

· 论 著 ·

在大鼠药物辨别和小鼠催促戒断模型上评价右美托咪定的依赖性潜能

李亮¹, 曹福羊¹, 田治¹, 陈瑛²

(1. 解放军总医院第六医学中心麻醉科, 北京 100048; 2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要:目的 评价右美托咪定(DEX)在疗效或疗效以上剂量下的自身精神和躯体依赖潜能,为临床安全用药提供依据。方法 ① 使用 20 只雄性 SD 大鼠进行药物辨别实验,用固定比率强化方法,依次经食物训练期、药物辨别[吗啡($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)或 0.9% 氯化钠注射液(NS),sc]训练期和替代实验期[用不同剂量的吗啡($0.3125, 0.625, 1, 1.25$ 和 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,sc)替代训练剂量的吗啡]的训练,使大鼠对吗啡形成稳定的辨别效应。明确吗啡辨别效应曲线及 ip 给予 NS 和 DEX($5, 10$ 和 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)替代吗啡 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的辨别效应,计算反应正确率。② 使用 60 只 KM 小鼠(雌、雄各半)进行催促戒断实验,吗啡组按递增剂量连续 5 d sc 给予吗啡,每日剂量依次递增为 90, 120, 150, 180 和 $210 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; DEX 连续 5 d 每日 ip 给予恒定剂量 5, 20 和 $40 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。于末次给药 6 h 内,ip 给予纳洛酮 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 进行催促戒断,观察纳洛酮催促 30 min 内小鼠的戒断跳跃次数及纳洛酮给药前后 1 h 小鼠体重变化。结果 在大鼠药物辨别模型中, $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的吗啡能形成稳定的大鼠药物辨别行为;不同剂量吗啡替代组的吗啡反应正确率分别为(4.4 ± 14.6)%, (15.7 ± 33.6)%, (42.1 ± 43.6)%, (63.2 ± 36.5)% 和 (93.0 ± 23.4)%, 吗啡剂量在 $0 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 之间诱导的辨别效应呈剂量依赖性增加;NS 和不同剂量 DEX 替代组的吗啡反应正确率分别为(1.0 ± 1.6)%, (2.1 ± 6.2)%, (1.2 ± 1.4)% 和 (1.8 ± 2.6)%, 反应正确率均 $< 20\%$ 。在小鼠催促戒断模型中,与 NS 对照组相比,盐酸吗啡组小鼠 30 min 内的戒断跳跃次数及给药前后 1 h 的体重变化显著高于 NS 对照组($P < 0.01$),表明吗啡亚急性给药诱发小鼠形成了躯体依赖;DEX 3 个剂量组小鼠在纳洛酮催促 30 min 内的戒断跳跃次数及纳洛酮给药前后 1 h 的体重变化与 NS 对照组相比无统计学差异。结论 DEX 在大鼠吗啡药物辨别和小鼠催促戒断模型上无致精神和躯体依赖潜能。

关键词: 右美托咪定; 吗啡; 精神依赖; 躯体依赖

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2021)03-0176-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2021.03.003

右美托咪啉(dexmedetomidine, DEX)是一种新型高选择性 α_2 肾上腺素受体(α_2 -adrenergic receptor, α_2 -AR)激动剂,具有镇静、抗焦虑和镇痛作用^[1]。在啮齿动物和人类中,DEX 通过激活中枢蓝斑突触前和突触后 α_2 -AR 产生近似自然睡眠的镇静作用,对呼吸功能的抑制作用较小,其独特之处在于患者易于唤醒与合作^[2-3]。目前有研究表明,DEX 具有一定的神经保护作用,可减少细胞凋亡^[4-7]。此外,DEX 对心、肺和肾等具有一定保护作用^[8-9]。因其独特的药理特点,DEX 广泛应用于麻醉诱导和维持、ICU 插管镇静、程序性镇静和术后镇痛。然而,作用于中枢神经系统的药物,特别是镇

