



慢性温和不可预知性刺激致大鼠抑郁症模型的病理机制研究进展

赵 瑞 杜冠华

(中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所 国家药物筛选中心 北京 100050)

【摘要】 抑郁症是一种伴有行为学、神经化学和其他生理病理导演的心理障碍。慢性暴露于轻度不可预见性应激(CUMS)已被证实可以导致抑郁行为,包括糖水消耗减少等。并且CUMS引起的一系列生化改变类似于人类的抑郁症。我们综述了CUMS致抑郁症动物模型的病理变化,包括了受体、信号转导系统等方面的病理改变。

【关键词】 慢性温和不可预知性刺激;病理改变;受体;信号转导

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)10-11-0141-03

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2011.10.11.032

Pathological Mechanism Research in Chronic Unpredictable Mild Stress of Rats

ZHAO Rui, DU Guan-hua

(Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College (PUMC), Institute of Materia Medica (IMM), national center for pharmaceutical screening (NCPS), Beijing 100050, China)

【Abstract】 Depression is a psychological disorder characterized by behavioral, neurochemical and other physiological abnormalities. Chronic exposure to mild unpredictable stress (CUMS) has previously been found to cause an antidepressant-reversible decrease in the consumption of palatable sweet solutions, at the same time biochemical disturbances induced by the CUMS procedure were similar to those found in human depression. We review the pathological changes of the animal model of depression (CUMS), it reflected in some persistent molecular pathologies, such as the changes in receptor, signal transduction.

【Key words】 CUMS; Pathological changes; Receptor; Signal transduction

抑郁症是一种发病率逐年上升的疾病,因其严重者会产生自杀倾向,所以严重危害人类的生命健康。临床上治疗抑郁症的药物有很多类,但是都存在一定的缺陷。WHO已将抗抑郁药列为21世纪最需迫切开发的药物之一,要找到起效更快、毒性更小的药物,动物模型的应用必不可少,现有比较接近抑郁症临床表现的动物模型是大鼠长期慢性温和不可预知性应激(CUMS)导致的病理模型。

CUMS模型是1987年由Willner P等人建立的,该模型通过在5~9周的时间内慢性给与大鼠多种温和但是不可预知的刺激,导致动物对糖水的偏嗜降低,糖水消耗量减少,造模2周即可以表现出该类症状,并且在造模结束后2周仍然可以表现该症状。在疗效上:使用三环类抗抑郁药物1周无效,而在治疗2~4周后起效。总体来看该模型很好的模拟了人类抑郁症心境低落、快感缺失的症状,并且通过

[基金项目] 国家科技重大专项——重大新药创新。

[通讯作者] 杜冠华, dugh@imm.ac.cn。

给与药物治疗能够很好的重现三环类抗抑郁药物临床治疗起效的时间窗,也证明这一模型是很好的抑郁症机制及抗抑郁药物治疗效果研究的动物模型^[1]。

鉴于以上的原因这一模型已经被广泛复制并应用于有关抑郁症的研究中,随着广泛应用,研究者不断的对模型进行完善并通过与自己的研究内容结合,丰富了对该模型的病因病理的阐述并且扩大了应用的范围。已有研究者总结了该模型的多种优点:它能表现出抑郁症的一系列症状;生物学指标包括睡眠、神经递质水平均产生了类似抑郁症的变化;同时免疫系统及内分泌系统的系列影响均重现了人类抑郁症的相关变化。使用几大类抗抑郁药物治疗则可以在 3~4 周逆转抑郁症状缺失的核心症状^[2]。

事实上该抗抑郁模型产生以上典型的抑郁症表现有着更加根本的病因病理,通过对模型动物相关基因及表达蛋白质等方面的影响进行分析,能够更加深层次的了解抑郁症发病机制及相关治疗药物的优缺点,从而为人类找到抑郁症根本的发病原因并真正治愈这一疾病提供可能性。在此仅将该模型引起的受体、神经肽类、信号转导通路信号分子等方面改变的病理机制研究进展进行综述。

Papp M 等研究发现 CUMS 在造模后 7 周神经系统中皮层的 β 肾上腺素受体、5-HT_{1A} 受体和海马的 5-HT₂ 受体与配体的最大结合容量值(Bmax)增加,而在给与三环类抗抑郁药物 4 周后逆转了 β 肾上腺素受体、海马的 5-HT₂ 以上的改变,但是增加 5-HT_{1A} 受体最大结合容量值。而 5-HT_{1A} 受体的变化却不能在正常动物重现,但是药物治疗不能改变平衡解离常数(Kd)^[3]。许晶等人的研究则显示模型大鼠海马 5-HT_{1A} 受体(5-HT_{1A}R) 特异性结合明显下降,药物治疗三环类药物治疗可以使特异性结合能力提高,而 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI) 氟西汀对这一环节没有影响^[4]。

