·论 著·

间断睡眠剥夺联合慢性不可预知温和刺激建立大鼠抑郁症模型的实验研究

萧文云登[1]，朱婧煊[2]，陈志宇[1*]

（1.河北医科大学口腔医学院口腔医院修复科，河北省口腔医学重点实验室，河北省口腔疾病临床医学研究中心，河北 石家庄 050017；2. 河北医科大学口腔医学院2020级口腔医学班，河北 石家庄 050017）

［摘要］ 目的 采用间断性慢性睡眠剥夺联合慢性不可预知温和刺激（chronic unpredictable mild stress，CUMS）的方法建立抑郁症失眠大鼠模型，并与传统单纯CUMS造模效果进行比较，探索更优的抑郁症造模方法。**方法** 选取36只6～8周龄Sprague-Dawley大鼠，适应性喂养1周后随机均分为3组，A组，空白对照组；B组，CUMS组；C组，间断睡眠剥夺＋CUMS组，每组12只。各组按照不同的抑郁症造模流程处理，造模时间为15 d，造模结束后进行行为学测试，ELISA法检测大鼠下丘脑中5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）、多巴胺（dopamine，DA）及去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）浓度。**结果** 间断睡眠剥夺＋CUMS组第7天和第14天时体重增长率小于空白对照组和CUMS组，糖水偏好率小于空白对照组和CUMS组，不动时间长于空白对照组和CUMS组，穿越格数和站立次数少于空白对照组和CUMS组（$P<0.05$）。CUMS组 和间断睡眠剥夺＋CUMS组大鼠下丘脑5-HT浓度低于空白对照组，间断睡眠剥夺＋CUMS组大鼠DA浓度低于空白对照组，NE浓度低于空白对照组和CUMS组（$P<0.05$）。**结论** 采用为期15 d的CUMS联合间隔时间为1 d的20 h睡眠剥夺能够快速建立稳定的SD大鼠抑郁模型，与单纯CUMS造模方法比较在行为学表现方面效果更加明显，在造模时长方面优势显著。

［关键词］ 抑郁症；睡眠剥夺；模型，动物 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2024.11.010

［中图分类号］ R749.42 **［文献标志码］** A **［文章编号］** 1007-3205(2024)11-1295-06

Experimental study on the establishment of a rat depression model by intermittent sleep deprivation combined with chronic unpredictable mild stress

XIAO Wen-yun-deng[1], ZHU Jing-xuan[2], CHEN Zhi-yu[1*]

(1. *Department of Prosthodontics, Stomatology Hospital of Hebei Medical University/Hebei Key Laboratory of Stomatology Hebei Clinical Medical Research Centre for Oral Diseases, Shijiazhuang* 050017, *China*; 2.*Stomatology Class of* 2020, *Stomatology Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050017, *China*)

[Abstract] Objective To establish a rat model of insomnia caused by depression by using intermittent chronic sleep deprivation combined with chronic unpredictable mild stress (CUMS), and to compare the effect of CUMS with that of traditional CUMS alone, in order to explore a better modelling method for depression. **Methods** Thirty-six Sprague-Dawley rats aged 6－8 weeks were selected and randomly divided into three groups after 1 week of adaptive feeding: Group A, blank control group; Group B, CUMS group; and Group C, intermittent sleep

