

氟哌啶醇与丙咪嗪交互作用对成本效益决策的影响*

崔睿思 李新旺 魏曙光 焦晶晶 朱小林

(首都师范大学心理学系, 北京市“学习与认知重点实验室”, 北京 100048)

摘要 本实验采用T迷宫延迟奖赏模型研究多巴胺D₂受体拮抗剂氟哌啶醇和5-羟色胺重摄取抑制剂丙咪嗪的交互作用对成本效益决策的影响, 同时探讨了延迟时间对决策的影响。T迷宫两臂分别设置为低成本-低奖赏端和高成本-高奖赏端。实验结果发现: 氟哌啶醇能够降低大鼠选择高成本-高奖赏端的次数, 丙咪嗪则能够增加大鼠选择高成本-高奖赏端的次数; 在同时注射这两种药物情况下, 丙咪嗪能够抑制由氟哌啶醇引起的对低成本-低奖赏端的选择倾向。另外, 实验发现, 随延迟时间的增加大鼠选择高成本-高奖赏端的次数相对减少。由此可见, 丙咪嗪能够反转由氟哌啶醇导致的对低成本-低奖赏端的选择倾向, 这可能是由于细胞间5-羟色胺含量的升高部分反转了由多巴胺系统受损导致的行为倾向; 延迟时间的改变可对决策倾向产生逆转, 因此成本的支出即延迟时间也是影响成本效益决策的重要因素。

关键词 氟哌啶醇; 丙咪嗪; 成本效益; 决策; 延迟奖赏

分类号 B845

1 问题提出

决策是一种高级的心理活动, 其过程和机理十分复杂。在日常生活中, 人们经常会对未来的结果进行成本与收益的分析, 并对各种可能的结果做出最终的决策。这种行为就属于成本效益决策(cost-benefit decision making)。它是指对某一行为作出成本与效益之间的价值权衡, 即对其所需付出的成本及其得到的收益作出评价, 并根据评价对是否执行该行为作出决策。成本效益决策应用的范围十分广泛, 在经济学领域, 成本效益决策更是研究热点之一。然而目前人类对此类决策的脑机制尚不清楚。

由于成本效益决策的机制涉及一些脑结构及神经递质系统, 因此多采用动物实验进行研究。目前有关成本效益决策的研究主要有两种动物模型: T迷宫模型和按压杠杆模型。T迷宫模型是在两根目标臂设置不同的成本及收益条件, 通过大鼠对目标臂的选择实现对决策的分析。实验中大鼠可自由选择迷宫两臂的食物, 两目标臂被分别设计为高成

本-高奖赏端(High Reward, HR)和低成本-低奖赏端(Low Reward, LR)。这一决策模型最早由 Thiebot 在 1985 年提出, 并在数年内逐步发展, 已有研究者在 T 迷宫基础上安装按压杠杆装置(Walton et al., 2006), 使这两种实验模型得到了有机结合。按压杠杆模型是使动物通过按压一定次数的杠杆来获得食物, 这种按压杠杆行为与概率相关。实验一般会设置两个杠杆, 通过调节按压杠杆的次数以改变获得食物的概率, 并以此研究动物的决策行为。

Cousins 和 Salamone 等人最先应用 T 迷宫研究大鼠在成本效益决策中的行为特点, 并发现伏隔核内多巴胺(dopamine, DA)系统损毁大鼠选择 HR 的次数显著少于正常大鼠(Cousins, Atherton, Turner, & Salamone, 1996)。一些研究表明: DA 系统会影响大鼠获得奖赏的动机强度(谭北平, 李勇辉, 隋南, 2003), 这种动机强度的改变直接影响决策行为的倾向性(Sokolowski & Salamone, 1997; Salamone, Correa, Mingote, & Weber, 2005; Walton et al., 2006)。例如, 注射 6-羟多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA), 发现 DA 功能受到损毁的大鼠在 T 迷宫

收稿日期: 2009-11-09

* 本研究得到北京市重点建设学科-基础心理学资助。

通讯作者: 李新旺, E-mail: pro_xwli@yahoo.com.cn

实验中与正常大鼠的行为选择会有差异, 它们多会尽量避免选择高成本-高奖赏端, 即削弱 DA 功能使大鼠不愿做出需要付出更多努力才能得到更多食物的决策(Aberman & Salamone, 1999)。相反, 给予 DA 受体激动剂安非他明药物处理会延长大鼠等待高额奖赏的延迟时间(Winstanley, Theobald, Dalley, & Robbins, 2003; Rivalan, Grégoire, & Dellu-Hagedorn, 2007)。在按压杠杆模型中, 损毁 DA 系统的大鼠随按压杠杆比率的升高, 其按压杠杆的行为出现了明显的抑制(Aberman & Salamone, 1999)。

早期对该种决策的研究多集中于 DA 受体, 此后的研究陆续发现不仅 DA 可以在一定程度上改变决策倾向, 对 DA 释放具有调节作用的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)系统也参与了决策的调节(Anderson & Woolverton, 2005)。许多类似研究表明, 降低细胞间 5-HT 含量会降低大鼠在延迟奖赏实验中选择 HR 的概率(Denk et al., 2005; Harrison, Everitt, & Robbins, 1997)。也有研究以相反的角度论证了这一观点: 注射 5-HT 重摄取抑制剂丙咪嗪的大鼠, 选择 HR 的概率明显提高(Evenden, 1998); 然而 Van den Bergh 等人发现 5-HT 对决策的作用还涉及到实验的成本设置(如延迟时间)和所用药物的剂量及其交互作用(Van den Bergh et al., 2006)。这种对成本与剂量的考察使得对 5-HT 在成本效益决策中作用的研究更为复杂。

