

l-千金藤立定对小鼠开场行为和分辨学习的影响

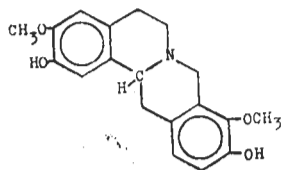
杨方中、萧信生、朱晓鸣 (南京大学生物学系, 南京 210008)

金国章 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 l-千金藤立定(l-SPD)2.5和10 mg/kg都能象氟哌啶醇(Hal)那样使小鼠 OFB 受到明显抑制, 表现为新异环境引起的行走和直立活动减少。l-SPD 2.5 mg/kg 对分辨学习无明显影响; 10 mg/kg 能象 Hal 似地降低分辨学习。去水吗啡可增强小鼠分辨学习。结果提示, l-SPD 在 2.5 mg/kg 较低剂量时, 有可能发挥其 DA 受体阻滞剂的功能而不损害学习机能。

关键词 l-千金藤立定; 动物开场行为; 动物行走行为; 动物直立行为; 分辨学习; 多巴胺受体; 氟哌啶醇; 阿扑吗啡

l-千金藤立定(l-stepholidine, l-SPD)是中国科学院上海药物研究所从河谷地不容(*Stephania intermedia* Lo)中分离得到的四氢原小檗碱同类物, 是一种新化学类型的脑内 DA 受体阻滞剂⁽¹⁻³⁾。本文观察 l-SPD 与典型的 DA 受体阻滞剂氟哌啶醇(haloperidol, Hal)和激动剂阿扑吗啡(apomorphine, Apo)对小鼠开场行为(open-field behavior, OFB)和分辨学习(discrimination learning)的影响, 由此探讨其作用性质。



l-Stepholidine

材料和方法

l-SPD 由中国科学院上海药物研究所提

供, 使用前以 H_2SO_4 0.05 mol/L 溶解, 再以 NaOH 调节为 pH 5.5, 以相同溶剂作对照, Hal 系上海第十三制药厂出品; Apo 为沈阳制药厂出品, 以生理盐水作对照, 上述药品均由 ip 给药。

小鼠昆明品系, 体重 $20.5 \pm SD 2.8$ g; ♀♂兼用, 随意饮食。

OFB 实验 参照大鼠 OFB 方法⁽⁴⁾, 改用于小鼠。实验在一无盖的有机玻璃箱内进行。箱高 25 × 长 13.5 × 宽 4 cm, 底部按中线分为二格, 记录小鼠在箱内 3 min 的行走(ambulation)和直立(rearing)的次数, 行走以经过箱底的次数计, 直立以前肢扶壁或悬空, 后肢直立的次数计。两者均为 OFB 的表现, 是动物对新异环境的探究活动, 可能与中枢 DA 系统的机能状况有关^(4,5)。

分辨学习试验 参照大鼠分辨学习方法⁽⁶⁾, 在三等分辐射式迷路箱中进行试验。为适用于小鼠, 特制小型迷路箱, 箱内由三条等长的辐射臂构成, 底面为间距 6.5 mm 的铜栅, 通电时可予小鼠电击, 使其逃避。本实验所用电流强度为 0.3 mA。臂端有信号灯, 灯光信号表示安全区, 不通电。安全区方位随机变换。灯暗 3 s, 电击开始, 小鼠如直接逃入安全区, 即为正确反应。每实验日作 20 次训练, 连续 7 d, 以每日之正确反应次数为分辨学习指标。

实验程序 小鼠 ip l-SPD 10 min, 置于 OFB 试验箱内观察 3 min, 然后进迷路箱, 经 10 min 后开始分辨训练, 因 OFB 是动物对新异环境的探究反应, 故只以 d 1 表现为准, 但为了实验标准化, 每实验日都重复这一实验程序,