静镇痛药,自身可能存在滥用或成瘾的隐患,对药物的依赖性潜能进行有效评估是临床安全用药的基石。

此前研究表明,DEX 在大鼠条件性位置偏爱模型上表现出精神依赖潜能^[10],但在大鼠药物辨别模型上的精神依赖评价和小鼠催促戒断模型上的躯体依赖评价尚未见报道。药物辨别模型是一种研究药物辨别刺激性质的行为药理学实验方法,目前已广泛应用于中枢神经系统药物的精神依赖评价中,该模型提供了一种研究药物急性药理作用对动物内在体验反应的方法^[11]。催促戒断模型是一种评价药物躯体依赖潜能的经典方法,具有实验周期短、戒断症状发作快、持续时间短、操作简便、经济等优点^[12]。阿片类药物具有不同程度的依赖性潜力^[13]。因此,本研究采用阿片受体激动剂吗啡作为

作者简介: 李亮, 博士, 主治医师, 主要从事麻醉药理研究, E-mail: anesll@163.com

通讯作者: 陈瑛, E-mail: chenying4452@126.com

建模阳性药物,在上述 2 个经典依赖模型上进一步评价 DEX 的依赖潜力,为药物的临床安全应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物

20 只清洁级雄性 SD 大鼠,初始体重 220~250 g,实验训练期间限食限水饲养,使大鼠体重控制在 300~350 g,其余时间自由摄食及饮水。60 只清洁级 KM 小鼠,雌雄各半,4~6 周龄,体重 16~33 g,正常喂养,自由摄食及饮水。2 个种属动物均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号:SCXK(京)2016-0006。饲养环境为 SPF 级动物房,12 h/12 h 昼夜自然光照,通风良好,室温 20~26℃,湿度 40%~60%。本研究实验动物的使用(动物数量、实验设计及对动物的处理)均遵循本单位实验动物伦理委员会相关规定。

1.2 药品

DEX 注射液(200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,恒瑞制药有限公司,批号:190222BP);吗啡盐酸注射液(10 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,东北制药集团沈阳第一制药有限公司,批号:180906-1);纳洛酮盐酸注射液(0.4 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,北京凯因科技股份有限公司,批号:05190301),生理盐水(normal saline, NS)河北天成药业股份有限公司。DEX、吗啡和纳洛酮均于临用前用 NS 稀释至所需浓度。

1.3 仪器

AES-DSA20 大鼠操作行为实验系统(安来科学仪器有限公司)。整个实验装置由大鼠操作行为箱和计算机控制系统组成。大鼠操作行为箱中配有左右鼻触,鼻触灯、笼灯和食物槽,若大鼠鼻触反应正确,则笼灯灭,鼻触灯亮,此时大鼠可从食物槽中获得糖水。实验过程由计算机自动控制完成。

1.4 大鼠药物辨别实验^[14-15]

1.4.1 食物训练期

训练开始时采用固定比率(fixed ratio, FR)1(即鼻触响应 1 次就能得到 1 次糖水强化),若大鼠在同一程序下连续 2 d 在 30 min 内获得 100 次糖水,则 FR 值增加 1 次,要求大鼠依次完成 FR1~FR10 的训练。左右鼻触均为有效鼻触。

