

曹晓静,武国富,侯佳睿,等. 人源化更年期抑郁小鼠模型构建及评价 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(5): 576-582.

Cao XJ, Wu GF, Hou JR, et al. Establishment and evaluation of a humanized depression mouse model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(5): 576-582.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.05.003

人源化更年期抑郁小鼠模型构建及评价

曹晓静¹, 武国富², 侯佳睿³, 宋雷³, 王小云^{1*}

(1. 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510405; 2. 山西省针灸医院, 太原 030006;
3. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510120)

【摘要】 目的 通过粪菌移植技术构建人源化抑郁小鼠模型, 并对模型进行评价。**方法** 将更年期抑郁人群和健康人群的粪便移植给“模拟无菌”小鼠, 先将 60 只 C57BL/6 小鼠分为空白组、抑郁粪菌移植 FMT-P 组和健康粪菌移植 FMT-H 组。空白组 ($n = 20$) 仅予普通饲料喂养; FMT-P 组 ($n = 20$) 采用抗生素鸡尾酒疗法预处理, 再进行抑郁人群粪菌移植制作模型; FMT-H 组 ($n = 20$) 则给予抗生素鸡尾酒疗法, 再进行健康人群粪菌移植制作模型, 均持续 28 d。观察大鼠的一般情况和行为学检测 (悬尾实验、新环境进食实验、糖水偏爱实验), ELISA 测定血清多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT)、 γ 氨基丁酸 (GABA) 的水平, HE 染色观察结肠组织病理。**结果** 与空白组及 FMT-H 组相比, FMT-P 组小鼠体重增长较慢, 绝望时间明显延长, 摄食时间及糖水偏好率明显下降, 并伴有活动减少、毛发蓬乱发黄无泽、易掉落、精神萎靡倦怠等抑郁症状; 其血清 GABA 含量、5-HT 含量、DA 含量显著降低, 镜下可见结肠组织排列紊乱, 腺体增多, 局部炎性细胞浸润。**结论** 抗生素鸡尾酒疗法结合粪菌移植技术可建立人源化抑郁小鼠模型。

【关键词】 粪菌移植; 抗生素鸡尾酒疗法; 人源化抑郁模型; 模型评价

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 05-0576-07

Establishment and evaluation of a humanized depression mouse model

CAO Xiaojing¹, WU Guofu², HOU Jiarui³, SONG Lei³, WANG Xiaoyun^{1*}

(1. the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China.
2. Acupuncture and Moxibustion Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030006. 3. the Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120)
Corresponding author: WANG Xiaoyun. E-mail: wangxiaoyun@gzucm.edu.cn

【Abstract】 Objective To establish a humanized mouse model of depression by fecal bacteria transplantation and evaluate the model. **Methods** The feces of depressed and healthy people in the climacteric period were transplanted into simulated sterile mice. Sixty C57BL/6 mice were divided into blank group, depressed fecal bacteria transplantation (FMT-P) and healthy fecal bacteria transplantation (FMT-H) groups. The blank group (20 mice) was only fed an ordinary diet. The FMT-P group (20 mice) was pretreated with an antibiotic cocktail, and then the model was established by fecal bacteria transplantation in the depressed population. The FMT-H group (20 mice) was administered the antibiotic cocktail, and then the model was established by fecal bacteria transplantation in the healthy population. Each group was continuously

【基金项目】 国家自然科学基金 (82004411), 国家中医药管理局王小云全国名老中医药专家传承工作室建设项目 ([2016]42), 中国民族医药学会科研项目 (2021Z1084-340103), 广东省中医院朝阳人才科研专项资助 (ZY2022KY02), 广东省中医院岭南妇科流派传承工作室建设项目 ([2013]233)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (82004411), State Administration of Traditional Chinese Medicine ([2016]42), Scientific Research Project of Chinese Society of Ethnic Medicine (2021Z1084-340103), Research Fund for Zhaoyang Talents of Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine (ZY2022KY02), Construction Project of Lingnan Gynecology Genre Inheritance Studio of Guangdong Hospital of TCM ([2013]233).

