

文章编号:1672-4291(2016)01-0071-07

doi:10.15983/j.cnki.jsnu.2016.01.314

长期社会隔离对雌性大鼠行为生理的影响

刘莹娟^{1,3}, 李来福¹, 鲍伟东², 张健旭^{3*}

(1 南阳师范学院 生命科学与技术学院, 河南 南阳 473061;

2 北京林业大学 生物科学与技术学院, 北京 100083;

3 中国科学院 动物研究所, 农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室, 北京 100101)

摘要:为研究社会隔离能否导致雌性啮齿动物产生焦虑,将成年雌性大鼠分别进行单独隔离饲养(单养)和四只一笼群养,十周后进行行为学和生理测试。行为结果显示:与群养组相比,单养组大鼠在旷场中的直立次数减少,明暗箱测试中的暗箱停留时间增长,穿越次数减少;说明长期社会隔离使雌鼠产生了焦虑。虽然两组大鼠与应激和生殖相关的生理器官重量没有差异,但单养组血清皮质醇和孕酮水平比群养组低,说明长期社会隔离导致雌鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-性腺轴的调节异常,可能会对雌鼠的生殖生理带来不利影响。

关键词:社群隔离; 雌性大鼠; 焦虑行为; 血液激素; 生理指标

中图分类号: O955 **文献标志码:** A

Effects of chronic social isolation on behavior and physiology in female rats

LIU Yingjuan^{1,3}, LI Laifu¹, BAO Weidong², ZHANG Jianxu^{3*}

(1 School of Life Science and Technology, Nanyang Normal University, Nanyang 473061, Henan, China;

2 School of Biological Sciences, Beijing Forestry University, Beijing 100083, China;

3 State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents in Agriculture, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: To solve the problem that whether long-term isolation would lead to anxiety in rodents. The effects of long-term social isolation on behavior and physiology in female rats were studied. In the study, female rats were divided into two groups, isolation-reared group and socially-reared group. In isolation-reared group, rats were individually reared in one cage. In socially-reared group, rats were housed in groups of four. Behavioral and physiological index were tested ten weeks later. The following results were obtained. Compared to the socially-reared group, isolation-reared group showed less rearing in open field test, and the more time female rats spent in the dark box, the less cross these rats in light/dark box, which suggested that chronic isolation induced anxious responses in female rats. Although relative weight of adrenals, spleen, ovaries and uteri did not differ between the two groups, the serum level of cortisol and progesterone were lower in socially-reared group. It is suggested that the dysregulations of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and hypothalamic-pituitary-gonadal axis is caused by long-term social

收稿日期: 2015-03-23

基金项目: 国家自然科学基金(31272322); 河南省高等学校重点科研项目(15A180053); 农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室开放课题(ChineseIPM1403); 南阳师范学院校级项目(Zx2014063)

第一作者: 刘莹娟,女,讲师,博士,主要研究方向为动物行为与化学通讯。E-mail:liuyingjuan620@126.com

*通信作者: 张健旭,男,研究员,博士生导师。E-mail: zhangjx@ioz.ac.cn

isolation, which may impart a deleterious effect on reproductive physiology in female rats.

Keywords: social isolation; female rats; anxiety behavior; serum hormone; physiology index

正常的社会关系对生物个体的健康有着重要意义,一旦遭到破坏将对机体带来消极影响。长期社会隔离对群居动物来说是一种生存应激。这种应激模型为研究人类精神疾病提供了很好的切入点,被广泛用于人类精神障碍疾病的发病机制、新药研发和预防等的研究中^[1]。

