

格拉司琼对咯利普兰致呕吐、抗抑郁及增强学习记忆能力的影响

李国熊¹, 周 涛¹, 周 恒¹, 许重远², 徐江平¹

(南方医科大学 1. 药学院神经药理学科, 2. 南方医院国家药物临床试验机构, 广东 广州 510515)

摘要:目的 评价格拉司琼(Gra)对咯利普兰(Rol)潜在致恶心呕吐反应的影响,同时考察 Gra 对 Rol 抗抑郁作用及增强空间学习记忆能力的影响。方法 通过观察氯胺酮/赛拉嗪诱导的麻醉小鼠翻正反射恢复时间来间接评价 Rol 潜在的致恶心呕吐反应;采用强迫游泳实验、悬尾实验、Morris 水迷宫考察 Rol 与 Gra 合用对小鼠抑郁样症状、空间学习记忆能力的影响。结果 Rol 0.5 mg·kg⁻¹能显著地将氯胺酮/赛拉嗪诱导的小鼠翻正反射消失持续时间从麻醉对照组的(48.6 ± 11.1)min 降低至(30.0 ± 8.6)min($P < 0.01$); Rol 联合 Gra 0.05, 0.5 和 5 mg·kg⁻¹后,小鼠麻醉时间分别延长至(39.5 ± 15.5)min, (43.1 ± 17.7)min($P < 0.05$)和(42.1 ± 16.6)min($P < 0.05$)。单独 Rol 0.5 mg·kg⁻¹以及 Rol 联合 Gra 0.05, 0.5 和 5 mg·kg⁻¹小鼠的游泳不动时间分别为 133 ± 52, 135 ± 66, 93 ± 36 和(133 ± 64)s,无统计学差异;悬尾不动时间分别为 116 ± 46, 90 ± 33, 114 ± 36 和(120 ± 59)s,无统计学差异。逃避潜伏期、穿越原平台次数及平台所在象限探索时间的比率 Rol 以及联合 Gra 组间无显著差异。结论 Gra 能减轻 Rol 潜在的恶心呕吐反应,但是不影响 Rol 的抗抑郁、增强空间学习记忆能力的效应。

关键词: 咯利普兰; 格拉司琼; 恶心呕吐; 抗抑郁; 学习记忆; 联合用药

中图分类号: R964 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2011)03-0240-05

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2011.03.004

咯利普兰(rolipram, Rol)为磷酸二酯酶-4(phosphodiesterase 4, PDE4)高效选择性抑制剂,在动物实验及临床试验中证明了它对大多数抑郁症疗效明确,同时还具有增强动物学习记忆、改善认知等多种功能^[1]。但是 Rol 带来的不良反应特别是恶心呕吐令健康志愿者和抑郁症患者难以忍受,从而限制了它的临床应用^[2]。虽然在 Rol 的基础上合成了一些效价强度更高的化合物如吡拉米司特(piclamilast), CDP840,但是仍然避免不了恶心呕吐的不良反应^[3]。因此,如何减轻或者避免恶心呕吐不良反应成为开发 PDE4 抑制剂作为抗抑郁药物的难点。格拉司琼(granisetron, Gra),为高选择性 5-羟色胺 3(5-hydroxytryptamine 3, 5-HT₃)受体拮抗剂,通过拮抗中枢化学感受区及外周迷走神经末梢的 5-HT₃ 受体而抑制恶心呕吐的发生^[4]。

动物实验中,常规用猫、狗和雪貂等评价呕吐反

应。由于啮齿类动物不具有呕吐反射, Robichaud 等^[5]发现 PDE4 抑制剂部分通过模拟 α_2 肾上腺素能受体拮抗剂的药理作用而剂量依赖性地缩短氯胺酮/赛拉嗪诱导麻醉的大鼠翻正反射恢复时间,认为这与 PDE4 抑制剂潜在致呕吐作用有关,由此提出了专门用于啮齿类动物评价 PDE4 潜在致呕吐作用的一种新方法。此模型常用来评价新合成的 PDE4 抑制剂潜在致呕吐反应^[5-6]:麻醉时间越长, PDE4 抑制剂致呕吐的潜能越小;时间越短,抑制剂致呕吐的潜能越大。本研究采用该模型间接探讨 Rol 合用 Gra 潜在致呕吐作用,同时评价 Gra 对 Rol 抗抑郁、增强学习记忆能力效应的影响。

