吗啡诱发的强迫性性行为动物模型的建立

徐娜^{1,2,3}, 张月^{1,2}, 白云静¹, 郑希耕^{1*}

1. 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101;

2. 中国科学院大学, 北京 100049;

3. 滨州医学院人文与社会科学学院, 烟台 264003

* 联系人, E-mail: zhengxg@psych.ac.cn

2016-06-08 收稿, 2016-07-18 修回, 2016-07-19 接受, 2017-01-17 网络版发表

摘要 吗啡不仅影响了人与动物的性能力, 而且诱发了一系列冒险性性行为, 增加了HIV等性传播疾病高发的可能性. 本研究建立了一种新的强迫性性行为(compulsive sexual behavior, CSB)动物模型, 即对经过慢性吗啡前处理的雄鼠(有性经验组和无性经验组), 采用奖赏(与发情期雌鼠的性接触)与厌恶刺激(足部电击)配对的条件化范式来测量雄鼠的性动机. 结果表明, 吗啡前处理($330 \text{ mg kg}^{-1} 5 \text{ d}^{-1}$, 腹腔注射)使雄鼠抑制控制功能受损, 即使面对厌恶刺激仍不受控制地进行性奖赏的寻求行为, 从而形成CSB. 并且雄鼠前期性经验在CSB的建立中至关重要. 该模型较好地模拟了人类药物滥用的方式和CSB伴发的负性后果, 有助于进一步研究CSB的神经机制以及临床的治疗方法.

关键词 药物滥用, 吗啡, 强迫性性行为, 抑制控制障碍

众所周知, 药物滥用会影响到大脑中调节动机和自然奖赏的环路, 如性行为、摄食、饮水、攻击和母性行为^[1]. 目前国内外众多研究结果表明, 精神兴奋性物质、阿片肽和酒精等会影响性功能和性唤醒水平^[2], 虽然不同物质会导致不同程度的性行为障碍, 但长期药物滥用者一般都会存在冒险性性行为(risky sexual behavior, RSB), 从而引发性传播性疾病(sex transmitted disease, STD)的高发, 包括HIV的流行^[3-5]. 阿片类药物是我国流行最广的毒品, 据《2015年中国毒品形势报告》(http://www.nncc626.com/2016-02/18/c_128731173.htm, 2016-2-18)显示, 截至2015年底, 全国累计发现、登记吸毒人员234.5万名, 其中滥用阿片类毒品者有98万人, 占41.8%, 在2015年新发现的53.1万名吸毒人员中, 滥用阿片类毒品人员占17.4%.

目前阿片类物质对人类性行为影响的研究主要集中于海洛因滥用, 2014年中国国家药物滥用监测中

心监测数据显示, 海洛因滥用人群艾滋病病毒感染率为3.5%, 是合成毒品滥用人群艾滋病病毒感染率的2.5倍. 阿片类物质如吗啡和海洛因通过与大脑中的内源性阿片肽类受体结合发挥作用, 与其他精神兴奋性物质类似, 海洛因的使用者也自我报告有更多的RSB, 有多个性伙伴或者不使用避孕套, 从而导致STD/HIV的流行. 但存在剂量上的差异, 小剂量的海洛因可能增强人的性欲望和性能力, 而长期使用阿片类物质, 包括美沙酮和丁丙诺啡等合成和半合成的阿片类处方药, 则会降低男性和女性的性欲望、性反应和性高潮, 并且导致勃起和射精障碍, 可能的原因是药物滥用影响到负责动机、决策和情绪的大脑皮层和边缘系统, 因此在低剂量时能够促进性欲望和性能力. 但是大剂量用药或者长期小剂量用药使大脑皮层和边缘系统的功能受损就会导致性欲望和性能力的降低^[6]. 与人类研究不同, 动物实验主要关

引用格式: 徐娜, 张月, 白云静, 等. 吗啡诱发的强迫性性行为动物模型的建立. 科学通报, 2017, 62: 1050–1058

Xu N, Zhang Y, Bai Y J, et al. An animal model of compulsive sexual behavior induced by morphine (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 1050–1058, doi: 10.1360/N972016-00678

注吗啡而不是海洛因对动物性能力的影响。研究表明,急性和慢性吗啡前处理都严重抑制了雄鼠的性行为并且至少持续到吗啡戒断后的第7天^[7]。例如,Andersen等人^[8]的研究发现急性吗啡(5~10 mg/kg)给药降低了可卡因诱发的快波睡眠剥夺雄鼠的生殖器的自发反应。Cicero等人^[9]发现长期使用吗啡的雄鼠导致雌鼠的受孕几率下降,提示长期使用吗啡可能损害了雄鼠的生殖能力。Mitchell和Stewart^[10]让雄鼠接受10 mg/kg的吗啡注射后放入有发情期雌鼠的交配箱中1 h(配对),或者只是单独放入饲养笼内(非配对),结果发现与吗啡配对呈现的交配箱的环境能够提升动物的性唤醒和性动机。Nocjar和Panksepp^[11]采用10 d慢性吗啡注射(10 mg kg⁻¹ d⁻¹)的方式,在戒断两周后,雄鼠仍表现出对发情期雌鼠的偏好。这些结果表明虽然急性或慢性吗啡前处理会抑制雄鼠的性行为和性能力,而随着长期暴露于吗啡以及在吗啡戒断期,动物的性动机或性唤醒水平会逐渐增强,从而增加RSB的可能。

