



抑郁症动物模型的研究进展*

苗茸茸 曲显俊

(首都医科大学基础医学院药理学系, 北京 100069)

摘要:近年来,抑郁症的发病率不断上升,但是抑郁症的病理生理学机制仍有许多未知之处。抑郁动物模型可以模拟人类抑郁症的临床症状且这些症状可被有效的药物逆转,这对于抑郁症的发病机制及抗抑郁药物研发、临床疗效评价都有着重要的应用价值。目前,常见的抑郁动物模型主要通过给予应激、手术、药物、改造基因来构建。本文综合近年来国内外文献对于常用抑郁动物模型的建立方法和评价体系进行分析总结,以期对抑郁症的相关研究提供参考。

关键词:抑郁症;动物模型;发病机制

中图分类号: R749 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-6179(2019)03-0080-06

DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2019.03.016

抑郁症是一种常见的精神情志障碍性疾病,其典型的症状主要包括情绪低落、思维迟缓、兴趣减退、饮食睡眠障碍、认知功能损害以及其他各种躯体性症状^[1]。近年来抑郁症的发病率不断升高,并且已成为常见影响人类身心健康的疾病之一。世界卫生组织曾指出,抑郁症将在 2020 年成为全球仅次于心脏病的第二大疾病^[2]。尽管形势如此严重,迄今我们对于抑郁症的病因以及发病机制并未完全了解。所以,虽然单胺类药物的发现从根本上改变了抑郁症治疗方法,然而临床研究发现,目前的一线抗抑郁药物对抑郁症患者的治疗效果并不理想^[3],而且起效至少需要几周甚至几个月的时间,这就迫切地需要研究人员发现抑郁症新的发病机制并研发出起效更快,疗效更好的药物,而这些均需要建立在基础研究中的更加理想的抑郁动物模型上。然而,目前并没有一个抑郁动物模型能够包括人类所有抑郁的特点。因此,我们需要对现有的抑郁动物模型进行分类和评价,以期对相关研究者提供有用信息。目前,常见的抑郁动物模型主要通过给予应激、手术、药物、基因敲入或敲除来构建,本文将按照上述分类方式,综合近年来国内外文献对常用的抑郁症动物模型的建立方法以及认知学评价方法进行分析

总结和评价。

1 实验动物

目前用于构建抑郁症动物模型的动物主要包括天生对应激敏感的 Wistar Kyoto (WKY) 大鼠^[4]、具有遗传抑郁的 Flinder Resistant Line (FSL) 大鼠^[5]、Sprague dawley (SD) 大鼠^[6]、天生嗜酒的 Fawn-Hooded (FH) 大鼠^[7]、脑内 5-羟色胺受体活力低下的 Tryon Maze Dull (TMD) 大鼠、小鼠^[8]、灵长类动物^[9]、小鸡等。在理想情况下,一个恰当的人类抑郁症的动物模型应该尽量满足以下两个条件:第一点是病理生理学现象与人类抑郁症尽可能高度相似,第二点是与人类抑郁症类似的发病原因和治疗方法相关^[10]。

2 抑郁症动物模型的分类及评价

2.1 应激造模

引起人类抑郁症的主要因素之一就是应激,且由应激引起的抑郁症可以被一线临床抗抑郁药物所逆转,所以通过人为给予应激来制作抑郁症模型是

收稿日期:2018-10-19

* 基金项目:国家自然科学基金(No. 81373436)

作者简介:苗茸茸(1995—),女,本科,研究方向:结肠癌、抑郁症研究.E-mail:13552338873@163.com

通信作者:曲显俊(1961—),男,博士,教授,研究方向:结肠癌研究.E-mail:quxj@cemu.edu.cn

目前常用的主要方法之一,其主要包括以下几种方法:

2.1.1 习得性无助模型:最初由 Seligman 和 Maier 提出的习得性无助模型目前多用于研究抑郁症的病理生理学机制以及筛选抗抑郁药物,这是众多抑郁症病理生理学理论概念的来源^[11]。习得性无助模型是指将动物暴露在无法控制且无法预测的应激(如噪声)后导致动物在之后的学习活动行为欠缺,包括自发性活动减少、逃避行为障碍等,与此同时,模型动物还将出现一些如体质量减轻、食欲减退、攻击性降低、运动性活动减少等行为改变^[12],而这些活动行为欠缺可以被抗抑郁药物所逆转,这些特点与人类抑郁症状相似,因此习得性无助抑郁模型是一个很好的模型^[13]。研究表明,习得性无助动物模型体内的血清素转运点和大脑前叶的谷氨神经递质系统发生了改变^[14],细胞内信号通路也发生了异常变化。此外,对习得性无助抑郁动物的前额皮层以及海马区的突触体进行蛋白质组学分析发现,这些位点的能量代谢以及细胞重建都发生了异常^[15]。Zhou 等^[16]经过代谢组学分析发现习得性抑郁模型动物体内的谷氨酸盐、半胱氨酸,蛋氨酸,精氨酸、脯氨酸的代谢以及脂代谢、糖代谢都发生了紊乱,这可能是另一种抑郁症的发病机制,但仍需进一步确证。

2.1.2 行为绝望模型:行为绝望模型是指将动物置于一定的环境之中,直至动物出现绝望状态,主要包括大小鼠强迫游泳模型(forced swimming test, FST)和小鼠悬尾模型(tail suspension test, TST),二者均为经典的抗抑郁药筛选、评价模型,具有敏感度高、操作简单、时间相对较短的特点。

2.1.2.1 大、小鼠强迫游泳模型:将大鼠或小鼠放置在盛水的透明玻璃或树脂缸中,动物会在水里不断挣扎并试图逃脱,多次逃逸失败后便放弃挣扎漂浮在水面上,表现为不动的姿势,此时即为绝望状态^[17]。此方法经济方便、操作简单、可信度高,是多数抗抑郁药物初筛的首要方法之一。但实际上抑郁症是慢性病,强迫游泳模型是利用急性应激使得动物具有抑郁样作用,所以该模型无法完全模拟人类的抑郁症,再者,该实验除了受到操作者主观判断影响外,还会受到水温、水深、周围环境以及动物品系的影响,所以会有一定的假阳性及假阴性结果,实验人员要加以区分和判断。

2.1.2.2 小鼠悬尾模型:在实验过程中,从尾巴处将实验动物吊起,使其悬挂于半空,动物为了克服非

正常体位不断挣扎,经过多次无效的挣扎后,小鼠会表现为间断性不动的“绝望”状态^[18]。TST 是与 FST 相似的经典实验,但 FST 由于将小鼠置于水中可能会引起小鼠体温过低等身体状况的改变从而影响实验结果。然而,由于大鼠的体型、体质量等因素难以控制,TST 仅适用于小鼠。

2.1.3 社会心理应激模型:一般来说,抑郁症多是由于患者对于社会应激产生不良反应所导致的,当人类长期多次暴露在过多的压力或创伤事件后,就可能会产生自我评价降低、社会功能下降、焦虑、寂寞、以及其他抑郁症状。基于以上发病原因,目前主要有三种动物模型:早期应激-孤养抑郁模型、群居社会模型和社会失败应激模型。

2.1.3.1 早期应激-孤养抑郁模型:临床研究发现,如果在出生早期将幼儿与母亲分离会导致幼儿罹患抑郁症,早期应激-孤养抑郁模型便基于此原理^[19]。目前常用的实验方法包括将群养小鸡孤养、分离灵长类动物的幼崽与母亲,分离配对的仓鼠、分养群居大鼠等,这些方法可以作为由社会交往减少或异常导致孤独感增加,从而诱发抑郁障碍的动物模型^[20]。前期研究发现,当幼儿与母亲分离后,会出现玩耍时间减少、面部悲伤、抑郁样蜷缩等行为^[21],动物的神经内分泌会有显著的变化且可持续数月^[22],这些症状可被抗抑郁药物所逆转,也就证明了孤养模型的可靠性,但是这种由于早年剥夺母爱而导致的幼儿抑郁样症状的具体机制尚不明确,仍需进一步确证。

2.1.3.2 社会失败应激模型:社会失败应激模型是指将动物反复多次的暴露于另一更强壮的有侵略性的同种动物之下从而导致实验动物出现快感缺失、情绪低落等症状^[23]。Rose 等人发现若将天生好斗的蟋蟀与另一更好斗的同类同笼,当它在 48 h 内被连续打败五次后,间隔 24 h,再次将它与体型相近的蟋蟀同笼,该蟋蟀在接下来超过 24 h 的时间内都表现出斗争消极状态^[24],这些表现与人类的抑郁症状有许多相似之处。