1 材料与方法

1.1 动物、药品、试剂及仪器

昆明小鼠,雄性,体质量 18 ~ 22 g,由南方医科大学实验动物中心提供,合格证号:SCXK 粤 2006-0015。Gra、赛拉嗪(Sigma-Aldrich 公司);Rol(宁波市天衡制药有限公司),批号:090905;聚乙二醇 200(PEG200)(阿拉丁试剂公司),批号:26440;氯胺酮(福建古田药业有限公司);草酸艾司西酞普兰(escitalopram oxalate, ESC)(广东佐森生物科技开发有限公司),批号:20070403;Morris 水迷宫,中国科

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30672453);国家自然科学基金资助项目(30973518)

作者简介: 李国熊(1984 -),男,硕士研究生,主要从事神经药理学研究, Tel: (020)61648235, E-mail: happyxiong-xiong@gmail.com; 徐江平(1967 -),男,教授,博士,博士生导师,主要从事神经药理与新药临床前评价研究。

通讯作者: 徐江平, E-mail: jpx@fimmu.com, Tel: (020)61648236

学院药物研究所。

1.2 Rol 最佳致小鼠呕吐反应剂量的判定

昆明小鼠,分为 4 组,每组 12 只,即:麻醉对照组, Rol 0.05, 0.5 和 5 mg·kg⁻¹ 组。按照分组分别 sc 注射 60% PEG200 或 Rol 0.05, 0.5 和 5 mg·kg⁻¹ 15 min 后,各组小鼠均单次 ip 注射按氯胺酮 70 mg·kg⁻¹ 和赛拉嗪 10 mg·kg⁻¹ 的混合液。待小鼠翻正反射消失后,以仰卧位放置。记录翻正反射持续消失时间。翻正反射恢复的判断标准为:小鼠自主醒来不再仰卧,实验者将其放回仰卧位后 30 s 内自动翻回俯卧位,如此一共连续 3 次,即判断为翻正反射恢复^[3]。取时间最短的 Rol 剂量进行后续实验。

1.3 观察 Gra 对 Rol 致呕吐反应的影响

昆明小鼠,随机分成 6 组,每组 12 只,即:麻醉对照组, Rol 0.5 mg·kg⁻¹ 组, Gra 0.5 mg·kg⁻¹ 和 Rol 0.5 + Gra 0.05, 0.5 和 5 mg·kg⁻¹ 组。小鼠 ip 注射生理盐水或 Gra, 45 min 后, sc 注射 60% PEG200 或 Rol, 15 min 后, 各组小鼠均单次 ip 注射氯胺酮 70 mg·kg⁻¹ 和赛拉嗪 10 mg·kg⁻¹ 的混合液, 记录翻正反射消失持续时间。

1.4 小鼠强迫游泳实验

昆明小鼠,随机分成 6 组,每组 12 只,即:正常对照组, Rol 0.5 mg·kg⁻¹, Rol 0.5 + Gra 0.05, 0.5 和 5 mg·kg⁻¹ 组,阳性对照 ESC 10 mg·kg⁻¹ 组。小鼠分别先 ip 生理盐水或 Gra, 45 min 后, sc 注射 60% PEG200 或 Rol 或 ESC, 45 min 后, 将小鼠单独置于直径 12 cm, 水深 15 cm, 水温为 25℃ 的圆形玻璃容器的水中, 记录小鼠在 6 min 内后 4 min 的累计不动时间。

