

高占,高明周,高冬梅,等. 基于数据挖掘的围绝经期抑郁症动物模型研究 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(7): 887-896.
Gao Z, Gao MZ, Gao DM, et al. Animal model of perimenopausal depressive disorder based on data mining [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(7): 887-896.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.07.003

基于数据挖掘的围绝经期抑郁症动物模型研究

高占¹,高明周²,高冬梅¹,王常麟¹,乔明琦³,高杰^{1*},王杰琼^{4*}

(1. 山东中医药大学 中医学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学 中医药创新研究院, 济南 250355;
3. 山东中医药大学 中医基础理论研究所, 济南 250355; 4. 山东中医药大学 药学院, 济南 250355)

【摘要】 目的 综述围绝经期抑郁症动物模型制备方法 & 评价指标, 包括动物选择、卵巢摘除手术、CUMS 刺激因子使用情况、造模和治疗起始时间选择、行为学检测等。**方法** 收集 CNKI 和 PubMed 从建库到 2022 年 5 月期间关于围绝经期抑郁症动物模型的所有文献, 依据纳入排除标准, 筛选文献, 提取相关信息, 汇总信息、绘画图表。**结果** 共纳入 88 篇文献, 中文文献 71 篇, 英文文献 17 篇; 大鼠模型 65 篇, 小鼠模型 23 篇。造模方法多采用“OVX+CUMS”和“OVX+CUMS+孤养”。大鼠(OVX)宜选择 SD 品系, 90~120 d 鼠龄, 体重在 200 g 以上; 小鼠宜选择 KM 品系, 20 g 左右; 76% 的研究选取 7~8 种刺激因子, 每天随机 1~2 种且 3~7 d 内不重复出现, 推荐选用禁食、禁水、夹尾、冰水游泳、昼夜颠倒; 依据行为学结果进行分组的方式可减少实验鼠个体差异对实验的影响; 阴道涂片一般开始于 OVX 手术后 3 d, 连续检测 5 d; 89% 的研究选择“治疗与造模同时进行”或“造模结束后进行治疗”, 造模与治疗时长宜保持一致, 一般为 21 d 或 28 d; 阳性对照药多选取氟西汀或氟西汀结合雌激素; 行为学实验多选用旷场实验、糖水偏好实验以及强迫游泳实验。**结论** 本文筛选出应用最广泛的围绝经期抑郁症模型制备方法和评价指标, 描述了造模过程的具体细节, 有助于提高围绝经期抑郁症动物模型制备的可重复性。

【关键词】 围绝经期抑郁症; 数据挖掘; 卵巢摘除; 慢性不可预见刺激; 刺激因子

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 07-0887-10

Animal model of perimenopausal depressive disorder based on data mining

GAO Zhan¹, GAO Mingzhou², GAO Dongmei¹, WANG Changlin¹, QIAO Mingqi³, GAO Jie^{1*}, WANG Jieqiong^{4*}

(1. Chinese Medicine College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China. 2. Institute of Traditional Chinese Medicine Innovation, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355.
3. Lab of Traditional Chinese Medicine Classical Theory, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355. 4. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355)
Corresponding author: GAO Jie. E-mail: jiegaosdutcm@163.com; WANG Jieqiong. E-mail: jieqiong2016@126.com

【基金项目】 国家科学技术部科技重大新药创制专项 (2017ZX09301064), 国家自然科学基金青年基金 (82204958), 山东省自然科学基金重点项目 (ZR2020ZD17), 山东省自然科学基金 (ZR2021MH125), 山东省医药卫生科技发展计划项目 (202105010467), 山东省大学生科研项目 (22SSR113), 山东中医药大学情志病证研究科研创新团队、山东中医药大学情志病证肝藏象药理青年科研创新团队的特别资助。

Funded by Special Project for the Creation of Major New Drugs in Science and Technology of the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (2017ZX09301064), National Natural Science Foundation of China (82204958), Key Project of Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2020ZD17), Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2021MH125), Shandong Medical and Health Science and Technology Development Plan Project (202105010467), Shandong University Student Research Project (22SSR113), Special Support from the Research and Innovation Team of Emotional Disease and Syndrome of Shandong University of Traditional Chinese Medicine and the Young Research and Innovation Team of Liver Zang Xiang Pharmacology of Emotional Disease and Syndrome of Shandong University of Traditional Chinese Medicine.

【作者简介】 高占 (1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 肝藏象病机与调肝方药作用机制。Email: 1151712376@qq.com

【通信作者】 高杰 (1974—), 女, 教授, 博士, 研究方向: 肝藏象病机与调肝方药作用机制。Email: jiegaosdutcm@163.com;

王杰琼 (1982—), 女, 副教授, 博士, 研究方向: 中药药理学及情志病调肝方药药理研究, 中药调肝方药药效物质基础及疗效机制研究。Email: jieqiong2016@126.com。

* 共同通信作者

【Abstract】 Objective To review the method used to prepare and evaluate animal models of perimenopausal depression, including animal selection, ovariectomy (OVX), chronic unpredictable mild stress (CUMS) stimulator use, modeling and treatment start time and behavioral testing. **Methods** We searched the CNKI and PubMed databases for studies of animal models of perimenopausal depression from the establishment of the databases to May 2022. Studies were screened according to defined inclusion and exclusion criteria, the relevant information was extracted and summarized, and charts were drawn. **Results** A total of 88 articles were identified, including 71 Chinese and 17 English articles. There were 65 rat models and 23 mouse models. The modeling method were OVX+CUMS and OVX+CUMS+solitary culture. Most studies in rats used SD rats (OVX), aged 90 ~ 120 days and weighing > 200 g; most studies in mice used KM mice, weighing about 20 g; 76% of the studies selected seven or eight stimulators, one or two of which were selected randomly each day and were not repeated within 3~7 days, with fasting, water deprivation, tail clipping, ice-water swimming, and day night reversal recommended method of simulation. Grouping according to behavioral result reduced the influence of individual differences. Vaginal smears were generally started 3 days after OVX and repeated for 5 days; 89% of the studies chose “treatment and modeling at the same time” or “treatment after modeling”, and modeling and treatment should be consistent, generally 21 or 28 days. Positive control drugs included fluoxetine or fluoxetine combined with estrogen. The most common behavioral experiments were open field, sugar preference, and forced swimming experiments. **Conclusions** We reviewed the most widely used preparation method and evaluation indicators for animal models of perimenopausal depression, including details of the modeling processes, to improve the repeatability of preparing animal models of perimenopausal depression.

