

东莨菪碱对吗啡诱导的大鼠行为敏感化的影响*

李新旺¹ 徐爱红² 于斌¹ 王佳¹ 郭春彦¹

(¹首都师范大学教育科学学院,北京 100089) (²首都师范大学生命科学学院,北京 100037)

摘要 药物重复处理导致的行为敏感化与成瘾过程密切相关。本实验检验东莨菪碱对吗啡诱导的大鼠行为敏感化发展和转化的影响。实验一动物分为3组,分别进行生理盐水(对照组)、吗啡(10mg/kg,吗啡组)、吗啡(10mg/kg)+东莨菪碱(3mg/kg,吗啡-东莨菪碱组)前处理,36h腹腔注射4次(第1~2天)。自然戒断7天(第3~9天)。第10天,所有动物均使用吗啡(4mg/kg)激发,记录动物的自发活动量;第24天,吗啡组和吗啡-东莨菪碱组动物重复第10天的操作。实验二动物分为3组,分别接受生理盐水(对照组)、吗啡(10mg/kg,吗啡组)、吗啡(10mg/kg,吗啡-东莨菪碱组)处理,36h腹腔注射4次(第1~3天);间隔12h后,3组动物分别接受生理盐水、生理盐水和东莨菪碱(3mg/kg)处理,仍为36h腹腔注射4次(第3~5天)。第6~9天不进行药物处理。第10天和第17天,分别使用吗啡(4mg/kg)激发,记录动物的活动量。记录时间均为两小时(10min为一个记录单元)。结果表明,东莨菪碱能够抑制吗啡诱导的行为敏感化的发展,一定程度上也能够延缓行为敏感化的转化但没有阻断这种转化。

关键词 吗啡,东莨菪碱,行为敏感化发展,行为敏感化转化。

分类号 B845

1 前言

大多数成瘾药物,如吗啡、海洛因、苯丙胺、可卡因、尼古丁以及酒精等,对动物进行重复处理都能够使其对这些药物的反应进一步增强。行为敏感化(behavioral sensitization)是动物对成瘾药物反应增强的外在表现,即动物在重复给予成瘾药物的情况下表现出的越来越高的精神兴奋运动效应。成瘾药物的重复处理被认为导致了神经系统发生了可塑性改变;成瘾关键的神经改变在于大脑奖赏系统对药物以及药物相关刺激的超敏,从而导致行为敏感化^[1]。也就是说,药物重复处理导致的行为敏感化与成瘾过程密切相关,行为敏感化或许代表了奖赏系统或动机系统的敏感化^[1~3]。因此,成瘾药物引起的行为敏感化等长期效应成为药物成瘾研究的中心课题之一^[4~6]。

成瘾药物诱导的行为敏感化一般分为三个阶段,即发展期、转化期和表达期。实际操作过程是:首先对动物使用一定剂量的成瘾药物进行重复处理

(发展期);之后进行自然戒断(转化期),一般为3~7天;最后通过计算机自动摄像追踪系统记录动物在相应刺激(发展期使用的药物、同类药物、伴随药物处理的条件刺激)激发动物敏感化的行为表现(表达期),如精神兴奋运动增加等。

行为敏感化与学习记忆以及作为学习记忆重要基础的长时程增强(long-term potentiation, LTP)等神经可塑性变化具有一些共同特性——它们都是在刺激的重复作用下建立并得到强化的;有很多共通的细胞和分子机制、分子通路汇聚在一起;都伴随谷氨酸能神经突触的可塑性变化等^[7]。这些现象促使人们考察那些能够干扰学习记忆的药物是否也能够影响成瘾药物导致的行为敏感化。

谷氨酸能 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受体抑制剂 MK-801 等,对大鼠的被动回避学习记忆和空间学习记忆具有显著的干扰作用^[8,9]。Acerbo 和 Grönig 分别证明 MK-801 能够抑制吗啡和安非他明诱导的行为敏感化^[10,11]。东莨菪碱(scopolamine)是胆碱能 M 受体抑制剂。它对动物的空间

收稿日期:2006-03-15

* 国家自然科学基金项目(30570603)、高等学校博士学科点专项科研基金项目(20040028001)、北京市重点实验室(学习与认知)和北京市重点专业(发展与教育心理学)支持项目、北京市教委科技发展计划项目(M200710028021)。

