

# Animal Models about Depression from the Aspects of Literatures and Patents\*

Lu Lu, Jun Yang, Yanjuan Pan, Qiongqiong Lv

Xinxiang Medical University, Xinxiang  
Email: bcd2009@126.com

Received: Jul. 11<sup>th</sup>, 2012; revised: Jul. 20<sup>th</sup>, 2012; accepted: Aug. 1<sup>st</sup>, 2012

**Abstract:** This paper describes the related depression of animal experiments, analysis of Animal models of depression. At the same time through the statistical analysis of these models to provide a reference on research animal models of depression.

**Keywords:** Depression; Animal Models; Statistical Analysis

## 从文献及专利角度探讨抑郁症动物模型\*

路璐, 杨俊, 潘艳娟, 吕琼琼

新乡医学院药学院, 新乡  
Email: bcd2009@126.com

收稿日期: 2012年7月11日; 修回日期: 2012年7月20日; 录用日期: 2012年8月1日

**摘要:** 本文通过对抑郁症的相关动物实验进行描述, 分析抑郁症动物模型的研究现状, 同时对这些模型进行统计说明, 以便对今后抑郁症动物模型的研究提供参考。

**关键词:** 抑郁症; 动物实验模型; 统计分析

### 1. 引言

精神疾病是指在各种生物、社会等有害因素的不良影响下, 大脑出现紊乱, 表现为精神活动失常, 是脑功能失常的总称。精神疾病主要分为精神病、神经官能症、人格障碍、精神发育迟滞四类<sup>[1]</sup>, 而目前世界上主要集中在对前两种类型的精神疾病的研究和治疗。抑郁症是神经症的一种, 主要表现为情感低落、思维迟缓、以及言语动作减少。抑郁症病因与发病机制还不明确, 也无明显的体征和实验室指标异常, 概括的说是生物、心理、社会(文化)因素相互作用的结果。常见的抑郁症可根据对社会功能损害的程度分为轻性抑郁症或者重症抑郁症<sup>[2]</sup>。

据了解, 我国目前约有各种精神病人 1600 万人, 患病率由上世纪的 0.27% 上升至现在的 1.347%; 精神病院却只有 575 家<sup>[3]</sup>。严重失调的比例揭示了悲剧发生的必然性和悲剧再次发生的可能性。当代中国人患有精神疾病对健康的威胁已经超过了癌症<sup>[4]</sup>。现在, 对于精神疾病的研究, 已经提上了日程。神经科学以多学科交叉的发展模式已为神经、精神疾病的研究提供了基本的技术前提<sup>[5]</sup>, 但是人类的神经、精神疾病的发生和发展是十分复杂的, 如癫痫、帕金森病、精神分裂症等疾病均是多基因和环境共同作用的产物, 要深入探讨这些疾病的发生及防治机制, 由于伦理学问题这些疾病研究不可能也不应该在患者身上进行; 并且人类疾病的发展十分复杂, 以人本身作为实验对象来深入探讨疾病发生机制, 推动医药学的发展十分

\*资助信息: 河南省知识产权软课题(20110602)。

缓慢, 临床积累的经验不仅在时间和空间上都存在局限性, 而且许多实验在道义上和方法上也受到限制。因此实验动物为人类疾病研究提供了一个替代的平台<sup>[6]</sup>。将实验动物根据疾病患病原理制作成模型, 然后利用其原理进行动物实验, 能够有效的保护人类自身安全和进一步提供人类所需要的疾病数据与原理。借助于动物模型的间接研究, 可以有意识地改变那些在自然条件下不可能或不易排除的因素, 以便更准确地观察模型的实验结果并与人类疾病进行比较研究, 有助于更方便、更有效地认识人类疾病的发生发展规律, 研究防治措施<sup>[7]</sup>。

动物实验模型是指动物疾病模型的复制, 是人为的方法, 使动物在一定的致病因素(物理的, 化学的, 生物的)作用下, 造成动物组织、器官或全身一定损害, 出现某些类似人类疾病的功能、代谢、形态结构方面的变化或各种疾病, 通过这种手段来研究人类疾病的发生、发展规律, 为研究人类疾病的预防、治疗(包括新药物试用)提供理论依据<sup>[8]</sup>。精神病动物模型无法按照疾病的类型进行分类, 因为疾病的各种类型所引起的症状可能有相同之处, 动物模型无法区分, 只能按照阴性阳性或者处理办法进行分类<sup>[9]</sup>。下面就从文献与专利数方面对抑郁症动物模型进行统计分析, 为以后进一步研究这些模型做出参考。

