

· 综 述 ·

甲基苯丙胺、可卡因和吗啡成瘾对糖代谢的影响及分子机制研究进展

温先槟, 白 洁

(昆明理工大学医学院, 云南 昆明 650500)

摘要: 药物成瘾是指滥用者对成瘾药物的强烈渴求, 以至于强制性地慢性或周期性地服用成瘾药物。成瘾药物包括管制类药品及毒品, 如甲基苯丙胺(METH)、可卡因和吗啡等。药物成瘾机制复杂, 可导致机体糖代谢紊乱。METH、可卡因和吗啡通过胰岛素信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 和 AMP 活化蛋白激酶信号通路可导致多巴胺、谷氨酸和 γ -氨基丁酸系统紊乱及糖代谢异常。本综述旨在为进一步明确药物成瘾所致糖代谢异常的分子机制提供理论依据, 为药物成瘾治疗提供新的方向。

关键词: 药物成瘾; 糖代谢; 甲基苯丙胺; 可卡因; 吗啡

中图分类号: R964

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2021)06-0451-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2021.06.007

药物成瘾是一种慢性复发性脑疾病, 主要表现为强迫性地连续或定期用药行为^[1], 一旦停药则出现精神和躯体不适。药物成瘾者为得到药物不择手段, 给社会带来安全隐患, 使自己和家人背上沉重的经济负担。

成瘾药物主要包括甲基苯丙胺(又称去氧麻黄碱, methamphetamine, METH)、吗啡、可卡因、氯胺酮和大麻素等, 而其中 METH、吗啡和可卡因滥用一直是威胁全球临床和公共卫生的严重问题^[2]。METH 和可卡因是中枢神经系统(central nervous system, CNS)兴奋剂, METH 作用时间较长, 可卡因作用时间较短。吗啡对大脑皮质痛觉区有抑制作用, 是一种常用的镇痛药物。研究表明, 多巴胺(dopamine, DA)能、谷氨酸能和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经系统在药物成瘾中起重要调节作用^[3-5], 但调节机制尚不清楚。最近发现, DA、谷氨酸和 GABA 与糖代谢途径密切相关。DA 可抑制葡萄糖(glucose, Glu)诱导的胰岛素分泌^[6]。星形胶质细胞介导的谷氨酸循环和 GABA 代谢的能量需求主要来自于糖酵解、Glu 代谢和乳酸产生^[7]。研究发现, 胰岛素对中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的 GABA 受体和

α -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 receptor, AMPAR)等具有调节作用^[8-9]。胰岛素可能通过调节 DA 受体、GABA 受体和 AMPAR 影响 DA 能、谷氨酸能和 GABA 能神经系统的功能, 改善药物成瘾引起的糖代谢紊乱。

1 糖代谢与胰岛素、PI3K/Akt 和 AMPK 信号通路

糖代谢是指 Glu 和糖原等糖类物质在体内生物转化的生化过程, 而糖代谢研究主要集中在 Glu 的代谢。Glu 是维持机体内所有器官组织正常运行的能量物质。因此, 保持糖代谢动态平衡至关重要。

胰岛素和胰高血糖素是调节糖代谢动态平衡的重要激素。胰岛素由胰岛 β 细胞分泌, 主要通过诱导脂肪组织形成、骨骼肌糖吸收和肝糖原合成, 及抑制肝糖原分解和糖异生等降低血糖水平。胰高血糖素由胰岛 α 细胞分泌, 为胰岛素的主要拮抗激素, 其主要靶器官为肝、肾和心肌细胞等。胰高血糖素促进肝糖原分解, 抑制肝糖原合成, 促进糖异生和分解, 并能促进脂肪分解, 导致血糖升高(图 1)。

1.1 胰岛素信号通路

胰岛素主要通过磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和 AMP 活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK) 等信号通路在肝、肌肉和神经细胞中发挥多种作用^[10-12]

