

不同种系大鼠潜伏抑制模型的建立与评价

刘美 王玮文 邵枫

【摘要】 目的 建立潜伏抑制的实验动物模型。方法 分别以 SD 和 Wistar 大鼠为实验对象,利用大鼠穿梭程序自动控制仪,观察了声音刺激的前呈现对随后的声音刺激-电击条件化联合学习的影响。结果 与对照组动物相比,声音刺激的前呈现均能显著地降低 SD 和 Wistar 大鼠的条件化联合反应,即建立了潜伏抑制动物模型。进一步的分析表明,两个种系的动物在行为表现、条件化学习过程等方面存在一定的差异。在 90 次条件化训练中,无声音前呈现和有声音前呈现的 2 组 Wistar 大鼠的条件化反应次数[分别为(29.1±5.2)次(17.8±10.2)次]显著地高于 2 组 SD 大鼠的条件化反应次数[分别为(16.5±10.7)次,(4.9±3.4)次]。结论 与 SD 大鼠相比较而言,Wistar 大鼠的潜伏抑制模型是一种更为理想的实验动物模型。

【关键词】 潜伏抑制; 动物模型; SD 大鼠; Wistar 大鼠

The establishment and evaluation of latent inhibition model in SD and Wistar rats LIU Mei, WANG Wei-wen, SHAO Feng. Department of Psychology Peking University, Beijing 100871, China

【Abstract】 Objective To establish an animal model of latent inhibition (LI). **Methods** The model was established in both SD rats and Wistar rats. The effects of pre-exposed sound stimulus on subsequent sound-electric foot shock conditioned learning process were observed by computer-controlled automatic shuttle box. **Results** The LI models were successfully established. Compared to rats in control group, the conditioned learning of both SD rats and Wistar rats were retarded by the pre-exposure of sound stimulus. Furthermore, there were behavioral differences between SD rats and Wistar rats during the conditioning process. During the 90 trials, the correct reactions of Wistar rats(29.1±5.2, 17.8±10.2) were significantly more than SD rats(16.5±10.7, 4.9±3.4) ($P<0.01$). **Conclusion** LI model in Wistar rats is more suitable than the one in SD rats.

【Key words】 Latent inhibition; Animal model; SD rats; Wistar rats

潜伏抑制(latent inhibition, LI)是一种活跃的现象,它指的是如果一个刺激被反复呈现而未被强化(前呈现)那么这种前呈现将干扰随后的涉及该刺激的学习任务^[1]。人类和其他多种哺乳类动物研究证实,LI 现象可见于各种经典和操作式条件反射如被动和主动回避、条件反射性情绪反应、味觉厌恶、线索辨别学习等^[2]。Baruch 等^[3]首次报告了在急性精神分裂症病人中 LI 缺失的现象。进一步的临床研究支持了这一结果^[4,5],并发现急性精神分裂症病人的 LI 缺失以及慢性精神分裂症病人的 LI 异常增强分别与病人的阳性症状和阴性症状密切相关^[6]。随后的动物实验也表明,安非他明能诱发大鼠的 LI 缺失,而抗精神病药物能逆转这一影响^[7-9]。这些研究结果表明,LI 模型可以作为一种理想的拟精神分裂症的动物行为模型。但迄今为止,国内尚未出现相关研究。本研究分别以 SD 和 Wistar 大鼠为实验对象,利用大鼠穿梭程序自动控制仪,建立了声音刺激-电击条件化联合的 LI 动物模型,并进一步比较了这两个种系大鼠 LI 模型间的差异。

材料与方法

一、材料

1. 动物及分组:成年雄性 Wistar 和 SD 大鼠各 20 只,体质量 200~220 g,购于军事医学科学院动物中心。所有动物在北京大学实验动物中心的 SPF 级动物实验室内饲养,控制室温(20±3)℃和照明(12h 照明/12h 黑暗,每天早 7 时开始照明)。实验期间所有动物自由饮食、水,饲料由军事医学科学院动物中心提供。SD 和 Wistar 大鼠分别被随机分为 2 组,其中一组为前呈现组(PE),另一组为控制组即非前呈现组(NPE),每组 10 只。

2. 大鼠穿梭程序自动控制仪:DCS-2 大鼠穿梭程序自动控制仪由中国医学科学院药物研究所提供。该装置由两部分组成:穿梭箱和软件系统。穿梭箱由透明的树脂玻璃制成,外形尺寸为 64 cm×34 cm×24 cm。顶端中央装有蜂鸣器(提供声音-条件刺激),底部为电栅(足底电击-非条件刺激),两对光电管分别位于箱体左右两端,电栅上方 1 cm 处。软件系统完成实验程序的设置、执行、信号采集、数据结果显示等工作。实验任务中的蜂鸣时间、电刺时间、间歇时间、循环次数可由计算机任意设定。刺激电流可以调节。

