

慢性应激损害大鼠信号逆反学习能力： 一种新的 T型水迷宫检测方法

王玮文^{*} 邵枫 刘美 金简 林文娟^{*}

【摘要】目的 研究慢性应激对大鼠 T型水迷宫线索学习和逆反学习能力的影响。方法 大鼠经 4周慢性不可预测应激后,利用本实验室创建的 T型水迷宫装置,训练大鼠进行灯光信号-站台条件化学习直至达到设定的学习标准,然后进行逆反学习训练。结果 应激组大鼠达到信号学习标准的学习次数为(30 ± 2.81)次,与对照组[(32 ± 2.98)次]的差异无统计学意义($P > 0.05$),但达到逆反学习标准的学习次数[(45 ± 4.2)次]较对照组[(31 ± 2.8)次]显著地增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 慢性应激对大鼠 T型水迷宫线索学习和逆反学习产生不同的影响,应激明显损害了逆反学习任务的获得。

【关键词】慢性不可预测应激 T型水迷宫 线索学习 逆反学习

【中图分类号】 R749.5

【文献标识码】 A

抑郁患者普遍存在认知功能障碍,如海马依赖的空间认知损害^[1]。动物研究也发现慢性应激抑郁模型大鼠在 Morris水迷宫的空间学习和空间逆反学习能力降低,抗抑郁剂丙米嗪和氟西汀能够逆转改变^[2]。目前尚不清楚抑郁对线索-目标条件化学习和逆反学习的影响。空间认知和线索学习由不同的神经通路介导^[3]。本研究利用一种新的 T型水迷宫测试系统,考察了诱发抑郁的慢性不可预测应激对大鼠灯光信号-站台条件化学习及逆反学习能力的影响^[4-5]。

1 材料与方法

1.1 实验动物 采用雄性 Wistar大鼠 18只,体重 180~220 g,购自维通利华实验动物中心。

1.2 实验程序 实验大鼠单笼喂养。光/暗周期为 12:12 h(光照时间 06:00~18:00),室温 22.0~23.0。大鼠实验前适应环境 7 d,最初的 3 d每天接受 3 min抚摸以避免操作性应激。适应期内自由摄食和饮水。适应期后,将动物随机分成慢性不可预测应激组和对照组,每组各 9只。给予应激组大鼠 4周不可预测应激^[4]。应激组动物随机接受 8种不同的刺激:足电击(强度 1.0 mA,每次电击 5 s,间隔 15 s,共计 60次);强迫冷水游泳(4 冷水,5 min);悬尾(6 min);食物剥夺(24 h);水剥夺(24 h);过夜照明或昼夜颠倒;束缚应激(3 h);倾斜鼠笼(45度)。每天随机给予 1~2种刺激。在此期间,对照组大鼠正常饲养。

1.3 学习能力测试装置和训练程序

1.3.1 T型水迷宫实验系统^[5] 系统包括 T型水迷宫装置和信号检测系统两部分。T型水迷宫装置由塑喷黑铁皮材料作一个横臂长 180 cm,直臂长 70 cm,横臂和直臂宽度均为 40 cm的 T型

水箱,水箱高 75 cm。T型水箱中注入 21~27 cm深的不透明墨汁溶液。液面高出安全台 1~2 cm,温度 21。安全台的位置可以通过固定在横臂两端底部的螺口左右变动。T型水箱横臂两端侧壁上各设有一个信号灯;在水箱直臂与横臂交叉处装有红外感光器,红外感光器、信号灯和信号灯控制开关,通过安全电压控制器电路连接组成信号灯控制系统,信号灯控制器安装在水箱直臂的下端外侧壁上。通过信号灯控制开关设定大鼠穿越红外感光线时某一侧的信号灯亮。