以往研究发现, 5-HT 可对 DA 神经纤维及其终端进行调节, 并将大量 5-HT 能纤维投射到 DA 细胞(Kapur & Remington, 1996)。这种神经细胞间的密切联系为 5-HT 和 DA 的互相调节奠定了生物基础。据此我们思考如果同时应用这两种系统的药物会对成本效益决策产生怎样的影响? 目前单纯分析 DA 或 5-HT 在决策中作用的研究已很多, 但尚未发现关于 DA 拮抗剂和 5-HT 重摄取抑制剂交互作用对决策影响方面的研究, 并且国内对啮齿类动物的决策行为研究甚少。另外, 不同成本设置(延迟时间)对决策影响的研究也非常少。

基于上述分析, 本实验选用 DA 受体拮抗剂氟哌啶醇(haloperidol, HAL)和 5-HT 重摄取抑制剂丙咪嗪(Imipramine, IM)作为影响成本效益决策的药物。氟哌啶醇可阻断脑内 DA D₂ 受体。丙咪嗪能抑制神经元对释放于突触间隙的 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取, 并通过阻断脑内神经元突触前膜通道, 干扰某些胺类或多肽的再摄取, 增加脑内 5-HT 和去甲肾上腺素与突触后膜受体结合的数量, 以提高

其在突触间隙中的含量(江开达, 2007)。实验选用这两种药物以考察 5-HT 再摄取抑制剂能否反转 DA 拮抗剂导致的动物决策失调行为, 即细胞间 5-HT 含量的升高是否可以反转由 DA 缺失引发的大鼠对 LR 的决策倾向, 以此说明 DA 系统和 5-HT 系统的交互作用在决策行为中的作用。本实验同时考察不同延迟时间对成本效益决策的影响, 并根据结果探讨 5-HT 及 DA 系统在决策行为中的作用, 为解释人类决策的脑机制提供科学依据。

2 方法

2.1 实验动物

实验动物为雄性 Wistar 大鼠(中国军事医学科学院提供), 起始体重 250~270g。动物在 45cm×30cm×20cm 的塑料笼中单笼饲养, 光照周期为 8:00~20:00。实验在光周期内完成。环境温度 22±1℃。动物在正式实验开始前适应性饲养 7 天, 期间可自由饮水、进食。所有实验程序的执行符合有关动物保护和使用条例。

2.2 实验装置

本实验采用 T 迷宫测试大鼠的成本效益决策。迷宫由两根目标臂和一根垂直起始臂组成, 臂长 60cm, 宽 10cm, 深 40cm。每根目标臂内有两块隔板, 分别距离臂初、臂尾 10cm。迷宫全灰色(图 1)。

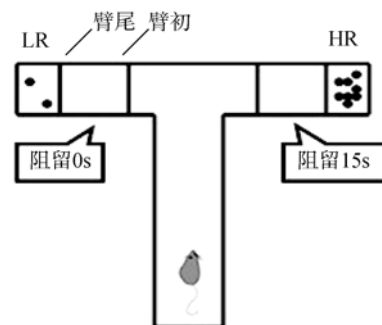


图 1 迫选期示意图

2.3 实验药品

无菌生理盐水(normal saline, NS), 实验室自行配制。盐酸丙咪嗪(imipramine hydrochloride, IM; 和光纯药工业株式会社提供)剂量分别为 3mg/kg, 8mg/kg, 10mg/kg (Evenden, 1998; Anderson, & Woolverton, 2005; Loiseau, Le Bihan, Hamon, & Thiébot, 2005)。氟哌啶醇(haloperidol, HAL; 东京化成工业株式会社)0.2mg/kg (Denk et al., 2005; Walton, Croxson, Rushworth, & Bannerman, 2005)。

HAL 用冰醋酸(glacial acetic acid, 张家港中宇化工有限公司提供)溶解, 由 NaOH 调节 PH 值至 6.2 左右后用生理盐水稀释至所需体积(Obuchowicz et al., 2005)。丙咪嗪由生理盐水溶解。所有药物均为腹腔注射(i.p.), 药液注射量为 1 ml/kg。

2.4 实验程序

2.4.1 实验分组 实验大鼠 48 只, 随机分为 6 组($n=8$): 盐水组(Sal 组)、丙咪嗪 3mg/kg 组(IM 3 组)、丙咪嗪 8mg/kg 组(IM 8 组)、丙咪嗪 10mg/kg 组(IM 10 组)、氟哌啶醇组(HAL 组)、氟哌啶醇+丙咪嗪 8 组(HAL+IM 8 组)。

2.4.2 实验程序 动物在正式实验开始前进行适应性饲养后, 限制动物进食, 并在整个实验程序中控制体重为正常动物体重的 85% 左右(Walton, Bannerman, & Rushworth, 2002; Bizot et al., 1999; Nowend, Arizzi, Carlson, & Salamone, 2001)。实验采用延迟奖赏的 T 迷宫模型以考察不同的成本对决策的影响。迷宫两目标臂分别设为高成本-高奖赏端(450mg, 约 10 粒, HR)和低成本-低奖赏端(90mg, 约 2 粒, LR)。实验中每只大鼠 HR 与 LR 的位置固定不变且进行组间平衡, 即一半大鼠的 HR 在左边, 一半大鼠的 HR 在右边, 以平衡位置效应的影响。该训练模型中大鼠共经历训练期, 迫选期和检测期三个阶段(Walton, Bannerman, & Rushworth, 2002; Bizot et al., 1999; Nowend, Arizzi, Carlson, & Salamone, 2001)。

