

143-146

咖啡因对大鼠穿梭、操作行为和脑代谢的影响¹

林庶芝、沈政² (北京大学心理系, 北京 100871, 中国)

R 963^{5.1}

Effects of caffeine on shuttle, operating behaviors, and brain metabolism in rats¹

量效应关系; 蝶呤类; 脑; 大鼠

LIN Shu-Zhi, SHEN Zheng² (Department of Psychology, Peking University, Beijing 100871, China)

ABSTRACT Effects of caffeine (30, 60, and 120 mg · kg⁻¹, ip) on shuttling and operating behaviors in 80 rats were studied. Effects of caffeine (60, 120 mg · kg⁻¹, ip) on contents of dinucleotides and pterins in 6 brain areas of 18 rats were investigated by HPLC with fluorescent detector. The results showed that the dose of caffeine that induced augment of shuttle behavior was lower than that induced operating behavior. Caffeine 120 mg · kg⁻¹ inhibited both shuttling and operating behavior, decreased FAD content in caudate nucleus; caffeine 60 mg · kg⁻¹ increased FAD in cerebellum and brain stem. Caffeine 60, 120 mg · kg⁻¹ increased brain NADH contents, decreased pterin contents, and increased biopterin contents in some brain areas.

KEY WORDS animal behavior; caffeine; NAD; FAD; drug dose-response relationship; pterins; brain; rats

提要 在 80 只大鼠中研究了不同剂量咖啡因(Caf 30、60 和 120 mg · kg⁻¹, ip)对穿梭行为和操作行为的剂量效应关系; 在另外 18 只大鼠中利用 HPLC 法研究了 Caf 60 和 120 mg · kg⁻¹ 对六个脑区二核苷酸类和蝶呤类物质含量的影响。结果表明, 引起穿梭行为明显增强的 Caf 剂量小于操作行为增强的 Caf 剂量。Caf 120 mg · kg⁻¹ 对两种行为均有抑制, 使尾状核 FAD 含量下降; Caf 60 mg · kg⁻¹ 则使小脑、脑干 FAD 含量增高。两种剂量 Caf 均使脑内 NADH 含量升高, 蝶呤含量下降, 部分脑区生物蝶呤含量升高。

关键词 动物行为; 咖啡因; NAD; FAD; 药物剂

Received 1991 Mar 16

Accepted 1991 Nov 29

¹Project supported by the National Natural Science Foundation of China. No 38970827 and 3870233

²To whom correspondence should be addressed.

中枢兴奋剂 Caf 在血浆和脑内的浓度与动物的活动水平间存在一定关系, 脑内浓度为 9-20 μg · g⁻¹ 的范围内, 其浓度与运动呈线性关系⁽¹⁾。ip Caf 120 mg · kg⁻¹ 引起跳跃行为短暂增强与脑内 NADH 含量的增高⁽²⁾。ip Caf 75 mg · kg⁻¹ 增加大鼠的双程穿梭行为⁽³⁾及脑海马内 NADH 含量。这些事实提示, 行为模式、Caf 剂量、脑能量代谢间存在复杂关系。本文拟研究不同剂量 Caf 对穿梭行为和操作行为作用的异同及其与脑内能量代谢的关系。

MATERIALS AND METHODS

行为实验装置和程序 Wistar 大鼠 80 只, 体重 225 ± s 25 g, 随机分为 8 组, 每组 10 只, 其中 4 组动物用穿梭箱进行双向穿梭行为的训练, 其装置和训练方法同前文⁽⁴⁾; 另 4 组动物用操作箱进行操作防御反应训练。操作箱由黑色有机玻璃制成(25 × 23 × 23 cm³)在一侧壁上距箱底(不锈钢电栅) 6 cm 高处有一伸向箱内的白色有机玻璃杠杆(6 × 2.5 cm), 动物用前肢按压此杠杆的行为, 称操作反应。穿梭箱和操作箱有光、声和足底电击刺激, 并由微机进行程控和记录行为反应。

每种实验箱内 4 个实验组动物分别 ip 生理盐水 1 ml, Caf 30, 60 和 120 mg · kg⁻¹ (安钠咖注射液含无水 Caf 120 mg, 天津人民制药厂)注射后立即将动物放入实验箱内静候 15 min。用微机依次给出光、声和足底电击, 各持续 3 s 随后间隔 31 s 再进行下一次试验, 连续重复 30 次, 共 20 min。光刺激强度 60 lx, 声强 75 dB (500 Hz 纯音), 箱底相邻栅条间施加 50 V 交流或直流电位差, 做为动物足底电

