

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.01.049

几种药物对吗啡相关的条件位置偏好影响的研究进展*

潘姿娇¹ 王建红² 何敏^{1△}

(1 昆明医科大学生理系 云南昆明 650031;

2 中国科学院昆明动物研究所所长类认知实验室 动物模型和人类疾病机理重点实验室 云南昆明 650223)

摘要:条件化位置偏好(conditioned place preference, CPP),常用于研究药物成瘾的相关记忆。这里主要综述了一些药物对 CPP 的影响。神经肽 S,神经肽 FF,肌肽,孤啡肽, α -2 受体激动剂,L-左旋千金藤啶碱,东莨菪碱,丙戊酸钠,巴氯芬对吗啡 CPP 有抑制效应;聚肌胞苷酸,氟伏沙明和金刚烷胺能增强吗啡 CPP;阿坎酸能抑制乙醇和某些类别的滥用药物的条件化奖赏效应,但不影响吗啡引起的条件化奖赏效应;褪黑激素逆转吗啡诱导的奖赏效应;人重组干扰素- α 导致吗啡 CPP 的恢复。

关键词:药物;吗啡;条件位置偏好

中图分类号:B84,R319 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)01-187-03

Research Progress of Drugs Related to Morphine Conditioned Place Preference*

PAN Zi-jiao¹, WANG Jian-hong², HE Min^{1△}

(1 Physiology department of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan, 650031, China;

2 Laboratory of Primate Neuroscience Research and Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Science, Kunming, Yunnan, 650223, China)

ABSTRACT: Conditioned place preference (cpp) was used in studying drug addiction related to memory. Here we mainly reviewed the effect of some drugs on cpp. Neuropeptide S and neuropeptide FF, carnosine, opioid peptide nociceptin, α -2 agonists, l-stepholidine, scopolamine, valproate sodium, baclofen impaired morphine cpp; polyinosinic-polycytidylic acid, fluvoxamine and amantadine anti enhanced morphine cpp; anti-relapse compound acamprosate suppressed ethanol and certain categories of drug abuse, but had no effect on morphine cpp; elatonin melatonin reversed of morphine-induced the rewarding effect; recombinant human interferon- α can retrieved morphine cpp.

Key words: Medicine; Morphine; Condition place preference

Chinese Library Classification(CLC): B84, R319 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)01-187-03

前言

条件性位置偏好(conditioned place preference, CPP)广泛应用于研究各种滥用药物的奖赏效应^[1]。药物诱导 CPP 的原理是:当主要加强物所致偏好动机与特定的环境/信号配对时,可建立条件反射。当条件化后的个体再次暴露于相同或相似的环境/信号时,个体表现出对该环境信号的偏好行为^[2]。除了使用药物,食物,或性别作为主要强化物以确立条件位置偏好^[3],我们可以利用吗啡 CPP 模型研究药物的奖赏作用,寻找抑制吗啡成瘾的药物,有助于临床解决吗啡成瘾问题。

1 肽类对吗啡 CPP 的影响

1.1 神经肽 S 对吗啡 CPP 的影响

小鼠注射吗啡(0.001, 0.003 和 0.006 mol,侧脑室注射)诱导了显著的位置偏好。小鼠在条件化期接受生理盐水/吗啡注射,在 CPP 测试当天给予神经肽 S,15 分钟后放到 CPP 装置

中。研究表明,神经肽 S(0.0001, 0.001 和 0.01 mol)抑制了由 0.006 mol 吗啡诱导的 CPP。这些结果表明神经肽 S 可能调节吗啡奖赏效应^[4]。

1.2 神经肽 FF 对吗啡和乙醇诱导的 CPP 表达的影响

小鼠侧脑室注射 0.005, 0.01 和 0.02 mol 神经肽 FF (NPF-F)抑制吗啡诱导的 CPP 的表达。神经肽 FF 本身,既不诱导条件化位置偏好也不诱导条件化位置厌恶,但最高剂量 0.02 mol 具有导致厌恶的倾向。然而,神经肽 FF 无法抑制乙醇诱导的 CPP 的表达。可能因为乙醇奖励是一个更复杂的过程,除了具有类似阿片类药物的作用,其他神经递质也参与了此过程^[5]。

1.3 肌肽对吗啡诱导的 CPP 的影响

腹腔注射肌肽(200, 500, 1000 毫克/千克),可对大鼠吗啡诱导的 CPP 呈现剂量依赖的显著抑制效应。结果表明,肌肽抑制大鼠吗啡诱导的 CPP^[6]。

1.4 孤啡肽对吗啡的 CPP 的影响

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31271168)

