

靳诺佳,刘京霞,刘高飞,等. 抑郁症动物模型的系统解析:构建方法、核心机制及研究展望[J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(2): 278-292.

JIN N J, LIU J X, LIU G F, et al. Systematic analysis of animal models of depression: construction methods, core mechanisms and research prospects [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(2): 278-292.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2026.02.013

抑郁症动物模型的系统解析:构建方法、 核心机制及研究展望

靳诺佳¹,刘京霞¹,刘高飞¹,李银雪¹,杨莹莹¹,周泽馨¹,张淑宁¹,
朱芷欣¹,杨旭光^{1,2*}

(1. 河南中医药大学,郑州 450046;2. 河南中医药大学第三附属医院,郑州 450000)

【摘要】 抑郁症作为一种高复发、高自杀率的常见精神障碍疾病,严重威胁着人类身心健康。抑郁症动物模型能够模拟人类抑郁症的疾病表型,对研究该疾病的发病机制、研发新型抗抑郁药物意义重大。本研究系统性梳理了六类主流抑郁症动物模型理论基础、核心机制、建立方法及优缺点,并对模型的构建策略,验证体系,伦理和性别差异进行展望,以期为相关研究人员提供可行的建模参考、方案优选及创新思路,助力抑郁症研究取得新突破。

【关键词】 抑郁症;动物模型;造模方式;发病机制

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2026) 02-0287-15

Systematic analysis of animal models of depression: construction methods, core mechanisms and research prospects

JIN Nuojia¹, LIU Jingxia¹, LIU Gaofei¹, LI Yinxue¹, YANG Yingying¹, ZHOU Zexin¹, ZHANG Shuning¹,
ZHU Zhixin¹, YANG Xuguang^{1,2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Third Affiliated Hospital of
Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Corresponding author: YANG Xuguang. E-mail: yangxg1979@126.com

【Abstract】 Depression is a common mental disorder with high recurrence and suicide rates, posing a serious threat to human physical and mental health. Animal models of depression can simulate the phenotypes of human depression, making them important tools for studying the pathogenesis of the disease and developing new antidepressant drugs. This study systematically considered the theoretical basis, core mechanisms, establishment method, and advantages and disadvantages of six major types of animal models of depression. It aims to provide future prospects for the construction strategies, verification systems, ethics, and sex differences of the models, aiming to provide feasible modeling references, scheme optimization, and innovative ideas for relevant researchers, and helping to achieve new breakthroughs in depression research.

【基金项目】 2023年度河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-1-32),2022年度河南省中医药科学研究专项课题(2022ZY2044)。

Funded by 2023 Henan “Double First-Class” Initiative for Traditional Chinese Medicine Scientific Research Grant (HSRP-DFCTCM-2023-1-32), 2022 Henan Special Research Project for Traditional Chinese Medicine (2022ZY2044).

【作者简介】 靳诺佳,女,在读硕士研究生,研究方向:针灸(脑病)。Email:970474109@qq.com

【通信作者】 杨旭光,女,博士,副教授,研究方向:针灸防治脑病。Email:yangxg1979@126.com

【Keywords】 depression; animal models; modeling methods; pathogenesis

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

抑郁症作为一种常见的精神障碍,已成为全球范围内危害人类身心健康的最严重疾病之一。其特征为影响个体的认知模式、情感体验及社会功能,是导致 21 世纪自杀率上升的重要原因,一生中患抑郁症的概率约为 15 ~ 18%^[1]。临床典型症状包括持续性悲伤、绝望感,伴随对日常活动兴趣减退、注意力涣散及睡眠和食欲紊乱等^[2]。抑郁症发生的原因是复杂的和多因素的,包括大脑中的生化失衡、慢性压力、创伤性生活经历、环境和心理因素,以及遗传倾向。其中,由于遗传因素^[3],使部分人群表现出更高的患病风险。

女性抑郁症发病率高于男性,这一性别差异可能与激素水平波动、社会角色压力及心理应激易感性等多种因素相关^[4]。尽管目前抑郁症的发病病因和机制尚未明确,但现有研究已提出多种病理假说,包括单胺类神经递质的减少、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的过度激活、神经炎症的存在,以及肠脑轴(gut-brain axis, GBA)功能的紊乱等多个方面^[5]。

近年来为了探索抑郁症治疗方法,越来越多的研究者们采用建立抑郁症模型的方法去探索其可能的治疗机制与潜在的治疗药物。当前,存在多种构建抑郁模型的方法,本文旨在通过系统总结不同的造模方式以及核心机制,以期对相关研究人员提供可行的建模参考、方案优选及创新思路,助力抑郁症研究取得新突破。

1 药物诱导抑郁模型

1.1 利血平诱导抑郁模型

利血平曾作为治疗高血压的一线药物使用^[6],现在是一种广泛应用于临床前研究,建立抑郁症动物模型,并测试实验性抗抑郁策略的药物^[7]。该模型主要基于利血平耗竭单胺类神经递质的作用机制,从而模拟抑郁症的病理生理过程,促成了单胺假说的发展。

利血平是一种囊泡单胺转运体-2(vesicular monoamine transporter 2, VMAT2)抑制剂^[7]。

VMAT2 负责将单胺类神经递质转运到神经元囊泡中,利血平则通过抑制 VMAT2,导致这些神经递质无法有效地储存到囊泡中,从而导致胞浆内单胺类神经递质的降解,最终耗竭脑内单胺类神经递质的储备^[8]。单胺类神经递质在情绪调节中起着关键作用,它们的减少与抑郁症的发生发展密切相关^[9]。

利血平诱导抑郁模型常用的动物包括小鼠和大鼠,通过腹腔注射或饮水给药^[10],剂量根据动物种类、实验目的和给药方案而有所不同。利血平诱导的抑郁模型可分为急性模型和慢性模型。高剂量利血平用于诱导急性抑郁模型,例如高剂量(4 mg/kg 腹腔内注射(intraperitoneal injection, ip))注射于鼠,1 h 后其表现出抑郁样症状,症状持续时间在 48 ~ 72 h 之间^[11]。少量多次用于建立慢性抑郁模型,例如小鼠每天 1 次低剂量服用利血平(0.5 mg/kg)^[12],以及低剂量利血平(0.2 mg/kg ip)重复持续 14 d^[13]。

利血平诱导模型优点主要包括:(1)模型构建操作相对简单、方便;(2)可以较好地模拟抑郁症的单胺类神经递质失衡的病理生理特征。缺点主要是利血平除了耗竭单胺类神经递质外,还可能引起包括运动功能障碍在内的其他副作用,这些都可能会影响行为学测试的结果。

1.2 糖皮质激素(glucocorticoids, GC)/皮质酮(corticosterone, CORT)诱导抑郁模型

CORT 是啮齿类动物中一种重要的 GC,在压力调节、神经内分泌稳态以及应激反应中起着至关重要的作用^[14],与抑郁症的发生发展密切相关。

该模型的具体作用机制可归纳为以下四个方面:第一,HPA 轴功能紊乱。慢性 CORT 暴露可能破坏 HPA 轴的负反馈调节环路,导致内源性 GC 水平异常升高,进而对情绪调控与认知功能产生不利影响^[15]。第二,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达下调。BDNF 在神经元存活、分化及突触可塑性维持中发挥关键作用,而慢性 CORT 处理可显著降低海马等关键脑区的 BDNF 表达^[16]。第三,神经

炎症激活。慢性 CORT 暴露可能诱发或加重神经炎症级联反应,最终造成神经元损伤及功能障碍^[17]。第四,突触可塑性受损。慢性应激及 GC 暴露可破坏突触结构与功能的可塑性,导致认知能力下降及情绪调节异常^[18]。

CORT 诱导抑郁模型的实验对象以小鼠和大鼠为主,给药方式包括皮下注射、*ip*、饮水及口服等多种途径。性别可能会影响 CORT 诱导的抑郁行为,因此在实验设计中需要考虑性别因素^[19]。注射剂量和频率以及饮用水中 CORT 的浓度,需要根据具体实验设计进行选择。例如,小鼠接受 CORT (20 mg/kg, 口服 (oral administration; *p. o.*)) 每天 1 次,连续 21 d^[20];大鼠连续 21 d 通过饮水暴露于 CORT (200 μg/mL)^[21]。

