

羟乙酸酯类化合物对大鼠条件性行为的作用

梅镇彤 (中国科学院上海生理研究所, 上海 200031)

提要 icv 二苯羟乙酸奎宁酯或二苯羟乙酸 4-(3,5)桥丙基-N-甲基哌啶酯可使条件性回避反应的出现率和分辨的正确率降低, 而对条件性回避的作用剂量小于对分辨学习的作用剂量。

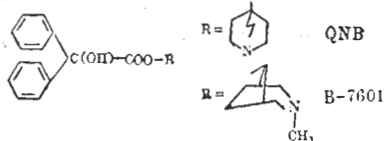
关键词 二苯羟乙酸奎宁酯; 二苯羟乙酸 4-(3,5)桥丙基-N-甲基哌啶酯; 回避条件反射; 辨别学习

羟乙酸酯类化合物是目前已知的中枢抗胆碱能药物中较强的一类^(1,2), 我们曾报道了有关二苯羟乙酸奎宁酯(QNB)对大鼠记忆巩固过程的作用, 实验结果表明该化合物能影响记忆巩固过程, 致使学习速度减慢⁽³⁾, 然而这类化合物对条件性行为的作用尚未见有详细报道。本工作比较了2个羟乙酸酯类化合物对大鼠条件性回避和分辨学习的作用, 并讨论了这2个化合物抗氧化震颤素震颤的强度与影响条件性行为的强度之间的不平行关系。

材料和方 法

动物 为本院动物饲养场繁殖的杂种成年大鼠, 体重 $163 \pm SD 17$ g, ♀♂兼用, 并经过预选。预选时电击次数不超过5次, 挑选对电击敏感的大鼠用于实验。

药物 QNB和二苯羟乙酸 4-(3,5)桥丙基-N-甲基哌啶酯(B-7601)均由中国人民解放军药物研究所合成, 结构式如下:



配制溶液时加少许 0.1 N 的 HCl, 待完全溶解后, 再稀释至所需浓度, 并用 0.1 N 的 NaOH 调整 $pH \geq 5$ 。

实验方法 分辨学习训练在三等分辐射式迷路箱中进行⁽⁴⁾。迷路箱每支臂顶端装有信号灯, 箱底由铜棒构成, 可以通电, 电流强度约 0.7 mA、灯光信号示安全区, 不通电, 安全区的方位随机变换。每个实验日给大鼠 20 个测试, 每周连续训练 5 d。待分辨的正确率达到 90% 后, 开始建立对声刺激的条件性回避。声刺激单独作用 3 s, 指示安全区的灯也同时点亮, 然后给予电击, 使大鼠迅速跑向安全区。每个实验日给予大鼠 20 次声刺激, 声刺激由蜂鸣器产生。约经过 2 wk 的强化, 声刺激单独作用时大鼠即向安全区逃跑, 表明条件性回避已建成。

给药方式 通过慢性侧脑室导管给药 (icv)⁽³⁾, 注射时间为 1 min, 注射容量 $\leq 20 \mu l$, 以注射等容量的生理盐水或 pH 相同的对照液作为对照, 均未发现显著变化。

结 果

大鼠分辨学习和条件性回避的建立 在神经精神药理学研究中, 多数作者采用在 1 个实验日内连续训练使动物学会分辨的方法, 然而用这种训练方法所获得的结果表明, 大鼠学会分辨所需的测试数有很大的个体差异, 必需用大样本才能获得较为可靠的结论。我们则采用每个实验日固定测试数的训练方法, 其学习过程呈现了较好的规律性。如图 1 所示, d 1 分辨正确率波动在随机水平, 个体差异较大, 标准差可达 ± 14.5 ; d 3 分辨正确率接近 90%; d 4 开始, 分辨正确率即达到 90% 以上, 标准差逐渐减小。在训练的第 2 wk 分辨正确率

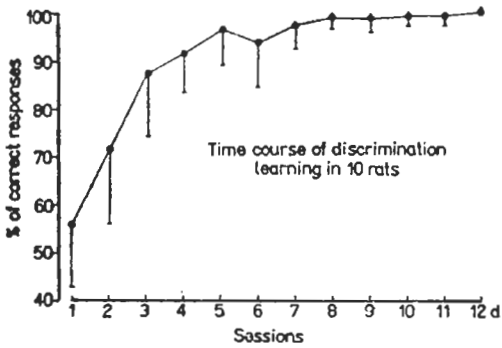


Fig 1. Time course of discrimination learning in 10 rats. $\bar{x} \pm SD$

均>95%，标准差很小。分辨正确率达到90%作为学会的标准。

分辨学习达到学会标准后再开始建立条件性回避，使声刺激与电击结合，然后逐渐延长声刺激单独作用的时间，也可在1个实验日开始的5次测试中声刺激和电击同时作用，而以后的15次测试中声刺激单独作用时间延长至3s或5s，以观察条件性回避反应出现的情况。约经2wk的训练，条件性反应的出现率即可>90%。