社会隔离能使群居动物脑的形态、激素水平以及神经化学通路发生改变,进而使该动物表现出异常的行为和生理特征^[2-3]。以往研究发现长期社会隔离会导致啮齿动物多动^[4-5],攻击行为增加^[6],在新环境中缺乏正常的习惯化行为,前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)缺失^[7]等。然而,社会隔离对啮齿动物的影响受到很多因素的制约,与被测动物的性别、年龄、品系以及隔离持续的时间均有关系^[8-13]。例如,社会隔离能使成年的雌性小鼠(*Mus musculus*)肾上腺肥大,动情周期缩短,使成年雌性大鼠(*Tscheskia triton*)的卵巢和子宫增大,但是对雄性大鼠(*Rattus norvegicus*)^[14]、雄性小鼠(*Mus musculus*)^[15]和成熟的大鼠^[12]则没有影响;3周龄的雄性 Long Evan 大鼠隔离 12 周可以增加其对酒精的偏好,但是在成年期进行隔离则不会出现此现象^[16-17];最近的研究表明短期隔离或者每天隔离 1 h,持续四周会导致草原田鼠血清皮质酮显著升高;但是长期隔离四周则对血清皮质酮没有影响^[18]。

社会隔离能否使鼠类产生胁迫和应激反应,与鼠类在自然条件下的生活方式也有密切关系^[12]。研究表明单养对大鼠、小鼠和长爪沙鼠(*Meriones unguiculatus*)等群居动物会产生胁迫效应,引起焦虑反应^[15,19-20];而对营独居生活的金仓鼠(*Mesocricetus auratus*)和大鼠则是有利的^[12,21]。关于社会隔离对大鼠应激反应的影响研究尚存在争议,比如有些研究发现社会隔离引起大鼠血清中促肾上腺皮质激素(Adreno-Corticotropic Hormone, ACTH)和皮质酮的升高^[18,22];有些研究中则是降低^[23-24];还有些研究发现 ACTH 和皮质酮的水平在群养和隔离饲养动物之间差异不显著^[25]。

在本研究中,我们将以成年雌性大鼠为研究对象(在一定条件下,雌性的应激反应明显高于雄性大

鼠^[26],但以往的社会隔离研究用雄鼠比较多),采用高架十字迷宫(elevated plus maze, EPM)、旷场(open field)和明暗箱(light/dark box)3种经典的焦虑测试方法来检测长期社会隔离(隔离 10 周)能否引起雌性大鼠的焦虑反应;皮质醇、孕酮、雌二醇等激素水平与群养组大鼠是否存在差别;应激、生殖相关的肾上腺、脾脏、子宫、卵巢、包皮腺等器官重量是否发生了变化。本研究将有助于进一步加深人类对啮齿类动物社会隔离焦虑模型的理解。

1 材料与方法

1.1 实验动物

24 只 2 个月龄成年雌性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠,初始体重(196.3~242.6 g),购买于北京维通-利华实验动物技术有限公司。考虑到雌性 SD 大鼠是褐家鼠的变种,在野外属于群养动物,在实验前,4 只雌鼠同笼饲养,买回后适应 1 周;每天进行阴道分泌物的涂片,观察动情周期的变化,选择有正常动情周期的大鼠进行后续实验。饲养大鼠的房间的光暗周期是 14L / 10D,光周期逆转(早晨 08:00 关灯,22:00 亮灯),室温控制在(22±2)℃。整个实验期间,供给充足的食物和水,食物为标准大鼠饲料。实验时,我们随机将 24 只雌鼠分为两组,其中 12 只四只同笼饲养,作为群养组,其他 12 只单笼饲养,作为社会隔离组。标准大鼠塑料饲养笼(37 cm × 26 cm × 17 cm)内连续饲养 10 周。

为了排除动情对行为和激素结果的影响,我们只选用非动情期大鼠的数据进行统计分析。为了避免人为因素对大鼠行为和激素水平的影响,我们在大鼠的行为测试和取血样之后检查其阴道分泌物涂片,确定其动情状态。动情期大鼠阴道分泌物全部是无核角质化细胞或间有少量上皮细胞^[27]。

1.2 行为测试

所有的行为测试都是在光线较暗的安静的房间进行。测试时间为 9:30—16:30(大鼠光周期的暗相)。行为测试时,按照高架十字迷宫、旷场和明暗箱的顺序依次测定,每只鼠每天只进行一次测试。

