

薛惠,周晓庆,胥阳,等. 围绝经期抑郁动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(7): 1082-1090.

XUE H, ZHOU X Q, XU Y, et al. Progress in animal models of perimenopausal depression [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(7): 1082-1090.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.07.015

# 围绝经期抑郁动物模型研究进展

薛惠<sup>1</sup>,周晓庆<sup>2</sup>,胥阳<sup>1</sup>,隋竹欣<sup>1</sup>,陈熠馨<sup>1\*</sup>

(1. 齐鲁医药学院,山东 淄博 255300;2. 广州中医药大学第三附属医院,广州 510378)

**【摘要】** 围绝经期抑郁症因为性腺功能减退,严重影响女性的身心健康,以情绪低落、焦虑不安、思维迟钝、兴趣减退为主要特点,并伴有自主神经功能紊乱和内分泌功能障碍。其发病机制尚不明确且存在争议,诸多学者以围绝经期抑郁动物模型为基础进行科学研究,而良好的围绝经期抑郁动物模型是研究其病理生理机制的基本前提,是可靠科研结果的保障。因此,本文结合国内外围绝经期抑郁的现代研究机制和动物模型的研究现状,对造模方法、原理、结果进行概述、评价和归纳,为科研实验选择合适的动物模型提供科学基础和参考依据。

**【关键词】** 围绝经期;抑郁;现代研究机制;动物模型

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 07-1082-09

## Progress in animal models of perimenopausal depression

XUE Hui<sup>1</sup>, ZHOU Xiaoqing<sup>2</sup>, XU Yang<sup>1</sup>, SUI Zhuxin<sup>1</sup>, CHEN Yixin<sup>1\*</sup>

(1. QILU Medical University, Zibo 255300, China; 2. the Third Hospital Affiliated Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, China)

Corresponding author: CHEN Yixin. E-mail: 1051519295@qq.com

**【Abstract】** Perimenopausal depression seriously affects women's physical and mental health. It is caused primarily by gonadal function decline, which is typically characterized by low mood, anxiety, slow thinking, and loss of interest, and is accompanied by autonomic dysfunction and endocrine dysfunction. The pathogenesis of perimenopausal depression remains unclear and controversial. Many scholars have conducted scientific research that is based on animal models of perimenopausal depression. Indeed, a good animal model of perimenopausal depression is the basic premise for studying its pathophysiological mechanisms and for facilitating reliability of the scientific result. Therefore, this paper combines the modern research mechanisms of perimenopausal depression and the current status of animal models in China, and provides an overview, evaluation, and generalization of the modeling method, principles and result, to provide a scientific basis and reference for the selection of suitable animal models for scientific research experiments.

**【Keywords】** perimenopause; depression; modern research mechanism; animal model

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

围绝经期抑郁症 (perimenopausal depression, PMD) 是发生在围绝经期的一种精神障碍性疾病, 围绝经期抑郁症的患病率高达 20%<sup>[1]</sup>。根据研究目的及实验条件建立科学、有效的

**【基金项目】** 山东省医药卫生科技发展计划项目(202103090636)。

Funded by Shandong Province Medical and Health Science and Technology Development Programme (202103090636).

**【作者简介】** 薛惠,女,硕士,助教,研究方向:中医药治疗妇科生殖内分泌疾病。Email:1742494132@qq.com

**【通信作者】** 陈熠馨,女,在读博士研究生,研究方向:妇幼保健与护理。Email:1051519295@qq.com

动物模型是进行围绝经期抑郁科研工作的基础,也是筛选治疗临床围绝经期抑郁具有潜力新型药物的前提。目前围绝经期抑郁动物模型的种类较多且造模方法多样,尚无统一的标准,也缺乏详细和系统的整理归纳。因此,本文对现有的动物模型构建方法及各动物模型造模效果进行比较和归纳,为围绝经期抑郁动物模型的基础研究提供思路和借鉴。

## 1 围绝经期抑郁的现代研究机制

目前关于围绝经期抑郁的机制研究尚有一定的争议,现已被报道总结的主要包括单胺类神经递质和受体假说,大脑中单胺类神经递质包括多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)等,其水平降低会引起抑郁情绪<sup>[2]</sup>,神经胶质细胞诱导的神经炎症,释放促炎细胞因子及其代谢产物,影响神经元和星形胶质细胞的功能以调节抑郁症<sup>[3]</sup>,且胶质细胞活化会损害成人海马导致抑郁样行为和认知缺陷<sup>[4]</sup>;下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamic pituitary-ovarianaxis, HPO)轴与女性激素分泌密切相关,围绝经期卵巢分泌的雌、孕激素显著下降,失于对下丘脑、垂体的抑制性负反馈作用,故下丘脑、垂体合成、释放促性腺激素释放激(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)、卵泡雌激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的功能持续亢进,神经内分泌系统呈现紊乱状态<sup>[5]</sup>;下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴异常可引起机体长期持续应激状态,血清糖皮质激素、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)和促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)持续高水平<sup>[6-7]</sup>;肠道微生物组通过肠脑轴调节在压力相关疾病中失调的关键神经生物学系统,影响宿主的大脑功能和心理状态<sup>[8-9]</sup>;表观遗传(deoxyribonucleic aci, DNA)甲基化调节女性大脑的内分泌衰老,围绝经期伴随着下丘脑整体 DNA 甲基化的下降,例如谷氨酸信号基因的 DNA 甲基化变化与围绝经期有关等<sup>[10]</sup>。

