

# 慢性社交挫败应激抑郁模型建立与评价及其在中药抗抑郁研究中的应用

王 琦<sup>1</sup>, 赵慧亮<sup>1</sup>, 杨 晨<sup>1</sup>, 向 欢<sup>2</sup>, 秦雪梅<sup>1\*</sup>, 田俊生<sup>1\*</sup>

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西大学化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 山西 太原 030006
2. 山西大学体育学院, 山西 太原 030006

**摘 要:** 慢性社交挫败应激抑郁 (chronic social defeat stress depression, CSDS) 模型是利用生理和心理双重应激使实验动物出现抑郁样状态, 进一步以传统抑郁动物模型评价指标及社会交互作用指数进行评价。该模型可以较好地模拟人类在日常的交往活动中因为社交压力过大、频繁的挫败感或长期遭受欺凌而导致的社交挫败抑郁样行为, 同时也可以从动物水平的研究中评价药物对于抑郁状态及社会功能的改善作用。主要对 CSDS 模型的建立方法、评价指标以及在抗抑郁中药研究方面的应用等进行综述, 为该模型在社交挫败抑郁疾病发生机制以及抗抑郁药物研发和作用机制研究方面的应用提供支撑。

**关键词:** 社交挫败抑郁疾病; 慢性社交挫败应激抑郁模型; 社会交互作用指数; 心理应激; 社会功能

**中图分类号:** R285.51 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)01-0288-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.01.033

## Establishment and evaluation of chronic social defeat stress depression model and its application in study on antidepressant effect of traditional Chinese medicine

WANG Qi<sup>1</sup>, ZHAO Hui-liang<sup>1</sup>, YANG Chen<sup>1</sup>, XIANG Huan<sup>2</sup>, QIN Xue-mei<sup>1</sup>, TIAN Jun-sheng<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in TCM of Shanxi Province, Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China
2. School of Physical Education, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

**Abstract:** Chronic social defeat stress depression (CSDS) model is a kind of depression-like state in experimental animals caused by physiological and psychological stress. And it is further evaluated by traditional indexes of depressive state and social interaction ratio. CSDS model can better simulate the depressive behavior caused by excessive social pressure, frequent defeat, or being long-term bullied in human daily communication activities. Meanwhile, the effect of drugs on improvement of depression and social function can also be evaluated in animal-level studies by using this model. In this paper, establishment methods, evaluation indexes, and application of the model in the study on antidepressant effect of traditional Chinese medicine are reviewed, in order to provide important support for the study of pathological mechanism of depression as well as research and mechanism of action of antidepressant drugs.

**Key words:** social defeated depression; chronic social defeat stress depression model; social interaction index; psychological stress; social function

目前全世界约有 3.4 亿以上的人患有抑郁症, 我国抑郁症患者人数也超过 9500 万, 并且患者人数呈现逐年升高的趋势, 抑郁症已经成为危害人类社会的一种严重精神疾病<sup>[1-2]</sup>。社会交往是人类社会

中个体之间相互往来, 进行物质精神交流的一种活动。来自社会生活中的不正常社交现象如社交压力、社交恐惧、校园欺凌等为诱发抑郁症等精神类疾病的重要因素。大量因社会交往活动遭受挫折而产生

收稿日期: 2021-08-09

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2017ZX09301047); 国家自然科学基金资助项目 (82074147); 山西省科技厅重点研发计划项目 (201903D321210); 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室 (202105D121009)

作者简介: 王 琦 (1995—), 女, 博士研究生, 研究方向为中药药理作用机制研究。E-mail: wangqi70942@163.com

\*通信作者: 田俊生, 副教授, 博士, 研究方向为中药药理与新药研发。Tel: (0351)7019297 E-mail: jstian@sxu.edu.cn

秦雪梅, 教授, 博士, 研究方向为中药质控、评价与代谢组学。Tel: (0351)7018379 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

社交挫败抑郁行为的人群正面临着一系列社交活动障碍、工作效率下降、生活质量降低、社会竞争力低下等重大社会问题,早期预防因长期的社交挫败而引发的抑郁症也显得尤为重要<sup>[3]</sup>。

