

引文格式:

蒋辰宇, 许云龙, 柳昱彤, 等. 大鼠毛发再生与药物成瘾易感性的相关性分析 [J]. 集成技术, 2022, 11(5): 23-33.

Jiang CY, Xu YL, Liu YT, et al. Correlation between hair regrowth and drug addiction susceptibility in rats [J]. Journal of Integration Technology, 2022, 11(5): 23-33.

大鼠毛发再生与药物成瘾易感性的相关性分析

蒋辰宇^{1,2,3} 许云龙^{1,2,3} 柳昱彤^{1,2,3} 徐 薇^{1,2,3} 朱英杰^{1,2,3*}

¹(中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055)

²(中国科学院大学 北京 100049)

³(深圳市药物成瘾重点实验室 深圳 518055)

摘 要 药物成瘾是一种顽固的慢性神经精神疾病, 会引发一系列严重的社会问题。在不同个体间, 药物成瘾易感性存在差异。成瘾易感性研究对药物成瘾的神经机制研究和评估、预测个体成瘾风险具有重要意义。针对 Sprague-Dawley 大鼠毛发再生能力差异和药物成瘾易感性, 该文进行了 Pearson 相关分析, 采用灰度分析法观察毛发再生差异, 进行条件性位置偏好实验和大鼠自给药实验, 评估大鼠成瘾易感性。实验结果表明: 毛发再生能力与大鼠成瘾易感性呈负相关, 即毛发再生能力较强的大鼠对吗啡条件性位置偏好显著降低, 甲基苯丙胺自给药次数相对较低。此外, 毛发再生能力对大鼠运动能力和焦虑水平无影响。该文的研究结果有助于评估、预测药物成瘾风险, 进一步探讨其神经机制。

关键词 大鼠; 药物成瘾; 毛发; 个体易感性

中图分类号 Q 189 文献标志码 A doi: 10.12146/j.issn.2095-3135.20220217001

Correlation Between Hair Regrowth and Drug Addiction Susceptibility in Rats

JIANG Chenyu^{1,2,3} XU Yunlong^{1,2,3} LIU Yutong^{1,2,3} XU Wei^{1,2,3} ZHU Yingjie^{1,2,3*}

¹(Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

²(University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

³(Shenzhen Key Laboratory of Drug Addiction, Shenzhen 518055, China)

*Corresponding Author: yj.zhu1@siat.ac.cn

Abstract Drug addiction is an intractable chronic neuropsychiatric disorder that raises serious social problems. The study of individual susceptibility in drug addiction may contribute to our understanding of

收稿日期: 2022-02-17 修回日期: 2022-02-27

基金项目: 深圳市杰出青年基础研究项目(RCJC20200714114556103); 深圳市药物成瘾重点实验室项目(ZDSYS20190902093610675); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2021A1515010729)

作者简介: 蒋辰宇, 硕士研究生, 研究方向为药物成瘾的神经环路机制; 许云龙, 博士研究生, 研究方向为药物成瘾的神经环路机制; 柳昱彤, 博士, 助理研究员, 研究方向为药物成瘾的神经环路机制; 徐薇, 博士, 副研究员, 研究方向为药物成瘾的神经环路机制; 朱英杰(通讯作者), 博士, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为药物成瘾的神经环路机制, E-mail: yj.zhu1@siat.ac.cn。

neurobiological mechanism underlying addiction and making risk assessment of individual vulnerability. Use the gray-scale analysis evaluate the hair regrowth ability, and assess the addiction susceptibility with conditioned place preference and intravenous self-administration paradigm in rats. The results revealed a significant negative correlation between addiction susceptibility and hair regrowth ability. The rats with fast hair regrowth ability exhibited less CPP score and reduced drug-seeking behavior in the methamphetamine self-administration model. The open field test showed no differences in the locomotor activity and anxiety level between the two groups. The findings may be helpful for predicting drug addiction risk and further exploring the neurobiological mechanisms of addiction susceptibility based on this phenotypic difference.

Keywords rat; drug addiction; hair; individual susceptibility

Funding This work is supported by Shenzhen Science Fund for Distinguished Young Scholars (RCJC20200714114556103); Shenzhen Key Laboratory of Drug Addiction (ZDSYS20190902093601675) and Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2021A1515010729)

Ethical Statement The study was approved by the Scientific Research Ethics Committee of the Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences (ID number: SIAT-IACUC-210811-NS-DXF-A2036)

1 引 言

药物成瘾是一种慢性神经精神疾病，其主要症状为过度渴求摄入精神类药物，以寻求欣快或缓解痛苦，进而诱发认知、记忆和情绪的根本变化。药物成瘾的核心临床症状为药物戒断与药物渴求的长期复发性循环，成瘾患者尽管了解使用药物产生的不良后果，但依旧无法控制自身的药物使用。随着药物成瘾病程延续，使用药物带来的快感减少，导致患者对精神药物的需求上升，进而加重了药物使用者的药物依赖^[1]。以吗啡为代表的阿片类药物成瘾和以甲基苯丙胺为代表的合成毒品成瘾，是当前控制药物成瘾所面临的主要问题^[2-3]。

影响药物成瘾易感性的因素包括多个方面。首先是遗传因素，通过对人类群体基因组水平的荟萃分析研究，相关研究者发现药物成瘾相关的基因多态性有成百上千种，除直接编码执行功能的蛋白质相关基因外，基于表观遗传学水平的基因修饰变化^[4]以及调节基因的多态性，也会影响

