



冯晓丽，女，神经生物学博士，硕士/博士研究生导师。基础医学院生理学系主任，昆明医科大学高层次人才，云南省万人计划“青年拔尖人才”。聚焦脑疾病猕猴动物模型的构建及干预研究，主持国家自然科学基金3项，云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金重点项目1项，云南省兴滇英才青年拔尖人才项目1项，云南省应用基础专项面上项目1项。以第一作者或通信作者发表SCI论文10余篇，副主编专著1部。获得2项校级教学成果奖(1项特等奖，排名第二；1项二等奖，排名第一)。主持云南省学位与研究生教育学会2025年教育管理课题，主持3项校级教改课题。云南省课程思政示范课、校级A级课程负责人，通过人工智能技术构建的教学评价智能体案例入选2026年教育部人工智能应用新场景典型案例。

非人灵长类动物抑郁模型的研究进展

陈雨慧，冯晓丽

(昆明医科大学基础医学院，云南昆明 650500)

[摘要] 抑郁症(major depressive disorder, MDD)是全球高发的精神障碍类疾病，其发病机制复杂且未明，存在临床治疗起效慢、部分患者难治等诸多局限。非人灵长类动物在神经发育、情绪调控、应激应答等方面与人类高度相似，是MDD机制研究与药物研发中更具转化价值的动物模型。系统梳理了国内外经典的非人灵长类MDD模型，详细阐述各模型的造模原理、构建方法以及行为与生理表型，为深入揭示MDD病理机制、开发新型治疗策略与药物筛选提供新思路。

[关键词] 抑郁症；非人灵长类；动物模型；造模方法

[中图分类号] R749.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2026)07-0001-10

Research Progress on Animal Models of Depression in Non-human Primates

CHEN Yuhui, FENG Xiaoli

(College of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Major Depressive Disorder (MDD) is a highly prevalent psychiatric disorder worldwide. Its pathogenesis is complex and not yet fully understood, and current clinical management is limited by delayed therapeutic onset and treatment resistance in a subset of patients. Non-human primates share a high degree of similarity with humans in neural development, emotional regulation, stress response and other aspects, making them more translationally valuable animal models for the research on MDD mechanisms and drug development. This paper systematically consolidates classical NHP models of MDD established both domestically and internationally, elaborating in detail on the modeling principles, construction methodologies, as well as behavioral and physiological phenotypes of each model. This synthesis aims to provide novel insights for deepening our understanding of MDD pathophysiology and for developing innovative therapeutic strategies and drug screening paradigms.

[Key words] Major depressive disorder; Non-human primates; Animal models; Modeling methodologies

[收稿日期] 2026-05-12

[基金项目] 国家自然科学基金(32460194); 昆明医科大学硕士研究生创新基金(2025S149)

[作者简介] 陈雨慧(1999~)，女，湖北天门人，在读硕士研究生，主要从事脑疾病猕猴动物模型的建立和人类脑疾病机理研究工作。

[通信作者] 冯晓丽，E-mail: 363379246@qq.com

抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 又称抑郁障碍, 是一种对个人感受、思维方式及社会行为产生负面影响的精神障碍类疾病。患者常表现为持续性的心境低落与兴趣减退, 同时还伴随认知功能受损、社交能力下降及睡眠紊乱等一系列临床症状^[1]。根据世界卫生组织报告, 全球 MDD 患病人数已达约 3.5 亿, 预计 5 年之后 MDD 将升至全球疾病负担首位^[2]。抑郁症的病因与发病机制极为复杂, 目前科研界普遍认为先天遗传易感与早期负性生活事件是重要致病因素, 但其确切的病理生理机制仍未完全阐明^[3]。现阶段抗抑郁药物的研发与临床应用主要依赖于经典的单胺类神经递质失衡学说, 但仍有约 30% 的患者在接受多种治疗后症状没有得到有效的缓解^[4]。同时, 现有抗抑郁药物在儿童及青少年群体中疗效有限, 部分的药物还会增加自杀风险^[5]。因此, 鉴于上述临床困境, 构建稳定、可靠且具有高度模拟性的抑郁症动物模型, 对于深入揭示 MDD 发病机制、开展抗抑郁药物筛选及发掘潜在生物标志物具有不可或缺的科学价值与现实意义。

目前, 啮齿类动物模型已广泛应用于抑郁症相关研究, 并取得了一些具有重要意义的研究成果。然而, 啮齿类动物与人类在基因序列、大脑结构及认知功能等方面存在显著差异。这在一定程度上限制了其在抑郁症行为表型解析及机制研究中的应用价值。相比之下, 非人灵长类动物与人类具有更近的亲缘关系, 在神经发育、社会行为及情绪调节机制等方面与人类高度相似^[6]。因此, 基于非人灵长类建立的疾病模型, 在表面效度、结构效度及预测效度上, 均较啮齿类动物模型具备更高的代表性。

本综述总结了国内外 MDD 非人灵长类动物模型, 介绍不同模型的原理及建模方法, 通过对模型的表型特征、发病机制进行综合分析模型有效性以及其优缺点, 有助于规范非人灵长类抑郁模型的选择与应用, 推动基础研究成果向临床治疗转化。

1 自然抑郁模型

在 20 世纪五六十年代, 一项加拿大的纵向研究显示, 社会经济地位较低人群的抑郁症患病率显著且持续地高于其他社会经济地位水平^[7]。而在非人灵长类动物中, 社会地位等级与亲属关系是猕猴群体中最突出的核心组织特征^[8]。现有的