2.1.3.3 群居社会模型:群居社会模型是利用一个更具侵略性的同种动物对整个和谐稳定的群体产生社会压力,从而导致这些动物长期的行为和精神社会学的改变。

2.1.4 慢性不可预知温和性模型(chronic unpredictable mild stress, CUMS):该模型是指在一定的时间段将实验动物连续暴露于多种不可预测的温

和性刺激下(如光照、隔离、剥夺食物或者水、噪声等),从而更好地模拟实际生活中抑郁症的发病环境,制造出在长期慢性低水平刺激下所构建的抑郁模型。该模型可靠性强,与人类抑郁症状拟合度高,效果可持续数月,在抗抑郁药物的治疗下抑郁症状可缓解,最重要的是治疗的时间进程及效果都与临床治疗情形相似,所以 CUMS 对于研究抗抑郁药的药效机制及抑郁症的病理生理学机制具有一定的应用价值。但是由于该模型耗时长、工作量巨大,使得其应用受到了一定的限制。目前的研究表明,长期给予实验动物慢性不可预知温和性刺激会导致动物出现兴趣减退、活动减少、好奇心降低等抑郁样症状。Schmelting 等^[25]研究发现,CUMS 模型动物的夜间体温较对照组有所升高,Pechlivanova 等^[26]的研究结果也表明,在高架十字迷宫实验中,CUMS 模型动物的焦虑指数与体温也较对照组有所升高,而且实验动物体温升高的现象可被抗抑郁药物地昔帕明逆转,由此认为实验动物的体温升高与焦虑指数是一致的。目前 CUMS 模型应用较多,且有很多的优化模型可供选择,信欣等^[27]将慢性轻度不可预知应激与孤养动物模型相结合,在建模 28 d 后即可观察到小鼠的正常水平活动与垂直活动都有所减少,且此症状至少可以维持到建模结束的 35 d 时,而且氟西汀可以有效缓解该症状,此模型可以根据研究目标药物的可能作用机制、药物起效快慢或疗程来确定 CUMS 周期和适宜的给药时间。

2.2 手术造模

2.2.1 嗅球切除 (olfactory bulbectomized, OB) 模型:最常用的手术造模方法即为嗅球切除模型法。嗅球位于端脑前端,与边缘系统的相关功能有关,可以影响情绪、行为和内分泌。去除大鼠双侧嗅球会使其产生复杂的行为、神经化学、神经内分泌和免疫系统的改变,主要表现在其被动回避学习能力下降,应激反应和攻击行为增强,强迫游泳实验中静止时间延长,这些症状可被长期应用抗抑郁药所纠正,这与抑郁患者身上观察到的现象一样^[28],所以也是模拟人类抑郁症很有效的一种模型,但是 OB 模型对实验室条件、操作人员技术、操作时间要求较高,目前常用于探索细胞因子介导的免疫反应对抑郁症患者神经系统发生的影响^[29]。Depciuch 和 Parlinska-Wojtan^[30]发现双侧嗅球切除导致大鼠嗅觉缺失可能会导致不可逆的磷脂结构损伤从而导致抑郁的发生。在 2017 年,Yurtasa 等^[31]发现大鼠双侧嗅球切

除后虽然有明显的行为、神经以及神经内分泌方面的变化,但是抗抑郁药物氟西汀却不能逆转手术造成的海马区域的损伤。因此,他认为 OB 模型并不适用于抗抑郁药物的药理学活性筛选。

2.2.2 卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 模型:卒中后抑郁模型目前应用较少,张高才和徐兴顺^[32]联合大脑中动脉阻塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 和空间行为限制建立了卒中后抑郁动物模型,即用 60 min 缺血辅以 7 d 的空间限制后,小鼠的活动明显减少,神经功能恢复变慢,体重减少,脑源性神经生长因子以及 5-HT、DA 的含量明显降低,而血清中皮质醇的含量则明显增加。实验结果表明,实验组小鼠的 HPA 轴系统被激活,而这些抑郁症状均可被丙米嗪逆转,符合抑郁模型的标准。该模型理想地模拟了临床卒中病人由于肢体瘫痪行动受限所导致的抑郁状态,为卒中后抑郁症的病理学机制研究和临床治疗提供了基础。

