

# 模拟失重大鼠的抑郁样行为学表现

陈怡西<sup>1</sup>, 王琮<sup>1\*</sup>, 张永亮<sup>2</sup>, 陈善广<sup>3</sup>, 陈晓萍<sup>3</sup>, 高江晖<sup>4</sup>, 刘新民<sup>4\*</sup>

- (1. 泸州医学院, 四川 泸州 646000; 2. 西北工业大学生命学院, 西安 710072;  
3. 中国航天员科研训练中心 人因工程重点实验室, 北京 100094;  
4. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193)

**[摘要]** 目的: 研究大鼠尾部悬吊模拟失重所致的抑郁样行为学表现并进行初步的机制探讨。方法: 利用大鼠模拟失重尾吊14 d, 以空场实验、新奇事物实验、新奇抑制摄食实验、强迫游泳和穿梭实验研究大鼠行为学表现, 采用酶联免疫分析大鼠血清皮质酮和促肾上腺皮质激素的含量; 采用蛋白质印迹法检测大鼠大脑皮层脑源性神经营养因子(BDNF)蛋白的变化。结果: 空场试验结果显示, 模型组与对照组相比, 自主活动能力下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )、爬壁次数减少[模型组( $0.70 \pm 0.95$ )次, 正常组( $10.16 \pm 3.78$ )次,  $P < 0.01$ ], 新奇事物和新奇抑制摄食实验潜伏期延长, 强迫游泳的不动时间增加, 穿梭实验主动穿梭次数减少( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 血清皮质酮、促肾上腺皮质激素水平升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 大脑皮层中BDNF表达下降( $P < 0.01$ )。结论: 大鼠尾部悬吊14 d模拟失重可出现抑郁样行为表现。

**[关键词]** 模拟失重; 抑郁样行为; 皮质酮; 促肾上腺皮质激素; 脑源性神经营养因子

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0141-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170141

**[收稿日期]** 20131122(013)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81001655); 人因工程重点实验室开放基金项目(HF2012-K-06); 航天医学基础与应用国家重点实验室开放基金项目(SMFA12K01)

**[第一作者]** 陈怡西, 在读硕士, 从事神经药理学研究, Tel: 13261860703, E-mail: cyixi714@126.com

**[通讯作者]** \*王琮, 博士, 副研究员, 从事中药神经药理学与航天医学研究, Tel: 0830-3161283, E-mail: wqimplad@126.com;

\*刘新民, 博士, 研究员, 从事中药神经药理学与方法学研究, Tel: 010-57833245, E-mail: liuxinmin@hotmail.com

- [7] Yun M R, Im D S, Lee S J, et al. 4-hydroxynonenal enhances CD36 expression on murine macrophages via p38MAPK-mediated activation of 5-lipoxygenase [J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(5): 692.
- [8] Vidal C, Gomez-Hernandez A, Sanchez-Galan E, et al. Lieofelone, a balanced inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, reduces inflammation in a rabbit model of atherosclerosis [J]. J Pharmaceutol Exp Ther, 2007, 320(1): 108.
- [9] 钱卫东, 方祝元, 蒋卫民, 等. 降脂抗氧化剂对高血压患者高敏C反应蛋白和血管内皮功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(20): 3583.
- [10] 胡大一, 马长生. 心脏病学 2012 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 105.
- [11] 熊兴江, 王阶. 血脂异常辨治思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(10): 1349.
- [12] 钱卫东, 钱小奇. 高脂血症中医论治法则探讨 [J]. 陕西中医, 2002, 23(8): 712.
- [13] 徐浩. 活血解毒中药抗炎及稳定易损斑块的探索与思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(5): 393.
- [14] 尤忠一, 解金兴, 卞善述, 等. 首乌山楂葛根等中药合剂的调脂作用及降 ox-LDL 作用 [J]. 镇江医学院学报, 2000, 10(2): 234.
- [15] 钱卫东, 陈晓虎. 清热活血法干预急性冠脉综合征炎症反应的临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(1): 17.
- [16] Wang J, Xiong X J. Current situation and perspectives of clinical study in integrative medicine in China [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012, Article ID 268542.