击刺激。动物在箱内的穿梭或操作条件反应次数和平均反应时，均由微机自动采记。条件反应次数是光呈现后，电击呈现之前 6 s 内动物反应的次数。每次光信号呈现为计时起点，至穿梭或操作行为出现，所需时间为反应时。微机程控自动采集并计算出 30 次行为试验中，动物反应次数和平均反应时。

生化分析 ♂ Wistar 大鼠 18 只，体重 $225 \pm s 25$ g，随机分为 3 组，每组 6 只，对 3 组动物分别 ip 生理盐水 1 ml，Caf 60 和 120 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。15 min 后将动物断头取脑，按前法^[4]以皮层、海马、尾状核、间脑、小脑和脑干六个脑区内还原型辅酶 I (NADH)、黄素辅酶 (FAD)，生物蝶呤和蝶呤的含量用反相 HPLC 法测量。HPLC 为日本岛津 LC-3A 型液相色谱仪，YWG-C₁₈H₃₇ (天津化学试剂厂) 填充柱，15% 甲醇水溶液为流动相，流速 $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ，RF-530 型荧光检测器。

结果处理 用 *F*-test 方法对不同剂量 Caf 作用下，动物条件性躲避反应次数之间差异的显著性进行检验。对每种剂量下的总反应次数和平均反应时，以生理盐水组做对照进行差异显著性的 *t* test 检验。

RESULTS

条件性躲避反应次数的剂量相关效应
在两种实验箱内，不同剂量 Caf 作用下动物条件性躲避反应次数之间的差异显著。操作箱内最高反应次数出现在 Caf 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组，穿梭箱内的最高反应次数发生在 Caf 60 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组，Caf 120 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时两种行为反应次数显著变低。

咖啡因对两种行为反应次数的剂量相关效应
穿梭行为反应次数在 Caf 30 和 60 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组与生理盐水组相比均无明显改变，仅 Caf 120 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组反应次数显著降低。与生理盐水组相比，Caf 60 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使操作反应次数显著增加；Caf 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对反应次数

Tab 1. Effect of caffeine on numbers of conditioned avoidance responses before electric shock. $n=10, \bar{x} \pm s, *P < 0.01$ among doses.**

Group	Shuttle number	Operating number
Saline	1.3 ± 0.9	1.9 ± 0.7
Caffeine / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip		
30	2.2 ± 0.6	2.9 ± 0.7
60	1.4 ± 0.7	4.1 ± 0.9
120	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.5
<i>F</i>	13.6***	41.9***

无明显影响；Caf 120 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 则使动物反应次数显著降低。

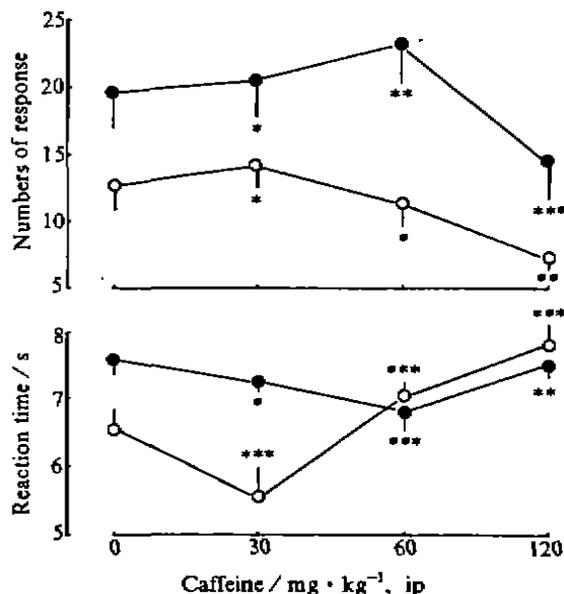


Fig 1. Effect of caffeine on operating (●) and shuttling (○) behaviors in rats. $n=10, \bar{x} \pm s, *P > 0.05, **P < 0.05, *P < 0.01$ vs saline group (0).**