Li YC 等研究发现造模 3 周的雄性慢性抑郁模型大鼠海马的大麻素受体 1(CB₁) 的表达下调,其中背侧区域的改变明显强于腹侧,雌性大鼠的改变正好相反,仅在海马的腹侧区域观察到 CB₁ 的上调。两者脂肪酸酰胺水解酶(FAAH) 的表达均提高。由此可见两性的内生大麻系统在抑郁症的发生及治疗过程中均需要重视,可能需要制定针对不同性别的特异性治疗方案^[5]。

Wu LM 等研究在抑郁症发病过程中海马 CA3 区兴奋性氨基酸(EAA) 的释放增加,而糖皮质激素可以加重这一损害过程,另外糖皮质激素增加突触素 I 的表达,后者在神经递质的释放过程中起到重要作用。在造模 21 天的动物海马突触素 I 的水平出现区域差异,在齿状回(DG/CA3) 升高而 CA1 区降低,经过分析发现两者的改变具有相关性,而且这种改变与抑郁相关的行为有相关性,研究还发现给与糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮一周后可以明显改善突触素 I 的水平和对应的抑郁行为,从而证明了糖皮质激素受体拮抗剂发挥快速抗抑郁效应与突触素相关^[6]。Mao QQ 等研究表明造模 6 周的 CUMS 大鼠在血清皮质酮水平升高的同时海马区域糖皮质激素受体(GR) 的 mRNA 水平、海马和大脑皮层脑源性神经生长因子(BDNF) 的 mRNA 水平均降低^[7]。Yuan TT 等研究发现应激大鼠模型造模后海马区域的谷氨酸水平升高、NMDA 受体和 AMPA 受体水平降低,并且研究者发现海马区域注射 D1 受体激动剂可以降低海马区域谷氨酸的水平其抗抑郁效果由 AMPA 受体介导^[8]。

Nollet M 等研究了下丘脑表达的两种肽类:食欲素(OXs) 和黑色素聚集素(MCH) 后者是种小型蛋白,他们负责肌体的一些自律行为。而在抑郁症发病中,他们发生改变,研究者通过观察食欲素(OXs) 和黑色素聚集素及他们的受体、Fos 蛋白等的相互关系发现:食欲素能的神经元在下丘脑背侧较外侧核团活跃,模型导致丘脑和下丘脑的 OX 受体 2 表达减少,MCH 及其受体的表达没有受到影响^[9]。

Kim H 等通过免疫组化研究证实造模 8 周的慢性应激大鼠丘脑、下丘脑的部分核团、弓状核的神经肽 Y 的表达减少而与之对应的肠促胰肽酶的表达升高,并认为两者的改变与抑郁症以及摄食障碍、焦虑等具有相关性^[10]。Sergeyev V 等的研究也表明在 CUMS 造模后 3 周检测脑内不同脑区的神经肽 Y、P 物质、甘丙肽的 mRNA 水平改变,发现海马齿状回的神经肽 Y 的水平明显降低,但是弓状核内神经肽 Y 的水平升高,腹背正中、侧面下丘脑核团的 P 物质水平升高,与之对应的背中线 and 侧面下丘脑核团的甘丙肽的 mRNA 水平降低,结果提示了以上三种神经肽类的改变是抑郁症发病的潜在机制^[11]。Lin YH 等研究了一种可能与该应激模型出现食欲减退相关的蛋白-胰相关蛋白(BPRP) 的表

达,在造模 3 周的大鼠脑内单胺氧化酶 A 和 B 的活性明显升高,而胰腺的 BPRP 水平明显降低,解释了应激大鼠出现糖尿病相关症状的原因。BPRP 在海马区域的分布未发生明显改变^[12]。

Nowak B 等研究了应激模型对海马齿状回(DG)和 CA1、CA3 区的免疫反应性神经元中钙结合蛋白 D-28K(CB)和小清蛋白的影响,同时检测细胞的增值(Ki-67 表达)和凋亡特性(活化 caspase-3),结果证实颗粒细胞(GC)的数量明显减少,齿状回的 CB 免疫反应性神经元发生改建而 CA3 区的此类细胞发生损伤,这些变化与增殖及凋亡无关,研究结果证实了在应激模型的病变区域钙结合特性神经元的表达参数发生变化并推测这些变化与抑郁症状相关^[13]。