此模型的优点包括:(1)简单方便,易于操作;(2)重复性好;(3)病理相关性,模拟了抑郁症患者中常见的 HPA 轴功能紊乱和糖皮质激素水平升高;(4)可控性强。缺点包括:(1)病因单一,无法完全模拟人类抑郁症的复杂性;(2)缺乏社会因素,模型主要基于生物学因素,忽略了社会环境因素在抑郁症发挥中的作用。

1.3 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导抑郁模型

LPS 诱导的抑郁模型是一种广泛应用于研究抑郁症病理机制、评估潜在治疗方法的动物模型。LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁的组成成分,能够引发外周炎症反应,并导致中枢神经系统出现炎症,其诱导的抑郁模型对于研究抑郁症的细胞因子假说极为关键。

LPS 诱导抑郁模型的机制主要涉及炎症激活和神经递质失调等环节。LPS 作为一种强效的免疫激活剂,与小胶质细胞等免疫细胞上的 Toll 样受体 4 结合,激活核因子 κB (nuclear factor kappa B, NF-κB) 等信号通路,导致白细胞介素 (interleukin, IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 等促炎细胞因子的释放^[22-23]。这些细胞因子不仅在全身循环中升高,还能穿透血脑屏障,直接影响大脑功能,导致神经炎症的发生。神经炎症被认为是抑郁症的重要病理机制之一,干扰神经递质的合成、释放和再摄取,影响神经元的可塑性和功能^[24]。研究表明,LPS 诱导的炎症反应可影响 5-羟色胺 (5-

hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺 (dopamine, DA) 和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 等多种神经递质系统,导致快感缺失等抑郁样症状^[25]。

LPS 诱导的抑郁模型常用的动物是小鼠和大鼠。建立方法包括腹腔注射、脑室内注射和胃内注射,其中腹腔注射是最常用的给药方式^[26]。LPS 的给药剂量范围从低剂量 0.1 mg/kg 到高剂量 1.66 mg/kg 不等^[27]。给药频率分单次给药,重复给药^[28-29]。单次给药多见于 LPS 急性炎症反应对行为的影响;重复给药更接近慢性炎症状态,可能更符合抑郁症病程特点。给药方案包括每天 1 次、隔天 1 次或每周多次等。

LPS 诱导抑郁模型的优点是操作简便、诱导时间短、炎症反应明显等,能够较好地模拟炎症相关抑郁的病理生理过程。缺点是不能充分地复制抑郁症表型。另外,LPS 引起的动物全身性炎症反应,与某些抑郁症患者的病理情况不完全一致。

2 手术嗅球切除 (olfactory bulbectomy, OBX) 抑郁模型

OBX 模型是一个具有高敏感性、特异性和良好重复性的抑郁症模型,在抗抑郁药物评价和机制研究中应用较为广泛,是常用的抑郁症动物模型之一。

研究表明,双侧嗅球切除可通过重塑大脑神经环路,使动物在行为学、神经化学、神经内分泌及神经免疫学等多个方面呈现与人类抑郁症患者相似的表型改变^[30-31]。具体而言,OBX 会导致小鼠和大鼠出现社交行为异常、认知功能减退、活动模式改变及神经化学失衡,表现为嗅觉功能缺损、记忆障碍、快感缺失、行为过度活跃及被动回避学习能力下降等核心特征^[32]。机制层面,OBX 的致病效应可能与脑内多区域功能异常相关,涉及海马、杏仁核及纹状体等关键脑区的结构与功能改变^[33-34]。

嗅球切除是鼠在麻醉状态下接受双侧嗅球切除手术,在前囟前 7 mm、距离中线两侧各 2 mm 处的坐标位置进行钻孔,进而吸出嗅球,之后使用止血海绵修复钻孔创口,并缝合皮肤。在嗅球切除术后 1 h 及 2 d 时,可以对鼠使用美洛昔康等

进行疼痛和炎症的治疗,手术后动物可进行为期一周的休养^[35]。

OBX 模型虽具有高敏感性、特异性和良好重复性等优点,但缺点也十分明显,由于其造模机制基于嗅球皮层的损伤,操作过程中动物死亡风险较高。因此,该模型对实验条件和手术操作有着严格要求,需要专业手术技术和设备的支持,否则模型的可靠性将受到严重影响。

3 慢性应激诱导抑郁模型

3.1 慢性不可预知温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 模型

CUMS 作为目前最常用、最可靠和最有效的抑郁症啮齿动物模型之一。其核心优势在于克服了单一应激源的习惯化和性别特异性^[36],能在行为、神经化学、神经内分泌和神经免疫改变方面得出较为一致的结果,故而使用频率较高^[37-38]。

CUMS 模型机制主要引起动物中枢神经炎症^[39]、细胞焦亡^[40]、皮质和边缘脑区萎缩^[41]、海马神经发生减少^[42]、神经递质水平改变^[43]、小胶质细胞增殖和激活^[44]、神经内分泌免疫网络以及肠道微生物群的变化等^[45],表现为糖消耗量减少、体重下降、探索欲下降以及食欲下降等,是代表人类抑郁状态的最佳模型之一^[36]。

该模型通过长期暴露大鼠或小鼠于低水平、不可预知的温和刺激应激源 3 ~ 9 周,包括白噪音、强迫游泳、禁食、禁水、夹尾、足底电击、频闪灯刺激、拥挤、倾斜鼠笼 45°、社会隔离、刺激性气味、潮湿垫料、冰水游泳、昼夜颠倒、身体约束^[46-47],模拟人类抑郁发病环境。长时间暴露在这些压力源中,动物最终会进入一种无法体验到“快乐”的状态,与啮齿类动物的快感缺失行为密切相关。

CUMS 模型的以上特征证实了其作为抑郁症动物模型的可靠性,可用于抑郁伴认知障碍(如空间记忆减退、执行功能障碍)的研究。然而,该模型的主要问题在于不同研究团队的结果重复性较低,这可能归因于许多变量,如动物的年龄、痛苦的压力源、基于动物品种的不同应激敏感性、处理不当等,同时也需要操作者耗费较多的精力和时间。

3.2 慢性社会孤立 (chronic social isolation stress, CSIS) 模型

群体生活对人类和啮齿类动物等社会性生物的健康至关重要,GRIGORYAN 等^[48]指出社会隔离与精神障碍直接相关。CSIS 是一种用于研究社交障碍及抑郁症等心理疾病影响的动物模型,它通过剥夺动物的社会接触和互动来模拟与人类负面行为及生理结果相关的慢性社会心理压力^[49],研究表明 CSIS 不仅会增加晚年死亡的风险,导致认知障碍和身体残疾,还会促进抑郁症的发生发展^[50]。

CSIS 会对大脑的多个区域及系统产生影响,进而参与调控相关抑郁样表型,具体表现如下:在前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC),它可导致突触功能障碍和神经递质失衡^[51],且通过蛋白质组学分析发现,CSIS 抵抗型与易感型大鼠的 PFC 胞质蛋白成分及生化通路存在差异^[52];在海马体中,它能影响 BDNF 表达及神经发生,从而诱发抑郁样行为^[53-54];在杏仁核区域,通过调控精氨酸加压素受体 1a (arginine vasopressin receptor 1a, Avpr1a) 的表达,介导雌性动物对 CSIS 的易感性^[55];此外,CSIS 还会导致 HPA 轴功能失调,影响糖皮质激素的负反馈调节^[56]。这些多层面的影响共同作用,参与了 CSIS 相关抑郁样表型的调控。

目前,建立 CSIS 动物模型常用方法为,将 3 周龄的大鼠或小鼠单独置于不可视鼠笼中进行饲养,时间一般为 3 ~ 8 周,对照组则采用正常饲养方式,放置在相同大小的可视鼠笼,每笼 3 只以上,正常饲养与饮水^[57-58]。

当侧重研究人类社会压力、长期社会隔离相关抑郁时,可首选 CSIS 模型,此模型能够较好的模拟人类因缺乏社交互动和支持而产生的负面行为及生理病理结果状态。但其缺点是应激种类比较单一,无法模拟所有可能的因素,需要特殊处理和抚养动物幼崽。

