

甲基苯丙胺成瘾机制的研究进展

翁传波 综述 钱若兵,傅先明 审校

安徽医科大学附属省立医院神经外科,安徽 合肥 230001

摘要:随着新型毒品的泛滥,甲基苯丙胺滥用及成瘾已成为严重的公共卫生问题和社会问题。既往对于药物成瘾神经机制的研究主要集中于鸦片、吗啡、海洛因等传统毒品,而甲基苯丙胺等新型毒品的研究则相对缺乏。本文回顾近年来甲基苯丙胺成瘾的研究进展,从神经生物学和功能性神经影像学角度对甲基苯丙胺成瘾的神经机制进行了综述。

关键词:甲基苯丙胺;冰毒;药物成瘾;奖赏系统;功能性神经影像学;神经生物学

甲基苯丙胺(methamphetamine, MA)俗称“冰毒”,是一种具有精神活性的新型毒品,属于苯丙胺类兴奋剂(amphetamine-type stimulant, ATS),其衍生物3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(3,4-methylenedioxy methamphetamine, MDMA)具有极强的精神兴奋和致幻作用,俗称“摇头丸”。MA长期滥用及成瘾已成为严重的公共卫生问题和社会问题,探索MA成瘾的神经机制,获取治疗和预防MA成瘾的方法迫在眉睫。药物成瘾神经机制的学说很多,而普遍接受的观点为自然奖赏物的替代学说^[1],即认为脑内存在对毒品使用产生奖赏效应的系统(reward system);既往的研究多集中在神经生物学领域,而20世纪90年代迅速兴起的功能性影像技术,可以无创地观察药物滥用对脑结构和功能的影响,以此来研究毒品成瘾的神经机制

1 针对“奖赏系统”的神经生物学研究进展

以往研究普遍认为中枢神经系统内存在“奖赏系统”,主要涉及中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、伏核(nucleus accumbens, NAc)、弓状核、杏仁核、蓝斑和中脑导水管周围灰质等脑区;中脑边缘多巴胺系统(mesolimbic dopamine system, MLDS)是其关键,中脑腹侧被盖区及其投射区的伏核是主要的神经解剖结构;此外还涉及多种神经递质,如多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)以及内源性阿片肽(endogenous opioid peptides)系统等,上述神经脑区及神经递质的相互协调参与了奖赏效应的形成^[2]。

基金项目:国家自然科学基金(30670683, 30973084),安徽省自然科学基金(11040606M167, 070413264X),安徽省卫生厅医学研究课题(09B137)。

收稿日期:2011-09-20; **修回日期:**2011-12-21

作者简介:翁传波(1988-),男,硕士研究生在读,主要从事功能性神经外科和脑功能成像的研究。

通讯作者:钱若兵(1972-),男,硕士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事功能性神经外科和脑功能成像的研究。

1.1 中脑边缘-多巴胺神经系统

中脑边缘-多巴胺神经系统回路是中枢“奖赏系统”的关键部分,起源于中脑腹侧被盖区,通过前脑内侧束投射到边缘系统和皮层的DA能神经元胞体,终止于伏核。另外前额叶皮层、杏仁核、海马、终纹状核存在下行至腹侧被盖区的长程谷氨酸能回路和抑制性的 γ -氨基丁酸神经回路,同时伏核内的神经元还进一步投射到腹侧苍白球(ventral pallidum, VP)并通过VP投射到其他脑区。成瘾性药物的滥用会导致正常的奖赏系统相关神经回路和核团病理性改变,特别是增强中脑多巴胺神经元的功能,尤以伏核更为显著^[3,4]。可卡因可通过阻滞多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)来增加多巴胺神经元的功能,这可能是可卡因成瘾的机制^[5],而Zahniser等人^[6,7]发现苯丙胺类药物在成瘾上有类似的机制,不同的是,细胞内的苯丙胺兴奋剂可诱导DAT重分布从而增强中脑多巴胺神经元的功能;研究同时发现,苯丙胺类兴奋剂还可以促进多巴胺神经元末端DA的释放,引起滥用者对苯丙胺类兴奋剂产生精神依赖。另外,Carati等人^[8]还进一步发现,多巴胺不同受体在甲基苯丙胺成瘾过程中所发挥的作用是不同的,多巴胺D₁受体和甲基苯丙胺诱导自身给药、位置偏爱及觅药行为密切相关,而D₂受体则和甲基苯丙胺介导的神经毒性有关。

