中国药物依赖性杂志(Chin J Drug Depend) 2002, 11(4): 254- 256

[论著]

东莨菪碱和毒扁豆碱对吗啡训练大鼠空间学习的影响*

李新旺[1**] 郑希耕[2] 杨晓燕[2] 隋 南[2]

[1](河南大学心理系,开封,475001)

[2](中国科学院心理研究所,北京,100101)

摘要 目的:研究吗啡训练大鼠的空间学习障碍与胆碱能系统的关系。方法:ip 吗啡和其他药品;通过 Morris 水迷宫任务检测药物对吗啡训练大鼠空间学习的影响。结果:10 mg·kg^{-1}的吗啡对大鼠学习空间任务具有显著的抑制作用;10 mg·kg^{-1}吗啡和 3 mg·kg^{-1}东莨菪碱联合给药,对大鼠学习空间任务的损害更加严重;0.1 mg·kg^{-1}毒扁豆碱能够降低 10 mg·kg^{-1}吗啡对大鼠空间学习的影响。结论:吗啡对学习空间任务的影响机制之一是通过降低胆碱能系统的功能水平实现的。

关键词 Morris 水迷宫;吗啡;东莨菪碱;毒扁豆碱

文献报道,胆碱酯酶抑制剂,如毒扁豆碱,能够增强大鼠对食物迷津的记忆保持;而 M- 胆碱能受体拮抗剂,如东莨菪碱、阿托品等,能够阻断动物连续分辨学习和迷宫学习等行为的获得[1]。东莨菪碱还能够损害动物的情景恐惧条件反应(contextual fear conditioning)[2]。在腹腔注射(ip)吗啡后 30 min 左右大鼠海马乙酰胆碱量下降了 20% - 35%,此后 30 min 可以恢复到正常水平[3]。东莨菪碱和吗啡在损害动物的自发转换操作(spontaneous alternation performance)方面效果相似[4];纳洛酮能够改善东莨菪碱对动物被动回避(passive avoidance)反应的损害作用,在此基础上使用吗啡,则使纳洛酮改善由东莨菪碱诱导的被动回避障碍的效应丧失[5]。

由上可知,东莨菪碱抑制乙酰胆碱受体而影响动物习得性行为的获得;吗啡能够抑制乙酰胆碱释放,它也影响行为的获得;纳洛酮既能直接改变东莨菪碱对行为获得的影响,又能抑制吗啡戒断反应。然而,东莨菪碱和毒扁豆碱能否改变吗啡对行为获得的影响,尚未见到报道。本实验通过 Morris 水迷宫任务,探讨吗啡对大鼠空间学习能力的影响;使用东莨菪碱和毒扁豆碱,研究它们对吗啡训练大鼠空间学习的影响,从而检验胆碱能系统在吗啡生物学效应中的作用,为通过干预中枢胆碱能系统来降低或阻断吗啡成瘾提供依据。

* 国家自然科学基金(39970256);中科院知识创新青年科学家小组、中科院知识创新工程项目(KSCX2- 2- 03)。

** 中国科学院心理所高级访问学者。

1 材料与方法

1.1 实验药品及给药方式

盐酸吗啡 青海制药厂出品,批号:950802;东莨菪碱氢溴酸 MERCK 公司出品,批号:538K115701;毒扁豆碱 BALE 公司出品,批号:43301。ip 方式给药。

1.2 实验动物及分组

Wistar 大鼠41只,♂,群体饲养,自由进食进水,8:00- 20:00 时给予光照;动物开始实验平均体重 170 g±s 20 g。正式实验前动物在实验室适应 7 d。实验动物随机分为 1 个对照组(A)和 6 个实验组(B、C、D、E、F、G)。A 组(5 只) ip 生理盐水;B 组(5 只) ip 10 mg·kg^{-1}吗啡;C 组(7 只) ip 3 mg·kg^{-1}吗啡;D 组(6 只) ip 0.1 mg·kg^{-1}毒扁豆碱;E 组(6 只) ip 3 mg·kg^{-1}东莨菪碱;F 组(7 只) ip 10 mg·kg^{-1}吗啡和 3 mg·kg^{-1}东莨菪碱;G 组(5 只) ip 10 mg·kg^{-1}吗啡和 0.1 mg·kg^{-1}毒扁豆碱。

1.3 实验仪器

采用 Morris 自动摄像跟踪系统。它由测试水迷宫和自动摄像跟踪系统组成。水迷宫直径为 98 cm,高 60 cm,隐蔽站台低于水面 1.5 cm,测试水温为 25℃- 26℃。实验开始后,把动物头向池壁放入池内,动物寻找位于入水点对角象限中点的隐蔽站台,记录动物找到隐蔽站台的时间。在 180 s 的时间内,找到站台的动物,取出放回笼中给予强化;找不到站台的,放上站台并停留学习 15 s,再放回笼中。实验在 13:00- 18:00 完成。

