



江明君◎著

压力所致损伤

——建模、行为观察与干预

Injury Caused by Stress
Model Building, Behavior Observation and Intervention



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS



江明君◎著

压力所致损伤

——建模、行为观察与干预

Injury Caused by Stress
Model Building, Behavior Observation and Intervention



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

图书在版编目(CIP)数据

压力所致损伤:建模、行为观察与干预 / 江明君著. -- 北京:科学技术文献出版社,2013. 8

ISBN 978 - 7 - 5023 - 8245 - 2

I. ①压… II. ①江… III. ①击伤—诊疗 IV. ①R642

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 198277 号

压力所致损伤——建模、行为观察与干预

策划编辑:肖 鹏 责任编辑:杜新杰 责任校对:张叫噪 责任出版:张志平

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038

编 务 部 (010)58882938,58882087(传真)

发 行 部 (010)58882868,58882874(传真)

邮 购 部 (010)58882873

官方网址 <http://www.stdp.com.cn>

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京天正元印务有限公司

版 次 2014 年 1 月第 1 版 2014 年 1 月第 1 次印刷

开 本 710 × 1000 1/16

字 数 108 千

印 张 6

书 号 ISBN 978 - 7 - 5023 - 8245 - 2

定 价 25.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换

序 言

在社会法律咨询服务以及法医精神病学鉴定实践中,由于应激所致法律纠纷以及抑郁症患者发生暴力犯罪的行为并不罕见。探索应激事件和抑郁症的病理基础,筛选安全、有效的精神药物,对于社会法律咨询服务以及法医精神病学具有理论价值和现实意义。

【研究假设】

压力对于大脑会造成器质损伤;

不同性别的大鼠在慢性应激抑郁模型中有不同的表现;

攻击行为可以在慢性应激抑郁模型中进行观察和研究;

不同治疗抑郁症的药物在同一基线模型中对于抑郁动物的行为、空间记忆以及大脑海马细胞的保护作用可能存在差异。

【研究方法】

本次动物研究设计为病例—对照实验。第一部分建立慢性应激抑郁模型及其对照研究。应激组由10只雌性Wister大鼠和10只雄性Wister大鼠构成,每天都要接受改良刺激。对照组由10只雌性Wister大鼠构成,不给予刺激。在建模前后进行攻击行为、糖水偏好、敞箱评分、体重变化以及水迷宫等测评。

第二部分实验中,把完成建模的80只Wister大鼠随机分成8组:
(1)空白对照组,不给予任何的干预;(2)蒸馏水组,每天定时灌胃5ml蒸馏水;(3)舍曲林组,每天定时灌胃7.5mg舍曲林;(4)多虑平组,每天

定时灌胃 15mg 多虑平; (5) 利培酮组, 每天定时灌胃 0.5mg 利培酮; (6) 阿立派唑组, 每天定时灌胃 2.5mg 阿立派唑; (7) 艾司唑仑组, 每天定时灌胃 0.3mg 艾司唑仑; (8) 群居组, 每 5 只 1 笼饲养, 不给予其他干预措施。在给药的第 7、第 14、第 21、第 28 天观察其攻击行为、敞箱活动、体重等变化。第三部分试验, 在干预 28 天后, 把大鼠统一处死, 取脑、HE 染色、Tunel 检测海马细胞凋亡。

本研究所有数据应用 SPSS11.0 for Windows 软件包处理。统计方法包括:

独立样本 T 检验; 两两比较; 多重比较使用 Tukey 法。结果以平均值 $\pm$ 标准差

(Mean $\pm$ SD), T 值, F 值和 P 值表示。P < 0.05 具有统计学意义。

【研究结果】

第一部分: 建立慢性应激抑郁模型及其对照研究

(1) 敞箱活动和攻击行为得分结果

敞箱活动对照组与应激组比较, 敞箱活动明显减少 ($F = -2.012, P < 0.000^{***}$); 雌性应激组比较对照组活动明显减少 ($P = 0.001^{**}$); 雄性应激比较对照组活动明显减少 ($P = 0.031^{*}$); 攻击活动得分随着建模刺激减少, 但是在刺激 14~21 天后, 个别大鼠的攻击活动比较突出。

(2) 水迷宫测量结果

建模前后比较, 应激雌鼠在定向航行测定 ($T = -4.493, P = 0.0001^{***}$), 空间探索测定 ($T = -5.1176, P = 0.03263^{*}$) 中的结果存在显著性差异。雄鼠在空间探索测定中, 进入原来平台内环的次数有明显减少 ($T = 9.271, P = 0.0082^{**}$)。

