

在大鼠群居焦虑模型上可乐定加强安定的抗焦虑作用

杨晓敏、罗质璞、周金黄 (军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要 在大鼠群居相互接触焦虑模型(简称群居焦虑模型)上, 可乐定 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 或安定 $0.03\text{mg}/\text{kg}$ 单用时均不能显著延长大鼠主动接触时间, 分别增加二者剂量至 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 则可显著延长主动接触时间。将上述二药无效剂量合并应用, 可使主动接触时间延长到显著水平。结果表明, 在群居焦虑模型上, 可乐定能加强安定的抗焦虑作用。

关键词 可乐定, 安定; 弱安定药; 焦虑; 群居相互接触; 药物相互作用; 动物行为;

可乐定为中枢 α_2 受体激动剂, 具有降压, 治疗吗啡等成瘾药物戒断症状⁽¹⁾等药理作用。我们曾观察到, 可乐定能加强苯二氮草类(BZD)药物抗戊四氮惊厥作用⁽²⁾。鉴于BZD抗戊四氮惊厥与其抗焦虑作用相关⁽³⁾, 提示可乐定可能有加强BZD的抗焦虑作用, 为证实

这一设想, 本文采用大鼠群居相互接触(social interaction)焦虑模型(简称群居焦虑模型)观察可乐定对安定抗焦虑作用的影响。

群居焦虑模型是用强光和不熟悉环境作为恶性刺激, 使动物感受到一种“不确定性”(uncertainty)和处于一种“无能为力”(helpless)的状态。致使单养后再群居时正常的主动接触行为活动受抑被认为是一种焦虑状态⁽⁴⁾。抗焦虑药可解除这种抑制, 使主动接触时间延长, 致焦虑药使之缩短⁽⁵⁾。

材料与方法

盐酸可乐定(clonidine hydrochloride, Clo), 常州制药厂; 安定(diazepam, Dia), 北京朝阳制药厂; 实验时 Clo 溶于蒸馏水; Dia 溶于 pH 1.53 生理盐水(NS)。

上海种大鼠 144 只, ♂, 体重 $241 \pm \text{SD}$

35 g, 由本院动物所提供。分 6 组: (A) NS 组; (B) Dia 0.03 mg/kg 组; (C) Dia 0.3 mg/kg 组; (D) Clo 3 μg/kg 组; (E) Clo 10 μg/kg 组; (F) Clo 3 μg/kg + Dia 0.03 mg/kg 组。一鼠一笼单养, 自由取食与水。室温 22~25°C。实验前 5 d 各组每日一次 ip 相应药物或 NS, 1 ml/kg。

实验于 8:00~12:00 在隔音室内进行。A~E 组, 于实验前 30 min ip 药物; F 组 ip Clo 10 min 后 ip Dia, 再过 20 min 进行实验。实验时, 将每组 24 只大鼠配对(体重差小于 15 g)分两批, 每批 6 对大鼠, 其中一批置于强光(350 lx)不熟悉环境 (high illuminance and unfamiliar condition, HU), 另一批置于弱光(33 lx)不熟悉环境 (low illuminance and unfamiliar condition, LU) 的 52×46×35 cm 木箱内进行; 观察配对大鼠在 HU 或 LU 条件下 10 min 内主动相互接触: 嗅、追逐、踢、咬、格斗、理毛、骑等。并记录每 2 min 内相互接触时间, 分析时-效关系。

上述实验完成后, 在室内自然光照射下, 每天将大鼠单独放入木箱熟悉环境 10 min, 连续 2 d 继之进行第二阶段实验。条件同上。因大鼠已熟悉环境故 HU 组的条件改变为强光照熟悉环境(HF), LU 组则为弱光照熟悉环境(LF)。整个实验过程中, 大鼠配对固定。

实验结果用重复双因素方差分析进行显著性检验。

结 果

与 NS 对照组相比, Clo 3 μg/kg 和 Dia 0.03 mg/kg 均不能显著增加大鼠主动接触时间, $F(1, 40)$ 值分别为 1.53 和 1.69 ($p > 0.05$); Clo 10 μg/kg 和 Dia 0.3 mg/kg 则可显著延长大鼠主动接触时间。F 检验结果分别为: $F(1, 40) = 36.49$ ($p < 0.01$) 和 $F(1, 40) = 21.11$ ($p < 0.01$)。且 Clo 10 μg/kg 效果似较 Dia 0.3 mg/kg 好, 因在 HF 条件下, Clo 10 μg/kg 仍能显著延长主动接触时间。Clo 3

