

王静茹, 曾贵荣, 常露露, 等. 社会挫败动物模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 112-116.

Wang JR, Zeng GR, Chang LL, et al. Research progress on animal models of social defeat [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(3): 112-116.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 03. 016

社会挫败动物模型研究进展

王静茹¹, 曾贵荣², 常露露¹, 姜 宁³, 朱 蔷¹, 刘顶鼎^{1*}, 林新文^{4*}

(1. 贵州中医药大学药学院, 贵阳 550025; 2. 湖南省药物安全评价研究中心 & 新药药效与安全性评价湖南省重点实验室, 长沙 410331; 3. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所药理毒理研究中心, 北京 100193; 4. 湖南省药品审核查验中心, 长沙 410001)

【摘要】 社会挫败应激是以物种间的从属关系为基础的社会应激方式, 它通过同种动物相同或不同品系个体间的挫败行为导致抑郁样及其他行为改变。目前, 抗社会挫败药物研究较少, 现有动物模型存在一定的缺陷, 且无统一标准。本文就近年来社会挫败动物模型应用的研究及其发病机制进行综述, 为开发抗社会挫败药物提供可供参考的动物模型。

【关键词】 社会挫败; 动物模型; 抗社会挫败药物; 发病机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 03-0112-05

Research progress on animal models of social defeat

WANG Jingru¹, ZENG Guirong², CHANG Lulu¹, JIANG Ning³, ZHU Qiang¹, LIU Dingding^{1*}, LIN Xinwen^{4*}

(1. School of Pharmacy, Guizhou University of TCM, Guiyang 550025, China. 2. Hunan Center of Drug Safety Evaluation and Research of Drugs & Key Laboratory of New Drug Efficacy and Safety Evaluation of Hunan Province, Changsha 410331. 3. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193. 4. Hunan Drug Examination and Inspection Center, Changsha 410001)

【Abstract】 Social defeat stress is a social stress method based on the subordination relationship between species. It leads to depression-like and other behavioral changes through frustrating behaviors between individuals of the same animal or different strains. Currently, few studies examine anti-social defeat drugs and the existing animal models have certain shortcomings and there is no uniform standard. This article reviews recent research on the application of social defeat animal models and their pathogenesis and provides a reference animal model for the development of anti-social defeat drugs.

【Keywords】 social defeat; animal models; anti-social defeat drugs; pathogenesis

随着生活节奏的加快, 社会压力也随之而来, 社会挫败应激是以物种间的从属关系为基础的社会挫败应激方式, 使挫败动物产生情感和精神压力, 从逐渐出现抑郁、焦虑等因社会挫败而引起的疾病。

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(81860844); 贵州省科技计划项目(黔科合基础[2019]1038号); 贵州省教育厅青年科技人才成长项目(黔教合 KY 字[2016]185); 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(QZYY-2016-001); 贵州中医药大学药效物质基础及作用机理研究中心(贵中医党办发[2019]20号)。

【作者简介】 王静茹(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理研究。E-mail: 853981753@qq.com

【通信作者】 刘顶鼎(1986—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 神经系统疾病药理研究及中药民族药新药研究与开发。E-mail: 249000559@qq.com

林新文(1982—), 男, 硕士, 主管中药师, 研究方向: 中药药理。E-mail: 1829144878@qq.com

* 共同通信作者

而引发一系列疾病,这些疾病主要有社交逃避、情绪低落、焦躁、快感缺失、认知功能降低等特征^[1-2]。社会挫败的发生严重影响患者的工作与生活质量,给家庭及社会带来沉重的负担。通过对社会挫败动物模型文献研究发现,虽造模方式有多种,但无统一标准。其行为检测可使用高架十字迷宫测试,悬尾测试和强迫游泳测试等一系列行为学方法^[3]。目前,社会挫败发生机制尚不明确,治疗药物研究较少,因此进一步研究社会挫败动物模型及其发病机制,对开发新的治疗途径和方法具有重要意义。本文通过总结社会挫败动物模型及其发病机制的研究现状,为开发抗社会挫败药物提供可供参考的动物模型。

