

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00676

• 短篇论著 •

氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠神经行为学的影响

赵 一, 胡晋红*

第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433

[摘要] **目的** 考察基于纳米球-微粒(NiMS)系统的氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠神经行为学的影响,为临床用药提供依据。**方法** 本研究3项试验均按以下方法分组:40只小鼠,雌雄各半,分别将雌雄小鼠按随机数表编号,各分为4组,后将雌雄各5只合为一组,每组10只(对于协调能力的考察时,从50只小鼠中挑选出具有爬杆能力的40只),分别给予空白片及氢溴酸东莨菪碱口崩片高(24 mg/kg)、中(15 mg/kg)、低(6 mg/kg)3个剂量。(1)各剂量组小鼠灌胃给药20 min后置于自发活动记录仪内,通过记录小鼠活动次数观察药物对小鼠自发活动的影响。(2)小鼠灌胃给药20 min后腹腔注射阈下戊巴比妥钠,观察各组小鼠睡眠情况,考察药物对戊巴比妥钠的协同作用。(3)小鼠灌胃给药20 min后,进行爬杆实验,考察药物对小鼠协调能力的影响。**结果** (1)与空白对照组相比,各剂量氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠自发活动的影响差异均无统计学意义($P>0.05$)。(2)随氢溴酸东莨菪碱口崩片剂量的增加,睡眠小鼠数量增加,高剂量组与空白组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。(3)小鼠服用氢溴酸东莨菪碱口崩片后,爬杆时间缩短,雌性小鼠给药各剂量组与空白组比较差异均有统计学意义($P<0.01$);雄性小鼠给药高、中剂量组与空白组比较差异有统计学意义($P<0.01, P<0.05$),低剂量组与空白组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 灌胃给予氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠自发活动无影响,对阈下戊巴比妥钠的协同作用随药物剂量增大而增强,氢溴酸东莨菪碱口崩片还可以降低小鼠协调能力。

[关键词] 东莨菪碱;口崩片;自发活动;睡眠;协调能力

[中图分类号] R 964 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)06-0676-03

Influence of scopolamine hydrobromide orally disintegrating tablets on neurological behaviors in mice

ZHAO Yi, HU Jin-hong*

Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To study the effects of scopolamine hydrobromide orally disintegrating tablets (DTs) based nanospheres-particles (NiMS) system on the neurological behaviors in mice, so as to provide evidence for clinical administration. **Methods** The 3 tests in this study were all divided as following: twenty male and 20 female mice were each randomly divided into 4 groups, with 5 mice in each group. Then a female and a male group were merged into one group, so there were 4 groups, each containing 10 mice. The four groups were subjected to the following treatments: control, high dose (24 mg/kg), moderate dose (15 mg/kg) and low dose DTs (6 mg/kg). To study the effects of DTs on the balance capacity, we selected 40 mice with the ability to climb the bar from 50 mice. (1) The spontaneous activities of mice were observed and recorded 20 min after intragastric administration of DTs in each group. (2) Pentobarbital sodium was intraperitoneally injected in mice 20 min after intragastric administration of DTs to observe the sleep of mice, so as to evaluate the synergistic effect between the two drugs. (3) Mice were put on the top of a stainless bar 20 min after intragastric administration of DTs and the time spent by the mice from top to the bottom of bar was recorded to evaluate the impact of the medication on mouse balance capacity. **Results** (1) DTs at each dose had no significant influence on the spontaneous activity of mice compared with the controls ($P>0.05$). (2) The sleep time of mice increased with the dose of DTs, and there were significant difference between control group with high dose and moderate dose groups ($P<0.05$). (3) DTs shortened the time spent by mice from top to the bottom of the bar compared with the control group, with significant differences found in female mice taking three doses of DTs ($P<0.01$) and in male mice taking high and moderate dose of DT ($P<0.01, P<0.05$). **Conclusion** Intragastric administration of DTs has no influence on spontaneous activity of mice, and its synergistic effect with pentobarbital sodium increases with dose. DTs can also decrease the balancing capacity of mice.

[收稿日期] 2011-12-06

[接受日期] 2012-04-23

[基金项目] 国家科技重大专项基金(2009ZX09004-069). Supported by National Science and Technology Major Project of China (2009ZX09004-069).

[作者简介] 赵 一, 博士生. E-mail: zhaoyi5951357@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873724, E-mail: hjh@smmu.edu.cn

[Key words] scopolamine; orally disintegrating tablets; spontaneous activity; sleep; coordination ability

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(6): 676-678]

行为药理学作为研究神经系统药物的重要方法,在药物临床前评价中具有重要意义。东莨菪碱作为颠茄类生物碱可选择性地阻断M受体,主要用于麻醉前给药和晕动病的治疗,此外还和认知、学习能力有关^[1-2]。东莨菪碱的中枢作用主要表现在低剂量时可引起中枢神经系统(CNS)抑制,如注意力不集中、定向障碍等,高剂量时产生中枢兴奋作用,此外还有欣快感等不良反应^[3-4],易造成药物滥用。而增强药物的吸收和利用度可以降低此风险。目前上市的东莨菪碱剂型有片剂、注射剂和贴剂等。基于纳米球-微粒(nanoparticles-in-microsphere system, NiMS)的氢溴酸东莨菪碱口崩片可以通过剂型优势做到快速起效,延长药效^[5]。本实验通过考察灌胃给予氢溴酸东莨菪碱口崩片后小鼠神经行为学的变化,评价新剂型对小鼠神经系统的影响,为后续研究提供参考。