1.4.2 辨别训练期

完成食物训练的大鼠进入药物(吗啡或 NS)辨别训练期。采用重复交替训练法,首先给予 2 d 吗啡训练,随后 2 d 给予 NS 训练,之后依次循环,以

4 个实验期为 1 个训练周期,每个实验期 30 min。每个实验期前 25 min sc 给予吗啡 2.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或等容积的 NS,训练时指定操作箱内右鼻触为吗啡鼻触,左鼻触为 NS 鼻触。设定给吗啡时吗啡鼻触为有效鼻触,给 NS 时 NS 鼻触为有效鼻触。训练开始时 FR1,即有效鼻触响应 1 次就能得到 1 次糖水强化,鼻触响应时鼻触灯亮,以大鼠在 1 个训练周期内反应正确率 $\geq 80\%$ 为合格。若大鼠达到合格标准,则 FR 值增加 1 次,FR 值依次递增至 FR10,记录大鼠的反应正确率。若 FR 值增加后,大鼠未达到训练标准,可通过增加训练周期或降低 FR 值重新训练,直到合格为止。当 FR 值增至 10,大鼠连续 2 个训练周期反应正确率 $\geq 80\%$ 时,进行吗啡辨别测试。测试期前 25 min sc 给予相同训练剂量的吗啡或等容积的 NS。测试期间,两鼻触均为有效鼻触,大鼠在任一鼻触上完成固定比率 FR10 都能得到糖水。若大鼠鼻触反应正确率 $\geq 80\%$,则表明大鼠能够辨别吗啡及 NS,否则,仍进行训练期。

1.4.3 替代期

(1)吗啡替代:当大鼠在 FR10 程序下能够稳定辨别吗啡及 NS 后,分别 sc 给予吗啡 0.3125, 0.625, 1, 1.25 和 2.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 进行替代实验。大鼠给予吗啡一个剂量测试完成后,重新 FR10 训练,待恢复基线值后进行下一个剂量测试,在替代实验期,两鼻触均指定为有效鼻触,记录大鼠鼻触反应的正确率,并与训练剂量下的辨别效应进行比较。

(2)DEX 替代:吗啡替代实验结束后,大鼠继续使用吗啡和 NS 在 FR10 程序下进行辨别训练,直至恢复基线值(吗啡测试后大鼠鼻触正确率 $\geq 80\%$),分别 ip 给予 NS 和 DEX 5, 10, 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 15 min 后放入操作箱中进行替代实验。记录大鼠鼻触反应的正确率,并与吗啡的辨别效应进行比较。在替代实验期,两鼻触均指定为有效鼻触。

1.5 小鼠催促戒断实验^[16-17]

实验设 DEX 5, 20 和 40 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组,同时设 NS 组和吗啡组。每组 12 只小鼠,雌、雄各半。吗啡组递增剂量给予吗啡,依次为 30, 40, 50, 60 和 70 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天 sc 给药 3 次,即每日剂量依次为 90, 120, 150, 180 和 210 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,连续给药 5 d; DEX 3 个组恒定剂量分别每日 ip 给予 DEX 5, 20 和 40 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,连续给药 5 d,每天 2 次;对照组连续 5 d ip 给予 NS, 10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天 2 次。于末次给药 6 h 内,ip 给予纳洛酮 8 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 进行催促戒断,观察纳洛酮催促 30 min 内小鼠的戒断跳跃次数及纳洛酮给药前后 1 h 小鼠体重的变化。

1.6 统计学分析

所有结果数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。大鼠药物辨别模型以吗啡的测量指标为基线值, 以大鼠对吗啡有效鼻触的反应率为反应正确率。通过非线性回归分析拟合不同替代吗啡剂量的对数和相应鼻触反应的正确率之间的关系, 计算出吗啡辨别的 ED_{50} 。替代实验的反应正确率若 $>80\%$, 为完全替代; 反应正确率为 $20\% \sim 80\%$, 为部分替代, 反应正确率 $<20\%$ 时, 则为不能替代。小鼠催促戒断模型采用 Bartlett's 法进行方差齐性检验, 当方差齐时, NS 组与吗啡组采用 t 检验进行分析, DEX 组与 NS 采用单因素方差分析和 Dunnett t 检验; 方差不齐时, 采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验和 Mann-Whitney U 检验。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠药物辨别实验