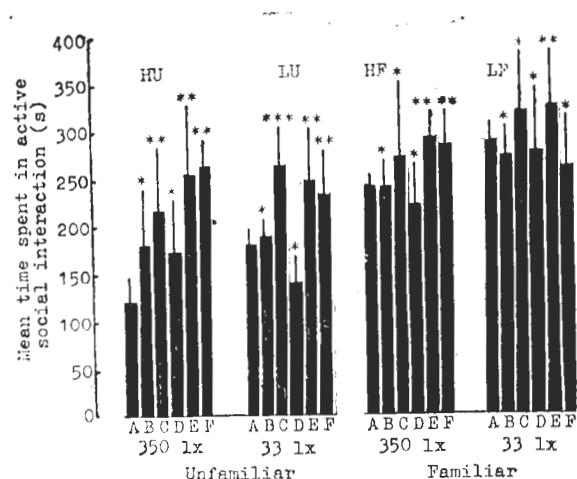


Fig 1. Time spent in active social interaction tested 30 min after ip: (A) normal saline, (B) diazepam 0.03 mg/kg, (C) diazepam 0.3 mg/kg, (D) clonidine 3 μg/kg, (E) clonidine 10 μg/kg, (F) clonidine 3 μg/kg + diazepam 0.03 mg/kg in HU (high illuminance and unfamiliar) and LF (low illuminance and familiar) condition. H = 350 lx; L = 33 lx, n = 6 pairs of rats, which received medication daily for 5 d prior to the test. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs (A).

μg/kg + Dia 0.03 mg/kg 后, 则能显著延长主动接触时间 $F(1, 40) = 37.5$, $p < 0.01$ 与 Dia 0.3 mg/kg $F(1, 40) = 0.49$, $p > 0.05$ 和 Clo 10 μg/kg $F(1, 40) = 1.14$, $p > 0.05$ 相比, 无显著差别。表明 Clo 和 Dia 的两个无效剂量相加后, 有效应相加作用。二者的交互影响显著 ($F(1, 40) = 3.67$, $p < 0.01$) (见图 1)。

图 2 分别为 HU 和 LU 条件下, 于 10 min 观察期间大鼠主动接触时间的分布, 反映药物作用的时-效关系。如图 2 所示, 在 HU 条件下, Clo 3 μg/kg + Dia 0.03 mg/kg 和 Dia 0.3 mg/kg、Clo 10 μg/kg 两个单药有效剂量组相比, 主动接触的峰值均出现在前 8 min 表明在 HU 条件, Clo 和 Dia 相加作用的时-效关系与两药有效剂量单独使用的时-效关系相似。而在 LU 条件下 (图 2 右), Clo 3 μg/kg + Dia 0.03 mg/kg 组, 主动接触的峰值出现在 2 min, 两药有效剂量单独使用的主动接触峰值则出现在 10 min。这种因致焦虑条件改变致使抗焦虑药

物时-效关系变化现象的原因，本实验难以解释。在 HF 和 LF 条件下，致焦虑厌恶刺激强度减弱，NS 组动物主动接触时间明显延长，DIA 0.3 mg/kg 已不再显效(图 1)，故未列出这两种条件下主动接触时间的分布。

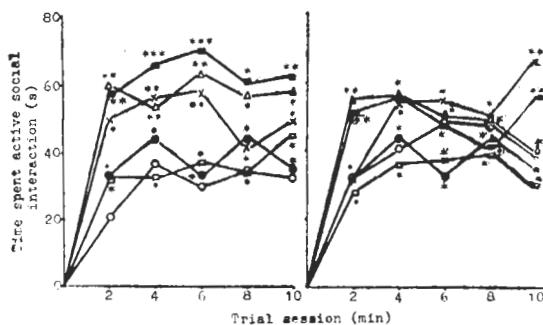


Fig 2. Time spent in active social interaction for pairs of rats in unfamiliar condition tested 30 min after ip saline (○), diazepam 0.03 mg/kg (●), diazepam 0.3 mg/kg (×), clonidine 3 μ g/kg (□), clonidine 10 μ g/kg (■) and clonidine 3 μ g/kg + diazepam 0.03 mg/kg (△) in 10-min sessions. n = 6 pairs of rats. * p >0.05, ** p <0.05, *** p <0.01 vs saline.

