

张献强,孙浩然,孙延超,等. 母婴分离模型的常见行为范式评价及研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(5): 114-119.

Zhang XQ, Sun HR, Sun YC, et al. Evaluation and research progress for a common behavioral paradigm of maternal separation [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(5): 114-119.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.05.018

母婴分离模型的常见行为范式评价及研究进展

张献强¹, 孙浩然², 孙延超¹, 高卫星¹, 张希妹³, 李长江^{1*}

(1.心理学系教研室, 潍坊医学院, 山东 潍坊 261052; 2.临床医学院, 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053;
3.精神心理科, 陆军第八十集团军医院, 山东 潍坊 261021)

【摘要】 目的 母婴分离(maternal separation, MS)作为一种重要的早期社会剥夺方式,一直是研究生命早期应激对个体生理、心理造成不良影响的神经生物学机制的经典动物模型。文章通过对大、小鼠 MS 模型常见的行为范式及相关生物学机制的研究成果进行综述,阐明母婴分离的持续时间和分离频率对实验结果的不同影响。**方法** 通过万方、中国知网、Pubmed 等平台检索近年来利用 MS 模型探究生命早期应激对大、小鼠长期认知和心理影响的相关文献,并对文章中行为学评价方式、结果和其潜在的机制进行阐述。**结果** 啮齿类动物 MS 模型的建立为人们探究生命早期负性事件相关的长期身心疾病提供了新的方法,并表现出广泛的适用性。**结论** 目前不同研究在此基础上对动物模型的认知、心理改变和发病机制进行了多方位的探索,并取得了一定的进展。但采用不同分离频率及持续时间所带来的认知、行为改变并不确定,其对子代基因表达和对亲代的影响也需要进一步深入研究。

【关键词】 母婴分离; 动物模型; 行为学; 生物学机制

【中图分类号】 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1671-7856(2020)05-0114-06

Evaluation and research progress for a common behavioral paradigm of maternal separation

ZHANG Xianqiang¹, SUN Haoran², SUN Yanchao¹, GAO Weixing¹, ZHANG Ximei³, LI Changjiang^{1*}

(1. Department of Psychology, Weifang Medical University Weifang 261053. 2. Department of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053. 3. Department of Psychology, The Eightieth Army Hospital of Land Forces, Weifang 261021)

【Abstract】 Objective To describe evaluations of the common behavioral paradigm of maternal separation in rats and mice and recent findings regarding the underlying biological mechanisms, and to analyze experimental data regarding the specific effects of maternal separation duration and separation frequency. **Methods** Recent studies examining the cognitive and psychological effects of early life stress on rats and mice were obtained using multiple search platforms. Behavioral evaluation method. Results and potential mechanisms are described. **Results** The establishment of an animal maternal separation model represents an important method for exploring long-term psychosomatic diseases related to negative events in early life, with wide applicability. **Conclusions** At present, different researches have explored the cognitive, psychological changes and pathogenesis of animal models in many aspects and made some progress. However, the cognitive and behavioral changes caused by different separation frequencies and durations are uncertain, and their effects on gene expression in offspring and parents warrant further exploration.

【Keywords】 maternal separation; animal model; behavioristics; molecule mechanism

【基金项目】潍坊市科学技术发展计划基金(2018GX080)。

【作者简介】张献强(1993—),男,在读研究生,主要从事心理应激方向研究。E-mail:xianqiang2018@163.com

【通信作者】李长江,男,本科,主要从事心理应激及精神药理学研究。E-mail:changjiangli@wfmc.edu.cn

分离焦虑是指个体与其依恋对象分离,或与其家庭分离相关的过度焦虑和发展方面的不适^[1]。作为重要的早期社会剥夺现象,母婴分离(maternal separation, MS)是指发生在出生后至断乳前的年幼个体与其依恋对象的分离^[2],这种早期应激方式会导致持久的大脑结构改变,影响神经网络及功能,并增加个体成年后甚至更早发生精神障碍的风险^[3]。本文通过对 MS 模型大、小鼠不同行为范式的综述,揭示生命早期应激对个体行为学及大脑生物学机制的影响,有助于选择对生命早期应激的更加科学的干预策略,避免其对个体身心健康所造成损害,对儿童生理及心理发展有重要意义^[4]。