［收稿日期］2024－02－06

［基金项目］河北省自然科学基金基础研究专项（面上项目）（H2023206455）；河北省高等学校科学技术研究青年基金项目（QN2022171）

［作者简介］萧文云登（1999－），男，河北保定人，河北医科大学口腔医院医学硕士研究生，从事种植修复、种植体骨结合研究。

＊通信作者。E-mail：kqxfchen@163.com

deprivation + CUMS group, with 12 rats in each group. Each group was treated according to different depression modelling procedures, and the duration of modelling was 15 d. Behavioural tests were performed at the end of the modelling, and the concentrations of 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) in the hypothalamus of rats were detected by ELISA method. **Results** The intermittent sleep deprivation + CUMS group had a smaller body weight growth rate than the blank control and CUMS groups at 7 d and 14 d, a smaller sugar water preference rate than the blank control and CUMS groups, a longer immobility time than the blank control and CUMS groups, and a smaller number of traversing frames and standing than the blank control and CUMS groups ($P<0.05$). In the CUMS group and the intermittent sleep deprivation + CUMS group, the hypothalamic 5-HT concentration of rats was lower than that of the blank control group, the DA concentration of rats in the intermittent sleep deprivation +CUMS group was lower than that of the blank control group, and the NE concentration of rats in the intermittent sleep deprivation+CUMS group was lower than that of the blank control group and the CUMS group ($P<0.05$). **Conclusion** The use of 15-d CUMS combined with 20-h sleep deprivation at 1-d intervals can rapidly establish a stable depression model in SD rats, which has a more obvious effect on behavioural performance than CUMS alone, and has a significant advantage in terms of modelling duration.

[**Key words**] depression; sleep deprivation; models, animal

抑郁症是人类的常见疾病,以心情低落、思维缓慢、意志活动减退等症状为特征,目前全球抑郁症患者总计已达3.5亿人次[1]。它严重限制了患者的社会心理功能,降低生活质量。一项回顾性研究显示,中国成年人的抑郁症患病率正在逐年上升[2],并且全球34%的10～19岁青少年有患临床抑郁症的风险,其中亚洲青少年的患病率位于前列[3]。由于抑郁症临床诊断标准较为主观,且其发病机制仍不清晰,建立抑郁动物模型是研究抑郁症的症状、发病机制、治疗方法等内容的重要方法。更快更稳定地建立抑郁动物模型能够帮助后续研究顺利进展。目前常用的造模方法有慢性不可预知温和刺激法、习得性无助法、社会失败模型法、早期应激法等[4-5],最常被研究者们选用的方法是慢性不可预知温和刺激法(chronic unpredictable mild stress,CUMS)[6],但该方法存在造模周期长、造模效果不稳定等问题[7-9]。失眠作为抑郁症患者的常见伴发症状,与抑郁症关系密切[10]。已有研究显示睡眠障碍能够促进抑郁症的进展,并影响神经的退行性病变[11-13]。失眠等症状也成为了临床诊断抑郁症的指标之一。已有研究者尝试利用睡眠剥夺进行抑郁大鼠的造模,但多为急性连续性睡眠剥夺,与临床常见的长期睡眠障碍患者有所区别[13]。间断性睡眠剥夺联合CUMS可作为新型的抑郁造模方法,且能够更好地模拟临床抑郁症患者的发病进程及实际情况,本实验旨在验证这一造模方法的可能性,并分析其造模效果,为后续抑郁症相关研究奠定基础。报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 36只6～8周Sprague-Dawley雄性大鼠。体重220～260 g,实验动物、鼠粮、垫料均购自河北省实验动物中心[SCXK(冀)2022-001],实验单位为河北省实验动物中心[SYXK(冀)2020-002],研究内容及实验过程均符合国家相关规定,所有实验动物均饲养于室温(26±1)℃,12 h/12 h光暗交替、湿度为50%的环境中,动物均可自由获取食物与水。

本研究经河北医科大学实验动物福利伦理委员会的实验伦理审查通过,伦理审查编号:IACUC-Hebmu-2023057。

1.2 主要试剂与仪器 自制睡眠剥夺箱(66 cm×44 cm×30.5 cm,箱体有盖,可悬挂鼠粮及水瓶,有5个圆柱形平台固定于箱体内底部,平台直径为6.5 cm,高8 cm,)、自制旷场(160 cm×80 cm,旷场平面绘有128个10 cm×10 cm正方形格子)、蔗糖、大鼠5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)及去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)ELISA试剂盒(基因美生物科技有限公司,中国武汉)、Bio-Tek酶标仪

(PowerWave XS2,美国 Biotek)。

1.3　研究方法

1.3.1　分组　大鼠适应性喂养 1 周后随机平均分为 3 组,分别为:空白对照组;CUMS 组;间断睡眠剥夺+CUMS 组。其中空白对照组不进行任何处理,正常喂养;CUMS 组采用 CUMS 造模;间断睡眠剥夺+CUMS 组采用 CUMS 联合间歇慢性睡眠剥夺进行造模,造模时间持续15 d。

