

吗啡戒断对大鼠空间学习及反应学习的影响

鞠平 李杰 李幼虹 李勇辉 杨晓燕 隋南

【摘要】 目的 观察在经历特定剂量吗啡前期用药后的停药状态下,大鼠空间学习和反应学习过程的变化。方法 在前期用药阶段,戒断组及持续给药组皮下注射吗啡 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 6 d,盐水组在相同时间注射生理盐水,之后,各组进行水迷宫空间学习任务或反应学习任务。在训练期间,戒断组和盐水组每天注射盐水,持续给药组连续给药。结果 空间学习任务中,在训练第 3 轮,各组正确率分别为戒断组 $(97.0 \pm 6.0)\%$ 、持续给药组 $(79.9 \pm 20.1)\%$ 、盐水组 $(61.0 \pm 20.6)\%$,戒断组显著高于盐水组 ($P < 0.01$ post-hoc LSD test),重复测试显示,戒断组空间学习显著优于盐水组 ($P < 0.05$),在空间反向任务中,戒断组表现亦显著优于盐水组。反应学习任务及反应反向学习任务中,各组间差异无显著性。结论 本研究提示在吗啡戒断状态下大鼠空间学习过程增强。

【关键词】 空间学习; 反应学习; 吗啡戒断; 奖赏效应

Effects of morphine withdrawal on place learning and response learning in rats JU Ping, LI Jie, LI Youhong, et al. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of morphine withdrawal on place learning and response learning in rat. Methods 48 wistar rats were divided into morphine-withdrawal group, morphine-maintenance group and saline group. First, the morphine-withdrawal group and morphine-maintenance group both received morphine pretreatment ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$) for 6 days, and the saline group received saline injection in the same time. Then all the animals were trained with the place learning task or the response learning task in water plus maze. The morphine-maintenance group received morphine daily between two trains, and the morphine-withdrawal groups and saline group received saline in the same time. Results In the place learning task, the correction rate of the morphine-withdrawal group, morphine-maintenance group and saline group was $(97.0 \pm 6.0)\%$, $(79.9 \pm 20.1)\%$ and $(61.0 \pm 20.6)\%$ respectively. The difference between morphine-withdrawal group and saline group was significantly ($P < 0.01$). Accordingly, the difference in training effect was significant between these two groups by repeated measure with analysis of variance ($F = 31.196, P < 0.01$). Resemble results were found in the place reverse learning task. There was no significant difference in three groups in response learning task and response reverse learning task. Conclusion Morphine withdrawal may increase place learning, with no significant improvement in response learning.

【Key words】 Place learning; Response learning; Morphine withdrawal; Rewarding effect

海马主导的参考记忆系统介导多个刺激与刺激间的联系,参与空间学习,背侧纹状体主导的习惯记忆系统则介导环境刺激和机体自身行为反应间的连接,参与反应学习^[1],这两种学习过程同时也是吗啡奖赏效应的基础^[2]。既往研究显示吗啡对这两种学习过程均产生影响^[3-5],而对吗啡戒断所致学习异常的性质及其与吗啡奖赏效应之间的关系仍存争议^[6]。现有研究即采用可使吗啡奖赏效应增强的前期用药程序^[7],考察在该种吗啡戒断状态下,空间学习和反应学习过程的变化。

材料与方法

一、材料

1. 动物:48 只雄性 Wistar 大鼠,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,体质量 250 ~ 350 g,动物自由进食及饮水,实验前适应 2 周。

2. 实验装置:水十字迷宫系统:为直径 1.8 m 高 0.5 m 的水池,以 0.3 m 高,厚 0.02 m,长 0.7 m 的塑料板将水面隔出宽约 40 cm 的十字形巷道,分东(G1)、西(G2)、南(S2)、北(S1)4 个方向。训练时水以墨汁染成黑色,使动物不能看到水下的站台,水深 0.3 m,水温 $(21 \pm 1)^\circ\text{C}$,站台直径为 0.12 m,低于水面约 0.02 m,距最近的池壁约 0.25 m。通过水池上方摄像头由计算机跟踪记录、分析大鼠在水中的水平运动。

