中国药物依赖性杂志(Chin J Drug Depend) 2001, 10(4): 254- 257

[论著]

吗啡对大鼠选择性饮水动机的强化效应

谭北平　陈　晶　杨晓燕　隋　南
(中国科学院心理研究所, 北京, 100101)

摘要　目的: 研究吗啡对大鼠选择性饮水行为和动机的影响。方法: 给大鼠间歇性或连续性地饮用含吗啡的黄连素溶液, 以大鼠在呈现两种不同溶液时选择吗啡溶液的比率为指标, 进行测试, 每 3 d 一次。20 d 后, 用高浓度吗啡蔗糖溶液进行干预后再测试。结果: 大鼠饮用吗啡溶液 2 周后, 吗啡溶液选择比率显著升高, 并与饮用吗啡浓度和饮用程序有关; 测试前饮用吗啡能降低吗啡溶液选择比率, 亦存在显著剂量相关。结论: 吗啡可以显著性增加大鼠选择性饮水行为, 并与给药程序有关。

关键词　吗啡; 成瘾; 动机; 饮水行为

药物渴求是成瘾研究的核心问题之一[1]。基于成瘾药物作用于机体的特殊效应, 药物渴求的内在原因与神经系统的耐受、敏感、依赖以及撤药反应等方面的生物特性改变有关[2-4], 而其外在表现形式主要以觅药行为的反复出现为特征。药物渴求包含着复杂的动机因素[5,6], 而动机对觅药行为的驱动作用, 主要被继发性的药物强化或环境记忆等诱发[7]。因而, 量化觅药动机强度, 对深入研究药物与成瘾行为的生物及心理特征之间的相互关系具有重要意义。本研究将动物的饮水本能与吗啡强化相结合, 考察含吗啡或不含吗啡的溶液对动物选择性饮水动机的影响, 并根据动物饮水选择比值及其与体内吗啡理论累积含量值的关系, 探索干预或量化动物觅药动机的可能方法及其行为模型。

1 材料与方法

1.1 试验动物

`Wistar 大鼠, 北京大学医学部实验动物部提供, 起始体重 180 g ? s 20 g, 共 56 只, 每只大鼠单笼喂养, 自由取食。控制室温为 20 e ? s 2 e, 湿度为 40% ? s 5%, 保持光照节律(7:00- 19:00 照明)。

1.2 试验药物

盐酸吗啡 (morphine hydrochloride, MH) 粉剂, 青海制药厂生产 [青卫药准字 (1995) 第 0113 号]。盐酸黄连素(berberine hydrochloride, BH)片剂, 北京第二制药厂生产 [京卫药准字 (1996) 第 102063 号], 用以平衡动物对 MH 苦味的味觉厌恶或回避。用 95 e 水溶解为 2.5 g # L^{-1} 浓溶液备用; 实验前用清水将 BH 浓溶液稀释为 250 mg # L^{-1} 溶液; 将 MH 粉剂溶于 250 mg # L^{-1} BH 溶液中, 分别配制为 20、50、150 mg # L^{-1} 浓度的 MH- BH 溶液; 10% 蔗糖溶液和含 1.5 g # L^{-1} MH 的 10% 蔗糖溶液, 掩蔽 MH 苦味并促进动物单位时间内的摄入量。

1.3 试验方法

1.3.1 大鼠随机分为 7 组, 每组 8 只。6 个实验组按饮水方式 (连续/ 间歇) 和 MH 浓度 (20, 50, 150 mg # L^{-1}) 组合, 对照组 1 组。给予 6 d 时间适应实验室环境并熟悉各组饮水时间程序, 在此期间动物可以自由进食, 但根据实验组的安排控制饮水方式。连续组可自由饮水, 间歇组每 12 h 饮水 30 min (8:00- 8:30; 20:00- 20:30)。

1.3.2 大鼠对 MH 依赖的建立　适应期结束后, 对照组间歇性饮用 250 mg # L^{-1} BH 溶液, 各实验组的饮用水换成相应浓度的 BH- MH 溶液, 并记录每天饮用量。

