

慢性天敌应激诱发吗啡行为敏感化动物模型的建立

魏曙光¹, 张月娟²

(1.河南师范大学教育科学学院,河南 新乡 453007;

2.武警后勤学院军事心理学教研室,天津 300162)

【摘要】 目的:建立慢性天敌应激诱发吗啡行为敏感化动物模型。方法:16只大鼠随机分为慢性天敌应激组、对照组。记录最后一次应激结束24h后大鼠在行为检测箱中20min的水平运动量,之后急性吗啡给药立即放入检测箱继续检测120min内的水平运动量。结果:最后一次应激结束24h后应激组大鼠水平活动量低于对照组大鼠的水平活动量,但没有达到统计学显著水平。急性吗啡给药后应激组大鼠的水平运动量显著高于对照组。结论:慢性天敌应激可以增强吗啡诱发的运动反应,表明慢性天敌应激模型可以作为研究慢性应激诱发药物成瘾易感性的动物模型。

【关键词】 天敌应激;动物模型;吗啡;行为敏感化

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2012)05-0610-03

An Animal Model of Chronic Predator Stress-induced Behavioral Sensitization to Morphine

WEI Shu-guang, ZHANG Yue-juan

College of Education Science, Henan Normal University, Xinxian 453007, China

【Abstract】 **Objective:** To establish an animal model of chronic predator stress-induced behavioral sensitization to morphine. **Methods:** 16 rats were randomly divided into 2 groups: chronic stressed and controlled group. Locomotor activity was assessed 24h after the last stress in an activity recording system for 20 minutes. After acute morphine administration, locomotor activity was recorded for 120 minutes. **Results:** Chronic predator stressed rats showed less locomotor activity responding compared with controlled rats 24h after the last stress, but the difference was not significant statistically. Chronic predator stressed rats showed enhanced locomotor activity compared with controlled rats after acute morphine administration. **Conclusion:** Chronic predator stress can enhance the locomotor response to morphine in rats, which suggests chronic predator stress model could be an important model for the research in the vulnerability of drug addiction.

【Key words】 Predator stress; Animal model; Morphine; Behavioral sensitization

应激可以改变人类或动物对成瘾药物强化效应的易感性^[1]。许多研究发现啮齿类动物经历重复应激程序,如限制、足底电击和社交失败,可以导致对成瘾药物使用和寻求行为增加^[2-5]。行为敏感化是指反复、间断给予成瘾药物后,动物对药物的精神运动兴奋性自发活动增强的现象。通常阿片类药物、酒精以及精神兴奋类药物都可以诱发行为敏感化^[6,7]。精神兴奋性自发活动增强的基础是脑内长时程的神经适应性改变,这种改变被认为是产生药物依赖和戒断后复吸的生物学基础^[6]。慢性应激不仅增加药物使用的倾向性,而且也增强阿片类药物和精神兴奋剂诱发的精神运动反应。这种现象通常定义为应激诱发行为敏感化或者交叉敏感化^[2]。

尽管许多应激都可以诱发交叉敏感化,但这些研究中所使用的应激往往会给动物带来躯体伤害,而且研究也表明不同类型应激会导致不同的行为反应,如经历单次不可逃避电击可以产生与慢性应

激处理相同的结果^[8]。越来越多的前临床研究开始使用更具生态效度的刺激来研究焦虑、恐惧等情绪状态的神经机制。猫-鼠天敌关系经过亿万年的进化,啮齿类动物已经演化出了对猫科动物有关线索的敏感性,并且在遇到相关线索时表现出特定的防御性反应。由于这种防御反应是先天具有的,并且很容易在实验室中激发,因此为研究应激与各种情绪障碍有关的神经行为机制提供了一个非常好的动物模型。本研究拟考察慢性天敌应激对吗啡诱发运动反应增强的影响,建立慢性天敌应激诱发吗啡行为敏感化的动物模型。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物与分组 雄性 Wistar 大鼠 16 只,体重 220 ± 10 g (购自北京维通利华实验动物技术有限公司),动物在 $40\text{cm} \times 25\text{cm} \times 15\text{cm}$ 的塑料笼中群居(每笼 4 只)饲养,自由饮水、摄食。照明时间为 8:00-20:

00。室温保持 20–22℃。正式实验开始前 3 天每天抚摸捉拿动物,使其适应实验主试人员的操作,排除其它应激因素的干扰。动物随机分为慢性天敌应激组、对照组,每组 8 只。

1.1.2 实验装置 铁丝网猫笼一个 (60cm×40cm×40cm)和铁丝网大鼠箱 4 个(25cm×10cm×10cm)。大鼠水平运动测试箱为(40cm×40cm×50cm)的黑色有机玻璃箱,底面黑色光滑。摄像跟踪系统自动记录动物的水平运动距离。

