

多场景小鼠抑郁装置在抑郁症研究中的应用

张景珂¹, 宁 晗², 赵 扬¹, 曹 悦¹, 孙雯涛³, 汤 宁^{1,*}

(1.辽宁中医药大学杏林学院中西医结合系; *261198602@qq.com

2.新乡医学院医学技术学院

3.辽宁中医药大学杏林学院针灸推拿系)

摘 要: 本研究介绍了一种创新性的“多场景小鼠抑郁装置”，旨在为抑郁症研究提供更为贴近人类实际情境的实验模型，用于模拟人类抑郁症患者在实际生活中面临的多重压力环境。该装置通过模拟不同的生活场景，如天敌刺激、冷水游泳等，在小鼠身上诱发抑郁样行为，从而研究抑郁症的发病机制、药物疗效及行为干预策略。本文详细阐述了装置的构成、功能特点。多场景小鼠抑郁装置具有高度的灵活性和可控性，能够精确模拟多种抑郁相关环境，为深入研究抑郁症提供了新的有力工具。可供相关小鼠抑郁模型装置设计研究，有望推动抑郁症诊疗技术的快速发展。

关键词: 抑郁症; 多场景装置; 小鼠; 动物模型

引言

抑郁症目前是全球疾病负担的五大罪魁祸首之一[1]，其作为患者的一种常见心理障碍，已经严重影响了日常的生活品质和社会活动。据世界卫生组织统计，全球遭受精神障碍困扰者约达 10 亿人，同时每年可造成超过一万亿美元的经济损失，其造成了巨大的社会影响[2-3]。但是，抑郁症的发病机制十分复杂，涵盖了多个方面，例如遗传、环境、生理和心理等[4]，这对抑郁症的研究和治疗提出了很大的挑战。为了更好地了解抑郁症的发病机制，探索有效的治疗方法，科学家们一直致力寻觅适宜的动物模型来模拟人类抑郁症的症状。

小鼠作为一种常用的实验动物，因其基因组与人类的高度相似性、繁殖周期短、饲养管理方便等优点[5]，被普遍应用于各类生物医学研究中。小鼠也是研究抑郁症最常见的一种实验动物，但是由于动物抑郁的情绪很难用语言进行表达，所以行为实验便成了其主要的评估措施。目前小鼠抑郁行为的检测措施是沮丧、绝望、无价值感为主要特征设计的，相关实验主要有新奇事物探索、冷水游泳、悬尾、天敌刺激等实验[6]。然而，传统的小鼠抑郁模型往往局限于单一的刺激场景，如慢性应激、社交隔离等，这些模型尽管可以模拟部分抑郁症的症状，但无法全面反映人类抑郁症的复杂性[7]。因此，开发一种能够模拟多场景抑郁刺激的小鼠抑郁装置，对于抑郁症发病机制的深入研究和有效的医治方法的探求具有非常重要的意义。

多场景小鼠抑郁装置的设计初衷在于通过模拟不同环境、不同类型的抑郁刺激，为小鼠提供一个更加贴近人类抑郁症实际情境的模型。这一装置将综合考虑物理刺激、心理刺激和社会刺激等多个方面，旨在全面模拟抑郁症患者所面临的复杂环境，从而更准确地反映抑郁症的症状和病理生理变化。

因此，本研究旨在研究多场景小鼠抑郁装置的设计理念、主要功能，以期为抑郁症研究中抑郁装置的应用提供参考和借鉴。

1 传统的小鼠抑郁装置存在的问题

目前，已有一些与小鼠抑郁模型相关的专利和研究报道[8-10]。这些研究主要集中在利用特定装置模拟人类抑郁症状，以研究抑郁症的发病机制和治疗药物。然而，现有的装置和方法大多局限于单一场景或简单刺激，无法全面模拟人类抑郁症的复杂性和多样性。同时，由于小鼠的个体差异和测试环境的影响，这些测试的结果往往不够稳定，难以进行可靠的比较和重复。这些装置的单一性主要体现在以下几个方面：

1.1 评估方法的单一性

传统的小鼠抑郁评估方法通常只关注某一方面的行为或生理指标，如强迫游泳测试主要观察小鼠的游泳行为和绝望感[11]，悬尾测试则主要评估小鼠的被动行为和不动时间。这些方法相对单一，难以全面反映小鼠的抑郁症状。

1.2 刺激类型的单一性

传统小鼠抑郁装置通常只提供一种或少数几种刺激类型，如物理刺激（如潮湿垫料、新奇事物、温度变化等）或心理刺激（如天敌、食物或水源限制等）。然而，抑郁症的发病机制涉及多种因素，包含遗传、环境、社会心理等多个方面[12]，因此单一的刺激类型很难完全模拟人类抑郁症的复杂性。