1.3.2 T型水迷宫的线索学习和逆反学习训练程序^[5] 包括三个阶段:适应期:第 1 d进行适应训练。将动物放入 T型水迷宫中熟悉环境以减少应激。训练过程中,横臂两侧的信号灯均亮,站台位置在横臂两端随机放置。每次将动物从直臂端,头向外壁轻轻放入水中。允许大鼠自由搜索 2 min,如果大鼠未能找到站台,则将大鼠引导到站台,并在站台上停留 15 s;如果大鼠找到站台,也在站台上停留 15 s。大鼠每天训练 8次,训练间隔 10 min。每次训练后将大鼠擦干放回笼中。线索-站台条件化学习期:站台随机放置在横臂一端。以灯光信号指示安全台的方向,即站台的位置随机变动,但总是与灯光信号指示的方向一致(8次训练中,站台位置分别位于左、右侧横臂各 4次,但顺序随机排列)。训练方法同上。正确反应为动物入水后根据灯光指示方向直接游向信号灯一侧的安全台并进行登陆。如果动物进入错误的一侧,则记为错误反应。学习标准为 8次训练中至少 7次为正确反应(即正确率不低于 87.5%)。逆反学习期:在大鼠达到信号学习标准后,变换训练方法,改为安全台随机变动,但总在灯光信号指示的对侧。训练方法同上。动物的正确反应为动物入水后根据灯光指示方向直接游向信号灯对侧的安全台并进行登陆。学习标准同上。以动物达到学习标准所需的训练次数作为逆反学习能力的衡量标准。所有训练过程通过计算机轨迹追踪系统自动记录,用于随后的数据校验。

1.4 数据分析 采用 SPSS10 对数据进行分析。数据以均值 ± 标准误(M ± SE)表示,应用独立 t检验比较组间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

国家自然科学基金项目(编号:30500158,30670708);中科院创新工程重要方向项目(编号:KSCX2-YW-R-131)和 973项目(编号:2007CB512306)

* 北京中科院心理所心理健康重点实验室(北京 100101)

* 通讯作者(E-mail:wangww@psych.ac.cn)

北京大学心理学系

表1 大鼠每天信号线索学习和逆反学习训练平均正确反应率

(%)

组别	例数	信号线索学习正确反应率							
		第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天	第8天
应激组	9	29.17 ±0.83	52.78 ±19.54	76.39 ±15.87	81.94 ±17.8	87.50 ±13.98	86.11 ±13.18	88.89 ±13.18	90.28 ±16.54
对照组	9	27.78 ±13.66	47.22 ±16.27	76.39 ±15.87	84.72 ±17.43	91.67 ±8.84	88.89 ±15.87	94.44 ±9.08	93.06 ±12.67

续表

组别	例数	逆反学习正确反应率					
		第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天
应激组	9	20.83 ±0.83	52.78 ±16.27 ¹⁾	62.50 ±20.73 ¹⁾	62.57 ±19.76 ¹⁾	80.56 ±20.83	84.72 ±15.02
对照组	9	26.39 ±9.77	70.83 ±10.83	80.56 ±12.67	84.72 ±16.27	88.89 ±7.51	90.20 ±10.51

1)与对照组比较,经 *t* 检验, $P < 0.05$

2 结果

2.1 应激组和对照组大鼠信号学习能力比较 应激组大鼠达到学习标准(连续8次训练中至少7次为正确反应)所需要的次数[(30 ±2.81)次]与对照组大鼠[(32 ±2.98)次]相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组大鼠每天信号学习训练平均正确反应率(正确反应次数与训练次数之比)都没有明显差异(P 均大于0.05)。见表1。

2.2 应激组和对照组大鼠逆反学习能力比较 与对照组大鼠相比,应激组大鼠达到学习标准所需要的训练次数显著增加[(31 ±2.8)次 vs (45 ±4.2)次],差异有统计学意义($t = 2.58, P < 0.05$)。2组大鼠每天信号逆反学习训练平均正确反应率的结果见表1。结果表明,在逆反学习的第2~4 d,应激组大鼠的正确反应率都明显低于对照组(2 d: $t = 2.77, P < 0.05$; 3 d: $t = 2.23, P < 0.05$; 4 d: $t = 2.61, P < 0.05$)。在训练第6 d,应激组大鼠正确反应率也接近达到连续8次测试至少7次正确反应的学习标准。

