

# 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

刘彩谊 李勇辉 白云静 陶然 隋南

**【摘要】** 目的 谷氨酸 NMDA 受体拮抗剂地卓西平 (MK801) 对大鼠急性吗啡依赖戒断性情绪反应的影响。方法 以条件性位置厌恶 (CPA) 实验建立急性吗啡依赖大鼠戒断性情绪反应模型, 观察大鼠训练前后在“纳络酮匹配侧”停留时间的变化。结果 吗啡 ( $5.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 纳络酮 ( $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 间隔 4 h 皮下注射, 进行 2 轮纳络酮匹配训练, 能建立稳定的急性吗啡依赖戒断诱发的 CPA 模型; 注射纳络酮前 30 min 分别注射生理盐水和不同剂量的 MK801 ( $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 3 组大鼠在“纳络酮匹配侧”停留时间训练前、后分别是 [ $(447.25 \pm 47.99) \text{ s}$  vs  $(238.00 \pm 20.56) \text{ s}$ ]; [ $(454.63 \pm 44.04) \text{ s}$  vs  $(395.38 \pm 55.95) \text{ s}$ ]; [ $(450.38 \pm 51.37) \text{ s}$  vs  $(419.63 \pm 52.88) \text{ s}$ ], Post Hoc Tests 表明只有空白对照组的训练前后差异显著, 而 MK801 干预的 2 组训练前后并无显著差异。对急性吗啡依赖和未接触吗啡的大鼠注射 MK801, 4 组大鼠在“处理侧”停留时间训练前后组间和组内均无显著差异, 即该剂量的 MK801 不具有奖赏效应。结论 MK801 阻断了 CPA 的获得可能是直接抑制戒断时厌恶性情绪反应而非其本身具有奖赏效应, 提示谷氨酸 NMDA 受体是介导急性吗啡依赖戒断性情绪反应的部分神经机制。

**【关键词】** 急性吗啡依赖; 戒断; 条件性位置厌恶; N-甲基-D-天冬氨酸受体; 地卓西平

**The effect of MK801 on the conditioned place aversion induced by withdrawal from acute morphine dependence in rats** LIU Cai-yi, LI Yong-hui, BAI Yun-jing, et al. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of NMDA receptor antagonist MK801 on the negative affection induced by withdrawal from acute morphine dependence in rats. **Methods** The conditioned place aversion (CPA) was used to establish the negative affection induced by withdrawal from acute morphine dependence in rats. **Results** Significant place aversion were successfully established by two pairings of acutely administering morphine ( $5.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , SC) followed 4h later by naloxone ( $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , SC). Compared with control group, MK801 ( $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  and  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , SC) administered 30min before conditioning significantly inhibited the acquisition of the CPA. The time spent in the naloxone-paired compartment before and after conditioning were as followed ( $447.25 \pm 47.99$ ) vs ( $238.00 \pm 20.56$ ); ( $454.63 \pm 44.04$ ) vs ( $395.38 \pm 55.95$ ); ( $450.38 \pm 51.37$ ) vs ( $419.63 \pm 52.88$ ) for three groups respectively. Post Hoc Tests indicated that significant difference in time spent in the naloxone-paired compartment before and after conditioning only for control group showing that naloxone induced CPA. But this difference were not present in the groups which received MK801 indicating that MK801 inhibited the acquisition of CPA. The doses of MK801 used in this experiment produced no place conditioning by themselves in either morphine-naive or morphine-exposed subjects. **Conclusion** Those data suggested a possible involvement of NMDA receptor in the negative affective components induced by withdrawal from acute morphine treated rats.

