



中国行为医学科学

条件性线索诱发复吸的心理神经机制

刘彩谊 王冬梅 李勇辉 郑希耕 杨晓燕 隋南

复吸是药物成瘾的主要特征之一,也是治疗药物成瘾要解决的主要问题。研究中发现有 3 类因素可以有效地诱发复吸:(1)与先前用药行为有关的环境线索(2)成瘾性药物的再接触(3)遭遇应激事件。用药过程中相关的环境线索与用药行为多次匹配后获得明显的动机价值,成为条件性线索。条件性线索大致可分为两类:一类为不连续的条件性线索(discrete conditioned cue);另一类为背景性的线索(contextual cues)。条件性线索能诱发成瘾者强烈的药物渴求心理和条件性情绪反应,并进一步导致复吸。因而,条件性线索是诱发复吸的重要因素,本文从心理学和神经基础两方面揭示条件性线索诱发复吸的机制。

一、条件性线索参与药物成瘾的行为表现

条件性线索影响药物成瘾的各个方面,在多个动物行为模型中均有体现,如条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)、动物自身给药(self-administration, SA)、精神运动兴奋性的自发活动(locomotor activity, LA)模型等。CPP 遵循了巴甫洛夫的经典条件反射原理,环境线索与药物奖赏效应时间上的反复配合成为次级强化物,在非给药情况下,可以单独诱发动物的趋近反应,动物在伴药侧停留时间明显多于在盐水侧的停留时间。SA 的基本原理是操作性条件反射理论。SA 包括三个相互补充的阶段:获得、保持和恢复。每一阶段可以用于考察成瘾药物的不同方面,其中恢复阶段用于复吸的研究。在训练阶段,每次用药均伴随着声音和灯光的刺激,当以生理盐水取代成瘾药物使 SA 消退后,只呈现声音和灯光刺激仍可唤起 SA。在 LA 模型的实验中^[1],药物训练戒断一段时间后均在测试箱用药物点燃,结果发现:训练、测试都在同一个环境(测试箱)进行的动物组(匹配组)与训练、测试在不同环境中进行的动物组(非匹配组)相比,匹配组表现出显著的行为敏感化现象。

条件性线索诱发复吸的研究中,常用动物的次级强化程序模型(second-order schedule)^[2]。它包括两个连续的程序。例如,典型的猴子的 FI 60 min (FR 30 S)的次级程序强化是指每 30 次的操作性行为反应呈现一次条件性刺激(例如灯光或声音等),紧接着是 60min 的固定时间间隔,然后给予药物强化(静脉注射海洛因或可卡因)。通过观察分别移除简单刺激(灯光或声音等)和药物对操作性反应的影响,来研究条件性线索和药物本身对动物觅药行为的影响。实验表明:次级简单刺激的呈现,对于反应的获得和维持是非常关键的,戒断期间简

单刺激的呈现会导致戒断行为反应持续的时间延长。近年来次级强化程序模型与 SA 和戒断/复吸程序相结合用以研究条件性线索对复吸的影响,其优越性体现在:它不仅能以较少的给药频率维持较长的行为序列的学习,而且次级程序模型比简单程序的模型更适合于研究复杂序列行为学习同时也更能准确地反映人类成瘾者的状况。

二、条件性线索诱发复吸的心理学机制

近年来,条件性线索诱发复吸的心理学机制中最引人注目的是异常学习理论(aberrant learning)^[3]。研究表明:长期给药能促进某种形式的学习,并能在奖赏和学习有关的环路引发同种类型的神经适应性变化,因而异常学习理论认为条件性线索与药物之间存在着异常性关联(aberrant associations)。这些异常关联一种是外显学习,如外显性的刺激-刺激联合性学习,环境中的某种线索出现时,人们(假定动物也会)会在意识层面上对奖赏形成明确的期待。另一种是内隐学习,药物引起病理性的异常强烈的内隐学习,如无意识的刺激-反应习惯性学习和无意识的刺激-刺激联合性学习。异常学习理论认为这些强烈的(与自然奖赏性关联相比)异常性关联参与了奖赏性学习,是条件性线索诱发复吸的根本原因。

然而,Robinson 等^[4]人认为条件性线索与药物之间联系是通过刺激-刺激的联合过程习得的,此过程对成瘾来说是重要的,但其本身并不会产生强迫性用药行为,大多数成瘾者中该过程仍然是正常的,但是脑动机系统对巴甫洛夫-条件性药物线索(Pavlovian-conditioned drug cues)的反应是异常的。因而,Robinson 等认为动机敏感化或长期用药后个体对药物或与药物匹配的线索反应增加是强迫性用药和复吸的基础。伏隔核有关环路参与的动机敏感化和前额叶皮层的功能障碍共同导致了强迫性用药行为。

