

李彦霖,谭思然,何丽雯,等. 莫扎特 K448 奏鸣曲高频段声波对小鼠抑郁模型干预治疗的分析[J].中国实验动物学报, 2019, 27(4):501 - 507.

Li YL,Tan SR,He LW, et al. Treatment with the high frequency of Mozart K448 in a mouse model of depression [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(4):501 - 507.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.04.012

莫扎特 K448 奏鸣曲高频段声波对小鼠抑郁模型 干预治疗的分析

李彦霖[#],谭思然[#],何丽雯,曹科,张倩,谭冬梅,谭毅^{*}

(重庆医科大学实验动物中心,重庆 400016)

【摘要】 目的 建立 C57BL/6 小鼠抑郁模型,初步探究莫扎特 K448 奏鸣曲中的高频段声波改善 C57BL/6 小鼠抑郁症状的效果。**方法** (1)慢性应激模型的建立:小鼠依据自主活动实验结果剔除活动次数差异较大者,其余分为空白组($n=10$)、模型组($n=36$),模型组经历 5 周慢性温和不可预知刺激(chronic unpredictable and mild stress, CUMS),建立小鼠抑郁模型。(2)治疗干预:造模成功后,将模型组小鼠随机均衡分为模型对照组($n=12$)、氟西汀组($n=12$)和音乐组($n=12$)。氟西汀组每天腹腔注射盐酸氟西汀溶液(10 mg/kg),其余两组注射等量的生理盐水。音乐组每天进行 2 h 高频音乐干预,其余两组不进行音乐干预。干预持续 2 周。(3)效果评价:实验前 3 d 及实验中每周称量体重并记录,实验第 1 周、第 5 周、第 7 周进行悬尾实验(tail suspension test, TST)和强迫游泳实验(forced swimming test, FST)。第 7 周行为学实验结束后,取小鼠脑组织制备匀浆,通过酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)含量。**结果** (1)成功构建 CUMS 小鼠模型。第 5 周模型组小鼠悬尾不动时间明显增加,差异有显著性($P<0.01$),强迫游泳不动时间增加,差异有显著性($P<0.05$)。(2)氟西汀组与模型对照组相比,悬尾实验不动时间明显缩短,差异有显著性($P<0.01$),强迫游泳实验不动时间缩短,差异无显著性($P>0.05$);音乐组与模型对照组相比,悬尾不动时间缩短,差异有显著性($P<0.05$),强迫游泳实验不动时间无明显改变,差异无显著性($P>0.05$)。模型对照组与空白组小鼠相比,脑组织匀浆中的 BDNF 含量明显降低,差异有显著性($P<0.01$);氟西汀组与模型对照组相比,脑组织匀浆中的 BDNF 含量明显回升,差异有显著性($P<0.01$),但音乐组与模型对照组相比,其差异无显著性($P>0.05$)。**结论** 莫扎特 K448 奏鸣曲高频段声波可一定程度优化小鼠抑郁模型的治疗作用。

【关键词】 音乐;频率;抑郁模型;小鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 04-0501-07

Treatment with the high frequency of Mozart K448 in a mouse model of depression

LI Yanlin[#], TAN Siran[#], HE Liwen, CAO Ke, ZHANG Qian, TAN Dongmei, TAN Yi^{*}

(Laboratory Animal Center, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Corresponding author: TAN Yi. E-mail: tanyee66@126.com

【Abstract】 Objective A C57BL/6 mouse chronic unpredictable mild stress model of depression was established to investigate the effect of high frequency sound waves in Mozart's K448 Sonata on depression. **Methods** Establishment of

【基金项目】 重庆市科委社会民生项目(csts2017shmsA00007, cstc2017shms-zdyfX0048);重庆医科大学大学生科学研究与创新实验项目(201711)。

Funded by Social Welfare Project of Chongqing(csts2017shmsA00007, cstc2017shms-zdyfX0048), Scientific Research and Innovation Experiment Project of Chongqing Medical University(201711).