目前不管动物研究还是人类被试研究,在阿片类药物对性行为的影响上主要侧重于对性动机和性能力的研究,虽然这个问题也是需要解决的问题之一,但是药物滥用对性行为最大、最头疼的问题是增加了RSB,包括性冲动控制障碍(sexual impulse control disorders)和强迫性性行为(compulsive sexual behavior, CSB)。然而目前很少有动物实验研究这方面的问题,很大程度上是因为在啮齿类动物中缺少稳定的CSB模型。CSB也被称为性沉溺症或性瘾(sex addiction)、性强迫症(sexual compulsion)及性冲动控制障碍^[12]。Kalichman和Rompa^[13]将其定义为:想要控制自己的性行为发生,但控制不住,尽管意识到该行为会产生不良后果,但仍会继续该行为。Giugliano^[14]参照其他物质成瘾的诊断标准提出CSB的3个主要特征:(1)失去控制;(2)戒断症状;(3)尽管有害仍然继续。下面我们将介绍两个CSB的动物模型,虽然这两个模型使用不同的行为范式,但是本质上它们都是检测已经习得的惩罚性性行为(aversive sexual behavior)的去抑制性。Pfaus和Pinel^[15]曾验证酒精是否会促进抑制控制的易化行为。采用的范式是:当出现一个非发情期的雌鼠时,雄鼠被训练抑制交配行为,同时与发情期的雌鼠保持一个比较低的交配率。然后测试酒精是否能释放对非发情期的雌鼠的抑制性性行为。结果表明,比较低量的酒精就能

显著增加雄鼠对非发情期的雌鼠爬跨和射精的频率。这个模型也可以应用于药物滥用对性行为的易化检测。Frohmader等人^[16]测试Meth (1 mg/kg)给药对雄鼠性行为的影响。采用的是条件性厌恶模型,雄鼠在每一次交配后立即注射能引起胃肠反应的药物氯化锂(LiCl),经过几次条件性强化后,雄鼠的交配行为被抑制。但是如果在获得条件性厌恶行为之前的几个星期进行Meth单次注射,即发现Meth阻碍了抑制性性行为的获取^[17,18],Meth前处理的雄鼠即使在交配行为与负性刺激相匹配的情况下,仍然渴求性行为,这就是所谓的CSB。目前有关CSB动物实验的研究存在以下不足:(1)现有动物研究结果显示不同药物剂量会诱发不同性反应,而大多数研究中都只固定一个药物剂量,并且得到的结果相反。(2)目前有关急性和慢性药物滥用对性动机的研究结果相反,而且在这些研究中,长期用药的动物在测试时并不服用药物,且众多研究表明长期暴露于成瘾药物有可能导致调节自然奖赏(包括性行为)的神经环路的可塑性变化。(3)动物是否有过性经验在药物滥用对性行为的影响中是至关重要^[19]。(4)最关键的一点是在啮齿类动物中缺少稳定的CSB模型,目前每一项研究都采用不同的研究范式,彼此之间没有可比性。本文在总结前期研究不足的基础上,通过对文献的阅读和已有CSB动物模型的借鉴,拟建立一个新的CSB的动物模型,希望不仅是从表面效度还是结构效度上使其都更符合强迫性的本质特征。

1 材料与方法

(i) 实验动物。雄性Sprague-Dawley大鼠共32只,购买于北京维通利华实验动物技术有限公司,初始体重240~260 g,在50 cm×22.5 cm×30 cm的不锈钢鼠笼中群笼饲养,4只/笼,自由进水、进食。光周期为20:00~08:00,昼夜颠倒,实验室温度控制在20~24℃,相对湿度为40%~60%。适应性饲养7 d,期间每天对大鼠轻柔抚摸使其适应主试人员的操作,以排除非特异性应激因素。雌性Sprague-Dawley大鼠12只,购买于北京维通利华实验动物技术有限公司,初始体重210~230 g。饲养环境同雄鼠,雌鼠适应性饲养3 d后进行卵巢切除术,并给予2周恢复。实验得到中国科学院心理研究所的支持。实验设计和程序遵循实验动物保护使用国际健康指南。实验遵循动物保护、动物福利和伦理原则,符合国家实验动物福利