研究发现, 抑郁样行为在社会等级较低、人工繁育出生以及单笼饲养的猴子中更常见^[9]。这可能是因为处于从属地位的猴子更容易遭受到高等级猴子的抢食、殴打或驱赶, 长此以往处于从属地位的猴子会对压力更加敏感, 进而更容易产生抑郁^[10]。科研人员利用低社会等级的猕猴研究自然发生的抑郁样行为, 他们从猴群中筛选出蜷缩行为频率最高、持续时间最长的个体选为抑郁样模型猴。这些模型猴的独坐行为增多、自主活动时间以及反应活动减少^[11]。此外, 生化与影像学检测结果显示, 模型猴存在多项病理改变: 毛发皮质醇水平异常升高, 提示下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴功能紊乱; 体内类固醇浓度下降, 伴随卵巢功能损伤; 同时还出现海马体体积缩小、心血管患病风险升高等问题。为了验证该模型的预测有效性, Chu 等^[12]使用氯胺酮作为抗抑郁药, 发现急性氯胺酮治疗减少了模型猴的蜷缩样行为, 增加了探索行为并改善了睡眠障碍, 这从预测效度方面证实了自然抑郁模型的可靠性。

从作用机制来看, 低社会地位引发的长期社交应激会持续激活 HPA 轴, 造成皮质醇慢性升高, 削弱前额叶皮质对杏仁核的抑制调控作用, 导致杏仁核过度兴奋, 诱发抑郁样行为^[13]。与此同时, 社交挫败信号可经由血清素能通路下调海马体脑源性神经营养因子表达, 加重神经可塑性损伤, 最终形成稳定的抑郁表型^[14]。该模型依托自然社群环境构建, 高度还原了人类抑郁症的社会心理诱因, 能够阐释 MDD 的环境发病机制, 病理演变过程与临床患者更为贴近, 药物预测效果可靠, 十分适用于抗抑郁候选药物的筛选与药效评价。但是自然发生抑郁的动物模型也存在诸多局限。由于实验动物遗传背景的不同以及自然群居环境存在大量混杂变量, 会造成模型个体异质性显著升高。此外, 非人灵长类动物中自然发生的稳定抑郁样行为发生比例仅 0.2% 左右^[15-17], 可用样本规模偏小, 极大限制了后续分子与神经机制的深入解析。

2 母婴分离模型

关于母婴分离的最早研究可以追溯到 20 世纪 60 年代, 临床上的相关报道显示将刚出生的婴儿与母亲分离之后, 婴儿就会产生焦虑样的相关症状^[18]。之后有研究人员将幼年的猕猴、帽猴以

及豚尾猴进行了母婴分离(maternal separation, MS)实验^[19], 在这些实验中, 母猴会从社会群体中移出, 并观察和记录幼猴的行为。与母亲分离的幼猴表现出了稳定一致的行为模式, 并且这一模式与人类幼儿在与母亲分离后出现的反抗阶段和绝望阶段相对应^[20]。幼猴最开始会出现以发声增多和活动量增加为主要特征的反抗或激动行为, 这可能是幼猴寻找母猴的动机所致, 并且这一阶段持续不会超过2周^[21]。进入绝望阶段后, 幼猴通常会表现出蜷缩、动作迟缓、自我抓握等行为, 并且这些行为在与母猴重聚之后会逐渐缓解^[20]。

此外, Feng等^[22]的研究发现经过MS的幼猴毛发中的皮质醇水平显著低于对照组, 并且MS对HPA轴的损害作用稳定且持久, 即便后期恢复正常社会生活也无法弥补。在对6只帽猴的一项研究中, Boccia等^[23]将幼猴及其母亲从群体中移出并实施分离, 随后把幼猴放回原群体, 进行为期2周的分离期观察。与分离前的基线水平相比, 幼猴出现进食增多, 而睡眠时长、社交玩耍和活动量均下降的现象, 这些与临床上抑郁症患者快感缺失、失眠、精神运动迟滞与摄食增加相对应。另有研究表明, MS会导致幼猴脑内的脑神经肽含量减少、内稳态系统与奖赏系统的发育异常等^[24]。早期MS作为典型的童年创伤应激, 可通过扰乱HPA轴功能、改变中枢神经递质与神经肽表达, 破坏大脑奖赏环路与情绪调控通路的正常发育, 进而从神经层面奠定情绪障碍的发病基础。

MS模型能够高度模拟童年创伤诱发抑郁的临床特征与病理改变, 应激模式、行为表型及神经内分泌变化与人类患者相似度高, 模型病理损伤持久稳定, 适用于人类早期创伤相关抑郁症的机制探究与药物评价; 但该模型仅聚焦早期应激, 无法覆盖其他病因, 同时造模过程涉及幼龄动物的创伤性干预, 相关伦理争议较大。

3 慢性温和应激模型

早年不良成长经历以及在青年或是成年阶段遭遇的心理创伤、压力冲击和不可预测的负面生活事件都是人类公认的诱发MDD的高危因素。而基于环境风险因素对MDD的影响机制所构建的应激模型, 能够高度模拟个体发病前的生活经历。正常生理状态下, 机体受到单一、重复刺激时, 通常会产生适应性调节。而慢性温和应激模型能够打破机体的应激适应机制, 在实验动物群

体中稳定、持久地诱发抑郁样表型^[25]。该模型是通过每天随机禁水、禁食、空间限制、噪音、足部电击等多种应激方式, 模拟人类抑郁患者在日常生活中经历的不可预测的负性生活事件^[26]。此类模型实验动物的核心行为学表征为快感缺失, 该指标常采用蔗糖偏好实验进行量化检测与评估^[27]。

非人灵长类动物实验结果显示, 实验组的猴子相较于对照组表现出更多的蜷缩样行为、自我抓握等经典的抑郁行为和更少的自主活动和探索行为。同时, 粪便或毛发皮质醇的水平也显著升高^[28]。研究证实, 该模型诱导的抑郁样行为可被氟西汀、盐酸羟哌吡酮等抗抑郁药物有效逆转, 进一步验证了模型的有效性^[29]。从分子与神经环路机制来看, 反复非特异性应激通过激活Toll样受体4介导的神经炎症通路, 促进小胶质细胞活化并释放IL-6、TNF- α 等炎症因子, 这些因子一方面直接损伤单胺能神经元; 另一方面通过抑制下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素受体表达, 加剧HPA轴功能紊乱, 形成应激-炎症-单胺系统损伤的恶性循环^[30]。

