

药物成瘾及成瘾记忆的研究现状

王浩然¹ 高祥荣¹ 张开镐² 韩济生¹

(北京大学 神经科学研究所 国家药物依赖研究所,北京 100083)

摘要 本文在介绍药物成瘾与学习和记忆密切相关的神经回路及共同分子机制的基础上,围绕学习和记忆在药物成瘾中的作用,综述了关联性学习与复吸,关联性学习与敏化,异常关联性学习与强迫性用药行为,关联性学习及成瘾记忆与成瘾,多重记忆系统与成瘾的发生发展等方面的研究进展,并强调了突触可塑性及成瘾记忆在药物成瘾中的重要性。在此基础上提出:作为慢性脑病的药物成瘾的形成过程的重要特征是它包含着信息的特殊学习类型。药物成瘾与依赖于多巴胺的关联性学习紊乱有密切关系。海马可能在成瘾中扮演重要角色。

关键词 药物成瘾;成瘾记忆;关联性学习;神经回路;分子机制

学科分类号 R749.91

Current Status in Drug Addiction and Addiction Memory Research WANG Hao-Ran¹, GAO Xiang-Rong¹, ZHANG Kai-Gao², HAN Ji-Sheng¹ (¹Neuroscience Research Institute, ²National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing 100083)

Abstract The central feature of drug addiction is compulsive drug use — loss of control over apparently voluntary acts of drug seeking and drug taking. Drug addiction, as a chronic brain disease, may result from abnormal engagement of long-term associative memory. Addiction and memory are likely to share much in common in the aspects of neural adaptations, synaptic plasticity, and related molecular mechanisms. This paper reviews the possible roles of learning mechanisms in the development of relapse, sensitization, and drug addiction, abnormal associative learning and compulsive behavior, addiction memory and addiction, multiple memory systems and the development of addiction, and emphasize the importance of synaptic plasticity and addiction memory in drug addiction. Addiction is characterized by the involvement of specific learning patterns of information. Addiction is closely related to the disorder of associate learning that depends on dopamine. Hippocampus may play a key role in addiction. At last, we put forward the future directions for research.

Key words Addiction memory; Drug addiction; Associate learning; Neural circuits; Molecular mechanisms

药物成瘾是慢性、复发性脑疾病,有着极其复杂的机制。其核心特征是强迫性药物使用:即成瘾者失去了对药物寻觅和摄取的控制^[1~3]。由于与成瘾有关的成瘾特异性记忆奇特而稳固,故称其为“成瘾记忆 addiction memory”^[4,5]或“畸形记忆 aberrant memory”^[1]。脑对成瘾药物的反应有两种不同的类型:神经元的适应性改变和突触的可塑性改变。前者大多表现为内稳态对过量药物刺激的反应,而后者则使药物相关的刺激与特殊的学习行为联系起来。神经元的稳态适应可以成为药物依赖的重要特征和戒断症状的基础,但很难解释强迫性用药的本质和持续的复吸倾向。而突触的可塑性变化是正常

记忆形成的结构基础。药物成瘾的持续性和牢固性正是由于突触的可塑性变化的特定模式不断变化的结果。导致成瘾的可塑性变化主要发生在伏隔核壳部、额叶皮层、海马 CA1 及腹侧被盖区(VTA)等。形态表现为树突分支和树突棘密度的增加;功能上表现为突触传递的长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)等的变化^[1~3,6,7]。如可卡因处理可诱导大鼠 VTA 区多巴胺能神经元兴奋性突触传递抑制,吗啡依赖大鼠撤药后海马 CA1 区 LTP 容量(效能)下降等。药物成瘾的分子机制可理解为:成瘾药物作用于与关联性学习有关的一系列分子机制,如刺激多巴胺 D1 受体,进而活化(cAMP/PKA/CREB)