[责任编辑] 聂淑琴

## Depressive Behavioral on Rats of Simulated Weightlessness

CHEN Yi-xi<sup>1</sup>, WANG Qiong<sup>1\*</sup>, ZHANG Yong-liang<sup>2</sup>, CHEN Shan-guang<sup>3</sup>,  
CHEN Xiao-ping<sup>3</sup>, GAO Jiang-hui<sup>4</sup>, LIU Xin-min<sup>4\*</sup>

(1. Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China;

2. School of Life Sciences, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China;

3. Astronaut Research and Training Center of China, Science and Technology on Human Factors and Engineering Laboratory, Beijing 100094, China;

4. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China)

**[ Abstract ] Objective:** To study the depressive behavior induced by simulated weightlessness in rats and the possible mechanism. **Method:** Simulating weightlessness (SW) 14 days to rats, the open field test, the novel object test, the novelty suppressed feeding test, the forced swimming test and the shuttle box test were applied to evaluate the depressive-behavior in rats. The concentration of serum corticosterone and adrenocorticotrophic were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the changes of the brain-derived neurotrophic factor was measured by western blotting experiment. **Result:** The results of the open field test were as follows: compared with the control group, the ability of locomotor activity and the number of climbing wall decreased in the SW model rats. The latency of novel object test and the novelty suppressed feeding test in the rats of the model group were longer than those of the control group. The immobility time in the forced swimming test was longer and the number of active avoidance of shuttle box test were lower than the control group. Moreover, the hormone levels of serum corticosterone (CORT) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) increased in the rats of the model group than those of the control group. While, the expression of brain-derived neurotrophic factor brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the brain of rats in the model group declined than that of the control group. **Conclusion:** To simulate weightlessness for 14 days can induce the depressive behavior in rats.

**[ Key words ]** simulate weightlessness; depressive behavior; corticosterone; adrenocorticotrophic hormone; brain-derived neurotrophic factor

航天飞行中,失重作为一种引起应激的物理刺激可引起诸多不良的生理效应,诸如:尾部悬吊模拟失重可引起大鼠学习记忆能力的变化<sup>[1]</sup>;失重可提高大鼠心肌氧化水平,影响心肌的收缩功能<sup>[2]</sup>;同时间期的失重应激环境可使机体出现骨量丢失,从而严重影响航天员的健康<sup>[3]</sup>。应激可引起人类及动物的下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能亢进,从而出现抑郁状态<sup>[4]</sup>。尾部悬吊模拟失重应激程度较轻,可长时间模拟失重状态<sup>[5]</sup>。刘军莲等<sup>[6]</sup>报道,航天特因环境下 28 d 大鼠表现出抑郁样行为。本文对尾部悬吊 14 d 大鼠模拟失重所致动物抑郁状态进行研究,为建立模拟失重所致持续应激抑郁样行为研究提供一种可靠的动物模型,为我国后续中长期飞行提供实验资料。

### 1 材料

**1.1 动物** SD 雄性大鼠,180 ~ 200 g,SPF 级,源于

军事医学科学院实验动物中心,合格证号 SCXK(军)2007-004。适应性饲养后进行实验。

**1.2 仪器** 大鼠空场实验实时检测系统、大鼠穿梭实时检测系统、大鼠强迫游泳实时检测系统(均由北京鑫海华仪公司、中国航天员科研训练中心和中国医学科学院药用植物研究所联合研制),双垂直板电泳槽、转移电泳槽、电泳仪、ChemiDoc XRS + Imager(均为美国 Bio-Rad 公司)。

