

纹状体在药物成瘾有关的联想性学习中的作用*

鲍云非 郑希耕 隋 南

(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)

摘要 多种学习和记忆系统参与成瘾行为,其中联想性学习发挥着重要作用。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。另外,基于鸟类纹状体发达的解剖特点,脑内多巴胺系统及与哺乳动物成瘾行为的相似性,相信可为以后的研究提供新的思路。

关键词 成瘾;联想性学习;纹状体;伏隔核;多巴胺

中图分类号 Q426

药物成瘾是一种慢性、复发性脑疾病,有着极其复杂的机制。其核心特征是强迫性药物使用和持续性渴求状态,即成瘾者失去了对药物寻觅和摄取的控制^[1]。近年来的研究表明,药物成瘾与学习和记忆之间具有密切关系:成瘾与学习和记忆都依赖于一些共同的神经生物学机制,并具有某些共同的细胞内信号转导过程以诱导特定基因的表达,都伴随着相似的神经元形态的适应性改变,以及脑内突触可塑性的改变(如 LTP、LTD),并能持久地改变行为(Nestler 2002)。联想性学习作为一种重要的学习形式在成瘾过程中具有重要作用。

多个脑区参与了药物成瘾的学习和记忆过程。纹状体对运动的产生、发动和行为习惯化的形成具有重要作用。作为进入基底神经节的主要通路,纹状体接受几乎所有脑区的传入并接受来自丘脑和边

缘结构如海马(hippocampus)和杏仁核(amygdala)的传入纤维。来自边缘结构和前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)的传入纤维主要投射到伏隔核(nucleus accumbens, NAc),而背侧纹状体(dorsal striatum, DS)的中央和侧部主要受联合和感觉皮层的支配。纹状体与成瘾学习和记忆有关的多个脑区具有广泛的联系,参与了多种与药物成瘾有关的学习和记忆过程^[2]。

一、联想性学习在药物成瘾行为形成过程中的作用概述

联想性学习是有机体获得外部环境中不同刺激

*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, 30170324)、中科院知识创新工程项目(KSCX2-SW-204-02)资助课题
通讯作者

- Conklyn M, Andresen C, Changelian P, et al The JAK3 inhibitor CP-690550 selectively reduces NK and CD8⁺ cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing *Leukoc Biol*, 2004, 76◇1248 ~ 1255.
- Kudlacz E, Perry B, Sawyer P, et al The novel JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent immunosuppressive agent in various murine models *Am J Transplant*, 2004, 4◇51 ~ 57.
- Borie DC, Changelian PS, Borie DC, et al Immunosuppression by the JAK3 inhibitor CP-690, 550 delays rejection and significantly prolongs kidney allograft survival in nonhuman primates *Transplantation*, 2005, 79◇791 ~ 801.
- Cetkovic-Cvrlje M, Uckun FM. Dual targeting of Bruton's tyrosine kinase and Janus kinase 3 with rationally designed inhibitors prevents graft-versus-host disease (GVHD) in a murine allogeneic bone marrow transplantation model *Br J Haematol*, 2004, 126◇821 ~ 827.
- Barton BE, Karras JG, Murphy TF, et al Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation in prostate cancer: Direct STAT3 inhibition induces apoptosis in prostate cancer lines *Mol Cancer Ther*, 2004, 3◇11 ~ 20.
- Muthian G, Bright JJ. Quercetin a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking L-12 signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocyte *Clin Immunol*, 2004, 24◇542 ~ 552.
- Kumar S, Raje N, Hideshima T, et al Antineoplastic activity of two novel N-substituted and tetrafluorinated thalidomide analogs *Leukemia*, 2005, 19◇1253 ~ 1261.
- Jacobssohn DA, Vogelsang GB. Anti-cytokine therapy for the treatment of graft-versus-host disease *Curr Pharm Des*, 2004, 10◇1195 ~ 1205.

