

麦角酰胺对家兔行为和背侧 海马神经元活动的影响^{1)*}

孙公铎

贵阳医学院

管林初 陈双双 匡培梓

中国科学院心理研究所

何国梁

江西医学院

王建军

南京大学

摘 要

实验观察了静脉或中脑中缝微量注射麦角酰胺(LSD)对清醒活动家兔行为和背侧海马神经元放电的影响。结果表明,LSD对家兔的行为,特别是舐嘴和转体活动有规律性的影响,两种行为变化的峰值始终有一间隔。静脉或中脑中缝核群注射LSD均可调制部分背侧海马神经元的活动,表现为放电频率的增加以及放电型式的改变。

麦角酰胺(D-lysergic Acid Diethylamide, LSD)是在受体水平影响脑内5-羟色胺能神经元活动的药物,由于它有典型的致幻作用,故常被应用建立精神病的动物模型。迄今为止,有关LSD的作用机制尚未明了,早先有人认为脑干网状结构的激活系统为其主要的作用部位。但是,目前越来越多的证据表明,脑的中缝系统,特别是5-羟色胺能神经元最为集中的中缝背核,为其主要作用部位⁽¹⁻³⁾。提出这种见解是有充分的根据的。荧光组织化学或免疫方法研究表明,中脑中缝核群发出纤维投射到神经系统的许多部位^(6,6),这一结构特点提供了5-羟色胺能神经元广泛影响神经系统活动的结构基础,并有可能使它成为精神药物作用的主要部位之一⁽⁴⁾。鉴于LSD的作用十分复杂,有关它对行为和不同脑区神经元的作用,特别是对清醒活动动物不同脑区神经元活动的作用,是值得进一步探讨的课题。本文作为我们近年对中脑中缝上行性影响研究工作的一部分⁽⁷⁻⁹⁾。报告采用慢性微电极技术并结合行为活动观察、分析LSD对家兔行为和背侧海马神经元单位活动影响的初步结果。

一、实 验 方 法

(一)行为观察

用家兔30只,体重2公斤左右,雌雄兼用,按10只动物为一组,分别观察静脉注入

1) 本文于1982年12月19日收到。

* 本文曾在1981年全国生理学学术会议上报告(桂林,1981,10)。

LSD(10, 20和50微克/公斤)后行为的变化。实验是在一个四周均匀照明, 体积为 50×50×50厘米的铁丝笼中进行, 用直接观察法记录行为变化的数量, 必要时作摄影记录。

(二)慢性微电极实验

实验用家兔18只, 体重同上, 采用慢性微电极技术^[10,11]观察静脉注射(20微克/公斤)或中脑中缝核群微量注射(10—20微克/10微升) LSD对背侧海马神经元单位放电的影响。

动物在戊巴比妥钠(25毫克/公斤、静脉注射)麻醉下, 在立体定位仪上进行手术, 按 Sawyer 氏图谱分别在背侧海马(P2—5, RL3—5)在颅骨表面投影处和中脑中缝(P9—10, RL0—0.5)埋植MWT-1型微推进器的基座和微量注射导管。采用自动充灌型玻璃微电极^[12], 在MWT-1型微推进器控制下分离与记录神经元放电。实验对所记录的神经元放电进行严格控制, 即整个实验在示波器的监视下, 鉴别确定为同一神经元并要求信噪比大于3:1。有关慢性微电极技术的细节请参阅文献^[10]。

神经元放电的记录流程如下: 放电信号经106型复合跟随器输至SBR-1型高灵敏度双线示波器之一导显示; 由示波器的Y极板与监听器, 录音机耦联, 进行监听与录音, 所得之信号由磁带储存, 以备分析。实验数据由TQ-19医用数据处理机作序列脉冲密度直方图分析或由PB-1型数字频率仪作脉冲计数。

实验结束后, 在同一记录通道插入一支100微米粗的四周绝缘尖端裸露的不锈钢针, 通以50—100微安电流30—60秒, 用普鲁士蓝反应法标定记录部位, 以后制成1毫米厚片, 进行参考定位。

实验在一个特制的固定盒中进行, 家兔头部外露, 可以自由活动, 而躯干与四肢则适当受限, 只能在实验盒的有限空间进行活动。采用这一方式, 一般可以同时观察给药后神经元放电与动物行为的某些变化。

神经元放电的实验序列如下: 自发活动10分钟→生理盐水(0.9%NaCl/10微升、2分钟匀速注入)→自发活动10分钟→LSD(10微克/10微升、2分钟匀速注入)→自发活动10分钟以上, 整个实验持续40分钟以上。

