

# 抑制儿茶酚胺的生物合成 对群体隔离大白鼠学习和记忆的影响<sup>1)</sup>

汤慈美 孙丽华 林文娟

中国科学院心理所

## 摘要

本文观察了儿茶酚胺的生物合成抑制剂—— $\alpha$ -甲基酪氨酸( $\alpha$ -MT)和二乙基二硫氨基甲酸酯钠(DDC)——对群体隔离大白鼠学习和记忆的影响。结果发现 $\alpha$ -MT(250mg/公斤体重)对群居动物学习方位水迷津无明显影响,但对隔离动物的学习有明显影响。 $\alpha$ -MT对群居和隔离动物的记忆的影响不明显,DDC(500mg/公斤体重)对群居和隔离动物的学习和记忆均无明显影响。注射 $\alpha$ -MT后隔离动物大脑皮质内去甲肾上腺素的含量降低了38.1%,而群居动物仅降低了20.1%。结果提示隔离动物对方位水迷津学习能力的降低可能与脑内去甲肾上腺素和多巴胺的含量下降尤其是与大脑皮质内去甲肾上腺素含量的下降有关。

我们以往工作发现早期群体隔离对动物学习能力有一定影响<sup>[1]</sup>。近年来不少研究表明单胺类神经介质,尤其是儿茶酚胺(CA)可能与学习记忆有关。如有报告用利血平使脑内去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)和5-羟色胺(5-HT)的含量降低可明显影响记忆<sup>[2]</sup>。也有报告用 $\alpha$ -甲基酪氨酸( $\alpha$ -MT)耗竭脑内NA和DA可减弱被动回避反应的保持<sup>[3]</sup>。而苯丙胺可促进大白鼠的辨别学习<sup>[4]</sup>。Archer用DSP4选择性地耗竭脑内NA可使大白鼠的主动回避反应的学习受到明显影响<sup>[5]</sup>。Stein等用DDC选择性地降低大白鼠脑内NA含量发现对长时记忆有明显影响<sup>[6]</sup>。这说明NA可能与学习、记忆均有关。而有些实验研究表明脑内DA与学习、记忆也有关<sup>[7]</sup>。一般认为学习可由于脑内CA的增加或5-HT的减少而加强<sup>[4]</sup>。另外,有些研究结果表明群体隔离可能对动物体内CA的合成有影响<sup>[8]</sup>。为了探讨早期群体隔离动物学习能力的下降是否与脑内单胺类神经介质有关,特进行本实验。

## 一 实验方法

### (一) 实验动物

以健康雄性大白鼠为实验动物,将出生后五周左右的同窝或同时生的大白鼠分为隔离和群居两组。饲养方法与我们以前工作雷同<sup>[9]</sup>。隔离9—10周后开始做实验。食物和水随便吃。

### (二) 药物注射方法

1) 本文于1983年5月7日收到。

群居和隔离动物均分为对照组、 $\alpha$ -甲基酪氨酸( $\alpha$ -MT)组和二乙基二硫氨基甲酸酯钠(DDC)组。每组 8 只动物,共 48 只动物。 $\alpha$ -MT 悬浮于 pH 为 6.5 的磷酸缓冲液和吐温 80 (10:0.2)中,剂量为 250mg 每公斤体重,腹腔注射,注射后 2 小时作方位水迷津实验。DDC 溶解于生理盐水中,剂量为 500mg 公斤体重,腹腔注射,注射后 3 小时作方位水迷津实验。对照组所有步骤均与注射药物组相同,但腹腔注射的是上述药物的溶剂,即部分动物注射了磷酸缓冲液和吐温 80,部分动物注射了生理盐水。

### (三)方位水迷津测试

水迷津箱是一  $97 \times 63 \times 50\text{cm}$  的水池,内有两块乳白色有机玻璃板将池均等地分为  $97 \times 21 \times 50\text{cm}$  的三个小池。左侧小池的一端有一高出水平面 1cm 的安全台。水深 18cm。水温  $21^\circ\text{C} - 22^\circ\text{C}$ 。水池顶部盖一透明有机玻璃板,盖板一端有三个小门,分别与三个小池相通。

实验时轻提动物尾巴头朝下,从中间小池的小门入水,记录动物登上安全台的时间及游泳路线。动物到达安全台后休息 30 秒钟后再进行第二次测试。将动物入水后直接通过左侧边门游向并登上安全台的定为正确反应。通过其他迂回路线到达安全台的定为错误反应。连续 8 次出现正确反应定为学会标准,学会后即停止训练。以动物达到学会标准所需的训练次数作为衡量动物学习能力的指标。如训练 40 次仍未能达到上述标准者则停止实验。

