

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2020.10.008

• 综述 •

慢性痛诱发痛焦虑抑郁样情绪动物模型及其行为学评价概述*

邵芳冰 房军帆 王思思 项璇儿 孙海榉 方剑乔[△] 杜俊英[△]
(浙江中医药大学第三临床医学院 浙江省针灸神经病学研究重点实验室, 杭州 310053)

摘要 疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历。其包含了感觉、认知、情绪等多种成分。近年来, 学者们对痛诱发焦虑抑郁样情绪方面的实验研究逐渐升温。建立理想的动物模型是研究痛情绪发生和治疗机制的重要前提, 本文将从动物模型、行为学检测、混杂因素等方面进行综合论述, 旨在为建立公认、稳定且重复性好的慢性痛诱发痛焦虑抑郁样情绪的动物模型提供有益的参考。

关键词 慢性痛; 焦虑; 抑郁; 动物模型; 行为学评价; 综述

慢性疼痛会对病人生理和心理功能产生不同程度的影响, 使病人处于持续的痛苦之中, 是当今世界上最普遍的健康问题之一, 目前国际疼痛学会(The International Association for the Study of Pain, IASP) 2020 年新版疼痛定义为一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历^[1]。据流行病学调查显示, 慢性疼痛病人中痛情绪的发生率高达 50%^[2]。大量临床研究表明, 慢性疼痛与焦虑和抑郁具有高共病率, 患有慢性疼痛的病人更容易出现焦虑和抑郁样情绪, 并且其疼痛主诉的程度与焦虑抑郁症状强度之间存在密切关系^[3]。而此类负面情绪又进一步加重病人痛感觉, 这种恶性循环严重影响人们身心健康和生活质量。虽然抗抑郁药和阿片类药物等的合并用药可有效缓解痛情绪, 但其明显的毒副作用限制了其在临床的长期使用^[4]。因此, 了解痛情绪产生的机制并对其进行有效治疗变得尤为重要。建立理想的动物模型是研究痛情绪发病和治疗机制的重要前提, 本综述旨在为建立公认、稳定且重复性好的慢性痛诱发痛焦虑抑郁样情绪的动物模型提供有益的参考。

一、行为学检测方法

与人类研究相比较, 动物研究无法通过口头报告或者问卷的形式直接获知其情绪, 只能通过行为学检测对其情绪进行测量, 所以确定痛焦虑抑郁样情绪的动物模型的成功构建, 需要经典的情绪行为

学方法来评估, 常用的行为学检测方法包括旷场、高架十字迷宫、明暗箱、强迫游泳、糖水偏好试验等。这些行为学可测试不同的慢性痛模型所产生的焦虑或抑郁样情绪, 且不同模型在不同时间产生的情绪有所差异(见表 1~3)。

1. 焦虑行为检测方法

(1) 旷场(open field, OF): Hall 在 20 世纪 30 年代提出了旷场的概念, 其作为一种基于社会探索的行为学检测方式, 是衡量焦虑的一个经典方法^[5]。旷场试验的原理是利用动物与社会群体分离和对空旷场地的恐惧心理, 与对新异事物的探索欲望所构成的这种矛盾状态, 来评价模型的情绪状态。一般情况下, 小鼠或大鼠喜欢靠墙行走, 这种行为被称为趋避性, 但其对新环境的探索欲望, 又驱使动物进入中央区。当中央区时间、中央区进入次数、中央区运动距离/总运动距离的比例发生变化时, 都是其行为改变的表现, 以此可以作为情绪评价的指标。有研究发现, 剥夺食物和水时, 大鼠会有更多的探索, 光照条件也会影响大鼠的行为, 所以必须严格控制变量, 避免对行为结果产生干扰。

(2) 高架十字迷宫(elevated plus maze, EPM):

1985 年 Pellow 等首先提出高架十字迷宫试验, 是神经科学领域评估啮齿动物焦虑行为水平的有效方法之一^[6]。该迷宫是由一组相对的开放臂和一组相对的闭合臂组成, 距离地面一定高度, 以 90° 的角

* 基金项目: 国家自然科学基金(81603690, 81603692); 浙江省自然科学基金(LY20H270006); 浙江省科协育才工程(2017YCGC004)

