DOI: 10.16016/j.1000-5404.1996.04.024

大鼠海马内注入普萘洛尔对 ACTH易化条件性回避反应的拮抗作用

张光辉 李希成 黎海蒂 张长城 (第三军医大学基础部生理学教研室)重庆, 630038

提 要 以大鼠条件性回避反应的习得作为学习的指标,观察了海马内注射 ACTH的促学习作用,以及海马内注射β受体阻断剂普萘洛尔对这一作用的拮抗效应。结果如下: (1) ACTH组 (0.2 IU/2μl, ih)和生理盐水组 (2μl, ih),随着训练,条件性回避反应的习得率呈逐日上升的现象,尤以 ACTH组更为显著 (P <0.05~0.01); (2)普萘洛尔 (0.1 mg/2μl, ih)有显著拮抗 ACTH易化条件性回避反应的作用 (P <0.01~0.001)。由此表明, ACTH通过海马起促学习作用,海马中去甲肾上腺素能系统β受体介入了这一促学习过程。

关键词 条件性回避反应;促肾上腺皮质激素;心得安;海马;学习
中图法分类号 R338.26

有报道表明,垂体前叶促肾上腺皮质激素 (ACTH)能增进学习和记忆[1~3]。我们以前的研究不仅观察到腹腔内注射 ACTH有明显的促学习作用,而且还见到此种效应能为腹腔内注射β受体阻断剂普萘洛尔即心得安 (Propranolol)所拮抗[4]。提示, ACTH的促学习作用尚有去甲肾上腺素能系统β受体的介入。此外,有报道指出, ACTH的类似物亦有促记忆效应,但不影响肾上腺皮质激素释放糖皮质激素,因此认为, ACTH是通过直接影响脑而对记忆起作用的[2]。至于 ACTH究竟通过脑内何种核团而起促记忆效应的,以及在这一过程中是否有β受体的介入,尚有待研究。鉴于海马与学习记忆的关系甚为密切,为此,我们于海马内注射 ACTH以及普萘洛尔、观察 ACTH促学习作用及普萘洛尔对其影响。

1 实验方法

实验用雄性 Wistar大鼠 14只,体重 200~250 g,将其分为 ACTH(0.2 IU/2μl, ih;上海生物化学制药厂生产)组和生理盐水 (NS, 2μl, ih)组 (对照组),每组各 7只。用穿梭箱 (Shuttle-box)法训练两组大鼠,使其建立 AAR,每天训练一轮 (20次),共 15 d,第 1~8天,在训练前,于海马内注射 ACTH或 NS,注射后间隔 10 min开始训练,观察 ACTH和 NS对 AAR习得率的影响;第 9~15天,在注射 ACTH或 NS的基础上,于海马内再加注普萘洛尔 (0.1 mg/2μl,北京制药厂生产),注射后间隔 10 min开始训练,观察普萘洛尔对 ACTH增进 AAR习得率的影响。整个训练过程由微机控制,训练结果由数码管显示,最后用微机作 t检验。具体训练方法,见文献 [3]。

2 实验结果

2.1 海马内注射 ACTH对大鼠条件性回避反应习得的影响

第 1~8天 ACTH组或 NS组,其 AAR习得率都呈逐日上升的现象,其中尤以 ACTH组习得成绩更佳,在第 2~4天时,两组差异显著 (P <0.05),在第 5~8天时,两组差异极为显著 (P <0.01),见表 1。

表 1 ACTH注射对大鼠条件性回避行为习得的影响
Tab 1 Effect of ACTH (ih) on acquisition of conditioned avoidance behavior in rat

Groups	n	Percentage of conditioned avoidance behavior (%) $\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$
Normal saline (ih)	7	38.48±7.62
ACTH (ih)	7	54.91±7.73*

*: P <0.05 *vs* normal saline group

2.2 海马内注射普萘洛尔对海马内注射 ACTH易化条件性回避反应习得的影响

于第 9~15天加注普萘洛尔后,对 NS组 AAR的习得率无甚影响,仍继续呈现逐日增进的现象,而 ACTH组 AAR的习得率却骤然急剧下降,与 NS组比较差异极为显著 (P <0.01~0.001),见表 2。

表 2 普萘洛尔对 ACTH注射易化大鼠条件性回避行为习得的影响
Tab 2 Effect of Propranolol (ih) on acquisition of conditioned avoidance behavior faclilitated by ACTH (ih) in rat