【Keywords】 perimenopausal depressive disorder; data mining; ovariectomy; chronic unforeseen stimuli; stimulating factor

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

抑郁症是一类高发病率、高自杀率、高复发率的情感障碍性精神疾病,为危害人类健康的第二大疾病^[1-2]。临床上,女性患抑郁症的概率约为男性两倍;同为女性,围绝经期妇女患抑郁症的比例更高^[3-5]。当前,围绝经期抑郁症(perimenopausal depressive disorder, PDD)机制尚未明确,其治疗手段少且疗效有限,亟需研发新的治疗药物,而可靠的动物模型是药物研发过程中不可或缺的一环。啮齿类动物与人类基因组结构、解剖学结构、情绪等方面相似,且成本低、易操作,因此大多数动物实验的造模动物选用雌性大、小鼠,主要造模方法为“自然围绝经期结合慢性不可预见刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)”、“卵巢摘除(ovariectomy, OVX)结合慢性不可预见刺激”^[6]和“OVX+CUMS”结合孤养法^[7],造模方法诸多环节尚不统一,亟待解决。

本文通过检索 CNKI 和 PubMed 数据库获取相关文献资料,从造模动物选择、卵巢摘除手术、CUMS 刺激因子、造模和治疗起始时间选择、行为学检测方面进行归纳总结,筛选出应用最广泛的造模方法,为 PDD 动物模型制备提供参考。

1 材料与方法

1.1 文献检索

检索 CNKI 和 PubMed 数据库,收集从建库至 2022 年 5 月内有关“围绝经期抑郁症动物”的文献。检索方法均为高级检索,CNKI 的检索策略为(SU% = “围绝经期” OR SU% = “更年期”) AND(SU% = “抑郁症” OR SU% = “抑郁” OR SU% = “肝郁” OR SU% = “抑郁样行为”) AND (SU % = “大鼠” OR SU% = “小鼠”);PubMed 的检索策略见表 1。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准

(1)关于围绝经期抑郁症动物模型的实验性文献;(2)造模时长和刺激因子等信息完整的文献。

1.2.2 文献排除标准

(1)剔除抑郁症合并其他疾病或症状(围绝经期综合征)的文献;(2)剔除会议论文、科技成果、临床试验、综述类型的文献;(3)剔除重复文献;(4)剔除无法获取全文的文献。

表 1 PubMed 的文献检索策略

Table 1 Search strategy of PubMed database	
编号 No	搜索项目 Search items
#1	围绝经期 (题目/摘要) Perimenopause (title/abstract)
#2	更年期 (题目/摘要) Menopause (title/abstract)
#3	更年期 (题目/摘要) Climacteric (title/abstract)
#4	#1 或 #2 或 #3 #1 or #2 or #3
#5	抑郁症 (题目/摘要) Depressive disorder (title/abstract)
#6	抑郁症 (题目/摘要) Depression (title/abstract)
#7	抑郁行为 (题目/摘要) Depressive behavior (title/abstract)
#8	#5 或 #6 或 #7 #5 or #6 or #7
#9	大鼠 (题目/摘要) Rat (title/abstract)
#10	小鼠 (题目/摘要) Mice (title/abstract)
#11	#9 或 #10 #9 or #10
#12	#4 和 #8 和 #11 #4 and #8 and #11

1.3 文献筛选流程与资料提取内容

根据文献纳入与排除标准,两位研究者独立筛选文献,并提取纳入文献信息,若遇到意见不统一,则进行相互讨论或寻求第三方意见。

2 结果

2.1 相关文献发表情况

本研究共纳入 88 篇(中文 71 篇,英文 17 篇)围绝经期抑郁症动物模型文献,其中大鼠模型 65 篇,小鼠模型 23 篇(图 1)。在 2008 年,文献发表数量呈波动式上升,其中 2017 年发表文献最多,之后逐渐趋于平稳(图 2)。

2.2 模型建立的调查结果

2.2.1 造模方法及模型动物的选择

数据挖掘结果显示:PDD 动物模型制备主要有 7 种方法,分别为“OVX+CUMS”^[8](55,62.5%)、“OVX+CUMS+孤养”^[9](21,23.9%)、“自然围绝经期+CUMS”^[10](5,5.7%)、“自然围绝经期+CUMS+孤养”^[11](4,4.6%)、“OVX+冰水刺激”^[12](1,1.1%)、“OVX+CUMS+睡眠剥夺”^[13](1,1.1%)、“OVX+慢性束缚应激”^[14](1,1.1%)。

在大、小鼠的选择上,73.9%的研究选择了大鼠,只有 26.1%的研究选择了小鼠。在大鼠品系的选择上,84.7%的研究选用了 SD 品系,15.4%的研究选用了 Wistar 品系。SD 大鼠是远交系封闭群白色大鼠,是学习记忆损伤实验研究的首选对象,能够更好地模拟人们面临各种压力所产生的抑郁状态,使模型更贴合抑郁症患者的病情^[15]。采用 OVX 法的大鼠一般选取 90~120 d,自然围绝经期的鼠龄选取 12~14 月龄;且大鼠体重均在 200 g 以上。对于小鼠品系的选择,除个别研究选用 ICR^[16](4,17.4%)和 C57BL/6^[17](6,26%)品系,其余研究均采用 KM(13,56.5%)品系,所有研究均未提及鼠龄,将体重限制在 20 g 左右。

