

早期应激对抑郁相关行为及神经内分泌反应的长期影响*

王玮文^{1, 2} 邵枫³ 刘美³ 林文娟^{1, 2}

(¹ 中国科学院心理所心理健康重点实验室, 北京 100101) (² 中国科学院心理研究所脑-行为研究中心, 北京 100101)

(³ 北京大学心理学系, 北京 100871)

摘要 临床研究发现, 早期创伤性经历是导致成年抑郁症易感性增加的高风险因素之一。但早期应激通过何种途径对抑郁发病产生长期的影响, 目前尚不清楚。本文综述了近年来有关的实验动物研究, 从早期应激的动物模型建立、早期应激对成年动物抑郁相关行为及神经内分泌反应的长期影响等方面进行了系统论述和分析, 进而提出了早期应激并不影响动物的本能行为, 但早期应激影响与行为动机和应激应对等认知相关的行为的观点, 进一步论证了早期应激是通过增加个体潜在的易患病素质对抑郁症发病产生影响。

关键词 早期应激, 抑郁, 行为, 神经内分泌。

分类号 B845

临床研究发现, 早期创伤性应激事件与成年期抑郁症的发生密切相关。例如, 有早期创伤性经历(如丧亲、长期与父母分离以及儿童期受虐或忽视)的人群在成年期抑郁、躁狂、精神分裂症等精神疾病的发病率显著高于正常人群^[1,2]。早期应激与抑郁症发生的相关性显著高于近期的应激事件与抑郁症的相关性^[3,4]。此外, 儿童期经历创伤性事件的抑郁症患者表现出抑郁症状更为严重、首发年龄相对较小、病程多迁延、反复发作和常用的抗抑郁药物显效性明显降低等临床特点^[5]。这些临床资料提示: 抑郁症发生的易感性存在个体差异, 其中早期创伤性经历是导致成年期抑郁症易感性增加的高风险因素之一。此外, 实验室研究也表明了早期环境应激能诱导啮齿和灵长类动物成年期的抑郁表现^[6]。但是, 发生于生命早期的应激事件通过何种途径或机制对抑郁症的发病产生长期的影响, 目前尚不清楚。为探讨抑郁症的发病机制, 为其预防和干预提供一定的依据, 现将有关早期应激与抑郁症的动物模型建立、研究方法及其神经生物学机制的研究进展综述如下。

1 用于建立抑郁动物模型的早期应激模式

利用早期应激建立抑郁动物模型的基本思路是在动物出生后的发育早期阶段给予应激刺激, 然

后在成年期测量动物与抑郁相关的行为及生理反应的变化。

以大鼠为例, 仔鼠与母鼠和同伴的关系构成了影响其早期发展的主要环境因素。目前最常用和研究最多的早期应激模式—早期分离应激就是在此基础上建立。早期分离应激的一般方法是在哺乳期(一般为出生后的0~21d)将母鼠和幼鼠分离一段时间。分离的类型有两种, 一种是母婴分离(Maternal Separation, MS), 分离的方式既可以将母鼠移出放入隔离笼而幼鼠不受干扰, 也可以将幼鼠移出放入隔离笼而母鼠不受干扰。这种应激的特点是幼鼠保持群养, 只是与母鼠分离。另一种强度更大的应激称为早期剥夺(Early Deprivation, ED), 即幼鼠不但与母鼠而且与其他的幼鼠隔离。在早期分离应激模型建立过程中, 必然包括与人类的躯体接触以及转移操作本身的影响, 因此控制组的设置变得十分重要。根据研究的目的, 控制组一般分为两类, 一类称为早期处置控制组(Early Handling, EH), 即动物经历类似应激组但时间很短暂(一般少于15min)的转移操作; 另一类称为单纯控制组(No Handling, NH), 即除了日常清洁工作, 不受其它因素干扰^[7]。

