

阿片成瘾机制研究进展及治疗展望

王 玠 罗 非 韩济生 (北京医科大学神经科学研究中心, 北京 100083)

摘要 关于阿片类药物成瘾机制的研究是药物成瘾研究中的一个热点, 本文从参与阿片成瘾的神经递质系统及其相互作用、不同阿片受体在成瘾过程中的作用、学习记忆与阿片成瘾的关系、成瘾性药物的细胞内信号转导机制等几个方面介绍了近年来的研究进展, 并对阿片类药物成瘾及戒毒治疗和预防的新方法进行了展望。

关键词 阿片; 成瘾; 奖赏系统

Mechanisms Underlying Opioid Addiction: New Progress WANG Bin, LUO Fei, HAN Ji-Sheng (*Neuroscience research center of Beijing Medical University, Beijing 100083*)

Abstract The mechanisms of opioid addiction has attracted much attention of researchers around the world. In the present review, we have discussed the recent progress in the following topics. (1) Neurotransmitters participating the mechanism of opioid addiction; (2) Roles of different opioid receptors in opioid addiction; (3) Possible involvement of learning and memory in opioid addiction; (4) The intracellular signal transductive pathways after the activation of opioid receptors. Possible method of prevention and treatment of opioid addiction are also discussed.

Key words Opioid; Addiction; Rewarding system

药物成瘾是以失去控制地应用某种成瘾性药物为特征的慢性、复发性疾病。造成成瘾的原因包括正性强化因素(欣快感、奖赏效应); 负性强化因素(逃避现实、减轻戒断症状)及条件性强化因素。负性强化因素主要与药物造成的身体依赖性有关, 而正性强化因素及条件性强化因素则与药物造成的心理依赖及脱瘾后的复吸密切相关^[1]。对于阿片类物质造成身体依赖及其机制的研究已有长足的进展, 且已有比较有效的治疗方法, 而对于阿片造成的心理依赖及脱瘾后的高度复吸率问题, 至今尚无理想的解决办法, 因而成为当今阿片成瘾研究的关键。本文主要论述关于阿片物质精神依赖方面的研究进展。

一、脑内奖赏系统及阿片奖赏效应的形成

(一)多巴胺(DA)与奖赏系统 中枢神经系统(CNS)内存在着奖赏系统(rewarding system), 该系统主要涉及弓状核、杏仁核、蓝斑、中脑导水管周围灰质、腹侧被盖区(VTA)、伏膈核(NAc)等脑区, 其外延包括海马、额叶皮层等与情绪、学习和记忆密切相关的结构。目前占优势的观点认为, 所有天然的奖赏性刺激(如美食等)都是通过作用于脑内奖赏系统, 最终引起NAc区多巴胺(DA)释放量增多, 而产生奖赏效应。正常的奖赏效应是生物体适应外界环境, 维持机体存活(摄食)及种族繁衍(性活动)的必要条件。而所有成瘾性药物都能够直接(非正常的渠道)兴奋机体内部的奖赏系统产生奖赏效应, 而造成“心瘾”。目前认为, 奖赏系统中的

