

## 药物滥用潜力评估方法及其研究进展 \*

李香豫<sup>1</sup>, 陈捷<sup>1</sup>, 王丹<sup>1</sup>, 王优美<sup>1</sup>, 徐鹏<sup>1\*</sup>, 沈昊伟<sup>2\*</sup>

(1. 公安部禁毒情报技术中心国家毒品实验室, 北京市 100193;  
2. 宁波大学医学院, 浙江省宁波市 315211)

**【摘要】** 药物滥用潜力评估是指综合药物成瘾性、药物使用的流行病学趋势及社会、心理等相关因素, 对某种药物被滥用的可能性进行评估。这项工作对防治药物滥用、保障人民健康和公共安全至关重要。除了通过神经化学实验阐明药物的药理学特征, 还包括动物行为神经科学、人类滥用潜力测评等实验研究评估药物滥用潜力。具有精神活性作用的物质往往需要进行滥用潜力评估, 如近年来层出不穷的合成卡西酮类、合成大麻素类、致幻剂等新精神活性物质。本综述通过对相关文献的搜集和整理, 就常用的药物滥用潜力评估方法和相关注意事项进行了总结。

**【关键词】** 药物滥用潜力; 动物行为学实验; 人群实验研究

doi:10.15900/j.cnki.zylf1995.2018.06.019

药物滥用 (drug abuse) 是指以非医疗为目的, 重复、大量的使用该药物以追求其所产生的特殊精神活性效应, 包括镇静、欣快、幻觉、认知及情绪的改变等<sup>[1]</sup>。具有成瘾潜力的药物通常会引起身体和心理的依赖从而发展为药物滥用。药物成瘾 (drug addiction) 是一种慢性、迁延性重症脑疾病, 其发病机制涉及神经生物学、心理学、社会环境等多个方面, 主要特点表现为: 对药物使用控制力的减弱、强迫性用药、身体受损依然继续用药以及对药物的强烈渴求等<sup>[1]</sup>。药物滥用带来了巨大的公共卫生问题, 严重影响人们的健康和社会稳定。我国 2016 年《国家药物滥用监测年度报告》指出, 合成毒品的滥用程度远大于传统毒品, 与传统毒品滥用人群的比例由 2012 年的 3:1 上升为 2016 年的 8:1; 43.3% 的合成毒品滥用者开始滥用毒品的年龄小于 25 岁, 合成毒品滥用人群年轻化趋势明显<sup>[2]</sup>。此外, 随着化学合成技术的进步, 越来越多的新精神活性物质涌现, 这些现象都警示药物滥用潜力评估的迫切性和重要性。因此, 这项研究对于禁毒工作、特殊药品管控、疾病控制以及社会稳定等都具有深远意义。

药物滥用潜力的评估涉及该药物的很多方面, 主要包括物理化学特性、神经药理学特征、药代动力学和药效学、动物行为药理学评估、人类滥用潜力的实验研究、临床药理学和流行病学研究等<sup>[1]</sup>。本篇综述主要关注评估新型毒品滥用潜力的动物行为药理学实验和临床药理学研究, 总结常用的实验方法和相关注意事项, 结合神经科学领域前沿的研究技术, 讨论各种实验方法的原理及可能的作用机制。

### 1 通过动物行为学实验评估药物成瘾性

通过动物行为学实验研究药物的成瘾性是评估药物滥用潜力一种重要、有效的方法, 通过动物实验所获得的数据可以在很大程度上预测药物在人群中滥用的可能性。相比人类实验, 动物实验更加符合伦理学要求、可以更早期地开始评估药物; 而且实验药物的剂量和使用时间易于控制, 从而可以获得关于该药物滥用潜力更多的信息<sup>[3]</sup>。根据美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 颁布的指南准则, 针对成瘾