1.5 小鼠悬尾实验

分组和给药同 1.4, 将鼠尾(在距离尾尖 1 cm 处)夹住,使其呈倒立状态,距离地面约 40 cm, 用塑料桶将其隔离起来。观察记录 6 min 内后 4 min 小鼠累计不动时间。

1.6 Morris 水迷宫实验

分组同 1.3, 先 ip 注射 Gra 或生理盐水, 45 min 后 sc 注射 Rol 或其溶剂, 再过 45 min 后, 开始 Morris 水迷宫训练, 在直径为 120 cm、深度为 50 cm, 水温为 (23 ± 2)℃ 的水池中, 放置一个直径为 10 cm 的平台, 水面高出平台 2 cm。人为地将水池平均划分为四个象限, 即分别为象限 1, 2, 3, 4, 每个象限中固定一个点为入水点。将小鼠面向池壁放入水中, 待小鼠找到平台之后, 让其在平台上停留 20 s, 如果小鼠在 90 s 内未找到平台, 将其引至平台停留 20 s, 每天 4 个位点入水, 连续训练 4 d, 记录第 4 天

小鼠自入水点到登陆平台的逃避潜伏期。第 5 天撤去平台进行空间探索实验, 记录小鼠 90 s 内穿越原平台次数及平台所在象限探索时间比率。

1.7 统计学分析

实验结果数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据采用 SPSS13.0 软件进行单因素方差分析 (one-way ANOVA), 显著性检验标准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 Rol 对氯胺酮/塞拉嗪麻醉小鼠翻正反射消失持续时间的影响

表 1 结果显示, 不同剂量的 Rol 0.05, 0.5 和 5 mg·kg⁻¹ 麻醉时间不同 ($F = 3.462$, $P = 0.024$)。麻醉对照组小鼠平均需要 49 min 才恢复翻正反射, 给予不同剂量的 Rol 后恢复翻正反射需要的时间均明显缩短。依据本实验结果, 采用 Rol 0.5 mg·kg⁻¹ 进行后续研究。

表 1 咯利普兰 (Rol) 对氯胺酮/塞拉嗪麻醉小鼠翻正反射消失持续时间的影响

Tab.1 Effects of rolipram (Rol) on the duration of anesthesia induced by the combination of ketamine/xylazine in mice

组别	翻正反射消失持续时间/min
麻醉对照	49.0 ± 10.4
麻醉 + Rol 0.05	34.4 ± 19.4*
0.5	31.2 ± 12.5**
5	36.6 ± 14.0*

小鼠按照分组分别 sc 注射 60% PEG200, Rol 0.05, 0.5 和 5 mg·kg⁻¹ 15 min 后, 各组小鼠均单次 ip 注射按氯胺酮 70 mg·kg⁻¹ 和赛拉嗪 10 mg·kg⁻¹ 的混合液。 $\bar{x} \pm s$, $n = 12$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与麻醉对照组比较。

2.2 Rol 联合 Gra 对氯胺酮/塞拉嗪麻醉小鼠翻正反射消失持续时间的影响

与麻醉对照组相比, 单独 Rol 0.5 mg·kg⁻¹ 组翻正反射消失持续时间明显缩短 ($P < 0.01$), 联合 Gra 0.5 和 5 mg·kg⁻¹ 后, 时间明显延长 ($P < 0.033$), 而单独使用 Gra 组的翻正反射消失持续时间与麻醉对照组接近 (表 2)。

2.3 Rol 联合 Gra 对小鼠游泳不动时间、悬尾不动时间的影响

与正常对照组相比, 单独注射 Rol 后小鼠强迫游泳实验的不动时间明显降低 ($P = 0.031$), 提示 Rol 具有抗抑郁活性。合用 Gra 0.05 ~ 0.5 mg·kg⁻¹ 后, 不动时间与单独使用 Rol 组间无显著差异 ($F = 1.459$, $P = 0.240$)。ESC 0.5 mg·kg⁻¹ 组小鼠不动时

表 2 Rol 与格拉司琼 (Gra) 合用对氯胺酮/塞拉嗪麻醉小鼠翻正反射消失持续时间的影响

Tab.2 Effects of Rol combined with granisetron (Gra) on the duration of anesthesia induced by the combination of ketamine/xylazine in mice

