

# 丁丙诺啡、东莨菪碱与异丙嗪联合使用 对大鼠位置偏爱的影响

黄劲松 王育红 周旭辉 王全升 谌红献 王绪轶 向小军 郝伟

**【摘要】** 目的 通过观察丁丙诺啡、东莨菪碱与异丙嗪三药联合使用(俗称“1+1”) 对大鼠位置偏爱的影响,探索“1+1”对实验大鼠的精神依赖性潜力。方法 161 只雄性 SD 大鼠随机分成 9 组,分别采用丁丙诺啡、丁丙诺啡+东莨菪碱、丁丙诺啡+异丙嗪、丁丙诺啡+东莨菪碱+异丙嗪、东莨菪碱、异丙嗪、东莨菪碱+异丙嗪、吗啡、以及生理盐水等进行腹腔内注射,同时进行药物匹配 CPP 训练,共 10 d,比较各组大鼠训练前后以及训练后各组大鼠之间在药物训练侧(简称伴药侧)停留时间的差异,探索各处理因素的精神依赖性潜力及其差异。结果 注射吗啡、丁丙诺啡、丁丙诺啡+东莨菪碱、丁丙诺啡+异丙嗪、丁丙诺啡+东莨菪碱+异丙嗪等 5 组大鼠均形成了明显的 CPP;组间比较发现丁丙诺啡+东莨菪碱+异丙嗪组大鼠训练前后在非自然偏爱侧停留时间增加( $378.6 \pm 120.8$ )s,明显高于丁丙诺啡组( $302.2 \pm 133.9$ )s,差异有显著性( $F=62.9, P=0.03$ ),但与吗啡组( $419.8 \pm 146.4$ )s 比较,差异无显著性( $F=14.3, P=0.63$ )。结论 丁丙诺啡、东莨菪碱与异丙嗪之间可能存在协同作用而增加了丁丙诺啡的滥用潜力。

**【关键词】** 丁丙诺啡; 东莨菪碱; 异丙嗪; 条件性位置偏爱; 精神依赖

**The effectiveness of buprenorphine in combination with scopolamine and promethazine on conditioned place preference in SD rats** HUANG Jin-song, WANG Yu-hong, ZHOU Xu-hui, et al. Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

**【Abstract】 Objective** To study the potentiality of psychological dependence of the so-called “1+1” compound (the elements are buprenorphine, scopolamine and promethazine). **Methods** One hundred and sixty-one male Sprague-Dawley rats were randomly assigned to 9 groups: buprenorphine, scopolamine, promethazine, buprenorphine plus scopolamine, buprenorphine plus promethazine, buprenorphine plus scopolamine and promethazine, scopolamine plus promethazine, morphine and saline groups respectively. All the 9 groups were trained by using the conditioned place preference (CPP) paradigm for 10 days. **Results** The rats in the five groups treated with buprenorphine alone or in combination with scopolamine/promethazine and morphine developed CPP. The time change spent by the rats in the buprenorphine plus scopolamine and promethazine group are ( $378.6 \pm 120.8$ )s, apparently longer than that by the rats in the buprenorphine group ( $302.2 \pm 133.9$ )s, but compared with that by rats in the morphine group ( $419.8 \pm 146.4$ )s, there is no significant difference ( $F=14.3, P=0.63$ ). **Conclusion** The combination use of buprenorphine plus scopolamine and promethazine may act synergistically, and scopolamine and promethazine may enhance psychological dependence of buprenorphine.

**【Key words】** Buprenorphine; Scopolamine; Promethazine; Conditioned place preference; Craving

丁丙诺啡在国外用于临床脱毒已有 20 年的历史,一般认为丁丙诺啡的依赖性潜力较低,能抑制动物和人类的海洛因滥用,有用于脱毒的价值<sup>[1-3]</sup>。然而,也有相当多的动物和人类的依赖性研究提示丁丙诺啡具有滥用潜力<sup>[4,6]</sup>,尤其是通过静脉途径<sup>[7]</sup>。近年来,在一些批准丁丙诺啡上市的国家报告其滥用有增加趋势,澳大利亚<sup>[8]</sup>报告使用丁丙诺啡脱毒者 20%~30% 形成了滥用。我国丁丙诺啡针剂虽然不易获得,但一些吸毒者通过将口服沙菲片溶解而进行静脉注射的途径滥用比较常见。特别是近年来一种在街头名叫“1

