

钩藤对吗啡诱导的大鼠条件性位置偏爱效应的影响

王煜¹, 王景霞^{2*}, 欧丽娜², 李伟²

(1. 中国人民解放军 61716 部队门诊部, 福州 350003; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 目的: 观察钩藤提取液对吗啡诱导的大鼠条件性位置偏爱效应的影响。方法: SD 雄性大鼠, 取经过基线测定合格的 40 只大鼠, 随机分为空白对照组、吗啡模型组(15 mg·kg⁻¹, sc)、钩藤提取液低剂量(3 g·kg⁻¹, ig) + 吗啡组、钩藤提取液高剂量(9 g·kg⁻¹, ig) + 吗啡组, 每组 10 只动物, 给药 5 d。采用倾向性程序训练大鼠, 建立位置偏爱模型, 观察钩藤提取液对大鼠在伴药箱(白箱)逗留时间的影响。结果: 吗啡模型组训练 5 d 后, 大鼠在白箱的逗留时间明显延长(与空白对照组比较, $P < 0.01$), 说明经过 5 d 训练, 大鼠对吗啡形成了位置偏爱。给予钩藤提取液高剂量组(9 g·kg⁻¹)能显著缩短大鼠在白箱的逗留时间(与模型组比较, $P < 0.05$)。结论: 钩藤提取液能够抑制吗啡诱导的条件性位置偏爱效应的形成, 具有一定的抗药物精神依赖作用。

[关键词] 大鼠; 吗啡依赖; 钩藤; 条件性位置偏爱

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)14-0218-03

Effect of Uncariae Ramulus Cum Uncis on Conditioned Place Preference Induced by Morphine in Rats

WANG Yu¹, WANG Jing-xia^{2*}, OU Li-na², LI Wei²

(1. Unit 61716 Clinic, The Chinese People's Liberation Army, Fuzhou 350003, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Uncariae Ramulus Cum Uncis on the conditioned place preference (CPP) induced by morphine in rats. **Method:** Conditioned place preference was established by

[收稿日期] 20101208(001)

[通讯作者] * 王景霞, 医学博士, 副教授, 从事疑难疾病防治的中药用药规律研究, Tel: 010-64287006, E-mail: wjx117@sohu.com

过黑布药膏治疗后, 增生性瘢痕组织块中 I 型胶原 mRNA 表达降低, III 型胶原 mRNA 表达升高, MMP-1 mRNA 表达升高, 说明黑布药膏通过增加胶原酶的含量, 加强胶原降解, 而减轻胶原聚集, 缓解瘢痕增生。另外, 可能是由于黑布药膏在其他未知因素下启动了 III 型胶原的基因调控水平, 使之能降解 I 型胶原, 但不降解 III 型胶原, 亦或者促使 I 型胶原转化为 III 型胶原, 使黑布药膏治疗后测得的 I 型胶原 mRNA 表达减弱, 而 III 型胶原表达增强, 其机制尚有待于进一步研究证实。

[参考文献]

[1] Scott P G, Ghahary A, Tredget E E. Molecular and cellular aspects of fibrosis following the thermal injury [J]. Hand

Clin, 2000, 16(2): 271.

[2] 李荟元, 刘建波, 兰海. 建立增生性瘢痕动物实验模型 [J]. 第四军医大学学报, 1998, 19(6): 655.

[3] Livak K J, Schmittgen T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻[$\Delta\Delta C_T$] method [J]. Methods, 2001, 25(4): 402.

[4] Di Cessare P E, Cheung D T, Perelman N, et al. Alternation of collagen composition and cross-linking in keloid tissue [J]. Matrix, 1990, 10(3): 172.

[5] Ghahary A, Shen Y J, Nedelec B, et al. Collagenase production is lower in post-burn hypertrophic scar fibroblasts and is reduced by insulin-like growth factor-1 [J]. J Invest Dermatol, 1996, 106(3): 476.

[责任编辑 聂淑琴]

morphine sc $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ for 5 d. In the training time, two *Uncariae Ramulus Cum Uncis* groups ($3, 9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig) were given *Ramulus Uncariae cum Uncis* after sc morphine 12 h later daily. The duration of staying in the White Compartment was recorded. **Result:** The $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group could not influence morphine-dependent CPP; the $9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ group could extinct to some extent morphine-dependent CPP. **Conclusion:** The result suggest that *Uncariae Ramulus Cum Uncis* could extinct to some extent morphine-dependent CPP and has the function of resisting psychological dependence.

