

华东师范大学“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室建设项目

Exercise Intervention for Depression

Molecular and Behavioral Evidence
from Animal Models

抑郁症的运动干预

基于动物模型的分子行为学依据

刘微娜 / 著



知识产权出版社

全国百佳图书出版单位

华东师范大学“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室建设项

Exercise Intervention for Depression

Molecular and Behavioral Evidence
from Animal Models

抑郁症的运动干预

基于动物模型的分子行为学依据

刘微娜 / 著

常州大学图书馆
藏书章



知识产权出版社

全国百佳图书出版单位

图书在版编目 (CIP) 数据

抑郁症的运动干预：基于动物模型的分子行为学依据/刘微娜著.—北京：知识产权出版社，

2017.1

ISBN 978-7-5130-4648-0

I. ①抑… II. ①刘… III. ①抑郁症—运动疗法 IV. ①R749.405

中国版本图书馆CIP数据核字 (2016) 第292402号

责任编辑：刘 爽

责任校对：王 岩

封面设计：春天书装

责任出版：孙婷婷

抑郁症的运动干预

基于动物模型的分子行为学依据

刘微娜 著

出版发行：知识产权出版社有限责任公司

网 址：<http://www.ipph.cn>

社 址：北京市海淀区西外太平庄 55 号

邮 编：100081

责编电话：010-82000860 转 8125

责编邮箱：13810090880@139.com

发行电话：010-82000860 转 8101/8102

发行传真：010-82000893/82005070/82000270

印 刷：北京中献拓方科技发展有限公司

经 销：各大网上书店、新华书店及相关销售网点

开 本：720mm×1000mm 1/16

印 张：16.25

版 次：2017 年 1 月第 1 版

印 次：2017 年 1 月第 1 次印刷

字 数：246 千字

定 价：48.00 元

ISBN 978-7-5130-4648-0

出版版权专有 侵权必究

如有印装质量问题，本社负责调换。

抑郁症是一个全球性的精神卫生问题，占世界疾病负担总数的 4.8%，至 2030 年将跃居为发病率第一位的疾患，已经成为全球医疗体系的重大负担。据统计，全世界抑郁症患者达 1 亿多人，每 50 个人中就有一人会出现这种问题，著名的心理学家马丁·塞利曼形象地将抑郁症称为精神病学中的“感冒”。据《柳叶刀》的一篇流行病学调查估算，中国抑郁症的患病率为 6.1%（约 9 000 万例），而且这一比例仍在上升。

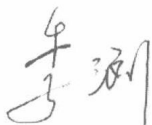
抑郁症具有发病率高、患病率高、复发率高、自杀率高，而知晓率低、治疗率低等特点，这一类精神疾病已成为威胁人类健康的隐形杀手。然而，目前临床上常用的抗抑郁药物，如三环类抗抑郁药（TCAs）、单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）、选择性 5-HT 再摄取抑制剂（SSRIs）等均有较大的副作用，易导致肝脏、肾脏毒性以及代谢紊乱；心理行为干预的效果也不理想。抑郁症的神经生物学机制可能涉及中枢单胺类神经递质、神经营养物质、神经内分泌、神经免疫、中枢炎症及中枢神经系统形态结构等方方面面的病理变化。随着细胞分子生物学理论与技术不断发展，从基因、蛋白、细胞信号等分子水平寻找人类精神、心理、行为异常的生物学依据，进而发现更为精确、有效的药物靶点，已经成为基础研究领域探索抑郁症等精神疾病防治手段的基本研究范式。

近年研究表明，基于骨骼肌收缩活动的多种运动方式或身体锻炼对包括抑郁在内的神经系统多种疾病有积极的防治作用，其效果比单纯的心理干预或者药物治疗更为显著。目前，运动抗抑郁机制研究主要聚焦于运动诱发的中枢神经系统适应性变化，诸如神经递质、中枢炎症和神经营养因子等的相关变化，但对运动如何介导产生这些神经适应性变化的内部机制尚不清楚。随着研究的深入，人们逐渐认识到运动引起的外周代谢适应、肌肉和脂肪组织的内分泌信号对大脑具有积极作用，运动整合生物学的研究思路或许可以更直接地解释运动促进大脑健康的潜在机制。运动整合生物学认为，为应对运动挑战，多层次整合和应答为机体建立一个新的动态平衡以提高肌肉能量和氧气供应，这种系统稳态的扰乱及重塑不仅惠及骨骼肌本身，还给肌外器官和系统带来了积极效应，其中也包括大脑和中枢神经系统。因此，从细胞分子水平阐述运动的抗抑郁机制，进而研发抗抑郁药物、提高运动干预的精准性和有效性，已是运动生理学、运动生物化学与神经科学、基础医学相互交叉而形成的学科前沿和研究热点。

