

[论著]

# 皮质酮对吗啡条件性位置偏爱及条件性精神运动获得的影响<sup>\*</sup>

李勇辉 郑希耕 罗小景 杨晓燕 隋南<sup>\*\*</sup>

(中国科学院心理研究所心理健康重点实验室,中国科学院研究生院,北京,100101)

**摘要** 目的:研究皮质酮作用下吗啡条件性位置偏爱(CPP)及条件性精神运动的变化趋势及其可能机制,为探讨应激、环境线索诱发复吸的机制提供基础。方法:32只SD大鼠分成4组。训练2d,1次药物匹配训练(吗啡2mg·kg<sup>-1</sup>,皮质酮5mg·kg<sup>-1</sup>,ip,提前20min注射),1次生理盐水训练。观察训练前后大鼠在伴药侧停留的时间,急性给药后的运动及条件性精神运动的变化。结果:(1)吗啡组训练后在伴药侧停留的时间显著长于对照组( $P < 0.01$ ),皮质酮吗啡组、皮质酮组与对照组比较差异无显著性( $P > 0.05$ );(2)在50、60min时皮质酮吗啡组的急性精神运动显著大于吗啡组和对照组( $P < 0.01$ );(3)皮质酮吗啡组大鼠的条件性精神运动显著大于对照组、吗啡组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。结论:5mg·kg<sup>-1</sup>的皮质酮显著抑制吗啡CPP的获得,但促进吗啡条件性精神运动的获得以及急性精神运动。CPP与条件性精神运动获得的机制可能存在差异。

**关键词** 皮质酮;吗啡;条件性位置偏爱;条件性精神运动

## EFFECTS OF CORTICOSTERONE ON MORPHINE - INDUCED CONDITIONED PLACE PREFERENCE AND CONDITIONED LOCOMOTION ACTIVITY

LI Yonghui, ZHENG Xigeng, LUO Xiaojing, YANG Xiaoyan, SUI Nan

(Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, CAS, Beijing, 100101)

**ABSTRACT** *Objective*: To investigate the effect of corticosterone on morphine - induced CPP and conditioned locomotion activity in order to provide the foundation for exploring the mechanism of stress - and cue - induced relapse. *Methods*: 32 male SD rats were divided into 4 groups, and trained once a day for two days with drug (morphine, corticosterone) and saline in an alternate sequence. Corticosterone (5 mg·kg<sup>-1</sup>, ip) was administered 20 minutes prior to morphine (2 mg·kg<sup>-1</sup> ip) training. Time spent on drug - paired compartment was recorded, and locomotor activity was recorded immediately after morphine administration and saline challenge. *Results*: (1) Compared with control group, rats treated with morphine spent more time in drug - paired compartment after training ( $P < 0.01$ ); no difference between control group and corticosterone/morphine - treated rats ( $P > 0.05$ ); (2) In the last twenty minutes, corticosterone increased the acute psychomotor activity of morphine - treated rats ( $P < 0.05$ ); (3) Corticosterone increased the conditioned psychomotor activity of morphine - treated rats ( $P < 0.01$ ). *Conclusion*: Corticosterone (5 mg·kg<sup>-1</sup> ip) inhibited the acquisition of morphine - induced CPP, but facilitated the acquisition of morphine - induced conditioned locomotor activity and acute psychomotor activity. The mechanism of CPP may be different from that of conditioned locomotor activity.

**KEY WORDS** corticosterone; morphine; conditioned place preference; conditioned locomotor activity

<sup>\*</sup>本研究受国家重点基础研究发展计划(973计划,2003CB515404)、国家自然科学基金重点项目(30230130,30170324)、中科院知识创新工程项目(KSCX2-SW-204-02)资助

<sup>\*\*</sup>通讯作者: E-mail: Suin@psych.ac.cn, Tel: (010) 64850858

奖赏与精神运动兴奋性是成瘾药物的重要行为学特性,成瘾药物与环境线索结合后,单独呈现该线索便能产生条件性奖赏及条件性精神运动<sup>[1]</sup>。有关条件性奖赏与条件性精神运动的神经机制尚不明确。应激是影响药物成瘾的重要环境因素,应激不