1 材料和方法

1.1 主要试剂 氢溴酸东莨菪碱口崩片是将药物包裹进壳聚糖微囊形成纳米级微球,然后通过喷雾干燥将未包裹的药物充分与辅料混匀,最后通过压片形成^[6],为本实验室自制,规格0.3 mg/片。羧甲基纤维素钠(CMC-Na)为上海凌峰化学试剂公司产品;0.9%氯化钠注射液,规格100 ml,生产批号:S1101151,为上海百特医疗用品有限公司产品;戊巴比妥钠为上海艾研生物科技有限公司产品。

1.2 试剂配制 1% CMC-Na溶液的配制:称取CMC-Na 0.5 g,与蒸馏水50 ml一同置于40℃恒温加热磁力搅拌器中,搅拌30 min,充分溶胀混匀而得。口崩片溶液的配制:室温下分别取4片、8片、16片研碎,临用前溶于1% CMC-Na溶液中混匀,制成相应浓度。戊巴比妥钠注射液的配制:精确称取戊巴比妥钠0.022 5 g,溶于10 ml无菌生理盐水中。

1.3 仪器设备 YLS-1A小鼠自发活动记录仪(天津安合盟科技发展有限公司);1 ml一次性无菌注射器(山东威高集团医用高分子制品股份有限公司);直径1.5 cm、长度70 cm的光滑金属杆,底部固定于金属底座(本实验室自制)。

1.4 实验动物分组及给药剂量 SPF级昆明种小鼠130只,体质量(20±2)g;合格证号为SCXK(沪)2007-0003,于第二军医大学实验动物中心饲养,温度为(22±2)℃,光照时间为8:00~22:00,按《动物饲养指南》饲养,实验前禁食12 h。考察药物对小鼠自发活动和阈下戊巴比妥钠的协同作用时,各取40只小鼠,雌雄各半,分别将雌雄小鼠按随机数字表编号,各分为4组,后将雌雄各5只合为一组,每组10只。按给药不同分为空白组、氢溴酸东莨菪碱口崩片高(24 mg/kg)、中(15 mg/kg)、低(6 mg/kg)剂量组。考察药物对小鼠协调能力的影响时,另取50只小鼠从中挑选出有爬杆能力的40只,按上述方法分成4组。

1.5 氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠自发活动的影响 灌胃

给予氢溴酸东莨菪碱口崩片20 min后将小鼠放入自发活动记录仪中,1只/格,待小鼠适应一段时间后开始记录小鼠活动次数,实验过程中将动物分批次放入仪器内,每批5只;各批次动物实验时更换垫料。

1.6 氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠阈下戊巴比妥钠的协同作用 灌胃给药20 min后腹腔注射戊巴比妥钠,每只0.2 ml,观察30 min内小鼠睡眠,以翻正反射消失为阳性体征,记录各组睡眠小鼠数量。

1.7 氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠协调能力的影响 从50只动物中筛选出具有爬杆能力的小鼠40只。筛选标准:将动物置于金属杆顶部,从上往下爬,以能抓住金属杆一步一步往下爬者为合格。灌胃给药20 min后,观察并记录3次动物从杆顶爬至杆底的时间。

1.8 统计学处理 利用SPSS软件对各组小鼠自发活动次数进行ANOVA分析和非参数检验,方差不齐时采用Kruskal Wallis检验;对睡眠小鼠数量进行 χ^2 或Fisher精确概率检验;对小鼠爬杆时间进行多因素方差分析。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠自发活动的影响 小鼠各时间段自发活动如表1所示。5 min时自发活动次数高、中、低剂量组与空白组比较,差异无统计学意义($P=0.78$ 、 $P=0.627$ 、 $P=0.355$);10 min时由于各组之间方差不齐,故采用Kruskal Wallis检验,不同组别之间动物自主活动次数差异无统计学意义($P=0.932$);15 min时高、中、低剂量组与空白组比较,差异无统计学意义($P=0.983$ 、 $P=0.178$ 、 $P=0.649$);30 min时高、中、低剂量组与空白组比较,差异无统计学意义($P=0.608$ 、 $P=0.0381$ 、 $P=0.759$);40 min时各组之间方差不齐,经Kruskal Wallis检验,不同组别之间动物自主活动次数差异无统计学意义($P=0.429$)。结果表明,氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠自发活动无影响。