组别	翻正反射消失持续时间/min
麻醉对照	48.6 ± 11.1
麻醉 + Rol 0.5	30.0 ± 8.6**
麻醉 + Rol 0.5 + Gra 0.05	39.5 ± 15.5
0.5	43.1 ± 17.7#
5	42.1 ± 16.6#
麻醉 + Gra 0.5	50.8 ± 10.2

小鼠按照分组分别 ip 给予生理盐水或 Gra, 45 min 后, 再分别 sc 注射 60% PEG200 或 Rol, 15 min 后, 各组小鼠均单次 ip 注射按氯胺酮 70 mg·kg⁻¹ 和赛拉嗪 10 mg·kg⁻¹ 的混合液. $\bar{x} \pm s$, $n = 12$. ** $P < 0.01$, 与麻醉对照组比较; # $P < 0.05$, 与麻醉 + Rol 0.5 mg·kg⁻¹ 组比较.

间明显短于正常对照组, 与各用药组相当. 提示小鼠强迫游泳实验中 Rol 能显著降低小鼠游泳不动时间, 而 Gra 对其无影响 (表 3). 与悬尾实验中正常对照组小鼠不动时间相比, 单独给予 Rol 后小鼠的不动时间明显降低 ($P = 0.038$); 若先注射 Gra 0.05 ~ 0.5 mg·kg⁻¹ 后给予 Rol, 各组的不动时间与单独使用 Rol 比较无显著差异. ESC 0.5 mg·kg⁻¹ 组小鼠不动时间明显短于正常对照组, 与各用药组相当. 提示小鼠悬尾实验中单独使用 Rol 能显著降低小鼠悬尾不动时间, 而 Gra 并不影响 Rol 缩短悬尾不动时间的效应 (表 3).

表 3 Rol 与 Gra 合用对强迫游泳和悬尾实验中小鼠累计不动时间的影响

Tab.3 Effects of the combination of Rol and Gra on immobility time in forced swimming and tail suspension test in mice

组别	不动时间/s	
	强迫游泳	悬尾
正常对照	182 ± 62	167 ± 62
Rol 0.5	133 ± 52*	116 ± 46*
Rol 0.5 + Gra 0.05	135 ± 66*	90 ± 33**#
0.5	93 ± 36**	114 ± 36*
5	132 ± 64*	120 ± 59*
ESC 0.5	124 ± 65*	104 ± 46*

小鼠按照分组分别 ip 给予生理盐水或 Gra, 45 min 后, 再分别 sc 注射 60% PEG200 或 Rol 或阳性对照药草酸艾司西肽普兰 (ESC), 45 min 后进行强迫游泳实验和悬尾实验. $\bar{x} \pm s$, $n = 12$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与正常对照组比较; # $P < 0.05$, 与 Rol 0.5 mg·kg⁻¹ 组比较.

2.4 Gra 对 Rol 增强空间记忆能力的影响

经过 4 d 寻找隐藏平台训练, 各组小鼠的逃避潜伏期均迅速下降. 重复测量的方差分析显示, 从

第 2 天开始, 每天均较前一天进步 ($P < 0.05$). 在第 4 天, 与正常对照组比较, 单独使用 Rol 组、Gra 和 Rol 合用组均显著降低小鼠第 4 天自入水点至平台的逃避潜伏 ($P < 0.05$), 单独 Gra 不影响小鼠的逃避潜伏期 ($P = 0.409$). 单独使用 Rol 组和联合使用 Gra 各组之间无显著差异 ($F = 0.038$, $P = 0.990$), 提示 Gra 对 Rol 缩短小鼠逃避潜伏期的能力无影响 (表 4).