本书作者刘微娜博士自 2010 年进入第二军医大学生理学专业从事博士后的研究工作，一直专注于运动的抗抑郁机制研究。近年，在《Psychosomatic Medicine》《Psychoneuroendocrinology》《Behavioural Brain Research》等 SCI/SSCI 期刊发表了一系列高水平研究论文。主要科学发现包括：①运动可修复下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能，改善胚胎期接触糖皮质激素导致的子代抑郁行为；运动可减轻神经炎症反应，改善慢性应激所致的抑郁行为；运动预适应能够抵抗慢性应激，维持神经营养因子的表达水平。②抑郁行为与大脑线粒体功能缺陷有关，提高代谢和线粒体功能的药物或运动干预不仅能改善机体胰岛素抵抗，同时还可改善抑郁行为，这表明抑郁症的更深层机制是神经系统代谢紊乱；通过运动改善代谢和线粒体功能可能是防治抑郁症和 II 型糖尿病的共同策略。这些科学发现被《Cell》《Nature Reviews》等高水平 SCI 期刊他引百余次。本书是作者及其研究团队对相关研究领域最新进展的总结和反思，其中也包括作者近 5 年来系列成果的整合。

作为一部自然科学领域的学术专著，作者没有拘泥于自己的几篇原创性研究论文，没有按照“目的－方法－结果－结论”的原始套路展示一项又一项的科学发现；而是从“运动整合生物学”的全新视角对“抑郁症发病机制以及运动干预机制”的最新进展进行了较为全面的综述和提炼，提出了若干具有前瞻性和热点性的科学问题，为未来研究提供了具有启发性的科学假设。例如：以骨骼肌犬尿氨酸代谢为核心的肌脑 Crosstalk、以脂肪组织内分泌因子为中介的运动抗抑郁机制、以中枢瘦素抵抗为中联机制的抑郁症－糖尿病共病假说等。这是难能可贵之处，也是本书学术价值的体现、学术思想的升华。

作为刘微娜博士曾经的导师，看到本书能够出版甚感欣慰和赞叹。在我看来，刘微娜博士颇具慧根，她曾经师从于我从事运动心理学研究，研究方法、手段、概念、原理与自然科学差距颇大；在第二军医大学生理学专业经过短短两年学术历练，就能熟练运用细胞分子生物学方法和原理在一个全新领域从事跨学科研究，并取得了诸多高水平成果，其中的艰辛和付出也是不言而喻的。我衷心希望本书能给相关领域的读者以新的启迪，从而涌现更多的追随者和更优秀的研究成果。



