



产后抑郁动物模型及行为学评价方法研究进展

唐娅辉^{1,2}, 曾贵荣², 吴莉峰^{1,2}, 王宇红¹, 姜德建^{1,2,*}

(1. 湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地, 长沙 410208; 2. 湖南省药物安全评价研究中心, 新药药效与安全评价湖南省重点实验室, 长沙 410331)

【摘要】 产后抑郁症 (postpartum depression, PPD) 是产褥期精神综合征中最常见的一种类型。由于 PPD 疾病的复杂多变以及产妇分娩后所处的特殊时期, 使得临床上研究该疾病存在很多局限性。因此, 制备与建立临床接近 PPD 动物模型及行为学评价方法对研究其发病机制具有重要作用。本综述主要介绍了常用的产后抑郁症动物模型以及行为学评价方法, 为深入研究 PPD 发病机制及药物开发提供实验方法。

【关键词】 产后抑郁症; 行为学; 评价方法

【中图分类号】 Q95-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-4847(2018) 01-0133-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.01.021

Research progress on animal models of postpartum depression and their behavior evaluation methods

TANG Yahui^{1,2}, ZENG Guirong², WU Lifeng^{1,2}, WANG Yuhong¹, JIANG Dejian^{1,2,*}

(1. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Power and Innovative Drugs of Hunan Province, Changsha 410208, China.
2. Hunan Center of Drug Safety Evaluation and Research of Drugs & Hunan Key Laboratory of Pharmacodynamics and Safety Evaluation of New Drugs, Changsha 410331)

Corresponding author: JIANG De-jian. E-mail: jiangdejian@hnse.org

【Abstract】 Postpartum depression (PPD) is one of the most common types of postpartum psychiatric syndromes. Because of the complex and changeable characteristics in PPD disease and the special period after childbirth, there are many clinical limitations in the study of this disease. Therefore, the preparation and establishment of a proper animal model closed to clinical and behavioral evaluation method plays an important role in study of its pathogenesis. This review mainly introduces the commonly used postpartum depression animal models and the behavioral evaluation method. It is hoped to provide a reference for further study of PPD pathogenesis and for the drug research and development.

【Key words】 postpartum depression; behavior; evaluation methods

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

产后抑郁症 (postpartum depression, PPD) 是指产妇从开始分娩到产后出现的一系列抑郁症状, 如悲伤、沮丧、哭泣、易激怒、烦躁、对生活缺乏信心等, 严重者甚至有自杀或杀婴倾向。PPD 发病与社会心理因素和生物因素相关, 发病率约为 10%~15%。相关研究表明女性在产后几周、几个月或者几年内

出现焦虑或者抑郁症状的比例相比与其它时期显著增高, 十个妇女中至少有一个会发生产后焦虑或者抑郁症状, 且产后 1 个月内发病率最高^[1-2]。相较单纯抑郁症, PPD 由于疾病的复杂多变和产后分娩所处的特殊时期使其在动物模型和行为学评价上存在较大差异。本文对产后抑郁动物模型以及其行为

【基金项目】 湖湘青年创新人才基金 (No. 2014)。

Funded by Youth Innovation Talent Foundation of Huxiang (No. 2014)。

【作者简介】 唐娅辉 (1993 -), 女, 在读硕士研究生, 专业: 药理学。E-mail: yahuitang@foxmail.com

【通信作者】 姜德建 (1979 -), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 神经药理与毒理学。E-mail: jiangdejian@hnse.org

学评价方法进行综述。

1 产后抑郁症动物模型

1.1 应激模型

1.1.1 慢性社会应激 (chronic social stress, CSS) 模型

社会应激是产后抑郁发生发展的危险因素之一,孕妇在妊娠期间或者产后遭受 CSS 常常会表现出对幼崽缺乏关爱、焦虑、快感缺乏^[3-4]。Nephew 等^[5-6]通过多次雄性入侵实验,母鼠出现对幼崽的关爱减少,不抚养幼崽甚至出现杀死幼崽的行为,表明社会应激能够引起产后抑郁。CSS 模型常常与其他刺激(束缚、电击等)一起用来诱导建立产后抑郁模型。

