

中枢乙酰胆碱与药物成瘾的研究进展

马宝苗 周文华

药物成瘾是一种以复发为特征的慢性脑疾病,成瘾性药物激活奖赏和学习记忆的神经环路,长期使用造成了神经适应性变化从而使机体对毒品和环境产生异常的联系,当再次暴露吸毒环境可以产生强迫性的用药和心理渴求^[1]。目前认为中脑多巴胺投射系统是药物依赖和复吸的关键通路。乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)对奖赏投射通路有调节作用,胆碱能神经参与了药物如海洛因或可卡因等的奖赏和自身给药行为^[2-4]。本文总结了 Ach 与药物成瘾的关系及其作用机制的研究进展,探讨了中脑胆碱能神经元作为治疗药物成瘾的潜在靶点。

一、乙酰胆碱在药物奖赏中的作用

胆碱能神经在药物精神依赖中发挥特殊的作用, Ach 对中脑腹侧被盖区(VTA)投射到伏隔核(NAc)的奖赏通路有调节作用,胆碱能神经参与了药物的奖赏和自身给药行为。Vezina 等^[5]研究证实,中脑 DA 神经元的敏化与自我给药密切相关,长期给予尼古丁刺激也会敏化 NAc 的多巴胺神经元, nAChRs 表达上调,提示胆碱能神经适应性变化可能是药物奖赏的一个生理基础。Hansen 等^[6]报道 nAChR 的激活可以增加大鼠的长期自身给药行为,使用 nAChR 拮抗剂美加明可以防止大鼠可卡因自身给药行为的增加。

(一)中脑腹侧被盖区乙酰胆碱与奖赏效应:VTA 多巴胺神经元上主要含有代谢型和离子型谷氨酸受体(其中包括 NMDA、AMPA 受体)和胆碱能受体(包括烟碱和毒蕈碱 M5 受体)。胆碱能神经对多巴胺神经有调节作用^[3],VTA 的胆碱能神经主要是投射神经元,它主要由背外侧被盖核投射到 VTA,而脚桥被盖核少量投射到 VTA,胆碱能神经传入与多巴胺树突形成突触连接,少量与胞体建立突触,引起多巴胺神经元的兴奋。VTA 胆碱能投射神经对 VTA 活动具有调节作用,基因敲除 β_2 尼古丁受体,VTA 簇放电几乎完全消失,VTA 转染表达 β_2 尼古丁受体可恢复放电,Ach 释放作用于 β_2 尼古丁受体,导致神经元相位性电活动转换到张力性电活动,VTA 多巴胺和 γ -氨基丁酸神经元上有 β_2 和 α_7 尼古丁受体的分布。由此 VTA 胆碱能投射神经对 VTA 多巴胺神经元活动具有调节作用^[3]。

研究发现,脑内微量注射胆碱能抑制剂能够显著抑制吗啡或可卡因诱导的 CPP 以及自发活动。Rezayof 等^[7]发现 VTA 分别注射阿托品或美加明,都能够抑制吗啡诱导的 CPP;同时,阿托品或美加明都能够选择性地反转毒扁豆碱或者烟碱对吗啡 CPP 的强化作用。M5 受体是已知存在于 VTA 多巴胺神经元上唯一的毒蕈碱受体,参与了啡啡和可卡因奖赏的行为表达,可能通过激活 NAc 中多巴胺神经元多巴胺的释放而起调制作用^[8]。Steidl 等^[9]观察 M5 受体基因敲除小鼠 C57BL/6(B6)及具有相同遗传背景的野生型小鼠(CD1x129SvJ)对吗啡诱导

的行为变化,实验显示吗啡(30mg/kg)能使 B6 及 CD1x129SvJ 小鼠的自发活动降低,进一步研究发现 VTA 区微量注射阿托品或美加明,M5 受体缺失小鼠的自发活动是野生型小鼠的 3 倍,强化了吗啡诱导的自发活动。刘慧芬等^[10]研究发现 VTA 区微量注射降低 M5 受体功能的反义寡核苷酸,能够抑制海洛因诱导的大鼠行为敏化:使用海洛因处理之前 VTA 区微量注射 M5 受体的反义寡核苷酸,也能够抑制海洛因诱导的大鼠海洛因的行为敏化。相反,VTA 区微量注射正义寡核苷酸不具有这种效应,说明 VTA 内 M5 受体参与了海洛因的行为敏化。以上实验证据表明 M5 毒蕈碱受体可作为改变成瘾性药物行为学效应的有效药理学靶点之一。

