

新颖寻求特质对药物成瘾易感性的影响及其机制

田 琳 李新旺 杨 钊 赵钰丹

(首都师范大学心理系, 北京市“学习与认知”重点实验室, 北京 100048)

摘 要 新颖寻求特质是个体对新颖刺激或潜在的奖赏线索表现出愉悦或兴奋的先天倾向, 并且这种先天倾向会导致个体为寻求潜在的奖赏进行频繁的探索性活动。众多研究表明, 新颖寻求水平高的个体药物成瘾易感性高。多巴胺、5-羟色胺、谷氨酸、 γ -氨基丁酸、胆囊收缩素、成纤维细胞生长因子及皮质酮可能参与了新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的过程。未来, 仍需对新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的神经生物学机制进行深入研究。

关键词 新颖寻求; 药物成瘾; 感觉寻求; 创造性

分类号 B845

1 新颖寻求的涵义剖析

1.1 新颖寻求的定义

新颖寻求(novelty seeking)特质是个体对新颖刺激或潜在的奖赏线索表现出愉悦或兴奋的先天倾向, 并且这种先天倾向会导致个体为寻求潜在的奖赏进行频繁的探索性活动(Cloninger, 1987)。新颖寻求行为是新颖寻求特质的外显行为表现, 它受到该特质及环境的共同影响。

关于上述定义中的新颖刺激, Bevins (2001)做了如下界定: 从方法论的角度来说, 新颖刺激是与个体以往经验相比, 发生了变化的新刺激。从本质上来说, 对于特定刺激而言, 个体在过去经验以及对刺激出现概率进行内部评估的基础上会形成一种期待。新颖刺激则是与这种期待相背离的刺激。它本身具有奖赏属性, 并且这种奖赏属性同神经递质多巴胺(dopamine, DA)有着密切的联系(Bunzeck & Düzel, 2006)。

1.2 新颖寻求特质与感觉寻求特质、新颖寻求行为与简单新颖识别行为

1.2.1 新颖寻求特质与感觉寻求特质

Zuckerman 在 1979 年提出了感觉寻求(sensation seeking)特质的定义并于随后进行完

善: 感觉寻求特质是个体追求多变的、新颖的、复杂的、强烈的感觉或体验的一种先天倾向, 同时为了获得这种体验, 个体产生了参与生理、社会、法律以及经济领域冒险活动的愿望(Zuckerman & Cloninger, 1996)。一些学者认为, 感觉寻求特质和新颖寻求特质并不相同: 前者体现了个体对能够引起自身兴奋的刺激的一种需要, 而后者则体现了个体的好奇心和探索欲(Noël et al., 2011)。事实上, 两者也存在联系。Pelloux, Costentin 和 Duterte-Boucher (2006)指出, 新颖寻求特质包含于感觉寻求特质之中。Cloninger (1987)除提出新颖寻求特质外, 还提出了另两种基本人格特质——伤害回避特质和奖赏依赖特质。McCourt, Gurrera 和 Cutter (1993)通过相关分析发现, 高感觉寻求特质与高新颖寻求特质和低伤害回避特质均相关。这表明, 与新颖寻求特质相比, 感觉寻求特质的内涵更为丰富。目前, 学术界通常使用动物的新颖寻求行为来模拟人类的感觉寻求行为(Ballaz, 2009)。

1.2.2 新颖寻求行为与简单新颖识别行为

Kaufman, Butt, Kaufman 和 Colbert-White (2011)提出, 非人类动物的创造性涵盖了三方面内容: 新颖识别行为、观察学习行为及创新行为。其中, 新颖识别行为又包含简单新颖识别(basic novelty recognition)行为与新颖寻求行为。虽然简单新颖识别行为与新颖寻求行为都能不同程度地

收稿日期: 2013-04-09

通讯作者: 李新旺, E-mail: lixw701@sina.cn

体现非人类动物的创造性,但两者并不相同。首先,简单新颖识别行为和新颖寻求行为是相互独立的。有时,个体能够意识到某个刺激是新颖的,但在这一过程中却并不存在寻求行为。例如,雷声有时会导致人的惊吓反应。意料之外的雷声对人来说是新颖刺激。人们在意识到这种声音是雷声时,就已经完成了简单新颖识别行为。但雷声所导致的惊吓反应仅是一种非条件反射,不包含寻求行为(Kaufman et al., 2011)。另外,即使个体不具备简单新颖识别能力,也可能出现新颖寻求行为。例如,内侧颞叶损伤的遗忘症病人同样能够做出寻找新颖刺激的行为,但他们却不能识别哪些刺激是新颖的(Kishiyama, Yonelinas, & Lazzara, 2004)。其次,简单新颖识别行为和新颖寻求行为的神经解剖学机制不同。新颖寻求行为主要与腹侧被盖区投射到伏隔核的DA能神经通路有关,而简单新颖识别行为则主要与海马有关(Verheij & Cools, 2011; Lisman & Grace, 2005)。Lisman 和 Grace (2005)发现,海马能将外部信息和记忆中已存储的信息加以比较,从而识别出信息对于个体而言是不是新颖的。

2 新颖寻求的动物模型

新颖寻求的动物模型通常可以分为不可避免的新颖情境(inescapable novel environment, INE)模型和可以逃避的新颖情境(escapable novel environment, ENE)模型(Vidal-Infer et al., 2012)。

2.1 INE 模型

在 INE 模型中,较常使用的范式是新颖情境中的自发活动测试(locomotor activity test in a novel environment)。其主要原理是,作为一种温和应激源的新颖情境能够增加动物的自发活动(Exner & Clark, 1993)。自发活动量(locomotor activity, LA)越大,其新颖寻求水平越高。

INE 模型易于操作,省时省力;但是,该模型并未充分利用新颖刺激的重要属性——奖赏属性进行设计。

2.2 ENE 模型

在 ENE 模型中,较常采用的范式是新颖物体偏爱(novel object preference)测试及新颖位置偏爱(novel place preference)测试。该模型的原理是新颖刺激的奖赏属性能够诱发动物的探索性行为(Bardo, Donohew, & Harrington, 1996)。

2.2.1 新颖物体偏爱测试

传统的新颖物体偏爱测试按照下面的方法进行(谭北平, 隋南, 2003)。先将动物放入圆形旷场中,允许其自由探索。当动物适应旷场后,在旷场的圆心处放入一个新颖物体;之后将动物再次放入旷场中,记录它在新颖区域(即以旷场中心为圆心的圆形区域)停留的时间。数据记录完毕,计算新颖物体偏爱百分比。动物探索新颖物体的时间越长,新颖物体偏爱百分比越大,其新颖寻求水平越高。传统的新颖物体偏爱测试体现了回避性和趋近性的统一。把新颖物体放入旷场中央后,一方面旷场中间区域会使动物产生焦虑(回避性);另一方面,新颖物体又吸引动物前去探索(趋近性)。

