

文章编号: 1674-7054(2021)03-0363-06



不同给药时间间隔对吗啡诱导小鼠 条件性位置偏爱模型的影响

熊剑, 油坤, 长孙东亭, 李晓丹, 罗素兰

(海南大学热带生物资源教育部重点实验室/海口市海洋药物重点实验室, 海口 570228)

摘要: 为比较不同给药时间间隔下, 同等剂量的吗啡诱导条件性位置偏爱(CPP)模型的差异, 为后续抗吗啡依赖药物的筛选奠定基础, 本研究建立了不同时间间隔的吗啡诱导 CPP 模型, (1)吗啡组(24 h): 连续 4 d 皮下注射, 上午注射吗啡($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 下午注射生理盐水, 吗啡给药间隔 24 h, 建立 CPP 模型; (2)吗啡组(48 h): 连续 8 d 皮下注射, 1、3、5、7 d 注射吗啡($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 2、4、6、8 d 注射生理盐水, 吗啡给药间隔 48 h, 建立 CPP 模型。测定造模前后小鼠在伴药箱的停留时间\造模后 CPP 得分及 CPP 模型维持时间。结果表明, 吗啡给药时间间隔 24 h 和 48 h 均能显著增加小鼠在伴药箱内的停留时间, 造模后 CPP 得分明显增加, 吗啡组(24 h)小鼠 CPP 模型能持续 5 d, 而吗啡组(48 h)小鼠 CPP 模型能持续 15 d。短期内给药时间间隔不影响 CPP 模型的形成, 与吗啡组(24 h)进行长期对比, 给药时间间隔为 48 h 时, CPP 模型维持时间更长、不易消退。

关键词: 给药时间间隔; 吗啡; 小鼠条件性位置偏爱模型; 维持时间

中图分类号: R 969.3 **文献标志码:** A

引用格式: 熊剑, 油坤, 长孙东亭, 等. 不同给药时间间隔对吗啡诱导小鼠条件性位置偏爱模型的影响 [J]. 热带生物学报, 2021, 12(3): 363-368. DOI: [10.15886/j.cnki.rdsxb.2021.03.013](https://doi.org/10.15886/j.cnki.rdsxb.2021.03.013)

吗啡在临床上效果良好的止痛药, 用于治疗慢性疼痛, 但是反复使用会导致成瘾, 这极大地限制了它在临床上的应用^[1]。此外, 全球因使用吗啡导致成瘾的人越来越多, 严重危害了个人身体健康和公共卫生安全^[2]。目前, 国内外研究吗啡成瘾的方法有很多, 包括条件性位置偏爱模型^[3-4]、自身给药模型^[5-6]及行为敏化模型等^[7-9]。条件性位置偏爱(CPP)模型具有周期短、操作简单的特点, 被广泛用于研究药物成瘾, 是研究药物滥用的经典动物模型。运用巴普洛夫反射原理, 通过小鼠在伴药箱停留的时间多少, 来反映小鼠对滥用药物的渴求程度, 也是一种经典的筛选抗成瘾药物的动物模型^[10]。CPP 模型的建立有很多影响因素, 如给药方法(增量法、恒量法)、恒量法中的吗啡浓度(5 、 10 、 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[11-13]、吗啡注射次数(3、4、6次)^[14-15]、给药方式(皮下注射, 腹腔注射)^[16-17]、给药时程间(6、8、10 d)、训练时间(30、40、50 min)的选择; CPP 箱体个数的差异(三箱式、两箱式); CPP 箱体环境的差异(箱壁颜色、箱底纹理)及动物种类(小鼠种类、大鼠种类)^[18]等都会影响 CPP 模型建立的效果。在恒量吗啡给药中, 不同研究存在吗啡给药时间间隔上的差异^[19-20], 主要有 24、48 h, 目前这两种方法间的差异尚未见报道。本研究针对不同给药时间间隔对吗啡诱导小鼠 CPP 模型的影响, 比较建立模型前后小鼠在各箱的停留时间和 CPP 模型的消退情况, 对吗啡诱导 CPP 模型进行综合评价, 为后续抗吗啡成瘾药物的筛选提供整体动物模型。