3. 药物:盐酸吗啡来源于青海制药厂(青卫药准字(1995)第 0113 号,粉剂,1000 mg/瓶)。

二、方法

1. 实验程序:动物按照水十字迷宫任务类型分两批,分别完成空间学习任务及反应学习任务,各批内部分别分为吗啡戒断组、持续给药组、盐水对照组,每组各 8 只。

2. 吗啡给药:戒断组连续以每天吗啡皮下注射 $(5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})$,笼旁给药,连续 6 d,停药第 2 天开始水迷宫任务训练,持续给药组前期给药同戒断组,训

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2009.06.015

基金项目:国家重点基础研究发展“973”计划(CB515404);国家自然科学基金项目(30230130)

作者单位:100101 北京,中国科学院心理健康重点实验室,中国科学院心理研究所;中国科学院研究生院

通信作者:隋南,Email:suin@psych.ac.cn

练期间每天在 2 轮训练间期(距离前后 2 次训练时间均超过 6h)给药,剂量和方式同前期用药,戒断组和盐水组相应时间给予生理盐水。

3. 水十字迷宫学习任务^[8]:分为空间学习任务及反应学习任务。空间学习任务中,每次训练时,站台均位于 G1,入水点随机地(投币法)位于 S1 或 S2,这样,站台的空位位置是固定的,而动物入水点不断变化,动物只能根据外部空间环境线索来定位站台,体现动物的空间学习过程;反应学习任务中,站台随机地位于 G1(入水点位于 S1 时)或 G2(入水点位于 S2 时),因为站台的空位位置不断变化,所以任务中动物不能依靠外部环境线索来定位站台,又因为站台位置和入水点位置之间的关系是固定的,因此动物可以根据训练时自身适当的行为反应(向左侧拐)来寻找站台,体现反应学习的过程。被放入迷宫后,动物直接从入水点直接拐入站台巷道并找到站台时记为 1 次正确,而如果在 40s 内未找到站台则将其捞起,置于站台上停留 10s 后放回笼中休息,约 10min 后进行下一次训练。这样训练 8 次为 1 轮,统计动物每轮训练的正确率(每轮正确次数/每轮训练次数),训练至动物正确率达到 80% 以上时,变换站台和入水点位置,进行相应的反向学习任务,至动物正确反应 10 次,停止训练。记录动物的运动轨迹,每轮训练的潜伏期等数值。

4. 数据统计分析:学习成绩的比较主要采取 2 因素重复测试方差分析方法及单因素方差分析方法,统计操作在 SPSS 11.5 软件包上进行。

结 果

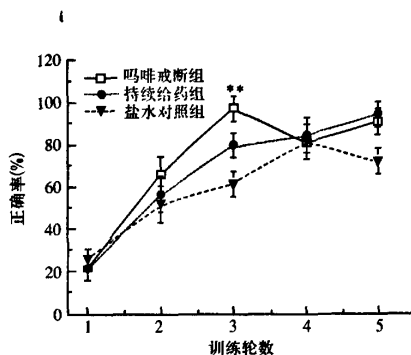
一、吗啡戒断对空间学习过程的影响

1. 吗啡戒断对空间学习任务的影响:以空间学习任务正确率为指标,在训练第 3 天,戒断组[(97.0 ± 6.0)%]高于盐水组[(61.0 ± 20.6)%],差异有显著性(P < 0.01),持续给药组[(79.9 ± 20.1)%]与其他 2 组比较均差异无显著性。重复测试方差分析显示 3 组训练主效应(F_(4,84)) = 56.402, P < 0.01,训练与组间交互显著(F_(8,84)) = 31.196, P < 0.05,单独将吗啡戒断与盐水组比较,训练主效应显著(F_(4,56)) = 56.402, P < 0.01,组间交互作用显著(F_(4,56)) = 31.196, P < 0.01)。见图 1。