个体药物成瘾的易感性^[5]。受其影响，许多重要的神经递质系统的活动变化，如内源性大麻素系统活动水平上升^[6]、内源性催产素系统递质释放减少^[7]以及神经内分泌系统如 HPA 轴的过度激活等因素^[8]，都会提高药物成瘾易感性。其次，环境因素和心理因素对药物成瘾易感性有较大影响^[9]。相关学者通过对双生子进行调查^[10-11]发现，当双生子处于如战场、娱乐性场所等易于社群共享药物的环境中，其中一方成瘾药物使用风险更高。在家庭教育中，父母对青少年时期人群教育管理的严格程度和成瘾药物使用风险呈负相关^[12]。此外，性别差异也是影响药物成瘾易感性的重要因素^[13]，在人类研究和临床调查中发现，女性比男性更容易药物成瘾，且雌激素水平与成瘾风险成正比^[14-15]。在大鼠的相关研究中发现，切除卵巢或注射雌激素受体拮抗剂的大鼠，对可卡因和海洛因的自给药水平会降低，而切除卵巢后再外源注射雌激素的大鼠，自给药水平和对照组大鼠相同^[16-17]。

毛发生长的过程包括生发期、退化期和休止

期, 其动态生长循环与 Wnt- β -Catenin 信号通路、脑源性神经营养因子、Sonic Hedgehog 等多个信号通路密切相关^[18-19], 因此, 会受到如营养、免疫、激素等因素的影响^[20]。直接影响毛发生长的因素是个体摄入营养的差异, 各类维生素和矿物质的摄入不足和过量, 都会影响毛发的生长。如维生素 A 和 Si 元素的过量摄入会导致脱发^[21], 且统计分析表明大量脱发患者也存在维生素 D 缺乏现象^[22]。此外, 免疫系统可以直接调控毛发的生长过程, 与白细胞介素 1 分泌直接相关的 *GasderminA3*, 对促进毛发进入新一轮生长周期非常关键^[23], 当身体处于长期炎症或免疫失调时, 免疫系统会直接攻击毛囊, 导致脱发和毛发生长缓慢^[24-25]。人体内各类激素对毛发生长也会产生重要影响, 如性激素、褪黑素、皮质醇等^[26]。有研究表明, 皮质醇的水平与毛发生长有着密切联系, 较高水平的皮质醇会降低毛囊功能相关物质的合成(如透明质酸和蛋白聚糖)水平, 导致毛发生长减缓和脱发^[27], 而较低水平的皮质醇则能够降低上述物质的降解速度, 促进毛发生长。

皮质醇在药物成瘾中的作用逐渐受到关注, 灵长类动物的下丘脑-垂体-肾上腺轴兴奋性上升可以直接提高皮质醇水平^[28-29], 且这种兴奋性可以长期维持, 进而促进个体皮质醇保持在较高的水平^[30]。在动物研究中, 皮质醇水平的上升可以直接促进大鼠的苯丙胺自给药水平^[31-32]以及灵长类动物的过度酒精摄入^[33]。而在人类研究中发现, HPA 轴兴奋性与成瘾患者对精神药物的需求和复吸欲望呈现正相关^[34], 急性的皮质醇给药可以使可卡因依赖患者产生强烈的药物渴求^[35]。皮质醇能够在外周组织内积累, 影响外周组织细胞的生命周期^[36]。有研究发现, 皮质醇可以在毛发中积累^[37], 进而诱导毛发休止期延长, 导致毛发再生缓慢, 产生斑秃、毛发稀疏等现象, 这一结论在啮齿动物^[38]和人类的研究^[39-41]中均得到了验证。该现象反映出毛发再生可能与皮质醇水平相关,

也进一步反映出个体对成瘾药物的易感性差异。

本研究通过观察修剪毛发后大鼠毛发再生的过程, 以毛发再生的结果作为分类指标, 利用经典的条件性位置偏好行为模型(Conditional Place Preference, CPP)和动物自主给药行为模型(Self-Administration, SA), 对毛发再生差异是否与大鼠对成瘾药物的易感性有关进行分析。结果表明, 大鼠毛发再生速度与药物成瘾易感性存在负相关性, 即毛发再生较快的 SD 大鼠, 对成瘾性药物的偏好性较低。

2 材料和方法

2.1 实验动物

本文动物实验方案经中国科学院深圳先进技术研究院动物伦理委员会审查通过(受理号为 SIAT-IACUC-210811-NS-DXF-A2036)。实验所用大鼠为封闭群 SD 大鼠, 共使用 28 只雄性、年龄为 6 周的青年成鼠。大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 每个笼子 2 只, 让大鼠在无特定病原体实验室环境内适应 1 周左右, 期间给予大鼠充足的饲料和饮水, 照明周期为 12 h 光照/12 h 黑暗。

2.2 实验药品

本文动物实验使用的盐酸吗啡由中国科学院深圳先进技术研究院药物管理平台经核准后采购, 采购自东北制药集团沈阳第一制药厂, 规格为 10 mg/mL 针剂。盐酸甲基安非他命(盐酸甲基苯丙胺)来自中国食品药品检定研究院, 药品批号为 171212-201605, 规格为 20 mg/支。

2.3 大鼠修剪毛发与毛发再生记录

所有大鼠先适应环境 1 周, 再经异氟烷麻醉后, 使用同一规格的剃毛器进行毛发修剪, 毛发剩余长度为 3 mm。修剪毛发后立即拍照记录其毛发情况, 拍摄使用的摄像机是与三星 S10 摄像头型号一致的长焦镜头摄像机, 1 200 万像素,

最大光圈为 2.4。修剪毛发 14 d 后,再次使用异氟烷麻醉大鼠,并拍照记录其毛发再生情况。最后使用 MATLAB 进行平均灰度分析,在每张照片中,取大鼠背部修剪毛发处 83×78 个像素区域,观察其毛发再生差异。

