

慢性应激大鼠抑郁症模型的建立^①

庞从妃¹, 朱碧仪¹, 蓝雪丹¹, 阳秀英^{2②}, 黎昀², 王映², 黄丽娟²

(1. 右江民族医学院临床医学院 2012 级临床医学本科, 广西 百色 533000

E-mail: 1730957932@qq.com;

2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000)

摘要: 目的 采用慢性不可预见性轻度应激建立大鼠抑郁症模型。**方法** 选用 SPF 雄性大鼠, 通过慢性不可预见性轻度应激制作抑郁症模型。观察大鼠体重和摄食量的变化, 记录液体消耗实验和强迫游泳实验结果。**结果** 与对照组比较, 受到慢性不可预见性轻度应激的大鼠体重增长值、摄食量明显低于对照组 ($P < 0.05$), 液体消耗试验中糖水消耗和糖水偏好指数明显下降 ($P < 0.01$), 强迫游泳 5 min 内静止不动时间明显延长 ($P < 0.001$)。**结论** 慢性不可预见性轻度应激可以成功建立大鼠抑郁症模型。

关键词: 抑郁症; 慢性不可预见性轻度应激; 模型, 动物

中图分类号: R749.42

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)04-0355-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2016.04.001

Establishment of chronic stress rat model of depression

Pang Congfei¹, Zhu Biyi¹, Lan Xuedan¹, Yang Xiuying², Li Yun², Wang Ying², Huang Lijuan²

(1. Undergraduate Student of Grade 2012, College of Clinical Medicine Science, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China E-mail: 1730957932@qq.com;

2. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: Objective To establish the rat model of depression by chronic unpredictable mild stress (CUMS). **Methods** Male specific pathogen free rats were exposed to an unpredictable sequence of mild stressors. The changes of rats' body weight and food intake were observed, and the forced-swimming and fluid consumption experiment results were recorded. **Results** Comparing to rats in the control group, rats exposed to CUMS showed decreased body weight and food intake ($P < 0.05$); a significant reduction of sucrose solutions consumption and sucrose solutions preference index in fluid consumption experiment ($P < 0.01$); the motionless time was prolonged during forced-swimming for 5 minutes ($P < 0.001$). **Conclusion** Rat model of depression can be established successfully by CUMS.

Key words: depression; chronic unpredictable mild stress; models, animal

抑郁症是一种以情绪低落为主要症状的情感性精神障碍。近年研究表明, 应激与抑郁症之间存在密切联系, 慢性、低强度、长期的应激源是促进抑郁发生、加速其发展的主要原因^[1]。临床研究表明, 长期的负性生活事件应激与抑郁症患者的抑郁程度及自杀行为有

显著的关系^[2-3]。慢性不可预见性轻度应激抑郁模型就是将动物长时间置于一系列不可预见、轻度的应激情境中, 模拟人们在日常生活中的慢性、低强度的应激性生活事件而建立抑郁动物模型, 其机制与人类抑郁症发病机制更接近。本实验采用慢性轻度应激

① 基金项目: 2014 年广西自然科学基金(2014GXNSFBA118186); 2015 年广西区级大学生创新训练计划项目(201510599006)

② 通讯作者, E-mail: 89448584@qq.com

与孤养两种经典方式相结合,利用长期的不可预见性的轻度应激,造成动物的抑郁状态,并对建立此模型的效果进行了有效评估,为开展有关抑郁症的发病机制及治疗方面的后续研究提供基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物分组 选用 SPF 成年雄性健康大鼠,体重 180~236 g,由右江民族医学院实验动物中心提供。实验前称量所有大鼠体重,进行液体消耗实验和强迫游泳实验,根据此两项实验的结果,选择强迫游泳静止时间和液体消耗量相近的大鼠 20 只,然后将大鼠随机分成正常对照组和抑郁模型组两组。其中正常对照组 10 只,不给予任何刺激,每笼 5 只正常喂养;抑郁模型组 10 只,均单笼孤养,第 8 d 起给予应激刺激。所有大鼠均自然通风良好,自由进水、进食。