## 2 围绝经期抑郁动物种类选择

有学者认为非人灵长类动物与人类共享遗传、生理、神经解剖学和行为属性,对研究抑郁情绪具有较高研究价值,但涉及高成本和灵长类物种的伦理原则可复制性和应用较少<sup>[11]</sup>。与非人灵长类动物相比,啮齿类动物数量较多,获得方便,动物品控技术较为成熟,成本较低,因此在科研工作中大多采用较啮齿类动物模型。

## 3 围绝经期抑郁动物研究进展

围绝经期抑郁症常用的动物模型有单纯药物诱导模型如利血平<sup>[12]</sup>和 4-乙烯基环己烯二环氧乙烷(4-vinylcyclohexene dioxide, VCD)模型<sup>[13]</sup>;单纯应激诱导模型如慢性轻度应激模型和嗅球摘除模型;单纯手术诱导模型如卵巢摘除(去势);自然围绝经期(自然衰老)模型;去势与应激结合诱导及自然衰老与应激结合诱导的复合模型等。

### 3.1 药物利血平诱导

利血平是最早的经典抑郁诱导药物,通过耗竭中枢单胺类递质而引起抑郁状态<sup>[14]</sup>。李方园等<sup>[15]</sup>选用 SPF 级体质量 22 ~ 25 g 的雄性 ICR 小鼠,将利血平溶于生理盐水中以 0.2 mg/kg 的剂量进行腹腔注射,连续注射 14 d;在末次注射后进行眼睑下垂程度评分、旷场实验(open field test, OFT)、悬尾测试(tail suspension test, TST)、蔗糖偏好实验(sucrose preference test, SPT);行为学实验后测定模型小鼠脑皮层单胺氧化酶 A 和神经递质的含量;结果显示模型组小鼠出现了明显的眼睑下垂、运动不能、悬尾不动及糖水偏好反应性下降,模型组小鼠脑皮层内单胺氧化酶的含量明显上升,DA、3 羟基苯基丙酸、5-HT、高香草酸含量、雌激素和孕激素水平均明显下降。尽管少数学者认为利血平可诱导围绝经期抑郁动物模型<sup>[16]</sup>,但大部分学者认为利血平诱导模型不能完全模拟符合围绝经期抑郁症的临床症状,不具有临床围绝经期情绪障碍公认的动物模型特点。

### 3.2 药物 VCD 诱导

女性在围绝经期卵巢功能减退,雌二醇水平的降低与焦虑和抑郁发生有关<sup>[17]</sup>。VCD 是一种化学试剂,可诱导卵巢卵泡逐渐耗竭,可以模拟

人类从绝经过渡到绝经后的自然过程<sup>[18]</sup>。为模拟围绝经期女性卵巢功能下降引起的抑郁情绪,有学者将 VCD 溶于玉米油,以 160 mg/(kg·d) 的剂量腹腔注射给药,连续注射 20 d,诱导围绝经期抑郁动物模型<sup>[13]</sup>。该造模方法相对简单,造模时间较短,此药物诱导的模型小鼠出现动情周期延长,卵泡耗竭和血清雌孕激素水平下降,背侧裂核(dorsal raphe nucleus, DRN)中的 5-HT 合成和基底外侧杏仁核(basal lateral amygdala, BLA)的 5-HT 能传入物减少, OFT 和高架十字迷宫(elevated plus maze, EPM)时间延长,出现焦虑样行为<sup>[13]</sup>。也有少数学者将 VCD 溶于生理盐水中以 160 mg/kg 注射到 7 周龄 C57BL/6J 小鼠腹腔内,连续注射 15 d,建立卵巢早衰小鼠模型<sup>[19]</sup>;造模后小鼠卵巢中原始卵泡和初级卵泡显著减少,动情周期紊乱;在造模结束后的第 30 天,小鼠明显表现出抑郁样行为。卵巢早衰虽然与围绝经期综合症有相似之处,但其发病机制不同,不具有针对围绝经期抑郁临床特点的特异性,不符合围绝经期抑郁的特殊生理阶段,不具有推广性。

### 3.3 单纯应激诱导模型

围绝经期抑郁模型多采用慢性应激模型和嗅球摘除模型,前者可引起动物的下丘脑-垂体-肾上腺轴的失调以及海马体和新皮层的结构和生理改变诱发抑郁样行为,如 FST 不动时间延长,海马 5-HT、NE 含量下降等<sup>[20]</sup>;后者可阻断嗅球与皮质、海马和杏仁核等脑区神经联系,引起学习记忆能力减退、易激怒、应激反应能力增强以及单胺类神经系统功能失调<sup>[14,21-22]</sup>。刘巧琼等<sup>[23]</sup>将 5 周龄 KM 雌鼠双侧嗅球组织摘除,嗅球摘除 14 d 后的 KM 雌鼠 Morris 水迷宫(Morris water maze, MWM)实验时间显著延长,出现特征性的陈述性学习记忆能力下降,伴有基底前脑胆碱能神经元减少。单纯应激诱导模型可引起动物抑郁样的表现,但不具有符合围绝经期的特殊生理阶段的生殖内分泌临床特点,因此不被学者推崇。

