

[综述]

# 酒精成瘾与伏隔核内谷氨酸能突触传递及可塑性\*

梁玉慧\*\* 万家惠\*\* 王秀松\*\*\*

(山东师范大学 生命科学学院 济南 250014)

**摘要** 目前临床上治疗酒精成瘾的难点在于降低酒精渴求程度和复饮率,充分阐明酒精渴求和复饮的神经生物学机制是解决这一难题的关键。中脑-皮层-边缘环路异常的神经适应是导致药物渴求以及复发的重要机制,其中伏隔核和内侧前额叶两个脑区是该环路中重要的组成部分。动物研究表明长期酒精暴露或摄取引起伏隔核内谷氨酸能传递及其突触可塑性异常,而这些异常适应性增加了饮酒行为复发的易感性。因此,本文将基于在动物模型上的电生理研究成果,重点讨论长期酒精暴露引起的伏隔核内谷氨酸能传递适应性相关的最新研究进展;其次,简单探讨内侧前额叶-伏隔核谷氨酸能传递在酒精渴求及其复发中的作用;最后,分析论证恢复伏隔核内谷氨酸能突触传递的异常适应,是否可以作为治疗酒精成瘾的潜在靶点。

**关键词** 伏隔核;内侧前额叶;酒精成瘾;谷氨酸能;突触可塑性

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.01.003

中图分类号 R749

酒精使用障碍(alcohol use disorder)在当今社会,尤其在西方国家,是一个重大的公共卫生问题。在美国,约有6.2%的成年人(18岁及以上)和2.5%的青少年(12-17岁)患有酒精使用障碍,酒精使用障碍导致每年超过2000亿美元的经济消费<sup>[1-2]</sup>。根据最新的“精神障碍诊断与统计手册”第五版(the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM-5),酒精使用障碍可以分为轻度、中度以及重度三种类型。一般地讲,重度酒精使用障碍即是所谓的酒精成瘾(alcohol addiction),其核心特征是强迫性饮酒以及高复饮性<sup>[3-4]</sup>。

像其他成瘾药物一样,酒精引起中脑-皮层-边缘环路(mesocorticolimbic circuit)中一系列分子级联反应以编码酒精相关的奖赏和强化<sup>[3-5]</sup>。目前存在一种观点,认为中脑-皮层-边缘环路异常的神经适应性是导致药物成瘾(如酒精成瘾)的重要原因<sup>[3,5-6]</sup>。伏隔核(nucleus accumbens, NAc)是这条环路中一个重要的脑区,接受来自内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)等脑区的谷氨酸能纤维投射,是整合感觉信息和产生运动的交接脑区

(sensory-motor interface),在目标导向行为(goal-directed behavior)以及药物成瘾中具有举足轻重的地位<sup>[7-10]</sup>。越来越多的证据表明伏隔核内谷氨酸能信号异常在酒精以及其他药物渴求(drug craving)与复吸(relapse)中扮演关键角色<sup>[5,11-14]</sup>,尤其是内侧前额叶-伏隔核谷氨酸能投射<sup>[15-18]</sup>。由于这方面的研究成果丰硕,我们并不试图对其内在的分子机制展开详述,大家可以参考一些相关的综述<sup>[6,16,19-21]</sup>。

本文首先总结酒精成瘾动物模型上的神经电生理学研究成果,对长期酒精暴露引起的伏隔核内谷氨酸能传递适应性相关研究进展予以综述;其次,简单地探讨内侧前额叶-伏隔核谷氨酸能传递在酒精渴求及其复发中的作用;最后,基于对这些研究成果的回顾,分析论证恢复伏隔核内谷氨酸能信号的异常适应,是否可以作为治疗酒精成瘾的潜在靶点。

## 1 长期酒精暴露对伏隔核内谷氨酸能突触传递及可塑性的影响

在早期,研究者主要关注急性酒精暴露对谷氨酸能信号的影响,一般的共识是急性酒精暴露抑制了谷氨酸能信号传递及可塑性<sup>[15,17,22-23]</sup>。随后,人们把视线转向长期酒精暴露对谷氨酸能受体及其可塑性的影响,但最初的研究主要是利用培养神经元或脑片进行体外研究<sup>[20,24-25]</sup>。后来,人们开始关注长期体内酒精暴露及戒断(withdrawal)对中脑-皮层-边缘环路中海马(hippocampus)、杏仁核

\* 国家自然科学基金(81501149)、山东省自然科学基金(ZR2015HQ004)和山东师范大学大学生创新创业训练计划项目(201610445126)

