DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20210526.004
网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20210526.1759.008.html

不同品系大、小鼠抑郁症模型研究进展

温小雨,孙玉浩,李卓娴,夏 猛✉
(广西中医药大学基础医学院,广西 南宁 530000)

[摘要] 抑郁症的发病日益增多,其发病机制具有复杂性、复发率高等特点,同时发病机制尚未被阐明。不同品系的大、小鼠模型间参考指标存在明显差异,在抑郁症实验造模中容易受性别、造模方式等的影响,因而规范选择大、小鼠品系用于实验研究具有必要性。目前广泛使用的抑郁症大鼠、小鼠模型虽可以满足大多数抑郁症的疾病研究,但随着中医药成分靶点的深入挖掘及中医学辨证论治的诊疗发展,符合中医学证候分型的抑郁症动物模型的完善与成熟,将会对抑郁症的中医学基础研究更具价值。因此,本综述结合当代文献资料对不同大小鼠的品系特点进行总结分析,以期为中医药治疗抑郁症的证候基础研究提供更有力的理论依据。

[关键词] 抑郁症;大鼠;小鼠;特点;模型
[中图分类号] R-332;R749.4 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2022)21-1677-07

Research progress on depression models of different strains of rats and mice

WEN Xiao-yu, SUN Yu-hao, LI Zhuo-xian, XIA Meng✉
(*School of Basic Medical Sciences, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning* 530000, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the National Natural Science Foundation of China*(81860805)*and Innovation Project of Guangxi Graduate Education*(*zzqj*001)

[*Author*]: *WEN Xiao-yu, E-mail*: 457830798*@qq.com.*
[*Correspondence to*]: *XIA Meng, Ph.D, Associate Professor, E-mail*: *xiam@gxtcmu.edu.cn.*

Received: 2021-04-06 *Revised*: 2021-05-24 *JHMU*, 2022;28(21):1674-1680

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] The incidence of depression is increasing day by day, and its pathogenesis is characterized by complexity and high recurrence rate. In addition, the pathogenesis has not been elucidated. There are significant differences in the reference indicators between rat and mouse models of different strains. As the experimental modeling of depression is easily affected by gender and modelling methods, it is necessary to standardize the selection of rat and mouse strains for experimental research. Although the widely used rat and mouse models of depression can meet the research on most depression diseases, with the in-depth study of component targets of traditional Chinese medicine (TCM) and the development of diagnosis and treatment of TCM dialectics, the improvement and maturity of the depression animal model that is in line with TCM syndrome classification will have more research values for the basic research of depression in Chinese medicine. Therefore, we summarize and analyze the characteristics of different strains of rats and mice based on contemporary literature in this review, in order to provide a more powerful theoretical basis for the basic research of syndromes on TCM treatment of depression.

[KEYWORDS] Depression; Rats; Mice; Characteristic; Model

近年来研究发现全球范围内抑郁症患病率为20%,其发病具有普遍化与年轻化的特点,抑郁症健康问题也逐渐发展成为了我国社会最大的医疗负担之一,不利于社会的稳定发展[1]。抑郁症作为常见的心理与精神类疾病,逐年升高的自杀率严重影响我国居民的身心健康和社会安定,患者自杀的原因主要与得知患病所出现的极度悲伤、沮丧、焦虑情绪有关[2,3]。根据抑郁症的临床症状表现,可将

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金项目(81860805);广西中医药大学2020年自治区级-硕士研究生科研创新项目(zzqj001)
[作者简介] 温小雨,E-mail:457830798@qq.com。
[通讯作者] 夏猛,博士,副教授,E-mail:xiam@gxtcmu.edu.cn。
[收稿日期] 2021-04-06 [修回日期] 2021-05-24 网络出版时间:2021-05-27 10:15:26