1.3.3 测量 MH 溶液选择比率(MHSR)　从实验的首日开始, 每 3 d 测试一次 MHSR。在第一次测试之前, 各组饮用对应的 BH- MH 或者 BH 溶液一次。测试时, 同时给待测大鼠提供 BH- MH 溶液和清水 30 min(20:00- 20:30), 记录两瓶水的饮用量 ($MH, $Water)。测量时交换挂瓶的先后次序和左右位置, 以消除可能存在的次序偏爱和位置偏爱的影响。连续组在测试前先停止饮水 12 h, 使连续组和间歇组有相近的饮水渴求。BH 是极苦的药物, 在溶液中的浓度远大于 MH 的浓度, 不同浓度的 MH 中总是有同一浓度的 BH, 能够掩蔽 MH 的味道和气味, 并作为 MH 的标示物, 消除各组由 MH 浓度差异导致味觉差异对 MHSR 稳定性的影响。

1.3.4 提前摄入 MH 对 MHSR 的干预　间歇性饮用 BH- MH 溶液 (每天 5 mg # kg^{-1}) 训练 20 d 的

中科院知识创新工程(KSCX2- 2- 03), 中科院青年科学家小组, 国家自然科学基金(39970256)
通讯作者, Tel: (010) 64850858, E- mail: suin@psych.ac.cn

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

两组大鼠开始干预试验。3 d 适应期, 每天随机给大鼠口服(po) 0. 5 ml 10%蔗糖溶液 2 次, 干预期间随机po 蔗糖溶液一次, 按程序 po MH 蔗糖溶液一次, 保证在以后的干预过程中短时间内大鼠饮用足够剂量 MH, 并消除大鼠将 MH 和蔗糖溶液联系起来的学习记忆对干预试验可能造成的影响。d24- 27 为 MH 干预实验期, 每天测试 MHSR 一次。两组都进行组内 4@4 拉丁方设计: 剂量差异组在测试前同一时间 (提前 30 min) 分别给大鼠饮用 0. 5、0. 25、0. 12、0 ml MH 蔗糖溶液 (MH 浓度约合 2. 5、1. 2、0. 6、0 mg # kg^{-1}); 时间差异组分别在测试前不同时间(分别提前 30 min、3 h、6 h 或不提前给 MH 干预) 给大鼠 0. 5 ml MH 蔗糖溶液(2. 5 mg # kg^{-1}), 对照组提前 30 min 给予蔗糖溶液。

1. 4 数据处理

MHSR= $MH / ($MH + $Water), $MH 为测试时大鼠饮用 BH- MH 溶液或者 BH 溶液的体积; $Water 为清水的饮用体积。所有实验数据均在计算机上用 SPSS 软件分别进行方差分析、成对样本 t 检验和独立样本 t 检验。

2 实验结果

2. 1 间歇性饮用 MH 溶液升高 MHSR

间歇性饮用 50、150 mg # L^{-1} MH(每天 5, 15 mg # kg^{-1}) 的实验组 MHSR 迅速上升, 在 12 d 后 MHSR 相对 d0 有显著性升高 ($P < 0.05$), 而间歇性饮用 BH 溶液的对照组 MHSR 没有显著性变化; 在测试之前 30 min 给与 2. 5 mg # kg^{-1} 吗啡干预后 MHSR 显著降低, 回到 d0 的 MHSR 水平, 同时对照组没有明显变化。在试验中, 大鼠的单位体重饮水量平均值为每天 103 ml # kg^{-1}? s 18 ml # kg^{-1}, 各组之间没有差异, 且不随时间变化, 见图 1。