为了检查动物是否保持了已学会的方位水迷津,故在第一次实验后休息三小时,然后进行第二次实验。

### (四)脑内单胺类神经介质的测定

将未做过方位水迷津实验的群居和隔离动物各 15 只分为对照、 $\alpha$ -MT 和 DDC 三组,每组 5 只。注射药物的方法和剂量与上同,对照组动物注射生理盐水,对照组和  $\alpha$ -MT 组在注射后 2 小时断头取脑,DDC 组在注射药物后 3 小时断头取脑作单胺类神经介质的测定。将脑分为大脑皮质(包括海马)、尾核和脑干三部分,脑干包括延脑、桥脑、中脑和间脑。小脑弃去不要。单胺类神经介质——去甲肾上腺素(NA),多巴胺(DA),5-羟色胺(5-HT)及其代谢产物 5-羟吲哚醋酸(5-HIAA)用荧光分光光度法测定,测定方法与我们以前的工作雷同<sup>(9)</sup>。

## 二、实验结果

### (一)方位水迷津实验结果

$\alpha$ -MT 和 DDC 对动物学习能力的影响见表 1。

从表 1 可以见到对照组内群居或隔离动物达到连续 8 次正确反应所需的训练次数分别平均为 9.4 和 9.5 次,说明在学习这个简单的方位水迷津时群居和隔离动物并无明显差异。3 小时后检查,群居动物平均为 8.1 次,隔离动物平均为 6.6 次达到标准,均比 9 次有所减少。但由于要求连续 8 次为正确反应的要求较高,因此以这个标准衡量时似乎动物在学习后的保持并不明显,但如以前 10 次内正确反应数来衡量,则无论是群居对照或隔离对照动物在第一次实验后 3 小时进行第二次实验时的正确反应数均显著增加(见表 2)。

表 1  $\alpha$ -MT和DDC对学习的影响

组 别	群 居			隔 离		
	体 重(克)	动 物 数	训 练 次 数	体 重(克)	动 物 数	训 练 次 数
对 照	344±55	8	9.4±5.2	342±29	8	9.5±4.4
$\alpha$ -MT	334±28	8	9.8±6.5	344±52	8	19.1±8.4△*
DDC	321±42	8	7.6±2.8	344±36	8	10.8±4.9

注: \* 与隔离对照组比 $P<0.02$   
△ 与群居 $\alpha$ -MT组比 $P<0.05$

表 2  $\alpha$ -MT和DDC对保持的影响

组 别	群 居		隔 离	
	第一次实验 前10次内正确反应数	第二次实验 前10次内正确反应数	第一次实验 前10次内正确反应数	第二次实验 前10次内正确反应数
对 照	4.3±2.3(8)	6.5±1.2**(8)	3.8±1.8(8)	6.1±1.7**(8)
$\alpha$ -MT	4.5±1.5(8)	5.1±1.7(8)	2.1±1.9△(8)	5.0±1.7**(7)
DDC	3.9±1.6(8)	6.0±2.5(8)	3.9±2.1(8)	6.4±2.1*(8)

注: 括号内为动物数。△  $P<0.02$ 与群居 $\alpha$ -MT组比 \*  $P<0.05$  \*\*  $P<0.01$  与相应第一次实验结果比。

说明在没有药物影响下群居和隔离动物对简单方位水迷津的保持也是相似的,并无明显差别。

从表 1 和表 2 可以见到注射 $\alpha$ -MT对群居动物的学习并无明显影响。而 $\alpha$ -MT对隔离动物的学习却有明显影响。群居 $\alpha$ -MT组平均训练 $9.8\pm 6.5$ 次即达到学会标准,与群居对照组无明显差别。而隔离 $\alpha$ -MT动物平均要训练 $19.1\pm 8.4$ 次才达到学会标准,显著高于隔离对照组和群居 $\alpha$ -MT组。由于隔离组中有一动物在第一次实验时训练了40次也未能达到学会标准,故没有再进行第二次实验,所以隔离 $\alpha$ -MT组第二次实验时动物数为7只。第二次实验时前10次内的正确反应数群居 $\alpha$ -MT组和隔离 $\alpha$ -MT组均为5次左右,均比群居对照和隔离对照的6次左右为低,但它们之间的差异并不显著。因此只能说似乎 $\alpha$ -MT对保持有些影响。

