

◇ 讲座与综述 ◇

抗成瘾药物研究的最新进展

许洁琼, 朱永平

(浙江大学医学院毒理学研究室, 浙江 杭州 310058)

中国图书分类号: R-05; R 749.61; R 971.1; R 971.2

文献标识码: A 文章编号: 1001-1978(2010)03-0281-05

摘要:有关大脑成瘾机制的最新研究成果和新的药物作用靶点的发现为抗成瘾药物发展开辟了新的方法和思路, 研发更有效、安全的抗成瘾药物成为一个研究热点。该文主要综述了当前在治疗阿片类、可卡因、甲基苯丙胺、大麻、酒精和尼古丁成瘾上具有潜力的药物。

关键词:抗成瘾药物; 阿片类; 可卡因; 甲基苯丙胺; 大麻; 酒精; 尼古丁

药物成瘾是一个世界范围的严重医学和社会问题。作为一种慢性疾病, 长期使用成瘾物质可引起中枢神经系统的适应性变化, 表现为强迫性的用药行为、强烈的药物渴求及复发。

现有的抗成瘾药物主要是一些基于多巴胺通路的相关受体激动剂或拮抗剂, 但往往疗效不佳或伴随严重毒副作用。近年来, 有关大脑成瘾机制的最新研究成果、新药物作用靶点的发现为抗成瘾药物发展开辟了新的方法和思路, 研发更有效、安全的抗成瘾药物成为一个研究热点, 但是所研究的药物中只有少数得到美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准进入临床研究。本文主要综述近年来发现的、具有初步抗成瘾作用或已处于临床试验评估阶段的治疗阿片类、可卡因、甲基苯丙胺(methyl amphetamine, MA)、大麻、酒精和尼古丁成瘾的药物。

1 抗阿片类成瘾

阿片成瘾不仅涉及阿片受体系统本身, 还受多种神经递质及受体系统的调节, 如多巴胺受体系统、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体系统、5-羟色胺受体系统、促肾上腺皮质激素释放因子受体系统等。新近研究发现

的已显示出抗阿片成瘾治疗潜力的药物都与这些神经递质和受体系统有关。

曲马多是一种市场上通用的镇痛药, 具有中度 μ -阿片受体激动剂作用, 其在戒断阶段能维持低水平的躯体依赖。最近一项研究表明, 在阿片戒断过程中, 给予200 mg或400 mg剂量的曲马多最初产生明显的剂量依赖性痛苦症状, 但之后却可抑制阿片的戒断症状^[1]。

海洋芋螺毒素活性肽(conantokins, con-G), 是具有“高亲和力、高专一性”特点的NMDA受体拮抗剂, 它能特异作用于NMDA的NR1/NR2B亚基, 被用于治疗癫痫、帕金森综合症和阿尔采末病, 但是最近研究发现, icv 15 nmol·kg⁻¹ con-G与ip 46.3 μ mol·kg⁻¹美金胺(抑制吗啡戒断症状的有效剂量)相比, 前者抑制吗啡戒断跳跃症状的作用更强^[2]。同样NMDA受体非竞争性拮抗剂MK-801能明显抑制吗啡镇痛耐受, 它们为抗阿片类药物依赖和耐受研究开辟了新领域。

据报道, 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)拮抗剂可以减轻阿片的戒断症状, 阻碍条件性位置厌恶的形成, 在临床前研究中可防止压力诱导的复发。由于成瘾患者对药物戒断症状的厌恶, 有人认为CRH可能参与戒断症状生理病理学过程。在临床上一些有治疗潜力的选择性CRH-1受体拮抗剂, 如合成的非肽类小分子在精神障碍如焦虑、抑郁以及药物成瘾方面的干预潜力正在进一步研究中, 它们可能是针对阿片类药物戒断症状的一个治疗途径^[3]。

此外, 最近研究发现八肽胆囊收缩素(CCK-8), 目前已知的脑内含量最高的神经肽之一, 具有拮抗内源性阿片肽的作用, 它对吗啡成瘾大鼠戒断症状的产生有调控作用^[4]。有关CCK-8拮抗吗啡成瘾的效能仍需进行深入研究。

