

痛信号对痛反应阈和脑内去甲肾上腺素 与5-羟色胺含量的影响

汤慈美 林文娟 孙丽华

(中国科学院心理研究所)

有关情绪活动与单胺类神经介质关系的研究已有很多报道。在人身上进行的研究表明,人在情绪激动时尿中排出的儿茶酚胺及其代谢产物即增多^[1,2]。动物实验中,发现动物在急性应激、伪怒等情况下脑内单胺类神经介质尤其是儿茶酚胺也有一定变化。多数研究表明,在急性应激状态时动物脑内去甲肾上腺素含量降低^[3,4]。本文试图通过用大白鼠建立痛条件反射的方法,使动物处于某种情绪状态下,探索其对痛反应阈(以下简称痛阈)及脑内单胺类神经介质含量的影响。

一、方 法

选用体重 300~400 克左右的雄性大白鼠 68 只为实验对象。分为两组,其中 38 只为实验组,30 只为对照组。

痛条件反射建立方法:

将鼠装入特制的大白鼠固定笼内,以闪光为条件刺激物,闪光频率为 2 次/秒,持续 7 秒钟。在大白鼠左后脚掌处用 57-9A 型电子疼痛刺激仪(北京航空学院五七工厂生产)给 1 毫安方波电刺激为非条件刺激物,以大白鼠在闪光后明显的嘶叫为阳性条件反应。产生阳性条件反应后仍给电击强化。两次条件刺激的间隔为 1~3 分。每个实验日连续给 10—15 次刺激,每只动物做 8 个实验日。少数动物做了 9—14 个实验日。

在第六个实验日时,在做条件反射实验前先测基础痛阈。测痛方法为用上述电子疼痛刺激仪给成串方波电刺激作为痛刺激,波宽 5 毫秒,频率 100 次/秒,串长 1 秒,串间间隔 4 秒。以引起动物连续两次嘶叫的电流值为痛反应阈。共测 5 次。测完基础痛阈后如上述方法给闪光 7 秒,不予电击强化,动物安静后立即再测痛阈,共测 3~4 次。最后一个实验日时,在 15 分钟内给 8 次闪光,均不予以电击强化,第八次闪光后立即断头取脑,测定其脑内去甲肾上腺素,5-羟色胺与 5-羟吲哚乙酸含量。

对照组动物也一样在特制的固定笼内每天接受 15 次闪光,除不予以电击强化外,其余与实验组同。

1. 脑组织分区方法 大白鼠断头处死立即取脑,用冰生理盐水洗去血液,用干净滤纸吸干后即置 -6℃ 冰箱内冰冻 1 小时后进行分区。将脑分为大脑皮层、海马和脑干三部分。在下丘后缘和桥脑前缘间切断,再在视交叉水平作冠状切,前后脑片均弃去不要,留下中段脑片

本文 1978 年 11 月 25 日收到。

分离出大脑皮层(将残余尾核分离出,弃去不要)及海马,其余部分为脑干(包括间脑及中脑),将两只动物的脑合并称重。

2. 神经介质的测定方法 去甲肾上腺素(NE),5-羟色胺(5-HT)及其代谢产物5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)用酸性正丁醇从脑组织中提取后^[5],基本上按 Shellenberger 等^[6]的方法测定 NE 含量,按 Curzon^[7] 等邻苯二甲醛法测定 5-HT 和 5-HIAA 的含量。

二、结 果

1. 痛信号对大白鼠痛反应阈的影响 实验组动物共38只,在实验过程中一般在第二、第三个实验日起即可见到痛信号(闪光)本身就引起了大部分实验动物明显的嘶叫反应。其中在第5个实验日前阳性条件反应已占80%以上者(即在15次痛信号后,最多只有二次未发生嘶叫反应)有26只动物,占68.4%。第7个实验日前阳性条件反应占80%以上者有29只动物,占73.6%。个别动物甚至到第10个实验日时仍然未出现一次明确的阳性条件反应。

