

大鼠青春期同伴关系对青年期焦虑样和抑郁样行为的影响

陈凌红, 柯钰婷, 邱丽萍, 周 梓, 周慧慧, 周文华*

(宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 探索大鼠青春期同伴关系对青年期焦虑样和抑郁样行为的影响. 将 25 只出生 20 d 的清洁级雄性 SD 大鼠随机分成 3 组, 单笼组($n=8$), 成双组($n=8$), 群养组($n=9$), 饲养 40 d 后, 进行糖水偏好、高架迷宫和强迫游泳实验. 结果显示: 糖水偏好实验中, 3 组大鼠的糖水消耗百分比无明显差异($P>0.05$); 高架迷宫实验中, 成双组和群养组大鼠进入开放臂时间较单笼组明显减少($P<0.01$); 强迫游泳实验中, 单笼组大鼠不动时间较成双组和群养组明显延长($P<0.01$). 表明青春期孤独环境大鼠容易产生抑郁样行为, 而同伴和群体饲养环境由于竞争压力容易产生焦虑样行为.

关键词: 抑郁; 焦虑; 孤独; 竞争

中图分类号: R749.4⁺1

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2015) 03-0113-04

抑郁症和焦虑症是神经精神领域的两大心境障碍性疾病. 流行病学认为人在青春期受到负性情绪困扰的比率正呈逐渐上升趋势, 尤其是抑郁症和焦虑症能严重影响青春期个体学习和生活^[1]. 临床上, 抑郁症以持续性心境障碍及兴趣缺失为主要表现, 并伴有其他心理及躯体症状^[2]. 动物实验中, 糖水偏好实验通过测量大鼠特定时间内糖水消耗量占总水消耗量的百分比来反映大鼠的兴趣缺失程度^[3]; 另外, 强迫游泳实验也可反映大鼠的抑郁样行为, 大鼠在水中不动时间的长短被认为与抑郁的程度成正相关^[4]. 焦虑症是一种以焦虑情绪为主的神经症, 表现为突发性或持续性的焦虑、紧张、惊恐不安等, 并伴有自主神经紊乱、肌肉紧张与坐立不安等症状^[5]. 动物实验可用高架迷宫实验来反映大鼠的焦虑样行为, 大鼠进入开放臂时间长短被认为与焦虑程度呈负相关^[6]. 产生青少年抑郁样和焦虑样行为的因素很多, 如应激、环境、家庭、社交等均能影响个体神经精神发育^[7-10], 但青春期孤独与同伴关系是否影响青少年抑郁样和焦虑样行为并不清楚. 笔者通过观察大鼠青春期不同饲养条件如单笼饲养、成双饲养和群体饲养对青年期抑郁样和焦虑样行为的影响, 从而阐明

青春期同伴关系对青年期个体负性情绪的影响, 以为青少年精神卫生健康的研究提供理论依据.

1 材料与方法

1.1 实验动物

出生 20d 的清洁级雄性 SD 大鼠 25 只, 体重 40~45 g, 由浙江省实验动物中心提供, 单项实验动物质量合格证符合国家 I 级实验动物标准.

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组

大鼠随机分成 3 组, 8 只单笼饲养, 8 只成双饲养, 另 9 只群养于 2 笼, 1 笼 4 只, 1 笼 5 只. 3 组大鼠其他饲养条件相同. 饲养笼大小为 42 cm×26.5 cm×20 cm, 黑白周期使用灯光控制(7:30~19:30 亮灯), 环境温度控制在 22~25 °C, 相对湿度 50%~70%. 大鼠自由获取食物和水. 饲养 40 d 后青春期饲养方式干预结束, 大鼠进入青年期, 依次通过糖水偏好、高架迷宫、强迫游泳实验进行行为学测试, 每次实验结束后休息 1 d. 所有操作符合《浙江省实验动物管理办法》的具体要求.

1.2.2 糖水偏好实验

实验前, 先将所有大鼠独笼饲养 48 h, 每个饲

收稿日期: 2014-03-15.

宁波大学学报(理工版) 网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(U1132602, 81071077).

第一作者: 陈凌红(1986—), 女, 浙江临安人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 药物成瘾与精神疾病防治. E-mail: chenyouyuan04@163.com

*通信作者: 周文华(1963—), 男, 浙江余姚人, 研究员, 主要研究方向: 药物成瘾与精神疾病防治. E-mail: whzhou@vip.163.com

养笼左右两边随机放置 1 瓶 1%(质量百分数)蔗糖溶液和 1 瓶纯水, 瓶子外形相同. 以防形成位置偏好, 糖水瓶和纯水瓶每 12 h 换一下位置.