**1.3 试剂** 大鼠皮质酮(CORT)酶联免疫分析测试盒、大鼠促肾上腺皮质激素(ACTH)酶联免疫分析测试盒(RD 公司,USA),BDNF Rabbit Ab(Cell Signaling 公司)。

### 2 方法

**2.1 分组** 动物随机分为对照组和模型组,每组 10 只,自由饮食饮水,室内温度(24 ± 2) °C,12 h 照明/12 h 黑暗环境。动物实验遵守国际实验动物伦

理学要求。

**2.2 尾吊模拟失重大鼠模型的建立** 采用陈杰<sup>[5]</sup>等大鼠尾部悬吊方法悬吊 2 周,大鼠保持头低位(约 30 度),前肢着地,后肢离地,可以自由进食饮水。

### 2.3 指标检测

**2.3.1 空场实验** 尾吊 14 d 后,将动物放入自主活动测试仪测量动物 15 min 活动情况并记录动物的爬壁次数。

**2.3.2 新奇事物试验** 将大鼠置于自主活动测试箱内并放置新奇事物,记录大鼠 5 min 内第一次接触新奇事物的潜伏期(5 min 内无接触,则潜伏期记录为 5 min)。

**2.3.3 新奇抑制摄食试验<sup>[7]</sup>** 将大鼠置于 50 cm × 36 cm 聚丙烯盒中,观测时光线强度大于饲养环境,中心放置一大小相等的食丸,大鼠禁食 48 h(不禁水)后从敞箱的一角放入,记录 5 min 内第一次摄食的潜伏期(开始咬食丸而不是仅嗅或玩弄食丸)。

**2.3.4 强迫游泳试验** 根据 Porslt 建立的方法<sup>[8]</sup>,实验分 2 d 进行。第 1 天将大鼠置于盛有自来水的玻璃缸(直径 18 cm,高 40 cm)中,水深 23 cm,水温 25 ℃,游泳 15 min 后取出,置于电热取暖器旁用干布将身体上水擦拭后烤干。第 2 天再次将大鼠放入上述同等条件水缸中,记录大鼠在 5 min 内的累计不动时间。

**2.3.5 大鼠穿梭试验** 打开计算机,点击 Anics.exe 运行程序。将大鼠由侧门放入穿梭测试箱中,设置电刺幅度 30 V,选择计次模式,设置训练次数 30 次,各项参数设置结束后,开始试验。以主动穿梭次数来反应动物的行为状态。

**2.3.6 血清皮质酮和促肾上腺皮质激素的测定** 本试剂盒采用双抗体夹心法测定血清中皮质酮(CORT)/促肾上腺皮质激素(ACTH)水平。用纯化的大鼠 CORT/ACTH 抗体包被微孔板,向包被单抗的微孔中依次加入 CORT/ACTH,再与 HRP 标记的 CORT/ACTH 抗体结合,形成抗体-抗原-酶标抗体复合物,经过彻底洗涤后加底物 TMB 显色。TMB 在 HRP 酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下最终转化成黄色。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度,通过标准曲线计算血清中 CORT/ACTH 浓度。

**2.3.7 蛋白质印迹法(Western blot)实验** 将皮层组织称重,加入预冷的蛋白裂解液(1:9),裂解液含 1% PMSF,1% Cocktail 和 1% 磷酸酶抑制剂。冰上超声破碎,充分裂解后,制备成 10% 组织匀浆。离心

取上清,留部分检测蛋白质浓度,其余蛋白样品与 5 × 上样缓冲液(比例为 4:1)混匀,100 ℃ 煮 5 min(煮前用封口膜封闭 EP 管口,以防煮沸时炸开),将煮好的样品在冰中迅速冷却,放入 -20 ℃ 保存。取蛋白样品 50 μg,上样,以 80 V 进行电泳,约 30 min 后进入分离胶,此时溴酚蓝被压成一条线;调至 120 V,直至溴酚蓝染料前沿至胶底。以 320 mA,2 h,转移到 PVDF 膜上。5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h,PVDF 膜用一抗(BDNF)孵育 4 ℃ 过夜。次日加二抗,室温孵育 1 h,PVDF 膜经 SuperECL Plus 超敏发光液显色,放入 BIO-RAD 凝胶成像仪检测化学发光并照相。

**2.4 统计学处理** 实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,使用 SPSS 13.0 中 Independent-Samples *T* Test 对相应指标进行统计分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 空场试验** 由表 1 可见,对照组大鼠运动总路程,平均速度,运动总时间,中央区运动路程,中央区运动时间,中央区静息时间,周边区运动路程,周边区运动时间,周边区运动速度,探索区运动路程,探索区运动速度较模型组多。而静息总时间,周边区静息时间较模型组少。