1.1.2 获得性无助(learned helplessness, LH)模型

LH 是基于抑郁症的某些主要特征建立的一种评价抗抑郁药的动物模型,并广泛应用于抑郁症的研究^[7]。通过给予实验动物连续非控制性的令其厌恶的刺激(如电击),经多次处理后,即便将其放入可逃避性的环境中,也呈现出逃避(或操作)行为缺失。Williams^[8]在 LH 实验前 24 h 和 LH 实验后 24、72 h 通过观察产后母鼠的行为学以及对幼崽的关爱行为,表明 LH 可能是一个有效的产后抑郁症的模型。近年来 Kurata 等^[9]通过观察产后大鼠在非控制性连续刺激后,母鼠减少对幼崽的主动护理时间及在强迫游泳检测(forced swimming test, FST)和空场检测(open field test, OFT)中的行为学改变,进一步说明 LH 可用于产后抑郁模型的研究。因此,LH 可以作为产后抑郁模型的有效手段。

1.1.3 妊娠应激模型(gestational stress models)

为确保后代的存活和哺育,妊娠期和产后生殖激素分泌的共同特征是使孕妇保持心态平和以及减少孕妇应激反应,但同时也从侧面反应出妊娠期更易于出现心境障碍^[10-11]。妊娠期妇女遭受慢性应激可导致子代的血压增高,HPA 轴的某些负反馈功能调节障碍,进而在成年后出现抑郁样行为表现。有学者认为妊娠应激会增加杏仁核基底外侧核树突棘密度,同时认为内侧前额叶皮质-伏隔核(mPFC-NAc)通路组织结构变化可能是该应激诱导产后抑郁的基础^[12]。常用的妊娠应激有束缚、禁食禁水、湿笼等。相比于其他非社会应激造模,该模型与人类产后抑郁发生情形更贴切,适用于研究妊娠期对于产后抑郁作用机制的研究。

1.1.4 母子分离模型(maternal separation models, MS)

MS 是研究早期应激的经典动物模型,持续的 MS 会使幼崽在成年后的活跃程度、焦虑水平、探索能力以及记忆水平发生变化^[13-14]。MS 的一般操作是在幼崽出生后的 2~14 d,每天将幼崽与母鼠分离 3 小时。有研究表明 MS 会使幼崽在成年后发生精神类疾病的可能性显著增高^[15]。MS 不仅对后代产生影响,同时对其母鼠也产生影响。长时间的 MS 将使母鼠感到获得性无助,显现出抑郁样行为,并且使母鼠血浆中皮质醇(CORT)增加。研究发现短时间间隔(15 min)的 MS 能增加母鼠对幼崽的关爱行为,长时间间隔(>3 h)的长期 MS 能引起母鼠的应激反应,降低母鼠对幼崽的关爱行为^[16,17]。该模型的优点是采用心理和社会压力应激,更好的模仿人类产后抑郁往往伴随社会关系破坏或改变。

1.1.5 母体免疫激活(maternal immune activation, MIA)模型

激活啮齿动物母体的免疫系统,可引起子代大鼠大脑与行为学异常,表明怀孕期间母体感染与后代出现精神类疾病的机率增加存在相关性^[18]。通过给怀孕 15 d 大鼠注射可导致孕鼠子宫内应激的一种免疫刺激剂多聚胞嘧啶核苷酸(polyriboinosinic polyribocytidylic acid, poly I:C, 4 mg/kg),然后在母鼠产后两周内对其每天进行 3 h 母子分离的早期应激,检测雌性幼崽成年怀孕后的母性行为^[19]。结果发现与没有遭受早期应激的产后大鼠相比,MIA 大鼠在产后 2、4、6 d 筑巢行为减少。MIA 可以作为 PPD 有效模型工具。

1.2 激素诱导模型

1.2.1 激素停撤模型(hormone withdrawal models)