2.4 动物行为学实验

2.4.1 旷场试验

大鼠修剪毛发 3 d 后,使用 2 个自制的旷场试验装置测试其运动能力:将大鼠放入长宽高均为 50 cm、上底面开放的正方体黑色聚乙烯箱体空间中,允许其自由活动。箱体底板及内壁均使用粗糙黑色壁纸全覆盖,避免光反射。在箱体底面中心区域设置一个长宽均为 30 cm 的正方形,使用白色壁纸条作为其外周划分,用于标记区域范围。在旷场正上方利用支架固定 2 个工业广角 USB 摄像机(LRCP,商品编号:3206)进行视频采集。实验大鼠先在旷场中自由活动 1 min,然后记录其 15 min 的行为数据,并进行分析。

2.4.2 条件性位置偏好实验

在完成旷场行为学测试 2 周后,选择其中 12 只大鼠进行吗啡条件性位置偏好实验。实验过程参考 Wang 和 Rosen 等人^[42-43]的实验。实验中使用 3 个相同的自制条件性位置偏好实验装置,测试大鼠对吗啡的条件性位置偏好行为:实验装置为 2 个大小相同的箱体($30 \text{ cm} \times 25 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$),由一个黑色的中央小隔间($10 \text{ cm} \times 25 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$)隔开,该隔间底板光滑,用闸门与双侧箱体连接。双侧大箱体有不同的墙壁图案(分别使用黑白相间的斑马纹与黑白相间的正方形墙纸进行覆盖)和底板纹理(斑马纹箱体底板有精细的网格,正方形箱体底板是砂纸),实验装置上方开放。实验过程中,使用 3 个工业广角摄像机(LRCP,商品编号:3206)录制实验视频。

整个行为学实验周期为 11 d,首先为准备阶段,第 1 天让大鼠在实验装置的 3 个房间内自由探索 15 min,熟悉实验装置环境。第 2 天进行基

准环境偏好测试,根据大鼠体重,对每只大鼠注射 1 mL/kg 大鼠体重剂量的生理盐水,然后关闭闸门将大鼠封闭在中央小隔间内,1 min 后打开闸门,允许其在装置内自由探索 15 min,根据大鼠在大箱体内停留的时间长短,筛选大鼠对装置的自然偏好侧。在大箱体内注射生理盐水,并选择其自然偏好侧的对侧作为吗啡给药环境(若大鼠对 3 个隔间中某一隔间的偏好超过总实验时长的 80%,则淘汰该大鼠)。

然后进入条件化阶段,在第 3、5、7、9 天,根据大鼠体重为其注射 5 mg/kg 剂量的吗啡,并置于吗啡配对环境内 45 min,第 4、6、8、10 天注射等量的生理盐水,置于对照配对环境内 45 min。实验第 11 天进行条件化后环境偏好测试,操作过程同第 2 天,通过该测试,可分析大鼠对吗啡给药环境的偏好性。以上视频采集平台的其他硬件包括:三星 Type-C USB 128G 移动存储器,高性能计算机(戴尔 OptiPlex 7080 台式机)。

大鼠的行为学实验均在独立安静的同一行为实验室内进行。实验开始前,先将大鼠放入实验环境适应 15 min。每只大鼠行为测试完成后,取走大鼠,并清理仪器装置中大鼠留下的尿液和粪便,用 75% 乙醇溶液擦拭,待乙醇挥发完全后再放入另一只大鼠进行测试,确保大鼠之间不会因气味相互影响。为避免大鼠节律影响,所有实验过程均在上午 9 时到 16 时之间完成,且每一只大鼠每天进行行为学实验的时间段恒定。

2.4.3 大鼠甲基苯丙胺自给药实验

剩余的 16 只大鼠进行颈静脉插管,用于甲基苯丙胺自给药实验。颈静脉插管手术后,待实验大鼠休息恢复 5 d,再进行自给药实验。以上实验在减噪箱(Anilab)中的操作室(AES-DSA6, Anilab)内进行,使用 Anilab Ver 6.40 软件(Anilab)控制仪器记录行为数据。甲基苯丙胺自给药共训练 12 d,使用 0.2 mg/mL 甲基苯丙胺溶液给药,记录大鼠每天的鼻触次数与给药次

数, 并分析其行为变化。对操作箱气味处理方式同第 2.4.2 小节, 自给药时间均在上午 9 时到 14 时之间完成, 并尽可能地控制每只动物进行行为学实验的时间段恒定。

2.5 行为学分析

本文使用 Anymaze 软件分析旷场试验和吗啡条件性位置偏好实验视频, 记录大鼠的位置, 并计算其在旷场中心区停留时间, 旷场中的总运动距离以及 CPP-score (条件性位置偏好得分)。CPP-score 计算方式为: 大鼠吗啡给药侧条件化后停留时间减去大鼠吗啡给药侧基准停留时间。以上数据均使用 t 检验进行统计学分析。