【作者简介】 李彦霖(1997—),女,本科生。Email: yanlinleek@163.com;谭思然(1994—),女,硕士生。Email: 962078353@qq.com

[#]共同第一作者

【通信作者】 谭毅(1966—),男,研究员,研究方向:实验动物模型。Email: tanyee66@126.com

a chronic stress model; Mice were divided into a blank group ($n=10$) lived with no stress and model group ($n=36$) established 5 weeks of chronic mild and unpredictable stimulation (CUMS). Therapeutic intervention; The mice in the model group were randomly divided into the model control group ($n=12$), fluoxetine group ($n=12$), and music group ($n=12$) after 5 weeks. Fluoxetine hydrochloride solution (10 mg/kg) was injected intraperitoneally every day in the fluoxetine group, and the other two groups were injected with the same amount of saline lasted 2 weeks. The music group received a 2-hour high frequency music intervention every day lasted 2 weeks, while the other two groups did not. Outcome variables; Weight was recorded 3 days before the experiment and every week during the experiment. Tail suspension test (TST) and forced swimming test (FST) were performed in weeks 1, 5, and 7. At the end of week 7, mice were sacrificed and brain homogenates were prepared. BDNF levels were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** At week 5, in the TST, immobility times of the model group were significantly longer than that of the blank group ($P<0.01$). In the FST, immobility times of the model group were longer than that of the blank group ($P<0.05$). Compared with the model control group, both the fluoxetine group and music group exhibited a significantly shorter immobility time of tail suspension ($P<0.01$, $P<0.05$). Compared with the blank group, the model control group had a significant lower BDNF content in brain homogenates ($P<0.01$); compared with the model control group, the fluoxetine group had a significantly higher BDNF content ($P<0.01$), and there was no significant difference in BDNF content between the music group and the model control group ($P>0.05$). **Conclusion** Mozart K448 Sonata high frequency sound waves may optimise the therapeutic effect on depression mice models.

【Keywords】 music; frequency; depression; mouse model

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

抑郁症是情感、情绪表达和调节紊乱的一类精神疾病。我国现有 5775 万抑郁障碍患者,其中每年约 25 万人死于自杀^[1]。作为现代社会生活中一种普遍存在的情绪障碍,其特征是持续的情绪低落、兴趣减退、失去快感。患者自杀率显著增高、生活质量下降和社会功能降低,给社会造成巨大的疾病负担^[2]。抑郁症治疗的预期效果是使患者的躯体症状和精神障碍尽可能得到全面协调改善,这是所有现代抗抑郁药物的追求目标^[3]。然而,迄今为止,没有一种抗抑郁药能够覆盖临床的抑郁症状谱,且长期服用会造成一系列副作用。因此,抑郁症的预防和治疗手段的优化正成为我国医疗卫生工作的重点之一。国内外已有研究显示,音乐辅助药物治疗与单纯药物治疗相比或者二者结合起来,可能对抑郁症患者具有更好的疗效^[4]。

音乐构成要素复杂,不同频率音乐刺激对动物将会产生不同的生物效应^[5]。音乐频率对人体自主神经系统具有调节作用,研究表明高频段音乐和低频段音乐相比,高频段音乐缓解女大学生焦虑的效果更好^[6]。不同频率的音乐对动物影响也存在差异,高频音乐能提高断奶仔猪的日增重量及饲料转化率,低频音乐次之,中频音乐不明显^[5]。频率这一物理特性对于音乐刺激的效果存在进一步的研究价值。目前关于不同频率音乐对小鼠抑郁模型行为学影响的研究基本处于空白。本研究选取

莫扎特 K448 奏鸣曲进行音频处理,过滤保留高频段部分,初步探究其改善小鼠抑郁症状的效果。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠,6~8 周龄,体重 20~25 g,来源并饲养观察于重庆医科大学实验动物中心,实验动物生产许可证和使用许可证分别是【SCXK(渝)2017-0001】、【SYXK(渝)2017-0023】。实验方案已获得重庆医科大学医学伦理委员会审批通过。

