

本文引用: 马玉龙, 贾冉, 张苗苗, 秦润笋, 陈海燕, 金杰. 抑郁症病证结合动物模型研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(9): 1720-1726.

抑郁症病证结合动物模型研究进展

马玉龙^{1,2}, 贾冉^{1,2}, 张苗苗¹, 秦润笋¹, 陈海燕¹, 金杰^{1*}

1.河南中医药大学第一附属医院脑病三区,河南 郑州 450000;2.河南中医药大学第一临床医学院,河南 郑州 450046

[摘要] 抑郁症是临床常见情绪障碍疾病,是当今社会重要的公共卫生问题。中医药在治疗抑郁症方面有丰富的临床经验,并且有明确的临床疗效,但其作用机制尚未完全明确。科学可靠的病证结合动物模型是探索中医药防治抑郁症相关机制的关键。通过查询相关中文数据库,归纳总结6种抑郁症病证结合动物模型,包括肝气郁结证、肝郁脾虚证、肾阴虚证、肾阳虚证、阴虚内热证、气虚证。对6种病证结合的具体造模方法和模型评价进行简单的阐述,同时提出并分析目前研究的不足之处,以期为研究人员提供参考。

[关键词] 抑郁症;病证结合;动物模型;中医证候;模型评价;研究进展

[中图分类号] R277

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.09.027

Research progress on animal models of depression integrating disease and pattern

MA Yulong^{1,2}, JIA Ran^{1,2}, ZHANG Miaomiao¹, QIN Runsun¹, CHEN Haiyan¹, JIN Jie^{1*}

1. The Third Department of Encephalopathy, the First Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China

[Abstract] Depression is a common clinical emotional disorder and an important public health problem in today's society. Chinese medicine has rich clinical experience and definite therapeutic efficacy in treating depression, but its mechanism of action is not yet fully clear. Scientific and reliable animal models that integrate disease and pattern is crucial for exploring the mechanisms related to preventing and treating depression with Chinese medicine. By querying relevant Chinese database, this study has summarized six kinds of animal models of depression integrating disease and pattern, including models for liver qi stagnation pattern, liver stagnation with spleen deficiency pattern, kidney yin deficiency pattern, kidney yang deficiency pattern, yin deficiency-induced internal heat pattern, and qi deficiency pattern. The specific modeling methods and evaluations of these six integrated disease and pattern models have been briefly elucidated. Additionally, the shortcomings of the current research have been proposed and analyzed in order to provide reference for researchers.

[Keywords] depression; integrating disease and pattern; animal model; TCM pattern; model evaluation; research progress

[收稿日期] 2024-02-05

[基金项目] 国家中医药管理局科技项目(GZY-KJS-2022-043-2);河南省科技攻关项目(222102310698);河南省自然科学基金项目(232300421185);河南省中医药科学研究专项课题项目(2022JDZX029)。

[通信作者] *金杰,男,博士,教授,硕士研究生导师,E-mail:j159371@126.com。

抑郁症是一种高度异质性的情绪障碍疾病,以情绪低落、兴趣丧失、精力不足为基本症状群,并伴有心理症状群、躯体症状群和认知症状群^[1]。研究显示,在全球范围内,每年约有5%的成年人患有抑郁症,是当今社会重要的公共卫生问题,并预测2030年抑郁症将成为全球疾病负担的首要原因^[2-3]。我国研究报告,成年人群抑郁症的终生患病率为3.4%,且女性患病率高于男性^[4]。抑郁症的病因和病理生理机制尚未完全清楚,目前研究认为单胺类神经递质假说、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴假说、免疫炎症假说、神经营养因子假说、神经可塑性和神经发生假说等均与抑郁症发病机制相关^[5-6]。

抑郁症在中医学中可归属于“郁证”“百合病”“脏躁”等情志病范畴。郁证的病名始见于《医学正传·郁证》,但早在《素问·举痛论篇》中就有关于情志致病的论述。现代《中医内科学》^[7]认为,抑郁症的主要病因是情志内伤,与脏气易郁密切相关;基本病机为气机郁滞、脏腑功能失调。中医药在治疗抑郁症方面有丰富的临床经验,研究发现,中药可通过多种途径发挥抗抑郁作用^[8],但其作用机制尚未完全明确。病证结合动物模型是中医药基础研究的重要载体,能够体现中医临床辨病与辨证相结合的特点,是中医药现代化研究较理想的动物模型^[9-10]。因此,建立科学稳定的抑郁症病证结合动物模型,有助于辅助模拟其生理病理状态及中医证候的特征,帮助探索中医药防治抑郁症的相关机制,推动中医药治疗抑郁症的发展。

