

•国家药监局重点实验室·麻精药品质量研究专题•

编者按:麻醉药品和精神药品都属于国家管控的特殊药品,需要遵守《麻醉药品和精神药品管理条例》的规定。2019 年,国家药品监督管理局批准和授权重庆市食品药品检验检测研究院设立麻醉精神药品质量监测重点实验室,专门从事麻醉药品和精神药品的质量评价研究、防滥用制剂管控方法与管控标准、精神活性物质快检技术研究。为推动麻醉药品和精神药品研究技术高质量发展,本刊设置“麻精药品”系列专题,展示麻醉药品和精神药品研发、生产、检测技术、管理和使用等领域的先进实践经验,并针对相关问题结合工作实际提出解决方案,为麻醉药品和精神药品的监管及质量提升提供技术参考,从而促进麻醉药品和精神药品产业的高质量发展。



专题主持人:曾令高,国家药典委员会委员,国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室主任,主任药师,重庆市食品药品检验检测研究院总检验师,重庆英才创新创业示范团队负责人,重庆药学会常务理事,《药物分析杂志》编委,重庆大学硕士研究生兼职导师。作为课题负责人承担或参与世界卫生组织、科技部、国家药典委员会、重庆市科学技术局科研课题 20 余项,主要从事麻醉药品和精神药品质量监测评价新技术、新方法开发及应用研究。

中图分类号:R965;R971

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)23-0001-07

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.23.001



行为敏化模型在精神活性物质研究中的应用*

贾靖仪¹,曾令高²,吴雪³,李铭源^{3,4},梁建辉^{1,△}

(1. 北京大学药学院分子与细胞药理学系,北京 100191; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室,重庆 401121; 3. 澳门大学中华医药研究院·中药质量研究国家重点实验室,澳门 999078; 4. 香港理工大学食品科学及营养学系·中医药创新研究中心,香港 999077)

专家简介:梁建辉,男,医学博士,药学博士后,神经精神药理学研究员,博士生导师。主要学术任职为亚太地区酒精与成瘾研究学会(APSAAR)发起人/理事,中国药理学会神经精神药理学专业委员会副主任委员,北京药理学会神经精神药理学专业委员会副主任委员,《Metabolic Brain Disease》副主编,《Pharmacology Research and Perspectives》评审编辑。主持国家自然科学基金面上项目、国家重点基础研究发展规划项目(973)子课题、“十二五”国家科技支撑计划子课题等 13 项。主持修订我国的《麻醉药品品种目录(2013 年版)》《精神药品品种目录(2013 年版)》。以第一作者或责任作者发表 SCI 论文 50 余篇。



摘要:目的 探讨精神活性物质滥用与依赖潜力评价的方法。方法 查阅相关文献,总结精神活性物质药物敏化的形成机制、相关动物模型的建立、不同种类精神活性物质诱导的药物敏化的特点,以及行为敏化模型在精神活性物质研究中的应用。结果 行为敏化模型适用于多种模型动物及不同种类精神活性物质的处理,可应用于机体成瘾形成机制、精神活性物质成瘾模式、药物滥用/依赖障碍治疗方法等的研究。结论 行为敏化模型在精神活性物质滥用与潜力评价中有一定价值。

关键词:精神活性物质;药物敏化;成瘾;滥用潜力

Application of Behavior Sensitization Model in Psychoactive Substances Research

JIA Jingyi¹, ZENG Linggao², WU Xue³, LI Mingyuan^{3,4}, LIANG Jianhui¹

(1. Department of Molecular and Cellular Pharmacology, Peking University School of Pharmaceutical Sciences, Beijing, China 100191; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121; 3. Institute of Chinese Medical Sciences · State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, University of Macau, Macao, China 999078; 4. Department of Food Science and Nutrition · Research Centre for Chinese Medicine Innovation, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, China 999077)

Abstract: Objective To investigate the methods for evaluating the abuse and dependence potential of psychoactive substances. **Methods** The relevant studies were searched to summarize the formation mechanism of drug sensitization of psychoactive substances, the establishment of relevant animal behavioral sensitization models, the characteristics of drug sensitization induced by different types of psychoactive substances, and the application of behavioral sensitization models in the research of psychoactive substances. **Results** The behavioral sensitization model is suitable for many kinds of model animals, and can be used for different

*基金项目:国家自然科学基金[82173799]。

第一作者:贾靖仪,女,硕士研究生在读,研究方向为神经精神药理学,(电子信箱)1710307131@pku.edu.cn。

△通信作者:梁建辉,男,博士研究生,研究员,研究方向为神经精神药理学,(电子信箱)liangjh@bjmu.edu.cn。

kinds of psychoactive substances, which can be applied to the study of the mechanism of addiction, the addiction mode of psychoactive substances, and the treatment methods of drug abuse / dependence disorders. **Conclusion** The behavioral sensitization model has a certain value in the abuse and potential evaluation of psychoactive substances.