结果和讨论

对 OFB 的影响 *l*-SPD 对 OFB 有明显的抑制作用(表 1) *l*-SPD 2.5 mg/kg 组小鼠, 开场内行走和直立活动次数分别为溶剂对照组的 40 和 36%($p < 0.05$); 10 mg/kg 组分别为对照的 12 和 14%($p < 0.01$), 典型的 DA 受体阻滞剂 Hal 对 OFB 也有类似抑制作用(表 1)。Hal 0.5 mg/kg 使行走和直立活动次数分别降为对照的 25 和 29%, 从这些结果参照文献资料上 *l*-SPD 为脑内 DA 受体阻滞剂⁽¹⁻²⁾和脑内 DA 系统活动影响 OFB 的报道^(4,5), 可推断, 上述的 *l*-SPD 和 Hal 对 OFB 的抑制作用是它们作为 DA 受体阻滞剂的一种功能表现。Apo 对行走活动未见明显影响, Apo 0.25 mg/kg 对直立有明显抑制作用(表 1)。文献报告, 低剂量的 Apo(大鼠伏隔核内注射 1-100 ng⁽⁴⁾, 小鼠 sc 50-125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁽⁵⁾) 可抑制动物的自发活动, 这种作用可能是 DA 突触前效应, 亦不能排除其它作用方式, 如兴奋了与镇静效应有关的 DA 突触后受体。

Tab 1. Influence of ip *l*-stepholidine (*l*-SPD), apomorphine (Apo) and haloperidol (Hal) on open field behavior. $\bar{x} \pm \text{SD}$. Vehicle: H_2SO_4 0.05 mol/L adjusted to pH 5.5. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs vehicle or saline.

Drug	mg/kg	Mice	Ambulation	Rearing
Vehicle		10	5 \pm 5	11 \pm 10
<i>l</i> -SPD	2.5	10	2 \pm 3**	4 \pm 5**
<i>l</i> -SPD	10.0	10	0.6 \pm 1.3***	1.5 \pm 2.8***
Saline		9	8 \pm 5	14 \pm 8
Apo	0.05	9	7 \pm 6*	17 \pm 9*
Apo	0.25	9	6 \pm 3*	7 \pm 6*
Hal	0.5	9	2 \pm 3***	4 \pm 5***

对分辨学习的影响 2.5 和 10 mg/kg *l*-SPD 对小鼠分辨学习的影响不同(表 2), 2.5 mg/kg 组小鼠分辨学习与溶剂对照组无明显差异; 10 mg/kg 组则明显低于对照组, 小鼠在迷路箱内逃避电击的正确反应次数, 从 d 3 起明显少于对照, 两剂量组之间也从 d 3

Tab 2. Effects of ip *l*-stepholidine (*l*-SPD), apomorphine (Apo) and haloperidol (Hal) on discrimination learning in mice. Vehicle: H_2SO_4 0.05 mol/L adjusted to pH 5.5. Correct response/(20 trials \cdot d), $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs vehicle or saline; $\dagger p > 0.05$, $\dagger\dagger p < 0.05$, $\dagger\dagger\dagger p < 0.01$ vs 2.5 mg/(kg \cdot d) group. n=10 for upper panel, n=9 for lower panel.

Day	Vehicle	<i>l</i> -SPD mg/(kg \cdot d)		
		2.5	10	
1	10.3 \pm 2.1	10.8 \pm 1.1*	10.1 \pm 1.0 \dagger	
2	12.7 \pm 1.8	13.0 \pm 1.8*	12.3 \pm 1.6 \dagger	
3	14.4 \pm 1.1	14.5 \pm 1.4*	12.3 \pm 3.1** $\dagger\dagger$	
4	15.8 \pm 1.4	16.2 \pm 1.5*	14.4 \pm 1.7** $\dagger\dagger$	
5	16.0 \pm 1.8	16.4 \pm 1.5*	14.7 \pm 2.0** $\dagger\dagger$	
6	18.5 \pm 1.5	17.8 \pm 1.2*	15.4 \pm 2.0*** $\dagger\dagger\dagger$	
7	18.1 \pm 1.6	17.4 \pm 1.2*	14.9 \pm 1.8*** $\dagger\dagger\dagger$	
	Saline	mg/(kg \cdot d)		
		Apo 0.05	Apo 0.25	Hal 0.5
1	11.3 \pm 2.6	11.3 \pm 2.1*	12.2 \pm 2.6*	11.0 \pm 1.8*
2	11.3 \pm 2.0	13.4 \pm 2.8*	12.8 \pm 2.3*	13.2 \pm 2.5*
3	13.2 \pm 2.0	15.0 \pm 3.0*	14.2 \pm 2.3*	14.0 \pm 2.0*
4	14.3 \pm 2.0	15.4 \pm 2.6*	14.9 \pm 2.8*	12.1 \pm 1.5**
5	14.2 \pm 2.2	16.9 \pm 2.1***	17.9 \pm 1.7***	14.2 \pm 1.4*
6	16.3 \pm 0.9	17.7 \pm 1.2**	17.9 \pm 1.6**	13.9 \pm 1.2***
7	16.2 \pm 1.0	18.0 \pm 1.9**	18.4 \pm 1.1**	14.2 \pm 2.4**