2.1.1 大鼠吗啡辨别模型的建立

大鼠经过 12~27 个训练周期均能够在 FR10 程序下辨别吗啡 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 NS, 即注射吗啡时选择吗啡鼻触反应正确率 $\geq 80\%$, 注射 NS 选择 NS 鼻触反应正确率 $\geq 80\%$ 。在吗啡测试期, 大鼠对吗啡的鼻触反应正确率为 $(98.8 \pm 2.6)\%$, 在 NS 测试期, 大鼠对吗啡的鼻触反应正确率为 $(0.4 \pm 0.7)\%$ (图 1)。

2.1.2 不同剂量吗啡对辨别刺激效应的影响

对已形成吗啡辨别的大鼠, 分别以吗啡 $0.3125, 0.625, 1, 1.25$ 和 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 替代训练剂量的吗啡。结果显示, 不同剂量吗啡替代组的吗啡鼻触反应正确率分别为 $(4.4 \pm 14.6)\%$, $(15.7 \pm 33.6)\%$, $(42.1 \pm 43.6)\%$, $(63.2 \pm 36.5)\%$ 和 $(93.0 \pm 23.4)\%$ (图 1), 吗啡产生的辨别刺激效应呈剂量依赖性增长, 当吗啡剂量等于训练剂量 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 大鼠吗啡鼻触反应正确率 $\geq 80\%$ 。当注射 NS 时, 吗啡应答反应近乎零。吗啡 0.3125 和 $0.625 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组不能替代吗啡 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的辨别效能, 吗啡 1 和 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组能部分替代吗啡 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的辨别效能; 剂量对数-反应正确率回归曲线拟合吗啡辨别 ED_{50} 对应的剂量为 $1.089 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

2.1.3 不同剂量 DEX 替代吗啡效应的影响

图 2 结果显示, 分别 ip 给予 NS 或 DEX $5, 10$ 和 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 进行替代实验。溶剂和不同剂量 DEX 替代组的吗啡鼻触反应正确率分别为 $(1.0 \pm 1.6)\%$,

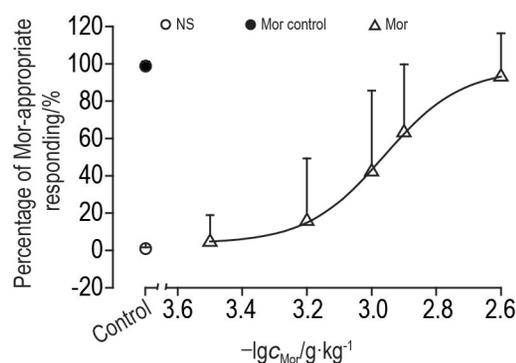


Fig.1 Drug-appropriate responding percentage in rats trained to discriminate morphine (Mor) $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ from normal saline (NS). Rats were trained under a fixed-ratio (FR) 10-response schedule to discriminate Mor ($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) from NS. Under this schedule, 10 consecutive responses on one of the two nosepeaks were reinforced with food presentation after a pre-session sc injection of Mor $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, and 10 consecutive responses on the alternative nosepoke were reinforced after NS sc injection. When daily performances were stable, substitution patterns for a range of doses of Mor ($0.3125, 0.625, 1, 1.25$ and $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) were assessed during test sessions in which 10 consecutive responses on either nosepoke were reinforced. $\bar{x} \pm s, n=18$.

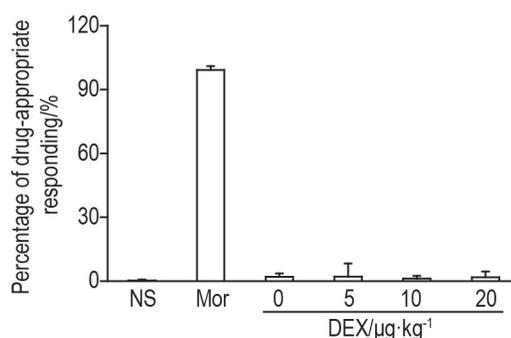


Fig.2 Drug-appropriate responding percentage in rats trained to discriminate Mor $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ from NS across various doses of dexmedetomidine (DEX) and NS. See Fig.1 for the rat treatment. When daily performances were stable, substitution patterns for a range of doses of DEX ($5, 10$ and $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) were assessed during test sessions in which 10 consecutive responses on either nosepoke were reinforced. 25 min after Mor and NS were sc given, or 15 min after DEX was ip given, the rats were tested. $\bar{x} \pm s, n=18$.

