

咖啡因和可口可乐对大、小鼠的急性行为学效应 (二)

——对大鼠多次性训练主动和被动回避性行为的影响

杨 迎 戴 寅 张均田* 徐晋康

(卫生部食品卫生监督检验所)

摘要: 采用多次性训练主动和被动回避反应, 观察了咖啡因和可口可乐对大鼠两种学习过程的影响, 结果表明受试物不影响大鼠操作式条件反射, 对四批不同年龄大鼠穿梭箱回避反应则有不同程度的记忆促进作用, 尤以老年鼠明显。

关键词: 咖啡因; 可口可乐; 穿梭箱回避; 操作式条件反射。

为进一步了解咖啡因和可口可乐对大鼠的急性行为学效应, 我们采用全部自动化操作的穿梭箱和操作式条件反射仪观察了其对数批大鼠多次性训练主动和被动回避性行为的影响, 并试图发现作用的年龄差异。

材料和方法

大鼠操作式条件反射实验

中国医科院动物中心提供 Wistar 雌性大鼠 29 只, 2—3 月龄, 体重 $220 \pm 40\text{g}$, 动物按体重随机分为水对照组、 25mg/kg 咖啡因组和 2.5 、 25 、 50mg/kg 可口可乐组 (以其中咖啡因含量表示)。各组动物喂养条件、光照条件相同, 均为自由饮水和进食。实验开始前在实验室喂养一周以适应室内环境。每天实验前一小时按动物体重经口灌入上述受试物。

仪器由北京师范大学无线电系生产。实验装置为五个 $20 \times 20 \times 30\text{cm}$ 的条件反射箱, 四周及顶部均由不透明的黑色塑料板制成, 箱底有不锈钢条可供电击。一侧内壁装有杆杠一个, 上方有信号灯作为条件刺激信号。此为全自动化实验设备, 包括反射箱、自动记录仪和电子控制 (紫金 I 电子计算机) 三部分。实验结果经计算机处理后, 可自动由数字打印输出, 或在记录仪上绘出累积描记

图, 可随意调节条件刺激、电击和训练间隔的时间。本实验条件如下: 电流 0.50mA 、条件刺激 (光信号) 10sec 、电击时间 10sec 、两次训练间隔时间 20sec 。实验时, 将大鼠放入实验箱内, 先给予条件刺激 (光信号) 10sec , 然后给 10sec 电击, 若大鼠压杆则可预防或终止一次电击, 此为大鼠的反应率。每天训练一回, 每回 25 次, 连续训练 10 回后, 动物的反应率可达 60% 以上。

实验均在上午 8 时—12 时进行, 每天实验的时间相同。

穿梭箱实验:

四批不同年龄的 Wistar 大鼠均由中国医科院动物中心提供, 除老年鼠外, 雌雄各半。幼年鼠 43 只、1.5 月龄、体重 $100 \pm 20\text{g}$ (幼 I); 另一批幼年鼠 54 只, 体重 $90 \pm 20\text{g}$ (幼 II); 成年鼠 54 只, 2—3 月龄, 体重 $200 \pm 20\text{g}$; 老年鼠 (雌性) 36 只, 19 月龄以上, 体重 $280—500\text{g}$ 。动物按体重随机分组 (剂量见表 1、表 2、表 3、表 4), 每组动物 8—10 只, 喂养及给药方式同操作式条件反射实验。

仪器为日本小原医科产业制造的一种大鼠穿梭箱。该装置由实验箱、程序控制和自动记录打印机组成, 实验箱大小为 $50 \times 16 \times 18\text{cm}$ 。箱底部格栅为可以通电的不锈钢棒,

