

心肌梗死后大鼠行为学变化的特征分析

王悦芬 徐 雅 卢小芳 张文洁 禄 颖 贾 旭

(北京中医药大学, 北京, 100029)

摘要 目的:研究心肌梗死后大鼠行为学的变化特征,为下一步研究心肌梗死后抑郁发生的机制和临床治疗药物的筛选提供实验动物模型。方法:采用手术法结扎大鼠心脏左冠状动脉前降支制作大鼠心肌梗死模型,采用蔗糖水消耗实验和敞箱实验观察大鼠的行为学变化。结果:大鼠急性心肌梗死后 4 周,大鼠活动总路程、总时间、直立次数、直立时间以及糖水消耗百分比均明显减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:心肌梗死后大鼠出现活动度下降,对新鲜环境的好奇程度下降以及快感的缺乏。提示心肌梗死后大鼠确实存在着抑郁症状,是进一步研究心梗后抑郁发生机制的理想动物模型。

关键词 心肌梗死;抑郁;行为学;大鼠

Analysis of the Behavior Changes of Rats after Myocardial Infarction

Wang Yuefen, Xu Ya, Lu Xiaofang, Zhang Wenjie, Lu Ying, Jia Xu

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To investigate the behavior changes of rats after myocardial infarction, so as to provide animal models for studying the mechanism of depression after myocardial infarction and the treatment medicine. **Methods:** The rats were given thoracotomy and left front descending coronary artery ligation while sham ligation control rats received thoracotomy without ligation. Sucrose water consumption test and open-field test were evaluated 4 weeks after surgical operation. **Results:** The score of horizontal movement, vertical movement and the consumption of sucrose were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** After myocardial infarction, the rats decrease activity, lose interests in new environment and lack pleasure, all of which indicate the symptoms of depression. They can be ideal animal models for further study on depression after myocardial infarction.

Key Words Myocardial infarction; Depression; Behavior changes; Rats

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.12.027

目前临床上发现,心肌梗死后部分患者出现神志的改变,并严重影响着患者的预后。为揭示心肌梗死与脑神变化的关系,本研究以实验性心肌梗死大鼠模型作为切入点,观察心肌梗死后大鼠行为学变化的特征,为临床治疗和干预心梗后神志异常疾病提供实验室资料。

1 实验材料

1.1 实验动物 120 只 6 周龄清洁级雄性 SD 大鼠,体重 180 ~ 200 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,于北京中医药大学动物中心分笼饲养,每笼 10 只。所有大鼠均置于标准条件下(室温 18 ~ 24 °C,相对湿度 45% ~ 65%),以标准大鼠饲料喂养,大鼠饮食及饮水充足。符合国家制定的《试验动物管理条例》各项标准。

1.2 主要实验设备和仪器 心电图解析系统 SP-2006(北京软龙生物技术有限公司);强迫游泳装置(自制装置)。

2 实验方法

2.1 心肌梗死实验动物模型的建立^[1] 以 10% 的水合氯醛(0.4 mL/kg)麻醉大鼠,仰位固定于手术台上,于术前采用心电图解析系统 SP-2006 记录标准 II 导联心电图。大鼠正中剃毛,碘伏常规消毒,用手术刀做正中切开,以止血钳逐层剥离肋间肌肉,自左侧 3、4 肋间开胸,挤压暴露心脏,在肺动脉圆锥及左心耳间找出冠脉左前降支,于左心耳下 2 ~ 3 mm 处用 0 号缝合线结扎,迅速将心脏送回胸腔,并挤出胸腔内气体,待心率及呼吸平稳后以缝合线缝合并关闭胸腔。再用碘伏消毒皮肤。整个开胸时间不超过 30 s。再监测大鼠的心电图。模型成功的标志是心电图 II 导联 ST 段呈明显弓背向上抬高,持续时间超过 30 min。假手术组不结扎冠脉只置手术线,其余步骤同模型组。将实验后动物放回笼中饲养。正常组不予任何处理。

