

快速眼动期睡眠剥夺诱导大鼠焦虑相关自我修饰行为及血清 5-HT 浓度的研究

刘文娟 毛洪京 余正和 刘义 杨莉莉 韦又丹 邵琼琰

【摘要】目的 观察快速眼动期(REM)睡眠剥夺诱导大鼠焦虑相关自我修饰行为指标以及与血清 5-羟色胺(5-HT)浓度的相关性。**方法** 将 24 只大鼠随机分为睡眠剥夺组和对照组,每组 12 只。对照组大鼠常规饲养,不予干扰睡眠,睡眠剥夺组采用改良的多平台水环境法,通过 72 h REM 睡眠剥夺诱导大鼠焦虑样行为。造模前后两组均进行旷场(OF)试验,造模后两组通过高架 O 迷宫(EOM)试验和自我修饰行为分析进行焦虑的量化评定,并检测血清 5-HT 浓度。**结果** 造模前,睡眠剥夺组水平和垂直分数与对照组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);造模后睡眠剥夺组水平和垂直分数均明显低于对照组(均 $P < 0.01$);睡眠剥夺组进入闭合臂次数多于对照组,进入开放臂次数的百分比低于对照组(均 $P < 0.05$);睡眠剥夺组错误的转换次数(IT)、中断修饰的次数、错误的转换百分比(IT%)和中断梳理的百分比均较对照组为高(均 $P < 0.01$);对照组血清 5-HT 浓度高于睡眠剥夺组,睡眠剥夺组 IT% 与 5-HT 浓度之间存在负向相关性($P < 0.05$)。**结论** REM 睡眠剥夺诱导了焦虑样行为,且其中自我修饰行为参数与血清 5-HT 浓度存在一定相关性。

【关键词】 睡眠剥夺 焦虑 修饰 5-羟色胺

Anxiety-related self-modifying behavior and serum 5-HT levels in rats with REM sleep deprivation LIU Wenjuan, MAO Hongjing, YU Zhenghe, LIU Yi, YANG Lili, WEI Youdan, SHAO Qiongyan. Department of Psychosomatic Diseases, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310013, China

Corresponding author: SHAO Qiongyan, E-mail: 94129378@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of rapid eye movement(REM) sleep deprivation(SD) on anxiety-related self-modifying behavior and serum 5-HT levels in rats. **Methods** Twenty four rats were randomly divided into control group and SD group with 12 rats in each group. The anxiety-like behavior rat model was induced by 72 h sleep deprivation with the modified multi-platform water environment method. The OF and EOM tests were performed before and after modeling and Grooming analysis algorithm was used to quantify the anxiety-like behaviors induced by REM sleep deprivation; the serum 5-HT levels were detected. **Results** Before modeling, there were no statistically significant differences in horizontal and vertical scores between the SD group and the control group(all $P > 0.05$). After modeling, the horizontal and vertical scores of OF experiment in SD group were significantly lower than in control group (both $P < 0.01$). The mean number of CE in SD group was significantly more than that of control group($P < 0.05$). The percentage of open area entry(OE%) in SD group was significantly lower than that in control group($P < 0.05$). The grooming analysis algorithm found that SD group had significantly changed, IT, IB, IT% and IB% were significantly higher than those in control group(all $P < 0.01$). The level of 5-HT in control group was significantly higher than that in the SD group, and IT% was negatively correlated with 5-HT in SD group($P < 0.05$). **Conclusion** After 72 h of sleep deprivation, the behavioral parameters in rats were significant changed. The results show that REM sleep deprivation can induce anxiety behavior, which is associated with serum 5-HT levels in SD rats.

【Key words】 Sleep deprivation Anxiety Grooming 5-HT

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.14.2020-564

基金项目:浙江省中医药科学研究基金项目(20192A100);杭州市卫生科技计划项目(2016A47)

作者单位:310013 杭州市第七人民医院心身一科(刘文娟、毛洪京、余正和、刘义、杨莉莉、韦又丹);浙江中医药大学中医内科学(邵琼琰)

