

[综述]

药物成瘾的强迫觅药模型*

余志鹏¹ 徐 鹏² 沈昊伟^{1**}¹(宁波大学医学院, 宁波 315211)²(公安部禁毒情报技术中心, 国家毒品实验室, 北京 100193)

摘要 药物成瘾患者缺乏对觅药冲动的自我控制能力, 并伴有以认知功能损伤为主要特征的认知功能障碍; 表现为不顾严重负性后果的强迫性觅药和用药行为(compulsive drug-seeking and drug-taking behavior)。这些强迫症状往往出现在长期使用成瘾药物的患者中, 即使在身体戒断症状消退后依然持久地存在, 且与成瘾药物的复吸密切相关。因此, 理想的药物成瘾模型不仅应造成动物的自主觅药行为及复吸, 而且可再现长期使用成瘾药物后出现的强迫觅药冲动及认知功能损伤等核心症状。本文回顾近年有关药物成瘾强迫觅药模型建立及相关神经机制的研究进展; 这些研究提示不可抑制的觅药冲动、以及对惩罚的认知缺陷能够较好地体现强迫性觅药伴随的认知功能的损伤, 并且与大脑前额叶皮质功能紊乱关联密切。强迫觅药行为神经生物学机制的阐明将为理解人类成瘾行为的生物学本质、开发有效治疗成瘾的新药提供策略依据。

关键词 药物成瘾; 自身给药; 强迫性觅药行为; 认知功能障碍; 前额叶皮质

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.01.002

中图分类号 R749.6+9

强迫性觅药行为是药物成瘾的核心症状之一^[1-2], 也是国内外不同的药物成瘾疾病诊断体系中所共有的主要标准。表现为尽管面临严重的伤害性后果, 成瘾者仍然无法控制自己的觅药及用药行为。这种强迫症状往往出现在长期使用成瘾药物的患者中, 在药物戒断症状消退后依然持久地存在, 并且与复吸密切相关。强迫性觅药行为动物模型的建立为研究药物成瘾认知功能障碍的神经生物学基础提供了重要的工具, 因此, 近年来对强迫性觅药行为的神经生物学研究日渐得到重视, 并且获得系列重要发现。本文主要就有关药物成瘾强迫性觅药模型建立及相关神经机制的研究进展进行回顾。

1 基于药物成瘾的临床表现特征及诊断标准设计的动物模型

1.1 不同体系的药物成瘾诊断标准

在中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)及国际疾病分类(ICD-10)精神与行为障碍类别目录的药物成瘾诊断标准中, 均指出渴求与强迫用药行为是药物成瘾的特征性临床表现。比如, CCMD

-3 精神活性物质所致成瘾综合征的诊断标准第1点及第5点分别提到“有使用某种物质的强烈欲望”、“对使用物质的开始、结束, 或剂量的自控能力下降”。ICD-10在同类疾病的诊断标准A及E中分别描述为“对使用该物质的强烈渴望或冲动感”、“固执地使用精神活性物质而不顾其明显的危害性后果”等。

美国精神科医师协会出版的第五版精神疾病诊断与统计手册(DSM-V)中, 对物质使用障碍(substance use disorder)的诊断标准对覆盖不同类别物质的共同成瘾特征进行了更为细致的归纳(Criterion A1-9): (1) 使用剂量越来越大、或者使用时间越来越长; (2) 使用者有希望减少或调整药物使用的想法, 可能自称有过不成功的戒毒努力; (3) 使用者花大量的时间获得、使用药物或者恢复药物的影响; (4) 对药物有强烈的渴求, 尤其是在曾经获得或使用过药物的环境中; (5) 反复的药物使用导致使用者无法胜任在工作、学校或家庭中的责任; (6) 持续、反复的社会或人际关系障碍不能阻止药物的继续使用; (7) 由于药物使用导致放弃或减少重要的社会、职业、文娱活动; (8) 对身体带来危害下反复使用药物; (9) 在明知药物可持续或反复造成身心健康危害的情况下, 继续使用药物。