### 3.4 卵巢摘除模型

围绝经期间,卵巢功能减退,雌激素缺乏会诱发啮齿类动物的抑郁情绪,有实验研究发现卵巢摘除法可诱导大鼠抑郁症模型,麻醉大鼠或小鼠后,在子宫角与输卵管的交界处予以结扎,随

后切除其双侧卵巢,该动物模型蔗糖偏好率降低,在 TST 和强迫游泳测试(forced swimming test, FST)中不动时间增加(见表 1),表明卵巢摘除诱导雌性小鼠的抑郁样行为<sup>[24-32]</sup>。有学者认为围绝经期女性卵巢完整,激素水平呈逐渐下降的趋势,而卵巢摘除模型动物的卵巢源性激素水平迅速下降,这与临床上围绝经期抑郁发病机制存在差异,因此单纯应用卵巢摘除建立围绝经期抑郁动物模型不被广大学者推崇<sup>[33]</sup>。

### 3.5 自然围绝经期模型

与卵巢摘除模型相比,自然围绝经期大鼠模型具有不规则的动情周期,其卵巢逐渐停止排卵,更能模拟临床上围绝经期女性激素水平逐渐下降趋势,接近妇女卵巢自然衰老状况。有学者选用 11 ~ 12 月龄雌性 SD 大鼠,通过阴道涂片观察其 10 d 的动情周期,筛选出现动情周期紊乱或动情周期不明显的大鼠构建自然围绝经期抑郁模型<sup>[34]</sup>。自然衰老模型动物可出现雌激素水平下降(见表 1),FSH、LH 水平升高以及卵巢皮质卵泡总数减少等神经-内分泌的变化,更加符合人类围绝经期的自然状态,但自然衰老不能直接诱发实验动物情感障碍,单纯自然衰老诱导模型不能模拟围绝经期抑郁症的全貌。

### 3.6 卵巢摘除术结合嗅球摘除术

嗅球位于端脑前部,与边缘系统功能相关,边缘系统的神经损伤会导致大脑奖惩系统异常,从而导致抑郁样症状<sup>[35]</sup>。因此有研究者应用卵巢摘除术结合嗅球摘除术建立围绝经期抑郁动物模型,具体造模方法如下:首先在麻醉状态下将体质量为 150 ~ 200 g 的 SPF 级雌性大鼠进行双侧卵巢切除术,术后恢复两周后再进行双侧嗅球摘除术,造模后大鼠可表现出行为学异常如 OFT、MWM 时间和 FST 不动时间延长等,以及雌孕激素水平下降(见表 1)<sup>[36]</sup>。围绝经期抑郁患者在临床上除了具有一般抑郁症的核心症状(如心境低落、兴趣减退等)之外,往往还有突出的焦虑、烦躁。该动物模型出现严重的烦躁不安、易激怒、主动攻击、相互争斗状况,能较好地模拟出在临床上围绝经期女性情感障碍的临床特点。该模型造模时间短,但涉及前后两次手术且嗅球切除后的动物成活率很低,可能会引起动物死亡影响研究结果。

### 3.7 卵巢摘除术结合慢性不可预测的轻度应激 (ovariectomy-chronic unpredictable mild stress, OVX-CUMS)

CUMS 与啮齿类动物的快感缺乏行为密切相关,是目前最常用、最可靠、最有效的抑郁症动物模型<sup>[37]</sup>,会导致大脑中多种生理变化,包括通过 HPA 轴改变皮质酮调节、神经发生受损、突触功能障碍和基因表达变化,还能引起行为改变,包括抑郁样行为、奖励反应减少和睡眠障碍<sup>[38]</sup>。

有研究者早在 2004 年即采用雌性大鼠卵巢切除与慢性长期不可预见刺激两步法建立围绝经期抑郁动物模型,是围绝经期抑郁的典型动物模型,其具体造模方法如下,选用 SPF 级雌性 SD 大鼠进行卵巢摘除,术后通过阴道上皮角化实验检测大鼠的动情周期,连续 5 d 未见动情期则证明去势成功<sup>[39]</sup>;大鼠单笼饲养,并接受 21 d 各种不同的刺激,包括电击足底、冰水游泳、热应激、摇晃、夹尾、进食、禁水和昼夜颠倒。此动物模型研究结果显示 OVX-CUMS 可诱导啮齿类动物抑郁样行为,包括增加 TST 和 FST 的不动时间,降低 SPT 中的蔗糖偏好率和 OFT 中的移动距离和站立时间,增加进食潜伏期及降低新环境进食抑制实验 (novelty-suppressed feeding test, NSFT) 的食物消耗;也下调雌激素受体  $\alpha$  (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ ) 和雌激素受体  $\beta$  (estrogen receptor $\beta$ , ER $\beta$ ) 的表达,降低血清中雌二醇,增加卵巢激素 FSH、LH、GnRH、白介素-6、肾上腺皮质激素和 ACTH 等水平 (见表 1)<sup>[40-57]</sup>。该动物模型症状表现与围绝经期抑郁合理的相似,较好地模拟了围绝经期抑郁症患者的行为学和内分泌改变,造模时间较短、稳定性高、重复率好,该模型也是基础研究中常用的主流动物模型。但是该造模方法涉及到手术操作,可能会引起动物死亡;卵巢摘除之后动物体内的卵巢源性激素断崖式下降,而大多数围绝经期的女性的卵巢是完整存在的,卵巢激素水平是一个缓慢下降的过程;且卵巢源性激素水平的突然改变同样会引起其他性激素的变化<sup>[58]</sup>。因此有学者认为该模型也不能完全模拟临床上围绝经期抑郁症发展的自然状态,不够符合自然衰老规律。

