

刘志恒,袁霞红,刘林. 抑郁症动物模型及其在中医药研究运用进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(9): 109-114.

Liu ZH, Yuan XH, Liu L. Progress on depressive animal models and their application in Traditional Chinese Medicine [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(9): 109-114.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.09.015

抑郁症动物模型及其在中医药研究运用进展

刘志恒²,袁霞红^{1,2},刘林^{1*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,长沙 410007;2.湖南中医药大学,长沙 410208)

【摘要】 目前抑郁症临床西药治疗上存在着毒副作用大、停药后容易反复等问题,急切需要中医药治疗手段的参与,同时也需要中医药相关方面的基础研究。但在其基础研究中,动物实验面临着相关的问题,即基于现代医学病因病理理论的抑郁症动物模型不能很好地适用于中医药研究。所以把疾病模型和证候模型相结合以构建适用于中医药动物实验的病证结合动物模型。本文以目前运用于抑郁症的病证结合动物模型的制备以及相关研究为切入点,以求使其更科学合理应用到中医药创新研究。

【关键词】 抑郁症;郁证;中医药;动物模型;病证结合模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 09-0109-06

Progress on depressive animal models and their application in Traditional Chinese Medicine

LIU Zhiheng², YUAN Xiaohong^{1,2}, LIU Lin^{1*}

(1. the First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine University, Changsha 410007, China.

2. Hunan Traditional Chinese Medicine University, Changsha 410208)

【Abstract】 There are many problems in the clinical treatment of depression, such as the high toxicity and side effects of drugs, and high relapse rate after medication withdrawal. Accordingly, there is an urgent need for the application of Traditional Chinese Medicine approaches. Likewise, increased basic research of Traditional Chinese Medicine is also needed. However, use of animal experiments for basic research creates some problems. In particular, animal models of depression based on modern medical etiology and pathology theory cannot be well applied to research of Traditional Chinese Medicines. Therefore, disease and syndrome models are often combined to construct a combination model of disease and syndrome suitable for animal experiments of Traditional Chinese Medicines. This article describes the preparation of a combination disease and syndrome model that uses correlative research as the starting point to make it more scientifically and reasonably applied to innovative research of Traditional Chinese Medicines.

【Keywords】 depression; stagnation syndrome; Traditional Chinese Medicine; animal model; combination model of disease and syndrome

随着物质条件和生活水平的提高,不仅是生理上的疾病,同时心理精神类疾病的发生率也同样在

提升。根据流行病学调查数据显示,抑郁症已成为严重威胁人类健康的第二大疾病^[1],其以显著而持

【基金项目】 国家自然科学基金 (82004346, 82104793); 湖南省自然科学基金 (2021JJ30018, 2019JJ50461); 湖南省科技创新计划资助 (2021RC3102); 湖南省教育厅项目 (20B448, 20B433); 湖南省中医药管理局重点项目 (2021205); 湖南中医药大学校级重点项目 (2019XJJJ032, 2019XJJJ070); 长沙市杰出创新青年培养计划项目 (kq1802008); 湖南中医药大学中医学国内一流建设学科项目 (2018-2020)。

【作者简介】 刘志恒 (1995—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治心脑血管疾病。E-mail: 867639551@qq.com

【通信作者】 刘林 (1984—), 男, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向: 中药新药开发与研究。E-mail: 286410883@qq.com

久的情绪低落为主要临床特征,主要表现为心境低落、意志活动减退、思维迟缓和认知功能损害,同时可伴有睡眠障碍、焦虑,甚者可出现严重的自残或自杀行为。尽管现在大众对抑郁症的关注日益提高,但其发病机制尚未明确,可能与遗传因素、生物因素、社会因素等相关。现有的临床药物治疗方案,存在其毒副作用明显,停药后容易复发等问题,而且目前在抗抑郁药物的研发进展上并无突破^[2]。相较之下,以祖国医学为主要治疗手段的临床治疗中明显取得相对不错的疗效。所以从中医药基础研究出发,以祖国医学的角度去探索抑郁症的发病机制和相关药物的治疗机制是一个新的突破口。根据传统医学中“同病异治”和“辨证论治”的理论指导,抑郁症患者群体有着相对一致的主症和相对差异较大的伴发症,所以针对其个体的不同情况,采取的药物和治疗方案也不相一致。因此,在中医药基础研究中,建立与传统医学相对应的证候抑郁证动物模型是关键环节。