【作者简介】 曹晓静 (1987—), 女, 副主任医师, 博士, 博士后, 研究方向: 中西医结合治疗妇科内分泌疾病。Email: butterfly7120@163.com

【通信作者】 王小云 (1954—), 女, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合治疗妇科疾病。Email: wangxiaoyun@gzucm.edu.cn

fed for 28 days. The general conditions and behavioral tests of mice were observed by tail suspension and new environment feeding tests, the serum levels dopamine (DA), norepinephrine (NE), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and γ -aminobutyric acid (GABA) were determined by ELISA, and colon histopathology was observed by HE staining. **Results** Compared with the blank control group, the body mass of the FMT-P group was increased slowly, the time of depression was significantly prolonged, the feeding time was significantly decreased, and there were depression symptoms such as decreased activity, disheveled and yellow hair, shedding fur easy to fall off, and mental fatigue. The serum levels of GABA, 5-HT, and DA in FMT-P group the group were significantly lower than those in the blank control group. Microscopically, colonic tissue was disordered, glands enlarged glands were increased, and local inflammatory cells had infiltrated. **Conclusions** The combination of antibiotic cocktail therapy and fecal bacteria transplantation establishes a humanized mouse model of depression.

[Keywords] fecal bacteria transplantation; antibiotic cocktail therapy; humanized depression model; model evaluation

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

围绝经期抑郁症 (perimenopausal major depressive disorder, PMDD) 是发生在围绝经期的以情绪低落、思维迟缓、意志活动减退为主要表现的精神类疾病, 目前其患病率为 20.9% ~ 47.0%, 且有逐渐增高的趋势^[1]。PMDD 的确切病因尚不清楚, 研究认为一般与单胺耗竭假说、受体敏感假说、神经内分泌假说、神经营养假说及第二信使失调、免疫系统失调、神经回路假说等有关, 但仅仅处于探索性研究阶段, 随着研究的不断深入及微生物组学的兴起, 近些年的研究发现肠道菌群能够通过脑-肠轴的双向调节作用, 影响情绪和行为, 造成如抑郁、焦虑、自闭症等精神疾病的出现^[2]。

为了解肠道菌群在精神疾病中所起的作用及脑-肠轴的调节作用机制, 本研究采用粪菌移植 (fecal depression microbiota transplantation, FMT) 技术制作 PMDD 模型^[3], 并对造模结果进行评价, 现将模型制作和评价的方法整理报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选择 12 周龄的清洁级雌性 C57BL/6 小鼠 60 只, 体重 (20 ± 3) g, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供【SCXK(湘) 2019-0004】。饲养环境: 昼夜各半循环照明 (即保持 12 h 昼夜交替), 饲养温度 (22 ± 2) °C, 湿度保持 55% ± 5%。饲养环境安静且干净整洁, 饲养期各组小鼠可自由获得食物和水, 饲养于湖南斯莱克景达实验动物中心清洁级环境【SYXK(湘) 2019-0004】。本实验经广州中医药大学实验动物福利与伦理委员会批准 (20210714011)。

1.1.2 主要试剂与仪器

无菌 PBS (cytiva, 美国), 甘油 (信泰生物, 中国), 生理盐水、氨苄西林 (西格玛-奥尔德里奇, 美国)、万古霉素 (Teva, 美国)、甲硝唑 (赛诺菲, 法国)、两性霉素 B (赛诺菲, 法国)、琼脂 (BioFroxx), RIPA 强裂解液 (威佳生物, 中国), 小鼠多巴胺 (DA) 试剂盒 (晶美生物, 中国); 小鼠去甲肾上腺素 (NE) 试剂盒 (晶美生物, 中国); 小鼠 5-羟色胺 (5-HT) 试剂盒 (晶美生物, 中国); 小鼠 γ 氨基丁酸 (GABA) 试剂盒 (晶美生物, 中国)。

行为录像系统 (EthoVision XT, Ugo Basile, 意大利), Top Scan 行为分析系统 (TopScan3D, 西门子, 德国), 高速离心机 (DT5-22, 西门子, 德国), 组织研磨仪 (SCIENTZ-48L, Scientz, 中国), 酶标仪 (DNM-9606, 博科, 美国), 灌胃针, 1 mL 注射器, 采血管, 滤纸。

