

罗卓慧, 庞硕, 张连峰. 常见精神疾病的大、小鼠遗传模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11): 119-126.

Luo ZH, Pang S, Zhang LF. Research progress of genetic models of common mental diseases in rats and mice [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(11): 119-126.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.11.018

常见精神疾病的大、小鼠遗传模型研究进展

罗卓慧¹, 庞硕¹, 张连峰^{1,2*}

(1. 中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室, 北京 100021; 2. 中国医学科学院神经科学中心, 北京 100730)

【摘要】 现代社会生活状态的改变, 以抑郁、焦虑症等为代表的精神疾病的患者数量逐年增多, 现有治疗措施治愈率偏低的状态亟待改进。明确这些疾病的病理机制对疾病的防治具有重大意义。精神疾病类模型包括诱导模型和遗传模型两类, 遗传模型具有表型稳定、病理进程明确和可干预的窗口期长等优点。本文总结近年来常见的精神类疾病的大、小鼠遗传模型, 主要介绍这些模型的行为表型, 为基于动物行为的实验性精神科学研究提供参考。

【关键词】 精神疾病; 遗传模型; 动物行为学

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 11-0119-08

Research progress of genetic models of common mental diseases in rats and mice

LUO Zhuohui¹, PANG Shuo¹, ZHANG Lianfeng^{1,2*}

(1. Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health Commission of China (NHC), Institute of Laboratory Animal Science, Peking Union Medicine College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China. 2. Neuroscience Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730)

【Abstract】 With the changes in living conditions of modern society, patients with mental disorders represented by depression and anxiety are increasing yearly. However, the low cure rate of existing treatment measures needs to be improved. Clarifying the pathological mechanisms of these diseases is of great significance for their prevention and treatment. Such models include induced and genetic models. Genetic models have the advantages of a stable phenotype, clear pathological processes and a long treatment window. This article summarizes the genetic models of common mental disorders in rats and mice, briefly introduces the behavioral phenotypic characteristics and provides references for experimental psychiatric research based on animal behavior.

【Keywords】 mental disorders; genetic models; animal behavior

精神疾病是指在各种生物学、心理学以及社会环境因素影响下, 由大脑功能失调导致认知、情感、意志和行为等精神活动出现不同程度障碍为临床表现的疾病^[1], 包括抑郁症、双相情感障

【基金项目】 国家自然科学基金(31970508, 31900380)。

【作者简介】 罗卓慧(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 基因工程动物模型的研究。E-mail: 13979131230@163.com

【通信作者】 张连峰(1963—), 男, 博士, 教授, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 转基因动物模型的研制及动物模型的研究。

E-mail: zhanglf@cnilas.org

碍、精神分裂症、其它精神病、痴呆症、智力残疾和自闭症在内的发育障碍^[2]。我国的各种精神疾病中,焦虑症(7.6%)和情绪障碍(7.4%)发病率最高^[3]。

目前有超过 50% 的神经科学实验使用啮齿类动物模型,作为啮齿类动物的代表,大鼠易于构建模型并且不易受外界环境的干扰,小鼠的基因修饰模型资源丰富,在遗传学等方面具有使用优势^[4]。

随着大鼠基因编辑的开展,大鼠基因修饰模型资源日渐丰富,或将成为研究情感行为和精神类疾病的首要模型^[5]。常见的大鼠和小鼠精神疾病模型主要包括诱导模型和遗传模型两类,诱导模型与自然产生的疾病相比存在差异,诱导难度高;而遗传模型有助于了解基因相关的病理生理学信息^[6]。现总结常见精神疾病的大、小鼠遗传模型及适用的行为学评估方法,见表 1。

表 1 常见精神疾病的大、小鼠遗传模型及行为学评估方法

Table 1 Rat and mice models of common mental disorders

疾病名称 Name of disease	模型代号 Model name	遗传类型 Hereditary form	其他精神表型* Other mental phenotypes	行为学评估方法 Behavior evaluation methods
抑郁症 Depression	FSL 大鼠	易感品系	无	EPM, FST, TST, NOR, 三室社交
	FSL rat	Susceptible strain	None	3-chamber social test
	FH 大鼠	易感品系	焦虑, 酒精共病, 狂躁	FST, 三室社交
	FH rat	Susceptible strain	Anxiety, alcoholic comorbidities, mania	3-chamber social test
	cLH 大鼠	易感品系	创伤性应激后障碍, 恐惧持续	SPT, FC, OFT
	cLH rat	Susceptible strain	Post-traumatic stress disorder(PTSD), constant fear	
焦虑 Anxiety	WKY 大鼠	易感品系	创伤性应激后障碍, 注意缺陷多动障碍	OFT, FST
	WKY rat	Susceptible strain	PTSD, ADHD	
	DISC1-Q31 L 小鼠	DISC1 基因点突变	无	SPT, FST, OFT
	DISC1-Q31 L mice	DISC1 point mutation	None	
	HAB 大鼠	易感品系	抑郁, 恐惧持续	FST, OFT, EPM, FC
	HAB rat	Susceptible strain	Depression, constant fear	
自闭症 Autism	BDNF-KO 大鼠/小鼠	BDNF 基因敲除	抑郁, 精神分裂症, 自闭症, 物质滥用	SPT, EPM, MWM, TST, FST
	BDNF-KO rat/mice	BDNF knock out	Depression, schizophrenia, autism, substances abuse	
	FMR-1 KO 小鼠	FMR-1 基因敲除	脆 X 综合征	LDB, OFT, PPI, FC, 三室社交
	FMR-1 KO mice	FMR-1 knock out	Fragile X syndrome	
	MECP2 KO 大鼠/小鼠	MECP2 基因敲除	Rett 综合征	OFT, 三室社交
	MECP2 KO rat/mice	MECP2 knock out	Rett syndrome	
精神分裂症 Schizophrenia	shank3 KO 小鼠	shank3 基因敲除	无	EPM, TST, FST, FC, 转棒 Rotarod test, EPM, T 迷宫 T maze
	shank3 KO mice	shank3 knock out	None	
	tgDISC-1 大鼠/小鼠	tgDISC 转基因	无	FST, PPI
	tgDISC-1 rat/mice	tgDISC transgene	None	
	Disc1-L100P 小鼠	Disc1 基因突变	无	OFT, EPM, TST, FST, NOR, MWM
	Disc1-L100P mice	Disc1 mutation	None	
创伤性 应激障碍 Post-traumatic stress disorder(PTSD)	NCS-1 KO 小鼠	NCS-1 基因敲除	无	FST, EPM
	NCS-1 KO mice	NCS-1 knock out	None	
	FKBP5 KO 小鼠	FKBP5 基因敲除	无	FST, EPM
	FKBP5 KO mice	FKBP5 knock out	None	