作者简介: 李香豫 (1989.09-), 女, 医学博士 / 博士研究生, 见习警员。主要研究方向: 新精神活性物质成瘾性、滥用性及危害性评估。

\* 受十三五国家重点研发计划 (2017YFC0803605) 支持

通讯作者: 徐鹏 pengxu750@163.com; 沈昊伟 shenhaowei@nbu.edu.cn

性评估的动物行为药理学实验主要包括实验动物的自身给药 (drug self-administration) 实验、条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 实验、药物辨别 (drug discrimination) 实验、精神运动实验/自主运动实验 (psychomotor test/ locomotor test) 以及药物依赖性 (dependence potential) 实验等, 根据这些结果可预测该药物的滥用倾向<sup>[1]</sup>。

### 1.1 自身给药实验

自身给药实验是指通过动物模型研究药物的强化效应及其导致的觅药行为、心理渴求<sup>[4]</sup>, 是评估药物成瘾潜力的一种直接、关键的方法。该实验是训练动物在操作箱内压杆或者触孔从而获得相应药物的摄取, 通过比较实验药物与阳性和阴性对照药物的觅求及使用次数来评估该实验药物是否具有强化效应<sup>[5,6]</sup>。

该实验给药途径主要有静脉注射和消化道途径<sup>[3]</sup>。静脉注射起效快, 可以使药物迅速运输至中枢神经系统, 但对操作者技术要求高且受限于药物的溶解特性<sup>[7]</sup>; 消化道给药主要用于糖水、酒精等易于口服吸收的物质的自身给药<sup>[3]</sup>。药物的剂量范围需要足够宽, 给药时间和观察时间也要合理充分, 这些可以提高对药物滥用性评估的准确性, 减少假阴性的出现<sup>[8]</sup>。阳性对照的选择也至关重要, 通常选取已经有确定的强化效应且反应迅速、持续时间短的药物, 常用的有可卡因、甲基苯丙胺、海洛因等<sup>[8]</sup>。

通过上述实验在动物身上得出某种药物具有成瘾性的结论, 在一定程度上可以提示该药物在人群中可能具有一定的滥用潜力; 但值得注意的是如果动物实验是阴性结果, 并不能排除该药物在人群中的可能存在的滥用风险。有些药物在人群中具有滥用倾向、但在动物实验中并没有相应的结果, 如5-羟色胺激动剂类、致幻药二乙胺麦角酸、大麻类物质等<sup>[1,3,9,10]</sup>, 因此还需要其他实验方法进一步确定。

### 1.2 条件性位置偏爱实验 (CPP 实验)

CPP 实验是评价奖赏效应的经典动物实验模型, 可评估药物的激励效应和药物滥用潜在威胁, 常用于初步筛查某种药物是否具有成瘾性<sup>[1]</sup>。实验装置一般为三箱结构, 一侧与药物有关, 另一侧与生理盐水有关, 中间箱体为缓冲带以避免实验操作对动物的暗示作用。实验过程一般分为三步: 前测、训练和表达测试。前测是让实验动物自由地在箱体内活动并记录在每侧箱体停留的时间, 其目的是为了观察实验动物对于实验环境的天然倾向性, 以减少实验误差。训练即是指通过限制给药

后的实验动物停留在一侧箱体中固定时间, 使之在药物与箱体之间建立起关联, 另一侧箱体则建立与生理盐水的关联。最后的表达测试与前测操作一致, 在此阶段不给予任何药物让实验动物自由地在箱体内活动, 记录其在每侧箱体停留的时间<sup>[11]</sup>。

CPP 实验操作简单、周期短, 广泛用于精神神经领域的依赖性研究。但需要说明的是, 该实验技术只是判断药物是否具有成瘾性的初步实验, 要想得到确定的结果还需要进一步的评估, 很多自然性奖赏物质如甜食等也可形成 CPP, 但并不具有成瘾潜力<sup>[11]</sup>。另外, CPP 实验是基于奖赏相关的联合型学习, 药物如果影响学习记忆可能对实验结果产生干扰, 分析时需注意。

### 1.3 药物辨别实验

针对新型毒品, 虽然离体药理学可以提供药物潜在作用靶点的信息, 但还需要从药物导致的主观感受去探索可能的药理分类。药物辨别实验就是通过动物辨别新型毒品与已知毒品之间刺激的相似性从而为研究新型毒品的作用靶点和药理学分类提供可能的提示<sup>[12]</sup>。

