

· 论 著 ·

# 氟西汀和丙米嗪对应激诱导的青幼期大鼠 抑郁和焦虑样行为的不同影响<sup>☆</sup>

谢希<sup>\*△</sup> 邵枫<sup>\*</sup> 罗晓敏<sup>\*△</sup> 管西婷<sup>\*△</sup> 孟庆轩<sup>\*</sup> 王伟文<sup>\*\*</sup>

**【摘要】** 目的 建立青幼期大鼠的慢性应激抑郁模型,并探讨不同类型抗抑郁药物对其抑郁和焦虑样行为表现的影响。方法 青幼期大鼠(日龄30~50 d)接受3周慢性温和应激,同时随机分别给予选择性5-羟色胺重摄取抑制剂氟西汀和三环类抗抑郁剂丙米嗪(10 mg/kg i. p.)。采用蔗糖水偏好、旷场和高架十字迷宫测试评估大鼠的抑郁和焦虑样行为。结果 与对照组( $n=10$ )相比,慢性应激模型组( $n=11$ )大鼠体质量增长减慢,糖水偏好指数降低,上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。丙米嗪干预组( $n=10$ )的糖水偏好明显低于丙米嗪对照组( $n=10$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而氟西汀干预组( $n=11$ )与氟西汀对照组( $n=11$ )相比则没有明显差异( $P>0.05$ )。在旷场测试中,青幼期后期(PND52)正常对照组大鼠与其早期(PND29)相比旷场直立行为次数降低( $P<0.05$ ),但自发活动量(水平运动距离)没有明显差异( $P>0.05$ ),氟西汀干预明显增加大鼠直立行为次数( $P<0.05$ )。此外,PND52正常对照组大鼠与PND29相比在高架十字迷宫开放臂的进入次数和停留时间减少,而在闭合臂停留时间增加;应激模型组与正常对照组相比开放臂进入次数增加,闭合臂停留时间减少,上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 慢性应激诱导了青幼期大鼠的抑郁样行为。氟西汀而非丙米嗪可逆转大鼠的抑郁样行为。应激降低了青幼期大鼠的焦虑水平,而两种药物对焦虑行为均没有明显作用。

**【关键词】** 抑郁 应激 青幼期 丙米嗪 氟西汀

**【中图分类号】** R749.4;R749.053

**【文献标识码】** A

**Different effects of imipramine and fluoxetine on depression and anxiety-related behavior induced by stress in adolescent rats.** XIE Xi, SHAO Feng, LUO Xiaomin, GUAN Xiting, MENG Qingxuan, WANG Weiwen. Key Lab of Mental Health, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100101. China. Tel: 010-64864516.

**【Abstract】** **Objective** To establish chronic stress model of depression in adolescent rats and to examine the effects of different antidepressant treatment on depression and anxiety-related behaviors. **Methods** Male Wistar rats were given 21-day chronic mild stress (CMS) during their adolescence (postnatal day 30~50, PND30~50). During stress period, rats were treated with fluoxetine (10 mg/kg i. p.) or imipramine (10 mg/kg i. p.), respectively. After stress, rats were tested for behavioral observation using body weight gain, saccharine test, open field and elevated plus-maze (EPM). **Results** Compared with control/vehicle ( $n=10$ ) group, stress/vehicle ( $n=11$ ) group displayed lower weight gain, saccharine preference index and the number of rearing in open field ( $P<0.05$ ). Antidepressant fluoxetine, but not imipramine reversed anhedonia and the decrease of the number of rearing induced by stress. In addition, compared with early adolescent (PND29) rats, late adolescent (PND52) rats in control/vehicle group exhibited less open arm entries and open arm time, more closed arm time in EPM ( $P<0.05$ ). Rats in stress/vehicle group showed more open arm entries and less closed arm time than controls ( $P<0.05$ ). Both fluoxetine and imipramine had no effects on such changes. **Conclusions** Stress can induce the depression-like behavior in adolescent rats. Fluoxetine, but not imipramine, can effectively reverse anhedonia induced by stress. However, Both antidepressants have no significant effects on stress-induced decrease in developmental increment of anxious behavior during adolescence. These data suggest that chronic mild stress have complicated effects on depressive and anxious behavior in adolescent rats.

