

陈侯祯,姜宁,裴海月,等. 基于文献数据库的药物诱导的抑郁动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5): 134-144.

Chen YZ, Jiang N, Pei HY, et al. Literature review of animal models of depression induced by drugs [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 134-144.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.017

基于文献数据库的药物诱导的抑郁动物模型的研究进展

陈侯祯^{1,2,3,4,5}, 姜宁², 裴海月², 陈芳¹, 袁志鹰^{3,4}, 谢梦洲^{1,3,4,5,6*}

(1.湖南省药食同源功能性食品工程技术研究中心,长沙 410208;2.中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所,北京 100193;3.湖南中医药大学中医心肺病证辨证与药膳食疗重点研究室,长沙 410208;4.湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室,长沙 410208;5.湖南中医药大学,长沙 410208;6.中国农业科学院农产品加工研究所,农业农村部农产品加工质量安全风险评估实验室,农业农村部农产品质量安全收贮运管控重点实验室,北京 100193)

【摘要】 抑郁症是一种严重危害人类身心健康的疾病,建立良好的抑郁症动物模型对其发病机制的研究及抗抑郁药物研发具有重要的意义。在抑郁症动物模型中,药物诱导抑郁动物模型因操作简便、节省时间等优点而被广泛使用。本文通过系统查阅中国知网(CNKI)和PubMed两大数据库,对自建库起至2021年7月1日以来关于药物诱导的抑郁动物模型的文献进行分析整理,综述了六种常用的药物诱导抑郁动物模型的使用频次、造模动物选择、药物注射剂量和注射方式、模型的评价指标以及优缺点等方面,以期对抑郁症动物模型的制备及相应的药物研发提供参考。

【关键词】 抑郁症;药物诱导;药理模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 05-0134-11

Literature review of animal models of depression induced by drugs

CHEN Yuzhen^{1,2,3,4,5}, JIANG Ning², PEI Haiyue², CHEN Fang¹, YUAN Zhiying^{3,4}, XIE Mengzhou^{1,3,4,5,6*}

(1. Hunan Engineering Technology Research Center for Medicinal and Functional Food, Changsha 410208, China.
2. Institute of Medicinal Plant Development Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical Medical College, Beijing 100193. 3. Key Laboratory of TCM Heart and Lung Syndrome Differentiation & Medicated Diet and Dietotherapy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208. 4. Provincial Key Laboratory of TCM Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208. 5. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208. 6. Institute of Food Science and Technology, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Key Laboratory of Agro-Products Processing, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Beijing 100193)

【Abstract】 Depression is a disease that seriously endangers human physical and mental health. The establishment of a suitable animal model of depression is of great significance to study its pathogenesis and develop drugs. Among the animal models of depression, animal models of drug-induced depression are widely used because of the advantages of simplicity and timely establishment. This article systematically reviewed drug-induced depression animal models in the China National Knowledge Network and PubMed until July 1, 2021, and reviewed six commonly used drug-induced depression animal models. The frequency of use of induced depression animal models, selection of model animals, drug

[基金项目] 湖南省重点研发计划(2022SK2018);研究生创新创业项目(2022CX46);“一方”研究生创新项目(2021YF01)。

[作者简介] 陈侯祯(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:中医药膳学。E-mail: 1278276324@qq.com

[通信作者] 谢梦洲(1964—),女,教授,博士生导师,研究方向:中医药膳学。E-mail: xiemz@163.com

injection dosage, injection method, indicators for model evaluation, advantages, and disadvantages are expected to provide references to prepare depression models and develop drugs.

[Keywords] depression; drug induction; pharmacological model

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

抑郁症是一种发病高、致残率高、复发率高的疾病,主要表现为快感消失、意志减退、思维迟缓,对外界漠不关心,严重者会产生致残、自杀行为^[1]。由于抑郁症的临床症状、表现形式、与其它合并症的关联多种多样,研究人员正深入的探究其病因病机。建立良好、稳定的抑郁症动物模型是筛选抗抑郁药和探究其发病机制的重要基础^[2]。

药物诱导的抑郁动物模型既可预测抗抑郁药效度,还能探索抑郁症的潜在机制,又因其简便、易行,多用于抗抑郁药的初筛^[3]。为进一步明确常用药物诱导抑郁动物模型的应用特点,通过搜集关于利血平诱导的模型、5-羟色胺诱导的甩头模型、激素诱导模型、苯丙胺戒断模型、育亨宾增强模型、高剂量阿朴吗啡拮抗模型的动物选择、注射剂量、注射方式、行为学评价方法等,比较以上六种模型的优缺点,以期研究人员提供更为可行的建模参考和抑郁症动物模型的选择方案提供参考。

1 基于文献分析药物诱导的抑郁动物模型概况

使用 CNKI 和 PubMed 两大常用数据库进行文献检索,使用“高级检索”在主题搜索中输入主题词,同样用 PubMed 进行文献检索,时间段设置截止时期为 2021 年 7 月 1 日,搜索词分别为:利血平诱导模型主题词:(利血平) AND (抑郁), (Reserpine-induced) AND (Depression); 5-羟色胺诱导模型主题词:(5-HT) AND (抑郁), (甩头) AND (抑郁), (5-HTP induced head-twitch) AND (Depression); 激素诱导模型主题词:(糖皮质激素) AND (抑郁), (Adrenocorticotrophic hormone-treatment rat model) AND (Depression), (Corticosterone injection) AND (Depression); 苯丙胺戒断模型主题词:(甲基苯丙胺) AND (抑郁), (Methamphetamine) AND (Depression) AND (Rat) OR (Mice); 育亨宾增强模型主题词:(育亨宾) AND (抑郁), (Yohimbine -induced) AND (Depression); 高剂量阿朴吗啡拮抗模型主题词:(阿朴吗啡) AND (抑郁), (Pharmacological models) AND (Apomorphine) AND (Depression) AND (Rat) OR (Mice)。纳入标准:(1) 实验性论文;(2) 使用了行为学方法并有明确的抗

抑郁机制和行为学结果;(3) 药物注射剂量描述准确,实验步骤各项信息完整;(4) 动物品系描述清楚。通过汇总所纳入的动物品系、药物剂量、注射方式、文献数进行频次分析,并计算占比,图形由 GraphPad Prism 5.2、GraphPad Software 提供。通过检索,本文所综述的 6 种药物诱导的抑郁方法中,利血平诱导的模型使用最为广泛(47.51%),其次为 5-羟色胺诱导的甩头模型(19.52%)、激素诱导模型(11.23%)、苯丙胺戒断模型(8.84%)、育亨宾增强模型(8.66%),高剂量阿朴吗啡拮抗模型使用占比最少(4.24%)。

2 利血平诱导的抑郁模型 (Reserpine-induced depression model)

利血平诱导的模型是最早用于抗抑郁药研究的药物诱导动物模型^[4],其机制是通过利血平耗竭脑内单胺类神经递质的储存,以 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和多巴胺(dopamine, DA)为主,从而诱发动物抑郁行为。利血平注射后的动物将出现上睑下垂,体温下降及运动不能等症^[5-7]。研究发现,单胺氧化酶抑制剂可有效改善以上症状^[8]。该模型简单、可靠,应用广泛,并可对起效慢、持续时间长及起效快、持续时间短的抗抑郁药加以区分,常被用于抗抑郁新药物的初步筛选^[9]。

