

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)05-0417-02

# 万拉法新对大鼠局灶性脑缺血损伤后运动功能的作用

张琳<sup>1</sup>, 张嘉靖<sup>1</sup>, 赵振宇<sup>1</sup>, 刘艳雷<sup>1</sup>, 周永清<sup>2</sup>, 刘立<sup>2</sup>(第四军医大学<sup>1</sup>99级学员旅一队,<sup>2</sup>航空航天医学系航空临床医学教研室神经精神病学组 陕西 西安 710033)

## Effects of venlafaxine on motor function of rats after focal cerebral ischemia

ZHANG Lin<sup>1</sup>, ZHANG Jia-Jing<sup>1</sup>, ZHAO Zhen-Yu<sup>1</sup>, LIU Yan-Lei<sup>1</sup>, ZHOU Yong-Qing<sup>2</sup>, LIU Li<sup>2</sup><sup>1</sup>Team One, Brigade of Cadets, <sup>2</sup>Division of Neuropsychiatry, Department of Clinical Aviation Medicine, School of Aerospace Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

**【Abstract】** AIM: To study the effects of venlafaxine on cerebral ischemia. **METHODS:** The focal cerebral ischemia model was established by ligation of rat middle cerebral artery. Fourteen rats were used in this study and they were randomly divided into venlafaxine group ( $n=7$ ) and control group ( $n=7$ ). Neurological functions were measured at 1, 3, 7, 14 and 28 days after ischemia. **RESULTS:** At 14 d and 28 d after ischemia, significant improvement of neurological function in venlafaxine group [(56 ± 13) s, (70 ± 13) s] was found by screen prehensile test, compared with those in control group [(38 ± 14) s, (52 ± 7) s] in ( $P < 0.05$ ), while no significant difference was observed by avulsing sticky label test between the two groups ( $P > 0.05$ ). **CONCLUSION:** The results demonstrate that venlafaxine can enhance the muscle strength after focal cerebral ischemia.

**【Keywords】** cerebral ischemia; venlafaxine; rat

**【摘要】** 目的: 研究万拉法新对局灶性脑缺血的作用。方法: 采用线栓大鼠局灶性脑缺血模型, 分为局灶性脑缺血对照组和局灶性脑缺血万拉法新组。于缺血后 1, 3, 7, 14 和 28 d 测试神经学功能。结果: 于缺血 14 d 和 28 d 缺血万拉法新组的网屏握持时间分别为 (56 ± 13) s, (70 ± 13) s, 较缺血对照组 (38 ± 14) s, (52 ± 7) s 明显延长 ( $P < 0.05$ ), 而在各时间点下两组的胶布撕脱试验之间无明显差别 ( $P > 0.05$ )。结论: 万拉法新可提高局灶性脑缺血后的肌力。

**【关键词】** 脑缺血; 万拉法新; 大鼠**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A

收稿日期 2004-08-21; 修回日期 2004-11-03

通讯作者: 刘立, 周永清。Tel. (029) 83374819 Ext. 15 Email. liliu@fmmu.edu.cn

作者简介: 张琳 (1981-), 女 (汉族), 河北省正定县人。硕士生 (导师余志斌)。Tel. 13519137473 Email. lin-july@sohu.com

## 0 引言

抗抑郁药物具有提高脑内 5-羟色胺(5-HT)或(和)去甲肾上腺素(NE)水平, 而脑内 5-HT 和 NE 水平的升高可促进脑缺血后的运动功能恢复。临床研究发现, 脑卒中后抑郁有较高的发生率, 脑卒中后抑郁患者神经功能恢复比无抑郁者慢而差, 生活质量低, 长期生存率低<sup>[1]</sup>。及时地消除抑郁, 有助于提高脑卒中患者对治疗的依从性和神经功能康复水平。万拉法新是一种不同于其他抗抑郁药物的具有独特化学结构和神经药理学作用的新型抗抑郁药, 属 5-HT—NE 再摄取抑制剂, 通过抑制 5-HT 和 NE 的重摄取而发挥作用, 现就万拉法新对局灶性脑缺血大鼠神经功能的作用进行观察。

## 1 材料和方法

1.1 材料 采用第四军医大学实验动物中心提供的 SD 大鼠共 14 只, 雄性, 体质量 (377 ± 32) g。

1.2 方法 25 g/L 异戊巴比妥钠 (125 mg/kg, ip) 麻醉动物。采用插线法制作大鼠中动脉缺血/再灌注大鼠模型, 参考 Longa 等的方法, 于右侧颈总动脉分叉头侧 1 mm 将直径为 0.18 ~ 0.20 mm 的线栓插入右侧颈内动脉, 并顺着颈内动脉向前徐进 20 mm, 即可造成该侧大脑中动脉完全阻塞。于栓塞后 90 min, 将线栓缓慢拔出<sup>[2]</sup>。将 14 只大鼠随机分为缺血对照组、缺血万拉法新用药组, 每组 7 只。万拉法新 (博乐欣, 成都大西南制药有限公司) 溶于蒸馏水, 浓度 2.5 g/L, 用药组动物于缺血后 24 h 经口灌注, 剂量为 10 mg/kg, 每日 2 次。缺血组动物经口灌注相应容量的蒸馏水。1, 3, 7, 14 和 28 d 为观察时间点。

1.2.1 网屏握持试验 (screen prehensile test) 网屏为 50 cm × 40 cm 的铁丝网, 网眼为 1 cm × 1 cm, 网板的四周都用 25 cm 高的木板框边, 以防动物爬出。网屏距地面高度为 80 cm, 下方铺以 12 cm 厚的海绵。先将网屏水平放置, 将鼠放于其上, 然后缓慢地将其一端抬高, 在 2 s 内将此网屏翻转成 125° 位, 并保持于该位, 记录大白鼠在网屏上握持的时间 (s)。

