

# 大鼠空间记忆与吗啡戒断诱发条件性位置厌恶的相关研究

鞠平 王婷 李勇辉 隋南

**【摘要】目的** 探讨急性吗啡戒断诱发的条件性位置厌恶效应(CPA)与动物在空间记忆任务表现上的个体差异之间的关系。**方法** 30 只雄性 Wistar 大鼠在经历水迷宫空间任务后,依据其水迷宫探索任务成绩,分出高空间记忆组( $n=8$ )及低空间记忆组( $n=8$ ),水迷宫任务结束后进行 CPA 训练,比较高、低空间记忆组动物 CPA 测试成绩上的差异。**结果** 作为分组标准,高低空间记忆组在水迷宫探索任务中,其原站台穿梭次数和停留时间上均存在与分组相一致的显著性差异,在经历后续的 CPA 训练后,CPA 训练组动物形成了对戒断匹配环境的厌恶,其中高空间记忆组动物 CPA 测试成绩 [ $(560.12 \pm 60.09)$  s,  $(333.00 \pm 150.25)$  s] 高于低空间记忆组动物 [ $(568.37 \pm 57.25)$  s,  $(471.37 \pm 130.67)$  s], 组间差异有显著性 ( $F=5.324, P<0.05$ )。**结论** 研究提示空间记忆提取过程与吗啡戒断的 CPA 效应存在部分相同的机制。

**【关键词】** 吗啡戒断; 空间记忆; 条件性位置厌恶; 水迷宫

**The correlation study on spatial memory and acute morphine withdrawal-induced conditioned place aversive in rats** JU Ping, WANG Ting, LI Yong-hui, et al. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

**【Abstract】Objective** The present study attempted to investigate the correlation between individual differences of the capacities in spatial memory and the sensitivity to the conditioning aversive effect of the morphine withdrawal in rats. **Methods** Good memory ( $n=8$ ) and poor memory ( $n=8$ ) rats were respectively selected according to their performance in probe test in the Morris water maze, then both groups were trained with a place aversive conditioning procedure induced by morphine withdrawal with the saline control group. **Results** Good memory group and poor memory group showed significant difference in their time spent in trained quadrant and platform area during the probe test but no detectable difference in their performance in training task. In the CPA test, the aversive effect of the morphine withdrawal was highly in good memory group ( $560.12 \pm 60.09$  vs  $333.00 \pm 150.25$ ) then in poor memory group ( $568.37 \pm 57.25$  vs  $471.37 \pm 130.67$ ) and the difference was significant between groups by repeated measure with analysis of variance ( $F=5.324, P<0.05$ ). **Conclusion** These results suggest that the variation in morphine withdraw-induced CPA in rat is related to that of spatial memory.

**【Key words】** Morphine withdrawal; Spatial memory; Conditioned place aversive; Morris water maze

首次使用吗啡后给予阿片拮抗剂可使人或实验动物出现生理及行为上的戒断反应(急性吗啡戒断)。由急性吗啡戒断所诱发的条件性位置厌恶(conditioned place aversion CPA)模型则是体现急性吗啡依赖的较稳定而敏感的动物模型<sup>[1]</sup>,为探讨学习记忆过程参与吗啡依赖及吗啡戒断诱发 CPA 的机制,当前实验利用水迷宫中进行的空间任务,区分具有不同空间记忆能力的大鼠,观察其在后续 CPA 表现上的差异,从行为学角度初步探讨空间记忆过程与吗啡戒断 CPA 效应之间的关系。

## 材料与方法

### 一、材料

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2009.01.011

基金项目:国家重点基础研究 973 计划(CB515404);国家自然科学基金资助项目(30230130)

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

通信作者:隋南;Email:suin@psych.ac.cn

1. 动物:雄性 Wistar 大鼠 30 只,北京维通利华实验动物技术有限公司提供,体质量 250 ~ 350 g。

2. 装置:Morris 水迷宫系统:为直径 1.8 m 高 0.5 m 的水池,水池分东西南北四个象限,站台直径为 0.12 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,并提供实验动物在整个实验过程中的运动轨迹及大鼠寻找站台的潜伏期、站台穿梭数等数值。

