

[综述]

伏隔核参与药物成瘾及睡眠的调节*

黄英杰^{1,2} 张为旭³ 丁增波¹ 朱维莉^{1**}¹(北京大学中国药物依赖性研究所,北京,100191)²(北京大学基础医学院药理学系,北京,100191)³(沈阳农业大学生物科学技术学院,沈阳,110866)

摘要 药物成瘾已成为当今社会严重的公共健康和社会问题,引起了世界性的广泛关注和政府的高度重视。已有研究表明,睡眠障碍在药物成瘾者中广泛存在,并且可能是影响药物成瘾者复吸的重要因素之一。此外,睡眠障碍也可能是药物成瘾发生的危险因素。在人类的大脑中,伏隔核作为基底前脑的一个较大的核团,在大脑的奖赏、快乐、成瘾、侵犯、恐惧以及安慰剂效果等活动中起重要作用。本文将介绍伏隔核中 γ -氨基丁酸(GABA)和多巴胺(DA)对药物成瘾及睡眠的调节,从而帮助缓解成瘾性物质的戒断反应,达到治疗药物成瘾的作用。

关键词 伏隔核;睡眠;成瘾;GABA;DA

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.05.002

中图分类号 R749

1 伏隔核的结构和神经元组成

伏隔核(nucleus accumbens septi),亦称伏核(accumbens nucleus,NAc),是基底前脑的一个较大的核团。伏隔核位于基底核与边缘系统交界处,隔区的外下方,尾壳核的内下方,前方与嗅前核相连,后续终纹床核,腹侧为腹侧苍白球和嗅结节。根据细胞免疫组织化学和纤维联系的不同,伏隔核分为腹内侧新月形的壳和围绕前联合的背外侧的核^[1],两者有着不同的纤维联系。伏隔核的壳发出的传出纤维投射到腹侧苍白球的腹内侧、延伸的杏仁核(包括终纹床核、中心杏仁核和与其相互联系的邻近豆状核)、外侧视交叉前区、脚内核、中脑腹侧被盖区、外侧下丘脑、背内侧黑质致密部、脑桥中间网状结构和导水管周围灰质。与壳相比,伏隔核的核的纤维联系较少,它发出的纤维主要投射到腹侧苍白球的背外侧、脚内核、中脑腹侧被盖区的外侧部和黑质^[2]。伏隔核主要接受前脑的传入纤维,包括内侧前额皮质、杏仁核、海马和下丘脑;也接受脑桥区的投射纤维,包括腹侧被盖区、背侧中缝、脑桥网状结构,而且伏隔核的核和壳接受的投射纤维是不同的^[3]。伏隔核与脑内其它结构的复杂纤维联系决定了其功能的多样性。

解剖学研究表明,伏隔核内神经元的分型与新纹状体相似,大致可以分类两个类型:投射神经元和

中间神经元,两种神经元所含的神经递质不同。投射神经元(medium spiny neurons,MS神经元)在伏隔核内占大多数(约95%),可分为含有P物质的MS神经元(substance P-containing medium spiny neurons,SP神经元)和含有脑啡肽的MS神经元(encephalin-containing medium spiny neurons,ENK神经元)。SP神经元所含的神经递质为GABA、P物质和强啡肽。ENK神经元所含的神经递质为GABA和脑啡肽。两者表达的多巴胺受体也不同。中间神经元数量较少,包含GABA神经递质。

2 成瘾与睡眠的关系

2.1 成瘾及药物成瘾

成瘾一般分为药物成瘾和行为成瘾。药物成瘾是指长期和反复滥用成瘾性药物后,机体对药物产生的适应现象;在体内有足够该药物存在的情况下,可保持暂时的生理和心理功能平衡,当中断或骤减用药后,机体会出现戒断症状,给个人、家庭和社会造成了严重的危害^[4-5]。行为成瘾亦被称为非物质相关成瘾,指的是那些原本正常、令人愉悦的行为活动转变为由于不可抗拒的渴望及难以自控的冲动驱使的不适当、反复出现的行为,即使这些行为明显对他人或自己有害处,但仍不断出现^[6];患者常花费大量时间对成瘾行为进行无效的抵抗,可伴随行为前逐渐增强的紧张感,以及行为后的愉快感或放松感^[7]。以下内容我们主要讨论药物成瘾。

