神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000861

抑郁症大鼠海马内少突胶质细胞的体视学研究

唐　静[1],梁　芯[1],张　杨[1],陈林木[1],王飞飞[1],谭川雪[1],高　原[2],黄春霞[3],罗艳敏[1],
肖　倩[1],晁凤蕾[1],慕英强[1],朱殷青[1],唐　勇[1]

(重庆医科大学 1. 基础医学院组织学与胚胎学教研室、干细胞与组织工程研究室;
2. 附属第一医院老年科;3.生理学教研室,重庆　400016)

【摘　要】目的:探讨慢性不可预知性应激(chronic unpredictable stress,CUS)抑郁模型大鼠海马各亚区内 CNPase$^+$少突胶质细胞的改变情况。**方法**:4~6 周雄性 Sprague Dawley(SD)大鼠 40 只随机分为对照组 10 只和用于 CUS 模型建立的大鼠 30 只,采用 CUS 结合孤养的模式建立抑郁症大鼠模型,为期 4 周。利用糖水偏好试验筛选出成模大鼠 10 只,同时运用强迫游泳、旷场实验评估对照组和 CUS 模型组的行为学水平。利用免疫组织化学方法结合现代体视学对大鼠海马各亚区 CNPase$^+$少突胶质细胞的数量进行精确的三维定量研究。**结果**:实验发现,CUS 模型组大鼠较对照组的体质量[(228.7 ± 13.5) g,(276.2 ± 18.6) g,P=0.000]、糖水偏好百分比[(75.9 ± 9.7)%,(94.5 ± 3.2)%,P=0.000]、旷场试验得分均显著降低[(150.4 ± 29.9)分,(76.4 ± 45.4)分,P=0.000],强迫游泳不动时间显著增加[(151.8 ± 33.0) s,(108.7 ± 32.9) s,P=0.009]。CUS 模型组大鼠海马 CA1 区 CNPase$^+$细胞数量较对照组无明显改变[(33 318.0 ± 10 332.3)个,(42 037.3 ± 8 879.2)个,P=0.149],而 CA3 区[(29 487.8 ± 4 483.0)个,(37 942.3 ± 5 909.9)个,P=0.019]和 DG[(30 843.8 ± 6 048.2)个,(48 463.7 ± 9 901.2)个,P=0.004]的 CNPase$^+$细胞数量则显著性低于对照组。**结论**:抑郁症模型大鼠海马 CA3 区和 DG 的 CNPase+少突胶质细胞总数量降低而 CA1 区无明显改变,为抑郁症的病理改变提供了重要的理论依据。

【关键词】慢性不可预知性应激;大鼠海马;少突胶质细胞;免疫组化;体视学

【中图分类号】R749.4;Q954.52;Q421;R329.4;G304　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2015-10-19

Stereological study on oligodendrocyte changes in the hippocampus of depression rat model

Tang Jing[1], Liang Xin[1], Zhang Yang[1], Chen Linmu[1], Wang Feifei[1], Tan Chuanxue[1], Gao Yuan[2], Huang Chunxia[3], Luo Yanmin[1], Xiao Qian[1], Chao Fenglei[1], Qi Yingqiang[1], Zhu Yinqing[1], Tang Yong[1]

(1. Teaching and Research Section of Histology and Embryology, College of Basic Medicine, Laboratory of Stem Cells and Tissue Engineering, Chongqing Medical University;
2. Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;
3. Department of Physiology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the changes of the CNPase$^+$ oligodendrocytes in the subregion of hippocampus in the depression rats induced by chronic unpredictable stress (CUS). ***Methods***: Male Sprague-Dawley (SD) rats (n=40) were randomly divided into control group (n=10) and CUS group (n=30). A depression model (n=10) containing separation and CUS was built for four weeks. The sucrose preference was used to screen the depressed rats at the end of 4th week. Meanwhile, the effects of chronic unpredictable stress on the behaviors were investigated by means of open field test and forced swimming test. Immunohistochemistry methods combined with modern stereological methods were used to precisely quantify the total number of CNPase$^+$ oligodendrocytes in the subregion of hippocampus. ***Results***: The results indicated that CUS group induced a decrease in body weight[(228.7 ± 13.5) g, (276.2 ± 18.6) g, P=0.000], the sucrose preference[(75.9 ± 9.7)%, (94.5 ± 3.2)%, P=0.000], the total score in open field test [(150.4 ± 29.9), (76.4 ± 45.4), P=0.000] when compared with those values under control condition. Also, the immobility time in

