

皮质酮对吗啡急性精神运动兴奋性及行为敏感化的影响*

王冬梅 李勇辉 郑希耕 杨晓燕 隋南 @

【摘要】目的: 考察皮质酮对吗啡急性精神运动兴奋性和行为敏感化的作用。方法: 32只 SD大鼠分为四组, 腹腔分别给予生理盐水 (1ml/kg)、吗啡 (2mg/kg)、皮质酮 (5mg/kg)、皮质酮/吗啡后, 计算机自动记录 60分钟大鼠的水平活动量, 作为急性精神运动的测量指标。每两天重复测量一次, 实验进行 14天, 七次的水平运动作为行为敏感化的指标。结果: 皮质酮/吗啡组表现出明显的精神运动兴奋性 (盐水组 7175 ± 676 皮质酮/吗啡组 10365 ± 503 , $P < 0.05$)。对行为敏感化效应而言, 吗啡组和皮质酮/吗啡组都形成了明显的行为敏感化 ($F(6, 156) = 2.41$, $P < 0.05$; $F(6, 156) = 4.27$, $P < 0.01$), 但组别和时间的交互作用不显著 ($F(6, 78) = 1.018$, $P = 0.420$), 表明皮质酮对吗啡的行为敏感化没有影响。结论: 皮质酮增强吗啡的精神运动兴奋性但不影响行为敏感化现象。

【关键词】 药物成瘾; 动物研究; 吗啡; 精神运动性; 敏感化

中图分类号: B845.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-6729(2006)01-0032-03

Effect of Corticosterone on Morphine-induced Psychomotor Effect and Its Sensitization

WANG Dong-Mei LI Yong-Hui ZHENG Xi-Geng et al

Department of Mental Health Research, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101

【Abstract】 Objective To explore the role of corticosterone in morphine-induced acute psychomotor activity and behavioral sensitization. **Methods** 32 male SD rats were divided into four groups. Rats were intraperitoneally given saline, morphine, corticosterone and corticosterone/morphine separately. The horizontal locomotor activity was recorded for 60min by the computer trace system automatically. The locomotor activity was measured in every two days for total seven times. **Results** The corticosterone/morphine group showed significant morphine-induced acute psychomotor effect comparing with the saline group (saline group 7175 ± 676 , corticosterone/morphine group 10365 ± 503 , $P < 0.05$). In behavior sensitization, the morphine group and the corticosterone/morphine group showed significant behavioral sensitization ($P < 0.05$), but the interaction of Group \times Time is not significant ($F(6, 78) = 1.018$, $P = 0.420$), so the corticosterone had no effect on morphine-induced behavioral sensitization. **Conclusion** Corticosterone increased the morphine-induced acute psychomotor activity but did not modify the behavioral sensitization induced by repeated morphine injection.

【Key words】 drug addiction; animal study; morphine; psychomotor activity; sensitization

重复的应激事件会引发个体一系列的神经、生化改变, 其行为表现为应激增加个体滥用药物的可能性^[1]。糖皮质激素的分泌可能是应激导致个体对成瘾药物的反应增加的主要原因。精神运动兴奋性和行为敏感化作为成瘾药物的重要特征, 是衡量药物作用的有效行为指标。有研究显示, 糖皮质激素参与调节精神运动兴奋性。大鼠血浆中最重要的糖皮质激素—皮质酮水平高, 则安非他明诱导的精神运动兴奋性也较高。连续给予皮质酮导致安非他明诱导的精神运动

兴奋性增加^[2]。用实验方法阻断应激诱导的皮质酮分泌, 食物限制引起的应激就不能使安非他明或者吗啡的精神运动兴奋性增加^[3]。使用阿片类药物产生精神运动兴奋性也得到类似的结果^[3,4]。尽管现有的研究结果显示, 皮质酮对于成瘾药物的精神运动兴奋性起到了促进作用, 但皮质酮在连续间断给药诱发行为敏感化现象中的作用还没有一致的结果。本实验考察皮质酮对吗啡急性精神运动兴奋性的影响及皮质酮对重复间断给予吗啡所诱导的行为敏感化的影响。