之间或者刺激与自身行为之间的联系的过程,包括经典条件反射 (pavlovian conditioning)和操作性条件反射 (instrumental conditioning) (Chiara 2002)。成瘾行为形成过程中有多种学习和记忆系统的参与,其中,联想性学习通过以下四种形式贯穿其中:(1)药物的奖赏作用与药物相关线索相联系能够通过简单的经典条件反射的原理,使动物建立起药物和线索之间的联系,即自动形成 (auto-shaping)过程,这是一种刺激-奖赏学习过程,进而使成瘾动物产生趋近反应(主动接近与药物相联系的条件线索);(2)反复的药物奖赏性刺激,可通过刺激动机或目标产生的强化作用引起操作性行为,如自我给药行为^[3];(3)药物相关线索与觅药行为联系的逐渐巩固和加强,最终诱导习惯性行为的产生^[4];(4)在长时间戒断后,再次出现药物相关线索可通过早前联想性学习获得的深刻记忆诱发复吸^[5]。

二、纹状体在成瘾有关的联想性学习中的作用

药物成瘾可以理解为经典条件作用和操作性学习过程的异常结合,脑内参与学习和记忆的多个脑结构,如杏仁核、海马、扣带回、前额叶皮层等在这一过程中均有作用。目前越来越清楚地了解到,纹状体本身也参与了一些形式的学习过程^[4]。以下就联想性学习过程中纹状体的作用进行探讨。

(一)纹状体的神经联系 纹状体具有多巴胺 (dopamine, DA)和谷氨酸受体,接受所有皮层区域的谷氨酸能输入。新皮层区域的谷氨酸能激活主要投射到背侧纹状体,其他区域如海马和杏仁核主要投射到腹侧纹状体。输入到纹状体的 DA是由中脑-黑质旁路 (midbrain-substantia nigra pars compacta, SNc)和腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA)神经元胞体通过密集的轴突网络释放的^[1]。90%~95%的纹状体神经元为中等大小的 GABA 能多棘细胞,每个细胞与几千个不同的皮层神经元具有广泛的突触联系^[2],解剖上的特点表明多棘突神经元可以整合很多来源的信息。

传入的神经信号经过纹状体多棘神经元的处理传出到其他脑区:一半的投射形成直接通路投射到苍白球内部 (globus pallidus-internal, GPi) 黑质网状区 (substantia nigra pars reticulata, SNr);另一部分经由苍白球外部 (globus pallidus-external, GPe)和下丘脑核间接投射到 GPi, GPi发出的纤维投射到中间背侧丘脑,这部分丘脑与前部新皮层区域,包括前额叶皮层具有相互联系^[1]。

(二)腹侧纹状体在“刺激-奖赏”学习中的作

用 NAc作为腹侧纹状体的主要组成部分,参与了与成瘾有关的“刺激-奖赏”学习 (Chiara 1999)。NAc接受前额叶皮层、海马、杏仁核的谷氨酸能神经传入:来自前额叶的谷氨酸能神经纤维主要进入 NAc的核心区,与 GABA 神经元等形成突触,由此发出的 GABA 能神经纤维至 SNr和腹侧苍白球 (ventral pallidum, VP);从海马、杏仁核进入 NAc的神经纤维则主要终止于其外壳区,并与投射到 VTA 的 GABA 能神经元形成突触联系,直接参与药物奖赏的动机和情绪活动。所以,NAc汇集了边缘结构及前额叶的传入神经冲动,使有关学习和记忆及情绪活动的输入信息,经过 NAc的过滤和整合作用,输出到 VP和 SNr,通过基底核神经回路的反馈调节,转化为需要完成的动作反应^[1,5]。

NAc内的神经元主要是 DA 和 GABA 能神经元。成瘾药物反复的刺激可引起 NAc壳部 DA 传送的持续性升高,增强了刺激和药物奖赏性之间的联系 (刺激-奖赏学习),进而强化了相关的行为,辨别性趋近反应被看作是对获得条件性奖赏刺激的反应。巴甫洛夫趋近行为的产生包括前扣带皮层 (anterior cingulate cortex, Ant Cing)、NAc核部、杏仁中央核 (central amygdaloid nucleus, CeA)的作用,并受中脑边缘多巴胺系统的调节。这些部位神经联系的精确功能尚待进一步明确,但是 Ant Cing-NAc核部系统调节巴甫洛夫联想性过程并指导趋近反应已有实验证实^[3],NAc核部内注射多巴胺 D2受体拮抗剂氟哌噻吨 (flupenthixol)不能够获得辨别性的趋近反应 (自动形成)^[6]。损毁 NAc核部会削弱大鼠趋近行为的获得,而当趋近性行为建立后,损毁 NAc核部同样会削弱条件性刺激 (药物相关线索)的作用。阻断 Ant Cing与 NAc之间的联系也会削弱趋近行为。研究还表明,来自 CeA 的 DA 神经元投射到 VTA,进而间接调节 NAc的 DA 能神经的分布,促进趋近行为,同时 NAc的 DA 的调节也增强了 Ant Cing-NAc核部环路的联系,从而促进趋近行为 (Rudolf等, 2002)。