**【Key words】** Depression Stress Adolescent Imipramine Fluoxetine

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金项目(编号:30500158,30670708);中科院创新工程重要方向项目(编号:KSCX2-YW-R-131);973项目(编号:2007CB512306);中科院心理研究所发展基金(编号:09KF013001)

<sup>\*</sup> 中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室(北京 100101)

<sup>\*</sup> 通讯作者(E-mail: wangww@psych.ac.cn)

<sup>△</sup> 中国科学院研究生院

<sup>\*</sup> 北京大学心理学系

青少年抑郁症患者的症状和药物疗效反应与成年首发的抑郁症患者存在差异<sup>[1-2]</sup>。丙米嗪等三环类抗抑郁剂对青少年抑郁症的疗效与安慰剂相比没有显著差别<sup>[1]</sup>,而氟西汀等选择性五羟色胺重摄取抑制剂对此类患者有明确疗效<sup>[2]</sup>。上述抗抑郁药物疗效差异的生理基础尚不清楚,而早发性抑郁动物模型的研究可有助于阐明这些问题。慢性温和应激是经典的抑郁诱发模型。以成年动物为研究对象,研究已证实该模型具有较好的拟人类抑郁症的表面效度、结构效度和预测效度<sup>[3]</sup>。然而慢性温和应激对青幼龄大鼠行为的影响及不同类型抗抑郁剂的作用并不清楚。为此,本研究建立慢性温和应激诱导的青幼龄大鼠抑郁模型,并观察不同类型抗抑郁药物干预对其行为的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物和分组** 25 d龄(postnatal day 25, PND25)雄性Wistar大鼠63只,购自中国军事医学科学院实验动物中心。控制环境温度( $22 \pm 1$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,12 h明/暗周期(7:00/19:00)。动物到达后适应环境5 d,前3 d每天接受2 min抚摸以避免操作性应激。实验期间除了行为测试和应激处置,所有动物自由饮水、进食。将PND30大鼠随机分为模型组和对照组,前者又分为:应激模型组(stress/vehicle)( $n = 11$ ),丙米嗪干预组(stress/imipramine)( $n = 10$ )和氟西汀干预组(stress/fluoxetine)( $n = 11$ );后者分为:空白对照组(control/vehicle)( $n = 10$ ),丙米嗪对照组(control/imipramine)( $n = 10$ )和氟西汀对照组(control/fluoxetine)( $n = 11$ )。所有实验程序已通过中国科学院心理研究所动物管理和使用委员会审核和批准。

**1.2 慢性温和应激抑郁模型的建立及抗抑郁药物的干预方法** 在青幼期(PND30~50)给予模型组大鼠3周慢性温和应激<sup>[3]</sup>。刺激类型主要包括:食物和水剥夺,倾斜笼子( $45^{\circ}$ ),持续照明或明暗颠倒,潮湿垫料,配对笼养,频闪灯(180次/min),空瓶刺激(水剥夺后空水瓶刺激1 h),限制进食(2粒,食物剥夺后的3 h给予),热环境( $37^{\circ}\text{C}$ ,30 min),冷刺激( $8^{\circ}\text{C}$ ,30 min)。上述刺激随机安排于1周内,每日2~5种。对照组动物正常饲养。

应激期间,每天给相应的药物处置组大鼠腹腔注射丙米嗪(10 mg/kg)或氟西汀(10 mg/kg)。应激模型组和空白对照组腹腔注射0.9%生理盐水(1 mL/kg)。丙米嗪和氟西汀(均购自Sigma-Aldrich, St Louis, MO,

