

# 伏隔核 ERK 信号转导通路在右美托咪定抑制丙泊酚复吸中的作用研究

王本福, 陈君, 董张雷, 王思聪, 岑柏言, 沈杨昊, 苏颖

**【摘要】目的** 探讨伏隔核(NAc)细胞外信号调节激酶(ERK)信号转导通路在右美托咪定(DEX)抑制丙泊酚戒断大鼠复吸行为中的作用。**方法** 雄性SD大鼠按固定比率1强化程序建立丙泊酚静脉自身给药行为。戒断14d后,选取24只随机分成3组( $n=8$ ),溶剂对照组(对照组)、DEX 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组)和DEX 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组),观察腹腔注射DEX对丙泊酚大鼠复吸行为的影响。Western blot检测上述各组大鼠NAc内磷酸化ERK的表达水平。另有18只naïve SD大鼠随机分成3组( $n=6$ ),对照组、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组和20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组,以观测DEX对大鼠活动度的影响。**结果** 大鼠的有效鼻触次数随着丙泊酚自身给药训练天数的增加趋于稳定,而无效鼻触逐渐降低趋向于零( $P < 0.05$ ),成功建立丙泊酚静脉自身给药大鼠模型。复吸行为检测发现,与对照组相比,10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组和20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组大鼠的有效鼻触明显降低,即腹腔注射DEX明显抑制了大鼠有效鼻触( $P < 0.05$ ),DEX 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 显著抑制NAc ERK磷酸化水平( $P < 0.05$ ),且抑制了大鼠的活动度( $P < 0.05$ ),而DEX 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 对大鼠的活动度没有明显影响( $P > 0.05$ )。**结论** DEX可能通过抑制NAc ERK信号转导通路减弱丙泊酚的复吸行为。

**【关键词】** 丙泊酚;伏隔核;细胞外信号调节激酶信号转导通路;右美托咪定

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.004

**【中图分类号】** R614 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)03-0233-05

## Effect of ERK signal transduction pathway in nucleus accumbens on inhibition of propofol relapse by dexmedetomidine

WANG Benfu, CHEN Jun, DONG Zhanglei, WANG Sicong, CEN Boyan, SHEN Yanghao, SU Ying (The Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway in the nucleus accumbens (NAc) on inhibition of propofol relapse by dexmedetomidine (DEX). **Methods** Intravenous self-administration of propofol was established in male SD rats according to a fixed ratio 1 reinforcement program. After a fourteen-day withdrawal period, the rats were randomly divided into control group, DEX 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  group, and DEX 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  group, with eight rats in each group. Evaluate the impact of DEX intraperitoneal injected on the reinstatement of propofol-seeking behavior. The expression of phosphorylated ERK in NAc was detected by western blot. Eighteen naïve rats were divided into control group, DEX 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  group, and DEX 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  group at the same time (six rats per group), and observe their motor activity. **Results** The number of effective nasal contact in rats gradually increased and tended to be stable with the training days of self-administration of propofol, while the number of ineffective nasal contact gradually decreased and tended to zero ( $P < 0.05$ ), which confirmed the establishment of a reliable propofol intravenous self-administration model. The results of the relapse behavior detection test showed that the effective nasal contact of the rats in the DEX 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  group, and DEX 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  group were decreased than that of control group ( $P < 0.05$ ). The western blot assay showed that the phosphorylated expression of ERK in DEX 20

**基金项目:** 国家自然科学基金(81771431);温州市科技计划项目(Y20210126);浙江省医药卫生科技计划项目(2021437659)

**作者单位:** 325000浙江省温州,温州医科大学附属眼视光医院(王本福、陈君);温州医科大学眼视光学院(生物工程学院)(王本福、陈君);温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院(董张雷、王思聪、苏颖);温州医科大学第二临床医学院(岑柏言、沈杨昊、苏颖)

**通信作者:** 苏颖, Email: suynglb@163.com

$\mu\text{g}/\text{kg}$  group was lower than that of control group ( $P < 0.05$ ), and significantly decreased the mobilities of the rats ( $P < 0.05$ ), while DEX  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  group could't alter the mobilities obviously ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** DEX may reduce the relapse of propofol by inhibiting the NAcERK signal transduction pathway.

