

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01119

模拟晕船大鼠晕船行为学指标的筛选及适应规律的观察

王俊骏[△], 蔡懿灵[△], 陈新明, 陶懂谊, 付泽建, 王晓黎, 郭俊生*

第二军医大学海军医学系军队卫生学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的:** 筛选大鼠晕船行为学指标, 探讨大鼠晕船适应时间及规律。 **方法:** 运用 Crampton 旋转刺激模型, 对 SD 大鼠进行重复刺激, 实时观察晕船刺激过程中尿液、粪便排泄量及刺激后自发活动的变化; 采用抗晕药物干预法检验各行为学指标的特异性。 **结果:** 与正常对照组相比, 晕船刺激第 1 天刺激组大鼠粪便量显著增加 ($P < 0.05$), 自发活动显著减少 ($P < 0.01$); 随着刺激天数的增加, 刺激组粪便量、自发活动均逐渐恢复, 且与刺激天数间存在一定相关性 ($P < 0.01$), 并分别于第 9 天和第 7 天下降至正常对照水平; 用药组以东莨菪碱 (0.5, 1 mg/kg) 灌胃后再进行旋转刺激, 各行为学指标与正常对照组相比均无统计学差异。 **结论:** 旋转刺激时的排便量和刺激后的自发活动量可有效判断大鼠晕动病, 连续刺激 9 d 左右后大鼠可达到晕船适应。

[关键词] 晕动病; 适应; 动物模型; 神经行为学表现

[中图分类号] R 835.2

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2009)10-1119-03

Screen of seasickness behavior indices of simulated seasickness in rats and observation of adaptability rules

WANG Jun-qin[△], CAI Yi-ling[△], CHEN Xin-ming, TAO Dong-yi, FU Ze-jian, WANG Xiao-li, GUO Jun-sheng*

Department of Military Hygiene, Faculty of Navy Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] **Objective:** To screen for seasickness behavior parameters in rats with simulated seasickness, so as to investigate the rule of seasickness adaptation in rats. **Methods:** SD rats were stimulated daily by Crampton model. Urine volume (UV) and amount of fecal particle (FP) were observed during stimulation, and the spontaneous activity (SA) was also determined immediately after stimulation. Interventional experiments were performed using anti-motion sickness drugs to examine the specificity of the indices. **Results:** On the first day of stimulation, the FP of stimulating group increased significantly compared with the normal control group ($P < 0.05$), while SA decreased significantly ($P < 0.01$). FP and SA of stimulating group gradually recovered with the increase of stimulation period; there was a significant correlation between FP, SA with stimulation times ($P < 0.01$). FP and SA recovered to the normal levels on the 9th, 7th day, respectively. The experimental group received gastric perfusion of scopolamine (0.5, 1 mg/kg) and was then subjected to rotation stimulation. The indices had no significant difference between the experimental group and the normal control group. **Conclusion:** It is indicated that FP during stimulation and SA after stimulation can be used for effective judgment of seasickness in rats. The rats become adapted to seasickness after 9 days' continuous stimulation.

[KEY WORDS] motion sickness; adaptation; animal models; neurobehavioral manifestations

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(10):1119-1121]

晕动病 (motion sickness, MS) 是由异常加速度刺激而引起的一系列神经系统功能紊乱症候群, 主要表现为面色苍白、流涎、冷漠、胃部不适、眩晕、恶心、呕吐、出汗和虚脱等^[1]。晕船是较为常见的晕动病, 但目前缺乏特异性防治措施, 较常用的方法包括抗晕药物和适应性训练。目前国内外对于晕动病的发病机制及抗晕药物的研究较多^[2-5], 但对其适应规律的研究较少。晕动刺激后, 动物可发生异嗜癖、条件性厌食症、呕吐等行为学变化^[6-10], 由于大鼠等啮齿类动物

不存在呕吐反射, 常以异嗜高岭土和条件性厌食作为判断晕动病发生和严重程度的指标。然而异嗜癖行为个体差异大, 结果稳定性差, 且有明显的延迟现象^[6, 11-12]; 条件性厌食症模型则必须先禁水 24 h^[9], 对动物行为影响大。Yu 等^[13]使用啮齿类动物排便、排尿量的异常, 立毛、震颤程度等指标组成晕动病指数进行评价, 然而这些行为学变化的测定时间均在晕动刺激以后, 无法实时观察晕动刺激的行为学变化^[14]。

我们的前期研究^[11-12]采用异嗜癖进行适应规律

[收稿日期] 2009-03-12

[接受日期] 2009-07-08

[作者简介] 王俊骏, 硕士生, E-mail: wangjunqin11@hotmail.com; 蔡懿灵, 讲师, E-mail: yilingcai1@sohu.com

[△]共同第一作者 (Co-first authors).

