

双歧杆菌对慢性应激抑郁大鼠学习记忆的影响

孙 伟, 罗国帅*

(天津市安定医院, 天津 300222)

* 通信作者: 罗国帅, E-mail: luoguoshuai1988@126.com

【摘要】目的 观察双歧杆菌对抑郁模型大鼠行为及学习记忆的影响, 探讨双歧杆菌潜在的抗抑郁作用及机制。**方法** 选取 48 只成年雄性 SD 大鼠, 按照随机数字表法分为模型组、氟西汀组、双歧杆菌组和对照组各 12 只。对照组在标准环境下饲养 6 周, 另外三组分别单笼孤养并采用连续 6 周慢性不可预见性温和刺激 (CUMS) 的方法建立慢性抑郁大鼠模型。于第 3 周末至第 6 周末对双歧杆菌组和氟西汀组分别给予双歧杆菌和氟西汀灌胃, 模型组和对照组给予同体积生理盐水灌胃。CUMS 前后及干预后, 以糖水消耗实验、体质量测量及旷场实验评估大鼠行为, 采用 Morris 水迷宫试验评估大鼠学习记忆能力。**结果** 干预后, 与对照组相比, 模型组的糖水消耗量及体质量增加更少、水平运动距离更短、直立次数更少、粪便粒数更多 (P 均 < 0.05); 与模型组相比, 双歧杆菌组与氟西汀组大鼠的糖水消耗量更多、体质量增加更多、水平运动距离更远、直立次数更多、粪便粒数更少, 逃避潜伏期更短、空间探索时间更长、跨平台次数更多 (P 均 < 0.05)。双歧杆菌组与氟西汀组的上述指标差异均无统计学意义。**结论** 双歧杆菌可能有助于改善抑郁模型大鼠的抑郁行为并提高其学习记忆能力, 效果与氟西汀类似, 其可能通过改善抑郁行为和提高学习记忆能力而发挥抗抑郁作用。

【关键词】 抑郁症; 双歧杆菌; 大鼠; 氟西汀; 慢性不可预见性温和刺激

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.05.006

Effect of bifidobacteria on the abilities of leaning and memory in chronic unpredictable stress rats

Sun Wei, Luo Guoshuai*

(Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

* Corresponding author: Luo Guoshuai, E-mail: luoguoshuai1988@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of bifidobacteria on the behavior, learning and memory of depressive model rats, and to explore the potential antidepressant effect and mechanism of bifidobacteria. **Methods** 48 male SD rats were divided into the model group, fluoxetine group, bifidobacteria group and control group according to random number table, 12 in each group. Rats in control group were fed in standard environment for 6 weeks. Rats in other three groups were all fed alone and received chronic unpredictable mild stress (CUMS) for 6 weeks to establish chronic depression rat model. Rats in bifidobacteria group and fluoxetine group were given by gavage with bifidobacteria and fluoxetine respectively once a day during the last 3 weeks, while model group and control group were given by gavage with the same volume of normal saline. Every rat received behavioral assessment by sucrose water consumption test, weight measurement and open field test before and after CUMS and after intervention. The Morris water maze test was used to assess the learning and memory ability. **Results** After intervention, compared with the control group, less sugar water consumption and gain of body weight, shorter distance of horizontal motion, less vertical times and more fecal grains were found in model group (all $P < 0.05$). Compared with the model group, more sugar water consumption and gain of body weight, farther distance of horizontal motion, more vertical times, less fecal grains, shorter escape latency, longer space exploration time, more cross-platform times were found in the bifidobacteria group and fluoxetine group (all $P < 0.05$). There was no significant difference between bifidobacteria group and fluoxetine group among above indicators. **Conclusion** Bifidobacteria can effectively improve the depressive behavior and the abilities of leaning and memory of the depression model rats, the effect is similar to fluoxetine. Bifidobacteria may play an anti-depressant role by improving depression behavior and learning and memory ability.

