

与心血管系统对 NE 与血管紧张素反应性的增高在子痫的发病机制中有重要意义^(10,11)。过去已经有人证明在离体条件下提高营养液中 Mg²⁺ 的浓度可以降低血管平滑肌对 NE 与血管紧张素的反应性⁽¹²⁾，现在我们又整体动物实验中予以进一步证实。故此我们认为镁盐治疗子痫的主要作用部位不在中枢而在外周，而其降低血管平滑肌对缩血管物质反应性的作用可能占有重要地位。

REFERENCES

1 Smith LH Jr. Disorders of magnesium metabolism. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil textbook of medicine*; vol 7. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 1985: 1165-7

2 傅绍莹. 抗癫痫药与抗惊厥药. 见: 江明性, 主编. 药理学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 113-9

3 三须良史. 伊藤宏药理学. 改订第6版. 东京: 荣光堂, 1987: 85

4 Mordes JP. Excess magnesium. *Pharmacol Rev* 1977; 29: 273

5 Somjen G, Hilmy M, Stephen CR. Failure to anesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *J Pharmacol Exp*

Ther 1966; 154: 652

6 Zheng W, Zhang YP, Fang RY. Antidotal effect of 4-aminopyridine on acute poisoning induced by magnesium sulfate. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7: 178

7 Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD. Effect of magnesium sulfate on electroencephalographic findings in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 261

8 周海钧、申蕴如、朱承伟、李君实. 生物检定统计方法. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 193

9 Prichard JA, Cunningham FG, Prichard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 951

10 Zuspan FP. Problems encountered in the treatment of pregnancy-induced hypertension, a point of view. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 591

11 Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. III. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 218

12 Altura BM, Altura BT. Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscles; relationship to some vascular diseases. *Fed Proc* 1981; 40: 2672

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Mar; 12 (2) : 155-159

4-氨基吡啶诱发小鼠的激怒反应¹

徐建华、刘鹤雏、章元沛 (浙江医科大学药理学系药理教研室, 杭州 310006, 中国)

4-Aminopyridine induced rage reaction in mice¹

XU Jian-Hua, LIU He-Chu, ZHANG Yuan-Pei (Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT Rage reaction was induced in mice by sc 4-aminopyridine (4-AP) 6 mg · kg⁻¹. Mice appeared hyperreactive after 8-12 min and then squeaked and fought each other. These manifestations were most distinct in 10-30 min and subsided after 40-60 min. The occurrence of rage reaction on this dose level was around 90%. At higher doses 4-AP caused convulsions and death after evocation of rage reaction. The ED₅₀ of 4-AP for eliciting rage reaction was 4.7 ± 0.7 mg · kg⁻¹ sc. No significant difference in induction of rage reaction was seen

Received 1990 Feb 1 Accepted 1990 Dec 30
¹ Project supported by the National Natural Science Foundation of China, № 3870896

between ♂ and ♀ mice of different body weights. Both neuroleptic drugs (chlorpromazine, haloperidol, tarden and clozapine) and anxiolytic drugs (diazepam, chlordiazepoxide, and meprobamate) inhibited 4-AP-induced rage reaction in mice. Barbiturates, Chloral hydrate, methaqualone, morphine hydrochloride, aspirin, phenytoin sodium, diphenhydramine hydrochloride, atropine sulfate, and procaine hydrochloride did not affect rage reaction. The 4-AP-induced aggressive behavior, similar to that induced by electric footshock or isolation, has the merits of convenience to deal with and time saving. Hence we recommended it as a screening method for drugs with neuroleptic and anxiolytic activities.

KEY WORDS aminopyridines; rage; major tranquilizing agents; minor tranquilizing agents; psychological models

提要 4-AP $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ sc 能诱发小鼠的激怒反应, 使小鼠出现攻击和殴斗行为。强安定药和弱安定药有明显拮抗效果。巴比妥类、水合氯醛、安眠酮在镇静剂量无拮抗作用。吗啡、阿司匹林、苯妥英钠、阿托品、苯海拉明、普鲁卡因均无拮抗效果。以4-AP激怒小鼠的方法简便易行。作者推荐将此法作为安定药的初筛模型。