表 1 尾吊 14 d 大鼠模拟失重抑郁样行为自主活动变化( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

项目	对照组	模型组
运动总路程/cm	5 718 ± 1 120	3 027 ± 1 253 <sup>2)</sup>
平均速度/cm·s <sup>-1</sup>	8.1 ± 1.0	5.7 ± 1.2 <sup>2)</sup>
运动总时间/s	455 ± 66	275 ± 109 <sup>2)</sup>
静息总时间/s	445 ± 66	624 ± 109 <sup>2)</sup>
中央区运动路程/cm	695 ± 256	125 ± 123 <sup>2)</sup>
中央区运动时间/s	55 ± 21	9 ± 9 <sup>2)</sup>
中央区运动速度/cm·s <sup>-1</sup>	12.7 ± 1.6	11.9 ± 5.8
中央区静息时间/s	42 ± 14	12 ± 19 <sup>2)</sup>
周边区运动路程/cm	3 658 ± 747	2 248 ± 704 <sup>2)</sup>
周边区运动时间/s	287 ± 37	203 ± 57 <sup>2)</sup>
周边区运动速度/cm·s <sup>-1</sup>	12.7 ± 1.1	10.9 ± 1.0 <sup>2)</sup>
周边区静息时间/s	289 ± 74	500 ± 151 <sup>2)</sup>
探索区运动路程/cm	1 365 ± 447	654 ± 648 <sup>1)</sup>
探索区运动时间/s	114 ± 37	62 ± 59
探索区运动速度/cm·s <sup>-1</sup>	12.0 ± 1.1	10.3 ± 1.1 <sup>2)</sup>
探索区静息时间/s	113 ± 42	112 ± 72

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 2 同)。

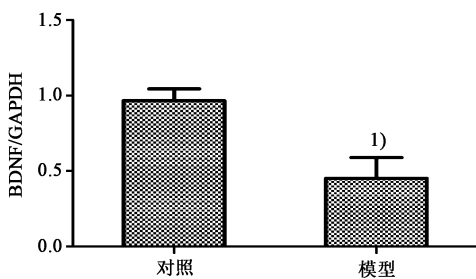
**3.2 新奇事物试验、新奇抑制摄食试验、强迫游泳试验、大鼠穿梭试验** 由表 2 可见,与对照组比,模型组大鼠爬壁次数显著减少 ( $P < 0.01$ ),在新奇环境中接触新奇事物的潜伏期明显延长 ( $P < 0.01$ ),新奇环境中的摄食潜伏期明显延长 ( $P < 0.01$ ),强迫游泳试验中不动时间明显延长 ( $P < 0.01$ ),在大鼠穿梭试验中主动穿梭次数明显减少 ( $P < 0.01$ ),尾吊 14 d 后体重明显降低。

表 2 尾吊 14 d 大鼠模拟失重抑郁样行为学表现 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

指标	对照组	模型组
爬壁次数/次	10.60 ± 3.78	0.70 ± 0.95 <sup>2)</sup>
新奇事物潜伏期/s	68 ± 39	275 ± 81 <sup>2)</sup>
新奇摄食潜伏期/s	71 ± 29	141 ± 69 <sup>2)</sup>
强迫游泳不动时间/s	52 ± 9	75 ± 14 <sup>2)</sup>
主动穿梭次数/次	15.3 ± 2.7	5.1 ± 1.4 <sup>2)</sup>
尾吊 14 d 体重/g	279 ± 24	236 ± 8 <sup>2)</sup>

**3.3 血清 CORT 和 ACTH 测定** 与对照组皮质酮 ( $26.44 \pm 5.58$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , 促肾上腺皮质激素 ( $49.52 \pm 5.16$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$  比,尾吊 14 d 模拟失重模型组大鼠血清中皮质酮 ( $47.62 \pm 9.34$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$  升高 ( $P < 0.05$ ),促肾上腺皮质激素 ( $53.20 \pm 4.57$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  升高 ( $P < 0.01$ )。