## 2. 方法

1) 利用心理学和精神病学的相关书籍进行检索, 查找关于抑郁症的动物实验模型, 将书中经典动物模型在 Pubmed 数据库<sup>[10]</sup>中进行检索。这些模型皆为时间起源较早的经典模型, 故有些已经不适合现今实验使用。用中国知识产权网

<http://www.cnipr.com> 专利数据库平台检索各个国家在中国申请抗精神病药物的发明专利情况<sup>[3]</sup>。选择中国发明专利选项, 检索词输入: 摘要 = 精神病 and 药物, 检索数据截止至专利申请公开或公告日为 2011 年 10 月 31 日。结果根据该药物对于精神病的效果进行筛选。根据专利技术领域进行分析, 将专利分为中药、中西药结合和西药三大类。

2) 利用 Pubmed 数据库进行检索, 基本检索中输入关键词 depression(抑郁症)和 animal models(动物模型), 利用 and 句式, 进行检索。

3) 利用 cnki(中国知识源总库)<sup>[11]</sup>进行检索, 基本检索中输入关键词抑郁症和动物模型, 利用 and 句式, 进行检索。

4) 利用 soopat 专利数据库<sup>[12]</sup>进行检索, 在世界专利搜索框输入关键词 animal models of depression, 我们统计了前一万个专利, 出现结果后按申请国家的国别进行分类。

5) 利用 soopat 专利数据库进行检索, 在中国专利搜索框输入关键词抑郁症模型, 出现结果后统计发明专利, 实用新型专利, 外观专利及有权无权等统计量。

## 3. 结果

### 抑郁症动物模型搜索

Table 1. Foreign literature search results of animal models of depression (by July, 2012)

表 1. 抑郁症动物实验模型国外文献搜索结果(截至 2012 年 7 月)

年份	数量
1998 年前	1763
1999	115
2000	122
2001	158
2002	192
2003	224
2004	248
2005	295
2006	393
2007	449
2008	514
2009	523
2010	645
2011	624
2012	207
总计	6472

注: 数据来源(Home-Pubmed-NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed><sup>[10]</sup>)。

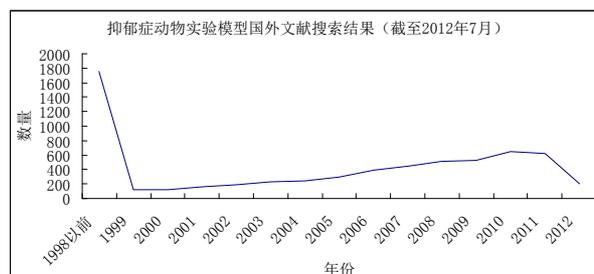


Figure 1. Foreign literature search results of animal models of depression (by July, 2012)

图 1. 抑郁症动物实验模型国外文献搜索结果(截至 2012 年 7 月)

**Table 2. Chinese literature search results of animal models of depression (by July, 2012)**

**表 2. 抑郁症动物实验模型国内文献搜索结果(截至 2012 年 7 月)**

年份	数量
1998 年前	0
1999	3
2000	4
2001	4
2002	11
2003	12
2004	15
2005	26
2006	25
2007	34
2008	31
2009	24
2010	28
2011	43
2012	9
总计	269

注: 数据来源: cnki(中国知识源总库)。http://www.cnki.net<sup>[11]</sup>。



**Figure 2. Chinese literature search results of animal models of depression (by July, 2012)**

**图 2. 抑郁症动物实验模型国内文献搜索结果(截至 2012 年 7 月)**

**Table 3. Literature search results of classic animal models of depression (by July, 2012)**

**表 3. 经典抑郁症动物实验模型文献搜索结果(截至 2012 年 7 月)**

实验分类	实验名称	PUBmed 检索式	检索数
利血平拮抗	利血平诱导体温下降实验	reserpine reversal	202
高剂量阿扑吗啡拮抗	阿扑吗啡诱导小鼠体温下降实验	antagonism of high dose of apomorphine	46
5-HTP 诱导的甩头行为	小鼠 5-羟色胺增强实验	5-HTP induced head-twitches	108
小鼠育亨宾增强模型	育亨宾毒性增强实验	yohimbine potentiation model in mice	8
行为绝望模型	小鼠强迫游泳实验	mouse forced swimming test	982
	小鼠悬尾实验	Tail suspension test	897
	大鼠强迫游泳实验	rat forced swimming test	462
获得性无助实验	大鼠获得性无助实验	Learned Helplessness in Rats	570