产妇产后,高水平的雌二醇(E2)和孕酮(P)在几天内显著下降,这些生殖激素的快速下降会导致产妇情绪变化,暗示生殖激素对产后抑郁的产生具有重要作用^[20-22]。Bloch 等^[23]对有产后抑郁病史的妇女给予八周超常规剂量的 E2 和孕激素并突然停撤,妇女出现抑郁样症状。该模型的一般方法是对雌性大鼠进行去势,术后外源性持续注射不同比例生殖激素以保持大鼠正常“妊娠状态”下的 E2、P 分泌水平,于术后第 24 天(生产第一天)突然停撤注射。激素停撤模型可以捕获在妊娠和哺乳期激素波动对情绪的负面影响,可用于产后激素波动对产后抑郁症作用机制的研究。

1.2.2 高皮质醇模型(corticosterone treatment models)

海马损伤是抑郁症发病的重要环节,众多研究发现雌激素能够保护海马,而皮质醇是引起海马损伤的重要因素,因此维持正常的雌激素与皮质醇的分泌至关重要^[24]。Brummelte 等^[25, 26]通过在母鼠妊娠期期间、产后或者横跨妊娠期和产后,皮下给予母鼠低剂量(10 mg/kg)或高剂量(40 mg/kg)的CORT,与正常组比较发现给予高剂量CORT会使母鼠体重和对幼崽的主动看护减少(离窝时间延长,哺乳时间减短),在FST和OFT中出现抑郁样行为。另外,妊娠期或产后给予持续高水平的CORT会减少产后母鼠海马齿状回内细胞的增值和树突复杂性^[27]。该模型的一般操作是在母鼠产后2~24 d,每天每只皮下注射CORT。相比其他物理或社会应激模型,其优势是避免了母子分离等对后代暴露的影响,使母鼠在一个可控的激素水平里,个体差异性更小。

1.3 转基因抑郁动物模型

转基因抑郁动物模型存在模型稳定个体差异小的优点,使得其在抑郁模型中运用越来越广泛。目前转基因抑郁大鼠有Wistar Kyoto(WKY)大鼠、Flinders Resistant line(FRL)大鼠、Tryon Maze Dull(TMD)大鼠、Fawn Hooded(FH)等^[28-29]。研究发现FRL大鼠会表现出异常的母性行为,如照顾和舔舐幼崽的行为减少,潜伏期增加,这可能源于其快感的缺失^[30]。Braw 等^[31]对FRL母鼠和FRL母鼠进行母性行为比较,发现WKY母鼠的母性行为模式与FRL母鼠相比几乎完全对立,FRL母鼠更倾向于降低对幼崽的关爱行为。除了选择性转基因抑郁动物外,其他转基因动物(如C57/BL6、BALB/c)在母性行为方面的表现也越来越受到重视。

2 行为学评价方法

PPD的行为学评价方法主要有糖水偏爱检测、空场实验、行为绝望检测(强迫游泳实验和悬尾实验)、洒水实验、新奇抑制摄食、对幼崽的关爱行为检测以及筑巢实验等。

2.1 糖水偏爱检测(sucrose preference test, SPT)

快感缺失被认为是抑郁症的核心临床症状之一,主要表现对快乐刺激的反应缺失或体验快乐的能力下降^[32]。糖水偏爱实验根据动物对甜味的偏好习性而设计,当动物出现糖水偏爱指数降低时,认为动物表现抑郁样行为^[33]。实验分为训练期和测

试期,训练期使动物适应蔗糖饮水,第1天给予动物两瓶1%~2%蔗糖水,第2天给予动物一瓶蔗糖水,一瓶纯水。测试前禁食禁水,测试期给予每只动物一瓶蔗糖水,一瓶纯水。测试结束计算动物的总液体消耗量、糖水消耗量、纯水消耗量和糖水偏爱指数(糖水偏爱指数 = 糖水消耗/总液体消耗 × 100%)^[34]。

2.2 空场实验(open filed test, OFT)