1.1.2 实验仪器及试剂

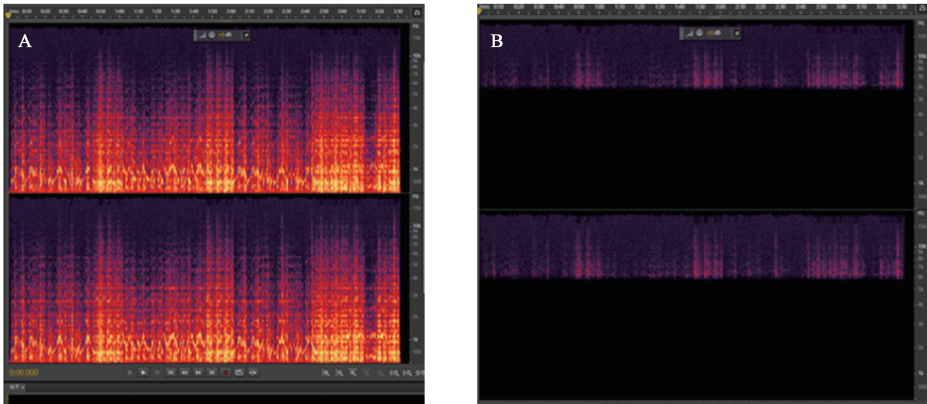
山水(SANSUI) A38S 迷你插卡小音箱(山水电子有限公司)、小鼠自主活动测试仪(成都泰盟科技有限公司)、泰仕声量计(台湾泰仕电子工业股份有限公司)、微量离心机(Thermo Scientific,美国)、酶标仪(Thermo Scientific,美国)、HDR-XR150E 数码相机(Sony,日本)、Adobe Audition CC 2014、SMART3.0 视频行为学分析软件。盐酸氟西汀(大连美仑生物制药有限公司,CAS 号:56296-78-7)、小鼠脑源性神经营养因子 ELISA 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 音乐选取

将莫扎特 K448 奏鸣曲进行音频处理,按照美国音乐期刊 The Absolute Sound 与 Stereophile 所确立的标

准过滤为高频段。音频处理软件为 Adobe Audition CC 2014,处理方式为频段分离。频谱分析如图 1。



注:A,正常音乐频谱;B,过滤之后保留的高频段音乐频谱(6000 Hz 以上)。

图 1 音乐的频谱分析

Note. A. Frequency spectrum of the normal music. B. High-frequent spectrum of the music (above 6000 Hz).

Figure 1 Frequency spectrum analysis of the music

1. 2. 2 小鼠造模方法

C57BL/6 小鼠于实验前适应性饲养 3 d,采用自主活动测试进行初步筛选,将后 3 min 内水平活动大于 120 次或小于 30 次的予以剔除。符合要求的小鼠共分为两组,空白组和实验组,其中空白组 10 只,模型组 36 只。实验采用慢性轻度应激建立模型^[7-9],为避免小鼠对单一或有规律的应激刺激产生耐受性,本实验采取多种不可预知的刺激方式交替进行。刺激方式结合参考文献及具体实验条件确定,包括束缚(4 h)、禁食(24 h)、禁水(16 h)、昼夜颠倒、噪声刺激(1 h)、夹尾(5 min)、湿垫料(24 h)、热水游泳(5 min)、冷水游泳(5 min)、鼠笼倾斜(24 h)10 种。除空白组外,其余小鼠每天随机安排三种应激刺激,并持续 5 周。在此期间,保持每种刺激在各组内最少出现 8 次。

1. 2. 3 干预措施

造模成功后,模型组随机均衡分为模型对照组、氟西汀组和音乐组,每组 12 只。空白组:保持安静的生活环境,充足的饮食饮水,正常的昼夜节律。模型对照组:继续每天 8:00 时开始给予慢性温和不可预知刺激,共 2 周,同时每天腹腔注射生理盐水。氟西汀组:每天腹腔注射盐酸氟西汀溶液(10 mg/kg),同时继续慢性温和不可预知刺激。音乐组:每天 15:00~17:00 时在笼盒中播放调制好的莫扎特 K448 高频段声波,音量保持在 60~70 dB(2 h/d),同时继续慢性温和不可预知刺激并注射生理盐水。

1. 2. 4 体重及行为学实验

(1)体重:实验前 3 d 及实验中每周(共 7 周)称量体重并记录。称重在 17:00~19:00 时进行。

(2)自主活动测试:自主活动测试主要用于正式实验前的动物筛选。测试环境为分离反应箱,配有相应的微电脑控制系统,每次可测试 6 只小鼠,测试时间为 5 min,统计后 3 min 中的活动以及站立次数。每次测试完毕后,用 75%乙醇充分清洁黑箱,避免气味产生干扰。