为解决典型卵巢摘除导致的激素水平急剧下降的科学问题,更好模拟围绝经期抑郁女性的

临床症状,有研究提出改良后的 OVX-CUMS 方案:慢性轻度应激时间为 3 个月,从第 1 个月开始分两次手术各完成左右侧卵巢摘除手术,手术间隔时间为 1 个月,通过评估动物的抑郁样行为、皮质酮、雌激素、促炎因子、神经递质以及脑源性神经营养因子水平;雌激素、5-HT 受体、子宫重量和骨骼微结构的变化,结果显示该改良后的方案同样可以达到较好的围绝经期抑郁模型的造模效果<sup>[59]</sup>。

### 3.8 不完全卵巢摘除术慢性不可预测的轻度应激

同样有研究为解决卵巢全部摘除导致的卵巢激素骤然下降的问题,对卵巢摘除造模进行以下改进:切除大鼠 80% 的左侧卵巢和整个右侧卵巢,在手术后 7 d 进行阴道涂片观察动情周期以监测大鼠的围绝经期状态,结合术后 18 d 的慢性不可预知刺激,建立围绝经期抑郁大鼠模型<sup>[60]</sup>。该模型造模时间短,与双侧卵巢全部摘除相比,不完全卵巢切除可更大程度的模拟围绝经期女性低雌激素水平状态,不存在卵巢源性激素断崖式下降的情况。该造模方法可导致动物雌二醇、睾酮、大脑匀浆中 5-HT、DA 和 NA 的表达水平降低,FSH、LH、白介素-2 水平升高,OFT 实验站立时间和运动距离减少和 FST 的不动时间延长 (见表 1)<sup>[60]</sup>,符合围绝经期抑郁女性的临床特征。

### 3.9 自然围绝经期结合慢性约束应激 (chronic restraint stress, CRS)

CRS 会增加熟悉大鼠的攻击性,增强焦虑,并增强恐惧条件反射<sup>[61]</sup>。造模动物出现体质量降低,血清 ACTH 和多皮质酮水平增加,出现多动症的抑郁样和焦虑样行为<sup>[62]</sup>。为建立更符合围绝经期女性的年龄范围和该年龄段的生殖内分泌水平的造模方法以及避免手术导致动物感染或者死亡,有研究人员应用 12 月龄中年雌性大鼠,隔离饲养,连续 42 d 接受 6 h CRS (9:00 ~ 15:00),约束应力施加在带有气孔和可更换端板的口径约束 Plexiglas 管中,以构建围绝经期抑郁大鼠模型;研究结果显示动物在 CRS 刺激 42 d 后表现出蔗糖消耗量显著减少,血清 ACTH 和 CORT 水平显著增加 (见表 1)<sup>[62]</sup>。然而自然围绝经期动物造模时间较长、花费较高,且自然衰老动物存在个体差异,需要进行阴道涂片择动情周期紊乱或者长期处于动情间期的动物。

表 1 围绝经期抑郁动物造模的不同方法

Table 1 Different approaches to animal modelling of perimenopausal depression

造模方式 Modeling methods	行为学指标 Behavioral indicators	激素水平及排卵情况 Hormone levels and ovulation
利血平腹腔注射 Risperdal intraperitoneal injection	眼睑下垂明显;OFT、 TST 时间延长,SPT 蔗糖偏好降低 Obvious ptosis; prolonging OFT and TST time and reducing SPT sucrose preference	雌、孕激素水平下降;DA、5-HT 下降 Estrogen and progesterone levels decreased; DA and 5-HT decreased
VCD 腹腔注射 VCD intraperitoneal injection	OFT、EPM 时间延长 Prolonging OFT and EPM time	原始卵泡、初级卵泡显著减少;血清雌 孕激素水平下降 Primitive follicles and primary follicles decreased significantly; serum estrogen and progesterone levels decreased.
嗅球摘除模型 Olfactory bulb removal model	MWM 时间延长 Prolonging MWM time	无报道 No report
单纯应激诱导模型 Simple stress-induced model	慢性束缚应激模型 Chronic restraint stress model	FST 不动时间延长 Prolonging FST immobility time
卵巢摘除模型 Ovariectomy model	TST、FST 不动时间延长,SPT 蔗糖偏好降低 Prolonging TST and FST immobility time and reducing SPT sucrose preference	海马 5-HT 和 NE 含量下降 Contents of 5-HT and NE in hippocampus decreased
自然围绝经期模型 Natural perimenopause model	无报道 No report	雌、孕激素下降 Estrogen and progesterone levels decreased
卵巢摘除术结合嗅球摘除术 Ovariectomy combined with olfactory bulb removal	TST 和 FST 的不动时间延长,SPT 中的 蔗糖偏好率降低,OFT 中的移动距离 和站立时间降低,NSFT 食物消耗减少 When the immobility time of TST and FST is prolonged, the sucrose preference rate in SPT decreases, the moving distance and standing time in OFT decrease, and the food consumption of NSFT decreases	雌激素水平下降,FSH、LH 水平升高; 卵巢皮质卵泡总数少,各级生长卵泡 (尤其初级卵泡)较少 Estrogen level decreased, FSH and LH levels increased; total number of ovarian cortical follicles is small, and there are fewer growing follicles (especially primary follicles) at all levels
卵巢摘除术结合慢性不可 预测的轻度应激 Ovarian removal combined with chronic unpredictable mild stress	OFT、MWM 时间延长,FST 不动时间延长 OFT and MWM time prolonged, FST immobility time prolonged	血清雌、孕激素水平下降 Serum estrogen and progesterone levels decreased
不完全卵巢摘除术慢性不可 预测的轻度应激 Chronic and unpredictable mild stress in incomplete ovariectomy	血清中雌二醇下降; FSH、LH、GnRH、白介素-6、 肾上腺皮质激素和 ACTH 增加 Estradiol in serum decreased; FSH, LH, GnRH, IL-6, adrenocortical hormone and ACTH increased	血清中雌二醇下降; FSH、LH、GnRH、白介素-6、 肾上腺皮质激素和 ACTH 增加 Estradiol in serum decreased; FSH, LH, GnRH, IL-6, adrenocortical hormone and ACTH increased
自然围绝经期结合慢性约束应激 Natural perimenopausal period combined with chronic restraint stress	OFT 实验站立时间和运动距离 减少;FST 的不动时间延长 Standing time and moving distance of OFT experiment decreased; FST immobility time is prolonged	雌二醇、大脑匀浆中 5-HT、 DA 和 NA 的表达水平降低; FSH、LH、白介素-2 水平升高 Expression levels of estradiol, 5-HT, DA and NA in brain homogenate decreased; levels of FSH, LH and IL-2 increased
自然围绝经期结合慢性固定应激 Natural perimenopausal period combined with chronic fixed stress	SPT 中的蔗糖偏好率降低 Sucrose preference rate in SPT decreased	血清 ACTH、CORT 水平显著增加 Serum ACTH and CORT levels increased significantly
	FST 的不动时间显著增加,SPT 中的蔗糖 偏好率降低 Immobility time of FST increased significantly, and the sucrose preference rate in SPT decreased	无报道 No report