根据《国际禁毒公约》规定,常见的致依赖性物

* 国家自然科学基金(81371489)

** 通信作者: zhu_wl@bjmu.edu.cn

质包括三大类:麻醉药品、精神药品和其它。长期使用成瘾性物质会导致生理依赖(躯体依赖)和心理依赖(精神依赖)。生理依赖是由反复用药所造成的一种生理适应状态,主要表现为停止使用药物后躯体的耐受性和戒断症状;心理依赖是成瘾者对药物产生的强烈渴求感,需不断地滥用来重复体验心理快感,是导致复吸的重要原因^[8]。

导致药物成瘾的神经生物学机制较为复杂,已有研究证实,药物成瘾者的冲动性增加^[9],决策能力受损^[10],并且存在顽固的难以消除的药物成瘾相关记忆^[11];成瘾者表现出对药物奖赏敏感性和应激易感性的增加^[12-13];成瘾者脑内多巴胺能神经递质系统功能紊乱^[14]。

有研究表明,精神活性药物产生的欣快感在成瘾记忆中主要起到正性强化作用。脑内负责药物奖赏的主要区域为中脑腹侧被盖区(VTA)和伏隔核,多巴胺神经递质系统在奖赏中起重要作用^[15]。中脑腹侧被盖区发出多巴胺能神经投射支配NAc和背侧纹状体^[8],同时也发出多巴胺神经投射支配海马(Hippocampus)、杏仁核(Amygdala)、前额叶皮层(mPFC)等其他多个脑区。而药物撤退则引起戒断等躯体症状并且导致负性情感的形成。负性情感成为药物成瘾记忆中的负性强化因素,主要涉及杏仁核、终纹床核(BNST)和NAc壳部。杏仁核的主要神经输出脑区为下丘脑和脑干。对药物的渴求,即获药动机,是成瘾记忆的长期储存和消退后记忆重建的主要因素,而控制动机的主要脑区包括形成条件性记忆的基底腹侧杏仁核(BLA)、呈递环境线索的海马以及冲动控制中枢mPFC等脑区。

2.2 睡眠与睡眠障碍

睡眠作为生物体最基本的生命过程之一,占据了人类约1/3的时间。根据目前国际上通用的睡眠分类方法,可以将人类的睡眠分为非快速眼动睡眠(Non-Rapid Eye Movement sleep, NREM sleep)和快速眼动睡眠(Rapid Eye Movement sleep, REM sleep)阶段,其中NREM阶段又分为三个不同的时期,即N1期、N2期和N3期,N3期睡眠也称为慢波睡眠(slow-wave sleep, SWS)阶段。在正常人整晚的睡眠中,REM睡眠与NREM睡眠大约以90-100min的间歇交替出现,该变化周期称为一个睡眠周期,一整晚约有4-6个睡眠周期,前半夜的睡眠以SWS活动为主要特征,而后半夜睡眠以REM睡眠活动为特征^[16-17]。

据《全球睡眠调查:中国区域调查报告》结果显

示,在我国人群中45.4%的人存在睡眠障碍问题,并与抑郁或焦虑性心理障碍成正相关。美国文献报道,其国内约有5000万失眠者,睡眠过多及其他睡眠障碍相关性疾病也在逐年增加。