注: * :已作为或有潜力作为其他精神疾病模型;FST:强迫游泳实验;TST:悬尾实验;SPT:糖水偏好实验;EPM:高架十字迷宫;NOR:新物体识别;NPR:新位置识别;FC:条件性恐惧;LDB:明/暗箱;MWM:水迷宫;PPI:前脉冲抑制。

Note: * , Has been served or has the potential to serve as model for mental disorders. FST, Forced swimming test. TST, Tail suspension test. SPT, Sucrose preference test. EPM, Elevated plus maze. NOR, Novel object recognition. NPR, Novel place recognition. FC, Fear conditioning. NPR, Novel place recognition. FC, Fear conditioning. LDB, Light-dark box. MWM, Morris water maze. PPI, Pre-pulse inhibition.

1 抑郁模型

常见的抑郁症遗传模型包括 4 种选择性繁育大鼠和 1 种基因突变小鼠。常见的抑郁症行为学评估方法分为两类,以行为绝望为代表的评估方法包括 FST、TST 和 LH 以及以快感缺乏为代表的评估方法 SPT^[6]。FSL 大鼠、FH 大鼠和 WKY 大鼠适合评估行为绝望,而 cLH 大鼠适合评估快感缺乏,DISC1-Q31 L 小鼠两类评估方法均适用。

1.1 FSL 大鼠系(Flinders Sensitive rat Line)

FSL 大鼠是 Sprague-Dawley (SD) 背景的选择性繁育大鼠,原作为一种对抗胆碱酯酶反应增强的动物模型^[6],表现出与抑郁患者的相似的快动眼睡眠增加^[7]及嗅觉受损^[8]。FSL 大鼠的行为学表型包括在 FST 中静止时间增加,活动性减少;在 SPT 实验中 FSL 快感缺乏的表型不明显,不适合用 SPT 进行评估^[7],三室社交实验中 FSL 不愿意与不熟悉动物社交,可作为重度抑郁(MDD)疾病模型^[8]。在月龄方面 2~3 月龄的 FSL 在 EPM 和 FST 中抑郁症状不稳定,6~7 月龄后在 NOR 和 FST 中分别体现的认知缺陷及抑郁症状不明显,评估时应选择合适的月龄^[9]。除抑郁外,FSL 大鼠还表现出明显的认知缺陷及活动障碍,生理结构上表现为海马皮质 5-羟色胺和去甲肾上腺素紊乱,海马区脂质过氧化增加^[10]。

FSL 现常作为自发抑郁症模型,由于 FSL 的抑郁表型可由药物治疗逆转,适用于长期和急性抗抑郁药物治疗效果评价^[10-11],对五羟色胺选择性再摄取抑制剂类和去甲肾上腺素转运抑制剂三环类抗抑郁药评估中效果较好^[12]。

1.2 FH 大鼠(Fawn Hooded rat)

FH 大鼠原为选择性繁育的高血压大鼠^[7],表现出与精神病患者相似的酒精摄入增加^[13]。FH 大鼠的行为学表型包括在 FST 中静止时间明显增加^[13],在三室社交实验中总社交时间和攻击行为均减少^[14]。在生理结构上 FH 大鼠的五羟色胺系统异常^[15]。不同背景的 FH 大鼠表型存在差异,其中 ACL/N 品系酒精偏好不明显^[13],FH/HamSlc 品系具有特异性的狂躁行为,表现为刺激依赖的高活动性抑制和单胺功能失调,具有双向情感障碍造模潜力^[15]。