1.2.1 高架十字迷宫 高架十字迷宫包括两个开放臂(45 cm × 10 cm)、两个封闭臂(45 cm × 10 cm × 40 cm)以及 10 cm × 10 cm 的中心区域,封闭臂和开放臂交叉呈十字形,整个迷宫距离地面 74 cm。被

测大鼠在测试前先在测试的房间中适应 30 min, 测试时有正常的灯光照明。将被测大鼠放在中心区域(头朝向开放臂), 让其自由探索 5 min。每只大鼠在迷宫中的活动情况由摄像机拍摄记录, 然后由对实验处理不知情者对录像进行观察, 统计动物进入开放臂和封闭臂的次数(四肢均进入臂内), 以及分别在开放臂和封闭臂内停留的总时间。

1.2.2 旷场 旷场是大小为 75 cm×45 cm×35 cm 的有机玻璃制成的箱子(无盖), 将其底板平均划分成 15 个 15 cm×15 cm 的格子, 中间的 3 个方格称为中央格。实验开始时, 将被测鼠轻轻放在旷场一角的格子中(朝向角落), 让其自由探索 10 min, 摄像机记录其在此时间段内的所有行为。统计的指标如下: 水平运动能力(所穿越的格子数)、直立次数(后肢站立, 前爪腾空或扶趴旷场壁的次数)、中心时间(在中心格中停留的时间)以及潜伏期(从放入到第一次离开角落格子的时间)和休息时间(四肢站立不动)。

1.2.3 明暗箱 明暗箱由两个规格为 35 cm×25 cm×17 cm 的塑料箱组成, 中间通过锡铁皮管(长 5 cm, 直径为 5.5 cm)相连。其中一箱用透明的有机玻璃板覆盖, 并在盒盖上方 30 cm 处放置 40 W 的灯泡提高亮度, 作为明箱; 另一箱则用硬纸板密封, 阻止光线进入, 作为暗箱。测试时, 将待测鼠放入明箱的中心区域, 任其在明箱和暗箱中自由探究 5 min。所统计的参数包括: 潜伏期(从放入到第一次离开明箱所需要的时间), 明箱中累积时间、暗箱中累积时间(四肢均进入时, 认为是进入)和两箱之间的穿越频次。

每只动物测试完毕, 实验人员都对所使用的迷宫进行擦拭清洗(先用 75% 的酒精, 然后用水), 并

用吹风机吹干, 以避免前一只大鼠的遗留气味影响之后待测大鼠的焦虑行为水平。

1.3 器官解剖和血液激素的测定

处理 10 周后, 在上午 9:30—10:00, 采用断头的方法处死两组试验鼠, 3 min 内收集躯干血。血样在 4 000 r/min, 4 °C 下离心 30 min, 取得血清。将血清保存在 -20 °C, 以备进行皮质醇、孕酮和雌二醇的测定。然后, 解剖大鼠的肾上腺、脾脏、卵巢、子宫和包皮腺并称重, 精确到 0.1 mg。相对器官重量通过下面的公式计算^[12]:

$$\text{相对器官重} = \text{绝对器官重 (g)} \times 100 / \text{体重 (g)} \quad (1)$$

血清样品的激素含量采用 ¹²⁵I 放射性免疫测定的方法进行测定。激素测定所用的试剂盒均由北京科美东雅生物技术有限公司提供。人类的抗血清具有高度特异性; 对所有标准的激素来说, 人类抗血清与其他的类固醇激素发生交叉反应的可能性小于 0.01%; 内部和相互反应的可变性小于 7.4% 和 10.0%。

1.4 数据分析

首先要采用单样本 KS 检验法对所测得的数据进行正态性检验。对于正态分布的数据, 采用双尾独立样本 *T* 检验; 对于非正态分布的数据, 则采用 Mann-Whitney *U* 检验进行统计分析。所有数据都用 SPSS 18.0 进行统计分析, 显著水平定为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 高架迷宫实验

隔离饲养和群养大鼠在高架十字迷宫测试中的行为没有表现出显著差异(表 1)。

表 1 群养和单养雌性大鼠在高架十字迷宫中的行为表现

Tab. 1 Behavioral responses of socially-reared and isolation-reared female rats in the EPM