\*\* 同等贡献

\*\*\* 通信作者: E-mail: wangxiusong@sdu.edu.cn

(amygdala)、纹状体(striatum)等脑区谷氨酸功能的影响<sup>[15-26]</sup>。酒精影响谷氨酸功能的重要靶点是谷氨酸受体,谷氨酸受体包括两类:一类是离子型受体,包括 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors, AMPARs)、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDARs)和海人藻酸受体(kainate receptors, KARs);另一类是代谢型受体(metabotropic glutamate receptors, mGluRs),是一种G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)<sup>[11]</sup>。长期体内酒精暴露对伏隔核内谷氨酸受体表达的影响已被广泛研究<sup>[25-27-29]</sup>,与这些分子可塑性方面的研究相比,伏隔核内谷氨酸能突触传递及其可塑性在电生理特性方面的改变才刚开始被了解<sup>[16-17-30]</sup>。我们将围绕这些谷氨酸受体,回顾长期体内酒精暴露对伏隔核内谷氨酸能突触传递及其可塑性影响的电生理证据。

2011年,Jeanes等人通过长期间歇性酒精暴露(chronic intermittent ethanol exposure)诱导小鼠产生酒精依赖,利用膜片钳技术研究了伏隔核内谷氨酸能突触可塑性的变化,结果发现在戒断24h后,伏隔核壳区(NAc shell)NMDA受体依赖的兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic current, EPSC)长时程抑制(long-term depression, LTD)被逆转为长时程增强(long-term potentiation, LTP);然而在戒断72h后,两种可塑性都被破坏<sup>[31]</sup>,这项研究表明长期酒精暴露及戒断对伏隔核内谷氨酸受体功能产生时间依赖性的影响。然而,在另一项研究中,应用持续性酒精暴露方法,结果显示在戒断24h后,伏隔核核心区(NAc core)兴奋性突触后电流LTD被破坏,同时未被逆转为LTP<sup>[32]</sup>。这些研究结果的不一致性可能在于酒精暴露方式的不同(间歇性VS持续性)。另外,Abraham等人利用酒精敏感化训练方法,发现有些Swiss Webster小鼠产生酒精敏感化,而另一些动物则未产生行为敏感化,进一步研究发现在戒断11d后,这些敏感化小鼠伏隔核核心区NMDA受体依赖的LTD消失,并伴随NMDA受体功能降低(AMPA/NMDA电流比率增加)<sup>[33]</sup>。上述这些研究结果表明酒精暴露方式或戒断时程对NMDA受体功能产生不同的影响<sup>[27-28-30]</sup>。同时,这些研究结果与早期在兴奋剂(如可卡因)药物成瘾中研究发现一致<sup>[34-36]</sup>,即在长期可卡因或甲基苯丙胺暴露及戒断后,伏隔核内谷氨酸能突触LTD功能受到损伤。

伏隔核内中型棘神经元(medium spiny neuron, MSNs)依据其表达多巴胺受体类型的不同,被分为两类:D1受体和D2受体中型棘神经元。研究发现伏隔核内这两类神经元具有不同的电生理特性及突触反应特性<sup>[37]</sup>。基于它们不同的基础特性,两类神经元可能表现不同的突触可塑性。确实,研究者在具有Swiss Webster小鼠背景的Drd1a-eGFP转基因小鼠上(特异性标记D1中型棘神经元),利用传统的诱导LTD刺激方式在伏隔核内D1中型棘神经元上可以诱导LTD,但在非D1中型棘神经元上则不能<sup>[38]</sup>。该研究组同时利用这种转基因小鼠研究了长期间歇性酒精暴露对伏隔核壳区这两类神经元谷氨酸能传递可塑性的影响,结果发现在戒断24h后,突触可塑性在两类神经元上出现了逆转,即同样的刺激方式在非D1中型棘神经元上可以诱导LTD,但在D1中型棘神经元上LTD则被抑制;而在戒断2周后,在D1中型棘神经元上LTD则恢复,相反,在非D1中型棘神经元上LTD则消失<sup>[38]</sup>。这些发现和该研究组之前的研究结果存在分歧<sup>[31]</sup>,前期研究中应用的动物是C57Bl/6J小鼠,因为C57Bl/6J小鼠和Swiss Webster小鼠对酒精偏好不同,因此该研究组认为不一致的原因可能在于两项研究中的动物种系不同。于是,该研究组最近应用C57Bl/6J小鼠背景的Drd1a-tdTomato转基因小鼠(特异性标记D1中型棘神经元)进行了类似的实验,发现在正常对照组动物上的结果和之前的研究<sup>[38]</sup>一致,即只能在D1中型棘神经元上诱导LTD;但在长期间歇性酒精暴露的动物上,且戒断24h后,在D1中型棘神经元上LTD则被逆转为LTP,在非D1中型棘神经元上则产生LTD,这些结果伴随NMDA受体功能的改变(AMPA/NMDA电流比率变化)<sup>[39]</sup>。同时,另一研究组也应用Drd1a-tdTomato转基因小鼠,发现在对照组动物上,利用时序依赖可塑性(spike timing dependent plasticity)刺激方法,在D1中型棘神经元上可以诱导LTD,而在非D1中型棘神经元上可以诱导LTP;在长期酒精暴露(只在暗周期开始2h后实施酒精暴露2h,每周5d,共2周)及戒断(24h)的动物上,D1中型棘神经元上的LTD被逆转为LTP,而非D1中型棘神经元上的LTP则被抑制<sup>[40]</sup>。这两项最近的研究在D1中型棘神经元上的结果一致,但在非D1中型棘神经元上的结果不同,可能在于应用的刺激方式不同<sup>[40]</sup>。总之,在转基因动物上的研究结果表明长期酒精暴露及戒断对伏隔核内两类中型棘神经元NMDA受体及其依赖的突触可塑性的影响不同,这也提示将来在研究酒精成瘾中谷氨酸能适应性时应考虑这些因素,并查明其