实验开始后记录夜间 12 h 大鼠糖水、纯水消耗量, 计算糖水消耗百分比(糖水消耗量/总液体消耗量 $\times 100\%$).

1.2.3 高架迷宫实验

实验装置整体是 1 个高 2 m 的铝合金支架, 中间装有 1 个十字迷宫, 由 2 个开放臂和 2 个闭臂组成, 四臂长 50 cm, 宽 10 cm, 2 个闭臂另有高 40 cm 黑色挡板, 四臂连接处有 10 cm 正方形中央区域, 十字迷宫离地 70 cm, 支架顶部装有摄像机与电脑相连. 实验前先将大鼠置于高架迷宫实验室 4 h 以适应环境. 保证实验室处于安静、黑暗环境, 室温控制在 22~25 $^{\circ}\text{C}$. 实验时, 将大鼠轻柔取出, 头面向任一开放臂放于十字迷宫中央区域, 观察并记录 5 min 大鼠的活动情况, 记录大鼠进入开放臂的次数和停留时间(以大鼠四肢均进入开放臂为准), 计算大鼠进入开放臂的时间百分比(进入开放臂时间/总时间 $\times 100\%$). 每次实验结束后将大鼠取出, 用 0.4%次氯酸钠消毒水清理四臂, 75%酒精擦拭去味, 以防气味干扰下只大鼠实验.

1.2.4 强迫游泳实验

强迫游泳实验的游泳池是个内部直径 30 cm, 高 40 cm 的透明塑料圆桶, 游泳池外有块发光板, 对侧有摄像机连于电脑. 保证实验室处于安静、黑暗环境, 实验时水面高 25 cm, 水温控制在 22~25 $^{\circ}\text{C}$. 实验前 1 d 让大鼠预游 10 min 适应环境. 实验时观察并记录大鼠 5 min 的游泳情况, 记录大鼠在水中的不动时间, 计算大鼠的不动时间百分比(不动时间/总时间 $\times 100\%$). 攀爬行为即大鼠前肢趴着桶壁直接向上移动; 游泳行为即大鼠四肢不断地搅动并沿着水桶壁不断转圈; 不动行为即大鼠浮在水面上并用四肢踩水以使自己的鼻子露出水面. 每只大鼠测试结束后擦干, 并更换游泳池水.

1.3 数据分析

所有数据用均值 $\pm$ 标准误表示, 统计方法采用 SPSS 13.0 软件进行正态性检验、配对 t 检验和单因素方差分析, 使用 Sigmaplot 10.0 软件作图. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 表示差异有显著统计学意义.

2 结果

2.1 青春期同伴关系对青年期大鼠糖水偏好影响

实验结果显示, 单笼组大鼠的糖水消耗平均百分比为(95.59 $\pm$ 0.49)%, 成双组为(91.73 $\pm$ 2.53)%, 群养组为(94.14 $\pm$ 3.37)%, 单因素方差分析 $P=0.58$, 结果显示 3 组大鼠糖水消耗百分比没有明显差异(图 1), 说明青春期同伴关系对青年期大鼠糖水偏好无明显影响.

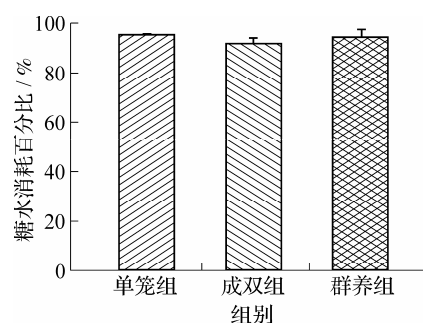


图 1 青春期同伴关系对青年期大鼠糖水偏好的影响

2.2 青春期同伴关系对青年期大鼠进入高架迷宫开放臂时间的影响

高架迷宫实验结果显示, 单笼组大鼠进入开放臂时间占总时间的平均百分比为(44.78 $\pm$ 4.74)%, 成双组为(16.48 $\pm$ 4.94)%, 群养组为(19.59 $\pm$ 2.99)%, 单因素方差分析 $P=1.75 \times 10^{-4}$. 多重比较显示成双组、群养组大鼠进入开放臂时间均较单笼组减少, 差异均有显著统计学意义($P < 0.01$), 成双组与群养组大鼠进入开放臂时间差异无统计学意义($P > 0.05$)(图 2). 成双组大鼠在高架迷宫中的反应呈现两极分布(糖水偏好及强迫游泳实验均没有此现象, 数据未显示), 群养组大鼠未呈现有规律两极分布. 就成双组每笼大鼠进入开放臂时间的不同趋势(即成双低值和成双高值)进行配对 t 检验, 结果显示较低值和较高值大鼠进入开放臂时间平均百分比分别为(3.78 $\pm$ 1.21)%和(29.19 $\pm$ 2.14)%, $P=1.40 \times 10^{-3}$, 差异有显著统计学意义; 同时将成双低值组、成双高值组与单笼组大鼠进行单因素方差分析, $P=6.81 \times 10^{-5}$. 多重比较显示成双低值组进入开放臂时间百分比较单笼组大鼠明显减少($P < 0.01$), 成双高值组大鼠进入开放臂时间百分比较单笼组大鼠也明显减少($P < 0.05$)(图 3). 结果提示, 青春期同伴环境相对于孤独环境会使大鼠进入开放臂的时间

