

## 6-(4-氯苯氧基)-四唑并[5,1-a]酞嗪对小鼠的抗抑郁样作用

张 凤<sup>1</sup>, 姜昊澄<sup>1</sup>, 陈香儒<sup>1</sup>, 马 哲<sup>1</sup>, 于海玲<sup>1</sup>, 全哲山<sup>2</sup>

(延边大学 1. 医学院机能学实验中心, 2. 药学院药物化学教研室, 吉林 延吉 133000)

**摘要:** **目的** 探讨一种新的酞嗪四唑衍生物 6-(4-氯苯氧基)-四唑并[5,1-a]酞嗪(Q808)的抗抑郁样作用。**方法** 按照分组小鼠分别 *po* 给予 Q808 5, 10 和 20 mg·kg<sup>-1</sup>, 连续 7 d, 分别于第 3 天和第 7 天给药后 1 h 进行悬尾实验和强迫游泳实验, 悬尾实验记录 5 min 内不动时间, 强迫游泳实验记录 4 min 内不动时间, 同时检测强迫游泳实验小鼠的单胺氧化酶(MAO)活性。旷场实验小鼠在连续给药 7 d, 末次给药 1 h 后记录 3 min 内小鼠的水平活动、垂直活动及修饰次数。利血平拮抗实验中, 小鼠在连续 7 d 的末次给药 1 h 后 *ip* 给予利血平 4 mg·kg<sup>-1</sup>, 测定给予利血平 1 h 后的上睑下垂, 给予利血平 2, 3 和 4 h 后的肛温。**结果** 在小鼠悬尾实验中, Q808 10, 20 mg·kg<sup>-1</sup> 和丙米嗪 10 mg·kg<sup>-1</sup> 在第 3 次用药后, 与正常对照组相比不动时间分别减少 26%, 29% 和 42% ( $P < 0.05$ ); 在第 7 次用药后, Q808 5, 10, 20 mg·kg<sup>-1</sup> 和丙米嗪 10 mg·kg<sup>-1</sup> 分别减少不动时间 24%, 27%, 35% 和 28% ( $P < 0.05$ )。在强迫游泳实验中, Q808 10, 20 mg·kg<sup>-1</sup> 和丙米嗪在第 3 次用药后, 分别减少不动时间 28%, 29% 和 27% ( $P < 0.05$ ); 在第 7 次用药后, Q808 5, 10, 20 mg·kg<sup>-1</sup> 和丙米嗪分别减少不动时间 25%, 27%, 30% 和 27% ( $P < 0.05$ ); Q808 5, 10 和 20 mg·kg<sup>-1</sup> 均没有明显改变小鼠脑组织 MAO 活性及小鼠旷场实验中的自发活性。在利血平拮抗实验中, Q808 20 mg·kg<sup>-1</sup> 明显拮抗小鼠的眼睑下垂, 拮抗率为 55% ( $P < 0.05$ ); Q808 10 和 20 mg·kg<sup>-1</sup> 明显拮抗给予利血平 2, 3 和 4 h 后小鼠的低温状态, 拮抗率分别为 25%, 32%, 27% 及 33%, 28% 和 29% ( $P < 0.05$ )。**结论** Q808 对小鼠具有抗抑郁样作用。

**关键词:** 抗抑郁药; Q808; 悬尾实验; 强迫游泳实验; 旷场实验; 单胺氧化酶; 利血平

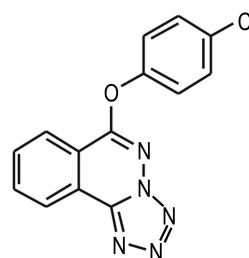
**中图分类号:** R964, R971.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)05-0783-06

**DOI:** 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.05.003

抑郁症以持续情绪低落和认知功能障碍为主要临床特征, 目前已成为世界第 4 大疾患, 全世界抑郁症患者已达 2 亿多, 成为“21 世纪的流行病”。抑郁症越来越困扰现代人的生活, 据世界卫生组织预测到 2020 年, 抑郁症将成为世界第 2 大疾患, 因此被称为“精神病学中的感冒”。抑郁症患者中约 15% 的人最终会以自杀结束生命, 其自杀危险比健康人高出 80 倍, 严重危害人类身心健康<sup>[1]</sup>。