### 3.10 自然围绝经期结合慢性固定应激 (chronic immobilization stress, CIS)

与 CUMS 相比, CIS 是一种易于获得的慢性应激模型, 它是由约束模型修改而来的, 该模型通过使用约束器限制运动一段时间来诱发抑郁行为<sup>[63]</sup>。为了更好地模拟围绝经期抑郁女性的心理应激状态并缩短应激造模时间, 有研究者将慢性应激方式做出如下改进: 通过使用直径为 3 cm, 高度为 12 cm 的塑料圆柱体对 11 月龄小鼠进行约束来承受固定应力。对动物进行 6 h 的固定应激(9:00 ~ 15:00), 每天 1 次, 连续 21 d, 此动物模型表现出 FST 的不动时间显著增加, 对蔗糖水的偏好降低(见表 1), 该研究结果表明在没有压力的情况下, 衰老不会直接诱发抑郁症, 而在压力下衰老会导致中年小鼠易患抑郁症<sup>[64]</sup>, 说明改良后的应激方式同样可以达到较好的造模效果。

## 4 总结

综上所述, 围绝经期抑郁的发病机制复杂, 尚未完全明确。目前关于围绝经期抑郁动物种类的选择仅限于啮齿类动物。动物模型的可靠性、特异性是研究成果真实反映疾病的生理病理机制及科研成果的必要条件。合适的动物模型对于围绝经期抑郁的研究和抗抑郁新药研发等具有重要意义, 但目前没有一个公认的围绝经期抑郁动物模型。

去势与应激结合诱导和自然衰老与应激结合诱导的围绝经期抑郁复合模型, 模型稳定, 复制率和成功率高, 是诸多研究者采用最多的动物模型。单纯的药物诱导、应激诱导、去势诱导、自然衰老诱导等单一造模方式均不能反映围绝经期这一特殊生理阶段抑郁症的全貌, 不具有推广性。在复合动物模型中, 不完全卵巢摘除和两次手术完成卵巢摘除以及自然围绝经期(自然衰老)抑郁动物模型都在解决单次双侧卵巢摘除导致的卵巢源性激素断崖式下降的问题, 使动物模型更加的符合围绝经期抑郁女性的临床特征; 自然围绝经期诱导模型可以避免去势手术引起动物死亡的问题, 但是自然围绝经期抑郁动物模型存在造模时间较长、花费较高、动物个体差异性大等局限性。

本文对近 20 年来围绝经期抑郁动物模型的原理、方法、结果及局限性进行概述和比较, 以期科研工作选用合理围绝经期抑郁动物模型提供参考, 推动建设围绝经期抑郁动物成模标准的完善。