**【Key words】** Propofol; Nucleus accumbens; Extracellular signal-regulated kinase signal transduction pathway; Relapse; Dexmedetomidine

[*Modern Practical Medicine, 2025, 37(3):233-237*]

丙泊酚是临床常用的静脉麻醉药,具有明显的精神依赖性和复吸特性,危害不容忽视<sup>[1-6]</sup>。目前认为,各种成瘾性药物可能包含共同的神经分子生物学机制,其中细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号转导通路参与了药物的成瘾与复吸。笔者前期研究发现,伏隔核(nucleus accumbens, NAc)的 ERK 信号通路参与介导了丙泊酚的奖赏效应和复吸行为<sup>[7-8]</sup>。近来研究发现,右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)可以减少酒精、可卡因等成瘾药物的戒断反应<sup>[9-10]</sup>,但其对丙泊酚复吸的作用及其机制尚未明确,有待进一步研究。本实验通过静脉自身给药法建立大鼠丙泊酚依赖模型,戒断 14 d 后采取条件线索诱导建立丙泊酚复吸模型;腹腔注射不同剂量的 DEX,观察丙泊酚戒断大鼠的复吸行为,并检测 NAc 内磷酸化 ERK(phosphorylated ERK, p-ERK)的表达,来探讨 NAc 中 ERK 信号转导通路在 DEX 抑制丙泊酚复吸行为的作用机制,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 动物 清洁级雄性 SD 大鼠(浙江省实验动物中心),体质量 280 ~ 300 g;采用 12 h 的光照/黑暗循环(晚上 7:00 开灯),单笼饲养,自由进食进水,控制室温与湿度。动物操作均遵守 3R 原则,动物实验设施使用许可证号:SYXK(浙)2020-0014。

1.2 药物 丙泊酚注射液(得普利麻, Corden Pharma S.P.A.,意大利,注册证号:H20171275,规格:500mg/50ml),静脉注射剂量为每次 1.7 mg/kg。DEX 注射液(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字:H20110085,规格:2 ml/0.2 mg),腹腔注射剂量为每次 10、20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

1.3 自身给药实验装置 自身给药实验笼由宁波市药物成瘾及共患精神疾病研究重点实验室提供,丙泊酚的训练程序见参考文献[1]。自身给药实验笼在距离地面 5 cm 地方有 2 个鼻触探头,间距 20 cm,分

别为“有效”鼻触(用于控制输液泵灯设备)和“无效”鼻触(用于记录自发活动),每个鼻触内有一个红色灯和绿色灯。丙泊酚通过连接在注射泵上的 Tygon 管以 1.2 ml/min 的速度输送。利用 MED Associates 软件和 Borland Delphi 6.0 编写的计算机辅助控制系统对实验过程进行控制。

1.4 颈静脉插管术 大鼠麻醉后,仰卧位固定,解剖游离右侧颈外静脉,在近心端静脉上剪一“V”形缺口,置入硅胶管,结扎缝合,与肌肉缝合固定,避免插管被拉出脱落。游离皮下后,硅胶管从肩背部皮肤穿出,另一端开口用小塑料管外套封口。手术后大鼠单笼饲养,常规予青霉素抗感染,肝素抗凝治疗 3 d。

1.5 丙泊酚自身给药训练 将颈静脉插管恢复 1 周的大鼠放入训练笼,导管与实验笼弹簧保护套管中的导管相接,上面连接输液系统和转轴。转轴另一端连接恒速输液泵及储药系统。大鼠每天进行 3 h 自身给药训练,训练程序选用固定比率(fixed ratio, FR)1 进行,即大鼠触碰有效鼻触 1 次获得一次药物。每次注射丙泊酚 1.7 mg/kg,配以 5 s 室内灯光照明和注射泵噪声。在 30 s 的不应期内,有效鼻触反应没有产生药物注射程序,但仍然被记录。对无效鼻触反应并不产生药物注射程序。训练在 3 h 或 50 次注射丙泊酚后结束,这些大鼠在接受训练后被送回各自的笼子里。大鼠经过 14 d 丙泊酚自身给药训练,戒断后用于复吸测试。

1.6 条件线索诱导的丙泊酚复吸实验 戒断 14 d 后,大鼠进行复吸测试。在第 1 小时里,在关闭所有条件刺激的情况下评估了实验空间环境诱导的复吸。第 2 小时开始时,条件性刺激诱导启动下一阶段的复吸测试。同时,与丙泊酚自身给药训练中一样,当鼻触触发有效条件刺激而不注射丙泊酚时,也会发生室内灯光照明和输液泵噪声。另一方面,无效鼻触刺激并没有给予条件刺激。在 2 h 的测试中记录有效鼻触和无效鼻触。