1.3 应用范围的单一性

传统小鼠抑郁装置通常只适用于特定的研究目的或实验条件，难以广泛应用于不同类型的研究或实验环境。例如，某些装置可能只适用于短期内的急性抑郁研究，而不适用于长期的慢性抑郁研究。

因此，开发一种能够模拟多场景、多因素刺激的小鼠抑郁装置，对于深入研究抑郁症的发病机制和治疗策略具有重要意义。

2 多场景小鼠抑郁装置的区域分析

基于对前人研究的回顾和总结，我们发现当前小鼠抑郁模型存在一定的局限性。因此，本研究设计多场景小鼠抑郁装置包括潮湿垫料区、天敌区、新奇事物探索区、倾斜 45° 区、冷水游泳区、昼夜颠倒区、悬尾实验区，以更全面地模拟人类抑郁的复杂环境。

2.1 装置主体结构材料

塑料与金属框架：多场景小鼠抑郁装置的主体结构采用轻质塑料和金属框架构建，以确保装置的稳固性和耐用性。塑料材质轻巧、易加工，而金属框架则提供了必要的支撑和稳定性。

透明观察窗：为了便于观察小鼠的行为变化，装置通常配备有透明观察窗。这些观察窗由透明玻璃或高强度塑料制成，以确保清晰度和耐用性。

2.2 潮湿垫料区

潮湿垫料区用于模拟环境潮湿对小鼠心理的影响。此区域使用吸水性强的材料，如特制的潮湿垫料，该垫料能够保持一定的湿度并模拟自然环境中的潮湿条件。同时，该材料需具备良好的透气性，以防止小鼠长时间处于潮湿环境中引起健康问题。

2.2.1 实验方法

（1）适应期：受试动物喂养于室温 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的室内，12 小时昼夜节律自由进食进水，给与无菌的饲料和干净清洁的饮用水，适应 1-2 天后，随机分组，测试并记录受试动物的体重糖水偏爱百分比等基线数据，剔除基线数据显著差异的受试动物。

（2）实验期：向鼠笼中倒入清水，使垫料湿润，以水位漫过垫料表面为度，维持浸湿状态 24h，24h 后更换清洁垫料。

（3）检测时间应为 24h，测试并记录受试动物的体重糖水偏爱百分比等基线数据，剔除基线数据显著差异的受试动物。

2.3 天敌区

防御危险是动物生存的基本需求，一些天然的威胁性刺激如捕食者自身的气味等都可能诱发动物的产生一系列先天性恐惧反应，包括呆滞、逃逸、应激等[13]。此装置中的天敌区旨在模拟小鼠面临捕食者威胁时的心理

理压力。此区域通常放置仿真天敌模型，如猫头鹰、蛇等。这些模型采用轻质、耐用且不会对小鼠造成伤害的材料制成，如塑料或橡胶等。同时，模型的设计要足够逼真，以引起小鼠的应激反应。

2.3.1 实验方法

- (1) 适应期：动物放入自发性实验活动箱，待其适应 5min 后取出并放回原笼；
- (2) 实验期：在同一环境下放置仿真天敌模型，开始实验；
- (3) 检测时间应为 10min。

2.4 新奇事物探索区

新奇事物探索实验是一种根据小鼠天生喜欢接近和探索新奇物体的本能来检测其识别记忆的行为学方法[14]。其主要是以动物先天的猎奇行为为基础，并以此来确定小鼠是否存在兴趣缺失的方法，通常情况下，在该实验中，小鼠的探索行为会减少[15]。新奇事物探索区通过放置不同形状和质地的物体，模拟环境中突然出现的新奇事物对小鼠的影响。通过观察和测量小鼠在此区的探索行为，可以评估其对新奇事物的兴趣和好奇心。这种探索行为可能包括接近、嗅闻、触碰、围绕物体移动等行为。这些物体可采用多种材料制成，如木材、塑料或金属。材料的选择需考虑其安全性、稳定性以及是否能够引起小鼠的注意和应激反应。可与其他部分结合使用。

2.4.1 实验方法[14-17]

- (1) 适应期：小鼠放入装置中，待其适应 10min 后取出并放回原笼；
- (2) 实验期：在同一环境条件下引入新的物体（应置于中心位置），然后在箱中放入小鼠并使其面壁放入，开始试验；
- (3) 检测时间应为 30 min。