+1”的配方,即将丁丙诺啡、东莨菪碱以及异丙嗪三药联合静脉注射的滥用途径在我国南方部分地区蔓延开来,形势较为严峻。异丙嗪与东莨菪碱均不是精神药品,在人类也未见单独使用成瘾的报告;吸毒者为什么偏爱这种用药方式以及三药联合使用是否增加了丁丙诺啡的精神依赖性问题目前尚没有清晰的答案。张登科等<sup>[9]</sup>从流行病学角度研究认为社会心理因素与生物学因素可能均与“1+1”的流行有关,但具体的生物学机制仍不清楚,国外目前亦未见相关研究报告。本研究通过动物实验,利用条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)的实验原理,探索三药合用对大鼠位置偏爱的影响,以了解三药合用的滥用潜力,为人类滥用“1+1”的生物学原因提供证据。

## 材料与方法

### 一、材料

1. 实验动物:以雄性 Sprague-Dawley 大鼠为研究

基金项目:国家重大发展研究基础(973)计划资助项目(CB2003515403, CB2003515404)

作者单位:410011 长沙,中南大学湘雅二医院精神卫生研究所[黄劲松(大连市第七人民医院)、王育红、周旭辉、王全升、谌红献、王绪轶、向小军、郝伟]

通讯作者:郝伟, Email: weihao57@china.com

对象,入组时体质量在 180 ~ 220 g 之间,专人饲养,通风良好,自由进食及饮水,光周期为 12h(8 am 开灯,8 pm 熄灯)。共 161 只,随机分配为 9 组,分别采用丁丙诺啡( $n=18$ )、丁丙诺啡 + 东莨菪碱( $n=18$ )、丁丙诺啡 + 异丙嗪( $n=18$ )、丁丙诺啡 + 东莨菪碱 + 异丙嗪( $n=18$ )、东莨菪碱( $n=18$ )、异丙嗪( $n=17$ )、东莨菪碱 + 异丙嗪( $n=18$ )、吗啡( $n=18$ )、以及生理盐水( $n=18$ )进行腹腔内注射处理。不管单用还是合用,药物剂量均按以下标准配制成体积相等的药液注射:丁丙诺啡 0.3 mg/kg,东莨菪碱 0.3 mg/kg,异丙嗪 50 mg/kg。其中,丁丙诺啡的剂量是根据本研究的预实验结果确定的,根据预实验,丁丙诺啡剂量为 0.3 mg/kg 时大鼠最易形成条件性位置偏爱,东莨菪碱与异丙嗪的剂量根据人类滥用“1 + 1”时三药配比比例确定。

2. 主要试剂:药物产地及批号:丁丙诺啡:沈阳第一制药厂生产,生产批号 050301;氢溴酸东莨菪碱:上海禾丰制药有限公司,生产批号 060508;盐酸异丙嗪:天津药业集团新郑股份有限公司,生产批号 070107;吗啡:沈阳第一制药厂生产,生产批号 060315。

二、方法

1. 训练方法:训练采用倾向性程序在受声光控制的环境下进行。所有动物在接受药物匹配训练前进行前测,取两次测试的平均值作为动物对实验箱自然偏爱的依据。正式训练每日 2 次,上午腹腔内注射药物,下午腹腔内注射生理盐水。注射药物后立即把动物放在非自然偏爱侧 45 min,注射生理盐水后放入自然偏爱侧 45 min。共训练 10 d,在末次注射药物 12 h 后测定大鼠的条件性位置偏爱。本研究采用三箱式条件性位置实验箱,规格为 70 cm × 30 cm × 30 cm(长 × 宽 × 高)有机玻璃长方体箱,底板为可抽拉式活动有机玻璃板。两端箱体分别为黑色、光滑地板和白色、粗糙地板。测试时间 15 min。

2. 统计分析:采用统计分析软件 SPSS 10.0 对实验资料进行配对  $t$  检验和单因素方差分析,统计描述采用均数 ± 标准差,检验水准设定  $\alpha=0.05$ 。

结 果

一、各组大鼠形成条件性位置偏爱结果

东莨菪碱、异丙嗪、东莨菪碱 + 异丙嗪以及生理盐水四组大鼠训练前后在非自然偏爱侧停留时间均未出现显著性变化( $F=0.92 \sim 2.05, P=0.06 \sim 0.37$ ),表明这些大鼠经过药物匹配训练后并没有形成 CPP;而丁丙诺啡、丁丙诺啡 + 东莨菪碱、丁丙诺啡 + 异丙嗪、丁丙诺啡 + 东莨菪碱 + 异丙嗪以及吗啡组大鼠训练前后在非自然偏爱侧停留时间均出现显著性变化( $F=9.57 \sim 17.94$ ,均  $P < 0.01$ ),表明这些大鼠经过药物匹配训练后均形成了 CPP。见表 1。

