维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)01－0060－03

托吡酯与丙戊酸钠对隔离小鼠攻击行为自主活动的影响

杨德兰，刘　玉，姚利华

(重庆医科大学临床学院心理卫生中心，重庆　400016)

【摘　要】目的：研究托吡酯与丙戊酸钠对小鼠隔离攻击行为以及自主活动的影响，为其作为攻击行为的图表 1 治疗药物提供实验依据。方法：建立隔离小鼠攻击模型。将筛选出来的有攻击行为的隔离小鼠随机分为 4 组，每组 10 只，分别给予不同剂量的托吡酯(25mg/kg、50mg/kg、100mg/kg)与丙戊酸钠(50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg)，于灌胃后 120min(托吡酯)、或于腹腔注射 30min(丙戊酸钠)后评价它们的作用。结果：丙戊酸钠托吡酯呈剂量依赖性延长攻击潜伏期和降低其自主活动能力。结论：丙戊酸钠和托吡酯均具有抗隔离小鼠攻击行为的药理活性，而且托吡酯和丙戊酸钠在抗攻击行为上具有协同效应。

【关键词】托吡酯；丙戊酸钠；攻击；γ—氨基丁酸

【中国图书分类法分类号】R964　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2004－06－03

The effects of topiramate and valproate sodium on spontaneous motor activity behavior and isolation－induced aggression in mice

YANG Delan, et al

(*Department of Internal Medicine, College of Pediatrics, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the effects of valproate sodium and topiramate on spontaneous motor activity behavior and isolation－induced aggression in mice, and thus to provide evidence for drug treatment. *Methods*: Male Kunming mice were isolated for 40～45days as an animal model of isolation－induced aggression. The isolated and group－housed mice were administrated with different doses of valproate sodium (0mg/kg、50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg) and topiramate(0mg/kg、25mg/kg、50mg/kg、100mg/kg). The aggressiveness of isolated mice was measured 30min after the administration of valproate sodium or 120min after the administration of topiramate. *Results*: Valproate sodium and topiramate could dose－dependently prolong the latencies to attacking. They could also decrease spontaneous motor activity. *Conclusion*: Both valproate sodium and topiramate are inhibitors of aggression behavior in isolated mice. Topiramate and valproate sodium have synergism.

【Key words】Topiramate; Valproate sodium; Aggression behavior; Gamma－aminobutyric acid

攻击是任何形式的有目的的伤害另一生物体而为该生物体所不愿接受的行为。攻击的极端形式为暴力行为，可造成严重的伤害或危及生命。暴力行为特别是精神病人的暴力行为已引起了医学界以及社会的极大关注，但是由于攻击行为的神经生物机制可能涉及多种神经递质，而且进行攻击行为的临床药物治疗的研究存在很多的困难[1]。因此攻击行为的确切发生机制尚未明确。

GABA 是中枢神经系统重要的抑制性神经递质，与癫痫、失眠、焦虑等神经精神疾病有关。已有研究显示攻击行为的发生可能与 GABA 能神经系统有关。但目前就 $GABA_A$ 受体复合物中氯离子通道与攻击行为的关系研究尚缺乏，已知新型抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AED_S)托吡酯可以可能是通过一种特殊的机制增强抑制性神经元 GABA 的活性，增强 GABA 介导的神经元的抑制作用[2]。因为有研究发现它可以加强 GABA 介导的氯离子通道的开放频率，而且这种作用不会被 BDZ 拮抗剂氟马西尼阻断[3]。

因此本实验拟用 GABA 系统功能增强剂丙戊酸钠作为工具药，利用隔离小鼠攻击模型，研究了托吡酯和丙戊酸钠对隔离小鼠攻击行为的药理作用，以期为攻击行为的药物治疗提供实验依据。

作者介绍：杨德兰(1946－　)，女，教授，
主要研究方向：暴力行为。

基金项目：重庆市卫生局基金项目(序号：00－2029)

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物

昆明种雄性小鼠(购自重庆医科大学动物中心),体重 17～20g。

1.1.2 药物

托吡酯(西安杨森制药公司生产,批号:02BS143)

丙戊酸钠(湖南湘中制药厂生产的原装粉剂)。

1.1.3 仪器

万分之一电子天平(型号 JA5003,中国上海天平仪器厂);程控自主活动箱(型号 ZIL－2,中国医学科学院药物研究所研制);摄像机(三星,韩国);透明的塑料圆筒(20cm×30cm(直径×高),自制)。

1.1.4 药物配制

丙戊酸钠溶于生理盐水中,配制成所需浓度,腹腔注射,注射容积为 10ml/kg,托吡酯用 12.5g/L 的西黄胶配制成所需浓度的混悬液,灌胃,灌胃容积为 20ml/kg。各组均以溶媒为对照。

