

李媛媛,张碧涛,范培健,等. 类风湿关节炎伴发抑郁症模型大鼠制备与评价探讨 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(9): 1105-1113.

Li YY, Zhang BT, Fan PJ, et al. Establishment and evaluation of a rat model of rheumatoid arthritis with depression [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(9): 1105-1113.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.09.001

类风湿关节炎伴发抑郁症模型大鼠 制备与评价探讨

李媛媛¹,张碧涛¹,范培健¹,崔子龙¹,王少贤^{1,2*}

(1. 河北中医药大学,石家庄 050200;2. 河北省中西医结合肺病研究重点实验室,石家庄 050091)

【摘要】 目的 制备并评价类风湿关节炎伴发抑郁症动物模型。**方法** 32只大鼠随机分为正常组(N组)、抑郁组(D组)、关节炎组(RA组)、模型组(RAD组),每组8只。N组正常饲养,D组施加1周孤养与3周慢性不可预知温和刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS),RA组予胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)方法建立关节炎模型,RAD组在建立CIA动物模型基础上施加1周孤养与3周CUMS建立RAD动物模型。通过观测大鼠足趾容积、关节炎指数(arthritis index, AI)、滑膜、踝关节病理和血清白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平评价大鼠类风湿关节炎模型是否制备成功;通过测定体重、摄食量、糖水偏好率、旷场行为学(运动总格数、直立次数),血清促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质酮(corticosterone, CORT)水平及海马病理变化评价大鼠抑郁状态。模型大鼠同时符合上述抑郁状态与类风湿关节炎相关指标检测,则表明RAD动物模型制备成功。**结果** 与N组比较,RA组与RAD组大鼠足趾容积、AI评分及血清IL-1 β 、IL-6水平显著增加($P < 0.05$),关节间隙增宽,滑膜增生明显并延伸至关节腔,可见大量炎细胞浸润,D组与RAD组大鼠体重、摄食量、运动总格数、直立次数、糖水偏好率有不同程度降低,血清CRH、ACTH、CORT水平有不同程度升高,神经元细胞减少,伴有部分细胞核萎缩,模型组尤为明显($P < 0.05$)。**结论** 胶原诱导性关节炎联合孤养与CUMS可较好地模拟RAD模型动物外在表现与内在指标变化,可为RAD疾病的研究提供动物模型参考。

【关键词】 类风湿关节炎;抑郁症;胶原诱导性关节炎;慢性不可预知温和应激;模型评价
【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2023)09-1105-09

Establishment and evaluation of a rat model of rheumatoid arthritis with depression

LI Yuanyuan¹, ZHANG Bitao¹, FAN Peijian¹, CUI Zilong¹, WANG Shaoxian^{1,2*}

(1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China. 2. Hebei Key Laboratory of Integrated Chinese and Western Medicine for Lung Disease Research, Shijiazhuang 050091)
Corresponding author: WANG Shaoxian. E-mail: muhudie@163.com

【Abstract】 Objective To establish and evaluate an animal model of rheumatoid arthritis with depression.
Methods Thirty-two rats were randomly divided into normal group (N group), depression group (D group), arthritis group (RA group) and model group (RAD group), with eight rats in each group. The N group was fed normally, and the

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673881),河北省自然科学基金中医药联合基金培育项目(H2022423375),河北中医学院2023年研究生创新资助立项项目(XCXZZBS2023003)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (81673881), Hebei Province Natural Science Foundation Traditional Chinese Medicine Joint Fund Cultivation Project (H2022423375), Graduate Innovation Project of Hebei University of Chinese Medicine in 2023 (XCXZZBS2023003).

[作者简介] 李媛媛(1992—),女,在读博士研究生,研究方向:中医病证基础研究。Email:2623553329@qq.com

[通信作者] 王少贤(1975—),女,教授,博士,研究方向:中医病证基础研究。Email:muhudie@163.com

D group was fed under solitary rearing for 1 week and chronic unpredictable mild stress (CUMS) for 3 weeks. The RA group was subjected to collagen-induced arthritis (CIA) to establish the arthritis model. In the RAD group, the RAD animal model was established on the basis of the CIA animal model with 1 week of solitary rearing and 3 weeks of CUMS. Toe volume, arthritis index (AI), synovial and ankle joint pathology, and serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were used to evaluate whether the rat model of RA was successfully established. The depression status of rats was evaluated by measuring body weight, food intake, sugar water preference rate, open field behavior (total number of motion cells and number of standing uprights), serum levels of corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and corticosterone (CORT), and pathological changes in the hippocampus. The RAD animal model was successfully established when both depression and RA were present in the rats. **Results** Compared with the N group, the toe volume, AI score, and serum levels of IL-1 β and IL-6 in RA and RAD groups were significantly increased ($P < 0.05$), joint space had widened, synovial hyperplasia was obvious and extended to the joint cavity, and a large number of inflammatory cells were seen. In D and RAD groups, body weight, food intake, total number of motion cells, number of standing uprights, and sugar water preference rate were decreased by various degrees, serum levels of CRH, ACTH, and CORT were increased by various degrees, and neuronal cells were reduced, accompanied by partial nuclear atrophy, especially in the model group ($P < 0.05$). **Conclusions** CIA combined with solitary rearing and CUMS better simulates the changes in external manifestations and internal indicators of RAD model animals, which provides a reference to study RAD disease animal models.