*中国医学科学院药物研究所

源和蜂鸣音控制器, 操作为全自动化。自动记录打印机可连续自动记录动物对电刺激或条件刺激(灯光和/或蜂鸣音)的反应和潜伏期, 并打印出结果。条件刺激、电击和训练间隔的时间可随意调节。本实验条件如下: 电压100V、电流1mA、AC50HZ, 训练时, 将大鼠放入箱内任何一侧, 20sec后开始呈现灯光和蜂鸣音, 持续20sec, 后10sec同时给以电刺激, 大鼠在遭电击后即逃避, 必须跑到对侧顶端, 挡住光电管后才可中断电击, 此为被动回避反应, 在每次电击前给予条件刺激, 反复强化后, 大鼠在接受条件刺激后即跳向对侧并挡住光电管而逃避一次电击, 此即为主动回避反应, 每隔天训练一回、每回20次, 连续训练5—7回后, 动物的主动回避反应率可达80—90%以上, 根据打印结果

可分析如下指标: ①动物反应次数; ②动物主动回避时; ③动物被动回避时; ④动物主动回避率。

在停止训练5—50天内, 分2—3次测定其记忆消退情况, 测定条件除训练改为10次外其他同前。

以上实验均在隔音室内进行。

结果与讨论

从大鼠操作式条件反射实验后五回的训练成绩看(图1), 与对照组相比, 咖啡因组和可口可乐各剂量组无明显差异(P 均 >0.05) 这与Goller^[1]和Fundaro^[2]的报道比较一致, 虽然许多研究发现咖啡因使动物反应率增加^[3—6], 亦有报道使其下降^[7, 8], 说明在本实验条件下, 咖啡因和可口可乐对大鼠操作式条件反射无明显影响。

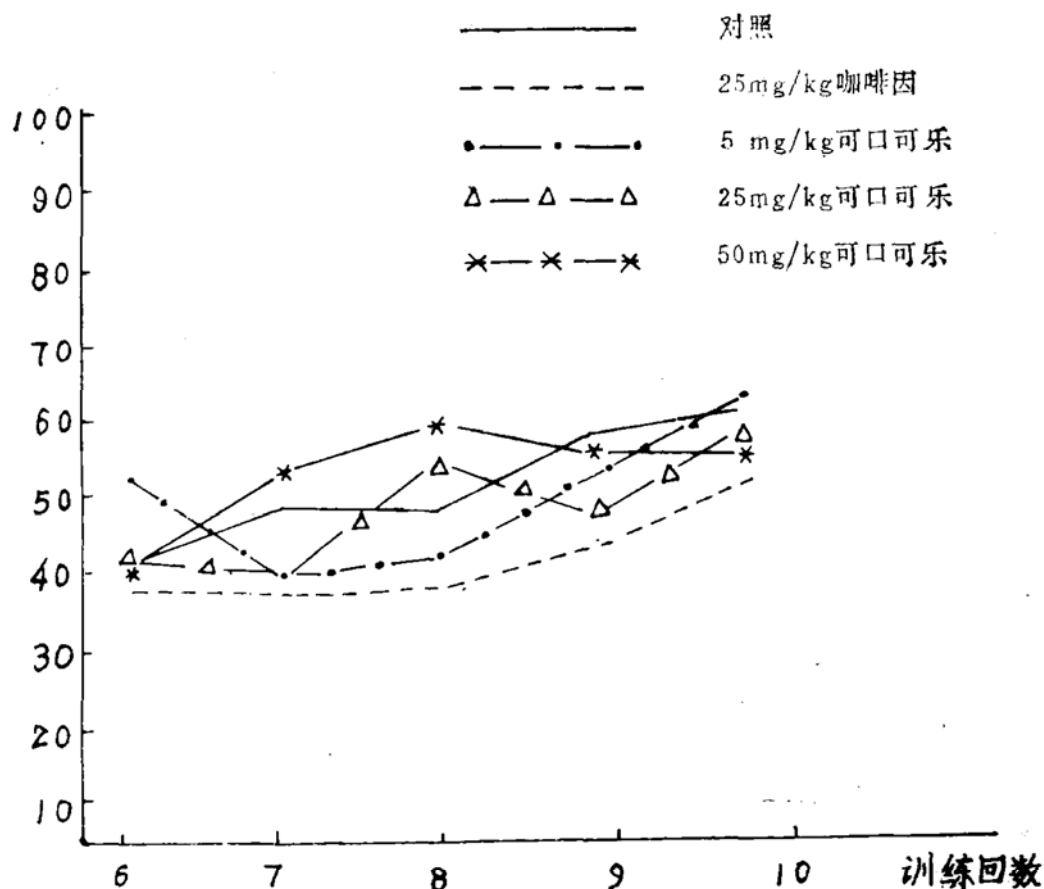


图1 咖啡因和可口可乐对成年雌性大鼠操作式条件反射的影响(后五回训练结果)