(3)悬尾实验(tail suspension test, TST):悬尾实验能反映动物的“失望”情绪及“抑郁”状态,用于观察小鼠为克服不正常体位而进行挣扎的体力及心理疲劳程度,是较为经典的反映小鼠心理抑郁程度的行为学评定方法。实验在暗光、无噪声的环境下进行,将小鼠的尾端用胶带固定悬挂,小鼠尾尖距地面 30 cm 左右。每只小鼠单独接受悬尾实验,以防相互干扰。实验持续 6 min,用数码相机记录实验过程,使用 SMART 3.0 视频行为学分析软件统计后 4 min 内小鼠不动总时间。悬尾实验在第 1 周(造模开始前)、第 5 周末(即造模成功后)和第 7 周末(即音乐组干预完成后)进行。

(4)强迫游泳实验(forced swimming test, FST):强迫游泳实验为小鼠提供了一个不可避免的环境,让它们处于压迫状态,一段时间后,小鼠表现出“行为绝望状态”。每只小鼠在实验前 24 h 进行 15 min 的适应性游泳。泳桶高 30 cm,直径 15 cm,内装 20 cm 高的清水,水温保持在 25℃左右。左手托住

小鼠,右手轻轻将其放入水面。实验持续 5 min,用数码相机记录实验过程,使用 SMART 3.0 视频行为学分析软件统计后 4 min 内小鼠不动总时间。强迫游泳实验在第 1 周(造模开始前)、第 5 周末(即造模成功后)和第 7 周末(即音乐组干预完成后)进行。

1.2.5 小鼠脑组织中脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)含量测定

第 7 周末行为学实验结束后,迅速将各组小鼠颈椎脱臼处死。在冰袋上剪开头皮,打开颅腔取出脑组织,剔除小脑后称重,用冰冷的生理盐水冲洗并用滤纸吸干,放入冰下的匀浆管中。按照 1:9 的比例加入冰冷的生理盐水,充分研磨,形成 10% 的组织匀浆液。将制备好的组织液放入 4℃ 离心机中以 2500 r/min 离心 10 min,取上清液,放入 -80℃ 冰箱待用。采用 ELISA 法进行 BDNF 测定,严格按照试剂盒中说明书进行操作。

1.3 统计学方法

各组实验数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析,方法为重复测量方差分析和单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性,以 $P < 0.01$ 为差异具有极显著性。

2 结果

2.1 实验小鼠的体重变化趋势

重复测量方差结果显示(图 2),处理效应与时间的交互作用有统计学意义($F = 23.695, P < 0.01$)。处理主效应有统计学意义($F = 5.674, P < 0.01$),各组小鼠体重变化不完全相同。造模前 3 d,各组小鼠体重基本一致,差异无显著性($P > 0.05$),基线具有可比性。造模第 1 周,接受了慢性温和不可预知刺激的模型组小鼠,体重基本没变,随后有一定程度的增加,但在造模 4 周末,模型组小鼠体重明显低于空白组($P < 0.05$),在第 5 周,模型组的体重出现明显增加。治疗的第 2 周(即实验第 7 周),与模型对照组相比,氟西汀组和音乐组的体重有一定程度的增加。

2.2 慢性温和不可预知刺激(chronic unpredictable and mild stress, CUMS)模型评价

如图 3 所示,应激后小鼠表现为活动迟钝,兴趣丧失和快感缺乏。方差分析表明,第 5 周后模型组的行为学实验结果与空白组相比存在显著差异,提示造模成功。模型组和空白组的悬尾实验的不动时间分别是(147.28 ± 24.29)s、(124.37 ± 13.03)s,不

