

· 基础研究 ·

磁场对抑郁模型大鼠行为学的影响

刘佳 韩丽莎 胡海 马玉亭 计晶晶 巴图腾格斯

【摘要】目的 探讨磁场对慢性不可预知的温和应激(CUMS)模型大鼠行为学的影响及其作用机制。方法 将 36 只 Wistar 大鼠按随机数字表法分为模型组、磁场组 and 对照组,每组大鼠 12 只。对照组不予任何刺激,常规饲养 9 周;模型组和磁场组大鼠按照 CUMS 的方法每日随机给予一种刺激,连续刺激 5 周。入组 5 周后,将磁场组鼠置于旋磁机中心,模型组则常规饲养 4 周。3 组大鼠均于入组当天、入组 5 周后、入组 9 周后,进行常规、行为学和血尿指标检测。结果 入组 5 周后,对照组的糖水消耗量为 (32.4 ± 16.7) ml/24 h,与模型组的 (25.8 ± 19.7) ml/24 h 和磁场组的 (26.2 ± 18.4) ml/24 h 比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);入组 5 周后和入组 9 周后,模型组和磁场组大鼠的体重均显著低于对照组 ($P < 0.05$),入组 9 周后,磁场组大鼠体重显著高于模型组 ($P < 0.05$);3 组大鼠存活数量比较采用 Fisher 确切概率法,3 组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。入组 9 周后,模型组和磁场组旷场、悬尾实验各项指标与对照组比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),磁场组的穿格次数、理毛时间、悬尾不动时间与模型组比较,差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。入组 5 周后,磁场组和模型组尿皮质醇水平平均高于对照组 ($P < 0.05$);入组 9 周后,磁场组血皮质醇含量与模型组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 400 mT 的磁场可减轻慢性应激所致大鼠抑郁状态时行为变化的程度,其机制可能与影响血、尿皮质醇水平有关。

【关键词】 磁场; 慢性应激; 行为学

Effects of magnetic field on the behaviors of depression rat model LIU Jia*, HAN Li-sha, HU Hai, MA Yu-ting, JI Jing-jing, Batu-tenggesi. * Faculty of Basic Medical Sciences, Baotou Medical College, BaoTou 014060, Inner Mongolia, China

Corresponding author: HAN Li-sha, Email: lishahan@sina.com

【Abstract】Objective To study influences of magnetic field on behavior of depressive rats under chronic unpredictable mild stress, and possible mechanisms under such phenomena. Methods Thirty-six Wistar rats were divided into model group, magnetic field group and control group ($n = 12$ in each group) according to random number table. The model group and the magnetic field group received CUMS stimulation daily for 5 weeks, while the control group received no any treatment. At the end of the fifth week, rats in the magnetic field group were placed in the center of a magnetic machine (400 mT), and the model group was raised freely for 4 weeks. The severity of depressive behaviors, cortisol levels and contents of C-reactive protein in blood and urine sample were tested pre-treatment, at the end of 5 weeks and 9 weeks. Results After 5 weeks, consumption of glucose solution of the control group was higher than the other two groups ($P < 0.05$). After 5 and 9 weeks, body weights of the magnetic group and the model group were lower than the control group ($P < 0.05$). At the end of 9 weeks, performance of the magnetic group as indicated by frequency of grid crossing, grooming time and suspending tail test were improved to a significantly greater extent than the other two groups ($P < 0.05$). In addition, the urine content of cortisol in 24 hours in magnetic field and model groups was higher than the control group at the end of 5 weeks, and the serum level of cortisol in the magnetic field group were significantly higher than the model group at the end of 9 weeks ($P < 0.05$). Conclusion The 400mT magnetic field can reduce the severity of behavior changes of rats with CUMS-induced depression, which might be attributable to its influence on the cortisol levels in blood and urine.