作者简介:潘姿娇,女,硕士研究生,主要研究方向:神经生理学,E-mail:562236591@qq.com

△ 通讯作者:何敏,女,教授,硕士研究生导师,主要研究方向:神经生理学,E-mail:kmhemini@163.com

(收稿日期:2013-03-12 接受日期:2013-04-06)

检测小鼠吗啡(6 毫克/千克,皮下注射)和纳洛酮(6 毫克/千克,皮下注射)诱导的 CPP 表达来判断孤啡肽(0-0.0015 mol 侧脑室)注射的效果。结果发现:孤啡肽剂量为 0.0005 mol 或以上时可以中断吗啡 CPP 的表达,但是纳洛酮条件化位置厌恶依然完好。结果提示,孤啡肽更容易影响条件化位置偏好,而对条件化位置厌恶影响不大^[7]。

小结:上述几种肽类均能对吗啡引起的 CPP 效应有抑制作用。

2 神经递质对吗啡 CPP 表达的影响

2.1 α -2 受体激动剂对吗啡 CPP 的影响

在这项研究中,小鼠在条件化期连续使用 α -2 受体激动剂,通过第六天检测吗啡诱导 CPP 的表达来评价 α -2 受体激动剂作用。研究表明,经腹腔注射(IP)吗啡(5 毫克/千克)可诱导小鼠产生 CPP。但给予 α -2 受体激动剂可乐定(0.01,0.02 和 0.04 毫克/千克,IP),替扎尼定(0.1,0.2 和 0.4 毫克/千克,IP)和甲苯噻嗪(2.5,5 和 10 毫克/千克,IP),均降低吗啡诱导的 CPP 的表达。 α -2 受体拮抗剂育亨宾(0.5 毫克/千克,IP)可逆转 α -2 受体激动剂的抑制效应。该研究表明, α -2 受体激动剂抑制小鼠吗啡诱导的 CPP,而拮抗剂可以逆转该损伤^[8]。

2.2 多巴胺系统药物对吗啡 CPP 的影响

L-左旋千金藤碱是一种新型的中国草药,为多巴胺 D1 受体激动剂和 D2 受体拮抗剂双重作用的生物碱提取物。大鼠每日注射吗啡(10 毫克/千克,IP)6 天可诱导 CPP,注射吗啡之前给 L-左旋千金藤碱(10 毫克或 20 毫克/千克)注射,可剂量依赖性抑制吗啡诱导的 CPP。形成吗啡 CPP 后的第二天,给予 10 或 20 毫克/千克的 L-左旋千金藤碱单独注射未能阻止 CPP 的表达。然而,每日注射 L-左旋千金藤碱 20 毫克/千克,连续 7 天减弱 CPP 的维持。结果表明,L-左旋千金藤碱可以抑制吗啡 CPP 的获得和维持,并有潜在的治疗阿片类药物成瘾的作用^[9]。

2.3 乙酰胆碱类药物对吗啡 CPP 的影响

东莨菪碱是乙酰胆碱 M 受体拮抗剂,对学习记忆有损伤作用。以下实验探讨了东莨菪碱(0.5,1.0 和 2.0 毫克/千克)对吗啡诱导的条件性位置偏好的影响。使用两种吗啡暴露持续时间:持续 4 天或者持续 12 天。主要发现:所有剂量的东莨菪碱,促进吗啡 12 天持续暴露导致的 CPP 消退。然而,在持续 4 天吗啡处理的小鼠中,不同剂量的东莨菪碱不影响吗啡诱导的 CPP 消退。最高剂量(2.0 毫克/千克)东莨菪碱,导致吗啡诱导的 CPP 消退延迟。研究表明,东莨菪碱对吗啡诱导的 CPP 的影响与对正常学习记忆的影响不同,且依赖于吗啡的处理时间^[10]。

2.4 γ -氨基丁酸类药物对吗啡诱导 CPP 的影响

2.4.1 巴氯芬对吗啡 CPP 的影响 巴氯芬是一种中枢抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 β 受体激动剂,为骨骼肌松弛药。小鼠连续 7 天腹腔注射吗啡(40 毫克/千克)建立 CPP 模型^[11],连续皮下递增注射吗啡(25、50、75、100、125、150 毫克/千克),成瘾后腹腔注射纳洛酮(6 毫克/千克)诱导戒断症状建立戒断模型。结果显示:腹腔注射巴氯芬(2 毫克/千克)可以有效地抑制吗啡诱导的条件化位置偏好和减轻纳洛酮诱导的戒断症状^[12]。

2.4.2 阿坎酸对酒精,可卡因和吗啡 CPP 的影响 阿坎酸是 γ -氨基丁酸的类似物。给予小鼠乙醇(2 克/千克,腹腔注射),可卡因(15 毫克/千克,腹腔注射)或吗啡(10 毫克/千克,腹腔注射)3 天,之后 10 分钟分别注射生理盐水或阿坎酸(30,100 或 300 毫克/千克)。条件化后测试小鼠 CPP 的表达。实验表明:阿坎酸剂量依赖性降低了乙醇和可卡因的 CPP 的表达,但没有影响吗啡 CPP 的表达^[13,14]。