二、实验程序

1. 前呈现阶段:将 PE 组大鼠置于穿梭箱内,给予声音刺激(70 dB),声音持续时间 6 s,间隙 14 s,循环

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30670708,30500158)

作者单位:100871 北京,北京大学心理学系(刘美、邵枫);中科院心理所心理健康重点实验室,中科院心理所脑-行为研究中心(王玮文)

通讯作者:邵枫,Email:shaof@pku.edu.cn

万方数据

90 次,共 30 min。NPE 组大鼠也被置于穿梭箱内,但不给予任何刺激,放置 30 min。

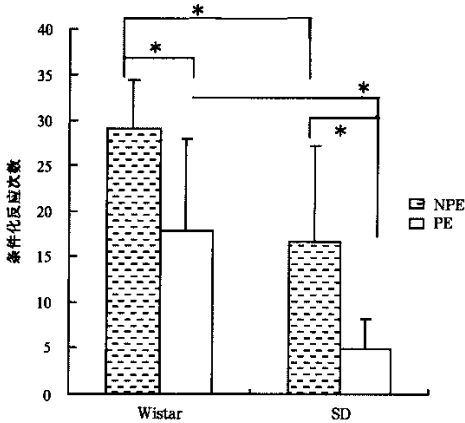
2. 条件化学习阶段:每只动物结束第一阶段后,立刻进入条件化学习阶段。首先呈现 3 s 的声音刺激,然后是 15 s 的足底电击,强度为 0.4 ~ 0.8 mA。在声音与电击刺激的结合过程中,如果动物发生穿梭性跑动而触动光电管,则电击停止,10 s 后进入下一次训练。共训练 90 次,每 10 次为一个循环。如果动物在声音呈现阶段完成穿梭,成功地躲避了随后的电击,则记为主动逃避或条件化反应;而如果动物在电击给予后才出现逃避反应,则为被动逃避反应或非条件化反应。本研究主要测量的指标是条件化反应次数以及动物遭受电击的时间。

三、统计方法

所有数值以均数 ± 标准差表示,组间数据比较应用 SPSS 统计软件。

结 果

一、SD 和 Wistar 大鼠的 LI (图 1)



* P < 0.05

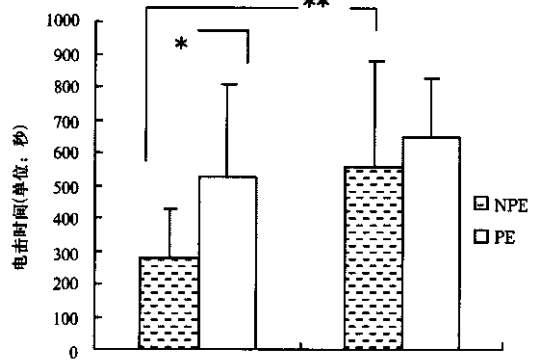
图 1 Wistar 和 SD 大鼠的 LI

如图 1 所示,ANOVA 分析表明 Wistar-NPE(29.1 ± 5.2)、Wistar-PE(17.8 ± 10.2)、SD-NPE(16.5 ± 10.7)、SD-PE(4.9 ± 3.4)组动物在 90 次的条件化训练过程中的条件化反应次数间存在显著性差异($F_{(3,36)} = 8.07, P = 0.000$)进一步的 post-hoc 分析表明,与相应的 NPE 组动物相比,Wistar 和 SD 的 PE 组大鼠的条件化反应次数均显著地降低($P = 0.037, P = 0.018$),即建立了 LI 模型;而且 Wistar-NPE 和 Wistar-PE 组动物的成绩也分别显著地高于 SD-NPE 和 SD-PE 组的成绩($P = 0.016, P = 0.014$)。

二、SD 和 Wistar 大鼠的电击时间(图 2)

如图 2 所示,ANOVA 分析表明 Wistar-NPE [(279.1 ± 143.7)s]、Wistar-PE [(525.4 ± 278.7)s]、SD-NPE [(556.7 ± 317.8)s]、SD-PE [(643.6 ± 180.3)s]组动物在 90 次的条件化训练过程中的电击

