氯丙嗪、氯丙嗪-苯丙胺颉颃作用对 猕猴学习和行为的影响

管林初

刘世熠

中国科学院心理研究所

中国科学院上海生理研究所

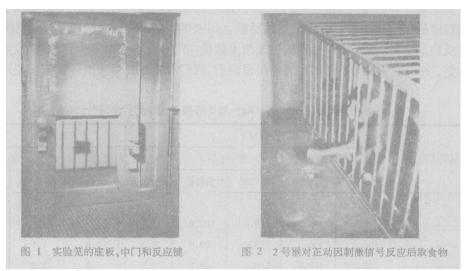
精神药物对学习和行为影响的实验研究,开始于氯丙嗪和二乙基麦角酰胺(LSD)的诞生^[11]。自从 1954 年首次报道氯丙嗪对精神病患者的疗效后^[26],精神药物对学习和行为影响的研究一直十分引人注意^[34]。早期的研究强调精神药物和学习的动机有关,因此以食物巩固为基础的正动因学习和以电击巩固为基础的负动因学习间,被认为存在本质差异^[31]。例如 Hecht, K. (1963)^[15] 曾报道氯丙嗪抑制大白鼠逃跑条件反射,而不影响食物条件反射; Ray, O. S. (1963)^[31] 也认为氯丙嗪主要抑制负动因学习。因此直至最近,氯丙嗪对学习影响的大部分研究均以负动因学习为基础,而对正动因学习的研究则较少^[33]。此外,直到目前为止,氯丙嗪对学习影响的大部分研究均在小白鼠^[4]。大白鼠^[13,18]、猫^[21,30]和鸽子^[1,25]等动物进行,而在猿猴的研究则较少^[20]。由于精神药物对学习和行为影响的研究明显存在着种族差异^[24],而猿猴和人类最为接近,且情绪行为的表现丰富^[29],因此在猕猴同时探讨氯丙嗪对正动因和负动因学习影响的研究,有可能得到关于氯丙嗪生理心理机制的若于新资料。

苯丙胺是一种典型的精神兴奋剂或抗抑制剂。大剂量苯丙胺能在人诱发拟精神分裂症的表现曾累见报道^[19],它在动物引起的"定型"(Stereotyped)行为,则迄今被认为是抗精神病或抗巴金森症新药的一个理想模型^[8,32]。已知氯丙嗪能阻断多巴胺受体和肾上腺素α受体^[16],而苯丙胺则具有间接刺激多巴胺受体的作用^[5,12],因此不少生化研究曾证明氯丙嗪和苯丙胺之间有颉颃作用,例如氯丙嗪具有对抗由苯丙胺引起的酪氨酸羟基酶活动的作用^[14]便是例举。从学习和行为的角度来分析,苯丙胺是否也具有对抗氯丙嗪的作用,也一直是国际间引人注意的一个问题^[1]。我们认为在猕猴探讨两者之间是否具有颉颃作用,无疑将对阐明上述问题有所帮助。

方 法

选择 2 只雄性猕猴为实验对象。自实验开始年龄均约为 3 岁,体重分别为 3.5 和 3.8 公斤。实验是在特殊建筑的隔音室 (385 × 250 厘米²) 内进行。它和主试操作室 (385 × 267 厘米²) 之间装有单向玻璃。 实验前对实验动物不禁食;实验时动物在实验笼中能自由活动。将实验笼 (105 × 68.5 × 75 厘米³) 分成大小相等的两个部分,正中设一个能自动开启的中门。在中门两侧分别各设一对正负动因反应键,以木制的圆球为正动因反应键;而长把为负动因反应键。因猿猴活动机灵,故在设计上有意避免由于动物的任意碰撞

和故意玩弄反应键而引起的触发反应,只有将反应键用一定的力向下向外拉动时,才能引起操作反应。笼底为电网板,主试通过调节器能从 0—100 伏任意调节电压。当底板通电的时候,铁笼的其余部位不带电(图 1)。食物台位于实验笼的正前方,台面下的食盘通过



控制系统能逐格转动。

以声、光分别作为正负动因刺激信号,它们均通过刺激信号转换器的控制而输出。当 声呈现时,拉圆反应键则信号消失、食盘转动,食物自动呈现(图 2)。

当光呈现时,拉长反应键则信号立即消失、中门自动开启。动物及时反应就能防御或避免电击。如在光呈现后5秒钟以内不作反应,便立即给于电击。若刺激呈现后15秒钟仍不反应,便终止刺激算作不反应。此外,我们在设计上也考虑了交叉反应的问题。如动物对正负动因作交叉反应,则信号不消失,并把它作为错误反应。