通讯作者:李新旺, E-mail: pro_xwli@yahoo.com.cn, 电话 010-68902413

学习记忆和与食物相关的学习记忆也具有明显的抑制作用^[9,12];并且,先前我们发现,吗啡和东莨菪碱联合给药对动物的空间学习记忆的损害更加严重^[13]。但是,关于东莨菪碱对滥用药物诱导的行为敏感化等成瘾行为的影响,以往的研究结果一直存在着矛盾。例如,Shimosato 报道,东莨菪碱强化安非他明和可卡因诱导的小鼠行为敏感化的发展^[14];Itzhak 研究认为,东莨菪碱抑制(小鼠)可卡因诱导的环境依赖(PDH, place - dependent hyperlocomotion)的行为敏感化^[15];Oka 报道,东莨菪碱抑制吗啡诱导的大鼠行为敏感化发展^[16],但是对小鼠的吗啡行为敏感化则起强化作用^[17]。另外,我们的实验表明,使用增强胆碱能递质作用的药物——胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱,能够抑制吗啡诱导的行为敏感化的发展^[18]。从干扰学习记忆方面来说,东莨菪碱,应该和 MK - 801 一样,抑制吗啡诱导的行为敏感化;但是,如果从东莨菪碱和毒扁豆碱对中枢胆碱能系统功能的作用性质来看,这种药物则应该对吗啡诱导的行为敏感化的发展起强化作用。

鉴于上述情况,本实验检验东莨菪碱对吗啡诱导行为敏感化发展的影响,并研究这种药物能否阻断吗啡诱导的行为敏感化的转化。

由于药物重复处理诱导的行为敏感化与成瘾过程密切相关,因此,本实验能够为评估东莨菪碱的临床戒毒疗效提供动物实验方面的参考依据。

2 实验动物和药品

2.1 动物及其饲养条件

本实验使用雄性 Wistar 大鼠(北京大学医学部提供),药物处理前体重 180 ~ 200g。每 3 只动物生活在一个饲养笼内,自由进食进水,12h 光照/黑暗周期,环境温度 22 ± 1 °C。动物在实验室适应一周后进行药物处理。

2.2 药品

盐酸吗啡(morphine hydrochloride, 针剂, 沈阳第一制药厂出品),东莨菪碱(scopolamine, Merck 出品,使用生理盐水溶解);腹腔注射(i. p.),药液注射量为 1 ml/kg。

3 实验一 东莨菪碱对吗啡诱导的行为敏感化发展的影响

3.1 动物分组和药物前处理程序

药物前处理程序和吗啡注射剂量参照 Wennemer 的研究报告^[19];东莨菪碱注射剂量参照

多个学者在学习记忆和药物成瘾研究中使用的剂量^[14,16],即 3mg/kg。

18 只大鼠被随机分为 3 组(每组均 6 只),在饲养笼内接受药物处理:对照组接受生理盐水和生理盐水匹配注射;吗啡组注射吗啡(10mg/kg)和生理盐水;吗啡 - 东莨菪碱组注射吗啡(10mg/kg)和东莨菪碱(3mg/kg)。各组动物 36 小时共接受 4 次注射(间隔 12h)。

3.2 实验装置和实验过程

采用直径 98cm、高 60cm 的无盖圆形开放场检测大鼠精神兴奋性运动,每次放入 1 只动物。自动跟踪摄像系统悬挂在开放场之上,记录动物在检测场所的水平运动距离(单位:cm)。实验在药物前处理结束后 1 周(第 10 天)进行。动物在检测场所再次适应 1h(实验前动物已经单独适应 1h)后,每只动物注射 1 次生理盐水并记录此后 1h 的运动距离;然后,3 组动物均接受吗啡(4mg/kg)激发并记录此后 2h 的运动距离,检验不同前处理条件所诱导的动物行为敏感化的差异。间隔 2 周(第 24 天),吗啡组和吗啡 - 东莨菪碱组重复上述操作,检验东莨菪碱影响吗啡诱导行为敏感化发展的稳定性。

3.3 数据统计

用 SPSS 10.0 计算各组动物在使用盐水或者药物激发后以 10min 为一个记录单元的平均运动距离,并用两因素重复测量方差分析(two - factor repeated measures analyses of variance)统计动物组间因前处理条件不同、组内因处理条件不同(实验二)所产生的自发活动量的差别。

