基础研究 文章编号：0253-3626（2011）05-0569-03

不同利爪小鼠对戊巴比妥钠药物反应的初步研究

薛 翔，丁 冉，曾 嵘
（南方医科大学基础医学院基础实验教学中心，广州 510515）

【摘 要】目的：研究小鼠是否与人类一样存在着利手（爪）偏侧性现象，比较不同利爪偏侧性小鼠对不同浓度的戊巴比妥钠药物反应，初步探讨利爪分布特点及其对药物反应差异，以及这种差异对临床个性化用药的参考意义。方法：成年昆明鼠 96 只，雌雄各半，观察小鼠抓取食物所用左右前爪频次，了解小鼠利爪分布；观察不同利爪小鼠给予非麻醉剂量戊巴比妥钠 20 mg/（kg·周）前后 10 min 内自主活动的次数；观察小鼠给予麻醉剂量戊巴比妥钠 60 mg/（kg·周）后翻正反射消失时间及苏醒时间；观察不同利爪小鼠戊巴比妥钠 LD_{50} 实验；了解不同利爪小鼠对戊巴比妥钠药物反应。结果：小鼠左右利爪比例约为 2:3，不同性别小鼠之间差异无统计学意义；给予非麻醉剂量戊巴比妥钠后，左利小鼠自主活动次数显著低于右利小鼠（$P<0.05$）；给予麻醉剂量戊巴比妥钠后，左利小鼠苏醒时间显著短于右利小鼠（$P<0.01$），而翻正反射反射消失时间差异无统计学意义；左右利小鼠戊巴比妥钠 LD_{50} 实验结果差异无统计学意义（$P>0.05$）。结论：小鼠的利爪差异可能导致生理及药物反应的差异，对该类现象的深入研究将有望为临床的个体化用药提供依据。

【关键词】戊巴比妥钠；利爪；个体化用药
【中国图书分类号分类法】R363.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-09-16

Relations between paw preferences and drug effects to Pentobarbital in mice

XUE Xiang, DING Ran, ZENG Rong
(*Foundation Experiment Teaching Center, Basic Medical College, Southern Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the effects of paw preferences on drug reaction to Pentobarbital sodium in mice. *Methods*: 96 adult Kunming mice were separated into two groups (left-paw and right-paw) by skilled reaching test. Each group was treated with Pentobarbital sodium with sub-anesthetic dosages 20 mg/(kg·week), anesthetic dosages 60 mg/(kg·week) and followed by LD_{50} test. *Results*: The ratio of left-paw and right-paw mice is 2 to 3, and there is no difference between two genders. Spontaneous activities of the left-paw mice are significantly lower than those of the right-paw with sub-anesthetic dosages. Sleeping duration of the left-paw is markedly shorter than the right-paw with anesthetic dosages. There is no difference in LD_{50} test of Pentobarbital sodium between the two groups. *Conclusion*: The paw preference may affect physiological reaction to drugs in mice. The deeper study on this phenomenon may provide the basis of clinically personalized medicine.

【Key words】pentobarbital; paw preference; personalized medicine

使用手（爪）的偏侧优势作为大脑偏侧性的外部标志，在人类表现十分明显。此外在自然界，某些动物（如猩猩）同样表现有明显的偏侧优势[1]。尤为重要的是，部分研究已发现不同偏侧性的人或动物可能表现出生理机能、疾病发生率、对药物（尤其是镇静及麻醉药）的反应等方面存在着差异，因此对大脑偏侧性的研究就显得格外有价值。目前国内外关于小鼠利爪的偏侧优势研究集中在机体蛋白或细胞因子水平的差异（如 IL1、IL2 等），而对偏侧性差异导致的药物反应差异及对临床个性化用药的研究则未见报道。本研究通过食物接触实验，对小鼠利爪的偏侧性和对不同剂量戊巴比妥钠的药物反应进行初步探讨，希望为临床的个性化用药提供依据。

作者介绍：薛 翔（1979-），男，讲师，硕士，研究方向：休克循环及救治。

1 材料与方法

1.1 动物

昆明小鼠 96 只（20～25 g，购自南方医科大学动物实验中心），雌雄各半，在本实验室喂养，自由摄食饮水，每天保持 12 h 明暗环境，室温 25℃，行为测试以及药物实验均在上午进行。

1.2 药品及仪器

戊巴比妥钠（Sigma 生产 国药集团化学试剂公司分装），批号：F20070124；YLS-1A 型多功能小鼠自主活动记录仪（山东省医学科学院设备站）。

有意义的是，人群资料显示人的偏侧性会影响生物学的各个方面表现，包括智力程度、能力高低、学习语言水平等诸多生理机能上在内，左右利手之间都表现出显著差异[6-8]。对医学研究而言，让人感兴趣的是这种偏侧性是否会对人类疾病的发生率、对药物的反应等方面产生影响，并已开展了部分研究。另外对动物同样是否具有偏侧性并有着与人类相似的机能差异的研究结果有很好的参考意义，且进展更快，目前的研究证据显示，在自然界，动物普遍存在有这一单侧优势现象，包括大鼠、大猩猩甚至蛇和海豚等动物都具有单侧优势现象[9,10]，并表现出一定的机能差异，Siniscalchi M 等研究发现注射狂犬疫苗后的狗，左利和右利者血清肾上腺素和去甲肾上腺素浓度存在差异[11]。目前对最常用的实验动物小鼠的不同偏侧性对机能指标及对药物不同反应性的报道较少，本研究以小鼠为实验对象，观察其利爪现象及其对药物效应的差异，以期为今后的不同偏侧性动物药理实验的给药差异、以及人类的个性化用药提供实验依据。

