

阿片精神依赖和复发的神经生物学研究进展

魏晓莉综述 苏瑞斌, 李 锦审校

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 阿片依赖是一种慢性复发性脑部疾病,阿片类物质的正性强化效应或奖赏效应是造成阿片依赖的主要原因。阿片依赖不仅涉及阿片受体作用系统本身,还与多种神经递质及受体系统的代偿性适应有关,如多巴胺、兴奋性氨基酸、5-羟色胺和促肾上腺皮质激素释放因子等神经递质及其受体系统。

关键词: 阿片; 精神依赖; 复发

中图分类号: R963 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2004)06-0341-05

阿片依赖是一种慢性复发性脑部疾病,主要表现为对成瘾性药物的强迫用药行为及用药量的不可控制性。阿片依赖的机制尚不完全清楚,一般认为,机体反复与阿片类物质接触会使中枢神经系统(CNS)某些神经元发生代偿适应性变化,如代谢活性、受体活性、基因表达及对环境暗示的反应性等一系列改变,最终导致耐受、敏化、渴求、强迫用药等一系列复杂的行为表现。阿片依赖不仅涉及阿片受体作用系统本身,近年来研究表明,还有多种神经递质及受体系统参与阿片药理作用的调节,如多巴胺(DA)受体系统、*N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体系统、5-羟色胺(5-HT)受体系统、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)受体系统等^[1]。本文主要综述了阿片精神依赖和复发相关的神经生物学研究进展。

1 阿片受体系统与阿片依赖

阿片依赖包括精神依赖和躯体依赖。阿片类物

质能使用药者产生明显的欣快感,进而引发强烈的药物渴求,此作用被称为阿片类物质的正性强化效应或奖赏效应,这种奖赏效应是造成阿片精神依赖的主要原因。在阿片长期作用下,患者对这种欣快感会产生病理性记忆;当停止用药一段时间后,如果存在用药相关的人、环境或物品暗示时,患者往往会复发,这是阿片类物质滥用之所以难治的主要原因。

阿片类物质可与三种阿片受体亚型(μ , κ , δ)结合并发挥药理作用。研究发现, μ 阿片受体(MOR)激动剂 *D*-Ala²-*N*-Me-Phe⁴-Gly⁵-ol-脑啡肽(DAMGO)、吗啡、海洛因、美沙酮、芬太尼等及选择性 μ 受体激动剂 *D*-Penr-2,5-脑啡肽(DPDPE)和 δ 受体激动剂啡肽(δ -delphin)均可使动物产生条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)行为^[2],而在MOR组成型缺失动物,环境暗示诱发的CPP明显减弱^[3];此外,MOR和 δ 阿片受体(DOR)激动剂均可诱发自身给药行为,而阻断两种阿片受体可减弱这种行为^[2]。与此相反, κ 阿片受体(KOR)激动剂如U-50488H和强啡肽类似肽E-2078可使大、小鼠产生明

收稿日期:2004-04-15

基金项目:国家“973”基金资助项目(2003CB515400)

显的条件性位置偏恶 (conditioned place aversion, CPA) 行为,而低于位置偏恶效应剂量的 KOR 激动剂能减弱吗啡诱导的 CPP;上述效应可完全被 KOR 拮抗剂 nor-binaltorphimine (nor-BNI) 逆转^[4]。以上结果表明,MOR/DOR 共同介导了阿片奖赏效应,而 KOR 则作用相反。

中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 内注射吗啡或 DAMGO 可诱导 CPP,注射 MOR 拮抗剂 *D*-Phe-Cys-Tyr-*D*-Trp-Orn-Thr-Phe-Thr-NH₂ (CTOP) 或纳洛酮可诱导 CPA,此作用可被 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 损毁伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 所抑制。NAc 内注射吗啡或 DAMGO 并不能诱发 CPP,但注射纳洛酮及 KOR 激动剂 U-50488H 和 E-2078 可产生 CPA^[2]。结果表明,阿片类药物诱导 CPP 的作用部位主要是 VTA 和 NAc。此外,全身或脑室内注射纳洛酮和纳曲酮也可产生强烈的 CPA,提示内源性阿片肽也参与了奖赏效应,因此认为,阿片受体系统构成了主要的内源性阿片依赖调节系统。