1.2 方法

1.2.1 实验设计

小鼠适应性饲养 1 周后, 建立“模拟无菌”小鼠模型, 随后将小鼠随机分为抑郁粪菌移植组 (FMT-P 组) 和健康粪菌移植组 (FMT-H 组), 两组各 20 只小鼠, 并设空白组 20 只。

FMT-P 组移植 PMDD 患者肠道菌群, FMT-H 组移植健康人肠道菌群, 空白组正常喂养, 共干预 4 周, 在 FMT 结束后观察大鼠的一般情况和行为学检测 (悬尾实验、新环境进食实验、糖水偏爱实验), ELISA 测定血清多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT)、 γ 氨基丁酸 (GABA) 的水平, HE 染色观察结肠组织病理。

1.2.2 抗生素鸡尾酒建立“模拟无菌”模型

抗生素鸡尾酒是国际公认的制作“模拟无菌”

模型^[4],由 4 种抗生素和 1 种抗真菌药组成,具体做法是将氨苄西林(100 mg/kg)、万古霉素(50 mg/kg),甲硝唑(100 mg/kg),新霉素(100 mg/kg)、两性霉素 B(1 mg/kg)混合。小鼠先正常喂养 1 周,经过适应期后,每 12 h 灌胃 1 次抗生素。每天 1 次灌胃,连续 2 周。抗生素鸡尾酒每 36 h 更换 1 次。

1.2.3 FMT 操作步骤

选择 2021 年 1 月 ~ 2022 年 12 月广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)就诊的 PMDD 患者,参照指南^[5-6]:①《围绝经期抑郁的评估和治疗》;②《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》纳入符合诊断标准的 PMDD 患者。

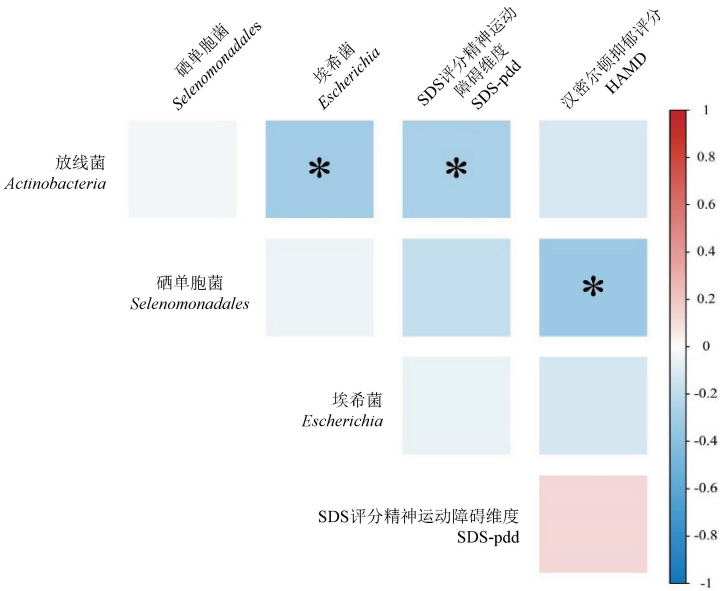
健康人群纳入标准:纳入 40 ~ 65 岁的健康女性,未患任何精神障碍疾病,无酒精或药物依赖,未曾接受过抗生素或益生菌治疗。

本研究方案通过广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)医学伦理委员会审批【批件号:BF2020-039-01】。所有纳入人群表示理解并签署知情同意书后收取其粪便样本。

参照《欧洲粪菌移植共识》要求^[7],将 PMDD 患者及健康人群的粪便样本在采集后 2 h 内进行处理,首先以无菌生理盐水或磷酸盐缓冲盐溶液稀释粪便样本,溶剂体积为 3 ~ 5 倍,均匀搅拌 15 min 使粪便均匀化,达到液体浆液浓度;接着使用物理方

法过滤、离心粪便匀浆液,去除较大的颗粒物,最后将粪便悬液置于密闭容器中,在-80℃冰箱冷冻保存。因为粪便微生物主要是厌氧菌,所以减少粪便制备过程中的氧气暴露时间对于确保粪便微生物的生存能力至关重要。

