

阿如罕,李俊,龚琴,等. 比较不同剂量皮质酮注射致小鼠抑郁行为变化 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(2): 85-93.  
A RH, Li J, Gong Q, et al. Dose-related changes in depressive behavior in mice induced by corticosterone injection [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(2): 85-93.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.02.008

## 比较不同剂量皮质酮注射致小鼠抑郁行为变化

阿如罕<sup>1</sup>, 李俊<sup>2</sup>, 龚琴<sup>1,2</sup>, 何明珍<sup>1,2</sup>, 何北兰<sup>1</sup>, 邹恩国<sup>1</sup>, 冯育林<sup>1\*</sup>

(1.江西中医药大学,南昌 330006;2.中药固体制剂制造技术国家工程研究中心,南昌 330006)

**【摘要】** 目的 观察不同剂量皮质酮(corticosterone, CORT)诱导的小鼠抑郁行为和神经元损伤的变化,摸索CORT致小鼠抑郁模型的最佳剂量。方法 将40只雄性C57BL/6J小鼠随机分成4组:对照组、CORT(20、40和60 mg/kg)组,相应药物干预连续4周。经糖水偏好性实验、强迫游泳实验、悬尾实验和旷场实验检测CORT皮下注射4周对小鼠行为学的改变;苏木精-伊红(HE)染色和尼氏染色观察小鼠海马CA1区和前脑皮层区神经元形态的变化;酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的含量;比较不同剂量的CORT致小鼠抑郁样行为学变化。结果 与对照组相比,CORT(20、40和60 mg/kg)组小鼠体重均下降( $P<0.05$ )、蔗糖溶液的偏好降低( $P<0.01$ );CORT 20 mg/kg、40 mg/kg组强迫游泳实验小鼠不动时间延长( $P<0.01$ );悬尾实验中CORT 40 mg/kg组小鼠不动时间延长( $P<0.05$ );CORT 40 mg/kg和60 mg/kg组旷场实验小鼠总路程、进入中心区域次数降低和小鼠边缘区域停留时间延长( $P<0.05$ ),小鼠CORT 40 mg/kg组旷场平均速度明显降低( $P<0.05$ )。此外,CORT注射导致不同程度小鼠海马CA1区和前脑皮层区神经元细胞形态不完整、细胞变形、细胞核固缩的现象。CORT 40 mg/kg和60 mg/kg组血清中5-HT水平降低( $P<0.05$ )。结论 CORT(20、40和60 mg/kg)组均可诱导小鼠产生不同程度的抑郁样行为学改变和神经元损伤,其中CORT 40 mg/kg组影响较明显。本实验条件下,初步认为40 mg/kg是复制CORT所致小鼠抑郁模型的最佳剂量。

**【关键词】** 皮质酮;抑郁;苏木精-伊红染色;神经元损伤;5-羟色胺

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 02-0085-09

### Dose-related changes in depressive behavior in mice induced by corticosterone injection

A Ruhan<sup>1</sup>, LI Jun<sup>2</sup>, GONG Qin<sup>1,2</sup>, HE Mingzhen<sup>1,2</sup>, HE Beilan<sup>1</sup>, ZOU Enguo<sup>1</sup>, FENG Yulin<sup>1\*</sup>

(1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China. 2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006)

**【Abstract】 Objective** To observe the depressive behavior and neuronal damage induced by different doses of corticosterone (CORT) in mice, and to explore the optimal dose for a corticosterone-induced depression model in mice. **Methods** Forty male C57BL/6J mice were divided randomly into four groups: control group and low, medium, and high CORT groups (20, 40, and 60 mg/kg, respectively), treated with the corresponding drug dose by

[基金项目]江西中医药大学科技创新团队支持计划项目(CXTD22001)。

[作者简介]阿如罕(1994—),女,博士,研究方向:药理学、中药分析与质量控制。E-mail:aruhan1@163.com

[通信作者]冯育林(1977—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:中药活性成分研究与开发。E-mail:fengyulin2003@126.com

subcutaneous injection for 4 weeks. Behavioral changes in mice after corticosterone administration for 3 and 4 weeks were detected by sugar water preference, forced swimming, tail suspension, and open field tests. Morphological changes in neurons in the hippocampal CA1 area and forebrain cortex area were observed by hematoxylin-eosin (HE) and Nissl staining. Serum levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Depression-related behavioral changes induced by different doses of corticosterone were compared. **Results** The bodyweights of mice in all three CORT groups (20, 40, and 60 mg/kg) decreased ( $P < 0.05$ ) and the preference for sucrose solution decreased ( $P < 0.01$ ) compared with the findings in the control group. The immobility time in the forced swimming test was prolonged in the CORT 20 and 40 mg/kg groups ( $P < 0.01$ ) and the immobility time of mice in the tail suspension test was prolonged in the CORT 40 mg/kg group ( $P < 0.05$ ). The total distance, the length of time spent in the peripheral area was prolonged and the time entering the central area in the open-field experiment were decreased in the CORT 40 and 60 mg/kg groups ( $P < 0.05$ ), and average speed were decreased in the CORT 40 mg/kg group ( $P < 0.05$ ). In addition, CORT injection resulted in abnormal neuronal cell morphology, cell deformation, and nuclear condensation in the hippocampal CA1 and forebrain cortex areas, to different degrees. Serum 5-hydroxytryptamine levels were reduced in the CORT 40 and 60 mg/kg groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** CORT 20, 40, and 60 mg/kg can induce depression-like behavioral changes and neuronal damage in mice to varying degrees, with the most notable effect at 40 mg/kg. Under experimental conditions, we consider that 40 mg/kg is the best dose for replicating corticosterone-induced depression in model mice.