阶段一: 训练期。第 1 天, 大鼠首先在两目标臂进行自由选择, 此时两臂放置等量食物(爆米花), 目的是使大鼠熟悉实验环境, 获得迷宫两臂均有食物的信息。此阶段 HR 和 LR 端均不设延迟时间, 所有大鼠每天训练 10 次。实验第 2-3 天, 调整两臂食物量(HR 放置约 10 粒食物, LR 放置约 2 粒食物), 其他条件同第一天, 目的是使大鼠形成对两臂收益(食物量)的不同认知。每只大鼠每天训练 10 次。

阶段二: 迫选期。该阶段是训练大鼠对两目标臂形成不同的成本认知, 即在 LR 可以直接获得食物, 而在 HR 需要等待一定延迟时间才能获得食物。此阶段迷宫两臂的食物量不变并在 HR 端引入 15s 延迟时间: 首先用臂尾的挡板将两臂的食物隔断, 然后将 LR 端臂初的挡板放下, 此时大鼠只能选择 HR 端。大鼠在进入 HR 端后立即放下 HR 端臂初挡板, 待大鼠在臂初与臂尾挡板的空间内等待 15s 后, 打开 HR 端臂尾挡板使大鼠进食。LR 端迫

选程序与 HR 端略有不同, 大鼠进入 LR 端后立即打开臂尾挡板给予食物。

该阶段第一天每只大鼠迫选 10 次, 每端各 5 次(每只大鼠 LR 与 HR 交替进行)。从第二天开始每只大鼠在左右各一次的迫选之后进行 10 次自由选择。自由选择期间, 两臂臂初的挡板均不放入, 大鼠可自由选择 HR 或 LR, 且大鼠在选择一臂食物并吃完后将被立即转移出迷宫, 此时大鼠将无法得到没有选择的那一臂的食物。在自由选择阶段记录大鼠每天选择 HR 端的次数。当所有大鼠连续两天选择 HR 端的次数大于等于 8 次时, 开始进入检测期。每只大鼠在检测期接受不同的药物处理和成本条件设置。

阶段三: 检测期。该阶段大鼠根据实验分组接受不同的药物处理, 以考察不同药物及不同成本设置对决策的影响。以 HAL+IM 8 组为例, 具体程序如下:

实验共设四种延迟条件: 前三种条件是分别在 HR 端设置 15s、30s 和 50s 延迟, 记为 $1 \times 15s$, $1 \times 30s$ 和 $1 \times 50s$, 目的是考察不同延迟时间对决策的影响; 第四种条件是在两臂均设 15s 延迟, 记为 $2 \times 15s$, 目的是考察当两臂成本相同时大鼠的决策以排除大鼠方位偏爱及分辨能力对决策的影响。延迟条件的顺序采用组内拉丁方设计以平衡药物处理及练习效应的影响。

检测期给予 HAL+IM 8 组大鼠 HAL 药物处理(0.2 mg/kg, i.p.), 20 分钟后给予 IM 8 药物处理(8 mg/kg, i.p.), 30 分钟后开始实验(Denk et al. 2005; Loiseau, Le Bihan, Hamon, & Thiébot, 2005)。大鼠接受两次迫选与 10 次自由选择。记录大鼠选择 HR 的次数。该 10 次测试为 10 次完成测试, 即对 LR 或 HR 做出选择, 以此保证每只大鼠在一天的检测中有 10 次有效成绩。实验共检测 4 天, 每次检测后进行 2 天基线训练(不给予药物处理, 按给药时间给予盐水匹配)(Salamone et al., 1991; Evenden, 1998; Floresco & Sarvin, 2007), 在所有的基线训练中均采用 $1 \times 15s$ 的延迟条件。检测期具体程序如表 1 所示。

HAL 组、IM 3 组、IM 8 组、IM 10 组和 SAL 组实验程序同 HAL+IM 8 组, 各组注射相应药物及盐水进行匹配。

2.5 数据统计

所有数据表示均为平均值 \pm 标准误($M \pm SEM$), 利用 SPSS 13.0 软件进行处理。使用重复测量的两

因素方差分析(two-way repeated measure ANOVA)考察不同延迟时间及药物处理对成本效益决策的影响;应用单因素方差分析(one-way ANOVA)探讨在同一种成本条件设置的情况下不同药物处理对

成本效益决策的影响以及同一药物处理在不同延迟时间条件下选择 HR 的差异。以上分析如果差异显著,采用 LSD 方法进行事后多重比较分析(LSD Post Hoc Tests)。

表 1 HAL+IM8 组实验程序

时间(天)	成本设置	实验程序
1	1×15s	注射 HAL+IM 8, 2 次迫选和 10 次自由选
2~3	1×15s	注射 SAL, 恢复训练, 2 次迫选和 10 次自由选
4	1×30s	注射 HAL+IM 8, 2 次迫选和 10 次自由选
5~6	1×15s	注射 SAL, 恢复训练, 2 次迫选和 10 次自由选
7	1×50s	注射 HAL+IM 8, 2 次迫选和 10 次自由选
8~9	1×15s	注射 SAL, 恢复训练, 2 次迫选和 10 次自由选
10	2×15s	注射 HAL+IM 8, 2 次迫选和 10 次自由选

2.6 实验结果

2.6.1 氟哌啶醇、丙咪嗪对成本效益决策的影响
使用重复测量方差分析发现, 药物处理的组间主效应显著, $F(5, 42)=28.69, p<0.001$; 延迟时间的主效应显著, $F(3, 126)=10.16, p<0.001$; 延迟时间×组别的交互作用显著, $F(15, 126)=1.89, p<0.05$ 。如图 2、图 3、图 4、图 5 所示, 单因素方差分析表明, 在各延迟条件下组间处理效应显著[1×15s: $F(5, 42)=13.88, p<0.001$; 1×30s: $F(5, 42)=19.34, p<0.001$; 1×50s: $F(5, 42)=5.36, p<0.01$; 2×15s: $F(5, 42)=6.83, p<0.001$]。