1.3.2　造模方法　CUMS:每日随机给大鼠施加倾斜鼠笼 12 h、夹尾 1 min、摇晃鼠笼 5 min、限制活动 30 min、频闪灯照射 15 min、禁食禁水 24 h 中的其中一项刺激,连续 2 d 的刺激不可重复,持续 15 d。间断睡眠剥夺:造模开始后的奇数天时将大鼠置于自制睡眠剥夺箱内的柱形平台上,时间为中午 12 时～次日早 8 时,共计 20 h;箱内加水,水高 7 cm,大鼠可在平台上站立,可进入非快速眼动睡眠,当大鼠进入快速眼动睡眠时全身骨骼肌张力明显降低,颈部肌张力降低引起节律性低头触水从而无法进入快速眼动睡眠。箱盖悬挂有足量鼠粮及饮用水,每次使用后对睡眠剥夺箱进行含氯消毒液浸泡30 min 消毒,并清洗干净,持续 15 d。

1.3.3　行为学评价　造模过程结束后进行大鼠行为学评价,统计大鼠体重变化率,并进行旷场实验、强迫游泳实验、糖水偏好实验。体重变化率:每日早 8 时测定体重,体重变化率(%)=(第 7、14 天的体重－第 1 天的体重)/第 1 天的体重。糖水偏好实验:大鼠禁食禁水 24 h,每只大鼠放置 1 瓶 1%的蔗糖水和 1 瓶蒸馏水,1 h 后调换水瓶位置,计算 2 h 内蔗糖水消耗量,糖水消耗率(%)=蔗糖水总消耗量/(蔗糖水总消耗量+蒸馏水总消耗量)×100%。强迫游泳实验:将大鼠放入水箱中计时 30 s 使其适应,记录 4 min 内大鼠的不动时间。大鼠仅留鼻孔露出水面呼吸呈自然漂浮状态即记为游泳不动时间。旷场实验:将大鼠从自制旷场中央一格放入,适应 30 s,记录 4 min 内大鼠水平活动格数及站立次数。

1.3.4　下丘脑生化分析　造模结束后随机于各组选取 6 只大鼠,将大鼠颈椎脱臼法安乐死后,立即分离下丘脑,准确称取组织重量,按重量(g):体积(mL)=1:9的比例加 9 倍体积的生理盐水,制备成一定浓度的匀浆液,4 ℃,3 000 r/min 离心,取上清待测。根据 ELISA 试剂盒中的说明书进行操作,以标准品浓度与其对应的校正光密度(optical density,OD)值作出线性回归方程,将样品的 OD 值代入回归方程中计算出每个样品浓度,测定大鼠下丘脑中的 5-HT、DA、NE 浓度[14]。

1.4　统计学方法　应用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。计量资料均通过了正态性检验及方差齐性检验,组间比较采用单因素方差分析和 SNK-q 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　行为学评价结果

2.1.1　体重变化率　大鼠每日早 8 时测定体重,计算体重变化率。第 7 天和第 14 天,间断睡眠剥夺+CUMS 组体重变化率小于空白对照组和 CUMS 组,差异有统计学意义($P<0.05$),空白对照组和 CUMS 组体重变化率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　3 组体重变化率比较

Table 1　Comparison of body weight change rate among the three groups

($n=6,\bar{x}\pm s$,%)

组别	体重变化率	
	第 7 天	第 14 天
空白对照组	27.584±9.171	70.376±4.924
CUMS 组	28.062±8.491	71.864±8.249
间断睡眠剥夺+CUMS 组	17.295±4.444*#	61.571±9.411*#
F 值	6.922	5.720
P 值	0.003	0.007

*P 值<0.05 与空白对照组比较　#P 值<0.05 与 CUMS 组比较(SNK-q 检验)

2.1.2　糖水偏好实验　间断睡眠剥夺+CUMS 组糖水偏好率低于空白对照组和 CUMS 组,差异有统计学意义($P<0.05$),空白对照组和 CUMS 组糖水偏好率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2　3 组糖水偏好率比较

Table 2　Comparison of sugar water preference rate among the three groups

($n=6,\bar{x}\pm s$,%)

