

新精神活性物质的成瘾性评估简介*

徐鹏^{**}, 王丹, 王优美

(公安部禁毒情报技术中心国家毒品实验室, 北京市 100193)

【摘要】 本文对目前国内外常用的新精神活性物质成瘾性评估方法以及我国开展的新精神活性物质成瘾性评估工作进行了简单介绍。目前国内外对新精神活性物质的成瘾性评估研究工作主要是从神经药理学、躯体依赖性以及精神依赖性三个方面来进行的。该项工作可为新精神活性物质的管控提供成瘾性及滥用潜力的科学评价依据, 为公安执法和司法实践提供毒品定罪量刑数量标准和法律的参考依据。

【关键词】 新精神活性物质; 成瘾性评估; 条件性位置偏爱 (CPP); 自身给药; 药物辨别; 行为敏化

doi:10.15900/j.cnki.zylf1995.2018.03.001

1 引言

新精神活性物质 (New psychoactive substances, NPS) 是指“未被联合国《1961年麻醉品单一公约》和《1971年精神药物公约》所管制, 但存在滥用、可能对公共健康产生危害的单一或混合物”。这类物质又被称为策划药物、毒品类似物或合法兴奋剂。

根据联合国对 NPS 的药理学分类, NPS 一共可以分成兴奋剂、阿片类、合成大麻受体激动剂、身心分离剂、经典致幻剂、镇静/催眠剂和效果未知等 7 大类。从化学结构看, NPS 一部分是通过已列管毒品进行细微的化学修饰而得到的, 另一部分则是全新设计和筛选出来的。它们与已列管毒品的分子结构存在差异, 但是可以使人体产生类似甚至更强的兴奋或致幻作用。因此, NPS 是与已知具有潜在依赖性化合物结构相似的新的化合物, 同时这些 NPS 能直接或间接作用于中枢阿片受体、大麻受体、5-羟色胺受体、胆碱受体、多巴胺受体、 γ -氨基丁酸受体以及各种单胺类转运体等靶点, 从而具有特定中枢神经系统作用。

由于 NPS 种类丰富、结构多变、药理学特征迥异, 致成瘾的发生机制非常复杂, 单一的研究方法难以准确评价其成瘾特性, 因此需要针对不同种类 NPS 的化学

结构与药理学特征, 通过使用神经药理学和动物行为药理学等多种技术手段, 揭示不同种类 NPS 的致成瘾潜力、评估其滥用风险, 综合评价其成瘾性。目前国内外对 NPS 进行的成瘾性评估主要是从神经药理学、躯体依赖性和精神依赖性三个方面来进行研究, 以下分别介绍。

2 神经药理学研究

神经药理学是以神经、精神疾病以及药物依赖的防治为研究对象, 重点从分子水平和神经化学的角度去阐释神经系统药物的作用及其机制。对于未知特征的 NPS, 通常要根据化学结构分类或者其离体药理学实验数据, 来选择相关实验。为了获得 NPS 的分子药理学和神经化学数据, NPS 的神经药理学研究主要包括离体药理学和在体药理学研究两大方面。

NPS 的离体药理学研究通常包括 NPS 与其作用靶点 (受体、转运体等) 的结合特征、以及 NPS 与其靶点结合后功能的研究等。目前用于 NPS 致成瘾性评估的离体药理学研究主要是采用放射配体-受体 (或转运体) 结合实验技术^[1], 是利用放射性核素标记配基与其作用靶点 (包括特异受体或转运体) 结合的特性来进行分子药理学相关研究的一种常用技术方法。通过使用该

* 本研究由国家重点研发计划 (2017YFC0803605) 经费资助。

作者简介: 徐鹏 (1976.02-), 女, 博士, 公安部禁毒情报技术中心国家毒品实验室副研究员。主要研究方向: 新精神活性物质的成瘾性及危害性研究。

** 通讯作者: 徐鹏, 邮箱: pengxu750@163.com.

方法,可测定不同种类 NPS 对中枢多种神经递质受体和单胺类转运体(如多巴胺转运体、去甲肾上腺素转运体和 5-羟色胺转运体等)亲和力和选择性的影响,通常用于考察 NPS 结合不同受体及单胺类转运体的能力。目前该技术通常包括饱和结合实验、竞争结合实验等,可得到配体与受体(转运体)结合的亲和力和选择性等参数。结果解释中最重要的参考指标通常包括 IC₅₀(半数抑制浓度),EC₅₀(半数有效浓度),K_d(标记配体的平衡解离常数,或亲和常数),K_i(抑制剂的抑制常数,或称抑制剂的平衡解离常数)等。NPS 结合其靶点后产生的功能的研究技术较多,常用的有 35S-GTP- γ S 结合实验、胞内 cAMP 浓度测定、胞内钙浓度测定、突触小体释放/重摄取实验等,可考察 NPS 结合受体或转运体后对受体的激动能力或对神经递质释放/重摄取的影响。

