

# 慢性安非他命處理對大白鼠行為的影響

王英洲

德育醫護管理專科學校

## 摘 要

安非他命是一種中樞神經興奮劑，人們在長期使用之後，可能發生精神症狀。安非他命成癮者，即使在戒斷長達一年之後，再次使用仍會引起精神症狀的復發。動物實驗中，重覆給予安非他命的老鼠，停藥一段時期之後，再給予補強注射，會增加運動量以及重覆性刻板行為的表現，此現象稱做行為的敏感化。行為敏感化現象的出現是在安非他命停藥後一段時間才足以發展完成，這段誘發時期的長短目前尚無定論。至於劑量對於慢性安非他命引起敏感化的影響，仍需進一步探討。由於兩者的相似性，所以重覆給予安非他命的動物實驗模式，已經被公認為是研究安非他命精神症的較佳方法。本實驗利用自動行為測試系統，分別就劑量與停藥時間兩方面，來探討慢性安非他命處理對大白鼠行為的影響。

本實驗的結果發現，不同劑量組與停藥不同天組中，各組老鼠的運動量雖有同樣增加的趨勢，但仍未達統計上有顯著差異的程度。

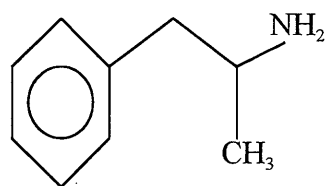
Key words: amphetamine , behavioral sensitization , amphetamine psychosis , locomotion

## 壹、前言

安非他命 (amphetamine) ，於 1887 年首先由 Edeleano 合成；甲基安非他命 (methamphetamine) 則在 1919 年被合成。1950 至 1960 年代美國、日本等國家都陸續有此類藥物的廣泛濫用情形發生，使用階層則為司機、運動員，甚至是為了應付考試的學生。雖然安非他命在醫療上有其治療的功能，但卻無明顯持續的效果，且易因不當的濫用而造成上癮，引發精神病或急性中毒死亡等副作用，各國在世界衛生組織 (WHO) 之宣導下將此藥嚴格列管。我國衛生署也於民國六十年 (1971) 將其列為禁藥，開始管制並防範濫用。

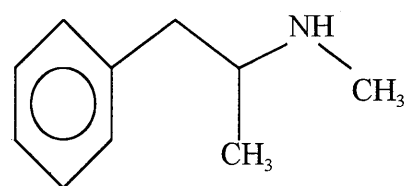
台灣由 1990 年起，因原料麻黃素 (ephedrine) 只需經去羥作用便可製成甲基安非他命，製造方法簡單，成本低廉，利潤極高，因此地下工廠利用簡陋的設備，大量製造安非他命，圖謀暴利。再加上社會環境快速變遷，傳統價值觀念瓦解，吸食安非他命的人口便快速的增加，年齡層則多以青少年為主；而吸食的青少年，大多是因為同伴的慫恿或在好奇的狀況下初次嘗試；也有些是因出入不正當場所打工，藉吸食安毒提振精神；也有在不知情的狀況下，誤食滲有安非他命的減肥藥或檳榔而上癮；更有利用初期免費提供安非他命吸食的方式，而達到控制青少年的目的，為了防制安非他命全面性的侵蝕國人健康，衛生署自 1990 年公告將安非他命列入麻醉藥品管理條例中規定，非法施打吸用者處三年以下有期徒刑，製造、販賣非法持有者處三年以上十年以下有期徒刑。同年教育部也頒佈「防制安非他命規定」，根絕安毒入侵校園。

安非他命的分子量為 135.20，化學名稱為 2-amino-1-phenylpropane，具有右旋 (d) 及左旋 (l) 兩種光學異構物，(結構式如圖一)，因右旋性安非他命作用較強，所以常被使用。目前台灣大部份的安非他命屬甲基安非他命，(右旋安非他命的胺基上再接上一甲基)(結構式如圖二)，其作用機轉相似，但毒性更強，且合成容易。口服安非他命經由胃腸吸收大約 30 分鐘內會有感覺，血中濃度大多 1-2 小時到達高峰；若以點火燃燒吸取其煙霧的方式，則 5 至 10 分鐘內會有欣快感出現。至於利用靜脈注射，效果更快，通常 10 秒到 1 分鐘內即有反應，不論以何種方式使用，均以中樞神經聚集濃度最高 (McEovy, 1986)。



