 UCMS 中的由奖励反射活动受损) 的逃避行为欠缺及运动活性降低的“无助”行为, 实验常设置对照组、可控及不可控刺激对照组。动物在“无助”同时可伴有食欲减退、体重减轻及攻击性降低。刺激导致单胺类递质系统发生显著改变, 激活并致敏 5-HT 神经元, 去甲肾上腺素(noradrenaline, NE) 释放减少, 多巴胺(do-

pamine, DA) 信号传导降低表明出现应对缺陷。模型症状可通过慢性(而非急性)给予单胺能抗抑郁药物逆转,符合疾病临床特征,此延迟效应可能由于抗抑郁药物均通过“共同的最终通路”—神经营养因子类物质的改变—而发挥作用。在海马齿状回注射脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)或制造增加 BDNF 的环境抑制“无助”的发生,注射糖皮质激素受体拮抗剂使动物无助易感性增强,证实 BDNF 和 HPA 在 LH 发病中的重要作用。应激还可导致海马某些神经元长效增强,且这一增强与谷氨酸受体 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)的激活相关,谷氨酸系统代表了抑郁症治疗的新靶标,着眼于 NMDAR 的药物(如氯胺酮)可以抑制神经递质释放,或对突触后反应进行调控^[13]。先天性 LH 品系大鼠(congenital LH, cLH)出现先天性药物抵抗,其外侧缰核神经元中钙依赖蛋白激酶(Ca^{2+} /calmodulin dependent protein kinase II, CaMKII) β CaMKII 表达上调,从而引起更多谷氨酸受体进入突触等变化,最终导致外侧缰核整体活性上调,并加强对下游单胺能中心的抑制,产生抑郁行为,因此外侧缰核的高度活跃性已成为新的治疗靶标,深度脑刺激抑制外侧缰核活性成功改善患者抑郁症状^[14]。

此模型常用于研究基因与表型的关系, Ridder^[15]等利用此模型发现了 GR 基因的功能,基因表达升高导致动物表现出抑郁弹性,同时发现 GR 表达改变与 BDNF 改变相关,提示 HPA 轴假说与神经递质假说的紧密联系。但此模型一个缺陷在于停止刺激后抑郁样症状持续时间不超过 1 周,因此,不适于周期较长的抗抑郁药物筛选^[13]。

2.1.3 生命早期应激

母婴分离(maternal separation, MS)通过扰乱啮齿类动物出生后存在的独特的 HPA 轴快速衰退的应激低反应期(stress hyporesponsive period, SHRP),打破亲子间相互作用对 HPA 轴活性的抑制,导致 GC 含量升高及其受体激活,皮质酮升高导致谷氨酸升高及 GABA 释放降低^[16],从而引发动物成年后出现焦虑样行为、惊反射的前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)缺失等行为改变^[17];并通过增强中脑伏隔核多巴胺系统的功能影响潜伏抑制和逆反学习;5-HT 能增强;前额叶、海马内 BDNF 水平显著降低,海马齿状回神经元再生数目的减少^[18]。检测即刻早期基因 c-Fos 表达发现动物的许多脑区被激

活,且表达模式随着发育而改变。基因区域(如 Avp 基因增强子区域、GR 基因上游的序列模体 Nr3c1 等)甲基化改变,可对 HPA 轴有调控作用^[16]。海马 miRNAs 表达发生改变,多种抗抑郁药物能够逆转这些包括 miR-451 的改变,提示药物作用的共同通路,miRNAs 的表达可能是应激诱导病理的重要组成部分及新的药物靶点^[19]。

miR-16、miRNA 对 MS 抑郁发病有重要作用,并可能与 UCMS 涉及不同的机制。灵长类动物研究中同样表明 MS 导致长久的动物稳态及情感行为的改变,动物海马盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)及 GR 的 mRNA 有所下降^[20];同时 MS 可影响动物节律系统对药物的反应性,产生长久的生物节律系统可塑性的改变,推测 ELS 的靶标可能为褪黑素系统^[21];MS 可以增加动物成年后对其他刺激(如 UCMS)的易感性,其很好地模拟了人类的早期应激情景,尤其可研究儿童母爱缺失、儿童期忽略等相关抑郁行为和神经生物学机制,在现在的抑郁研究中也占有重要的地位。