由此可见, 在不同的药物成瘾疾病诊断体系中,

* 国家重点研发计划课题(2017YFC0803605)资助

** 通信作者: E-mail: shenhaowei@nbu.edu.cn

渴求以及强迫性觅药或用药行为均被认为是成瘾的重要特征。这些特征性症状为药物成瘾疾病模型的有效性确认提供了关键的参考指标。

1.2 药物成瘾的疾病模型—动物自身给药

动物自身给药、条件性位置偏爱、药物辨别、颅内自我刺激等实验经常被用于研究药物奖赏效应及潜在成瘾性。其中,自身给药模型被认为是最为有效的药物成瘾疾病模型,其主要原因包括以下三点:(1) 表面可信度:自身给药模型的给药及觅药行为与人类表现相似。成瘾者在使用阿片类及中枢兴奋类药物时,为了使药物迅速穿过血脑屏障,主要通过静脉或粘膜吸收形式给药。动物对上述药物进行自身给药时,主要通过自主鼻触或压杆触发电动推注器,将药物注入静脉。又如,动物的复吸行为极好地模拟了成瘾者即使在长期戒断后,被条件性线索或熟悉的环境诱导后再次发生的用药行为。(2) 结构可信度:导致动物成瘾的原因与病程进展与人类相似。药物的正性及负性强化作用(positive or negative reinforcement)可导致动物和人类自主用药。随着药物的反复使用,出现中枢神经系统的病理改变,同时药物渴求逐渐强化,用药次数、剂量逐渐增加,最终演变成难以控制的强迫觅药或用药行为。(3) 预测可信度:能够造成动物显著自身给药行为的精神活性物质对于人类来讲往往具有成瘾性,同时,通过自身给药实验能够预测导致成瘾的剂量、特征(如渴求的程度、戒断症状的有无)。

正如自身给药模型结构可信度所强调的,成瘾药物反复使用可导致动物出现强迫性觅药或用药行为。为了能够对自身给药动物的成瘾性进行分析,需要对动物的药物渴求程度、觅药的强迫程度进行量化。根据 DSM-V 物质使用障碍的诊断标准,这些指标通常包括:(1) 渐进比率的断点:实验动物为获得药物注射所需要付出的最大劳动量。即,在测试期间按照渐进比率程序的设定,逐渐提高获得药物注入所需的鼻触或压杆数,直至程序结束,为获得最后一次注射所付出的最大工作量(即触鼻或压杆数)为断点(对应 Criterion A3);(2) 进行自身给药训练时非给药时间段的无效压杆数:动物产生药物渴求,在非给药时间段试图通过压杆获得药物(对应 Criterion A3);(3) 在非设定用药上限的情况下,随着自身给药训练次数的增加,用药总摄入量逐渐增加(对应 Criterion A1);(4) 在触鼻或压杆觅药行

为可能导致惩罚时的触鼻或压杆数:足底电击对于啮齿类动物是一种负性刺激,通常动物回避可能导致这类负性刺激的相关行为;然而当成瘾动物产生强迫觅药行为时,动物即使面临压杆导致的足底电击惩罚,也无法控制自身的觅药行为(对应 Criterion A8)。Deroche-Gamonet 等^[3]对接受可卡因自身给药训练(每日训练 2-3 h,药物注入剂量固定)的大鼠觅药行为进行分析时发现,如果把断点数、无效压杆数及伴随惩罚的压杆数等三个指标进行三分位数(tertiles)处理,三个指标均能同时达到上 1/3 的动物(称为“达标动物”)数量占自身给药动物总数的 17.2%。这些达标动物在自身给药期间的无效压杆数和自我给药量明显高于其他动物,被认为形成了成瘾行为(addiction-like behavior)。值得注意的是,根据 Anthony 等的报道^[4],美国 15-54 岁曾经吸食可卡因的人群中约 16.7% 产生了依赖性,这一比例与上述自身给药实验产生成瘾行为的动物比例接近。因此,通过根据药物成瘾诊断标准设计的上述几种指标,可以对成瘾动物的药物渴求程度、觅药的强迫程度进行量化,从而判断动物对药物的成瘾程度。

2 药物成瘾的强迫觅药模型

2.1 强化的自身给药训练方式

一些研究已发现,进行自身给药训练时,动物尽管出现自主觅药行为,但是其中部分动物有可能仅是“药物喜好”(drug liking),而非“药物成瘾”(drug-addicted)^[3,5-6]。不言而喻,动物模型样本成瘾程度的非均一性不利于药物成瘾的行为药理学或者神经生物学研究。针对这些问题,Koob^[7-8]和 Everitt^[1]等均认为成瘾药物的使用从偶然用药到习惯化用药、最后发展到强迫用药(the transition from volitional to compulsive drug use)需要某种强化的自身给药训练方式。Koob 等强调在成瘾药物长期使用后,成瘾药物的负性作用(如焦虑、不安、烦躁、沮丧、身体疼痛及痛觉敏化等)对促进药物使用占了主导地位;成瘾药物所致的负性作用提高了中枢感受奖赏的阈值,从而造成强迫性觅药行为的出现及用药行为的失控(an escalation in intake)。据此,Koob 等提出长时程自身给药训练(extended access 或称 long access)可造成以强迫性觅药为特征的成瘾行为的假说,并通过实验(每次训练≥6 h)给予了