【Key words】 Magnetic field; Chronic stress; Behavior

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.10.003

基金项目:内蒙古自然科学基金(2010MS1116)

作者单位:014060 包头,包头医学院基础学院(刘佳、韩丽莎、胡海、马玉亭);包头医学院医学技术学院(计晶晶);包头医学院 2009 级临床本科六班(巴图腾格斯)

通信作者:韩丽莎,Email:lishahan@sina.com

抑郁症是一种常见的情绪障碍性疾病,以心境低落、躯体不适和睡眠障碍为主要症状。专家预测,到 2020 年,抑郁症可占精神科疾病的 47%^[1]。寻找有效的防治措施有重要意义。有关磁场的作用,我们曾进行了小鼠缺氧、疲劳应激实验,证实磁场有一定的保护

作用^[2]。本研究在此基础上,观察外加磁场对慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)抑郁模型大鼠行为学的影响,探讨磁场的作用机制,旨在为抑郁症的研究和防治提供理论和实验依据。

材料与方法

一、材料

OXC-I 型耦合式旋磁机(呼和浩特万通科技开发公司研制)。该机由直径为 21 cm 的 2 个圆盘组成,每个圆盘上固定着 3 条长方形的磁体(稀土钕铁硼永磁体),呈 Y 型排列,组成异名双磁极 NS 相对的磁路,静止时磁极罩表面磁感应强度为 400 mT。

选取 Wistar 成年大鼠 36 只,由包头医学院动物室提供,雌、雄各半,体重 160~250 g,适应性喂养 1 周。

二、分组与模型制备

实验分为对照组(不造模)、模型组(建立 CUMS 模型)、磁场组(CUMS+磁场),每组 12 只。对照组不予任何刺激,常规饲养 9 周;模型组和磁场组大鼠按照 CUMS 方法^[3]每日随机给予以下一种刺激,相同的刺激不连续出现:禁食(24 h)、禁水(24 h)、倾斜笼子(45°倾斜,24 h)、夹尾(1 min)、束缚(8 min)、电击足底(电流 1 mA,每次持续 5 s,共 15 次)、摇晃(1 次/s, 5 min)、噪音(5 min),共连续刺激 5 周。待大鼠出现抑郁行为特征改变(活动能力下降、饮食和饮水量减少)及入组 5 周后尿皮质醇含量高于对照组 5 nmol 时,即为造模成功。磁场组大鼠置于旋磁机中心饲养,鼠笼中心分别距两侧磁极 2 cm,磁感应强度为 400 mT,每天放置 24 h,共 4 周;模型组不予任何治疗,常规饲养 4 周。

三、检测指标

3 组大鼠分别于相应的时间进行常规检测、行为学检测、血、尿指标测定。

(一) 常规检测

3 组大鼠均于入组当天、入组 5 周后(造模组和磁场组造模成功后当天,对照组常规饲养 5 周后)、入组 9 周后(磁场组治疗 4 周后或造模组常规饲养 4 周后以及对照组常规饲养 9 周后)记录其体重和存活数量,并进行糖水试验(禁水 24 h 后,给予 1% 的蔗糖水,加瓶重 250 g,24 h 后称量糖水瓶的重量,计算大鼠在 24 h 内糖水消耗量)。

(二) 行为学检测

1. 旷场实验:入组 9 周后将 3 组大鼠置于安静环境,放入区域为 80 cm×80 cm 的旷场的中央格。记录大鼠在 5 min 内的行为,包括大鼠实验中的穿格次数(三爪以上跨入邻格的次数);理毛时间(前肢向上抬

举,洗脸、抓痒,舔足的时间);站立次数。每只大鼠仅做 1 次旷场行为测定,实验结束后,清扫排泄物并酒精消毒。

2. 悬尾实验:入组 9 周后,采用粘膏条在距尾尖 2 cm 处粘住大鼠,然后吊起,使大鼠头部离地面 30 cm,记录鼠在 3 min 内的悬尾不动时间、扭体次数。