1 社会挫败动物模型

1.1 慢性社会挫败模型

慢性社会挫败动物模型最初是由 Tornatzky 和 Miczek 在大鼠中建立^[4]。在此基础上对其改造,过程如下:以小鼠为实验对象,选取一批月龄、体重较大的具有攻击性的小鼠用于造模。社会挫败动物模型刺激主要分为两个阶段:第一阶段,实验鼠 C57BL/6J 进入 CD1 小鼠的领地,被连续攻击 5~10 min;第二阶段对小鼠进行 24 h 的感官接触,慢性应激过程连续应激 10 d。其详细过程为:每天将 C57BL/6J 小鼠放入陌生 CD1 小鼠的饲养笼中,发生攻击行为后,将 C57BL/6J 小鼠继续暴露于 CD1 小鼠 5 min(第一阶段);随后将 C57BL/6J 小鼠与 CD1 小鼠用金属孔板隔开,使 2 只小鼠保持视觉、嗅觉等的接触(第二阶段)^[5]。

造模完成后对小鼠进行行为学评价,通过对小鼠进行社交回避测试发现应激后小鼠的社交互动行为减少^[6]。在新颖物体测试、Y 迷宫测试、社会交互测试过程中应激小鼠的学习记忆力降低、焦虑水平显著提高^[7]。强迫游泳测试中,应激小鼠不运动时间明显增加^[5]。以上行为学实验表明,慢性社会挫败模型适用于社会挫败的造模。

动物模型所存在的一些问题主要表现在造模成功率以及检验效能上^[4]。本类模型造模简单,造模周期短,且造模成功率高;同时该模型普遍用于雄性小鼠的造模,所选用的攻击小鼠大多为体重较大具有攻击性的雄性小鼠,雌性小鼠往往不具有较大的攻击性,在使用雌性小鼠造模时会导致造模成功率下降。有研究发现慢性社会挫败模型在造模

成功后会发生慢性逆转现象^[8]。

1.2 母子分离模型

选择健康的孕鼠为研究对象,仔细照料每只孕鼠直至其生产。将新生幼鼠按照母子分离模型的标准进行造模,在小鼠出生后第 3 天开始,使其与母鼠分笼处理 3 h,直至出生后第 22 天幼鼠断奶。具体步骤如下:每天早上 8:00 起,将每只母鼠从鼠笼中拿出,并将每只母鼠单独放置在另外一个鼠笼,只留幼鼠在原本的鼠笼中,3 h 后(即 11:00)再次将每只母鼠与其各自幼鼠合笼。在幼鼠断奶后,挑选健康雄性幼鼠,将其分笼饲养至 10 周龄^[9-11]。

对小鼠进行 Morris 水迷宫测试,发现小鼠目标象限停留时间和穿越平台次数减少,表现出小鼠认知功能障碍^[12]。在强迫游泳测试中,小鼠不运动时间显著增加;高架十字迷宫测试发现应激小鼠焦虑水平明显增加^[13]。降压回避测试发现应激小鼠出现短期记忆损伤^[14]。由此推断,该类模型适合社会挫败模型造模。

该模型为生命早期的一种应激反应,常用于神经精神类疾病致病机理的应用研究,如社会挫败^[15]、精神分裂^[16]、抑郁症^[17]等的机制研究。造模过程简单、易于操作,但应用局限,只适用于新生幼年小鼠的造模。

1.3 慢性束缚模型

选用 SPF 级的小鼠,将小鼠放置与其身材相近的束缚器中,每天固定时间段应激 2 h,持续应激 14 d^[18]。

造模结束后对小鼠进行行为学评价,通过对小鼠糖水偏好测试和悬尾测试发现:应激小鼠糖水偏爱分数下降,不动时间延长^[19-20];旷场实验测试显示,应激小鼠自发活动路程明显缩短,诱导焦虑样行为^[21];明暗箱实验测试发现应激小鼠明箱停留时间减少,明暗箱穿梭次数显著降低^[22]。综上所述,慢性束缚模型适用于社会挫败的造模。

该模型造模简单、造模周期短,雌性及雄性小鼠均适用。但该模型造模过程较为单一,小鼠易产生适应性^[23]。

1.4 足底电击模型

以小鼠为实验对象,将小鼠放置于电击箱内给予不可预知性的电击刺激 20 min。在造模过程中,小鼠对电击刺激不可逃避,每天相同时间段对小鼠进行刺激,持续 14 d^[15]。

通过对造模成功后小鼠进行高架十字迷宫测

试行为学评价发现,小鼠焦虑行为明显^[24]。明暗箱测试发现应激小鼠暴露在光照下的时间减少,表明小鼠焦虑增加^[25],在强迫游泳测试和 Morris 水迷宫测试中,应激小鼠静止时间延长,寻找平台的潜伏期和游泳强度显著延长,表现出类似抑郁样行为、空间学习能力损害^[26]。因此,足底电击模型致抑郁、焦虑样行为,可作为社会挫败模型的一种。