Key words: psychoactive substances; drug sensitization; addiction; abuse potential

精神活性物质是能影响摄入者思维、情感、意志行为等心理过程的物质,具有麻醉镇痛、促进睡眠或觉醒、治疗精神和情绪障碍等作用,可提高人们的生活质量。非医疗目的的滥用精神活性物质会导致依赖和成瘾,摧残吸毒者身心健康,严重影响社会稳定和经济建设^[1]。成瘾性药物或依赖性药物是具有滥用和依赖潜力的精神活性物质,俗称毒品。国际禁毒公约将此类药物分为麻醉药物和精神药物。《2022年中国毒情形势报告》^[2]显示,我国的禁毒事业正面临2个新挑战:1)滥用品种多样叠加。受毒品供应大幅降低的影响,其他麻醉与精神药品、新精神活性物质(NPS)及未列管药品替代滥用或多药滥用的现象频发;2)滥用替代物质危害显现。滥用毒品替代物质导致吸毒者精神失常、幻觉、狂躁,严重侵害其身心健康,相关犯罪率升高^[3-6]。

药物滥用是指为了精神亢奋、欣快、幻觉等某种特殊的精神效应,或者为了解除和缓解戒断综合征、失眠、抑郁、焦虑等不快的精神和躯体症状,蓄意地非医疗性自我给药,反复、无节制地强迫性使用精神活性物质,形成药物依赖和药物成瘾。世界卫生组织(WHO)对药物依赖作出明确定义,包括4个方面:1)药物依赖是药物与机体相互作用所形成的一种精神状态和躯体状态;2)持续或定期地强迫性用药是药物依赖主要的行为表现;3)强迫性用药属非医疗性质,仅为体验某种精神效应和避免戒断后所出现的不快感;4)药物依赖的形成不一定伴发药物耐受,药物滥用者可能对多种药物形成依赖^[7]。药物滥用和成瘾的病理生理学机制极其复杂,影响其发生、发展及转归的因素众多。除社会和心理因素外,药物的作用特点是其滥用和成瘾形成的基础,其中包括强化作用、躯体依赖性、精神/心理依赖性、药物渴求、药物耐受性及药物敏化。药物敏化作为成瘾形成的生理学基础,是成瘾动物模型建立的原理。药物敏化实验在精神活性物质成瘾模式的研究中起到了重要作用,是评价精神活性物质滥用与依赖潜力的重要方法,为精神活性物质管制分级与分类提供依据。为应对NPS、未列管物质引发的管控混乱,评价成瘾模式,评价滥用潜力,制订具体管控方案,本研究中将精神活性物质药物敏化的形成机制、相关动物模型的建立、不同种类精神活性物质诱导的药物敏化的特点,以及行为敏化模型在精神活性物质中的应用进行综述,并着重讨论行为敏化模型评价精神活性物质滥用潜力的价值^[8]。

1 药物敏化与动机-敏化理论

药物的药理作用和活性具有多样性和复杂性。在反

复多次药物处理过程中,动物对药物的反应可产生截然相反的药理学效应。对镇痛药理作用的反应会随反复多次给药而减弱,发生药物耐受;对高活动性的反应会随反复多次给药而增强,发生反向耐受,即药物敏化。药物敏化作用可使剂量-效应曲线明显左移。临床使用时,药物成瘾患者反复多次滥用吗啡、海洛因后欣快感明显降低,而强迫性用药的动机和欲望明显增强。动机行为的产生涉及系列神经生物学过程,中枢神经系统细胞外液神经递质浓度改变,大脑通路的神经发生可塑性变化,导致行为敏化。行为敏化是机体在前期使用过成瘾药物的基础上,对药物的反应增强的现象,且持续一段时间。

精神活性物质的行为敏化效应与其滥用和成瘾关系密切。条件性位置偏爱(CPP)动物模型常用以测定精神活性物质的条件性强化和奖赏效应,精神活性物质如吗啡、可卡因、甲基苯丙胺等均可训练动物形成CPP效应。研究表明,行为敏化对动物CPP效应的建立具有明确的促进和易化作用。此外,行为敏化明显降低自身给药实验中训练动物的给药剂量,显著提高动物在渐进比率程序中的断点。断点是衡量精神活性物质强化效应的重要指标之一,断点越高,强化效应越明显,药物精神依赖性越强。交叉敏化是指不同成瘾性药物间存在相互敏化的现象。动物实验证实,除不同成瘾性药物间存在交叉敏化现象外,行为敏化与某些天然的奖赏性刺激同样存在交互作用和影响,如吗啡诱导敏化的动物食欲和性欲均明显增强,表明成瘾性药物可改变动物的本能、动机和欲望。