表 5 结果显示, 正常对照组小鼠在撤去平台后穿越原平台次数平均为 (1.7 ± 1.1) 次, 单独给予 Gra 以及联合 Rol 0.05 mg·kg⁻¹ 处理后, 穿越平台次数组无显著增加, 其余各组穿越平台次数明显增多 ($P < 0.05$). 同样的趋势表现在原平台象限探索时间的比率上. 仅注射 Rol 后的平均比率从正常对照组的 (31 ± 12)% 上升到 (41 ± 10)% ($P = 0.007$), 合用 Gra 不影响 Rol 对探索时间比率的增加 ($F = 0.153$, $P = 0.927$). Morris 水迷宫实验结果提示 Gra 不影响 Rol 的改善空间学习记忆的能力.

表 4 Rol 与 Gra 合用对 Morris 水迷宫中小鼠逃避潜伏期的影响

Tab.4 Effects of the combination of Rol and Gra on escape latency

组别	逃避潜伏期/s			
	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天
正常对照	84 ± 3	78 ± 10	64 ± 23	50 ± 23
Rol 0.5	82 ± 7	70 ± 14	50 ± 28*	31 ± 24*
Rol 0.5 + Gra 0.05	82 ± 7	75 ± 11	55 ± 26	28 ± 24*
0.5	83 ± 4	72 ± 15*	49 ± 28	31 ± 25
5	85 ± 2	68 ± 17	55 ± 20*	31 ± 24*
Gra 0.5	86 ± 2	82 ± 13	64 ± 25	42 ± 23

小鼠按照分组分别先 ip 注射 Gra 或生理盐水 45 min 后, sc 注射 Rol, 45 min 后, 开始 Morris 水迷宫训练. $\bar{x} \pm s$, $n = 12$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与正常对照组比较.

表 5 Rol 与 Gra 合用对 Morris 水迷宫中小鼠穿越原平台次数和原平台象限探索时间的比率的影响

Tab.5 Effects of the combination of Rol and Gra on the number of crossings and time spent in the target quadrant in Morris water maze in mice

组别	穿越原平台次数	原平台象限探索时间的比率/%
正常对照	1.7 ± 1.1	31 ± 12
Rol 0.5	3.9 ± 2.5*	41 ± 10*
Rol 0.5 + Gra 0.05	3.3 ± 2.3	40 ± 7*
0.5	3.8 ± 2.2*	44 ± 13**
5	3.5 ± 2.1*	40 ± 7*
Gra 0.5	2.0 ± 1.8	27 ± 11

动物分组处理见表 4. 连续训练 4 d, 第 5 天撤去平台进行空间探索实验. $\bar{x} \pm s$, $n = 12$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与正常对照组比较.

3 讨论

本实验采用昆明小鼠来间接评价 Rol 潜在恶心呕吐反应,结果发现不同剂量的 Rol 均缩短小鼠的麻醉时间,剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,小鼠翻正反射恢复需要的时间最短,而且该剂量的 Rol 有较好的抗抑郁和改善空间学习认知效应,此外, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 尚不足以引起小鼠自主活动抑制^[7],因此,在后续实验中用 Rol $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 作为最终剂量。

Rol + Gra $0.05, 0.5$ 和 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组相对于单独的 Rol 组的小鼠的翻正反射恢复需要的时间延长,但是并没到达麻醉对照组的水平。这可能由于 PDE4 抑制剂不仅通过 α_2 受体途径,同时神经激肽 1 受体, 5-HT 等受体也参与调节恶心呕吐反应^[8-9]。Rol 合用 Gra 后,阻断 5-HT₃ 受体,而 α_2 肾上腺素能受体和神经激肽 1 受体未被阻断,所以表现为麻醉时间有一定延长,但是尚未达到麻醉对照组的水平。Robichaud 等^[10]用雪貂进行呕吐实验也证实了 5-HT₃ 拮抗剂昂丹司琼可以部分逆转 PDE4 抑制剂诱导的呕吐反射次数,和本实验吻合,提示 5-HT₃ 也参与了调节 PDE4 抑制剂引起的呕吐反应。