在大鼠甲基苯丙胺自给药实验中, 提取大鼠有效侧鼻触次数、无效侧鼻触次数以及给药次数, 使用双因素方差对大鼠自给药行为进行讨论, 并进行统计学分析。

以上统计学分析均使用 Graphpad prism 9.0.0 版本进行。

3 结果

本实验设计的整体流程如图 1 所示。由于两

种药物的易感性检测同时进行, 因此, 在旷场试验后 14 d, 将大鼠随机分为两批进行实验。

3.1 大鼠毛发再生差异性

大鼠修剪毛发后, 对其毛发再生情况进行观察, 讨论是否存在差异性。大鼠修剪毛发后和毛发恢复生长 14 d 后的结果如图 2 所示。

通过灰度差异分析, 以灰度差作为分类依据 (G 指灰度, 灰度差 $\Delta G = G_{14} - G_0$), 以毛发生长灰度差中位数 ($\Delta G = 21.259\ 05$) 作为分类标准, 可将大鼠分为毛发再生较快 ($\Delta G >$ 中位数) 组和毛发再生较慢 ($\Delta G <$ 中位数) 组。实验结果表明, 同一时期进行同样的毛发修剪, 同笼饲养的大鼠毛发再生情况存在较大差异, 部分大鼠毛发再生速度和再生毛发覆盖程度显著高于其他同类大鼠。后续实验以此表型作为分类依据, 将大鼠依据毛发再生程度分为快和慢 2 组, 用于后续统计学分析。

3.2 大鼠毛发再生能力与吗啡条件性位置偏好的相关分析

利用 Anymaze 软件对 12 只大鼠吗啡条件性位置偏好视频数据进行分析, 根据其在给药前第 2 天在各箱体内的基准停留时间, 与给药条件化

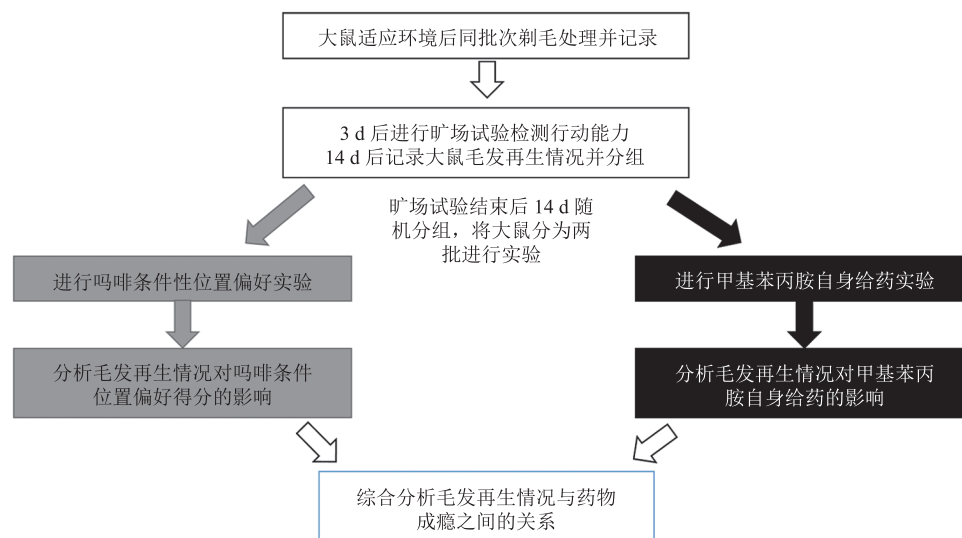
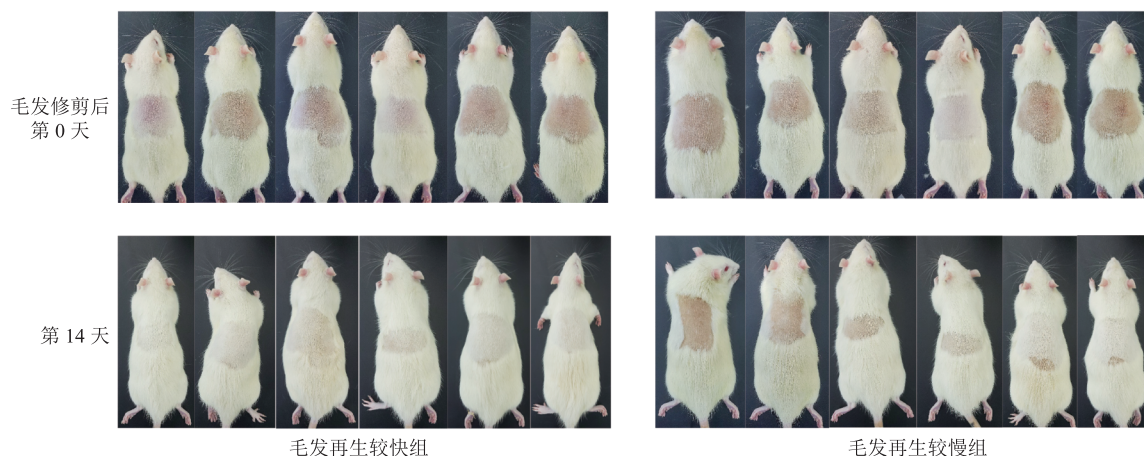
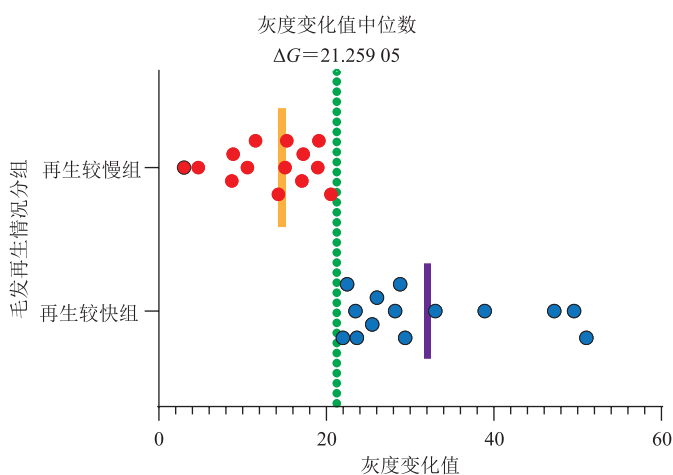