基金项目: 国家自然科学基金(81660222); 国家自然科学基金(U2002220); 云南省高校氧化应激与防御重点实验室(2018)资助

作者简介: 温先槟, 硕士研究生, 主要从事药物成瘾机制研究。

通讯作者: 白洁, E-mail: jiebai662001@126.com

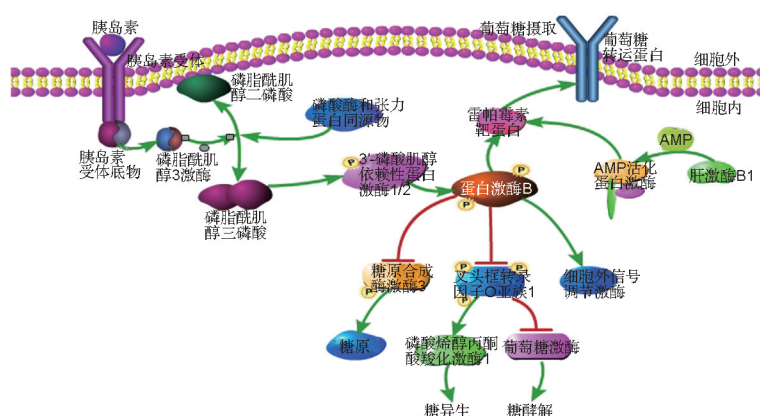


图 1 胰岛素调节糖代谢的信号通路. P:磷酸化; →:促进作用; ⊥:抑制作用.

胰岛素通过胰岛素受体(insulin receptor, INSR)发挥降血糖作用。INSR 是酪氨酸激酶受体的一种,是由 2 个 α 亚基和 2 个 β 亚基组成的四聚体。INSR 底物(INSR substrates, IRS)可被具有激酶活性的 β 亚基磷酸化,从而结合具有 SH2 结构域蛋白^[8-9]。活化的 IRS 能激活下游的 PI3K/Akt 信号通路,以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of Rapamycin, mTOR)信号通路,从而调节 Glu 代谢^[13]。

在 CNS, INSR 主要分布于内嗅区、下丘脑、大脑皮质、小脑和海马等脑区的神经元和星形胶质细胞中^[14]。INSR 缺失影响大脑内神经元的数量,如 DA 能神经元和 GABA 能神经元,而 GABA 能神经元对胰岛素调节外周糖代谢起重要作用^[15]。胰岛素通过 PI3K 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路调节线粒体的功能。下丘脑作为调节食欲的关键核团,对胰岛素水平的变化作出应答,如在给大鼠侧脑室注射胰岛素后,会导致食物摄入量的减少和饱腹感激素的增加^[16-17]。而选择性降低下丘脑 INSR 表达,将造成大鼠摄食过度^[16]。鼻腔内胰岛素给药可提高人脑脊液中的胰岛素水平,增强外周胰岛素敏感性,抑制内源性 Glu 产生^[15]。当在神经元能量需求超过 Glu 供应时,大脑中的星形胶质细胞将其储存的糖原转化为 Glu,通过葡萄糖转运体 1(glucose transporter 1, GLUT1)转运至胞外,从而为神经元活动提供 Glu^[18]。

1.2 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 通过 GLUT4 和 INSR 维持 Glu 的稳态^[19-20]。PI3K 能使磷脂酰肌醇二磷酸[phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate, PIP2]被特异性地转化为 PIP3,而 PIP3 通过与 Akt 的 PH 结构域结合,使其活化^[21];活化的 Akt 通过调节糖原合酶激酶 3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,

ERK)等相关下游分子增加糖原的生成。同时,磷酸化转录因子叉头框蛋白 O1 使其失活,促进糖异生,抑制糖酵解,降低血糖,从而维持 Glu 的稳态。此外, CNS 的 IRS/Akt 信号通路激活,通过 ERK/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)/脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)信号转导途径,改善胰岛素抵抗和认知功能障碍,在 SH-SY5Y 细胞中能逆转高葡萄糖和氨基葡萄糖诱导的胰岛素抵抗^[22]。综上,PI3K/Akt 信号通路不仅是糖代谢的重要信号通路之一,还介导多种生长因子作用。

