

地西洋和戊巴比妥钠对两种小鼠镇静催眠作用强度的观察

朱坤杰^{1,2} 冯淑怡¹ 孙建宁¹

(1 北京中医药大学 北京 100102 2 齐齐哈尔医学院 黑龙江 齐齐哈尔 161042)

摘要 目的:观察地西洋和戊巴比妥钠对不同种属小鼠自主活动和睡眠效应的影响,为筛选影响中枢神经系统功能的药物提供可参考的选择动物的依据。**方法:**分别取昆明种和 ICR 小鼠各 40 只,设对照组和地西洋给药组,每组 20 只,给药组 ig 地西洋 4mg/kg,对照组给生理盐水,连续 3 天,末次给药后 45 分钟测定小鼠自主活动。另取两种小鼠各 20 只,分别 ip 戊巴比妥钠 50mg/kg,观察两种小鼠的睡眠情况,记录潜伏期和睡眠时间。**结果:**ICR 小鼠 ig 地西洋后,表现明显的镇静作用,自主活动的次数和对照组比较明显减少, $P < 0.01$;而昆明种小鼠给相同剂量的地西洋,小鼠自主活动的次数减少不明显, $P > 0.05$ 。昆明种和 ICR 小鼠同样 ip 阈上剂量的戊巴比妥钠,两者在睡眠潜伏期上无明显差异,但在睡眠时间上,则 ICR 小鼠的睡眠时间明显长于昆明种小鼠, $P < 0.01$ 。**结论:**ICR 小鼠对中枢抑制药的反应性更好,适合于这类药物的筛选,尤其对作用相对较弱的中药制剂,可能提高筛选的阳性率。

关键词:戊巴比妥钠;地西洋;镇静催眠作用;昆明种小鼠;ICR 小鼠

中图分类号:R965 **文献标识码:**A

Observation on sedation and hypnosis action of diazepam and pentobarbital on two kinds of mice

ZHUKun-jie^{1,2}, FENG Shu-yi¹, SUN Jian-ning¹

(1 Beijing Chinese Traditional Medical University, Beijing 100102, China;

2 Qiqihar Medical College, Qiqihar, 161042, Heilongjiang, China)

ABSTRACT Objective: To study the influence of sedative hypnotics on autonomic activities and sleep effects in different kinds of mice, and to provide reference of choosing animal for studying medicine influencing neurological function. **Methods:** After ig diazepam 4mg/kg/day for 3 days, autonomic activities 45min after the final administration were detected. After IP pentobarbital 50mg/kg, the latent period of sleep and duration were recorded. **Results:** At the same dose 4mg/kg, diazepam showed obvious sedation in ICR mice, comparing with control group, the autonomic activities decreased ($P < 0.05$). But in Kunming mice, the sedation was not be found at the same dose ($P > 0.05$). In another observation, administration of 50mg/kg pentobarbital can obviously prolong sleep duration of ICR mice, comparing with that of Kunming mice ($P < 0.01$). **Conclusions:** The reaction of ICR mice to central depressant is better, which is suitable to screen medicine depressing neurological function and could raise the positive rate of Chinese pharmaceuticals with relative weak effect.

Key words: Pentobarbital; Diazepam; Sedation and hypnosis action; ICR mice; Kunming mice

前言

地西洋和戊巴比妥钠分别是传统的镇静催眠药苯二氮卓类及巴比妥类的代表药之一,他们通过不同的机制作用于中枢,发挥镇静催眠作用,药效稳定确切。本实验选择昆明种和 ICR 两种小鼠为实验对象,观察两种药物对小鼠自主活动和睡眠效应的影响,旨在为观察影响中枢神经系统功能药物的作用提供可参考的选择动物的依据,提高药物筛选的阳性率。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物:昆明种小鼠 60 只,♂, (18~ 22)g; ICR 小鼠 60 只,♂, (18~ 22)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,SPF 级,合格证号,SCXK(京)2002- 2003。

1.1.2 药品:安定(0.25mg/片),北京益民药业有限公司生产,批号:0412260;戊巴比妥钠,上海化学试剂公司生产,批号:950427AR。

1.1.3 仪器:日本 MK- ANIMEX 型小鼠自主活动程序自动控制仪,DP- 41M 数字打印机。

1.2 方法

1.2.1 地西洋镇静作用的观察方法:昆明种和 ICR 小鼠各 40 只,♂,按体重随机分 4 组,即昆明种对照组、ICR 对照组、昆明种地西洋组、ICR 地西洋组。地西洋组小鼠灌胃 ig 给 4mg/kg 地西洋水溶液,给药容量为 0.2ml/10g,每天一次,给 3 天,对照组给等容量的蒸馏水,与末次给药后 45min,测定小鼠 15min 的自主活动次数,并排除影响小鼠自主活动的各种因素^[1],观察不同种属的小鼠给等量的地西洋后,单位时间内自主活动次数。

1.2.2 戊巴比妥钠催眠作用的观察方法^[1]:昆明种和 ICR 小鼠各 20 只,♂,体重(18~ 22)g,分 2 组,组间平均体重差小于 1g,即昆明种戊巴比妥钠组、ICR 戊巴比妥钠组,每鼠 ip 给阈上剂量的戊巴比妥钠 50mg/kg,给药容量为 0.1ml/10g,给药后,连续观察小鼠自给药结束到出现睡眠的时间为潜伏期,并观察不同种属的小鼠给等量的戊巴比妥钠后睡眠持续时间。

作者简介:朱坤杰,(1968-),女,在读博士,副教授
主要研究方向:从事中药治疗脑血管疾病的药理研究。
通讯作者:朱坤杰,Email: zhukunjie166@sohu.com
(收稿日期:2006- 06- 10 接受日期:2006- 07- 16)