[Keywords] rheumatoid arthritis; depression; collagen-induced arthritis; chronic unpredictable mild stress; model evaluation

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

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)为常见的慢性自身免疫性系统疾病,多因活动受限、疼痛、易反复及长期性等特点,易并发抑郁症^[1],具体表现为情绪低落、食欲降低、兴趣减退、睡眠障碍,甚至自残自杀等^[2]。抑郁的发生与发展亦会加重患者关节炎病情^[3]。如此反复,不利于 RA 患者的疾病恢复与预后改善。有研究报道,RA 患者抑郁症患病率可高达 68%^[4]。

近年来,RA 患者伴发抑郁症(rheumatoid arthritis with depression, RAD)的发病机制已成为国内外研究热点,但 RAD 动物模型的建立与评价、重复性与操作性还待进一步深入探索。故本实验用胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)模拟 RA 患者关节炎状态,同时联合孤养与慢性不可预知温和刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)共同建立 RAD 动物模型,以期临床 RAD 患者的治疗与预后提供实验动物模型相关理论依据与研究思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

32 只健康雌性 SPF 级 Wistar 大鼠,6 周龄,体重 150 ~ 180 g,从北京维通利华实验动物技术有限

公司购买【SCXK(京)2021-0006】,饲养于河北中医药大学动物实验室【SYXK(冀)2022-010】。饲养条件:自由饮水进食(由北京科澳协力饲料有限公司提供普通维持饲料)。饲养环境:昼夜各半循环照明,湿度恒定,控制在 30% ~ 60%,温度控制在 23 ~ 25℃。本研究实验经河北中医药大学实验动物伦理委员会伦理审批(DWLL2018033)。

1.1.2 主要试剂与仪器

牛 II 型胶原蛋白(Chondrex, 20022),弗氏完全佐剂(Sigma-Aldrich, F-5881),Rat TNF- α Quantikine ELISA Kit (R&D, RTA00), Rat IL-1 β /IL-1F2 Quantikine ELISA Kit (R&D, RLB00), Rat IL-6 Quantikine ELISA Kit (欣博盛, ERC003), CRH ELISA Kit (美国凤凰公司, EKE-019-06), ACTH ELISA Kit (美国凤凰公司, EKE-001-21), Corticosterone ELISA Kit (IBL, RE52211)。

384Plus 酶标仪(上海美谷分子仪器有限公司, 中国), 3K15 台式高速冷冻离心机(SIGMA, 德国), YLS-7C 足趾容积测量仪(济南益延科技发展有限公司, 中国), BX53 显微镜(OLYMPUS, 日本)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组

将 32 只大鼠随机分为 4 组,每组 8 只,分别为正常组(N 组)、抑郁组(D 组)、关节炎组(RA 组)、

模型组(RAD 组)。N 组不给予任何刺激,正常饲养;D 组孤养 1 周,加 3 周 CUMS 刺激;RA 组注射胶原佐剂混合溶液建立 CIA 模型;RAD 组建立 CIA 模型,随即孤养 1 周,1 周后施加 3 周 CUMS 刺激。实验共持续 4 周。

1.2.2 造模方法

(1)CIA 动物模型建立

参考文献^[5-6],将 10 mg 牛Ⅱ型胶原蛋白与 10 mL 完全弗氏佐剂充分混合乳化,配置成牛Ⅱ型胶原终浓度为 1 mg/mL 的混合溶液,注射部位及方法:左足底皮下,每只 0.1 mL,压迫吸收。

(2)抑郁症动物模型建立

参考文献^[7-8],将动物孤养 1 周后,连续施加 3 周 CUMS 刺激。CUMS 刺激方法:束缚 3 h、夹尾 2 min、倾笼 12 h、昼夜颠倒 24 h、潮湿垫料 24 h、禁食 24 h、禁水 24 h、噪音 3 h、水平振荡 30 min、电击足底 2 min(电压 30 V,电击 5 s 后间隔 5 s)等 10 种应激方式,每天随机进行 1~2 种应激刺激,同种刺激在 48 h 内不重复使用,实施应激 3 周。

(3)RAD 动物模型的建立

参考文献^[6,9],在 CIA 动物模型基础上,免疫结束后随即孤养 1 周,1 周后施加 3 周 CUMS 刺激,建立该动物模型。

1.2.3 模型评价

(1)评价类风湿关节炎动物模型是否制备成功

①足趾容积与关节炎指数(arthritis index, AI)

于造模前(实验第 0 天)、实验第 28 天,分别测定大鼠足趾容积与 AI 评分,以 AI ≥ 4 判定为造模成功^[10](见表 1)。

表 1 AI 评分评价标准
Table 1 Evaluation criteria for AI

AI 评分 AI score	关节、足趾肿胀程度 Degree of swelling of joints and toes
0 分 0 point	关节、足趾无红肿 No redness or swelling of joints and toes
1 分 1 point	趾关节红肿 Toe joint is red and swollen
2 分 2 points	趾关节及足跖红肿 Red and swollen toe joint and foot
3 分 3 points	踝关节以下足爪红肿 Red and swollen paws below the ankle
4 分 4 points	踝关节及足爪均明显红肿 Ankles and paws were obviously red and swollen

②滑膜与踝关节病理变化

常规 HE 染色:10%中性甲醛固定,常规脱钙

(踝关节脱钙,滑膜不用)、脱水、包埋、切片,苏木素-伊红(HE)染色,显微镜下观察。

③ELISA 法评价各组大鼠血清中炎症相关因子白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平操作参照试剂盒说明检测大鼠血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 含量。

(2)评价抑郁症动物模型是否制备成功

①体重与摄食量

从实验前开始(第 0 天),每 7 d 测定并记录大鼠体重与平均摄食量。平均摄食量测定方法:2 只大鼠 1 笼,每组 4 笼,实验前 1 d 食物定量,24 h 后记录剩余食量,平均摄食量=(给食量-剩余食量)/大鼠只数。

