

[论著]

# 电损毁伏核核部或壳部对大鼠吗啡奖赏效应及其性功能的影响<sup>\*</sup>

余鹏 夏伟 崔彩莲<sup>\*\*</sup> 韩济生

(北京大学神经科学研究所, 神经科学教育部重点实验室, 北京, 100083)

**摘要** 目的: 研究直流电损毁伏核 (nucleus accumbens NAc) 核部及壳部对大鼠吗啡奖赏效应及其性功能的影响。方法: 建成 大鼠吗啡条件性位置偏爱 (5 mg·kg<sup>-1</sup>, ip) 后, 用直流电损毁或假损毁其 NAc 核部或壳部。损毁术后 7 d 及 10 d 时再次测试大鼠位置偏爱的表达。12 d 时给予大鼠小剂量吗啡 (2.5 mg·kg<sup>-1</sup>, ip) 后, 再次进行测试。之后, 让大鼠进行一轮交配, 记录性功能相关指标。结果: 假损毁组大鼠在各时间点测试时, 均可稳定表达已形成的吗啡条件性位置偏爱, 而核部及壳部损毁组大鼠在术后 7 d 及 10 d 测试时未表达对吗啡伴药侧的偏爱, 但 12 d 给予小剂量吗啡后, 壳部损毁组动物再次表达出对伴药侧的偏爱, 而核部损毁组则仍未表达任何偏爱; 各组大鼠的性功能未受影响。结论: NAc 核部损毁能抑制大鼠吗啡 CPP 的重建, 而壳部损毁则不能, 且该损毁手术对大鼠的性功能无影响。

**关键词** 吗啡; 条件性位置偏爱; 伏核; 直流电损毁; 性功能

- [2] Zhou YH, Huo ZY, Qiu XC. Inhibitory effect of melatonin on morphine withdrawal syndromes and the content of NO in plasma and brain tissue in morphine dependent mice[J]. Acta Pharmaceutica Sin, 2002, 37(3): 175 - 177
- [3] Raghavendra V, Kulkarni SK. Possible mechanisms of action in melatonin reversal of morphine tolerance and dependence in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2000, 409(3): 279 - 289
- [4] Raghavendra V, Kulkarni SK. Reversal of morphine tolerance and dependence by melatonin: possible role of central and peripheral benzodiazepine receptors[J]. Brain Res, 1999, 834(1 - 2): 178 - 181
- [5] 魏义明, 俞昌喜, 谢捷明. 褪黑素对豚鼠回肠体外吗啡依赖性的影响 [J]. 福建医科大学学报, 2004, 38(1): 8 - 10
- [6] Maldonado R, Stinus L, Koob GF, et al. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1991, 261: 669 - 677
- [7] 邱芸, 康立生, 邱学才. 褪黑素对小鼠吗啡戒断反应及血清单胺类递质的抑制作用 [J]. 中华医学杂志, 1998, 78(9): 704 - 706
- [8] 刘泽源, 徐贵丽, 魏伟, 等. 褪黑素对海洛因依赖大鼠的作用 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2002, 11(4): 257 - 261
- [9] 俞昌喜, 吴根诚, 许绍芬, 等. 褪黑素对大鼠中脑导水管周围灰质内阿片肽释放的影响 [J]. 生理学报, 2000, 52(3): 207 - 210
- [10] 谢和辉, 徐美林, 余涓, 等. 奥丹西隆对小鼠吗啡身体依赖性的影响 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(1): 56 - 59
- [11] 叶晓明, 王新华, 李家乐, 等. 吗啡依赖和戒断大鼠某些核团中  $\beta$ -内啡肽含量的变化 [J]. 中国疼痛学杂志, 1999, 5(4): 233 - 236
- [12] Keith BJ, Paxinos FG. The mouse brain in stereotaxic coordinates[M]. London: Academic Press, 1997: 123 - 136
- [13] 黄矛, 周丽华, 李万亥, 等. 褪黑素减弱小鼠对吗啡的精神依赖和身体依赖性 [J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(10): 749 - 751
- [14] 徐贵丽, 陈力, 赵晶, 等. 褪黑素对海洛因依赖大小鼠作用的实验研究 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 1998, 16(5): 13 - 15
- [15] 何鸣. 吗啡类药物依赖机制研究 [J]. 国外医学精神病学分册, 1995, 1(22): 11 - 16
- [16] Koob GF, Maldonado R, Stinus L. Neural substrates of opiate withdrawal[J]. TNS, 1992, 15: 186 - 191
- [17] 廖泽云, 田素民, 邱学才.  $\beta$ -内啡肽在褪黑素缓解吗啡戒断反应中的作用 [J]. 中国心理卫生杂志, 2001, 15(6): 402 - 404