在建模后, 雄鼠和雌鼠在定位航行测定中表现出明显的差异 ($T = 24.680, P = 0.00011^{***}$); 在空间探索测定中也表现出了明显的差异 ($T = 4.968, P = 0.000^{***}$)。

(3) 糖水偏好测量结果

建模后, 雌性、雄性以及对照组的 24 小时糖水消耗量比较, 存在显著的

差异($F=0.74, P<0.05^*$);完成建模后,雌性大鼠比对照组 24 小时糖水摄入明显减少($T=-3.78, P<0.001^{***}$);雄性大鼠比对照组 24 小时糖水摄入明显减少($T=-3.62, P<0.001^{***}$)。

(4) 体重测量结果

接受刺激的第 7~14 天,应激组比对照组,体重改变出现差异性($F=9.2227, P=0.0003^{***}$)。其中雌性应激组比对照组,体重改变出现差异性($T=-4.279, P=0.00028^{***}$);雄性应激组比对照组,体重变化出现差异性($T=-2.981, P=0.011967^*$)。接受应激的 14~21 天,应激组比对照组,体重改变出现差异性($F=5.4102, P=0.0075^{**}$)。其中雌性应激比对照组,体重改变有差异性($T=-3.227, P=0.00612^{**}$);雄性应激组比对照组,体重变化出现差异性($T=-2.526, P=0.0379^*$);接受应激的 21~28 天,应激组比对照组,体重改变出现差异性($F=26.429, P=0.0000^{***}$)。其中雌性应激比对照组,体重改变有差异性($T=-6.459, P=0.000^{***}$);雌雄应激组之间比较,体重改变出现明显差异($T=4.86, P=0.0001^{***}$)。

第二部分:不同药物干预后大鼠敞箱活动、攻击行为以及体重、水迷宫测试的变化

(1) 敞箱活动(open-field)和攻击行为得分结果

敞箱活动(open-field)得分的结果比较发现:所有干预组,在不同时间内进行敞箱活动评分存在着显著性差异($F=4.9544, P=0.002221^{**}$)。其中,第 1 周到第 2 周,各组总体行为改变没有显著性差异。第 2~3 周,活动得分出现明显改变($T=3.403, P=0.00424^{**}$)。在接受干预的第 4 周,活动得分与接受干预第 1 周活动得分存在显著差异($T=3.236, P=0.00702^{**}$)。

各干预组在不同时间段,敞箱活动得分自身比较发现:艾司唑仑组干预前后,大鼠的活动评分存在显著差异($F=5.4205, P=0.003177^{**}$),其中从干预开始,到干预后第 1 周的时间段内($P=0.04112^*$),从干预后第 1~2 周($P=0.00351^*$)的时间段内,大鼠活动得分变化具有显著性;多虑平组从整个干预过程来看,可以显著的改变活动得分($F=4.2196, P=0.01104^*$)。利

培酮组在干预前后,存在行为活动得分差异($F=3.3008, P=0.02990^*$),其中,利培酮组第3周比第2周活动得分具有明显差异($T=2.77, P=0.0404^*$),干预完成后第4周,比第1周活动得分有明显差异。($T=2.503, P=0.0446^*$);舍曲林组在整个干预过程中,活动得分发生了显著性的变化。各个时间段比较后发现,舍曲林组行为变化第1周明显($T=2.667, P=0.0448^*$)干预结束后的第4周与第1周行为得分比较,有显著差异($T=1.973, P=0.02071^*$)。

干预一周以后,干预各组之间敞箱得分存在显著差异。($F=5.597, P<0.0000^{***}$)。干预两周后,各组的敞箱活动得分有着显著性变化($F=3.5075, P=0.0039^{**}$)。干预三周后,干预各组敞箱活动评分发生了显著变化($F=3.575, P=0.0038^{**}$)。干预四周后,干预各组敞箱活动得分出现显著变化($F=3.54, P=0.004^{**}$)。

