

## 不同绕水平轴旋转刺激方式诱发的大鼠晕动病反应

阳盛洪, 栗志远, 王 强, 黄 矛\* (第二军医大学新药评价中心, 上海 200433)

**摘要 目的:**比较4种刺激模式对大鼠晕动病的诱发效应。**方法:**40只雄性SD大鼠随机分成旋转方式1组、旋转方式2组、旋转方式3组、旋转方式4组和对照组。以旋转刺激前后各2d食高岭土总量的差值为评价指标。旋转方式1组和旋转方式2组分别采用交替加速顺时针垂直旋转( $18^\circ/\text{s}^2$ 角加速度加速,最大速度达 $120^\circ/\text{s}$ ,再以 $48^\circ/\text{s}^2$ 速度减速至0),刺激60min和90min;旋转方式3组采用交替加速顺时针垂直旋转( $48^\circ/\text{s}^2$ 角加速度加速,最大速度达 $120^\circ/\text{s}$ ,再以 $48^\circ/\text{s}^2$ 速度减速至0),刺激时间60min;旋转方式4组采用匀速顺时针垂直旋转( $120^\circ/\text{s}$ ),刺激时间60min。**结果:**在4种刺激模式中,旋转方式1组、旋转方式2组和旋转方式3组大鼠2d高岭土摄取总量差值显著高于对照组(旋转方式2组 $P < 0.01$ ,旋转方式1组和旋转方式3组 $P < 0.05$ ),其中,旋转方式2组大鼠2d高岭土摄取总量差值显著高于旋转方式1组和旋转方式3组( $P < 0.01$ )。**结论:**旋转方式1组、旋转方式2组和旋转方式3组均能诱发大鼠晕动病的发生,其中旋转方式2组诱发效果较好。

**关键词** 晕动病;刺激模式;高岭土;异食癖;动物模型;大鼠

中图分类号:R594.6 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2007)02-0078-03

## Study on the choice of stimulation to motion sickness in rats

YANG Sheng-hong, LI Zhi-yuan, WANG qiang, HUANG Mao (Center for Evaluation of Drug Safety, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective:** To compare the effect of four stimulator to induce motion sickness in rats. **Methods:** 40 male SD rats were divided into four groups randomly. The induced motion sickness was determined by the assay of kaolin intake 2 days before and 2 days after rotational stimulation. Group I were stimulated in a rotator with alternately variable speed for 1 h, which were rotated clockwise around a horizontal axis at an angular acceleration of  $18^\circ/\text{s}^2$  until the angular velocity reached  $120^\circ/\text{s}$ . Then the device was decelerated at an angular acceleration of  $48^\circ/\text{s}^2$  until rotation stopped. Group II were treated identically except that they were rotated for 1.5 h. Group III were stimulated with alternately variable speed for 1 h, which rotated clockwise around a horizontal axis at an angular acceleration of  $48^\circ/\text{s}^2$  until the angular velocity reached  $120^\circ/\text{s}$ . Then the device was decelerated at the same rate until rotation stopped. Group IV were rotated at  $120^\circ/\text{s}$  clockwise around a horizontal axis. **Results:** Among the four groups, the difference of kaolin intake before and after rotation of group I, group II and group III were significantly more than that of control group (group II  $P < 0.01$ , group I and group III  $P < 0.05$ ). The difference of kaolin intake before and after rotation of group II was more than others ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The rotational stimulation of group I, group II and group III can induce motion sickness in rats, and group II were the most effective.