采用 16S rDNA 测序技术检测 PMDD 患者和健康对照人的肠道菌群,物种累积曲线末端逐渐趋于平缓,代表样本量足够反映出文库样本绝大部分的物种信息,生物信息学分析可靠。研究显示,PMDD 组和健康对照组菌群组成具有较明显差异,就菌群物种组成来说,在门水平,PMDD 组的拟杆菌门、变形菌门等丰度较健康对照组相对较高,而厚壁菌门、梭菌门等丰度相对较低;在属水平,PMDD 组的拟杆菌属、埃希菌属等丰度较健康对照组高,而普雷沃菌属、粪杆菌属等丰度相对较低;就多样性分析来说,健康对照组的菌群丰度指数(ACE 指数、Chao1 指数)、菌群多样性指数(Shannon 指数)均大于 PMDD 组,提示 PMDD 组较健康对照组肠道菌群的物种丰度降低,生物多样性降低。LefSe 分析显示,放线菌、埃希菌及拟杆菌是 PMDD 组与健康对照组间差异最显著的菌属,为探索三种差异物种的丰度与 PMDD 患者的临床症状是否存在相关性,因此,采用 Spearman 相关性分析探索组间差异菌属丰度与临床症状指标的相关性,如图 1 所示,放线菌



注:颜色的深浅代表相关性的 大小,* $P < 0.05$ 。

图 1 差异物种与临床症状表型评分的 Spearman 相关性热图

Note. The depth of color represents the magnitude of the correlation, * $P < 0.05$.

Figure 1 Spearman correlation heat map of different species and clinical symptom phenotypic scores

与埃希菌、SDS 评分精神运动障碍维度呈负相关($P < 0.05$), 屎单胞菌与 HAMD 量表呈负相关($P < 0.05$)。

待“模拟无菌”小鼠模型建立成功后, 将小鼠随机分为 FMT-P 组和 FMT-H 两组, 分别灌胃 PMDD 患者及健康对照组的肠道菌群混悬液($10\ \mu\text{L/g}$), 每天 1 次灌胃, 持续 2 周以重建肠道微生物群。

1.2.4 行为学实验

(1) 悬尾实验: 将动物尾部悬吊, 胶布粘在离小鼠尾尖部 1/3 处, 将其悬于悬尾箱内, 使其头部正对离箱底约 10 cm, 采用 Top Scan 行为学分析系统记录动物 6 min 内不动状态潜伏期及 4 min 内不动状态持续时间。

(2) 新环境抑食实验: 箱体高 15 cm, 底边长 60 cm 内壁涂黑, 在箱底 1/3 处放置小块食物于白纸上。实验前禁食 24 h (不禁水), 实验时从另 2/3 处的箱角将小鼠放入箱中并开始计时, 以开始咀嚼食物为标准记录时间, 即摄食潜伏期, 观察 5 min, 记录从放入小鼠到小鼠开始探索食物的潜伏时间, 并观察小鼠新环境进食的活动量 (探索食物的时间)。

(3) 糖水偏爱实验: 小鼠单笼饲养, 进行 48 h 的蔗糖饮水训练。全程给予 1% ~ 2% 蔗糖水和饮用水 (中途交换两个水瓶位置)。实验期结束后, 禁水 (不禁食) 9 ~ 16 h, 测定 8 ~ 15 h 内 (中间宜交换两瓶位置 1 次) 小鼠对两瓶水的饮用量 (g), 测量蔗糖和饮用水的消耗量, 计算蔗糖偏好率。蔗糖偏好率 = [蔗糖消耗量 / (蔗糖消耗量 + 饮用水消耗量)] × 100%。

1.2.5 标本采集与处理

行为学实验结束后麻醉小鼠后, 进行腹主动脉采血, 采血管室温静置 2 h, 离心 (3000 r/min, 10 min) 后, 吸取上层血清, 放入 -80℃ 冰箱备用; 后处死小鼠, 迅速剥离其结肠组织, 一侧结肠组织用包埋纸固定投入多聚甲醛溶液中; 另一侧组织投入液氮罐中冻存。