Grønli J 等观察造模 5 周的大鼠海马区域的脑源性神经生长因子(BDNF)和反应元件结合蛋白(CREB)的水平,结果显示模型组的海马齿状回而不是全部海马区域 BDNF 表达水平减少,CREB 第 133 位的丝氨酸磷酸化水平降低,说明 BDNF 水平降低和 CREB 活性下降在抑郁症发病中扮演重要角色^[14]。

Yang C 等人研究了抑郁症发生后神经系统细胞骨架的改变情况,观察了 CUMS 模型大鼠海马区域神经元微管相关蛋白 MAP-2、磷酸化 MAP-2、 α -微管蛋白等的变化情况,结果显示模型大鼠的微管动力学的损伤、磷酸化 MAP-2 的水平降低,反映了模型对于神经细胞的发生有影响^[15]。Bisaz R 等人证实 CUMS 模型中与神经细胞重塑相关的神经细胞黏附分子(NCAM)在海马区域的表达减少,并发现 NCAM 减少与动物的焦虑情绪及皮质酮反应增强,在给与 NCAM 的类似物进行治疗后可以缓解以上症状,也提示 NCAM 有作为新的治疗靶点的可能性^[16]。

Bachis A 等的研究则显示在造模 5 周的大鼠即可以出现大脑皮层 caspase-3 阳性神经元增多,表现与皮质酮水平增加,抑郁症状出现相一致,证明抑郁症发生时出现了皮层神经元凋亡趋势^[17]。Yang D 等人将临床上抑郁症发生时嗅球部位的敏感性降低及严重抑郁症患者嗅球体积减小联系到应激模型,发现慢性应激导致嗅球部位的突触素(synaptophysin)表达下调而突触融合蛋白(syntaxin)上调,同时观察到嗅球体积减小和功能紊乱,证明该模型与临床具有一致性^[18]。

Laugeray A 研究了 CUMS 模型导致的色氨酸-犬尿酸通路的改变,犬尿酸通路(KP)有别于 5-HT 合成通路中的色氨酸通路(TRP),在应激模型中应激刺激可以产生一些刺激神经系统的化合物:喹啉酸(QUIN)和犬尿喹啉酸(KYNA),研究者检测了大脑皮质及皮质下区域 5-HT 通路的色氨酸(TRP)、5-HT、5-HIAA 和 KP 通路的犬尿氨酸(KYN)、QUIN、KYNA,发现在脑内 5-HT 和犬尿氨酸呈现负相关,外周 TRP 和 KP 呈现分解代谢加强。另外发现在皮质下区域 KYN 优先通过 KP 代谢,而在皮层水平此通路的则衰减,研究者推测 KP 这一变化和中枢神经系统谷氨酸能神经元参与抑郁症发病的情况相关^[19]。以上研究者还证实 KP 的异常是引起焦虑和抑郁行为异常的关键影响因素,外周高的 KYN/TRP 的比值与中枢神经系统皮质 5-HT 代谢增加及杏仁核 KYNA 减少有相关性,应激条件下外周 KP 水平的提高可能是中枢神经系统生化改变和行为学变化的基础,也证明它对于情绪调控的重要性^[20]。

综合以上的研究结果表明抗抑郁研究病变部位主要集中的区域是皮层、丘脑、下丘脑和海马,研究证明了这些区域的一些神经肽类的表达量的变化、递质生成通路的改变、一些与抑郁症相关的受体、信号转导通路的蛋白水平等的影响;还结合性别、凋亡等因素研究了多种因子的改变。总之研究者努力发现抑郁症表现与机制之间的关联性,从而寻找到疾病发生的根本原因,并将这些具有相关性的因子发展为潜在的药物靶点,为寻找到具有新机制的有效抗抑郁药物提出希望。

参考文献:

- [1] P. Willner, A. Towell, D. Sampson, S. et. al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. *Psychopharmacology* 1987. 93: 358 - 364.
- [2] 郭晓云,江开达. 慢性轻度应激抑郁动物模型研究进展 [J]. *国际精神病学杂志* 2007. 34: 216 - 217.
- [3] Papp M, Klimek V, Willner P. Effects of imipramine on serotonergic and beta-adrenergic receptor binding in a realistic animal model of depression [J]. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994. 114(2): 309 - 314.
- [4] 许晶,刘效巍,左萍萍等. 慢性应激抑郁模型大鼠海马 5-HT_{1A} 受体的变化 [J]. *大连医科大学学报*. 2002. 24(2): 84 - 87.