(三)腹侧纹状体参与条件性强化引起操作性行为 条件性刺激的动机获得的特性作为条件性强化物控制行为,而成瘾药物的精神性刺激显著增强了这一效应,这一过程主要依赖于 DA 能支配的 NAc,特别是壳部^[3]。脑内注射给药研究支持了 NAc壳部是成瘾药物引起强化效应的主要区域,注射多巴胺 D1或 D2受体拮抗剂到 NAc壳部不能维持自我给药行为^[6]。但是也有实验表明 NAc壳部

给予 DA 受体阻断剂,大鼠在条件性强化作用下仍可获得新的觅药行为,这说明中脑边缘 DA 系统在条件性强化过程中不能调节操作性行为的产生,而只是起到增强的作用。因此条件性强化物的信息很可能来源于其他途径,能够将信息传到 NAc 并显著增加其 DA 的传递。边缘皮层是 NAc 信息的初级来源,特别是 BLA、海马和前扣带回,其中损毁 BLA,动物不能完成条件性强化作用下新反应的获得。因此,条件性强化可能依赖于 BLA 和 NAc 之间的相互联系。这种在条件性刺激下的操作性行为增强与 NAc 壳部 DA 增加有关^[5]。

(四)背侧纹状体与习惯性行为的获得 在训练的早期,动物在条件性刺激下产生的行为反应是与刺激的结局相联系的,经过长时间的训练后,当刺激和反应之间直接建立了联系,此时的反应就被认为是习惯性行为。一般情况下与可卡因相关的条件性刺激能够引起 NAc 胞外 DA 水平的显著升高,但也有研究发现,在可卡因觅药行为产生的同时给予药物相关的条件性刺激没有观察到 NAc 核部或壳部 DA 水平的升高,这被认为是在刺激-反应 (S-R) 之间产生了习惯化行为 (Rutsuko 等, 2000)。有研究表明,在由可卡因相关的条件性强化物所保持的对可卡因的主动寻求行为中,可观察到背侧纹状体细胞外 DA 水平的显著升高,注射 D2 受体拮抗剂氟哌啶酮到背侧纹状体,可以减弱条件线索诱发的可卡因觅药行为^[7],耗尽背侧纹状体内 DA,能够显著减弱奖赏性的操作性行为 (Rutsuko 等, 2002)。这些发现在一定程度上证明了背侧纹状体及其多巴胺在习惯性行为产生中的作用。

目前,行为习惯的获得被认为依赖于背侧纹状体,用神经毒素损毁或使背侧纹状体失活就会干扰 S-R 学习以及其他建立在程序或习惯化基础上的行为。背侧纹状体的 LTP 和 LTD 变化,提示习惯形成的纹状体突触可塑性改变的机制有多巴胺参与。习惯化行为的形成发展,包括药物动机习惯化,都有明显的空间和时间顺序:最初受腹侧纹状体传入的支配的影响,之后与和 S-R 学习联系密切相关的背侧纹状体区域活动有关^[2]。有观点认为,边缘皮层腹侧纹状体苍白球环路是目标导向的觅药行为的结构基础,最终通过背侧纹状体作用的皮层纹状体环路巩固习惯性 S-R 觅药行为。在由动作向习惯的转化过程中,纹状体区域在由腹侧到背侧的发展过程中受自身调节和相邻区域的 DA 神经支配。NAc 壳部通过投射到 VTA 调节自身的 DA 神经支配,而核部

不止通过投射到 VTA 调节自身的 DA 神经支配,更多通过背侧纹状体投射到 SNc 等区。慢性自我给药,可通过增加纹状体 DA 的水平,调节习惯化形成及腹侧到背侧纹状体转化的过程,以控制觅药行为^[3]。