利血平诱导模型相关的中英文文献共有 373 篇,有关利血平诱导模型中文文献共 212 篇,经过筛选有效文献 142 篇;英文文献 161 篇,经过筛选有效文献 116 篇。

2.1 利血平诱导抑郁模型的动物及注射模式选择

利血平诱导抑郁模型多采用小鼠建立模型(162 篇);造模分为单次注射和多次注射两种方式,主要以单次注射造模为主(图 1)。

2.1.1 单次注射利血平诱导抑郁模型的动物选择、注射剂量、给药方式

单次注射的利血平诱导模型所选用的小鼠种系主要为 ICR 小鼠(48.46%)、KM 小鼠(40.19%)。大鼠种系以 SD 大鼠为主,占比 59.38%。利血平小鼠单次注射剂量多数选择 4 mg/kg(26.15%)、2.5 mg/kg(25.38%)、2.0 mg/kg(22.31%);大鼠利血

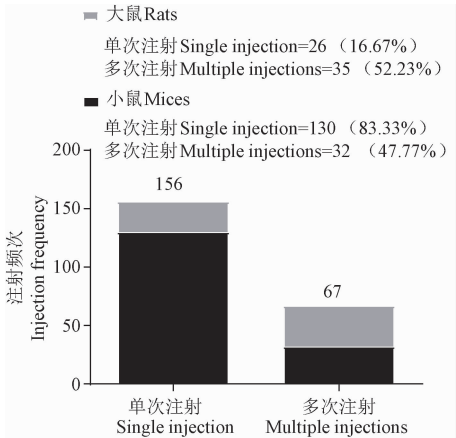


图 1 利血平诱导抑郁模型注射次数比较

Figure 1 Comparison of the number of injections in the Reserpine-induced depression model

平注射剂量以选择 4 mg/kg (43.75%)、6 mg/kg (37.5%) 为主。小鼠单次给药方式包括腹腔注射、尾静脉注射、灌胃给药等,腹腔注射占比为 79.85%;大鼠单次给药方式中以腹腔注射为主 (75%) (图 2)。

2.1.2 造模方法及行为学指标

利血平单次注射诱导抑郁模型:预给药 7~14 d (可根据实验自行调整),于末日给药 1 h 后注射利血平,成年 ICR 小鼠或成年 SD 大鼠腹腔注射利血平 4 mg/kg,注射 1 h 后观察动物眼睑眼下垂和运

动不能程度,4 h 后将温度计探头插入小鼠肛门内 1.5~2.0 cm 处测量肛温^[10-12]。

冯飞等^[13]通过旷场实验来观察大鼠自发活动和探索行为等,注射剂量从 2~4 mg/kg,大鼠在空场中央区活动路程显著减少 ($P<0.05$),表明其探究行为受到抑制,当注射剂量达到 6 mg/kg,则呈现平台效应性的变化,可推测 4 mg/kg 为建立利血平急性抑郁模型较为合适的剂量。

2.1.3 多次注射利血平诱导抑郁模型的动物选择、注射剂量、给药方式

多次注射利血平诱导小鼠抑郁模型常选用 C57BL/6 小鼠 (40.74%) 和多次注射的利血平诱导大鼠抑郁模型中,54.29% 选择了 SD 大鼠,45.71% 选择了 Wistar 大鼠。该小鼠模型中,以连续 3 d 注射利血平 1 mg/kg 为主 (38.46%),大鼠造模的注射剂量同样以连续 3 d 注射利血平 1 mg/kg 占比最多,为 43.18%。小鼠、大鼠多次给药方式以腹腔注射为主 (76.92%、8.57%),部分使用皮下注射、尾静脉注射 (图 3)。

2.1.4 造模方法及行为学指标

利血平多次注射诱导抑郁模型:采用成年 C57BL/6 小鼠或成年 SD 大鼠,连续 3 d 腹腔注射 1 mg/kg 利血平。Li 等^[14]研究表明该种注射方法可导致小鼠悬尾、强迫游泳实验中不动时间延长 (P

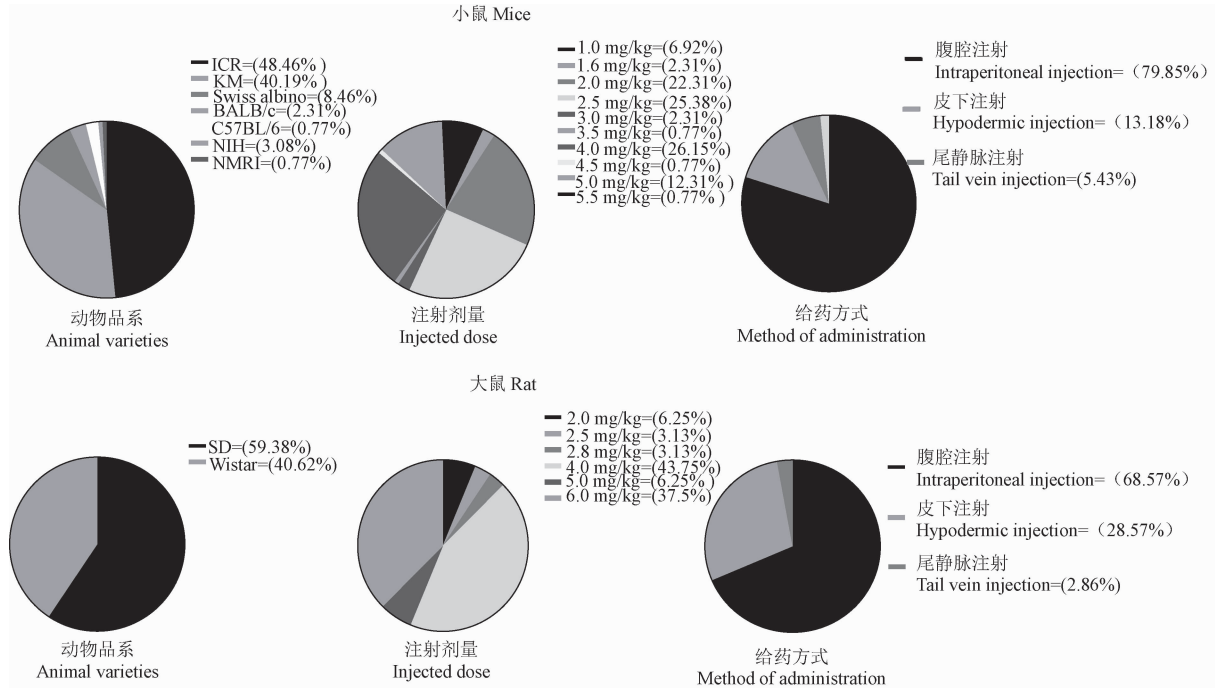


图 2 单次注射利血平诱导小鼠、大鼠抑郁模型

Figure 2 Mice and rat model of depression induced by a single injection of Reserpine