然而,目前对于社交挫败所致抑郁行为尚未引起足够重视,更缺乏明确、有效、精准的防治措施,针对社交挫败抑郁行为的研究是抑郁症临床治疗的迫切需求。人类社交失败的研究及其与动物社交失败研究具有一定的相似性,基于人类社会中“欺凌弱小者”和“遭受欺凌者”的关系,在关于社交失败的动物研究中提出了基于啮齿动物居住者-入侵者范式,即慢性社交挫败应激抑郁(chronic social defeated stress, CSDS)模型<sup>[4]</sup>。CSDS 模型原理即将实验动物(入侵者)引入到一个较大的、好斗且占优势的同物种动物原驻居民(攻击者)的笼中,使得入侵者遭到原驻居民的袭击并失败,表现为从生理方面遭受应激压力。一旦发生身体攻击或威胁攻击,将原驻居民与入侵者隔开,使其在两侧共同居住一定时间,表现为遭受心理方面的压力。将测试啮齿动物暴露于不同的攻击者,并重复遭受一定时间的生理和心理双重压力,最终表现出顺从、投降、社交恐惧、自我封闭等社交挫败抑郁行为。

Kudryavtseva 等<sup>[5]</sup>发现 C57BL/6J 小鼠在长期经历社交挫败应激之后,顺从性增加并且出现了抑郁样行为,并在 1991 年初步建立了以 C57BL/6J 小鼠为研究对象的社交挫败抑郁模型,即 CSDS 模型前身。Tornatzky 等<sup>[6]</sup>于 1993 年在大鼠中建立了该模型。Golden 等<sup>[7]</sup>在 2011 年对 C57BL/6J 小鼠的 CSDS 模型进一步制定了标准化的操作程序。自然条件下大多数的雌性啮齿类动物不具有自发的攻击性,故社交挫败应激模型常以雄性动物为实验对象。目前发现少数雌性啮齿类动物可以表现出一定的攻击性,如加利福尼亚小鼠和叙利亚仓鼠以及田鼠<sup>[8-10]</sup>。此外,处于妊娠期或有特定雄性伴侣的雌性小鼠也具有一定的攻击性<sup>[11]</sup>,或将雄性气味剂或化学激动剂涂抹于雌性小鼠身体,也可激活雄性小鼠对雌性小鼠的攻击性<sup>[12]</sup>。近年来,一些非人灵长类动物也逐渐应用于情绪障碍性疾病的研究,如对树鼯、食蟹猴等动物进行社会竞争应激,使得实验动物模型更加接近人类的水平,以弥补该模型在啮齿类动物水平上无法模拟复杂的人类社会环境的局限性<sup>[13-14]</sup>。

相对于其他以单纯的外界“应激”为原理或药物诱导的抑郁实验动物模型来说,CSDS 模型是基

于社会从属关系衍生,从生理和心理 2 个方面同时给予实验动物应激,可以更好地模拟人类在日常的社交活动中因社交压力过大、频繁的挫败感而引起的情绪低落、快感缺失等典型抑郁状态,并且可以反映在社交过程是否出现社交回避行为,可以更好地从生理和心理 2 个方面模拟人类抑郁症的疾病诱因。随着该模型不断的发展和改进,在雌性动物和非人灵长类动物的研究上也取得了一定的进步,这也为充分认识抑郁症发病机制研究以及抗抑郁药物药效评价提供支撑。

因此,本文将主要介绍 CSDS 模型的建立方法与评价指标以及现阶段该模型在抗抑郁药物作用及机制研究方面的应用情况,为社交挫败抑郁疾病发生机制及药物干预作用机制研究提供参考依据。

## 1 不同模式动物下 CSDS 模型的建立与评价

多种模式动物可用于 CSDS 模型的研究,包括啮齿类动物 C57BL/6 小鼠、SD 大鼠和雌性田鼠以及非人灵长类动物树鼯和食蟹猴等,其中以 C57BL/6J 小鼠作为实验动物最为常用。

### 1.1 以啮齿类动物为研究对象的 CSDS 模型的建立与评价

**1.1.1 雄性 C57BL/6J 小鼠 CSDS 模型的建立** 选用 6~8 周龄的雄性 C57BL/6J 小鼠作为实验动物,选用雄性 CD-1 退役种鼠作为原驻居民。在造模前将雄性 CD-1 退役种鼠单笼饲养 7 d 以建立领地意识,同时以连续攻击次数不少于 3 次或攻击潜伏期小于 30 s 等为标准进行 2 次筛选。随后,将 C57BL/6J 小鼠随机分为空白对照组和模型对照组。将模型对照组的 C57BL/6J 小鼠放入陌生的 CD-1 小鼠的笼子里,遭受 CD-1 小鼠的攻击,持续 5~10 min。期间,C57BL/6J 小鼠会表现出惊恐、逃避、僵直以及尖叫等行为状态。随后使用带孔的透明隔板进行分隔 24 h,使得两者不能直接接触,但仍能看到彼此并且嗅到彼此的气味。此过程重复 10 d 左右,并使 C57BL/6J 小鼠每天暴露在不同的 CD-1 小鼠的攻击下<sup>[7]</sup>,并最终表现出抑郁样行为,具体操作流程及实验装置如图 1 所示。

