

## 二级强化程序在药物成瘾研究中的应用\*

张 静 李新旺 马兰花

(首都师范大学心理系, 北京 100048)

**摘 要** 二级强化程序是一种以物质的强化效应为基础, 评价药物的精神依赖性潜力的方法, 将其应用到自身给药实验中, 即为二级强化自身给药模型。在这个模型中, 动物在条件性刺激的影响下按压杠杆以寻求药物的行为反映了其对成瘾性药物的渴求。使用二级强化程序, 人们发现: 条件性刺激既能够影响觅药行为的获得和保持, 也能够影响这种行为的消退; 伏隔核的核区、杏仁核基底外侧部和内侧前额皮层等部位在药物相关的条件性刺激诱导动物产生觅药行为的过程中起重要作用。二级强化程序的应用为开发治疗药物成瘾的物质提供了一条新思路。

**关键词** 二级强化程序; 药物成瘾; 条件性刺激; 觅药

**分类号** B845

### 1 引言

二级强化程序(second-order schedules)是一种以物质的强化效应为基础, 评价物质的精神依赖性潜力的方法, 具体表现为: 实验动物对一种程序(如短暂呈现的灯光等简单刺激)做出按压杠杆的反应, 而这种反应又会受到另一种刺激(如食物)的强化。灯光由于经常伴随一级强化物而出现, 成为二级强化物。与一级强化物一样, 二级强化物也可以维持动物的觅食行为。自身给药(self-administration, SA)动物模型利用药物的正性强化作用(positive reinforcement), 通过一定的条件控制(如只有按压规定次数的杠杆才能得到奖赏药物), 使动物将特定的操作行为与奖赏(如按压杠杆行为与药物引起的欣快感)联系起来, 从而模拟人类的药物滥用行为, 直接考查药物的强化效应。二级强化程序应用到以成瘾性药物为一级强化物的自身给药实验中, 即称为二级强化自身给药模型(second-order schedule of drug self-administration), 该模型具有其它动物模型不可比拟的优点: 与食物等自然强化物相比较, 成瘾性药物作为强化物对机体的影响更加复杂, 它不仅具有强化效应, 还具有直接药理效应(如给予动物安非他明等精神兴奋剂会带来精神运

动效应, 对于阿片类药物来说, 低剂量给药具有刺激机体运动的效应, 而高剂量给药则有镇定作用, 使动物的运动反应次数减少)。由于这种直接药理效应会影响动物的运动机能, 所以只有在排除药物的药理作用的前提下, 人们才能正确判断实验动物行为的变化是由药物的强化效应、而不是其毒性作用所引发的<sup>[1,2]</sup>。在二级强化自身给药模型中, 动物是对二级强化物(即条件性刺激)而非药物本身进行反应, 所以可以排除药物的直接药理效应影响, 研究自身给药过程中药物的强化效应。由此也可以看出, 该模型突出条件性刺激(另有文献称环境刺激)对维持实验动物在自身给药过程中的行为反应的重要影响, 更加贴切地模拟了人类药物滥用过程中药物相关的环境线索引发成瘾者对药物的强烈渴求、进而产生复吸的现象。本文主要介绍二级强化程序的含义、二级强化自身给药模型在药物成瘾研究中的应用及其临床治疗方面的意义。

### 2 二级强化程序

二级强化程序来源于Skinner的操作性条件作用理论。该理论认为: 人类行为主要是由操作性反射构成的, 而强化对这种操作性行为的获得起重要作用。具体表现为: 如果一个操作发生后接着给予一个强化刺激, 那么随后发生的该操作的强度就会增加<sup>[3]</sup>。强化物分为两类: 一级强化物和二级强化物。一级强化物指满足有机体的基本生理需要的物质,

收稿日期: 2007-12-03

\* 北京市教委科技发展计划项目(KM200710028021)资助。

通讯作者: 李新旺, E-mail: pro\_xwli@yahoo.com.cn

如食物、水等。中性刺激由于与一级强化物反复联合, 会获得强化性质, 成为二级强化物。强化程序指强化的时间和频率安排, 即在什么时候、以何种频度对一种行为反应施加强化, 它决定强化因子与行为反应间的数量关系及时间关系。基本的强化程序分为间隔程序(interval schedule)和比率程序(ratio schedule)两种。