1.2 方法

1.2.1 建立动物模型[4,6,7]

(1)隔离小鼠:单只单笼饲养 40～45d。(2)群居小鼠:每笼 5 只。室温 20～24℃,自然光照,饮食不限。(3)在饲养了约 40d 后将一只群居小鼠置于隔离饲养的小鼠笼内 5min,隔离饲养的小鼠会对"入侵鼠"开始攻击,其攻击行为表现为:在笼底部袭击"入侵鼠"的尾巴,尖叫并咬对方。大多数隔离饲养小鼠从放置"入侵鼠"到第一次攻击之间的反应时间不超过 10s,且相对恒定。试验结束后选取有攻击行为的隔离饲养小鼠随机配对分组,每组 10 只小鼠。第 2 日进行实验。选取两只隔离的小鼠配对实验,而不用 1 只隔离小鼠和 1 只"入侵鼠"进行实验,是由于两只隔离小鼠一起打斗时评分较高。

1.2.2 攻击行为实验

1.2.2.1 丙戊酸钠对隔离小鼠攻击行为的影响

将四组隔离小鼠分别进行腹腔注射(ip)生理盐水、丙戊酸钠(50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg),注射体积为 10ml/kg,30min 后放入 20cm×30cm(直径×高)透明的塑料圆筒中,观察 5min,用摄象机记录全过程,并根据录像带记录评定小鼠的攻击行为,记录小鼠攻击的次数、攻击行为潜伏期(s)、总的攻击行为时间(s)并对小鼠攻击行为进行 0－5 分评分。

1.2.2.2 托吡酯对隔离小鼠攻击行为的影响

给四组隔离小鼠灌胃(ig)西黄胶,托吡酯(25mg/kg、50mg/kg、100mg/kg)、灌胃体积为 20ml/kg。在 120min 后放入 20cm×30cm(直径×高)透明的塑料圆筒中,观察 5min,用摄象机记录全过程,进行同上观察。

1.2.2.3 小鼠攻击行为 0～5 分评分标准[5,6,8]

0＝无攻击行为;1＝互嗅、摇尾、偶有攻击对方,但不超过三次;2＝摇尾,吱叫;猛烈攻击对方,但是攻击次数不超过 10 次;3＝除以上表现外,出现相互撕咬或攻击次数超过 10 次,但是不超过 20 次;4＝猛烈撕咬、打成一团、互咬不放或攻击次数超过 20 次。

1.2.3 群居小鼠自主活动测定

将群居饲养的小鼠随机分组,每组十只,测定小鼠的自主活动。

1.2.3.1 丙戊酸钠对群居小鼠的自主活动的影响

将四组群居小鼠分别进行腹腔注射(中)生理盐水、丙戊酸钠(50g/kg、100mg/kg、200mg/kg),注射体积为 10ml/kg,30min 后放,NZIL—2 型程控自主活动箱(中国医学科学院药物研究所研制)中,测定小鼠 5min 的活动次数。

1.2.3.2 托吡酯对群居小鼠的自主活动的影响

给四组隔离小鼠灌胃(ig)西黄胶,托吡酯(25mg/kg、50mg/kg、100mg/kg)、灌胃体积为 20ml/kg。在 120min 后放入 ZIL—2 型程控自主活动箱(中国医学科学院药物研究所研制)中,测定小鼠 5min 的活动次数。

1.2.4 统计处理

实验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 统计软件进行方差分析(ANOVA)和 t 检验。

2 结 果

2.1 丙戊酸钠对隔离小鼠攻击行为的影响

从表 1 可见,单笼饲养 40d 的小鼠随着丙戊酸钠剂量的增加,小鼠攻击行为的潜伏期明显延长,累计的打斗时间明显缩短,打斗次数减少,攻击行为强度明显减少。但是在 50mg/kg 对攻击行为没有抑制作用。

表 1 丙戊酸钠对隔离小鼠攻击行为的影响($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	潜伏期(s)	累积攻击次数	累积攻击时间(s)	攻击行为评分
对照组	4.24±3.3	19.2±5.1	62.4±12.0	3.6±0.5
丙戊酸钠				
50mg/kg	3.6±1.8	14.4±4.5	65.4±10.3	3.4±0.5
100mg/kg	131.0±62.7**	12.0±3.9*	22.6±5.0**	2.6±0.5*
200mg/kg	261.0±45.1**	4.0±3.9**	23.0±25.3**	1.0±1.0**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs the control