内在的分子机制。

这些可塑性结果伴随着伏隔核内中型棘神经元膜兴奋性增加以及 AMPA 受体活性的增强<sup>[15, 32, 40-42]</sup>。例如, Marty 和同事利用长期间歇性酒精暴露训练方法, 发现长期酒精戒断后(40-60 d) 伏隔核核区 AMPA 微兴奋性突触后电流(miniature EPSC) 幅度增加, 但突触前谷氨酸释放并未发生变化, 且伴随钙通透性 AMPA 受体(缺少 GluA2 亚基) 增加<sup>[42]</sup>。最新一项报道也印证了此结果<sup>[43]</sup>。这些结果显示长期酒精戒断后伏隔核内谷氨酸能传递被易化, 且可能是因为 AMPA 受体亚基的重新分配, 即缺少 GluA2 亚基的 AMPA 受体增加, 这与在可卡因成瘾中的研究结果一致<sup>[44]</sup>。然而, 另一项研究报道长期间歇性酒精暴露及急性戒断(24 h) 导致伏隔核壳区 AMPA 微兴奋性突触后电流幅度增加及突触前谷氨酸释放降低<sup>[32]</sup>。相反的结果也有报道, 比如, 一项研究发现长期间歇性酒精暴露及急性戒断(24 h) 降低了伏隔核核区 AMPA 自发兴奋性突触后电流(spontaneous excitatory postsynaptic current, sEPSC) 频率, 也即是说突触前谷氨酸释放降低, 但并未影响其幅度<sup>[45]</sup>。这些研究的不一致性可能在于戒断时程、伏隔核亚区(壳区 VS 核区)、酒精暴露的具体方式、动物种系(Sprague Dawley 大鼠 VS Wistar 大鼠) 以及电生理记录中具体参数(包括电极内液等) 这些因素的不同, 需要进一步查明其内在原因。有一点需要注意的是, 在研究长期酒精暴露及戒断对伏隔核内谷氨酸释放的影响方面, 电生理研究中涉及的是突触内的谷氨酸, 这与在体微透析(*in vivo* microdialysis) 测量的胞外谷氨酸整体水平(包括突触内谷氨酸) 不同<sup>[16-17]</sup>。另外, 研究者利用 *Drd1a*-*tdTomato* 转基因小鼠, 发现长期间歇性酒精暴露及急性戒断特异性地增加了伏隔核壳区的 D1 中型棘神经元上 AMPA 兴奋性突触后电流, 而不影响非 D1 中型棘神经元上 AMPA 电流<sup>[39]</sup>。提示在研究长期酒精暴露及戒断对伏隔核内 AMPA 功能影响的过程中, 要分别查明这两类神经元的异同。

海人藻酸受体与 AMPA 受体在结构上相似, 分布在前脑的多个脑区<sup>[46-47]</sup>。一些研究已经报道了急性酒精或长期酒精暴露对海人藻酸受体介导的突触后兴奋性电流及其可塑性的影响<sup>[48-50]</sup>。比如, 在 Sprague Dawley 大鼠的基底杏仁核(basolateral amygdala) 中, 长期间歇性酒精暴露或(及) 戒断(24 h) 增强了海人藻酸受体介导的场兴奋性突触后电位(field excitatory postsynaptic potentials, fEPSP); 但是破坏了海人藻酸受体激动剂 ATPA(GluR5 亚基

