

刘子轩,霍清,孙雅煊,等. 抑郁症动物模型的建立及评价方法研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(2): 249-258.

LIU Z X, HUO Q, SUN Y X, et al. Development of an animal model of depression and evaluation methods [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(2): 249-258.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.02.010

抑郁症动物模型的建立及评价方法研究进展

刘子轩,霍清,孙雅煊,戴雪伶,李昕*

(北京联合大学生物化学工程学院,北京 100191)

【摘要】 抑郁症是一种常见的慢性精神疾病,抑郁症动物模型被广泛应用于抑郁症发病机制的研究和抗抑郁新药的研发,其模拟人类抑郁症状的同一性和可靠性会直接影响研究结果。然而,目前还尚未发现与人类抑郁症发病完全契合的动物模型,阻碍了对抑郁症的深入研究。然而通过采用科学、合理的造模和评价方法,能够在较大程度上模拟抑郁症的病理状态,为深入理解抑郁症的发病机制和进一步研发有效的抗抑郁药物提供基础。本文旨在通过综述几种常用的动物抑郁模型及行为测试方法,为研究者提供参考。

【关键词】 抑郁症;动物模型;发病机制

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 02-0249-10

Development of an animal model of depression and evaluation methods

LIU Zixuan, HUO Qing, SUN Yaxuan, DAI Xueling, LI Xin*

(College of Biochemical Engineering, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

Corresponding author: LI Xin. E-mail: lixinenglish@126.com

【Abstract】 Depression is a common chronic mental illness. Animal models of depression are widely used to study the pathogenesis of depression as well as in the development of new antidepressant drugs. The consistency and reliability of animal models of depression to simulate human depressive symptoms directly affect the study result. However, at present, no animal models have been found that are completely consistent with the onset of human depression, which hinders the in-depth study of depression. By using scientific and reasonable modeling and evaluation method, the pathological state of depression can still be simulated to a large extent, providing a basis for further in-depth research of the pathogenesis of depression and the development of effective antidepressant drugs. This paper aims to provide a reference for researchers by reviewing several commonly used animal models and behavioral tests of depression.

【Keywords】 depression; animal model; molecular mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

抑郁症又称抑郁障碍,是一种情感性精神障碍,其核心特征表现为显著而持久的情绪低

落^[1]。患者常伴随兴趣丧失、思维迟缓、自我评价降低、食欲改变和睡眠障碍等多种症状^[2]。随

【基金项目】 国家自然科学基金 (11975048), 北京联合大学校级科研项目 (ZK10202204), 北京联合大学校级教改项目 (JY2023Y008)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (11975048), the Academic Research Projects of Beijing Union University (ZK10202204), Education Reform Project of Beijing Union University (JY2023Y008).

【作者简介】 刘子轩,男,硕士,研究方向:生物活性物质的发掘及作用机理。Email:1638187678@qq.com

【通信作者】 李昕,女,硕士,讲师,研究方向:活性物质功效。Email: lixinenglish@126.com

着现代生活节奏的加快以及近年来新冠肺炎疫情的来袭,人们在自身健康、生活以及学习等方面的压力增加,患抑郁症的风险也在逐年升高,已成为世界第四大疾病^[3]。抑郁症动物模型与抑郁症患者需要具有相同的发病机制,目前被广泛认可的抑郁症发病机制有如下四种:(1)下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴假说:外界应激导致 HPA 轴过度兴奋并引起大脑前额叶皮质和海马区域的神经细胞发生萎缩或凋亡,促使糖皮质激素释放过度,糖皮质激素受体表达降低,不能正常进行其负反馈调节,从而导致学习、记忆和情绪发生改变^[4];(2)单胺类神经递质假说:脑内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等神经递质含量不足或功能缺陷可导致抑郁^[5];(3)脑源性营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)假说:BDNF 参与神经元的生长增殖以及神经传递等生命活动,在多数抑郁症患者的大脑中,BDNF 的含量均低于正常水平^[6];(4)炎症因子假说:抑郁症的神经发生减少和神经变性是由炎症、细胞介导的免疫激活及其长期后遗症引起的,应激导致中枢神经系统中促炎因子表达量增加以及炎症相关通路激活水平增加^[7]。

尽管目前尚不清楚研究人员是否能够根据在动物身上观察到的表现来确定抑郁症的生物学机制,但通过利用适当的标准和方法,抑郁症模型仍然可以在很大程度上描述类似的分子变化和发病机制^[8]。

1 改变生物学因素所致模型

1.1 利血平诱导抑郁模型

利血平是一种吲哚生物碱,能够溶于脂肪和有机溶剂,因此利血平可以穿过血脑屏障并减慢神经系统的活动,导致心率下降、心输出量减少、外周阻力降低和血压降低,影响心血管系统、中枢神经系统和胃肠道^[9]。利血平抑郁模型代表了抑郁症的第一个神经学模型,应用于许多与抑郁症相关的研究^[10]。研究表明,利血平能够与儿茶酚胺储存囊泡结合,并通过抑制囊泡单胺转运蛋白-2 阻断肾上腺素能的神经传递,从而阻断了神经递质的储存过程,触发了神经递质的氧化代