慢性温和应激模型具备造模周期短、操作便捷、实验重复性佳等优势, 其病理过程与人类抑郁症高度契合, 可有效复刻该病主要发病机制与临床表型。但是, 该模型所诱导的抑郁状态持续时间较短, 同时应激刺激诱发的一过性焦虑反应, 易与抑郁样行为混杂, 对实验观察与指标区分造成一定影响。

4 药物诱导模型

4.1 糖皮质激素诱导模型

压力和抑郁之间的关系最初源于对抑郁症患者应激反应的临床观察^[31], 具体表现为HPA轴功能紊乱、皮质醇节律紊乱以及血浆、脑脊液、唾液和毛发样本中皮质醇水平的显著升高^[32-34]。HPA轴受杏仁核和海马体等多个皮层区域调控, 当应激事件发生时HPA轴被激活, 进而促使下丘脑室旁核释放促肾上腺皮质激素释放激素与精氨酸加压素进入血液循环^[35]。大量临床研究表明HPA轴功能障碍与抑郁症的发生密切相关, 并且一些有效的抗抑郁药物能作用于糖皮质激素受体, 从而恢复HPA轴的功能^[36-38]。

在非人灵长类动物研究中, Qin等^[39]首次利用猕猴来阐明糖皮质激素与抑郁症之间的因果关系。该实验连续6周每日注射醋酸地塞米松, 也

就是一种人工合成的长效糖皮质激素,诱导猕猴出现了蜷缩样行为增加和蔗糖溶液摄入减少的抑郁样行为;同时伴随急性与慢性 HPA 轴功能障碍,以及脑脊液中多巴胺水平降低。糖皮质激素诱导抑郁模型的核心机制是:长期高水平糖皮质激素会下调海马区糖皮质激素受体功能,致使 HPA 轴的负反馈调节机制失效,进而造成杏仁核异常兴奋、前额叶皮层神经功能受抑,最终引发海马-杏仁核-前额叶神经环路调控紊乱,表现出抑郁相关行为特征。

糖皮质激素诱导抑郁模型的造模机制高度贴合临床抑郁 HPA 轴功能亢进、皮质醇水平持续升高的病理,与临床患者高皮质醇血症、负反馈受损高度一致。但是,停药后易快速逆转,不适合长期慢性病程与复发机制研究。

4.2 干扰素- α 诱导模型

干扰素- α (interferon alpha, IFN- α) 是一种炎症细胞因子,在病毒感染时释放,能增强细胞免疫反应。已在临床上成功用于慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎以及恶性黑色素瘤、卡波西肉瘤等多种肿瘤的免疫治疗^[40]。然而,临床研究报道 IFN- α 在治疗过程中常伴随多种不良反应,其中有 30%~50% 患有 MDD^[41]。动物实验结果显示^[42],对猕猴外周以每周 5 次、连续 4 周注射 IFN- α 后,可诱导出抑郁样与焦虑样的行为表型,具体表现为蜷缩样行为增多、环境探索行为减少、自我抓挠增加及频繁打哈欠等。进一步的机制研究发现^[42],上述行为改变与血浆促肾上腺皮质激素水平升高和脑脊液中高香草酸水平降低相关,并且在停止给药后这些异常水平得到了逆转^[43]。此外, Li 等^[44]对猕猴连续 6 周侧脑室注射 IFN- α 的研究显示,实验猴出现了快感缺失的核心抑郁症状,表现为蔗糖消耗量显著降低;同时也出现蜷缩样行为增多、自主活动水平下降等抑郁样行为改变和脑脊液中去甲肾上腺素与 3, 4-二羟基苯乙酸浓度显著升高的生化水平异常。

由此可见,无论是外周给药还是中枢给药,猕猴都发生了抑郁样的相关行为和生理变化,但其潜在机制和相关通路可能不同。外周注射 IFN- α 先诱发全身炎症,激活 HPA 轴使促肾上腺皮质激素升高,炎症信号传入中枢后降低纹状体多巴胺前体利用率、减少多巴胺代谢产物,进而引发抑郁样行为;侧脑室中枢给药可直接作用于脑组织,激活局部神经炎症,造成脑脊液去甲肾上腺素、多巴胺代谢产物异常升高,主要诱导出快感缺失等典型抑郁症状^[45-46]。

外周 IFN- α 模型更贴合临床病理过程,无需侵入式手术,操作简便,能真实模拟临床炎症诱发抑郁的发病路径,但是血脑屏障的过滤作用可能削弱部分 IFN- α 的中枢效应,导致中枢机制解析存在间接性;中枢 IFN- α 模型能精准靶向中枢、排除血脑屏障干扰,机制研究更直接,但是需通过侵入式手术实现侧脑室给药,操作难度较高,动物术后恢复时间也较长。