通信作者:邵琼琰, E-mail: 94129378@qq.com

失眠与焦虑有显著关联^[1-4],失眠患者可表现为焦虑,而焦虑患者多有失眠,两者具有双向因果关系。这种关联可能与单胺类神经递质如血清 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素、神经肽等有关^[5]。但由于焦虑的复杂性和异质性,使得睡眠剥夺所致的焦虑相关研究结果缺乏一致性^[6]。本研究应用多平台水环境法建立快速眼动期(repid eyes movement, REM)睡眠剥夺模型,拟通过量化的行为学方法观察 REM 睡眠剥夺诱导大鼠焦虑相关自我修饰行为指标以及与血清 5-HT 浓度的相关性,现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物和分组 健康 8 周龄 Sprague-Dawley 雄性 SPF 级大鼠 24 只,均购自浙江省医学科学院,动物合格编号:SCXK(浙)2014-0001,体重(210±20) g。将 24 只大鼠按随机数字表法分为睡眠剥夺组 and 对照组,每组 12 只,本研究经本院动物实验伦理委员会批准。

1.2 主要试剂和仪器 5-HT 试剂盒购自南京建成生物工程研究所;视频跟踪系统 Noldus Information Tech(系统版本 Etho Vision XT 8.0)购自荷兰 Wageningen 公司。

1.3 实验方法 两组大鼠购回后熟悉环境 1 周,饲养室温(22±2)℃,相对湿度(55±5)%,昼夜 12 h 循环,动物随意进食、饮水,定期清洗消毒。开始造模前使用视频跟踪系统对两组大鼠均进行旷场(open field, OF)试验评定,每只动物记录 1 次,观察两组大鼠间是否存在组间差异。对照组大鼠常规饲养,不予干扰睡眠。建立一个改良的多平台水环境,睡眠剥夺组采用 72 h REM 睡眠剥夺方法诱导大鼠焦虑样行为^[7]:1 个水族箱里放 6 只同一笼子里的大鼠,水族箱包含 10 根柱子(平台直径为 5 cm,高于水平面 2 cm),每根柱子相距 7 cm(边缘到边缘),在恒温的室内环境里通过 REM 睡眠剥夺诱导大鼠焦虑样行为;食物和水随意提供,通过覆盖在水族箱上面的金属网格获得;一旦进入 REM 睡眠,大鼠会因为失张力落水而失眠。采用两个水族箱对睡眠剥夺组大鼠同步进行 REM 睡眠剥夺,与原饲养的笼子位于相同房间。72 h REM 睡眠剥夺结束造模后取出大鼠,使用视频跟踪系统对两组大鼠进行 OF 试验、高架 O 迷宫(elevated zero maze, EOM)试验及自我修饰微观结构的分析。在行为记录之前,用柔软的毛巾轻柔地擦干其毛发,随后将大鼠单独置于 285 mm×178 mm×150 mm 的普通鼠笼里,成像装置挂于鼠笼正上方,记录大鼠的行为 5 min,行为学评定在 9:00 到 16:00 进行。

1.4 检测指标

1.4.1 OF 试验 将直径 90 cm、高 60 cm 的圆桶,置于摄像头正下方。圆桶内壁为黑色,底部等分为面积相等的 24 格。每次将 1 只大鼠置于桶中心,纪录水平和垂直得分(记录时间 5 min)。计分方式:大鼠 3 只爪子进入 1 个格子计 1 分(水平得分),大鼠前爪离地或攀附桶壁 1 次计 1 分(垂直得分);实验在 16:00 到 19:00 且安静和黑暗的环境中进行,在桶底部放置透明的一次性桌布,撒上木屑(试图模仿大鼠熟悉的生活环境),每次试验后清理大鼠排泄物,并使用 70%乙醇溶液消除可能留下的味道,每 4 只大鼠更换 1 次桌布。水平与垂直得分越高,动物兴奋性和敏感性越高,对周围环境的不确定性和探究活动增加,表明焦虑程度越高^[8]。见图 1。