伦理的相关规定。

(ii) 主要实验设备及试剂. 实验仪器: 强迫性性行为测试箱(实验室自制), 如图1所示: 测试箱(120 cm×50 cm×60 cm)一端靠壁放一个刺激箱(stimulus-cage), 刺激箱(15 cm×25 cm×25 cm)正对着雄鼠的一面为铁丝网(铁丝直径为1 mm, 网孔的大小为10 mm×10 mm), 发情雌鼠被放在刺激箱中, 雄鼠可以看见亦可闻嗅(sniff)刺激箱中雌鼠或雄鼠的气味, 但无法进行交配. 整个箱子被中间的不锈钢电击杆分成3个区域, 放刺激箱一侧稍微大一些(45 cm×50 cm×60 cm), 雄鼠一侧略小(35 cm×50 cm×60 cm), 中间部分包括28个电击杆, 长度为40 cm, 以确保雄鼠不能跳过电击区, 从而每只都能接受电击, 电击杆连接一个全数字多功能电刺激器(中国北京天鸣宏远科技发展有限公司)发射电击。

实验试剂: 盐酸吗啡: 粉剂, Morphine Hydrochloride, 青海制药厂有限公司, 1 g/瓶; 戊巴比妥钠: 粉剂, Sodium Pentobarbital, sigma, 1%; 雌二醇: (粉剂, β -Estradiol 3-benzoate, 200 mg/瓶, Sigma), 溶解于花生油, 浓度为 0.125 μ g/ μ L; 孕酮(粉剂, Progesterone, 5g/瓶, ALDRICH), 溶解于花生油, 浓度为5 μ g/ μ L。

2 实验流程及操作

2.1 实验流程

雄鼠适应性饲养7 d后, 进行筛选, 筛选指标为能够3次完成射精的雄鼠进入后续实验流程, 否则剔除. 将筛选合格的雄鼠进行随机分组, 分为吗啡与盐水前处理组, 分别进行连续5 d的吗啡与盐水注射,

吗啡戒断第4天, 动物开始适应行为箱, 适应3 d, 戒断第7天, 进行CSB行为测试. 具体流程见图2。

2.2 实验操作

(1) 雌鼠卵巢切除: 用戊巴比妥钠(55 mg/kg)麻醉后, 雌鼠俯卧位, 腰背部皮肤去毛, 用碘伏消毒, 在肋下约1 cm处做一正中纵行切口, 长约2 cm, 先将皮肤向左侧拉开, 用止血钳钝性分离皮下筋膜, 暴露腰肌, 手术剪剪开肌层(切口1 cm)即进入腹腔, 可见脂肪组织, 用弯镊将脂肪组织轻轻拖出, 可看到在脂肪组织中包裹有一暗棕色、大小约0.5 cm×0.4 cm×0.3 cm、表面有不规则结节的卵巢. 用止血钳夹起卵巢, 结扎并切除, 将脂肪组织塞回腹腔, 探查无出血后分别缝合肌层和皮肤. 再以同样步骤切除另一侧卵巢. 手术后给大鼠连续3 d肌肉注射20万单位的青霉素钠以防感染. 雌鼠术后至少恢复两周方可作为工具鼠进行性行为筛选。

(2) 人工诱导雌鼠发情: 在筛选和行为测试前48和4 h分别给雌鼠皮下注射雌二醇(estradiol benzoate, 25 μ g)和孕酮(progesterone, 1 mg)人工诱导雌鼠发情^[20]。

(3) 筛选雄鼠: 所有性行为筛选都在动物夜周期进行. 筛选时, 将一只雄鼠放在筛选箱(60 cm×50 cm×40 cm)中适应5 min后放入一只处于发情期的雌鼠, 然后观察雄鼠和雌鼠的交配行为. 筛选指标在崔采莲研究组^[21]的基础上延长30 min, 即雄鼠完成第一次射精时结束筛选或者雄鼠在15 min内没有插入(intromission)、60 min内没有射精(ejaculation)也结束本次交配过程. 雄鼠只有完成3次射精才能进入后续

图1 大鼠CSB测试箱示意图

Figure 1 The apparatus for the CSB testing in male rats

图2 (网络版彩色) CSB实验流程图

Figure 2 (Color online) Timeline of the CSB testing

实验,目的是保证正式实验的雄鼠性功能和性动机均正常且没有差异。

(4) 吗啡、盐水前处理: 采取药物剂量递增给药模式,连续腹腔注射吗啡5 d,一天2次,给药间隔为6 h。吗啡组给药剂量依次为: 10, 20; 20, 40; 40, 40; 40, 40; 40, 40 mg/kg, 共330 mg kg⁻¹ 只⁻¹。盐水组动物则每天注射等量盐水。根据文献报道,该剂量吗啡前处理能够诱发持续性的药物依赖和成瘾状态^[22],并能诱发细胞内阿片受体和G蛋白的改变^[23]。

