

· 基础研究 ·

不同强度运动对海洛因成瘾大鼠血浆 β -内啡肽含量的影响

黄赫 王慷慨 周宁 周莉 李乐平 丁林盛 周菲 杨芬

【摘要】 目的 观察不同强度运动对海洛因成瘾大鼠戒断症状及血浆 β -内啡肽含量的影响。**方法** 在建立海洛因依赖性大鼠模型时,随机分为非运动组、一般运动组、高强度运动组。采用对戒断症状进行评分以及放射免疫法测定大鼠血浆 β -内啡肽含量。**结果** 不同强度运动大鼠戒断症状均较非运动组大鼠低,不同程度地减轻了海洛因依赖大鼠的戒断症状,同时不同强度运动组大鼠血浆 β -内啡肽的含量均显著高于非运动组。**结论** 不同强度运动通过增加大鼠内源性 β -内啡肽的表达与分泌,可以显著减轻海洛因依赖大鼠的戒断症状。

【关键词】 运动; 大鼠; β -内啡肽

Influence of various intensities of exercise training on plasma β -endorphin peptide in rats addictive to heroin HUANG He*, WANG Kang-kai, ZHOU Ning, ZHOU Li, LI Le-ping, DING Lin-sheng, ZHOU Fei, YANG Fen.

* Department of Rehabilitation, The 188th Hospital, PLA. Chaozhou 521000, China

【Abstract】 Objective To observe the effect of different intensities of exercise training on protracted withdrawal symptoms and plasma β -endorphin peptide in heroin-addictive rats. **Methods** After the heroin-dependent model was established in rats, the rats were divided randomly into 3 groups (non-training, general training and intensive training groups). Scoring for protracted withdrawal symptoms and radioimmunological assay of the plasma β -endorphin peptide were performed. **Results** There was significant difference between the exercise training groups and the non-training group, as regard to the incidence and severity of the protracted withdrawal symptoms. Furthermore, β -EP levels of the exercise training groups were higher than those of the non-training group. **Conclusion** Exercise training can significantly alleviate the protracted withdrawal symptoms of heroin-dependent rats and increase the plasma β -endorphin peptide level.

【Key words】 Training; Rat; β -endorphin peptide

近年来,吸毒者在全世界范围内日益增多,特别是使用纯品率越来越高,使毒品依赖性越来越严重,严重危害了人们的身心健康。近几十年的研究表明,内源性阿片肽尤其是 β -内啡肽 (β -endorphin, β -EP) 与毒品依赖及戒断关系密切^[1]。有研究表明,血浆中 β -EP 水平的高低一方面可以反映吸毒者对毒品依赖性的严重程度,另一方面可以作为临床评价戒毒效果的客观指标^[2]。

适当强度的运动可以明显缓解吸毒者的戒断症状,同时也能增强内源性 β -EP 的表达与分泌,但并非所有运动都有明显效果,运动的强度、时间等因素决定着血浆 β -EP 水平的高低^[3]。

本研究旨在观察高强运动对大鼠血浆 β -EP 水平以及对海洛因成瘾大鼠戒断反应的影响。

材料与方法

一、实验动物

成年雄性 2 级 SD 大鼠 100 只(中南大学湘雅医学院动物中心提供),雌雄各半,体重 (250 ± 10) g。

二、试剂与药品

β -EP 放射免疫试剂盒为第二军医大学神经生物学教研室产品;抑肽酶为 Sigma 公司产品;海洛因 (heroin) 由潮州市公安局提供,纯度为 88.5%。

三、实验方法

1. 实验分组:将 100 只大鼠,按平均体重随机分为对照组(皮下注射生理盐水)、非运动组、一般运动组和高强度运动组,共 4 组,每组大鼠 25 只。

2. 大鼠分组及海洛因依赖模型的建立:非运动组、一般运动组和高强度运动组参考徐贵丽的方法^[4],建立大鼠海洛因依赖模型。采用皮下注射海洛因(用生理盐水溶解),初始剂量为每日 1.0 mg/kg 体重,每日分 2 次注射(8:00、20:00),每天递增 0.25 mg/kg 体重,连续递增给药 28 d。剂量达每日 8.0 mg/kg 体重