其归属为中医学“情志病”“郁证”的范畴,而中医药治疗的核心是辩证论治[4],通过抓住疾病的病因病机进行辩证施治。针对疾病的证候医学研究,中医学在治疗“情志病”上发挥了许多优点,同时积累了丰富经验。随着中医基础医学的发展,对于抑郁症的基础研究日益升入,符合中医证候的抑郁症模型成为了瞩目的研究热点,“病”“证”结合的研究也涉及了多个方面,构建贴合中医学证候的动物模型,在形成西医的疾病特点上兼顾中医的证候特征,为我们更客观地认识疾病提供重要的依据[5]。肝郁脾虚型抑郁症是目前单向抑郁症患者发病的主要常见证型,其主要病机为肝失疏泄、脾失健运、气血失调,在情志抑郁的基础上容易出现少气懒言、不欲饮食、腹泻等症状[6]。因此在构建单一的抑郁症大、小鼠动物模型基础上,有必要结合多种手段模拟人类发病证型特点及探讨诱导发病原理,达到证候动物模型的稳定性与可靠性[7]。由此可见,该动物模型的建立完善且广泛推广运用,将有效服务于中医药抗抑郁药物的新药开发。目前传统的造模方式通过慢性应激刺激(CUMS)、慢性束缚应激(CRS)、悬(夹)尾等方式并未能充分体现中医的证候特点,不同品系间的动物造模结果仍然存在较大差异。另外有学者提出悬尾实验模型贴合中医肝郁气滞型,利血平诱导模型则是心脾两虚型,科学客观地建立和检验证候模型是进行中医药郁证研究的关键所在。现对适用于抑郁症模型构建的不同品系的大、小鼠特点研究进行如下综述,为进一步开发出符合证型的抑郁症大、小鼠模型提供依据。

2 肝郁脾虚抑郁症证候鼠类模型

啮齿类动物具有与人类亲缘关系相近的优势,因此在诸多实验中能够稳定的充当监测指标的研究对象。在动物证候模型的构建中,相关检测标准也能符合中医学证候特征的体现。此外,不同品系的大、小鼠因为具有明显特征差异,因而在对抑郁症造模方式选用时有不同要求与注意要点。基于行为学、内分泌代谢、遗传学、社会心理水平中存在的较大差异,考虑到合理匹配实验动物类型、制定相关监测标准、抑郁造模方法的准确性是有效与科学地评估抑郁动物模型的关键所在。故恰当选择成熟与可靠的实验动物模型能够更好地达到实验效果与实验数据的可靠性。由此可见,在使用大、小鼠作为研究对象时,详细区分不同特点的品系种类能够更贴合实验,更好地服务研究人员,最大可能地减少实验中存在的差异,确保实验数据的科学性。

2.1 不同品系小鼠抑郁症模型

不同品系的小鼠有其独特的表型,是目前疾病研究中应用最广的动物模型,具有体积小、价格低廉、可从互联网免费获取基因组测序图谱、方便采取基因工程技术诱导小鼠模型建立等无可比拟的优势[8]。其中C57BL/6小鼠作为抑郁症小鼠模型中的出色品系,表现出个体差异小、稳定性高的特点,是普遍认为可首选作为制作应激类模型的鼠类品系[9]。最普遍的不分品系的常见小鼠抑郁造模方式是经典抑郁模型之一的慢性应激刺激(CUMS),其中当小鼠悬尾时,为克服不正常体位而挣扎活动失败会产生类似行为绝望的静止行为,以上方法虽符合抑郁症发病的病因病机且更接近于人类,但具有难以持续维持抑郁发病状态,不利于长久证型的抑郁症研究[10,11]。对此掌握不同品系的小鼠特点和优势能够有助于挑选适当的造模方式,达到构建长期且稳定的具备有中医证型的抑郁症小鼠模型,极大可能地保障了实验研究的科学性。目前国内外常见用于抑郁症研究的小鼠模型还有昆明种KM小鼠模型、BALB/C小鼠、ICR小鼠及不分品系的FST、TST、CUMS、CRS小鼠模型,以下内容将对不同品系的小鼠特点与相关研究结果进行罗列。

2.1.1 国内昆明种KM小鼠模型 张中启[12]提到使用国内昆明种(KM)小鼠造模时受到造模时间的影响,小鼠在4~9月份时强迫性游泳期间的不动时间值高,其原因可能是受到动物的生物钟与生物周期的影响。虽然KM小鼠比Wistar大鼠存在更大的个体差异,但从实验方法发现,使用KM小鼠只需一次实验便可达到观察效果,其药量使用与费用花销对造模影响明显低于众多大鼠。所以,在设计强迫性游泳法研究药物的抗抑郁作用时,应首选KM小鼠,因其个体行为差异明显,具有不显著对比差异更易于实验研究。研究中又发现在进行CUMS造模干预后的3周中检测出KM小鼠海马中miRNA-132和miRNA-134水平等多种miRNA的变化与抑郁症密切相关。同时有研究报道认为,在精神疾病患者的脑内海马中也存在miRNAs水平异常,可能原因是miRNA-132能够明显抑制人体内脑源性神经营养因子(BDNF)的基因表达,从而诱导精神疾病的发生[13,14]。近期研究表明,在雌雄KM小鼠中采用CUMS造模,雌性KM小鼠除了出现情绪应激变化,还会引起相关的生殖功能减退,对于观察不同性别的精神差异实验,表现具有有效性、可操作性和可重复性更强的特点,同时在研究复方药效学评