咖啡因对两种行为反应时的剂量相关效应
生理盐水组动物，穿梭反应时短于操作反应时。与生理盐水组相比，Caf 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 在穿梭行为的反应时明显缩短，而 Caf 60、120 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使反应时依次增长；在操作箱内，Caf 60 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组的反应时短于生理盐

水组, Caf 120 mg · kg⁻¹ 组的反应时长于生理盐水组。

生化效应 Caf 60 mg · kg⁻¹ 作用下, 全部六个脑区 NADH 含量显著高于生理盐水组; 在小脑和脑干 FAD 含量显著高于生理盐水组; 在大脑皮层、间脑、小脑和脑干内生物蝶呤含量显著增高; 全部六个脑区蝶呤含量降低。Caf 120 mg · kg⁻¹ 作用下, 除间脑外其他五个脑区内 NADH 含量显著高于生理盐水组; 仅在尾状核 FAD 含量显著降低; 在小脑和脑干内生物蝶呤含量显著增高; 在六个脑区内均引起蝶呤含量的显著降低。

DISCUSSION

本实验所观察的两种行为模式中, 不同剂

量 Caf 作用既有某些共同性, 又有不同特点。条件反应次数、反应次数和平均反应时三项行为指标, 具有相似的剂量相关效应。由此可以认为 Caf 对条件反应, 即对两种行为的学习没有特异作用。条件反应次数增多, 可能是运动反应增强所引起的, 这与文献^(3,6)报道一致。其次, 对两种行为模式的三项行为指标, 在 Caf 120 mg · kg⁻¹ 作用下均显著降低, 说明此时产生了抑制效应。对此文献亦有报道^(3,5,7)。脑生化分析表明, Caf 120 mg · kg⁻¹ 作用时, 除间脑外各脑区 NADH 含量显著增高, FAD 含量在尾状核内显著下降。Caf 60 mg · kg⁻¹ 的生化效应与此不同, 小脑和脑干 FAD 的含量显著增高。这结果表明, Caf 60 mg · kg⁻¹ 对 FAD 还原为 FADH₂ 的

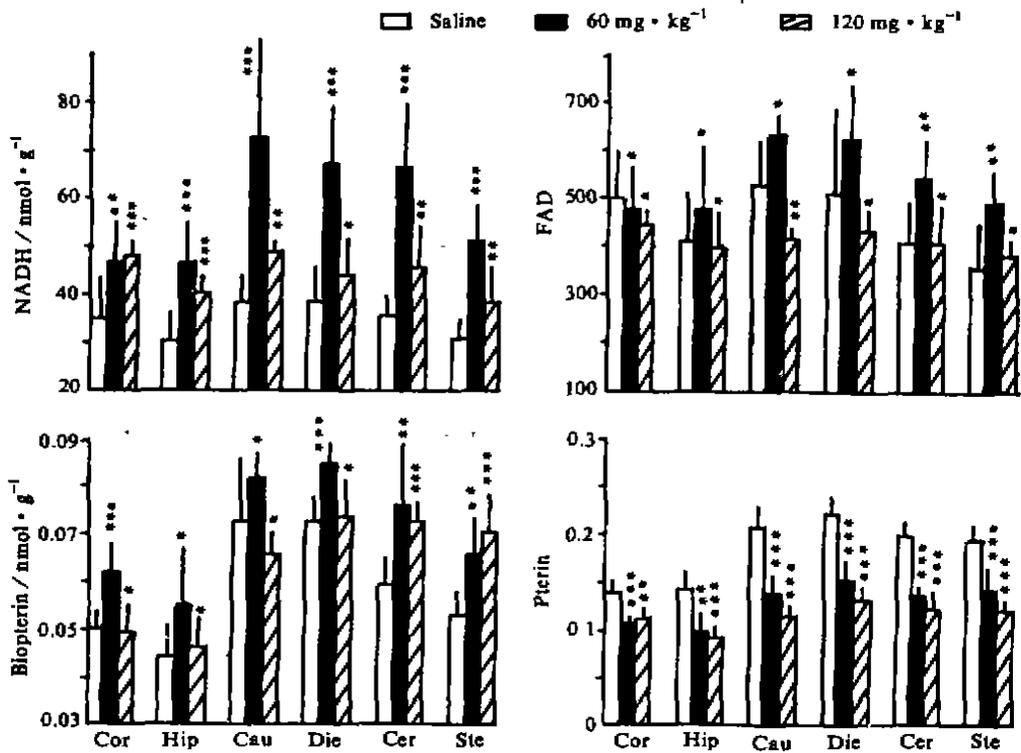


Fig 2. Effects of ip caffeine on brain dinucleotide and pterin contents. n=6, $\bar{x} \pm s$, Cor=cortex; Hip=hippocampus; Cau=caudate nucleus; Die=diencephalon; Cer=cerebellum; Ste=brain stem. *P>0.05; **P<0.05; ***P<0.01 vs saline group.

