

[综述]

成瘾药物诱导的行为敏感化及其中枢调节机制^{*}罗小景 隋南^{**}

(中国科学院心理研究所, 北京, 100101)

行为敏感化是药物依赖动物的主要行为特征之一。行为敏感化(behavioral sensitization)指反复使用精神活性药物,药物的正性强化作用增强,表现为动物对药物的直接反应或间接的需求行为增加。自从1993年Robinson等人提出依赖的敏感化理论以后,对行为敏感化及其脑机制的研究取得了较大进展。敏感化理论认为,长期用药引起的脑内有关回路的一系列适应性改变使药物依赖动物表现出行为敏感化,这些敏感化改变是动物对药物产生渴求和复吸的基础^[1]。行为敏感化不仅可以直接反映依赖药物对动物行为的影响,而且还可量化动物对药物的奖赏或动机强化等精神依赖的主观效应。与行为敏感化有关的学习记忆、精神状态、动机等功能活动的改变,在不同的动物依赖行为模型的研究中都有报道^[1-3]。由于机体对药物、环境及应激存在交叉敏感性,行为敏感化及其模型亦广泛用于研究环境、应激和学习记忆对药物成瘾的影响及作用机制^[1]。本文主要介绍相关脑结构和细胞、分子及神经内分泌等层面对行为敏感化的调节机制。

1 脑边缘系统的相关结构与敏感化

与成瘾关系密切的脑内多巴胺(dopamine, DA)系统主要有3条通路:(1)中脑边缘DA系统(mesolimbic dopamine system, MLDS)内的腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)到伏隔核(nucleus accumbens, NAc)的DA投射;(2)黑质到纹状体(nigro-striatal)的DA投射;(3)中脑(主要是VTA)到内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)的DA投射^[2,4]。有研究显示,小剂量兴奋剂可使大鼠NAc区DA水平增加,并伴随自发活动增加;而较大剂量兴奋剂则引起刻板行为增加,同时纹状体DA释放增多;在中枢兴奋剂作用下NAc和纹状体DA神经元胞体和树突的受体的敏感性都降低等^[2]。结果表明VTA-NAc和黑质-纹状体

DA通路都参与调节药物引起的敏感化。研究还发现,阿片类药物和中枢兴奋剂通过间接或直接作用于VTA-NAc DA通路产生奖赏效应,药物作用引起的VTA-NAc DA通路的适应性改变可能是药物依赖的共同环节。阿片类药物与脑内广泛分布的 μ -受体结合间接兴奋VTA区DA神经元,而可卡因则通过与DA转运子结合阻断DA重吸收,增加NAc区DA水平^[5]。与药物作用相关的条件性信号亦可通过激活VTA-NAc DA通路使药物的奖赏效应获得强化^[6]。此外,条件性信号可引起依赖动物mPFC、NAc等脑区Fos蛋白表达增强,D₁受体拮抗剂可阻断上述改变^[7];用喹啉酸(quinolinic acid)损毁依赖动物的mPFC后,条件性信号不能诱发自身给药^[6,7]。提示VTA-mPFC DA通路参与调节条件信号引起的敏感化。还有实验表明,条件性动机强化、撤药、应激引发的药物渴求和复发,可能与杏仁核对条件性环境信号的敏感化有关^[8-10]。

敏感化的产生和表达分别与VTA区DA神经元胞体活动和NAc区DA神经元末梢的DA释放有关^[11]。VTA区微量注射苯丙胺(amphetamine)最初对动物的自发活动没有明显作用,但是随着注射次数增加自发活动量显著增加,NAc区DA水平亦逐渐升高;相反,NAc区初次微量注射苯丙胺,即可产生明显的运动兴奋作用,DA水平也相应升高。VTA区长期用药引起NAc区DA神经元末梢放电频率或放电模式的改变亦支持上述观点^[2]。有实验表明:与可卡因自身给药有关的条件性信号引起NAc区DA水平升高,但对壳区DA无影响;而可卡因自身给药则使核区和壳区的DA水平都升高^[6]。因此,NAc的壳区和核区对药物强化的影响亦有所不同,这可能与其它递质传入纤维的调控有关。

mPFC有兴奋性谷氨酸能神经纤维投射至VTA-NAc区DA神经元调节行为敏感化。mPFC的背侧损毁和广泛损毁均可阻止可卡因和苯丙胺引起的敏感化^[12,13];长期用药可增加VTA区DA神经元的-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体亚型