②旷场行为学实验

安静环境下,轻握大鼠尾根部放入旷场中心,适应 30 s 后,利用动物运动轨迹跟踪系统(Noldus, EthoVision XT)软件同步记录 5 min 内大鼠水平活动(运动总格数)、垂直活动(直立次数)。测试结束,捡拾粪粒,以纯净水擦拭,待水渍干燥后,测量下一只大鼠。于实验第 0、28 天分别测定大鼠旷场行为学相关指标^[11-12]。

③糖水消耗实验

在糖水消耗实验正式开始前,首先实行糖水训练。第 1 天每笼大鼠放置 2 瓶 1%蔗糖水,第 2 天随机放置 1 瓶纯水和 1 瓶 1%蔗糖水,12 h 交换位置,第 3 天禁食水 24 h,随后正式进行糖水偏好实验:每笼每只大鼠给予等量纯水与 1%蔗糖水,1 h 后记录结果。糖水偏好率=糖水消耗/(纯水消耗+糖水消耗)×100%。于实验第 0、28 天测定大鼠糖水偏好率^[13]。

④ELISA 法评价各组大鼠血清中下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴相关指标

促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质酮(corticosterone, CORT)水平操作参照试剂盒说明检测大鼠血清 CRH、ACTH、CORT 含量。

⑤海马病理改变

HE 染色:10%中性甲醛溶液固定,脱水,包埋,切片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水,苏木素染色,水洗,盐酸乙醇分化,水洗蓝化,伊红染色,梯度乙醇

脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,显微镜下观察。

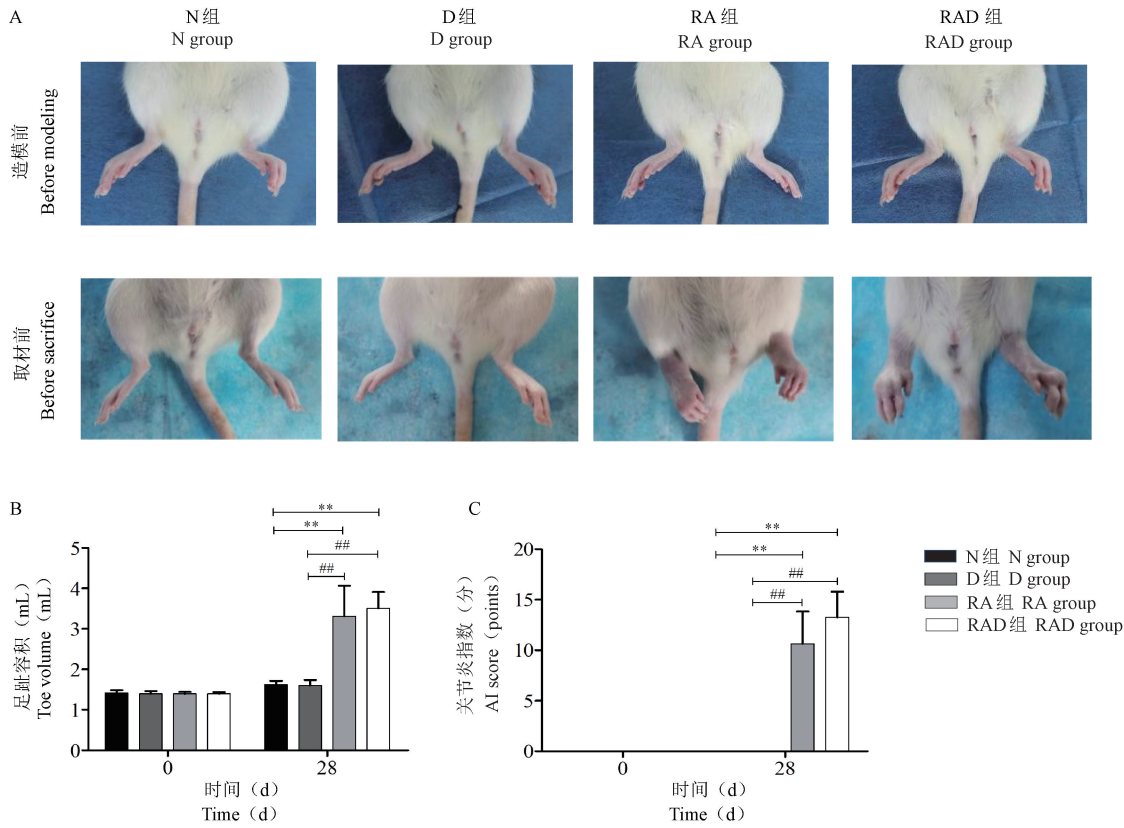
1.3 统计学分析

结果以平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。数据采用 SPSS 21.0 及 GraphPad Prism 5 软件分析处理,体重、摄食量等数据采用一般线性模型的重复测量方法进行单变量方差分析,多因素方差分析进行每一时间点上的组间两两比较 (Tukey 法)。其余数据,符合正态分布则采用单因素方差分析,方差齐采用 Tukey 检验,方差不齐,采用秩和检验;不符合正态分布,则采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 足趾容积与 AI 评分变化

应激与关节炎造模前,各组大鼠足趾容积与 AI 评分无统计学意义 ($P > 0.05$),足趾外观正常。关节炎造模后,N 组与 D 组间足趾容积与 AI 评分无统计学意义 ($P > 0.05$),足趾外观正常;RA 组与 RAD 组间足趾容积与 AI 评分无统计学意义 ($P > 0.05$),足趾肿胀明显;与 N 组及 D 组比较,RA 组与 RAD 组大鼠足趾容积与 AI 评分皆显著增加 ($P < 0.01$),足趾肿胀明显 (见图 1)。