VTA 区和 NAc 区是成瘾性药物引起奖赏效应的最后通路^[2]。

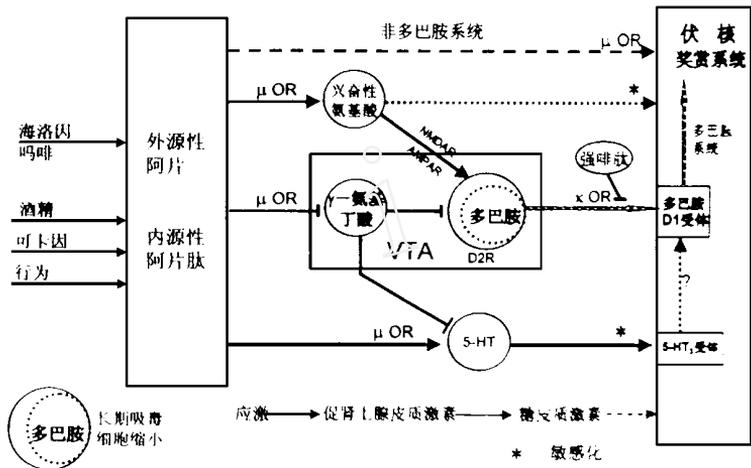
(二)阿片肽与 DA 奖赏系统 以往的研究资料表明:VTA 区的 DA 能神经元支配 NAc 区(附图)。正常情况下,VTA 区的 DA 能神经元的活动受到 GABA 能神经元的紧张性抑制,而 GABA 能神经元上存在 μ 受体,当其与 μ 受体激动剂结合后,可抑制 GABA 能神经元。减少 GABA 的释放,取消对于 DA 能神经元的紧张性抑制,使释放到 NAc 区的多巴胺量增加,作用于 D_1 受体从而完成阿片的奖赏效应^[1,2]。最近通过受体共定位技术发现 NAc 区壳部同时存在 μ 受体、受体及 D_1 受体,向 NAc 壳部定位注射 μ 受体激动剂可导致该区 DA 能神经末梢 DA 释放增多,并造成条件性地点优选(CPP);而定位注射 受体激动剂则造成 DA 释放减少,并导致条件性地点厌恶(CPA),上述效应均可被定位注射 D_1 受体拮抗剂翻转。这些资料说明,除了间接效应,阿片类药物还可通过 NAc 区的相应阿片受体产生直接效应^[1]。阿片类药物引起的强大的奖赏效应可能是其毒瘾形成、维持、复发以及强迫性觅药行为的基础。

不同的阿片受体在阿片成瘾过程中作用不同,研究发现 μ 受体激活后可促进成瘾, μ 受体基因敲除的小鼠对吗啡不再产生依赖^[3]。而 受体激活则可以使 NAc 区多巴胺释放量降低,从而减弱奖赏效应而对抗毒瘾形成^[1,4,5]。这是因为在 NAc 区 DA 能突触

的突触前膜上分布有 受体,当其被激活后可引起突触前抑制,从而降低 NAc 区 DA 的释放^[4],推测这有可能是 受体激动剂抗成瘾作用的基础。

二、多种神经递质系统参与阿片成瘾过程

(一)兴奋性氨基酸(EAAs)和一氧化氮(NO) 研究发现在 VTA 区定位给予可封闭 NMDA 受体上谷氨酸结合位点、MK-801 结合位点或甘氨酸结合位点的 NMDA 受体拮抗剂可对抗阿片成瘾。在同时表达有 μ 受体和 NMDA 受体的神经元上发现:NMDA 受体激活引起的细胞膜内向电流的幅度,可被 μ 受体激动剂所提高。静息状态下与 NMDA 受体偶联的钙通道是被 Mg^{2+} 堵塞的,而 μ 受体激活造成蛋白激酶 C(PKC)活性增强,可使 NMDA 受体磷酸化并使静息状态下堵塞钙通道的 Mg^{2+} 移开,从而导致 NMDA 受体在阿片存在时容易激活^[6]。而 NMDA 受体的激活又可引起包括一氧化氮合酶(NOS)激活的许多细胞内信号转导过程^[7],因此 NOS 抑制剂也可对抗阿片成瘾。另有研究发现:慢性给予阿片类药物可造成 VTA 区 DA 能神经元上 AMPA 受体亲和力上调,同时引起 AMPA 受体基因表达增强。运用转基因技术在 VTA 区引起 AMPA 受体基因过量表达,则实验动物对于吗啡的运动效应和强化效应反应更加敏感。当戒断时,谷氨酸作用于超敏的 AMPA 受体,使 DA 能神经元活动进一步增强,是引起“心理渴求感”的重要原因^[8]。但目前尚不完全清楚阿片系统和谷氨酸系统相互作用的