信号转导途径,引起瞬息基因表达的增加和突触重排,并在突触水平发生一系列特定的可塑性变化(即成瘾记忆)。参与正常习惯学习的背侧纹状体回路,在可控的药物使用转变为强迫性药物使用(成瘾)的过程中可能发挥着特殊的作用。海马记忆中枢在诱发复吸中很可能发挥着至关重要的作用。本文将对药物成瘾及成瘾记忆的机制研究现状加以综述。

一、参与药物成瘾的神经回路学习与记忆关系密切

有多种神经回路参与药物成瘾有关的学习和记忆过程^[1~5]。皮层-基底节回路是其中最重要的一个(图 1)。

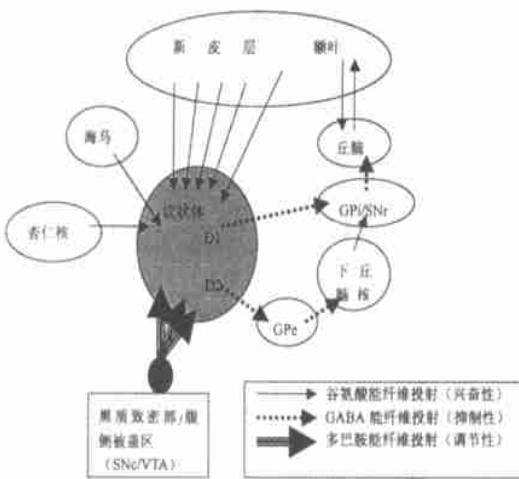


图 1 与药物成瘾密切相关的皮层-基底节回路

D1:以 D1 受体为主的多巴胺能神经元;D2:以 D2 受体为主的多巴胺能神经元; GPi/ SNr:苍白球内侧部/黑质网状部; GPe:苍白球外侧部; SNc/ VTA:黑质致密部/腹侧被盖区。(引自文献 1)

该回路是个环绕脑皮层、基底节和丘脑的大规模神经网络^[1]。在回路中,纹状体接受来自所有皮层区域的谷氨酸投射纤维,其中,来自新皮层和其它核团(如海马和杏仁核)的纤维分别主要投射到纹状体背侧和腹侧。纹状体内的信息处理接受来自中脑多巴胺的调控。主要含有 D1 受体的纹状体的神经元投向苍白球内侧;而主要含有 D2 受体的纹状体的神经元投向苍白球外侧。成瘾药物通过参与突触可塑性形成并改变神经网络的功能,导致药物成瘾。神经可塑性变的长期存在是成瘾形成的基础^[2]。研究表明,伏隔核,腹侧被盖区,海马,杏仁核,前额叶皮层,丘脑被侧中部等均为药物依赖相关回路所涉及的核团。而多巴胺神经递质和与其相关的多巴胺神经元与药物奖赏现象密切相关^[1,3,8]。其中,伏隔核接受来自前额叶皮层、海马、丘脑被侧中部和杏

仁核等脑区的传入纤维。同时,伏隔核又将纤维投射到与药物奖赏有关的腹侧苍白球和腹侧被盖区。而起始于腹侧被盖区的多巴胺神经元又将纤维投射到伏隔核和其它边缘结构如杏仁核和前额叶皮层等,而这些结构对药物奖赏至关重要。这样就形成了与药物成瘾相关的大回路。在大回路中,还有一些局部回路存在,如“脑啡肽回路”和“下丘脑-中脑-内啡肽回路”。可以看出,上述神经回路与已知的记忆储存相关回路有很多相似之处。实际上,若电刺激成瘾模型大鼠海马的谷氨酸丰富区,会通过所谓的“复吸回路”引起动物对可卡因的强烈渴望,而刺激其它脑区如中间前脑束(多巴胺丰富)等则无效^[9]。进一步说明了记忆中心及其神经回路在成瘾中的关键作用。