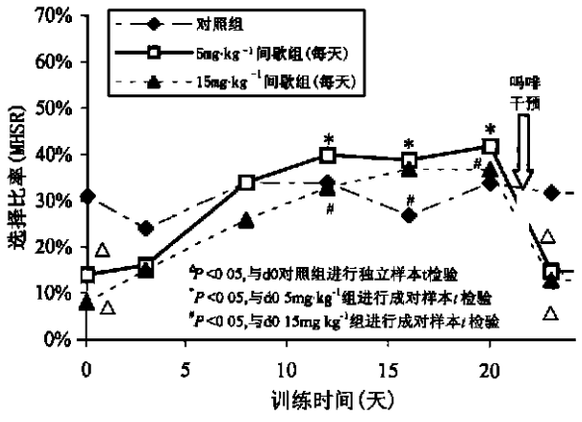

图 1 间歇组大鼠 MHSR- 训练时间曲线

2. 2 测试前饮用 MH 降低 MHSR 升幅有剂量关系

测试前大鼠摄入 MH 能够显著降低 MHSR, 提前 30 min 摄入 MH 蔗糖溶液, MH 量越大, MHSR 降低越多。摄入同样量的 MH 时, 提前的时间越短, MHSR 降低越多。组内方差分析表明, MHSR 降低的主要因素是摄入 MH 的量或者摄入 MH 的时间, 与测试的时间先后无关, 见图 2、图 3。

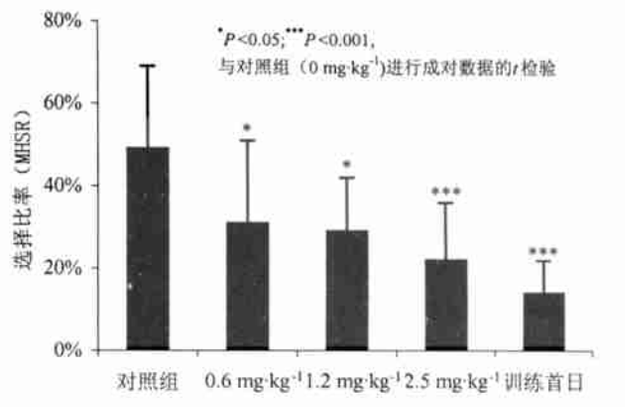

图 2 d24- 27, 测试前 30 min 摄入吗啡量对 MHSR 的影响

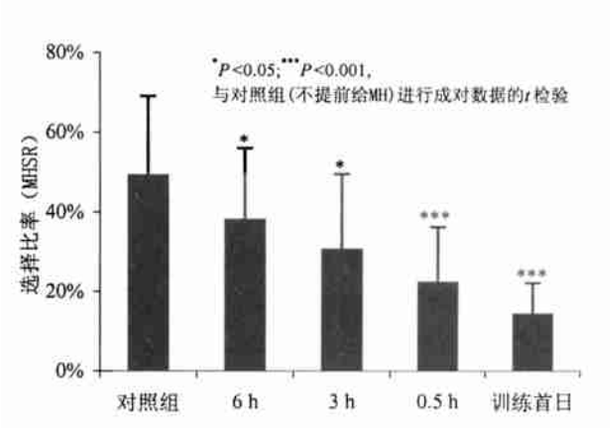

图 3 d24- 27, 测试前提前摄入吗啡(2. 5 mg# kg^{-1})的时间对 MHSR 的影响

2. 3 MH 饮用方式和浓度对 MHSR 升高值的影响

各实验组的 MHSR 在经过 12 d 训练后有不同程度的升高。方差分析表明, 影响 MHSR 的两个重要因素是建立 MH 依赖模型时给予 MH 的方式 ($P < 0.01$) 和 MH 浓度($P < 0.05$)。同浓度的间歇饮用组 MHSR 显著性高于连续饮用组; MHSR 随 MH 浓度的升高而升高, 但在间歇组当浓度大于每天 6 mg # kg^{-1} 后, MHSR 有下降的趋势。同时每天 1. 5 mg # kg^{-1} 间歇组 MHSR 显著性高于每天 5 mg # kg^{-1} 连续组 ($P < 0.05$), 每天 5 mg # kg^{-1} 间歇组显著性高于每天 15 mg # kg^{-1} 连续组 ($P < 0.05$), 见图 4。