1 母婴分离模型的建立

新生动物断奶前(出生后 1~21 d)的早期社会环境剥夺包括早期干预(early handling, EH)以及 MS 两种方式。EH 是指每天将母鼠与子鼠短暂地分离 3~15 min;而 MS 则是将母鼠与子鼠长时间地分开(1~24 h)^[5]。MS 模型构建方法多样,其主要区别在于 MS 的频率和持续时间,并且不同的分离频率与每次分离的持续时间产生的实验效果也存在明显差异。MS 的主要方式有两种,即动物出生后(postnatal day, PND)1~21 d 中的某一天(一般为第 9 天)进行 24 h 的 MS,和连续 1~3 周对新生动物每天进行一段时间(3~6 h)的 MS^[6-7]。母婴分离应激在豚鼠和鸟类中都有研究,但在大鼠和小鼠动物模型中的应用较为广泛^[7]。

MS 动物模型中,母鼠是构成其子代幼鼠个体社会环境的重要组成部分,为幼鼠提供了营养、热量、躯体感觉、运动觉、嗅觉及听觉刺激等重要资源^[8]。一般认为,EH 分离时间较短,等同于正常情况下母亲离巢觅食等行为的时间,因此并不构成严重的剥夺;而 MS 的分离时间较长,可以代表一种严重的环境剥夺^[9]。同时,MS 可使个体前脉冲抑制减弱,产生分离焦虑,出现抑郁样行为^[10]及认知功能损伤。通过 MS 这种方式干扰大鼠早期生活环境,会对大鼠的神经功能及行为产生持久的影响,因此常被用作生命早期应激模型^[11]。

2 MS 动物模型前脉冲抑制范式及其生物学机制

2.1 MS 动物模型的前脉冲抑制

惊反射是人与动物对于威胁刺激的一种迅速反应,对适应环境有重要意义,但对动物的认知和行为活动产生一定的干扰作用,中枢神经系统能够抑制惊反射以减少其对认知和行为的干扰。惊反

射的前脉冲抑制(pre-pulse inhibition, PPI)是指在强的惊反射刺激之前的一定时间内,给予弱感觉刺激对惊反射产生抑制作用,这种作用可以降低强脉冲刺激所引发的反应,是对脑内信息加工过程的一种保护机制^[12]。Ellenbroek 等^[13]研究认为 MS 对 PPI 的影响具有延迟效应,即 MS 雄性或雌性 Wistar 大鼠均表现出 PPI 的显著降低。还有研究发现^[14],出生后 MS(PND9, 24 h)对 Wistar 大鼠 PPI 的影响较小,而出生后 MS(PND9, 12 h/d; PND11, 12 h/d)的 Wistar 大鼠 PPI 受到了严重影响,即惊反射的前脉冲抑制减弱,更易产生惊反射。提示 MS 分离频率越高,对个体的行为及神经发育产生的影响越大。

2.2 MS 动物模型的前脉冲抑制的生物学机制

Long-Evans 大鼠早期的 MS 会极大地增加后代对多巴胺兴奋剂的敏感性而减少对多巴胺拮抗剂的敏感性^[15]。研究表明,MS(PND9, 24 h)对 PPI 有明显的损害效果。给予多巴胺受体激动剂可破坏 PPI^[16],这一作用可能是由伏隔核(nucleus accumbens, NAcc)的多巴胺 D2 受体介导的。NAcc 接受来自内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)等脑区的谷氨酸能纤维投射,是整合感觉信息和产生运动的交接脑区^[17]。MS 的 Wistar 大鼠 NAcc 内多巴胺代谢产物高香草酸水平显著高于对照组^[18]。有研究将多巴胺 D2 受体激动剂喹吡罗或多巴胺注入 NAcc 导致 PPI 降低,而当给予多巴胺 D2 受体拮抗剂后 PPI 的降低效应消失^[19]。另外,如果人为提高 NAcc 多巴胺受体的敏感性,原本对 PPI 作用较弱的低剂量阿扑吗啡也能显著地减弱 PPI。也有报道称 D4 受体拮抗剂 NGD94-1 可以逆转阿扑吗啡导致的 PPI 降低,显然多巴胺受体的各亚型所起的作用是不同的。并且,在 NAcc 的核心区和外周区注入谷氨酸能受体激动剂 AMPA 都能减弱 PPI,NAcc 可能是通过谷氨酸能和多巴胺能系统的相互作用共同调节 PPI^[20],但其具体机制还有待进一步探讨。