睡眠障碍是指睡眠量的异常及睡眠质的异常或在睡眠时发生某些临床症状,如睡眠减少或睡眠过多、睡行症等,其中以失眠症最为常见^[18]。睡眠障碍是神经内科复杂的系列疾病之一,分类繁杂广泛,临床表现多样,与病因病机关系密切。2005年美国睡眠医学研究院提出的睡眠障碍国际分类(ICSD2)将其分为8类,计90多种疾病。包括:失眠症;与呼吸相关的睡眠障碍性疾病;非呼吸障碍性白天过度嗜睡;昼夜节律紊乱所致的睡眠障碍;异态睡眠;睡眠相关运动障碍性疾病;独立症状群,正常变异,尚未定义者;其他睡眠障碍性疾病,如生理性(器质性)睡眠障碍、非物质性或已知生理情况性睡眠障碍和环境睡眠障碍等。

2.3 药物成瘾与睡眠障碍的关系

近年来的流行病学研究表明,成瘾者中存在广泛的睡眠障碍和催眠药滥用问题^[19-21]。睡眠障碍和催眠药物滥用所带来的不良反应严重影响了药物成瘾者的身心健康和治疗预后。睡眠障碍是药物成瘾者在药物滥用及戒断过程中最常见的问题,多表现为睡眠结构的异常和睡眠连续性的破坏。成瘾性药物可以通过影响睡眠-觉醒系统的神经递质来改变睡眠结构^[22]。不同的成瘾物质以及成瘾的不同阶段对睡眠的影响有所不同。

兴奋性成瘾物质(如可卡因、甲基苯丙胺)在急性使用时会引起患者焦虑及失眠;而其他如镇静剂(酒精、苯二氮草类)和阿片类(海洛因)成瘾物质在急性使用时可能会产生催眠作用,包括白天过度嗜睡、睡眠潜伏期缩短;当长期使用成瘾性物质后,不同的成瘾物质对睡眠的影响基本相似,主要表现为睡眠潜伏期延长、总睡眠时间减少、慢波睡眠和REM睡眠减少、夜间觉醒次数增加;而在急性戒断期,主要表现为睡眠潜伏期延长、总睡眠时间减少、慢波睡眠减少。随着戒断时间的延长,患者的睡眠模式逐渐回到基线状态。近期的证据表明,睡眠紊乱在成瘾物质戒断后可持续较长时间,并且可能成为复吸的一个重要危险因素^[23]。

药物成瘾会影响成瘾者的睡眠状况,导致相关睡眠障碍的发生,而睡眠障碍也从某种程度上影响药物成瘾。已有研究表明,失眠患者中酒精滥用的发生率要比正常人群增加2.3倍^[24],而药物滥用和

尼古丁成瘾的发生率约为无睡眠障碍个体的 7.2 倍和 2.4 倍^[25]。一项前瞻性研究发现 3-8 岁儿童期的睡眠障碍与随后青春期的物质滥用存在紧密关系,儿童期的睡眠障碍能够预测青春期早期的物质滥用,如酒精、烟草和大麻等物质的滥用^[26]。此外,睡眠障碍还会导致成瘾物质的反复使用。研究发现,在 172 例酒精依赖者中,有更多的失眠症状的患者报告为了睡眠而经常性饮酒,并且经 PSG (polysomnography) 测量后,客观睡眠参数更差的患者,其酒依赖的程度更为严重,在脱毒治疗 5 个月,失眠组和非失眠组患者酒精的复饮比例分别为 60% 和 30%^[27];动物研究中,睡眠片段化可以增加大鼠在戒断第 21 d 的心理渴求^[28]。睡眠障碍影响成瘾行为的潜在机制,可能是与药物成瘾在内的强迫行为及奖赏网络相关的脑区功能失调有关,如眶额叶皮层、脑岛、腹侧被盖区、伏隔核等脑区的功能失调^[29]。下面我们将讨论伏隔核中 GABA 与 DA 在药物成瘾及睡眠的调节过程中可能起到的作用。