万方数据

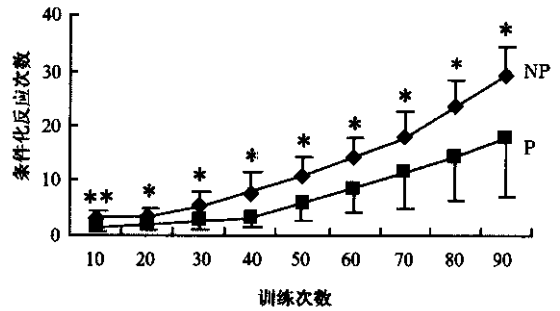


* P < 0.05, ** P < 0.01

图 2 Wistar 和 SD 大鼠的电击时间

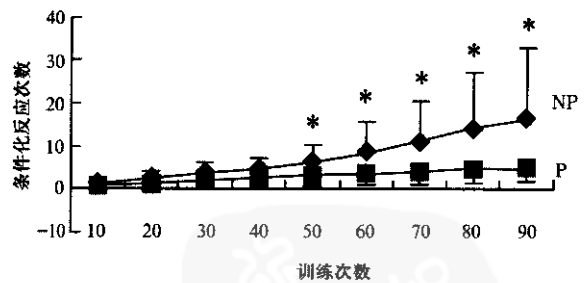
时间存在显著性差异($F_{(3,36)} = 5.298, P = 0.004$),进一步的 post-hoc 分析表明,Wistar-PE 组动物的电击时间显著高于 Wistar-NPE 组动物($P = 0.044$)但 SD-PE 和 SD-NPE 的组间差异不显著($P = 0.414$),而且 SD 大鼠 NPE 组动物的电击时间显著地高于 Wistar 大鼠的 NPE 组动物($P = 0.005$)。

三、SD 和 Wistar 大鼠的条件化学习过程(图 3、4)



* P < 0.05, ** P < 0.01

图 3 Wistar 大鼠的条件化学习过程



* P < 0.05

图 4 SD 大鼠的条件化学习过程

如图 3 和图 4 所示,Wistar 大鼠的 NPE 和 PE 组动物的条件化学习成绩在第 1 个循环即表现出显著性差异,而且一直持续至第 9 个循环,而 SD 大鼠的 2 组动物的学习成绩直至第 5 个循环才出现显著性差异。

讨 论

精神分裂症是一种严重而复杂的精神疾病,人群发病率高达 1%^[10,11]。建立拟精神分裂症的动物模型对于了解精神分裂症的病因学机制、抗精神病药的作用机理以及新药开发都具有非常重要的意义。近年来的研究证实,精神分裂症病人所表现出的 LI 异常可以作为一种稳定的特征性表现,而且是一种跨种系的、可以表达在行为水平上的认知障碍模式。因此,研究 LI 异常与精神分裂症之间的关系将很有可能揭示出精神分裂症这一严重精神疾病的某些神经生物学和心理学机理。

作为研究基础的 LI 动物模型的建立工作始于 Solomon 和 Weiner^[12] 20 余年的研究工作表明,LI 动物模型的建立与许多实验参数相关如前呈现阶段的刺激强度与持续时间、非条件刺激的强度、前呈现与条件化训练间的间隔时间等^[13]。本研究的主要目的是建立 LI 模型并进一步观察动物种系对 LI 模型建立的影响。研究结果表明,在声音刺激持续时间 6 s,间隔 14 s 循环 90 次,共 30 min 的前呈现条件下,Wistar 和 SD 大鼠在随后的连续 90 次的刺激 3 s,电击 15 s 的条件化结合训练中的条件化结合次数(即主动逃避次数)均显著地低于相应的 NPE 组动物,即建立了 LI 动物模型。而如果以动物在条件化训练阶段的电击时间为指标,结果发现 Wistar 大鼠的 NPE 和 PE 组间仍存在显著性差异,但 SD 大鼠的 NEP 和 PE 组间则没有差异。提示与电击时间参数相比,条件化结合次数是一种更为理想的观察指标。同时进一步的分析表明,Wistar 和 SD 大鼠在行为表现、学习成绩等方面存在一定的差异。

首先,Wistar 和 SD 大鼠在条件化训练中的学习成绩和学习过程间存在明显的差异。无论是 NPE 或 PE 组动物,SD 大鼠在 90 次训练中主动回避次数都只有 Wistar 大鼠的一半左右,显著地低于 Wistar 大鼠。而且如果以 10 次为一个循环,可以看出 Wistar 大鼠的条件化学习过程也较 SD 大鼠明显,前者从第 1 个循环开始即表现出 NPE 和 PE 组动物间的显著差异,并持续至最后一个循环,而后者则从第 5 个循环才开始出现 2 组动物间的显著差异。这些结果提示,Wistar 大鼠的条件化学习速度和学习表现均优于 SD 大鼠。其次,本研究还发现,两种动物在前适应阶段和训练阶段的行为表现不同。在前适应阶段,Wistar 大鼠表现得比较活跃,探究行为较多,而 SD 大鼠的探究行为较

