

# 吗啡剂量及给药方式对大鼠运动敏感化的影响

曹栋<sup>1,3</sup>, 曹军<sup>2</sup>, 徐林<sup>1,2</sup>, 郝伟<sup>1</sup>

(1.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,湖南长沙410011;2.中国科学院昆明动物研究所,云南昆明650223;3.南京医科大学附属脑科医院,江苏南京210029)

**【摘要】** 目的:比较不同剂量吗啡皮下注射及给药方式(每日三次给药与每日一次给药)对 Sprague-Dawley 大鼠运动敏感化的影响。方法:实验大鼠共分为五组,即生理盐水组、吗啡每日一次皮下注射组(1mg/kg 组、3mg/kg 组及 10mg/kg 组)以及吗啡每日三次皮下注射组(10mg/kg/次),每组 8 只大鼠。连续用药 7 天,隔日检测大鼠自发活动,然后停止药物处理,停药 7 天后每组大鼠予以吗啡 3mg/kg 皮下注射并检测大鼠自发活动。结果:吗啡每日一次皮下注射组中,各剂量组大鼠的运动敏感化均能顺利表达。吗啡每日三次皮下注射组大鼠的运动敏感化表达受到了抑制。结论:低剂量吗啡同样诱发运动敏感化,提示低剂量吗啡也会出现觅药动机敏感化,因此不要冒险尝试毒品即便是低剂量毒品;当每日一次间断用药时,运动敏感化更容易表达,提示负性强化可能是运动敏感化的调节机制之一。

**【关键词】** 吗啡剂量; 间断用药; 自发活动; 运动敏感化

中图分类号: R395.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-3611(2009)06-0655-03

## Effects of Injection Dose and Pattern on Locomotor Sensitization to Morphine in Rat

CAO Dong, CAO Jun, HAO Wei, XU Lin

Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

**【Abstract】 Objective:** To study the effects of different doses and patterns of morphine injection (s.c. once per day or s.c. thrice per day) on locomotor sensitization to morphine in Sprague-Dawley rat. **Methods:** 40 male Sprague-Dawley rats were randomly assigned to five groups (n=8 per group): Saline group (saline, 1 ml/kg, s.c. once per day), Morphine groups (morphine, s.c. once per day, Mor-1: 1mg/kg; Mor-2: 3mg/kg; Mor-3: 10mg/kg.) and Mor-4 group (morphine, 10mg/kg, s.c. thrice per day). Each rat was treated with saline or morphine for 7 days and locomotor activity was measured every two days. 7 days after saline or morphine treatment, all groups received a challenge injection of morphine (3mg/kg, s.c.) and locomotor activities were tested immediately after injection. **Results:** Locomotor sensitization to morphine developed and expressed successfully in morphine groups (morphine, s.c. once per day) and expression of locomotor sensitization in Mor-4 group was suppressed. **Conclusion:** Low dose of morphine enables to induce sensitization of incentive salience attribution to the compulsive drug-seeking. Thus drug taking, even of low dose, is not encouraged to try. Intermittent morphine treatment once per day facilitates the expression of locomotor sensitization compared with morphine treatment thrice per day, which implicates that negative reinforcement may be a candidate mechanism underlying locomotor sensitization.

**【Key words】** Morphine; Dose; Intermittent treatment; Locomotor sensitization

成瘾物质有一个共同的特征,那便是伴随着成瘾物质的反复使用,能增强实验动物的自发活动即运动敏感化<sup>[1,2]</sup>。运动敏感化具有持久性的特点,停止给药后数月,仍然持续存在<sup>[3]</sup>。基于此,动机敏感化成瘾理论认为,如果反复使用成瘾物质可导致运动敏感化,那它也会使分配成瘾物质及其线索动机凸显的神经回路也可能会出现敏感化,从而表现出对成瘾物质强烈的渴求,因而自发活动敏感化也往往被认为是强迫性觅药行为及复吸的原因之一<sup>[2,4]</sup>。本研究针对不同吗啡注射剂量以及每日不同注射次数,观察不同注射剂量以及注射次数对大鼠运动敏感化的形成及表达的影响。

**【基金项目】** 国家自然科学基金(30530250)

通讯作者:徐林,郝伟

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

实验动物采用的是雄性 Sprague-Dawley 大鼠(同系繁殖,昆明医学院,动物中心),体重 200-300g,动物分组饲养于中国科学院昆明动物研究所学习与记忆实验室,予以自由饮水和进食,每天控制 12 小时室内照明,以保持大鼠正常的昼夜节律,环境温度控制在 22-24℃。动物饲养及实验方案均获得中国科学院昆明动物研究所批准。40 只大鼠,被随机分为五组,即生理盐水组(Saline)(1ml/kg,皮下注射)、吗啡每日一次皮下注射组(1mg/kg 组(Mor-1)、3mg/kg(Mor-2)组及 10mg/kg(Mor-3)组)以及吗啡每日三次皮下注射组(10mg/kg/次)(Mor-4),每组

