

创伤后应激障碍动物模型研究概况

王畅,邵水金,刘玉璞,朱晶*

(上海中医药大学解剖教研室,上海 201203)

【摘要】 创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是人体遭遇重大创伤后,出现睡眠障碍、焦虑、恐惧以及认知障碍等症状的一种严重精神障碍。在过去几十年中,国内外已建立了多种的啮齿动物压力模型,用于研究 PTSD 潜在的病理生理学机制。模型动物会出现类似 PTSD 的症状,但每种动物模型都不能完整表现出 PTSD 所有的症状以及生物学变化。因此本文就近几年常用的 PTSD 模型的造模方法、生理学改变等做出简要的概述总结。

【关键词】 创伤后应激障碍;下丘脑-垂体-肾上腺轴;应激;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 03-0404-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.03.021

A review of animal models of post-traumatic stress disorder

WANG Chang, SHAO Shuijin, LIU Yupu, ZHU Jing*

(Department of Anatomy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Corresponding author: ZHU Jing. E-mail: zhujing0208@163.com

【Abstract】 Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a serious psychiatric disorder when someone suffered from a major trauma, next followed by sleep disorder, emotional and cognitive disorder and other symptoms. Over the past few decades, many stress rodents models have been developed for searching the potential pathophysiological pathways of PTSD. All models showed PTSD-like symptoms, but none of them could manifestate all the symptoms and biological changes of PTSD completely. Thus, this article makes a brief summary about the PTSD models commonly used in recent years.

【Key words】 post-traumatic stress disorder; hypothalamic pituitary adrenal axis; stress; animal-models

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

1 PTSD 概述

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是患者在经历重创后所表现出以持续的精神和情绪障碍为特征的一种常见焦虑症。PTSD 患者存在长期的精神障碍症状,严重损害其生活工作质量。在第5版《精神障碍统计诊断手册》中,PTSD 被定义为创伤和压力相关障碍,有四种典型行为症

状^[1-2]:(1)患者自发、不可控制地重新经历与创伤相关的记忆,主要表现为噩梦或记忆回闪。(2)患者出现严重的情绪和社会回避行为。(3)患者的认知和情绪出现消极变化。(4)强烈的生理反应等过度症状,如烦躁、过敏和夸张的惊恐。研究表明,10%~20%经历过创伤性事件的普通人将继续发展成为 PTSD 患者,但大部分患者经过治疗后并没有康复,PTSD 也逐渐成为人们关注的焦点^[3-4]。随着对 PTSD 发生发展的神经生物学机制的深入研究,

【基金项目】国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 81704158);上海市科学技术委员会“扬帆计划”(No. 17YF1419600);中国博士后科学基金面上项目(No. 2017M611610);上海市中医药大学预算内项目(No. 2016YSN03)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (No. 81704158), Shanghai Sailing Program (No. 17YF1419600), China Postdoctoral Science Foundation (No. 2017M611610), Budgetary Research Projects of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (No. 2016YSN03).

【作者简介】王畅(1993—)女,硕士研究生在读,研究方向:电针调节 PTSD 机制相关研究。Email:1522154295@qq.com

【通信作者】朱晶(1987—)女,助理研究员,博士,研究方向:电针调节 PTSD 机制相关研究。Email:zhujing0208@163.com

PTSD 的动物模型及其评价方法被运用于 PTSD 的病因、病理机制及治疗的研究中。PTSD 动物模型模拟人类疾病发病状态的程度直接影响到各项研究结果的价值,因此,本文就近几年常用 PTSD 模型的研究做出简要概述。

2 PTSD 神经生物学机制

应激相关疾病通常伴有下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴功能失调^[5]。现在越来越多的研究表明^[6-7], PTSD 可能与皮质醇分泌的改变有关, PTSD 患者存在皮质醇降低的表现,这可能是由于 PTSD 的发生与 HPA 轴负反馈的增强有关,创伤后皮质醇水平较低的患者发展成 PTSD 的风险也更高^[8-9]。此外 PTSD 患者外周血单核细胞中糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 蛋白水平及敏感性也明显增加^[10]。许多研究发现^[4, 11] 大脑去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 浓度的降低与焦虑和抑郁症状相关, PTSD 患者大脑蓝斑中的去甲肾上腺素转运蛋白 (norepinephrine transporter, NET) 浓度明显降低,这些数据都表明 PTSD 患者存在自主神经功能受损的表现。