附图 参与阿片成瘾的神经递质系统

具体机制。

(二) 5-羟色胺(5-HT) 研究发现:作用于脑内 5-HT 神经元及其受体的药物,特别是 5-HT₃ 受体拮抗剂,可有效减轻吗啡和酒精依赖者的戒断症状和对吗啡和酒精的渴求。形态学已证实 5-HT₃ 受体在脑内与精神行为活动密切相关的皮层和边缘系统等脑区有广泛的分布。药理学研究表明:NAc 区给予 5-HT₃ 受体激动剂可提高该区 DA 的释放,而 5-HT₃ 受体拮抗剂则可抑制 NAc 区 DA 升高引起的超常电活动。电生理研究证实:5-HT₃ 受体拮抗剂可抑制外周给予吗啡引起的 VTA 区 DA 能神经元的放电增多,而慢性给予 5-HT₃ 拮抗剂可抑制 DA 神经元胞体的自发放电。但 5-HT₃ 受体拮抗剂减轻阿片依赖和酒精依赖的具体机制目前尚不清楚^[9]。

(三) 阿片类物质 以上描述了依赖 DA 的奖赏途径在阿片成瘾中的作用,可大致总结如附图。值得注意的是,损毁 NAc 区的 DA 系统并不能消除实验动物的吗啡自我给药行为^[10]。另有研究资料证实,阿片受体参与酒精成瘾过程,给予阿片拮抗剂纳曲酮可防止酒瘾复发^[11]。从正电子断层摄影(PET)图象上可观察到,可卡因成瘾者全脑 μ 受体亲和力普遍上调,以杏仁核、前扣带回、额叶及颞叶皮层最为显著^[12]。由上述实验结果可推知:(1)阿片类物质可以不通过中脑 DA 能通路直接产生奖赏效应,即所谓“非 DA 能奖赏效应”;(2)其它成瘾性物质(如酒精等)也可以通过内源性阿片系统而发挥作用。

(四) 糖皮质激素 应激性刺激种类繁多,它们的共同特征是可以激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴。某些应激性刺激可强化阿片的自我用药行为,并可以诱导毒瘾复发。采用抑制糖皮质激素释放的方法,可取消应激造成的吗啡反应的增强;而给予外源性糖皮质激素,可产生与应激类似的增强吗啡行为反应的作用^[13]。这样看来,应激性刺激仿佛能加重已有的成瘾症状。另一方面,有研究资料表明:预先给予应激性刺激可降低实验动物对于海洛因的分辨能力^[13],也即预先给予应激性刺激可在一定程度上预防成瘾。综上所述,应激性刺激对于成瘾过程的影响取决于其作用时期:提前给予应激性刺激,可能因为其转移了动物对阿片欣快感的注意而预防成瘾;而在成瘾后再给以应激刺激,则使动物寻求阿片欣快感作为一种逃避方式而进一步促进成瘾。

三、学习和记忆与阿片成瘾

阿片类药物一旦成瘾,可以终生不忘,其记忆十分生动而强烈。即使相隔数十年,只要回到相关的环境中,即可激发强烈的渴求感。说明学习和记忆参与阿片成瘾过程。

长时程增强(LTP)现象参与记忆的形成这一观点已被大多数人所接受。在海马外侧穿质(lateral perforant path)上诱导的 LTP 的刺激阈值可被 μ 受体激动剂所降低,同时诱发的 LTP 数量增多;而给予 μ 受体拮抗剂或 NMDA 受体拮抗剂则可得到相反的结果^[14]。关于上述现象可以有两种解释:(1)成瘾本身是一种记忆;(2)阿片类药物影响另一种记忆过程。

在被动性躲避条件反射模型上所做的研究发现,预先给予阿片类药物可干扰记忆的形成;实验中给药会干扰回忆过程;而训练后给药则干扰记忆的巩固^[7]。这说明吗啡造成的注意力转移影响了学习和记忆过程。

上文叙述了脑内 DA 多巴胺系统在奖赏效应中的作用。但据最近的研究资料报道:预示愉快的刺激的即将到来的信号可引起中缝核群 DA 释放增加,如雄鼠隔着玻璃板见到雌鼠,或猴子看到电视屏幕上的苹果时,NAc 区的 DA 释放即增加,而食物或性刺激本身则不能。这表明脑内 DA 的释放的作用是使大脑更注意即将到来的愉快刺激,而非直接介导欣快感本

