

· 研究论文 ·

幼年注射氟西汀诱导的成年昆明种小鼠抑郁模型和胍丁胺抗抑郁活性

蒋先仲, 刘艳芹, 张有志, 张黎明, 李 锦, 李云峰*

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 幼年雄性昆明种小鼠 (出生后第 4 天到第 21 天) 连续给予氟西汀 ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ip, qd), 给药结束后将其正常饲养至成年 (出生后约 10 周)。研究其行为学改变, 以及慢性给予胍丁胺抗抑郁效应及其对海马腺苷酸环化酶 (AC) 活性的影响。研究发现, 幼年注射氟西汀的小鼠成年后在开场实验中活动显著减少, 而在新奇抑制摄食实验中进食潜伏期明显延长, 在小鼠悬尾实验中显著延长小鼠不动时间, 表现出“抑郁样”行为改变。胍丁胺连续给药 ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, bid) 3 周后显著增加幼年注射氟西汀成年小鼠的开场活动次数, 并缩短其摄食潜伏期。单次给予胍丁胺 ($40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig) 在小鼠悬尾实验中能显著缩短模型小鼠的累计不动时间, 而在放射免疫实验中显著增强海马 AC 活性。上述结果表明, 幼年小鼠长期给予氟西汀能致小鼠成年后“抑郁样”行为改变, 胍丁胺在该模型动物上则表现出抗抑郁活性, 并且可能与增强海马 AC 活性有关。

关键词: 胍丁胺; 氟西汀; 抗抑郁药; 动物模型; 腺苷酸环化酶

中图分类号: R964

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 07-0716-06

Neonatal fluoxetine exposure induced depression-like behaviors in the adult Kunming mice and the antidepressant-like effect of agmatine

JIANG Xian-zhong, LIU Yan-qin, ZHANG You-zhi, ZHANG Li-ming, LI Jin, LI Yun-feng*

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: This study is to explore a behavioral and pathological model for depression in mice, and evaluate the anti-depressant-like effect of agmatine. Neonatal Kunming mice were treated with fluoxetine ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ip, qd) for 17 d (between day 4 and 21 after birth), and then the mice were normally housed till being adult (about 10 weeks after birth). The behaviors of the mice were measured by using open-field test, novelty suppressed feeding test and tail-suspension test. Hippocampal adenylate cyclase (AC) activity was measured by radioimmunoassay. Neonatal exposure to fluoxetine induced a “depression-like” behaviors in the adult mice, shown as the decreased locomotor activity, increased feeding latency and immobility time in the open-field test, novelty suppressed feeding test, and tail-suspension test, respectively. Chronic agmatine treatment ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, bid) for 3 weeks significantly increased the locomotor activity, and decreased the feeding latency in the neonatal fluoxetine exposed mice. Furthermore, single treatment with agmatine ($40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig) also decreased the immobility time in the tail-suspension test, and increased the hippocampal AC activity in the mice. These results indicate that neonatal exposure to fluoxetine induces depressive-like behaviors in the adult mice. Agmatine reverses these behaviors, which may be closely related to the enhancement of the hippocampal AC activity.

Key words: agmatine; fluoxetine; antidepressant; animal model; adenylate cyclase

收稿日期: 2008-12-17.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30300419, 30400600, 30472018); 全军医药卫生科研基金 (06MA304); 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 资助项目 (2007CB512307); 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 资助项目 (2008AA02Z402).

*通讯作者 Tel: 86-10-66874606, E-mail: lyf619@yahoo.com.cn

抑郁症是基因和环境 (例如应激) 相互作用的结果, 然而目前绝大多数抑郁动物模型均采用正常动物, 尽管可以较好地评价抗抑郁药的活性, 但不能较好地用于探讨抑郁症的发生和病理改变。这些模型忽略了基因因素, 因而并不能成为更合适的动物

