

焦虑和抑郁动物模型的研究方法和策略

亓晓丽 林文娟

(中国科学院心理研究所脑-行为研究中心, 北京 100101)

摘要 焦虑和抑郁障碍是严重威胁人们健康的精神疾病。焦虑和抑郁动物模型是通过一定的心理社会应激使动物产生明显的焦虑和抑郁情绪, 模拟人类焦虑和抑郁障碍, 以探讨其细胞、分子和基因水平机制。情绪障碍动物模型通常通过表面效度、结构效度和预测效度进行评价。目前的动物模型虽然存在一定的缺点, 但已经为临床和科研提供了巨大帮助。

关键词 心理社会应激, 焦虑, 抑郁, 动物模型。

分类号 B845

焦虑和抑郁障碍是严重威胁人们健康的精神疾病, 最新的研究资料表明, 焦虑障碍在老年人中的发病率高达 10%, 在普通人群中的发病率也达到 2%~5%, 抑郁在青少年中的发病率约为 2%, 而且, 随着年龄的增长其发病率在逐渐增加。大多数患者存在焦虑和抑郁共病的状况^[1,2]。每年因这些情绪障碍所造成的经济损失相当惨重, 而且会导致自杀等严重社会问题。因此探索焦虑和抑郁障碍的产生机制, 寻求有效的药物治疗途径已经成为迫切需要解决的课题。然而, 鉴于伦理和道德问题, 不可能在人类身上进行过度的干预。动物模型具有资源相对易获得、操作性强、涉及伦理道德问题相对较少等优点。而且, 理想的动物模型能够很好的模拟人类情绪障碍, 能够进行整体、细胞、分子和基因各水平的干预和研究。因此, 这

类情绪障碍动物模型已经成为心理、精神和神经科学工作者在临床和科研中不可缺少的工具。

1 焦虑和抑郁动物模型的建立方法

应激、焦虑和抑郁是密切相关的现象, 大多数焦虑和抑郁患者都曾经历严重的心理应激事件。因此, 应激事件被看作焦虑和抑郁的原因, 或者至少是在遗传基础上的诱因, 能够导致情绪障碍的产生。焦虑和抑郁动物模型就是将动物置于一系列应激性情境中(潜在的或实际的威胁, 急性的或慢性的), 使其产生情绪障碍, 然后应用特定的手段来对行为和生理指标进行检测, 从而探讨此情绪障碍的深入机制, 以及鉴定和筛选抗焦虑药或抗抑郁药^[3]。

1.1 焦虑动物模型

焦虑是由预先知道但又不可避免的、即将发生的应激性事件引起的一种预期反应, 以恐惧、担心、紧张等精神症状为主要表现, 同时多伴有心悸、多汗、手脚发冷等植物神经功能紊乱, 其核心症状为担忧。从进化的

收稿日期: 2004-10-12

* 中国科学院重点基金和国家自然科学基金以及中国科学院创新工程项目(KSCX2-2-03)。

通讯作者: 林文娟, E-mail: linwj@psych.ac.cn, 电话: (010) 64864516

角度讲,动物所表现的防御反应是人类恐惧和焦虑反应的原始成分。因此,动物所表现的恐惧样反应与人类的焦虑反应是相似的,这就是焦虑动物模型的行为学基础。人类的焦虑反应主要表现为逃避现实、逃跑行为、警觉性提高,同样的行为反应也可在动物身上观察到。例如,当动物面临一种不熟悉的环境时,动物就会表现出一系列的行为和生理反应,包括探究行为的抑制、呆滞、逃走、心率加快、排尿、血浆皮质酮水平增加等^[4]。这些反应可看作动物面临危险情景时防御反应系统的激活。因此,通过科学比较可认为人类和动物具有相同的焦虑情绪状态。