CPA 测试系统:包括有机玻璃板及支架组成的实验箱、悬挂在实验箱正上方的摄像头以及与之相连的计算机。每个箱内中段有一可抽动隔板,将实验箱分为两个相同体积的小方箱,一侧箱为白色壁,底板有方格纹,另一侧为黑色壁光滑底板。

3. 药物:盐酸吗啡来自于青海制药厂,纳络酮为 sigma 公司出品。

### 二、方法

1. 动物分组:动物按水迷宫空间记忆成绩分组。

水迷宫空间任务:采用常用的 Morris 水迷宫空间学习训练程序:前 6 d 进行位置导航训练,在北象限中

心处放置站台, 站台距池壁 0.3 m, 上面低于水面 0.02 m, 每次入水时使动物面向池壁放入水中, 入水位置随机, 组内一致。60 s 未找到站台时则将动物捞起并放上站台 15 s。每只每天进行 4 次训练, 每两次训练间隔 30 s。在第 7 天进行探索实验: 将站台取出, 将动物放入水中, 60 s 后捞起, 观察过程中大鼠的运动轨迹。在水迷宫任务结束后, 按照探索任务中原站台象限停留时间的长短将动物排序, 取高低两端的动物分别作为高空间记忆组 [  $n = 8$ , 原站台象限停留时间 (37.25 ± 5.15) s ] 和低空间记忆组 [  $n = 8$ , 原站台象限停留时间 (16.00 ± 5.58) s ]。

2. CPA 训练及测试: 将动物随机取出 8 只作为 CPA 对照组, 余下动物依据其水迷宫探索任务成绩分出高空间记忆组及低空间记忆组, 并进行吗啡戒断条件性位置厌恶 (CPA) 训练, 程序与 Azar 等<sup>[1-2]</sup> 所采用程序类似。

CPA 训练分为 3 个阶段, 包括前测、条件化、后测。第 1 天, 前测阶段, 抽去 CPA 箱隔板, 所有动物在皮下给予 1 ml · kg<sup>-1</sup> 盐水后放入 CPA 测试箱中 15 min, 记录动物在两侧的停留时间及穿梭次数。第 2 及第 3 天为条件化阶段, 第 2 天, 放下 CPA 隔板, 各组动物在皮下给予 1 ml · kg<sup>-1</sup> 盐水后放入白色壁箱中, 训练 45 min, 第 3 天, CPA 训练动物给予吗啡皮下注射 6 mg · kg<sup>-1</sup>, 4 h 后给予 0.5 mg · kg<sup>-1</sup> 纳络酮皮下给药后立即放入黑色壁箱中 45 min, CPA 对照组 2 次注射都使用盐水, 余操作同 CPA 组, 第 4 天进行测试, 抽去 CPA 箱隔板, 所有动物在皮下给予 1 ml · kg<sup>-1</sup> 盐水后放入 CPA 测试箱中 15 min, 记录动物在两侧的停留时间及穿梭次数。

3. 数据处理: 2 组间单次水迷宫成绩比较采用独立样本  $t$  检验, 水迷宫多次训练成绩及 CPA 测试成绩的比较采用重复测试方差分析的方法, 统计操作在 SPSS11.5 上进行。

## 结 果

### 一、高低空间记忆组动物在水迷宫任务中的表现

在探索实验中, 高空间记忆组原站台象限停留时间 [ (37.25 ± 5.15) s ] 显著高于低空间记忆组 [ (16.00 ± 5.58) s ], 独立样本  $t$  检验显示  $t = 7.916$ ,  $P < 0.01$ 。

高空间记忆组原站台停留时间 [ (3.25 ± 2.38) s ] 显著高于低空间记忆组 [ (1.00 ± 1.07) s ], 独立样本  $t$  检验显示  $t = 2.443$ ,  $P < 0.05$ 。2 组原站台穿梭次数差异显著 [ 高空间记忆组 (5.12 ± 1.55) 次; 低空间记忆组 (2.00 ± 1.41) 次; 独立样本  $t$  检验显示  $t = 4.209$ ,  $P < 0.01$  ]。2 组在水迷宫训练阶段差异不显著, 以训练阶段逃避潜伏期作为大鼠学习能力的指标, 重复测试显示经 6 轮训练, 训练主效应显著 (  $F_{(5,70)} = 22.516$ ,  $P < 0.01$  ), 组别与训练间交互作用不显著 (  $F_{(5,70)} = 0.556$ ,  $P > 0.05$  )。见图 1。