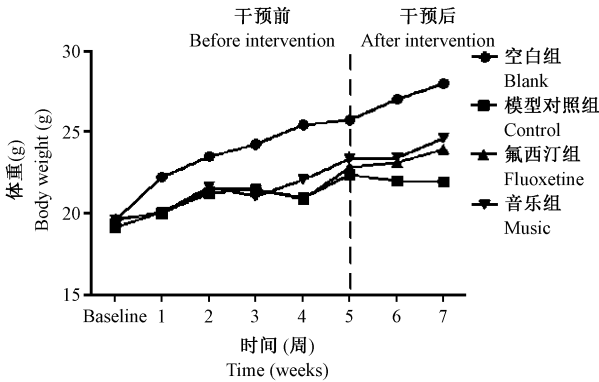


图 2 各组小鼠在造模和治疗过程中的体重变化
Figure 2 Body weight of the mice at baseline and 7 week later

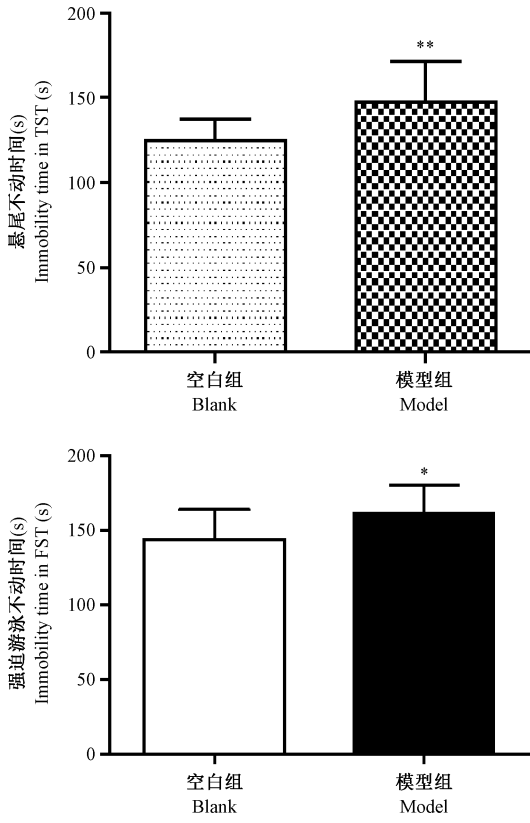


图 3 抑郁造模的行为学评价
Figure 3 Behavioral evaluation of the CUMS mouse models

动时间显著延长($P < 0.01$)。模型组和空白组的强迫游泳实验的不动时间分别是(161.47 ± 18.40)s、(143.89 ± 19.95)s,不动时间也显著延长($P < 0.05$)。

2.3 各组干预效果

如图 4 所示,模型对照组第 7 周的悬尾不动时间和强迫游泳不动时间,较第 5 周均无明显差异($P > 0.05$),提示慢性温和不可预知刺激保持了小鼠的抑郁状态。第 7 周与第 5 周相比,氟西汀组悬尾不动时间降低,差异具有显著性($P < 0.01$),强迫游泳不动时间降低,但差异不具有显著性($P > 0.05$);音