目前临床常用的抗抑郁药只能缓解患者部分症状, 且常伴有明显的不良反应。因此, 研究、开发高效、低毒的抗抑郁药具有重要意义。近年来研究发

现, 四唑类化合物因其与苯二氮受体结合而具有显著的抗炎<sup>[2]</sup>、抗菌<sup>[3]</sup>, 和抗高血压的生物活性<sup>[4]</sup>, 但其抗抑郁作用, 至今尚未见报道。6-(4-氯苯氧基)-四唑并[5,1-a]酞嗪(Q808)(图 1), 是由延边大学药学院合成的一种二氮杂萘四唑衍生物, 在作者前期研究中证实其具有剂量依赖性抗癫痫作用, 且高效( $ED_{50} = 6.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 低毒( $TD_{50} = 456.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )<sup>[5]</sup>, 具有较大的开发潜力。本实验通过小鼠悬尾实验、强迫游泳实验、脑组织单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)活性检测、旷场实验、利血平拮抗



**Fig. 1** Chemical structure of 6-(4-chlorophenoxy)-tetrazolo[5,1-a]phthalazine (Q808).

**基金项目:** 国家科技重大专项(2012 ZX09103101-044); 国家自然科学基金(81160382)

**作者简介:** 张 凤(1987-), 女, 硕士研究生, 主要从事神经药理学研究, E-mail: zhangfeng11111201@yeah.net; 于海玲(1972-), 女, 博士, 研究员, 主要从事神经药理学研究, E-mail: hlyu@ybu.edu.cn; 全哲山(1961-), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事药物化学研究。

**通讯作者:** 于海玲, E-mail: hlyu@ybu.edu.cn; 全哲山, E-mail: zsqan@ybu.edu.cn

实验,采用小鼠的不动时间、MAO 活性、自发活动、上睑下垂及低温等行为学及生化指标,探讨 Q808 的抗抑郁样作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品和试剂

受试化合物 Q808,批号:20120201,纯度 99.68%,延边大学药学院提供;盐酸丙米嗪,购自江苏恩华药业有限公司;氟西汀胶囊,购自上海西部药业有限公司;羧甲基纤维素钠,购自沈阳化学试剂厂;Q808、丙米嗪及氟西汀均于实验前用 0.3% 羧甲基纤维素钠配置成混悬液备用。利血平注射液购自广东邦民药业有限公司;单胺氧化酶试剂盒和蛋白含量测试盒,购自南京建成生物工程研究所。

### 1.2 动物及分组

健康雄性昆明种小鼠,体质量 20~24 g,清洁级动物,由延边大学实验动物中心提供,合格证号:SCXK(吉 2011-0007)。动物经 3 d 适应性喂养后,随机分组,自由摄食和饮水,并维持室温( $22 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度( $55 \pm 5$ )%,每笼 5 只。行为学实验于上午 9:00-11:00,在安静温暖的环境中,各实验组平行进行。

### 1.3 悬尾实验

取 70 只雄性小鼠,实验室适应 3 d 后,进行悬尾实验筛选,剔除不动时间不足 20 s 或超过 160 s 的小鼠,选取 50 只,按不动时间长短随机分为正常对照组(0.3% 羧甲基纤维素钠,20 ml·kg<sup>-1</sup>,po),Q808(5, 10 and 20 mg·kg<sup>-1</sup>,po),丙米嗪(10 mg·kg<sup>-1</sup>,po) 5 组,每组 10 只;每天上午 8:00 给药,连续 7 d,每次 po 给药前 1 h 禁食不禁水。第 3 次和第 7 次给药后 1 h 进行悬尾实验。实验根据 Steru 等<sup>[6-7]</sup>方法并略加改进。用医用胶布将小鼠尾在距尾尖 2 cm 处粘在一根水平木棍上,使动物分别倒挂于一盒子(30 cm×30 cm×25 cm,仅正前方呈 15 cm×15 cm 正方形开口,便于观察)内,以隔离动物视线,其头部离盒子底面约 5 cm。动物为克服不正常体位而挣扎活动,但活动一段时间后,出现间断性不动,显示失望状态。观察 6 min,记录后 5 min 内的累计不动时间。

