

[论著]

小剂量甲基苯丙胺对线索诱导药物复吸行为的影响*

王方敏¹ 朱华强² 刘惠芬² 赖苗军² 周文华^{1,2**}¹(宁波大学医学院,宁波 315000)²(宁波市微循环与莨菪类药研究所,宁波 315000)

摘要 目的: 探讨小剂量甲基苯丙胺(METH)引燃对线索诱导的METH复吸行为的影响。方法: SD大鼠在固定比率(FR=1)程序下进行METH(0.05 mg·kg⁻¹, 0.2 g·L⁻¹)自身给药训练,每天4 h,连续14 d,随后置于饲养笼内自然戒断14 d。在戒断的第15 d,大鼠随机分为3组,分别腹腔注射生理盐水、极小剂量METH(0.025 mg·kg⁻¹)和小剂量METH(0.075 mg·kg⁻¹)进行环境线索(context cue, CC)诱导的大鼠METH复吸测试;在戒断的第16 d,大鼠腹腔分别注射相同剂量的生理盐水或METH,随后进行条件性线索(conditioned cues, CS)诱导的大鼠METH复吸测试。结果: 大鼠METH自身给药训练14 d后,有效鼻触数和注射针数明显上升并稳定在较高水平,而无效鼻触数一直维持在较低的水平,说明自身给药模型的成功建立。CC诱导大鼠METH复吸测试时,单因素方差分析显示各组的鼻触数有显著性差异($F_{(2,21)}=8.326, P=0.002$)。与对照组比较,小剂量METH组的有效鼻触数极明显升高($P<0.05$),而极小剂量METH组的有效鼻触数无统计学差异($P>0.05$)。而在CS诱导大鼠METH复吸测试时,单因素方差分析显示各组的鼻触数也有显著性差异($F_{(2,21)}=9.105, P=0.001$)。与对照组相比,小剂量METH组的有效鼻触数明显升高($P<0.05$),而极小剂量METH组的有效鼻触数无统计学差异($P>0.05$)。CS诱导的有效鼻触反应比CC的诱导作用更强烈。结论: 0.075 mg·kg⁻¹的METH与相关的CC和CS相互作用可以再次恢复大鼠原来的自身给药反应行为。0.075 mg·kg⁻¹的METH是有效引燃剂量。

关键词 甲基苯丙胺; 自身给药; 小剂量; 复吸; 引燃; 线索

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.05.005

中图分类号 R749.6

Effects of low-dose methamphetamine on cue-induced drug relapse

WANG Fangmin¹, ZHU Huaqiang², LIU Huifen², LAI Miaojun², ZHOU Wenhua^{1,2}¹(School of Medicine, Ningbo University, Ningbo, 315000)²(Ningbo Institute of Microcirculation and Henbane, Ningbo, 315000)

Abstract *Objective:* To explore the effect of low-dose of methamphetamine priming on cue-induced methamphetamine relapse behavior. *Methods:* Sprague-Dawley rats were injected with (0.05 mg·kg⁻¹, 0.2 g·L⁻¹) methamphetamine at a fixed rate (FR=1) program for self-administration training for 4 hours everyday and 14 d. Then all rats were returned to home cage for withdrawal. On the 15th day of withdrawal, the rats were randomly divided into 3 groups and were given intraperitoneal injections of saline, very low doses of methamphetamine (0.025 mg·kg⁻¹) and low doses of methamphetamine (0.075 mg·kg⁻¹), then were tested methamphetamine seeking behavior induced by context cue (CC). On the 16th day of withdrawal, rats were given the same dose of saline or methamphetamine intraperitoneally, followed by conditioning cues (CS) induced methamphetamine seeking testing. *Results:* Rats established stable self-administration behavior after 14 days of methamphetamine self-administration, the number of active nose pokes and methamphetamine infusions

* 国家重大专项(2017YFC1310403); 国家自然科学基金项目(81471350, 81671321); 国家重点基础研究发展计划(973计划)(2015CB553504); 宁波市自然科学基金项目(2017A610214)

** 通信作者: E-mail: whzhou@vip.163.com

of all rats increased significantly and stabilized high levels, whereas the number of inactive nose pokes remained at a lower level. One-way analysis of variance showed that there was a significant difference in the active pokes between different doses of methamphetamine groups after CC-induced seeking testing ($F_{(2,21)} = 8.326, P = 0.002$). Compared with saline control group, the active nose pokes of the low-dose ($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) METH rats increased significantly ($P < 0.05$), but the very low-dose methamphetamine group didn't ($P > 0.05$). One-way analysis of variance also showed that different doses of methamphetamine treatment also had significant differences in the active pokes after CS-induced seeking testing ($F_{(2,21)} = 9.105, P = 0.001$). Compared with saline control group, the active nose pokes of the low-dose ($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) METH rats increased significantly ($P < 0.05$), but also the very low-dose methamphetamine group didn't ($P > 0.05$). The condition cues-induced response is more intense than that induced by the context cues. Conclusion: The interaction of $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH with CC or CS can also reinstate the original self-administration response in rats. $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH is the effective priming dose.