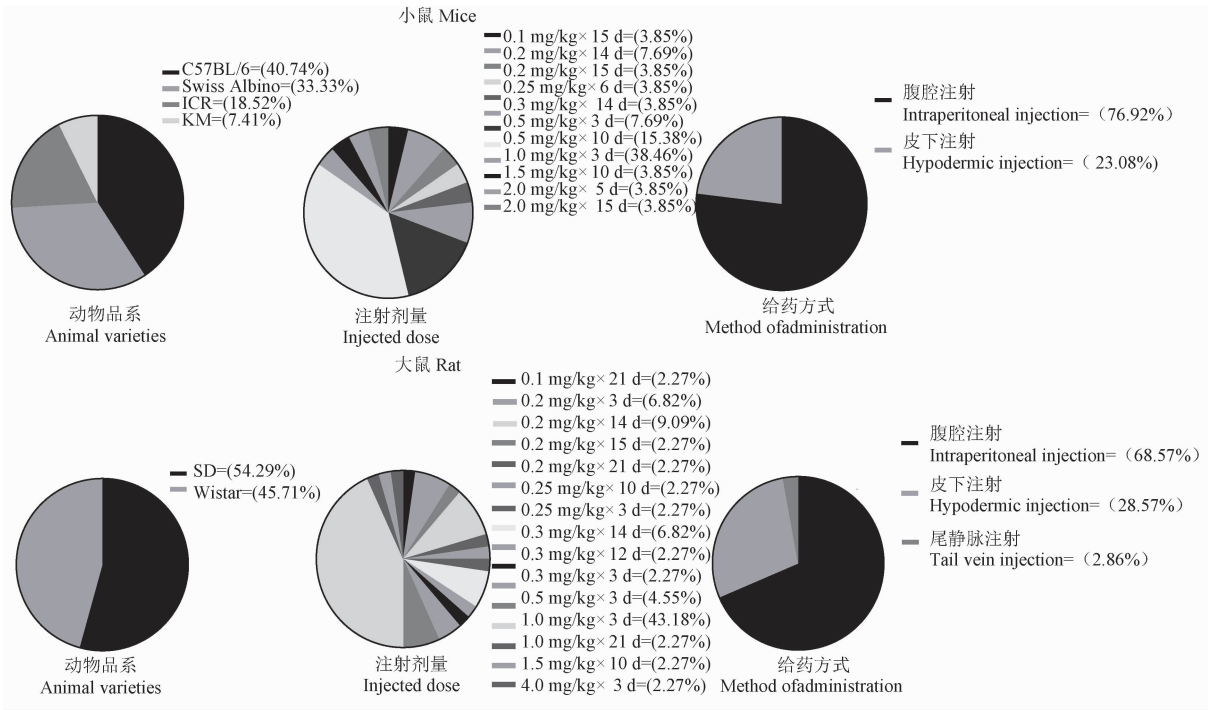


图 3 多次注射利血平诱导小鼠、大鼠抑郁模型

Figure 3 Mice and rat model of depression induced by multiple injections of Reserpine

<0.01),反复使用利血平可以形成一个抑郁症状逐渐发展的动物模型^[15]。

多次注射的利血平诱导抑郁模型,一般通过行为学检测^[16-18],例如空场实验(open field test, OFT)、悬尾实验(tail suspension test, TST)、强迫游泳实验(forced swimming test, FST)和糖水偏爱实验(sucrose preference test, SPT)、新奇抑制摄食(novelty-suppressed feeding test, NSFT)评价其抑郁状态。

2.2 5-羟色胺诱导的甩头模型(5-HT induced head twitch model)

1963年由Corne等^[19]发现注射足量的5-HT能引起动物产生典型的甩头行为。根据5-HT假说,5-HT含量下降可导致抑郁症的产生。5-HT是由5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HT)经过脱羧转变而成^[20],当腹腔注射5-HT可诱导甩头行为,当给予抗抑郁药时增强其典型的症状,则可从侧面反映抗抑郁药阻断5-HT的再摄取或升高体内5-HT。该模型对作用于5-HT和NE系统的抗抑郁类药物较敏感,是研究5-HT与抑郁症发生机理和评价药物对5-HT神经元功能活动影响常用的动物模型^[21]。

5-羟色胺诱导的甩头模型相关的中英文文献共有162篇,有关5-羟色胺诱导的甩头模型中文文献共121篇,经过筛选有效文献81篇;英文文献41

篇,经过筛选有效文献25篇。

2.2.1 动物选择、注射剂量、给药方式

5-HT诱导的甩头模型以小鼠为主(87.38%),小鼠作为实验对象,具有适合抑郁建模的敏感性、有效性、可靠性,能够极大程度地提供实验参考与制定相关标准。

在此模型中,小鼠占比87.28%,小鼠大部分使用KM小鼠(44.44%),ICR小鼠为36.67%,少数使用Swiss Albino、C57BL/6、NIH、CF1小鼠。常用大鼠种系为SD、Wistar大鼠。在5-HT诱导的小鼠甩头模型中,药物诱导分为两种,一是给药后预先注射单胺氧化酶抑制剂帕吉林100 mg/kg,再给予5-HT 10 mg/kg注射剂量有(17.58%);二是直接注射120 mg/kg或150 mg/kg的5-HT(9.89%)。在5-HT诱导的大鼠甩头模型中,主要为注射200 mg/kg或300 mg/kg 5-HT,占比为25%。对小鼠及大鼠的给药方式以腹腔注射为主(90%、83.33%),部分使用尾静脉注射或灌胃等(图4)。

2.2.2 造模方法及行为学指标

成年KM小鼠,给药前腹腔注射100 mg/kg帕吉林(Pargyline),给药后再给予5-HT 10 mg/kg,15 min后观察小鼠的甩头(头部快速移动但躯干基本保持不动)次数。成年SD大鼠,给药后腹腔注射200 mg/kg或300 mg/kg 5-HT,观察记录20 min内