条件性线索能够诱发生成严重的戒断样情绪反应,因而负性强化理论推测药物觅求行为是为了缓解戒断样的情绪反应。然而,到目前为止在动物的复吸模型中,尚未观察到这种条件性的戒断样的情绪反应能够诱发复吸。而且,Arroyo 等^[5]在次级程序强化模型中发现可卡因 SA 戒断早期(戒断反应比较严重的时期),可卡因关联的条件性线索控制的压杆行为减少了。因而,Robinson 等认为异常学习理论和条件性戒断反应假说均不能解释强迫性用药行为。然而,包括动机敏感化理论在内,均无法很好的解释药物诱发的复吸和条件性线索诱发的复吸二者在神经解剖学和药理学的分离。

尽管目前认为负性强化理论、动机敏感化理论以及异常学习理论在解释条件性线索诱发复吸的心理机制时均存在一定的局限性,从偶然用药到成瘾的转变过程中,学习机制和诱因动机敏感化过程是如何相互结合的仍然是存有争议的问题,但三个理论都比较一致地认为:中脑边缘皮质多巴胺系统参与条件性线索诱发的复吸。

三、条件性线索诱发复吸的神经机制

条件性线索诱发复吸过程中伴随着生理反应、情绪反应以及强烈的心理渴求并最终出现了目标驱动性行为—强迫性觅

基金项目:国家重点基础研究发展计划项目(973 计划, CB515404);国家自然科学基金重点项目(30230130, 30170324);中科院知识创新工程项目(KSCX2-SW-204-02, KSCX-2-03)

作者单位:100101 北京,中国科学院心理研究所心理健康重点实验室,中科院研究生院

通信作者:隋南 100101 北京,中国科学院心理研究所心理健康重点实验室,Email: suin@psych.ac.cn 电话:(010)64850858

药和用药行为。目前研究结果表明:杏仁核复合体、前额叶皮层、海马以及伏隔核等结构主要参与调控条件线索诱发复吸的过程。

条件性线索诱发复吸过程中伴随着复杂的情绪反应,杏仁核复合体起了关键作用。一方面,杏仁核复合体介导情绪的躯体反应核团(如下丘脑和脑干核团)和新皮质中参与意识、情感的核团(如前额叶)之间的联系。杏仁核复合体介导情绪的主观经验以及自主神经反应和习得性情绪反应。习得性情绪状态特别是恐惧和焦虑的感觉传入,主要进入基底外侧杏仁核,基底外侧杏仁核将信息传入杏仁中央核,中央核的输出纤维投射到下丘脑和脑干,在下丘脑可通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴和自主神经系统的活动引起情绪和心率、血压、呼吸等改变。新皮质和杏仁核复合体的交互联系使得学习和经验可以和情绪认知成分结合起来。这类皮质机制使我们可以对记忆和想象的内容产生情绪反应,以及在认知过程中使用情绪信息。另一方面,杏仁核复合体与成瘾药物的共同奖赏通路(腹侧被盖核-腹隔核)有密切的联系,杏仁核复合体发出谷氨酸能神经冲动直接激活腹侧被盖区,也可以通过额叶皮质激活腹侧被盖区的多巴胺能神经元,最终导致伏隔核的多巴胺释放增加^[6]。因而,推测杏仁核复合体在条件性线索诱发的复吸中起关键作用。

前额叶皮层是关键的内外感觉信息的整合器,它将各种信息协调整合之后输入到参与情绪和动机调节的各种神经结构。不仅与杏仁核共同参与学习和情绪性认知的整合,而且额叶皮层功能受损还会出现认知和评价的分离,对自身行为控制能力减弱,决策能力下降等。Ciccocioppo 等人^[9]的研究表明,条件性刺激呈现时内侧前额叶皮层的 c-fos 表达增多,兴奋性毒剂损毁前扣带回(anterior cingulate cortex)没有影响动物对可卡因的反应,但破坏了对可卡因条件刺激的反应^[10]。PET 研究表明条件性线索诱发心理渴求时眶额皮层(orbitofrontal cortex)局部脑血流量增加。这些结果提示:前额叶皮层的某些结构如眶额皮层和前扣带回等部位的功能障碍可能导致对条件性线索诱发的强迫性觅药冲动的控制能力下降。