收稿日期: 2007 - 05 - 21

修回日期: 2007 - 07 - 02

\*国家自然科学基金 (30570583) 资助课题

\*\*通讯作者: E-mail: clcui@bjnu.edu.cn

## EFFECTS OF ELECTROLYTIC LESIONS OF THE NAC CORE OR SHELL ON MORPHINE INDUCED REWARD AND SEXUAL ABILITY IN RATS

YU Peng, XIA Wei, CUI Cailian, HAN Jisheng

(Neuroscience Research Institute Peking University, Beijing, 100083)

**ABSTRACT** *Objective:* To investigate the effects of electrolytic lesions of the NAc core or shell on morphine induced conditioned place preference (CPP) and sexual ability in rats. *Methods:* After acquiring stable morphine induced CPP ( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip), rats were given electrolytic (or sham) lesions of either the NAc core or shell. On the 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> day after lesions, the rats were given a test to assess CPP, and on the 12<sup>th</sup> day, they were tested again with an injection of a small amount of morphine ( $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip). After above-mentioned experiments, animals were given a chance to mate, and the indices relating to sexual ability were recorded. *Results:* The sham lesion group showed preference for morphine paired site at all tests after surgery. The rats with lesions of the NAc core or shell did not show any preference at the first two tests after surgery. However, when injected with a small amount of morphine, rats with lesions of the NAc shell, but not core, showed preference to morphine paired site again. And the sexual ability of the three groups was not affected. *Conclusion:* Lesions of the NAc core, but not shell can prohibit the reinstatement of morphine induced CPP in rats, while leaving their sexual ability unaffected.

**KEY WORDS** morphine; conditioned place preference; nucleus accumbens; electrolytic lesions; sexual ability

预防复吸是戒毒治疗中的最大难题。传统药物治疗法能有效地控制戒断症状,但病人脱毒后复吸率极高,据国内学者近年的报道,脱毒 1 a 后的复吸率高达 82.5%<sup>[1]</sup>。

随着基础研究的进展,通过定向损毁成瘾相关脑区来治疗药物成瘾的方法受到关注<sup>[2]</sup>。在成瘾相关脑区中,最受关注的是伏核(nucleus accumbens, NAc)。中脑边缘多巴胺系统被认为是成瘾性药物奖赏效应的神经基础<sup>[3]</sup>,而皮层-基底节回路则参与了与药物成瘾有关的学习和记忆过程<sup>[4]</sup>。NAc在这两个回路中均处于重要位置,已有多篇文献报道选择性地损毁 NAc 核部能抑制大鼠对多种成瘾性药物的觅药行为<sup>[5-7]</sup>。

1998 年俄罗斯国家科学院人脑研究所应用立体定向技术,对双侧扣带回行冷冻损毁术治疗药物成瘾<sup>[8]</sup>。2003 年前后我国也曾掀起了一阵使用开颅外科手术治疗药物成瘾的热潮。四军大高国栋等于 2003 年报道了利用立体定向技术对 28 例毒品成瘾患者进行双侧的 NAc 毁损<sup>[9]</sup>,疗效略优于传统药物治疗,但手术也带来了一定的并发症,其中有 2 例有轻微的性格改变,4 例有短时记忆障碍。随后,西安、广州、上海、成都、南京、泸州等地的 20 余家医院相继开展此类手术。但因为开颅戒毒术在疗效及副作用方面缺乏充分的动物实验数据的支持,加之不同程度的术后副作用,而引发了一系列的医疗及社

会问题。由于对其疗效和并发症缺少客观的评价,卫生部于 2004 年 11 月 2 日立令各级各类医院不得将此手术列为临床服务项目。因此亟需基础方面的研究来全面评价开颅戒毒术的疗效及其对正常生理功能的影响。