1 抑郁症动物模型的建立与评价

科学合适的动物模型是开展抑郁症基础研究的重要工具,如探索抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的药理作用。抑郁症的模型动物多为大鼠和小鼠,以SD大鼠、天生对应激敏感的WKY大鼠、天生嗜酒的FH大鼠等为造模对象^[11]。抑郁症模型评价多基于动物行为学实验(包括糖水偏好实验、旷场实验、强迫游泳实验、悬尾实验、新奇物体探索实验、新奇环境摄食实验等),通过观测行为学指标或结合相关生化指标评价抑郁症模型的有效性^[12]。目前,抑郁症动物模型主要有以下几种。

1.1 应激模型

应激是抑郁症发生发展的重要危险因素,应激模型包括慢性不可预知温和应激、慢性束缚应激、习得性无助应激、行为绝望应激、社会失败应激、母婴分离应激模型^[13]。慢性不可预知温和应激和慢性束缚应激是使用最广泛的环境应激模型^[13-14]。慢性不可预知温和应激是将动物长期置于温和不可预知的应激环境中,采用多种低强度应激方法(包括昼夜颠倒、电击、断水、断食、高温刺激、潮湿垫料、倾斜鼠笼、夹尾等),每日随机给予一种应激,使动物不能预料未来的应激,平均每种应激使用1~2次^[15]。慢性束缚应激是将动物的身体进行束缚,将四肢捆绑固定,束缚于木板上或束缚于自制束缚管内,使动物无法移动、翻身等,每日束缚1~2次,每次3h^[6]。慢性不可预知温和应激是经典且广泛使用的抑郁症动物模型^[14-15],该模型长期的应激与抑郁症患者病因较相似,且引起的行为学和神经系统改变与抑郁症患者相似,其主要缺点是耗时,工作量大,动物对实验条件的变化反应敏感。

1.2 药物诱导模型

药物诱导的抑郁症模型是基于临床上药物之间的相互作用而设立的,药物主要包括利血平、糖皮质激素、5-羟色氨酸、高剂量阿扑吗啡。利血平是一种单胺递质耗竭剂,造模方法多采用腹腔注射利血平(每日2~4mg/kg),通过单次注射或多次注射(连续注射3d),诱导动物体温下降、眼睑下垂、木僵状态等特征^[17]。糖皮质激素诱导模型是基于应激假说建立的,造模方法采用腹腔注射或皮下注射氢化可的松(每日25mg/kg),持续21d或30d,通过人为改变动物糖皮质激素的水平,模拟抑郁症的生物学变化^[17]。

1.3 手术模型

嗅球切除是最常用的抑郁症动物手术模型,嗅球位于端脑前端,与边缘系统功能相关,嗅球损伤可引起情绪、行动、内分泌的异常,造模方法普遍采用嗅球吸除^[13]。嗅球切除模型模拟抑郁症相似度高,但其手术技术要求高,一致性难以控制,动物死亡率高。

1.4 遗传模型

抑郁症的发病机制复杂,具有一定的遗传因素,目前常见的遗传模型有FSL大鼠模型、WKY大鼠

模型、先天性习得性无助 cLH 大鼠模型^[13,18]。

2 抑郁症病证结合动物模型

2.1 肝郁证

2.1.1 肝气郁结证 抑郁症初起多以肝郁为主,因情志内伤,致肝失条达,气机不畅,而成肝气郁结;抑郁症肝气郁结证临床症状多见精神抑郁、善太息、胸闷胁胀、脘闷暖气、纳食差、大便不调等^[7,19]。