近年来,又有一种新型的新颖物体偏爱测试出现(Cain, Saucier, & Bardo, 2005)。大致做法是,先将动物放入木箱内适应一段时间。之后,在木箱中放入两个同样的物体,允许动物进行探索。几天后,将之前放在木箱中的一个物体替换为新颖物体,并允许动物对熟悉物体和新颖物体进行探索,分别记录动物探索这两个物体的时间。数据记录完毕,计算新颖物体偏爱百分比。与传统测试相比,新型的新颖物体偏爱测试需要动物具备较高的能力,如对熟悉物体和新颖物体的辨别及记忆能力。

2.2.2 新颖位置偏爱测试

新颖位置偏爱测试的操作方法比较简单(Marusich, Darna, Charnigo, Dwoskin, & Bardo, 2011)。实验采用三箱式条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)装置进行测试:先将动物放入一侧箱体内使其熟悉该侧环境,而未进入的箱体则是新颖位置。几天后,将动物放入中间箱,并允许其自由探索两侧箱体。分别记录动物在熟悉位置、新颖位置中停留的时间。数据记录完毕,计算新颖位置偏爱百分比。动物在新颖位置中停留的时间越长,新颖位置偏爱百分比越大,其新颖寻求水平越高。新颖位置偏爱测试同样需要动物具备对熟悉位置和新颖位置的辨别及记忆能力。

表1从不同角度对两种新颖寻求动物模型进行了比较。

3 新颖寻求特质对药物成瘾易感性的影响

关于新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的研究数量较多。表2列举了该领域中比较有代表性

的研究成果。 的个体药物成瘾易感性高。新颖寻求与药物成瘾

表 2 中的大多数研究表明, 新颖寻求水平高 可能是相同的神经生物学特性所导致的两种行为

表 1 两种新颖寻求动物模型的比较

	INE 模型	ENE 模型
原理	新颖情境作为一种温和的应激源会使动物的自发活动增加。	新颖刺激的奖赏属性能够诱发动物的探索性行为。
特点	不可逃避性	可逃避性
新颖刺激	新颖情境	新颖物体或新颖情境
指标	新颖情境中的自发活动量	新颖物体或新颖位置偏爱百分比

注：在新颖寻求的动物模型中，INE 模型表示不可逃避的新颖情境模型，ENE 模型表示可以逃避的新颖情境模型。

表 2 新颖寻求特质对药物成瘾易感性的影响

新颖寻求模型	药物成瘾模型	药物	剂量	药物成瘾程度	动物	参考文献
LA	LA	酒精	2 g/kg	HR < LR	小鼠	(焦晶晶, 李新旺, 崔睿思, 朱小林, 2011)
		吗啡	5 mg/kg	HR < LR	大鼠	(郑希耕等, 2005)
			10 mg/kg	HR > LR	大鼠	(Kalinichev, White, & Holtzman, 2004)
NOP	LA	酒精	2 g/kg	HNOP≈LNOP	小鼠	(焦晶晶等, 2011)
LA	SA	苯丙胺	10 μg/20μl	HR > LR	大鼠	(Piazza, Maccari, et al., 1991)
			0.03 mg/kg	HR > LR	大鼠	(Klebaour, Bevins, Segar, & Bardo, 2001)
			0.01, 0.03, 0.1 mg/kg	HR≈LR	大鼠	(Cain et al., 2005)
		可卡因	0.175 mg/kg	LR 未形成 SA	大鼠	(Marinelli & White, 2000)
			0.2 mg/kg	HR > LR	大鼠	(Davis, Clinton, Akila, & Becker, 2008)
NOP	SA	苯丙胺	0.01 mg/kg	HNOP > LNOP	大鼠	(Cain et al., 2005)
			0.03 mg/kg	HNOP≈LNOP	大鼠	(Klebaour et al., 2001)
NPP	SA	苯丙胺	0.03 mg/kg	HNPP≈LNPP	大鼠	(Klebaour et al., 2001)
			0.03, 0.1 mg/kg	HNPP > LNPP	大鼠	(Cain et al., 2005)
		可卡因	0.3 mg/kg	HNPP > LNPP	大鼠	(Beckmann, Marusich, Gipson, & Bardo, 2011)
			0.8 mg/kg	HNPP > LNPP	大鼠	(Belin, Berson, Balado, Piazza, & Deroche-Gamonet, 2011)
LA	CPP	可卡因	2.5 mg/kg	HR, LR 均未形成 CPP	大鼠	(Gong, Neill, & Justine, 1996)
			5, 15 mg/kg	HR≈LR	大鼠	(Gong et al., 1996)
NOP	CPP	可卡因	1 mg/kg	HNOP, LNOP 均未形成 CPP	小鼠	(Vidal-Infer et al., 2012)
		吗啡	2 mg/kg	LNOP 未形成 CPP	大鼠	(Zheng et al., 2003)
NPP	CPP	可卡因	1 mg/kg	LNPP 未形成 CPP	小鼠	(Vidal-Infer et al., 2012)
		吗啡	1.25 mg/kg	HNPP 未形成 CPP	大鼠	(Pelloux et al., 2006)
			5 mg/kg	HNPP > LNPP	大鼠	(Pelloux et al., 2006)

注: 在新颖寻求模型中, LA 模型表示新颖情境中的自发活动测试, NOP 模型表示新颖物体偏爱测试, NPP 模型表示新颖位置偏爱测试。在药物成瘾模型中, LA 模型表示测量精神运动兴奋性的自发活动模型, SA 模型表示自身给药模型, CPP 模型表示条件性位置偏爱模型。HR、LR 表示新颖情境中的自发活动量高、低, HNOP、LNOP 表示新颖物体偏爱程度高、低, HNPP、LNPP 表示新颖位置偏爱程度高、低。

表现。在文章的第 4 部分会详细阐述新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的神经生物学机制。

在表 2 中,仍有一部分研究的结果同上述结论不一致。原因可能是:

(1)药物剂量不同。Pelloux 等人(2006)发现,大鼠腹腔注射 1.25 mg/kg 吗啡后,只有低新颖位置偏爱个体形成了吗啡 CPP 效应。而注射 5 mg/kg 吗啡后,高新颖位置偏爱个体不仅形成了吗啡 CPP 效应,其强度还显著高于低新颖位置偏爱个体。究竟何种原因导致上述差异出现? Pelloux 等人(2006)认为,高新颖寻求个体的重要特征是对微弱刺激不敏感,且对强烈刺激耐受。在上述实验中,高新颖寻求大鼠在腹腔注射 1.25 mg/kg 吗啡时未形成 CPP 效应。这有可能是因为它们对低剂量的吗啡不够敏感。只有给予更多吗啡时,高新颖寻求大鼠才能产生出比低新颖寻求大鼠更为强烈的欣快感。