1.4 实验程序

每天 1 次训练大鼠寻找水迷宫中的隐蔽站台,实

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

验周期共 10 d; 行为测试在给药后 30 min 进行, 对照组给予生理盐水。考虑到上述 F 和 G 组中 2 种药物联合给药, 每一组实验动物分别给予 2 次注射, 在不同实验组和对照组间通过注射生理盐水实现匹配。

1.5 统计方法

在 10 d 的实验周期内将每只动物连续 2 d 的数据作为一个单元(Bloc); 应用 SPSS 统计软件进行方差分析, 选用 LSD 检验方法作组间比较。

2 实验结果

2.1 吗啡对大鼠空间学习的损害作用

实验表明, B组动物, Morris 水迷宫任务的学习受到了明显损害, 最后一个训练单元(Bloc 5, 下同) 找到站台的时间与A组相比较具有非常显著性差异($P < 0.01$); 而C组动物, 对该任务的学习没有受到明显损害, 最后一个训练单元找到站台的时间与 A 组没有显著性差异($P > 0.05$), 见图 1。

2.2 东莨菪碱和毒扁豆碱对大鼠空间学习的影响

实验发现, E 组动物学习 Morris 水迷宫任务的能力受到了一定程度的损害, 但与 A 组动物比较, 无显著性差异($P > 0.05$); D 组动物对该任务的学习与 A 组动物也无显著性差异($P > 0.05$), 见图 2。

2.3 同时注射吗啡和东莨菪碱对大鼠空间学习的抑制作用

F 组动物, Morris 水迷宫任务的学习能力受到了严重损害, 与A组和B组比较差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见图 3。