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871123, E-mail: guojs@smmu.edu.cn

研究并发现适应时间为 12 d 左右。本研究采用改进的模拟晕船大鼠行为模型,进一步实时观察重复模拟晕船刺激过程中大鼠的行为学变化和晕船后自发活动的变化,筛选有效的行为学指标,观察大鼠晕船适应时间及规律,为制定晕船适应性训练方案奠定基础。

1 材料和方法

1.1 主要材料及试剂 代谢盒(自制):为了实时监测晕船刺激时大鼠的植物神经症状(排便、排尿量),自制了一套代谢盒,制作方法和材料参数如下:以 0.5 cm 厚的木板,制成 22.5 cm×10.5 cm×4 cm 的长方体无盖方盒,盒内均匀涂上一层玻璃胶,以防止尿液渗入木板,影响计量结果,盒上放置铁丝网以收集粪便。氢溴酸东莨菪碱购自杭州中香化学有限公司,纯度为 99.1%。

1.2 动物分组及处理 健康雄性 SD 大鼠 240 只由第二军医大学实验动物中心提供,体质量 220~250 g。分组及处理情况:48 只大鼠随机分为晕船刺激组和正常对照组($n=24$)进行实时排便、排尿量观察,晕船刺激组每天进行模拟晕船刺激 2 h,正常对照组不进行旋转刺激。160 只大鼠随机分为晕船 1、4、7、10、13 d 组及相应正常对照组($n=16$),于最后一次晕船刺激结束后立即进行自发活动观察。余 32 只随机分为药物 I 组(东莨菪碱 1 mg/kg 体质量)、药物 II 组(东莨菪碱 0.5 mg/kg 体质量, $n=16$)进行药物干预观察,均进行 2 h 晕船刺激,刺激前 30 min 灌胃给药。

1.3 模拟晕船刺激及尿液、粪便排泄量的观察 晕船模拟器根据 Crampton 等^[15]的研究仿制而成。将代谢盒放入晕船模拟器的有机玻璃笼内,大鼠无束缚放置于代谢盒的铁丝网上;刺激方式为先绕水平轴顺时针旋转,以 $16^\circ/s^2$ 角加速度加速,达最大速度 $120^\circ/s$ 后,立即以 $48^\circ/s^2$ 的角加速度减速,停止后再以相同方式逆时针旋转,每个旋转周期时间均为 10 s,如此反复。

具体步骤:大鼠适应性饲养 1 周后,晕船刺激组于每日 18:00 进行刺激 2 h,对照组无束缚放置于晕船模拟器中的代谢盒上,但不给予模拟晕船刺激。药物 I、II 组于刺激前 30 min 给予 1 ml 东莨菪碱水溶液灌胃,再进行 2 h 模拟晕船刺激。上述各组刺激后,立即计量铁丝网上的粪便颗粒数(fecal particles, FP)和尿液槽中的尿液量(urine volume, UV)。

1.4 大鼠自发活动(spontaneous activity, SA)的观察 大鼠模拟晕船刺激相应天数后,立即置于 41 cm×41 cm×35 cm 的自主运动盒内(DigBehv 动物行为分析系统,上海吉量软件科技有限公司),自主运动盒置于周壁为黑色的全封闭自主运动箱中,红外线自动跟踪动物 3 min,数据均采用 Winfast 软

件进行实时记录并计算运动轨迹和参数。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件,采用 t 检验分析刺激组与对照组第 1 天行为学指标的差异。对各指标随刺激天数的变化进行双因素多水平方差分析,推测适应天数。

2 结果

2.1 模拟晕船刺激后大鼠行为学变化 接受晕船刺激的第 1 天大鼠均表现为反应迟钝、活动明显减少、全身皮毛耸立蓬松等。与正常对照组相比,刺激组大鼠粪便量显著增加($P<0.05$),自发活动量显著减少($P<0.01$),两组尿液量无统计学差异(表 1)。