模型, 发展更好的 (包括能较好反映基因作用) 动物病理模型在 21 世纪初被美国国立卫生研究院列为抑郁症研究中优先发展的方向之一^[1]。

研究表明, 孕妇或青少年服用一线抗抑郁药, 例如氟西汀 (fluoxetine, FLU), 能增加胎儿或青少年成年后自杀或暴力倾向^[2]。2004 年, Ansorge 等^[3]研究发现幼年 SWR 小鼠注射 FLU 导致小鼠成年后在开场实验 (open field test; OFT) 中活动路程和活动时间均明显减少, 在高架十字迷宫检测 (elevated plus-maze) 模型中总入臂次数减少等行为改变。幼年给予选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 可以延长 Wistar 大鼠成年后强迫游泳不动时间^[4]。幼年给予 SSRI 可以使 LE 大鼠 (Long Evans rats) 成年后自发活动显著降低, 且能使成年后的雄性 LE 大鼠交配潜伏期显著延长, 性欲显著降低^[5]。本文就此考察幼年昆明种小鼠长期注射 FLU 待其成年后是否有抑郁样行为变化 (分别以开场实验检测探究及自主活动性; 以新奇抑制摄食实验检测行为冲突状态; 以小鼠悬尾实验检测急性“绝望”行为)。

胍丁胺 (agmatine, AGM) 被认为是一种新型的神经递质和/或调质, 在神经活动调节中具有重要的作用。外源性给予 AGM 在大、小鼠行为模型上均具有显著抗抑郁活性, 但是其抗抑郁活性的精细机制尚未阐明。研究表明, 其抗抑郁活性可能与脑内某些单胺受体有关^[6-8]。另外, 其抗抑郁活性还与神经元保护、促进神经元再生作用密切相关^[9, 10]。由于单胺受体及 AC 活性对神经元保护和神经元再生有着重要的影响, 且经典的抗抑郁药对脑内 AC 在离体和整体水平均有调节作用, 并且激活脑内 cAMP-CREB (cAMP response element-binding protein, cAMP 反应元件结合蛋白) 通路, 这也被认为是抗抑郁药作用的重要机制^[11, 12]。因此, 为深入探讨 AGM 抗抑郁作用精细机制, 本研究采用小鼠悬尾实验和放射免疫实验, 考察 AGM 对造模小鼠行为变化和脑内海马区腺苷酸环化酶活性的影响, 进而为明确 AGM 抗抑郁作用的精细机制作出探索。

材料与方法

试剂 FLU 购自常州第四制药厂; AGM 由本所化学合成室提供, 纯度大于 99%; ¹²⁵I-cAMP 放射免疫测定试剂盒购自上海中医药大学核医学实验室; BCA 蛋白定量试剂盒购自北京普利莱生物技术有限公司; 智能化 γ -计数器 (FT-646A1, 中国核工业公司

北京核仪器厂)。

动物 昆明种小鼠 (二级, 动物合格证号: BDW95007), 军事医学科学院实验动物中心提供。

抑郁模型小鼠的制备 选取成年 (30~34 g) 昆明种小鼠 (雌雄各数只), 按一雄两雌合笼配种, 配种期间, 正常饲养并注意保持饲养环境的安静以及合适的温湿度, 并保持水料的新鲜以及垫料的干净和干燥。约一周左右后将雄性小鼠取出并继续正常饲养雌性小鼠, 并随时观察雌性小鼠的怀孕状况, 从配种到生下幼鼠约需 3 周, 在幼鼠出生前几天将孕鼠单笼饲养。从幼鼠出生后第 4 天开始腹腔注射生理盐水 (qd, 空白组) 和 FLU (10 mg·kg⁻¹, qd, 模型组), 连续给药至出生后第 21 天。在此期间正常哺乳, 并保持良好的饲养环境。停止给药后第 2 天, 将母鼠及雌性幼鼠取出, 仅留下雄性幼鼠并正常饲养至其成年 (出生后约 10 周)。

模型小鼠的行为测试

开场实验 (open-field test, OFT) 参照文献^[13]方法并做适当改动: 将直径为 1 m 的圆形立筒的底面平均分成 16 个面积相等的小格, 将小鼠在安静的暗环境下放入立筒后观察小鼠 5 min 内的活动状况, 以小鼠穿越的格数为评判标准来评价小鼠的活动状况。

新奇抑制摄食实验 (novelty suppressed feeding test, NSFT) 参照文献^[14]方法并作适当修改: 小鼠禁食 (不禁水) 48 h 后, 在安静、光线比较暗的环境下将其放入 30 cm × 25 cm × 25 cm 的方形有机玻璃箱中, 箱底均匀铺上薄层垫料, 并于玻璃箱底面的中央事先放好数粒长短和数目一致的颗粒饲料, 观察 5 min 内小鼠的进食潜伏期, 摄食标准为咬并咀嚼食物, 嗅闻或玩弄食物均不计为摄食。