成瘾性药物复吸动物模型包括形成(诱导)、消退和重建3个阶段。复吸动物模型的重建主要有应激、急性暴露药物、药物相关暗示3个诱发因素。研究报道,上述3种诱发因素同样可激发动物的行为敏化效应,表明药物敏化和复吸行为关系密切,可能存在共同的神经生物学基础。

大量动物实验和临床研究表明,介导药物奖赏效应、渴求现象及药物强化作用的大脑通路主要包括伏隔核(NAc)、腹侧被盖区(VTA)和前额叶皮质(PFC),涉及多巴胺、谷氨酸、 γ -氨基丁酸(GABA)多种神经递质。其中,最受关注的是中脑边缘多巴胺通路、内侧前额叶皮层(mPFC)多巴胺能输入调节锥体谷氨酸能神经元、非锥体GABA中间神经元。从mPFC到VTA和NAc的谷氨酸能输入与雄性行为敏化的启动和表达相关。GABA直接调节来源于mPFC的兴奋输出,并作为锥体神经元多巴胺调节的中介抑制成瘾药物的精神活性作用,削弱行为敏化^[9]。NAc在行为敏化的研究中备受关注,包含核部和壳部2个区域。其中,壳部在药物的强

化作用中占重要位置,而核部更多地与药物诱导的行为敏化和觅药行为有关。因此,探索伏核核部/壳部相关分子的变化规律与药物诱导的行为敏化之间的关系对研究成瘾的机制具有重要意义。

20世纪90年代初,ROBINSON等^[10]基于行为敏化与其他成瘾行为的密切关系,提出药物滥用与依赖形成的动机-敏化理论。该理论认为:1)反复间断性使用成瘾性药物可加强动物和人对药物的行为反应,药物的敏化发生在药物滥用过程中的初始阶段,具有始动作用;2)药物敏化属神经和行为可塑性改变,与动机和奖赏神经通路关系密切,且相关神经通路对应激、药物和药物相关刺激应答的敏感性显著增加;3)敏化的相关神经通路介导的不是药物的欣快作用,而是一种亚奖赏成分,即动机凸现;4)在药物滥用过程中,存在“想药”“嗜药”2种状态,前者较单纯,后者除用药欲望外还存在觅药和用药行为。

动机-敏化理论在解释和理解应激、暴露于不能产生欣快感的小剂量药物及药物相关暗示对复吸行为的诱发作用中具有重要意义,对药物成瘾患者在后期所表现的强迫性用药行为作出了合理解释,弥补了正向强化理论和反向强化理论的缺陷。动机-敏化理论提升了敏化在成瘾药物特性中的地位,认为精神活性物质的敏化过程是药物成瘾的重要环节和神经生物学基础。

2 行为敏化动物模型

行为敏化动物模型的建立分为3个阶段:1)形成期或诱导期,即慢性给药处理。通常给小鼠或大鼠皮下或腹腔注射成瘾性药物,每天1次,连续5~7 d。2)转化期,即药物撤退。停药数天或数月,药物撤退期间动物对药物短暂的行为反应如高活动性、刻板行为等将产生行为敏化效应。3)表达期,通过激发实验可观察动物的行为敏化效应,包括给予相应或相关的较低剂量药物、一定强度的应激刺激、与行为敏化形成相关的环境刺激^[11-12]。

其中,转化期的药物撤退对行为敏化的形成非常重要。转化期表现为2种形式:1)形成期连续慢性药物给药后,转化期时长一般为3~7 d,也可数周、数月乃至1年以上,随后采用小剂量的药物进行激发实验;2)形成期直接采用间断性给药的方式,不设定明显的转化期,以最后1次给药作为激发实验。因此,对于成瘾性药物诱导动物行为敏化效应的判断存在以下2种情况。1)激发实验中慢性药物处理组的行为效应明显高于对照组,即组与组之间的横向比较;2)间断性给药过程中,药物处理组最后1次给药所产生的行为效应明显高于初始给药或前次给药所产生的行为效应,即同一组不同药物处理时间点的纵向比较。

