DOI:10.16016/j.1000-5404.1991.06.010

加压素对大鼠穿梭箱被动回避行为的影响

周毓生* 张长城（第三军医大学训练部 生理教研室） 630038

提 要 海马注射精氨酸加压素（AVP）既可延缓大鼠穿梭箱被动回避行为的消退，又可促进这种行为的获得。海马注射6-羟多巴胺（6-OHDA）可阻断AVP的促记忆效应。用高效液相色谱-电化学检测法（HPLC-ECD）观察到，AVP可加速海马内儿茶酚胺的降解。结果提示：（1）AVP可易化大鼠穿梭箱被动回避行为；（2）AVP对动物的长时记忆和短时记忆均有增强作用；（3）AVP对记忆的影响很可能通过加强海马内去甲肾上腺素和/或多巴胺的降解代谢来实现。

关键词 加压素类；羟基多巴胺类；海马；记忆；行为；鼠

精氨酸加压素（arginine-8-vasopressin，AVP）对学习记忆具有易化作用已在一系列动物模型上得到了证明[1]，海马可能是AVP行为作用的重要部位[2]。然而，AVP注射于海马对穿梭箱被动回避行为的影响却未见报道。有文献表明，脑内的单胺能系统在AVP促记忆过程中起重要作用[3]，但海马内单胺类递质的作用如何亦未明了。因此本实验进行了以下观察：（1）海马内注射AVP对大鼠被动回避行为的影响；（2）损毁海马内儿茶酚胺能末梢能否影响AVP的促记忆效应；（3）采用HPLC-ECD分析AVP对海马内单胺类递质及其代谢产物含量的影响。

1 实 验 方 法

1.1 实验分组

Wistar大鼠53只，体重150～250g，雌雄不拘。随机分为损毁动物和假手术动物，损毁动物于埋管术后立即注射6-羟基多巴胺（6-hydroxydopamine，6-OHDA），以损毁海马内儿茶酚胺（catecholamine，CA）能末梢，假手术动物给予等量生理盐水（normal saline，NS）。损毁动物分为损毁对照组（6-OHDA+NS）和损毁AVP组（6-OHDA+AVP），假手术动物分为正常对照组（NS+NS）和正常AVP组（NS+AVP）。

1.2 导管埋植

参照Bures图谱，按P3.0，LR1.4，H3.5，将导管埋植于双侧背海马，实验结束后，经导管注入滂胺天蓝，核对定位。

1.3 行为方法

实验采用穿梭箱回避反应法。实验箱以隔板将其分成两室，隔板中下方开一拱形小门。两室底铺以铜栅，可分别通以交流电（0.3mA，50Hz）。实验时，将动物放入箱内适应5 min，然后动物所在的一室给予电刺激，持续2 s，动物受电击后逃至另一室，15s后，另一室按同法进行。每日观察10次。

1.4 神经化学方法

行为实验结束后8 d，曾于海马注射AVP的动物，再次给予等量药物，用HPLC-ECD分析海马中单胺类递质及其代谢产物的含量。

高效液相色谱仪为GILSON HPLC系列，电化学检测器为GILSON M141型。

去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、肾上腺素（epinephrine，E）、多巴酸（3，4-dihydroxyphenylacetic acid，DOPAC）、多巴胺（dopamine，DA）、5-羟吲哚乙酸（5-hydroxyindole-3-acetic acid，5-HIAA）和5-羟色胺（serotonin，5-HT）均为美国Sigma产品。

*现在广州军区军医学校生理教研室

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

海马注射AVP后3 h，断头处死，在冰台上迅速取出海马，加0.2mol/L高氯酸制成匀浆，在18 000r/min、4 ℃离心40min，取上清液100μl，行色谱分析。

1.5 药物处理

AVP和6-OHDA均为美国Sigma产品，分别用NS配成50pg/μl和10μg/μl。给药剂量为两侧海马各注射AVP50pg，6-OHDA 10μg。给药时，以微量进样器恒速推注，2 min注射完毕。

1.6 资料处理

本文数据均以$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$表示，用t检验分析处理实验结果。

2 结 果

2.1 AVP和6-OHDA对行为习得的影响

每日观察前各组分别注射AVP或NS，连续5 d观察动物被动回避行为习得的情况。结果显示：与正常对照组相比，正常AVP组动物第2天和第3天的被动回避次数显著增多（$P<0.05$），而损毁对照组的被动回避次数从第2天起明显减少（$P<0.05$）。损毁AVP组与损毁对照组比较，其学习能力虽有所改善，但无统计学意义，而与正常对照组比较，其学习成绩却明显下降，于第3天具有显著性差异（$P<0.05$）（图1 A）。