2 抗可卡因成瘾

可卡因成瘾具有复杂的多神经生物机制, 针对可卡因成瘾的主要药物治疗方向有如下几种: 影响多巴胺系统的药物, 如一些特异性靶向多巴胺受体亚型的药物; 影响与可卡因成瘾相关的其他神经递质, 如去甲肾上腺素、5-羟色胺、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸、谷氨酸、阿片类、内源性大麻素和CRH的药物; 对可卡因引起的脑功能障碍有效的药物, 如抗癫痫药、钙通道阻滞剂、抗血栓药、环氧化酶-2抑制剂和促智药; 可以改变可卡因药代动力学和减少其到达大脑浓度的药物, 如免疫疗法。

莫达非尼是一种具有警报作用的谷氨酸增强剂, 其临床疗效与可卡因的戒断症状正好相反, 例如无力、嗜睡、运动机能减退、缺乏兴趣、增加食欲、烦躁不安等, 因此我们推测莫

收稿日期: 2009-12-30, 修回日期: 2010-01-29

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(No 2003CB515400); 浙江省科技计划重点项目(No 2005C23G 2010166); 卫生部科学研究基金资助项目(省部共建项目计划, No WKJ2007-2-007)

作者简介: 许洁琼(1985-), 女, 硕士生, 研究方向: 药物依赖的神经分子机制, E-mail: xjq0227.happy@163.com;

朱永平(1961-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药物依赖的神经分子机制、毒理基因组学、化学物定量结构-活性关系, 通讯作者, Tel: 0571-88208136, E-mail: zhu-yp@zju.edu.cn

达非尼可能减弱可卡因的戒断症状。此外,莫达非尼能降低可卡因兴奋,减弱可卡因的引燃效果,增强普通人群对可卡因的免疫。临床研究表明,在可卡因成瘾患者中莫达非尼治疗组可卡因的使用量低于安慰剂组^[5,6]。

昂丹司琼是 5-HT₃ 受体拮抗剂,它间接抑制中脑边缘皮质多巴胺释放,减弱可卡因的强化效果。对门诊病人进行的随机双盲研究中,每天两次给予昂丹司琼组患者的成瘾后失控比率最低,与安慰剂组相比差异有显著性^[7]。再者可卡因使用者感染艾滋病毒几率很高,昂丹司琼还可用于治疗艾滋病毒感染产生的恶心、呕吐等相关症状。

托吡酯是一种抗癫痫药物,它可以增强 GABA 功能,同时拮抗离子型谷氨酸受体。对可卡因成瘾患者戒断治疗的实验研究中,托吡酯(200 mg·d⁻¹)组的戒断率高于安慰剂组戒断率(分别为 59% 和 26%)。托吡酯还可以帮助那些已停止使用可卡因的患者维持戒断阶段,因此它可能是预防可卡因复发的潜力药物。

最近有研究显示,长期使用可卡因导致的大脑部分区域特定蛋白质的变化对谷氨酸和(或) γ -氨基丁酸的信号传递有调节作用。而 NAC 是人体新陈代谢形成的半胱氨酸,它可以使谷氨酸水平正常化,并不影响生物学奖赏效应行为的基础上修正可卡因所致的多巴胺中脑边缘系统的不平衡现象^[8]。目前,NAC 治疗可卡因成瘾的疗效也处于临床试验阶段。

阿托西汀是一种选择性去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂,它可与突触前 NE 转运体结合,从而有效抑制 NE 重吸收。由于其药理作用与可卡因类似,它很可能是潜在的可卡因戒断替代药物。最近的临床试验研究显示,可卡因成瘾患者对阿托西汀维持疗法有很好的耐受性^[9]。此外,鉴于可卡因成瘾与多动症(ADHD)的高共患病率,阿托西汀可能是合并 ADHD 可卡因成瘾患者有效治疗药物。研究者推测减少合并 ADHD 的可卡因成瘾患者的多动症状,将有助于减弱他们对可卡因的需求。

丁丙诺啡是 μ -阿片受体激动剂和 κ 受体拮抗剂,它已是美国 FDA 批准用于治疗阿片类成瘾的药物,目前有关其对合并阿片类成瘾和可卡因成瘾患者的治疗效果正在研究中。针对单独可卡因成瘾和单独海洛因成瘾患者的临床试验中,丁丙诺啡(16 mg·d⁻¹)可以安全有效地减少可卡因和海洛因使用^[10]。另外,重复给予可卡因和酒精可能上调 κ 阿片受体系统,所以针对性靶向这些系统的丁丙诺啡可能有助于两类药物成瘾的治疗^[11]。