宋炜熙等^[20]给予 SD 大鼠慢性不可预知温和应激+孤养法+颈部戴枷法造模 21 d,采用糖水偏好实验、旷场实验评价其模型的有效性。该模型鼠出现水平运动和垂直运动次数明显减少、糖水偏好程度降低、进食量减少。该研究主要基于行为学指标进行模型的证候评价,对于中医证候评价标准未见详细描述。周国儿等^[21]给予 ICR 小鼠慢性束缚应激造模 35 d,根据一般状态、体质量变化及强迫游泳实验、旷场实验、自主活动实验评价其模型有效性;同时,基于行为学指标、精神状态、皮毛色泽、活动度及粪便情况等行中医证候评价。该模型具有抑郁症肝气郁结证的典型临床表现,说明该方法可成功建立抑郁症肝气郁结证模型。王伟等^[22]给予 Wistar 大鼠慢性束缚应激+孤养法造模 21 d,采用糖水偏好实验、旷场实验评价其模型的有效性。该模型鼠出现水平运动、垂直运动次数下降,糖水偏好程度下降,排便量增多。该研究基于行为学指标进行模型证候评价,但对于中医证候的评价标准未进行详细描述。

综上所述,抑郁症肝气郁结证动物模型所采用动物多为大鼠和小鼠,根据文献所得方法有 3 种:慢性不可预知温和应激+孤养法+颈部戴枷法、慢性束缚应激、慢性束缚应激+孤养法。抑郁症肝气郁结证模型的造模思路主要包括在抑郁症应激模型上进行中医辨证,或在抑郁症应激模型上施加其他物理因素,如孤养法、颈部戴枷法;多采用糖水偏好实验、旷场实验等行为学指标和中医证候核心特征来评价所建立的病证结合模型是否成功。抑郁症肝气郁结证模型通过结合物理因素模拟中医病因和病程,常用行为学指标对中医证候进行评价。然而,在行为学指标与中医证候特征的等效转化上,目前尚无统一标准。

2.1.2 肝郁脾虚证 肝郁脾虚证是抑郁症常见证型

之一,常由肝气郁结证转化而来,因长期肝失疏泄,气机不畅,致横逆克脾,脾虚失运而成肝郁脾虚证;临床多见精神抑郁等症状,伴有倦怠乏力,脘腹胀满,或腹痛、便溏等脾虚症状^[7,19]。

周国儿等^[21]给予 ICR 小鼠慢性束缚应激+喂食食醋法(饮用水中加入食醋,配制成 5%食醋溶液,全天饮用)造模 35 d,根据一般状态、体质量变化、行为学指标评价其模型的有效性;根据《素问·生气通天论篇》中“味过于酸,肝气以津,脾气乃绝”,在慢性束缚应激的抑郁症模型上结合喂食食醋法,以制备抑郁症肝郁脾虚证模型。该模型鼠出现懈怠懒动,皮毛疏松、粗糙无光泽且颜色发黄,拱背,大便时干时溏,身体逐渐消瘦,行为学实验有显著性差异,具有抑郁症肝郁脾虚证的典型临床表现,说明该方法可以成功建立抑郁症肝郁脾虚证模型。唐燕萍等^[23]给予 SD 大鼠慢性束缚应激+过度疲劳[每日在温水(22±1)℃中游泳 10 min]+饮食失节(隔日禁食,隔日足量给食)造模 21 d,根据一般状态、糖水偏好实验、旷场实验评价其模型的有效性。该造模方法从病证结合入手,根据肝郁脾虚的病机,在应激模型的基础上引入过度疲劳、饮食失节的条件进行病证模拟。该模型鼠出现神态倦怠、毛发干枯发黄、摄食量明显减少、体质量增加缓慢、大便性状溏泄或干结改变,行为学实验中水平运动、垂直运动次数明显减少,糖水偏好程度降低,具有抑郁症肝郁脾虚证的典型临床表现,说明该方法可以成功建立抑郁症肝郁脾虚证模型。王君等^[24]给予 SD 大鼠慢性束缚应激造模 21 d,根据一般宏观体征、体质量、进食量、行为学指标评价其模型的有效性,并基于此进行中医辨证。该模型表现出抑郁症肝郁脾虚证的典型临床表现,说明该方法可成功建立抑郁症肝郁脾虚证模型。童萍等^[25]给予 ICR 小鼠慢性不可预知温和应激+灌胃 15%大黄粉悬液 0.5 mL/d(于应激第 15~28 日,每日灌胃 3 次:早上 0.2 mL,中午 0.15 mL,晚上 0.15 mL),造模周期为 28 d,采用体质量、粪便性状、糖水偏好实验、旷场实验、悬尾实验、强迫游泳实验评价模型的有效性;从小鼠体质量和粪便性状进行中医证候评价,并采用布里斯托粪便性状评分评估肝郁脾虚证的严重程度。该模型小鼠表现出活动速度减慢、活跃度下降、蔗糖偏好指数降低、悬尾不