实验程序如下:

- (1) 先建立以声为信号, 拉圆反应键和食物强化为基础的正动因学习。每个实验单元分别将信号呈现 30 次, 以连续 3 个实验单元达到 70—80% 的正确反应率作为建立标准。
- (2) 再建立以光为信号,拉长反应键和50周交流电(0—100 伏)刺激强化为基础的负动因学习。同样,每个实验单元分别将信号呈现30次,以连续3个实验单元达到70—80%正确反应率作为建立标准。
- (3) 然后,将各15次声、光信号随机编排后,交替相继呈现,而同一信号连续出现最多不能超过3次。训练动物对不同信号作出正确反应,从而建立正负动因同时性学习"模型"。以连续3个实验单元达到75—80%的正确率作为建立标准。
 - (4) 待上述反应稳固建立后,以观察药物对动物行为的影响。
 - (5) 每隔7—10天,待正负动因学习达到程序"3"的标准后,再随机重复程序"4"。

结 果

我们对实验动物经过长时间的驯养后,它们的反应动作从不协调到协调,错误反应逐

渐减少,对正负动因刺激信号的正确反应率往往达到 90% 以上甚至 100%。待学习行为 稳固建立后,观察到药物对动物行为的影响如下:

0.1毫克/公斤氯丙嗪对猕猴的学习和其他行为无明显影响。0.2—0.3毫克/公斤氯丙嗪能使动物安静以及活动明显减少;此时,动物的正负动因学习行为在多数情况下均受到不同程度的影响(表 1, 2)。而且,两猕猴之间未见明显差异。对于负动因信号经常不作拉键反应。有时,信号呈现后便跳上笼架或猛推中门企图逃至对侧;而有时反应如常。有趣的是,在一次实验中,当负动因信号呈现后,我们观察到3号猴的一前肢慢慢地伸向长

观察次数	正确反应率(%)				反应时(秒)			
	给 药 前		给 药 后		给 药 前		给药后	
	正动因	负动因	正动因	负动因	正动因	负动因	正动因	负动因
0.1:								
1	100.0	97.6	100.0	100.0	1.0	1.2	1.2	1.7
2	100.0	100.0	100.0	100.0	1.1	3.0	1.1	3.6
3	100.0	100.0	100.0	100.0	0.9	1.4	1.0	1.1
合计	100.0	99.2	100.0	100.0	1.0	1.9	1.1	2.1
0.2:								
1	100.0	98.0	···		0.9	3.0	} 	
2	100.0	93.3	100.0	100.0	0.9	2.2	1.0	1.0
3	100.0	100.0		12.5	0.9	1.2		3.1
合计	100.0	97.1	33.3	37.5	0.9	2.1	1.0	2.1
0.3:						-		
1	100.0	96.2	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	94.4	1.2	1.8		2.7
2	100.0	100.0			0.9	1.2		
3	100.0	96.6	100.0	94.1	1.1	4.7	1.1	4.4
合计	100.0	97.6	33.3	62.8	1.1	2.6	1.1	3.6
对照						,		
1	100.0	100.0	100.0	100.0	1.1	3.9	1.3	4.0
2	100.0	100.0	100.0	100.0	1.1	2.6	1.2	4.0
3	100.0	100.0	100.0	100.0	0.9	1.4	0.9	1.5
合计	100.0	100.0	100.0	100.0	1.0	2.6	1.1	3.2

表 1 氯丙嗪(0.1--0.3mg/Kg)对2号接正、负动因"学习"行为的影响

反应键,一动也不动地扶着约有10多秒钟,但不作按键动作。对于正动因信号也常常不作按键反应。信号出现后常常大力摇笼或高声啼叫。当主试给食物时常常拒不接受,有时仅以头部前倾张口取食,甚至有时长时间将食物含在口腔中不吃。进一步观察表明,上述对正、负动因学习和其他行为的抑制现象在给药后 3一 4小时全部恢复。

