

急性白酒摄入对小鼠条件记忆的影响

王婷^{1,2} 范加桔¹ 付可欣¹ 唐倩云¹ 张楚涵¹ 鄢硕^{*1}

1 成都大学基础医学院 四川成都 610106; 2 泸州品创科技有限公司 四川泸州 646000

摘要: 目的: 本研究旨在评估特定饮酒模式——急性饮酒对记忆能力的影响。方法: 本研究选择了80只ICR小鼠进行条件记忆实验, 并评估动物在急性饮酒后在条件记忆试验中的记忆表现。研究比较了不同白酒剂量对小鼠记忆的影响。结果: 实验结果显示, 小鼠摄入不同剂量的白酒, 在24小时和48小时条件刺激测试中, 其潜伏期、错误次数和明室滞留时间均高于仅饮用纯水组。白酒组在48小时条件刺激测试中的潜伏期、错误次数和明室滞留时间均低于在24小时测试中的表现。结论: 本研究表明, 急性白酒摄入可以促进小鼠条件记忆的形成和巩固, 但其影响是短暂的、可恢复的, 但会延缓条件记忆的减退速度。

关键词: 白酒; 条件记忆; 急性饮酒

前言

白酒中所含的酒精是一种嗜神经类脂性中枢神经抑制剂, 可以自由通过血脑屏障。研究表明, 酒精可以在细胞水平上以各种方式直接或间接影响神经系统尤其是大脑的功能^[1-4]。人类饮酒的行为可以分为三种不同的类型: 温和饮酒、慢性饮酒和急性饮酒^[5]。在适度饮酒行为下, 摄入白酒中酒精的量被严格限制在每日不超过40g, 通常认为这种行为的健康伤害是极小的^[5]。而每天摄入少量至适量的白酒会降低人类心血管死亡、冠心病和中风的风险^[6,7]。其中急性饮酒主要是狂饮行为(Binge drinking), 是指在短时间内大量摄入白酒的行为^[8,9]。目前, 对于白酒摄入和记忆的相关基础研究多集中于慢性饮酒的模式中, 而在平常生活中, 人们多数处于急性饮酒的模式^[10]。急性饮酒会导致宿醉后人们出现一系列心理生理症状, 其可通过抑制海马区神经元放电抑制小鼠记忆功能^[11]并且可能对短期和长期记忆有双相影响^[12]。但目前急性饮酒与其他饮酒行为的研究相比, 其很少受到人们的关注, 因此, 本文的研究主要是探究急性饮酒下不同剂量白酒对条件记忆的影响模式。回避实验是利用动物的好暗避光、对厌恶刺激的恐惧和记忆而建立起来的, 本实验采用温和的足电击刺激, 使动物产生逃避曾经受到电击刺激的地方的行为。在本实验中, 我们以此检验不同处理方式下小鼠的记忆效果。

1. 材料

1.1 实验动物

40只ICR雄性小鼠(购自成都达硕实验动物有限公司), 8-12周龄, 每只小鼠均被单独饲养, 在12-12小时昼夜循环(早上8点亮灯, 晚上8点熄灯)环境中, 能够自由获取水和饲料(成都达硕实验动物有限公司), 行为学实验安排在20:00-23:00进行。

1.2 仪器

明暗穿梭箱(PAT-8, 成都泰盟科技有限公司)

1.3 药物及主要试剂

纯水(实验室自制)、白酒(某品牌52度)。

2. 方法

2.1 实验设计

将40只小鼠经1周适应期饲养, 随机分为5组, 每组8只, 其中两组为纯水组, 其余为白酒灌胃组。先经口灌胃给药, 分别为纯水(10ml/kg)和白酒(0.75ml/kg, 2.25ml/kg, 3.75ml/kg), 灌胃完成后纯水组其中一组不进行条件刺激, 其余组立即继续刺激, 分别在24小时和48小时进行记忆维持测试实验。

2.2 条件记忆实验

2.2.1 条件刺激

将小鼠放入明室任其自由活动, 3s之后打开中间门, 等小鼠完全进入暗室后, 立即将中门关闭, 给予一轮1.5mA的电击10s后, 让小鼠在暗室中滞留2min, 总共循环5