PTSD 也会引起神经递质功能的改变。研究发现 PTSD 患者岛叶皮质中 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 的水平明显降低^[12], 脑内 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 转运蛋白与 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 受体的结合与对照组也存在明显差异^[13], 血浆多巴胺浓度也有所增加^[14]。同时 PTSD 也会导致促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin releasing factor, CRF) 系统发生改变, PTSD 和抑郁症患者脑脊液中的 CRF 水平升高,其升高程度与症状严重程度呈正相关^[15]。除此之外, PTSD 患者血液中的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平较低;促炎性细胞因子 (IFN- γ 、TNF- α 等) 水平明显升高^[16-18]。目前认为 PTSD 与神经内分泌、多种神经递质、神经发育、神经免疫、神经生长因子、细胞因子等多种生物学因素有关,但其复杂的发病机制仍需进一步研究探索。

3 动物模型

3.1 足底电击 (Foot shock, FS)

足底电击是一种复杂的压力源。不同强度的

电击会使人类产生抑郁、焦虑和 PTSD 的行为以及神经化学变化^[19]。FS 动物模型通常将动物放置在电击室中的金属网格地板上,经受一系列强度可变和长时间的电击,有时也会结合一些情境提示如声音、气味等。FS 模型主要可以重现 PTSD 的一些核心症状,包括逃避和焦虑行为、再次体验,以及睡眠结构的改变^[20]。然而有些研究发现 FS 小鼠外周血皮质酮水平并没有像 PTSD 患者降低,反而较正常小鼠有明显增高,说明 FS 模型小鼠并没有反映类似于 PTSD 患者的外周血皮质醇降低以及 HPA 轴负反馈抑制的生物标志性改变,这与 PTSD 患者的表现是不一致的^[21]。此外长期重复使用足部电击会造成模型动物对压力的反应下降,产生适应^[22]。FS 动物模型可以通过改变其应用参数控制电击强度和持续时间而创建不同的恐惧障碍模型,具有可控性的实验优势。但在自然环境下动物通常不会受到电击。

3.2 水下创伤 (Underwater trauma, UWT)

UWT 模型是一种是动物短暂暴露于高强度压力的模型。在 UWT 模型中,大鼠连续四天强制在水迷宫中游泳 5 min,在第四次游泳后用专用金属网 (20 cm $\times$ 10 cm $\times$ 15 cm) 将它们浸入水中 45 s^[23]。UWT 可以在不损害任何组织的情况下对其空间记忆以及海马突触可塑性造成损伤,并产生焦虑样行为^[24-25]。通常 UWT 也会和相应的情境提示结合运用,有研究表明大鼠在遭受 UWT 之后再次暴露于与其相关的情境提示后,大鼠焦虑行为明显增加,情境提示会引起基底外侧杏仁核前区 (Basolateral amygdaloid nucleus, anterior part, BLA) 活化,从而特异性调节海马 DG 区活性、抑制突触可塑性^[26]、增加腹侧海马和基底外侧杏仁核中的 ERK /MAPK 激酶途径的激活^[27],从而导致创伤恐惧记忆的回现,这些症状与 PTSD 患者表现出的创伤性情景再现、回避行为是一致的。但 Ritov 等^[23]发现仅有 15% 的 UWT 模型大鼠会表现出创伤后情绪的消极变化以及回避行为。UWT 这种压力因素比 FS 更具有病理学意义,因为野生老鼠也存在被淹死的威胁。并且重新暴露于与 UWT 相关情境提示,也为研究人类 PTSD 症状 (如恐惧记忆的重新体验和入侵) 提供了一个新视角。

3.3 单次延长应激 (Single prolonged stress, SPS)

