

[论著]

吗啡慢性给药对大鼠新颖寻求行为的促进作用*

谭北平 隋南**

(中国科学院心理研究所心理健康重点实验室,北京,100101)

摘要 目的:研究吗啡慢性处理对大鼠新颖寻求行为的影响。方法:吗啡组大鼠连续 20 d ip 10 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 吗啡,对照组 ip 生理盐水;撤药 5 d 后进行新颖寻求测试。结果:两组大鼠都表现出新颖寻求,而且吗啡组对新颖物体的探索时间为 290 s \pm s 192 s,显著高于对照组(163 s \pm s 119 s, $P < 0.05$)。结论:吗啡慢性给药能够促进大鼠的新颖寻求行为。

关键词 药物依赖;新颖寻求;吗啡

THE EFFECT OF CHRONIC MORPHINE TREATMENT ON
THE NOVELTY SEEKING BEHAVIOR OF RATS

TAN Beiping, SUI Nan**

(The Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, CAS, Beijing, 100101)

ABSTRACT *Objective*: To study the effects of chronic morphine treatment on the novelty seeking behavior of rats. *Methods*: The rats in morphine group were pretreated with 10 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ morphine (ip) for 20 days and the rats in vehicle group with saline. 5 days after pretreatment, the novelty seeking behavior of all rats was measured and analyzed. *Results*: The duration in novelty area of morphine treated rats was significantly longer than that of vehicle ($P < 0.05$). *Conclusion*: Chronic morphine treatment can improve the novelty seeking of rats.

KEY WORDS drug dependence; novelty seeking; morphine

成瘾药物的反复作用会导致脑的长期改变,产生药物依赖并难以治愈^[1]。几乎所有的成瘾药物都能够直接或者间接地作用于中脑边缘多巴胺系统(mesolimbic dopamine system, MLDS),产生奖赏、强化以及和环境的联接^[2-4]。成瘾药物反复作用会导致 MLDS 的分子、细胞、结构和功能的长期改变,同时也包括人的人格或者动物行为特征的变化^[5-6]。调查发现药物依赖患者或者有药物使用史的人和正常人在感觉寻求(sensation seeking)等人格特质上存在显著的差异。感觉寻求是对多样化、新颖和复杂的感觉和体验的需求,以及为了获得这种体验而冒险的倾向^[7]。研究发现倾向于酗酒的青年人在冒险

倾向、冲动行为和感觉寻求量表的得分偏高^[8];另有研究发现感觉寻求上得分的高低与滥用药物如大麻、可卡因和苯丙胺的可能性成正比^[9]。究竟是个性特质的差异导致用药行为的差异还是用药改变个性特质,这在一般的调查研究中很难完成。

动物的新颖寻求(novelty seeking)被认为是与人类感觉寻求相对应的行为;新颖寻求是一种本能,动物总是天生的对新环境或者新事物的注意超过熟悉的环境或事物,表现为更多的趋近新颖刺激或者更兴奋的行为特点^[10]。所以本研究选择大鼠为研究对象,使用改进的运动场迷宫来测量大鼠的新颖寻求,考察慢性吗啡给药对大鼠新颖寻求行为的作用,部分地解答个性特质和用药行为的因果关系。

1 材料与方法

1.1 试验动物

Wistar 大鼠 20 只,北京动物中心提供,体重 180 g \pm s 20 g,单笼喂养,自由取食。控制室温为

* 中国科学院知识创新项目(KSCXZ-2-03, KSCX2-SW-204-02)和国家自然科学基金(30170324, 30230130)号:30271511

** 通讯作者: Tel: (010) 64850858 Fax: (010) 64857369, Email: suin@psych.as.cn

20 ± 2, 湿度为 40% ± 5%, 保持光照节律 (7:00 - 19:00 照明)。

1.2 试验药物

盐酸吗啡 (morphine hydrochloride, MH) 粉剂, 青海制药厂生产, 青卫药准字 (1995) 第 0113 号; 使用生理盐水溶解为 10 mg ml⁻¹ 溶液后 ip 1 ml kg⁻¹。

1.3 分组和前处理

20 只大鼠随机分为吗啡组和对照组, 吗啡处理组每天 ip 10 mg kg⁻¹ 吗啡, 连续 20 d, 对照组 ip 生理盐水。停药 5 d 后进行新颖寻求测试。