(三) 血、尿指标测定

1. 血皮质醇含量:入组 9 周后,采用 1% 戊巴比妥钠(1 ml/kg 体重)腹腔注射麻醉,腹主动脉取血 2 ml,按照试剂盒说明测定血皮质醇含量(试剂盒由美国 Beckman 公司提供)。

2. 尿皮质醇含量:3 组大鼠均于入组当天、入组 5 周后和入组 9 周后,分别取 24 h 尿,采用化学发光法测定其尿皮质醇含量。

四、统计方法

采用 SPSS 11.0 版统计学软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用 *t* 检验;存活数量(只)差异比较采用 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、常规检测

入组 5 周后,对照组的糖水消耗量为(32.4 ± 16.7) ml/24 h,与模型组的(25.8 ± 19.7) ml/24 h 和磁场组的(26.2 ± 18.4) ml/24 h 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);入组 5 周后和入组 9 周后,模型组和磁场组大鼠的体重均显著低于对照组($P < 0.05$),入组 9 周后,磁场组大鼠体重显著高于模型组($P < 0.05$);3 组大鼠存活数量比较采用 Fisher 确切概率法,3 组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 3 组大鼠不同时间段常规检测和血液指标测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	存活只数	糖水消耗量(ml/24 h)	体重(g)	尿皮质醇(nmol/24 h)	血皮质醇(nmol/L)
对照组					
入组当天	12	31.5±14.2	176.0±38.7	35.2±10.1	—
入组 5 周后	12	32.4±16.7	220.8±58.2	32.2±9.6	—
入组 9 周后	12	32.2±15.6	234.6±73.9	33.8±11.4	62.6±12.6
模型组					
入组当天	12	30.9±13.9	180.7±42.8	34.3±17.1	—
入组 5 周后	9	25.8±19.7 ^a	196.1±72.3 ^a	38.1±10.9 ^a	—
入组 9 周后	8	22.6±18.7 ^a	189.9±86.3 ^a	39.5±16.5 ^a	70.2±10.2 ^a
磁场组					
入组当天	12	32.6±15.2	181.6±50.1	33.9±15.3	—
入组 5 周后	10	26.2±18.4 ^a	201.6±67.8 ^a	37.2±11.2 ^a	—
入组 9 周后	8	26.3±17.7 ^a	210.5±58.4 ^{ab}	35.6±10.3	65.3±9.8 ^b

注:与对照组同时时间段比较,^a $P < 0.05$,与模型组同时时间段比较,^b $P < 0.05$;—表示未检测

表 2 3 组大鼠旷场和悬尾实验大鼠行为的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	旷场实验			悬尾实验	
		穿格次数(次)	理毛时间(s)	站立次数(次)	不动时间(s)	扭体次数(次)
对照组	12	62.1 ± 22.3	9.8 ± 8.2	14.6 ± 10.3	78.7 ± 21.9	62.5 ± 21.4
模型组	8	47.5 ± 21.5 ^a	4.2 ± 6.6 ^a	8.5 ± 4.1 ^a	118.3 ± 26.5 ^a	30.8 ± 24.5 ^a
磁场组	8	57.9 ± 20.3 ^{ab}	8.1 ± 7.9 ^{ab}	9.8 ± 6.8 ^a	98.2 ± 31.4 ^{ab}	36.6 ± 20.2 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,与模型组比较,^b $P < 0.05$

二、血、尿指标变化

入组 5 周后,磁场组和模型组尿皮质醇水平平均高于对照组($P < 0.05$);入组 9 周后,磁场组血皮质醇含量与模型组比较,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

三、旷场和悬尾实验

入组 9 周后,模型组和磁场组旷场、悬尾实验各项指标与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),磁场组的穿格次数、理毛时间、悬尾不动时间与模型组比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