**1.1.2 雌性小鼠 CSDS 模型的建立** 在多数情况下,雄鼠都不会攻击雌性侵入者,但可利用其他雄鼠尿液中气味和信息素增加其攻击行为。即将其他雄鼠尿液应用于雌性小鼠尾巴根部及会阴处,诱导具有攻击性的雄性 CD1 小鼠反复攻击雌性入侵者 C57BL/6J 小鼠,每次 5~10 min,持续 10 d<sup>[15]</sup>。

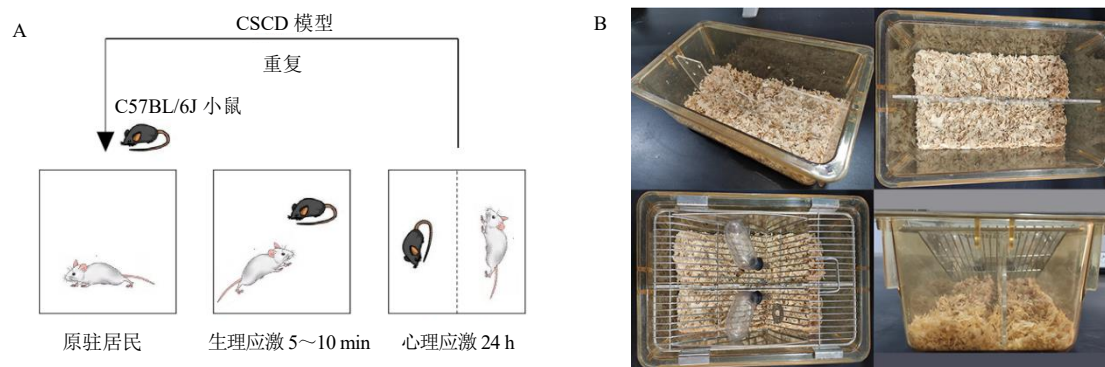


图 1 以 C57BL/6J 小鼠为研究对象的 CSDS 模型的建立流程 (A) 和相应装置 (B)

Fig. 1 Establishment process (A) of CSDS model with C57BL/6J mice as research objects and corresponding devices (B)

而与大多数雌性啮齿动物相比, 雌性田鼠对同性个体可以表现出高度的自发性攻击<sup>[16]</sup>。选择 80~120 d 龄的雌性田鼠作为原驻居民, 同样以连续攻击次数不小于 3 次或攻击潜伏期小于 30 s 等作为标准进行筛选。选择 70 d 龄的雌性田鼠作为实验对象, 实验田鼠遭受原驻居民攻击 10 min, 之后用带孔的透明隔板分隔 24 h, 每天受到不同原驻居民的攻击并持续 14 d, 最终表现为抑郁样状态<sup>[17]</sup>。

**1.1.3 雄性 SD 大鼠 CSDS 模型的建立** 选择雄性 SD 大鼠作为实验动物, Long-Evans 大鼠作为原驻居民主动攻击 SD 大鼠。造模时间持续 1 h, 前 30 min 让其任意打斗, 后 30 min 在饲养盒中间放置一个铁丝网制成的隔板, 使 2 只动物无法直接接触, 但存在视觉、嗅觉、触觉的接触, 1 h 后 SD 大鼠回笼。上述操作每隔 1 d 执行 1 次, 重复 10 次<sup>[18]</sup>。

#### 1.1.4 啮齿类 CSDS 模型的评价

(1) 一般外观状态: 正常实验动物有着较强的好奇心, 毛发光滑, 性格活泼。而遭受社交挫败应激的实验动物则会表现出易受惊吓、逃避以及蜷缩的状态, 自主活动较少, 毛发杂乱无光泽。

(2) 常规抑郁样行为学特征: 在抑郁实验动物模型中, 实验动物行为学上的改变可以间接反映动物的心理变化, 可以初步判断造模的成功与否以及作为药物筛选和评价药效的基本依据。常规行为学实验包括对体质量变化、奖赏反应、活动情况和绝望程度的评价, 实验鼠在造模后的抑郁样行为学特征主要为体质量增长降低; 糖水偏爱实验中的糖水偏爱率 (sucrose preference ratio, SPR) 的减少; 旷场实验 (open field test, OFT) 中总穿越距离减少, 直立次数减少; 强迫游泳实验 (force swimming test, FST) 和悬尾实验 (tail suspension test, TST) 中不