二、药物成瘾与学习和记忆有很多共通的细胞和分子机制,它们的分子通路会聚到一起

最近,成瘾记忆在药物成瘾中的作用受到高度重视^[1~5],甚至 Nestler 在《科学》杂志的一篇述评中专门呼吁“Total Recall—the Memory of Addiction 重视成瘾记忆”^[5]。他惊奇地发现:(1)学习与记忆与药物成瘾的分子通路会聚在一起^[1~3];(2)二者受同样的神经生长因子调节^[2,3];(3)二者的数个信号转导通路是共通的,如 cAMP/PKA/CREB^[1~3];(4)二者均依赖于 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)^[1~3];(5)二者均与相似的神经元形态的适应性变化有关,如树突棘的形成和丢失^[1,2];(6)都伴随谷氨酸能神经突触的可塑性变化等^[2,3]。如原来作为记忆形成重要基础的谷氨酸能神经元突触后膜的 LTP 和 LTD,已被发现参与药物成瘾。文献报道^[5],对可卡因的成瘾记忆形成可以这样理解:可卡因首先作用于腹侧被盖区使谷氨酸传递增加,加强的谷氨酸传递可能与海马的长时程增强类似。这样,与海马的 LTP 形成的分子机制一样,可卡因可能直接激活 α -氨基羟甲基异噁唑丙酸(AMPA)谷氨酸受体,导致腹侧被盖区多巴胺神经元突触后膜的去极化。接着,激活 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,导致钙离子内流到多巴胺能神经元,进而活化钙离子依存的钙调蛋白激酶。这些活化的激酶可使 AMPA 受体磷酸化并增加其活性,也可能引起多巴胺能神经元突触后膜 AMPA 受体的连锁反应,从而使谷氨酸能神经活性增强,最终形成成瘾记忆。由此可见,成瘾记忆在药物成瘾中发挥着重要作用。最近,我们采用基因芯片技术研究吗啡依赖时发现,细胞和动物的慢性吗啡依赖伴有大多数基因表达下调

和少数关键基因表达上调,推测慢性吗啡依赖与特征性基因表达谱变化密切相关^[9]。

三、关联性学习与复吸密切相关,而与陈述性和空间性学习密切相关的海马在复吸中也扮演着重要角色

关联性学习是一种与特定事件有关的行为和认知过程。其中行为过程是指在某些条件下的学习;而认知过程是指预测性学习。有几种不同的学习类型参与药物成瘾。其中之一就是关联性学习。该型学习在复吸机制中发挥着重要作用^[1,8]。成瘾者在遇到与他们以前用药有关的人物、地点或暗示时,都将发生恢复觅药和用药行为。如果改变环境,复吸发生的机会将减少。在越南对海洛因成瘾的大部分美国士兵在离开越南回美国后能停止吸毒,正是因为他们遇到了与以前用药时截然不同的环境。与关联学习密切相关的成瘾记忆一旦形成将终生不忘,至少会长期持续^[1~4]。甚至有报道提示,药物成瘾是依赖于多巴胺的关联性学习紊乱所致^[8]。然而,事情也并非如此简单。海马在学习和记忆中发挥着十分重要的作用。动物实验表明,单纯用一波电刺激含谷氨酸能纤维的海马腹侧下脚,就可引起可卡因复吸。其中,电刺激诱发的长时间伏隔核多巴胺释放是觅药行为产生的必要条件,而伏隔核多巴胺释放增加又离不开腹侧被盖区谷氨酸的传递。高频

波直接刺激复吸模型动物的内侧前脑束,也可诱发觅药行为^[10]。另外,慢性阿片处理能减弱海马 CA1 突触的长时程增强,改变海马的突触可塑性^[11]。抑制海马钙/钙调蛋白激酶可减轻大鼠的吗啡依赖。由此可见,海马不仅在通常记忆,而且在成瘾记忆方面也发挥着重要作用。提示陈述性和空间性学习也可能不同程度地参与复吸。美国药物滥用研究所 Alan Leshner 认为,药物依赖形成的关键因素有二:一个是神经回路发生被动的适应性变化;另一个是发生在海马的记忆痕迹构建(laying down of memory trace)^[12]。我们认为,这两种因素同时并存,前者是后者的基础和条件,后者很可能是成瘾的根本原因所在。