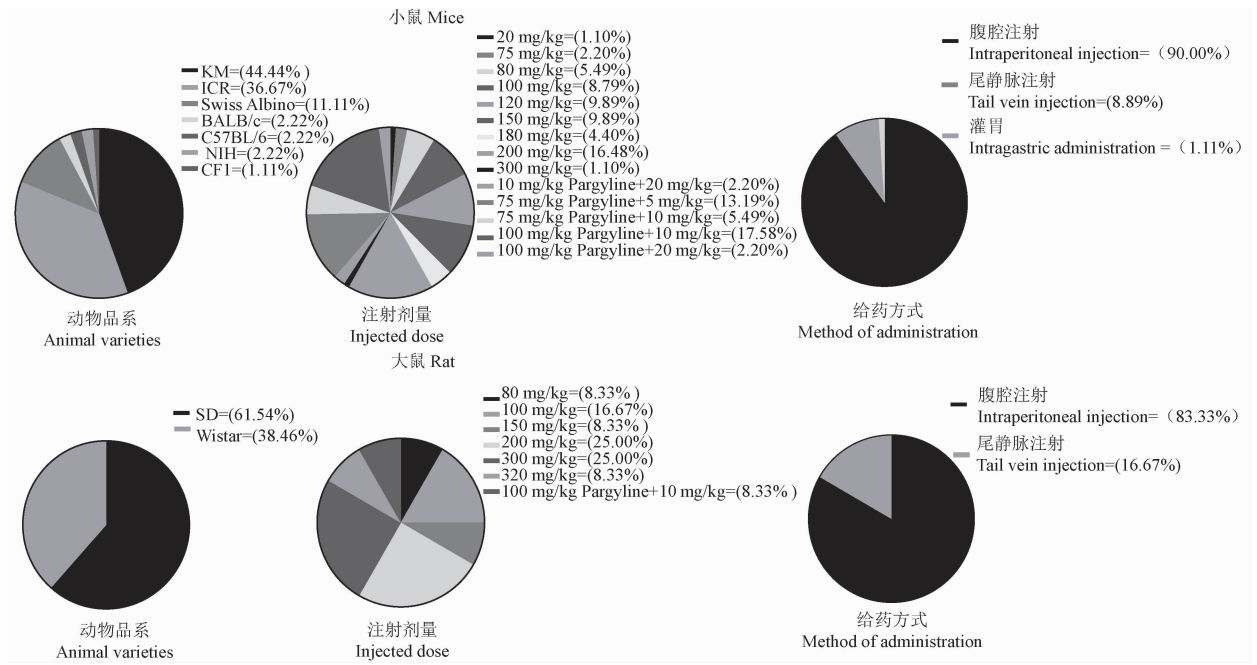


图 4 5-羟色胺诱导的小鼠、大鼠甩头模型

Figure 4 5-HT induced head twitch model in mice and rat

甩头的累积次数。在 Yu 等^[22]的研究表明,使用 300 mg/kg 的 5-HT 未观察到副作用,且腹腔注射 5-HTP 10 min 后,造模成功,本模型可维持 ≥ 30 min。

2.3 激素诱导抑郁模型 (hormone-induced depression model)

激素诱导抑郁模型包括肾上腺皮质激素、促肾上腺皮质激素等。肾上腺皮质激素分为糖皮质激素(如氢化可的松)和盐皮质激素(如皮质酮),通过注射氢化可的松、皮质酮,模拟诱导生物学变化。长时间高浓度糖皮质激素会损伤机体神经元,导致认知、记忆等功能减退,这也是抑郁症发病的主要原因之一^[23]。另一方面,长时间应激所引起的持续的激素持续增多会损伤负反馈机制。研究显示,抑郁症患者处于肾上腺皮质功能亢进状态,而 HPA (the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 轴亢进与抑郁症的发生息息相关^[24]。这种神经内分泌模型重复性高,易于建立,已被用于评估潜在抗抑郁药物的疗效。

ACTH(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)诱导的抑郁模型是公认的 TRD (treatment-resistant depression, TRD) 模型,TRD 又被称为难治性抑郁症,有研究表明丙咪嗪和地昔帕明可在强迫游泳实验中表现对 ACTH 所诱导的抑郁模型的抗抑郁作用^[25-26]。

促肾上腺激素诱导模型相关的英文文献共有

131 篇,经过筛选有效文献 20 篇。肾上腺皮质激素诱导模型相关的中英文文献共有 162 篇,有关肾上腺皮质激素诱导模型中文文献共 121 篇,经过筛选有效文献 16 篇;英文文献 41 篇,经过筛选有效文献 25 篇。其中使用皮质醇的文献占比 70.27%,使用促肾上腺激素的文献占比 25.68%,使用氢化可的松的文献占比为 4.05%。

2.3.1 动物选择、注射剂量、给药方式

激素诱导抑郁模型中动物品系的选择相差不大,大鼠占比 41.5%,小鼠占比 58.5%。在大鼠种系的选择中,以 SD 为主 (81.82%);小鼠种系有 C57BL/6 (72.41%)、Albino Swiss (13.79%)、ICR (10.35%)、CD1 (3.45%) 小鼠(图 5)。在搜集的文献中,ACTH 模型通常使用 Wistar 大鼠造模 (80%),有研究表明抑郁症造模实验中大鼠的体重变化和行为学观测数据是极具有参考性评价抗抑郁效果的敏感指标^[27]。

给药剂量见表 1,氢化可的松剂量为 25 mg/kg 持续 21 d 或 30 d,或者 40 mg/kg 持续 28 d;皮质酮注射剂量及持续时间占前 3 为 20 mg/kg $\times$ 21 d、40 mg/kg $\times$ 21 d、20 mg/kg $\times$ 7 d;促肾上腺素激素注射剂量以 100 μ g $\times$ 14 d 为主。根据文献统计,ACTH 诱导的抑郁模型以皮下注射促肾上腺素激素为主,其占比为 88.68%,腹腔注射为 5.66%,而肌肉注射和灌胃分别为 1.89%、3.77%^[28-29]。

2.3.2 造模方式及行为学指标

氢化可的松诱导抑郁模型:成年 SD 大鼠,皮下注射氢化可的松注射液 25 mg/kg,每天 1 次,连续 28~30 d 建造模型,以强迫游泳、悬尾实验、糖水偏爱作为行为学检测指标。

皮质酮诱导抑郁模型:成年 C57BL/6,皮下注射皮质酮 20 mg/kg,持续 21 d,通过旷场实验、悬尾实验、强迫游泳实验、糖水偏爱实验作为评价指标。慢性皮质醇治疗可以引起,如强迫游泳测试中的不动增加,理毛次数减少,以及以减少的蔗糖偏好来说明的快感缺乏^[30]。重复的 CORT(corticosterone, CORT)注射产生星形胶质细胞结构可塑性的改变,类似于重度抑郁症,且慢性氟西汀治疗可拮抗这种

现象,但抗焦虑药物地西洋无效^[31-32]。

ACTH 诱导模型:成年 Wistar 大鼠,皮下注射 100 μg 促肾上腺激素,持续 14 d,一般以强迫游泳实验、悬尾实验等作为评价抑郁程度指标。

2.4 苯丙胺戒断模型 (methamphetamine-withdrawal model)

苯丙胺戒断模型的建立是基于“拮抗作用”假说(opponent-process hypothesis)。苯丙胺的滥用使服用者产生强烈的兴奋感,该正性情感将引发严重的负性情感,如快感缺失、自杀倾向等戒断症状^[33]。苯丙胺戒断模型作用机制一是作为伪神经递质促进突触前膜对 DA 和去甲肾上腺 NE)的释放,这是主要的途径;二是阻断突触前膜对 DA 和 NE 的重吸收^[34]。两种途径协同作用,使位于突触间隙的儿茶酚胺类堆积,对突触后膜产生强有力且持续时间较长的儿茶酚胺样作用,从而引发临床所见的行为改变和拟交感作用,使动物产生兴奋性行为反应,一旦苯丙胺停止,动物就会产生异常^[35]。