[**Key words**] rat; morphine dependent; *Uncariae Ramulus Cum Uncis*; conditioned place preference

钩藤为茜草科植物钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil.、大叶钩藤 *U. macrophylla* Wall.、毛钩藤 *U. hirsuta* Havil.、华钩藤 *U. sinensis* (Oliv.) Havil. 以及无柄果钩藤 *U. sessilifructus* Roxb. 的干燥带钩茎枝。其性微寒,味甘,归肝、心包经,具有清热平肝,息风定惊等功效。中医临床常用于治疗肝风内动,惊痫抽搐,头痛,眩晕等病症。现代中药药理研究表明,钩藤具有降压、镇静、抗惊厥、抗癫痫、对脑的保护等多种作用^[1]。目前国内的戒毒中药复方中常使用钩藤作为主药,如已申请专利的中药戒毒制剂有中免康复糖,戒毒康等^[2],朱成全等^[3]研究的解毒脱瘾胶囊,吴锦等^[4]研究的复方冬元膏等中药制剂均使用了钩藤。为探讨钩藤在戒毒方面的应用价值,我们观察了钩藤提取液对吗啡依赖大鼠位置偏爱效应的影响,旨在寻找中药钩藤治疗觅药行为的药理学依据。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠,雄性,体重(255 ± 21)g,由南方医科大学实验动物中心提供,许可证号SCXK(粤)2006-0015。

1.2 药品 钩藤提取液,由北京中医药大学临床中药学教研室采用渗漉法提取并制成1:1($1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)提取液(1 g 生药/ mL 提取液);盐酸吗啡,沈阳第一制药厂,批号061206。

1.3 器材 条件性位置偏爱箱根据文献制作^[5],箱体体积为 $60 \text{ cm} \times 30 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$,箱体中段有一 30 cm 高的抽动隔板,将实验箱完全分成2个相同体积的小方箱,将隔板抽起后,大鼠可在两个箱体之间自由活动。箱体的一侧除玻璃面板外内侧各面均漆成黑色,底板用柔软毛毯底面制成粗糙面,另一侧除玻璃面外漆成白色,底板制成光滑面,整个实验箱具有视觉和触觉两种线索。

2 方法

2.1 基线测定 动物进入实验室适应性饲养3 d,

在给药前1 d进行动物的自然偏爱测定,剔除对实验箱某一侧有明显偏爱的动物,以排除非条件性位置偏爱对结果的影响。测定时将实验箱中间隔板抽出,置大鼠于2个箱体之间,以大鼠的头部为准,记录大鼠在白箱和黑箱分别停留的时间,观察时间为15 min。观察过程在隔音条件下进行。结果显示,几乎所有大鼠偏爱黑箱。由此,将白箱作为非偏爱侧。

2.2 动物分组及给药方式 取经过基线测定合格的40只大鼠,随机分为4个组:即①空白对照组,②吗啡模型组,③钩藤提取液低剂量($3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) + 吗啡组,④钩藤提取液高剂量($9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) + 吗啡组,每组10只动物。②~④组每天上午(8:00)给予吗啡($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc),下午(4:00)给予生理盐水(0.5 mL , sc)各1次,间隔8 h。空白对照组上、下午均给予生理盐水(0.5 mL , sc)。③,④组分别于每天给吗啡后12 h,按上述剂量ig给予钩藤提取液,①,②给予同容积的生理盐水。

2.3 药物箱体搭配 将实验箱中间的隔板放下,第1天上午注射吗啡后立即将大鼠置于非偏爱侧白箱,下午注射生理盐水后立即将大鼠置于偏爱侧黑箱,搭配时间均为1 h。以后的4 d给予吗啡或生理盐水后大鼠放置的箱体侧和搭配时间均与第1天相同,共训练5 d。

2.4 位置偏爱测定 在最后1次给予吗啡的24 h后,测定大鼠对吗啡诱导的条件性位置偏爱效应,测定过程与基线测定的观察过程相同。记录大鼠在伴药箱即白箱中停留的时间。

2.5 统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 10.0统计软件进行完全随机设计资料的单因素方差分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