焦虑和抑郁生物学机制的研究已经获得了飞速发展,逐渐深入到分子和基因水平。但是,由于研究领域的自身特点,焦虑和抑郁动物模型的研究却发展相对缓慢。而且,在应用过程中研究者倾向于使用比较经典的动物模型,由此,这也限制了其发展。目前常用的焦虑动物模型主要包括两类:一类是基于动物非条件化的模型,根据其行为特点又可分为探究行为模型和社会行为模型。探究行为模型主要包括比较经典的高架十字迷宫实验和旷场实验^[5]。高架十字迷宫测验将动物置于迷宫的中央区,然后在一定的时间内观察动物分别进入开臂和闭臂的时间和次数,由于开臂和外界相通,对动物来说具有一定的新奇性同时又具有一定的威胁性,动物在产生探究好奇心的同时也会产生焦虑反应。如果焦虑水平高,则动物会离开开臂退缩到闭臂中,反之则在开臂停留更多的时间,对开臂的探究次数也增多。旷场实验中,中心区域对动物来说是潜在的威胁情境,而外周区则相对安全,因此,如果动物的焦虑水平高则倾向于停留在外周区,反之,对中央区的探究次数及时间就会增

加。利用相似的原理,Crawley 等人则利用动物对明亮地方具有天然的厌恶和好奇倾向建立了明-暗箱实验,动物逃离明亮区域时间长则表示焦虑水平高^[6]。社会行为模型包括天敌暴露^[7]、社会隔离、母爱剥夺^[8]等。最初的天敌暴露模型一般是将动物暴露在对生命具有强烈威胁性的另一动物面前,例如将大鼠暴露于猫或具有很强攻击能力的另一雄性大鼠前,则天敌会对动物进行猛烈的攻击,由此造成其焦虑水平提高。但这样的模型往往会造成躯体的创伤,此后研究发现只是将天敌或者将天敌的排泄物暴露于动物面前,而不进行躯体的攻击也能够造成很强烈的焦虑反应,因此,后来广泛采用可视天敌暴露和天敌气体暴露等模型。另一类焦虑模型是基于条件反射的模型,主要包括饮水冲突模型、条件性电击^[9]等。饮水冲突是将动物的饮水行为和不确定性的电击结合起来,动物如果想满足饮水的需要就可能会受到电击的创伤,由此造成动物在饮水和避免电击之间的趋避冲突,产生焦虑反应。而条件性电击模型中,将某种信号和电击随机结合起来,信号出现后可能会出现电击,也可能不出现电击,由此造成动物的期待性焦虑反应。这类模型在模拟人类的焦虑反应,预测抗焦虑药物方面是非常有效的,但其中不可避免的包含有电击这类物理应激的成分,使心理应激中躯体应激的比例增大,是其主要缺陷。此外还存在着众多有效的焦虑应激模型,林文娟等人最近建立的空瓶应激模型已经证明是一种有效的焦虑应激模型。经过几次固定时间的饮水学习之后,在饮水时间给予动物空瓶,能够诱发动物的攻击,撕咬瓶子和笼子,频繁修饰等焦虑反应,同时还伴有肾上腺素、去甲肾上腺素以及皮质酮水平的升高,较好的模拟了

人类焦虑的行为和生理反应^[10]。焦虑的动物模型中有些主要用来建立动物模型,而有些既可以建立模型也可以用来测量焦虑情绪的水平,不同的动物模型这两种作用的比例有所差别,其中天敌暴露、饮水冲突、社会隔离和母爱剥夺常用来建立焦虑动物模型,而高架十字迷宫和旷场实验则既可以建立模型也可测量焦虑反应。

要想证明焦虑模型是否激发了动物的焦虑反应就应该寻找测量焦虑反应的途径和指标。通常利用动物对应激性或新异性事件的行为或生理反应来测量动物的焦虑反应。动物的这些厌恶性情境包括空旷的空间,明亮或者具有一定高度的地方,所有这些构成了利用探究测验测量动物焦虑反应的基础。经典的测量动物焦虑反应的方法是高架十字迷宫测验和旷场实验。这些新异的环境对动物来说具有潜在的生存威胁性,因此,激发了动物的探究性防御反应,通过探究行为来反映动物的焦虑情绪,是建立在陌生情景下动物的焦虑水平和探究行为的二因素理论之上的^[11]。主要行为观察指标包括:(1)探究行为的抑制,动物对开臂的探究次数减少,在开臂停留的时间减少,中央格的探究格数减少,动物对明亮的地方产生回避;(2)恐惧反应增加,动物的排尿、排便次数明显增加,频繁修饰;(3)社交行为减少,互嗅、互追的行为明显减少,动物倾向于逃避其它动物。

1.2 抑郁动物模型

抑郁症是一种以情绪低落,思维迟钝,行为迟缓为主要症状的精神疾病,同时可伴有睡眠减少,体重降低等躯体症状,不可控制的应激是其产生的重要原因。因此,所有抑郁动物模型共同的特点就是:抑郁行为是由不可控制的负性事件所产生的。目前抑郁