MOR/DOR 与 KOR 在许多脑区的分布有重叠,但三种受体在药理学方面有不同甚至完全相反的作用,尤其是与 DA 相关的反应。例如,用 nor-BNI 选择性阻断 KOR 能消除 KOR 激动剂诱导的 CPA^[4],但对吗啡诱导的 CPP 无效;MOR 激动剂可增加小鼠自发活动,而 KOR 激动剂则产生镇静效应。研究表明,激活 μ 受体能解除 γ -氨基丁酸 (GABA) 对 VTA 区 DA 能神经元的抑制,进而增加 NAc 内 DA 释放,此作用与阿片类物质的奖赏效应直接相关。相反,NAc 内给予 KOR 激动剂可抑制 DA 释放,在 VTA 内给药则无效,推测此抑制作用是由 VTA 发出的 DA 能末梢的突触前 KOR 介导的。因此 MOR 和 KOR 对中脑边缘 DA 依赖性动机效应调节作用相反与其分布不同有关,该效应可能与慢性阿片诱导的环磷酸腺苷 (cAMP) 通路上调及基因转录调节因子 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 的表达有关^[5]。

2 中脑边缘多巴胺系统与阿片依赖

阿片依赖的形成与其强大的奖赏效应有关。阿片奖赏系统涉及 VTA、NAc、弓状核、杏仁核、蓝斑、导水管周围灰质、大脑前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC) 等脑区及核团,而 VTA 和 NAc 是各种奖赏效应的共同通路^[6]。VTA 是 DA 能和 GABA 能神经元组成的异源神经元群,其中 DA 能神经元是传出神经元,GABA 能神经元是中间神经元。NAc 是许多来

自边缘区域透射纤维的会聚点,接受来自 VTA 的 DA 能神经和来自海马、杏仁核及 PFC 的兴奋性氨基酸能神经支配。中间棘细胞 (medium spiny cell) 是 NAc 内的主要神经元,这些细胞的传导受内向整流钾通道支配,膜电位的转换依赖于兴奋性突触传入。

许多研究表明,中脑边缘 DA 系统是启动阿片正性强化效应的关键系统^[6]。电生理学研究证实,吗啡全身用药可使 VTA 中 DA 能神经元放电增加,且能增加 NAc 的 DA 释放与代谢。用 CPP 模型发现,VTA 内注射吗啡能产生奖赏效应,此作用可被全身或 VTA 内注射纳洛酮所阻断。吗啡或 DAMGO 诱导的 CPP 能被 DA 拮抗剂或神经化学损毁 NAc 所阻断。此外,VTA 内给予纳洛酮可诱导 CPA,并能被 6-OHDA 诱导的 NAc 损毁抑制^[2]。这些结果表明,含有高密度 MOR 的 VTA 的 DA 能神经在阿片的奖赏和厌恶效应中起重要作用。

但是,也有研究认为吗啡对神经系统的直接作用是抑制性的。电生理学研究表明,吗啡或 DAMGO 可抑制 VTA 区的非 DA 能神经元的放电频率,提示吗啡对 DA 能神经元的兴奋作用很可能是间接作用;用脑微透析方法证实,VTA 内注入 DAMGO 可抑制 GABA 释放;行为学研究也表明,VTA 内局部注射 GABA_B 受体激动剂巴氯芬 (baclofen) 可剂量依赖性地抑制吗啡诱导的 CPP,这一效应可被 GABA_B 受体拮抗剂 2-羟基沙氯芬 (2-hydroxysaclofen) 逆转^[7]。因此,阿片对 VTA 中 DA 能神经元的兴奋作用很可能是通过阿片类药物抑制 VTA 中 GABA 神经元对 DA 能神经元的抑制作用而间接实现的。

上述 VTA-NAc 多巴胺通路调控的奖赏效应主要与 DA-D₁ 受体亚型相关。在大鼠或小鼠 VTA 内注入 DAMGO 引发的 CPP 可被 NAc 内注射选择性 D₁ 受体拮抗剂 SCH23390 阻断,而 D₂ 受体阻断剂无效^[8]。阻断 NAc 的 D₁ 受体还可抑制 KOR 激动剂的 CPA 效应,因此,可以确定 NAc 的 D₁ 受体在阿片诱导的奖赏和逃避效应中起重要作用。值得注意的是,VTA 内连续注入吗啡并不能引起躯体依赖,提示阿片精神依赖与躯体依赖的神经生物学基础不同。

Robinson 等^[8]的激励-敏化理论认为,阿片等精神活性物质可影响 NAc 相关脑环路,使这些神经环路处于持续超敏状态;外在表现为行为敏化,即反复用药使其某些效应增强。行为敏化与耐受的药理学表现相反,因此也有人把行为敏化称为反向耐受,目前认为行为敏化与复发有密切关系。药物行为敏化

