

母婴分离诱导子代抑郁大鼠的治疗策略与进展

李娜^{1,2}, 王娅鑫^{1,2}, 雷青^{1,2}, 余桂芳^{1,2} 综述 孙鸿燕^{1,2} 审校
1.西南医科大学 护理学院(泸州 646000); 2.西南医科大学附属医院 护理部(泸州 646000)

【摘要】 抑郁症是一种严重危害人们心理健康的精神疾病。母婴分离(maternal separation, MS)作为一种重要的早期社会剥夺现象, 可以造成大鼠成年后焦虑、抑郁等一系列异常行为, 是被广泛使用的抑郁症模型之一。以此模型为基础, 大量研究者用不同治疗手段对改善MS子代抑郁进行了研究。本文就MS子代抑郁大鼠的治疗策略与进展进行综述, 旨在为MS诱导子代抑郁的临床干预提供更多科学参考与建议。

【关键词】 母婴分离; 抑郁; 治疗策略

【中图分类号】 R473.72

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.05.017

Treatment strategy and progress of maternal and infant separation induced depression in offspring rats

LI Na^{1,2}, WANG Yaxin^{1,2}, LEI Qing^{1,2}, SHE Guifang^{1,2} reviewing SUN Hongyan^{1,2} checKing

1. School of Nursing, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Nursing, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Abstract】 Depression is a mental illness that seriously endangers people's mental health. Maternal separation, as an important early social deprivation phenomenon, can cause a series of abnormal behaviors such as anxiety and depression in adult rats, and is one of the widely used depression models. In recent years, a large number of researchers have studied this model as a basis for improving maternal and infant depression through different treatment methods. This article provided a review of the treatment for maternal-infant dissociation-induced depression in rats, aiming to provide more scientifically grounded suggestions for clinical interventions in cases of maternal-infant dissociation-induced depression in offspring.

【Key words】 Maternal separation; Depression; Treatment

抑郁症以情绪低落、快感缺乏、兴趣减退为主要特征, 其发病率高, 病因复杂, 严重危害着人们的心理健康^[1]。研究发现^[2], 生命早期是神经发育的重要时期, 这一时期机体遭受压力应激事件可增加成年后患抑郁症的风险。母婴分离(maternal separation, MS)是一种生命早期的负性刺激, 可以造成机体成年后焦虑、抑郁等一系列异常行为^[3]。目前, MS动物模型已被应用于抑郁症的研究^[4]。据民政部2018年的数据显示, 我国有697万余名农村留守儿童, 其中0~5周岁农村留守儿童占比为21.7%^[5]。我国留守儿童是MS模型的真实写照, 由于各种原因, 从小与父母分开, 缺乏母亲的照料与关爱, 他们成年后更容易出现焦虑、抑郁样行为^[6]。因此, 探索早期临床干预对促进留守儿童健康成长以及防止其成年后出现抑郁样行为尤为重要。近年来, 大量研究者以动物模型为基础对MS诱导子代抑郁的治疗方式及其作用机制进行了研究。本文就MS诱导

子代大鼠抑郁的治疗策略与进展作一综述, 以期丰富生命早期应激的神经分子生物学基础, 也为MS所引起抑郁症的治疗提供借鉴与参考。

1 环境丰富治疗

环境丰富(environmental enrichment, EE)是一种探索复杂的刺激环境如何影响大脑发育的实验。以往研究发现EE有助于减轻慢性压力对抑郁症患者的不利影响^[7]。KOE等^[8]研究表明, 环境丰富减少了MS大鼠的焦虑样行为, 这可能是由EE对基底外侧杏仁核可塑性的改善作用介导的。近期也有学者发现, EE缓解了由MS引起的抑郁症状, 调节了海马中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达水平, 并且, 在其设立的两个不同时期的干预组中, 早期进行EE干预比成年时期进行EE干预在缓解早期生活压力引起的抑郁和焦虑方面更有效^[9]。此外, 音乐作

基金项目: 四川省科技计划项目课题(2020YFSY0032)

通信作者: 孙鸿燕, E-mail: shy2002@swmu.edu.cn

引用本文: 李娜, 王娅鑫, 雷青, 等. 母婴分离诱导子代抑郁大鼠的治疗策略与进展[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(5): 457-460. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.05.017.