谢,产生自由基,引起海马区兴奋性和血液皮质醇水平的增加^[9,11]。上睑下垂、僵住症和体温过低是用于表征利血平诱导啮齿类动物抑郁症的指标,并且可以较为容易地进行观测^[12]。还有研究基于斑马鱼建立利血平抑郁模型,采用三维视频跟踪系统检测斑马鱼在新型水箱中的游泳行为状态,发现利血平给药后的斑马鱼表现出长期抑郁症状,包括全身皮质醇升高、社交退缩和运动迟缓^[13]。

利血平抑郁模型可分为急性模型和慢性模型。冯飞等^[14]通过腹腔注射大鼠 2、4、6 mg/kg 利血平建立急性抑郁模型,于注射后 1 ~ 2 h 通过旷场实验评价不同剂量对大鼠自发探索能力的影响,结果表明 4 mg/kg 为利血平建立急性抑郁模型的最佳剂量。ANTKIEWICZ-MICHALUK 等^[15]通过每天 1 次腹腔注射给予实验大鼠 0.2 mg/kg 利血平,持续 14 d,于第 14 天注射后 2 h 进行强迫游泳实验(forced swimming test, FST),其不动时间相较于空白对照组显著提升,一定程度上表明慢性抑郁模型建立成功。

该模型中的抑郁情况可以通过预先服用抗抑郁药物而发生逆转,是一种能够评估抗抑郁药物效果的潜在抑郁造模方法^[15]。近年来,许多报道研究了不同抗抑郁药物对利血平诱导的抑郁模型的影响:利血平模型小鼠服用芦丁 14 d,每天 1 次,表现出抗抑郁作用,这种作用是通过增加大脑皮质和海马区的 5-HT、NE 和 DA 水平来实现的,芦丁的抗氧化和血管扩张特性也可能有助于其抗抑郁特性^[16]。此外,舍曲林也能够降低利血平诱导斑马鱼皮质醇的水平,抑制 5-HT 的再摄取,行为学上表现为抑郁斑马鱼颜色偏好和运动探索能力的恢复^[17]。

利血平诱导模型能够区分普通抗抑郁药和其他精神活性药物的药理作用且模型建立耗时较少^[18]。但该模型与个体抑郁的发病过程并不一致,可能会降低后续实验结果的准确性。一般来说,人类抑郁症状的发生与长期压力或精神负担有关^[19]。此外,利血平作用的针对性较差,易产生假阳性反应,如 DA、苯丙胺具有拮抗利血平的作用。为此,有研究采用利血平和氢化可的松药物联用降低假阳性干扰,提高模型可靠性,这为药物诱导抑郁模型提供了新的思路^[20]。

1.2 皮质酮 (corticosterone, CORT) 诱导抑郁模型

CORT 是啮齿类动物中一种重要的糖皮质激素。当机体受到刺激时,HPA 轴高度兴奋,分泌大量糖皮质激素。研究表明,高浓度的 CORT 能够与海马糖皮质激素受体结合从而刺激细胞电压门控 Ca^{2+} 通道和 N-甲基天冬氨酸受体,损害海马神经元,引起细胞凋亡,从而导致焦虑、抑郁等情绪疾病发生^[21]。长期暴露于外源性 CORT 会损害与应激相关的特定大脑区域,如海马体和前额叶皮层,导致神经发生和树突分支减少。成体海马神经发生 (adult hippocampal neurogenesis, AHN) 能够将神经干细胞转化为海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 的成熟神经元,与抑郁行为密切相关,而 CORT 能够显著降低 AHN 水平^[22]。慢性 CORT 能够诱导 DG 中过度活跃的神经元自噬,可能是通过增加自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, ATG5) 的表达并导致神经元中 BDNF 的降解^[23]。房鑫鑫等^[24]使用 RNA 干扰敲除神经元中的 ATG5 来抑制 CORT 诱导小鼠 DG 中过度活跃的神经元自噬,结果表明,敲除 ATG5 可以逆转 BDNF 和 AHN 表达的降低,发挥抗抑郁作用。

该模型通常采用 20 mg/kg 的 CORT 给予小鼠,给药方式为皮下注射,每天 1 次,持续 3 ~ 4 周。也有研究使用不同浓度的 CORT 溶液替代饮水,例如 25 mg/L 的皮质酮半琥珀酸酯水溶液,持续喂养 21 d 来制备抑郁模型^[24]。

磷酸肌醇三激酶 (human phosphoinositide-3 kinase, PI3K) 与突触可塑性、学习和记忆以及抑郁程度有关,其活化可介导苏氨酸蛋白激酶 (protein kinase B, Akt) 磷酸化触发糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β) 活性,从而调节 β -连环蛋白 (β -catenin) 的表达。活化的 Akt 可以诱导促凋亡蛋白的泛素化和水解,从而抑制细胞凋亡。此外,活化的 Akt 还可以促进核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-related factor 2, Nrf2) 的核转录,核内 Nrf2 可以与抗氧化反应元件结合,随后产生一系列抗氧化酶,这些抗氧化酶可以进一步清除活性氧,以保护细胞免受活性氧诱导的凋亡^[25-27]。PI3K/Akt 是多种细胞增殖、存活和分化的重要信号通路,