1 抑郁症动物模型的制备

理想的抑郁症造模动物主要有两个要求:第一点是其生理病理机制与人类高度相似;第二点是与人类抑郁症发病机制相似,且抑郁症症状能被人类使用所使用的抗抑郁药物所缓解^[3]。这些要求都是为了更好的模拟人类机体,从而对抑郁症发病机制和治疗方法的研究产生更具有可行性且有信服力的结果。

1.1 造模动物种类及品系的选取

目前应用于抑郁症造模的动物主要有大鼠、小鼠、非人灵长类动物^[4]等,其中以小鼠、大鼠最为常用^[5]。虽然非人灵长类动物与人类有较高的亲缘关系,情感神经中枢和内分泌都与人有较高的重合度,因而作为最理想的实验动物^[6],但其造价昂贵,样本量稀少,因此不多论述。目前最常用于制备抑郁证动物模型的动物种类是小鼠、大鼠。

不同品系的小鼠都有其独特的表型跟适用方向,是目前疾病动物研究中应用最广的动物模型。其具有体积小、价格低、同时还可从网络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优势^[7]。目前国内外常用的小鼠有:KM 小鼠^[8-9],BALB/c 小鼠^[10]、C57BL/6J 小鼠^[11-12]等。与小鼠相比较,抑郁症造模实验中大鼠的体重变化

和行为学观测数据更为明显,使抗抑郁药物的效果及其指标更具有参考性。常用的大鼠品系主要有 Sprague Dawley (SD) 大鼠^[13]、Wistar 大鼠^[14]、Wistar Kyoto (WKY) 大鼠^[15-16]、Flinder Resistant Line (FSL) 大鼠^[17]、Fawn-Hooded (FH) 大鼠^[18]。

1.2 模型制备方法

应激作为人类抑郁症发病的主要原因之一,且通过人为手段给予动物不同的应激因素来制备的抑郁证动物模型能有效地被临床抗抑郁药物所缓解,故应激造模是目前最常用的方法之一,其中包括行为绝望模型^[19-20]、习得性无助模型^[21]、社会应激模型^[22-23]、慢性不可预知温和性模型等。慢性不可预知温和性应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 是应激模型中最为常用的一种,通过每日不定时给予动物不同的较温和的刺激因子,一般是两种以内,连续 2 d 不重复,从而对动物造成长时间稳定的应激压力,引起实验动物类抑郁症相关行为的出现^[24]。该造模方法有效地避免了单一应激可能会引起动物的适应性的问题,同时具备高度有效性,所以可靠性较强^[25],是一种较为广泛使用的抑郁症造模方法。

除了应激造模外,还有手术造模、药物诱导造模、遗传造模等方式。手术造模稳定性高、且无药物交互影响,但模型制备难度高,不同动物操作不一,而且难以保证实验动物的操作一致性。药物诱导模型是针对目前广泛认可的抑郁症发病机制,通过药物的方式去诱导抑郁症的发生^[26-27],主要用于筛选专一性靶点的抗抑郁药物。但以药物诱导的抑郁证与人类抑郁症的发病机制有一定的差异,因此该造模方式受到一定的使用限制^[28]。遗传造模是通过近代杂交或者基因手段去构建抑郁证动物模型。有研究表明,抑郁症有明显的家族易感性,且与部分基因存在关联^[29],但是通过对单一基因或多个基因位点执行基因敲除等手段构建的抑郁证动物模型尚不稳定,且存在重复性不高、造价昂贵等问题,所以一般较少使用。

2 病证结合动物模型进展

抑郁症,属于传统医学里的“郁证”范畴。现代不同的医家在继承前人的知识下对抑郁症又有了不同的理解与阐述。有医家认为肝主疏泄,对情志有重要的调节作用,故情志内伤以致肝气郁结,肝

的生理特性受到影响,则发为郁证^[30]。而肝、脾二者各为木土,根据五行相生相克,肝气郁结,易木旺乘土,故脾亦失健运,此理论是“见肝之病,知肝传脾”思想重要体现^[31],所以临床上既有肝气郁结证型,也有肝郁脾虚证型病人。同时有医家在临床对抑郁症患者进行观察,发现其常伴随神疲乏力,反应迟钝,忧愁多思等心神失养,心神不振症状,从而提出阳气抑竭、神颓志衰也是抑郁症的病机之一^[32]。还有医家主张肾主精,肝藏血,而精血同源,肝肾藏精血以充养脑髓,只有精血充足,脑髓得以充盈,人的精神活动得以正常维持^[33]。若肝肾的生理功能失调,也容易发生抑郁症。总而言之,基于传统医学中的“整体观念”,不同脏腑病变都有可能引起抑郁症的发生。临床上主要包括了这几种证型:肝气郁滞、肝郁脾虚、肝肾阴虚等^[34]。