**【Keywords】** corticosterone; depression; hematoxylin-eosin staining; neuron injury; 5-hydroxytryptamine

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

抑郁症如今已成为世界上十分严重且极为常见的精神疾病之一,这种疾病不仅威胁到患者的心理健康,也损害了他们的身体状况,给社会也造成了较大的负担<sup>[1]</sup>。临床研究表明,抑郁症患者抑郁程度与皮质酮(corticosterone, CORT)水平呈正相关<sup>[2]</sup>。CORT是一种公认的药理学应激源,长期注射会诱导实验动物抑郁样行为<sup>[3-4]</sup>。长期皮下注射CORT被广泛应用于抑郁动物模型的建立<sup>[5-7]</sup>。CORT水平提高会破坏大脑海马体组织完整性,引发氧化,最终诱导小鼠抑郁样行为<sup>[8]</sup>。同时,CORT破坏前脑皮层区域细胞形态,造成神经元受损<sup>[9]</sup>,干扰抑郁症动物的学习和记忆能力。此外,研究证明,CORT对5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)神经通路具有调控作用,5-HT神经通路的异常,是抑郁症发病的重要病理特征。CORT通过破坏神经内分泌系统和调节机制,干预了小鼠抑郁模型的行为并加重了抑郁症症状,且这种干预呈剂量依赖性<sup>[10]</sup>。

本研究通过皮下注射不同剂量(20、40和60 mg/kg)的CORT,观察注射3周和4周时小鼠抑郁行为的变化及对小鼠神经元损伤的影响,得出CORT诱导小鼠抑郁行为的最佳造模剂量,为CORT在造模抑郁症小鼠研究中提供相关依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

40只6周龄SPF级雄性C57BL/6J小鼠(体重18~20 g),购于浙江维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(浙)2024-0001],饲养于江西中医药大学实验动物中心[SYXK(赣)2024-0002],室温(23±2)℃,湿度60%,明暗交替12 h,并供给足够的食物和水,适应性喂养1周。动物实验过程严格按照3R原则,严格遵守国际实验动物伦理学要求,经过江西中医药大学实验动物伦理委员会批准(JZLLSC20220811),符合动物福利伦理要求。

### 1.2 主要试剂与仪器

CORT(MCE公司,批号:159081);氯化钠注射液(辰欣药业股份有限公司,批号:H3702237);二甲亚砜(DMSO)(Meilunbio公司,批号:PWL064);Tween-80(Solarbio公司,批号:T8360);小鼠5-HT ELISA试剂盒(南京建成生物有限公司,批号:H104-1-2);蔗糖(国药集团,批号:20221005);苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(Solarbio公司,批号:G1120);尼氏染色试剂盒(Solarbio公司,批号:G1432);中性树胶(Solarbio公司,批号:20180824);4%多聚甲醛组织固定液

(Biosharp 公司,批号:21200490);异氟烷(瑞沃德生命科技股份有限公司,批号:R510-22-10)。小鼠旷场活动实时检测系统(上海欣软信息科技有限公司 VisuTrack 动物行为分析软件,型号:XR-VT);小鼠悬尾实时监测系统(南京卡尔文有限公司 Super 系列动物行为分析软件,批号:KW-XW);小鼠强迫游泳实时检测系统(南京卡尔文有限公司 Super 系列动物行为分析软件,批号:KW-QP);切片机(Leica,型号:Leica EM FC7);生物显微镜(Leica,型号:DM2500)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 分组及造模

将 40 只小鼠随机分成 4 组(每组 10 只):正常组,CORT(20、40、60 mg/kg)组。CORT 组皮下注射不同浓度的 CORT 混悬液(溶媒为含 0.1% DMSO 和 0.1% Tween-80 的 0.9% 氯化钠注射液),注射体积为 10 mL/kg,正常组皮下注射等容积的溶媒,每天 1 次,连续 28 d<sup>[11]</sup>。每 4 d 记录小鼠的体重,注射第 3 周和第 4 周进行糖水偏好和行为学测试。

#### 1.3.2 糖水偏好实验(sucrose preference test, SPT)

在实验前 12 h,所有小鼠禁食禁水。将每组 2 只动物为 1 笼,即每组 5 笼。每笼同时放置纯水和 1%糖水各一瓶,每 6 h 更换一次瓶子位置,以避免位置偏好<sup>[12]</sup>。记录饮水前和 24 h 后的水的重量,连续观察 3 d,根据以下公式计算糖水偏好率。糖水偏好率/% = 糖水消耗量/(糖水消耗量+纯水消耗量) × 100%。

#### 1.3.3 行为学测试

##### (1) 强迫游泳实验(forced swimming test, FST)

采用 FST 实时监测仪进行测试,将每只小鼠单独放置于透明圆柱样器皿(直径 15 cm,深度 30 cm)中,圆柱体水深 20 cm(水温保持在(23 ± 1)℃)。每只小鼠适应 2 min 后,开始监测小鼠的行为,并记录 4 min 内的总静止不动时间<sup>[13]</sup>。

##### (2) 悬尾实验(tail suspension test, TST)

采用 TST 时使用小鼠悬尾实时监测系统进行测试,在每只小鼠的尾巴粘上医用胶带,将其固定并倒挂在距离地面 20 cm 的悬尾实时监测系统实验箱中<sup>[3]</sup>。小鼠在室内适应 2 min 后,使用

小鼠悬尾实时监测系统监测,记录 4 min 的总静止不动时间。

##### (3) 旷场实验(open field test, OFT)<sup>[14]</sup>

采用旷场活动实时检测系统,旷场箱(44 cm × 44 cm × 44 cm)的底部被分隔为 16 个相同的方格,中间 4 个方格为中心区域,其它方格为边缘区域。将每只小鼠单独放置在旷场箱的中心区域(底部为白色),让其适应 5 min,然后使用 VisuTrack 啮齿动物行为视频分析软件 3.0 版本来分析 10 min 内小鼠运动的总路程、平均速度、进入中心区域次数以及边缘区域停留时间,分析小鼠的自发活动情况。