作者介绍:唐　静,Email:710345845@qq.com,
研究方向:神经生物学。

通信作者:唐　勇,Email:ytang062@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:31300985、81171238);
重庆市首批"百名学术学科领军人才"培养计划资助项目(编号:2012)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160118.2224.019.html (2016-01-18)

CUS group was longer than that in control condition[(151.8 ± 33.0) s, (108.7 ± 32.9) s, P=0.009]. The results showed that there was no significant difference in the CNPase positive cells in the CA1 field of the hippocampus between CUS group and control group [(33 318.0 ± 10 332.3) EA, (42 037.3 ± 8 879.2) EA, P=0.149]. In contrast, the CNPase positive cells in CUS group were significantly decreased in CA3[(29 487.8 ± 4 483.0) EA, (37 942.3 ± 5 909.9) EA, P=0.02] and DG[(30 843.8 ± 6 048.2) EA, (48 463.7 ± 9 901.2) EA, P=0.004] areas when compared with those of control group. ***Conclusion***: CNPase$^+$ oligodendrocytes are reduced in CA3 and DG fields not in CA1 field may provide important theoretical evidences in the depression rats induced by CUS.

【Key words】chronic unpredictable stress; rat hippocampus; oligodendrocytes; immunohistochemistry; stereology

抑郁症是一种严重危害人类健康的精神疾病，它的核心症状是心境低落、快感丧失，并已成为世界公认的导致人类死亡或残疾的十大原因之一[1]。预计到 2030 年它将成为全球疾病总负担榜首[2]。因此，探讨抑郁症的发病机制，探索治疗抑郁症的新靶点，对于改善抑郁症病人的疾病状态，提高抑郁症患者的生活质量具有重要的意义。

研究人员发现在抑郁症患者、动物的慢性应激模型和慢性糖皮质激素模型中采用更精确的细胞计数方法均未发现大量的神经元丢失，而是神经元新生受到抑制，树突棘的萎缩以及突触丢失[3-4]。抑郁症病人尸检结果显示，其脑皮层尤其是前额叶和扣带回区域却出现胶质细胞的密度显著降低，同样降低还有神经元胞体的体积[5-6]。最近的研究也发现重性抑郁症(major depressive disorder, MDD)患者杏仁核和前额叶皮质的胶质细胞减少是由少突胶质细胞引起的[7-8]。同时，在慢性应激模型动物和慢性糖皮质激素模型动物中发现少突胶质细胞和 NG^{2+} 细胞的增殖减少[9-10]。少突胶质细胞的功能失调，特别是少突胶质细胞包绕轴突时形成的节点与轴突发生脱落，在精神类疾病的神经回路异常中起到重要的作用[11]。以上研究表明少突胶质细胞与抑郁症疾病的发生发展有密切的联系，而海马作为抑郁症相关的重要脑区，其内少突胶质准确的变化情况尚未有确切的定论。

现代体视学方法是在八十年代由 Gundersen 和他的团队首次提出[12]。运用现代体视学方法研究抑郁症海马少突胶质细胞，国内外尚未见文献报道。慢性不可预知性应激(chronic unpredictable stress, CUS)抑郁模型模拟了人类抑郁症的核心症状——快感缺失。因此，本研究将运用这种方法对 CUS 抑郁模型大鼠海马内少突胶质细胞进行精确、客观的三维定量研究。本实验将探讨抑郁症大鼠海马各亚区内少突胶质细胞数量的改变情况，以期进一步认识抑郁症的病理改变，同时为今后寻找治疗抑郁症的结构靶点和切入点提供重要的科学依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