1.3 AMPK 信号通路

AMPK 即 AMP 依赖的蛋白激酶,是细胞能量代谢调节的关键分子。AMPK 是能量传感器和调节剂,可促进组织中 ATP 的产生,并抑制 ATP 的消耗途径。AMPK 是异源三聚体复合体,由催化性 α 亚单位和调节性 β 和 γ 亚单位组成。AMP 结合到 γ 亚单位后,导致复合体变构激活。AMPK 是肝激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)的直接底物, LKB1 通过促进 α 亚基上苏氨酸 172 位点的磷酸化增强 AMPK 的磷酸化水平,从而使 AMPK 激活^[23]。AMPK 的激活促进糖酵解,产生能量,增加了 GLUT4 的转录和易位,从而促进胰岛素将血液中 Glu 摄入组织细胞内。综上, LKB1-AMPK 通路能通过调节肝 Glu 产生和糖异生,维持 Glu 稳态^[24]。

2 成瘾药物与糖代谢异常

成瘾性药物作用于 CNS,导致神经递质释放异常,神经递质与糖代谢密切相关。而 CNS 的胰岛素敏感性降低、糖代谢紊乱均可导致大脑结构与功能改变,这些改变与成瘾药物所致成瘾行为有关。

大脑默认模式网络(default mode network,

DMN)是指大脑在无任务的静息状态下,仍进行着某些功能活动的脑区所构成的网络,与大脑对内外环境的监测和情景记忆的提取等功能相关。最近研究发现,无论是急性还是慢性给予成瘾药物,均会导致 DA 能、谷氨酸能和 GABA 能神经系统适应性改变,造成神经系统 DMN 损伤,导致成瘾^[25]。METH 和可卡因通过与多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)和囊泡单胺转运体结合,干扰 DA 再摄取和包装系统,使 DA 释放水平上升,从而产生奖赏和依赖效应^[19-20]。

胰岛素的代谢与 DA 等神经递质有关^[15,26],DA 可抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素^[27]。胰岛素信号通路成与成瘾相关信号通路在 CNS 相互联系,如吗啡可导致 VTA 区胰岛素生长因子 1(insulin growth factor-1, IGF-1)和 IRS 表达水平下降,胰岛素通过调节阿片肽、GABA 和内源性大麻素等神经递质抑制药物成瘾造成的糖代谢异常^[8]。重要的是,胰岛素还对突触可塑性具有调节作用^[28],而突触可塑性在药物成瘾中起关键作用^[9]。

2.1 METH 与糖代谢

METH 呈透明晶体状,纯品形似冰,俗称冰毒,是新型毒品的一种^[29]。METH 滥用可导致血糖水平降低^[30]。研究发现,METH 通过抑制胰岛细胞中 p-Akt, GSK-3 α/β 和 p-ERK 水平,影响胰岛素信号通路,导致糖代谢异常^[31]。给予 SH-SY5Y 细胞不同浓度的 METH 孵育 12 h 后,Akt-Ser473 磷酸化水平明显降低,GSK-3 α/β 磷酸化水平也相应降低,GSK-3 α/β 被激活,抑制胰岛素信号转导,从而导致糖代谢异常^[32]。研究发现,给大鼠 ip 给予 METH(1.5~5.0 mg·kg⁻¹,不断增加 METH 剂量,持续 14 d),会降低大鼠心肌细胞中 p-Akt, p-GSK3 和 p-ERK 的水平,引起糖代谢紊乱,进一步造成大鼠心肌损伤和凋亡^[33]。胰岛素可逆转 METH 引起的条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP),抑制 METH 诱导的大鼠奖赏行为;而胰岛素水平降低将增强 METH 诱导的奖赏效应,给予胰岛素后,METH 奖赏效应则被抑制^[34]。大鼠连续 7 d,每天双侧鼻腔内给予胰岛素 0.5 U(2.5 μ L),激活胰岛素信号转导途径,可减轻 METH 引起的认知障碍,从而改善 METH 成瘾^[35]。综上所述,METH 通过抑制胰岛素信号转导途径,导致糖代谢异常,而胰岛素可以改善 METH 引起的糖代谢紊乱,进而治疗 METH 成瘾。

