

# 樟柳碱对动物分辨学习、记忆行为和电活动的影响<sup>1)</sup>\*

管林初 邬勤娥 邵道生

中国科学院心理研究所

## 摘 要

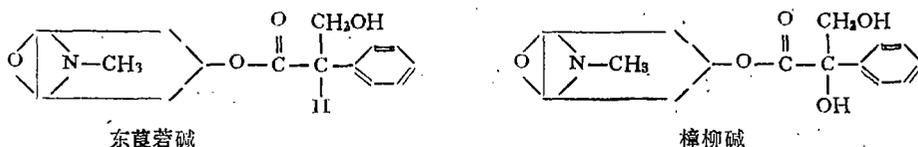
樟柳碱是我国首先提取出的一种生物碱,它的作用和东莨菪碱相似,而其毒性较小,但如过量服用会引起幻觉和认知障碍。本文观察了樟柳碱对大白鼠分辨学习和记忆行为的影响,并探讨樟柳碱对家兔脑皮层的自发和诱发电活动以及脑皮层电图条件反应的影响。其主要结果如下:

樟柳碱对大白鼠的分辨学习和记忆有较明显的影响,其主要表现为错误反应增多,反应时延长以及防御性条件反射的出现率低。

樟柳碱能使家兔全皮层出现高振幅慢波,并能使脑皮层电图条件反应受到明显的抑制。

多年来,人们已认识到胆碱能激动药对记忆和其他思维过程有明显的影 响。东莨菪碱和阿托品等药物均能使心理机能产生明显的改变。近 20 多年以来,许多实验研究试图测定胆碱能系统在学习和记忆中的作用。大多数研究均已发现东莨菪碱和其他胆碱能阻断剂能损害辨别反应和回避反应,而胆碱酯酶抑制剂如毒扁豆碱一般能改善学习<sup>(1)</sup>。

樟柳碱(Anisodine)是我国首次从茄科植物唐古特山莨菪中分离出来的一种新的抗胆碱药。它的化学结构和东莨菪碱相似,其中枢及外周的抗胆碱作用比东莨菪碱和阿托品稍弱,而它的毒性比东莨菪碱和阿托品小,但如过量服用会引起幻听和幻视等心理机能障碍。其结构式如下:



近10多年以来,不仅对学习记忆开展了大量的研究,而且药物制剂已成为探讨学习记忆的重要工具<sup>(2)</sup>。截止目前为止,关于樟柳碱的药理作用已有较深入的研究<sup>(3-4)</sup>,并已应用于临床。但有关樟柳碱对动物和人的学习记忆等心理机能的影响则未见报导。本文主

1) 本文于1981年10月10日收到。

\* 本文曾于1980年10月在全国第一届神经药理学专业学术会议上和1980年11月在中国心理学会生理心理学专业委员会成立大会暨第一次学术年会上宣读。

要观察樟柳碱对大白鼠分辨学习和记忆行为的影响,并探讨樟柳碱对家兔脑皮层电图(ECoG)的自发和诱发电活动以及脑皮层电图条件反应的影响。

## 一、实验方法

本实验分两部分进行:

1. 实验用大白鼠30只,雌雄兼有,平均体重为220克。实验将动物随机分为给药组和对照组。给药组动物20只(150mg/kg, i. p.),对照组动物10只(注射等体积生理盐水)。给药后1小时,观察樟柳碱对大白鼠分辨学习的影响。实验是在本所自制的防御性条件反射辨别学习箱中进行的。学习箱有起始室、过道和终止室三部分组成。终止室设有大小相等的左、中和右三个小室。小室前方设有3只白炽灯(15瓦,220伏),其中左室为安全室。除左室外,整个实验箱四壁均能通电,电压为20—25伏,电流为0.2毫安。

实验前先将动物在实验箱中适应3分钟,而后进行学习试验。首次实验进行13次训练。将前3次作为适应性试验,其结果仅作参考,不作统计分析,而将后10次结果作为分析研究的依据。给药后24小时,随机取14只给药组动物和10只对照组动物再次进行实验观察。对照组动物在进行2次实验训练后也注射樟柳碱,给药后1小时,再在学习箱中进行测试,以观察药物对动物的记忆行为的影响。

实验开始时,先将动物放在起始室中约半分钟。然后,在信号灯亮的同时则中门开启。此时,动物可以在实验箱中自由活动,训练动物在信号出现后立即跑至左侧安全室躲避电击。如信号出现后5秒钟,动物仍不跑至安全室,就给予电击。同时记录动物进入右侧室、中间室和返回起始室的错误次数。待动物有正确反应后,通过光电开关自动将信号熄灭。并自动记录反应时。