在第6个实验日,实验组动物在测基础痛阈前对闪光有嘶叫反应者共有26只动物。痛信号对痛阈的影响见表1。

表1 痛信号对大白鼠痛阈的影响

		动物数	基础痛阈(毫安)	闪光后痛阈(毫安)	痛阈变动%
实验组	阳性反应组	26	0.074±0.011	0.086±0.018	16.0
	阴性反应组	12	0.133±0.024	0.152±0.023	14.3
对照组		30	0.104±0.014	0.110±0.015	5.7

注: 痛阈值为均数±标准误。

由表1可见,无论实验组或对照组,以及实验组中无论对痛信号有嘶叫反应或无嘶叫反应,闪光后的痛阈比基础痛阈均略有升高。实验组闪光后痛阈的升高似比对照组更为明显些,但它们间的差异并无统计学意义。由此可见,在本实验条件下,痛信号对大白鼠痛阈并无明显影响。

表2 痛信号对大白鼠不同脑区内 NE 含量的影响

部 位	组 别		样 品 数	含量 毫微克/克新鲜组织	P 值
大脑皮层	对 照 组		14	301±17	
	实验组	1	9	338±16	>0.05
		2	7	382±23	>0.05
脑 干	对 照 组		14	551±27	
	实验组	1	9	685±43	<0.01
		2	8	614±42	>0.05
海 马	对 照 组		11	427±27	
	实验组	1	8	424±25	>0.05
		2	8	377±20	>0.05

注: 含量值为均数±标准误。下同。

2. 痛信号对大白鼠不同脑区内 NE、5-HT 和 5-HIAA 含量的影响 根据在处死日动物对闪光发生嘶叫反应的情况,我们将实验组分为两组,实验组 1 共有 20 只动物,其嘶叫反应发生率平均在 70% 以上,其中 10 只动物为 100% (即 8 次闪光后每次均有嘶叫反应)。实验组 2 共 18 只动物,嘶叫反应发生率平均在 10% 以下,其中未发生过一次嘶叫反应者有 12 只动物。痛信号对大白鼠不同脑区内 NE 含量的影响见表 2。

从表 2 可以见到大白鼠大脑皮层和海马内 NE 的含量,对照组与实验组 1、实验组 2 相比均无显著差别;但在脑干内,实验组 1 NE 含量却高于对照组,且有显著差异($P < 0.01$)。实验组 2 与对照组相比无明显差异。

痛信号对大白鼠不同脑区内 5-HT 和 5-HIAA 含量的影响见表 3、表 4。

从表 3、表 4 可以看到,实验组 1、实验组 2 与对照组相比,无论是 5-HT 还是 5-HIAA、三个脑区内均无显著差异。

表 3 痛信号对大白鼠不同脑区内 5-HT 含量的影响

部 位	组 别		样 品 数	含量 毫微克/克新鲜组织	P 值
大 脑 皮 层	对 照 组		14	404±24	
	实 验 组	1	8	393±21	>0.05
		2	7	391±30	>0.05
脑 干	对 照 组		14	813±33	
	实 验 组	1	9	786±34	>0.05
		2	8	898±81	>0.05
海 马	对 照 组		11	465±27	
	实 验 组	1	8	412±26	>0.05
		2	7	517±41	>0.05

表 4 痛信号对大白鼠不同脑区内 5-HIAA 的影响

部 位	组 别		样 品 数	含量 毫微克/克新鲜组织	P 值
大 脑 皮 层	对 照 组		14	514±20	
	实 验 组	1	8	497±22	>0.05
		2	7	513±27	>0.05
脑 干	对 照 组		13	901±26	
	实 验 组	1	9	914±37	>0.05
		2	7	908±78	>0.05
海 马	对 照 组		11	613±37	
	实 验 组	1	7	555±43	>0.05
		2	8	628±44	>0.05