动物实验是中医药与现代医学接轨的重要桥梁,所以构建适合于中医药研究的动物模型是重中之重。以传统医学的角度看来,一个疾病的发生不是单一的病因起作用,而是综合性的病因与机体内在因素相互作用,最终呈现出的一个病理状态^[35]。很明显,单纯地构建疾病动物模型不能满足中医学概念中的“整体观念”以及“辨证论治”。因此在制备单一的抑郁症动物模型基础上,结合证候模型来模拟人类抑郁症发病以及其证型特点,以构建病证结合抑郁症动物模型运用于中医药基础研究^[36]。

2.1 肝郁气滞证郁证动物模型

目前肝郁气滞证型抑郁症动物模型的具体制备方式主要是 CUMS 造模和慢性束缚性应激(chronic restraint stress, CRS)造模。有学者基于传统医学中“肝属木,主疏泄,喜条达而恶抑郁”的理论,认为肝郁气滞模型造模的关键应是造成“郁怒”,故采用慢性束缚性应激造模来构建肝郁气滞证型抑郁症动物模型^[37]。通过将小鼠被困于自制的束缚管中,只有四肢能进行微小的动作,且随着小鼠体重的增加,体积增大,造模小鼠全身被限制于狭小空间内,使其郁怒,从而构建肝郁气滞证型抑郁症动物模型。其动物模型在符合抑郁症相关行为学改变的前提下,与同实验的肝郁脾虚证型抑郁症动物模型相比,旷场自我活动次数明显要少,符合肝郁气滞证表现。而运用 CUMS 构建肝郁气滞证型抑郁症小鼠,同样是通过“郁怒”病因来诱发肝的疏泄失常,气机不畅,以致肝郁气滞证型郁证的发

病^[38]。造模成功后,小鼠蔗糖水摄取量减少,表现了对奖赏的不敏感,同时还有体重增加速度减缓,内分泌系统活性异常等一系列表现,符合临床上抑郁症患者的表现。而在此动物模型上使用具有疏肝理气作用的逍遥散,能明显减轻甚至消除其抑郁症状,以证明该肝郁气滞病证结合模型的成功^[39]。现有研究者通过使用疏肝、疏肝健脾、健脾三种不同主要功效的代表中药复方汤剂比较不同治则对肝郁气滞证抑郁症动物模型海马中神经递质相关表达基因的不同干预作用^[40]。结果显示疏肝和疏肝健脾两种代表方剂对该动物模型都有着明显的抗抑郁作用,而健脾组的中药复方则无明显作用。这不仅说明了在肝郁气滞证型抑郁症的治疗中,疏肝理气是其最重要的治则,可对大鼠海马的神经递质受体基因表达有促进作用,同时也验证了该证候动物模型的成功制备,具备证候的独特性。

2.2 肝郁脾虚证郁证动物模型

目前针对中医药研究实验所使用的肝郁脾虚证型抑郁症动物模型基本为 CRS 动物模型^[41]或 CUMS 动物模型。近来有学者基于“苦寒败胃,而胃与脾相表里”的中医学理论,结合 CUMS 造模方法和大黄水溶液灌胃构建肝郁脾虚证型抑郁症动物模型。其模型小鼠表现活动速度减缓、活跃度下降、蔗糖偏好指数降低、悬尾不动时间和强迫游泳不动时间延长等典型抑郁症状;同时还出现进食欲望下降、体重增长缓慢、大便稀溏的肝郁脾虚症状,说明该小鼠模型同时具备抑郁症表现和肝郁脾虚证的相关表现^[42]。也有研究者根据“味过于酸,肝气以津,脾气乃绝”的中医理论,在 CRS 制备的肝郁气滞证型抑郁症动物模型基础上,同时全天给动物饮用 5% 食醋溶液^[37]。该模型相对于单纯的 CRS 模型在旷场实验中爬行格数明显降低,强迫性游泳不动时间延长,可能与“脾主肉”有关,脾虚则肌肉萎缩,进而少动,这对病证结合动物模型制备的探索和评估证候模型有一定启示作用。