NPS 的在体药理学研究则通常采用“颅内微透析+HPLC”的分析技术,研究不同类型 NPS 对中枢不同脑区神经元突触中的重要神经递质,如多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine 或 serotonin, 5-HT)等的浓度变化影响,从而考察或评估其潜在的致成瘾性和危害性。

有关 NPS 成瘾与滥用的细胞、受体以及分子水平的研究有助于我们深入地了解 NPS 依赖形成的神经生物学机制。但是,各种细胞、受体以及基因等不同层次的神经药理学研究结果还是有必要在整体动物上,甚至在 NPS 药物依赖患者中作进一步的探讨。因此,对 NPS 的依赖性评估即使有早期神经药理学研究提供的 NPS 分子药理学和神经化学数据,在所获阳性实验结果的情况下还应通过整体动物的成瘾行为研究来进行进一步的确认。

3 躯体依赖性研究方法

药物依赖通常包括躯体依赖和精神依赖两个方面。目前已建立的模拟人药物依赖的动物模型和一系列评价药物依赖性潜力的动物实验方法为 NPS 的成瘾性评估研究提供了一定的方法学基础。当用药者形成依赖于外源性物质的存在才能维持正常生理功能的特殊状态,即产生了躯体依赖性。躯体依赖引起的戒断综合症主要包括停止使用药物或减少使用剂量或使用拮抗剂占据受体后所出现的特殊心理生理症状群。

在不同种类的 NPS 中,目前研究显示:只有阿片类药物引起的躯体戒断症状比较明显,因此,目前评价躯体依赖性的方法也仅仅只针对阿片类药物。也就是说,躯体依赖性研究方法只对 NPS 药理学分类中属于阿片类的药物有效。目前评价阿片类药物躯体依赖性的一般实验方法主要包括以下三种:自然戒断试验、催促戒断试验和替代试验。由于每种方法观察的指标都不相同,通常可结合药效学和一般药理学表现来选择适当的方法。

4 精神依赖性研究方法

具有精神依赖性的药物通常能明显改变用药者的情感和体验,产生一种轻松欣快的感觉,促使用药者周期性或连续地出现感受欣快效应的用药欲望。绝大部分 NPS 都能够产生不同程度的精神依赖性。目前对 NPS 采用的精神依赖性评估的整体动物实验研究方法,主要包括以下四种:

4.1 条件性位置偏爱(Conditioned Place Preference, CPP) 试验

条件性位置偏爱 是 1976 年建立并逐步完善的一种在实验动物中检测药物奖赏效应的非操作式条件反射的行为药理学实验方法。外部环境不具有药物的因素,但其与体验药物效应相联系,就逐渐会使用药者遇到用药的环境即可出现要求感受药物效应的欲望,这就是经典的巴甫洛夫条件性反应。如果药物使动物在伴药盒停留时间显著延长,表明药物产生了偏爱效应,其具有奖赏效应和精神依赖性潜力。因此, CPP 试验是评价药物精神依赖性的经典动物实验模型,可评估药物滥用潜在威胁和药物的激励效应,反映了药物的条件性强化和奖赏效应。

值得注意的是:尽管 CPP 试验可评价药物是否具有奖赏效应;同时作为初筛手段,其结果可以用于判断是否进行下一步的成瘾性评估,但 CPP 试验本身不能判断某种药物是否具有成瘾性,例如自然性奖赏物质巧克力、糖水等均可造成 CPP,但通常并不具有成瘾的潜力。

由于 CPP 试验所需的实验设备简单,实验周期短,因此近年来在药物滥用研究领域得到了广泛的应用。国际上多个成瘾研究实验室均采用此方法对不同种类的 NPS 进行了奖赏效应和成瘾滥用潜力的评估^[2]。

4.2 自身给药(Drug self-Administration, DSA) 试验

自身给药试验是本世纪 60 年代发展起来的行为药

理学试验方法,我国于80年代中期开始建立此方法。通常意义的自身给药指的是操作性自身给药(静脉自身给药),而广义的自身给药还包括非操作性自身给药,专门指酒精口服自身给药(即酒精双瓶选择模型)。静脉自身给药是动物模拟人的主动用药行为,通过压杆或者鼻触的操作式运动方式来获得药物,反映药物的强化效应,可信度较高并且可以进行定量比较。通常具有依赖特性的药物对动物的觅药行为和用药行为均具有强化效应,能使动物形成稳定的操作式条件反射行为;而动物的主动觅药行为和复吸行为均可反映实验动物对药物的渴求,因此该方法能客观评价成瘾性药物的成瘾潜力。目前国际上也有不少实验室采用此方法对NPS进行了成瘾性方面的研究^[3]。