### 1.4 强迫游泳实验及 MAO 活性检测

另取 70 只雄性小鼠,实验室适应 3 d 后,进行强迫游泳实验筛选,剔除不动时间不足 10 s 或超过 150 s 的小鼠,选取 50 只,按不动时间长短随机分为 5 组。动物分组及给药方法同上。第 3 次和第 7 次给药后 1 h 进行强迫游泳实验。实验根据

Porsolt 等<sup>[8-9]</sup>方法并略加改进。小鼠分别置于—透明玻璃容器中[高 22 cm,直径 14 cm,水深 10 cm,水温( $25 \pm 0.5$ ) $^{\circ}\text{C}$ ]游泳 6 min,累计后 4 min 内小鼠在水中停止挣扎或者呈漂浮状态,仅微小肢体运动以保持头部浮在水面的持续时间(即不动时间)。每只动物更换一次水。

实验结束后,动物立即脱颈处死,快速取脑,去除小脑部分,其余脑组织用 4 $^{\circ}\text{C}$ 磷酸 0.05 mol·L<sup>-1</sup>缓冲液(pH 7.8),制成 10%组织匀浆液,3500×g 离心 10 min,上清液用于检测 MAO 活性。根据试剂盒说明书要求,按顺序加入相关试剂,混匀,连续抽提 2 min,3500×g 离心 10 min,取上清液经紫外分光光度计于波长 242 nm 处检测吸光度值。匀浆液蛋白含量以考马斯亮蓝法检测。

### 1.5 旷场实验

取 50 只雄性小鼠,实验室适应 3 d 后,按体质量随机分为正常对照组(0.3% 羧甲基纤维素钠,20 ml·kg<sup>-1</sup>,po),Q808(5, 10 和 20 mg·kg<sup>-1</sup>,po),氟西汀(20 mg·kg<sup>-1</sup>,po) 5 组,每组 10 只;给药方法同悬尾实验。第 7 次给药后 1 h 进行旷场实验。旷场实验用于评价动物的自发活动,包括水平活动、垂直活动和理毛等。旷场实验根据 Archer 等<sup>[10-12]</sup>方法并略加改进。敞箱为不透明塑料容器(80 cm×60 cm×30 cm),底面被分成 48 个 10 cm×10 cm 方格。每只小鼠分别被置于敞箱的中心,使其自由探索。记录动物在 3 min 内穿越底面的格数(3 爪以上跨入)为水平活动得分,直立次数(两前肢离地 1 cm 以上)为垂直活动得分,和修饰(理毛)的次数。实验在黑暗房间内进行,容器正上方放置 60 W 的灯泡,发出黄光,置于敞箱中心上方 1 m 处。每只小鼠实验后应用乙醇将装置清洗干净。

### 1.6 利血平拮抗实验

取 50 只雄性小鼠,实验室适应 3 d 后,按体质量随机分为模型对照组(0.3% 羧甲基纤维素钠,20 ml·kg<sup>-1</sup>),Q808(5, 10, 20 mg·kg<sup>-1</sup>),丙米嗪(10 mg·kg<sup>-1</sup>) 5 组,每组 10 只;每天上午 8:00 po 给药,连续 7 d。第 7 次给药后 1 h 各组均 ip 给予利血平 4 mg·kg<sup>-1</sup><sup>[13-15]</sup>。

#### 1.6.1 眼睑下垂观察

小鼠 ip 给予利血平 1 h 后,将小鼠单个竖放 5 s,观察小鼠上睑下垂程度。评分标准如下:全闭为 4 分,闭 3/4 为 3 分,闭 1/2 为 2 分,闭 1/4 为 1 分,全睁为 0 分。以每组小鼠的得分取平均值作为计量指标,进行统计学分析。