Amphetamine

圖一、安非他命結構式



Methamphetamine

圖二、甲基安非他命結構式

吸食安非他命初期會有感到耳目一新，欣快的感覺，進而精神旺盛，不會疲勞，注意力集中，信心十足等；而在較長期使用後，會對藥物作用產生耐受性，繼而有心理及身體的依賴性，停藥後會出現強烈渴望感及尋藥行為，並且還有生理戒斷症候群 (withdrawal depression) 等現象。部份的長期使用者會出現精神症狀 (psychotic

symptoms) ，稱為安非他命精神症 (amphetamine psychosis)( Segal & Mandell, 1974; )。安非他命精神症在停止用藥後，症狀多在一週內消失，倘若再次使用，精神症狀便再復發，且更加嚴重，甚至在長達一年的戒斷後，也有此現象 (Sato et al., 1983) ，稱為「敏感化」(sensitization) 或「反耐受性」(reverse tolerance)( Lieberman et al.,1990)。

以往的實驗中發現，重覆給與安非他命的老鼠，停藥一段時期之後，再給與少量安非他命補強注射 (challenge) ，會引起老鼠在運動量 (locomotion) 以及重覆性刻板行為 (stereotyped behavior) 方面有加強的效果，此現象稱為「行為敏感化」(behavioral sensitization) ( Robinson & Becker,1986.) 。縱使在戒斷藥物長達數月之後，此行為敏感化的現象仍會發生，此種因安非他命補強而產生行為敏感化的動物模式 (animal model) ，常被用來研究安非他命精神症 (Patrick et al.,1991;) 。

安非他命對動物行為的影響，會因給予劑量的高低，而產生不同的反應。低劑量時，造成動物運動量 (locomotion) 的增加，高劑量時，則會加強重覆性刻板行為。( Lieberman et al., 1990)

過去的一些報告指出，行為敏感化的出現，是需在安非他命前處理之後，藉由停藥一段時期才足以發展完成；至於這段時期的長短，有七天(Gawin et al.,1988;) 、十天 (Kalivas et al.,1991;) 以及十四天(Paulson et al.,1991;) 等不同的說法。行為敏感化能持續多久，也有一個月以上 (Ujike et al.,1990;) ，三個月 (Robinson et al.,1984) 等說法。至於劑量關連性 (dose dependent) 方面的研究，不同劑量安非他命前處理的老鼠，其行為反應會隨劑量不同而改變 (Hooks et al.,1992;) 。

所以我們藉由行為測試實驗，去探討慢性安非他命處理的老鼠，在停藥早期的行為變化，並觀察此變化是否持續到停藥的第四週；假使能持續到第四週，再觀察給與不同劑量慢性安非他命處理的老鼠，在停藥四週並予補強之後，其運動量及行為模式是否有隨劑量而改變。

## 貳、材料與方法

### 一.實驗動物

所採用的動物為陽明大學動物中心所繁殖之 Sprague-Dawley (S.D.) 種系雄性大白鼠，重量在 300 ~ 450 公克之間。動物中心飼養條件為每日 12 小時 ( 06:00 ~ 18:00 ) 人工照明及空調設備 ( 22 ± 2°C )，充分供應食物及水。

## 二. 實驗動物分組與處理

本實驗分成兩大組；停藥不同天組與劑量組，前一組依 d-安非他命 (d-AMPH)(Sigma, St. Louis, MD) 給與後戒斷 (abstinence) 天數不同而分成 4 小組，每小組六隻經由腹腔注射 (i.p.) 給與 5 毫克 / 公斤的安非他命，每天注射一次，連續注射 14 天後，分別停止給藥 2 天、7 天、28 天之後，給予 0.5 mg/kg AMPH 注射 15 分後再進行行為測試實驗，急性組則不做任何前處理，直接給予 0.5 mg/kg AMPH 注射。

後一組依給與 d- AMPH 劑量之不同，分成 3 小組，每小組 6 隻分別將 1 毫克 / 公斤、5 毫克 / 公斤的安非他命以及等量的生理食鹽水經由腹腔注射 (i.p.) 給與，每天注射一次，連續注射 14 天後，停藥 4 週再給予 0.5 mg/kg AMPH 腹腔注射。根據過去的研究報告指出，安非他命依照這種給藥的方式，可使動物產生行為的敏感化 ( behavioral sensitization )。(Robinson & Becker 1986)

## 三. 行為測試實驗

本實驗之動物，仍然依照上述給藥處理方式分成 2 大組，每組 6~8 隻，所有動物在測試前 15 分鐘，接受 0.5 毫克 / 公斤安非他命腹腔補強注射。行為的記錄是使用自動行為測試系統 (Columbus Instruments, Auto-Track System, V3.0A)，行為觀測箱長、寬、高分別為 17 x 17 x 8 英吋的透明壓克力箱，箱頂為活動且有透氣圓孔的蓋子，在觀測箱水平方向的四週，具有 2 組、每組 15 對紅外線光感受器，紅外線隨著動物的移動而受到阻斷，藉由光線的阻斷，由連線電腦自動記錄移動距離 (distance traveled)、移動時間 (ambulatory time)、休息時間 (resting time)、移動的軌跡等等。進行行為觀察的前一小時先將實驗動物放進箱中，使動物適應環境。接著給與 0.5 毫克 / 公斤安非他命補強注射 (i.p.) 後 15 分鐘，進入 A T S (Auto-Track system Software) 軟體中，開始自動記錄行為，總共記錄 45 分鐘。本實驗主要是觀察運動量 (locomotion) 的改變，因此以 45 分鐘的移動總距離 (total distance traveled) 作為實驗數據分析的依據。