组间效应的事后多重比较发现, HAL 组与 SAL 组在 1×15s、1×30s 条件下差异显著($p<0.001$), 表明当给予大鼠 HAL 处理后, 其选择 HR 端的次数显著降低。这一结果验证了 HAL 能有效降低大鼠对 HR 的选择, 使其更倾向选择即时获得的低额奖赏。组间比较结果显示, 在 1×30s 延迟条件下 IM 3 组、IM 8 组与 SAL 组差异显著($p<0.05$); 在 1×50s 条件下, IM 三种剂量组均与 SAL 组有显著差异($p<0.05$); 在 2×15s 条件下, IM 8 组、IM 10 组与 SAL 组差异显著($p<0.01$)。这一结果验证了注射丙咪嗪可以增加大鼠选择 HR 的次数。其原因可能是由于丙咪嗪提高了细胞间 5-HT 含量导致大鼠对延迟时间的敏感性降低。事后多重比较分析表明, IM 3 组、IM 8 组、IM 10 组在四种延迟水平中彼此均没有达到显著水平, 表明这三种剂量的选择和延迟时间的交互作用不能有效区分药物的作用。

组间比较结果显示, HAL+IM 8 组在各延迟条件下选择 HR 的次数与 SAL 组差异不显著, HAL 组在 1×15s、1×30s 条件下与 SAL 组差异显著($p<0.001$), 即 8mg/kg IM 能够反转由 HAL 导致的大

鼠对 LR 端的决策倾向。这表明 5-HT 与 DA 在成本效益决策过程中存在交互作用。

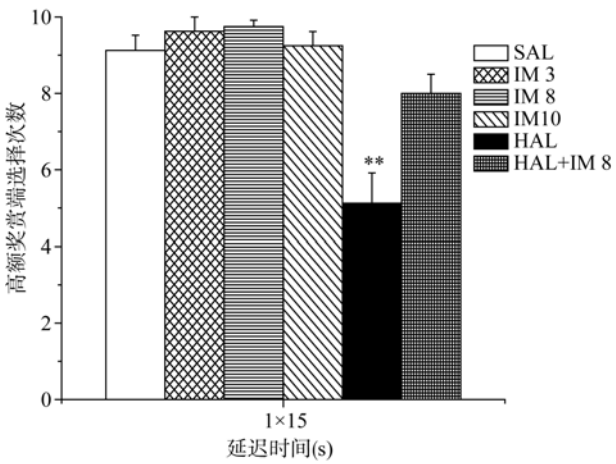


图 2 1×15s 条件下各种药物对决策的影响
注: **与 sal 组比较, $p<0.01$;

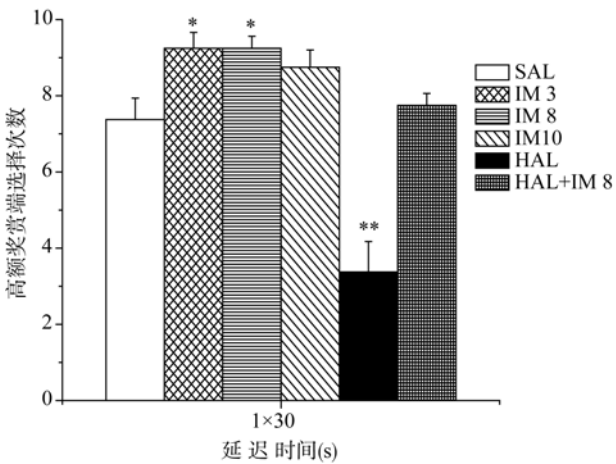


图 3 1×30s 条件下各种药物对决策的影响
注: *与 sal 组比较, $p<0.05$; **与 sal 组比较, $p<0.01$;

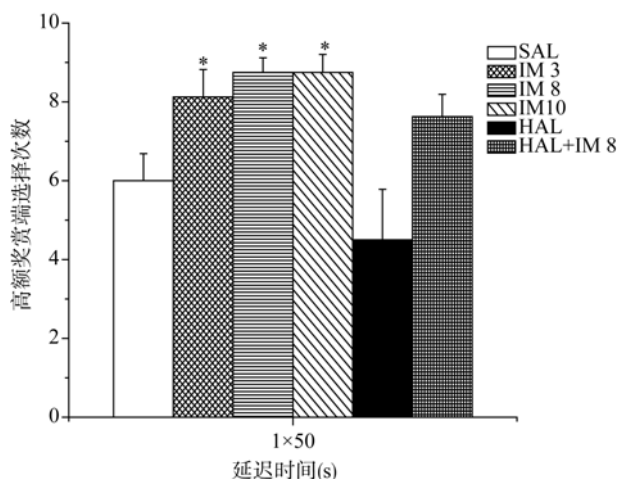


图4 1x50s条件下各种药物对决策的影响
注: *与sal组比较, $p < 0.05$;

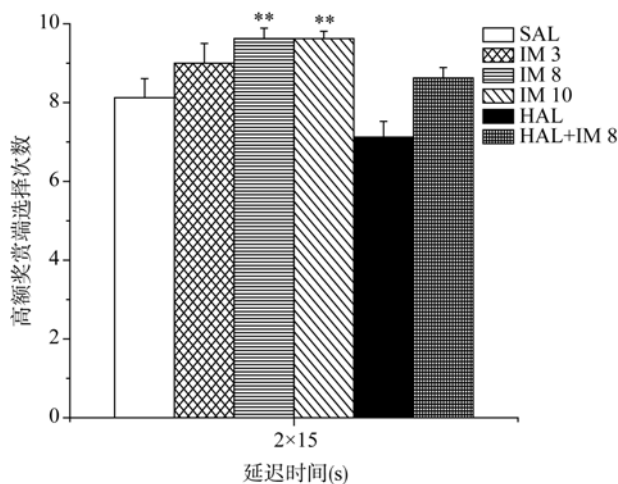


图5 2x15s条件下各种药物对决策的影响
注: **与sal组比较, $p < 0.01$;