[△] 通讯作者 方剑乔 fangjianqiao7532@163.com; 杜俊英 dujunying0706@163.com



度安装。通常情况下, 未经处理的啮齿动物表现出避免进入未受保护/被照亮空间(开放臂)的自然厌恶和对受保护/未被照亮空间(闭合臂)的自然偏爱。其原理是利用啮齿动物探索新空间的内在动力和自然倾向之间的冲突, 来评估动物的焦虑水平。实验中小鼠或大鼠进入开放臂的时间以及停留次数越小, 可认为是高焦虑的表现。高架 O 迷宫 (elevated zero maze, EZM) 是高架十字迷宫的改进实验装置, EPM 中小鼠或大鼠在中心区域释放, EZM 在闭合臂或开放臂中释放, 其实验原理与高架十字迷宫一样, 不同之处在于高架 O 迷宫没有中央区, 其探索行为是连续的, 不受两臂区末端影响, 且两臂区之间可以直接转换, 不需要经过中央区过渡, 可以避免“无效时间”^[7]。

(3) 明暗箱 (light/dark box, LDB): Crawley 等在 1980 年建立了明暗箱模型, 是最初开发用于测量小鼠焦虑行为的少数范式之一^[8]。明暗箱是由一个 2/3 较大明箱和 1/3 的较小暗箱构成, 两部分由一个中间墙隔开, 墙上的开口可以让小鼠在两箱之间自由穿梭, 该范式是基于啮齿动物对明亮且开放区域的先天厌恶与自发探索行为之间的矛盾冲突行为。明暗箱的常规焦虑行为测量方法是记录在两个隔间之间进行的过渡次数和在明亮照明区域中停留的时间。有研究表明, 焦虑的小鼠更喜欢在暗箱中活动, 且极少进入明箱中^[9]。在操作上, 大多数实验都是将小鼠置于从明箱开始, 一些实验室选择了暗室开始。Kuleskaya 等^[10]评估了起始位置对小鼠行为的影响, 并建议从照明部分开始实验, 可以促进接近行为, 体现小鼠的真实反应, 以便更好的研究焦虑样反应。另外需要注意的是, 大鼠对暗室有很强的偏好, 所以该测试主要用于小鼠。

(4) 新奇食物抑制试验 (novelty-suppressed feeding test, NSF): Hall 在 1934 年首次报道了啮齿类动物的食欲减退症, 即由暴露于新环境的动物的焦虑状态增加所引起的摄食抑制, 该试验被广泛应用于研究抗焦虑治疗的效果^[11]。在这个试验中, 被剥夺食物 24 h 的动物暴露在一个照亮的盒子里, 盒子地板上覆盖一层垫料, 中央平台放置单个食物颗粒, 测量动物到达盒子中心并开始摄入食物的潜伏期, 这与动物的焦虑水平直接相关。其基本原理是剥夺食物后的啮齿动物对新奇环境的内在恐惧和饥饿之间引起的类似焦虑的冲突行为, 当动物处于焦虑状态, 则在新奇环境中开始摄食的潜伏期延长。该测试中, 控制任何原因引起的食物摄入变化也很重要, 动物过度饥饿或不感觉饥饿都会干扰实验结果, 这

通常通过测量动物家笼中相同时间消耗的食物重量来完成, 以排除个体食欲差异产生的影响。

2. 抑郁行为检测方法

(1) 强迫游泳 (forced swim test, FST): Porsolt 在 1977 提出了强迫游泳试验, 将其作为用于研究抗抑郁药的行为测试^[12]。该方法基于以下观察: 将大鼠置于一个圆柱形的水容器中, 使大鼠在无法逃脱的情况下被迫游泳, 在最初的剧烈运动之后, 最终将完全停止活动, 只做那些必须保持其头部以上的动作。这种易于识别的特征性不动行为被描述为“绝望”的状态。当大鼠处于抑郁状态时, 会增加其不动的持续时间。虽然强迫游泳试验已被广泛验证, 是用于评估啮齿类动物抑郁行为的最常见测试之一, 但是有研究表明, 不动性有利于防止大鼠下沉, 漂浮时间更长的啮齿动物可能活得更久, 认为不动性是适应性的结果, 并不反映抑郁状态^[13]。另外有研究表明, 反复暴露于强迫游泳的同型压力对 Sprague-Dawley (SD) 大鼠与 Wistar Kyoto (WKY) 大鼠炎症性疼痛相关行为的影响不同, 对于 SD 大鼠中, 可增加痛觉行为, 但在 WKY 大鼠中, 却有镇痛作用^[14]。虽然如此, 但是还是有大量疼痛引起抑郁样情绪的实验研究采用 FST 作为动物情绪的评估方法^[15-17], 避免反复的应激不失为一个好的解决方式。