USA)溶于生理盐水,在使用前新鲜配制,其中氟西汀在 $37^{\circ}\text{C}$ 水浴加热促进溶解。每周进行1次体重测定,根据体重调整注射剂量。

**1.3 大鼠行为学表现评估** 快感缺乏(糖水偏好指数降低)和旷场行为(包括自发活动量和直立探索行为减少)是评价抑郁情绪的有效指标。抑郁患者中共病焦虑的比例很高。高架十字迷宫测试常用于评价大鼠的焦虑情绪。①糖水偏好测试:每周日测试1次。经20 h隔夜饮水剥夺后,进行1 h双瓶(一瓶饮用水,一瓶1%蔗糖溶液)测定,记录水和糖水的摄入量。糖水偏好指数为糖水摄入量与总的液体摄入量之比。②旷场测试:在应激前(PND28)和末次应激后PND51进行。将动物置于高50 cm、直径180 cm的圆形旷场中,记录大鼠在旷场内5 min的行为表现,包括水平活动距离和直立次数。其中水平活动距离通过行为跟踪分析系统(EthoVision, Noldus Information Technology b. v., Netherlands)自动获取,直立次数直接观察记录并通过录像校验。③高架十字迷宫测试:在旷场测试后(PND29和PND52)进行。装置高50 cm,开放臂和闭合臂均为110 cm $\times$ 10 cm $\times$ 10 cm(长 $\times$ 高 $\times$ 宽)。每次测试都将大鼠面向开放臂置于迷宫中央区。测试时间为5 min,通过计算机监测系统(MED-VPM-RS, Med Associate Inc, USA)自动记录开放臂进入次数和停留时间,闭合臂进入次数和停留时间。

**1.4 统计方法** 采用SPSS 13.0处理实验数据。所有数值以均值 $\pm$ 标准误( $M \pm SE$ )表示。以应激和药物处置为组间因素,时间为组内因素进行重复二因素方差分析(two-way ANOVA)。若交互作用显著,则进行ANOVA简单效应分析,LSD比较组间差异。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 体质量** 大鼠体质量变化如表1所示。二因素重复测量方差分析显示,时间因素对大鼠体质量有显著影响( $F = 875.28, P < 0.001$ )。空白对照组大鼠的体质量在实验期间明显增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。慢性应激明显抑制青幼龄大鼠的体质量增长( $F = 457.34, P < 0.001$ )。应激模型组、丙米嗪干预组和氟西汀干预组的体质量较其相应对照组均降低,差异有统计学意义( $F = 74.14, P < 0.001$ ;  $F = 92.90, P < 0.001$ ;  $F = 87.16, P < 0.001$ )。药物对大鼠体质量没有显著影响( $F = 0.34, P = 0.72$ )。

Table 1 Body weight of rats

表1 大鼠体重质量变化情况

M ± SE

Groups 组别	n	PND25(g)	PND30(g)	PND36(g)	PND43(g)	PND50(g)
Stress/vehicle 应激模型组	11	97.09 ± 1.22	125.73 ± 1.97	137.36 ± 3.03 <sup>1)</sup>	143.18 ± 4.31 <sup>1)</sup>	163.55 ± 4.62 <sup>1)</sup>
Stress/imipramine 丙米嗪干预组	10	98.10 ± 1.66	128.70 ± 1.65	136.90 ± 2.87 <sup>2)</sup>	150.20 ± 3.41 <sup>2)</sup>	166.80 ± 4.70 <sup>2)</sup>
Stress/fluoxetine 氟西汀干预组	11	99.55 ± 1.56	132.45 ± 2.37	140.27 ± 2.49 <sup>3)</sup>	151.45 ± 3.56 <sup>3)</sup>	161.64 ± 5.97 <sup>3)</sup>
Control/vehicle 空白对照组	10	100.20 ± 1.85	131.70 ± 1.85	182.00 ± 2.51	231.30 ± 2.65	277.40 ± 4.47
Control/imipramine 丙米嗪对照组	10	101.20 ± 1.95	131.60 ± 2.51	178.90 ± 2.27	223.30 ± 3.54	258.40 ± 7.15
Control/fluoxetine 氟西汀对照组	11	99.27 ± 2.15	135.00 ± 2.84	185.27 ± 3.37	229.55 ± 7.50	259.09 ± 7.76
F值		0.70	2.11	74.14	92.90	87.16
P值		0.63	0.08	<0.001	<0.001	<0.001