#### 1.3.4 样本采集

第 4 周行为学测试结束后,用异氟烷将小鼠麻醉,眼眶静脉快速采集 500 μL 血样。在待室温析出上清后,以 4℃、3500 r/min,离心 10 min,收集血清,置于-80℃保存。处死小鼠,迅速取出脑组织,并分离皮层和海马组织,置于-80℃保存。

#### 1.3.5 病理学染色

##### (1) HE 染色

将皮层组织和海马组织于 4%多聚甲醛中固定 1 周,将其在酒精梯度中脱水,二甲苯中清洗,石蜡包埋。用切片机连续制备脑冠切片(4 μm)。将石蜡切片烤片后脱蜡至水,用苏木素染液染色 5 min,自来水漂洗,然后 1%氨水水溶液返蓝,水洗,伊红染液中染色 5 min。切片乙醇梯度脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。显微镜观察脑组织皮层区和海马 CA1 神经元形态变化<sup>[15]</sup>。

##### (2) 尼氏染色

将皮层组织和海马组织石蜡切片(4 μm)二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,在 37℃下浸入 Nissl 染色溶液 5 min,蒸馏水冲洗,无水乙醇脱水,二甲苯透明和中性树胶密封。显微镜下观察脑组织皮层区和海马 CA1 神经元细胞密度<sup>[16]</sup>。

#### 1.3.6 ELISA 实验

严格根据说明书,使用 ELISA 试剂盒测定血清 5-HT 的水平。

### 1.4 统计学方法

所有数据均以平均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用 GraphPad Prism 9 软件进行作图。多组间比较采用单因素方差分析,多组间不同时间点的体重和蔗糖偏好率比较采用重复测量方差分析,并

采用 Tukey's test 用于事后检验分析。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

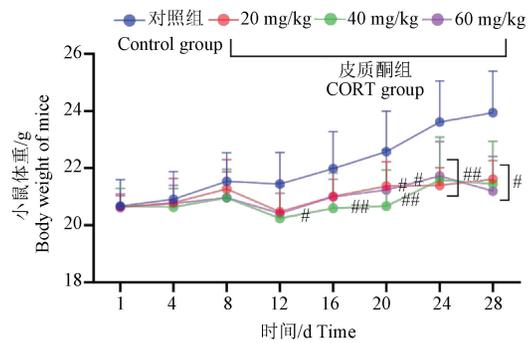
### 2.1 CORT 对小鼠体重的影响

药物干预前, 各组小鼠活泼好动, 精神状态良好, 毛发整洁光亮。药物干预后, 对照组小鼠依然精神很好, 活泼好动, 毛发光亮, 未见脱毛等现象; 与对照组比较, CORT 组小鼠出现活动减少、精神萎靡倦怠、毛发凌乱易掉落等现象。试验期间, CORT 60 mg/kg 组第 3 周死亡 5 只, 第 4 周死亡 2 只, 最后剩下 3 只, 死亡率为 70%, 其余各组无小鼠死亡。

与对照组比较, CORT 各组小鼠体重降低, 其中 CORT 40 mg/kg 组的小鼠第 16 天体重明显下降 ( $P < 0.01$ ); CORT 20 mg/kg、60 mg/kg 组小鼠从第 20 天开始体重明显降低 ( $P < 0.05$ ), 体重下降均持续到第 28 天, 见图 1。

### 2.2 CORT 对小鼠蔗糖偏好率的影响

如图 2A~2B 所示, 与对照组相比, CORT 20、40 和 60 mg/kg 组小鼠第 3 周和第 4 周的第 1~3 天的蔗糖偏好率均明显降低 ( $P < 0.01$ )。总体上, 随剂量增加, 糖水偏好率下降幅度越大, 说明 CORT 导致小鼠的快感缺失程度呈剂量依赖性。