关键词 氨基吡啶类; 暴怒; 强安定药; 弱安定药; 心理学模型

4-氨基吡啶(4-aminopyridine, 4-AP)是促进神经突触传递的新药, 具有较广泛的中枢与外周作用⁽¹⁾。在中枢作用方面, 它对脑和脊髓有兴奋作用, 较大剂量引起惊厥⁽²⁾。4-AP可对抗巴比妥类⁽³⁾、安定-氟胺酮麻醉⁽⁴⁾、对抗东莨菪碱的中枢抑制⁽⁵⁾及吗啡、芬太尼引起的呼吸抑制^(6,7)。作者发现4-AP能诱发小鼠的激怒反应, 此作用尚未见诸文献。本文报道4-AP所致小鼠激怒反应的特点及影响因素, 安定药及某些中枢神经系统药物对该作用的影响, 并对用4-AP激怒小鼠作为筛选安定药的动物模型作了探讨。

MATERIALS

NIH种小鼠, ♀ ♂兼用, 由上海生物制

品研究所提供, 本校实验动物中心供应。

4-AP (Alfa 产品), 用生理盐水自制成1%的安瓿剂, 用时稀释成0.06%。氯丙嗪(chlorpromazine)注射液(杭州制药厂); 氟哌啶醇(haloperidol)注射液(上海海普制药厂); 泰乐登(tardan)片(上海黄河制药厂); 氯氮平(clozapine)片(江苏吴县制药厂); 安定(diazepam)注射液(上海第十三制药厂), 用稀释液(丙二醇:95%乙醇:水 = 4:1:3)配成所需浓度; 利眠宁(chlordiazepoxide)片(江苏常州市第四制药厂); 氨甲丙二酯(meprobamate)是将南京第二制药厂生产的片剂, 提取纯药, 用蒸馏水配制; 苯巴比妥钠(phenobarbital sodium)注射液(广州侨光制药厂); 巴比妥钠(barbital sodium, 上海试剂三厂); 戊巴比妥钠(pentobarbital sodium)由上海化学试剂采购供应站供给; 水合氯醛(chloral hydrate, 青岛红卫化工厂); 安眠酮(methaqualone)片(上海黄河制药厂); 盐酸吗啡(morphine hydrochloride, 东北第六制药厂); 阿司匹林(aspirin)结晶粉由浙江省杭州医药批发站供应; 苯妥英钠(phenytoin sodium)粉针(上海新亚制药厂); 硫酸阿托品(atropine sulfate)注射液(浙江湖州市三天门制药厂); 盐酸苯海拉明(diphenhydramine hydrochloride)注射液(广州第三制药厂); 盐酸普鲁卡因(procaine hydrochloride)注射液(杭州第一制药厂)。以上片剂及阿司匹林结晶粉均用1%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)配成混悬液供用。

METHODS AND RESULTS

4-AP 诱发小鼠激怒反应的观察 小鼠72只, ♀ ♂各半, 体重 $19.2 \pm \text{SD } 2.6 \text{ g}$ 。将同性小鼠4-5只, 放在 $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ 铁丝笼内, 在15-30℃室温观察给4-AP前后行为的变化。给小鼠sc 4-AP 6或 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 经10 min左右, 约90%小鼠活动增多, 不时发出吱吱声, 出现追逐攻击行为, 竖立对峙。

相互用前肢抓打或撕咬。这种殴斗行为可反复多次出现，在用药后 10-30 min 期间最为明显，40-60 min 后消失。以上剂量 4-AP ip 也可产生相似的激怒反应。我们把小鼠出现攻击或殴斗行为作为激怒反应的指标。

影响 4-AP 诱发小鼠激怒反应的因素

1 剂量 用 40 只小鼠，♀♂各半，体重 20.4 ± 2.1 g，测得 sc 4-AP 使小鼠产生激怒反应的 ED_{50} 为 4.7 ± 0.7 $mg \cdot kg^{-1}$ 。较大剂量 4-AP 往往先引起激怒反应，后使小鼠惊厥而死。sc 4-AP 致惊厥的 ED_{50} 与其 LD_{50} 相同，为 7.8 ± 0.8 $mg \cdot kg^{-1}$ 。4-AP 6 $mg \cdot kg^{-1}$ sc 引起明显的激怒反应，发生率高，较少引起惊厥。大于 6 $mg \cdot kg^{-1}$ 仍可产生明显激怒反应，但惊厥发生率逐渐增高。因小鼠较快转入惊厥而死亡，激怒反应的持续时间较为短暂。不同剂量 4-AP sc 后小鼠的激怒、惊厥及死亡率详见 Tab 1。

Tab 1. Effects of sc 4-aminopyridine in mice.