OFT用于评定实验动物在新环境中的肢体活动性、探索兴趣及焦虑水平^[35]。现多运用空场计算机图像实时检测分析系统进行检测^[36]。具体方法为将动物至于空场测试装置内,适应几分钟后,检测动物数分钟内大鼠活动次数、总路程、平均速度、中央区运动比率等指标,记录动物的自主活动能力^[37]。在每只大鼠完成实验后,清理旷场箱内的残留物,清除上一只大鼠的气味,防止影响下一只大鼠的相关行为。

2.3 强迫游泳实验(forced swimming test, FST)

FST是一种“行为绝望”测试,常通过动物的行为绝望水平评估实验动物的抑郁样行为^[38]。大鼠静止飘浮时间反映了大鼠的行为绝望水平,且与抑郁样表现呈正相关。具体方法:第一天,将大鼠依次单独置于强迫游泳桶中,让大鼠在筒内适应10~15 min后将大鼠捞出,干布擦干后电暖气烤干。24 h后,观察并记录大鼠5 min内在桶内静止不动的时间,即大鼠静止飘浮在水面,仅有尾巴和前爪轻微摆动以维持身体平衡并使头露出水面的时间^[39]。

2.4 悬尾实验(tail suspension test, TST)

TST也是一种行为“行为绝望”测试,常有用评估抗抑郁药物和与抑郁症有关的其他药理和遗传作用的检测^[40]。将小鼠尾巴用胶带(或磁铁)固定于检测箱上,使小鼠保持悬挂状态6 min,记录小鼠后4 min的不动时间^[24]。小鼠悬尾的不动时间反映了小鼠的绝望水平。

2.5 洒水实验(splash test)

洒水检测是评估实验动物主动自我修饰的实验,可用于评估实验动物的抑郁水平^[41-42]。在这个行为学检测中,大鼠的修饰活动(包括洗脸/鼻/头和整理身体毛发)视为一种愉快的行为间接测量而被记录。一般方法是在鼠笼内把10%的蔗糖溶液用喷雾器喷在动物的背部毛发上,并记录大鼠5 min的修饰活动总时间。动物自我修饰活动的总时间反应了动物的抑郁水平。

2.6 新奇抑制摄食实验 (novelty suppressed feeding test, NSF)

NSF 常用于检测抗慢性抑郁症药物的疗效,通过测量动物在新环境的进食潜伏期,评估抑郁症动物的焦虑状态^[43]。具体方法:在对实验动物进行 NSF 前禁食不禁水 24 h,于阴暗的房的检测区中心放入食物,检测 5 min 内动物开始咬食的时间即摄食潜伏期,如果 5 min 内未摄食认为摄食潜伏期为 5 min^[44]。

2.7 母鼠对幼崽的关爱行为检测

母鼠对幼崽关爱行为检测多用于产后抑郁症的评价,一般认为产后抑郁的母鼠将会出现对幼崽的关爱行为降低、自身积极行为时间减少和自身消极行为增加的表现^[45]。该检测的具体方法:于分娩后的第 4 天,将幼鼠分散于鼠笼四角,将母鼠置于鼠笼中央,在鼠笼正上方处悬挂摄像机进行记录,每只母鼠观察时间为 30 min,记录母鼠关爱幼崽行为(啃崽潜伏期、集窝时间、舔崽时间、啃崽频率)、自身的积极行为(母鼠走动、站立、攀越等探索性行为的总时间)和自身的消极行为(母鼠不动、无方向的翻动垫料或者蹲位后头、爪、尾不停骚动的总时间)进行分析^[37]。

2.8 筑巢实验 (nest building test, NBT)

对小型啮齿类动物,巢穴是一个重要的庇护所,对亲本的生存与子代的抚养均有重要意义^[46]。研究发现筑巢实验是一个潜在的用于抗抑郁药物筛选的行为学方法,常用筑巢等级划分^[47]。一般实验方法:单笼饲养实验动物(不提供垫料),向每个养鼠箱内放置一块长方形脱脂棉块供实验鼠筑巢并开始实验,观察并记录在实验开始后数小时实验鼠的筑巢等级。筑巢等级划分标准如下:0 级:动物未尝试进行筑巢,脱脂棉块完好;1 级:动物开始尝试筑巢,少于一半的脱脂棉块被撕碎;2 级:超过一半的脱脂棉块被小鼠撕碎,但未能筑成稳定巢;3 级:动物成功筑成稳定的非封闭巢穴,呈杯状;4 级:动物成功筑成了稳定的封闭圆顶巢^[48]。