3.3 慢性社交挫败应激 (chronic social defeat stress, CSDS) 模型

CSDS 模型是一种被广泛用于啮齿类动物抑郁症研究的动物模型,该模型通过模拟人类在社会环境中遭受的慢性压力,及由此产生的类似抑郁样行为和生理表型,来研究抑郁症的发生发展。

CSDS 模型诱导的抑郁样行为涉及多种复杂的神经生物学机制。主要包括:HPA 轴的功能紊乱,表现为促肾上腺皮质激素及 CORT 水平升高^[59];DA、5-HT、谷氨酸、NE 等神经递质系统异常^[60-61];伏隔核抑制性突触成分减少以及 PFC 泛素化谷氨酸转运蛋白 1 表达降低^[62-63];诱发炎症反应,导致促炎细胞因子(如 IL-6 和 TNF- α)的表达增加^[64];内侧 PFC 的突触前和突触后成分减少,影响突触可塑性和跨突触信号传递^[65];以及肠道菌群失调对行为和情绪的影响^[66]。这些机制共同参与 CSDS 诱导的抑郁样行为的发生发展。

其建立方法是连续 10 d 让 6 ~ 8 周龄的 C57BL/6J 小鼠遭受 4 ~ 6 月龄、体型较大的 CD-1 小鼠的攻击,每次攻击持续 5 ~ 10 min,随后用穿孔隔板分隔 24 h,使 C57BL/6J 小鼠与攻击者保持视觉、嗅觉和听觉接触,持续受到心理压力,且每天更换攻击鼠以避免习惯,整个过程持续 10 ~ 28 d^[67-68]。

CSDS 模型通过模拟长期社会压力对动物心理和生理的影响,成为研究抑郁症机制的重要工具,有助于揭示人类抑郁症的社会性致病因素。因此,在用于研究社会竞争失败或持续性社会压力所致社交退缩以及抑郁样行为时,则推荐首选此模型。然而,该模型在受试对象方面存在局限性,目前主要在雄性小鼠中应用,因此在选择造模方式时需要综合考量。

3.4 慢性束缚应激 (chronic restraint stress, CRS) 模型

束缚应激诱导的溃疡最初被作为一种简单的病理生理模型提出,随后又被用作药理学工具,进而被拓展为一种心身模型^[69-70]。其核心原理是通过限制动物的活动空间,模拟人类社会中无法避免的慢性压力环境^[71],从而诱导出类似抑郁症的行为和神经生物学改变^[72]。

CRS 通过多种机制诱发抑郁,具体涉及:初级视觉皮层(primary visual cortex, V1)投射至丘脑外侧核(lateral posterior nucleus of thalamus, LP)的谷氨酸能神经元因 G γ 4 减少导致活性降低,引发 V1-LP 通路突触传递障碍,进而诱发抑郁样行为^[73];海马 CA1 区神经元铁死亡,线粒体受损,BDNF/Nrf2/GPX4 信号通路受抑制,导致神

经保护与抗氧化功能减弱,引发抑郁症状^[74];肠道微生物群在门水平和属水平出现节律性改变,通过色氨酸代谢等途径影响宿主情绪与代谢^[75];以及 PFC 糖皮质激素受体表达下调,BDNF 诱导的谷氨酸释放减少,干扰神经传递与突触可塑性,引发焦虑抑郁行为^[76]。上述机制相互作用,是 CRS 诱发抑郁症的基础。

目前,CRS 模型的构建方法已趋于标准化,在动物选择上,一般选用啮齿类动物,如 SD 大鼠、Wistar 大鼠、CD1 小鼠、ICR 小鼠、C57BL/6 小鼠等。束缚方法有多种,包括将动物限制在无盖(圆锥形)塑料管内、50 ml 离心管、金属丝网内、用毛巾或纱布卷住动物,只露鼻与尾、用胶带固定动物四肢于板上或垫子上以及将动物置于刚性有机玻璃锥中。在束缚时间选择上,CRS 动物模型的持续束缚时间和强度存在较大差异,通常束缚 1 ~ 6 h/d,持续 14 ~ 21 d 或更久^[44],具体时间依研究目的而定。

CRS 模型以其操作简易、重复性高、对动物品种和性别无特定要求的特点,成为研究应激相关精神障碍的优选工具。不过随着实验的进行,动物可能逐渐适应反复接触的单一束缚应激源,因此研究者仍需关注模型的局限性。

3.5 早期生活压力 (early life stress, ELS) 抑郁模型

ELS 抑郁模型通过模拟幼年或青春期等生命早期阶段的人类逆境,包括剥夺、虐待和母亲忽视等压力^[77-78],研究其对成年后抑郁样行为及神经生物学机制的影响。

ELS 是引发抑郁症的重要风险因素,其致病机制复杂且涉及多个生物学层面。研究证实,ELS 可导致 HPA 轴功能紊乱,使个体对应激的反应模式发生改变^[79]。神经影像学及解剖学研究表明,ELS 可能影响 PFC、海马及杏仁核等与情绪调节和认知加工密切相关的脑区结构与功能^[80]。ALVES 等^[81]研究也发现,海马体的结构和功能可能因 ELS 而受损,从而影响记忆和情绪的调节。值得注意的是,表观遗传修饰在 ELS 的长期影响中起着重要作用,包括 DNA 甲基化和组蛋白修饰,这些改变可以影响基因的表达,并可能传递给后代^[82-83]。

目前常见的 ELS 抑郁模型包括 3 种,母婴分

离(maternal separation, MS)、早期社会隔离(early social isolation, ESI)、有限筑巢材料(limited bedding and nesting, LBN)。(1) MS 应激,即动物科学中的断奶应激,是一种常用的 ELS 范式^[84]。新生儿期是大脑发育的关键期,对压力敏感,因此 MS 通常在新生儿期(出生后第 0 ~ 21 天)进行。在每天的固定时间段,实验人员将母鼠与幼崽分开,每次分离时间控制在 3 ~ 6 h,持续分离几天到二十几天不等^[85-86]。MS 中更极端的压力模型为母体剥夺,该种模型采用一次性分离 24 h 的方式,通常在出生后第 9 天进行^[87]。(2) ESI,与 MS 相似,通常设计为在哺乳期(出生后第 2 天至第 21 天)或断奶后(出生后第 21 天后),将幼鼠单笼饲养,从出生后几周开始,持续数周至数月不等^[88],剥夺其社会互动,增强压力效应。(3) LBN 模型通过改变动物的生活环境来模拟 ELS。该方法在哺乳期(出生后第 1 ~ 21 天)开展干预。由于饲养笼内的材料量显著低于正常筑巢所需的,母鼠难以构建完整巢穴,导致育儿行为模式发生显著改变,具体表现为哺乳频率降低、幼崽舔舐行为减少等异常表现。

ELS 抑郁模型的优点在于它能够有效模拟早期逆境对成年后抑郁的长期影响,并探索神经可塑性与表观遗传机制,成为研究早期逆境对成年抑郁长期影响的优先模型。与 MS 相比,ESI 额外剥夺同伴支持,适用于研究社会剥夺对抑郁的影响。与 MS 模型不同,LBN 模型通过环境因素间接影响母鼠育儿行为,进而对幼鼠发育产生影响,这种应激传递方式更符合自然界逆境状态,为研究早期生活逆境对子代发育影响提供了更具生态效度的实验范式。然而,与此同时 ELS 模型也存在一些局限性,例如普遍较长的实验周期、压力标准化难以实现,以及症状覆盖不全面等问题。

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

LH 一词是指暴露于厌恶事件的任何行为或生理后果,这些事件不是由事件本身产生的,而是由机体对事件缺乏行为控制而产生的^[89]。该模型最初由 SELIGMAN 等^[90]提出,指实验动物受