大鼠 SPS 模型已经成为一种构建某些 PTSD 样行为和生物学改变的重要有效模型之一。研究表

明经过 SPS 刺激后的大鼠会表现出明显的恐惧,其空间记忆和学习能力也受到了影响^[28]。在这种模型^[29]中,大鼠依次约束 2 h,然后强行游泳 20 min。最后暴露于乙醚直到无意识。这种模型是通过暴露于心理、身体和药理学应激源等多模式应激,产生类似 PTSD 患者的 HPA 轴的改变,从而再现 PTSD 样改变。SPS 大鼠会表现出恐惧记忆、超觉醒(创伤感受的敏感度)、睡眠障碍、恐惧消退减弱以及情绪和认知障碍^[30-32]。其背部海马的 GR 表达以及对糖皮质激素快速反馈的敏感性均明显增加^[33],这一发现与 PTSD 患者中 HPA 轴异常是一致的。SPS 除了对 HPA 轴影响外,它还影响神经递质信号。SPS 降低海马 NMDA 受体密度,导致抑制性 GABA 途径的失调,从而造成空间记忆的损伤^[34]。此外,SPS 还会诱导与睡眠-觉醒结构相关的脑区域中(如皮层、海马等)5-HT 利用率增加,但是在杏仁核中 SPS 是减少 5-HT 的衰退。5-HT 通过抑制外侧杏仁核中投射神经元激活,从而抑制睡眠^[35]。这为研究 PTSD 过度兴奋和睡眠-觉醒失调的病理生理学提供了可靠的模型。但有研究发现经过 SPS 后,大鼠并不会出现非条件性的焦虑状态^[33]。SPS 模型大鼠所表现出的行为反应以及与 PTSD 患者的某些临床症状相似,并且是可以模拟 PTSD 的 HPA 轴负反馈抑制改变的一种模型。因此,SPS 模型现已被广泛应用于 PTSD 的相关研究之中。

3.4 捕食者压力 (Predator-based psychosocial stress, PPS)

PPS 模型是使啮齿动物与自然捕食者(例如猫)进行接触,模型动物会表现出强烈的恐惧、焦虑等长期行为和内分泌改变。捕食者或捕食者相关的刺激物是诱导创伤动物模型的高效手段。其中最典型的是将动物暴露在捕食者或装有捕食者相关的刺激物(如污染的猫砂)的笼子里 5~10 min,随后对其行为学反应进行评估^[36]。但是只单纯暴露于 PPS 的大鼠并不会表现出明显的行为改变^[37]。Zoladz 等^[38]修改了单纯 PPS 模型,将短暂的捕食者暴露和不稳定的居住条件(即随机变化的笼子)结合起来,发现不稳定的居住条件等慢性压力会加剧动物对捕食者的恐惧,这种心理应激引起的 PTSD 样症状至少会持续 4 个月。其实这与缺乏社会支持的创伤受害者逐步发展为慢性 PTSD 患者的方式是大致相同的。PPS 模型会表现出强烈的恐惧记忆;HPA 轴负反馈的增强;前额叶皮层和海马中 5-HT

降低,去甲肾上腺素、BDNF DNA 甲基化增加^[39]。PPS 大鼠恐惧等行为表现可能与 CRFR1 表达的持续升高和纹状体中 CRFR2 表达的长期下调相关^[40]。而其他研究发现,PPS 会导致大脑、肾上腺以及体循环中氧化应激和炎症反应的增加^[41]。“捕食者暴露创伤”是危及生命的潜在情况,因此较其他类型的压力源也更为“自然”。但 PPS 模型需要与不稳定社会因素结合才能发挥更有效的作用,因此联合的 PPS 模型可用于研究长期创伤记忆和慢性 PTSD。

3.5 社交挫败 (Social defeat, SD)