二、“1 + 1”与丁丙诺啡及吗啡组大鼠形成 CPP 强

度比较

由于药物匹配训练,大鼠在非自然偏爱侧停留时间会发生变化,时间增加则表明大鼠对非偏爱侧逐渐产生了偏爱,时间增加的程度在一定程度上反映出大鼠形成 CPP 的强度。训练后,丁丙诺啡 + 东莨菪碱 + 异丙嗪组大鼠在非自然偏爱侧停留时间增加值为( $378.6 \pm 120.8$ )s,显著高于丁丙诺啡组的增加值( $302.2 \pm 133.9$ )s,差异有显著性( $F=62.9, P=0.03$ );但与吗啡组( $419.8 \pm 146.4$ )s 比较,差异无显著性( $F=14.3, P=0.63$ )。见表 1。

表 1 各组大鼠训练前、后在非自然偏爱侧停留时间及训练前后在伴药侧停留时间变化比较(s,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数	在非自然偏爱侧停留时间		训练前后在非自然偏爱侧停留时间的变化
		训练前	训练后	
丁丙诺啡	18	264.6 ± 91.3	566.8 ± 120.0 *	302.2 ± 133.9#
丁丙 + 东莨	18	268.2 ± 114.3	551.2 ± 90.4 *	283.0 ± 100.3#
丁丙 + 异丙	18	238.3 ± 77.4	532.7 ± 99.5 *	294.4 ± 89.6#
丁丙 + 东莨 + 异丙	18	258.5 ± 103.1	637.1 ± 126.5 *	378.6 ± 120.8#△*
东莨菪碱	18	279.0 ± 103.8	322.3 ± 88.4	43.3 ± 77.2△
异丙嗪	17	260.1 ± 96.9	291.5 ± 97.2	31.4 ± 78.5△
东莨 + 异丙	18	244.2 ± 76.7	280.8 ± 75.9	36.6 ± 73.7△
吗啡	18	258.4 ± 95.3	678.3 ± 87.2 *	419.8 ± 146.4#△
生理盐水	18	275.1 ± 87.8	291.3 ± 84.0	16.2 ± 74.4△

注:1. 丁丙 = 丁丙诺啡,东莨 = 东莨菪碱;异丙 = 异丙嗪;2. 与训练前比较,\*  $P < 0.01$ ;与生理盐水组比较,#  $P < 0.01$ ;与丁丙诺啡组比较,△  $P < 0.01$

讨 论

丁丙诺啡是阿片类化合物蒂巴因的半合成衍生物,为阿片  $\mu$  受体部分激动剂和  $\kappa$  受体拮抗剂。行为药理学研究发现<sup>[10]</sup>,丁丙诺啡和吗啡相仿,能在恒河猴形成自身给药行为,但未能在大鼠和狒狒身上形成显著的自身给药行为。丁丙诺啡被认为是一种依赖性潜力极低的药物,它的出现给物质依赖的治疗带来了新的希望,目前已在世界多个国家被批准用于阿片类药物依赖的替代治疗。但近年来,有关丁丙诺啡滥用的报告也越来越多,有些国家报告使用了丁丙诺啡戒毒者 20% ~ 30% 形成了滥用,并有肝脏损害及过量致死的个案<sup>[11]</sup>。因此,丁丙诺啡自身的成瘾性问题也再次受到关注。

本研究利用条件性位置偏爱实验方法,探索丁丙诺啡及丁丙诺啡与其他药物联合滥用的成瘾问题。条件性位置偏爱是通过训练使动物建立药物的奖赏效应与某一特定环境刺激之间的一种关系,用药后动物会偏爱停留在曾经给予药物奖赏的环境中。条件性位置偏爱常用的研究药物强化效应(药物作用于机体后能产生定式行为的效应)的实验方法,其于动物代表了觅药行为,在人类则象征着心理渴求<sup>[1]</sup>。用药侧与非用药侧两侧停留时间的时间差异大小在一定程度上代表动物觅药行为的强弱。