此外,大麻素 CB₁ 受体拮抗剂利莫那班也可能对可卡因成瘾患者的复吸有一定作用。在大鼠实验中,腹腔注射 10 mg·kg⁻¹ 利莫那班可以明显减弱动物对可卡因复燃效果。虽然该药物尚未进行临床试验,但是鉴于动物学模型结果(如纳曲酮)在海洛因成瘾治疗中的成功转化,我们也有理由相信利莫那班在抗可卡因成瘾中的潜力。

免疫疗法是成瘾治疗中相对较新的一种治疗方法,特别是针对可卡因成瘾的治疗。TA-CD 是一种可卡因衍生物,与重组霍乱毒素 B 结合作用于可卡因成瘾的循环,生成可卡因

特异性抗体。可卡因是一种小分子,它进入大脑后可以产生愉悦的感觉并形成成瘾的特性,而可卡因抗体复合物是一个巨大的分子,它不能进入大脑,从一定程度上阻碍可卡因进入大脑。在大鼠实验中,可卡因抗体可以消退可卡因的自身给药行为。临床试验研究表明,TA-CD 具有特异的可卡因免疫原性,是医学上安全的抗可卡因成瘾的潜力药物^[12]。

3 抗甲基苯丙胺成瘾

甲基苯丙胺是我国使用十分普遍的毒品之一,可被加工制成“冰毒”、“摇头丸”等,反复使用可以导致依赖并极易复吸。急性大剂量使用甲基苯丙胺可引起严重的精神病综合征,称为 MA-精神病。抗 MA 成瘾的药物开发是一个相对较新的研究领域,目前发现对治疗此疾病“有希望”的药物包括丁氨苯丙酮、利凡斯的明、莫达非尼和洛贝林。

丁氨苯丙酮是美国 FDA 批准用于治疗抑郁症和尼古丁成瘾的药物,它是一种多巴胺再摄取抑制剂。慢性 MA 使用可能会降低多巴胺水平,而丁氨苯丙酮可能通过增加突触间隙多巴胺浓度来恢复多巴胺系统的平衡。在大鼠实验中,丁氨苯丙酮可以减弱单次大剂量 MA 给药引起的神经毒性效应。最近一项临床试验显示,在低到中等 MA 成瘾男性患者中,丁氨苯丙酮(300 mg·d⁻¹)相比安慰剂能有效地延长成瘾的戒断时间^[13]。

莫达非尼具有抗抑郁作用,或可以帮助对抗 MA 成瘾患者戒断时的焦虑症状,减弱其对 MA 的渴求和寻求,并改善 MA 成瘾患者的认知功能。对 MA 成瘾住院患者的调查中,莫达非尼(400 mg·d⁻¹)和米尔塔扎平(60 mg·d⁻¹)对治疗 MA 戒断有很好的耐受性,且莫达非尼治疗组的患者表现出较温和的戒断症状^[14]。

乙酰胆碱可能与 MA 增加运动活性相关,因此乙酰胆碱酯酶抑制剂利凡斯的明也可能对治疗 MA 成瘾有效。在临床试验中,利凡斯的明可以减弱 MA 诱导的舒张期血压增加和自我感觉的焦虑及对药物渴望^[15],还可减弱 MA 自身给药引起的主观积极作用^[16]。

洛贝林是印第安烟草果半边莲中的一种重要的生物碱成分,它可以通过细胞膜多巴胺转运蛋白(dopamine transporter protein, DAT)作用重新分布多巴胺在细胞内外的浓度,抑制突触小泡中多巴胺再摄取,并与囊泡单胺转运体和细胞表面的多巴胺转运蛋白(两个 MA 作用的关键位点)起反应。在体外实验中,洛贝林可以抑制安非他明诱导的多巴胺释放,而在动物实验中,它可以减弱安非他明诱导的机能亢进以及它在药物辨别实验和自身给药实验中的效应^[17]。