### 参 考 文 献 (References)

- [ 1 ] SÜSS H, EHLERT U. Psychological resilience during the perimenopause [J]. *Maturitas*, 2020, 131: 48–56.
- [ 2 ] WANG F, PAN F, TANG Y, et al. Editorial: early life stress-induced epigenetic changes involved in mental disorders [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 684844.
- [ 3 ] JIA X, GAO Z, HU H. Microglia in depression: current perspectives [J]. *Sci Chin Life Sci*, 2021, 64(6): 911–925.
- [ 4 ] ZHANG J, HE H, QIAO Y, et al. Priming of microglia with IFN- $\gamma$  impairs adult hippocampal neurogenesis and leads to depression-like behaviors and cognitive defects [J]. *Glia*, 2020, 68(12): 2674–2692.
- [ 5 ] 常卓, 朱慧, 周雪明, 等. 中药调节下丘脑-垂体-卵巢轴干预围绝经期抑郁症的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(8): 186–190.  
CHANG Z, ZHU H, ZHOU X M, et al. Research progress of Chinese medicine regulating hypothalamic pituitary ovarian axis to intervene perimenopausal depression [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, 42(8): 186–190.
- [ 6 ] PRIOR J C. Progesterone for treatment of symptomatic menopausal women [J]. *Climacteric*, 2018, 21(4): 358–365.
- [ 7 ] HAN Y, GU S, LI Y, et al. Neuroendocrine pathogenesis of perimenopausal depression [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1162501.
- [ 8 ] SUDA K, MATSUDA K. How microbes affect depression: underlying mechanisms via the gut-brain axis and the modulating role of probiotics [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1172.
- [ 9 ] KELLY J R, KEANE V O, CRYAN J F, et al. Mood and microbes: gut to brain communication in depression [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019, 48(3): 389–405.
- [ 10 ] PENNER-GOEKE S, BINDER E B. Epigenetics and depression [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2019, 21(4): 397–405.
- [ 11 ] AUSDERAU K K, COLMAN R J, KABAKOV S, et al. Evaluating depression- and anxiety-like behaviors in non-human primates [J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 1006065.
- [ 12 ] MÉNARD C, HODES G E, RUSSO S J. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies [J]. *Neuroscience*, 2016, 321: 138–162.

- [13] WANG Y, LIU Y, XIONG J, et al. Reduced serotonin impairs long-term depression in basolateral amygdala complex and causes anxiety-like behaviors in a mouse model of perimenopause [J]. *Exp Neurol*, 2019, 321: 113030.
- [14] 徐雪娇, 李天英, 马芸瑄, 等. 抑郁症动物模型概述 [J]. *医学综述*, 2021, 27(7): 1345-1349, 1357.  
XU X J, LI T Y, MA Y X, et al. Overview of animal models of depression [J]. *Med Recapitul*, 2021, 27(7): 1345-1349, 1357.
- [15] 李方园, 盛婵娟, 袁方玉, 等. 栀子提取物 CJ-4 对利血平致抑郁症小鼠的作用及机制研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(6): 751-757.  
LI F Y, SHENG C J, YUAN F Y, et al. Pharmacodynamics and mechanistic study of gardeniae fructus extract CJ-4 on depressed mice induced by reserpine [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2021, 32(6): 751-757.
- [16] ZHANG L, YANG Y, DI L, et al. Erxian decoction, a famous Chinese medicine formula, antagonizes corticosterone-induced injury in PC12 cells, and improves depression-like behaviours in mice [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 498-509.
- [17] KANG Y, YAO J, GAO X, et al. Exercise ameliorates anxious behavior and promotes neuroprotection through osteocalcin in VCD-induced menopausal mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(12): 3980-3994.
- [18] YU S, ZHANG L, WANG Y, et al. Mood, hormone levels, metabolic and sleep across the menopausal transition in VCD-induced ICR mice [J]. *Physiol Behav*, 2023, 265: 114178.
- [19] CAO L B, LEUNG C K, LAW P W, et al. Systemic changes in a mouse model of VCD-induced premature ovarian failure [J]. *Life Sci*, 2020, 262: 118543.
- [20] ALFONSO J, FRASCH A C, FLUGGE G. Chronic stress, depression and antidepressants: effects on gene transcription in the hippocampus [J]. *Rev Neurosci*, 2005, 16(1): 43-56.
- [21] 李鹏英, 吴婷婷, 龙飞虎, 等. 小柴胡汤拆方对慢性束缚抑郁模型大鼠脑组织神经递质的影响 [J]. *世界中医药*, 2016, 11(8): 1566-1569.  
LI P Y, WU T T, LONG F H, et al. Effect of minor bupleurum decoction and its disassembled prescription on brain neurotransmitter in rats with chronic depression model [J]. *World Chin Med*, 2016, 11(8): 1566-1569.
- [22] 刘博, 张攀, 李达, 等. 深部脑磁刺激术对慢性束缚应激大鼠习得性无助样绝望行为的疗效 [J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(2): 162-165.  
LIU B, ZHANG P, LI D, et al. Effect of deep-brain magnetic stimulation on learned helplessness behavior in rats with chronic restrained stress [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2017, 23(2): 162-165.
- [23] 刘巧琼, 赵乐章, 李光武. 嗅球摘除昆明小鼠水迷宫和跨杆运动的改变 [J]. *安徽医科大学学报*, 2007, 42(4): 387-391.  
LIU Q Q, ZHAO Y Z, LI G W. Effects of olfactory bulbectomy on mouse water maze test and mouse striding pole motion test of Kunming mice [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2007, 42(4): 387-391.
- [24] 董莉, 吕嵘, 洪岩, 等. 补肾解郁清心方对更年期抑郁症模型大鼠 HPO 轴及单胺类神经递质的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2003, 17(2): 38-41.  
DONG L, LYU R, HONG Y, et al. Influence of "kidney-tonifying, depression-relieving and heart-cleaning formula" on HPO axis and monoamine transmitter in the rats modeled with menopause depression [J]. *Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai*, 2003, 17(2): 38-41.
- [25] OWONA P E, MENGUE NGADENA Y S, BILANDA D C, et al. *Pterocarpus soyauxii* (Fabaceae) aqueous extract to prevent neuropsychiatric disorders associated with menopause by triggering ROS-dependent oxidative damage and inhibiting acetylcholinesterase, GABA-transaminase, and monoamine oxidase A: *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* approaches [J]. *Heliyon*, 2024, 10(13): e33843.
- [26] SUGIYAMA S, MATSUSHITA H, MINAMI A, et al. Administration of young coconut (*Cocos nucifera* L.) juice ameliorates memory impairment in a menopausal rat model [J]. *Diseases*, 2024, 12(10): 250.
- [27] LEI H, LIU J, DENG J, et al. Behavior, hormone, and gut microbiota change by YYNS intervention in an OVX mouse model [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1445741.
- [28] WANG H, SUN Y, WANG W, et al. Mapping the 5-HTergic neural pathways in perimenopausal mice and elucidating the role of oestrogen receptors in 5-HT neurotransmission [J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e27976.
- [29] JIANG W J, JIANG X F, HU W M, et al. Tao-Hong-Si-wu-Tang improves the depressive-like behaviors in mice experiencing perimenopausal depression through modulating activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovary axis and activating the BDNF-TrkB-CREB signaling pathway [J]. *J Med Food*, 2024, 27(7): 669-680.
- [30] ZHENG K Y, GAO B, WANG H J, et al. Melatonin ameliorates depressive-like behaviors in ovariectomized mice by improving tryptophan metabolism via inhibition of gut microbe *Alistipes inops* [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(34): e2309473.
- [31] ZAKI E S, SAYED R H, SAAD M A, et al. Roflumilast ameliorates ovariectomy-induced depressive-like behavior in rats via activation of AMPK/mTOR/ULK1-dependent