**KEY WORDS** motion sickness; stimulus modelity; kaolin; Pica; animal model; rats

晕动病(motion sickness)又称运动病,是机体暴露于被动运动环境中,受不适宜的运动环境刺激,引起定向(orientation)功能和平衡(body balance)功能失调的正常保护性应激生理反应。恶心、呕吐是其最主要反应症状<sup>[1]</sup>。大鼠为啮齿目动物,无呕吐反射,在受到前庭刺激时表现异食癖行为,被认为与呕吐类似<sup>[2]</sup>。大鼠的异食癖模型是最常用于研究晕

动病的动物模型。诱发大鼠产生晕动病装置有多种<sup>[2-6]</sup>,所用的刺激模式各不相同,产生的刺激强度和刺激时间也不同。本文作者使用自制旋转器诱发大鼠晕动病,比较同种刺激模式不同时间和相同时间不同刺激模式对大鼠晕动病的诱发情况。

### 1 材料与方法

**1.1 试验动物** 40只雄性SD品系大鼠,体重( $136.4 \pm 9.5$ )g,由上海复旦大学医学院实验动物部提供,清洁级,实验动物质量合格证号:SCSK(沪)2002-0026。大鼠随机分为旋转方式1组、旋转方

基金项目:军队科研基金(01-1035)

作者简介:阳盛洪(1981-),男,硕士研究生。

E-mail: kevinys@163.com

通讯作者:黄矛, Tel: (021)25074384, E-mail: mhuang@smmu.edu.cn

式2组、旋转方式3组、旋转方式4组和对照组。每组8只动物。

**1.2 仪器及刺激量** 大鼠晕动病旋转器:按Crampton<sup>[4]</sup>报道方法仿制,第二军医大学基础部数理教研室制作,旋转半径0.3 m。实验时大鼠无束缚地放入旋转器有机玻璃笼内,绕水平轴垂直旋转。

**1.2.1 旋转刺激1组** 旋转器绕水平轴顺时针垂直旋转,以 $18^\circ/\text{s}^2$ 角加速度加速,最大速度达 $120^\circ/\text{s}$ ,再以 $48^\circ/\text{s}^2$ 速度减速至零,如此加速减速旋转交替进行60 min。

**1.2.2 旋转刺激2组** 刺激模式同旋转刺激1组,只是作用持续时间为90min。

**1.2.3 旋转刺激3组** 旋转器绕水平轴顺时针垂直旋转,以 $48^\circ/\text{s}^2$ 角加速度加速,最大速度达 $120^\circ/\text{s}$ ,再以 $48^\circ/\text{s}^2$ 速度减速至零,如此加速减速旋转交替进行60 min。

**1.2.4 旋转刺激4组** 旋转器绕水平轴顺时针垂直旋转,保持 $120^\circ/\text{s}$ 匀速旋转60 min。

**1.2.5 对照组** 对照组在实验组给予旋转刺激的同时置于仪器旁。

**1.3 异食高岭土行为观察** 高岭土的配制:高岭土(化学纯,上海五四化学试剂厂出品)阿拉伯树胶粉(按50:1重量比)加适量蒸馏水调和制成,形状与小鼠一般颗粒饲料相似。

大鼠分别单独饲养在代谢笼内,可自由饮水和进食。旋转刺激前适应性训练一周,每天定时给予一定量的饲料和高岭土(分开放置),并记录每日饲料和高岭土摄入量(精确到0.01 g),1周后每组动物接受不同的旋转模式刺激,并记录刺激后5日的饲料和高岭土摄入量(精确到0.01 g)。

**1.4 统计学处理** 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,单位均为克(g),多组比较之间采用LSD法, $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 一般状态** 刺激前大鼠皮毛光滑,反应灵敏。随着刺激时间的延长,大鼠活动明显减少,全身毛皮耸立蓬松,排便尿次数明显增多。刺激停止后60 min逐渐恢复。

**2.2 4种不同的刺激模式诱发大鼠晕动病效应的比较** 大鼠在旋转刺激前仅食少量高岭土,旋转刺激后高岭土摄入量明显增加,表现为异食高岭土行为,以每只大鼠在旋转刺激前后各2 d食高岭土总量的差值做统计分析,旋转方式1组、旋转方式2组和旋转方式3组大鼠2 d高岭土摄取总量差值显著高于对照组(旋转方式2组 $P < 0.01$ ,旋转方式1组和旋转方式3组 $P < 0.05$ ),表明此三种刺激模式能