间隔程序反映动物按压杠杆行为与获得强化药物的时间延迟关系, 又可以分为固定间隔(fixed interval, FI)、可变间隔(variable interval, VI)和累进间隔(progressive interval, PI)三种。FI指在规定的间隔期内的反应不能得到奖赏, 直至间隔期满时给予奖赏(如FI10min指动物在某一时间点之后10min内的按压开关行为不能得到奖赏, 直到10min间隔期满之后的按压杠杆行为才能获得奖赏); VI指间隔期的长短是可变的; PI的每次间隔期按倍数或指数关系递增。比率程序则反映动物按压杠杆行为与获得强化药物的数量关系, 又可以分为固定比率(fixed ratio, FR)、可变比率(variable ratio, VR)和累进比率(progressive ratio, PR)三种。FR指完成固定次数的操作即可获得强化(如FR10指动物每按压开关10次, 可获得奖赏1次); VR指获得每次奖赏所需的操作次数都不同(如VR5指获得1次奖赏平均需要按压开关5次); PR指获得每次奖赏所需的操作次数按倍数或指数关系递增(如设定初始值为1, 累进率为2, 则获得每次奖赏所需的按压开关数依次为: 1, 2, 4, 8, 16, ...,  $2^{n-1}$ )。

间隔程序和比率程序中, 动物获得强化物(如食物、精神活性药物)的条件相对较简单, 但人类药物滥用的情况则要复杂得多。最显著的区别是吸毒者往往是通过一系列与环境密切相关的复杂行为过程才得到一次药物<sup>[4]</sup>。二级强化程序在基本强化程序的基础上引入了条件性刺激(conditioned stimuli, CS)作为二级强化物, 以维持实验动物较高的行为, 动物需要在较长时间内获得多次甚至仅仅一次药物强化。二级强化程序是间隔程序和比率程序的两两组合, 而最为常用的是FI和FR的组合, 其中一个子程序(unit schedule)FR(或FI)是另一个程序FI(或FR)中的一次操作, 在完成第一个程序后再按第二个程序的要求进行, 第二个程序全部完成后给予强化物。程序的基本构成有: FI(FR:S)、FR(FI:S)、FI(FI:S)、FR(FR:S)四种, 其中S表示条件性刺激, FI表示固定间隔, FR表示固定比率,

括号内的内容表示子程序。举例来说, 在程序FI 30-min(FR10:S)中, 子程序是FR10, 即实验动物每按压10次杠杆呈现一次S(如灯光), 30min后, 呈现S的同时给予强化物。

### 3 二级强化自身给药模型

二级强化程序最初被广泛用于自然强化物(如食物、水)的操作性模型研究中, 并重点考察CS在模型中的作用。通过条件反射, 灯光等简单刺激获得了二级强化效应成为CS。与一级强化物(食物)一样, CS也可以维持动物的觅食行为。当CS被撤消或被其他刺激代替时, 实验动物的行为反应次数会发生变化。20世纪70年代, 二级强化程序逐渐被用于药物滥用研究中, 原来作为一级强化物的食物被具有精神活性的药物所取代, 从而建立起二级强化自身给药模型。

在二级强化自身给药模型中, 使用最多的给药方式是静脉给药。静脉给药的具体方法是: 给实验动物实施静脉埋管手术, 将导管插入颈静脉或股静脉, 使药物通过插入静脉的导管进入动物的循环系统。静脉给药方式较好地模拟了人类成瘾者使用吗啡(主要是静脉注射)等阿片类药物的方式, 其给药量准确, 容易控制, 起效迅速。但是这种埋管技术也存在着自身的弊端: 动物实验的持续时间较长, 而插入静脉的导管长期留在体内容易堵塞、脱落。基于这个原因, 早期的二级强化自身给药模型多用于灵长类动物。20世纪90年代以来, 由于实验设备和技术的更新, 运用大鼠等啮齿类动物的实验逐渐多了起来。