FH 大鼠是常用的抑郁和焦虑模型,研究发现 LH 大鼠的焦虑和酗酒在一定联系,可作为抗酗酒

药物筛选及抑郁-酒精共病模型^[13],或将成为社交恐惧症及其他社交行为受损的焦虑模型^[14]。

1.3 cLH 大鼠(congenitally learned helpless rat)

cLH 大鼠是选择性繁育的先天习得性无助大鼠^[16],雌性 cLH 大鼠表现出明显的酒精剥夺效应及先天类抑郁^[17]。cLH 大鼠的行为学表型包括在 MWM 中空间记忆正常,在 SPT 中快感缺乏表型明显,适合评估抑郁症的快感缺乏症状^[18],在 OFT 中新环境的探索增加^[19],在奖赏实验中对奖赏偏好反应的切换速度减慢^[20],在 FC 中僵直时间增加,与 PTSD 患者症状相似,cLH 大鼠更倾向于形成及维持恐惧相关记忆^[19]。cLH 的先天性习得性无助行为能够通过增加环境丰富度在 14 周时得到改善,28 周彻底逆转^[21]。在生理结构上 cLH 大鼠 mGlu5 表达升高^[22]。cLH 大鼠常作为长期抑郁模型^[22],或将成为 PTSD 疾病模型。

1.4 WKY 大鼠系(Wistar-Kyoto rat Line)

WKY 大鼠原为选择性繁育的自发性高血压大鼠,同时出现焦虑和抑郁表型。类似抑郁患者,WKY 大鼠的快动眼睡眠增加^[6-7]。WKY 的行为学表型包括在 OFT 中心区停留时间减少,FST 中静止时间增加^[23]。此外,WKY 出现精神运动迟缓,习得性无助,精神抑制,社交互动减少等表型^[24]。在生理结构上 WKY 的海马神经元先天受损,脑内糖酵解强度降低,线粒体功能损伤,甲状腺功能减退^[25]。

WKY 是最常见的抑郁模型,可用作难治性抑郁模型,重度抑郁模型,产后抑郁模型和儿童抑郁症动物模型^[6]。研究发现 WKY 对危险和安全信号的处理与野生大鼠不同,将 WKY 作为 PTSD 模型^[26],还有研究将 WKY 作为注意力缺陷多动障碍(ADHD)模型^[27]。

1.5 DISC1-Q31 L 小鼠

DISC-1 基因与情绪障碍和精神分裂症密切相关^[28]。现有的 DISC-1 基因相关动物模型包括过表达 DISC-1 的转基因大鼠和转基因小鼠,Disc1-L100P 小鼠和 DISC1-Q31 L 小鼠,其中 DISC1-Q31 L 小鼠是 C57/BL6 背景,DISC-1 基因外显子 2 区发生 127A/T 颠换^[29]。DISC1-Q31 L 小鼠的行为学表型包括在 SPT 快感缺乏明显,FST 中静止时间长,OFT 中水平活动性增加^[29]。生理结构上 DISC1-Q31 L 小鼠伏隔核多巴胺,血清素和去甲肾上腺素的含量降低^[30],脑容量减少 6%^[29]。

DISC1-Q31 L 小鼠是常见的抑郁模型,常用于

抗抑郁药物筛选,评估药物对社交障碍及快感缺乏症状的改善作用^[30]。

2 焦虑模型

常见的焦虑行为学评估方法包括 OFT、EPM 和 LDB^[6]。常见的遗传性焦虑模型因具有明显的抑郁表型,常作为抑郁模型或焦虑-抑郁共病模型。

2.1 HAB 大鼠 (high anxiety behaviour rat Line)

HAB 是 Wistar 背景的先天焦虑及抑郁大鼠,表现出与抑郁患者相似的昼夜节律紊乱^[6]。HAB 的行为学表型包括在 FST 中静止时间增加, OFT 中心区探索减少^[31], EPM 中开放臂中停留时间和穿梭次数增加,低头行为的持续时间和次数明显增加,焦虑程度高^[32],在 FC 中恐惧阶段的心率和恐惧反应增加,僵直时间仍高于对照组,表现为恐惧消退缺陷^[33]。哺乳期的 HAB 拱背护理和幼崽回收行为的次数增加,母性攻击增强^[34]。生理结构上 HAB 的多个脑区鞘脂代谢相关酶的活性增加^[35]。

HAB 常用于构建焦虑、抑郁及焦虑-抑郁共病模型,常用于机制、治疗措施和药物筛选^[33]。

2.2 BDNF^{+/-}大鼠/小鼠 (BDNF 敲除大鼠/小鼠)

BDNF^{+/-}大鼠为 SD 背景^[36]。BDNF^{+/-}大鼠和小鼠均表现出乙醇滥用表型。和重度抑郁患者相似, BDNF^{+/-}大鼠和小鼠快感缺乏^[37]。BDNF^{+/-}大鼠的行为学表型包括在 SPT 和 EPM 中表现出明显的快感缺乏和焦虑,在 MWM 中空间记忆缺陷并不明显和 TST 中分别表现出的和行为绝望现象并不明显^[37]。在生理结构上 BDNF^{+/-}大鼠的脑和血浆中 BDNF 含量减少,前额叶皮质中糖皮质激素受体,神经调节蛋白 1 和神经分裂症干扰因子 1 上调^[37]。