本研究用直流电损毁大鼠双侧 NAc 核部或壳部,检测该损毁手术对大鼠吗啡奖赏效应及其性功能的影响。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

采用 36 只 Sprague-Dawley (SD) 大鼠,起始体重约 250 g,由北京大学医学部实验动物中心提供,许可证号:SCXK(京)2002-0001。每笼 4 只饲养,温度控制在  $22 \pm 1$ ,湿度  $50\% \pm 5\%$ ,12 h 光暗交替,每天 7 am 开始照明。除特殊说明外,动物均自由饮水、摄食。

#### 1.2 实验药品

盐酸吗啡,青海制药厂生产,批号:050401。吗啡、生理盐水均为腹腔注射(ip)给药。

#### 1.3 实验装置

条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)实验装置(79.5 cm × 23 cm × 25 cm)由 A、B、C 三个有机玻璃盒构成,盒与盒之间的通道由可提插的闸门控制开或闭。其中 A 盒与 C 盒为条件化训练箱,位于 B 盒的两侧,大小相同(28.0 cm ×

22.0 cm × 22.5 cm), 均为黑色; A 与 C 盒内正对通道的一侧壁上分布有 9 盏黄色发光二极管。实验时开启其中的 4 盏构成正方形 (A 盒) 或正三角形 (C 盒) 作为训练时的视觉刺激; 两盒底分别为不锈钢网格 (A 盒, 2.25 cm × 2.25 cm) 或不锈钢钢条 (C 盒, 间距 1.5 cm) 作为训练时的触觉刺激。而 B 盒较小 (13.5 cm × 22.0 cm × 22.5 cm), 盒内、外壁及底均为灰色, 为预测试及测试时开始跑动的起始位置。

#### 1.4 方法

**1.4.1 CPP 训练程序** (1) 预测试 实验 d0 开放通道, 启动计算机上 CPP 监测程序, 将大鼠置于中间灰盒, 任其自由跑动 15 min, 记录并分析结果。(2) 给药及训练期 1 - 4 d 为条件化训练期: 封闭三盒间通道, 各组大鼠每天上、下午各注射一次 (其中实验组上午注射吗啡, 下午注射盐水; 对照组两次均注射盐水), 相隔 6 h。吗啡剂量为  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。吗啡或生理盐水按照  $2.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$  的体积 ip, 给药后立即将大鼠放入 A 或 C 盒中 (随机伴药, 即各组均有半数的大鼠以 A 盒为伴药盒, 另一半以 C 盒为伴药盒; 而每只大鼠的伴药盒是固定的) 停留 45 min。(3) 测试期 d5 开放三盒间通道, 不予任何注射, 将大鼠置于中间盒内, 记录其 15 min 内在各盒中的停留时间、进出次数。大鼠对伴药盒的偏爱程度用其在各箱的停留时间表示。(4) 再测试 d12, d15 (即术后 d7, d12) 再次测试各组大鼠的偏爱表达情况, 程序同第一次测试。(5) 点燃 d18 (即术后 d15) 给各组大鼠小剂量吗啡 ( $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip), 给药 15 min 后进行测试, 程序同第一次测试。

**1.4.2 性功能检测** 在进行完 CPP 部分实验两天 (术后 d21) 后, 让各组大鼠进行一次交配, 实验时间为 20:30 - 23:30。先将单只大鼠置于一空饲养笼内, 5 min 后引入一只处于发情期的鼠 (鼠的准备程序参考 Agno<sup>[10]</sup> 的方法)。人工观察交配过程, 记录的参数为: 插入潜伏期 (引入鼠至鼠第一次插入的时间), 插入次数 (鼠完成一次射精所需的插入次数), 射精潜伏期 (鼠第一次插入至射精所需的时间), 射精后潜伏期 (鼠射精完成后至下一次插入所需的时间)。15 min 内未有插入或 30 min 内未完成射精的鼠将被淘汰。

**1.4.3 损毁手术** 成年 SD 大鼠 36 只, 在建立起 CPP (6 d) 后随机分成 3 组, 每组 12 只, 分别进行壳部、核部和假损毁, 大鼠手术时体重为 270 - 300 g。所有手术过程均在戊巴比妥钠 ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip) 深麻醉下进行。参照 Cassaday 等<sup>[11]</sup> 建立的方法, 用直流电损毁双侧 NAc 的壳部或核部。大鼠麻醉后固定在立体定位