AGM 对模型小鼠慢性处理后的行为测试 将实验小鼠随机分为对照组 (幼年注射生理盐水的成年雄性小鼠)、模型组、模型 + FLU 组、模型 + AGM 组 (后 3 组均为幼年注射 FLU 的成年雄性小鼠); 对照组和模型组均给予蒸馏水, 后两组分别给予 FLU (10 mg·kg⁻¹) 和 AGM (10 mg·kg⁻¹), 蒸馏水和上述两种药物均为灌胃给药 (ig), 每天 2 次, 连续给药 3 周, 最后一次给药 24 h 后采用 OFT 和 NSFT 进行行为测试。

小鼠悬尾实验 (tail-suspension test, TST) 将实验小鼠按母系来源随机分为对照组、对照 + FLU 组、模型组、模型 + FLU 组、模型 + AGM 组 (对照组为幼年注射生理盐水的成年雄性小鼠; 模型组为幼年注射 FLU 的成年雄性小鼠); FLU (10 mg·kg⁻¹, ig) 或

AGM ($40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig) 参考文献^[15]给药一次。将实验小鼠提前一天放进测试用房, 于次日 9:00~12:00 am 在安静的环境下进行悬尾测试, 在灌胃给药 60 min 后, 将小鼠尾部距末端约 2 cm 处用夹子固定, 使其倒挂在 $20 \text{ cm} \times 25 \text{ cm} \times 25 \text{ cm}$ 的箱内, 头距箱底面约 5 cm。共悬挂 6 min 进行观察, 累计后 4 min 内的不动时间。

AGM 单次给药后海马的 AC 活性测定 给药方法同“悬尾实验”, 各实验组小鼠单次灌胃给药 60 min 后将每组 5 只实验动物直接活杀取脑, 参见文献^[8]方法进行海马突触膜蛋白的提取, 将海马组织加入 2 mL 的标准介质液 ($0.16 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 蔗糖, $25 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ Tris, $2.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ MgSO_4 , $0.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ EGTA, $0.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ DTT; pH 7.8), 在冰浴条件下匀浆后, 4°C , $2\,500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min。取上清液, $10\,400 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 20 min (4°C)。取沉淀, 以标准介质液 8 mL 悬浮, $6\,500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 20 min (4°C)。取沉淀, 脑组织缓冲液 ($5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ Tris, $0.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ EGTA, $0.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ DTT; pH 7.5) 4 mL 悬浮, $10\,400 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 20 min (4°C)。取沉淀, 加脑组织缓冲液 8 mL 悬浮后同样离心 20 min。取沉淀 (突触膜) 用溶膜缓冲液 ($0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HEPES, $0.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ MgCl_2 , $0.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ DTT, $0.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ PMSF; pH 7.5) 2 mL 悬浮。BCA 法测定蛋白浓度后置 -70°C 冰箱保存。然后用放射免疫方法检测海马组织 AC 活性。首先取反应管, 均加入反应液 ($15 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ HEPES, $5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ MgCl_2 , $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ EGTA, $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ DTT, $60 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaCl, $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氨茶碱, $0.5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸肌酸, $0.14 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸肌酸激酶; pH 7.5) $100 \mu\text{L}$, 其中氨茶碱用于抑制磷酸二酯酶活性。然后各管分别加入各组海马突触膜蛋白 $20 \mu\text{g}$, 用 ^{125}I -cAMP 放射免疫测定试剂盒测量各反应管中的 cAMP 含量, 测定过程严格按照试剂盒要求进行, 反应结束后, $8\,000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 小心吸去上清液, 留沉淀。在 γ -计数器上测定沉淀的 cpm 值。根据标准曲线计算 cAMP 的产生量 (整个测定过程除有相应温度要求外均在冰浴中进行)。

统计学处理 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析并组间 Tukey 检验, 运用 Prism 4 统计软件进行处理。