在调节细胞凋亡中也起着至关重要的作用。赵凡等^[28]发现,黄芩苷能够显著改善 CORT 小鼠的抑郁样行为,促进 DG 发育,从而逆转了神经毒性引起的海马神经元抑郁样病理变化,其机制可能与激活 PI3K/Akt/GSK3 β / β -catenin 通路相关。SUN 等^[29]发现芍药根精油可以上调 CORT 诱导的小鼠海马神经元中 PI3K 和 Akt 的磷酸化,通过 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路对海马神经元发挥抗凋亡作用,缓解 CORT 小鼠的抑郁症状。

该模型具有简单易行、周期短等优点。但长期注射外源性 CORT 可能会对实验动物的身体健康产生一定的副作用,如体质量减轻和免疫力下降等,造模时需要注意实验动物的健康状况。此外,CORT 可能会诱发或加重感染,导致消化系统及神经系统失调,其结果可能会对强迫游泳和旷场实验造成一定干扰,也可通过 CORT 与其他药物联用降低副作用,其联用作用机制则需要进一步研究。

1.3 嗅球 (olfactory bulb, OB) 切除术诱导抑郁模型

OB 作为嗅觉处理的初级中枢,参与嗅觉的处理过程。OB 的体积会影响嗅觉功能,OB 将气味信号同时扩散至除嗅觉处理中枢外的其他脑区,参与抑郁等情感变化。嗅球切除术 (olfactory bulbectomy, OBX) 是一种经过验证的抑郁症造模方法,可导致与人类状况相似的行为和神经缺陷^[30]。线粒体细胞异常是重度抑郁症的一个特征,而 OBX 模型的作用机制包括线粒体代谢的改变,OBX 能够显著影响海马突触前部线粒体,而对来自海马突触后部和额叶大脑区域的线粒体不会造成影响,这表明 OBX 对突触前部的影响具有显著的特异性^[31]。OBX 还会提升与血清中脂质代谢物上调相关的磷脂酰胆碱、L- α -谷氨酰-L-赖氨酸和粪卟啉原 III 水平,这些物质会参与抗炎脂质的代谢^[32]。

OBX 操作方法是将大鼠在麻醉 (100 mg/kg 氯胺酮) 下切除双侧 OB,OB 通过在脑脊液前 7 mm 和距中线 2 mm 的坐标处钻孔吸出,用止血海绵止血并缝合皮肤。大鼠在术后 1 h 和 2 d 分别用 0.05 mg/kg 的美洛昔康治疗疼痛和炎症^[33]。

OBX 导致的抑郁样行为可以通过阿米替林、

西酞普兰和氟西汀等抗抑郁药物的长期治疗来逆转,急性抗抑郁药治疗(<2周)对OBX模型则没有改善^[34]。研究表明,解郁除烦胶囊可以保护大鼠的神经元并减轻抑郁样行为,这是由于其显著调节HPA轴、突触可塑性和恢复神经发生的能力。OBX大鼠成纤维细胞生长因子2及其受体2和受体3的表达水平降低,而解郁除烦胶囊处理则会逆转这种下降^[35]。

OBX模型稳定性好,但缺点在于这种造模方式是由嗅球皮层损伤产生的,造模时动物死亡率较高。该模型对于手术操作和实验条件的要求也较高,需要专业的手术技术和设备支持,否则可能会影响模型的可靠性。

2 改变心理社会因素所致模型

2.1 习得性无助(learned helplessness, LH)抑郁模型

LH是一种常见的抑郁症动物模型。当实验动物反复受到无法控制的负面刺激而无法逃脱时,它们会变得焦虑,即使面对可控的刺激,这些动物也持续表现出较少的逃避行为^[36]。食欲素-A(orexin-A, OX-A)和食欲素-B(orexin-B, OX-B)是在下丘脑中产生的神经肽。临床研究表明,抑郁和焦虑与OX系统有关^[37]。LH大鼠与正常大鼠的比较表明,LH大鼠脑中的OX-A水平明显降低,OX-A和OX-B激活下降,导致大鼠更容易受到压力刺激^[38]。

建立LH模型最常用的方法是足部电击,其装置由一个亚克力盒子中两个大小相等的隔室所组成,由一面中央开口的墙隔开,动物可以通过这面墙从一个隔室进入另一个隔室,其中一侧隔室的地板上配有脚部电击装置^[36]。LH包括两个阶段,训练阶段和测试阶段。训练阶段时,将小鼠放在穿梭盒子的一侧,并允许探索穿梭盒子5 min。在适应期结束后,给予小鼠30次不可预测但可逃避的脚电刺激,强度为0.3 mA,持续时间最长为24 s,不可预测的电击间隔为30~60 s^[39]。测试阶段时,每只小鼠进行30次穿梭逃避实验,持续时间为3 s,间隔为30~60 s。在电击开始时,隔墙打开,当小鼠进入非电击室时,实验终止,逃生延迟和逃生失败次数由软件自动记录^[39]。

近年来,也有研究表明抗抑郁药物可以缓解LH模型的抑郁水平。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞生长和增殖的重要调节因子,YANG等^[36]发现LH模型下调了海马体中BDNF的表达和Akt-mTOR信号通路的激活,而姜黄苷可以通过促进BDNF表达和激活海马中的Akt-mTOR信号通路来加速小鼠的恐惧记忆消除并改善抑郁样行为。