	正确反应率(%)				反应时(秒)				
观察次数	给药前		给 药 后		给药前		给药后		
	正动因	负动因	正动因	负动因	正动因	负动因	正动因	负动因	
0.1					-				
1	100.0	93.6	100.0	80.0	1.1	1.9	1.5	1.7	
2	100.0	91.6	81.3	100.0	1.1	3.3	1.2	2.6	
3	100.0	100.0	100.0	100.0	1.1	1.2	1.0	0.8	
合计	100.0	95.1	93.7	93.3	1.1	2.1	1.2	1.8	
0.2									
1	97.8	95.5	6.7	26.7	1.8	2.6	6.0	2.7	
2	100.0	91.3		13.3	1.1	1.9		2.9	
3	100.0	100.0	33.3	100.0	0.9	1.1	1.3	1.0	
合计	99.3	95.6	13.3	73.3	1.3	1.9	3.7	2.2	
0.3									
1	93.3	82.1		66.7	1.4	3.9		2.3	
2	96.1	87.7	•••	20.0	1.1	2.7		8.4	
3	100.0	100.0	•••	6.7	0.9	1.0	•••	2.8	
合计······	96.5	90.0		31.1	1.1	2.5	•••	4.5	
对照									
1	97.6	91.1	100.0	93.3	1.2	2.8	1.9	1.1	
2	100.0	91.2	100.0	93.3	1.1	2.2	0.9	1.1	
3	97.6	100.0	93.7	100.0	1.0	0.8	0.8	0.8	
合计	98.4	94.1	97.9	95.5	1.1	1.9	1.2	1.0	

表 2 氯丙嗪 (0.1-0.3mg/kg) 对3号装正、负动因"学习"行为的影响

当氯丙嗪的剂量在0.5毫克/公斤以上时。动物出现安静和嗜睡。对于主试持棍威吓并不惊恐。在这种情况下,对声、光均不作拉键反应(图3,4)。有时,当光信号呈现时,便缓慢地爬上笼架躲避电击,而当光消失后,再回到笼底趴下。上述动作能多次重复出现。但随着剂量的增大,它们在笼底即使受到足够的电击时,也仍趴在原地不动。这些行为改变往往在24小时以后才逐步恢复。

我们在 2 号猴身上,研究了苯丙胺三种不同剂量 (0.25、0.5 和 5.0 毫克/公斤)对学习和行为的影响。在给药后 15—40 分钟以内反复观察,动物对正负动因信号的拉键反应全部消失。它们经常在笼内急剧奔跑或强烈摇笼,极度烦躁不安。特别是对负动因信号显得很惊恐,当负动因信号一出现便立即上跳至笼顶,信号消失后,又立即从笼顶下来。而正动因信号出现时,经常见到动物仍在笼底活动而不上逃。有趣的是,上述这些反应每每如此,反复出现。注射苯丙胺 (0.25 毫克/公斤)后 40 分钟,动物的学习和其他行为恢复



正常。

我们着重选择氯丙嗪 (0.2—0.3 毫克/公斤)和苯丙胺 (0.2 毫克/公斤)进行颉颃,进一步探索药物的颉颃作用对猴行为的影响。多次实验表明,当氯丙嗪剂量大于 0.5 毫克/公斤时,用苯丙胺 (0.5、1.0、2.5 毫克/公斤)颉颃,则动物行为未见改善,而当氯丙嗪剂量为 0.2—0.3 毫克/公斤时,用苯丙胺 (0.25 毫克/公斤)相颉颃,多次观察表明,2 号猴以氯丙嗪 (0.03 毫克/公斤)—苯丙胺 (0.25 毫克/公斤)和 3 号猴以氯丙嗪 (0.02 毫克/公斤)—苯丙胺 (0.25 毫克/公斤)时,动物的学习和其他行为和对照组完全一致,均比氯丙嗪单独用药时有极大改善(图 5,6)。

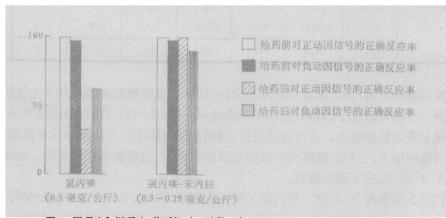


图 5 氯丙嗪和氯丙嗪-苯丙胺对 2 号黎正负动因刺激信号的正确反应率的影响

为了排除由于多次注射药物的操作过程可能会引起条件性反应,故本实验多次注射 等体积的生理盐水作对照观察。实验表明,注射前后动物对正负动因学习行为无差异(表 1,2),其他行为也完全一致。

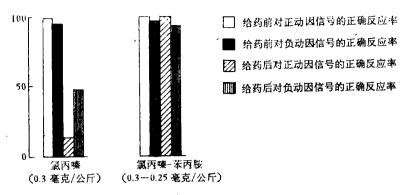


图 6 氯丙嗪和氯丙嗪-苯丙胺对 3 号猴正负动因刺激信号的正确反应率的影响

讨 论

本研究的结果表明,氯丙嗪对猕猴正动因学习和负动因学习的影响,的确未见前人^[15,31]所强调的本质差异。在本研究的条件下,0.1 毫克/公斤对正负动因学习均未见明显影响,0.2—0.3 毫克/公斤则对正负动因学习均产生不同程度的抑制,而 0.5 毫克/公斤以上则正负动因学习均完全消失。虽然少数作者^[3,23]曾报道氯丙嗪在若干种类动物可增进学习。但本研究的结果表明,就猕猴而言,氯丙嗪对学习的影响为抑制,并且这种抑制随剂量的增加而逐渐加深。值得指出的便是这和松鼠猴(Squirrel monkey)的研究结果^[7,22,27]是一致的,同时 Johanson,C. E. (1978)^[20] 也证明氯丙嗪的类似化合物奋乃静对猕猴正负动因学习的影响也均表现为抑制。