此外,Fijal 等^[21]研究发现抗精神病药改善 PPI 的机制中,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体也参与了部分作用。也有研究表明全身应用 5-HT 释放剂或部分受体兴奋剂可以使 Sprague-Dawley(SD)大鼠的 PPI 降低^[19]。

3 MS 动物模型焦虑样抑郁样行为及其生物学机制

3.1 MS 动物模型的焦虑样与抑郁样行为

MS 焦虑样与抑郁样行为可运用旷场实验

(open field test, OFT)、高架十字迷宫实验(elevated plus maze, EPM)、强迫游泳实验(forced swimming test, FST)、糖水偏好实验(sucrose preference test, SPT)等进行评价。

3.1.1 旷场实验

旷场实验是通过观察并记录实验动物在新异环境中的自发活动行为而对其焦虑水平进行评价的一种行为学范式。研究表明 MS(PND3~14, 3 h/d)可显著增加成年期 Wistar 大鼠在旷场测试中的自发运动水平^[22], 然而, 也有研究发现经历 MS(PND1~14, 3 h/d)的雄性 C57BL/6 小鼠进入旷场的中央区域的时间显著减少, 相同处理下的雌性小鼠也表现出类似的结果^[23]。这说明在相同的 MS 处理条件下, 子代大、小鼠在旷场中的焦虑水平可能因实验动物品种的差异而产生不同的结果。

3.1.2 高架十字迷宫实验

高架十字迷宫实验也是利用动物对新异环境的探究和对高架开放臂的恐惧来评估动物焦虑水平的行为学范式。研究发现, 与对照组相比, 经历 MS(PND1~21, 4.5 h/d)的 Wistar 大鼠在开放臂的停留时间显著降低, 表现出更为明显的焦虑情绪^[24]。此外, MS(PND1~14, 3 h/d)处理后的雄性 C57BL/6 小鼠进入开放臂与进入所有臂的次数之比明显低于正常雄鼠, 表现为焦虑水平的提高, 而雌性 C57BL/6 小鼠在 EPM 测试中则不受母婴分离的影响^[23], 这说明性别差异可能在 MS 诱发的焦虑障碍等疾病中发挥着重要的调控作用。

3.1.3 强迫游泳实验

强迫游泳实验最早由法国学者 Porsolt 等^[25]提出, 用于大、小鼠等实验动物抑郁样行为的研究, 常用不动时间的变化作为检测指标。Paternain 等^[10]研究发现, 经历 MS(PND2~21, 3 h/d)后的成年 Wistar 大鼠, 静止不动行为时间显著高于对照组。而另一项研究发现 MS(PND2~14, 3 h/d)对 SD 大鼠的不动时间没有影响^[26], 这些研究结果的不同或许与大鼠的品系以及母婴分离的频率和时程有关。

3.1.4 糖水偏好实验

糖水偏好实验是通过计算糖水偏好百分比(糖水偏好百分比=糖水消耗量/总体消耗量×100%)来检测快感缺乏的一种行为范式^[27]。有研究表明, 与对照组的 Wistar 大鼠相比, 经历 MS(PND2~21, 3 h/d)处理的 Wistar 大鼠糖水偏好百分比显著下降, 出现快感缺乏的症状, 而 MS 后的 Wistar 大鼠与对照组在总体水的摄取量上没有差异^[28]。这些动物实验结果表明 MS 处理能够诱发大鼠产生显著的抑

郁样行为, 并且不同的分离方式和动物品系可能产生不同的实验结果。

3.2 MS 动物模型的焦虑与抑郁样行为的生物学机制

大量的前期研究已证实, 实验动物的焦虑、抑郁样行为可能与下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的功能失调密切相关^[29]。经历 MS(PND2~14, 3 h/d)的成年期 Wistar 大鼠在出现焦虑、抑郁样行为的同时, HPA 轴功能亢进, 表现为肾上腺皮质激素(Adrenal cortical hormone, ACTH)和皮质酮(Corticosterone, CORT)浓度显著升高^[26-28]。