2 早期应激对成年大鼠抑郁行为的长期影响

抑郁行为的核心症状是快感缺乏、习得性无助或行为绝望。此外, 还有一些其它的行为症状, 比如食欲不振/过度, 活动量减少等。

收稿日期: 2006-06-09

* 国家自然科学基金项目资助(批准号: 30500158)。

通讯作者: 林文娟, E-mail: linwj@psych.ac.cn

2.1 快感缺乏

快感缺乏是指对奖赏自身和奖赏水平变化的敏感性降低。甜味溶液（最常用蔗糖水）对大鼠是一种有效的奖赏。通常采用应激前后糖水饮用量和糖水偏好指数来评价快感缺乏的程度。但单一浓度的糖水饮用量或偏好指数不能完全反映出应激前后大鼠对奖赏水平变化敏感性的差别，因而不同糖水浓度的对比实验往往被采纳。一般来说，糖水浓度与糖水饮用量间呈现一个倒U型的反应曲线。当糖水浓度处于曲线升支段，随着糖水浓度增加，饮用量相应增多，称为正性对照，反之为负性对照；大鼠的峰值饮用量的糖水浓度处于7%~15%w/v。通过比较正性对照和负性对照测试中糖水的饮用量，可以检测大鼠对奖赏物奖赏水平高低改变的敏感性。在快感缺乏情况下，对正性对照的反应及对负性对照的反应敏感性都降低。这与人类研究报道的抑郁患者对食欲刺激物的反应性降低类似。在上述测试方法中，大鼠都可以随意接近和舔吸糖水，因此没有区分大鼠对奖赏物的获得动机（wanting）和偏好程度（liking）的差别。进一步评价大鼠获得奖赏的动机的模式是经典的操作性条件化模式。在这一模式中，动物通过压杆获得糖水奖赏物，压杆次数反映了动物获得奖赏的动机强度。

在早期应激对快感缺乏的影响的研究中，往往采用多种母婴分离应激（出生后 1~21d, 12h/d 或 3h/d 的母婴分离；出生后 5~20d 随机给与 10 次, 6h/d 的母婴分离），研究一致发现 MS 成年大鼠的糖水饮用量和糖水偏好指数与 NH 和 EH 大鼠相比并没有差别^[9]。然而，不同糖水浓度的阳性对照和负性对照实验则发现，MS 成年大鼠阳性对照实验的糖水饮用增加量以及负性对照实验糖水饮用减少量均低于 EH 大鼠，表明 MS 大鼠对奖赏水平变化的敏感性或不同奖赏水平的比较能力受损^[7]。

在以糖水为奖赏物的操作性条件化训练中，研究发现抑郁的大鼠获得糖水的意愿更低，压杆次数仅仅是控制组的 1/4。如果要求大鼠压杆达到一定次数才能获得奖赏，则抑郁大鼠压杆超过 7 次就会完全放弃，而控制组大鼠的平均压杆数目达到 18 次，表明抑郁大鼠获得奖赏的动机缺乏或降低^[10]。在早期剥夺对成年雄性 Wistar 大鼠条件化压杆行为影响的研究中，Pryce 等也发现在每天一次 2h 水剥夺，连续 4d 的条件性操作训练中，ED 大鼠压杆次数比 NH 大鼠减少了 50%，但在动物可以自由接近和饮用糖水时，二者的糖水饮用量没有差别。即便在很短的 2h 水剥夺条件下，ED 对成年大鼠条件化

操作行为的影响也十分明显，因此此行为的差异是由于获得糖水的动机减弱所致，并非饥渴因素引发。此外，当糖水可以直接获得时，ED 并不减少糖水饮用量，也提示这是一种动机不足造成的快感缺乏行为。进一步的药物干预实验发现，氟西丁可以逆转 ED 大鼠降低的操作性条件化反应^[11]。