注:A:足趾肿胀情况;B:足趾容积结果;C:AI 评分结果;与 N 组相比, ** $P < 0.01$;与 D 组相比, ## $P < 0.01$ 。(下同)

图 1 各组大鼠足趾肿胀情况与足趾容积、AI 评分结果

Note. A. Swelling of the toes. B. Toe volume results. C. AI score results. Compared with N group, ** $P < 0.01$. Compared with D group, ## $P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 1 Toe swelling, toe volume and AI score of rats in each group

2.2 滑膜与踝关节病理变化

N 组大鼠关节软骨结构完整,滑膜无增生,无炎细胞浸润;D 组关节间隙稍有增宽,滑膜呈乳头状增生并延伸至关节腔,少见炎细胞浸润;RA 组关节间隙增宽,软骨层变薄,滑膜增生明显并延伸至关节腔,可见大量炎细胞浸润;RAD 组较 RA 组程度更甚 (见图 2)。

2.3 血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量变化

与 N 组比较,RA 组与 RAD 组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 水平显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),RA 组与 RAD 组大鼠血清 TNF- α 水平皆有升高趋势,但无统计学意义 ($P > 0.05$) (见图 3)。

2.4 体重与摄食量变化

应激与关节炎造模前,各组大鼠体重与摄食量

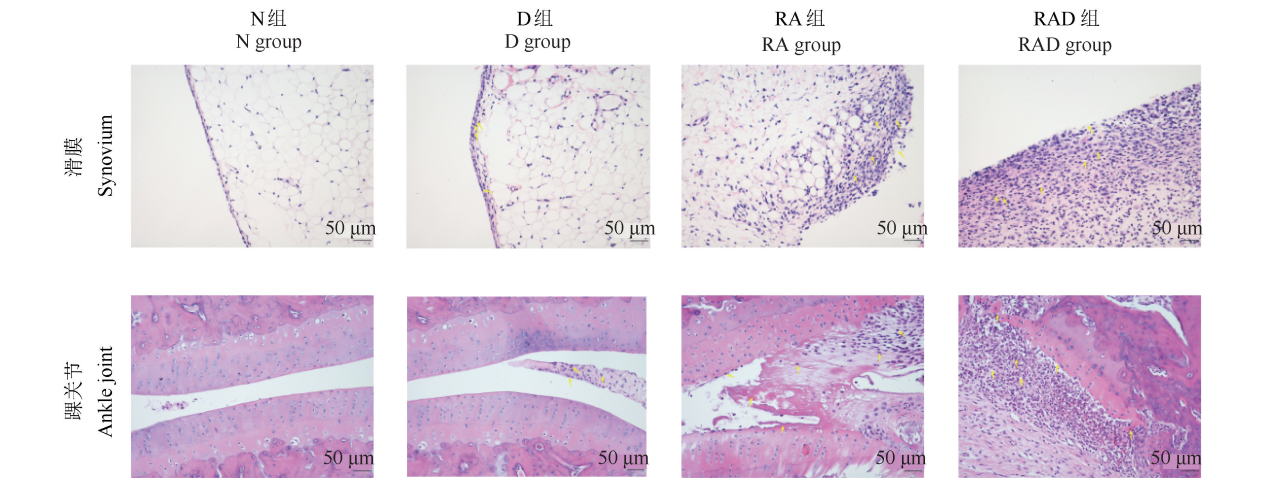
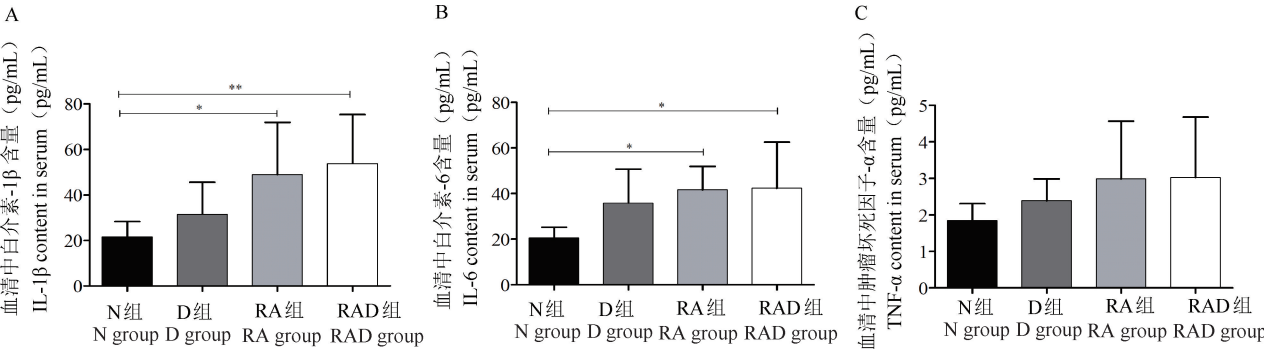


图 2 大鼠滑膜、踝关节病理变化
Figure 2 Pathological changes of rats' synovium and ankle joint



注:与 N 组相比, * $P < 0.05$ 。(下同)
图 3 各组大鼠血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 变化

Note. Compared with N group, * $P < 0.05$. (The same in the following figures)