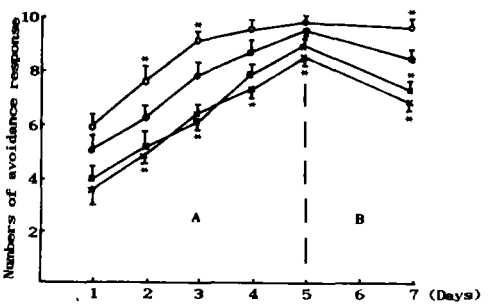


图1 AVP和6-OHDA对大鼠穿梭箱被动回避行为的影响

Fig.1 Effects of AVP and 6-OHDA on shuttle-box passive avoidance behavior of rats

A. Learning; B. Extinction
NS+NS ($n=12$); NS+AVP ($n=14$); 6-OHDA+NS ($n=14$); 6-OHDA+AVP ($n=13$)
*$P<0.05$ vs NS+NS group

2.2 AVP和6-OHDA对行为消退的影响

第5天观察结束后，立即注射AVP或NS，并于第7天观察动物被动回避行为的消退情况。见到，与正常对照组比较，正常AVP组被动回避行为的消退明显延缓（$P<0.05$），损毁对照组和损毁AVP组行为的消退则明显加快（$P<0.05$）（图1 B）。

2.3 AVP和6-OHDA对海马单胺类递质及其代谢产物含量的影响

图2示标样和生物样本中单胺类递质及其代谢产物分离的图谱。

海马注射AVP和6-OHDA后，正常AVP组的NE含量较正常对照组的明显下降（$P<0.05$），损毁对照组和损毁AVP组的则下降更甚（$P<0.01$）。

与正常对照组相比，正常AVP组和损毁对照组DA的水平均降低（$P<0.05$），损毁AVP组DA水平的降低更为显著（P 0.01）。

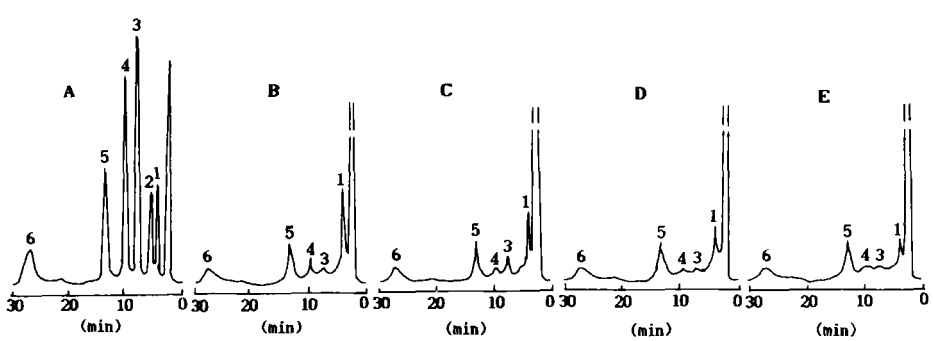


图2 单胺类递质及其代谢产物的色谱图

Fig. 2 Chromatogram of monoamine transmitters and their metabolites
A. Standard sample; B. Hippocampus injected NS+NS; C. Hippocampus injected NS+AVP; D. Hippocampus injected 6-OHDA+NS; E. Hippocampus injected 6-OHDA+AVP. Peaks: 1. NE, 2. E, 3. DOPAC, 4. DA, 5. 5-HIAA, 6. 5-HT

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

对DA代谢产物DOPAC的影响是：正常AVP组的含量增加（$P<0.05$），而损毁对照组的含量减少（$P<0.05$）。损毁AVP组与损毁对照组相比，其DOPAC水平有上升趋势，但无统计学意义；与正常对照组相比亦无显著性差异。

各组动物之间5-HT及其代谢产物5-HIAA的含量均无明显变化。

实验中所有动物海马内E的含量均未检查出。（见附表）。

附表 AVP和6-OHDA对海马内单胺类递质及其代谢产物含量的影响

Tab. Effects of AVP and 6-OHDA on contents of monoamine transmitters and their metabolites in the hippocampus