1.2 5-羟色胺神经系统

5-HT系统与MA药物成瘾有密切关系但内生的5-HT并不直接参与多巴胺神经元的损伤,其对

中枢“奖赏系统”DA释放的调节可能是5-HT系统在药物成瘾中的作用机制^[9]。MA一方面通过5-HT的再摄取转运体独立机制促进5-HT内生和释放^[10]；另一方面，大量内生的5-HT可增加DA的合成与释放。Proudnikov^[11]等人向NAc内直接注射5-羟色胺受体5-HT₃激动剂发现可提高该区DA的含量，5-HT₃受体拮抗剂则可抑制NAc区DA升高的电活动。

1.3 谷氨酸神经系统

Eric等人^[12]研究发现VTA部位给予 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体拮抗剂可对抗可卡因和海洛因成瘾，相反给予该受体激动剂可替代可卡因恢复大鼠的压杆行为；刺激VTA部位谷氨酸受体可诱发动物的自发性探索行为并可增加伏核、前额叶皮层DA的释放。针对甲基苯丙胺的动物实验研究发现甲基苯丙胺同样能增加VTA部位谷氨酸能神经元的活性，从而诱发伏核、前额叶皮层DA释放增加^[13]。

1.4 GABA能神经系统

GABA属于抑制性氨基酸类递质，苯丙胺类药物可以对GABA能神经元直接产生损害，从而降低后者对DA神经元抑制性调节^[14]。Voigt等人^[15]的研究证实了这一点，通过给予 γ -氨基丁酸刺激性受体GABAB变构调节剂可以对抗甲基苯丙胺损伤GABA能神经元所致的大鼠位置性偏爱行为，并且可以改善甲基苯丙胺诱导的认知障碍。

2 针对“奖赏系统”的脑功能磁共振成像研究进展

脑功能磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是一种非侵入性的反映脑血流和血氧变化的脑功能影像技术，主要包括血氧水平依赖的功能成像技术(blood oxygen level dependent fMRI, BOLD-fMRI)、磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)、磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)；而通过基于体素的脑形态学测量法(voxel based morphometry, VBM)可以了解颅脑结构上的细微变化。

2.1 血氧水平依赖功能成像

当神经元兴奋时，脑电活动引起脑血流量增加，从而导致局部脑血液去氧血红蛋白含量减少，氧合血红蛋白相对增加。而去氧血红蛋白是顺磁性物质，可致横向磁化弛豫时间(T_2)缩短，从而引

起 T_2 加权像(T_2 WI)信号增强，这种信号变化可被磁共振成像设备用来反映脑局部神经元的活动^[16]。

Langleben等人^[17]利用fMRI研究美沙酮维持治疗海洛因成瘾疗效时，报告过治疗前海洛因成瘾者脑区BOLD的激活情况，发现在双侧眶额皮质、腹侧扣带回前端、左侧岛叶和右侧杏仁核发现BOLD信号变化而出现明显激活区。Völlm等人^[18]通过给志愿者静脉直接注射小剂量甲基苯丙胺来研究MA成瘾机制发现MA可致眶额皮质中部、扣带回皮质前端及腹侧纹状体三个脑区出现激活，此外，受试者静脉给药后的兴奋程度与fMRI某些激活区存在相关性，其中扣带回皮质前端及腹侧纹状体的激活和精神兴奋存在一定程度的相关，而眶额皮质中部的激活则相对独立，后者可能与苯丙胺类兴奋剂的药物强化及成瘾有关。BOLD-fMRI可以反映“奖赏系统”的组成以及各脑区间功能上的相互关系，间接证实了“奖赏系统”的存在及如何参与了药物的成瘾过程。

2.2 磁共振波谱技术

化学位移效应(chemical shift effect)导致不同化合物同种原子核的共振频率偏移，采集到的磁共振信号称为时域自由感应衰减信号(free induction decay signal, FID)，后者通过傅立叶转换后即成为磁共振波谱^[19]。

MRS能对代谢产物进行定量分析，研究发现传统毒品成瘾者脑实质内乙酰天门冬氨酸(n-acetyl-aspartate, NAA)和乙酰胆碱含量下降，而乳酸盐含量上升^[20]。Sung^[21]等人发现MA成瘾者也有类似改变，且MA前额叶白质NAA浓度和MA累积剂量呈负相关，而前额叶灰质NAA浓度和MA戒断时间呈正相关。Salo^[22]等人进一步研究发现短时间(6个月以内)戒断的MA患者前扣带回NAA浓度低于长期戒断者(1年以上)和正常人，而后两者间没有明显差异，认为这很可能和前扣带回神经功能有关，而这些异常是否与MA戒断后复吸存在联系有待进一步的研究。MRS对代谢产物的定量分析弥补了其他磁共振技术在生化及代谢分析方面的不足，进一步揭示MA成瘾的可能机制。