2.5 倾斜 45° 区

倾斜 45° 区用于模拟空间限制和不稳定的环境。此区域采用坚固且防滑的材料构建，如不锈钢或特制塑料。材料的选择确保小鼠在倾斜面上能够安全停留而不易滑落，同时能够承受长时间的使用和清洁。这种持续的物理挑战可以模拟小鼠在应对日常生活中的压力和挑战时的感受，持续的压力和挑战可能会导致小鼠出现抑郁样行为，例如减少活动、失去兴趣、食欲下降等，可与其他部分结合使用。

2.5.1 实验方法

将准备好的小鼠放进该区域，检测时间应为 1h，实验结束后进行糖水偏好实验。

2.6 冷水游泳区

冷水游泳区通过让小鼠在低温水中游泳，模拟身体受到寒冷刺激的心理压力，为了建立一个强制动物游泳模型（属于行为绝望抑郁模型，利用动物不能逃逸出恶劣环境，以致行为绝望而设计出的一种模型）此区域使用特制的透明容器，材料需能够承受低温和水的腐蚀。同时，为确保小鼠的安全，容器内配备有加热装置和温度监控系统。它的理论基础更接近于人类抑郁症中慢性、低水平的应激源导致抑郁症的发生和加速发展的机制。为复制游泳实验模型，可采用行为检测与数据分析系统。

2.6.1 实验方法

将受试动物放入温度调至 4°C 的水中，受试动物的脚尖刚好能触及到桶底，5min 后将动物取出。

2.7 昼夜颠倒区

昼夜节律紊乱是精神功能障碍（包括 MDD）的主要特征，这往往表明生物钟可能在其病理生理学中发挥作用。因此，抑郁和躁狂或轻躁狂的发作可能是由于时代（时间线索）的破坏而产生的。此外，在与身体其他生物节律不一致的时间睡觉的习惯是抑郁症患者的常见发现[18]。此装置中的昼夜颠倒区则是用于模拟昼夜节律紊乱对小鼠的影响。此区域通过光照模拟系统控制光照时间和强度来模拟昼夜颠倒的环境。通常使用实

验室照明 LED 灯作为光源，模拟自然光照变化，其灯光亮度为 $3.1 \times 10^3 \text{ cd/m}^2$ ，色温 6500k，均匀度为 0.79，以探究光照对小鼠抑郁症状的影响。

2.7.1 实验方法

- (1) 适应期：将动物提前放入该区域，不进行任何操作待其适应 5min；
- (2) 实验期：天黑时进行开灯照明。

2.8 悬尾实验区

1985 年 Steru 等[19]提出悬尾实验，旨在评估小鼠的抑郁样态。该实验是针对抗抑郁药物的研究，通过察看小鼠在一段时间内不能逃脱悬挂状态来评估其情绪状态进而了解小鼠抑郁症的行为表现。此装置中的悬尾实验区通过让小鼠悬挂在尾部，模拟鼠尾悬吊法（TST）下的无助状态以评估其抑郁程度。鼠尾悬吊法最早用于航空医学中骨质疏松模型的研究，后来发现，长期鼠尾悬吊作为一种持续的、中低水平的慢性应激，对免疫功能和中枢神经系统功能等都有影响[20]。此区域通常使用坚固且柔软的材料制作悬挂装置，如弹性绳或特制网兜。材料的选择需确保小鼠在悬挂过程中不会受伤，并能够承受反复使用。

2.8.1 实验方法

用弹性绳对小鼠尾巴进行悬挂，使其无法逃脱或抓住附近的表面。在此测试期间，持续 6min。

2.9 行为监测与数据分析系统

摄像头与传感器：装置中配备了高清摄像头和各种传感器，用于实时监测小鼠的行为和生理指标。这些摄像头和传感器由高性能的摄像芯片、光学元件和信号处理电路等组成，以确保数据的准确性和实时性。

数据分析软件：为处理和分析大量的实验数据，需要配备专业的数据分析软件。这些软件具有强大的数据处理能力和灵活的分析功能，帮助研究人员从数据中提取有用的信息。

2.10 糖水偏好实验

测量剥夺饮水后小鼠 1h 内的糖水和饮用水消耗量（糖水和饮用水双瓶供饮），计算获得相对糖水消耗量（糖水消耗/体重 $\times 100\text{g}$ ）以及糖水偏好百分比（糖水消耗量/总液体消耗 $\times 100\%$ ），取三次测试平均值作为糖水测试基础值。

2.10.1 实验方法

- (1) 对小鼠进行单笼饲养，并对小鼠进行 48h 的含糖（蔗糖）饮水训练，全程给与 1%蔗糖水和饮用水（过程中每隔 12h 交换两个水瓶位置）。
- (2) 小鼠禁食禁水 12h 后，给与小鼠定量好的两瓶水：1 瓶 1%蔗糖水、1 瓶饮用水，饮水 1h。然后通过称取饮水瓶的重量，计算获得糖水测试基础值。