3.4 结果与分析

3.4.1 东莨菪碱对吗啡诱导的行为敏感化发展的影响 图 1 统计结果表明,吗啡 - 东莨菪碱组和对照组动物,第 10 天使用盐水激发后 1h 的活动量没有显著差别 [$F_{1,10}$ (前处理) = 3.318, $p > 0.05$],说明使用吗啡和东莨菪碱结合进行前处理不影响动物的运动功能。使用吗啡(4mg/kg)激发,吗啡组动物活动量显著高于对照组 ($p < 0.001$),表明使用吗啡前处理诱导出了大鼠行为敏感化;吗啡 - 东莨菪碱组与对照组比较没有显著差别 ($p > 0.05$),却显著低于吗啡组 ($p < 0.001$),表明东莨菪碱能够抑制吗啡诱导的行为敏感化的发展。

3.4.2 东莨菪碱对吗啡诱导行为敏感化发展的抑制作用的稳定性 图 2 显示,动物在第 24 天注射 4mg/kg 吗啡所“激发”的自发活动量,吗啡 - 东莨菪碱组仍然显著小于吗啡组,说明东莨菪碱抑制吗

啡诱导的行为敏感化的发展具有稳定性。

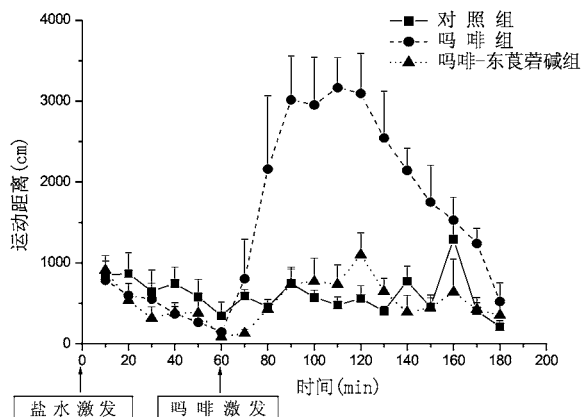


图1 东莨菪碱对吗啡诱导行为敏感化发展的抑制作用
注:图中显示的是第10天3组动物的活动量。其中使用吗啡激发后活动量统计结果为: $F_{2,15}$ (前处理) = 20.628, $p < 0.001$; $F_{22,165}$ (前处理 × 时间单元) = 3.509, $p < 0.001$ 。

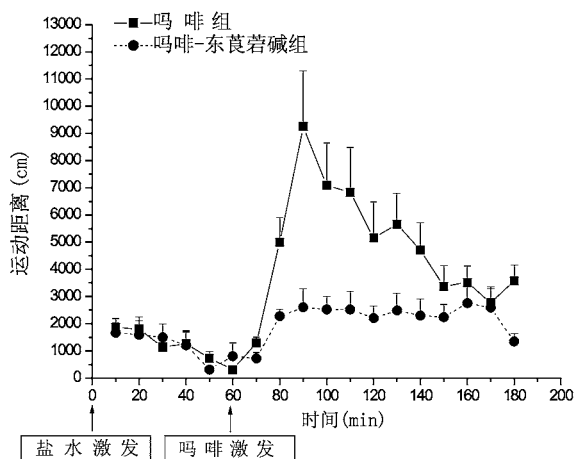


图2 东莨菪碱抑制吗啡诱导行为敏感化发展的稳定性
注:图中显示的是吗啡组和吗啡-东莨菪碱组第24天的活动量。其中使用吗啡激发后活动量统计结果为: $F_{1,10}$ (前处理) = 15.883, $p < 0.01$; $F_{11,110}$ (前处理 × 时间) = 4.622, $p < 0.001$ 。

3.5 讨论

实验一结果表明,东莨菪碱能够抑制吗啡诱导的行为敏感化的发展,效果显著。图1显示,吗啡和东莨菪碱结合进行前处理不影响动物的运动功能。所以,上述结果说明东莨菪碱对吗啡诱导的行为敏感化发展的抑制作用并非药物本身的副作用所致。

东莨菪碱影响吗啡等滥用药物诱导的行为敏感化的机制,目前尚不十分清楚。许多学者推测,吗啡这类阿片物质依赖和耐受与学习记忆之间存在某种联系,因为重复使用阿片物质所产生的神经可塑性与学习记忆引起的反应很相似。研究发现,起源于中隔等脑区的海马胆碱能通路,对海马的学习记忆