证明^[9-12]。Everitt 等发现延长自身给药的训练次数(prolonged 或 extended training , > 50 次训练, 1 次/日) 可以使动物克服压杆行为伴随的足底电击惩罚, 从而造成持续的强迫性觅药行为^[13-14]。有研究使用比较了最多 25 次和超过 50 次训练的两组动物, 发现训练次数较少的实验组没有出现能够抵抗足底电击而继续觅药的动物^[13]。总而言之, 上述研究均证明强化的自身给药训练方式可促成动物的强迫觅药行为的形成, 进而达到“成瘾”的标准。

2.2 觅药取药链的设计以及与足底电击的配合

在强迫性觅药行为的造模中, 经常采用觅药取药链与足底电击的配合, 以判断动物的强迫性觅药行为。觅药取药链(seeking - taking chain) 的实验目的与二级强化程序实验(second - order schedule; 详见 Everitt、Schindler 及张静等的综述^[15-17])、渐进比率的断点实验有部分共同之处, 均强调考察药物导致的觅药动机。

二级强化程序的给药间隔以小时甚至天为单位, 能够排除成瘾药物的急性药理学影响, 并可观察条件性刺激对药物渴求的影响。二级强化程序实验和渐进比率的断点实验均没有把取药行为从觅药行为中分离, 作为单独的参数考察。

觅药取药链的特点是在实验过程中能够区分动物的觅药行为与取药行为。例如, 增加可卡因静脉注入剂量(即增加奖赏值) 可导致自身给药动物的觅药次数上升, 但不影响取药次数^[5]。动物进行觅药取药链训练所使用的训练箱采用了斯金纳箱的原理。箱内设有 2 个可伸缩的压杆。在训练开始时仅一侧压杆处于伸出状态(此为觅药杆)。在平均为 60 s 或 120 s 的随机时间内完成压杆任务并且随机时间结束后, 另一侧压杆伸出(此为取药杆)。此时动物压 1 次取药杆, 触发可卡因的静脉泵入。为了观察惩罚对觅药动机的影响, 通常在动物压觅药杆时以一定的概率触发足底电击。如果动物能够克服足底电击, 完成觅药行为的压杆任务, 则进入取药期。可见, 觅药取药链与足底电击的配合, 能够观察惩罚对觅药动机的影响, 并可以筛选出具有强迫性觅药特征的动物。

2.3 静脉插管长期维持技术

强迫觅药模型的产生需要长期的自身给药训练, 加上训练过程中各种意外故障, 整个训练过程常常超过 2 个月。在此过程中, 经常发生堵管、漏管、

插管脱落、静脉萎缩甚至严重感染等问题, 导致训练中失败。因此, 尽管静脉插管已是常规技术, 但其长期维持仍存一定的难度。作者结合自身实验经验并通过与同行的交流, 对啮齿类动物颈静脉维持作出以下几点总结。(1) 饲养环境: 预防感染是静脉插管长期维持的重要前提, 维持室内合理的温度、湿度以及换气效率对动物实验环境的清洁卫生极为重要。屏障动物实验设施是自身给药动物饲养的理想条件, 不过在普通饲养环境内如果能够保持一定的温湿度及清洁度, 也可满足自身给药动物静脉插管的长期维持。(2) 插管在静脉外的固定方式: 常见插管固定方式包括帽式圆盘皮下埋植法、背部马甲法、颅骨外牙科水泥固定法等。其中, 背部马甲法对插管的长期维持有相对便利之处。比如, 发生堵管、漏管、插管脱落时能够将所有接口拆下, 以便排查原因; 训练期间中, 当一侧静脉不能继续使用时, 可以把整套插管装置卸下, 在对侧进行静脉插管, 并再次接入马甲。(3) 营养强化: 插管导致静脉血液回流功能丧失, 加上给药期间动物进食量不足, 插管处静脉容易出现管壁变薄、变脆、直至萎缩等现象。因此, 适时暂停训练、适当补充复合维生素及高热量饲料有利于减缓血管壁结构与功能的退化。