2.2 氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠阈下戊巴比妥钠的协同作用 戊巴比妥钠注射之后动物相继出现翻正反射消失,空白组及高、中、低剂量组睡眠小鼠数量分别为2、6、7、8只。采用Fisher精确概率检验,高剂量组与空白组比较,差异有统计学意义($P=0.023$);中、低剂量组与空白组比较,差异均无统计学意义($P=0.07$ 、 $P=0.17$)。结果表明,氢溴酸东莨菪碱口崩片低剂量时对睡眠无影响,大剂量时可引起嗜睡。

2.3 氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠协调能力的影响 各组小鼠爬杆时间均值如表2所示。雄性大鼠高、中剂量组与空白组比较,差异有统计学意义($P=0.001$ 、 $P=0.014$);低剂量组与空白组比较,差异无统计学意义($P=0.158$)。雌性小鼠高、中、低各剂量组与空白组相比,差异均有统计学意义($P=0.000$)。结果表明,氢溴酸东莨菪碱口崩片可影响小鼠

协调能力。

失禁现象,夜间沿笼盖攀爬动物数较以往减少,雌性较雄性活动多。

2.4 氢溴酸东莨菪碱口崩片对小鼠一般行为学的影响 灌胃给药后,动物活动无异常,毛色正常,无流涎、肌颤、大小便

表 1 氢溴酸东莨菪碱口崩片各剂量组不同时间段内小鼠自发活动次数

$n=10, \bar{x} \pm s$

组别	时间 t/min				
	5	10	15	30	40
空白对照组	160±9.95	194±18.89	180±11.59	547±42.32	338±29.70
氢溴酸东莨菪碱口崩片					
低剂量组(6 mg·kg ⁻¹)	144±14.99	174±13.69	172±11.25	532±35.35	353±19.37
中剂量组(15 mg·kg ⁻¹)	152±11.28	186±8.19	206±9.04	590±26.35	397±16.29
高剂量组(24 mg·kg ⁻¹)	155±8.99	184±12.15	180±18.94	572±30.34	369±29.18

表 2 氢溴酸东莨菪碱口崩片各剂量组小鼠爬杆时间

$n=10, \bar{x} \pm s$

组别	雌性	雄性
空白对照组	7.42±0.30	7.66±0.83
氢溴酸东莨菪碱口崩片		
低剂量组(6 mg·kg ⁻¹)	5.09±0.44**	6.35±0.75
中剂量组(15 mg·kg ⁻¹)	4.87±0.43**	5.35±0.47*
高剂量组(24 mg·kg ⁻¹)	4.90±0.38**	4.30±0.46**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 与空白对照组比较

3 讨论

在研究口崩片对小鼠自发活动的影响时,一方面由于口崩片体内药效持续时间未知,另一方面考虑到小鼠夜间活动较多,时间越晚活动越活跃,且小鼠在狭隘黑暗的空间内会产生焦虑症状,为避免观察时间过长影响结果,故采用短时间内密集采点的方法。对于戊巴比妥钠协同效应的考察,根据文献^[7-8]报道,以动物睡眠时间和翻正反射消失的动物数为考察指标。但在实验过程中我们发现,动物睡眠持续时间相差较大,从十几分钟到数小时不等,且每只动物翻正反射消失的时间间隔差异也较大,给实验记录带来了较大困难,故只对各实验组出现翻正反射消失动物数进行了统计分析。

通过实验我们发现,东莨菪碱口崩片虽然对小鼠的自发活动和一般行为学无影响,但是在大量剂量的情况下,会增加阈下戊巴比妥钠的协同作用,且在低剂量时即可影响雌性小鼠的协调能力。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Wesnes K, Warburton D M. Effects of scopolamine and nicotine on human rapid information processing performance [J]. Psychopharmacology, 1984, 82: 147-150.
- [2] Ghoneim M M, Mewaldt S P. Effects of diazepam and scopolamine on storage, retrieval and organizational processes in memory [J]. Psychopharmacologia, 1975, 44: 257-262.
- [3] 颜光美,董志. 药理学[M]. 北京:高等教育出版社, 2004: 69.
- [4] Safer D J, Allen R P. Review the central effects of scopolamine in man [J]. Biol Psychiatry, 1971, 3: 347-355.
- [5] 赵一,胡晋红,朱全刚,刘继勇. 氢溴酸东莨菪碱口崩片抗晕动病药效学研究[J]. 第二军医大学学报, 2010, 32: 299-301. Zhao Y, Hu J H, Zhu Q G, Liu J Y. Efficiency of scopolamine hydromide orally disintegrating tablets in treatment of motion sickness [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32: 299-301.
- [6] 吕维玲,胡晋红,刘思恒,李凤前,朱全刚. 氢溴酸东莨菪碱口崩片的制备[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31: 558-560. Lü W L, Hu J H, Liu S H, Li F Q, Zhu Q G. Preparation of orally disintegrating tablets of scopolamine hydromide [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31: 558-560.
- [7] 熊晨,王娜,王素敏,张然,车文文,袁从英. 车前子多糖一般药理学研究[J]. 白求恩军医学报, 2008, 8: 196-198.
- [8] 曾勇,李佳川,孟宪丽,缪舒益,张彦燕. 独一味滴丸一般药理学实验研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18: 1644-1646.

[本文编辑] 尹茶