对精神药物产生依赖的人或动物在再次得到药物之前的特定行为反应称为觅药(drug seeking)行为, 以区分给药后的用药(drug taking)行为<sup>[5]</sup>。由于药物的直接药理效应的影响, 在FR、FI等简单程序中, 动物的反应大都发生在给药后的一段时间, 即大多是用药行为。而在二级强化自身给药模型中, 人们可以操控实验程序以观察动物获得药物前发生的较长序列的行为反应, 即觅药行为, 从而排除药物对实验动物行为的直接药理影响, 研究其强化效应。在具体的实验过程中, 通常采用两种方法排除药物的直接药理效应: 一是延长两次给药之间的时间间隔, 典型的做法是实验期间每天只给一次药, 这样两次给药之间的时间间隔是24h, 药物在体内得到比较充分的代谢, 从而避免一次给药对下次程序的行为反应造成影响<sup>[1]</sup>。另一种方法是先采用简单

程序, 训练动物将按压杠杆的行为与预示药物出现的CS联系起来, 也就是获得条件反射性的成瘾行为, 然后进入正式实验。正式实验共包括两个二级强化程序[如进行两次FI 5min (FR10:S) 程序], 实验动物完成第一个二级强化程序后得到一次药物, 之后, 进行第二个二级强化程序。由于正式实验的第一个程序中动物按压杠杆的行为发生在药物奖赏之前, 是由先前简单程序训练时药物的强化作用引发的, 即动物此时按压杠杆的行为反映了先前按压杠杆所获得的药物的强化效应, 因而其按压杠杆的次数可以作为前测数据。第二个程序发生在给药后, 动物的行为会受到药物的直接药理效应的影响, 其按压杠杆的次数可以作为后测数据。这样, 前后测数据之差即代表了药物的直接药理效应<sup>[2]</sup>。很多实验已经证实药物相关的环境刺激对人类药物成瘾行为的保持和复吸起重要作用, 而建立动物模型的目的主要是考察模型中动物的行为反应, 并据此模拟人类在相似情境下的行为。二级强化自身给药模型的运用, 使人们可以研究药物相关环境刺激在觅药行为的获得、保持和消退后的恢复中所起作用的特点。

### 3.1 条件性刺激对二级强化自身给药模型中行为的获得的影响

模型建立之初, 先要训练动物学会将按压杠杆的行为与CS的出现联系起来。具体方法是: 运用FI等简单程序, 实验动物在固定时间间隔后获得适当剂量的药物同时伴随灯光等CS的呈现。数次训练后, 动物形成稳定的反应次数, 并且在程序的开始阶段, 动物按压杠杆的次数较少, 而在每次CS出现前动物按压杠杆的次数显著增加。表明动物将按压杠杆的行为与CS的呈现联系起来, 训练阶段即完成。

早期的研究表明CS对二级强化模型中的行为获得起重要作用。研究者用FI10min程序训练恒河猴, 每间隔10min给予动物一次伴随灯光出现的30 $\mu$ g/kg的可卡因注射, 动物形成稳定的反应次数时, 训练阶段即完成。他将动物分为三组, 一组自始至终使用简单程序FI 10min。另外两组都先采用二级强化程序FI 10min (FR10:S) ——动物每按压10次杠杆就会得到一次持续2s的灯光刺激, 10min后给予一次药物注射。四次给药后, 子程序改为FR3, 即程序变为FI 10min (FR3:S), 此程序进行5次。然后第二组继续维持程序FI 10min (FR3:S),

而第三组沿用原来的程序FI 10min (FR10:S)<sup>[6]</sup>。实验结果表明, 两个二级强化程序组的反应次数远大于简单程序组。对这两种程序进行比较, 它们都是间隔10min给药一次, 不同的是二级强化程序组增加了CS。这说明与简单程序相比, 二级强化程序中动物觅药行为的获得更易受CS的影响, 从而表现出更多次数的按压杠杆行为。

### 3.2 条件性刺激对二级强化自身给药模型中行为的保持的影响

二级强化自身给药模型中, 对于按压杠杆这种行为反应的保持的研究也集中在CS上。行为反应的保持主要通过反应次数的保持来衡量。举例来说, 二级强化程序FI 15min (FR10:S)的每次给药期内, 动物每按压10次杠杆呈现一次灯光。一开始动物的反应次数很少, 但随着灯光的逐次呈现动物的反应次数逐渐增加, 尤其是动物预期灯光即将到来时反应次数达到峰值。以时间为横坐标、反应次数为纵坐标作线性图来表示反应次数随时间发生变化的趋势, 可以看到每次给药期间(15min), 反应次数的变化呈现为逐渐升高的扇形。