2.2 可卡因与糖代谢

可卡因是一种精神兴奋类的成瘾性药物,主要作用于伏隔核(nucleus accumbens, NAc)的 DA 神

经元末梢,与突触囊泡中的 DAT 结合,降低 DAT 活性,抑制突触前膜对突触间隙 DA 的再摄取,间接增加 NAc 区 DA 水平;DA 水平增高,则可导致 D₂ 样受体调节的钾离子通道的激活,Ca²⁺内流减少,导致胰岛 β 细胞内 Ca²⁺浓度降低,抑制胰岛素分泌,而 D₂ 样受体拮抗剂可逆转这一作用^[27,36]。也有研究发现,DA 浓度增加可激活 D₁ 受体,上调 ERK, Akt 和 CREB 的磷酸化水平^[37],抑制 Glu 刺激的胰岛素分泌。由此可见,可卡因导致的 DA 升高不仅与奖赏效应有关,还与糖代谢密切相关。大鼠 VTA 核团内微量注射胰岛素后,抑制可卡因所致的 NAc 区 DA 的释放和大鼠运动活性的改变,而在 VTA 核团内微量注射 INSR 拮抗剂 S961 后,则阻断胰岛素这一作用^[38]。同样,大鼠经鼻腔内给予胰岛素,则降低可卡因所致的奖赏效应和运动活性^[38]。胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)是一种小肠和孤束核分泌的脑肠肽,促进胰岛素的分泌。研究发现,GLP-1 受体激动剂吐液素 4 可抑制可卡因的奖赏效应,提示 GLP-1 受体可能成为可卡因成瘾的治疗靶点^[39]。有研究发现,可卡因给药后,猕猴大脑糖利用增加^[40]。产前暴露可卡因等精神兴奋类物质可导致胎儿糖代谢紊乱^[41]。这些研究说明糖代谢紊乱与可卡因成瘾密切相关。因此,胰岛素可用于治疗可卡因成瘾。

2.3 吗啡与糖代谢

吗啡作为镇痛类阿片药物,具有镇痛和镇咳作用,长时间使用能导致成瘾。吗啡通过结合细胞表面的阿片受体,激活 G 蛋白偶联受体,导致腺苷酸环化酶活性的降低,钾离子通道激活和钙电导下降;吗啡还具有调节磷脂酶 C 和 MAPK 信号通路的作用^[42]。大鼠吗啡自给药模型中,杏仁核内 INSR 的表达急剧减少,而戒断后 INSR 的表达逐渐恢复^[43]。利拉利汀(linagliptin)是二肽基肽酶 IV 的抑制剂,可抑制 GLP-1 降解,降低血糖。研究发现,利拉利汀可抑制吗啡 CPP 的表达,促进吗啡 CPP 的消退,还可抑制吗啡 CPP 点燃^[44]。此外,有研究发现,二甲双胍通过激活 AMPK,抑制 mTOR, P38 和 MAPK 的活性,改善吗啡诱导的神经炎症和镇痛耐受^[45]。

研究报道,雌性大鼠孕前阿片类药物暴露增加了其子代代代谢综合征/2 型糖尿病的患病风险^[46];而在雄性大鼠静脉注射阿片类药物后,则引起大脑缺氧和高血糖症^[47]。用正电子发射断层扫描成像技术发现,青年(4 周龄)大鼠吗啡给药后,其大脑糖代谢显著变化,其中胼胝体和右扣带运动皮层区 Glu

代谢增加,而右腹侧苍白球 Glu 代谢减少;在胼胝体、右扣带运动皮质区和右腹侧苍白球中, GLUT3、D₂受体和 μ 阿片的表达与 Glu 代谢呈正相关^[48]。综上所述,吗啡可通过 AMPK 信号通路和胰岛素信号通路影响 CNS 糖代谢,导致糖代谢异常;而恢复糖代谢平衡,可治疗吗啡成瘾。