- autophagy pathway [J]. *Life Sci*, 2023, 327: 121806.
- [32] CHENG Z Q, FAN J, ZHAO F Y, et al. Fasting produces antidepressant-like effects via activating mammalian target of rapamycin complex 1 signaling pathway in ovariectomized mice [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(9): 2075–2081.
- [33] 陶柱萍, 韦桂宁, 王雪雪, 等. 卵巢摘除诱导围绝经期综合征动物模型的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(2): 260–266.
- TAO Z P, WEI G N, WANG X X, et al. Research advances in animal models of perimenopausal syndrome induced by ovariectomy [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(2): 260–266.
- [34] 欧洪琼, 方廖琼, 翟蓓, 等. 电疗“关元穴”对自然围绝经期大鼠卵巢功能影响的研究 [J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(4): 300–302.
- OU H Q, FANG L Q, ZHAI B, et al. Effect of electrical stimulation of Guanyuan point on the ovary of perimenopausal rats [J]. *J China Med Univ*, 2012, 41(4): 300–302.
- [35] 吕金芝, 向玉仙, 王丹, 等. 抑郁症啮齿动物模型的建立及评价 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(5): 93–103.
- LYU J Z, XIANG Y X, WANG D, et al. Establishment and evaluation of rodent models of depression [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(5): 93–103.
- [36] 莫飞嵘, 郭灵. 针对切除卵巢与嗅球的大鼠可能成为一种女性更年期激越性抑郁症实验动物模型的印证研究 [J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(12): 1129–1135.
- MO F R, GUO L. Operational pattern of ovariectomy and subsequent olfactory bulbectomy orderly performed on female rats may be an agitated depression animal model of menopausal women [J]. *Chin J New Clin Med*, 2013, 6(12): 1129–1135.
- [37] 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.
- [38] SONG J, KIM Y K. Animal models for the study of depressive disorder [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(6): 633–642.
- [39] 董莉, 归琰琪, 孟炜, 等. 实验性更年期抑郁症动物模型的建立和评价 [J]. *中国临床康复*, 2004, 8(27): 5871–5873.
- DONG L, GUI S Q, MENG W, et al. Establishment and evaluation of experimental animal models of involuntal depression [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2004, 8(27): 5871–5873.
- [40] ZHANG K, WANG Z, PAN X, et al. Antidepressant-like effects of xiaochaihutang in perimenopausal mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112318.
- [41] YAO G, BAI Z, NIU J, et al. Astragaloside attenuates depression-like behaviors and memory deficits and promotes M2 microglia polarization by regulating IL-4R/JAK1/STAT6 signaling pathway in a murine model of perimenopausal depression [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022, 239(8): 2421–2443.
- [42] 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.
- [43] JING Q, REN L, DENG X, et al. Electroacupuncture promotes neural proliferation in hippocampus of perimenopausal depression rats via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2020, 13(3): 94–103.
- [44] 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.
- [45] LYU Q, SHI Q L, CHEN Y H, et al. Electroacupuncture combined with NSCs-Exo alters the response of hippocampal neurons in a chronic unpredictable mild stress paradigm in ovx rats [J]. *Life Sci*, 2024, 359: 123235.
- [46] 吴东雪, 张悦, 张莉莉, 等. 引火汤改善围绝经期抑郁症大鼠抑郁样行为的网络药理学研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(20): 2946–2950.
- WU D X, ZHANG Y, ZHANG L L, et al. Network pharmacology study of Yinhuo improving depression like behavior in perimenopausal depression rats decoction [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39(20): 2946–2950.
- [47] 邓艳华, 陈璐佳, 刘宏飞, 等. 滋肾疏肝方对围绝经期抑郁模型小鼠的作用及机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(4): 54–60, 276.
- DENG Y H, CHEN L J, LIU H F, et al. Mechanism of zishen Shugan decoction on perimenopausal depression model mice [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, 42(4): 54–60, 276.
- [48] 李梦媛, 李小黎, 薛冰, 等. 柴坤解郁汤对围绝经期抑郁大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴激素及下丘脑雌激素受体  $\alpha$  表达的影响 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2023, 42(1): 73–78.
- LI M Y, LI X L, XUE B, et al. Effect of Chaikun Jieyu decoction on hypothalamus-pituitary-ovarian axis hormones and the expression of estrogen receptor  $\alpha$  in hypothalamus in perimenopausal depressive rats [J]. *J Anhui Univ Chin Med*, 2023, 42(1): 73–78.
- [49] 倪佳颖, 姚丽华, 张荣荣. 白藜芦醇对围绝经期抑郁症模型大鼠血清性激素水平及雌激素受体蛋白表达的影响