有研究表明 BALB/c 小鼠在不同的抑郁症造模方式下均表现出明显且稳定的气虚证候易感性体质,主要表现为前爪抓力下降,负重游泳时间下降和掌纹血色度下降等^[43]。同时该小鼠的肝郁脾虚证郁证症状能被健脾益气代表中医方剂四君子汤所逆转,小鼠肌肉和海马中 PKA-CREB 信号表达均明显增加^[44]。此说明了该品系所制备的抑郁症动

物模型符合气虚证候,同时还提示了四君子汤改善气虚证候治疗抑郁症的机制可能与 PKA-CREB 信号通路有关,为探究抑郁症发病机制提供新的思路。接着再有进一步的研究,以理气为主要功效的中药复方越鞠丸治疗 BALB/c 小鼠的气虚证抑郁症并无四君子汤般显著。虽然对小鼠抑郁症同样有治疗作用,也提高了肌肉和海马中 PKA-CREB 信号表达,但其气虚证症状并无改善^[45]。此说明了越鞠丸也同样可能是通过调节 PKA-CREB 信号通路来达到治疗抑郁症的效果。通过构建不同的病证结合抑郁症动物模型,以不同的中药复方汤剂去探索其共同点,也许可以为抑郁症的发病基础机制提供一种新思路,同时其中不同的点也许可以为中医药不同证型的区别提供现代理论基础,也是为抑郁症患者个体间的差异提供更好的治疗方案以及研发更好的对症药物。

2.3 肝肾阴虚证郁证动物模型

有研究通过对比 CUMS 结合温燥药灌胃、CUMS 结合悬尾以及 CUMS 结合甲状腺激素注射此 3 种肝肾阴虚证抑郁症动物模型制备方法,以寻求一种较符合肝肾阴虚证的模型^[46]。从结果来看,CUMS 结合甲状腺激素注射诱导的肝肾阴虚证抑郁症模型大鼠处于一种阴虚型亢奋的状态;其表现为易惊怒、大便干燥、毛湿无光泽、捉拿时反应剧烈,因而明显较其他两种制备方法更具有代表性^[47]。但通过化学药物诱导的中医证候相关表现存在一个共同的缺点,即由药物诱导所表现出来的症状与中医理论中的病因病机不符。有研究表示,以滋肾阴为主要功效的忧虑康液不仅能对阴虚证抑郁症小鼠的行为学有逆转作用,同时能修复肾、肾上腺、足跖汗腺细胞形态学损伤,以及降低血浆环腺苷酸(cAMP)含量,甚至高剂量的忧虑康液比滋补肾阴的代表方六味地黄丸有着更好的治疗效果。也有研究表示,以滋补肝肾为主要功效的滋肾益脑方在由 CUMS 结合甲状腺激素注射制备的肝肾阴虚证抑郁症小鼠身上,可对抗由慢性应激引起的行为学变化,同时还可使海马区的 *BDNF*、*TrkB* 基因表达明显升高^[48-49]。这些研究都不单单说明了该中药复方汤剂的临床意义和其治疗药理机制,同时也为探索抑郁症的发病机制提供了新的思路。

2.4 其他证型

除了上述证型,传统医学中的郁证还有其他证

型,如心脾两虚、气郁化火、阳虚^[50]等。有研究指出通过利血平注射造模的抑郁症小鼠出现体温下降以及行动能力下降等阳虚症状,因此可把该模型用作阳虚证抑郁症的研究中。而临床上针对心脾两虚证和气郁化火证两种郁证的复方中药汤剂,即归脾汤^[51]和丹栀逍遥散^[52]在抑郁症实验中对 CUMS 抑郁症动物模型都有明显的抗抑郁效果,故其药理机制还需要进一步的探索。在抑郁症临床治疗上中医药治疗具有很高的研究价值。

3 小结与展望

目前抑郁症临床西药治疗方案,存在其毒副作用明显,停药后容易复发等问题,而以祖国医学为主要治疗手段的临床治疗中明显取得相对不错的疗效。所以以祖国医学的角度出发,探索以中医药治疗为主的临床治疗方案,以中医药理论的视角去探索抑郁症的发病机制,也许能够成为抑郁症发病机制的突破点。