的效应主要有两类:精神运动活化效应和激励动机效应。精神运动活化效应表现为运动性、探索性和接近性活动增强,较高剂量时常引起重复性刻板行为。与行为敏化相关的脑区至少部分与上述奖赏系统重叠,如 NAc 等。吗啡诱导的行为敏化可能主要由中脑边缘 DA 能通路介导,但也有不依赖于 DA 的其他机制参与。类似于其他精神活性物质,吗啡诱导的行为敏化与 NAc 内 DA 释放增加有关。此外,研究表明,敏化形成后 NAc 神经元的 DA-D₁ 受体超敏,药物反复处理有可能使中脑边缘 DA 信号传递进一步增强。吗啡的奖赏效应本身也可产生敏化,表现为吗啡诱导的 CPP 的敏化。因此,奖赏和行为敏化作为吗啡的特殊效应其产生机制有可能重叠,至少部分都是由中脑边缘 DA 系统介导的。

3 兴奋性氨基酸能神经元与阿片依赖

近年研究认为,奖赏和行为敏化不仅与 DA 有关,还与来自 PFC、杏仁核和海马的兴奋性氨基酸(EAA)神经元释放的谷氨酸对 NAc 的作用相关。最早关于谷氨酸参与依赖的证据是 NMDA 受体阻断剂地佐环平(dizocilpine, MK801)可预防大鼠和小鼠对可卡因和苯丙胺的行为敏化,此后发现许多可阻断谷氨酸受体的药物均能预防大鼠对苯丙胺的行为敏化,而损毁 PFC 也可得到相同的结果^[9]。

药物诱导 DA 释放增加的同时,脑内谷氨酸信号转导可能也发生了更为稳定的改变并导致强迫性觅药行为。可卡因敏化的大鼠 NAc 内谷氨酸水平超出正常值的 50%~100%,同时谷氨酸能神经传递明显加强。用正电子发射断层摄影对人脑的研究也发现,可卡因依赖者药物相关暗示诱导的药物渴求程度与 PFC 和杏仁核神经元活动强度平行^[9],提示依赖于谷氨酸的脑认知结构在药物暗示引发的渴求中可能充当了重要角色。

研究表明,激活 NMDA 受体后可导致钙内流增加,进而激活 Ca²⁺/钙调蛋白(CaM)依赖性一氧化氮合酶(NOS),使 NO 合成量增加;后者作为一种能从突触后膜扩散至突触前膜的逆向递质,可以诱导包括 DA 和谷氨酸在内的突触前神经递质释放。NOS 抑制剂可阻断纹状体 DA 释放,提示抑制 NO 合成的药物能通过影响 DA 释放或调节纹状体和 NAc 的突触后 DA 受体的活性而抑制行为敏化形成^[10]。脑内谷氨酸/NO 系统在与学习记忆相关的长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term

depression, LTD)中起重要作用,而阿片引起的行为敏化与 NMDA 受体激活后 NO 含量增加有关,因此,脑内谷氨酸活性增加可能是阿片觅药行为发生的基础,这也反映了敏化与其他形式的记忆之间的共同点。但是,相对于可卡因与苯丙胺类而言,有关谷氨酸及其受体参与阿片依赖和复发的机制研究还较少,需进一步探讨。

4 CRF 与应激诱导的阿片复发

应激可诱导脑组织内 CRF 释放并通过作用于下丘脑等部位的 CRF 受体介导应激反应。近年研究表明,应激可诱发阿片及其他精神活性物质的强迫觅药行为,且 CRF 能调节中脑边缘叶及其投射区的 DA 及阿片肽释放;相反,在阿片急性戒断期间 CRF 神经元能够被激活,此效应可能导致戒断状态下焦虑行为的发生及戒断期间复发率增高。

终纹床核(bed nucleus of the stria terminalis, BNST)和杏仁核是与应激反应密切相关的两个脑区。腹侧 BNST 内注入 CRF 可诱发海洛因和可卡因复发,但杏仁中央核(central nucleus of the amygdala, CeA)内给予 CRF 则无上述作用,相反,用 CRF 受体拮抗剂 D-Phe-CRF 和 α -螺旋 CRF 均可抑制足击诱导的海洛因和可卡因复发。运用不对称毁损的方法破坏从 CeA 到 BNST 的 CRF 通路联系,也能明显减少足击诱导的复发。这些研究结果表明,足击诱导海洛因和可卡因复发可能涉及下丘脑以外,尤其是 CeA 和 BNST 中 CRF 受体的激活;该效应很可能是由 CeA 到 BNST 的 CRF 投射作用于 BNST 的 CRF 受体来介导的。CRF 的效应主要由 CRF₁ 受体亚型介导,因为 CRF₁ 受体选择性拮抗剂 CP-154526 可减弱足击诱导的海洛因和可卡因复发,而 CRF₂ 受体拮抗剂则无效^[11]。