- [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17): 1905-1908.
- NI J Y, YAO L H, ZHANG R R. Effect of resveratrol on serum sex hormone levels and estrogen receptor protein expression of perimenopausal depression model rat [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(17): 1905-1908.
- [50] 陈倩倩, 曹奕, 盛红梅, 等. 电针百会、四神聪对围绝经期抑郁模型大鼠脑组织中单胺类神经递质的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(5): 916-919.
- CHEN Q Q, CAO Y, SHENG H M, et al. Effects of electroacupuncture on monoamine neurotransmitters in perimenopause depression model rats [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2019, 31(5): 916-919.
- [51] 李晓晓, 李慧, 王宁, 等. 雌激素对围绝经期抑郁大鼠的神经保护作用及可能机制 [J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(4): 282-287.
- LI X X, LI H, WANG N, et al. Neuroprotective effects of estrogen on rat model of perimenopausal depression and possible mechanism [J]. J Int Pharm Res, 2018, 45(4): 282-287.
- [52] ZHANG Y, GUI L, YIN Y, et al. Network pharmacology integrated with pharmacological evaluation for investigating the mechanism of resveratrol in perimenopausal depression [J]. Behav Brain Res, 2025, 477: 115304.
- [53] WANG D, YU Z, YAO R, et al. Quercetin alleviates depressive-like behavior by modulating acetyl-H3K9 mediated ferroptosis pathway in hypothalamus of perimenopausal depression rat model [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 179: 117369.
- [54] 韩悦, 于丽媛, 卢桂兰, 等. 柴胡疏肝散对围绝经期抑郁模型大鼠焦虑抑郁的改善作用及机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(6): 1316-1319.
- HAN Y, YU L Y, LU G L, et al. Improvement effect and mechanism of Chaihu Shuohe San on anxiety and depression in rats with perimenopausal depression model [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(6): 1316-1319.
- [55] 王素英, 蔡晓诗, 陈朝玺, 等. 柴胡疏肝散调节 SIK2-CRTC1 通路改善围绝经期肝郁证的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(11): 5869-5874.
- WANG S Y, CAI X S, CHEN C X, et al. Mechanism of Chaihu Shugan San on regulating the SIK2-CRTC1 pathway to improve liver depression syndrome in perimenopausal mice [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(11): 5869-5874.
- [56] MA J, GUO C Y, LI H B, et al. Prophylactic effects of hemp seed oil on perimenopausal depression: a role of HPA axis [J]. J Oleo Sci, 2023, 72(10): 939-955.
- [57] 吴忧, 任秋萍, 蔡晓诗, 等. 柴胡疏肝散对围绝经期肝郁证大鼠神经环路变化的影响 [J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 27-32.
- WU Y, REN Q P, CAI X S, et al. Effects of Chaihu Shugan Powder on changes of neural circuits in perimenopausal rats with liver stagnation syndrome [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2023, 51(5): 27-32.
- [58] 樊官伟, 苏李娜, 郭茂娟. 围绝经期综合征实验模型研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(1): 184-186.
- FAN G W, SU L N, GUO M J. Progress of experimental model on perimenopausal syndrome [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2014, 41(1): 184-186.
- [59] ZHANG L, CAO L L, YANG D D, et al. Establishment and evaluation of a novel mouse model of peri/postmenopausal depression [J]. Heliyon, 2019, 5(2): e01195.
- [60] CAO L H, QIAO J Y, HUANG H Y, et al. PI3K-AKT signaling activation and icariin: the potential effects on the perimenopausal depression-like rat model [J]. Molecules, 2019, 24(20): 3700.
- [61] WOOD G E, NORRIS E H, WATERS E, et al. Chronic immobilization stress alters aspects of emotionality and associative learning in the rat [J]. Behav Neurosci, 2008, 122(2): 282-292.
- [62] SHEN J, LIN L, LIAO L, et al. The involvement of Notch1 signaling pathway in mid-aged female rats under chronic restraint stress [J]. Neurosci Lett, 2020, 738: 135313.
- [63] SON H, YANG J H, KIM H J, et al. A chronic immobilization stress protocol for inducing depression-like behavior in mice [J]. J Vis Exp, 2019, 147: 1-10.
- [64] HASHEM I A T, YAQOOB I, ANUAR N B, et al. The rise of "big data" on cloud computing: review and open research issues [J]. Inf Syst, 2015, 47: 98-115.

[收稿日期] 2025-02-07