Figure 3 Changes of serum IL-1β, IL-6, TNF-α in each group

无统计学意义($P > 0.05$)。应激与造模后,与 N 组比较,3 组大鼠体重有不同程度降低,D 组在第 14、21、28 天具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),RA 组在第 7、14、28 天具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),RAD 组在各时间段均具有统计学意义($P < 0.01$);与 D 组比较,RA 组大鼠体重在第 7 天显著减轻($P < 0.05$),RAD 组大鼠在第 7、21、28 天体重显著减轻($P < 0.01$);与 RA 组比较,RAD 组大鼠体重在第 14、21 天显著减轻($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

应激与造模后,与 N 组比较,D 组、RA 组与 RAD 组摄食量均有不同程度减少,D 组在第 7、21 天具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),RAD 组在第 7、21、28 天具有统计学意义($P < 0.01$);与 D 组比较,RA 组大鼠在第 21 天摄食量显著减少($P < 0.01$);与 RA 组比较,RAD 组摄食量在各时间段

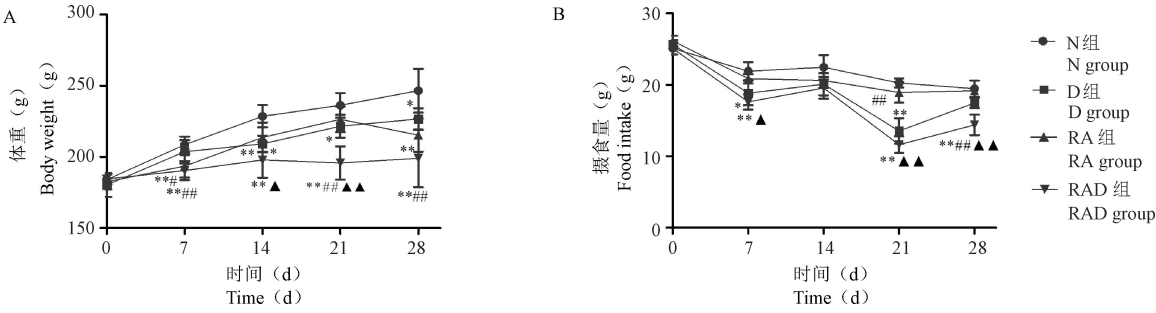
均有所减少,尤其在第 7、21、28 天具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(见图 4)。

2.5 旷场行为学指标变化

应激与关节炎造模前,各组大鼠运动总格数与直立次数无统计学意义($P > 0.05$)。应激与造模后,与 N 组比较,各组大鼠活动皆有不同程度下降,尤其 RA 组与 RAD 组具有统计学意义($P < 0.01$);与 D 组比较,RA 组与 RAD 组运动总格数与直立次数皆显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(见图 5)。

2.6 糖水偏好率变化

应激与关节炎造模前,各组间糖水偏好率无统计学意义($P > 0.05$)。应激与造模后,与 N 组比较,其余各组糖水偏好率有不同程度降低,具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与 D 组比较,RAD 组大鼠糖水偏好率显著下降($P < 0.05$)(见图 6)。