	NS+NS ($n=12$)	NS+AVP ($n=14$)	6-OHDA+NS ($n=14$)	6-OHDA+AVP ($n=13$)
NE	618.18±68.33	415.29±47.89*	327.14±52.71**	254.38±62.1 **
DA	33.97± 4.94	21.49± 2.21*	20.13± 2.90*	15.13± 2.78**
DOPAC	28.08± 4.93	39.92± 2.33*	12.59± 2.20*	17.49± 3.68
5-HT	392.10±53.29	361.32±41.35	278.85±39.05	302.56±45.52
5-HIAA	301.64±23.13	329.47±21.84	264.52±39.20	282.68±34.01

Determination carried out 8 days after the behavior trial. Data represent $\bar{x}\pm s\bar{x}$ (ng/g tissue). *$P<0.05$, **$P<0.01$ vs NS+NS group

3 讨 论

有人观察到，不能合成加压素的Brattleboro尿崩症（diabetes insipidus, DI）大鼠在执行明暗箱记忆任务时，其主动行为显著缺乏，而被动行为与正常大鼠的无显著差异[4]。本结果却表明，AVP可易化大鼠的穿梭箱被动回避行为，而且有可能通过海马起作用。

多数实验表明，加压素主要对记忆的巩固和恢复过程即长时记忆产生影响[5][6]，而对动物的学习过程即短时间记忆的作用却知之甚少。尤其是对穿梭箱被动回避行为习得的效应如何仍未清楚。本文观察到，AVP不仅延缓被动行为的消退，而且促进被动行为的获得，提示加压素对长时记忆和短时记忆均有易化作用。

有报道表明，加压素对记忆巩固过程的影响可能与NE能上行背束有关[3]，然而该束的末梢分布极其广泛[7]，不易确定哪些结构与加压素的行为作用相关。本文于海马内注射6-OHDA，损毁其中的CA能末梢后，观察到AVP增强学习记忆的作用消失，提示这些末梢可能参与加压素对记忆过程的调节。然而，这些末梢又是以何种方式参与调节的，则需要进一步探讨，实验证明，加压素可加速许多脑区CA的消失率[8][9]，这提示加压素对记忆过程的调节，有可能通过加强脑内CA的降解代谢来实现。本实验观察到，AVP可使海马内DA的含量降低，而其代谢产物DOPAC含量却升高，表明AVP可加速海马内DA的降解。本文还观察到，AVP也使海马内NE的含量降低。因缺乏试剂，NE的代谢产物未能测定，因而未能肯定NE含量的降低是否为降解加强所致。然而，由于NE是在多巴胺-β-羟化酶作用下由DA羟化而成的，而DA含量的减少，一方面可因为降解加强；另一方面也可能因为NE合成的增多，但实验中NE水平不但未升高，反而降低，这意味着海马内NE的降解也可能加强。由此提示，加压素对学习记忆的影响很可能通过加强海马内NE和/或DA的降解代谢来实现。有资料表明，AVP对学习和记忆巩固的影响主要与脑内的NE能和DA能系统有关[10]，这与

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

本文的结果是相吻合的。然而，加压素影响学习记忆的确切机理，尚有待深入研究。

参 考 文 献

1. De Wied D, Gaffori O, Peter J, et al. Structure activity relationship studied with C-terminal fragments of vasopressin and oxytocin on avoidance behavior of rats, J Pharmacol Exp Ther 1987; 241:268～274
2. Kovács GL, Bohus B, Versteeg DHG, et al. Effects of oxytocin and vasopressin on memory consolidation: sites of action and catecholaminergic correlates after local microinjection into limbic-midbrain structures. Brain Res 1979; 175:303～314
3. Kovács GL, Bohus B, Versteeg DHG. Facilitation of memory consolidation by vasopressin: mediation by terminals of the dorsal noradrenergic bundle? Brain Res 1979; 172:73～85
4. Ambrogi Loreenzini C, Bucherelli C, Giachetti A. Active and passive avoidance learning in homozygous DI Brattleboro rats. Arch Ital Biol 1985; 123:185～193
5. Ader R, De Wied D. Effects of lysine vasopressin on passive avoidance learning. Psychon Sci 1972; 29:46～48
6. De Wied D, Bohus B, Van Wimersma Greidanus TJB. The hypothalamic neurohypophyseal system and preservation of conditioned avoidance behaviro in rats, Progr Brain Res 1974; 4:417～428
7. Jones BE, Moore RY. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat: I. autoradiographic study. Brain Res 1977; 127:23～53
8. Tanaka M, De Kloet ER, De Wied D, et al. Arginine-8-vasopressin effects catecholamine metabolism in specific brain nuclei. Life Sci 1977; 20:1799～1808
9. Tanaka M, Versteeg DHG, De Wied D. Regional effects of vasopressin on rat brain catecholamine metabolism. Neurosci Lett 1977; 4:321～325
10. Bakharev VD, Starikov VA, Papsuevich OS, et al. Relation between the effects of the memory neuromodulator arginine-vasopressin and the levels of activity of the serotonindopamine- and noradrenergic systems of the brain. Zh Vyssh Nerv Deiat 1983; 33:79～87

