

地西洋对焦虑、抑郁小鼠体重、痛阈和自主活动的影响

谢云¹,唐月月¹,魏晶晶¹,王稳¹,赵佳佳¹,吴廷廷¹,王小娟¹,张励才^{1,2}

(徐州医学院 1. 麻醉学院, 2. 江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室, 江苏 徐州 221002)

The effect of diazepam on the weight, pain threshold and independent activity of anxious mice and depressive mice

XIE Yun¹, TANG Yue-yue¹, WEI Jing-jing¹, WANG Wen¹, ZHAO Jia-jia¹, WU Ting-ting¹, WANG Xiao-juan¹, ZHANG Li-cai^{1,2}

(1. School of Anesthesiology, 2. Jiangsu Key Laboratory of Anesthesiology and Analgesia, Xuzhou Medical College, Xuzhou Jiangsu 221002, China)

中国图书分类号: R-332; R 363-332; R 749. 42; R 749. 72; R 971. 43

文献标识码: A 文章编号: 1001-1978(2010)11-1529-02

关键词: 地西洋, 焦虑, 抑郁, 体重, 痛阈, 自主活动, 小鼠

Key words: diazepam; anxiety; dumps; weight; pain threshold; independent activity; mice

收稿日期: 2010-08-04, 修回日期: 2010-09-06

基金资助: 国家自然科学基金资助项目 (No 30570974)

作者简介: 谢云 (1988-), 女, E-mail: xiexie815@yahoo. cn;

张励才 (1955-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 疼痛信号转导与调控, 通讯作者, E-mail: lezhang@zmc. edu. cn

地西洋 (diazepam, 安定) 作为苯二氮䓬类药物常应用于围术期镇痛和镇静, 大多数患者存在一定程度的焦虑和抑郁的状况^[1,2]。有研究^[3]发现以苯二氮䓬类药物为麻醉前用药时, 术后痛阈和对中枢系统状态影响较大。但焦虑和抑郁条件下使用该类药物对镇痛、镇静影响情况如何, 本实验通过建立抑郁和焦虑小鼠模型, 研究地西洋对抑郁和焦虑小鼠体重、痛阈和自主活动的影响。

1 材料与方法

1.1 药品与仪器 地西洋注射液 (江苏省济川制药有限公司, 批号 091120); 利血平注射液 (上海医科大学红旗制药厂产品, 批号 021003); YLS-1A 多功能小鼠活动记录仪 (山东省医学科学院设备站)。

1.2 实验动物 昆明种小鼠 120 只, 鼠龄 5 周龄, ♀ ♂ 并用, 体质量 (22 ± 5) g, 由徐州医学院实验动物中心提供。

1.3 方法

1.3.1 焦虑模型建立 明暗室电激模型 (电击强度 40 V, 3 次), 经过固定时间的明暗室电击学习之后, 能够诱发动物出现攻击、撕咬笼子、频繁修饰等焦虑反应。

1.3.2 抑郁模型建立 利血平腹腔注射 1 mg · kg⁻¹, 1 h 后观察小鼠眼睑下垂, 运动不能为抑郁表现。

1.3.3 分组 随机分成 3 大组 (正常, 抑郁, 焦虑), 每大组

Tab 1 Effect of midazolam on the analgesia of isoflurane (writhing test, hot-plate test) ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| Group | WT/n | Basal HPPT/s | HPPT (after injection of drugs)/s | | | |
|-----------|-------------------------|--------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | | | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| NS | 45.3 ± 16.7 | 13.1 ± 6.0 | 12.7 ± 5.4 | 11.7 ± 3.7 | 11.5 ± 4.8 | 12.9 ± 4.3 |
| Mid | 35.4 ± 15.6 | 12.9 ± 4.1 | 9.8 ± 2.7 | 11.5 ± 3.6 | 12.1 ± 2.7 | 13.2 ± 4.8 |
| Iso | 30.9 ± 17.5 | 11.0 ± 3.3 | 12.4 ± 11.7 | 19.4 ± 12.8 | 11.8 ± 5.8 | 12.5 ± 5.4 |
| Mid + Iso | 2.6 ± 2.8 ^{##} | 13.6 ± 2.9 | 29.2 ± 16.1 ^{*##} | 44.8 ± 20.8 ^{*##} | 33.2 ± 17.0 ^{*##} | 22.0 ± 8.8 ^{*##} |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs basal HPPT; ## $P < 0.01$ vs NS