LH模型与人类抑郁形成机制类似,抗抑郁药物可在3~5 d内逆转该模型的抑郁症状^[40]。其缺点是抑郁持续时间长,不同种类的模型动物会表现出不同的刺激反应^[41]。此外,蒲俊材^[42]通过比较LH组与空白对照组大鼠前额皮质代谢分子的表达水平发现LH诱导与氨基酸代谢紊乱有关。因此,LH模型可用于快速抗抑郁药物的筛选以及抑郁症机制的研究。LH模型要求具有较强的应激源,仅对急性治疗敏感,不适于筛选周期较长的抗抑郁药物。

2.2 慢性不可预知应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型

CUMS模型不仅会导致类似抑郁症的行为,还会改变肠道微生物的组成^[43-44]。从CUMS模型的大脑蛋白质组分析中鉴定了来自3个家族的91个上调和142个下调的独特蛋白质,这233种差异表达跨膜蛋白富含13条通路,包括突触囊泡循环、尼古丁成瘾、氧化磷酸化、钙信号和腺苷3',5'-单磷酸信号,富含已知参与帕金森病和阿尔茨海默病发展的分子,这可能表明神经退行性疾病和抑郁症之间存在共同的分子机制^[45]。CUMS模型的刺激方法一般包括一系列实验,见表1。这些方法在实验中需要无规律随机排列以避免动物产生耐受^[46]。缺乏快感是CUMS小鼠的主要特征,表现为行为测试的缺陷,包括糖水偏爱率下降、FST期间不动时间增加、旷场实验(open field test, OFT)期间表现出自由探索能力的下降并且在高架十字迷宫测试期间张开双臂的时间减少^[47]。CUMS模型成立后,抑郁状态将会持续3个月左右。

CUMS能够增加肝白细胞介素-6的水平,并引起Janus激酶2和信号转导转录激活因子3的激活^[48]。研究表明,芍药多糖可降低CUMS小鼠白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α

表 1 CUMS 模型刺激方法
Table 1 Stimulation methods of CUMS model

刺激方法 Stimulus method	时间 Time
束缚 Bind	4 ~ 6 h
昼夜颠倒 Day and night reversal	24 h
禁食 Fasting	24 h
禁水 Water prohibition	24 h
悬尾 Tail suspension	5 min
刺激性气味 Pungent smell	12 h
强迫游泳 Forced swimming	5 min
电击足底 Electric shock on the sole	10 s
垫料潮湿 Wet bedding	12 h
噪音 Noise	1 h

水平,提高 5-HT 水平,还可以调控 CUMS 小鼠肠道菌群,增加其物种丰富度。芍药多糖还能够显著抑制 CUMS 小鼠结肠组织中 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路的激活,改善结肠粘膜和神经元损伤^[49]。此外,线粒体自噬是近年来神经退行性疾病研究的一大热点。YANG 等^[48]发现巴戟天寡糖可通过提升线粒体动力学相关蛋白 Mfn2 的表达从而调节 PI3K-Akt-mTOR 通路的激活,促进受损线粒体自噬,降低促炎因子的释放水平,抑制神经元细胞的凋亡,最终缓解 CUMS 大鼠的抑郁症状。

CUMS 能够模拟大多数人类抑郁症的症状,而且和治疗方法之间存在密切联系,实验结果可靠性强^[50]。但 CUMS 的刺激方法需要操作者耗费巨大精力,刺激不当也会引起实验动物死亡,导致造模效率相对较低。

3 基因突变形成的抑郁模型

3.1 Fawn-Hooded (FH) 大鼠

FH 大鼠的隐性红眼稀释基因中具有基因突变,该基因导致血小板中功能失调的 5-HT 释放。与正常大鼠相比,FH 大鼠应激后血浆中 CORT 含量增加。另一方面,在 FH 大鼠中,神经免疫反应

较为迟钝,这可能与 FH 大鼠血浆 CORT 对内毒素的迟钝反应有关^[51]。

粪便微生物群移植 (fecal microbiota transplant, FMT) 已被提出作为抑郁症的潜在治疗方案。在 FMT 之前,与 SD 大鼠相比,FH 大鼠的抑郁样行为以及神经递质和细胞因子水平显著升高。FMT 后,接受 FH 粪便菌群的 FH 大鼠表现出加重的抑郁样行为,而接受 SD 微生物群的 FH 大鼠的抑郁症状明显缓解,海马神经递质显著增加,部分海马细胞因子明显减少。分析表明,SD-FMT 通过肠道微生物物种的显著减少来阻止受者的抑郁发展,从而导致受者通过肠神经系统、肠道屏障和血脑屏障在血清和海马体中进行代谢调节^[52]。

3.2 Flinder Sensitive Line (FSL) 大鼠

FSL 大鼠是抑郁症遗传易感性的模型,表现出自发和应激敏感的抑郁样表型,包括减少睡眠潜伏期,这为抑郁症中的睡眠相关症状提出了一个合适的模型^[53]。

FSL 大鼠中出现了无序的 NO/cGMP/PKG 信号级联反应,这是一种广泛描述和验证的重度抑郁症遗传动物模型^[54]。FSL 大鼠抑郁症模型中,内侧前额叶皮层急性切片前边缘区域的可塑性降低,强直性 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 抑制增加。强直抑制可以通过阻断星形胶质细胞内 Ca^{2+} 来减少信号传导或通过用司来吉兰抑制合成酶毛-B 来减少星形胶质细胞 GABA。阻断 GABA 合成还可以恢复 FSL 前额叶皮层中受损的突触可塑性,突触可塑性的降低和兴奋抑制平衡的改变被认为是重度抑郁症的机制^[55]。