1) Compared with control/vehicle group, by LSD test,  $P < 0.05$  与相应日龄的空白对照组比较,经 LSD 检验,  $P < 0.05$

2) Compared with control/imipramine group, by LSD test,  $P < 0.05$  与相应日龄的丙米嗪对照组比较,经 LSD 检验,  $P < 0.05$

3) Compared with control/fluoxetine group, by LSD test,  $P < 0.05$  与相应日龄的氟西汀对照组比较,经 LSD 检验,  $P < 0.05$

**2.2 糖水偏好测试** 大鼠糖水偏好指数如表 2 所示。二因素重复测量方差分析显示,时间因素对糖水偏好指数有显著影响( $F = 4.44, P < 0.01$ )。空白对照组的糖水偏好指数在重复测量过程中逐渐升高,差异有统计学意义( $F = 5.38, P < 0.01$ )。应激与药物交互作用显著( $F = 4.2, P < 0.05$ )。慢性应激对糖水偏好指数有显著影响( $F = 25.3, P < 0.001$ )。在应激第 1 周(PND36),应激模型组糖水偏好值显著低于空白对照组( $P < 0.05$ );在应激第 2 周(PND43),应激模型组、丙米嗪干预组和氟西汀干预组糖水偏好指数分别低于空白对照组、丙米嗪对照组和氟西汀对照组( $P < 0.05$ );在应激第 3 周(PND50),应激模型组和丙米嗪干预组糖水偏好指数仍显著低于相应对照组( $P <$

0.05),而氟西汀干预组与氟西汀对照组的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.3 旷场测试** 旷场测试结果如表 3 所示。二因素重复测量方差分析表明,时间与药物交互效应明显( $F = 8.3, P < 0.01$ )。时间因素对大鼠直立行为有显著影响( $F = 38.74, P < 0.001$ )。与青幼期早期(PND28)相比,青幼期晚期(PND51)空白对照组大鼠的旷场直立行为次数明显减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在 PND51,氟西汀干预组的直立行为次数明显高于应激模型组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而丙米嗪干预组与应激模型组的直立行为次数没有显著差异( $P > 0.05$ )。另外,时间因素、应激和药物及其交互作用对大鼠自发活动量(水平运动距离)均没有显著影响( $P > 0.05$ )。

Table 2 Sucrose preference index of rats

表2 糖水偏好指数动态变化

M ± SE

Groups 组别	n	PND30	PND36	PND43	PND50
Stress/vehicle 应激模型组	11	0.74 ± 0.03	0.66 ± 0.05 <sup>1)</sup>	0.59 ± 0.06 <sup>1)</sup>	0.56 ± 0.08 <sup>1)</sup>
Stress/imipramine 丙米嗪干预组	10	0.81 ± 0.03	0.64 ± 0.06	0.58 ± 0.04 <sup>2)</sup>	0.62 ± 0.06 <sup>2)</sup>
Stress/fluoxetine 氟西汀干预组	11	0.79 ± 0.06	0.62 ± 0.06	0.61 ± 0.07 <sup>3)</sup>	0.80 ± 0.04
Control/vehicle 空白对照组	10	0.72 ± 0.05	0.85 ± 0.02	0.84 ± 0.03	0.88 ± 0.03
Control/imipramine 丙米嗪对照组	10	0.79 ± 0.05	0.79 ± 0.03	0.72 ± 0.06	0.83 ± 0.04
Control/fluoxetine 氟西汀对照组	11	0.79 ± 0.06	0.70 ± 0.06	0.72 ± 0.06	0.81 ± 0.03
F值		0.46	2.80	3.91	6.75
P值		0.81	<0.05	<0.01	<0.001

1) Compared with control/vehicle group, by LSD test,  $P < 0.05$  与相应日龄的空白对照组比较,经 LSD 检验,  $P < 0.05$