2. 选用家兔15只,雌雄兼有,体重为2—2.5公斤左右。观察樟柳碱(3mg/kg, i. v.)对15只家兔脑皮层电位的自发活动的影响。对其中9只动物,分别用250周、80db纯音和50Lux光脉冲(1—14次/秒)刺激作为诱发电位刺激,描记给药前后的诱发电位变化。对其余的6只动物,观察樟柳碱对动物脑皮层电图条件反应的影响。实验前给动物施行埋藏电极手术,实验时以脑定位仪固定动物头部并按J布瑞希图谱定点。分别将电极插入皮层的体感区、视区、海马和中脑中缝等部位。

按本实验室沿用的实验方法<sup>[1]</sup>,建立声音—电刺激条件反应。待一个实验日的条件反应的出现率达到60%以上者,即作为条件反应形成。条件反应形成以后,立即静脉注射樟柳碱(3mg/kg),在给药后15'、30'和60'分别记录脑皮层电图。实验结束后,标记海马和中脑中缝电极以鉴定电极部位。

本实验所使用的樟柳碱由中国医学科学院药物研究所供给。

## 二、实验结果

### 1. 樟柳碱对动物行为的影响

樟柳碱对大白鼠的学习行为和防御性条件反射有明显影响(表1)。给药后动物的防

御性条件反射的反应时明显延长,甚至有的动物在信号出现后2分钟内竟无正确的辨别反应。而且错误反应的次数明显增加,个别动物在10次训练中竟出现一百多次错误反应。给药后,动物在行为上表现为激动、不安和兴奋,而动物的分辨学习能力则显示低下。

表 1 注射樟柳碱1小时后对大白鼠分辨学习能力的影响

组 别	动物数 (只)	错误次数 (次)	条件性防御反射的出现率 (%)	逃避反应率 (%)	条件性防御反射的反应时 (秒)
给 药 组	20	32.3	2.5	22.0	22.8
对 照 组	10	2.4	38.0	54.0	6.9

在20只给药组动物中,我们随机地对其中14只动物在给药后24小时,再进行学习训练。结果表明,以上各项实验指标都有不同程度的改善(表2)。但如将此结果和24小时以后的对照组对比,上述各项指标仍比对照组差。

表 2 注射樟柳碱后24小时对大白鼠分辨学习能力的影响

组 别	动物数 (只)	错误次数 (次)	条件性防御反射的出现率 (%)	逃避反应率 (%)	条件性防御反射的反应时 (秒)
给 药 组	14	6.2	23.6	42.1	10.2
对 照 组	10	0.7	56.0	39.0	4.6

由表2可见,10只对照组动物在经过两个实验日共200次训练后,其错误率极低,条件性防御反射的出现率较高,而反应时较短。在此基础上注射150mg/kg樟柳碱以后,观察药物对记忆的影响。结果发现其错误次数又增加,而条件反射的出现率下降且反应时延长(表3)。

表 3 樟柳碱对大白鼠记忆行为的影响

组 别	动物数 (只)	错误次数 (次)	条件性防御反射的出现率 (%)	逃避反应率 (%)	条件性防御反射的反应时 (秒)
给 药 前	10	0.7	56.0	39.0	4.6
给 药 后	10	6.0	34.0	40.0	8.7

动物连续出现防御性条件反射的次数是判断动物分辨学习能力的重要指标之一。实验结果表明,注射樟柳碱以后在20只动物的200次实验性训练中,我们没有见到1例有连续出现条件反射。给药后24小时,14只动物中有6只出现。而对照组动物则不然,给生理盐水后1小时,连续出现条件反射的次数有8次,有70%的动物出现;24小时后则连续出现条件反射的次数达19次,10只动物均出现。其中有连续出现6—8次的有3只动物。但是,对10只对照组动物经两次训练后再注射樟柳碱,则连续出现条件反射的次数又降为7次,而且只有50%的动物出现(表4)。

表 4 樟柳碱对大白鼠连续出现条件反射的影响

组 别	动物数 (只)	连续出现条件反射的动物数 (只)	连续出现条件反射的次数			
			2—3次	4—5次	6—8次	合计
给 药 组 (24小时)	14	6	3	3	...	6
对 照 组 (1小时)	10	7	6	1	1	8
对 照 组 (24小时)	10	10	8	2	3	13
给 药 组 (经两次训练后)	10	5	4	2	1	7