## 四. 統計分析

將各組間行為測試運動活力的數量，進行統計分析，則以 S P S S (Walonic Associ. 1986) 統計軟體進行單因子變方分析 (one way analysis of variance, ANOVA)

及利用 Shaffe multiple range test 做鑑定，資料數值皆以 Mean  $\pm$  S.E.M.來表示。

### 參、結果

#### (1)、停藥不同天 (Time course of abstinence) 組：

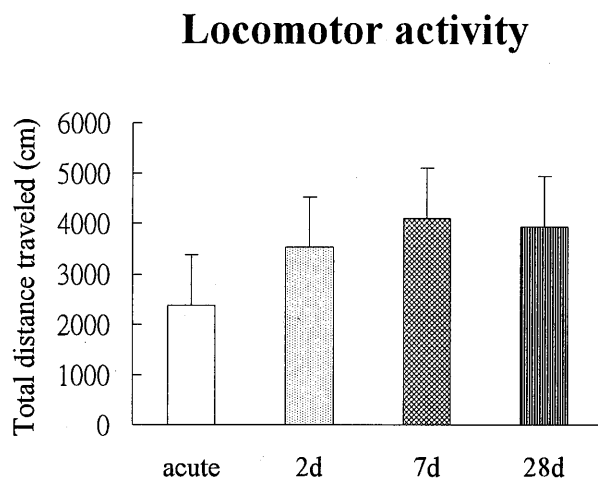
各組動物，經過前述安非他命前處理及不同停藥天數之後，由腹腔補強注射 0.5mg/kg 的 d- AMPH，並開始補強後的行為觀察記錄，發現運動量 (Locomotion) 在各組之間沒有顯著的差異，在與對照組做比較，有隨停藥天數增加而上升的趨勢，而在停藥第 7 天組到達高點，雖然有此趨勢，但仍未達到有統計上顯著差異的程度 (表一、圖三)。

Table 1.

Locomotion	Withdrawal days			
	Acute(6)	2d(9)	7d(6)	28d(8)
Total distance traveled (cm)	2377 $\pm$ 313	3524 $\pm$ 548	4105 $\pm$ 502	3941 $\pm$ 523

Data are presented as means  $\pm$  S.E.M. of the locomotion (total distance traveled).

Number of rats in each group is indicated in parenthesis.



圖三、停藥不同天組中,運動量(locomotor activity)在各組間的比較

#### (2)、劑量組：

實驗動物在經過不同劑量的慢性安非他命注射 14 天，並經過 28 天的停藥期之後，再給與 0.5mg/kg 的 d- AMPH 補強。並開始補強後的行為觀察記錄，發現在生理食鹽水組 (對照組)、1mg/kg 組及 5mg/kg 組這三組之間，運動量 (Locomotion)

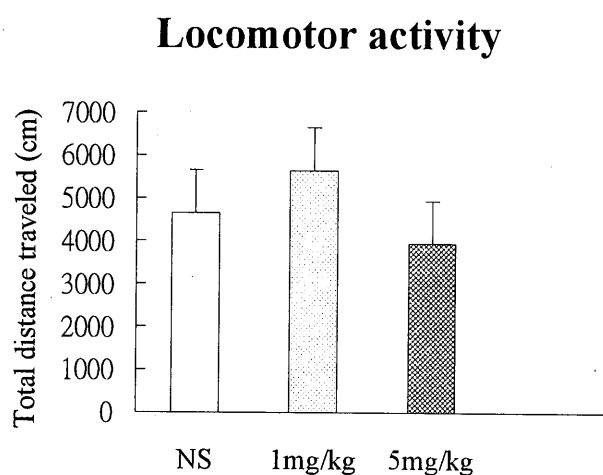
在統計分析上仍然沒有顯著的差異（表二、圖四）。

Table 2.

Locomotion	Amphetamine(mg/kg/day)		
	NS(9)	1.0(7)	5.0(8)
Total distance traveled (cm)	4649±948	5637±719	3942±523

Data are presented as means ± S.E.M. of the locomotion (total distance traveled).

Number of rats in each group is indicated in parenthesis.



