

· 基础研究 ·

不同时程游泳运动对抑郁症模型大鼠行为及血清皮质醇的影响

何松彬 王小同 唐闻捷

【摘要】目的 观察不同时程游泳运动对抑郁症模型大鼠行为及血清皮质醇的影响。**方法** 选取 48 只 SD 大鼠随机分为 3 个大组,每个大组各设 3 个亚组(每个亚组 6 只大鼠),第一组观察造模时运动对大鼠的影响(造模伴运动组),包括空白对照组、造模对照组、造模伴运动组;第二组观察造模后运动对大鼠的影响(造模后运动组),包括空白对照组、造模对照组、造模后运动组;第三组观察造模前运动对大鼠的影响(造模前运动组),包括空白对照组、造模对照组、造模前运动组(造模后运动组与造模前运动组为同一组)。所有造模大鼠均给予 21 d 慢性轻度不可预见性应激,记录大鼠旷野试验、糖水试验相关数据,用放射免疫法测定血清皮质醇含量。**结果** 造模可使大鼠出现糖水摄入减少、糖水偏爱度降低,在旷野试验中水平运动能力减弱、垂直运动能力减弱、排便数增加。造模伴运动组大鼠上述现象得到抑制,造模前运动组及造模后运动组的大鼠均未能显示抑制现象,造模可使大鼠血清皮质醇含量升高,造模伴运动组及造模前运动组能有效降低血清皮质醇含量,其中造模伴运动组尤为明显。**结论** 不同时程的游泳运动对抑郁症模型大鼠行为学及血清皮质醇具有不同的影响作用;运动可以降低血清皮质醇含量,并且具有一定的累积效应;运动对抑郁症状的改变以即刻作用为主,没有长期累积作用。

【关键词】 运动训练; 抑郁症; 大鼠; 行为学; 血清皮质醇

Effects of exercise on behavior and serum cortisol in depression due to chronic mild stress HE Song-bin, WANG Xiao-tong, TANG Wen-jie. Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of exercise on behavior and serum cortisol levels in depression caused by chronic, unpredictable, mild stress (CUMS). **Methods** Forty-eight male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 3 groups: A, B and C. Each group was then divided into 3 subgroups: a blank control subgroup, a model subgroup, and an intervention subgroup. CUMS such as unpredictable forced swimming in cold water, electric stimulation of the animals' feet and shaking of the cage was used to establish a model of depression. Swimming exercise was administered as a therapeutic intervention. In group A it was administered while the animals were under stress, while in groups B and C, exercise was administered before and after the depression model had been established. Open-field test and fluid consumption data were recorded during the whole procedure. At the end of the experiment, radioimmunity assays were used to measure the levels of serum cortisol. **Results** Rats exposed to CUMS showed reduced water consumption; a preference for sucrose solutions; and decreased squares crossed, less rearing and increased bowel movement in open-field test. All of these changes were mitigated by the exercise performed while the animals were under stress, but not by exercise before or after the depression model had been established. Rats exposed to CUMS showed significant increases in serum cortisol, which was mitigated by exercise prior to and during stress. **Conclusion** Different exercise routines have different effects on behavior and serum cortisol levels in depressive rats under chronic unpredictable mild stress. Exercise has cumulative effects in decreasing the serum level of cortisol, but has only immediate effects on the behavior of depressive rats.

【Key words】 Exercise training; Depression; Rats; Behavior; Serum cortisol

在日常生活中,人们发现喜爱运动的人群中抑郁症的发生率明显低于其他人群^[1],原来患有抑郁症的患者在运动(包括主动及被动)后,抑郁症状常常可得

到缓解^[2];该现象对抑郁症的认识和治疗提供了一个线索。采用各种运动方式来改善抑郁症状已经成为一个研究热点^[3]。慢性轻度不可预见性应激抑郁模型发展于 80 年代后期,它有三个重要方面不同于其它的抑郁症模型:①应用的诱导环境与抑郁模型有较为确切的相关性;②模型的主要焦点是抑郁症的核心症状——快感缺乏;③较长的造模时间有助于观察药物治疗及其它干预治疗的长期作用^[4]。本实验利用慢

基金项目:浙江省教育厅重点研究项目(20051161);浙江省科技厅软科学项目(2006C35021)

作者单位:325000 温州,温州医学院(何松彬、王小同、唐闻捷);浙江省舟山市人民医院(何松彬)