5 垂直容器拘禁模型

垂直笼是一种诱发猕猴抑郁状态的实验装置,其主体为顶部开口的倒梯形不锈钢笼。上世纪 70 年代美国研究人员 Harlow^[47]首次开展相关实验,将 4 只 6~13 月龄的猕猴拘禁在垂直笼一个月,每一只猴都出现了长时间的蜷缩样行为和自我抓握行为并且日间活动量与环境探索行为显著减少。第二年, Harlow 团队选择了年龄更小只有 45 d 的婴幼儿猴单独拘禁于垂直笼中一个半月后,猴子不仅出现了同样的抑郁样行为还几乎没有社交行为,并且这些异常行为在幼猴离开垂直笼后的 8 个月后都始终稳定存在^[47]。之后,为探究垂直笼对不同年龄段猕猴的作用,另一项研究选取了 4 只 3 岁左右的雄性猕猴^[48]。研究人员将它们放在垂直笼中拘禁 10 周后,重新放归群体猴笼并进行了为期 3 周的观察。结果表明,与对照组猕猴相比,经历过垂直笼拘禁的实验猴活动量出现显著减少。后续, Moran 团队^[49]采用氯丙嗪对早期成长过程中受过垂直笼拘禁的猕猴进行治疗,结果发现氯丙嗪并未有明显的治疗效果,但是他们观察到实验猴的自我抓握行为与蜷缩行为出现了显著的改善。然而,垂直容器拘禁模型动物表现的症状是一种适应行为还是容器中个体产生的抑郁样行为目前还存在争议。

长期垂直容器拘禁以慢性不可控应激和社交剥夺为核心,持续激活 HPA 轴、升高糖皮质激素,影响中枢 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素等单胺类神经递质的合成、转运与代谢,引发海马和前额叶神经元萎缩与小胶质细胞活化,最终导致快感缺失、社交退缩等抑郁表型^[50]。

垂直容器拘禁模型造模方式简单、成本低廉,操作重复性好,且抑郁样表型持久稳定,可开展大批量实验。但该模型空间限制单一,长期垂直束缚易造成躯体不适,行为指标易受物理限制干扰,会导致结果解读出现偏差,影响实验的预测效度。

6 光周期紊乱模型

光周期紊乱模型是通过人为操控光照时长、时相或夜间光照强度,破坏动物昼夜节律,模拟人类季节性情感障碍(seasonal affective disorder, SAD)、轮班倒时差抑郁以及夜间光暴露抑郁等病理状态。其中,SAD也被称为冬季抑郁症,多发于光照不足的秋冬季节,春夏季节会有好转,它的发病率与日照时长密切相关,高纬度地区由于冬季光照时间显著缩短,人群患病率明显高于低纬度地区^[51]。为模拟SAD,Qin等^[52]建立了猕猴SAD模型,该研究从大猴场选取了8只成年雌性猕猴,实行单笼饲养。实验前3个月为适应期,每日给予12 h光照、12 h黑暗的正常光周期。适应期结束后,为模拟冬季短日照环境将光周期调整为每日5 h光照、19 h黑暗。3个月之后,实验组猴子出现蜷缩行为显著增加、自主活动量以及反应活动行为显著减少的行为改变以及体重减少、快感缺失和HPA轴过度活跃的生理异常。此外,这些变化用盐酸氯米帕明注射剂进行抗抑郁治疗可以逆转所有抑郁相关症状。虽然该模型有很高的预测效度,但是干预之后的好转难以区分是疾病逆转还是单纯光照恢复,对新型抗抑郁策略的评价存在干扰。

该模型的主要致病机制是破坏机体昼夜节律稳态,光照紊乱首先扰乱下丘脑视交叉上核中枢生物钟功能,进而抑制松果体褪黑素正常合成与分泌;节律失衡进一步过度激活HPA轴,造成糖皮质激素持续升高,最终损伤海马等情绪相关脑区。

光周期紊乱模型操作简便、无创伤、可重复性强,能够较好复刻临床SAD与作息紊乱相关抑郁,临床贴合度高;但模型适用范围有限,光照干预会同步影响睡眠、摄食等生理活动,易干扰行为学结果判定,同时存在造模周期长、动物成模率偏低、多数个体仅表现出短暂抑郁样症状等不足。

7 产后抑郁模型

产后抑郁症是MDD的一种亚型,其发病通常在母亲分娩之后的一个月內出现^[53]。该病不仅严重危害产妇的身心健康,还会对婴儿的认知、性格及行为发育产生负面影响,进而干扰婴儿的

正常成长^[54]。部分罹患抑郁的女性,在妊娠期或哺乳期会出现抑郁症状加重的情况。与人类临床研究结果一致,部分存在抑郁样行为的母猴在生产完之后同样表现出育幼能力受损、无法正常照料后代的行为。Chu等^[55]建立了食蟹猴产后抑郁天然模型,该实验是在所有母猴在分娩后第一天立即进行行为观察,并且持续14 d。结果显示,与对照组相比,产后抑郁猴表现出更长时间的蜷缩样行为并伴随对幼崽异常延长的梳理行为,提示母婴关系存在显著异常。上述异常的母婴照料行为,可能是机体对产后抑郁相关精神病理状态产生的一种代偿性反应。

产后抑郁模型的发生以分娩后体内雌激素、孕激素水平急剧下降为首要诱因,该变化会扰乱中枢5-羟色胺、多巴胺等单胺类神经递质平衡;分娩与哺乳引发的双重应激可过度激活HPA轴,使糖皮质激素升高并损害神经可塑性。与此同时,催产素、催乳素分泌紊乱,加之脑内促炎因子介导的神经炎症,多通路共同作用,最终诱导动物出现抑郁样行为及母性行为异常。

天然产后抑郁模型无需外源性应激或药物诱导,可自发呈现与人类产后抑郁高度相似的情绪及母婴照料异常,能更真实反映疾病自然发生过程,更有可能被抗抑郁药物所逆转,临床转化价值较高。但该模型发生率低、个体差异较大,发病时间与症状严重程度不可控,在实验可重复性与可控性方面存在一定局限。

为直观判断不同建模方案的实操可行性与模型效度,从造模方法、周期、优缺点维度开展横向对比,见表1。进一步按照致病诱因分类整理各模型核心行为生理表型及对应临床症状,见表2。