3 结语

药物成瘾严重危害人体健康,关系到家庭幸福以及社会的和谐稳定,目前缺乏有效安全的治疗措施。成瘾药物导致 DA 系统、谷氨酸系统和 GABA 系统糖代谢紊乱,也改变了糖代谢稳态。METH、可卡因和吗啡等成瘾药物通过胰岛素、PI3K/Akt 和 AMPK 信号通路抑制 GLP-1 和 GLUT3 表达,导致糖代谢紊乱。然而,成瘾药物通过调节糖代谢途径导致 CNS 糖代谢紊乱的机制尚不清楚,需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Strathearn L, Mertens CE, Mayes L, *et al*. Pathways relating the neurobiology of attachment to drug addiction [J/OL]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 737 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31780957>. DOI:10.3389/fpsy.2019.00737.
- [2] Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1451(1): 5-28.
- [3] Kim M, Custodio RJ, Botanas CJ, *et al*. The circadian gene, *Per2*, influences methamphetamine sensitization and reward through the dopaminergic system in the striatum of mice [J]. *Addiction Biol*, 2019, 24(5): 946-957.
- [4] Keramatian A, Alaei H, Eidi A, *et al*. Electrical stimulation MPFC affects morphine addiction by changing glutamate concentration in the ventral tegmental area [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(4): 1171-1180.
- [5] Wang W, Zeng F, Hu Y, *et al*. A mini-review of the role of glutamate transporter in drug addiction [J/OL]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1123 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31695674>. DOI:10.3389/fneur.2019.01123.
- [6] Robinson MB, Lee ML, Dasilva S. Glutamate transporters and mitochondria: signaling, co-compartmentalization, functional coupling, and future directions [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(3): 526-540.
- [7] Delgado TC. Glutamate and GABA in appetite regulation [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4:

103 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966982>. DOI:10.3389/fendo.2013.00103.

- [8] Kashyap B, Hanson LR, Frey li WH. Intranasal insulin: a treatment strategy for addiction [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(1): 105-115.
- [9] Spinelli M, Fusco S, Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline [J/OL]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 788 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31417349>. DOI: 10.3389/fnins.2019.00788.
- [10] Saltiel AR. Insulin signaling in the control of glucose and lipid homeostasis [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2016, 233: 51-71.
- [11] Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(10): 569-589.
- [12] Molofsky AV, Krencik R, Ullian EM, *et al*. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(9): 891-907.
- [13] Joly-Amado A, Gratuze M, Benderradji H, *et al*. Brain insulin signaling and Tau: impact for Alzheimer's disease and Tauopathies [J]. *Med Sci (Paris)*, 2018, 34(11): 929-935.
- [14] Cai W, Xue C, Sakaguchi M, *et al*. Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 2914-2926.
- [15] Kullmann S, Kleinridders A, Small DM, *et al*. Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6): 524-534.
- [16] Brown A, Guess N, Dornhorst A, *et al*. Insulin-associated weight gain in obese type 2 diabetes mellitus patients: what can be done? [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(12): 1655-1668.
- [17] Uchoa ET, Marangon PB, Rorato R, *et al*. Adrenalectomy impairs insulin-induced hypophagia and related hypothalamic changes [J]. *J Endocrinol*, 2019, 242(2): 125-138.
- [18] Brown AM, Ransom BR. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism [J]. *Glia*, 2007, 55(12): 1263-1271.
- [19] Fujikawa A, Noda Y, Yamamoto H, *et al*. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z (PTPRZ) show reduced responsivity to methamphetamine despite an enhanced response to novelty [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0221205 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31430310>. DOI: 10.1371/journal.pone.0221205.
- [20] Hedges DM, Obay JD, Yorgason JT, *et al*. Metham-