(二)纹状体乙酰胆碱与奖赏效应:药物相关的条件性刺激通过经典条件作用和操作性条件作用的异常结合,引起觅药行为的产生、巩固、加强并参与习惯行为的获得和复吸的发生。这些影响是通过腹侧纹状体对皮层边缘系统的整合以及背侧纹状体的习惯化来调节的,而多巴胺在其中发挥重要作用。胆碱能与多巴胺能系统协同作用,共同协调纹状体的功能。NAc 位于前脑基底,是腹侧纹状体的一个组成部分,参与了与成瘾有关的“刺激—奖赏”学习。NAc 内的神经元主要是多巴胺和 γ -氨基丁酸能神经元,NAc 受胆碱能中间神经元的调节。有实验证明 NAc 内微量注射烟碱受体拮抗剂 N,N'-dodecane-1,12-diyl-bis-3-picolinium dibromide (bPiDDB)能够减弱尼古丁诱导的多巴胺代谢^[11]。胆碱能神经传导影响成瘾性药物自身给药和觅药行为,Hikida 等^[12]使用免疫毒素(IT)介导的细胞靶点技术选择性地剔除小鼠 NAc 中的 Ach 能神经元,并观察其对吗啡诱导成瘾行为的影响,实验结果显示去除 NAc 胆碱能细胞在吗啡的奖赏效应和吗啡戒断的负性强化中增加对吗啡的敏感性,乙酰胆碱酯酶(AchE)抑制剂多奈哌齐和加兰他明能够显著抑制吗啡和可卡因诱导的 CPP 以及自发活动,此抑制作用来自 NAc Ach 的增强,Ach 能神经元的切除所致的 Ach 耗竭可显著地削弱 AchE 抑制剂的阻断效应和吗啡诱导的行为异常。

二、乙酰胆碱在药物依赖中的作用

长期应用阿片类药物能选择性损伤或毒害 VTA 多巴胺神经元,造成脑神经元萎缩、树突减少,VTA 内神经纤维粘蛋白含量下降,而胶原纤维酸性蛋白(CFAP)和中间粘连蛋白(NF266)的水平增加,这种结构改变被认为是阿片类药物引起精神依赖和稽延性戒断症状的基础。动物实验表明吗啡急性作用时能抑制外周和中枢的胆碱能神经元,Ach 释放量均减少,神经细胞外 Ach 含量明显降低。在条件性戒断和吗啡戒断时 Ach 释放增加,提示阿片类抑制神经细胞释放 Ach,导致 Ach 积聚在突触前神经元内。反复用药机体则产生代偿性调节,导致突触后胆碱能受体超敏,亲和力增高。停药或用阿片类受体阻断剂后,抑制 Ach 释放的作用取消,积聚的 Ach 大量释放至突触间隙,而突触后胆碱能受体此时处于高亲和力及超敏状态,致使机体产生戒断综合征。周文华等^[13]研究表明在吗啡依赖和戒断中,脊髓水平主要以 M2 和 M3 受体为主,而脊髓上水平以 M1 和 M5 受体为主主导吗啡依赖和戒断过程,阐明 M 受体在吗啡依赖过程中适应性变化是吗啡戒断反应重要

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2009.12.030

基金项目:国家自然科学基金(30670675,30870824);国家重点基础研究发展计划(2009CB522008);浙江省自然科学基金(D2080515)

作者单位:315010 宁波,宁波大学医学院宁波大学行为神经科学研究中心

通信作者:周文华,Email Zhouwenhua@nbu.edu.cn

的生物学基础。在吗啡戒断过程中存在着 Ach-M 受体系统与 nNOS 正反馈偶联途径, M 受体通过调节谷氨酸-NMDA 通路兴奋等作用^[14]。刘慧芬等^[15]应用鞘内注射反义寡脱氧核苷酸技术和 RT-PCR 反应, 观察 M 受体对吗啡依赖大鼠脊髓和脑干 NMDA 受体 NR1A 和 NR2A mRNA 表达和中脑导水管周围灰质区中谷氨酸释放的影响, 研究发现 NMDA 受体的基因表达和谷氨酸释放参与吗啡戒断过程, 而这种表达受到 M 受体的调节。Jackson 等^[16]观察了 β_2 、 α_7 、 α_5 缺失型小鼠中的尼古丁戒断反应, 结果显示 β_2 缺失型小鼠减弱了尼古丁戒断后的焦虑和厌恶等负性症状, 而 α_7 、 α_5 缺失型小鼠则减弱了戒断后的痛觉过敏与躯体依赖等症状, 结果表明这种戒断症状表达的明显差异和 N 受体基因的缺乏有关。为了观察阿片戒断后是否影响其镇痛特性, Drdla 等^[17]研究发现 μ 阿片受体激动剂激发了疼痛通路中突触长程增强效应(LTP)而最终诱导痛觉过敏, μ 阿片受体激动剂的戒断导致了痛觉神经 c 类纤维突触中正常 LTP 的诱发, 这与 μ 阿片受体激动剂导致的突触前抑制相反。由于阿片的 LTP 和急性突触抑制存在显著的差异, 所以有可能选择性地治疗痛觉过敏而不用影响镇痛效果。