到无法预测和不受自己控制的应激后,再次回归到正常环境时出现自发性活动的减少和逃避行为的欠缺。

在 LH 抑郁模型中,缰核等脑区存在异常神经活动,且涉及多层面病理机制。研究显示,在 LH 抑郁模型小鼠研究中,发现其外侧缰核中神经活动过度兴奋和 μ 阿片受体信号改变^[91];海马区中,不可控应激可致组蛋白去乙酰化酶 5 水平升高、BDNF 水平降低,进而诱发抑郁样行为^[92]。此外,模型大鼠不同表型中 lncRNA 与 mRNA 表达存在显著差异^[93],且模型可通过影响海马区脂质及谷氨酸代谢诱导抑郁样行为,与心理应激模型相比,不同应激类型通过差异化代谢通路参与抑郁发生^[94]。

LH 模型的构建通常采用足底电击刺激范式,实验装置为含有两个等大隔间的穿梭箱,每个隔间配备有电击格栅地板和红外传感器,用于精确定位小鼠的位置。隔间之间以中央可开门的墙体分隔,供小鼠自由穿梭^[95]。模型构建包含训练与测试两阶段:训练阶段将小鼠置于穿梭箱一侧,允许其自由探索 5 min 以熟悉环境;测试阶段给予 30 次不可预测但可逃避的足底电击(强度 0.3 mA,最长持续 24 s,间歇期 30 ~ 60 s),打开隔墙后小鼠进入非电击室则实验终止^[96]。实验过程中,软件自动记录小鼠的逃生延迟时间和逃生失败次数,以此评估小鼠的行为反应。

LH 模型通过“不可控应激→无助感→抑郁样行为”的机制,有效模拟了抑郁的核心特征,具有高度的可操作性和广泛的应用价值。然而,与此同时该模型也存在一些缺点,如抑郁持续时间短,不同种类的模型动物会表现出不同的刺激反应^[97]。

5 行为绝望(behavioral despair) 抑郁模型

行为绝望模型主要通过将实验动物置于无法逃脱的环境中,使其产生“绝望”行为,从而模拟人类的绝望情绪的抑郁状态,该方式也可以作为行为学评价的指标。

行为绝望动物模型通过模拟不可逃避的应激状态,可能激活神经内分泌系统、影响神经递

质水平、导致神经可塑性变化,从而引起动物出现抑郁的症状^[98]。HUANG 等^[99]利用慢性行为绝望小鼠模型进行研究,发现激活 MRN5-HT-dDG 回路能够改善小鼠的行为绝望状态,表明该回路与行为绝望有关,在模型小鼠中,背侧齿状回(dorsal dentate gyrus, dDG)的神经元活性增强,而中缝背核的神经元活性则减弱。

主要通过两种方法制备:一种是小鼠悬尾模型,悬尾实验(tailsuspension test, TST)由 STERU 等^[100]于 1985 年首次描述,具体操作方法是夹住小鼠的尾巴,将小鼠悬于空中,小鼠会不断挣扎来克服异常体位,在多次挣扎无果后,小鼠会产生绝望情绪;另一种是大、小鼠强迫游泳模型,具体操作是将动物放在一个装有清水的透明圆筒中重复游泳,动物会不断挣扎尝试逃出水缸,在多次尝试无果后会产生绝望情绪^[101-102]。

行为绝望造模方式简单,便于操作,由于该类模型假阳性发生率较高,只可用于短暂的抑郁实验和抗抑郁药的初筛。强迫游泳实验(forced swimming test, FST)适用于大鼠和小鼠,但可能因水温过低影响实验结果;TST,受体型和体质量影响较大,不太适用于大鼠。

6 遗传模型

抑郁症是遗传与环境共同作用的结果。遗传学研究显示,个体的基因构成会影响抑郁症患病风险。通过对动物模型进行基因编辑和行为实验,可以帮助筛选与抑郁相关的候选基因,为人类研究提供线索。

6.1 先天性习得性无助 (congenital learned helplessness, cLH)

cLH 作为抑郁症的动物模型,被广泛用于研究遗传易感性在抑郁症发病机制中的作用。该模型通过选择性育种,区分对不可控压力具有高易感性的 cLH 大鼠和对压力具有抵抗性的非习得性无助大鼠^[103]。这种遗传差异为探索抑郁症的神经生物学机制,尤其是针对难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)的研究,提供了独特的实验工具^[104]。

cLH 大鼠在多个方面表现出与抑郁症相关的表型,包括认知功能障碍、快感缺失以及 HPA 轴功能失调^[105]。在神经生物学层面,cLH 大鼠的

海马和 PFC 等脑区存在代谢变化^[106];遗传分析表明,miRNA 可能在 cLH 大鼠的抑郁症易感性中发挥作用,突出了遗传异质性的复杂性^[107];在生理结构上,cLH 大鼠 mGlu5 表达升高,而海马体中 mGlu5 受体的表达和功能的变化可能是 cLH 大鼠抑郁样表型相关的突触可塑性变化的基础^[108]。

cLH 大鼠作为一种遗传动物模型,在理解抑郁症的病理生理机制以及开发新的治疗方法方面具有重要价值,但是在选择时要注意应激方式和种属差异带来的影响。

6.2 DISC1-Q31 L 小鼠模型

DISC1-Q31 L 小鼠模型是研究精神疾病,特别是抑郁症的重要工具。DISC1 (disrupted-in-schizophrenia-1) 基因与多种精神障碍相关,包括精神分裂症、双相情感障碍和重度抑郁症。DISC1-Q31 L 小鼠模型是在第二个外显子中有一个点突变,导致 DISC1 蛋白第 31 位点的谷氨酰胺被替换为亮氨酸^[109]。这种突变模拟了人类 DISC1 基因中的某些变异,这些变异与精神疾病的风险增加有关。

DISC1-Q31 L 小鼠模型表现出多种与抑郁症相关的行为特征,如快感缺失、行为绝望、社交退缩以及焦虑增加等^[109-110],而且在神经递质系统、神经发生和突触功能等方面也出现异常,这些异常被认为与抑郁症的发病机制紧密相连^[111]。进一步研究发现,DISC1-Q31 L 小鼠的 PFC 存在神经元过度兴奋和突触可塑性改变的情况,这种改变很可能导致情绪调节障碍和认知功能受损^[112]。不仅如此,DISC1-Q31 L 小鼠伏隔核中的 DA、5-HT 和 NE 含量降低^[109],脑容量也减少了 6%^[113]。此外,该模型雄性与雌性 DISC1-Q31 L 小鼠在条件性被动回避反应的学习与消退过程中存在差异^[109],提示性别可能影响 DISC1 突变相关的行为表型,凸显抑郁症研究中纳入性别因素的重要性。

DISC1-Q31 L 小鼠模型的优势在于它能够模拟人类精神疾病的遗传风险因素,并提供了一个研究基因与环境相互作用的平台^[114]。通过对 DISC1-Q31 L 小鼠进行行为学、神经化学和分子生物学分析,研究人员可以更深入地了解抑郁症的病理机制,并开发新的治疗策略^[115]。然而,该

模型也存在一定的局限性。不同研究中使用的 DISC1-Q31 L 小鼠品系和实验条件可能存在差异,这可能导致研究结果的不一致。

6.3 fawn hooded (FH) 大鼠

FH 大鼠是一种近交系大鼠,由远交系 Wistar 大鼠经过近亲繁殖 19 代得到,广泛用于研究遗传性抑郁症的动物模型,并且用于研究多种抗抑郁药物如氟西汀^[116]、尼古丁^[117]的效果中。

FH 大鼠表现出抑郁样行为、基底皮质酮水平升高以及血清素能水平的改变等^[118]。FH 大鼠不仅在 FST 中展现出不动性,还表现出较高的自愿性乙醇摄入行为,这些特征与人类抑郁症和酗酒症状相似^[119],因而使其成为研究酒精依赖与抑郁症共病的理想动物模型^[117]。鉴于肠道菌群失调与抑郁症发生相关,有研究表明,将健康大鼠的粪便菌群移植至 FH 大鼠体内,能够改善其抑郁行为,并对神经递质和细胞因子水平起到调节作用^[120]。此外,由于 FH 大鼠大脑中 5-HT 功能低下,致使其行为表现特殊,故而可用于探究 5-HT 在情感障碍中的作用机制^[121]。