* 基金项目: 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)

中科院心理健康研究室, 北京 100101 中国科学院研究生院 @ 通讯作者

对象和方法

1.1 实验动物与分组: 雄性 SD 大鼠 32 只 (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 50cm × 22.5cm × 30cm 的不锈钢笼中群居 (每笼 8 只) 饲养, 自由饮水、摄食。照明时间为 8:00–20:00 点。室温保持在 20–22℃, 相对湿度为 40% 左右。正式实验开始前, 提前 3 天每天抚摩捉拿动物, 使其适应实验主试人员的操作, 排除非实验特异性的应激因素。实验分为对照组、吗啡组、皮质酮组以及皮质酮/吗啡组, 每组 8 只。

1.2 实验测试装置: 大鼠水平运动测试箱为 40 × 40 × 36cm 的黑色有机玻璃箱, 底面黑色光滑。计算机自动监测装置监测大鼠的水平运动距离。

1.3 实验药物与给药程序: 盐酸吗啡 (青海制药厂生产, 批号: 20020201), 生理盐水溶解, 腹腔给药, 剂量为 2mg · kg⁻¹, 皮质酮 (Sigma 公司提供, 批号: 95H0092), 无水乙醇溶解, 用生理盐水稀释至 5mg · ml⁻¹, 腹腔给药, 剂量为 5mg · kg⁻¹。吗啡、生理盐水及皮质酮的给药容量均为 1ml · kg⁻¹。测试时, 皮质酮提前 20min 注射, 然后注射吗啡。

1.4 实验测试方法: 四组大鼠分别在水平运动测试之前给予生理盐水、吗啡、皮质酮、皮质酮/吗啡的注射并立即放入箱内, 计算机自动记录 60 分钟各组大鼠的水平活动距离。第一次测试的水平运动作为急性精神运动的衡量指标。实验进行 14 天, 每两天测试一次, 共测试 7 次, 7 次水平运动作为考察行为敏感化的指标^[2,3]。

1.5 统计分析: 采用单因素方差分析考察不同时段精神兴奋性的变化时, 根据国际通用的方法^[4], 将 60 分钟的运动分成每 10 分钟的 6 段, 采用二因素 (4 × 6) 重复测量方差分析, 皮质酮对吗啡的行为敏感化的影响也采用二因素 (4 × 7) 重复测量方差分析。

结果

2.1 皮质酮对吗啡精神兴奋性的影响

一元方差分析结果显示, 组别的主效应显著 ($F(3, 28) = 4.009, P < 0.05$)。Post-Hoc 检验 (LSD 方法) 的结果显示: 吗啡组和皮质酮组及盐水组比较没有显著性差异, 皮质酮/吗啡组的运动显著大于盐水组 ($P < 0.05$), 表明皮质酮促进了吗啡的急性精神运动兴奋性。根据国际通用的方法, 将 60 分钟的运动分成每 10 分钟的 6 段来考察, 重复测量一个

因素的 4 × 6 的双因素方差分析结果显示, 组别和时间效应交互作用显著 ($F(15, 140) = 4.784, P < 0.01$)。简单效应分析结果表明, 第 1、2、3 时间段各组运动没有显著差异 ($P = 0.054, P = 0.296, P = 0.436$), 第 4、5、6 时间段各组运动差异显著 ($P = 0.003, P = 0.002, P = 0.001$), 尤其在最后 20 分钟, 皮质酮/吗啡组的运动性显著大于吗啡组 ($P = 0.023, P = 0.005$)。