1.2 大鼠抑郁症模型的建立 实验参照文献^[4-6]并略加改进,给模型组大鼠随机施加昼夜颠倒 24 h、4 ℃冰水游泳、禁水 24 h、禁食 24 h、夹尾 1 min、电击足底 5 s(30 V 电压)、潮湿垫料 24 h 共 7 种刺激,每天 1 种,早晚各呈现 1 次;同一刺激不可连续出现,使动物无法预料刺激的发生。慢性不可预见性轻度应激(chronic unpredicted mild stress, CUMS)造模过程持续 28 d,期间对照组不给予任何刺激。

1.3 观察内容

1.3.1 体重和摄食量 分别于刺激的第 7 d、第 14 d、第 21 d 和第 28 d 早上 8:00 给大鼠加食物 50 g,次日早上 8:00 称取每只大鼠的食物残余量,计算其 24 h 摄食量。分别于刺激的第 7 d、第 14 d、第 21 d 和第 28 d 称取每只大鼠的体重,计算大鼠的体重增加量。体重增加量(g)=(实验后大鼠体重-实验前大鼠体重)。

1.3.2 液体消耗实验 实验前,实验室内保持安静,首先使大鼠适应含糖饮水,每笼同时放 2 个水瓶,第一个 24 h,两瓶都装 1%蔗糖水,随后的 24 h,改为一瓶为 1%蔗糖水,一瓶为纯净水。进行基础糖水/纯水消耗测试,首先对大鼠进行 24 h 的禁食禁水,然后同时给予每只大鼠预先已定量好的两瓶水:一瓶为 1%蔗糖水,另一瓶为纯水。1 h 后,取走两个水瓶并称重,计算大鼠的糖水消耗、纯水消耗和总液体消耗量,以及糖水偏好指数(糖水偏好指数=糖水消耗/总液体消耗×100%)。在造模前和造模结束后均对每只大鼠进行液体消耗实验。

1.3.3 强迫游泳实验 将大鼠放入高 50 cm、直径为 20 cm 的塑料圆桶内,内含水深 30 cm(水温:25 ℃),15 min 后取出烘干。第 2 d(24 h 后),再次将大鼠放入该圆桶内,记录大鼠在 5 min 内静止不动时间(以大

鼠表现为仅轻微摆动四肢以保持头部露出水面判定为静止状态,呈现静止状态的时间则为静止不动时间)。在造模前和造模结束后均对每只大鼠进行强迫游泳实验。

1.4 统计学方法 所有实验数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 19.0 统计软件进行独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠体重和摄食量的变化 实验前,两组大鼠的体重差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 28 d 的造模过程中,模型组体重增长缓慢,到应激的最后 1 周个别大鼠体重不仅不增长而且还下降,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。应激 7 d 开始,模型组大鼠体重的增加量明显低于对照组,这种变化持续于随后的整个造模期,见表 1。

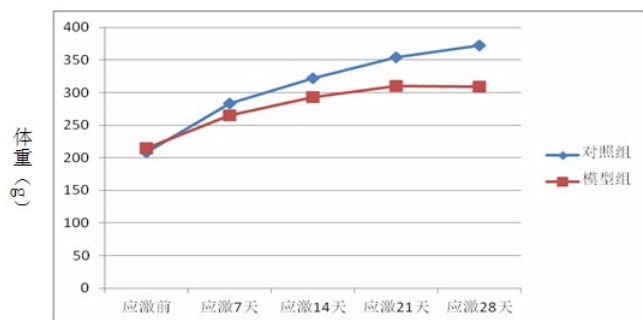


图 1 对照组和模型组大鼠体重的变化

应激前,两组大鼠的摄食量差异无统计学意义($P > 0.05$)。到应激的 21 d 开始至结束,模型组大鼠的摄食量明显低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.2 慢性不可预见性轻度应激对大鼠液体消耗实验的影响 刺激前,对照组和模型组的基础总液体消耗、糖水消耗和糖水偏爱指数的差异无统计学意义($P > 0.05$)。慢性应激刺激 28 d 后,模型组大鼠的糖水消耗量和糖水偏好指数都明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 3。总液体消耗量在整个造模过程中未发生明显变化。

2.3 慢性不可预见性轻度应激对大鼠强迫游泳实验的影响 应激前,对照组和模型组的强迫游泳 5 min 静止时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过 28 d 慢性不可预见性应激刺激后,与正常对照组相比,模型组大鼠在水中 5 min 的静止不动时间明显延长,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 4。