**3.4 大鼠脑组织 BDNF 蛋白表达** 由图 1 可见,与对照组比,模型组大鼠脑组织皮层中 BDNF 蛋白表达下降 ( $P < 0.01$ )。



与对照组比<sup>1)</sup>  $P < 0.01$

图 1 尾吊 14 d 大鼠 BDNF 蛋白表达 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

#### 4 讨论

航天医学研究结果证实,失重飞行期间航天员的感觉、视觉、认知功能和运动能力均有一定程度下降,使其工作能力降低<sup>[9-11]</sup>。当机体感受到应激时,下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 兴奋性提高,此时,肾上腺分泌的应激性激素升高,从而动员机体储能,使得机体适应应激反应。但若机体长期处于应激状态,HPA 轴功能将处于持续兴奋状态,从而严重影

响身心健康,使机体出现抑郁症状<sup>[12]</sup>。大量研究报告抑郁症患者血浆中的促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和皮质酮 (CORT) 浓度均升高<sup>[13]</sup>。通过对大鼠、灵长类动物的研究发现,在应激状态、高糖皮质醇血症或 HPA 轴兴奋状态时,海马神经元受损<sup>[14-15]</sup>。本实验尾吊 14 d 大鼠 CORT 含量和 ACTH 含量较对照组明显升高,说明导致 HPA 轴功能紊乱。研究表明,BDNF 是神经营养因子家族的重要成员,能促进多种神经元的生长、发育、存活、分化和功能表达,维持成熟神经元的功能和突触可塑性,是目前研究与抑郁症发生及转归关系最为密切的因子之一。对自杀者尸检结果显示,抑郁症患者海马 BDNF 蛋白表达降低<sup>[16]</sup>。本研究尾吊 14 d 大鼠皮层 BDNF 蛋白表达较对照组明显的降低,与报道一致。慢性尾吊通过长期给予动物不可逃避的刺激,使动物出现抑郁样行为及生理生化改变。本实验大鼠在空场实验中水平运动 (运动路程、运动速度、运动时间) 和垂直运动 (爬壁次数) 显著减少,水平运动减少反应了动物的活动度降低,垂直运动减少反映了动物对新奇环境的好奇程度降低<sup>[17]</sup>。新奇事物实验中模型组大鼠接触新奇事物的潜伏期较对照组延长同样反映动物在新奇环境中的探究能力下降。新奇抑制摄食实验使动物在禁食后利用动物的摄食欲望和对新奇环境的恐惧的矛盾冲突来评价动物的焦虑状态<sup>[18]</sup>,模型组大鼠摄食潜伏期较对照组显著延长,说明尾吊 14 d 后大鼠出现焦虑状态。强迫游泳实验是致抑郁和抗抑郁药物评价的经典实验方法<sup>[19]</sup>,模型组大鼠强迫游泳不动时间较对照组延长,在一定程度上揭示了尾吊 14 d 大鼠在不可逃避的环境中产生绝望情绪。大鼠穿梭实验是机体遭受无法逃避的电击以后,会出现操作行为欠缺,如逃避行为障碍、自发活动减少等<sup>[20]</sup>。模型组大鼠穿梭实验主动穿梭次数较对照组显著降低,与此同时,对大鼠体重的监测,模型组大鼠较对照组体重下降,此与抑郁症患者的临床表现具有相似性<sup>[21]</sup>,说明尾吊 14 d 大鼠出现抑郁样行为。

综上,尾吊 14 d 大鼠表现出抑郁样行为,为模拟失重致抑郁症的发生及治疗提供动物模型,为我国后续中长期飞行提供技术和方法储备。

#### [参考文献]

[1] Sun X Q, Xu Z P, Zhang S, et al. Simulated weightlessness aggravates hypergravity-induced impairment of learning and memory and neuronal apoptosis in