四、关联性学习与药物敏化间可能存在着复杂的相互作用

与复吸相关的另一个重要现象是药物敏化^[1,3],即药物剂量-反应曲线的左移。表现为不论外界刺激模式如何,脑功能都呈现的敏感变化^[1]。而与暗示有关的复吸现象和药物敏化现象提示,脑

一定储存了与特定药物使用相关的信息(成瘾记忆),否则,就不会出现对某种特殊药物的依赖性。然而,关联性学习与敏化间相互关系的确切本质仍然不清^[1,8]。一种解释是,环境依赖性敏化是机体对以前用药的相关刺激的条件性行为反应发生的急性药物增强作用。精神兴奋药(psychostimulants),如多巴胺激动剂阿朴吗啡,不仅能增加动物的运动活性,而且能使该运动活性逐渐变得依赖于某些特殊环境。这种关系一旦建立,条件性运动反应就不再需要急性多巴胺的释放,即发生药物敏化^[13]。不过,较大剂量的精神兴奋剂仍会易化已有的条件性行为。纹状体 D1 受体的激活是获得伴随精神兴奋剂的条件反应的必要条件,但不是充分条件。因为直接向纹状体注射安非他明后,动物并不产生条件性反应,也不产生环境依赖性敏化^[14]。尽管目前尚不清楚敏化是如何同关联性学习的机制相互作用的,但有资料显示,中脑多巴胺能神经元很可能参与这一相互作用。多巴胺神经递质可能会为关联性学习设定一个阈值。具有高度行为反应的动物(药物敏化动物),在接受应激或精神兴奋性刺激后可能释放大量的多巴胺到纹状体。所以,这些动物就更可能获得精神兴奋性药物的自我给药能力。药物成瘾一旦建立,非关联敏化(non-associative sensitization)就会强化应激环境,从而增加药物使用的可能性。纹状体腹侧区多巴胺神经传递的非相关敏化,是刺激的动机特征得以增强学习和记忆的主要原因,这些机制被认为是药物成瘾形成的重要神经生物学基础之一^[1,3]。

五、异常关联性学习与强迫性用药行为密切相关

异常关联性学习,是指超出了正常范围的关联性学习或关联性学习紊乱^[1,8]。关联性学习模拟实验表明,假如突触可塑性发生得过于容易或迅速,新的学习就会干扰已有的学习储存方式,从而出现异常关联性学习。这里着重叙述异常关联学习在强迫用药行为形成中的重要性。

影响成瘾的一个关键因素是药物参与突触可塑性的不寻常方式。在研究多巴胺在正常强化学习方面中的作用时发现,即使很明确的强化性事项也不能引起多巴胺释放,也不会诱发进一步的学习。成瘾药物的直接作用可能在于严重干扰正常的强迫学习^[15],导致突触活动模式的强度超出与用药行为相关联的水平。换句话说,强迫性药物使用是在不同

的行为选择中出现明显偏差的结果。药物成瘾的人的行为活动范围窄小,且集中在与药物相关的活动中。另外,摄药行为变得越来越固定化,行动的顺序变得仪式化和自动化,这些与纹状体习惯学习系统参与药物成瘾的观点相一致。在所有脑区中,纹状体背侧表现出与药物成瘾相关的最活跃、最一致的早期基因诱导现象^[1~3,16]。对药物摄取失控的原因在于:用于控制不需精细注意动作的神经系统发生过度的突触可塑性。在正常学习时,行为的灵活性可通过抑制不合适的自动反应来实现。药物摄取行为的异常强化可使这一过程变得困难。成瘾药物诱导的突触可塑性下降导致行为的狭窄化,而后者与强迫性用药密切相关。

