



# 两种非甾体类解热镇痛剂对清醒状态血管源性头痛模型大鼠的行为学影响

王晓辉<sup>1,2</sup>, 于生元<sup>1</sup>, 王晓琳<sup>1</sup>, 董 钊<sup>1</sup>, 吴士文<sup>2</sup>, 李 征<sup>1</sup>

(1. 军医进修学院, 北京 100853; 2. 武警总医院, 北京 100039)

**【摘要】** 目的 电刺激大鼠上矢状窦硬脑膜建立血管源性头痛清醒动物模型, 观察经典止痛药物乙酰氨基酚及布洛芬对清醒大鼠的行为学变化, 验证此模型的可靠性。方法 30只雄性SD大鼠随机分为对照组(生理盐水组)、对乙酰氨基酚组、布洛芬组, 每组给药前及给药后40 min分别给予5 min持续电刺激, 观察清醒状态下大鼠用药前后行为学变化, 主要观察的行为学指标为甩头次数和过度理毛时间。结果 对照组与对乙酰氨基酚组以及对照组与布洛芬组甩头次数及理毛时间均减少, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 对乙酰氨基酚组及布洛芬组对模型动物行为学影响的差异无显著统计学意义。结论 对乙酰氨基酚和布洛芬明显改善模型动物的头痛症状。清醒状态下大鼠上矢状窦硬脑膜电刺激的头痛模型切实可靠。

**【关键词】** 偏头痛; 模型; 动物; 行为学; 非甾体类抗炎镇痛剂; 对乙酰氨基酚; 布洛芬

**【中图分类号】** R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)05-0001-04

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.005.001

## Impact of Two NSAIDs on Behavior of Rats on Conscious Model of Vascular Headache

WANG Xiao-hui<sup>1,2</sup>, YU Sheng-yuan<sup>1</sup>, WANG Xiao-lin<sup>1</sup>, DONG Zhao<sup>1</sup>, WU Shi-wen<sup>2</sup>, LI Zheng<sup>1</sup>

(1. PLA Postgraduate Medical School, Beijing 100853, China; 2. General Hospital of Armed Police Forces, Beijing 100039, China)

**【Abstract】 Objective** To set up a conscious model of vascular headache by electrical stimulation of the superior sagittal sinus and to verify its reliability and feasibility, we observed the behavioral changes of conscious rats which were administrated two classical analgesic drugs that acetaminophen and ibuprofen. **Methods** 30 male SD rats were randomly divided into three groups: control group (saline group), acetaminophen group and ibuprofen group. Each group was given electrical stimulation 5 minutes before and 40 minutes after administrated. The number of head-flicks and excessive grooming times were observed as the main parameters. **Results** There were significant decrease on head-flicks and excessive grooming between the control group and the administration-group ( $P < 0.05$ ), while no significant difference between the acetaminophen group and the ibuprofen group. **Conclusion** Paracetamol and ibuprofen can significantly relieved the symptoms of the headache in this models by administrated. This conscious rat headache models was practical and reliable model.

**【Key words】** Migraine; Model, animal; Behavior; Non-steroidal anti-inflammatory analgesics; Acetaminophen; Ibuprofen

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30570264, 30970417)。

[作者简介] 王晓辉(1981-), 男, 硕士生, 研究方向: 原发性头痛。

[通讯作者] 于生元, 男, 博士生导师, yusy1963@126.com。

偏头痛是一种常见的原发性血管源性头痛,为一种发作性疾病,我国最新的流行病学调查结果显示其患病率为 9.2%。其临床特点为发作时常伴有恶心、呕吐,畏光、畏声及避免体力活动等症状。偏头痛对患者生活质量有极大的影响,WHO 把偏头痛列为最能使劳动能力下降的疾病之一<sup>[1]</sup>。非甾体类镇痛剂在临床上已得到广泛应用,对乙酰氨基酚属乙酰苯胺类解热镇痛剂,布洛芬属丙酸类抗炎镇痛剂,二者均通过抑制中枢及外周前列腺素合成发挥其镇痛作用<sup>[2]</sup>。本研究应用清醒状态下电刺激大鼠上矢状窦硬脑膜的动物模型,给予两种非甾体类镇痛药物分别干预,观察大鼠甩头和过度理毛用药前后两种行为学的变化,验证此模型的可行性和可靠性。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