结果

1 幼年注射 FLU 对小鼠成年后行为的影响

在 OPT 行为检测中, 幼年注射 FLU 小鼠 (模型组, model) 较之幼年注射生理盐水小鼠 (对照组,

control) 穿格次数显著减少, 模型组数据符合正态分布, 提示自主和探究活动低下。在 NSFT 行为检测中, 模型组小鼠较之对照组小鼠的摄食潜伏期显著延长, 上述结果提示模型组小鼠具有“抑郁样”行为改变 (表 1)。

2 AGM 慢性给药对模型小鼠抑郁样行为的影响

从图 1 中, 模型组与对照组比较穿格次数显著减少, 慢性给予 AGM ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, bid) 或 FLU ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, bid) 使小鼠的自主活动性显著增加, 表现为穿格数显著增加。在 NSFT 实验中, 模型组较对照组的摄食潜伏期要显著延长, 而经 FLU 和 AGM 慢性给药处理后小鼠的进食潜伏期显著缩短。提示经过 AGM 或 FLU 慢性给药 3 周后均能显著改善模型小鼠的“抑郁样”行为 (图 2)。

3 AGM 单次给药对模型小鼠悬尾不动时间的影响

对照组小鼠单次灌胃 FLU $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 显著缩短悬尾不动时间。而模型组小鼠单次灌胃给予蒸馏水与对照组小鼠单次灌胃给予蒸馏水相比累计不动时间显著延长, 提示幼年小鼠 FLU 处理导致成年在绝望行为中出现抑郁样改变。单次给予 AGM $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 FLU $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能显著逆转模型小鼠累计不动时间的延长。提示 AGM 和 FLU 在模型小鼠上表现出抗抑郁活性 (图 3)。

Table 1 Effect of neonatal exposure to fluoxetine on the behaviors in open-field test and novelty suppressed feeding test in the adult mice

Group	Number of crossed grids	Feeding latency/s
Control	111 ± 54	37 ± 16
Model	$79 \pm 33^*$	$60 \pm 26^*$

$\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$ vs control group, $n = 34$ in the control group, $n = 57$ in the model group

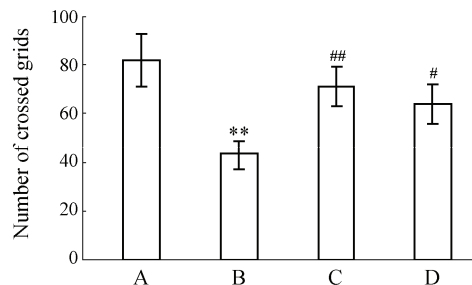


Figure 1 Effect of chronic treatment with AGM or FLU on open-field behaviors in the neonatal fluoxetine-treated mice. The mice were treated with AGM ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, bid) or FLU ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, bid) for 3 weeks, and the open-field test was processed 24 h after the last treatments. A: Control + vehicle; B: Model + vehicle; C: Model + FLU $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; D: Model + AGM $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. $n = 14$, $\bar{x} \pm s$. ** $P < 0.01$ vs A group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs B group

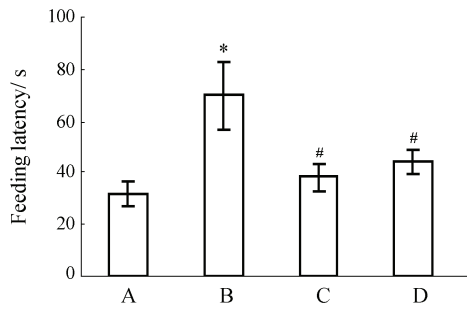


Figure 2 Effect of chronic treatment with AGM or FLU on the novelty suppressed feeding test in the neonatal fluoxetine-treated mice. The mice were treated with AGM ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, bid) or FLU ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, bid) for 3 weeks, and the novelty suppressed feeding test was processed 24 h after the last treatments. A: Control+vehicle; B: Model+vehicle; C: Model+FLU $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; D: Model+AGM $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. $n = 14$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$ vs A group; # $P < 0.05$ vs B group