我们的研究不仅证明氯丙嗪对猕猴正负动因学习的影响未见本质差异,并且进一步表明精神药物对学习和行为的影响,主要和实验程序(schedule),非条件刺激的强化程度和学习任务的难易有关^[34]。例如本研究表明就未采取禁食制的猕猴来说,氯丙嗪对正动因学习行为的抑制明显较负动因为强。这说明氯丙嗪对学习的影响明显地和非条件刺激的强化程度有关,特别本研究所采用的负动因是"逃跑反应"(escape responses),不是"迴避反应"(avoidance responses),而不少研究曾证明氯丙嗪阻断前者的剂量要较后者高得多^[6,25]。综上所述,我们认为若概括地说氯丙嗪及其类似化合物对负动因学习的抑制较正动因学习为强,也未必是完全确切的^[20]。关于氯丙嗪抑制学习的机制,最早有所谓"恐惧减弱"(fear reduction)理论^[28]。最近 Ishikawa, K. 和 Saito, S. (1976)^[18]根据"记忆痕迹是和学习信息相联系的大分子化合物"的观点^[17],提出氯丙嗪可降低瞬时记忆的理论,但 Telner,J. I. 等(1976)^[33]则认为氯丙嗪抑制学习主要和减弱运动操作系统有关。我们认为氯丙嗪抑制学习的机制无疑是多因素的,但其本质则和生化过程有关^[21,35]。

有趣的是我们在猕猴的学习研究中,证明适宜剂量的苯丙胺和氯丙嗪的确具有颉颃作用。前人曾证明在大白鼠^[2]和鸽子^[9]的学习中苯丙胺和氯丙嗪具有颉颃作用。 他们采用的都是以正动因为基础的学习。Delrymple,S.D. d Stretch, R. (1971)^[10]则曾证明在松鼠猴的负动因学习中苯丙胺和氯丙嗪具有颉颃作用。本研究则在猕猴的正动因和负动因的复合学习中,证明苯丙胺(0.25 毫克/公斤)和氯丙嗪(0.2—0.3 毫克/公斤)具有颉颃作用。

根据生化研究资料^[5,16],本研究的结果暗示氯丙嗪抑制猕猴正负动因学习的机制可能均和 阻断多巴胺和肾上腺素神经介质有关。

小 结

- (1) 氯丙嗪对猕猴正动因学习和负动因学习的影响均表现为抑制,而未见两者之间的本质差异。0.1 毫克/公斤对正负动因学习均未见明显影响,0.2—0.3 毫克/公斤则对正负动因的学习均产生不同程度的抑制,而 0.5 毫克/公斤以上则正负动因学习均完全消失。
- (2) 本研究证明在猕猴的正动因和负动因的复合学习中,适宜剂量的苯丙胺(0.25毫克/公斤)和氯丙嗪(0.2—0.3毫克/公斤)间呈现明显的颉颃作用。
- (3) 观察到 0.5 毫克/公斤以上的氯丙嗪能使猕猴呈现安静、嗜睡和淡漠等情绪行为, 0.5 毫克/公斤以上的苯丙胺则能使猕猴呈现兴奋、焦虑和紧张等情绪行为。