动时间增加<sup>[19]</sup>。

(3) 社会交互作用实验 (social interaction test, SIT): 为了反映实验动物的社会交互作用行为, SIT 被用于模拟在社会环境中的社交活动情况, 观察实验动物对于陌生目标的接触情况, 从而评价其有无社交回避现象。如图 2 所示, 在有陌生动物的情况下, 记录实验动物进入社交区域 (虚线内) 的时间总和, 计算社会交互作用指数 (social interaction ratio, SIR)。

$SIR = \text{有陌生目标在社交区域内的累计时间} / \text{无陌生目标在社交区域内的累计时间}$

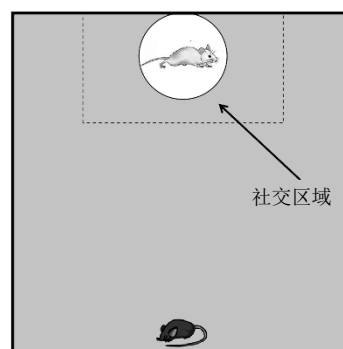


图 2 SIT 的实验示意图

Fig. 2 Schematic diagram of SIT

正常实验鼠会频频靠近陌生鼠, 发生社交行为, 而遭受社交挫败的实验鼠会出现社交逃避现象。一般地, 在一定时间内, 接受过 CSDS 的实验鼠与陌生鼠接触时间会显著低于正常鼠与陌生鼠的接触时间。啮齿类动物的 CSDS 模型中, 因个体差异的存在常会通过 SIR 将接受应激的实验动物区分为耐受型和易感型, 当  $SIR > 1$  时, 该实验动物为耐受型, 当  $SIR < 1$  时, 该实验动物则为易感型。

(4) 抑郁伴发症状行为学评价: 抑郁实验模型

动物常伴发精神症状和躯体症状,如焦虑、学习记忆力降低、性功能低下、胃肠功能障碍等,因此明确药物的抗抑郁药效后,在行为学实验中增加其他评价指标可以对药物独特的药效进行评价,从而在临床上指导合理用药。①实验动物的焦虑状态常用高架十字迷宫(elevated plus-maze test, EPM)评价,体现在实验动物进入开臂次数、时间以及向下探头次数等减少。②实验动物的学习记忆能力常用水迷宫(Morris water maze, MWM)、Y 迷宫和新物体识别实验(novel object recognition, NOR)评价。MWM 中实验动物在游泳速度无差异的情况下,以空间探索期穿越平台次数和目标象限活动路程比例等指标评价长期空间学习记忆能力。Y 迷宫以自发交替正确率或各臂停留时间评价短期记忆力。NOR 以新物体识别指数或辨别指数来评价对新物体的能力。③交配实验常用于评价性功能。④胃排空实验和小肠推进实验中的排空率和推进率用于评价胃肠功能<sup>[20-22]</sup>。

## 1.2 以非人灵长类动物为研究对象的 CSDS 模型的建立及评价

### 1.2.1 树鼩 CSDS 模型的建立与评价

树鼩是一种具有较强领地意识的非人灵长类动物,在树鼩自然群居生活中,常会因争夺领地和交配权发生打斗现象。

实验室条件下,将具有战胜经历的树鼩与未经历打斗的树鼩安置在 2 个独立的笼子中,由带小门的铁丝网隔板隔开。小门每天被开 1 h,二者因为竞争领地而发生短暂的战斗,最终确立明显的主导-从属关系。被击败的树鼩被称为挫败者,而胜利的一方则被称为主宰者。树鼩之前的打斗随机发生在 9:00~18:00 进行。在每天的剩余时间里,挫败者可在视觉听觉和嗅觉中感受到主宰者,共持续 21 d,最终挫败者表现出抑郁样状态<sup>[23]</sup>。

对于树鼩 CSDS 模型的评价主要是体质量、自主活动、躲避行为、自我修饰行为及领域标记行为等行为学指标。还可通过尿液皮质醇水平的变化对其评价<sup>[24]</sup>。

### 1.2.2 食蟹猴 CSDS 模型的建立与评价

雄性和雌性食蟹猴在自然状态下,由于食物资源、田地和交配权等因素,食蟹猴具有很强的攻击性产生行为,时间约为 3 个月。

对于食蟹猴 CSDS 模型的评价主要是利用动物行为分析系统对友好、休息、摄食、饮水、聚温、交配、运动、冲突、焦虑、抑郁、其他 11 类行为进行记录和分析<sup>[25]</sup>,具体内容见表 1。