2016年9月

第一章 抑郁症动物模型的构建及行为学评价 /001

第一节 抑郁症动物模型的构建 /003

第二节 抑郁症动物模型的转化研究 /029

第三节 抑郁症动物模型的行为学检测 /033

第四节 小结与展望 /040

第二章 重型抑郁的斑马鱼动物模型 /057

第一节 斑马鱼模型用于抑郁症研究的基本背景 /058

第二节 斑马鱼行为测试及其对抑郁症研究的影响 /060

第三节 抑郁斑马鱼的分子和蛋白质组学生物标记物 /068

第四节 从斑马鱼的单胺类神经递质系统变化向提高抗抑郁药 疗效的转化 /073

第五节 斑马鱼神经功能研究的新技术 /077

第六节 小结与展望 /080

第三章 运动抗抑郁的神经生物学机制概述 /095

第一节 抑郁、运动与单胺类神经递质和相应受体功能的变化 /096

第二节 抑郁、运动与神经营养因子的变化和神经元的发生 /098

第三节 抑郁、运动与神经内分泌系统功能的变化 /100

第四节 抑郁、运动与免疫系统功能的变化 /102

第五节 抑郁、运动与中枢神经系统组织形态结构的变化 /104

第六节 小结与展望 /105

第四章 PGC-1 α 介导的“肌脑Crosstalk”与运动的抗抑郁机制 /113

第一节 PGC-1 α 概述 /115

第二节 骨骼肌 PGC-1 α 与抑郁 /116

第三节 运动诱导骨骼肌 PGC-1 α 表达与抑郁行为的改善 /121

第四节 肌脑 Crosstalk 与神经退行性疾病的运动干预 /124

第五节 小结与展望 /127

第五章 脂肪细胞因子与运动的抗抑郁机制 /135

第一节 瘦素 /136

第二节 脂联素 /139

第三节 鸢尾素 /142

第四节 爱帕琳肽 /143

第五节 其他脂肪细胞因子 /145

第六节 小结与展望 /148

第六章 蛋白质O-GLcNAc糖基化与运动的抗抑郁机制 /159

第一节 O-连接 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶 /161

第二节 线粒体迁移 /165

第三节 OGT 与 AMPK 信号通路 /173

第四节 OGT 介导的 O-GLcNAc 糖基化调节与运动的抗抑郁作用 /177

第五节 小结与展望 /183

第七章 抑郁症与糖尿病的共病现象及运动干预机制 /195

第一节 II 型糖尿病与抑郁症的共病现象 /196

第二节 抑郁症的瘦素假说 /206

第三节 瘦素抵抗介导的抑郁症与糖尿病共病的运动干预机制 /214

第四节 小结与展望 /220

第八章 抑郁症的神经影像学及其在运动科学中的应用 /233

第一节 抑郁症的结构性脑影像 /234

第二节 抑郁症的功能性脑影像 /237

第三节 运动干预与抑郁症脑影像特征之间的关联 /241

第四节 小结与展望 /243

后 记 /248

第一章

抑郁症动物模型的构建及行为学评价

疾病研究和新药开发依赖于有效的实验性动物模型的建立和应用。疾病动物模型是生物医学研究中模拟人类疾病发生、发展和症状表现的非人类动物。由于有些实验对人是伤害性的，甚至是致命的，所以，医学科研工作者采用动物模型模拟人的抑郁症状进行其机理的研究。抑郁症动物模型是一类能再现人类抑郁症的行为表现和神经生化异常的部分或主要病理特征的特定动物，抑郁症动物模型的应用是抑郁症发病机制及抗抑郁药物研究的关键所在（McArthur et al., 2006）。乐洪波等人提出了抑郁症动物模型构建的四个主要目的：进行筛选试验以发现或改进抗抑郁药；模拟抑郁症以便研究其神经生物学机制；用于研究抗抑郁药物的神经药理学机制；用于抑郁症的神经功能影像研究（乐洪波等，2009）。大部分人类疾病动物模型（含抑郁症动物模型）构建主要参照以下四个原则：动物行为表现与疾病具有相似性；动物病理生理学改变与疾病具有相似性；造模手段与疾病的病因有关联；现有治疗疾病的药物治疗模型动物有效（薛涛等，2015）。研究者根据以上原则中的一个或几个，迄今已经建立了 20 多种抑郁症动物模型，主要包括应激诱导、药物诱导、手术诱导和基因工程模型几种类型。此外，动物模型模拟人类疾病状态的程度及评价方法的可靠性和准确性将会直接影响实验研究结果的价值。基于此，本章将从造模原理、造模方法和模型特点等几个方面详细介绍目前抑郁症研究中的常用动物模型，以及有关的行为学评价方法（生理生化指标的评价融入后续的病理机制章节）；最后引入了抑郁症动物模型的转化研究（translational research），旨在未来研究中可提高抑郁症动物模型的临床预测效度。

第一节 抑郁症动物模型的构建

一、应激诱导的抑郁症动物模型

1. 孕期应激致子代抑郁模型

母体妊娠期遭受应激，其子代更容易产生情感和认知问题。妊娠应激不仅会影响新生儿神经行为发育，还会产生长久效应，甚至会延续到成年（Talge et al., 2007）。妊娠应激大鼠是公认的动物抑郁模型之一，该模型中大鼠强迫游泳的不动时间增加、睡眠和认知功能紊乱、性行为减少、海马齿状回的神经形成受到抑制、皮质酮浓度升高（Koehl et al., 1999；Lucassen et al., 2009）。以往研究显示，妊娠应激增高了母代皮质酮的生成，并影响到胎儿的大脑发育，进而导致子代对应激事件反应时行为和内分泌的改变，以及HPA轴活动的失调（Morley-Fletcher et al., 2004；Rhees et al., 1999）。对啮齿类动物的研究表明，妊娠期应激与子代生理和行为的改变间存在明确的相关，如妊娠应激诱发子代的焦虑和抑郁行为增强（Kofman, 2002；Weinstock, 2005），皮质酮诱发的母代应激可能导致不同性别子代行为的改变（Zagron et al., 2006）。妊娠后半期给予强烈的应激，可导致子代成年后焦虑和抑郁行为增加、生理节律改变以及皮质酮分泌增加（Maccari et al., 2003）。有报道指出，如胚胎期接触过多的糖皮质激素（glucocorticoid, GC），在成年后行为反应会发生异常，精神系统疾病的发病率明显增加（Fava et al., 2000）。我们前期研究