3 伏隔核中 GABA 与 DA 参与药物成瘾及睡眠的调节过程

伏隔核接受边缘皮质谷氨酸能(Glu)、中脑中缝核群 5-羟色胺能(5-HT)、蓝斑去甲肾上腺素能(NA)及黑质多巴胺等纤维的投射,伏隔核内含有 γ -氨基丁酸能(GABA)神经元投射至苍白球和黑质。伏隔核在全部基底前脑内显示最高水平的多巴胺(dopamine, DA),高水平谷氨酸脱羧酶(GAD)、胆囊收缩素(CCK)。这些神经递质传递、纤维投射构成了伏隔核参与药物成瘾及睡眠调节最重要的解剖学基础。这里我们主要讨论 GABA 和 DA 对药物成瘾及睡眠的调节作用。

3.1 GABA 参与药物成瘾及睡眠的调节过程

伏隔核的基本细胞类型是中型多棘神经元(占神经元 95%)。这类神经元产生的神经递质是 γ -氨基丁酸(GABA),一种中枢神经系统的抑制性神经递质。这些神经元也是伏隔核的主要投射或者输出神经元。GABA 是一种天然存在的非蛋白质氨基酸,是哺乳动物中枢神经系统中重要的抑制性神经传递物质,约 30% 的中枢神经突触部位以 GABA 为递质。在人体大脑皮质、海马、丘脑、基底神经节和小脑中起重要作用,并对机体的多种功能具有调节作用。

GABA 在吗啡的成瘾过程中发挥重要作用。中脑腹侧被盖区主要由 DA 及 GABA 能神经元组成,

这两种神经元同时发出纤维广泛投射到伏隔核和额叶皮层。DA 及 GABA 能神经元局部小范围有联系,中脑腹侧被盖区 DA 能神经元活动受到 GABA 能神经元的紧张性抑制,而 GABA 能神经元上存在阿片类受体,当其与阿片类受体激动剂结合后,抑制 GABA 神经元,取消其 DA 能神经元的紧张性抑制作用,使释放到伏隔核区的 DA 量增加,这一结果在药物滥用中起关键性作用^[30]。GABA 也参与了海洛因的奖赏效应,在伏隔核与腹侧苍白球间有一条通路,其神经递质是 GABA,而腹侧苍白球的功能就是调节伏隔核兴奋时的行为活动,损毁大鼠双侧苍白球后,海洛因的自身给药行为明显减少,提示以 GABA 为递质的神经通路可能是介导药物奖赏效应的共同输出途径^[31]。

GABA 通过与受体结合发挥作用。GABA 受体被分为 3 种类型,分别为 GABA_A、GABA_B 和 GABA_C,其中 GABA_A 和 GABA_C 均为离子型受体,而 GABA_B 为代谢型受体^[32]。GABA_A 受体为临床药物的主要作用靶点^[33]。GABA_B 受体的缺失推迟了睡眠时间,减少了 NREM 中 delta 和 theta 波的活动,增加觉醒时 theta 波的活动,但不影响睡眠自稳态^[34]。在治疗失眠的药物中,大多数是针对 GABA_A 受体。天然发酵产生的 GABA 和罗布麻叶提取物(AVLE)可起到改善睡眠的作用。脑电图(EEG)测试显示口服 GABA(100 mg)和 AVLE(50 mg)对睡眠有益。GABA 将睡眠潜伏期缩短了 5.3 min, AVLE 使非快速眼动(REM)睡眠时间缩短了 7.6%。同时摄入 GABA 和 AVLE 使睡眠潜伏期缩短 4.3 min,非快速眼动睡眠时间延长 5.1%。问卷调查结果显示,GABA 和 AVLE 能够对受试者的睡眠产生影响^[35]。这些结果意味着 GABA 可以帮助人们快速入睡,AVLE 诱导深度睡眠,并且它们与同时摄入相互补充。