乐干预组悬尾不动时间降低,差异具有显著性($P<0.05$),强迫游泳不动时间无明显变化。

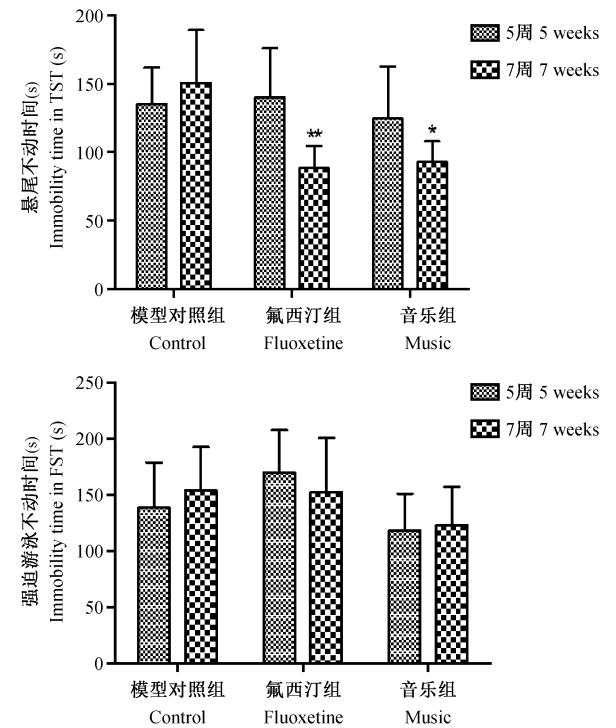


图4 音乐干预效果的行为学评价

Figure 4 Behavioral evaluation of the music intervention

2.4 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 含量测定结果

行为学实验结束后,通过 ELISA 法检测各组小鼠脑组织中的 BDNF 的含量,BDNF 标准品回归方程 $y=0.0011x+0.1035$,线性范围 31.25~500 pg/mL,相关系数 $r^2=0.9449$ 。结果发现(表 1),模型对照组与空白组小鼠相比,脑组织匀浆中的 BDNF 含量降低,差异具有极显著性($P<0.01$);氟西汀组较模型对照组,BDNF 含量极明显回升($P<0.01$),较空白组无差异($P>0.05$);音乐组的 BDNF 含量较模型对照组有增加,但其差异无显著性。

表 1 各组脑组织匀浆 BDNF 含量检测结果与比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 1 Comparison of the BDNF content in brain tissue of each group($\bar{x} \pm s$, pg/mL)		
组别 Groups	例数 N	脑组织 BDNF 含量 BDNF content in brain tissue
空白组 Blank	10	376.36 $\pm$ 61.49
模型对照组 Control	12	321.88 $\pm$ 58.26**
氟西汀组 Fluoxetine	11	393.44 $\pm$ 58.90##
音乐组 Music	11	366.82 $\pm$ 50.54

注: ** $P<0.01$,与空白组相比。## $P<0.01$,与模型对照组相比。
Note: ** $P<0.01$ vs. the blank group. ## $P<0.01$ vs. the control group.

3 讨论

抑郁症是一种以情绪低落为主要特征的精神障碍,涉及到多种病理生理过程。由于其复杂性,病因机制尚未明确。目前研究中抑郁症的动物模型主要分为药物诱发模型、孤养模型、转基因模型和 CUMS 模型等。1981 年,Katz 等^[10-11]模拟抑郁诱因首次建立了 CUMS 模型,即将动物长时间置于一系列慢性温和和不可预知刺激中,从而模拟人类在长期生活中遭受的慢性低强度刺激,刺激的多样性和不可预知性是造模成功的关键。相比于其他模型,CUMS 模型的性状可以更加接近人类抑郁症,故被广泛应用于抑郁症研究中^[12]。然而,目前对刺激类型、方式、强度、持续时间及造模周期,并没有一个统一的标准,且在 CUMS 造模过程中,需要各种不同的应激方式不定时地对小鼠进行刺激,不仅过程繁琐,周期过长,耗时费力,还可能存在动物抑郁表现不稳定的情况。因此,在模型的建立和应用过程中,对模型进行评价显得至关重要。

音乐是一种不仅限于艺术欣赏和审美领域的艺术形式,经过多年发展,已经逐步渗透到医疗、心理等领域,音乐治疗也成为了一门独立学科^[13]。国内外已有很多音乐治疗的研究,在音乐选取上,多为莫扎特 K448 奏鸣曲或莫扎特钢琴曲^[14]。研究表明,成年小鼠在接受连续 30 d 的莫扎特 K448 奏鸣曲刺激后,海马、大脑皮质基因表达受到显著影响^[15]。出生后的早期音乐刺激,可增强大鼠 NMDA 受体介导的神经可塑性,使其在听觉分辨学习任务中听觉能力增强^[16]。音乐的元素多种多样,频率作为其中一种重要的组成因素,目前已成为研究音乐治疗的一个部分。但现有的研究大都体现不同曲目的不同频率的差异,混杂因素较多。本研究在前期研究的基础上^[17-18],通过频段过滤,去除了节奏、音色等因素的影响,并结合啮齿类动物 200~90 000 Hz 的声频范围^[19],选择莫扎特 K448 奏鸣曲中的高频段声波干预抑郁小鼠,初步探究其改善小鼠抑郁症状的效果。

已有动物实验证明,啮齿类动物在遭受长期应激后,会出现体重降低的现象。本实验中也发现,接受慢性应激的模型组小鼠较空白组的体重增长明显变缓。但在造模的第 4、5 周,模型组小鼠出现体重增长明显加快的短暂时期,这可能与小鼠对应激刺激的暂时适应有关,这也与我们观察到的,在