万方数据

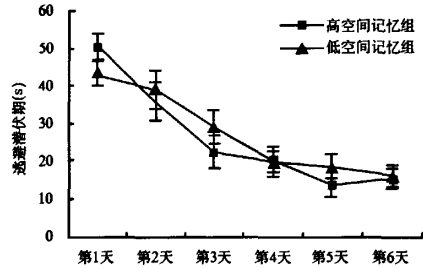


图 1 高低空间记忆组在水迷宫训练任务中的表现

### 二、高低空间记忆组在吗啡戒断诱发的 CPA 测试中的表现

1. CPA 训练效应: 经过 CPA 训练后, 较之盐水组, 经吗啡 + 纳络酮与一侧箱匹配训练的 CPA 组 (  $n = 22$ , 包括高、低空间记忆组 ) 在伴药侧停留时间显著缩短, 2 组前后测试时在伴药侧停留时间分别为: 盐水组前测 (536.50 ± 79.30) s、后测 (494.50 ± 104.73) s; CPA 组前测 (537.86 ± 79.56) s、后测 (397.09 ± 143.9) s, 2 组前后测重复测量显示: 训练效应显著 (  $F_{(1,28)} = 15.132$ ,  $P < 0.01$  ), 训练组与组别交互效应有显著性 (  $F_{(1,28)} = 4.419$ ,  $P < 0.05$  ), 提示由纳络酮诱发的吗啡急性戒断经条件化训练后, 动物形成了对伴药侧的位置厌恶。见图 2。

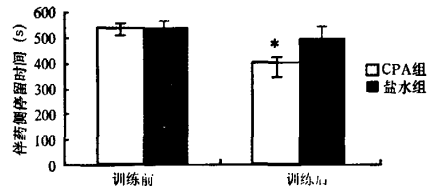


图 2 CPA 训练前后测 CPA 组、盐水组在伴药侧停留时间

2. 高、低空间记忆组在吗啡戒断诱发的 CPA 测试中的差异: 比较前后测停留时间, 发现高空间记忆组动物测试中, 其伴药侧停留时间缩短程度要显著高于低空间记忆组, 2 组前后测试时在伴药侧停留时间分别为: 高空间记忆组前测 (560.12 ± 60.09) s、后测 (333.00 ± 150.25) s; 低空间记忆组前测 (568.37 ± 57.25) s、后测 (471.37 ± 130.67) s, 2 组前后测重复测量显示, 训练效应显著 (  $F_{(1,14)} = 33.032$ ,  $P < 0.01$  ), 组别与训练交互作用显著 (  $F_{(1,14)} = 5.324$ ,  $P < 0.05$  )。见图 3。

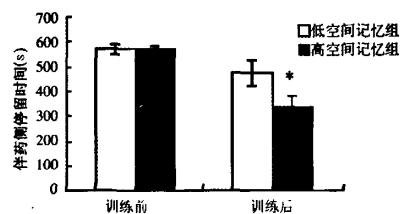


图 3 CPA 前后高、低空间记忆组伴药侧停留时间

2 组在前测与后测中,两侧箱体间穿梭次数(体现测试时动物的运动性)差异无显著性,2 组前后测穿梭次数相比,差异无显著性( $F_{(1,14)} = 0.107, P > 0.05$ )。

### 讨 论

在水迷宫实验中,位置导航训练结束后的探索任务主要体现空间记忆提取,是动物依据已获得的空间记忆持续地按原站台位置寻找站台的过程(由在原站台区域停留的时间所表现)。此过程不同于以逃避潜伏期随训练缩短体现的空间学习过程,并具有独立的神经基础。与此一致,当前实验中,以探索任务成绩区分的高低记忆组,在原站台停留时间和穿梭次数存在差异的同时,在之前的训练过程中差异并不显著。既往神经机制的研究也证实空间学习和记忆提取过程的分离,如可逆性失活背侧海马苔状纤维或者 CA1/CA3 区神经元阻碍空间任务的习得,而不影响习得后的探索任务<sup>[3]</sup>。