表 1 慢性轻度应激对大鼠体重增加量的影响 ($\bar{x}\pm s,g$)

组别	n	应激前体重	应激后体重	体重增加量			
				应激 7 d	应激 14 d	应激 21 d	应激 28 d
对照组	10	207.93±26.20	372.57±32.00	74.93±7.05	38.64±4.86	32.07±5.99	19.00±4.62
模型组	10	214.57±28.81	309.29±31.42 ^a	50.21±6.20 ^a	28.57±4.82 ^a	17.07±7.41 ^a	5.43±6.44 ^a

注:与对照组相比较,a: $P<0.001$

表 2 慢性轻度应激对大鼠摄食量的影响 ($\bar{x}\pm s,g$)

组别	n	应激前	应激 7 d	应激 14 d	应激 21 d	应激 28 d
对照组	10	11.66±1.46	8.31±0.77	7.04±0.57	7.06±0.55	6.56±0.50
模型组	10	13.36±2.68	7.45±2.29	6.76±1.57	6.09±1.49 ^a	5.21±1.08 ^b

注:与对照组相比较,a: $P<0.05$,b: $P<0.01$

表 3 慢性轻度应激对大鼠液体消耗实验的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	总液体消耗(g)		糖水消耗(g)		纯水消耗(g)		糖水偏好(%)	
		应激前	应激后	应激前	应激后	应激前	应激后	应激前	应激后
对照组	10	7.96±7.39	8.19±2.71	5.23±4.22	7.05±3.02	2.74±3.41	1.11±0.84	67.29±17.07	82.84±16.77
模型组	10	5.46±3.94	7.64±2.44	3.99±2.58	3.42±1.41 ^a	1.61±1.40	4.22±1.22 ^b	72.89±10.38	43.74±7.76 ^b

注:与对照组相比较,a: $P<0.01$,b: $P<0.001$

表 4 慢性轻度应激对大鼠强迫游泳
静止时间的影响 ($\bar{x}\pm s,s$)

组别	n	应激前	应激后
对照组	10	2.07±2.37	1.64±2.02
模型组	10	2.36±2.34	23.36±9.98 ^a

注:与对照组相比较,a: $P<0.001$

3 讨论

国内外研究表明,应激性生活事件尤其是长期、慢性的压力与抑郁症状是一种剂量—反应关系,即遭遇负性生活事件越多,患抑郁症的风险就越大,症状程度也越严重^[7-8]。20 世纪 90 年代,Willner 等^[8]在 Katz 提出的慢性不可预见性应激模型(CUS)的基础上发展了 CUMS。此模型在之前的基础上使应激因子的强度明显减弱,并以测量“快感缺乏”这一指标作为判定模型建立是否成功的关键因素。其理论依据与人类抑郁症中长期慢性、低水平、轻度的应激源促发抑郁症,加速抑郁症发展的机制更为接近^[9]。在 CUMS 模型中,应激源的可变性和不可预见性及强度是造模成功的关键。

CUMS 模型模拟了临床上人类抑郁症的核心症状——对奖赏的感受力下降,即快感缺失。目前大多数学者采用液体消耗实验中的糖水消耗量和糖水偏爱指数作为衡量“快感缺失”的有效客观指标^[10]。本实验通过测定液体消耗实验中的各项指标,结果显示,模

型组大鼠在 CUMS 过程中的总液体消耗量无明显变化,而糖水消耗量和糖水偏好指数在造模结束后明显低于对照组的,即说明大鼠出现了对奖赏刺激的敏感性下降及对幸福感体验的感受力降低,即快感缺失的症状。

另外,CUMS 模型还模拟了一些其他重型抑郁障碍的症状,如兴趣丧失、活动能力减退或下降等。本实验中,CUMS 造模开始前,抑郁模型组大鼠与对照组大鼠在强迫游泳实验中 5 min 静止时间差异无统计学意义;在造模结束后,抑郁组大鼠 5 min 静止时间比对照组明显延长,差异有统计学意义。表明模型组大鼠表现出兴趣丧失、活动能力减退或下降的症状,这与抑郁症临床表现中的精神运动性阻遏症状相一致。