3 小结

PPD 的发病率高,对母亲和胎儿均有不利的影响,但人们对其病因及相关神经生物学机制现仍知之甚少,目前该疾病的研究主要依赖动物模型以及评价方法。从上述 PPD 动物模型的分析可知现阶段 PPD 造模多是从产后抑郁症的某一方面病因和

症状出发,存在其各自的局限性。如应激模型普遍存在因实验动物个体差异而表现出的假阳性,以及实验周期长强度大等问题;转基因抑郁动物模型虽稳定但难以获得等。近年来,越来越多的学者研究转基因动物母性行为的原因,以期对产后精神疾病的模型和病因学提供宝贵的见解。另外,相较于单纯抑郁症,PPD 在行为学评价上也存在其特殊性,除糖水偏爱实验、空场实验、强迫游泳等行为学检测外,其中母鼠对幼崽的关爱行为、筑巢行为等成为 PPD 重要的考量指标之一。随着新型抗抑郁药物临床需求日益严峻,不断完善动物模型和行为学评价指标对于 PPD 病因与机制的研究至关重要,也对今后 PPD 新药开发与研制提供帮助。

参 考 文 献 (References)

- [1] Pawluski JL, Lonstein JS, Fleming AS. The neurobiology of postpartum anxiety and depression [J]. Trends Neurosci, 2017, 40(2): 106–120.
- [2] Kim DR, Epperson CN, Weiss AR, et al. Pharmacotherapy of postpartum depression: an update [J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(9): 1223–1234.
- [3] Murgatroyd CA, Hicksnelson A, Fink A, et al. Effects of chronic social stress and maternal intranasal oxytocin and vasopressin on offspring interferon- γ and behavior [J]. Front Endocrinol, 2016, 7(7): 155.
- [4] Pittet F, Babb JA, Carini L, et al. Chronic social instability in adult female rats alters social behavior, maternal aggression and offspring development [J]. Dev Psychobiol, 2017, 59(3): 291–302.
- [5] Nephew BC, Bridges RS. Effects of chronic social stress during lactation on maternal behavior and growth in rats [J]. Stress, 2011, 14(6): 677–684.
- [6] Nephew BC, Febo M. Effect of cocaine sensitization prior to pregnancy on maternal care and aggression in the rat [J]. Psychopharmacology (Berl), 2010, 209(1): 127–135.
- [7] Seligman ME, Beagley G. Learned helplessness in the rat [J]. J Comp Physiol Psychol, 1975, 88(2): 534–541.
- [8] Williams JL. Influence of postpartum shock controllability on subsequent maternal behavior in rats [J]. Anim Learn Behav, 1984, 12(2): 209–216.
- [9] Kurata A, Morinobu S, Fuchikami M, et al. Maternal postpartum learned helplessness (LH) affects maternal care by dams and responses to the LH test in adolescent offspring [J]. Horm Behav, 2009, 56(1): 112–120.
- [10] Hiller KM, Neumann ID, Slattery DA. From stress to postpartum mood and anxiety disorders: how chronic peripartum stress can impair maternal adaptations [J]. Neuroendocrinology, 2012, 95(1): 22–38.
- [11] Hiller KM, Reber SO, Neumann ID, et al. Exposure to chronic pregnancy stress reverses peripartum-associated adaptations;

