

药物成瘾中不同环境线索诱发觅药行为的机制*

李杰^{1,2} 鞠平^{1,2} 李勇辉¹ 杨晓燕¹ 隋南^{1,2△}

(¹中国科学院心理所,中国科学院心理健康重点实验室,北京 100101; ²中国科学院研究生院,北京 100049)

摘要 接触药物相关环境线索可激发成瘾者对药物的渴求感及复吸行为。实验动物研究中药物相关环境线索分为三类:伴药线索、辨别线索和情境线索。在长期停药及用药行为消退后三种环境线索均能诱发觅药行为恢复,而行为机制各具特点:伴药线索条件性强化觅药行为,辨别线索直接激发觅药行为发生,情境线索设定场景诱发觅药行为恢复。三种线索行为效应的神经基础局部相同而又各具特点,其机制的研究有助于对成瘾药物复吸机制的理解及临床戒毒治疗。

关键词 成瘾;条件性线索;反应恢复;杏仁核;伏隔核

中图分类号 Q426 B845

环境刺激与用药过程反复匹配,成为药物相关环境线索。长时期戒断后,机体再次接触环境线索会产生对药物的强烈渴求,发生复吸。药物成瘾的自身给药研究中环境线索有三种类型:伴药线索(drug-paired cues)、辨别线索(discriminative cues, DS)和情境线索(contextual cues)^[1]。三种环境线索都能够诱发觅药行为恢复(reinstatement),而潜在的行为及神经机制又各有不同。

一、三种环境线索的特点

(一)伴药线索 伴药线索是伴随药物注射出现的刺激,作为动物操作行为的结果之一,又称条件性强化刺激(conditioned reinforced stimuli CS)。CS的特点是药物效应的伴随性和作为反应输出的结果与操作行为的伴随性。同样刺激如果仅作为反应输出结果,未和药物伴随,其维持觅药行为的作用显著降低;而自给药过程中反复出现的刺激与行为没有伴随性时不能成为伴药线索,它既不能维持觅药行为,也不能使已消退的觅药行为恢复(DiCiano和Everitt 2003)。

(二)辨别线索 经过辨别训练形成的线索,常被称为辨别线索。DS的形成除与药物效应的条件化联结外,还需经辨别训练。机体在某种刺激存在时特定行为反应可以获得药物,而当另一种刺激存在时反应不能获得药物。经过反复辨别训练后,机体可以区分与药物相关刺激及无关刺激,从而有选择地只在药物相关DS存在时才表现出觅药行为。

(三)情境线索 情境线索是动物用药行为发生时所在的特定背景环境。常用重现(renewal)程序来研究情境线索对觅药行为的作用。在特定的背景环境中习得自身给药行为,在另一个不同的背景中使这种行为消退,即行为不能获得药物注射,消退

后再回到原来的自身给药环境(情境线索)中,已消退的觅药行为会重新出现。

二、三种环境线索的行为效应

(一)伴药线索的条件性强化作用 伴药线索主要通过条件性强化参与维持觅药行为,觅药行为消退时如果伴随CS则需要更久的训练才能消退。这种效应具有行为依随性,即CS只有作为行为结果才能发挥作用。在复吸测试时CS只有作为行为结果出现时才能够使觅药行为恢复,提示CS对觅药行为具有条件性强化作用。CS诱发觅药行为恢复的能力相当持久,长期戒断后再次接触CS仍可以使动物恢复觅药行为(DiCiano等, 2002)。

伴药线索的强化属性具有独立性,除了和药物一同强化行为,还可以单独强化行为^[2]。自身给药训练后大鼠学会通过鼻触获得药物,药物注射同时伴有CS呈现,之后这批大鼠在只有CS的情况下被训练学习通过压杆获得CS的呈现,而没有药物注射。结果显示仅由CS强化,动物就能学会稳定的压杆行为,这种行为可以稳定地保持9周。这种压杆行为的习得是CS条件性强化独立性的表现。

(二)辨别线索的动机激励效应 辨别线索单独呈现时可激发机体的趋近反应,即DS在行为发生前发挥动机激励效应,而不是与CS一样作为行为结果发挥效应。已有大量关于食物奖赏的研究证实这一现象。最近的研究表明,动物对药物相关线索同样具有条件性趋近反应^[3],从而可以推论动物会辨别性地趋近药物相关线索,采用某种行为以获

* 国家重点基础研究发展计划(973计划, CB515404)、国家自然科学基金重点项目(30230130)资助课题

△ 通讯作者

得药物强化,从而形成目的导向行为。在反服用药后,刺激与行为反应可能形成直接联结,对药物的目的导向行为部分转化为一种线索激发的直接反应,即习惯行为。药物相关习惯行为对行为结果的强化值不敏感,甚至对于可能获得的相反的情绪体验也不敏感(Vanderschuren等, 2004)。

成瘾药物 DS的动机激励性仍可以保持很长时间,再次呈现可以激发已消退的行为(Panlilio等, 1996; Yun等, 2003)。仅经过一次可卡因自身给药的辨别训练,在行为消退后,药物 DS诱发行为恢复的能力可以维持至 9个月,而相同程序下糖水 DS只能维持一段较短的时间^[4]。