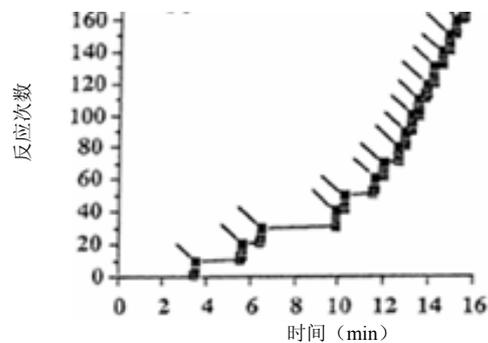


图1 二级强化程序FI15min (FR10:S)的一次给药期内, 动物的反应次数随时间变化的趋势图。每条斜线处表示动物完成一次子程序FR10后得到的一次灯光刺激<sup>[7]</sup>。

如图1所示, 前2min内动物没有做出按压杠杆行为。第2~4min内动物的反应次数达到10次, 得到1次训练期与药物一起呈现的灯光刺激。前10min内共得到4次灯光刺激, 而后5min内(第10~15min)共得到11次灯光刺激。即一次给药期内动物按压杠杆的频率随灯光的出现而急剧增加, 表明灯光逐渐成为二级强化物(即CS), 动物将按压杠杆行为与药物相关的CS联系起来。

Goldberg等人的实验证明CS对行为次数的保持

起重要作用。他们用二级强化程序FI 10min (FR30:S)训练动物,动物每按压30次杠杆会呈现一次持续约2s的灰色灯光,10min后给予伴随灰色灯光出现的药物,这样灰色灯光就成为CS,每天给药10次。动物形成稳定的反应次数后将其分为三组,每组都继续接受程序FI 10min (FR30:S),但不同之处在于:第一组的CS仍为灰色灯光(CS匹配组),而第二组的CS改为蓝色灯光(CS不匹配组),第三组则撤消灯光<sup>[8]</sup>。实验结束后对比三组动物的总反应次数,发现CS匹配组的反应次数显著大于CS不匹配组,表明持续呈现与训练期相同的CS是保证二级强化程序反应次数的决定因素,而CS不匹配组反应次数又显著大于CS撤消组,这可能是CS发生泛化的结果。

Goldberg和Tang研究了CS对二级强化程序的反应次数随时间变化线性图的影响。实验动物为松鼠猴(squirrel monkey, S-369)和恒河猴(rhesus monkeys, AT),它们先接受程序FI 60min (FR30:S)的前处理:每按压30次杠杆会呈现一次持续约2s的灯光,60min后给予伴随灯光出现的吗啡注射,每天给药一次。动物的反应次数稳定后,撤消作为CS的灯光,相应地程序变为FI 60min (FR30)。程序持续三天后,灯光重新呈现,即程序恢复为原来的FI 60min (FR30:S)。这样实验就分为三个阶段:CS呈现期、CS撤消期和CS恢复期<sup>[9]</sup>。将得到的数据作线性图,发现CS呈现期的每个间隔(60min)内的反应次数逐渐增加,随时间变化而呈扇形。但CS撤消后每个间隔内的反应次数迅速降低,线性图中的扇形立即消失。到了CS恢复期,线性图则重新呈扇形。

### 3.3 条件性刺激对二级强化自身给药模型中行为消退后恢复的影响

在前文介绍的Goldberg和Tang的研究中,在CS撤消期,整个间隔内实验动物的反应次数迅速降低,以时间为横坐标、反应次数为纵坐标的线性图中,CS未撤消时反应次数随时间变化而呈现的扇形立即消失。而到了CS恢复期,反应次数立即增加,线性图重新呈扇形。由此可见,CS撤消期间动物的反应次数发生了急剧变化。而正常的二级强化程序中,不经过CS撤消期的动物的反应次数则不会出现这种变化,表现为其线性图持续呈扇形<sup>[9]</sup>。这正说明了CS对模型中经过消退期后觅药行为的重新恢复过程起重要作用。Kosten<sup>[10]</sup>, Dalley<sup>[11]</sup>, Hutcheson<sup>[12]</sup>, Joselyn<sup>[13]</sup>等人分别在不同时间内进行了类似的研究。