仅促进成瘾药物的急性精神运动以及精神运动敏感化,也能促进成瘾药物的奖赏效应<sup>[2,3]</sup>。但应激状态下条件性奖赏与条件性精神运动的变化以及二者之间关系的研究未见报道。自然戒断后环境线索、应激均能诱发复吸和药物渴求<sup>[4]</sup>。皮质酮的合成、释放增加是急性应激的主要反应,因此,研究皮质酮对条件性奖赏以及条件性精神运动的作用有助于探索应激和条件信号诱发药物渴求的机制。本研究用一次匹配 CPP 模型观察急性皮质酮注射对吗啡条件性奖赏与条件性精神运动获得的影响,探讨条件性精神运动与条件性奖赏是否具有共同的神经机制,以及应激状态下二者的变化趋势和相互关系,为探讨应激、线索诱发复吸的机制提供基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与分组

40 只 SD 大鼠,初始体重 250 - 300 g(购自中国科学院遗传研究所实验动物中心,许可证号:199036)。动物在 50 cm × 22.5 cm × 30 cm 的不锈钢笼中群居(每笼 8 只)饲养,自由饮水、进食。光周期为 7:00 - 19:00,实验在光周期完成(9:00 - 18:00)。实验室温度控制在 20 - 22℃,相对湿度为 40%左右。实验分为对照组、吗啡组、皮质酮组以及皮质酮吗啡组。CPP 基值测试 8 只动物停留时间低于或高于总时间(900 s)30%剔除。最终每组动物数均为 8 只。

### 1.2 实验装置

CPP 测试箱,80 cm × 40 cm × 36 cm 黑色有机玻璃箱,中间有隔板将箱体分成相等的两部分。一侧为四壁黄色竖条纹,光滑底面;另一侧四壁无条纹,栅格底面。摄像跟踪系统自动记录停留时间和运动距离。

### 1.3 药物与给药程序

盐酸吗啡(青海制药厂生产,批号:20020201),生理盐水(NS)溶解,ip 给药,剂量为 2 mg kg<sup>-1</sup>;皮质酮(Sigma 公司提供,批号:95H0092),无水乙醇溶解,然后用 NS 稀释至 5 mg ml<sup>-1</sup>,ip 给药,剂量为 5 mg kg<sup>-1</sup>。吗啡、NS 及皮质酮的给药容量均为 1 ml kg<sup>-1</sup>。训练时皮质酮提前 20 min 注射,然后注射吗啡。

### 1.4 CPP 测试程序

CPP 测试分 3 阶段完成,首先进行自然位置偏爱倾向筛查,分 3 d 进行,d1 适应 2 次,适应时抽出两侧箱体中间的隔板,大鼠在箱内自由活动 15 min,熟悉环境,不记录其在两侧箱体的停留时间。d2、3

分别测试一次自然偏爱倾向,记录其在两侧箱体的停留时间。以 2 次测试的平均值作为基值。根据基值剔除停留时间小于 270 s 或大于 630 s 的动物。第 2 阶段为吗啡条件训练阶段,分 2 d 进行,每天训练 1 次,吗啡、NS 训练先后次序平衡。本实验采用对抗平衡操作程序,首先,根据基值将每组大鼠分成条纹侧停留时间大于 450 s 和小于 450 s 的两部分,然后再将基值低于、高于 450 s 动物随机分成两半,一半在条纹侧进行吗啡训练,另一半在无条纹侧进行吗啡训练。条件化训练时,插上箱体中间的隔板,吗啡组和对照组动物注射吗啡(2 mg kg<sup>-1</sup>)或 NS 后立即放入箱内,皮质酮吗啡组动物提前 20 min 注射皮质酮(5 mg kg<sup>-1</sup>),然后注射吗啡立即放入箱内,皮质酮组动物注射皮质酮 20 min 后放入箱内,每次训练时间均为 60 min。第 3 阶段为 CPP 测试阶段,测试前大鼠 ip NS,抽出箱体中间的隔板,大鼠在箱内自由活动 15 min,记录大鼠分别在两侧箱体的停留时间。以条件训练前后吗啡侧的停留时间差值(shift 值)作为统计指标。