三、乙酰胆碱在药物复吸中的作用

长期使用成瘾药物造成神经通路的神经元适应性变化是药物依赖行为形成的基础, 药物长时期戒断后的负性症状包括心境障碍、焦虑和厌恶等是驱动复吸行为发生的主要原因之一^[18]。目前认为 PFC-NAc-VP 的运动输出通路以及 VTA 和 BLA 对 PFC-NAc 双向调节环路组成了复吸的共同通路^[1], 背部 PFC 到 NAc 核部主要参与觅药行为的激活, 与此相反, 腹侧 PFC 到 NAc 壳部主要参与反应的抑制^[19]。周文华等^[20]观察到胆碱能神经参与线索或海洛因注射诱导的海洛因复发, 这种调节主要通过毒蕈碱受体起作用, 将胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱微量注射到 NAcc, 抑制了线索诱导的觅药行为的恢复, 而将其注射到 VTA 却促进了胆碱能刺激增强线索和环境诱导的觅药行为。You 等^[21]研究显示, 把胆碱酯酶抑制剂新斯的明注入自由活动的大鼠脑内 VTA, 运用脑微透析技术测量其对 VTA Ach 释放的影响并观察大鼠行为的变化, 注入新斯的明(10 μ M)能增加 VTA Ach 释放, 同时也增加了大鼠的觅药行为, 但这种效应可被局部注射毒蕈碱拮抗剂所强烈逆转, 而烟碱受体拮抗剂对此并没有影响。上述实验结果显示, 通过胆碱酯酶抑制剂提高脑内胆碱能系统功能, 能够抑制药物成瘾行为的发展。动物实验研究表明急性或慢性给予成瘾药物可导致实验动物表现一系列的认知功能障碍, 如执行功能障碍和记忆障碍。感觉皮层-PFC-BF 环路代表了认知功能的核心通路, 注意力的表现有赖于皮层胆碱能传入的完整和活动^[22]。目前药物依赖和复吸环路主要集中在中脑多巴胺系统调节的异常以及 NAc 对苍白球-丘脑-皮层的运动传出通路的影响。NAc 情感通路针对各种线索引起的中枢注意有调节作用, NAcNMDA 受体和 D1 受体对 PFC 的 Ach 有调节^[23]。研究者进一步发现, α_7 烟碱受体的内源性拮抗剂大尿喹啉酸(KYNA)增加皮层乙酰胆碱释放^[24]。NAc-BF-PFC 通路的适应性变化可能参与了戒断后复吸, 如能深入研究可以揭示成瘾药物戒断后认知功能的缺陷与成瘾的关系。

参 考 文 献

- [1] Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 166-180.
- [2] Hoebel BG, Avena NM, Rada P. Accumbens dopamine-acetylcholine balance in approach and avoidance. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7:

617-627.