表 1 模拟晕船刺激后大鼠的行为学表现

Tab 1 Behavior change of rats after receiving seasickness stimulation

		($\bar{x} \pm s$)		
Group	n	FP	UV V/ml	SA l/cm
Rotation	24	8.69±1.43*	1.55±0.45	13.75±3.02**
Control	24	2.83±1.82	1.08±0.64	25.09±4.06
Scopolamine treatment				
Group I	16	3.75±1.23	2.03±0.55*	26.43±4.12
Group II	16	2.75±1.43	2.25±0.43*	24.74±4.24

FP: Fecal particle; UV: Urine volume; SA: Spontaneous activity. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs control group

2.2 晕船适应过程中大鼠行为学变化 粪便量:刺激组大鼠粪便量随着刺激天数的增加而减少,与刺激天数负相关($P<0.01$),并于刺激第 9 天恢复至正常对照水平(图 1A)。刺激组的尿液量与刺激天数无明显相关。自发活动量:刺激组大鼠自发活动量在刺激第 1 天明显低于正常对照组($P<0.01$),随着刺激天数的增加,活动量随之增加,第 7 天后恢复至正常对照水平(图 1B)。

2.3 药物干预效果 与对照组相比,药物 I 组、药物 II 组除尿液量显著增加外($P<0.05$),粪便量、自发活动量均无统计学差异(表 1)。

3 讨论

高岭土摄入量是代表大鼠呕吐反射的指标,一般在晕船刺激第 2~3 天达到最高峰^[6,11-12],但这种异嗜高岭土现象的个体差异较大,使得有不少学者质疑这种现象与高等动物呕吐反射的同源性^[16]。本研究发现,旋转刺激时大鼠的粪便量,在刺激第 1 天显著升高,刺激后的自发活动量显著降低。其中粪便量是动物自主神经活动的反映;自发活动作为反映动物探究行为的指标,间接反映了中枢神经系统的

变化,与晕船发生后的精神抑郁、反应迟钝等高级中枢症状类似。同时,这两个指标均没有延迟现象,与异嗜高岭土相比更符合晕动病发生时第 1 天症状最严重这一规律。因此,与异嗜高岭土相比,粪便量和自发活动量可能是晕动病研究中更为有效的指标。

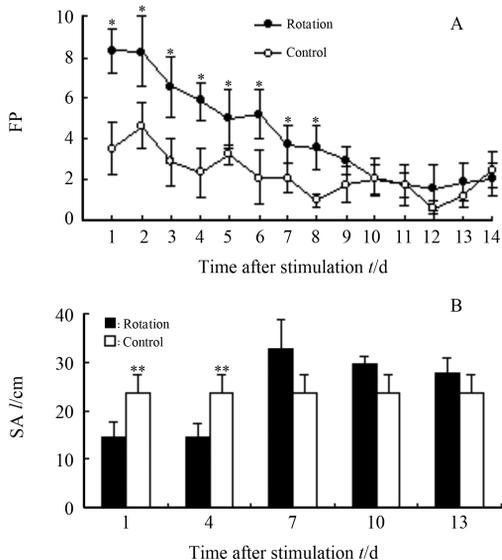


图 1 各组大鼠粪便量(A)及自发活动量(B)的变化

Fig 1 Changes of FP(A) and SA(B) in each group

FP:Fecal particle;SA:Spontaneous activity. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group; $n = 16$, $\bar{x} \pm s$

东莨菪碱是经典的抗晕动病药物,也是效果最好的单药^[17]。本研究用不同浓度的东莨菪碱进行指标的特异性验证,结果表明,刺激组给药后,除尿量外,粪便量和自发活动量均明显改善,尿量增加可能是灌胃操作使得大鼠消化道内水分增加而造成的。这些结果也说明,粪便量和自发活动量对判断晕动病发生具有一定的特异性。