2.2.2 卵巢摘除手术

研究表明:大(小)鼠双侧卵巢摘除后,体内卵巢源性雌激素的供应量大幅下降,能够很好模拟人类围绝经期激素变化,是制备围绝经期的常用方法

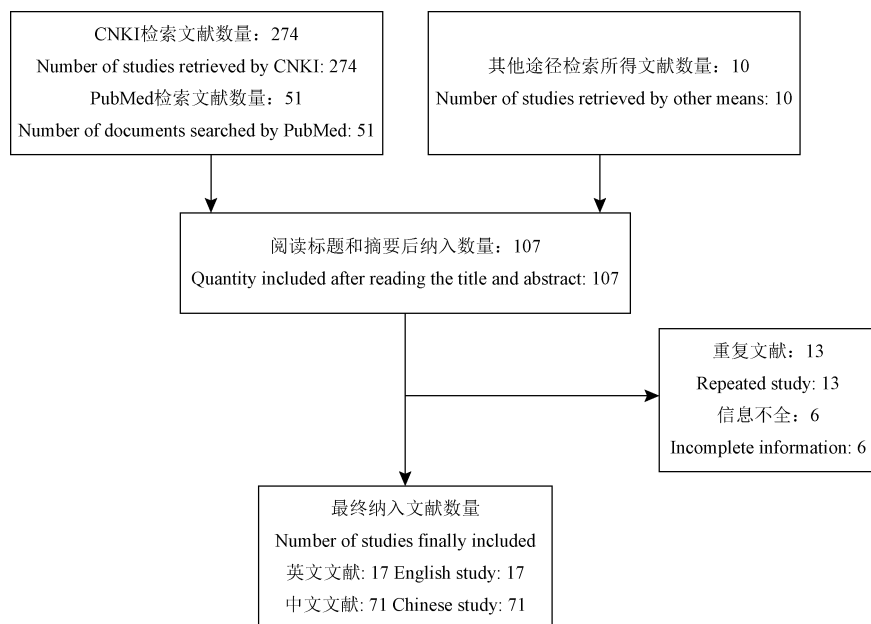


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

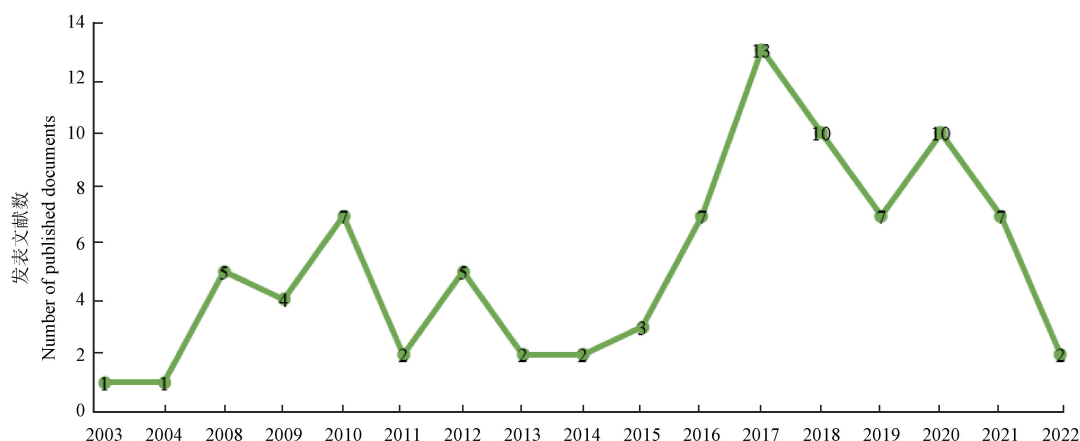


图2 PDD 动物模型相关文献按年份的分布情况

Figure 2 Distribution of PDD animal model related literature by year

之一^[6]。大(小)鼠进入实验室,适应喂养 1 周后进行 OVX,分组方式如图 3A 所示。通过夹捏脚趾的方法判断麻醉是否成功,当实验鼠无任何反应后,方可进行 OVX^[18]。OVX 后应用阴道涂片法判断去势是否成功,一般在手术后 3、5 或 7 d 开始进行阴道涂片检测,少数研究在手术后 1 d 或 6 d 进行(图 3B);检测天数一般为 5 d 或 7 d,少数研究检测 10 d(图 3C),当未检测出动情反应,即围绝经期模型制备成功^[19]。

2.2.3 CUMS 刺激因子的选择与使用情况

CUMS 造模是指反复无规律地给予大(小)鼠一系列外界刺激,这些刺激的多变性和不可预知性使该模型更接近人类每天面对的应激^[20]。

从图 4A 可见,53%的研究选择了 7 种刺激因子。使用刺激因子最少的是 5 种^[21],最多是 12

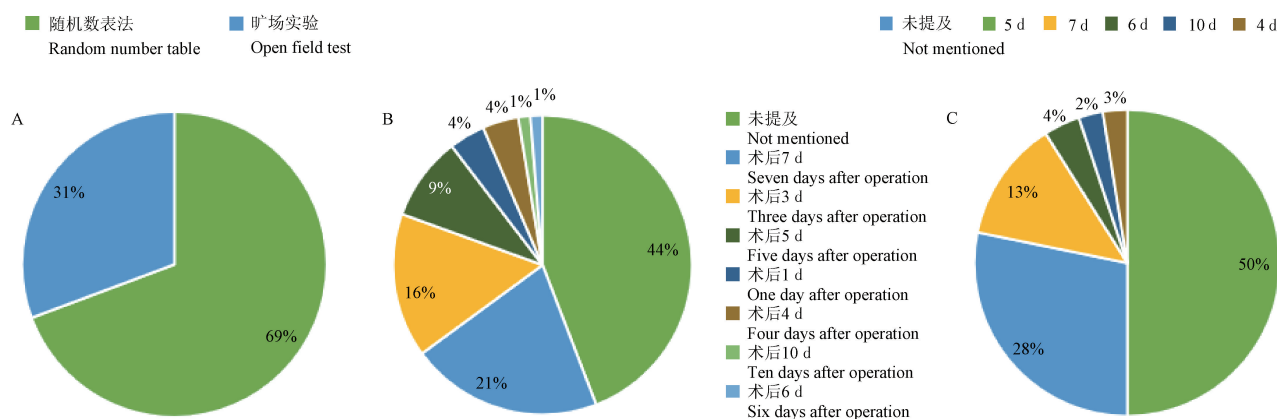
种^[17]。大多数研究每天随机抽取 1 种刺激因子^[22],每种刺激因子间隔 3~7 d^[23]。纳入文献中共涉及 16 种刺激因子,使用频率超过 50%的分别是禁食、禁水、夹尾、冰水游泳、昼夜颠倒(图 4B)。

(1) 饮食和饮水供应的调整

禁食、禁水、空瓶因操作简单,刺激效果明显,成为最常用的因子。通过归纳整理发现,禁食有单独禁食(66.7%)和禁食禁水同时进行(33.3%)两种类型;禁水有单独禁水(66.3%)和禁食禁水同时进行(33.7%)两种类型。单独禁食刺激时长以 24 h(46.4%)和 48 h(30.4%)多见。单独禁水的刺激时长以 24 h(79.2%)多见。禁食禁水的刺激时长以 24 h(71.4%)多见^[24]。空瓶刺激在禁水之后使用,是为了使动物更加饥渴和绝望,一般刺激时长为 1 h。

(2) 居住环境的改变

居住环境的改变包括鼠笼倾斜、潮湿垫料、鼠



注:A:分组方式;B:阴道涂片开始时间;C:阴道涂片检测天数。

图3 模型鼠分组及阴道涂片使用情况

Note. A. Grouping method. B. Start time of vaginal smear. C. Vaginal smear test days.