### 1.6.2 肛温测量

末次 *po* 给药前将电子体温计探头插入小鼠肛内,深度以温度计探头完全进入肛门为准,维持至少 10 s,测量肛温作为小鼠基础体温; *ip* 给予利血平 2, 3 和 4 h 后,分别测量小鼠肛温,计算各组小鼠肛温变化的差值,将各给药组及模型对照组用药前后肛温变化的差值进行统计学分析。

### 1.7 统计学分析

实验结果数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,多组间比较用方差分析和 Scheffe 检验,  $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 Q808 对小鼠不动时间的影响

表 1 结果显示,在第 3 次给药后,与正常对照组相比, Q808 10 和 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组小鼠不动时间分别减少 26%, 29% ( $P < 0.05$ ), 而丙米嗪 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组则减少 42% ( $P < 0.001$ ); 在第 7 次用药后, Q808 5, 10 和 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  分别使不动时间减少 24%, 27% 和 35% ( $P < 0.05$ ) 而丙米嗪 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  则显著减少 28% ( $P < 0.01$ )。

**Tab.1 Effect of Q808 on immobility time in the tail suspension test (TST) in mice**

Drug/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Immobility time/s	
	3	7(d)
0 (Normal control)	108 ± 14	143 ± 25
Imipramine 10	63 ± 15 **	103 ± 16 **
Q808	5	89 ± 19
	10	80 ± 24 *
	20	76 ± 19 *

The mice were *po* treated with drugs once daily, for 7 consecutive days. One hour after the third and seventh administration, the mice were submitted to the TST.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , compared with normal control group.

### 2.2 Q808 对小鼠不动时间及 MAO 活性的影响

#### 2.2.1 Q808 对 FST 小鼠不动时间的影响

表 2 结果显示,在第 3 次用药后, Q808 10 和 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  分别使不动时间减少 28% 和 29% ( $P < 0.05$ ), 而丙米嗪使不动时间减少 27% ( $P < 0.05$ ); 在第 7 次用药后, Q808 5, 10 和 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  使不动时间分别减少 25%, 27% 和 30% ( $P < 0.05$ ), 丙米嗪减少不动时间 27% ( $P < 0.05$ )。

#### 2.2.2 Q808 对 FST 小鼠脑组织 MAO 活性的影响

表 3 结果显示,在 FST 中连续用药 7 d 后,

**Tab.2 Effect of Q808 on immobility time in the forced swimming test in mice**

Drug/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Immobility time/s	
	3	7(d)
0 (Normal control)	148 ± 20	176 ± 26
Imipramine 10	108 ± 25 *	129 ± 25 *
Q808	5	112 ± 28
	10	1067 ± 39 *
	20	106 ± 16 *

See Tab. 1 for mouse treatment.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , compared with normal control group.

**Tab.3 Effect of Q808 on monoamine oxidase (MAO) activity in the mice brain tissues**

Drug/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	MAO activity/ $\text{kU} \cdot \text{g}^{-1}$ protein	
0 (Normal control)	32.2 ± 6.1	
Imipramine 10	31.3 ± 5.3	
Q808	5	30.7 ± 9.6
	10	31.0 ± 7.5
	20	29.1 ± 7.7

See Tab. 1 for mouse treatment.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ .

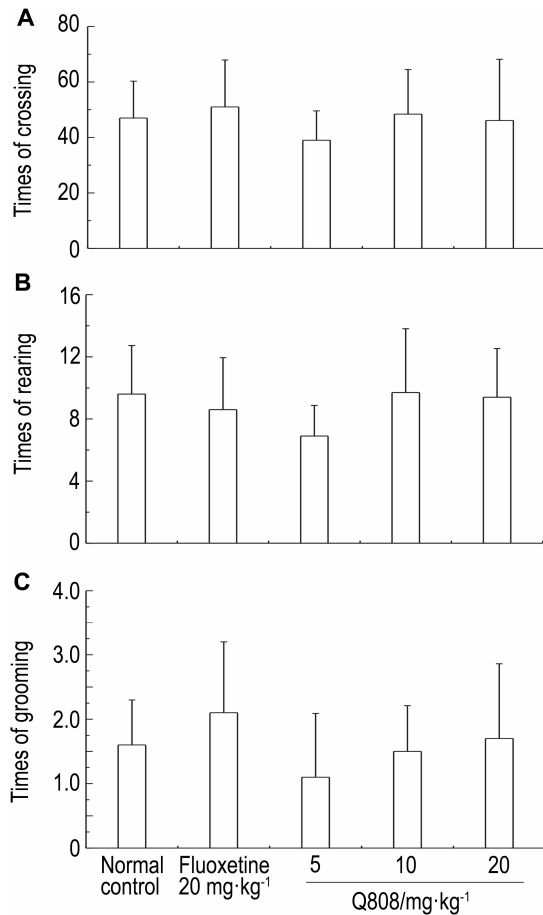
Q808 5, 10, 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和丙米嗪 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  对小鼠脑组织 MAO 活性均无明显改变 [ $F(4, 45) = 0.21$ ,  $P > 0.05$ ]。

### 2.3 Q808 对小鼠自发活动的影响

在连续用药 7 次后,与正常对照组比较, Q808 5, 10, 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和氟西汀 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  均没有明显改变旷场实验中小鼠的水平活动 [ $F(4, 45) = 0.76$ ,  $P > 0.05$ ]、垂直活动 [ $F(4, 45) = 1.32$ ,  $P > 0.05$ ] 及修饰次数 [ $F(4, 45) = 1.32$ ,  $P > 0.05$ ] (图 2); 各组小鼠体质量亦没有明显改变 (数据未列出)。

### 2.4 Q808 对利血平诱导小鼠上睑下垂及体温下降的拮抗作用

表 4 结果显示,在连续用药 7 次后,与模型对照组比较, Q808 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和丙米嗪 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  明显拮抗利血平注射后 1 h 小鼠的上睑下垂,拮抗率分别为 55% ( $P < 0.05$ ), 60% ( $P < 0.05$ )。表 5 结果显示, Q808 10, 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  在利血平注射的第 2, 3, 4 h 明显减小利血平注射前后小鼠肛温差值,拮抗小鼠的低温状态, Q808 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  拮抗率分别为 25% ( $P < 0.05$ ) 和 27% ( $P < 0.01$ ), 28% ( $P < 0.05$ ); Q808 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  拮抗率分别为 32% ( $P < 0.01$ ), 33% ( $P < 0.01$ ) 和 29% ( $P < 0.01$ );



**Fig. 2 Effect of Q808 on crossing (A), rearing (B) and grooming (C) in the open field test in mice.** See Tab. 1 for mouse treatment.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ .

**Tab. 4 Effect of Q808 on ptosis in mice**

Drug/mg·kg <sup>-1</sup>	Score of ptosis
0 (Normal control)	3.30 ± 0.82
Imipramine 10	1.33 ± 1.12 *
Q808 5	2.40 ± 1.17
10	2.00 ± 1.49
20	1.50 ± 1.18 *

See Tab. 1 for the treatment. One hour after the seventh administration, the mice received reserpine (4 mg·kg<sup>-1</sup>, ip), and ptosis was measured 1 h after reserpine injection.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ . \*  $P < 0.05$ , compared with normal control group.

**Tab. 5 Effect of Q808 on rectal temperature of mice**

Drug/mg·kg <sup>-1</sup>	$\Delta T/^\circ C$		
	2	3	4(h)
0 (Normal control)	3.57 ± 0.95	5.13 ± 0.87	6.35 ± 1.20
Imipramine 10	2.53 ± 0.98 *	3.67 ± 1.07 *	5.04 ± 2.31
Q808 5	3.17 ± 0.84	4.55 ± 0.82	5.41 ± 1.14
10	2.66 ± 0.68 *	3.75 ± 1.33 **	4.59 ± 1.55 *
20	2.45 ± 0.87 **	3.43 ± 1.34 **	4.52 ± 1.31 **

The rectal temperature was measured at 2, 3, and 4 h after reserpine injection, respectively.  $T_0$ : basal temperature;  $\Delta T = T_0 - T$ .  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , compared with normal control group.

