

王文聪,赵雅蔚,何侃. 抑郁动物模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 125-130.

Wang WC, Zhao YW, He K. Recent progress in research on animal models of depression [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(7): 125-130.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 07. 021

抑郁动物模型研究进展

王文聪^{1,2}, 赵雅蔚², 何侃^{2*}

(1. 吉林大学临床医学院, 长春 130021; 2. 吉林大学基础医学院药理学系, 长春 130061)

【摘要】 抑郁呈现持续性精神低落和情绪障碍, 是全世界最常见和最突出的精神障碍之一。合适的抑郁动物模型可以作为有效的手段进行抑郁及相关问题的研究。本文综述了经典的和正在探索的抑郁动物模型造模的实验动物种类、抑郁评价监测指标以及抑郁动物模型。啮齿动物抑郁模型较为成熟, 相关研究也较为广泛。非人灵长类动物应用抑郁模型尚在探索, 其优势在于与人类亲缘关系近, 模拟效果更好。诸多实验作为监测指标各有其适用范畴, 应结合研究本身进行选择。成熟的实验动物模型针对不同的研究目的, 在行为学水平、内分泌代谢水平、遗传学水平、社会心理水平各有特色, 需进行恰当选择。实验动物种类、监测评价指标、抑郁模型造模方法三者密不可分, 三者的合理匹配是形成科学有效的抑郁相关动物水平研究的关键。

【关键词】 抑郁症; 动物模型; 发病机制; 研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 07-0125-06

Recent progress in research on animal models of depression

WANG Wencong^{1,2}, ZHAO Yawei², HE Kan^{2*}

(1. School of Clinical Medicine, Jilin University, Changchun 130021, China.
2. Department of Pharmacology, College of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130061)

【Abstract】 Major depressive disorder is one of the most common and serious mental disorders and is characterized by constant low spirits and emotional disorder. Establishing a suitable animal model of depression will benefit the study of depression-related problems. Here, we have reviewed the animal species, behavioral tests, modelling methods and the underlying mechanisms in most widely used animal models of depression and new models in development. Rodents have been used in depression models for many years. Non-human primate animal models are under research and such animals may have similar behaviors as human beings. Different animal models of depression have similarities and differences in terms of modelled behavior, endocrine and metabolic characteristics, social psychology, and genetics. The characteristics of different models should be considered when choosing one.

【Keywords】 depression; animal models; pathogenesis; recent progress

抑郁表现为持续性精神低落和情绪障碍, 是全世界最常见和最突出的精神障碍之一。全球因抑郁引发的残疾所致健康寿命损失年 (years lost to disability, YLD) 高达 7640 万, 占有所有疾病负担 YLD 的 10.3%, 位居疾病负担因素之首。全世界约有 3.5 亿人饱受抑郁之苦, 中国的发病率约为 3.02%,

【基金项目】 吉林省教育厅“十三五”科学技术项目 (JJKH20180246KJ)。

【作者简介】 王文聪 (1996—), 男, 本科生, 研究方向: 小分子抗肿瘤药物药理。E-mail: 3113217573@qq.com

【通信作者】 何侃 (1982—), 男, 副教授, 硕士生导师, 博士, 研究方向: 小分子抗肿瘤药物药理。E-mail: hek@jlu.edu.cn

且研究者认为受诊断方式的影响,中国人的抑郁情况远被低估^[1]。

抑郁症与平时的情绪波动和日常生活中短暂应激造成的情绪反应不同,抑郁症对健康状况可造成严重损害,尤其是持续的中度或重度抑郁。抑郁可以削弱患者学习、工作和家庭生活的正常能力且抑郁患者常伴有高度精神痛苦。有些患者出现焦虑、失眠、食欲下降、内疚、注意力不集中等。抑郁还可以导致自杀,而抑郁所致自杀是 15~29 岁儿童死亡的第二大诱因^[2-3]。

虽然有一系列治疗选择可用于急性抑郁症,但仍有 20%至 30%的患者继续发展为慢性抑郁症(抑郁症状持续两年或更长时间)。这些患者通常生活质量较差,更容易出现身体合并症和功能障碍,给家人、伴侣和朋友带来痛苦^[4]。