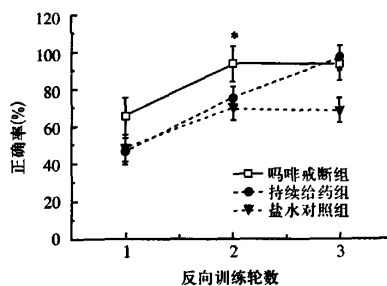
2. 吗啡戒断对空间反向学习任务的影响:3 组间空间反向学习任务显示出与之前空间学习任务一致的结果,训练第 2 天,戒断组[(93.8 ± 11.6)%]高于盐水组[(70.5 ± 17.6)%],差异有显著性(P < 0.05, post-hoc LSD test),持续给药组[(75.4 ± 22.3)%]与其他 2 组比较均差异无显著性。

3 组中,训练主效应(F_(2,42)) = 21.485, P < 0.01;训练与组间交互效应接近显著(F_(4,42)) = 2.305, P = 0.07,组间效应显著(F_(2,21)) = 6.453, P < 0.01)。而吗啡前期用药动物与盐水组之间,戒断组正确率显著

优于盐水组,组间差异有显著性(F_(1,14)) = 10.057, P < 0.01)。见图 2。



与盐水对照组比较, *P < 0.01
图 1 戒断组、持续给药组及盐水对照组空间学习任务正确率比较



与盐水对照组比较, *P < 0.05
图 2 戒断组、持续给药组及盐水对照组空间反向学习任务正确率比较

二、吗啡戒断对反应学习的影响

1. 吗啡戒断对反应学习任务的影响:以正确率为指标,吗啡戒断组动物反应学习过程与盐水组动物及持续给药组动物之间差异无显著性,训练效应显著(F_(8,192)) = 45.264, P < 0.01,组间交互作用(F_(16,192)) = 0.677, P > 0.05)。见图 3。

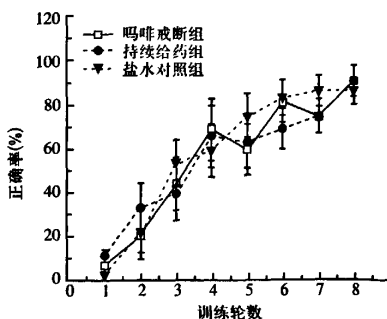


图 3 戒断组、持续给药组及盐水对照组反应学习正确率比较

2. 吗啡戒断对反应反向学习任务的影响:在反应反向学习过程中,各组动物的正确率之间差异无显著

性,训练效应显著($F_{(9,216)} = 24.847, P < 0.01$),组间交互作用显著($F_{(18,216)} = 0.413, P > 0.05$)。

三、两种学习任务中逃避潜伏期的变化

针对潜伏期,整个训练过程中训练效应显著,各組动物逃避潜伏期均随训练进程逐渐缩短。在空间学习任务中,训练效应显著($F_{(4,72)} = 40.826, P < 0.01$),前处理效应显著($F_{(8,72)} = 2.962, P < 0.01$),各組在空间学习任务的第一轮存在显著差异,因方差不齐,采用 Tamhane 检验,结果显示,持续给药组动物逃避潜伏期显著长于盐水组动物($P < 0.01$),戒断组动物与盐水组差异未达统计学显著意义($P > 0.05$)。在反应学习任务中,训练效应显著($F_{(8,192)} = 103.334, P < 0.01$),组别交互($F_{(16,192)} = 1.834, P < 0.05$),进一步分析发现,在反应学习任务的第 1 天,戒断组动物逃避潜伏期显著长于盐水组动物,整体比较差异达显著($P < 0.05$),两 2 组间比较显示戒断组显著长于盐水组($P < 0.01$),之后各組间差异未达显著。

