



实验应激致小鼠福利受损及音乐干预的效果

马 畅, 梁 磊, 张旭亮, 尤金炜, 刘 捷, 恽时锋

(南京军区南京总医院比较医学科, 全军实验动物科普与伦理教育基地, 全国科普教育基地, 南京 210002)

【摘要】 目的 探究常规实验操作对动物福利的损伤程度以及音乐干预的效果。**方法** 采用 3 周龄雄性 ICR 小鼠, 实验操作组分别给予保定 (E-r)、灌胃 (E-g)、腹腔注射 (E-p) 和眼眶静脉丛采血 (E-o) 处理, 音乐干预组采取相同处理后给予 1h 音乐干预 (M-r, M-g, M-p, M-o)。连续处理 7 d 后, 测定与福利相关的神经内分泌、免疫、生化、生长指标和饲料能效比。**结果** ①与对照组相比, 实验操作四组体增重和饲料能效比均显著降低; E-r 组 TG、HDL-C、WBC、IL-2、 β -EP 和脾脏、胸腺指数均显著降低, CORT、ACTH、EPI 显著升高; E-g 组的 TG、WBC、IL-2 和 β -EP 显著降低, CORT、ACTH 和 EPI 显著升高; E-p 组 IL-2 显著降低, CORT、ACTH 和 EPI 显著升高; E-o 组脾脏指数和 WBC 显著降低, CORT 显著升高。②与实验操作组相比, M-r 组体增重、饲料能效比、脾脏指数、IL-2 显著升高, CHOL、CORT、ACTH 和 β -EP 均显著降低; M-g 组 WBC 显著升高, CORT 显著降低; M-p 组 WBC 显著降低; M-o 组饲料能效比显著升高。**结论** 四种常规实验操作均对小鼠的健康福利造成了不同程度损伤, 而音乐干预能够改善小鼠的操作应激和福利损伤程度。

【关键词】 小鼠; 实验操作; 福利损伤; 音乐

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 11-0032-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2015.11.008

The study of impaired welfare induced by routine experimental procedures on mice and intervention effect of music

MA Chang, LIANG Lei, ZHANG Xu-liang, YOU Jin-wei, LIU Jie, YUN Shi-feng

(Department of Comparative Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Army Education Base of Science and Ethics of Experimental Animal, National Science Education Base, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Objective To study the impaired-welfare induced by routine experimental procedures on mice and the effect of music intervention. **Methods** 3week male ICR mice were divided into 9 groups. The experimental groups were treated by several experimental operations including restraint (E-r), intragastric injection (E-g), intraperitoneal injection (E-p) and orbital venous sampling (E-o). The music intervention groups were given 1 hour music intervention after the same experimental operation (M-r, M-g, M-p, M-o). After 7 days of continuous treatment, the main neuroendocrine, immune, biochemical parameters, body weight and food efficiency ratio (FER) were measured. **Results** ① Compared with the untreated group, the body weight gain and FER were significantly decreased in such four experimental groups; TG, HDL-C, WBC, IL-2, β -EP, spleen index and thymus index were significantly decreased in the E-r group, in addition, CORT, ACTH and EPI were significantly increased; TG, WBC, IL-2 and β -EP were significantly decreased in the E-g

[基金项目] 南京军区南京总医院院管课题(2015061)。

[作者简介] 马畅(1986-), 女, 技师, 硕士, 研究方向: 实验动物福利伦理, E-mail: machang316@126.com。

[通讯作者] 恽时锋(1965-), 男, 主任技师, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 实验动物与比较医学, E-mail: yunshifeng1@163.com。

group, and CORT, ACTH, EPI were significantly increased; IL-2 was significantly decreased in the E-p group, and CORT, ACTH, EPI were significantly increased; The spleen index and WBC were significantly decreased in E-o group, and CORT was significantly increased. ② Compared with the experimental groups, the body weight gain, FER, spleen index, IL-2 were significantly increased in the M-r group, and CHOL, CORT, ACTH, β -EP were significantly decreased; WBC was significantly increased in the M-g group, and CORT was significantly decreased; WBC was significantly decreased in the M-p group; FER was significantly increased in the M-o group. **Conclusion** The four routine experimental procedures cause strong stress response in mice, and lead to health and welfare impaired. However, music intervention played an important role in stress injury improvement.