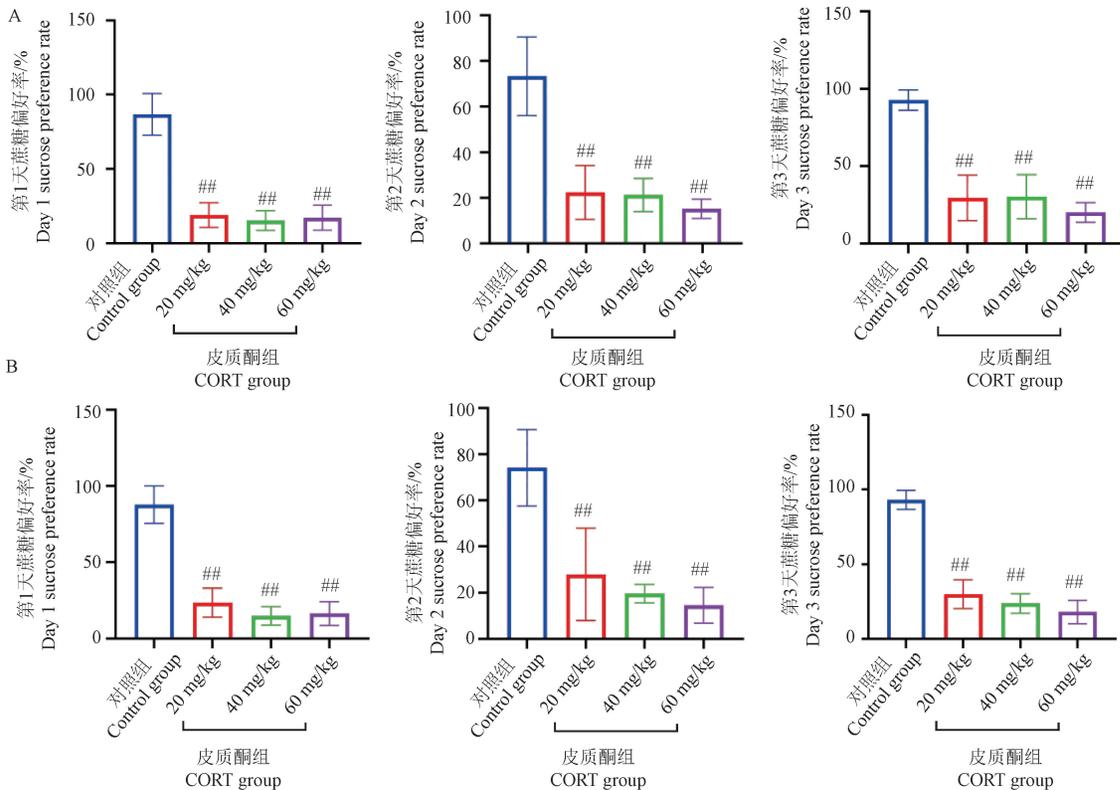


注: 与对照组相比, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。

图 1 CORT 对小鼠体重的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Note. Compared with the control group, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ .

Figure 1 Effects of CORT on body weight of mice ( $\bar{x} \pm s$ )



注: A: 小鼠第 3 周的第 1~3 天蔗糖偏好率; B: 小鼠第 4 周的第 1~3 天蔗糖偏好率。与对照组相比, ## $P < 0.01$ 。

图 2 小鼠第 3 周和第 4 周的蔗糖偏好率 ( $\bar{x} \pm s$ )

Note. A, Sucrose preference rate of mice from the 1st to 3rd day of the 3rd week. B, Sucrose preference rate of mice from the 1st to 3rd day of the 4th week. Compared with the control group, ## $P < 0.01$ .

Figure 2 Sucrose preference rate of mice at the 3rd and 4th week ( $\bar{x} \pm s$ )

### 2.3 CORT 对小鼠 FST 不动时间的影响

CORT 注射第 3 周,与对照组相比,CORT 20、40 和 60 mg/kg 组小鼠强迫游泳不动时间极显著延长( $P<0.01$ )。CORT 注射第 4 周,与对照组相比,CORT 20、40 mg/kg 组小鼠强迫游泳不动时间均明显延长( $P<0.01$ ),而 CORT 60 mg/kg 组无明显差异( $P>0.05$ )。说明 20、40 mg/kg CORT 对小鼠强迫游泳不动时间的影响更稳定(图 3)。

### 2.4 CORT 对小鼠 TST 的影响

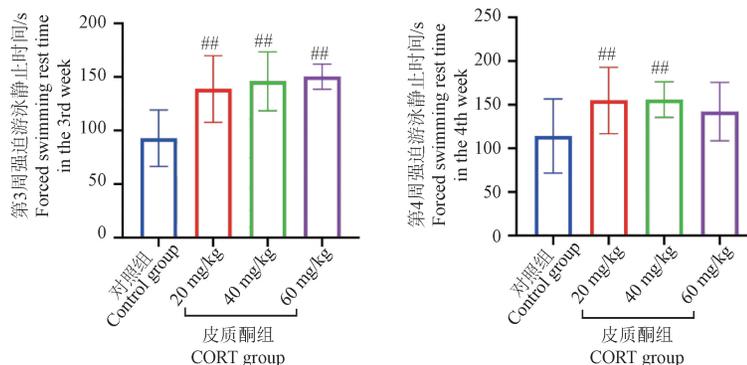
CORT 注射第 3 周,与对照组相比,CORT 40 mg/kg 组小鼠不动时间显著增加( $P<0.05$ ),CORT 60 mg/kg 组小鼠不动时间明显增加( $P<0.05$ )。注射第 4 周,CORT 40 mg/kg 组小鼠不动时间明显增加( $P<0.05$ ),而其他两组无明显差异( $P>0.05$ )。说明 CORT 40 mg/kg 组对小鼠悬尾不动时间的影响最明显(图 4)。

### 2.5 CORT 对 OFT 小鼠行为活动的影响

注射第 3 周,与对照组相比,CORT 40 mg/kg 和 60 mg/kg 组小鼠总路程、平均速度、进入中心区域次数明显降低( $P<0.05, P<0.01$ ),小鼠在边缘区域停留时间明显延长( $P<0.05$ )。注射第 4 周,CORT 各组进入中心区域次数均显著降低( $P<0.05, P<0.01$ ),但只有 CORT 40 mg/kg 组总路程、平均速度明显降低( $P<0.05$ ),进入中心区域次数显著降低( $P<0.01$ ),边缘区域停留时间明显延长( $P<0.05$ )。此结果说明不同剂量的 CORT 对小鼠的行为有不同程度的影响,其中 CORT 40 mg/kg 组对小鼠行为影响最明显(图 5)。

### 2.6 CORT 对小鼠海马 CA1 和前脑皮层神经元形态学的影响

对照组小鼠海马 CA1 区及前脑皮层神经元细胞结构完整,排列整齐,有明显的细胞核;而

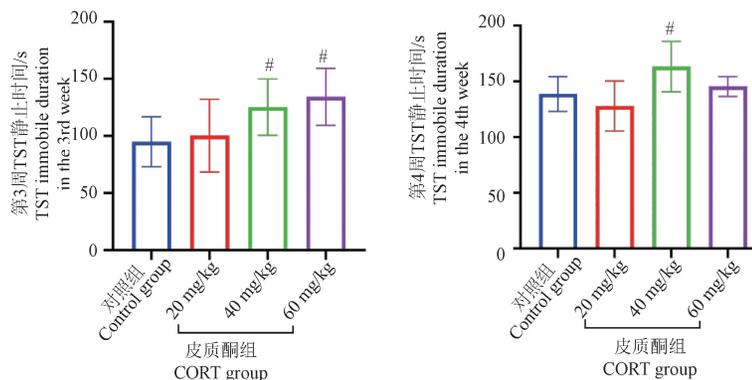


注:与对照组相比,## $P<0.01$ 。

图 3 CORT 对小鼠第 3 周和第 4 周强迫游泳实验不动时间的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Note. Compared with the control group, ## $P<0.01$ .