注: 数据来源(Home-Pubmed-NCBI: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed<sup>[10]</sup>)。

**Table 4. Foreign patents literature search results of animal models of depression (by July, 2011)**

**表 4. 抑郁症动物实验模型国外专利搜索结果(截至 2011 年 7 月)**

国别	专利数	百分比
US	9978	99.78%
JP	10	0.10%
CN	4	0.04%
GB	2	0.02%
KR	2	0.02%
RU	2	0.02%
CA	2	0.02%

注: 数据来源(soopat: http://www.soopat.com/Home/Index<sup>[12]</sup>)。

**Table 5. Chinese patents literature search results of animal models of depression (by July, 2011)**

**表 5. 抑郁症动物实验模型国内专利搜索结果(截至 2011 年 7 月)**

发明专利	实用新型专利	外观设计	有权	无权	审中
34	0	0	10	8	16

注: 数据来源(soopat: http://www.soopat.com/Home/Index<sup>[12]</sup>)。

## 4. 讨论

随着社会的发展, 抑郁症已成为临床上常见的疾病。根据 KESSLER 等<sup>[13]</sup>的研究, 抑郁症是导致残疾的主要病因之一。目前世界上对于抑郁症的研究已经越来越多, 抗抑郁症药物也逐渐问世。抑郁症动物模型的出现, 为研制该类药物提供了不小的帮助, 也有助于科研人员在动物身上模拟抑郁症, 以期找出治疗抑郁症的有效方案。

抑郁症动物模型常分为两类: 一类是体内筛选模型, 方法是应用非药物的手段, 通过给予刺激使动物产生类似抑郁状态, 以此模型对不同的化合物进行筛选, 观察是否减轻动物的抑郁症状; 其中最为经典且常用的是强迫游泳实验、悬尾实验和习得无助动物模型。另一类是体外筛选模型, 主要包括分子模型筛选和细胞模型筛选。此类模型通过化合物对体内分子水平的递质或受体等产生的激动或拮抗作用, 来起到抗抑郁的效果。该类模型包括单胺类神经递质转运蛋白、II 组代谢型谷氨酸受体和 CRF-1 型受体, 如经典的利血平拮抗模型和 5-HTP 诱导的甩头行为等都属于该类<sup>[14]</sup>。

抑郁症动物模型已经有大量文献进行阐述, 从表 1、2 和图 1、2 可以看出, 国内外已经有大量对于抑郁症动物模型的文献报道。根据表格数据进行对比, 发现国外文献远远多于国内。这说明对于抑郁症动物

模型领域, 国外研究要远远超过国内, 且研究进展和成果也是国外大于国内。国外对于抑郁症的研究一直处于领先水平。尽管国内研究起步较晚, 成果较少, 但国内文献多集中于最近几年, 说明我国关于抑郁症的研究处于起步阶段, 正在逐渐向前迈进。截至 2011 年 7 月, 国内外都有最新文献报道抑郁症动物模型, 这也反映了世界范围对于抑郁症的研究没有一刻停步, 抑郁症研究已经成为现下最热门的领域。

表 3 中选择了目前较为经典, 应用广泛且为大多数精神疾病领域专业人士认同的模型进行分析。从表中可以看出, 世界上应用范围最广的两大模型: 行为绝望模型和获得性无助实验是拥有文献数量最多的: 前者分为三个实验, 每个实验的文献数量均超过 450 篇, 其中“小鼠强迫游泳实验”接近 1000 篇; 后者文献数量达到 570 篇, 远远超过其他抑郁症模型。这两种实验具有操作简便, 设备易得, 结果显著等特点, 故为广大抑郁症研究人员所青睐, 对于这两种实验的研究一直没有中断, 表格中的文献数据印证这一点。但随着抗抑郁症药物的持续开发, 抑郁症研究逐渐深入, 目前较为经典的实验模型已经不能满足临床研究与动物实验需要, 所以新的动物模型开始渐渐出现, 对于这些新模型的文献报道也渐渐增多。但是新动物模型的研究不够全面, 从文献数量看出这些新模型还没有被广泛认可, 因此我们认为新型抑郁症模型的研究仍处于萌芽状态。