$(2.1 \pm 6.2)\%$, $(1.2 \pm 1.4)\%$ 和 $(1.8 \pm 2.6)\%$, 反应正确率均低于 20% (图 2), 表明 DEX 不能替代吗啡 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

2.2 小鼠催促戒断实验

2.2.1 DEX 对纳络酮催促小鼠跳跃次数的影响

与 NS 组相比, 吗啡组小鼠 30 min 内的戒断跳跃次数 (25.9 ± 22.3) 次, 显著高于溶剂对照组 (0.1 ± 0.3) 次 ($P < 0.01$), 表明吗啡急性给药诱发小鼠形成了躯体依赖; 每日 ip 给予 DEX $5, 20$ 和 $40 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的小鼠在纳洛酮催促 30 min 内的戒断跳跃次数分

别为 0.1 ± 0.3 , 0.0 ± 0.0 和 (0.0 ± 0.0) 次与 NS 组相比无统计学差异 (图 3)。

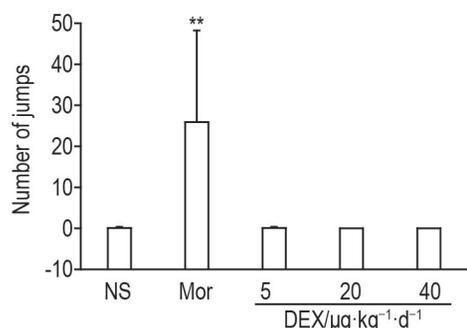


Fig. 3 Effect of DEX on number of jumps in precipitated withdrawal test in mice. The mice were ip given DEX 5, 10 and $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ for 5 consecutive days or sc given Mor at the increasing doses of 90, 120, 150, 180 and $210 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ or NS for 5 consecutive days. Mice were ip injected naloxone at the dose of $8 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ within 6 h after the last administration. $\bar{x} \pm s$, $n=12$. ** $P<0.01$, compared with NS group.

2.2.2 DEX 对纳络酮催促小鼠体重变化的影响

与 NS 组相比, 吗啡组小鼠给药前后 1 h 的体重变化 (1.6 ± 0.6) g 显著高于 NS 组 (0.7 ± 0.6) g ($P<0.01$), 表明吗啡亚急性给药诱发小鼠形成了躯体依赖; 每日 ip 给予 DEX 5, 20 和 $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组小鼠纳洛酮给药前后 1 h 体重变化分别为 0.7 ± 0.5 , 0.8 ± 0.4 和 (1.0 ± 0.6) g, 与溶剂对照组相比无统计学差异。

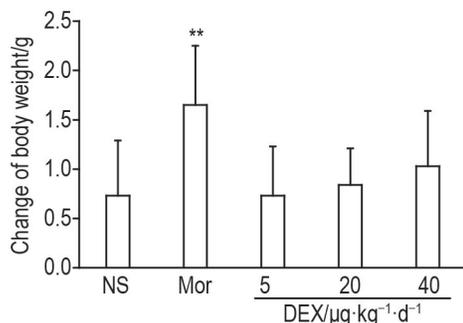


Fig. 4 Effect of DEX on change of body mass in precipitated withdrawal test in mice. See Fig. 3 for the mouse treatment. Change of body weight (g) = body weight before naloxone precipitation (g) - body weight at 1 h after naloxone precipitation (g). $\bar{x} \pm s$, $n=12$. ** $P<0.01$, compared with NS group.