饲养条件	行为模式			
	封闭臂次数/次	开放臂次数/次	封闭臂时间/s	开放臂时间/s
群养	7.750 ± 1.100	3.100 ± 1.600	210.4 ± 29.40	44.50 ± 23.30
单养	8.000 ± 1.300	2.800 ± 0.700	231.6 ± 13.50	33.90 ± 8.900

注: 数据表示为平均数 ± 标准误; 样本数为 12; 显著水平定为 $\alpha = 0.05$, 用独立样本 *T* 检验和 Mann-Whitney *U* 检验。

2.2 旷场实验

与四只一笼的群养雌鼠相比, 单养的雌鼠在旷场中直立次数明显减少($t = 2.543, P = 0.023$), 其他行为没有显著差异。中间格子的停留时间是情绪

的重要指标, 虽然从平均值来看, 两者有较大差别, 但数据是非正态分布, 采用 Mann-Whitney *U* 检验进行统计分析, 结果显示群养组和单养组之间并没有显著差异($z = 0.221, P = 0.833$)(表 2)。

表 2 群养和单养雌性大鼠在旷场中的行为表现

Tab. 2 Behavioral responses of socially-reared and isolation-reared female rats in the open field

饲养条件	行为模式				
	潜伏期/s	直立次数/次	运动格数/个	休息时间/s	中间格子的停留时间/s
群养	1.10 ± 0.10	71.8 ± 12.1	171.5 ± 20.1	6.50 ± 6.50	17.8 ± 10.1
单养	1.10 ± 0.10	36.0 ± 7.10*	133.8 ± 25.8	53.0 ± 27.6	5.80 ± 1.40

注: 数据表示为平均数 ± 标准误; 样本数为 12; 显著水平为 $\alpha = 0.05$, * $P < 0.05$, 用独立样本 T 检验和 Mann-Whitney U 检验。

2.3 明暗箱实验

与群养的雌性大鼠相比, 单养雌鼠在暗箱中停留时间显著增多 ($t = 2.520, P = 0.047$), 明箱中停留时间显著减少 ($t = 2.524, P = 0.045$), 在明暗箱

之间穿越次数明显减少 (总穿越频次: $t = 2.114, P = 0.049$), 潜伏期没有差异 ($z = 1.629, P = 0.103$) (表 3)。

表 3 群养和单养雌性大鼠在明暗箱中行为表现

Tab. 3 Behavioral responses of socially-reared and isolation-reared female rats in the light/dark box

饲养条件	行为模式			
	潜伏期/s	总穿越频次/次	明箱停留时间/s	暗箱停留时间/s
群养	73.50 ± 19.80	4.900 ± 1.100	119.5 ± 13.80	175.5 ± 13.70
单养	50.80 ± 25.10	2.300 ± 0.700*	64.10 ± 23.10*	233.6 ± 23.00*

注: 数据表示为平均数 ± 标准误; 样本数为 12; 显著水平定为 $\alpha = 0.05$, * $P < 0.05$, 用独立样本 T 检验和 Mann-Whitney U test。

2.4 体重和器官重量变化

单养和群养雌性大鼠的试验前初始体重没有显著差异 ($t = 1.290, P = 0.210$), 但隔离饲养第 1 周后, 与群养组大鼠相比, 单养组大鼠表现出明显的体重增加 ($t = 2.570, P = 0.023$), 这种差异一直持续到隔离饲养的第 10 周 ($t = 2.900, P = 0.050$) (图 1)。

然而, 单养和群养雌鼠之间肾上腺、脾脏、子宫、卵巢和包皮腺的相对重量并没有表现出显著差异结果见表 4。

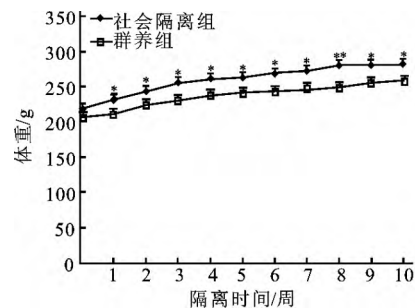


图 1 群养和单养雌性大鼠社会隔离 10 周体重的比较
Fig. 1 Comparisons of body weight of socially-reared and isolation-reared female rats during the ten weeks