2) Compared with control/imipramine group, by LSD test,  $P < 0.05$  与相应日龄的丙米嗪对照组比较,经 LSD 检验,  $P < 0.05$

3) Compared with control/fluoxetine group, by LSD test,  $P < 0.05$  与相应日龄的氟西汀对照组比较,经 LSD 检验,  $P < 0.05$

Table 3 Locomotor activity in the open-field of rats

表3 大鼠旷场测试结果 *M ± SE*

Groups 组别	n	直立行为次数		水平运动距离(cm)	
		PND28	PND51	PND28	PND51
Stress/vehicle 应激模型组	11	16.64 ± 2.02	9.18 ± 0.96	4881.36 ± 249.74	5135.00 ± 308.71
Stress/imipramine 丙米嗪干预组	10	17.90 ± 2.35	13.00 ± 2.00	4820.00 ± 378.98	4809.60 ± 433.87
Stress/fluoxetine 氟西汀干预组	11	18.09 ± 2.13	16.73 ± 2.52 <sup>1)</sup>	4748.27 ± 213.26	4937.45 ± 331.13
Control/ vehicle 空白对照组	10	19.70 ± 2.03	11.50 ± 1.93 <sup>2)</sup>	4736.20 ± 222.67	4520.00 ± 276.06
Control/imipramine 丙米嗪对照组	10	20.50 ± 1.81	15.50 ± 2.39	5055.50 ± 370.05	5083.40 ± 325.39
Control/fluoxetine 氟西汀对照组	11	17.18 ± 1.46	14.00 ± 1.67	4341.45 ± 352.26	4365.64 ± 444.61
F 值		0.56	1.98	0.62	0.75
P 值		0.73	0.095	0.69	0.59

1) Compared with stress/vehicle group aged PND51, by *LSD* test, *P* < 0.05 与 PND51 的应激模型组比较,经 *LSD* 检验, *P* < 0.05

2) Compared with control/vehicle group aged PND28, by *LSD* test, *P* < 0.05 与 PND28 的空白对照组比较,经 *LSD* 检验, *P* < 0.05

**2.4 高架十字迷宫测试** 高架十字迷宫测试结果如表4所示。二因素重复测量方差分析表明,时间因素对大鼠开放臂进入次数和停留时间有显著影响(*F* = 3.4, *P* = 0.05; *F* = 11.58, *P* < 0.001)。随着年龄增加,空白对照组开放臂进入次数和停留时间明显减少,闭合臂停留时间明显增加,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。慢性应激对大鼠开放臂进入次数(*F* = 3.58, *P* < 0.05)和闭合臂停留时间(*F* = 8.21, *P* < 0.05)有显著影响。应激模型组与空白对照组相比开放臂进入次数明显增加,闭合臂停留时间显著减少,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。药物对大鼠开放臂进入次数、开放臂停留时间和闭合臂停留时间都没有影响(*P* > 0.05)。

齿类动物的发育阶段大致在出生后 28 ~ 56 d<sup>[4]</sup>,这是本研究中慢性应激给予时间选择的依据。体质量、糖水偏好指数(反映快感缺乏程度)和旷场行为(包括自发活动性和直立探索行为)是评价抑郁情绪的有效指标<sup>[5]</sup>。本研究结果表明,21 d 慢性温和应激刺激能够明显抑制青幼龄大鼠体质量增长,降低糖水偏好指数,但并不影响旷场自发活动性(类似的水平运动距离)。青幼期后期(PND52)对照组大鼠与其青幼期早期(PND29)相比直立行为明显减少,提示年龄因素相关的行为影响。上述结果表明,该模型能够有效诱发青幼龄大鼠的快感缺乏抑郁样行为。青幼龄大鼠对单一应激刺激,如束缚应激等的适应性明显高于成年大鼠<sup>[6]</sup>。因此,本研究采用多种复合刺激随机给予的慢性温和应激模式可能更加有效地诱导青幼龄大鼠抑郁样行为改变。