1.2.2 胶布撕脱试验 (avulsing sticky label avulsing

test) 将  $0.5 \text{ cm}^2$  的医用胶布粘于大鼠两前爪腹侧面后, 送其入观察箱中, 记录其撕去胶布所使用的时间(s)。

应用 SPSS 统计软件, 对数据进行重复测量方差分析, 所有计量资料数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

在脑缺血后不同时间点缺血用药组与缺血对照组大鼠体质量无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

**2.1 胶布撕脱试验** 缺血用药组比缺血组大鼠胶布撕脱时间略短, 但未达到显著水平 ( $P > 0.05$ , Tab 1)。

表 1 大鼠局灶性脑缺血后胶布撕脱时间

Tab 1 Time of avulsing sticky label after focal cerebral ischemia in rats ( $t/s, n=7, \bar{x} \pm s$ )

Group	Before cerebral ischemia	After cerebral ischemia				
		1 d	3 d	7 d	14 d	28 d
Ischemia*	68 ± 17	299 ± 1	277 ± 28	210 ± 46	153 ± 61	88 ± 19
Ischemia with drug	60 ± 16	300 ± 0	258 ± 58	173 ± 37	129 ± 17	67 ± 18

\*  $P > 0.05$  vs ischemia.

**2.2 网屏握持试验** 在缺血 14 d 和 28 d 缺血用药组网屏握持时间长, 与缺血对照组比较, 达到显著水平 ( $P < 0.05$ , Tab 2)。

表 2 大鼠局灶性脑缺血后网屏握持时间

Tab 2 Screen prehensile time after focal cerebral ischemia in rats ( $t/s, n=7, \bar{x} \pm s$ )

Group	Before cerebral ischemia	After cerebral ischemia				
		1 d	3 d	7 d	14 d	28 d
Ischemia	63 ± 16	8 ± 2	16 ± 7	29 ± 12	38 ± 14	52 ± 7
Ischemia with drug	65 ± 17	9 ± 3	17 ± 9	43 ± 20	56 ± 13 <sup>a</sup>	70 ± 13 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $P < 0.05$  vs ischemia.

## 3 讨论

万拉法新是一种新型抗抑郁药, 属 5-HT - NE 再摄取抑制剂, 通过显著抑制 5-HT 和 NE 的重摄取而发挥抗抑郁作用, 应用于抑郁、焦虑、强迫症及慢性疼痛的治疗。在本试验的局灶性脑缺血大鼠模型, 由于缺血后 24 h 后梗死范围已达到最大程度<sup>[3]</sup>, 且应用药物是在缺血后 24 h, 故我们所得到的万拉法新增强局灶性脑缺血后感觉运动功能的作用与缺血损伤程

度关系不大。其机制与脑缺血损伤后脑内 NE 和 5-HT 水平升高有关。

我们曾观察到抗抑郁药物氟丙米嗪可减轻大鼠局灶性脑缺血后运动功能<sup>[4]</sup>。目前认为, 5-HT 可以诱导新的突触联系, 促进感觉运动突触形成, 提高下运动神经元的兴奋性, 调节和加强有目的运动的反应<sup>[5]</sup>。胶布撕脱试验主要测试大鼠的感觉功能, 在本研究中万拉法新对大鼠的胶布撕脱无明显影响, 提示万拉法新对局灶性脑缺血后的感觉功能无改善作用。在动物脑缺血损伤后可能存在抑郁状态<sup>[6]</sup>, 而万拉法新具有抗抑郁作用, 对实验动物的进食、活动性可能有益。但在本研究中, 万拉法新对局灶性脑缺血大鼠体质量无明显影响。

三环类(TCAS)抗抑郁药物具有较强的抗胆碱能的副作用, 部分患者不能耐受, 用药依从性不佳。万拉法新抗抑郁效能较 TCAS 抗抑郁药强或相似, 单次或多次给药均可降低由异丙肾上腺素刺激大鼠松果体而产生的 cAMP 浓度, 起效快, 而 TCAs 则需长期给药才有此效能。本品对单胺氧化酶无抑制作用, 与胆碱能、组胺能、肾上腺能等受体无亲和力, 因而没有与这些受体相关的镇静、口干、便秘、尿潴留及视物模糊等不良反应。

## 【参考文献】

- [1] Dean CE. Mortality and poststroke depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2004; 161(8): 1506.
- [2] 刘立, 王津存, 张志均, 等. 清除补体对大鼠局灶性脑缺血的作用[J]. *中国临床康复*, 2003; 7(13): 1882-1883.  
Liu L, Wang JC, Zhang ZJ, et al. Effects of complement depletion on focal cerebral ischemia in rats[J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2003; 7(13): 1882-1883.
- [3] 刘立, 周永清. 大鼠大脑中动脉缺血/再灌注时间窗[J]. *第四军医大学学报* 2001 22(增刊): 1-2.  
Liu L, Zhou YQ. Time window of ischemia/reperfusion of cerebral middle artery ischemia/reperfusion in rats[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2001 22(Suppl): 1-2.
- [4] 刘立, 周永清. 氟丙米嗪对大鼠局灶性脑缺血损伤后运动功能的作用[J]. *第四军医大学学报* 2003 24(14): 1334-1335.  
Liu L, Zhou YQ. Effects of clomipramine on motor function of rats after focal cerebral ischemia[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2003; 24(14): 1334-1335.
- [5] Castren E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004; 4(1): 58-64.
- [6] Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients[J]. *Psychosomatics*, 2003; 44(3): 216-221.

编辑 何扬举