二、实 验 结 果

(一)行为观察

实验见到, 动物在静脉注射LSD后, 出现一系列的行为变化, 包括呼吸加快, 警觉, 舐嘴, 转动躯体, 异常的进食行为, 探究, 肢体晃动等, 我们发现舐嘴和转体为特征性的行为。所谓舐嘴是指动物舌部迅速外舐, 有时还伴有咀嚼, 转体行为是指动物身体的位置由一处移向别处, 一般同一动物只向一个方向转动。上述二种行为发生的次数较为频繁, 并可明确计数。实验观察到, 当静脉给药后2—3分钟, 动物由原先的协调活动逐渐变得刻板, 常维持某一姿势不动; 目光呆滞、凝视, 但对外界微弱的声音刺激呈现强烈的反应。给药后3分钟左右, 动物开始出现第一次舐嘴动作, 以后逐渐增加次数, 约在给药后15分钟, 舐嘴动作的次数达到高峰, 以后又逐渐减少, 此时发展了另一种新的行为活动——转体。随着舐嘴次数减少, 转体活动次数逐渐增加, 在给药后25—30分钟, 转体活动次数达峰值,

以后依一定的曲线型式减少。我们注意到, 舐嘴动作与转体活动的峰值出现时间, 始终有一间距, 通常在10—15分钟之间(图1)。

图2比较了三种不同剂量的LSD(10, 20, 50 微克/公斤)静脉给药后对舐嘴和转体行为的影响, 由图可见, 不同剂量的LSD对上述二种行为影响的趋势是一致的, 其唯一差别是, 峰值出现的时间有差距, 其中, 20微克/公斤剂量组, LSD引起的行为变化量较为稳定。

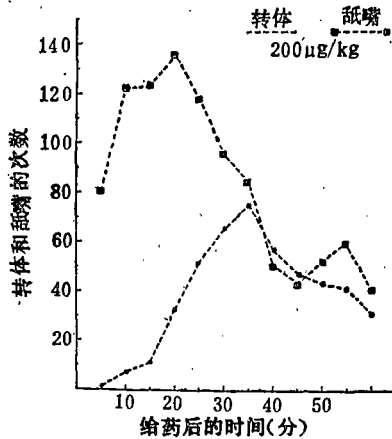


图1 LSD静脉注射(20微克/公斤)引起的转体和舐嘴活动的变化

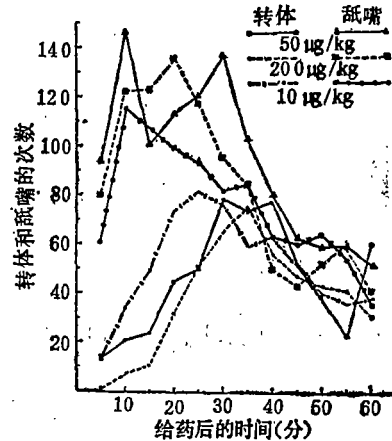


图2 不同剂量LSD静脉注射后引起的转体和舐嘴活动的变化

(二)慢性微电极实验

共观察34个神经元。在17个神经元上, 对照观察了生理盐水注入中脑中缝的影响, 结果88%神经元(15/17)未见明显变化, 说明10微升生理盐水对中脑中缝未有明显的作用。

在7只动物的7个神经元上, 观察了静脉注入LSD的影响。实验观察到, 给以10微克/公斤剂量时, 背侧海马神经元的单位放电变化不明显, 加大剂量至20微克/公斤, 放电频率则显著增加(图3)。在单位放电变化的同时, 动物的行为上也出现明显的变化, 例如, 头部颤动, 频繁的舐嘴, 警觉, 探究等。上述行为表现与自由活动状态下行为的变化是极相似的。

在实验获得成功的10只动物的10个神经元上, 观察了LSD微量注入中脑中缝的影响。实验见到40%神经元(4/10)放电明显增加; 60%神经元(6/10)放电变化不显。LSD对海马神经元活动的影响主要为激活效应, 即出现放电频率增加, 间隔缩短。有时还出现放电型式的变化, 由原先的单个放电发展为2—3个束状爆发, 或者在单个放电的背景下, 出现成串的发放。

图4为一次实验结果(神经元编号RH3-1-01)。由序列脉冲密度直方图可见, 在自发活动的背景下, 中脑中缝微量注入生理盐水(10微升)后, 单位放电基本不变; 注入LSD(10微克/10微升)后, 放电明显增加, 持续达40分钟以上。

三、讨 论

自从Hoffman (1943)亲身体验到LSD引起知觉失调, 精神破坏和其他一系列心理

活动紊乱症状以来,有关它的作用机制引起人们的广泛注意。目前认为, LSD 对脑作用的首要部位是中缝背核。有实验证明^[1-3], LSD 静脉注入或微电泳可抑制中缝背核神经元的活动^[12,13];用利血平耗竭5-羟色胺或用PCPA阻断它的合成,均可加强并延长 LSD 的拟精神病效应。服用5-羟色胺的前体——5-Hydroxytryptophen 则削弱LSD的作用。可见LSD的作用与5-羟色胺能神经元活动关系密切^[14-15]。

