

Progress in Study on the Foundation of the Neuro-Biology and the Molecule-Mechanisms for Drug Craving

Leyang Pan

College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot
Email: pan19851210@126.com

Received: Aug. 5th, 2014; revised: Aug. 11th, 2014; accepted: Aug. 21st, 2014

Copyright © 2014 by author and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Drug craving is widely investigated in recent years, the studies on the mechanisms of drug craving have always been advancing and we have got lots of knowledge about it based on the laboratory animal-experiment. In this review, we discuss recent results that have identified for the foundation of the neuro-biology and the molecule-mechanisms for drug craving: the main brain regions involved in the incubation of drug craving, and the evidence for the underlying cellular mechanisms as well as the influence of the exposure to environmental enrichment (EE) during withdrawal periods for individuals. Understanding the neurobiology of the incubation of drug craving is likely to have significant implications for furthering understanding of relapse or addicts in human, this will be beneficial for the control of drug abuse.

Keywords

Drug Craving, Neuropharmacology, Molecular Mechanisms, Individual Factor

药物渴求的神经生物学基础及分子机制研究进展

潘乐鸯

内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特

Email: pan19851210@126.com

收稿日期: 2014年8月5日; 修回日期: 2014年8月11日; 录用日期: 2014年8月21日

摘要

近年来, 药物渴求引起科学家的广泛关注, 对于药物渴求行为的机制研究不断推进并在实验的基础上取得了一些新知识的获得。本文综述了近年来由科研实验证实的参与药物渴求的神经生理学基础、分子和细胞机制等方面的研究进展以及药物滥用者所处的环境对药物渴求的影响。了解药物渴求的神经生理学基础及分子水平的生物学程序有助于阐述人类对成瘾性药物的复吸及依赖行为, 以期为控制精神类药物滥用提供参考。

关键词

药物渴求, 神经药理, 分子机制, 个体因素

1. 引言

成瘾性药物复吸通常发生在脱毒后的很长一段时间并且可由与吸食药物相关的情境、体验及提示所引发。基于科研调研及实验科学的观察, 研究者发现戒断后的可卡因或海洛因觅药行为会随着时间的推进而增加, 基于此, 科学家提出了“药物渴求”(drug craving)的概念[1]。虽然对复吸行为的影响因素及其神经生物学基础尚不十分清楚, 但是越来越多的证据表明药物渴求是影响复吸行为主要的始动因子之一, Childress 等认为药物渴求是导致药物依赖者脱毒后复吸的一项重要因素, 也是依赖性药物作用于个体产生的共同的核心效应[2] [3]。药物渴求行为已在啮齿类动物(如大鼠)实验中得到观察确认, 除可卡因、海洛因外, 酒精, 尼古丁等精神活性物质同样会引起动物对该类物质的渴求, 最终导致复吸[4] [5]。本文从三个方面综述了引起药物渴求的行为成因: 1) 药物渴求是一种慢性脑病, 从神经生理上探讨, 参与渴求的脑区有哪些? 2) 药物渴求的分子机制是怎样的? 3) 客观的外部环境对机体药物渴求有怎样的影响? 通过对上述问题的探究回答来阐述药物渴求的总体成因, 以期为药物成瘾的临床用药研发及治疗、成瘾性药物的控制使用提供参考。例如, 对药物成瘾的治疗大体包括两个阶段: 一是针对生理依赖的脱毒治疗, 目的是停止成瘾药物的滥用, 二是脱瘾治疗, 治疗依赖者的心理依赖, 防止复吸; 探明药物渴求-复吸的神经生理抑或分子机制, 宏观上, 人们便可以通过立体定位技术毁损大脑中某些关键部位来阻断神经信号的传递[6]; 抑或以渴求-复吸行为的微观分子信号传导通路上的某个关键因子为靶点, 以其生物学功能或化学结构为设计思路, 研制开发临床治疗药物成瘾的新型药物, 通过增强或抑制脑内某些微观生物学行为而达到减少或消除毒品成瘾的目的。有研究报道[7], 脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)已用于药物成瘾治疗, 并且随着人们对与瘾有关的神经元环路认识深入, DBS 有望成为未来治疗药物成瘾的一种最有前途的、安全有效的治疗方法之一。

2. 参与药物渴求的脑区

许多应用动物模型的实验研究表明, 中脑边缘多巴胺系统(mesolimbic dopamine system, MLDS)及黑质纹状体系统(nigrostriatal dopamine system)是参与成瘾性药物觅药行为的主要脑区[8]。中脑边缘多巴胺系统由腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)投射到前脑皮层的细胞组成; 该系统包括: 内侧前额叶皮