通讯作者:王小同,Email:wangxt22@163.com

性轻度不可预见性应激刺激,造成动物抑郁状态,旨在通过观察不同时程运动对抑郁症模型大鼠行为学及血清皮质醇的影响,为运动对抑郁症的治疗提供理论依据。

材料和方法

一、动物实验及分组

实验在温州医学院动物实验室完成。选用 SD 成年雄性健康大鼠,体重 210 ~ 290 g,由温州医学院实验动物中心提供。利用敞箱实验(open-field test)进行行为学评分^[4],选取敞箱实验水平运动和垂直运动总得分 30 ~ 120 分的大鼠 48 只。饲养环境为每笼饲养 2 只,温度 20℃,湿度 50%,自由饮食水。大鼠随机分为 3 个大组,每个大组均设 3 个亚组(每个亚组 6 只大鼠)。第一组观察造模同时游泳运动对大鼠的影响(造模伴运动组),包括①空白对照组,饲养 3 周;②造模对照组,只给 21 d 造模;③造模伴运动组,造模同时给予游泳运动。第二组观察造模后游泳运动对大鼠的影响(造模后运动组),包括①空白对照组,饲养 13 周;②造模对照组,21 d 造模后不运动饲养 10 周;③造模后运动组,21 d 造模后游泳运动 10 周。第三组观察造模前游泳运动对大鼠的影响(造模前运动组),包括①空白对照组,饲养 13 周;②造模对照组,不运动饲养 10 周后 21 d 造模;③造模前运动组,游泳运动 10 周后给予 21 d 造模刺激(其中造模后运动组和造模前运动组的空白对照组为同一组)。造模及评估为同一个人,动物分组及编号由另外一个人进行,评估采用盲法。

二、抑郁大鼠模型的建立

按照 Katz 的方法^[5]:冰水游泳共 3 次(水温 4℃,每次 5 min),热应激共 3 次(箱温 45℃,每次 5 min),禁水 2 次(每次 46 h)、夹尾 2 次(每次 1 min)、电击足底 2 次(电流 1 mA,每隔 15 s 刺激 1 次,每次持续 10 s 共 6 次)、摇晃 2 次(160 次/min,每次 30 min),禁食 2 次(每次 46 h),刺激随机安排到 21 d 内完成,每日选择进行其中一项刺激。同种刺激不能连续出现,使动物不能预料刺激的发生。空白对照组不予任何刺激,造模伴运动组造模时同时给予 21 d 运动,造模后运动组造模后运动 10 周,造模前运动组造模前运动 10 周。其间进行行为学测定及糖水消耗试验。造模对照组大鼠经过 21 d 造模后,根据大鼠行为学、血清皮质醇含量指标判断模型是否成功。

三、行为学测定

敞箱实验(open-field test):敞箱装置由不透明材料制成。本实验所用敞箱为正方形,长宽各 80 cm,高 40 cm,底面由面积相等边长 16 cm 的正方形 25 块组成,白色内面,7:30 ~ 12:00 之间在安静的房间内进行

此项实验观察。将大鼠置于中心方格内,观察大鼠在 3 min 内,穿越格数(四爪均进入的方格方可计数)为水平运动得分,后肢直立次数(两前爪腾空或攀附墙壁)为垂直运动得分,记录粪便粒数,彻底清洁敞箱后再进行下 1 只大鼠的观察。

四、糖水消耗试验

糖水消耗试验^[6]:实验前,在隔噪音、安静的房间内,训练动物适应含糖饮水。每笼同时放置 2 个水瓶,第一个 24 h,两瓶均装有 1% 蔗糖水 100 ml,随后的 24 h,一个瓶装 1% 蔗糖水 100 ml,一个瓶装纯净水 100 ml。24 h 的禁食禁水后,进行动物的基础糖水/纯水消耗实验。同时给予每只大鼠事先定量好的 2 瓶水:一瓶 1% 蔗糖水 100 ml,一瓶纯水 100 ml,1 h 后,取走两瓶并称重,计算动物的糖水消耗量、纯水消耗量和糖水偏爱(糖水偏爱 = 糖水消耗量/总液体消耗量 × 100%)。

五、运动条件及运动方式

游泳池 100 cm × 60 cm × 70 cm,水深 60 cm 约为大鼠身长的 2 倍。水温(30 ± 1)℃,3 周或 10 周无负重游泳,第一天 10 min,第二天 20 min,第三天 30 min,第四天 30 min,第五天 30 min,第二周开始均持续每天 30 min,每周连续 5 d,休息 2 d。

六、血清皮质醇含量测定

实验结束后第二天上午 9:00,大鼠麻醉后,迅速从右心耳取血 1 ml,置入试管中,4℃、3 000 r/min 离心 5 min,分离血清, - 80℃ 保存待测。采用常规放射免疫法测定大鼠血清皮质醇含量。