特异性) 诱导的场兴奋性突触后电位 LTP<sup>[49]</sup>。然而, 在伏隔核内类似的电生理研究尚未见报道<sup>[17]</sup>。对于代谢型谷氨酸受体, 在最近的一项研究中, Pati 等人在 Sprague Dawley 大鼠上利用长期间歇性酒精暴露训练方法, 发现在戒断 24 h 后, mGluR2/3 代谢型谷氨酸受体的激动剂 LY379268 对伏隔核核区 AMPA 自发或微兴奋性突触后电流的抑制作用与对照组无差异, 在一定程度上反映了长期酒精暴露及戒断后(至少 24 h 内) mGluR2/3 受体功能并未受到影响<sup>[45]</sup>。相比在 AMPA 和 NMDA 受体上的研究, 伏隔核内海人藻酸受体以及代谢型谷氨酸受体相关的电生理特性在长期酒精暴露及戒断中的改变需要查明。

总之, 长期体内酒精暴露及戒断导致伏隔核内谷氨酸能信号产生适应性变化, 这些适应性也许是导致酒精成瘾者在长期戒酒后仍然出现酒精渴求和复发的重要神经机制。值得注意的是, 尽管在可卡因成瘾研究中已有相关报道<sup>[8, 51]</sup>, 但在酒精成瘾相关的其他行为中, 如重新暴露(reexposure)、消退(extinction) 以及复吸(reinstatement), 伏隔核内谷氨酸能突触传递及可塑性有何变化尚不清楚。

## 2 内侧前额叶-伏隔核谷氨酸能传递在酒精渴求及其复发中作用

随着光遗传技术(optogenetic technique) 的出现, 研究者可以在离体脑片上特异性地探讨某一条投射通路的突触可塑性以及药物成瘾对此通路的影响<sup>[52]</sup>。伏隔核内谷氨酸能输入来自多个脑区, 比如海马、杏仁核以及内侧前额叶等<sup>[52-53]</sup>, 尽管这些不同来源的谷氨酸能输入在可卡因等精神兴奋剂成瘾中作用被大量研究<sup>[54-56]</sup>, 但在酒精成瘾中其特异性作用才刚刚被人们认识<sup>[40, 57-58]</sup>。在 2015 年, Seif 等人利用光遗传技术选择性抑制内侧前额叶-伏隔核谷氨酸能传递, 发现大鼠抗奎宁性(quinine-resistant) 和抗足底电击性(footshock-resistant) 饮酒行为都被显著地降低; 但这些操作对没有与厌恶性刺激(如奎宁或足底电击) 配对的饮酒行为无影响。同时, 研究者结合脑片电生理和光遗传技术, 进一步发现内侧前额叶-伏隔核投射通路中 NMDA 受体功能亢进(含有 GluN2C 亚基的 NMDA 受体在静息状态下钙通透性增加), 这种 NMDA 受体维持了抗奎宁性, 但并不影响无奎宁配对的饮酒行为<sup>[57]</sup>, 该研究首次报道了内侧前额叶-伏隔核投射通路在强迫性酒精渴求中的重要作用。后来, 另一研究组研究发现在对照组动物上, 时序依赖可塑性刺激方法在内侧前额叶-伏隔核核区谷氨酸能突触中仅能诱

导 LTD,而在海马或杏仁核-伏隔核核区谷氨酸能输入中可以诱导 LTP 和 LTD;进一步发现,在长期间歇性酒精暴露及急性戒断的动物上,内侧前额叶-伏隔核核区谷氨酸能突触可塑性被逆转为 LTP,而在海马或杏仁核-伏隔核核区谷氨酸能突触中 LTP 的诱导机率也增大,且这些变化(海马除外)伴随 AMPA 受体功能的增强,但这三条通路中突触前谷氨酸释放均未发生变化<sup>[40]</sup>,该研究结果表明长期酒精暴露及急性戒断致使伏隔核内谷氨酸能输入处于高活性状态(尤其在伏隔核 D1 中型神经元上,见前述)。最近一项研究利用酒精自身给药模型,发现特异性损伤内侧前额叶-伏隔核通路阻断了线索诱发的酒精渴求,对酒精摄入行为的消退并未产生影响<sup>[58]</sup>。遗憾的是该项研究并没有探讨这些行为过程中内侧前额叶-伏隔核谷氨酸能突触传递的变化。另外,利用在体胞外场电位记录技术,我们发现长期酒精暴露及急性戒断破坏了内侧前额叶-伏隔核谷氨酸能突触可塑性,且对突触传递有易化的趋势(未发表数据),据我们所知,这是第一次在麻醉动物上的电生理研究。总之,由于这些研究应用不同的酒精暴露方式,我们不能简单地对这些研究结果进行比较,但是这些结果为理解内侧前额叶-伏隔核谷氨酸能传递及突触可塑性与酒精成瘾之间的因果关系提供了重要的参考。最后,我们知道内侧前额叶包括两个功能不同的亚区:背侧(prelimbic mPFC)与腹侧(infralimbic mPFC),而且内侧前额叶背侧与腹侧和伏隔核壳区与核区存在拓扑投射,即内侧前额叶背侧主要投射至伏隔核核区,而腹侧主要投射至伏隔核壳区<sup>[59-60]</sup>。我们最近发现这两条投射通路中谷氨酸能突触传递在可卡因暴露及戒断后产生了不同的适应性<sup>[59]</sup>,但这种现象在酒精成瘾中尚未见报道。