诱发大鼠晕动病的发生。其中,旋转方式2组大鼠2 d高岭土摄取总量差值显著高于旋转方式1组和旋转方式3组( $P < 0.01$ ),表明旋转方式2组诱发大鼠晕动病的效率较高。旋转方式4组(匀速旋转)大鼠2 d高岭土摄取总量差值与对照组相比没有统计学意义( $P > 0.05$ ),表明此种刺激模式诱发大鼠晕动病的效率较差。结果见表1。

表1 4种刺激模式诱发大鼠晕动病的比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

组别	旋转刺激前后各2d食高岭土总量的差值
对照组	$0.09 \pm 0.58^{3)}$
旋转方式1	$1.29 \pm 0.54^{1)3)}$
旋转方式2	$2.73 \pm 1.36^{2)}$
旋转方式3	$1.32 \pm 0.57^{1)3)}$
旋转方式4	$0.40 \pm 0.50^{3)}$

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  与对照组比较; <sup>3)</sup>  $P < 0.01$  与旋转方式2组比较

## 3 讨论

晕动病的发病被认为与前庭系统密切相关,是前庭功能失调时的综合表现,前庭系统中,半规管感受角加速度,而感受线性加速度和垂直加速度的是耳石器,耳石器的球囊(sacculus)主要感受垂直方向的加速度变化,而椭圆囊(utricle)对水平加速度敏感;另外,视觉系统,小脑,脑干网状结构,呕吐中枢等也密切参与运动病的发病过程<sup>[1]</sup>。本实验采用的大鼠晕动病旋转器按Crampton<sup>[4]</sup>报道方法仿制,评价不同刺激模式以及刺激时间对大鼠晕动病的诱发情况。

在Mitchell D等<sup>[7]</sup>的研究中,大鼠在开始的1~2d内,有“尝鲜”食用高岭土的现象,从第3天开始不再摄取高岭土,他们采用大鼠旋转刺激后24 h内高岭土的摄取量作为评价大鼠晕动病发生情况的指标。我们观察了自然条件下7 d和旋转刺激后5 d大鼠高岭土摄取情况发现,大鼠并不只是在开始的2 d内有异食高岭土现象,在以后的5 d内,仍有异食高岭土现象,并有减少的趋势,第6~7天,大鼠摄取高岭土日平均量较稳定。在旋转刺激后2 d,大鼠高岭土的摄取量增多,从第3天开始恢复到刺激前2 d的水平,和付静宜等<sup>[9]</sup>报道的较一致。故在本实验中,我们以大鼠刺激前后2 d高岭土的摄取总量的差值作为评价大鼠晕动病的发生情况的指标。

4种旋转刺激方式中,除旋转方式4组(匀速旋转),其余各组大鼠2 d高岭土摄取总量差值均显著高于对照组,其中旋转方式2组大鼠2 d高岭土摄取总量差值最高,表明诱发大鼠晕动病的效率最高,而匀速旋转刺激则不能诱发大鼠晕动病的发生。在旋转方式2模式下,

(下转第87页)

### 3 讨论

中药制剂灯盏花以其扩血管、活血化瘀而广泛应用于缺血性脑血管病的治疗。灯盏细辛注射液和灯盏花素注射液均是灯盏花中药制剂,灯盏细辛有效成分为二咖啡酰奎宁酸、焦袂康酸及灯盏乙素等黄酮类化合物,灯盏花素有效成分主要是灯盏乙素。灯盏花制剂其药理作用最主要的是扩张微小血管,改善微循环,可增加脑血流量及降低外周血管阻力。

灯盏细辛注射液和灯盏花素注射液目前广泛应用于危重病人的救治工作,李宏伟等<sup>[7]</sup>报道在临床上应用灯盏细辛注射液治疗重度颅脑损伤的病人,病人清醒质量提高、后遗症少,可作为治疗重度颅脑损伤病人的辅助药物,并认为与改善红细胞的变形性,抑制血小板的聚集,降低血液黏度,增强血液流动性有关。我们研究了灯盏花制剂的促醒作用,结果显示灯盏细辛和灯盏花素均能显著延长阈上剂量戊巴比妥钠致小鼠入睡时间,缩短睡眠持续时间;还缩短催眠剂量戊巴比妥钠所致小鼠翻正反射消失的