参考文献

- [1] Branch, M. N.: Psychopharmacologia (Berl.), 42, 87-93, 1975
- [2] Brown, H.: J. Exp. Anal. Behav., 6, 395-398, 1963
- [3] Byrd, L. D.: J. Pharmacol Exp. Ther., 189, 24-32, 1974
- [4] Castellano, C.: Psychopharmacology, 53, 27-31, 1977
- [5] Chang, H. C. et al.: Europ. J. Pharmacol., 33, 319-324, 1975
- [6] Cook, L. and Catonia, A. C.: Fed. Proc., 23, 818-835, 1964
- [7] Cook, L. and Kelleher, R. T.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 96, 315-335, 1962
- [8] Costall, B. et al.: Arzneimittel-Forschung, 22, 1178—1183, 1972
- [9] Davis, J.: J. Exp. Anal. Behav., 8, 325-327, 1965
- [10] Delrymple, S. D. and Stretch, R.: Psychopharmacologia (Berl), 21, 268-282, 1971
- [11] Dicken, R., in Thompson, T. and Dews, P. B. eds.: "Advances in Behavioral Pharmacology", 1, 229-257, 1977
- [12] Ernst, A. M.: Psychopharmacologia (Berl.), 10, 316-323, 1967
- [13] Grossman, S. P. and Miller, N. F.: Psychopharmacologia (Berl.), 2, 342-351, 1961
- [14] Harris, J. E. and Baldessarini, R. J.: Neuropharmacology, 14, 457-471, 1975
- [15] Hecht, K.: Psychopharmacological Methods, 58-69, 1963
- [16] Hornkiewicz, O., in Kopin, I. J. ed.: "Neurotransmitters", 390-415, 1972
- [17] Hyden, H., in Quarton, G. E. et al. eds.: "The Neurosciences" 765-771, 1967
- [18] Hyden, H., in Quarton, G. E. et al. eds.: "ology, 48, 45-51, 1976
- [19] Iversen, S. D. and Iversen, L. L.: "Behavioral Pharmacology", 1975
- [20] Johnson, C. E., J.: Pharm. Rxp. Ther., 204, 118—129, 1978
- [21] Карпов, В. И.: Фармакология и токсикология, 2, 141—144 1976
- [22] Kelleher, R. T. and Morse, W. H.: Fed. Proc., 23, 808-817, 1964
- [23] Laties, V. G. and Weiss, B.: J. Pharm. Exp. Ther., 152, 388-396, 1966
- [24] Leander, J. D.: J. Pharm. Exp. Ther., 198, 4-11, 1976
- [25] Leander, J. D. and Mc Millian. D. E.: J. Pharm. Exp. Ther., 188, 726-739, 1974
- [26] Lehmann, H. E. and Hanrahan, G. E.: Archives of Neurol. Psychiat. (Chicago), 71, 227—237, 1954
- [27] Mc Kearney, J. W.: J. Pharm. Exp. Ther., 190, 141-153, 1974
- [28] Miller, R. F. et al.: J. Pharm. Exp. Ther., 120, 379-387, 1957
- [29] Norton, S.: Proceedings of the Inter-Symposium on Psychotropic Drugs, 1957
- [30] Pautler, E. L. and Clark, G.: J. Comp. Physiol. Psychol., 54, 493-497, 1961
- [31] Ray, O. S.: Psychopharmacologia (Berl.), 4, 326-342, 1963
- [32] Sudilovsky, A. et al., in Singh, J. M. and Lal, H. eds.: "Drug Addiction", 4, 17-38, 1974

- [53] Telner, J. I. et al.: Psychopharmacology, 47, 205-208, 1976.
- [34] Thompson, T., in Thompson, T. and Dews, P. B. eds.: "Advances in Behavioral Pharmacology", 1, 259—264, 1977.
- [35] Zabit, J. and Lal, H., in Singh, J. M. ed.: "Drugs Addiction: Experimental Pharmacology", 269—291, 1972.

THE EFFECTS OF CHLORPROMAZINE AND CHLORPROMAZINE-AMPHETAMINE ANTAGONISM ON LEARNING AND BEHAVIOR IN THE MACACUS RHESUS

Guan Lin-chu

(Institute of Psychology, Academia Sinica)

Liu Shi-yi

(Shanghai Institute of Physiology, Academia Sinica)

The effects of intravenous chlorpromazine and chlorpromazine-amphetamine antagonism on responses maintained by both food delivery (positive learning) and electric shock avoidance (negative learning) were determined using a multiple schedule of reinforcements. Two adult rhesus monkeys (Macacus Rhesus) without previous experimental history were used. The results show:

- 1. Chlorpromazine suppressed both the positive and negative learning in a dose-dependent fashion in Macacus Rhesus and there was no qualitative difference between these two events. Chlorpromazine had no effect at lower doses (0.1 mg/kg), intermediate doses (0.2—0.3 mg/kg) decreased the responses to a certain extent and higher doses (over 0.5 mg/kg) suppressed the overall responses with food delivery and shock avoidance.
- 2. Under multiple schedule of positive and negative learning there was an obvious antagonistic effect between amphetamine (0.25 mg/kg) and chlorpromazine (0.2—0.3 mg/kg) in the Macacus Rhesus.
- 3. Chlorpromazine (over 0.5 mg/kg) induced quietness, drowsiness and apathy, while amphetamine (over 0.5 mg/kg) induced excitement, anxiety and tension in the Macacus Rhesus.