8 只大鼠。

### 1.2 自发活动检测

大鼠自发活动检测系统由观察箱、摄像头及视频合成装置(摄像头内置在每个观察箱的顶部,视频合成装置可以同时合成每个观察箱的视频图像)、视频采集卡及自发活动视频分析软件(DigBehv 动物行为分析系统)组成。本实验所使用的大鼠自发活动检测系统,购自上海吉量软件科技有限公司。观察箱尺寸(内径,长×宽×高):40×40×65cm。

实验动物购入实验室后,首先适应实验室动物饲养房一周(第-9天),接着适应大鼠自发活动检测系统中的观察箱两天(第-2天),适应期间检测自发活动2h(每日一次,上午9时至11时(所有自发活动检测均在该时间段),生理盐水1ml/kg,皮下注射后立即放入观察箱)。实验动物完成观察箱适应后(第0天),检测各组大鼠自发活动2h(生理盐水1ml/kg,皮下注射后立即放入观察箱),作为基线值。各组大鼠连续接受吗啡或生理盐水皮下注射7天(运动敏感化形成期,第1-7天),隔天检测大鼠自发活动2h(皮下注射药物或生理盐水后立即放入观察箱)。停止吗啡或生理盐水处理7天后,各组大鼠予以吗啡皮下注射(Mor-1及Saline组:1mg/kg;Mor-2组:3mg/kg;Mor-3组及Mor-4组:10mg/kg)后立即放入观察箱,检测大鼠自发活动2h(运动敏感化表达期,第14天)。

### 1.3 数据处理

所有的实验结果导入Origin7.0做图。组内计量资料比较采用t检验统计处理,组间计量资料比较采用方差分析(One-way analysis of variance, ANOVA),所有数据导入SPSS11.0进行统计分析( $P < 0.05$ )。

## 2 结 果

### 2.1 大鼠运动敏感化形成期自发活动的组间比较

一般把连续用药期称为运动敏感化的形成期,本实验选取连续用药第七天的大鼠自发活动水平运动距离为观察指标。如图1所示,在运动敏感化的形成期(Measurement Day 7),与生理盐水组相比,吗啡处理组中Mor-1组与Saline组大鼠自发活动无显著差异( $P = 0.144$ ),其它吗啡处理组的自发活动与生理盐水组相比,显著增强(Mor-2:  $*P = 0.033$ , vs. Saline; Mor-3:  $**P < 0.001$  vs. Saline; Mor-4:  $**P < 0.001$  vs. Saline)。

### 2.2 大鼠运动敏感化表达期自发活动的组间比较

本实验在停止用药后第7天(Test Day),各组大鼠皮下注射吗啡(Mor-1及Saline组:1mg/kg;Mor-2组:3mg/kg;Mor-3组及Mor-4组:10mg/kg),观察各组大鼠在表达期的自发活动2h。如图2所示,在表达期,每天一次吗啡皮下注射组大鼠的自发活动显著多于生理盐水组(Mor-1:  $*P = 0.02$ , vs. Saline; Mor-2:  $P = 0.995$  vs. Mor-1; Mor-3:  $P = 0.122$  vs. Mor-1),然而每天三次吗啡皮下注射组大鼠的自发活动与生理盐水组间无显著差异(Mor-4:  $P = 0.68$  vs. Saline)。

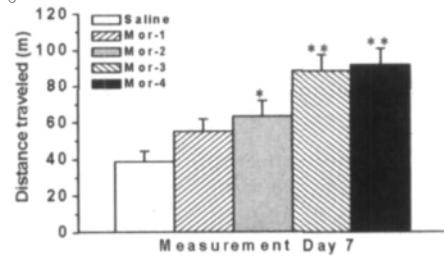


图1 各组大鼠运动敏感化形成期自发活动的组间比较

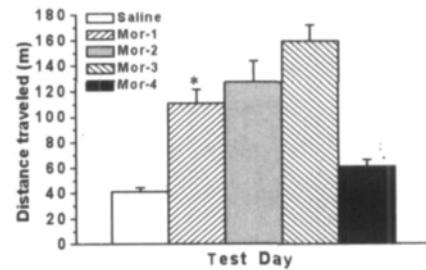


图2 各组大鼠运动敏感化表达期自发活动的组间比较

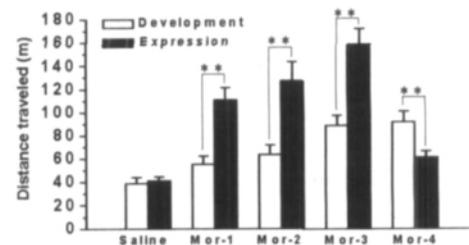


图3 各组大鼠在运动敏感化形成期及表达期的自发活动组内比较

### 2.3 各组大鼠在运动敏感化形成期及表达期的自发活动组内比较

如图3所示,每天一次吗啡皮下注射组大鼠的自发活动在表达期显著多于形成期(Mor-1:  $P < 0.001$ , 形成期 vs. 表达期; Mor-2:  $P < 0.001$  形成期 vs. 表达期; Mor-3:  $P < 0.001$  形成期 vs. 表达期)。每天三次吗啡皮下注射组大鼠自发活动的表达受到抑制,表达期的自发活动显著低于形成期(Mor-4:  $P < 0.001$  形成期 vs. 表达期)。