群居动物注射 DDC 后平均训练 $7.6\pm 2.8$ 次达到学会标准,而隔离动物是平均训练 $10.8\pm 4.9$ 次达到学会标准,隔离动物较慢于群居动物,但两者差异不显著。它们与各自对照组比也无明显差异,说明 DDC 对群居和隔离动物的学习均无明显影响。从表 2 可以见到注射 DDC 后群居和隔离动物在第二次实验时前 10 次内的正确反应数分别为 6.0 和 6.4 次,它们之间无明显差异,它们和各自对照组比也无明显差异,说明 DDC 对群居和隔离动物的保持也均无明显影响。

### (二) 脑内单胺类神经介质测定结果

隔离对照组动物脑干及尾核内 NA 含量均比群居对照组略低,但两者间无明显差异。如以各自的对照组含量为 100%,则在注射 $\alpha$ -MT后群居动物脑干和尾核内 NA 含量分别降低了 44.7% 和 29.5%,大脑皮质内含量仅降低 20.1%。隔离动物在注射 $\alpha$ -MT后脑干

和尾核内含量分别降低了 31.9% 和 19.4%，但大脑皮质内含量却下降了 38.2%。群居动物大脑皮质内 NA 含量的下降是不显著的，但隔离动物大脑皮质内 NA 含量的下降是非常显著的。见图 1。

隔离对照动物尾核内 DA 含量也较低于群居对照动物，但两者也无显著差异。群居动物在注射  $\alpha$ -MT 后脑干和尾核内 DA 含量分别降低了 55.9% 和 37.8%，大脑皮质内 DA 含量未见明显下降。隔离动物在注射  $\alpha$ -MT 后脑干和尾核内 DA 含量分别降低了 61.3% 和 28.3%，大脑皮质内 DA 含量下降了 18.5%。注射  $\alpha$ -MT 后脑干、尾核和大脑皮质内 DA 含量的下降程度在群居和隔离动物之间未见明显不同。见图 2。

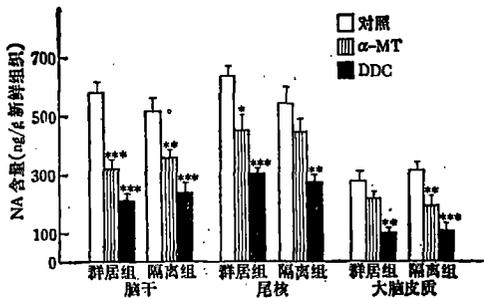


图 1  $\alpha$ -MT 和 DDC 对 NA 含量的影响  
图内数值为 5 只动物平均值  $\pm$  标准误  
\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  \*\*\*  $P < 0.001$

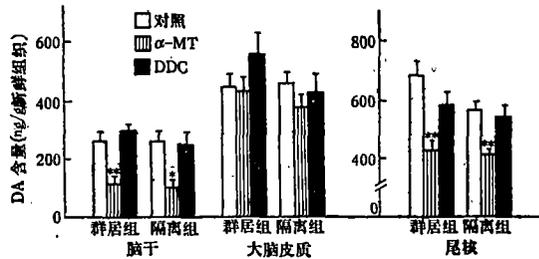


图 2  $\alpha$ -MT 和 DDC 对 DA 含量的影响  
图内数值为 5 只动物平均值  $\pm$  标准误  
与对照比 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

隔离对照动物尾核内 5-HT 含量显著低于群居对照组动物。在注射  $\alpha$ -MT 后无论隔离和群居动物脑内 5-HT 和 5-HIAA 的含量均无明显改变。见图 3, 图 4。

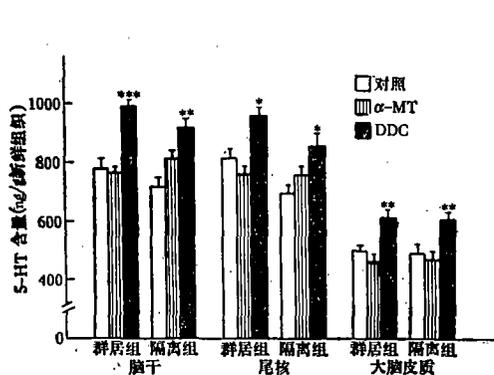


图 3  $\alpha$ -MT 和 DDC 对 5-HT 含量的影响  
图内数值为 5 只动物平均值  $\pm$  标准误  
与对照比 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ,  $\Delta$  与相应群居组比  $P < 0.05$