### 3 恢复伏隔核内谷氨酸能信号的异常适应性和酒精成瘾的治疗

伏隔核内谷氨酸神经递质系统在药物成瘾过程中产生了异常的适应,包括谷氨酸受体及相关的信号分子和突触传递及可塑性方面。因此,一些研究者认为恢复这些异常适应性可能是治疗药物成瘾的有效方法<sup>[12, 55, 61]</sup>。比如, Kalivas 研究组通过一系列研究发现乙酰半胱氨酸(作用于胱氨酸/谷氨酸转运体,增加突触间隙的谷氨酸浓度)能够恢复长期可卡因戒断后导致的内侧前额叶-伏隔核谷氨酸能

突触可塑性,进而降低了动物对可卡因的复吸行为,同时,该研究组在临床上一些初步研究表明,乙酰半胱氨酸具有抗成瘾药物复吸作用,是治疗药物成瘾的候选药物<sup>[61]</sup>。最近一项研究发现乙酰半胱氨酸降低了酒精诱导的动物行为敏感化<sup>[62]</sup>,表明乙酰半胱氨酸可能对酒精成瘾也具有治疗作用。除了应用药物来恢复这些异常适应外,如上述 Seif 等人的研究<sup>[57]</sup>,也可以通过光遗传学方法,但是考虑到这种方法的安全性和有效治疗效果,目前应用于临床尚待时日。然而,动物上的研究发现深部脑刺激(deep brain stimulation)结合药物同样可以恢复伏隔核内谷氨酸能突触可塑性,从而抑制动物的可卡因敏感化或复吸行为<sup>[55]</sup>,这种方法相对于光遗传方法,更加容易被用到临床检验。另外,此方法在酒精成瘾中是否具有效果,值得在动物实验上尝试。最后,通过研究伏隔核内谷氨酸能信号的异常适应性内在分子机制,同样可以找到一些潜在的靶点来治疗酒精等药物成瘾<sup>[12]</sup>。

### 4 总结与展望

综上所述,我们主要参考啮齿类动物的电生理学研究,回顾了伏隔核内谷氨酸能突触传递及可塑性在长期体内酒精暴露及戒断后的适应性变化,而且简单地探讨了内侧前额叶-伏隔核谷氨酸投射通路在酒精成瘾中的作用。尽管这些动物上的研究因为各种因素,如酒精暴露方式及戒断时程不同、动物种属不同、伏隔核亚区及其神经元种类不同和具体电生理方法及刺激方式不同,而呈现多样化的、甚至相互矛盾的结果,但还是能得出一些一致性的结论,比如,长期酒精暴露及(或)戒断导致伏隔核内谷氨酸能突触传递处于高活性状态,通过恢复伏隔核内谷氨酸能高活性状态也许为治疗酒精等药物成瘾提供潜在的靶点。随着光遗传及化学遗传(chemogenetics)等先进技术的出现和 Cre-转基因动物的发展,研究者可以更深入地探明酒精成瘾中伏隔核内特定神经元及(或)特定环路中的谷氨酸能传递及可塑性的作用以及适应性改变。总之,这些研究成果将有助于人们找到更精确和更合适的药物靶点或其他手段以治疗人类酒精使用障碍症及酒精成瘾<sup>[16, 55]</sup>。