3 强迫性觅药行为造成与前额叶皮质相关的认知功能损伤

前额叶皮质是中枢神经系统执行下行控制功能(top - down control) 的主要脑区, 参与意志决定与执行、注意力、冲动控制、认知灵活性(cognitive flexibility) 等认知功能的调控^[18-20]; 而成瘾患者普遍存在上述与前额叶皮质相关的认知功能障碍, 如冲动控制缺失、注意力保持困难、认知灵活性与环境适应能力受损等^[21-25]。临床功能影像学研究也已发现, 药物成瘾者前额叶皮质的多个亚区(扣带回、眶额叶、背外侧前额叶) 存在功能损伤, 并且与冲动控制障碍、药物渴求、以及强迫性觅药行为关联密切^[26-29]。近年的基础研究证实, 长时程大剂量自身给药训练的成瘾模型动物出现一系列与内侧前额叶皮质(mPFC) 相关认知功能障碍的表现, 所使用的测试方法包括五孔选择序列反应^[30-31](5 - choice serial reaction time tasks, 5 - CSRTT)、延迟样本不匹配任务^[32](delayed nonmatching - to - sample task)、注意维持任务^[33](sustained attention task)、注意定

势转移任务^[34-35] (Attentional set - shifting task, ASST; 中文译名源自文献^[36-37])。除此之外,在强迫性觅药模型中动物面临电击惩罚仍然压杆觅药这一行为本身体现了个体对环境不能进行适应性调节,也是成瘾导致的一种认知功能障碍表现。值得注意的是,上述种种认知功能障碍在进行传统自身给药训练(即以常规剂量训练 10-14 d、每天 2 h)的动物中并没出现。由此可见,强化的自身给药训练模式能够较好地模拟成瘾者从消遣性用药到强迫性用药这一转变过程(from casual to compulsive drug use),为研究成瘾核心症状及相关认知功能障碍的神经机制提供了可靠的疾病模型。

4 结语

药物成瘾是一种病程迁延、反复的重症脑病。

5 参考文献

- [1] Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion [J]. *Nat Neurosci* 2005 8: 1481 - 1489.
- [2] Hyman SE. Addiction: a disease of learning and memory [J]. *Am J Psychiatr*, 2005, 162: 1414 - 1422.
- [3] Deroche - Gamonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for addiction - like behavior in the rat [J]. *Science* 2004 305: 1014 - 1017.
- [4] Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1994 2: 244.
- [5] Veeneman MM, van Ast M, Broekhoven MH, et al. Seeking - taking chain schedules of cocaine and sucrose self - administration: effects of reward size, reward omission, and alpha - flupenthixol [J]. *Psychopharmacology (Berl)* 2012 220: 771 - 785.
- [6] Chen BT, Yau HJ, Hatch C, et al. Rescuing cocaine - induced prefrontal cortex hypoactivity prevents compulsive cocaine seeking [J]. *Nature*, 2013 496: 359 - 362.
- [7] Wise RA, Koob GF. The development and maintenance of drug addiction [J]. *Neuropsychopharmacology* 2014 39: 254 - 262.
- [8] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction [J]. *Neuropsychopharmacology* 2010 35: 217 - 238.
- [9] Kenny PJ, Chen SA, Kitamura O, et al. Conditioned withdrawal drives heroin consumption and decreases reward sensitivity [J]. *J Neurosci* 2006 26: 5894 - 5900.
- [10] Ahmed SH, Walker JR, Koob GF. Persistent increase in the motivation to take heroin in rats with a history of drug escalation [J]. *Neuropsychopharmacology* 2000 22: 413 - 421.
- [11] Ahmed SH, Kenny PJ, Koob GF, et al. Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use [J]. *Nat Neurosci* 2002 5: 625 - 626.
- [12] Ahmed SH, Koob GF. Transition from Moderate to Excessive Drug Intake: Change in Hedonic Set Point [J]. *Science* 1998 282: 298 - 300.
- [13] Pelloux Y, Everitt BJ, Dickinson A. Compulsive drug seeking by rats under punishment: effects of drug taking history [J]. *Psychopharmacology (Berl)* 2007 194: 127 - 137.
- [14] Vanderschuren LJ, Everitt BJ. Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self - administration [J]. *Science*, 2004 305: 1017 - 1019.
- [15] 张静, 李新旺, 马兰花. 二级强化程序在药物成瘾研究中的应用 [J]. *心理科学进展* 2008 16: 892 - 898.