仪 (kopf, USA) 上, 门齿杆设定在耳间线下方 3.3 mm。损毁核部时使用的双侧坐标为: 前后 (AP) +2 mm, 外侧 (L): 1.6 mm 和背腹 (DV): -6.5 mm (硬膜表面以下), 以及 AP: +2.4 mm, L: 1.6 mm 和 DV: -6.3 mm, 外壳的损毁坐标分别为: AP: +1 mm, L: 0.8 mm; DV: -7 mm, 以及 AP: +1.5 mm, L: 0.8 mm; DV: -7 mm。在每个损毁点用直流电损毁仪 (UCO Basile, Verese, 意大利) 通电损毁, 电流 / 时间为: 2 mA / 7 s。空白对照是用相同的过程将损毁针插入在壳和核部内, 但不通电流。动物术后恢复 6 d 再进行行为测试。微损毁电极的参数为: 直径 0.25 mm, 尖端裸露 0.45 mm (FHC, USA)。

**1.4.4 损毁范围鉴定** 进行完上述实验后, 所有大鼠在戊巴比妥钠深麻醉 ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip) 下灌注取脑, 做  $40 \mu\text{m}$  冠状冰冻切片, 通过尼氏染色来观察缺损范围, 剔除损毁位置不正确或损毁过大及过小个体。

#### 1.5 数据处理与统计分析

将数据输入 Microsoft Excel 加以计算、整理、保存, 其结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。统计学分析软件采用 Prism 4.0 版。两组数据间差异用双尾 paired t-test 分析, 多组数据间差异用方差分析 (ANOVA) 并继之以 Newman Keul's post-hoc 或 Bonferroni post-hoc 检验。以  $P < 0.05$  作为有统计学差异的界限。

## 2 结果

### 2.1 组织学分析

在遮蔽行为结果的情况下进行损毁的组织学分析 (图 1)。核心损毁的位置在 NAc 的中心及外侧部位, 损毁范围大约在前凶前 2.70 - 0.8 mm。壳部损毁的位置在 NAc 腹内侧部, 损毁范围大约在前凶前 2.50 - 0.50 mm (见图 1)。有 1 例壳部及 1 例核部损毁大鼠因损毁范围过大被剔除。

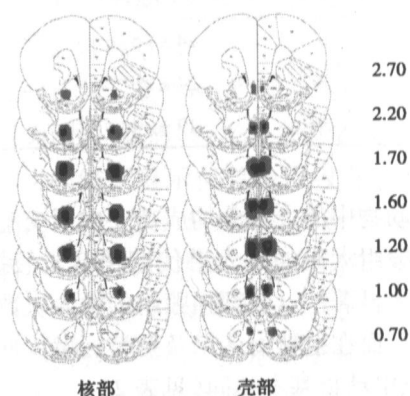


图 1 伏核核部及壳部损毁范围示意图

2.2 吗啡 CPP实验结果

假损毁组及壳损毁组各有 1 例大鼠在手术时因麻醉过深而死亡。鉴定损毁范围时,因损毁范围过

大而剔除 1 例壳部损毁及 1 例核部损毁组动物。因此吗啡 CPP 实验部分最终所剩例数为:假损毁组  $n = 11$ , 壳部损毁组  $n = 10$ , 核部损毁组  $n = 11$ 。

表 1 各组大鼠条件性位置偏爱效应 ( $\bar{x} \pm s$ )