为实验动物中环境丰富的一种形式,也可以改善MS大鼠焦虑和抑郁样行为,调节神经元可塑性,增加大鼠的海马脊柱密度^[10]。这为改善MS诱导的一系列情绪症状的干预治疗提供了另外的思路。

2 运动疗法

运动是一种有效治疗抑郁症的非药物干预,既往研究显示,运动疗法优于其他一线抑郁症治疗药物的效果^[11]。越来越多的证据显示,我们可以通过运动来预防和治疗抑郁症。LEE等^[12]研究发现,跑步机运动可以通过激活Wnt信号通路缓解MS子鼠的抑郁行为。WANG等^[13]研究表明,跑步机运动可以通过GSK3 β / β -连环蛋白途径缓解MS子鼠的焦虑样行为。此外,一些学者也做了运动的干预时间和方式的研究。FATTAHI等^[14]研究发现,青春期是运动干预治疗的重要时期,运动可以通过作用于大鼠海马体中N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)进而改善大鼠的一系列情绪障碍行为。SADEGHI等^[15]通过对MS大鼠分别进行自愿运动和强制运动干预发现,自愿运动可以减轻焦虑和抑郁样行为,并减少海马体中与炎症相关基因的表达。张亦楠等^[16]研究也发现,长期自愿进行跑轮运动可以一定程度上缓解MS诱导子代的抑郁样行为。实验结果表明,在青春期进行自主运动可以通过作用于Wnt/ β -catenin信号通路和NMDAR,提高血清素水平,进而减轻MS子鼠的抑郁样行为。

3 饮食疗法

LEE等^[17]发现,大鼠在青春期和成年期长期获取高度可口食物改善了MS子鼠的焦虑症状,这可能与下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴的功能改善有关。MANIAM等^[18]研究发现,MS大鼠表现出抑郁样行为,血浆皮质酮、下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素表达降低,而高脂肪饮食可以逆转这一现象。MACHADO等^[19]发现给予母鼠富含大豆油的饮食可缓解MS诱导的抑郁样行为。EGERTON等^[20]研究表明,鱼肝油饮食改善MS大鼠抑郁样症状的机制可能与血清素水平下降有关。

4 光照疗法

光照疗法是一种物理治疗方法,通过使用不同时间和强度的光来预防和治愈疾病。DIMATELIS等^[21]研究发现,慢性持续光照逆转了MS诱导的抑郁样行为,而光诱导的伏隔核中 μ -阿片受体水平的上调可能在介导这种作用中起关键作用。DIMATELIS等^[22]进一步研究发现,长期持续光照治疗也可以通过作用于5-羟色胺能和食欲素能系统来改善MS子鼠的抑郁样症状。

5 中医疗法

5.1 针灸疗法

针灸是一种中国特有的治疗手段,在缓解动物抑郁方面也有一定的作用^[23]。ZHENG等^[24]通过对MS子鼠电针灸百会、印堂穴位发现,针刺可能通过调节昼夜节律和神经递质转运蛋白活性相关基因的表达来缓解抑郁症状。PARK等^[25]通过针灸MS子鼠的神门和足三里穴位发现,MS子鼠大脑前额叶皮层中5-羟色胺转运蛋白表达增加,BDNF水平降低,提示针灸刺激前额叶边缘系统的功能恢复在改善MS子鼠抑郁样行为中起到了重要作用。

5.2 中药疗法

5.2.1 温阳解郁方 温阳解郁汤是由清末郑钦安《医法圆通》补坎益离丹化裁而来,具有温阳助肾、开郁安神的功效。巩子汉等^[26]发现温阳解郁方可能通过抑制小鼠海马CA1区Iba-1的激活,降低促炎因子的表达,进而缓解抑郁样症状。李娜^[27]发现MS可导致发育早期小鼠的海马各区星形胶质细胞数量减少,而温阳解郁方对其有显著的调节作用。这些研究结果提示温阳解郁方可以通过调节胶质细胞的数量及相应炎症因子的表达,从而对MS诱导的抑郁样行为起到治疗作用。