造模第 4 周小鼠抑郁状态出现短暂的恢复相一致。因此我们在第 5 周末对小鼠的抑郁状态进行了行为学评价,并给予了不同的干预。经过氟西汀和音乐干预 2 周后,此两组小鼠的体重较模型对照组出现上升趋势,提示药物和音乐改善了小鼠的抑郁状态。

目前,行为学评价是判定抑郁症模型的主要标准^[20]。常见的行为学实验有糖水消耗与偏好实验、旷场实验、高架迷宫实验、水迷宫实验、悬尾实验和强迫游泳实验。其中旷场实验和高架迷宫实验主要用于评价动物的焦虑状态,水迷宫实验主要用于评价空间学习记忆能力。糖水消耗与偏好实验、悬尾实验和强迫游泳实验通过表面效度(抑郁样表型改变)评价抑郁模型。本次实验中选取悬尾实验和强迫游泳实验对造模是否成功及干预是否有效进行评价,接受慢性温和不可预知刺激的模型组小鼠与空白组相比,悬尾不动时间及强迫游泳不动时间显著延长,证实了慢性温和不可预知刺激造模的有效性。与第 5 周(即造模成功后)相比,第 7 周(即干预结束后)氟西汀组悬尾实验及强迫游泳实验不动时间均减少,证实了药物治疗的有效性,而音乐组悬尾实验不动时间减少,说明音乐在一定程度上具有缓解抑郁作用,但强迫游泳实验不动时间变化不明显,可能与强迫游泳实验反映抑郁的敏感性或者样本数量有关。

BDNF 与神经生长因子、神经营养素来源于同一基因家族^[21]。作为一种最为常见的神经营养因子,BDNF 在神经细胞的生长发育、损伤修复中发挥重要作用。另外,BDNF 和 5-羟色胺能神经元之间可互相调节达成动态平衡。研究表明 BDNF 可通过 5-羟色胺能神经系统与抑郁相关^[22]。BDNF 免疫阳性神经元广泛分布在脑内,包括大脑皮层、海马齿状回、黑质纹状体、下丘脑、小脑、中脑顶盖区、脑干等,其中以海马齿状回和皮层的含量为最高。抑郁症患者通常会出现海马体积缩小,BDNF 含量降低^[23]。实验室动物模型表明海马神经的减少和抑郁行为之间存在关联^[24]。本研究模型对照组脑组织 BDNF 含量明显低于空白组,可进一步说明 CUMS 造模有效。氟西汀组含量明显高于模型对照组,可反映药物治疗的有效性。但音乐组脑组织 BDNF 含量虽高于模型对照组,但差异并无显著,可能与音乐干预起效较慢、治疗时间不够长,样本数量较少和个体差异等有关,还可能是单纯的音乐干预无法达到预期效果,需要与药物配合才能更好地

发挥作用,此需要进一步的研究。

综上所述,本研究成功构建了 CUMS 抑郁小鼠模型,发现莫扎特 K448 奏鸣曲的高频段声波对改善抑郁模型小鼠行为学有积极效应,为优化抑郁症的治疗方法提供了线索,同时也为音乐在动物福利中的应用提供了思路。

参 考 文 献(References)