【Keywords】 Depression; Bifidobacteria; Rat; Fluoxetine; Chronic unpredictable mild stress

抑郁症是一种常见的精神疾病, 临床上主要表现为情绪低落、思维迟缓、兴趣丧失、意志活动减退等“三低”症状和躯体症状等。抑郁症严重危害人类身心健康, 世界卫生组织 (WHO) 预计, 到 2020 年

抑郁症的疾病负担将上升为第 2 位, 占全球疾病负担的 15%^[1]。迄今为止, 抑郁症的发病机制仍未完全阐明, 有研究表明, 肠道局部炎症可通过细胞因子、神经肽等物质的释放影响大脑的功能, 从而出现

抑郁症状^[2],提示抑郁症的发生原因之一可能是“肠-脑轴”的功能障碍。双歧杆菌是肠道益生菌的重要成员之一,国内外研究显示,双歧杆菌可提高大脑单胺神经递质浓度,发挥抗抑郁作用^[3-4]。已有研究表明,抗抑郁药物(如氟西汀)可改善抑郁患者的认知、学习记忆等。双歧杆菌被证明可提高单胺神经递质含量,然而目前尚未检索到双歧杆菌对抑郁症行为学及学习记忆影响的相关研究,本研究通过观察双歧杆菌灌胃干预后抑郁模型大鼠行为学及学习记忆的变化,探讨双歧杆菌潜在的抗抑郁作用及机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

清洁级成年雄性 SD 大鼠 48 只[许可证号:SYXK(京)2011-0039,北京维通利华实验动物技术有限公司],体质量 180~200 g,饲养于湿度 40%~50%、温度(20±2)℃的独立通气笼系统,昼夜时间比为 12 h/12 h(光照时间为 7:00-19:00),食物和水充分供给,自由摄取。大鼠在动物房适应饲养 3 d 后正式开始实验。

1.1.2 药品及试剂

双歧杆菌,来自天津中医药大学现代中药制剂中心。氟西汀(flouxetine hydrochloride,FLX),购自礼来苏州制药有限公司,0.9%注射用生理盐水(0.9% normal saline,N.S)购自北京化工厂。其余试剂均由天津市安定医院实验室自制。

1.1.3 主要设备与仪器

Med 旷场测验箱,用于旷场实验,购自美国 MED Associates 公司。Morris 水迷宫视频跟踪分析系统,用于水迷宫实验,购于成都泰盟科技有限公司。AG285 电子分析天平,用于测量大鼠体质量,购自日本 CASIO 公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组

将 48 只 SD 大鼠适应性喂养 3 天后,按照随机数字表法分为对照组、模型组、双歧杆菌组和氟西汀组各 12 只。对照组在原条件下饲养 6 周,模型组、双歧杆菌组及氟西汀组分别单笼孤养并接受连续 6 周的慢性不可预见性温和刺激(chronic unpredicted
万方数据

mild stress,CUMS)。

1.2.2 CUMS

参考 Liu 等^[5]的抑郁症造模方法:随机给予 7 种应激因子,每天 1 种,相同刺激不可连续出现,使大鼠不能预料刺激的发生,以避免产生适应性反应。应激方法包括:热应激(45℃,每次 5 min,每天 1 次);潮湿垫料 24 h;明暗颠倒 24 h;夹尾巴(每次 1 min,尾部近体端 1/3 处,每天 1 次);禁食 24 h;禁水 24 h;电击足底(电压 60 V,电击 10 次,每次间隔 5 s,每只大鼠每天 10 次)。以糖水消耗量、体质量增加量、旷场实验中的运动距离、直立次数以及粪便粒数来判断抑郁症造模是否成功。

1.2.3 干预方法

各组均于第 3 周末至第 6 周末进行灌胃,灌胃时间为每天 9:00-10:00。双歧杆菌组给药方法:将含有 1×10^{10} 个活菌细胞的双歧杆菌粉剂溶于 5 mL 0.9% 生理盐水中;氟西汀组给药方法:以 10 mg/kg 灌胃剂量的氟西汀溶于 5 mL 0.9% 生理盐水中;对照组及模型组均给予相同体积(5 mL)的生理盐水。