表 4 和表 5 从专利方面探讨抑郁症动物模型的研究情况。从表 4 可以发现, 国外专利几乎聚集于美国(专利数量占所调查国家总量的 99.78%), 其他国家拥有专利数量非常少(专利数量占所调查国家总量的 0.22%)。美国是抑郁症动物模型研究最前沿也是最具权威的国家, 其专利数量远超其他国家, 这些专利能够加快美国对于该类模型的研究进展, 也为美国利用专利研发新型抗抑郁症药物铺平了道路。从表 5 中可以看出, 我国在抑郁症动物模型领域也有一定的研究, 专利数量达到 34 篇, 全部为发明专利; 授权专利也有 8 篇, 这些专利为我国医药企业研发抗抑郁症药物奠定了基础。只是我国在国际上的相关专利申请较少(只有 4 篇), 这一点可能会制约我国相关新药在国际上的推广。

抑郁症动物模型的研究还远未结束。随着对抑郁

症研究的不断深入, 现有的抑郁症动物模型已经难以满足日益变化的医学研究, 而且在研究人员孜孜不倦的实验过程中, 这些经典动物模型的不足之处也渐渐暴露。根据现有文献及专利调查情况, 我们有理由相信, 抑郁症动物模型新的方向及内容会不断揭露, 会有更多新的发现等待我们去探索研究<sup>[15]</sup>。

## 5. 致谢

感谢我的导师杨俊教授, 本文是在他的亲切关怀和悉心指导下完成的。他严肃的科学态度和一丝不苟、精益求精的工作作风一直是我工作、学习中的榜样, 深深的激励着我。他严谨的指导方式和创新的思路理念给予我无尽的启迪。还要感谢一起帮助我完成本文的同学们, 正是因为你们的支持, 我才能克服困难直至本文顺利完成。同时还要感谢河南省知识产权局软课题对本研究的大力资助。

## 参考文献 (References)

- [1] 路璐, 吴艳芳, 潘艳娟等. 抗精神病中药中国专利的分析[J]. 国际神经精神科学杂志, 2012, 2(1): 1-6.
- [2] 精神疾病. 百度百科[URL], 2012. <http://baike.baidu.com/view/125376.htm>
- [3] 戴文益. 中国精神疾病现状及其出路[J]. 安全与健康(上半月版), 2005, 4: 51-52.
- [4] 张中启. 抗抑郁药与抑郁动物模型[J]. 军事医学科学院院刊, 2001, 25(4): 216-219.
- [5] 王高华, 刘浩, 万其容等. 动物实验在精神药理学中的应用[A]. 北京: 中华医学会精神病学分会第七届学术年会论文摘要集[C]. 2006: 9.
- [6] 钟敏, 杨世柏. 实验动物在神经系统疾病研究中的应用[J]. 广东医学, 2004, 11: 1347-1348.
- [7] 王晓军. 动物模型在毒理学研究中的应用[J]. 职业与健康, 2006, 22(19): 1538-1540.
- [8] 李晓白. 精神疾病遗传动物模型的现状与展望[URL], 2012. [http://www.medlive.cn/all/info-progress/show-41080\\_60.html](http://www.medlive.cn/all/info-progress/show-41080_60.html)
- [9] 司马. 疾病动物模型复制方法和应用[URL], 2008. <http://www.biomart.cn/experiment/430/539/564/18822.html>
- [10] pubmed 数据库. Home-Pubmed-NCBI[URL], 1994. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- [11] cnki 数据库. cnki 中国知识源总库[URL], 2000. <http://www.cnki.net>
- [12] soopat 专利搜索. soopat 专利数据库[URL], 2011. <http://www.soopat.com>
- [13] R. C. Kessler, P. Berglund, O. Demler, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Archives of General Psychiatry, 2005, 62(6): 593-602.
- [14] 袁天杰, 胡又佳. 抗抑郁药筛选模型的研究进展[J]. 世界临床药物, 2011, 7: 411-415.
- [15] 王雀良, 潘集阳, 刘亚平. 抑郁症动物模型的回顾与展望[J]. 广东医学, 2011, 7: 932-935.