2.3 弥散张量成像

在具有固定排列顺序的神经纤维内部，水分子在各个方向的弥散是不同的，通常更倾向于沿着纤维束走行的方向，而很少沿着垂直于纤维束走行的

方向进行弥散,而 DTI 正是通过描述神经纤维束内水分子的弥散运动,并以显示不同方向上的相关性来反映神经纤维束的走行和连接特征^[23]。

弥散张量成像为进一步研究甲基苯丙胺滥用者脑微观结构的改变提供了方法,多数研究借此发现甲基苯丙胺滥用者在额叶和基底节脑区结构和功能的异常改变。Alicata 等人^[24]运用 DTI 对 30 例 MD 滥用者额叶白质和基底节区进行研究发现,滥用者右侧额叶白质各向异性系数减小,推断长期滥用 MD 可致该区神经轴突的损伤,而且第一次用药年龄较早、日平均用药剂量较大的滥用者会导致左侧尾状核和壳核髓鞘的损伤。DTI 的研究可更深层次探索 MA 滥用后神经纤维束的损伤情况,从而在微观结构上揭示 MA 成瘾的可能机制。

2.4 基于体素的脑形态学测量法

基于体素的脑形态学测量法是应用解剖分割程序将高分辨率、高清晰度、高灰白质对比的三维 MRI 梯度回波 T1 加权像进行解剖分割,再利用参数统计检验对分割的脑组织成分(如灰质、白质或脑脊液)逐个进行体素组织间比较分析,定量测出脑灰质和白质的浓度体积,量化分析发现潜在的脑形态学上的异常^[25]。

Matochik 等^[26]运用 VBM 方法研究发现,可卡因成瘾者白质密度没有明显变化,而额叶特别是双侧扣带前回、眶额回中部和右半球扣带回中、背侧灰质密度降低。有关苯丙胺的研究亦发现,长期的苯丙胺兴奋剂的滥用可致额叶中部灰质体积的下降,特别是眶额部及额叶前中部下降更为明显^[27]。VBM 做为一种新的形态学测定方法,能定量比较两组或多组脑结构之间的差异,弥补了传统的神经生物学方法在脑形态结构方面研究的不足,但 VBM 的统计效力依赖于不同被试之间脑结构的配准精度,且该算法对脑深部核团的测量也相对局限。

2.5 磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)

磁共振扩散加权成像和 DTI 成像原理基本相同,都是通过监测水分子在不同组织中表现扩散系数差异来反映组织的结构变化^[28]。DWI 采集的信息不如 DTI 丰富因而很少用于毒品研究,但 DWI 对海洛因中毒性脑病的诊断较敏感,该病可致未脱髓的髓鞘中液体滞留而表现出白质弥散系数降低^[29]。

3 存在的问题和展望

MA 作为新型毒品与传统毒品成瘾相比具有躯体依赖较轻,戒断症状不明显,而极易产生精神依赖,曾一度被误认为非可成瘾性药物,其衍生物 MDMA 在青年人群中滥用的情况则更为严重。虽然针对毒品成瘾的可能神经机制已做了广泛的研究,但 MA 因其本身药物作用的特殊性,其成瘾机制仍然不十分清楚。传统神经生物学对 MA 成瘾机制的探索在药物治疗 MA 成瘾上取得了一定的成效,但与成瘾有关的神经递质和脑区之间相互作用和联系的研究则相对缺乏。随着功能神经影像学的发展,未来有关药物成瘾机制的研究可能侧重于综合运用神经生物学的研究方法与功能影像学方法。此外,利用功能影像技术对 MA 成瘾者脑结构的分析有助于发现脑灰、白质和神经纤维结构异常的脑区,分析该异常脑区在毒品成瘾中所起到的作用以及该脑区与正常脑结构的功能关系,可进一步确定外科手术切除或毁损的范围,从而达到精确切除病灶及治疗 MA 成瘾的目的。

参 考 文 献

- [1] Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med*, 2010, 6(3): 24-30.
- [2] Nat Rev Neurosci, Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. *Molecular Pharmacology, Physiology and Biotechnology*, 2007, 8(11): 844-858.
- [3] Di Chiara G, Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(1): 69-76.
- [4] Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders. *Clinical Neurology*, 2009, 32(5): 269-276.
- [5] Lin Z, Uhl GR. Dopamine transporter mutants with cocaine resistance and normal dopamine uptake provide targets for cocaine antagonism. *Mol Pharmacol*, 2002, 61(4): 885-891.
- [6] Zahniser NR, Sorkin A. Trafficking of dopamine transporters in psychostimulant actions. *Semin Cell Dev Biol*, 2009, 20(4): 411-417.
- [7] Kahlig KM, Lute BJ, Wei Y, et al. Regulation of dopamine transporter trafficking by intracellular amphetamine. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(2): 542-548.
- [8] Carati C, Schenk S. Role of dopamine D1- and D2-like receptor mechanisms in drug-seeking following methamphetamine self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 98(3): 449-454.