## 2. 樟柳碱对动物大脑皮层电活动的影响

### (1) 樟柳碱对家兔脑皮层的自发电位和诱发电位的影响

樟柳碱对家兔脑皮层的自发电位有较明显的影响。结果表明, 15 只动物在给药后均出现全皮层高振幅慢波, 振幅一般从给药前的 $50-100\mu V$  增加到 $100-400\mu V$ 。不过, 此时实验家兔在行为上表现为激动和兴奋。

观察家兔在给药前后的诱发电位变化, 其结果表明。9 只家兔对所用强度的声刺激, 给药前后均未见明显诱发反应。6 只家兔对单次光刺激在给药前后也未见有明显的诱发反应, 只有 3 只家兔对单次光刺激在给药前后有明显变化。这 3 只动物在给药前对单次光刺激有明显的诱发反应(图 1); 而给药后对单次光刺激无诱发反应, 即光刺激呈现时, 动物的脑皮层电图仍显示全皮层高振幅慢波(图 2)。

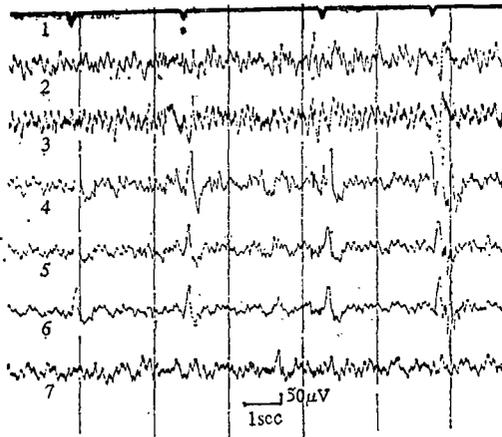


图 1 注射樟柳碱前家兔(N2)对单次光刺激呈现诱发反应示例  
1—单次光刺激标记; 2—左海马区;  
3—右海马区; 4—左枕区; 5—右枕区;  
6—左体感区; 7—中缝区

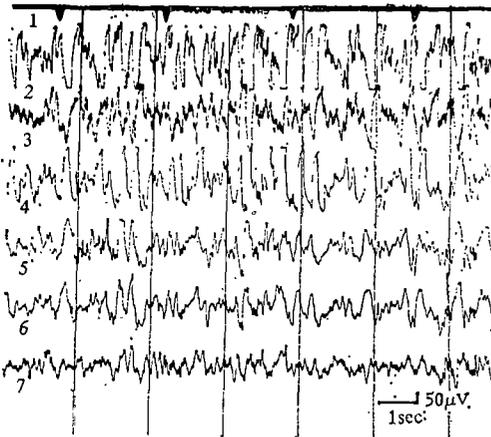


图 2 注射樟柳碱(3mg/kg)15'后, 家兔(N2)对单次光刺激无诱发反应示例  
1—单次光刺激标记; 2—左海马区;  
3—右海马区; 4—左枕区; 5—右枕区;  
6—左体感区; 7—中缝区

我们的结果还显示, 9 只家兔在给药前均对光脉冲(1—14次/秒)刺激呈现“节律同化”现象(图 3), 而在给药后15'、30'和60', 所有动物对光脉冲(1—14次/秒)仍出现“节律同化”现象。实验表明, 当樟柳碱使家兔脑皮层电图引起全皮层高振幅慢波以后; 当光脉

冲刺激呈现时,所有动物的脑皮层电图上的高振幅慢波立即消失,而出现“节律同化”现象。即出现脑皮层电图的频率随光脉冲刺激频率的变化而变化。当光脉冲刺激停止后,又立即出现全皮层的高振幅慢波(图4)。

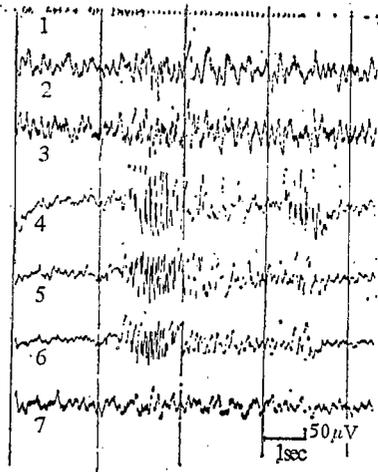


图 3 注射樟柳碱前家兔(№2)对光脉冲(1—14次/秒)刺激呈现“节律同化”现象示例  
 1—光脉冲刺激标记;2—左海马区;  
 3—右海马区;4—左枕区;5—右枕区;  
 6—左体感区;7—中缝区