上述研究表明，早期应激并不影响成年大鼠糖水偏好的自然行为（糖水的消耗量没有改变），但是早期应激导致其获得糖水奖赏的动机明显减弱。

2.2 习得性无助与行为绝望

“习得性无助”是当个体受到无法逃避的应激刺激（如电击），随后产生的逃避或回避有害刺激的行为欠缺，但在同等的可以逃避的应激刺激下则不产生行为欠缺。习得性无助行为的测定包括两个阶段，第一阶段是“无助”的诱发训练，即给与习得性无助（Learned Helplessness, LH）组动物不可逃避的足底电击，对照组动物放在相同的电击笼中，但不给与电击；第二个阶段是在条件化电击箱中测定 LH 组大鼠与对照组的差异。条件化电击箱由带门的隔板分成相同的两部分。其中在一侧箱进行条件刺激（声音或灯光）和非条件刺激电击的条件化训练。每次训练先给与光/声音信号，随后给与电击刺激。检测的行为包括三种，即逃避失败（动物在信号呈现期未能穿越障碍进入无电击侧）、逃避行为（动物对信号刺激无反应但电击后进入无电击侧）、回避行为（动物在条件信号呈现期进入无电击侧回避电击）。结果发现，经受不可逃避电击的动物逃避/回避失败次数显著高于控制组动物。在无助诱导前一周的抗抑郁治疗可以明显减弱这种行为欠缺^[12]。

在有/无不可逃避电击刺激两种情况下，ED、NH和EH成年大鼠的习得性无助行为存在明显差异。雄性Fischer大鼠在经历不可逃避的电击刺激后，ED大鼠逃避失败次数明显高于NH和EH大鼠；但在无电击刺激情况下，三组大鼠逃避失败的次数和比例是类似的。这表明ED的成年大鼠表现出更明显的习得性无助行为倾向。不可逃避电击后14d的药物干预表明，氟西丁可以降低ED的作用。但其他采用Wistar大鼠的研究并没有得到上述结果，提示早期应激对习得性无助行为的影响可能存在动物种系的差别^[13]。

“强迫游泳测试”通常用于测定行为绝望。该模型包括第一次强迫游泳训练和第二次行为测试（游动距离和漂浮不动时间）。实验中大鼠首先挣扎试图逃跑，随后处于一种不动的状态，这种状态

称为“行为绝望”。行为绝望反映了个体在应对尝试无效后形成的放弃应对的行为表现。研究发现,第一次强迫游泳训练时ED和NH成年Wistar大鼠的游动距离和游动时间没有差异。但是在第二次行为测试期,ED大鼠的游动距离明显低于NH大鼠,而漂浮时间明显多于NH大鼠,表明ED成年大鼠具有行为绝望的高易感性^[14]。

上述研究表明,早期应激不影响首次应激情境下成年动物的行为反应,但早期应激导致成年动物的应激应对能力受损,对应激事件更容易发展出次级的应对无能或无助的抑郁特征行为。

2.3 其他抑郁行为

MS对大鼠的一般发育过程,如睁眼(评价发展迟缓的一般测定)没有影响。对体重增长也没有决定性的影响,虽然抑郁患者常常出现体重降低,但一部分人则出现体重增加。活动量减少和疲乏感是抑郁患者经常描述的感觉。动物实验发现MS成年大鼠的基础活动水平没有变化,但对新异物体的旷场运动反应减弱^[6]。

3 早期应激对成年大鼠抑郁相关神经内分泌反应的影响

抑郁症患者体内的多种生理反应异常。值得注意的是,在经历早期应激的成年大鼠身上也能观察到某些类似的生理改变,提示早期应激可能影响成年抑郁发生的病生理过程。

3.1 早期应激对神经递质系统的长期影响

临床研究表明,抑郁症患者中枢多种神经递质系统的功能出现部位特异性的改变。例如,纹状体多巴胺(DA)释放减少,同时突触后DAD₂受体的密度代偿性的升高;前额叶皮质的5-羟色胺(5-HT)系统功能低下,脑内5-HT含量不足;海马和脑脊液中去甲肾上腺素(NE)水平升高等。