Keywords methamphetamine; self-administration; low-dose; relapse; priming; cues

甲基苯丙胺(Methamphetamine, METH)成瘾是一种以强迫性觅药为特征的慢性复发性脑病,吸食者长期反复接触药物形成了不同程度的躯体及精神依赖,即使停止使用药物相当长一段时间后依然会产生复吸行为,成为了临床上治疗METH成瘾的重点和难点。复吸是指个体在停止使用成瘾性药物一段时间后,受一定因素的影响重现觅药和用药的行为。应激、药物引燃和用药相关线索是诱导复吸的三大因素^[1]。用药相关线索是指伴随药物使用过程中出现的相关刺激和情境,主要包括环境线索(Contextual Cues, CC)和条件性线索(Conditioned Cues, CS)^[2]。吸食药物过程中相关的CC和CS与药物的效应之间会产生关联性的记忆,一旦再次暴露于与之前药物相关的线索也会诱导其强迫性的复吸行为。动物模型上,CC和CS诱导的METH觅药行为恢复分别模拟上述两种线索诱导的患者复吸^[3]。

近年来,我国吸食新型毒品的人数急剧上升;其中,METH使用者占了相当大的比例^[4]。相比于阿片类等传统毒品,METH因其易获得、躯体戒断症状不明显等特点受到吸毒者的青睐,从而在人群中大量滥用^[5]。阿片类药物研究已发现,小剂量海洛因引燃明显抑制CC和CS诱导的觅药行为,临床上也证实了小剂量海洛因有替代的疗效,海洛因同类物质美沙酮、丁丙诺菲已经在临床上用于海洛因复吸的替代治疗^[6]。METH在临床治疗上目前还缺乏有效的治疗方案,小剂量METH与CC或CS的相互作

用还不清楚。为了验证小剂量METH能否抑制线索诱导下的METH复吸行为,本实验通过建立METH自身给药模型,戒断后用不同的小剂量METH引燃,同时在CC或CS条件下对SD大鼠进行复吸测试,比较不同剂量的METH引燃与CC和CS之间的对大鼠复吸行为的相互作用,从而探索METH成瘾和复吸的机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

清洁级雄性SD大鼠48只,体质量250-280g,许可证号:SCXK(浙)2008-0033,购自浙江省实验动物中心。大鼠单笼饲养于12h光照/12h黑暗翻转交替(19:00亮灯,7:00熄灯)、22-24℃的清洁级动物房中,自由进食进水。

1.2 器材和药品

1.2.1 药品 METH,纯度98%由公安部物证鉴定中心提供。

1.2.2 仪器 大鼠操作式自身给药训练笼24只(尺寸30cm×30cm×30cm),每个训练笼配备两个鼻触器(ENV-114M, Med Associates, Inc, Lafayette, IN),高度5cm,间距20cm,分别为“有效”鼻触器和“无效”鼻触器,其中有效鼻触内有一个绿色LED灯。与鼻触同一个面板中央,高25cm处安置一笼灯(ENV-215M, Med Associates, Lafayette, IN)。输液连接系统由以下几部分组成:输液弹簧管(PHM-120, Med Associates, Lafayette, IN)、自制输液接

口、输液旋转接口(PHM-115, Med Associates, Lafayette, IN)、输液泵(PHM-100, Med Associates, Lafayette, IN, 泵速为 $0.78 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$)。实验笼由IBM兼容计算机控制,软件采用Borland Delphi6.0自行编制。

1.3 手术

1.3.1 颈静脉插管手术 大鼠用戊巴比妥钠麻醉($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),同时给予阿托品 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,行右颈外静脉插管。静脉导管由4 cm硅胶管(外径 0.94 mm ,内径 0.51 mm)和10 cm聚乙烯管(PE-20)组成,聚乙烯管部分通过背部穿出体外,外套堵头。术后连续3 d给予 0.3 ml 青霉素G(15 万单位)抗感染,每天给予 0.1 ml 肝素钠溶液($50 \text{ kU} \cdot \text{L}^{-1}$)抗凝,恢复7 d进行下一步实验。