### 1.5 急性及条件性精神运动测试程序

CPP 条件训练过程中,记录 60 min 内吗啡训练侧大鼠的运动距离,即为急性精神运动。条件性精神运动在 CPP 测试后 d2 进行,测试前大鼠 ip NS,立即放入吗啡训练侧,插上箱体中间隔板,记录 60 min 内大鼠的运动距离,并以 10 min 为一个时间段考察不同时段运动的变化。

### 1.6 数据统计

训练前后伴药侧停留时间的变化采用单因素方差分析(one-way ANOVA),条件性精神运动、急性精神运动考察不同时段运动的变化,采用二因素重复测量方差分析。

## 2 结果与分析

### 2.1 皮质酮对吗啡 CPP 获得的影响

单因素方差分析表明,各组大鼠条件性训练前后伴药侧停留时间差值差异有显著性( $F(3,27) = 3.244, P < 0.05$ )。多重比较表明,吗啡组训练后在伴药侧停留的时间显著大于对照组( $P < 0.01$ );皮质酮吗啡组、皮质酮组与对照组比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。说明经过一次训练吗啡组能形成显著的 CPP,而皮质酮及皮质酮吗啡组不能形成显著的 CPP。

### 2.2 皮质酮对条件性精神运动的影响

如图 1,二因素方差分析结果表明,组间变量主效应显著( $F(3,27) = 3.640, P < 0.05$ ),多重比较

后,皮质酮吗啡组大鼠的运动显著大于对照组和吗啡组 ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。“时间段”主效应显著 ( $F(5, 135) = 85.342, P < 0.01$ ),二者交互作用显著 ( $F(15, 135) = 2.580, P < 0.01$ )。简单效应分析表明,第1、2时段各组大鼠运动差异有显著性 ( $F(3, 27) = 6.47, F(3, 27) = 8.540, P < 0.01$ ),第3、4、5、6时段各组大鼠运动差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。以上结果说明皮质酮促进吗啡的条件性精神运动,促进作用主要表现在第1、2时间段。

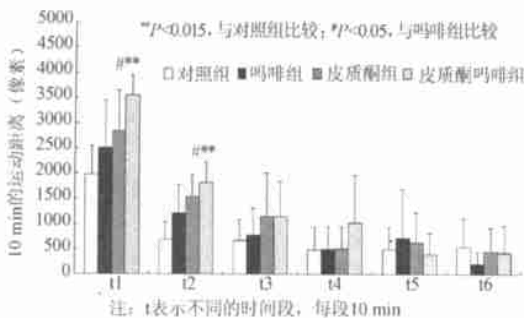


图1 皮质酮对吗啡条件性精神运动的影响

### 2.3 皮质酮对急性精神运动的影响

单方差分析结果表明,组间变量主效应显著 ( $F(3, 27) = 4.866, P < 0.01$ )。多重比较表明,皮质酮吗啡组大鼠 60 min 的总运动显著大于对照组 ( $P < 0.01$ ),但与吗啡组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。吗啡组与对照组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。二方差分析结果表明(见图2)，“时间段”主效应显著 ( $F(5, 135) = 15.580, P < 0.01$ );二者交互作用显著 ( $F(15, 135) = 3.870, P < 0.01$ )。第1、2、3时间段各组运动差异无显著性 ( $P > 0.05$ ),第4、5、6时间段各组运动差异有显著性 ( $P < 0.01$ )。第5、6时间段皮质酮吗啡组大鼠的运动显著大于吗啡组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。以上结果表明皮质酮促进吗啡的急性精神运动效应,但对初次注射吗啡后起始阶段的(前30 min)运动抑制作用无明显影响。