讨 论

本研究中,经过 5 周的 CUMS 刺激后,大鼠表现为倦怠、受到外界刺激反应迟缓、活动范围缩小等,反映了内源性抑郁症的中心症状,即快感缺失^[4]。旷场试验可检测行为学变化,其中穿格次数可反映自发活动度;悬尾试验可反映大鼠心理抑郁程度。入组 5 周后,模型组和磁场组大鼠悬尾不动时间延长、扭体次数减少,表明处于缺乏欣快感的抑郁状态;理毛修饰时间减少表明动物对周围环境的要求及对自身的关注下降。入组 9 周后,模型组大鼠血、尿皮质醇水平持续升高,证实了 CUMS 可活跃大鼠大脑下丘脑-垂体-肾上腺皮质(hypothalamic pituitary adrenal axic,HPA),引起血中皮质醇浓度上升,改变情绪行为,从而导致抑郁的发生。在应激的实验研究中,以皮质醇浓度显著升高作为产生应激的条件^[5]。

本课题组过往的研究证实,400 mT 的磁场可通过增加血红蛋白含量、抗氧化等,增强小鼠的应激能力^[2]。本研究结果显示,在 CUMS 诱发的抑郁模型中,磁场可增加大鼠穿格次数和理毛修饰时间,缩短悬尾不动时间,影响站立和扭体次数,降低血、尿皮质醇含量,提示适度的磁场可减轻大鼠抑郁状态时行为变化的程度,提高对应激负荷的适应能力。结合已有文献,考虑其可能的作用机制有:①磁场的作用机理不同于药物,具有双向调节作用,适宜的场强对机体发挥调节

作用,减少皮质酮的分泌,使机体处于平衡状态,从而抑制悬尾引起的绝望行为,缩短悬尾的不动时间,增强慢性应激后大鼠的活动度和探究行为,减轻了慢性应激刺激导致的抑郁程度;②中枢神经系统是动物行为活动的调控中心,动物抑郁状态时,活动减少,代谢减慢,器官的血流减少。而适度的磁场具有降低自由基、调节 TXA₂/PGI₂ 比值,降低血液黏度,改善血液循环^[6],使中枢神经系统-脑血流供给充足,促进脑细胞代谢活动;血流改善使尿皮质醇排出增加,抑郁的症状减轻;其机制可能与影响血、尿皮质醇水平有关;③促进机体产生一系列神经递质调节基因及蛋白质表达发生变化,促进损伤后功能的回复的过程和程度^[7]。

有关磁场抗抑郁机制、最佳疗程、作用强度和时效的问题,目前尚不清楚,还需在今后的实验中进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 周胜红. 针刺对抑郁模型大鼠行为学的影响. 时珍国医国药, 2008, 19:116-118.
- [2] 韩丽莎,王芳,赵军,等. 磁场对小鼠应激能力的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32:481-482.
- [3] Yin HQ, Choi YJ, Kim YC, et al. Salvia miltiorrhiza Bunge and its active component cryptotanshinone protects primary cultured rat hepatocytes from acute ethanol-induced cytotoxicity and fatty infiltration. Food Chem Toxicol, 2009, 47: 98-103.
- [4] Forbes NF, Stewart CA, Matthews K, et al. Chronic mild stress and sucrose consumption: validity as a model of depression. Physiol Behav, 1996, 60:1481-1484.
- [5] 杨来启,吴兴曲,胡淑芳,等. 慢性应激大鼠脑边缘系统病理应激效应研究. 中国行为医学科学, 2002, 11:490-491.
- [6] 韩丽莎,韩利,马玉亭,等. 旋磁场对大鼠实验性缺血心肌的保护作用的机制研究. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25:643-644.
- [7] 何晓阔,刘慧华,燕铁斌,等. 高频重复经颅磁刺激对短暂全脑缺血大鼠学习记忆能力及海马长时层增强的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34:883-887.

(修回日期:2013-09-02)

(本文编辑:阮仕衡)