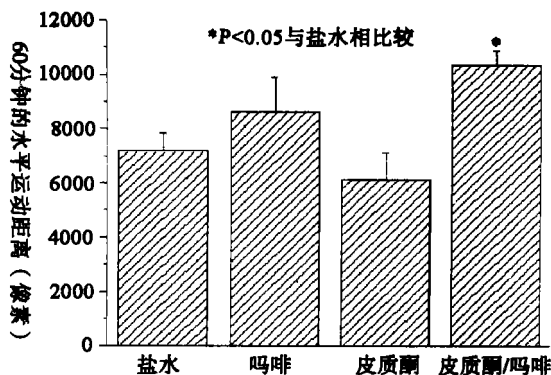


图 1 皮质酮对吗啡精神运动的影响

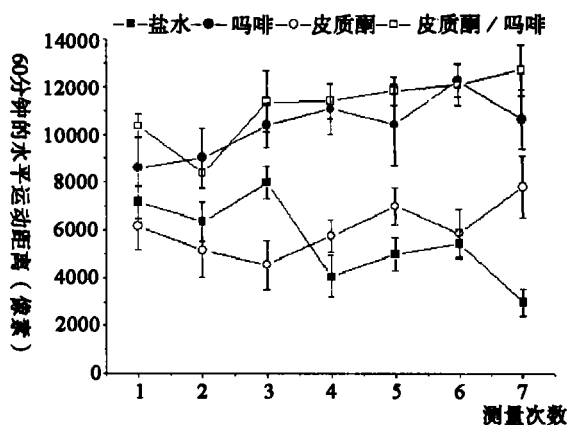


图 2 皮质酮对吗啡行为敏感化的影响

2.2 皮质酮对吗啡行为敏感化的影响

重复测量一个因素的 4 × 7 的双因素方差分析结果显示, 组别和测量时间的交互作用显著 ($F(18, 156) = 4.501, P < 0.01$)。简单效应分析发现, 吗啡组和皮质酮/吗啡组都形成了明显的行为敏感化效应 ($P = 0.029, P = 0.001$)。单独分析吗啡组和皮质酮/吗啡组发现, 组别和测量时间的交互作用不显著 ($F(6, 78) = 1.018, P = 0.420$), 测量时间的主效应显著 ($P < 0.01$)。以上结果表明, 腹腔注射 5mg · kg⁻¹ 的皮质酮对吗啡的行为敏感化没有影响。

讨论

本实验使用外源性给予皮质酮代替应激程序, 发

现皮质酮增强了吗啡的急性精神运动兴奋性,说明皮质酮的分泌可能是应激增加精神运动兴奋性的重要原因。应激诱导的精神运动兴奋性的增加被称为交叉敏感化。不同的应激程序,足电击、夹尾、社会隔离都会和成瘾药物产生交叉敏感化。一方面,皮质酮对吗啡精神运动兴奋性的作用可能由于它本身的作用,然而,本实验结果排除皮质酮本身对于精神运动兴奋性的影响;另一方面,剂量是一个很重要的因素。结合以往的结果,单次给予皮质酮 1.5mg/kg没有显著影响安非他明的精神运动兴奋性^[2];肾上腺切除的大鼠皮下埋入皮质酮药片保持恒定的生理浓度以维持动物的基本生理活动,重复应激也不能产生安非他明的交叉敏感化^[5],也就是说,基本生理水平或较低水平皮质酮都不能产生交叉敏感化。本实验中腹腔注射 5mg/kg的皮质酮,相当于强烈应激下机体血浆中所含的皮质酮量^[6],和吗啡同时使用增强了吗啡的精神运动效应,说明皮质酮对吗啡精神运动兴奋性的作用受剂量影响,并且,血浆皮质酮浓度的升高对于交叉敏感化的形成是必须的。皮质酮增强吗啡的精神运动兴奋性,可能是通过多巴胺系统实现的^[7,8]。多巴胺神经元上有糖皮质激素受体,已有研究显示糖皮质激素能够调节多巴胺的代谢和摄取,而多巴胺系统是调节吗啡精神运动兴奋性的重要神经递质。