3 讨论

目前国内外评价药物依赖性潜能的动物模型通常包括 2 大类, 即精神依赖实验和躯体依赖实验。评价药物是否具有依赖性应结合精神依赖和躯体依赖模型。精神依赖模型包括条件性位置偏爱实验、自身给药实验和药物辨别实验, 躯体依赖模型包括自然戒断实验和催促戒断实验^[18-19]。本研究选

择大鼠药物辨别实验和小鼠催促戒断实验评价 DEX 的依赖性潜能, 以阿片类镇痛药物之一吗啡作为阳性对照药。吗啡成瘾主要与脑内多巴胺递质系统密切相关, 通过与 γ -氨基丁酸能神经元上的 μ 受体结合, 抑制其活性, 解除它对多巴胺能神经元的抑制作用, 导致多巴胺释放增多, 产生奖赏效应^[20]。药物辨别模型能够模拟人类药物滥用的行为, 其原理基于依赖性药物使人产生如欣快、满足感等情绪主观性效应, 具有主观性效应的药物可以控制动物的行为反应, 使之产生辨别行为效应。本研究发现, 大鼠可以建立吗啡辨别刺激效应, 这些结果与先前的报道结果是一致的, 吗啡辨别效应的剂量反应曲线也是类似^[21]。在吗啡应答反应中, 大鼠吗啡鼻触反应正确率呈剂量依赖性增长, 并在吗啡剂量等于训练浓度时, 大鼠吗啡鼻触反应正确率 $>80\%$ 。在大鼠吗啡辨别行为形成后的整个实验过程中, 其反应基线值保持稳定, 提示吗啡的主观感受没有表现出耐受现象。表明本实验建立的大鼠吗啡辨别模型稳定可靠, 可用于评价 DEX 的精神依赖潜能。药物辨别实验中, 根据鼻触反应正确率将替代药物与训练药物的辨别刺激性质的相似程度划分为 3 类, 即药理性质与训练药物极其相似 ($>80\%$)、中度相似 ($20\% \sim 80\%$) 和不同 ($<20\%$)。本研究结果发现, DEX ($5, 10, 20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 对吗啡的辨别效应均不产生替代作用, 提示在大鼠药物辨别模型上 DEX 不会泛化吗啡, 不具有类似吗啡的辨别刺激效应。与文献报道^[10]测试剂量 (不抑制动物自发活动剂量, 不会产生假阳性的结果) 的 DEX 在大鼠条件性位置偏爱模型上表现出精神依赖潜能的结果不一致, 原因推测为 2 个模型的特点不同, 条件性位置偏爱模型是非操作式的实验方法, 将药物的奖赏效应作为非条件性刺激与伴药箱 (条件刺激) 联系起来, 反映药物的正性强化作用, 而药物辨别模型是操作式的实验方法, 主要考察不同药物之间的“主观”用药感受相似性, 可进行剂量关系比较从而定量地说明药物精神依赖性潜力的强度。因此, 精神依赖性 是 机体 对 药物 内 在 感 知 的 综 合 体 现, 如 满 足、欣 快 感, 很 难 用 一 种 适 宜 的 动 物 模 型 来 体 现, 需 要 采 用 多 种 模 型 来 综 合 评 价。

催促戒断是指动物短时间内对药物形成依赖后, 用拮抗剂催促诱导戒断症状的发生, 观察动物的戒断症状并进行体重的测定, 通常可观察到的典型催促戒断症状有跳跃、扭体、湿狗样抖动、齿颤、理毛、抓脸、上睑下垂、前爪震颤、腹泻等植物神经系统症状以及体重下降、体温降低等。在这诸多催