Figure 3 Grouping of model rats and use of vaginal smears

笼水平晃动、噪声、气味刺激、拥挤居住、无垫料、换笼、引入垫料。鼠笼倾斜也是常用因子之一,大多数研究倾斜角度为 45° ,少数研究为 30° ^[16,25],刺激时长多为 24 h,少数研究选择 12 h^[26]。潮湿垫料(即在垫料上晒水,直至浸润),刺激时长多为 24 h,少数为 20 h^[21]。有些实验将鼠笼倾斜与潮湿垫料同时使用,刺激时长为 24 h^[27-28]。鼠笼水平晃动通过机器或手动使实验鼠达到不能站稳的程度,刺激时长多为 15 min^[29];机器一般频率为 160 Hz,刺激时长为 5 min^[30]。噪声刺激一般采用白噪声和超声,刺激时长为 2~4 h^[25-26]。气味刺激是将樟脑丸等气味性强的物体放入鼠笼,刺激时长多为 12 h^[31]。拥挤居住是将 2~5 只实验鼠放置同一鼠笼中,刺激时长为 2~3 h。无垫料的刺激时长为 18 h。换笼是改变居住环境的方法之一,刺激时长为 8 h。

(3) 昼夜节律的重新调整及光照性质改变

昼夜节律改变包括昼夜颠倒和夜间持续光照^[9,32]。频闪即光线有一定的闪动频率,一般为 120 beat/min^[9],时长为 4 h^[26],提及此刺激因子的文献较少,不具参考意义。

(4) 温度调整

温度变化包括冰水游泳、热应激。冰水游泳的温度一般为 4°C ^[33],部分小鼠实验采用 $8\sim 10^\circ\text{C}$ ^[16],刺激时长均为 5 min^[34]。热应激是将实验鼠放入高温的烘箱或水中,一般温度为 45°C ,刺激时长为 5 min^[35-36];有些实验温度为 30°C ,刺激时长为 20 min^[16]。

(5) 其余刺激方式

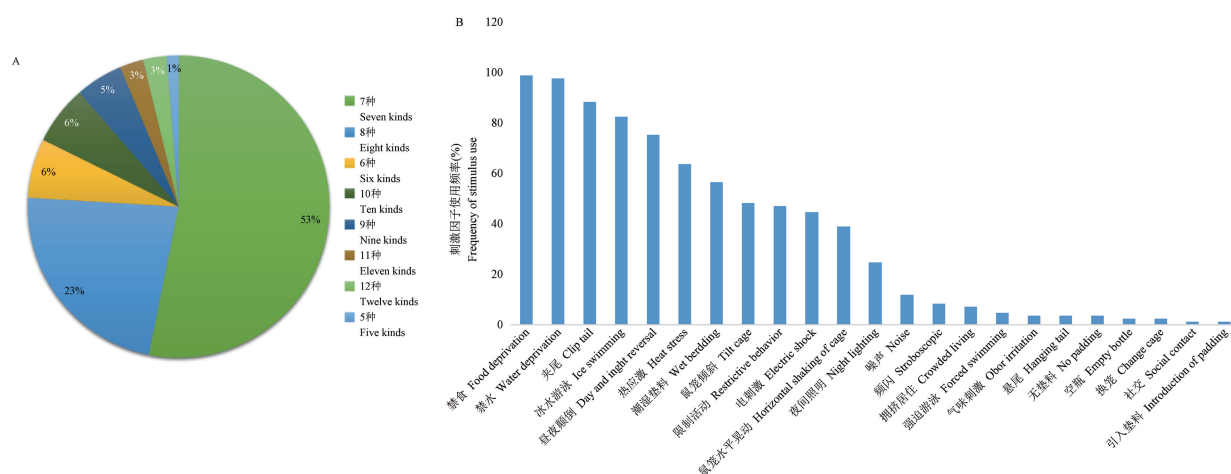
夹尾是指用夹子或者是止血钳一类物品夹在距离尾根 1 cm 处,实验鼠刚发出哀叫声为最佳^[37],刺激时长一般为 1~3 min^[38]。束缚即通过束缚桶、塑料桶等物品限制实验鼠活动,刺激时长为 1~8 h。电击一般是电击实验鼠足底,选用 36 V 或 1 mA 交流电,每隔 1 min 刺激 1 次,持续 10 s,共 30 次^[29]。强迫游泳、悬尾和社交等刺激因子的操作同行为学实验。

2.2.4 造模时长及治疗情况

如图 5A 所示,CUMS 造模时长最短为 14 d^[39],最长为 35 d^[40],应用最广泛的是 21 d^[30]。在验证疗效文献中,治疗时间多选择“与造模同时开始”或“造模结束后”(图 5B);治疗时长最短为 5 d^[41],最长为 35 d^[40],应用最广泛的是 21 或 28 d(图 5C);一般将盐酸氯米帕明、氟西汀、氟西汀结合雌激素设为阳性对照药(图 5D)。综合上述结果发现,推荐后续研究采用“造模时长为 21 d,治疗与造模同时开始,治疗时长为 28 d”模式或“造模时长为 21 d,造模结束后进行治疗,治疗时长 28 d”模式。

2.3 PDD 动物模型行为学评价

行为学主要评价实验动物与临床抑郁症标准相关的表现,如情绪低落、快感缺乏、绝望等^[42]。数据挖掘发现,旷场实验、糖水偏好实验、强迫游泳实验是最常用的抑郁症行为学检测方法(图 6)。旷场实验是基于探索的行为学检测方法,抑郁程度越高的大(小)鼠野外活动越少,其主要观