雄性 SD 大鼠(150~200 g)，由重庆医科大学动物实验中心提供。每 5 只一笼并提供足够的食物和水，在室温为(22 ± 2) ℃、12 h/12 h 昼夜交替环境中适应性喂养 1 周后，调整实验动物的糖水基线。然后用旷场试验和糖水偏好试验剔除不合格的实验动物，将剩余大鼠随机分为对照组 10 只和模型组 30 只。动物的饲养和治疗遵循实验室动物保护和使用的指导。

1.2 模型建立方法

CUS模型是指将动物置于一系列慢性却不可预知的应激中。此模型是结合 Willner[13]和 Katz[14]等对于动物模型的研究，并做了一些改进。为了防止动物适应，本团队采用随机安排应激的强弱和种类来达到建模的目的[15]。

1.3 体质量测定

应激开始后，每周定时测量各组大鼠体质量的变化情况[15]。

1.4 行为学实验

1.4.1 糖水偏好试验 该试验是评价动物快感缺乏程度的金标准[13-14]。试验过程种每只大鼠单笼饲养，并给予充足的食物，每 7 d 测试 1 次并记录各组糖水偏好百分比[15]。计算公式：糖水偏好百分比=糖水消耗/总液体消耗 × 100%。

1.4.2 旷场实验 该实验为了评估大鼠的焦虑程度以及活动能力。试验共 2 次，分别为应激开始前和第 4 周应激结束后进行，每次测试完成后，用 70%的酒精清除上 1 只动物的粪便、尿液和气味，保持敞箱干净[15]。

1.4.3 强迫游泳 该实验用来评估动物焦虑程度和绝望行为。将动物放置在直径为 20 cm，高 50 cm 的圆柱形透明有机容器，水温为(25 ± 2) ℃，水深为 40 cm。第 1 天，对大鼠进行 15 min 的强迫游泳训练。24 h 后开始正式的强迫游泳试验，每只大鼠测试 5 min，记录大鼠的不动时间，每次测试完

成后，换干净水进行下一只的测试。试验在第 4 周应激结束后进行[16]。

1.5 标本固定和取材

每组动物随机选取 6 只，用 1%的戊巴比妥钠(0.4 ml/100 g)进行腹腔注射麻醉，迅速打开胸腔暴露心脏，将针头从左心室的心尖刺入，并用止血钳固定针头，然后剪开右心耳，开启灌注泵进行灌注。先用约 80 ml 的生理盐水进行灌注，待肝脏颜色变浅后，换 4%的多聚甲醛继续灌注约 150 ml，直至颈部僵直。打开颅腔，除去头骨，取出完整的大脑组织。将大脑沿大脑裂分为左右两个半脑，随机取一侧半脑置于 4%多聚甲醛固定 24 h。

1.6 切片制备与免疫组化染色

将固定好后的脑组织取出，放置于由 PBS 配置的蔗糖溶液中进行 3 d 的脱水处理，溶液的浓度分别为为 10%，20%，30%。将脑组织用 OCT 包埋，在冰冻切片机上做 60 μm 的连续切片，所有的切片都漂浮置于 0.01 mol/L PBS 溶液中。在室温(21 ℃~23 ℃)下，用 0.01 mol/L PBS 清洗切片 5 min × 3 次，温和摇晃。在 0.3% Triton(0.3 ml Triton X100+100 ml 0.01 mol/L PBS)中洗 15 min × 4，然后在 3%内源性过氧化物避光孵育20 min，再将切片放入枸橼酸盐溶液中进行热水浴修复 30 min，控制温度在 95 ℃~98 ℃。最后将片子放置在封闭液中(10%山羊血清 SP-9002、1%胎牛血清、0.3 ml Triton X100)37 ℃水浴 2 h。孵一抗 CNPase(Sigma，CA)(1∶1 000) 4 ℃孵育 3 d，并温和摇晃。第 4 天，用 0.3% Triton 洗 15 min × 4 孵二抗(1∶10 SP-9002 B 生物素标记羊抗小鼠 IgG)37 ℃水浴 3 h，用 0.3% Triton 洗 15 min × 4。孵三抗(SP-9002 C 辣根酶标记链霉卵白素)37 ℃水浴 2 h，用 0.01 mol/LPBS 清洗切片 15 min × 4 次。DAB 显色 (避光)，显色时间根据每张片子的着色程度调整，大约为 30 s 到 1 min。最后用苏木素复染，脱水，封片(图 6)[17]。