动时间和强迫游泳不动时间延长等,同时出现纳差、体质量增长缓慢、大便稀溏的症状,具备抑郁症肝郁脾虚证的症状学表现。李玉波等^[20]给予SD大鼠慢性不可预知温和应激造模14周,根据糖水偏好实验、旷场实验、脑组织和小肠组织中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平评价其模型的有效性。研究者将抑郁症临床症状等效转化为大鼠中医宏观表征,结合舌色的红、绿、蓝三原色(red, green, blue, RGB)值进行中医证候的评价,发现在应激后6~8周时模型鼠抑郁症肝郁脾虚证数量达到最大值;通过制订抑郁症肝郁脾虚证大鼠宏观表征量表进行证候积分评估,并作为证候疗效判定标准,以逍遥散反证该抑郁症肝郁脾虚证病证结合模型。但此方法的造模时间较长,对每只模型鼠的观察记录指标较多,工作量较大。慢性不可预知温和应激是目前抑郁症肝郁脾虚证应用最多的造模方法,张森等^[27]、李君玲等^[28]、万小敏等^[29]、王松楠等^[30]、蓝敏敏等^[31]研究者也采用此方法成功建立抑郁症肝郁脾虚证动物模型。

对于抑郁症肝郁脾虚证动物模型,根据文献所得造模方法有5种:慢性束缚应激+喂食食醋法、慢性束缚应激+过度疲劳+饮食失节、慢性束缚应激、慢性不可预知温和应激+大黄粉悬液灌胃法、慢性不可预知温和应激。抑郁症肝郁脾虚证动物模型所采用动物多为大鼠和小鼠,造模思路是在抑郁症应激模型上直接进行中医证候评价,或者结合行为干预、中药灌胃、食醋法模拟肝郁脾虚证。多采用行为学指标评价该病证结合模型,并结合肝郁脾虚证的核心特征对中医证候进行评价。此类模型建立方法多样,多为病因模型,造模方法基于中医病因理论。中医证候的评价思路主要依据证候的核心特征综合评价,以判断证候模型是否成功建立,具体方法是将行为学指标或一般表征等效转化为证候特征进行评价,但缺少证候标准和转化标准。

2.2 肾虚证

2.2.1 肾阴虚证 郁证日久耗伤阴精,肝肾阴亏,造成心肾不交,髓海不充,郁证由实证转为虚证。抑郁症肾阴虚证患者既有抑郁症的核心临床症状,同时具有因肾阴不足、心肾不交而出现虚烦少寐、易怒、健忘、头晕耳鸣、腰膝酸软、盗汗、口干咽燥、不嗜饮

食等肾阴虚症状^[32]。

陈晓阳等^[33]给予SD大鼠慢性不可预知温和应激+灌胃甲状腺素混悬液(每日2.5 mg/kg;甲状腺素片用蒸馏水配成浓度为0.25 mg/mL的混悬液)造模21 d,根据一般状态、体质量、糖水偏好实验、旷场实验评价抑郁症模型的有效性;从一般状态及体质量评价证候模型的有效性。研究者发现,该模型鼠出现糖水偏好降低,旷场实验中水平得分、垂直得分、清洁次数指标下降,中央格停留时间延长,一般状态中饮水量持续升高、捉拿时易激怒、毛无光泽、大便干燥、体质量增长缓慢,具备抑郁症肾阴虚证的表现。该研究团队继续采用慢性不可预知温和应激+灌胃甲状腺素混悬液模型进行研究,建立的模型具有抑郁症肾阴虚证的典型表现,说明该方法可以成功建立此病证模型^[34-35]。

