

东莨菪碱对大鼠空间参考记忆和工作记忆的不同影响*

于萍 渠春环 石密 李新旺 郭春彦

(首都师范大学心理系,北京 100089)

摘要 观察东莨菪碱对空间参考记忆和空间工作记忆的编码、保持和提取过程的作用。应用 Morris 水迷宫实验测定大鼠的空间参考记忆和空间工作记忆,分别在训练的不同阶段腹腔注射东莨菪碱(1mg/kg)和相同容量的生理盐水,比较各东莨菪碱组和生理盐水组之间游泳潜伏期、路径长度、轨迹和游泳速度的差异。结果发现:与注射生理盐水相比,在训练前和探测实验前注射东莨菪碱的大鼠在探测实验中对目标象限不表现出空间偏爱,说明东莨菪碱干扰参考记忆的信息编码和提取过程;而在训练结束后注射东莨菪碱的大鼠探测实验的结果与生理盐水组相比没有显著差异,说明东莨菪碱对参考记忆的保持过程没有影响。在工作记忆实验中,无论第一次测试前、第一次测试后和第二次测试前注射东莨菪碱,均造成大鼠游泳潜伏期延长,说明东莨菪碱干扰工作记忆的编码、保持和提取过程。研究提示 M 受体在空间工作记忆和空间参考记忆中发挥不同作用。

关键词 空间工作记忆;空间参考记忆;东莨菪碱;胆碱能受体;Morris 水迷宫

分类号 B842.3

1 前言

1974 年 Baddeley 等人提出工作记忆(working memory)是对信息进行暂时存储和操作的能量有限的记忆系统,它包含中央执行系统、语音回路和视空间画板两个从属系统,随后 Baddeley (1992)又将其进一步完善。目前认为至少存在两种类型的工作记忆系统:言语工作记忆(verbal working memory)和空间工作记忆(spatial working memory),他们分别负责语言信息和空间信息的暂时加工和存储(Wang & Bellugi, 1994)。空间参考记忆(spatial reference memory)是指经过多次学习后获取的关于完成某一空间任务的一般性规律的记忆,空间参考信息存在于每次实验的过程中,它属于长时记忆(Hodges, 1996)。目前关于空间工作记忆和空间参考记忆之间的关系研究主要有两种观点:一种基于 Baddeley 的工作记忆理论模型,认为空间工作记忆与空间参考记忆是相对独立的两个记忆系统,他们对新近呈现给感知系统的信息的加工过程是平行的(Izquierdo, Medina, Vianna, Izquierdo, & Barros,

1999)。另一种观点是基于 Atkinson 和 Shiffrin 的记忆三级加工模型,认为空间工作记忆仅仅是向空间参考记忆转化的一个过程,工作记忆是感知输入与长时记忆之间的通路(Martial, 1998)。虽然 Baddeley 的工作记忆模型得到很多实验的支持,但是关于空间工作记忆和空间参考记忆的关系到目前尚不明确。

从信息加工的过程看,空间参考记忆对信息的处理过程包括对信息的编码、保持和提取三个环节。Smith 和 Jonides (1998)提出,工作记忆系统中的信息加工也可分为三个环节:编码或获取(encoding or acquire)过程,学习并获取信息,但信息很容易消退;保持或复述(retention or rehearsal)过程,不断地复述所储存的信息;执行加工(execute)过程,负责信息加工过程的控制、协调与信息的执行/提取(retrieval)。以往针对空间工作记忆和空间参考记忆的不同加工环节的研究中,多集中于编码或表达两个环节,但对于空间工作记忆和空间参考记忆保持阶段的比较相对较少(Sarihi, Motamedi, Naghdi, & Rashidy-Pour, 2000)。本研究在同一个实验中同时

收稿日期:2008-06-18

* 国家自然科学基金项目(30570603)、北京市教委科技发展计划项目(M200710028021)。

通讯作者:郭春彦, E-mail: guocy@mail.cnu.edu.cn. 电话:010-68902882

比较空间工作记忆与空间参考记忆的信息编码、保持和提取三个记忆环节的不同,探索两者之间信息加工过程的不同,以进一步揭示空间工作记忆和空间参考记忆之间的关系。

中枢胆碱能递质系统与学习和记忆功能有着密切关系。研究发现动物认知过程中大脑乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)的含量也随之发生改变(Pepeu & Giorannini, 2004),而空间工作记忆任务的学习过程可以造成海马乙酰胆碱含量的升高(Chang & Gold, 2003)。反之,用免疫毒性损伤的方法选择性损毁基底前脑胆碱能递质系统后,小鼠执行水迷宫任务时的空间工作记忆能力降低(Berger-Sweeney et al, 2001)。以上结果均提示脑内乙酰胆碱水平与空间工作记忆密切相关。东莨菪碱是 M 胆碱能受体拮抗剂,以往研究表明东莨菪碱可以分别干扰空间工作记忆和参考记忆的编码及提取过程(Vales & Stochilik, 2005; Von Linstow Roloff, Harbaran, Micheau, Platt, & Riedel, 2007),并且空间工作记忆对东莨菪碱的反应较参考记忆更加敏感,认为空间工作记忆较参考记忆更加依赖于 M 受体的功能状态(Saar, Grossman, & Barkai, 2001)。因此,我们推测东莨菪碱也可以损伤空间工作记忆的信息保持环节,并且对工作记忆保持的干扰作用可能与参考记忆相比存在不同。此外,在观察动物执行水迷宫任务时的工作记忆和参考记忆变化时,往往以动物寻找潜在平台的游泳潜伏期为指标。但是有资料认为,游泳潜伏期受动物游泳速度等因素的影响,不容易区分感觉、注意、运动、动机和情绪等因素对结果的干扰作用(Von Linstow Roloff et al, 2007)。本研究对游泳潜伏期、路径长度、游泳速度、游泳策略等指标都进行了记录和分析,以进一步观察东莨菪碱对记忆的直接作用。