丙米嗪 10 mg·kg<sup>-1</sup>在利血平注射的第 2, 3 h 拮抗率分别为 29% ( $P < 0.05$ ), 28% ( $P < 0.05$ ),而在 4 h 对小鼠的体温降低的拮抗作用则明显减弱 21%,与正常对照组相当。

### 3 讨论

本实验结果显示,小剂量 Q808 在亚急性用药对悬尾实验和强迫游泳实验中的不动时间影响较小,而延长用药时间则效果明显;Q808 起效时间较丙米嗪慢,但仍体现了良好的时间及剂量依从性。

在悬尾实验和强迫游泳实验中,某些精神活性药物可能通过激发小鼠的运动活性而导致不动时间的缩短,产生假阳性的实验结果。所以,本研究通过旷场实验检测小鼠应用 Q808 后的自发活动的改变,以排除假阳性的结果。在给予 Q808 5 ~ 20 mg·kg<sup>-1</sup>连续给予 7 d 后,各组小鼠的自发活动及体质量均无明显改变。从而提示在以上两种行为绝望模型中观察到的小鼠抗抑郁作用并非运动活性增加所致。

目前抑郁症的发病机制尚不清楚,基于其发生的神经生物学因素,相关的假说有几种,其中以单胺假说为主。单胺假说认为大脑中单胺类神经递质如 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺水平低下可诱发抑郁症<sup>[16-17]</sup>。目前临床使用最多的就是基于单胺假说的抗抑郁药<sup>[18]</sup>。这些抗抑郁药通过抑制突触外单胺类递质的重吸收或抑制它们的降解来提高突触外单胺类递质的浓度达到抗抑郁效果<sup>[19-20]</sup>。利血平模型可用于初步筛选抗抑郁药<sup>[13-15]</sup>。利血平是一种囊泡再摄取抑制剂,它使单胺神经递质留在囊泡外,易被 MAO 降解,从而使生物胺耗竭,引起行为和生理反应<sup>[15]</sup>。大脑生物胺的耗竭,引起啮齿类动物的上睑下垂和体温下降现象。某些抗抑郁药、MAO 抑制剂和中枢兴奋药,可对抗这些作用<sup>[14-15]</sup>。本研究用药 7d 后发现,Q808 的抗抑郁作用可能与增加突触间隙中单胺类递质的浓度有关,但这却不是唯一的机制。

MAO 是单胺类神经递质的一个重要的代谢酶。MAO 抑制剂是一种传统的抗抑郁药物,通过抑制 MAO 活性,减少单胺类神经递质的降解,相对增加大脑单胺类神经递质的浓度,发挥抗抑郁作用<sup>[21-22]</sup>。本研究结果表明,Q808 的抗抑郁作用机制虽然可能与增加突触间隙中的单胺类递质有关,但此作用可能与抑制 MAO 活性而引起的单胺类递质代谢减少无关。通过本实验结果虽然可以初步推测 Q808 的抗抑郁机制可能与影响单胺类递质的含