2.6.2 延迟时间对成本效益决策的影响 图6为SAL组在不同延迟条件下选择HR的次数。单因素重复测量方差分析表明SAL组在四种延迟时间条件下选择高额奖赏的次数差异显著, $F(3, 28) = 5.91$, $p < 0.01$ 。事后多重比较分析表明, 1x15s与1x30s、1x15s与1x50s差异显著($p < 0.05$; $p < 0.001$)。这说明不同的延迟时间影响了大鼠对成本和效益的权衡。在1x50s延迟水平上大鼠选择HR的次数降到了最低, 表明增加成本使大鼠降低了对HR的选择。

由于除盐水组外, 其他各组均注射了不同药物, 所表现出的最终决策是药物与时间交互作用的结果, 既无法分离药物的作用, 也不能单纯归因为时间的作用。因此本文在此处没有加入其它实验组的结果。

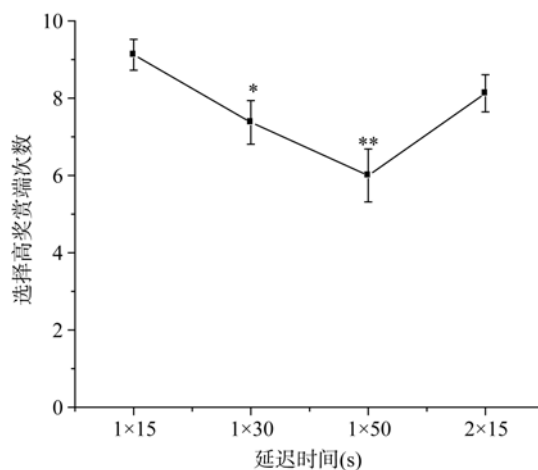


图6 盐水组延迟时间对成本效益决策的影响
注: *与1x15组比较, $p < 0.05$; **与1x15组比较, $p < 0.01$

3 讨论

如前所述, 成本效益决策是指对成本和收益进行价值权衡后所做出的行为决策。DA系统和5-HT系统共同参与了该决策过程(Van der Plasse et al., 2007; Salamone, Correa, Farrar, & Mingote, 2007; Salamone, & Correa, 2002; Mott et al., 2009)。本实验考察DA受体拮抗剂氟哌啶醇和5-HT重摄取抑制剂丙咪嗪交互作用对决策的影响。实验结果显示, HAL组与SAL比较, 在1x15s及1x30s延迟水平上HAL能够显著降低大鼠选择高成本-高奖赏端的次数($p < 0.001$); 在2x15s条件下, HAL组与SAL组选择HR的次数没有显著差异。这些结果说明, 注射HAL并不会影响大鼠对奖赏价值的认知, 但会使大鼠获取奖赏的动机发生改变。其他学者也发现, 注射低剂量DA拮抗剂或选择性损毁伏隔核内DA系统会降低大鼠获得奖赏的动机, 同时在不影响摄食量及情绪状态的情况下会导致大鼠对相同强化物的反应性降低(Phillips, Walton, & Zhou, 2007; Salamone et al., 2002)。注射HAL会削弱大鼠付出一定成本以获得高额奖赏的动机(Salamone et al., 1991; Salamone, Correa, Mingote, & Weber, 2003); Peterson等人对DA与决策的研究也得出了与上述一致的结果(Peterson, Wolfa, & White, 2003)。这些研究表明削弱DA功能的大鼠对决策成本会变得更敏感。在本研究中当加大成本在1x30s条件下, HAL组比在1x15s条件下显著减少了选择HR的次数。但随延迟时间的增加, 在1x50s条件下, 大鼠反而比在1x30s条件下增加了选择HR的次数。Walton也曾在实验中发现, HAL组动物在成本效益

决策中有时选择 HR 的次数会高于对照组。这说明增加成本有降低动物选择 HR 次数的趋势,但成本的支出并不是决定成本效益决策的唯一因素。其原因可能与氟哌啶醇对决策行为的作用不具有完全一致性有关(Walton et al., 2009)。

DA通过调节个体的动机水平来改变外显行为,并且通过设定个体的唤醒水平以决定其行为水平。Salamone 等人证明降低细胞间 DA 含量或 DA 系统紊乱可使机体获取高成本-高奖赏的动机下降,同时对 DA 细胞的激活也可以提高个体的奖赏寻求(reward-seeking)行为(Salamone, Correa, Mingote, & Weber, 2005; Salamone & Correa, 2002; Cousins, Atherton, Turner, & Salamone, 1996; Salamone, Correa, Farrar, & Mingote, 2007),这表明中脑边缘多巴胺系统对传递有关成本效益决策的信息具有重要作用。

IM 组的实验结果显示丙咪嗪可以显著提高大鼠选择 HR 端的次数。Anderson 等人使用 5-HT 释放剂氟苯丙胺(fenfluramine)也得到了相同的结果。氟苯丙胺能够促进神经末梢释放 5-HT,使细胞间 5-HT 含量升高,降低行为紊乱人群的攻击性行为(Anderson & Woolverton, 2005)。同样 Bizot(1999)等人选用 5-HT_{1A} 受体特异性激动剂 8-羟四氢奈((+/-)-8-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin hydrobromide, 8-OH-DPAT)也增加了大鼠选择 HR 端的次数。研究发现,注射该种药物的大鼠在 HR 端延迟 15s 的条件下与控制组差异不显著,但在 25s 延迟条件下 8-OH-DPAT 增加了大鼠选择 HR 的比例,这表明调节 5-HT 含量以干扰延迟奖赏的耐受性也许和实验设计的具体程序有关。