总之,本研究旨在比较空间参考记忆和空间工作记忆在信息的编码、保持和提取三个环节中信息加工过程和机制的不同,观察 M 受体在空间参考记忆和空间工作记忆中的作用,比较 M 受体在不同信息加工环节中的作用,以期进一步探索空间参考记忆和空间工作记忆之间的关系。

2 实验一:东莨菪碱对空间参考记忆的信息编码、保持和提取的影响

2.1 方法

2.1.1 动物及饲养条件 成年雄性 Wistar 大鼠,体重 200-250g(北京大学医学部提供)。每 3 只动物

生活在一个饲养笼,自由进食进水,12h 光照/黑暗周期,环境温度 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 。动物在实验室适应 1 周后正式进行实验。

2.1.2 实验装置 Morris 水迷宫直径 98cm、高 60cm,内壁和底涂成黑色,水深 40cm,水温 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 。直径 8cm 的黑色平台隐藏于水面下 1cm 处,作为大鼠唯一的逃生手段。利用 Morris 水迷宫行为记录系统软件追踪白色大鼠在黑色背景下水迷宫中的运动轨迹、潜伏期、游泳速度及路径长度。水迷宫被分为目标(T)、左侧(L)、右侧(R)和对侧(O)四个象限。水迷宫被安置在以窗户、灯、桌子等作为空间线索的房间内。

2.1.3 药品 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 1ml/只。

2.1.4 实验分组 将 46 只大鼠随机分为 6 组,分别为三个对照组($n=8, n=8, n=7$)和三个东莨菪碱组($n=8, n=8, n=7$),分别注射生理盐水和东莨菪碱(1mg/kg),但是注射时间有所不同,连续注射 3 天,第 4 天进行 60s 的空间探测实验。药物注射时间分别是每天参考记忆训练开始前 20min、参考记忆训练结束后和第 4 天空间探测实验前 20min。

2.1.5 实验程序 环境适应:训练开始前 24h,让大鼠在没有站台的水迷宫内游泳 3min 以适应环境。

训练期:将大鼠背向水池、从每个象限的中点放入迷宫中,随机变换每个试次的入水象限,站台的位置保持不变。大鼠在 60s 内找到站台后在上面停留 20s,如果大鼠在 60s 内没有找到站台,则将其引导至站台并停留 20s。同步记录大鼠找到站台的潜伏期、路径长度、游泳速度和轨迹,并分析逃生策略。大鼠每天接受两个 block 训练(每个 block 包括 4 个试次),连续 3d。每个试次之间的间隔为 60s,两个 block 之间的间隔为 3min。空间探测实验(probe trial):于最后一次训练实验结束后 24h 进行,移去平台,记录大鼠从原来站台位置的对侧象限入水时 60s 内的活动情况,分析大鼠在 4 个象限内的停留时间,反映大鼠的长时空间参考记忆。

2.1.6 统计学分析 用 SPSS 13.0 对实验结果进行统计学分析。实验数据用平均值 \pm 标准误表示。用单因素和重复测量的多因素方差分析方法比较各组间的逃跑潜伏期、路径长度和游泳速度的变化,用 t 检验比较探测实验中两组间在目标象限停留时间之间的差异。以 $p < 0.05$ 作为显著性的标准。

2.2 结果与分析

2.2.1 东莨菪碱干扰空间参考记忆的学习和信息编码过程

如图 1 所示,在前 3 天参考记忆的训练过程中,每天训练前 20min 腹腔注射东莨菪碱,东莨菪碱组与生理盐水组相比潜伏期、路径长度和游泳速度均发生显著改变。潜伏期(图 1B):重复测量的多因素(处理×天数)方差分析结果表明,天数的主效应显著, $F(2, 126) = 21.61, p < 0.001$,盐水组潜伏期随着训练天数的增加逐渐缩短并趋于稳定,说明大鼠逐渐记住了站台的位置,表现为学习效应;药物处理的主效应显著, $F(1, 126) = 34.16, p < 0.001$,东莨菪碱组的潜伏期显著高于盐水组;处理×天数的相互作用不显著, $F(1, 14) = 0.09,$

$p = 0.769$ 。路径长度:东莨菪碱组与盐水组相比显著增加, $F(1, 126) = 53.98, p < 0.001$ 。游泳速度(图 1D):随着训练时间的延长游泳速度没有明显变化,但东莨菪碱组的游泳速度高于盐水组, $F(1, 126) = 62.68, p < 0.001$ 。在逃生策略的选择方面,生理盐水组在第 1 天主要表现为随机式(图 1C 中间),有时会有边缘式(图 1C 左),随着训练天数的增加,主要以趋向式(图 1C 右)为主;东莨菪碱组在训练第 1 天以边缘式和随机式为主,但随着训练天数的增加,也逐渐转化为随机式和趋向式,说明东莨菪碱组大鼠对环境的熟悉过程较生理盐水组缓慢,在策略选择上会有所不同。