当前实验则根据探索任务成绩区分出高低空间记忆组动物,并发现 2 组动物在吗啡戒断诱发 CPA 成绩上出现与空间记忆分组相一致的差异,从行为学角度提示存在共同因素同时影响此两种不同的行为任务,在相关的实验中,已有研究发现小鼠水迷宫中的空间学习与吗啡条件性位置偏爱(CPP)的建立呈负相关<sup>[4]</sup>,目前研究采用的方法与之相类似,将两研究加以比较,除考虑研究所采用的鼠种及分组标准上的区别对结果的影响外,两个研究在结果上的差异还可能提示,以吗啡戒断诱发的负性情绪为基础的 CPA 与以吗啡奖赏效应为基础的 CPP 在与空间认知的关系方面存在差异。相关研究也表明,功能与空间学习及记忆提取密切相关的穹窿区在电击等负性刺激诱发的条件性恐惧任务中作用与由食物等奖赏物诱发的条件性位置偏爱任务中的作用相反,损毁穹窿可阻碍条件性恐惧的习得但易化条件性位置偏爱的习得<sup>[5-6]</sup>。

在神经基础方面,空间记忆提取任务依赖于杏仁核与海马的共同参与<sup>[7-8]</sup>,而吗啡戒断所诱发的 CPA,

被认为是机体将环境线索与吗啡戒断所诱发的负性情绪相联系后,对相关环境产生厌恶反应的过程,相关的实验则表明杏仁核在吗啡戒断 CPA 形成中同样具有重要作用<sup>[9-10]</sup>,而海马的作用尚待进一步研究。进一步需对空间记忆与吗啡戒断诱发的 CPA 相关性的具体神经机制直接加以研究,而此研究也将可能促进对学习记忆过程参与吗啡成瘾机制的阐明。

### 参 考 文 献

- [1] Azar MR, Jones BC, Schulteis C. Conditioned place aversion is a highly sensitive index of acute opioid dependence and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003, 170:42-50.
- [2] 刘彩谊,李勇辉,白云静,等.地卓西平对急性吗啡依赖大鼠戒断诱发条件性位置厌恶的影响. *中国行为医学科学*, 2007, 16: 315-317.
- [3] Lassalle JM, Bataille T, Halley H. Reversible Inactivation of the Hippocampal Mossy Fiber Synapses in Mice Impairs Spatial Learning, but neither Consolidation nor Memory Retrieval, in the Morris Navigation Task. *Neurobiol Learn Mem*, 2000, 73:243-257.
- [4] Xu N, Wang L, Wu C, et al. Spatial learning and morphine-rewarded place preference negatively correlates in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, 68: 389-394.
- [5] White NM, McDonald RJ. Acquisition of a spatial conditioned place preference is impaired by amygdala lesions and improved by fornix lesions. *Behav Brain Res*, 1993, 55: 269-281.
- [6] Phillips R, LeDoux J. Lesions of the fornix but not the entorhinal or perirhinal cortex interfere with contextual fear conditioning. *J Neurosci*, 1995, 15:5308-5315.
- [7] oozendaal B, Griffith QK, De Quervain DJ, et al. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: Dependence on the basolateral amygdala. *PNAS*, 2003, 100: 1328-1333.
- [8] Kim JJ, Koo JW, Lee HJ, et al. Amygdalar inactivation blocks stress-induced impairments in hippocampal long-term potentiation and spatial memory. *J Neurosci*, 2005, 25:1532-1539.
- [9] Jin C, Araki H, Shimosaka R, et al. Expression of c-Fos in the rat central amygdala accompanies the acquisition but not expression of conditioned place aversion induced by withdrawal from acute morphine dependence. *Behav Brain Res*, 2005, 161:107-112.
- [10] Nakagawa T, Yamamoto R, Fujio M, et al. Involvement of the bed nucleus of the stria terminalis activated by the central nucleus of the amygdala in the negative affective component of morphine withdrawal in rats. *Neuroscience*, 2005, 134:9-19.