为研究抑郁发展及机制,研究者经过不断探索,构造了科学有效的抑郁动物模型作为抑郁基础研究的体内研究基础。抑郁模型动物表现出抑郁和认知功能障碍等行为学变化,能够模拟人类抑郁症状。使用动物模型不仅可以规避人类抑郁研究的伦理学问题,还能获得研究所需的足够样本量。因此,抑郁动物模型业已成为抑郁研究的重要工具^[5-6]。本文就抑郁动物模型的实验动物选择、评价指标及造模方法进行简要综述。

1 实验动物

啮齿动物作为抑郁模型造模的经典动物,具有模型稳定、容易获取、价格较低等诸多优势,是抑郁研究主要应用的实验动物。然而,啮齿类动物大脑皮层结构与人类相差较大,而非人灵长类动物同人类有更近的亲缘关系,脑发育也更为相似,可以更好地模拟人的认知与情感。因此非人灵长类动物也可以尝试构建抑郁模型进行抑郁研究。根据实验要求恰当的选择实验动物十分必要。以下就几种代表性实验动物进行介绍。

1.1 啮齿动物

SD 鼠(Sprague-Dawley),经行为学实验后挑选获得,其特点是较为冷静、容易掌握、行为学表现明显^[7]。FSL 鼠(Flinders sensitive line)是自 SD 鼠中选择性繁殖获得,行为学实验中、抑郁行为更明显^[8]。LE 鼠(Long Evans)和 HO 鼠(Holtzman)是从 SD 鼠获得性无助模型(见 2.1)中选出,在实验中出

现更长的逃避时间^[9]。WKY 鼠(Wistar-Kyoto)于 1963 年由 OKAMOTO K 等发现,并由 Paré WP 验证为一种抑郁模型实验动物。并有研究表明 WKY 鼠较对照组有更高的促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),更易因压力诱导出胃溃疡^[10-12]。

1.2 非人类灵长类动物

另有研究使用猕猴作为实验动物,在社会心理因素所致抑郁上有更出色的表现^[13]。有研究发现恒河猴具有季节性情感障碍的表现(seasonal affective disorder, SAD)^[14]。有研究以食蟹猴建立抑郁模型,证明抑郁可加重冠状动脉粥样硬化(coronary artery atherosclerosis, CAA)^[15]。

1.3 其他动物

树鼯,属攀鼯目(Scandentia)树鼯科(Tupaiaidae),有研究认为其可作为合适的抑郁动物模型,空间学习能力和探索能力均较好^[16]。

2 抑郁动物实验模型

抑郁动物模型经过大半个世纪的探索,已经形成了多种成熟模型,可以用行为学水平、内分泌水平、社会心理水平、遗传学水平的改变和方法进行概括^[5-6,17-18]。以下介绍一些常用抑郁模型。

2.1 获得性无助(Learned helplessness, LH)模型

将实验动物置于相应装置内,最初给予随机的不可逃避的电刺激,经过一定次数后,再给予实验动物可以逃避的电刺激,实验动物呈现无助表现,不再逃避,因而称获得性无助。重点在于使实验动物意识到刺激的不可控并产生消极情绪。证据显示人类同样可以呈现类似表现。研究显示,实验动物出现获得性无助与去甲肾上腺素减少、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其 mRNA 减少、 β 钙离子/钙调素依赖的蛋白激酶 II (β -Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, β -CaMKII)下调等相关^[19-21]。

2.2 慢性不可预知温和应激(Unpredictable chronic mild stress, UCMS)模型

对小鼠施加不规律的温和刺激,如冷热刺激、震荡夹尾、昼夜颠倒、禁食禁水等,使之达到抑郁状态。并通过前文所述的实验进行监测和评价小鼠的抑郁状态,约数周后可以确定造模成功^[17]。其机制或与腺苷酸激活蛋白激酶 α (AMP-activated

protein kinase α , AMPK α) 灭活相关^[22]。

2.3 嗅球损伤模型 (Olfactory bulbectomy (OBX) model)

嗅球位于每侧大脑半球前端,与海马回、扣带回、杏仁核、乳头体等等结构共同构成大脑边缘系统,边缘系统与情绪、认知等诸多功能相关。损伤大鼠嗅球,观察大鼠神经、内分泌等功能和行为学的改变,其改变可以模拟人类抑郁表现。其机制可能与基因表达和信号换能系统改变、血清素和 5-羟吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA) 减少、神经肽 Y 和肾上腺素等减少相关^[23-25]。