少,在条件化训练阶段,两种动物对足底电击的反应也截然不同。Wistar 大鼠被电击后十分活跃,主要通过穿梭行为以逃避电击,因此比较容易地由被动逃避转为主动逃避,所以学习速度快而且成绩高;相反,SD 大鼠被电击后往往表现为后退或缩在角落里不动,穿梭行为为少,因此学习成绩差。在本实验中,SD-PE 组大鼠在 90 次训练中的主动逃避次数的平均值仅为 4.9 次,如此低的学习成绩显然不利于今后开展有关 LI 异常增强的研究工作。

综合以上的实验结果,本研究发现,Wistar 和 SD 大鼠都可以建立声音刺激-足底电击结合的 LI 模型,但与 SD 大鼠相比较而言,Wistar 大鼠的潜伏抑制模型是一种更为理想的实验模型。这一发现填补了国内的研究空白,并为今后本实验室开展有关拟精神分裂症的 LI 异常动物模型的建立和机制探讨奠定了坚实的基础。


参 考 文 献

- 1 Lubow RE, Kaplan O. The visual search analogue of latent inhibition: implications for theories of irrelevant stimulus processing in normal and schizophrenic groups. *Psychon Bull Rev*, 2005, 12: 224-243.
- 2 Weiner I. The "two-headed" latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology*, 2003, 169: 257-297.
- 3 Baruch I, Hemsley DR, Gray JA. Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task. *J Nerv Ment Dis*, 1988, 176: 598-606.
- 4 Gray NS, Snowden RJ. The relevance of irrelevance to schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29: 989-999.
- 5 Yogeve H, Sirota P, Gutman Y, et al. Latent inhibition and overswitching in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2004, 30: 713-726.
- 6 Lubow RE. Construct validity of the animal latent inhibition model of selective attention deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2005, 31: 139-153.
- 7 Urs M, Joram F, Manfred S, et al. Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29: 913-47.
- 8 Fernandez-Teruel A, Blazquez G, Perez M, et al. Latent inhibition threshold in Roman high-avoidance rats: a psychogenetic model of abnormalities in attentional filter? *Actas Esp Psiquiatr*, 2006, 34: 257-263.
- 9 Schmajuk N. Brain-behaviour relationships in latent inhibition: a computational model. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29: 1001-1020.
- 10 Li L, Shao F. Impaired auditory sensorimotor gating: an animal model of schizophrenia. *Chin Sci Bull*, 2003, 48: 2031-2037.
- 11 高永利, 王军焕, 韩文强, 等. 精神分裂症动物模型大鼠脑内 c-fos 表达和行为的改变. *中国行为医学科学*, 2006, 15: 484-486.
- 12 Weiner I, Lubow RE, Feldon J. Chronic amphetamine and latent inhibition. *Behav Brain Res*, 1981, 2: 285-286.
- 13 Moser PC, Hitchcock JM, Lister S, et al. The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia. *Brain Res Rev*, 2000, 33: 275-307.

(收稿日期 2007-01-14)

(本文编辑 冯学泉)

不同种系大鼠潜伏抑制模型的建立与评价

作者: [刘美](#), [王玮文](#), [邵枫](#), [LIU Mei](#), [WANG Wei-wen](#), [SHAO Feng](#)
 作者单位: [刘美, 邵枫, LIU Mei, SHAO Feng\(100871, 北京, 北京大学心理学系\)](#), [王玮文, WANG Wei-wen\(中科院心理所心理健康重点实验室, 中科院心理所脑-行为研究中心\)](#)
 刊名: [中国行为医学科学](#) 
 英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF BEHAVIORAL MEDICAL SCIENCE](#)
 年, 卷(期): 2007, 16(7)
 被引用次数: 2次

参考文献(13条)