4 抑郁症动物模型总结

综上总结的抑郁症动物模型优势、局限性及改进建议如表 2 所示。

5 抑郁症动物模型的评价

5.1 基于情绪行为的评价

5.1.1 糖水偏好实验 (sucrose preference test, SPT)

SPT 的原理依靠啮齿类动物对甜食偏爱的天性。当给它们同时提供普通水和蔗糖溶液时,它

表 2 抑郁症动物模型

Table 2 List of animal models of depression

建模手段 Modeling means	模型名称 Model name	优势 Advantage	局限性 Limitation	改进建议 Improvement suggestion
改变生物学因素 Altered biology	利血平诱导抑郁模型 Reserpine induced depression model	耗时较少、有利于抗抑郁药物初筛 It takes less time and is conducive to the preliminary screening of antidepressant drugs	与个体发病机制不吻合、易产生假阳性反应 It is inconsistent with the individual pathogenesis and easy to produce false positive reaction	在具体实验操作中,单一模型易产生假阳性结论,建议根据不同研究方向与研究角度使用两种及以上模型来提高实验结果的可靠性。如药物诱导抑郁模型可适当采用两者及两者以上联合用药提高抑郁模型可靠性 In specific experimental operation, a single model is easy to produce false positive conclusions. It is recommended to use two or more models according to different research directions and perspectives to improve the reliability of experimental results. For example, the drug induced depression model can be appropriately used to improve the reliability of the depression model
	CORT 诱导抑郁模型 CORT induced depression model	耗时较少、周期短 Less time and short cycle	存在一定副作用、易产生假阳性反应 Some side effects, easy to produce false positive reaction	
	OBX 诱导抑郁模型 OBX induced depression model	稳定性好 Good stability	死亡率高、操作难度大 High mortality, difficult operation	
改变心理社会因素 Change psychosocial factors	LH 诱导抑郁模型 LH induced depression model	与个体发病机制类似、对急性治疗敏感 Similar to individual pathogenesis, sensitive to acute treatment	抑郁持续时间短、不适合慢性药物治疗 Depression has a short duration, is not suitable for chronic drug treatment	
	CUMS 诱导抑郁模型 CUMS induced depression model	与个体发病机制类似、可靠性强 Similar to the individual pathogenesis, the reliability is strong	建模效率较低、对实验动物伤害较强 Modeling efficiency is low and the damage to test animals is strong	
	FH 大鼠抑郁模型 FH rat depression model	稳定性好 Good stability	研究成本较高 Higher research cost	
基因突变 Gene mutation	FSL 大鼠抑郁模型 FSL rat depression model	稳定性好 Good stability	研究成本较高 Higher research cost	

们会有选择性地饮用蔗糖溶液。但当抑郁模型建成后,模型动物对蔗糖溶液的偏爱程度会有所降低^[56]。

在 SPT 开始前,所有小鼠禁食禁水 24 h^[57]。然后,给予小鼠两个标准饮料瓶,一个含有 1% ~ 2% 蔗糖溶液,另一个为自来水,持续 24 h。每 6 h 将两个饮料瓶调换位置,以避免侧偏。在 SPT 结束时测量蔗糖和水的摄入量,蔗糖偏爱率表示为蔗糖摄入量/蔗糖摄入量加水摄入量的百分比^[58]。

5.1.2 悬尾实验(tail suspension test, TST)

TST 将动物的尾部固定,使其头部向下悬挂。正常动物在此环境中会表现出挣扎行为,企图摆

脱困境。而抑郁模型动物则会出现间断性不动,表现出行为绝望状态。因此通过检测动物在 TST 中的不动时间即可快速评价抑郁模型建立或抗抑郁药物的效果。

固定胶带应缠在接近小鼠尾巴尖端的位置,地面到小鼠头部的距离控制在 50 cm 左右,实验时应将各小鼠中间放置挡板,以免相互影响。悬挂后适应 1 min,然后计时 5 min,记录 5 min 内的小鼠不动时间^[59]。

5.1.3 FST

与 TST 的原理类似,同样将动物置于一个局限的环境中,基于动物的绝望状态评估研究效果。将 25 ℃ 的自来水倒入直径为 25 cm 的透明

圆柱桶中,然后将每只小鼠单独放入其中自由游泳。不动时间定义为四肢不动仅依靠浮力漂浮在水面的时间。让每只小鼠适应条件 1 min,然后记录接下来 5 min 内的总不动时间^[59]。

5.2 基于自发活动能力的评价

5.2.1 OFT

OFT 通过检测实验动物的自发活动行为和探索能力评价焦虑样行为^[58]。动物对新的开阔环境具有天然恐惧。因此它们主要在旷场的周边区域活动,而在中央区域较少^[60]。