讨 论

实验结果表明戒断组动物较快地习得了空间学习任务,而在反应学习与盐水组无差异,提示在这种吗啡戒断状态下,动物空间学习过程增强,且此增强特异性地与空间策略的使用相关,而并非因为吗啡使用后逃生动机异常或戒断后导致的应激反应性改变等原因,也不是由于戒断大鼠习得一般游泳及上站台技巧的程序性学习异常,因为这些因素也同样会对反应学习过程产生影响。同时,动物在空间学习反向任务中的表现也说明戒断组对于外部情景变化的敏感性和学习过程增强,这也与其空间学习过程增强相一致,这种根据外部情景变化及时调整机体反应及促进学习正是海马促进空间学习过程的基础之一^[9]。持续给药组的表现介于戒断组和盐水组之间,表明戒断组空间学习的异常直接与用药后的停药状态有关,训练间期给药可以减弱这一异常。

针对反应学习任务中出现的吗啡戒断组首轮潜伏期延长,有两种可能的原因存在:1、这种戒断状态下,反应学习过程出现了异常(减弱),但因为这种异常仅限于戒断早期(戒断第 1 天),所以在其后的反应任务训练中,无论是潜伏期还是正确率都未出现异常。2、在这种戒断状态下,存在其他更一般的因素(如相关的程序性学习过程)导致了急性戒断状态下的潜伏期延长,而在空间策略任务中,这种延长被空间习得过程的增强所掩盖。与此假设相一致,观察空间策略任务中 2 组间潜伏期的改变,在第一轮训练时,戒断组动物同样有长于盐水组动物的趋势,虽未至显著。

既往研究表明,阿片肽类药物可以直接抑制杏仁核区去甲肾上腺素能神经元及背侧海马区的胆碱能神经元,从而影响 Morris 水迷宫任务的习得,目前对于吗啡急性作用的研究结果证明了这一点^[10-11],而针对吗

啡停药状态下的研究尚存在不一致的结果,一般认为停药可以使急性用药所导致的学习能力的降低得到恢复,在小鼠的实验中,长期给药可使吗啡降低空间记忆的效应减弱(对吗啡的耐受),戒断则可使空间学习能力恢复^[3],而有研究表明在长期使用吗啡后的早期戒断过程中,大鼠在经典水迷宫任务训练期间逃避潜伏期明显延长,而在探索任务中表现与正常组无异,在长期戒断后,其学习表现与正常组无差异,通过对动物运动轨迹的分析,研究者认为实验中出现逃避潜伏期延长的原因主要为吗啡停药后程序性学习能力降低所致,并不表明戒断后动物空间学习降低^[6]。

近期研究则表明在戒断状态下海马区出现细胞外谷氨酸浓度升高,受体表达增加^[12],这在一般情况下会促进局部的神经兴奋性,有利于学习过程,更有在活体上进行的研究表明,戒断期大鼠海马 LTP 形成增强(依赖于糖皮质激素的作用)。因此,戒断条件下空间学习增强是与现有针对神经机制的研究部分相符的,而本实验一方面采用的是相对较小的剂量,该情况下停药对程序性学习过程的影响较小,另一方面,逃避潜伏期比较容易受一般因素的影响,本实验在方法上以巷道迷宫中的正确率而非潜伏期作为衡量空间学习的指标,可能更易于体现空间学习能力的改变。