收稿日期: 2021-01-28

修回日期: 2021-05-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(41966003), 海南省自然科学基金项目(219QN150)

第一作者: 熊剑(1996-), 男, 海南大学生命科学与药学院 2018 级硕士研究生. E-mail: xj121968669@163.com

通信作者: 李晓丹(1990-), 女, 实验师. 研究方向: 海洋药物. E-mail: lixiaodan816@163.com; 罗素兰(1969-), 女, 教授, 博士生导师. 研究方向: 海洋药物. E-mail: lusulan2003@163.com

1 材料与方法

1.1 实验动物和药物 本实验动物为 C57BL/6J 小鼠, 6 周龄, 雄性, 购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司【许可证号: SCXK(湘)2016—0002】, 在标准环境(8:00—20:00 明暗交替)下分笼饲养, 每笼 6 只, 让小鼠任意取食水和食物。实验开始前, 给小鼠 1 周的时间适应实验室环境。实验随机分为 4 组, 分别为生理盐水组(24 h), 生理盐水组(48 h), 吗啡组(24 h)和吗啡组(48 h), 每组 12 只小鼠。硫酸吗啡由中国药品生物制品检定所提供(批号 171201-200521)。

1.2 实验仪器 条件性位置偏爱箱(Anilab 浙江宁波): 是三箱式条件性位置偏爱箱, 分为两侧箱和中间箱。两侧箱大小相等(长×宽×高=17.38 cm×13.5 cm×15 cm), 左侧箱为白箱, 有白色的箱壁和圆孔地板, 右侧箱为黑箱, 有黑色的箱壁和栅栏样地板。中间箱为连通箱, 大小为(9.8 cm×13.5 cm×15 cm)。透明有机玻璃挡板可以放在中间箱中, 将小鼠限制在相应的箱体里面。箱体上方有摄像头, 用于记录实验期间小鼠的运动情况。偏爱箱放置于小型的隔音室里, 避免声音对实验的干扰。

1.3 CPP 模型的建立

1.3.1 基础值期 基础值指造模前小鼠在伴药箱停留的时间。基础值期前一天捉拿小鼠, 用针头轻轻摩擦小鼠颈背部皮肤, 消除小鼠在皮下注射过程中产生的恐惧情绪。在基础值期, 将小鼠头朝同一方向放入中间箱后, 让小鼠自由地在 3 个箱体中穿梭, 记录小鼠 15 min 内在每个箱体里停留的时间, 每天 1 次, 共 3 d, 取后 2 d 的平均值作为基础值, 选取左右 2 箱中时间较少的箱体为伴药箱, 另一侧箱体为非伴药箱, 筛除对于特定箱体存在自然偏爱的小鼠(在某一箱体的时间大于 540)。

1.3.2 造模期 用透明玻璃挡板封闭中间箱, 使小鼠只能在特定的箱体里活动。吗啡组(24 h)小鼠, 上午 8:30 注射吗啡(5 mg·kg⁻¹)后立刻放入伴药箱 40 min, 下午 2:30 注射生理盐水后放入非伴药箱 40 min, 每天 2 次注射, 连续给药 4 d。吗啡组(48 h)小鼠, 上午 8:30 给药, 1、3、5、7 d 给吗啡(5 mg·kg⁻¹), 2、4、6、8 d 给生理盐水, 每天注射 1 次, 连续给药 8 d。生理盐水组(24 h)和生理盐水组(48 h)操作与时间间隔相同的吗啡组的操作相同, 将吗啡换为生理盐水。

1.3.3 表达期 造模期结束后, 第二天将小鼠放入中间箱, 让其自由穿梭 15 min, 记录各组小鼠在伴药箱停留的时间, 计算 CPP 得分, 观察各组对伴药箱的偏好情况。CPP 得分(CPP scores)=CPP 造模后在伴药箱停留的时间-造模前在伴药箱停留的时间。

