

[D-Pen², D-Pen⁵]enkephalin 及 Nor-binaltorphimine 对吗啡损害小鼠自主选择能力的影响

禹志领 高桥正克¹ 金户洋¹(南京 210038, 中国药科大学; ¹ 日本长崎 852 长崎大学)

摘要 选择性 δ 阿片受体激动剂 [D-Pen², D-Pen⁵]enkephalin (DPDPE), κ 阿片受体拮抗剂 nor-binaltorphimine (N-BNI) 在测试剂量下对小鼠在 Y 形迷宫中的自主选择能力无明显影响, 但均可显著增强吗啡损害小鼠自主选择能力的作用。DPDPE 对吗啡的协同作用还可被 δ 阿片受体拮抗剂 naltrindole (NTI) 所拮抗。

关键词 吗啡; 阿片; 受体; 激动剂; 拮抗剂; 自主选择能力

Influence of DPDPE and Nor-binaltorphimine on the impairment of spontaneous alternation performance induced by morphine in mice

Yu Zhi-ling, Takahashi Masakatsu, Kaneto Hiroshi (China Pharmaceutical University, Nanjing 210038)

ABSTRACT At the tested doses, selective δ opioid receptor agonist [D-Pen², D-Pen⁵]enkephalin (DPDPE) and κ opioid receptor antagonist nor-binaltorphimine (N-BNI) themselves did not influence spontaneous alternation performance in mice in a Y-maze. However, both of them significantly potentiated morphine induced impairment of spontaneous alternation performance, and the potentiation of DPDPE on morphine effect was antagonized by a δ receptor antagonist naltrindole (NTI).

KEY WORDS morphine, [D-Pen², D-Pen⁵]enkephalin, nor-binaltorphimine, naltrindole, spontaneous alternation performance

阿片受体主要有 μ 、 δ 和 κ 三种类型。虽然一般认为三种受体在分布和功能上是相互分离和不同的, 但也有不少证据表明它们在某些作用上又可相互影响。据报道, 选择性 δ 受体激动剂 [D-Pen², D-Pen⁵]enkephalin (DPDPE) 能协同吗啡 (morphine) 增加脑电图频率和幅度^[1], 增强吗啡对大鼠膀胱收缩的抑制作用^[2], 且能增强吗啡的镇痛作用^[3]; 而 κ 受体拮抗剂 nor-binaltorphimine (N-BNI) 能促进吗啡镇痛作用的耐受性, 加剧纳络酮诱导的吗啡依赖性小鼠及大鼠体重下降^[4,5], 增强吗啡引起的活动增加作用^[5]。提示 DPDPE 及 N-BNI 在一些方面对吗啡有一定的协同作用。本文探讨 DPDPE 及 N-BNI 对吗啡损害小鼠自主选择能力的影响, 为 μ 、 δ 、 κ 受体在功能上能够相互影响提供依据。

1 材料和方法

1.1 动物: ddY 小鼠, 长崎 Ohtsubo 实验动物养殖场提供, 18~20g, 在 22±1℃ 的实验室内养至 25~30g 用于

实验。

1.2 药物: 盐酸吗啡, 大阪 Takeda 产品; DPDPE, Sigma 产品; N-BNI 及 naltrindole (NTI), Nagse H 博士赠送。各药于临用前用生理盐水配成不同浓度。DPDPE icv 给药, 其余均 ip 给药。

1.3 仪器: Y 形迷宫, 各臂长 40cm, 底宽 3.5cm, 顶部宽 10cm, 深 12cm, 三臂等角分布。

1.4 自主选择能力测定: 测试在每日上午 10 点至下午 2 点进行。吗啡、DPDPE、N-BNI 及 NTI 分别于测试前 30min, 10min, 24h 及 10min 给予。空白组给等体积生理盐水。给药后参考文献法^[6]将小鼠分别放入 Y 形迷宫中, 让其自由出入三个臂, 记录 8min 内每只小鼠进入三个臂的总次数 (N) 及顺序。以连续进入三个不同的臂为一个选择。以选择数除以 (N-2), 乘 100% 即得选择率。用选择率高低反映自主选择能力大小。如小鼠进入 A, B, C 三个臂的顺序为 ACBBAC, 那么其选择率为 2÷(6-2)×100%=50%。

1.5 统计方法:选择率以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用组间 t 检验进行显著性差异分析。

2 结 果

2.1 吗啡对小鼠自主选择能力的影响:表1可见,吗啡10mg/kg可显著降低小鼠在Y型迷宫中的自主选择能力,1及5mg/kg作用不明显。

表1 吗啡对自主选择能力的影响

组 别	剂量(mg/kg, ip)	n	选择率(%)
对照		10	63.1±9.1
吗啡	1	10	58.8±15.8
	5	9	56.3±9.9
	10	10	46.6±15.8*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表2 吗啡、DPDPE及NTI合用对自主选择能力的影响

组 别	剂 量			n	选择率(%)
	吗啡(mg/kg, ip)	DPDPE(μ g/mouse, icv)	NTI(mg/kg, ip)		
对照				13	67.3±10.0* ²
DPDPE		1		12	63.2±12.6* ¹
吗啡	5			12	61.5±9.3* ¹
吗啡+DPDPE	5	1		13	50.2±16.1
吗啡+DPDPE+NTI	5	1	2	11	65.0±16.2* ¹