表 1 食蟹猴行为分析的具体内容

Table 1 Specific content of behavior analysis of cynomolgus monkeys

| 行为名称 | 具体含义                   |
|------|------------------------|
| 友好   | 个体主动或被攻击后为其他个体进行毛发梳理   |
| 休息   | 站、坐、躺时间持续 5 s 以上       |
| 摄食   | 个体在食槽内抓取食物             |
| 饮水   | 个体在饮水处进行饮水             |
| 聚温   | 个体相互依偎在一起保持体温          |
| 交配   | 异性之间进行性行为              |
| 运动   | 快速或缓慢地进行移动,移动距离大于半臂的长度 |
| 冲突   | 指撕咬、抓、威胁对方个体           |
| 焦虑   | 个体快速地进行搔痒持续 3 s 以上     |
| 抑郁   | 抑郁样核心行为(睁眼、蜷缩、低头)      |
| 其他   | 以上 10 类以外的行为           |

在啮齿类动物中,C57BL/6J 品系小鼠因其容易获得、价格较低、实验重复性好的特点而被广泛应用。SD 大鼠虽然可获得样本量大,但实验操作性复杂,应用较少。雌性小鼠在 CSDS 模型中曾因自身攻击性小而很难实施,或只能使用非标准物种,因此限制了将雌性小鼠纳入 CSDS 模型的研究。但目前通过增加外部条件及筛选攻击性强的品系小鼠使之在该模型中变得可行。啮齿类动物的 CSDS 模型从生理和心理双重角度对实验动物进行造模,可以从实验动物的一般状态、常规抑郁样行为学指标的多个方面较好地反映其抑郁样状态以及社交回避现象。

在非人灵长类动物中,树鼩具有体型小、易饲养、繁殖快、研究成本低等优点,且神经功能和代谢系统与人类近似。食蟹猴则因其具有社会等级的特点能够模拟人类复杂的生活环境,同时因其与人类在组织结构、生理和代谢机能上极为相似,以此类实验动物为研究对象的研究结果能更贴近人类,且是药理实验中理想的实验动物。综上,此模型有着较好的疾病同源性和表象一致性。

## 2 啮齿类动物 CSDS 模型在中药抗抑郁作用及机制研究中的应用

传统中药具有多成分、多途径、多靶点的特点,在抑郁症的治疗中发挥了重要作用,也越来越受到关注<sup>[26]</sup>。基于 CSDS 模型的传统中药抗抑郁作用研究中,发现中药的单体成分、提取物以及复方均可以显著改善 CSDS 模型动物的抑郁样行为学特征,

其作用机制研究涉及炎症因子调控、神经元保护、单胺类神经递质调节等多个方面<sup>[27-29]</sup>。

## 2.1 应用 CSDS 模型从炎症因子调控角度探究中药抗抑郁作用机制

近年来炎症因子假说是抑郁症发病机制的一个重要假说,而氧化应激反应和炎症因子之间又互相影响。Gao 等<sup>[30]</sup>从氧化应激角度出发,发现大蒜素可使 CSDS 小鼠的体质量增加,SPR 增加,FST 中不动时间减少,也可增加 SIR,改善抑郁样状态。通过降低活性氧、丙二醛等氧化应激指标水平,抑制尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 等炎性小体过度表达,上调超氧化物歧化酶和核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 抗氧化途径的活性,从而抑制海马中小胶质细胞的活化并下调炎性细胞因子。即大蒜素通过减少体内的氧化剂及相应代谢物,抑制氧化应激反应的发展,进而缓解神经炎症,从而减轻了 CSDS 小鼠的抑郁样行为。

另外,机体的炎性状态可通过直接测定中枢组织及外周血清中的炎症因子水平,如白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$  及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等。Aubry 等<sup>[31]</sup>发现饮食中补充 1.5%姜黄素可提高 129/SvEv 小鼠因 CSDS 造模引起的 SIR 降低。姜黄素可减少 CSDS 模型小鼠血清中的 IL-6,抑制核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 途径,进而改善其抑郁样行为。Jiang 等<sup>[32]</sup>发现人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可显著增加 CSDS 模型小鼠的 SIR 和 SPR,减少 FST 和 TST 实验中的不动时间。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可降低 CSDS 模型小鼠海马中 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  炎性因子的表达,抑制 NF- $\kappa$ B 途径的激活及小胶质细胞的活化,逆转 CSDS 模型小鼠中海马神经发生的减少,从而发挥抗抑郁作用。Deng 等<sup>[33]</sup>发现苦瓜多糖可增加 CSDS 模型小鼠的 SIR,提高 SPR,减少 TST 实验中的不动时间,通过降低 CSDS 模型小鼠海马中的炎性因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ ),抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 途径发挥作用。Sato 等<sup>[34]</sup>发现柑橘提取物可增加 CSDS 模型小鼠的 SIR,减少血清中 IL-6、IL-1 $\beta$  和海马中犬尿氨酸等致炎因子水平,从而表现出抗抑郁作用。以上多种药物均可通过减少机体的炎症因子及促炎因子的水平,抑制炎症相关通路的激活方式改善机体外周及中枢的炎性状态,进而改善 CSDS 模型小鼠的抑郁样行为。