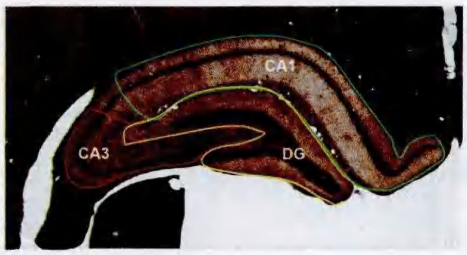
1.7 体视学分析

经上述染色步骤后，切片的最终染色厚度约为 20~35 μm，在体视学设备下，用专业的体视学软件进行 CNPase⁺细胞的计数。在 4 倍物镜下圈定大鼠海马各亚区 CA1、CA3、DG 区的边界(图 1)，计数体视框设置为 80%，抽样面积设置为 8%，体视框高度为 17 μm，并设有 3 μm 的保护区。系统随机选取一个点作为抽样的起始点，每张切片的每个区域大约有 12~30 个视野被选取，每只动物海马各亚区大约有 400 个视野被选取。在 100 倍油镜(N.A.1.40)下进行计数(图 2)，体视学软件会自动记录并统计每张切片所标记的海马各亚区 CNPase⁺细胞的数量。CNPase⁺细胞的计数过程遵循光学体视框的禁线法则。

利用光学分合法[18]计算 CNPase⁺细胞数量，公式如下：

$$N=\sum Q^{-} \times 1/ssf \times 1/asf \times 1/stsf$$

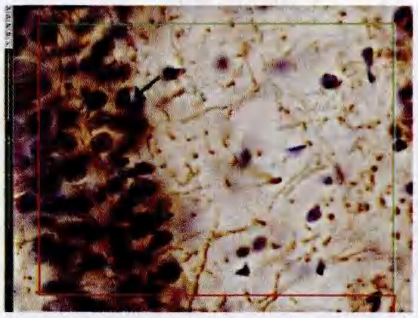
其中 $\sum Q^{-}$ 表示每只大鼠计数的 CNPase⁺细胞总数量，ssf 表示切片抽样分数，asf 表示面积抽样分数，stsf 表示高度抽样分数。



在 4 倍物镜下圈定大鼠海马各亚区 CA1、CA3 区和 DG 的边界；绿色圈定的是 CA1 区，红色圈定的是 CA3 区，黄色圈定的是 DG

图 1 海马内 CA1，CA3 和 DG 区的划分

Fig.1 Boundary of the subregion，CA1，CA3，DG，of hippocampal formation



根据光学提示框计数原则，在 100 倍油镜下计数落在体视框内 CNPase⁺细胞的数量。体视框高度为 17 μm，保护区高度为 3 μm。箭头所指即为 CNPase⁺细胞

图 2 海马 CNPase⁺细胞总数量的测定

Fig.2 Determination of the total number of CNPase⁺ cell in the hippocampus

1.8 统计学处理

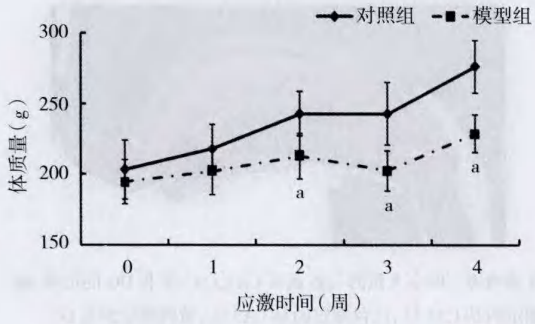
实验数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，使用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析。数据经过统计学软件分析后，均符合正态分布，且满足方差齐性，故采用独立样本 t 检验进行两组间数据比较。对体质量和糖水数据进行重复测量数据的方差分析。检验水准 α=0.05。

