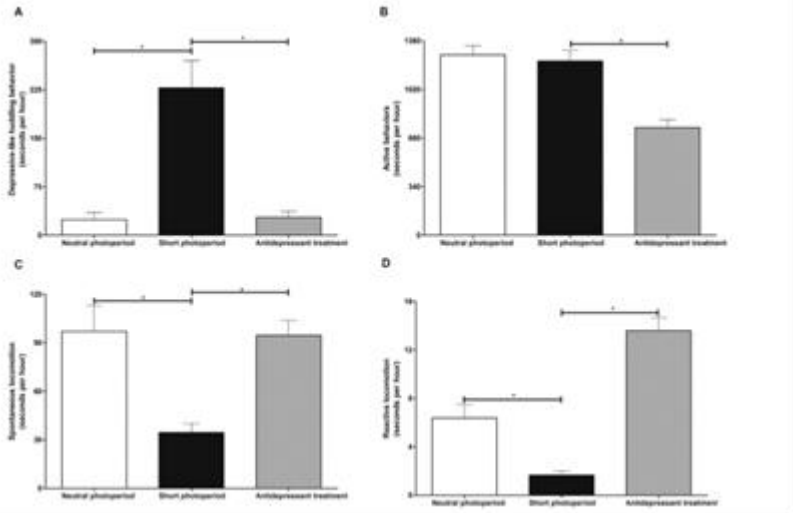
猕猴冬季抑郁模型

（国家非人灵长类实验动物资源库编制，云南省昆明市盘龙区茨坝街道龙欣路 17 号， 650201，0871-68424851， nhp@mail.kiz.ac.cn，2023-03-21）

名称	中文	猕猴冬季抑郁模型
	英文	Seasonal Affective Disorder Symptoms in Rhesus Monkeys
缩略图		
资源源描述		通过调整光照周期（昼夜节律）的方式，诱导猕猴出现蜷缩行为、活动量减少等抑郁核心症状和体重减轻、快感缺失和皮质醇水平增加等与抑郁症患者高度相似的生理异常。
动物模型制作方法		1 实验动物和环境 实验动物是来自中国科学院昆明灵长类动物研究中心的 8 只雌性猕猴，年龄为 11～14 岁。所有实验动物均由专业的饲养员和兽医提供护理，遵循《实验动物饲养管理和使用指南》（Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1996），并由昆明动物研究所的动物管理和使用委员会（已经过 AAALAC 认证）批准。这项研究中不涉及处死实验动物的操作。 所有猕猴均为单笼饲养 (0.80 × 0.80 × 0.80 m)。猴子的生活环境条件：温度为 22±1℃，湿度为 50±5%。所有动物每天喂食猴粮 2 次，水果和蔬菜 1 次，自来水可以随意饮用。在进行实验操作之前，保证所有实验动物在各自的笼子里生活了至少三个月，熟悉周围环境。 2 实验操作 在实施短光照操作之前和之后，分别测量猕猴的体重、糖水偏好、行为和毛发皮质醇水平，评估经历三个月短光照对猕猴各项指标的影响。然后，在实验动物维持短光照的情况下，进一步接受抗抑郁药物治疗。治疗结束后，再次测量猕猴的各项指标，观察抗抑郁药物治疗是否能改善抑郁相关的症状。 2.1 短光照周期设置 经过 3 个月的正常光周期（12 h 光/12 h 暗周期）适应后，将猴子的光照周期改为 5 h 光/19 h 暗周期（07:00 亮灯）。该光照模式是参考啮齿动物 SAD 模型设置的。 2.2 抗抑郁治疗 在经历短时间光周期的基础上，给猴子肌肉注射盐酸氯丙咪嗪（CHI，江苏恩华制药有限公司，中国），以测试抗抑郁药物治疗是否能