2.2 社会应激模型

通过与侵略性强的动物双养或群养的方式,弱勢动物应激并产生长期的行为和精神社会学的改变,其中包括焦虑、防御行为、物质滥用、社会性及性行为的改变,其大脑神经元结构及形态、神经递质发生紊乱。树鼯是一种新型实验动物,通过将雄性树鼯合笼饲养也成功建立了树鼯社会挫败模型,斗败的从属性树鼯出现抑郁样行为改变、内分泌改变、及时间依赖性的单胺类受体改变,新奇事物探索试验中探索行为抑制,并且这种改变可持续至少 2 周以上,同时这些抑郁样症状可以通过给予氯米帕明得以缓解和恢复^[22]。食蟹猴社会挫败模型中同样发现社会地位与抑郁样症状间的联系,抑郁猴脑海马 CA1 和 DG 区中神经纤维和细胞层体积减少,胶质细胞数下降了 30%,颗粒神经元数目在 DG 区趋于减少,整个海马区的椎体神经元和神经胶质细胞密度趋于减少^[23]。抑郁症是一种社会性心理疾病,社会应激模型以社会回避作为主要的评价指标,很好的模拟了人类抑郁症中的“社会退缩”现象,非人灵长类动物有着与人类相似的社会环境和丰富的行为模式,能够更加真实的模拟人类环境,对抑郁症行为与中枢神经系统机制的研究可能更有参考价值。

3 损伤模型

嗅球与边缘系统功能有关,对嗅觉、情绪、内分泌

泌和记忆产生深远影响,大鼠嗅球切除 (olfactory bulbectomy, OB) 作为抗抑郁药物研发的抑郁模型已有很长历史。UCMS 中发现嗅球损伤,临床患者中也发现嗅球功能下降,均提示嗅球系统功能障碍与抑郁发生有关。OB 导致大鼠中央嗅觉系统多个区域包括前额、嗅前核、杏仁核等区域顺/逆行性跨神经元变性及血管变性,旷场试验中的自发活动下降是 OB 行为学变化的主要衡量指标。在神经递质及受体方面,OB 大鼠纹状体 NE 基础值降低而多巴胺基础值增加;杏仁核皮质、额叶及中脑的 5-HT 浓度降低,5-HT_{2A} 受体数目代偿性增加;NMDA 受体在前额叶、侧杏仁核等脑区密度降低,皮层乙酰胆碱 N 型受体 $\alpha 4\beta 2$ 密度增加,纹状体 N 型受体 $\alpha 4$ 密度降低,可能诱发血迹记忆损伤;GABA 浓度降低;下丘脑前神经肽 P 的 mRNA 表达增加诱发摄食行为改变;生长激素降低;HPA 轴功能亢进,皮质酮浓度增加;氧化/亚硝化损伤增加,相应出现免疫方面的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α)、IL-1 β 、凋亡因子增加等^[24],同时海马可塑性受损伴随记忆能力缺陷^[25]。然而模型较为耗时,对试验中手术操作要求高,可能导致造模过程中动物死亡,且在动物模型与临床之间仍有差异,因此常用于抗抑郁药的次筛以及作用机制的研究。此外,成年动物 (包括啮齿类和非人灵长类动物等) 卵巢切除还有行为学、生物化学及神经化学的抑郁样改变,这些症状可以通过补充雌激素或给予抗抑郁药物逆转。卵巢切除模型特异性应用于 17 β 雌二醇等雌激素对抑郁样症状的治疗效果评价及产后抑郁的机制研究^[26]。

4 化学药物诱导

4.1 免疫刺激模型

抑郁的免疫假说认为,机体对应激适应性地诱导产生前炎症细胞因子,产生氧化/亚硝化应激性脑损伤,打乱外周循环的 GC 对 HPA 轴的负反馈抑制,也能导致 HPA 轴过度激活;通过激活色氨酸-犬尿氨酸途径中的限速酶-吡啶胺 2,3-二氧化酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO),将色氨酸代谢从 5-HT 合成转换为犬尿氨酸合成,犬尿氨酸通过凋亡、神经毒性及前氧化效应导致神经变性,同时还通过降低血脑屏障摄取色氨酸降低 5-HT 的合成,在此过程中,细胞因子成为与包括神经递质代谢、神经元可塑性、神经营养因子及内分泌功能多条抑郁通