2 结 果

模型组大鼠 30 只经过四周的 CUS 后，结合每周的糖水偏好百分比筛选出成模大鼠 10 只。

2.1 体质量的改变

实验开始前对照组[(203.2 ± 20.6) g]和模型组[(194.6 ± 15.6) g]体质量无差异。到第 4 周应激结束时，CUS 模型组大鼠体质量[(228.7 ± 13.5) g]明显低于对照组[(276.2 ± 18.6) g]，差异有统计学意义(分组主效应 F=25.159，P=0.000；时间主效应 F=141.397，P=0.000；分组 × 时间交互效应 F=51.805，P=0.000)(见图 3)。



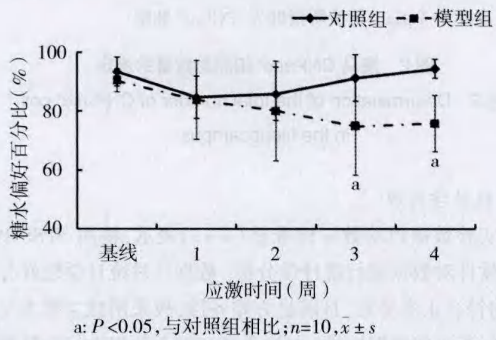
a: P<0.01 与对照组相比；n=10，$\bar{x} \pm s$

图 3　对照组和 CUS 组大鼠体质量变化情况的比较

Fig.3　Comparison of the rat body weight between control group and CUS group

2.2　糖水偏好实验

开始应激前，进行了 1 周的糖水基线调整，随机分组后对照组[(93.5 ± 4.9)%]和 CUS 模型组[(90.5 ± 3.9)%]大鼠的糖水偏好百分比无差异。应激第 3 周，CUS 模型组大鼠糖水偏好百分比[(74.9 ± 16.6)%]低于对照组[(91.4 ± 7.9)%](P< 0.05)。到第 4 周时，CUS 模型组大鼠糖水偏好百分比[(75.9 ± 9.7)%]显著低于对照组[(94.5±3.2)%](分组主效应 F=15.230，P=0.001；时间主效应 F=2.682，P=0.38；分组 × 时间主效应 F= 3.171，P=0.19)(见图 4)。



a: P<0.05，与对照组相比；n=10，$\bar{x} \pm s$

图 4　对照组和模型组大鼠糖水偏好百分比的变化情况比较

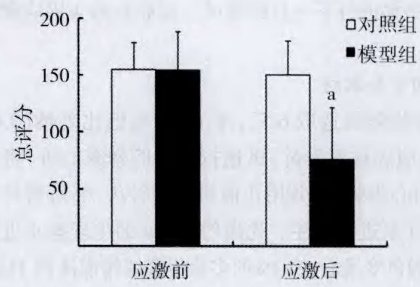
Fig.4　Comparison of the sucrose preference changes of rats after CUS

2.3　旷场实验

应激前，对照组(155.1 ± 23.2)和模型组(154.9 ± 33.1)大鼠旷场试验的总评分无差异，总评分为每只动物的水平的分和垂直得分的总和。应激 4 周后，CUS 模型组大鼠(150.4 ± 29.9)旷场试验的总评分明显性低于对照组(76.4 ± 45.4)(t= 4.305，P=0.000)(见图 5)。