等功能具有重要影响^[20,21]。起源于基底神经核、投射到皮层的胆碱能通路与唤醒、认知等活动有关系^[22,23]。东莨菪碱能够阻断胆碱能通路;并且,它所引起的健忘症,表现为认知功能的减退,多半与胆碱能神经递质减少有关^[24]。先前我们的实验表明,东莨菪碱和吗啡联合给药,能够更加严重的破坏大鼠的学习记忆功能^[13]。因此,东莨菪碱影响滥用药物诱导的行为敏感化,一种可能是因为阻断胆碱能系统对海马和皮层的刺激作用,通过破坏学习记忆而实现的。这种观点得到了一些实验的支持:我国学者 Lu Lin 研究发现东莨菪碱能够抑制吗啡诱导的条件性位置偏好 (conditioned place preference, CPP)。这种实验范式被认为与环境线索引起的学习记忆有关)的表达^[25]。Itzhak 等人检测了东莨菪碱对可卡因诱导的 CPP 的作用以及在给药环境与检测环境一致或者不一致情况下东莨菪碱对可卡因诱导的行为敏感化发展的影响,结果发现东莨菪碱能够抑制可卡因诱导的 CPP 以及给药环境与检测环境一致情况下行为敏感化的发展^[15]。

对于吗啡来说,东莨菪碱还有可能通过加快吗啡代谢,影响它所诱导的行为敏感化。我国学者周文华等人发现,东莨菪碱可以明显增加急性成瘾大鼠吗啡排泄量,并且,增加的排泄量与东莨菪碱注射量成正相关^[26]。海洛因成瘾者,使用东莨菪碱治疗10天,血清中游离吗啡和结合吗啡的浓度降至正常水平,与戒断症状消失相一致^[27]。在本研究中东莨菪碱这种加快吗啡代谢的作用或许更加突出。因为本实验中行为敏感化的检测环境和给药环境不一致、动物对给药环境线索的学习和记忆对敏感化的发展几乎可以认为没有影响;并且,药物处理方式是吗啡和东莨菪碱同时给药。这样,东莨菪碱就可能通过加速吗啡代谢,从根本上抑制行为敏感化的发展。

先前我们报道,毒扁豆碱也能够抑制吗啡诱导的行为敏感化^[18]。它可能通过对抗吗啡诱导的伏隔核细胞内部多巴胺分泌水平的升高,抑制因多巴胺增多导致的行为敏感化。

4 实验二 东莨菪碱对吗啡诱导的行为敏感化转化的影响

4.1 动物分组和药物前处理程序

30只大鼠随机分为对照组($n = 8$)、吗啡组($n = 11$)和吗啡-东莨菪碱组($n = 11$)。药物前处理分为两个阶段:第一阶段(第1~3天),对照组注射

生理盐水,后两组注射吗啡(10mg/kg),36h 共接受 4 次注射(间隔 12 小时)。第一阶段结束后 12h 进入第二阶段(第 3~5 天):对照组和吗啡组动物接受生理盐水注射,吗啡-东莨菪碱组注射东莨菪碱(3mg/kg),仍然为 36h 注射 4 次(间隔 12h)。药物前处理均在动物饲养笼内进行。

4.2 实验装置和实验过程

实验二检测场所是 4 个由黑色有机玻璃组成的 40cm(长)×40cm(宽)×55cm(高)无盖箱子,每箱放入 1 只动物。大鼠精神兴奋性运动记录方法与实验一相同。第 10 天和第 17 天,三组动物均接受吗啡(4mg/kg)激发,检验东莨菪碱是否能够影响行为敏感化的转化以及这种影响是否稳定。另外,吗啡组第 24 天再次重复上述操作,但在在使用吗啡激发 12h 前的 3 天时间内注射 6 次东莨菪碱(3mg/kg,间隔 12h),探讨在行为敏感化表达阶段东莨菪碱是否对行为敏感化具有抑制作用。

4.3 数据统计

数据统计与实验一相同。

4.4 结果与分析

4.4.1 东莨菪碱对吗啡诱导的行为敏感化转化的影响 图 3 显示,实验二的 3 组动物,第 10 天注射吗啡(4mg/kg)所激发的活动量,吗啡组显著高于对照组($p < 0.05$),表明使用吗啡前处理诱导出了行为敏感化。吗啡-东莨菪碱组与对照组之间没有显著差别($p > 0.05$);但是,该组动物的活动量虽然低于吗啡组,却没有达到显著差别水平($p > 0.05$)。这表明东莨菪碱对吗啡诱导的行为敏感化的转化具有某种程度的抑制作用。