七、统计学分析

所有数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 10.0 版软件进行统计学分析,采用 ANOVA 方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学差异。

结 果

一、造模伴运动大鼠 21 d 后大鼠糖水试验、行为学评分及血皮质醇含量测定

造模伴运动组与造模对照组比较:糖水摄入量、糖偏爱度、水平运动增多,纯水摄入量、血皮质醇含量减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);造模对照组与空白对照组比较:水平运动、垂直运动减少,粪便数增多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

二、造模后运动大鼠 13 周后大鼠糖水试验、行为评分及血皮质醇含量测定

造模后运动组与空白对照组比较:水平运动、垂直运动减少,粪便数、血清皮质醇含量增多,差异有统计学意义($P < 0.05$);造模对照组与空白对照组比较:水平运动、垂直运动减少,粪便数、血皮质醇含量增多,差

异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

三、造模前运动组 13 周后大鼠糖水试验、行为评分及血皮质醇含量测定

造模前运动组与造模对照组比较:血皮质醇含量减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);造模前运动组与空白对照组比较:垂直运动减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);造模对照组与空白对照组比较:水平运动、垂直运动减少,血清皮质醇含量增多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

讨 论

为了观察不同时程游泳运动对抑郁症模型大鼠行为学及血清皮质醇的影响,实验安排了三个不同时程运动的大组。

造模伴运动组是为了观察造模时游泳运动对大鼠的影响。行为学结果分析,造模可以引起大鼠糖水摄入减少及糖水偏爱度降低,另外,还可引起大鼠水平运动及垂直运动能力降低、排粪便数增加等,然而造模伴运动组有效抑制了上述现象的产生。结果表明,无负重自由游泳运动与造模的慢性轻度不可预见性应激相互结合之后,非但没有加重抑郁症状,反而有效地减轻了抑郁症状。慢性心理应激影响下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴,引起垂体分泌促肾上腺皮质激素增多,过量促肾上腺皮质激素则进一步促进肾上腺皮质的皮质醇分泌增加,造模后大鼠出现了血清皮质醇含量上升。然而,造模伴运动组的大鼠却出现了血清皮质醇含量下降的现象。近来有人在研究运动对大鼠抑郁症模型血浆皮质酮影响时也发现,造模时伴随运动的大鼠,其血浆、肾上腺的皮质酮含量比只在造模前运动的大鼠明显下降^[7]。这个结果表明,适量的游泳运动可以有效抑制大鼠造模应激所引起的血清皮质醇含量升高。

造模后运动组是为了观察造模后游泳运动对大鼠的影响,其中造模后运动组大鼠造模后无负重自由游泳运动了 10 周。有研究认为,造模可以影响大鼠行为及相关生理功能持续长达 3 个月左右^[8]。本项观察提示,造模后 10 周,造模对照组的大鼠仍可表现出抑郁行为及血清皮质醇含量上升。造模后运动组的大鼠未能显示出对造模引起的糖水摄入减少及糖水偏爱度减低现象的抑制作用,也未能显示出对造模引起的水平运动及垂直运动能力减低、排粪便数增加等现象的抑制。另外,造模后运动组也未有效抑制应激所引起的血皮质醇含量升高的现象。与造模伴运动组及造模前运动组相比较,血清皮质醇含量在造模后运动组明显高于上述两组。近年来的研究表明:皮质激素高水平可能并不是造成抑郁症的主要生理病理基础,只是一个现象或应激指标,而 5-HT 系统功能紊乱可能是导致抑郁症的直接原因之一^[9]。上述也提示:下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能、5-HT 系统功能在抑郁症的发展过程中可能有着不同的影响机制。

造模前运动组是为了观察造模前运动对大鼠的影响,其中造模前运动组大鼠造模前无负重自由游泳运动了 10 周。本研究表明,造模前运动组大鼠未能显示出对造模引起的糖水摄入减少及糖水偏爱度降低这一现象的抑制作用,也未能表现出对造模引起的水平运动及垂直运动能力降低、排粪便数增加等现象的抑制。但是,造模前运动组却有效抑制应激所引起的血清皮质醇含量升高的现象,出现了血皮质醇改变与大鼠行为改变分离现象。可能存在以下几种情况:①应激引起大鼠抑郁症时出现的血皮质醇升高不是大鼠行为改变的生理原因,应激引起大鼠抑郁症状可能具有更复杂的机制;②运动可以改变下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的功能,并且具有一定的累积效应,但是运动对抑郁症状的改变以即刻作用为主,没有长期累积作用。