(2) 悬尾试验 (tail suspension test, TST): 悬尾试验由 Steru 在 1985 年提出, 该试验引起与强迫游泳试验相似的行为, 也是一种基于“行为绝望”的抑郁类情绪的检测方法之一^[18]。该试验主要用于小鼠, 将小鼠的尾巴悬挂在杆上, 使它的身体悬在空中, 记录小鼠不动的时间。其基本原理是当动物处于无法逃避的压力环境时, 会形成一种不动的姿势, 更长的不动阶段是抑郁行为的标志^[19]。悬尾试验的优点在于, 在强迫游泳中动物有时需要做一些小的动作来保持头部露出水面, 而在悬尾试验中, 不动更容易与运动的时间段区分开来, 并且不会引起长期的低体温或行为障碍, 可以消除由水引起的体温过低的风险^[20]。

(3) 糖水偏爱试验 (sucrose preference test, SPT): 糖水偏爱试验是基于啮齿类动物喜糖的自然习性, 来评估对奖赏的敏感性^[21]。当动物处于抑郁状态时, 其对糖水的偏好会发生下降, 这种感受快乐的能力缺失即快感缺失是抑郁状态的一种表现。实验给予大鼠或小鼠两个水瓶, 一瓶装有纯水, 另一瓶装有一定浓度的蔗糖水 (通常为 1% 或 2%) 或无热量糖精溶液 (0.1%), 其中动物在饮水剥夺 24 h 后的情况下获得水或糖水, 根据糖水占总摄入水量的百分比,

分析其偏好率。值得指出的是, SPT 有一个优点, 其可以在相同的动物身上重复使用, 可以长时间评估大鼠或小鼠的抑郁水平。另外, 糖水的浓度不宜太高, 如果蔗糖浓度 (10%) 太高, 动物可能会在长期承受慢性痛的压力下仍然偏好它^[22]。

二、常用动物模型

慢性疼痛大致可分为慢性神经性疼痛 (由神经损伤或疾病引起) 和慢性炎症性疼痛 (由持续性或未解决的炎症引起) 以及其他疾病, 如癌性疼痛、内脏疼痛和特发性疼痛。这些慢性痛模型伴发行为学改变, 均可作为慢性痛诱发痛情绪的动物模型。每种模型都会产生一个独特的疼痛反应的时间过程, 持续时间短则几分钟 (如福尔马林), 长到几个月 (如坐骨神经分支损伤); 可以对不同时间出现的痛情绪进行短期或长期的研究, 根据各模型自身优点和局限性, 可用于解决广泛的实验问题。

1. 慢性神经性疼痛

在啮齿类动物中, 诱导慢性神经性疼痛最常见的实验方法是通过完全或部分结扎、横断或压迫坐骨神经造成创伤性神经损伤, 如坐骨神经分支损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型、脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型、慢性坐骨神经压迫损伤 (chronic constriction injury, CCI) 模型。这些是研究中较常见的可诱导痛情绪的动物模型, 且不同的模型出现痛情绪的时间不同。

(1) 坐骨神经分支损伤 (SNI): Sang 等^[23] 通过结扎腓总神经和胫神经, 保留腓肠神经建立坐骨神经保留损伤模型, 采用旷场和高架十字迷宫观察模型大鼠的焦虑样行为。发现在造模后 8 周时, 模型大鼠在旷场中央区的进入次数减少, 中央区停留时间减少; 其在高架十字迷宫开放臂进入次数、停留时间同样减少。而 Yalcin 等^[24] 采用同样的方法, 在第 4~8 周均发现小鼠在明箱中的停留时间减少, 观察到明显的焦虑样行为, 而在第 8~9 周发现小鼠在强迫游泳和悬尾试验中的不动时间增加, 小鼠开始出现明显的抑郁样情绪。