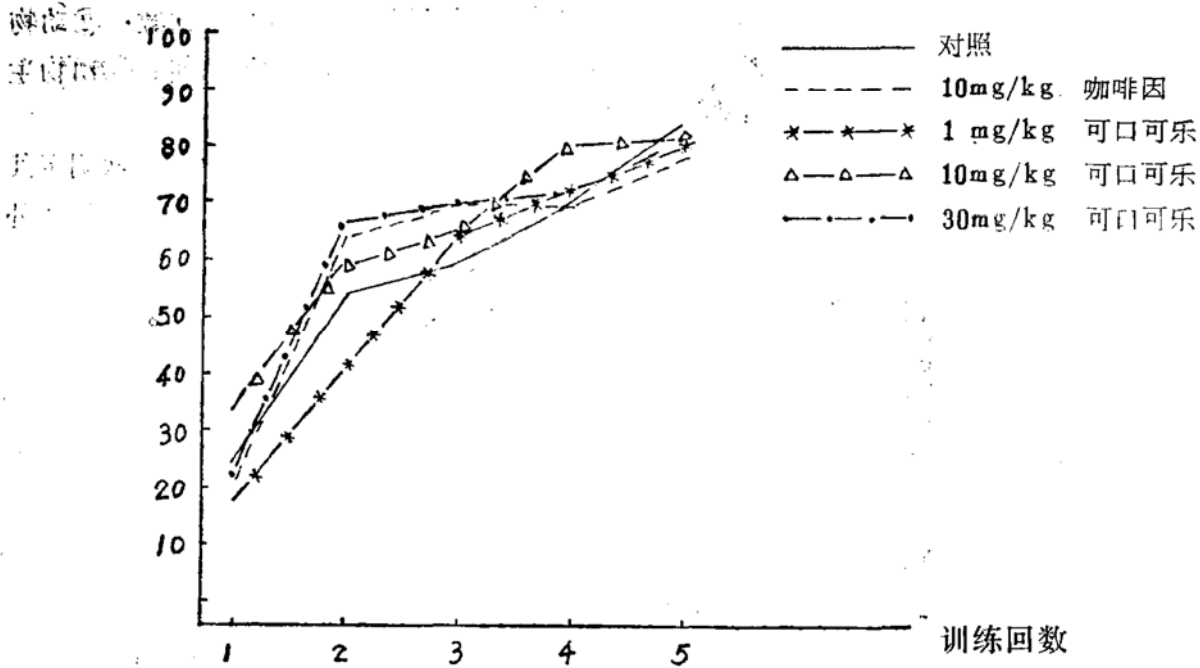


图 2 咖啡因和可口可乐对幼 (I) 大鼠多次性训练主动回避率的影响

表 1 咖啡因和可口可乐对幼 (II) 大鼠穿梭箱回避反应的影响

组 别	剂 量 (mg/kg)	反应次数	主动回避 时间(秒)	被动回避 时间(秒)	主动回避率 (%)
对 照 组	0	2.34 ± 3.58	3.98 ± 2.40	1.15 ± 3.32	83.33
咖 啡 因 组	10	2.64 ± 3.55	5.32 ± 1.85	0.82 ± 1.86	77.50
可 口 可 乐 组	1	1.13 ± 0.39	4.81 ± 2.08	1.06 ± 2.33	80.00
"	10	1.50 ± 0.33	4.91 ± 1.14	0.56 ± 1.30	81.25
"	30	1.48 ± 0.43	5.25 ± 1.08	0.34 ± 0.47	80.56