Figure 3 Effect of corticosterone on immobility time of the FST on the 3rd and 4th week in mice( $\bar{x}\pm s$ )



注:与对照组相比, # $P<0.05$ 。

图 4 CORT 对小鼠第 3 周和第 4 周 TST 不动时间的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Note. Compared with the control group, # $P<0.05$ .

Figure 4 Effect of corticosterone on immobility time of the TST on the 3rd and 4th week in mice( $\bar{x}\pm s$ )

CORT 组小鼠海马 CA1 区神经元细胞形态不完整,如图 6 黄色箭头所示,有明显的神经元细胞发生变形,出现细胞核固缩,染色不均匀。说明 CORT 导致小鼠神经元形态改变。

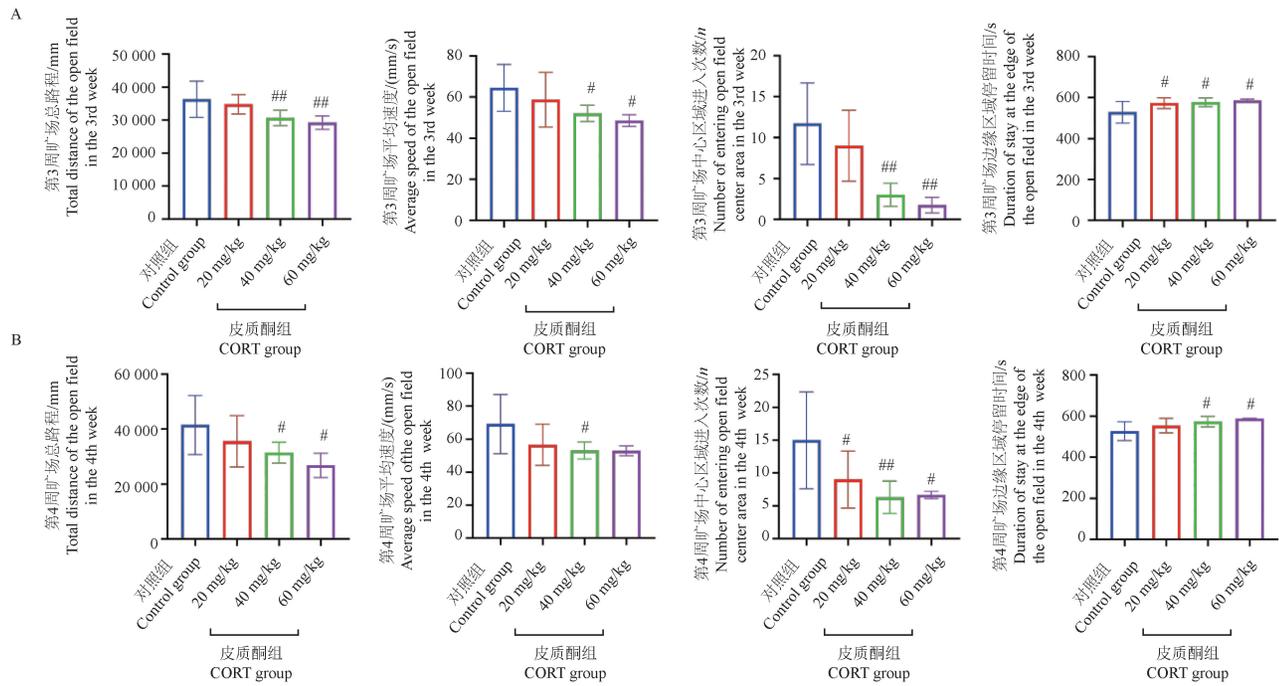
### 2.7 CORT 对小鼠海马 CA1 和前脑皮层神经元数量的影响

对照组小鼠海马及皮层神经元尼氏体数量丰富,排列整齐,神经元细胞形态结构较好。与对照组比较,CORT 组小鼠海马 CA1 区及皮层神

经元细胞排列不整齐,如图 7A 黄色箭头所示,细胞间隙增宽,海马神经元细胞皱缩并且神经元数量明显减少( $P < 0.01$ ),神经元数量见图 7B。说明 CORT 导致小鼠神经元受损。

### 2.8 CORT 对小鼠血清 5-HT 的水平影响

ELISA 试剂盒测定血清中 5-HT 含量结果见图 8,与对照组相比,CORT 40、60 mg/kg 组小鼠血清中 5-HT 的水平显著降低( $P < 0.05$ ),CORT 20 mg/kg 组则无明显变化。



注:A:小鼠第3周 OFT 结果;B:小鼠第4周旷场实验结果;与对照组相比, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。

图 5 小鼠第3周和第4周 OFT 结果( $\bar{x} \pm s$ )

Note. A, Results of OFT on the 3rd week. B, Results of OFT on the 4th week. Compared with the control group, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ .

Figure 5 Results of OFT in mice at the 3rd and 4th week ( $\bar{x} \pm s$ )

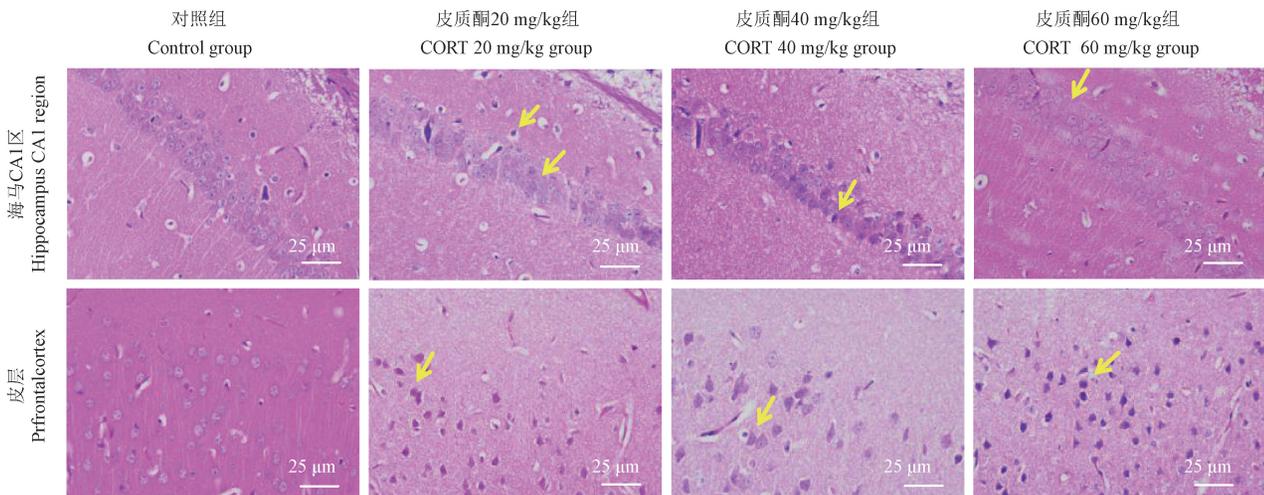
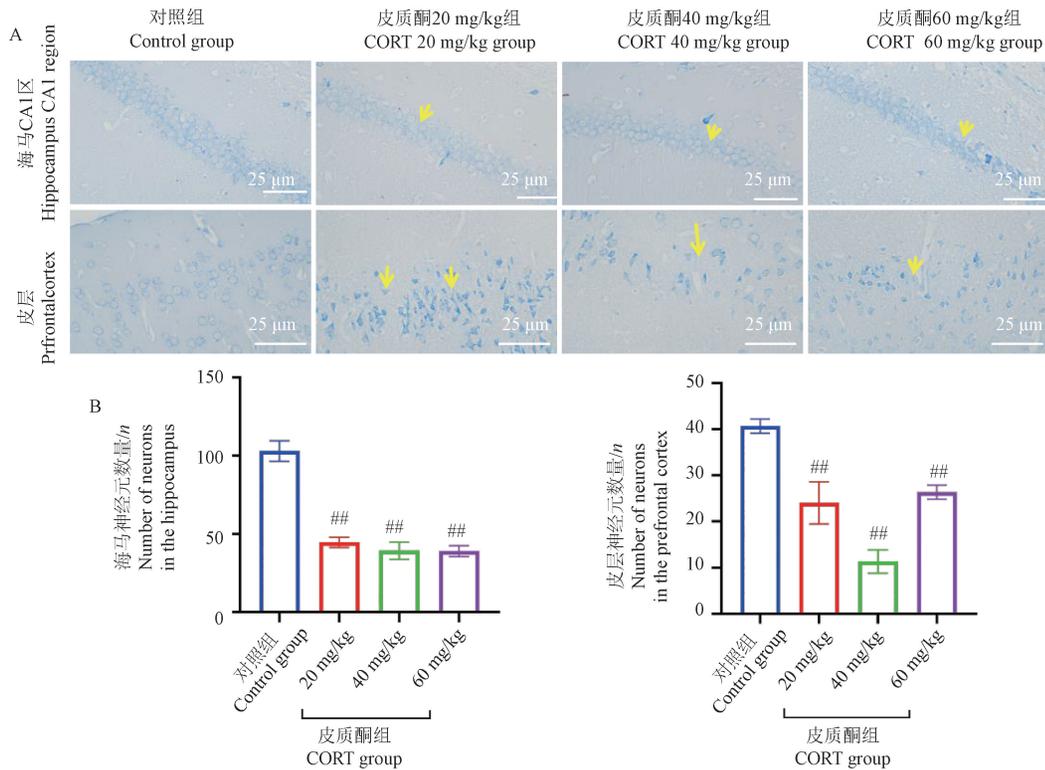


图 6 小鼠海马 CA1 区和前脑皮层神经细胞形态的影响(HE 染色)

Figure 6 Effects of neural cell morphology in the CA1 region and prefrontal cortex of the mice hippocampus (HE staining)

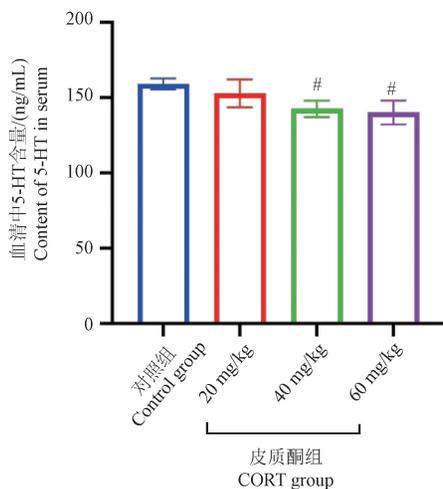


注:A:小鼠海马 CA1 区和前脑皮层神经元受损情况 (Nissl 染色);B:小鼠海马 CA1 区和前脑皮层神经元数量。与对照组相比,  $^{##}P<0.01$ 。

图 7 小鼠海马 CA1 区和前脑皮层神经元受损情况及皮层神经元数量 ( $\bar{x}\pm s$ )

Note. A, Impaired neurons in the CA1 region and prefrontal cortex of the mice hippocampus (Nissl staining). B, Number of neurons in hippocampus CA1 area and prefrontal cortex of mice. Compared with the control group,  $^{##}P<0.01$ .