本研究发现,丁丙诺啡无论是单用,还是与东莨菪

碱、异丙嗪合用,均能在 SD 大鼠形成显著的条件性位置偏爱效应,表明丁丙诺啡及其与其他药物的联合滥用均具有一定的精神依赖性潜力。但是在丁丙诺啡与东莨菪碱及异丙嗪联合使用的情况下,其诱导大鼠在非偏爱侧停留时间却比单独使用丁丙诺啡显著增加,而与吗啡诱导的时间变化增加值相当。根据条件性位置偏爱实验的原理<sup>[13]</sup>,这在一定程度上反映了丁丙诺啡、东莨菪碱、异丙嗪三药合用对大鼠产生的强化效应比单独使用丁丙诺啡更强,而与吗啡基本相当。另据文献报告<sup>[14]</sup>,东莨菪碱作为非选择性毒蕈碱(M)受体拮抗剂注入侧脑室或海马后,由于其中枢广泛的 M 受体拮抗作用,会使学习变慢,记忆保持减弱。谌红献等<sup>[15]</sup>也报告东莨菪碱可以抑制吗啡诱导的位置偏爱效应。如果考虑到这一影响,大鼠在三药联合注射后在非偏爱侧停留时间增加的可能还要多。因此,这一结果也意味着丁丙诺啡、东莨菪碱、异丙嗪三药合用对大鼠产生的强化效应可能比位置偏爱实验所表现出的结果还要强。这与我们当初预计的实验结果基本相符。在人类,一些吸毒者也偏爱将丁丙诺啡、东莨菪碱、异丙嗪三药联合静脉注射,究其原因,可能与三药合用后强化效应增强有关。临床研究<sup>[9]</sup>显示,在滥用“1+1”的患者中,报告用药后有快感、幻觉体验、性兴奋感及飘的感觉的比例相当高。有海洛因滥用史的滥用者认为使用“1+1”后的快感相当于海洛因的 10%~80%,个别滥用者认为超过海洛因;而单纯使用丁丙诺啡则较少有前述兴奋和欣快的体验,最大欣快效应也只有中等强度。本研究结果表明,东莨菪碱与异丙嗪的合用增强了丁丙诺啡的强化效应,因而使得丁丙诺啡更加容易滥用和成瘾。提示我们对吸毒人员同样应限制东莨菪碱与异丙嗪等非管制药品的供应和使用,以免产生新的药物成瘾问题。

东莨菪碱和异丙嗪增加丁丙诺啡强化效应的机理目前还不清楚,推测机制可能有二:一方面东莨菪碱及异丙嗪均具有中枢镇静作用,可以减轻丁丙诺啡产生的焦虑以及部分药物副作用,因而使大鼠可能感觉更

加“舒服”;另一方面可能由于三药合用可以产生协同作用,而增加了丁丙诺啡的强化效应,但具体的协同机制有待于进一步研究。

#### 参 考 文 献

- 1 Tzscentke TM. Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002, 161: 1-16.
- 2 Sporer KA. Buprenorphine: a primer for emergency physicians. *Ann Emerg Med*, 2004, 43: 580-584.
- 3 Mello NK, Mendelson JH. Behavioral pharmacology of buprenorphine. *Drug Alcohol Depend*, 1985, 14: 283-303.
- 4 Hubner CB, Kornetsky C. The reinforcing properties of the mixed agonist- antagonist buprenorphine as assessed by brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav*, 1988, 30: 195-197.
- 5 Mello NK, Lukas SE, Bree MP, et al. Progressive ratio performance maintained by buprenorphine, heroin and methadone in Macaque monkeys. *Drug Alcohol Depend*, 1988, 21: 81-97.
- 6 Comer SD, Collins ED, Fischman MW. Intravenous buprenorphine self-administration by detoxified heroin abusers. *Pharmacol Exp Ther*, 2002, 301: 266-276.
- 7 Pickworth WB, Johnson RE, Holicky BA, et al. Subjective and physiologic effects of intravenous buprenorphine in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1993, 53: 570-576.
- 8 Jenkinson RA, Clark NC, Fry CL, et al. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue. *Addiction*, 2005, 100: 197-205.
- 9 张登科,周旭辉,张雪辉,等.长沙市丁丙诺啡、东莨菪碱、异丙嗪等混合滥用情况调查. *中国药物依赖性杂志*, 2006, 15: 53-56.
- 10 Mello NK, Bree MP, Mendelson JH. Buprenorphine self-administration by rhesus monkey. *Pharmacol Biochem Behav*, 1981, 15: 215-225.
- 11 Gaulier JM, Marquet P, Lacassie E, et al. Fatal intoxication following self-administration of massive dose of buprenorphine. *Forensic Sci*, 2000, 45: 226-228.
- 12 Katz Pd, Gormezano GA. A rapid and inexpensive technique for assessing the reinforcing effects of opiate drugs. *Pharmacol Biochem Behav*, 1979, 11: 213-233.
- 13 Tzscentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Prog Neurobiol*, 1998, 56: 613-672.
- 14 韩济生. *神经科学纲要* 北京:北京医科大学.中国协和医科大学联合出版社, 1993: 723.
- 15 谌红献,张瑞岭,郝伟.东莨菪碱对 SD 大鼠吗啡位置偏爱的影响. *中国行为医学科学*, 2001, 10: 289-290.

(收稿日期:2008-01-04)

(本文编辑:冯学泉)

• 读者 • 作者 • 编者 •

## 中国行为医学科学全文免费下载

为了促进我国行为医学科学研究和应用工作的开展,中国行为医学科学网站提供过刊全文免费阅读下载。欢迎以注册用户身份登录本刊网站,阅读下载中国行为医学科学全文。

网站地址: <http://www.xwyx.cn>

(本刊编辑部)