2.4 慢性可预知温和应激 (Chronic mild stress, CMS) 模型

随时间增加,逐步增加每日可预知温和刺激时间,小鼠最终可以呈现抑郁行为、攻击行为、海马 CA3 锥形细胞损伤或萎缩、细胞凋亡、皮质类固醇水平提高等表现。其基因和蛋白质水平出现改变^[26-27]。有研究显示 CMS 模型中,雄鼠较雌鼠对刺激更敏感,或与睾酮水平相关^[28]。

2.5 糖皮质激素/皮质酮诱导模型 (Glucocorticoid/corticosterone model)

利用糖皮质激素类药物诱导小鼠产生抑郁行为,并通过前文所述实验进行评估。机制或与改变 miRNA 有关^[29-30]。

2.6 社会失败模型 (Social defeat model)

同笼培养两只大鼠或两只小鼠,保证其中一只月龄较大,有侵略性较为好斗,后放入月龄较小的,前者攻击伤害后者,评估后者的体重变化、精神状态等。其快感缺乏、作息紊乱、体重下降抑郁状态或与 mRNA 和蛋白质 RAC1 水平下降等有关^[31-32]。

2.7 早期应激模型 (Early life stress model)

此模型可以模拟精神疾病的发展进程。母子分离 (maternal separation, MS) 是在出生后一定时间将幼鼠从母亲身边分离喂养,并观察小鼠成长过程及状态。有研究表明其机制可能与影响 HPA 轴响应性、皮质酮和促肾上腺皮质激素 (ACTH) 减少伴有糖皮质激素受体改变、诱发 5-HT 变化并下调 BDNF 表达、改变脑内 DNA 甲基化等相关^[33-35]。

2.8 先天获得性无助 (Congenital learned helplessness, cLH)

由对足部电刺激敏感又不能逃避的野生型 SD 鼠培养 50 代形成,在没有暴露于不可逃避的刺激时

也呈现出无助表现,其可能建立了一种先天性非无助 (congenital non-helpless, cNLH) 通路来抵抗不可逃避的刺激^[36]。

2.9 转基因模型

Tph1/Tph2 转基因鼠,通过色氨酸羟化酶 (tryptophan hydroxylase, TPH) 降低 5-HT 水平,产生抑郁表现。Vmat1 和 Vmat2 转基因鼠,改变囊状单胺转运蛋白使脑内 5-HT 减少^[17]。

2.10 妊娠期慢性应激模型

研究表明妊娠期应激可导致子代小鼠产生抑郁症状,构建小鼠孕期应激模型以研究对子代影响已经成为可行的研究方向。其方法与慢性不可预知温和应激模型基本相似,通过昼夜颠倒、置于 50 mL 离心管内限制活动等方式使妊娠小鼠处于慢性温和应激状态,以达到抑郁目的,刺激持续到小鼠分娩。并应用旷场实验、强迫游泳实验、糖水偏好实验等评估子代小鼠抑郁状态。孕期抑郁影响子代的机制可能与 Akt-mTOR 信号相关^[37]。

对于所应用的动物模型,有学者指出用以下指标评估抑郁模型的优劣,包括:表面效度(与患者显性表现一致程度)、构成效度(概括疾病的病理学过程)、预测效度(敏感地反映药理学和非药理学介入对于疾病和患者状态的效用)、一致效度(物种和品系一致)、疾病效度(病因学和生物标记一致性)。研究者可以结合这些指标对选择的模型予以评估^[17]。

3 抑郁监测和评价指标

抑郁的监测和评价指标主要通过评价实验动物在情绪和认知、绝望行为、焦虑症状、快感缺乏等方面的表现。以下介绍一些常用评价指标。

3.1 条件性恐惧 (Fear conditioning) 实验

将小鼠置于训练箱内,应用约 55 dB 的噪声匹配中等亮度的灯光进行刺激,使小鼠将恐惧与灯光相联系,表现出相应恐惧行为,并可用心率等生理学指标进行监测。相较于对照组,抑郁小鼠的恐惧表现较轻。这一方法可用来衡量实验动物的恐惧反应、记忆力和焦虑表现^[38]。

3.2 强迫游泳实验 (Forced swim test, FST)