此外, 炎性细胞因子在 MS 引发的焦虑、抑郁样行为中也发挥着重要作用^[30]。MS 处理能增加炎性细胞因子 IL-1 β 在腹侧海马、PFC 及血清中的表达, 同时降低腹侧海马 IL-10 的表达水平, 并且该现象能被逆转并改善焦虑抑郁样行为。近期研究显示, 抑制元素-1 沉默转录因子(Repressor element-1 silencing transcription factor, REST)能通过与抑制元素-1 特异性结合, 调控受 MS 影响的促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)的表达水平。研究表明, MS(PND2~14, 3 h/d)增加了 REST4 蛋白质及 mRNA 的含量, 并在经历 MS 的 SD 大鼠 mPFC 中发现了 REST4 的瞬时过度表达^[26]。综上, HPA 轴的失调以及炎性细胞因子可能与焦虑、抑郁样行为的产生有密切联系, 同时 REST 对相关激素的调节功能或许在动物应激行为的恢复过程中发挥着关键作用。

4 MS 动物模型认知、学习记忆障碍及其生物学机制

4.1 MS 动物模型的认知与学习记忆能力

目前有多种实验被用来评价大脑认知和学习记忆能力的改变。其中认知记忆的改变常用新颖物体识别测试(object recognition test)来评价, Morris 水迷宫(Morris water maze)和 T 迷宫(T-maze)通常用来检测模型动物空间记忆能力的改变, 而与恐惧相关的学习记忆能力的变化则通过条件性恐惧记忆测试来检测。

4.1.1 新颖物体识别测试

新颖物体识别测试利用动物先天对新物体的探究倾向并通过动物对熟悉与新鲜刺激的鉴别来检测实验动物认知记忆的改变。该项试验对研究记忆的获得、巩固与再巩固有重要意义^[31]。在一项不同母婴分离时间对 Wistar 大鼠不同发育阶段影

响的研究显示,不同类型的 MS 会产生不同程度的认知损伤。研究发现,MS(PND1~10,4 h/d)会导致青春期的 Wistar 大鼠目标识别损伤;而 MS(PND1~21,4 h/d)则会将这种损伤一直持续到成年期^[32]。

青春期前食物中的胆碱水平也会引发成年期大鼠认知行为的改变,摄入少于需求量胆碱的 Wistar 大鼠在经历 MS(PND1~14,3 h/d)后表现出对新颖物体识别的能力降低,摄取的食物中含有超量胆碱的 MS 大鼠对新物体的识别能力显著高于机会水平;而对照组中只有无胆碱摄入组对新物体的识别能力低于机会水平^[33]。以上结果为胆碱能够恢复由母婴分离所引起的认知功能障碍提供了新依据。

4.1.2 Morris 水迷宫

Morris 水迷宫通过强迫实验动物游泳,学习寻找隐藏在水中的平台来检测其空间记忆能力。结果显示^[34-35],MS(PND1~10,3 h/d;PND2~14,3 h/d)与 MS(PND1~14,6 h/d)均造成了成年 SD 大鼠空间学习记忆能力的下降。而在 Tata 等人的研究显示,虽然 MS(PND1~6,3 h/d)也明显降低了 Wistar 大鼠的空间记忆能力,但 MS(PND1~6,15 min/d)并未影响 Wistar 大鼠的空间记忆能力。这提示 MS 的持续时间可能是影响大鼠的空间记忆能力的关键因素之一。且有研究显示,随着 MS 每天分离时间的增强,大鼠空间记忆能力的损伤也在不断增大^[36]。此外,在 Morris 水迷宫的反向测试实验中,MS 处理损伤了 SD 大鼠获取新的学习记忆的能力^[12],导致青春期和成年初期的 Wistar 子鼠反向学习能力下降^[22]。这些结果表明子代大鼠的学习和记忆能力均受到 MS 的影响,存在一定的记忆功能损伤。

然而,目前的研究所采用的不同的 MS 处理方式对实验的结果及影响仍存在较大争议,不同的实验数据显示 MS 的频率和持续时间与大鼠的学习记

忆能力之间可能存在交互作用,而这两种影响因素对大鼠的学习记忆能力、反向学习能力之间的具体关系,还需要进一步的研究探索和验证。

4.1.3 条件性恐惧记忆测试

条件性恐惧记忆作为一种独特的记忆形式,是通过将动物的一个厌恶事件(通常是足部电击)与一个中性刺激条件(例如环境、灯光或声音)结合在一起,并在再次经历中性刺激条件时诱发条件反射,通过测试再次经历刺激时一定时间内动物的僵住时间来判断恐惧相关记忆的形成^[37-38]。Chocyk 等^[39]通过研究发现,MS(PND1~14,3 h/d)后的 Wistar 大鼠在青春期会表现出环境相关和听觉相关恐惧条件反射的降低。同时,另一项研究显示,经历 MS(PND1~21,6 h/d)的雌性 Wistar 大鼠在成年后恐惧记忆测试中表现为僵住时间的降低^[40]。这表示 MS 可能对不同成长阶段的大鼠恐惧条件反射的建立均能造成影响。