1.3.4 消退期 筛选造模成功的小鼠进行消退, 观察 CPP 模型的持续时间, 采用半训练消退的方式检测, 让小鼠每天在条件性位置偏爱箱中自由穿梭 15 min, 观察小鼠在伴药箱停留的时间, 直到小鼠在伴药箱的停留时间与基础值相差不超过 20%。

1.4 数据统计分析 使用 GraphPad Prism 5 软件进行数据的统计分析, 数据结果通过平均值±标准误(Mean±SEM)表示, 根据实际数据采用单因素方差分析(one-way ANOVA), Dunnett's Multiple Comparison Test 检验分析或双因素方差分析(two-way ANOVA), Bonferroni post tests 检验分析, $P < 0.05$ 为显著性差异。

2 结果与分析

2.1 不同给药时间间隔对 CPP 模型建立的影响 CPP 造模前后小鼠在伴药箱停留时间见表 1, 结果表明, 造模前各组小鼠在伴药箱停留时间无明显差异, 经多次皮下注射吗啡后, 与生理盐水组(24 h)相比, 吗啡组(24 h)小鼠在伴药箱的时间极显著增加($P < 0.001$); 与生理盐水组(48 h)相比, 吗啡组(48 h)小鼠在伴药箱的时间也极显著增加($P < 0.001$)。计算 CPP 得分, 结果见图 1。通过单因素方差分析, 与生理盐水组相比, 吗啡组 24 h 和 48 h 组的 CPP 得分均明显增加, 但二者之间无显著性差异, 两种方法都能成功建立 CPP 模型。

2.2 不同给药时间间隔对 CPP 模型消退的影响 CPP 表达期以后第 2 天进行消退训练, 比较 2 种给药时间间隔建立 CPP 模型后的维持情况。每天进行 1 次 15 min 的测试。结果(图 2)表明, 前 3 d 内, 两组

表 1 不同给药时间间隔对 CPP 模型建立的影响

Tab. 1 The effect of intervals of drug administration on establishment of conditioned place preference (CPP) model

给药时间间隔 Interval of drug administration/h	组别 Treatment group	造模前伴药箱时间/s Time spent in drug paired compartment prior to model establishment	造模后伴药箱时间/s Time spent in drug paired compartment after model establishment	CPP 得分 CPP score
24	生理盐水组	274.26 ± 17.01	287.35 ± 25.03	13.09 ± 16.63
	吗啡组	260.45 ± 14.05	452.29 ± 22.52***	191.85 ± 23.08***
48	生理盐水组	278.87 ± 20.70	292.48 ± 17.17	13.61 ± 8.18
	吗啡组	285.49 ± 12.04	462.47 ± 21.51###	176.98 ± 17.89###

注: ***代表与生理盐水组(24 h)相比较具有极显著差异, $P < 0.001$; ###代表与生理盐水组(48 h)相比较具有极显著差异, $P < 0.001$ 。

Note: *** indicates highly significant difference at $P < 0.001$ as against the saline group (24 h); ### indicates highly significant difference at $P < 0.001$ as compared to the saline group (48 h).

小鼠在伴药箱的停留时间差别不大, 说明短期(3 d)内时间间隔为 24 h 和 48 h 时建立的 CPP 模型无差别; 从第 4 天开始, 吗啡组(24 h)小鼠在伴药箱停留的时间开始变小, 出现消退情况(伴药箱时间与基础值的差值为基础值的 20% 以内), 6 ~ 10 d 时, 消退情况较多, 但消退情况不稳定(前天消退, 后天又恢复)到 10 d 时大部分小鼠(8/12, 约 66%)消退且稳定, 而吗啡组(48 h)小鼠在伴药箱的时间一直维持在 440 s 左右, 10 d 时, 只有少部分(3/12, 约 25%)小鼠的 CPP 恢复至基础值左右, 在 6 d 和 10 d 时, 伴药箱的时间显著高于吗啡组(24 h)的时间 ($F_{(9, 220)} = 7.23$; 6 d, $t = 3.000$, $P < 0.05$; 10 d, $t = 2.947$, $P < 0.05$), 这表明给药间隔时间为 24 h 建立的 CPP 模型维持时间短、易被消退; 对吗啡组(48 h)小鼠继续测试 7 d, 结果见图 3。从图 3 可见, 吗啡组(48 h)在 11 ~ 13 d 时伴药箱内停留依然保持较