1.7 DEX 对丙泊酚戒断大鼠复吸实验的影响 大鼠接受 14 d 丙泊酚 (1.7 mg/kg) 自身给药训练并戒断 14 d 后, 24 只大鼠随机分成 3 组 ( $n=8$ ), 溶剂对照组 (对照组)、DEX 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组 (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组) 和 DEX 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组 (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组), 分别腹腔注射干预 30 min 后再进行丙泊酚复吸行为测试。

1.8 活动度检测 另有 18 只 naïve SD 大鼠随机分入对照组、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组和 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组 ( $n=6$ ), 在上述自身给药训练笼内自由活动, 以检测 DEX 对大鼠活动度的影响。使用 MED Associates sof 811 开放式活动软件记录和分析运动活动 (总运动距离)。

1.9 Western blot 分析 大鼠麻醉后取脑分离 NAc 核团进行 Western blot 分析。NAc 组织在裂解缓冲液 (Beyotime) 中溶解, 样品中的蛋白在 4  $^{\circ}\text{C}$  下 12 000 r/min 离心 30 min 以去除碎片。用 BCA 试剂盒 (Beyotime) 测定蛋白水平, 并将样品加载到 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶上, 在 Bio-Rad Mini Western blotting 仪 (Pleasanton, CA) 上, 用 Tris/甘氨酸/SDS 缓冲液在 150 V 下电泳 1.5 h。在 300 mA 下 1 h 将蛋白从凝胶转移到硝化纤维素膜 (BioRad) 上。室温下, 用 5% 脱脂牛奶在 TBST 中摇晃 1 h, 阻断后, 用抗 p-ERK1/2 抗体 (1 : 1 000, Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA) 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶作为负载对照 (1 : 2 000) 在 5% 牛奶-TBST 中孵育膜, 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜。将印迹在 TBST 中洗涤 3 次, 时间为 30 min。然后将印迹放在 5% 干脱脂牛奶中, 在室温下与辣根过氧化物酶结合的二抗 (1 : 500) 孵育 2 h。在 TBST 中洗涤 3 次后, 使用 ECL 化学发光试剂盒 (Sangon Biotech) 检测蛋白。然后将印迹剥离并重新检测总 ERK (1 : 1 000, Santa Cruz Biotechnology Inc.)。免

疫印迹条带使用 Gene Snap 和 Gene Tools (Chemigenius Gel Documentation System, Syngene, Cambridge, UK) 进行测定分析。

1.10 统计方法 数据采用 SPSS 22.0 软件分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 采用 ANOVA 单因素方差分析。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 丙泊酚自身给药大鼠模型建立 大鼠有效鼻触次数随着丙泊酚自身给药训练天数增加趋于稳定, 而无效鼻触逐渐降低趋向于零 ( $F=3\ 467.19$ ,  $P < 0.05$ ), 见图 1。

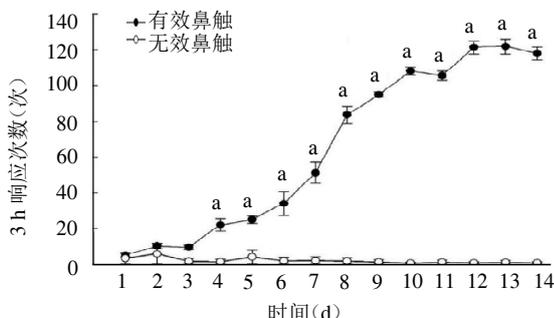
2.2 DEX 对丙泊酚戒断大鼠复吸行为的影响 与对照组相比, 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组和 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组大鼠的有效鼻触次数都明显降低; 且 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组大鼠的有效鼻触次数明显低于 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组。显示 DEX 抑制了丙泊酚戒断大鼠的复吸行为 ( $F=324.40$ ,  $P < 0.05$ ), 见图 2。

2.3 DEX 对 NAc 内 p-ERK 表达的影响 Western blotting 检测显示, DEX 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  明显降低了丙泊酚复吸大鼠 NAc 内的 p-ERK 水平 ( $F=44.09$ ,  $P < 0.05$ ), 见图 3。