测试阶段	停留时间 (s)					
	假损毁组 ( $n = 11$ )		壳部损毁组 ( $n = 10$ )		核部损毁组 ( $n = 11$ )	
	盐水侧	吗啡侧	盐水侧	吗啡侧	盐水侧	吗啡侧
预测试 (实验 d0)	311 $\pm$ 50	308 $\pm$ 44	29 $\pm$ 55	280 $\pm$ 37	347 $\pm$ 42	344 $\pm$ 35
测试 (实验 d5)	232 $\pm$ 58	355 $\pm$ 31 <sup>**</sup>	26 $\pm$ 64	354 $\pm$ 62 <sup>**</sup>	259 $\pm$ 53	379 $\pm$ 53 <sup>**</sup>
第一次再测试 (实验 d12)	254 $\pm$ 51	367 $\pm$ 89 <sup>**</sup>	31 $\pm$ 49	320 $\pm$ 64	318 $\pm$ 74	332 $\pm$ 48
第二次再测试 (实验 d15)	229 $\pm$ 72	317 $\pm$ 79 <sup>*</sup>	31 $\pm$ 39	354 $\pm$ 73	309 $\pm$ 94	330 $\pm$ 55
再暴露后测试 (实验 d18)	292 $\pm$ 90	388 $\pm$ 104 <sup>*</sup>	29 $\pm$ 47	37 $\pm$ 52 <sup>*</sup>	348 $\pm$ 61	351 $\pm$ 75

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , 与盐水伴药侧停留时间比较

2.2.1 假损毁组

假损毁组大鼠 d0 预测试时对 CPP 两侧箱无偏爱,经过 4 d 的条件化训练后, d5 测试时大鼠对吗啡伴药侧有显著性偏好,表明吗啡 CPP 模型成功建立。d6 接受 NAc 假损毁手术,术后 7 d 内大鼠已完全恢复,此时 (即 d12) 再次测试时,大鼠仍对吗啡伴药侧表现出明显的偏好,且 d15 第二次再测试时此种偏好仍在。d18 时,给予大鼠小剂量吗啡 ( $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip), 此时本组动物仍表达了对吗啡伴药侧的偏好 (见表 1)。

2.2.2 壳部损毁组

成功训成吗啡 CPP 后,本组大鼠接受 NAc 壳部损毁手术。术后两次测试大鼠均不表达对吗啡伴药侧的偏好。但 d18 给予吗啡后再测试时,此组动物

再次对吗啡伴药侧表达出明显的偏好,即 NAc 壳部损毁不影响吗啡 CPP 的重建 (见表 1)。

2.2.3 核部损毁组

核部损毁组前四次测试的结果同壳部损毁组相似,但 d18 给予小剂量吗啡后进行第五次测试时,却未表达出对任何箱的偏好 (见表 1),说明 NAc 核部损毁不仅抑制了啡 CPP 的表达,而且阻断了啡 CPP 的重建。

2.3 性功能检测

在性行为实验部分,各损毁组皆有 2 例动物在 15 min 内未完成一次插入而被剔除,此部分实验最终例数为:假损毁组  $n = 9$ , 壳部损毁组  $n = 8$ , 核部损毁组  $n = 9$ 。

表 2 各组大鼠性功能测试指标

组别	$n$	插入次数 (次)	插入潜伏期 (s)	射精潜伏期 (s)	射精后潜伏期 (s)
假损毁	9	24 $\pm$ 5	156 $\pm$ 170	582 $\pm$ 241	316 $\pm$ 53
壳部损毁	8	24 $\pm$ 6	75 $\pm$ 64	581 $\pm$ 344	310 $\pm$ 36
核部损毁	9	19 $\pm$ 4	107 $\pm$ 89	539 $\pm$ 384	313 $\pm$ 103

三组动物中的大部分均成功完成了交配。壳部及核部损毁组大鼠的插入潜伏期稍低于假损害组,但并差异无显著性。核部损毁组的插入次数略低于其他两组。而在射精潜伏期及射精后潜伏期这两项指标上,三组动物基本相同 (见表 2)。

3 讨论

本实验用  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  吗啡训成大鼠吗啡 CPP 模型,以模拟人类对阿片类药物的精神依赖,即心理渴求 (心瘾)。大鼠吗啡 CPP 成功表达后,接受 NAc 核部或壳部损毁,待其恢复后再次测试其吗啡 CPP 表达,以模拟临床颅脑损毁手术治疗海洛因成瘾者