### 3 讨 论

本研究发现低剂量吗啡注射组(Mor-1, 1mg/Kg, s.c.) 在运动敏感化形成期与生理盐水组无显著差异,然而在运动敏感化表达期显著强于生理盐水组。运动敏感化成瘾理论认为,成瘾物质诱发运动敏感化,往往表示该剂量的成瘾物质能诱发针对该用药行为及其条件化线索的动机凸显敏感化,从而诱发强迫性觅药行为,以及持续的复吸倾向<sup>[1, 2, 4]</sup>。该实验结果提示我们对毒品应保持高度警惕性,低剂量尝试毒品同样可能会带来严重的后果。成瘾物质的奖赏效应及奖赏相关的学习与古老的动机系统有密切联系,动机系统经过数百万年的进化,来指引生物体的适应与生存。即便是地球上的早期生物如细菌也存在趋利避凶的动机,激励它们趋向糖水远离毒素<sup>[5, 6]</sup>。动机系统参与了对环境刺激及其相应的情绪状态(正性或负性情绪)的感知,情绪状态虽然短暂,但对行为有强大的驱动力和或被视为行为持久的发动机,正性情绪通常会激励生物体再去接触可能产生该情绪的事件,从而出现相应的行为。大脑系统监视着各种体内体外的信号及其激发的情绪反应,以及伴随的动机状态及其引发的可塑性,大量的分子信号也相应产生(如单胺, G 蛋白偶联受体, 蛋白激酶等),并随着进化而被保存下来<sup>[7]</sup>。动机作为控制行为的潜在因素而存在,相应的情绪状态能读出特定的动机系统,生物体会做出本能的行为反应。有了这个前提,就能较好的理解成瘾。成瘾物质仅仅依靠短暂的情绪效应,然而却形成了持久持续的神经适应性变化,并对动机系统产生了深远的影响。

本研究还发现每天一次吗啡皮下注射组能顺利表达吗啡运动敏感化,而三次吗啡皮下注射组吗啡运动敏感化的表达受到抑制。该结果提示体内吗啡处于间断用药状态对运动敏感化的有效表达很重要<sup>[8]</sup>,也提示了每次用药后的戒断体验可能有助于运动敏感化的表达,运动敏感化如能有效表达,才能显示出敏感化的持续性。既往敏感化理论多集中与 DA 相关的奖赏效应关联的动机凸显敏感化<sup>[9]</sup>,以及中脑腹侧被盖和伏隔核的谷氨酸能的变化对敏感化的调节作用<sup>[10-13]</sup>。我们的结果提示了戒断体验可能通过负性强化机制<sup>[14, 15]</sup>促进了运动敏感化的表达,如能进一步研究其中的内在机制,则可能为降低成瘾

物质的敏感化提供新的途径,进而减少由此引发的复吸行为。

#### 参 考 文 献

- 1 Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 1993, 18(3):247-291
- 2 Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol*, 2003, 54:25-53
- 3 Paulson PE, Camp DM, Robinson TE. Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 1991, 103(4):480-492
- 4 Vezina P. Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004, 27(8):827-839
- 5 Adler J. Chemotaxis in bacteria. *Science*, 1966, 153(737):708-716
- 6 Qi YL, Adler J. Salt taxis in *Escherichia coli* bacteria and its lack in mutants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(21):8358-8362
- 7 Kelley AE. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron*, 2004, 44(1):161-179
- 8 Samaha AN, Li Y, Robinson TE. The rate of intravenous cocaine administration determines susceptibility to sensitization. *J Neurosci*, 2002, 22:3244-3250
- 9 Montague PR, Hyman SE, Cohen JD. Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, 2004, 431(7010):760-767
- 10 Brebner K, Wong TP, Liu L, Liu Y, et al. Nucleus accumbens long-term depression and the expression of behavioral sensitization. *Science*, 2005, 310(5752):1340-1343
- 11 Dong Y, Saal D, Thomas M, Faust R, et al. Cocaine-induced potentiation of synaptic strength in dopamine neurons: Behavioral correlates in *GluRA(-/-)* mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(39):14282-14287
- 12 Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(11):844-858
- 13 Wolf ME. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog Neurobiol*, 1998, 54(6):679-720
- 14 Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*, 2008, 59:29-53
- 15 Schulteis G, Ahmed SH, Morse AC, Koob GF, et al. Conditioning and opiate withdrawal. *Nature*, 2000, 405(6790):1013-1014

(收稿日期:2009-02-15)