身^[15]。动物将注意力集中于引起愉快的刺激,可促进其学习和记忆过程;对与愉快刺激有关的刺激产生条件反射,从而形成心瘾,并成为脱瘾后复吸的基础。以往的研究资料表明:给予受体激动剂对于治疗阿片成瘾有一定效果;而 μ 受体激动剂则可强化阿片导致的自我用药行为^[2,4]。近年来所做的研究发现, μ 受体激动剂可导致 CPP,其拮抗剂则导致 CPA;而受体拮抗剂可导致 CPP^[1]。这表明动物可通过学习过程,记住造成欣快感及破坏欣快感的条件。上述研究资料都为学习和记忆参与阿片成瘾过程提供了佐证。

总之,学习和记忆是吗啡成瘾过程中一个重要环节,设法阻断与吗啡成瘾有关的学习和记忆过程来预防或治疗吗啡成瘾,可能是一个新的研究方向。

四、阿片成瘾的细胞内信号转导机制

(一)cAMP-CREB 途径 研究发现阿片类药物的急性效应是抑制 cAMP 途径,而长期应用阿片可造成 NAc 区 cAMP 途径上调,胞内 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)增多。用基因敲除法去除 CREB,则给予阿片不会造成依赖。因而成瘾时 cAMP-CREB 途径上调可能是一种适应性改变;而戒断时,该途径的异常增强可能是渴求感形成的原因之一^[1,16]。NAc 区和参与短期记忆形成的额叶皮层之间存在纤维联系,此外 cAMP 途径的效应因子 CREB 蛋白还参与神经细胞可塑性的长时程调节。有研究表明,CREB 蛋白是短期记忆向长期记忆转化所必需的,没有 CREB,不能形成长期记忆^[17]。但已经成瘾的动物(记忆已经形成),去除 CREB 并不能使关于成瘾的记忆消失。近年来随着学习和记忆在药物成瘾过程中的作用越来越为人们所注意,有人试图着手研究长期应用阿片对于大脑皮层、海马等脑区 CREB 基因表达的影响,但由于上述部位神经元的多样性,目前尚未取得实质性进展^[16]。

(二)VTA 区 DA 神经元 长期应用阿片还可以造成 VTA 区 GABA 能神经细胞内 cAMP 途径适应性上调,因此停止给药后,GABA 发生反弹性释放增多,就进一步抑制了 NAc 区 DA 能神经元和 5-HT 能神经元的活动,前者与戒断初期的厌恶状态有关,而后者造成的弥散性抑制,则与阿片戒断症状及强迫性觅药行为均有关。在 VTA 区,慢性阿片用药可造成酪氨酸羟化酶(TH)活性上调,以及某些谷氨酸受体亚单位(GluR1、NMDAR1)数量上调,慢性应用其它成瘾性物质(如酒精、可卡因)时也可观察到同样的变化,这也是成瘾性物质交叉敏感现象的基础。特别值得注意的是,慢性阿片用药可造成 VTA 区 DA 能神经元结构改变——导致神经元中神经纤维蛋白减少,而胶质纤维酸性蛋白增多,神经纤维蛋白的减少必然导致神经元胞体减小,并使从 VTA 区到 NAc 区的神经传导通路受损。从一定意义上讲,VTA 区这样的适应性改变是一种神经损伤。VTA 区功能受损可能与精神依赖及戒断时的厌恶状态有关。而 VTA 区给予脑源性神经营养因子(BDNF)或其相关的神经营养因子,可防止或翻转阿片引起的神经损伤;NAc 区给药则可减轻 cAMP 通路上调的程度。最近的研究资料表明慢性阿片用药可造成胞外信号调节激酶(ERKs, BDNF 及其相关神经营养因子信号转导通路中主要效应物)的延迟激活,这种延迟激活可直接导致某些适应性改变(如 TH 活性上调)。也就是说, BDNF 可能是通过翻转某些适应性变化而行使其神经元保护功能的^[16]。上述发现为深入了解成瘾机制及寻找有效的戒瘾方法提供了新的思路。