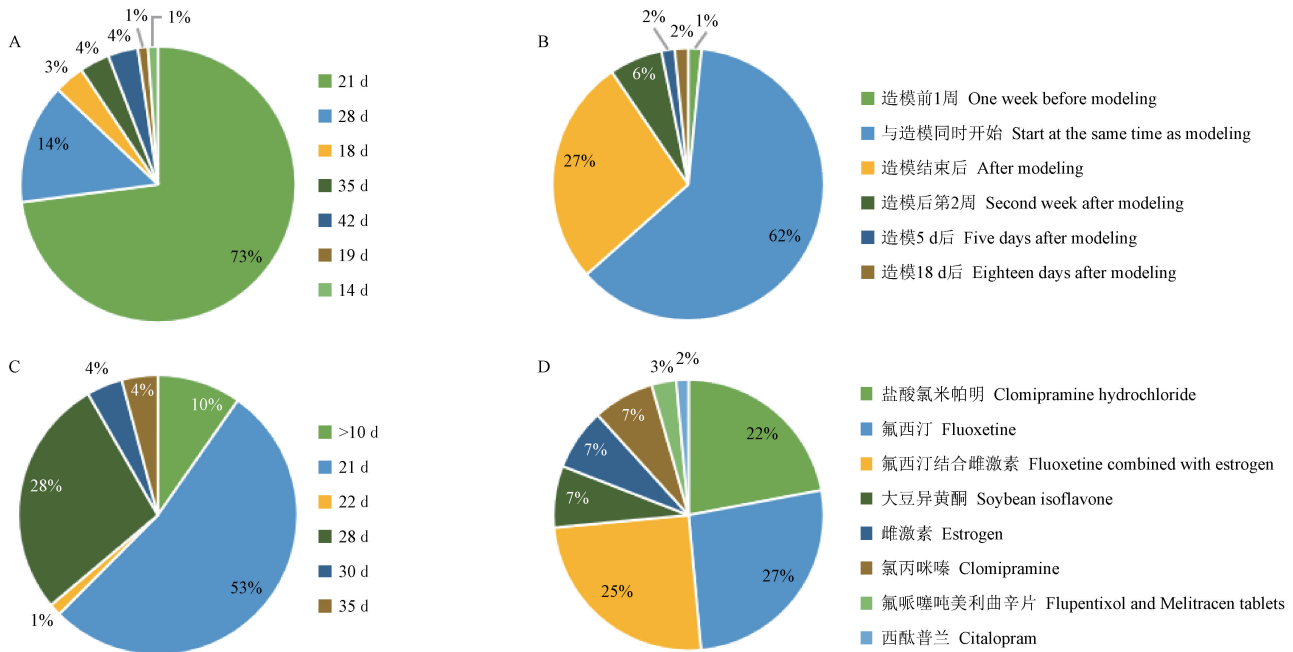


注: A: CUMS 中刺激因子使用量; B: 刺激因子使用频率。

图 4 CUMS 刺激因子的选择与使用情况

Note. A. Amount of stimulant used in CUMS. B. Frequency of stimulus use.

Figure 4 Selection and use of stimulating factors



注: A: 造模时长; B: 治疗开始时间; C: 治疗时长; D: 阳性对照药的选择。

图 5 造模时长及治疗情况

Note. A. Molding time. B. Treatment start time. C. Treatment duration. D. Selection of positive control drugs.

Figure 5 Duration of modeling and treatment

察指标为运动距离、站立次数、进入中央区的次数和时间以及不动时间^[43-44]。糖水偏好实验是基于奖赏的行为学检测方法,其抑郁程度越高摄入糖水量越少^[43]。强迫游泳实验和悬尾实验是基于绝望的行为学检测方法,抑郁程度越高的大(小)鼠不动时间越长^[45]。

2.4 PDD 动物模型评价指标

通过对相关文献归纳整理,PDD 动物模型制备评价指标包括表观指标、生化指标和病理学指标^[6]。

2.4.1 表观指标

围绝经期制备成功的表观:不出现动情期反应;皮毛色黄、无光泽,毛发易脱落。

抑郁症制备成功的表观:呈现抑郁状态;体重减轻,食欲减退;参考旷场实验、糖水偏好实验、强迫游泳实验的检测结果。

2.4.2 生化指标

血清中雌二醇、黄体生成素、促卵泡素的含量是判别围绝经期的关键生化指标。模型制备成功后,雌二醇水平下降,黄体生成素和促卵泡素的水平上升。

血清和抑郁症发病关键脑区(海马)中多巴胺、去甲肾上腺素、五羟色胺、促性腺激素释放激素的

含量是判别抑郁症的关键生化指标。模型制备成功后多巴胺、去甲肾上腺素、五羟色胺的水平下降,促性腺激素释放激素水平升高。同时通过检测五羟吲哚乙酸、单胺氧化酶、色氨酸羟化酶的含量以及表达进行验证^[44]。

2.4.3 病理学指标

采用 HE 染色法,观察与围绝经期抑郁症相关的下丘脑、海马、前额叶皮质、垂体、胸腺、脾、肾上腺组织形态、子宫的病理变化。模型制备成功后,下丘脑、海马、前额叶皮质的神经细胞明显减少,包浆固缩,神经突触减少,胶质细胞固缩;腺垂体的组织细胞包浆减少,80%以上细胞核固缩,20%细胞嗜酸性变;神经垂体组织明显空泡状,赫令氏体 100%固缩或部分消失;胸腺皮质厚度变薄及皮质淋巴细胞个数显著减少;脾小结明显缩小,淋巴细胞显著减少,脾脏功能下降;肾上腺髓质消失,球状带呈条索状,束状带和网状带多数细胞呈现大小不一空泡变,部分细胞呈现萎缩状态;子宫萎缩,子宫内膜厚度降低^[6,44]。

采用尼氏染色法观察海马和前额叶神经细胞及尼氏小体形态结构。模型制备成功后,海马和前额叶中神经细胞数目减少,神经细胞胞浆内尼氏小体总面积、积分光密度和平均黑度均降低^[27,34]。