**【Key words】** Acute morphine dependence; Withdrawal; Conditioned place aversion; NMDA receptor; MK801

急性阿片依赖被定义为一次或短期接触阿片受体激动剂后给予阿片受体拮抗剂, 能诱发戒断样情绪反应<sup>[1]</sup>。该情绪反应和用药的维持和复吸具有很大的相关性<sup>[2]</sup>。实验表明 NMDA 受体非竞争性拮抗剂 MK801 参与慢性药物依赖戒断性情绪反应诱发的条

件性位置厌恶 (CPA) 反应。本研究将考察外周注射 MK801 对急性吗啡戒断诱发的 CPA 反应建立的影响, 以深入研究急性依赖戒断性情绪反应的神经机制。

## 材料与方 法

### 一、材料

1. 动物: 雄性 SD 大鼠, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 初始体质量 ( $280 \pm 20$ ) g。

### 二、试剂和仪器

盐酸吗啡购自青海制药厂, 纳络酮和 NMDA 受体拮抗剂 MK801 均购自 Sigma 公司, 两箱式条件性位置倾向测试箱。摄像跟踪系统自动记录动物在两侧箱体

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

作者单位: 100101 北京, 中科院心理研究所, 中科院研究生院 (刘彩谊、李勇辉、白云静、隋南); 北京军区总医院 (陶然)

通讯作者: 隋南, Email: suin@psych.ac.cn

停留时间。

### 三、实验方法

1. 吗啡急性依赖戒断 CPA 模型的建立: 实验分为 4 组(每组 8 只)分别是吗啡/纳络酮组; 吗啡/生理盐水组; 生理盐水/纳络酮组; 生理盐水/生理盐水组。

CPA 模型的建立参考 Azar 等<sup>[3]</sup>设计, 其过程简述如下: CPA 建立分四个阶段, 第一阶段即实验第 1 天适应环境; 第二阶段即实验第 2 天为前测; 第三阶段为条件化训练阶段共需 4 天, 其中实验第 3 天和第 5 天, 上午注射生理盐水, 间隔 4 h 后仍注射生理盐水, 之后立即放入一侧箱体进行训练 40 min, 该箱体称为“非处理侧”。实验第 4 天和第 6 天, 上午皮下注射吗啡(5.6 mg·kg<sup>-1</sup>), 间隔 4 h 皮下注射纳络酮(0.5 mg·kg<sup>-1</sup>), 之后立即放入另一侧箱体进行 40 min 训练, 该侧箱体称为“纳络酮匹配侧”或“处理侧”。第四阶段即第 7 天测试(后测), 记录 15 min 内大鼠在两侧箱体的停留时间。观察并比较不同组大鼠训练前、后在“纳络酮匹配侧”或“处理侧”停留时间的变化, 以确定 CPA 反应是否建立。

2. MK801 对急性吗啡依赖大鼠戒断 CPA 模型建立的影响: 实验共分 3 组分别是对照组, 两个实验组即 MK801/0.05 组(剂量 0.05 mg·kg<sup>-1</sup>)和 MK801/0.1 组(剂量 0.1 mg·kg<sup>-1</sup>)。

基本程序同前, 为考察 MK801 对 CPA 建立的影响, 对实验组大鼠在训练阶段的第 4 天和第 6 天, 注射纳络酮前 30 min 皮下注射 MK801, 对照组代之以等量生理盐水; 在训练阶段的第 3 天和第 5 天均代之以等量生理盐水。观察 3 组大鼠训练前、后在“纳络酮匹配侧”停留时间是否有显著差异, 以确定 MK801 是否能阻断 CPA 的建立。

3. MK801 对未接触吗啡和接触吗啡的大鼠条件性位置效应的影响: 实验分 4 组分别是: 生理盐水/0.05 MK801 组; 生理盐水/0.1 MK801 组; 吗啡/0.05 MK801 组和吗啡/0.1 MK801 组。

基本程序同 1.3.1, 为考察注射 MK801 本身能否形成奖赏效应, 在训练阶段的第 4 天和第 6 天, 上午生理盐水/0.05 MK801 组和生理盐水/0.1 MK801 组注射生理盐水, 吗啡/0.05 MK801 组和吗啡/0.1 MK801 组均注射吗啡; 间隔 3.5 h 后注射 MK801, 30 min 后放入一侧箱体停留 40 min, 该箱体称之为“处理侧”。而实验第 3 天和第 5 天, 上午和下午均代之以生理盐水, 将大鼠放入与伴药侧相对的另一侧箱体, 称之为“非处理侧”。观察 4 组大鼠训练前、后在“处理侧”停留时间是否有显著差异, 以确定 MK801 对接触吗啡大鼠和未接触吗啡的大鼠是否有奖赏效应。