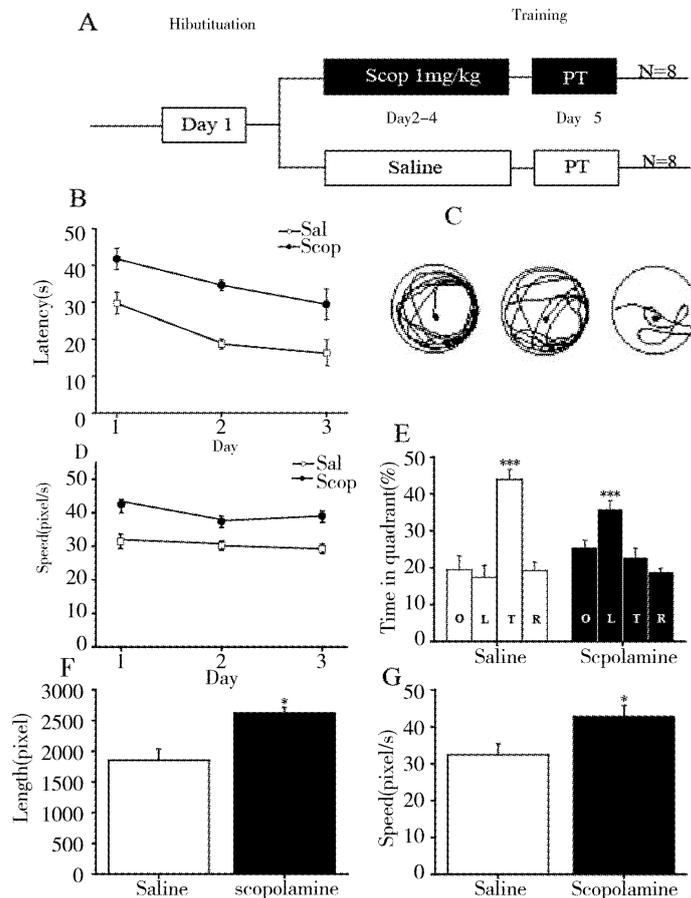


图 1 东莨菪碱干扰空间参考记忆的学习和信息编码过程

注:(A)实验流程图。(B)空间参考记忆训练的前 3 天潜伏期表现为学习效应 [$F(2, 126) = 21.61, p < 0.001$],东莨菪碱组较盐水组潜伏期延长 [$F(1, 126) = 34.16, p < 0.001$]。(C)逃生策略:左侧为边缘式,中间为随机式,右侧为趋向式。(D)随着训练天数的增加,动物游泳速度没有显著变化,但是东莨菪碱组游泳速度高于生理盐水组, $F(1, 126) = 62.68, p < 0.001$ 。(E)探测实验中,生理盐水组在目标象限停留时间显著高于其它象限 [$F(3, 28) = 19.85, p < 0.001$],而东莨菪碱组在目标象限停留时间低于其他象限,相反其相邻象限停留时间比目标象限延长 [$F(3, 28) = 16.48, p < 0.001$]。O、L、T、R 分别代表对侧、左侧、目标、右侧四个象限,***与 O、L、R 比较, $p < 0.001$ 。(F)探测实验中,东莨菪碱组游泳路径长度高于生理盐水组, $F(1, 14) = 5.08, p < 0.05$ 。*与 Saline 组比较, $p < 0.05$ 。(G)探测实验中,东莨菪碱组游泳速度高于生理盐水组, $F(1, 14) = 6.97, p < 0.05$ 。*与 Saline 组比较, $p < 0.05$ 。 $M \pm SE$ 。

探测实验的统计结果显示生理盐水组在目标象限停留时间显著高于其它象限, $F(3, 28) = 19.99, p < 0.001$, 而东莨菪碱组在目标象限停留时间低于其他象限, 相反其相邻象限停留时间比目标象限延长, $F(3, 28) = 18.65, p < 0.001$ (图 1 E)。比较东莨菪碱组和盐水组在目标象限的停留时间占总时间的比例, 发现盐水组显著高于东莨菪碱组, $F(1, 14) = 48.68, p < 0.001$ 。东莨菪碱组的路径长度显著高于盐水组, $F(1, 14) = 5.08, p < 0.05$ (图 1 F)。另外东莨菪碱组的游泳速度也高于盐水组, $F(1, 14) = 6.97, p < 0.05$ (图 1 G)。

2.2.2 东莨菪碱不能干扰空间参考记忆的信息保持过程 如图 2 所示, 前三天空间参考记忆训练过程中, 每天 8 次训练后立刻注射东莨菪碱, 东莨菪碱组和生理盐水组的潜伏期均表现为学习效应, $F(2, 126) = 18.68, p < 0.001$, 但两组之间的成绩没有差

别, $F(1, 126) = 0.08, p = 0.750$ (图 2 A)。东莨菪碱组和生理盐水组的游泳路径长度没有差别, $F(1, 126) = 0.97, p = 0.326$; 游泳速度也没有显著差异, $F(1, 126) = 0.03, p = 0.873$ (图 2 C)。逃生策略方面, 两组动物也没有显著差异, 随着训练次数的增加, 逐渐由以随机式为主转变为以趋向式为主。

探测实验中生理盐水组在目标象限停留时间显著高于其它象限, $F(3, 28) = 9.90, p < 0.001$, 东莨菪碱组在目标象限时间也高于其它象限, $F(3, 28) = 8.52, p < 0.001$, 东莨菪碱组和生理盐水组之间没有差异, $F(1, 14) = 2.10, p = 0.169$, 说明东莨菪碱没有阻断参考记忆的保持 (图 2 B)。另外, 东莨菪碱组与生理盐水组相比路径长度 [$F(1, 14) = 1.67, p = 0.217$] 和游泳速度 [$F(1, 14) = 3.88, p = 0.074$] 均没有显著差异。