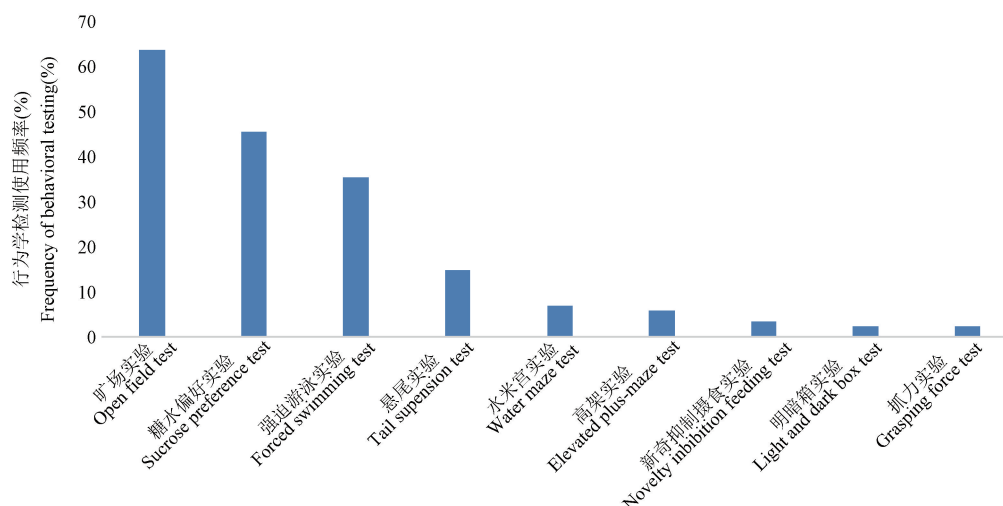


图 6 PDD 行为学测试使用频率分布图

Figure 6 Frequency distribution of PDD behavioral test

3 讨论

疾病动物模型制备是疾病机制研究和药物研发过程中不可或缺的一环,可靠的动物模型能更好贴合疾病的临床特征和生理指标,同时具有稳定性和可重复性^[45]。虽然 PDD 动物模型制备方法逐渐趋于成熟,但 PDD 动物模型重复性差,主要源于 CUMS 方法复杂多样^[46]。本文综述了有关 PDD 模型动物选择、造模和治疗起始时间选择时长及治疗情况、卵巢摘除手术、CUMS 刺激因子使用情况、行为学检测等模型制备与评价的细节,优化模型制备过程中的各个细节,以期提高 PDD 动物模型制备的重复性。

造模优化建议如下:(1)模型动物选择:对于大鼠,选择 SD 大鼠,卵巢摘除手术的大鼠一般选取 90~120 d,因为成熟雌性大鼠的鼠龄为 65~75 d^[47],所以卵巢摘除手术的鼠龄选择 10 周龄以上最佳,体重 200 g 以上;对于小鼠,KM 小鼠的使用频率明显高于 C57BL/6 和 ICR,若无特殊要求可以选取 KM 小鼠,20 g 左右;(2)造模方法:“OVX+CUMS”和“OVX+CUMS+孤养”使用频率高于其他造模方法,且造模成功率高,建议优先考虑这两种造模方法;(3)造模分组:为减少实验鼠个体差异对实验的影响,应基于行为学结果进行分组;(4)卵巢摘除手术:阴道涂片开始时间和检测天数需结合大(小)鼠术后恢复情况而定,“OVX 3 d 后开始阴道涂片检测,连续检测 5 d”的形式较为常见,但不要盲目选择,要视实验情况而定;(5)CUMS 刺激因子使用情

况:为保证刺激因子的可变性和不可预知性,刺激因子最好选 7~10 种,保证每天有 1~2 种且 3~7 d 内不重复;(6)造模时长及治疗情况:造模时长选取 21 或 28 d 比较合适;治疗开始时间选取“与造模同时开始”或“造模结束后”,治疗时长一般为 21 或 28 d,尽量使造模时长和治疗时长保持一致,阳性对照药可选取氟西汀或氟西汀结合雌激素;(7)行为学检测:大(小)鼠行为学检测首先要考虑旷场实验、糖水偏好实验和强迫游泳实验,其他行为学实验根据实验需求选取。

本研究通过文献梳理及数据分析,对 PDD 动物模型的制备与评价进行整理比较,总结了常用的 PDD 动物模型造模方式及检测指标。以期本文可以为广大研究者日后建立更加经济易行、成模率更高且更符合发病机理的动物模型提供参考。

参 考 文 献 (References)

- [1] 尚立芝,李耀洋,谢文英,等. 抗抑郁仲景方药的作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 25-32.
Shang LZ, Li YY, Xie WY, et al. Research progress on action mechanism of antidepressant Zhongjing prescription [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(24): 25-32.
- [2] 罗卓慧,庞硕,张连峰. 常见精神疾病的大、小鼠遗传模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11): 119-126.
Luo ZH, Pang S, Zhang LF. Research progress on genetic models of common mental diseases in rats and mice [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(11): 119-126.
- [3] Willi J, Ehlert U. Symptoms assessed in studies on perimenopausal depression: A narrative review [J]. Sex Reprod