抑郁症肾阴虚证动物模型的造模思路是在慢性应激抑郁症模型基础上联合药物诱导,是典型的复合模型。该病证模型评价采用抑郁症动物模型的行为学指标,结合肾阴虚证的核心临床特征。此类模型为病理模型,基于证候核心特征进行证候评价,但没有体现中医病因造模及中医的病程发展,中医证候表征及评价亦无统一标准。

2.2.2 肾阳虚证 中医学理论认为,肾阳为一身之元阳,肾阳不足,命门火衰,则推动温煦失常,凡病累及肾阳可出现精神萎靡、恍惚、疲惫,头目昏沉,记忆力下降,兴趣减退,男子阳痿、遗精、早泄,女子月经不调等症^[36-37]。

曹灵修等^[38]给予SD大鼠慢性不可预知温和应激+肌内注射氢化可的松注射液(于应激第8~21日开始,每日25 mg/kg)造模,周期为21 d,根据一般情况、强迫游泳实验、水迷宫实验及血清脑源性神经营养因子、5-HT、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)含量评价其模型的有效性;研究者发现该模型鼠出现食量减少、懒动嗜睡、大便稀溏、肛温降低、体质量降低、皮毛易脱落、缺少光泽的表现,基于此进行中医证候评价,提示成功建立抑郁症肾阳虚证模型。张楠茜等^[39]同样采取慢性不可预知温和应激+皮下注射氢化可的松注射液(每日25 mg/kg)进行造模,周期为30 d,行为学指标和相关生化指标提示成功建立抑郁症动物模型,但未

对肾阳虚证进行中医证候评价和描述。何书芬等^[40]给予SD大鼠肌肉注射氢化可的松(每日25 mg/kg;注射用氢化可的松琥珀酸钠粉针剂用生理盐水配成浓度为4 mg/mL),周期为21 d,根据一般四诊指标、体质量、体温、糖水偏好实验、旷场实验、强迫游泳实验、生化指标评价其模型的有效性。研究者发现该模型鼠生长发育缓慢,毛发枯燥无光泽,竖毛,泄泻,精神萎靡,对外来刺激反应迟钝,行动迟缓,常蜷缩在角落,体质量减轻,体温降低,脏器指数降低,血浆5-HT、NE的含量升高。根据抑郁症肾阳虚证的核心症状及相关生化指标,说明该方法可以成功建立抑郁症肾阳虚证模型。王旭艳等^[41]给予SD大鼠反复不定时皮下注射皮质酮(每日20 mg/kg;皮质酮先用1%二甲亚砜溶解,再加至含0.1%聚山梨酯80的生理盐水中,超声30 min制成均匀混悬液)造模,周期为28 d,通过糖水偏好实验、静止不动时间、一般情况评价抑郁症肾阳虚证模型的有效性,并将血清环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平及cAMP/环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)比值、脏器指数作为肾阳虚证的生化指标。该研究发现模型鼠糖水偏好降低、静止不动时间延长,同时出现掉毛、畏冷扎堆、蜷缩、精神不佳、活动量减少、进食减少的症状,cAMP水平及cAMP/cGMP比值、脏器指数降低,提示抑郁症肾阳虚证动物模型成功建立。

目前,从肾论治郁证的研究较少且不够深入,抑郁症肾阳虚证动物模型基本采用大鼠为造模动物,造模思路较为单一,主要是给予外源性糖皮质激素诱导。根据文献所得造模方法为3种:慢性不可预知温和应激+注射氢化可的松、注射氢化可的松、注射皮质酮。抑郁症肾阳虚证模型的研究中,多采用行为学指标对抑郁症模型进行评价,基于行为学指标及肾阳虚证的核心特征,并结合生化指标cAMP水平和cAMP/cGMP比值、脏器指数对中医证候进行评价。此类造模方法直接使用药物诱导病理症状,是常见的病理模型。注射氢化可的松模型是中医肾阳虚证常用的模型,同时也是抑郁症药物诱导模型的一种,但其造模方法未体现中医的病因及病程发展,且药物诱导的给药时间无统一标准。