质(medial prefrontal cortex, mPFC), 伏隔核(nucleus accumbens, NAc), 杏仁核(amygdala); 黑质纹状体多巴胺系统由投射到纹状体区的黑质(substantia nigra, SN)细胞组成。精神依赖性药物可以通过多个靶位来激活中脑边缘多巴胺系统, 这种激活包含增加中脑腹侧被盖区多巴胺(dopamine, DA)神经元的放电及随后增加 DA 递质释放到伏隔核(nucleus accumbens, NAc)和额叶皮质(pre-frontal cortex, PFC)等; 而其引起的海马、杏仁和几个相关皮质脑区的变化都伴随药物渴求。来自电生理及神经药理学的研究表明[9]: 与药物渴求密切相关的脑区是腹侧被盖区, 内侧前额叶皮质(mPFC)和伏隔核(NAc), 而并不是传统上认为的背外侧纹状体(dorsolateral striatum)。另外, 杏仁基底外侧核(basolateral amygdala, BLA)一直被认为参与了固有记忆及自身给药行为但其参与药物渴求的程度到底有多少却无从得知。

3. 参与药物渴求的神经分子及其通路机制

1) 中央杏仁核(central amygdala, CeA)中细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)及谷氨酸信号通路在药物渴求中的作用

细胞外信号调节激酶(ERK)是丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)成员之一, 存在于细胞外信号通路上, ERK 的激活与学习记忆的机制密切相关。可卡因及其他成瘾性药物可以敏化中脑边缘多巴胺系统 ERK 的活性, 使机体对此类物质敏感并产生奖赏效应。ERK 的激活同时还被认为介导了脑源性神经因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF/GDNF)的生化功能, 参与药物渴求; 戒断后的时间依赖性可卡因寻求与中央杏仁核(CeA)中 ERK 实时激活有关。反之有研究发现, 中央杏仁核(CeA) ERK 的灭活可以降低药物渴求。另外, 以谷氨酸激动剂在戒断后第一天激活中央杏仁核 ERK 可以增加机体对可卡因的渴求, 这种效应可以被 ERK 药理阻断剂所阻断; 这说明: CeA-ERK 在可卡因渴求事件中担当了重要角色; 并且, 谷氨酸信号通路可以加强这一事件。另有来自吗啡的实验也得到同样的结论; 以上事实说明: 谷氨酸介导的中央杏仁核 ERK 激活是成瘾性药物渴求的关键点。腹侧被盖区的 ERK 激活以及 GDNF/BDNF 的下游活动同样参与了药物渴求; 伏隔核的 ERK 同样参与了药物渴求, 但其参与的程度与深度尚待研究; 内侧前额叶皮质(mPFC)的 ERK 激活不会引发药物渴求。然而, 中央杏仁核 ERK 的细胞下游药物渴求机制目前尚未进入研究。

2) 腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)及伏隔核(nucleus accumbens, NAc)中神经因子 BDNF/GDNF 在药物渴求中的作用

BDNF (brain derived neurotrophic factor)、GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor)是重要的脑神经因子, 是中脑多巴胺系统存在与功能的基本单位。这些神经解剖因子同样在学习记忆行为中担当重要的角色。来自大量的实验研究结果显示, 药物滥用改变了中脑多巴胺系统正常的 BDNF 信号通路, 并且 BDNF 的活性可以推进成瘾性药物的行为效应; 然而, 中脑多巴胺及黑质纹状体系统中 GDNF 的活性在成瘾性药物的行为学效应上的作用却是复杂的, 既有推进作用又有抑制作用; 可见, 药物渴求与中脑区 BDNF 表达有关, 也与 VTA 抑或 NAc 的 BDNF 投射有关[9]。

3) 伏隔核(NAc)谷氨酸 II 型缺失 AMPA 受体(GluA2-lack AMPARs)在药物渴求中的作用

AMPA 受体是同源性或异源性谷氨酸-门离子通道, GluA2-缺失 AMPARs 是指包括 GluA1 亚型, GluA3 亚型, GluA4 亚型在内而不含有 GluA2 亚型的 AMPARs 家族, 其中 GluA1, GluA3, GluA4 亚型在结构或功能上都与 GluA2 具有明显的不同之处。由于细胞结构的特性, GluA2-缺失 AMPARs 比 GluA2-含有 AMPARs 更具有神经刺激的嫌疑。新近的研究发现可卡因自我给药长期戒断会促使 GluA2-缺失 AMPARs 形成, 长期(非短期)的可卡因自我给药戒断会导致 GluA2-缺失 AMPARs 在伏隔核(NAc)的表达增加。而新受体(GluA2-缺失 AMPARs)的形成可以加强伏隔核(NAc)神经元对谷氨酸的应答。相应地, 当可卡因相关暗示在长期的药物戒断后出现时谷氨酸就会从伏隔核(NAc)释放, 局部的伏隔核(NAc)神经元应答会更