(2) 脊神经结扎模型 (SNL): Jiang 等^[25] 采用结扎 L₅ 脊神经建立慢性神经病理痛模型, 在造模后 10 天观察大鼠焦虑样行为, 发现大鼠在旷场中央区停留时间显著减少, 高架十字迷宫开放臂停留时间显著减少。而 Kontine 等^[26] 采用结扎 L_{5,6} 脊神经的方法, 观察造模后 2 周神经病理痛模型大鼠的焦虑抑郁样行为。研究结果显示, 结扎大鼠相比造模前, 在旷场试验和高架十字迷宫活动均减少, 但在闭合臂时间无差异, 明暗箱实验结果也无显著差异。

这表明 L_{5,6} 脊神经结扎模型在造模后 2 周无明显情绪变化。

(3) 慢性坐骨神经压迫损伤 (CCI): Caspani 等^[15] 通过建立坐骨神经压迫损伤模型, 在造模后 25 天观察大鼠的焦虑样行为, 发现模型组大鼠在高架十字迷宫试验中开放臂停留时间明显减少; 在造模后 32 天, 观察大鼠抑郁样行为, 模型组大鼠在强迫游泳试验中不动时间明显增加。Li 等^[16] 采用相同的方法, 在造模后 28 天发现模型大鼠在强迫游泳试验中不动时间显著延长, 糖水偏爱试验中糖水偏爱度降低, 大鼠出现抑郁样行为。

2. 慢性炎症性疼痛

持续性炎症同样会引起慢性疼痛, 常见的慢性炎症性痛模型有完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA)、角叉菜胶、福尔马林模型等。其中在痛情绪的研究中最常用的是 CFA 模型。CFA 是由结核分支杆菌、液体石蜡等通过高温灭活后制成的一种混合油剂, 通过足底皮下或关节腔内注射建立炎症性痛模型。该模型发病周期长, 造模方案简便, 可出现长达 4 周的热痛和机械痛异常^[27]。

(1) 关节内注射弗氏完全佐剂: Borges 等^[17] 采用踝关节腔内注射弗氏完全佐剂 50 μl (其中含冻干分歧杆菌 30 mg), 建立单关节炎性痛动物模型, 观察炎症性痛大鼠炎症、疼痛、焦虑、抑郁等行为学表现, 其中用高架 O 迷宫观察大鼠焦虑样行为, 用强迫游泳检测大鼠抑郁行为。模型大鼠仅在造模后 28 天观察到其在高架 O 迷宫开放臂停留时间百分比明显减少, 并在造模后 28 天发现强迫游泳不动时间明显增多。Grégoire 等^[28] 通过单侧跟骨关节内注射 50 μl 弗氏完全佐剂建立慢性炎症性痛模型, 观察模型大鼠的情绪行为。结果显示, 造模后 21 天, 模型大鼠旷场总的穿梭次数减少, 中央区停留时间减少, 蔗糖偏好减少。

(2) 皮下注射弗氏完全佐剂: Parent 等^[29] 通过皮下足底注射弗氏完全佐剂建立慢性炎症性痛大鼠模型, 观察造模后 28~30 天的情绪变化。造模后 28 天, 模型大鼠社会交互活动减少; 造模后 29 天, 模型大鼠在开放臂停留时间及进入次数减少; 造模后 30 天, 模型大鼠进入中央区的次数减少。Chen 等^[30] 通过足底背侧面注射 10 μl 50% 的弗氏完全佐剂建立慢性炎症性痛小鼠模型, 观察造模后 3 天和 7 天的情绪相关行为。结果显示, 模型组小鼠在开放臂 (高架十字迷宫) 和中央区 (旷场) 停留时间减少, 总进入时间和总距离无显著变化。