维普资讯 http://www.cqvip.co

表 2 托吡酯对隔离小鼠攻击行为的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	潜伏期(s)	累积攻击次数	累积攻击时间(s)	攻击行为评分
对照组	28.0±13.0	13.6±3.0	52.2±12.6	3.4±0.6
托吡酯				
25mg/kg	21.0±13.4	12.4±5.2	37.8±20.1	2.8±0.8
50mg/g	75.0±29.9*	11.2±3.3	23.8±5.5**	2.6±0.5
100mg/kg	146.4±42.8**	6.2±3.1**	24.4±11.2**	2.0±0.7**

*$P<0.05$, **$P<0.01$ vs the control

表 3 丙戊酸钠和托吡酯对群居小鼠自主活动影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	自主活动
对照组	144.0±35.4
丙戊酸钠	
50mg/kg	127.0±32.7
100mg/kg	115.3±41.4*
200mg/kg	87.5±10.3**

*$P<0.05$, **$P<0.01$ vs the control

表 4 托吡酯对群居小鼠自主活动影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	自主活动
对照组	145.8±46.9
托吡酯	
25mg/kg	150.0±60.0
50mg/kg	123.0±35.5
100mg/kg	135.0±26.6

2.2 托吡酯对隔离小鼠攻击行为的影响

从表 2 可见，单笼饲养 45 天的小鼠随着托吡酯剂量的增加，小鼠攻击行为的潜伏期明显延长、累计的打斗时间明显缩短，打斗次数减少，攻击行为强度明显减少。但是在 25mg/kg 对攻击行为没有抑制作用。

2.3 丙戊酸钠对群居小鼠自主活动的影响

从表 3 可见，丙戊酸钠在 25～100mg/kg 剂量范围内，呈剂量依赖性减少小鼠的自主活动数。在 50mg/kg 和 100kg/mg 时，小鼠的自主活动数减少。

从表 4 可见，托吡酯各剂量组与对照组相比较，小鼠的自主活动数的差异无显著性。表明托吡酯在 25mg/kg～100kg/mg 剂量范围内，对小鼠的自主活动无明显影响。

3 讨 论

迄今为止，尚缺乏特异性抗攻击行为的药物。托吡酯不仅被用于抗癫痫治疗，而且还被用作心境稳定剂。近年来陆续出现有关它具有抗攻击作用的报道，但目前相关文献主要是和某些抗精神病药物合用时产生抗攻击的作用；且样本量偏小，有的仅是个案报道；缺乏双盲、安慰剂对照试验。本课题对托吡酯与丙戊酸钠对隔离小鼠攻击行为的药理作用进行研究。

3.1 丙戊酸钠(VPA)抗攻击行为的可能机制

本结果显示 VPA 在 50mg/kg～100mg/kg 剂量范围内，呈剂量依赖性抑制小鼠的攻击行为，且呈剂量依赖性抑制小鼠的自主活动。其可能的机制是：(1)VPA 增强了中枢的 GABA 能神经系统的功能水平：VPA 促进 GABA 的合成，提高抑制性神经递质 GABA 的含量，增强了中枢的 GABA 能神经系统的功能水平。有报道痴呆患者的脑中的 GABA 含量有降低，而 Lindenmayer(2000)发现 VPA 对 77.1% 的有暴力行为的患者有效，而这些患者主要是痴呆、脑器质性综合征、精神发育迟滞。(2)VPA 的抗攻击效应还可能与它的抗点燃机制有关，因为已知有效的控制边缘系统的持续的阈下电冲动，将有利于改善患者的行为障碍和攻击行为。

3.2 托吡酯(TPM)抗攻击行为的可能机制

本结果显示 TPM 在 50mg/kg～100mg/kg 剂量范围内，呈剂量依赖性抑制小鼠的攻击行为，但对小鼠的自主活动无影响。其可能的机制是：(1)TPM 通过引导氯离子内流进入神经元，增强抑制性神经元 GABA 的活性，增强 GABA 介导的神经元的抑制作用[3]。现已报道的痴呆患者脑中 GABA 水平下降，而痴呆患者易于出现攻击行为。(2)TPM 的抗攻击效应还可能与它的抗点燃机制有关。周明等(2002)研究发现 TPM 能抑制杏仁核点燃，与丙戊酸钠，尼卡地平有协同关系。他们认为其抑制杏仁核点燃的机制可能与 GABA 能神经功能增强有关。现已有实验证明，对伴有严重冲动行为的精神病患者，可采用杏仁核毁损术，以控制冲动[9]。

(下转第 70 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

来诱导新生大鼠海马神经元凋亡[10]。本文 HC 作用于胎鼠肠管 24h 后，Bcl－2 的表达低于对照组，而 Bax 的表达则增高，呈明显的剂量－反应相关性，提示 HC 促胎鼠肠上皮细胞凋亡的作用，可能是通过抑制 Bcl－2 的表达，促进 Bax 的表达来实现的。