Figure 7 Damage of neurons in hippocampal CA1 area and forebrain cortex of mice and the number of cortical neurons ( $\bar{x}\pm s$ )



注:与对照组相比,  $^{#}P<0.05$ 。

图 8 对小鼠血清中 5-HT 含量的影响 ( $\bar{x}\pm s$ )

Note. Compared with the control group,  $^{#}P<0.05$ .

Figure 8 Effect on the 5-HT content in mice serum ( $\bar{x}\pm s$ )

### 3 讨论

CORT 作为激活下丘脑-垂体-肾上腺轴的激

素,反映个体对环境和压力变化的适应能力, CORT 水平持续升高与中枢神经系统紊乱和神经元损伤有关<sup>[17]</sup>。高剂量 CORT (60 mg/kg) 诱导细胞死亡、炎症损伤和氧化应激反应,降低促肾上腺皮质激素释放激素分泌,加速抑郁症发病进程<sup>[18]</sup>。研究表明,CORT 诱导会引起小鼠出现焦虑、认知功能障碍和记忆衰退等抑郁表型<sup>[19]</sup>。赵凡等<sup>[20]</sup>采用 20 mg/kg CORT 诱导 3 周,观察到 C57BL/6J 小鼠快感消失,出现记忆障碍。王鑫鑫等<sup>[21]</sup>以 20 mg/kg CORT 诱导 4 周,观察到 SD 大鼠体重和糖水偏好率降低,出现抑郁行为。目前,大多数研究采用 20 mg/kg CORT 建立小鼠模型进行抗抑郁研究,本研究前期以此剂量皮下注射 C57BL/6J 小鼠 4 周,发现该剂量对部分抑郁关键指标无明显响应,为进一步探讨 CORT 对动物抑郁行为的影响,以 20 mg/kg 为低剂量,另设置中剂量 40 mg/kg 和高剂量 60 mg/kg 的 CORT 为诱导剂量,在第 3 周和第 4 周两个时间点进行

观察,通过 SPT、SFT、TST 和 OFT(这种行为顺序可以减少先前测试对后续测试结果的影响,并帮助更准确地评估小鼠的行为学特征),以及海马病理形态学等方面,观察不同剂量的 CORT 导致小鼠在兴奋程度、行为学、神经元损伤上的差异,探究 CORT 导致小鼠抑郁模型的合适剂量。

PST 可反映小鼠快感的缺失(兴奋程度)<sup>[22]</sup>。FST 和 TST 的静止不动时间反映动物行为的绝望程度。OFT 反映动物的活动度和探索行为。抑郁症的典型表现为行为绝望、快感缺失以及活动度和探索行为减少。本研究发现,小鼠注射不同剂量的 CORT 后,均出现不同程度的抑郁行为。20 mg/kg CORT 可明显降低小鼠的糖水偏好率,增加 FST 不动时间,但对悬尾的不动时间、OFT 各项指标的影响均不明显;40 mg/kg CORT 明显降低小鼠的糖水偏好率,延长 FST 和 TST 中的不动时间,对 OFT 中小鼠的自发活动(总路程、平均速度和边缘区域停留时间)和探索行为(进入中央区域次数)均有明显影响。60 mg/kg CORT 虽对糖水偏好率、行为学指标有明显影响,但行为学指标不稳定(如第 4 周的 FST 和悬尾不动时间与对照组比较无差异)。与范琳犀等<sup>[11]</sup>研究发现不同剂量的 CORT 对小鼠空间学习和记忆能力有不同程度的损伤一致。表明不同剂量的 CORT 对小鼠的抑郁行为表现有不同程度的影响,且 40 mg/kg CORT 对小鼠的各项行为学指标均有稳定的影响。

海马体是抑郁症研究中最活跃的大脑区域,控制脑部行为意识、认知能力、反应速度和神经形成<sup>[23]</sup>。5-HT 可以促进神经元表型之间的传递,支持神经元功能,维持神经元稳态<sup>[24]</sup>,5-HT 降低会导致星形胶质细胞的功能和结构受损,削弱神经突触的自我调节功能,进而加重焦虑或抑郁行为<sup>[25]</sup>。本研究中,ELISA 结果显示,40 mg/kg 和 60 mg/kg CORT 对 5-HT 水平均有明显的影响,而 20 mg/kg CORT 对 5-HT 水平无明显影响。不同剂量的 CORT 对神经元的损伤呈现一定剂量依赖性,主要表现为神经元萎缩和神经元数量减少。此外,高剂量 CORT 可导致动物大量死亡,死亡率高达 70%,CORT 20、40 mg/kg 组均无动物死亡。以上结果显示 40 mg/kg CORT 造成小鼠抑郁模型较稳定可行,这与文献报道的小鼠抑郁伴

随学习功能减退模型的最佳剂量为 40 mg/kg 的研究结果相一致<sup>[11]</sup>。

综上,40 mg/kg CORT 能引起抑郁模型关键指标的明显响应,且不会造成动物死亡,成模效果优于 20 mg/kg 和 60 mg/kg,为后期研究 CORT 所致的抑郁及抑郁相关动物模型提供参考剂量。