六、成瘾记忆与药物成瘾

学习和记忆在药物成瘾中的作用是不可分割的。成瘾记忆是一种畸形记忆,会引起药物成瘾性慢性脑病,此概念(memory of addiction)最早于1972年由 Mello 提出^[17]。可将其定义为用药后患者对药物、用药环境、体验等产生的与成瘾有特殊联系的永久或半永久记忆。它包括两层意思^[4]:(1)与药物的失控无关的记忆;(2)对成瘾药物的药物特异记忆。临床上的耐受和身体依赖不属于该范畴。成瘾大鼠模型研究表明,用药后首先形成“药效记忆”,然后若继续用药则形成“药物使用记忆”,最终形成“成瘾记忆”。其中前二者是可控的,而成瘾记忆一旦形成,患者将失去对药物的控制。当药物戒除后,成瘾记忆仍处于潜伏状态,会出现急性戒断或稽延性戒断症状。当重新暴露于药物或其相关环境后,成瘾记忆被唤起,药理学上表现为神经回路及细胞的信号转导状态改变,这可能是快速导致复吸的直接原因^[4]。成瘾记忆的形成有转换期,在此期药物使用会在突然间失去控制,自我摄药明显增加,然后记忆的性质发生质变,形成成瘾记忆。另外,交叉敏化(cross-sensitization)实验表明,药效记忆在不同药物间可相互转化,如在可卡因与安非他明间以及吗啡与安非他明间。以上变化的详细机制尚不清楚。

最近,药物成瘾内稳态机制的研究取得了明显进展^[1,5]。这有利于解释成瘾记忆的机制。成瘾药物可从分子水平上参与突触可塑性形成并改变特异神经回路的功能,如长期反复用药可通过神经生长因子、FosB、CREB 等因子的介导使突触延长,这样用药者对药物和环境诱惑更为敏感,而特异神经回路的功能的改变在加强、甚至在建立成瘾行为方面

起着核心作用^[1~3]。成瘾药物通过纹状体性的“习惯与学习”机制,可加强与药物相关联的暗示。纹状体的突触易化,可能通过与药物相关的暗示学习的增强,来参与用药行为。纹状体背侧部参与的学习过程,对于刺激-反应习惯的发展有特殊的意义。

七、多重记忆系统(multiple memory systems)参与药物成瘾的发生发展

学习和记忆的现代观念认识到多重半独立脑回路的重要性^[18]。不同的脑回路是相互关联的,但参与支配行为的特征可不同。成瘾药物很可能作用于与学习有关的很多脑区。这些脑区除纹状体外,还包括多巴胺能神经支配的靶点,如海马、杏仁核和前额叶皮质。由于纹状体背侧和腹侧是环绕大脑皮层、基底节和丘脑的皮层-基底节神经回路的重要组成部分,限于篇幅这里重点叙述有纹状体参与的脑回路在药物成瘾中的作用。一种预测外的“奖赏事件”可激发不同形式的学习,每种形式的学习都对那种事件起“强化”作用^[1,17]。这些包括:刺激-反应学习、对暗示和奖赏事件相关联的陈述以及更牢固的情景记忆。随着既定任务被重复执行,对执行任务最重要的神经回路所起的作用可能发生变化,行为动机也将发生变化。比如,开始时大鼠可能利用空间暗示和海马依赖性知识移向目标,但最终大鼠的移动将变得更加自动化,而且主要靠背侧纹状体学会的知识完成固定程序的运动。人类早期的药物使用可能是基于很多不同因素,如愉快的体验和社会压力等。不同的药物激活学习过程不尽相同。比如,尽管尼古丁成瘾性十分强,复吸率很高,但它并不激发欣快感。随着用药时间的延长,性质不同的记忆相关神经回路的作用,将随药物摄取行为自动化程度的提高而变化。有关这个问题请进一步参见表 1^[1,19]。