5 与阿片依赖有关的其他递质系统

应激时去甲肾上腺素(NA)作用系统也会激活并参与应激引起的心理生理反应。 α_2 受体激动剂可乐定能抑制足击诱导的海洛因和可卡因复发,对可卡因诱导的复发无效;而不易通过血脑屏障的可乐定同系物 ST-91 对足击诱导的复发无效;海洛因处理的大鼠脑室内注射可乐定能阻断足击诱导的复发。这些结果提示, α_2 受体激动剂能够抑制复发行为,且这种作用是由中枢介导的^[12]。进一步研究表明,介导这一效应的是被盖区 NA 能神经元及其腹

侧 NA 束(VNAB) 投射,与蓝斑神经元无关。虽然可乐定和其他几种 α_2 受体激动剂也能与咪唑啉 I_1 受体相结合,但此类化合物的抗复发作用与其对咪唑啉受体的亲和力不相平行,提示可乐定的这一作用与咪唑啉受体无关^[13]。

研究结果表明,应激诱导的复发显然涉及两种主要的神经递质系统(NA 和 CRF)及两个主要脑区(CeA 和 BNST)。有两种可能性:(1)足击激活 VNAB 神经元导致 BNST 内固有的 CRF 系统激活;(2)投射向 CeA 的 VNAB 神经元激活导致从 CeA 到 BNST 的 CRF 通路激活。脑内 5-HT 系统也参与阿片奖赏效应和行为敏化。已经证实 5-HT₂ 受体拮抗剂利坦色林(ritanserin)及 5-HT₃ 受体拮抗剂恩丹司琼(on-dansetron) 均能抑制药物诱导的 CPP^[14]。NAc 是可能的作用部位,因为损毁 5-HT 神经末端可抑制吗啡诱导的 CPP。但是,5-HT 重摄取抑制剂齐美利定(zimelidine)不影响吗啡的奖赏效应^[15]。

越来越多的证据表明,大麻酚(CB)系统参与介导了阿片的奖赏效应。CB₁ 受体拮抗剂或 CB₁ 受体缺失可预防吗啡自身给药的形及其条件性强化效应。CB 的生物化学和药理学效应可被阿片受体的配体调节,皮质-苍白球-丘脑环路有 CB₁ 受体的解剖学分布,这些证据都表明介导大麻和阿片奖赏效应的神经元结构可能有相当大的重叠^[5]。

胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)也明显参与了阿片精神依赖的形成过程。不同类型的 CCK 受体对吗啡引起的 CPP 有不同影响,CCK-A 受体拮抗剂可阻断吗啡引起的 CPP,而阻断 CCK-B 受体能增强 CPP。吗啡躯体依赖形成期间给予 CCK-B 拮抗剂对纳洛酮催促引起的 CPA 也有明显的抑制作用。组胺 H₂ 受体拮抗剂本身能诱导 CPP,还能增强吗啡的 CPP 效应。此外,组胺合成酶抑制剂对吗啡引起的 CPP 也具有增强作用,而给予组胺前体则显示抑制 CPP^[5]。钙离子通道阻断剂及 NOS 抑制剂也能抑制吗啡诱导的 CPP。

阿片慢性应用还可能引起相对稳定的脑基因表达改变,因而导致神经传递甚至个体神经元突触联系的结构和数量改变。研究较多的是即刻早期基因(immediate early gene, IEG)包括 Fos 和 Jun 转录因子超家族与药物依赖的关系。阿片急性使用可诱导 NAc 和纹状体中此类基因迅速短暂表达;慢性给药时则导致新的 Fos 样蛋白的聚集,称为慢性 Fos 相关抗原,已被鉴定为 FosB 的异构体,其特异靶基因目

前还不知道,这些蛋白的诱导提示可能存在一种相对稳定的代偿性适应^[16]。神经元突触结构的改变包括 NAc 和 PFC 的树突长度及树突延伸范围的改变,以及树突棘类型的改变,这是兴奋性谷氨酸突触的主要部位。树突结构的改变可能反映了突触联系方式的改变,因而可能改变了信息传递过程^[17]。