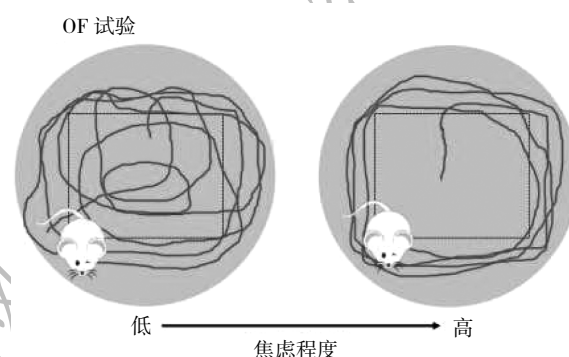


图 1 旷场(OF)试验分析示意图

1.4.2 EOM 试验 EOM 试验是一种广泛使用的行为学测试,与高架十字迷宫原理相似^[9],具体方法(见图 2):试验前大鼠先于空旷环境自由活动 5 min,试验开始时,大鼠头朝开放臂方向放入开放臂与闭合臂的交界处,在 5 min 内观察行为指标:(1)进入开放臂次数(open area entry, OE):在交界处进入开放臂算 1 次,退出算 1 次探索结束;(2)进入开放臂的时间(open area time, OT):在开放臂内停留时间;(3)进入闭合臂次数(close area entry, CE):大鼠交界处进入闭合臂算一次,退出算一次探索结束;(4)进入闭合臂的时间(close area time, CT):闭合臂内的停留时间。计算开放臂的进入次数比 $OE\% = OE / (OE + CE) \times 100\%$,开放臂停留时间比 $OT\% = OT / (OT + CT) \times 100\%$ 。OE%和 OT%与动物的焦虑情绪呈负相关。每只大鼠在 72 h REM 睡眠剥夺后立即接受 EOM 试验。将大鼠放在 EOM 开臂与闭臂的交界处,单击计算机上的“开始”按钮,安装在屋顶上的视频跟踪摄像机自动监测,每次每只大鼠所花费的时间为 5 min。在实验的各个阶段,白噪音始终保持在 70 dB。每次实验后用 70%的乙醇溶液擦拭实验场地^[9],以避免前次大鼠残留气味对当前实验的影响。

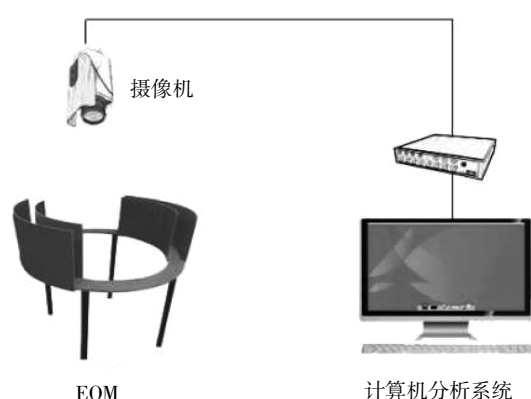


图 2 高架 O 迷宫(EOM)试验示意图

1.4.3 自我修饰微观结构分析 在每次行为实验前,用 70%乙醇溶液擦拭实验场地。修饰微观结构的分析参考 Kalueff 等^[10-11]以及 Pires 等^[12]的文献。自我修饰行为按阶段分类如下:0:没有修饰;1:舔前爪;2:鼻子和脸部修饰(沿着鼻子抚摸);3:清洗头部(在头顶部和耳后的半圆形运动);4:身体修饰/抓挠(包括用后爪舔搓身体);5:舔后腿;6:尾巴/生殖器修饰。观察每只大鼠 5 min 的自我修饰行为(摄像录下),记录修饰发生的次数(the number of grooming bouts, NB)和中断修饰的次数(the number of interruptions bouts, NIB)。评估中断梳理次数的百分比 $IB\% = NIB/NB \times 100\%$ 。一个完整的回合由以下模式序列组成:0-1-2-3-4-5-6-0, 所有其他回合被认为是不完全的(incomplete bout, ICB)。如果在修饰过程中至少有一个中断记录(中断时间超过 5 s),那么修饰回合被认为是“中断”的。对修饰模式之间的转换(translate, T)进行评估,分析阶段之间的所有“正确”和“错误”转换,计算错误的转换次数(IT)的百分比 $IT\% = IT/T \times 100\%$ 。在修饰阶段之间的正确转换包括以下首尾顺序:(0-1), (1-2), (2-3), (3-4), (4-5), (5-6), (6-0); IT 包括:跳过(如 1-4, 2-5), 反向(如 3-2, 4-1), 中止(如 3-0, 4-0)和不正确地启动(如 0-4, 0-5)。

1.4.4 血清 5-HT 检测 待上述实验全部结束后,将大鼠麻醉,通过颈椎脱臼处死大鼠,打开胸腔,用止血钳固定胸骨,用两根手指夹住心脏,将针插入心尖部位凹陷处,针尖微向下,抽取血液标本。采用 ELISA 法检测血