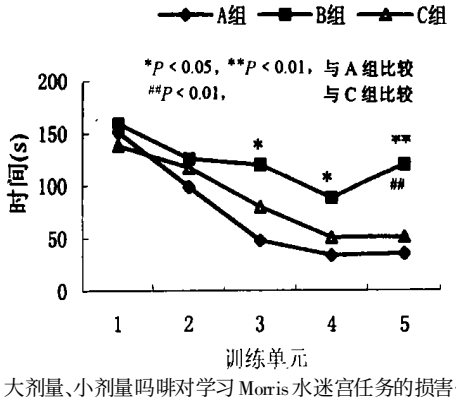

图 1 大剂量、小剂量吗啡对学习 Morris 水迷宫任务的损害作用

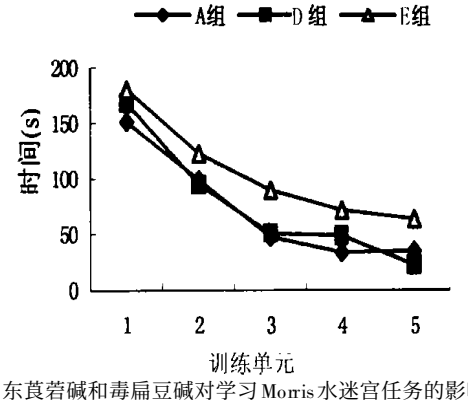

图 2 东莨菪碱和毒扁豆碱对学习 Morris 水迷宫任务的影响

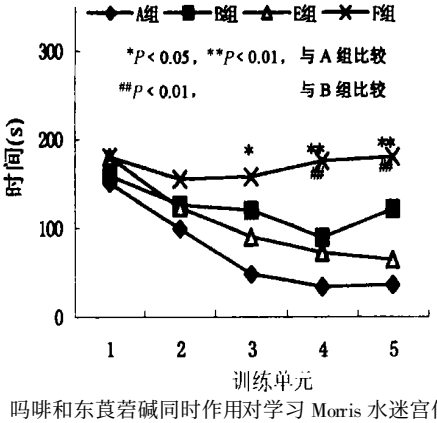

图 3 吗啡和东莨菪碱同时作用对学习 Morris 水迷宫任务的抑制作用

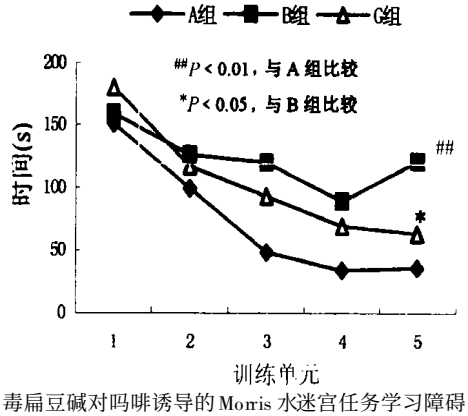

图 4 毒扁豆碱对吗啡诱导的 Morris 水迷宫任务学习障碍的翻转作用

2.4 毒扁豆碱对吗啡诱导的空间学习障碍的翻转作用

在学习 Morris 水迷宫任务过程中, G 组动物与 A 组动物无显著性差异($P > 0.05$), 与 B 组动物存在显著性差异($P < 0.05$); B 组动物与 A 组动物存在非常显著性差异($P < 0.01$), 见图 4。

将第 5 个训练单元作为在横断面上动物学习能力的检测时间, A 组、B 组分别与其他组动物找到站台时间的比较见图 5。

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

中国药物依赖性杂志(Chin J Drug Depend) 2002, 11(4): 254- 256

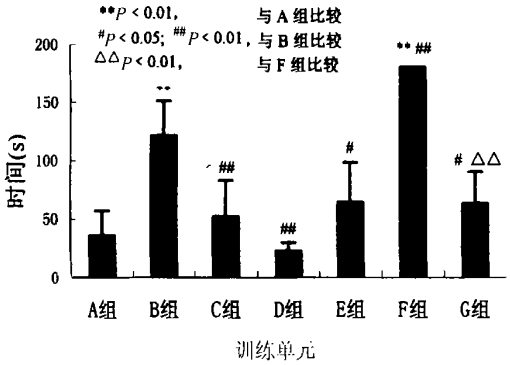

图 5 7组大鼠的第 5 个训练单元找到站台时间的均值

3 讨论

Means 等(1996 年)发现,东莨菪碱和吗啡能损害大鼠在水迷宫中的记忆操作[6];Zhou 等(1999 年)实验证明,东莨菪碱训练大鼠对吗啡的耐受性和依赖性受到了抑制[7];Li 等(2001 年)观察到,吗啡诱导的记忆缺陷在重复使用胆碱能受体激动剂氧化震颤素后得到恢复[8];本实验表明,100 mg•kg^{-1}吗啡可以明显抑制动物的空间学习,同时注射吗啡和东莨菪碱,能够使动物的空间学习能力的损害更加严重,毒扁豆碱可以翻转吗啡对动物学习能力的损害(与对照组比较 $P<0.05$)。

如前所述,胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱能增强大鼠对食物迷津的记忆保持,胆碱能受体拮抗剂东莨菪碱能阻断动物连续分辨学习等行为的获得,说明胆碱能系统在学习记忆中具有重要作用。纳洛酮能够改善东莨菪碱对动物被动回避反应的损害作用,在此基础上使用吗啡则使纳洛酮的这种改善作用丧失。吗啡能抑制胆碱能系统功能水平;东莨菪碱和吗啡两者作用的共同之处是都能降低中枢神经系统内部能够发挥作用的乙酰胆碱的含量。上述 Li 等的实验和本实验的结果表明,使用乙酰胆碱受体激动剂氧化震颤素或乙酰胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱,可以使吗啡诱导的记忆缺陷得到恢复或者翻转吗啡诱导的空间学习障碍。由此可以得出这样的初步结论:在中枢神经系统内部吗啡和乙酰胆碱发生了相互作用,吗啡抑制动物学习能力的途径之一是通过抑制胆碱能系统功能水平实现的。

本研究对干预吗啡成瘾具有一定的启发意义。伏隔核在吗啡成瘾中具有重要作用。Witter(1990 年)研究证明,伏隔核接受海马靠近 CA1 区的投射纤维[9];Saton 等(1986 年)研究发现,脑干的脑桥脚胆碱能神经元弥散性的投射到前脑皮层、丘脑、黑质,而黑质多巴胺系统与动机过程有复杂联系,其功能在于激活行为反应,以便获得强化物[10]。本实验证明,东莨菪碱能够加重吗啡训练大鼠的空间学习障碍,而毒扁豆碱能够翻转吗啡诱导的空间学习障碍。所以,通过干预中枢神经系统胆碱能递质,也将能够影响吗啡的生物学效应,从而干预吗啡成瘾。

Schmidt 等(1978 年)研究发现,ip 10 mg•kg^{-1}的吗啡大致相当于抑制海马释放乙酰胆碱的剂量[11]。Ragozzino 等(1994 年)的研究对此提供了支持。这可能是本实验中 ip 3 mg•kg^{-1}吗啡对大鼠学习 Morris 水迷宫任务抑制作用不明显的原因之一。本实验中 ip 3 mg•kg^{-1}东莨菪碱对学习 Morris 水迷宫任务抑制作用不明显的原因,尚需作进一步探讨。