1.3 统计学分析

本实验所得数据采用 SPSS 22.0 进行统计分析, 计量资料符合正态分布的使用平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间比较方差齐采用 LSD (Least-significant difference) 法, 方差不齐采用 Dunnet's 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 说明差异具有显著性, $P < 0.01$ 为差异极具有显著性。

2 结果

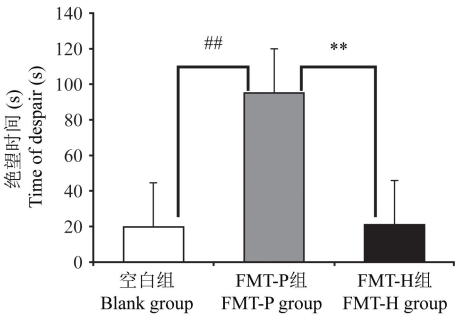
2.1 一般情况

与空白组及 FMT-H 组比, FMT-P 组小鼠体重增长较慢, 并伴有活动减少、毛发蓬乱发黄无泽、易掉落、精神萎靡倦怠等抑郁症状。

2.2 行为学实验结果

2.2.1 对小鼠悬尾实验结果的影响

由图 2 可知, 与空白组及 FMT-H 组比, FMT-P 组的绝望时间显著延长 ($P < 0.01$)。



注: 与空白组相比, $^{##}P < 0.01$; 与 FMT-H 组相比, $^{**}P < 0.01$ 。(下图同)

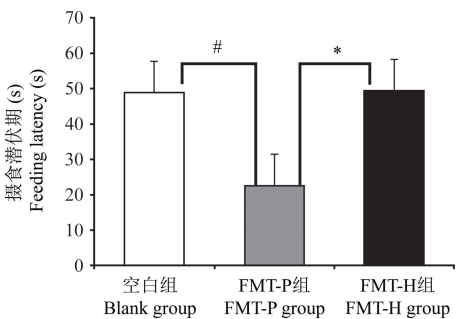
图 2 小鼠悬尾实验绝望时间 ($n = 20$)

Note. Compared with blank group, $^{##}P < 0.01$. Compared with FMT-H group, $^{**}P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 2 Despair time in mice tail suspension experiment ($n = 20$)

2.2.2 对小鼠新环境进食实验结果的影响

由图 3 可知, 与空白组及 FMT-H 组比, FMT-P 组的摄食潜伏期明显缩短 ($P < 0.05$)。



注: 与空白组相比, $^{\#}P < 0.05$; 与 FMT-H 组相比, $^{*}P < 0.05$ 。(下图同)

图 3 小鼠新环境进食实验摄食潜伏期 ($n = 20$)

Note. Compared with blank group, $^{\#}P < 0.05$. Compared with FMT-H group, $^{*}P < 0.05$. (The same in the following figures)

Figure 3 Feeding latency in the new environment feeding experiment of mice ($n = 20$)

2.2.3 对小鼠糖水偏爱实验结果的影响

由图 4 可知,与空白组及 FMT-H 组比,FMT-P 组的糖水摄入量显著下降($P < 0.05$)。

2.3 对小鼠神经递质水平的影响

由图 5 结果得知,与空白组及 FMT-H 组相比较,FMT-P 组小鼠血清中去甲肾上腺素(NE)水平、 γ 氨基丁酸(GABA)水平、5-羟色胺(5-HT)水平均降低($P < 0.05$),其中多巴胺(DA)水平下降明显($P < 0.01$)。

2.4 小鼠结肠组织病理结果

与空白组及 FMT-H 组比较,FMT-P 组小鼠结肠

组织镜下可见结构排列紊乱,腺体增多,局部炎性细胞浸润(见图 6)。

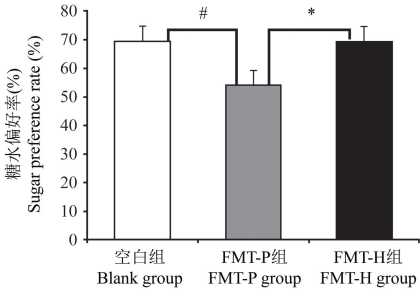


图 4 小鼠糖水偏爱实验($n = 20$)