研究发现长期社交失败的小鼠通过其社会互动水平可被分为“敏感性”或“弹性”。敏感性动物会表现出长期的社会回避、焦虑等类似抑郁的症状行为,而弹性动物则不会表现出明显的社会回避或其他抑郁症状,只有焦虑状态的增加^[42]。因此 SD 模型可以表现出应对社会压力时的个体差异。一般来说,SD 模型是连续 5~10 d 让特定训练的攻击者每天攻击模型动物 10 min,然后用带孔有机玻璃隔板分开,使其有感官接触。SD 动物模型会表现出持续的 PTSD 样行为,例如自发运动减少、长期记忆巩固受损、僵立时间的增加,尾巴活动的减少,体重减轻等^[43],其海马 BDNF 蛋白水平也较低^[44]。其中敏感性小鼠会出现社会互动的减少和记忆认知障碍,这可能与前额叶皮层和杏仁核中多巴胺 D1 受体的变化有关^[45]。但 SD 模型现在的应用比较局限,主要用于研究与欺凌相关以及青少年压力的实验动物行为变化,较 SPS、PPS 模型动物更常应用于抑郁症以及应对压力时个体差异的研究。

3.6 早期生活压力 (Early life stress, ELS)

ELS(例如儿童时期虐待或忽视)会使成年后遭受创伤发展为 PTSD 的风险明显增加。可能是由于在发育过程中 ELS 通过影响神经元回路的形成和 HPA 轴,从而影响成年后的大脑功能和情绪行为^[46]。许多研究表明,ELS 主要以母亲分离(maternal separation, MS)为主要模型。MS 模型为在动物出生后第 1~10 d,将幼仔与母亲分开每天数小时,然后在幼仔成年期间再次暴露于压力源,观察其行为学等改变。ELS 会引起空间记忆受损、焦虑及恐惧反应增加、持续性 HPA 轴功能障碍,以及成年期中枢 CRFR1 表达的改变^[47]。但似乎 ELS 对不同性别有不同的影响,ELS 雄性成年小鼠模型血浆皮质酮水平较高,而 ELS 雌性小鼠血浆皮质酮水

平较低^[48]。也有研究^[49]表明 ELS 雄性模型在成年后会表现更突出的僵立行为和认知障碍(特别是海马依赖性任务中的认知障碍)。但 ELS 对脑功能的长期影响的分子基础尚未完全阐明,仍需要进一步的研究探索。ELS 模型主要是基于幼儿时期生活中的不良事件对成年后遭受创伤发展成为 PTSD 的易感性研究,是研究青少年创伤对 PTSD 影响的重要模型之一。

3.7 社会隔离(Social isolation, SI)

SI 是一种社会心理压力,会导致生物体内的内分泌和行为改变。SI 模型又分为成年后社会隔离和青春期社会隔离。只有少数研究观察了成年后 SI 模型动物认知功能是否改变,但不管在空间学习、工作记忆还是在条件性恐惧的结果都具有争议,而这些差异的原因在很大程度上是未知的^[50]。而青春期是人类生理和心理发展的一个过渡阶段,在这段时间里,社会关系是情绪、行为和认知功能形成的基础。青春期的社会隔离主要依照青春期社会压力的方法,将断奶后的小鼠中集体饲养一周后,将 SI 模型动物移动到较小的清洁笼,而群体饲养动物仍生活在其原来的笼子中,共同饲养 6 周^[51]。许多研究表明经过长期 SI 的实验动物会产生行为和生理紊乱,包括过度焦虑的行为、认知以及神经内分泌变化。青春期 SI 模型小鼠表现出海马 BDNF 水平的升高,通过 BDNF/TrkB 通路促进长期记忆的形成,使小鼠不能忘记隔离期间发生的恐惧记忆,最后发生精神情绪障碍^[52]。研究发现^[53] SI 可以减少大鼠大脑中 NE 的浓度以及 NET 在蓝斑中的表达,且血液中 3-甲氧基-4-羟基苯基乙醇(中枢神经系统 NE 活性标记)浓度也显著降低。因此,SI 模型可以应用于研究青春期社会压力以及 PTSD 中 NE 系统障碍等相关研究。