【Key words】 Mice; Experimental operation; Welfare impaired; Music

常规的实验操作(如保定、采血、给药等)对实验动物是一种身心复合应激,不仅会引起疼痛和不适,还会造成动物心理上的紧张和反抗情绪,这不但会影响动物的健康和福利,还会降低科研结果可靠性^[1-2]。音乐是常用的环境修饰手段之一,可以调节生物的情绪,降低抑郁,缓解焦虑,改善神经、内分泌、心血管等系统功能,维持正常的生理与心理平衡^[3]。实验动物作为生命个体,同样具有感知音乐的能力^[4-5]。研究报道,非洲灰鹦鹉和葵花凤头鹦鹉会随着音乐的节拍摆动头部和抬脚^[6],音乐干预的奶牛日产奶量显著增加^[7]。但音乐干预在改善实验动物福利,提高实验动物生活质量等方面的报道鲜见。

本研究以 ICR 小鼠为实验对象,使用常规的实验操作(保定、采血、灌胃)处理小鼠,而后进行音乐干预,根据生长发育状况、机体免疫功能和神经-内分泌系统的反应,探究小鼠的福利损伤情况以及音乐干预效果。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 ICR 小鼠 90 只,3 周龄,18 ~ 19 g,由南京军区南京总医院比较医学科提供【SCXK(军)2012-0014】。

1.2 环境及饲养管理

实验场所为南京军区南京总医院比较医学科屏障环境【SYXK(军)2012-0047】。小鼠饲料为江苏协同医药生物工程有限责任公司提供⁶⁰Co 辐照全价颗粒饲料。

1.3 分组和处理

实验共分 3 个大组,9 个小组,每组 10 只,实验期为 7 d,每天 8:00、15:00 开始实验。

分组和处理如下:

对照组(untreated) N 组:常规饲养,不予任何

干预;

实验操作组(experimental) E 组:按照不同操作分为 4 个小组,每组 10 只

保定组(restraint) E-r 组:参照翟亚南方法^[8],保定于自制束缚器内,每天 8:00、15:00 开始各保定 1 h,束缚器能限制小鼠肢体自由活动但不产生压迫感,保定期间限食限水。其余时间常规饲养。

灌胃组(intragastric injection) E-g 组:给予灭菌生理盐水 0.1 mL,2 次/日。

腹腔注射组(intraperitoneal injection) E-p 组:腹腔注射灭菌生理盐水 0.1 mL,2 次/日。

眼眶静脉采血组(orbital venous sampling) E-o 组:眼眶静脉丛采血 0.1 mL,1 次/2 日。

音乐干预组(music) M 组:

同上述实验操作四组,保定(M-r)、灌胃(M-g)、腹腔注射(M-p)和眼眶静脉采血(M-o)各组小鼠在每次实验操作处理后,给予 1 h 音乐干预,调节音量使笼盒上方声强为 50 ± 5 dB。干预音乐为恬静、柔和、舒缓的民乐和世界名曲,所选曲目为《春江花月夜》、《梁祝》、《蓝色多瑙河》、《春之奏鸣曲》、《田园交响曲》、《北国之春》、《绿岛小夜曲》,循环播放。音乐干预时各组小鼠正常饮食饮水。

1.4 样本采集与指标测定

实验期间,观测各组小鼠的体重变化和饲料消耗情况,于每天最后一次处理后称体重和当日饲料消耗总量,计算饲料能效比(FER) = 实验期间体增重(g)/实验期间摄食总量(g) × 100%。

实验期结束,小鼠经尾静脉采血 20 μ L,于 1 h 内上机测定外周白细胞计数(WBC)。眼眶采血,血样室温静置 30 min 后以 4000 r/min 的速度离心 10 min,分离血清,进行生化检测。余下血清于 -40℃ 保存,ELISA 法测定血清免疫因子。采集胸腺、脾脏,测量脏器系数。计算脏器系数 = 脏器重量(g)/体重(g) × 100%。