QNB 对大鼠分辨学习和条件性回避的作用 5只大鼠 icv 30 μg ，共进行9次实验，对条件性回避均有显著影响，反应出现率降低到 $63 \pm 18\%$ ，与对照组相比， $p < 0.005$ ，注药后30 min反应出现率恢复到注药前水平。9次实验中有4次，大鼠的分辨受到影响，分辨正确率<90%，另5次注药后大鼠的分辨未受影响，分辨正确率均>95%，平均值为 $91 \pm 12\%$ ，与对照组相比， $p > 0.05$ 。因此可以认为，30 μg QNB只影响大鼠条件性回避反应的出现，对分辨的影响不显著(图2)。6只大鼠 icv 40 μg ，共进行10次实验，注射后大鼠的外表行为有明显变化，大鼠的活动增加，出现排尿，步态不稳等现象，条件性回避反应不出现，分辨也出现错误。

B-7601 对大鼠分辨学习和条件性回避的作用 3只大鼠 icv 20 μg ，大鼠的分辨学习没有变化，正确率仍>95%，而条件性回避反应

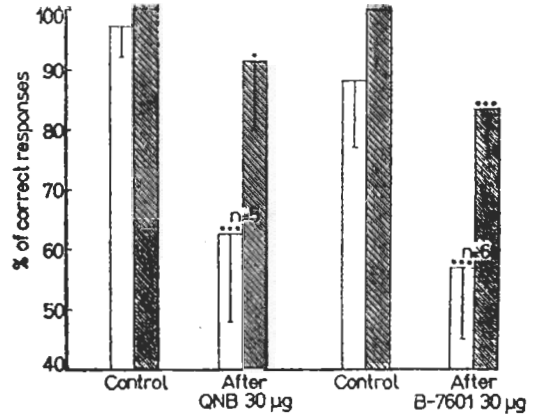


Fig 2. Changes of conditioned avoidance response and discrimination learning after intraventricular injection of glycolate esters. \square Conditioned avoidance response; \blacksquare Discrimination learning, * $p > 0.05$, *** $p < 0.005$

的出现率<80%，约在注药后15 min开始恢复。另6只大鼠 icv 30 μg ，共进行9次实验，注射后大鼠的分辨学习和条件性回避均受影响，条件性回避反应的出现率降低到 $57 \pm 12\%$ ，分辨正确率降低到 $83.5 \pm 8\%$ ，注药后20 min分辨正确率开始恢复，而条件性回避反应的出现率在注药后30 min才开始恢复，外表行为，除个别大鼠的活动稍有增加外，大多数大鼠表现安静，活动减少，注药组与对照组相比， p 均<0.001，条件性回避反应出现率和分辨正确率的降低均有显著意义。

讨 论

在大鼠分辨学习基础上再建立条件性回避的方法很少见报道，本工作则在这方面进行了尝试。实验表明，在大鼠上建立这种条件性行为是可能的，这样就有可能在同1只动物上来观察药物对这两种行为模型的影响，便于进行比较。因此，与单独观察药物对条件反射或分辨学习的方法相比，这一方面具有一定的优点。影响条件性回避的作用剂量均小于影响分辨学习的作用剂量，这说明就抗胆碱化合物的作用来说条件性回避是一种较分辨学习为敏感的指标，同时说明条件性回避和分辨学习可能有着

不同的神经机制,这是进行神经精神药理学研究时值得引起注意的问题。

中枢抗胆碱作用的强度一般均以对抗震颤素(ip 50 mg/kg)对小鼠震颤作用的 ED_{50} 为指标, QNB 的抗震颤 ED_{50} 为 615 nM/kg 而 B-7601 的为 4.38 μ M/kg⁽⁵⁾, 即 QNB 的中枢抗胆碱作用较 B-7601 约强 10 倍, 而 QNB 对大鼠条件性回避和分辨学习的作用并不比 B-7601 的为强, 可以认为, 抗胆碱化合物对脑高级功能作用的强度与其抗震颤素震颤的作用强度并没有平行关系。因此用什么指标来判断抗胆碱

化合物的中枢作用强度仍需探讨。

致谢 段书慧同志参加技术工作

参 考 文 献

- 1 Albanus L. *Acta Pharmacol Toxicol* 1970; 28 : 305
- 2 Baumgold J, Abood LG, Aronstam R. *Brain Res* 1977; 124 : 331
- 3 梅镇彤. 生理学报 1982; 34 : 406
- 4 徐秉烜、段蕙芬、刘仁义. 科学通报 1979; 24:182
- 5 徐 珩、金文桥、夏兴林、池志强. 中国药理学报 1980; 1 : 76

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Mar; 6 (1) : 1-3

EFFECTS OF GLYCOLATE ESTERS ON CONDITIONED BEHAVIOR

MEI Zhen-tong (Shanghai Inst of Physiology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT Effects of QNB and 4-(3,5)-exo-cyclopropyl-N-methyl-piperidyl diphenyl hydroxy acetate (B-7601) on avoidance conditioning and discrimination learning were studied in rats. After intraventricular injection of QNB and B-7601 with 3 dosages (20, 30 and 40 μ g) respectively, the % of correct responses decreased in performance of avoidance conditioning as well as in discrimination learning. But the minimal effective dose on performance

of avoidance conditioning was lower than that on discrimination learning. Besides, it seems that the potency of anti-oxotremorine effects of these glycolate esters do not correlate with that of their effects on conditioned behavior.

KEY WORDS 3-quinuclidinyl benzilate; 4-(3,5)-exo-cyclopropyl-N-methylpiperidyl diphenyl hydroxy acetate; avoidance conditioning; discrimination learning