Groups	n	Propranolol (ip)	Percentage of conditioned avoidance behavior (%) $\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$
Normal saline (ih)	7	before injection	38.48±7.62
		after injection	76.33±1.90**
ACTH (ih)	7	before injection	54.91±7.73
		after injection	21.02±9.09*

*: P <0.05, **: P <0.01 *vs* before injection

3 讨论

据报道, ACTH能加速摘除了垂体的大鼠条件性 (主动)回避反应的习得,能延缓正常大鼠主动和被动

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

回避反应的消退,能改善老年人的注意力和觉醒过程。从而表明, ACTH有增进学习和记忆的作用。饶有兴趣的是, ACTH的类似物亦有此种效应,而不影响肾上腺皮质释放糖皮质激素[2],这不仅提示 ACTH是通过直接影响脑而起到促进学习和记忆作用的[4],而且提示用 ACTH的类似物促智能避免糖皮质激素过多导致的毒副作用。因此用 ACTH和 ACTH类似物促智有较好的应用前景,对其促智作用及机理值得深入研究。

在前次实验中曾观察到腹腔注射 ACTH能显著地增进大鼠条件性回避反应的习得[5]。由此提示,外周给予外源性 ACTH能透过血脑屏障,作用于中枢而发挥其易化学习的效应。本次实验则观察到海马内注射 ACTH亦有显著的增进学习的效应,表明海马在 ACTH促学习效应中起重要作用。

以往,我室将 6-羟基多马胺(6-OHDA)注入大鼠两侧海马,损毁其中去甲肾上腺素能纤维后,见到条件性回避反应的习得受到明显损害,表明海马中去甲肾上腺素能纤维在学习记忆中起重要作用[6]。此外,还观察到腹腔注射 β受体阻断剂普萘洛尔,对腹腔注射 ACTH增进大鼠条件性回避反应的习得有拮抗作用,提示 ACTH促学习有脑内去甲肾上腺素能 β受体的介入[4]。本次实验则进而观察到海马内注射普萘洛尔对海马内注射 ACTH增进大鼠条件性回避反应的习得亦有拮抗效应,而对海马内注射生理盐水组的大鼠习得效应却无影响。由此表明,海马内去甲肾上腺素能系统 β受体介入了 ACTH增进学习的作用。

参考文献

1 Dornoush RL. $ACTH_{4-10}$: a study of toxicological and behavioral effects in an aging sample. Neuropsychobiol, 1976; 2: 350

2 Delacour J. The memory system of the brain. Advanced Series in Neuroscience Vol. 4. London: World Scientific Publishing Co Pte Ltd, 1994: 350~352, 370

3 乔治·阿德尔曼主编.神经科学百科全书.中国科学院上海生理研究所译.上海科学技术出版社, 1992: 184~185

4 Gold PE, Delancy RL. ACTH modulation of memory storage processing. In Martinez JL, *et al* (Eds). Endogenous peptides and memory process. New York: Academic Press, 1978: 19~23

5 张光辉,张长城,罗全生.心得安对 ACTH易化大鼠条件性回避反应的拮抗作用.第三军医大学学报, 1992; 14(6): 558

6 张长城,周毓生,张光辉.海马内注射 6-OHDA对大鼠条件性回避行为习得和保持的影响.生理学报, 1992; 44(5): 442

(收稿: 1996-01-15;修回: 1996-06-11)

(编辑　王　红、沈锡庚)

The antagonizing effects of intrahippocampally injected propranolol on ACTH-facilitated acquistion of conditioned avoidance response in rats

Zhang Guanghui, Li Xicheng, Li Haidi, Zhang Changcheng (Department of Physiology, Third Military Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract The antagonizing effects of intrahippocampally injected propranolol on ACTH-facilitated learning acquisition was observed when the conditioned avoidance response in a shuttle-box was employed as an index of acquistion of learning in rats. It was found that: (1) The learning rate of the conditioned avoidance response gradually increased with the prolongation of daily behavioral training in a shuttle-box and the increasing speed of the animals in ACTH-injected group was significantly higher than that in the control; (2) The ACTH-facilitated acquisition of conditioned avoidance response was significantly antagonized by propranolol (0.1 mg/μl) ($P < 0.01$~0.001). Our findings suggest that the hippocampus is an important site for the ACTH-facilitated learning and beta-adrenoceptors in the hippocampus participate in the ACTH-facilitated learning acquisition.

Key words conditioned avoidance response; adrenocorticotrophin (ACTH); propranolol; hippocampus; learning; rat

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net