^{*}国家自然科学基金(39970256),

中科院知识创新工程项目(KSCX2-2-03)。

^{**} 通讯作者: E-mail: suin@psych.ac.cn;

电话: (010) 64850858; 传真: (010) 64857369

GluR1和 N - 甲基 - D - 天冬氨酸 (N - methyl - D - aspartate, NMDA) 受体亚型 NR1 的表达水平; 将 AMPA 或 NMDA 受体激动剂注入 VTA 时 NAc 区 DA 水平升高, 同时动物的活动增强^[14]。另外, 背侧 mPFC 的谷氨酸传出神经元末梢与 VTA 区 DA 神经元投射末梢支配 NAc 同一突触后神经元, 且突触位置紧邻, 提示 mPFC - NAc 的谷氨酸能纤维对 NAc 区 DA 神经末梢的调控作用^[14]。DA 受体拮抗剂和 NMDA 受体拮抗剂 MK - 801 注入 NAc 均可阻止吗啡或苯丙胺引起的自发活动增加; 选择性 AMPA 受体拮抗剂 LY293558 注入 NAc 核区, 可减少对可卡因的觅药行为^[2]。由以上结果可以看出背侧 mPFC 在兴奋剂的敏感化过程中起着重要作用。除 mPFC 外, 其它的有谷氨酸能纤维投射至 NAc 或 VTA 的脑结构还有杏仁核、海马、丘脑室旁核等, 它们可能也参与调节环境信号和药物自身强化作用引起的敏感化^[10, 14]。

支配 VTA 区 DA 神经元的抑制性神经纤维亦与药物引起的敏感化改变有关。VTA 区 DA 神经元的活动亦受 γ -氨基丁酸 (γ -amino - butyric acid, GABA) 能神经纤维的紧张性抑制, 阿片类药物与 GABA 能中间神经元上的 μ -受体结合抑制 GABA 能神经元的活动, 从而解除 GABA 对 DA 神经元的抑制, 产生敏感化^[5]。5 - HT₃ 受体在与精神活动密切相关的皮层和边缘系统等脑区, 尤其是在 VTA 区有较密集的分布。5 - HT₃ 拮抗剂 MDL7222 或 ICS205930 能阻滞吗啡和烟碱引起的 VTA 神经元兴奋放电作用, 并抑制 NAc 区 DA 升高引起的过度活动 (hyperactivity); NAc 局部注射 5 - HT₃ 激动剂可提高该区 DA 的释放^[15]。5 - HT₄ 受体主要分布于与 DA 功能相关的脑区, 5 - HT₄ 受体激动剂亦可促进 DA 的释放, 而相应拮抗剂则抑制 DA 释放^[4, 15]。由于 5 - HT 抑制性纤维可兴奋 DA 神经元, 并且脑内 5 - HT 与 GABA 神经元存在着广泛的并存, 因此, 有人推测 5 - HT 可能是通过抑制 GABA 中间神经元, 从而解除其对 VTA 区 DA 神经元的紧张性抑制使 DA 神经元兴奋。此外, 5 - HT 系统等可能亦参与调节药物的强化作用, 实验发现基因敲除 5 - HT_{1B} 受体的小鼠, 可卡因的强化作用增强^[16]。

2 敏感化的细胞、分子调控机制

药物引起的神经系统功能的敏感化与相应神经元的结构和功能改变密切相关。如慢性给药导致 VTA 区 DA 神经元结构的改变, 电镜下可观察到胞体和树突的突触增多、变大和神经元内神经纤维蛋