减少,呈现出更明显的焦虑样行为;同时同伴大鼠之间存在着程度不同的焦虑样行为。

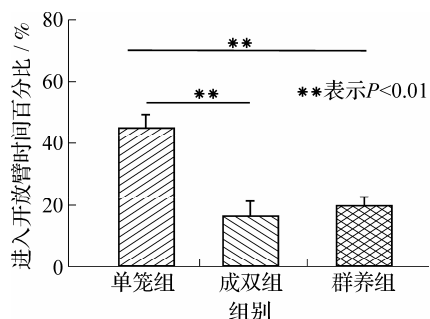


图2 青春期同伴关系对青年期大鼠进入高架迷宫开放臂时间的影响

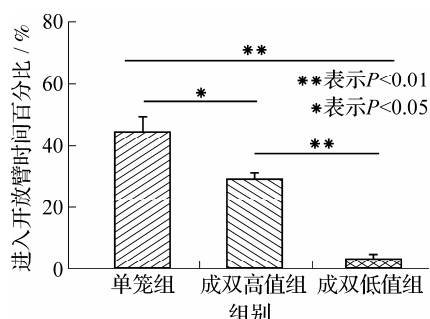


图3 成双组大鼠高架迷宫进入开放臂时间的分析

2.3 青春期同伴关系对青年期大鼠强迫游泳不动时间的影响

强迫游泳实验结果显示,单笼组大鼠不动时间占总时间的平均百分比为(45.18±4.79)%,成双组为(21.06±4.23)%,群养组为(27.38±4.34)%,单因素方差分析 $P=3.11 \times 10^{-3}$ 。多重比较显示,单笼组与成双组和群养组大鼠相比不动时间明显延长($P<0.01$),而成双组与群养组大鼠间差异无统计学意义($P>0.05$)(图4)。结果提示,青春期孤独环境相对于同伴环境会使青年期大鼠在强迫游泳实验中不动时间延长,呈现出更明显的抑郁样行为。

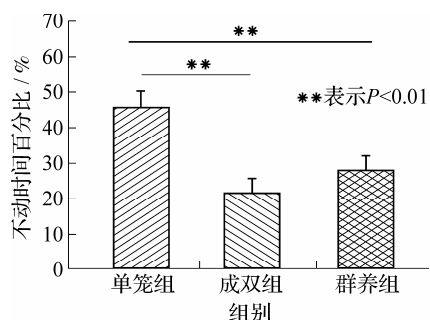


图4 青春期同伴关系对青年期大鼠强迫游泳不动时间的影响

3 讨论

本研究结果显示,青春期单笼饲养的大鼠由于长期处于孤独状态,缺乏同伴间交流,容易表现出抑郁样行为。而青春期成双或群养的大鼠,抑郁样行为明显减少;但同伴或群体饲养条件伴随着竞争压力,容易出现焦虑样行为。同时,同伴饲养的大鼠之间存在着领地与领导权竞争^[11],会出现相对强势和相对弱势现象,其中相对弱势一方的焦虑样程度更高。但无论孤独饲养、同伴饲养或群养的大鼠对于糖水偏好实验结果没有影响。糖水偏好实验是一种温和和无刺激的实验,而强迫游泳和高架迷宫实验分别利用了大鼠的恐水和恐高心理,实验过程本身对大鼠产生心理压力,本研究中青春期孤独和同伴竞争造成的抑郁和焦虑样行为可能在一定心理压力下才得以表现,而不足以影响无应激刺激下的大鼠对于自然奖赏的追求。

长期或严重的孤独可降低心理健康水平,导致心理问题或情绪障碍,降低身体免疫力增加疾病的发生率和死亡率^[12]。本研究表明青春期孤独饲养容易出现抑郁样行为,结果与青少年长期处于孤独状态会导致适应不良,更易出现抑郁样行为是一致的^[13]。慢性不可预期的应激可导致抑郁症^[14],青春期的孤独也是一种慢性的应激过程,本结果显示青春期孤独饲养大鼠更易表现出抑郁样症状可能与慢性心理应激有关,但明确孤独与抑郁情绪间的确切联系还需要更多的实验证据。