1. [Lubow RE;Kaplan O](#) [The visual search analogue of latent inhibition:implications for theories of irrelevant stimulus processing in normal and schizophrenic groups](#) 2005
2. [Weiner I](#) [The "two-headed" latent inhibition model of schizophrenia:modeling positive and negative symptoms and their treatment](#)[外文期刊] 2003
3. [Baruch I;Hemsley DR;Gray JA](#) [Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task](#)[外文期刊] 1988
4. [Gray NS;Snowden RJ](#) [The relevance of irrelevance to schizophrenia](#)[外文期刊] 2005
5. [Yogev H;Sirota P;Gutman Y](#) [Latent inhibition and overswitching in schizophrenia](#)[外文期刊] 2004
6. [Lubow RE](#) [Construct validity of the animal latent inhibition model of selective attention deficits in schizophrenia](#)[外文期刊] 2005(1)
7. [Urs M;Joram F;Manfred S](#) [Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia](#) [外文期刊] 2005
8. [Fernandez-Teruel A;Blazquez G;Perez M](#) [Latent inhibition threshold in Roman high-avoidance rats:a psychogenetic model of abnormalities in attentional filter?](#) 2006
9. [Schmajuk N](#) [Brain-behaviour relationships in latent inhibition:a computational model](#) 2005
10. [Li L;Shao F](#) [Impaired auditory sensorimotor gating:an animal model of schizophrenia](#)[期刊论文]-[Chinese Science Bulletin](#) 2003(19)
11. [高永利;王军焕;韩文强](#) [精神分裂症动物模型大鼠脑内c-fos表达和行为的变化的变化](#)[期刊论文]-[中国行为医学科学](#) 2006(6)
12. [Weiner I;Lubow RE;Feldon J](#) [Chronic amphetamine and latent inhibition](#)[外文期刊] 1981
13. [Moser PC;Hitchcock JM;Lister S](#) [The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia](#)[外文期刊] 2000

本文读者也读过(8条)

1. [蒋锦昌](#), [李东风](#), [李杰](#), [杨新宇](#) [古纹状体粗核损毁对燕雀鸣声的影响](#)[期刊论文]-[中国科学C辑](#)2000, 30(2)
2. [倪量](#), [王硕仁](#), [吴爱明](#), [NI Liang](#), [WANG Shuo-ren](#), [WU Ai-ming](#) [部分缩窄大鼠腹主动脉致心室重构动物模型的病证结合研究](#)[期刊论文]-[北京中医药大学学报](#)2007, 30(4)
3. [赵秀梅](#), [孙胜](#), [刘秀华](#), [ZHAO Xiu-mei](#), [SUN Sheng](#), [LIU Xiu-hua](#) [垫扎球囊法复制大鼠在体心肌缺血/再灌注模型](#)[期刊论文]-[中国微循环](#)2007, 11(3)
4. [刘克剑](#), [张悦](#), [李靖](#), [何立群](#), [韩志芬](#), [庞惠芳](#), [徐伟珍](#), [LIU Ke-jian](#), [ZHANG Yue](#), [LI Jing](#), [HE Li-qun](#), [HAN Zhi-fen](#), [PANG Hui-fang](#), [XU Wei-zhen](#) [单侧输尿管梗阻法制作大鼠肾间质纤维化模型的改进](#)[期刊论文]-[中国实验动物学报](#)2007, 15(6)
5. [邵枫](#), [王玮文](#), [刘美](#), [金曛](#), [SHAO Feng](#), [WANG Wei-Wen](#), [LIU Mei](#), [JIN Jian](#) [精神分裂症的潜伏抑制动物模型](#)[期刊论文]-[心理科学进展](#)2008, 16(3)
6. [连俊兰](#), [余勤](#), [王艳](#), [LIAN Jun-lan](#), [YU Qin](#), [WANG Yan](#) [幼年大鼠缺氧缺血性脑病动物模型的研究](#)[期刊论文]-[现代中西医结合杂志](#)2007, 16(27)
7. [栗明](#), [栗德林](#), [孟庆刚](#), [魏娜](#) [芪玄益心胶囊对糖尿病大鼠急性缺血心肌NF- \$\kappa\$ Bp50、I \$\kappa\$ B \$\alpha\$ 、IL-1 \$\beta\$ 及其mRNA的影响](#)[期刊论文]-[北京中医药大学学报](#)2007, 30(1)

8. 潘浩. 温端改. 欧阳骏. 平季根. 刘忠国. 王祖峰. 孙鹤云. PAN Hao. WEN Duan-gai. OU Yang-jun. PING Ji-gen. LIU Zhong-guo. WANG Zu-feng. SUN He-yun 同种异体大鼠肾移植实验动物模型的建立[期刊论文]-苏州大学学报(医学版) 2007, 27 (3)

引证文献(2条)

1. 刘美. 王玮文. 金暎. 邵枫 青春期阿扑吗啡注射对大鼠潜伏抑制和高架十字迷宫行为的影响[期刊论文]-中国行为医学科学 2008 (3)
2. 金暎. 王玮文. 孟庆轩. 刘美. 邵枫 不同发育阶段社会隔离对成年大鼠潜伏抑制的影响[期刊论文]-北京大学学报(自然科学版) 2009 (2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxwyxkx200707001.aspx