2.4　强迫游泳

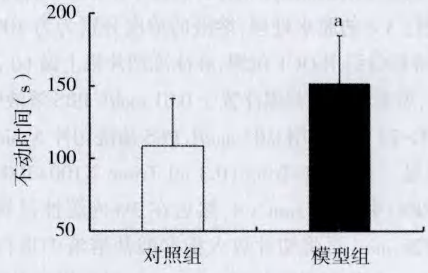
应激 4 周后，CUS 模型组强迫游泳不动时间(151.8 ± 33.0)明显长于对照组(108.7 ± 32.9)(t=-2.924，P=0.009)(见图 6)。



a: P < 0.01 与对照组相比；n=10，$\bar{x} \pm s$

图 5　建模前后对照组与模型组大鼠旷场实验的结果

Fig.5　Results of the open field test between control group and CUS group before and after modeling



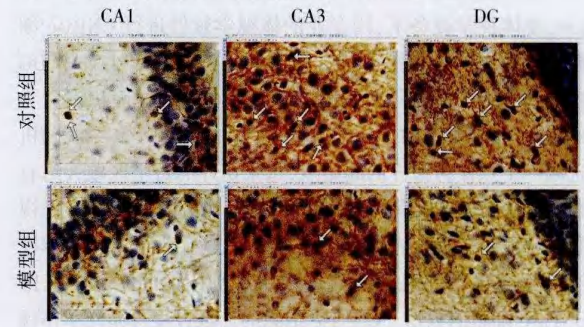
a: P<0.01 与对照组相比；n=10，$\bar{x} \pm s$

图 6　应激 4 周后对照组和模型组强迫游泳的不动时间结果

Fig.6　Results of immobility time between control group and CUS group after 4th remodeling

2.5　体视学结果

2.5.1　CNPase⁺细胞免疫组化　下图是海马各区的免疫组化染色情况，从图上可以看出，对照组各区的细胞排列紧密，结构清楚，细胞边缘光滑完整，而模型组细胞排列松散，形态各异，细胞边缘轮廓不清，且 CNPase⁺少突胶质细胞数目密度较对照组减少(图 7)。

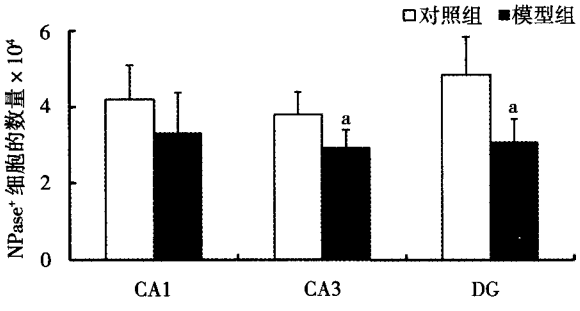


箭头标记的是 CNPase⁺细胞

图 7　在 100 倍油镜下两组大鼠海马 CA1 区、CA3 区和 DG CNPase⁺细胞的染色情况

Fig.7　Immunohistochemical results of CNPase⁺ cell nuclei in each subregion，CA1，CA3，DG，of hippocampal formation under oil immersion lens（100 ×）

2.5.2 少突胶质细胞体视学结果 对照组和 CUS 模型组大鼠大脑海马各亚区 CA1、CA3 和 DG 的 CNPase⁺细胞总数量。CUS 模型组大鼠大脑海马 CA1 区 CNPase⁺细胞数量(33 318.0 ± 10 332.3)较对照组 CA1 区(42 037.3 ± 8 879.2)无统计学差异(t=1.568, P=0.148)，CA3 区 CNPase⁺细胞数量(29 487.8 ± 4 483.0)较对照组 CA3 区(37 942.3 ± 5 909.9)明显降低(P<0.05)(t=2.792, P=0.019)，DG 区 CNPase⁺细胞数量(30 843.8 ± 6 048.2)较对照组 DG 区(48 463.7 ± 9 901.2)明显降低(t=3.72, P=0.004)(见图 8)。



a: P<0.05，与对照组相比；n=6，$\bar{x} \pm s$

图 8 对照组与模型组大鼠大脑海马 CA1 区、CA3 区和 DG 的 CNPase⁺细胞数量

Fig.8 Total number of CNPase⁺ cells in the CA1, CA3 and DG of the hippocampus formation in control group and CUS group