5.2.2 四逆散 四逆散出自《伤寒论》,由芍药、柴胡、甘草和枳实组成。梁媛等^[28]对MS小鼠进行4周的白芍总苷干预,发现旷场活动总运动距离减少,小胶质细胞功能受到抑制,结果提示这可能是调节MS小鼠成年后抑郁样行为的作用机制之一。曹可润^[29]发现四逆散可以缓解早年MS诱导的大鼠幼年、青少年和成年期抑郁样行为,其机制可能与激活5-HT1AR/CREB/BDNF信号通路有关。崔永飞^[30]认为四逆散可通过缓解线粒体结构损伤以及能量代谢障碍调控海马突触重塑,从而改善MS诱导大鼠产生的抑郁样行为。这提示四逆散可以缓解MS诱导的抑郁样行为,突触可塑性的增加也许是保护机制之一。

5.2.3 贯叶金丝桃素 近年来,贯叶金丝桃素的抗抑郁作用越来越受到人们的关注。WANG等^[31]发现贯叶金丝桃素上调了beclin-1的表达和LC3 II/LC3I的比值,降低了MS大鼠Notch1受体的表达和H3K9的乙酰化。这提示贯叶金丝桃素可以通过激活MS大鼠海马体中的自噬来改善抑郁样和焦虑样行为。

6 抗抑郁药

6.1 单胺氧化酶抑制剂

20世纪50年代第一个抗抑郁药-单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)被研制出来,并一度成为一线用药。AMIRI等^[32]研究发现,司来吉兰减弱了MS小鼠的抑郁样行为,其机制可能是通过作

用于D1和D2多巴胺受体,其中,D1受体介导对绝望行为的影响,D2受体介导对快感缺乏的影响。

6.2 三环类抗抑郁药

三环类抗抑郁药是紧接单胺氧化酶抑制剂之后的另一类抗抑郁药。COTELLA等^[33]实验证明,MS会引起皮质酮分泌过多,阿米替林治疗可以缓解MS小鼠的抑郁样症状。提示三环类抗抑郁药可以通过调节HPA轴来缓解MS引起的抑郁样行为。

6.3 新型药物

选择性5-HT再摄取抑制药是一种新型抗抑郁药物。WANG等^[34]研究发现,艾司西酞普兰治疗缓解了MS小鼠的抑郁和焦虑样行为,降低了IL-1 β 的水平,并增加了腹侧海马中IL-10的水平。提示艾司西酞普兰可以通过调节炎症因子的表达来改善MS诱导的抑郁样行为。另外,CAO等^[35]通过对MS大鼠进行氟西汀干预发现,氟西汀缓解MS大鼠抑郁样行为可能是通过激活BDNF/PKA/CREB信号通路来实现的。

6.4 其他抗抑郁药

LORIGOOINI等^[36]通过对MS小鼠应用葫芦巴碱发现,葫芦巴碱的抗抑郁药样作用可能是通过减少氧化应激来实现。HAN等^[37]研究发现,米诺环素可以通过调节BDNF的表达和海马体中神经发生来缓解MS小鼠的抑郁样行为。HU等^[38]实验证明,布美他尼在发育早期的治疗可以改善MS诱导子鼠的抑郁样行为和减少海马体中GABA能神经元传递的损害。王柔昕等^[39]认为烟酰胺核糖通过提高神经递质多巴胺和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸含量改善抑郁样行为,从而为抗抑郁药物的筛选提供了实验基础。

7 其他治疗

7.1 益生菌

益生菌作为活的微生物,当摄入一定数量时,可以通过改善肠道微生物菌群的平衡而发挥有益于宿主健康的作用^[40-41]。Meta分析结果显示,长期服用益生菌对抑郁情绪有改善作用^[42]。LIAO等^[43]通过对MS小鼠进行副干酪乳杆菌PS23灌胃处理后发现,MS小鼠的抑郁样行为得到了改善,这一转变可能与PS23调节神经递质和相关炎症因子有关。DESBONNET等^[44]通过对MS大鼠进行双歧杆菌治疗发现,益生菌能够缓解MS大鼠的抑郁情绪,其机制可能与调节大鼠外周免疫反应,增加大脑中的去甲肾上腺素含量有关。提示益生菌可以通过HPA轴和炎症因子来改善MS引起的抑郁样行为。