1.3.2 静脉自身给药模型建立 每次训练前需检查大鼠的颈静脉插管的血管是否通畅、有无渗漏,并给予肝素防止PE管路堵塞。大鼠放入实验笼后连接输液系统,训练期间禁水、禁食。每天训练1次,每次4 h或80针METH注射。METH自身给药训练采用固定比例(FR1)强化程序。程序启动后,有效鼻触器内绿灯开启,当大鼠触碰给予一次有效鼻触后,笼灯开启,同时给予大鼠单针METH溶液静脉注射,并伴有给药的泵声。之后进入20 s不应期(Time-out),不应期内再触碰有效鼻触器只记录鼻触数据而不给予METH注射。不应期过后笼灯熄灭,进入下一个循环。若触碰的是无效鼻触器则只记录鼻触数据,其他无任何反应。实验中自身给药操作笼是给药相关的CC,而笼灯、鼻触灯以及注射泵的声音则为CS。当有效鼻触数逐渐增加并稳定于高水平3 d以上,而无效鼻触数一直维持于低水平,则表明模型构建成功。大鼠进行14 d自身给药训练后放回饲养笼,自发戒断14 d,随后进行下一步实验。

1.3.3 线索诱导复吸测试 戒断第15 d,大鼠随机分为3组($n=8$),分别为生理盐水对照组、极小剂量METH组和小剂量METH组,进行CC诱导的大鼠METH复吸测试。测试前10 min分别腹腔给予相应量的生理盐水、极小剂量METH($0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、小剂量METH($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),然后将大鼠重新放回训练笼,开启CC 2 h程序,该程序所有灯光和泵均关闭,也没有METH注射,仅记录“有效”和“无效”鼻触反应。戒断第16 d,用同样的方

法给予大鼠腹腔注射生理盐水或METH,随后进行CS诱导的大鼠METH复吸测试,开启CS 2 h程序,程序一启动,训练笼内出现5 s的CS(笼灯、鼻触灯和注射泵声音)随后所有灯光和设备控制与METH自身给药训练时一样,满足有效鼻触反应会出现1次条件性线索,但没有METH注射,计算机记录鼻触反应数。

1.4 统计学分析实验数据

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS11.5统计软件进行分析,多组间比较采用单因素方差检验,当有统计学差异时,使用LSD多重比较分析组间差异, $P < 0.05$ 为差异显著性。

2 结果

2.1 建立稳定自身给药模型的METH剂量曲线

首先,我们探索了建立稳定自身给药模型的METH剂量曲线效应。大鼠分别用剂量为 $0.0125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的METH($n=8$)进行自身给药训练14 d,得出相应的注射针数与注射总量(图1)。图1A表明,随着单针METH的剂量增大,大鼠总的注射针数减少;图1B显示的是大鼠注射的METH的总量,单因素方差分析表明各组的METH注射总量有显著性差异($F_{(2,21)} = 22.2$, $P < 0.05$),组间比较发现,与 $0.0125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH组的大鼠相比, $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH组和 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH组都有明显的升高($P < 0.05$),与 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH组的大鼠相比, $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH组大鼠的注射总量没有显著性差异($P > 0.05$),说明 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH已经足以能建立起稳定的自身给药行为。并且在后续的实验,中METH的自身给药训练的剂量均选择为 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

2.2 METH自身给药模型的建立

图2显示 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH进行大鼠自身给药训练的反应数和注射针数。从第1 d开始,大鼠的有效鼻触数和注射针数都明显上升并始终处于较高的水平,而无效鼻触数始终在较低的水平。训练6 d后,大鼠的有效鼻触数和注射针数趋于稳定,大鼠建立了稳定的METH静脉自身给药行为。

2.3 线索对METH觅药行为恢复的影响

2.3.1 CC诱导的METH觅药行为 如图3所示,大

鼠在 2 h CC 诱导下的有效鼻触数有显著性差异 ($F_{(2,21)} = 8.326, P < 0.01$)。组间比较显示,与对照组相比,极小剂量 ($0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) METH 组有效鼻触数无明显差异 ($P > 0.05$),而小剂量 ($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) METH 组有效鼻触数明显增加 ($P < 0.05$),因此小剂量 METH 引燃能够诱导出明显的觅药行为。戒断 15 d 后小剂量 ($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) METH 为诱导大鼠 METH 觅药行为恢复的有效浓度。