除上述多次给药行为敏化模型外,单次给药行为敏化模型更值得关注。单次药物处理即可建立行为敏

化模型,诱导动物产生行为敏化,流程简单,行为表现稳健,短期药理作用即可转化成长期行为可塑性,对后期实验结果的解释也更加清晰,有助于探讨成瘾性药物短暂的药理作用诱导动物长时程行为可塑性的神经生物学机制。

本课题组的前期研究^[13-15]在国际上率先建立了单针吗啡诱导小鼠行为敏化模型。研究结果表明:1)在行为敏化形成期,单针吗啡给药后,存在3~4 d的孵育期,明显促进吗啡短暂的药理作用向长时程的行为效应转化;2)单针吗啡所诱导小鼠行为敏化的形成期,可分为蛋白质合成依赖性的易损期和非蛋白质合成依赖性的稳定期2个阶段;3)单针吗啡给药诱导的小鼠行为敏化效应至少可以持续21 d,且行为反应明显、重复性和稳定性好;4)单针吗啡诱导小鼠行为敏化的神经生物学机制涉及新的基因转录、新的蛋白合成,以及组蛋白乙酰化修饰的改变;5)分子伴侣热休克蛋白70(Hsp70)介导阿片成瘾。

与啮齿类动物相比,斑马鱼具有体质量小、用药微量、基因操纵性强的特征。2016年,BELLIPANNI等^[16]的研究显示,斑马鱼基因组中许多分子伴侣蛋白的编码与人完全相同,可认为斑马鱼是体内研究分子伴侣介导病理生理及发病机制的有利模型。BIAN等^[17]采用斑马鱼吗啡成瘾模型评价Hsp70抑制剂和诱导剂对吗啡成瘾行为的影响,探讨分子伴侣介导阿片成瘾理论在不同种属动物中的普遍性。斑马鱼吗啡成瘾模型可从胚胎时期开始,暴露于芬太尼溶液中,可导致行为敏化效应,其神经活动及神经元发育和可塑性也会发生重大改变^[18],证明了芬太尼在胚胎发育过程中的神经毒性。可见,不同发育阶段的斑马鱼对人类成瘾形成机制的研究都有价值。

日本鹌鹑大脑中多巴胺D₁受体和D₂受体的密度和分布与啮齿动物不同,其D₂/D₁受体比率更高,雌性鹌鹑不易被可卡因诱导行为敏化,且效应不因雌二醇的增加而增强。多巴胺D₂受体拮抗剂可剂量依赖性地增强可卡因对雌性鹌鹑的行为敏化作用,但会减弱对雄性鹌鹑的行为敏化作用^[19]。可卡因-多巴胺作用形式可帮助理解D₂受体在可卡因成瘾过程中发挥的作用。

树鼩与灵长类动物的系统发育比啮齿动物更接近,其大脑在神经解剖学和神经生理学水平上比啮齿动物更发达,与人类具有更高的同源性,在多种神经精神疾病相关的基因表达谱方面与人类更相似^[20]。研究表明,甲基苯丙胺给药可诱导树鼩的行为敏化效应,与失调的多巴胺D₃受体和多巴胺转运蛋白表达有关。

3 行为敏化在不同种类精神活性物质中的体现

3.1 不同种类精神活性物质的行为敏化效应

苯丙胺类兴奋剂:属中枢兴奋剂,包括苯丙胺、甲

基苯丙胺(俗称冰毒)、3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺(俗称摇头丸)等,其诱导行为敏化的持续时间长。大、小鼠行为敏化形成后,其行为效应可持续数月,甚至1年以上。苯丙胺类兴奋剂不但可增加动物的水平活动性,还可增加竖直运动如站立、攀爬。低剂量易诱导动物水平和竖直活动敏化效应;而高剂量只是诱导短暂的水平活动增加,表现为刻板行为。在旷场实验中,苯丙胺类兴奋剂所诱导的小鼠水平活动性增加,表现为小鼠在周边和中央区的活动性均显著增多。与雄性动物比较,雌性动物更易形成行为敏化效应,而切除两侧卵巢的雌性大鼠mPFC中体现出更高的GABA水平,且不会产生敏化效应,表明敏化效应与高雌激素水平有关。值得注意的是,苯丙胺类兴奋剂与可卡因、吗啡、阿扑吗啡、哌醋甲酯、肾上腺素、左旋多巴、溴隐亭等药物存在交叉敏化效应。单次给予甲基苯丙胺即可诱导动物产生行为敏化效应,单次吗啡处理同样可诱导大、小鼠形成明确的行为敏化。