作者单位:521000 潮州,解放军一八八医院康复医学科(黄赫、丁林盛、周菲、杨芬);中南大学湘雅医学院病理生理学教研室(王慷慨);华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科(周宁);中南大学湘雅医院康复医学科(周莉);第一军医大学中心实验室(李乐平)

时,不再增加剂量,保持剂量继续注射 14 d(即连续注射 42 d),初步认为大鼠海洛因依赖模型建立。随后停用海洛因,次日连续 3 d 观察和记录大鼠的自然戒断症状,采用柳体知司评分法评分^[5],评分为(20.5 ± 4.3)分,与文献报道的海洛因依赖大鼠戒断反应评分(21.8 ± 6.2)分基本一致^[6],由此可确定大鼠海洛因依赖模型建立成功。3 组大鼠均于海洛因依赖模型建立后,次日起停用海洛因。

对照组生理盐水的用量与以上 3 组相等。

3. 运动方案:一般运动组和高强度运动组共 50 只大鼠,分成 10 笼,每笼 5 只,室温(20 ± 2)℃,湿度 40%,自由进食饮水,适应 2 d 后,开始训练。采用递增强度的方式在杭州产电动鼠类跑台上运动^[7,8],坡度为 0°。2 组一起训练 4 周,1~4 周的速度分别为 20 m/min、25 m/min、30 m/min、35 m/min,每周训练 5 d,每日训练 20 min。于第 5 周开始,一般运动组每只大鼠每日按 35 m/min 的速度,在坡度为 0°的跑台上跑 20 min,持续 2 周;高强度运动组于第 5 起,每只大鼠每日按 35 m/min 的速度,在坡度为 0°的跑台上跑 30 min,持续 2 周。造模周期共计 6 周,于第 6 周末对以上 2 组行心脏穿刺取血。血液收集于加有抑肽酶(500 U/ml 全血)和抗凝剂 0.3 M 的 Na₂-EDTA (20 μl/ml)的预冷塑料管内,混匀,离心后取血浆贮于 -20℃ 冰箱中待测。

对照组与非运动组自实验开始第 1 周~第 6 周不进行任何运动训练,取模方式同一般运动组和高强度运动组。

4. 放射免疫法测定血浆 β-EP 含量:采用放射免疫测定法测定血浆 β-EP。血液的放射免疫测定采用顺序饱和加样法,每管加标准品 100 μl(1~1 024 pg)或血浆 300 μl,稀释的抗血清 100 μl,缓冲液加至 500 μl,4℃ 环境下孵育 24 h 后再加入标记物 100 μl(6 000~8 000 cpm),继续孵育 24~48 h。孵育期满,每管加入 2% 的加膜活性炭 300 μl~400 μl,混匀,离心弃上清,沉淀物用 γ 计数器计数,计算并绘制竞争抑制曲线,同时以福林-酚法测定血浆蛋白质浓度,最后换算成各样品的 β-EP 含量。

四、统计学分析

所有数据以($\bar{x} \pm s$)表示,并进行两样本 *t* 检验。体重变化、激惹、异常运动、流涎、腹泻等,按柳体知司评分法评分,并采用 *t* 检验进行统计学处理。体重变化百分率 = (治疗后体重 - 治疗前体重) / 治疗前体重 × 100%。

结 果

一、不同强度运动对海洛因依赖大鼠自然戒断症状、体重的影响

非运动组、一般运动组和高强度运动组大鼠于海洛因戒断后 3 d 均出现跳跃、腹泻和体重下降等不同的戒断症状,柳体知司评分法评分为(20.5 ± 4.3)分,与对照组的(1.73 ± 1.62)分比较,差异有非常显著性意义($P < 0.01$),具体情况见表 1。

表 1 不同强度运动的自然戒断症状及体重变化率评分比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	戒断评分(分)	体重变化率(%)
对照组	25	1.73 ± 1.62	-0.15 ± 0.11
非运动组	25	11.25 ± 3.25 [△]	-2.05 ± 0.57 [△]
一般运动组	25	6.83 ± 3.20 [*]	-1.12 ± 0.44 [*]
高强度运动组	25	2.68 ± 2.38 [▲]	-0.67 ± 0.30 [▲]