路相互作用的炎症介质^[2]。抑郁症患者中炎症前介质如 IL-1、2、6 及 TNF- α 水平升高,事实上 IL-6 在许多抑郁模型中显著升高,伴随内源性抗氧化物质下降及抑郁、焦虑样症状、认知缺陷的增加,同时这些症状并不能被氟西汀所逆转,提示 IL-6 可能在抗药性中起到关键作用,已成为研究热点^[27]。

越来越多的证据表明神经、内分泌和免疫系统存在交互作用,精神疾病也有免疫系统的参与,致炎细胞因子包括 IL、TNF、内毒素类脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和干扰素 (interferon, IFN) 等充当了神经调节功能的作用,通过给予这些物质能够导致类似人的快感缺失、睡眠紊乱等症状,也出现神经营养因子的变化,可被抗抑郁药物逆转^[28]。在恒河猴中的研究也表明 IFN- α 可以诱导恒河猴产生与人抑郁症相似的行为学、神经内分泌及免疫反应,此外,HPA 轴的反应性改变及多巴胺代谢产物可能对 IFN- α 诱导产生的抑郁样蜷缩行为有促进作用^[29]。本模型反应了免疫系统在抑郁发生中的重要作用,是当前研究的热点,但各细胞因子对中枢神经系统的影响不尽相同,有各自特点,因此此模型有一定局限性。

4.2 药物诱导模型

早期在临床上发现耗竭单胺类递质的抗高血压药物—利血平可以导致患者产生抑郁症状,进一步研究发现利血平诱导大鼠 5-羟色胺能系统中相关的储藏蛋白、受体和转运体的表达皆发生改变,也有研究发现急性/慢性给予利血平的大鼠中在 5-HT 诱导下产生的第二信使磷酸肌醇 1P1 增加,5-HT₂ 受体的结合位点也发生单胺类物质降低后的补偿性增加^[30]。利血平还可导致免疫学方面的改变,利血平通过消耗 5-HT 和诱导迟发型超敏反应而抑制细胞免疫反应,导致 IFN- γ 的分泌,而 IFN- γ 被认为可以降低抗体的产生,并导致特异性的肠道体液免疫反应 (IgA 和 IgG 亚群) 降低^[31]。经典药物 TCAS、MAOIs 以及重复小剂量苯甲酰胺均可逆转利血平导致的症状。利血平可导致动物中伤害性感受阈降低,脑内单胺递质降低及氧化/氮应激增加诱导炎症级联反应从而导致疼痛及抑郁“二联体”的发生,这符合最新的疼痛抑郁共病机制假说。因而此模型现除用于抗抑郁新药的初筛外,已大量用于具有抗疼痛/抑郁功能的抗炎症药物 (姜黄色素)、镇痛药物 (龙胆苦甙) 等的药理机制研究当中^[32]。

人类精神兴奋剂戒断综合征和抑郁症状极为相

似,精神兴奋剂戒断的大鼠产生快感的阈值升高,奖赏功能缺陷,在强迫游泳试验(forced swimming test, FST)时游泳时间减少、游泳距离减短及不动时间增加,悬尾试验(tail suspension test, TST)中不动时间延长;5-HT 系统、HPA 轴活性及海马神经可塑性均发生相应变化,随后的工作中,研究人员也利用乙醇、尼古丁、吗啡、可卡因、安非他命、摇头丸(methylene dioxy methamphetamine, MDMA)、海洛因等急性或亚慢性给药的方式建立了相应药物的戒断模型,并对动物病理生理学及行为学试验为指标的应激反应等做了深入的研究。此外,一些治疗精神兴奋剂戒断综合征的药物是直接或间接通过单胺类系统来发挥疗效的,这说明它和抑郁症有相似的药理学特性。但此模型持续时间较短,发病机制不同于应激抑郁,但并不影响其在抑郁研究中的作用^[33]。

5 基因型改变

在 5-HT 能系统的所有分子中,转录因子 Lmx1b 在发育中发挥着广泛的调控作用,而转录因子 Pet1 仅在 5-HT 神经元中特异表达并直接激活血清能系统中的相关基因,包括色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, Tph2)、5-HT 转运蛋白(serotonin transporter 5, Sert)及囊泡单胺转运蛋白(vesicular monoamine transporter, Vmat2)。基于这些基因建立了相应的基因敲除小鼠、转基因小鼠及条件性基因剔除小鼠,包括影响中缝 5-HT 神经元的发育、5-HT 生物合成、5-HT 储存和释放、5-HT 转运蛋白 5-HT 受体表达的模型^[34]。