前述所有造模方式最终均通过调控HPA轴、单胺类神经递质或神经炎症三大通路诱发抑郁样表型,三者相互作用的核心病理机制见图1。

8 小结

动物模型在探究抑郁症神经病理机制、研发新型抗抑郁药物的过程中,均扮演着不可或缺的角色。尽管构建MDD动物模型有很多种,但现阶段各类模型各有侧重,每一种模型都难以全面复刻人类抑郁症的所有临床症状。所以,临床工作者应该以研究方向为核心依据合理、有效地选择动物模型。本文结合表面效度、结构效度、预测效度、临床转化价值与实操可信性对全部模型

表 1 非人灵长类抑郁模型核心特征对比

Tab. 1 Comparison of core characteristics of non-human primate depression models

模型种类	造模方法	造模周期	模型优势	模型局限
自然抑郁模型	群体饲养中自然形成社会等级，筛选低地位且表现抑郁样行为	/	贴近人类自然发病场景，无人工干预偏倚；病理进程贴近临床	建模周期长、个体差异大、自然发病占比仅 0.2%，样本量少
母婴分离模型	个体 婴猴6个月大时，将母猴与婴猴分离	10 ~ 14 d	模拟人类早期创伤诱因，结构效度高，机制明确	仅聚焦早期应激，无法覆盖其他病因，造模过程涉及幼崽伦理争议
慢性温和应激模型	每日随机给予噪音、水剥夺、食物剥夺、寒冷刺激、空间限制、足部电击、频闪灯等刺激	2个月	造模周期短、可重复性强、操作简便；复刻负性生活事件致病机制	抑郁状态维持时间短；应激引发的焦虑易与抑郁行为混淆
药物诱导模型	注射长效糖皮质激素或IFN- α	4 ~ 6周	造模周期短，表面效度及结构效度上可靠性较高	停药后抑郁表型快速逆转，无法用于慢性病程、复发机制研究
垂直容器拘禁模型	将实验猴置于倒梯形垂直笼中拘禁	1 ~ 2个月	造模简单、成本低、重复性好	空间束缚造成躯体不适，干扰行为判定；行为本质存在争议，预测效度不足
光周期紊乱模型	将12 h光照/12 h黑暗周期调整为5 h光照/19 h黑暗	3个月	无创操作、重复性强；模拟现代人生物钟紊乱诱因，病因贴近生活	造模周期长、行为表型稳定性差，需长期监测；光周期改变同时影响睡眠、进食，干扰成模指标判断
产后抑郁模型	观察自然分娩母猴行为，筛选出现异常表型的个体	1个月	完全自发造模，无外源性干预；高度复刻人类产后抑郁表型，转化价值高	自然发生率低，个体差异大；发病时间、症状程度不可控，重复性差

表 2 非人灵长类抑郁模型构建策略与表型谱

Tab. 2 Construction strategies and phenotypic spectrum of depression models in non-human primates

诱因	模型种类	核心行为表型	核心生理改变	临床对应症状/亚型
社会社交源性刺激	自然抑郁模型	蜷缩样行为与独坐增多、自主活动与探索行为减少、社交退缩	HPA轴长期过度激活，毛发皮质醇水平持续升高	心境低落，社交障碍
应激源性刺激	母婴分离模型	反抗期：发声、活动量增加；绝望期：蜷缩、动作迟缓、自我抓握	HPA轴永久性功能损伤，皮质醇稳态失衡	快感缺失，伴随失眠、食欲紊乱、精神运动迟滞
	慢性温和应激模型	蜷缩样行为、自主活动减少、摄食异常、快感缺失	小胶质细胞活化释放 IL-6、TNF- α 诱发神经炎症，损伤单胺能神经元	快感缺失，并伴随焦虑与抑郁共病
	垂直容器拘禁模型	蜷缩样行为和自我抓握行为增加，自主活动、探索行为和社交行为减少	长期激活 HPA 轴，糖皮质激素持续升高；5-HT、DA、NE单胺递质代谢紊乱	快感缺失、精神运动性迟缓、社交障碍
药物源性刺激	药物诱导模型	蜷缩样行为和自我导向性行为增加，探索行为减少，快感缺失	外周刺激：急性与慢性HPA轴功能障碍；中枢刺激：直接诱发脑内神经炎症，多巴胺、去甲肾上腺素代谢紊乱	快感缺失，高皮质醇血症、库欣综合征相关抑郁
环境节律源性刺激	光周期紊乱模型	蜷缩样行为增加，自主活动、反应行为减少，快感缺失，体重下降及高皮质醇水平	视交叉上核生物钟功能紊乱；HPA 轴过度激活，皮质醇节律紊乱	季节性情感障碍、熬夜/轮班/昼夜颠倒诱发抑郁
生理内分泌源性刺激	产后抑郁模型	蜷缩样行为及情感依附行为增多	中枢单胺递质失衡；催产素、催乳素分泌紊乱，脑内促炎因子升高	心境低落、母婴依恋障碍、丧失照料兴趣

进行综合量化评估，可视化对比结果见图 2。其中，自然抑郁模型与人类抑郁真实状态相似度最高，是研究 MDD 病理生理基础的理想载体；母婴分离模型适用于生命早期逆境及创伤相关抑郁的相关研究；慢性不可预测应激模型预测效度优异、实操简便，药物诱导模型具备快速建模的优