1.4 新颖寻求测试

使用直径 90 cm, 高 55 cm 的铁质圆桶作为大鼠活动环境, 桶底部为深蓝色, 桶壁为灰色, 放置实验室中央。d1 和 d2 大鼠单独放入圆桶 15 min 熟悉活动环境; d3 为新颖寻求测试日, 将一 7 cm × 7 cm × 7 cm 的深色橡胶块放置在圆筒底部中心后, 大鼠再次被同样放入圆桶。将圆筒中央直径 30 cm 的圆形区域定义为新颖区域, 使用摄像监控分析系统跟踪大鼠的活动轨迹记录大鼠的运动量, 在新颖区域内的停留时间和进入新颖区域的次数。图 1 是 d3 典型的大鼠在 15 min 的活动轨迹。外圈为圆桶, 中间深色小圆圈为定义的新颖区域。曲线为大鼠活动轨迹。

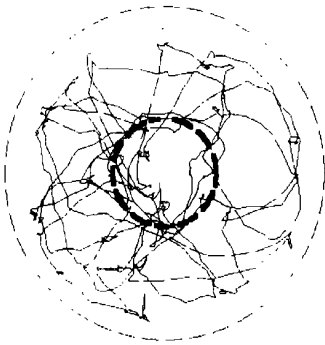


图 1 大鼠活动轨迹示例

1.5 数据分析

对两组大鼠 3 d 内在新颖区域内的停留时间和新颖区域的进入次数进行 2 × 3 的多元方差分析, 前处理 (慢性吗啡处理或盐水处理) 为组间变量, 测试时间 (d1 - 3) 为组内变量。同时对两组大鼠在 d3 的停留时间, 进入次数和运动量进行独立样本 t 检验。所有的统计使用 SPSS 10.0 完成。

2 实验结果

在新颖寻求测试中, 当一个新颖物体放入圆筒中央后, 大鼠在新颖区域停留的时间和进入新颖区域的次数都显著增加。多元方差分析表明 d3 两组大鼠在新颖区域内的停留时间与 d1 - 2 比显著增加 (P < 0.001), 进入新颖区域次数也显著增加 (P < 0.001), 说明所有的大鼠都表现出对新物体的探索。方差检验还发现新颖停留时间存在显著的前处理和测试时间的交互作用 (P < 0.05)。吗啡组对新颖物体的探索时间为 290 s ± 192 s, 显著高于对照组 (163 s ± 119 s, P < 0.05), 如图 2 所示。这种差异不是活动差异导致的, 如图所示, d1 - 3 两组大鼠的活动量之间并没有显著性差异。

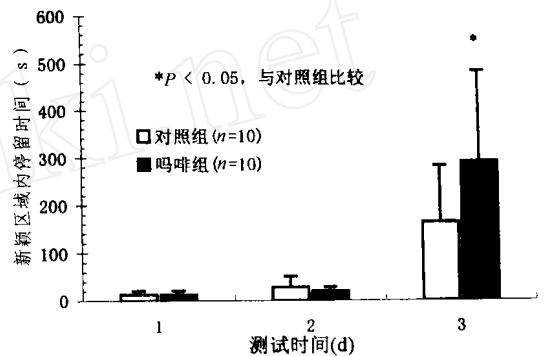


图 2 大鼠在新颖区域的停留时间

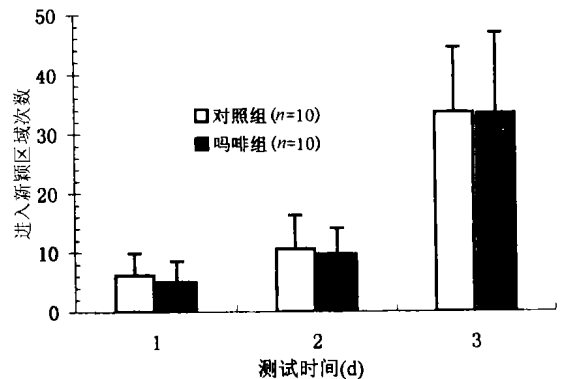


图 3 大鼠进入新颖区域的次数

3 讨论

新物体和新环境除了新颖属性外, 还可能是一种应激源。较早的新颖寻求研究包括采用记录大鼠进入新的旷场 (open - field) 的运动量的方法^[11]。许多研究者都对此提出了质疑, 认为该模型不能够区分应激和新颖对运动量造成的影响。进一步的研究发现, 不可逃避的新环境是一种较强的应激源, 能够