三 讨 论

在情绪、应激与脑内单胺类神经介质关系的研究中,大多数用电击造成的动物模式往往避

免不了电击本身的效应。本实验则采用痛条件反射来造成某种情绪状态。实验过程中可见到在第二、三个实验日时痛信号本身即可引起大部分实验动物明显的嘶叫反应。在未给痛刺激强化前,动物对痛信号产生的这种反应,我们认为可能是反映了痛信号所引起的情绪成分。由于在测定动物脑内单胺类神经介质的当日,只给动物以痛信号而不予以电击强化,这样所测结果就更多地反映了痛信号引起的情绪成分与脑内单胺类神经介质的关系,而避免了电击引起的疼痛和神经肌肉活动等所造成的影响。

本实验的结果表明,痛信号所引起的情绪反应对痛阈并无明显影响。与脑内 5-羟色胺含量也无明显关系。在大量有关疼痛与脑内单胺类神经介质关系的研究中^[6],比较一致的看法是单胺类神经介质中以 5-HT 与疼痛的关系最为密切。脑内 5-HT 含量的增加可能有助于提高痛阈。脑内 NE 含量与疼痛的关系,则因实验结果规律性差,尚难作出明确结论。本实验中无论是实验组 1,还是实验组 2,与对照组相比,脑内 5-HT 和 5-HIAA 的含量均无显著差异。这表明痛信号未能引起 5-HT 系统含量的明显改变。这一结果与痛信号对痛阈无明显影响是一致的。

有趣的是,痛信号虽未引起痛阈的明显改变,但对痛信号产生阳性反应的实验动物,脑干内 NE 含量却显著增加了。虽然所有实验动物几乎每天受到电击强化,但这种慢性电击并不是 NE 含量增加的原因,因为对痛信号发生阴性反应的实验组 2 的动物,其 NE 含量并未发生明显变化。许多研究表明^[3,4,9,10],急性与慢性应激状态下的动物,其脑内 NE 的合成、更新、释放、分解是不同的。一般急性应激时动物脑内 NE 含量减少,而慢性应激时 NE 含量无明显变化。如 Zigmond 等^[11]和 Ritter^[12] 等分别给大白鼠连续 4 天和 14 天的足电击,均未见到动物脑内 NE 含量的明显变化。我们认为实验组 2 的动物与慢性应激状态有类似之处,而实验组 1 动物脑干内 NE 含量的增加显然是与痛信号所引起的情绪反应有关。

去甲肾上腺素在脑内许多部位都存在,比较高的浓度是集中在脑干,其中尤以下丘脑内含量最高。下丘脑是整合与情绪反应有关的各种生理活动的部位。实验证明下丘脑的一些部位受到刺激或损毁时,动物发生类似发怒或惊恐时所出现的反应^[13]。因此,实验组 1 动物其脑干内 NE 含量的增加,是否意味着痛信号产生的情绪反应与下丘脑 NE 神经元的激活有关,这还有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Schildkraut, J. J. et al., *Science*, **156** (1967), 21—30.
- [2] Frankenhaeuser, M., *Brain Res.*, **31** (1971), 241—262.
- [3] Bliss, E. L. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **164** (1968), 122—134.
- [4] Corroll, M. N., et al., *Life Science*, **7** (1968), 107—112.
- [5] Miller, F. P. et al., *Biochem. Pharmacol.*, **19** (1970), 435—442.
- [6] Shellenberger, M. K. et al., *Analyst Biochem.*, **39** (1971), 356—372.
- [7] Curzon, G. et al., *Brit. J. Pharmacol.*, **39** (1970), 653.
- [8] 任民峰、韩济生,医学参考资料, 1977, 10: 455—460.
- [9] Thierry, A. M. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **10** (1970), 139—142.
- [10] Thierry, A. M. et al., *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **163** (1968), 165—171.
- [11] Zigmond, M. J. et al., *J. Neuro-Vis. Relat.*, **31** (1970), 173—381.
- [12] Ritter, S. et al., *Fed. Proc.*, **35** (1976), 670.
- [13] Grossman, S. P., *Essentials of Physiological Psychology*, John Wiley and Sons, New York, 1973, 272—305.