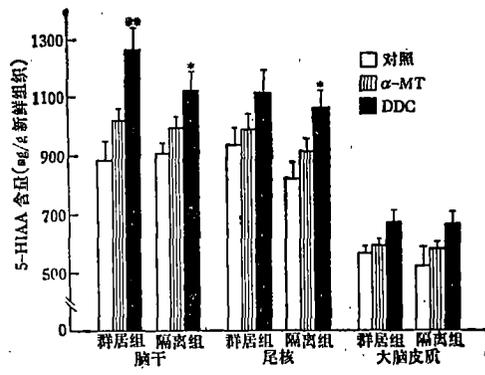


图 4  $\alpha$ -MT 和 DDC 对 5-HIAA 的影响  
图内数值为 5 只动物的平均值  $\pm$  标准误  
与对照比 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

注射 DDC 后群居动物脑干和尾核内 NA 含量分别降低了 63.6% 和 52.2%，大脑皮质内 NA 含量降低了 60.5%。隔离动物在注射 DDC 后脑干和尾核内 NA 含量分别下降了 53.6% 和 48.4%，大脑皮质内下降了 61.6% (图 1)。其下降程度隔离动物和群居动物之

间未见明显不同。5-HT和5-HIAA含量在注射DDC后均有不同程度的增加。群居动物脑干和尾核内5-HT含量分别增加了27.5%和16.8%，大脑皮质内5-HT增加了23.6%。隔离动物脑干和尾核内5-HT分别增加了28.8%和23.8%，大脑皮质内增加了23.8%。无论群居或隔离动物其增加的量与各自相应对照组比均有显著或非常显著的差别，而注射DDC后群居动物脑干内5-HT含量又显著高于隔离动物(图3)。

注射DDC后群居动物脑干和尾核内5-HIAA含量分别增加了42.1%和18.8%，大脑皮质内含量增加了17.7%。隔离动物脑干和尾核内5-HIAA含量增加了27.2%和29.4%，大脑皮质内增加27.7%。

### 三、讨 论

方位水迷津是比较简单的模式，在不给予任何药物时隔离动物和群居动物在学习这模式时并无差异，这结果与我们以前的工作是类似的<sup>[1]</sup>。从本实验结果也可看到在三小时后检查时隔离动物与群居动物也无明显差别，说明在无药物影响下隔离动物对方位水迷津的保持也并未受到明显影响。在应用酪氨酸羟化酶抑制剂 $\alpha$ -MT以减少大白鼠脑内NA和DA含量后，群居动物并未因注射 $\alpha$ -MT而影响其对方位水迷津的学习，未注射药物的群居组平均训练9.4次达到学会标准，注射 $\alpha$ -MT的群居组平均训练9.8次达到学会标准，两者并无明显差别。然而隔离鼠在注射 $\alpha$ -MT后学习方位水迷津的能力却明显下降，平均须训练19.1次才达到学会标准，显著高于未注药的隔离组和群居 $\alpha$ -MT组。Hall等报告 $\alpha$ -MT能减弱被动回避反应的保持<sup>[9]</sup>，本实验结果表明 $\alpha$ -MT有减弱群居和隔离动物方位水迷津保持的倾向，因为群居和隔离鼠在第二次实验时前10次内的正确反应数分别为5.1和5.0次，均比群居对照和隔离对照的6.5和6.1次为低，但它们之间的差异都不显著。

有报告指出动物在注射DDC后90分到4个半小时之间脑内NA下降最明显<sup>[10]</sup>，故我们在注射药物后3小时做实验及测定脑内单胺类神经介质。注射DDC后对群居鼠的学习和保持均无明显影响。隔离鼠在注射DDC后平均训练10.8次才达到学会标准，稍慢于群居DDC组和隔离对照组，但其差异均不显著。DDC对隔离动物的保持也未见有明显影响。

至于动物的学习和记忆与脑内单胺类神经介质含量的关系，在本实验中出现了较为复杂的情况。在注射 $\alpha$ -MT后2小时群居和隔离动物脑内NA和DA均有显著下降，而5-HT和5-HIAA则未见明显改变。其中隔离动物皮质内NA含量下降了38.2%，而群居动物则仅下降了20.1%。也许这可能是造成隔离动物在注射 $\alpha$ -MT后学习能力有明显下降的原因。Gold等报告脑内NA下降20%的动物的保持较好，而NA含量下降40%的动物则保持差<sup>[11]</sup>。本实验结果则表明大脑皮质内NA下降38%对学习能力也有影响。但是无论是群居动物还是隔离动物在注射DDC3小时后脑内NA降低了50—60%左右，比隔离动物注射 $\alpha$ -MT后的下降更为明显，但它们的学习能力却未受到明显影响。因此看来，单单以脑内NA含量的下降来解释学习能力的降低是困难的。在这里可能的原因是DA和NA含量同时下降引起了隔离动物学习能力的下降，因为DDC是多巴胺- $\beta$ -羟