3.2 多巴胺(DA)参与药物成瘾及睡眠的调节过程

腹侧被盖区是一种多巴胺能神经元中枢,伏隔核是腹侧被盖区主要的投射区域,伏隔核含有丰富的多巴胺 D1 和 D2 受体。伏隔核区 DA 受体密度与纹状体非常接近,是脑内 DA 受体密度最高的脑区之一,其中 D1 受体占多数。在药物反复作用下,中脑边缘 DA 系统内相关核团或神经元突触发生持续的对抗性适应,特别是 DA 受体会发生一系列适应性变化,涉及受体的数量或活性、细胞内信号转导分子活性或信号转导途径及进一步基因表达等改变,这些适应性变化构成了药物依赖的神经生物学

基础^[36]。

D1 和 D2 受体可能在药物的强化、奖赏、活动增强、行为敏感化等方面都有重要的作用。已有研究证明,大剂量的 D1 受体激动剂(如 SKF1297)在猕猴身上产生强化效应。D1 受体拮抗剂 SCH23390 能减弱动物强化效应。同样有试验表明,D2 受体激动剂吡贝地尔(piribedil)可产生精神兴奋样效应,增加自身活动量、刻板行为及其他强化反应。D2 受体拮抗剂氟哌啶醇(nemonapride)则明显阻滞动物强化效应^[37]。D1 和 D2 受体在药物依赖中有相似的作用。D1 和 D2 受体都参与药物的运动效应和行为敏感化,D1 和 D2 受体的拮抗剂都能阻断吗啡导致的活动增强^[38],但是可能通过各自不同的受体后传导途径,参与到强化效应等调节过程;推测 D1 受体可能参与感觉成分有关的强化反应,而 D2 受体可能更多地与成瘾过程中的觅药行为有关^[39]。新近研究的一个热点是 D3 受体。D3 受体只有少量存在,在 DA 受体亚型中,D3 受体与 DA 结合力最高,D3 受体特异性地分布在与药物强化作用密切相关的边缘系统,特别是在伏隔核有很高的表达。但是目前 D3 受体与成瘾药物强化作用机制仍不明确。

多巴胺在睡眠中的作用已有很多报道。多巴胺缺乏引起的帕金森氏症患者多伴有睡眠障碍。用神经毒素 6-羟基多巴胺毁损中脑腹侧导水管周围灰质的多巴胺神经元系统,可明显减少觉醒量^[40]。在多巴胺神经元的细胞膜上存在重新摄取多巴胺的相关蛋白质,称为多巴胺转运体。GBR12909 是多巴胺转运体的抑制剂,可显著增加脑内细胞间隙中的多巴胺水平。小鼠分别给予 GBR12909(2.5、5、10、20 mg/kg),可剂量依赖增加小鼠觉醒水平^[41]。药理研究发现,对兔或大鼠静脉或腹腔给予选择性多

巴胺 D1 受体激动剂 SKF38393 可以诱导脑电图(EEG)的去同步化波形和行为觉醒。这种脑电形式与大鼠的理毛行为及警惕姿势有关。选择性多巴胺受体 D1 拮抗剂 SCH23390 作用于猴和兔能产生镇静作用^[42]。D2 受体拮抗剂 haloperidol 和 raelopride 可增加非快动眼睡眠和脑电图低频率区能谱强度^[43],伏隔核内注射 D2 受体拮抗剂,大脑皮层乙酰胆碱释放被抑制,伏隔核多巴胺可能通过投射到基底前脑的 GABA 能神经,控制胆碱能神经元的兴奋性,调控睡眠—觉醒^[44]。

20 世纪 80 年代美国学者 Langston 发现一些吸毒者会快速出现典型的帕金森病样症状,其中包括睡眠障碍。而针对伏隔核增加多巴胺释放的促觉醒类药物为这类药物成瘾患者提供了一种可行且有效的解决办法^[45]。PET 研究表明,可卡因成瘾者纹状体多巴胺 D2/D3 受体的活性较健康对照组明显下降,并且与睡眠持续时间存在明显正相关,提示可卡因成瘾者脑内多巴胺 D2/D3 受体失调可能是导致成瘾者睡眠障碍的潜在机制^[46]。这些资料提示,多巴胺是睡眠调节成瘾的重要神经递质。