自身给药试验装置一般包括自身给药系统和自动控制装置。目前采用该技术进行药物滥用潜力评价的方法通常有两种:一种是测定训练药物自身给药行为的获得,实验动物如果能够获得稳定的自身给药行为,即说明药物具有强化效应。另一种是采用替代方法,用参考药物训练动物获得稳定的自身给药行为后,用测试药物替代训练药物,检测动物是否能够维持自身给药行为,这种方法的优点是能够直观比较药物的相对强化效应,但测试药物的结果受初始训练药物的影响。

从自身给药试验结果评价药物的精神依赖性潜力主要包括三方面:(1)是否能形成稳定的自身给药行为;(2)试验药物是否能替代标准阳性对照药的自身给药效能;(3)变换训练自身给药的控制程序是否引起动物自身给药行为的改变。一般来说,能够形成动物自身给药行为的药物都具有强烈的精神依赖性潜力。

4.3 药物辨别 (Drug Discrimination, DD) 试验

药物辨别试验是一种利用辨别实验箱和各种训练程序训练动物区分不同药物的主观感受并产生与之相应的稳定的行为反应的行为药理学方法。该方法可以用来研究药物的辨别刺激性质,可以判断一种药物在控制行为方面是否具有辨别刺激功能,即能否使动物辨别或区分两种或两种以上的药物情形,继而产生不同的行为反应。

药物辨别试验装置主要是辨别实验箱,装配有自动提供定型、定量食物的装置或电击惩罚的装置。辨别箱前壁两侧装有两个压杆可供动物选择:一侧为药物杆,另一侧为非药物杆。动物压杆反应信息的收集、食物奖励或电击惩罚的实施均由计算机按设置的程序自动控制进行。

动物药物辨别行为的形成说明药物有辨别刺激性质,可以从以下三方面来说明:1、辨别行为形成的速率达标时间短,说明药物的辨别刺激效应强。2、每个训练期的首次压杆正确率愈高,药物的主观效应愈强。3、延长药物辨别训练后应正确选择反应的相对频率(即准确性集中度):集中度高说明能持续选择正确反应;集中度中等说明能辨别,但偶有失误;无准确性说明没有学会辨别。美国成瘾研究实验室采用此方法对多种合成卡西酮类NPS的成瘾性和滥用潜力进行了相关报道^[4]。

4.4 行为敏化 (Behavioral Sensitization, BS) 试验

行为敏化指反复、间断给予某些依赖性药物(如甲基苯丙胺、可卡因、吗啡、尼古丁等)后,动物对依赖性药物的行为效应呈进行性增加。行为敏化是药物敏化的一种表现,具体表现为动物外在行为的改变。另外,值得注意的是,行为敏化不仅仅是一种动物行为学表现,同时也是中枢神经系统所谓神经敏化的一种表现,涉及受体后信号转导系统和神经元的形态和功能改变,也称为神经可塑性。环境线索和应激状态会对动物的行为敏化产生显著影响,神经可塑性改变在其中发挥着重要的作用。不同种类NPS所致的行为敏化通常具有不同的药理学机制。

根据行为敏化试验的建立过程,一般将其分为三个阶段,即形成期,转换期以及表达期。通常认为行为敏化形成、转换和表达的神经生物学基础并不相同,不同时期是由不同机制调节的。行为敏化试验反映的是药物导致的精神运动性兴奋。一般来说,能导致行为敏化的药物通常具有能产生类似精神分裂症的阳性症状,这类药物通常具有精神依赖性或有滥用倾向。因此,行为敏化模型是一个与药物成瘾、复吸和渴求密切相关的模型,可用于药物依赖性的评价中。国际上不少实验室采用此方法对合成卡西酮类NPS(如MDPV, 4-MEC等)的精神依赖性或者滥用潜力进行了相关评估^[2,5]。

研究药物成瘾和滥用的动物行为药理学模型有很多,但没有一个模型能够完全模拟人类的成瘾行为,都只能模拟人类成瘾行为的某一个方面,因此,我们在有必要对不同动物模型进行效度验证的同时也应结合多种成瘾研究动物模型结果来进行综合判断。

5 我国开展的NPS成瘾性评估工作

为了更好地配合NPS的打击和管制工作,及时提供定罪量刑数量标准和法律依据以积极应对此类案件的

法律诉讼, 研究 NPS 的成瘾性评估和判定技术, 对新查获的 NPS 提供成瘾性和危害性依据, 对其管制提供正确判断标准, 是目前禁毒实践工作中的迫切需要。

在过去的一年里, 国家毒品实验室联合国内两家知名成瘾研究机构, 通过前面介绍的多种实验技术手段, 对部分种类的 NPS 进行了多种成瘾性及滥用潜力的动物实验评估, 得出了部分种类 NPS 相对于海洛因或者甲基苯丙胺的成瘾性相对大小。我们通过 CPP 试验判断 NPS 的奖赏效应; 通过自身给药试验, 判断 NPS 的成瘾潜力和心理依赖性; 通过药物辨别试验, 评价 NPS 对海洛因和甲基苯丙胺药物辨别行为的替代效应, 及其主观感受偏向性; 通过行为敏化实验, 判断 NPS 对精神活动相关的行为特征的影响。