弗氏完全佐剂诱导的炎症性痛大鼠模型一般在炎

性痛维持期后段(造模后21天后)出现情绪样变化,而小鼠模型在炎性痛维持期前段(造模后3天后)可表现出情绪样变化。

3. 其他类型的疼痛模型

除上述常见的炎性痛和神经病理痛模型可观察到情绪样变化外, Luo等^[31]通过在SD大鼠饮用水中加入0.1%碘乙酰胺(iodoacetamide, IAA)建立实验性胃炎,可发现模后22天大鼠在中央区运动距离、停留时间减少,并且开放臂运动距离、停留时间同样减少。而Chen等^[32]则通过在SD大鼠饮用水中加入5%右旋糖酐硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)建立溃疡性结肠炎模型,在造模后10~20天观察到了焦虑抑郁样情绪变化。癌痛也能引起多种不良情绪,但是由于其社会因素的复杂性,故在痛情绪的动物研究中,很少使用该模型。

三、混杂因素

动物行为学检测,受到遗传背景、性别、年龄、

损伤部位等多方面因素的影响。尽管临床证据表明女性较男性更容易遭受疼痛的困扰且焦虑抑郁患病率明显高于男性^[33],但是考虑到雌性动物动情周期对情绪的影响,所以绝大多数痛情绪的相关研究仍是在雄性啮齿动物身上进行的。另有研究表明,近交系C57BL/6小鼠的情绪状态不由疼痛的存在而改变^[34],因此在痛情绪研究中使用该品系的小鼠还存在一定的争议。

目前大部分研究都使用成年动物(8~10周龄),但研究者们在CFA模型中发现焦虑样情绪存在于老龄动物(大于18个月龄)中,而在幼鼠(3个月龄)中未发现焦虑样情绪^[35]。而Leite-Almeida等在SNI模型中观察到焦虑样情绪在青年和老年大鼠(8周龄和21个月龄)中均存在,但在中年大鼠(9个月龄)中未见,中年大鼠出现类似抑郁的行为^[36]。这些研究结果提示老年大鼠更适合痛情绪的研究,但考虑到实验成本,这可能是不切实际的,故大部分使用

表1 慢性神经性疼痛伴发痛情绪

模型	品系	行为学	痛情绪时间	行为学表现	情绪	参考
SNI	Wistar	OF EPM	8 w	中央区进入次数、停留时间减少 开放臂进入次数、停留时间减少	焦虑	[23]
SNI	C57BL/6J	LDB FST/TST	4~8 w 8~9 w	明箱中的停留时间减少 不动时间增加	焦虑 抑郁	[24]
SNL	SD	OF EPM	10 d	中央区停留时间减少 开放臂停留时间减少	焦虑	[25]
SNL	SD	EPM LDB	2 w	闭合臂停留时间差异不明显 无明显差异	不明显	[26]
CCI	Wistar	EZM FST	25 d 32 d	开放臂停留的时间减少 不动时间增加	焦虑 抑郁	[15]
CCI	Wistar	FST SPT	28 d	不动时间增加 糖水偏爱度降低	抑郁	[16]

表2 慢性炎症性疼痛伴发痛情绪

模型	品系	行为学	痛情绪时间	行为学表现	情绪	参考
CFA	SD	EZM FST	28 d	开放臂停留时间百分比减少 不动时间增加	焦虑 抑郁	[17]
CFA	SD	OF SPT	21 d	穿梭次数、中央区停留时间减少 糖水偏爱度减少。	焦虑 抑郁	[28]
CFA	SD	EPM OF	29 d 30 d	开放臂停留时间、进入次数减少 中央区进入次数减少	焦虑	[29]
CFA	C57BL/6	EPM OF	3 d 和 7 d	开放臂停留时间减少 中央区停留时间减少	焦虑	[30]

表3 其他疼痛伴发痛情绪

模型	品系	行为学	痛情绪时间	行为学表现	情绪	参考
胃炎	SD	OF EPM	22 d	中央区运动距离、停留时间减少 开放臂运动距离、停留时间减少	焦虑	[31]
溃疡性结肠炎	SD	EPM SPT	10~20 d	开放臂进入次数、停留时间减少 糖水偏爱度减少	焦虑 抑郁	[32]