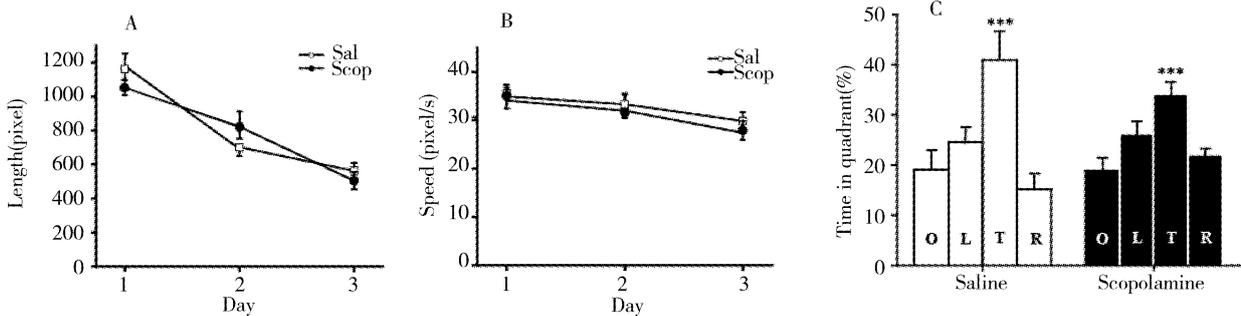


图 2 东莨菪碱不能干扰空间参考记忆的信息保持过程

注: (A) 东莨菪碱组和生理盐水组的潜伏期均表现为学习效应, $F(2, 126) = 18.68, p < 0.001$, 但两组之间的成绩没有差别, $F(1, 126) = 0.08, p = 0.750$ 。(B) 训练过程中, 两组之间游泳速度也没有显著差异, $F(1, 126) = 0.03, p = 0.873$ 。(C) 探测实验中, 生理盐水组 [$F(3, 28) = 9.90, p < 0.001$] 和东莨菪碱组 [$F(3, 28) = 8.52, p < 0.001$] 在目标象限停留时间均显著高于其它象限, 但两组之间没有显著差异, $F(1, 14) = 2.10, p = 0.169$ 。O、L、T、R: 同图 1。*** 与 O、L、R 比较, $p < 0.001$ 。M \pm SE。

2.2.3 东莨菪碱干扰空间参考记忆的信息提取过程 如图 3 所示, 前三天东莨菪碱组和生理盐水组的训练方式相同, 于探测实验前腹腔注射东莨菪碱。结果发现探测实验中生理盐水组在目标象限停留时间显著高于其它象限, $F(3, 24) = 5.57, p = 0.005$, 东莨菪碱组在四个象限的停留时间没有差异, $F(3, 24) = 0.77, p = 0.521$, 说明东莨菪碱抑制参考记忆的提取 (图 3 A)。两组在探测实验的路径长度 [$F(1, 12) = 2.64, p = 0.130$] 和游泳速度 [$F(1, 12) = 2.73, p = 0.124$] 上均没有显著差异 (图 3 B, C)。

3 实验二: 东莨菪碱对空间工作记忆的信息编码、保持和提取的影响

3.1 研究方法

动物及饲养条件、实验装置、药品和统计学分析同实验一。

3.1.1 实验分组 将 42 只大鼠随机分为 6 组, 分别为三个对照组和三个东莨菪碱组 ($n = 7$), 分别注射生理盐水和东莨菪碱 (1mg/kg), 药物注射时间分别是第一次测试前 20min、第一次测试后和第二次测试前 20min (第一次测试后 55min)。

3.1.2 实验程序 前训练: 大鼠首先接受前述的参考记忆训练, 每天 2 个 block, 连续 3 天。使大鼠学会寻找站台的一般规则。

训练期:参考记忆训练 2 天后进行。每天变换站台的位置进行 2 次实验,连续 5 天,使动物均可以在 30s 内找到站台,表明动物工作记忆成绩逐渐稳定。如果没有达到标准,则继续进行训练,直到成绩稳定为止。实验第 11 天进行 2 次测试,第一次为工

作记忆的编码,大鼠需要寻找新位置的站台,找到站台后在上面停留 20s;第二次在 75min 后进行,为工作记忆的提取,大鼠的入水象限改变,但站台的位置不变。第一次训练完毕到第二次训练之前为工作记忆信息的保持阶段。

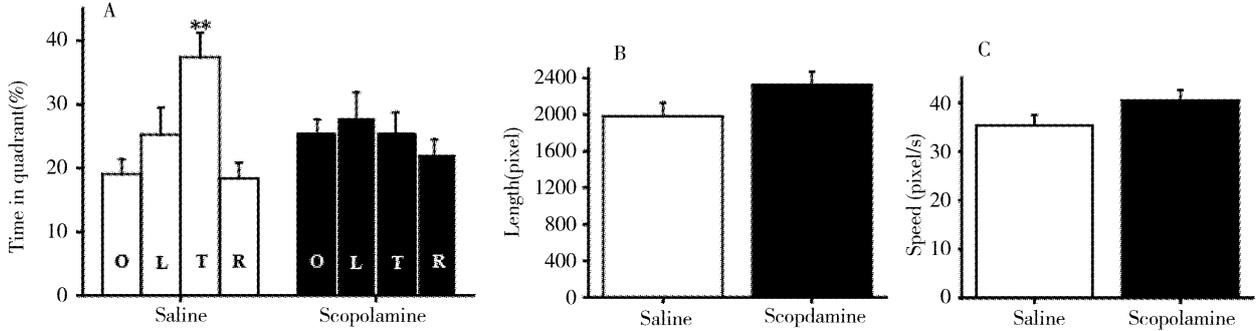


图3 东莨菪碱干扰空间参考记忆的信息提取过程

注:(A)探测实验中,生理盐水组在目标象限停留时间显著高于其它象限[$F(3,24) = 5.57, p = 0.005$],东莨菪碱组在四个象限的停留时间没有差异[$F(3,24) = 0.77, p = 0.521$],说明东莨菪碱抑制参考记忆的提取。O、L、T、R:同图1, * * 与 O、L、R 比较, $p < 0.01$ 。(B, C) 两组在探测实验的路径长度[$F(1,12) = 2.64, p = 0.130$]和游泳速度[$F(1,12) = 2.73, p = 0.124$]上均没有显著差异。 $M \pm SE$ 。