尽管他们运用的具体程序会有不同(如子程序、时间间隔等),但都揭示出二级强化自身给药模型中CS会促进动物觅药行为的获得、保持和消退后恢复现象的存在。在人类药物滥用过程中,药物奖赏与用药环境中的各种线索(吸毒场所、注射器等吸毒用具、吸毒伙伴等)形成了条件性联系。每当病人接触到这些条件性线索就会产生使用药物的兴奋性冲动。临床资料显示:约98%的病人在戒毒后1个月内复发,当戒毒者回到吸毒环境时,一些已忘记的环境线索又会诱发其对毒品强烈的心理渴求,进而产生用药动机<sup>[14]</sup>。二级强化自身给药模型中,撤消或更改CS都会减弱动物按压杠杆以得到药物的觅药行为,这种现象贴切地模拟了药物相关的环境刺激在人类药物成瘾行为中的重要作用。

## 4 二级强化程序在研究条件性刺激诱导觅药行为的神经机制方面的应用

由于二级强化程序突出了条件性刺激的作用,因而它被应用于条件性线索影响药物成瘾的神经机制方面的研究中。伏隔核(nucleus accumbens)分为核区(nucleus accumbens core, NAcc)和壳区(nucleus accumbens shell)两部分。实验证明,采用二级强化程序FR4 (FR5:S),向NAcc内注射谷氨酸AMPA/kainate受体拮抗剂CNQX和NMDA受体拮抗剂D-AP5,能够剂量依赖性地减弱CS诱发的觅药行为<sup>[15]</sup>。单独损伤NAcc会显著影响Pavlovian条件性学习中行为的获得<sup>[11]</sup>,而CS影响机体行为的一种重要方式就表现为它的呈现会引发觅药行为,所以NAcc损伤会使二级强化自身给药模型中动物的觅药行为减弱。Hutcheson等人研究了海洛因的二级强化自身给药模型中,分别损毁NAcc或壳区对觅药行为的获得所造成的影响<sup>[12]</sup>。他们采用渐增的二级强化程序FR10 (FRx:S)进行实验,以FR10 (FR1:S)开始,子程序逐次递增,以FR10 (FR10:S)结束,两次给药的时间间隔为24h。结果发现,相对于对照组的无损毁动物,NAcc损毁动物的觅药行为显著减弱,而NAcc的壳区损毁的动物的觅药行为与对照组无显著差异,这些研究都表明,NAcc在CS引发觅药行为过程中起重要作用<sup>[16]</sup>。

杏仁核基底外侧部(basolateral amygdala, BLA)在二级强化程序下,CS诱导动物产生觅药行为的过程中起重要作用。向BLA中注射AMPA/kainate受体拮抗剂CNQX会抑制由CS引发的动物按压杠杆行为,即BLA在调节由CS引发的觅药行为中起重要作用。

用。在二级强化自身给药模型中, BLA受损的大鼠经过戒断期重新呈现CS不能恢复已经熄灭的觅药行为, 而对BLA给予电/药物刺激则得到相反的结果<sup>[17]</sup>。BLA受损会破坏可卡因成瘾动物CS引发的觅药行为的获得, 而不影响药物本身的一级强化物效应。Helen等人的研究发现, 与可卡因、安非他明等药物不同, BLA受损并没有显著影响二级强化自身给药模型中海洛因成瘾动物觅药行为的获得, 并且戒断期后重新呈现CS也未引发动物的觅药行为<sup>[18]</sup>。类似的研究也证明了这一点: 损毁BLA会破坏安非他明的条件性位置偏爱的形成<sup>[19]</sup>, 但对吗啡却并无影响<sup>[20]</sup>。这些现象说明CS对精神兴奋剂和阿片类药物引发条件性行为反应的调节过程可能有着不同的神经机制。