#### 参考文献:

- [1] MONROE S M, HARKNESS K L. Major depression and its recurrences: life course matters [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2022, 18: 329-357.
- [2] 韩雨生,袁建新,魏新惠. 伴躯体症状抑郁症患者皮质醇水平与认知功能的相关性 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(12): 883-887.  
HAN Y S, YUAN J X, WEI X H. Correlation between cortisol level and cognitive function in depression patients with somatic symptoms [J]. *J Neurosci Ment Health*, 2022, 22(12): 883-887.
- [3] ZHANG K, WANG F, ZHAI M, et al. Hyperactive neuronal autophagy depletes BDNF and impairs adult hippocampal neurogenesis in a corticosterone-induced mouse model of depression [J]. *Theranostics*, 2023, 13(3): 1059-1075.
- [4] CARRARD A, CASSÉ F, CARRON C, et al. Role of adult hippocampal neurogenesis in the antidepressant actions of lactate [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(11): 6723-6735.
- [5] 赵凡,张卫华,孙若岚,等. 黄芩对皮质酮抑郁模型小鼠海马齿状回新生颗粒细胞存活及成熟的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(2): 104-110.  
ZHAO F, ZHANG W H, SUN R L, et al. Effect of Huangqin on survival and maturation of newborn granulosal cells in CORT-induced depression mouse model [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2022, 38(2): 104-110.
- [6] 李俊,余冬,王木兰,等. 基于线粒体氧化呼吸链相关调节基因探讨二甲双胍对皮质酮致小鼠抑郁样行为的作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(8): 95-104.  
LI J, YU D, WANG M L, et al. Effect of metformin on corticosterone-induced depression-like behavior in mice involves genes of the mitochondrial respiratory chain [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(8): 95-104.
- [7] CHAI Y, CAI Y, FU Y, et al. Salidroside ameliorates depression by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis via P2X7/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 812362.
- [8] WANG G, CAO L, LI S, et al. Corticosterone impairs hippocampal neurogenesis and behaviors through p21-mediated ROS accumulation [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 268.

- [9] PROUTY E W, CHANDLER D J, GAO W J, et al. Selective vulnerability of dorsal raphe-medial prefrontal cortex projection neurons to corticosterone-induced hypofunction [J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 50(1): 1712-1726.
- [10] KOKRAS N, KROKIDA S, VAROUDAKI T Z, et al. Do corticosterone levels predict female depressive-like behavior in rodents? [J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(1): 324-331.
- [11] 范琳犀, 杨玉洁, 姜宁, 等. 皮质酮诱导小鼠抑郁伴发的学习记忆损伤 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(4): 59-64.
- FAN L X, YANG Y J, JIANG N, et al. Chronic injection of corticosterone induces depression and impairment of learning and memory in mice [J]. *Chin J Comp Med*, 2018, 28(4): 59-64.
- [12] SCHALLA M A, KÜHNE S G, FRIEDRICH T, et al. Sucrose preference and novelty-induced hypophagia tests in rats using an automated food intake monitoring system [J]. *J Vis Exp*, 2020, 159: e60953.
- [13] 房鑫鑫, 麻慧, 鲍金豪, 等. 用皮质酮替代饮水小鼠模型评价盐酸羟哌吡酮的抗抑郁效应及机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(5): 329-337.
- FANG X X, MA H, BAO J H, et al. Antidepressant effect and possible mechanisms of hypidone hydrochloride in corticosterone replacement drinking water model in mice [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2022, 36(5): 329-337.
- [14] HAN H, XU M, WANG J, et al. CRISPR/Cas9 based gene editing of Frizzled class receptor 6 (FZD6) reveals its role in depressive symptoms through disrupting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *J Adv Res*, 2024, 58: 129-138.
- [15] LU R, ZHANG L, WANG H, et al. Echinacoside exerts antidepressant-like effects through enhancing BDNF-CREB pathway and inhibiting neuroinflammation via regulating microglia M1/M2 polarization and JAK1/STAT3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 993483.
- [16] KINLEIN S A, PHILLIPS D J, KELLER C R, et al. Role of corticosterone in altered neurobehavioral responses to acute stress in a model of compromised hypothalamic-pituitary-adrenal axis function [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 102: 248-255.
- [17] 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 Y Z, JIANG N, PEI H Y, et al. Literature review of animal models of depression induced by drugs [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(5): 134-144.
- [18] SUBERMANIAM K, YOW Y Y, LIM S H, et al. Malaysian macroalgae *Padina australis* Hauck attenuates high dose corticosterone-mediated oxidative damage in PC12 cells mimicking the effects of depression [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(6): 1435-1445.
- [19] 李佩佩, 王硕, 陈涛, 等. 不同诱导方式下小鼠抑郁模型比较研究 [J]. *生理学报*, 2023, 75(3): 379-389.
- LI P P, WANG S, CHEN T, et al. Comparison of mouse models of depression induced by different modeling methods [J]. *Acta Physiol Sin*, 2023, 75(3): 379-389.
- [20] 赵凡, 张卫华, 孙若岚, 等. 黄芩基于 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 通路对慢性皮质酮诱导的抑郁小鼠神经发生的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 609-614.
- ZHAO F, ZHANG W H, SUN R L, et al. Effects of *Radix Scutellariae* on neurogenesis in chronic corticosterone-induced depression mouse based on PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(2): 609-614.
- [21] 王鑫鑫, 赵杰, 冯振宇, 等. 温阳解郁汤对皮质酮诱导的抑郁大鼠海马神经可塑性的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(2): 93-103.
- WANG X X, ZHAO J, FENG Z Y, et al. Effect of Wenyang Jieyu decoction on hippocampal neuroplasticity in depressed rats induced by corticosterone [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(2): 93-103.
- [22] IÑIGUEZ S D, RIGGS L M, NIETO S J, et al. Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male C57BL/6 mice [J]. *Stress*, 2014, 17(3): 247-255.
- [23] SUN X, ZU Y, LI X, et al. Corticosterone-induced hippocampal 5-HT responses were muted in depressive-like state [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(5): 845-856.
- [24] 徐祥清, 常山泉. 以 5-羟色胺 2A 受体为靶点的抗抑郁药研究进展 [J]. *医药导报*, 2023, 42(7): 1061-1066.
- XU X Q, CHANG S Q. Research progress of antidepressants targeting serotonin 2A receptor [J]. *Her Med*, 2023, 42(7): 1061-1066.
- [25] GARRO-MARTÍNEZ E, VIDAL R, ADELL A, et al.  $\beta$ -catenin role in the vulnerability/resilience to stress-related disorders is associated to changes in the serotonergic system [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(3): 1704-1715.

[收稿日期] 2024-06-27