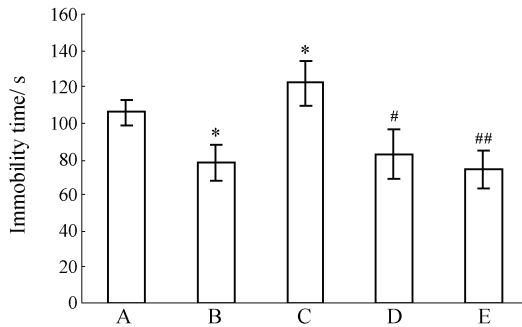


Figure 3 Effect of AGM on the immobility time in tail-suspension test in the neonatal fluoxetine treated mice. The mice were treated with AGM ($40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, qd) or FLU ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, qd), and the tail-suspension test was processed. A: Control+vehicle; B: Control+FLU $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; C: Model+vehicle; D: Model+FLU $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; E: Model+AGM $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. $n = 10$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$ vs A group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs C group

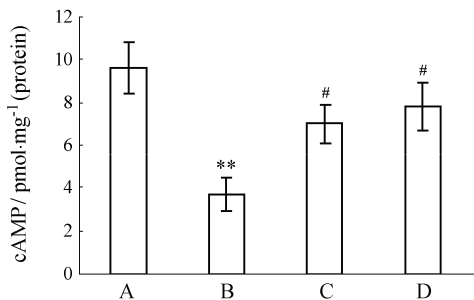


Figure 4 Effect of AGM on the AC activity in the synapse membrane extracted from hippocampus of the mice *in vitro*. A: Control+vehicle; B: Model+vehicle; C: Model+FLU $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; D: Model+AGM $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$. ** $P < 0.01$ vs A group; # $P < 0.05$ vs B group

4 AGM 单次给药对模型小鼠海马区的 AC 活性的影响

模型小鼠海马区 AC 活性比对照组显著降低, 而经过急性给药 (AGM $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 FLU $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 后能显著提高模型组小鼠的海马 AC 活性 (图 4)。提示海马 AC 活性与小鼠的行为变化有紧密联系。

讨论

相关研究发现, 5-HT 转运蛋白 (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT) 和脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的基因多态性是抑郁症发生的重要遗传学因素之一^[16-19]。5-HTT 表达的下调与人类 (包括啮齿类动物) 的情绪变化有紧密联系, 但其具体机制仍不清楚。

Ansoerge 等^[3]研究发现, 幼年小鼠注射 FLU 导致小鼠成年后 5-HTT 表达低下, 且该幼年注射 FLU 的小鼠成年后有类似抑郁样的行为改变, 这是否提示 5-HTT 低下是抑郁样行为发生的重要机制之一? 幼年动物长期给予 5-HT 重摄取抑制剂能否使其 5-HTT 表达下调, 进而影响到成年小鼠的 5-HTT 正常表达而致成年小鼠行为改变? 幼年小鼠注射 FLU 致小鼠成年后抑郁样行为改变的建模方法虽多有报道, 但所采用的检测方法有许多差异, 所取得的研究结果也并不一致, 甚至存在相反的结果, 尚未成为一种成熟的行为模型。为进一步明确和深入探讨该模型 (包括采用不同的行为学检测指标和 AC 活性检测), 并利用该模型研究胍丁胺的抗抑郁活性 (国内外均未见报道)。本研究应用 FLU ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ip, qd) 于幼年昆明种小鼠, 待小鼠成年后用 OFT 和 NSFT 来评价小鼠的行为变化。结果表明, 模型小鼠在 OFT 测试中活动性明显降低, 提示动物自主活动反应降低, 探究兴趣缺失。在 NSFT 测试中, 模型组小鼠的进食潜伏期明显延长。而 NSFT 反映摄食欲望与对环境恐惧的冲突行为 (焦虑状态), 慢性 (非急性) 给予抗抑郁药可以逆转该行为, 可以较好地反映抗抑郁药物的慢性作用^[20]。该实验中模型组小鼠的进食潜伏期明显延长, 提示动物处于焦虑冲突状态。另外模型组小鼠成年后悬尾累计不动时间显著延长。上述行为研究提示, 幼年注射 5-HT 重摄取抑制剂 FLU 可以导致小鼠成年后出现自主活动和探究行为减少, “行为绝望”时间延长, 以及焦虑冲突状态, 这与临床上抑郁症患者的行为表现具有一致性, 即抑郁样行为。也与一些临床报道相符, 即孕妇或青少年服用 FLU 能增加胎儿或青少年成年后自杀或暴力倾向^[2]。