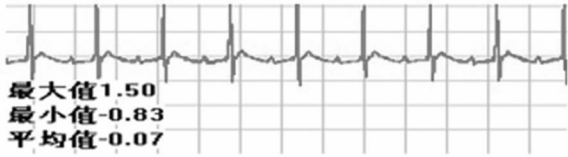
2.2 行为学观察

2.2.1 蔗糖水消耗试验^[2] 蔗糖水消耗试验分别于

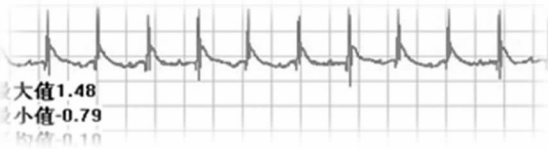
手术前、术后第 4 周进行。其原理是检测动物对奖赏的反应性。实验前动物禁食水 12 h, 后在安静的房间内进行蔗糖水试验。将大鼠单笼喂养, 每笼给予事先定量好的两瓶液体(1 瓶 1% 蔗糖水, 1 瓶纯水)。30 min 后调换蔗糖水和纯水的位置, 60 min 后取走两瓶并称重。按糖水消耗百分比 = 糖水消耗量/总液体消耗量 × 100% 来计算。

2.2.2 敞箱实验 敞箱实验, 也称为旷场实验(open-field 实验)。该装置由不透明的材料做成, 底面为 80 cm × 80 cm 的正方形, 被等分为 25 个正方形方格, 四周为 50 cm 高的墙壁。参照参考文献^[3], 共进行 2 次, 分别于手术前、术后第 4 周进行。实验时将大鼠置于中心方格内, 观察大鼠在 5 min 内活动的总路程和总时间, 及后肢直立次数和直立时间。

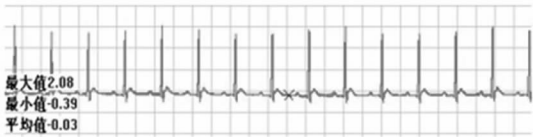
2.3 统计学处理 所有数据应用 SARS 统计软件包进行统计分析, 各组间采用单因素方差分析, 以($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



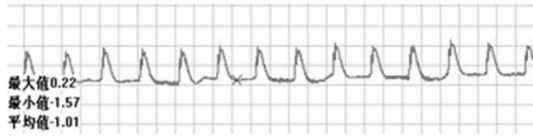
假手术组术前心电图



假手术组术后 30 min



模型组术前心电图



模型组术后 30 min

图 1 心电图

3 实验结果

3.1 急性心梗后大鼠 ECG 的改变 假手术组大鼠心电图术前术后变化不大。而模型组大鼠的心电图显示标准 II 导联出现 ST 段呈弓背向上抬高并持续 30 min 以上。术后可以观察到大鼠心肌梗死心电图的动态演

变。见图 1。

3.2 各组蔗糖水消耗实验的比较 与假手术组和正常组比较, 模型组大鼠的蔗糖水消耗百分比明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而假手术组与正常组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 心梗术后各组大鼠蔗糖水消耗百分比($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	蔗糖水消耗百分比 (%)
正常组	10	92.69 ± 0.01
假手术组	9	92.16 ± 0.05
AMI 组	8	85.85 ± 0.07 * [△]

注: 与假手术组比, * $P < 0.05$; 与正常组比, [△] $P < 0.05$ 。

3.3 各组大鼠敞箱实验结果的比较 与假手术组相比, 模型组的活动总路程、总时间, 直立次数、直立时间均减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而假手术组与正常组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 心梗术后各组大鼠 open-field 实验行为指标($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	总路程(mm)	总时间(s)	直立次数(次)	直立时间(s)
正常组	10	8069 ± 1.40	162 ± 26.03	18.25 ± 5.09	50.61 ± 19.93
假手术组	9	7729 ± 1.97	160 ± 31.31	19.5 ± 5.87	46.15 ± 12.48
AMI 组	8	5232 ± 2.69 * [△]	115 ± 48.99 * [△]	10.91 ± 8.28 * [△]	24.41 ± 18.11 * [△]