加强烈, 导致可卡因药物渴求。然而, GluA2-缺失 AMPARs 在可卡因戒断后形成的机制尚不明确。

4. 外部环境对药物渴求的影响

来自戒毒劳教所的调查和访谈发现[10], 药物滥用者在封闭的戒毒机构完成了脱毒戒毒, 经过改造后症状逐步消失, 主观感觉恢复, 对药物没有渴求, 可是当他们离开脱毒环境, 再次接触原来的吸毒环境或朋友时, 对药物的渴求会重新燃起, 这时如果有毒品存在, 复吸便不可避免地发生, 说明药物成瘾者自身所处的外部环境会影响到其对药物的渴求。影响复吸的个体及外部因素有: 年龄、性别、居住条件、受教育程度、吸食方式、居住环境、性激素水平等; 来自动物实验数据的结果显示: 大鼠试验中, 未成年鼠比成年鼠的药物渴求行为要弱; 处于发情期的雌鼠药物渴求行为比非发情期雌鼠及雄鼠更加明显, 生理活动量的增加会减少药物渴求的发生; 居住在药物难得环境的大鼠发生药物渴求的几率小于药物易得环境大鼠[11]。差异存在的原因可能是未成年动物与成年动物在脑生理发育上的不同以及受到自身物质新陈代谢率的影响; 另外, 体内激素水平会影响脑区、脑神经元和神经递质的分泌、摄取及功效, 诱导神经传递发生复杂变化从而导致不同状态的雌性个体对药物渴求表现不同的行为活动。

5. 结语

药物渴求指药物滥用者对精神活性物质(如阿片类)持久的, 强烈的, 甚至难以克制的需求欲望, 以满足其所产生的正性主观体验(如欣快感等)或解除/停用后所造成的负性主观体验(如戒断症状, 负性情绪等), 其核心特征是持续增加的觅药行为[12]。作为一种慢性的脑疾病, 药物渴求微观上不仅以参与形成这一行为的生理器官, 即脑区为基础; 同时宏观上还受个体所处的外部环境及自身特性的影响。本文尝试阐述药物渴求这一行为形成的机制, 通过总结近年来的研究结果, 揭示了参与药物渴求的脑区分布及进一步的分子程序机制; 总结了社会环境及个体状况对渴求的影响, 以期为导向药物渴求和复吸行为的研究工作提供参考和指导, 其更明确的机制阐明有待于科学研究的进一步深入, 同时本文还认为, 在开展复吸和渴求的神经生物学机制研究的同时, 应当注重人类复吸/渴求行为的社会学研究, 为预防和干预复吸行为提供科学的理论和依据。

参考文献 (References)

- [1] 刘闯, 郑继旺 (1999) 药物渴求. *中国药物依赖性杂志*, **1**, 8.
- [2] Childress, A.R., McLellan, A.T. and O'Bdert, C.P. (1986) Conditioned responses in a methadone population: A comparison of laboratory, clinic, and natural settings. *Journal of Substance Abuse Treatment*, **3**, 173-179.
- [3] 梁建辉, 刘锐克 (2001) 药物渴求对复吸行为的始动作用. *中国药物滥用防治杂志*, **4**, 176.
- [4] 俞朝阳 (2005) 脑内组胺、多巴胺能神经在吗啡诱导的条件位置偏爱实验中的作用. *中国药理学通报*, **9**, 1049-1053.
- [5] 余化霖, 叶雯睿, 马以骝 (2006) 多巴胺 D2 受体拮抗剂、激动剂对 SD 大鼠条件化位置偏好的影响. *动物学研究*, **1**, 54-62.
- [6] 杨开军, 漆松涛, 王克万 (2005) 伏隔核毁损术治疗阿片类药物精神依赖的初步临床报告. *中国微侵袭神经外科杂志*, **2**, 69-74.
- [7] 秦广彪, 马羽, 张伟 (2009) 药物成瘾机制与治疗的研究进展. *中国康复理论与实践*, **12**, 1144-1146.
- [8] 张开镐 (2002) 药物成瘾的病理生理学基础. *中国药物依赖性杂志*, **2**, 81-85.
- [9] Pickens, C.L., Airavaara, M., Theberge, F. and Fanous, S. (2011) Neurobiology of the incubation of drug craving. *Trends in Neurosciences*, **34**, 411-420.
- [10] 陈理宣 (2007) 戒毒者复吸的根本原因及综合治疗模式的构想. *医学与哲学(人文社会医学版)*, **6**, 25-27.
- [11] Chauvet, C., Goldberg, S.R., Jaber, M. and Jaber, M. (2012) Effects of environmental enrichment on the incubation of cocaine craving. *Neuropharmacology*, **63**, 635-641.
- [12] 陈为升, 刘芳, 周琼 (2004) 药物成瘾的机制. *中国药物滥用防治杂志*, **5**.