以往研究结果显示,降低 5-HT 水平也会影响大鼠的成本效益决策,使大鼠选择 LR 的倾向增强或选择延迟折扣的比率增大。Bizot 等人在中缝背核(dorsal raphe, DR)注射神经毒素 5,7-DHT 以破坏 5-HT 的上升通路,显著降低了大鼠选择 HR 端的次数。Denk 和 Walton 等在实验中给予大鼠 5-HT 合成抑制剂对氯苯丙氨酸,发现大鼠在攀爬栅栏以获得高额奖赏的 T 迷宫模型中成绩与盐水组基本相同,但在延迟奖赏的 T 迷宫模型中则倾向选择立即得到的较少食物。这些都说明细胞间 5-HT 水平的升高或降低对延迟奖赏的成本效益决策至关重要,是影响决策的又一重要神经递质。

在本实验中 IM 的三种剂量彼此间没有达到显著差异,3mg/kg 的 IM 在 1×30s 和 1×50s 条件下显

著高于 SAL 组,说明低剂量的 IM 对选择高成本高奖赏端同样具有促进作用。而 8mg/kg 和 10mg/kg 的 IM 与 3mg/kg 并没有显著差异,这一方面可能是实验设计上存在天花板效应,另一方面也许是剂量间的区分度不大,这一点需要在以后的实验中加以改进。

在 HAL+IM 8 组中,IM 可显著反转由 HAL 导致的大鼠对 LR 的决策倾向,说明 5-HT 和 DA 系统产生了交互作用。这一结果证实 5-HT 系统和 DA 系统互相制约共同调节着决策行为。然而 5-HT 系统和 DA 系统在决策中的作用并不一致。5-HT 系统的功能减退也许可导致大鼠对低成本类决策的偏好。另外,5-HT 的含量减少也许是造成多巴胺系统机能亢进的一个原因:5-HT 功能降低可导致 DA 能的过度活跃,这就增加了大鼠的冲动性行为(Seo, Patrick, & Kennealy, 2008)。5-HT 和 DA 的这种相互调节相互拮抗的关系直接影响着决策行为,因此在高冲动性群体中 DA 的过度活跃也许可以认为是由 5-HT 机能缺失导致的对 DA 活性的去抑制造成的。大鼠对决策行为标准的判断也许与这两者之间活跃程度的平衡有关(Deakin & Graeff, 1991)。研究发现,伴随某些攻击性行为,个体脑积液中细胞间 5-HT 含量有所降低,而这一降低与 DA 含量的升高有着密切的关系;反之,5-HT 含量的降低可加重由 DA 含量升高导致的大鼠冲动性行为(Seo, Patrick, & Kennealy, 2008)。Van den Bos 等人的一项动物实验证明,在侵犯行为过程中及结束后前额皮层 DA 水平上升,同时伴随着 5-HT 的水平下降。Winstanley 等人研究表明,DA 受体激动剂安非他明具有减少动物选择延迟折扣次数的作用,而降低 5-HT 含量可削弱该作用(Winstanley, Theobald, Dalley, & Robbins, 2003)。这些都说明 DA 与 5-HT 系统共同参与了决策过程,并在该过程中保持着某种平衡——这是大鼠做出决策的前提;一旦该平衡被打破,决策系统会产生失调,大鼠便会表现出选择某类行为的倾向性。

另外,本研究中使用的药物丙咪嗪,除了能够抑制 5-HT 的重摄取,也能够降低去甲肾上腺素的重摄取,提高脑内去甲肾上腺素的含量。然而,去甲肾上腺素对成本效益决策的影响只起到了微小的作用(Van Gaalen, Van Koten, Schoffelemeier, & Vanderschuren, 2006)。因此,本实验中丙咪嗪可能主要通过提高脑内 5-HT 水平而影响成本效益决策。

本实验应用四种延迟时间考察大鼠决策的变化。通过改变延迟时间发现 SAL 组大鼠从 15s 到 50s 随延迟时间的增加逐渐降低了选择 HR 的次数,并在 50s 时达到最低值。这表明大鼠对变化的成本效益价值表现出了一定的行为适应性。决策成本的变化使大鼠对成本效益的权衡由重视效益转向重视成本,这种对成本效益判断标准的改变可导致大鼠决策的改变。在 2×15s 条件下大鼠对 HR 的选择有所提高,说明在成本相同的情况下收益是影响决策的主要因素。通过实验结果可看出不同的成本与收益比例可影响大鼠对决策的效价分析,而最终的决策是大鼠权衡成本与收益两个因素后做出的最优选择。最优选择的过程由两个相反的目标组成:一方面是对快速获得奖赏的渴求,另一方面是将成本降低到最小。最优选择是按照对每一次行为潜在奖赏的价值和完成行为所需付出的成本进行比较而决定的。在此过程中,决策是由所有成本效益分析折中后所决定的(Niv, 2007; Van den Bos et al., 2006)。如按压杠杆实验模型中,在呈现刺激的可选择范围内,大鼠在每次实验时总是按照反应次数尽可能将奖赏比率最大化(Ishiwari et al., 2004; Assadi, Yücel, & Pantelis, 2009)。这表明动物在每次实验时都会对成本效益进行分析,权衡获得奖赏的最高比率及付出的最低成本,并依据此分析作出决策。这说明对具体行为结果的分析决定了对决策的执行。