7.2 催产素

催产素(oxytocin,OT)是由下丘脑室旁核和视上核神经元分泌的神经肽,也是情绪情感和动机的重要调节激素。AMINI-KHOEI等^[45]研究证明,对MS子代大

鼠进行OT干预后,其抑郁样症状得到缓解,并且线粒体功能以及炎症因子水平有所改善。WEI等^[46]发现OT治疗可通过Erk/MAPK信号传导的活化磷酸化来缓解MS诱导的抑郁样行为。ABDELWAHAB等^[47]研究发现,使用OT类似物卡贝缩星可以改善MS诱导的抑郁样行为,其机制可能与降低血浆肾上腺皮质激素水平、恢复海马催产素和血清素的表达有关。

7.3 黑色素聚集激素

黑色素聚集激素(melanin concentrating hormone, MCH)是一种与皮肤色素沉着有关的垂体分泌肽,调节多种神经生理功能,如情绪、睡眠-觉醒周期等。BOROWSKY等^[48]实验证明,MCH1-R拮抗剂在MS抑郁模型中产生了类似于临床使用的抗抑郁药的效果。

8 小结与启示

由MS诱导子代大鼠抑郁的治疗方式多种多样,运动、环境丰富、针灸、益生菌、饮食、光照、抗抑郁药物等不同治疗手段都能改善MS诱导的抑郁。但目前相关临床试验研究开展较少,这可能是由于其作用机制复杂、实行条件困难。未来可以开展更多的动物试验,进一步深入研究其作用机制,为下一步临床试验的开展打好坚实的基础。另外,实际治疗中也不能仅限于使用一种干预手段,应根据实际情况,选用不同治疗方式整合干预,以达到良好治疗效果。

9 参考文献

- [1] 马金芳,平军辉,陈永新,等. 重复经颅磁刺激联合抗抑郁药对首发抑郁症患者早期疗效及认知功能的影响[J]. 保健医学研究与实践,2021,18(05): 76-79.
- [2] HAMMEN C. Risk factors for depression: an autobiographical review[J]. *Annu Rev Clin Psychol*,2018,14: 1-28.
- [3] 黄麒麟,黄棋,刘秋霞,等. 母婴分离对动物神经发育的影响及护理研究进展[J]. 西南医科大学学报,2020,43(6): 634-638.
- [4] 刘守恒,滕腾,李泽钧,等. 母婴分离模型的应用及其诱导抑郁的相关机制研究进展[J]. 国际精神病学杂志,2019,46(4): 597-600.
- [5] 中华人民共和国民政部. 图表:2018年农村留守儿童数[EB/OL]. (2018-09-01) [2023-9-23]. [6] ZHOU M, ZHANG GS, ROZELLE S, et al. Depressive symptoms of Chinese children: prevalence and correlated factors among subgroups[J]. *Int J Environ Res Public Health*,2018,15(2): 283.
- [7] SEONG HH, PARK JM, KIM YJ. Antidepressive effects of environmental enrichment in chronic stress-induced depression in rats[J]. *Biol Res Nurs*,2018,20(1): 40-48.
- [8] KOE AS, ASHOKAN A, MITRA R. Short environmental enrichment in adulthood reverses anxiety and basolateral amygdala hypertrophy induced by maternal separation[J]. *Transl Psychiatry*,2016,6(2): e729.
- [9] HUANG HF, WANG Q, GUAN XF, et al. Effects of enriched environment on depression and anxiety-like behavior induced by early life stress: a comparison between different periods[J]. *Behav Brain Res*,2021,411: 113389.
- [10] PAPADAKAKIS A, SIDIROPOULOU K, PANAGIS G. Music exposure attenuates anxiety- and depression-like behaviors and increases hippocampal spine density in male rats[J]. *Behav Brain Res*,2019,372: 112023.
- [11] VERHOEVEN JE, HAN LKM, LEVER-VAN MILLIGEN BA,