敞箱活动得分的结果比较发现:在干预一周以后,总体上攻击得分存在显著异($F=10.395, P<0.000^{***}$)。对各组攻击得分两两比较后发现:多虑平组比艾司唑仑组攻击得分显著增加($T=4.712, P<0.001^{***}$)。多虑平组比阿立派唑组,攻击得分显著增加($T=5.498, P<0.001^{***}$)。多虑平组比空白组,攻击得分显著增加($T=-5.812, P<0.001^{***}$)。多虑平组比群居组,攻击得分显著增加($T=-5.655, P<0.001^{***}$)。多虑平组比蒸馏水组,攻击得分显著增加($T=-5.712, P<0.001^{***}$)。多虑平组比利培酮组,攻击得分显著增加($T=-5.184, P<0.001^{***}$)。多虑平组比舍曲林组,攻击得分显著增加($T=-7.532, P<0.001^{***}$)。其他各组之间的攻击活动得分两两比较,均未发现显著差异。

在干预两周后,总体上,第1周到第2周的时间内,各组的攻击得分有着显著性变化($F=10.395, P<0.000^{***}$)。两两比较后发现:多虑平组与利培酮组比较,攻击得分有显著性变化($T=-2.655, P<0.05^*$)。多虑平组比较舍曲林组,攻击得分有显著性变化($T=-5.812, P<0.001^{***}$)。在第1~2周时间段内,其他各组两两比较,未发现攻击行为的显著差异。

在干预三周和干预四周后,攻击行为分析没有发现显著差异。

(2) 体重测量结果

蒸馏水大鼠不同时间段内体重变化存在显著差异($F = 10.725, P < 0.0003062^{***}$);群居组大鼠不同时间段内体重变化存在显著差异($F = 5.6904, P = 0.008032^{**}$);舍曲林组各个时间段内体重增加并没有发生明显变化;利培酮组各个时间段体重改变存在差异($F = 4.4568, P = 0.02020^{*}$);多虑平组大鼠不同时间段内体重变化存在显著差异($F = 21.388, P < 0.0001^{***}$);艾司唑仑组体重增加不同时间内比较,存在着显著差异($F = 4.3175, P = 0.02250^{*}$)。

不同时间段,对各种药物干预组、对照组之间体重改变两两比较发现:在干预后的1~2周,各组之间体重变化是具有差异性($F = 2.6782, P = 0.01524^{*}$)。在这个时间段里,多虑平组大鼠体重增加比阿立派唑组大鼠体重增加要明显($T = 3.215, P = 0.0377^{*}$),多虑平比较舍曲林组大鼠体重增加有差异性($T = -3.201, P = 0.0391^{*}$);在干预后的第2~3周,各组之间体重变化也具有差异性($F = 3.7532, P = 0.001449^{**}$)。其中利培酮组比较艾司唑仑组体重增加有差异性($T = 4.811, P < 0.001^{***}$)。利培酮组比多虑平组体重增加有差异性($T = 3.350, P = 0.0257^{*}$)。利培酮组与舍曲林组比较体重增加有差异性($T = -3.654, P = 0.0106^{*}$);在干预后的3~4周内,各组体重变化有差异性($F = 2.5759, P = 0.01904^{*}$)。其中,多虑平比蒸馏水组体重改变有差异性($T = 3.508, P = 0.0165^{*}$)。

(3) 水迷宫测试结果

定性航行结果:总体而言,干预可以显著的减少大鼠寻找、到达平台的时间($F = -3.7915, P = 0.0005104^{***}$)。空间探索测定结果:总体上而言,给予干预可以显著提高大鼠进入内环次数,对于改善空间探索能力是有效的($F = 6.8562, P < 0.0001^{***}$)。

第三部分:干预后大鼠海马细胞凋亡结果的比较

干预组与对照组比较,海马细胞凋亡明显下降。($F = -6.0306, P < 0.0001^{***}$)。其中舍曲林组比较对照组,下降明显($F = -3.962, P =$

0.00202^{**})。利培酮组比较对照组,下降明显($F = -3.256$, $P = 0.02238^{**}$)。在其他干预措施中,阿立派唑,多虑平,群居组对于细胞凋亡也有减少的作用,但是没有发现统计学上的显著性差异。

【研究结论】

1. 雌、雄大鼠在接受28天的慢性应激后,均有体重增加变慢、活动减少、24小时糖水摄入减少、空间探索能力下降等类似某些人类抑郁症的表现。其中,雌鼠与雄鼠比较,更容易表现出体重增加减少;雌鼠体重增加变慢出现的时间早于雄鼠。慢性应激后,雌鼠海马依赖的记忆和学习能力的下降比雄鼠更加明显。提示:雌性大鼠对慢性应激更为敏感。在今后的研究中,可以根据研究目的来选择大鼠的性别。