次,共 10 min。

2.2.2 记忆维持测试实验

在训练 24 小时和 48 小时后分别进行测试。将小鼠放入明室适应 5 s,然后打开隔门,在无电击条件下运用软件自动记录 5 min 内,小鼠进入暗室的潜伏期、错误进入暗室次数和明室滞留时间以此反映小鼠的记忆维持水平。

2.3 数据统计分析

所有数据都采用 Mean \pm SEM 形式表示。均值的组间差异采用 one-way ANOVA 分析, post hoc 采用 LSD 检验。p<0.05 被规定为有显著差异。

3. 结果

3.1 摄入白酒对小鼠 24 小时后条件记忆的影响

表 1. 摄入不同剂量白酒的小鼠 24 小时后条件记忆表现

组别	潜伏期 /s	错误次数 / 次	明室滞留时间 /s
0.75 ml/kg 白酒	27.58 \pm 8.06#	4.63 \pm 0.73* #	179.49 \pm 23.61#
2.25 ml/kg 白酒	82.21 \pm 24.64*#	3.88 \pm 0.77*#	229.37 \pm 15.92*#
3.75 ml/kg 白酒	58.43 \pm 34.73#	3.50 \pm 0.73*#	215.48 \pm 23.39*#
纯水	14.04 \pm 2.94#	8.34 \pm 0.53#	129.55 \pm 18.34#
纯水 + 不电击	8.98 \pm 1.27	8.5 \pm 1.20	75.60 \pm 6.88

* p < 0.05, vs. 纯水组

p < 0.05 vs. 纯水 + 不电击组

经过 24 小时的训练后,小鼠在摄入不同剂量白酒后,表现出潜伏期、错误次数和明室滞留时间方面的统计学差异(见表 1)。具体来说,摄入 2.25 ml/kg 白酒的组别,其潜伏期显著高于纯水组。此外,摄入 0.75 ml/kg、2.25 ml/kg 和 3.75 ml/kg 白酒的小鼠错误次数显著低于纯水组,表明这些组别的小鼠对于电击的记忆,即条件记忆更加深刻。与无刺激组相比,纯水组小鼠的明室滞留时间显著增加,表明电击延长了小鼠在明室的滞留时间。同时,摄入 2.25 ml/kg 和 3.75 ml/kg 白酒的小鼠在明室的滞留时间也显著高于纯水组。这些结果表明,不同剂量白酒的摄入对小鼠的神经行为表现产生了不同的影响。

3.2 摄入白酒对小鼠 48 小时后条件记忆的影响

摄入不同剂量白酒的小鼠在 24 小时和 48 小时测试中的潜伏期、错误次数和明室滞留时间均高于仅饮用纯水组,显示白酒对条件记忆的形成有促进作用。然而,白酒组在 48 小时测试中的这些指标均低于 24 小时测试中的表现,表明白酒对小鼠条件记忆的影响是短暂的且可恢复的。

此外,白酒组在 48 小时和 24 小时测试中的错误次数

下降幅度均小于纯水组,表明白酒能够延缓条件记忆的减退速度。

4 讨论

本实验结果显示,急性摄入低剂量白酒对小鼠的条件记忆有促进的作用,尤其是 2.25 ml/kg 白酒组小鼠的潜伏期、错误次数和明室滞留时间较其余各组均有上升趋势。这表明急性低剂量摄入白酒能增强小鼠条件记忆的形成。在目前的研究中,小鼠恐惧条件反射的建立与海马和杏仁核的可塑性有关^[2-4,13],低剂量的急性饮酒可以增强海马依赖的情境性学习和海马独立的线索性学习、诱导的多巴胺能奖赏信号^[14]、成功的酒精自我给药^[6]和酒精条件性位置偏爱表现^[7]。此外,研究表明,一种可能的机制是在海马体中,低剂量的酒精增强 NMDA 受体介导的电流^[10]提高了 NMDA 受体介导的活性,从而表现出低剂量白酒组的小鼠对电击的记忆更加强烈。总体而言,急性低剂量白酒摄入促进小鼠条件记忆的形成,这些影响可能与白酒摄入改变海马和杏仁核的可塑性及 NMDA 受体的功能有关,但具体机制尚需进一步实验验证。