在小鼠悬尾实验中, Rol 联合 Gra 后,抗抑郁活性增强,提示 Gra 与 Rol 可能有协同增效的作用,在小鼠强迫游泳实验中,出现类似的趋势。遗憾的是,在抗抑郁评价实验中,因为小鼠数量不够,没有用单独的 Gra 进行实验,所以不能验证 Gra 本身是否具有有一定的抗抑郁作用。

此外,一些文献报道, 5-HT₃ 抑制剂具有抗抑郁、减轻焦虑、减少恶心、增强记忆的功能,但其效果和作用机制尚不明确。有人认为抗抑郁作用与突触前 5-HT_{3A} 和突触后 5-HT_{3B} 有关^[8],在研究嗅觉的学习记忆功能时^[11],发现嗅球的 5-HT 通过细胞外信号调节激酶(ERK)和 CREB 结合蛋白途径调节嗅觉学习记忆功能,5-HT₃ 抑制剂是否也通过 ERK 和 CREB 结合蛋白途径产生抗抑郁、提高学习记忆能力的作用尚不明确,有待进一步研究。

Rol + Gra $0.05, 0.5$ 和 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组和单独 Rol 组小鼠的逃避潜伏期、穿越原平台次数及原平台象限探索时间比率无统计学差异,提示 Gra 不影响 Rol 提高空间学习记忆功能的能力。本课题组前期的研究中发现,无论是在正常动物还是认知障碍动物模型上,Rol 均可显著改善认知、增强记忆。采用基因敲除手段确认了 PDE4D 亚型是与学习记忆关系较密切的一个亚型。此外,用 RNA 干扰技术证明,PDE4D4/5 亚型参与阿尔茨海默病的记忆调节,下调 PDE4 的两种亚型 PDE4D4/5 基因表达缓解

淀粉样 β 蛋白造成的空间记忆损伤,这两种亚型可能在海马依赖型记忆形成和巩固中起重要作用。Rol 目前改善学习记忆的功能逐渐受到普遍认可,常用作阳性对照药或工具药^[12-13]。

本实验从药效学上初步探讨了 Rol 联合 Gra 用药的效果,结果显示 Gra 能够减少 Rol 所致的恶心呕吐不良反应,与此同时并不影响 Rol 的抗抑郁、增强学习记忆能力的效应。但是还有诸多问题亟待解决,例如抗抑郁作用还需要慢性长期考察,联合用药后新的不良反应、给药剂量和配伍,两药相互作用规律,两药药代动力学差异,剂型设计等,有望在进一步的实验研究中明确 Gra 联合 Rol 治疗抑郁症、改善学习记忆的应用前景。

参考文献:

- [1] Zhang HT. Cyclic AMP-specific phosphodiesterase-4 as a target for the development of antidepressant drugs[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, **15**(14):1688-1698.
- [2] Scott AI, Perini AF, Shering PA, Whalley LJ. In-patient major depression: is rolipram as effective as amitriptyline[J]? *Eur J Clin Pharmacol*, 1991, **40**(2):127-129.
- [3] Hirose R, Manabe H, Nonaka H, Yanagawa K, Akuta K, Sato S, et al. Correlation between emetic effect of phosphodiesterase 4 inhibitors and their occupation of the high-affinity rolipram binding site in *Suncus murinus* brain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, **573**(1-3):93-99.
- [4] Herrstedt J. Medical treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Ugeskr Laeger*, 2007, **169**(9):799-805.
- [5] Robichaud A, Savoie C, Stamatou PB, Lachance N, Jolicoeur P, Rasori R, et al. Assessing the emetic potential of PDE4 inhibitors in rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, **135**(1):113-118.
- [6] Lee FP, Shih CM, Shen HY, Chen CM, Chen CM, Ko WC. Ayanin, a non-selective phosphodiesterase 1-4 inhibitor, effectively suppresses ovalbumin-induced airway hyperresponsiveness without affecting xylazine/ketamine-induced anesthesia[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, **635**(1-3):198-203.
- [7] Smith DF. Effects of lithium and rolipram enantiomers on locomotor activity in inbred mice[J]. *Pharmacol Toxicol*, 1990, **66**(2):142-145.
- [8] Savoie C, Chan CC, Rodger IW, Robichaud A. Selective potentiating effect of RS14203 on a serotonergic pathway in anesthetized rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2000, **78**(9):708-713.
- [9] Núñez C, González-Cuello A, Sánchez L, Vargas ML,