(2)测量模型不同。Gong 等人(1996)采用 INE 模型测量新颖寻求特质、CPP 模型测量可卡因成瘾行为时发现,新颖情境中的高自发活动性(high locomotor response to a novel environment, HR)大鼠和新颖情境中的低自发活动性(low locomotor response to a novel environment, LR)大鼠的成瘾程度并未出现显著性差异。这与高新颖寻求者药物成瘾易感性高的结论不一致。Zheng 等人(2003)认为,导致这种不一致现象出现的原因可能与 INE 模型和 CPP 模型所测量的指标、运用的原理不同有关。测量新颖寻求水平的 INE 模型与测量药物成瘾程度的 LA 模型的指标同为新颖情境或急性注射成瘾药物所诱发的自发活动量,而 ENE 模型与 CPP 模型都利用了新颖刺激或成瘾药物的奖赏属性。焦晶晶等人(2011)的实验也能证明这一观点。该实验采用 INE 模型测量新颖寻求特质、LA 模型测量运动激活效应时发现,HR、LR 小鼠酒精急性、慢性注射所诱发的运动激活效应出现了显著性差异;而将 INE 模型换成 ENE 模型后,高、低新颖物体偏爱小鼠的酒精运动激活效应未出现显著性差异。

(3)统计方法不同。Klebaaur 等人(2001)的研究与 Cain 等人(2005)的研究所运用的药物、测量模型、动物品种均相同。但当药物的剂量同为 0.03 mg/kg 时,研究结论却不一致。采用 INE 模型测量新颖寻求特质时, Klebaaur 等人(2001)发现, HR

大鼠苯丙胺自身给药行为的次数显著多于 LR 大鼠;而 Cain 等人(2005)发现, HR、LR 大鼠苯丙胺自身给药行为的次数无显著性差异。采用 ENE 模型时,两者的研究结论也不同。这是由于 Cain 等人(2005)采用多元回归分析法对大样本进行研究,而 Klebaaur 等人(2001)采用方差分析法对小样本进行研究的缘故。大多数新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的研究所采用的统计方法与 Klebaaur 等人(2001)类似。但 Cain 等人(2005)认为,这些研究将比中位数高或低的数据分为两组,之后进行方差分析的做法抛弃了原始数据的连续性,低估了新颖寻求特质与药物成瘾易感性之间的关系,并且降低了研究的统计功效。同时,对动物模型采用多元回归分析法进行研究不仅可以避免上述问题出现,还能有效模拟类似的人类研究。

4 新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的神经生物学机制

新颖寻求与药物成瘾有可能是相同的神经生物学特性所导致的两种行为表现。但是,根据现有的研究资料,尚难以确切证明新颖寻求特质对药物成瘾易感性的影响是通过两者相似的神经生物学基础实现的。

4.1 单胺能神经递质

4.1.1 多巴胺

脑内重要的 DA 系统有黑质-纹状体系统、中脑-边缘系统、中脑-皮层系统。中脑-边缘 DA 系统能够介导新颖刺激、成瘾药物等诱发的奖赏效应。在该系统中, DA 能神经元从中脑腹侧被盖区投射到伏隔核。当该系统被激活后,机体会产生愉悦舒适的体验。

与低新颖寻求者相比,高新颖寻求者脑内 DA 的释放量较高。Flagel 等人(2010)采用快速扫描循环伏安法(fast-scan cyclic voltammetry)考察了 HR、LR 大鼠伏隔核核部 DA 释放量是否存在显著性差异。研究发现,当向处于行为操作箱中的大鼠投递食丸时, HR 大鼠伏隔核核部 DA 释放量显著高于 LR 大鼠。DA 受体主要包括 D_1 样受体和 D_2 样受体两大类。其中, D_1 样受体包括 D_1 和 D_5 , 位于突触后膜; D_2 样受体包括 D_2 、 D_3 、 D_4 , 位于突触前膜或突触后膜。在新颖寻求过程中, D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 都发挥了一定程度的作用。 D_1 拮抗剂 SCH 23390 能够阻断大鼠的新颖物体或新

颖位置偏爱行为(Bardo et al., 1993; Besheer, Jensen, & Bevens, 1999)。在 INE 模型中, HR 个体伏隔核核部 D_2 的表达水平及 mRNA 水平均显著低于 LR 个体(Hooks et al., 1994)。同样地, Pritchard 等人(2006)发现, 在该模型中, HR 大鼠前额皮层、黑质、腹侧被盖区 D_3 mRNA 水平显著低于 LR 大鼠, 而伏隔核区域 D_3 mRNA 水平与 LR 大鼠无显著性差异。在 INE 模型中, D_4 基因敲除小鼠自发活动量比控制组野生小鼠还要低, 其行为模式更类似于 LR 小鼠(Duluwa, Grandy, Low, Paulus, & Geyer, 1999)。造成上述研究结论不一致的原因是 DA 受体所处的位置不同。在上述研究中提到的 D_1 、 D_4 可能位于突触后膜, 而 D_2 、 D_3 可能位于突触前膜。激活位于突触后膜的 D_1 和 D_4 , 能够促进 DA 的释放; 而激活位于突触前膜的 D_2 和 D_3 , 能够抑制 DA 的释放。上文提到的 HR 个体 D_2 、 D_3 mRNA 水平低, 意味着 DA 能神经元受抑制的程度低, 因而 DA 的释放量高。这与高新颖寻求者脑内 DA 释放量显著高于低新颖寻求者的结论是一致的。

事实上, HR 动物和 LR 动物对成瘾药物的敏感程度不同可能与 DA 奖赏回路的差异有关。Pelloux 等人(2006)推测, HR 动物药物成瘾易感性较高可能与其脑内突触间隙 DA 含量较低有关。由于 HR 动物脑内 DA 含量长期处于较低水平, 因此, 它们总是渴望通过接触强烈刺激(如较高剂量的成瘾药物)来获取欣快感。当注射较高剂量的成瘾药物(如苯丙胺或吗啡)后, HR 动物中脑-边缘 DA 系统被激活。此时, DA 能神经元会分泌 DA 以补偿 HR 动物突触间隙 DA 含量的先天不足。因此, 个体的新颖寻求水平越高, 其获取强烈刺激的愿望就越强烈, 药物成瘾易感性也就越高。Verheij 和 Cools (2011)通过实验考察了注射成瘾药物后, HR、LR 动物中脑-边缘系统 DA 释放量是否存在显著性差异。实验发现, HR 动物体内贮存在突触小泡中的 DA 含量显著高于 LR 动物。当注射成瘾药物后, HR 动物腹侧被盖区、黑质致密部 DA 能神经元被激活的程度显著高于 LR 动物, 因而这些 DA 能神经元释放到伏隔核区域的 DA 总量较高。DA 可以同 DA 受体相结合, 使成瘾药物所诱发的行为效应增大。这就意味着 HR 动物对成瘾药物更为敏感。综上所述, DA 奖赏回路的差异可能导致 HR 动物药物成瘾易感性较高