注:与对照组比较,[△] $P < 0.01$;与非运动组比较,^{*} $P < 0.05$;与非运动组比较,[▲] $P < 0.01$

二、不同强度运动对海洛因成瘾大鼠血浆 β-EP 含量的影响

采用放射免疫法测定大鼠血浆 β-EP 含量发现,非运动组 β-EP 含量显著低于对照组($P < 0.01$),而运动则能明显增加内源性 β-EP 含量,与非运动组比较,差异有非常显著性意义($P < 0.01$),且高强运动组改变最为明显。

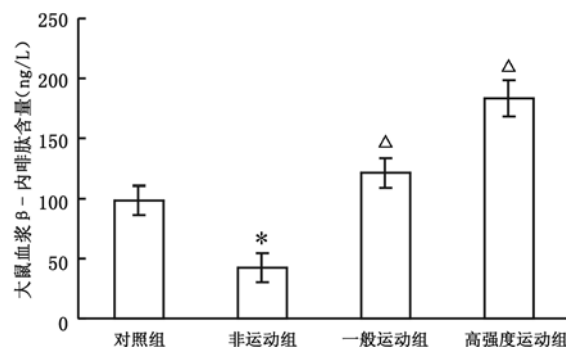


图 1 不同强度运动对大鼠血浆 β-内啡肽含量的影响

注: * 与对照组比较, $P < 0.01$; [△] 与非运动组比较, $P < 0.01$

讨 论

20 世纪 70 年代初,脑内阿片受体的存在得到证实,阿片受体的发现提示脑内可能存在着相应的内源性阿片样活性物质,不久以后,从脑内成功分离了脑啡肽(enkephalin, ENK), β-EP 及强啡肽(dynorphine)等内源性阿片肽。β-EP 与促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH), β-抗脂肽共同出于一个前体分子,由垂体前叶分泌的活性肽。任何引起 ACTH 分泌改变的因素都会引起 β-EP 的改变^[9]。

正常情况下,阿片受体经常处在一定基础水平的内源性阿片肽的作用下,使机体神经-内分泌系统处于一种稳态,以保证正常生理机能代谢功能的发挥。阿片类药物的作用机制是通过和大脑区的阿片受体结

合,模拟体内阿片肽发挥作用并干扰内源性阿片肽的分泌^[10]。充分说明外源性阿片类药物能显著干扰内源性阿片肽的分泌。当停用阿片类药物时,由于内源性阿片肽合成减少,受体密度和亲和力降低,依靠阿片肽和阿片受体所维持的有关机能或功能出现严重紊乱,导致戒断症状发生和不良情绪出现,并长期处于抑郁、焦虑状态,直到新的生化平衡重新建立^[9,11,12]。

我科以往的工作已证实,长期有规律的有氧运动可以明显减轻海洛因依赖者脱毒后出现的戒断症状,有利于患者的身心康复^[13],但其机理尚不清楚。可能是因为不同种类、不同强度的运动可使内源性的受体阿片肽产生应答,较多涉及 ENK、 β -EP。内源阿片肽介导运动改善不良心境(焦虑、抑郁)、提高痛阈,并可调节免疫力与心血管、消化、呼吸系统^[14,15]。本研究在成功复制大鼠海洛因依赖模型后,采用不同强度的运动方法观察了运动对海洛因依赖大鼠戒断症状的影响,发现不同强度的运动均能明显缓解其戒断症状,尤以高强度运动最为显著。同时采用放射免疫技术发现非运动组大鼠血浆 β -EP 明显低于正常对照组,不同强度运动组大鼠血浆 β -EP 含量均显著升高,尤以高强运动为甚。

本实验充分说明,运动可通过诱导内源性 β -EP 的重新合成与分泌,并维持在较高水平,从而减轻海洛因依赖大鼠脱毒后出现的戒断症状,促进其康复。由此进一步说明,运动疗法是药物滥用者一种低消费、易自我执行、无危险性的康复手段。

参 考 文 献

- 1 廖泽云,田素民,邱学才,等. β -内啡肽在褪黑素缓解吗啡戒断反应中的作用. 中国心理卫生杂志,2001,15:402-404.