(5) CSB测试: 测试开始前,刺激箱里不放雌鼠,将雄鼠放入测试箱自由活动10 min之后,在刺激箱里放入发情雌鼠,并且在刺激箱底板撒上发情雌鼠用过的垫料(soiled bedding,提前收集5 d雌鼠发情时的垫料并放在冰箱-20℃中保存)^[24],允许雄鼠自由活动接进刺激箱5 min,然后测试正式开始。将雄鼠放在测试箱一端(远离刺激箱一侧),电击杆保持通电,雄鼠受到电击并通过电击杆后,允许其在刺激箱一侧停留15~20 s,然后将其放回原处,此为一个试次,每个试次时间为5 min,如果雄鼠在5 min内没有通过电击杆,则测试停止。动物每通过一个试次,电流增加一档,电流累进方式为: 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.4, 1.8 mA。即每通过3个试次变化一下增加电流的比例,目的是为了减少雄鼠接受电击的次数^[25],同

时为了防止对动物造成伤害,最大电流不超过2 mA。每只雄鼠测试结束后彻底清洗旷场和刺激箱,用0.1%冰醋酸擦洗去除残留气味。记录指标为动物最后通过时的最大电流值。

(6) 电击敏感性测试: 行为结束后3 d进行该测试,共15 min,动物进入电击箱后先适应5 min,然后开始进入电击程序,首次电击量为0.05 mA,此后每次增加0.05 mA,电击持续时间为1 s,两次电击的间隔为30 s,最大电击量为1 mA。在电击同时通过录像观察动物的退缩(flinch)、跳跃(jump)和出声(vocalization)反应,并记录上述反应发生时的最小电击量,以此作为电击敏感性指标。

2.3 统计方法

大鼠最终通过的电流值用独立样本 t 检验进行分析;大鼠通过电击杆的潜伏期采用重复测量方差分析,以“电流”作为组内因素,“前处理”作为组间因素;若交互作用显著,则进行简单效应分析。电击敏感性测量中的3个指标,采用独立样本 t 检验。所有数据均通过SPSS 17.0统计软件完成,统计差异显著性定为 $P<0.05$ 。

3 结果

(i) 实验一: 有性经验雄鼠的CSB行为测试。SD大鼠19只,盐水组9只,吗啡组10只,均完成3次射精通过筛选,实验流程如图2所示,测试结果见图3。图3(a)为两组动物最终通过的最大电流值的 t 检验结果,本次实验中盐水组动物通过的最高电流值为0.6 mA,吗啡组动物通过的最高电流值为1.4 mA,吗啡组动物显著高于盐水组动物($t=-2.240$, $P<0.05$),

图3 有性经验雄鼠的CSB行为测试结果。(a) 盐水组与吗啡组动物通过最大电流值;(b) 盐水组与吗啡组动物通过不同电流强度的电击杆的潜伏期。结果均表述为mean±SEM, *表示 $P<0.05$

Figure 3 The results of CSB in sexually experienced rats. (a) The maximal shock intensity endured by crossing rats; (b) the latency of the electric shock. Data are shown as mean ± SEM. * $P<0.05$

提示吗啡前处理的动物为了获得与雌鼠接近的机会而愿意付出更大的努力, 拥有更强的性动机. 图3(b)为两组动物通过电击杆的潜伏期重复测量方差分析结果, “电流”($F_{6,102}=45.217, P<0.01$)主效应显著, 不管吗啡组还是盐水组动物均是随着电流水平的增高而潜伏期增加, 说明电击强度越强, 动物通过的一个试次所需时间越长; “前处理”($F_{1,17}=7.420, P<0.01$)主效应显著, 吗啡前处理的动物跨越电击杆的潜伏期显著低于盐水组, 也进一步说明吗啡性动机更强. 电流 $\times$ 前处理交互作用不显著($F_{6,102}=1.212, P>0.05$).

(ii) 实验二: 无性经验雄鼠的CSB行为测试. 没有性经验的SD大鼠13只, 盐水组6只, 吗啡组7只, 在适应性饲养7 d让动物充分适应昼夜颠倒的环境后, 开始吗啡、盐水前处理, 后续流程同实验一, 测试结果如图4所示. 吗啡组动物通过的最高电流值与盐水组无显著性差异(图4(a), $t=-0.263, P>0.05$), 说明对于无性经验的大鼠来说, 吗啡前处理并不影响其性动机. 用重复测量方差分析统计两组动物通过电击杆的潜伏期(图4(b)), 结果显示“电流”($F_{6,66}=39.683, P<0.01$)主效应显著, 与实验一结果一致, 说明随着电流强度增加, 两组动物潜伏期都延长; “前处理”($F_{1,11}=0.028, P>0.05$)主效应不显著, 即吗啡前处理对动物跨越电击杆的潜伏期没有影响; 电流 $\times$ 前处理交互作用不显著($F_{6,66}=0.566, P>0.05$).