(Davis et al., 2008; Marinelli & White, 2000)。

4.1.2 5-羟色胺

5-羟色胺(serotonin, 5-HT)能神经元主要集中在中缝核, 投向皮层、边缘系统等区域。

当暴露于不可逃避的新颖情境后, HR 个体前额皮层、伏隔核和纹状体中 5-HT 及其代谢产物 5-羟吲哚乙酸的含量显著低于 LR 个体(Piazza, Rougé-Pont, et al., 1991)。在新颖寻求过程中, 5-HT 受体 $5-HT_6$ 和 $5-HT_7$ 可能发挥着重要的作用。Ballaz, Akil 和 Watson (2007a)通过原位杂交组织化学(in situ hybridization histochemistry, ISHH)技术发现, 大鼠嗅结节 $5-HT_6$ 的转录水平与新颖情境中的自发活动量呈显著的负相关。此外, HR 大鼠丘脑-皮层区域及背侧海马区域 $5-HT_7$ 的转录水平显著低于 LR 大鼠。

研究表明, 5-HT 系统在药物成瘾过程中发挥着作用。上文曾提到, DA 直接参与药物成瘾过程; 而 5-HT 能与分布在中脑-边缘 DA 系统中的 5-HT 受体结合, 直接或间接抑制 DA 释放, 进而影响个体的药物成瘾行为(Ferguson, Mitchell, & Neumaier, 2008)。

不过, 以往研究并未提及注射成瘾药物后, 新颖寻求水平不同的个体脑内 5-HT 含量会发生何种变化。因此, 5-HT 系统是否参与新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的过程依然值得研究。

4.2 氨基酸能神经递质

4.2.1 兴奋性氨基酸

谷氨酸(glutamic acid, Glu)是中枢神经系统中一种重要的兴奋性氨基酸能神经递质。

目前, 尚未发现关于高、低新颖寻求个体在接触到新颖刺激后脑内 Glu 含量是否存在显著差异的研究。现有研究仅能表明, 新颖寻求行为与 Glu 系统有关。Christoffersen 等人(2008)发现, 大鼠腹腔注射 2、5、10mg/kg 代谢型谷氨酸受体 5(metabotropic glutamate receptor 5, mGluR₅)拮抗剂 2-甲基-6-(苯乙炔基)-吡啶(2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine, MPEP)之后, 新颖物体偏爱程度显著降低。Parkitna 等人(2013)认为上述研究存在缺陷。他们发现, 单纯抑制 mGluR₅ 的功能会影响个体的学习记忆能力, 而抑制了可同时表达 D_1 和 mGluR₅ 的神经元上的 mGluR₅ 却不会引发这种情况。因此, Parkitna 等人(2013)采用后面的方法发现, 小鼠的新颖物体偏爱程度显著降低。

Glu 系统在药物成瘾过程中同样发挥了作用。Popik 和 Wróbel (2002)研究发现, 30mg/kg MPEP 能够显著抑制小鼠吗啡诱导的 CPP 的获得与表达。同时, Besheer 等人(2010)发现, 向大鼠伏隔核局部注射 10 μ g MPEP 能够显著减少酒精自身给药行为。周晓黎、楼忠泽和周文华(2012)阐述了 Glu 系统参与药物成瘾过程的可能机制: 一些 Glu 能神经元从前额皮层投射到腹侧被盖区和伏隔核。Glu 可能通过与位于伏隔核等区域 DA 能神经元上的 mGluR₅ 结合, 直接或间接(再通过 mGluR_{2/3} 或 N-甲基-D-天冬氨酸受体)促进 DA 释放, 进而激活中脑-边缘 DA 系统, 影响个体的成瘾行为。

综上所述, 新颖寻求和药物成瘾均与 Glu 系统有关, 但目前仍然缺乏 Glu 系统参与新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的直接证据。

4.2.2 抑制性氨基酸

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是中枢神经系统中一种重要的抑制性氨基酸能神经递质。

研究表明, GABA 系统参与了个体的新颖寻求行为。Darbra 和 Pallarès (2009)考察了早期注射 GABA 受体 GABA_A 正性变构调节剂四氢孕酮(allopregnanolone)是否会对大鼠成年后的新颖寻求水平造成影响。出生后第 5 天急性注射四氢孕酮的大鼠, 成年后新颖情境中的自发活动量显著增加, 并且适应新环境的速度显著降低。这表明早期注射四氢孕酮确实改变了大鼠成年后的新颖寻求水平。

在药物成瘾过程中, GABA 系统也发挥了重要的作用。基底外侧杏仁核注射 GABA_A 激动剂蝇蕈醇(muscimol)能够显著抑制大鼠吗啡诱导的 CPP 的获得, 而向该部位同时注射 GABA_A 拮抗剂荷包牡丹碱(bicuculline)和阈下剂量(1 mg/kg)的吗啡, 会有显著的 CPP 效应出现(Zarrindast et al., 2004)。如前所述, DA 是药物成瘾的基质。腹侧被盖区中一些 GABA 能神经元投射到伏隔核并与 DA 能神经元形成突触联系。伏隔核中的 GABA 能神经元也可投射到腹侧被盖区抑制 DA 能神经元的活动, 或先经过腹侧苍白球再投射到腹侧被盖区与 DA 能神经元形成突触联系。GABA 可能通过激活 GABA 受体, 抑制 DA 能神经元的活动, 进而削弱成瘾药物的强化作用(任丽敏, 王磊, 李新旺, 2008)。

上述研究表明, 新颖寻求和药物成瘾过程中都涉及了 GABA 系统。但新颖寻求特质对药物成瘾易感性的影响是否通过 GABA 系统实现目前仅限于推测。

4.3 神经肽

胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)属于一种神经肽。它广泛存在于胃肠道及中枢神经系统中。

不同新颖寻求水平的个体 CCK 基因的表达程度存在着显著差异。Ballaz, Akil 和 Watson (2008)通过 ISHH 技术发现, 与 LR 大鼠相比, HR 大鼠的 CCK 基因在腹侧被盖区中的表达程度较低。他们还发现, LR 大鼠前额皮层、伏隔核、海马等区域 CCK 受体 CCK₂ 的 mRNA 水平显著高于 HR 大鼠。此外, 阻断 CCK₂ 也会改变背内侧丘脑 5-HT₇ 的基因表达, 进而影响个体的新颖寻求行为。

药物成瘾过程也同 CCK 系统有关。在腹侧被盖区投射到伏隔核的 DA 能神经元附近共同存在着 CCK 和 DA (Ballaz et al., 2008)。CCK 在中脑-边缘 DA 奖赏系统中发挥着重要的调节作用。它能够与 CCK₂ 结合抑制 DA 的释放, 降低中脑-边缘 DA 系统的激活程度, 从而负性调节个体的成瘾行为(Rotzinger, Bush, & Vaccarino, 2002)。近期就有研究表明, 注射选择性 CCK₂ 激动剂能够阻断大鼠吗啡诱导的 CPP 效应的出现(Noble et al., 2012)。