白减少, 并伴随受体及受体后胞内信号转导通路功能改变等一系列细胞内分子变化^[2, 3, 17]。

药物作用通过细胞内信号转导通路影响基因转录和基因表达。急性药物作用可引起一些脑区的细胞内 cAMP 通路、腺苷酸环化酶和 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element - binding protein, CREB) 以及 Fos 和 Jun 转录因子家族及其表达产物的变化。这些变化大多是短暂的、可逆转的脑内的适应性变化^[11, 18, 19]。慢性用药则可引起 NAc、VTA 等脑结构神经元的 cAMP 通路功能持续上调和更稳定的转录因子 CREB 和 FosB 的持续表达^[18, 20]。CREB 和 FosB 通过调节基因表达参与调节长期用药引起的神经和行为可塑性的变化。CREB 通过结合 cAMP 反应区 (cAMP response element, CRE) 基因位点上调 cAMP 通路使机体对阿片类药物和中枢兴奋剂的运动激活作用敏感化^[17, 18]。FosB 则可能通过调节相关受体基因的表达来调节药物引起的敏感化。一些实验表明,

FosB 可结合于 GluR2 基因相应的激活蛋白 - 1 (activator protein 1, AP - 1) 位点形成增强子使其表达增强, 从而调节可卡因引起的行为敏感化^[18]。用转基因技术使小鼠 NAc 部分神经元 FosB 过量表达, 可引起细胞内 GluR2 RNA 的含量增加, 可卡因对动物的运动激活效应明显增强^[20]。除 GluR2 受体亚型外, FosB 可能参与调节其它的受体如 5 - HT_{1B} 受体的表达, 5 - HT_{1B} 受体基因敲除小鼠对可卡因和酒精的应答增强, 同时其 NAc 区 FosB 水平明显增加^[18, 20]。

阿片受体和 DA 受体都属于 G 蛋白偶联受体家族。阿片受体或 DA 受体与 Gi/ Gs 蛋白偶联后, 可被 G 蛋白受体激酶 (GRKs) 或其他蛋白激酶磷酸化使受体脱敏 (desensitization) 或磷酸化, 受体磷酸化还可引起受体内化。长期药物作用引起一些激酶活性异常, 如慢性吗啡用药引起特定脑区 GRKs 的上调, 同时突触后 DA 受体和 μ -受体数目减少。慢性用药还可影响 G 蛋白亚单位的表达调节 G 蛋白偶联受体的功能, 有研究表明药物可减少 Gi/o 家族亚单位的表达^[2, 17]。另外药物作用引起的 cAMP 通路功能上调可通过蛋白激酶 A (PKA) 调节电压门控 Na 通道的磷酸化引起 D₁ 受体超敏感化; 上调的 cAMP 通路也可通过转录因子 CREB 促进 D₁ 受体和 Gs 蛋白的转录和表达^[17, 18]。以上结果表明慢性用药引起的受体数目及受体亲和力改变与药物引起的细胞内变化密切相关。

胞内钙信号转导通路被认为与长期用药引起的

NAc 区 DA 神经末梢对成瘾药物和去极化刺激的反应性升高有关。吗啡、可卡因等引起的行为敏感化和 NAc 区 DA 释放增加可被钙通道阻滞剂和钙调蛋白激酶抑制剂阻断^[21]。长期药物作用可通过促进钙和钙调蛋白结合激活钙调蛋白激酶，引起突触蛋白磷酸化，使含有 DA 的囊泡脱离细胞骨架，因而药物作用时可供释放的突触小泡增加^[12,21]。另外，可卡因等药物作用于突触前膜的 DA 转运子阻滞 DA 的重吸收而引起突触间 DA 水平升高，钙通道可通过影响 DA 转运子的磷酸化抑制 DA 的重新摄取，使动物对苯丙胺、可卡因和 GBR-12909 等药物的应答增强^[22]。

3 应激、内分泌与行为敏感化

外界应激事件可通过内分泌和神经系统相互作用调节机体对药物的敏感性从而调节行为敏感化。应激激活下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)，通过分泌促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin-releasing factor, CRF) 和糖皮质激素 (glucocorticoids, Gc) 调节机体对药物的敏感性。CRF 和 Gc 均影响精神药物敏感性的发展和表达，引起 NAc 区 DA 释放的长时程增强 (LTP)^[23]。CRF 可作用于海马、杏仁核、下丘脑等部位的 CRF 受体使动物的自发活动增加，药物的强化作用增强^[24]；Gc 亦能加强中枢兴奋剂的正性强化作用，切除肾上腺或给予皮质酮合成抑制剂美替拉酮 (metyrapone) 均能减少可卡因的自身给药。另外 Gc 自身具有强化作用，可直接作用于 DA 神经元的 Gc 受体使 NAc 区 DA 浓度升高；还可通过增加 DA 受体的表达及增加腺苷酸环化酶的活性来调节中脑 DA 边缘系统的活性，从而调节药物的行为敏感化作用^[25]。