参考文献:

- [1] 周美艳, 戴体俊. 吸入麻醉药镇痛、催眠作用受体机制研究进展 [J]. 徐州医学院学报, 2010, 30(5): 346-8.
- [1] Zhou M Y, Dai T J. Research progress on receptor mechanisms of analgesia and hypnosis of inhalation anesthetics [J]. Acta Acad Med Xuzhou, 2010, 30(5): 346-8.
- [2] 闫肃, 戴体俊, 程伟. 全身麻醉药镇痛作用受体机制的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(10): 1272-5.
- [2] Yan S, Dai T J, Cheng W. Research progress on receptor mechanisms of analgesia of general anesthetics [J]. Chin Pharmacol Bull, 2008, 24(10): 1272-5.
- [3] 宋苏沛, 胡柳青, 刘传飞, 等. 异丙嗪对异氟烷小鼠镇痛、催眠、遗忘作用和治疗指数的影响 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(1): 66-9.
- [3] Song S P, Hu L Q, Liu C F, et al. The effects of promethazine on the analgesia, hypnosis, amnesia and therapeutic index of isoflurane treated mice [J]. Chin Pharmacol Bull, 2010, 26(1): 66-9.
- [4] Wakai A, Kohno T, Yamakura T, et al. Action of isoflurane on the substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord [J]. Anesthesiology, 2005, 102: 379-86.
- [5] Yaksh T L, Allen J W. The use of intrathecal midazolam in humans; a case study of process [J]. Anesth Analg, 2004, 98: 1536-45.
- [6] 邵兵, 赖朝蓬, 黄素清, 刘琴湘. 咪唑安定用于硬膜外术后镇痛的临床观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2001, 7(1): 47.
- [6] Shao B, Lai C P, Huang S Q, Liu Q X. Effect of midazolam for epidural postoperative analgesia [J]. Chin J Pain Med, 2001, 7(1): 47.

又分 NS 组、地西洋 D 2 (2 mg · kg⁻¹) 组、D 1 (1 mg · kg⁻¹) 组、D 0.5 (0.5 mg · kg⁻¹) 组, 每组 10 只。腹腔注射容积均为 10 ml · kg⁻¹。

1.3.4 痛阈测量 注药前甩尾法测量每只小鼠基础痛阈, 注药 10 min 后再测一次痛阈。

1.3.5 自主活动计数 将各组小鼠放入多功能自主活动仪中, 记录 5 min 内小鼠活动次数作为基础成绩, 24 h 后各组腹腔注药, 20 min 后用小鼠自主活动仪测量每只小鼠自主活动。

1.3.6 体重测量 相同饲养条件下, 测量注药前和注药后 d 2 的小鼠体重。

1.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 进行数据处理和分析。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用单因素方差分析和 *q* 检验。

2 结果

与注 NS 组相比, 注地西洋使抑郁小鼠和焦虑小鼠自主活动减少 ($P < 0.05$); 使抑郁小鼠体重减轻 ($P < 0.05$), 焦虑小鼠体重增加 ($P < 0.05$); 使抑郁小鼠痛阈降低 ($P < 0.05$)。见 Tab 1 ~ 3。

Tab 1 Effects of diazepam on the independent activity of anxious mice and dumps mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| Group | Control | Dumps | Anxious |
|-------|----------------|----------------|-----------------|
| NS | 94 ± 38.18 | 43.9 ± 31.41 | 87.7 ± 53.13 |
| D 2 | 20.5 ± 9.78 * | 7.5 ± 7.41 ** | 18.1 ± 16.30 ** |
| D 1 | 51.3 ± 28.54 * | 24.8 ± 31.21 * | 40.5 ± 26.61 ** |
| D 0.5 | 76.5 ± 25.76 * | 25.3 ± 34.74 * | 37.1 ± 22.11 * |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS

Tab 2 Effects of diazepam on the pain threshold of anxious mice and dumps mice ($\bar{x} \pm s, n = 10, s$)

| Group | Control | Dumps | Anxious |
|-------|-------------|---------------|-------------|
| NS | 5.46 ± 2.56 | 5.08 ± 2.74 | 4.99 ± 2.69 |
| D 2 | 4.74 ± 2.05 | 3.43 ± 1.18 * | 5.73 ± 3.73 |
| D 1 | 5.03 ± 2.76 | 3.72 ± 2.17 | 4.14 ± 3.96 |
| D 0.5 | 4.26 ± 2.51 | 5.82 ± 3.16 | 6.32 ± 3.40 |