4.4.2 东莨菪碱影响吗啡诱导的行为敏感化转化的不稳定性 图 4 显示,3 组动物第 17 天再次注射吗啡(4mg/kg)所激发的活动量,吗啡-东莨菪碱组显著高于对照组($p < 0.05$),而与吗啡组没有显著差别($p > 0.05$)。图 5 表明,吗啡-东莨菪碱组动物组内比较,第 17 天活动量也显著高于第 10 天。因此,图 3、图 4、图 5 说明东莨菪碱对吗啡诱导的行为敏感化的转化具有延缓作用,但不能阻断这种转化。

4.4.3 表达阶段注射东莨菪碱对吗啡诱导的行为敏感化的影响 图 6 显示的是吗啡组动物注射 6 次东莨菪碱(3mg/kg)后间隔 12h 的第 24 天使用吗啡(4mg/kg)激发的活动量及其与第 10 天和第 17 天结果的比较:该组动物第 24 天的活动量显著高于第 10 天和第 17 天(均为 $p < 0.05$)。这一结果说明,

在敏感化表达阶段重复注射东莨菪碱不仅没有抑制吗啡行为敏感化,反而起强化作用。

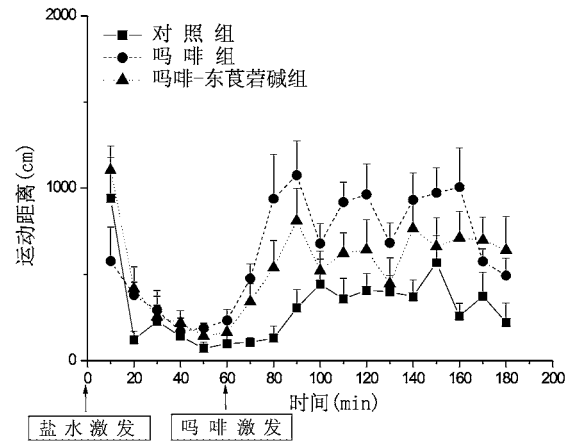


图 3 东莨菪碱对吗啡诱导行为敏感化转化的影响

注:图中显示的是第 10 天 3 组动物的活动量。其中使用吗啡激发后活动量统计结果为: $F_{2,27}$ (前处理) = 5.578, $p < 0.01$; $F_{22,297}$ (前处理×时间单元) = 1.180, $p > 0.05$ 。

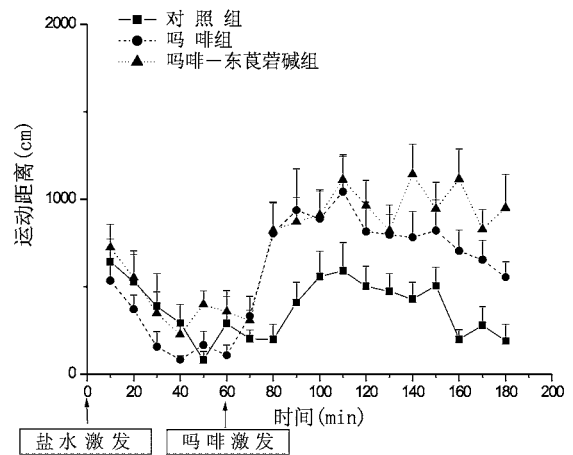


图 4 东莨菪碱抑制吗啡诱导行为敏感化转化的不稳定性(A)

注:图中显示的是 3 组动物第 17 天的活动量。其中使用吗啡激发后活动量统计结果为: $F_{2,27}$ (前处理) = 4.718, $p < 0.05$; $F_{22,297}$ (前处理×时间单元) = 8.945, $p < 0.001$ 。

4.5 讨论

实验二表明,东莨菪碱对行为敏感化的转化具有一定程度的延缓作用但不能阻断这种转化。由于行为敏感化或许代表了奖赏系统或动机系统的敏感化,根据本实验结果推论,东莨菪碱用于临床戒毒,短期内有一定效果,但长期疗效可能并不稳定。

本实验二中,注射东莨菪碱是在行为敏感化转化阶段进行的。如前所述,行为敏感化与学习记忆具有一些共同特性。如果行为敏感化过程与学习记忆过程是一致的或者是同步进行的,那么东莨菪碱就可能通过导致阶段性遗忘、推迟吗啡前处理诱导