4 抗大麻类成瘾

最为人熟知的大麻类活性物质是 δ -9-四氢大麻酚(THC),它与其他大麻素类似物都可与大麻受体——CB₁ 和 CB₂ 受体结合。CB₁ 受体主要位于中枢神经系统的突触前神经元中,主导形成大麻拟精神病类症状及其成瘾的发展和戒断症状的表达^[18]。而 CB₂ 受体则位于外围来调节免疫功能和炎症反应。

CB₁ 激动剂如屈大麻酚和口服四氢大麻酚(THC)对大麻类药物成瘾患者戒断症状的治疗可能有效。在实验流行

病学研究中,屈大麻酚处理组患者的戒断症状得到减弱^[19],临床案例则显示它有助于降低患者对大麻的寻求^[20]。另一项研究表明,洛非西定和口服 THC 联合用药可能治疗大麻戒断具有协同效应^[21]。

CB1 受体拮抗剂利莫那班对治疗大麻中毒和预防大麻复发可能有作用效果。大麻中毒后,服用利莫那班能剂量依赖性减弱大麻效应。服用 90 mg/次利莫那班可以平均减少 40% 的大麻作用效果^[22,23]。利莫那班还对治疗肥胖和尼古丁成瘾有效,目前研究者正在探讨此作用,但鉴于利莫那班的严重副作用至今它仍未得到 FDA 的批准用于临床试验。

5 抗酒精成瘾

与酒精的中枢神经系统作用有关的受体包括: γ -氨基丁酸(GABA)受体、多巴胺(DA)受体、5-羟色胺(5-HT)受体、N-甲基天冬氨酸(NMDA)受体、阿片受体、乙酰胆碱(ACh)受体、肾上腺素受体等。其中主要涉及的神经递质是 γ -氨基丁酸和谷氨酸,两者在酒精成瘾过程中扮演重要的角色。以上这些都可以是抗酒精成瘾药物开发的研究靶点。

部分多巴胺受体激动剂阿立哌唑,可以维持前额叶皮质和皮下区稳定的多巴胺水平,可能通过影响多巴胺受体从而减弱酒精中毒,并抑制酒精强化作用及对酒精的渴求,有助于控制酗酒行为。在治疗酗酒的临床试验中,给予 15 mg/次的阿立哌唑组相比于安慰剂组耐受性更好并能减少对酒精的渴求^[24]。目前,仍需进一步研究来确定阿立哌唑对酗酒的疗效和使用安全性的问题。

托吡酯是一种新型的抗癫痫药物,它可以作用于 GABA_A 受体的非苯(并)二氮卓类作用位点抑制 GABA_A 介导的电流,是治疗酒精成瘾的潜在性药物。针对重度酗酒患者的临床试验中,低剂量(200 mg·d⁻¹)和高剂量(300 mg·d⁻¹)托吡酯给予组与安慰剂组相比均能明显减少患者的酗酒天数^[25]。但是托吡酯尚未通过 FDA 的批准,有关其治疗酗酒的疗效及其安全性仍需进一步的研究。

GABA-B 受体激动剂巴氯芬是另一个在酒精成瘾治疗上有希望的药物。在 4 wk 的随机、安慰剂对照临床试验中,巴氯芬(30 mg·d⁻¹)处理组的酒精成瘾患者中有 70% 的患者维持戒断,而在安慰剂组仅有 21.1%,且巴氯芬治疗可以大大改善酗酒导致的状态焦虑和渴求现象。此外,巴氯芬还有较好的耐受性,没有明显的自身成瘾现象,患者不会产生严重的副作用,如一些恶心、眩晕、瞬时嗜睡(transient sleepiness)及腹痛等。

NMDA 受体拮抗剂美金刚和 neramexane,已在动物模型中证实可以抑制酒精诱导的 NMDA 受体上调,从而降低酒精敏化和嗜酒行为的产生。在临床实验中,美金刚可以在戒断阶段减少患者对酒精的渴求,而 neramexane 尚未进入临床试验。

其他,如选择性 5-羟色胺 3 受体拮抗剂(5-HT₃)昂丹司琼,在早发性(B型)酒精依赖患者治疗中的效果值得期待;