过程,即琥珀酸脱氢环节不发生增强效应,造成 FAD 的积累,而 Caf 120 mg · kg⁻¹ 作用下就没有 FAD 的积累,说明此时脑内三羧酸循环的脑糖有氧代谢全面增强,可能这种全面性增强,妨碍了磷酸戊糖代谢途径与糖酵解过程的耦联, NADPH 生成减少,造成大脑皮层和间脑内生物蝶呤含量不再高于生理盐水组,单胺类神经递质合成过程不再增强.这可能是 Caf 120 mg · kg⁻¹ 行为抑制效应的原因.

对两种行为模式 Caf 剂量相关效应也有所不同, Caf 30 mg · kg⁻¹ 时动物穿梭反应时最短;对于操作反应出现明显行为增强效应的剂量却是 Caf 60 mg · kg⁻¹. 穿梭反应比操作反应简单,只要跑的动作.操作反应要求动物必须找到杠杆这个目标物,将两前肢抬起才能接到杠杆.反应的复杂性不同有效易化的 Caf 剂量也有所不同.对此,值得设计更复杂的行为实验箱进行深入的实验研究.

REFERENCES

1 Kaplan GB, Greenblatt DJ, Leduc BW,

Thompson ML, Shader RI. Relationship of plasma and brain concentrations of caffeine and metabolites to benzodiazepine receptor binding and locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248 : 1078-83.

2 Shen Z, Lin SZ. Effects of amphetamine and caffeine on jumping behavior and brain NADH in rats. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 97-100.

3 Shen Z, Wang G, Lin SZ. Two-way shuttlebox avoidance conditioning and brain NADH in rats. *Physiol and Behav* 1990; 48 : 515-7.

4 Lin SZ, Shen Z. Effects of amobarbital on pterins and dinucleotides contents in rat brain. *Acta Pharmacol Sin* 1991; 12 : 12-16.

5 Kaplan GB, Tai NT, Greenblatt DJ, Shader RI. Caffeine-induced behavioural stimulation is dose- and concentration-dependent. *Br J Pharmacol* 1990; 100 : 435-40.

6 Castellano C, Sansone M, Renzi P, Annecker L. Central stimulant drugs on avoidance behaviour in hamsters. *Pharmacol Res Commun* 1973; 5 : 287-93.

7 Foreman N, Barraclough S, Moore C, Mehta A, Madon M. High doses of caffeine impair performance of a numerical version of the stroop task in men. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32 : 399-403.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Mar; 13 (2) : 146-149

146-149

大鼠腹腔注射 ACTH 后海马、中-桥脑、脊髓内 5-HT 含量和血糖浓度的变化

黎海蒂、李希成、赵邦云 (第三军医大学生理学教研室, 重庆 630038, 中国)

5.1
R 96W

Changes of the 5-HT content in hippocampus, midbrain-pons, spinal cord and concentration of blood glucose after intraperitoneal injection of ACTH in rats

LI Hai-Di, LI Xi-Cheng, ZHAO Bang-Yun
(Department of Physiology, Third Military Medical College, Chongqing 630038, China)

ABSTRACT Effects of ACTH on the content of

Received 1990 Dec 21

Accepted 1991 Dec 3

5-HT in the hippocampus, midbrain-pons, and spinal cord and the concentration of blood glucose in rats by spectrofluorometric assay and glucose oxydase method were studied. ACTH ip 10 IU · kg⁻¹ or 20 IU · kg⁻¹ significantly increased the content of 5-HT in the hippocampus, midbrain-pons and spinal cord and blood glucose level, both in a dose-dependent manner; para-chloroamphetamine, p-Cpa 4 mg icv markedly reduced the 5-HT in these brain regions and spinal cord and the blood glucose level ($P < 0.01$); the level of 5-HT and blood glucose were not significantly