- implications for postpartum anxiety and mood disorders [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(10): 3930–3940.
- [12] Haim A, Albin-Brooks C, Sherer M, et al. The effects of gestational stress and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment on structural plasticity in the postpartum brain — A translational model for postpartum depression [J]. *Hormones Behavior*, 2015, 77(4): 124–131.
- [13] 郝野陆, 项红雨, 苏鑫洪, 等. 母子分离对大鼠探索性行为和海马中钙网膜蛋白表达的影响 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2016, 15(03): 234–237.
- Hao YL, Xu HY, Su XH, et al. Effect of maternal deprivation on exploratory behavior and CR expression in hippocampus of rats [J]. *Chin J Neurosurg Dis Res*, 2016, 15(03): 234–237.
- [14] Banqueri M, Méndez M, Arias JL. Behavioral effects in adolescence and early adulthood in two length models of maternal separation in male rats [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 324: 77–86.
- [15] Vetulani J. Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(6): 1451–1461.
- [16] Boccia ML, Razzoli M, Vadlamudi SP, et al. Repeated long separations from pups produce depression-like behavior in rat mothers [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(1): 65–71.
- [17] Maniam J, Morris MJ. Palatable cafeteria diet ameliorates anxiety and depression-like symptoms following an adverse early environment [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(5): 717–728.
- [18] Posillico CK, Schwarz JM. An investigation into the effects of antenatal stressors on the postpartum neuroimmune profile and depressive-like behaviors [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 298 (Pt B): 218–228.
- [19] Li M, Chou SY. Modeling postpartum depression in rats: theoretic and methodological issues [J]. *Zool Res*, 2016, 37(4): 229–236.
- [20] Schiller CE, O'Hara MW, Rubinow DR, et al. Estradiol modulates anhedonia and behavioral despair in rats and negative affect in a subgroup of women at high risk for postpartum depression [J]. *Physiol Behav*, 2013, 119(8): 137–144.
- [21] Galea LA, Wide JK, Barr AM. Estradiol alleviates depressive-like symptoms in a novel animal model of post-partum depression [J]. *Behav Brain Res*, 2001, 122(1): 1–9.
- [22] Stoffel EC, Craft RM. Ovarian hormone withdrawal-induced “depression” in female rats [J]. *Physiol Behav*, 2004, 83(3): 505–513.
- [23] Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(6): 924–930.
- [24] 薛涛, 邬丽莎, 刘新民, 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.
- Xue T, Wu LS, Liu XM, et al. Research progress on animal models of depression and their evaluation methods [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2015, 23(03): 321–326.
- [25] Brummelte S, Galea LA. Chronic corticosterone during pregnancy and postpartum affects maternal care, cell proliferation and depressive-like behavior in the dam [J]. *Horm Behav*, 2010, 58(5): 769–779.
- [26] Brummelte S, Pawluski JL, Galea LA. High post-partum levels of corticosterone given to dams influence postnatal hippocampal cell proliferation and behavior of offspring: A model of post-partum stress and possible depression [J]. *Horm Behav*, 2006, 50(3): 370–382.
- [27] Brummelte S, Lieblich SE, Galea LA. Gestational and postpartum corticosterone exposure to the dam affects behavioral and endocrine outcome of the offspring in a sexually-dimorphic manner [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 406–418.
- [28] Vinod KY, Xie S, Psychoyos D, et al. Dysfunction in fatty acid amide hydrolase is associated with depressive-like behavior in Wistar Kyoto rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36743.
- [29] Mikrouli E, Wörtwein G, Soylu R, et al. Increased numbers of orexin/hypocretin neurons in a genetic rat depression model [J]. *Neuropeptides*, 2011, 45(6): 401–406.
- [30] Lavi-Avnon Y, Shayit M, Yadid G, et al. Immobility in the swim test and observations of maternal behavior in lactating flinders sensitive line rats [J]. *Behav Brain Res*, 2005, 161(1): 155–163.
- [31] Braw Y, Malkesman O, Merenlender A, et al. Divergent maternal behavioral patterns in two genetic animal models of depression [J]. *Physiol Behav*, 2009, 96(2): 209–217.
- [32] 何灿灿, 龚亮, 谢春明, 等. 抑郁症快感缺失的神经环路基础研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2016, 49(3): 189–192.
- He CC, Gong L, Xie MC, et al. Basic research on the neural circuits of depression anhedonia [J]. *Chin J Psychiatr*, 2016, 49(3): 189–192.
- [33] Xia B, Chen C, Zhang H, et al. Chronic stress prior to pregnancy potentiated long-lasting postpartum depressive-like behavior, regulated by Akt-mTOR signaling in the hippocampus [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35042.
- [34] Liu YM, Hu CY, Shen JD, et al. Elevation of synaptic protein is associated with the antidepressant-like effects of ferulic acid in a chronic model of depression [J]. *Physiol Behavior*, 2017, 169: 184–188.
- [35] 张立权, 徐佳妮, 王珍珍, 等. 自发活动实验在小鼠全脑缺血后功能损伤评价中的应用 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2014, 43(3): 339–345.
- Zhang LQ, Xu JN, Wang ZZ, et al. Application of locomotor activity test to evaluate functional injury after global cerebral ischemia in C57BL/6 mice [J]. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2014, 43(3): 339–345.
- [36] 王琼, 买文丽, 李翊华, 等. 自主活动实时测试分析处理系统的建立与开心散安神镇静作用验证 [J]. *中草药*, 2009, 40(11): 1773–1779.
- Wang Q, Mai WL, Li YH, et al. Establishment of computer-based image-processing system for animal's locomotor activity and sedative verification by Kaixin powder [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2009, 40(11): 1773–1779.