4. 数据处理: 运用 SPSS 10.0 软件进行统计分析。

## 结 果

### 一、CPA 模型的建立

万方数据

采用 2 × 2 × 2 重复测量方差分析的统计方法。其中“吗啡”剂量为一组间变量(生理盐水, 吗啡 5.6 mg·kg<sup>-1</sup>); “纳络酮”为另一组间变量(生理盐水, 纳络酮 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>); “测试”(前测, 后测)为组内变量。结果如图 1 所示, “测试”主效应显著 [  $F_{(1,28)} = 7.01, P < 0.05$  ], “测试”与“组别”交互作用显著 [  $F_{(3,28)} = 7.80, P < 0.01$  ]。简单效应分析表明: 训练后大鼠, 吗啡/纳络酮组, 在“处理侧”停留时间较前测基值显著缩短 [  $F_{(1,28)} = 27.91, P < 0.01$  ], 而吗啡/生理盐水(间隔 4 小时)组在“处理侧”停留时间较前测基值无显著差异 [  $F_{(1,28)} = 1.03, P > 0.05$  ]; 生理盐水/生理盐水组在“处理侧”停留时间较前测基值无显著差异 [  $F_{(1,28)} = 1.43, P > 0.05$  ]; 生理盐水/纳络酮组在“处理侧”停留时间较前测基值无显著差异 [  $F_{(1,28)} = 0.04, P > 0.05$  ], 说明吗啡/纳络酮组大鼠形成了 CPA 效应, 而单独给吗啡(5.6 mg·kg<sup>-1</sup>) 4 h 后训练没有形成奖赏效应, 单独给纳络酮(0.5 mg·kg<sup>-1</sup>) 之后立即训练未产生厌恶效应。

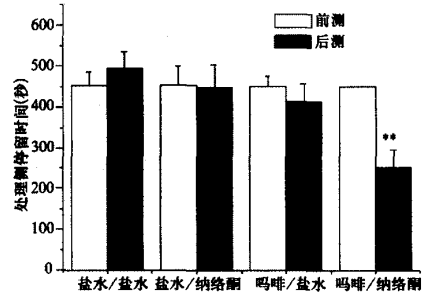


图 1 纳络酮诱发急性吗啡依赖的大鼠产生的 CPA 反应

### 二、MK801 对急性吗啡戒断 CPA 获得的影响

应用 3 × 2 重复测量方差分析 (repeated measure ANOVA) 方式统计, 以从基值测试(前测)到 CPA 测试(后测)作为重复测量的组内变量测试, 以不同剂量 MK801(生理盐水, 0.05 mg·kg<sup>-1</sup>, 0.1 mg·kg<sup>-1</sup>) 的处理作为组间变量“组别”。结果如图 2 所示: 训练前后测试的主效应显著 [  $F_{(1,21)} = 10, P < 0.01$  ], 组间和组内有较弱的交互作用 [  $F_{(2,21)} = 3.08, P = 0.06$  ]。Post Hoc Tests 表明只有空白对照组的训练前后差异显著。而在 MK801 (0.05 mg·kg<sup>-1</sup> 和 0.1 mg·kg<sup>-1</sup>) 干预的 2 组, 停留在“纳络酮匹配侧”的时间训练前后差异并无显著性。以上结果说明: 吗啡-纳络酮两轮匹配训练的大鼠能产生 CPA 效应, 但纳络酮注射前 30 min 给予 MK801 注射, 阻断了 CPA 的获得。