- et al.* Antidepressants or running therapy: comparing effects on mental and physical health in patients with depression and anxiety disorders[J]. *J Affect Disord*, 2023, 329: 19-29.
- [12] LEE JM, KIM TW, PARK SS, *et al.* Wnt signaling pathway is implicated in the alleviating effect of treadmill exercise on maternal separation-induced depression[J]. *J Exerc Rehabil*, 2019, 15(2): 200-205.
- [13] WANG LR, KIM SH, BAEK SS. Effects of treadmill exercise on the anxiety-like behavior through modulation of GSK3 β / β -catenin signaling in the maternal separation rat pup[J]. *J Exerc Rehabil*, 2019, 15(2): 206-212.
- [14] FATTABI MASROUR F, PEERI M, HOSSEINI MJ, *et al.* Exercise during adolescence attenuated depressive-like behaviors and hippocampal mitochondrial dysfunction following early life stress in adult male rats[J]. *Iran J Pharm Res*, 2018, 17(Suppl2): 124-133.
- [15] SADEGHI M, PEERI M, HOSSEINI MJ. Adolescent voluntary exercise attenuated hippocampal innate immunity responses and depressive-like behaviors following maternal separation stress in male rats[J]. *Physiol Behav*, 2016, 163: 177-183.
- [16] 张亦楠, 黄英杰, 朱维莉, 等. 小鼠自主跑轮运动的抗抑郁样作用[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2018, 27(3): 195-201.
- [17] LEE JH, KIM JY, JAHNG JW. Highly palatable food during adolescence improves anxiety-like behaviors and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in rats that experienced neonatal maternal separation[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2014, 29(2): 169-178.
- [18] MANIAM J, MORRIS MJ. Palatable cafeteria diet ameliorates anxiety and depression-like symptoms following an adverse early environment[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(5): 717-728.
- [19] MACHADO AG, SILVA SILVEIRA AC, PERES AM, *et al.* Olive oil-rich diet during pregnancy/lactation attenuated the early life stress effects on depressive-like behavior and altered energy metabolism in the dorsal hippocampus in a sex-specific manner[J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(10): 2033-2050.
- [20] EGERTON S, DONOSO F, FITZGERALD P, *et al.* Investigating the potential of fish oil as a nutraceutical in an animal model of early life stress[J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(2): 356-378.
- [21] DIMATELIS JJ, STEIN DJ, RUSSELL VA. Behavioral changes after maternal separation are reversed by chronic constant light treatment[J]. *Brain Res*, 2012, 1480: 61-71.
- [22] DIMATELIS JJ, MTINTSILANA A, NAIDOO V, *et al.* Chronic light exposure alters serotonergic and orexinergic systems in the rat brain and reverses maternal separation-induced increase in orexin receptors in the prefrontal cortex[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(2): 433-441.
- [23] 陈晓磊, 徐世芬. 针刺治疗老年抑郁症的临床思路和机制研究进展[J]. *老年医学与保健*, 2019, 25(04): 544-547.
- [24] ZHENG YJ, HE J, GUO LL, *et al.* Transcriptome analysis on maternal separation rats with depression-related manifestations ameliorated by electroacupuncture[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 314.
- [25] PARK H, YOO D, KWON S, *et al.* Acupuncture stimulation at HT7 alleviates depression-induced behavioral changes via regulation of the serotonin system in the prefrontal cortex of maternally-separated rat pups[J]. *J Physiol Sci*, 2012, 62(4): 351-357.
- [26] 巩子汉, 高静静, 余楷杰, 等. 温阳、解郁及温阳解郁方对LPS“二次应激”诱发的抑郁样行为小鼠海马小胶质细胞的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(21): 55-62.
- [27] 李娜. 母婴分离小鼠中枢星形胶质细胞的变化及温阳解郁方对其的调节研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [28] 梁媛, 苗襄, 高静静, 等. 白芍总苷对母婴分离小鼠行为学及相关脑区小胶质细胞的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(6): 932-938.