苯丙胺戒断模型相关的中英文文献共有 240 篇,有关该模型中文文献共 22 篇,经过筛选有效文献 4 篇;英文文献 218 篇,经过筛选有效文献 42 篇。

2.4.1 动物选择、注射剂量、给药方式

常用苯丙胺戒断模型以 C57BL/6 小鼠、SD 大鼠造模,选择小鼠进行造模的占比 66.67%,小鼠为 33.33%。有文献报道,C57BL/6 类小鼠能更长期且稳定的表现出抑郁状态利于行为学研究。根据注射剂量数据发现,关于剂量的选择各有不同,多数通过递增苯丙胺剂量 0.2~20 mg/kg 建立依赖模型,造模时间范围为 1~42 d,剂量可递增到 5.0~80 mg/kg^[36],每天 2~4 次。注射方式中,统计数据中的大、小鼠给药方式以腹腔注射占比最多(图 5)。

表 1 激素诱导模型药物剂量及频数

Table 1 The drug dose and frequency of hormone-induced depression model

药物 Drug	注射剂量 Injected dose	频数 Frequency
氢化可的松 Hydrocortisone	25 mg/kg×30 d	1
	25 mg/kg×21 d	1
	40 mg/kg×28 d	1
	5 mg/kg×21 d	1
	5 mg/kg×30 d	1
	10 mg/kg×21 d	2
	20 mg/kg×7 d	11
皮质酮 Corticosterone	20 mg/kg×14 d	1
	20 mg/kg×21 d	15
	20mg/kg * 22d	1
	20 mg/kg×28 d	2
	20 mg/kg×35 d	1
	40 mg/kg * 14d	1
	40mg/kg×21 d	14
促肾上腺激素 Adrenocorticotrophic hormone	40 mg/kg×28 d	1
	33.33 μg×21 d	1
	100 μg×14 d	16
	100 μg×21 d	2

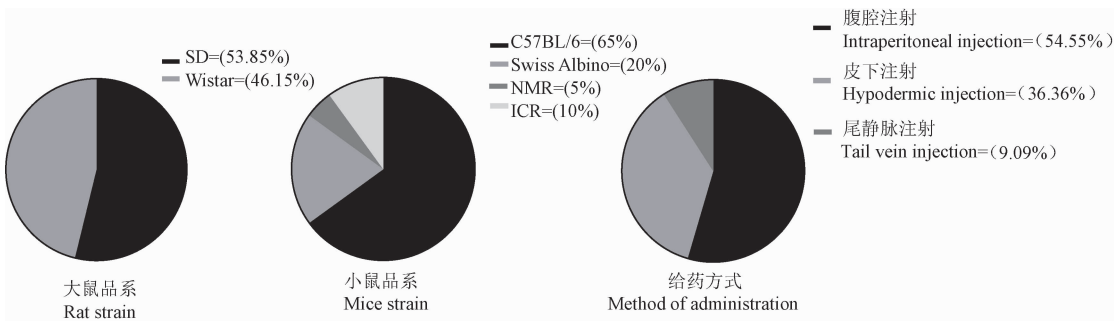


图 5 苯丙胺戒断模型动物品系选择及给药方式
Figure 5 Animal strain selection and drug administration of methamphetamine-withdrawal model

2.4.2 造模方法及行为学指标

小鼠:成年 C57BL/6 小鼠,以 0.5~5.0 mg/kg 递进剂量腹腔注射 METH,每 2 h 注射 1 次,每天 4 次,连续 10 d^[37]。

大鼠:成年 SD 大鼠,腹腔注射甲基苯丙胺 2 mg/kg,为期 7 d^[38]。

该模型通过条件位置偏爱 (conditioned place preference, CPP)、强迫游泳测验 (FST)、糖水偏爱 (SPT)、悬尾实验 (TST) 作为评价指标。

2.5 育亨宾毒性增强模型 (yohimbine toxicity potentiation model)

育亨宾能拮抗突触前 α_2 肾上腺素受体引起去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的过度释放、育亨宾毒性增强实验是一个简单的实验,对抗抑郁药具有特异的选择性,一般用于治疗的抗抑郁药都有此种作用。此模型通常用于评价药物的抗抑郁样作用是否涉及 NE 系统^[39]。育亨宾毒性实验成为评价筛选抗抑郁剂的药理学模型之一。

育亨宾增强模型相关的英文文献共有 224 篇,经过筛选有效文献 47 篇。

2.5.1 动物选择、注射剂量、给药方式

常用的育亨宾增强模型主要选择小鼠 (93.94%) 进行造模,通常为 ICR 小鼠 (34.38%)、KM 小鼠 (28.13%),关于育亨宾增强模型中大鼠品系文献数较少,动物选择以 SD 大鼠为主。育亨宾增强模型注射剂量见图 6,注射方式中皮下注射 (71.88%) 为主。小鼠育亨宾注射剂量有 25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg 等。大鼠注射育亨宾剂量分别为皮下注射 25 mg/kg 和 30 mg/kg (图 6)。

2.5.2 造模方式

小鼠:ICR 小鼠,皮下注射育亨宾 30 mg/kg,记录注射育亨宾 20~24 h 内的死亡小鼠数。

大鼠:SD 大鼠,皮下注射育亨宾 25 mg/kg 或 30 mg/kg,记录注射育亨宾 20~24 h 内的死亡小鼠数。国外有研究剂量为 30 mg/kg^[40] (亚致死剂量),这一剂量的育亨宾很少杀死任何经载体处理的对照小鼠,且尽可能确定育亨宾增强的最小有效剂量 (minimum effect dose, MED)。

2.6 高剂量阿朴吗啡拮抗模型 (antagonism of high dose of apomorphine)

高剂量阿朴吗啡拮抗模型是于 1968 年由 Schekunov 首次提出,它是一种突触后 DA-受体激动剂,高剂量阿朴吗啡经由皮下注射,通过激活中枢-去甲肾上腺素系统引起动物的体温下降。该模型反映了药物对 NA 重摄取、传递的作用,可用于筛选抑制 NA 重摄取或能激活 α_1 、 β_2 -肾上腺能受体的抗抑郁药^[41]。所以该模型并未反映其抗抑郁性质、多巴胺拮抗或其对 5-HT 受体的作用。

高剂量阿朴吗啡拮抗模型相关的中英文文献共有 91 篇,有关该模型中文文献共 12 篇,经过筛选有效文献 11 篇;英文文献 79 篇,经过筛选有效文献 12 篇。

2.6.1 动物种系、注射剂量、给药方式

高剂量阿朴吗啡拮抗模型以大鼠为主 (70.83%)。常用 KM、ICR 小鼠,少部分选择 NIH、CF-1、DDY 小鼠。大鼠种系选择中 SD 大鼠为主 (57.14%)。小鼠注射以皮下注射 16 mg/kg 阿朴吗啡为主,大鼠注射剂量范围为 1~16 mg/kg,以皮下注射为主 (图 7)。

2.6.2 造模方法及评价指标

选用 KM/ICR 小鼠或 SD 大鼠,末次给药 30~60 min 后,皮下注射 16 mg/kg 阿朴吗啡,测量 3 次肛温^[42-44]: (1) 未给予任何药物时; (2) 给药后阿朴吗啡注射前,以评价药物对基础体温的作用; (3) 阿