增加动物血液中肾上腺素的含量,而可以逃避的新环境或者在熟悉环境中局部的改变不会引起动物的应激反应^[12]。于是许多使用可以逃避的或者局部的新环境的新颖寻求模型出现。本试验模式是对 Nicholls^[13]的运动场迷宫模型的一个简化,使用对熟悉环境中的新物体的探索的时间为新颖寻求的标准能够很好地排除应激的影响,本研究中吗啡组和对照组对新物体的探索时间出现显著的差异,而在运动量之上没有差异从一个侧面证实了这一点。

新颖寻求也被认为是一种奖赏寻求,与成瘾药物的作用有共同的神经基础。研究者发现,大鼠在面临新的环境或物体时 MLDS 兴奋,伏隔核(NAc)多巴胺含量增加^[14],这与成瘾药物兴奋同一个奖赏区域,所以也有研究者建议高感觉寻求的人使用新颖刺激来达到替代或者减少毒品使用的效果。新颖刺激和成瘾药物的共同神经基础可能就是人感觉寻求特质和药物依赖倾向的正相关的根本原因。

本研究发现两组大鼠都表现出新颖寻求,而且吗

啡组对新颖物体的探索时间显著高于对照组,说明吗啡慢性给药会导致大鼠新颖寻求行为的增加,这与成瘾药物反复作用产生敏感化(sensitization)效应是一致的。成瘾药物反复作用导致的 MLDS 的长期适应性变化是行为敏感化和奖赏敏感化的神经基础,也导致了交叉敏感化的存在^[2]。一种成瘾药物反复作用后会导致其他成瘾药物的奖赏、强化和精神兴奋性效应的敏感化^[15],同时也会导致自然奖赏物如性、食物、糖水等的奖赏和强化效应的敏感化^[16]。吗啡慢性给药后导致的新颖寻求增加也可能是一种奖赏的敏感化,与 MLDS 的敏感化有密切的关系。

其他一些研究也发现新颖寻求能够预测动物的易成瘾性:在新环境中更兴奋的大鼠更易建立苯丙胺的自身给药行为^[11];对新物体表现更多的探索时间的大鼠的苯丙胺的急性奖赏效应越强^[17],表现出更高的条件性位置偏爱。这些结果与本研究的综合起来说明在个性特质差异和用药行为之间可能存在正反馈,这也可能是药物依赖难以治愈的一个重要原因。

4 参考文献

- 1 Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters[J]. *Science*, 1997, 278(3):45 - 47
- 2 Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? [J]. *Brain Res Rev*, 1998, 28: 309 - 369
- 3 Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status[J]. *Trends Neurosci*, 1999, 22: 521 - 527
- 4 Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE. The role of the brain reward system in depression[J]. *Prog Neuro - Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2001, 25: 781 - 823
- 5 Vathy I. Effects of prenatal morphine exposure on rat heterotypical sexual behavior[J]. *Physiol Behav*, 1999, 66(4): 667 - 671
- 6 Koob GF, Moal ML. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24: 97 - 129
- 7 Zuckerman M, ed. Sensation seeking: beyond the optimal level of arousal[M]. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum, 1979. 10 - 10
- 8 Cherpitel CJ. Alcohol, injury, and risk - taking behavior: data from a national sample[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 1993, 17: 762 - 766
- 9 Schafer J, Blanchard L, Fals - Stewart W. Drug use and risky sexual behavior[J]. *Psychol Addict Behav*, 1994, 8: 3 - 7
- 10 Renner MJ, Seltzer CP. Molar characteristics of exploratory and investigatory behavior in the rat (*Rattus norvegicus*) [J]. *J Comp Psychol*, 1991, 105: 326 - 339
- 11 Piazza PV, Deminiere J, Le Moal M, et al. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self - administration[J]. *Science*, 1989, 245:1511 - 1513
- 12 Misslin R, Cigrang M. Does neophobia necessarily imply fear or anxiety? [J]. *Behav Process*, 1986, 42:455 - 506
- 13 Nicholls B, Springham A, Mellanby J. The playground maze: a new method for measuring directed exploration in the rat[J]. *J Neurosci Methods*, 1992, 43:171 - 180
- 14 Rebec GV, Grabner CP, Pierce RC, et al. Voltammetry in freely moving rats: novelty - dependent increases in accumbal DOPAC. The Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 1994
- 15 Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(9): 3306 - 3311
- 16 Nocjar C, Panksepp J. Chronic intermittent amphetamine pretreatment enhances future appetitive behavior for drug - and natural - reward: interaction with environmental variables[J]. *Behav Brain Res*, 2002, 128:189 - 203
- 17 Bardo MT, Donohew RL, Harrington NG. Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior[J]. *Brain Res*, 1996, 77: 23 - 43

收稿日期:2003 - 01 - 02

修回日期:2003 - 02 - 20