$mg \cdot kg^{-1}$	n	Rage	Convulsion	Death
6.0	36	86.1%	16.7%	16.7%
7.5	36	94.4%	44.4%	44.4%
12.0	20	100.0%	95.0%	95.0%

2 性别与体重 小鼠 76 只，♀♂各半，体重 19.6 ± 2.1 g，按性别并照顾体重分为 4 组，♀♂各两组，每组 18-20 只。均♀♂各一组分别 sc 4-AP 6 与 7.5 $mg \cdot kg^{-1}$ 。另取 30.5 ± 2.5 g 小鼠 18 只，sc 4-AP 6 $mg \cdot kg^{-1}$ 。按上述方法观察 1 h，计算各组的激怒反应发生率。结果表明，以上两个剂量组♀♂小鼠的激怒率及高低体重组小鼠的激怒率，经 *t* 检验均无显著差异。见 Tab 2。

3 室温 小鼠 114 只，体重 19.4 ± 2.5 g，按性别并照顾体重分为 6 组，每组♀♂各半，在不同室温观察相同剂量 4-AP 引起的激怒反应。发现随着室温的降低，4-AP 激怒

Tab 2. Influences of sex, body weight and ambient temperature on fighting response induced by sc 4-aminopyridine in mice. All $P > 0.05$.

Group	Dose ($mg \cdot kg^{-1}$)	n	Sex	Weight (g, $\bar{x} \pm SD$)	Temperature (°C)	% of mice fighting
A	6.0	18	♀	18.7 ± 2.2		88.9
B	6.0	18	♂	20.6 ± 1.9		83.3
C	6.0	18	♂	30.5 ± 2.5		88.9
D	7.5	20	♀	19.0 ± 2.1		95.0
E	7.5	20	♂	23.3 ± 2.4		90.0
F	6.0	18	♀♂	19.4 ± 2.5	30	88.9
G	6.0	18	♀♂	19.4 ± 2.5	15	83.3
H	6.0	20	♀♂	19.4 ± 2.5	10	75.0
I	7.5	20	♀♂	19.4 ± 2.5	30	95.0
J	7.5	20	♀♂	19.4 ± 2.5	15	90.0
K	7.5	18	♀♂	19.5 ± 2.5	10	83.3

反应发生率略有降低趋势，但 sc 6 或 7.5 $mg \cdot kg^{-1}$ 在室温 10、15 及 30°C 时的激怒反应发生率并无显著差异。见 Tab 2。

安定药及其它具有中枢作用药物对 4-AP 诱发小鼠激怒反应的影响 小鼠 340 只，体重 20.1 ± 2.4 g，按性别并照顾体重分组，每组 10 或 20 只，♀♂各半，分别给予试验药物和 sc 4-AP 6 $mg \cdot kg^{-1}$ ，计算激怒反应发生率。与对照组比较，进行 *t* 检验。结果见 Tab 3。

1 强安定药 氯丙嗪及氟哌啶醇均 ip，与 4-AP 同时给药；泰尔登与氯氮平均 ig，比 4-AP 提前 1h 给药。氯丙嗪 15 、 20 $mg \cdot kg^{-1}$ ，氟哌啶醇 10 、 15 $mg \cdot kg^{-1}$ ，泰尔登 20 、 30 $mg \cdot kg^{-1}$ ，氯氮平 25 、 50 $mg \cdot kg^{-1}$ 均能对抗 4-AP 引起的激怒反应 ($P < 0.01$)。单给以上相同剂量的各种抗精神病药有明显镇静作用，小鼠活动减少或不活动。

2 弱安定药 安定与氨甲丙二酯均 ip，与 4-AP 同时给药，利眠宁 ig，比 4-AP 提前 1h 给药。安定 0.05 $mg \cdot kg^{-1}$ ，氨甲丙二酯 150 $mg \cdot kg^{-1}$ ，利眠宁 50 、 100 $mg \cdot kg^{-1}$ 均

Tab 3. Influence of some centrally acting drugs on the mice after sc 4-AP 6 mg · kg⁻¹. *P > 0.05, **P < 0.05, ***P < 0.01 vs control.