旷场装置底面(96 cm × 96 cm × 50 cm)分成 9 个面积相等的正方形区域,将每只小鼠从旷场的一角放入,使其自由活动适应 1 min。然后记录在 5 min 内的中心区域停留时间、穿过中心次数以及总移动距离。在每次测试之后,用 75% 乙醇彻底清洁旷场的内壁和底板,以避免残留气味对实验结果的影响^[60]。

5.2.2 明暗箱实验(light dark box test, LDBT)

啮齿类动物为夜行性动物,喜欢黑暗而回避光照。LDBT 基于此特征评价实验动物在两种环境下的自发探索行为。

明暗箱是一个木制的矩形盒子,分为两个区域。较小的区域为黑匣子(18 cm × 27 cm × 27 cm),内壁为黑色,顶盖不发光,较大的区域是亮箱(45 cm × 27 cm × 27 cm),内壁为白色,顶盖设有 LED 灯提供光源。测试开始时,将小鼠放置在暗箱的中间,然后自由移动 5 min。测试选取亮盒的保留时间作为评价小鼠是否具有焦虑行为的指标^[59]。

5.2.3 社交互动实验(social interaction test, SIT)

SIT 主要通过检测小鼠对社交的兴趣和社交认知能力评价焦虑样行为,也是自闭症等相关疾病研究的常见评估方法。

测试装置由一个长方形的透明或半透明塑料箱组成,箱子分为 3 个大小相等的隔室。两个外侧隔室各放置一个圆柱形的透明或半透明笼子,用于放置陌生动物。将实验动物放入中间隔室,让其自由活动 10 ~ 15 min,使其熟悉环境。之后将陌生动物放入一个外侧隔室的圆柱笼中,另一个外侧隔室放一个空笼子。然后,打开中间隔室与两个外侧隔室之间的通道,让实验动物自由探索。记录实验动物在陌生动物所在隔室和

空笼子所在隔室的停留时间,持续 10 ~ 15 min。通常情况下,如果实验动物在陌生动物所在的隔室停留时间明显长于空笼子所在的隔室,说明动物具有社交倾向^[59]。

6 讨论与展望

综上所述,通过改变动物的生物学因素、心理社会因素以及基因突变都可诱导与人类相似的神经生物学变化而模拟临床抑郁症状。然而,由于抑郁症的形成是由多条神经通路所组成的复杂网络共同作用的结果,基于单一回路对特定脑区调控的动物模型并不能全面阐释抑郁症的病理机制。因此,传统的抑郁动物模型阻碍了新型治疗手段的进一步深入。在未来的研究中,除了关注抑郁症状的表型,还应当深入探索临床症状背后的生物学原理和发病机制。鉴于动物模型与人类之间的差异性,还应致力于开发不同病理机制的更为可靠精确的动物模型,这将有助于今后抗抑郁药物的进一步研发。

参 考 文 献(References)

- [1] LIU L, WANG H, CHEN X, et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment [J]. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104527.
- [2] IDUNKOVA A, LACINOVA L, DUBIEL-HOPANOVA L. Stress, depression, and hippocampus: from biochemistry to electrophysiology [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2023, 42(2): 107-122.
- [3] RIKHANI K, VAS C, JHA M K. Approach to diagnosis and management of treatment-resistant depression [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2023, 46(2): 247-259.
- [4] PARIANTE C M, LIGHTMAN S L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments [J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(9): 464-468.
- [5] HOLMES A, HEILIG M, RUPNIAK N M, et al. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(11): 580-588.
- [6] RANA T, BEHL T, SEHGAL A, et al. Unfolding the role of BDNF as a biomarker for treatment of depression [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(10): 2008-2021.
- [7] XU Y Q, GOU Y, YUAN J J, et al. Peripheral blood inflammatory cytokine factors expressions are associated with response to acupuncture therapy in postpartum depression patients [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 5189-5203.
- [8] HAO Y, GE H, SUN M, et al. Selecting an appropriate