CSDS 造模过程中,因应激造成实验动物下丘脑-垂体-肾上腺轴亢进,导致外周和中枢炎症级联反应的增加,氧化应激反应增强,促进抑郁疾病的发生和发展。而以上传统中药的单体成分或提取物可通过降低外周炎性介质,增加抗炎因子,抑制氧化应激反应,从而降低外周炎性水平。或同时抑制中枢神经胶质细胞的活性与炎症相关通路的激活,最终减轻神经炎症,使机体处于正常生理状态,发挥抗抑郁作用。

## 2.2 应用 CSDS 模型从神经元保护角度探究中药抗抑郁作用机制

神经元是中枢神经系统的基本单位,其数量、结构和功能的正常完整是神经系统功能正常的关键。王乐等<sup>[35]</sup>发现二氢杨梅素可显著增加 CSDS 模型小鼠的 SIR,减少 FST 和 TST 实验中的不动时间,同时提高 NOR 中辨别指数和 Y 迷宫新颖臂停留时间,降低其焦虑水平。通过增加 CSDS 模型小鼠海马中沉默信息调节因子 1 蛋白的表达水平,提高脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平来改善抑郁样状态。刘志强等<sup>[36]</sup>发现绿茶多酚减少 CSDS 模型小鼠 FST 实验中的不动时间和 MWM 实验中的潜伏时间,通过激活 CSDS 模型小鼠海马环磷腺苷效应元件结合蛋白-BDNF 通路改善抑郁样状态。Jiang 等<sup>[37]</sup>发现参元汤可增加 CSDS 模型小鼠的 SIR 和 SPR,减少 FST 和 TST 实验中的不动时间。通过降低 CSDS 模型小鼠血清中皮质酮(corticosterone, CORT)水平,以及激活海马 BDNF-酪氨酸激酶受体 B 信号通路改善抑郁样状态。

CSDS 造模过程中的应激导致中枢炎症水平升高,可以导致神经元受损、神经发生减少,最终表现为抑郁状态。而 BDNF 作为神经营养因子,能够维持神经细胞存活,促进神经发生,提高神经元可塑性。以上药物都是从增加海马神经营养,保护海马神经元细胞方面来发挥抗抑郁作用。

## 2.3 应用 CSDS 模型从单胺类神经递质调节角度探究中药抗抑郁作用机制

单胺类神经递质假说是抑郁症发病经典假说之一,即体内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平降低和 5-HT 与 5-羟基吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)比率的减少会导致抑郁样状态,CSDS 造模后也表现出相似的结果。Lin 等<sup>[38]</sup>发现天麻水提物能够显著逆转 CSDS 模型

小鼠体质量的减轻, 增加 SIR。通过升高 CSDS 模型小鼠血清 CORT, 回调了 5-HIAA 和 5-HT 的比率, 增加前额叶皮层中 5-HT 和 5-HT/色氨酸值来发挥抗抑郁作用, 可见, 天麻水提物可以通过影响单胺类神经递质的水平进而发挥抗抑郁作用。

综上所述, 一些传统单体成分、单味药水提物、中药复方的补充可以通过不同的作用机制, 改善 CSDS 引起的体内神经生化指标的异常, 通过纠偏发挥抗抑郁作用, 最终达到治疗的效果。除经典的抑郁样行为学指标和神经生化指标外, CSDS 模型还可以通过 SIT 中社交率的改变评价药物对实验动物社会功能方面的改善作用, 全面地阐述药物的药效特点及机制, 也表明了该模型具有较好的药物预见性。

### 3 结语与展望

随着对抑郁症这类情绪障碍疾病研究的不断深入, 应用实验动物来建立不同的情绪障碍疾病的模型一直在不断发展与进步。不仅是实验动物模型的种类在不断增加和完善, 并且同一类疾病以及不同的发病机制建立了不同的实验动物模型。