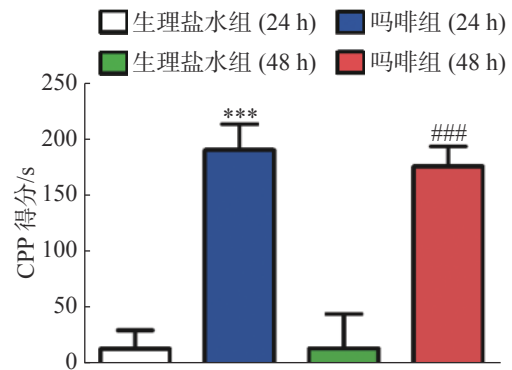


图 1 不同给药时间间隔对 CPP 得分的影响

***代表与生理盐水组(24 h)相比较具有极显著差异, $P < 0.001$; ###代表与生理盐水组(48 h)相比较具有极显著差异, $P < 0.001$ 。

Fig. 1 The effect of different intervals of drug administration on CPP score

*** indicates highly significant difference at $P < 0.001$ as against the saline group (24 h); ### indicates highly significant difference at $P < 0.001$ as compared to the saline group (48 h).

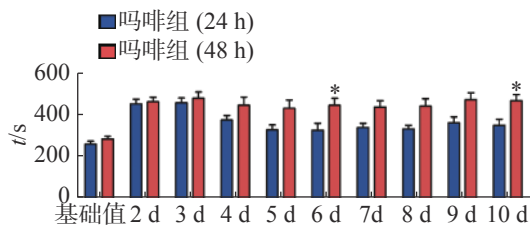


图 2 不同给药时间间隔对 CPP 模型消退的影响

*代表与吗啡组(24 h)相比较具有显著性差异, $P < 0.05$ 。

Fig. 2 The effect of intervals of drug administration on the extinction of the mouse CPP

* indicates highly significant difference at $P < 0.05$ as against the morphine groups (24 h).

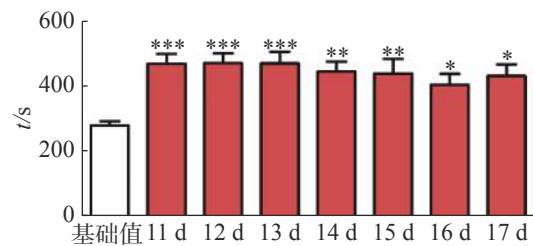


图 3 11 ~ 17 d 内吗啡组(48 h)的消退情况

代表与基础值相比较具有极显著性差异, 且 $* = P < 0.05$, $** = P < 0.01$, $ = P < 0.001$ 。

Fig. 3 The extinction of mouse preference behavior in the morphine group (48 h) in 11-17 days

*** indicates highly significant difference as against the preconditioned preference baseline: * at $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$.

高水平,与基础值相比具有极显著差异($P < 0.001$),在第14天时出现消退情况,到第16天后部分(5/12, 42%)小鼠被消退,所以吗啡给药间隔48 h建立的CPP模型可以维持15 d。