然而,尽管 FH 大鼠在抑郁症研究领域具有重要价值,却仍存在一定局限性。比如,FH 大鼠对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体刺激引发的体温过高反应较弱^[122],这可能会对抗抑郁药物的治疗效果产生影响。而且 FH 大鼠的不同亚系在行为和生理特征上可能存在差异^[121-123]。因此,在研究中使用 FH 大鼠模型时,需要明确具体的亚系,并注意不同亚系之间的差异。

6.4 flinders sensitive line (FSL) 大鼠

FSL 大鼠是一种被广泛接受的抑郁症动物模型,因其具有很强的表面效度、构建效度和预测效度,因此适合研究新的抗抑郁机制^[124]。FSL 大鼠表现出类似于人类抑郁症的症状,例如快感缺失、行为绝望、认知功能降低和睡眠障碍等^[125-126]。该模型是通过选择性育种获得的,FSL 大鼠对胆碱酯酶抑制剂具有高度敏感性,这与它们中枢神经系统中胆碱能神经递质系统功能障碍有关^[124]。近几年研究主要集中在利用 FSL 大鼠模型探索抑郁症的病理机制以及评估新型抗抑郁疗法的疗效。

FSL 大鼠引发的抑郁机制涉及多个复杂的途径。研究表明,FSL 大鼠的抑郁行为与 PFC 神经

可塑性、内源性大麻素信号传导的改变以及生长素释放肽、5-HT、生长激素、BDNF 信号传导受损有关^[127-128]。也有研究指出,FSL 大鼠脑内沉默信息调节因子-1 (sirtuin-1, SIRT1)、沉默信息调节因子 2 (sirtuin-2, SIRT2) 和神经肽 Y 的下调是抑郁样行为的重要分子基础,其中 SIRT1 的年龄依赖性变化提示衰老可能通过影响表观遗传机制加剧抑郁风险^[129]。另有研究发现,抑郁的发生与星形胶质细胞介导的强直性 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 抑制增强及突触可塑性受损密切相关^[130]。

综上所述,FSL 鼠是一个有价值的抑郁症动物模型,但仍需要注意异质性,在使用时根据研究方向,选择合适的抑郁模型。

6.5 WKY 大鼠系 (Wistar-Kyoto rat line)

WKY 啮齿动物是常用的 TRD 模型^[131]。该模型最初是用于自发性高血压大鼠的研究,后续发现 WKY 大鼠表现出高水平的抑郁样行为^[132]。而且,它们对应激表现出更高的情绪性和反应性,表现在临床抑郁症相关的特定功能领域,包括精神运动发育迟缓、社交互动减少、探索行为减少和对压力环境的敏感性增加等^[133],以及对 SSRI 类抗抑郁药物不敏感,因此成为开发 TRD 个性化抗抑郁疗法的理想模型^[131]。

从行为学表现来看,WKY 大鼠在旷场实验中于中心区的停留时间减少,在 FST 中的静止时间增加^[134]。在生理结构方面,WKY 大鼠存在海马神经元先天受损的情况,导致海马突触可塑性的正常平衡被打破^[135],而且也有脑内糖酵解强度下降、线粒体功能损伤以及甲状腺功能减退等问题^[136]。WKY 大鼠模型已被用于评估多种针对 TRD 的治疗方法,包括氯胺酮、深部脑刺激和多靶点再摄取抑制。例如,研究表明,氯胺酮可以纠正 WKY 大鼠的睡眠和脑电图异常,并影响与突触传递相关的蛋白密度^[137]。此外,也有研究利用 WKY 大鼠模型探索了 Galanin 片段 GAL(1-15)联合氟西汀治疗 TRD 的潜力^[138]。

综上所述,WKY 大鼠是研究抑郁症,特别是 TRD 的重要动物模型。我们可以通过对 WKY 大鼠的研究,更深入地了解 TRD 的病理机制,并开发出更有效的治疗方法。然而,在使用 WKY 大鼠作为模型时,需要考虑到其固有的局限性,例

如 SSRI 耐药性,并结合其他模型和研究方法,以获得更全面和准确的结果。

7 讨论与展望

抑郁症是一种复杂的精神疾病,对全球公共卫生构成重大挑战。其病理机制复杂,临床表现具有异质性,给基础研究提出了更高的要求。近年来,动物模型在揭示神经内分泌紊乱、免疫炎症反应及突触可塑性损伤等关键病理机制方面发挥了不可替代的作用,但模型的构建策略,验证体系,伦理和性别差异仍需持续优化。

在模型构建策略方面,研究者需根据研究目标选择适配度高的造模方法。基于药物和手术干预的急性模型虽能快速诱导抑郁样行为,但其无法模拟疾病发展的动态过程。相比之下,慢性环境压力模型通过持续应激刺激可重现神经内分泌改变等核心病理特征,更适用于疾病机制的深入探究。

遗传与环境交互作用模型的构建面临跨物种验证的挑战。通过基因编辑技术建立的基因变异模型,虽能部分揭示遗传易感性机制,但啮齿类与人类在神经发育调控通路上的种属差异限制了其临床转化价值。因此,加快整合多学科技术构建新型验证体系,促进基础研究向临床应用转化是亟需解决的问题。

女性比男性更容易被诊断出患有抑郁症^[139],而大多数临床前研究主要使用雄性啮齿动物^[140]。这种差异可能是因为研究者们为了避免雌性动物生理周期带来的复杂性,从而简化实验设计。因此,在临床前研究中增加对雌性动物的使用,以更加深入地探究抑郁症的性别差异;同时应优化性别特异性研究设计,特别是针对雌性动物生殖周期与应激敏感性的关联研究,为进一步揭示抑郁症发病率的性别差异提供重要依据,更精准地理解揭示抑郁症的病理机制。

综上,抑郁症动物模型的构建需在病因模拟深度、表型可量化性及临床转化潜力间寻求平衡。随着新型技术手段的发展,多维度、动态化的模型体系将成为未来研究重点。只有整合考量病理机制、遗传背景、环境应激与伦理,才能构建更贴近人类抑郁症特征的“理想化”模型,为个体化抗抑郁疗法的突破奠定坚实基础。

参 考 文 献 (References)

- [1] KESSLER R C, BERGLUND P, DEMLER O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication [J]. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62(6): 593-602.
- [2] KROENKE K. Minor depression: midway between major depression and *Euthymia* [J]. Ann Intern Med, 2006, 144(7): 528-530.
- [3] KALIN N H. Stress, heritability, and genetic factors influencing depression, PTSD, and suicidal behavior [J]. Am J Psychiatry, 2023, 180(10): 699-702.
- [4] RATAJCZAK P, MARTYŃSKI J, ZIĘBA J K, et al. Comparative efficacy of animal depression models and antidepressant treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. Pharmaceutics, 2024, 16(9): 1144.
- [5] 刘京霞, 陈新旺, 郭娅静, 等. cAMP 信号通路在抑郁症发病机制及干预策略中的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(2): 267-274.
LIU J X, CHEN X W, GUO Y J, et al. Research progress on cAMP signaling pathway in the pathogenesis and intervention strategies of depression [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(2): 267-274.
- [6] SHAMON S D, PEREZ M I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12(12): CD007655.
- [7] MIGUEL TELEGA L, BERTI R, BLAZHENETS G, et al. Reserpine-induced rat model for depression: behavioral, physiological and PET-based dopamine receptor availability validation [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2024, 133: 111013.
- [8] PARK B K, KIM Y R, KIM Y H, et al. Antidepressant-like effects of gyejibokryeong-hwan in a mouse model of reserpine-induced depression [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 5845491.
- [9] SINGH P, VASUNDHARA B, DAS N, et al. Metabolomics in depression: what we learn from preclinical and clinical evidences [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(1): 718-741.
- [10] LI Y, YIN Q, LI Q, et al. Botulinum neurotoxin A ameliorates depressive-like behavior in a reserpine-induced Parkinson's disease mouse model via suppressing hippocampal microglial engulfment and neuroinflammation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(7): 1322-1336.
- [11] 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.
- [12] QIAN X, ZHONG Z, LU S, et al. Repeated reserpine treatment induces depressive-like behaviors accompanied