1.5 主要试剂和仪器

Bio-red 酶标仪, Sysmex Xs-800i 血常规自动检测仪, 日立 7600 全自动生化分析仪。小鼠 ELISA 试剂盒为美国 RayBiotech 公司产品。

1.6 统计学处理

结果以均值 $\pm$ 标准差表示, 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 采用 oneway ANOVA 和 Bonferroni 法检验组间差异, 检验水准 $P=0.05$, $P=0.01$ 。

2 结果

2.1 生长和摄食的比较

见表 1。与对照组相比, 实验操作四组体增重均显著减少。音乐干预后, M-r 组, M-p 组, M-o 组体增重均高于实验操作组, 其中 M-r 组差异显著 ($P<0.05$)。

与对照组相比, E-g 组、E-p 组和 E-o 组的饲料能效比显著降低 ($P<0.05$), E-r 组极显著降低 ($P<0.01$)。音乐干预后, M-r 组和 M-o 组显著升高 ($P<0.05$)。

2.2 血液生化的比较

见表 2。与对照组相比, E-r 组和 E-g 组的 TG 值显著降低 ($P<0.05$), 同时 E-r 组的 HDL-C 也显著降低 ($P<0.05$)。音乐干预后, M-r 组 CHOL 显著降低 ($P<0.05$)。

表 1 体增重与饲料能效比 ($n=10$)

组别 Group	体增重 Body weight gain(g)	饲料能效比 Food efficiency ratio(%)
N	10.10 $\pm$ 1.45	20.37 $\pm$ 1.88
E-r	6.06 $\pm$ 1.87 **	14.86 $\pm$ 3.73 **
E-g	7.83 $\pm$ 3.29 **	15.93 $\pm$ 2.82 *
E-p	8.07 $\pm$ 1.04 **	16.35 $\pm$ 2.65 *
E-o	8.40 $\pm$ 2.17 *	17.43 $\pm$ 2.97 *
M-r	6.89 $\pm$ 1.54 * ^Δ	16.3 $\pm$ 2.17 * ^Δ
M-g	7.20 $\pm$ 1.75 **	16.65 $\pm$ 2.91 *
M-p	8.75 $\pm$ 1.13 *	18.42 $\pm$ 2.84
M-o	9.58 $\pm$ 1.78	19.39 $\pm$ 2.77 ^Δ

注: 与 N 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 音乐干预组与实验操作组比较, ^Δ $P<0.05$ 。

Note: Compare with untreated group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; Music intervention groups compare with the corresponding experimental groups, ^Δ $P<0.05$ 。

表 2 血液生化测定结果 ($n=10$)

Tab. 2 Results of measurements of bloodbiochemistry tests ($n=10$)

组别 Group	TP (g/L)	CHOL (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
N	49.23 $\pm$ 1.89	2.12 $\pm$ 0.18	1.607 $\pm$ 0.386	1.563 $\pm$ 0.113	0.289 $\pm$ 0.062
E-r	50.74 $\pm$ 0.91	1.97 $\pm$ 0.16	1.474 $\pm$ 0.205 *	1.400 $\pm$ 0.126 *	0.227 $\pm$ 0.058
E-g	51.88 $\pm$ 1.49	1.92 $\pm$ 0.42	1.423 $\pm$ 0.323 *	1.416 $\pm$ 0.407	0.303 $\pm$ 0.086
E-p	50.45 $\pm$ 1.84	1.86 $\pm$ 0.23	1.537 $\pm$ 0.242	1.486 $\pm$ 0.099	0.289 $\pm$ 0.052
E-o	49.80 $\pm$ 2.67	1.94 $\pm$ 0.19	1.526 $\pm$ 0.184	1.632 $\pm$ 0.170	0.287 $\pm$ 0.041
M-r	49.64 $\pm$ 2.29	1.82 $\pm$ 0.17 * ^Δ	1.380 $\pm$ 0.171 *	1.310 $\pm$ 0.081 *	0.216 $\pm$ 0.088 *
M-g	51.78 $\pm$ 2.28	2.15 $\pm$ 0.23	1.447 $\pm$ 0.331 *	1.575 $\pm$ 0.186	0.347 $\pm$ 0.092
M-p	50.60 $\pm$ 2.72	2.08 $\pm$ 0.27	1.389 $\pm$ 0.643	1.548 $\pm$ 0.154	0.268 $\pm$ 0.046
M-o	50.64 $\pm$ 2.16	2.17 $\pm$ 0.21	1.437 $\pm$ 0.405	1.615 $\pm$ 0.159	0.290 $\pm$ 0.047