首先使用阴性对照药 (如生理盐水) 和已知药物训练动物按压或鼻触两个不同部位以获得食物 (如给予生理盐水就压左侧杆获取食物, 给予已知药物刺激就压右侧杆获取食物)。动物达到一定的准确率后, 给予实验药物的刺激, 观察动物获取某一侧食物的比例判断实验药物是否与已知药物具有相似的辨别效应或主观感受性<sup>[1,13]</sup>。对照药物要选取药理作用机制明确的, 如果该药存在特异性拮抗剂则可以使药物辨别实验的结果更加准确<sup>[3]</sup>。

### 1.4 精神运动实验 / 自主运动实验

该实验通过观察实验药物与已知药物对动物在旷场中运动量的影响从而判断药物导致的中枢兴奋性<sup>[1]</sup>; 同时, 该实验也可以通过动物运动量的变化探寻未知药物的剂量-效应关系<sup>[13]</sup>。精神运动实验/自主运动实验一般包括单次给药诱发的高活动性实验和多次给药诱发的行为敏化实验。成瘾性物质通常导致脑内多巴胺水平的升高, 从而单次给予即诱发实验动物的自主运动显著升高。而行为敏化指反复、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。自主运动实验可以用于评估依赖性药物对实验动物的行为敏化作用, 即观察在经过前期的间断性、反复性给药后, 实验动物的活动性是否进行性增

强。一般来说,能导致显著的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,这类药物可能具有精神依赖性或有滥用倾向<sup>[14]</sup>。该实验通常将动物置于箱体内,利用红外线或直接摄像技术跟踪记录动物的行为轨迹并加以计算机量化,是动物行为学实验中一种常见的手段<sup>[15]</sup>。

### 1.5 药物依赖性实验

相对于通过自身给药、药物辨别等实验来评估药物成瘾潜力的可能性,药物依赖性则更多地提示药物成瘾的后果<sup>[13]</sup>。药物依赖性是指在经过长期、规律的给药后,突然中断给药或降低给药浓度所引起的动物身体、心理的功能紊乱;主要包括身体依赖性(physical dependence)和心理依赖性(psychological dependence)。身体依赖性主要表现为戒断症状的发生,而心理依赖性则表现为对药物的渴求状态<sup>[1]</sup>。

评估药物的身体依赖性,通常的实验方法是先使实验动物经历一定周期的反复给药,然后突然中断给药或降低给药浓度,观察动物的体重、食物摄取、体温、日常活动的变化和异常的行为表现<sup>[13]</sup>。

在身体依赖性实验中,前期给药剂量、频率和持续时间要足够充分,以保证有意义的血药浓度和相应的受体激活。断药后对于动物的观察时间和观察频率也要充分合理,确保可以观察到戒断症状的各个表现,必要时可以全程对实验动物摄像,以便完整的分析实验结果<sup>[8,13]</sup>。对于戒断症状的观察通常采用自主运动、睡眠周期觉醒等行为学实验,同时还可以监测某些神经递质指标的变化,如通过脑内微透析技术发现伏隔核脑区神经细胞外液多巴胺的浓度与药物成瘾密切相关<sup>[16-18]</sup>。除了中断给药或降低药物浓度引起的自发戒断症状,还可以通过给予特异性抑制剂拮抗药物的作用从而引发催促戒断症状。这种催促戒断开始迅速、持续时间短,而且症状更加强烈<sup>[3,19]</sup>。此外,可选用交叉-依赖实验,首先给予标准药物使动物形成身体依赖,然后停药引发戒断症状,之后接着给予实验药物,如果该新型药物可以缓解戒断症状,则在一定程度上可以间接证明该实验药物也具有身体依赖性<sup>[3,20]</sup>。

在药物成瘾疾病中,心理依赖性(也称“精神依赖”)是指经过长期药物戒断、且身体戒断症状消退后,依然持续存在的药物渴求感和强迫性觅药或用药冲动;这种现象在环境应激、条件性线索暴露、类似的用药环境下,以及成瘾药物再次使用等因素诱导下尤为显著。心理依赖性为药物成瘾重要的特征之一,也是评价精神活性物