© 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) 2001, 10(4): 254- 257

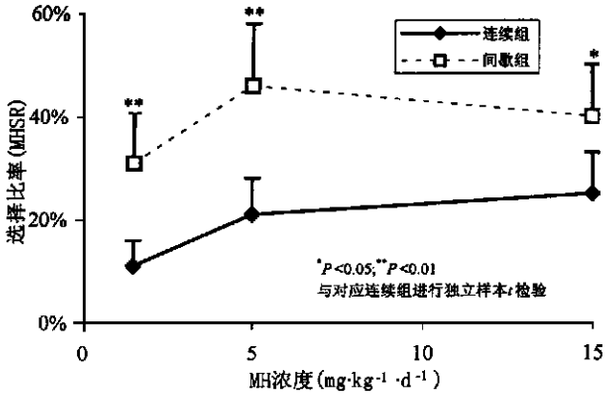

图4 吗啡浓度和饮用方式对MHSR的影响

3 讨论

最初实验组之间MHSR没有显著性差异,但显著低于对照组($P < 0.05$)。主要原因可能是由于首次po MH造成大鼠不适反应[8,9]和由此形成的味觉厌恶性条件反射(conditioned taste aversion, CTA)等双重效应[10],导致实验组大鼠MHSR显著降低。对照组饮用的BH溶液无不适反应,MHSR小于50%可能仅仅是由于BH的苦味所造成的。实验组大鼠在饮用含MH的BH溶液12 d后,MHSR相对首日升高显著,并且与对照组相比MHSR发生明显反转。干预测试前30 min,给大鼠饮用含MH的糖水,可抑制MHSR的反转效应,而且与摄入MH剂量有显著相关性。提前摄入MH越多,MHSR降低越多。当摄入MH量提高到2.5 mg#kg^{-1},相当于大鼠每次饮水摄入MH量的平均值,MHSR由最高的45%下降到22%,与首日14%接近。结果提示,实验组经过BH-MH溶液训练后MHSR升高的主要原因是MH反复作用导致大鼠MH依赖所造成的。在干预测试中,通过改变MH浓度或用固定剂量但改变摄入时间两种方法,使体内MH的浓度发生变化,发现大鼠体内MH浓度越高,MHSR越低。提示大鼠体内MH浓度和大鼠对MH渴求的动机强度有关。因此,可以推断体内MH浓度高时,大鼠处于药物相对满足状态,药物渴求的动机小;随着MH浓度的降低,大鼠逐渐处于撤药状态,药物渴求的动机会加大。MHSR和体内MH浓度的紧密相关,提示MHSR能够反映大鼠的药物渴求动机。

MHSR不但随MH浓度增加有一定的增加,而且与饮用MH溶液后测试间隔时间有密切的关系;相同浓度的间歇组的MHSR显著高于连续组(图4)。相同剂量间歇组和连续组的MH积累值是相同的,但MH在体内浓度峰值的波动存在差异。连续组大鼠体内MH浓度维持在一个比较稳定的水平上,而间歇组体内MH浓度呈周期性波动。MH的半衰期为2-3 h[11],假设MH浓度为50 mg#kg^{-1},每天摄入的MH为5 mg#kg^{-1},MH的吸收率相等并恒定为100%,连续组和间歇组的饮水量均恒定在每天每只100 ml#kg^{-1},则理论值为:连续组MH浓度稳定在0.74 mg#kg^{-1};间歇组MH浓度最高峰为2.59 mg#kg^{-1},最低峰为0.09 mg#kg^{-1}。根据计算结果,间歇组与3.5倍浓度的连续组体内MH浓度最大值相等。提高连续组摄入MH的浓度为间歇组的3.5倍后,两组体内MH浓度最大值相当。但实验结果表明,每天5 mg#kg^{-1}连续组MHSR显著性低于每天1.5 mg#kg^{-1}间歇组($P < 0.05$);每天15 mg#kg^{-1}连续组显著性低于每天5 mg#kg^{-1}间歇组。所以MHSR不是由反复作用的MH浓度时间积累值决定,也不是由体内MH浓度最大值决定。间歇组和连续组的主要不同在于:间歇组大鼠需要经历对MH的满足-渴求-满足的循环过程。在这个过程中,动物的成瘾相关脑区(MLDS等[12])可能在反复的正性强化和负性强化的作用下发生一些导致药物依赖的适应性变化。在这个变化过程中,反复的负性强化不可缺少。