海马是重要的学习记忆器官,它在联合性学习中起重要作用。研究中发现海马的激活与自我报告感觉 high 相关^[11],海马处微量注射吗啡能诱导动物出现 CPP。这些结果提示在刺激-强化物关联形成过程中,海马对杏仁核的功能起补充作用。海马的作用可能已超出了刺激-刺激的关联(外显记忆),还参与了外部线索与躯体内部状态关系的学习,其中包含了海洛因的情绪效应的学习。海马还能增加觅药的操作性反应。因而,海马在学习记忆中的广泛作用均可能参与了药物成瘾。

伏隔核不仅是中脑边缘多巴胺神经系统中的主要脑区,而且解剖学发现伏隔核从边缘系统,如基底外侧杏仁核,内侧前额叶皮层等接受大量的兴奋性谷氨酸神经纤维传入,同时从腹侧被盖区接受多巴胺神经纤维的传入。基于这种解剖基础, Mogenson 等人推测伏隔核是参与控制行为的神经结构,提示边缘系统与运动系统之间存在着协同作用。Zahm^[12]注意到从伏隔核的壳区(shell)到腹内侧苍白球(ventromedial pallidum)存在着大量纤维投射,这可能是从伏隔核的壳区到参与决策和前运动功能皮层结构(如前额叶皮层)的反馈通路的神经基础。前额叶皮层也有大量的纤维投射到伏隔核核区(accumbens core)。核区又有大量的神经纤维投射到其他基底神经结构,从而构成一个环路,该反馈环路为巴甫洛夫的条件性线索影响操作性行为的表现提供了结构基础。尽管目前对伏隔核是否参与条件性线索诱发的复吸存有争议,但 Corbit 等研究表明伏隔

核的核区和壳区在联合性学习中有不同的作用:核区相关的神经网络,参与动机价值的评估过程;壳区相关的神经网络,可能是启动和支配获取初级强化物的操作性行为的结构基础。

总之,在条件性线索诱发复吸的过程中,以上各神经结构所起作用尽管有所侧重,但彼此之间存在复杂的相互联系,协同参与此过程。杏仁核与海马主要参与条件性线索诱发的情绪性反应和生理反应,基底外侧杏仁核和腹隔核的核区参与动机价值评估,腹隔核的壳区和海马以及前额叶皮层共同参与了觅药和用药的操作性反应。尽管对条件性线索诱发复吸的神经生物学的机制的研究已取得较大进展,然而仍有许多问题需要深入研究。

参 考 文 献

- 1 Anagnostaras SG, Robinson TE. Sensitization to the contrast psychomotor stimulant effects of amphetamine: modulation by associative learning. *Behav Neurosci*, 1996, 110(6): 1397-1414.
- 2 Schindler CW, Panlilio LV, Goldberg SR. Second-order schedules of drug self-administration in animals. *Psychopharmacology*, 2002, 163: 327-344.
- 3 Di Chiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol*, 1999, 375: 13-30.
- 4 Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol*, 2003, 54: 25-53.
- 5 Arroyo M, Markou A, Robbins TW, 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.
- 6 See RE, Kruzich PJ, Grimm JW. Dopamine, but not glutamate, receptor blockade in the basolateral amygdala attenuates conditioned reward in a rat model of relapse to cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology*, 2001, 138: 301-310.
- 7 Self DW, Nestler EJ. Relapse to drug-seeking: neural and molecular mechanisms. *Drug Alcohol Depend*, 1998, 51(1-2): 49-60.
- 8 Weissenborn R, Robbins TW, Everitt BJ. Effects of medial prefrontal or anterior cingulate cortex lesions on responding for cocaine under fixed ratio and second-order schedules of reinforcement in rats. *Psychopharmacology*, 1997, 134(3): 242-257.
- 9 Ciccocioppo R, Sanna PP, Weiss F. Cocaine-predictive stimulus induces drug-seeking behavior and neural activation in limbic brain regions after multiple months of abstinence: reversal by D1 antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98(4): 1976-1981.
- 10 Ito R, Dalley JW, Howes SR, et al. Dissociation in Conditioned Dopamine Release in the Nucleus Accumbens Core and Shell in Response to Cocaine Cues and during Cocaine-Seeking Behavior in Rats. *J Neurosci*, 2000, 20(19): 7489-7495.
- 11 Weiss F, Maldonado-Vlaar CS, Parsons LH, et al. Control of cocaine-seeking behavior by drug associated stimuli in rats: Effects on recovery of extinguished operant-responding and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97(8): 3214-326.
- 12 Zahm DS. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000, 24(1): 85-105.

(收稿日期 2004-05-17)

(本文编辑:冯学泉)