4 评述与展望

对于药物成瘾的调节与戒断一直是一个不小的难题,在药物成瘾的戒断过程中,以失眠等症状为代表的睡眠障碍通常是最影响患者心理健康状态和戒断动力的戒断反应之一。本文从伏隔核中 γ -氨基丁酸和多巴胺的角度对药物成瘾及睡眠的研究进展进行了文献梳理,以期为深入阐明药物成瘾及睡眠之间的关系与相互作用机制,同时对药物成瘾临床有效干预和诊治提供新思路,这对于改善成瘾者的认知和社会功能具有重要的意义。

5 参考文献

- [1] Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, et al. Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin - D28k [J]. *J Comp Neurol*, 1996, 365: 628 - 639, doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19960219)365:4<628::AID-CNE9>3.0.CO;2-6.
- [2] Ikemoto S, Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward - seeking [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 1999, 31: 6 - 41.
- [3] Meredith GE. The synaptic framework for chemical signaling in nucleus accumbens [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 877: 140 - 156.
- [4] Everitt BJ, Robbins TW. Drug addiction: updating actions to habits to compulsions ten years on [J]. *Ann Rev Psychol* 2016, 67: 23 - 50, doi: 10.1146/annurev-psych-122414-033457.
- [5] Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3: 760 - 773, doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
- [6] Grant JE, Potenza MN, Weinstein A, et al. Introduction to behavioral addictions [J]. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2010, 36: 233