3 讨 论

在众多的抑郁症模型中，本研究选择了经典的慢性不可预见性应激模型(chronic unpredictable stress, CUS)，它不仅能良好的模拟人类生活的压力环境，也模拟了抑郁症的核心症状——快感缺失[19]。本实验结果也很好地印证了这一点，动物的快感缺失表现为对奖赏行为的反应能力降低，行为学上的证据就是大鼠对于可口的糖水的摄取量降低，甚至不愿饮水[13-14]。经过 4 周的慢性不可预知性应激，CUS 模型组的糖水偏好低于对照组。动物的另一个抑郁样症状是摄食量的降低，表现为动物毛发粗糙、自我修饰行为减少、身体消瘦，故体质量也作为反映动物抑郁症状的客观指标[13-14]。本实验中CUS 模型大鼠体质量增长速度较对照组明显降低，同时，本研究发现，CUS 模型组大鼠旷场试验总得分显著性低于对照组。而大鼠的强迫游泳不动时间显著性高于对照组，此结果和以往的研究相同[16]。这些指标均证实了 CUS 模型大鼠建立成功，为下一步的研究奠定了良好的模型基础。

CNPase 是一种特异性的成熟少突胶质细胞标记蛋白，它参与髓磷脂膜和少突胶质细胞骨架微管的形成[17]。既往对于抑郁症的研究多为影像学或半定量的研究，他们的研究结果为抑郁症的研究提供了很重要的参考价值。但大脑是一个三维立体的结构，不同的切面、不同的部位甚至是不同的抽样视野都有可能造成结果的不准确，我们无法单纯从密度的改变证实数量的变化，故本团队利用无偏体视学与免疫组化相结合的方法精确地定量了 CUS 模型组大鼠海马各亚区的 CNPase⁺细胞总量变化情况。研究结果显示：CA1 区 CNPase⁺细胞较对照组无明显变化，而 CA3 和 DG 区 CNPase⁺细胞较对照组均明显降低。因此这一结果提示，慢性不可预知性应激未能减少大鼠 CA1 区成熟少突胶质细胞的总量，但 CA3 区和 DG 的少突胶质细胞总量却显著性低于对照组。以前有研究发现，童年时期受到较大的外界刺激会影响海马的发育成熟，造成海马体积的减小，特别是 CA3 区和 DG 的体积较正常人减少明显[20]。MDD 患者功能磁共振成像(fMRI)结果显示，前侧 CA1，DG/CA3 在编码追踪上相比与对照组更活跃，而前侧 CA1，DG/CA3 活跃的患者在贝克抑郁症量表(BDI)的分数更低[21]。Miettinen 等[4]在习得性无助模型中用更精确的定量方法证实海马 CA1 区椎体细胞数量未减少，不仅如此，他们还发现 CA1 区椎体细胞层体积和 CA1 区体积较对照组也无明显变化。众所周知，海马的传入纤维主要由内嗅皮层轴突发出，投射于海马齿状回全长止于齿状回分子层和 CA1 的腔隙分子层，这两层的纤维数量最多，是海马接收外界应激的主要信息源[22]。在本实验过程中也发现少突胶质细胞在 CA1 区的椎体细胞层和辐射层分布较少，而腔隙分子层分布较多。故猜测慢性应激可能并非影响整个 CA1 区，而是影响 CA1 区的某些特定的区域，如纤维分布密集的腔隙分子层，这一猜测需要在今后的实验中进一步研究证实。

综上所述，慢性不可预知性应激抑郁模型为提供了良好的动物研究基础，运用无偏体视学方法结合免疫组化技术能更精确地了解少突胶质细胞在 CUS 抑郁模型大鼠海马中的改变情况，结果显示CA3 区和 DG 的 CNPase⁺细胞数量明显降低，而 CA1 区却未出现明显变化，研究结果表明少突胶质细胞参与了抑郁症的发病过程，而海马CA3 区和 DG 内

的少突胶质细胞更易受到慢性应激的影响。少突胶质细胞在不同区域的差异性改变提示它可能作为重要靶点参与抑郁症发病。该结果有望为进一步认识抑郁症的病理改变，同时为今后寻找治疗抑郁症的结构靶点和切入点提供重要的科学依据。

参 考 文 献

[1] Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication[J]. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62(6): 617-627.