1.2.4 行为评估

采用体质量测量、糖水消耗实验和旷场实验分别于 CUMS 前后及灌胃干预后对大鼠行为进行评估。①体质量测量:记录 CUMS 前后及干预后的体质量并计算两个体质量增加量:增加量 1 = CUMS 后 - CUMS 前;增加量 2 = 干预后 - CUMS 后;②糖水消耗实验:禁水 24 h 后,将所有大鼠置于单笼内,给予 1% 浓度蔗糖水 200 mL,1 h 后取出水瓶并测量剩余糖水体积,糖水消耗量 = 消耗糖水体积;③旷场实验:旷场设置于暗室,由不透明钢板制成,大小 100 cm × 100 cm × 40 cm(长 × 宽 × 高),实验时将大鼠置于旷场中心,由摄像机拍摄,采用 Smart version 2.5 软件记录并分析大鼠 5 min 内的行为并记录大鼠运动的总路程(水平运动距离),人工同步记录大鼠直立次数和粪便粒数。实验之前预跑 30 s,每次实验后打扫旷场,清除粪便,并用医用酒精擦拭以消除大鼠遗留气味。

1.2.5 Morris 水迷宫测试

测试在干预结束后 1 周进行,包括定位航行实验及空间探索实验两部分。其中,定位航行实验用于测试学习能力,空间探索实验用于测试记忆能力。

Morris 水迷宫被均分为 4 个象限,水池水温(22 ± 1)℃,平台置于第三象限水下 1 cm 处。对所有大鼠进行水迷宫训练,训练时从平台的对侧面向池壁放入大鼠,2 min 内找到平台则训练结束,未找到平台大鼠则将其引导至平台,停留数秒。连续训练 5 天,每只动物每天训练 4 次(分别从不同的象限入水),每次训练之间间隔 10 min。第 6 天开始定位航行实验:将大鼠从 4 个象限中心放入水中,记录大鼠入水至找到平台并停留 10 s 所用时间(即逃避潜伏期),若在平台停留不足 10 s 再次入水则继续计时;若大鼠 60 s 内未找到平台,则引其上平台停留 10 s,逃避潜伏期记为 60 s;将每天记录的 4 次逃避潜伏期取平均值,作为大鼠当天的学习指标,逃避潜伏期越长,学习能力越差。空间探索实验:第 6 天进行水迷宫测试,撤除平台,在水池第三象限周边壁上做明显标记(黑色三角),开始空间探索实验。将大

鼠放入任意象限,记录 60 s 内大鼠在平台所在象限的停留时间(空间探索时间)和跨平台次数,作为记忆能力的评价指标。

1.3 统计方法

数据录入后使用 Excel 2010 进行整理,采用 SPSS 16.0 进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,实验数据均采用单因素方差分析,若存在差异,则采用 LSD-t 法进行两两比较。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

2.1 CUMS 前四组大鼠行为学指标比较

CUMS 前,四组大鼠糖水消耗量、体质量、水平运动距离、直立次数以及粪便粒数比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 CUMS 前四组大鼠行为学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	糖水消耗量(mL)	体质量(g)	旷场试验		
			水平运动距离(cm)	直立次数(次)	粪便粒数(粒)
对照组($n = 12$)	23.11 ± 1.41	185 ± 3	2 341 ± 135	5.3 ± 1.4	3.41 ± 0.51
模型组($n = 12$)	21.42 ± 1.52	183 ± 2	2 417 ± 157	5.7 ± 2.5	3.52 ± 0.62
双歧杆菌组($n = 12$)	23.15 ± 1.73	184 ± 2	2 295 ± 161	6.2 ± 1.5	2.89 ± 0.33
氟西汀组($n = 12$)	24.93 ± 1.24	184 ± 2	2 319 ± 134	6.1 ± 2.1	3.19 ± 0.48
<i>F</i>	0.621	0.421	0.349	0.411	0.313
<i>P</i>	0.312	0.223	0.172	0.218	0.184