组别	糖水偏好率
空白对照组	81.262±3.179
CUMS 组	79.410±5.486
间断睡眠剥夺+CUMS 组	56.467±3.381*#
F 值	127.293
P 值	<0.001

*P 值<0.05 与空白对照组比较　#P 值<0.05 与 CUMS 组比较(SNK-q 检验)

2.1.3　强迫游泳实验　间断睡眠剥夺+CUMS 组大鼠不动时间长于空白对照组和 CUMS 组,差异有统计学意义($P<0.05$),空白对照组和 CUMS 组不

动时间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.1.4 旷场实验 间断睡眠剥夺+CUMS组穿越格数和站立次数少于空白对照组和CUMS组,差异有统计学意义($P<0.05$),空白对照组和CUMS组穿越格数和站立次数差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表3 3组大鼠不动时间比较

Table 3 Comparison of immobility time of rats among the three groups

($n=6, \bar{x}\pm s$, s)

组别	不动时间
空白对照组	108.500±18.822
CUMS组	109.500±13.501
间断睡眠剥夺+CUMS组	157.917±13.457*#
F 值	39.128
P 值	<0.001

*P 值<0.05 与空白对照组比较 #P 值<0.05 与CUMS组比较(SNK-q 检验)

2.2 ELISA结果 CUMS组和间断睡眠剥夺+CUMS组5-HT浓度低于空白对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),CUMS组和间断睡眠剥夺+CUMS组5-HT浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。间断睡眠剥夺+CUMS组DA浓度低于空白对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),CUMS组与空白对照组和间断睡眠剥夺+CUMS组DA浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。间断睡眠剥夺+CUMS组NE浓度低于空白对照组和CUMS组,差异有统计学意义($P<0.05$),空白对照组和CUMS组NE浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表4 3组大鼠旷场实验比较

Table 4 Comparison of rats in open field experiments among the three groups

($n=6, \bar{x}\pm s$)

组别	旷场实验数据	
	穿越格数	站立次数
空白对照组	48.417±5.560	7.833±2.641
CUMS组	47.167±6.401	9.500±1.500
间断睡眠剥夺+CUMS组	8.833±3.184*#	2.000±1.225*#
F 值	20.371	47.733
P 值	<0.001	<0.001

*P 值<0.05 与空白对照组比较 #P 值<0.05 与CUMS组比较(SNK-q 检验)

表5 3组大鼠下丘脑5-HT、DA、NE浓度比较

Table 5 Comparison of hypothalamic 5-HT, DA and NE concentrations among the three groups

($n=6, \bar{x}\pm s$, μg/L)

组别	5-HT	DA	NE
空白对照组	114.569±3.135	141.519±6.688	368.304±11.924
CUMS组	105.746±5.595*	131.230±8.622	357.969±9.492
间断睡眠剥夺+CUMS组	105.638±5.503*	128.476±7.897*	312.740±6.105*#
F 值	5.518	4.687	48.600
P 值	0.016	0.026	<0.001

*P 值<0.05 与空白对照组比较 #P 值<0.05 与CUMS组比较(SNK-q 检验)

3 讨 论

到目前为止,为了研究抑郁症,有许多动物抑郁造模方法被提出,常见的有传统的CUMS造模方法、急性睡眠剥夺造模法、早期应激造模法、社会性失败造模法等[4-5,8],目前CUMS法仍是较多实验所选择的造模方法[15]。传统方法虽然能够成功建立抑郁动物模型,但存在造模时间过长、效果不稳定以及没有很好地模拟临床抑郁症发病过程等问题。

本课题组认为失眠作为抑郁症患者中最常见的躯体症状,应当在动物造模过程中进行更加精确的模拟[11-13,15-16]。经过2周的抑郁造模,间断睡眠剥夺+CUMS组大鼠体重变化率、旷场实验结果、强迫游泳实验不动时间及糖水偏好率均显示其有明显的抑郁倾向,而单纯CUMS组大鼠并未在2周的造模过程结束后在行为学测试中显示出明显的抑郁倾向。可见间断睡眠剥夺+CUMS组大鼠的行为学指征表现出明显的主动探索欲望降低、畏惧、精神不振,同时绝望程度增加,求生欲望降低,奖赏行为减少。