Drug mg · kg ⁻¹	Route	n	% of mice resulted in		
			Fighting	Convulsion	Death
Control		36	86.1	16.7	16.7
Aspirin					
400	ig	10	90*	80***	50*
Atropine sulfate					
5	ip	10	100*	60**	60**
10	ip	10	100*	40*	40*
Barbital sodium					
50	ip	10	80*	0*	0*
100	ip	10	0***	0*	0*
Chloral hydrate					
100	ip	10	100*	0*	0*
200	ip	10	0***	0*	0*
Chlordiazepoxide					
50	ig	10	20***	10*	10*
100	ig	10	0***	0*	0*
Chlorpromazine hydrochloride					
15	ip	10	40**	100***	100***
20	ip	10	0***	100***	100***
Clozapine					
25	ig	10	40**	0*	0*
50	ig	10	0***	10*	10*
Diazepam					
0.02	ip	10	70*	0*	20*
0.05	ip	10	0***	0*	10*
Diphenhydramine hydrochloride					
40	ip	10	90*	40*	40*
Haloperidol					
10	ip	10	20**	100***	100***
15	ip	10	0***	100***	90***
Meprobamate					
100	ip	10	80*	30*	30*
150	ip	10	0***	40*	40*
Methaqualone					
20	ig	10	100*	0*	0*
50	ig	10	0***	0*	0*
Morphine hydrochloride					
10	ip	10	90*	80***	80***
Pentobarbital sodium					
20	ip	10	90*	0*	0*
30	ip	10	80*	0*	0*
Phenobarbital sodium					
25	ip	10	100*	20*	20*
50	ip	10	0***	0*	0*
Phenytoin sodium					
50	ip	20	70*	0*	30*
Procaine hydrochloride					
50	ip	10	90*	30*	30*
100	ip	10	100*	70***	70***
Tardan					
20	ig	20	30***	25*	25*
30	ig	10	0***	80***	80***

能拮抗 4-AP 引起的激怒反应 ($P < 0.01$)。以上各抗焦虑药单独应用均有明显镇静作用, 小鼠活动减少或不活动。

3 镇静催眠药 巴比妥、苯巴比妥钠与戊巴比妥钠均 ip, 在给 4-AP 前 30 min 给药。巴比妥 50 mg · kg⁻¹, 苯巴比妥钠 25 mg · kg⁻¹ 均使小鼠产生明显镇静作用, 但不能拮抗 4-AP 引起的激怒反应。只在剂量加大一倍, 使小鼠产生嗜睡状态时才有拮抗作用。戊巴比妥钠 20 mg · kg⁻¹ 使小鼠产生明显嗜睡状态, 甚至剂量加大至 30 mg · kg⁻¹, 少数小鼠翻正反射已消失, 也无拮抗作用。ip 水合氯醛 100 mg · kg⁻¹ 15 min, 安眠酮 20 mg · kg⁻¹ ig 30 min, 小鼠呈现明显嗜睡状态, 立即给予 4-AP, 仍可引起激怒反应。当水合氯醛 200 mg · kg⁻¹, 安眠酮 50 mg · kg⁻¹ 使小鼠抑制加深, 有的出现翻正反射迟钝时, 才有拮抗作用。

4 其它药物 盐酸吗啡 10 mg · kg⁻¹ ip 与 4-AP 同时给药, 阿司匹林 0.4 g · kg⁻¹ ig, 1 h 后给 4-AP, 苯妥英钠 50 mg · kg⁻¹ ip 30 min 后给 4-AP, 以上三药均不能拮抗 4-AP 引起的激怒反应。ip 苯海拉明 40 mg · kg⁻¹, 或硫酸阿托品 5、10 mg · kg⁻¹, 或普鲁卡因 50、100 mg · kg⁻¹ 与 4-AP 同时给药, 小鼠均产生比单用 4-AP 时更为明显的兴奋症状, 而不拮抗 4-AP 引起的激怒反应。