量有关,但具体是通过影响单胺类递质的合成、重摄取或转运的哪一或哪几个环节却尚未涉及,或其可能还通过影响单胺递质之外的机制产生作用也尚未可知。

以上结果证实 Q808 在行为绝望模型中具有与丙米嗪强度相似的抗抑郁作用,且呈现一定的时效、量效关系,其作用机制有待于进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Brhlikova P, Pollock AM, Manners R. Global burden of disease estimates of depression – how reliable is the epidemiological evidence? [J]. *J R Soc Med*, 2011, **104** (1):25-34.
- [2] El-Gazzar AR, El-Enany MM, Mahmoud MN. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory, and antimicrobial activity of some novel pyrimido[4,5-b]quinolin-4-ones [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, **16**(6):3261-3273.
- [3] Karnik AV, Malviya NJ, Kulkarni AM, Jadhav BL. Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of novel heterocyclic derivatives of 18-nor-equilenin [J]. *Eur J Med Chem*, 2006, **41**(7):891-895.
- [4] Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2000, **14**(Suppl 1):S73-S86.
- [5] Sun XY, Wei CX, Deng XQ, Sun ZG, Quan ZS. Evaluation of the anticonvulsant activity of 6-(4-chlorophenoxy)-tetrazolo[5,1-a]phthalazine in various experimental seizure models in mice [J]. *Pharmacol Rep*, 2010, **62**(2):273-277.
- [6] Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice [J]. *Psychopharmacology*, 1985, **85**(3):367-370.
- [7] Zomkowski AD, Hammes L, Lin J, Calixto JB, Santos AR, Rodrigues AL. Agmatine produces antidepressant-like effects in two models of depression in mice [J]. *Neuroreport*, 2002, **13**(4):387-391.
- [8] Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice – primary screening test for antidepressants [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1977, **229**(2):327-336.
- [9] Piotrowska A, Młyniec K, Siwek A, Dybała M, Opoka W, Poleszak E, et al. Antidepressant-like effect of chromium chloride in the mouse forced swim test: involvement of glutamatergic and serotonergic receptors [J]. *Pharmacol Rep*, 2008, **60**(6):991-995.
- [10] Archer J. Tests for emotionality in rats and mice: a review [J]. *Anim Behav*, 1973, **21**(2):205-235.
- [11] Elliott PJ, Chan J, Parker YM, Nemeroff CB. Behavioral effects of neurotensin in the open field: structure-activity studies [J]. *Brain Res*, 1986, **381**(2):259-265.
- [12] Galdino PM, Nascimento MV, Sampaio BL, Ferreira RN, Paula JR, Costa EA. Antidepressant-like effect of *Lafoensia pacari* A. St.-Hil. ethanolic extract and fractions in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, **124**(3):581-585.
- [13] Bourin M, Poncelet M, Chermat R, Simon P. The value of the reserpine test in psychopharmacology [J]. *Arzneimittelforschung*, 1983, **33**(8):1173-1176.
- [14] Mahesh R, Jindal A, Gautam B, Bhatt S, Pandey D. Evaluation of anti-depressant-like activity of linezolid, an oxazolidinone class derivative – an investigation using behavioral tests battery of depression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, **409**(4):723-726.
- [15] Mandela P, Chandley M, Xu YY, Zhu MY, Ordway GA. Reserpine-induced reduction in norepinephrine transporter function requires catecholamine storage vesicles [J]. *Neurochem Int*, 2010, **56**(6-7):760-767.
- [16] aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder [J]. *CMAJ*, 2009, **180**(3):305-313.
- [17] Dratcu L. The future of depression: a complex neuroendocrine, inflammatory and neurodegenerative systemic illness [J]. *Vertex*, 2009, **20**(87):329-341.
- [18] Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients [J]. *Biol Psychiatry*, 2000, **47**(4):351-354.
- [19] Agnieszka W, Edyta M, Irena R, Jerzy M, Lucyna AM. Antidepressant-like activity of the endogenous amine, 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in the behavioral despair test in the rat, and its neurochemical correlates: A comparison with the classical antidepressant, imipramine [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, **700**(1-3):110-117.
- [20] Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, **7**(2):137-151.
- [21] Villégier AS, Gallager B, Heston J, Belluzzi JD, Leslie FM. Age influences the effects of nicotine and monoamine oxidase inhibition on mood-related behaviors in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, **208**(4):593-601.
- [22] Sacher J, Houle S, Parkes J, Rusjan P, Sagrati S, Wilson AA, et al. Monoamine oxidase A inhibitor occupancy during treatment of major depressive episodes with moclobemide or St. John's wort: an [<sup>11</sup>C]-harmine PET study [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2011, **36**(6):375-382.