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 采用独立样本 T 检验。

表 4 群养和单养雌性大鼠器官相对重量 (Mean ± SD, $n = 12$)Tab. 4 The relative organ weights between grouped and singly caged female rats (Mean ± SD, $n = 12$)

饲养条件	生理器官				
	肾上腺	脾脏	子宫	卵巢	包皮腺
群养	0.025 ± 0.005	0.217 ± 0.114	0.268 ± 0.130	0.027 ± 0.005	0.026 ± 0.008
单养	0.025 ± 0.004	0.161 ± 0.022	0.238 ± 0.130	0.023 ± 0.005	0.025 ± 0.006

注: 数据表示为平均数 ± 标准差; 样本数为 12; 显著水平为 $\alpha = 0.05$; 用独立样本 T 检验和 Mann-Whitney U 检验。

2.5 血液激素水平

与群养组大鼠相比, 社会隔离组大鼠的皮质醇水平和孕酮水平均降低 (皮质醇: $t = 2.597, P = 0.021$; 孕酮: $t = 2.107, P = 0.045$) (图 2); 但雌二醇水平无显著差异 (30.45 ± 2.658 vs. 35.45 ± 6.640

$\text{pg/mL}, t = 0.718, P = 0.484$)。

3 讨论

群居动物之间有正常的社会接触, 群体生活可以为群居动物提供保护, 免受环境的威胁, 保证群居

动物的生存和繁殖成功^[28]。而社会隔离则将动物单独饲养在比较狭小的空间,只提供生活必须的材料,这对于群居动物是一种强烈的应激刺激。

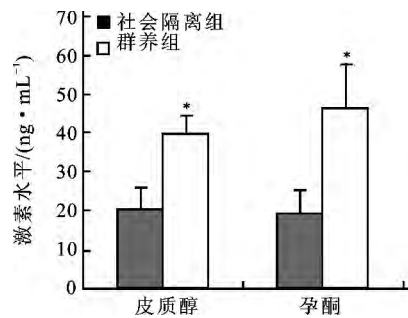


图 2 群养和单养雌性大鼠社会隔离 10 周后皮质醇和孕酮的比较

Fig. 2 Comparison of serum cortisol and progesterone level between grouped and singly caged female rats

注: * $P < 0.05$, 采用独立样本 T 检验。

我们的研究表明长期社会隔离使雌性大鼠在旷场中的直立行为减少,在明暗箱测试中,明箱和暗箱之间穿越次数减少,并在暗箱中停留时间增加,说明雌性大鼠在长期社会隔离中产生了焦虑行为。这与有些早期的研究结果一致^[20,29-30]。但 Hellemans 与 Zhao 等的研究结果却表明社会隔离并没有使大鼠产生焦虑反应^[31-32]。这种差异原因可能是实验动物品系、性别差异及实施隔离的时间不同引起的。比如, Hellemans 用的是雄性 Long-Evans 大鼠,而本实验选用的是雌性 SD 品系的大鼠; Hellemans 选择在 Long-evans 大鼠 21 d 和 66 d 时进行隔离,共隔离饲养了 3 个月, Zhao 是在 SD 大鼠 21 天时实施的隔离,共隔离饲养了 8 周,而本实验则是在 SD 大鼠成年的时候进行的隔离,共隔离饲养了 10 周。根据以前文献报道,社会胁迫通常会减少动物在高架迷宫中开放臂停留的时间^[33-34]。但令人费解的是,在高架十字迷宫测试中,我们并没有观察到隔离大鼠和群养大鼠在行为上的差异。这可能由于高架十字迷宫中的行为参数比较容易受到各种不确定测试因素的影响所致^[35-36];但也可能由于成年 SD 雌性大鼠对旷场和明暗箱测试更加敏感,具体原因还有待进一步的验证。