SPF 级(清洁级)健康雄性 SD 大鼠 30 只,分为对照组(A 组)、对乙酰氨基酚组(B 组)、布洛芬组(C 组),每组 10 只,体重在 250~300 g,由本院实验动物中心提供[SCXK-(军):2007-004;SYXK(军):2007-009]。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 动物模型建立方法

实验大鼠用 10% 的水合氯醛(4 mL/kg)腹腔注射麻醉满意后,头正中部剪掉毛发,固定于立体定位仪上,常规消毒皮肤,逐层切开皮肤、肌肉,充分暴露颅骨,仅颅中线与冠状缝交叉点前 4 mm 为前界,后 6 mm 为后界,用台式牙科钻分别钻开两个直径为 1 mm 的圆孔至上矢状窦硬脑膜,并充分使其暴露,将其作为电刺激孔,随之将金属电极(由北京东恒宇技术开发中心制作,由 2 根直径约 1 mm 的金属导线组成正负极,仅最前端可导电,其他金属部分均涂抹绝缘材料,两电极相距 9 mm,末端接连接插头,将于刺激时与刺激器和分离器相连接)的两端,将电极 2 个接头即正负极分别放入前述钻孔内,使两端导电处充分与硬脑膜接触,同时用 502 胶及牙托粉和义齿基托树脂(即牙托水)逐步将电极与颅骨充分固定,而后缝合皮肤,局部消毒后给予青霉素 4 万单位/100 g 腹腔注射预防感染,术后模型动物休息适应 3 d,于术后第 3 天开始给予电刺激。

#### 1.2.2 电刺激方法

应用日本光电工业株式会社生产的刺激器(型号:SEN-7103)和分离器(SS-102J)进行电刺激,每组大鼠均刺激 2 次(2 次间隔 50 min),首次为无任何干预情况下进行电刺激,参数为频率 20Hz、输出电流 3~5 mA、刺激脉宽为 0.25 ms,刺激时间为 300 s,第二次刺激为给予药物(对照组给予生理盐水)后 45 min,参数及刺激时间同上。其中 A 组给药为生理盐水 1.5 mL, B 组给予对乙酰氨基酚(45 mg/kg,上海施贵宝制药), C 组给予布洛芬混悬液(27 mg/kg,上海强生制药), B、C 组均将药物溶于 1.5 mL 生理盐水。观察刺激时间内的大鼠行为学变化。

#### 1.2.3 头痛发作时行为学观察方法及统计学处理

观察疼痛的 2 种行为学指标,分别为甩头次数和过度理毛时间(单位:s)。并进行 A 与 B、A 与 C、B 与 C 组间分别进行上述行为学数据比对,电刺激前后的甩头次数和理毛时间分别用均数 + 标准差表示,用 SPSS16.0 统计学软件分别行定量数据方差分析, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

对照组、对乙酰氨基酚组及布洛芬组甩头次数分别为  $8.50 \pm 3.98$ 、 $3.30 \pm 2.83$ 、 $4.80 \pm 2.82$ ;理毛时间分别为  $28.40 \pm 16.68$ 、 $14.40 \pm 11.11$ 、 $14.20 \pm 9.65$ 。对照组及对乙酰氨基酚组甩头次数差异具有显著统计学意义( $P < 0.01$ ),理毛时间的差异具有性统计学意义( $P < 0.05$ ),对照组与布洛芬组甩头次数及理毛时间的差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而对乙酰氨基酚及布洛芬组经统计学分析,甩头次数( $P = 0.251$ )及理毛时间( $P = 0.966$ )差异无统计学意义。