图 1 毛发再生与药物成瘾相关性实验设计流程

Fig. 1 Experiment protocol for analyzing correlation between hair regrowth and drug addiction



(a) 大鼠毛发再生情况示意图



(b) 大鼠毛发生长灰度差统计图

注：根据毛发生长灰度差中位数 ($\Delta G=21.259\ 05$) 作为依据将大鼠分为毛发再生快(Fast)和毛发再生慢(Slow)2组 ($n=14$ /组)；橙色线为毛发再生慢组灰度变化平均值，紫色线为毛发再生快灰度变化平均值

图 2 SD 大鼠毛发再生差异示意图

Fig. 2 The difference of hair regrowth of SD rats

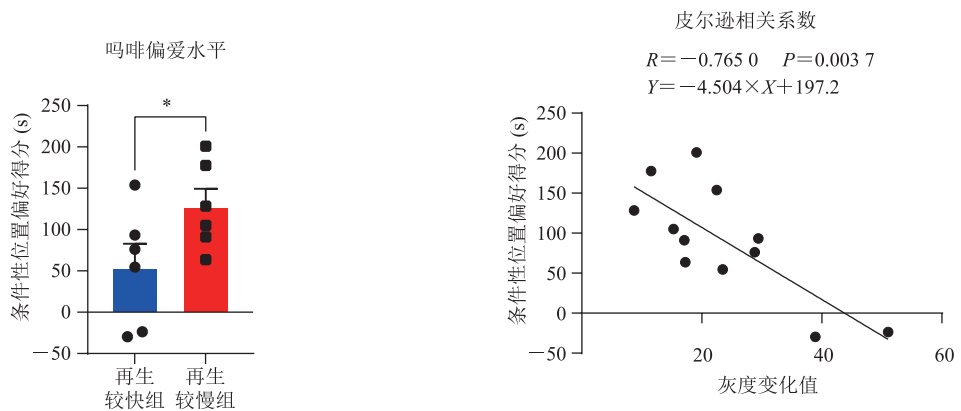
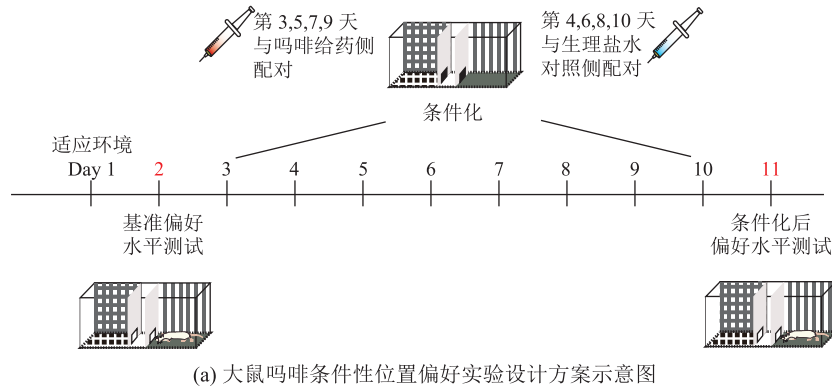
结束后第 11 天在各箱体内的停留时间，计算条件位置偏好得分(CPP score)，结果如图 3 所示。

在吗啡条件性位置偏好实验结果中，使用 5 mg/kg 盐酸吗啡进行 4 个周期的条件化后，毛发再生较快的大鼠的 CPP-score 显著低于毛发再生较慢的大鼠，即毛发再生较快的大鼠对该剂量的吗啡条件性位置偏好显著较低，两组大鼠的运动能力不存在明显区别，因此可排除组间运动能力差异导致的箱体内停留时间差异。该结果支持了毛发再生较慢的大鼠对吗啡易感性高，更易产

生药物偏好的结论。

3.3 大鼠毛发再生差异对甲基苯丙胺渴求的影响

甲基苯丙胺等合成毒品的消费人群正在逐渐扩大，但对其成瘾后的治疗手段有限^[44]，因此可以考虑从易感性方面入手，研究个体对甲基苯丙胺成瘾前的抵抗力。对于经典阿片类精神药物吗啡，毛发再生速度不同的大鼠的成瘾易感性存在差异，本文针对甲基苯丙胺设计进行了自给药实验，研究毛发再生差异对甲基苯丙胺易感性的影响。根据 Anilab Ver 6.40 软件收集的大鼠在自给



(b) 大鼠吗啡条件性位置偏好 CPP-score(条件性位置偏好得分)分析图 (c) 吗啡 CPP-score 与大鼠毛发灰度变化相关性分析图

注: 图(a)中红色标记为2次条件性位置偏好测试; 图(b)中*代表 $P < 0.05$, 检验方式为非配对样本 t 检验; 本实验中样本量 $n=6/$ 组

图 3 毛发生长快和慢两组大鼠的么啡条件性位置偏好得分

Fig. 3 Morphine CPP scores of rats with fast and slow hairregrowth

药习得阶段的鼻触与给药次数, 分析毛发再生差异与甲基苯丙胺自给药习得程度的关系, 实验结果如图 4 所示。

实验结果表明, 毛发再生的快慢对甲基苯丙胺自给药模型中的大鼠给药渴求程度没有显著影响, 但在习得阶段, 毛发再生较快的大鼠主动给药次数相对较少, 存在抵抗甲基苯丙胺依赖的趋势(双因素方差分析, $F(1, 10) = 1.943$, $P = 0.1936$)。本实验进一步对两组大鼠甲基苯丙胺自给药觅药最后 5 个节段进行多重对比分析, 结果如表 1 所示。分析结果表明, 在习得阶段最后 3 天内, 毛发再生较快的大鼠的平均自主给药次数比毛发再生较慢的大鼠减少约 40%。综上所述, 在统计学意义上, 毛发再生的快慢对大鼠甲基苯丙胺总体