体重方面,我们发现与群养大鼠相比,社会隔离仅一周就能使雌性大鼠的体重显著增加。这可能是由于隔离饲养的大鼠比群养的大鼠进食量更大,有研究表明,即使已经饱食的隔离饲养大鼠仍然表现出取食行为^[37-40]。另一方面,体重的增加(肥胖)也是判断啮齿动物产生社会胁迫的一个重要指标^[21,41]。

除了体重增加之外,应激、生殖器官重量及相关激素水平的变化也是动物产生胁迫反应比较直观的测量指标^[21]。但在我们的试验中,群养组与单养组的肾上腺、脾脏、子宫、卵巢、包皮腺的相对重量并没有表现出差异。这可能是由于称量器官湿重很容易受到血液含量及附带组织的干扰。激素的研究结果表明社会隔离使血清中皮质醇和孕酮降低,表明社会隔离导致了雌鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-性腺轴的调节异常,可能会影响到隔离鼠的代谢、繁殖和免疫等生理功能^[42]。我们虽然发现社会隔离使雌性大鼠出现了明显的焦虑行为,但皮质醇却显著下降,这种行为和激素水平不一致的现象,以往研究中也出现,比如:高热应激使大鼠焦虑,然而血清皮质酮的水平却下降^[43];当糖皮质激素水平是正常的时候,大鼠也常会出现各种焦虑行为^[44];创伤后应激会导致行为和神经活动的改变,但尿液中皮质醇水平却降低^[45]。这或许是因为焦虑行为和激素水平测试的结果非常依赖动物的饲养条件(活动空间大小、饲料)、测试环境及选择的测试方法(依靠单一行为方法无法准确推断实验动物的焦虑水平);还有可能由于动物对长时期的应激刺激产生了适应;另外,雌性大鼠的激素水平可能与其所处的动情周期也有关系。

4 结 论

本文研究结果表明,社会隔离使雌性成年大鼠产生了焦虑行为,并引起隔离大鼠血液中皮质醇和孕酮的下降;动物长期进化过程中形成的独居或群居的生活方式是决定动物驯化过程中适宜养殖条件的重要因素,人为改变其生活模式可能会对其行为和生理产生影响。此研究结果将有助于进一步加深人类对啮齿类动物社会隔离焦虑模型的理解。本研究的局限性在于激素和行为的检测虽然排除了动情期大鼠,但没有认真区分其他动情周期比如动情间期、动情前期和动情后期之间的差别。社会隔离对处于不同动情状态雌鼠的影响尚需要进一步研究。

- 参考文献:
- [1] 殷盛明,李崧,于德钦,等. 社会隔离对实验动物行为的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(10): 952-954.
 - [2] CACIOPPO J T, HAWKLEY L C, NORMAN G J, et al. Social isolation[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2011, 1231(1): 17-22.
 - [3] KHODAIE B, LOTFINIA A A, AHMADI M, et al. Structural and functional effects of social isolation on the