致谢:非常感谢宁波大学沈昊伟教授在本手稿写作过程中的指导和建议。

## 5 参考文献

- [1] The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol Facts and Statistics. 2017, <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/alcohol-facts-and-statistics/>.
- [2] Bouchery EE, Harwood HJ, Sacks JJ, et al. Economic costs of excessive alcohol consumption in the U. S., 2006 [J]. *Am J Prev Med*, 2011, 41(5): 516-524.
- [3] Koob GF. Neurocircuitry of alcohol addiction: synthesis from animal models [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 125C: 33-54.
- [4] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 217-238.
- [5] Luscher C, Malenka RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling [J]. *Neuron*, 2011, 69(4): 650-663.
- [6] Ron D, Barak S. Molecular mechanisms underlying alcohol-drinking behaviours [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(9): 576-591.
- [7] Bossert JM, Marchant NJ, Calu DJ, et al. The reinstatement model of drug relapse: recent neurobiological findings, emerging research topics, and translational research [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 229(3): 453-476.
- [8] Dong Y, Nestler EJ. The neural rejuvenation hypothesis of cocaine addiction [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(8): 374-383.
- [9] Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2006, 29: 565-598.
- [10] Salamone JD, Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine [J]. *Neuron*, 2012, 76(3): 470-485.
- [11] Marty VN, Spigelman I. Effects of alcohol on the membrane excitability and synaptic transmission of medium spiny neurons in the nucleus accumbens [J]. *Alcohol*, 2012, 46(4): 317-327.
- [12] Renteria R, Jeanes ZM, Mangieri RA, et al. Using In Vitro Electrophysiology to Screen Medications: Accumbal Plasticity as an Engram of Alcohol Dependence [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2016, 126: 441-465.
- [13] Roberto M, Varodayan FP. Synaptic targets: Chronic alcohol actions [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 122: 85-99.
- [14] van Huijstee AN, Mansvelder HD. Glutamatergic synaptic plasticity in the mesocorticolimbic system in addiction [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 466.
- [15] Burnett EJ, Chandler LJ, Trantham-Davidson H. Glutamatergic plasticity and alcohol dependence-induced alterations in reward, affect and cognition [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 65: 309-320.
- [16] Kalivas PW, Lalumiere RT, Knackstedt L, et al. Glutamate transmission in addiction [J]. *Neuropharmacology*, 2009, 56 Suppl 1: 169-173.
- [17] Marchant NJ, Kaganovsky K, Shaham Y, Bossert JM. Role of corticostriatal circuits in context-induced reinstatement of drug seeking. *Brain Res*. 2015, 1628(Pt A): 219-232.
- [18] Moorman DE, James MH, McGlinchey EM, et al. Differential roles of medial prefrontal subregions in the regulation of drug seeking [J]. *Brain Res*, 2015, 1628(Pt A): 130-146.
- [19] Kyzar EJ, Pandey SC. Molecular mechanisms of synaptic remodeling in alcoholism [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 601: 11-19.
- [20] Pandey SC. Neuronal signaling systems and ethanol dependence [J]. *Mol Neurobiol*, 1998, 17(1-3): 1-15.
- [21] Warden AS, Mayfield RD. Gene expression profiling in the human alcoholic brain [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 122: 161-174.
- [22] Lovinger DM, Roberto M. Synaptic effects induced by alcohol [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2013, 13: 31-86.
- [23] Mishra D, Zhang X, Chergui K. Ethanol disrupts the mechanisms of induction of long-term potentiation in the mouse nucleus accumbens [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2012(12), 36: 2117-2125.
- [24] Nagy J. Alcohol related changes in regulation of NMDA receptor functions [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2008, 6(1): 39-54.
- [25] Stuber GD, Hopf FW, Tye KM, et al. Neuroplastic alterations in the limbic system following cocaine or alcohol exposure [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2010, 3: 3-27.
- [26] McCool BA. Ethanol modulation of synaptic plasticity [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(7): 1097-1108.
- [27] Neasta J, Ben Hamida S, Yowell Q, et al. Role for mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in neuroadaptations underlying alcohol-related disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(46): 20093-20098.
- [28] Obara I, Bell RL, Goulding SP, et al. Differential effects of chronic ethanol consumption and withdrawal on homer/glutamate receptor expression in subregions of the accumbens and amygdala of P rats [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33(11): 1924-1934.