本研究数据显示,白酒组 48 小时的潜伏期、错误次数和明室滞留时间均较 24 小时有下降趋势,且白酒组 48 小时和 24 小时错误次数的下降幅度较纯水组的下降幅度小,表明白酒对小鼠条件记忆的影响是短暂的、可恢复的,另一方面说明,白酒也会延缓条件记忆的减退速度。有研究表明^[12],急性摄入高剂量酒精会导致海马体依赖的情境性和海马体独立的线索性恐惧条件反射的缺陷,但低剂量的酒精会增强这两种类型的学习,酒精剂量依赖性改变了对情境性和线索性恐惧条件反射的短期和长期记忆的获取。

在我们目前的研究中,低剂量的白酒摄入会增强条件记忆形成的作用。一些研究表明,在给药前后小鼠大脑神经基质可能不同。

本研究明确了急性低剂量白酒摄入对小鼠条件记忆的积极影响,特别是在 2.25 ml/kg 剂量下效果显著。尽管这种促进作用在 48 小时后有所减退,但仍显示出延缓记忆衰退的效果。研究结果进一步支持了低剂量酒精在短期和长期记忆系统中的潜在应用价值。然而,具体的分子机制和神经调节途径仍需进一步探讨,以全面理解低剂量酒精对记忆功能的影响及其潜在应用。

参考文献:

- [1] Yang J-Y, Xue X, Tian H, et al. Role of microglia in ethanol-induced neurodegenerative disease: Pathological and behavioral dysfunction at different developmental stages[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 144(3): 321 - 337.
- [2] Phillips R G, LeDoux J E. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning[J]. *Behavioral Neuroscience*, 1992, 106(2): 274 - 285.
- [3] Kim J J, Rison R A, Fanselow M S. Effects of amygdala, hippocampus, and periaqueductal gray lesions on short- and long-term contextual fear[J]. *Behavioral Neuroscience*, 1993, 107(6): 1093 - 1098.
- [4] LeDoux J E. Emotion: Clues from the Brain[J]. *Annual Review of Psychology*, 1995, 46(1): 209 - 235.
- [5] G. Karadayian A, Bustamante J, Lores-Arnaiz S. Alcohol hangover: impairments in behavior and bioenergetics in central nervous system[J]. *BIOCELL*, 2016, 40(1): 31 - 34.
- [6] Sinden J D, Le Magnen J. Parameters of low-dose ethanol intravenous self-administration in the rat[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1982, 16(1): 181 - 183.
- [7] Bienkowski P, Kuca P, Piasecki J, et al. Low dose of ethanol induces conditioned place preference in rats after repeated exposures to ethanol or saline injections[J]. *Alcohol and Alcoholism*, 1996, 31(6): 547 - 553.
- [8] Stephens R, Ling J, Heffernan T M, et al. A review of the literature on the cognitive effects of alcohol hangover[J]. *Alcohol and Alcoholism*, 2008, 43(2): 163 - 170.
- [9] Rehm J, Room R, Graham K, et al. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview[J]. *Addiction*, 2003, 98(9): 1209 - 1228.
- [10] Lima-Landman M T R, Albuquerque E X. Ethanol potentiates and blocks NMDA-activated single-channel currents in rat hippocampal pyramidal cells[J]. *FEBS Letters*, 1989, 247(1): 61-67.
- [11] 俞荷娟, 张雅檬, 张言, 钱志余, 陶玲, 李魁韬. 急性饮酒对小鼠海马 CA1 区锋电位的影响[J]. *生物工程医学研究*, 2016, 35(03): 183-187. DOI: 10.19529/j.cnki.1672-6278.2016.03.008.
- [12] Gulick D, Gould T J. Acute Ethanol Has Biphasic Effects on Short- and Long-Term Memory in Both Foreground and Background Contextual Fear Conditioning in C57BL/6 Mice[J]. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2007, 31(9): 1528 - 1537.
- [13] Logue S F, Paylor R, Wehner J M. Hippocampal lesions cause learning deficits in inbred mice in the Morris water maze and conditioned-fear task[J]. *Behavioral Neuroscience*, 1997, 111(1): 104 - 113.
- [14] Gessa G L, Muntoni F, Collu M, et al. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area[J]. *Brain Research*, 1985, 348(1): 201 - 203.
- [15] Givens B. Behavioral correlates of single units in the medial septal area: The effect of ethanol[J]. *Neuroscience*, 1996, 71(2): 417 - 427.

资助项目: 国家固态酿造工程技术研究中心开放课题
项目编号(2022XHX04)

项目名称: 白酒的组分对实验动物肠道微生物的影响