依赖情况没有影响, 但是存在降低大鼠对甲基苯丙胺易感性的趋势。

3.4 大鼠毛发再生差异对运动能力和焦虑程度的影响

为研究毛发再生差异是否影响动物的运动能力和焦虑程度, 本研究利用旷场试验, 对两组动物在运动能力和焦虑水平上的差别进行讨论。由 Anymaze 软件分析旷场试验大鼠行为后, 以 15 min 内大鼠在中央区停留的时间作为评价其焦虑水平的参数, 大鼠在整个旷场内的总运动距离作为评价其运动能力的参数, 得到行为结果如图 5 所示。

由图 5 可知, 两组大鼠毛发再生速度的差异对其运动能力和焦虑水平均无显著影响, 即两组大鼠在给药前的生理状态无显著差异。

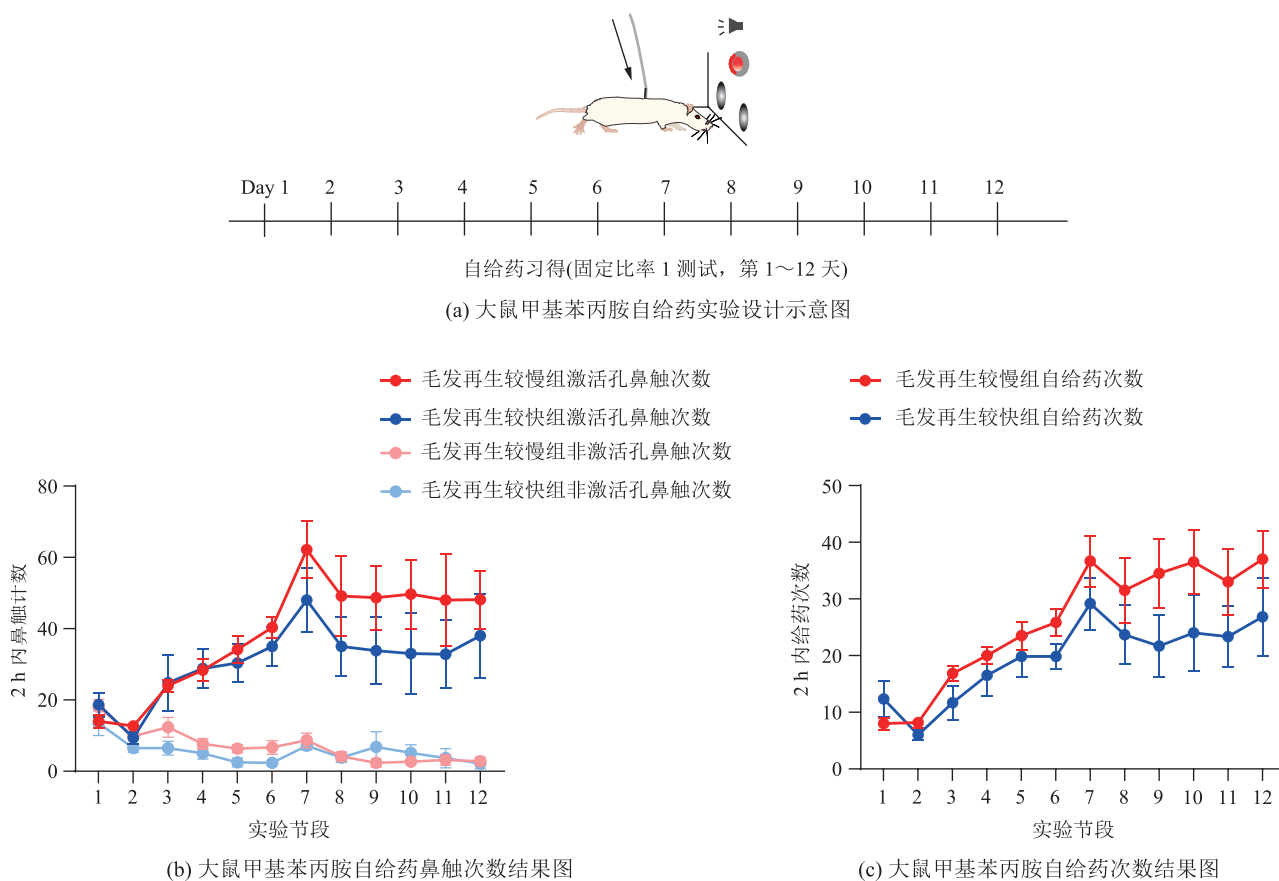


图4 两组大鼠的甲基苯丙胺自给药觅药行为对比

Fig. 4 Comparing methamphetamine-seeking behavior between the two groups of rats

表1 两组大鼠的甲基苯丙胺自给药觅药行为统计

Table 1 Methamphetamine self-administration behavior statistics in two groups of rats

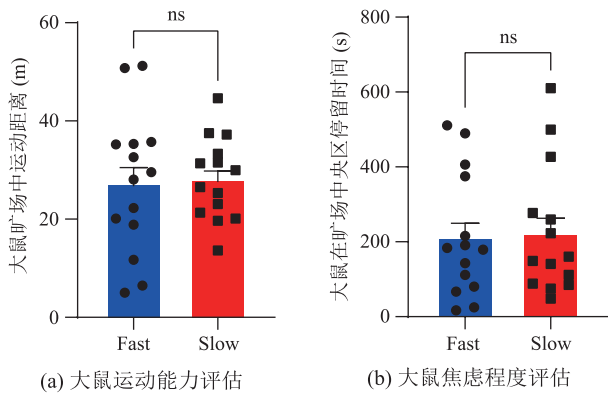
大鼠甲基苯丙胺自给药节段	<i>P</i> 值
8	0.337 4
9	0.150 8
10	0.181 6
11	0.252 5
12	0.255 5