- [1] 陈晓鹭,曾金坤,蒙华庆,等. 伴自杀意念抑郁症患者事件相关电位的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(2): 176-180.
Chen XL, Zeng JK, Meng HQ, et al. Study of event-related potentials of non-treatment major depressive disorder patients with suicidal ideation[J]. J Chongqing Med Univ, 2018, 43(2): 176-180.
- [2] Polosan M, Lemogne C, Jardri R, et al. [Cognition — the core of major depressive disorder][J]. Encephale, 2016, 42(1 Suppl 1): 1S3-11.
- [3] 林芳波,侯德仁,唐秋萍. 抑郁症的药物治疗进展及艾氯胺酮的应用前景[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(4): 567-569.
Lin FB, Hou DR, Tang QP. Research progress of depression and the application of esketamine[J]. J Southern Med Univ, 2017, 37(4): 567-569.
- [4] Aalbers S, Fusar-Poli L, Freeman RE, et al. Music therapy for depression [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 11: CD004517.
- [5] 王鹏伟. 音乐声波对玉山黑猪断奶仔猪生长影响的研究[D]. 江西农业大学, 2015.
Wang WP. The effects of music sound waves on Yushan black pigs weaned piglets' growth [D]. Jiangxi Agricultural University, 2015.
- [6] 吴耀,张春锋,林妙略,等. 抑郁症患者行非指导性音乐治疗对情绪及自动思维的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(2): 236-239.
Wu Y, Zhang CF, Lin ML, et al. Effects of unguided music therapy on psychological state and automatic thinking in patients with major depressive disorder [J]. J Int Psychol, 2017, 44(2): 236-239.
- [7] 赵瑞,杜冠华. 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[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(10): 141-143+149.
Zhao R, Du GH. Pathological mechanism research in chronic unpredictable mild stress of rats [J]. Chin J Comp Med, 2011, 21(10): 141-143+149.
- [8] Han B, Wang JH, Geng Y, et al. Chronic stress contributes to cognitive dysfunction and hippocampal metabolic abnormalities in APP/PS1 mice [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(5): 1766-1776.
- [9] Shang X, Shang Y, Fu J, et al. Nicotine significantly improves chronic stress-induced impairments of cognition and synaptic

- plasticity in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 4644–4658.
- [10] Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1981, 5(2): 247–251.
- [11] Boyko M, Kutz R, Grinshpun J, et al. Establishment of an animal model of depression contagion [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 281: 358–363.
- [12] Zhang Y, Liu L, Liu YZ, et al. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8).
- [13] Muscat R, Sampson D, Willner P. Dopaminergic mechanism of imipramine action in an animal model of depression [J]. *Biol Psychiatry*, 1990, 28(3): 223–230.
- [14] Gao J, Chen S, Lin S, et al. Effect of music therapy on pain behaviors in rats with bone cancer pain[J]. *J BUON*, 2016, 21(2): 466–472.
- [15] Amagdei A, Baltes FR, Avram J, et al. Perinatal exposure to music protects spatial memory against callosal lesions [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2010, 28(1): 105–109.
- [16] Meng B, Zhu S, Li S, et al. Global view of the mechanisms of improved learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 80(1–2): 36–44.
- [17] 范尧, 谭冬梅, 韩文莉, 等. 音乐与实验动物福利的研究进展 [J]. *实验动物科学*, 2016, 33(2): 50–53+60.
Fan Y, Tan DM, Han WL, et al. Advances on music and laboratory animal welfare [J]. *Lab Anim Sci*, 2016, 33(2): 50–53+60.
- [18] 袁徐蕾, 杨梅, 韩文莉, 等. 不同频率音乐对小鼠空间学习记忆能力的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(9): 71–75.
- Yuan XL, Yang M, Han WL, et al. Impact of music of different frequencies on the spatial learning and memory ability of mice [J]. *Chin J Comp Med*, 2017, 27(9): 71–75.
- [19] Xu J, Yu L, Cai R, et al. Early auditory enrichment with music enhances auditory discrimination learning and alters NR2B protein expression in rat auditory cortex [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 196(1): 49–54.
- [20] 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 (Berl)*, 1987, 93(3): 358–364.
- [21] Carden SE, Hofer MA. Effect of a social companion on the ultrasonic vocalizations and contact responses of 3-day-old rat pups [J]. *Behav Neurosci*, 1992, 106(2): 421–426.
- [22] Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N = 9484) [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(7): 791–800.
- [23] 刘双珠, 甘景梨. 抑郁症及其自杀行为与脑源性神经营养因子研究进展[J]. *中国健康心理学杂志*, 2017, 25(6): 949–952.
- Liu SZ, Gan JL. Study on the correlation between depression and suicidal behavior and brain derived neurotrophic factor [J]. *Chin J Health Psychol*, 2017, 25(6): 949–952.
- [24] Gulyaeva NV. Interplay between brain BDNF and glutamatergic systems: a brief state of the evidence and association with the pathogenesis of depression [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2017, 82(3): 301–307.

[收稿日期] 2018-08-31