然而, 注射成瘾药物后, 高、低新颖寻求者脑内的 CCK 含量会发生何种变化, 这些变化是否会对药物成瘾行为造成不同的影响仍是今后需要研究的问题。

4.4 神经营养因子

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)是一种神经营养因子。FGF 配体有很多, 其中最主要的是 FGF₁(又称酸性成纤维细胞生长因子)和 FGF₂(又称碱性成纤维细胞生长因子)。FGF 受体共包含 4 个亚型: FGFR₁、FGFR₂、FGFR₃、FGFR₄。

在新颖寻求研究中发现, HR 大鼠海马 CA1、齿状回区域以及前额皮层中 FGFR₁ 的 mRNA 水平显著高于 LR 大鼠(Turner, Flagel, Clinton, Akil, & Watson, 2008)。

新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的过程与 FGF 系统有关。早期干预 FGF 系统能够提高 LR 动物成年后的药物成瘾易感性(Clinton et al.,

2012)。Clinton 等人(2012)发现, 出生后第 2 天皮下注射 FGF₂ 的 LR 大鼠, 成年后可卡因行为敏感化水平显著提高。为解释这一现象, Clinton 等人(2012)运用 ISHH 技术发现, 对于未注射过 FGF₂ 的成年大鼠而言, 与 HR 个体相比, LR 个体腹侧被盖区酪氨酸羟化酶的 mRNA 水平较低, 伏隔核核部 D₁ 的 mRNA 水平较低、D₂ 的 mRNA 水平较高, 腹侧被盖区、黑质、伏隔核核部、尾状核 FGF₂ 的 mRNA 水平较低。而早期注射 FGF₂ 能显著提高 LR 大鼠成年后伏隔核 D₁ 和 FGF₂ 的 mRNA 水平。事实上, FGF₂ 能够促进腹侧被盖区 DA 能神经元树突的增长, 提高 DA 能神经元对与药物刺激有关的突触信号的敏感性(Mueller, Chapman, & Stewart, 2006)。因此, 早期注射 FGF₂ 确实能够提高 LR 大鼠成年后的药物成瘾易感性。此外, 注射成瘾药物后, HR、LR 动物特定脑区 FGFR₁ 的 mRNA 水平可能会发生不同的改变。Turner 等人(2008)向大鼠连续 7 天注射 15mg/kg 可卡因或盐水后, 采用 ISHH 技术考察了大鼠海马、前额皮层中 FGFR₁ 的 mRNA 水平。研究发现, 在 INE 模型中, 可卡因组 HR 大鼠海马 CA1、齿状回区域 FGFR₁ 的 mRNA 水平显著低于盐水组 HR 大鼠; 可卡因组 LR 大鼠前额皮层中 FGFR₁ 的 mRNA 水平显著高于盐水组 LR 大鼠。但遗憾的是, 研究者并未深入分析 FGF 系统参与新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的方式。目前只知道一些 FGFR₁ 分布在腹侧被盖区 DA 能神经元及 GABA 能神经元上, FGF₁ 或 FGF₂ 可以通过与 FGFR₁ 结合, 参与药物成瘾过程(Flores et al., 2010)。未来, 研究者可以参照 Turner 等人(2008)的研究方法, 考察注射成瘾药物后, HR、LR 个体腹侧被盖区中 FGFR₁ mRNA 水平的变化情况, 进而探讨 FGF 系统参与新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的具体方式。

4.5 激素

皮质酮(corticosterone, CORT)由肾上腺皮质分泌, 是一种活性较强的糖皮质激素。

当暴露于不可避免的新颖情境后, HR 动物血浆中 CORT 的含量较高(Piazza, Maccari, et al., 1991)。Piazza, Maccari 等人(1991)采用放射性竞争结合(radio competitive binding)分析技术考察了 HR、LR 大鼠在进入新颖情境前、进入新颖情境后 30 分钟及 120 分钟血浆中 CORT 含量的差异。研究发现, HR 大鼠在进入新颖情境 120 分钟后血

浆中 CORT 的含量显著高于 LR 大鼠。Blanchard, Mendelsohn 和 Stamp (2009)认为, HR 动物血浆中 CORT 的含量较高可能与下丘脑室旁核促肾上腺皮质激素释放激素的含量较高有关。这种激素的含量较高会激活垂体分泌较多的促肾上腺皮质激素, 进而促使肾上腺分泌较多的 CORT。

HR 大鼠具有较高的自身给药倾向可能与其体内 CORT 的释放量较高有关(Blanchard et al., 2009)。而 LR 大鼠获得自身给药行为的速度较低则可能与其体内 CORT 的释放量较低有关。Piazza, Maccari 等人(1991)曾设计了一系列巧妙的实验对此加以证明: (1)在 LR 大鼠进行苯丙胺自身给药测试前注射 0.36 mg/kg CORT, 能加快大鼠苯丙胺自身给药行为的获得速度。在随后的 7 天中, 不注射 CORT, LR 大鼠苯丙胺自身给药行为逐渐消失。(2)将 CORT 溶解于苯丙胺溶液中, LR 大鼠苯丙胺自身给药行为得以维持。研究表明, CORT 能够穿过血脑屏障, 与糖皮质激素受体或盐皮质激素受体结合。糖皮质激素受体大多在参与奖赏效应的中脑-边缘 DA 系统而非黑质-纹状体 DA 系统上表达(Rotzinger et al., 2002)。CORT 可以特异性地激活中脑-边缘 DA 系统, 从而正性调节个体的成瘾行为。

当然, 并非所有与药物成瘾有关的物质均参与了新颖寻求过程。外侧下丘脑食欲素在调节成瘾行为的过程中发挥着重要的作用, 但它并未参与所有的奖赏寻求行为。Harris, Wimmer 和 Aston-Jones (2005)研究发现, 包括食物及成瘾药物在内的奖赏寻求行为涉及了食欲素系统, 而新颖物体的奖赏寻求行为则并未包含在内。此外, 药物成瘾虽然与胆碱能系统有关, 但该系统参与了简单新颖识别而非新颖寻求过程。研究发现, 注射 10 mg/kg 毒蕈碱型胆碱能受体拮抗剂比哌立登(biperiden)会阻断小鼠可卡因诱导的 CPP 的表达, 增强小鼠可卡因行为敏感化的表达(Ramos, Andersen, Oliveira, Soeiro, & Galduróz, 2012)。同时, 毒蕈碱型胆碱能受体在简单新颖识别过程中发挥着重要的作用(Ballaz, 2009; Besheer, Short, & Bevins, 2001)。Besheer 等人(2001)研究发现, 腹腔注射毒蕈碱型胆碱能受体拮抗剂东莨菪碱(scopolamine)能够阻断大鼠的简单新颖识别行为, 而腹腔注射烟碱型胆碱能受体拮抗剂梅坎米胺(mecamylamine)却不能得到同样的结论。Ballaz,