4.2 MS 动物模型的认知与学习记忆障碍的生的学机制

海马区神经细胞对糖皮质激素(glucocorticoid, GC)的脆弱性被认为是影响认知功能的最重要机制之一。海马体具有高密度的糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR),在调节 HPA 轴中发挥重要的作用。Sapolsky 等^[33]提出的糖皮质激素级联假说认为,高水平的 GC 会导致海马体的神经元缺失,进而导致 GR 的减少。由于 GR 在 GC 的负反馈中起作用,它的丢失可能导致 GC 水平的增加。因此,早期 MS 与海马体中 CRH 的表达和记忆损伤有很强的联系。此外,鼻周皮层的改变同样可能是引起认知损伤的原因之一。鼻周皮层是一个高级联合区域,其中某些神经细胞对熟悉物体的反应性较低。这种认知缺乏产生原因的一种解释是,MS 会导致乙酰胆碱酯酶的增加,而当使用乙酰胆碱酯酶抑制剂如加兰他敏时,这种认知损伤可以被逆

表 1 各文献中 MS 方式与 Morris 水迷宫实验结果比较

Table 1 Comparison of maternal separation methods and experimental results using the Morris water maze in the literature

引用文献 Reference	分离频率(d) Separation frequency	持续时间(h) Duration	Morris 水迷宫实验结果 Results in morris water maze test
Hui et al., 2011	2~14 d	3 h	Decline in spatial memory
Zhu et al., 2010	1~14 d	6 h	Decline in spatial memory
Enthoven, de Kloet, & Oitzl, 2008	8 d	24 h	No effect on spatial memory
Lehmann, Pryce, Bettschen, & Feldon, 1999	9 d	24 h	Increased in spatial memory
Q. Wang et al., 2015	1~21 d	4 h	Decreased reverse learning ability
Cao et al., 2014	1~9 d	6 h	Decreased reverse learning ability
Xue, Shao, Wang, & Shao, 2013	1~21 d	3 h	Decreased reverse learning ability
Enthoven, de Kloet, & Oitzl, 2008	8 d	24 h	Decreased reverse learning ability

转^[32]。因此,鼻周皮层乙酰胆碱酯酶的调控可能是治疗母婴分离导致的认知损伤的重要靶点。

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 广泛分布于中枢神经系统及周围神经系统,尤其在海马中的表达水平最高。BDNF 对学习相关的突触可塑性和长期记忆的维持至关重要^[41]。研究表明^[39] MS(PND10~15, 3 h/d) 处理的 Wistar 子鼠海马内 BDNF 的 mRNA 在第 16 天时降低,但在第 30 天和第 60 天却显著增加。Roceri 等^[42] 在研究中发现,经历 MS(PND2~14, 3 h/d) 的 SD 大鼠在出生后第 17 天海马内 BDNF mRNA 以及 BDNF 蛋白质水平显著升高,但在第 35 天和第 90 天与对照组无显著性差异。而 Shu 等^[43] 研究显示,受 MS(PND2~14, 3 h/d) 的影响,成年期 MS 的 SD 大鼠海马内 BDNF 的表达显著低于对照组。这些不同的研究结果表明,作为大脑代偿机制的一部分,在经历过 MS 刺激后,BDNF 的表达会在一个短暂时间的降低后出现明显的上调,而在分离后期则会趋向一个相对稳定的水平。目前,BDNF 这种相对稳定的表达水平与 MS 实验条件的关系尚不明确,个体在经历 MS 后海马内 BDNF 的具体变化过程也需要进一步研究。