通过ELISA检测可见,CUMS组、间断睡眠剥夺+CUMS组大鼠下丘脑5-HT浓度、NE浓度均低于空白对照组,差异有统计学意义,CUMS组、间断睡眠剥夺+CUMS组大鼠下丘脑内5-HT浓度、DA浓度组间差异无统计学意义,但间断睡眠剥夺+CUMS组大鼠的下丘脑NE浓度显著低于CUMS组。传统的CUMS组及间歇睡眠剥夺+CUMS两种方法都能够在2周的造模时间后使大鼠的下丘脑5-HT单胺类神经递质浓度低于正常大鼠,可能提示传统CUMS组大鼠也出现了一定的抑

郁趋势。但是经过传统方法造模的大鼠下丘脑DA、NE浓度并未出现明显的下降。并且其行为学测试却没有显示出明显的抑郁状态，这可能与造模过程的持续时间有关。间歇睡眠剥夺＋CUMS组大鼠经过2周的造模后，下丘脑内5-HT、DA、NE浓度都出现了明显下降，显示出了明显的抑郁趋势。

SD大鼠有着与人类相似的神经系统，目前已被广泛用于神经活动相关的实验研究中，并有着造模敏感性强、获取简便、效果可重复等优势[17]。

在临床诊断过程中，5-HT、DA、NE这类单胺类神经递质的含量常被用作诊断的重要指标[18]，单胺能神经递质系统，即DA、NE和血清素，具有相似的一般结构并具有共同的分子特性。这些脑干神经调节系统广泛调节行为状态，包括情绪、动机、压力、觉醒、警觉和注意力，其在神经精神疾病中的作用已被明确[19-21]。抑郁症发作患者的5-HT释放水平较正常人群明显低下[21-22]。DA在快感形成、奖赏行为中占据重要位置，而快感缺失常被认为是抑郁症患者的主要症状之一[23]，因此许多研究从DA受体方面出发，研究抑郁症的发病机制，目前有学者认为抑郁症的形成与多巴胺类受体的下降或缺失密切相关[24-25]，多巴胺D2、D3受体激动剂对治疗帕金森病的抑郁症有一定效果[26-27]。同时，单胺类神经递质与睡眠障碍的产生、进展密切相关，对睡眠过程有重要的调节作用[28-29]。NE在影响行为结果方面起着不可或缺的作用，它可诱导抗焦虑和抗抑郁作用，改善情境恐惧记忆，改变移位行为，降低对苯丙胺的运动反应，并诱导非快速眼动阶段的深度睡眠[30]。

综上所述，间歇性慢性睡眠剥夺联合CUMS能够更加快速地建立稳定的SD大鼠抑郁模型，与传统单纯CUMS造模方法相比在造模时长方面优势明显，该方法不仅更加贴合临床抑郁症与失眠共患患者的实际情况，更好地模拟了抑郁患者的疾病进展，而且能够缩短大鼠抑郁造模的时间，为减少整体实验的时间成本奠定了基础，优化了整体实验流程，减少了实验周期。但该方法的造模稳定性仍待检验，仍需后续深入研究。

[参考文献]

[1] Mccarron RM, Shapiro B, Rawles J, et al. Depression[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(5): Itc65-itc80.

[2] Zhao YJ, Jin Y, Rao WW, et al. Prevalence of major depressive disorder among adults in china: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 659470.

[3] Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis[J]. Br J Clin Psychol, 2022, 61(2): 287-305.

[4] 龚宇，徐腾鹤，钱婷婷，等. 长期精神紧张建立抑郁症模型[J]. 实验动物科学，2019，36(6)：23-26，32.

[5] 温小雨，孙玉浩，李卓娴，等.不同品系大、小鼠抑郁症模型研究进展[J].海南医学院学报，2022，28(21)：1674-1680.

[6] 张慧，夏照生，胡嘉炜，等.抑郁症大鼠模型构建与评价[J].中医药临床杂志，2023，35(8)：1573-1575.

[7] Song J, Kim YK. Animal models for the study of depressive disorder[J].CNS Neurosci Ther, 2021, 27(6): 633-642.