- [37] Arbabi L, Moklas MAM, Fakurazi S, et al. Antidepressant-like effects of omega-3 fatty acids in postpartum model of depression in rats [J]. Behav Brain Res, 2014, 271: 65–71.
- [38] Bogdanova OV, Kanekar S, D'Anci KE, et al. Factors influencing behavior in the forced swim test [J]. Physiol Behav, 2013, 118: 227–239.
- [39] Fernandez JW, Grizzell JA, Philpot RM, et al. Postpartum depression in rats: differences in swim test immobility, sucrose preference and nurturing behaviors. [J]. Behav Brain Res, 2014, 272(4): 75–82.
- [40] Chermat R, Thierry B, Mico JA, et al. Adaptation of the tail suspension test to the rat [J]. J Pharmacol, 1986, 17(3): 348–350.
- [41] Marrocco J, Reynaert ML, Gatta E, et al. The effects of antidepressant treatment in prenatally stressed rats support the glutamatergic hypothesis of stress-related disorders [J]. J Neurosci, 2014, 34(6): 2015–2024.
- [42] Amini-Khoei H, Amiri S, Mohammadi-Asl A, et al. Experiencing neonatal maternal separation increased pain sensitivity in adult male mice: involvement of oxytocinergic system [J]. Neuropeptides, 2017, 61: 77–85.
- [43] Dulawa SC, Hen R. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2005, 29(4–5): 771–783.
- [44] Wu R, Zhang H, Xue W, et al. Transgenerational impairment of hippocampal Akt-mTOR signaling and behavioral deficits in the offspring of mice that experience postpartum depression-like illness [J]. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr, 2016, 73: 11–18.
- [45] 万小妍, 张婷珍, 黄凯凯, 等. 大鼠产后抑郁症动物模型的建立和行为学评估 [J]. 热带医学杂志, 2013, 13(4): 385–389.
- Wan XY, Zhang TZ, Huang KK, et al. Postpartum depression animal model in rats and its behavior study [J]. Chin J Psychiatry, 2013, 13(4): 385–389.
- [46] Broida J, Svare B. Strain-typical patterns of pregnancy-induced nestbuilding in mice: maternal and experiential influences [J]. Physiol Behav, 1982, 29(1): 153–157.
- [47] Otabi H, Goto T, Okayama T, et al. The acute social defeat stress and nest-building test paradigm: A potential new method to screen drugs for depressive-like symptoms [J]. Behav Processes, 2017, 135: 71–75.
- [48] Drickamer LC, Gowaty PA, Holmes CM. Free female mate choice in house mice affects reproductive success and offspring viability and performance [J]. Anim Behav, 2000, 59(2): 371–378.

[收稿日期] 2017–05–18