3 讨论

本研究采用了一种新的T型水迷宫系统检测慢性应激对大鼠线索学习和逆反学习的影响。目前逆反学习研究通常采用T迷宫或八臂迷宫模式,通过先控制动物的食物、饮水以促发动物的觅食和觅水动机,因此测试周期较长。另外由于动物的饥渴程度不同,其觅食/水动机也存在个体差异。T型水迷宫利用动物求生的本能行为,不需前期训练,也可以避免禁食/水本身的影响。通过与其它文献报道的正常大鼠T食物迷宫信号学习的动态测试结果比较,本研究对照组大鼠信号学习的动态变化趋势是类似的^[6],只是训练时程明显缩短,表明该系统可以作为一种更为便捷的测试动物信号学习及逆反学习的模式。

研究结果表明,与对照组动物相比,慢性应激动物信号学习达到标准的训练次数无显著差异,但逆反学习达到标准的训练次数则显著地增加,提示慢性不可预测应激损害了大鼠的逆反学习能力。其它研究也发现,社会隔离应激不影响大鼠气味-目标联结学习的获得,但降低其逆反学习成绩^[7]。对不同年龄大鼠T-迷宫气味-食物鉴别学习和逆反学习的比较研究发现,与年轻大

鼠相比老年大鼠的气味鉴别学习是正常的,但逆反学习受损^[8]。这些研究表明应激、年龄等因素可能对线索学习和逆反学习产生不同的影响。

慢性不可预测应激是最常用的抑郁动物模型。该应激模式诱发的抑郁大鼠在Morris水迷宫中的空间认知能力降低,并与其海马结构和功能的损害有关^[2]。本研究结果则表明,应激性抑郁大鼠的信号逆反学习能力也受损。空间认知和线索学习由不同的神经通路介导。眶额叶或纹状体损毁研究证实信号逆反学习能力依赖于完整的前额叶-纹状体功能,因为损毁不影响空间学习任务的完成,也不影响多种信号鉴别学习模式中气味、灯光信号和目标(水、食物)关联学习的获得,但明显破坏信号逆反学习^[9-10]。临床神经影像研究表明,重症抑郁患者存在前额叶-纹状体及海马-新皮层功能和结构异常,抗抑郁剂治疗可以改善认知损害^[11],提示抑郁大鼠的逆反学习能力降低可能与上述脑区或神经通路异常有关。

总体而言,本研究建立了一种新的易操作的T型水迷宫信号学习及逆反学习模式,并且发现应激性抑郁大鼠逆反学习损害为特点的执行功能改变,扩展了对抑郁症认知障碍特征的认识,并为进一步的脑机制研究提供了基础。

参 考 文 献

- [1] 林涛, 韩鸿宾, 王丽颖, 等. 首发抑郁症海马体积及影响因素研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(6): 368-371.
- [2] Li Song, Wang Che, Wang MW, et al. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress [J]. Pharmacol Biochem Beh, 2006, 83(2): 186-193.
- [3] Girard TA, Wainwright PE. Testing the spatial- versus object-learning distinction: watermaze performance of male rats exposed to ethanol during the brain growth spurt [J]. Beh Brain Res, 2002, 134(1-2): 493-503.
- [4] Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation [J]. Psychopharmacology, 1997, 134(4): 319-329.
- [5] 王玮文, 林文娟. 一种动物学习能力的行为测试用水迷宫. 中

国, 专利申请号: 200520142005. 4.

- [6] 邵枫, 李量, 耿晓峰. 一次阿扑吗啡注射对大鼠视觉辨别学习和工作记忆的影响 [J]. 中国行为医学科学, 2004, 13(1): 5 - 7.
- [7] Schrijver NC, Pallier PN, Brown VJ, et al. Double dissociation of social and environmental stimulation on spatial learning and reversal learning in rats [J]. Beh Brain Res, 2004, 152(2): 307 - 314.
- [8] Schoenbaum G, Nugent S, Saddoris MP, et al. Teaching old rats new tricks: Age-related impairments in olfactory reversal learning [J]. Neurobiology of Aging, 2002, 23(4): 555 - 564.
- [9] Ferry AT, Lu X, Price JL. Effects of excitotoxic lesions in the ventral striatopallidal-thalamocortical pathway on odor reversal learning: inability to extinguish an incorrect response [J]. Exp Brain Res, 2000, 131(3): 320 - 335.
- [10] McAlonan K, Brown VJ. Orbital prefrontal cortex mediates reversal learning and not attentional set shifting in the rat [J]. Beh Brain Res, 2003, 146(1): 97 - 103.
- [11] 武力勇, 魏镜, 李舜伟. 抑郁症和早期阿尔茨海默病的记忆和执行功能 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2004, 30(5): 324 - 328.