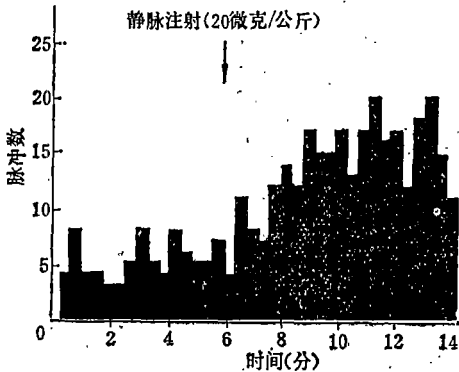


图 3. LSD 静脉注射后(20微克/公斤)引起的背侧海马神经元单位放电变化

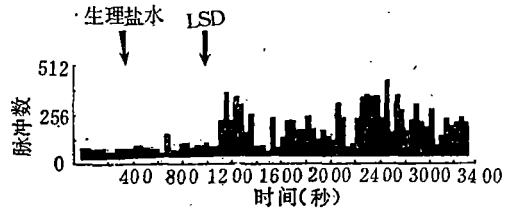


图 4 生理盐水和LSD微量注入中脑中缝核群引起的背侧海马神经元单位放电变化

中脑中缝,特别是中缝背核是5-羟色胺能神经元的胞体最为密集的部位,中脑中缝的上行纤维广泛地投射到前脑结构,包括海马、杏仁、尾核、下丘脑、丘脑等。中脑中缝的上述神经联系特点,使 LSD 有可能通过中缝背核,以其上行性影响,改变前脑结构,其中包括边缘系统的活动,进而激发各种行为反应和精神活动失调。临床资料表明^[16,17],精神病患者口服 LSD 后在引起精神病症状恶化的同时,在海马、杏仁、隔区出现阵发性的电活动;动物实验也见到,注入LSD后可引起海马、丘脑内侧部、网状结构、枕叶皮层出现每秒4—7次的 θ 波^[14,15,18]。本实验利用慢性微电极技术结合行为观察也见到,当静脉注入或中脑中缝微量注入 LSD后,动物出现相似的行为效应,即出现规律性的舐舌和转体活动,与此同时均引起部分背侧海马神经元出现爆发性的激活。基于上述结果,我们可以设想, LSD通过调制中脑中缝5-羟色胺能神经元的活动,从而改变背侧海马活动,这一过程或许是LSD的中枢作用机制之一。

值得指出的是,有关海马与运动性探究活动的关系近年已引起密切注意。J. O'Keefe (1976)^[19]采用慢性微电极技术,在活动大鼠的海马中记录到空间(Space)神经元。提出海马在确立动物空间环境的信息过程中起中心的作用。C. Flicker 和 M. A. Geyer (1982)^[20-23]用微量灌流技术,将去甲肾上腺素和乙酰胆碱, γ -氨基丁酸的拮抗剂进行海马灌流,结果引起动物的运动性行为发生显著的变化,因此,海马与运动性行为的关系是值得深入研究的课题。结合我们的实验结果,我们可以设想,当将 LSD 静脉注入或中脑中缝微量给药后,通过它对中缝背核的活动,以其上行性影响,一方面调制了海马神经元的活动,另一方面也引起运动性行为,例如转体活动,探究等,发生变化。看来,研究有关海马与运动性行为的关系,特别是在神经元水平,了解海马与不同模式的运动行为(例如转体等)的关系是有意义的。

我们的实验还注意到, 受 LSD 影响的背侧海马神经元只占被观察的单位中的一部分, 出现这一情况是可以理解的。目前有证据表明, 中脑中缝并非广泛地投射到整个海马结构, 而是有一定的区域分布^[24]。我们另一组电生理实验也观察到, 电刺激中脑中缝, 大约只能调制 44.1% 的清醒活动家兔背侧海马神经元的活动; 实验还见到, 受调制的单位有一定空间分布特点, 即受调制单位多数分布在背侧海马的腹侧部, 背侧部的单位则多数不受影响。这两组实验结果相互呼应, 支持了中脑中缝对背侧海马神经元有调制作用的结论。同时, 上述结果或许也可解释, 为什么 LSD 只在部分神经元上, 和行为变化有相关性。

LSD 的行为模型已分别在大鼠、猫、猴等动物身上有过研究^[4, 16, 26, 28] 但有关家兔的报道甚少, 本文在分析 LSD 激发的十多种不同性质的行为反应基础上, 观察到舐舌与转体活动呈现出规律性的变化。这两种行为反应较为稳定, 并可明确计数、定量。在比较不同剂量 LSD 的实验中, 我们还发现, 其反应趋势基本上是一致的。鉴于 20 微克/公斤的剂量引起的行为反应较为稳定, 提议这一数据可选择为建立行为模型的参考剂量。