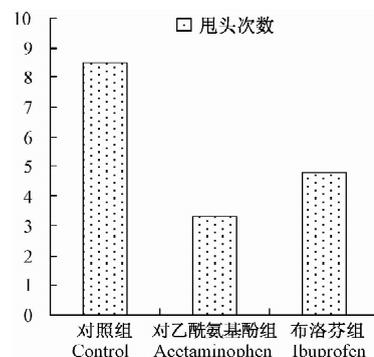


图 1 对乙酰氨基酚组  $P < 0.01$ ; 布洛芬组  $P < 0.05$

Fig. 1 Group of acetaminophen  $P < 0.01$

Group of ibuprofen  $P < 0.05$

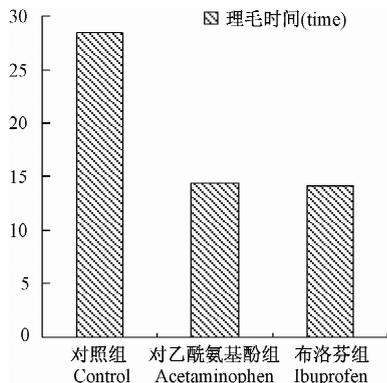


图 2 对乙酰氨基酚组与布洛芬组  $P < 0.05$

Fig. 2 Group of acetaminophen and ibuprofen  $P < 0.05$

### 3 讨论

迄今为止,偏头痛的发病机制尚未完全明确,目前有 3 种主要学说及观点,一为血管源性学说、二是神经源性学说、三是三叉神经-血管反射学说。目前认为三叉神经血管系统的激活在偏头痛的头痛发生中起着重要的作用<sup>[3]</sup>,三叉神经血管系统包括初级、二级、三级神经元的激活和致敏,可以解释大多数偏头痛症状,包括体力活动加重搏动性疼痛,恶心、呕吐,畏光、畏声、畏嗅及痛觉超敏等。目前,基于此理论,偏头痛的动物模型多采用激活三叉神经血管反射的方法,最大程度的模拟偏头痛的头痛发作,如对硬脑膜行化学刺激<sup>[4,5]</sup>及电刺激<sup>[6,7]</sup>、三叉神经节电刺激<sup>[8]</sup>以及脑池内化学刺激<sup>[9]</sup>等。目前电刺激上矢状窦区硬脑膜动物模型的造模过程基本均在麻醉状态下,偏头痛最基础的临床表现为发作性头痛,属于疼痛的一种,在动物麻醉状态下,尽管可以通过各种办法监测其生物化学、组织学、分子生物学等基础指标,但只能反映疼痛机制的一部分,并不全面亦不完整。既往研究尝试建立一些清醒状态下头痛模型,如将辣椒辣素注入清醒大鼠小脑延髓池,可观察到其行为学表现有搔挠头部(即过度理毛)、逃避和固定动作等<sup>[10,11]</sup>。在其他偏头痛模型中,硝酸甘油实验性偏头痛模型(皮下注射硝酸甘油)的行为学研究较多,因此模型造模简单、经济,可短期复制大量模型,通常观察到了红耳、挠头、爬笼等行为学反应<sup>[12,13]</sup>,但其缺点是给药为全身给药方式,无法特异性针对颅内血管起作用,全身作用较大,并且对三叉神经血管反射的激活非常有限。因此,本实验在前期研究中已经成功建立清醒状态下大鼠血管源性头痛模型<sup>[14]</sup>,并观察

其行为学反应包括甩头和过度理毛,同时可观察到这两种行为学反应均能被吗啡所抑制,在后续研究中又发现使用不同剂量的特异性偏头痛治疗药物-苯甲酸立扎曲坦也能够有效抑制上述行为学反应<sup>[15]</sup>,但对于经典的非甾体类解热镇痛及对此模型的影响既往尚未报道研究。

因此,本实验研究应用经典非甾体类解热镇痛剂,通过电刺激 SSS 区硬脑膜对清醒模型动物的行为学观察,得到与上述特异性偏头痛药物及吗啡实验同样的结果,均显著的改善了清醒大鼠行为学指标。实验所用的均属于解热镇痛药中的非甾体类抗炎药,此类药物是通过抑制环氧化酶(COX),阻断花生四烯酸(AA)转化为前列腺素(PG),同时还抑制炎症过程中缓激肽的释放、改变淋巴细胞反应、减少粒细胞和单核细胞的迁移和吞噬作用,而发挥抗炎、镇痛和解热作用<sup>[16,17]</sup>。布洛芬为芳基丙酸类,为选择性 COX 抑制剂,PGs 合成的抑制剂,抑制前列腺素合成酶活性,也抑制体内炎症刺激的活性物质白细胞和溶酶体的释放,是人体局部组织的痛觉冲动减少,痛觉受体敏感度降低而发挥其镇痛作用;对乙酰氨基酚为乙酰苯胺类,为非选择性 COX 抑制剂,对中枢神经系统前列腺素抑制作用比对外周的前列腺素抑制所用强,抑制 PGs 合成酶,减少 PGs 的生产<sup>[18]</sup>。在此实验研究中,此两种镇痛药物均对清醒大鼠这两种疼痛行为有明显的抑制作用,其两种行为学反应有明显的改变,差异具有统计学意义,符合药理学特点。从而也验证了此模型的可靠性以及其行为学反应的可行性,同时验证了此类动物模型的优越性,动物模型较真实的反应了偏头痛的发病机理及头痛发生发展过程,且动物为清醒状态,疼痛表现更为客观,较麻醉状态下动物模型有着显而易见的优点。同时此类模型的可重复性较高,可为进一步研究偏头痛发病机制及临床治疗做出相当贡献。