1.1.3 实验药品 盐酸吗啡(沈阳第一制药厂生产,批号:060202),生理盐水溶解,腹腔给药,剂量为 3 mg·kg⁻¹。

1.2 方法

1.2.1 慢性天敌应激模型 每天上午 8:30–11:30 进行一次猫暴露应激。首先将成龄猫放入猫笼中,适应 30 min 后,将 4 只大鼠分别放入 4 个大鼠箱中,紧贴猫笼放置于四周,暴露持续 60 min。在实验期间,猫可在笼内自由活动。尽管铁丝网可阻止猫的真正攻击,但大鼠仍可通过视、听、嗅觉体验到猫的存在。慢性天敌应激组大鼠每天接受 1 次应激,连续 7 天;对照组大鼠每天接受空白暴露实验,即猫笼内没有

放入成龄猫,连续处理 7 天。

1.2.2 行为的测定 最后一次应激结束后 24h,大鼠先在实验室适应 10 min,然后放入水平运动检测箱记录 20 min 水平运动量(以 5 min 为一个记录时间单元)。接下来注射吗啡(3 mg·kg⁻¹)后立即放入水平运动检测箱继续记录 120 min 的运动量(以 10 min 为一个记录时间单元)。吗啡注射剂量参考吗啡行为敏感化模型中的激发剂量^[9]。

2 结 果

2.1 最后一次应激 24h 后慢性应激组和对照组大鼠水平运动量的差异

对慢性应激组和对照组大鼠放入水平运动检测箱后 20 min 的运动量进行 *t* 检验。慢性应激组大鼠的水平运动量低于对照组大鼠 [(2709.13±191.76)cm vs. (3310.50±265.42)cm],但这种差异没有达到统计学显著性水平 [*t*(14)= -1.87, *P*=0.082]。进一步在不同时间记录单元上进行分析,结果表明:尽管在 4 个时间记录单元上,慢性应激组的水平运动量均低于对照组,但差异均没有达到显著水平 (*P*>0.05)。其中在 5–10 min 时间记录单元上,慢性应激组与对照组的差异达到了边缘性显著。见附表。

附表 慢性应激组和对照组在两次检测中水平运动量差异

	慢性应激组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
最后一次应激 24h 后的运动量(20 min)				
0–5 min	1246.25 ± 216.08	1439.89 ± 351.11	-1.33	0.21
5–10 min	595.25 ± 165.64	828.63 ± 279.45	-2.03	0.06
10–15 min	467.88 ± 236.01	597.13 ± 224.63	-1.12	0.28
15–20 min	399.75 ± 173.44	444.88 ± 209.82	-0.47	0.65
吗啡急性注射后的运动量(120 min)				
0–10 min	902.13 ± 402.83	782.00 ± 463.44	0.55	0.59
10–20 min	1291.50 ± 868.24	1103.38 ± 602.53	0.50	0.62
20–30 min	1329.50 ± 704.78	689.63 ± 389.85	2.25	0.04
30–40 min	748.00 ± 488.65	374.25 ± 250.64	1.93	0.08
40–50 min	737.25 ± 335.58	350.12 ± 256.97	2.59	0.02
50–60 min	1116.00 ± 337.64	616.62 ± 282.64	3.21	0.01
60–70 min	1347.50 ± 416.29	757.87 ± 385.07	2.94	0.01
70–80 min	1375.60 ± 489.06	669.50 ± 360.62	3.29	0.01
80–90 min	1392.88 ± 499.73	735.25 ± 400.46	2.91	0.01
90–100 min	1699.00 ± 728.42	1068.63 ± 710.26	1.75	0.10
100–110 min	1610.50 ± 753.70	1011.13 ± 427.94	1.96	0.07
110–120 min	1551.13 ± 865.53	988.75 ± 341.48	1.71	0.11

2.2 急性吗啡诱发慢性应激组和对照组大鼠水平运动量的差异

对急性注射吗啡后大鼠在 120 min 内总水平运动量的 *t* 检验表明,慢性应激组大鼠水平活动量显著高于对照组大鼠 [(15101.00 ± 1384.42)cm vs.

(9147.13 ± 1102.89)cm; *t*(14)=3.36, *P*<0.01]。进一步在不同时间记录单元上进行分析,结果表明:在 20–30 min、40–50 min、50–60 min、60–70 min、70–80 min、80–90 min 时间单元上,慢性应激组与对照组大鼠的水平运动量有显著差异。见附表。