(下转第 149 页)

技术,包括细胞培养、计算机数据库与模拟、临床研究等技术。

调查显示中国的科研人员比较重视实验动物福利观,但动物权利的认可度不高,同时值得注意的是,依旧有 4 成的科研人员不了解 3Rs 原则。

5 致谢

真诚感谢所有付出辛勤劳动不记报酬的承办方和参加调查各行各业的志愿者们!

感谢 J Meng 博士在调查问卷设计及在线调查

方面给予的指导和大力协助!

感谢 CCPN 在项目资金上的支持!

参考文献:

- [1] 孔琪. 全国实验动物行业现状调查和发展对策研究, 2008 年中国协和医科大学博士论文.
- [2] HFLS et al. 环球动物使用规模(2010), ARC 中文动保小百科. 网址: <http://APpedia.arc.ngo.cn> 最后访问时间 2010 年 12 月 31 日
- (修回日期) 2011-09-15
-
- (上接第 143 页)
- [5] Li YC, Wang FM, Pan Y et. al. Antidepressant-like effects of curcumin on serotonergic receptor-coupled AC-cAMP pathway in chronic unpredictable mild stress of rats [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 33(3):435-449.
- [6] Wu LM, Han H, Wang QN et. al. Mifepristone repairs region-dependent alteration of synapsin I in hippocampus in rat model of depression[J]. Neuropsychopharmacology. 2007 .32(12):2500-2510.
- [7] Mao QQ, Ip SP, Ko KM et. al. Peony glycosides produce antidepressant-like action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal function and brain-derived neurotrophic factor[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009.33(7):1211-1216.
- [8] Yuan TT, Qiao H, Dong S et. al. Activation of hippocampal D1 dopamine receptor inhibits glutamate-mediated depression induced by chronic unpredictable mild stress in rats[J]. Sheng Li Xue Bao. 2011. 63(4):333-341.
- [9] Nollet M, Gaillard P, Minier F et. al. Activation of orexin neurons in dorsomedial/perifornical hypothalamus and antidepressant reversal in a rodent model of depression [J]. Neuropharmacology. 2011 .61(1-2):336-346.
- [10] Kim H, Whang WW, Kim HT et. al. Expression of neuropeptide Y and cholecystokinin in the rat brain by chronic mild stress[J]. Brain Res. 2003 983(1-2):201-208.
- [11] Sergeev V, Fetisov S, Mathé AA et. al. Neuropeptide expression in rats exposed to chronic mild stresses [J]. Psychopharmacology (Berl) . 2005. 178(2-3):115-124.
- [12] Lin YH, Liu AH, Xu Y et. al. Effect of chronic unpredictable mild stress on brain-pancreas relative protein in rat brain and pancreas[J]. Behav Brain Res. 2005. 165(1):63-71.
- [13] Nowak B, Zadrozna M, Ossowska G et. al. Alterations in hippocampal calcium-binding neurons induced by stress models of depression: a preliminary assessment[J]. Pharmacol Rep. 2010 .62(6):1204-1210.
- [14] Grønli J, Bramham C, Murison R et. al. Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper[J]. Pharmacol Biochem Behav. 2006. 85(4):842-849.
- [15] Yang C, Wang G, Wang H et. al. Cytoskeletal alterations in rat hippocampus following chronic unpredictable mild stress and re-exposure to acute and chronic unpredictable mild stress [J]. Behav Brain Res. 2009 .205(2):518-524.
- [16] Bisaz R, Schachner M, Sandi C. Causal evidence for the involvement of the neural cell adhesion molecule, NCAM, in chronic stress-induced cognitive impairments[J]. Hippocampus. 2011. 21(1):56-71.
- [17] Bachis A, Cruz MI, Nosheny RL et. al. Chronic unpredictable stress promotes neuronal apoptosis in the cerebral cortex [J]. Neurosci Lett. 2008 .442(2):104-108.
- [18] Yang D, Li Q, Fang L et. al. Reduced neurogenesis and pre-synaptic dysfunction in the olfactory bulb of a rat model of depression[J]. Neuroscience. 2011(in press).
- [19] Laugeray A, Launay JM, Callebert J et. al. Peripheral and cerebral metabolic abnormalities of the tryptophan-kynurenine pathway in a murine model of major depression[J]. Behav Brain Res. 2010 .210(1):84-91.
- [20] Laugeray A, Launay JM, Callebert J et. al. Evidence for a key role of the peripheral kynurenine pathway in the modulation of anxiety- and depression-like behaviours in mice: focus on individual differences[J]. Pharmacol Biochem Behav. 2011. 98(1):161-168.
- (修回日期) 2011-09-19