2.3 药物诱导造模

此类模型是基于临床观察到的药物之间的相互作用而产生的,主要用于筛选针对专一靶点的抗抑郁药。这类模型主要基于抑郁症的单胺假说而构建,如长期给予糖皮质激素可以导致大鼠活动减少、糖水偏好程度降低、海马脑区,尤其是 DG 区 BDNF 表达量降低,从而构建出理想的抑郁大鼠模型^[33]。利血平、去甲肾上腺素等药物也可用于抑郁动物造模,如 Leith 和 Barrett^[34]发现利血平可以非选择性地耗竭脑内的单胺类神经递质,从而诱导啮齿类动物体温下降及运动不能症状。Khadrawy 等^[35]利用利血平构建了小鼠的抑郁模型,并且尼古丁可以通过影响小鼠皮质和海马的单胺类神经递质从而发挥其抗抑郁作用。除此之外,精神兴奋剂的戒断模型也会诱发抑郁样的改变,使得啮齿类动物在强迫游泳实验及悬尾实验中不动时间延长^[36]。但是,由于药物造成的动物抑郁模型与人类抑郁症的发生机制之间存在一定的差距,故而限制了其广泛应用。

2.4 遗传型造模

抑郁具有一定的遗传倾向,Levinson 等分析认为 40%~50% 的抑郁风险是由基因决定的,而且目前研究已经发现多个潜在遗传位点,因此,利用转基因技术对可能相关基因进行敲入或者敲除建立转基因抑郁动物模型对于研究基因位点相关的抑郁发生具有重要意义。目前相关抑郁动物模型主要有以下几种:

2.4.1 Flinder Sensitive Line (FSL) 大鼠模型: Overstreet 和 Wegener^[37] 最初研究 FSL 大鼠模型,但是后来发现该模型动物表现出快动眼睡眠延长,并且在游泳测试中不动时间延长,且这些行为可以被抗抑郁药物所逆转,Overstreet 和 Wegener 发现抗抑郁治疗 14 d 后,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。

2.4.2 Wistar-Kyoto(WKY)大鼠模型: WKY 大鼠模型本来是用于构建原发性高血压动物模型,但是由于其在造模期间表现出一些行为学、神经内分泌等抑郁样现象,故也用作抑郁动物模型的构建。Nam 等^[38] 发现该模型动物在强迫游泳实验中的不动时间延长,活动减少,HPA 轴功能亢进血清皮质醇含量增多,前额叶皮质及中缝背核的五羟色胺水平异常^[39],脑与血清的 BDNF 含量较低^[40] 等现象,故也用于抑郁动物模型。

2.4.3 糖皮质激素受体基因突变小鼠模型: 近年来有科学家发现,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的功能障碍(高或低活性)在重度抑郁发展中发挥突出作用,主要涉及三个因子:神经肽促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)及其下游靶标 5-羟色胺和去甲肾上腺素^[41]。Chadi 等构建了能够模拟神经内分泌紊乱的动物模型,并以此来揭示应激反应增加或减少的机制。结果表明,高反应性,中反应性和低反应性小鼠之间 HPA 轴的反应性有显著差异。此外,这些差异在所有后代中都有发现,并且可以通过选择性育种来增加,这表明了各自表型的遗传基础。除此之外,在应激情况下高反应性的小鼠出现坐立不安、烦躁、糖皮质激素浓度升高等现象,且观察到的焦虑有关行为,探索性驱动,运动活动和抑郁样行为均与人类的抑郁症状相似,因此这种小鼠可以用来构建抑郁症动物模型^[42]。

3 小结

综上所述,抑郁动物模型的建立对于抑郁发病机制以及抗抑郁药物研发、临床评价都有着重要的作用。然而目前还并没有一个动物模型能够完全涵盖所有的抑郁症状,因此,可以联用多种造模方法以建立较为全面、与人类抑郁症状更为相似的动物模型,从而提高实验结果的可信度。一方面,我们应该

掌握不同模型动物的特点,从而选择出最适合自己的课题的模型动物;另一方面,我们还应该继续研究新的抑郁模型,以构建出更为完善的研究工具,为未来完全理解抑郁发病机制以及尽快提高抗抑郁药物研发水平提供更有价值信息。