以往的研究对于皮质酮在精神兴奋剂诱导敏感化中的作用存在不一致的结果。药物的敏感化除依赖于多巴胺 DA1受体和 DA2受体外,还依赖于 μ 阿片受体^[9]。敏感化本身受给药剂量、给药次数、给药间隔、环境与药物的匹配等多种因素影响^[4]。切除肾上腺对于给予安非他明诱导的行为敏感化的作用并不一致^[10,11]。这些相矛盾的地方可能是由肾上腺切除和敏感化测试之间的时间间隔不同造成的。随后有研究证实了切除肾上腺是否对药物诱导的敏感化有影响受给药时间的影响这一推测^[12]。这些结果都说明皮质酮的有无并不是敏感化形成的必要条件。本实验中皮质酮在注射吗啡前 20分钟给药,使得吗啡作用期间血浆中的皮质酮总处于较高水平,这样避免了使用应激程序动物产生的耐受现象,同时较高的皮质酮水平保证其发挥对吗啡精神运动兴奋性的作用,然而皮质酮 吗啡和吗啡组之间没有交互作用,说明外源性皮质酮不影响吗啡诱导的行为敏感化,支持皮质酮在吗啡的行为敏感化形成中的非必要性,说明吗啡的行为敏感化的形成可能不依赖肾上腺皮质系统。

总之,本实验中皮质酮提高了个体对吗啡的反应性,增强了吗啡的急性精神运动,但不影响吗啡的行

为敏感化,说明皮质酮在吗啡精神运动兴奋性的作用和吗啡的行为敏感化两者中发挥不同的作用,两者的形成机制可能不同,皮质酮的水平与行为敏感化效应间的关系有待于进一步研究。

参考文献

- Goeders NE. The impact of stress on addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003, 13(6): 435-441.
- Deroche V, Piazza PV, Maccari S, et al Repeated corticosterone administration sensitizes the locomotor response to amphetamine. *Brain Res* 1992, 584(1-2): 309-13.
- Deroche V, Marinelli M, Maccari S, et al Stress-induced sensitization and glucocorticoids. I. Sensitization of dopamine-dependent locomotor effects of amphetamine and morphine depends on stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 1995, 15(11): 7181-7188.
- Vanderschuren LJ, Tjón GH, Nestby P, et al Morphine-induced long-term sensitization to the locomotor effects of morphine and amphetamine depends on the temporal pattern of the pretreatment regimen. *Psychopharmacology (Berl)* 1997, 131(2): 115-22.
- Deroche V, Piazza PV, Casolini P, et al Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depend on stress-induced corticosterone secretion. *Brain Res* 1992, 598(1-2): 343-8.
- Marinelli M, Rouge-Pont F, Deroche V, et al Glucocorticoids and behavioral effects of psychostimulants. I. Locomotor response to cocaine depends on basal levels of glucocorticoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, 281(3): 1392-1400.
- Prasad BM, Sorg BA, Ulibarri C, et al Sensitization to stress and psychostimulants. Involvement of dopamine transmission versus the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci* 1995, 771: 617-625.
- de Jong IE, de Kloet ER. Glucocorticoids and vulnerability to psychostimulant drugs: toward substrate and mechanism. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1018: 192-198.
- Zarrindast MR, Rezaeifard A. Morphine state-dependent learning sensitization and interactions with dopamine receptors. *Eur J Pharmacol* 2004, 497(2): 197-204.
- Rivet M, Stinus L, Le Moal M, et al Behavioral sensitization to amphetamine is dependent on corticosterone receptor activation. *Brain Res* 1989, 498(1): 149-153.
- Badiani A, Morano MI, Akil H, et al Circulating adrenal hormones are not necessary for the development of sensitization to the psychomotor activating effects of amphetamine. *Brain Res* 1995, 673(1): 13-24.
- Prasad BM, Ulibarri C, Kalivas PW, et al Effect of adrenalectomy on the initiation and expression of cocaine-induced sensitization. *Psychopharmacology (Berl)* 1996, 125(3): 265-73.

责任编辑:胜利

05-04-08收稿;05-07-27修回