### 3 讨论

人类的青少年期大致从 13 ~ 18 岁,与之对应的啮

Table 4 Behaviors in elevated plus-maze of rats

表4 大鼠高架十字迷宫测试结果 *M ± SE*

Groups 组别	n	闭合臂进入次数		开放臂进入次数		闭合臂停留时间		开放臂停留时间	
		PND29	PND52	PND29	PND52	PND29	PND52	PND29	PND52
Stress/vehicle 应激模型组	11	13.73 ± 0.71	11.55 ± 0.79	5.36 ± 0.82	5.36 ± 1.10 <sup>1)</sup>	30.63 ± 1.66	29.84 ± 1.80 <sup>1)</sup>	86.15 ± 7.80	72.27 ± 8.10
Stress/imipramine 丙米嗪干预组	10	12.00 ± 1.18	14.33 ± 0.94	4.90 ± 0.91	4.50 ± 0.75	33.70 ± 2.55	28.64 ± 1.96	72.65 ± 9.77	64.00 ± 5.15
Stress/fluoxetine 氟西汀干预组	11	13.00 ± 0.54	14.60 ± 1.38	4.82 ± 0.95	5.60 ± 1.71	33.14 ± 1.96	32.47 ± 2.48	73.13 ± 9.14	60.00 ± 10.42
Control/ vehicle 空白对照组	10	11.60 ± 1.03	12.20 ± 0.99	6.20 ± 0.79	2.60 ± 0.99 <sup>2)</sup>	33.63 ± 1.94	41.58 ± 1.32 <sup>2)</sup>	74.79 ± 6.32	45.50 ± 7.36 <sup>2)</sup>
Control/imipramine 丙米嗪对照组	10	12.00 ± 0.47	11.80 ± 0.98	4.90 ± 0.77	4.20 ± 1.25	29.85 ± 2.34	32.83 ± 2.11	80.94 ± 10.33	70.50 ± 10.92
Control/fluoxetine 氟西汀对照组	11	10.27 ± 1.10	11.82 ± 0.84	4.33 ± 0.76	3.71 ± 0.92	37.30 ± 2.68	38.79 ± 2.33	60.53 ± 8.92	47.27 ± 7.82
F 值		2.07	2.50	1.68	1.69	1.45	6.05	1.01	1.77
P 值		0.08	0.04	0.16	0.15	0.22	<0.001	0.42	0.13

1) Compared with control/vehicle group aged PND52, by *LSD* test, *P* < 0.05 与 PND52 的空白对照组比较,经 *LSD* 检验, *P* < 0.05

2) Compared with control/vehicle group aged PND29, by *LSD* test, *P* < 0.05 与 PND29 的空白对照组比较,经 *LSD* 检验, *P* < 0.05

本研究结果表明,3周抗抑郁药物干预后,氟西汀干预组与氟西汀对照组的糖水偏好指数没有差异,而丙米嗪干预组的糖水偏好指数明显低于丙米嗪对照组,氟西汀干预组的旷场直立行为次数明显高于应激模型组,提示只有氟西汀逆转了青幼龄大鼠的抑郁样行为改变,而丙米嗪则缺乏这种作用。丙米嗪等三环类抗抑郁药和氟西汀等选择性五羟色胺重摄取抑制剂对青少年抑郁患者的治疗作用存在差异已得到临床实验研究的证实<sup>[7]</sup>。此外,Bylund等<sup>[8]</sup>的研究也表明,氯米帕明和氟西汀对不同发育阶段大鼠在强迫游泳测试中的“绝望”行为和不可逃避电击测试中的习得性无助行为的治疗作用存在差异。青幼期是哺乳动物前额叶皮质、杏仁核、海马等情绪调节脑区突触和受体大量产生和消除的重要阶段,也是单胺能神经系统发育和功能成熟的重要阶段<sup>[9]</sup>。其中,5-羟色胺能(5-HT)系统的各项发育指标的成熟早于去甲肾上腺素能(NE)系统2~3周。氟西汀主要作用于5-HT系统,而丙米嗪主要作用于NE系统<sup>[4]</sup>。如果抗抑郁药的有效性以其作用的神经递质系统完全发育成熟为基础,那么这或许可以解释作用于5-HT系统的药物比作用于NE系统的药物对青少年抑郁症的疗效更好。