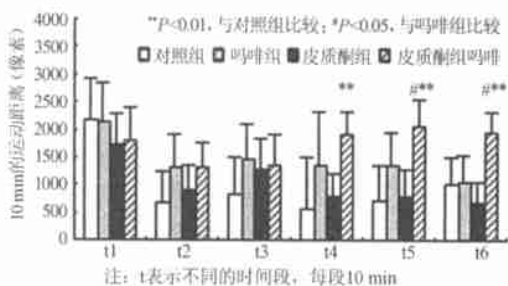


图2 皮质酮对吗啡急性精神运动的影响

### 3 讨论

条件性位置偏爱和条件性精神运动是成瘾药物的行为效应与特定环境线索相连接产生的情境条件反射(context conditioning),二者的大小受两种因素的制约,一是药物与环境匹配时个体的学习能力,二是药物产生的行为效应的强弱。本实验结果表明,急性注射皮质酮抑制吗啡 CPP 的获得,促进急性精神运动以及条件性精神运动的获得。由此可推测二者的神经机制可能存在差异<sup>[5]</sup>。Therese 等发现条件性精神运动与条件性奖赏个体差异的变化趋势不一致,新颖环境中先天运动存在显著性差异的大鼠对可卡因的 CPP 没有显著性差异,而在条件性精神运动方面差异有显著性<sup>[6]</sup>。以上结果与本实验的结果一致,说明条件性奖赏与条件性精神运动的神经机制可能存在一定差异。

皮质酮抑制吗啡 CPP 的一种可能是该剂量的皮质酮损害了个体的学习能力,二是皮质酮抑制吗啡的奖赏效应,研究表明,皮质酮对学习记忆的影响存在剂量特异性,低到中等剂量的皮质酮促进学习记忆,高剂量的皮质酮损害记忆<sup>[7]</sup>。ip 5 mg·kg<sup>-1</sup>皮质酮 30 min 后血浆皮质酮的浓度为 400 ng·ml<sup>-1</sup>左右<sup>[8]</sup>,而研究表明血浆皮质酮达到 400 ng·ml<sup>-1</sup>的急性应激损害大鼠的一次性被动回避学习<sup>[9]</sup>;皮质酮对学习记忆的影响也存在模型特异性,但皮质酮对大鼠 CPP 模型学习记忆影响未见报道。一次性被动回避学习(负强化学习)和 CPP(正强化学习)都属于强化学习,因此可以推测急性一次注射该剂量的皮质酮可能损害大鼠的 CPP 学习能力。

吗啡 CPP 被抑制的另一种可能是该剂量的皮质酮降低吗啡的奖赏效应,但研究表明皮质酮通过增加中脑边缘多巴胺系统 DA 的释放促进成瘾药物的奖赏效应,并且应激水平的皮质酮本身具有奖赏作用<sup>[10]</sup>。另外,内源性阿片系统参与 HPA 轴的负反馈调节,急性注射皮质酮导致内源性阿片肽(以内啡肽为主)释放增加,阿片受体敏感性增强<sup>[11]</sup>。因此,这种状态下吗啡的奖赏效应应该增加,皮质酮不太可能降低吗啡的奖赏效应。吗啡 CPP 的获得受抑制可能是学习能力损害程度超过奖赏效应增加程度造成的。

皮质酮促进吗啡的条件性精神运动存在几种可能,一是该剂量皮质酮促进个体的学习能力;二是皮质酮促进吗啡的急性精神运动效应。本研究结果表明皮质酮显著促进吗啡的急性精神运动兴奋性,与 Thomas、Deroche 等的研究结果一致<sup>[12,13]</sup>,证实 ip 5

mg · kg<sup>-1</sup> 的皮质酮能促进吗啡的精神运动效应。皮质酮对学习记忆的作用具有剂量依赖性和模型特异性。血浆皮质酮水平为 400 ng · ml<sup>-1</sup> 左右 (ip 5 mg · kg<sup>-1</sup> 皮质酮或高强度的急性应激程序) 损害一次性被动回避学习和空间学习<sup>[9,14]</sup>, 但促进眨眼条件反射等联合式学习<sup>[14]</sup>, 而有关皮质酮对条件性精神运动模型学习的影响未见报道。研究表明, 低到中度激活 GR 促进学习记忆, 高度激活则损害学习记忆; 而 GR 的激活程度与奖赏或精神运动兴奋性成正比, GR 高度激活促进精神运动效应。因此, 更大的可能是该剂量的皮质酮对吗啡急性精神运动的促进作用能抵消对学习能力的损害, 进而加强环境线索与精神运动的联结促进条件性精神运动。