早期应激成年大鼠的上述神经递质系统的功能也表现出类似的改变。例如,早期应激导致腹侧纹状体DA功能的持久改变^[15]。由于DA是大脑“奖赏系统”的重要成分,因此这一结果提示,DA可能是影响早期应激所致成年大鼠行为动机减弱的因素之一。MS成年大鼠与控制组相比,正中隆起、前扣带回和前额叶皮质的酪氨酸阳性神经纤维明显减少,腹核细胞5-HT释放量减少,并对5-HT再摄取抑制剂反应迟钝,提示MS可导致持久的5-HT功能障碍。相关研究采用高效液相方法检测习得性无助大鼠不同脑区的单胺类(包括多巴胺,去甲肾上腺素和5-HT)含量。结果表明,预先经过不可逃避电击刺激大鼠内侧额皮质,腹侧海马的5-HT水平明

显低于预先未经过不可逃避电击刺激大鼠,而二者在所检测脑区的多巴胺和去甲肾上腺素及其代谢物的水平是类似的,提示早期应激所致大鼠对厌恶性刺激的应对能力受损可能通过5-HT介导^[13]。5-HT功能障碍可能与促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)过度分泌有关。因为有证据表明,CRF可抑制腹核的5-HT递质的释放,导致5-HT功能降低^[16,17]。此外,早期应激还能导致大鼠成年期NE活动增强,且这种改变与抑制性的GABA/BZ系统活动降低有关^[18,19]。MS成年大鼠脑的前皮质和杏仁核区及蓝斑的GABA_A受体和构成GABA_A受体的组成部分CBZ受体的浓度降低以及杏仁基底核和杏仁中央核及前额叶的BABA_A受体结合力降低,GABA_A通路受损造成生理及应激条件下大鼠去甲肾上腺素能系统激活增强^[20]。

除神经递质外,早期应激大鼠的某些神经肽类和神经激素,如脑源性神经营养因子(BDNF)、CRF和神经类固醇类活动改变可能也参与了抑郁的病生理机制。最近的一项研究发现,早期应激大鼠下丘脑和梨状皮质的神经类固醇脱氢表雄酮及其硫酸酯含量升高与其旷场活动量减少副相关^[21]。

3.2 早期应激对HPA轴的长期影响

下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)功能亢进是公认的抑郁症神经内分泌改变。首先,抑郁患者HPA轴及其分泌的激素,包括CRF、促肾上腺皮质激素(ACTH)和糖皮质激素的基础水平升高;其次,在应激条件下HPA轴的反应性增强,表现在激素反应更强烈和更持久。一般认为,这与HPA轴对糖皮质激素的负反馈抑制作用减弱有关。

而早期应激能够导致成年大鼠的HPA轴功能持久亢进。在出生后2~14天被迫每天与母鼠分离3小时的幼鼠成年后,其血液、脑脊液和中缝核区的CRF浓度较NH成年鼠偏高,而且在下丘脑的室旁核区CRFmRNA的表达增加^[22]。另一项研究发现,MS成年大鼠血液内的ACTH和皮质酮(CORT)水平高于NH成年大鼠;且在束缚应激条件下,MS成年大鼠的下丘脑CRF反应和垂体ACTH反应更强烈和更持久,这与应激诱导的垂体前叶CRF结合率降低有关。而Paroxetine,一种选择性较弱的5-HT再摄取抑制剂能够逆转由MS诱导的成年大鼠HPA轴活动的改变^[23]。但是其它研究采用早期剥夺应激则得到不同甚至矛盾的结果。例如,早期剥夺对Wistar大鼠基础和束缚应激条件下的ACTH和CORT水平都没有影响,但ED成年Fischer大鼠对束缚应激的CORT反应弱于NH大鼠^[24]。这些结果提示,早期应

激对HPA轴反应的作用受应激类型和大鼠种系等多种因素的复杂影响。那么早期应激引起的HPA轴变化是如何诱导成年动物的抑郁行为,目前的研究认为继发于HPA轴功能亢进的海马损伤在其中发挥关键性作用。

3.3 早期应激对成年大鼠海马结构和功能的影响

海马是参与HPA轴负反馈调节的高位中枢。应激性海马损伤与血中糖皮质激素持续升高之间是密切的互为因果的关系。一方面,海马是糖皮质激素受体表达最高的脑结构。长期高水平的糖皮质激素能诱导海马细胞萎缩、凋亡和齿状回颗粒细胞的生成受损。另一方面,海马通过释放抑制性的GABA递质来抑制下丘脑室旁核(PVN)释放CRF,进而抑制HPA轴应激反应。海马受损使其抑制作用减弱,从而导致糖皮质激素产生脱抑制而造成海马细胞的进一步损害^[25]。