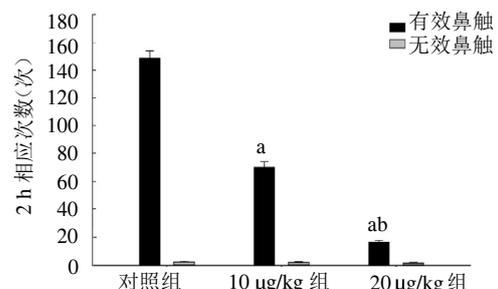
2.4 DEX 对大鼠活动度的影响 腹腔注射 DEX 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  明显抑制了大鼠的活动度 ( $F=21.56$ ,  $P < 0.05$ ), DEX 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  对大鼠的活动度没有明显影响 ( $P > 0.05$ ), 见图 4。

## 3 讨论

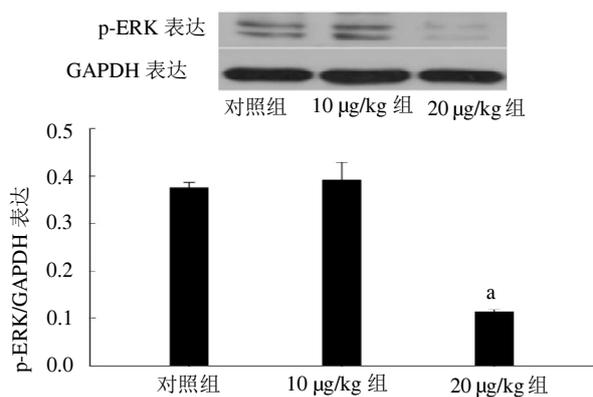
丙泊酚有明显的精神依赖性, 笔者前期研究利用静脉自身给药法建立了丙泊酚依赖大鼠模型并评价了丙泊酚的精神依赖性, 也利用条件线索诱导建立



注: 和无效鼻触相比,  $aP < 0.05$   
图 1 大鼠丙泊酚自身给药训练情况 ( $n=8$ )

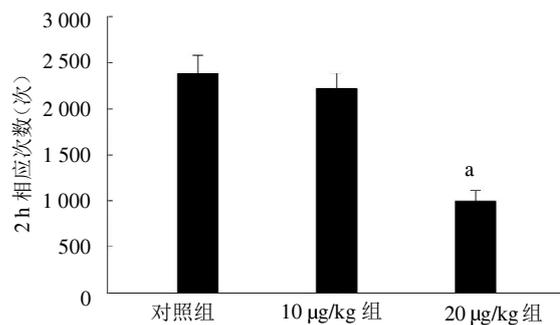


注: 与对照组比较,  $aP < 0.05$ ; 与 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  组比较,  $bP < 0.05$   
图 2 右美托咪定对丙泊酚复吸测试的影响 ( $n=8$ )



注:与对照组比较,  $aP < 0.05$

图3 腹腔注射右美托咪定对复吸大鼠 NAc p-ERK 表达的影响( $n=8$ )



注:与对照组比较,  $aP < 0.05$

图4 右美托咪定对大鼠活动度的影响( $n=6$ )

了丙泊酚的复吸模型。和前期研究一样,本研究利用静脉自身给药法成功建立丙泊酚依赖大鼠,戒断 14d 后采用条件线索诱导成功建立丙泊酚复吸行为。

DEX 是高选择性的  $\alpha_2$  受体激动剂,其作用是可乐定的 8 倍,具有抗交感和镇痛的作用,减少应激反应。本研究结果发现,DEX 抑制了丙泊酚戒断大鼠的复吸行为。近来研究也发现 DEX 可以减少酒精、可卡因等成瘾药物的戒断反应<sup>[9-10]</sup>,杏仁核给予 DEX 还可以减弱压力诱导的尼古丁复吸<sup>[11]</sup>。这些研究结果支持了本研究的结果,提示一定剂量的 DEX 对丙泊酚复吸行为有抑制作用。

本研究还发现,DEX 抑制了丙泊酚复吸行为的同时,明显抑制了 NAc 内 p-ERK 水平。大量文献提示,ERK 信号转导途径参与介导了药物的成瘾和复吸的过程,成瘾药物可以经过谷氨酸引起 ERK 的磷酸化;信号也可以通过多巴胺为主导,谷氨酸为辅来激活 ERK;或需要 NMDA 和多巴胺的共同协调作用,介导了 ERK 的激活<sup>[12-14]</sup>。笔者前期研究也发现,NAc ERK 信号转导通路参与了丙泊酚的精神依赖性和复吸行为<sup>[7-8]</sup>。DEX 抑制蓝斑核释放 NE,减弱杏仁核和前额叶皮层谷氨酸能神经元投射作用,抑制了 NAc 多巴胺通路,参与调节药物的成瘾和复吸<sup>[15-16]</sup>。有研究发现,DEX 作用于蓝斑降低了小鼠的内侧前额叶皮层和 NAc 多巴胺的浓度<sup>[17-19]</sup>。这些结果提示 NAc 内 ERK 信号转导通路可能参与了 DEX 抑制丙泊酚复吸的机制。