	逆转观察到的抑郁相关症状。 整个治疗过程分为六个阶段。第一阶段，CHI 剂量为每天每只猴 1.09 mg/kg；第二阶段，CHI 剂量为每天每只猴 2.18 mg/kg；第三阶段，CHI 剂量为每只猴每天 4.35 mg/kg；第四阶段，CHI 剂量为每只猴每天 4.35 mg/kg；第五阶段，CHI 剂量为每只猴每天 5.44 mg/kg；第五阶段，CHI 剂量为每只猴每天 6.53 mg/kg。所有治疗均于上午 10 点进行。 2.3 行为采集和分析 通过录像的方式采集并分析猕猴的行为。每个月采集 7 天，采集时间分别为上午 7 点～8 点、8 点～9 点、9 点～10 点、10 点～11 点、11 点～12 点、9 点～10 点、10 点～11 点。每段录像都由三名观察者同时分析，评估猕猴的抑郁样的蜷缩行为、环境探索行为、自主活动和自理毛行为。抑郁样蜷缩行为是指在清醒状态下头部位于或低于肩部的一种胎儿状、自我封闭的姿势。环境探索包括用口舌和手脚对笼子或环境的探索。活动量包括分为自发活动和环境刺激下的活动量。 2.4 糖水偏好测试 通过猕猴的糖水偏好水平来反映其快感缺失的程度。测试之前，先让所有动物适应 23 小时/天的限水计划，每天有 1 小时的喝水时间。在试验期间，给动物提供两个瓶子，一瓶为 1.5%的蔗糖溶液（中国 Sigma-Aldrich 公司），另一瓶是自来水，两瓶子的位置每天交替进行，以控制对位置的偏好。试验过程持续 7 天，与行为采样时间相对应。试验在 9:00～10:00 之间进行。糖水偏好以消耗的蔗糖溶液占饮水总量的百分比计算。 2.5 采集毛发并检测皮质醇水平 在实施短光照操作之前和之后，分别采集猴子后颈部的毛发，采集时间尽量统一在 10:30～11:30 之间。然后对猴子毛发中的皮质醇进行提取，并用放射免疫分析试剂盒（皮质醇 RIA DSL-2000，Texas，USA）测定皮质醇浓度。 2.6 数据分析 数据分析采用 IBM SPSS 19.0 软件 (SPSS Inc.， Chicago，USA)进行。所有分析的显著性水平设为 $p < 0.05$。 3 实验结果 3.1 猕猴的体重变化结果 猴子的体重在整个实验期间出现了显著的变化。经过 3 个月的短光周期后，猴子体重明显减轻；在接受抗抑郁治疗后，猴子的体重显著增加。 3.2 猕猴行为的变化结果 相较于正常的光照周期，猴子在经历 3 个月的短光照周期后，表现出抑郁样蜷缩行为显著增加，活动量（包括自主活动量和反应性活动量）显著减少；再经过抗抑郁治疗后，猴子的蜷缩行为显著减少，活动量（包括自主活动量和反应性活动量）没有增加，反而显著减少。另外发现，在经历 3 个月的短光照周期后，猴子的蜷缩行为与活动量（包括自主活动和反应性运动）存在显著相关性。 3.3 猕猴的糖水偏好测试结果 相较于正常的光照周期，猴子在经历 3 个月的短光照周期后，对蔗

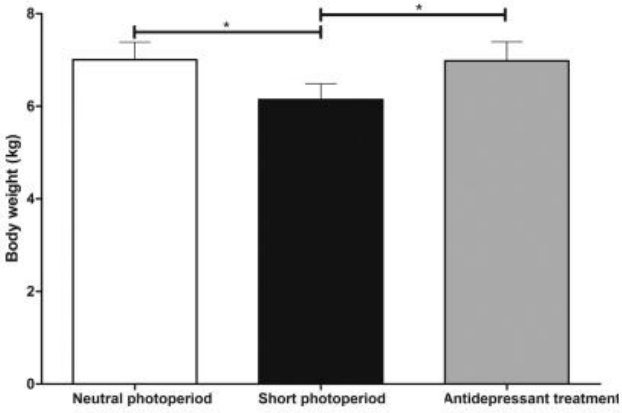
<table>
<tr><td></td><td>糖的偏好减弱，糖水摄入量显著减少。这种快感缺失的症状在抗抑郁治疗后得到改善。作为对照，实验过程中并没有观察到自来水消耗量的显著变化。
3.4 猕猴的毛发皮质醇水平
相较于正常的光照周期，猴子在经历 3 个月的短光照周期后，毛发皮质醇水平显著升高；通过抗抑郁治疗之后这一症状得到缓解，毛发皮质醇水平显著降低。</td></tr>
<tr><td>动物模型表型数据</td><td>1 猕猴的体重数据
 

Fig. 1. Body weights. On the X-axis, the experiment is divided into three stages: neutral photoperiod, short photoperiod and antidepressant treatment. The Y-axis displays the monkeys' body weights (kg). *$p < 0.050$. Data are presented as the mean ± SEM.
图 1. 猴子的体重数据。X 轴上表示实验的三个阶段：中性光周期、短光周期和抗抑郁剂治疗。Y 轴代表猴子的体重（公斤）。*p < 0.050. 数据以平均值±SEM 表示。