DISCUSSION

以上结果表明, 多种安定药能拮抗 4-AP 引起的小鼠激怒反应, 且具有一定的特异性。采用实验方法引起动物激怒反应, 出现攻击和殴斗行为, 可作为筛选抗精神病药的动物模型⁽⁸⁾, 也用于筛选抗焦虑药⁽⁹⁾。一般以电刺激小鼠足底的方法⁽¹⁰⁾应用为多, 但需要专门仪器, 需将小鼠逐对放在试验盒内进行观察, 比较费时。小鼠隔离法⁽¹¹⁾, 要在实验前先将小

鼠单独隔离, 实验时要逐只挑选有攻击行为的小鼠, 也有不便。此外, 动物给予苯丙胺可产生运动兴奋和定型行为, 也有将抗苯丙胺作用作为筛选抗精神病药的模型⁽¹²⁾。作者在实验中观察到, 苯丙胺也能使小鼠产生激怒反应, 其表现与 4-AP 的作用相似, 但该药有更强的运动兴奋作用, 激怒反应的发生明显受环境温度的影响(未发表资料)。4-AP 诱发的小鼠激怒反应, 其表现与电刺激小鼠足底引起的殴斗行为十分相似。由于激怒反应的发生率高, 小鼠可不拘性别, 且不需要特殊仪器, 不需将小鼠逐对试验, 应用起来更为简便, 可以省人力省时间。因此, 作者推荐以 4-AP 激怒小鼠作为筛选抗精神病药或抗焦虑药的一种模型。本法 4-AP 的剂量已接近惊厥与致死的剂量, 实验中观察到一些抗精神病药, 特别是氯丙嗪与氟哌啶醇在拮抗激怒反应同时, 可明显增高惊厥与死亡率, 这可能与该两药具有降低惊厥阈及诱发癫痫作用⁽¹³⁾有关, 还发现安定拮抗 4-AP 的激怒反应所需剂量较小, 效果较好, 也许此法对筛选苯二氮草类新药的抗焦虑作用更为适用。

REFERENCES

- 1 Paskov DS, Agoston S, Bowman WC. 4-Aminopyridine hydrochloride (Pymadin) In: Kharkevitch DA, ed. *New neuromuscular blocking agents*. Berlin: Springer, 1986: 679-717. (Born GVR, Farah A, Herken H, Welch AD, eds. *Handbook of experimental pharmacology*; vol 79)
- 2 Von Haxthausen EF. Über Aminopyridin und seine Derivate. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1955; 226 : 163
- 3 Foldes FF, Nagashima H, Lalezari I, Chaudhry I, Ohta Y, Deery A. Comparison of the neuromuscular and central effects of 4- and 3,4-substituted pyridines. *Anesthesiology* 1982; 57 : A 273
- 4 Agoston S, Salt PJ, Erdmann W, Hilkemeijer T, Bencini A, Langrehr D. Antagonism of ketamine-diazepam anaesthesia by 4-aminopyridine in human volunteers. *Br J Anaesth* 1980; 52 : 367
- 5 Xu JH, Zhou HJ, Yang BZ. Antagonism of 4-aminopyridine on the CNS depressant effects of scopolamine in rabbits. *Acta Pharmacol Sin* 1984; 5 : 8
- 6 Sia RL, Salt PJ, Langrehr D, Agoston S, Erdmann W. Effects of the analeptic drug 4-AP upon post-operative respiratory depression in patients. *Acta Anaesth Belg* 1979; 30 (Suppl): S 195
- 7 Sia RL, Zandstra DF. Use of 4-aminopyridine to reverse morphine induced respiratory depression in man. *Br J Anaesth* 1981; 53 : 865
- 8 Crossland J. Psychotropic drugs. In: Crossland J, ed. *Lewis's pharmacology*. 5th ed. NY: Churchill Livingstone, 1980 : 593-4
- 9 Crawley NJ. Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9 : 37
- 10 Tedeschi RE, Tedeschi DH, Mucha A, et al. Effects of various centrally acting drugs on fighting behavior of mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 125 : 28
- 11 Janssen PAJ, Jageneau AH, Niemegeers CJE. Effects of various drugs on isolation-induced fighting behavior of male mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1960; 129 : 471
- 12 Snyder SH. Amphetamine psychosis: a "model" schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry* 1973; 130 : 61
- 13 Itil TM. Effects of psychotropic drugs on qualitatively and quantitatively analysed human EEG. In: Clark WG, del Guidice J, eds. *Principles of psychopharmacology*. 2nd ed. NY: Academic Press. 1978 : 261-77