2.3.2 CS 诱导的 METH 觅药行为图 4 显示的是 2h CS 诱导 METH 觅药行为的结果。单因素方差分析显示各组的有效鼻触数有显著性差异 ($F_{(2,21)} =$

$9.105, P < 0.01$)。组间比较显示,小剂量 ($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) METH 组的有效鼻触数与生理盐水对照组相比存在明显差异 ($P < 0.05$),而极小剂量 ($0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) METH 组的有效鼻触数与生理盐水对照组相比无明显差异 ($P > 0.05$);同时与极小剂量 ($0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) METH 组的有效鼻触数相比,小剂量 ($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) METH 组也存在明显差异 ($P < 0.05$)。同时,单因素方差分析显示各组的无效鼻触数无显著性差异 ($F_{(2,21)} = 3.263, P = 0.058$)。CS 条件下小剂量 METH 大鼠的鼻触数大大增加,这表明小剂量的 METH 与 CS 相互作用更加增强了觅药行为。

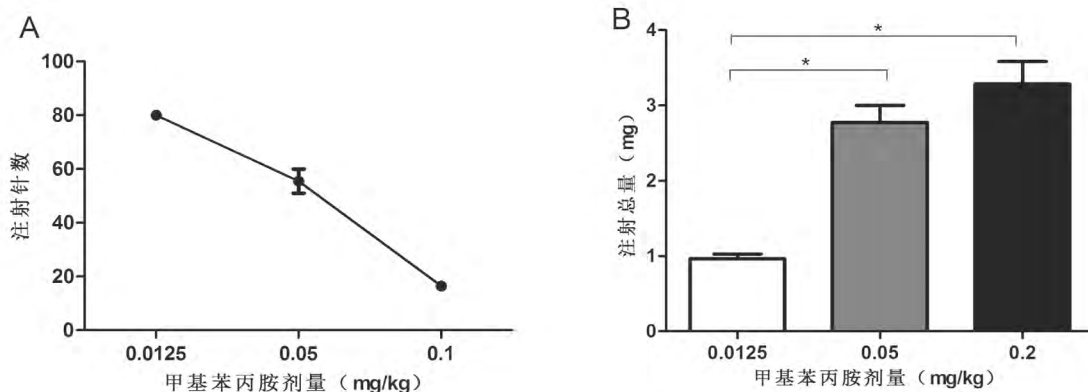


图 1 不同剂量甲基苯丙胺自身给药训练注射针数与注射总量

注: A 图为 $0.0125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 三个剂量 METH 自身给药的注射针数,图 B 为 $0.0125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 三个剂量 METH 自身给药的注射总量,* $P < 0.05$ 与 $0.0125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 组相比

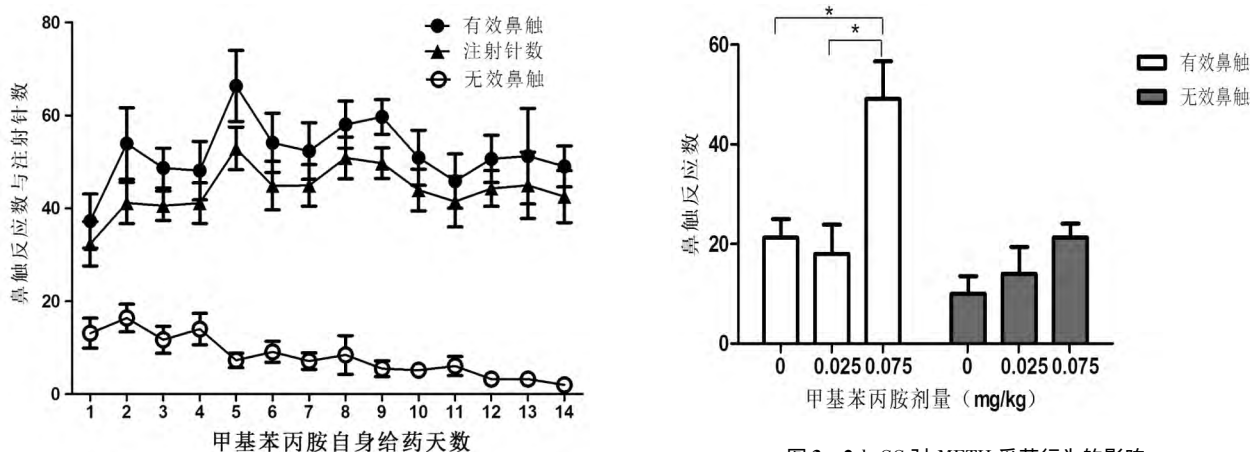


图 2 大鼠 METH 自身给药模型的建立

注: $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 自身给药训练 14 d,有效鼻触数与注射针数逐渐上升并趋于稳定,而无效鼻触数逐渐下降。