- hippocampus of rats with traumatic brain injury[J]. Behavioral Brain Research, 2015, 278: 55-65.
- [4] GARZON J, DEL R J. Hyperactivity induced in rats by long-term isolation; further studies on a new animal model for the detection of antidepressants[J]. European Journal of Pharmacology, 1981, 74(4):278-294.
- [5] WEISS I C, DI I L, Feldon J, et al. Strain differences in the isolation-induced effects on prepulse inhibition of the acoustic startle response and on locomotor activity [J]. Behavioral Neuroscience, 2000, 114(2): 364-373.
- [6] WONGWITDECHA N, MARSDEN C A. Social isolation increases aggressive behaviour and alters the effects of diazepam in the rat social interaction test[J]. Behavioral Brain Research, 1996, 75(1/2):27-32.
- [7] GEYER M A, WILKINSON L S, HUMBY T, et al. Isolation rearing of rats produces a deficit in prepulse inhibition of acoustic startle similar to that in schizophrenia[J]. Biological Psychiatry, 1993, 34(6):361-372.
- [8] EHLERS C L, KANEKO W M, OWENS M J, et al. Effects of gender and social isolation on electroencephalogram and neuroendocrine parameters in rats[J]. Biological Psychiatry, 1993, 33(5):358-366.
- [9] PALANZA P. Animal models of anxiety and depression: how are females different? [J] Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2001, 25(3):219-33.
- [10] ARAKAWA H. The effect of isolation rearing on open-field behavior in male rats depends on development stages[J]. Developmental Psychobiology, 2003, 43:11-19.
- [11] BRIDGES N J, STARKEY N J. Sex differences in mongolian gerbils in four tests of anxiety[J]. Physiology & Behavior, 2004, 83(1):119-127.
- [12] ZHANG J X, NI J, WU F Y, et al. Effects of social conditions on adult and subadult female rat-like hamsters[J]. Journal of Ethology, 2004, 22:161-165.
- [13] RICARDO V P, FRUSSA-FILHO R, SILVA R H, et al. Effects of social isolation on aging-induced orofacial movements in rats[J]. Physiology & Behavior, 2005, 86(1/2):203-208.
- [14] PALANZA P, GIOIOSA L, PARMIGIANI S. Social stress in mice: gender differences and effects of estrous cycle and social dominance[J]. Physiology & Behavior, 2001, 73(3):411-420.
- [15] BRONSON F H, CHAMPMAN V M. Adrenal-estrous relationship in grouped or isolated mice[J]. Nature, 1968, 218:483-484.
- [16] SCHENK S, GORMAN K, AMIT Z. Age-dependent effects of isolation housing on the self-administration of ethanol in laboratory rats[J]. Alcohol, 1990, 7(4): 321-326.
- [17] DEEHAN G A, CAIN M E, KIEFER S W. Differential rearing conditions alter operant responding for ethanol in outbred rats[J]. Alcoholism Clinical Experimental Research, 2007, 31(10):1692-1698.
- [18] POURNAJAFI-NAZARLOO H, PARTOO L, YEE J, et al. Effects of social isolation on mRNA expression for orthocortrophin-releasing hormone receptors in prairie voles[J]. Psychoneuroendocrinology, 2011, 36(6):780-789.
- [19] BROWN K J, GRUNBERG N E. Effects of housing on male and female rats: crowding stresses males but calms females[J]. Physiology & Behavior, 1995, 58(6): 1085-9.
- [20] STARKEY N J, NORMINGTON G, BRIDGES N J. The effects of individual housing on anxious' behaviour in male and female gerbils[J]. Physiology & Behavior, 2007, 90(4): 545-552.
- [21] FRITZSCHE P, RIEK M, GATTERMANN R. Effects of social stress on behavior and corpus luteum in female golden hamsters (*Mesocricetus auratus*) [J]. Physiology & Behavior, 2000, 68(5):625-630.
- [22] FERLAND C L, SCHRADER L A. Cage mate separation in pair-housed male rats evokes an acute stress corticosterone response [J]. Neuroscience Letters, 2011, 489(3): 154-158.
- [23] DJORDJEVIC A, ADZIC M, DJORDJEVIC J, et al. Chronic social isolation suppresses proplastic response and promotes proapoptotic signaling in prefrontal cortex of Wistar rats[J]. Journal of Neuroscience Research, 2010, 88(11):2524-2533.
- [24] WEINTRAUB A, SINGARAVELU J, BHATNAGAR S. Enduring and sex-specific effects of adolescent social isolation in rats on adult stress reactivity[J]. Brain Research, 2010, 1343: 83-92.
- [25] TOTH M, MIKICS E, TULOGDI A, et al. Post-weaning social isolation induces abnormal forms of aggression in conjunction with increased glucocorticoid and autonomic stress responses[J]. Hormones & Behavior, 2011, 60(1): 28-36.
- [26] BLAND S T, SCHMID M J. Expression of c-fos and BDNF mRNA in subregions of the prefrontal cortex of male and female rats after acute uncontrollable stress [J]. Brain Research, 2005, 1051(1/2):90.
- [27] AYALA C, PENNACCHIO G E, SOAJE M, et al. Effects of thyroid status on NEI concentration in specific brain areas related to reproduction during the estrous cycle[J]. Peptides, 2013, 49:74-80.