4 参考文献

1 韩太真, 吴馥梅, 主编. 学习与记忆的神经生物学. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998. 405

2 Anagnostaras SG, Maren S, Sage JR, et al. Scopolamine and pavlovian fear conditioning in rats: dose- effect analysis. Neuropsychopharmacology, 1999, 21: 731- 744

3 Ragozzino ME, Wenk GL, Gold PE. Glucose attenuates a morphine- induced decrease in hippocampal acetylcholine output: an *in vivo* microdialysis study in rats. Brain Res, 1994, 655: 77- 82

4 Stone WS, Walser B, Gold SD, et al. Scopolamine- and morphine- induced impairments of spontaneous alternation performance in mice: reversal with glucose and with cholinergic and adrenergic agonists. Behav Neurosci, 1991, 105: 264- 271

5 Rush DK. Reversal of scopolamine- induced amnesia of passive avoidance by pre- and post- training naloxone. Psychopharmacology, 1986, 89: 296- 300

6 Means LW, Edmonds SM. Glucose minimally attenuates scopolamine- but not morphine- induced deficits on a water maze alternation task. J Neural Transm, 1998, 105: 1171- 1185

7 Zhou H, Ge X, Wang LZ, et al. Attenuation of morphine tolerance and dependence in scopolamine- treated rats. Neuroreport, 1999, 10: 2007- 2010

(下转第 285 页)

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

heroin addicts. *Methods*: 239 heroin addicts with median withdrawal symptoms were randomly assigned to 10- day buprenorphine treatment group, 14- day buprenorphine treatment group and 14- day methadone treatment group separately in a 1:1:2 ratio. All dosing was double- blind and double- dummy. Another 49 heroin addicts with severe withdrawal symptoms were recruited into an open trial, receiving buprenorphine treatment for 10- 14 days. *Results*: Buprenorphine could relieve withdrawal symptoms and the anxiety caused by heroin withdrawal, showing no significant difference compared with methadone. The single dose of buprenorphine reached 6 mg, and maximum daily dose was 18 mg in the first 3 days. The most common adverse drug reaction was constipation. There was no significant rebound of withdrawal symptoms after cessation of medication. *Conclusion*: Sufficient dose of buprenorphine was effective and safe in detoxification treatment for heroin addicts.

KEY WORDS buprenorphine; methadone; detoxification

收稿日期: 2002- 06- 07
修回日期: 2002- 07- 08

(上接第 256 页)

8 Li Z, Wu CF, Pei G, et al. Reversal of morphine- induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze: possible involvement of cholinergic system. Pharmacol Biochem Behav, 2001, 68(3): 507- 513

9 Witter MP, Ostendorf RM, Groenwegen HI. Heterogeneity in the dorsal subiculum of the rat. Distinct neuroual zones project to different cortical and subcortical targets. Eur Neurosci, 1990, 2: 718- 725

10 Gazzaniga MS, 主编. 沈政, 主译. 认知神经科学. 上海: 上海教育出版社, 1998. 390

11 Schmidt DE, Buxbaum DM. Effect of acute morphine administration on regional acetylcholine turnover in the rat. Brain Res, 1978, 147: 194- 200

EFFECTS OF SCOPOLAMINE AND PHYSOSTIGMINUM ON SPATIAL LEARNING IN MORPHINE TRAINED RATS

LI Xinwang[1], ZHENG Xigeng[2], YANG Xiaoyan[2], SUI Nan[2]

[1](*Department of Psychology, Henan University, Kaifeng, 475001*)

[2](*Institute of Psychology, Chinese Academia of Sciences, Beijing, 100101*)

ABSTRACT *Objective*: To investigate the relationship between the deficit of spatial learning in morphine trained rats and the function of cholingergic system. *Methods*: Using Morris water maze task; the rats received drug injections(ip) 30 min before testing. *Results*: Morphine ($10\ mg \cdot kg^{-1}$) significantly impaired the spatial learning capabilities; co- administration of morphine and scopolamine could aggravate the impairment of acquisition process in rats compared with morphine treatment. Physostigmine could attenuate the impairment of spatial acquisition capabilities induced by morphine administration. *Conclusion*: Morphine may induce the impairment of the spatial learning and one of the mechanisms is that morphine induces the function of cholingergic system.

KEY WORDS Morris water maze; morphine; scopolamine; physostigminum

收稿日期: 2002- 05- 06
修回日期: 2002- 07- 04

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net