图 3 2 h CC 对 METH 觅药行为的影响

注:戒断第 15 d 后,在 2 h CC 下分别腹腔注射生理盐水、 $0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 引燃,* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$ 与极小剂量 METH 组相比。

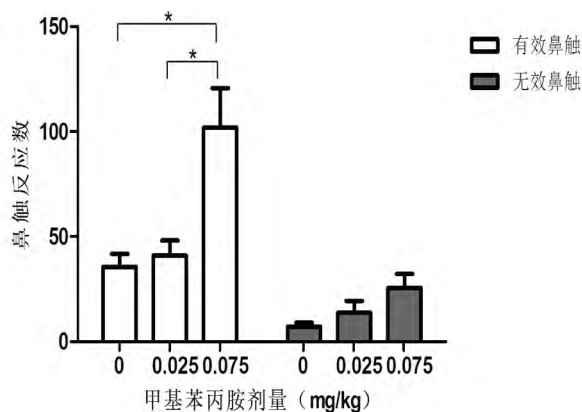


图4 2 h CS对METH觅药行为的影响

注:戒断第16 d,在CS 2 h下分别腹腔注射生理盐水、 $0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH引燃。* $P < 0.05$,与对照组相比; # $P < 0.05$,与极小剂量METH组相比。

3 讨论

我们从本实验中发现小剂量METH在CC和CS诱导下均能诱导出大鼠明显的觅药行为。极小剂量($0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)METH无论是CC还是CS均不能诱导出其觅药行为,而小剂量($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)METH剂量联合CC和CS都能够极为显著的增强有效鼻触数,小剂量的METH与CC和CS相互作用增强了觅药行为。且小剂量($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)METH剂量为诱导大鼠METH觅药行为恢复的有效浓度。

Everitt等在2000年报告了一种使用药物强化的继发信号程序能够诱导动物药物渴求(craving)行为,提供了一种测定伴药线索来诱导觅药行为的方法^[7]。本实验是研究伴药的环境线索及条件线索诱导的复吸行为,模拟了人类药物成瘾的三个阶段特征:吸毒、躯体治疗脱离毒品、再次接触毒品或回到原来的吸毒环境与条件性线索诱导下产生复吸;从而在动物模型上设计与其相似的实验阶段:静脉自身给药、戒断、接触原来的药物(METH)或环境(训练笼)与条件性线索(灯光、注射泵的声音等)进行复吸测试^[8]。该模型中大鼠未进行消退训练,但更符合患者药物成瘾行为的实际。

本实验室前期研究发现小剂量海洛因引燃明显抑制CS诱导的觅药行为^[9]。在CS诱导的海洛因觅药行为中,海洛因是大鼠的初级奖赏信号,而CS为大鼠的二级奖赏信号,小剂量的海洛因可能部分替代了CS诱导大鼠觅药行为的奖赏效应^[10]。与小

剂量海洛因对CS诱导的觅药行为的表现不同,在小剂量METH对线索诱导的觅药行为的实验中,我们发现无论是CC还是CS诱导的觅药行为测试中,同时给予极小剂量METH引燃对觅药行为没有影响,而同时给予小剂量METH引燃均增强了CC和CS诱导的觅药行为。小剂量METH引燃对于CS诱导的觅药行为有协同增强的作用。我们推测海洛因与内源性阿片肽可进行相互作用,当小剂量的海洛因与CS诱导的同时,内源性阿片肽可进行部分奖赏作用,从而使小剂量海洛因起到替代的作用。而METH是化学合成物质,没有内源性神经肽来进行部分奖赏代偿作用。因此,对于海洛因来说,CS诱导的觅药行为和小剂量的海洛因诱导的觅药行为的神经环路是重叠的,而CS诱导的觅药行为和小剂量的METH引燃诱导的觅药行为在中枢的作用环路可能是分离的。