### 三、MK801 对未接触吗啡和接触吗啡的大鼠条件性位置效应的影响

应用 2 × 2 × 2 重复测量方差分析方式统计, 以不同剂量 MK801 (0.05 mg·kg<sup>-1</sup> 和 0.1 mg·kg<sup>-1</sup>, SC) 的处理作为组间变量“组别”。结果如图 3 所示: 对未接触

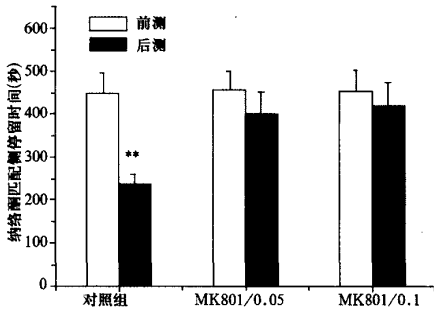


图 2 训练前皮下注射 MK801 对 CPA 获得的影响

吗啡组和接触吗啡组的大鼠, 3.5 h 后给予不同剂量 MK801, 组间效应和组内效应均不显著。说明 MK801 ( $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , SC) 无论是接触吗啡还是未接触吗啡的大鼠均未形成条件性位置奖赏效应。

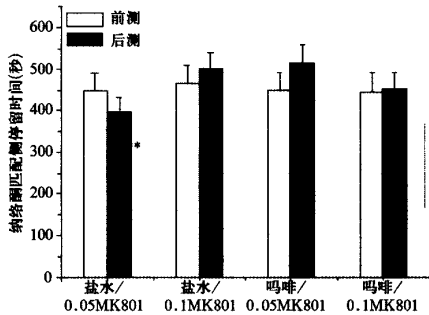


图 3 不同剂量的 MK801 对未接触吗啡和接触吗啡的大鼠条件性位置效应的影响

### 讨 论

本实验结果表明, 较低剂量的吗啡和纳络酮, 二者间隔 4 h 皮下注射, 经过两轮训练能建立稳定的 CPA。进一步考察发现, 训练前皮下注射 MK801 能阻断急性依赖戒断诱发的 CPA 的获得, 但 MK801 本身对急性吗啡依赖和未用吗啡的大鼠均无奖赏效应。根据巴甫洛夫反射原理 CPA 的获得需要以下三个条件: 第一, 戒断诱发的非条件性负性情绪反应; 第二, 可鉴别的环境因素; 第三, 非条件性负性情绪与环境线索的连接。因此需要深入讨论 MK801 通过何种机制抑制了急性吗啡戒断大鼠 CPA 的获得。

首先, MK801 能妨碍大鼠空间和非空间学习任务<sup>[4,6]</sup>。因此, 本研究中 MK801 抑制 CPA 的获得可能是 MK801 破坏了大鼠将环境线索与戒断性情绪反应连接的能力。考虑到高于  $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的 MK801 的剂量可损害被动回避性学习<sup>[7]</sup>, 本研究中采用了高于  $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 和低于  $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 的两个剂量。尽管  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  MK801 高于损害被动回避性学习的剂量, 但低于该剂量的  $0.05$

$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  MK801 也阻断了 CPA 的获得。因而, 提示损害学习能力并不是本研究中 MK801 阻断 CPA 的获得的主要原因。

其次, 目前的结果也不可能是 MK801 本身对运动的破坏效应。高运动量行为和感觉运动破坏能使大鼠无法辨别装置中的不同线索, 因而, 他们可能在两侧箱体花费同等的时间, 从而破坏 CPA 的获得。尽管本研究中 MK801 所致的行为高反应在其他研究中亦可观察到<sup>[8]</sup>, 但在李勇辉等<sup>[9]</sup>的研究中发现外周给予  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的 MK801 增强了食物 CPP 的表达而阻碍了咖啡因 CPP 的表达, 说明该剂量 MK801 并没有破坏环境线索的识别。因此, 本实验中所用剂量的 MK801 可能不是由于破坏环境线索的识别而影响 CPA 建立的。