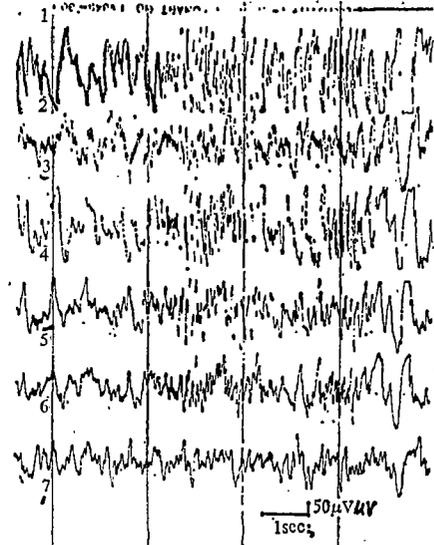


图 4 注射樟柳碱(3mg/kg) 30'后,家兔(№2)对光脉冲(1—14次/秒)呈现“节律同化”现象示例  
 1—光脉冲刺激标记;2—左海马区;  
 3—右海马区;4—左枕区;5—右枕区;  
 6—左体感区;7—中缝区

### (2) 樟柳碱对家兔脑皮层电图条件反应的影响

我们对 6 只家兔的脑皮层电图条件反应的研究表明,樟柳碱能使家兔脑皮层电图条件反应受到明显的抑制(图5、6)。甚至,樟柳碱能使个别动物的脑皮层电图条件反应全部消失。而除个别动物外,樟柳碱对家兔脑皮层电图无条件反应几乎无明显影响。

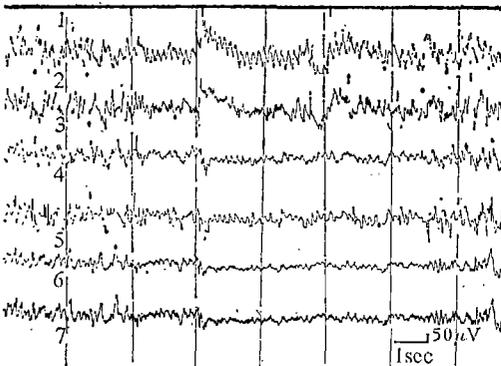


图 5 注射樟柳碱前家兔(№12)呈现脑皮层电图条件反应示例  
 1—刺激标记;声刺激起始、电刺激起始、电刺激终止;2—左海马区;3—右海马区;  
 4—左体感区;5—右体感区;6—左视区;  
 7—右视区

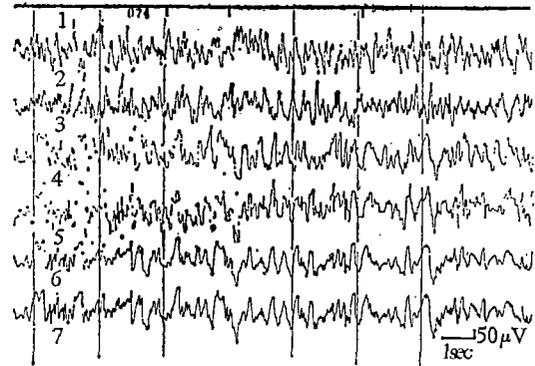


图 6 注射樟柳碱(3mg/kg)60'后家兔(№12)脑皮层电图条件反应受抑制示例  
 1—刺激标记;声刺激起始、电刺激起始、电刺激终止;2—左海马区;3—右海马区;  
 4—左体感区;5—右体感区;6—左视区;  
 7—右视区

表 5 樟柳碱对家兔的脑皮层电图的影响

动物号	给 药 前		给药后30分钟		给药后1小时(%)	
	无条件反应的 出现率(%)	条件反应的 出现率(%)	无条件反应的 出现率(%)	条件反应的 出现率(%)	无条件反应的 出现率(%)	条件反应的 出现率
12	100.0	90.0	80.0	20.0	90.0	10.0
13	100.0	60.0	100.0	20.0	90.0	10.0
14	100.0	70.0	—	—	—	—
15	100.0	70.0	80.0	20.0	80.0	20.0
19	100.0	90.0	100.0	10.0	100.0	20.0
20	100.0	60.0	100.0	—	100.0	10.0