该类模型使用范围较广,主要用于社会挫败等神经精神疾病的造模^[27]。且造模过程简单。但在应用于社会挫败造模时,应注意造模时长的选择^[28],以免其他疾病的发生。

1.5 孤养模型

将断奶后的新生小鼠单只单笼隔离饲养于安静的环境中,饲养 4~6 周^[29]。

造模结束后,采用高架十字迷宫实验、小鼠暗箱实验、小鼠孔板实验、隔离小鼠攻击实验对小鼠的焦虑行为进行行为学评价,发现小鼠具有明显焦虑样行为^[30]。小鼠造模成功后其行为学主要表现为焦虑不安、恐惧、易激惹、攻击性强等特点^[31],根据以上行为学表明该模型适用于社会挫败的造模。

孤养模型用于社会挫败等神经精神类疾病造模时常与其他应激模型配合使用,如:慢性温和不可预见性刺激模型,可使其效果更加显著^[32-34]。有研究发现,幼年孤养的小鼠再次回归社会后,其社会障碍并没有减轻,说明孤养模型不会产生逆转,会产生永久的行为缺陷^[15],且该类模型造模简单,雄性、雌性小鼠均适用。

综上所述,社会挫败动物模型有慢性社会挫败模型、母子分离模型、慢性束缚模型、足底电击模型、孤养模型等。

2 发病机制

社会挫败应激会显著影响啮齿动物大脑以及形态学的改变,近几年研究发现主要与海马区 (hippocampus, Hip)、中央杏仁核区 (central amygdala, CeA)、前皮质额叶区 (prefrontal cortex, PFC) 等脑区中的蛋白质、神经因子及神经通路等有关^[35]。

组蛋白是真核生物体细胞染色质与原核细胞中的碱性蛋白质,具有基因调控作用。有研究发现,组蛋白的表观遗传修饰在脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic, BDNF) 的转录中起着至关重要的作用^[36]。研究者通过表观遗传调控 N-甲

基-D 天冬氨酸 (N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体亚基的表达进行蛋氨酸介导抵御慢性社会挫败压力的能力研究时发现:蛋氨酸通过一种涉及组蛋白甲基化的表观遗传机制而发挥抗抑郁样作用^[37]。由此,表明组蛋白甲基化与社会挫败有关。同时,研究发现社会挫败还与色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF)^[38]、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)^[39] 等有关。

小鼠海马区 BDNF 对社会挫败长期神经和行为可塑性方面有着重要的作用^[40],且 BDNF 在中脑边缘多巴胺通路中是社会挫败产生的一个关键中介^[41]。研究表明,应激后小鼠海马区 BDNF 水平显著降低^[42]。给予小鼠抗抑郁药物,使 BDNF 的水平提高,降低了应激小鼠的敏感性^[43]。同时,有研究者发现应激后小鼠 BDNF 下调的原因主要与 BDNF 启动子位点抑制性组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸甲基化有关^[41],具体改变机制还有待研究。

神经通路在调节蛋白质以及神经因子方面具有重要作用。慢性社会挫败应激影响 γ -氨基丁酸 B 型受体 (γ -aminobutyric acid type B receptor, GABA_BR) 通路的表达,导致 GB₂ 蛋白上调^[44]。同时,研究表明 Wnt 信号通路异常会导致抑郁样行为,调节 Wnt 信号通路会使小鼠抑郁样行为减轻^[40]。此外,研究者发现社会挫败与蛋白激酶/cAMP 反应元件结合蛋白^[45]、糖原合成激酶 3 β ^[46] 等信号通路有关。

综上所述,研究表明社会挫败与组蛋白甲基化、BDNF 调控以及 GABA_BR 通路的表达等有关。此外,研究发现肠脑轴^[47]、小胶质细胞^[48] 等在社会挫败中也发挥了不可忽视的作用。

3 问题与展望

目前,神经精神类疾病已成为一大研究热点,但对社会挫败动物模型、发病机制及抗社会挫败药物的研究国内外相对较少。通过对近年来社会挫败动物模型及发病机制文献研究发现,主要存在以下问题:社会挫败的病因复杂、发病机制尚未完全阐明,因此,模型不能完全根据其发病因素造模;社会挫败动物模型类型较多,但目前尚无公认的社会挫败动物模型。因此,在未来的研究中,一方面要注重对社会挫败动物模型的研究;另一方面要进一步深入探讨社会挫败的发病机制,为抗社会挫败药物的研究提供理论依据。