2.3 阴虚内热证

潘瑾等^[42]给予SD大鼠慢性不可预知温和应激+灌胃热性中药(每日62 g/kg,每次3 mL;熟附子、肉桂、干姜按照1:1:1的比例混合,进行浸泡煎煮,65℃水浴浓缩为含生药量4.1 g/mL的水煎剂)造模,周期为28 d,根据一般基础状况和行为学指标评价其模型的有效性。研究者根据模型鼠一般状态、体温、肛温、体质量、寒热趋向行为检测、可代谢能指标(通过代谢笼收集大鼠24 h食量、饮水量、尿量和粪便量,利用氧弹热量计检测计算大鼠单位体质量可代谢能)进行中医证候评价。其后该研究团队^[43]继续采用此造模方法进行研究,建立的模型具有抑郁症阴虚内热证的典型症状。

该模型造模思路是在抑郁症模型基础上结合中药灌胃,模拟过量服用辛温燥热之品导致阴液暗耗,阴虚无以制阳,阴阳失衡而出现的阴虚内热证。此类模型应用较少,对于中医宏观表征无统一标准,在中医证候评价上结合寒热趋向行为检测、可代谢能指标具有一定的合理性,但仍需要进一步研究其可靠性和稳定性。

2.4 气虚证

陈茵等^[44]给予BALB/c小鼠慢性不可预知温和应激造模28 d,根据开场测试、糖水偏好实验、悬尾实验、强迫游泳实验、负重游泳实验、新奇环境摄食、掌纹脉络血色度测试、皮毛评分、抓力测试等行为学指标评价其模型的有效性;以抓力、负重游泳时间作为气虚证评价指标。研究者发现,该模型鼠体质量、糖水偏好下降,负重游泳时间减少,抓力和掌纹血色度下降,说明成功建立了抑郁症气虚证模型。

研究发现,证候的差异性受遗传和环境所影响,在不同抑郁症疾病模型中,BALB/c小鼠均表现出气虚证候^[45]。陈茵等^[44]给予BALB/c小鼠慢性不可预知温和应激,通过气虚证候检测以及行为学指标发现,此品系小鼠表现出气虚证候,进一步支持了遗传品系的稳定作用。慢性不可预知温和应激的BALB/c小鼠模型基于遗传与环境进行病证结合造模,此方法目前使用较少,需要进一步研究和优化。

3 总结与展望

结合以上论述,本研究发现抑郁症病证结合动

物模型基本采用大鼠或小鼠作为模型动物,多为诱发模型,造模思路主要包括两种。(1)在抑郁症动物模型上直接进行辨证,从动物的行为学表现、宏观表征及生化指标评价其中医证候属性,从而确定某一病证结合模型的有效性;或将中医证候诊断标准等效转化为模型动物的行为学及四诊表现以进行中医证候评价。(2)采用抑郁症动物模型结合中医证候因素以建立抑郁症病证结合动物模型,包括中药灌胃、物理刺激、模拟中医病因等证候因素。此类模型多为复合模型,基于中医理论对中医病因和病程进行模拟,如结合过度疲劳、饮食失节、过量服用热性中药等。

病证结合动物模型旨在尽可能地模拟目标疾病及中医证候,是展示和验证中医药干预效果的载体。目前所建立的抑郁症病证结合动物模型仍存在以下问题。(1)抑郁症造模方法不统一。应激诱导和药物诱导是常用的抑郁症动物诱导模型,但不同研究者的执行标准不完全相同,如应激方式、给药时间及剂量。(2)造模思路存在局限性,证候造模因素不统一。抑郁症动物模型结合证候单因素是常用的造模思路,证候因素及施加标准是否符合和体现中医病因病机的动态发展尚不明确。(3)抑郁症病证结合动物模型评价体系不标准。中医临床证候研究尚处于探索阶段,证候评价体系未完全建立和统一,而抑郁症病证结合动物模型的证候评价方面也面临同样的问题。本课题组认为中医证候动物模型评价思路可根据中医学理论,探讨抑郁症中医证型的核心证候标准,建立临床症状、行为学表现及中医证候表征三者之间的等效转化标准,以核心证候表征作为证候评价标准。总之,制备抑郁症病证结合动物模型需要继续深入研究病与证之间的关系,更好地体现中医病因病机理论,充分结合行为学表现、中医宏观表征与微观指标,完善规范模型的构建思路和评价体系,以建立科学理想的病证结合动物模型,进一步揭示中医药防治抑郁症的机制,推动中医药现代化发展。