- [3] Maskos U. The cholinergic mesopontine tegmentum is a relatively neglected nicotinic master modulator of the dopaminergic system; relevance to drugs of abuse and pathology. *Brit J Pharmacol*, 2008, 153: 438-445.
- [4] Williams MJ, Adinoff B. The role of acetylcholine in cocaine addiction. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 1779-1797.
- [5] Vezina P, McGehee DS, Green WN. Exposure to nicotine and sensitization of nicotine-induced behaviors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31: 1625-1638.
- [6] Hansen ST, Mark GP. The nicotinic acetylcholine receptor antagonist mecamylamine prevents escalation of cocaine self-administration in rats with extended daily access. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 194: 53-61.
- [7] Rezaei A, Nazari-Serenjeh F, Zarrindast MR. Morphine-induced place preference: Involvement of cholinergic receptors of the ventral tegmental area. *European Journal of Pharmacology*, 2007, 562: 92-102.
- [8] 刘慧芬, 周文华, 杨国栋. M5 毒蕈碱乙酰胆碱受体参与药物成瘾的研究进展. *中国行为医学科学*, 2007, 16: 187-188.
- [9] Steidl S, Yeomans JS. M5 muscarinic receptor knockout mice show reduced morphine-induced locomotion but increased locomotion after cholinergic antagonism in the ventral tegmental area. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 328: 263-275.
- [10] 刘慧芬, 朱华强, 陈为升, 等. 腹侧被盖区注射 M5 受体反义寡脱氧核苷酸对大鼠海洛因敏化的抑制作用. *中国药理学与毒理学杂志*, 2009, 23: 11-16.
- [11] Rahman S, Neugebauer NM, Zhang Z, et al. The novel nicotinic receptor antagonist N, N'-dodecane-1, 12-diyl-bis-3-picolinium dibromide decreases nicotine-induced dopamine metabolism in rat nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol*, 2008, 601: 103-105.
- [12] Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, et al. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 6169-6173.
- [13] 周文华, 刘慧芬, 顾韵, 等. 吗啡依赖大鼠脊髓和脑干毒蕈碱受体亚型基因的表达. *药理学学报*, 2002, 37: 611-615.
- [14] 刘慧芬, 周文华, 顾韵, 等. NOS 合酶抑制剂和 MK-801 对吗啡依赖大鼠脊髓和脑干毒蕈碱型乙酰胆碱受体亚型基因表达的影响. *中国行为医学科学*, 2003, 12: 21-23.
- [15] Liu HF, Zhou WH, Xie XH, et al. Muscarinic receptors modulate the mRNA expression of NMDA receptors in brainstem and the release of glutamate in periaqueductal grey during morphine withdrawal in rats. *Sheng Li Xue Bao*, 2004, 56: 95-100.
- [16] Jackson KJ, Martin BR, Changeux JP, et al. Differential role of nicotinic acetylcholine receptor subunits in physical and affective nicotine withdrawal signs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325: 302-312.
- [17] Drdla R, Gassner M, Gingl E, et al. Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. *Science*, 2009, 325: 207-210.
- [18] Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*, 2008, 59: 29-53.
- [19] Peters J, Kalivas PW, Quirk GJ. Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex. *Learn Mem*, 2009, 16: 279-288.
- [20] Zhou W, Liu H, Zhang F, et al. Role of acetylcholine transmission in nucleus accumbens and ventral tegmental area in heroin-seeking induced by conditioned cues. *Neuroscience*, 2007, 144: 1209-1218.
- [21] You ZB, Wang B, Zitzman D, et al. Acetylcholine release in the mesocorticolimbic dopamine system during cocaine seeking: conditioned and unconditioned contributions to reward and motivation. *J Neurosci*, 2008, 28: 9021-9029.
- [22] Briand LA, Gritton H, Howe WM, et al. Modulators in concert for cognition: modulator interactions in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*, 2007, 83: 69-91.
- [23] Zmarowski A, Sarter M, Bruno JP. Glutamate receptors in nucleus accumbens mediate regionally selective increases in cortical acetylcholine release. *Synapse*, 2007, 61: 115-123.
- [24] Zmarowski A, Wu HQ, Brooks JM, et al. Astrocyte-derived kynurenic acid modulates basal and evoked cortical acetylcholine release. *Eur J Neurosci*, 2009, 29: 529-538.

(收稿日期: 2009-07-29)

(本文编辑: 冯学泉)

中枢乙酰胆碱与药物成瘾的研究进展

作者: 马宝苗, 周文华
作者单位: 宁波大学医学院宁波大学行为神经科学研究中心, 宁波, 315010
刊名: 中华行为医学与脑科学杂志 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF BEHAVIORAL MEDICINE AND BRAIN SCIENCE
年, 卷(期): 2009, 18(12)
被引用次数: 2次

参考文献(24条)