- with hippocampal impairment and synapse deficit in mice [J]. *Brain Res*, 2023, 1819: 148541.
- [13] ANTKIEWICZ-MICHALUK L, WAŚIK A, MOŹDŹEN 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.
- [14] LIN Y, ZHANG Z, WANG S, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis in glucolipid metabolic disorders [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21(4): 421–429.
- [15] WANG H, WANG X, WANG H, et al. Chronic corticosterone administration-induced mood disorders in laboratory rodents: features, mechanisms, and research perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 11245.
- [16] 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.
- [17] WU S, TANG Q, ZHANG H, et al. Chlorogenic acid ameliorates chronic stress-induced depression-like behaviors in rats by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J]. *Cell Signal*, 2026, 137: 112199.
- [18] PIAZZA M K, KAVALALI E T, MONTEGGIA L M. Ketamine induced synaptic plasticity operates independently of long-term potentiation [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49(11): 1758–1766.
- [19] TAO Y, SHEN W, ZHOU H, et al. Sex differences in a corticosterone-induced depression model in mice: Behavioral, neurochemical, and molecular insights [J]. *Brain Res*, 2024, 1823: 148678.
- [20] PAZINI F L, CUNHA M P, AZEVEDO D, et al. Creatine prevents corticosterone-induced reduction in hippocampal proliferation and differentiation: possible implication for its antidepressant effect [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 6245–6260.
- [21] DING H, CUI X Y, CUI S Y, et al. Depression-like behaviors induced by chronic corticosterone exposure via drinking water: time-course analysis [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 687: 202–206.
- [22] SUN C, SHEN Y, LIU P, et al. NLR5 deficiency reduces LPS-induced microglial activation via inhibition of NF- κ B signaling and ameliorates mice's depressive-like behavior [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13265.
- [23] ARIÖZ B I, TASTAN B, TARAKCIOGLU E, et al. Melatonin attenuates LPS-induced acute depressive-like behaviors and microglial NLRP3 inflammasome activation through the SIRT1/Nrf2 pathway [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1511.
- [24] WU Z, YIN Y, LIU R, et al. Chronic treatment of mixture of two iridoids proportional to prescripational dose of Yueju improves hippocampal PACAP-related neuroinflammation and neuroplasticity signaling in the LPS-induced depression model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 338(2): 119031.
- [25] CAO K, ZHONG J, WANG S, et al. SiNiSan exerts antidepressant effects by modulating serotonergic/GABAergic neuron activity in the dorsal raphe nucleus region through NMDA receptor in the adolescent depression mouse model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118040.
- [26] YIN R, ZHANG K, LI Y, et al. Lipopolysaccharide-induced depression-like model in mice: meta-analysis and systematic evaluation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1181973.
- [27] NAKAGAWASAI O, TAKAHASHI K, SUZUKI T, et al. Long-term effects of a single high-dose intraperitoneal injection of lipopolysaccharide on depression-like behavior in adolescent mice [J]. *Neurosci Lett*, 2024, 842: 137989.
- [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 Immun*, 2013, 31: 96–104.
- [29] RODRIGUES F T S, DE SOUZA M R M, DE CARVALHO LIMA C N, et al. Major depression model induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration: long-lasting behavioral, neuroimmune and neuroprogressive alterations [J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 107: 57–67.
- [30] DE 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.
- [31] HELLWEG R, ZUEGER M, FINK K, et al. Olfactory bulbectomy in mice leads to increased BDNF levels and decreased serotonin turnover in depression-related brain areas [J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 25(1): 1–7.
- [32] HENDRIKSEN H, KORTE S M, OLIVIER B, et al. The olfactory bulbectomy model in mice and rat: one story or two tails? [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 753: 105–113.
- [33] MATSUI N, AKAE H, HIRASHIMA N, et al. Magnolol enhances hippocampal neurogenesis and exerts antidepressant-like effects in olfactory bulbectomized mice [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(11): 1856–1861.
- [34] RUTKOSKI N J, LERANT A A, NOLTE C M, et al. Regulation of neuropeptide Y in the rat amygdala following unilateral olfactory bulbectomy [J]. *Brain Res*, 2002, 951(1): 69–76.

- [35] 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.
- [36] MARKOV D D, NOVOSADOVA E V. Chronic unpredictable mild stress model of depression: possible sources of poor reproducibility and latent variables [J]. *Biology*, 2022, 11(11): 1621.
- [37] 王婷, 吴海涛. 应激相关精神障碍动物模型的研究进展 [J]. *军事医学*, 2022, 46(10): 786–791, 797.
WANG T, WU H T. Animal models for stress-related disorders [J]. *Mil Med Sci*, 2022, 46(10): 786–791, 797.
- [38] 吕金芝, 向玉仙, 王丹, 等. 抑郁症啮齿动物模型的建立及评价 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(5): 93–103.
LYU J Z, XIANG Y X, WANG D, et al. Establishment and evaluation of rodent models of depression [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(5): 93–103.
- [39] WANG X, LI S, YU J, et al. Saikosaponin B2 ameliorates depression-induced microglia activation by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation and ER stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116729.
- [40] WANG X, ZHOU J, JIANG T, et al. Deciphering the therapeutic potential of SheXiangXinTongNing: interplay between gut microbiota and brain metabolomics in a CUMS mice model, with a focus on tryptophan metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155584.
- [41] MARSDEN W N. Synaptic plasticity in depression: molecular, cellular and functional correlates [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 43: 168–184.
- [42] PARUL, MISHRA A, SINGH S, et al. Chronic unpredictable stress negatively regulates hippocampal neurogenesis and promote anxious depression-like behavior via upregulating apoptosis and inflammatory signals in adult rats [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 172: 164–179.
- [43] GUO H, LIU X, CHEN T, et al. *Akkermansia muciniphila* improves depressive-like symptoms by modulating the level of 5-HT neurotransmitters in the gut and brain of mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(2): 821–834.
- [44] WANG Q, TIMBERLAKE M A 2nd, PRALL K, et al. The recent progress in animal models of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 77: 99–109.
- [45] GONG W, CHEN J, XU S, et al. The regulatory effect of *Angelicae Sinensis Radix* on neuroendocrine-immune network and sphingolipid metabolism in CUMS-induced model of depression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319: 117217.
- [46] MA H, LI C, WANG J, et al. Amygdala-hippocampal innervation modulates stress-induced depressive-like behaviors through AMPA receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6): e2019409118.
- [47] ANTONIUK S, BIJATA M, PONIMASKIN E, et al. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents; meta-analysis of model reliability [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 99: 101–116.
- [48] GRIGORYAN G A, PAVLOVA I V, ZAICHENKO M I. Effects of social isolation on the development of anxiety and depression-like behavior in model experiments in animals [J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2022, 52(5): 722–738.
- [49] KOVALEV D S, AMIDEI A, AKINBO-JACOBS O I, et al. Protective effects of exercise on responses to combined social and environmental stress in prairie voles [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2025, 1543(1): 102–116.
- [50] YANG L, ZHAO Y, WANG Y, et al. The effects of psychological stress on depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(4): 494–504.
- [51] GUO B, XI K, MAO H, et al. CB1R dysfunction of inhibitory synapses in the ACC drives chronic social isolation stress-induced social impairments in male mice [J]. *Neuron*, 2024, 112(3): 441–457.
- [52] FILIPOVIĆ D, NOVAK B, XIAO J, et al. Prefrontal cortical synaptoproteome profile combined with machine learning predicts resilience towards chronic social isolation in rats [J]. *J Psychiatr Res*, 2024, 172: 221–228.
- [53] ZALETEL I, FILIPOVIĆ D, PUŠKAŠ N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation [J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(6): 675–692.
- [54] MA J, WU C F, WANG F, et al. Neurological mechanism of Xiaochaihutang's antidepressant-like effects to socially isolated adult rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(10): 1340–1349.
- [55] FRANÇOIS M, VRANICH K L, DELGADO I C, et al. Amygdala AVPR1A mediates susceptibility to chronic social isolation in female mice [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 9740.
- [56] BRANDT L, LIU S, HEIM C, et al. The effects of social isolation stress and discrimination on mental health [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12: 398.
- [57] YOKOYAMA R, AGO Y, IGARASHI H, et al. (R)-ketamine restores anterior insular cortex activity and cognitive deficits in social isolation-reared mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(5): 1406–1416.
- [58] PERIĆ I, STANISAVLJEVIĆ A, INTA D, et al. Tianeptine antagonizes the reduction of PV+ and GAD67 cells number in dorsal hippocampus of socially isolated rats [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 89: 386–399.
- [59] ZHENG J, HAN J, WANG Y, et al. Antidepressant and