注:CUMS,慢性不可预见性温和刺激

2.2 CUMS 后四组大鼠行为学指标比较

造模后,与对照组比较,模型组、双歧杆菌组、氟西汀组大鼠的糖水消耗量更少、体质量增加更少、水平运动距离更短、直立次数更少、粪便粒数更多,差

异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。模型组、双歧杆菌组、氟西汀组比较,大鼠的糖水消耗量、体质量增加、水平运动距离、直立次数、粪便粒数差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

表 2 CUMS 后四组大鼠行为学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	糖水消耗量(mL)	体质量增加量(g)	旷场试验		
			水平运动距离(cm)	直立次数(次)	粪便粒数(粒)
对照组($n = 12$)	26.51 ± 0.77	107 ± 21	2 017 ± 126	6.2 ± 1.4	2.5 ± 0.4
模型组($n = 12$)	9.15 ± 0.87	61 ± 5	1 321 ± 52	3.1 ± 1.3	5.2 ± 1.5
双歧杆菌组($n = 12$)	8.93 ± 0.82	64 ± 8	1 523 ± 39	2.6 ± 1.2	5.4 ± 1.7
氟西汀组($n = 12$)	8.54 ± 0.73	71 ± 9	1 312 ± 47	2.9 ± 1.5	6.1 ± 1.2
<i>F</i>	229.641	242.138	87.417	81.173	9.814
<i>P</i>	0.002	0.001	0.023	0.027	0.041

注:CUMS,慢性不可预见性温和刺激

2.3 干预后四组大鼠行为学指标比较

与对照组相比,模型组的糖水消耗量更少、体质量增加更少、水平运动距离更短、直立次数更少、粪便粒数更多(P 均 <0.05)。与模型组相比,双歧杆

菌组与氟西汀组大鼠的糖水消耗量更多、体质量增加量更多、水平运动距离更长、直立次数更多、粪便粒数更少,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。进一步两两比较,双歧杆菌组与氟西汀组上述指标差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表3。

表3 干预后四组大鼠行为学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	糖水消耗量(mL)	体质量增加量(g)	旷场试验		
			水平运动距离(cm)	直立次数(次)	粪便粒数(粒)
对照组($n=12$)	26.91 ± 0.27	93 ± 15	1 918 ± 65	8.5 ± 1.7	1.7 ± 0.6
模型组($n=12$)	5.22 ± 0.71 ^{ab}	25 ± 5 ^{ab}	714 ± 39 ^{ab}	1.4 ± 1.4 ^{ab}	7.3 ± 1.5 ^{ab}
双歧杆菌组($n=12$)	8.13 ± 0.91	59 ± 7	1 443 ± 61	4.7 ± 1.9	2.3 ± 1.3
氟西汀组($n=12$)	9.21 ± 0.64	61 ± 6	1 539 ± 42	5.3 ± 1.6	2.1 ± 1.2

注:^a $P < 0.05$,模型组与对照组比较;^b $P < 0.05$,模型组与双歧杆菌组、氟西汀组比较

2.4 四组大鼠逃避潜伏期比较

自水迷宫训练第3天起,模型组大鼠的逃避潜伏期长于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);双

歧杆菌组与氟西汀组大鼠的逃避潜伏期均短于模型组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);双歧杆菌组与氟西汀组大鼠的逃避潜伏期比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 四组大鼠逃避潜伏期比较($\bar{x} \pm s$,秒)

组别	逃避潜伏期				
	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
对照组($n=12$)	91.61 ± 8.93	89.33 ± 6.33	61.15 ± 7.73	49.11 ± 7.24	27.32 ± 5.11
模型组($n=12$)	97.15 ± 9.63	96.12 ± 9.15	90.72 ± 6.61 ^{ab}	86.21 ± 6.17 ^{ab}	54.15 ± 7.12 ^{ab}
双歧杆菌组($n=12$)	99.74 ± 6.52	81.73 ± 7.07	63.16 ± 9.42	58.36 ± 8.31	36.37 ± 5.31
氟西汀组($n=12$)	91.44 ± 9.68	72.79 ± 8.24	68.33 ± 8.57	54.19 ± 7.85	32.41 ± 6.73