实验动物模型在疾病发生机制的研究、药物的筛选以及评价等方面具有重要作用, 需要同时满足疾病同源性、表象一致性和药物预见性 3 个条件<sup>[39]</sup>。CSDS 模型可以较好的满足以上 3 个条件, 但某些方面还存在一些问题, 其中 1 个突出的问题是它在受试对象方面还存在局限性。但是, 近年来对于雌性啮齿类动物在该模型应用方面的研究也有了一些进步, 但并没有广泛地应用于研究中。同时, 该模型在非人灵长类动物领域的研究中, 由于研究对象与人类的近缘关系更加接近, 对其抑郁行为的脑机制研究或药物评价可能更具潜在价值, 也应该建立相应的动物模型构建标准规范。

对于抗抑郁药物疗效的评价不仅包括其对于抑郁症典型症状的改善作用, 还要注重对于心理及社会功能的改善作用<sup>[40]</sup>。常规抑郁症动物模型在研究药物治疗效果时, 往往因为模型自身特点, 仅关注药物对于抑郁样行为的改善作用。而 CSDS 模型因其造模程序和原理, 不仅可以研究抗抑郁药物的抗抑郁药效, 还能以 SIT 中 SIR 来对其社会功能的恢复进行初步预判。无论是以中药为主的慢性抗抑郁药物, 还是以氯胺酮为代表的快速起效抗抑郁药物, 都可以在 CSDS 模型中表现出良好的抗抑郁效果及对实验动物社会功能的改善。而该模型在中药复方

抗抑郁作用及机制的研究中尚且薄弱, 但是单味中药提取物采用该模型在药效及机制的研究应用逐渐增多, 对此本课题组在成功复制 CSDS 模型的基础上, 开展中药复方逍遥散及其拆方制剂柴归颗粒改善社交挫败抑郁行为的药效与作用机制研究, 初步发现柴归颗粒可以通过调节 CSDS 小鼠肠道菌群结构与功能, 进一步影响支链氨基酸分解代谢与转运而发挥抗抑郁的作用, 研究结果正在整理当中。

因此, CSDS 模型可从另一种角度去模拟临床抑郁症人群中以社交压力为诱导原因的患者, 该模型为抑郁症动物模型增加了一种新的表型, 以多种模型共同去评价抗抑郁药物的治疗效果, 也能够为抑郁症发病机制研究以及抗抑郁药物研发提供更好的支撑。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Smith K. Mental health: A world of depression [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.
- [2] Huang Y, Wang Y, Wang H, *et al.* Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [3] Kupferberg A, Bicks L, Hasler G. Social functioning in major depressive disorder [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 69: 313-332.
- [4] Björkqvist K. Social defeat as a stressor in humans [J]. *Physiol Behav*, 2001, 73(3): 435-442.
- [5] Kudryavtseva N N, Bakshtanovskaya I V, Koryakina L A. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1991, 38(2): 315-320.
- [6] Tornatzky W, Miczek K A. Long-term impairment of autonomic circadian rhythms after brief intermittent social stress [J]. *Physiol Behav*, 1993, 53(5): 983-993.
- [7] Golden S A, Covington H E, Berton O, *et al.* A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice [J]. *Nat Protoc*, 2011, 6(8): 1183-1191.
- [8] Davis E S, Marler C A. The progesterone challenge: Steroid hormone changes following a simulated territorial intrusion in female *Peromyscus californicus* [J]. *Horm Behav*, 2003, 44(3): 185-198.
- [9] Taravosh-Lahn K, Delville Y. Aggressive behavior in female golden hamsters: Development and the effect of repeated social stress [J]. *Horm Behav*, 2004, 46(4): 428-435.
- [10] Wang L, Zhu Z, Hou W, *et al.* Serotonin signaling through prelimbic 5-HT1A receptors modulates CSDS-induced behavioral changes in adult female voles [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(3): 208-220.
- [11] Newman E L, Covington H E, Suh J, *et al.* Fighting