- Milanés MV, Laorden ML. Effects of rolipram and diazepam on the adaptive changes induced by morphine withdrawal in the hypothalamic paraventricular nucleus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, **620**(1-3):1-8.
- [10] Compton AD, Slemmer JE, Drew MR, Hyman JM, Golden KM, Balster RL, *et al.* Combinations of clozapine and phencyclidine: effects on drug discrimination and behavioral inhibition in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2001, **40**(2):289-297.
- [11] Ganesh A, Bogdanowicz W, Haupt M, Marimuthu G, Rajan KE. Role of olfactory bulb serotonin in olfactory learning in the greater short-nosed fruit bat, *Cynopterus sphinx* (Chiroptera; Pteropodidae) [J]. *Brain Res*, 2010, **1352**:108-117.
- [12] Cheng YF, Wang C, Lin HB, Li YF, Huang Y, Xu JP, *et al.* Inhibition of phosphodiesterase-4 reverses memory deficits produced by A β_{25-35} or A β_{1-40} peptide in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, **212**(2):181-191.
- [13] Li YF, Cheng YF, Huang Y, Conti M, Wilson SP, O'Donnell JM, *et al.* Phosphodiesterase-4D knock-out and RNA interference-mediated knock-down enhance memory and increase hippocampal neurogenesis via increased cAMP signaling[J]. *J Neurosci*, 2011, **31**(1):172-183.

Effects of granisetron on vomiting, anti-depression and memory enhancement potential of rolipram

LI Guo-xiong¹, ZHOU Tao¹, ZHOU Heng¹, XU Zhong-yuan², XU Jiang-ping¹

(1. Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, 2. Institution of National Drug Clinical Trials of Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: OBJECTIVE To assess the anti-emetic potential of granisetron (Gra) on mice vomiting induced by rolipram (Rol) and the effect of Gra on anti-depression and spatial memory enhancement of Rol. **METHODS** The anti-emetic potential of Gra was evaluated based on the duration of anesthesia in mice induced by the combination of xylazine/ketamine, which was determined as the time between the loss and regaining of the righting reflex. The depression models (forced swimming test and tail suspension test) and Morris water maze were used to assess the anti-depression and cognitive enhancement effects with the combination of Gra and Rol. **RESULTS** Rol 0.5 mg·kg⁻¹ significantly reduced duration of anesthesia induced by xylazine/ketamine in KM mice from (48.6 ± 11.1) min to (30.0 ± 8.6) min ($P < 0.05$). Then Rol combined with Gra 0.05, 0.5 and 5 mg·kg⁻¹ increased the duration of anesthesia compared with Rol as (39.5 ± 15.5) min, (43.1 ± 17.7) min ($P < 0.05$) and (42.1 ± 16.6) min ($P < 0.05$). Forced swimming test and tail suspension test data showed Rol combined with Gra did not influence the immobility time. Meanwhile, Rol combined with Gra did not influence spatial memory performance in Morris water maze. **CONCLUSION** Rol combined with Gra can significantly reduce the emetic potential of Rol, without intervention in its antidepressant effects or cognitive enhancement. So the combination of Rol and Gra is a potential effective treatment for nausea and vomiting in pharmacodynamics.

Key words: rolipram; granisetron; nausea and vomiting; antidepressant; learning and memory; drug combination

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (30672453); and by National Natural Science Foundation of China (30973518)

Corresponding author: XU Jiang-ping, E-mail: jpx@fimmu.com, Tel: (020)61648236

(收稿日期: 2011-03-22 接受日期: 2011-05-20)

(本文编辑: 乔虹)