(iii) 实验三: 电击敏感性测试. 用独立样本 t 检验对盐水组和吗啡组动物的电击敏感性结果(图5)进行分析发现, 吗啡前处理并未影响动物对电击的敏感性, 在退缩($t=-0.386, P>0.05$)、跳跃($t=0.844, P>0.05$)、出声($t=-0.194, P>0.05$) 3个指标上, 两组动

物均无显著性差异.

4 讨论

课题组前期研究表明, 药物戒断不同时程诱发的行为反应和神经机制存在差异, 认为长程戒断时个体对奖赏的敏感性和渴求(craving)更强. 而在短程戒断期, 快感缺失样症状与对高奖赏价值的奖赏物的渴求并存. 也就是说, 尽管短程戒断的动物在累进比率程序(progressive ratio schedule, PR schedule)下分别诱发对2.5%, 4%, 15%, 30%, 40%糖水的消耗性和动机性快感缺失样症状, 但在PR程序下却表现出对60%糖水反应增强; 同时短程戒断的动物表现为射精频率降低, 射精后不应期、射精潜伏期、插入频率增加的性消耗快感缺失样症状, 但在冒险性性奖赏行为测试中却表现出对性刺激反应增强^[26]. 这说明高动机、高冒险性行为即强迫性样行为只有在面对高诱因价值的奖赏(如高浓度糖水、性刺激)时才会表现出来, 这正是药物滥用会导致神经性暴食症和CSB的原因, 同时也可能是药物复吸的心理机制. 课题组前期建立的冒险性性行为模型是在发情期雌鼠和雄鼠之间设置钉板障碍, 通过调节钉板的高度和大头针的密集度增加难度来作为雄鼠性动机的评定指标. 但在实际操作中由于钉板的尖锐程度和雄鼠的弹跳能力的差异而加大了实验的误差, 因此在前期实验的基础上建立了本研究中的CSB模型.

众多研究已经表明药物滥用会影响性动机、性唤醒和性能力并且导致CSB的增加, 目前人与动物的研究结果不一致, 主要原因是动物研究中有关冒险性性行为的研究较少并且没有一个标准的CSB范式.

图4 无性经验雄鼠的CSB行为测试结果. (a) 盐水组与吗啡组动物通过最大电流值; (b) 盐水组与吗啡组动物通过不同电流强度的电击杆的潜伏期. 结果均表述为 $\text{mean} \pm \text{SEM}$

Figure 4 The results of CSB in sexually naïve rats. (a) The maximal shock intensity endured by crossing rats; (b) the latency of the electric shock. Data are shown as $\text{mean} \pm \text{SEM}$

图5 盐水组与吗啡组的电击敏感性测试结果,结果均表述为mean±SEM

Figure 5 The Flinch-Jump test of saline and morphine pretreated groups. Data are shown as mean ±SEM

另一方面人与动物的行为又有着本质的区别,所以在不同物种间建立起来的行为不能直接与人类复杂行为进行比较.虽然本研究建立的CSB模型也不能准确解释人类行为,但力争使其更加符合人类被试的CSB的行为特征.因此本研究建立的CSB模型主要聚焦于以下3点.

(1) 用药剂量: 药物滥用主要影响到负责动机、决策和情绪的大脑皮层和边缘系统,因此很多药物在低剂量时能够促进性欲和性能力.但是大剂量用药或者长期小剂量用药使大脑皮层和边缘系统的功能受损就会导致性欲和性能力的降低.采用吗啡长期递增的给药方式,用以模拟人类的小剂量的可控性用药到大剂量的强迫性用药模式,从而希望动物研究的结果能更好地迁移到人类被试.

(2) 强迫性行为的本质特征是不计负性后果的坚持执行特定行为,本研究中雄鼠在100%概率遭受电击(负性后果)的条件下仍然坚持接近发情期雌鼠,符合强迫性的特征.在此范式中,采用逐渐递增的电击作为惩罚,一方面是避免多次电击降低动物的电击敏感性,另一方面也能通过累加电流的方式更清晰地反映动物的内在动机.

(3) 探讨动物前期性经验是否对CSB产生影响.通过实验一和实验二可知,有性经验的雄鼠经过吗啡前处理后更容易诱发CSB,并且表现出对发情期雌鼠更强的性动机(图3).而没有性经验的雄鼠虽然也经历了5 d的吗啡前处理,但并没有出现CSB行为,对发情期雌鼠的性动机与盐水前处理动物也没有显著差异(图4).这说明前期性经验对于吗啡诱发的CSB的形成至关重要.这与Pitchers(2010)等人^[27]的研究结果一致,他们的研究表明有性经验的雄鼠只