此为第五回训练的结果

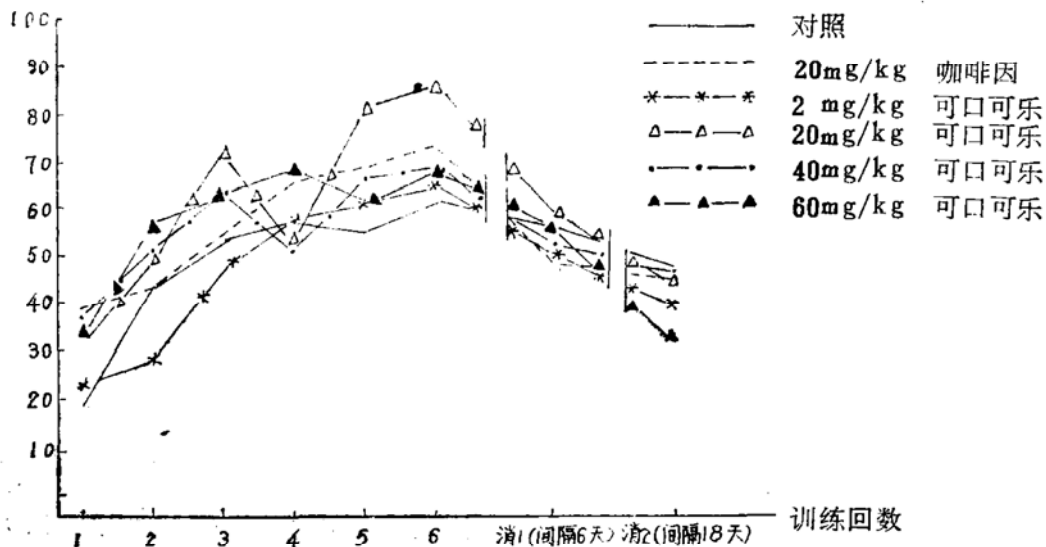


图 3 咖啡因和可口可乐对幼 (II) 大鼠多次性训练主动回避率的影响

表 2

咖啡因和可口可乐对幼(Ⅰ)大鼠穿梭箱回避反应的影响

组 别	剂 量 (mg/kg)	反应次数	主动回避 时间(秒)	被动回避 时间(秒)	主动回避率 (%)
对 照	0	1.12 ± 0.55	5.41 ± 2.42	2.13 ± 2.98	60.50
咖 啡 因	20	1.25 ± 0.38	5.10 ± 1.38	1.86 ± 2.09	73.33**
可 口 可 乐	2	1.12 ± 0.56	6.08 ± 2.64	2.50 ± 3.69	65.00
"	20	1.31 ± 0.26	4.31 ± 1.42	0.66 ± 1.08	86.11**
"	40	1.06 ± 0.32	5.30 ± 1.50	1.50 ± 2.27	68.33
"	60	1.19 ± 0.26	5.50 ± 1.35	1.50 ± 1.19	65.63