(收稿：1991-05-06；修回：1991-09-27)

Effects of vasopressin on shuttle-box passive avoidance behavior in rats

Zhou Yusheng, Zhang Changcheng (Department of Physiology, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract Arginine-8-vasopressin (AVP) could promote the acquisition of shuttle-box passive avoidance behavior and delay the extinction of the behavior when injected into the hippocampus of rats. Intrahippocampal injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) prevented AVP from enhancing memory. The authors had also observed that AVP could accelerate the degradation of catecholamine in the hippocampus when the contents of monoamine transmitters and their metabolites were analyzed with high-performance liquid chromatography and electrochemical detection.

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

These facts suggest that vasopressin promotes the shuttle-box passive avoidance behavior in rats, strenthens long-term memory as well as short-term memory, and exerts its effect on memory through its enhancing the degradation of norepinephrine and/or dopamine in the hippocampus.

Key words vasopressin; hydroxydopamines; hippocampus; memory; behavior; rat

应用磁性附着体固位的复盖义齿修复先天性恒牙缺失一例报告

于一心 王洪吉 （第三军医大学西南医院 口腔科）630038

我们曾遇到一例先天性恒牙缺失，乳牙滞留，牙冠部重度磨耗，垂直距离过低的患者，其下颌应用磁性附着体固位的复盖义齿修复，上颌采用全牙列粘接桥修复，收到了满意效果，报告如下：

患者孙×，男，27岁。因咀嚼困难，双下颌关节酸痛而于1986年5月就诊。口腔检查：面部下1/3明显变短，张大口时下颌关节弹响，酸痛感。$\frac{\text{V}\,\text{VI}\,\text{I}\,\text{I}}{\text{I}}$ $\frac{\text{I}\,\text{II}\,\text{IV}\,\text{V}}{\text{I}\quad\text{I}}$滞留。 $\frac{\text{V}}{\text{IV}\,\text{V}}$深龋。 $\frac{\quad}{\text{I}\quad\text{II}}$残根，根部有瘘管，但松动仅为Ⅰ度。下颌缺牙区牙嵴呈刀边状。治疗： $\frac{\text{V}}{\text{IV}\,\text{V}}$常规充填。 $\frac{\quad}{\text{I}}$根管治疗后，根面以银汞充填。 $\frac{\quad}{\text{I}\quad\text{I}}$根管治疗后，按常规根管预备，在口内制作带桩的根面板蜡型，取出后以正硅酸乙酯耐高温包埋料包埋，用铁钴镍磁性合金铸造，完成后粘固于基牙上(注：此部件为附着体下部结构)。取下颌印模，在模型上，相当于基牙根面板上制作一个帽式蜡外壳，拟容纳2φ×2mm规格的钐钴磁石，同时制作一个盖在磁石底面、厚约0.2mm的薄蜡片，完成后一起包埋，用磁性合金铸造，铸后将磁石放入帽式铸体内，上面盖上0.2mm厚的薄片，周边用粘接剂封闭（注：此部件为附着体的上部结构，是以后埋入义齿内的）[1]。然后取上下颌全口印模，常格完成上下颌义齿，上颌为全牙列复盖式粘接桥，用EB型复合树脂粘接于上颌乳牙冠上。在下颌义齿组织面上，相当于 $\frac{\quad}{\text{I}\quad\text{I}}$，磨一洞穴。将已容纳磁石的帽状附着体的底面紧吸在口内基牙的根面板上，用自凝塑料固定于义齿组织面上。该患者修复后，面容改善，咀嚼功能大大增强。经4年随访，情况良好，病员极为满意。

关键词 义齿，复盖；复合树脂类

参 考 文 献

1. 田中贵信. 永久磁石の补绥治疗への应用. 齿科技工 1988;16(1):108

（收稿：1991-10-04；修回：1991-11-28）

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