促戒断症状中,戒断性跳跃和体重下降被认为是反映戒断症状强度的最敏感、最可靠的指标^[22-23]。在躯体依赖实验中,本研究建立了吗啡依赖小鼠催促戒断模型,发现 DEX 每日 5, 20 和 40 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 连续给药 5 d 后给予阿片受体拮抗剂纳洛酮催促后 30 min 内几乎无戒断跳跃行为的发生,且纳洛酮给药前后 1 h 的体重变化与溶剂对照组相比无统计学差异,提示 DEX 在小鼠催促戒断模型上无致躯体依赖潜能。

综上,DEX 在大鼠药物辨别模型和小鼠催促戒断模型上未表现出依赖性潜能。

参考文献:

- [1] Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, *et al.* Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate[J]. *Anesthesiology*, 1992, 77: 1125-1133.
- [2] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 893-913.
- [3] Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and procedural applications and limitations[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(2): 171-182.
- [4] Tachibana K, Hashimoto T, Kato R, *et al.* Neonatal administration with dexmedetomidine does not impair the rat hippocampal synaptic plasticity later in adulthood[J]. *Paediatr Anaesth*, 2012, 22: 713-719.
- [5] Sanders RD, Xu J, Shu Y, *et al.* Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110: 1077-1085.
- [6] Hu J, Vacas S, Feng X, *et al.* Dexmedetomidine prevents cognitive decline by enhancing resolution of high mobility group Box 1 protein-induced inflammation through a vagomimetic action in mice[J]. *Anesthesiology*, 2018, 128(5): 921-931.
- [7] Sanders RD, Sun P, Patel S, *et al.* Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(6): 710-716.
- [8] Okada H, Kurita T, Mochizuki T, *et al.* The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts[J]. *Resuscitation*, 2007, 74(3): 538-545.
- [9] Frumento RJ, Logginidou HG, Wahlander S, *et al.* Dexmedetomidine infusion is associated with enhanced renal function after thoracic surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2006, 18(6): 422-426.
- [10] Uskur T, Barlas MA, Akkan AG, *et al.* Dexmedetomidine induces conditioned place preference in rats: involvement of opioid receptors[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 296: 163-168.
- [11] 李俊旭. 药物辨别技术:理论与应用[J]. 中国药物依赖性杂志 (*Chinese Journal of Drug Dependence*), 2008, 17(4): 267-270.
- [12] Luster BR, Cogan ES, Schmidt KT, *et al.* Inhibitory transmission in the bed nucleus of the stria terminalis in male and female mice following morphine withdrawal[J/OL]. *Addict Biol*, 2020, 25(3): e12748 [2020-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6785353/>. DOI:10.1111/adb.12748.
- [13] 库宝善. 神经精神药理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2006:230-231.
- [14] Järbe TU, LeMay BJ, Halikhedkar A, *et al.* Differentiation between low- and high-efficacy CB1 receptor agonists using a drug discrimination protocol for rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231(3): 489-500.
- [15] Wang B, Lv K, Liu H, *et al.* Contribution of the $\alpha 5$ GABA_A receptor to the discriminative stimulus effects of propofol in rat[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(5): 347-352.
- [16] Mori T, Komiya S, Ohya J, *et al.* Involvement of 5-HT₂ receptors in the expression of withdrawal diarrhea in morphine-dependent mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 160-167.
- [17] Mori T, Komiya S, Uzawa N, *et al.* Involvement of supraspinal and peripheral naloxonazine-insensitive opioid receptor sites in the expression of μ -opioid receptor agonist-induced physical dependence[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 715(1-3): 238-245.
- [18] 原国家食品药品监督管理局. 药物非临床依赖性研究技术指导原则[EB/OL]. [2020-12-15]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=c849357a82-770e66>.
- [19] FDA. Assessment of Abuse Potential of Drugs, Guidance for Industry [EB/OL]. [2020-12-15]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessment-abuse-potential-drugs>.
- [20] Akil H, Meng F, Devine DP, *et al.* Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opiate system: implications for treatment of opiate addiction [J]. *Seminars Neurosci*, 1997, 9(3-4): 70-83.
- [21] 王燕波, 任燕华, 郑继旺. 左旋四氢巴马汀对吗啡辨别效应的影响[J]. 中国药物依赖性杂志 (*Chinese Journal of Drug Dependence*), 2005, 14(1): 27-29.