- [29] Uys JD , McGuier NS , Gass JT , et al. Chronic intermittent ethanol exposure and withdrawal leads to adaptations in nucleus accumbens core postsynaptic density proteome and dendritic spines [J]. *Addict Biol* , 2016 , 21( 3) : 560 – 574.
- [30] Szumliski KK , Woodward JJ. Glutamate signaling in alcohol Abuse and dependence [M]. London: Academic Press , 2014: 173 – 206.
- [31] Jeanes ZM , Buske TR , Morrisett RA. In vivo chronic intermittent ethanol exposure reverses the polarity of synaptic plasticity in the nucleus accumbens shell [J]. *J Pharmacol Exp Ther* , 2011 , 336( 1) : 155 – 164.
- [32] Spiga S , Talani G , Mulas G , et al. Hampered long – term depression and thin spine loss in the nucleus accumbens of ethanol – dependent rats [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 2014 , 111( 35) : E3745 – 3754.
- [33] Abrahao KP , Ariwodola OJ , Butler TR , et al. Locomotor sensitization to ethanol impairs NMDA receptor – dependent synaptic plasticity in the nucleus accumbens and increases ethanol self – administration [J]. *J Neurosci* , 2013 , 33( 11) : 4834 – 4842.
- [34] Brebner K , Wong TP , Liu L , et al. Nucleus accumbens long – term depression and the expression of behavioral sensitization [J]. *Science* , 2005 , 310( 5752) : 1340 – 1343.
- [35] Martin M , Chen BT , Hopf FW , et al. Cocaine self – administration selectively abolishes LTD in the core of the nucleus accumbens [J]. *Nat Neurosci* , 2006 , 9( 7) : 868 – 869.
- [36] Thomas MJ , Beurrier C , Bonci A , et al. Long – term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine [J]. *Nat Neurosci* , 2001 , 4( 12) : 1217 – 1223.
- [37] Grueter BA , Brasnjo G , Malenka RC. Postsynaptic TRPV1 triggers cell type – specific long – term depression in the nucleus accumbens [J]. *Nat Neurosci* , 2010 , 13( 12) : 1519 – 1525.
- [38] Jeanes ZM , Buske TR , Morrisett RA. Cell type – specific synaptic encoding of ethanol exposure in the nucleus accumbens shell [J]. *Neuroscience* , 2014 , 277: 184 – 195.
- [39] Renteria R , Maier EY , Buske TR , et al. Selective alterations of NMDAR function and plasticity in D1 and D2 medium spiny neurons in the nucleus accumbens shell following chronic intermittent ethanol exposure [J]. *Neuropharmacology* , 2017 , 112( Pt A) : 164 – 171.
- [40] Ji X , Saha S , Kolpakova J , et al. Dopamine receptors differentially control binge alcohol drinking – mediated synaptic plasticity of the core nucleus accumbens direct and indirect pathways [J]. *J Neurosci* , 2017 , 37( 22) : 5463 – 5474.
- [41] Adermark L , Jonsson S , Soderpalm B , et al. Region – specific depression of striatal activity in Wistar rat by modest ethanol consumption over a ten – month period [J]. *Alcohol* , 2013 , 47( 4) : 289 – 298.
- [42] Marty VN , Spigelman I. Long – lasting alterations in membrane properties ,  $k( + )$  currents , and glutamatergic synaptic currents of nucleus accumbens medium spiny neurons in a rat model of alcohol dependence [J]. *Front Neurosci* , 2012 , 6: 86.
- [43] Laguesse S , Morisot N , Shin JH , et al. Prosapip1 – Dependent Synaptic Adaptations in the Nucleus Accumbens Drive Alcohol Intake , Seeking , and Reward [J]. *Neuron* , 2017 , [http://dx. doi. org/10. 1016/j. neuron. 2017. 08. 037](http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.037).
- [44] Conrad KL , Tseng KY , Uejima JL , et al. Formation of accumbens GluR2 – lacking AMPA receptors mediates incubation of cocaine craving [J]. *Nature* , 2008 , 454( 7200) : 118 – 121.
- [45] Pati D , Kelly K , Stennett B , et al. Alcohol consumption increases basal extracellular glutamate in the nucleus accumbens core of Sprague – Dawley rats without increasing spontaneous glutamate release [J]. *Eur J Neurosci* , 2016 , 44( 2) : 1896 – 1905.
- [46] Jin XT , Pare JF , Raju DV , et al. Localization and function of pre – and postsynaptic kainate receptors in the rat globus pallidus [J]. *Eur J Neurosci* , 2006 , 23( 2) : 374 – 386.
- [47] Tarazi FI , Baldessarini RJ. Regional localization of dopamine and ionotropic glutamate receptor subtypes in striatolimbic brain regions [J]. *J Neurosci Res* , 1999 , 55( 4) : 401 – 410.
- [48] Lack AK , Ariwodola OJ , Chappell AM , et al. Ethanol inhibition of kainate receptor – mediated excitatory neurotransmission in the rat basolateral nucleus of the amygdala [J]. *Neuropharmacology* , 2008 , 55( 5) : 661 – 668.
- [49] Lack AK , Christian DT , Diaz MR , et al. Chronic ethanol and withdrawal effects on kainate receptor – mediated excitatory neurotransmission in the rat basolateral amygdala [J]. *Alcohol* , 2009 , 43( 1) : 25 – 33.
- [50] Weiner JL , Dunwiddie TV , Valenzuela CF. Ethanol inhibition of synaptically evoked kainate responses in rat hippocampal CA3 pyramidal neurons [J]. *Mol Pharmacol* , 1999 , 56( 1) : 85 – 90.
- [51] Rothwell PE , Kourrich S , Thomas MJ. Synaptic adaptations in the nucleus accumbens caused by experiences linked to relapse [J]. *Biol Psychiatry* , 2011 , 69( 11) : 1124 – 112.
- [52] Britt JP , Bonci A. Optogenetic interrogations of the neural circuits underlying addiction [J]. *Curr Opin Neurobiol* , 2013 , 23( 4) : 539 – 545.