(三)情境线索的场景设定作用 情境线索的行为效应和 CS或 DS不同。实验证明在 A环境(情境线索)习得觅药行为,然后在 B环境消退,与同样在 A环境中消退觅药行为,需要的消退训练没有显著差别,提示情境线索本身不能维持觅药行为^[5],另外以前未接触的背景环境也能够引发较弱程度的觅药行为恢复,而与 DS或 CS相同性质的新颖刺激不具备 DS或 CS的行为效应。对这些行为效应特点,目前较合理的解释是情境线索发挥场景设定作用,可能通过调节情境中 CS的行为效应参与对觅药行为的调控。

综上所述,情境线索与辨别线索能够预示药物存在可能性,合称为预示性线索。预示性线索独立于行为反应存在,无论是否具有行为依随性,都能增强觅药行为,激发觅药行为的恢复,参与复吸;而伴药线索和用药行为伴随出现,它的行为效应仅限于作为反应输出时,通过条件性强化作用维持觅药行为。预示性线索模型更好地模拟了人类复吸行为中环境刺激的作用,而伴药线索对用药行为的持续具有重要的作用。

三、三种环境线索行为效应的神经机制

人脑成像及实验动物模型研究显示,环境线索诱发的渴求与多巴胺富集脑区如基底外侧杏仁核(basolateral amygdala BLA)、伏隔核(nucleus accumbens NAC)的激活相关。进一步的研究扩展了对相关神经基础的认识,涉及到 BLA、NAC、海马及内侧前额叶(medial prefrontal cortex mPFC)等脑区。

(一)伴药线索的条件性强化机制 伴药线索对成瘾行为的控制的关键结构是 BLA, BLA的毁损使二级强化程序中对药物 CS维持的觅药行为难以习得,还破坏了 CS激发觅药行为恢复的能力(Fuchs等, 2002; McLaughlin等, 2003)。进一步研

究显示 CS的行为效应依赖于 BLA内多巴胺(dopamine DA)作用。BLA内注射安非他命使 DA水平增高可以显著增强对可卡因 CS的反应率,而对药物的强化效应没有影响(Ledford 2003), BLA定位给与 D1受体拮抗剂 SCH 23390可削弱 CS诱发的反应恢复^[6]。

NAC内的谷氨酸递质可能在 CS行为效应表达中发挥主要作用。在激活的可卡因觅药行为中发现 NAC核区(nucleus accumbens core, NACc)内谷氨酸水平增高(Kalivas等, 2003),而未能观察到 NAC内 DA增多(DiCiano等, 2001)。双侧给予 AMPA-KA受体拮抗剂 LY293558则可以减少由 CS维持的觅药行为。一侧 NACc内注入 LY293558同时对侧 BLA注入 DA受体拮抗剂,使 CS控制的觅药行为受到破坏,而并不影响动物的运动以及可卡因强化的压杆行为,提示可能是 DA激活后的 BLA经过 NACc内的 AMPA受体参与 CS的行为效应^[7]。

使用河豚毒素失活前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)和前边缘皮层可阻断 CS激发的可卡因觅药行为恢复。用 muscimol(γ -氨基丁酸受体激活剂)抑制外侧眶额叶弱化 CS诱发觅药行为恢复的能力,而对习得过程没有影响(Fuchs等, 2004)。眶额皮层可能通过中脑边缘结构参与 CS动机属性的信息储存和提取过程。

另外,在 CS维持的可卡因二级强化程序中还观察到背侧纹状体内的 DA水平显著升高(Ito等, 2002)。背侧纹状体内的 DA投射多来源于黑质神经元,而谷氨酸纤维来自于体感皮层及外侧丘脑,提示 CS的行为效应可能具有更为广泛的神经基础。

(二)辨别线索动机激励性的表达机制 BLA在 DS维持的觅药行为中的作用并不明确。研究显示,习得辨别任务的大鼠 BLA毁损后由 DS控制的觅药行为受到抑制(压杆数减少),而继续训练后这种效应在 3到 4天左右即消失(压杆数恢复至毁损前水平),之后使压杆行为消退,再进行恢复测试, BLA毁损组 DS诱发觅药行为恢复的能力并没有恢复(Yun等, 2003)。有可能 BLA参与 DS行为效应的表达,而不是 DS形成的必要条件。

NAC内 DA可能介导 DS效应的表达。DS激发可卡因觅药行为恢复的同时可以观察到 NAC内的 DA水平增高^[8]。在针对觅食线索的实验中,多巴胺转运体阻滞剂 GBR12909可以显著提高对 DS的压杆反应,而向 NAC内注射 D1受体拮抗剂 SCH 23390可以减少这种反应(Nicola等, 2005)。