需使用低剂量的苯丙胺(0.5或者1 mg/kg)就可以诱发比较明显的CPP,并且显著增加NAc神经元的树突和树突棘数量,而这种剂量不能让无性经验的雄鼠形成CPP,这说明性经验可以增强苯丙胺的奖赏价值并有可能导致中脑边缘系统的神经可塑性的改变.比较有意思的是,这种药物奖赏价值的增加是依赖于一段时间的禁欲,因为在交配后第一天测试动物的CPP水平,两组动物之间没有显著差异,直到禁欲10 d后才有显著性差异,提示动物性行为可能导致了中脑边缘系统的改变,使之反过来影响精神兴奋性物质的奖赏价值.与之相反的,也有研究认为雄鼠对发情期雌鼠或者它的味道的偏爱独立于前期性经验的^[28,29],他们认为这种对于生存至关重要的行为是可以产生内在奖赏,不需要必须有前期性经验,但在本文建立的CSB模型中雄鼠的性经验是必须的.

大量文献表明个体对药物或者自然奖赏物的易感水平与对负性刺激的敏感性成反比^[30,31].因此认为吗啡前处理的动物与对照组动物抗惩罚性水平不同,可能原因是成瘾药物提高了药物易感组的动机敏感化特质,同时降低了对负性刺激的敏感性^[32].而且临床研究也已证实了两者之间确实存在一定关系.如Vogel-Sprott等人^[33]发现相对于非酗酒者,酗酒者对电刺激更不敏感;Duffy等人^[34]发现酗酒者和他们的子女对于苦味剂丙硫氧嘧啶敏感度低于比不酗酒者.本研究中吗啡组动物是否因对电击不敏感才表现出强迫性?为了排除吗啡戒断对动物电击敏感性的影响,在行为结束后3 d进行电击敏感性测试.结果如图5所示,在本研究中吗啡前处理并不影响动物对电击的敏感性,说明吗啡诱发的CSB并不是因为吗啡组动物对电击不敏感造成的.

目前关于CSB的研究主要以健康人群对于性相关线索的识别为研究范式,发现当性相关线索出现时下丘脑、丘脑、杏仁核、前扣带回、前岛叶、边缘下皮层、梭状回、中央前回、顶叶皮层和中间枕叶皮层脑区都有激活,这些脑区与情绪唤醒、注意特别是空间视觉的注意功能以及动机有关^[35,36].有关CSB患者的神经生理学研究较少,在一项磁共振弥散张力成像技术(DTI)的研究中,8名非性欲倒错的CSB被试与8名健康被试的比较发现,CSB被试前额叶脑区表现出较低水平的弥散,虽然当与性相关的线索出现时,CSB被试的前扣带回、伏隔核和杏仁核都明显激活,但DTI成像数据与冲动控制障碍之间并没有一

致性结果^[37]. Davis等人^[38]的研究表明内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)受损并不影响大鼠的性能力,只是阻断了与性相匹配的负性条件化信息的获取,从而导致mPFC受损的动物不管负性刺激(LiCl)的存在仍然选择交配行为,因此认为mPFC功能障碍与RSB或CSB有关. mPFC被认为是抑制控制的重要结构,它参与注意、计划和搜集相关信息,对信息进行处理和整合,判断和决策等过程,并在此基

础上向特定脑区发送信息,同时抑制向任务无关脑区的信息发放.大量研究证实药物依赖个体抑制控制功能受损.长期使用可卡因、甲基苯丙胺、尼古丁、酒精、大麻和阿片类物质的个体都不同程度地表现出执行和抑制功能减弱.且临床上药物滥用与CSB有很高的共病率,达40%~60%^[39~41],因此对参与药物滥用诱发的CSB行为的各脑区功能的研究是下一步的任务.