细胞因子在神经系统、内分泌系统和免疫系统之间起着重要的信使作用。白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是第一个被证实与动物行为敏感化有关的细胞因子^[26]。急性注射 IL-6 可增加动物的运动活性，反复注射虽不增加动物的运动活性，但能使动物对小剂量中枢兴奋剂苯丙胺的运动刺激敏感性持久增高。IL-6 在机体的应激性应答过程中也起着一定的作用，有实验表明大鼠被电

击或处在旷场时其血浆 IL-6 明显升高^[26]。这一方面与 IL-6 对 HPA 有很强的兴奋作用有关，外周注射可引起 CRF 释放、血浆 ACTH 和皮质酮水平明显升高，过量表达 IL-6 的转基因鼠其基础 HPA 活性升高；另一方面 IL-6 可影响中枢单胺类物质的活性。除 IL-6 外，其它的细胞因子也具有增强 HPA 活动的作用，如 IL-1 刺激下丘脑和垂体分别分泌 CRF 和 ACTH，IL-2 和干扰素 IFN- α 可促进杏仁核和海马释放加压素和 CRF^[24]，但它们与成瘾的直接关系仍待进一步证实。

神经营养因子亦参与对药物引起的神经和行为可塑性的调节，VTA 内微量注射脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 可以抑制药物成瘾引起的 VTA 内神经细胞 cAMP 通路、酪氨酸羟化酶水平的上调，并逆转 VTA 区 DA 神经元的形态结构改变，BDNF 敲除的小鼠在给予阿片时压杆数明显低于对照组^[18]。神经胶质细胞原性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 基因敲除或 VTA 微量注射 GDNF 抗体的小鼠在给予阿片时动物对药物的应答增强，运动活性明显高于对照组，相反给予 GDNF 则可拮抗兴奋剂引起的行为应答增强和 VTA-NAc DA 通路的适应性变化，如 VTA 区 DA 神经元的酪氨酸羟化酶和一些谷氨酸受体亚型水平的增加，NAc cAMP 通路功能上调以及 FosB 堆积等^[18,27]。这些结果提示 BDNF、GDNF 等在药物作用引起的适应性改变中起着重要作用。胆囊收缩素 (CCK) 通过影响 NAc 区 DA 水平而对吗啡强化效应产生调节作用，激活 CCK-A 受体可使 NAc 区 DA 释放量增加，而激活 CCK-B 受体则抑制其释放。BDNF、GDNF、CRF 和 CCK 等越来越多的神经肽被证实与药物成瘾有关^[18,20,27]。

总之，长期药物作用引起的行为敏感化以脑内的一系列生物适应性改变为基础，包括基因、受体、细胞因子以及突触、神经结构的改变。这些改变反过来调节药物的强化作用和运动效应，诱导动物产生渴求、觅药行为，导致复吸。VTA-NAc DA 通路的敏感性变化与药物引起的行为敏感化有密切关系；成瘾相关的皮层和边缘系统结构及回路在有关心理过程和行为方面的作用有待进一步深入研究。

4 参考文献

- 1 Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, 2000, 95 suppl 2: 91-117
- 2 Wolf ME. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog Neurobiol*, 1998, 54(6): 679-720

