DOI:10.16016/j.1000-5404.1992.06.018

心得安对 ACTH 易化大鼠条件性回避反应的拮抗作用

张光辉 张长城 罗全生 (第三军医大学训练部生理教研室) 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β受体在 ACTH 促学习作用中所起的作用。结果如下:(1) ACTH 组(5 IU ml^{-1},ip)和 NS 组(1 ml,ip),随着训练,条件性回避反应的习得率呈逐日上升的趋势,尤以 ACTH 组更为显著($P<0.01$);(2) propranolol (0.5 mg·ml^{-1},ip)能显著地拮抗 ACTH 易化条件性回避反应的作用($P<0.01$)。表明 ACTH 促学习作用有β受体的介入。

关键词 逃逸反应;促肾上腺皮质激素 (ACTH);普诺洛尔;学习/药物作用

已知,垂体前叶促肾上腺皮质激素(ACTH)和垂体后叶加压素(AVP)都具有促进学习和记忆的作用[1,2]。有人[3]用 6-OHDA 破坏大鼠两侧去甲肾上腺素能上行背束后,观察到 AVP 不再能易化被动回避反应。我们[4]将 6-OHDA 注入大鼠两侧背海马,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不仅受到损害,而且 AVP 对条件性回避行为的保持作用亦被阻滞,表明背侧海马中去甲肾上腺素能纤维在学习记忆中起重要作用,并参与 AVP 对记忆过程的调控。鉴于 AVP 能刺激内源性 ACTH 的分泌[5],由此提示,值得探讨 ACTH 易化学习作用是否与 AVP 一样,也有去甲肾上腺素能系统的介入,本实验研究观察了β受体在其中所起的作用。

1 实验方法

实验用雄性 Wistar 大鼠 22 只,体重 200～250 g。将其均分成 ACTH (adrenocorticotropin 0.5 IU·ml^{-1},ip;上海生物化学制药厂生产)组和 NS (normol saline 1ml,ip)组两组,NS 组作为对照组。用穿梭箱(shuttle-box)法训练两组大鼠,使其建立(主动)条件性回避反应,共历时 10 d,头 7 d(第 1～第 7 天),于训练前先分别注射 ACTH 或 NS,间隔 15min 后开始训练,观察 ACTH 对条件性回避反应习得率的影响;后 3 d(第 8～第 10 天)在注射 ACTH 或 NS 基础上,分别再加注β受体阻断剂心得安(propranolol 0.5 mg·ml^{-1},ip;北京制药厂生产),间隔 15min 后开始训练,观察心得安对 ACTH 增进条件性回避反应习得的影响。实验结果用微机作 t 检验。

用我室自行研制的穿梭箱连同其微机控制装置训练大鼠。穿梭箱大小为 50cm×30cm×20cm,中间以隔板将其分成两室,在隔板中下方开一拱形小门,供大鼠来回穿梭,两室底铺以铜栅,可分别通交流电(0.3 mA,50Hz),对大鼠施以足电震,作为非条件刺激(unconditioned stimulus,US),两室内各装一小灯泡,以灯光为条件刺激(conditioned stimulus,CS)。实验时,置大鼠于一室内适应 5min 后,先让该室灯亮 5 s,如大鼠不进入暗室,便施足电震 10 s,迫使其回避至暗室,间隔 10～20 s 大鼠所在一室又先后给予 CS 和 US,如此每天反复训练 20 次,使之建立条件回避反应。整个训练过程由微机(单片机)控制,训练结果由数码管显示。

2 实验结果

2.1 ACTH 对大鼠条件性回避反应习得的影响

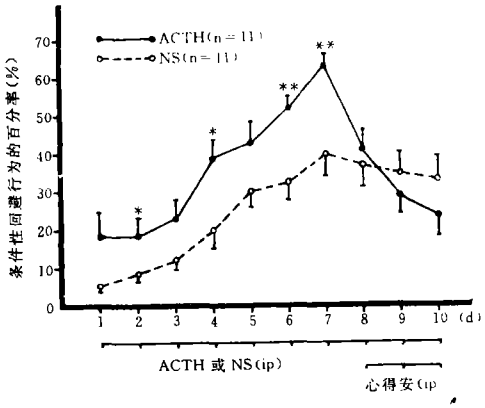
实验结果显示,无论是 ACTH 组或 NS 组,随着训练,条件性回避反应习得率都呈逐日上升的趋势,其中尤以 ACTH 组习得成绩更佳,从表 1 可见两组差异非常显著($P<0.01$),从附图可见第 2、第 4 天差异显著($P<0.05$),第 6、第 7 天差异便非常显著($P<0.01$)。

表 1 ACTH 对大鼠条件回避行为习得的影响

组 别	动物数	条件性回避反应的百分率 (%) $\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$
生理盐水(ip)	11	20.91±2.16
ACTH (ip)	11	36.47±2.64**