- 241 , doi: 10.3109/00952990.2010.491884 .
- [7] Marazziti D , Presta S , Baroni S , et al. Behavioral addictions: a novel challenge for psychopharmacology [J]. *CNS Spectr* , 2014 , 19: 486 – 495 , doi: 10.1017/S1092852913001041.
- [8] Koob GF , Volkow ND. Neurocircuitry of addiction [J]. *Neuropsychopharmacology* ,2010 ,35: 217 – 238 , doi: 10.1038/npp.2009.110.
- [9] Crews FT , Boettiger CA. Impulsivity , frontal lobes and risk for addiction [J]. *Pharmacol Biochem Behav* ,2009 ,93: 237 – 247 , doi: 10.1016/j.pbb.2009.04.018.
- [10] Schoenbaum G , Roesch MR , Stalnaker TA. Orbitofrontal cortex , decision – making and drug addiction [J]. *Trends Neurosci* , 2006 , 29: 116 – 124 , doi: 10.1016/j.tins.2005.12.006.
- [11] Hyman SE. Addiction: a disease of learning and memory [J]. *Am J Psychiatry* ,2005 , 162: 1414 – 1422 , doi: 10.1176/appi.ajp.162.8.1414.
- [12] Volkow ND , Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction [J]. *Cell* ,2015 , 162: 712 – 725 , doi: 10.1016/j.cell.2015.07.046.
- [13] Sinha R. Stress and addiction: a dynamic interplay of genes , environment , and drug intake [J]. *Biol Psychiatry* ,2009 , 66 , 100 – 101 , doi: 10.1016/j.biopsych.2009.05.003.
- [14] Tomkins DM , Sellers EM. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence [J]. *CMAJ* 2001 , 164: 817 – 821.
- [15] Hikosaka O , Bromberg – Martin E , Hong S , et al. New insights on the subcortical representation of reward [J]. *Curr Opin Neurobiol* ,2008 , 18: 203 – 208 , doi: 10.1016/j.conb.2008.07.002.
- [16] Diekelmann S , Born J. The memory function of sleep [J]. *Nat Rev Neurosci* , 2010 , 11: 114 – 126 , doi: 10.1038/nrn2762.
- [17] Berry RB , Budhiraja R , Gottlieb DJ , et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine [J]. *J Clin Sleep Med* 2012 , 8: 597 – 619 , doi: 10.5664/jcsm.2172.
- [18] National Institutes of Health. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults , June 13 – 15 , 2005. *Sleep* 28 , 1049 – 1057 (2005) .
- [19] McCabe SE , West BT , Teter CJ , et al. Trends in medical use , diversion , and nonmedical use of prescription medications among college students from 2003 to 2013: Connecting the dots [J]. *Addict Behav* , 2014 , 39: 1176 – 1182 , doi: 10.1016/j.addbeh.2014.03.008.
- [20] Dell’osso B , Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal [J]. *Eur Psychiatry* ,2013 , 28: 7 – 20 , doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.11.003 .
- [21] Lader M. Benzodiazepines revisited – will we ever learn? [J]. *Addiction* ,2011 , 106: 2086 – 2109 , doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x.
- [22] Conroy DA , Arnedt JT. Sleep and substance use disorders: an update [J]. *Curr Psychiatry Rep* ,2014 , 16: 487.
- [23] Hasler BP , Smith LJ , Cousins JC , et al. Circadian rhythms , sleep , and substance abuse [J]. *Sleep Med Rev* ,2012 , 16: 67 – 81.
- [24] Weissman MM , Greenwald S , Nino – Murcia G , et al. The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders [J]. *Gen Hosp Psychiatry* ,1997 , 19: 245 – 250.
- [25] Breslau N , Roth T , Rosenthal L , et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults [J]. *Biol Psychiatry* ,1996 , 39: 411 – 418.
- [26] Wong MM , Brower KJ , Zucker RA. Childhood sleep problems , early onset of substance use and behavioral problems in adolescence [J]. *Sleep Med* 2009 , 10 , 787 – 796.
- [27] Brower KJ , Aldrich MS , Robinson EA , et al. Insomnia , self – medication , and relapse to alcoholism [J]. *Am J Psychiatry* , 2001 , 158: 399 – 404 , doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.399.
- [28] Chen B , Wang Y , Liu X , et al. Sleep regulates incubation of cocaine craving [J]. *J Neurosci* ,2015 , 35: 13300 – 13310 , doi: 10.1523/JNEUROSCI.1065 – 15.2015.
- [29] Perogamvros L , Schwartz S. The roles of the reward system in sleep and dreaming [J]. *Neurosci Biobehav Reviews* ,2012 , 36: 1934 – 1951 , doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.05.010.
- [30] Johnson SW , North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons [J]. *J Neurosci* ,1992 , 12: 483 – 488.
- [31] 贺世明 ,高国栋 ,王学廉. 毁损腹侧苍白球对大鼠觅药行为的影响 [J]. *中国药物依赖性杂志* ,2001 , 10 , 182 – 184.