3 讨论

本研究探究了不同给药时间间隔(24、48 h)对 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 吗啡在C57BL/6J小鼠上建立CPP模型的影响。结果表明, $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的吗啡能诱导CPP模型的建立,与文献[21]结果一致,吗啡给药间隔24 h建立的CPP模型与给药间隔48 h的相比,在3 d内伴药箱时间无明显变化,说明2种方法均能建立稳定的CPP模型。复吸是研究药物依赖的一个重要方面,而消退过程是复吸的前提,因此本研究也评估了CPP模型的消退,为后续吗啡成瘾中滥用药物的复吸(复发)研究奠定基础。CPP的消退是让小鼠反复的进入伴药箱(环境刺激)而不给予滥用药物(条件刺激),从而让小鼠对伴药箱的偏爱逐步消退的过程。本研究采用半训练消退的方法^[22],每天将小鼠放入CPP箱中15 min,让其自由穿梭,连续9 d。结果表明,吗啡给药间隔24 h的CPP模型可以维持5 d,在10 d时大部分(8/12,约66%)小鼠已经稳定消退到基础值水平,而吗啡给药间隔48 h的CPP模型可以维持15 d,在第10天时仅少量(3/12,约25%)小鼠消退,在第16天时部分(5/12,42%)小鼠消退。所以给药间隔48 h的CPP模型维持时间更久,不容易被消退。这与前人研究报告的同剂量下增加给药时间间隔能有效提高吗啡诱导CPP模型稳定性的结果一致^[23]。

吗啡诱导的条件性位置偏爱形成以后,动物会产生心理渴求和强制性觅药行为,这种觅药行为的形成与药物奖赏,突触信号转导,神经可塑性以及与药物依赖相关的畸形记忆息息相关。目前研究较多的是奖赏通路和神经突触的可塑性变化,奖赏通路涉及多个脑区(中脑腹侧被盖区、伏隔核、海马、前额叶皮质)的神经递质(谷氨酸、多巴胺、5-羟色胺、 γ -氨基丁酸等)转运^[24-26],其中主要是中脑腹侧被盖区到伏隔核的多巴胺投射通路。突触可塑性变化,表现为脑内突触树突分支树突棘密度的变化,突触间信息传输出现长时程增强(long term potential, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)效应^[27],前者涉及NMDA和mGluR受体激活,钙调蛋白激酶II(CaMK II)和一氧化氮合酶(nNOS)激活^[28],引起细胞级联反应^[29],调控基因表达^[30],后者与炎症因子和神经元细胞的凋亡^[31],两者一起参与吗啡成瘾的病理过程。给药时间间隔对可塑性的影响尚未见报道,给药时间间隔可能也会影响上述通路而参与CPP模型的建立。

综上所述,在吗啡诱导的条件性位置偏爱中,在短期实验内,两种方法CPP模型建立效果基本一致,给药的时间间隔越长,建立的CPP模型越稳定。在第4天吗啡给药,给药时间间隔为24 h时,经过10 d的半训练消退,CPP模型会大部分消退。如果为了研究药物对复吸情况的影响,建议选择时间间隔为24 h,因为该方法建立的CPP模型消退快,在第10天时部分小鼠已经完成消退。在第8天吗啡给药,给药时间间隔为48 h时,CPP可以维持15 d。如果实验为了研究药物对CPP模型消退的影响,则应选择间隔48 h,这样不容易出现因实验中测试次数过多而被消退的情况。

参考文献:

- [1] SCHUCHAT A, HOURY D, GUY G. New data on opioid use and prescribing in the United States [J]. *Jama*, 2017, 318(5): 425 - 426.
- [2] WILKERSON R G, KIM H K, WINDSOR T A, et al. The opioid epidemic in the United States [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2016, 34(2): e1 - e23.
- [3] WRIGHT V L, GEORGIU P, BAILEY A, et al. Inhibition of alpha7 nicotinic receptors in the ventral hippocampus selectively attenuates reinstatement of morphine-conditioned place preference and associated changes in AMPA receptor binding [J]. *Addict Biol*, 2019, 24(4): 590 - 603.
- [4] RIBEIRO DCB, AGUILAR M A, MANZANEDO C, et al. Effects of NMDA receptor antagonists (MK-801 and memantine) on the acquisition of morphine-induced conditioned place preference in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28(6): 1035 - 1043.
- [5] YOON S S, KIM H, CHOI K H, et al. Acupuncture suppresses morphine self-administration through the GABA receptors [J]. *Brain Res Bull*, 2010, 81(6): 625 - 630.