4 小结

PTSD 是机体对创伤等严重应激因素产生异常反应而引起一系列的精神和情绪障碍。主要症状是睡眠障碍,不可控制的回忆当时的创伤经历,过度焦虑烦躁,表现出对社会或某种事物的极力回避等等。PTSD 主要神经生物学变化包括 HPA 轴负反馈的抑制,中枢神经系统中以抑制性神经递质为主的神经递质以及神经肽等的异常改变,从而导致应激反应增强。但目前其具体的发病机制仍然不明确,需要进一步的研究认证。动物模型是研究 PTSD

机制广泛使用的方法。通过上述所列出的几种常见 PTSD 动物模型,我们不难发现模型动物都会表现出类似 PTSD 的症状,然而因为 PTSD 表现多变且具有个体化差异,每种动物模型都不能涵盖 PTSD 所有的症状以及生物学变化。但是各种动物模型不仅可以用于研究 PTSD 相似的症状以及生物学变化,并且可以将各种模型的研究结果相互结合起来以得到关于本疾病更全面的研究进展。因此,目前研究的主要问题是如何将动物模型中的个体发现有效结合起来并服务于 PTSD 患者。

参 考 文 献(References)

- [1] O' Doherty DC, Chitty KM, Saddiqui S, et al. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 232(1): 1-33.
- [2] Korem N, Zer-Aviv TM, Ganon-Elazar E, et al. Targeting the endocannabinoid system to treat anxiety-related disorders [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016, 27(3): 193-202.
- [3] Weston CS. Posttraumatic stress disorder: a theoretical model of the hyperarousal subtype [J]. *Front Psychiatry*, 2014, 5: 37.
- [4] Michopoulos V, Vester A, Neigh G. Posttraumatic stress disorder: A metabolic disorder in disguise? [J]. *Exp Neurol*, 2016, 284(Pt B): 220-229.
- [5] Duan H, Wang L, Zhang L, et al. The relationship between cortisol activity during cognitive task and posttraumatic stress symptom clusters [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e144315.
- [6] Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, et al. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2015, 22(1-2): 6-19.
- [7] Stoppelbein L, Greening L. A longitudinal study of the role of cortisol in posttraumatic stress disorder symptom clusters [J]. *Anxiety Stress Coping*, 2015, 28(1): 17-30.
- [8] Steudte-Schmiedgen S, Stalder T, Schonfeld S, et al. Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity predict PTSD symptom increase after trauma exposure during military deployment [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 59: 123-133.
- [9] Mouthaan J, Sijbrandij M, Luitse JS, et al. The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 45: 179-186.
- [10] Matic G, Milutinovic DV, Nestorov J, et al. Lymphocyte glucocorticoid receptor expression level and hormone-binding properties differ between war trauma-exposed men with and without PTSD [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 43: 238-245.
- [11] Pietrzak RH, Gallezot JD, Ding YS, et al. Association of posttraumatic stress disorder with reduced in vivo norepinephrine transporter availability in the locus coeruleus [J]. *JAMA*