- [9] Thomas DM, Angoa Pérez M, Francescutti-Verbeem DM, et al. The role of endogenous serotonin in methamphetamine-induced neurotoxicity to dopaminergic endings of the striatum. *J Neurochem*, 2010, 115(3): 595-605.
- [10] Scearce-Levie K, Viswanathan SS, Hen R. Locomotor response to MDMA is attenuated in knockout mice lacking the 5-HT1B receptor. *Psychopharmacology*, 1999, 141(2): 154-161.
- [11] Proudnikov D, LaForge KS, Hofflich H, et al. Association analysis of polymorphisms in serotonin 1B receptor (HTR1B) gene with heroin addiction: a comparison of molecular and statistically estimated haplotypes. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2006, 16(1): 25-36.
- [12] Eric J. *Molecular Mechanisms of Drug Addiction*. American Journal on Addiction, 2001, 10(3): 201-221.
- [13] Mark KA, Quinton MS, Russek SJ. Dynamic changes in vesicular glutamate transporter 1 function and expression related to methamphetamine-induced glutamate release. *J Neurosci*, 2007, 27(25): 6823-6831.
- [14] Armstrong BD, Noguchi KK. The neurotoxic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and methamphetamine on serotonin, dopamine and GABA-ergic terminals: an in-vitro autoradiographic study in rats. *Neurotoxicology*, 2004, 25(6): 905-914.
- [15] Voigt RM, Herrold AA, Riddle JL, et al. Administration of GABA(B) receptor positive allosteric modulators inhibit the expression of previously established methamphetamine-induced conditioned place preference. *Behav Brain Res*, 2011, 216(1): 419-423.
- [16] Krekelberg B, Boynton GM, van Wezel RJ. Adaptation: from single cell to BOLD signal. *Trends Neurosci*, 2006, 29(5): 250-256.
- [17] Langleben DD, Ruparel K, Elman I, et al. Acute effect of methadone maintenance dose on brain fMRI response to heroin-related cues. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(3): 390-394.
- [18] Völm BA, de Araujo IE, Cowen PJ, et al. Methamphetamine Activates Reward Circuitry in Drug. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(9): 1715 - 1722.
- [19] Xu D, Vigneron D. Magnetic resonance spectroscopy imaging of the newborn brain-a technical review. *Semin Perinatol*, 2010, 34(1): 20-27.
- [20] Offiah C, Hall E. Heroin-induced leukoencephalopathy: characterization using MRI, diffusion-weighted imaging, and MR spectroscopy. *Clin Radiol*, 2008, 63(2): 146-152.
- [21] Sung YH, Cho SC, Hwang J, Kim SJ, et al. Relationship between N-acetyl-aspartate in gray and white matter of abstinent methamphetamine abusers and their history of drug abuse: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Drug Alcohol Depend*, 2007, 88(1): 28-35.
- [22] Salo R, Buonocore MH, Leamon M, Natsuaki Y, et al. Extended findings of brain metabolite normalization in MA-dependent subjects across sustained abstinence: a proton MRS study. *Drug Alcohol Depend*, 2011, 113(2-3): 133-138.
- [23] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system a technical review. *NMR Biomed*, 2002, 15(7-8): 435-455.
- [24] Alicata D, Chang L, Cloak C, et al. Higher diffusion in striatum and lower fractional anisotropy in white matter of methamphetamine users. *Psychiatry Res*, 2009, 174(1): 1-8.
- [25] Mehta S, Grabowski TJ, Trivedi Y, et al. Evaluation of voxel-based morphometry for focal lesion detection in individuals. *Neuroimage*, 2003, 20(3): 1438-1454.
- [26] Matochik JA, London ED, Eldreth DA, et al. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 2003, 19(3): 1095-1102.
- [27] Daumann J, Koester P, Becker B, et al. Medial prefrontal gray matter volume reductions in users of amphetamine-type stimulants revealed by combined tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 2011, 54(2): 794-801.
- [28] Laun FB, Fritzsche KH, Kuder TA, Stieltjes B. Introduction to the basic principles and techniques of diffusion-weighted imaging. *Radiologe*. 2011, 51(3): 170-179.
- [29] Bega DS, McDaniel LM, Jhaveri MD, Lee VH. Diffusion weighted imaging in heroin-associated spongiform leukoencephalopathy. *Neurocrit Care*, 2009, 10(3): 352-354