高架十字迷宫测试常用于评价大鼠的焦虑情绪。本研究结果表明,相比青幼期早期,青幼期后期对照组大鼠高架十字迷宫开放臂进入次数和停留时间减少,闭合臂停留时间增加,提示青幼期发育不同阶段大鼠的焦虑水平增高。既往研究报道,人类青春期末期(青少年末期)的焦虑水平明显高于其他年龄阶段<sup>[10]</sup>;青幼期大鼠在明/暗箱和高架十字迷宫测试中的焦虑行为较其早期和成年期增加<sup>[11-12]</sup>。此外,本研究还发现慢性应激降低而不是增加青幼期大鼠焦虑水平的升高,表现在慢性应激增加了青幼龄大鼠开放臂进入次数,减少了闭合臂停留时间。有关慢性应激对青幼龄大鼠焦虑行为影响的研究结果并不一致。一些研究报道6d慢性社会隔离应激降低青幼龄大鼠在高架十字迷宫开放臂的停留时间,即升高其焦虑水平<sup>[6]</sup>。但也有研究发现,青幼龄(PND 30~45)复合慢性社会应激(每天1h隔离和更换同伴)降低雌鼠在高架十字迷宫测试中的焦虑样行为,但对同龄雄鼠没有影响<sup>[13]</sup>。应激的类型、时程以及性别等因素可能造成了上述差异。

综上所述,个体发育阶段是影响抑郁和焦虑行为以及应激和药物治疗作用的重要因素。以往基于成年人

和动物发展起来的方法可能不完全适用于青少年抑郁。建立符合青少年行为和生理特点的抑郁动物模型以及临床的追踪研究对阐明青少年抑郁的病理生理机制,筛查更加有效的青少年抑郁治疗药物具有重要意义。

#### 参 考 文 献

- [1] Wagner KD. Pharmacotherapy for major depression in children and adolescents [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29 (5): 819-826.
- [2] Emslie GJ, Mayes TL. Mood disorders in children and adolescents: psychopharmacological treatment [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(12): 1082-1090.
- [3] Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation [J]. *Psychopharmacology*, 1997, 134(4): 319-29.
- [4] Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000, 24(4): 417-463.
- [5] 肖正军,王艺明,沙维伟. 文拉法辛对抑郁症模型大鼠海马神经元细胞凋亡的影响 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2008, 34(1): 46-48.
- [6] Miller A. Social neuroscience of child and adolescent depression [J]. *Brain Cogn*, 2007, 65(1): 47-68.
- [7] Reed AL, Happe HK, Petty F, et al. Juvenile rats in the forced-swim test model the human response to antidepressant treatment for pediatric depression [J]. *Psychopharmacology*, 2008, 197(3): 433-441.
- [8] Bylund DB, Reed AL. Childhood and adolescent depression: Why do children and adults respond differently to antidepressant drugs [J]. *Neurochem Int*, 2007, 51(5): 246-253.
- [9] He J, Crews FT. Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 86(2): 327-333.
- [10] Hyman SE. Mood disorders in children and adolescents: an NIMH perspective. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(12): 962-969.
- [11] Doremus TL, Varlinskaya EI, Spear LP. Factor analysis of elevated plus-maze behavior in adolescent and adult rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006, 83(4): 570-577.
- [12] Hefner K, Holmes A. Ontogeny of fear-, anxiety- and depression-related behavior across adolescence in C57BL/6J mice [J]. *Behav Brain Res*, 2007, 17(6): 210-215.
- [13] McCormick CM, Smith C, Mathews IZ. Effects of chronic social stress in adolescence on anxiety and neuroendocrine response to mild stress in male and female rats [J]. *Behav Brain Res*, 2008, 187(2): 228-238.

(收稿日期:2009-06-02)

(责任编辑:曹莉萍)