## Antidepressant-like effect of 6-(4-chlorophenoxy)- tetrazolo [ 5, 1-a ] phthalazine in mice

ZHANG Feng<sup>1</sup>, JIANG Hao-cheng<sup>1</sup>, CHEN Xiang-ru<sup>1</sup>, MA Zhe<sup>1</sup>, YU Hai-ling<sup>1</sup>, QUAN Zhe-shan<sup>2</sup>  
(1. Department of Functional Experimental Science, College of Medicine, 2. Department of Chemistry,  
College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133000, China)

**Abstract:** **OBJECTIVE** To investigate the antidepressant-like effect of 6-(4-chlorophenoxy)-tetrazolo [ 5, 1-a ] phthalazine (Q808), a new phthalazine tetrazole derivative. **METHODS** Mice were treated with Q808 5, 10, and 20 mg·kg<sup>-1</sup> (*po*), respectively, for 7 consecutive days, once daily. One hour after the third and seventh administration, the mice were submitted to the tail suspension test (TST) and forced swimming test (FST). The cumulative immobility time was recorded at a 5-min interval in the TST or at a 4-min interval in the FST, and monoamine oxidase (MAO) activity was measured in the FST. For 7 consecutive days once daily, one hour after the seventh administration, the mice were assessed regarding locomotion, rearing, and grooming for 3 min in the open-field test. One hour after the seventh administration, the mice received reserpine (*ip*), and ptosis was observed 1 h after reserpine injection. The rectal temperature was recorded at 2 h, 3 h or 4 h after reserpine injection. **RESULTS** In TST, Q808 10 and 20 mg·kg<sup>-1</sup> produced a statistically significant reduction of 26% and 29% ( $P < 0.05$ ) in immobility after the third administration, while imipramine 10 mg·kg<sup>-1</sup> 42% ( $P < 0.05$ ). Q808 5, 10 and 20 mg·kg<sup>-1</sup> produced a reduction by 24%, 27% and 35%, respectively, after the seventh administration, whereas imipramine 28% ( $P < 0.05$ ). In FST, Q808 10 and 20 mg·kg<sup>-1</sup> produced a reduction of 28% and 29% ( $P < 0.05$ ), and imipramine 27% ( $P < 0.05$ ) after the third administration; and Q808 5, 10 and 20 mg·kg<sup>-1</sup> produced a reduction of 25%, 27% and 30% ( $P < 0.05$ ), respectively; whereas imipramine 27% ( $P < 0.05$ ) after the seventh administration. Moreover, Q808 5, 10 and 20 mg·kg<sup>-1</sup> and imipramine did not significantly change MAO activity in FST or the exploratory activity of the mice in the open-field test. In the reserpine test, Q808 20 mg·kg<sup>-1</sup> produced a reduction of 55% ( $P < 0.05$ ) in the degree of ptosis, and imipramine 60% ( $P < 0.05$ ); Q808 10 and 20 mg·kg<sup>-1</sup> produced an antagonism in the hypothermia at 2, 3 and 4 h by 25%, 32%, 27% and 33%, 28%, 29% ( $P < 0.05$ ), respectively, while imipramine antagonized the hypothermia by 29%, 28% and 21%. **CONCLUSION** Q808 has an antidepressant-like effect on mice.

**Key words:** antidepressive drugs; Q808; tail suspension test; forced swimming test; open-field test; monoamine oxidase; reserpine

**Foundation item:** The project supported by the National Science and Technology Major Project of China (2012 ZX09103101-044); and National Natural Science Foundation of China (81160382)

**Corresponding authors:** YU Hai-ling, Tel: (0433) 2435153, E-mail: hlyu@ybu.edu.cn; QUAN Zhe-shan, Tel: (0433) 2436020, E-mail: zsqan@ybu.edu.cn

(收稿日期: 2013-01-25 接受日期: 2013-04-20)

(本文编辑: 乔虹)