的方法<sup>4</sup>即希望通过损毁相关脑区来消除已形成的成瘾记忆,从而达到防止复吸的目的。

有多种因素可导致复吸,比较公认的有:药物本身、药物相关线索及应激三方面,其中药物相关线索是导致复吸最普遍的原因。在大鼠吗啡 CPP模型中, CPP箱内的环境即是一种药物相关暗示。我们实验室前期的工作已表明,用  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  吗啡建立的 CPP需要 64 d才可完全自然消退,可见在此模型中, CPP箱内环境所提供的药物相关暗示是相当有效而稳定的<sup>[12]</sup>。本实验中假损毁组在手术后的 2 次再测试时皆能表达对吗啡伴药侧的偏爱,这表明单纯开颅手术所带来的创伤对大鼠的药物渴求行为并无明显影响。

我们的结果显示, NAc壳部及核部损毁组在手术后的 2 次再测试中均未表达偏爱。这表明在本实验所使用的精神依赖模型中,壳部及核部损毁皆能抑制由药物相关暗示所引起的觅药行为。进行 CPP实验的前提是被测动物须有正常的运动能力。在本实验的 5 次测试中,三组动物在 CPP箱内的穿梭次数均无显著性差异,且各组大鼠在随后的性行为测试中均能正常交配,这表明在经历相应的损毁手术后,各组大鼠的运动能力未受损害。另外, CPP模型同学习记忆能力密切相关,有文献表明 NAc壳部损毁并不损害大鼠的空间参照学习记忆能力<sup>[13]</sup>。表明本实验的结果是可靠的。

那么上述的结果是不是说明 NAc壳部或核部损毁真的达到了消除所谓成瘾记忆的目的呢?引起复吸的最常见因素除药物相关线索外,还有药物本身,且其引发觅药行为的能力远比药物相关线索要强的多。在 18 d,当给予三组动物小剂量吗啡时,假损毁组和壳损毁组再次表达出对吗啡伴药侧的偏好,而核部损毁组则仍未表达任何偏爱。这组结果表明 NAc壳部损毁组大鼠对吗啡的精神依赖,即药物奖赏性记忆并未被消除,药物本身能使其再次重燃。在自身给药模型上,有文献报道建成海洛因及可卡因自身给药的大鼠在损毁 NAc壳部后均能很快再次建成同假损毁组相同的自身给药行为<sup>[15-17]</sup>,这与我们的结果是一致的。综上, NAc壳部损毁不能抑制大鼠觅药行为的重建。

NAc核部损毁组动物不论是在药物相关暗示或是药物本身的作用下皆不能重建出先前对吗啡伴药侧的偏好,这表明 NAc核部损毁不仅能阻断大鼠觅

药行为的表达,而且可阻断其重建。对这种作用的解释有两种:第一, NAc核部损毁大鼠不能体会成瘾性药物所带来的正性强化作用;第二,破坏了大鼠将药物强化作用同环境相联合的能力。

对于第一种解释,尽管早期即有文献报道 NAc参与了阿片类药物的奖赏效应<sup>[14]</sup>,但近期有文献表明单独损毁 NAc壳部或是核部皆不影响海洛因的强化效应<sup>[15]</sup>。且在自身给药连续强化程序下, NAc核部损毁的大鼠能建成可卡因自身给药行为<sup>[17]</sup>。上述结果表明 NAc核部损毁并不影响大鼠体会到各种成瘾性药物所带来的正性强化作用,即大鼠在接受 NAc核部损毁后,在适当的自身给药模型下,仍能表现出对海洛因及可卡因的渴求。因此在本实验中, NAc核部损毁表现出的阻断吗啡 CPP重建的效应,并不是因为大鼠不能体会到吗啡的正性强化作用而实现的。

NAc核部同经典条件反射及操作式条件反射关系密切。多篇文献中皆认为大鼠 NAc核部损毁所引起的效应的原理是刺激同奖赏诱发操作行为相关机制的缺乏<sup>[5-7,16]</sup>。而吗啡 CPP模型在本质上即是一种经典的条件反射,因此即使 NAc核部损毁组的大鼠能感受到吗啡所带来的奖赏效应,但因其条件反射功能受损,并不能将药物作用同先前环境相关联起来,从而未表达出对吗啡伴药侧的偏爱。