- phetamine induces dopamine release in the nucleus accumbens through a sigma receptor-mediated pathway [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(6): 1405-1414.
- [21] Ma C, Cheng F, Wang X, *et al.* Erythropoietin pathway: a potential target for the treatment of depression [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 677 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27164096>. DOI:10.3390/ijms17050677.
- [22] Mi Y, Qi G, Fan R, *et al.* EGCG ameliorates high-fat and high-fructose-induced cognitive defects by regulating the IRS/Akt and ERK/CREB/BDNF signaling pathways in the CNS [J]. *FASEB J*, 2017, 31(11): 4998-5011.
- [23] Long XS, Liao ST, Wen P, *et al.* Superior hypoglycemic activity of mulberry lacking monosaccharides is accompanied by better activation of the PI3K/Akt and AMPK signaling pathways [J]. *Food Funct*, 2020, 11(5): 4249-4258.
- [24] Li N, Wang Y, Neri S, *et al.* Tankyrase disrupts metabolic homeostasis and promotes tumorigenesis by inhibiting Ikb1-AMPK signalling [J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4363 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31554794>. DOI: 10.1038/s41467-019-12377-1.
- [25] Zhang R, Volkow ND. Brain default-mode network dysfunction in addiction [J]. *Neuroimage*, 2019, 200: 313-331.
- [26] Fiory F, Perruolo G, Cimmino I, *et al.* The relevance of insulin action in the dopaminergic system [J/OL]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 868 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31474827>. DOI: 10.3389/fnins.2019.00868.
- [27] Liu M, Ren L, Zhong X, *et al.* D₂-like receptors mediate dopamine-inhibited insulin secretion via ion channels in rat pancreatic beta-cells [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 152 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32318020>. DOI: 10.3389/fendo.2020.00152.
- [28] Nasca C, Dobbin J, Bigio B, *et al.* Insulin receptor substrate in brain-enriched exosomes in subjects with major depression: on the path of creation of biosignatures of central insulin resistance [J/OL]. *Mol Psychiatry*, 2020, 15: 10 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32536688>. DOI: 10.1038/s41380-020-0804-7.
- [29] 郝红霞, 白凤波. 甲基苯丙胺检测方法研究进展[J]. 分析实验室 (*Chinese Journal of Analysis Laboratory*), 2020, 39(3): 364-372.
- [30] Zhang Y, Shu G, Bai Y, *et al.* Effect of methamphetamine on the fasting blood glucose in methamphetamine abusers [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(5): 1585-1597.
- [31] Kim M, Jang WJ, Shakya R, *et al.* Current understanding of methamphetamine-associated metabolic changes revealed by the metabolomics approach [J/OL]. *Metabolites*, 2019, 9(10): 195 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31547093>. DOI: 10.3390/metabo9100195.
- [32] Chen L, Zhou L, Yu P, *et al.* Methamphetamine exposure upregulates the amyloid precursor protein and hyperphosphorylated tau expression: the roles of insulin signaling in SH-SY5Y cell line [J]. *J Toxicol Sci*, 2019, 44(7): 493-503.
- [33] Sun X, Wang Y, Xia B, *et al.* Methamphetamine produces cardiac damage and apoptosis by decreasing melusin [J/OL]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 378: 114543 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30904475>. DOI: 10.1016/j.taap.2019.03.015.
- [34] Bayat AH, Haghparast A. Effect of insulin deficiency on the rewarding properties of methamphetamine in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 128: 8-13.
- [35] Beirami E, Oryan S, Seyedhosseini Tamijani SM, *et al.* Intranasal insulin treatment restores cognitive deficits and insulin signaling impairment induced by repeated methamphetamine exposure [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 2345-2355.
- [36] Gao J, Zhong X, Ding Y, *et al.* Inhibition of voltage-gated potassium channels mediates uncarboxylated osteocalcin-regulated insulin secretion in rat pancreatic beta cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 777: 41-48.
- [37] Lu Q, Mouri A, Yang Y, *et al.* Chronic unpredictable mild stress-induced behavioral changes are coupled with dopaminergic hyperfunction and serotonergic hypofunction in mouse models of depression [J/OL]. *Behav Brain Res*, 2019, 372: 112053 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31288060>. DOI:10.1016/j.bbr.2019.112053.
- [38] Naef L, Seabrook L, Hsiao J, *et al.* Insulin in the ventral tegmental area reduces cocaine-evoked dopamine in the nucleus accumbens *in vivo* [J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 50(3): 2146-2155.
- [39] Hernandez NS, Schmidt HD. Central GLP-1 receptors: novel molecular targets for cocaine use disorder [J]. *Physiol Behav*, 2019, 206: 93-105.
- [40] Smith HR, Beveridge TJR, Nader SH, *et al.* Regional elevations in microglial activation and cerebral glucose utilization in frontal white matter tracts of