阿片类药物:属中枢抑制剂,包括海洛因、吗啡、可待因、羟考酮等。行为敏化主要表现为阿片类药物精神运动效应的显著增强,阿片类药物精神运动效应在其他依赖潜力评价实验如自身给药、CPP实验、药物鉴别实验中可观察到。值得注意的是,不同的研究对象阿片类药物所诱导的精神运动性效应也不完全相同。小鼠主要表现为水平活动性增加,或Straub竖尾反射,在旷场实验中主要沿着周边转圈。大鼠的行为表现较复杂,小剂量阿片类药物可增加大鼠的自主活动,大剂量可降低大鼠的自主活动。此外,还可观察到大鼠的咬、啃、嗅、修饰行为等刻板行为明显增加,呈现刻板行为敏化效应。阿片类药物诱导大、小鼠的行为敏化短期表达和长期表达均无明显差异,持续时间长。通常认为,间歇性给药、环境特异性是造成药物敏化的重要因素。连续的安非他命或可卡因给药会导致运动刺激作用产生耐受性,但阿片类药物则不同。研究表明,慢性输注(长期皮下注射或渗透泵长期给药)也可对运动刺激作用造成敏化,且敏化过程持续时间超过给药过程。

强效中枢兴奋剂可卡因:作为传统精神活性物质也会引起行为敏化,是由黑质和腹侧被盖区的多巴胺活性增加所致。可卡因成瘾存在性别差异,雌性动物对可卡因表现出更强烈的行为敏化效应,通过雌二醇激活脑内多巴胺能活动而增强^[19]。

新型精神活性物质:*N*-甲基-*D*-天门冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂氯胺酮(俗称K粉)因其速效、抗抑郁活性,广泛用于亚麻醉量抑郁症治疗等其他临床目的,也用于娱乐为目的的强迫性使用和成瘾。5-羟色胺能和多巴胺能机制的部分重叠是氯胺酮诱导的运动敏化的基础^[21]。研究表明,低剂量氯胺酮具有诱导行为

敏化的能力,剂量在抗抑郁和麻醉作用剂量之间敏化效应仅在动物成对饲养时发生,且无论每天给药还是每隔3 d给药,其致敏作用均相似,表明氯胺酮诱导的行为敏化效应强大、可靠,并受人类成瘾发展因素的影响^[22-23]。哌醋甲酯(俗称聪明水)是一种常用于治疗青少年注意力缺陷多动症的中枢兴奋剂,因其特殊功效和作用人群存在药物滥用和药物依赖的风险。研究表明,哌醋甲酯会与苯丙胺发生剂量依赖性的交叉敏化效应^[24],环境改变^[25]、青少年和雌性SD大鼠暴露于哌醋甲酯^[26]均可增加对苯丙胺交叉致敏的风险,表明年龄、性别和环境均会影响哌醋甲酯和苯丙胺的反应。

3.2 部分精神活性物质对行为敏化的诱导作用

不同种类精神活性物质均可诱导动物产生行为敏化,并存在许多共同行为特点,但药理学作用机制的差异使其行为敏化形成的神经生物学基础并不完全相同。部分精神活性物质对行为敏化的诱导作用详见表1。

4 行为敏化模型在成瘾机制研究中的应用

有关机体成瘾机制的研究常用到行为敏化模型。一项激素对成瘾发生的影响探究性研究中,同时对正常雌性大鼠和切除双侧卵巢(OVX)的雌性大鼠构建行为敏化模型,并比较两者行为敏化的诱导情况。结果显示,行为敏化模型成功在正常雌性大鼠组诱导出高活动性等敏化行为,而难以导致OVX组出现敏化;其差异也体现在神经生物学水平上,mPFC中GABA水平高于正常雌性大鼠组,OVX的低敏化可能与雌激素缺乏、对GABA外排失去抑制效果有关,而GABA的快速高度外排可抑制大脑动机行为通路的兴奋性,阻止成瘾的发生^[9]。行为敏化模型还应用于成瘾的表观遗传学研究中,基于行为敏化模型测量暴露于海洛因后自闭症易感性候选基因2(AUTS2)表达量的变化及敏化效应^[27],比较AUTS2的敲低与过表达对行为敏化程度的影响,结果表明,NAc中AUTS2的表达抑制海洛因诱导的行为敏化的启动和表达可能是治疗海洛因依赖的潜在靶点。