内侧前额皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 在调节滥用药物的强化效应中起重要作用。Ruth等人用二级强化程序FI15 min (FR10:S) 研究了mPFC受损对CS引发动物觅药行为的影响, 发现mPFC受损并不会损害按压杠杆行为的获得, 相反地却增加了基线条件下的反应次数, 并且戒断期内撤消CS并不影响动物的反应次数。PFC一直被认为是执行控制的重要结构<sup>[21]</sup>, 而对不恰当刺激引发的行为反应的抑制 (inhibition) 是执行控制的一个重要方面。mPFC受损导致机体对行为反应的抑制能力下降, 从而易化二级强化自身给药模型中动物的觅药行为, 表现为按压杠杆的反应次数增加, 这与NAcc或BLA等受损而使觅药行为降低的现象截然相反。类似的研究也发现, 自身给药模型中实验动物会做出按压杠杆等机械反应以获得食物强化, 而mPFC内的多巴胺损耗则参与对这种机械反应的抑制过程。

总之, 人们使用二级强化程序, 证实了NAcc、BLA和mPFC等部位在药物相关的CS诱导动物产生觅药行为的过程中起重要作用。但有些研究得出了不一致的结果, 向杏仁核背侧部 (lateral dorsal striatum, DST) 微量注射药物利多卡因 (lidocaine) 使其失活, 能够减少二级强化程序中可卡因相关CS引发的觅药行为, 并且这种药物的作用具有剂量依赖性。然而, 这种药物对单独的CS引发觅药行为则没有显著影响, 并且在行为保持实验中动物的觅药行为反而明显增加<sup>[22]</sup>。给猴子呈现与先前可卡因给药相关的嗅觉—视觉—听觉混合刺激, 并未引发mPFC内多巴胺释放的增加<sup>[23]</sup>。将乙酰胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱 (physostigmine) 微量注射到NAcc,

抑制了二级强化程序发展期内海洛因相关CS引发动物的觅药行为, 而将其注射到VTA却促进了动物在发展期和戒断期相关CS引发的觅药行为<sup>[24]</sup>。这些使用二级强化程序研究CS诱导动物产生觅药行为的神经机制所出现的矛盾结果的原因, 需要进行更深入的研究。

## 5 二级强化程序在药物成瘾的临床治疗中的运用

二级强化自身给药模型中, 动物在CS的影响下按压杠杆以寻求药物的行为反映了其对成瘾性药物的渴求。使用二级强化程序, 人们可以预测物质的成瘾性。即在CS的影响下, 如果一种物质会引发二级强化模型中动物高水平的按压杠杆行为, 则可以推断这种物质可能具有致成瘾性。研究表明, 除了可卡因、吗啡、海洛因等常见滥用药物外, 尼古丁、 $\delta$ -9-四氢大麻醇、阿片类部分激动剂、酒精、苯环己哌啶、阿片类刺激性混合物、安非他明、口服戊巴比妥等都能维持二级强化自身给药模型中动物较高的觅药行为, 表明这些物质可能具有致成瘾性。可卡因和巴比妥酸盐引起的动物按压杠杆行为的反应次数线性图极为相似, 说明这些药物具有相似的行为特性。研究者还比较了二级强化自身给药模型中食物和成瘾性药物的行为特性, 发现两者的反应既相似又有区别。相似点表现在: 在一定范围内增加食物或药物等强化物的剂量都会增加动物的反应次数, 而撤消CS都会减少反应次数。区别则表现为: 强化物为成瘾性药物时, 撤消CS引发的动物反应次数的减少量更大, 说明CS对其行为的保持所起的作用可能更显著。丙炔苯并胺 (L-Deprenyl) 常被用于帕金森综合征的治疗和尼古丁、精神刺激性药物的辅助治疗中, 但由于其在体内会代谢产生L-甲基苯丙胺和L-安非他明, 所以具有致成瘾的可能性, Sevil等人对这一现象进行了验证, 在二级强化自身给药模型中用丙炔苯并胺代替原来的一级强化物D-安非他明, 发现动物的反应次数立即下降, 数据与生理盐水组相近<sup>[25]</sup>。用丙炔苯并胺预处理的动物不能改变D-安非他明引发的觅药行为的特性, 这些结果都表明丙炔苯并胺可能并不具有成瘾性。特麦角脲 (Terguride) 是一种多巴胺D<sub>2</sub>受体部分激动剂, 常被用于可卡因成瘾的药物治疗。Donna用二级强化程序FI10min (FR10/30:S) 研究了它的致成瘾性, 发现它能够剂量依赖性地减少可卡因引发的觅药行为, 说明特麦角脲的致成瘾性小于可卡因<sup>[26]</sup>。运用