5 结论

MS 作为一种早期社会剥夺方式,可用于早期生命应激研究的动物模型的建立。该模型在动物行为学实验及生理学实验研究中表现出较好的应用前景。但 MS 建模方式中分离频率和持续时间之间的交互作用对实验结果的影响尚未完全明确。同时,大部分对相关分子机制的研究仅仅只是呈现某一年龄阶段的结果,较少有研究对 MS 导致的相关分子变化的连续检测来反映其在 MS 的影响下一个持续反应变化的过程。随着表观遗传学的不断发展,表观遗传修饰在早期的生活经验中通过改变某些神经元基因的表达水平,从而控制学习和记忆的相关机制已经成为一个新的研究热点。因此,在今后的研究中,针对分离方式的深入研究及分析,以及对相关分子的持续性变化过程的检测和相应的表观遗传修饰的研究是有必要的。本文对大、小鼠中母婴分离常见的行为学范式及相关生物学机制的研究成果进行了综述,阐明 MS 应用于早期生命应激研究中建模以及行为学实验的可行性与广泛适用性,为今后采用该模型进行深入研究提供一定的理论基础及实验指导。另一方面,我们还需更严格地控制实验条件,进而为应激损伤的治疗研究

奠定基础,这对提高其社会实用价值具有重要意义。

参考文献:

- [1] Lebowitz ER, Leckman JF, Feldman R, et al. Salivary oxytocin in clinically anxious youth: Associations with separation anxiety and family accommodation [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 65: 35-43.
- [2] Hall FS. Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences [J]. *Crit Rev Neurobiol*, 1998, 12(1-2): 129-162.
- [3] McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, et al. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 3-12.
- [4] Marais L, van Rensburg SJ, van Zyl JM, et al. Maternal separation of rat pups increases the risk of developing depressive-like behavior after subsequent chronic stress by altering corticosterone and neurotrophin levels in the hippocampus [J]. *Neurosci Res*, 2008, 61(1): 106-112.
- [5] Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress [J]. *Science*, 1997, 277(5332): 1659-1662.
- [6] 薛晓芳, 李曼, 王玮文, 等. 母婴分离的动物模型及其神经生物学机制 [J]. *心理科学进展*, 2013, 21(6): 990-998.
- [7] 张传领, 邸桐, 王文婧, 等. 母婴分离应激对 rd 新生小鼠行为的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(4): 89-93.
- [8] Pryce CR, Feldon J. Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, 27(1-2): 57-71.
- [9] Weiss IC, Domeney AM, Moreau JL, et al. Dissociation between the effects of pre-weaning and/or post-weaning social isolation on prepulse inhibition and latent inhibition in adult Sprague-Dawley rats [J]. *Behav Brain Res*, 2001, 121(1-2): 207-218.
- [10] Paternain L, Martisova E, Campion J, et al. Methyl donor supplementation in rats reverses the deleterious effect of maternal separation on depression-like behaviour [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 299: 51-58.
- [11] Nishi M, Horii-Hayashi N, Sasagawa T. Effects of early life adverse experiences on the brain: implications from maternal separation models in rodents [J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 166.
- [12] Cao X, Huang S, Cao J, et al. The timing of maternal separation affects morris water maze performance and long-term potentiation in male rats [J]. *Dev Psychobiol*, 2014, 56(5): 1102-1109.
- [13] Ellenbroek BA, Cools AR. Early maternal deprivation and prepulse inhibition: The role of the postdeprivation environment [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 73(1): 177-184.
- [14] Garner B, Wood SJ, Pantelis C, et al. Early maternal deprivation reduces prepulse inhibition and impairs spatial learning ability in adulthood: no further effect of post-pubertal chronic corticosterone treatment [J]. *Behav Brain Res*, 2007, 176(2): 323-332.
- [15] Zimmerberg B, Shartrand AM. Temperature-dependent effects of