在本实验中还观察到,CUMS 过程中模型组大鼠的摄食量和体重增加量均明显低于对照组。到应激的最后 1 周,模型组有的大鼠体重不仅不增长反而还下降。体重增长缓慢的原因推测可能为造模过程中大鼠遭受应激出现抑郁而使其食欲下降,或在消极情绪状态下,大鼠不规律饮食导致体重不健康增长,出现体重下降的结果。该表现与现实生活中抑郁症的表现相一致。

以往研究中大多给实验动物随机施行 9 种刺激,每日 1 种,每天出现 2~3 次,整个造模期持续 21~42 d 不等。本实验中,给大鼠随机安排 7 种刺激,每日 1 种,每天出现 2 次,整个造模期持续 28 d。结果表明,

此应激过程及采用分笼孤养的方式可导致大鼠出现快感缺乏、活动能力显著下降、兴趣丧失等抑郁症状,与国内外研究结果一致。大鼠的这种行为学的变化与抑郁症的表现吻合,表明成功建立了大鼠抑郁症模型。与以往应激过程相比,本实验所采用的刺激过程更为简便、省时。该模型的建立为研究抑郁症的发病机制和抗抑郁剂药理作用等方面提供了很好的抑郁动物模型。

参考文献:

- [1] 刘顺发. 我国抑郁症患病情况的流行病学研究现状[J]. 医学文选, 2006, 25(4): 861—863.
- [2] 杨隆, 林冬梅, 王雪莲. 首发抑郁症患者自杀行为的性别差异研究[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(3): 462—463.
- [3] 冯茜茜, 陈丽君, 黄英凡, 等. 子宫颈癌患者自我管理效能感与焦虑、抑郁相关性分析[J]. 右江民族医学院学报, 2016, 38(1): 56—59.
- [4] 张臣颖, 张曼芳, 谢青莲, 等. 慢性不可预知温和应激抑郁小鼠模型的建立[J]. 复旦学报: 自然科学版, 2011, 50(3):

390—393.

- [5] 李连玲, 刘晓丽, 袁靖姣, 等. 抑郁模型的研究进展[J]. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(10): 1588—1590.
- [6] 陈艳玲, 王训, 韩咏竹. 柴郁温胆汤及其拆方对慢性应激抑郁大鼠的作用[J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(2): 64—67.
- [7] 许晶, 李晓秋. 慢性应激抑郁模型的建立及其评价[J]. 中国行为医学科学, 2003, 12(1): 14—17.
- [8] Willner P. Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1986, 10(6): 677—690.
- [9] 汪燕, 肖伟, 章显宝, 等. 应激性动物抑郁模型的建立及其评价研究概括[J]. 甘肃中医学院学报, 2015, 32(2): 70—73.
- [10] Rasenick Mark, Chaney KA, Chen J. G Protein-mediated signal transduction as a target of antidepressant and antipsychotic drug action: evidence from model systems[J]. J Clin Psychiatry, 1996, 57(Suppl 13): 49—55.

收稿日期: 2016—06—26; 修回日期: 2016—08—02

《右江民族医学院学报》采编系统启用通告

为适应信息化时代期刊发展的需要, 缩短审稿流程, 加快稿件处理速度, 方便作者投稿和专家审稿, 本刊自 2015 年 10 月 1 日起至 2015 年 10 月 31 日期间试运行期刊采编系统, 2015 年 11 月 1 日起正式投入使用。

登录本刊网站 <http://yjmyxy.cnjournals.com/> 即可进入采编系统平台进行投稿或审稿。该采编系统平台由作者在线投稿、专家在线审稿、主编在线办公和编辑在线办公四部分组成。作者进行在线投稿并可查询稿件的处理进度, 审稿专家从专家登录口进入审稿中心可进行稿件审阅。试运行期间作者可使用原学报投稿邮箱 yyxb1979@126.com, 自 2015 年 11 月 1 日起正式启用期刊采编系统后, 学报投稿邮箱停止使用投稿功能。敬请广大读者、投稿作者、审稿专家使用本系统, 并向编辑部反馈意见, 以不断对系统进行改进。如您在操作上遇到任何问题, 请与编辑部联系: 0776—2843414。感谢您对本刊的关注与支持! 欢迎踊跃投稿!



扫一扫

《右江民族医学院学报》编辑部