化酶的抑制剂, 它只影响脑内 NA 含量, 而 DA 含量基本上不受该药影响。而  $\alpha$ -MT 却使脑干和尾核内 NA 和 DA 均有明显下降, 隔离动物脑内 DA 的下降程度虽与群居动物类似, 但其大脑皮质内 NA 的下降比群居动物更为明显, 这可能是造成其学习能力下降的原因。

研究证明隔离动物体内与儿茶酚胺合成有关的酶如酪氨酸羟化酶, 苯乙醇胺氮位甲基移位酶等的活性降低<sup>(9)</sup>。隔离可使动物脑内儿茶酚胺合成减少, 更新降低。我们过去的工作也提示了这种可能性<sup>(9)</sup>。很可能情况是在隔离动物酪氨酸羟化酶活性已经降低的情况下就更易受到该酶抑制剂  $\alpha$ -MT 的影响, 而使隔离动物脑内 NA 的下降比群居动物更为明显。

DDC 对学习记忆的影响, 尤其是对记忆的影响研究较多<sup>(2)(4)(6)(7)</sup>。一般认为 DDC 对保持是有影响的, 但不一致的结果也较多, 结果的不一致与所用的学习模型、用药的时间和用药的剂量等因素有关。本实验结果表明在训练前 3 小时给予 500mg/公斤体重的 DDC 对方位水迷津的学习和保持均无明显影响。

5-HT 与学习记忆关系的研究不如儿茶酚胺与学习记忆关系的研究多。一般认为 5-HT 的减少可加强学习。本实验中在注射 DDC 后无论群居或隔离动物脑内 5-HT 均有显著增加, 但对学习记忆均无明显影响, 因此看来, 可能 5-HT 在学习记忆中的作用并不重要。

综上所述  $\alpha$ -MT 对群居大白鼠学习方位水迷津无明显影响, 但对群体隔离动物有明显影响。其可能的机制是脑内 DA 和 NA 含量的同时下降, 以及由于隔离动物原来酪氨酸羟化酶活性降低而更易受  $\alpha$ -MT 的影响, 故使其脑内尤其是大脑皮质内 NA 含量的下降比群居动物更明显所致。

### 参 考 文 献

- (1) 林文娟, 汤慈美, 心理学报, 第 1 期, 第 90—94 页, 1984 年。
- (2) Dismukes R. K., Rake A. V., Psychopharmac., 23, 17—25, 1972.
- (3) Hall M. E. and Mayer M. A., Pharmac. Biochem. Behav., 5, 679—682, 1975.
- (4) McGaugh J. L., Ann. Rev. Pharmacol., 13, 229—241, 1973.
- (5) Archer T. et al. Psychopharmac., 76, 303—309, 1982.
- (6) Stein L., Belluzi J. D. and Wiss C. D., Brain Res., 84, 329—335, 1975.
- (7) Squire L. R. and Davis H. P., Ann. Rev. Pharmac. Toxicol., 21, 323—356, 1981.
- (8) Axelrod J. et al. Nature, 225, 1059—1060, 1970.
- (9) 汤慈美, 林文娟, 心理学报, 第 3 期, 328—334 页, 1980 年。
- (10) Randt C. T. et al. Science, 172, 498—499, 1972.
- (11) Carenza L., Pancheri P., Zichella L., Clinical Psychoneuro-endocrinology in Reproduction, New York, Academic, 25—46, 1978.

## INHIBITION OF CATECHOLAMINE BIOSYNTHESIS AND LEARNING ABILITY IN SOCIALLY ISOLATED RATS

Tang Cimei, Sun Lihua, Lin Wenjuan

(*Institute of Psychology, Academia Sinica*)

### Abstract

Effects of inhibition of catecholamines biosynthesis on learning in socially isolated rats were investigated. Both gregarious rats and isolated rats were divided into  $\alpha$ -MT, DDC and control groups. It was found that more training was required in the learning of positional water maze for isolated rats after  $\alpha$ -MT injection (250mg/kg, ip), but not so for gregarious rats. No significant effects of DDC (500mg/kg, ip) on the learning of positional water maze were observed both in isolated and gregarious rats.

A decrease of 38% in cerebral cortex (including hippocampus) contents of noradrenaline was observed in isolated rats after  $\alpha$ -MT injection, and only a decrease of 20% in gregarious rats. These results suggest that the decrease of learning ability in isolated rats is related to the decrease of brain contents of catecholamines, particularly the contents of noradrenaline in the cerebral cortex.