质成瘾性的重要指标。值得注意的是,某些中枢兴奋类物质如甲基苯丙胺、可卡因等造成的心理依赖性较身体依赖性更为明显。观察药物心理依赖性的常用实验方法包括检测动物在戒断症状消失、或进行消退训练后,在上述因素诱导下,条件性位置偏爱的再现、自身给药觅药行为的再唤起现象等<sup>[21]</sup>。

## 2 人类滥用潜力的实验研究

对于药物滥用的评估,归根结底还是要研究其在人类中的滥用潜力,相比于动物实验,人类实验对于药物滥用潜力的评估更加直观和准确。当前,该领域评估的金标准主要是在有药物滥用史的人群中观察新型毒品的急性剂量-效应反应<sup>[13,22]</sup>。需指出的是,目前我国尚无保障这类实验实施的法律及伦理规定。

### 2.1 实验设计

#### 2.1.1 双盲原则

实验必须采取双盲原则,实验的具体分组都应对志愿者和实验操作人员保密,以减少主观因素所带来的误差<sup>[23]</sup>。

#### 2.1.2 交叉原则

实验人群须接受所有的实验条件,即安慰剂、阳性对照和实验药物的服用<sup>[23]</sup>。

#### 2.1.3 志愿者的选择

实验人群的筛选应按照有药物滥用史且处于停药期的标准,根据实验药物的药理学分类应选择有过同类药物滥用史的人群。如果实验药物是未知的新型毒品,则可以选择曾经滥用过有相同临床表现药物的人群。选择有药物成瘾史的人群主要是因为其本身就是药物滥用的高危人群,而且从主观测量方式考虑有过“经验”的人群可以更好地辨别实验药物的滥用潜力,与从没有药物滥用史的人群相比可以降低实验结果的假阴性风险。此外,为提高实验的准确性,实验人群应居住在同一实验环境中,方便实验的跟踪以及确保受试者的安全<sup>[23,24]</sup>。

#### 2.1.4 对照组

阳性对照的选择应根据实验药物的药理学分类,选择同一分类的阳性对照药物;如果是新型毒品,则可以选择与该毒品有相同或类似临床反应的阳性对照药物。同时,所有选择的阳性对照药物都要求其滥用潜力已经建立了充分、准确的实验数据和流行病学数据的评估<sup>[1,13]</sup>。

#### 2.1.5 实验前训练

在给予实验药物之前,应先对志愿者进行安慰剂和阳性对照药物辨别的培训,以确保实验人群具有辨别药物滥用潜力的能力<sup>[1]</sup>。

### 2.1.6 剂量和时间

对于实验剂量的选择,一般在治疗剂量到最大耐受量之间,选取3~4个剂量<sup>[1,24]</sup>。依据药物在体内血药浓度的监测,对受试人群进行主观评价和客观观察;需要注意的是,为了避免药物之间的相互作用,要留有足够的药物洗脱期<sup>[23]</sup>。

## 2.2 实验结果评估

### 2.2.1 主观评估

关于人群药物滥用潜力的结果评估一般有主观判断和客观观察两种方法,主观评估主要是采用回溯性研究,通过让受试人群填写相关的调查表和标准化的评估表从而判断实验药物的滥用潜力。调查表的内容一般包括受试者对于该药物的喜欢程度、想要再次服用该药物的渴求程度、对该药物进行可能的药理学归类以及通过多项复合选择流程(the multiple-choice procedure)评估药物的街头价格趋势等<sup>[14,26,27]</sup>。此外,对于受试者的心理测量也可以提示药物的滥用潜力,目前相关的测量表主要有心理状态特征表(the profile of mood states POMS)<sup>[28]</sup>、成瘾研究中心测量表(addiction research center inventory ARCI)<sup>[29]</sup>、吗啡苯丙胺组量表(morphine benzedrine group MBG)等<sup>[14,30,31]</sup>。