此为第六回训练的结果

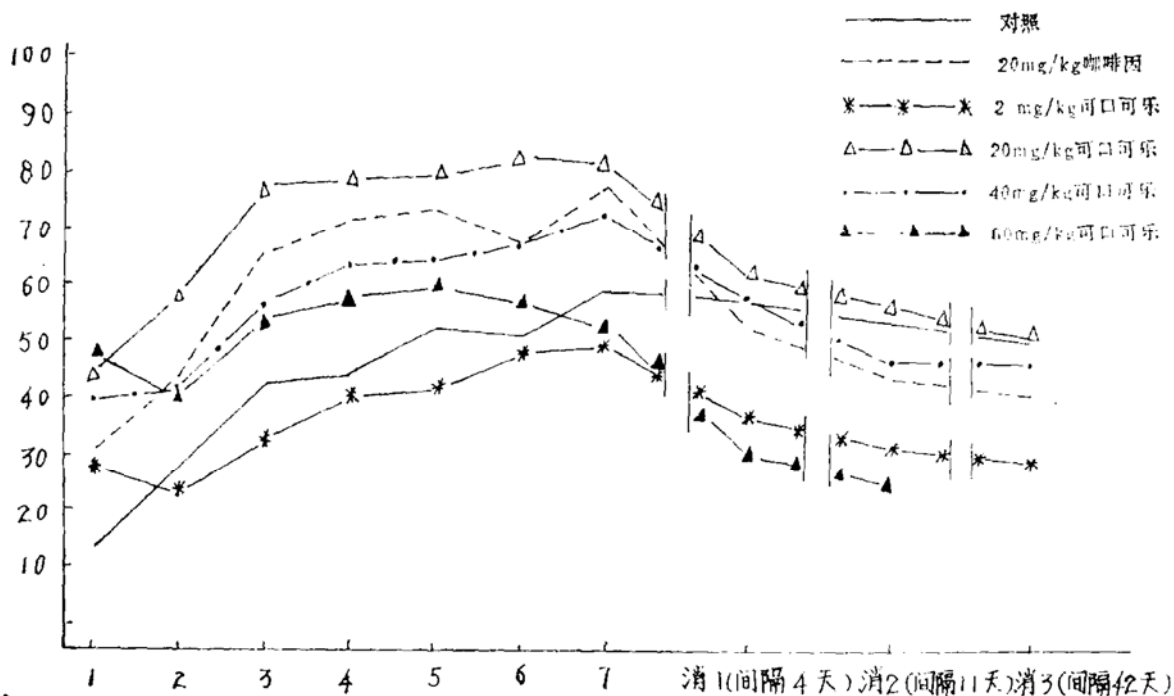
**与对照组比较 $P < 0.01$ 

图 4 咖啡因和可口可乐对成年大鼠多次性训练主动回避率的影响

表 3 咖啡因和可口可乐对成年大鼠穿梭箱回避反应的影响

组 别	剂 量 (mg/kg)	反应次数	主动回避 时间(秒)	被动回避 时间(秒)	主动回避率 (%)
对 照	0	1.05 ± 0.46	6.29 ± 2.47	2.28 ± 3.45	58.89
咖 啡 因	20	$1.86 \pm 0.42^{**}$	5.56 ± 1.24	0.73 ± 1.01	76.67**
可 口 可 乐	2	0.95 ± 0.62	6.53 ± 3.00	4.92 ± 3.98	49.44
"	20	$1.74 \pm 0.40^{**}$	4.83 ± 1.94	0.22 ± 0.34	80.56**
"	40	$1.56 \pm 0.44^{*}$	5.49 ± 1.52	1.18 ± 1.48	72.22**
"	60	1.55 ± 0.76	6.81 ± 2.16	1.46 ± 2.09	58.75