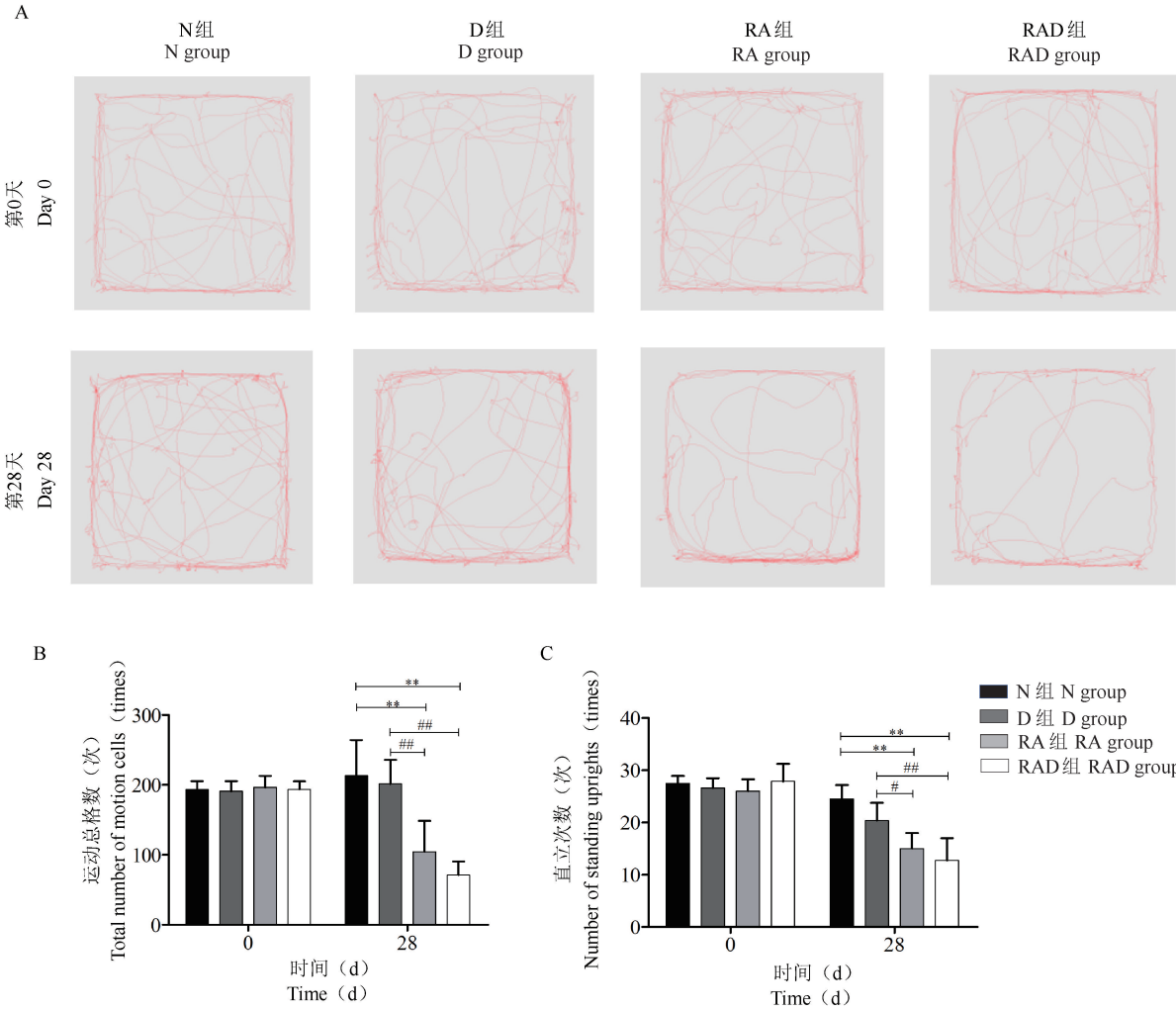


注:与 D 组相比, $^{\#}P < 0.05$; 与 RA 组相比, $^{\blacktriangle}P < 0.05$, $^{\blacktriangle\blacktriangle}P < 0.01$ 。(下图同)

图 4 各组大鼠体重与摄食量结果

Note. Compared with D group, $^{\#}P < 0.05$. Compared with RA group, $^{\blacktriangle}P < 0.05$, $^{\blacktriangle\blacktriangle}P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 4 Results of body weight and food intake of rats in each group



注:A:旷场轨迹图;B:运动总格数结果;C:直立次数结果。

图 5 各组大鼠旷场轨迹图与运动总格数、直立次数结果

Note. A. Open field track diagram. B. Total number of motion cells results. C. Number of standing uprights results.

Figure 5 Track of open field, total number of motion cells and the number of standing uprights of rats in each group

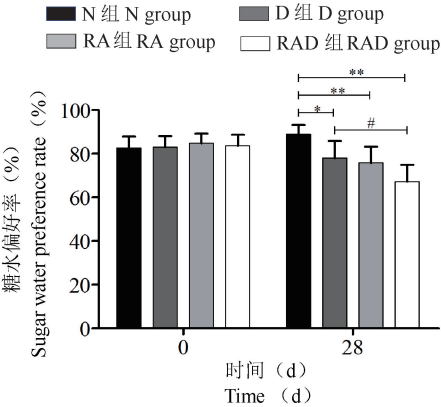


图 6 各组大鼠糖水偏好率变化
Figure 6 Changes of sugar water preference rate in each group

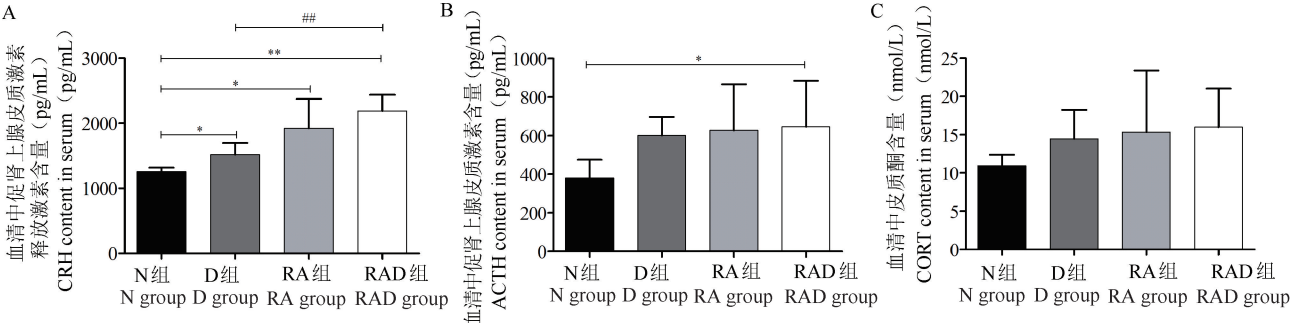


图 7 各组大鼠血清 CRH、ACTH、CORT 变化
Figure 7 Changes of serum CRH, ACTH, CORT in each group

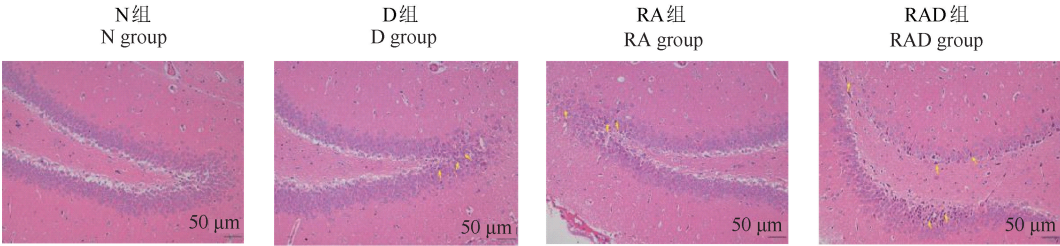


图 8 各组大鼠海马 DG 区病理变化
Figure 8 Pathological changes in hippocampus DG area of rats in each group

3 讨论

研究报道,CIA 动物模型的病理学、免疫学特征与 RA 患者高度相似,其模型的重要特征是破坏机体耐受性且产生针对自身和胶原蛋白的自身抗体,是 RA 相关基础研究的金标准模型^[14-15]。CUMS 动物模型被认为是与临床抑郁症最接近的动物模型,是目前国内外公认的抗抑郁药物研究模型^[16-17]。除主动应激因素之外,Harlow 等^[18]研究发现,被动