除激活 BLA、NAC 外 mPFC 也参与 DS 诱发复吸。戒断动物再次接触 DS 后可以观察到 mPFC 的 *c-fos* 表达增高 (Ciccocioppo 等, 2001)。有研究者认为 ACC-NAC 构成神经通路介导经典条件化过程, 发出指令产生条件性趋近行为, 而 CEA 接受来自高级体感皮层及 ACC、BLA 等的条件性刺激的信息, 通过对 VTA 的神经调节改变 NAC 的 DA 浓度来增强这一过程。自然奖赏研究中 DS 行为效应的神经基础与条件性趋近反应的机制部分相似, NAC 内 DA 是其中心环节, 而药物成瘾中 DS 的神经机制尚需进一步研究。

(三) 情境线索场景设定的神经机制 在既往学习记忆研究中场景设定作用的神经基础涉及广泛, 可能是多记忆系统共参与的结果。情境线索并非成分刺激的简单叠加, 海马参与其行为效应的表达。可卡因自身给药试验中, 再暴露于先前自身给药环境除观察到 ACC、BLA、NACs 激活外, 海马 CA1 区 *c-fos* 表达也增高 (Neisewander 等, 2000)。损伤背内侧前额叶、BLA 对情境线索和 CS 诱发的反应恢复都有影响, 损毁背侧海马的大鼠接触情境线索不能使觅药行为恢复, 而对 CS 的效应无影响^[9]。

海洛因相关情境线索的研究显示, NACs 局部注射代谢性谷氨酸 2/3 受体激动剂 LY379268 破坏了情境线索诱发行为恢复的效应^[10], NACs 主要接收腹侧下托 (主要为海马纤维传出区域) 的谷氨酸投射, 而 VTA 内 LY379268 也阻断情境线索引发的觅药行为恢复, VTA 的谷氨酸受体激活可使 NAC 内 DA 水平增高 (Bossert 等, 2004), 情境线索激发海洛因觅药行为恢复可能是海马-NAC 的谷氨酸通路参与的结果。

综上所述, 基底外侧杏仁核、纹状体、前额叶及海马等脑区通过不同的神经递质系统共同调节线索对觅药行为的效应表达, 不同环境刺激的行为效应不同, 潜在神经机制也存在部分差异。

四、结语

伴药线索、辨别线索及情境线索均可在一定条件下诱发觅药行为, 并且长期保持对觅药行为的控制力, 难以消退, 但三者参与方式及效应特点上存在差异。这三种环境线索行为效应的神经机制均涉及到 BLA、NAC 和 mPFC 等神经结构而各有其特性。对伴药线索的研究提示 BLA 至 NAC 的谷氨酸投射是关键神经基础, 可能 BLA 及内侧前额叶激活后通过 VTA 调节 BLA 对 NAC 的谷氨酸通路, 发挥伴药线索的条件性强化效应; 辨别线索则可能主

要通过 VTA 至 NAC 的 DA 通路发挥作用, BLA 及前额叶在其中的作用还未证实; 情境线索可能涉及到 VTA 至 NAC 的 DA 通路和海马至 NAC 的谷氨酸投射的共同作用。

目前认为环境线索对觅药行为的诱发是复吸的重要因素, 研究不同的环境线索诱发觅药行为的机制具有重要意义, 将有助于理解药物复吸的机制, 为临床针对不同线索进行干预提供可能性, 有利于临床戒毒治疗。

参 考 文 献

- 1 Bossert M, Ghitza UE, Lu L, et al Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: an update and clinical implications. *Eur J Pharmacol* 2005, 526: 36~50.
- 2 Di Ciano P, Everitt BJ. Conditioned reinforcing properties of stimuli paired with self-administered cocaine, heroin or sucrose: implications for the persistence of addictive behaviour. *Neuropharmacology* 2004, 47 Suppl 1: 202~213.
- 3 Ushner M, Acebo M, Jones SA, et al The attribution of incentive salience to a stimulus that signals an intravenous injection of cocaine. *Behav Brain Res* 2006, 169: 320~324.
- 4 Ciccocioppo R, Martin-Fardon R, Weiss F. Stimuli associated with a single cocaine experience elicit long-lasting cocaine-seeking. *Nat Neurosci* 2004, 7: 495~496.
- 5 Crombag HS, Shaham Y. Renewal of drug seeking by contextual cues after prolonged extinction in rats. *Behav Neurosci* 2002, 116: 169~173.
- 6 See RE, Kuzich PJ, Grimm JW. Dopamine, but not glutamate, receptor blockade in the basolateral amygdala attenuates conditioned reward in a rat model of relapse to cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001, 154: 301~310.
- 7 Di Ciano P, Everitt BJ. Direct interactions between the basolateral amygdala and nucleus accumbens core underlie cocaine-seeking behavior by rats. *J Neurosci* 2004, 24: 7167~7173.
- 8 Keams DN, Weiss SJ, Schindler CW, et al Conditioned inhibition of cocaine seeking in rats. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 2005, 31: 247~253.
- 9 Fuchs RA, Evans KA, Ledford CC, et al The role of the dorsomedial prefrontal cortex, basolateral amygdala, and dorsal hippocampus in contextual reinstatement of cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology* 2005, 30: 296~309.
- 10 Bossert M, Gray SM, Lu L, et al Activation of group II metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens shell attenuates context-induced relapse to heroin seeking. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31: 2197~2209.