表 1 各组大鼠糖水试验、行为评分及血清皮质醇含量($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	糖水摄入 (ml)	纯水摄入 (ml)	糖偏爱度 (%)	水平运动 (分)	垂直运动 (分)	粪便数 (颗)	血清皮质醇 ($\mu\text{g/L}$)
造模伴运动组								
空白对照组	6	12.17 $\pm$ 9.66	10.83 $\pm$ 6.64	0.48 $\pm$ 0.35	54.16 $\pm$ 9.13 ^a	14.00 $\pm$ 3.84 ^a	1.50 $\pm$ 1.97 ^a	7.20 $\pm$ 2.96
造模对照组	6	10.00 $\pm$ 5.47 ^b	16.67 $\pm$ 4.08 ^b	0.36 $\pm$ 0.12 ^b	15.00 $\pm$ 10.91 ^{ab}	5.00 $\pm$ 5.02 ^a	5.67 $\pm$ 1.03 ^a	9.78 $\pm$ 3.30 ^b
造模伴运动组	6	20.83 $\pm$ 8.01 ^b	8.33 $\pm$ 6.05 ^b	0.70 $\pm$ 0.20 ^b	38.83 $\pm$ 18.43 ^b	9.50 $\pm$ 3.67	3.67 $\pm$ 3.01	6.40 $\pm$ 3.40 ^b
造模后运动组								
空白对照组	6	10.83 $\pm$ 5.19	9.33 $\pm$ 4.58	0.53 $\pm$ 0.21	59.16 $\pm$ 9.45 ^{ab}	18.67 $\pm$ 2.94 ^{ab}	1.16 $\pm$ 1.83 ^{ab}	6.79 $\pm$ 2.34 ^{ab}
造模对照组	6	15.83 $\pm$ 3.87	7.16 $\pm$ 4.53	0.70 $\pm$ 0.14	32.50 $\pm$ 12.97 ^a	9.17 $\pm$ 4.07 ^a	5.33 $\pm$ 2.80 ^a	11.57 $\pm$ 1.67 ^a
造模后运动组	6	15.17 $\pm$ 5.91	7.83 $\pm$ 7.88	0.69 $\pm$ 0.30	41.50 $\pm$ 24.32 ^b	11.67 $\pm$ 4.84 ^b	4.00 $\pm$ 1.80 ^b	10.96 $\pm$ 2.26 ^b
造模前运动组								
空白对照组	6	10.83 $\pm$ 5.19	9.33 $\pm$ 4.58	0.53 $\pm$ 0.21	59.16 $\pm$ 9.45 ^a	18.67 $\pm$ 2.94 ^{ab}	1.16 $\pm$ 1.83	6.79 $\pm$ 2.34 ^a
造模对照组	6	15.67 $\pm$ 6.28	7.00 $\pm$ 6.32	0.69 $\pm$ 0.27	39.50 $\pm$ 10.05 ^a	8.83 $\pm$ 1.60 ^a	2.17 $\pm$ 2.40	9.96 $\pm$ 0.56 ^{ac}
造模前运动组	6	14.50 $\pm$ 5.16	6.50 $\pm$ 4.59	0.68 $\pm$ 0.21	45.17 $\pm$ 22.07	10.00 $\pm$ 5.93 ^b	2.33 $\pm$ 2.94	8.33 $\pm$ 0.59 ^c

注:两组之间比较,^a $P < 0.05$;两组之间比较,^b $P < 0.05$;两组之间比较,^c $P < 0.05$

综上所述,不同时程的运动对抑郁症模型大鼠行为学及血清皮质醇具有不同的影响作用。运动可以降低血清皮质醇含量,并且具有一定的累积效应;运动对抑郁症状的改变以即刻作用为主,没有长期累积作用。

参 考 文 献

- [1] 杨松涛,龙云芳,黄宇霞. 太极拳运动对中老年人心理和自主神经功能的影响. 中华物理医学与康复杂志,2004,6:348-350.
- [2] 李韵. 早期功能训练对脑卒中后心理康复的疗效观察. 中华物理医学与康复杂志,2004,4:241-242.
- [3] Sarbadhikari SN, Saha AK. Moderate exercise and chronic stress produce counteractive effects on different areas of the brain by acting through various neurotransmitter receptor subtypes: a hypothesis. Theor Biol Med Model, 2006,3:33.
- [4] Kennett GA, Dickinson SL, Curzon G. Enhancement of some 5-HT-dependent behavioural responses following repeated immobilization in

rats. Brain Res, 1985, 330:253-263.