BDNF^{+/-}大鼠和小鼠是常用的焦虑和抑郁模型^[38],常用于精神分裂症、自闭症和物质滥用研究^[39]。目前有利利用 BDNF-KO 杂合小鼠研究青春期激素暴露对成年期的影响^[40]。除精神疾病外, BDNF-KO 杂合小鼠模型也被用于认知研究中^[36]。关于 BDNF^{+/-}小鼠作为焦虑易感模型的稳定性现仍存在争议,有研究发现 BDNF^{+/-}小鼠在 OFT、FST、安逸敏感度等评估中行为学表型并不明显^[41]。

3 自闭症模型

常见的自闭症遗传模型有 3 种,均适用于以三室社交为代表的行为学评估方法,同时具有焦虑和抑郁表型。

3.1 FMR-1^{+/-}小鼠 (FMR-1 敲除小鼠)

FMR1 是自闭症最常见的单基因病因, FMR-1^{+/-}小鼠是 C57/BL6 背景,雌性出现与患者类似的自闭样行为和听源性癫痫^[42],脑成熟后睡眠异常^[43]。FMR-1^{+/-}小鼠的行为学表型包括在 LDB 中穿梭次数增加,被动回避受损^[42],在 OFT 中活动性升高,外周区停留时间增加,焦虑程度高^[44],在 FC 中条件性恐惧反应异常, PPI 中脉冲前抑制缺陷^[42],在三室社交实验中社交障碍明显。超声波检测发现 FMR-1^{+/-}小鼠的社交次数自青春期明显减少,而社交新颖性回避,高活动性和情景恐惧等表型主要在成年期出现^[45]。在生理结构上 FMR-1^{+/-}小鼠的杏仁核,听觉皮层及海马 CA2 区的神经元网络密度降低^[46]。

FMR-1^{+/-}小鼠常作为脆 X 综合征和自闭症模型^[42],常用于自闭症机制研究和药物筛选^[47]。

3.2 MECP2^{+/-}大鼠/小鼠 (MECP2 敲除大鼠/小鼠)

自闭症患者 MECP2 基因启动子异常甲基化,大脑内 MECP2 表达缺陷^[48]。MECP2^{+/-}小鼠是 C57/BL6 背景,大鼠是 SD 背景,由 cre-loxP 技术构建^[49-50]。MECP2^{+/-}小鼠的行为学表型包括在 OFT 中中央区停留时间减少,探索的方格数目减少,直立次数增加,静止时间增加,焦虑程度高^[49]。在三室社交实验中社交障碍明显^[51], MECP2^{+/-}小鼠和脑选择性敲除的小鼠出生时正常,3~4 周龄表现出轻微的步态异常^[49],16 周龄步态不协调,运动缺陷明显^[51]。MECP2^{+/-}小鼠后肢抱合,偶发癫痫及震颤,呼吸不规律,学习和记忆障碍,牙齿磨损严重,下颌错位^[49]。半数 MECP2^{+/-}小鼠会在 8~12 周龄死亡^[48]。雄性 MECP2^{+/-}小鼠个体的雄激素水平降低,雄性特征减少,行为学表型包括居住入侵测试中攻击性降低,三室社交测试中社交行为增加^[52]。MECP2^{+/-}大鼠表现出与 MECP2 敲除小鼠类似的下颌错位、生长迟缓、运动减少、呼吸无规律及社交缺陷等表型,前肢握力降低,蓝斑神经元过度放电,未见后肢抱合,半数个体在 2 月龄死亡^[50]。

MECP2^{+/-}大鼠和小鼠常作为自闭症和 Rett 综合征模型,现有研究利用 MECP2^{+/-}大鼠和小鼠用于研究自闭症患者体感功能障碍和触觉障碍^[51]及 Rett 综合征与肥胖的关系^[53]。

3.3 shank3 KO 小鼠 (shank3 敲除小鼠)

目前使用较多的是 shank3B^{+/-}小鼠和 shank3αβ

KO 小鼠。shank3B^{-/-} 小鼠的行为学表型包括在 EZM 开放臂停留时间减少, LDB 中进入明室的潜伏期增加, 三室社交实验中社交新颖性减少, OFT 中成对的 shank3B^{-/-} 小鼠互嗅鼻子、肛门及生殖器的次数减少。shank3B^{-/-} 小鼠偶发癫痫, 3~6 月龄出现过度梳理和自残行为, 一般交配群体中 35% 的个体皮肤损伤, 大体解剖和组织学无明显异常, 纹状体功能障碍^[54]。shank3αβ KO 小鼠的肠道微生物群显著改变, 粪便中的细菌主要为厚壁菌与放线菌, 生理结构上表现为小肠绒毛长度减少, 肝中脂多糖含量升高, IL-6 含量升高, 星形胶质细胞激活^[55]。目前 shank3 KO 小鼠常作为自闭症模型用于机制研究^[56]。

4 精神分裂症模型

常见的 3 种精神分裂症遗传模型中, Disc1-L100P 小鼠适合以 PPI 为代表的精神分裂症行为学评估, tgDISC-1 大鼠和小鼠及 NCS-1 KO 小鼠表现出一定程度的抑郁、焦虑和认知缺陷。