Akil 和 Watson (2007b)通过进一步研究发现,腹腔注射 0.2 mg/kg 东莨菪碱对 HR 大鼠简单新颖识别行为的阻断作用显著高于 LR 大鼠。

5 展望

考察新颖寻求特质对药物成瘾易感性的影响具有重要的理论意义和实践意义。第一,近年来,有学者认为新颖寻求行为由个体的好奇心和探索欲诱发,是个体创造性的重要体现。Kaufman 等人(2011)建立了非人类动物的创造性模型,并认为新颖识别行为是其中最基础的一环。它包含简单新颖识别行为及新颖寻求行为。研究发现,创造性高的作家和艺术家药物成瘾易感性较高(Heilman, Nadeau, & Beversdorf, 2003; Kyaga et al., 2013)。这一现象是否意味着抑制高创造性人群的药物成瘾倾向会扼杀其创造性?虽然目前尚未检索出相关文献,但从理论上推测,抑制药物成瘾倾向可能不会影响其创造性;相反,由于药物成瘾是一种脑功能紊乱性疾病,因而吸食成瘾药物反倒可能影响其创造性。第二,上文曾提到,新颖寻求水平不同的动物,药物成瘾易感性不同。动物的新颖寻求行为能够模拟人类的感觉寻求行为(Ballaz, 2009)。以人类为被试进行研究发现,感觉寻求特质确实也能较好地预测药物成瘾(Kelly et al., 2009)、复吸(Meszaros et al., 1999)和网络成瘾(石庆馨,周荣刚,葛燕,秦宪刚,张侃,2005)等行为。因此,在实践中,人们可以对感觉寻求水平高的人群如 15 岁左右的青少年(Steinberg et al., 2008)加以高度重视,尽量避免此类人群接触到成瘾药物,定期宣传科学上网的知识,从而将药物成瘾、网络成瘾的几率降到最低。同时,也可以测试戒毒所中吸毒人员的感觉寻求水平;在戒毒成功之后,可以效仿社区矫正的方法,对感觉寻求得分高的个体进行后续的监控。戒毒所的工作人员在有关社会团体、民间组织以及社区志愿者的帮助下继续监督并帮助这些人,从而降低复吸率。

今后,新颖寻求特质对药物成瘾易感性的影响及其神经生物学机制的研究空间依然很大。第一,在该领域中,仍然存在值得研究的问题。比如,目前新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的神经生物学机制大多仅限于推测,尚无直接证据。除了上文提到的研究外,也有极少的文献探讨了肾上

腺素及组胺在新颖寻求过程中的作用(Spreng, Cotecchia, & Schenk, 2001; Zlomuzica et al., 2008)。它们是否参与了新颖寻求特质影响药物成瘾易感性的过程有待进一步研究。第二,在今后的研究过程中,还需注意以下几个问题:一是研究时所采用的测量模型的数量应尽可能少。有时在条件允许的情况下,研究者出于稳态性考虑可能会采用组内设计法同时选用多个测量模型进行研究。这样,不仅能够有效地消除被试间的个体差异对实验结果造成的影响,还能有效减少被试量。但 Marusich 等人(2011)采用上述方法研究新颖寻求特质和冲动性对苯丙胺成瘾的影响时却发现:在进行苯丙胺自身给药测试前,对大鼠进行多种范式的训练,会降低大鼠的药物成瘾易感性。因此,他们认为采用单一范式进行研究更为合理。二是可以考虑选取大样本、采用多元回归分析法进行研究。目前,已有研究大多选取小样本、采用方差分析法进行数据统计。Cain 等人(2005)认为,将比中位数高或低的数据分为两组,之后进行方差分析的做法抛弃了原始数据的连续性,低估了新颖寻求特质与药物成瘾易感性之间的关系,并且降低了研究的统计功效,不能很好地模拟类似的人类研究。因此,他们建议采用多元回归分析法对大样本进行研究。三是在新型的新颖物体偏爱测试中,已有研究所选用的新颖物体的新颖程度不同。物体的新颖程度会直接影响研究的结果。但在具体实验中,研究者往往不易对物体的新颖程度进行量化评估和控制。因此,这一问题仍需思考和解决。

参考文献

- 焦晶晶,李新旺,崔睿思,朱小林.(2011).小鼠新颖寻求特质对酒精的运动激活效应的影响.《心理学报》,43(9),1038-1044.
- 任丽敏,王磊,李新旺.(2008). γ -氨基丁酸对药物成瘾的调节及机制.《中国药物滥用防治杂志》,14(3),160-162.
- 石庆馨,周荣刚,葛燕,秦宪刚,张侃.(2005).中学生网络成瘾和感觉寻求的关系.《中国心理卫生杂志》,19(7),453-456.
- 谭北平,隋南.(2003).吗啡慢性给药对大鼠新颖寻求行为的促进作用.《中国药物依赖性杂志》,12(4),255-257.
- 郑希耕,李勇辉,罗小景,肖琳,杨小燕,隋南.(2005).吗啡行为及条件性行为敏感化效应及其个体差异.《心理学报》,37(3),351-356.
- 周晓黎,楼忠泽,周文华.(2012).代谢型谷氨酸受体 5 亚