[8] 周珺，许向阳，张长青，等.重度抑郁症啮齿类动物模型研究进展[J]. 中国药理学通报，2021，37(12)：1648-1653.

[9] 王雪雪，陶柱萍，厉颖，等.抑郁动物模型的研究进展及在中医药中的应用[J].中国中药杂志，2020，45(11)：2473-2480.

[10] Xiao X, Rui Y, Jin Y, et al. Relationship of sleep disorder with neurodegenerative and psychiatric diseases: an updated review [J]. Neurochem Res, 2024, 49(3): 568-582.

[11] Pandi-Perumal SR, Monti JM, Burman D, et al. Clarifying the role of sleep in depression: A narrative review[J]. Psychiatry Res, 2020, 291: 113239.

[12] Guo S, Zhu W, Yu L, et al. The potential causal relationship between various lifestyles and depression: a univariable and multivariable Mendelian randomization study [J]. Front Psychiatry, 2024, 15: 1343132.

[13] Fang H, Tu S, Sheng J, et al. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2324-2332.

[14] Strekalova T, Liu Y, Kiselev D, et al. Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: facts, artifacts, and future perspectives[J]. Psychopharmacology (Berl), 2022, 239(3): 663-693.

[15] Lin WC, Winkelman JW. Insomnia and treatment-resistant depression[J]. Prog Brain Res, 2023, 281: 115-129.

[16] 黄会珍，赵洪庆，王宇红，等.抑郁症失眠大鼠模型的构建与评价[J].中国实验动物学报，2021，29(3)：323-331.

[17] Harro J. Animal models of depression: pros and cons[J]. Cell Tissue Res, 2019, 377(1): 5-20.

[18] Popova NK, Tsybko AS, Naumenko VS. The implication of 5-HT receptor family members in aggression, depression and suicide: similarity and difference[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (15): 8814.

[19] Isingrini E, Guinaudie C, Perret L, et al. Behavioral and transcriptomic changes following brain-specific loss of noradrenergic transmission[J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 511.

[20] Matzel LD, Sauce B. A multi-faceted role of dual-state dopamine signaling in working memory, attentional control, and intelligence[J]. Front Behav Neurosci, 2023, 17: 1060786.

[21] Erritzoe D, Godlewska BR, Rizzo G, et al. Brain serotonin

release is reduced in patients with depression: A [(11) C] Cimbi-36 positron emission tomography study with a d-amphetamine challenge[J]. Biol Psychiatry, 2023, 93(12): 1089-1098.

[22] Ma J, Wang R, Chen Y, et al. 5-HT attenuates chronic stress-induced cognitive impairment in mice through intestinal flora disruption[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 23.

[23] Speranza L, di Porzio U, Viggiano D, et al. Dopamine: the neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control[J]. Cells, 2021, 10(4): 735.

[24] 曹国芬,朱莉,张苏梅,等.多巴胺 D3 受体在围绝经期抑郁症发病中的作用[J].西安交通大学学报(医学版),2022,43(3):390-394.

[25] Dalvi-Garcia F, Fonseca LL, Vasconcelos ATR, et al. A model of dopamine and serotonin-kynurenine metabolism in cortisolemia: Implications for depression[J]. PLoS Comput Biol, 2021, 17(5): e1008956.

[26] Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 188.

[27] Wu M, Zhang X, Feng S, et al. Dopamine pathways mediating affective state transitions after sleep loss[J]. Neuron, 2024, 112(1): 141-154.e8.

[28] Xu H, Wang Z, Zhu L, et al. Targeted neurotransmitters profiling identifies metabolic signatures in rat brain by LC-MS/MS: application in insomnia, depression and Alzheimer's disease[J]. Molecules, 2018, 23(9): 2375.

[29] Scheggi S, Melis M, De Felice M, et al. PPARα modulation of mesolimbic dopamine transmission rescues depression-related behaviors[J]. Neuropharmacology, 2016, 110(Pt A): 251-259.

[30] Isingrini E, Guinaudie C, Perret L, et al. Behavioral and transcriptomic changes following brain-specific loss of noradrenergic transmission[J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 511.

(本文编辑:赵丽洁)