3 讨 论

研究结果显示,在最后一次应激 24h 后慢性天敌应激组大鼠的水平运动量低于对照组大鼠,但这种差异没有达到统计学显著水平,只达到了边缘显著水平($P=0.082$)。表明慢性天敌应激对新异环境下大鼠的水平运动量具有一定程度的抑制作用。类似的,Cruz 等人的研究表明重复经历限制或不可预测应激可以降低新异环境下的运动效应^[10]。赵虎的研究也表明 2 周或 4 周慢性天敌应激大鼠在旷场中的穿行格数和直立次数均显著低于对照组;而且随着天敌应激次数的增加,这种行为抑制效应更加显著^[11]。本研究中的应激处理只有 7 天,所以天敌应激组与对照组水平运动量的差异没有达到统计学显著水平可能与应激次数较短有关。然而也有研究表明经历连续 14 天可预测束缚应激处理的大鼠在新异环境下的行为活动显著高于对照组^[12]。本研究发现新异环境下慢性天敌应激对大鼠的自发行为反应具有一定程度的抑制作用,即没有表现出行为活动性增强。这些结果表明不同应激类型对动物在新异环境下的行为反应存在差异。

研究结果显示,急性吗啡给药后慢性天敌应激组大鼠的水平运动量显著高于对照组。这表明慢性天敌应激可以增强吗啡诱发的行为反应,提示慢性天敌应激可以与急性吗啡给药产生交叉敏感化。这一结果与使用躯体应激模型得到的结果是类似的,如慢性足底电击、食物限制、束缚和夹尾都可以诱发对成瘾药物的交叉敏感化,交叉敏感化可以反映应激对药物成瘾易感性的影响。Stöhr 的研究表明重复给予 3 次应激经验(束缚、抚摸、社交受挫)导致了低剂量吗啡诱发行为反应增强,而 1 次应激经验则不能产生这种效应。但这种应激对吗啡激发运动反应的增强作用只发生在应激结束后 3 天进行急性吗啡给药,应激结束后 1 天或者 10 天进行急性吗啡给药均不能产生吗啡诱发运动反应的增强^[13]。表明应激诱发交叉敏感化的形成需要一个转化期,即从应激结束到药物激发之间需要一段时间间隔。在本研究中,应激结束后 1 天急性吗啡给药即表现出了这种应激诱发的交叉敏感化效应。表明慢性天敌应激处理大鼠不需要转化期即可表现出交叉敏感化现象,提示天敌应激与躯体应激效应的在增强吗啡诱发行行为反应上的差异。

本研究结果发现慢性天敌应激可以增强吗啡诱发的行为反应,表明慢性天敌应激可以与急性吗啡

给药发生交叉敏感化。提示慢性天敌应激可以作为研究慢性应激诱发药物成瘾易感性的一个重要动物模型。

参 考 文 献

- 1 张瑞岭,李凌江,郝伟. 应激易化成瘾及复吸的生物学机制. 中国临床心理学杂志,2000,8(1):62-64
- 2 Cruz FC, Leão RM, Marin MT, et al. Stress-induced reinstatement of amphetamine-conditioned place preference and changes in tyrosine hydroxylase in the nucleus accumbens in adolescent rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2010, 96(2): 160-165
- 3 Leão RM, Cruz FC, Planeta CS. Exposure to acute restraint stress reinstates nicotine induced place preference in rats. *Behavioural Pharmacology*, 2009, 20(1): 109-113
- 4 Covington III HE, Miczek KA. Intense cocaine self-administration after episodic social defeat stress, but not after aggressive behavior: dissociation from corticosterone activation. *Psychopharmacology*, 2005, 183(3): 331-340
- 5 Quadros IM, Miczek KA. Two modes of intense cocaine bingeing: increased persistence after social defeat stress and increased rate of intake due to extended access conditions in rats. *Psychopharmacology*, 2009, 206(1): 109-120
- 6 Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annual Review of Psychology*, 2003, 54: 25-53
- 7 Robinson TE, Berridge KC. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2008, 363: 3137-3146
- 8 Fleshner M, Deak T, Spencer RL, et al. A long-term increase in basal levels of corticosterone and a decrease in corticosteroid-binding globulin after acute stressor exposure. *Endocrinology*, 1995, 136(12): 5336-5342
- 9 魏曙光,张月娟. 青龄大鼠和老龄大鼠在吗啡条件性位置偏爱和行为敏感化效应上的差异. 中华行为医学与脑科学杂志,2009,18(11):979-981
- 10 Cruz FC, Marin MT, Leão RM, et al. Behavioral and neuroendocrine effects of the exposure to chronic restraint or variable stress in early adolescent rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2012, 30: 19-23
- 11 赵虎. 天敌应激对大鼠海马神经元的损害作用及海马类固醇激素受体系统对精神应激反应的调节效应研究. 汕头大学博士论文,2003
- 12 Arango APN, Delucia R, Scavone C, et al. Repeated predictable or unpredictable stress: effects on cocaine induced locomotion and cyclic AMP-dependent protein kinase activity. *Behavioural Brain Research*, 2003, 139: 75-81
- 13 Stöhr T, Almeida OF, Landgraf R, Shippenberg TS, et al. Stress- and corticosteroid-induced modulation of the locomotor response to morphine in rats. *Behavioural Brain Research*, 1999, 103: 85-93

(收稿日期:2012-03-28)