### 2.2.2 客观评估

除了主观的调查表和评估表,还可以对受试者进行一些客观的观察。生理学指标的监测包括血压、心率、脉搏、血氧、瞳孔直径等,还有精神运动实验、认知能力检测以及行为学实验等<sup>[14,32,33]</sup>。这些客观的评估手段可以进一步提高药物滥用潜力评估的准确性,同时也可以揭示新型药物的毒副作用,是人类药物滥用潜力实验必不可少的评估手段。

## 3 讨论与展望

目前国内外药物滥用的形势严峻,新型毒品不断涌现,有效、合理地评估药物滥用潜力刻不容缓。除了需要掌握药物的理化特性等基本数据,药理学特性的研究也极其重要。动物行为学的研究方便快捷,可以满足针对新型毒品滥用潜力评估的急迫性;同时,由于其操作简单且经济合理,可以扩大实验药物剂量和代谢周期的探索范围,为后期的人群实验提供数据参考。在动物

行为学研究中,常采用啮齿类动物(大、小鼠),也有一些成瘾研究采用非人灵长类(猴)。作为与人类亲缘性最接近的物种,非人灵长类动物凭借着与人类相似的生物行为学特征成为研究脑疾病理想的模型,可以在一定程度上弥补啮齿类动物实验的不足。但由于饲养烦琐、操作困难、实验成本过高和实验周期较长等原因限制了其广泛应用,在对某种药物进行深入研究时可以考虑,但在需要快速评估新型毒品的滥用潜力方面可能存在局限性。此外,值得注意的是,在动物身上的研究结果并不总是与人类实验结果完全匹配,例如有些药物如致幻剂、大麻类物质等只在人类中有滥用性而在动物中并没有发现其成瘾性<sup>[1,3]</sup>。因此,除了通过动物行为学评估药物成瘾性,还必须要求有人类实验的研究。相比于动物实验,通过人类实验评估更加直观和准确,也更有临床意义,但是也存在相应的风险。一是人类实验有主观测量的方式,所以主观偏差的风险更大一些;其次对于实验结果的评估缺乏确定的标准,监测指标较弱;再者,在人类中进行药物滥用的实验还需要考虑相应的安全风险,以及无法忽略的法律及伦理问题;此外,药物滥用的人类实验相对于动物实验来说需要更大的成本和更多的时间,不利于对新型毒品成瘾性的快速评估。综上所述,对于新型药物滥用潜力的研究需要谨慎设计,综合动物实验、人类实验和流行病学数据,以得到准确性更高的判断。

### 【参考文献】

- [1] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Assessment of Abuse Potential of Drugs [S]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. 2017.
- [2] 中国食品药品监督管理局.《国家药物滥用监测年度报告(2016年)》[R]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1033/175995.html>. 2017.
- [3] Nancy Ator NA, Roland R. Griffiths. Principles of drug abuse liability assessment in laboratory animals [J]. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(2003): S55-S72.
- [4] Balster RL, Bigelow GE. Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment [J]. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(3):S13-S40.
- [5] Weeks JR. Experimental morphine addiction: method for automatic intravenous injections in unrestrained rats [J]. *Science*, 1962, 138(3537):143-144.
- [6] Thompson T, Schuster CR. Morphine Self-Administration, Food-Reinforced, and Avoidance Behaviors in Rhesus Monkeys [J]. *Psychopharmacologia*, 1964, 5(2):87-94.