1. Hansen ST;Mark GP [The nicotinic acetylcholine receptor antagonist mecamylamine prevents escalation of cocaine self-administration in rats with extended daily access](#)[外文期刊] 2007
2. Vezina P;McGehee DS;Green WN [Exposure to nicotine and sensitization of nicotine-induced behaviors](#) [期刊论文]-[Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry](#) 2007
3. Williams MJ;Adinoff B [The role of acetylcholine in cocaine addiction](#)[期刊论文]-[Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology](#) 2008
4. Jackson KJ;Martin BR;Changeux JP [Differential role of nicotinic acetylcholine receptor subunits in physical and affective nicotine withdrawal signs](#)[期刊论文]-[Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics](#) 2008
5. Liu HF;Zhou WH;Xie XH [Muscarinic receptors modulate the mRNA expression of NMDA receptors in brainstem and the release of glutamate in periaqueductal grey during morphine withdrawal in rats](#)[期刊论文]-[Acta Physiologica Sinica](#) 2004
6. 刘惠芬;周文华;顾钧 [NOS合酶抑制剂和MK-801对吗啡依赖大鼠脊髓和脑干毒蕈碱型乙酰胆碱受体亚型基因表达的影响](#)[期刊论文]-[中国行为医学科学](#) 2003(12)
7. Kalivas PW;O' Brien C [Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity](#)[期刊论文]-[Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology](#) 2008
8. Steidl S;Yeomans JS [M5 muscarinic receptor knockout mice show reduced morphine-induced locomotion but increased locomotion after cholinergic antagonism in the ventral tegmental area](#)[期刊论文]-[Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics](#) 2009
9. 刘惠芬;周文华;杨国栋 [M5毒蕈碱乙酰胆碱受体参与药物成瘾的研究进展](#)[期刊论文]-[中国行为医学科学](#) 2007(2)
10. Rezaeifard A;Nazari-Serenjeh F;Zarrindast MR [Morphine-induced place preference: Involvement of cholinergic receptors of the ventral tegmental area](#)[期刊论文]-[European Journal of Pharmacology](#) 2007
11. Maskos U [The cholinergic mesopontine tegmentum is a relatively neglected nicotinic master modulator of the dopaminergic system: relevance to drugs of abuse and pathology](#)[期刊论文]-[British Journal of Pharmacology](#) 2008
12. Hoebel BG;Avena NM;Rada P [Accumbens dopamine-acetylcholine balance in approach and avoidance](#)[期刊论文]-[Current Opinion in Pharmacology](#) 2007
13. Zmarowski A;Wu HQ;Brooks JM [Astrocyte-derived kynurenic acid modulates basal and evoked cortical acetylcholine release](#)[外文期刊] 2009(3)

14. [Zmarowski A;Sarter M;Bruno JP](#) [Glutamate receptors in nucleus accumbens mediate regionally selective increases in cortical acetylcholine release](#)[外文期刊] 2007(3)
15. [Briand LA;Gritton H;Howe WM](#) [Modulators in concert for cognition;modulator interactions in the prefrontal cortex](#)[外文期刊] 2007(2)
16. [You ZB;Wang B;Zitzman D](#) [Acetylcholine release in the meso-corticolimbic dopamine system during cocaine seeking:conditioned and unconditioned contributions to reward and motivation](#)[外文期刊] 2008(36)
17. [Zhou W;Liu H;Zhang F](#) [Role of acetylcholine transmission in nucleus accumbens and ventral tegmental area in heroin-seeking induced by conditioned cues](#)[外文期刊] 2007(4)
18. [Peters J;Kalivas PW;Quirk GJ](#) [Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex](#)[期刊论文]-[Learning & Memory](#) 2009
19. [Koob GF;Le Moal M](#) [Addiction and the brain antireward system](#)[期刊论文]-[Annual Review of Psychology](#) 2008
20. [Drdla R;Gassner M;Gingl E](#) [Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal](#)[期刊论文]-[Science](#) 2009
21. [周文华;刘惠芬;顾钧](#) [吗啡依赖大鼠脊髓和脑干毒蕈碱受体亚型基因的表达](#)[期刊论文]-[药学报](#) 2002(8)
22. [Hikida T;Kitabatake Y;Pastan I](#) [Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine](#)[期刊论文]-[Proceedings of the National Academy of Sciences\(USA\)](#) 2003
23. [Rahman S;Neugebauer NM;Zhang Z](#) [The novel nicotinic receptor antagonist N,N'-dodecane-1,12-diyl-bis-3-picolinium dibromide decreases nicotine-induced dopamine metabolism in rat nucleus accumbens](#)[期刊论文]-[European Journal of Pharmacology](#) 2008
24. [刘惠芬;朱华强;陈为升](#) [腹侧被盖区注射M5受体反义寡脱氧核苷酸对大鼠海洛因敏化的抑制作用](#)[期刊论文]-[中国药理学与毒理学杂志](#) 2009(1)

引证文献(2条)

1. [于静;刘惠芬](#) [迷走神经刺激临床应用的研究进展](#)[期刊论文]-[中华行为医学与脑科学杂志](#) 2010(10)
2. [张静](#) [促肾上腺皮质激素释放因子对药物成瘾的调节作用及其机制](#)[期刊论文]-[中华行为医学与脑科学杂志](#) 2010(8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwyxkx200912030.aspx