(收稿日期: 2008 - 08 - 11)

(责任编辑: 曹莉萍)

· 论 著 ·

汶川地震灾民中的社会支持和消极沉思对焦虑抑郁情绪的影响研究

胡俏^{*} 邵日新^{**}

【摘要】 目的 调查汶川地震中社会支持、消极沉思和焦虑、抑郁情绪的关系。方法 汶川地震发生后 30 天左右采用医院焦虑抑郁量表 (HAD) 和事件影响量表的插入性分量表 (IES) 等问卷对四川省青川县和平武县的受灾村民 270 名进行调查。采用分层多步回归分析的方法对社会支持、个体的消极沉思对焦虑抑郁情绪的影响。结果 社会支持、消极沉思对焦虑情绪 ($r = -0.28$ 和 0.36) 和抑郁情绪 ($r = -0.24$ 和 0.35) 的主效应显著 ($P < 0.001$); 社会支持和消极沉思的交互效应对焦虑情绪的影响作用显著 ($R^2 = 0.03$, $P < 0.01$)。结论 社会支持能有效中介消极沉思与焦虑情绪的关系, 但对消极沉思与抑郁情绪之间的中介不明显。在地震发生后的初期社会支持是预防和干预心理应激反应的重要手段。

【关键词】 焦虑情绪 抑郁情绪 消极沉思 社会支持

【中图分类号】 R749.5

【文献标识码】 A

在经历了大的灾难后, 人们会产生各种应激性心理反应。焦虑和抑郁是应激性心理反应中最常出现的情绪反应。5.12 汶川地震发生后国家和社会各部门对灾区人民伸出了援助之手, 不仅提供大量的物资支援, 而且对灾后群众的心理健康给予极大的关注。本研究目的就是探讨在汶川地震中社会支持与个体的消极沉思对焦虑情绪和抑郁情绪的影响作用。

1 对象与方法

1.1 对象 来自四川省汶川地震重灾区青川县和平武县各村落的灾民, 施测时间为地震发生后 20 ~ 40 d (6月 1 ~ 20 日)。整群随机取样, 共计 700 人, 回收有效问卷 270 份, 回收率为 42.86%。其中男性 151 人 (55.93%), 女性 119 人 (44.07%)。年龄 9 ~ 71

岁, 平均 (31.18 ± 16.24) 岁。

1.2 工具 医院焦虑抑郁量表 (Hospital Anxiety and Depression Scale, 简称为 HAD)。该量表由 Zigmund 等人 (1983) 编制^[1], 共包括两个维度: 焦虑和抑郁, 每个维度有 7 题项。问卷采用 4 点记分。在国内多个研究使用, 具有良好的信效度。在本研究中, 焦虑问卷的内部一致性系数为 0.79。抑郁问卷的内部一致性系数为 0.69。消极沉思量表选用的事件影响量表的插入性分量表 (The Impact of Event Scale-intrusiveness, 简称为 IES)。该量表由 Horowitz (1979) 等人编制^[2], 用来测量人们对创伤性经历的回想程度, 量表包括 7 个条目, 采用 7 级评分从 “0 - 从不” 到 “6 - 总是”, 得分越高, 则消极沉思倾向越明显。本研究中该问卷的内部一致性系数为 0.90。社会支持量表为自编量表, 分为政府支持和家庭支持, 共 4 个条目, 如: “我周围的人总是能够在情感上关心我”, “我周围的人能够在物质上关心我”, “政府能够在情感上关心我”, “政府能够在物质上关心我”。采用 5 级评分, 从 “0 - 从不” 到 “4 - 非常频繁”, 分值越高表示支持力度越大。该量表的内部一致性系数为 0.80。结构效度检验表明两

浙江省社科联研究重点课题 (编号: 08Z48)

* 浙江省永康卫生学校 (永康 321300)

° 通讯作者 (E-mail: qiaohu2005@yahoo.com.cn)

** 浙江省永康市卫生局