1.2.3 统计处理:所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,利用 SPSS11.5 统计软件,采用 t 检验对结果进行统计处理。

2 结果与分析

2.1 地西洋对两种属小鼠的镇静作用 结果见表 1。

表 1 地西洋对两种小鼠自主活动的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Influence of diazepam on independence activity of different kinds of mice

组别	剂量	例数	自主活动的次数(次/分)
ICR 对照组	同容量 DW	20	78.53±9.73
ICR 地西洋组	4mg/kg	20	44.93±17.27*
昆明种对照组	同容量 DW	20	102.47±18.05#
昆明种地西洋组	4mg/kg	20	93.5±28.49

注:同种小鼠比较,* $P < 0.01$; ICR 和昆明种鼠比,# $P < 0.05$; DW: 蒸馏水

由实验结果可知,给 ICR 小鼠 ig 4mg/kg 的地西洋,可表现明显的镇静作用,小鼠药后 45min,每分钟自主活动的次数和对照组比较明显减少, $P < 0.01$ 。而昆明种小鼠给相同剂量的地西洋,小鼠每分钟的活动次数减少不明显, $P > 0.05$ 。同时结果显示,正常的昆明种和 ICR 小鼠单位时间内自主活动的次数也存在明显的差异, $P < 0.05$ 。

2.2 戊巴比妥钠对两种属小鼠的催眠作用 结果见表 2。

表 2 戊巴比妥钠对两种小鼠催眠作用的比较

Tab 2 Hypnosis action of pentobarbital on different kinds of mice

组别	例数	剂量 (mg/kg)	潜伏期 (min)	睡眠时间 (min)
昆明种鼠	20	50	3.5±0.67	23.8±4.82
ICR 小鼠	20	50	3±1.04	90±20.31*

注:两种小鼠比较,* $P < 0.01$

昆明种和 ICR 小鼠同样 ip 阈上剂量的戊巴比妥钠 50mg/kg,两者在睡眠的潜伏期上差异不明显,但在睡眠持续时间上,ICR 小鼠的睡眠时间明显长于昆明种小鼠, $P < 0.01$ 。可见,不同种属的小鼠对戊巴比妥钠催眠效应的反应性不同,ICR 小鼠更敏感,反应性更好。

3 讨论

小白鼠是实验室最常用的一种实验动物,一般实验室常用的品种是昆明种小白鼠,是属随机交配的远交系。近年来,我国引进的远交品系的 ICR 小白鼠也在实验室得到广泛应用,几乎取代了昆明种小鼠^[1]。但关于 ICR 小白鼠对药物的反应性如何,是否和昆明种小鼠存在一定种属上的差异,在进行相关药物筛选时,选择两种不同的动物是否对筛选结果产

生影响,有关这方面的研究还未见报道。

本实验采用小鼠自主活动为指标,分别观察了昆明种小鼠和 ICR 小鼠 ig 相同剂量的地西洋,对不同种属小鼠自主活动的影响。结果,4mg/kg 的地西洋可显著减少 ICR 小鼠的每分钟自主活动次数, $P < 0.01$;而相同剂量的地西洋对昆明种小鼠的每分钟自主活动次数影响不明显。同时,正常的昆明种和 ICR 小鼠单位时间内自主活动的次数也存在明显的差异, $P < 0.05$ 。结果提示,应用小鼠自主活动实验观察药物对中枢神经系统的作用(如镇静作用),ICR 小鼠的反应性更好,尤其对于作用相对较弱的药物,阳性率可能更高。

小鼠自主活动实验是药理学研究中的常用方法之一,在评价药物对中枢神经系统的影响方面有重要意义。动物的自主活动情况反映其中枢神经系统的功能状态,兴奋时活动次数增加,抑制时活动次数减少,所以小鼠自主活动实验是评价中枢神经系统兴奋状态的一项重要指标^[2]。最新的资料显示,小鼠的自主活动除了同环境有关外,还同遗传基因有关,通过常规的遗传学方法已经鉴定出几个重要的相关基因^[3],这一研究可以科学地解释本实验结果的种属差异。

进一步观察了戊巴比妥钠对昆明种小鼠和 ICR 小鼠的催眠作用。ip 阈上剂量的戊巴比妥钠,两者在睡眠的潜伏期上差异不明显,但在睡眠时间上,则 ICR 小鼠的睡眠时间明显长于昆明种小鼠, $P < 0.01$ 。可见,不同种属的小鼠对戊巴比妥钠催眠效应的反应性不同,ICR 小鼠的反应性更好。

ICR 小鼠作为远交品系的小鼠,广泛用于药物的筛选实验。我们的结果提示,ICR 小鼠尤其适用于筛选影响中枢神经系统的药物,可能提高中枢作用较弱的药物筛选成功率,特别对影响中枢功能的中药制剂的筛选,意义更大。

有报道显示,中枢单胺类神经功能,特别是 5-HT 能神经功能和动物的自主活动有密切关系^[4]。产生上述差异的机制,是否和两种动物的单胺类神经功能的种属差异有关,尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 徐叔云,卞如濂,陈修主编.药力实验方法学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1991:657
- [2] 涂人顺,张国玺,孙斌辉.关于小鼠自主活动规律的研究[J].中国药理学通报,2002,18(4):464-465
- [3] Mhyre TR, Chesler EJ, Thiruchelvam M, et al. Heritability, correlations and in silico mapping of locomotor behavior and neurochemistry in inbred strains of mice[J]. Genes Brain Behav. 2005,4(4):209-28
- [4] Luck I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin[J]. Biol Psychiatry, 1998,44(3):151-162