2.7 血清 CRH、ACTH、CORT 含量变化
与 N 组比较,其余 3 组大鼠血清 CRH、ACTH、CORT 含量有不同程度升高。D 组与 RA 组血清 CRH 含量显著升高($P < 0.05$),RAD 组大鼠血清 CRH、ACTH 水平显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与 D 组比较,RA 组与 RAD 组大鼠血清 CRH、ACTH、CORT 含量均有所升高,尤其 RAD 组血清 CRH 含量具有统计学意义($P < 0.01$)(见图 7)。
2.8 海马病理变化

正常组大鼠海马 DG 区神经元细胞结构完整,胞核清晰,无明显凋亡及坏死表现;抑郁组与关节炎组 DG 区神经元细胞减少,伴有部分细胞核萎缩;模型组 DG 区神经元细胞数量明显减少,大量细胞核萎缩(见图 8)。

社会孤立应激也可以模拟人类的抑郁症表现。所以,研究中一般多采用 CUMS 结合孤养共同建立抑郁模型。
IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等炎症因子异常表达是 RA 发生发展的重要因素^[19]。TNF- α 与 IL-1 β 是“姊妹细胞因子”,在炎症早期同时合成和分泌,其过度分泌可加剧滑膜炎,进一步破坏关节软骨,造成关节畸形^[20]。IL-6 也是一种 RA 发病的关键性细胞因子,可促进与炎症相关 T 细胞和 B 细胞分化、急

性期反应蛋白合成,诱导破骨细胞分化,对关节组织造成损失^[21]。血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平高低可提示类风湿关节炎的活动度与严重程度^[22-23]。

HPA 轴功能亢进是抑郁症患者常见的神经生物学表现,与抑郁症的发生关系密切^[24]。在长期慢性应激状态下,下丘脑释放的 CRH 和垂体产生的 ACTH 均增加,HPA 轴激活后,肾上腺大量分泌糖皮质激素,其中啮齿类动物分泌为 CORT。研究显示,血清所测得 CRH、ACTH、CORT 含量可代表 HPA 轴功能亢进与激活程度,根据其激活程度可判断患者病情严重程度及药物治疗效果^[24-25]。

本研究结果提示,RAD 组大鼠足趾容积、AI 评分及血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高,滑膜与踝关节病理异常改变,均与 RA 组大鼠表现相似,符合 RA 患者关节肿大、滑膜增生、血清中炎症因子升高等表现^[26];RAD 组体重增长缓慢,摄食量减少,糖水偏好率降低,旷场自主活动减少,HPA 轴激素升高,海马神经元细胞异常改变,与 D 组大鼠表现一致,符合抑郁症患者食欲低下、兴趣减退、行动迟缓、海马损伤等表现^[27]。综上,RAD 组大鼠同时具备 CIA 动物模型与抑郁症动物模型外在表征与内在指标变化。

该 RAD 动物模型操作容易,较好地模拟了 RAD 患者的外在表征与内在指标变化,可为 RA 患者伴发抑郁症的发病机制及治疗研究提供模型理论依据与研究思路。

参 考 文 献 (References)

- [1] de Cock D, Doumen M, Vervloesem C, et al. Psychological stress in rheumatoid arthritis: a systematic scoping review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2022, 55: 152014.
- [2] 王先萍,刘丽容,罗琪丰,等.临床常用抗抑郁药物不良反应研究进展[J].台州学院学报,2022,44(6):71-77.
Wang XP, Liu LR, Luo QF, et al. Adverse drug reactions of commonly prescribed antidepressants [J]. *J Tazhou Univ*, 2022, 44(6): 71-77.
- [3] 张子云,汪晖,王霞,等.湖北省类风湿关节炎病人焦虑、抑郁状况及其危险因素[J].护理研究,2021,35(19):3550-3555.
Zhang ZY, Wang H, Wang X, et al. Status quo and risk factors of anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis in Hubei province [J]. *Chin Nurs Res*, 2021, 35(19): 3550-3555.
- [4] Alharbi S. Depression in Saudi patients with rheumatoid arthritis [J]. *Open Access Rheumatol*, 2023, 15: 1-9.
- [5] 杨晓珊,王瑞瑞,李英,等.IL-6介导 JAK/STAT 信号通路在胶原诱导性关节炎大鼠抑郁发生中的作用机制研究[J].中国免疫学杂志,2021,37(17):2053-2058.
Yang XS, Wang RR, Li Y, et al. IL-6-mediated JAK/STAT signaling pathway in development of depression in rats with collagen induced arthritis [J]. *Chin J Immunol*, 2021, 37(17): 2053-2058.
- [6] 郑琴,朱跃兰,侯秀娟.类风湿关节炎伴发抑郁症动物模型的建立[J].吉林中医药,2009,29(8):720-722.
Zheng Q, Zhu YL, Hou XJ. Establishment of animal models with rheumatoid arthritis accompanied by depression [J]. *Jilin J Tradit Chin Med*, 2009, 29(8): 720-722.
- [7] Xie Y, Wu Z, Sun L, et al. Swimming exercise reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behaviors and alleviates neuroinflammation and collapsing response mediator protein-2-mediated neuroplasticity injury in adult male mice [J]. *Neuroreport*, 2022, 33(6): 272-282.
- [8] Chen J, Luo Y, Liang X, et al. Alteration in NMDAR subunits in different brain regions of chronic unpredictable mild stress (CUMS) rat model [J]. *Transl Neurosci*, 2022, 13(1): 379-389.
- [9] 努尔夏提·塔布什. CIA 伴抑郁大鼠 5-HT、DA 和 IL-6、TNF- α 的表达及相关性分析[D].乌鲁木齐:新疆医科大学;2020.
Nurshati TBS. Expression and correlation analysis of 5-HT, DA, IL-6 and TNF- α in CIA rats with depression rats [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University; 2020.
- [10] 刘梦亚,赵向峰.雷公藤红素治疗类风湿关节炎的研究进展[J].风湿病与关节炎,2020,9(1):72-75.
Liu MY, Zhao XF. Research progress of tripterine in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Rheum Arthritis*, 2020, 9(1): 72-75.
- [11] 王君明,陈晓怡,张月月,等.栀子与枸杞子泡饮抗抑郁作用的配比研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(14):133-136.
Wang JM, Chen XY, Zhang YY, et al. Antidepressant effects of *Gardenia jasminoides* and *Lycium barbarum* compatibility [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2014, 20(14): 133-136.
- [12] 戴建业,张齐,张曼,等.加味温胆汤对抑郁大鼠 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路及小胶质细胞极化的影响[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(5):723-727.
Dai JY, Zhang Q, Zhang M, et al. Effect of modified wendan decoction on HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway and microglia polarization in depression rats [J]. *J Basic Chin Med*, 2022, 28(5): 723-727.
- [13] Hu Y, Zhao M, Zhao T, et al. The protective effect of pilose antler peptide on CUMS-induced depression through AMPK/Sirt1/NF- κ B/NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Front Pharmacol*,