注: 与假手术组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与正常组比, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ 。

4 讨论

心血管疾病并发情绪障碍的概率为 8% ~ 44%^[4], 而心梗后抑郁的发生率约为 45%, 抑郁症状的出现可以显著增加冠心病的严重程度及死亡率。因此, 心肌梗死后抑郁引起越来越多学者的重视, 成为目前研究心脑之间关系的新的研究热点。

本研究通过结扎大鼠左冠状动脉前降支制作大鼠急性心肌梗死模型, 观察心梗后大鼠行为学的变化特征, 选取行为学检测的经典实验——蔗糖水消耗实验和敞箱实验来进行。实验结果表明, 与正常组和假手术组比较, AMI 模型组大鼠的活动总路程、总时间、直立次数和直立时间均明显将少, 表明心肌梗死后大鼠的活动度以及对外界新鲜环境的好奇程度明显下降。糖水消耗百分比下降, 表明大鼠快感的缺乏。以上实验结果说明, 在急性心肌梗死后大鼠确实呈现出活动减少、兴趣丧失和快感缺乏, 这与临床抑郁症的典型症状——心境低落、兴趣缺乏以及乐趣丧失等有一定程度的拟合度。表明大鼠心肌梗死后会出现与人类相似的临床抑郁表现, 证明这一模型是进一步研究心肌梗死后抑郁发生机制及抑郁临床治疗药物的一个很好的动物模型。这一实验结果与 Boubacar 和 Wann 的研究结果一致^[5-6]。

(下接第 1470 页)

姜露散对肾功能影响小,用药安全性优于九一丹。

综上,姜露散可能通过提高创面肉芽组织中溶菌酶含量及创面肉芽组织中 IL-1 β 含量来起到对感染性创面提脓祛腐的作用,其用药安全性优于升丹制剂(九一丹),为寻找升丹制剂替代品提供更多选择空间。本次实验仅从创面肉芽组织中溶菌酶、IL-1 β 等方面探讨姜露散提脓祛腐的作用机制,如需进一步明确其机制,还有待大样本的多靶点的研究。

参考文献

- [1] 陈红风,朱滢. 红升丹现代研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,3(6):746-749.
- [2] 李永刚,潘立群. 外用升丹制剂研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(10):88-89.
- [3] 代红雨,唐汉钧. “提脓祛腐法”浅析[J]. 上海中医药大学学报,2002,16(1):35-36.
- [4] 清·吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京:人民卫生出版社,1974.
- [5] 顾伯华. 实用中医外科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985.
- [6] 晋·刘涓子著,南齐·龚倾宣编. 刘涓子鬼遗方[M]. 北京:中医古籍出版社,1975.
- [7] 明·汪机. 外科理例[M]. 北京:人民卫生出版社,1963.
- [8] 明·陈实功. 外科正宗[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,1973.
- [9] 赵鹏,蔡辉. 姜黄素药理作用研究进展[J]. 中医临床杂志,2012,24(4):380-382.
- [10] 吴宏伟,李洪梅,唐仕欢,等. 姜黄药效物质基础研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(2):104-106.
- [11] Lin JK, Shin CA. Inhibitory effect of curcumin on xanthine dehydrogenase/oxidase induced by phorbol-12-myristate-13-acetate in NIH3T3 cells[J]. Carcinogenesis,1994,158:1717-1721.
- [12] 李彦,贾恩礼,栾琳. 蜂房药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2004,21(5):21-22.
- [13] 张新. 蜂房治外伤感染[J]. 中国民间疗法,2003,11(4):28.
- [14] 李遇春,梁伯. 浅谈蜂房的研究进展[J]. 河南中医,1994,14(3):189-191.
- [15] 邓明鲁. 中国动物药[M]. 长春:吉林人民出版社,1981.
- [16] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典第一部[S]. 广

东:广东科技出版社,1995.