晕动病的另一特点就是具有适应性,随着刺激次数的增加,症状逐渐减弱,甚至完全消失^[14]。本研究发现,刺激组的动物随着刺激天数的延长,各项指标逐渐恢复至对照组水平,其中粪便量的恢复时间为 9 d,自发活动量的恢复时间为 7 d。两项指标在评价动物适应规律时的结果不同,可能表明不同系统对晕船的适应能力不同,其中高级中枢的适应能力(自发活动)可能强于自主神经系统(排便),但其机制尚待进一步研究。此外,要评价动物的晕船适应规律,需要动物达到完全适应即各系统均已适应的时间才能作为动物的最短适应时间,故本实验中,应取 9 d 作为大鼠晕船最短适应时间。

此外,前期研究^[11-12]发现,给予大鼠 1 h/d 的晕船刺激,异嗜高岭土量于第 15 天恢复至对照水平;如果给予 2 h/d 的晕船刺激,异嗜高岭土的恢复时间

为 12 d,与国外研究^[6]结果类似。但这些研究均发现,大鼠高岭土摄入量于第 2~3 天才能达到最高峰,具有明显的延迟现象,故其适应时,异嗜高岭土量是否存在延后的现象并不能确定。而本研究中的粪便量和自发活动量这两个指标均不存在延迟现象。

[参考文献]

- [1] Yates B J, Miller A D, Lucot J B. Physiological basis and pharmacology of motion sickness; an update [J]. Brain Res Bull, 1998, 47: 395-406.
- [2] Yang T D, Pei J S, Yang S L, Liu Z Q, Sun R L. Medical prevention of space motion sickness—animal model of therapeutic effect of a new medicine on motion sickness [J]. Adv Space Res, 2002, 30: 751-755.
- [3] Javid F A, Naylor R J. The effect of the 5-HT_{1A} receptor agonist, 8-OH-DPAT, on motion-induced emesis in *Suncus murinus* [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2006, 85: 820-826.
- [4] Chan S W, Rudd J A, Lin G, Li P. Action of anti-tussive drugs on the emetic reflex of *Suncus murinus* (house musk shrew) [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 559(2-3): 196-201.
- [5] Hickman M A, Cox S R, Mahabir S, Miskell C, Lin J, Bunker A, et al. Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (Cerenia) for the prevention of emesis and motion sickness in cats [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2008, 31: 220-229.
- [6] Mitchell D, Krusemark M L, Hafner D. Pica: a species relevant behavioral assay of motion sickness in the rat [J]. Physiol Behav, 1977, 18: 125-130.
- [7] Horii A, Takeda N, Morita M, Kubo T, Matsunaga T. Motion sickness induced by sinusoidal linear acceleration in rats [J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1993, 501: 31-33.
- [8] Takeda N, Horii A, Uno A, Morita M, Mochizuki T, Yamatodani A, et al. A ground-based animal model of space adaptation syndrome [J]. J Vestib Res, 1996, 6: 403-409.
- [9] Ossenkopp K P. Area postrema lesions in rats enhance the magnitude of body rotation-induced conditioned taste aversions [J]. Behav Neural Biol, 1983, 38: 82-96.
- [10] Crampton G H, Lucot J B. Habituation of motion sickness in the cat [J]. Aviat Space Environ Med, 1991, 62: 212-215.
- [11] 胡良, 郭俊生, 祝陆民, 李娜. 低氧对模拟晕船处理大鼠某些适应性的影响 [J]. 中国职业医学, 2006, 33: 366-368.
- [12] 吉雁鸿, 郭俊生, 李敏, 周利梅, 赵法俊. 大鼠晕船适应动物模型的建立 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2004, 22: 463-464.
- [13] Yu X H, Cai G J, Liu A J, Chu Z X, Su D F. A novel animal model for motion sickness and its first application in rodents [J]. Physiol Behav, 2007, 92: 702-707.
- [14] Shupak A, Gordon C R. Motion sickness: advances in pathogenesis, prediction, prevention, and treatment [J]. Aviat Space Environ Med, 2006, 77: 1213-1223.
- [15] Crampton G H, Lucot J B. A stimulator for laboratory studies of motion sickness in cats [J]. Aviat Space Environ Med, 1985, 56: 462-465.
- [16] Liu Y L, Malik N, Sanger G J, Friedman M I, Andrews P L. Pica—a model of nausea? Species differences in response to cisplatin [J]. Physiol Behav, 2005, 85: 271-277.
- [17] Sherman C R. Motion sickness: review of causes and preventive strategies [J]. J Travel Med, 2002, 9: 251-256.

[本文编辑] 贾泽军