将小鼠置于装有适量温水的透明容器内,观察小鼠在水中被迫游泳的状态,并记录小鼠停止不动的时间。抑郁小鼠可以表现出静止时间延长。也

有研究使比较小鼠在 25℃ 温水和 19℃ 冷水中游泳 5 min 的表现,后者出现行为学改变和中缝背核血清素神经元兴奋性下调^[39]。

3.3 悬尾实验(Tail suspension test, TST)

使用胶布或其他方法将小鼠的尾部固定,小鼠倒挂观察其运动,并记录静止不动时间^[17]。

3.4 休克逃避(Shock avoidance)实验

单向出口装置内,通过电极刺激鼠尾或电网刺激鼠爪,促使小鼠穿过装置逃离刺激。刺激方法为 5 s 内随机间隔 100 次 0.6 mA 电击,记录小鼠逃离装置时间。对照组可立即逃离或 < 5 s,抑郁小鼠可达 10~19 s,重度抑郁的可达 20~30 s^[17]。

3.5 高架迷宫(Elevated plus maze, EPM)实验

用于评估焦虑症状。将小鼠置于有 3 个固定侧壁和 1 个活动侧壁的装置内。观察小鼠行为并记录。非焦虑小鼠能够通过活动侧壁,焦虑小鼠则被困住^[17]。

3.6 旷场实验(Open field test, OFT)

用于评价焦虑状态和运动功能。装置内画有虚拟的方格,将小鼠置于中央区,记录小鼠穿越格子数目及对应耗时^[17]。

3.7 糖水偏好实验(Sucrose preference test)

同时给予小鼠水和适当浓度糖水,记录小鼠对二者摄取量,记录基线摄取量,造模后再次监测并记录。相较于对照组,抑郁小鼠呈现对糖水的偏好程度下降或无偏好^[40]。

3.8 颅内自刺激(Intracranial self-stimulation, ICSS)实验

对小鼠特定脑区进行短暂电脉冲刺激,记录反馈途径的活动。抑郁小鼠较对照组反馈活动水平低^[41]。

3.9 新奇抑制摄食实验(Novelty-suppressed feeding test)

该实验通过测量禁食小鼠在新环境中接近和食用食物的潜伏期,以进行抑郁相关评估。方法为小鼠禁食(不禁水)24 h 后背对食物放进测试场,计算小鼠开始食用食物的潜伏期^[37]。

对于上述实验,需注意实验次数及频率。除上述实验外,还可以不断监测小鼠体重变化,也可以一定程度上反映小鼠的精神状态。

4 展望

抑郁研究近年硕果频出,抑郁机制的探索包括

且不限于急慢性应激暴露、基因-环境相互作用、糖皮质激素外周作用、基因操控的基础等诸多方面^[42]。而在实验动物模型水平,炎症、细胞凋亡、应激信号通路、生长因子、遗传学和表观遗传学、调控、环境、营养、合并症等方面的抑郁机制的探索也有了长足进步^[43-47]。

有研究将抑郁、焦虑、紧张、疲劳、困倦、绝望、快感缺乏、自杀倾向等合并为症状群或称综合征,进行临床患者的综合评价与研究^[48]。动物模型中同样存在类似上述症状且合并出现。或提示在动物模型水平进行症状群的研究。

WHO2017 年报告显示,相较男性,女性更容易罹患抑郁症。而在实验动物水平,也有研究报告性别差异在抑郁行为、表现水平、敏感程度上存在差异。临床研究和动物模型研究都应进一步探讨性别差异的原因和机制,二者或可构成联系以实现多水平多角度的探索^[3,49]。产前应激可以导致子代抑郁表现,其影响或可贯穿子代终生,妊娠影响子代抑郁及其机制有重要的现实意义,值得深入研究和讨论^[37]。因此,研究者不应忽视群体、个体、代际、细胞、分子各个水平和在体、离体组织多个层面的现象与结论。

经过不断探索,应用抑郁模型的范围已经扩大到免疫学、药理学、遗传学、神经生理学、病理生理学、社会适应研究等诸多领域。抗抑郁药的研发过程也与抑郁动物模型密不可分,抑郁及相关机制的研究前景十分广阔。不同抑郁模型适合不同的症状和表现,研究者应基于研究目的和方向,针对不同抑郁模型的特点和优劣进行选择,同时选择合适的实验指标用以确定动物模型成功与否以及监测实验动物的抑郁状态。

参考文献:

- [1] Smith K. Mental health: a world of depression [J]. Nature, 2014, 515(7526):181.
- [2] Angst J, Gamma A, Rössler W, et al. Long-term depression versus episodic major depression: results from the prospective Zurich study of a community sample[J]. J Affect Disord, 2009, 115(1-2):112-121.
- [3] Jim énez-López JL, Arenas-Osuna J, Angeles-Garay U. Depression, anxiety and suicide risk symptoms among medical residents over an academic year [J]. Rev MedInst Mex Seguro Soc, 2015, 53(1):20-28.
- [4] DeFilippis M, Wagner KD. Management of treatment-resistant

- depression in children and adolescents [J]. *Paediatr Drugs*, 2014, 16(5):353-361.
- [5] Harro J. Animal models of depression: pros and cons[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 377(1):5-20.
 - [6] 张磊阳,贺敏,李玥,裴福荣,陈文文,吴雨,杨蒋伟,蒋健.抑郁症动物模型的研究进展[J].*中国比较医学杂志*, 2017, 27(9):92-97.
 - [7] Etzersdorfer E, Klein J, Baus N, et al. Epidemiology of suicide in Austria during 2000-2010: potential years of life lost: time for the national suicide prevention program [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2015, 127(7-8):308-313.
 - [8] Overstreet DH, Friedman E, Mathé AA, et al. The Flinders Sensitive Line rat: a selectively bred putative animal model of depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4):739-759.
 - [9] Padilla E, Barrett D, Shumake J, et al. Strain, sex, and open-field behavior: factors underlying the genetic susceptibility to helplessness [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 201(2):257-264.
 - [10] OKAMOTO K, AOKI K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats [J]. *Jpn Circ J*, 1963, 27:282-293.
 - [11] Paré WP. Investigatory behavior of a novel conspecific by Wistar Kyoto, Wistar and Sprague-Dawley rats [J]. *Brain Res Bull*, 2000, 53(6):759-765.
 - [12] Solberg LC, Olson SL, Turek FW, et al. Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 281(3):R786-794.
 - [13] Li X, Xu F, Xie L, et al. Depression-like behavioral phenotypes by social and social plus visual isolation in the adult female *Macaca fascicularis* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e73293.
 - [14] Qin D, Chu X, Feng X, et al. The first observation of seasonal affective disorder symptoms in Rhesus macaque [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 292:463-469.
 - [15] Shively CA, Register TC, Appt SE, et al. Effects of long-term sertraline treatment and depression on coronary artery atherosclerosis in premenopausal female primates [J]. *Psychosom Med*, 2015, 77(3):267-278.
 - [16] Meng X, Shen F, Li C, et al. Depression-like behaviors in tree shrews and comparison of the effects of treatment with fluoxetine and carbetocin [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, 145:1-8.
 - [17] Wang Q, Timberlake MA 2nd, Prall K, et al. The recent progress in animal models of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 77:99-109.
 - [18] Stutz PV, Golani LK, Witkin JM. Animal models of fatigue in major depressive disorder[J]. *Physiol Behav*, 2019, 199:300-305.
 - [19] Amat J, Baratta MV, Paul E, et al. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(3):365-371.
 - [20] Aznar S, Klein AB, Santini MA, et al. Aging and depression vulnerability interaction results in decreased serotonin innervation associated with reduced BDNF levels in hippocampus of rats bred for learned helplessness [J]. *Synapse*, 2010, 64(7):561-565.
 - [21] Li K, Zhou T, Liao L, et al. β CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression [J]. *Science*, 2013, 341(6149):1016-1020.
 - [22] Zhu S, Wang J, Zhang Y, et al. Unpredictable chronic mild stress induces anxiety and depression-like behaviors and inactivates AMP-activated protein kinase in mice[J]. *Brain Res*, 2014, 1576:81-90.
 - [23] Hendriksen H, Korte SM, 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.
 - [24] Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4):627-647.
 - [25] 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.
 - [26] Conrad CD, Magariños AM, LeDoux JE, et al. Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy [J]. *Behav Neurosci*, 1999, 113(5):902-913.
 - [27] Zhang L, Luo J, Zhang M, et al. Effects of curcumin on chronic, unpredictable, mild, stress-induced depressive-like behaviour and structural plasticity in the lateral amygdala of rats [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(5):793-806.
 - [28] Franceschelli A, Herchick S, Thelen C, et al. Sex differences in the chronic mild stress model of depression [J]. *Behav Pharmacol*, 2014, 25(5-6):372-383.
 - [29] Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, et al. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats [J]. *Behav Brain Res*, 2005, 156(1):105-114.
 - [30] Dwivedi Y, Roy B, Lugli G, et al. Chronic corticosterone-mediated dysregulation of microRNA network in prefrontal cortex of rats: relevance to depression pathophysiology [J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(11):e682.
 - [31] Sawicki CM, Kim JK, Weber MD, et al. Ropivacaine and Bupivacaine prevent increased pain sensitivity without altering neuroimmune activation following repeated social defeat stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69:113-123.
 - [32] Golden SA, Christoffel DJ, Heshmati M, et al. Epigenetic regulation of RAC1 induces synaptic remodeling in stress disorders and depression [J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(3):337-344.
 - [33] Morgan C, Kirkbride J, Leff J, et al. Parental separation, loss