- anxiolytic effects of Wuling Capsule in CSDS mice: alleviating HPA axis hyperactivity via the Nesfatin-1/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 338(3): 119111.
- [60] BICKLE J G, LI Y, MILLETTE A, et al. 5-HT (1A) receptors on dentate gyrus granule cells confer stress resilience [J]. *Biol Psychiatry*, 2024, 95(8): 800–809.
- [61] ZHONG Q, WU W, XIE J, et al. Limosilactobacillus-related 3-OMDP as a potential therapeutic target for depression [J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2417179.
- [62] FRANCIS T C, CHANDRA R, FRIEND D M, et al. Nucleus accumbens medium spiny neuron subtypes mediate depression-related outcomes to social defeat stress [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(3): 212–222.
- [63] KOSUGE A, KUNISAWA K, IIDA T, et al. Chronic social defeat stress induces the down-regulation of the Nedd4L-GLT-1 ubiquitination pathway in the prefrontal cortex of mice [J]. *J Neurochem*, 2024, 168(9): 2479–2494.
- [64] BAI Z, GAO T, ZHANG R, et al. Inhibition of IL-6 methylation by Saikosaponin C regulates neuroinflammation to alleviate depression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110043.
- [65] WANG J, CHEN H S, LI H H, et al. Microglia-dependent excessive synaptic pruning leads to cortical underconnectivity and behavioral abnormality following chronic social defeat stress in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 109: 23–36.
- [66] XIE J, WU W T, CHEN J J, et al. Tryptophan metabolism as bridge between gut microbiota and brain in chronic social defeat stress-induced depression mice [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1121445.
- [67] KRISHNAN V, HAN M H, GRAHAM D L, et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions [J]. *Cell*, 2007, 131(2): 391–404.
- [68] YIN S Y, SHAO X X, SHEN S Y, et al. Key role of PPAR- γ -mediated suppression of the NF κ B signaling pathway in rutin's antidepressant effect [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156178.
- [69] BONFELS S. "Restraint ulcer" as a model of stress-induced gastric lesion. A historical note [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1993, 697: 229–232.
- [70] BALI A, JAGGI A S. Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 746: 282–292.
- [71] WANG H, JIANG N, LV J, et al. Ginsenoside Rd reverses cognitive deficits by modulating BDNF-dependent CREB pathway in chronic restraint stress mice [J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118107.
- [72] MACDOWELL K S, MARTÍN-HERNÁNDEZ D, ULECIA-MORÓN C, et al. Paliperidone attenuates chronic stress-induced changes in the expression of inflammasomes-related protein in the frontal cortex of male rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107217.
- [73] WU F, GU C, XU R, et al. A visual cortical-lateral posterior thalamic nucleus circuit regulates depressive-like behaviors in male mice [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1395.
- [74] ZHOU A, FENG H Y, FAN C N, et al. Asiaticoside attenuates chronic restraint stress-induced hippocampal CA1 neuronal ferroptosis via activating BDNF/Nrf2/GPX4 signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 793–810.
- [75] WANG Y, CUI P, CAO M, et al. Chronic restraint stress affects the diurnal rhythms of gut microbial composition and metabolism in a mouse model of depression [J]. *BMC Microbiol*, 2025, 25(1): 38.
- [76] 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]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39(1): 112–119.
- [77] NEMEROFF C B. Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect [J]. *Neuron*, 2016, 89(5): 892–909.
- [78] SUCHECKI D. Maternal regulation of the infant's hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: seymour 'Gig' Levine's legacy to neuroendocrinology [J]. *J Neuroendocrinol*, 2018, 30(7): e12610.
- [79] VAN BODEGOM M, HOMBERG J R, HENCKENS M J A G. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 87.
- [80] LI Y, SHI D D, WANG Z. Adolescent nonpharmacological interventions for early-life stress and their mechanisms [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 452: 114580.
- [81] ALVES J, DE SÁ COUTO-PEREIRA N, DE LIMA R M S, et al. Effects of early life adversities upon memory processes and cognition in rodent models [J]. *Neuroscience*, 2022, 497: 282–307.
- [82] JURUENA M F, GADELRA B, CLEARE A J, et al. Epigenetics: a missing link between early life stress and depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 109: 110231.
- [83] MUELLER B R, BALE T L. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy [J]. *J*

- Neurosci, 2008, 28(36): 9055–9065.
- [84] CHEN J, DAI X Y, ZHAO B C, et al. Role of the GLP2-Wnt1 axis in silicon-rich alkaline mineral water maintaining intestinal epithelium regeneration in piglets under early-life stress [J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 126.
- [85] VILELA F C, SANTOS VIEIRA J, GIUSTI-PAIVA A, et al. Experiencing early life maternal separation increases pain sensitivity in adult offspring [J]. Int J Dev Neurosci, 2017, 62: 8–14.
- [86] FRANCIS A, MCKIBBEN L A, DWIVEDI Y. Early-life adversity-induced epigenetic reprogramming of prefrontal cortex in rats subjected to maternal separation [J]. Biol Psychiatry Glob Open Sci, 2025, 5(4): 100487.
- [87] XU S, HAO K, XIONG Y, et al. Capsaicin alleviates neuronal apoptosis and schizophrenia-like behavioral abnormalities induced by early life stress [J]. Schizophrenia, 2023, 9(1): 77.
- [88] SINGH A, XIE Y, DAVIS A, et al. Early social isolation stress increases addiction vulnerability to heroin and alters c-Fos expression in the mesocorticolimbic system [J]. Psychopharmacology, 2022, 239(4): 1081–1095.
- [89] PRYCE C R, AZZINNARI D, SPINELLI S, et al. Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression [J]. Pharmacol Ther, 2011, 132(3): 242–267.
- [90] SELIGMAN M E, MAIER S F. Failure to escape traumatic shock [J]. J Exp Psychol, 1967, 74(1): 1–9.
- [91] PARK H, RYU H, ZHANG S, et al. Mu-opioid receptor activation in the habenula modulates synaptic transmission and depression-like behaviors [J]. Neurobiol Dis, 2024, 198: 106543.
- [92] MENG Y, XIAO L, LIU R, et al. Antidepressant effect and mechanism of TMP269 on stress-induced depressive-like behavior in mice [J]. Biochem Pharmacol, 2024, 225: 116320.
- [93] WANG Q, WANG H, DWIVEDI Y. Integrated long noncoding RNA and messenger RNA expression analysis identifies molecules specifically associated with resiliency and susceptibility to depression and antidepressant response [J]. Biol Psychiatry Glob Open Sci, 2024, 4(6): 100365.
- [94] LIU L, ZHOU X, ZHANG Y, et al. Hippocampal metabolic differences implicate distinctions between physical and psychological stress in four rat models of depression [J]. Transl Psychiatry, 2018, 8(1): 4.
- [95] LANDGRAF D, LONG J, DER-AVAKIAN A, et al. Dissociation of learned helplessness and fear conditioning in mice: a mouse model of depression [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0125892.
- [96] 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.
- [97] HENN F A, VOLLMAYR B. Stress models of depression: forming genetically vulnerable strains [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2005, 29(4/5): 799–804.
- [98] LI H J, YE X C, JIA H M, et al. Identification of antidepressant constituents from *Xiangfu-chuanxiong* herbal medicine pair via spectrum-effect relationship analyses, molecular docking and corticosterone-induced PC12 cells [J]. Fitoterapia, 2024, 177: 106087.
- [99] HUANG X, HU S S, ZHANG Q L, et al. A circuit from lateral hypothalamic to dorsal hippocampal dentate gyrus modulates behavioral despair in mice [J]. Cereb Cortex, 2024, 34(10): bhac399.
- [100] STERU L, CHERMAT R, THIERRY B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice [J]. Psychopharmacology, 1985, 85(3): 367–370.
- [101] CRYAN J F, MOMBÉREAU C, VASSOUT A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2005, 29(4/5): 571–625.
- [102] SUN P, WANG F, WANG L, et al. Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study [J]. J Neurosci, 2011, 31(45): 16464–16472.
- [103] KOHEN R, NEUMAIER J F, HAMBLIN M W, et al. Congenitally learned helpless rats show abnormalities in intracellular signaling [J]. Biol Psychiatry, 2003, 53(6): 520–529.
- [104] GASS N, CLEPPIEN D, ZHENG L, et al. Functionally altered neurocircuits in a rat model of treatment-resistant depression show prominent role of the habenula [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2014, 24(3): 381–390.
- [105] ENKEL T, SPANAGEL R, VOLLMAYR B, et al. Stress triggers anhedonia in rats bred for learned helplessness [J]. Behav Brain Res, 2010, 209(1): 183–186.
- [106] SCHULZ D, SMITH D, YU M, et al. Selective breeding for helplessness in rats alters the metabolic profile of the hippocampus and frontal cortex: a 1H-MRS study at 9.4 T [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(1): 199–212.
- [107] SVENNINGSEN K, VENØ M T, HENNINGSEN K, et al. microRNA profiling in the medial and lateral habenula of rats exposed to the learned helplessness paradigm: candidate biomarkers for susceptibility and resilience to