3 各区域之间的联系

这些区域并非孤立存在，而是通过各种方式相互联系、相互作用的。这些区域共同构建了一个综合性、多维度的小鼠抑郁模拟环境，旨在更全面地模拟和研究抑郁状态下的行为表现。

潮湿垫料区与新奇事物探索区相结合，模拟了小鼠在自然环境中的生活体验。潮湿的垫料可能引发小鼠的不适感，而新奇事物的探索则考验其好奇心和适应性。这种结合有助于研究抑郁状态下小鼠的生理和心理反应，以及它们如何适应环境变化。

天敌区的设置与倾斜 45° 区相结合，为小鼠带来了更加复杂的环境压力。天敌区的存在使小鼠处于持续的压力状态，而倾斜 45° 区则增加了空间感知和身体平衡的挑战。这种结合有助于模拟人类在日常生活中面临的压力源，并观察小鼠在压力下的行为变化。

冷水游泳区与昼夜颠倒区相结合，为小鼠创造了更加极端的生理和心理挑战。冷水游泳可能引发小鼠的应激反应，而昼夜颠倒则模拟了生物钟紊乱的状态。这种结合有助于研究抑郁状态下小鼠的生理机能和生物节律的变化，以及它们如何适应这种极端环境。

悬尾实验区作为一个独立的评估区域，与其他区域相互关联。悬尾实验是评估小鼠抑郁状态的经典方法之一，通过观察小鼠在悬尾状态下的行为表现，可以评估其抑郁程度。与其他区域相结合，悬尾实验区提供了一个客观的评估标准，用于验证多场景抑郁装置的有效性和可靠性。

与此同时，在该多场景小鼠抑郁装置中，设计有从一个区域进入另一个区域的通道和装置，是为了模拟小鼠在自然环境中可能遇到的各种情境和挑战。每个区域都有其特定的功能和目的，而小鼠在这些区域之间的移动则通过特定的通道和装置来实现。

从潮湿垫料区进入天敌区，装置中设计了一条狭窄的通道，模拟小鼠在野外可能遭遇的天敌威胁。这个通道装饰有仿真的天敌模型，如猫头鹰或蛇的雕像，以引发小鼠的应激反应。通过这种方式，小鼠在从潮湿垫料区进入天敌区时，会经历一个从相对安全到高度紧张的环境转变。

而从新奇事物探索区进入倾斜 45° 区，装置设置了一个渐变坡道，使小鼠能够逐渐适应倾斜的环境。这个坡道覆盖有柔软的垫料，以减少小鼠在倾斜面上的不适感。这样，小鼠在探索新奇事物后，可以自然地过渡到倾斜 45° 区，继续其探索行为。

在冷水游泳区与昼夜颠倒区之间，装置设计了一个逐渐变化的光照和温度系统。从温暖、明亮的冷水游泳区逐渐过渡到昏暗、凉爽的昼夜颠倒区，模拟自然界中光照和温度的变化。这种过渡有助于小鼠适应新的环境条件，并模拟抑郁状态下可能遇到的生理和心理挑战。

悬尾实验区则通过一个吊桥或悬挂网与其他区域相连。这种设计允许小鼠在需要时自由选择进入或离开悬尾实验区，模拟小鼠在面对压力或挑战时的逃避或应对行为。

综上所述，多场景小鼠抑郁装置的各个区域通过不同的方式相互联系、相互作用，共同构建了一个全面、多维度的抑郁模拟环境。同时，小鼠从一个区域进入另一个区域是通过精心设计的通道和装置来实现的。这些设计旨在模拟自然环境中可能遇到的各种情境和挑战，以更全面、深入地研究小鼠的抑郁行为，这种结合不仅提高了小鼠抑郁模型的可靠性和有效性，还为科研人员提供了更加深入、全面的研究工具。