价时，高架十字迷宫实验中推荐重测信度相对较好的雄性昆明小鼠[15,16]。

2.1.2 BALB/C小鼠抑郁模型 小鼠作为实验对象，具有适合抑郁建模的敏感性、有效性、可靠性，能够极大程度地提供可行性实验参考与制定相关标准。在同等饲养条件下，个体质量相近的KM小鼠和BALB/C小鼠这两种不同品系的小鼠，在不同水温、昼夜节律改变的环境中强迫游泳行为出现变化差异[17]。同时，昆明小鼠白天的不动时间明显少于BALB/C小鼠的不动时间，且BALB/C小鼠夜间的不动时间比白天短。进一步研究又发现BALB/C小鼠的阳性结果数明显多于KM小鼠，小鼠性别影响程度不高。最终总结出，该类型小鼠在22 ℃水温中更容易产生抑郁样行为，且进行慢性不可预知应激（CUMS）和皮下注射皮质酮时，BALB/C品系小鼠还出现显著而稳定的气虚样证候，同时在社交挫败应激实验后该品系小鼠也会出现气虚样证候[18,19]。束缚加噪声应激5 d能够明显使小鼠强迫游泳静止时间延长，BALB/C小鼠是常用的近交系小鼠品系，其较低的社会性能较好地复制人类的一些心身疾病模型，更符合证候特点[20]。

2.1.3 雄性C57BL/6小鼠抑郁症模型 C57BL/6品系小鼠因其是通过早期母婴分离，适合用于断乳后持续慢性应激构建新型长时程抑郁LTD模型，该模型与传统CUMS、ELS小鼠相比，能更长期且稳定地表现出抑郁状态，有利于行为学研究。在组织切片显示中，LTD小鼠海马CA1区和CA3区皆能呈现出明显的退行性变性。李亮萍等[21]提出C57BL/6小鼠在急性应激的情况下，观察旷场实验结果中发现该品系小鼠比其余小鼠更容易表现出抑郁样行为，推测行为学表现可能被遗传因素所影响，对于研究遗传类的精神疾病可首选C57BL/6小鼠。C57BL/6小鼠还具有能够长久维持抑郁样行为，明显表现出长期的心理应激状态，因此适用于研究模拟抑郁状态长期的变化与差异[22,23]。此外，相关研究指出C57BL/6小鼠进行CUMS造模后，在体重、糖水偏好、旷场与垂直运动检测指标均表现出显著敏感性，因而认为C57BL/6小鼠适用于作为通过传统CUMS手段造模构建的抑郁症动物模型[24]。而基于C57BL/6小鼠的自发活动量低、对新奇环境的探索能力差的特点，在行为绝望上更易于形成该状态。综上所述，该品系小鼠不仅可作为慢急性应激抑郁模型，还具备成为多种形式应激造模的潜力。

2.1.4 ICR小鼠抑郁模型 李腾飞等[25]对ICR和KM小鼠等进行旷场实验，发现其总动态距离、运动速度和运动时间明显要高于C57BL/6小鼠，且在站立次数中，ICR小鼠也比C57BL/6小鼠更具有显著性差异。ICR小鼠在群体内存在的个体差异与某些位点上的多态性较为符合远交群实验动物的特点，在慢性束缚应激下ICR小鼠的体重增长速度呈下降趋势，旷场实验中的活动距离、垂直站立次数和理毛次数均明显减少。当ICR小鼠出现潜伏期缩短时，原穿越次数和原平台象限时间比率明显提高。实验证明慢性束缚应激能引起ICR小鼠抑郁样行为表现，但对ICR小鼠的空间学习记忆能力却有促进作用[26]。成纤维细胞生长因子能影响神经元的生长分化调节病情发生，FGF2在抑郁患者的大脑皮层、海马及小脑等部位的含量降低，而FGF9含量则明显上调[27]，FGF2/FGF9可以调节抑郁的发生。大鼠脑内注射脂多糖会使FGF2含量升高，进而可改善大鼠抑郁样行为，而ICR小鼠脑室注射FGF9则会使其出现抑郁样行为[28]。