- rhesus monkeys following prolonged cocaine self-administration [J]. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(4): 1417-1428.
- [41] Korchynska S, Krassnitzer M, Malenczyk K, *et al*. Life-long impairment of glucose homeostasis upon prenatal exposure to psychostimulants [J/OL]. *EMBO J*, 2020, 39(1): e100882 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31750562>. DOI:10.15252/emboj.2018100882.
- [42] Listos J, Lupina M, Talarek S, *et al*. The mechanisms involved in morphine addiction: an overview [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4302 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31484312>. DOI:10.3390/ijms20174302.
- [43] Ucha M, Coria SM, Nunez AE, *et al*. Morphine self-administration alters the expression of translational machinery genes in the amygdala of male Lewis rats [J]. *J Psychopharmacol*, 2019, 33(7): 882-893.
- [44] Lupina M, Talarek S, Kotlinska J, *et al*. The role of linagliptin, a selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in the morphine rewarding effects in rats [J/OL]. *Neurochem Int*, 2020, 133: 104616 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31809774>. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104616.
- [45] Shirooie S, Esmaeili J, Sureda A, *et al*. Evaluation of the effects of metformin administration on morphine tolerance in mice [J/OL]. *Neurosci Lett*, 2020, 716: 134638 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31756370>. DOI:10.1016/j.neulet.2019.134638.
- [46] Toorie AM, Vassoler FM, Qu F, *et al*. A history of opioid exposure in females increases the risk of metabolic disorders in their future male offspring [J/OL]. *Addict Biol*, 2019, 26(1): e12856 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31782234>. DOI: 10.1111/adb.12856.
- [47] Solis E Jr, Cameron-Burr KT, Shaham Y, *et al*. Intravenous heroin induces rapid brain hypoxia and hyperglycemia that precede brain metabolic response [J/OL]. *eNeuro*, 2017, 4(3): e0151-17.2017 [2020-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28593192>. DOI:10.1523/ENEURO.0151-17.2017.
- [48] Chen Q, Hou H, Feng J, *et al*. Pet imaging reveals brain metabolic changes in adolescent rats following chronic escalating morphine administration [J]. *Mol Imaging Biol*, 2018, 20(6): 993-1000.

Research progress in roles of methamphetamine, cocaine and morphine in glucose metabolism and molecular mechanism

WEN Xian-bin, BAI Jie

(Medical College of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract: Drug addiction refers to the strong craving of abusers for abuse drugs and compulsively chronic or periodic use of drugs. Addictive drugs include controlled drugs and abuse drugs such as methamphetamine (METH), cocaine and morphine. The mechanism of drug abuse is complicated. Drug addiction leads to disorders of glucose metabolism in the body. METH, cocaine and morphine can result in disorders of dopamine, the glutamate and γ -aminobutyric acid systems, as well as dysfunction of glucose metabolism through the insulin, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B and AMP-activated protein kinase signaling pathways. This review will shed light on the molecular mechanism of glucose metabolism dysfunction caused by drug addiction and propose new treatments for drug addiction.

Key words: drug addiction; glucose metabolism; methamphetamine; cocaine; morphine

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81660222); National Natural Science Foundation of China (U2002220); and Key Lab for Oxidative Stress Damage and Defense in University of Yunnan Province (2018)

Corresponding author: BAI Jie, E-mail: jiebai662001@126.com

(收稿日期: 2020-09-27 接受日期: 2021-03-07)

(本文编辑: 赵楠)