注: 与 N 组比较, * $P<0.05$; 音乐干预组与实验操作组比较, ^Δ $P<0.05$ 。

Note: Compare with untreated group, * $P<0.05$; Music intervention groups compare with the corresponding experimental groups, ^Δ $P<0.05$ 。

2.3 免疫学指标的变化

见表 3。比对照组相比, 实验操作组脾脏指数均降低, 其中 E-o 组脾脏指数显著降低 ($P<0.05$), E-r 组脾脏指数极显著降低 ($P<0.01$), 胸腺指数显著降低 ($P<0.05$)。与实验操作组相比, 音乐干预组脾脏指数均有不同程度升高, 其中 M-r 组差异显著 ($P<0.05$)。胸腺指数无显著变化。

WBC 测定显示, 与对照组相比, 实验操作组中 E-r 组、E-g 组和 E-o 组显著降低 ($P<0.05$)。音乐干预后, M-g 组显著升高而 M-p 组显著降低 ($P<0.05$)。

IL-2 测定显示, 与对照组相比, 实验操作组中 E-r 组、E-g 组和 E-p 组显著降低 ($P<0.05$)。音乐干预后, M-r 组显著升高 ($P<0.05$)。

2.4 神经内分泌功能的变化与比较

见表 4。与对照组相比, 实验操作四组的 CORT 和 ACTH 均不同程度升高, E-r 组和 E-g 组 β -EP 显著下降 ($P<0.05$), E-r 组、E-g 组和 E-p 组 EPI 显著升高 ($P<0.05$)。

音乐干预后, M-r 组 CORT、ACTH 和 β -EP 均显著降低 ($P<0.05$)。M-g 组 CORT 显著下降 ($P<0.05$)。

表 3 免疫学指标测定结果 (n = 10)
Tab. 3 Results of measurements of immunological index (n = 10)

组别 Group	脾脏指数 Spleen index%	胸腺指数 Thymus index%	白细胞计数 WBC (× 10 ⁹ /L)	IL-2 (pg/mL)
N	0.6628 ± 0.1006	0.2703 ± 0.0415	8.43 ± 1.81	152.38 ± 31.49
E-r	0.5097 ± 0.1198 **	0.2514 ± 0.0212 *	6.18 ± 1.39 *	119.14 ± 23.63 *
E-g	0.5680 ± 0.1204	0.2776 ± 0.0474	6.49 ± 1.67 *	136.79 ± 32.08 *
E-p	0.6477 ± 0.1423	0.2791 ± 0.0329	8.33 ± 2.33	122.99 ± 27.90 *
E-o	0.5491 ± 0.0779 *	0.2652 ± 0.0289	5.66 ± 1.20 *	137.02 ± 28.02
M-r	0.5939 ± 0.0829 * ^Δ	0.2333 ± 0.0313 *	6.60 ± 1.59	139.99 ± 34.34 ^Δ
M-g	0.6021 ± 0.1878	0.2666 ± 0.0454	7.32 ± 2.15 ^Δ	140.82 ± 34.56
M-p	0.6727 ± 0.1312	0.2674 ± 0.0253	6.85 ± 1.09 ^Δ	158.53 ± 179.36 *
M-o	0.5583 ± 0.0673 *	0.2565 ± 0.0246	6.21 ± 1.73 *	141.64 ± 62.46

注:与 N 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;各音乐干预组与实验操作组比较,^Δ $P < 0.05$ 。
Note: Compare with untreated group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Music intervention groups compare with the corresponding experimental groups, ^Δ $P < 0.05$.