- Healthc, 2020, 26: 100559.
- [4] Stickel S, Wagels L, Wudarczyk O, et al. Neural correlates of depression in women across the reproductive lifespan-an fMRI review [J]. J Affect Disord, 2019, 246: 556-570.
- [5] Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, Rubinow DR, et al. Naturally occurring changes in estradiol concentrations in the menopause transition predict morning cortisol and negative mood in perimenopausal depression [J]. Clin Psychol Sci, 2016, 4(5): 919-935.
- [6] 苗明三, 曹利华, 苗艳艳, 等. 围绝经期抑郁症动物模型制备规范(草案) [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3124-3128.
- Miao MS, Cao LH, Miao YY, et al. Preparation specification of animal model of perimenopausal depression (Draft) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(7): 3124-3128.
- [7] 徐雪娇, 李天英, 马慧瑄, 等. 抑郁症动物模型概述 [J]. 医学综述, 2021, 27(7): 1345-1349.
- Xu XJ, Li TY, Ma YY, et al. Overview of animal models of depression [J]. Med Recapitul, 2021, 27(7): 1345-1349.
- [8] 蒋希荣, 任路. 电针疗法对围绝经期抑郁症模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及 β -内啡肽的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1923-1925.
- Jiang XR, Ren L. Effects of Electroacupuncture on hypothalamic pituitary adrenal axis and its function in perimenopausal depression model rats β -effects of endorphins [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2016, 34(8): 1923-1925.
- [9] 李丽丽, 朱红梅. 柴郁地仙方对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及 HPG 轴的影响 [J]. 中医药通报, 2016, 15(5): 64-66.
- Li LL, Zhu HM. Effects of Chaiyu Dixian Recipe on behavior and HPG axis in perimenopausal depression model rats [J]. Tradit Chin Med J, 2016, 15(5): 64-66.
- [10] 王晓滨, 王秀霞, 丛慧芳, 等. 坤宁安对围绝经期抑郁大鼠模型大鼠行为的影响 [J]. 中国药物评价, 2012, 29(2): 118-119.
- Wang XB, Wang XX, Cong HF, et al. Effect of Kunningan on behavior of perimenopausal depression rat model [J]. Chin J Drug Eval, 2012, 29(2): 118-119.
- [11] 山书玲, 焦河玲, 范迎, 等. 二仙益坤汤对围绝经期抑郁模型大鼠生殖激素及 5-HT 受体 mRNA 表达的影响 [J]. 南阳理工学院学报, 2017, 9(2): 120-124.
- Shan SL, Jiao HL, Fan Y, et al. Effect of Erxian Yikun Decoction on reproductive hormone and 5-HT receptor mRNA expression in perimenopausal depression model rats [J]. J Nanyang Inst Technol, 2017, 9(2): 120-124.
- [12] 宋林, 李琬琛, 李宏峰, 等. 养血柔肝针法加减对围绝经期抑郁症小鼠雌激素水平的影响 [J]. 职业与健康, 2021, 37(7): 902-904.
- Song L, Li WC, Li HF, et al. Effect of blood nourishing and liver softening acupuncture on estrogen level in perimenopausal depression mice [J]. Occup Health, 2021, 37(7): 902-904.
- [13] 夏先锋, 刘庆义, 李敏, 等. 围绝经期抑郁小鼠模型的建立及评估 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(7): 655-660.
- Xia XF, Liu QY, Li M, et al. Establishment and evaluation of perimenopausal depression mouse model [J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2018, 27(7): 655-660.
- [14] 张猛, 彭飞飞, 程应湘, 等. 星状神经节阻滞改善更年期大鼠抑郁行为及加速清除脑内损伤相关模式分子 [J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(7): 747-751.
- Zhang M, Peng FF, Cheng YX, et al. Stellate ganglion block improves depressive behavior and accelerates the clearance of model molecules related to brain injury in climacteric rats [J]. Clin Anesthesiol, 2021, 37(7): 747-751.
- [15] 温小雨, 孙玉浩, 李卓娴, 等. 不同品系大、小鼠抑郁症模型研究进展 [J]. 海南医学院学报, 2021, 12(1): 1-15.
- Wen XY, Sun YH, Li ZX, et al. Research progress of depression models in different strains of rats and mice [J]. J Hainan Med Univ, 2021, 12(1): 1-15.
- [16] Zhang L, Li J, Chen Q, et al. Erxian decoction, a famous chinese medicine formula, ameliorate depression-like behavior in perimenopausal mice [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(12): 2203-2212.
- [17] Amin N, Xie S, Tan X, et al. Optimized integration of fluoxetine and 7, 8-dihydroxyflavone as an efficient therapy for reversing depressive-like behavior in mice during the perimenopausal period [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2020, 101: 109939.
- [18] 苗明三, 田硕, 辛卫云, 等. 围绝经期综合征动物模型制备规范(草案) [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 996-1000.
- Miao MS, Tian S, Xin WY, et al. Preparation specification of perimenopausal syndrome animal model (Draft) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(3): 996-1000.
- [19] 周歆. “肾脑相济”电针疗法激活 PDD 模型大鼠 BMSCs-Exo 脑靶向作用的机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学; 2020.
- Zhou X. Study on the mechanism of “kidney brain combination” electroacupuncture activating BMSCs exo brain targeting in PDD model rats [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2020.
- [20] 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.
- [21] 张彦丽, 张景景, 叶松山. 更郁方对更年期抑郁症大鼠甘丙肽及性激素含量的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 79-81.
- Zhang YL, Zhang JJ, Ye SS. Effects of gengyu recipe on galanin and sex hormone contents in climacteric depression rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2015, 31(2): 79-81.
- [22] 蒋希荣, 任路, 毛亮. 以“肾脑相济”理论为指导的电针疗法对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及下丘脑-垂体-肾上腺影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1752-1754.