本研究还发现,20 µg/kg DEX 对大鼠的活动度有明显的抑制作用,而 10 µg/kg DEX 对大鼠的活动度不影响。有研究发现<sup>[20]</sup>,DEX 10、20 及 40 µg/kg

对大鼠(出生后 7d)的活动度(包括移动距离和速度)都没有影响,与本实验的研究结果不一致,但本实验是以 14 周大鼠为实验对象,大鼠的年龄和体质量等相关因素可能引起了实验结果的差异。也有研究表明<sup>[21]</sup>,腹腔予 DEX 10、20 µg/kg 对成年 Wistar 大鼠的活动度不产生影响,可能和测量活动度的时间存在差异有关。因此,本研究选取的 DEX 剂量是合适的,并且发现 DEX 可以抑制丙泊酚复吸的作用,是对相关既往研究的补充和拓展。此外,丙泊酚和 DEX 都是麻醉相关药物,具有协调作用。因此本研究没有探究 DEX 对大鼠丙泊酚自身给药行为的影响,而是研究其对条件线索诱导的复吸行为。

有研究发现, $\alpha_2$  受体激动剂可乐定可以抑制成瘾药物的复吸,包括海洛因,可卡因,酒精和尼古丁等<sup>[22-24]</sup>, $\alpha_2$  受体拮抗剂育亨宾可以促使大鼠对海洛因,可卡因和酒精等药物出现复吸<sup>[25-26]</sup>。而且,可乐定还可以减弱育亨宾诱导的酒精复吸, $\alpha_2$  受体拮抗 RS79948 可以诱导猴子对可卡因出现复吸<sup>[22]</sup>。笔者团队前期研究已经成功建立了条件线索诱导的丙泊酚复吸模型<sup>[5-8]</sup>,本实验发现  $\alpha_2$  受体激动剂 DEX 抑制了丙泊酚的复吸行为,同上述研究结果一致并提示了  $\alpha_2$  受体激动剂具有干预药物成瘾复吸的作用。与药物相关的环境和条件性线索、药物引燃、应激事件可以刺激诱发药物复吸,而药物相关的环境和条件性刺激可以激发药物渴求和情感反应,较好的模拟了人类药物滥用的复吸行为,即吸毒、离开原来环境脱毒、再次回到原来的环境遇到与其以前用药时相关联的物品诱发复吸。因此本研究采用大鼠静脉自身给药技术建立环境条件刺激诱导的大鼠丙泊酚

复吸模型,并且 $\alpha 2$ 受体拮抗剂育亨宾阻断突触前膜 $\alpha 2$ 受体,增加交感张力,使血压和心率增加,可能对丙泊酚复吸行为产生影响,故本研究没有使用育亨宾来反向验证 $\alpha 2$ 受体的作用。不过,本研究没有采用消退实验的方式来进行丙泊酚成瘾的戒断,存在一定的局限性。

综上所述,NAc ERK 信号转导通路可能参与了DEX 抑制丙泊酚复吸的作用,但丙泊酚成瘾的机制仍然没有完全清楚,需要进一步深入研究。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 陈君、岑柏言、沈杨昊:动物训练和数据收集;董张雷、王思聪:生化实验,数据整理;王本福:课题设计;苏颖:动物管理、论文修改