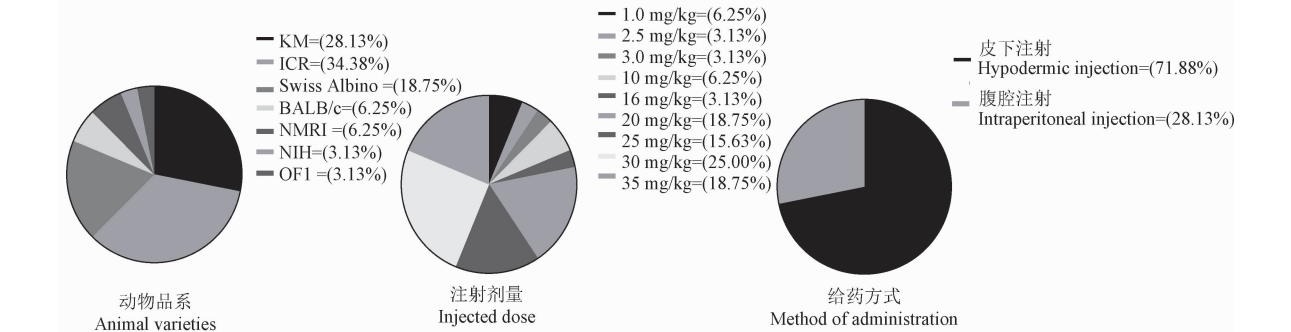


图 6 育亨宾小鼠增强模型
Figure 6 Yohimbine potentiation model in mice

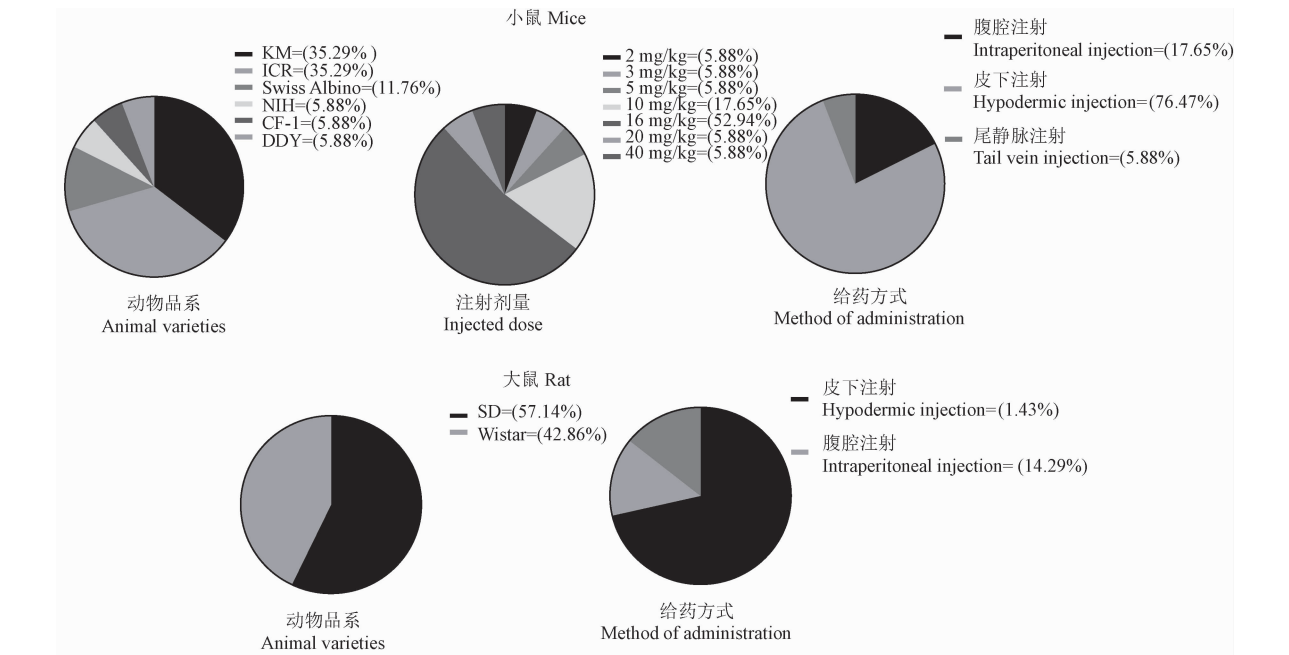


图 7 高剂量阿朴吗啡拮抗小鼠、大鼠模型

Figure 7 Antagonism of high dose of Apomorphine in mice and rat

朴吗啡注射后 30 min, 评价药物对阿朴吗啡诱导的体温过低作用。应注意在动物体温测量时, 环境温度应保持恒定。

3 结论

动物模型是疾病研究的基础, 药物诱导的抑郁动物模型是早期基于药物之间的相互作用而产生的, 不但能有效地研究关于抑郁症的神经生物学机制、药理学机制, 还能筛选作用于不同机制下的抗抑郁药物。

本文将从表面效度 (face validity)、结构效度 (construct validity) 及预测效度 (predictive validity) 三个维度对以上六种模型进行评价^[45]。表面效度, 指该模型模拟人类疾病的程度^[46]; 预测效度, 即模型的药理学反映, 并能够预测远期的治疗及发病机制^[47]; 结构效度, 是指该模型指模型和疾病有无相同的神经生物学机制^[48]。对比于急性注射利血平造模, 多次重复注射利血平诱导的模型会引起 FST 不动时间显著增强, 运动障碍等^[49], 不仅表现出抑郁行为, 还表现为大脑中的单胺类递质下降, 因此, 有一定的表面、预测效应, 是测试新型抗抑郁药的有用工具。注射利血平后对自发活动的影响经常被用作帕金森运动障碍的模型, 且该模型的缺点是对所有类型的单胺能神经传导没有特异性影响, 可检测的抗抑郁药有限, 所以该模型不适合作为单一

的抑郁模型, 应结合其他模型或行为学检测进行更深入的研究^[50]。

5-羟色胺诱导的甩头模型可快速准确的检测出能够增强突触 5-羟色胺浓度的药物, 比如选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂^[51]。但并未模拟出抑郁状态, 仅表现为震颤和肌肉抽搐, 表面效度不高, 只对作用于 5-HT 和 NE 系统的抗抑郁药物较敏感, 预测效度不足。

激素诱导模型不仅制备简单, 缩短了造模周期, 而且模拟了抑郁样症状, 具有较好的表面效度和结构效度, 可用于抗抑郁药效度的预测和抑郁症神经生物学机制的研究。ACTH 诱导的抑郁模型更是近年来公认的难治性抑郁症模型^[52], 模拟了抑郁症的核心特征 HPA 轴的失调导致的抑郁样行为, 如显著增加了小鼠在悬尾实验中的不动时间^[53]。HPA 轴活跃使下丘脑旁室释放促肾上腺素激素释放激素刺激垂体, 随之分泌 ACTH, ACTH 经循环到达肾上腺皮质, 使之分泌糖皮质激素, 在人体多为皮质醇, 啮齿动物内多为皮质酮^[54]。因此, 激素诱导抑郁模型药物多使用皮质酮, 且有研究表明, 重复注射皮质酮诱导抑郁模型具有操作简单、经济实用的优点, 可以显著增加大鼠在强迫游泳实验中不动时间, 并呈现剂量依赖性^[55]。相比于应激模型, 可以避免由习惯应激而产生的实验可变因素, 皮质酮注射具有可控性, 并能产生与临床抑郁症状相