起有明显差异。Hal 对分辨学习也有降低作用; Apo 则增强了分辨学习(表 2)。脑内 DA 系统与学习记忆的关系, 迄今尚难肯定⁽⁷⁾。从本实验结果看来, 分辨学习的能力似可因 DA 系统活动的高低而增减。

上述结果提示, *l*-SPD 对 OFB 与分辨学习的影响并不一致。高低两剂量都对 OFB 有抑制作用, 而对分辨学习则只较高剂量才有抑制作用。可能 *l*-SPD 由不同的 DA 途径对这两种行为发挥作用。*l*-SPD 作为一种新型化学结构的 DA 受体阻滞剂, 能降低动物的活动, 有希望象多数 DA 受体阻滞剂那样在临床研究上作为安定剂; 有可能选择适当剂量, 使其既有安定效应, 又不致损害学习机能。

参 考 文 献

- 1 金国章、汪晓立、施卫星. 新化学类型的脑内多巴胺受体阻滞剂——四氢原小檗碱同类物. 中国科学 (B辑) 1985; (10): 925
- 2 施卫星、陈 熾、金国章. *l*-千金藤立定对大鼠旋转行为的作用. 中国药理学报 1984; 5: 222
- 3 张振德、金国章、许守玺, 等. *l*-千金藤立定对中枢神经和心血管系统的影响. 同上 1986; 7: 522
- 4 Van Ree JM, Wolterink G. Injection of low doses of apomorphine into the nucleus accu-

- bens of rats reduces locomotor activity. *Eur J Pharmacol* 1981; 72: 107
- 5 Bradbury AJ, Costall B, Lim SK, Najor RJ. Reduction in spontaneous locomotor activity by purported dopamine agonist: on analysis of the site and mechanism of action. In: Kohsaka M, Shohmori T, Tsukada Y, Woodruff GW, eds. *Advance in dopamine research*. 1st ed. Oxford: Pergamon, 1982: 413-24
- 6 梅镇彤. 羟乙酯类化合物对大鼠条件性行为的作用. 中国药理学报 1985; 6: 1
- 7 杨方中. 记忆的神经药理学研究. 心理学动态 1983; 1: 32

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Sep, 8 (5): 390-392

Effects of *l*-stepholidine on open-field behavior and discrimination learning in mice

YANG Fang-Zhong, XIAO Xin-Sheng, ZHU Xiao-Ming (Department of Biology, Nanjing University, Nanjing 210008) JIN Guo-Zhang (Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT Effects of *l*-stepholidine (*l*-SPD), a new DA-receptor antagonist, apomorphine (Apo, DA-receptor agonist) and haloperidol (Hal, DA-receptor antagonist) on open-field behavior (OFB) and discrimination learning in mice were studied. The ambulation and rearing caused by novel environmental stimuli were taken as the index of OFB. The discrimination learning was carried on 20 trials every day for 7 days in Y-maze. The numbers of correct responses were taken as the index of discrimination learning test.

- 1) *l*-SPD 2.5 or 10 mg/kg ip or Hal 0.5 mg/kg ip led to the inhibition of OFB.
- 2) *l*-SPD 10 mg/kg decreased the discrimi-

nation learning from d 3 to d 7, but *l*-SPD 2.5 mg/kg appeared to be less effective in this respect. Hal decreased and Apo increased discrimination learning.

It is suggested that the dopaminergic drugs influence OFB and discrimination learning through different dopaminergic pathway. Lower dose of *l*-SPD can play some role of DA antagonist without the impairment of learning.

KEY WORDS *l*-stepholidine; animal open-field behavior; animal ambulation behavior; animal rearing behavior; discrimination learning; dopamine receptors; haloperidol; apomorphine