第三, MK801 本身在吗啡急性依赖的大鼠和未接触吗啡的大鼠均未产生条件性位置效应, 提示 MK801 阻碍了 CPA 的获得并不是由于内在强化效应。尽管有文献提示某些剂量的 MK801 具有一些奖赏作用能产生 CPP 效应<sup>[10]</sup>, 但 MK801 产生 CPP 效应可能依赖于实验条件。因而, 本研究中 MK801 本身的奖赏效应对 CPA 获得的影响也可排除。

综上所述, 本研究中 MK801 很可能是通过消除戒断诱发的负性情绪反应而阻断 CPA 的建立, 提示谷氨酸系统在急性吗啡依赖戒断诱发的负性情绪反应中起关键作用。

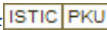
### 参 考 文 献

- Martin WR, Eades CG. A Comparison between Acute and Chronic Physical Dependence in the Chronic Spinal Dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 1964, 146:385-394.
- Schulteis G, Markou A, Gold LH, et al. Relative sensitivity to naloxone of multiple indices of opiate withdrawal: a quantitative dose-response analysis. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 271:1391-1398.
- Azar MR, Jones BC, Schulteis G. Conditioned place aversion is a highly sensitive index of acute opioid dependence and withdrawal. *Psychopharmacology*, 2003, 170:42-50.
- Ahlander M, Misane I, Schott PA, et al. A behavioral analysis of the spatial learning deficit induced by the NMDA receptor antagonist MK-801 (dizocilpine) in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21:414-426.
- Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behavioural Brain Research*, 2003, 140:1-47.
- Roberts M, Shapiro M. NMDA receptor antagonists impair memory for nonspatial, socially transmitted food preference. *Behav Neurosci*, 2002, 116:1059-1069.
- Venable N, Kelly PH. Effects of NMDA receptor antagonists on passive avoidance learning and retrieval in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 1990, 100:215-221.
- Irifune M, Shimizu T, Nomoto M, et al. Involvement of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in noncompetitive NMDA receptor antagonist-induced hyperlocomotion in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 51:291-296.
- Li YH, Zheng XG, Bai YJ, et al. Opposite effects of MK-801 on the expression of food and morphine-induced conditioned place preference in rats. *J Psychopharmacol*, 2006, 20:40-46.
- Hoffman DC. The noncompetitive NMDA antagonist MK-801 fails to block amphetamine-induced place conditioning in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 1994, 47:907-912.

(收稿日期: 2006-11-18)

(本文编辑: 冯学泉)

## 响

作者: 刘彩谊, 李勇辉, 白云静, 陶然, 隋南  
作者单位: 刘彩谊, 李勇辉, 白云静, 隋南 (100101, 北京, 中科院心理研究所, 中科院研究生院), 陶然 (北京军区总医院)  
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 (4)  
被引用次数: 1次

## 参考文献(10条)

1. [Martin WR;Eades CG A Comparison between Acute and Chronic Physical Dependence in the Chronic Spinal Dog 1964](#)
2. [Schulteis G;Markou A;Gold LH Relative sensitivity to naloxone of multiple indices of opiate withdrawal:a quantitative dose-response analysis 1994](#)
3. [Azar MR;Jones BC;Schulteis G Conditioned place aversion is a highly sensitive index of acute opioid dependence and withdrawal\[外文期刊\] 2003](#)
4. [Ahlander M;Misane I;Schott PA A behavioral analysis of the spatial learning deficit induced by the NMDA receptor antagonist MK801 \(dizocilpine\) in the rat\[外文期刊\] 1999](#)
5. [Riedel G;Platt B;Micheau J Glutamate receptor function in learning and memory\[外文期刊\] 2003\(1/2\)](#)
6. [Roberts M;Shapiro M NMDA receptor antagonists impair memory for nonspatial, socially transmitted food preference\[外文期刊\] 2002](#)
7. [Venable N;Kelly PH Effects of NMDA receptor antagonists on passive avoidance learning and retrieval in rats and mice 1990](#)
8. [Irifune M;Shimizu T;Nomoto M Involvement of N-methyl-D-aspartate \(NMDA\) receptors in noncompetitive NMDA receptor antagonist-induced hyperlocomotion in mice\[外文期刊\] 1995](#)
9. [Li YH;Zheng XG;Bai YJ Opposite effects of MK-801 on the expression of food and morphine-induced conditioned place preference in rats\[外文期刊\] 2006](#)
10. [Hoffman DC The noncompetitive NMDA antagonist MK-801 fails to block amphetamine-induced place conditioning in rats\[外文期刊\] 1994](#)