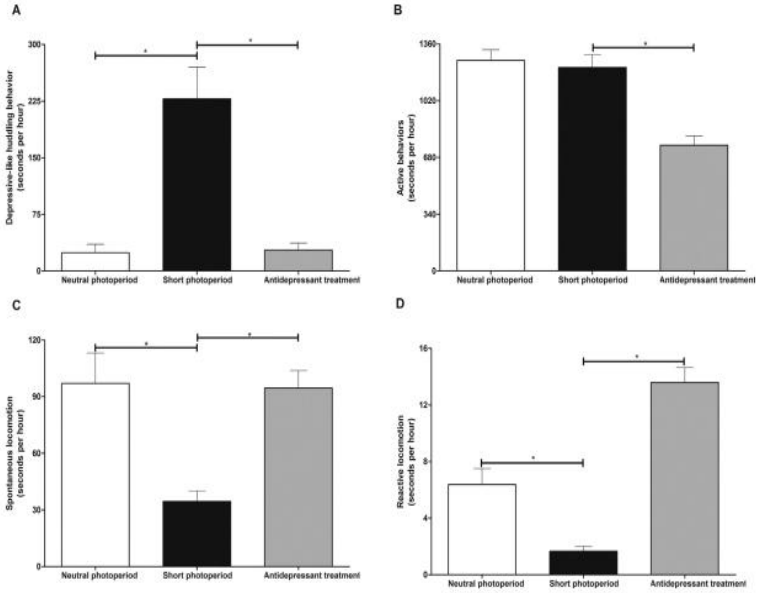
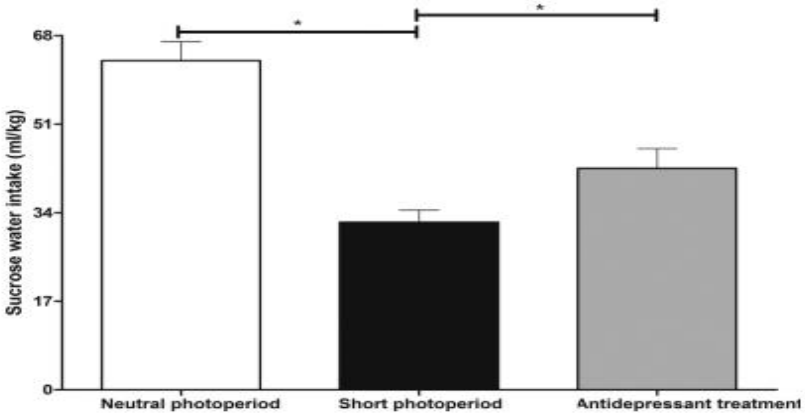
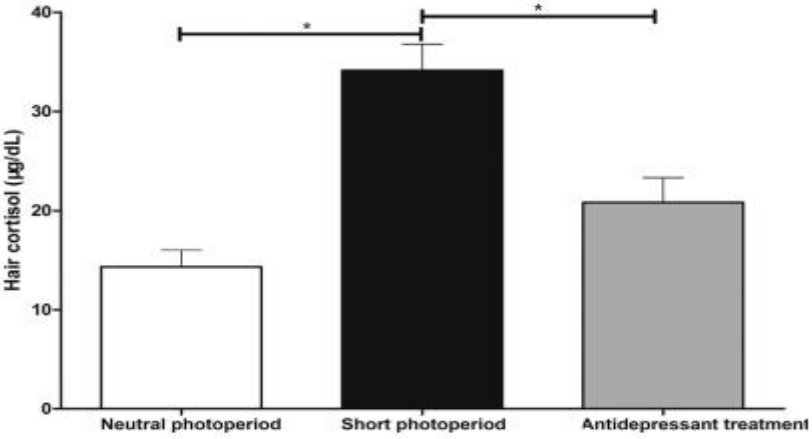
2 猕猴的行为学数据
 

Fig. 2. Behavioral characteristics. On the X-axis, the experiment is divided into three stages: neutral photoperiod, short photoperiod and antidepressant treatment. The Y-axis displays the duration (seconds per hour) of observed behaviors, including (A) depressive-like huddling behavior; (B) active behaviors; (C) spontaneous locomotion; and (D) reactive locomotion. *$p < 0.050$. Data are presented as the mean ± SEM.
图 2. 猴子的行为特征。X 轴上表示实验的三个阶段：中性光周期、短光周期和抗抑郁剂治疗。Y 轴显示观察行为的持续时间（秒/小时），包括（A）抑郁样蜷缩行为；（B）主动行为；（C）自发运动；和（D）反应性运动。</td></tr>
</table>