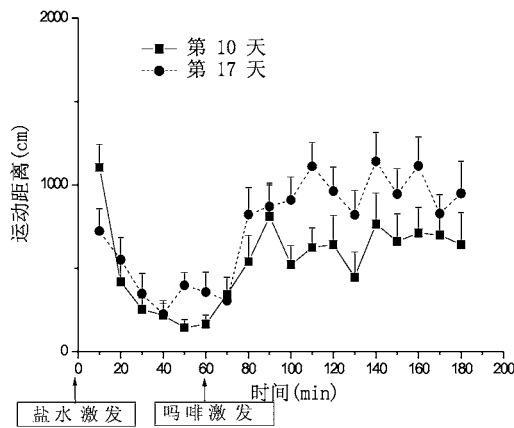


图5 东莨菪碱抑制吗啡诱导行为敏感化转化的不稳定性(B)
注:该图是把吗啡-东莨菪碱组动物第10天和第17天活动量进行比较。其中使用吗啡激发后活动量统计结果为: $F_{1,10}$ (处理)=8.020, $p < 0.05$; $F_{11,110}$ (处理×时间单元)=1.043, $p > 0.05$ 。

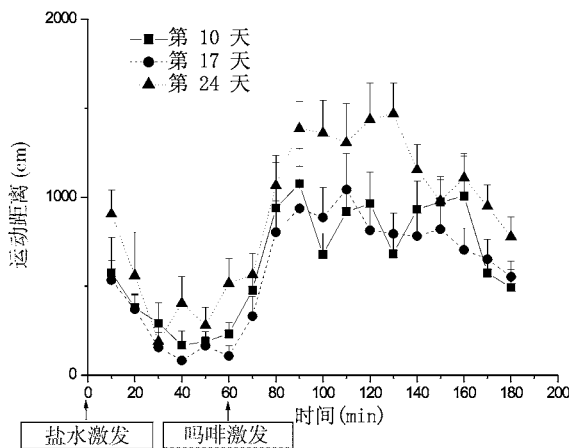


图6 吗啡诱导行为敏感化的表达阶段东莨菪碱的作用
注:图中显示的是吗啡组第10、17天以及激发前注射6次东莨菪碱之后的第24天活动量。其中使用吗啡激发后活动量统计结果为: $F_{2,20}$ (处理)=7.023, $p < 0.01$; $F_{22,200}$ (处理×时间单元)=1.798, $p < 0.05$ 。

的愉快感的唤醒而抑制吗啡激发的行为敏感化的表达;随着时间的推移,东莨菪碱抑制唤醒的作用降低甚至消失,动物对重复给予吗啡产生的行为敏感化便表达出来。由于该实验中注射东莨菪碱是在完成吗啡处理之后12h进行的,对吗啡代谢的影响不大。因此,它几乎不可能通过加速吗啡代谢来阻断吗啡诱导的行为敏感化。这是我们对东莨菪碱延缓但不能阻断行为敏感化的转化的原因进行的推论,详细机理尚需进一步研究。

为什么在吗啡处理后3周注射东莨菪碱反而强化了敏感化表达?原因可能有两个方面:一是行为敏感化的转化,“一般需要3~7天”^[28],显然,吗啡

处理后3周给予东莨菪碱不再能够干扰行为敏感化的转化。另一方面,胆碱能系统和多巴胺系统在伏隔核发生了会聚,但是这两个系统的作用是相拮抗的^[29]。吗啡诱导的行为敏感化的表达被认为依赖于多巴胺机制^[28]。东莨菪碱抑制胆碱系统功能,使得伏隔核等部位多巴胺功能进一步增强,进而强化了为敏感化的表达。