NAc的作用广泛,其具有调控性行为的功能。相对广泛不分亚区的, NAc损毁可使大鼠的性行为前表现和性唤醒减弱<sup>[17]</sup>。但在本实验中三组大鼠中的大多数均能成功完成交配,且各组插入潜伏期及其他指标皆无显著性差别。这说明仅损毁 NAc壳部或是核部并不损害大鼠的性行为能力。提示缩小损毁范围(精确到亚区)可以避免对大鼠性功能的损伤,推测 NAc亚区,不论是核部或壳部皆能单独编码大鼠正常性行为。

调控性行为只是 NAc生理功能的一部分, NAc还具有行为调控、镇痛、参与学习记忆等其他方面的功能。本实验结果显示仅单独损毁 NAc亚区不会损害大鼠性功能,但并不表明本实验所用损毁手术也不影响 NAc的其他生理功能。仍需全面的研究来客观评价 NAc定向损毁术对大鼠正常生理功能的影响。本实验所得结果不足以作为支持将颅脑戒毒术应用于临床的理论依据。

综上,在本实验所采用的模型中,损毁 NAc核

部能抑制环境相关线索及药物本身所引发的 CPP 的重建,而壳部损毁仅能抑制由环境相关线索所诱发的 CPP 重建。结果提示:需谨慎考虑将颅脑损毁术用于临床。

#### 4 参考文献

- [1] 李超, 毛富荣. 120例吸毒者劳教三年后复吸的调查[J]. 中国药物依赖性杂志, 1999, 8(1): 42 - 43
- [2] Baunez C, Dias C, Cador M, et al. The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(4): 484 - 489
- [3] Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 695 - 703
- [4] Nestler EJ. Total recall - the memory of addiction[J]. *Science*, 2001, 292: 2266 - 2267
- [5] Helen L, Alderson, Parkinson JA. The effects of excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core or shell regions on intravenous heroin self-administration in rats[J]. *Psychopharmacology*, 2001, 153: 455 - 463
- [6] Hutcherson DM, Parkinson JA. The effects of nucleus accumbens core and shell lesions on intravenous heroin self-administration and the acquisition of drug-seeking behaviour under a second-order schedule of heroin reinforcement[J]. *Psychopharmacology*, 2001, 153: 464 - 472
- [7] Ito R, Robbins TW, Everitt BJ. Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(4): 389 - 397
- [8] Medvedev SV, Anichkov AD, Polyakov YI. Physiological mechanisms of effectiveness of bilateral stereotactic cingulotomy against strong psychological dependence in drug addicts[J]. *Hum Physiol*, 2003, 29(4): 117 - 123
- [9] Gao G, Wang X, He S, et al. Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2003, 81: 96 - 104
- [10] Agno A. Male rat sexual behavior[J]. *Brain Res Protocols*, 1997, 203 - 209
- [11] Cassaday HJ, Horsley RR, Norman C. Electrolytic lesions to nucleus accumbens core and shell have dissociable effects on conditioning to discrete and contextual cues in aversive and appetitive procedures respectively[J]. *Behav Brain Res*, 2005, 160: 222 - 235
- [12] Ma Yaoying, Chu Ningning, Guo Changyong, et al. NR2B-containing NMDA receptor is required for morphine-but not stress-induced reinstatement[J]. *Exp Neurol*, 2007, 203: 309 - 319
- [13] Thifault S, Kramarik P, Lalonde R. Effects of bilateral electrolytic lesions of the medial nucleus accumbens on exploration and spatial learning[J]. *Arch Physiol Biochem*, 1998, 106(4): 297 - 307
- [14] Dworkin SI, Guerin GF, Co C, et al. Kainic acid lesions of the nucleus accumbens selectively attenuate morphine self-administration[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1988, 30: 1051 - 1057
- [15] Alderson HL, Robbins TW, Everitt BJ. Heroin self-administration under a second-order schedule of reinforcement acquisition and maintenance of heroin-seeking behaviour in rats[J]. *Psychopharmacology*, 2000, 153: 120 - 133
- [16] Killcross B. Effects of ibotenic acid lesions of the nucleus accumbens on instrumental action[J]. *Behav Brain Res*, 1994, 65: 181 - 193
- [17] Liu YC, Sachs BD, Salamone JD. Sexual behavior in male rat after radio frequency or dopamine-depleting lesions in nucleus accumbens[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998, 60: 585 - 592

收稿日期: 2007 - 04 - 23

修回日期: 2007 - 08 - 28