- 3 Colpaert FC. Drug discrimination in neurobiology. *Pharmacol Biochem Behav*, 1999, 64(2): 337 - 345
- 4 Tzschentke TM. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol*, 2001, 63(3): 241 - 320
- 5 王 玢, 罗 非, 韩济生. 阿片成瘾机制研究进展及治疗展望. *生理科学进展*, 1998, 29(4): 295 - 300
- 6 Ito R, Dalley JW, Howes SR, et al. Dissociation in conditioned dopamine release in the nucleus accumbens core and shell in response to cocaine cues and during cocaine - seeking behavior in rats. *J Neurosci*, 2000, 20 (19): 7489 - 7495
- 7 Ciccocioppo R, Sanna PP, Wliss F. Cocaine - predictive stimulus induces drug - seeking behavior and neural activation in limbic brain regions after multiple months of abstinence: reversal by D₁ antagonists. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of American*, 2001, 98(4): 1976 - 1981
- 8 Whitelaw RB, Markou A, Robbins TW, et al. Excitotoxic lesions of the basolateral amygdala impair the acquisition of cocaine - seeking behaviour under a second - order schedule of reinforcement. *Psychopharmacology*, 1996, 127(3): 213 - 224
- 9 Schulteis G, Ahmed SH, Morse AC, et al. Conditioning and opiate withdrawal. *Nature*, 2000, 405: 1013 - 1014
- 10 Koob GF. The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 1999, 877: 445 - 460
- 11 Pierce RC, Kalivas PW. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine - like psychostimulants. *Brain Res Rev*, 1997, 25(2): 192 - 216
- 12 Cador M, Bijiou Y, Cailhol S, et al. D - amphetamine - induced behavioral sensitization: implication of a glutamatergic medial prefrontal cortex - ventral tegmental area innervation. *Neuroscience*, 1999, 94(3): 705 - 721
- 13 Tzschentke TM, Schmidt WJ. Differential effects of quinolinic acid lesions of the medial prefrontal cortex on the expression of morphine - and dizocilpine - induced behavioral plasticity in the rat. *Neurosci Lett*, 2000, 283(2): 125 - 128
- 14 Kretschmer BD. Modulation of the mesolimbic dopamine system by glutamate: role of NMDA receptors. *J Neurochem*, 1999, 73(2): 839 - 848
- 15 韩济生, 主编. *神经科学原理*. 北京: 北京医科大学出版社, 1999. 504 - 523
- 16 Rocha BA, Searce - Levie K, Lucas JT, et al. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin - 1B receptor. *Nature*, 1998, 393: 175 - 178
- 17 Nester EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 1997, 278: 58 - 63
- 18 Nestler EJ. Genes and addiction. *Nature*, 2000, 26: 277 - 281
- 19 Bilecki W, Höllt V, Przewlocki R. Acute - opioid receptor activation induces CREB phosphorylation in NG108 - 15 cells. *Eur J Pharmacol*, 2000, 390(1 - 2): 1 - 6
- 20 Kelz MB, Chen J, Carlezon WA, et al. Expression of the transcription factor FosB in the brain controls sensitivity to cocaine. *Nature*, 1999, 401: 272 - 276
- 21 Pierce RC, Ghasemzadeh B, Quick EA, et al. The role of calcium/calmodulin - dependent protein kinase in behavioral sensitization to cocaine. *Soc Neurosci Abstr*, 1997, 23: 1097
- 22 Vanderschuren LJMJ, Schoffelmeer ANM, Mulder AH, et al. Dopaminergic mechanisms mediating the long - term expression of locomotor sensitization following pre - exposure to morphine or amphetamine. *Psychopharmacology*, 1999, 143: 244 - 253
- 23 张瑞玲, 李凌江, 郝 伟. 应激易化成瘾及复吸的生物学机制. *中国临床精神病学杂志*, 2000, 8: 62 - 65
- 24 杨 权. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴应激反应的中枢控制. *生理科学进展*, 2000, 3: 222 - 226
- 25 Piazza PV, Le Moal M. Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and psychophysiological implications. *Brain Res Rev*, 1997, 25(3): 359 - 372
- 26 Zalzman S, Savina I, Wise RA. Interleukin - 6 increases sensitivity to the locomotor - stimulating effects of amphetamine in rats. *Brain Res*, 1999, 847(2): 276 - 283
- 27 Messer CJ, Eisch AJ, Carlezon WA, et al. Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. *Neuron*, 2000, 26(1): 247 - 257

收稿日期: 2002 - 02 - 05

修回日期: 2002 - 05 - 06