四、结 论

家兔的行为实验和背侧海马神经元慢性微电极记录神经元活动的实验表明, 静脉注射或中脑中缝核群微量注入 LSD, 可激发家兔行为出现规律性的变化, 特别是舐嘴和转体活动; 与此同时, 部分背侧海马神经元也受到调制。基于上述结果, 设想 LSD 可能通过中脑中缝核群, 以其上行性影响调制背侧海马神经元的活动作为行为变化的中枢机制之一。提出静脉注射 20 微克/公斤的 LSD, 作为建立家兔行为模型的参考剂量。

参 考 文 献

- (1) Aghajanian, G. K., Foote, W. E. et al., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 171, 178—187, 1970.
- (2) Bramwell, G. J. and Gouye, T., *Brit. J. Pharm.*, 48, 367—358, 1973.
- (3) Trulson, M. E. and Jacobs, B. L., *Science*, 205, 515—518, 1979.
- (4) Trulson, M. E. and Trulson, V. M., *Life Science*, 32, 949—956, 1983.
- (5) Fuxe, K., *Acta. Physiol. Scand.*, 64, Supple 247, 39—85, 1965.
- (6) Steinbush, H. W. M., *Neurosci*, 6, 557—518, 1981.
- (7) Sun Gong-duo and Li Xumin et al., *Advance in Acupuncture and Acupuncture Anaesthesia*, 330—331, 1980.
- (8) Zhang Chong-li and Sun Gong-duo et al., *Ibid.*, 494—495, 1980.
- (9) Sun Gong-duo and Wang Jian-lun et al., *Acupuncture Research—Selected Abstracts of Papers on Acupuncture Anesthesia*, 52—53, 1983.
- (10) 孙公铎, 殷松生, 元代麟, 李绪明, *科学通报*, 21, 447—448, 1978.
- (11) 孙公铎, 殷松生, 元代麟, 李绪明, 杜修洁, 刘迪成, 赵方贵, *中华医学杂志*, 第 58 期, 第 139—142 页, 1978 年.
- (12) Aghajanian, G. K., Foote, W. E. et al., *Science*, 161, 706—708, 1968.
- (13) Haigler, H. J., Aghajanian, G. K., *J. Pharm.*, 188, 688—699, 1973.
- (14) Chase, T. N. and Murphy, D. L., *Ann. Rev. Pharm.*, 13, 181—197, 1973.
- (15) Jacobson, J., *Clin. Pharm. Ther.*, 4, 408—503, 1964.
- (16) Jacobson, B. L., Trulson, M. E. et al., *Brain Res.*, 132, 301—314, 1977.
- (17) Andea, N.-E., Corrodi, H. et al., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 197, 236—249, 1971.
- (18) Анохина, И. П., *Меддецина, СТР* 91—93, 1979.
- (19) O'Keefe, J., *Exp. Neurol.*, 51, 78—109, 1976.
- (20) Flicker, C. and Geyer, M. A., *Brain Res. Rev.*, 4, 79—103, 1982.

- (21) Flicker, C. and Geyer, M. A., *Ibid.* 4, 105--127, 1982.
(22) Flicker, C. and Geyer, M. A., *Ibid.* 4, 129--136, 1982.
(23) Flicker, C. and Geyer, M. A. *Ibid.* 4, 137--147, 1982.
(24) Lidov, H. G. and Gragnana, R. et al. *Neuroscience.* 5, 207--227, 1980.
(25) 徐秉烜, 杨振荃, 陈郁初, 杨以谦, *生理学报*, 第29期, 第148—152页, 1966年。
(26) 包淳洋, 徐秉烜, *心理学报*, 第13期, 第340—345页, 1981年。

THE EFFECTS OF LSD ON THE BEHAVIOR AND ACTIVITY OF NEURONS IN THE DORSAL HIPPOCAMPUS NUCLEUS IN RABBITS

Sun Gongduo

(*Department of Physiology, Guiyang Medical College*)

He Guoliang

(*Jiangxi Medical College*)

Wang Jianjun

(*Nanjing University*)

Guan Linchu, Chen Shuangshuang, Kuang Peizi

(*Institute of Psychology, Academia Sinica*)

Abstract

the experiment was on the effects of extremely small intravenous injection or injection of medbrain raphe of LSD on the behavior and firing of the neurons in the dorsal hippocampus nucleus in the conscious, unanesthetized and unrestrained rabbits. The results show regular effects on the behavior, especially on the licking and turning activities. There was an interval in the peak of two behavioral changes from beginning to end. Intravenous injection or injection of medbrain raphe of LSD may partially regulate the activity of neurons in the dorsal hippocampus, as was shown in the increase in the firing frequency and the change in the form of firing.