对应的情绪行为变化,具有较强的表面效度。但有文献报道,重复注射皮质酮具有减轻动物体重的现象,应与抑郁样表现作出区别^[56]。

研究表明,BDNF 参与戒断早期抑郁症状的发展,并且 METH 也可导致大鼠在早期戒断期间出现类似抑郁的状态,在 FST 中不动时间显著增加^[57]。以上表明,苯丙胺戒断模型,模拟了抑郁症的核心症状之一快感缺失,有较好的表面效度和预测效度,但持续时间短,一般用于抗抑郁药的初筛。

对于其他药物诱导的抑郁动物模型中,育亨宾增强模型具有良好的实验可控性,它增加 NE 的释放,通过增加动物心率和血压导致其死亡,但一些中枢神经兴奋药如三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制亦可增强育亨宾的毒性,产生假阳性反应,所以该模型预测效度较低^[58],需配合其它模型进行抗抑郁药的筛选及评价。

高剂量阿朴吗啡拮抗模型从伦理的角度来说,动物所受的痛苦少,但该药物对动物中枢神经系统有较强的刺激,会出现假阳性,预测效度不足。这种模型在本质上并未模拟抑郁行为学症状,仅能提示 NE 在体内水平是否提升。且精神阻滞药能阻断低剂量阿朴吗啡所诱导的刻板行为,我们可根据阿朴吗啡剂量的不同来完成对精神阻滞药和抗抑郁药物的区分。以上常用的六种药物诱导抑郁模型都存在相对的局限性,应根据实验研究方向不同,多种动物模型联合应用。

参考文献:

[1] Rajkowska G, Stockmeier CA. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(11): 1225-1236.

[2] 张磊阳,贺敏,李玥,等. 抑郁症动物模型的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(9): 92-97.

[3] Sanacora G, Banasr M. From pathophysiology to novel antidepressant drugs: glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(12): 1172-1179.

[4] Leith NJ, Barrett RJ. Effects of chronic amphetamine or reserpine on self-stimulation responding: animal model of depression? [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1980, 72(1): 9-15.

[5] Sánchez-Mateo CC, Bonkanka CX, Prado B, et al. Effects of some *Hypericum reflexum* L. fil. extracts in the forced swimming test in mice [J]. *Planta Med*, 2006, 72(11): 115-121.

[6] Naudon L, Raisman-Vozari R, Edwards RH, et al. Reserpine affects differentially the density of the vesicular monoamine transporter and dihydrotetabenazine binding sites [J]. *Eur J*

Neurosci, 1996, 8(4): 842-846.

[7] Colpaert FC. Pharmacological characteristics of tremor, rigidity and hypokinesia induced by reserpine in rat [J]. *Neuropharmacology*, 1987, 26(9): 1431-1440.

[8] McArthur R, Borsini F. Animal models of depression in drug discovery: a historical perspective [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006, 84(3): 436-452.

[9] Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 55-68.

[10] Bourin M, Poncelet M, Chermat R, et al. The value of the reserpine test in psychopharmacology [J]. *Arzneimittelforschung*, 1983, 33(8): 1173-1176.

[11] Zhang LL, Yang ZY, Ren JN, et al. Dietary essential oil from navel orange alleviates depression in reserpine-treated mice by monoamine neurotransmitters [J]. *Flavour Fragr J*, 2019, 34(4): 252-259.

[12] Zong Y, Chen T, Dong H, et al. Si-Ni-San prevents reserpine-induced depression by inhibiting inflammation and regulating CYP450 enzymatic activity [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1518.

[13] 冯飞,许崇涛. 利血平抑郁模型的剂量探讨 [J]. *汕头大学医学院学报*, 2007, 20(4): 223-225.

[14] Li YJ, Li YJ, Yang LD, et al. Silibinin exerts antidepressant effects by improving neurogenesis through BDNF/TrkB pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 348: 184-191.

[15] Ikram H, Haleem DJ. Repeated treatment with reserpine as a progressive animal model of depression [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(3): 897-902.

[16] Borsini F, Meli A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1988, 94(2): 147-160.

[17] Blasco-Serra A, González-Soler EM, Cervera-Ferri A, et al. A standardization of the Novelty-Suppressed Feeding Test protocol in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 658: 73-78.

[18] 姜宁,张亦文,姚彩虹,等. 大小鼠抑郁行为实验方法概述 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(6): 830-838.

[19] Corne SJ, Pickering RW, Warner BT. A method for assessing the effects of drugs on the central actions of 5-hydroxytryptamine [J]. *Br J Pharmacol Chemother*, 1963, 20(1): 106-120.

[20] López-Figueroa AL, Norton CS, López-Figueroa MO, et al. Serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, and 5-HT_{2A} receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(3): 225-233.

[21] El-Marasy SA, El Awdan SA, Hassan A, et al. Anti-depressant effect of cerebrolisin in reserpine-induced depression in rats: Behavioral, biochemical, molecular and immunohistochemical evidence [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 334: 109329.

[22] Yu HL, Sun LP, Li MM, et al. Involvement of norepinephrine and serotonin system in antidepressant-like effects of oleoylethanolamide in the mice models of behavior despair [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 593: 24-28.