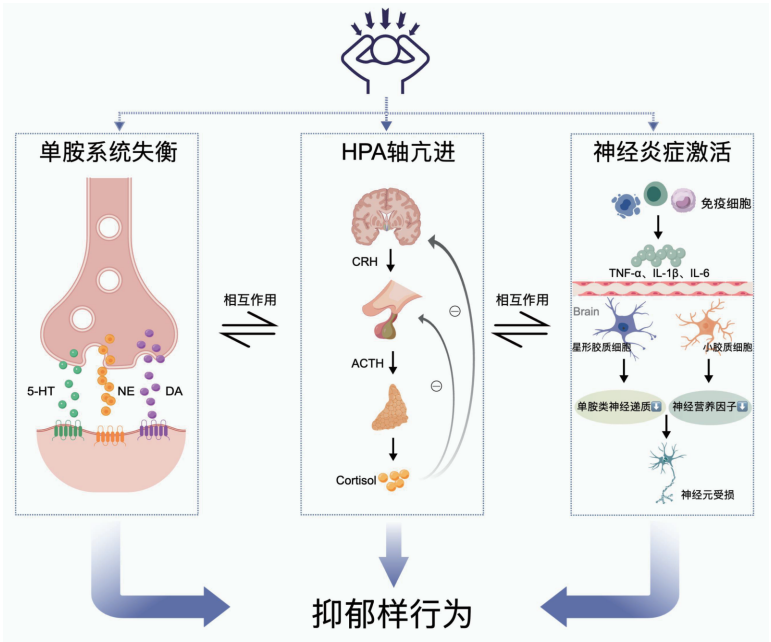


图 1 HPA 轴-单胺系统-神经炎症交互机制模式图

Fig. 1 Schematic diagram of the interactive mechanism among HPA axis, monoamine system and neuroinflammation

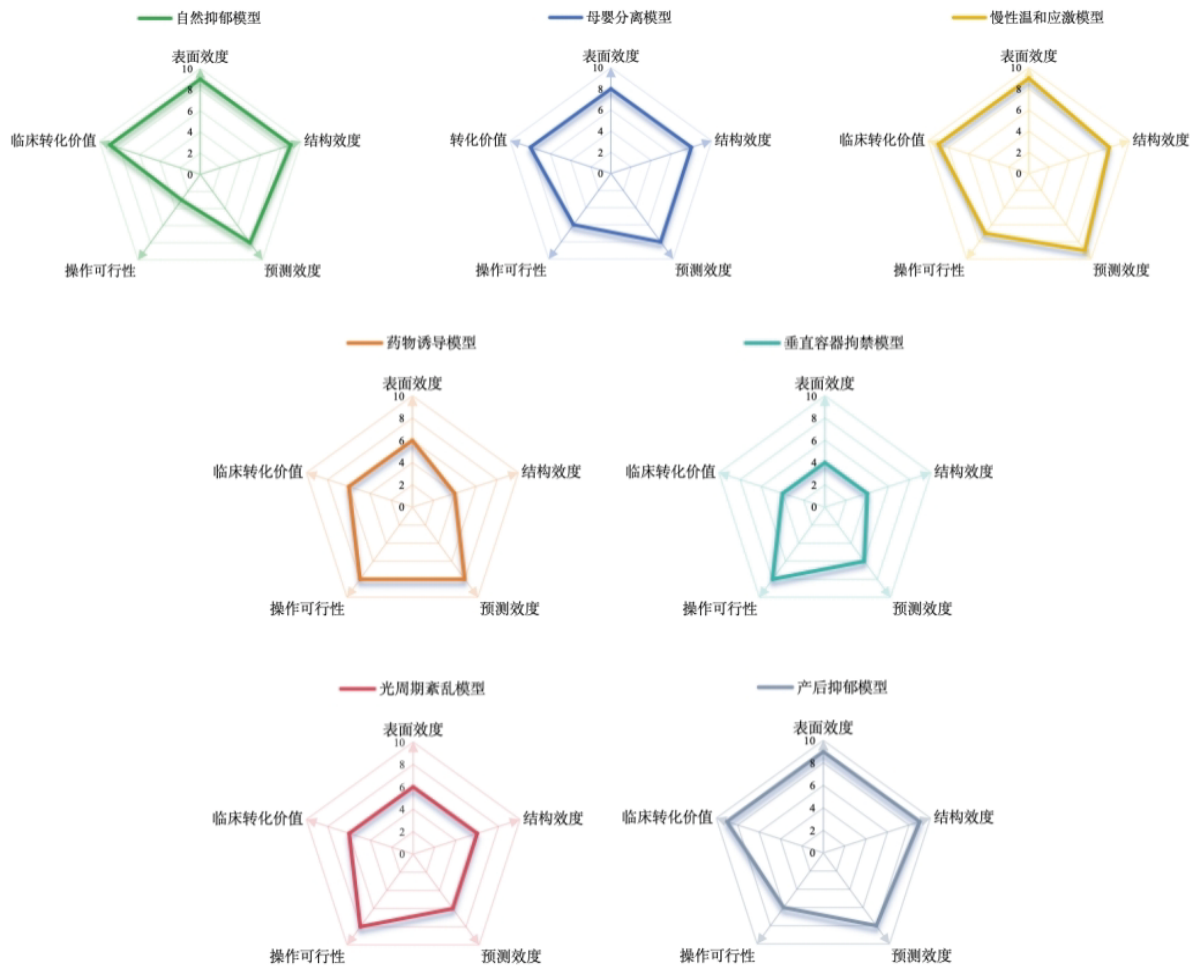


图 2 模型效度比较雷达图

Fig. 2 Radar chart comparing model validity dimensions

势,二者均为抗抑郁药物筛选的常用模型;垂直容器拘禁模型虽然操作简便,但表面效度与结构效度欠佳,仅适用于抗抑郁药物初步筛选;对于产后抑郁、节律紊乱相关抑郁等特殊亚型,则应选用产后抑郁模型、光周期紊乱模型等针对性专用模型。然而,MDD的发病机制十分复杂,目前各类动物模型均存在一定局限性。而单一模型仅能模拟抑郁症的部分病理特征,且实验结果易受主观因素干扰。因此,在后续研究中研究者应根据实验目的选择适当的建模方法,必要的时候可以将多种模型联合应用,以便提升研究效果与可靠性。此外,不同年龄段抑郁人群的核心临床表现存在一定的差异。就抑郁心境而言,成年患者多表现为情绪低落,而儿童与青少年患者则更常表现为易激惹、脾气暴躁。所以,建立抑郁动物模型需选用适龄实验动物,针对青少年抑郁特征完善行为学检测体系,增加易激惹、攻击行为等评价指标,切勿将蜷缩样行为作为唯一判断标准。最后,当前有关抑郁症与炎症、肠道菌群、生长因子和表观遗传等方向的研究不断深入,未来可围绕上述潜在作用机制,研发更具个体化特征的动物建模方案。