3 免疫抑制剂对吗啡 CPP 的影响

腹腔注射聚肌胞苷酸(1 毫克/千克),用于触发免疫抑制。大鼠交替皮下注射吗啡(5 毫克/千克)和生理盐水,建立 CPP 模型来评估吗啡的奖赏效应。在吗啡诱导的 CPP,训练前和训练过程中给予聚肌胞苷酸会加强 CPP 的形成,而在 CPP 形成后给予聚肌胞苷酸后导致 CPP 消退延迟。因而,聚肌胞苷酸增强大鼠吗啡 CPP 的形成依赖于免疫抑制的触发时间^[15]。

4 激素对小鼠吗啡 CPP 的影响

在小鼠皮下注射吗啡(3 毫克/千克,每天一次,连续 5 天)诱导 CPP。数据表明,腹腔内注射褪黑激素(12.5-50 毫克/千克)以剂量依赖的方式逆转吗啡诱导的 CPP。此外,侧脑室注射褪黑激素(0.125-0.5 毫克/千克)呈剂量依赖性逆转吗啡诱导 CPP。结果表明,褪黑激素逆转吗啡诱导的奖赏效应^[16]。

5 干扰素- α 对吗啡诱导的 CPP 的影响

在实验 1 中,大鼠给予递增剂量吗啡(5,10,15,25 毫克/千克)建立 CPP,训练期 8 天,交替皮下注射吗啡和生理盐水,在吗啡 CPP 消失后检测人重组干扰素- α (20 000 IU/微升,侧脑室注射)对 CPP 再现的影响。在实验 2 中,大鼠接受固定剂量吗啡(5 毫克/千克,皮下注射),8 天交替注射吗啡(5 毫克/千克,皮下注射)和生理盐水。然后,在吗啡 CPP 消失后检测人重组干扰素- α (20 000 IU/微升,侧脑室)对 CPP 再现的影响。在实验 3 中,研究了阿片受体拮抗剂纳洛酮(1 毫克/千克,腹腔注射)对人类重组干扰素- α 诱导的吗啡 CPP 再现的影响。结果表明,人重组干扰素- α 对大鼠在递增剂量吗啡 CPP 消失后可恢复吗啡 CPP,但丝毫不影响大鼠固定剂量吗啡 CPP 的再现。纳洛酮显著抑制人重组干扰素- α 诱导吗啡 CPP 的恢复。结果表明,人重组干扰素- α 能激活阿片受体,导致吗啡 CPP 的再现^[7]。

6 其他药物对吗啡 CPP 的影响

6.1 氟伏沙明和金刚烷胺对吗啡诱导 CPP 的影响

氟伏沙明(Fluvoxamine)是一种选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂(SSRI)型的抗抑郁药。金刚烷胺是最早用于抑制流感病毒的抗病毒药,在动物脑中能增加多巴胺的释放。腹腔内注射吗啡(2.5-10 毫克/千克)6 天诱导 CPP。在第 6 天,氟伏沙明(5 和 10 毫克/千克,腹腔注射),金刚烷胺(5 和 10 毫克/千克,腹腔注射)都增强了吗啡 CPP。氟伏沙明(10 微克/鼠)和金刚烷胺侧脑室注射(10 微克/鼠)也显著增强了吗啡 CPP^[18]。

6.2 丙戊酸钠对慢性吗啡诱导 CPP 的影响

丙戊酸钠为抗癫痫药,其作用机理尚未完全阐明。动物实验见本品能增加 γ -氨基丁酸的合成和减少 γ -氨基丁酸的降

解,从而升高抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的浓度。大鼠交替侧脑室注射吗啡(60 微克/微升)和生理盐水^[19],连续 5 天诱导大鼠吗啡的 CPP 模型。每天注射吗啡 10 分钟之前,往大鼠侧脑室注射丙戊酸钠(500 微克/鼠)。结果表明,吗啡诱导的 CPP 被丙戊酸钠显著抑制^[20]。

7 展望

综上所述,吗啡导致的条件化位置偏好很容易受到药物的影响,其中一些药物能抑制吗啡 CPP,在一定程度上抑制吗啡的成瘾性及成瘾的心理和生理戒断症状。我们可以利用吗啡 CPP 模型研究药物的作用,寻找抑制吗啡成瘾的药物,有助于临床解决吗啡成瘾问题。吗啡 CPP 模型的应用前景很大,根据这个模型,一些临床试验也可以此为基础,为临床药物的选择提供实验依据。