6 结语

与精神兴奋剂相比,阿片依赖机制的研究更为复杂。多数研究集中于鉴定和识别介导药物奖赏效应的脑系统及这些脑系统是如何受到影响的。大脑的奖赏环路包括从 VTA 和黑质到 NAc 和纹状体的 DA 投射;来自 PFC、杏仁核和海马的谷氨酸输入;NAc 相关环路的其他关键部位。这些环路不仅介导药物的奖赏效应,还介导自然的精神奖赏,因此,NAc 相关环路对于获得自然奖赏及发挥行为动机控制至关重要。不过,依赖药物激活大脑的奖赏系统通常较自然奖赏更为有力,而且能在分子、细胞和神经系统水平导致 NAc 相关环路发生代偿性适应,这种药物诱导的代偿性适应对于依赖形成是重要的,但是,此代偿性适应使哪些精神功能发生了改变,或这些变化怎样引起依赖尚不完全清楚。可以肯定的是,依赖过程的启动和维持受到多种神经递质与神经肽的共同调节,包括 DA、Glu、CRF、5-HT、NA、阿片和 GABA 等系统,这些系统及其受体后信号通路的适应性改变是引起阿片依赖后行为改变的基础;其中中脑边缘 DA 系统尤其是 VTA 是参与阿片依赖和复发的主要系统,EAA 受体系统也具有重要作用。目前尚不清楚的是,这些系统所构成的复杂的神经网络是如何共同参与药物依赖的调节的。

综上所述,阿片依赖和复发是一种涉及到多种神经环路及多种受体作用系统间相互作用的慢性疾病,正是这些系统间的相互调节和改变导致了各种行为的产生。也就是说,阿片的各种效应不仅受到阿片系统本身在受体和受体前后水平的调节,而且受到其他许多非阿片作用系统的调节,因此有必要运用多靶点、多水平综合处理的方法来进行阿片依赖与复发的预防和治疗。

参考文献

- [1] van Ree JM, Gerrits MA. Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology, and medicine [J]. *Pharmacol Rev*, 1999, 51(2):341-396.

- [2] McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies[J]. *Behav Brain Res*, 1999, 101(2):129 - 152.
- [3] Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene[J]. *Nature*, 1996, 383(6603):819 - 823.
- [4] Sante AB, Nobre MJ, Brandao ML. Place aversion induced by blockade of mu or activation of kappa opioid receptors in the dorsal periaqueductal gray matter[J]. *Behav Pharmacol*, 2000, 11(7/8):583 - 589.
- [5] De Vries TJ, Shippenberg TS. Neural systems underlying opiate addiction [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(9):3321 - 3325.
- [6] Kiyatkin EA. Dopamine in the nucleus accumbens: cellular actions, drug- and behavior-associated fluctuations, and a possible role in an organism's adaptive activity[J]. *Behav Brain Res*, 2002, 137(1/2):27 - 46.
- [7] Kaplan GB, Leite-Morris KA, Joshi M, et al. Baclofen inhibits opiate-induced conditioned place preference and associated induction of Fos in cortical and limbic regions [J]. *Brain Res*, 2003, 987(1):122 - 125.
- [8] Robinson TE, Berridge KC. Addiction[J]. *Annu Rev Psychol*, 2003, 54:25 - 53.
- [9] Tzschentke TM, Schmidt WJ. Glutamatergic mechanisms in addiction[J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8(4):373 - 382.
- [10] Shim I, Kim HT, Kim YH, et al. Role of nitric oxide synthase inhibitors and NMDA receptor antagonist in nicotine induced behavioral sensitization in the rat [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 443(1-3):119 - 124.
- [11] Lu L, Shepard JD, Scott Hall F, et al. Effect of environmental stressors on opiate and psychostimulant reinforcement, reinstatement and discrimination in rats: a review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, 27(5):457 - 491.
- [12] Highfield D, Yap J, Grimm JW, et al. Repeated lofexidine treatment attenuates stress-induced, but not drug cues-induced reinstatement of a heroin-cocaine mixture (speedball) seeking in rats [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25(3):320 - 331.
- [13] Erb S, Hitchcott PK. Alpha2 adrenergic receptor agonists block stress-induced reinstatement of cocaine seeking [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(2):138 - 150.
- [14] Matsuzawa S, Suzuki T, Misawa M, et al. Roles of 5-HT₃ and opioid receptors in the ethanol-induced place preference in rats exposed to conditioned fear stress [J]. *Life Sci*, 1999, 64(21):PL241 - PL249.
- [15] Will MJ, Der-Avakian A, Bland ST, et al. Electrolytic lesions and pharmacological inhibition of the dorsal raphe nucleus prevent stressor potentiation of morphine conditioned place preference in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 171(2):191 - 198.
- [16] Kelz MB, Nestler EJ. delta FosB: a molecular switch underlying long-term neural plasticity [J]. *Curr Opin Neurol*, 2000, 13(6):715 - 720.
- [17] Robinson TE, Kolb B. Morphine alters the structure of neurons in the nucleus accumbens and neocortex of rats [J]. *Synapse*, 1999, 33(2):160 - 162.