参 考 文 献

- [1] White NM, McDonald RJ. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 77: 125-184.
- [2] White NM. Addictive drugs as reinforcers; multiple partial actions on memory systems. *Addiction*, 1996, 91: 921-950.
- [3] Li Z, Wu CF, Pei G. Reversal of morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze; possible involvement of cholinergic system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2001, 68: 507-513.
- [4] 马光瑜, 樊小力, 徐小虎, 等. 吗啡成瘾对大鼠及小鼠学习与记忆能力影响的实验研究. *中国行为医学科学*, 2000, 9: 329-331.
- [5] Spain J, Newsom G. Chronic opioids impair acquisition of both radial maze and Y-maze choice escape. *Psychopharmacology*, 1991, 105: 101-106.
- [6] Dougherty KD, Walsh TJ, Bailey S, et al. Acquisition of a Morris water maze task is impaired during early but not late withdrawal from morphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1996, 55: 227-235.
- [7] Shippenberg TS, Heidbreder C. Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics. *European Journal of Pharmacology*, 1996, 299: 33-39.
- [8] Compton DM. Behavior strategy learning in rat; effects of lesions of the dorsal striatum or dorsal hippocampus. *Behavioural Processes*, 2004, 67: 335-342.
- [9] Atallah HE, Frank MJ, O'Reilly RC, et al. Hippocampus, cortex, and basal ganglia; insights from computational models of complementary learning system. *Neurobiol Learn Mem*, 2004, 82: 253-267.
- [10] Zheng XG, Li XW, Yang XY, et al. Effects of scopolamine and physostigmine on acquisition of morphine-treated rats in Morris water maze performance. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23: 477-480.
- [11] Imperato A, Obinu MC. Chronic morphine increases hippocampal acetylcholine release; possible relevance in drug dependence. *European Journal of Pharmacology*, 1996, 302: 21-26.
- [12] Xu NJ, Bao L, Fan HP, et al. Morphine Withdrawal Increases Glutamate Uptake and Surface Expression of Glutamate Transporter GLT1 at Hippocampal Synapses. *J Neurosci*, 2003, 23: 4775-4784.

(收稿日期: 2008-04-15)

(本文编辑: 冯学泉)

吗啡戒断对大鼠空间学习及反应学习的影响

作者: 鞠平, 李杰, 李幼虹, 李勇辉, 杨晓燕, 隋南

作者单位: 鞠平, 李幼虹, 李勇辉, 杨晓燕, 隋南(中国科学院心理健康重点实验室, 中国科学院心理研究所, 北京, 100101), 李杰(中国科学院研究生院)

刊名: 中华行为医学与脑科学杂志 **ISTIC PKU**

英文刊名: CHINESE JOURNAL OF BEHAVIORAL MEDICINE AND BRAIN SCIENCE

年, 卷(期): 2009, 18(6)

被引用次数: 1次

参考文献(12条)

1. White NM;McDonald RJ [Multiple parallel memory systems in the brain of the rat](#) 2002
2. White NM [Addictive drugs as reinforcers:multiple partial actions on memory systems](#) 1996
3. Li Z;Wu CF;Pei G [Reversal of morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in Morris water maze:possible involvement of cholinergic system](#) 2001
4. 马光瑜;樊小力;徐小虎 [吗啡成瘾对大鼠及小鼠学习与记忆能力影响的实验研究](#)[期刊论文]-[中国行为医学科学](#) 2000(5)
5. Spain J;Newsom G [Chronic opioids impair acquisition of both radial maze and Y-maze choice escape](#) 1991
6. Dougherty KD;Walsh TJ;Bailey S [Acquisition of a Morris water maze task is impaired during early but not late withdrawal from morphine](#)[外文期刊] 1996
7. Shippenberg TS;Heidbreder C [Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine:pharmacology and temporal characteristics](#) 1996
8. Compton DM [Behavior strategy learning in rat:effects of lesions of the dorsal striatum or dorsal hippocampus](#) 2004
9. Atallah HE;Frank MJ;O' Reilly RC [Hippocampus, cortex, and basal ganglia:insights from computational models of complementary learning system](#) 2004
10. Zheng XG;Li XW;Yang XY [Effects of scopolamine and physostigmine on acquisition of morphine-treated rats in Morris water maze performance](#)[期刊论文]-[Acta Pharmacologica Sinica](#) 2002
11. Imperato A;Obinu MC [Chronic morphine increases hippocampal acetylcholine release:possible relevance in drug dependence](#) 1996
12. Xu NJ;Bao L;Fan HP [Morphine Withdrawal Increases Glutamate Uptake and Surface Expression of Glutamate Transporter GLT1 at Hippocampal Synapses](#)[外文期刊] 2003