总之,综合考量伦理准则、遗传基础、病理机制、多维度表型与临床转化等多重因素,才能构建出高度模拟人类抑郁症的理想模型,为解析发病机理、研发个体化抗抑郁治疗策略提供有力支撑。

[参考文献]

- [1] Liu L, Wang H, Chen X, et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: From pathogenesis to treatment[J]. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104527.
- [2] Wang Y, Zhu J, Zhou J. Disease burden and attributable risk factors of major depressive disorder in China, Japan, and South Korea from 1990 to 2021 and its prediction to 2035[J]. *Front Public Health*, 2025, 13: 1510091.
- [3] Cui L, Li S, Wang S, et al. Major depressive disorder: Hypothesis, mechanism, prevention and treatment[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 30.
- [4] Yamamoto M, Hirakata H, Toda K. Neural signaling mechanisms in depression: Bridging classical monoamine hypotheses, animal models, and emerging antidepressant strategies[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2026, 14: 1777975.
- [5] Eugene A R. Country-specific psychopharmacological risk of reporting suicidality comparing 38 antidepressants and lithium from the FDA Adverse Event Reporting System, 2017 – 2023[J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1442490.
- [6] 王宏, 季维智, 司维. 非人灵长类生物医学与人类健康[J]. *昆明理工大学学报(自然科学版)*, 2024, 49(4): 211–220.
- [7] Murphy J M. Depression and anxiety in relation to social status: A prospective epidemiologic study[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1991, 48(3): 223.
- [8] Shively C A. Social subordination stress, behavior, and central monoaminergic function in female *Cynomolgus* monkeys[J]. *Biol Psychiatry*, 1998, 44(9): 882–891.
- [9] Wu J, Li Y, Huang Y, et al. Integrating spatial and single-nucleus transcriptomic data elucidates microglial-specific responses in female *Cynomolgus* macaques with depressive-like behaviors[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(8): 1352–1364.
- [10] Sun L J, Zhang L M, Liu D, et al. The faster-onset antidepressant effects of hypidone hydrochloride (YL-0919) [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(5): 1375–1384.
- [11] Qin D, Rizak J, Chu X, et al. A spontaneous depressive pattern in adult female *Rhesus* macaques[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11267.
- [12] Chu X. Preliminary validation of natural depression in macaques with acute treatments of the fast-acting antidepressant ketamine[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 360: 60–68.
- [13] Merz E C, Myers B, Hansen M, et al. Socioeconomic disparities in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and prefrontal cortical structure[J]. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 2024, 4(1): 83–96.
- [14] Correia A S, Cardoso A, Vale N. BDNF unveiled: Exploring its role in major depression disorder serotonergic imbalance and associated stress conditions[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2081.
- [15] Deng F L, Pan J X, Zheng P, et al. Metabonomics reveals peripheral and central short-chain fatty acid and amino acid dysfunction in a naturally occurring depressive model of macaques[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1077–1088.
- [16] Li W, Luo L Y, Yang X, et al. Depressed female *Cynomolgus* monkeys (*Macaca fascicularis*) display a higher

- second-to-fourth (2D: 4D) digit ratio[J]. *Zool Res*, 2019, 40(3): 219–225.
- [17] He Y, Li W, Wang Y, et al. Major depression accompanied with inflammation and multiple cytokines alterations: Evidences from clinical patients to *Macaca fascicularis* and LPS-induced depressive mice model[J]. *J Affect Disord*, 2020, 271: 262–271.
- [18] Bowlby J. Separation anxiety[J]. *Int J Psychoanal*, 1960, 41: 89–113.
- [19] Worlein J M. Nonhuman primate models of depression: Effects of early experience and stress[J]. *Ilar j*, 2014, 55(2): 259–273.
- [20] Harlow H F, Suomi S J. Induced depression in monkeys[J]. *Behav Biol*, 1974, 12(3): 273–296.
- [21] Seay B, Hansen E, Harlow H F. Mother-infant separation in monkeys[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 1962, 3(3–4): 123–132.
- [22] Feng X, Wang L, Yang S, et al. Maternal separation produces lasting changes in Cortisol and behavior in *Rhesus* monkeys[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(34): 14312–14317.
- [23] Boccia M L, Scanlan J M, Laudenslager M L, et al. Juvenile friends, behavior, and immune responses to separation in bonnet macaque infants[J]. *Physiol Behav*, 1997, 61(2): 191–198.
- [24] Pryce C R, Dettling A C, Spengler M, et al. Deprivation of parenting disrupts development of homeostatic and reward systems in marmoset monkey offspring[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(2): 72–79.
- [25] 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*, 2022, 239(3): 663–693.
- [26] Teng T, Shively C A, Li X, et al. Chronic unpredictable mild stress produces depressive-like behavior, hypercortisolemia, and metabolic dysfunction in adolescent *Cynomolgus* monkeys[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11: 9.
- [27] Markov D D. Sucrose preference test as a measure of anhedonic behavior in a chronic unpredictable mild stress model of depression: Outstanding issues[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(10): 1287.
- [28] Zhang Z Y, Mao Y, Feng X L, et al. Early adversity contributes to chronic stress induced depression-like behavior in adolescent male *Rhesus* monkeys[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 306: 154–159.
- [29] Yin Y Y, Tian C Y, Fang X X, et al. The faster-onset antidepressant effects of hypidone hydrochloride (YL-0919) in monkeys subjected to chronic unpredictable stress[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 586879.
- [30] Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: An overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1130989.
- [31] Johnson S A, Fournier N M, Kalynchuk L E. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor[J]. *Behav Brain Res*, 2006, 168(2): 280–288.
- [32] Lei A A, Phang V W X, Lee Y Z, et al. Chronic stress-associated depressive disorders: The impact of HPA axis dysregulation and neuroinflammation on the hippocampus—a mini review[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7): 29–40.
- [33] Gulbuz Z U A, Mirza S, Naveed S, et al. Towards objective major depressive disorder detection: A systematic review and meta-analysis of diagnostic biomarkers[J/OL]. *Psychiatr Q*, 2025. <https://doi.org/10.1007/s11126-025-10223-w>.
- [34] Sahu M K, Dubey R K, Chandrakar A, et al. A systematic review and meta-analysis of serum and plasma Cortisol levels in depressed patients versus control[J]. *Indian J Psychiatry*, 2022, 64(5): 440–448.
- [35] Aukema R J, Petrie G N, Baglot S L, et al. Acute stress activates basolateral amygdala neurons expressing corticotropin-releasing hormone receptor type 1 (CRHR1): Topographical distribution and projection-specific activation in male and female rats[J]. *Neurobiol Stress*, 2024, 33: 100694.
- [36] Georgiou P, Farmer C A, Medeiros G C, et al. Associations between hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis hormone levels, major depression features and antidepressant effects of ketamine[J]. *J Affect Disord*, 2025, 373: 126–132.
- [37] Yue Y, Zhang J, Li Y, et al. Disruptions of p11 (S100A10) and HPA axis homeostasis participate in the major depressive disorder (MDD) especially in female patients[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2025, 21: 2237–2249.
- [38] Menke A. The HPA axis as target for depression[J]. *Curr*