在正常生理发育过程中,在大鼠出生后的2~15d内,HPA轴处于低反应期。一般认为,发育早期的脑处于快速发展阶段,对应激的敏感性高,应激容易导致脑发育的组织性改变,因此HPA轴的低反应具有适应性保护作用。相反,在此期间应激诱导的糖皮质激素水平升高可能破坏脑的结构和功能的形成并产生明显而持久的行为效应^[26]。已有的研究结果一致表明,早期应激对海马发育的急性和长期影响至少通过三种结构可塑性方式介导:神经元萎缩、神经毒性和神经发育。在出生后头3周的母婴分离应激诱导的糖皮质激素升高首先造成海马神经元齿状分支数目和长度可逆性减少,更持久的应激导致神经毒性—海马神经元,尤其是CA3区的神经元萎缩,海马体积减小。此外,海马齿状颗粒细胞神经发育降低也造成海马体积减小。海马齿状颗粒细胞是少有的在成年期仍然保持增殖的神经细胞。早期应激明显抑制成年大鼠这一区域的颗粒细胞的增殖反应,且这种作用是糖皮质激素依赖的^[27]。此外,BDNF在早期应激诱导的海马结构损伤中的作用也引起人们的关注。研究表明,海马结构和功能的改变与海马BDNF表达下调密切相关,神经营养因子(NGF)表达低下与糖皮质激素过度分泌及由此继发性释放的兴奋性氨基酸(EAAs)的协同作用有关^[28]。

4 小结

综上所述,早期应激对大鼠抑郁相关行为的影响取决于应激条件、动物种系、性别等多种因素的作用。已有的研究表明,早期应激对大鼠抑郁相关行为的影响具有特异性。早期应激并不影响动物的

本能行为,也不影响首次应激情境下的本能行为。但早期应激确实对行为动机和应激应对等认知相关的行为产生影响。早期应激减弱动物获得奖赏的行为动机,另外,早期应激导致成年动物的应激应对能力受损,对经历的应激事件更容易发展出习得性无助和行为绝望的抑郁行为。这些研究表明早期应激对成年动物抑郁行为产生一种潜在的易患病素质或易感倾向的影响,且这种影响是长期的,甚至是终生的。相关的神经生物学机制研究表明,多种神经递质、神经肽类物质、神经营养因子,HPA轴,海马损伤等参与了这一影响过程,具体的作用机制有待于进一步的探讨。

早期应激与抑郁易感性的研究具有重要的理论和应用价值。探讨早期应激对成年动物抑郁相关行为的长期影响及其神经生物学机理,有助于促进对这类流行的精神疾病病因机制的理解以及新的抗抑郁药物开发,进而促进对抑郁发生的早期发现和干预。

参考文献

- [1] Agid O, Shapira B, Zislin J, et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 1999, 4: 163-172
- [2] 李鹤展, 张亚林. 儿童期虐待与成人抑郁症. *国外医学精神病学分册*, 2004, 31(2): 100-103
- [3] Roy A. Early parental separation and adult depression. *Archives of General Psychiatry*, 1985, 42: 987
- [4] Gilmer W S, McKinney W T. Early experience and depressive disorders: human and non-human primate studies. *Journal of Affective Disorders*, 2003, 75: 97-113
- [5] Tenant C. Parental loss in childhood relationship to adult psychiatric impairment and contact with psychiatric services. *Archives of General Psychiatry*, 1981, 38: 309
- [6] Pryce C R, Ruedi-Bettschen D, Dettling A C, et al. Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depression research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005, 29: 649-674
- [7] Matthews K, Robbins T W. Early experience as a determinant of adult behavioural responses to reward: the effects of repeated maternal separation in the rat. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2003, 27: 45-55
- [8] 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
- [9] Pryce C R, Bettschen D, Feldon J. Comparison of the effects of early handling and early deprivation on maternal care in the rat. *Developmental Psychobiology*, 2001, 38: 239-251