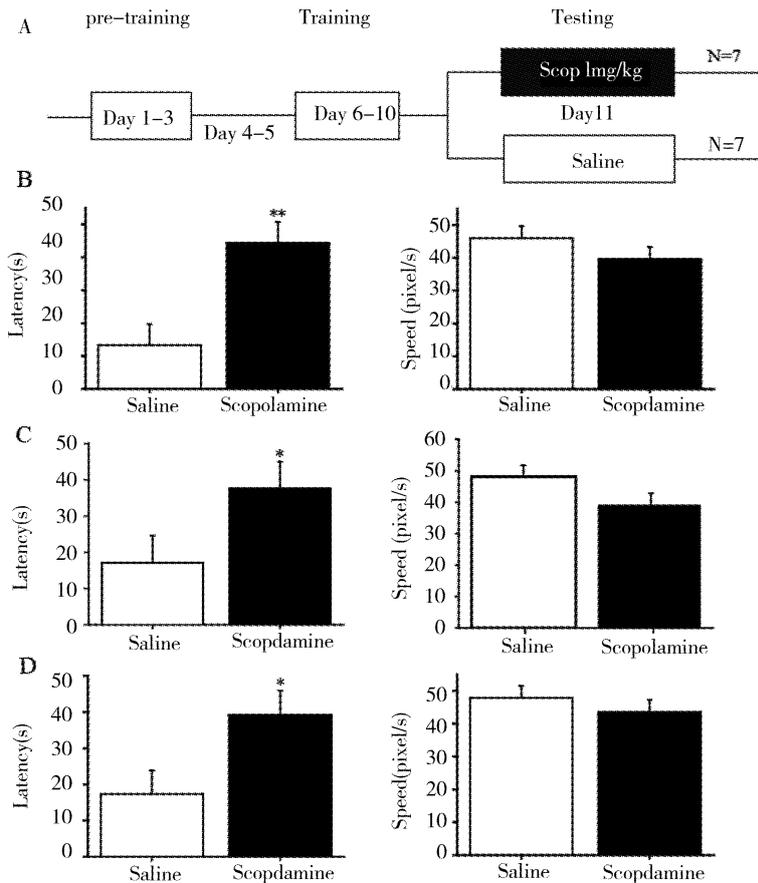


图4 东莨菪碱对空间工作记忆的信息编码、保持和提取过程的影响

注:(A)实验流程图。(B)东莨菪碱组与生理盐水组相比,第一次测试的潜伏期明显延长[$F(1,12) = 11.77, p = 0.005$],游泳速度无明显改变[$F(1,12) = 1.49, p = 0.246$]。 * * 与 Saline 组比较, $p < 0.01$ 。(C)东莨菪碱组第二次测试的游泳潜伏期较生理盐水组延长[$F(1,12) = 4.95, p < 0.05$],游泳速度没有显著变化[$F(1,12) = 2.98, p = 0.110$]。 * 与 Saline 组比较, $p < 0.05$ 。(D)东莨菪碱组第二次测试潜伏期较生理盐水组延长[$F(1,12) = 5.61, p < 0.05$],游泳速度没有显著改变[$F(1,12) = 0.69, p = 0.423$]。 * 与 Saline 组比较, $p < 0.05$ 。 $M \pm SE$ 。

3.2 结果与分析

3.2.1 东莨菪碱干扰空间工作记忆的信息编码过程 如图4B所示,大鼠首先经过3天的空间参考记忆前训练,学会寻找站台的规则。2天后,再连续进行5天的空间工作记忆训练,随着训练次数的增加,逃生策略逐渐由以随机式为主转变为以趋向式为主。实验第11天(空间工作记忆训练第6天),第一次测试前20min分别腹腔注射生理盐水和东莨菪碱,75min后进行第二次测试。结果发现无论是生理盐水组 [$F(1,12) = 29.46, p < 0.001$] 还是东莨菪碱组 [$F(1,12) = 18.35, p = 0.001$],第二次测试的潜伏期较第一次均显著缩短,说明大鼠对第一次的信息进行了进一步加工。东莨菪碱组与生理盐水组相比,第一次测试的潜伏期明显延长 [$F(1,12) = 11.76, p = 0.005$],游泳路径长度增加 [$F(1,12) = 10.73, p = 0.007$],游泳速度无明显改变 [$F(1,12) = 1.49, p = 0.246$];第二次测试的游泳潜伏期增加 [$F(1,12) = 4.80, p < 0.05$],路径长度略增加但没有显著性 [$F(1,12) = 4.43, p = 0.057$],游泳速度没有显著改变 [$F(1,12) = 0.13, p = 0.724$]。