### 参考文献:

[ 1 ] WHO. World Health Report [ C ] t. www. WHO. INT/WHT/INDEX2001.  
 [ 2 ] 匡培根.《神经系统疾病药物治疗学》[ M ]. 人民卫生出版社, 2008, 235 - 237.  
 [ 3 ] Arulmani U. Gupta S. Vandenrink AM. et al Experimental migraine models and their relevance in migraine therapy [ J ]. Cephalalgia, 2006, 26 : 643 - 659.  
 [ 4 ] Malick A, Jakubowski M, Elmquist JK, et al. A neurohistochemical blueprint for pain-induced loss of appetite

- [J]. PNAS, 2001, 98(17): 9 930 - 9 935.
- [ 5 ] Oshinsky ML, Gomomchareonsiri S. Episodic dural stimulation in awake rats; a model for recurrent headache [J]. Headache, 2007, 47(7): 1026 - 1303.
- [ 6 ] Gupta S, Akerman S, van den Maagdenberg AM, et al. Intravital microscopy on a closed cranial window in mice; a model to study trigeminovascular mechanisms involved in migraine [J]. Cephalalgia, 2006, 26(11): 1294 - 1303.
- [ 7 ] Juhl L, Edvinsson L, Olesen J, et al. Effect of two novel CGRP-binding compounds in a closed cranial window rat model [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 567(1-2): 276 - 285.
- [ 8 ] Schuh-Hofer S, Tayefeh M, Reuter U, et al. Effect of parecoxib on plasma protein extravasation and c-fos expression in the rat [J]. Headache, 2006, 46(2): 276 - 285.
- [ 9 ] Kemper RH, Spoelstra MB, Meijler WJ, et al. Lipopolysaccharide-induced hyperalgesia of intracranial capsaicin sensitive afferents in conscious rats [J]. Pain, 1998, 78(3): 181 - 190.
- [10] Kemper RH, Spoelstra MB, Meijler WJ, et al. Lipopolysaccharide-induced hyperalgesia of intracranial capsaicin sensitive afferents in conscious rats [J]. Pain, 1998, 78: 181 - 190.
- [11] Kemper RH, Meijler WJ, Ter Horst GJ. Trigemino-vascular stimulation in conscious rats [J]. Neuroreport, 1997, 8: 1123 - 6.
- [12] Cristina T, Rosaria G, Wang DC, et al. Nitroglycerin induces hyperalgesia in rats - a time-course study [J]. Cephalalgia, 1995, 15(2): 94 - 100.
- [13] 付先军, 宋旭霞, 周永红等. 硝酸甘油型实验性偏头痛法模型行为症状学评价 [J]. 中华神经医学杂志, 2005, 5: 449 - 451.
- [14] Dong Z, Jiang L, Wang X. Nociceptive behaviors were induced by electrical stimulation of the dura mater surrounding the superior sagittal sinus in conscious adult rats and reduced by morphine and rizatriptan benzoate [J]. Brain Research, 1368(2011) 151 - 158.
- [15] Wang X, Yu S, Dong Z. The Fos expression in rat brain following electrical stimulation of dura mater surrounding the superior sagittal sinus changed with the pre-treatment of rizatriptan benzoate [J]. Brain Research, 1367(2011) 340 - 346.
- [16] Xavier Rabasseda. Nimesulide. A selective Cyclooxygenase-2 inhibitor Anti-inflammatory drug [J]. Drugs Today, 1996, 32(Suppl) D: S1 - S23
- [17] Simon IS. Role and Regulation of Cyclooxygenase-2 during Inflammation. Am J Med. , 1999, 106(58): 37S - 42S.
- [18] 黄宇光 罗爱伦, 《疼痛治疗学》[M]. 世界图书出版公司, 2008, 93 - 97.

[修回日期] 2012-01-08