- [17] 王占彬,郭鲜敏,杨兰香,等. 皂角刺提取物对肉仔鸡免疫功能的影响[J]. 养禽与禽病防治,2005,11(1):23-25.
- [18] 刘建建,时鹏,黄涛,等. 皂角刺提取物体外抑菌杀菌作用研究[J]. 医药导报,2013,32(3):300-302.
- [19] 吕正涛,牟子君. 中药复方制剂的体外抗菌活性研究[J]. 中医学报,2013,41(4):72-75.
- [20] 张雅明,叶伟成,杨巍,等. 痔科熏洗方对大鼠术后伤口愈合的实验研究[J]. 中国肛肠病杂志,2000,20(3):3-5.
- [21] 郑雪平,许慧琴,丁义江,等. 复方珠黄霜对兔背部人粪污染创面愈合的实验研究[J]. 中国中西医结合外科杂志,2002,8(5):361-364.
- [22] 付小兵,王德文. 创伤修复基础[M]. 北京:人民军医出版社,1997:378-380.
- [23] 付小兵,孙同柱,盛志勇. 几种用于创伤修复研究的动物模型[J]. 中华实验外科杂志,1999,16(5):479-480.
- [24] 袁亮,李国栋,洪子夫,等. 中医祛腐生肌法祛腐作用机理的实验研究[J]. 成都中医药大学学报,2007,30(2):45-47.
- [25] 阙华发. 外科疔疮长肉湿润法研究[J]. 中医函授通讯,1999,18:3-5.
- [26] 程洪伟. 胶原酶注射治疗人增生瘢痕的动物实验性研究[J]. 实验动物科学与管理,1996,13(3):33.
- [27] 张幼林,张秀华,常明泉,等. “瑰及”乳膏祛腐生肌作用机理的实验研究[J]. 中国药事,2011,25(3):242-244.
- [28] 丁继存,杨六中. 祛腐生肌膏促进创伤感染创面愈合作用的临床观察[J]. 南京中医药大学学报,2009,25(3):225-227.
- [29] 中华本草编委会. 中华本草精选本[M]. 上海:上海科技出版社,1983.
- [30] 张绍昌. 药理学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,1962.
- [31] 陈荣明,许芝银. 小鼠皮肤创面外用红升丹及其制剂对肾脏的毒性和机理初探[J]. 南京中医药大学学报,1995,11(2):73-75.
- [32] 潘立群,陈荣明. 升丹制剂临床安全用药的指标观察[J]. 江苏中医,2000,21(8):40.
- [33] 赵永娇,何颖华,智建文,等. 中医祛腐生肌法治疗慢性难愈性创面研究现状[J]. 北京中医药,2010,29(6):466-469.

(2013-10-08 收稿)

(上接第1466页)

但是心肌梗死后大鼠行为学的异常发生的机制目前尚未阐明,这也是本研究下一步的工作方向。

参考文献

- [1] 赵洪云,管慧红,钟雪云,等. 开胸冠状动脉结扎法制作大鼠心肌梗死模型[J]. 国外医学内科学分册,2005,32(12):540-542.
- [2] Benelli A, Filafferro M, Bertolini A, et al. Influence of S-adenosyl-1-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats[J]. Br J Pharmacol,1999,127:645.
- [3] WILLNER P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10 year review and evaluation[J]. Psychopharma-

cology (Berl),1997,134:319-329.

- [4] FLEETRP, BEITMAN B D. Cardiovascular death from panic disorder. a critical review of the literature[J]. J Psychosom Res,1999,44(1):71-80.
- [5] Boubacar Pasto Wann, MSc; Thierno Madjou Bah, MSc; Matthieu Boucher, MSc; et al. Vulnerability for apoptosis in the limbic system after myocardial infarction in rats; a possible model for human postinfarct major depression[J]. J Psychiatry Neurosci,2007,32(1):11-16.
- [6] Wann BP, Bah TM, Kaloustian S, et al. Behavioural signs of depression and apoptosis in the limbic system following myocardial infarction; effects of sertraline[J]. J Psychopharmacol,2009 Jun,23(4):451-459.

(2013-09-06 收稿)