- inescapable shock [J]. PLoS One, 2016, 11 (8): e0160318.
- [108] PIGNATELLI M, VOLLMAYR B, RICHTER S H, et al. Enhanced mGlu5-receptor dependent long-term depression at the Schaffer collateral-CA1 synapse of congenitally learned helpless rats [J]. Neuropharmacology, 2013, 66: 339–347.
- [109] LIPINA T V, FLETCHER P J, LEE F H, et al. Disrupted-in-schizophrenia-1 Gln31Leu polymorphism results in social anhedonia associated with monoaminergic imbalance and reduction of CREB and β -arrestin-1, 2 in the nucleus accumbens in a mouse model of depression [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(3): 423–436.
- [110] SAUER J F, STRÜBER M, BARTOS M. Impaired fast-spiking interneuron function in a genetic mouse model of depression [J]. eLife, 2015, 4: e04979.
- [111] TANG W, THEVATHASAN J V, LIN Q, et al. Stimulation of synaptic vesicle exocytosis by the mental disease gene *DISC1* is mediated by N-type voltage-gated calcium channels [J]. Front Synaptic Neurosci, 2016, 8: 15.
- [112] CRABTREE G W, SUN Z, KVAJO M, et al. Alteration of neuronal excitability and short-term synaptic plasticity in the prefrontal cortex of a mouse model of mental illness [J]. J Neurosci, 2017, 37(15): 4158–4180.
- [113] CLAPCOTE S J, LIPINA T V, MILLAR J K, et al. Behavioral phenotypes of *Disc1* missense mutations in mice [J]. Neuron, 2007, 54(3): 387–402.
- [114] TAKAHASHI Y, ABE C, HANE M, et al. Polysialylation in a *DISC1* mutant mouse [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (9): 5207.
- [115] KIM N S, WEN Z, LIU J, et al. Pharmacological rescue in patient iPSC and mouse models with a rare *DISC1* mutation [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1398.
- [116] KANTOR S, GRAF M, ANHEUER Z E, et al. Rapid desensitization of 5-HT(1A) receptors in fawn-hooded rats after chronic fluoxetine treatment [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2001, 11(1): 15–24.
- [117] TIZABI Y, GETACHEW B, REZVANI A H, et al. Antidepressant-like effects of nicotine and reduced nicotinic receptor binding in the fawn-hooded rat, an animal model of co-morbid depression and alcoholism [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(3): 398–402.
- [118] 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.
- [119] HENSLER J G, HODGE C W, OVERSTREET D H. Reduced 5-HT3 receptor binding and lower baseline plus maze anxiety in the alcohol-preferring inbred fawn-hooded rat [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2004, 77(2): 281–289.
- [120] 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): e00218-e00222.
- [121] SIMMONS D A, BRODERICK P A. Cytokines, stressors, and clinical depression: augmented adaptation responses underlie depression pathogenesis [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(5): 793–807.
- [122] AULAKH C S, MAZZOLA-POMIETTO P, MURPHY D L. Long-term antidepressant treatments alter 5-HT2A and 5-HT2C receptor-mediated hyperthermia in Fawn-Hooded rats [J]. Eur J Pharmacol, 1995, 282(1/2/3): 65–70.
- [123] OVERSTREET D H, REZVANI A H, DJOUMA E, et al. Depressive-like behavior and high alcohol drinking co-occur in the FH/WJD rat but appear to be under independent genetic control [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2007, 31 (1): 103–114.
- [124] STEYN S F. An updated bio-behavioral profile of the flinders sensitive line rat: reviewing the findings of the past decade [J]. Pharmacol Res Perspect, 2025, 13 (1): e70058.
- [125] MNCUBE K, MÖLLER M, HARVEY B H. Post-weaning social isolated flinders sensitive line rats display bio-behavioural manifestations resistant to fluoxetine: a model of treatment-resistant depression [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 688150.
- [126] OBERHOLZER I, MÖLLER M, HOLLAND B, et al. *Garcinia mangostana* Linn displays antidepressant-like and pro-cognitive effects in a genetic animal model of depression: a bio-behavioral study in the Flinders Sensitive Line rat [J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(2): 467–480.
- [127] DOMINGOS L B, MÜLLER H K, DA SILVA N R, et al. Repeated cannabidiol treatment affects neuroplasticity and endocannabinoid signaling in the prefrontal cortex of the Flinders Sensitive Line (FSL) rat model of depression [J]. Neuropharmacology, 2024, 248: 109870.
- [128] OLIVIER N, HARVEY B H, GOBEC S, et al. A novel butyrylcholinesterase inhibitor induces antidepressant, pro-cognitive, and anti-anhedonic effects in flinders sensitive line rats: the role of the ghrelin-dopamine cascade [J]. Biomed Pharmacother, 2025, 187: 118093.
- [129] STIERNBORG M, EFSTATHOPOULOS P, LENNARTSSON A, et al. Sirtuins and neuropeptide y

- downregulation in flinders sensitive line rat model of depression [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2022, 34(2): 86–92.
- [130] 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.
- [131] MILLARD S J, WESTON-GREEN K, NEWELL K A. The Wistar-Kyoto rat model of endogenous depression: a tool for exploring treatment resistance with an urgent need to focus on sex differences [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 101: 109908.
- [132] KIN K, YASUHARA T, KAMEDA M, et al. Hippocampal neurogenesis of Wistar Kyoto rats is congenitally impaired and correlated with stress resistance [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 329: 148–156.
- [133] WILL C C, AIRD F, REDEI E E. Selectively bred Wistar-Kyoto rats: an animal model of depression and hyper-responsiveness to antidepressants [J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8(11): 925–932.
- [134] FENG P, AKLADIOUS A A, HU Y. Hippocampal and motor *Fronto*-cortical *neuroigin1* is increased in an animal model of depression [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 243: 210–218.
- [135] ALEKSANDROVA L R, WANG Y T, PHILLIPS A G. Evaluation of the Wistar-Kyoto rat model of depression and the role of synaptic plasticity in depression and antidepressant response [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 105: 1–23.
- [136] GŁOMBIK K, DETKA J, KUREK A, et al. Impaired brain energy metabolism: involvement in depression and hypothyroidism [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 586939.
- [137] LI Q, GAO Y, LI H, et al. Brain structure and synaptic protein expression alterations after antidepressant treatment in a Wistar-Kyoto rat model of depression [J]. *J Affect Disord*, 2022, 314: 293–302.
- [138] PINEDA-GÓMEZ J P, MILLÓN C, CANTERO-GARCÍA N, et al. A new pharmacological strategy against treatment-resistant depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2025, 136: 111191.
- [139] KUEHNER C. Why is depression more common among women than among men? [J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(2): 146–158.
- [140] LIMA S, SOUSA N, PATRÍCIO P, et al. The underestimated sex: a review on female animal models of depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 133: 104498.

[收稿日期] 2025-08-28