抑郁症患者中 HPA 轴持续亢进,使分布于下丘脑神经细胞的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)生成增多,CRH 经垂体门脉系统到达垂体前叶,促使垂体前叶的促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)产生增加,ACTH 再随血液到达肾上腺皮质,从而使肾上腺皮质合成糖皮质激素(皮质酮等)增多。基于各激素及受体、转运蛋白也建立了相应的基因敲除小鼠、转基因小鼠及条件性基因剔除小鼠^[35],包括 CRH 过表达、CRHR1/CRHR2 双基因敲除、条件性 GR 敲除、条件性 GR 过表达等模型。

通过近交繁殖的方法,人们筛选得到了许多先天具有抑郁表型的动物品系,这些动物为基因突变动物,在行为学、神经内分泌、神经生化及免疫等方面均不同程度模拟了人类抑郁症状,同时还兼有嗜

酒、痴呆等表型,最为常用的如 Wista-Kyoto 大鼠、cLH 和 HAB (high anxiety behavior, HAB) 大鼠等^[36]。尽管这类动物可以提供研究人类疾病、精神疾病如抑郁等,但精神疾病是很难复制的,因为这些疾病与人特异性的一些基因相关。

6 讨论

综上所述,现有的模型使用尽管还存在一些限制,如动物不能观察悲伤、内疚、自杀的念头等仅限于人中的症状,模型建立的急性应激本质,以及大多以雄性动物造模等与人类不符的情况。但现有的抑郁模型在一定程度上允许对分子、基因、表观遗传、环境等致病因素进行研究,从而弄清潜在基因与环境改变的因果关系,最终阐明其发病机理并用于相应治疗药物的研发。且患者中的临床研究也进一步推动着动物模型的改进,多种临床技术和指标 MRI、PSG、ERPs 等在模型评价中的应用将为建立更有效的动物模型提供指导。

参 考 文 献

- [1] Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 382(9904): 1575–1586.
- [2] 邓佳慧,李素霞,董问天,等. 难治性抑郁症治疗的研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(3): 189–192.
- [3] Abelaira HM, Reus GZ, Quevedo J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression [J]. *Revista Brasil Psiquiatria*, 2013, 35(Suppl 2): 112–120.
- [4] Stepanichev M, Dygalo NN, Grigoryan G, et al. Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers [J]. *BioMed Res Int*, 2014, 9: 32757.
- [5] Nabeshima T, Kim HC. Involvement of genetic and environmental factors in the onset of depression [J]. *Exp Neurobiol*, 2013, 22(4): 235–243.
- [6] Wiborg O. Chronic mild stress for modeling anhedonia [J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 354(1): 155–169.
- [7] Sun JD, Liu Y, Yuan YH, et al. Gap junction dysfunction in the prefrontal cortex induces depressive-like behaviors in rats [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(5): 1305–1320.
- [8] Cao X, Li LP, Wang Q, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors [J]. *Nature Med*, 2013, 19(6): 773–777.
- [9] Henningsen K, Palmfeldt J, Christiansen S, et al. Candidate hippocampal biomarkers of susceptibility and resilience to stress in a rat model of depression [J]. *Mol Cellul Proteomics*, 2012, 11(70): 1–35.
- [10] Bergstrom A, Jayatissa MN, Thykjaer T, et al. Molecular pathways associated with stress resilience and drug resistance in the