参考文献

- 1 Anselme P. The effect of exposure to drugs on the processing of natural rewards. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33: 314–335
- 2 Paredes R G. Opioids and sexual reward. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 121: 124–131
- 3 Raj A, Saitz R, Cheng D M, et al. Associations between alcohol, heroin, and cocaine use and high risk sexual behaviors among detoxification patients. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2007, 33: 169–178
- 4 Rawson R A, Washton A, Domier C P, et al. Drugs and sexual effects: Role of drug type and gender. *J Subst Abuse Treat*, 2002, 22: 103–108
- 5 Sanchez J, Comerford M, Chitwood D D, et al. High risk sexual behaviours among heroin sniffers who have no history of injection drug use: Implications for HIV risk reduction. *AIDS Care*, 2002, 14: 391–398
- 6 Miller N S, Gold M S. The human sexual response and alcohol and drugs. *J Subst Abuse Treat*, 1988, 5: 171–177
- 7 Cui G H, Ren X W, Wu L Z, et al. Electroacupuncture facilitates recovery of male sexual behavior in morphine withdrawal rats. *Neurochem Res*, 2004, 29: 397–401
- 8 Andersen M L, Frussa-Filho R, Tufik S. Effects of morphine or naloxone on cocaine-induced genital reflexes in paradoxical sleep-deprived rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 79: 515–521
- 9 Cicero T J, Davis L A, LaRegina M C, et al. Chronic opiate exposure in the male rat adversely affects fertility. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 72: 157–163
- 10 Mitchell J B, Stewart J. Facilitation of sexual behaviors in the male rat associated with intra-VTA injections of opiates. *Pharmacol Biochem Behav*, 1990, 35: 643–650
- 11 Nocjar C, Panksepp J. Chronic intermittent amphetamine pretreatment enhances future appetitive behavior for drug- and natural-reward: interaction with environmental variables. *Behav Brain Res*, 2002, 128: 189–203
- 12 Tao L. Compulsive sexual behavior (in Chinese). *Chin J Human Sexual*, 2001, 10: 12–14 [陶林. 强迫性性行为. *中国性科学*, 2001, 10: 12–14]
- 13 Kalichman S C, Rompa D. The sexual compulsivity scale: Further development and use with HIV positive persons. *J Personal Asse*, 2001, 76: 379–395
- 14 Giugliano J R. Sexual addiction: Diagnostic problems. *Int J Mental Health Add*, 2009, 7: 283–294
- 15 Pfaus J G, Pinel J P J. Alcohol inhibits and disinhibits sexual behavior in the male rat. *Psychobiology*, 1989, 12: 195–201
- 16 Frohmader K, Bateman K, Lehman M, et al. Taking the risk: Effects of methamphetamine on sexual behavior in male rats. *Soc Neurosci Abstract*, 2008, 358: 5
- 17 Frohmader K S, Bateman K L, Lehman M N, et al. Effects of methamphetamine on sexual performance and compulsive sex behavior in male rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, 212: 93–104
- 18 Agmo A. Copulation-contingent aversive conditioning and sexual incentive motivation in male rats: Evidence for a two-stage process of sexual behavior. *Physiol Behav*, 2002, 77: 425–435
- 19 Frohmader K S, Pitchers K K, Balfour M E, et al. Mixing pleasures: Review of the effects of drugs on sex behavior in humans and animal models. *Hormones Behavior*, 2010, 58: 149–162
- 20 Bai Y J, Li Y Y, Lv Y D, et al. Complex motivated behaviors for natural rewards following a binge-like regimen of morphine administration: Mixed phenotypes of anhedonia and craving after short-term withdrawal. *Frontiers Behav Neurosci*, 2014, 8: 1–14
- 21 Yu P, Xia W, Cui C L, et al. Effects of electrolytic lesions of the NAc core or shell on morphine induced reward and sexual ability in rats (in Chinese). *Chin J Drug Depend*, 2007, 16: 341–346 [余鹏, 夏伟, 崔彩莲, 等. 电损毁伏核核部或壳部对大鼠吗啡奖赏效应及其性功能的影响. *中国药物依赖性杂志*, 2007, 16: 341–346]