此为第七回训练的结果

* 与对照组比较 $P < 0.05$ ** 与对照组比较 $P < 0.01$

• 12 •

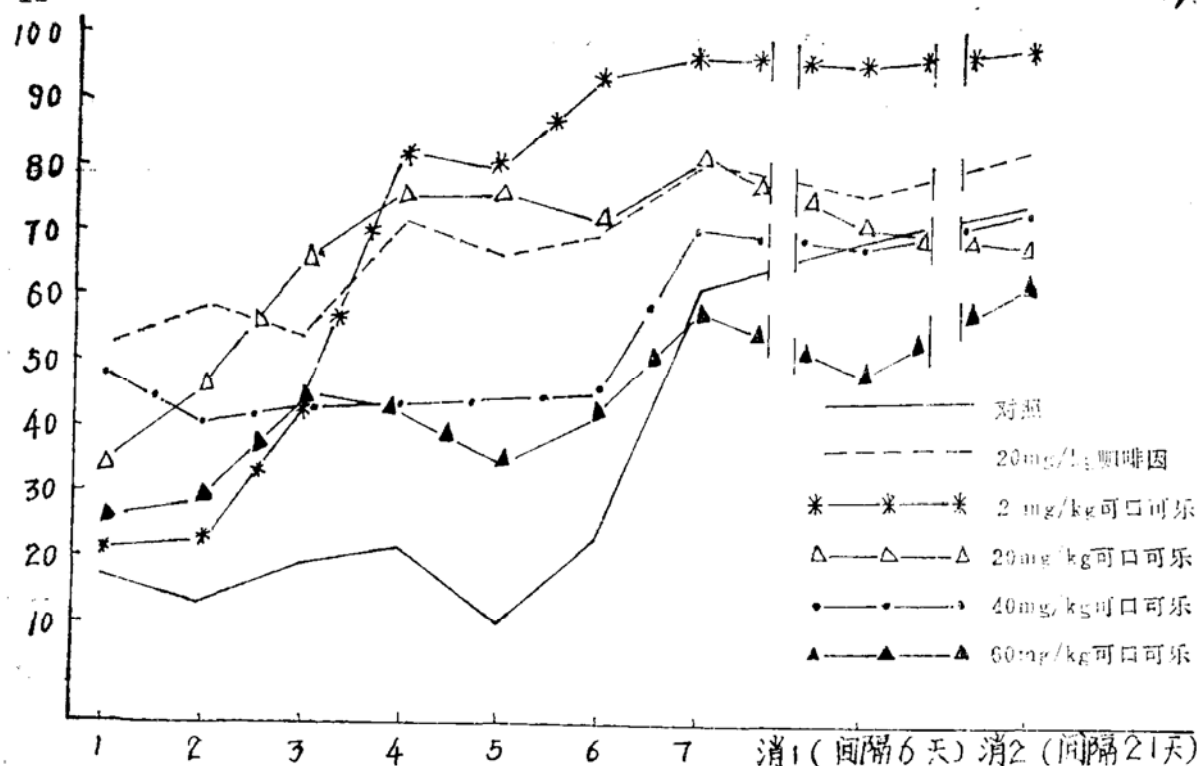


图5 咖啡因和可口可乐对老年大鼠多次性训练主动回避率的影响

表4 咖啡因和可口可乐对老年大鼠穿梭箱回避率的影响

组别	剂量 (mg/kg)	反应次数	主动回避 时间(秒)	被动回避 时间(秒)	主动回避率 (%)
对照	0	0.94 ± 0.22	6.71 ± 2.31	1.30 ± 2.61	61.00
咖啡因	20	1.26 ± 0.32	5.51 ± 1.92	0.21 ± 0.21	80.00**
可口可乐	2	1.17 ± 0.09	4.33 ± 1.03	0.02 ± 0.02	95.83**
"	20	$1.41 \pm 0.22^{**}$	4.91 ± 1.27	0.30 ± 0.43	81.67**
"	40	1.14 ± 0.12	6.49 ± 1.57	0.50 ± 0.64	70.00
"	60	1.14 ± 0.13	7.00 ± 1.46	0.59 ± 0.65	57.50

此为第回训练的结果

* 与对照组相比 $P < 0.05$ ** 与对照组相比 $P < 0.01$

由图2、表1可见, 10mg/kg咖啡因和1、10、30mg/kg可口可乐对幼年大鼠I穿梭箱学习成绩和反应次数均无明显影响 ($P > 0.05$)

由图2、表2可见, 与对照组相比, 除20mg/kg咖啡因和可口可乐使幼年大鼠II的主动回避率明显提高(分别为73.33%和86.11%, 对照组为60.50%, P 均 < 0.01), 表现出对学习记忆过程明显的促进作用外, 其余各剂量组在穿梭箱实验各指标均无明显差异。

由图4、表3可见, 20mg/kg咖啡因组和20、40mg/kg可口可乐组使成年鼠反应次数增加, 主动回避率提高, 与对照组相比较,

均有显著性意义, 表现出中枢神经系统的兴奋作用和对学习记忆过程的促进作用。低剂量(2mg/kg)可口可乐组的主动回避率与对照组相比无明显差异, 20mg/kg可口可乐组的主动回避率达到80.56%, 随着可口可乐剂量的增加, 主动回避率又逐渐下降。

由图5可见, 老年鼠咖啡因组和可口可乐各剂量组与对照组相比, 主动回避率均有明显增加, 同时主动回避时间、被动回避时间缩短、反应次数增加。表4为第七天训练的结果, 从表中可见, 20mg/kg咖啡因组和2、20mg/kg可口可乐组主动回避率明显增加, 同时2mg/kg可口可乐组主动回避时间缩短,