4.1 tgDISC-1 大鼠/小鼠 (DISC-1 转基因大鼠/小鼠)

tgDISC-1 大鼠和小鼠是转基因模型。tgDISC-1 小鼠的载体由人类 DISC-1 基因片段, αCaMKII 启动子和 pMM403 构建, 导入 C57/BL6 小鼠的卵母细胞中获得^[28]。tgDISC-1 大鼠的行为学表型包括在 NOR 和 NPR 中表现出超探索行为及对新物体和新位置的明显偏好, 在转棒实验中旋转缺陷明显^[57], 在 EPM 中运动距离和开放臂停留时间均减少, 焦虑程度升高, 在 T 迷宫中自发交替次数减少, 短期工作记忆损伤^[58]。tgDISC-1 小鼠的行为学表型包括在 TST 和 FST 中静止时间增加, FC 中恐惧抑制受损^[59]。生理结构上 tgDISC-1 大鼠背侧纹状体突触严重失调^[60], tgDISC-1 小鼠侧脑室增大, 大脑皮层减少, 胼胝体发育不全, 海马和内侧前额叶皮层的多巴胺能神经元减少, 背外侧额叶皮层移位, 神经突短变少^[59]。tgDISC-1 小鼠昼夜节律正常, 仅清醒时间长于野生组^[28]。目前 tgDISC-1 大鼠和小鼠常用作精神分裂症模型。

4.2 Disc1-L100P 小鼠 (Disc1 突变小鼠)

Disc1-L100P 小鼠为 C57/BL6 背景, DISC1 基因外显子 2 区 334 T/C 颠换^[29]。Disc1-L100P 小鼠在 FST 中表现为可由抗抑郁药物安非他酮逆转的静止时间增加^[29], 在 PPI 中表现出可由抗精神病药

物逆转的脉冲前抑制和后抑制障碍^[61]。Disc1-L100P 小鼠多动, 声惊跳反应减少等精神分裂表型在 12 周龄时出现^[61]。在生理结构上, Disc1-L100P 小鼠的脑容量减少 13%^[29]。

Disc1-L100P 小鼠常作为精神分裂症模型, 常用于多巴胺相关精神分裂症研究及药物筛选, 目前 Disc1-L100P 和 DISC1-Q31 L 在行为表型的稳定性存在争议^[62]。

4.3 NCS-1 KO 小鼠 (NCS-1 敲除小鼠)

NCS-1 基因与自闭症, 双向情感障碍和精神分裂症均相关, NCS-1 KO 小鼠为 C57/BL6 背景, 通过基因打靶技术获得^[63]。NCS-1^{+/-} 和 NCS-1^{-/-} 小鼠的行为学表型包括在 OFT 中探索减少; NCS-1^{-/-} 在 EPM 开放臂停留时间减少, 在 Large-OFT 中边缘区停留时间明显降低, 在 TST, FST 中静止时间增加, 表现出明显的焦虑和抑郁, 在 NOR 中长期记忆受损^[64], 在 MWM 中表现空间学习记忆缺陷^[63]。食物工作的意愿降低, 在三室社交, 社会交互和居住入侵实验中社交活动减少^[65]。在生理结构方面, NCS-1^{-/-} 小鼠脑内的 BDNF 和多巴胺含量下降^[66], NCS-1^{-/-} 成年鼠体重增加, 高脂食物喂养后易演化为 2 型糖尿病, 可能提供精神疾病与肥胖的潜在联系^[63]。NCS-1^{-/-} 小鼠常作为精神分裂模型用于机制研究和药物筛选。研究发现 NCS-1 通过直接或间接增加 BDNF 含量调节空间学习和记忆, 多巴胺受体相关蛋白可以与 NCS-1 相互作用, D2R/NCS-1 互作模型或将成为抗精神病药新靶标^[67]。

5 PTSD 模型

PTSD 的结构和功能障碍与 FKBP5 密切相关^[68]。FKBP5 KO 小鼠是 C57/BL6 背景^[69]。FKBP5 KO 小鼠目前研究较少, 行为学表型包括在 FST 中的游泳时间增加, 在 EPM 中开放臂停留时间减少, 对新的急性刺激反应减弱, 恢复增强^[70], 并表现出并非由味觉和酒精代谢差异引起的酒精消耗量增加^[71]。在生理结构方面, FKBP5 KO 小鼠的体重和肾上腺重量均减少, 皮质酮水平下降。在同样的压力条件下, FKBP5 KO 小鼠在生理结构上轴突发育相关基因的表达下降^[72]。

FKBP5 KO 小鼠可作为 PTSD 模型。FKBP5 或将成为 PTSD 生理学研究潜在靶点^[72]。

6 小结

本文主要分析了常见的 14 种常见的精神疾病

大鼠和小鼠遗传模型及适用的行为学评估方法,其中 FH 大鼠、cLH 大鼠、WKY 大鼠、HAB 大鼠、BDNF-KO 大鼠/小鼠具有多种精神表型,适用于评估多种精神疾病。FMR-1 KO 小鼠、MECP2 KO 大鼠/小鼠作为有精神疾病表型的遗传病模型,主要用于遗传病研究,对特定精神状态评估特异性不强。BDNF^{+/+}小鼠、Disc1-L100P 小鼠和 DISC1-Q31 L 小鼠行为学表型的稳定性存在争议。研究者在实验时需注意这些模型的特点和适用范围,结合评估方法,根据实际需要做出选择。未来的精神疾病动物模型或将体现出遗传与环境的交互作用,向着可靠、特异的方向发展。

参考文献:

- [1] 郭雅明,汪金涛,李文芳. 中西医结合治疗精神疾病发展和现状 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(33): 141-142.
- [2] 巨怀林,郭平利. 精神病医院供给侧改革之我见 [J]. 基层医学论坛, 2016, 20(35): 5034-5036.
- [3] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [4] Ellenbroek B, Youn J. Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? [J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9(10): 1079-1087.
- [5] Ma Y, Zhang X, Shen B, et al. Generating rats with conditional alleles using CRISPR/Cas9 [J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 122-125.
- [6] Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, et al. Animal models of major depression and their clinical implications [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 293-310.
- [7] Overstreet DH, Wegener G. The flinders sensitive line rat model of depression-25 years and still producing [J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(1): 143-155.
- [8] Cook A, Pfeiffer LM, Thiele S, et al. Olfactory discrimination and memory deficits in the Flinders Sensitive Line rodent model of depression [J]. *Behav Processes*, 2017, 143: 25-29.
- [9] Thiele S, Spehl TS, Frings L, et al. Long-term characterization of the Flinders Sensitive Line rodent model of human depression: Behavioral and PET evidence of a dysfunctional entorhinal cortex [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 300: 11-24.
- [10] Oberholzer I, Möller M, Holland B, et al. *Garcinia mangostana* Linn displays antidepressant-like and pro-cognitive effects in a genetic animal model of depression: a bio-behavioral study in the Flinders Sensitive Line rat [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(2): 467-480.
- [11] Ardalan M, Wegener G, Rafati AH, et al. S-ketamine rapidly reverses synaptic and vascular deficits of hippocampus in genetic animal model of depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(2): 247-256.
- [12] Jepsen O, Højgaard K, Christiansen SL, et al. Psilocybin lacks antidepressant-like effect in the Flinders Sensitive Line rat [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2019, 31(4): 213-219.
- [13] Hensler JG, Hodge CW, Overstreet DH. Reduced 5-HT₃ receptor binding and lower baseline plus maze anxiety in the alcohol-preferring inbred fawn-hooded rat [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 77(2): 281-289.
- [14] Kantor S, Anheuer ZE, Bagdy G. High social anxiety and low aggression in Fawn-Hooded rats [J]. *Physiol Behav*, 2000, 71(5): 551-557.
- [15] Azechi H, Hakamada K, Yamamoto T. A new inbred strain of Fawn-Hooded rats demonstrates mania-like behavioural and monoaminergic abnormalities [J]. *IBRO Rep*, 2019, 7: 98-106.
- [16] Overstreet DH. Modeling depression in animal models [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 829: 125-144.
- [17] Vengeliene V, Vollmayr B, Henn FA, et al. Voluntary alcohol intake in two rat lines selectively bred for learned helplessness and non-helpless behavior [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, 178(2-3): 125-132.
- [18] Vollmayr B, Bachteler D, Vengeliene V, et al. Rats with congenital learned helplessness respond less to sucrose but show no deficits in activity or learning [J]. *Behav Brain Res*, 2004, 150(1-2): 217-221.
- [19] Shumake J, Barrett D, Gonzalez-Lima F. Behavioral characteristics of rats predisposed to learned helplessness: reduced reward sensitivity, increased novelty seeking, and persistent fear memories [J]. *Behav Brain Res*, 2005, 164(2): 222-230.
- [20] Shabel SJ, Murphy RT, Malinow R. Negative learning bias is associated with risk aversion in a genetic animal model of depression [J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: 1.
- [21] Richter SH, Zeuch B, Riva MA, et al. Environmental enrichment ameliorates depressive-like symptoms in young rats bred for learned helplessness [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 252: 287-292.
- [22] Pignatelli M, Vollmayr B, Richter SH, et al. Enhanced mGlu5-receptor dependent long-term depression at the Schaffer collateral-CA1 synapse of congenitally learned helpless rats [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 66: 339-347.
- [23] Feng P, Akladios AA, Hu Y. Hippocampal and motor fronto-cortical neuroligin1 is increased in an animal model of depression [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 243: 210-218.
- [24] Nam H, Clinton SM, Jackson NL, et al. Learned helplessness and social avoidance in the Wistar-Kyoto rat [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 109.
- [25] Glombik K, Detka J, Kurek A, et al. Impaired brain energy metabolism: involvement in depression and hypothyroidism [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 586939.
- [26] Spiegler KM, Fortress AM, Pang KCH. Differential use of danger and safety signals in an animal model of anxiety vulnerability: The behavioral economics of avoidance [J]. *Prog*