青年大鼠仍是一个明智的选择。Leite-Almeida 等^[37]的研究还发现焦虑样情绪升高仅发生在 SNI 左侧造模大鼠，而不发生在 SNI 右侧造模大鼠；而此外，还有研究发现，在右侧后肢进行手术的 SNI 小鼠模型中，出现了更多类似抑郁的行为^[38]。目前还没有研究系统的证实这些偏侧效应及其病理机制，但可以确定的是左右侧神经性疼痛会对情绪行为产生不同的影响。另外居住环境及操作者的变化是容易被忽略的因素，也能对实验动物的行为产生影响，因此在选择动物建立模型时应考虑到以上各种因素，以避免过多混杂因素对实验结果产生影响。

四、总结

慢性痛诱发焦虑抑郁样情绪的共病状态，降低了病人的生活质量。这种疾病的基本机制仍有许多需要了解的地方，而且迫切需要更好的治疗方法，新靶点的发现和更好的抗痛情绪药物的开发已势在必行。与此同时，自 20 世纪初以来，利用动物模型研究疾病的基本生物学过程和病因一直在稳步增加，疼痛诱发的焦虑抑郁样情绪的研究需要依赖于临床前动物模型来深入探讨该疾病的相关机制，但动物不同于人类，不能自我表达，行为学的合理利用可以客观且可靠地评估动物对疼痛的感觉和情感成分。然而动物模型有着自身的局限性，实验中会出现假阳性和假阴性的可能，因此主张“行为组学”进行评价，全面可靠的评估情绪相关行为，为痛情绪研究做出贡献。

参 考 文 献

- [1] 宋学军, 樊碧发, 万有, 等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9): 641-644.
- [2] Feingold D, Brill S, Goor-Aryeh I, *et al.* Depression and anxiety among chronic pain patients receiving prescription opioids and medical marijuana[J]. *J Affect Disord*, 2017, 218:1-7.
- [3] Arango-Dávila CA, Rincón-Hoyos HG. Depressive disorder, anxiety disorder and chronic pain: Multiple manifestations of a common clinical and pathophysiological core[J]. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed)*, 2018, 47(1):46-55.
- [4] Nicolson SE, Caplan JP, Williams DE, *et al.* Comorbid pain, depression, and anxiety: Multifaceted pathology allows for multifaceted treatment[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2009, 17(6):407-420.
- [5] Hall CS. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality[J]. *J Comp Psychol*, 1934, 18:385-403.
- [6] Pellow S, Chopin P, File SE, *et al.* Validation of open: Closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat[J]. *J Neurosci Methods*, 1985, 14(3):149-167.
- [7] 孙世光, 韩兴军, 王群, 等. 高架 +/O 迷宫实验: 经典状态焦虑动物模型相关性研究 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(3):437-442.
- [8] Crawley J, Goodwin FK. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1980, 13(2):167-170.
- [9] Ramos A, Pereira E, Martins GC, *et al.* Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial[J]. *Behav Brain Res*, 2008, 193(2):277-288.
- [10] Kuleshkaya N, Voikar V. Assessment of mouse anxiety-like behavior in the light-dark box and open-field arena: Role of equipment and procedure[J]. *Physiol Behav*, 2014, 133:30-38.
- [11] Shephard RA, Broadhurst PL. Hyponeophagia and arousal in rats: Effects of diazepam, 5-methoxy-n,n-dimethyltryptamine, d-amphetamine and food deprivation[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1982, 78(4):368-372.
- [12] Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments[J]. *Nature*, 1977, 266(5604):730-732.
- [13] Molendijk ML, de Kloet ER. Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 62:389-391.
- [14] Jennings EM, Okine BN, Olango WM, *et al.* Repeated forced swim stress differentially affects formalin-evoked nociceptive behaviour and the endocannabinoid system in stress normo-responsive and stress hyper-responsive rat strains[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64:181-189.
- [15] Caspani O, Reitz MC, Ceci A, *et al.* Tramadol reduces anxiety-related and depression-associated behaviors presumably induced by pain in the chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124:290-296.
- [16] Li Y, Wang Y, Xuan C, *et al.* Role of the lateral habenula in pain-associated depression[J]. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11:31.
- [17] Borges G, Neto F, Mico JA, *et al.* Reversal of monoarthritis-induced affective disorders by diclofenac in rats[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(6):1476-1490.
- [18] Steru L, Chermat R, Thierry B, *et al.* The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1985, 85(3): 367-370.