本文读者也读过(10条)

1. 谢海源. 赖术. 黄建春. 蒋伟哲. 郭松超. 黄仁彬. 阮富桥. 范金敏. 梁越高. 陈亭平 [Cedemex对吗啡戒断大鼠不同脑区cAMP和cGMP含量的影响](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#)2008, 33(12)
2. 王勇. 郑岚. 曹遵雄 [推拿镇痛机制的探讨](#)[期刊论文]-[山东中医杂志](#)2001, 20(11)
3. 张荣军. 宋小鸽. 唐照亮. 侯晓蓉. 陈全珠. 许冠菘. 陈亦宜. ZHANG Rong-jun. SONG Xiao-ge. TANG Zhao-liang. HOU Xiao-rong. CHEN Quan-zhu. Xu Guan-sun. CHEN Yi-yi [电针抗吗啡戒断大鼠胸腺细胞凋亡的实验观察](#)[期刊论文]-[针刺研究](#)2005, 30(2)
4. 李娜. 王亚龙. 刘秀平. 张秋燕. 潘颖. LI Na. WANG Ya-long. LIU Xiu-ping. ZHANG Qiu-yan. PAN Ying [654-2对吗啡戒断大鼠肠系膜微循环的影响](#)[期刊论文]-[中国微循环](#)2008, 12(3)

5. [宋小鸽](#), [朱永磊](#), [张荣军](#), [张焱](#), [刘先华](#), [SONG Xiao-ge](#), [ZHU Yong-lei](#), [ZHANG Rong-jun](#), [ZHANG Yao](#), [LIU Xian-hua](#) [电针对吗啡戒断大鼠胸腺细胞凋亡相关基因的影响](#)[期刊论文]-[针刺研究](#)2008, 33(4)
6. [廖泽云](#), [田素民](#), [邱学才](#) [β-内啡肽在褪黑素缓解吗啡戒断反应中的作用](#)[期刊论文]-[中国心理卫生杂志](#) 2001, 15(6)
7. [宋小鸽](#), [唐照亮](#), [侯晓荣](#), [张荣军](#) [针刺对吗啡戒断大鼠脑组织一氧化氮合酶基因表达的影响](#)[期刊论文]-[针刺研究](#) 2004, 29(1)
8. [袁静](#), [宋小鸽](#), [章复清](#), [唐照亮](#), [陈全珠](#), [侯正明](#) [中药脱瘾方配伍美沙酮戒毒的实验研究](#)[期刊论文]-[中国中医药信息杂志](#)2002, 9(9)
9. [史玉兰](#), [张金平](#), [白文忠](#), [潘培森](#), [金凤霞](#), [SHI Yu-Lan](#), [ZHANG Jin-Ping](#), [BAI Wen-Zhong](#), [PAN Pei-Sen](#), [JIN Feng-Xia](#) [内源性阿片样物质对味觉厌恶学习建立和保持的影响](#)[期刊论文]-[第四军医大学学报](#)2008, 29(4)
10. [董明会](#), [郭利华](#) [中医治疗吗啡类药物所致便秘的进展](#)[期刊论文]-[云南中医中药杂志](#)2010, 31(3)

引证文献(1条)

1. [陈凯](#), [王焱林](#), [詹佳](#), [陈畅](#) [盐酸戊乙奎醚对吗啡依赖大鼠戒断症状及位置偏爱的影响](#)[期刊论文]-[中华行为医学与脑科学杂志](#) 2010(8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxwyxkx200906015.aspx