动物实验是所有医学基础研究的基石,但目前中医药基础研究的动物实验环节尚存在着问题。目前最适用于中医药基础研究的动物模型是病证结合动物模型,其优点主要有:(1)其是根据现代医学的病理病因理论复制出来的疾病模型,所以符合现代医学理论对动物模型的要求;(2)其同样基于中医整体观念及辨证论治等中医药特色传统理论,把人类疾病某特定阶段所表现出来的症状在动物身上加以复制,使其具有中医药特色;(3)其同时符合现代医学与传统医学的相关理论,所以对于中医药基础研究来说,病证结合动物模型是中医药研究与现代医学的结合点。但缺点同样是明显的:(1)目前评估证候动物模型成功与否的标准尚未能从定性向定量转变,即使有学者提出相关的定量标准也没有得到大多数认可;(2)难以用现代医学的生化指标或者病理标准去评估证候动物模型是否成功;(3)病证结合动物模型的制备尚未有统一的标准,都是依据各自对传统医学的理解来设置相关的应激因素,通常是单一因素或多个因素来制备,这与人类生活中由综合性病因引起疾病的发生有一定的差别;(4)与单纯的疾病动物模型制备和证候动物模型制备相比,病证结合模型的制备都要困难,且重复性较低,不利推广。目前对于病证结合动物模型的评估大多采取以方测证或者以药测证

的方法评估动物模型证候方面的表现,同时用现代医学的行为表现学、生理病理学表现去评估动物模型疾病方面的表现。病证结合动物模型作为一种现代医学知识理论和传统医学知识理论相结合的产物,对中医药基础研究有着不可或缺的作用,虽然目前问题也同样存在着许多,但今后会在不断的发展下变得完善,为中医药理论和现代医学理论相融合作出巨大的贡献。

参考文献:

- [1] Shen P, Hu Q, Dong M, et al. Venlafaxine exerts antidepressant effects possibly by activating MAPK-ERK1/2 and P13K-AKT pathways in the hippocampus [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 335: 63-70.
- [2] Ionescu DF, Papakostas GI. Current trends in identifying rapidly acting treatments for depression [J]. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2016, 3(2): 185-191.
- [3] Yan HC, Cao X, Das M, et al. Behavioral animal models of depression [J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26: 327-337.
- [4] Worlein JM. Nonhuman primate models of depression: effects of early experience and stress [J]. *ILAR J*, 2014, 55(2): 259-273.
- [5] 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.
- [6] Meyer JS, Hamel AF. Models of stress in nonhuman primates and their relevance for human psychopathology and endocrine dysfunction [J]. *ILAR J*, 2014, 55(2): 347-360.
- [7] Alpers CE, Hudkins KL. Mouse models of diabetic nephropathy [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20(3): 278-284.
- [8] 张洪, 鲍波. 浅谈国内 BALB/c 小鼠及 KM 小鼠的基本生物学特性 [J]. *中国实用医药*, 2010, 5(3): 252-254.
- [9] 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, 17(5): 592-593.
- [10] 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.
- [11] Faye C, McGowan JC, Denny CA, et al. Neurobiological mechanisms of stress resilience and implications for the aged population [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2018, 16(3): 234-270.
- [12] 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 [A]. 第十二届中国实验动物科学年会 (2016·南宁) 论文集 [C]; 2016.
- [13] Nguyen KT, Gates CA, Hassell JE, et al. Evaluation of the effects of altitude on biological signatures of inflammation and anxiety- and depressive-like behavioral responses [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 111: 110331.
- [14] 李杉杉, 刘新民, 王琼. 基于文献数据库的慢性不可预见性温和应激诱发抑郁症动物模型研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(4): 77-83.
- [15] Malkesman O, Weller A. Two different putative genetic animal models of childhood depression-a review [J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 88(3): 153-169.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 乔向阳, 王晓英, 刘宏云. 不同研究条件对 BALB/c 小鼠强迫游泳实验的影响 [J]. *海南医学*, 2012, 23(2): 24-26.
- [20] Xu D, Qiao T, Wang Y, et al. Alginate nanogels-based thermosensitive hydrogel to improve antidepressant-like effects of albiflorin via intranasal delivery [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 2137-2149.
- [21] Pryce CR, 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(3): 242-267.
- [22] Wei Y, Wang G, Chen J, et al. Maternal deprivation induces cytoskeletal alterations and depressive-like behavior in adult male rats by regulating the AKT/GSK3 β /CRMP2 signaling pathway [J]. *Physiol Behav*, 2021, 242: 113625.
- [23] Donahue RJ, Muschamp JW, Russo SJ, et al. Effects of striatal Δ FosB overexpression and ketamine on social defeat stress-induced anhedonia in mice [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(7): 550-558.
- [24] Zhu Y, Qu Y, Zhang J, et al. Phencylonate hydrochloride exerts antidepressant effects by regulating the dendritic spine density and altering glutamate receptor expression [J]. *Behav Pharmacol*, 2021, 32(8): 660-672.
- [25] 赵谦, 王安娜, 高雪松, 等. 慢性不可预见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.
- [26] Bai G, Qiao Y, Lo PC, et al. Anti-depressive effects of Jiao-Tai-Wan on CORT-induced depression in mice by inhibiting inflammation and microglia activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114717.
- [27] Gerhard DM, Wohleb ES, Duman RS. Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity [J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(3): 454-464.
- [28] 苗茸茸, 曲显俊. 抑郁症动物模型的研究进展 [J]. *实验动物科学*, 2019, 36(3): 80-85.
- [29] 李谨, 汪水利, 李云庆, 等. 抑郁症易感基因的研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(1): 103-106.