### 参 考 文 献

- [1] LIAN Q, WANG B, ZHOU W, et al. Self-administration of propofol is mediated by dopamine D1 receptors in nucleus accumbens in rats[J]. *Neuroscience*, 2013, 231: 373-383.
- [2] WANG B F, LV K, LIU H F, et al. Contribution of the  $\alpha 5$  GABAA receptor to the discriminative stimulus effects of propofol in rat[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(5): 347-352.
- [3] YANG B, WANG B F, LAI M J, et al. Differential involvement of GABAA and GABAB receptors in propofol self-administration in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(12): 1460-1465.
- [4] CHEN B P, HUANG X X, DONG D M, et al. The role of NMDA receptors in rat propofol self-administration[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 149.
- [5] WANG S C, WANG X, LIN W X, et al. Dopamine D1 receptor within basolateral amygdala is involved in propofol relapse behavior induced by cues[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(12): 2393-2403.
- [6] XIONG M, SHIWALKAR N, REDDY K, et al. Neurobiology of propofol addiction and supportive evidence: What is the new development[J]. *Brain Sci*, 2018, 8(2): 36.
- [7] WANG B F, YANG X W, SUN A N, et al. Extracellular signal-regulated kinase in nucleus accumbens mediates propofol self-administration in rats[J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(6): 531-537.
- [8] WANG B F, YANG X W, ZHOU W H, et al. Involvement of the ERK signaling pathways in the NAc in propofol-seeking behavior induced by cues in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2022, 219: 173447.
- [9] MUZYK A J, KERNS S, BRUDNEY S, et al. Dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: Rationale and current status of research[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(11): 913-920.
- [10] KONTAK A C, VICTOR R G, VONGPATANASIN W. Dexmedetomidine as a novel countermeasure for cocaine-induced central sympathoexcitation in cocaine-addicted humans[J]. *Hypertension*, 2013, 61(2): 388-394.
- [11] YAMADA H, BRUIJNZEEL A W. Stimulation of  $\alpha 2$ -adrenergic receptors in the central nucleus of the amygdala attenuates stress-induced reinstatement of nicotine seeking in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(2/3): 303-311.
- [12] LU L, KOYA E, ZHAI H F, et al. Role of ERK in cocaine addiction[J]. *Trends Neurosci*, 2006, 29(12): 695-703.
- [13] VALJENT E, CABOCHE J, VANHOUTTE P. Mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase induced gene regulation in brain: A molecular substrate for learning and memory[J]. *Mol Neurobiol*, 2001, 23(2/3): 83-99.
- [14] VALJENT E, PASCOLI V, SVENNINGSSON P, et al. Regulation of a protein phosphatase cascade allows convergent dopamine and glutamate signals to activate ERK in the striatum[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(2): 491-496.
- [15] CHANDLER D J. Evidence for a specialized role of the locus coeruleus noradrenergic system in cortical circuitries and behavioral operations[J]. *Brain Res*, 2016, 1641(Pt B): 197-206.
- [16] SARA S J. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3): 211-223.
- [17] WHITTINGTON R A, VIRAG L. Dexmedetomidine-induced decreases in accumbal dopamine in the rat are partly mediated via the locus coeruleus[J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(2): 448-455.
- [18] IHALAINEN J A, TANILA H. In vivo regulation of dopamine and noradrenaline release by alpha2A-adrenoceptors in the mouse nucleus accumbens[J]. *J Neurochem*, 2004, 91(1): 49-56.
- [19] IHALAINEN J A, TANILA H. In vivo regulation of dopamine and noradrenaline release by alpha2A-adrenoceptors in the mouse pre frontal cortex[J]. *Eur J Neurosci*, 2002, 15(11): 1789-1794.
- [20] ZHANG Y H, GAO Q S, WU Z Y, et al. Dexmedetomidine promotes hippocampal neurogenesis and improves spatial learning and memory in neonatal rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 4439-4449.
- [21] USKUR T, SENOZ A O, OEVRELI B, et al. Propofol but not dexmedetomidine produce locomotor sensitization via nitric oxide in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(2): 569-577.
- [22] LE A D, HARDING S, JUZYTSCH W, et al. Role of alpha-2 adrenoceptors in stress-induced reinstatement of alcohol seeking and alcohol self-administration in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, 179(2): 366-373.
- [23] ZISLIS G, DESAI T V, PRADO M, et al. Effects of the CRF receptor antagonist D-Phe CRF(12-41) and the alpha2-adrenergic receptor agonist clonidine on stress-induced reinstatement of nicotine-seeking behavior in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2007, 53(8): 958-966.
- [24] LINN D D, LOESER K C. Dexmedetomidine for alcohol withdrawal syndrome[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(12): 1336-1342.
- [25] BANNA K M, BACK S E, DO P, et al. Yohimbine stress potentiates conditioned cue-induced reinstatement of heroin-seeking in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2010, 208(1): 144-148.
- [26] SEE R E, PARRISH WATERS R. Pharmacologically-induced stress: A cross-species probe for translational research in drug addiction and relapse[J]. *Am J Transl Res*, 2010, 3(1): 81-89.

收稿日期:2024-12-11

(本文编辑:钟美春)