行为敏化模型是研究不同种类精神活性物质成瘾模式的重要工具。在行为敏化模型的辅助下,传统精神活性物质(苯丙胺类、阿片类、可卡因等)成瘾机制各个维度的研究臻于成熟^[15,32,35-36]。NPS、未列管物质的滥用及多种成瘾物质的混合叠加使用成为禁毒工作面对的新问题。行为敏化模型可用于评价精神活性物质滥用与依赖的潜力的工作中。一项比较4-甲基卡西酮、3,4-亚甲基二氧基苯丙胺及两者联合滥用的运动刺激作用的研究中,采用行为敏化模型,结果仅暴露于4-甲基卡西酮无法诱导行为敏化效应,但4-甲基卡西酮可增强3,4-亚甲基二氧基苯丙胺的敏化程度,表明成瘾药物的联合滥用可能对机体造成更严重的危害^[33]。

行为敏化模型也应用于精神活性物质成瘾治疗方

表 1 部分精神活性物质对行为敏化的诱导作用
Tab. 1 Inducing effects of some psychoactive substances on behavioral sensitization

精神活性物质	动物	给药方案		
		形成期	转化期(d)	表达期激发实验
海洛因 ^[27]	C57BL/6J 小鼠, 雄性	1 mg/kg, 皮下注射, 每天 2 次, 5 d	3	0.5 mg/kg, 皮下注射
吗啡 ^[28]	SD 大鼠, 雄性	150 mg, 颗粒, 皮下埋置, 7 d	0	5 mg/kg, 皮下注射
		20 mg/(kg·d), 渗透泵, 7 d	0	
吗啡 ^[11]	昆明小鼠, 雄性	10 mg/kg, 腹腔注射, 每天 1 次, 5 d	3	10 mg/kg, 腹腔注射
吗啡 ^[14]	昆明小鼠, 雄性	20 mg/kg, 腹腔注射, 每天 1 次, 1 d	5	10 mg/kg, 腹腔注射
吗啡 ^[29]	SD 大鼠, 雄性	10 mg/kg, 皮下注射, 每天 1 次, 1 d	7	1 mg/kg, 皮下注射
羟考酮 ^[30]	昆明小鼠, 雄性	5 mg/kg, 皮下注射, 每天 1 次, 7 d	5	5 mg/kg, 皮下注射
芬太尼 ^[28]	SD 大鼠, 雄性	0.2 mg/(kg·d), 渗透泵, 6 d	0	
甲基苯丙胺(冰毒) ^[31]	昆明小鼠, 雄性	1 mg/kg, 腹腔注射, 每天 1 次, 7 d	7	1 mg/kg, 腹腔注射
甲基苯丙胺(冰毒) ^[32]	C57BL/6J 小鼠, 雄性	2 mg/kg, 腹腔注射, 每天 1 次, 1 d	7	1 mg/kg, 腹腔注射
3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺(摇头丸) ^[33]	SD 大鼠, 雄性	3 mg/kg, 腹腔注射, 每天 1 次, 7 d	10	3 mg/kg, 腹腔注射
右苯丙胺 ^[34]	CD-1 小鼠, 雄性	1.8 mg/kg, 皮下注射, 每天 1 次, 5 d	12	1 mg/kg, 皮下注射
可卡因 ^[9]	Wistar 大鼠, 雌性	15 mg/kg, 腹腔注射, 每天 1 次, 8 d	10	15 mg/kg, 腹腔注射

法的建立。肠-脑轴是影响可卡因成瘾机制的重要途径,研究表明,抗菌药物改变肠道微生物群组成,可缓解可卡因诱导的行为敏化^[37]。艾司西酞普兰预处理可阻止阿扑吗啡诱导的行为敏化发生,可能揭示躯体树状细胞 5-羟色胺 1A(5-HT_{1A})受体的脱敏作用^[38]。艾芬地尔可通过小鼠背侧纹状体中 NMDA 受体 2B 亚基-蛋白磷酸酶 2A-蛋白激酶 B(GluN2B-PP2A-Akt)级联反应减弱甲基苯丙胺诱导的行为敏化^[39],表明行为敏化模型可广泛用于药物滥用的治疗方案研究。

一项研究表明,小鼠苯丙胺行为敏化模型可诱导快感缺乏、筑巢功能障碍等抑郁样症状,以及多动等狂躁样症状;与双相情感障碍的主要症状相对应,可在双相情感障碍相关的行为、功能、生化表型研究中起到一定作用^[34]。另一项研究表明,应激会增加药物滥用的易感性,束缚应激会增强哌甲酯诱导的行为敏化,是很好的抑郁障碍和物质滥用/依赖障碍共病模型^[40]。