2. 大鼠的攻击得分随着应激增加而减少。提示:抑郁症状加重,攻击活动总体减少,但是某些个体的攻击行为可能增加。

3. 多虑平、利培酮、艾司唑仑可以导致抑郁大鼠体重增加。利培酮对抑郁大鼠体重的影响在干预早期,多虑平的影响出现在干预中期,艾司唑仑的影响出现在干预后期。药物对体重的影响,利培酮对体重影响大于多虑平;多虑平大于舍曲林和阿立派唑。

4. 短期(7天)的抗抑郁干预,不能改善大鼠敞箱活动。至少持续2周的抗抑郁干预,才能对大鼠活动产生明显的影响。利培酮、舍曲林、多虑平可以显著改善抑郁大鼠的活动。舍曲林改善活动出现效果较早,利培酮和多虑平需要给药3周以后出现明显改善。在干预早期,舍曲林改善抑郁大鼠活动的作用大于多虑平,而多虑平改善抑郁大鼠活动的作用大于阿立派唑。艾司唑仑可以减少抑郁大鼠的活动,尤其在给药的前2周明显。没有药物干预的抑郁大鼠,活动不能改善。

5. 阿立派唑、舍曲林、多虑平可以显著改善抑郁大鼠的空间记忆。艾司唑仑可影响大鼠空间记忆。

6. 利培酮、舍曲林、多虑平可以显著改善抑郁大鼠空间探索能力。艾司唑仑可能影响大鼠空间探索能力。

7. 利培酮组海马细胞凋亡明显少于空白对照组;舍曲林组海马细胞凋

亡明显少于空白对照组。提示:利培酮和舍曲林可以显著降低海马细胞凋亡。利培酮组的海马细胞凋亡明显少于艾司唑仑组;舍曲林组的海马细胞凋亡明显少于艾司唑仑组。提示:利培酮和舍曲林在降低海马细胞凋亡方面的作用,比艾司唑仑要好。

8. 多虑平干预的抑郁大鼠,在干预的第1~2周容易出现攻击行为;比较后发现,多虑平组的攻击行为明显多于利培酮和舍曲林组。

目 录

CONTENTS

1 前言	1
2 抑郁症动物模型的建立	9
2.1 材料和方法	9
2.2 结果	13
2.3 小结及讨论	20
3 抑郁大鼠接受不同干预后的观察分析	25
3.1 材料与方法	25
3.2 结果	27
3.3 小结及讨论	50
4 海马细胞凋亡测定及分析	58
4.1 材料与方法	58
4.2 结果	61
4.3 小结及讨论	64

总结:研究创新和不足之处	67
--------------------	----

附录一 常见检测凋亡的方法	69
---------------	----

附录二 本研究所用药物的药理学特征以及常见不良反应	71
---------------------------	----

附录三 研究中英汉缩略语名词对照	74
------------------	----

附录四 普通光镜下,Tunel 染色的大鼠海马细胞图	76
----------------------------	----

1 前 言

抑郁症是临床常见的情感障碍,是一种以心境低落为核心症状的综合征。其临床表现多样,部分患者还具有反复发作或慢性迁延的特征,目前已经成为危害人类心理健康的重要精神问题之一。在社会竞争日趋激烈的今天,抑郁症的发病率有上升趋势。据世界卫生组织发表的《2001 年世界卫生组织报告》估计,抑郁症目前已成为世界第四大疾患,而到 2020 年则可能成为仅次于缺血性心脏病的第二大疾病。抑郁症已经成为家庭和社区的严重经济负担^{①②③}。

应激障碍和抑郁症患者涉及法律问题并不罕见^④。有研究表明,在法医精神鉴定的案例中,有较多的暴力犯罪抑郁症患者。负性生活事件导致精神损伤、相应精神伤害评定,以及精神赔偿等问题也是目前法学和法医学研

-
- ① Malberg JF, Eisch AJ, Nestler EJ, et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000, (20):9104 - 9110
 - ② Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994, 151:979 - 986
 - ③ Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 - 2020. Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997, 349: 1498 - 1504
 - ④ Desrochers G, Bergeron S, Landry T, et al. Do psychosexual factors play a role in the etiology of provoked vestibulodynia? A critical review. *J Sex Marital Ther*. 2008 May - Jun;34(3): 198 - 226