4 总结与展望

多环境小鼠抑郁装置通过模拟不同的压力情境和环境条件，可以更全面地评估小鼠的抑郁症状。通过多场景小鼠抑郁装置的应用，可以更加深入地了解抑郁症的发病机制，发现新的治疗靶点，推动抑郁症防治工作的进步。同时，这一装置也将为药物研发、心理治疗等提供有力的实验支持，为人类的健康事业做出积极的贡献。此装置包括开放区域、封闭区域、倾斜区域等多种场景，每个场景都可以模拟不同的生活环境和压力情境。通过观察和评估小鼠在不同场景中的行为表现，可以更全面地了解小鼠的心理状态和应对压力的能力。近年来，随着计算机的出现，计算机、计算机成像、传感、电子工程和信息等多种新兴学科的快速发展，各种新技术交叉渗透融合到动物行为实验领域[21]，未来这一装置的材料选择和设计将更加先进和人性化。例如，可以通过引入更多的场景和刺激类型来更全面地模拟人类抑郁症的复杂性；同时，也可以通过改进装置的设计和操作方法来提高评估的准确性和可靠性。此外，还可以结合其他测试方法和技术，如神经生物学指标、基因表达分析等，来对抑郁症的发病机制和治疗方法进行更深入的研究。总之，多场景小鼠抑郁装置为研究抑郁症提供了更全面的评估手段，但仍需要不断改进和优化，以更好地满足研究需求和提高评估准确性。

参考文献

- [1] Antoniuk, S., Bijata, M., Ponimaskin, E., Włodarczyk, J. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 99:101-116. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.12.002.
- [2] Malhi, G. S., Mann, J. J. Depression[J]. *Lancet (London, England)*, 2018, 392(10161):2299-2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- [3] Smith, K. Mental health: a world of depression[J]. *Nature*, 2014, 515(7526):181. doi:10.1038/515180a.

- [4] Park, C., Rosenblat, J. D., Brietzke, E., et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 102:139-152. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.04.010.
- [5] Hao, Y., Ge, H., Sun, M., Gao, Y. Selecting an appropriate animal model of depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4827. doi:10.3390/ijms20194827.
- [6] 姜宁, 等. 大小鼠抑郁行为实验方法概述[J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(06):830-838.
- [7] Reshetnikov, V. V., Kisaretova, P. E., Bondar, N. P. Transcriptome alterations caused by social defeat stress of various durations in mice and its relevance to depression and posttraumatic stress disorder in humans: A meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):13792. doi:10.3390/ijms232213792.
- [8] Wang, W., Liu, W., Duan, D., Bai, H., Wang, Z., Xing, Y. Chronic social defeat stress mouse model: Current view on its behavioral deficits and modifications[J]. *Behav Neurosci*, 2021, 135(3):326-335. doi:10.1037/bne0000418.
- [9] Vestring, S., Serchov, T., Normann, C. Animal models of depression - Chronic Despair Model (CDM)[J]. *J Vis Exp*, 2021(175):10.3791/62579. doi:10.3791/62579.
- [10] Yankelevitch-Yahav, R., Franko, M., Huly, A., Doron, R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior[J]. *J Vis Exp*, 2015(97):52587. doi:10.3791/52587.
- [11] Wang, H. Q., Wang, Z. Z., Chen, N. H. The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: Genetic bases and biological correlates[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167:105542. doi:10.1016/j.phrs.2021.105542.
- [12] 周单单. 行为相关声刺激对昆明小鼠的行为及生理反应影响研究[D]. 华中师范大学, 2020. doi:10.27159/d.cnki.ghzsu.2020.004241.
- [13] 薛涛, 等. 抑郁症动物模型及评价方法研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(03):321-326.
- [14] 何怡然, 马静遥, 陈铃铃等. DS-1226 对慢性限制活动大鼠的抗抑郁作用[J]. *中国实验动物学报*, 2013, 21(03):42-47.
- [15] Li, Y., Zheng, X., Liang, J., Peng, Y. Coexistence of anhedonia and anxiety-independent increased novelty-seeking behavior in the chronic mild stress model of depression[J]. *Behav Processes*, 2010, 83(3):331-339. doi:10.1016/j.beproc.2010.01.020.
- [16] Shoval, G., Shbiro, L., HersHKovitz, L., et al. Prohedonic effect of cannabidiol in a rat model of depression[J]. *Neuropsychobiology*, 2016, 73(2):123-129. doi:10.1159/000443890.
- [17] 张北月, 卢聪, 董黎明等. 不同长时间的束缚应激致雌雄大鼠的抑郁样行为改变[J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(11):18-23.
- [18] Pandi-Perumal, S. R., et al. Clarifying the role of sleep in depression: A narrative review[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 291:113239. doi:10.1016/j.psychres.2020.113239.
- [19] Steru, L., et al. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice[J]. *Psychopharmacology*, 1985, 85(3):367-370. doi:10.1007/BF00428203.
- [20] 吕子成, 赵富浩, 陈力侨等. 鼠尾悬吊法小鼠抑郁模型的评价及其对下丘脑-腺垂体-甲状腺轴的影响[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2019, 39(1):12-16, 封 3. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.003.
- [21] 孙秀萍, 王琼, 石哲等. 动物行为实验方法学研究的回顾与展望[J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(03):1-7.