动物模型的建立方法主要分为三类:行为绝望、习得性无助和慢性温和的不可预知性应激。

在行为绝望模型中,大鼠或小鼠的强迫性游泳是目前评价抗抑郁药作用效果最常用的抑郁动物模型。在这个模型中,动物被迫在一个有限的空间内游泳,一次或连续几次,经过几次挣扎却不能摆脱困境后动物漂浮于水面,这种不动被认为是行为绝望和抑郁的表现。此模型对抗抑郁药有很好的预测效度。然而对此解释目前尚存争议。动物漂浮既可以是抑郁的表现,也可以是一种适应机制,动物以此节约能量,漂浮更长的时间,以维持更长的存活时间^[12]。在习得性无助模型中,将动物暴露在不可逃避的应激(例如,电击)条件下,动物经过多次尝试不能逃离应激情境,开始变得被动接受,在此后的认知作业中出现更多的行为缺陷,而将动物暴露于可控制的应激条件下,动物则不会出现认知缺陷^[13]。这一模型的主要缺陷是在人类和其它动物身上缺乏信度,以及没有证据表明习得性无助是个体抑郁的特征性行为。慢性温和应激的抑郁动物模型,主要是将动物长时间的暴露在多种不可预知的应激源下,这些应激源包括不定期的禁水、禁食、震动、电击、游泳等,由此引起动物对奖励刺激的缺乏(主要是对可口的甜味溶液的消耗量降低,通常用糖精水),是抑郁的重要表现。慢性温和应激更真实的模拟了人们在现实生活中遭遇的“困难”,动物对甜溶液的饮用量降低反映了抑郁的核心症状,即快感缺乏(anhedonia)。在慢性温和应激的动物模型中,动物的糖精水溶液的摄入量明显降低,快波睡眠的时间增加,慢波睡眠时间缩短,这些都在人类抑郁症患者身上发现,因此,可以认为此应激模型是一种有效的抑郁

动物模型^[14]。以上所述的动物模型主要是以大鼠或小鼠为实验对象,雄性树鼠的等级从属模型利用雄性树鼠好斗的习性,将多只雄性树鼠分入同一组内,则动物表现为相互撕咬和打斗,经过一段时间的这种相互接触,动物之间逐渐建立起一种统治和从属关系,打败其它树鼠的雄性树鼠处于统治地位,而被打败的树鼠则处于从属地位,在这种动物模型中也观察到从属鼠表现为与抑郁症病人相似的行为和内分泌变化,动物对抗抑郁药有良好的缓解效应,从而在非啮齿类动物身上也复制了较好的抑郁动物模型^[15]。目前尚无公认的经典测量抑郁情绪的测验。在各种抑郁动物模型中主要通过以下几个指标来测量抑郁水平:(1)行为抑制,动物在强迫游泳中的漂浮时间增加,逃避电击的失败次数增加,在旷场中的爬行格数降低;(2)快感缺乏,对糖精水的摄入量降低,快感缺乏是评价抑郁情绪的重要指标,而且也是非常敏感的指标^[16]。

临床上焦虑和抑郁共病的现象相当普遍,在焦虑动物模型中大多数动物在表现为焦虑反应的同时也出现了抑郁反应,因此,大多数焦虑动物模型也适合于抑郁模型。而且,焦虑反应和抑郁反应二者之间往往有一个时间的跨度,在短时间的应激条件下动物以焦虑反应为主,而长时间的应激则会显著的增加抑郁情绪的成分^[17]。

2 焦虑和抑郁动物模型的评价

通常用三个效度对动物模型进行综合评价,即表面效度(face validity);结构效度(construct validity)和预测效度(predictive validity)^[18]。表面效度是现象的相似性,指动物模型中动物的情绪表现应该和人类相应的情绪表现具有相似性,使人认识到此动物模型是要测量相应的情绪障碍,例如,抑