还有一种新型可进入脑内的 CRH1 受体拮抗剂 MTIP[3-(4-氯-2-吗啉-4-基-噻唑-5 基)-8-(1-乙基丙基)-2,6-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪,也有希望治疗酒精依赖性^[26]。酒精成瘾的治疗过程中,结合其复杂的神经机制可能需要联合用药。这种想法是很吸引人的,通过药物组合可以达到很多效果:如通过两者的协同作用增加疗效,或是减少药物的副作用;可是相反,若是搭配不合理,两者之间互相作用后也可以降低疗效,或是产生其他新的有害作用。在所有联合用药中必须确定以下一些重要的问题,如合适的剂量、给药顺序、治疗的持续时间等。联合用药可能比单一药物治疗酒精成瘾效果更好,但是这需要实验研究来确认。

6 抗尼古丁成瘾

烟草中产生依赖及耐受的主要成分是尼古丁,它与尼古丁乙酰胆碱受体(nAChRs) $\alpha 4 \beta 2$ 亚单位具有高亲和力,当神经元 nAChRs 被激活后,产生生物学效应,继而导致成瘾。这里主要介绍一些新近研究发现的抗尼古丁成瘾的潜力药物。

利莫那班是一种大麻受体拮抗剂,用于治疗肥胖和发展代谢综合征。最近临床研究表明大麻(CB-1)受体拮抗剂利莫那班对戒烟有辅助作用^[27],这可能是因为尼古丁可以通过大麻受体增强成瘾效应的缘故。但由于利莫那班对神经精神的不利影响,它尚未得到 FDA 批准用于抗成瘾治疗。

尼古丁疫苗目前正在进行临床试验中。急性免疫可以产生尼古丁抗体,与尼古丁结合后减缓尼古丁进入大脑,从而减少吸烟强化作用。尼古丁疫苗在预防尼古丁复吸上具有较大的应用前景。

其他存在潜在戒烟疗效的药物有单胺氧化酶抑制剂(MAOA 和 MAOB),它们可以抑制多巴胺的代谢,从而提高大脑多巴胺水平;多巴胺 D3 受体拮抗剂和部分激动剂,它可以调节参与觅药行为的受体活性^[28];CYP2A6 酶抑制剂可以通过增加吸烟引起的体内尼古丁水平而助于戒烟;甲氧沙林(Methoxsalen)和反苯环丙胺(tranlycypromine)可以抑制的 CYP2A6 活性使尼古丁代谢缓慢,但它们都有毒性,为常规临床使用增加了困难。

7 结语

抗成瘾治疗药物研究是一个非常活跃的研究领域,研究者们根据不同的药物成瘾针对性研究相应的对抗药物。在抗成瘾药物研究中发现,不同成瘾药物在不同成瘾阶段应该采用不同的对抗药物,而且有些药物因为存在副作用或因作用靶点较多需联合用药,还有对抗成瘾治疗过程中出现的戒断症状、可能出现的复发情况都要用到相应的针对性治疗药物,这对抗成瘾治疗指出了一个新的方向——多药物联合疗法(鸡尾酒疗法)。随着对成瘾神经生物学的不断研究认识和抗成瘾药物开发的发展,相信在不久的将来将会有更多的药物用于成瘾治疗的选择。

参考文献:

[1] Lofwall M R, Walsh S L, Bigelow G E, Strain E C. Modest opioid

- withdrawal suppression efficacy of oral tramadol in humans [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, **194**(3):381-93.
- [2] 魏娟娟,董铭心,肖彩,等.芋螺多肽 conantokins 及其类似物对小鼠吗啡戒断症状的抑制作用[J].中国药物依赖性杂志, 2006, **15**(2):20-4.
- [2] Wei J J, Dong M X, Xiao C, et al. Inhibitory effects of conantokins and variants and variants on withdrawal symptoms in morphine dependent mice [J]. *Chin J Drug Depend*, 2006, **15**(2):20-4.
- [3] Zoumakis E, Rice K C, Gold P W, Chrousos G P. Potential uses of corticotropin-releasing hormone antagonists [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, **1083**:239-51.
- [4] 杨春晓,杨宝峰,张辉,徐满英. CCK-8 对吗啡成瘾大鼠戒断症状及尾核内 c-jun 蛋白表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2008, **24**(9):1166-70.
- [4] Yang C X, Yang B F, Zhang H, Xu M Y. Effects of CCK-8 on the withdrawal symptoms and expression of c-jun protein in Cd of morphinomania rats [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2008, **24**(9):1166-70.
- [5] Dackis C A, Kampman K M, Lynch K G, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, **30**(1):205-11.
- [6] Hart C L, Haney M, Vosburg S K, et al. Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, **33**(4):761-8.
- [7] Johnson B A, Roache J D, Ait-Daoud N, et al. A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of ondansetron in the treatment of cocaine dependence [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2006, **84**(3):256-63.
- [8] Kalivas P W. Neurobiology of cocaine addiction: implications for new pharmacotherapy [J]. *Am J Addict*, 2007, **16**(2):71-8.
- [9] Stoops W W, Blackburn J W, Hudson D A, et al. Safety, tolerability and subject-rated effects of acute intranasal cocaine administration during atomoxetine maintenance [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2008, **92**(1-3):282-5.
- [10] Montoya I D, Gorelick D A, Preston K L, et al. Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, **75**(1):34-48.
- [11] Shippenberg T S, Zapata A, Chefer V I. Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, **116**(2):306-21.
- [12] Martell B A, Mitchell E, Poling J, et al. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence [J]. *Biol Psychiatry*, 2005, **58**(2):158-64.
- [13] Shoptaw S, Heinzerling K G, Rotheram-Fuller E, et al. Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2008, **96**(3):222-32.
- [14] McGregor C, Srisurapanont M, Mitchell A, et al. Symptoms and sleep patterns during inpatient treatment of methamphetamine withdrawal: a comparison of mirtazapine and modafinil with treatment as usual [J]. *J Subst Abuse Treat*, 2008, **35**(3):334-42.
- [15] De La Garza R, Shoptaw S, Newton T F. Evaluation of the cardiovascular and subjective effects of rivastigmine in combination with methamphetamine in methamphetamine-dependent human volunteers [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, **11**(6):729-41.
- [16] De La Garza R 2nd, Mahoney J J 3rd, Culbertson C, et al. The acetylcholinesterase inhibitor rivastigmine does not alter total choices for methamphetamine, but may reduce positive subjective effects, in a laboratory model of intravenous self-administration in human volunteers [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, **89**(2):200-8.
- [17] Wilhelm C J, Johnson R A, Eshleman A J, Janowsky A. Lobeline effects on tonic and methamphetamine-induced dopamine release [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, **75**(6):1411-5.
- [18] Cooper Z D, Haney M. Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor [J]. *Addict Biol*, 2008, **13**(2):188-95.
- [19] Budney A J, Vandrey R G, Hughes J R, et al. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2007, **86**(1):22-9.
- [20] Levin F R, Kleber H D. Use of dronabinol for cannabis dependence: two case reports and review [J]. *Am J Addict*, 2008, **17**(2):161-4.
- [20] Haney M, Hart C L, Vosburg S K, et al. Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, **197**(1):157-68.
- [22] Gorelick D A, Heishman S J, Preston K L, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant attenuates the hypotensive effect of smoked marijuana in male smokers [J]. *Am Heart J*, 2006, **151**(3):754.
- [23] Huestis M A, Boyd S J, Heishman S J, et al. Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked cannabis in male cannabis users [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, **194**(4):505-15.
- [24] Voronin K, Randall P, Myrick H, Anton R. Aripiprazole effects on alcohol consumption and subjective reports in a clinical laboratory paradigm-possible influence of self-control [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, **32**(11):1954-61.
- [25] Miranda R, Monti P, Swift R, et al. Effects of topiramate on alcohol cue reactivity and the subjective effects of drinking. Poster presentation at the 45th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Hollywood, Florida [M]. December 6, 2006.
- [26] Gehlert D R, Cippitelli A, Thorsell A, et al. 3-(4-Chloro-2-morpholin-4-yl-thiazol-5-yl)-8-(1-ethylpropyl)-2,6-dimethyl-imidazo [1,2-b]pyridazine: a novel brain-penetrant, orally available corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist with efficacy in animal models of alcoholism [J]. *J Neurosci*, 2007, **27**(10):2718-26.
- [27] Cahill K, Ussher M. Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (4):CD005353.
- [28] Siu E C, Tyndale R F. Non-nicotinic therapies for smoking cessation [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007, **47**:541-64.