- Psychiatry, 2013, 70(11): 1199–1205.
- [12] Rosso IM, Weiner MR, Crowley DJ, et al. Insula and anterior cingulate GABA levels in posttraumatic stress disorder; preliminary findings using magnetic resonance spectroscopy [J]. *Depress Anxiety*, 2014, 31(2): 115–123.
 - [13] Sullivan GM, Ogden RT, Huang YY, et al. Higher in vivo serotonin – 1a binding in posttraumatic stress disorder; a PET study with [¹¹C]WAY – 100635 [J]. *Depress Anxiety*, 2013, 30(3): 197–206.
 - [14] Hoexter MQ, Fadel G, Felicio AC, et al. Higher striatal dopamine transporter density in PTSD; an in vivo SPECT study with [^{99m}Tc]TRODAT – 1 [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 224(2): 337–345.
 - [15] Bangasser DA, Kawasumi Y. Cognitive disruptions in stress-related psychiatric disorders; A role for corticotropin releasing factor (CRF) [J]. *Horm Behav*, 2015, 76: 125–135.
 - [16] Angelucci F, Ricci V, Gelfo F, et al. BDNF serum levels in subjects developing or not post-traumatic stress disorder after trauma exposure [J]. *Brain Cogn*, 2014, 84(1): 118–122.
 - [17] Gill JM, Saligan L, Lee H, et al. Women in recovery from PTSD have similar inflammation and quality of life as non-traumatized controls [J]. *J Psychosom Res*, 2013, 74(4): 301–306.
 - [18] Lindqvist D, Wolkowitz OM, Mellon S, et al. Proinflammatory milieu in combat-related PTSD is independent of depression and early life stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 42: 81–88.
 - [19] Bali A, Jaggi AS. Electric foot shock stress; a useful tool in neuropsychiatric studies [J]. *Rev Neurosci*, 2015, 26(6): 655–677.
 - [20] Chauhan E, Bali A, Singh N, et al. Pharmacological investigations on cross adaptation in mice subjected to stress immobilization [J]. *Life Sci*, 2015, 127: 98–105.
 - [21] Borghans B, Homberg JR. Animal models for posttraumatic stress disorder; An overview of what is used in research [J]. *World J Psychiatry*, 2015, 5(4): 387–396.
 - [22] Bali A, Jaggi AS. Electric foot shock stress adaptation; Does it exist or not? [J]. *Life Sci*, 2015, 130: 97–102.
 - [23] Ritov G, Boltyansky B, Richter-Levin G. A novel approach to PTSD modeling in rats reveals alternating patterns of limbic activity in different types of stress reaction [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(5): 630–641.
 - [24] Moore NL, Gauchan S, Genovese RF. Differential severity of anxiogenic effects resulting from a brief swim or underwater trauma in adolescent male rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 102(2): 264–268.
 - [25] Ardi Z, Albrecht A, Richter-Levin A, et al. Behavioral profiling as a translational approach in an animal model of posttraumatic stress disorder [J]. *Neurobiol Dis*. 2016, 88: 139–147.
 - [26] Ardi Z, Ritov G, Lucas M, et al. The effects of a reminder of underwater trauma on behaviour and memory-related mechanisms in the rat dentate gyrus [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(4): 571–580.
 - [27] Ritov G, Ardi Z, Richter-Levin G. Differential activation of amygdala, dorsal and ventral hippocampus following an exposure to a reminder of underwater trauma [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 18.
 - [28] Li X, Han F, Shi Y. IRE1α-XBP1 pathway is activated upon induction of single-prolonged stress in rat neurons of the medial prefrontal cortex [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 57(1): 63–72.
 - [29] Wu Z, Tian Q, Li F, et al. Behavioral changes over time in post-traumatic stress disorder; Insights from a rat model of single prolonged stress [J]. *Behav Processes*, 2016, 124: 123–129.
 - [30] George SA, Rodriguez-Santiago M, Riley J, et al. The effect of chronic phenytoin administration on single prolonged stress induced extinction retention deficits and glucocorticoid upregulation in the rat medial prefrontal cortex [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(1): 47–56.
 - [31] George SA, Knox D, Curtis AL, et al. Altered locus coeruleus-norepinephrine function following single prolonged stress [J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 37(6): 901–909.
 - [32] Eagle AL, Fitzpatrick CJ, Perrine SA. Single prolonged stress impairs social and object novelty recognition in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256: 591–597.
 - [33] Eagle AL, Knox D, Roberts MM, et al. Single prolonged stress enhances hippocampal glucocorticoid receptor and phosphorylated protein kinase B levels [J]. *Neurosci Res*, 2013, 75(2): 130–137.
 - [34] Souza RR, Noble LJ, McIntyre CK. Using the single prolonged stress model to examine the pathophysiology of PTSD [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 615.
 - [35] Nedelcovych MT, Gould RW, Zhan X, et al. A rodent model of traumatic stress induces lasting sleep and quantitative electroencephalographic disturbances [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2015, 6(3): 485–493.
 - [36] Manjoch H, Vainer E, Matar M, et al. Predator-scent stress, ethanol consumption and the opioid system in an animal model of PTSD [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 306: 91–105.
 - [37] Seetharaman S, Fleshner M, Park C R, et al. Influence of daily social stimulation on behavioral and physiological outcomes in an animal model of PTSD [J]. *Brain Behav*, 2016, 6(5): e458.
 - [38] Zoladz PR, Park CR, Fleshner M, et al. Psychosocial predator-based animal model of PTSD produces physiological and behavioral sequelae and a traumatic memory four months following stress onset [J]. *Physiol Behav*, 2015, 147: 183–192.
 - [39] Wilson CB, Ebenezer PJ, McLaughlin LD, et al. Predator exposure/psychosocial stress animal model of post-traumatic stress disorder modulates neurotransmitters in the rat hippocampus and prefrontal cortex [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89104.
 - [40] Elharrar E, Warhaftig G, Issler O, et al. Overexpression of corticotropin-releasing factor receptor type 2 in the bed nucleus of stria terminalis improves posttraumatic stress disorder-like symptoms in a model of incubation of fear [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(11): 827–836.
 - [41] Wilson CB, McLaughlin LD, Nair A, et al. Inflammation and