郁模型中动物对糖精水的摄入量降低的行为就较好的模拟了人类快感缺乏,兴趣降低这一核心症状,从而具有良好的表面效度。而焦虑动物模型中,动物表现的频繁修饰,排尿、排便次数增加,探究行为降低,社会接触减少,能够模拟人类焦虑反应时的防御障碍。结构效度建立在一个合理的理论构想基础上,是指动物模型能够测量相应情绪障碍构想意义上的主要特征,能够反应该情绪障碍的行为的和生理学的特征。即动物模型应该和人类的情绪障碍具有相似的原因,相似的行为反应和共同的神经生物学机制。情绪障碍应由心理社会应激所引起而非躯体应激所致,动物表现的行为反应应该和人类的焦虑或抑郁情绪反应是对应的,性质是相同的。除此之外,情绪障碍的生理基础必须是相似的,包括交感神经系统的反应模式,下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的反应性,脑内相关神经递质的类型及变化趋势,细胞信号系统的参与模式等。预测效度主要指模型对于相应情绪障碍有效的经典药物的反应性。如果焦虑或抑郁的动物模型能够对经典的抗焦虑药或抗抑郁药产生显著缓解反应,并且对药物的反应呈现时程效应,而对非抗焦虑或非抗抑郁药不表现有效的缓解反应,则认为该动物模型具有较好的预测效度,能够为临床药物筛选提供有力的参考^[19]。完全符合三个效度标准的情绪应激动物模型是理想的,然而,目前很少有动物模型能够完全符合这三个标准。有些模型具有较好的表面效度,例如条件性电击虽然能够较好的模拟人类的焦虑反应,但由于其应激成分中包含了相当大的躯体应激,结构效度较差。而有些模型虽然能够对药物出现敏感和特异的缓解效应,却存在表面效度的问题。例如,抗抑郁药能够明显的增加动物在强迫性游

泳中的活动性,但目前对此动物模型的表面效度仍存在很多争议。因此,如果一种动物模型能够模拟或者塑造人类情绪障碍的任何或一些核心的症状,那么,这个动物模型就可以用来研究情绪障碍的多个机制,包括遗传机制、环境机制和药理机制等。

3 焦虑和抑郁动物模型存在的主要问题和解决途径

第一,忽略了性别差异。在情绪障碍的发病率上,男女之间存在着显著的差别,女性罹患此种障碍的可能性明显高于男性。同时在相同情绪障碍时,男女之间在行为表现和药物反应上也存在差异,这可能涉及社会和生理等原因^[20]。因此,探索男女情绪障碍的产生机制及两者之间的差异是非常必要的课题。然而,目前大多数动物模型都是建立在雄性动物的基础之上,雌性动物由于涉及较多的变量以及许多不可控制的因素,操作起来相对复杂,致使雌性动物情绪障碍的研究很少。就情绪应激而言,雌性和雄性动物之间存在显著的性别差异,首先体现在产生情绪障碍的心理社会因素存在差别。对雄性动物而言,社会等级模型中从属动物存在明显的应激反应和情绪障碍,而雌性动物则几乎不可能存在这样的社会应激模型,它们之间很难建立起等级从属关系。其次,两种动物在行为表现、内分泌和病理生理等多个方面也存在显著差别^[21]。因此,有必要建立雌性动物的情绪应激模型,深入地研究其产生机制,并探讨两种性别动物应激机制不同的原因。

第二,动物模型心理社会应激中含有躯体应激的成分。通常造成人类情绪障碍产生和发展的主要应激是社会性质的。如前所述,目前动物模型多采用限制应激、不可控制的电应激等。虽然这些动物模型很有效,

但是不可避免的包含了躯体应激的成分,同人类的心理社会应激相比缺乏表面效度,而且容易引起直接的生理反应,混淆心理应激和生理应激的反应模式。因此,应该尽量寻求社会情境应激的动物模型以便更恰当地模拟人类真正生活状况。例如,人类抑郁障碍的一个很重要的原因是自尊的降低或社会支持的丧失,与此相类似的动物模型就应该选择社会等级挫败或拥挤应激^[22]。该类动物模型中由挫败导致的地位丧失被认为是人类抑郁和自尊降低的模型。因此,可以用来研究情绪障碍的机制和相应药物的筛选。

焦虑和抑郁障碍的临床和基础研究的很大一部分成果是建立在动物模型基础之上的。而且,随着心理学和精神病学研究的不断深入,一些更好的情绪应激动物模型必将建立和发展起来。这些模型将用来更加深入的研究情绪障碍的细胞、分子和基因水平的机制,成为最终攻克情绪障碍必不可少的途径!