- 型在成瘾药物中的作用. *中国药物依赖性杂志*, 21(5), 321–327.
- Ballaz, S. J. (2009). Differential novelty detection in rats selectively bred for novelty-seeking behavior. *Neuroscience Letters*, 461(1), 45–48.
- Ballaz, S. J., Akil, H., & Watson, S. J. (2007a). Analysis of 5-HT₆ and 5-HT₇ receptor gene expression in rats showing differences in novelty-seeking behavior. *Neuroscience*, 147(2), 428–438.
- Ballaz, S. J., Akil, H., & Watson, S. J. (2007b). The 5-HT₇ receptor: Role in novel object discrimination and relation to novelty-seeking behavior. *Neuroscience*, 149(1), 192–202.
- Ballaz, S. J., Akil, H., & Watson, S. J. (2008). The CCK-system underpins novelty-seeking behavior in the rat: Gene expression and pharmacological analyses. *Neuropeptides*, 42(3), 245–253.
- Bardo, M. T., Bowling, S. L., Robinet, P. M., Rowlett, J. K., Lacy, M., & Mattingly, B. A. (1993). Role of dopamine D₁ and D₂ receptors in novelty-maintained place preference. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 1(1–4), 101–109.
- Bardo, M. T., Donohew, R. L., & Harrington, N. G. (1996). Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior. *Behavioural Brain Research*, 77(1–2), 23–43.
- Beckmann, J. S., Marusich, J. A., Gipson, C. D., & Bardo, M. T. (2011). Novelty seeking, incentive salience and acquisition of cocaine self-administration in the rat. *Behavioural Brain Research*, 216(1), 159–165.
- Belin, D., Berson, N., Balado, E., Piazza, P. V., & Deroche-Gamonet, V. (2011). High-novelty-preference rats are predisposed to compulsive cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 36, 569–579.
- Besheer, J., Grondin, J. J. M., Cannady, R., Sharko, A. C., Faccidomo, S., & Hodge, C. W. (2010). Metabotropic glutamate receptor 5 activity in the nucleus accumbens is required for the maintenance of ethanol self-administration in a rat genetic model of high alcohol intake. *Biological Psychiatry*, 67(9), 812–822.
- Besheer, J., Jensen, H. C., & Bevins, R. A. (1999). Dopamine antagonism in a novel-object recognition and a novel-object place conditioning preparation with rats. *Behavioural Brain Research*, 103(1), 35–44.
- Besheer, J., Short, K. R., & Bevins, R. A. (2001). Dopaminergic and cholinergic antagonism in a novel-object detection task with rats. *Behavioural Brain Research*, 126(1–2), 211–217.
- Bevins, R. A. (2001). Novelty seeking and reward: Implications for the study of high-risk behaviors. *Current Directions in Psychological Science*, 10(6), 189–193.
- Blanchard, M. M., Mendelsohn, D., & Stamp, J. A. (2009). The HR/LR model: Further evidence as an animal model of sensation seeking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(7), 1145–1154.
- Bunzeck, N., & Düzel, E. (2006). Absolute coding of stimulus novelty in the human substantia nigra/VTA. *Neuron*, 51(3), 369–379.
- Cain, M. E., Saucier, D. A., & Bardo, M. T. (2005). Novelty seeking and drug use: Contribution of an animal model. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 13(4), 367–375.
- Christoffersen, G. R. J., Simonyi, A., Schachtman, T. R., Clausen, B., Clement, D., Bjerre, V. K., ... Zink, L. V. B. (2008). MGl_u5 antagonism impairs exploration and memory of spatial and non-spatial stimuli in rats. *Behavioural Brain Research*, 191(2), 235–245.
- Clinton, S. M., Turner, C. A., Flagel, S. B., Simpson, D. N., Watson, S. J., & Akil, H. (2012). Neonatal fibroblast growth factor treatment enhances cocaine sensitization. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 103(1), 6–17.
- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants: A proposal. *Archives of General Psychiatry*, 44(6), 573–588.
- Darbra, S., & Pallarès, M. (2009). Neonatal allopregnanolone increases novelty-directed locomotion and disrupts behavioural responses to GABA_A receptor modulators in adulthood. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 27(6), 617–625.
- Davis, B. A., Clinton, S. M., Akil, H., & Becker, J. B. (2008). The effects of novelty-seeking phenotypes and sex differences on acquisition of cocaine self-administration in selectively bred High-Responder and Low-Responder rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(3), 331–338.
- Duluwa, S. C., Grandy, D. K., Low, M. J., Paulus, M. P., & Geyer, M. A. (1999). Dopamine D₄ receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *The Journal of Neuroscience*, 19(21), 9550–9556.
- Exner, M., & Clark, D. (1993). Behaviour in the novel environment predicts responsiveness to d-amphetamine in the rat: A multivariate approach. *Behavioral Pharmacology*, 4(1), 47–56.
- Ferguson, S. M., Mitchell, E. S., & Neumaier, J. F. (2008). Increased expression of 5-HT₆ receptors in the nucleus accumbens blocks the rewarding but not psychomotor activating properties of cocaine. *Biological Psychiatry*, 63(2), 207–213.
- Flagel, S. B., Robinson, T. E., Clark, J. J., Clinton, S. M., Watson, S. J., Seeman, P., ... Akil, H. (2010). An animal model of genetic vulnerability to behavioral disinhibition and responsiveness to reward-related cues: Implications for addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(2), 388–400.
- Flores, J. A., Galan-Rodriguez, B., Rojo, A. I., Ramiro-Fuentes, S., Cuadrado, A., & Fernandez-Espejo, E. (2010).

- Fibroblast growth factor-1 within the ventral tegmental area participates in motor sensitizing effects of morphine. *Neuroscience*, 165(1), 198–211.
- Gong, W., Neill, D. B., & Justine, J. B. (1996). Locomotor response to novelty does not predict cocaine place preference conditioning in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53(1), 191–196.
- Harris, G. C., Wimmer, M., & Aston-Jones, G. (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437(7058), 556–559.
- Heilman, K. M., Nadeau, S. E., & Beversdorf, D. O. (2003). Creative innovation: Possible brain mechanisms. *Neurocase*, 9(5), 369–379.
- Hooks, M. S., Juncos, J. L., Justice, J. B., Jr., Meiergerd, S. M., Povlock, S. L., Schenk, J. O., & Kalivas, P. W. (1994). Individual locomotor response to novelty predicts selective alterations in D₁ and D₂ receptors and mRNAs. *The Journal of Neuroscience*, 14(10), 6144–6152.
- Kalinichev, M., White, D. A., & Holtzman, S. G. (2004). Individual differences in locomotor reactivity to a novel environment and sensitivity to opioid drugs in the rat. I. Expression of morphine-induced locomotor sensitization. *Psychopharmacology*, 177(1–2), 61–67.
- Kaufman, A. B., Butt, A. E., Kaufman, J. C., & Colbert-White, E. N. (2011). Towards a neurobiology of creativity in nonhuman animals. *Journal of Comparative Psychology*, 125(3), 255–272.
- Kelly, T. H., Delzer, T. A., Martin, C. A., Harrington, N. G., Hays, L. R., & Bardo, M. T. (2009). Performance and subjective effects of diazepam and d-amphetamine in high and low sensation seekers. *Behavioural Pharmacology*, 20(5–6), 505–517.
- Kishiyama, M. M., Yonelinas, A. P., & Lazzara, M. M. (2004). The von Restorff effect in amnesia: The contribution of the hippocampal system to novelty-related memory enhancements. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(1), 15–23.
- Klebaur, J. E., Bevins, R. A., Segar, T. M., & Bardo, M. T. (2001). Individual differences in behavioral responses to novelty and amphetamine self-administration in male and female rats. *Behavioural Pharmacology*, 12(4), 267–275.
- Kyaga, S., Landén, M., Boman, M., Hultman, C. M., Långström, N., & Lichtenstein, P. (2013). Mental illness, suicide and creativity: 40-Year prospective total population study. *Journal of Psychiatric Research*, 47(1), 83–90.
- Lisman, J. E., & Grace, A. A. (2005). The hippocampal-VTA loop: Controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46(5), 703–713.
- Marinelli, M., & White, F. J. (2000). Enhanced vulnerability to cocaine self-administration is associated with elevated impulse activity of midbrain dopamine neurons. *The Journal of Neuroscience*, 20(23), 8876–8885.
- Marusich, J. A., Darna, M., Charnigo, R. J., Dwoskin, L. P., & Bardo, M. T. (2011). A multivariate assessment of individual differences in sensation seeking and impulsivity as predictors of amphetamine self-administration and prefrontal dopamine function in rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 19(4), 275–284.
- McCourt, W. F., Gurrera, R. J., & Cutter, H. S. G. (1993). Sensation seeking and novelty seeking: Are they the same? *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 181(5), 309–312.
- Meszaros, K., Lenzinger, E., Homik, K., Füreder, T., Willinger, U., Fischer, G., ... Aschauer, H. N. (1999). The tridimensional personality questionnaire as a predictor of relapse in detoxified alcohol dependents. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23(3), 483–486.
- Mueller, D., Chapman, C. A., & Stewart, J. (2006). Amphetamine induces dendritic growth in ventral tegmental area dopaminergic neurons in vivo via basic fibroblast growth factor. *Neuroscience*, 137(3), 727–735.
- Noble, F., Benturquia, N., Crete, D., Canestrelli, C., Mas Nieto, M., Wilson, J., & Roques, B. P. (2012). Relationship between vulnerability to reinforcing effects of morphine and activity of the endogenous cholecystokinin system in Lewis and Fischer rats. *Addiction Biology*, 17(3), 528–538.
- Noël, X., Brevers, D., Bechara, A., Hanak, C., Kornreich, C., Verbanck, P., & Le Bon, O. (2011). Neurocognitive determinants of novelty and sensation-seeking in individuals with alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 46(4), 407–415.
- Parkitna, J. R., Sikora, M., Gołda, S., Gołembiowska, K., Bystrowska, B., Engblom, D., ... Przewlocki, R. (2013). Novelty-seeking behaviors and the escalation of alcohol drinking after abstinence in mice are controlled by metabotropic glutamate receptor 5 on neurons expressing dopamine D1 receptors. *Biological Psychiatry*, 73(3), 263–270.
- Pelloux, Y., Costentin, J., & Duterte-Boucher, D. (2006). Novelty preference predicts place preference conditioning to morphine and its oral consumption in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 84(1), 43–50.
- Piazza, P. V., Maccari, S., Deminière, J. M., Le Moal, M., Mormède, P., & Simon, H. (1991). Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(6), 2088–2092.
- Piazza, P. V., Rougé-Pont, F., Deminière, J. M., Kharoubi, M., Le Moal, M., & Simon, H. (1991). Dopaminergic activity is reduced in the prefrontal cortex and increased in the nucleus accumbens of rats predisposed to develop amphetamine self-administration. *Brain Research*, 567(1),