清 5-HT 浓度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney test 非参数检验。相关性分析采用 Pearson 相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠 OF 试验结果比较 造模前,睡眠剥夺组水平和垂直分数与对照组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);造模后睡眠剥夺组水平和垂直分数均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组大鼠旷场(OF)试验结果比较(分)

组别	n	OF 的水平得分		OF 的垂直得分	
		造模前	造模后	造模前	造模后
睡眠剥夺组	12	21.12 ± 0.23	20.32 ± 0.42	21.39 ± 0.22	8.30 ± 0.22
对照组	12	20.94 ± 0.35	22.67 ± 0.46	21.01 ± 0.34	23.44 ± 0.24
P 值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

2.2 两组大鼠 EOM 试验结果比较 两组 OE、OT、CT、OT% 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);睡眠剥夺组的 CE 多于对照组,OE% 低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组大鼠自我修饰分析结果比较 睡眠剥夺组 IT、NIB、IT% 和 IB% 均较对照组为高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组大鼠血清 5-HT 浓度的比较 对照组血清 5-HT 浓度较睡眠剥夺组为高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 睡眠剥夺组大鼠 IT% 与 5-HT 浓度之间的相关性 睡眠剥夺组 IT% 与 5-HT 浓度之间存在负向相关性($P < 0.05$),见图 3。

3 讨论

失眠是一种复杂的异质性疾病, 往往伴有焦虑、抑郁、疲劳、消极观念等。焦虑和失眠具有相当大的重叠和共现, 并且存在高共病性, 且两者症状可能对同样的治

表 2 两组大鼠 EOM 试验结果比较

组别	n	OE(次)	CE(次)	OT(s)	CT(s)	OE%	OT%
睡眠剥夺组	12	11.67 ± 2.78	15.92 ± 6.25	50.44 ± 27.40	249.64 ± 27.40	0.50(0.40, 0.50)	0.17 ± 0.09
对照组	12	10.17 ± 5.38	10.09 ± 5.22	72.25 ± 25.43	227.83 ± 25.43	0.50(0.50, 0.50)	0.24 ± 0.08
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

注:OE 为进入开放臂次数;CE 为进入闭合臂次数;OT 为进入开放臂的时间;CT 为进入闭合臂的时间

表 3 两组大鼠自我梳理分析参数的比较

组别	n	IT(次)	NIB(次)	IT%	IB%
睡眠剥夺组	12	0.75(0.62,0.79)	3.33 ± 1.38	0.58 ± 0.15	0.71 ± 0.10
对照组	12	0.50(0.00,0.63)	0.83 ± 0.80	0.32 ± 0.23	0.33 ± 0.29
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:IT 为错误的转换次数;NIB 为中断修饰的次数;IB 为中断梳理次数

表 4 两组大鼠血清 5-羟色胺(5-HT)浓度的比较(μmol/L)

组别	n	5-HT
睡眠剥夺组	12	5.51 ± 1.25
对照组	12	7.55 ± 1.22
P 值		<0.01

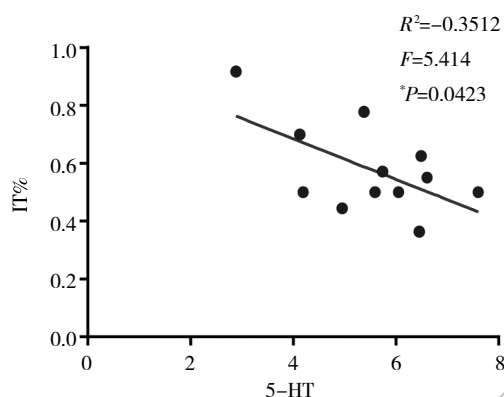


图 3 睡眠剥夺组大鼠错误的转换次数(IT)%与 5-羟色胺(5-HT)浓度之间的相关性($n=12$)

疗有反应,有共同神经生物学基础可能^[12]。但目前对失眠引发的焦虑缺乏稳定、统一的研究模型和评估手段,在研究结果一致性上也存在差异,故本研究通过建立 REM 睡眠剥夺模型来寻找有效稳定的行为学评估手段,并观察其神经生物学的变化。