注:与吗啡+DPDPE组比较,*¹ $P < 0.05$; *² $P < 0.01$

2.3 N-BNI对吗啡损害小鼠自主选择能力的影响:N-BNI 1mg/kg($n = 15$)及2mg/kg($n = 15$)组的选择率分别为63.8±12.8及62.9±13.2,与对照组64.8±8.84(见表3)相比,差异均不显著。说明N-BNI两个剂量对小鼠自主选择能力均无明显影响。但两个剂量的N-BNI与阈下剂量的吗啡合用均可非常显著地降低小鼠选择率。大剂量N-BNI与吗啡合用较单用吗啡组选择率有显著降低。

表3 吗啡与N-BNI合用对自主选择能力的影响

组 别	剂量(mg/kg, ip)		n	选择率(%)
	吗啡	N-BNI		
对照			15	64.8±8.84
吗啡	5		15	57.8±14.8
吗啡+N-BNI	5	1	13	47.2±16.2* ²
	5	2	14	44.2±15.7* ¹ , * ²

注:与对照组比较,*² $P < 0.01$;与吗啡组比较,*¹ $P < 0.05$

3 讨 论

据报道 μ 和 δ 受体在多种作用上能相互影响^[7,8]。但尚无文献报道 μ 和 δ 受体能否在调节记忆方面相互影响。我们的实验结果表明,选择性 δ 受体激动剂DPDPE能增强吗啡损害小鼠自主选择能力的作用,而

2.2 DPDPE对吗啡损害小鼠自主选择能力的影响:由表2可知,DPDPE 1 μ g/鼠对自主选择能力无明显影响,但与阈下剂量的吗啡合用可非常显著地降低小鼠自主选择能力,而这种协同作用可被NTI所对抗。虽然NTI本身(如下文所述)对自主选择能力无明显影响,且不影响吗啡损害自主选择能力的作用。说明DPDPE是通过兴奋 δ 受体而影响吗啡作用的。

吗啡10mg/kg,NTI 2mg/kg及二者合并应用的选择率分别为48.8±21.1($n = 11$),64.8±18.0($n = 10$),46.4±16.7($n = 12$)。对照组的选择率为67.3±10.0(见表2),10mg/kg吗啡组与之相比差异显著($P < 0.05$),2mg/kg NTI组与之相比差异不明显($P > 0.05$)。NTI、吗啡合用组与吗啡10mg/kg组相比差异不显著($P > 0.05$)。

这种作用能被 δ 受体拮抗剂NTI对抗,并且NTI本身不影响自主选择能力,也不影响吗啡损害自主选择能力的强度。提示 μ 和 δ 受体在调节与自主选择能力相关联的working memory(短时记忆)^[9]方面有相互作用。

资料表明, κ 受体激动剂与 μ 受体激动剂在许多方面有相反的作用,如对体温调节^[10]、M-脑啡肽在脊髓的释放^[11]、working memory^[9]等的影响。而 κ 受体拮抗剂,如前言中所述,在一些方面对 μ 受体激动剂有协同作用。本文结果, κ 受体拮抗剂N-BNI使吗啡损害小鼠自主选择能力的作用加剧,又说明 μ 和 κ 受体在调节working memory方面有相互作用。

总之,经典的 μ 受体激动剂吗啡能够损害小鼠working memory,选择性 δ 受体激动剂DPDPE和 κ 受体拮抗剂N-BNI分别通过作用于 δ 和 κ 受体而加剧吗啡的这种作用。说明 δ 和 κ 受体均能与 μ 受体相互影响而调节记忆功能。

参考文献

1 Stamidis H, Young GA. Mu-delta opioid interactions. I. The delta peptide, DPDPE, increases morphine induced EEG and EEG spectral power. Peptides, 1992, 13: 749.

- 2 Sheldon RJ, Nunan L, Porreca F. Differential modulation by [D-Pen², D-Pen⁵] enkephalin and dynorphin A-(1 - 17) of the inhibitory bladder motility effects of selected Mu agonists *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989, 249(2):462.
- 3 Porreca F, Takemori AE, Sultana M, *et al.* Modulation of Mu mediated antinociception in the mouse involves opioid delta - 2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 263(1):147.
- 4 Suzuki T, Narita M, Takahashi Y, *et al.* Effects of norbinaltorphimine on the development of analgesic tolerance to and physical dependence on morphine. *Eur J Pharmacol*, 1992, 213:91.
- 5 Narita M, Suzuki T, Misawa M, *et al.* Effects of kappa opioids on the morphine induced pharmacological actions. *Eur J Pharmacol*, 1990, 183:2328.
- 6 禹志领, 高桥正克, 金户洋. 应用小鼠在Y形迷宫中的自主选择能力测定急性及慢性东莨菪碱与吗啡对记忆的影响. *中国药科大学学报*, 1996, 27(11):680.
- 7 Traynor JR, Elliott J. δ -opioid receptor subtypes and cross talk with μ -receptors. *TIPS*, 1993, 14:84.
- 8 Rothman RB, Holaday JW, Porreca F. Allosteric coupling among opioid receptors: Evidence for an opioid receptor complex. In: Herz A, ed. *Opioid 1*, Berlin: Springer-Verlag, 1993:217 ~ 237.
- 9 Itoh J, Ukai M, Kameyama T. Dynorphin A-(1 - 13) potently improves the impairment of spontaneous alternation performance induced by the μ -selective opioid receptor agonist DAMGO in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 269:15.
- 10 Cavicchini E, Spampinato S, Ferri S. Gi proteins and calcium in dynorphin-induced hypothermia and behaviour. *Eur J Pharmacol*, 1990, 180:357.
- 11 Collin E, Bourgoin S, Ferhat L, *et al.* κ -opioid receptor stimulation abolishes μ -but not δ - mediated inhibitory control of spinal met-enkephalin release. *Neurosci Lett*, 1992, 134:238.

收稿日期:1997-06-23