究的热点^①。结合大脑海马细胞损伤和心理解剖、常规法医解剖等方法来判断个体生前的精神状态,帮助进行死因推导,可以成为将来法医精神病学发展的一个方向。

关于抑郁症的发病机制至今不明,存在有诸多假说,例如单胺假说、受体假说、第二信使失衡假说等。这些假说虽然可以从不同的侧面对抑郁症的发生做出解释,但均不能全面彻底地阐明疾病的发生机制^{②③④}。大量研究证实:抑郁症也是与应激密切相关的一类精神疾病。新近有研究发现,紧张的生活事件,尤其是慢性长期的压力与抑郁症,是一种剂量——反应关系。即不良的生活事件越多,抑郁症的发病率就越高^{⑤⑥}。目前发现,应激生活事件是抑郁症的明显促发因素并且认为慢性、低强度、长期的日常压力是引发抑郁症的主要原因。海马作为应激激素作用的靶区,是介导应激反应的主要中枢^⑦。已有研究证实,海马神经元的凋亡、萎缩,海马神经祖细胞的

-
- ① 江明君,胡泽卿. 抑郁症和躁狂症患者违法行为的犯罪学特征及对照分析. 上海精神医学,2006(18)Z:401 - 403;410
 - ② Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatry 1965,122: 509 - 22
 - ③ Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. Pharmacopsychiatry 1996,29: 2 - 11
 - ④ Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. Biol Psychiatry 1999,46: 1181 - 91, Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 1997,54: 597 - 606
 - ⑤ Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TAS, Kandel ER, Bourtschouladze R. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus - based long - term memory. Cell 1997,88: 615 - 26
 - ⑥ 赵幸福,徐一峰. 生活事件和抑郁症[J]. 上海精神医学, 1995,7:209
 - ⑦ Stein - Behrens BA, Sapolsky RM. Stress exacerbates neuron loss and cytoskeletal pathology in the hippocampus [J]. J Neurosci, 1997, 14: 53 - 73

增生调节,都参与了抑郁症的病理生理中^{①②③④}。通过研究海马来解释抑郁症的发病机制,以及抗抑郁药物起效机理,是一个很有前景的研究方向^{⑤⑥⑦}。

建立抑郁症的动物模型,是深入开展抑郁症与大脑功能、结构关系的一个重要基础^⑧。随着抑郁症应激理论的不完善,相应的应激抑郁动物模型也得到发展。在动物身上制造抑郁疾病模型的方法很多。其中慢性应激模型其机理与人类抑郁症发病机理更接近,症状可持续相当长的时间,并且经过一定时间的抗抑郁剂治疗能使这些症状恢复正常。该模型与人类抑郁症发表与慢性应激有关的理论比较吻合^{⑨⑩⑪⑫}。使用慢性应激的方法建立抑

-
- ① 严进,王春安,陈宜张,等. 应激对大鼠行为和部分脑区谷氨酸含量的影响[J]. 心理学报,1995,27:422
 - ② Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis - implications for novel theories of major depression. *Bi-polar Disord*, 2002, (4): 17 - 33.
 - ③ 张黎明,李云峰,宫泽辉. 神经元再生:抑郁症治疗的新策略. 生理科学进展,2005,36(2):109 - 113
 - ④ Impey S, Smith DM, Obrietan K, Donahue R, Wade C, Storm DR. Stimulation of cAMP response element (CRE) - mediated transcription during contextual learning. *Nat Neurosci* 1998,1: 595 - 601
 - ⑤ McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999(22): 105 - 122
 - ⑥ Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999(19):5034 - 5043
 - ⑦ Jessica E. Malberg Wyeth Research, Princeton, NJ Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action *J Psychiatry Neurosci*. 2004 May, 29(3): 196 - 205
 - ⑧ Seligman ME, Beagly G. Learned helplessness in the rat [J]. *J Comp Physiol - Psychol*, 1975,88(2):534
 - ⑨ Willner P. Animal models of depression: an overview [J]. *Pharmacol Ther*, 1990, 45(3): 425
 - ⑩ Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10 - year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 1997(134): 319 - 329
 - ⑪ 许晶,李晓秋. 慢性应激抑郁模型的建立及其评估. 中国行为医学科学,2003,12(1): 14 - 16
 - ⑫ Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 1984,83(1):1 - 16