- [6] GARCÍA-LECUMBERRI C, TORRES I, MARTÍN S S, et al. Strain differences in the dose-response relationship for morphine self-administration and impulsive choice between Lewis and Fischer 344 rats [J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(6): 783 – 791.
- [7] BULIN S E, MENDOZA M L, RICHARDSON D R, et al. Dentate gyrus neurogenesis ablation via cranial irradiation enhances morphine self-administration and locomotor sensitization [J]. *Addict Biol*, 2018, 23(2): 665 – 675.
- [8] BABBINI M, DAVIS W M. Time-dose relationships for locomotor activity effects of morphine after acute or repeated treatment [J]. *Br J Pharmacol*, 1972, 46(2): 213 – 224.
- [9] SAHRAEI H, FAGHIIH-MONZAVI Z, FATEMI S M, et al. Effects of *Papaver rhoeas* extract on the acquisition and expression of morphine-induced behavioral sensitization in mice [J]. *Phytother Res*, 2006, 20(9): 737 – 741.
- [10] MORÓN J A, GULLAPALLI S, TAYLOR C, et al. Modulation of opiate-related signaling molecules in morphine-dependent conditioned behavior: conditioned place preference to morphine induces CREB phosphorylation [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(4): 955 – 966.
- [11] TABAEIZADEH M, MOTIEI-LANGROUDI R, MIRBAHA H, et al. The differential effects of OX1R and OX2R selective antagonists on morphine conditioned place preference in naïve versus morphine-dependent mice [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 237: 41 – 48.
- [12] 黄兆奎, 石振金, 吴亚梅, 等. 甲基苯丙胺不同给药时程及天麻素的干预对建立大鼠条件性位置偏爱模型的影响[J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(3): 1 – 5.
- [13] 彭菊, 刘伟, 罗超华, 等. 吗啡诱导的斑马鱼条件性位置偏爱模型的研究[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(11): 1614 – 1617.
- [14] FENG B, XING J H, JIA D, et al. Blocking $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors inhibits the reinstatement of morphine-induced CPP by drug priming in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 220(1): 100 – 105.
- [15] REZAYOF A, NAZARI-SERENJEH F, ZARRINDAST M R, et al. Morphine-induced place preference: involvement of cholinergic receptors of the ventral tegmental area [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 562(1-2): 92 – 102.
- [16] MALEKI S A, SAMINI M, BABAPOUR V, et al. Potentiation of morphine-induced conditioned place preference with concurrent use of amantadine and fluvoxamine by the intraperitoneal and intracerebroventricular injection in rat [J]. *Behav Brain Res*, 2008, 190(2): 189 – 192.
- [17] SAHRAEI H, BARZEGARI A A, SHAMS J, et al. Theophylline inhibits tolerance and sensitization induced by morphine: a conditioned place preference paradigm study in female mice [J]. *Behav Pharmacol*, 2006, 17(7): 621 – 628.
- [18] ORSINI C, BONITO-OLIVA A, CONVERSI D, et al. Susceptibility to conditioned place preference induced by addictive drugs in mice of the C57BL/6 and DBA/2 inbred strains [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, 181(2): 327 – 336.
- [19] GUO N, ZHANG X, HUANG M, et al. Geranylgeranylacetone blocks the reinstatement of morphine-conditioned place preference [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 143: 63 – 70.
- [20] LI C, STAUB D R, KIRBY L G. Role of GABAA receptors in dorsal raphe nucleus in stress-induced reinstatement of morphine-conditioned place preference in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 230(4): 537 – 545.
- [21] GIRARDI B A, FABBRIN S, WENDEL A L, et al. Spermidine, a positive modulator of the NMDA receptor, facilitates extinction and prevents the reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237(3): 681 – 693.
- [22] MATTIOLI L, TITOMANLIO F, PERFUMI M. Effects of a *Rhodiola rosea* L. extract on the acquisition, expression, extinction, and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 221(2): 183 – 193.
- [23] 梁建辉, 景丽, 罗娟, 等. 单针吗啡诱导小鼠行为敏化新的神经生物学机制[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2011, 20(4): 292 – 300.
- [24] 李俊旭, 陈素清, 邓艳萍, 等. 5-羟色胺酸对吗啡诱导小鼠行为敏化的影响[J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2008(1): 1 – 5.
- [25] 李俊旭, 张旗, 梁建辉. 丙戊酸钠对吗啡诱导小鼠行为敏化的影响[C]//中国毒理学会药物依赖性毒理专业委员会、中英性病/艾滋病防治合作项目办公室. 第七届全国药物依赖性学术会议论文摘要汇编. 中国毒理学会药物依赖性毒理专业委员会、中英性病/艾滋病防治合作项目办公室: 中国毒理学会, 2003: 39.
- [26] 彭菊. 吗啡诱导的斑马鱼条件性位置偏爱模型的建立及中药的干预机制[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [27] YANG Y, ZHENG X, WANG Y, et al. Stress enables synaptic depression in CA1 synapses by acute and chronic morphine: possible mechanisms for corticosterone on opiate addiction [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(10): 2412 – 2420.
- [28] 李鹏飞. 芋螺毒素类似物拮抗吗啡诱导小鼠条件性位置偏爱及调节 nNOS 表达的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [29] 边佳明, 吴宁, 李锦. 吗啡诱导的大鼠条件性位置偏爱模型中关键脑区 PEBP 及 ERK 活性的变化[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(4): 542 – 546.