参考文献

- [1] Kupfer D J, Frank E, Phillips M L. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives [J]. *Lancet*, 2012, **379**: 1045-1055.
- [2] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, **386**: 743-800.
- [3] Trivedi M H, Rush A J, Wisniewski S R, *et al.* Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement based care in STAR*D: implications for clinical practice [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, **163**: 28-40.
- [4] Malkesman O, Weller A. Two different putative genetic models of childhood depression-a review [J]. *Prog Neurobiol*, 2009, **88**: 153-169.
- [5] Overstreet D H, Wegener G. The flinders sensitive line rat model of depression-25 years and still producing [J]. *Pharmacological Reviews*, 2013, **65**: 143-155.
- [6] 徐旺芳, 姜劲峰. 尾静脉放血对 CUMS 模型大鼠行为学和海马 NOS 变化的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学针灸推拿学系, 2016.
- [7] Pettinati H M. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, **56**: 785-792.
- [8] McGirr A, LeDuc J, Chan A W, *et al.* Cortical functional hyperconnectivity in a mouse model of depression and selective network effects of ketamine [J]. *Brain*, 2017, **140** (8): 2210-2225.
- [9] 郑琼飞, 尹勇, 秦冬冬, 等. 非人灵长类抑郁模型研究进展 [J]. *Medical Recapitulate*, 2017, **23**: 3415-3423.
- [10] 严华成, 曹雄, Manas Das, 等. 抑郁症动物模型的研究进展 (英文) [J]. *Neuroscience Bulletin*, 2010, **4**: 327-337.
- [11] Seligman M E, Maier S F. Failure to escape traumatic shock. [J]. *J Exp Psychol*, 1967, **74** (1): 1-9.
- [12] Pryce C R, Azzinnari D, Spinelli S, *et al.* Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, **132**: 242-267.
- [13] Ho Y C, Wang S. Adult neurogenesis is reduced in the dorsal hippocampus of rats displaying learned helplessness behavior [J]. *Neuroscience*, 2010, **171**: 153-161.