- 169–174.
- Popik, P., & Wróbel, M. (2002). Morphine conditioned reward is inhibited by MPEP, the mGluR5 antagonist. *Neuropharmacology*, 43(8), 1210–1217.
- Pritchard, L. M., Logue, A. D., Taylor, B. C., Ahlbrand, R., Welge, J. A., Tang, Y., ... Richtand, N. M. (2006). Relative expression of D3 dopamine receptor and alternative splice variant D3nf mRNA in high and low responders to novelty. *Brain Research Bulletin*, 70(4–6), 296–303.
- Ramos, A. C., Andersen, M. L., Oliveira, M. G. M., Soeiro, A. C., & Galduróz, J. C. F. (2012). Biperiden (M₁ antagonist) impairs the expression of cocaine conditioned place preference but potentiates the expression of cocaine-induced behavioral sensitization. *Behavioural Brain Research*, 231(1), 213–216.
- Rotzinger, S., Bush, D. E. A., & Vaccarino, F. J. (2002). Cholecystokinin modulation of mesolimbic dopamine function: Regulation of motivated behaviour. *Pharmacology & Toxicology*, 91(6), 404–413.
- Spreng, M., Cotecchia, S., & Schenk, F. (2001). A behavioral study of alpha-1b adrenergic receptor knockout mice: Increased reaction to novelty and selectively reduced learning capacities. *Neurobiology of Learning and Memory*, 75(2), 214–229.
- Steinberg, L., Albert, D., Cauffman, E., Banich, M., Graham, S., & Woolard, J. (2008). Age differences in sensation seeking and impulsivity as indexed by behavior and self-report: Evidence for a dual systems model. *Developmental Psychology*, 44(6), 1764–1778.
- Turner, C. A., Flagel, S. B., Cliton, S. M., Akil, H., & Watson, S. J. (2008). Cocaine interacts with the novelty-seeking trait to modulate FGFR1 gene expression in the rat. *Neuroscience Letters*, 446(2–3), 105–107.
- Verheij, M. M. M., & Cools, A. R. (2011). Reserpine differentially affects cocaine-induced behavior in low and high responders to novelty. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 98(1), 43–53.
- Vidal-Infer, A., Arenas, M. C., Daza-Losada, M., Aguilar, M. A., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2012). High novelty-seeking predicts greater sensitivity to the conditioned rewarding effects of cocaine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 102(1), 124–132.
- Zarrindast, M. R., Ahmadi, S., Haeri-Rohani, A., Rezayof, A., Jafari, M. R., & Jafari-Sabet, M. (2004). GABA_A receptors in the basolateral amygdala are involved in mediating morphine reward. *Brain Research*, 1006(1), 49–58.
- Zheng, X. G., Ke, X., Tan, B. P., Luo, X. J., Xu, W., Yang, X. Y., & Sui, N. (2003). Susceptibility to morphine place conditioning: Relationship with stress-induced locomotion and novelty-seeking behavior in juvenile and adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75(4), 929–935.
- Zlomuzica, A., Viggiano, D., De Souza Silva, M. A., Ishizuka, T., Gironi Carnevale, U. A. G., Ruocco, L. A., ... Dere, E. (2008). The histamine H1-receptor mediates the motivational effects of novelty. *European Journal of Neuroscience*, 27(6), 1461–1474.
- Zuckerman, M., & Cloninger, C. R. (1996). Relationships between Cloninger's, Zuckerman's, and Eysenck's dimensions of personality. *Personality and Individual Differences*, 21(2), 283–285.

The Effect of Novelty Seeking Behavioral Trait on Susceptibility to Drug Addiction and Its Neurobiological Mechanisms

TIAN Lin; LI Xinwang; YANG Fan; ZHAO Yudan

(Beijing Key Laboratory of Learning and Cognition, Department of Psychology,
Capital Normal University, Beijing 10048, China)

Abstract: Novelty seeking behavioral trait refers to a heritable tendency toward intense exhilaration or excitement when responding to novel stimuli or cues of potential reward, which results in frequent exploratory activity in pursuing potential reward. Extensive studies indicate that high level of novelty seeking behavioral trait is associated with increased susceptibility to drug addiction. Dopamine, serotonin, glutamic acid, γ -aminobutyric acid, cholecystokinin, fibroblast growth factor and corticosterone may be involved in the effect of novelty seeking behavioral trait on susceptibility to drug addiction. In the future, further studies will be focused on neurobiological mechanisms underlying the effect of novelty seeking behavioral trait on susceptibility to drug addiction.

Key words: novelty seeking; drug addiction; sensation seeking; creativity