[2] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002-2030[J]. PLoS Med, 2006, 3(11): e442.

[3] Magariños AM, Deslandes A, McEwen BS. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress[J]. Eur J Pharmacol, 1999, 371(2-3): 113-122.

[4] Miettinen R, Hajszan T, Riedel A, et al. Estimation of the total number of hippocampal CA1 pyramidal neurons: new methodology applied to helpless rats[J]. J Neurosci Methods, 2012, 205(1): 130-138.

[5] Cotter D, Mackay D, Landau S, et al. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder[J]. Arch Gen Psychiatry, 2001, 58(6): 545-553.

[6] Cotter D, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications[J]. Brain Res Bull, 2001, 55(5): 585-595.

[7] Hamidi M, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes[J]. Biol Psychiatry, 2004, 55: 563-569.

[8] Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, et al. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium[J]. Schizophr Res, 2004, 67: 269-275.

[9] Wennstrom M, Hellsten J, Ekstrand J, et al. Corticosterone-induced inhibition of gliogenesis in rat hippocampus is counteracted by electroconvulsive seizures[J]. Biol Psychiatry, 2006, 59: 178-186.

[10] Rajkowska G, Mahajan G, Maciag D, et al. Oligodendrocyte morphometry and expression of myelin-Related mRNA in ventral prefrontal white matter in major depressive disorder[J]. J Psychiatr Res, 2015, 65: 53-62.

[11] Edgar N, Sibille E. A putative functional role for oligodendrocytes in mood regulation[J]. Citation: Transl Psychiatry, 2012, 2: e109.

[12] Gundersen HJ, Bendtsen TF, Korbo L, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis[J]. APMIS, 1988, 96: 379-394.

[13] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant[J]. Psychopharmacology (Berl), 1987, 93(3): 358-364.

[14] Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression[J]. Neurosci Biobehav Rev, 1981, 5(2): 247-251.

[15] 谭川雪，王飞飞，陈林木，等. 抑郁症大鼠海马 CA1 区及齿状回毛细血管的体视学研究[J]. 重庆医科大学学报，2015，40(5)：649-655.

[16] Taghzouti K, Lamarque S, Kharouby M, et al. Interindividual differences in active and passive behaviors in the forced-swimming test: implications for animal models of psychopathology[J]. Biol Psychiatry, 1999, 45(6): 750-758.

[17] Lyck L, Dalmau I, Chemnitz J, et al. Immunohistochemical markers for quantitative studies of neurons and glia in human neocortex [J]. J Histochem Cytochem, 2008, 56(3): 201-221.

[18] West MJ, Slomianka L, Gundersen HJ. Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in thesubdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator[J]. Anat Rec, 1991, 231(4): 482-497.

[19] Forbes NF, Stewart CA, Matthews K, et al. Chronic mild stress and sucrose consumption: validity as a model of depression[J]. Physiol Behav, 1996, 60(6): 1481-1484.

[20] Teicher MH, Anderson CM, Polcari A. Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: E563-E572.

[21] Fujii T, Saito DN, Yanaka HT, et al. Depressive mood modulates the anterior lateral CA1 and DG/CA3 during a pattern separation task in cognitively intact individuals: a functional MRI study[J]. Hippocampus, 2014, 24(2): 214-224.

[22] Roelink H. Hippocampus formation: an intriguing collaboration[J]. Curr Biol, 2000, 10(7): R279-281.

（责任编辑：张辉洁）