- [14] Muneoka K, Shirayama Y, Horio M, *et al.* Differential levels of brain amino acids in rat models presenting learned helplessness or non-learned helplessness [J]. *Psychopharmacology*, 2013, **229**: 63-71.
- [15] Mallei A, Giambelli R, Gass P, *et al.* Synaptoproteomics of learned helpless rats involve energy metabolism and cellular remodeling pathways in depressive-like behavior and antidepressant response [J]. *Neuropharmacology*, 2011, **60**: 1243-1253.
- [16] Zhou X Y, Liu L X, Zhang Y P, *et al.* Metabolomics identifies perturbations in amino acid metabolism in the prefrontal cortex of the learned helplessness rat model of depression [J]. *Neuroscience*, 2017, **343**: 1-9.
- [17] 杨福中, 施慎逊. 强迫游泳实验研究应用及进展 [J]. *上海精神医学*, 2009, **3**: 188-190
- [18] Cryan J F, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, **29**: 571-625.
- [19] 王雀良, 潘集阳, 刘亚平, 等. 抑郁症动物模型的回顾与展望 [J]. *广东医学*, 2011, **32**(7): 932-935.
- [20] 郑金炽, 林贤浩. 慢性应激动物模型研究进展 [J]. *四川精神卫生*, 2010, **23**(2): 131-133.
- [21] Henn F A, Vollmayr B. Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, **29**: 799-804
- [22] Maalkesman O, Maayan R, Weizman A, *et al.* Aggressive behavior and HPA axis hormones after social isolation in adults rats of two different genetic animal model for depression [J]. *Behav Brain Res*, 2006, **175**: 408-414.
- [23] Donahue R J, Muschamp J W, Russo S J, *et al.* Effects of striatal Δ FosB overexpression and ketamine on social defeat stress induced anhedonia in mice [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, **76**: 550-558.
- [24] Rose J, Rillich J, Stevenson P A. Chronic social defeat induces long-term behavioral depression of aggressive motivation in an invertebrate model system [J]. *PLOS one*, 2017, **12**(9): e0184121.
- [25] Schmelting B, Corbach-Sohle S, Kohlhaue S, *et al.* Agomelatine in the tree shrew model of depression: effects on stress-induced nocturnal hyperthermia and hormonal status [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, **24**(3): 437-447.
- [26] Pechlivanova D M, Tchekalarova J D, *et al.* Effect of long-term caffeine administration on depressive-like behavior in rats exposed to chronic unpredictable stress [J]. *Behav Pharmacol*, 2012, **23**: 339-347.
- [27] 信欣, 韦彩川, 毕文鹏, 等. 慢性应激刺激对抑郁模型小鼠构建的行为学研究 [J]. *Journal of Medical Science Yanbian University*, 2017, **40**: 92-96.
- [28] Yuan T F, Slotnick B M. Roles of olfactory system dysfunction in depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, **54**: 26-30.
- [29] Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *Brain Research Bulletin*, 2011, **35**(3): 760-768.
- [30] Depciuch J, Parlinska-Wojtan M. Qualitative and quantitative changes in phospholipids and proteins investigated by spectroscopic techniques in olfactory bulbectomized animal depression model [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, **148**: 24-31.
- [31] Yurttas C, Schmitz C, Turgut M *et al.* The olfactory bulbectomized rat model is not an appropriate model for studying depression based on morphological/stereological studies of the hippocampus [J]. *Brain Res Bull*, 2017, **134**: 128-135.
- [32] 张高才, 徐兴顺. 卒中后抑郁小鼠模型的建立及评价 [D]. 苏州: 苏州大学附属第二医院神经病学系, 2016.
- [33] 薛楠, 张策, 李建国. 抑郁模型大鼠海马区神经元 BDNF 基因选择性转录的研究 [D]. 太原: 山西医科大学基础医学院神经生物学系, 2016.
- [34] Leith N J, Barrett R J. Effects of chronic amphetamine or reserpine on self-stimulation responding: animal model of depression [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1980, **72**: 9-15.
- [35] Khadrawy Y A, El-Shamy K A, Mohamed S I. Nicotine restores monoamine neurotransmitter changes in the cortex and hippocampus of reserpinized rats as a model of depression [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011, **15**: 863-870.
- [36] Barr A M, Markou A. Psychostimulant withdrawal as an inducing condition in animal models of depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, **29**: 675-706.
- [37] Overstreet D H, Wegener G. The flinders sensitive line rat model of depression-25 years and still producing [J]. *Pharmacological Reviews*, 2013, **65**: 143-155.
- [38] Nam H, Clinton S M, Jackson N L, *et al.* Learned helplessness and social avoidance in the Wistar-Kyoto rat [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, **8**: 109.
- [39] Jacobsen J P, Medvedev I O, Caron M G. The 5-HT deficiency theory of depression: perspectives from a naturalistic 5-HT deficiency model, the tryptophan hydroxylase 2Arg 439His knock-in mouse [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2012, **367**: 2444-2459.
- [40] Kyeremanteng C, James J, Mackay J, *et al.* A study of brain and serum brain-derived neurotrophic factor protein in Wistar and Wistar-Kyoto rat strains after electroconvulsive stimulus [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2012, **45**: 244-249.
- [41] Bale T L. Stress sensitivity and the development of affective disorders [J]. *Horm Behav*, 2006, **50**: 529-533.
- [42] Touma C, Bunck M, Glasl L, *et al.* Mice selected for high versus low stress reactivity: a new animal model for affective disorders [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, **33**: 839-862.

Research Progress in Animal Models of Depression

MIAO Rongrong, QU Xianjun

(Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: Recently, the incidence of depression has been gradually increasing. However, the pathogenesis of it hasn't been fully clarified. Animal models can mimic the clinical symptoms of depression in human beings, thus they are widely used for studies of the pathogenesis of depression, as well as in research and development of new antidepressants. We usually establish animal models by giving stress, surgery, drugs, and genetic modification. In this article, we summarize currently most used animal models so as to provide the opinion for future use in basic and clinical research.

Key words: Depression; animal model; pathogenesis

(上接第 79 页)

Outbreak, Disposal and Risk Assessment of Psocids in Animal Barrier Facility

ZHANG Jinmei, KANG Kang, CHEN Guoyuan, ZHANG Xiaorui, TANG Wei, ZHU Yiqin, WU Baojin

(Animal Core Facility of Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, CAS, Shanghai 200031, China)

Abstract: As one of the Corrodentia Liposcelididae *Liposcelis* insects, psocids is a common kind of insects often appearing in granary, library and home, and less found in experimental animal barrier environment. The psocids was observed in the IVC exhaust pipeline of the barrier animal facility in our institute. The threat was then controlled by means of IVC pipeline cleaning, dichlorvos disinfection and reducing humidity of barrier environment. In this paper, we present the onset process of psocids, several measures to eliminate psocids and their effects. The possible routes of psocids transmission, the reason or basis of disposal method, and the potential risks caused by psocids to a laboratory animal barrier facility are discussed also.

Key words: psocids; animal barrier facility; independent ventilation cages(IVC); dichlorvos