(三)G 蛋白 阿片的强化效应是其成瘾、耐受过程中一个极为重要的因素。阿片受体属于 G 蛋白偶联的受体超家族,通过 G 蛋白活化不同的激酶系统,完成胞内信号转导过程。据文献报道:在 NAc 区注射百日咳毒素(PTX)造成 G_i和 G_o蛋白的失活,可抑制可卡因和海洛因的强化效应,证明 NAc 区 G_i和 G_o蛋白参与阿片类药物的强化效应^[16]。

五、戒毒治疗新方法展望

机体内源性阿片肽作用于阿片受体,通过受体后多种信号转导系统调节胞内各种代谢过程,从而维持生理稳态。大量应用外源性阿片制剂遏制了体内正常内源性阿片肽的形成和释放;同时阿片受体对大量外源性阿片制剂很快产生耐受,致使用药量越来越大,原来的生理稳态发生倾斜。一旦停药,内源性阿片肽的供应远远不能满足需求,机体功能状态遂严重紊乱,产生以去甲肾上腺素(NA)能、乙酰胆碱(ACh)能递质系统功能亢进为主要表现的戒断症状。

(一) 药物治疗 目前存在的治疗阿片类药物成瘾的方法主要有两大类:一是以阿片受体激动剂进行维持治疗,其代表性药物有美沙酮、左旋 乙酰美沙酮(LAAM)及丁丙诺啡等,其治疗作用的实质是以一种成瘾潜力较小的药物替代外源性阿片。这种疗法必将造成新的药瘾。第二类治疗方法是用非阿片受体激动剂类药物进行治疗。包括 μ_2 受体激动剂、谷氨酰胺受体拮抗剂、胆囊收缩素(CCK)受体拮抗剂、脑啡肽降解酶抑制剂等,它们的主要作用是对戒断症状进行对症处理。同时有研究资料表明谷氨酰胺受体拮抗剂、胆囊收缩素受体拮抗剂及阿片受体拮抗剂有一定程度的防止复吸作用^[1]。除上述两大类方法之外,还有各种各样的方法,例如利用麻醉剂实现意识剥夺,从而使成瘾者能够没有痛苦地渡过戒断期;或服用阿片拮抗剂纳曲酮,使成瘾者再吸毒时不产生欣快感,从而使毒品丧失吸引力等等。

上述治疗方法大多能较好地解决成瘾造成的身体依赖,但对于心理依赖的疗效均不满意,因此寻找一种能够较好地解决心理依赖从而降低复吸率的疗法,就成了当务之急。

(二) 电针和 TENS 治疗 本实验室采用经皮电刺激(TENS)的方法,运用不同的刺激频率(2Hz、100Hz、2Hz/100Hz)来治疗吗啡成瘾,发现不但可以改善戒断症状,而且可以降低复吸率^[18]。其原理是动员机体内的阿片肽来克服机体对外源性阿片物质的需求。

本室的早期工作发现不同频率的电针或 TENS 可释放不同的内源性阿片肽,例如:2Hz 可在脑和脊髓水平释放脑啡肽,100Hz 则引起脊髓水平强啡肽的释放^[19]。因而电针或 TENS 不仅可通过激活内源性阿片 μ 系统来替代外源性阿片,还可以通过强啡肽/ κ 系统有效地抑制戒断症状。但内源性释放的阿片肽的量远远不及成瘾者应用海洛因或吗啡所能达到的水平,所以它只能部分地消除戒断症状,需要经过 4~7 天的治疗才能完全消除戒断症状;另一方面,也正是因为内源性阿片肽的释放量有限,不足以引起欣快感,所以机体不至于对电针和 TENS 发生依赖。特别是在治疗阿片脱瘾后康复期内产生的失眠、多种疼痛等稽延症状和消除心瘾方面,随身携带的 TENS 仪更具有独特的优势,可帮助吸毒者恢复正常生活和工作。