发现,妊娠中晚期(14~21天)向孕鼠注射地塞米松(0.1 mg/kg/day)——一种糖皮质激素,其子代成年后(9周龄)的抑郁行为增加:糖水消耗降低,旷场实验中的探洞次数、站立次数和中央路程减低,并伴随血清皮质酮水平升高(Liu et al., 2012)。

(1) 糖皮质激素的作用机制

GC是由肾上腺皮质分泌的类固醇激素,在人类主要为皮质醇(cortisol, F),在啮齿类动物则主要为皮质酮(corticosterone, B)。GC是调节应激反应的重要激素,目前认为,GC的作用机制可以分为基因组和非基因组两类。基因组机制是通过结合胞质糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR),调节特定基因的转录,并最终影响蛋白质的合成来实现的。因此完全启动这一途径需要相当长的时间且对转录抑制剂(放线菌素D)和翻译抑制剂(放线菌酮)敏感。但GC的许多效应发生的时间如此之短,传统的基因组理论无法解释。

基于电生理方面的证据,陈宜张等1987年首次提出了GC作用于神经元的非基因组机制(或膜受体假说)(陈宜张,1989),有关膜受体研究也成为当今争论的焦点之一。许多组织诸如肝脏、大脑和垂体等都能对GC做出快速应答,同时具有特异性、高亲和力的GC膜结合位点,因此GC的非基因组作用可能是通过激活膜上受体而发生的。越来越多的实验也证实了膜糖皮质激素受体(membrane glucocorticoid receptor, mGR)的存在(Bartholome et al., 2004)。两栖类动物蝾螈mGR研究表明,mGR是一种分子量为63kD的酸性蛋白聚糖,在神经元细胞膜上含量丰富,并且对皮质酮和皮质醇具有高度专一性;但是,mGR与GR高度亲和的类固醇激素如醛固酮、地塞米松等亲和力不高,这提示mGR与GR可能不同。应用GR抗体,在S49小鼠淋巴瘤细胞及鼠肝脏细胞膜上,能检测到与GR类似的抗原出现。深入的研究表明,mGR与GR有许多相似的方面,如表现对三种抗GR抗体的抗原决定簇、结合同一类类固醇激素、结合糖皮质激素应答元件(glucocorticoid response element, GRE)和相同的热激蛋白等,因此mGR可能是GR加工修饰后的

产物(孟庆书等, 2006)。

(2) GC 的编程作用或印痕效应

GC 是机体最重要的应激激素之一, 在机体代谢、应激反应、神经系统发育以及下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)的调节等过程中都起重要作用(Seong et al., 2002); 同时它也是胎儿器官成熟必不可少的激素, 临床上常应用人工合成的 GC 治疗具有早产倾向的孕妇, 以减少胎儿的死亡率。然而, 越来越多的研究发现, 出生前接触过多的 GC 会引起胎儿体内某些基因的表达发生永久性改变, 从而导致子代成年后某些疾病, 诸如高血压、糖尿病以及神经精神疾患等的发生率明显增加(Seckl, 2004), 此即目前已引起人们广泛关注的“胎儿起源的成年人疾病”(fetal origin of adult diseases)。1991 年, Baker 等提出了“胎儿起源的成年人疾病”, 认为宫内胎儿过多地暴露于 GC 可能是导致“胎儿起源的成年人疾病”的重要原因(Cleasby et al., 2003)。这种在生命早期由某种异常因素所导致的永久性基因表达的改变称为编程作用(programming effects)或印痕效应(imprinting effects)(丛滨海等, 2008)。