综上所述,本研究重点考察了氟哌啶醇和丙咪嗪的交互作用对成本效益决策的影响,结果表明丙咪嗪可以有效反转由氟哌啶醇引起的决策倾向,另外成本的付出即延迟时间也是影响决策的一个参数。对成本效益决策的研究,本实验仅讨论了多巴胺系统和 5-羟色胺两系统的作用,然而其他一些神经递质系统及脑结构也都不同程度的参与其中,如前额叶皮层负责对信息的加工和筛选等,这些都影响着决策行为。这使成本效益决策的生理基础变得更为复杂,因此这方面还有待于进一步研究。对于人类的成本效益决策,本研究对治疗决策失调人群具有一定参考价值。此类人群多具有高冲动性的特质并与物质滥用、躁狂等行为有关,因此本实验对神经递质的研究有助于了解该类决策的神经基础。

参 考 文 献

- Aberman, J. E., & Salamone, J. D. (1999). Nucleus accumbens dopamine depletions make rats more sensitive to high ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience*, 92, 545–552.
- Anderson, K. G., & Woolverton, W. L. (2005). Effects of clomipramine on self-control choice in Lewis and Fischer 344 rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 80, 387–393.
- Assadi, S. M., Yücel, M., & Pantelis, C. (2009). Dopamine modulates neural networks involved in effort-based decision-making. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33, 383–393.
- Bizot, J. C., Bihan, C. L., Puech, A. J., Hamon, M., & Thiébot, M. H. (1999). Serotonin and tolerance to delay of reward in rats. *Psychopharmacology*, 146, 400–412.
- Cousins, M. S., Atherton, A., Turner, L., & Salamone, J. D. (1996). Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behavioural Brain Research*, 74, 189–197.
- Deakin, J. F. W., & Graeff, F. G. (1991). 5-HT and mechanisms of defence. *Psychopharmacology*, 5, 305–354.
- Denk, F., Walton, M. E., Jennings, K. A., Sharp, T., Rushworth, M. F. S., & Bannerman, D. M. (2005). Differential involvement of serotonin and dopamine systems in cost-benefit decisions about delay or effort. *Psychopharmacology*, 179, 587–596.
- Evenden, J. L. (1998). The pharmacology of impulsive behaviour in rats II: the effects of amphetamine, haloperidol, imipramine, chlorthalidoxepoxide and other drugs on fixed consecutive number schedules (FCN 8 and FCN 32). *Psychopharmacology*, 138, 283–294.
- Loiseau, F., Le Bihan, C., Hamon, M., & Thiébot, M. H. (2005). Antidepressant-like effects of agomelatine, melatonin and the NK1 receptor antagonist GR205171 in impulsive-relate behaviour in rats. *Psychopharmacology*, 182, 24–32.
- Floresco, S. B., & Sarvin, G. S. (2007). Amygdala-Prefrontal Cortical Circuitry Regulates Effort-Based Decision Making. *Cerebral Cortex February*, 17, 251–260.
- Harrison, A. A., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1997). Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology*, 133, 329–342.
- Ishiwari, K., Weber, S. M., Mingote, S., Correa, M., & Salamone, J. D. (2004). Accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: modulation of work output by different ratio or force requirements. *Behavioural Brain Research*, 151, 83–91.
- Jiang, K. D. (2007). *Psychopharmacology* (in Chinese). Beijing, People's Medical Press.
- [江开达. (2007). *精神药理学*. 北京: 人民卫生出版社.]
- Kapur, S., & Remington, G. (1996). Serotonin–dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 436–476.
- Rivalan, M., Grégoire, S., & Dellu-Hagedorn, F. (2007). Reduction of impulsivity with amphetamine in an appetitive fixed consecutive number schedule with cue for optimal performance in rats. *Psychopharmacology*, 192, 171–182.
- Mott, A. M., Nunes, E. J., Collins, L. E., Port, R. G., Sink, K. S., Hockemeyer, J., Müller, C. E., & Salamone, J. D. (2009). The adenosine A2A antagonist MSX-3 reverses the effects of the dopamine antagonist haloperidol on effort-related decision making in a T-maze cost/benefit procedure. *Psychopharmacology*, 204, 103–112.