参考文献

- [1] MARWAHA S, PALMER E, SUPPES T, et al. Novel and emerging treatments for major depression[J]. *Lancet*, 2023, 401(10371): 141–153.
- [2] CUI L, LI S, WANG S, et al. Major depressive disorder: Hypothesis, mechanism, prevention and treatment[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 30.
- [3] MONROE S M, HARKNESS K L. Major depression and its recurrences: Life course matters[J]. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2022, 18: 329–357.
- [4] LU J, XU X F, HUANG Y Q, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: A cross-sectional epidemiological study[J]. *The Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981–990.
- [5] CRUZ-PEREIRA J S, REA K, NOLAN Y M, et al. Depression's unholy trinity: Dysregulated stress, immunity, and the microbiome[J]. *Annual Review of Psychology*, 2020, 71: 49–78.
- [6] CASTRÉN E, MONTEGGIA L M. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action[J]. *Biological Psychiatry*, 2021, 90(2): 128–136.
- [7] 吴勉华, 石岩. 中医内科学[M]. 新世纪5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 311–317.
- [8] 王春芳, 田文国, 陈金鹏, 等. 中药抗抑郁作用及其机制研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(9): 2890–2901.
- [9] 梁媛, 余楷杰, 巩子汉, 等. 证候动物模型研制的现状、瓶颈与发展路径探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(3): 385–388, 419.
- [10] 钟森杰, 李静, 李琳, 等. 病证结合动物模型研究思路述评[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(8): 141–144.
- [11] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 1104.
- [12] GENCTURK S, UNAL G. Rodent tests of depression and anxiety: Construct validity and translational relevance[J]. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 2024, 24(2): 191–224.
- [13] BECKER M, PINHASOV A, ORNOY A. Animal models of depression: What can they teach us about the human disease?[J]. *Diagnostics*, 2021, 11(1): 123.
- [14] STREKALOVA, TATYANA, et al. Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: Facts, artifacts, and future perspectives[J]. *Psychopharmacology*, 2022, 239: 663–693.
- [15] NOLLET M. Models of depression: Unpredictable chronic mild stress in mice[J]. *Current Protocols*, 2021, 1(8): e208.
- [16] SCOTT K, PHAN T T, BOUKELMOUNE N, et al. Chronic restraint stress impairs voluntary wheel running but has no effect on food-motivated behavior in mice[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2023, 107: 319–329.
- [17] 陈侯祯, 姜宁, 裴海月, 等. 基于文献数据库的药物诱导的抑郁动物模型的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(5): 134–144.
- [18] BIELER M, HUSSAIN S, DAALAND E S B, et al. Changes in