- rats[J]. *Behav Brain Res*, 2009, 199(2): 197.
- [ 2 ] 张文辉, 亓鹏, 何薇薇, 等. 模拟失重大鼠心肌氧化应激水平的影响[J]. *中华保健医学杂志*, 2010, 12(5): 373.
- [ 3 ] Shirazi-Fard Y, Anthony R A, Kwaczala A T, et al. Previous exposure to simulated microgravity does not exacerbate bone loss during subsequent exposure in the proximal tibia of adult rats [J]. *Bone*, 2013, 56(2): 461.
- [ 4 ] Bao A M, Meynen G, Swaab D F. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus [J]. *Brain Research Reviews*, 2008, 57(2): 531.
- [ 5 ] 陈杰, 马进, 丁兆平, 等. 一种模拟长期失重影响的大鼠尾部悬吊模型[J]. *空间科学学报*, 1993, 13(2): 159.
- [ 6 ] 刘军莲, 李勇枝, 白桂娥, 等. 航天特因环境下抑郁模型大鼠行为学食物及糖水消耗量变化[J]. *中国兽医杂志*, 2011, 47(1): 12.
- [ 7 ] Terence Y Pang, Thibault Renoir, Xin Du, et al. Depression-related behaviours displayed by female C57BL/6J mice during abstinence from chronic ethanol consumption are rescued by wheel-running [J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 37(11): 1803.
- [ 8 ] Porsolt R D, Anton G, Blavet N, et al. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments [J]. *Eur J Pharmacology*, 1978, 47(4): 379.
- [ 9 ] Newberg A B. Changes in the central nervous system and their clinical correlates during long-term spaceflight [J]. *Aviat Space Environ Med*, 1994, 65(6): 562.
- [ 10 ] Koppelmans V, Erdeniz B, De Dios Y E, et al. Study protocol to examine the effects of spaceflight and a spaceflight analog on neurocognitive performance: extent, longevity, and neural bases [J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 205.
- [ 11 ] Wei J, Yan G, Guan Z. Changes of brain response induced by simulated weightlessness [J]. *Acta Astronaut*, 1992, 27(6): 31.
- [ 12 ] Müller M B, Holsboer F. Mice with mutations in the HPA-system as models for symptoms of depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59: 1104.
- [ 13 ] Chen Y, Liu J, Wu X T, et al. Xiangshao granule exerts antidepressive effects in a depression mouse model by ameliorating deficits in hippocampal BDNF and TrkB [J]. *Evi Based Complement Alternat Med*, 2013, 309262: 6.
- [ 14 ] Prochnow N, Gebing T, Ladage K, et al. Electromagnetic field effect or simply stress? effects of UMTS exposure on hippocampal longterm plasticity in the context of procedure related hormone release [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19437.
- [ 15 ] Bremner J D, Narayan M, Anderson E R, et al. Hippocampal volume reduction in major depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(1): 115.
- [ 16 ] Chen B, D Dowlatshahi, G M MacQueen, et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(4): 260.
- [ 17 ] Yi-Chun Yen, Elmira Anderzhanova, Mirjam Bunck, et al. Co-segregation of hyperactivity, active coping styles, and cognitive dysfunction in mice selectively bred for low levels of anxiety [J]. *Front Behav Neurosci*, 2013(7): 103.
- [ 18 ] Hyungwoo Nam, Sarah M Clinton, Nateka L Jackson, et al. Learned helplessness and social avoidance in the Wistar-Kyoto rat [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014(8): 109.
- [ 19 ] Bhatt S, Radhakrishnan M, Jindal A, et al. Neuropharmacological evaluation of a novel 5-HT3 receptor antagonist (6g) on chronic unpredictable mild stress-induced changes in behavioural and brain oxidative stress parameters in mice [J]. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(2): 191.
- [ 20 ] 党海霞. 穿梭计算机分析系统的建立和开心散改善抑郁症认知功能障碍研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- [ 21 ] Carolin Fernandez Castela, Birgit Kröner-herwig. Different trajectories of depressive symptoms in children and adolescents: predictors and differences in girls and boys [J]. *J Youth Adoles*, 2013, 42: 1169.

[责任编辑 聂淑琴]