参考文献

- [1] Stein M B. Public health perspectives on generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2004, 65(Suppl): 3~7
- [2] Benjet C, Borges G, Medina-Mora M E, et al. Early onset depression: prevalence, course, and treatment latency. *Salud Publica de Mexico*, 2004, 46(5): 417~424
- [3] Bartolomucci A, Palanza P, Gaspani L, et al. Social status in mice: behavioral, endocrine and immune changes are context dependent. *Physiology & Behavior* 2001, 73: 401~410
- [4] Wall P M, Messier C. Ethological confirmatory factor analysis of anxiety-like behaviour in the murine elevated plus-maze. *Behavioural Brain Research*, 2000, 114: 199~212
- [5] File S E, Pellow S. The effect of triazolobenzodiazepines in two animal tests of anxiety and in the holeboard. *Journal de Pharmacologie*, 1985, 86(3): 729~735
- [6] Crayley J E. Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1985, 9: 37~44

- [7] D'Amato F R, Rizzi R, Moles A. A model of social stress in dominant mice: effects on sociosexual behavior. *Physiology & Behavior*, 2001, 73: 421~426
- [8] Post R M, Leverich G S, Xing G, et al. Developmental vulnerabilities to the onset and course of bipolar disorder. *Development and Psychopathology*, 2001, 13(3): 581~598
- [9] Umezu T. Assessment of anxiolytics (5)-Vogel-type conflict task in mice. *Japanese Journal of Psychopharmacology*, 1995, 15(4): 305~314
- [10] Shao F, Lin W, Wang W, et al. The effect of emotional stress on the primary humoral immunity of rats. *Journal of Psychopharmacology*, 2003, 17(2): 179~183.
- [11] Kudryavtseva N N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggressive Behavior*, 2000, 26: 241~256
- [12] Bach-Rojecky L, Kalodjera Z, Samarzija I. The antidepressant activity of *Hypericum perforatum* L. measured by two experimental methods on mice. *Acta Pharmaceutica*, 2004, 54: 157~162
- [13] Dwivedi Y, Mondal A C, Shukla P K, et al. Altered protein kinase a in brain of learned helpless rats: effects of acute and repeated stress. *Biological Psychiatry*, 2004, 56: 30~40
- [14] Gronli J, Murison R, Bjorvatn B, et al. Chronic mild stress affects sucrose intake and sleep in rats. *Behavioural Brain Research*, 2004, 150: 139~147
- [15] van Kampen M, Kramer M, Hiemke C, et al. The chronic psychosocial stress paradigm in male tree shrews: evaluation of a novel animal model for depressive disorders. *Stress*, 2002, 5: 37~46
- [16] Keeney A J, Hogg S. Behavioral consequences of repeated social defeat in the mouse: preliminary evaluation of a potential animal model of depression. *Behavioural Pharmacology*, 1999, 10: 753~764
- [17] Malyszczak K, Szechinski M. Comorbidity of different forms of anxiety disorders and depression. *Psychiatria Polska*, 2004, 38(4): 603~609
- [18] Yamamoto T, Une T. Animal models of psychiatric disorder and their validity – from the perspective of behavioral pharmacology. *Japanese Journal of Pharmacology*, 2002, 120: 173~180
- [19] Takada T, Yoshinari N, Sugiishi S, et al. The effect of restraint stress on the progression of experimental periodontitis in rats. *The Journal of Periodontology*, 2004, 75: 306~315
- [20] Frackiewicz E J, Sramek J J, Cutler N R. Gender difference in depression and antidepressant pharmacokinetics and adverse events. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2000, 34: 180~188
- [21] Palanaza P. Animal model of anxiety and depression : how are females different? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2001, 25: 219~233
- [22] Rohde P. The relevance of hierarchies, territories, defeat for depression in humans: hypotheses and clinical predictions. *Journal of Affective Disorders*, 2001, 65: 221~230

Methods and Strategies of Anxiety and Depression Animal Models Study

Qi Xiaoli, Lin Wenjuan

(Brain-Behavior Research Center, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: Anxiety and depression disorders are severe mental diseases threatening humans' health. Anxiety and depression animal models are applied to emulate humans' anxiety and depression disorders on animals administrated psychosocial stress, So that their mechanism at cellular, molecular and genetic levels can be found out. Animal models are usually remarked by face validity, construct validity and predictive validity. Although there are some weakness in animal models now used, they have contributed much to the clinic and basic researches.

Key words: psychosocial stress, anxiety, depression, animal model.