睡眠剥夺是指机体因环境需要而部分或全部丧失正常睡眠量的状态^[13],其中 REM 是睡眠的重要阶段,既往有研究发现,REM 睡眠剥夺后,机体不但学习能力、记忆力下降,一些焦虑、易激惹等负面情绪也容易增加^[14]。REM 睡眠剥夺可能通过改变机体脑内神经递质的水平,进而影响动物的行为^[15]。虽然过去已有很多研究显示了睡眠不足对情绪的影响^[16-17],但对于 REM 睡眠剥夺是否诱导焦虑行为的研究尚少。要独立地验证睡眠剥夺对焦虑样行为的影响,关键是采用一种啮齿动物内在和先天的自我修饰行为进行评估,且该行为与啮齿类动物的压力表现高度相关。修饰是啮齿动物对高和低压力的第一行为反应^[10-11],5-HT 参与焦虑和自我修饰、OF、EOM 行为的调节^[18-19]。本研究通过改良多平台水环

境 72 h REM 睡眠剥夺方法诱导大鼠焦虑样行为,并使用梳理的微观结构、EOM 和 OF 行为参数作为焦虑标志物。结果表明,OF 试验中,造模后睡眠剥夺组水平和垂直分数均明显低于对照组;EOM 试验中,睡眠剥夺组的 CE 多于对照组,OE%低于对照组;自我梳理分析中,IT、NIB、IT%和 IB%均较对照组为高,表示睡眠剥夺组存在焦虑样的行为。可以说自我梳理分析的算法中,IT、NIB、IT%、IB%是作为研究抗焦虑药物改善焦虑样行为可靠的标记,这同 Kalueff 等^[20]的研究一致,表明修饰微结构的详细行为学分析可以作为焦虑行为药理学的有用工具。

此外,本研究在 REM 睡眠剥夺诱导的焦虑样行为大鼠神经生化指标相关性方面作了进一步探索。众所周知,5-HT 主要分布于胃肠、脾、血液和中枢神经系统,可影响机体多种生物学及行为学功能(包括记忆、食欲、情感、情绪调控、性欲、睡眠及压力反应等),在大脑区域中的 5-HT 神经递质被认为是诱发抑郁焦虑的重要物质,而作为上行激活系统的重要组成部分其在维持觉醒和警觉状态中发挥重要作用,其与睡眠-觉醒的关系仍在不断探索之中。Ding 等^[21]认为 5-HT 可影响下丘脑-垂体-肾上腺轴功能介导的神经内分泌,从而诱发抑郁的发生,Wang 等^[22]研究也发现 5-HT 缺乏可能与长期抑郁及焦虑样行为相关。本研究发现睡眠剥夺组 IT%与 5-HT 浓度之间存在负向相关性($P<0.05$),血清 5-HT 浓度越低,IT 可能越多,焦虑样的行为也可能越多,这与目前的相关研究结果是一致的^[18-19]。

综上所述,本研究通过 OF、EOM 试验以及自我修饰行为分析对 REM 睡眠剥夺诱导的焦虑样行为进行了行为学的量化评定,同时通过检测发现血清 5-HT 浓度与自我修饰行为之间存在相关性,为今后临床应用抗焦虑药物治疗失眠提供切实可行的量化的实验依据。但本研究实验动物数量有限,后续仍需增大样本量,同时针对神经递质的研究已涉及到 5-HT 亚型、5-HT 受体以及基因多态性,后续在该模型基础上仍需就最新进展及相关治疗作进一步展开研究。

4 参考文献

- [1] Baum KT, Desai A, Field J, et al. Sleep restriction worsens mood and emotion regulation in adolescents[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2014, 55(2): 180-190. DOI: 10.1111/jcpp.12125.
- [2] Goldstein AN, Greer SM, Saletin JM, et al. Tired and apprehensive: anxiety amplifies the impact of sleep loss on aversive brain anticipation[J]. J Neurosci, 2013, 33(26): 10607-10615. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5578-12.2013.