参考文献:

- [1] 刘艺昀. 社会挫败与人源化抑郁模型的系统生物学研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [2] 师培霞, 戴琴, 任辉. 社交挫败模型中应激量的确定以及奖赏在不同应激量下的作用 [J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(20): 2023-2029.
- [3] 牛晨旭, 丁杰, 郝瀚, 等. 社交挫败应激对小鼠探索和绝望行为的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(9): 993-995, 999.
- [4] Blanchard RJ, Blanchard DC. Aggressive behavior in the rat [J]. Behav Biol, 1977, 21(2): 197-224.
- [5] 李明星. Caspase-1 在慢性应激诱导的小鼠抑郁样行为中的作用及机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [6] 牛伟盼, 张月, 王瀚, 等. 慢性社会挫败应激对小鼠海马兴奋-抑制平衡和认知功能的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(5): 275-280.
- [7] 王乐, 李碧蓉, 肖志勇, 等. 二氢杨梅素改善慢性社会挫败应激小鼠认知与情感障碍 [J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(6): 496-500.
- [8] Golden SA, Covington HE, Berton O, et al. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice [J]. Nat Protoc, 2011, 6(8): 1183-1191.
- [9] 李丹丹. 母子分离对大鼠认知功能的影响及机制 [D]. 太原: 山西医科大学, 2019.
- [10] 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.
- [11] 赵莉, 覃媛, 蔡轶, 等. 新生期母子分离对大鼠 2 型糖尿病进程的影响 [J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2017, 38(1): 69-74.
- [12] Gutiérrez-Menéndez A, Banqueri M, Méndez M, et al. How does maternal separation affect the cerebellum? assessment of the oxidative metabolic activity and expression of the c-Fos protein in male and female rats [J]. Cerebellum, 2020, 19(1): 68-77.
- [13] Lorigooini Z, Sadeghi Dehsahraei K, Bijad E, et al. Trigonelline through the attenuation of oxidative stress exerts antidepressant- and anxiolytic-like effects in a mouse model of maternal separation stress [J]. Pharmacology, 2020, 105(5-6): 289-299.
- [14] Park SS, Kim TW, Park HS, et al. Effects of treadmill exercise on activity, short-term memory, vascular dysfunction in maternal separation rats [J]. J Exerc Rehabil, 2020, 16(2): 118-123.
- [15] 吕文婷, 吴华丽, 裴思然, 等. 应激动物模型的研究进展 [J]. 湖北畜牧兽医, 2016, 37(6): 12-14.
- [16] 姜广宇, 董航, 杨福义, 等. 母子分离应激对 Complexin II 基因敲除鼠感觉门控的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(23): 3840-3841.
- [17] 林雪蛟. 哺乳期母子分离对 C57BL/6 雌性小鼠成年后抑郁样行为的影响及其机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [18] Ai H, Fang WQ, Hu HY, et al. Antidiabetic drug metformin ameliorates depressive-like behavior in mice with chronic restraint stress via activation of AMP-activated protein kinase [J]. Aging Dis, 2020, 11(1): 31-43.
- [19] Choi JH, Lee MJ, Cho IH. *Valeriana fauriei* exerts antidepressant-like effects through anti-inflammatory and anti-oxidant activities by inhibiting brain-derived neurotrophic factor associated in chronic restrained stress [J]. IBRO Reports, 2020, 23(3): 245-255.
- [20] Jangra A, Rajput P, Dwivedi DK, et al. Amelioration of repeated restraint stress-Induced behavioral deficits and hippocampal anomalies with taurine treatment in mice [J]. Neurochem Res, 2020, 45(4): 731-740.
- [21] Li ZH, Gao C, Peng J, et al. Multi-omics analysis of pathological changes in the amygdala of rats subjected to chronic restraint stress [J]. Behav Brain Res, 2020, 392: 112735.
- [22] 李世英, 谢云亮. 香附挥发油对慢性束缚应激小鼠焦虑行为的影响 [J]. 中成药, 2018, 40(10): 2140-2143.
- [23] 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.
- [24] 耿婷婷, 汪婷婷, 姜劲峰, 等. 足底电击应激时程对大鼠焦虑样行为的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(1): 69-72.
- [25] Lovelock DF, Deak T. Acute stress imposed during adolescence yields heightened anxiety in Sprague Dawley rats that persists into adulthood: sex differences and potential involvement of the medial amygdala [J]. Brain Res, 2019, 1723: 146392.
- [26] Zhang Q, Hu DX, He F, et al. Locus coeruleus-CA1 projections are involved in chronic depressive stress-induced hippocampal vulnerability to transient global ischaemia [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2942.
- [27] Burke AR, Watt MJ, Forster GL. Adolescent social defeat increases adult amphetamine conditioned place preference and alters D2 dopamine receptor expression [J]. Neuroscience, 2011, 197: 269-279.
- [28] 金玉祥, 陈嘉峰. 应激性防御反应过程中脑内一氧化氮合酶阳性神经元分布的变化 [J]. 神经解剖学杂志, 2000, 16(1): 29-32.
- [29] 魏秀岩. 油酰胺对孤养模型小鼠行为学改变的影响及机制探讨 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [30] Mumtaz F, Khan MI, Zubair M, et al. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model-A comprehensive review [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 1205-1222.
- [31] 魏秀岩, 杨静玉, 吴春福. 黄芩苷对孤养小鼠的抗焦虑作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(2): 142-146.
- [32] 王振龙, 刘宗超, 付至江, 等. 杜仲提取物改善抑郁小鼠的