- and psychosis in different ethnic groups: a case-control study [J]. *Psychol Med*, 2007, 37(04): 495–503.
- [34] Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, et al. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(9): 760–769.
- [35] Peña CJ, Neugut YD, Champagne FA. Developmental timing of the effects of maternal care on gene expression and epigenetic regulation of hormone receptor levels in female rats [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(11): 4340–4351.
- [36] Schulz D, Mirrione MM, Henn FA. Cognitive aspects of congenital learned helplessness and its reversal by the monoamine oxidase (MAO)-B inhibitor deprenyl [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2010, 93(2): 291–301.
- [37] Wu R, Zhang H, Xue W, et al. Transgenerational impairment of hippocampal Akt-mTOR signaling and behavioral deficits in the offspring of mice that experience postpartum depression-like illness [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017 Feb 6; 73: 11–18.
- [38] Dibbets P, van den Broek A, Evers EA. Fear conditioning and extinction in anxiety-and depression-prone persons [J]. *Memory*, 2015, 23(3): 350–364.
- [39] Drugan RC, Hibl PT, Kelly KJ, et al. Prior cold water swim stress alters immobility in the forced swim test and associated activation of serotonergic neurons in the rat dorsal raphe nucleus [J]. *Neuroscience*, 2013, 253: 221–234.
- [40] Zhuang PC, Tan ZN, Jia ZY, et al. Treadmill exercise reverses depression model-induced alteration of dendritic spines in the brain areas of mood circuit [J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 93.
- [41] Moerke MJ, Negus SS. Role of agonist efficacy in exposure-induced enhancement of mu opioid reward in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 151: 180–188.
- [42] Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression; neurobiological mechanisms and therapeutic implications [J]. *Neuroscience*, 2013, 246: 199–229.
- [43] Xu L, Su J, Guo L, Wang S, et al. Modulation of LPA1 receptor-mediated neuronal apoptosis by Saikosaponin-d: A target involved in depression [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 155: 150–161.
- [44] Timberlake MA, Dwivedi Y. Altered expression of endoplasmic reticulum stress associated genes in hippocampus of learned helpless rats; relevance to depression pathophysiology [J]. *Front Pharmacol*. 2016, 6: 319.
- [45] Duda W, Curzytek K, Kubera M, et al. Interaction of the immune-inflammatory and the kynurenine pathways in rats resistant to antidepressant treatment in model of depression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 527–538.
- [46] Kruppa JA, Gossen A, Oberwilleand Weiß E, et al. Neural modulation of social reinforcement learning by intranasal oxytocin in male adults with high-functioning autism spectrum disorder: a randomized trial. *Neuropsychopharmacology* [J]. 2019, 44(4): 749–756.
- [47] Goh CMJ, Abidin E, Jeyagurunathan A, Shafie S, et al. Exploring Singapore's consumption of local fish, vegetables and fruits, meat and problematic alcohol use as risk factors of depression and subsyndromal depression in older adults [J]. *BMC Geriatr*, 2019, 19(1): 161.
- [48] Reyes-Gibby CC, Swartz MD, Yu X, et al. Symptom clusters of pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer: assessing the role of cytokine genes [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(11): 3117–3125.
- [49] Franceschelli A, Herchick S, Thelen C, et al. Sex differences in the chronic mild stress model of depression [J]. *Behav Pharmacol*, 2014, 25(5–6): 372–383.

[收稿日期] 2019-01-09