讨 论

焦虑动物模型以往多采用 Geller-Seifter 行为冲突法⁽⁴⁾，但此法需剥夺动物食物或饮水，致使其处于非生理状态；另外尚需电击作为厌恶刺激，具有镇痛而无抗焦虑作用的药物亦可导致假阳性结果；群居模型不禁水和食物，且以强光和不熟悉环境两种较弱刺激引起焦虑；动物不需特殊训练，为其优点。其不足在于不能详细观察抗焦虑药物剂量依赖性的效应变化，仅宜作为定性观察的初筛模型。为排除受试药物镇静作用所致被动接触(如背靠背等)时间延长对实验结果的影响⁽⁶⁾，本实验提前 5 d ip DIA 和 CLO，目的在于使镇静作用耐受，而保留其抗焦虑作用⁽⁷⁾。

CLO 为中枢 α_2 受体激动剂，通过负反馈降低中枢去甲肾上腺素能(NE) 神经系统功能⁽⁸⁾，

CLO 10 μ g/kg 可显著延长大鼠主动接触时间，表明群居状态中有 NE 功能亢进；而 DIA 0.3 mg/kg 亦可解除该模型中强光和生疏环境对主动接触行为的抑制，提示 DIA 抗焦虑作用可能有 NE 系统参与。CLO 3 μ g/kg 可使无效剂量的 DIA 抗焦虑效应达到有效剂量的水平支持上述推论。结果表明，在抗焦虑作用方面，中枢苯二氮卓受体系统和 NE 系统之间存在一定的内在联系。

致谢 黄世杰同志协助数据计算机处理

参 考 文 献

- 1 Hamlin C, Gold MS. Anxiolytics: predicting response/maximizing efficacy. In: Gold MS, Lydiard RB, Carman JS, eds. *Advances in psychopharmacology: predicting and improving treatment response*. Boca Raton: CRC, 1984 : 225-61
- 2 杨晓敏、罗质璞，可乐宁对苯二氮卓类药物抗戊四氮惊厥的加强作用。中国药理学与毒理学杂志 1987, 1 : 231
- 3 Perrault G, Morel E, Zivkovic B. Pharmacological evidence for the existence of two types of benzodiazepine receptors. *Psychopharmacology* 1986; 89 (4) : s 27
- 4 Lal H, Costa E. Anxiety and anxiolytics. An introduction. *Neuropharmacology* 1983; 22 : 1421
- 5 File SE. The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. *J Neurosci Methods* 1980; 2 : 219
- 6 File SE, Hyde JRG. Can social interaction be used to measure anxiety? *Br J Pharmacol* 1978; 62 : 19
- 7 File SE, Hyde JRG. A test of anxiety that distinguishes between the actions of benzodiazepine and those of other minor tranquilisers and of stimulants. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 11 : 65
- 8 Kalsner S. Clonidine and presynaptic adrenoceptor theory. *Br J Pharmacol* 1985; 85 : 143

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Mar; 9 (2) : 104-107

Potentiating effect of clonidine on the anxiolytic action of diazepam in rat social interaction model of anxiety

YANG Xiao-Min, LUO Zhi-Pu, ZHOU Jin-Huang

(Institute of Pharmacology & Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850)

ABSTRACT Pairs of ♂ rats were placed in a test box under different illumination for 10 min and the time they spent in the active social interaction were scored. It was found that clonidine (Clo) 3 µg/kg and diazepam (Dia) 0.03 mg/kg ip 5 d prior to the test and then ip 30 min before the test, did not alter the active interaction time (AIT). However, Clo 10 µg/kg and Dia 0.3 mg/kg prolonged the AIT. Clo 3 µg/kg,

ip 10 min before Dia 0.03 mg/kg, increased the effect of Dia on the AIT. Our results indicate that Clo potentiates the anxiolytic effect of diazepam in the social interaction model of anxiety.

KEY WORDS clonidine; diazepam; minor tranquilizing agents; anxiety; drug interactions; animal behavior