- [Neuropharmacol](#), 2024, 22(5): 904–915.
- [39] Qin D, Li Z, Li Z, et al. Chronic glucocorticoid exposure induces depression-like phenotype in *Rhesus* macaque (*Macaca mulatta*) [J]. [Front Neurosci](#), 2019, 13: 188.
- [40] Vorona K, Ryapolova A, Sokolova O, et al. Interferon-based therapeutics in cancer therapy: Past, present, and future [J]. [Int J Mol Sci](#), 2025, 26(23): 11679.
- [41] Miller A H. Advancing an inflammatory subtype of major depression [J]. [Am J Psychiatry](#), 2025, 182(6): 516–524.
- [42] Felger J C, Alagbe O, Hu F, et al. Effects of interferon- α on *Rhesus* monkeys: A nonhuman primate model of cytokine-induced depression [J]. [Biol Psychiatry](#), 2007, 62(11): 1324–1333.
- [43] Escalona R, Fawcett J. Pramipexole in treatment resistant-depression, possible role of inflammatory cytokines [J]. [Neuropsychopharmacology](#), 2017, 42(1): 363.
- [44] Li Z, Li Z, Lv X, et al. Intracerebroventricular administration of interferon- α induced depressive-like behaviors and neurotransmitter changes in *Rhesus* monkeys [J]. [Front Neurosci](#), 2020, 14: 585604.
- [45] Bekhbat M, Block A M, Dickinson S Y, et al. Neurotransmitter and metabolic effects of interferon- α in association with decreased striatal dopamine in a non-human primate model of cytokine-Induced depression [J]. [Brain Behav Immun](#), 2025, 125: 308–318.
- [46] Lai J Y, Ho J X, Kow A S F, et al. Interferon therapy and its association with depressive disorders – A review [J]. [Front Immunol](#), 2023, 14: 1048592.
- [47] Suomi S J, Harlow H F. Depressive behavior in young monkeys subjected to vertical chamber confinement [J]. [J Comp Physiol Psychol](#), 1972, 80(1): 11–18.
- [48] McKinney W T. Vertical-chamber confinement of juvenile-age *Rhesus* monkeys: A study in experimental psychopathology [J]. [Arch Gen Psychiatry](#), 1972, 26(3): 223.
- [49] Moran E C. Effects of chlorpromazine on the vertical chamber syndrome in *Rhesus* monkeys [J]. [Arch Gen Psychiatry](#), 1975, 32(11): 1409.
- [50] Grigoryan G A, Pavlova I V, Zaichenko M I. Effects of social isolation on the development of anxiety and depression-like behavior in model experiments in animals [J]. [Neurosci Behav Physiol](#), 2022, 52(5): 722–738.
- [51] Kim K, Kim J, Jung S, et al. Global prevalence of seasonal affective disorder by latitude: A systematic review and meta-analysis [J]. [J Affect Disord](#), 2025, 390: 119807.
- [52] Qin D, Chu X, Feng X, et al. The first observation of seasonal affective disorder symptoms in *Rhesus* macaque [J]. [Behav Brain Res](#), 2015, 292: 463–469.
- [53] Richardson E, Patterson R, Meltzer-Brody S, et al. Transformative therapies for depression: Postpartum depression, major depressive disorder, and treatment-resistant depression [J]. [Annu Rev Med](#), 2025, 76: 81–93.
- [54] Pettman D, O'Mahen H, Blomberg O, et al. Effectiveness of cognitive behavioural therapy-based interventions for maternal perinatal depression: A systematic review and meta-analysis [J]. [BMC Psychiatry](#), 2023, 23(1): 208.
- [55] Chu X X, Dominic Rizak J, Yang S C, et al. A natural model of behavioral depression in postpartum adult female cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) [J]. [Dongwuxue Yanjiu](#), 2014, 35(3): 174–181.