- [23] Vinberg M, Bukh JD, Bennike B, et al. Are variations in whole blood BDNF level associated with the BDNF Val66Met polymorphism in patients with first episode depression? [J]. Psychiatry Res, 2013, 210(1): 102–108.
- [24] Kitamura Y, Araki H, Gomita Y. Influence of ACTH on the effects of imipramine, desipramine and lithium on duration of immobility of rats in the forced swim test [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2002, 71(1–2): 63–69.
- [25] Iwai T, Ohnuki T, Sasaki-Hamada S, et al. Glucagon-like peptide-2 but not imipramine exhibits antidepressant-like effects in ACTH-treated mice [J]. Behav Brain Res, 2013, 243: 153–157.
- [26] 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, 2022, 28(21): 1674–1680.
- [27] Miyake A, Kitamura Y, Miyazaki I, et al. Effects of (+)-8-OH-DPAT on the duration of immobility during the forced swim test and hippocampal cell proliferation in ACTH-treated rats [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2014, 122: 240–245.
- [28] Kim Y, McGee S, Czczor JK, et al. Nucleus accumbens deep-brain stimulation efficacy in ACTH-pretreated rats: alterations in mitochondrial function relate to antidepressant-like effects [J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(6): e842.
- [29] Kitamura Y, Kitagawa K, Kimoto S, et al. Selegilin exerts antidepressant-like effects during the forced swim test in adrenocorticotrophic hormone-treated rats [J]. J Pharmacol Sci, 2008, 106(4): 639–644.
- [30] Johnson SA, Fournier NM, Kalynchuk LE. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor [J]. Behav Brain Res, 2006, 168(2): 280–288.
- [31] Zhao Y, Lin Z, Chen L, et al. Hippocampal astrocyte atrophy in a mouse depression model induced by corticosterone is reversed by fluoxetine instead of benzodiazepine diazepam [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 83: 99–109.
- [32] Han W, Niu Y, Christian H, et al. Liraglutide attenuates the depressive- and anxiety-like behaviour in the corticosterone induced depression model via improving hippocampal neural plasticity [J]. Brain Res, 2018, 1694: 55–62.
- [33] Walker AJ, Burnett SA, Hasebe K, et al. Chronic adrenocorticotrophic hormone treatment alters tricyclic antidepressant efficacy and prefrontal monoamine tissue levels [J]. Behav Brain Res, 2013, 242: 76–83.
- [34] Fresnoza SM, Batsikadze G, Müller LE, et al. Inhibitory effect of apomorphine on focal and nonfocal plasticity in the human motor cortex [J]. Pharmaceuticals, 2021, 13(5): 718.
- [35] Tzeng NS, Liu YP. Amphetamine exposure and dementia-A hypothesis of the long term sequelae of cognitive enhancers based on opponent process theory [J]. Med Hypotheses, 2019, 132: 109327.
- [36] Razavi Y, Shabani R, Mehdizadeh M, et al. Neuroprotective effect of chronic administration of cannabidiol during the abstinence period on methamphetamine-induced impairment of recognition memory in the rats [J]. Behav Pharmacol, 2020, 31(4): 385–396.
- [37] Kitamura Y, Yagi T, Kitagawa K, et al. Effects of bupropion on the forced swim test and release of dopamine in the nucleus accumbens in ACTH-treated rats [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2010, 382(2): 151–158.
- [38] Mi G, Gao Y, Yan H, et al. L-Scoulerine attenuates behavioural changes induced by methamphetamine in zebrafish and mice [J]. Behav Brain Res, 2016, 298: 97–104.
- [39] Strauss L, Brink CB, Möller M, et al. Late-life effects of chronic methamphetamine exposure during puberty on behaviour and corticostriatal monoamines in social isolation-reared rats [J]. Dev Neurosci, 2014, 36(1): 18–28.
- [40] 龚晓康, 马宝苗, 周梅, 等. 甲基苯丙胺对小鼠不同脑区氧化应激的影响 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(5): 531–536.
- [41] Hajheidari S, Miladi-Gorji H, Bigdeli I. Effect of the environmental enrichment on the severity of psychological dependence and voluntary methamphetamine consumption in methamphetamine withdrawn rats [J]. Neurosci Lett, 2015, 584: 151–155.
- [42] 龚正华, 李云峰, 罗质璞, 等. 胍丁胺在药物诱发抑郁模型上的药效评价 [J]. 解放军药学报, 2005, 21(6): 401–403, 495.
- [43] Depoortere R, Boulay D, Perrault G, et al. SSR181507, a dopamine D2 receptor antagonist and 5-HT1A receptor agonist. II: Behavioral profile predictive of an atypical antipsychotic activity [J]. Neuropsychopharmacology, 2003, 28(11): 1889–1902.
- [44] Wandji BA, Tatsinkou Bomba FD, Awouafack MD, et al. Antinociceptive effects of the aqueous and methanol extracts of the leaves of *Pittosporum mannii* Hook. F. (Pittosporaceae) in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 187: 224–231.
- [45] Hou J, Xing Y, Zuo D, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of PA01, a novel promising triple reuptake inhibitor [J]. Physiol Behav, 2015, 138: 141–149.
- [46] 周荣易, 党伟利, 周正, 等. 孤独症谱系障碍动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(3): 380–386.
- [47] 白晓宇, 杜冠华. 抑郁动物模型的转换研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(S1): 121–126, 116.
- [48] Duman CH. Models of depression [M]. Amsterdam: Elsevier; 2010.
- [49] Antkiewicz-Michaluk L, Waśsik A, Mozdzeń E, et al. Antidepressant-like effect of tetrahydroisoquinoline amines in the animal model of depressive disorder induced by repeated administration of a low dose of reserpine: behavioral and neurochemical studies in the rat [J]. Neurotox Res, 2014, 26(1): 85–98.
- [50] Skalisz LL, Bejjani V, Joca SL, et al. Evaluation of the face validity of reserpine administration as an animal model of depression-Parkinson's disease association [J]. Prog

Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2002, 26 (5): 879-883.

[51] Zada W, Zeeshan S, Bhatti HA, et al. *Cinnamomum cassia*: an implication of serotonin reuptake inhibition in animal models of depression [J]. Nat Prod Res, 2016, 30(10): 1212-1214.

[52] Antunes MS, Ruff JR, de Oliveira Espinosa D, et al. Neuropeptide Y administration reverses tricyclic antidepressant treatment-resistant depression induced by ACTH in mice [J]. Horm Behav, 2015, 73: 56-63.

[53] Gourley SL, Wu FJ, Kiraly DD, et al. Regionally specific regulation of ERK MAP kinase in a model of antidepressant-sensitive chronic depression [J]. Biol Psychiatry, 2008, 63 (4): 353-359.

[54] 菊轩, 时雯雯, 陈松, 等. 睡眠剥夺联合氟西汀对抑郁模型大鼠行为及血清促肾上腺皮质激素、皮质酮的影响 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(16): 43-47, 51.

[55] Zhao Y, Ma R, Shen J, et al. A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 581(1/2): 113-120.

[56] Cheng D, Chang H, Ma S, et al. Tiansi liquid modulates gut microbiota composition and Tryptophan? Kynurenine metabolism in rats with hydrocortisone-induced depression [J]. Molecules, 2018, 23(11): 2832.

[57] Ren W, Luan X, Zhang J, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and depression during methamphetamine withdrawal [J]. J Affect Disord, 2017, 221: 165-171.

[58] Umukoro S, Eduviere AT, Aladeokin AC, et al. Antidepressant-like property of Jobelyn[®], an African unique herbal formulation, in mice [J]. Drug Res (Stuttg), 2014, 64(3): 146-150.

[收稿日期] 2021-11-05

(上接第 111 页)

[42] 赵广高, 苏全生, 周石, 等. JAK2/STAT4 信号通路在运动所致大鼠 Th1/Th2 失衡中的作用 [J]. 体育学刊, 2014, 21 (5): 139-144.

[43] Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease [J]. Eur J Clin Invest, 2017, 47(8): 600-611.

[44] Heyser CJ, Masliah E, Samimi A, et al. Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(4): 1500-1505.

[45] 史卫俊, 陆红, 曹阳, 等. 有氧游泳运动对衰老过程大鼠海马 IL-6、IL-10 及小胶质细胞的影响 [J]. 中国运动医学杂志, 2015, 34(9): 868-874.

[46] Monteiro PA, do Prado WL, Dos Santos Tenório TR, et al. Immunometabolic changes in hepatocytes arising from obesity and the practice of physical exercise [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24 (27): 3200-3209.

[47] Chupel MU, Minuzzi LG, Furtado G, et al. Exercise and taurine in inflammation, cognition, and peripheral markers of blood-brain barrier integrity in older women [J]. Physiol Appliquee Nutr Metab, 2018, 43(7): 733-741.

[48] 郝卓. 有氧运动对抑郁模型大鼠脑学习记忆能力及海马 TGF-β1 的影响 [D]. 成都: 成都体育学院, 2018.

[收稿日期] 2022-07-20