- [30] 沈亚君. 两种芋螺毒素类似物抑制吗啡诱导小鼠条件性位置偏爱及 nNOS 表达的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [31] 陈琳, 尹德领, 张岫美. Toll 样受体在吗啡诱导小鼠中枢神经系统细胞凋亡中的作用及机制[C]//中国药理学会心血管药理专业委员会. 第十届全国心血管药理学术会议暨 2010(重庆)国际心血管疾病与药物高峰论坛论文集. 中国药理学会心血管药理专业委员会: 中国药理学会, 2010: 170 - 171.

Effect of Intervals of Drug Administration on Morphine-induced Conditioned Place Preference Models in Mice

XIONG Jian, YOU Shen, ZHANGSUN Dongting, LI Xiaodan, LUO Sulan

(Key Laboratory of Tropical Biological Resources, Ministry of Education; Haikou Key Lab for Marine Drugs, Hainan University, Haikou, Hainan 570228, China)

Abstract: To compare the difference of the morphine-induced conditioned place preference (CPP) models with the same dose of morphine under different time intervals of drug administration, morphine morphine-induced CPP models were established to provide a reference for screening anti-morphine addiction drug. Morphine groups (24 s) and (48 h) and saline groups (24 h) and (48 h) were designed in this experiment. The morphine group (24 h) received a subcutaneous injection for 4 consecutive days, and the mice were injected with morphine at the dose of $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in the morning, and with saline in the afternoon. The interval of morphine administration in this group was 24 hours. In the morphine group (48 h) subcutaneous injections were given to mice for 8 consecutive days, and the mice were injected with morphine at $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ at days 1, 3, 5 and 7, and with saline at days 2, 4, 6 and 8. Morphine was administered at an interval of 48 hours in this group. The saline groups (24 h) and (48 h) were given subcutaneous injection but only with saline. CPP models for the morphine groups were then established. The time spent in drug-paired compartments was recorded to explore the establishment and maintenance of the CPP models for the morphine groups, and CPP scores were also calculated. The results showed that morphine significantly increased the time spent in the drug-paired compartments and the CPP scores when administered to the mice at respective intervals of 24 hours and 48 hours. The mouse CPP model of the mice lasted for 5 days in the morphine group (24 h) and for 15 days in the morphine group (48 h). It is concluded that the time interval of drug administration did not affect the establishment of the CPP model in a short term and that the mouse CPP model lasted longer with a delay in the extinction of the mouse CPP in the morphine group (48 h) than in the morphine group (24 h) in a long term.

Keywords: drug administration interval; morphine; conditioned place preference model in mouse; duration of time spent

(责任编辑:李家堂 责任编辑:钟云芳)