[22] Basiri F, Rad A, Mahdian D, *et al*. Effects of glucosamine against morphine-induced antinociceptive tolerance and dependence in mice[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 21 [2020-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380027/>. DOI: 10.1186/

s12929-019-0513-1.

[23] Shahidia S, Hasanein P. Behavioral effects of fatty acid amide hydrolase inhibition on morphine withdrawal symptoms[J]. *Brain Res Bull*, 2011, 86(1-2): 118-122.

Abuse potential evaluation of dexmedetomidine in morphine-induced drug discrimination in rats and precipitate withdrawal in mice

LI Liang¹, CAO Fu-yang¹, TIAN Ye¹, CHEN Ying²

(Department of Anesthesiology, The Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China; Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: OBJECTIVE To evaluate the psychological and physical dependence potential of dexmedetomidine (DEX) at an effective or higher dose in order to provide data for clinical medication. **METHODS** ① Twenty male SD rats were trained in a drug discrimination test. They underwent the food training period, drug discrimination [morphine (2.5 mg·kg⁻¹) or normal saline (NS), sc] training period and substitution test period in turn. The fixed ratio reinforcement method was used to induce the rats to stable discrimination behavior on morphine. Different doses of morphine (0.3125, 0.625, 1, 1.25 and 2.5 mg·kg⁻¹, sc) were used to replace the training dose of morphine (2.5 mg·kg⁻¹, sc). A dose-response discriminative effect curve for morphine and the discriminative stimulate effect of different doses of DEX (5, 10 and 20 μg·kg⁻¹) instead of morphine 2.5 mg·kg⁻¹ were determined to calculate the correct response rate. ② Sixty KM mice (half female and half male) were used in the precipitate withdrawal test. Morphine dependency was induced by 5 consecutive days of morphine injection at the increasing daily doses of 90, 120, 150, 180 and 210 mg·kg⁻¹. The mice in DEX groups were ip injected at a constant dose of 5, 20 and 40 μg·kg⁻¹ per day, respectively, for 5 consecutive days. Mice were ip injected naloxone at the dose of 8 mg·kg⁻¹ within 6 h after the last administration. Withdrawal symptoms including jumping within 30 min and change of body weight 1 h after naloxone injection was recorded. **RESULTS** In the drug discrimination model, the rats reliably discriminated 2.5 mg·kg⁻¹ morphine from 0.9% sodium chloride injection. The correct response rates produced by different doses of morphine were (4.4±14.6)%, (15.7±33.6)%, (42.1±43.6)%, (63.2±36.5)% and (93.0±23.4)%, respectively. The discrimination effect induced by morphine (0–2.5 mg·kg⁻¹) showed a dose-dependent relationship. NS and DEX at different doses produced (1.0±1.6)%, (2.1±6.2)%, (1.2±1.4)% and (1.8±2.6)% total responding on morphine associated nosepoke. The correct response rate was less than 20%. In the precipitate withdrawal model in mice, the number of jumps during 30 min and change of body weight 1 h after naloxone injection were significantly larger or greater than in the NS group (*P*<0.01), suggesting that subacute administration of morphine could induce physical dependence in mice. However, DEX at three dose levels showed no statistically significant difference with the NS group. **CONCLUSION** DEX shows no psychological and physical dependence potential in the drug discrimination model of rats and precipitate withdrawal model of mice.

Key words: dexmedetomidine; morphine; psychological dependence; physical dependence

Corresponding author: CHEN Ying, E-mail: chenying4452@126.com

(收稿日期: 2020-12-16 接受日期: 2021-03-17)

(本文编辑: 赵楠)