5 结语

滥用与依赖潜力评价对于精神活性物质,尤其是对于麻醉药品和精神药品的管理和控制具有非常重要的意义,是制订管制级别和种类的主要依据。精神活性物质滥用与依赖潜力评价包括 5 个方面:1)药物理化性质评价,如化学结构、化学合成、化学提取、可溶性等;2)临床前药理学评价,如神经精神药理学作用、受体结合、强化效应、辨别效应、躯体依赖、耐受性、行为敏化等;3)临床药理学评价,如主观效应,包括对药物嗜好程度、毒性作用及操作性损害、耐受性、躯体依赖性、药品不良反应;4)药代动力学评价,包括药物效应动力学(PD)和药物代谢动力学(PK);5)公共卫生危害程度评价,如滥用范围、滥用时间、滥用程度及对家庭、职业、

社会的危害等。

与自身给药、药物鉴别、CPP、药物自然戒断及催促戒断实验相比,行为敏化模型具有以下 4 个特点。1)实验周期短,尤其是单次给药行为敏化动物模型;2)操作简单,对实验仪器要求不高;3)敏感度较高;4)实验数据离散程度相对较小,结果稳定,重复性好。

行为敏化模型已应用数十年,广泛应用于多种模型动物,研究人员可根据科研需求寻找合适的物种建立模型;行为敏化模型适用于传统精神活性物质和 NPS,是其成瘾模式、成瘾机制的重要研究工具;在药物滥用/依赖障碍的治疗方案研发过程中,行为敏化模型也可在行为学维度提供支持。行为敏化模型作为评价精神活性物质滥用与依赖潜力的重要工具,可为管制级别和种类的制订提供依据,拥有广阔的应用潜力。

参考文献

[1] COULON P, GORJI A. Tightrope or Slackline? The Neuroscience of Psychoactive Substances [J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(7):511-521.

[2] 中国国家禁毒委员会办公室. 2022 年中国毒情形势报告 [EB/OL]. (2023-06-21) [2023-08-23]. <https://app.mps.gov.cn/gdnps/pc/content.jsp?id=9085085>.

[3] FAROLO AF, BERARDINELLI D, CASSANO T, et al. New Psychoactive Substances Intoxications and Fatalities during the COVID-19 Epidemic [J]. Biology (Basel), 2023, 12(2):273.

[4] 孙俊, 李拓颖, 赖翔宇, 等. 麻精药品空安瓿和废贴回收信息化登记工具开发及应用 [J]. 中国药业, 2023, 32(16):18-21.

[5] 钟李青, 梁淑贞, 叶良英, 等. 账册信息系统用于麻醉药品和精神药品管理效果分析 [J]. 中国药业, 2021, 30(17):18-20.

[6] 王轶波, 施芳红, 李浩, 等. 麻醉药品和第一类精神药品电子处方建设可行性分析 [J]. 中国药业, 2021, 30(11):15-18.