- females: Neural and behavioral consequences of social defeat stress in female mice [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 86(9): 657-668.
- [12] van Doeselaar L, Yang H, Bordes J, *et al.* Chronic social defeat stress in female mice leads to sex-specific behavioral and neuroendocrine effects [J]. *Stress*, 2021, 24(2): 168-180.
- [13] 王静, 周启心, 吕龙宝, 等. 社会竞争失败病因学的抑郁症树鼩模型 [J]. 动物学研究, 2012, 33(1): 92-98.
- [14] Zheng P, Wu J, Zhang H, *et al.* The gut microbiome modulates gut-brain axis glycerophospholipid metabolism in a region-specific manner in a nonhuman primate model of depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(6): 2380-2392.
- [15] Harris A Z, Atsak P, Bretton Z H, *et al.* A novel method for chronic social defeat stress in female mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(6): 1276-1283.
- [16] 邵发道, 王廷正. 棕色田鼠洞群内社会组织 [J]. 兽类学报, 2001, 21(1): 50-56.
- [17] Wang L, Hou W, He Z, *et al.* Effects of chronic social defeat on social behaviors in adult female mandarin voles (*Microtus mandarinus*): Involvement of the oxytocin system in the nucleus accumbens [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 82: 278-288.
- [18] 张萌, 高博, 李勇辉, 等. 青阳参总苷对社会挫败应激模型大鼠的抗抑郁作用研究 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(15): 17-20.
- [19] 罗洪斌, 谌勤. 神经行为学的发展历程、现状及展望 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2019, 36(2): 52-56.
- [20] 罗丹妮, 李瑛, 周思远. 高架十字迷宫在焦虑大鼠模型判定中的应用 [J]. 福建医科大学学报, 2019, 53(2): 132-136.
- [21] 蔡思琪, 李沅衡, 黎嘉, 等. 鼠类行为学实验方法研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(5): 916-920.
- [22] 张潇. 柴归方提取物抗抑郁药效特点研究 [D]. 太原: 山西大学, 2017.
- [23] 祁可可, 冯敏, 孟肖路, 等. 树鼩的社会挫败抑郁模型 [J]. 心理科学进展, 2012, 20(11): 1787-1793.
- [24] 王静, 周启心, 田孟, 等. 树鼩模型: 抑郁症的社会竞争失败与学习和记忆的被捕获条件反射 [J]. 动物学研究, 2011, 32(1): 24-30.
- [25] 李炜, 吴青原, 连斌, 等. 笼养食蟹猴攻击-屈服行为下的自然抑郁模型探究 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2018, 38(12): 1408-1413.
- [26] 朱十伟, 高晓霞, 田俊生, 等. 中药抗抑郁药对研究进展 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 235-244.
- [27] 刘至阳, 苏文君, 严雯婕, 等. 抑郁症炎症机制研究进展 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48(12): 1513-1516.
- [28] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. PI3K/Akt 信号通路在抑郁症及抗抑郁中药作用机制研究中的进展 [J]. 中草药, 2019, 50(18): 4461-4469.
- [29] 张涛, 赵芳, 张潇, 等. 复方柴归方抗抑郁作用及其调控 5-羟色胺代谢途径机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1338-1344.
- [30] Gao W, Wang W, Liu G, *et al.* Allicin attenuated chronic social defeat stress induced depressive-like behaviors through suppression of NLRP3 inflammasome [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(1): 319-329.
- [31] Aubry A V, Khandaker H, Ravenelle R, *et al.* A diet enriched with curcumin promotes resilience to chronic social defeat stress [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(4): 733-742.
- [32] Jiang N, Lv J, Wang H, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> ameliorates chronic social defeat stress-induced depressive-like behaviors and hippocampal neuroinflammation [J]. *Life Sci*, 2020, 252: 117669.
- [33] Deng Z F, Yuan C, Yang J, *et al.* Behavioral defects induced by chronic social defeat stress are protected by *Momordica charantia* polysaccharides via attenuation of JNK3/PI3K/AKT neuroinflammatory pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(1): 6.
- [34] Sato M, Okuno A, Suzuki K, *et al.* Dietary intake of the *Citrus* flavonoid hesperidin affects stress-resilience and brain kynurenine levels in a subchronic and mild social defeat stress model in mice [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(9): 1756-1765.
- [35] 王乐, 李碧蓉, 肖志勇, 等. 二氢杨梅素改善慢性社会挫败应激小鼠认知与情感障碍 [J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(6): 496-500.
- [36] 刘志强, 邹永周, 何敏, 等. 绿茶多酚改善社会挫败模型小鼠的抑郁行为研究 [J]. 重庆医学, 2021, 50(5): 741-745.
- [37] Jiang N, Huang H, Wang H X, *et al.* The antidepressant-like effects of Shen Yuan: Dependence on hippocampal BDNF-TrkB signaling activation in chronic social defeat depression-like mice [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(5): 2711-2726.
- [38] Lin Y E, Chou S T, Lin S H, *et al.* Antidepressant-like effects of water extract of *Gastrodia elata* Blume on neurotrophic regulation in a chronic social defeat stress model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 215: 132-139.
- [39] 徐林. 人类疾病的动物模型 [J]. 动物学研究, 2011, 32(1): 1-3.
- [40] 过伟峰, 曹晓岚, 盛蕾, 等. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 141-148.

[责任编辑 崔艳丽]