竞争是生活中不可避免的一种行为模式,中国青少年面临的竞争主要来源于学习压力^[10],在竞争压力下,青少年易出现焦虑样症状^[15]。本研究结果显示青春期大鼠同伴饲养或群体饲养因存在着领地与领导权的竞争^[11],大鼠更容易表现出焦虑样行为,这种现象与青少年在竞争压力下易患焦虑症的结果一致^[15]。由于领地与领导权的竞争往往出现相对强势和相对弱势群体^[11],本结果中同伴大鼠的焦虑样行为也表现类似强势和弱势现象,相对弱势动物表现出焦虑样行为程度更为严重,而强势动物表现出焦虑样行为程度较轻。

综上所述,本研究发现青春期孤独饲养环境大鼠容易产生抑郁样行为,而青春期同伴或群养的竞争环境大鼠容易产生焦虑样行为,结果表明

青春期同伴关系可能是导致青少年负性情绪易感的一个重要因素。

参考文献:

- [1] Kessler R C, Avenevoli S, Merikangas K R. Mood disorders in children and adolescents: An epidemiologic perspective[J]. *Biol Psychiat*, 2001, 49(12):1002-1014.
- [2] Murray C J, Lopez A D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020[J]. *Global Burden of Disease Study Lancet*, 1997, 349:1498-1504.
- [3] Akinfiresoye L, Tizabi Y. Antidepressant effects of AMPA and ketamine combination: role of hippocampal BDNF, synapsin, and mTOR[J]. *Psychopharmacology*, 2013, 230(2):291-298.
- [4] Bogdanova O V, Kanekar S, D'Anci KE, et al. Factors influencing behavior in the forced swim test[J]. *Physiol Behav*, 2013, 118:227-239.
- [5] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012:599-602.
- [6] Walf A A, Frye C A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents[J]. *Nat Protoc*, 2007, 2(2):322-328.
- [7] Grant K E, Compas B E, Thurm A E, et al. Stressors and child and adolescent psychopathology: Evidence of moderating and mediating effects[J]. *Clin Psychol Rev*, 2006, 26(3):257-283.
- [8] Vadher A, Ndeti D M. Life events and depression in a Kenyan setting[J]. *Br J Psychiatry*, 1981, 139:134-137.
- [9] Perris C, Jacobsson L, Lindström H, et al. Development of a new inventory assessing memories of parental rearing behaviour[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1980, 61(4):265-274.
- [10] 唐登华, 潘成英, 漆红. 70 例青少年抑郁障碍心理社会学影响因素探讨[J]. *中国心理卫生杂志*, 2003, 17(7): 468-470.
- [11] Smith J M, Price G R. The logic of animal conflict[J]. *Nature*, 1973, 246:15-18.
- [12] Luo Y, Hawkey L C, Waite L J, et al. Loneliness, health, and mortality in old age: A national longitudinal study[J]. *Soc Sci Med*, 2012, 74(6):907-914.
- [13] 杨楹, 王帅, 张金玲, 等. 高中生自杀态度与孤独、抑郁情绪的相关性研究[J]. *精神医学杂志*, 2012, 25(4): 245-248.
- [14] Li N, Liu R J, Dwyer J M, et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(8):754-761.
- [15] 罗伏生, 沈丹, 张珊明. 青少年焦虑和抑郁情绪特征研究[J]. *中国临床心理学杂志*, 2009, 17(4):468-470.

Effects of Adolescent Peer Relations on Anxiety-like and Depression-like Behaviors in Young-adult Rats

CHEN Ling-hong, KE Yu-ting, QIU Li-ping, ZHOU Zi, ZHOU Hui-hui, ZHOU Wen-hua^{*}
(School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: To explore the effects of adolescent peer relations on anxiety-like and depression-like behaviors in young-adult rats. 25 male Sprague-Dawley rats on postnatal day 20 are randomly divided into three groups. In the first group ($n=8$) rats are housed alone, in the second group ($n=8$) rats are reared in pairs, and in the third group ($n=9$) rats are divided into two cages, 4 in one cage, 5 in another one. After 40 days, the sucrose preference test, the elevated plus-maze test and the forced swimming test are taken and assessed in turn. In the sucrose preference test, there is no statistically significant difference among the three groups ($P>0.05$). In the elevated plus-maze test, the percentage of time on opened arm in both the paired and grouped rats reduces significantly compared with the lonely feed rats ($P<0.01$). In the forced swimming test, the lonely feed rats take more time with immobility compared with both the paired and grouped rats ($P<0.01$). The present data show that adolescent rats in the isolated environment are easier to produce depression-like behaviors, while housed with companions are easier to generate anxiety-like behaviors due to the peer competition.

Key words: depression; anxiety; loneliness; competition

(责任编辑 章践立)