- [29] 曹可润. 四逆散对母婴分离抑郁模型大鼠行为学和5-HT1AR/CREB/BDNF通路的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [30] 崔永飞. 四逆散调控线粒体功能介导突触重塑干预早期应激抑郁损伤的作用及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [31] WANG SW, WANG SF, WANG Y, *et al.* Hyperforin alleviates the psychiatric disorders of adult rats suffered from early maternal separation via activating autophagy[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 750: 135750.
- [32] AMIRI S, AMINI-KHOEI H, MOHAMMADI-ASL A, *et al.* Involvement of D1 and D2 dopamine receptors in the antidepressant-like effects of selegiline in maternal separation model of mouse[J]. *Physiol Behav*, 2016, 163: 107-114.
- [33] COTELLA EM, MESTRES LASCANO I, FRANCHIONI L, *et al.* Long-term effects of maternal separation on chronic stress response suppressed by amitriptyline treatment[J]. *Stress*, 2013, 16(4): 477-481.
- [34] WANG Q, DONG XM, WANG Y, *et al.* Adolescent escitalopram prevents the effects of maternal separation on depression- and anxiety-like behaviours and regulates the levels of inflammatory cytokines in adult male mice[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2017, 62: 37-45.
- [35] CAO KR, SHEN CK, YUAN YM, *et al.* SiNiSan ameliorates the depression-like behavior of rats that experienced maternal separation through 5-HT1A receptor/CREB/BDNF pathway[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 160.
- [36] LORIGOOINI Z, SADEGHI DEHSAHRAEI K, BIJAD E, *et al.* Trigonelline through the attenuation of oxidative stress exerts antidepressant- and anxiolytic-like effects in a mouse model of maternal separation stress[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(5-6): 289-299.
- [37] HAN Y, ZHANG LJ, WANG QZ, *et al.* Minocycline inhibits microglial activation and alleviates depressive-like behaviors in male adolescent mice subjected to maternal separation[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 107: 37-45.
- [38] HU D, YU ZL, ZHANG Y, *et al.* Bumetanide treatment during early development rescues maternal separation-induced susceptibility to stress[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11878.
- [39] 王柔昕, 方泽康, 姚思琦, 等. 烟酰胺核糖对母婴隔离后青春期抑郁大鼠的作用研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(9): 1015-1021.
- [40] 陈莹, 江剑平. 益生菌在保健食品中的应用研究进展[J]. *保健医学研究与实践*, 2020, 17(06): 89-92.
- [41] 王莹, 肖贺, 刘春华. 大黄联合益生菌治疗老年重度急性脑梗死的临床疗效研究[J]. *老年医学与保健*, 2023, 29(01): 30-34.
- [42] 黄莹, 宾捷. 益生菌治疗抑郁症效果的meta分析[J]. *职业与健康*, 2021, 37(7): 961-964.
- [43] LIAO JF, HSU CC, CHOU GT, *et al.* *Lactobacillus paracasei* PS23 reduced early-life stress abnormalities in maternal separation mouse model[J]. *Benef Microbes*, 2019, 10(4): 425-436.
- [44] DESBONNET L, GARRETT L, CLARKE G, *et al.* Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression[J]. *Neuroscience*, 2010, 170(4): 1179-1188.
- [45] AMINI-KHOEI H, MOHAMMADI-ASL A, AMIRI S, *et al.* Oxytocin mitigated the depressive-like behaviors of maternal separation stress through modulating mitochondrial function and neuroinflammation[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 76: 169-178.
- [46] WEI JB, MA L, JU PJ, *et al.* Involvement of oxytocin receptor/erk/MAPK signaling in the mPFC in early life stress-induced autistic-like behaviors[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 564485.
- [47] ABDELWAHAB LA, GALAL OO, ABD EL-RAHMAN SS, *et al.* Targeting the oxytocin system to ameliorate early life depressive-like behaviors in maternally-separated rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(10): 1445-1457.
- [48] BOROWSKY B, DURKIN MM, OGOZALEK K, *et al.* Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist[J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 825-830.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-05-06;修回日期:2024-04-11)