郁动物模型在大量的科研中被采用。通过使用慢性应激诱导动物抑郁,使用抗抑郁症干预,可以进一步研究药物对抑郁症大鼠行为、对海马保护神经可塑性^{①②},以及对脑内传导机制的影响,是目前运用较多的一个研究方向^{③④⑤⑥}。

现有的众多建立慢性应激抑郁模型的研究中,较少有人在使用过程中考虑到了大鼠性别以及居住模式对于研究结果的影响^{⑦⑧}。治疗抑郁的药物有很多种,但是还很少有研究在同一个模型建立的基线水平上对常使用的精神类药物进行比较研究,不同的药物对于抑郁大鼠行为改善和海马细胞保护是否存在差异。通过探索这些问题,可以进一步了解性别在慢性应激导致抑郁症中的作用,也可以了解不同药物对于抑郁动物的不同效果。

新的神经生物学理论认为,成年哺乳动物海马等脑区神经元是可以由其祖细胞分裂而再生的。而抑郁症的发生与神经元再生障碍密切相关。在正常成年哺乳动物脑中,明显的神经元再生主要集中于嗅球系统和海马齿状回。海马作为学习、记忆以及引起情感障碍的关键脑区,每天有很多的新

-
- ① Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis – implications for novel theories of major depression. *Bi – polar Disord*, 2002, 4: 17 – 33
 - ② Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997(54): 597 – 606
 - ③ Bliss TVP, Collingridge G. A synaptic model of memory: long – term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993 (361): 31 – 9
 - ④ Han EB, Stevens CI. Of mice and memory. *Learning Memory* 1999(6): 539 – 541
 - ⑤ Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995 (270): 593 – 8
 - ⑥ Sheline YI, Wang P, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 (93): 3908 – 13
 - ⑦ Beck KD, Luine VN. Sex differences in behavioral and neurochemical profiles after chronic stress: role of housing conditions. *Physiol Behav*. 2002,75(5):661 – 73
 - ⑧ Yanhua Lin, Christel Westenbroek, Petra Bakker, Effects of Long – Term Stress and Recovery on the Prefrontal Cortex and Dentate Gyrus in Male and Female Rats. *Oxford Journals Life Sciences Cerebral Cortex Cerebral Cortex Advance Access* 10. 1093/cercor/bhn035

神经元产生^①。已有研究证明,海马神经元再生在抑郁症的发病机制和抗抑郁症治疗有效机理中扮演者重要的角色^{②③④},是抑郁症发生和恢复的重要因素。研究发现,抗抑郁治疗可以增加海马神经元再生,通过上调海马神经元再生可能逆转或阻止应激对大脑、尤其是海马结构及功能的损伤^⑤。因此,抑郁症作为一种神经退行性疾病,神经元再生无疑为其治疗靶标的选择提供了一个新的视角。而通过促进海马神经元再生,恢复应激对大脑结构及功能的破坏就成为未来抑郁症治疗领域的目标之一^{⑥⑦}。

通过对现有文献研究报道进行分析,我们发现在建立常用抑郁动物模型,进行抗抑郁治疗效果机制研究的过程中,存在一些问题。并且,很少有研究者在自己的研究结果中对这些问题进行说明或者解释其局限性。

在这些研究中最常见的问题有:

1. 动物种系的选择

从生物遗传的角度出发,动物种系之间存在着生理、心理的差异,这是可以肯定的。其实早在1963年,Okavnoto等人就已发现,Wister大鼠与其他鼠种相比,它在HPA轴和HPT轴两方面的反应性更高。在同等程度应激下,血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质酮(CORT)水平浓度更高,同时阿

① Young EA, Haskett RF, Murphy - Weinberg V, et al. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. Arch Gen Psychiatry 1991 (48): 693

② Impey S, Smith DM, Obrietan K, et al. Stimulation of cAMP response element (CRE) - mediated transcription during contextual learning. Nat Neurosci 1998,1: 595 - 601

③ McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. Annu Rev Neurosci 1999,22: 105 - 122

④ Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH; Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci 1999,19:5034 - 5043

⑤ Vaidya VA, Siuciak JA, Du F, et al. Mossy fiber sprouting and synaptic reorganization induced by chronic administration of electroconvulsive seizure; role of BDNF. Neuroscience 1999; 89: 157 - 62

⑥ Reif A, Schmitt A, Fritzen S, Lesch KP Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2007(257): 290 - 299

⑦ Feldmann RE Jr, Sawa A, Seidler GH. J Psychiatr Res 2007(41):713 - 723