- Jiang XR, Ren L, Mao L. Effects of electroacupuncture guided by the theory of “kidney brain combination” on behavior and hypothalamus pituitary adrenal gland of perimenopausal depression model rats [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2016, 43(8): 1752–1754.
- [23] Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS [J]. Neuropsychobiology, 2005, 52(2): 90–110.
- [24] 邓雪, 任路. 以肾脑相济理论为指导的电针疗法对围绝经期抑郁症大鼠海马 Notch 通路的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(3): 595–601.
- Deng X, Ren L. Effect of electroacupuncture guided by the theory of kidney brain combination on Notch pathway in hippocampus of perimenopausal depression rats [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2017, 44 (3): 595–601.
- [25] Li J, He P, Zhang J, et al. Orcinol glucoside improves the depressive-like behaviors of perimenopausal depression mice through modulating activity of hypothalamic-pituitary-adrenal/ovary axis and activating BDNF-TrkB-CREB signaling pathway [J]. Phytother Res, 2021, 35(10): 5795–5807.
- [26] Zhang K, Wang Z, Pan X, et al. Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in perimenopausal mice [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112318.
- [27] 荆秦, 林卉, 任路. “肾脑相济”电针疗法对围绝经期抑郁症大鼠海马 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1347–1350.
- Jing Q, Lin H, Ren L. Effect of “kidney brain combination” electroacupuncture on Wnt in hippocampus of perimenopausal depression rats/ β -influence of catenin signal pathway [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2018, 36(6): 1347–1350.
- [28] 皇甫伟玲, 任路, 林卉. “肾脑相济”电针疗法对围绝经期抑郁症模型大鼠海马及其内环境影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(7): 31–34.
- HuangFu WL, Ren L, Lin H. Effects of “kidney brain combination” electroacupuncture on hippocampus and its internal environment of perimenopausal depression model rats [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2018, 20(7): 31–34.
- [29] 周胜红, 孙付军, 陈忠, 等. 补肾针刺法对围绝经期抑郁模型大鼠单胺类神经递质含量的调节 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(9): 2299–2301.
- Zhou SH, Sun FJ, Chen Z, et al. Regulation of Bushen acupuncture on monoamine neurotransmitter content in perimenopausal depression model rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26(9): 2299–2301.
- [30] Wang T, Miao M, Li Y, et al. Effect of cynomorium flavonoids on morphology of perimenopausal depression mice model [J]. Saudi Pharm J, 2016, 24(3): 322–328.
- [31] 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.
- Li SS, Liu XM, Wang Q. Study on animal model of chronic unpredictable mild stress-induced depression based on literature database [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(4): 77–83.
- [32] 荆秦. 基于 Wnt/ β -catenin 通路探讨电针对围绝经期抑郁症大鼠海马 CA3 区神经再生的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学; 2019.
- Jing Q. Based on Wnt/ β -catenin to explore the effect of electroacupuncture on nerve regeneration in hippocampal CA3 region of perimenopausal depression rats through catenin pathway [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2019.
- [33] Chen Q, Li C, Tao E, et al. Exploration of a brain-liver-communication-related mechanism involved in the experimental perimenopausal depression rat model using Chaihu-Shugan-San [J]. Neurochem Res, 2022, 47(5): 1354–1368.
- [34] 邓雪, 任路, 王旭. 补肾健脑电针疗法对围绝经期抑郁症大鼠前额叶皮质神经细胞内尼氏小体及核仁影响的定量分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(9): 1797–1801.
- Deng X, Ren L, Wang X. Quantitative analysis of the effect of Bushen Jiannao electroacupuncture on Nissl bodies and nucleoli in prefrontal cortex neurons of perimenopausal depression rats [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2018, 45(9): 1797–1801.
- [35] 王戈, 任路, 贾连群. 电针对围绝经期抑郁症大鼠海马 Bcl-2 和 Bax 的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(6): 838–840.
- Wang G, Ren L, Jia LQ. Effects of Electroacupuncture on bcl-2 and Bax in hippocampus of perimenopausal depression rats [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2016, 22(6): 838–840.
- [36] Jing Q, Ren L, Deng X, et al. Electroacupuncture promotes neural proliferation in hippocampus of perimenopausal depression rats via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. J Acupunct Meridian Stud, 2020, 13(3): 94–103.
- [37] 卢雯婷. 更年安怡方对围绝经期抑郁模型大鼠行为学及单胺类神经递质的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院; 2008.
- Lu WT. Experimental study of Gengnian Anyi formula on behavior and monoamine neurotransmitters in perimenopausal depression model rats [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine; 2008.
- [38] 董莉, 姜琳, 孟炜, 等. 补肾解郁清心方对围绝经期抑郁症模型大鼠行为学及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(5): 67–69.
- Dong L, Jiang L, Meng W, et al. Effect of Bushen Jieyu Qingxin Formula on Behavior and Hypothalamus pituitary adrenal axis of perimenopausal depression model rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2008, 14(5): 67–69.
- [39] Zhou XD, Yang XJ, Zheng Y, et al. Jie-Yu Pill, a proprietary herbal medicine, ameliorates mood disorder-like behavior and cognitive impairment in estrogen-deprived mice exposed to chronic unpredictable mild stress: implication for a potential therapy of menopause syndrome [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 579995.
- [40] 杨琴, 任昊阳, 朱寒雨, 等. 白杨素通过抑制 NLRP3 炎性小体信号通路对围绝经期抑郁症模型大鼠产生保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(7): 1006–1011.

- Yang Q, Ren HY, Zhu HY, et al. Chrysin has a protective effect on perimenopausal depression model rats by inhibiting NLRP3 inflammatory body signaling pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(7): 1006-1011.
- [41] 李艺, 具紫勇, 夏勇, 等. 电针对围绝经期抑郁症模型大鼠的效应研究 [J]. *上海针灸杂志*, 2010, 29(10): 670-673.
- Li Y, Ju ZY, Xia Y, et al. Effect of electroacupuncture on perimenopausal depression model rats [J]. *Shanghai J Acupunct Moxibustion*, 2010, 29(10): 670-673.
- [42] 宇庆迎, 杨莹, 刘墨林, 等. 实验动物抑郁模型研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(8): 1574-1579.
- Yu QY, Yang Y, Liu ML, et al. Research progress of depression model in experimental animals [J]. *Med Recapitul*, 2021, 27(8): 1574-1579.
- [43] Roth KA, Katz RJ. Stress, behavioral arousal, and open field activity-a reexamination of emotionality in the rat [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1979, 3(4): 247-263.
- [44] 刘慧娟, 康乐, 留甜甜, 等. 基于数据挖掘的慢性不可预知温和刺激抑郁症动物模型特点分析 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 385(2): 1-12.
- Liu HJ, Kang L, Liu TT, et al. Analysis of characteristics of animal model of chronic unpredictable mild stimulus depression based on data mining [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2021, 38(2): 1-12.
- [45] 杨一帆, 王豆, 李涛, 等. 慢性不可预知温和刺激抑郁模型及其评价指标的研究进展 [J]. *山东医药*, 2021, 61(25): 96-99.
- Yang YF, Wang D, Li T, et al. Research progress of chronic unpredictable mild stimulation depression model and its evaluation index [J]. *Shandong Med J*, 2021, 61(25): 96-99.
- [46] 笪晓丽, 李晓娟, 邱文琪, 等. 抑郁症动物模型及中医药复方防治进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(10): 1582-1586.
- Da XL, Li XJ, Qiu WQ, et al. Progress in animal models of depression and prevention and treatment of traditional Chinese medicine [J]. *J Basic Chin Med*, 2020, 26(10): 1582-1586.
- [47] 崔淑芳, 陈学进, 汤球, 等. 实验动物学 [M]. 上海: 第二军医大学出版社; 2013.
- Cui SF, Chen XJ, Tang Q, et al. *Laboratory zoology* [M]. Shanghai: Second Military Medical University Press; 2013.

[收稿日期] 2022-04-13