注:^a $P < 0.05$,模型组与对照组比较;^b $P < 0.05$,模型组与双歧杆菌组、氟西汀组比较

2.5 四组大鼠空间探索时间和跨平台次数比较

干预后,与对照组相比,模型组大鼠的空间探索时间更短、跨平台次数更少(P 均 <0.05);与模型组相比,双歧杆菌组与氟西汀组大鼠的空间探索时间和跨平台次数均较多,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),而双歧杆菌组与氟西汀组大鼠比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

色胺再摄取抑制剂(SSRIs),然而其对部分抑郁症患者疗效并不理想。随着对肠道微生物菌群研究的兴起,提示可以从“肠-脑轴”去研究抑郁症的发病机制及微生物菌群对抑郁症的作用。

肠道微生物与许多精神疾病的发生密切相关,抑郁症可能是一种由肠道菌群紊乱引起的慢性炎症性疾病在精神方面的表现^[6-7],降低抑郁症患者炎症因子的浓度可以减少自杀发生^[8]。实验表明,人体内双歧杆菌的浓度容易因情绪变化而波动^[9]。有研究显示,应激状态下的动物肠道中有益菌含量减少,如双歧杆菌和乳酸杆菌^[10]。以上研究均提示,双歧杆菌可能通过影响人体内炎症因子的变化而参与抑郁症的发病过程,同时具有潜在的抗抑郁作用。有临床试验表明^[11],增加肠易激综合征(IBS)和慢性疲劳综合征(CFS)患者肠道中的益生菌双歧杆菌含量,可降低患者焦虑水平、改善患者情绪,这对双歧杆菌可能改善抑郁情绪提供了参考。研究显示,双歧杆菌治疗能够增强个体对不利应激的反应能力^[12],并且可以提高抑郁症患者大脑5-羟色胺(5-HT)水平^[4],增强

表5 四组大鼠空间探索时间和跨平台次数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	空间探索时间(秒)	跨平台次数(n)
对照组($n=12$)	51.23 ± 6.43	8.36 ± 3.73
模型组($n=12$)	25.35 ± 5.27 ^{ab}	3.12 ± 2.14 ^{ab}
双歧杆菌组($n=12$)	49.51 ± 7.12	6.31 ± 5.03
氟西汀组($n=12$)	47.63 ± 6.58	6.85 ± 4.84

注:^a $P < 0.05$,模型组与对照组比较;^b $P < 0.05$,模型组与双歧杆菌组、氟西汀组比较

3 讨论

目前临床上治疗抑郁症主要使用选择性5-羟

对社会的适应能力^[13]。以上研究表明,双歧杆菌可能通过降低抑郁症患者体内炎症因子浓度,提高大脑中 5-HT 水平,从而发挥抗抑郁作用。

本研究结果显示,CUMS 抑郁造模后,与对照组相比,模型组大鼠的糖水消耗量、体质量增加量更少、水平运动距离更短、直立次数更少、粪便粒数更多,说明模型组大鼠自主运动能力下降(运动的总距离较短),探索能力、快感缺乏(直立次数较少),紧张焦虑增加(粪便粒数较多),处于抑郁状态,造模成功。提示 CUMS 可引起大鼠抑郁行为,与 Lu 等^[14]的研究结果一致。灌胃后,模型组大鼠抑郁样行为较对照组多,提示模型组抑郁样行为得到维持;模型组大鼠抑郁样行为较双歧杆菌组、氟西汀组多,提示双歧杆菌、氟西汀均可逆转大鼠抑郁样行为。其中,氟西汀对大鼠抑郁样行为的作用与王国栋等^[15]的研究结果一致,双歧杆菌对大鼠抑郁样行为的作用与 Desbonnet 等^[3]的研究结果一致。双歧杆菌组与氟西汀组行为学指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示双歧杆菌对大鼠抑郁样行为的逆转效果与氟西汀类似,这也进一步从行为学方面印证了 Desbonnet 等的研究结果。