- Niv, Y. (2007). Cost, benefit, tonic, phasic what do response rates tell us about dopamine and motivation? *Annals of the New York Academy of Science*, 1104, 357–376.
- Nowend, K. L., Arizzi, M., Carlson, B. B., & Salamone, J. D. (2001). D1 or D2 antagonism in nucleus accumbens core or dorsomedial shell suppresses lever pressing for food but leads to compensatory increases in chow consumption. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 69, 373–382.
- Obuchowicz, E., Krysiak, R., Wieronska, J. M., Smialowska, M., & Herman, Z. S. (2005). Alterations in striatal neuropeptide Y system activity of rats with haloperidol-induced behavioral supersensitivity. *Neuropeptides*, 39, 515–523.
- Petersona, J. D., Wolfa, M. E., & White, F. J. (2003). Impaired DRL 30 performance during amphetamine withdrawal. *Behavioural Brain Research*, 143(1), 101–108.
- Phillips, P. E. M., Walton, M. E., & Jhou, T. C. (2007). Calculating utility: preclinical evidence for cost–benefit analysis by mesolimbic dopamine. *Psychopharmacology*, 191, 483–495.
- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A., & Mingote, S. M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology*, 191, 461–482.
- Salamone, J. D., Steinpreis, R. E., McCullough, L. D., Smith, P., Grebel, D., & Mahan, K. (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology*, 104, 515–521.
- Salamone, J. D., Arizzi, M., Sandoval, M. D., Cervone, K. M., & Aberman, J. E. (2002). Dopamine antagonists alter response allocation but do not suppress appetite for food in rats: contrast between the effects of SKF 83566, raclopride and fenfluramine on a concurrent choice task. *Psychopharmacology (Berl)*, 160, 371–380.
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research*, 137, 3–25.
- Salamone, J. D., Correa, M., Mingote, S. M., & Weber, S. M. (2005). Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Current Opinion in Pharmacology*, 5, 34–41.
- Salamone, J. D., Correa, M., Mingote, S. M., & Weber, S. M. (2003). Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305, 1–8.
- Seo, D., Patrick, C. J., & Kennealy, P. J. (2008). Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggression and Violent Behavior*, 13, 383–395.
- Sokolowski, J. D., & Salamone, J. D. (1997). The role of nucleus accumbens dopamine in lever pressing and response allocation: effects of 6-OHDA injected into core and dorsomedial shell. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 59, 557–566.
- Tan, B. P., Li, Y. H., & Shui, N. (2003). The various effects of dopamine receptors in drug dependence (in Chinese). *Chinese Journal of Drug Dependence*, 12(2), 81–85.
- [谭北平, 李勇辉, 隋南. (2003). 药物依赖过程中多巴胺受体的作用及其研究进展. *中国药物依赖杂志*, 12(2), 81–85.]
- Thiebot, M. H., Le Bihan, C., Soubrie, P., & Simon, P. (1985). Benzodiazepines reduce the tolerance to reward delay in rats. *Psychopharmacology*, 86, 147–152.
- Van den Bergh, F. S., Bloemarts, E., Groenink, L., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2006). Delay aversion: Effects of 7-OH-DPAT, 5-HT_{1A/1B}-receptor stimulation and D-cycloserine. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 85(44), 736–743.
- Van den Bos, R., Van der Harst, J., Jonkman, S., Schilders, M., & Spruijt, B. (2006). Rats assess costs and benefits according to an internal standard. *Behavioural Brain Research*, 171, 350–354.
- Van der Plasse, G., La Fors, S. S. B. M., Meerkerk, D. T. J., Joosten, R. N. J. M. A., Uylings, H. B. M., & Feenstra, M. G. P. (2007). Medial prefrontal serotonin in the rat is involved in goal-directed behaviour when affect guides decision making. *Psychopharmacology*, 195, 435–449.
- Van Gaalen, M. M., Van Koten, R., Schoffelemeier, A. N. M., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2006). Critical Involvement of Dopaminergic Neurotransmission in Impulsive Decision Making. *Biological Psychiatry*, 60, 66–73.
- Walton, M. E., Croxson, P. L., Rushworth, M. F. S., & Bannerman, D. M. (2005). The Mesocortical Dopamine Projection to Anterior Cingulate Cortex Plays No Role in Guiding Effort-Related Decisions. *Behavioral Neuroscience*, 119(1), 323–328.
- Walton, M. E., Groves, J., Jennings, K. A., Croxson, P. L., Trevor, S., Matthew, F. S., Rushworth, & Bannerman, D. M. (2009). Comparing the role of the anterior cingulate cortex and 6-hydroxydopamine nucleus accumbens lesions on operant effort-based decision making. *European Journal of Neuroscience*, 29(8), 1678–1691.
- Walton, M. E., Kennerley, S. W., Bannerman, D. M., Phillips, P. E. M., & Rushworth, M. F. (2006). Weighing up the benefits of work: behavioural and neural analyses of effort-related decision making. *Neural Networks*, 19, 1302–1314.
- Walton, M. E., Bannerman, D. M., & Rushworth, M. F. (2002). The Role of Rat Medial Frontal Cortex in Effort-Based Decision Making. *Neuroscience*, 22 (24), 10996–11003.
- Winstanley, C. A., Theobald, D. E., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2003). Global 5-HT depletion attenuates the ability of amphetamine to decrease impulsive choice in rats. *Psychopharmacology*, 170, 320–331.

The Interaction of Haloperidol and Imipramine on Cost-benefit Decision Making in Rats

CUI Rui-Si; LI Xin-Wang; WEI Shu-Guang; JIAO Jing-Jing; ZHU Xiao-Lin

(Beijing Key Laboratory of Learning and Cognition; Department of Psychology, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

Abstract

Organisms constantly assess the cost and benefit of the possible future outcomes of their behavior and use the information to guide the future behavior, a process called cost-benefit decision making. The current study used a T-maze delayed reward procedure to examine the effects of the non-selective dopamine receptor antagonist haloperidol and the norepinephrine/serotonin reuptake inhibitor imipramine on decision making (choice between a delayed high reward [HR] and an immediate low reward), and how delay on access to the HR alters the decision making. Six groups of rats ($n=8$ per group) were treated with saline, haloperidol, imipramine (3, 8 or 10 mg/kg), or a combination of haloperidol (0.2mg/kg) and imipramine (8mg/kg). The experiment comprised three periods: initial training period during which animals had free access to the rewards located in both arms of the T-maze for each of the 10 daily trials; forced training period during which animals were allowed to have access to each of the two arms for the first two forced trials followed by 10 choice trials (access to both arms) with a delay imposed on the HR; and test period which was similar with the forced training period except that animals received drug treatment before the test session. Haloperidol decreased choice to HR when 15 or 30 s delay was applied to HR. In contrast, imipramine increased choice to HR. The decreased HR choice induced by haloperidol was reversed by imipramine. Increasing delay to HR decreased choice to HR. In conclusion, these data suggest that delay is an important factor for determining choice behavior, and that haloperidol and imipramine have opposing effects on decision making.

Key words haloperidol; imipramine; cost-benefit; decision making; delay reward