在后续的研究中, 我们力争通过不同的实验动物模型, 针对不同种类 NPS 的药理学特性, 建立评估不同类型 NPS (尤其是合成大麻素类、合成卡西酮类、苯乙胺类、芬太尼类) 成瘾性的标准实验技术和操作流程。力争合理建立不同类型 NPS 与传统阿片类毒品海洛因及精神兴奋类毒品甲基苯丙胺的成瘾性比较换算体系, 为国家对 NPS 的打击和管制提供科学的依据。

6 结语

本文对目前国内外常用的 NPS 成瘾性评估方法以及我国开展的 NPS 成瘾性评估工作进行了简单介绍, 对国际上日益泛滥的 NPS 进行成瘾性评估可为其管控

提供成瘾性及滥用潜力的科学评价依据, 为公安执法和司法实践提供毒品定罪量刑数量标准和法律的参考依据。该项工作所获得的成果将极大提高公安和司法部门打击 NPS 违法和犯罪活动的的能力, 促进禁毒工作朝着更加现代化、科学化的方向迈进。

【参考文献】

- [1] Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, et al. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br J Pharmacol*. 2013,168:458-70.
- [2] Xu P, Qiu Y, Zhang Y, et al. The Effects of 4-Methylethcathinone on Conditioned Place Preference, Locomotor Sensitization, and Anxiety-Like Behavior: A Comparison with Methamphetamine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015,1-7.
- [3] Aarde SM, Creehan KM, Vandewater SA, et al. In vivo potency and efficacy of the novel cathinone alpha-pyrrolidinopentiophenone and 3,4-methylenedioxypropylvalerone: self-administration and locomotor stimulation in male rats. *Psychopharmacology*. 2015,232:3045-55.
- [4] Smith DA, Negus SS, Poklis JL, et al. Cocaine-like discriminative stimulus effects of alpha-pyrrolidinoveralphenone, methcathinone and their 3,4-methylenedioxy or 4-methyl analogs in rhesus monkeys. *Addiction biology*. 2016,1-10.
- [5] Fantegrossi WE, Gannon BM, Zimmerman SM, et al. In vivo effects of abused 'bath salt' constituent 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) in mice: drug discrimination, thermoregulation, and locomotor activity. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2013,38:563-73.

(收稿日期: 2017-09-30; 修回日期: 2017-10-19)

下接 137 页

- Adolescent Psychiatry(doi:10.1007/s00787-012-0292-7).2012.21(10): 553-558.
- [30] Mark E. Feinberg, Damon Jones, Mark T. Greenberg, D. et al.. Effects of the Communities That Care Model in Pennsylvania on Change in Adolescent Risk and Problem Behaviors. *Prevention Science*(doi:10.1007/s11121-009-0161-x).2015.11(2): 163-171
 - [31] Muisner, Philips P. Understanding and Treating Adolescent Substance Abuse[M]. Sage publications.1994 .p41.
 - [32] National Institute on Drug Abuse (NIDA). Club Drugs[R]. 2015. <http://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/club-drugs>.
 - [33] National Institute on Drug Abuse. Monitoring the Future Study: Trends in Prevalence of Various Drugs[R]. 2015.<http://www.drugabuse.gov/trends-statistics/monitoring-future/monitoring-future-study-trends-in-prevalence-various-drugs>.
 - [34] National Institute on Drug Abuse. Monitoring the Future Study: Trends in Prevalence of Various Drugs[R]. 2017.<https://www.drugabuse.gov/trends-statistics/monitoring-future/monitoring-future-study-trends-in-prevalence-various-drugs>.
 - [23] United Nations Office on Drugs and Crime. Prevention of drug use, HIV/AIDS and crime among young people through family skills training programme in low- and middle-income countries (Project GLO-K01) [R]. 2017. <https://www.unodc.org/unodc/en/prevention/glok01.html>.
 - [35] Yang, X. G.. Causes and Consequences of Increasing Club Drug Use in China: A Descriptive Assessment[J]. *Substance Use & Misuse*.2015.45(1/2): 224-239
 - [36] Yen, CF., Yang, YH.,Ko, CH., Yen, JY. .Substance initiation sequences among Taiwanese adolescents using methamphetamine[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005. 59: 683 - 689
- (收稿日期: 2017-12-22; 修回日期: 2018-01-31)