圖四、劑量組中,運動量(locomotor activity)在各組間的比較

綜合以上的一些結果，我們發現動物經由慢性安非他命處理之後，在停藥早期，運動量沒有顯著的改變，一直到了停藥的第 7 天，運動量才有全面性、顯著的增加，而此現象一直持續到停藥的第 28 天。另一方面，動物經由較高劑量的安非他命前處理之後，其運動量，較低劑量前處理者沒有顯著增加。

#### 肆、討論

在停藥不同天組的行為測試中，急性處理組、停藥 2 天組、停藥 7 天組及停藥 28 天組四組之間，運動的總距離沒有統計上顯著的組間差異，但是仍有隨停藥天數增加而上升的趨勢，且在停藥的第七天到達最高點。這表示與急性組比較，三組不同停藥天組，都有行為敏感化的產生。Kolta 在 1985 年曾報告，重覆給予安非他命的老鼠，經

停藥 3 天之後給予補強，發現其運動量 (Locomotion) 與對照組 (生理食鹽水前處理組) 沒有差異，但是在停藥 15 天、30 天這二組，其運動量則有顯著的變化，而 Paulson 在 1991 年報告指出，經由安非他命處理而造成敏感化的老鼠，在停藥 3 天及 7 天時，其運動與對照組之間，沒有顯著組間差異。但是在停藥期達 14 天以上，其運動量則有顯著的改變。以上二位作者所提之結果，意味著安非他命前處理而造成行為敏感化的現象，是需要在前處理停止之後，經由 14 天以上的停藥期，才足以發展出來；其他在這方面的研究，也有 7 天 (Gawin, 1988)，10 天 (Kalivas, 1991) 等說法。

而在不同劑量組方面，對照組、1mg/kg 組、5mg/kg 組三組之間，運動量 (Locomotion) 仍沒有統計上顯著的組間差異。此結果與原本預期的結果有所出入，根據 Hooks 等人在 1992 年分別提出，動物在利用不同劑量的安非他命處理後，其行為會有劑量依賴性 (Dose dependent) 之現象。至於本次實驗中，兩組行為測試的結果，皆不如預期有顯著差異的原因可能是實驗動物的數量仍嫌不足，以致於無法避免個體之間的廣泛差異因子。爾後的行為實驗，一方面除了增加實驗動物的數量之外，另一方面可先行利用自動行為測試儀，先行記錄實驗前動物的基礎運動量 (basal value)，將差異太大的動物先行篩選，再進行實驗，以求取較精確的結果。

## 伍、參考文獻

- 1.蔡維禎：安非他命中毒。臨床醫學 26(5)：339-343(1990).
- 2.李朝雄，林信男：安非他命(1)：綜說。當代醫學 18(2)：92-95(1991).
- 3.何慶堂，林裕峰：綜觀安非他命中毒。國防醫學 11(6)：568-571(1990).
- 4.行政院衛生署：防治安非他命濫用。台北：行政院衛生署(1990).
- 5.McEovy, G.K.:Drug information. U.S.A.:American society of hospital pharmacists Inc.pp.1030-1039(1986)
- 6.Segal,D.S., Mandell,A.J.:Long-term administration of d-amphetamine:progressive augmentation of motor activity and stereotype. Pharmacol.biochem.Behav.2:249-255(1974)
- 7.Sato,M. Acute exacerbation of methamphetamine psychosis and lasting dopaminergic supersensitivity a clinical survey.Psychopharmacol.Bull.22(3):751-756(1986)
- 8.Lieberman,J.A., Loebel, A.D.:Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug induced psychosis. Schizophrenic bull.16(1):97-110(1990)
- 9.Robinson, T.E., Becker, J.B.:Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration:a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. Brain Res.Rev.11:157-198(1986)
- 10.Patrick,S.L., Thompson,T.L., Walker, J.M.,Patrick, R.L.:Concomitant sensitization of amphetamine-induced behavioral stimulation and in vivo dopamine release from rat caudate nucleus. Brain Res.538:343-346(1991)
- 11.Gawin,F.H., Ellinwood,E.H.:Cocaine and other stimulants actions,abuse and treatment. N. Engl. J. Med.318(18)1173-1182(1988)
- 12.Kalivas, P.W.,Stewart,J.:Dopamine transmission in the initiation and expression of drug and stress induced sensitization of motor activity. Brain Res.Rev.16:223-244(1991)
- 13.Paulson,P.E., Robinson,T.E.:Sensitization to systemic amphetamine produces an enhanced locomotor response to a subsequent intra-accumbens amphetamine challenge in rats. Psychopharmacol.104:140-141(1991)
- 14.Ujike, H., Akiyama,K., Otsuki, S.: D2 but not D1 Dopamine agonists produce augmented behavioral response in rats after subchronic treatment with methamphetamine or cocaine. Psychopharmacol.102:459-464(1990)
- 15.Hooks,M.S., Jones,G.H., Neill,D.B., Justice, J.B.: Individual differences in amphetamine sensitization: dose-dependent effects. Pharm. Biochem. Behav.41:203-210(1992)