同样的方法, 研究者们发现很多物质可以减少滥用药物在二级强化自身给药模型中的觅药行为, 例如7-Nitronidazole、D<sub>1</sub>受体拮抗剂SCH 23390、5-羟色胺受体拮抗剂AMI-193、肾上腺皮质酮合成抑制剂酮康唑(Ketoconazole)、促肾上腺皮质激素I型受体拮抗剂CP-154, 526、多巴胺神经递质选择性抑制剂RTI-336<sup>[27]</sup>、D<sub>3</sub>受体部分激动剂CJB 090<sup>[28]</sup>等都会减弱可卡因在二级强化自身给药模型中诱发的觅药行为, 而对于阿片类滥用药物, 巴氯酚、纳洛酮、毒扁豆碱等物质能起到这种效果。这样由于二级强化程序具有预测物质致成瘾性的特点, 人们就可以将其用于指导滥用药物的抗体疫苗的研究。像疫苗IPC-1010 (ImmuLogic Pharmaceutical Corp) 能够剂量依赖性地阻碍二级强化自身给药模型中可卡因引发的觅药行为<sup>[29]</sup>, 表明这种疫苗可能对可卡因成瘾具有预防作用。

总之, 二级强化程序的运用为药物成瘾的临床治疗提供了一条有效的途径。但必须承认, 由于这种程序自身存在的缺陷和研究者们具体实施过程中处理方式的差别, 一些研究得出了不统一的结果。人们还需要进一步的探讨和完善, 才能更好地发挥这种方法的优点, 进而将其运用到药物滥用的防治工作中去。

#### 参考文献

- 1 Goldberg S R, Munzar P, Tanda G. Intravenous self-administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) by squirrel monkeys under fixed-ratio and second-order schedules. *Journal of Psychopharmacology*, 2000, 14: A20
- 2 Alderson H L, Robbins T W, Everitt B J. Heroin self-administration under a second-order schedule of reinforcement acquisition and maintenance of heroin-seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology*, 2000, 153: 120-133
- 3 Skinner B F. *Science and human behavior*. New York: Macmillan, 1953, 71
- 4 See R E. Neural substrates of cocaine-cue associations that trigger relapse. *European Journal of Pharmacology*, 2005, 526: 140-146
- 5 Everitt B J, Robbins T W. Second-order schedules of drug reinforcement in rats and monkeys: measurement of reinforcing efficacy and drug-seeking behaviour. *Psychopharmacology*, 2000, 153: 17-30
- 6 Kelleher R T. Characteristics of behavior controlled by scheduled injections of drugs. *Pharmacological Reviews*, 1975, 27: 307-323
- 7 Arroyo M, Markou A, Robbins T W, et al. Acquisition, maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration under a second-order schedule of reinforcement in rats: effects of conditioned cues and continuous access to cocaine. *Psychopharmacology*, 1998, 140: 331-344
- 8 Goldberg S R, Spealman R D, Kelleher R T. Enhancement of drug-seeking behavior by environmental stimuli associated with cocaine or morphine injections. *Neuropharmacology*, 1979, 18: 1015-1017
- 9 Goldberg S R, Tang A H. Behavior maintained under second-order schedules of intravenous morphine injection in squirrel and rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 1977, 51: 235-242
- 10 Kosten T R, Scanley B E, Tucker K A, et al. Cue-Induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31: 644-650
- 11 Dalley J W, Chudasama Y, Theobald D E, et al. Nucleus accumbens dopamine and discriminated approach learning: interactive effects of 6-hydroxydopamine lesions and systemic apomorphine administration. *Psychopharmacology*, 2002, 161, 425-433
- 12 Hutcheson D M, Parkinson J A, Robbins T W, et al. The effects of nucleus accumbens core and shell lesions on intravenous heroin self-administration and the acquisition of drug-seeking behaviour under a second-order schedule of heroin reinforcement received. *Psychopharmacology*, 2001, 153 (6): 464-472
- 13 Joselyn M, Ronald E S. Selective inactivation of the dorsomedial prefrontal cortex and the basolateral amygdala attenuates conditioned-cued reinstatement of extinguished cocaine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology*, 2003, 168: 57-65
- 14 Semenova S, Markou A. Cocaine-seeking behavior after extended cocaine-free periods in rats: role of conditioned stimuli. *Psychopharmacology*, 2003, 168: 192-200
- 15 Bäckström P, Hyttiä P. Involvement of AMPA/kainate, NMDA, and mGlu5 receptors in the nucleus accumbens core in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 2007, 192: 571-580
- 16 Rutsuko I, Trevor W R, Barry J E. Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nature Neuroscience*, 2004, 7(4), 389-397
- 17 Hayes R J, Vorel S R, Spector J et al. Electrical and chemical stimulation of the basolateral complex of the amygdala reinstates cocaine-seeking behavior in the rat. *Psychopharmacology*, 2003, 168: 75-83
- 18 Alderson H L, Robbins T W, Everitt B J. The effects of excitotoxic lesions of the basolateral amygdala on the acquisition of heroin-seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology*, 2000, 153: 111-119
- 19 Hiroi N, White N M. The lateral nucleus of the amygdala