	*p < 0.050. 数据以平均值±SEM 表示。 3 猕猴的蔗糖偏好数据  **Fig. 3.** Sweet solution preference. On the *X*-axis, the experiment is divided into three stages: neutral photoperiod, short photoperiod and antidepressant treatment. The *Y*-axis displays the sucrose water intake (ml/kg). *$p < 0.050$. Data are presented as the mean ± SEM. **图 3. 糖水偏好。**X 轴上表示实验的三个阶段：中性光周期、短光周期和抗抑郁剂治疗。Y 轴显示蔗糖水摄入量（毫升/公斤）。*p < 0.050. 数据以平均值±SEM 表示。 4 猕猴的毛发皮质醇水平数据  **Fig. 4.** Hair cortisol levels. On the *X*-axis, the experiment is divided into three stages: neutral photoperiod, short photoperiod and antidepressant treatment. The *Y*-axis refers to hair cortisol levels (μg/dL). *$p < 0.050$. Data are presented as the mean ± SEM. **图 4. 猴子毛发的皮质醇水平。**X 轴上表示实验的三个阶段：中性光周期、短光周期和抗抑郁剂治疗。Y 轴表示毛发皮质醇水平（g/dL）。*p < 0.050. 数据以平均值±SEM 表示。
动物模型的评价	该模型通过调节光照周期，模拟自然中不同季节的光照情况。通过缩短光照时间，诱导猕猴表现出抑郁样的蜷缩行为，自主活动量减少，以及反应活动量的降低。除了这些抑郁相关的行为异常外，这些猕猴还表现出和冬季抑郁症病人相似的生理异常，包括体重减轻、 快感缺乏和高皮质醇症。这是首例成功模拟人类冬季抑郁症（SAD）的猕猴模型。
动物模型应用案例	用于构建模拟人类冬季抑郁症（SAD）的猕猴模型，可以为将来冬季抑郁症的病理研究、早期诊断以及药物研发提供良好的模型基础。
动物模型的安	动物模型制备过程中的监督管理、处置措施、微生物菌株检测、对

<table>
<tr><td>全性评价</td><td colspan="2">环境和生态影响的评估等由中国科学院昆明动物研究所实验动物中心统一管理。建模过程中未出现对生态环境的不良影响。</td></tr>
<tr><td>动物模型的保存类型</td><td colspan="2">☑建模方法　☐活体　☐生物样本</td></tr>
<tr><td>资源地点</td><td colspan="2">中国科学院昆明动物研究所</td></tr>
<tr><td>资源生成时间</td><td colspan="2">2014 年 3 月 1 日至 2015 年 4 月 8 日</td></tr>
<tr><td>最新修订时间</td><td colspan="2">2015 年 7 月 8 日</td></tr>
<tr><td rowspan="2">合作及共享方式</td><td>合作方式</td><td>科研合作</td></tr>
<tr><td>共享方式</td><td>☐完全开放共享　☑协议共享　☐暂不共享</td></tr>
<tr><td>知识产权</td><td colspan="2">a. 标注知识产权说明
使用本动物模型时，请在文章中引用以下文献：

1. Qin, D., Chu, X., Feng, X. et al. The first observation of seasonal affective disorder symptoms in Rhesus macaque. Behavioural Brain Research. 292, 463–469 (2015).
https:// DOI:10.1016/j.bbr.2015.07.005

b. 动物模型标注参考以下规范：
动物模型来源引用参考以下规范：
中文表达方式：数据来源于国家科技基础条件平台—国家非人灵长类实验动物资源库(http://nhp.kiz.ac.cn)；
英文表达方式：National Resource Center for Non-Human Primates, National Science & Technology Infrastructure of China (http://nhp.kiz.ac.cn)。
致谢方式参考以下规范：
中文致谢方式：“感谢国家科技基础条件平台-国家非人灵长类实验动物资源库(http://nhp.kiz.ac.cn)提供动物模型支撑。”
英文致谢方式：Acknowledgement for the animal model support from " National Resource Center for Non-Human Primates, National Science & Technology Infrastructure of China. (http://nhp.kiz.ac.cn)".

c. 动物模型贡献者信息
姓名：胡新天
单位：中国科学院昆明动物研究所
电话：0871-65197002
邮箱：xthu@mail.kiz.ac.cn</td></tr>
<tr><td>其它说明内容</td><td colspan="2">若使用方希望利用该资源的任何材料开展宣传等活动，须事先得到资源管理方的书面授权。</td></tr>
</table>