Figure 4 Sugar preference rate in mice($n = 20$)

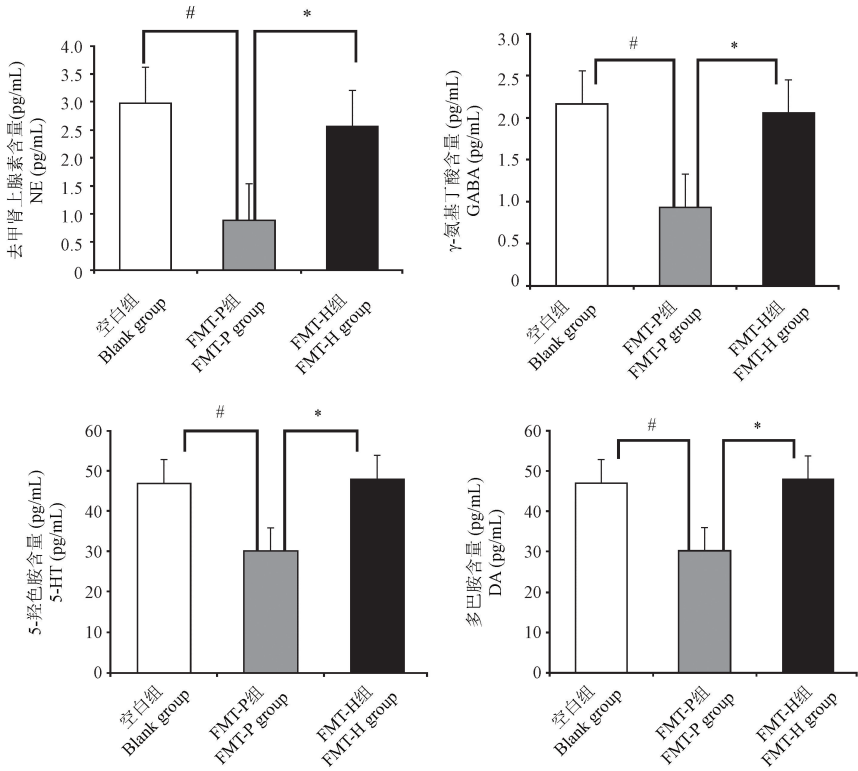


图 5 小鼠去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、多巴胺水平($n = 20$)

Figure 5 Levels of NE, GABA, 5-HT, and DA in mice($n = 20$)

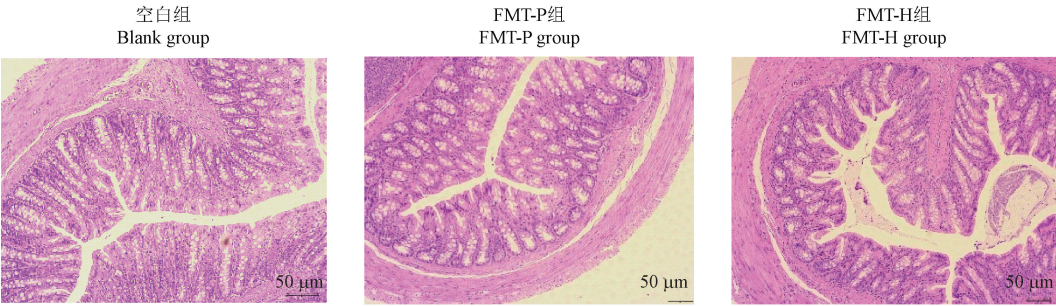


图 6 小鼠结肠组织病理切片(HE 染色)

Figure 6 Pathological section of mouse colon(HE staining)

3 讨论

围绝经期女性由于卵巢功能开始衰竭,正经历着一系列极其复杂而痛苦的心身症状,如月经紊乱、潮热出汗、睡眠障碍、情绪变化及全身肌肉关节痛等;这些症状加重了围绝经期女性的心理负担和精神压力,并且随着激素水平波动导致的神经功能紊乱症候群,如情绪低落消沉、严重失眠、莫名的周身疼痛等都使该期女性心理出现剧烈地变化,而既往有抑郁症病史的女性则在围绝经期抑郁症更易加重或复发,因此 PMDD 已成为亟待解决的公共卫生问题^[8]。