- [7] Stolerman I. Drugs of abuse: behavioural principles, methods and terms [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1992, 13(5):170-176.
- [8] European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Guidance On The Non-Clinical Investigation Of The Dependence Potential of Medicinal Products [S]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003360.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003360.pdf). 2006.
- [9] Panlilio LV, Goldberg SR. Self-administration of drugs in animals and humans as a model and an investigative tool [J]. *Addiction*, 102(12):1863-1870.
- [10] Griffiths RR, Bigelow GE, Henningfield JE. Similarities in animal and human drug-taking behavior [M]. Connecticut: JAI Press, 1980: 1-90.
- [11] Bardo MT, Bevins RA. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward [J]. *Psychopharmacology*, 2000, 153(1):31-43.
- [12] Schuster CR, Johanson CE. Relationship between the discriminative stimulus properties and subjective effects of drugs [J]. Heidelberg: Springer-Verlag 1998: 161-175.
- [13] Carter LP, Griffiths RR. Principles of laboratory assessment of drug abuse liability and implications for clinical development [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2009, 105 (Suppl1):S14-S25.
- [14] JD S, PW K. Drug wanting: behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior [J]. *Pharmacological Reviews*, 2011, 63(2):348-365.
- [15] Xu P, et al. The Effects of 4-Methylethcathinone on Conditioned Place Preference, Locomotor Sensitization, and Anxiety-Like Behavior: A Comparison with Methamphetamine [J]. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2016, 19(4):1-7.
- [16] Ranaldi R, Pocock D, Zereik R, et al. Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous D-amphetamine self-administration [J]. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19(10):4102-4109.
- [17] Wise RA, Leone P, Rivest R, et al. Elevations of nucleus accumbens dopamine and DOPAC levels during intravenous heroin self-administration [J]. *Synapse*, 1995, 21(2):140-148.
- [18] Wise RA. Dopamine, learning and motivation [J]. *Nature Review of Neuroscience*, 2004, 5(6):483-494.
- [19] Katz JJ, Valentino RJ. Pharmacological and behavioral factors in opioid dependence in animals [M]. Orlando, FL: Academic Press, 1986: 287-327
- [20] Lamb RJ, Griffiths RR. Behavioral effects of pentobarbital, lorazepam, ethanol and chlorpromazine substitution in pentobarbital-dependent baboons [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1993, 265(1):47-52.
- [21] 郝伟, 赵敏, 李锦. 成瘾医学: 理论与实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 55-98.
- [22] McColl S, Sellers EM. Research design strategies to evaluate the impact of formulations on abuse liability [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2006, 83(Suppl1):S52-62.
- [23] Healthy Canada Health Products and Food Branch. Guidance Document Clinical Assessment of Abuse Liability for Drugs with Central Nervous System Activity [S]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/abuse-liability/guidance-document-clinical-assessment-abuse-liability-drugs-central-nervous-system-activity.html>. 2007.
- [24] De Wit H, Griffiths RR. Testing the abuse liability of anxiolytic and hypnotic drugs in humans [J]. *Drug Alcohol Depend*, 1991, 28(1):83-111.
- [25] Johnson MW, Bickel WK. Replacing relative reinforcing efficacy with behavioral economic demand curves [J]. *Journal of The Experimental Analysis of Behavior*, 2006, 85(1):73-93.
- [26] Sokolowska M, Setnik B, Jones J, et al. Validation of assessments for abuse liability trials [C]. Presented at the College on Problems of Drug Dependence 70th Annual Meeting. 2008.
- [27] Griffiths RR, Rush CR, Puhala K. Validation of the multiple-choice procedure for investigating drug reinforcement in humans [J]. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 1996, 4(1):97-106.
- [28] McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Edits manual for the profile of mood states [Z]. <http://profiles.wizfolio.com/HaydenMcRobbie/publications>. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service. 1992.
- [29] Martin WR, Sloan JW, Sapira JD, et al. Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine, and methylphenidate in man [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1971, 12(2):245-258.
- [30] Jasinski DR. Assessment of the abuse potential of morphine-like drugs (methods used in man) [M]. Heidelberg: Springer-Verlag, 1977: 197-258.
- [31] Foltin RW, Fischman MW. Assessment of abuse liability of stimulant drugs in humans: a methodological survey [J]. *Drug Alcohol Depend*, 1991; 28(1):3-48.
- [32] Walsh SL, Nuzzo PA, Lofwall MR, et al. The relative abuse liability of oral oxycodone, hydrocodone and hydromorphone assessed in prescription opioid abusers [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 98(3):191-202.
- [33] Rush CR, Frey JM, Griffiths RR. Zaleplon and triazolam in humans: acute behavioral effects and abuse potential [J]. *Psychopharmacology*, 1999, 145(1):39-51.

(收稿日期: 2018-05-11; 修回日期: 2018-05-31)