- 2 叶晓明,王新华,李家乐,等. 海洛因成瘾者戒毒期间血浆中 β -内啡肽含量的变化. 临床麻醉学杂志,2000,16:125-126.
- 3 颜军,金其贯. 运动训练对应激大鼠免疫功能的影响. 中国运动医学杂志,2001,20:253-255.
- 4 徐贵丽,刘泽源,赵晶,等. 褪黑素对海洛因依赖者大鼠催促戒断症状的作用. 中国药物依赖性杂志,1999,8:272-274.
- 5 柳田知司,有村庆子,清源广子,等. α -シトヘフ镇痛药短效频回注入はだる身体依存っ形成. 实中验前临床研究报,1979,5:139-143.
- 6 叶晓明,王新华,李家乐,等. 海洛因依赖和戒断时大鼠脑区、垂体和血浆中 β -内啡肽含量的变化. 中华麻醉学杂志,1999,19:733-735.
- 7 陈家旭,杨作益,梁嵘,等. 中药复方体康对运动性疲劳大鼠脑组织神经肽 Y 运态变化影响的研究. 中国运动医学杂志,1998,17:312-315.
- 8 Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, et al. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. J Appl Physiol, 1979, 47:1278-1283.
- 9 Alonzo Ne, Bayer BM. Opioids, immunology, and host defenses of intravenous drug abusers. Infect Dis Clin North Am, 2002, 16:553-569.
- 10 Bodnar RJ, Hadjmarkou MM. Endogenous opiates and behavior; 2001. Peptides, 2002, 23:2307-2365.
- 11 Mayer P, Holtt V. Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. Pharmacol Ther, 2001, 91:167-177.
- 12 Gaveriaux-Ruff C, Kieffer BL. Opioid receptor genes inactivated in mice; the highlights. Neuropeptides, 2002, 36:62-71.
- 13 黄赫,杨芬,杨双石,等. 有氧运动对海洛因依赖者康复的影响. 中华理疗杂志,2000,23:267-270.
- 14 Airapetov LN, Zaichik AM, Trukhmanov MS, et al. Changes in the β -endorphin levels in the brain and cerebrospinal fluid during transcranial electroanalgesia. Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova, 1985, 71:56-64.
- 15 Droste C. Experimental pain thresholds and plasma β -endorphin levels during exercise. Med Sci Sports Exerc, 1991, 23:334-342.

(收稿日期:2004-01-15)

(本文编辑:阮仕衡)

· 消息 ·

中国医师协会第二届康复医学论坛 暨中国康复医学会第四届青年学术会议通知

中国医师协会第二届康复医学论坛和中国康复医学会第四届青年学术会议拟定于 2005 年 4 月 22 日至 25 日在北京召开。

会议期间将进行广泛的学术交流,重点是卒中单元和康复医疗;神经外科中的康复介入;操作性肌电生物反馈;神经康复中药物的广泛使用(口服、注射、埋藏微量泵等);强迫性训练、失语症和认知障碍的康复;认知功能的康复新进展;植物状态和不完全性脊髓损伤功能恢复的新进展;神经疾病康复的三级医疗网等方面的进展。同时还将有国际著名康复专家参加会议,介绍美国、欧洲、澳洲、日本、香港等地的康复医学发展情况和专科康复医师资格认定制度,并有精彩的专题讲座。会议结束将授予国家级 I 类学分 8 分。

参会论文要求:中文摘要一篇,字数 1000 字左右,附英文摘要。包括关键词、地址、单位名称、邮编和作者简介。请用 Word 文档格式,5 号宋体字,通过 Email 发送或软盘邮寄,会议中将举行优秀论文评奖。

请按照如下分类在稿件上方注明所投稿件类别:康复诊断和评定、神经康复、心肺康复、关节肌肉疾病的康复、康复新技术、疼痛的康复、循证医学和康复、康复继续教育和认证、康复机构的组织和管理、其他康复问题。截稿日期为 2005 年 2 月 28 号。

联系人:宋为群

联系电话:010-63013355 转 2718

联系地址:首都医科大学宣武医院康复医学科

邮编:100053

电子邮箱:rehabilitation2005@yahoo.com.cn