2.1.5 不分品系的FST、TST、CUMS、CRS小鼠模型 目前抑郁动物造模方式中，FST造模是1977年Porsolt等[29]构建的一类较成熟的小鼠抑郁症模型，具有成本低、简便性、高效性、可靠性的优点，使用抗抑郁药治疗时均有明显作用，因而广泛用于抗抑郁药的初筛或对其他抑郁模型动物行为改变的评价。但该方法只能通过影响小鼠外在行为的变化了解其抑郁状态，难以体现出抑郁症患者的一些内在核心症状的变化，因此又研发了一种小鼠悬尾实验（TST）。该实验由Steru等在1985年首次提出，TST具有简单、快速、敏感等特点。王嘉南等[30]认为TST在构建抑郁模型时可与FST联合使用，同时用于对抗抑郁药物的快速初筛和对其他抑郁模型动物行为改变的评价。该类型造模的小鼠对成本节约与时效上具有明显优势，因此目前也受到广泛运用。慢性束缚应激（CRS）与慢性温和不可预刺激（CUMS）是目前抑郁动物模型常用的造模方法，CUMS造模方式较CRS造模方式温和，CRS通常是单因素应激源，CUMS则是多因素应激源[31]。CUMS模型小鼠在实验中与CRS模型小鼠相比，强迫游泳与旷场实验中活动距离下降明显、静止时间长，且活动次数明显降低，小鼠海马中的FGF2含量显著减少，认为CUMS模型小鼠比CRS模型小鼠的抑郁倾向和中枢神经抑制效果更佳[32]。

2.2 不同品系大鼠抑郁症模型

在抑郁症造模实验中，大鼠的体重变化和行为学观测数据是极具有参考性评价抗抑郁效果的敏

感指标[33]。在慢性强迫水游泳实验中,会相应地引起大鼠海马糖皮质激素水平升高,导致脑内5-HT和DA的数量增加,活性增强,从而出现大鼠的体质量增长和摄食率显著降低。因此,相对与小鼠而言,大鼠更具有研究价值与意义[34]。其中大鼠中最具有代表性的是SD大鼠和Wistar大鼠,两者作为远交系封闭群白色大鼠,是国内外学习记忆损伤相关临床实验研究与机制研究的首选对象,能够更好地模拟了现代社会中人们面临压力下产生抑郁的疾病状态。此外,两品系大鼠在研究慢性束缚应激引起的外周作用中表现一致。然而,SD大鼠的非空间学习记忆能力的损伤更显著[35,36]。除了以上两种品系的常见大鼠模型,在抑郁症研究中尚有WKY、FH/Wjd等不同品系的大鼠作为研究对象,但作为中医证候研究对象可能稍逊于SD大鼠和Wistar大鼠。

2.2.1 肝郁脾虚型抑郁症SD大鼠模型 通过缺血性脑卒中的应激诱导方式进行抑郁症造模,对大鼠的机体无明显损伤性刺激,与人类罹患抑郁症疾病过程相似,其原理通过反复进行同一种应激使动物对应激产生适应导致CIS模型大鼠由愤怒状态肝气郁结转化为抑郁状态,且逐渐有气虚乏力、神情疲惫、大便稀溏等脾虚症状的出现,符合“肝木乘土”的中医机理,因此本模型广受中医界证候研究人员的认可[37]。陈晓梅等[38]使用足底电击、冰水游泳、24 h禁水 、24 h禁食、束缚(4 h)、夹尾(2 min)、交换合笼对象等方式,每天不定时随机安排一种刺激,建造慢性不可预测应激模型。在外界应激的同时,中医理论认为抑郁症的发生主要原因为肝郁,结合行为学、大鼠进食量、排便情况及重量等一般形态变化,判断其与中医证候中食欲降低、痞满、困乏、大便稀溏等脾虚日久的症状相符。杨力凝[39]在进行慢性社会挫败应激(CSDS)造模时发现SD大鼠造模后在体重增长减慢、糖水偏好降低、强迫游泳中均存在统计学差异,而旷场实验与高架实验的进入开/闭臂次数和时间无统计学差异,提示SD大鼠因具有明显的抑郁样特征,同时焦虑样表现不明显,能够确保动物造模后出现与抑郁症患者更贴合病情表现的特征,更好地作为抑郁疾病研究的研究模型。

2.2.2 Wistar雄性抑郁大鼠模型 使用慢性不可预知应激实验对Wistar雄性大鼠进行21 d造模后,对其进行强迫游泳试验、旷场实验检测。造模则使用4 ℃冰水游泳、明暗颠倒24 h、禁食水24 h、夹尾3 min、电击足底5 s、潮湿垫料10 h等方式。在氯胺酮注射前、后1 h、2 h、6 h、1 d、4 d及7 d分别进行旷场试验,观察并记录大鼠水平活动及垂直运动次数。通过CUMS构建抑郁Wistar大鼠模型,检测抑郁组大鼠海马组织中NF-κB信号通路活性呈显著升高趋势,同时海马DG区、CA1区、CA3区结构正常的神经元数量下降[40]。Wistar大鼠在肝郁脾虚、肝郁、脾虚的状态下均会呈现不同程度的血液高黏状态,而肝郁模型大鼠血液高黏状态主要与血液中的血小板及其他大分子成分的变化有关,脾虚与肝郁脾虚证大鼠血液黏度升高与红细胞自身流变性质变化及血小板有关,该研究对中医学研究“气滞血瘀”、“气行血行”有重要指导意义[41]。有学者认为,在中医学中,“气行则血行”符合现代医学认为的气的充沛能推动血的运行,预防血液的异常凝滞。