六、结束语

关于阿片成瘾的机制已进行了长期而广泛的研究。相比于身体依赖的机制而言,对精神依赖的机制了解的较少。关于后者,研究发现 μ 阿片受体和 DA 受体起着最重要的作用,但关键是阿片的急性效应如何转化为慢性长期效应(包括对药物的渴求即心瘾和极高的复吸率),至今所知尚少。其中涉及一系列高级神经功能,特别是学习和记忆机制。目前对研究学习和记忆的分子和细胞机制在一些低等动物上已有了较好的模型,但在一个高等动物的复杂系统中,通过一个条件刺激或一个应激刺激即可引发一系列复杂的觅药行为,属于行为记忆,迄今尚无恰当模型,对其机制的理解更加处于幼稚阶段。转基因和基因敲除确实是很有效的研究方法,例如敲除 μ 阿片受体的小鼠不再产生阿片依赖;敲除了 DA 受体的小鼠虽然仍可发生阿片身体依赖(非 DA 机制),但对阿片不再发生增强反应(精神依赖,DA 机制)^[20]。目前已有更好的方法可以定点、定时地敲除某一基因,即在个体发育的特定时期,在中枢的某一脑区的

特定细胞群中敲除某一基因。从而有可能把这一研究推向更深的层次。鉴于人类社会因素的复杂性,在实验动物上获得的知识应该尽早地在人身上得到验证。特别是某种治疗方法在人身上,尤其是人群中的可行性更需要在大面积、长时间的实践中进行检验,才能得出确切的结论。

参 考 文 献

- 1 Huda A, Meng F, Devine DP, et al. Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opiate system: implications for treatment of opiate addiction. *Seminars in neuroscience*, 1997, 9 70 ~ 83.
- 2 Koob GF. Drug of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *TiPS*, 1992, 13 177 ~ 184.
- 3 Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Nature*, 1996, 383 819 ~ 823.
- 4 Chiara GD, North AR. Neurology of opiate abuse. *TiPS*, 1992, 13 185 ~ 193.
- 5 Olson GA, Olson RD, Kastin AJ. Endogenous Opiates: 1995. *Peptides*, 1996, 17 1421 ~ 1466.
- 6 Chen L, Huang L Y. Protein kinase C reduces Mg^{2+} block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature*, 1992, 356 521 ~ 523.
- 7 Bret DS, Snyder SH. Nitric oxide a novel neuronal messenger. *Neuron*, 1992, 8 3 ~ 11.
- 8 Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 1997, 278 58 ~ 63.
- 9 Mylecharane EJ. Ventral tegmental area 5-HT receptors: mesolimbic dopamine release and behavioural studies. *Behavioural Brain Research*, 1996, 73 1 ~ 5.
- 10 Pettit HO, Ettenberg A, Koob GF, et al. Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 1984, 84 167 ~ 173.
- 11 O'Malley SS, Jaffe AJ, Rounsaville B, et al. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatr*, 1992, 49 881 ~ 887.
- 12 Zubieta J, Gorelick D, Stauffer R, et al. Increase in mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nature Med*, 1996, 2 1225 ~ 1229.
- 13 Spanagel R. Modulation of drug-induced sensitization processed by endogenous opioid systems. *Behav Brain Res*, 1995, 70 37 ~ 49.
- 14 Xie CW, Lewis DV. Opioid-mediated facilitation of long-term potentiation at the lateral perforant path-dentate granule cell synapse. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 256 289 ~ 296.
- 15 Wickelgren I. Getting the Brain Attention. *Science*, 1997, 278 35 ~ 37.
- 16 Nestler EJ. Molecular mechanisms underlying opiate addiction: Implications for medications development. *Seminars in Neuroscience*, 1997, 9 84 ~ 93.
- 17 Silva AJ, Kogan JH, Frankland PW. CREB and memory. *Annu Rev Neurosci*, 1998, 21 127 ~ 148.
- 18 吴鏊桢, 崔彩莲, 韩济生. 韩氏穴位神经刺激仪治疗阿片戒断综合征的临床研究. *中国疼痛医学杂志*, 1995, 1 30 ~ 37.
- 19 Han JS, Xie GX, Ding XZ, et al. High and low frequency electroacupuncture analgesia are mediated by different opioid peptides. *Pain Suppl*, 1984, 2 543.
- 20 Maldonado R, Saiardi A, Valverde O, et al. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D_2 receptors. *Nature*, 1997, 388 586 ~ 589.