[7] PIPER BJ, ALINEA AA, WROBLEWSKI JR, et al. A Quantita-

- tive and Narrative Evaluation of Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics [J]. Pharmacy (Basel), 2019, 8(1): 1.
- [8] 梁建辉, 韩容. 行为敏化动物模型在药物依赖性评价中的应用[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(7): 726-730.
- [9] FREESE L, FRAGA DESOUSA M, SCHÜLER NIN M, et al. Elevated GABA levels in the medial prefrontal cortex and lower estrogen levels abolish cocaine sensitization behavior in ovariectomized female rats[J]. Brain Res, 2020, 1749: 147144.
- [10] ROBINSON MJ, FISCHER AM, AHUJA A, et al. Roles of "Wanting" and "Liking" in Motivating Behavior: Gambling, Food, and Drug Addictions [J]. Curr Top Behav Neurosci, 2016, 27: 105-136.
- [11] ZHANG Q, LI JX, ZHENG JW, et al. L-type Ca^{2+} channel blockers inhibit the development but not the expression of sensitization to morphine in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 467(1/3): 145-150.
- [12] QIN WJ, WANG YT, LI PM, et al. Context- and time-dependent neurobiological and behavioral sensitization induced by a single morphine exposure in mice[J]. Psychopharmacology (Berl), 2016, 233(7): 1147-1155.
- [13] 梁建辉, 景丽, 罗娟, 等. 单针吗啡诱导小鼠行为敏化新的神经生物学机制[J]. 中国药物依赖性杂志, 2011, 20(4): 292-300.
- [14] LUO J, JING L, QIN WJ, et al. Transcription and protein synthesis inhibitors reduce the induction of behavioural sensitization to a single morphine exposure and regulate Hsp70 expression in the mouse nucleus accumbens[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2011, 14(1): 107-121.
- [15] LI YL, WEI S, LIU Q, et al. Mu-opioid receptors in septum mediate the development of behavioural sensitization to a single morphine exposure in male rats[J]. Addict Biol, 2022, 27(1): e13066.
- [16] BELLIPANNI G, CAPPELLO F, SCALIA F, et al. Zebrafish as a Model for the Study of Chaperonopathies[J]. J Cell Physiol, 2016, 231(10): 2107-2114.
- [17] BIAN Y, WANG XF, LIANG JH, et al. The development of behavioral sensitization induced by a single morphine exposure in adult zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2022, 113: 110456.
- [18] WANG BJ, CHEN JL, SHENG Z, et al. Embryonic exposure to fentanyl induces behavioral changes and neurotoxicity in zebrafish larvae[J]. Peer J, 2022: 10e14524.
- [19] GILL KE, MCGARRIGLE WJ, NEEL AI, et al. D_2 receptor antagonism enhances cocaine-induced behavioral sensitization in female, but not male Japanese quail (*Coturnix japonica*) [J]. Behav Pharmacol, 2022, 33(5): 355-363.
- [20] HUANG J, YANG G, LI Z, et al. Involvement of dopamine D_3 receptor and dopamine transporter in methamphetamine-induced behavioral sensitization in tree shrews[J]. Brain Behav, 2020, 10(2): e1533.
- [21] GALVANHO JP, MANHÃES AC, CARVALHO - NOGUEIRA ACC, et al. Profiling of behavioral effects evoked by ketamine and the role of 5HT(2) and $\text{D}(2)$ receptors in ketamine-induced locomotor sensitization in mice[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2020, 97: 109775.
- [22] TRUJILLO KA, HELLER CY. Ketamine sensitization: Influence of dose, environment, social isolation and treatment interval[J]. Behav Brain Res, 2020, 378: 112271.
- [23] LI G, XU S, KANG UG. Characteristics of MK-801-induced locomotor sensitization [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 667: 18-24.
- [24] YUAN A, KHARAS N, KING N, et al. Methylphenidate cross-sensitization with amphetamine is dose dependent but not age dependent[J]. Behav Brain Res, 2023, 438: 114178.
- [25] YUAN A, KING N, KHARAS N, et al. The effect of environment on cross-sensitization between methylphenidate and amphetamine in female rats[J]. Physiol Behav, 2022, 252: 113845.
- [26] VENKATARAMAN SS, JOSEPH M, DAFNY N. Concomitant behavioral and prefrontal cortex neuronal responses following acute and chronic methylphenidate exposure in adolescent and adult rats[J]. Brain Res Bull, 2019, 144: 200-212.
- [27] ZHU Y, XING B, DANG W, et al. AUTS2 in the nucleus accumbens is essential for heroin-induced behavioral sensitization[J]. Neuroscience, 2016, 333: 35-43.
- [28] TRUJILLO KA, KUBOTA KS, WARMOTH KP. Continuous administration of opioids produces locomotor sensitization[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2004, 79(4): 661-669.
- [29] WANG YT, QIN WJ, LIU Q, et al. Chaperone heat shock protein 70 in nucleus accumbens core: a novel biological target of behavioural sensitization to morphine in rats[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2014, 17(3): 469-484.
- [30] LIU YL, LIANG JH, YAN LD, et al. Effects of 1-tetrahydropalmatine on locomotor sensitization to oxycodone in mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2005, 26(5): 533-538.
- [31] LIANG JH, WANG K, SUN HL, et al. Potentiating effect of tramadol on methamphetamine-induced behavioral sensitization in mice[J]. Psychopharmacology (Berl), 2006, 185(1): 1-10.
- [32] JING L, LIU B, ZHANG M, et al. Involvement of dopamine D_2 receptor in a single methamphetamine-induced behavioral sensitization in C57BL/6J mice [J]. Neurosci Lett, 2018, 681: 87-92.
- [33] BULLOCK TA, BERQUIST MD, BAKER LE. Locomotor sensitization in male Sprague-Dawley rats following repeated concurrent treatment with 4-methylmethcathinone and 3,4-methylenedioxymethamphetamine[J]. Behav Pharmacol, 2019, 30(7): 566-573.
- [34] PATHAK G, IBRAHIM BA, MCCARTHY SA, et al. Amphetamine sensitization in mice is sufficient to produce both manic- and depressive-related behaviors as well as changes in the functional connectivity of corticolimbic structures[J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 95: 434-447.
- [35] GATICA RI, AGUILAR - RIVERA M, HENNY P, et al. Sus-