本研究中采用 AGM $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (前期研究发现该剂量在慢性给药中能显著缩短悬尾小鼠和强迫游泳小鼠的累计不动时间) 灌胃给药3周对抑郁样小鼠的行为影响, 结果发现 AGM ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, bid) 和 FLU ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, bid) 均能显著增加 OFT 中小鼠的活动频次及缩短 NSFT 中小鼠的进食潜伏期。这提示 AGM 和 FLU 均能显著改善模型组小鼠的抑郁样行为。另外在单次急性给药中也发现, AGM ($40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ig, 剂量参考文献^[11]) 能显著缩短悬尾小鼠的累计不动时间, 表现出抗抑郁活性。本研究中没有在行为实验中单设对照+AGM 实验组, 事实上, 作者前期已经取得了一些相关研究数据, 证实在正常成年大、小鼠上胍丁胺具有抗抑郁活性, 并且对自主活动无影响^[8-11]。但前期采用的是正常动物, 而不是采用出现“抑郁样”行为改变的病理性动物模型。采用正常动物的行为模型忽略了基因等因素而不能成为真正好的动物模型 (即不能同时满足表观有效性、预测有效性和结构有效性), 本研究采用的模型可以更客观地研究 AGM 的效应和机制。

当前抑郁症研究的重点已经转向关注抗抑郁药的长期作用机制和抑郁症的根本病理生理学的研究。与抑郁症相关的信号通路及转录因子的调节是抗抑郁药长期作用的一个中心环节。CREB 是这些相关信号通路中的一个交汇点, 对胞内的生化过程有着重要的影响。海马 AC-cAMP-CREB 通路被认为是抗抑郁药行为效应的重要机制之一, 增强该通路的药物 rolipram 的抗抑郁活性也得到广泛证实^[21]。因此, 为明确本模型中海马 AC-cAMP-CREB 通路与 AGM 行为活性的关系, 作者继续检测了 AC 活性。研究证实, 幼年 FLU 注射的模型组小鼠海马 AC 活性显著降低, 单次给予 AGM ($40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 在具有抗抑郁活性的同时显著增强 AC 活性。而本室的前期研究发现, AGM 在抗抑郁作用同时对大鼠前额皮层 AC 也有显著激活作用^[8]。上述研究进一步提示, AC-cAMP-CREB 通路功能改变与抑郁症发生及 AGM 的抗抑郁活性有密切关系。

本研究采用给予幼年小鼠 FLU 诱导成年小鼠抑郁症的行为病理模型, 为抑郁模型的构建与成熟应用提供了进一步的证据。利用该模型进一步证实了 AGM 抗抑郁作用, 国内外均未见报道。这也为临床上孕妇和幼儿禁服或少服 SSRI 类药物提供了理论和实验依据, 也为 AGM 的新药开发与机制研究提供了更充实的证据。

References

- [1] Nestler EJ, Gould E, Manji H, et al. Preclinical models: status of basic research in depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52: 503–528.
- [2] Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs human monoamine transporter binding profile of escitalopram and *R*-fluoxetine [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50: 345–350.
- [3] Ansorge MS, Zhou M, Lira A, et al. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice [J]. *Science*, 2004, 306: 879–881.
- [4] Hansen HH, Sanchez C, Meier E. Neonatal administration of the selective serotonin reuptake inhibitor Lu 10-134-C increases forced swimming-induced immobility in adult rats: a putative animal model of depression? [J]. *JPET*, 1997, 283: 1333–1341.
- [5] Dorota M, Kimberly LS, David C, et al. Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31: 47–57.
- [6] Andrea D, Zomkowski A, Oscar Rosa A. Evidence for serotonin receptor subtypes involvement in agmatine antidepressant-like effect in the mouse forced swimming test [J]. *Brain Res*, 2004, 1023: 253–263.
- [7] Andrea D, Zomkowski AD, Santos AR, et al. Evidence for the involvement of the opioid system in the agmatine antidepressant-like effect in the forced swimming test [J]. *Brain Res*, 2005, 381: 279–283.
- [8] Jiang XZ, Li YF, Zhang YZ, et al. 5-HT_{1A/1B} receptors, α_2 -adrenoceptors and the post-receptor adenylate cyclase activation in brain are involved in the antidepressant-like action of agmatine [J]. *Acta Pharm Sin (药理学报)*, 2008, 43: 467–473.
- [9] Li YF, Liu YQ, Huang WC, et al. Cytoprotective is one of the common action pathways for antidepressants [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24: 996–1000.
- [10] Li YF, Chen HX, Liu Y, et al. Agmatine increases proliferation of cultured hippocampal progenitor cells and hippocampal neurogenesis in chronically stressed mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27: 1395–1400.
- [11] Li YF, Gong ZH, Cao JB, et al. Antidepressant-like effect of agmatine and its possible mechanism [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 469: 81–88.
- [12] Li YF, Luo ZP. Depression: neuron lesion and neurogenesis down-regulation [J]. *Acta Pharm Sin (药理学报)*, 2004, 39: 949–953.
- [13] Thyssen SM, Hockl PF, Chamson A, et al. Effects of polyamines on the release of gona dotropin-releasing hormone and gona dotropins in developing female rats [J]. *Exp Biol*