- 2022, 13: 815413.
- [14] Choudhary N, Bhatt LK, Prabhavalkar KS. Experimental animal models for rheumatoid arthritis [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2018, 40(3): 193–200.
- [15] 陆丹丹, 韩晓燕, 张晗, 等. 类风湿性关节炎药理实验模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 107–114.
- Lu DD, Han XY, Zhang H, et al. Research and progress of rheumatoid arthritis experimental models [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(5): 107–114.
- [16] Dai Y, Li Z, Xue L, et al. Metabolomics study on the anti-depression effect of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(2): 482–489.
- [17] Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation [J]. Psychopharmacology, 1997, 134(4): 319–329.
- [18] Harlow HF, Dodsworth RO, Harlow MK. Total social isolation in monkeys [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1965, 54(1): 90–97.
- [19] 邱安琪, 彭新国. 细胞因子在类风湿性关节炎发病机制中的研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(6): 830–834.
- Qiu AQ, Peng XG. Research progress of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Lab Med Clin, 2023, 20(6): 830–834.
- [20] 张宗星, 江露, 刘道忠, 等. 三白棒醇提物通过抗炎和凋亡作用减轻 CIA 大鼠的关节炎 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2203–2211.
- Zhang ZX, Jiang L, Liu DZ, et al. Alcohol extract of root and root bark of *Toddalia asiatica* alleviates CIA in rats through anti-inflammatory and proapoptotic effects [J]. Chin J Chin Mater Med, 2023, 48(8): 2203–2211.
- [21] 何奕坤, 沈佳莹, 陈倩雯, 等. 补肾解毒通络方对类风湿关节炎骨侵蚀影响的随机对照试验 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(9): 1047–1052.
- He YK, Shen JY, Chen QW, et al. Effect of Bushen Jiedu Tongluo decoction on the bone erosion in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(9): 1047–1052.
- [22] 曾明, 张彬, 刘小辉, 等. 中药内服联合熏蒸对风寒湿痹型类风湿关节炎的疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(34): 88–92.
- Zeng M, Zhang B, Liu XH, et al. Observation on the curative effect of traditional chinese medicine combined with fumigation on rheumatic arthritis with wind-cold-dampness arthralgia [J]. Med Innov Chin, 2022, 19(34): 88–92.
- [23] 施卫民, 刘棒, 王文琴. 艾拉莫德联合改善病情的抗风湿药治疗类风湿关节炎合并骨质疏松的疗效分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(2): 31–35.
- Shi WM, Liu B, Wang WQ. Analysis of effect of iguratimod combined with disease-modifying anti-rheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis [J]. Clin Med J, 2023, 21(2): 31–35.
- [24] 余蕾, 武文志, 张云桥, 等. HPA 轴在抑郁症中的研究概述 [J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(2): 166–171.
- Yu L, Wu WZ, Zhang YQ, et al. Research overview of HPA axis in depression [J]. J Kunming Med Univ, 2023, 44(2): 166–171.
- [25] 李文娜, 谈博, 孙一珂, 等. 抑郁症患者褪黑素与 HPA 轴的四季变化规律 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2707–2711.
- Li WN, Tan B, Sun YK, et al. Seasonal changes law of melatonin and HPA axis in patients with depression [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(5): 2707–2711.
- [26] 向娇娇, 洪素, 冉柳毅, 等. 舍曲林对首发重度抑郁症青少年患者血清炎症因子的影响研究 [J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(2): 310–315.
- Xiang JJ, Hong S, Ran LY, et al. Effect of sertraline on serum cytokine levels in adolescents with first-episode major depressive disorder [J]. J Sichuan Univ (Med Sci), 2023, 54(2): 310–315.
- [27] 周义萍, 曾文卫, 黄云. 中医对抑郁症的认识及目前治疗进展概况 [J]. 光明中医, 2018, 33(10): 1516–1518.
- Zhou YP, Zeng WW, Huang Y. The understanding of traditional chinese medicine on depression and its current treatment progress [J]. Guangming J Chin Med, 2018, 33(10): 1516–1518.

[收稿日期] 2023-04-11