3.2.2 东莨菪碱干扰空间工作记忆的信息保持过程 前训练和训练同3.2.1。如图4C所示,实验第11天,两组动物首先进行第一次测试,测试完毕后立刻分别注射生理盐水和东莨菪碱,75min后进行第二次测试。比较东莨菪碱组与生理盐水组的第一次测试成绩,发现游泳潜伏期 [$F(1,12) = 1.14, p = 0.300$]、路径长度 [$F(1,12) = 0.98, p = 0.343$]和游泳速度 [$F(1,12) = 0.07, p = 0.799$]均无显著差异;两组动物第二次测试结果有所不同,东莨菪碱组的游泳潜伏期较生理盐水组延长 [$F(1,12) = 4.95, p < 0.05$],路径长度也略增加 [$F(1,12) = 4.77, p < 0.05$],但游泳速度没有显著变化 [$F(1,12) = 2.98, p = 0.110$]。

3.2.3 东莨菪碱干扰空间工作记忆的信息提取过程 前训练和训练同3.2.1。如图4D所示,实验第11天,2组动物首先进行第一次测试,在第二次测试前20min分别注射生理盐水和东莨菪碱。两组动物第一次测试成绩差异不显著,包括游泳潜伏期 [$F(1,12) = 0.02, p = 0.881$]、路径长度 [$F(1,12) = 0.07, p = 0.800$]和游泳速度 [$F(1,12) = 0.01, p = 0.916$]均没有显著改变。比较两组动物第二次测试的成绩,发现东莨菪碱组较生理盐水组游泳潜伏期延长 [$F(1,12) = 5.61, p < 0.05$],路径长度也延长 [$F(1,12) = 5.07, p < 0.05$],游泳速度没有显著

改变 [$F(1,12) = 0.69, p = 0.423$]。

4 讨论

脑内胆碱能递质系统在空间记忆中发挥着重要作用。有资料表明,空间记忆等认知活动可诱发多个脑区 Ach 含量增加 (Pepeu et al, 2004);而应用神经免疫毒素 192-IgG-Saporin 特异性地损伤脑内胆碱能神经元后,大鼠在水迷宫任务和延迟匹配任务中的空间任务编码等方面均受到损害 (Wrenn & Wiley, 1998)。脑内 Ach 主要通过作用于 M 受体起作用,尤其在空间记忆任务中 M 受体发挥着重要作用。如空间任务辨别的学习可以选择性地增加海马 CA1 区、CA2 区以及皮层的 M 受体数量;而全身应用 M 受体拮抗剂东莨菪碱 (0.2mg/kg ~ 4mg/kg) 后,可显著损伤空间记忆功能 (Vales & Stuchlik, 2005; Ormerod & Beninger, 2002)。本实验应用东莨菪碱 (1mg/kg) 可以不同程度地干扰大鼠在水迷宫任务中的空间参考记忆和工作记忆,进一步验证了东莨菪碱的空间记忆损伤作用。

对于东莨菪碱造成大鼠水迷宫任务中空间记忆损伤的原因,可能有两种机制:一是东莨菪碱直接干扰对空间信息的记忆功能;二是东莨菪碱通过影响感觉、注意、运动、动机和情绪等因素而引起行为策略的改变,间接造成记忆的损伤。因为感觉、注意、运动功能以及动机和情绪是决定行为策略和获得相关空间知识所必需的 (Cahill & Baxter, 2001)。有研究发现,在水迷宫任务中,对于直接进行空间参考记忆训练的大鼠,东莨菪碱可以损伤其空间参考记忆;但是对于先学会在非空间线索下寻找站台、然后再进行空间参考记忆训练的大鼠来说,东莨菪碱不能影响参考记忆,提示东莨菪碱主要损伤空间参考记忆,但不能干扰非空间参考记忆 (Saucier, Hargreaves, Boon, Vanderwolf, & Cain, 1996)。因此研究者认为当东莨菪碱的剂量不超过 2mg/kg、动物对空间线索比较熟悉、逃生策略、动机和情绪等相关因素不发生显著改变时,第一种作用机制是主要的 (Von Linstow Roloff et al, 2007)。尤其是后来发现空间记忆任务可以直接诱发多个脑区 Ach 含量的增加 (Pepeu & Giovannini, 2004),更进一步说明记忆和 Ach 之间存在直接关系。

比较实验一和实验二的结果发现东莨菪碱干扰空间参考记忆和工作记忆的信息编码。东莨菪碱损伤空间参考记忆的学习过程,虽然随着学习次数的增加寻找站台的潜伏期逐渐缩短,但是均较盐水组

显著延长;在探测实验中,东莨菪碱组大鼠在目标象限的停留时间与其它象限比无显著差异,说明大鼠对目标象限相关记忆信息的编码能力下降。东莨菪碱对空间参考记忆和工作记忆编码的干扰作用与以往的研究结果一致(Robinson, Harbaran, & Riedel, 2004; Varvel, Hamm, Martin, & Lichtman, 2001)。值得注意的是,本实验还发现东莨菪碱在损伤空间参考记忆的同时,游泳速度也增快;而东莨菪碱损伤空间工作记忆时,游泳速度却基本不变。因为东莨菪碱对运动的直接作用是使游泳速度减慢,此时加快的原因可能是用药时动物对环境信息熟悉程度的不同以及选择逃生策略的不同,造成东莨菪碱的作用机制不同而引起的。因为在实验一中,东莨菪碱在实验第 2 天就开始给药,动物只经过了第 1 天的适应环境训练,因此动物在不熟悉环境信息的情况下,容易造成动机、情绪和逃生策略变化,进一步使游泳速度加快。此时东莨菪碱对记忆的作用更可能是通过影响逃生策略、动机和情绪等因素而间接引起的(Cahill & Baxter, 2001)。而东莨菪碱损伤空间工作记忆的实验中,东莨菪碱的给药时间是在实验的第 11 天,之前动物经过了 3 天的空间参考记忆训练和 5 天的空间工作记忆训练,对环境线索非常熟悉,更趋向于选择以往学会的策略逃生,因此游泳速度变化不大。此时东莨菪碱对记忆的作用更可能是直接干扰对空间信息的记忆功能而引起的(Von Linstow Roloff et al, 2007),但其具体机制有待于进一步探讨。