- Med, 2002, 227: 276-281.
- [14] Ferry X, Landry Y. Agmatine: amastoparan-like activity related to direct activation of heterotrimeric G proteins [J]. Eur J Pharmacol, 2002, 435: 19-26.
- [15] Boronat MA, Olmos G, Garcia S. Attenuation of tolerance to opioid induced antinociception and protection against morphine induced decrease of neurofilament proteins by idazoxan and other 12 imidazoline ligands [J]. Br J Pharmacol, 1998, 125: 175-185.
- [16] Jacobs BL. Adult brain neurogenesis and depression [J]. Brain Behav Immun, 2002, 16: 602-609.
- [17] Kempermann G. Regulation of adult hippocampal neurogenesis implications for novel theories of major depression [J]. Bipolar Disord, 2002, 4: 17-33.
- [18] Dogan O, Yuksel N, Ergun MA, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms and sertraline response in major depression patients [J]. Genet Test, 2008, 12: 225-231.
- [19] Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant action: another piece of evidence from pharmacogenetics [J]. Pharmacogenomics, 2008, 9: 1353-1358.
- [20] Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior [J]. Behav Pharmacol, 2007, 18: 391-418.
- [21] Castrén E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs [J]. Curr Opin Pharmacol, 2004, 4: 58-64.

欢迎订阅 2010 年《药学报》

《药学报》(CN: 11-2163/R, ISSN: 0513-4870) 是由中国药学会主办、中国医学科学院药物研究所承办、国内外公开发行的药学综合性学术期刊。辟有栏目: 述评和综述、研究论文、研究简报、学术动态。本刊自 1953 年创刊以来, 一直报道药学领域原始性、创新性科研成果, 旨在促进国内外学术交流。刊登论文内容包括药理学、合成药物化学、天然药物化学、药物分析学、药剂学、生药学等。

《药学报》为我国自然科学核心期刊, 据中国科学引文数据库的数据库的统计数据, 在中国科技核心期刊排行榜中, 《药学报》名列前茅, 在药学类期刊中居首位; 本刊已被世界主要检索系统收录, 为我国药学界高水平的学术刊物, 在国际上享有一定知名度。本刊 1999 年荣获首届“国家期刊奖”, 2001 年入选中国期刊方阵“双高”(高知名度、高学术水平) 期刊; 2002 年被评为第二届“国家期刊奖百种重点科技期刊”, 并荣获第三届“中国科技优秀期刊奖”二等奖; 2002~2007 年连续 6 届荣获“百种中国杰出学术期刊”称号; 2008, 2009 年获得中国科协精品科技期刊工程项目资助(B类)。

本刊为 112 页, 月刊, 大 16 开本。每期定价 30 元, 全年定价 360 元。国内邮发代码: 2-233, 国外代码: M105。欢迎广大作者踊跃投稿, 欢迎广大读者订阅。可采用的订阅方式如下:

- 通过当地邮局;
- 通过 E-mail (yxxb@imm.ac.cn) 或从网上 (www.yxxb.com.cn) 下载订阅单, 填好后寄至编辑部;
- 通过本刊编辑部, 联系人: 李淑芬、张晓晔

电话: 86-10-63165208, 传真: 86-10-63026192

编辑部地址: 北京市先农坛街 1 号《药学报》编辑部

邮编: 100050