(3) 妊娠期接触 GC 致子代抑郁的可能机制

海马功能非常复杂, 包括认知、行为、记忆、协调自主神经活动、调节某些内分泌功能等。由于海马功能广泛并且有神经纤维投射到下丘脑, 因此海马作为高级中枢之一参与调节 HPA 轴的功能。大量实验显示, 海马主要通过终纹床核及下丘脑腹侧正中核的间接途径, 抑制下丘脑室旁核(PVN)神经元的功能, 即海马抑制了 HPA 轴的功能。内源性 GC 作为 HPA 轴的最终产物, 也可反馈调节海马的功能。胎儿时期, 海马高度表达 GR 和 MR(盐皮质激素受体), 海马的 MR 对 GC 的亲合力高于 GR。有人认为, 一般浓度的 GC 主要与海马 MR 结合, 抑制 HPA 轴的功能; 而高浓度的 GC(如应激时), 则与海马的 GR 和 MR 都有结合, 促进 HPA 轴的功能(De Kloet et al., 1998)。在大脑发育过程中, 海马对内源性和外源性 GC 尤为敏感, 妊娠期应激或接触 GC 可使海马神经元丢失、树突萎缩、突触减少、GR 和 MR

的 mRNA 表达减少,同时还可能使海马内的神经递质系统发生改变。因此,在大脑发育过程中 GC 在海马产生的印痕效应对子代成年后的行为反应具有深远的影响。

孕期暴露于 GC 对胎儿海马皮质类固醇激素受体发育的影响依赖胎儿海马 GC 受体的发育状态。人类胎儿脑中 GR 和 MR 的 mRNA 发育目前尚不清楚。大鼠脑中 GR 与 MR 水平在出生前较低,出生后迅速升高,这与出生后 HPA 轴的发育相符。更深入的研究发现,大鼠脑中 GR 和 MR 的发育进程不同,GR mRNA 在胚胎第 13 天时就出现于下丘脑前部、海马和垂体;而 MR mRNA 则在胚胎第 16 天时才出现于海马,在第 17 天时出现于下丘脑 (Diaz et al., 1998)。在大鼠妊娠后期注射地塞米松 (0.1mg/kg),可使其后代海马的 GR mRNA、MR mRNA 表达水平下降, PVN 的 CRH mRNA 表达水平有所升高。而整个孕期都给予地塞米松 (0.1mg/kg) 则对海马 GR mRNA、MR mRNA 的表达无影响,但会使杏仁体基底外侧核的 GR mRNA、MR mRNA 表达水平升高。这两种给药方式都可使杏仁体中央核的促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 的 mRNA 表达水平升高 (Welberg et al., 2001)。人们一直认为 GC 与海马 GR 和 MR 结合,使 HPA 轴的活性降低,并以此来解释暴露于 GC 后,海马 GR、MR 表达水平降低与 HPA 轴活性增强的关系。海马调节 HPA 轴功能的机制可能是 GC 与 MR 结合促进了海马 GABA 能神经元的输出,从而抑制了下丘脑 PVN 神经元的活性;但 GC 浓度进一步升高时,GC 与 GR 的结合减弱了 MR 对 HPA 轴的抑制作用,使 HPA 轴的活性增强 (De Kloet et al., 1998)。因此,GC 使海马 GR mRNA 的水平下降的意义尚需深入研究。

此外,孕期暴露于 GC 对胎儿中枢神经递质系统也会产生影响。儿茶酚胺类神经递质肾上腺素及去甲肾上腺素从延髓尾部投射到 PVN,通过 $\alpha 1$ 型肾上腺素受体,促进 HPA 的功能。脑干的儿茶酚胺系统对海马功能也有影响,可以调节海马皮质类固醇受体的表达,从而调节 GC 对 HPA 轴的负反馈作用。实验表明,孕期暴露于 GC 可导致脑干、前脑、小脑去甲肾上腺素能系统早熟,从而使去甲肾上腺素输出过多。孕期接触 GC 还可促进脑内多巴胺能系统的成熟,这将导致胎儿成年后行为

的改变(侯玥等, 2002)。5-羟色胺能神经纤维可直接投射到 PVN, 增加 CRH 神经元活性, 同时 5-HT 纤维还可投射到海马。孕期最后一周暴露于地塞米松, 可能导致雄性大鼠后代下丘脑、延髓 5-HT 浓度升高, 但海马 5-HT 浓度降低。下丘脑 5-HT 的浓度增高, 可能在某种程度上与成年 HPA 轴的活性增强有关, 海马 5-HT 浓度的降低则可强烈抑制成年雄性大鼠海马 MR 的表达。