- 骨代谢机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(1): 50-53.
- [33] 刘佳琳. 肠道菌群介导的槲皮素抗抑郁作用及配伍机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [34] 陈宁, 黄燕. 艾氯胺酮对抑郁大鼠的作用效果及对 cAMP-PKA-CREB 信号通路的 [J]. 四川医学, 2019, 40(8): 785-789.
- [35] 郑慧玲. α -DG 糖基化及其调节在慢性社会挫败应激所致小鼠抑郁样行为中的作用 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [36] Fang W, Zhang J, Hong LY, et al. Metformin ameliorates stress-induced depression-like behaviors via enhancing the expression of BDNF by activating AMPK/CREB-mediated histone acetylation [J]. J Affect Disord, 2020, 260: 302-313.
- [37] Bilen M, Ibrahim P, Barmo N, et al. Methionine mediates resilience to chronic social defeat stress by epigenetic regulation of NMDA receptor subunit expression [J]. Psychopharmacology (Berl), 2020, 237(10): 3007-3020.
- [38] Tian T, Yang YT, Xu B, et al. Pigment epithelium-derived factor alleviates depressive-like behaviors in mice by modulating adult hippocampal synaptic growth and Wnt pathway [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2020, 98: 109792.
- [39] Wang CN, Gong SN, Guan W, et al. Hippocampal overexpression of chordin protects against the chronic social defeat stress-induced depressive-like effects in mice [J]. Brain Res Bull, 2020, 158: 31-39.
- [40] Hyman SE. How mice cope with stressful social situations [J]. Cell, 2007, 131(2): 232-234.
- [41] Berton O, McClung CA, Dileone RJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress [J]. Science, 2006, 311(5762): 864-868.
- [42] Khalifeh M, Hobeika R, El Hayek L, et al. Nicotine induces resilience to chronic social defeat stress in a mouse model of water pipe tobacco exposure by activating BDNF signaling [J]. Behav Brain Res, 2020, 382: 112499.
- [43] Jiang N, Lv JW, Wang HX, et al. Dammarane sapogenins alleviates depression-like behaviours induced by chronic social defeat stress in mice through the promotion of the BDNF signalling pathway and neurogenesis in the hippocampus [J]. Brain Res Bull, 2019, 153: 239-249.
- [44] 毛莉. KCTD12 在慢性社会挫败应激诱导的小鼠抑郁样行为中的作用及机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [45] Wang W, Wang T, Bai SJ, et al. DI-3-n-butylphthalide attenuates mouse behavioral deficits to chronic social defeat stress by regulating energy metabolism via AKT/CREB signaling pathway [J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 49.
- [46] 邓志芳. miR-214-3p 对慢性社会挫败应激所致小鼠抑郁样行为的作用及机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [47] Wang SM, Qu YG, Chang LJ, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion is associated with resilience in mice after chronic social defeat stress [J]. J Affect Disord, 2020, 260: 448-457.
- [48] Nozaki K, Ito H, Ohgidani M, et al. Antidepressant effect of the translocator protein antagonist ONO-2952 on mouse behaviors under chronic social defeat stress [J]. Neuropharmacology, 2020, 162: 107835.

[收稿日期]2020-12-12