2.2.3 抑郁症WKY大鼠模型 Wistar Kyoto(WKY)大鼠是Wistar大鼠品种的近交系,具有高水平的内源性抑郁样行为特点[42]。WKY鼠于1963年由Okamoto等人发现,并由Paré WP验证作为一种抑郁模型实验动物,WKY大鼠在造模过程中容易出现习得性无助、强迫水游泳实验中静止绝望水平非常高、持续时间长,而在旷场实验中也出现活动距离短和较低等特征。同时研究表明在不同品系的大鼠大脑海马和杏仁核基因表达分析发现,WKY大鼠与慢性应激抑郁Wistar大鼠的分子机制具有差异性,这提示WKY大鼠不同的分子机制有望成为研究新型药物的目标[43,44]。WKY大鼠虽作为基因变异的应激敏感Wistar大鼠,更容易在强迫游泳实验中出现静止时间增加、快感缺失等抑郁样行为,并且海马与前额叶皮层中树突棘密度明显下降,但由于对应激的高反应性以及HPA轴的异常调节,可能会更容易出现焦虑型精神疾病,因而研究者大多将其运用于焦虑疾病研究[45,46]。

2.2.4 FH/Wjd大鼠模型 FH/Wjd(Fawn-Hooded)大鼠是Wistar大鼠近亲繁殖到第19代的近交系大鼠,具有5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)差异变化表现明显、行为绝望明显等特征,且其抑郁特性已得到明确,是一种理想的抑郁症的动物模型[47,48]。既往研究发现,FH/Wjd大鼠在强迫游泳实验中静止时长明显,糖水偏爱程度较SD大鼠低,而水迷宫中逃避潜伏期较长,显著具有快感缺失、学习记忆低、疲劳耐力差、行为绝望等抑郁特性[49]。熊庭旺等[50]证实FH/Wjd大鼠具有明显的焦虑行为和高活动性的机制可能与DA、5-HT含量低下、代谢亢进,HPA轴亢进导致的神经精神系统疾病相关,其机制明确的特点作为抑郁症研究对象,也具

有更值得信赖的特点。

2.2.5 不分品系FSL和CUMS大鼠抑郁模型 Overstreet和Wegener率先提出FSL大鼠模型，但随后发现该模型动物表现出快动眼睡眠延长，并且在强迫水游泳中静止时间延长，而这些行为改变可被抗抑郁药物所逆转。同时，两人发现抗抑郁用药治疗后14 d，FSL大鼠出现抗抑郁药样行为。FSL大鼠很显著的一个特征是对很多种药理机制不同的药物都非常敏感。因此FSL大鼠可以作为抑郁症的基因动物模型[51]。大脑中BDNF神经营养因子的含量在抑郁症发病中起至关重要的作用，造模后的CUMS模型大鼠脑内会出现BDNF下降的趋势。Dandekar等[52]发现模型大鼠海马、脑脊液内中BDNF含量显著下降，同时研究指出CUMS造模后大鼠海马中白介素家族IL-2、IL-5、IL-7等的含量明显增多。但是CUMS模型大鼠表现出肠道代谢的异常，粪便代谢中丁酸、直肠内丙酸钠出现失调的情况[53]。

3 讨论

抑郁症属在中医学中属于“郁证”疾病范畴，主要原因及发病机制是由肝、心、脾三脏受累及气血失调诱发情志异常。目前大多选用环境应激造模方法及相应的行为学测定作为经典的动物抑郁症模型之一[54]。通过文献检索与数据收集，笔者发现除了慢性应激模型之外，还有获得性无助模型、慢性社会失败模型、单一物理应激模型、慢性强迫游泳应激，利血平、脂多糖、糖皮质激素诱导造模、手术造模与基因敲除等手段[55]。通过对目前使用的不同品系的大小鼠造模，分析其行为学实验、糖水消耗实验、体重变化等方面差异及优劣，探讨最适用于符合证候的抑郁症模型的小鼠造模品系。使用关键词“小鼠”或“大鼠”加上“抑郁”、“模型”检索近十年CNKI上的抑郁研究论文，涉及小鼠模型使用实验研究文献共793篇，大鼠则为1 401篇。推测大鼠在抑郁模型实验研究上的使用频率比小鼠高，同时赵谦等[56]认为大鼠CUMS模型所致的疾病发生和表现形式，更能模拟人类的抑郁症状及一系列人类抑郁后引起的生化改变，情绪障碍药物的有效性能够充分反映，即符合情绪障碍动物模型表面效度、结构效度和预测效度的评价标准，因此在抑郁症研究领域被广泛使用。