目前,有关 PMDD 机制研究的动物模型主要有^[9]:双侧卵巢切除 + 慢性不可预知性温和应激(OVX + CUMS)动物模型、不完全去势 + CUMS 动物模型、两步卵巢切除术 + CUMS 动物模型、CUMS + 睡眠剥夺 + 去势动物模型、自然围绝经期 + CUMS 动物模型等,但机制单一,整体影响的阐述不够,均无法很好地贴切 PMDD 女性内分泌功能衰退过程中伴发的情绪抑郁等诸多不适症状,同时,随着微生物组学研究的发展,肠道菌群对脑功能的影响越来越受到关注,肠道菌群对行为和情绪的调控方式有了全新和更全面的认识。大量研究发现,围绝经期综合征女性肠道有益菌群与腐败菌比例改变,存在肠道微生态群失调现象^[10-11]。有学者发现,围绝经期抑郁大鼠存在肠道微生态群紊乱,肠道菌群多样性明显减低,而肠道微生态失调会进一步加重机体生理失衡,形成恶性循环,引起情绪障碍持续存在并加重^[12]。大量研究证明,肠道微生物区系紊乱作为 PMDD 发生的潜在病因,通过微生物-肠-脑轴影响大脑的功能和行为,调节压力、焦虑和认知。因此,本研究通过小鼠灌胃抗生素构建“模拟无菌”环境,再利用 FMT 技术成功构建了人源化抑郁小鼠模型。

研究表明,脑内的单胺神经递质包括 NE、DA、5-HT 和 GABA 等,是一类调节机体生理活动的重要物质^[13],这些物质在体内的含量可反映神经系统功能变化;GABA 是中枢神经系统中的主要抑制性神经递质,其信号地改变与重度抑郁症高度相关通过与相应离子通道受体结合,引起氯离子通道开启,使氯离子内流,细胞膜出现超极化,从而抑制动作电位的发生,进而抑制了神经传导,当 GABA 缺乏时,会产生焦虑、不安、疲倦、忧虑等兴奋性情绪,这

与本研究一致。研究显示,NE 和 5-HT 能神经细胞体均位于脑干,且两者的轴突通过基底节及丘脑至额叶皮质,若病灶累及基底节、丘脑、额叶皮质,则会影响区域内去甲肾上腺素能和 5-HT 能的神经通路,降低 5-HT、NE,继而导致抑郁^[14],也与本研究一致;DA 是大脑中含量最丰富的儿茶酚胺类神经介质,作为一种神经递质,调节中枢神经系统的多种生理功能,DA 的缺失会导致锥体外系活动障碍,情绪低落,甚至会出现抑郁。本研究中抑郁小鼠 DA 水平降低,神经递质含量减少,可能是导致小鼠抑郁发生的机制。同时,抑郁小鼠结肠组织结构排列紊乱,腺体增多,局部炎性细胞浸润,这也证实了,大脑与肠道之间存在一种双向调节通道,病理状态下二者亦相互影响^[15]。

综上所述,研究发现 PMDD 患者肠道菌群移植可诱导小鼠产生抑郁样行为,显著降低小鼠 GABA、5-HT、DA、NE 水平表达,并对小鼠肠道组织有影响,且人源化粪菌移植抑郁实验动物模型更加贴合抑郁症的临床表型,在阐明发病机制方面具有明显的优势和广泛的应用前景。

参 考 文 献(References)

- [1] 中国妇幼保健协会妇女保健专科能力建设专业委员会. 更年期女性心理健康管理专家共识 [J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(8): 1083-1089.
Capacity Building Committee of Women's Health of China Maternal and Child Health Association. Professional consensus on mental health management of menopausal women [J]. Chin J Woman Child Health Res, 2021, 32(8): 1083-1089.
- [2] Chu Y, Sun S, Huang Y, et al. Metagenomic analysis revealed the potential role of gut microbiome in gout [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2021, 7(1): 66.
- [3] 王雪雪, 陶柱萍, 厉颖, 等. 抑郁动物模型的研究进展及在中医药中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2473-2480.
Wang XX, Tao ZP, Li Y, et al. Study advance of depressive animal models and its application in traditional Chinese medicines [J]. Chin J Chin Mater Med, 2020, 45(11): 2473-2480.
- [4] 李建香, 王君君, 黄天马, 等. 无菌鼠模型制作方法与评价 [J]. 实验动物科学, 2022, 39(3): 67-69.
Li JX, Wang JJ, Huang TM, et al. Methods and evaluations of making germ-free rats and mice model [J]. Lab Anim Sci, 2022, 39(3): 67-69.
- [5] Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations [J]. J Womens Health, 2019, 28(2): 117-134.
- [6] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激