## 讨 论

有关学习记忆的生理心理机制是十分复杂的。迄今还尚未彻底阐明。但是,目前已有不少实验研究业已证明,动物记忆习得行为的能力可以通过改变脑内乙酰胆碱的效能的药物来控制。并且有些证据还表明,人类的记忆功能也是以类似的方式控制的。Kent (1979)<sup>(9)</sup>的研究表明东莨菪碱能使人的记忆储存(memory storage)受到损害,并且可能有记忆提取(memory retrieval)的损害和其他认知功能的损害。他还认为胆碱能系统在人类的记忆和其他认知功能中起着关键的作用,而在这个过程中乙酰胆碱的作用可能是关键因素。

Longo (1966)<sup>(6)</sup>较详细地综述了阿托品药对动物和人的行为和脑电图的影响。他认为抗胆碱能药物对大脑皮层电活动的引人注目的影响,进一步支持了乙酰胆碱在中枢神经系统内传递的理论。

据报道,樟柳碱也能使皮层乙酰胆碱释放增加<sup>(6)</sup>。这和东莨菪碱与阿托品的作用极相似<sup>(10)(11)</sup>。鉴于它们的化学结构和作用相似,因此,这说明樟柳碱对大脑皮层的作用也很可能是由于通过胆碱能系统功能的变化而调制的。

我们的实验结果表明,樟柳碱对大白鼠的分辨学习和记忆行为有较明显的影响,以及樟柳碱能使兔脑皮层条件反射受到明显的抑制。我们观察到在樟柳碱的作用下,大白鼠的条件反射出现率低、对信号反应的错误率高,而且其定向反应能力极差。在我们的实验中,经常观察到不少动物在给药后刻板式地从起始室至右侧室或从起始室至中间室不间断地来回快速奔跑。这和 Safer等(1971)<sup>(12)</sup>所观察到的东莨菪碱能使人的保持新知识的能力受到损害,并能引起定向障碍等症状是很一致的。

## 参 考 文 献

- (1) 郭勤娥、匡培梓,心理学报, 3期,1979年。
- (2) 中国医学科学院药物研究所药理室神经组,中华医学杂志, 11, 795—798, 1975年。
- (3) 中国医学科学院药物研究所药理室,中华医学杂志, 7, 422—424, 1977年。
- (4) 谢晶曦、王琳等,科学通报, 1, 52—53, 1975年。
- (5) Chen Xianyu, Huang Junhua, et al., In "Proceedings of US-China Pharmacology Symposium" in Oct. 1979, Ed. by Burns, J. J. and Tsuchitani, P. J., Washington D. C., 221—233, 1980.
- (6) Alpern, H. P. and Jackson, S. J., In "Psychopharmacology: A Generation of Progress" Ed by Lipton, M. L. et al., Raven Press, New York (c), 663—675, 1978.

- (7) Drachman, D. A., In "Psychopharmacology: A Generation of Progress" Ed by Lipton, M. L. et al., Raven Press, New York (c), 651—662, 1978.
- (8) Kent, S., *Geriatrics* 34, 7, 77, 80, 83, 85, 1979.
- (9) Longo, V. G., *Pharmacol. Rev.*, 18, 2, 965—996, 1966
- (10) Pepeu, G., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 196 (Supple), 229—243, 1972.
- (11) Pepeu, G., and Nistri, A., In "Psychopharmacology, Sexual Disorders and Drug Abuse" Ed by Ban, T. A. et al., Amsterdam, North-Holland, 563—574, 1973.
- (12) Safer, D. J. and Allen, R. P., *Biological Psychiatry*, 3, 347—355, 1971.

## THE EFFECTS OF ANISODINE ON DISCRIMINATED LEARNING, MEMORY AND ELECTRICAL ACTIVITY IN ANIMALS

Guan Lin-chü, Wu Qin-e, Shao Dao-sheng

(*Institute of Psychology, Academia Sinica*)

### Abstract

Anisodine is a new alkaloid, it was first isolated from *Scopolia tangutica* (*Anisodus tanguticus*) by Chinese phytochemists. The chemical structure and pharmacological actions of anisodine are similar to those of scopolamine. Its toxicity is weaker than scopolamine. But if someone takes an overdose of this medicine, it will cause auditory and visual hallucination and disorientation. The purpose of this paper is to observe the effects of anisodine on discriminated learning and memory in rats and to inquire into the effects of anisodine on spontaneous and evoked electrical activity of the brain and conditioned reflex of ECoG in rabbits. The results are as follows:

There were remarkable effects of anisodine on the discriminated learning and memory in rats. It showed that error responses increased and reaction time was prolonged and the formation rate of defense conditioned reflex was lower in the medicine group than those in the control group.

Anisodine can cause high voltages and slow waves of the whole cortex and obvious inhibition of conditioned reflex of ECoG in rabbits.