- [30] 隋璐, 王晓红. 抑郁症“从肝论治”现代研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(2): 168-170.
- [31] 陈锦明, 江学敏, 王维斌, 等. “见肝之病, 知肝传脾”思想在抑郁症防治中的运用 [J]. 福建中医药, 2020, 51(2): 49-50, 56.
- [32] 吴建林. 从心阳探讨抑郁症的病机关键 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(6): 597, 601.
- [33] 张晶晶, 李涛. 肝肾同治法治疗慢性肾衰竭抑郁症临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(12): 1891-1895.
- [34] 谈荣珍, 章新友, 张玉娇, 等. 抑郁症的证型与体质及其关系的文献研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(4): 32-36.
- [35] 傅益群, 吕健. 动物模型与中医证候关系释义 [J]. 中医药学刊, 2004, 22(9): 1665-1666.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 张军会, 李铭, 李智辉. 肝郁证动物模型造模方法与判定标准纵览 [J]. 山西中医, 2012, 28(8): 51-53.
- [39] 金光亮, 南睿, 郭霞珍. 慢性应激肝郁证大鼠模型的建立 [J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 18-21.
- [40] 于琦, 金光亮. 三种复方对慢性应激肝郁模型大鼠海马 5-HT_{1A} 受体基因表达的影响 [J]. 北京中医药, 2008, 27(1): 57-59.
- [41] Zheng QL, Zhu HY, Xu X, et al. Korean red ginseng alleviate depressive disorder by improving astrocyte gap junction function [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 281: 114466.
- [42] 童萍, 李玉芳, 李睿博, 等. 基于“病证结合”构建与评价一种新的抑郁症肝郁脾虚证小鼠模型 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(1): 50-53.
- [43] 周欣, 薛文达, 李守雪, 等. 不同抑郁症模型下证候差异的品系依赖性研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(2): 151-156.
- [44] 陈茵, 邹之璐, 何骁隼, 等. 抑郁症气虚证候模型小鼠的药物反证与分子信号研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 147-151.
- [45] 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.
- [46] 陈晓阳, 陈容, 李晟, 等. 肾阴虚抑郁症大鼠模型的建立及评价 [J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(5): 28-31.
- [47] 丁凤敏, 陈家旭, 邹小娟, 等. 抑郁症中医证候动物模型研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 245-247.
- [48] 史冰, 李晟, 陈晓阳, 等. 忧虑康液对抑郁肾阴虚模型大鼠的滋肾阴作用机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 171-175.
- [49] 秦莉花, 李晟, 陈晓阳, 等. 滋肾益脑方对肾阴虚抑郁模型大鼠脑源性神经营养因子、酪氨酸激酶受体 B 基因表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(5): 1293-1295.
- [50] 丁元庆. 抑郁症病机与经方证治 [J]. 山东中医杂志, 2020, 39(4): 323-326, 394.
- [51] 陈宝忠, 王璐, 刘春秋, 等. 归脾汤对抑郁模型大鼠脑内 5-HT 及 NE 含量的影响 [J]. 中医药信息, 2014, 31(5): 14-15.
- [52] 龚胜兰, 富文俊, 黄彬青, 等. 抑郁症海马神经可塑性损伤机制探讨及丹栀逍遥散调控作用的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(3): 663-666.

[收稿日期] 2021-11-15