5 结论

本实验结果表明,东莨菪碱抑制吗啡诱导的行为敏感化的发展,效果显著;它对于吗啡诱导的行为敏感化的转化具有一定程度的延缓作用但不能阻断这种转化。

参 考 文 献

- 1 Robinson T E, Berridge K C. The neural basis of drug craving: An incentive sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev*, 1993, 18(3): 247~291
- 2 Robinson T E, Berridge K C. Incentive - sensitization and addiction. *Addiction*, 2001, 96: 103~114
- 3 Deroche V, Le Moal M, Piazza P V. Cocaine self - administration increases the incentive motivational properties of the drug in rats. *Eur. J. Neurosci*, 1999, 11: 2731~2736
- 4 Nestler E J. Molecular basis of long - term plasticity underlying addiction. *Nature Rev Neurosci*, 2001, 2: 119~128
- 5 Vanderschuren L J M J, Schoffelmeer A N M, Mulder A H. A single exposure to morphine induces long - lasting behavioural and neurochemical sensitization in rats. *European Journal of Neuroscience*, 2001, 14: 1533~1538
- 6 Stewart J, Badiani A. Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. *Behav Pharmacol*, 1993, 4: 289~312
- 7 Nestler E J. Neurobiology. Total recall - the memory of addiction. *Science*, 2001, 292(5525): 2266~2267
- 8 Majid J S. NMDA receptor blockers prevent the facilitatory effects of post - training intra - dorsal hippocampal NMDA and physostigmine on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Behavioural Brain Research*, 2006, 169(1): 120~127
- 9 Bouger P C, van der Staay F J. Rats with scopolamine - or MK - 801 - induced spatial discrimination deficits in the cone field task: animal models for impaired spatial orientation performance. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005, 15(3): 331~46
- 10 Acerbo M J, Lee J M, Delius J D. Sensitization to apomorphine, effects of dizocilpine NMDA receptor blockades. *Behavioural Brain Research*, 2004, 151(1/2): 201~208
- 11 Grönig M, Atalla A, Kuschinsky K. Effects of dizocilpine [(+)-MK - 801] on the expression of associative and non - associative sensitization to D - amphetamine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004, 369(2): 228~231
- 12 Sharf R, Ranaldi R. Blockade of muscarinic acetylcholine receptors

- in the ventral tegmental area disrupts food - related learning in rats. *Psychopharmacology*, 2006, 184(1): 87 ~ 94
- 13 Zheng X G, Li X W, Yang X Y, Sui N. Effects of scopolamine and physostigmine on acquisition of morphine - treated rats in Morris water maze performance. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2002, 23(5): 477 ~ 480
- 14 Shimosato K, Nagao N, Kitayama S. Suppressive effects of trihexyphenidyl on methamphetamine - induced dopamine release as measured by in vivo microdialysis. *Synapse*, 2003, 49(1): 47 ~ 54
- 15 Tzhak Y, Martin Y J. Scopolamine inhibits cocaine - conditioned but not unconditioned stimulant effects in mice *Psychopharmacology*, 2000, 152: 216 ~ 223
- 16 Oka T, Hosoya E. Effects of humoral modulators and naloxone on morphine - induced changes in the spontaneous locomotor activity of the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 1976, 47(3): 243 ~ 248
- 17 Oka T, Hosoya E. Effect of humoral modulators of morphine - induced increase in locomotor activity of mice. *Jpn J Pharmacol*, 1976, 26(5): 615 ~ 619
- 18 Li Xinwang, Xu Aihong, Zhang Bin, et al. Physostigmine blocks behavioral locomotor sensitization induced by morphine in rats (in Chinese). *Acta Psychologica Sinica*, 2005, 37(3): 362 ~ 365 (李新旺, 徐爱红, 张宾等. 毒扁豆碱对吗啡导致的大鼠行为敏感化的抑制作用. *心理学报*, 2005, 37(3): 362 ~ 365)
- 19 Wennemer H K, Kornetsky C. Fluoxetine blocks expression but not development of sensitization to morphine - induced oral stereotypy in rats. *Psychopharmacology*, 1999, 146: 19 ~ 23
- 20 Hepler D J, Olton D S, Wenk G L. Lesions in nucleus basalis magnocellularis and medial septal area of rats produce qualitatively similar memory impairments. *J Neurosci*, 1985, 5(4): 866 ~ 873
- 21 Nilsson O G, Shapiro M L, Gage F H, et al. Spatial learning and memory following fimbria - fornix transection and grafting of fetal septal neurons to the hippocampus. *Exp Brain Res*, 1987, 67 (1): 195 ~ 215
- 22 Riekkinen Jr, Sirvi J, Hannila T, et al. Effects of quisqualic acid nucleus basalis lesioning on cortical EEG, passive avoidance and water maze performance. *Brain Res Bull*, 1990, 24 (6): 839 ~ 842
- 23 Riekkinen P, Buzsaki G, Riekkinen P Jr, et al. The cholinergic system and EEG slow waves. *Electroencephalog Clin Neurophysiol*, 1991, 78(2): 89 ~ 96
- 24 Zhou Hui, Ge Xin, Wang Lingzhi, et al. Attenuation of morphine tolerance and dependence in scopolamine - treated rats. *Neuroreport*, 1999, 10(10) : 2007 ~ 2010
- 25 Lu Lin, Xu Nanjie, Ge Xin, et al. Reactivation of morphine conditioned place preference by drug priming: role of environmental cues and sensitization. *Psychopharmacology*, 2002, 159(2): 125 ~ 132
- 26 Zhou Wenhua, Zhu Bo, Chen Qijun, et al. Effect of scopolamine on morphine levels in serum and urine in rats (in Chinese). *National medical journal of China*, 1995, 75(1): 5 ~ 8 (周文华, 朱波, 陈琦君等. 东莨菪碱对大鼠血清和尿吗啡浓度的影响. *中华医学杂志*, 1995, 75(1) : 5 ~ 8)
- 27 Xiang Xiaohui, Yang Guodong. Mechanism of treatment by scopolamine in drug abuse of opiums. *Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment*, 2003, 9(5): 38 ~ 41 (向晓辉, 杨国栋. 东莨菪碱作用于阿片类药物滥用戒断治疗的作用机制. *中国药物滥用防治杂志*, 2003, 9(5): 38 ~ 41)
- 28 Liang Jianhui, Han Rong. Role of behavioral sensitization animal model in evaluation of drug dependence (in Chinese). *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2004, 20(7): 726 ~ 30 (梁建辉, 韩容. 行为敏化动物模型在药物依赖性评价中的应用. *中国药理学通报*, 2004, 20(7): 726 ~ 30)
- 29 Takatoshi H, Yasuji K, Ira P, Shigetada N. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100: 6169 ~ 6173