- oxidative stress are elevated in the brain, blood, and adrenal glands during the progression of post-traumatic stress disorder in a predator exposure animal model [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76146.
- [42] Meduri JD, Farnbauch LA, Jasnow AM. Paradoxical enhancement of fear expression and extinction deficits in mice resilient to social defeat [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256: 580 – 590.
- [43] Hammamieh R, Chakraborty N, De Lima TC, et al. Murine model of repeated exposures to conspecific trained aggressors simulates features of post-traumatic stress disorder [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 235(1): 55 – 66.
- [44] Patki G, Solanki N, Atrooz F, et al. Novel mechanistic insights into treadmill exercise based rescue of social defeat-induced anxiety-like behavior and memory impairment in rats [J]. *Physiol Behav*, 2014, 130: 135 – 144.
- [45] Bagalkot TR, Jin HM, Prabhu VV, et al. Chronic social defeat stress increases dopamine D2 receptor dimerization in the prefrontal cortex of adult mice [J]. *Neuroscience*, 2015, 311: 444 – 452.
- [46] Nishi M, Horii-Hayashi N, Sasagawa T, et al. Effects of early life stress on brain activity: implications from maternal separation model in rodents [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2013, 181: 306 – 309.
- [47] Diehl LA, Alvares LO, Noschang C, et al. Long-lasting effects of maternal separation on an animal model of post-traumatic stress disorder: effects on memory and hippocampal oxidative stress [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(4): 700 – 707.
- [48] Arp JM, Ter Horst JP, Loi M, et al. Blocking glucocorticoid receptors at adolescent age prevents enhanced freezing between repeated cue-exposures after conditioned fear in adult mice raised under chronic early life stress [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, 133: 30 – 38.
- [49] Naninck EF, Hoeijmakers L, Kakava-Georgiadou N, et al. Chronic early life stress alters developmental and adult neurogenesis and impairs cognitive function in mice [J]. *Hippocampus*, 2015, 25(3): 309 – 328.
- [50] Pereda-Perez I, Popovic N, Otalora BB, et al. Long-term social isolation in the adulthood results in CA1 shrinkage and cognitive impairment [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2013, 106: 31 – 39.
- [51] Skelly MJ, Chappell AE, Carter E, et al. Adolescent social isolation increases anxiety-like behavior and ethanol intake and impairs fear extinction in adulthood: Possible role of disrupted noradrenergic signaling [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 97: 149 – 159.
- [52] Liu JH, You QL, Wei MD, et al. Social isolation during adolescence strengthens retention of fear memories and facilitates induction of late-phase long-term potentiation [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3): 1421 – 1429.
- [53] Mitsuya H, Omata N, Kiyono Y, et al. The co-occurrence of zinc deficiency and social isolation has the opposite effects on mood compared with either condition alone due to changes in the central norepinephrine system [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 284: 125 – 130.

[收稿日期] 2018 – 01 – 12