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 82: 195–204.
- [27] Coelho-Santos V, Cardoso FL, Leitão RA, et al. Impact of developmental exposure to methylphenidate on rat brain's immune privilege and behavior: Control versus ADHD model [J]. Brain Behav Immun, 2018, 68: 169–182.
- [28] Jaaro-Peled H, Altimus C, LeGates T, et al. Abnormal wake/sleep pattern in a novel gain-of-function model of DISC1 [J]. Neurosci Res, 2016, 112: 63–69.
- [29] Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, et al. Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice [J]. Neuron, 2007, 54(3): 387–402.
- [30] Lipina TV, Fletcher PJ, Lee FH, et al. Disrupted-in-schizophrenia-1 Gln31Leu polymorphism results in social anhedonia associated with monoaminergic imbalance and reduction of CREB and β -arrestin-1,2 in the nucleus accumbens in a mouse model of depression [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(3): 423–436.
- [31] Liebsch G, Montkowski A, Holsboer F, et al. Behavioral profiles of two Wistar rat lines selectively bred for high or low anxiety-related behaviour [J]. Behavioural Brain Research, 1998, 94(2): 301–310.
- [32] Muigg P, Scheiber S, Salchner P, et al. Differential stress-induced neuronal activation patterns in mouse lines selectively bred for high, normal or low anxiety [J]. PLoS One, 2009, 4(4): e5346.
- [33] Muigg P, Hetzenauer A, Hauer G, et al. Impaired extinction of learned fear in rats selectively bred for high anxiety-evidence of altered neuronal processing in prefrontal-amygdala pathways [J]. Eur J Neurosci, 2008, 28(11): 2299–2309.
- [34] Bosch OJ. Maternal nurturing is dependent on her innate anxiety: the behavioral roles of brain oxytocin and vasopressin [J]. Horm Behav, 2011, 59(2): 202–212.
- [35] Zoicas I, Mühle C, Schmidner AK, et al. Anxiety and depression are related to higher activity of sphingolipid metabolizing enzymes in the rat brain [J]. Cells, 2020, 9(5): 1239.
- [36] Geist PA, Dulka BN, Barnes A, et al. BDNF heterozygosity is associated with memory deficits and alterations in cortical and hippocampal EEG power [J]. Behav Brain Res, 2017, 332: 154–163.
- [37] Martis LS, Wiborg O, Holmes MC, et al. BDNF (+/-) rats exhibit depressive phenotype and altered expression of genes relevant in mood disorders [J]. Genes Brain Behav, 2019, 18(2): e12546.
- [38] Klug M, Hill RA, Choy KH, et al. Long-term behavioral and NMDA receptor effects of young-adult corticosterone treatment in BDNF heterozygous mice [J]. Neurobiol Dis, 2012, 46(3): 722–731.
- [39] Manning EE, van den Buuse M. Altered social cognition in male BDNF heterozygous mice and following chronic methamphetamine exposure [J]. Behav Brain Res, 2016, 305: 181–185.
- [40] Du X, McCarthy CR, Notaras M, et al. Effect of adolescent androgen manipulation on psychosis-like behaviour in adulthood in BDNF heterozygous and control mice [J]. Horm Behav, 2019, 112: 32–41.
- [41] MacQueen GM, Ramakrishnan K, Croll SD, et al. Performance of heterozygous brain-derived neurotrophic factor knockout mice on behavioral analogues of anxiety, nociception, and depression [J]. Behav Neurosci, 2001, 115(5): 1145–1153.
- [42] Ding Q, Sethna F, Wang H. Behavioral analysis of male and female Fmr1 knockout mice on C57BL/6 background [J]. Behav Brain Res, 2014, 271: 72–78.
- [43] Saré RM, Harkless L, Levine M, et al. Deficient sleep in mouse models of fragile X syndrome [J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 280.
- [44] Restivo L, Ferrari F, Passino E, et al. Enriched environment promotes behavioral and morphological recovery in a mouse model for the fragile X syndrome [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(32): 11557–11562.
- [45] Gauducheau M, Lemaire-Mayo V, D'Amato FR, et al. Age-specific autistic-like behaviors in heterozygous Fmr1-KO female mice [J]. Autism Res, 2017, 10(6): 1067–1078.
- [46] Reinhard SM, Rais M, Afroz S, et al. Reduced perineuronal net expression in Fmr1 KO mice auditory cortex and amygdala is linked to impaired fear-associated memory [J]. Neurobiol Learn Mem, 2019, 164: 107042.
- [47] Goo N, Bae HJ, Park K, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on autistic-like behaviors in Fmr1 KO mice [J]. Life Sci, 2020, 262: 118497.
- [48] Ezeonwuka CD, Rastegar M. Mecp2-related diseases and animal models [J]. Diseases, 2014, 2(1): 45–70.
- [49] Guy J, Hendrich B, Holmes M, et al. A mouse Mecp2-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome [J]. Nat Genet, 2001, 27(3): C322–C326.
- [50] Wu Y, Zhong W, Cui N, et al. Characterization of Rett Syndrome-like phenotypes in Mecp2-knockout rats [J]. J Neurodev Disord, 2016, 8: 23.
- [51] Orefice LL, Zimmerman AL, Chirila AM, et al. Peripheral mechanosensory neuron dysfunction underlies tactile and behavioral deficits in mouse models of ASDs [J]. Cell, 2016, 166(2): 299–313.
- [52] Martínez-Rodríguez E, Martín-Sánchez A, Kul E, et al. Male-specific features are reduced in Mecp2-null mice: analyses of vasopressinergic innervation, pheromone production and social behaviour [J]. Brain Struct Funct, 2020, 225(7): 2219–2238.
- [53] Fukuhara S, Nakajima H, Sugimoto S, et al. High-fat diet accelerates extreme obesity with hyperphagia in female heterozygous Mecp2-null mice [J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0210184.
- [54] Peça J, Feliciano C, Ting JT, et al. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction [J]. Nature, 2011, 472(7344): 437–442.
- [55] Sauer AK, Bockmann J, Steinestel K, et al. Altered intestinal morphology and microbiota composition in the autism spectrum