本研究结果发现东莨菪碱不能干扰空间参考记忆的信息保持过程,但是可干扰空间工作记忆的信息保持过程。有资料表明,M 受体拮抗剂可以不同程度地干扰参考记忆和工作记忆,而且对工作记忆的损伤比对参考记忆的损伤更大(Bartolini, Risaliti & Pepeu, 1992)。通过对人的工作记忆研究进一步发现,空间工作记忆对东莨菪碱的敏感性较程序性记忆更大,而且更加依赖于 M 受体的激活(Saar et al, 2001; Rammsaye, Rodewald, & Groh, 2000)。最近有研究比较东莨菪碱对空间工作记忆的保持过程与执行过程的作用差异,发现当急性全身应用东莨菪碱时,主要损伤人的空间工作记忆的保持或复述过程,而对执行过程的影响较小(Mintzer, 2007)。本实验发现低剂量的东莨菪碱(1mg/kg)可干扰空间工作记忆的信息保持过程,却不能干扰空间参考记忆的信息保持过程,提示空间参考记忆的信息保持过程并不完全依赖于 M 受体的激活,空间参考记

忆对 M 受体拮抗剂不敏感。至于空间参考记忆信息保持过程的机制,目前认为与胆碱能 N 受体(Hefco et al, 2004)、多巴胺受体(Rammsaye et al, 2000; Hefco et al, 2004)、NMDA 受体(Steele, 1999)、5-HT(Meneses, 2007)受体的功能有关,而且胆碱能受体与其它受体之间的相互作用是保持正常记忆功能的关键。东莨菪碱对两种空间记忆保持过程作用的不同,提示空间工作记忆和空间参考记忆的神经心理学机制是不同的,进一步验证了 Baddeley 的工作记忆理论模型,说明空间工作记忆与空间参考记忆是相对独立的两个记忆系统,为空间工作记忆和空间参考记忆的关系研究提供了实验依据。关于动物空间工作记忆的保持时间,研究者认为可以是几秒~几分钟,也可能是几小时。但是也有研究者认为不能超过 3 小时,因为海马从 3 小时开始有蛋白质合成的增加,标志着工作记忆向长时记忆的转化(Meneses, 2007)。

本研究结果还发现东莨菪碱干扰空间参考记忆和空间工作记忆对信息的提取过程。从信息加工的过程来看,长时记忆包括编码、保持和提取三个环节,可见东莨菪碱可以直接损伤信息提取过程。工作记忆的信息加工过程包括编码、保持和对信息的执行加工三个环节(Smith & Jonides, 1998),其中信息的执行加工过程负责工作记忆系统中信息的控制与协调,对信息的提取过程需要执行加工过程的参与,因此东莨菪碱对工作记忆的作用机制可能是干扰执行加工过程而使对已编码信息的提取功能下降。在这里,可以对 Baddeley 提出的工作记忆模型加以重新解释,中央执行系统可看作执行加工过程,语音回路和视空间画板两个从属系统则分别看作言语信息和空间信息的加工场所,分别对应于言语工作记忆和空间工作记忆,两种工作记忆均接受中央执行系统的控制与协调。多数研究者认为前额叶皮层参与工作记忆的执行加工过程,但其更详细的分工还需要进一步的研究证实(Smith & Jonides, 1999)。

5 结论

东莨菪碱对空间参考记忆和工作记忆具有不同的影响。东莨菪碱干扰空间参考记忆的信息编码和提取过程,但对信息保持过程没有影响。对于空间工作记忆,东莨菪碱不但干扰信息编码和提取过程,也可干扰信息保持过程。与参考记忆相比,空间工作记忆更加依赖于 M 受体的功能状态。