如同食物或者饮水一样,药物成瘾是一个动机改变的过程。在本实验中,大鼠对BH苦味的回避是动物的本能反应,味觉厌恶性CTA更是动物生存的基础之一。大鼠味觉神经元投射到味觉皮层、前脑的终纹、杏仁核和下丘脑,这些系统参与摄食摄水行为以及情绪反应的调节。药物成瘾与简单的食物、水、性、电击等强化导致的行为改变有所不同的是,药物成瘾表现为反复的复发和难以控制和逆转的强烈觅药动机,这包含着情绪和动机甚至认知的改变。许多实验证据表明:与情绪和动机密切相关的中脑多巴胺系统(MLDS)中的杏仁核和伏隔核是药物成瘾的关键脑区[13,14]。正是因为这种动机和情绪的改变才是药物成瘾成为一个难以逆转的生理和心理改变过程。

4 参考文献

1 Robbins TW, Everitt BJ. Drug addiction: bad habits add up. Nature, 1999, 398: 567-570.

2 Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. Annu Rev Neurosci, 1995, 18: 463-495.

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

3 Arroyo M, Markou A, Robbins TW, et al. Acquisition, maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration under a second- order schedule of reinforcement in rats: effects of conditioned cues and continuous access to cocaine. Psychopharmacology, 1998, 140: 331- 344.
4 Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. Science, 1997, 278(5335): 58- 63.
5 Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science, 1997, 278(5335): 52- 58.
6 Olmstead MC, Parkinson JA, Miles FJ, et al. Cocaine- seeking by rats: regulation, reinforcement and activation. Psychopharmacology, 2000, 152: 123- 131.
7 Steward J. Pathways to relapse: the neurobiology of drug and stress- induced relapse to drug- taking. J Psychiatry Neurosci, 2000, 25: 125- 136.
8 Ahil H, Watson SJ, Young E, et al. Endogenous opioids: biology and function. Annu Rev Neurosci, 1984, 7: 223- 255.
9 Li JH, Lin LF. Genetic toxicology of abused drugs: a brief review. Mutagenesis, 1998, 13(6): 557- 565.
10 Sakai N, Yamamoto T. Conditioned taste aversion and c- fos expression in the rat brainstem after administration of various USs. Neuroreport, 1997, 8: 2215- 2220.
11 Spanagel B, Stohr T, Barden N, et al. Morphine- induced locomotor and neurochemical stimulation is enhanced in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function. J Neuroendocrinol, 1996, 8(2): 93- 97.
12 Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol Sci, 1992, 13: 177- 184.
13 Altman J, Everitt BJ, Glautier S, et al. The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. Psychopharmacology, 1996, 125: 285- 345.
14 隋 南, 陈 晶. 药物成瘾的脑机制及其研究进展. 心理学报, 2000, 32: 235- 240.

REINFORCEMENT OF MORPHINE ON SELECTIVE DRINKING MOTIVATION IN RATS

TAN Beiping, CHEN Jing, YANG Xiaoyan, SUI Nan
(Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100101)

ABSTRACT Objective: To study the effects of morphine on selective drinking behavior of rats. Method: Berberine- morphine solution(BH- MH) was administered to rats either continuously or intermittently to set up a model. The ratio of morphine selecting (MHSR) in front of BH- MH and water was the index in the test. The rats were tested once every three days for 2 weeks. After 20 days, the morphine- sucrose solution was given before the test to observe the intervention. Result: The MHSR increased significantly 12 hours after BH- MH solution taken. Exposure of morphine before test could decrease the MHSR dose- dependently. Conclusion: Morphine could reinforce significantly the morphine drinking motivation, which was related to drug- taking schedule.

KEY WORDS morphine; addiction; motivation; drinking water behavior

收稿日期: 2001- 01- 02
修稿日期: 2001- 07- 13

[动态]

吸烟是老年黄斑变性的重要因子

澳大利亚国立大学流行病学公共卫生中心 Smith 进行的一般人群眼病研究发现, 吸烟是老年黄斑变性的重要危险因子。(来源: Ophthalmol 108: 697)

同不吸烟者相比, 以前吸过烟或目前吸烟者的老年黄斑变性的发病率高, 美国眼科学会发言人 Sternberg Jr 医师说, 本研究再次支持历来的研究成果, 确认吸烟同黄斑变性发病有关。至于老年黄斑变性发病原因还应从基因方面鉴定。(来源: 2001 Doctors Guide. com. 资料整理: 洪剑霞)

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