素治疗指南 2023 版 [J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(1): 4-21.

Menopause Group, Gynecology and Obstetrics Branch. The 2023 Chinese menopause symptom management and menopausal hormone therapy guidelines [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2023, 58(1): 4-21.

[7] 李超, 谈路轩, 张馨梅, 等. 2016 年欧洲粪菌移植共识介绍 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(9): 961-965.

Li C, Tan LX, Zhang XM, et al. Introduction to the European consensus on fecal bacteria transplantation in 2016 [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 26(9): 961-965.

[8] 杨艳青, 赵伟田, 李灿委, 等. 围绝经期抑郁症的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5): 85-92.

Yang YQ, Zhao WT, Li CW, et al. Research progress in perimenopausal depression [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 85-92.

[9] 杨颖雯, 周瑾, 黄菲. 不同年龄段小鼠抑郁及焦虑样行为的比较 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 248-253.

Yang YW, Zhou J, Huang F. Comparison of depression-like and anxiety-like behaviors in mice of different ages [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(2): 248-253.

[10] 曹雯雯, 刘子维, 赵小萱, 等. 基于“心与小肠相表里”理论探讨脑肠轴与围绝经期抑郁 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2991-2993.

Cao WW, Liu ZW, Zhao XX, et al. Based on the theory of “heart and small intestine are exterior and interior”, this paper discusses the brain-intestine axis and perimenopausal depression [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(12): 2991-2993.

[11] 陈文璐, 闫晓如, 高继萍, 等. 肠道菌群在抑郁症发生中的调控机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 130-135.

Chen WL, Yan XR, Gao JP, et al. Research progress on the regulatory mechanism of intestinal flora in the occurrence of depression [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(10): 130-135.

[12] 张巧利, 王妍, 贾婵维, 等. 围绝经期抑郁大鼠肠道微生物菌群的研究 [J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(10): 1344-1349.

Zhang QL, Wang Y, Jia CW, et al. Study on intestinal microflora in rats with peri-menopausal depression [J]. J Reprod Med, 2020, 29(10): 1344-1349.

[13] 王奕丹, 张磊, 王建楠, 等. FTY720 对卒中后抑郁大鼠单胺类神经递质影响的实验研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 38-43.

Wang YD, Zhang L, Wang JN, et al. Effects of FTY720 on monoamine neurotransmitters in rats with post-stroke depression [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(4): 38-43.

[14] 沈蓉, 周华, 赵中. 脑卒中后抑郁西医治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(24): 4883-4887.

Shen R, Zhou H, Zhao Z. Research progress of western medicine in treatment of patients with post-stroke depression [J]. Med Recapitul, 2021, 27(24): 4883-4887.

[15] 肖钰雯, 吴林, 江家乔, 等. 基于脑-肠轴理论探讨中医从肝脾论治抑郁症研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(5): 196-200.

Xiao YW, Wu L, Jiang JQ, et al. Discussion on the Treatment of Depression from the liver and spleen based on the theory of brain-gut axis [J]. Asia Pac Tradit Med, 2021, 17(5): 196-200.

[收稿日期] 2023-03-02

《中国实验动物学报》刊期变更通知

为缩短出版周期,及时反映本学科最新科技动态,应广大读者、作者要求,本刊向主管部门及北京市新闻出版局提出申请变更刊期。经批准《中国实验动物学报》自 2022 年 8 月份起由双月刊变更为月刊。从 2023 年期起全年共 12 期。

欢迎读者积极订阅! 欢迎各位学者踊跃投稿!