- [5] Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. Neurosci Biobehav Rev, 1981, 5:247-251.
- [6] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. Psychopharmacology, 1987, 93:358-364.
- [7] 崔冬雪,季浏,刘建国,等. 游泳锻炼对抑郁症大鼠海马及 HPAA 功能影响的研究. 天津体育学院学报, 2006, 21:293-296.
- [8] Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. Neuropsychobiology, 2005, 52:90-110.
- [9] 潘玉芹,林文娟. 海马 5-羟色胺系统与抑郁症. 中国行为医学科学, 2006, 15:379-380.

(修回日期:2008-03-19)

(本文编辑:阮仕衡)

· 短篇论著 ·

2 型糖尿病患者 F 波检测对神经病变早期诊断的临床意义

李志红 张云良

神经病变是糖尿病的常见并发症之一,是引起糖尿病致残、生命质量下降的最常见的原因。神经病变中,以多发性周围神经病变(diabetes peripheral neuropathy, DPN)最为多见。肌电图检测对诊断糖尿病神经病变具有重要意义^[1]。周围神经传导速度(peripheral nerve conduction velocity, PNCV)的测定只能了解患者神经远端的传导功能,而 F 波的测定对判断整个运动神经的功能,特别是神经近端的功能有重要意义。本研究对同期门诊及住院的 138 例 2 型糖尿病患者肌电图测定结果进行回顾性分析,以探讨 F 波异常对早期诊断 DPN 的价值。

一、对象与方法

1. 对象:收集 2003 年 10 月至 2005 年 10 月于内分泌科门诊及住院治疗的 2 型糖尿病患者 138 例,诊断均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[2]。按糖尿病病程分为≤5 年组和>5 年组。≤5 年组 72 例中,男 38 例,女 34 例;年龄 39~68 岁,平均年龄 52.4 岁;病程 15 d~5 年,平均 3.7 年;空腹血糖 6.1~14.4 mmol/L,平均 10.3 mmol/L;糖化血红蛋白 7.1%~12.1%,平均 8.2%;体重指数 22.1~26.3 kg/m²,平均 25.1 kg/m²。>5 年组 66 例中,男 37 例,女 29 例;年龄 41~87 岁,平均年龄 63.5 岁;病程 6.9~21 年,平均 9.7 年;空腹血糖 6.3~21.4 mmol/L,平均 13.8 mmol/L;糖化血红蛋白 6.7%~14.0%,平均 8.6%;体重指数 21.9~25.9 kg/m²,平均 24.9 kg/m²。在所选研究对象 138 例中,有周围神经症状及体征者 109 例(临床表现为双侧肢体远端麻痹、疼痛、异常感觉和双侧跟腱反射减退或消失,或者双侧内踝振动觉减弱),无上述多发神经症状及体征者 29 例。

2. 检测方法:所有患者均采用 Viking Ivd 肌电图诱发电位

仪(美国产),测定正中神经(median nerve, MN)、尺神经(ulnar nerve, UN)、腓总神经(common peroneal nerve, CPN)、胫神经(tibial nerve, TN)的运动神经传导速度(motor conduction velocity, MCV)和正中神经、尺神经、腓浅神经(superficial peroneal nerve, SPN)的感觉神经传导速度(sensory conduction velocity, SCV),并进行尺神经 F 波检查,用表面电极从小指展肌记录。由专人检测,室温保持在 21~25℃,被检测者肢体温度保持在 34.5℃。

正常值:① MCV 检测,正中神经由肘至腕,正常值≥50 m/s;尺神经由肘至腕,正常值≥50 m/s;腓总神经由腓骨小头至外踝,正常值≥40 m/s;胫神经由腓至踝,正常值≥40 m/s。② SCV 检测,正中神经由食指至腕,正常值≥50 m/s;尺神经由小指至腕,正常值≥50 m/s;腓浅神经由腓骨中段至足背,正常值≥45 m/s。低于上述各值为 PNCV 异常^[3]。③ F 波潜伏期是指从刺激伪差到 F 波起始部位的时间,最短潜伏期(F latency minimum, Flmin)正常值 25.4~29.8 ms, F 波传导速度(F wave conduction velocity, Fwcv)正常值 46.7~65.9 m/s,反复刺激未能引出 F 波、Flmin 超过上限或 Fwcv 低于下限为异常^[4]。

3. 统计学分析:计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较应用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,应用 SAS 统计软件分析。

二、结果

>5 年组较≤5 年组的 F 波潜伏时间明显变长, F 波传导速度明显减慢,差异均有统计学意义($P < 0.05$),正中神经、尺神经、胫神经及腓总神经的运动神经传导速度及正中神经、尺神经及腓浅神经的感觉神经速度均明显减慢($P < 0.05$ 或 0.01),见表 1。