* $P < 0.05$ vs NS

Tab 3 Effects of diazepam on the weight of anxious mice and dumps mice ($\bar{x} \pm s, n = 10, g$)

| Group | Control | Dumps | Anxious |
|-------|--------------|-----------------|----------------|
| NS | 24.25 ± 3.65 | 25.03 ± 2.82 | 21.45 ± 4.00 |
| D 2 | 23.14 ± 3.71 | 21.8 ± 2.36 * | 21 ± 4.35 |
| D 1 | 24.87 ± 2.87 | 21.65 ± 2.43 ** | 24.75 ± 4.02 * |
| D 0.5 | 25.11 ± 3.42 | 22.9 ± 3.15 | 25.1 ± 4.01 * |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS

3 讨论

小鼠自主活动情况是评价中枢兴奋状态的重要指标^[4]。本实验结果表明地西洋可抑制抑郁和焦虑小鼠的中枢神经

系统, 并呈现一定的剂量依赖性。可能是与地西洋为长效 BZ 类药物, 可激动苯二氮䓬受体并改变 GABA 受体的构型, 从而增强中枢抑制性递质 GABA 的作用有关。

本实验还表明地西洋可使抑郁小鼠痛阈降低。这可能与 γ -氨基丁酸 GABA 受体介导的抑制性效应参与调控中枢痛觉下行调制系统^[5], 激活脊髓 GABA 受体可减弱阿片类药物的抗伤害作用^[6]有关, 确切机制尚待深入研究。

小鼠体重是反映其生长发育水平的重要指标^[8], 本实验注地西洋后抑郁小鼠体重下降; 焦虑组小鼠体重却升高。可能是因为地西洋的镇静催眠作用使抑郁小鼠食欲减退, 而对焦虑组主要起抗焦虑作用, 使小鼠精神恢复正常, 生长发育良好。

综上所述, 本实验结果表明地西洋可以使抑郁小鼠体重减轻, 自主活动减少, 痛阈降低; 使焦虑小鼠体重增加, 自主活动减少, 痛阈影响不大。此结果可为临床合理用药和选择治疗方案提供一定的参考价值。

参考文献:

- [1] Stein M B. Public health perspectives on generalized anxiety disorder[J]. *J Clin Psych*, 2004, **65**(Suppl): 3-7.
- [2] Benjet C, Borges G, Medina-Mora M E, et al. Early onset depression: prevalence, course, and treatment latency[J]. *Salud Publica Mexico*, 2004, **46**(5): 417-24.
- [3] Gear R W, Miasowski C, Levine J D, et al. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia[J]. *Pain*, 1997, **71**(1): 25-9.
- [4] 徐人顺, 张国玺, 孙斌辉. 关于小鼠自主活动规律的研究[J]. *中国药理学通报*, 2002, **18**(4): 464-5.
- [4] Tu R S, Zhang G X, Sun B H. Research on independent activity patterns of mice[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2002, **18**(4): 464-5.
- [5] Drower E J, Hammond D L. GABA ergic modulation of nociceptive threshold: effect of THIP and bicuculline microinjected in the ventral medulla of the rat[J]. *Brain Res*, 1988, **450**(2): 316-24.
- [6] Depaulis A, Morgan M M, Liebeskind J C. GABA ergic modulation of the analgesic effect of morphine microinjected in the ventral periaqueductal gray matters of the rat[J]. *Brain Res*, 1987, **436**(1): 3-8.
- [7] 谢果, 吴敏芝, 黄映如. 1, 3, 7, 9-四甲基尿酸抗抑郁作用的实验研究[J]. *中国药理学通报*, 2009, **25**(9): 204-6.
- [7] Xie G, Wu M Z, Huang Y R. Experimental study of theacrine on antidepressant effects[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2009, **25**(9): 204-6.
- [8] 黄月玲, 叶炳飞, 戴丽军. FVB 小鼠的不同日龄的体重动态变化[J]. *医学创新研究*, 2007, **4**(20): 18-9.
- [8] Hang Y L, Ye B F, Dai L J. Kinetic pattern in body weight in FVB mice at different ages[J]. *Med Innov Res*, 2007, **4**(20): 18-9.