- [3] Motomura Y, Kitamura S, Oba K, et al. Sleep Debt Elicits Negative Emotional Reaction through Diminished Amygdala–Anterior Cingulate Functional Connectivity[J]. *Plos One*, 2013, 8(2):e56578. DOI:10.1371/journal.pone.0056578.
- [4] Dixit A, Mittal T. Executive Functions are not Affected by 24 Hours of Sleep Deprivation: A Color–Word Stroop Task Study[J]. *Indian J Psychol Med*, 2015, 37(2): 165–168. DOI: 10.4103/0253–7176.155615.
- [5] Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. A systematic review assessing bidirectionality between sleep disturbances, anxiety, and depression[J]. *Sleep*, 2013, 36(7):1059–1068. DOI:10.5665/sleep.2810.
- [6] Pires GN, Bezerra AG, Tufik S, et al. Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2016, 8(24):109–118. DOI:10.1016/j.sleep.2016.07.019.
- [7] van der Staay FJ, Arndt SS, Nordquist RE. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders[J]. *Behav Brain Funct*, 2009, 5:11. DOI:10.1186/1744–9081–5–11.
- [8] Okonogi T, Nakayama R, Sasaki T, et al. Characterization of Peripheral Activity States and Cortical Local Field Potentials of Mice in an Elevated Plus Maze Test[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12:62. DOI:10.3389/fnbeh.2018.00062.
- [9] Kim DH, Kim NJ, Zhao RJ, et al. Effects of acupuncture on the anxiety-like behavior induced by withdrawal from chronic morphine use[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 664:38–42. DOI:10.1016/j.neulet.2017.11.008.
- [10] Kalueff AV, Tuohimaa P. Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research[J]. *Brain Research Protocols*, 2004, 13(3):151–158. DOI:10.1016/j.brainresprot.2004.04.002.
- [11] Kalueff AV, Tuohimaa P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research[J]. *J Neurosci Methods*, 2005, 143(2):169–177. DOI:10.1016/j.jneumeth.2004.10.001.
- [12] Pires GN, Bezerra AG, Andersen ML, et al. Effects of experimental sleep deprivation on anxiety-like behavior in animal research: Systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 9(68):575–589. DOI:10.1016/j.neubiorev.2016.06.028.
- [13] Phillips DJ, Savenkova MI, Karatsoreos IN. Environmental disruption of the circadian clock leads to altered sleep and immune responses in mouse[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 47:14–23. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.12.008.
- [14] Suchecki D, Tiba PA, Tufik S. Hormonal and behavioural responses of paradoxical sleep-deprived rats to the elevated plus maze[J]. *J Neuroendocrinol*, 2002, 14(7): 549–554. DOI:10.1046/j.1365–2826.2002.00812.x.
- [15] Berro LF, Santos R, Hollais AW, et al. Acute total sleep deprivation potentiates cocaine-induced hyperlocomotion in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 579(2):130–133. DOI:10.1016/j.neulet.2014.07.028.
- [16] Pires GN, Tufik S, Andersen ML. Effects of REM sleep restriction during pregnancy on rodent maternal behavior[J]. *Braz J Psychiatry*, 2015, 37(4):303–309. DOI:10.1590/1516–4446–2014–1629.
- [17] Pires GN, Tufik S, Andersen ML. Sleep deprivation and anxiety in humans and rodents– translational considerations and hypotheses[J]. *Behav Neurosci*, 2015, 129(5):621–633. DOI:10.1037/bne0000076.
- [18] Bhatt S, Mahesh R, Devadoss T, et al. Neuropharmacological evaluation of a novel 5-HT₃ receptor antagonist (4-benzylpiperazin-1-yl)(3-methoxyquinoxalin-2-yl) methanone (6g) on lipopolysaccharide-induced anxiety models in mice[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2017, 28(2):101–106. DOI:10.1515/jbcpp-2016–0083.
- [19] Mi G, Liu S, Zhang J, et al. Levo-Tetrahydroberberrubine Produces Anxiolytic-Like Effects in Mice through the 5-HT_{1A} Receptor[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0168964. DOI:10.1371/journal.pone.0168964.
- [20] Kalueff AV, Tuohimaa P. Experimental modeling of anxiety and depression[J]. *Acta Neurobiol Exp*. 2004, 64(4):439–448.
- [21] Ding N, Li R, Tian HH. Effect of Acupuncture and Moxibustion Interventions on Ethological Changes and 5-HT/ 5-HIAA Levels in Prefrontal Cortex in Depression Rats[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2016, 41(1): 45–50.
- [22] Wang Y, Liu Y, Xiong J, et al. Reduced serotonin impairs long-term depression in basolateral amygdala complex and causes anxiety-like behaviors in a mouse model of perimenopause[J]. *Exp Neurol*, 2019, 11(321):113030. DOI:10.1016/j.expneurol.2019.113030.

(收稿日期:2020-02-27)

(本文编辑:俞骏文)