由于缺乏贴合肝郁脾虚证候的动物模型的规范化标准，为尝试解决该问题，孙晓倩等[57]根据在人类疾病中，肝郁脾虚的发生多有胁肋胀痛、腹胀、食少纳呆、便溏、舌淡红或舌淡等特点，通过观察模型动物的形态，如：精神状态、舌、眼睛、尾部瘀斑、饮食、粪便、毛发等差异，制定符合证候的动物模型的评分表，能够在动物造模时更加准确地把握中医证候。证候的认识是中医辨证论治的核心，在动物实验研究中，证候模型的建立是研究中医学药物物质基础的关键，仅仅依靠证候评分表进行检验证候模型的成功与否，尚不能确凿地证明造模方式的可靠性，因此目前对证候模型建立及检验的研究仍需进一步完善[58]。

4 展望

根据以上内容，在检索相关文献总结发现，近现代国内外的抑郁症动物模型造模方式主要以应激性造模、药物造模、手术造模、基因敲除等作为常见手段[59,60]。抑郁动物模型的建立对抑郁症的发病机制研究具有重要意义，采用单胺类神经递质作为模型评价的唯一标准，缺乏中医四诊合参和病证结合辨证思路，不利于构建合格的实验动物模型。符合课题研究需要挑选更具有相应证候的动物模型，能够达到把握不同品系动物的优点，从而准确选择出贴合课题研究目的的模型动物品系，采用正确的造模方式，配合更加贴切证候的评分与诊断标准，才能提高实验质量，更好地完成实验动物模型构建。笔者认为，想要长期稳定地模拟抑郁情绪且能够更好地达到抑郁症证候研究与证型研究的实验目的，可使用CUMS造模方式以Wistar大鼠或SD雄性大鼠进行造模。随着分子生物学技术在心理疾病与精神医学领域中的广泛应用，基于基因科学的新技术、新方法、新思路从生物学、遗传学等各角度达到模拟抑郁症疾病状态的体现[60]。证候是中医辨证论治中的核心要点，病证结合的研究模式也逐渐发展成为中医研究的主流，由于中医强调整体观念，除了制定相关的证候积分评分标准，还可以考虑使用以代谢组学、蛋白组学、基因组学为代表的具备整体性与证型的研究理念高度一致的现代系统生物学手段，试图从“宏观”至“微观”，以证候的生物学物质基础全面而精确地确保中医证型动物模型的构建[61]。虽然目前的大小鼠品系模型所具有的特点能满足笔者大部分的实验要求，但是笔者依旧需要努力研究与开发新的抑郁症动物模型，达到构建出高度贴合中医药证型研究标准的动物模型，规范化实验动物造模方式，为未来深入研究中医发病机制和证候研究提供更有价值研究思路。

作者贡献度说明：

温小雨：负责执笔撰写文章；孙玉浩：文献检索收集、校对；李卓娴：协助负责文章修改工作；夏猛：负责文章大纲敲定与修正。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Zhen L, Wang G, Xu G, et al. Evaluation of the paper and smartphone versions of the quick inventory of depressive symptomatology-self-report (QIDS-SR16) and the patient health questionnaire-9 (PHQ-9) in depressed patients in China[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 993-1001.

2 Hao Y, Ge H, Sun M, et al. Selecting an appropriate animal model of depression[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4827.

3 Rosenquist JN, Fowler JH, Christakis NA. Social network determinants of depression[J]. Mol Psychiatry, 2011, 16(3): 273-281.

4 周国儿,吴静,黄云娟,等."肝郁气滞"及"肝郁脾虚"型抑郁症动物模型建立初探[J].中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1035-1038.

5 王景霞,刘妍,张建军.抑郁症中医证候动物模型的研究进展[C]//.全国第3届临床中药学学术研讨会论文集.2010:378-380.

6 李方,刘祥芹.舒肝解郁胶囊联合盐酸曲唑酮治疗肝郁脾虚型中度单相抑郁症的效果及对患者睡眠质量的影响[J].临床医学研究与实践, 2021, 6(9): 127-129.

7 林传权.病证结合动物模型研究的进展及存在问题分析[J].中华中医药杂志,2019, 34(8):3601-3604.