表 4 血清 CORT、ACTH、β-EP 和 EPI 测定结果 (n = 10)
Tab. 4 Serum levels of CORT、ACTH、β-EP and EPI (n = 10)

组别 Group	CORT (ng/mL)	ACTH (ng/L)	β-EP (pg/mL)	EPI (ng/L)
N	68.95 ± 8.14	7.61 ± 1.07	62.06 ± 4.58	36.02 ± 4.83
E-r	106.96 ± 9.38 **	8.34 ± 1.15 *	56.29 ± 4.49 *	46.42 ± 5.38 *
E-g	90.55 ± 9.72 *	7.95 ± 0.72 *	59.15 ± 3.33 *	42.19 ± 4.68 *
E-p	84.57 ± 7.31 *	8.13 ± 2.10 *	60.06 ± 3.38	45.53 ± 5.39 *
E-o	71.43 ± 8.88 *	7.90 ± 0.90	61.12 ± 3.47	40.05 ± 5.80
M-r	80.39 ± 28.87 * ^Δ	7.5 ± 0.95 ^Δ	52.95 ± 5.57 * ^Δ	41.22 ± 4.58 *
M-g	79.28 ± 36.05 * ^Δ	7.97 ± 0.79 *	59.78 ± 3.75 *	40.53 ± 5.87 *
M-p	76.23 ± 8.49 *	7.72 ± 0.69	59.52 ± 4.62	41.39 ± 5.32
M-o	70.64 ± 10.03	8.06 ± 1.68	58.14 ± 4.37	40.00 ± 4.47

注:与 N 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;各音乐干预组与实验操作组比较,^Δ $P < 0.05$ 。
Note: Compare with untreated group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Music intervention groups compare with the corresponding experimental groups, ^Δ $P < 0.05$.

3 讨论

长期的实验处理给实验动物带来的生理痛苦和心理压力以及累积效应是公认的福利损伤^[9],这种福利损伤是工作中不可避免的。因此,评价实验动物福利损伤程度并采取有效措施改善是动物福利研究的重要内容。本研究参考目前探讨较多的动物福利相关指标^[10],以小鼠体增重反映其生长发育水平,饲料能效比反映其摄食行为,以血清 TP、CHOL 和 TC 反映其物质代谢状况,以主要免疫器官指数、外周血 WBC 计数、血清 IL-2 水平反映其基础免疫状况,以 4 种血清激素(细胞因子)含量变化反映其神经内分泌状况,通过综合评价这些指标的变化来探究实验操作对动物福利的损伤程度以及音乐干预的效果。

生长和摄食结果显示,实验操作四组小鼠的体增重和饲料能效比均明显降低,表明四种实验操作已经损伤了小鼠福利。与实验操作组相比,音乐干

预组体增重和饲料能效比均有不同程度的改善,表明音乐干预可以通过改善食欲间接缓解小鼠在实验操作下由于食欲减退而出现的机体能量和营养供需失衡状态,此种效应在 M-r 组和 M-o 组体现较明显,提示音乐干预可能对改善眼眶静脉采血和保定小鼠的摄食及生长具有较好效果。

血清生化指标测定结果显示,E-r 组和 E-g 组的 TG 值均显著降低,同时 E-r 组的 HDL-C 也显著降低,提示保定和灌胃实验刺激可能影响了小鼠体内的脂代谢过程,甚至可能影响到体内物质资源的重新分配。有研究报道,较低的血胆固醇浓度往往与抑郁倾向有关^[11-12],本研究结果显示,M-r 组 CHOL 值与实验组相比显著降低,提示保定应激小鼠可能出现情绪低落。推测情绪的潜在抑制可能有利于平复实验动物受到刺激后过于亢奋的状态,该可能性有待进一步验证。

