

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：一个中枢炎性免疫诱发长时程抑郁样行为的新模型

作者：汤明明 潘玉芹 林文娟

第一轮

审稿人 1 意见：

意见 1：与以往的大多数研究采用外周注射不同，本研究采用了中枢注射 LPS 的方法，并且发现重复中枢注射能够诱发长达 72h 的多种抑郁样行为改变。该发现涉及到两个与以往不同的变化：一是给药途径从外周变为脑内注射，二是比较单次和重复脑内注射两种方式，后者能够诱发更为广泛、显著和持久的抑郁样行为改变。遗憾的是后一点由于未检测单次脑内注射的时程效应而显得单薄。建议加强单次 LPS 脑内注射相关研究材料的引用和分析，或补充单次 LPS 诱发抑郁样行为的时程效应研究，以便更好说明后一诱发模式的必要性。

回应：本研究发现单次脑室 LPS 注射后 24h 只能诱发部分抑郁样行为，也即旷场测试中的自发活动行为。而抑郁样行为的核心指标-糖水偏好 以及反映动物绝望情绪的悬尾不动时间无显著影响。这与早先 Bluthe 等人 报道基本一致。他们的工作表明，单次脑室 LPS 注射诱发的抑郁样行为在 24h 内恢复。作者在讨论中，已结合本实验的结果和前人的研究补充了有关单次脑室 LPS 注射后行为时程效应的分析。

意见 2：LPS 是目前常用的诱发抑郁样行为的免疫激活剂，建议标题改为“一个中枢 LPS 免疫激活诱发长时程抑郁样行为的新模型”以体现研究的主要发现。

回应：同意并已修改。

意见 3：在方法学部分实验过程描述不够准确和简洁，需进一步修改，详见标注。

回应：已经修改，详见正文 2.2 部分。

意见 4：讨论的层次性需加强，应进一步突出研究主要发现和意义。建议先概括本研究的主要发现“重复脑内 LPS 可以导致持续到 72h 的明显抑郁样行为改变，比较与以往研究的时程效应不同，突出本研究所建立模型的主要优势；在此基础上，进一步说明建立免疫激活诱发较长时程抑郁样行为模型的意义：更好的区分病态行为和抑郁样行为，从而为研究抑郁样行为的神经免疫机理提供了更适宜的动物模型，突出模型意义。

回应：已作适当修改，详见讨论部分。

审稿人 2 意见：

意见 1：重复侧脑室注射 LPS 可能导致中枢免疫炎症反应（可能超过 24h），从而产生长时间的行为改变。现有结果无法直接证明重复给药只造成抑郁样行为改变，而不是由于病态行为加重所致。虽然作者引用了 Frenois et al.（2007）的研究结果，但是 Frenois et al. 的给药方式和给药剂量都与本文完全不同。作者应提供可反应动物一般疾病状态的监测指标（比如

每日体温、白细胞计数、饮食量、感觉运动能力等)。

回应: 文献中, 采用 LPS 模型作为抑郁症的细胞因子假说的动物模型中, 不少研究者将单次 LPS 注射诱发的任何时程点包括 LPS 后 2h, 4h 或 6h 的行为变化都统称为抑郁样行为 (depressive-like behavior)。但另一部分研究者 (Frenois et al., 2007; O'Connor et al. 2009) 以及我们近年来报道的工作 (Wang et al., 2011; Pan et al., 2013) 主张采用 LPS 注射后 24h 的行为改变作为抑郁样行为的指标。在所有这些工作中, 都没有提供疾病状态的监测指标, 或用某些生理指标来区分病态行为和抑郁样行为。感谢审稿专家提出的启发性的意见, 在我们今后的研究中将会考虑。

意见 2: 图 1 只是给出理想埋管位置图片, 作者应提供每只动物实验结束后侧脑室埋管位置的分布图;

回应: 本实验采用侧脑室插管, 检测时将鲜脑取出, 在针孔处做冠状切面, 观察事先打入的染色剂是否进入脑室, 即可判定插管位置是否正确。脑室是相对较大的区域, 插管失败的比例很低 (每组 0-1 只), 因此未进行切片染色检测。

意见 3: 图 2 中糖水消耗总量不能很好反映动物的抑郁样行为, 希望再提供糖水消耗比例的结果;

回应: 作者在实验过程中也发现了这个问题, 因此在第二个时程实验中修改了指标, 将原采用的糖水消耗指标改为糖水消耗比例。尽管实验一和实验二在 LPS 后 24h 点的糖水测试中所用指标不同, 但实验结果一致。由于在第一个实验中未搜集饮水量的数据, 无法用比例的表达修正数据。

意见 4: 摘要, 正文和图表中首次出现的英文缩写, 应注明全称, 如 LPS;

回应: 已经修改。

意见 5: 图的注释描述不确切, 如图 2 中“糖水偏好差异不显著”改为“糖水消耗量差异不显著”, “悬尾测试差异不显著”应描述为“悬尾测试不动时间差异不显著”, 各组动物数量多少?

回应: 已经修改。

意见 6: 重复的“新奇抑制摄食测试”, 会造成动物对环境的熟悉, 就不再是新环境抑制摄食测试了。

回应: 同意审稿人意见, 从我们的实验结果中也看出动物的摄食潜伏期的确因多次测量而下降, 因此作者决定去掉这部分实验数据。

审稿人 3 意见:

意见 1: 旷场实验中, 总运动距离不应作为抑郁的一个指标, 而是旷场中央区活动时间和中央区活动距离较为合适。

回应: 通过对以往文献的分析, 旷场运动距离反应了动物的自发活动, 可以作为抑郁状态下活动性降低的指标。中央区相关数据也是很好的抑郁样行为指标, 感谢审稿老师的建议, 作者后续实验会改进。

意见 2: 对照组和实验组动物的数量应在统计图下方文字处说明。

回应: 已经修改，见图标标注文字。

意见 3: 关于脑内注射针向大鼠脑室注入 1 μ l 染色剂（Chicago Sky Blue, Sigma, USA），断头取脑后根据染色位置判断插管位置是否正确，请提供正确插管后鼠脑染色图？另外，需交待侧脑室注射不成功的大鼠的处理方式。

回应: 本实验检测插管位置未进行切片染色判断，考虑到侧脑室是比较大的区域，插管相对容易，检测时将鲜脑取出，在针孔处做冠状切面，观察事先打入的染色剂是否进入脑室，即可判定插管位置是否正确。插管位置偏差的动物数量每组 0 到 1 只，其行为数据未进入统计分析。

第二轮

意见 1: 目前国际上对 LPS 诱导的抑郁模型均没有提供疾病状态的监测指标，或用某些生理指标来区分病态行为和抑郁样行为。这点还有待将来进一步研究。由于抑郁模型对动物的影响与病态行为常同时出现，而且抑郁行为持续时间较短，文章所表述为 72h，无法有效的进行深入实验来区分此抑郁模型的有效性。因此，该实验创新性一般。作者在描述“在针孔处做冠状切面，观察事先打入的染色剂是否进入脑室，即可判定插管位置是否正确。”没有客观图片，之前讲的切片染色，即上面所讲的观察过程，冠状切面可能较厚，而不是特意用免疫组化做的形态学图片，如何观察的过程需要下次收集客观证据。另外文章中的文字小问题已经在文中具体提出，酌情修改后即可。

回应: 谢审稿专家宝贵建议，文中已做相应修改。