持续时间,灯盏花素的作用略强于灯盏细辛,提示灯盏细辛、灯盏花素具有催醒作用,具体促醒机制有待于进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 张俊,李雪松,张卫东. 中药灯盏花化学成分与药理活性研究进展[J]. 药与实践杂志, 2002,20(2):103.
- [2] 于小平. 灯盏细辛注射液治疗冠心病临床观察[J]. 实用中西医结合杂志,1998,11(12):1077.
- [3] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社. 1991,489.
- [4] 李玉娟,王瑞,陈雯,等. 不同提取工艺酸枣仁汤的药效学研究[J]. 中药材,2001,24(12):884.
- [5] 王亢,孙玲珍,刘彬,等. 不同药物对地西洋小鼠的催醒作用[J]. 徐州医学院学报. 2006,26(2):139.
- [6] 方芳,冯会,祖翠华,等. 氟马西尼对安氟烷、异氟烷和乙醚麻醉小鼠无催醒作用[J]. 徐州医学院学报,2006,26(2):140.
- [7] 李宏伟,郑俊宁,张永福,等. 灯盏细辛注射液对血流动力学影响的实验研究[J]. 世界医学杂志,2001,5(6):83.

收稿日期:2006-12-25

(上接第 79 页)

动物半规管受到交替变化的角加速度刺激,由于有垂直旋转半径的存在,产生不断变化的向心力,刺激动物的耳石系统。多种加速度的联合作用导致了大鼠晕动病的发生,这与人体所受的 Coriolis 加速度刺激相似<sup>[9]</sup>,能较好的诱发大鼠晕动病的发生。Mitchell<sup>[7]</sup>研究表明,高岭土的摄取量与大鼠的旋转刺激量存在量效关系。本实验中,旋转方式 2 组大鼠遭受 90 min 的旋转刺激较 60 min 的旋转方式 1 组和旋转方式 3 组高岭土的摄取量显著增加,也正反映了此特点。刺激模式 2 刺激时间 90 min,强度适中,符合人类晕动病发作时的实际情况,适于防晕船药物的初步筛选和晕动病机制的研究。

#### 参考文献:

- [1] 王尔贵,薛龙增,张炳新,等. 晕动病的病因及防治[J]. 听力学及言语疾病杂志,2002,10(4):276.
- [2] Takeda N, Morita M, Kubo T, et al. Histaminergic mechanism of motion sickness: neurochemical and neuropharmacological studies in rats [J]. Acta Otolaryngol, 1986, 101 (5-6): 416.

- [3] Fox RA, Daunton NG. Conditioned feeding suppression in rats produced by cross-coupled and simple motions [J]. Aviat Space Environ Med, 1982, 53(3): 218.
- [4] Crampton GH, Lucot JB. A stimulator for laboratory studies of motion sickness in cats [J]. Aviat Space Environ Med, 1985, 56(5):462.
- [5] Horii A, Takeda N, Morita M, et al. Motion sickness induced by sinusoidal linear acceleration in rats [J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1993, 501:31.
- [6] Takeda N, Horii A, Uno A, et al. A ground-based animal model of space adaptation syndrome [J]. J Vestib Res, 1996, 6(6): 4039.
- [7] Mitchell D, Krusemark ML, Hafner D. Pica: a species relevant behavioral assay of motion sickness in the rat [J]. Physiol Behav, 1977, 18(1): 125.
- [8] 付静宜,于立身,刘丽,等. 以食高岭土作为判定大鼠发生运动病指标的有效性[J]. 中国航空航天医学杂志,2003, 14(1): 39.
- [9] 王林杰,裴静琛,张洪义,等. Coriolis 加速度对人体动态姿势平衡的影响[J]. 中华航空医学杂志, 2003,14(2):83.

收稿日期:2006-05-10