本实验还发现 $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH是一个更为敏感的引燃剂量,并且同时能与环境线索和条件线索相互作用而成功引起觅药行为。药物引燃和线索是诱导复吸的两大因素^[11],但它们两者之间的相互作用关系目前还知之甚少。对复吸的研究,药物引燃是一个重要的步骤,寻找合适的药物引燃剂量是非常必要的,恰当的药物剂量是模型建立及研究其他药物对其复吸行为影响的基础^[12]。例如在左旋四氢帕马丁抑制大鼠冰毒自身给药及复吸行为的研究中选择 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 冰毒进行引燃^[13]在伐尼克兰对甲基苯丙胺自身给药及复吸的影响中选择了 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 甲基苯丙胺进行引燃^[14]。笔者通过查找文献发现剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 甲基苯丙胺是较为常用的引燃剂量, $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以下的引燃剂量并不常见。在本研究中,我们选取了剂量 $0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以及 $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 甲基苯丙胺进行药物引燃结合环境线索及条件性线索诱导的复吸测试,这两个剂量相对于常用引燃剂量来说属于较低剂量。我们在研究中发现,相比于极小剂量($0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)METH,小剂量($0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)METH在环境线索诱导的复吸行为测试中可以表现出更加明显的变化,并能够成功诱导复吸。在条件性线索诱导的复吸行为测试中,剂量 $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH能够与条件性线索相互作用诱导出更为强烈的复吸行为。

综上所述,对于 METH 来说,小剂量 METH 与小剂量海洛因不同,它联合 CC 及 CS 替代效果不明显。 $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 是一个更为敏感的引燃剂量,并且同时能与 CC 和 CS 相互作用而成功引起觅药行为。临床资料报道了 98% 的病人在戒毒后的一段时间内有复吸行为,本研究利用静脉自身给

药技术建立了大鼠 METH 成瘾模型,在此基础上进行了不同剂量 METH 引燃对线索诱导的复吸行为测试,用于研究在 METH 中不同剂量对 CC 及 CS 的复吸诱导作用的差异性,以及观察与阿片类药物之间的不同表现。从而为 METH 成瘾复吸的治疗提供理论依据。

4 参考文献

- [1] See RE, Fuchs RA, Ledford CC, et al. Drug Addiction, Relapse, and the Amygdala [M]. 2003.
- [2] Everitt BJ. Drug cues, conditioned reinforcement, and drug seeking: the sequelae of a collaborative venture with Athina Markou [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 83(11): 924-931
- [3] Shalev U, Grimm J W, Shaham Y. Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review [J]. *Pharmacol Rev*, 2002, 54(1): 1-42.
- [4] Ma J, Sun XJ, Wang RJ, et al. Profile of psychiatric symptoms in methamphetamine users in China: Greater risk of psychiatric symptoms with a longer duration of use [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 262: 184-192.
- [5] 刘溪,代振凤,蒲小平. 甲基苯丙胺成瘾机制进展 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(21): 2541-2545.
- [6] 李锦,曹丹妮,吴宁,等. 抗阿片药物成瘾研究历史与现状 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 26(3): 255-262.
- [7] Everitt BJ, Robbins TW. Second-order schedules of drug reinforcement in rats and monkeys: measurement of reinforcing efficacy and drug-seeking behaviour [J]. *Psychopharmacology*, 2000, 153(1): 17-30.
- [8] 唐用恩,张富强,赖苗军,等. 环境线索诱导大鼠海洛因复吸行为模型建立 [J]. *中国行为医学科学*, 2004, (3): 10-12.
- [9] Zhou W, Zhang F, Tang S, et al. Low dose of heroin inhibits drug-seeking elicited by cues after prolonged withdrawal from heroin self-administration in rats [J]. *Neuroreport*, 2004, 15(4): 727-730.
- [10] 周文华,张富强,刘惠芬,等. 海洛因复吸模型、机制和干预的研究进展 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2006, (3): 206-209.
- [11] Hucheson DM, Everitt BJ, Robbins TW, et al. The role of withdrawal in heroin addiction: enhances reward or promotes avoidance? [J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(9): 943-947.
- [12] Zhang L, Li J, Liu N, et al. Signaling via dopamine D1 and D3 receptors oppositely regulates cocaine-induced structural remodeling of dendrites and spines [J]. *Neuro-Signals*, 2012, 20(1): 15-34.
- [13] 龚晓康. 左旋四氢帕马丁抑制大鼠冰毒自身给药及复吸行为 [D]. 江汉大学, 2016.
- [14] Pittenger ST, Barrett ST, Chou S, et al. The effects of varenicline on methamphetamine self-administration and drug-primed reinstatement in female rats [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 300: 150-159.

收稿日期: 2018-05-24

修回日期: 2018-08-31