8 Brosius 3rd FC, Alpers CE, Bottinger EP, et al. Mouse models of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(1): 27-45.

9 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.

10 苗明三,曹利华,方晓艳,等.抑郁症动物模型制备规范(草案)[J].中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3119-3123.

11 闫惠淳,王通宇,温歌华,等.抑郁症动物模型的研究进展[J]. 解剖科学进展, 2018, 24(3): 326-329,333.

12 张中启.国内昆明种小鼠和Wistar大鼠适合作强迫性游泳抑郁模型动物[J].中国药理学通报, 2001(5): 592-593.

13 Zhang J, Malik A, Choi HB, et al. Microglial CR3 activation triggers long-term synaptic depression in the hippocampus *via* NADPH oxidase[J]. Neuron, 2014, 82(1): 195-207.

14 黄飞,姜祥智.舍曲林对抑郁模型小鼠海马MicroRNAs水平的影响[J].精神医学杂志, 2017, 30(5): 358-360.

15 李小红,李尚为,罗珊,等.慢性轻度不可预见性应激雌性昆明小鼠模型在生殖医学领域应用的可行性探讨[J].华西医学, 2015, 30(11): 2071-2075.

16 孙世光,孙蓉.高架十字迷宫实验:昆明小鼠状态焦虑动物模型的重测信度研究[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(9): 784-790.

17 张辉,王军锋,邢博,等.不同实验条件对昆明和BALB/C小鼠强迫游泳实验的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(4): 306-308.

18 陈刚,周欣,薛文达,等.全基因组关联分析在中医证候研究中的应用展望[J].中国中医基础医学杂志, 2017, 23(1): 141-143.

19 徐联调,李文佳,陈茵,等.Balb/c和129/S1小鼠的抑郁与气虚证共易感差异性及越鞠丸干预作用的分子研究[J].世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(11): 2278-2285.

20 李海娜,张静,李丽娜,等.培元解郁方对慢性应激BALB/c小鼠的抗抑郁作用及TRY-KYN代谢途径的调节[J].世界中医药,2017,12(1):147-151.

21 李亮萍,王倩,潘彦伶,等.C57BL/6J及NIH Swiss小鼠在抑郁模型中的行为学表现[J].中华生物医学工程杂志,2012,(3):182-185.

22 Faye C, Mcgowan JC, Denny CA, et al. Neurobiological mechanisms of stress resilience and implications for the aged population[J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(3): 234-270.

23 田野,栗鋆,原一桐,等.长时程抑郁小鼠模型建立及行为与神经病理特征观察[J/OL].中国实验动物学报, 1-7[2020-05-31].

24 徐龙进,王可洲.小鼠慢性应激性抑郁症易感品系筛选及其易感机制初步研究[C]//.第十二届中国实验动物科学年会(2016·南宁)论文集.[出版者不详],2016:292-297.

25 李腾飞,孙秀萍,石哲,等.不同品系小鼠在三种常见抑郁检测方法中的行为学表现[J].中国比较医学杂志,2011,21(8):20-23.

26 何婷,闫黎敏,安书成.慢性束缚应激对棕色田鼠和ICR小鼠情绪行为和学习记忆的影响[J].陕西师范大学学报(自然科学版), 2012, 40(4): 76-82.

27 Svejda B, Kidd M, Giovinazzo F, et al. The 5-HT(2B) receptor plays a key regulatory role in both neuroendocrine tumor cell proliferation and the modulation of the fibroblast component of the neoplastic microenvironment[J]. Cancer, 2010, 116(12): 2902-2912.

28 Aurbach EL, Inui EG, Turner CA, et al. Fibroblast growth factor 9 is a novel modulator of negative affect[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(38): 11953-11958.

29 Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: A preliminary screening test for antidepresants[J]. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1977, 229(2): 327-336.

30 王嘉南,杨晶金.小鼠应激抑郁模型建立研究进展[J].台州学院学报, 2018, 40(6): 64-68,74.