**$P<0.01$,与生理盐水组比较

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



附图　心得安对 ACTH 易化大鼠条件性回避反应的拮抗作用

2.2　心得安对 ACTH 易化条件性回避反应习得的影响

当上述 ACTH 和 NS 组实验结束后，继续于第 8～第 10 天，在每天分别注射 ACTH 或 NS 的基础上，再各加注心得安，藉以了解 β 受体在 ACTH 促学习效应中所起的作用。将注射心得安前 3d 和后 3d 的结果加以比较，从表 2 可见，心得安能非常显著地拮抗 ACTH 增进大鼠条件性回避反应习得的效应（$P<0.01$）；而在 NS 组却无此种阻抑作用（$P>0.05$）；从附图可见，ACTH 组在注射心得安后，其条件性回避反应习得率便急骤下降，而 NS 组却无大的变动，以至两组之间习得率无显著差异（$P<0.05$）。

表 2　心得安对 ACTH 易化大鼠条件回避行为习得的影响

组　别	动物数	心得安(ip)	条件性回避反应的百分率 (%)　$\bar{x}\pm s\bar{x}$
生理盐水(ip)	11	注射前	34.91±3.22
		注射后	31.39±3.56
ACTH　(ip)	11	注射前	53.82±2.77
		注射后	30.97±3.22***

*$P>0.05$　　***$P<0.01$，与注射前比较

3　讨论

据报道，ACTH 能加速摘除垂体大鼠主动回避反应的习得，延缓正常大鼠主动和被动回避反应的消退[6]；在人体，ACTH 尚可改善老年人注意力和觉醒过程[6]。表明 ACTH 在学习记忆中起重要作用。但近年来，国内外对 ACTH 的研究不如 AVP 活跃，因而对 ACTH 在学习记忆中作用途径和机理知之甚少。

本实验用穿梭箱法，观察到腹腔注射 ACTH 能显著增进大鼠条件性回避反应的习得，表明外周给予外源性 ACTH 也有明显地易化学习的效应。业已证实 ACTH 系直接作用中枢而起促进学习记忆的作用[7,8]，由此提示腹腔注射 ACTH 后，ACTH 能透过血脑屏障，作用于中枢而发挥其易化学习的效应，至于主要通过那些中枢核团而起增进学习的作用，则有待研究。

本实验还观察到腹腔注射 β 受体阻断剂心得安，对 ACTH 增进大鼠条件性回避反应的习得有拮抗作用。由此表明 ACTH 促学习作用有脑内肾上腺素能 β 受体的介入。新近有人[9]报道，于行为训练前腹腔注射心得安，见到心得安能阻断侧脑室内注射 AVP 对记忆保持的易化作用，因而他们认为 AVP 促记忆效应与脑内肾上腺素能 β 受体有关。饶有兴趣的是，ACTH 与 AVP 二者关系密切，在学习记忆过程中有许多共同的特征。除了 AVP 可刺激 ACTH 的释放外[5]，它们均具有促进学习和记忆的作用[1,2]，并且又都部分地通过中枢去甲肾上腺素能系统而发挥上述效应[3,7,8]，此外，还都有中枢 β 受体的介入。至于那些中枢核团中的 β 受体介入了 ACTH 的促学习作用，亦待深入研究。

参考文献

1. Dornbush RL. $ACTH_{4-10}$: a study of toxicological and behavioral effects in an aging sample. Neuropsychobiol, 1976; 2: 350～360
2. Legros JJ, GiLot P, Seron X, et al. Influence of vasopressin on learning and memory. Lancet, 1978; 1: 41～42

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

3. Kovács GL, Bolus B, Versteeg DHG. Facilitation of memory consolidation by vasopressin: mediation by terminals of the dorsal noradrenergic bundle? Brain Res, 1979; 172: 73～85
4. 张长城 周毓生。大鼠海马注射 6-OHDA 对学习记忆的影响。江西医学院学报, 1991; 31: 1～5
5. Gwinug G. Test for putuitary function using vasopressin. Lancet, 1965; 2: 572～573
6. 程治平 主编。内分泌生理学。北京: 人民卫生出版社, 1984: 138～143
7. Dunn AJ, Gispen WH. How ACTH acts on the brain. Biobehavioral Reviws, 1977; 1: 15～23
8. Gold PE, Delaney 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
9. 张艳萍 张世仪 张敏磊, 等。中枢注射加压素的促进记忆效应。中国药理学与毒理学杂志, 1990; 4: 1～3

(收稿: 1992-04-15; 修回: 1992-06-02)

The antagonizing effect of propranolol on ACTH-facilitated acquisition of conditioned avoidance response in rats

Zhang Guanghui, Zhang Changcheng, Luo Quansheng (Department of Physiology, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract The role of beta-adrenoceptors in acquisition of learning facilitated by ACTH was observed when the conditioned avoidance response in a shuttle-box was employed as an index of acquisition of learning in rats. The findings were as follows: (1) The conditioned avoidance response increased after behavioral training in a shuttle box was more pronounced in the ACTH group than in the normal saline group ($P < 0.01$). (2) The acquisition of conditioned avoidance response facilitated by ACTH was markedly antagonized by propranolol ($P < 0.01$), while the conditioned avoidance response of the normal saline group remained unchanged after the administration of propranolol. These findings imply that the beta-adrenoceptors in the brain participate in the acquisition of learning facilitated by ACTH.

Key words escape reaction; corticotropin; propranolol; learning/DE

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