(收稿日期:2008-04-15)

(本文编辑:冯学泉)

### · 简 讯 ·

## 中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会杂志社对一稿两投问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部作出说明。(2)如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(4)凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

作者: 鞠平, 王婷, 李勇辉, 隋南  
作者单位: 鞠平, 李勇辉, 隋南(100101北京, 中科院心理健康重点实验室, 中国科学院心理研究所), 王婷(中科院研究生院)  
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(1)  
被引用次数: 1次

## 参考文献(10条)

1. Azar MR;Jones BC;Schultheis G Conditioned place aversion is a highly sensitive index of acute opioid dependence and withdrawal[外文期刊] 2003
2. 刘彩谊;李勇辉;白云静 地卓西平对急性吗啡依赖大鼠戒断诱发条件性位置厌恶的影响[期刊论文]-中国行为医学科学 2007(4)
3. Lassalle JM;Bataille T;Halley H Reversible Inactivation of the Hippocampal Mossy Fiber Synapses in Mice Impairs Spatial Learning, but neither Consolidation nor Memory Retrieval, in the Morris Navigation Task[外文期刊] 2000
4. Xu N;Wang L;Wu C Spatial learning and morphine-rewarded place preference negatively correlates in mice[外文期刊] 2001
5. White NM;McDonald RJ Acquisition of a spatial conditioned place preference is impaired by amygdala lesions and improved by fornix lesions 1993
6. Phillips R;LeDoux J Lesions of the fornix but not the entorhinal or perirhinal cortex interfere with contextual fear conditioning 1995
7. oozendaal B;Griffith QK;De Quervain DJ The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval:Dependence on the basolateral amygdala[外文期刊] 2003(3)
8. Kim JJ;Koo JW;Lee HJ Amygdalar inactivation blocks stress-induced impairments in hippocampal long-term potentiation and spatial memory[外文期刊] 2005
9. Jin C;Araki H;Shimosaka R Expression of c-Fos in the rat central amygdala accompanies the acquisition but not expression of conditioned place aversion induced by withdrawal from acute morphine dependence[外文期刊] 2005(1)
10. Nakagawa T;Yamamoto R;Fujio M Involvement of the bed nucleus of the stria terminalis activated by the central nucleus of the amygdala in the negative affective component of morphine withdrawal in rats[外文期刊] 2005

## 本文读者也读过(10条)

1. 李昆. 何海涛. 李鸿梅. 刘剑凯. 洪敏 嘌呤核苷酸对慢性海洛因处理大鼠条件性位置偏爱与急性戒断的影响[期刊论文]-中国老年学杂志2009, 29(22)
2. 师晓燕. 李琛. 杨姝. 卢伟. 陈林. 徐瑜. 杨俊卿. 唐勇. Shi Xiaoyan. Li Chen. Yang Shu. Lu Wei. Chen Lin. Xu Qiang. Yang Junqing. Tang Yong 短期丰富生存环境对老年雌性大鼠海马及海马内有髓神经纤维的影响[期刊论文]-解剖学杂志2009, 32(4)
3. 宋小鸽. 朱永磊. 张荣军. 张垚. 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)

4. 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)
5. 廖泽云, 田素民, 邱学才  $\beta$ -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)
6. 陆澄秋, ZHONG Le, 颜崇淮, TIAN Ying, 沈晓明, LU Cheng-qiu, ZHONG Le, YAN Chong-huai, TIAN Ying, SHEN Xiao-ming 断乳前丰富环境对大鼠空间参考记忆及海马CA1区神经元形态学的影响[期刊论文]-中国儿童保健杂志 2008, 16(4)
7. 张荣军, 宋小鸽, 唐照亮, 侯晓蓉, 陈全珠, 许冠荪, 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)
8. 许静, 杨卓 大鼠衰老过程中神经细胞变化和空间记忆改变的关系[期刊论文]-天津医药2009, 37(5)
9. 宋小鸽, 唐照亮, 侯晓蓉, 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)
10. 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)

#### 引证文献(1条)

1. 张登科, 张宏卫, 石富娟, 苏巧荣, 刘学红, 张剑 吗啡戒断对糖水条件性位置偏爱建立的影响[期刊论文]-中华行为医学与脑科学杂志 2010(2)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgxwyxkx200901010.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxwyxkx200901010.aspx)