Effects of Scopolamine on Behavioral Sensitization Induced by Morphine in Rats

Li Xinwang¹, Xu Aihong², Yu Bin¹, Wang Jia¹, Guo Chunyan¹
(¹ College of Education Science, Capital Normal University, Beijing 100089, China)
(² College of Life Science, Capital Normal University, Beijing 100037, China)

Abstract

Introduction

Behavioral sensitization, which has some common properties with learning, memory and long - term potentiation (LTP), is thought to play a key role in certain aspects of drug addiction such as compulsive drug - seeking behavior. It has been demonstrated that behavioral sensitization to amphetamine is blocked by glutamatergic N - methyl - D - aspartate (NMDA) receptor antagonist MK801, which has been proved to block learning, memory and LTP. Scopolamine, an antagonist of muscarinic cholinergic receptor, has also been known to inhibit learning, memory and LTP. However, whereas several studies have showed that scopolamine blocks behavioral sensitization to drugs of abuse, others have suggested that scopolamine plays the role of potentiation to it. This conflict led us to examine further the effects of scopolamine on the development as well as the transfer of behavioral sensitization induced by morphine.

Method

Experiment 1: Rats were given four saline + saline (control group) or 10 - mg/kg morphine + saline (morphine group) or 10 - mg/kg morphine + 3 - mg/kg scopolamine (morphine - scopolamine group) injections (i.p.) over a 36 - h period (days 1 ~2), followed by a 7 - days withdrawal period (days 3 ~9). On day 10, all animals were challenged with 4 - mg/kg morphine (i.p.) and their locomotor activity was measured for two hours. On day 24, morphine group and morphine - scopolamine group were challenged with 4 - mg/kg morphine again. Experiment 2: Rats were given four saline (control group) or 10 - mg/kg morphine (morphine group) or 10 - mg/kg morphine (morphine - scopolamine group) injections (i.p.) over a 36 - h period (days 1 ~3). After a 12 - hour's interval, control group and morphine group were administered with four saline and morphine - scopolamine group with four 3 - mg/kg scopolamine over a 36 - h period (day 3 ~5), followed by a 4 - days withdrawal period (days 6 ~9). On day 10 and 17, all animals were challenged with 4 - mg/kg morphine and their locomotor activity was measured for two hours.

Results

In Experiment 1, rats in morphine group showed significantly greater locomotor activity than other two groups (control group and morphine - scopolamine group) on day 10 and than morphine - scopolamine group on day 24. In Experiment 2, there was significant difference between the locomotor activity of morphine group and that of control group on day 10, but morphine - scopolamine group had no significant difference compared with control group or with morphine group. On day 17, the locomotor activity of morphine - scopolamine group significantly increased compared with control group and had no significant difference compared with morphine group.

Conclusions

The results of this study showed that scopolamine could inhibit the development of sensitization and delay to a certain extent but could not inhibit transfer of sensitization induced by morphine.

Key words morphine, scopolamine, development of behavioral sensitization, transfer of behavioral sensitization.