20mg/kg组反应次数增加,同样表现出中枢神经系统的兴奋作用和对学习记忆过程的促进作用。其中2mg/kg可口可乐组主动回避率最高,达到95.85%,随着可口可乐剂量的增加,回避率逐渐下降, $r = -0.998$, $P < 0.01$,呈一明显的负相关。

各年龄大鼠各次消退实验除2mg/kg可口可乐在老年鼠主动回避率增加外($P < 0.01$),余各组各指标间均无统计学上的差异。有趣的是在幼年鼠和成年鼠的各次消退实验中,主动回避率均逐渐下降,以幼年鼠更为明显,而老年鼠的主动回避率则除20mg/kg可乐组外均有上升的趋势。

咖啡因组和相当于其含量的可口可乐组作用效应基本一致。

如前所述,大鼠穿梭箱可同时观察被动和主动回避性反应,由于训练是连续性的,所以大鼠的学习成绩实际上是学习记忆三个过程(记忆获得、记忆巩固和记忆再现)的综合结果,此外,从动物的反应次数还可以了解动物系处于兴奋或抑制状态。

已有一些关于咖啡因对穿梭箱回避反应影响的报道,但一般只能观察回避率这项指标,Sansone^[9]和Cartellano^[10]的研究结果均未发现咖啡因对动物的穿梭箱回避反应有影响作用,Gerald^[11]则在慢性喂养实验中发现剂量为5、25、50、70mg/kg咖啡因对大鼠主动回避率无明显影响,但随着剂量的升高,主动回避率下降,呈明显的负相关,而同样剂量的咖啡因在被动回避反应中则呈正相关,即剂量越大,被动回避率越高。本实验观察了四批不同年龄大鼠的穿梭箱学习情况,发现咖啡因和不同浓度的可口可乐对动物学习记忆过程有不同程度的促进作用,这种作用幼年鼠较小,成年鼠和老年鼠较大,而以老年鼠更为明显,随着可口可乐浓度的增加,主动回避率逐渐下降。

从引起学习记忆促进的剂量来看,幼年

和成年鼠均为20mg/kg咖啡因或可口可乐,老年鼠则为2mg/kg的可口可乐,说明老年鼠对这种作用更为敏感。

从这种作用的持续时间看,幼年鼠最短,成年鼠次之,而在老年鼠大多数剂量组,主动回避率不仅未下降,反而有所上升,说明这种作用强而持久。

咖啡因对不同年龄动物学习记忆促进作用方面的这种差别,与文献报道一致^[12]。

长久以来,咖啡因对不同年龄的人和动物的作用为人们所关注,虽然一般认为咖啡因在新生儿和婴儿的代谢有一严重的容积限制^{[13][14]},但有资料^[15]显示半岁以上的儿童对咖啡因的代谢较之成人至少快两倍(如6—13岁儿童的半衰期为2.3h,成人则为5—6h),而由于老年人的生理特点,其药物半衰期较成年人明显增加^[12],Latini等人还发现老年动物咖啡因的生物半减期约5.5h,而幼年动物约2h,推测咖啡因和可口可乐对不同年龄动物作用上的差异可能与此种代谢特点有关。

成年鼠和老年鼠的反应次数增加,进一步说明这种促进作用与中枢神经系统兴奋有关(见前述),致于其进一步的作用机制将另文讨论。

本实验结果还发现咖啡因与含有相同量咖啡因的可口可乐对各年龄组大鼠学习记忆过程的影响作用基本一致,说明可口可乐对机体的作用可能主要由其中所含的咖啡因所致。

参 考 文 献

1. Gellerl, et al. Psychopharmacologia 20, 355—65, 1971
 2. Fundaro A, et al. Pharmacol. Res. Commun. 15, 71—84, 1983
 3. Sanger DJ. Psychopharmacology 68, 305—309, 1980
 4. Valdes JJ. Psychopharmacology 76, 325—328, 1982
- (下转第16页)