本次实验采用食物接触实验，观察到小鼠中同样存在着使用爪的优势侧现象，且右利鼠的比例为 60%，并发现实验中绝大部分的右利鼠最先且几乎一直用它们的右爪触及食物，同样，绝大部分的左利手大鼠也是如此，提示小鼠爪的偏侧性强度较高。

在本次实验中，在给予麻醉剂量的戊巴比妥钠后，虽然不同利爪小鼠在翻正反射消失时间上没有显著性差异，但相对而言，左利小鼠度过兴奋期的时间较短，更快的进入平静状态，这一点也与在给予非麻醉剂量戊巴比妥钠后左利小鼠的自主活动次数要显著低于右利小鼠的实验结果符合。此外在给予麻醉剂量戊巴比妥钠后，左利小鼠苏醒时间要明显短于右利小鼠。而左右利小鼠的戊巴比妥钠的 LD_{50} 值无显著差异。以上结果提示，不同利爪的小鼠对戊巴比妥钠的药物反应可能有所差异，巴比妥类作为常用的动物麻醉剂，在科学研究中使用较为广泛，是小鼠实验最为常用与公认的最好的麻醉剂。本研究结果显示不同利爪小鼠在戊巴比妥钠使用的安全性上无显著差异，但不同利爪确实对该药物的反应如进入与解除麻醉状态的时间上存在着明显差异，提示在今后实验采用小鼠作为实验模型时，有可能需要重视利爪现象对动物某些机能或麻醉效果的影响，避免因此造成的实验结果的误差。另外，考虑到戊巴比妥类是目前最为安全有效的小鼠麻醉药物，不同利爪小鼠对该药的效应有可能存在着比其他麻醉药物更高的一致性，因此研究不同利爪小鼠对其他药物的效应与安全性也具有重要的意义。而更需要我们引起注意的是，人类较动物有着更明显的偏侧性表现，不同偏差性的人如果对药物反应同样存在差异，则在临床用药时需要针对不同个体个性化的调整用药量，尤其是诸如麻醉镇静剂等药物，以达到满意的使用效果并有效避免不必要的副作用。

对不同利爪小鼠对巴比妥类药物反应差异的机制尚不明确，一般认为巴比妥类在非麻醉剂量时通过延长氯通道开放时间增强 GABA 介导的 Cl^- 内流，减弱谷氨酸介导的除极。较高浓度时，则抑制 Ca^{2+} 依赖性动作电位，抑制 Ca^{2+} 依赖性递质释放，并且呈现拟 GABA 作用，即在无 GABA 时也能直接增加 Cl^- 内流。本实验结果显示，不同利爪小鼠对不同浓度戊巴比妥钠药效均表现出差异，可能与不同偏侧性动物大脑皮质内功能性蛋白含量分布不平衡[12]或 Cl^- 通道数量及开放数存在差异有关，另外不同利爪小鼠药物代谢速度差异也可能是原因之一。目前受限于研究方法，关于利手（爪）与其它机能指标相关的结果仍很缺乏，尚待更一步的深入全面探索研究。

参 考 文 献

[1] Lonsdorf E V, Hopkins W D. Wild chimpanzees show population-level handedness for tool use[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102 (35): 12634-12638.

[2] 苏 芸，赵丽纯，李康生，等. 脑不对称 BAL B/c 小鼠下丘脑 IL-1β，IL-6 水平和 SOCS-3 基因表达[J]. 神经内分泌与免疫，2005，21(4)：273-276.

[3] Hopkins W D, Dunham L, Cantalupo C, Taglialatela J. The association between handedness, brain asymmetries, and corpus callosum size in chimpanzees (pan troglodytes)[J]. Cereb Cortex, 2007, 17(8): 1757-1765.

[4] Miller J W, Jayadev S, Dodrill C B, et al. Gender differences in handedness and speech lateralization related to early neurologic insults[J]. Neurology, 2005, 65(12): 1974-1975.

[5] Bergmann D C, Lee M, Robertson B, et al. Embryonic handedness choice in C.elegans involves the G {alpha} protein GPA-16[J]. Development, 2003, 130(23): 5731-5740.

[6] Gardener H, Munger K, Chitnis T, et al. The relationship between handedness and risk of multiple sclerosis[J]. Multiple Sclerosis, 2009, 15(5): 587-592.

[7] Goez H, Zelnik N. Handedness in patients with developmental coordination disorder[J]. J Child Neurol, 2008, 23(2): 151-154.

[8] Damore D, Rutledge J, Pan S, et al. Handedness effects on procedural training in pediatrics[J]. Clinical Pediatrics, 2009, 48(2): 156-160.

[9] Delfour F F, Marten K. Lateralized visual behavior in bottlenose dolphins (Tursiops truncatus) performing audio-visual tasks[B]: the right visual field advantage. (0376-6357 (Print)).

[10] Hoso M, Asami T, Hori M. Right-handed snakes: convergent evolution of asymmetry for functional specialization[J]. Biol Lett, 2007, 3(2): 169-173.

[11] Siniscalchi M, Sasso R, Pepea P M, et al. Catecholamine plasma levels following immune stimulation with rabies vaccine in dogs selected for their paw preferences[J]. Neuroscience Letters, 476(2010): 142-145.

[12] Hopkins W D, Cantalupo C, Taglialatela J. Handedness is associated with asymmetries in gyrification of the cerebral cortex of chimpanzees[J]. Cereb Cortex, 2007, 17(8): 1750-1756.

（责任编辑：张学颖）