八、结语与展望

成瘾之所以与脑损伤或神经变性疾病有很大不同,在于它包含着信息的特殊学习形式。长期记忆形成的分子机制的不当参与和由此造成的成瘾记忆,是成瘾难以治疗的原因之一。成瘾及成瘾记忆的研究的热点有:(1)研究已知记忆机制在成瘾中的作用,并寻找其与成瘾记忆的异同点;(2)综合应用分子生物学、影像学和计算生物学技术阐述其机制;(3)开发更合理、更贴近强迫用药的动物模型;(4)新兴的基因组学和蛋白质组学技术在成瘾和成瘾记忆中的应用。

表 1 成瘾药物使用不同时期的神经基质变化(引自文献 19)

药物使用的期间	药物使用的原因	相关神经系统
起始期	好奇心用药,自我给药,严密的组织性行为	未知
早中期	(以上原因)外加:愉快的经验性记忆, 与药物相关的刺激值增加 减轻或避免停药时出现的症状	海马的突触可塑性,杏仁核, 及投射到腹侧纹状体的纤维,前额叶内侧皮层 在很多脑区产生补偿性适应 包括纹状体和蓝斑区(与阿片有关)
后期或复吸期	(以上原因)外加: 自动化刺激-反应习惯	向背侧纹状体投射的新皮层的突触可塑性

总之,药物成瘾是一个复杂的生物学、心理学和社会学问题,也是脑科学面临的一大难题。最近的资料越来越支持这样的观点:其真正原因就是成瘾记忆。所以,对成瘾记忆机制的阐明,将为成瘾研究打开重要的突破口并为其治疗开辟新的途径,如成瘾的“记忆丧失疗法”等。

参 考 文 献

- Berke JD, Hyman SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*, 2000, 25:515 ~ 532.
- Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2:215 ~ 228.
- Hyman SE, Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2:695 ~ 703.
- Boening JA. Neurobiology of an addiction memory. *J Neural Transm*, 2001, 108:755 ~ 765.
- Nestler EJ. Neurobiology. Total recall — the memory of addiction. *Science*, 2001, 292:2266 ~ 2267.
- Sutton MA, Schmidt EF, Choi KH, et al. Extinction-induced upregulation in AMPA receptors reduces cocaine-seeking behaviour. *Nature*, 2003, 421:70 ~ 75.
- Thompson AM, Gosnell BA, Wagner JJ. Enhancement of long-term potentiation in the rat hippocampus following cocaine exposure. *Neuropharmacology*, 2002, 42:1039 ~ 1042.
- Di CG. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol*, 1999, 375:13 ~ 30.
- Wang HR(王浩然), Gao XR(高祥荣), Han Jf-Sheng(韩济生), et al. DD-PCR and DNA microarray analysis of gene expression of acute and chronic morphine dependent neural cells. *Chinese J Neurosci*, 2001, Supplement. O-8-007.
- Vorel SR, Liu X, Hayes RJ, et al. Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science*, 2001, 292:1175 ~ 1177.
- Pu L, Bao GB, Xu NJ, et al. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. *J Neurosci*, 2002, 22:1914 ~ 1921.
- Holden C. Drug addiction. Zapping memory center triggers drug craving. *Science*, 2001, 292:1039.
- Vezina P, Steward J. Amphetamine administered to the ventral tegmental area but not to the nucleus accumbens sensitizes rats to systemic morphine: lack of conditioned effects. *Brain Res*, 1990, 516:99 ~ 106.
- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res*, 1993, 182:247 ~ 291.
- Di CG. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug abuse. *J Psychopharmacol*, 1998, 12:54 ~ 67.
- Harlan RE, Garcia MM. Drugs of abuse and immediate-early genes in the fore brain. *Mol Neurobiol*, 1998, 16:221 ~ 267.
- Heyne A, May T, Goll P, Wolffgramm J. Persisting consequences of drug intake: towards a memory of addiction. *J Neural Transm*, 2000, 107:613 ~ 638.
- Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 1998, 20:445 ~ 468.
- White NM. Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. *Addiction*, 1996, 91:921 ~ 965.