- animal model of depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (19): 4827.
- [9] ZHU G H, SUN X P, LI J, et al. No association between low-dose reserpine use and depression in older hypertensive patient: result of a multicenter, cross-sectional study [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(8): 608–613.
- [10] PARK B K, KIM N S, KIM Y R, et al. Antidepressant and anti-neuroinflammatory effects of bangpungtongsung-san [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 958.
- [11] KHURANA K, BANSAL N. Lacidipine attenuates reserpine-induced depression-like behavior and oxido-nitrosative stress in mice [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019, 392(10): 1265–1275.
- [12] IKRAM H, HALEEM D J. Repeated treatment with reserpine as a progressive animal model of depression [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(3): 897–902.
- [13] NGUYEN M, STEWART A M, KALUEFF A V. Aquatic blues: modeling depression and antidepressant action in zebrafish [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 55: 26–39.
- [14] 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.
FENG F, XU C T. Suitable dosage of reserpine for animal model of depression [J]. *J Shantou Univ Med Coll*, 2007, 20(4): 223–225.
- [15] ANTKIEWICZ-MICHALUK L, WĄSIK A, MOŹDŹEŃ E, et al. Antidepressant-like effect of tetrahydroisoquinoline amines in the animal model of depressive disorder induced by repeated administration of a low dose of reserpine: behavioral and neurochemical studies in the rat [J]. *Neurotox Res*, 2014, 26(1): 85–98.
- [16] FOUDAH A I, ALQARNI M H, ALAM A, et al. Rutin improves anxiety and reserpine-induced depression in rats [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7313.
- [17] ZHANG S, LIU X, SUN M, et al. Reversal of reserpine-induced depression and cognitive disorder in zebrafish by sertraline and traditional Chinese medicine (TCM) [J]. *Behav Brain Funct*, 2018, 14(1): 13.
- [18] LEITH N J, BARRETT R J. Effects of chronic amphetamine or reserpine on self-stimulation responding: animal model of depression? [J]. *Psychopharmacology*, 1980, 72(1): 9–15.
- [19] WILLNER P. The validity of animal models of depression [J]. *Psychopharmacology*, 1984, 83(1): 1–16.
- [20] 包祖晓, 赵国平, 何贵平, 等. 肝肾阳虚型抑郁症大鼠模型的建立与评价 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 42–45.
BAO Z X, ZHAO G P, HE G P, et al. The establishment and evaluation of depression rat model with liver-kidney yang deficiency [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2015, 33(1): 42–45.
- [21] MO F, TANG Y, DU P, et al. GPR39 protects against corticosterone-induced neuronal injury in hippocampal cells through the CREB-BDNF signaling pathway [J]. *J Affect Disord*, 2020, 272: 474–484.
- [22] LIN L, HERSELMAN M F, ZHOU X F, et al. Effects of corticosterone on BDNF expression and mood behaviours in mice [J]. *Physiol Behav*, 2022, 247: 113721.
- [23] ZHANG K, WANG F, ZHAI M, et al. Hyperactive neuronal autophagy depletes BDNF and impairs adult hippocampal neurogenesis in a corticosterone-induced mouse model of depression [J]. *Theranostics*, 2023, 13(3): 1059–1075.
- [24] 房鑫鑫, 麻慧, 鲍金豪, 等. 用皮质酮替代饮水小鼠模型评价盐酸羟哌吡酮的抗抑郁效应及机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(5): 329–337.
FANG X X, MA H, BAO J H, et al. Antidepressant effect and possible mechanisms of hypidone hydrochloride in corticosterone replacement drinking water model in mice [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2022, 36(5): 329–337.
- [25] ZHANG Q, LI R L, TAO T, et al. Antiepileptic effects of cicadae periostracum on mice and its antiapoptotic effects in H₂O₂-stimulated PC12 cells via regulation of PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5598818.
- [26] ZHANG Q, DUAN H X, LI R L, et al. Inducing apoptosis and suppressing inflammatory reactions in synovial fibroblasts are two important ways for Guizhi-Shaoyao-Zhimu Decoction against rheumatoid arthritis [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 217–236.
- [27] WANG Z, CHENG Y T, LU Y, et al. Baicalin ameliorates corticosterone-induced depression by promoting neurodevelopment of hippocampal via mTOR/GSK3 β pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(5): 405–412.
- [28] 赵凡, 张卫华, 孙若岚, 等. 黄芩基于 PI3K/AKT/GSK3 β / β -catenin 通路对慢性皮质酮诱导的抑郁小鼠神经发生的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(2): 609–614.
ZHAO F, ZHANG W F, SUN R L, et al. Effects of Radix Scutellariae on neurogenesis in chronic corticosterone-induced depression mouse based on PI3K/AKT/GSK3 β / β -catenin signaling pathway [J]. *J Chin Med*, 2023, 38(2): 609–614.
- [29] SUN J Y, LIU Y T, JIANG S N, et al. Essential oil from the roots of paeonia lactiflora pall. has protective effect against corticosterone-induced depression in mice via modulation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 999712.