吗啡模型组训练5 d后,大鼠在白箱的逗留时间明显延长(与空白对照组比较, $P < 0.01$),说明经

过 5 d 训练,大鼠对吗啡形成了位置偏爱。钩藤提取液低剂量组(3 g·kg⁻¹)对大鼠在白箱的逗留时间没有影响,而高剂量组(9 g·kg⁻¹)能明显缩短大鼠在白箱的逗留时间(与模型组比较, $P < 0.05$),说明钩藤提取液高剂量组能够抑制吗啡诱导的条件性位置偏爱效应的形成。钩藤提取液对吗啡诱导的位置偏爱效应的影响见表 1。

表 1 钩藤提取液对大鼠在伴药箱(白箱)停留时间的影响
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	训练前	训练后
空白组	-	187.6 ± 56.9	222.3 ± 72.5 ²⁾
吗啡模型	0.015	182.4 ± 82.4	436.6 ± 218.7
钩藤提取液 ³⁾	3	171.5 ± 91.6	404.6 ± 134.4
	9	229.6 ± 133.4	374.6 ± 162.8 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;³⁾ 吗啡给药剂量同吗啡模型组。

4 讨论

条件性位置偏爱实验(conditioned place preference, CPP)是 1979 年 Katz 等^[6]人提出的,在 CPP 中,有奖赏效应的药物作为一个非条件性刺激,给动物注射药物后,放于一个相应的环境中,反复几次,在不给药的情况下动物依然在曾给药的环境中停留较长时间。CPP 已被很多药理工作者应用,由于其简单易行,受试动物不受某种操作式运动方式的影响,而且通过记录吗啡依赖大鼠在使用吗啡地点的停留时间可较好地反应大鼠的精神依赖情况,所以已成为评价药物精神依赖性的一种有效方法^[7]。

在本实验中,大鼠经 5 d 训练后,成功地建立了吗啡诱导的条件性位置偏爱模型,模型组大鼠在伴药箱(白箱)的逗留时间明显延长。钩藤高剂量组(9 g·kg⁻¹)大鼠在白箱的逗留时间与模型组比较明显缩短,表明该剂量药物能在一定程度上抑制吗啡诱导的条件性位置偏爱效应的形成,说明钩藤具有一定的抗药物精神依赖作用。

在钩藤对药物躯体依赖的作用方面,香港大学

医学院^[8]的研究表明钩藤能明显地降低吗啡成瘾大鼠戒断时身体、头部和四肢颤抖等症状。唐省三等^[9]研究发现钩藤的有效成分钩藤碱具有抑制小鼠的吗啡戒断症状的作用。本实验研究则从药物精神依赖方面,验证了中药钩藤对阿片类药物的觅药行为有干预作用,说明钩藤对吗啡的躯体依赖及精神依赖均有一定抑制作用,但是钩藤治疗吗啡依赖的作用机制尚需进一步的研究。

[参考文献]

[1] 何昱,洪筱坤,王智华. 钩藤及其有效成分的药理研究进展[J]. 上海中医药杂志,2003,31(11):57.

[2] 徐更生. 我国中药戒毒制剂研究近况[J]. 浙江中医杂志,1998,33(9):426.

[3] 朱成全,张宏胜,范锡川,等. 解毒脱瘾胶囊治疗海洛因成瘾 131 例观察[J]. 实用中医杂志,1999,15(11):3.

[4] 吴锦,刘玉琦,陈可冀. 复方冬元膏戒毒效应的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,1995,15(9):541.

[5] Randall C K, Kraemer P J, Bardo M T. Morphine-induced conditioned place preference in preweaning and adult rats [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1998, 60(1):217.

[6] Katz R J, Gromezano G. A rapid and inexpensive technique for assessing the reinforcing effects of opiate drugs [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1979, 11(4):213.

[7] Spraki C. Drug reward studied by the use of place conditioning in rats [M]. In Lader Med. The psychopharmacology of addiction. Oxford: Oxford University Press,1985:97.

[8] Seowss, Quig Ley A J. Buprenorphine: a new maintenance opiate [J]. Med J Aust, 1986, 44(8):407.

[9] 唐省三,马亚珍,陈冬娥. 钩藤碱抑制小鼠吗啡戒断症状的探讨[J]. 军事医学科学院院刊,2004,28(1):97.

[责任编辑 聂淑琴]