- [19] Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4-5):571-625.
- [20] Castagne V, Moser P, Roux S, *et al.* Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice[J]. *Curr Protoc Neurosci*, 2011. doi: 10.1002/0471142301.ns0810as55.
- [21] Liu MY, Yin CY, Zhu LJ, *et al.* Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice[J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(7):1686-1698.
- [22] Overstreet DH. Modeling depression in animal models[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 829:125-144.
- [23] Sang K, Bao C, Xin Y, *et al.* Plastic change of prefrontal cortex mediates anxiety-like behaviors associated with chronic pain in neuropathic rats[J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918783931.
- [24] Yalcin I, Bohren Y, Waltisperger E, *et al.* A time-dependent history of mood disorders in a murine model of neuropathic pain[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(10):946-953.
- [25] Jiang H, Fang D, Kong LY, *et al.* Sensitization of neurons in the central nucleus of the amygdala via the decreased gabaergic inhibition contributes to the development of neuropathic pain-related anxiety-like behaviors in rats[J]. *Mol Brain*, 2014, 7:72.
- [26] Kontinen VK, Kaupilla T, Paananen S, *et al.* Behavioural measures of depression and anxiety in rats with spinal nerve ligation-induced neuropathy[J]. *Pain*, 1999, 80(1-2):341-346.
- [27] Gao YJ, Xu ZZ, Liu YC, *et al.* The c-jun n-terminal kinase 1 (jnk1) in spinal astrocytes is required for the maintenance of bilateral mechanical allodynia under a persistent inflammatory pain condition[J]. *Pain*, 2010, 148(2):309-319.
- [28] Grégoire S, Wattiez AS, Etienne M, *et al.* Monoarthritis-induced emotional and cognitive impairments in rats are sensitive to low systemic doses or intra-amygdala injections of morphine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 735: 1-9.
- [29] Parent AJ, Beaudet N, Beaudry H, *et al.* Increased anxiety-like behaviors in rats experiencing chronic inflammatory pain[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 229(1):160-167.
- [30] Chen J, Song Y, Yang J, *et al.* The contribution of tnf-alpha in the amygdala to anxiety in mice with persistent inflammatory pain[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 541: 275-280.
- [31] Luo J, Wang T, Liang S, *et al.* Experimental gastritis leads to anxiety-and depression-like behaviors in female but not male rats[J]. *Behav Brain Funct*, 2013, 9: 46.
- [32] Chen J, Winston JH, Fu Y, *et al.* Genesis of anxiety, depression, and ongoing abdominal discomfort in ulcerative colitis-like colon inflammation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 308(1):R18-R27.
- [33] Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(1):52-58.
- [34] Pitzer C, La Porta C, Treede RD, *et al.* Inflammatory and neuropathic pain conditions do not primarily evoke anxiety-like behaviours in c57bl/6 mice[J]. *Eur J Pain*, 2019, 23(2):285-306.
- [35] Hofmann L, Karl F, Sommer C, *et al.* Affective and cognitive behavior in the alpha-galactosidase deficient mouse model of fabry disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0180601.
- [36] Leite-Almeida H, Almeida-Torres L, Mesquita AR, *et al.* The impact of age on emotional and cognitive behaviours triggered by experimental neuropathy in rats[J]. *Pain*, 2009, 144(1-2):57-65.
- [37] Leite-Almeida H, Cerqueira JJ, Wei H, *et al.* Differential effects of left/right neuropathy on rats' anxiety and cognitive behavior[J]. *Pain*, 2012, 153(11): 2218-2225.
- [38] Norman GJ, Karelina K, Morris JS, *et al.* Social interaction prevents the development of depressive-like behavior post nerve injury in mice: A potential role for oxytocin[J]. *Psychosom Med*, 2010, 72(6):519-526.

《中国疼痛医学杂志》编辑部，北京海淀区学院路 38 号，北京大学医学部，100191

电话：010-82801712；010-82801705

邮箱：pain1712@126.com

投稿请登录：<http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

QQ 群：222950859 微信公众平台微信号：pain1712