- [30] GALINDO-PAREDES G, FLORES G, MORALES-MEDINA J C. Olfactory bulbectomy induces nociceptive alterations associated with gliosis in male rats [J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2023, 14: 494–506.
- [31] ALMEIDA R F, GANZELLA M, MACHADO D G, et al. Olfactory bulbectomy in mice triggers transient and long-lasting behavioral impairments and biochemical hippocampal disturbances [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 76: 1–11.
- [32] YAN L, GU M Q, YANG Z Y, et al. Endogenous n-3 PUFAs attenuated olfactory bulbectomy-induced behavioral and metabolomic abnormalities in Fat-1 mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 96: 143–153.
- [33] RAFAŁO-ULIŃSKA A, POCHWAT B, MISZTAK P, et al. Zinc deficiency blunts the effectiveness of antidepressants in the olfactory bulbectomy model of depression in rats [J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2746.
- [34] JIANG Y, PUN R Y, PEARISO K, et al. Olfactory bulbectomy leads to the development of epilepsy in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138178.
- [35] ZHAO C, WANG M, LI T, et al. Antidepressant-like effects of Jieyu Chufan capsules in the olfactory bulbectomy rat model [J]. *Brain Res*, 2024, 1824: 148676.
- [36] YANG S J, SONG Z J, WANG X C, et al. Curculigoides facilitates fear extinction and prevents depression-like behaviors in a mouse learned helplessness model through increasing hippocampal BDNF [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(10): 1269–1278.
- [37] ZOU Z, HUANG J, YANG Q, et al. Repeated Yueju, but not fluoxetine, induced sustained antidepressant activity in a mouse model of chronic learned helplessness: involvement of CaMKII signaling in the hippocampus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1442578.
- [38] HIROSE Y, ODA Y, YOSHINO K, et al. Reduction of claudin-5 and aquaporin-4 in the rat hippocampal CA-1 and CA-3 regions of a learned helplessness model of depression [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2024, 234: 173676.
- [39] MADESHIYA A K, WHITEHEAD C, TRIPATHI A, et al. C1q deletion exacerbates stress-induced learned helplessness behavior and induces neuroinflammation in mice [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 50.
- [40] YEUNG Y T, AZIZ F, GUERRERO-CASTILLA A, et al. Signaling pathways in inflammation and anti-inflammatory therapies [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(14): 1449–1484.
- [41] HENN F A, VOLLMEYER B. Stress models of depression: forming genetically vulnerable strains [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4/5): 799–804.
- [42] 蒲俊材. 习得性无助模型大鼠前额叶皮质的代谢组学研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学; 2017.
- PU J C. Metabonomic research of the prefrontal cortex of the learned helplessness rats model [D]. Chongqing: Chongqing Medical University; 2017.
- [43] LI H, XIANG Y, ZHU Z, et al. Rifaximin-mediated gut microbiota regulation modulates the function of microglia and protects against CUMS-induced depression-like behaviors in adolescent rat [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 254.
- [44] LI S, LUO H, LOU R, et al. Multiregional profiling of the brain transmembrane proteome uncovers novel regulators of depression [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(30): eabf0634.
- [45] 朱传安, 陈进东, 杨海永, 等. CUMS 对焦虑小鼠海马与前额叶皮层锥体神经元兴奋/抑制平衡的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, 38(6): 814–819.
- ZHU C A, CHEN J D, YANG H Y, et al. Effects of CUMS on excitatory/inhibitory balance of hippocampal and prefrontal cortex pyramidal neurons in anxiety-like mice [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2022, 38(6): 814–819.
- [46] WANG Y L, WU H R, ZHANG S S, et al. Catalpol ameliorates depressive-like behaviors in CUMS mice via oxidative stress-mediated NLRP3 inflammasome and neuroinflammation [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 353.
- [47] ZHANG M, WU W, HUANG C, et al. Shuxie-1 decoction alleviated CUMS-induced liver injury via IL-6/JAK2/STAT3 signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 848355.
- [48] YANG L, AO Y, LI Y, et al. Morinda officinalis oligosaccharides mitigate depression-like behaviors in hypertension rats by regulating Mfn2-mediated mitophagy [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 31.
- [49] WILLNER P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation [J]. *Psychopharmacology*, 1997, 134(4): 319–329.
- [50] 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.
- [51] KNAPP D J, HARPER K M, MELTON J, et al. Comparative effects of stressors on behavioral and neuroimmune responses of fawn-hooded (FH/Wjd) and Wistar rats: Implications for models of depression [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 322: 74–80.
- [52] HU B, DAS P, LV X, et al. Effects of ‘healthy’ fecal microbiota transplantation against the deterioration of depression in fawn-hooded rats [J]. *mSystems*, 2022, 7(3): e0021822.
- [53] GARDNER W, FUCHS F, DURIEUX L, et al. Slow wave

sleep deficits in the flinders sensitive line rodent model of depression; effects of medial forebrain bundle deep-brain stimulation [J]. Neuroscience, 2022, 498: 31-49.

[54] SAAYMAN J L B, STEYN S F, BRINK C B. The long-term bio-behavioural effects of juvenile sildenafil treatment in Sprague-Dawley versus flinders sensitive line rats [J]. Acta Neuropsychiatr, 2021, 33(4): 200-205.

[55] SRIVASTAVA I, VAZQUEZ-JUAREZ E, HENNING L, et al. Blocking astrocytic GABA restores synaptic plasticity in prefrontal cortex of rat model of depression [J]. Cells, 2020, 9(7): 1705.

[56] ZHOU Q G, HU Y, WU D L, et al. Hippocampal telomerase is involved in the modulation of depressive behaviors [J]. J Neurosci, 2011, 31(34): 12258-12269.

[57] HUANG H J, ZHU X C, HAN Q Q, et al. Ghrelin alleviates anxiety- and depression-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress in rodents [J]. Behav Brain Res, 2017, 326: 33-43.

[58] GUAN W, WU X Y, JIN X, et al. MiR-204-5p plays a critical role in the pathogenesis of depression and anti-depression action of venlafaxine in the hippocampus of mice [J]. Curr Med Chem, 2024, 31(22): 3412-3425.

[59] 卢宇佳, 张珊, 赵谦, 等. 啮齿类动物抑郁相关行为学评价 [J]. 实验动物科学, 2023, 40(6): 87-93.

LU Y J, ZHANG S, ZHAO Q, et al. A review of behavioral evaluation of depression in rodents [J]. Lab Anim Sci, 2023, 40(6): 87-93.

[60] GAO M, WU Y, YANG L, et al. Anti-depressant-like effect of fermented *Gastrodia elata* Bl. by regulating monoamine levels and BDNF/NMDAR pathways in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 301: 115832.

[收稿日期] 2024-05-22

《中国实验动物学报》稿约

国内刊号 CN 11-2986/Q 国际刊号 ISSN 1005-4847 邮局代号 2-748

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究快报和进展与综述。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》(北大核心)等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com/>
期待您的来稿!