- 22 Nestler E J, Aghajanian G K. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 1997, 278: 58–63
- 23 Fábíán G, Bozó B, Szikszay M, et al. Chronic morphine-induced changes in mu-opioid receptors and G proteins of different subcellular loci in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302: 774–780
- 24 Martinez-Hernandez J E, Martinez-Garcia Lanuza F. Lesions of the dopaminergic innervation of the nucleus accumbens medial shell delay the generation of preference for sucrose, but not of sexual pheromones. *Behav Brain Res*, 2012, 226: 538–547
- 25 Barnea-Ygael N, Yadid G, Yaka R, et al. Cue-induced reinstatement of cocaine seeking in the rat “conflict model”: Effect of prolonged home-cage confinement. *Psychopharmacology*, 2012, 219: 875–883
- 26 Li Y Y. Multi-dimensional expressions of motivation for natural rewards after a binge-like morphine administration regimen: Anhedonia vs. incentive sensitization (in Chinese). Doctor Dissertation. Beijing: Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, 2014 [李滢滢. 大剂量吗啡戒断不同时程大鼠自然奖赏的动机改变研究. 博士学位论文. 北京: 中国科学院心理研究所, 2014]
- 27 Pitchers K K, Balfour M E, Lehman M N, et al. Neuroplasticity in the mesolimbic system induced by natural reward and subsequent reward abstinence. *Biol Psychiatry*, 2010, 67: 872–879
- 28 Agmo A. Unconditioned sexual incentive motivation in the male Norway rat (*Rattus norvegicus*). *J Comp Psychol*, 2003, 117: 3–14
- 29 Portillo W, Paredes R G. Sexual incentive motivation, olfactory preference, and activation of the vomeronasal projection pathway by sexually relevant cues in non-copulating and naive male rats. *Horm Behav*, 2004, 46: 330–340
- 30 Carroll M E, Anker J J, Perry J L. Modeling risk factors for nicotine and other drug abuse in the preclinical laboratory. *Drug Alcohol Depend*, 2009, 104: S70–S78
- 31 Kosten T A, Ambrosio E. HPA axis function and drug addictive behaviors: Insights from studies with Lewis and Fischer 344 inbred rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2002, 27: 35–69
- 32 Holtz N A, Anker J J, Regier P S, et al. Cocaine self-administration punished by i.v. histamine in rat models of high and low drug abuse vulnerability: Effects of saccharin preference, impulsivity, and sex. *Physiol Behav*, 2013, 122: 32–38
- 33 Vogel-Sprott M D, Banks R K. The effect of delayed punishment on an immediately rewarded response in alcoholics and nonalcoholics. *Behav Res Ther*, 1965, 3: 69–73
- 34 Duffy V B, Peterson J M, Bartoshuk L M. Associations between taste genetics, oral sensation and alcohol intake. *Physiol Behav*, 2004, 82: 435–45
- 35 Kuhn S, Gallinat J. A quantitative meta-analysis on cue-induced male sexual arousal. *J Sex Med*, 2011, 8: 2269–2275
- 36 Paul T, Schiffer B, Zwarg T, et al. Brain response to visual sexual stimuli in heterosexual and homosexual males. *Hum Brain Mapp*, 2008, 29: 726–735
- 37 Miner M H, Raymond N, Mueller B A, et al. Preliminary investigation of the impulsive and neuroanatomical characteristics of compulsive sexual behavior. *Psychiatry Res*, 2009, 174: 146–151
- 38 Davis J F, Loos M, Di Sebastiano A R, et al. Lesions of the medial prefrontal cortex cause maladaptive sexual behavior in male rats. *Biol Psychiatry*, 2010, 67: 1199–1204
- 39 Sussman S, Lisha N, Griffiths M. Prevalence of the addictions: A problem of the majority or the minority? *Eval Health Profes*, 2011, 34: 3–56
- 40 Washton A M. Cocaine may trigger sexual compulsivity. *US J Drug Alcohol Depend*, 1989, 13: 8
- 41 Wright P J. A hierarchical linear modeling assessment of dual-addiction status and change in sexual compulsivity over time. *Psychol Rep*, 2010, 107: 236–244

Summary for “吗啡诱发的强迫性性行为动物模型的建立”

An animal model of compulsive sexual behavior induced by morphine

XU Na^{1,2,3}, ZHANG Yue^{1,2}, BAI YunJing¹ & ZHENG XiGeng^{1*}¹ Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;³ Department of Humanities and Social Sciences, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

* Corresponding author, E-mail: zhengxg@psych.ac.cn

It is well recognized that psychoactive drugs impact sexual function, performance, and arousal. Chronic use of drugs in general leads to compulsive sexual behavior (CSB) in substance abusers and causes high rates of sexually transmitted diseases, including HIV, although different drugs are associated with variable degrees of sexual risk behavior. Existing research has consistently demonstrated high rates of cooccurrence between CSBs and substance use disorders, with comorbidity rates ranging from 40% to 60%. Morphine is one of the most abusive illicit drugs in the world. Similar to effects of psychostimulants, morphine abuse is commonly associated with loss of sexual inhibition and subsequent compulsive sexual behavior, including heightened sexual desire, numerous sexual partners, and lack of protection. Previous research has focused almost exclusively on the effects of drugs of abuse on sexual motivation and performance. Although such effects are indeed reported in humans as well, the human studies have indicated that one of the largest and most problematic effects of drugs on sex behavior is the increase in risk-taking behaviors related to sexual activity. Yet, few animal studies have attempted to investigate this phenomenon, in part probably due to a lack of an established paradigm to study CSB in rodents. This study aims to develop an animal model of CSB in morphine pretreated (total 330 mg/kg; i.p. 5 d) male rats by a sexual aversion conditioning paradigm, in which increasing intensity foot-shock is paired with sexual contact to assess the compulsive motivation. Following 7 d morphine withdrawal, a sexually receptive female rat is placed in the stimuluscage, the male rat can contact with the female rat by going through an electric rods. The current value of the electric rods was increased after each trial according to the following: 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.4, 1.8 mA. To avoid foot damage, the cut-off of 2 mA was introduced. The results show that morphine pretreated group expresses a persistent preference toward the sexually receptive female despite the foot-shock, as indicated by a significant increase in the current value compared to saline pretreated group. Moreover, the compulsive motivation to approach a sexually receptive female rat is no difference between saline pretreated rats and morphine pretreated but sexually naïve rats, thereby suggesting that sexual experience in male rats is a critical influence factor for CSB. We think the model has a higher face and predictive validity compared to previous models and the model will help further examine the neurobiological underpinnings of CSB as well as providing a tool to study the influence factors on CSB in detail.

substance use disorders, morphine, compulsive sexual behavior, inhibitory control disorders

doi: 10.1360/N972016-00678