- Bull, 2011, 37(3): 640-650.
- [24] Wagner DD, Cin SD, Sargent JD, et al. Spontaneous action representation in smokers when watching movie characters smoke [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(3): 894-898.
- [25] Boisgueheneuc FD, Levy R, Volle E, et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 12): 3315-3328.
- [26] Newlin DB, Renton RM. A self in the mirror: mirror neurons, self-referential processing, and substance use disorders [J]. *Subst Use Misuse*, 2010, 45(11): 1697-1726.
- [27] Kiefer F, Witt S H, Frank J, et al. Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate [J]. *Pharmacogenomics J*, 2011, 11(5): 368-374.
- [28] Spanagel R. A call for systems approaches in addiction research [J]. *Addiction*, 2010, 105(5): 791.
- [29] Cole MW, Schneider W. The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions [J]. *Neuroimage*, 2007, 37(1): 343.
- [30] Stoppel CM, Boehler CN, Strumpf H, et al. Neural correlates of exemplar novelty processing under different spatial attention conditions [J]. *Human Brain Mapping*, 2009, 30(11): 3759-3771.
- [31] Pakesch G, Loimer N, Grünberger J, et al. Neuropsychological findings and psychiatric symptoms in HIV-1 infected and noninfected drug users [J]. *Psychiatry Res*, 1992, 41(2): 163-177.
- [32] Li X, Zhang F, Zhou Y, et al. Decision-making deficits are still present in heroin abusers after short- to long-term abstinence [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2013, 130(1-3): 61-67.
- [33] 曲粒. 大学生不同类型网络成瘾的认知神经机制及自信的中介作用 [D]. 西南大学, 2016.
- [34] Garavan H, Ross TJ, Murphy K, et al. Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction [J]. *Neuroimage*, 2002, 17(4): 1820-1829.
- [35] Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions [J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3(10): 1049-1056.
- [36] Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, et al. Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking [J]. *Science*, 2007, 315(5811): 531-534.

收稿日期: 2017-11-02

修回日期: 2017-12-29

(上接第 23 页)

- [53] Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, et al. Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 877: 49-63.
- [54] Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction [J]. *Nat Rev Neurosci*. 2009, 10(8): 561-572.
- [55] Luscher C. The Emergence of a Circuit Model for Addiction [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2016, 39: 257-276.
- [56] Wang X, Liu L, Adams W, et al. Cocaine exposure alters dopaminergic modulation of prefronto-accumbens transmission [J]. *Physiol Behav*, 2015, 145: 112-117.
- [57] Seif T, Chang SJ, Simms JA, et al. Cortical activation of accumbens hyperpolarization-active NMDARs mediates aversion-resistant alcohol intake [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(8): 1094-1100.
- [58] Keistler CR, Hammarlund E, Barker JM, et al. Regulation of Alcohol Extinction and Cue-Induced Reinstatement by Specific Projections among Medial Prefrontal Cortex, Nucleus Accumbens, and Basolateral Amygdala [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(17): 4462-4471.
- [59] Ma YY, Lee BR, Wang X, et al. Bidirectional modulation of incubation of cocaine craving by silent synapse-based remodeling of prefrontal cortex to accumbens projections [J]. *Neuron*, 2014, 83(6): 1453-1467.
- [60] McGlinchey EM, James MH, Mahler SV, et al. Prelimbic to Accumbens Core Pathway Is Recruited in a Dopamine-Dependent Manner to Drive Cued Reinstatement of Cocaine Seeking [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(33): 8700-8711.
- [61] Kalivas PW, Volkow ND. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity [J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(10): 974-986.
- [62] Morais-Silva G, Alves GC, Marin MT. N-acetylcysteine treatment blocks the development of ethanol-induced behavioural sensitization and related DeltaFosB alterations [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 110(PtA): 135-142.

收稿日期: 2017-12-03

修回日期: 2017-12-20