- concentrations of NMDA receptor subunit GluN2B, Arc and syntaxin-1 in dorsal hippocampus Schaffer collateral synapses in a rat learned helplessness model of depression[J]. *The Journal of Comparative Neurology*, 2021, 529(12): 3194-3205.
- [19] 赵钟辉, 李俊男, 陈晓风, 等. 中西医结合诊疗抑郁症[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(10): 1135-1138, 1130.
- [20] 宋炜熙, 陈婷婷, 曹小军, 等. 慢性应激大鼠肝郁气滞证水通道蛋白的表达[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(5): 1260-1262.
- [21] 周国儿, 吴静, 黄云娟, 等. “肝郁气滞”及“肝郁脾虚”型抑郁症动物模型建立初探[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(5): 1035-1038.
- [22] 王伟, 陈英茂, 王玉来, 等. 柴胡疏肝散改善肝郁结型大鼠抑郁症的机制: 基于 microPET/CT 方法[J]. *分子影像学杂志*, 2023, 46(4): 575-582.
- [23] 唐燕萍, 宋炜熙, 陈婷婷, 等. 慢性应激大鼠肝郁脾虚证水通道蛋白的表达[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16(11): 68-70.
- [24] 王君, 薛哲, 刘玥芸, 等. 柴胡皂苷 a 对肝郁脾虚型抑郁症大鼠海马 Notch 信号通路的神经保护作用研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2022, 36(6): 13-17, 28.
- [25] 童萍, 李玉芳, 李睿博, 等. 基于“病证结合”构建与评价一种新的抑郁症肝郁脾虚证小鼠模型[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(1): 50-53.
- [26] 李玉波, 于眉, 李君玲, 等. 方剂反证在构建病证结合动物模型中的作用: 以逍遥散反证抑郁症肝郁脾虚证为例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(23): 44-50.
- [27] 张森, 刘慧慧, 董宝强, 等. 艾灸干预肝郁脾虚型抑郁大鼠海马 CaMK II 表达研究[J]. *针灸临床杂志*, 2017, 33(12): 69-72.
- [28] 李君玲, 马雪玲, 李玉波, 等. 基于脑功能核磁的抑郁症肝郁脾虚证大鼠中枢分子生物学基础研究 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(9): 2130-2135.
- [29] 万小敏, 周蓉, 黄昕彤, 等. 逍遥散对慢性不可预知温和应激肝郁脾虚型抑郁症大鼠海马区 IL-6、TNF- α 影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(2): 47-51.
- [30] 王松楠, 单德红, 刘慧慧, 等. 艾灸对肝郁脾虚型抑郁大鼠海马体 CREB、P-CREB 表达影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(11): 170-173.
- [31] 蓝敏敏, 张铮, 郑于林, 等. 逍遥散对肝郁脾虚型抑郁症大鼠模型行为学和学习记忆的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(1): 185-190.
- [32] 宋清雅, 孙龙吉, 崔人匀, 等. 从肾虚论治郁证[J]. *河南中医*, 2019, 39(4): 499-504.
- [33] 陈晓阳, 李晟, 邹志, 等. 忧虑康液对抑郁肾虚大鼠 5-HT 和肾形态学的影响[J]. *湖南中医杂志*, 2010, 26(1): 95-98.
- [34] 秦莉花, 李晟, 陈晓阳, 等. 滋肾益脑方对肾阴虚抑郁模型大鼠脑源性神经营养因子、酪氨酸激酶受体 B 基因表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(5): 1293-1295.
- [35] 陈晓阳, 陈容, 李晟, 等. 肾阴虚抑郁症大鼠模型的建立及评价[J]. *湖南中医药大学学报*, 2007, 27(5): 28-31.
- [36] 游俐芳, 陈甦, 许成. 从温阳解郁治疗抑郁症的理论探讨[J]. *云南中医中药杂志*, 2023, 44(4): 114-116.
- [37] 刘舰遥, 任路, 杨洋. 基于少阳枢机理论探讨肾阳虚型抑郁的病机与治疗[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 537-540.
- [38] 曹灵修, 任路. 温肾通督针法对抑郁症肾阳虚证模型大鼠相关神经递质及 cAMP-RAF1 信号通路的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(1): 141-148.
- [39] 张楠茜, 张凯月, 吕经纬, 等. 全氏光明丸对肾阳虚型抑郁症大鼠的抗抑郁物质基础和作用机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(5): 1982-1988.
- [40] 何书芬, 居文政, 胡浩彬, 等. 肾阳虚型抑郁症大鼠模型的建立和评价[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(1): 140-143.
- [41] 王旭艳, 王鑫鑫, 冯振宇, 等. 温阳解郁汤对肾阳虚型抑郁大鼠 PI3K/Akt 信号通路及神经递质的影响[J]. *中国药房*, 2023, 34(6): 671-677.
- [42] 潘瑾, 潘文超, 迟显苏, 等. 百合地黄汤治疗阴虚内热型抑郁症的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(12): 31-38.
- [43] 潘文超, 迟显苏, 王堉, 等. 百合地黄汤对阴虚内热型抑郁症大鼠百合病情志症状的改善作用[J]. *中成药*, 2023, 45(5): 1652-1657.
- [44] 陈茵, 邹之璐, 何骁隼, 等. 抑郁症气虚证候模型小鼠的药物反证与分子信号研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(2): 147-151.
- [45] 温小雨, 孙玉浩, 李卓娴, 等. 不同品系大、小鼠抑郁症模型研究进展[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(21): 1674-1680.

(本文编辑 周旦)