- disorders associated SHANK3 mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8):2134.
- [56] Torossian A, Saré RM, Loutaev I, et al. Increased rates of cerebral protein synthesis in Shank3 knockout mice: Implications for a link between synaptic protein deficit and dysregulated protein synthesis in autism spectrum disorder/intellectual disability [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 148: 105213.
- [57] Trossbach SV, Bader V, Hecher L, et al. Misassembly of full-length Disrupted-in-Schizophrenia 1 protein is linked to altered dopamine homeostasis and behavioral deficits [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(11): 1561–1572.
- [58] Wang AL, Chao OY, Yang YM, et al. Anxiogenic-like behavior and deficient attention/working memory in rats expressing the human DISC1 gene [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 179: 73–79.
- [59] Shen S, Lang B, Nakamoto C, et al. Schizophrenia-related neural and behavioral phenotypes in transgenic mice expressing truncated Disc1 [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(43): 10893–10904.
- [60] Sialana FJ, Wang AL, Fazari B, et al. Quantitative proteomics of synaptosomal fractions in a rat overexpressing human DISC1 gene indicates profound synaptic dysregulation in the dorsal striatum [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 26.
- [61] Lipina TV, Haque FN, McGirr A, et al. Prophylactic valproic acid treatment prevents schizophrenia-related behaviour in Disc1-L100P mutant mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51562.
- [62] Shoji H, Toyama K, Takamiya Y, et al. Comprehensive behavioral analysis of ENU-induced Disc1-Q31L and -L100P mutant mice [J]. *BMC Res Notes*, 2012, 5: 108.
- [63] Ratai O, Hermainski J, Ravichandran K, et al. NCS-1 deficiency is associated with obesity and diabetes type 2 in mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 78.
- [64] De Rezende VB, Rosa DV, Comim CM, et al. NCS-1 deficiency causes anxiety and depressive-like behavior with impaired non-aversive memory in mice [J]. *Physiol Behav*, 2014, 130: 91–98.
- [65] Ng E, Georgiou J, Avila A, et al. Mice lacking neuronal calcium sensor-1 show social and cognitive deficits [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 381: 112420.
- [66] Nakamura TY, Nakao S, Nakajo Y, et al. Possible signaling pathways mediating neuronal calcium sensor-1-dependent spatial learning and memory in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170829.
- [67] Kabbani N, Woll MP, Nordman JC, et al. Dopamine receptor interacting proteins: targeting neuronal calcium sensor-1/D2 dopamine receptor interaction for antipsychotic drug development [J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(1): 72–79.
- [68] Misiak B, Karpiński P, Szmida E, et al. Adverse childhood experiences and methylation of the FKBP5 gene in patients with psychotic disorders [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 3792.
- [69] Schmidt U, Buell DR, Ionescu IA, et al. A role for synapsin in FKBP51 modulation of stress responsiveness: Convergent evidence from animal and human studies [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 52: 43–58.
- [70] Hartmann J, Wagner KV, Liebl C, et al. The involvement of FK506-binding protein 51 (FKBP5) in the behavioral and neuroendocrine effects of chronic social defeat stress [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 332–339.
- [71] Qiu B, Luczak SE, Wall TL, et al. The FKBP5 gene affects alcohol drinking in knockout mice and is implicated in alcohol drinking in humans [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1271.
- [72] Choi K, Lee J, Kang HJ. Myelination defects in the medial prefrontal cortex of Fkbp5 knockout mice [J]. *FASEB J*, 2021, 35(2): e21297.

[收稿日期]2021-03-01

(上接第 118 页)

- [48] Sen T, Saha P, Jiang T, et al. Sulfhydration of AKT triggers tau-phosphorylation by activating glycogen synthase kinase 3 β in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(8): 4418–4427.
- [49] Shao JL, Wan XH, Chen Y, et al. H₂S protects hippocampal neurons from anoxia-reoxygenation through cAMP-mediated PI3K/Akt/p70S6K cell-survival signaling pathways [J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 43(3): 453–460.
- [50] Wei Y, Zhou J, Yu H, et al. AKT phosphorylation sites of Ser473 and Thr308 regulate AKT degradation [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(3): 429–435.
- [51] Kumar D, Kumar P. Integrated mechanism of lysine 351, PARK2, and STUB1 in A β PP Ubiquitination [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(3): 1125–1150.
- [52] Thomas S, Hoxha K, Tran A, et al. Bin1 antibody lowers the expression of phosphorylated Tau in Alzheimer's disease [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 18320–18331.
- [53] Wang X, Lin Y, Liu S, et al. O-GlcNAcylation modulates HBV replication through regulating cellular autophagy at multiple levels [J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 14473–14489.
- [54] Luo R, Su LY, Li G, et al. Activation of PPARA-mediated autophagy reduces Alzheimer disease-like pathology and cognitive decline in a murine model [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 52–69.
- [55] Guo J, Dai X, Laurent B, et al. AKT methylation by SETDB1 promotes AKT kinase activity and oncogenic functions [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(2): 226–237.
- [56] Su ZD, Burchfield JG, Yang PY, et al. Global redox proteome and phosphoproteome analysis reveals redox switch in Akt [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 5486.

[收稿日期]2020-11-16