4 讨论和分析

迄今为止, 针对药物成瘾风险的研究仍主要集中于分子水平差异, 在宏观表征上, 对群体中个体以至整个群体的药物成瘾易感性预测仍不清

楚。此外, 在长期药物成瘾后, 进行治疗复健的临床难度较高, 通过发现生物群体中自然存在的精神药物依赖抗性以及明显的宏观表型进行筛选, 以期研究生物体自身对拮抗精神药物易感性的方法, 可能是更加妥善的处理方式。由于压力可以导致皮质醇释放, 而高水平皮质醇与脱发有着密切联系^[27], 且压力也会导致个体对精神药物的依赖性上升, 因而毛发的生长情况可能间接反映了个体对精神药物的成瘾易感性。

本研究发现, 当群居的SD大鼠同时期修剪毛发后, 其毛发再生情况存在比较明显的个体差异, 部分大鼠的毛发再生显著慢于其他大鼠, 且这一表型差异与大鼠自身的运动能力和情绪焦虑水平并无显著关联。在针对精神药物成瘾易感性



注: 两组大鼠的运动能力和焦虑程度均无显著差异; ns 表示 $P > 0.05$, 检验方式为非配对 t 检验; 本实验中样本量 $n=14/$ 组

图 5 两组毛发再生存在差异的大鼠运动能力和焦虑水平的旷场试验结果

Fig. 5 Results of field experiments on exercise ability and anxiety levels of two groups of rats with different hair regeneration

的研究中, 毛发再生情况的差异对甲基苯丙胺自给药的大鼠并无统计学上的影响, 且累进比率给药研究表明, 两类大鼠对甲基苯丙胺的药物渴求程度基本一致。但毛发再生较快的大鼠在固定比率给药阶段, 甲基苯丙胺的平均摄入量比毛发再生较慢的大鼠低约 40%。这表明毛发再生较快的大鼠更容易控制自己觅药的行为, 较低剂量的甲基苯丙胺就可以满足, 药物依赖性相对较弱。在吗啡条件性位置偏好实验中, 对于给药环境的偏好, 毛发再生较快的大鼠显著低于毛发再生较慢的大鼠, 表明 5 mg/kg 吗啡所引发的条件性位置偏好效应在毛发再生较快的大鼠中显著降低。综上所述, 在一定程度上, 大鼠毛发再生的快慢可以反映和预测个体对精神药物的易感性差异, 具体机制有待进一步研究。

本研究为探索药物成瘾易感性的表型分析提供了一种新思路, 即直接通过毛发生长和再生的个体差异性, 推测个体对精神药物的成瘾风险, 进而可能通过外周水平的表型变化, 预先判断成瘾易感个体, 对其进行干预和控制其精神药物的使用, 对降低药物滥用的风险起到辅助作用。

5 结论

基于动物条件性位置偏好模型和动物自给药实验平台, 本文对毛发再生与药物成瘾易感性之间的关联性进行了评估。对于个体药物成瘾易感性的差异, 以往研究更侧重于基因与分子层面, 本研究则从宏观角度提出毛发生长与药物成瘾之间的关系, 为研究个体药物成瘾易感性提供了一个新的切入角度。实验结果表明: 与毛发再生较快的大鼠相比, 毛发再生较慢的大鼠对药物成瘾的易感性相对较高, 且存在显著的吗啡条件性环境偏好。这一发现可作为预测个体药物成瘾风险的参考性指标, 为进一步研究个体药物成瘾易感性的差异来源提供了新思路。

参考文献

- [1] Zilverstand A, Huang AS, Alia-Klein N, et al. Neuroimaging impaired response inhibition and salience attribution in human drug addiction: a systematic review [J]. *Neuron*, 2018, 98(5): 886-903.
- [2] Siefried KJ, Acheson LS, Lintzeris N, et al. Pharmacological treatment of methamphetamine/amphetamine dependence: a systematic review [J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(4): 337-365.
- [3] Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews [J]. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2017, 10(10): Cd012509.
- [4] Brown AN, Feng J. Drug addiction and DNA modifications [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017, 978: 105-125.
- [5] Li CY, Zhou WZ, Zhang PW, et al. Meta-analysis and genome-wide interpretation of genetic susceptibility to drug addiction [J]. *BMC Genomics*, 2011, 12: 508.
- [6] Sagheddu C, Melis M. Individual differences and vulnerability to drug addiction: a focus on the endocannabinoid system [J]. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 2015, 14(4): 502-517.