参 考 文 献

- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255, 556–559.
- Bartolini, L., Risaliti, R., & Pepeu, G. (1992). Effect of scopolamine and nootropic drugs on rewarded alternation in a T-maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 43, 1161–1164.
- Berger-Sweeney, J., Stearns, N. A., Murg, S. L., Floerke-Nashner, L. R., Lappi, D. A., & Baxter, M. G. (2001). Selective immunolesions of cholinergic neurons in mice: effects on neuroanatomy, neurochemistry, and behavior. *J Neurosci*, 15, 8164–8173.
- Cahill, J. F. X., & Baxter, M. G. (2001). Cholinergic and noncholinergic septal neurons modulate strategy selection in spatial learning. *Eur J Neurosci*, 14, 1856–1864.
- Chang, Q., & Gold, P. E. (2003). Switching memory systems during learning: Changes in patterns of brain acetylcholine release in the hippocampus and striatum in rats. *J Neurosci*, 23, 3001–3005.
- Hefco, V., Yamada, K., Hefco, A., Hritcu, L., Tiron, A., & Nabeshima, T. (2004). The interaction between the cholinergic and dopaminergic system in learning and memory process in rats. *Rom J Physiol*, 41, 21–30.
- Hodges, H. (1996). Maze procedures; the radial-arm and water maze compared. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3, 167–181.
- Izquierdo, I., Medina, J. H., Vianna, M. R., Izquierdo, L. A., & Barros, D. M. (1999). Separate mechanisms for short- and long-term memory. *Behav Brain Res*, 103, 1–11.
- Martial van der Linden (1998). The relationships between working memory and long-term memory. *C. R. Acad. Sci.* III, 321, 175–177.
- Meneses, A. (2007). Do serotonin₁₋₇ receptors modulate short and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 87, 561–572.
- Mintzer, M. Z. (2007). Griffiths R R. Differential effects of scopolamine and lorazepam on working memory maintenance versus manipulation processes. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 7, 120–129.
- Ormerod, B. K., & Beninger, R. J. (2002). Water maze versus radial maze: differential performance of rats in a spatial delayed match-to-position task and response to scopolamine. *Behav Brain Res*, 128, 139–152.
- Pepeu, G., & Giovannini, M. G. (2004). Changes in acetylcholine extracellular levels during cognitive processes. *Learn Memory* 11, 21–27.
- Rammsaye, T. H., Rodewald, S., & Groh, D. (2000). Dopamine-antagonistic, anticholinergic, and GABAergic effects on declarative and procedural memory functions. *Brain Res Cogn Brain Res* 9, 61–71.
- Robinson, L., Harbaran, D., & Riedel, G. (2004). Visual acuity in the water maze: sensitivity to muscarinic receptor blockade in rats and mice. *Behav Brain Res*, 151, 277–286.
- Saar, D., Grossman, Y., & Barkai, E. (2001). Long-lasting cholinergic modulation underlies rule learning in rats. *J Neurosci*, 21, 1385–1392.
- Sarihi, A., Motamedi, F., Naghdi, N., & Rashidy-Pour, A. (2000). Lidocaine reversible inactivation of the median raphe nucleus has no effect on reference memory but enhances working memory versions of the Morris water maze task. *Behav Brain Res*, 114, 1–9.
- Saucier, D., Hargreaves, E. L., Boon, F., Vanderwolf, C. H., & Cain, D. P. (1996). Detailed behavioral analysis of water maze acquisition under systemic NMDA or muscarinic antagonism: nonspatial pretraining eliminates spatial learning deficits. *Behav Neurosci*, 110, 103–116.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1998). Neuroimaging analysis of human working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 12061–12068.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657–1661.
- Steele, R. J. (1999). Morris R G. Delay-dependent impairment of a matching-to-place task with chronic and intrahippocampal infusion of the NMDA-antagonist D-AP5. *Hippocampus*, 9, 118–136.
- Vales, K., & Stuchlik, A. (2005). Central muscarinic blockade interferes with retrieval and reacquisition of active allothetic place avoidance despite spatial pretraining. *Behav Brain Res*, 161, 238–244.
- Varvel, S. A., Hamm, R. J., Martin, B. R., & Lichtman, A. H. (2001). Differential effects of delta 9-THC on spatial reference and working memory in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 157, 142–150.
- Von Linstow Roloff, E., Harbaran, D., Micheau, J., Platt, B., & Riedel, G. (2007). Dissociation of cholinergic function in spatial and procedural learning in rats. *Neuroscience*, 146, 875–889.
- Wang, P. P., & Bellugi, U. (1994). Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visuospatial short-term memory. *J Clin Exp Neuropsychol*, 16, 317–322.
- Wrenn, C. C., & Wiley, R. G. (1998). The behavioral functions of the cholinergic basal forebrain: lessons from 192 IgG-saporin. *Int J Dev Neurosci*, 16, 595–602.

Scopolamine Has Different Influences on Spatial Reference Memory and Spatial Working Memory in Rats

YU Ping, QU Chun-Huan, SHI Mi, LI Xin-Wang, GUO Chun-Yan

(*Department of Psychology, Capital Normal University, Beijing 100089, China*)

Abstract

Despite of many years of intensive studies, the role of cholinergic system in spatial reference memory and spatial working memory remains controversial. It was found that scopolamine, an antagonist to cholinergic muscarinic receptor, impaired the encoding and retrieval process of spatial memory. It was also found that the spatial working memory was more sensitive to muscarinic receptor antagonists than spatial reference memory. In this study, the effects of scopolamine on the acquisition, retention and retrieval processes of spatial reference memory and spatial working memory were observed and compared using the Morris water maze (MWM) task.

Experiment 1 were performed on 46 adult rats, which were divided randomly into 6 groups and trained in a reference memory version of the MWM with two blocks of four trials per day for three consecutive days. Scopolamine was injected (1 mg/kg, i. p.) 20 min prior to the day's first trial in group 1, immediately after the day's last trial in group 2, or 20 min prior to the probe trial in group 3. The remaining 3 groups were injected with saline for control. Experiment 2 were performed on 42 adult rats, which were divided randomly into 6 groups and trained in a working memory version of the MWM task to find a new target position (trial 1). Retrieval (trial 2) was tested 75 min later. Similar to experiment 1, scopolamine was injected (1 mg/kg, i. p.) 20 min prior to trial 1 in group 1, immediately after trial 1 in group 2, or 20 min prior to trial 2 in group 3. The remaining 3 groups were injected with saline for control. The swimming latency, length, strategy and velocity were recorded.

For experiment 1, animals in group 1 and group 3 showed deteriorated learning curves and no spatial bias to the goal quadrant was observed, indicating that scopolamine interfered encoding and retrieval process of the spatial reference memory. Animals in group 2 showed no significant difference from the saline control, indicating that scopolamine has no effects on the retention of spatial reference memory.

For experiment 2, animals in all the three groups showed significant prolongation of swimming latency, indicating that the scopolamine impaired encoding, retention, and retrieval of the spatial working memory.

In conclusion, the present study demonstrated that the muscarinic receptors played differential roles in spatial working memory and spatial reference memory.

Key words spatial working memory; spatial reference memory; scopolamine; muscarinic receptor; Morris water maze