由此可知, 相同剂量皮质酮作用下 CPP 与条件

性精神运动变化趋势的分离, 可能的原因有二, 一是皮质酮对学习的影响具有模型特异性, 促进条件性精神运动的学习, 抑制 CPP 的学习, 条件性精神运动与 CPP 的机制可能存在一定差异, 至少是在皮质酮的作用下二者机制不同。但仍需实验进一步证实。二是皮质酮作用下吗啡的精神运动效应的信号作用大于奖赏效应的信号作用, 即使学习能力部分受到抑制, 但信号足够强仍然能与环境线索联结产生条件性精神运动, 而吗啡的奖赏效应与环境线索不易建立联结产生 CPP。尽管自身给药实验证明皮质酮能够促进奖赏效应, 可能是奖赏的增加程度不足以对抗学习能力的损害, 所以不能形成 CPP。具体原因有待实验进一步证实。

#### 4 参考文献

- 1 Stewart J, de Wit H, Eikelboom R. Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self - administration of opiates and simulants [J]. *Psychol Rev*, 1984, 91(2): 251 - 268
- 2 Piazza PV, Rouge - Pont F, Deroche V, et al. Glucocorticoids have state - dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(16): 8716 - 8720
- 3 Marinelli M, Piazza PV. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs [J]. *Eur J Neurosci*, 2002, 16(3): 387 - 394
- 4 O'Brien CP, Childress AR, McLellan AT, et al. Classical conditioning in drug - dependent humans [J]. *Ann NY Acad Sci*, 1992, 654: 400 - 415
- 5 Kosten TA, Miserendino MJ. Dissociation of novelty - and cocaine - conditioned locomotor activity from cocaine place conditioning [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998, 60(4): 785 - 791
- 6 Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies [J]. *Brain Res Rev*, 1997, 24(1): 1 - 27
- 7 Deroche V, Piazza PV, Le Moal M, et al. Social isolation - induced enhancement of the psychomotor effects of morphine depends on corticosterone secretion [J]. *Brain Res*, 1994, 640(1 - 2): 136 - 139
- 8 Klennerova V, Jurcovicova J, Kaminsky O, et al. Combined restraint and cold stress in rats: effects on memory processing in passive avoidance task and on plasma levels of ACTH and corticosterone [J]. *Behav Brain Res*, 2003, 142(1 - 2): 143 - 149
- 9 Piazza PV, Deroche V, Diminiere JM, et al. Corticosterone in the range of stress - induced levels possesses reinforcing properties: implications for sensation - seeking behaviors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(24): 11738 - 11742
- 10 McEwen BS. Stress and the aging hippocampus [J]. *Front Neuroendocrinol*, 1999, 20(1): 49 - 70
- 11 Stohr T, Almeida OF, Landgraf R, et al. Stress - and corticosterone induced modulation of the locomotor response to morphine in rats [J]. *Behav Brain Res*, 1999, 103(1): 85 - 93
- 12 Deroche V, Piazza PV, Casolini P, et al. Stress - induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depend on stress - induced corticosterone secretion [J]. *Brain Res*, 1992, 598(1 - 2): 343 - 348
- 13 De Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long - term spatial memory [J]. *Nature*, 1998, 394(6695): 787 - 790
- 14 Shors TJ, Weiss C, Thompson RF. Stress - induced facilitation of classical conditioning [J]. *Science*, 1992, 257(5069): 537 - 539

收稿日期: 2003 - 11 - 21

修回日期: 2004 - 02 - 31