- [7] Buisman-Pijlman FTA, Sumracki NM, Gordon JJ, et al. Individual differences underlying susceptibility to addiction: role for the endogenous oxytocin system [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2014, 119: 22-38.
- [8] Sinha R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008, 1141(1): 105-130.
- [9] Pierce RC, Fant B, Swinford-Jackson SE, et al. Environmental, genetic and epigenetic contributions to cocaine addiction [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(7): 1471-1480.
- [10] Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities [J]. *Archives of General Psychiatry*, 1998, 55(11): 967-972.
- [11] Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, et al. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins [J]. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160(4): 687-695.
- [12] Olivares EL, Kendler KS, Neale MC, et al. The genetic and environmental association between parental monitoring and risk of cannabis, stimulants, and cocaine initiation in a sample of male twins: does parenting matter? [J]. *Twin Research and Human Genetics*, 2016, 19(4): 297-305.
- [13] Anker JJ, Carroll ME. Females are more vulnerable to drug abuse than males: evidence from preclinical studies and the role of ovarian hormones [J]. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2011, 8: 73-96.
- [14] Roth ME, Cosgrove KP, Carroll ME. Sex differences in the vulnerability to drug abuse: a review of preclinical studies [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2004, 28(6): 533-546.
- [15] Hudson A, Stamp JA. Ovarian hormones and propensity to drug relapse: a review [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, 35(3): 427-436.
- [16] Lynch WJ, Roth ME, Mickelberg JL, et al. Role of estrogen in the acquisition of intravenously self-administered cocaine in female rats [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2001, 68(4): 641-646.
- [17] Jackson LR, Robinson TE, Becker JB. Sex differences and hormonal influences on acquisition of cocaine self-administration in rats [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(1): 129-138.
- [18] Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling [J]. *Physiological Reviews*, 2001, 81(1): 449-494.
- [19] Houshyar KS, Borrelli MR, Tapking C, et al. Molecular mechanisms of hair growth and regeneration: current understanding and novel paradigms [J]. *Dermatology*, 2020, 236(4): 271-280.
- [20] Park AM, Khan S, Rawnsley J. Hair biology: growth and pigmentation [J]. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 2018, 26(4): 415-424.
- [21] Yamamoto K, Sadahito K, Yoshikawa M, et al. Hyena disease (premature physeal closure) in calves due to overdose of vitamins A, D3, E [J]. *Veterinary and Human Toxicology*, 2003, 45(2): 85-87.
- [22] Lee S, Kim BJ, Lee CH, et al. Increased prevalence of vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018, 32(7): 1214-1221.
- [23] Bai XF, Lei MX, Shi JZ, et al. Roles of *GasderminA3* in catagen-telogen transition during hair cycling [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2015, 135(9): 2162-2172.
- [24] Anzai A, Wang EHC, Lee EY, et al. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia [J]. *International immunology*, 2019, 31(7): 439-447.
- [25] Wang ECE, Higgins CA. Immune cell regulation of the hair cycle [J]. *Experimental Dermatology*, 2020, 29(3): 322-333.
- [26] Grymowicz M, Rudnicka E, Podfigurna A, et al. Hormonal effects on hair follicles [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(15): 5342.
- [27] Thom E. Stress and the hair growth cycle: cortisol-

- induced hair growth disruption [J]. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2016, 15(8): 1001-1004.
- [28] Truckenmiller ME, Bonneau RH, Norbury CC. Stress presents a problem for dendritic cells: corticosterone and the fate of MHC class I antigen processing and presentation [J]. *Brain Behavior, and Immunity*, 2006, 20(3): 210-218.
- [29] Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders [J]. *The Journal of Endocrinology*, 1999, 160(1): 1-12.
- [30] Meaney MJ, Bhatnagar S, Larocque S, et al. Individual differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress response and the hypothalamic CRF system [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1993, 697(1): 70-85.
- [31] Deminiere JM, Piazza PV, Le Moal M, et al. Experimental approach to individual vulnerability to psychostimulant addiction [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1989, 13(2-3): 141-147.
- [32] Piazza PV, Le Moal M. The role of stress in drug self-administration [J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1998, 19(2): 67-74.
- [33] Fahlke C, Lorenz JG, Long J, et al. Rearing experiences and stress-induced plasma cortisol as early risk factors for excessive alcohol consumption in nonhuman primates [J]. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2000, 24(5): 644-650.
- [34] Sinha R, Garcia M, Paliwal P, et al. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes [J]. *Archives of General Psychiatry*, 2006, 63(3): 324-331.
- [35] Elman I, Lukas SE, Karlsgodt KH, et al. Acute cortisol administration triggers craving in individuals with cocaine dependence [J]. *Psychopharmacology Bulletin*, 2003, 37(3): 84-89.
- [36] O'Connor DB, Thayer JF, Vedhara K. Stress and health: a review of psychobiological processes [J]. *Annual Review of Psychology*, 2021, 72(1): 663-688.
- [37] Raul JS, Cirimele V, Ludes B, et al. Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair [J]. *Clinical Biochemistry*, 2004, 37(12): 1105-1111.
- [38] Arck PC, Handjiski B, Peters EMJ, et al. Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammatory events via neuropeptide substance P-dependent pathways [J]. *The American Journal of Pathology*, 2003, 162(3): 803-814.
- [39] Ito N, Ito T, Kromminga A, et al. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and synthesize cortisol [J]. *The FASEB Journal*, 2005, 19(10): 1332-1334.
- [40] Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. Hormonal parameters in androgenetic hair loss in the male [J]. *Dermatologica*, 1991, 182(4): 214-217.
- [41] Schmidt JB. Hormonal basis of male and female androgenic alopecia: clinical relevance [J]. *Skin Pharmacol and Physiology*, 1994, 7(1-2): 61-66.
- [42] Wang XY, Zhao M, Ghitza UE, et al. Stress impairs reconsolidation of drug memory via glucocorticoid receptors in the basolateral amygdala [J]. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(21): 5602-5610.
- [43] Rosen LG, Zunder J, Renard J, et al. Opiate exposure state controls a D2-CaMKII α -dependent memory switch in the amygdala-prefrontal cortical circuit [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(3): 847-857.
- [44] Ballester J, Valentine G, Sofuoglu M. Pharmacological treatments for methamphetamine addiction: current status and future directions [J]. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2017, 10(3): 305-314.