- chronic mild stress rat model of depression: a gene expression study[J]. *J Mol Neurosci*, 2007, 33(2): 201–215.
- [11] Farhang S, Barar J, Fakhari A, et al. Asymmetrical expression of BDNF and NTRK3 genes in frontoparietal cortex of stress-resilient rats in an animal model of depression [J]. *Synapse*, 2014, 68(9): 387–393.
- [12] Fortune ES, Rose GJ. Short-term synaptic plasticity as a temporal filter[J]. *Trends Neurosci*, 2001, 24(7): 381–385.
- [13] Vollmayr B, Gass P. Learned helplessness: unique features and translational value of a cognitive depression model[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 354(1): 171–178.
- [14] Li K, Zhou T, Liao L, et al. betaCaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression [J]. *Science*, 2013, 341(6149): 1016–1020.
- [15] Ridder S, Chourbaji S, Hellweg R, et al. Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(26): 6243–6250.
- [16] Nishi M, Horii-Hayashi N, Sasagawa T. Effects of early life adverse experiences on the brain: implications from maternal separation models in rodents [J]. *Fronti Neurosci*, 2014, 17(8): ecollection2014.00166.
- [17] Ellenbroek BA, Cools AR. The long-term effects of maternal deprivation depend on the genetic background[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(1): 99–106.
- [18] 薛晓芳, 李曼, 王玮文, 等. 母婴分离的动物模型及其神经生物学机制[J]. *心理科学进展*, 2013, 21(6): 990–998.
- [19] O'Connor RM, Grenham S, Dinan TG, et al. microRNAs as novel antidepressant targets: converging effects of ketamine and electroconvulsive shock therapy in the rat hippocampus[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(8): 1885–1892.
- [20] Patel PD, Lopez JF, Lyons DM, et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain [J]. *J Psychiatr Res*, 2000, 34(6): 383–392.
- [21] Rawashdeh O, Dubocovich ML. Long-term effects of maternal separation on the responsiveness of the circadian system to melatonin in the diurnal nonhuman primate (*Macaca mulatta*) [J]. *J Pineal Res*, 2014, 56(3): 254–263.
- [22] 祁可可, 冯敏, 孟肖路, 等. 树鼩的社会挫败抑郁模型[J]. *心理科学进展* 2012, 20(11): 1787–1793.
- [23] Willard SL, Riddle DR, Forbes ME, et al. Cell number and neuropil alterations in subregions of the anterior hippocampus in a female monkey model of depression [J]. *Biol Psychiatr*, 2013, 74(12): 890–897.
- [24] Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4–5): 627–647.
- [25] Morales-Medina JC, Juarez I, Venancio-Garcia E, et al. Impaired structural hippocampal plasticity is associated with emotional and memory deficits in the olfactory bulbectomized rat [J]. *Neuroscience*, 2013, 236(16): 233–243.
- [26] El-Bakly WM, Hasanin AH. Hypericum perforatum decreased hippocampus TNF-alpha and corticosterone levels with no effect on kynurenine/tryptophan ratio in bilateral ovariectomized rats [J]. *Korean J Physiol pharmacol*, 2014, 18(3): 233–239.
- [27] Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA, et al. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes [J]. *Translat Psychiatr*, 2012, 2: e199.
- [28] Kubera M, Curzytek K, Duda W, et al. A new animal model of (chronic) depression induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration for 4 months [J]. *Brain Behav Immunity*, 2013, 31: 96–104.
- [29] Felger JC, Mun J, Kimmel HL, et al. Chronic interferon-alpha decreases dopamine 2 receptor binding and striatal dopamine release in association with anhedonia-like behavior in nonhuman primates [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(11): 2179–2187.
- [30] Lee MJ, Wei JW. The influences of reserpine and imipramine on the 5-HT2 receptor binding site and its coupled second messenger in rat cerebral cortex [J]. *Chin J Physiol*, 2013, 56(4): 199–208.
- [31] Bao S, Fei J, Shen J, et al. Reserpine-induced model of stress suppresses mucosal immunity [J]. *Immunol Cell Biol*, 2006, 84(6): 537–542.
- [32] Arora V, Chopra K. Possible involvement of oxido-nitrosative stress induced neuro-inflammatory cascade and monoaminergic pathway: underpinning the correlation between nociceptive and depressive behaviour in a rodent model [J]. *J Affect Disorders* [J]. 2013, 151(3): 1041–1052.
- [33] Renoir T, Pang TY, Lanfumey L. Drug withdrawal-induced depression: serotonergic and plasticity changes in animal models [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(1): 696–726.
- [34] Fernandez SP, Gaspar P. Investigating anxiety and depressive-like phenotypes in genetic mouse models of serotonin depletion [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 144–154.
- [35] Gass P, Reichardt HM, Strekalova T, et al. Mice with targeted mutations of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: models for depression and anxiety? [J]. *Physiol Behav*, 2001, 73(5): 811–825.
- [36] Willner P, Belzung C. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? [J]. *Psychopharmacology*, 2015, 232(19): 3473–3495.