31 吴莉峰,石镇港,曾贵荣,等.两种慢性应激对ICR小鼠

抑郁样行为表现及海马中FGF2/FGF9含量的影响[J].中南药学,2019,17(3):394-398.
32 黄秀清,赵晓华,许健,等.越鞠丸醇提物调控PKA信号改善强迫游泳应激小鼠学习记忆障碍及抑郁样行为[J].中华中医药学刊,2018,36(3):751-755.
33 焦爽,于春水,秦文,等.脑体积及磁化传递率在大鼠抑郁模型疗效评价中的价值[J].中国医学影像技术,2007,23(10):1429-1432.
34 De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT (1) and 5-HT (2) receptor agonists on feeding behavior: Possible mechanisms of action [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2000, 24(3): 341-353.
35 王逸,卢聪,宋广青,等.慢性束缚应激对SD和Wistar大鼠学习记忆能力的影响[J].中国实验动物学报,2014,22(2):40-44.
36 徐建芬.慢性束缚应激损害小鼠学习记忆和抑制体重增加[J].浙江教育学院学报,2004,(5):26-30.
37 吴丹,高耀,邢婕,等.逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的药理作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(8):187-193.
38 陈晓梅,郭维,孙琪,等.逍遥散对慢性应激损伤模型大鼠海马区FGFR1的影响[J].山西中医,2019,35(7):48-51.
39 杨力凝.抑郁症的动物模型海马组织系统生物学研究与临床患者认知行为治疗疗效探讨[D].重庆医科大学,2019.
40 李承德.黄芪多糖的抗抑郁作用及其机制的实验研究[D].山东中医药大学,2018.
41 李聪,谢鸣,赵荣华,等.肝郁—脾虚—肝郁脾虚不同证候模型大鼠血液流变学变化及疏肝健脾方的作用[J].广州中医药大学学报,2014,31(2):234-238.
42 陈玲,马近腾,常鑫蕊,等.海马齿状回神经再生对WKY大鼠抑郁样行为的影响[J].中国应用生理学杂志,2019,35(6):491-495.
43 宋苗,刘红梅,李琦,等.解郁丸对WKY大鼠的抑郁样行为及海马和前额叶皮层BDNF表达的影响[J].中国病理生理杂志,2019,35(6):1124-1129.
44 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.
45 刘红梅,李琦,宋苗,等.解郁丸对WKY抑郁样大鼠前额叶皮层与海马树突棘的影响[J].中国病理生理杂志,2020,36(6):1049-1054.
46 王宁,魏潇,王锦琰,等.抑郁症对疼痛感知的调节作用:动物实验研究[J].科学通报,2018,63(20):1984-1997.
47 张永燊,杨长青,段丽萍,等.先天抑郁大鼠内脏敏感性研究[J].中华消化杂志,2011,31(6):377-380.
48 刘懿萱,张永燊,段丽萍,等.先天抑郁对大鼠幼年结肠乙酸刺激致慢性内脏高敏感的影响[J].北京大学学报(医学版),2015,47(2):289-294.
49 熊庭旺,贺希,魏胜焦,等.SD大鼠与FH/Wjd大鼠神经行为学差异比较[J].遵义医学院学报,2018,41(6):663-668.
50 熊庭旺,吴芹,刘杰,等.FH/Wjd大鼠与SD大鼠焦虑易感性比较[J].中国药理学通报,2020,36(5):722-726.
51 Overstreet DH, Wegener G. The flinders sensitive line rat model of depression-25 years and still producing[J]. Pharmacol Rev, 2013, 65(1): 143-155.
52 Dandekar MP, Saxena A, Scaini G, et al. Medial forebrain bundle deep brain stimulation reverses anhedonic-like behavior in a chronic model of depression: Importance of BDNF and inflammatory cytokines [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(6): 4364-4380.
53 Zhang F, Luo J, Zhu X. Ketamine ameliorates depressive-like behaviors by tPA-mediated conversion of proBDNF to mBDNF in the hippocampus of stressed rats [J]. Psychiatry Res, 2018, 269: 646-651.
54 刘硕,张趁丽,林方瑜,等.疏肝解郁植物提取物抗抑郁作用的实验研究[J].中国中医药科技,2016,23(4):410-412.
55 王雪雪,陶柱萍,厉颖,等.抑郁动物模型的研究进展及在中医药中的应用[J].中国中药杂志,2020,45(11):2473-2480.
56 赵谦,王安娜,高雪松,等.慢性不可预知性温和应激致抑郁样大鼠模型的研究进展[J].实验动物与比较医学,2020,40(4):344-353.
57 孙晓倩,孙蓉.大鼠脂肪肝肝郁脾虚证的模型[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(10):92-98.
58 于艺,党娇娇,雷洪涛,等.失眠证候物质基础相关性研究现状与展望[J].环球中医药,2021,14(3):545-548.
59 Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage [J]. Neurobiol Stress, 2017, 6(6): 78-93.
60 潘永花,王军瑞,王雪.多巴胺D2受体基因敲除对小鼠认知及情绪样行为的影响及相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2020,19(24):2593-2597.
61 王晓柠,胡义扬. 系统生物学与中西医“病证结合”研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2011,21(6):376-378.

[本文编辑] 梁 倩 谭贝加