## 本文读者也读过(10条)

1. [安仁哲, 申英姬, 尹永日, 李红子 MK801对缺氧缺血性脑损伤的保护作用\[期刊论文\]-延边大学医学学报 2003, 26\(2\)](#)
2. [李勇辉, 郑希耕, 王冬梅, 刘彩谊, 白云静, 杨晓燕, 隋南, Li Yonghui, ZHENG XiGeng, Wang Dongmei, Liu Caiyi, Bai Yunjing, Yang Xiaoyan, SUI Nan 纳络酮、地卓西平\(MK-801\)对大鼠食物渴求的影响\[期刊论文\]-心理学报 2005, 37\(3\)](#)
3. [周洪霞, 张连元, 张宇新, 董淑云, 张作风, 郭闯 大鼠肢体缺血再灌注脑组织Bax的表达变化及谷氨酸受体拮抗剂对其影响\[期刊论文\]-华北煤炭医学院学报2005, 7\(2\)](#)
4. [沈思钰, 干振华, 傅晓东, 费震宇, 蔡辉, 蔡定芳 MK801 对局灶性脑缺血大鼠海马N-甲基-D-天冬氨酸受体基因表达的影响\[期刊论文\]-中国老年学杂志2003, 23\(12\)](#)
5. [周洪霞, 王海涛, 朱丽华, 司道文, 田清友, 张连元, 张宇新, Zhou Hong-xia, Wang Hai-tao, Zhu Li-hua, Si Dao-wen](#)

- .Tian Qing-you, Zhang Lian-yuan, Zhang Yu-xin 谷氨酸受体拮抗剂MK801对肢体缺血再灌注致脑损伤大鼠脑组织中一氧化氮的影响[期刊论文]-中国临床康复2006, 10(28)
6. 张雯君, 车月娟, 王寿平, 王志, 彭书峻 胰岛素对MK801诱导神经元样嗜铬细胞瘤细胞凋亡的影响[期刊论文]-中华麻醉学杂志2010, 30(4)
7. 刘彩谊, 张惠敏, 方晓义, 宁丽, 侯舒朦, 陶然, LIU Caiyi, ZHANG Huimin, FANG Xiaoyi, NING Li, HOU Shumeng, TAO Ran 男性网络成瘾患者人格特点及其与家庭因素的关系[期刊论文]-中国药物依赖性杂志2011, 20(4)
8. 张惠敏, 宁丽, 刘彩谊, 陶然, ZHANG Huimin, NING Li, LIU Caiyi, TAO Ran 品行障碍青少年父母教养方式及家庭环境的研究[期刊论文]-中国药物依赖性杂志2011, 20(4)
9. 李丽丽, 单路娟, 张媛, 高船舟, 刘越坚, 宋智琦, LI Li-li, SHAN Lu-juan, ZHANG Yuan, GAO Chuan-zhou, LIU Yue-jian, SONG Zhi-qi 谷氨酸信号通路对黑素细胞树突形态的调节作用[期刊论文]-大连医科大学学报2010, 32(6)
10. 刘彩谊, 安晶卉, 亢蓉, 关梅林, 刘泽文, 朱沛胜, 高文斌 北京在读硕博硕士研究生心理健康及人格测试分析[期刊论文]-中国行为医学科学2005, 14(12)

#### 引证文献(1条)

1. 鞠平, 王婷, 李勇辉, 隋南 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[期刊论文]-中华行为医学与脑科学杂志 2009(1)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgwxkx200704009.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwxkx200704009.aspx)