尤其近年来新型毒品导致的各类药物成瘾层出不穷,对具有精神活性的新化学合成物质的成瘾性判断需要大量细致、持久的工作。稳定、可行且能反映疾病特征的药物模型是药物成瘾的行为药理学及神经生物学研究的基础。药物成瘾的临床特征表现为成瘾者对药物的渴求以及觅药行为的强迫性,这些特征也是不同体系的诊断标准所强调的。强化的自身给药训练能够诱导动物出现强迫性觅药行为、以及前额叶皮质相关的认知功能障碍,是较为理想的药物成瘾的疾病模型,为深入研究成瘾疾病的生物学本质提供了重要的工具。

致谢:

感谢美国国立卫生研究院药物滥用研究所席正雄研究员对本文原稿提出的批评和建议。

- [16] Schindler CW, Panlilio LV, Goldberg SR. Second - order schedules of drug self - administration in animals [J]. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 ,163: 327 - 344.
- [17] Everitt BJ, Robbins TW. Second - order schedules of drug reinforcement in rats and monkeys: measurement of reinforcing efficacy and drug - seeking behaviour [J]. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 ,153: 17 - 30.
- [18] Goldman - Rakic PS. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive [J]. *Ann N Y Acad Sci* ,1995 ,769: 71 - 83.
- [19] Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function *Annu Rev Neurosci* 2001 24: 167 - 202.
- [20] Fuster JM. The prefrontal cortex and its relation to behavior *Prog Brain Res* ,1991 87: 201 - 211.
- [21] Solbakk AK, Lovstad M. Effects of focal prefrontal cortex lesions on electrophysiological indices of executive attention and action control [J]. *Scand J Psychol* 2014 ,55: 233 - 243.
- [22] Ornstein TJ, Iddon JL, Baldacchino AM, et al. Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers [J]. *Neuropsychopharmacology* 2000 23: 113 - 126.
- [23] Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW. Impulsivity, compulsivity, and top - down cognitive control [J]. *Neuron* 2011 69: 680 - 694.
- [24] Yan WS, Li YH, Xiao L, et al. Working memory and affective decision - making in addiction: a neurocognitive comparison between heroin addicts, pathological gamblers and healthy controls [J]. *Drug Alcohol Depend* 2014 ,134: 194 - 200.
- [25] Ersche KD, Turton AJ, Chamberlain SR, et al. Cognitive dysfunction and anxious - impulsive personality traits are endophenotypes for drug dependence [J]. *Am J Psychiatry* ,2012 ,169: 926 - 936.
- [26] Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex [J]. *Cereb Cortex* , 2000 ,10: 318 - 325.
- [27] Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective [J]. *Nat Neurosci* 2005 8: 1458 - 1463.
- [28] Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications [J]. *Nat Rev Neurosci* 2011 ,12: 652 - 669.
- [29] Hu Y, Salmeron BJ, Gu H, et al. Impaired functional connectivity within and between frontostriatal circuits and its association with compulsive drug use and trait impulsivity in cocaine addiction [J]. *JAMA Psychiatry* 2015 72: 584 - 592.
- [30] Dalley JW, Theobald DE, Berry D, et al. Cognitive sequelae of intravenous amphetamine self - administration in rats: evidence for selective effects on attentional performance [J]. *Neuropsychopharmacology* 2005 30: 525 - 537.
- [31] Belin D, Mar AC, Dalley JW, et al. High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine - taking [J]. *Science* 2008 , 320: 1352 - 1355.
- [32] George O, Mandyam CD, Wee S, et al. Extended access to cocaine self - administration produces long - lasting prefrontal cortex - dependent working memory impairments [J]. *Neuropsychopharmacology* 2008 33: 2474 - 2482.
- [33] Briand LA, Flagel SB, Garcia - Fuster MJ, et al. Persistent alterations in cognitive function and prefrontal dopamine D2 receptors following extended, but not limited, access to self - administered cocaine [J]. *Neuropsychopharmacology* 2008 33: 2969 - 2980.
- [34] Parsegian A, Glen WB, Jr., Lavin A, et al. Methamphetamine self - administration produces attentional set - shifting deficits and alters prefrontal cortical neurophysiology in rats [J]. *Biol Psychiatry* 2011 69: 253 - 259.
- [35] Istin M, Thiriet N, Solinas M. Behavioral flexibility predicts increased ability to resist excessive methamphetamine self - administration [J]. *Addict Biol* 2016 ,22(4): 958 - 966.
- [36] 原三娜, 罗晓敏, 张帆, 等. 大鼠注意定势转移任务模型的深入研究: 种系和检测程序的影响 [J]. *心理学报* 2014 ,1805 - 1813.
- [37] 刘军, 苏林雁. 注意缺陷多动障碍模型大鼠注意定势转移能力的行为学评价 [J]. *中国行为医学科学* 2005 ,14: 577 - 579.

收稿日期: 2017 - 08 - 27

修回日期: 2017 - 12 - 01