- maternal separation on growth, activity, and amphetamine sensitivity in the rat [J]. *Dev Psychobiol*, 1992, 25(3): 213–226.
- [16] Wan FJ, Geyer MA, Swerdlow NR. Presynaptic dopamine-glutamate interactions in the nucleus accumbens regulate sensorimotor gating [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1995, 120(4): 433–441.
- [17] 梁玉慧, 万家惠, 王秀松. 酒精成瘾与伏隔核内谷氨酸能突触传递及可塑性 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2018, 27(1): 18–23, 30.
- [18] Arborelius L, Eklund MB. Both long and brief maternal separation produces persistent changes in tissue levels of brain monoamines in middle-aged female rats [J]. *Neuroscience*, 2007, 145(2): 738–750.
- [19] 王世伟, 唐一源, 赵杰, 等. 认知障碍的前脉冲抑制模型 [J]. *国外医学(精神病学分册)*, 2003, 30(4): 244–248.
- [20] 杨阳, 司天梅. 震惊反射的前脉冲抑制与精神分裂症 [J]. *国际精神病学杂志*, 2007, 34(2): 85–88.
- [21] Fijal K, Popik P, Nikiforuk A. Co-administration of 5-HT₆ receptor antagonists with clozapine, risperidone, and a 5-HT_{2A} receptor antagonist: effects on prepulse inhibition in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231(1): 269–281.
- [22] Wang Q, Li M, Du W, et al. The different effects of maternal separation on spatial learning and reversal learning in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 280: 16–23.
- [23] Romeo RD, Mueller A, Sisti HM, et al. Anxiety and fear behaviors in adult male and female C57BL/6 mice are modulated by maternal separation [J]. *Horm Behav*, 2003, 43(5): 561–567.
- [24] Trujillo V, Durando PE, Suarez MM. Maternal separation in early life modifies anxious behavior and Fos and glucocorticoid receptor expression in limbic neurons after chronic stress in rats: effects of tianeptine [J]. *Stress*, 2016, 19(1): 91–103.
- [25] Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1977, 229(2): 327–336.
- [26] Uchida S, Hara K, Kobayashi A, et al. Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(45): 15007–15018.
- [27] D'Aquila PS, Newton J, Willner P. Diurnal variation in the effect of chronic mild stress on sucrose intake and preference [J]. *Physiol Behav*, 1997, 62(2): 421–426.
- [28] Aisa B, Tordera R, Lasheras B, et al. Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(3): 256–266.
- [29] de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(6): 463–475.
- [30] Wang Q, Dong X, Wang Y, et al. Adolescent escitalopram prevents the effects of maternal separation on depression- and anxiety-like behaviours and regulates the levels of inflammatory cytokines in adult male mice [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2017, 62: 37–45.
- [31] Balderas I, Rodriguez-Ortiz CJ, Bermudez-Rattoni F. Consolidation and reconsolidation of object recognition memory [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 285: 213–222.
- [32] Banqueri M, Mendez M, Arias JL. Behavioral effects in adolescence and early adulthood in two length models of maternal separation in male rats [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 324: 77–86.
- [33] Moreno Gudino H, Carias Picon D, de Brugada Sauras I. Dietary choline during periadolescence attenuates cognitive damage caused by neonatal maternal separation in male rats [J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 20(6): 327–335.
- [34] Hui JJ, Zhang ZJ, Liu SS, et al. Hippocampal neurochemistry is involved in the behavioural effects of neonatal maternal separation and their reversal by post-weaning environmental enrichment: a magnetic resonance study [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 217(1): 122–127.
- [35] Diehl LA, Alvares LO, Noschang C, et al. Long-lasting effects of maternal separation on an animal model of post-traumatic stress disorder: effects on memory and hippocampal oxidative stress [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(4): 700–707.
- [36] Tata DA, Markostamou I, Ioannidis A, et al. Effects of maternal separation on behavior and brain damage in adult rats exposed to neonatal hypoxia-ischemia [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 280: 51–61.
- [37] Fanselow MS, LeDoux JE. Why we think plasticity underlying Pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala [J]. *Neuron*, 1999, 23(2): 229–232.
- [38] 刘欢, 顾小萍. 条件性恐惧记忆相关基因的生物信息学分析 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2017, 26(12): 1076–1080.
- [39] Chocyk A, Przyborska A, Makuch W, et al. The effects of early-life adversity on fear memories in adolescent rats and their persistence into adulthood [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 264: 161–172.
- [40] Sun XM, Tu WQ, Shi YW, et al. Female-dependent impaired fear memory of adult rats induced by maternal separation, and screening of possible related genes in the hippocampal CA1 [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 267: 111–118.
- [41] Bredy TW, Wu H, Crego C, et al. Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear [J]. *Learn Mem*, 2007, 14(4): 268–276.
- [42] Roceri M, Cirulli F, Pessina C, et al. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(7): 708–714.
- [43] Chang S, Ling X, Jihua T, et al. Blunted behavioral and molecular responses to chronic mild stress in adult rats with experience of infancy maternal separation [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 235(2): 81–87.