胎儿期接触 GC 对脑的影响, 不只局限于神经递质浓度、受体密度, 还包括对脑结构的影响。研究表明, 暴露于高浓度的 GC 对海马的结构产生较大影响, 其中最明显的是海马体积的改变(Welberg et al., 2001)。两组恒河猴对照实验表明, 在孕期第 132 天时分别注射地塞米松, 其中一组到第 135 天观察, 其后代海马 CA1-CA3 锥体神经元有明显的剂量依赖性变性, 而且低剂量多次处理损害更甚; 另外一组在暴露后 30 天观察, 发现其海马神经元的数目减少近 30%, 而且所有海马细胞的体积都变小。遗憾的是, GC 导致脑结构改变的机制尚不清楚。现在知道, GC 的暴露可消耗神经元内的 ATP, 抑制葡萄糖的转运, 减少能量的储存, 影响细胞的存活。在一般情况下, GC 不影响能量代谢, 但在缺氧和低糖时, GC 可降低能量代谢, 使神经元更易受损。谷氨酸在缺氧与低血糖时的释放与神经元的损伤有关, 而 GC 可在海马内通过抑制胶质细胞对谷氨酸的重摄入, 增加细胞外液谷氨酸的浓度, 更易对神经元造成损害。GC 还可能通过 GR 或 MR 介导, 影响神经细胞中不同类型的神经营养因子及其受体的表达。此外, GC 通过影响神经元钙离子内流和增强细胞骨架形成中某些蛋白酶活性, 而影响神经元的生长。

2. 孤养或母婴分离(maternal separation, MS)模型

临床研究发现, 儿童时期的创伤性事件(诸如儿童虐待和性侵、父母离异、缺乏母爱等)可能会增加后来生活中对压力的易感性(Pryce et al., 2005), 从而构成成年期发生抑郁障碍的重要危险因素(Fava & Kendler, 2000)。此类模型的基本思路是在动物出生后的早期阶段给予应激刺激, 到动物成年以后测量动物与抑郁相关

的行为和生理反应的改变 (Karten et al., 2005)。鉴于当今社会青少年抑郁症患者日益增多, 对于此类模型研究的必要性也凸现出来。

母婴分离是一种通过模拟早期生活遭遇建立抑郁动物模型的方法。1969年, McKinney 和 Bunney 对猴子进行母婴分离实验, 成功地建立了早期的非人灵长类动物抑郁模型 (McKinney et al., 1969)。随后, 母婴分离诱导的抑郁模型也在其他物种中得到了发展和应用。此模型是在特定的时期, 通常是出生后的 2~3 周里, 将母亲与其子代分离 (Finamore et al., 2000)。具体的建模方法如下: 出生后 (出生当天设为第 0 天) 第 2 天至第 14 天每天 12:00 至 15:00 点进行分离, 之后再把母亲移回原笼; 第 14 天后, 恢复正常饲养直至第 21 天断奶; 在第 60 天, 开始对动物进行分类和行为学测试 (周叶等, 2012)。这将会导致神经元功能损伤和抑郁行为 (如活动减少、身体卷曲及面部绝望表情等) 增加。该模型构建比较简单, 可以作为研究抑郁性障碍的孤独、社会交往减少以及异常的模型。母婴分离作为一种抑郁症模型已经被成功地用于很多动物品系, 目前研究中常用的诸如灵长目动物母仔分离模型、啮齿类动物孤养模型、孤养小鸡模型等。母婴分离模型能够较好地模拟缺乏母爱导致的成年后抑郁行为, 所以得到了较为广泛的应用。

(1) 灵长目动物母仔分离模型

Henn 等研究表明, 一些灵长目类或非灵长目类动物在母仔分离以后会出现睡眠障碍及哀鸣等特征性表现 (Henn et al., 2005)。幼仔大脑内脑神经肽含量显著降低, 极易引起情感变化, 产生抑郁的一些主要症状。在随后的 1~2 天当中出现主动或者是被动的身体反应: 活动减少、背部躬曲和面部悲伤绝望表情等表现。由于此类动物价格昂贵, 至今实验资料较少, 模型的特异性、可信性还不能得到进一步证实。

(2) 孤养小鸡动物模型

小鸡习惯群居生活, 当把群居小鸡进行单独喂养时, 小鸡就会产生孤独感, 随后就会经常哀叫, 这种叫声可以认为是抑郁症的一个主要症状。当给予抗抑郁药物 (如丙咪嗪、马普替林、氟西汀) 时, 其哀叫症状可以得到显著减轻 (Hymel et al.,