缺乏 p53 基因的小鼠胸腺细胞可保留对 GC 诱导凋亡的反应，表明 P53 不参与此反应[8]。本实验发现 P53 在各实验组的表达差异没有统计学意义，提示 HC 诱导胎鼠肠上皮细胞凋亡与 P53 关系不密切，可能是一种 P53 非依赖性方式。

AP－1 是由 c－Jun 和 c－Fos 两种蛋白组成的异二聚体，在细胞凋亡中起重要作用。GR 与 AP－1 相互作用后，可作用于 AP－1 结合位点来调节某基因的表达[11]。本文各实验组 c－Fos 的表达量均高于对照组，且与 HC 剂量呈明显正相关。提示 HC 促胎鼠肠上皮细胞凋亡中可能有 c－Fos 的参与。

参 考 文 献

[1] Shimizu N, Aoyama H, Hatakenaka N, et al. An in vitro screening system for characterizing the cleft palate－inducing potential of chemicals and underlying mechanisms[J]. Reprod Toxicol, 2001; 15(6): 665－672.

[2] Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, et al. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes[J]. J Immunol, 1996; 156: 4422－4428.

[3] Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli FR, et al. Evaluation of apoptosis and the glucocorticoid receptor in the cartilage growth plate and metaphyseal bone cells of rats after high－dose treatment with corticosterone[J]. Bone, 2000; 26: 33－42.

[4] Tsukada S, Ichinose M, Yahagi N, et al. Induction of precious pepsinogen synthesis by glucocorticoids in fetal rat gastric epithelium in organ culture: Importance of mesenchyme for epithelial differentiation[J]. Differentiation, 1998; 62: 239－247.

[5] 汪维伟，曾小川. 小鼠胚胎食管和肠上皮的体视学研究[J]. 解剖学报，2000; 31(1): 73－76.

[6] Javadi P, Buchman TG, Stromberg PE, et al. High－dose exogenous iron following cecal ligation and puncture increases mortality rate in mice and is associated with an increase in gut epithelial and splenic apoptosis[J]. Crit Care Med, 2004; 32(5): 1178－1185.

[7] Gama P, Goldfeder EM, de Moraes JC, et al. Cell proliferation and death in the gastric epithelium of developing rats after glucocorticoid treatment[J]. Anat Rec, 2000; 260(3): 213－221.

[8] Kofler R. The molecular basis of glucocorticoid－induced apoptosis of lymphoblastic leukemia cells[J]. Histochem Cell Biol, 2000; 114(1): 1－7.

[9] Hockenbery D, Nunez G, M;ii;man C, et al. Bcl－2 is an inner mitochondrial membrane protein that block programmed cell death[J]. Nature, 1990; 348: 334－336.

[10] 张建宁，孙红宇，杨树源，等. 糖皮质激素对大鼠海马神经元影响的体外研究[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2003; 29(3): 196－198.

[11] Zhou F, Thompson EB. Role of c－jun induction in the glicocorticoid－eviked apoptotic pathway in human leukemic lymphoblasts[J]. Mol Endocrinol, 1996; 10(3): 306－316.

(上接第 62 页)

参 考 文 献

[1] Buckley PF, The Role of Typical and Atypical Antipsychotic Medications in the Management of Agitation and Aggression[J]. J Clin Psychiatry, 1999; 60(supp 110): 52－60.

[2] Patsalos PN, The Mechanism of Action of Topiramate[J]. Rev contemp Pharmacother, 1999; 10: 147－153.

[3] White HS, Brown SD, SkeenGA, etc. The anticonvulsant topiramate displays a unique ability to potentiate GABA－mediated chloride currents[J]. Epilepsia, 1995; 36(suppl3): S39－S40.

[4] White HS, Brown SD, Woodhead JH, etc. Topiramateenhances GABA－mediated chloride flux and GABA－evoked chloride currents in murine brain neurons and increase seizur threhold. Epilepsia Res, 1997; 28: 167－179.

[5] 梁建辉，陆　颖，王小平，等. 氟西汀与米安舍林对小鼠自主活动探究和攻击行为药理作用的比较[J]. 中国药理学与毒理杂志，2001; 15(6): 423－426.

[6] 王小平，梁建辉，陆　颖，等. 米帕明和丁螺环酮抗隔离小鼠攻击行为的药理作用[J]. 中华精神杂志，2002; 35(1): 28－31.

[7] 徐叔云，卞如濂，陈　修. 药理实验方法学[M]. 北京：人民卫生出版社，2002; 814－815.

[8] 徐叔云，卞如濂，陈　修，主编. 药理实验方法学[M]. 北京：人民卫生出版社，1991; 645－646.

[9] 周　明，刘艳霞，杨志宏，等. 托吡酯对大鼠杏仁核点燃的抑制作用[J]. 中国药理学通报，2002; 18(1): 58－60.