- [10] Shumake J, Barrett D, Gonzalez-Lima F. Behavioral characteristics of rats predisposed to learned helplessness: Reduced reward sensitivity, increased novelty seeking, and persistent fear memories. *Behavioural Brain Research*, 2005, 164: 222~230
- [11] Pryce C R, Feldon J. Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2003, 27: 57~71
- [12] Vollmayr B, Henn F A. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Research Protocols*, 2001, 8: 1~7
- [13] Ru`edi-Bettschen D, Pedersen E M. Early deprivation under specific conditions leads to reduced interest in reward in adulthood in Wistar rats. *Behavioural Brain Research*, 2005, 156: 297~310
- [14] Ru`edi-Bettschen D, Feldon J, Pryce C R. The impaired coping induced by early deprivation is reversed by chronic fluoxetine treatment in adult Fischer rats. *Behavioural Pharmacology*, 2004, 15: 413~421
- [15] Hall F S, Wilkinson L S, Humby T, et al. Maternal deprivation of neonatal rats produces enduring changes in dopamine function. *Synapse*, 1999, 32: 37~43
- [16] Christine H, Nemeroff C B. The Role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 2001, 49: 1023~1039
- [17] Liu D, Diorio J, Day J C, et al. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *J Neuroendocrinol*, 2000, 12: 5~12
- [18] Francis D D, Caldji C, Champagne F, et al. The role of corticotropin-releasing factor-norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biological Psychiatry*, 1999, 46: 1153~1166
- [19] Caldji C, Francis D, Sharma S, et al. The effects of early rearing environment on the development of GABAA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 22: 219~229
- [20] Heidbreder C A, Weiss I C, Domeney A M, et al. Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early isolation syndrome. *Neuroscience*, 2001, 100: 749~768
- [21] Avital A, Ram E, Maayan R, et al. Effects of early-life stress on behavior and neurosteroid levels in the rat hypothalamus and entorhinal cortex. *Brain Research Bulletin*, 2006, 684: 419~424
- [22] Alison S, Christine W, Harriet M, et al. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, 30: 162~178
- [23] Plotsky P M, Meaney M J. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Molecular Brain Research*, 1993, 18: 195~200.
- [24] Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and HPA responses to stress. *Science*, 1997, 277: 1659~1662.
- [25] 李云峰, 罗质璞. 应激诱发抑郁症机制的研究进展. *生理科学进展*, 2002, 33(2): 142~144
- [26] Kaufman J, Plotsky P M, Nemeroff C B, et al. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry*, 2000, 48: 778~790
- [27] Karten Y J, Olariu A, Cameron H A. Stress in early life inhibits neurogenesis in adulthood. *Trends in Neurosciences*, 2005, 28(4): 171~172
- [28] 彭贵军. 脑源性神经营养因子与抑郁症的研究进展. *国外医学精神病学分册*, 2004, 31(3): 152~154

Long-term Effects of Early-life Stress on Behavioral and Neuroendocrine Changes Associated with Depression

Wang Weiwen^{1,2} Shao Feng³ Liu Mei³ Lin Wenjuan^{1,2}

⁽¹⁾ Key Lab of Mental Health, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100101, China)

⁽²⁾ Brain-behavior Research Center, Institute of psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

⁽³⁾ Department of Psychology, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: Clinical studies indicate early traumatic experiences are high risk factors in the development of depression in adulthood. The pathways that mediate the long-term effects of early-life stress on pathophysiology of depression are still unclear. This article reviewed laboratory animal studies in which the early-life stress models and the stress-induced chronic behavioral and neurobiological changes associated with depression were examined. It is concluded that early-life stress influenced behavior implicated in motivation for reward and stress coping, but it didn't influence intrinsic behavior. These findings further demonstrated that early-life stress affected the development of depression by increasing individual predisposition to depression.

Key words: early-life stress, depression, behavior, neuroendocrine.