实验结果显示,实验操作四组的脾脏指数均不同程度的降低,其中 E-o 组脾脏指数显著降低,E-r

组的脾脏指数和胸腺指数均显著降低,提示 7 d 的实验操作应激已显著影响到小鼠的免疫器官。已有研究表明,实验操作可引起小鼠免疫抑制^[13-15],导致主要免疫器官退化,本实验也确认了这一观点。与实验组相比,音乐干预组的胸腺指数均无显著变化,但脾脏指数均有所上升。与 E-r 组相比,M-r 组的脾脏指数下降趋势减缓,表明音乐干预有缓解保定应激小鼠免疫器官衰退的作用。实验操作组小鼠的外周血 WBC 和 IL-2 均有不同程度的降低,提示各种实验操作刺激均已造成小鼠免疫功能不同程度的抑制。与实验操作组相比,M-g 组 WBC 和 M-r 组 IL-2 水平降低趋势减缓,提示音乐干预对恢复灌胃和保定应激小鼠的免疫功能有较明显作用,其确切机制和对各层次免疫功能的影响值有待验证。此外,音乐干预 M-p 组 WBC 结果显著下降,推测可能由于免疫系统间的相互调控,以及免疫系统和神经内分泌系统间的双向信息传递机制的作用,综合导致了免疫指标的变化趋势并不一致。

在动物福利评价中,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)是经典的应激反应通路^[17-18],外周血中 CORT 和 ACTH 水平升高是 HPA 轴激活的主要生理学表现。前期研究表明,常规实验刺激能够引起 HPA 轴的级联激活,导致肾上腺皮质释放大量糖皮质激素(GC)并使其维持在较高水平^[19]。当生物体应对环境挑战时提高 GC 的循环水平有助于帮助维持机体在不同环境中的稳态,然而血液中持久的高水平 GC 会导致机体损伤,并可能削弱机体对外界环境的适应能力^[20]。内阿片肽家族的重要成员 β -EP 已被证明和身心刺激存在某种联动,为体内神经内分泌-免疫网络的双重调节因子,而且是作用最强的内源性镇痛物质^[21-22]。本研究结果显示,实验操作组小鼠外周血清中 CORT 和 ACTH 水平显著升高而 β -EP 水平降低,证实四种实验操作使小鼠体内 HPA 轴激活,不同程度改变了实验小鼠相关神经内分泌系统活性,推测外周 β -EP 水平下降在一定程度上可引起网络调节的紊乱以及可能改变动物的痛阈。与 E-r 组相比,M-r 组 CORT、ACTH 和 β -EP 均显著降低,提示音乐干预有利于缓解保定小鼠的神经内分泌反应使其免受保定应激的损害。

EPI 为交感-肾上腺-髓质系统(SNS)反应的主要外周产物,SNS 生理意义在于通过紧急动员以确保动物体内重要组织器官的血液供应,迅速提高机体的应激抵抗能力,然而 SNS 反应持续时间过长,

可能导致多组织的缺血坏死和功能紊乱^[23]。研究结果显示,与实验操作组相比,音乐干预组 EPI 水平均有下降趋势,适当的音乐干预有助于小鼠血清 EPI 恢复正常水平。

研究结果明确了常规实验操作(保定、给药、采血)已对小鼠造成了强烈的应激,使其体增重和饲料能效比均显著降低,神经内分泌系统出现紊乱,免疫功能受到抑制,使小鼠的健康和福利受到严重威胁。本研究也初步证实恬静、舒缓的音乐干预能够改善眼眶静脉采血小鼠的摄食生长情况,对灌胃小鼠的免疫功能有较好的恢复作用,对保定应激小鼠的摄食生长、神经内分泌系统和免疫功能均有较明显的恢复作用。证实不同实验操作在各项指标上改善或调节程度的不同,不同的损伤方式采取不同福利干预方案或许会收到更好的效果。

参考文献:

- [1] 李胜利,王钜,陈振文. 实验动物福利发展浅析及教学体会[J]. 中国比较医学杂志,2007,17(8):53-54.
- [2] 恽时锋,田小芸,郭联庆,等. 维护实验动物福利,促进生命科学发展[J]. 医学研究生学报,2009,22(8):858-860.
- [3] 满力,高明个. 音乐疗法在护理工作中应用的现状[J]. 中华护理杂志,2003,38(3):205-206.
- [4] 恽时锋,田小芸,董敏,等. 医学实验动物福利伦理问题分析[J]. 医学研究生学报,2010,23(4):397-400.
- [5] 王福金,詹红微,李慧玲,等. 不同音乐环境对小鼠生长发育的影响[J]. 中国比较医学杂志,2011,1(21):83-86.
- [6] Patel AD, Iversen JR, Bregman MR, et al. Experimental evidence for synchronization to a musical beat in a nonhuman animal[J]. Curr Biol, 2009,19:827-830.
- [7] Evans A. Music is for cows, too[J]. Hoard's Dairyman, 1990, 135:721.
- [8] 翟亚南,陈伯安,郭萌,等. 束缚应激的研究进展[J]. 实验动物科学,2013,4(30):56-59.
- [9] Van Loo PL, Van der Meer E, Kruitwagen CL, et al. Long term effects of husbandry procedures on stressed related parameters in male mice of two strains[J]. Laboratory Animals, 2004,38:169-177.
- [10] Vera Baumans. Methods for evaluation of laboratory animal well-being[J]. Altern Lab Anim, 2004,32(s1):161-162.
- [11] 洪力. 低胆固醇与抑郁[J]. 国外科技动态,1995,(5):27.
- [12] 王高华,黄从新. 青年抑郁障碍患者的血清胆固醇、甘油三酯、脂蛋白及载脂蛋白水平[J]. 武汉大学学报(医学版), 2003,24(2):174-176.
- [13] Sheridan F, Dobbs C, Jung J, et al. Stress-induced neuroendocrine modulation of viral pathogenesis and immunity[J]. Ann NY Acad Sci, 1998,840:803-808.

(上转第 20 页)

- [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1519 - 1512.
- [7] 孔悦, 张冰, 刘小青, 等. 黄嘌呤氧化酶活性在高尿酸血症动物模型中的变化[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 6: 38 - 40
- [8] 张冰, 刘小青, 丁正磊, 等. 鹤鹑高尿酸血症模型发病机理研究[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 9: 595 - 598
- [9] 张剑勇, 刘题章, 邱侠瑶, 等. 痛风泰颗粒对兔滑膜细胞 IL-1 β 和 TNF- α 表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(2): 103 - 105.
- [10] 张晓刚. 肝脂酶与脂蛋白代谢[J]. 国外医学. 临床生物化学与检验学分册, 2002, 1: 48 - 49.
- [修回日期] 2015 - 10 - 21

(下接第 36 页)

- [14] Schwab CL, Fan R, Zheng Q, *et al.* Modeling and predicting stress-induced immunosuppression in mice using blood parameters [J]. *ToxicolSci*, 2005, 83(1): 101 - 113.
- [15] Kiank C, Holtfreter B, Starke A, *et al.* Stress susceptibility predicts the severity of immune depression and the failure to combat bacterial infections in chronically stressed mice[J]. *Brain BehavImmun*, 2006, 20(4): 359 - 368.
- [16] 光炎. 免疫学原理[M]. 第一版. 上海: 上海科学技术出版社, 2007, 87 - 94.
- [17] 金惠铭, 王建枝. 病理生理学[M]. 第六版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 144 - 151.
- [18] Moberg GP, Mench JA. 动物应激生物学: 动物福利的本质和基本原理[M]. 北京: 中国农业出版社, 2005, 28 - 41.
- [19] 吴剑平, 杨斐, 胡樱. 常规实验操作对 Wistar 大鼠的影响[J]. 中国实验动物学报, 2010, 18(4): 312 - 317.
- [20] 杨斐, 胡樱, 许兰文. 小鼠福利受损模型的建立及营养干预作用的研究[J]. 实验动物与比较医学, 2008, 28(2): 74 - 79.
- [21] 尹建春, 颜军. 不同应激方式对大鼠体内 β -内啡肽的影响[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(9): 1146.
- [22] 徐志伟, 严灿, 李艳, 等. 慢性心理应激大鼠血浆及中枢 β -EP、ACTH 含量的变化及调肝治法方药的影响[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(5): 37 - 39.
- [23] 陈主初, 王树人. 病理生理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001, 184 - 185.
- [修回日期] 2015 - 09 - 18