参考文献(References)

- [1] Bardo M, Rowlett J, Harris M. Conditioned place preference using opiate and stimulant drugs: a meta-analysis[J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 1995, 19(1): 39-51
- [2] Bardo M, Bevins R. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward[J]. Psychopharmacology, 2000, 153(1): 31-43
- [3] Crowder WF, Hutto CW. Operant place conditioning measures examined using morphine reinforcement[J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1992, 41(4): 825-835
- [4] Li W, Gao YH, Chang M, et al. Neuropeptide S inhibits the acquisition and the expression of conditioned place preference to morphine in mice[J]. Peptides, 2009, 30(2): 234-240
- [5] Kotlinska J, Pachuta A, Dylag T, et al. Neuropeptide FF (NPFF-) reduces the expression of morphine-but not of ethanol-induced conditioned place preference in rats[J]. Peptides, 2007, 28(11): 2235-2242
- [6] Gong Y, Wang H, Zhu Y, et al. Carnosine ameliorates morphine-induced conditioned place preference in rats [J]. Neuroscience letters, 2007, 422(1): 34
- [7] Sakoori K, Murphy NP. Expression of morphine-conditioned place preference is more vulnerable than naloxone-conditioned place aversion to disruption by nociceptin in mice [J]. Neuroscience letters, 2008, 443(2): 108-112
- [8] Samini M, Kardan A, Mehr SE. Alpha-2 agonists decrease expression of morphine-induced conditioned place preference [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2008, 88(4): 403-406
- [9] Wang W, Zhou Y, Sun J, et al. The effect of l-stepholidine, a novel extract of Chinese herb, on the acquisition, expression, maintenance, and re-acquisition of morphine conditioned place preference in rats[J]. Neuropharmacology, 2007, 52(2): 355-361
- [10] Tan H, Liu N, Wilson FAW, et al. Original Investigations on CPP: Effects of scopolamine on morphine-induced conditioned place preference in mice[J]. Addiction biology, 2007, 12(3-4): 463-469
- [11] 余化霖, 叶雯睿, 马以骝, 等. 多巴胺 D2 受体拮抗剂, 激动剂对 SD 大鼠条件化位置偏好的影响 [J]. 动物学研究, 2006, 27 (1): 54-62
Yu Hua-lin, Ye Wen-rui, Ma Yi-liu, et al. Dopamine D2 receptor antagonist and agonist effects on conditions of location preference in SD rat[J]. Zoological Research, 2006, 27(1): 54-62
- [12] 牛海晨, 尚彬, 李玲, 等. 巴氯芬对慢性吗啡依赖后条件化位置偏好和戒断症状的抑制[J]. 动物学研究, 2008, 6: 621-626
Niu Hai-chen, Shang Bin, Li Ling, et al. Baclofen Inhibited the Morphine-induced Conditioned Place Preference and Withdrawal Syndromes[J]. Zoological Research, 2008, 6: 621-626
- [13] Mcgeehan AJ, Olive MF. The anti-relapse compound acamprostate inhibits the development of a conditioned place preference to ethanol and cocaine but not morphine [J]. British journal of pharmacology, 2009, 138(1): 9-12
- [14] Benuck M, Lajtha A, Reith ME. Pharmacokinetics of systemically administered cocaine and locomotor stimulation in mice [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1987, 243(1): 144-149
- [15] Zhang L, Chen S, Liu H, et al. Synthetic double-stranded RNA polyinosinic-polycytidylic acid augments morphine-induced conditioned place preference in rats [J]. Behavioural pharmacology, 2010, 21(4): 369-373
- [16] Han J, Xu Y, Yu CX, et al. Melatonin reverses the expression of morphine-induced conditioned place preference through its receptors within central nervous system in mice [J]. European journal of pharmacology, 2008, 594(1): 125-131
- [17] Lang JY, Wang JS, Zhai HF, et al. Interferon-alpha reinstates morphine-conditioned place preference through opioid receptors in rats[J]. Behavioural pharmacology, 2009, 20(2): 166-173
- [18] Maleki SA, Samini M, Babapour V, et al. Potentiation of morphine-induced conditioned place preference with concurrent use of amantadine and fluvoxamine by the intraperitoneal and intracerebroventricular injection in rat [J]. Behavioural brain research, 2008, 190(2): 189-192
- [19] Olmstead MC, Franklin KBJ. The development of a conditioned place preference to morphine: effects of microinjections into various CNS sites[J]. Behavioral neuroscience, 1997, 111(6): 1324
- [20] Mu P, Yu LC. Valproic acid sodium inhibits the morphine-induced conditioned place preference in the central nervous system of rats[J]. Neuroscience letters, 2007, 426(3): 135-138