- mediates expression of the amphetamine-produced conditioned place preference. *Journal of Neuroscience*, 1991, 11: 2107~2116
- 20 Olmstead M C, Franklin K B J. The development of a conditioned place preference to morphine: effects of lesions of various CNS sites. *Behavioral Neuroscience*, 1997, 111: 1313~1323
- 21 Sakagami M, Tsutsui K. The hierarchical organization of decision making in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 2001, 34: 79~89
- 22 Kathleen M K, Yolanda B. Stimulus-response functions of the lateral dorsal striatum and regulation of behavior studied in a cocaine maintenance/cue reinstatement model in rats. *Psychopharmacology*, 2002, 161: 278~287
- 23 Bradberry C W, Rubino S R. Phasic alterations in dopamine and serotonin release in striatum and prefrontal cortex in response to cocaine predictive cues in behaving rhesus macaques. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(4): 676~685
- 24 Zhou W, Liu H. Role of acetylcholine transmission in nucleus accumbens and ventral tegmental area in heroin-seeking induced by conditioned cues. *Neuroscience*, 2007, 144(4), 1209~1218
- 25 Sevil Y, József G L. A comparison of drug-seeking behavior maintained by D-amphetamine, L-deprenyl (selegiline), and D-deprenyl under a second-order schedule in squirrel monkeys. *Psychopharmacology*, 2006, 183: 413~421
- 26 Donna M P, Joshua S R, James K et al. Suppression of cocaine- and food-maintained behavior by the D<sub>2</sub>-like receptor partial agonist terguride in squirrel monkeys. *Psychopharmacology*, 2003, 166: 298~305
- 27 Howell L L, Carroll F I. Effects of combined dopamine and serotonin transporter inhibitors on cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, 320 (2), 757~765
- 28 Martelle J L, Claytor R. Effects of two novel D<sub>3</sub>-selective compounds, NGB 2904 [N-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl)-9H-fluorene-2-carboxamide] and CJB 090 [N-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl)-4-(pyridin-2-yl)benzamide], on the reinforcing and discriminative stimulus effects of cocaine in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, 321 (2): 573~582
- 29 Kantak K M, Collins S L, Bond J, et al. Time course of changes in cocaine self-administration behavior in rats during immunization with the cocaine vaccine IPC-1010. *Psychopharmacology*, 2001, 153: 334~340

## The Application of Second-Order Schedule in Drug-Addiction

ZHANG Jing, LI Xin-Wang, MA Lan-Hua

(Department of Psychology, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

**Abstract:** Second-order schedules, which are called second-order schedules of drug self-administration when put into experiments, stress the significance of the conditioned stimuli in the acquiring and keeping of the behavior that takes place in this model. Under the influence of conditioned stimuli, animals press a lever to seek drugs. The results of many studies suggest that nucleus accumbens core, basolateral amygdale and medial prefrontal cortex play an important role in the drug-seeking behavior aroused by conditioned stimuli. The use of second-order schedules makes it possible to predict substance that may result in addiction, which also provides new ideas in preclinical testing of potential treatment strategies for drug addiction.

**Key words:** second-order schedules; drug-addiction; conditioned stimuli; drug seeking