- [28] CRUCES J, VENERO C, PEREDA P I, et al. A higher anxiety state in old rats after social isolation is associated to an impairment of the immune response [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2014, 277(1/2): 18-25.
- [29] BELZUNG C, GRIEBEL G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review [J]. *Behavioural Brain Research*, 2001, 125(1/2): 141-149.
- [30] KOIKE H, IBI D, MIZOGUCHI H, et al. Behavioral abnormality and pharmacologic response in social isolation-reared mice [J]. *Behavioural Brain Research*, 2009, 202(1): 114-121.
- [31] HELLEMANS K G C, BENGE L C, OLMSTEAD M C. Adolescent enrichment partially reverses the social isolation syndrome[J]. *Developmental Brain Research*, 2004, 150(2): 103-115.
- [32] ZHAO X, SUN L, JIA H, et al. Isolation rearing induces social and emotional function abnormalities and alters glutamate and neurodevelopment-related gene expression in rats [J]. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2009, 33(7): 1173-1177.
- [33] DARWISH M, KORANYI L, NYAKAS C, et al. Exposure to a novel stimulus reduces anxiety level in adult and aging rats[J]. *Physiology & Behavior*, 2001, 72(3): 403-407.
- [34] ROY V, BELZUNG C, DELARUE C, et al. Environmental enrichment in BALB/c mice: effects in classical tests of anxiety and exposure to a predatory odor[J]. *Physiology & Behavior*, 2001, 74(3): 313-320.
- [35] HOGG S. A reviewer of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, 54(1): 21-30.
- [36] BARANYI J, BAKOS N, HALLER J. Social instability in female rats: the relationship between stress-related and anxiety-like consequences[J]. *Physiology & Behavior*, 2005, 84(4): 511-518.
- [37] 李树玲, 颜慧, 宫泽辉. 幼年社会隔离对大鼠成年后行为表征的影响[J]. *军事医学*, 2014, 38(10): 791-794.
- [38] FIALA B, SNOW F M, GREENOUGH W T. 'Impoverished' rats weigh more than 'enriched' rats because they eat more[J]. *Developmental Psychobiology*, 1977, 10: 537-541.
- [39] JONES G H, MARSDEN C A, ROBBINS T W. Behavioural rigidity and rule-learning deficits following isolation-rearing in the rat: neurochemical correlates [J]. *Behavioural Brain Research*, 1991, 43(1): 35-50.
- [40] MORGAN M J. Effects of post-weaning environment on learning in the rat[J]. *Animal Behaviour*, 1973, 21(3): 429-442.
- [41] BARTNESS T J. Photoperiod, sex, gonadal steroids, and housing density affect body fat in hamsters [J]. *Physiology & Behavior*, 1996, 60: 517-529.
- [42] HAWKLEY L C, COLE S W, CAPITANIO J P, et al. Effects of social isolation on glucocorticoid regulation in social mammals [J]. *Hormones & Behavior*, 2012, 62(3): 314-323.
- [43] METE F, KILIC E, SOMAY A, et al. Effects of heat stress on endocrine function and behavior in the pre-pubertal rat [J]. *Indian Journal of Medical Research*, 2012, 135: 233-239.
- [44] BARANYI J, BAKOS N, HALLER J. Social instability in female rats: the relationship between stress-related and anxiety-like consequences[J]. *Physiology & Behavior*, 2005, 84: 511-518.
- [45] MASON J W, WANG S, YEHUDA R, et al. Psychogenic lowering of urinary cortisol levels linked to increased emotional numbing and a shame-depressive syndrome in combat-related posttraumatic stress disorder [J]. *Psychosomatic Medicine*, 2001, 63: 387-401.

〔责任编辑 王 勇〕