- [32] Winsky – Sommerer R. Role of GABA(A) receptors in the physiology and pharmacology of sleep [J]. *Eur J Neurosci* ,2009 , 29: 1779 – 1794 , doi: 10. 1111/j. 1460 – 9568. 2009. 06716. x .
- [33] Uusi – Oukari M , Korpi ER. Regulation of GABA(A) receptor subunit expression by pharmacological agents [J]. *Pharmacol Rev* ,2010 ,62 ,97 – 135.
- [34] Vienne J , Bettler B , Franken P , et al. Differential effects of GABAB receptor subtypes , { gamma} – hydroxybutyric Acid , and Baclofen on EEG activity and sleep regulation [J]. *J Neurosci* ,2010 ,30: 14194 – 14204 , doi: 10. 1523/JNEUROSCI. 3145 – 10. 2010 .
- [35] Yamatsu A , Yamashita Y , Maru I , et al. The Improvement of Sleep by Oral Intake of GABA and Apocynum venetum Leaf Extract [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* ,2015 ,61: 182 – 187 , doi: 10. 3177/jnsv. 61. 182.
- [36] Koob GF , Le Moal M. Drug addiction , dysregulation of reward , and allostasis [J]. *Neuropsychopharmacology* ,2001 ,24: 97 – 129 , doi: 10. 1016/S0893 – 133X(00) 00195 – 0.
- [37] Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review [J]. *Eur Psychiatry* ,2000 ,15: 79 – 89.
- [38] Kita K , Shiratani T , Takenouchi K , et al. Effects of D1 and D2 dopamine receptor antagonists on cocaine – induced self – stimulation and locomotor activity in rats [J]. *Eur Neuropsychopharmacol* ,1999 ,9: 1 – 7.
- [39] Koob GF. Drugs of abuse: anatomy , pharmacology and function of reward pathways [J]. *Trends Pharmacol Sci* ,1992 ,13: 177 – 184.
- [40] Rye DB , Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD [J]. *Neurology* , 2002 ,58: 341 – 346.
- [41] Lu J , Zhou TC , Saper CB. Identification of wake – active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter [J]. *J Neurosci* ,2006 ,26: 193 – 202 , doi: 10. 1523/JNEUROSCI. 2244 – 05. 2006.
- [42] Huang ZL , Urade Y , Hayaishi O. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness [J]. *Curr Opin Pharmacol* ,2007 ,7: 33 – 38.
- [43] Ongini E , Caporali MG. Differential effects of dopamine D – 1 and D – 2 receptor agonists on EEG activity and behaviour in the rabbit [J]. *Neuropharmacology* ,1987 ,26: 355 – 360.
- [44] Sebban C , Zhang XQ , Tesolin – Decros B , et al. Changes in EEG spectral power in the prefrontal cortex of conscious rats elicited by drugs interacting with dopaminergic and noradrenergic transmission [J]. *Br J Pharmacol* ,1999 ,128: 1045 – 1054.
- [45] Langston JW. Mechanisms underlying neuronal degeneration in Parkinson’s disease: an experimental and theoretical treatise [J]. *Mov Disorders* ,1989 ,4 Suppl 1 , S15 – 25.
- [46] Wiers CE , Shumay E , Cabrera E , et al. Reduced sleep duration mediates decreases in striatal D2/D3 receptor availability in cocaine abusers [J]. *Transl psychiatry* ,2016 ,6: e752.

收稿日期:2018 – 09 – 07

修回日期:2018 – 09 – 30

(上接第 317 页)

- [22] Favuzzi E , Marques – Smith A , Deogracias R , et al. Activity – Dependent Gating of Parvalbumin Interneuron Function by the Perineuronal Net Protein Brevican [J]. *Neuron* ,2017 ,95: 639 – 655 e10.
- [23] Chen H , He D , Lasek AW. Repeated Binge Drinking Increases Perineuronal Nets in the Insular Cortex [J]. *Alcohol Clin Exp Res* ,2015 ,39: 1930 – 1938.
- [24] Coleman LG Jr , Liu W , Oguz I , et al. Adolescent binge ethanol treatment alters adult brain regional volumes , cortical extracellular matrix protein and behavioral flexibility [J]. *Pharmacol Biochem Behav* ,2014 ,116: 142 – 151.
- [25] Lubbers BR , Matos MR , Horn A , et al. The Extracellular Matrix Protein Brevican Limits Time – Dependent Enhancement of Cocaine Conditioned Place Preference [J]. *Neuropsychopharmacology* ,2016 ,41: 1907 – 1916.
- [26] Tsien RY. Very long – term memories may be stored in the pattern of holes in the perineuronal net [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* ,2013 ,110: 12456 – 12461.
- [27] Favuzzi E , Marques – Smith A , Deogracias R , et al. Activity – Dependent Gating of Parvalbumin Interneuron Function by the Perineuronal Net Protein Brevican [J]. *Neuron* ,2017 ,95: 1 – 28.

收稿日期:2018 – 09 – 26

修回日期:2018 – 10 – 09