Morris 水迷宫是测试动物学习记忆能力常用的实验之一^[16],用于测试实验动物的学习能力和记忆能力^[17]。本研究结果显示,与对照组相比,模型组逃避潜伏期时间长、空间探索时间短、跨平台次数少,说明抑郁模型大鼠的学习及记忆能力受损;与模型组相比,双歧杆菌组及氟西汀组大鼠的逃避潜伏期时间短、空间探索时间长、跨平台次数多,提示双歧杆菌与氟西汀均可有效改善抑郁模型大鼠的学习记忆能力。但双歧杆菌组与氟西汀组大鼠的逃避潜伏期、空间探索时间及跨平台次数差异无统计学意义($P>0.05$),提示两者对抑郁模型大鼠的学习及记忆改善能力相当。

综上所述,双歧杆菌可能有助于改善抑郁模型大鼠的抑郁行为并提高其学习记忆能力,效果与氟西汀类似,提示双歧杆菌可能通过改善抑郁行为和提高学习记忆能力而发挥抗抑郁作用。本研究存在不足之处:样本量较小,未来仍需大样本的研究对双歧杆菌治疗抑郁症的效果进行验证;初步从行为学方面探讨了双歧杆菌可提高抑郁模型大鼠的学习记忆能力,但仍需从分子生物学、影像学、基因组学等领域进一步探讨。

参考文献

[1] Zunsain PA, Anacker C, Cattaneo A, et al. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 722-729.

- [2] Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 760-768.
- [3] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic bifidobacteria infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat[J]. *J Psychiatr Res*, 2008, 43(2): 164-174.
- [4] 罗国帅,杨建立,王承展,等. 双歧杆菌对大鼠抑郁样行为及单胺神经递质的影响[J]. *天津医科大学学报*, 2016, 22(5): 401-405.
- [5] Liu D, Wang Z, Gao Z, et al. Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 271: 116-121.
- [6] Fehér J, Kovács I, Balacco Gabrieli C. Role of gastrointestinal inflammations in the development and treatment of depression[J]. *Orv Hetil*, 2011, 152(37): 1477-1485.
- [7] Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and inflammation[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2016, 39(1): 125-137.
- [8] Beyer JL, Weisler RH. Suicide behaviors in bipolar disorder: a review and update for the clinician[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2016, 39(1): 111-123.
- [9] Goncharova GI, Lizko NN, Liannaia AM, et al. Bifidobacterium flora status of cosmonauts before and after completing space flights[J]. *Kosm Biol Aviakosm Med*, 1981, 15(3): 14-18.
- [10] Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 38(4): 414-421.
- [11] Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome[J]. *Gut Pathog*, 2009, 1(1): 6.
- [12] Gareau MG, Jury J, MacQueen G, et al. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation[J]. *Gut*, 2007, 56(11): 1522-1528.
- [13] Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, et al. Developmental changes in serotonin signaling: implications for early brain function, behavior and adaptation[J]. *Neuroscience*, 2017, 342: 212-231.
- [14] Lu J, Shao RH, Jin SY, et al. Acupuncture ameliorates inflammatory response in a chronic unpredictable stress rat model of depression[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 128: 106-112.
- [15] 王国栋,董娇,李晏,等. 慢性应激抑郁模型大鼠海马组织 S100B 表达及氟西汀的干预作用[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22(11): 978-981.
- [16] 曾雪爱,陈道亮,黄俊山. 两种水迷宫在测试拟阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力中的比较[J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(9): 25-27.
- [17] Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues[J]. *Learn Motiv*, 1981, 12(2): 239-260.

(收稿日期:2016-10-23)

(本文编辑:唐雪莉)