(五)腹侧纹状体与药物相关线索诱发的复吸 联想性学习在复吸机制中发挥着重要作用。成瘾者在遇到与他们以前用药有关的任务、地点或暗示时,都将恢复觅药和用药行为。如果环境改变,复吸发生的机会将减少。与联想性学习密切相关的成瘾记忆一旦形成将终生不忘,至少会长期持续。临床上,大部分海洛因成瘾患者在离开先前环境后能停止吸毒,因为他们脱离了以前环境的药物相关线索^[1]。条件线索诱发的复吸也认为和 NAc 有关,可卡因相关线索能够引起 NAc 内 DA 和谷氨酸的释放^[3]。NAc 内注射谷氨酸能 AMPA 受体或多巴胺受体拮抗剂可以阻止药物相关线索导致的可卡因觅药行为的复发 (Patricia 等, 2004)。新近的实验证实,在大鼠压杆的自我给药行为建立之后,经过一段时间的戒断,脑内微量注射异鹅膏胺 (muscimol) 和巴氯芬 (baclofen) 至 NAc 核部和壳部,可以观察到 NAc 核部对条件线索诱发的大鼠压杆行为的恢复有重要作用,而壳部对行为没有影响^[8]。注射 D3 受体拮抗剂 SB-277011-A、D3 和 D2 受体的共同拮抗剂 BP-897 以及 D2 受体拮抗剂氟哌啶醇 (haloperidol) 均可抑制条件线索诱发的复吸行为,而这些药物对条件线索控制的自然奖赏 (食物) 寻求没有影响,进一步证实了 DA 在条件线索诱发的复吸中的作用 (Gal 等, 2005)。

三、应用小鸡研究成瘾有关的学习和记忆过程的探讨

可以了解到,纹状体在药物成瘾形成和发展的联想性学习过程中具有重要作用,而纹状体在鸟类十分的发达,另外长久以来小鸡都被认为是研究早期学习的理想模型,印记和一次性厌恶回避就是其中重要的模型。那么,是否可以考虑使用小鸡对纹状体参与的药物成瘾过程中的联想性学习进行研究呢?下面就针对这一问题进行探讨。

(一)小鸡的解剖上的特点 鸟类具有很好的视觉系统,而大多数的环境线索都是可视的,这些线索可作为诱导渴求和复吸的重要条件。研究表明,旁嗅球叶 (lobus parolfactorius, LPO) 和中间内侧上纹状体腹核 (intermediate medial hyperstriatum ventrale, MHV) 是小鸡脑内参与学习和记忆的重要脑区,



LPO属于基底神经节,它和旧纹状体旁大(paleostriatum augmentatum, PA)一起类似于哺乳动物的尾壳核,而基底部的这些核团在长时间的进化过程中并没有较大的改变,一直执行着各种生物体适应外界环境,维持机体存活及种族繁衍所必需的功能,如参与奖赏、动机、学习和记忆及情绪的产生(Andrew, 1991)。Reiner等(1983)的研究就表明鸟类的LPO的吻内侧部分类似于哺乳动物的NAc。而MHV相当于哺乳动物的纹状皮层,它与LPO共同参与了小鸡的一次性厌恶回避和记忆过程^[9]。

(二)小鸡脑内的DA系统及在药物成瘾中的作用 吗啡能诱导雏鸡出现条件性位置偏爱(CPP),而D1受体拮抗剂SCH23390能够阻断小鸡CPP的表达(肖琳等, 2004)。小剂量的吗啡腹腔连续注射能诱导小鸡产生行为敏感化,而且多巴胺转运体(dopamine transfer, DAT)阻断剂诺米芬新(nomifensine)呈剂量依赖性增加吗啡处理后小鸡的自发性活动量(肖琳等, 2003)。在与小鸡同类的日本鹌鹑,可卡因可诱导日本鹌鹑的CPP,并可增加其自发活动量^[9]。多巴胺D1受体拮抗剂SCH23390可以显著削弱呈剂量依赖性增加的可卡因处理的日本鹌鹑的CPP^[10],这些结果表明这些传统成瘾药物能够使鸟类成瘾,并且DA神经元在其中仍然起重要作用,这与在灵长类、啮齿类动物的实验结果非常相似。研究还表明,小鸡基底神经节的主要组成部分LPO不仅是参与学习和记忆的重要核团,而且和老鼠的NAc一样,都参与和奖赏相关的神经活动(Yanagihara等, 2001)。比较解剖学的证据表明,和哺乳动物相似的是,LPO参与两个大的神经环路,中脑环路接受中脑顶盖的两个区域(黑质和VTA,鸟类中脑DA神经元的主要脑区)的DA传入纤维;端脑环路接受背侧端脑和上纹状体腹核的下行传入纤维。主要的传出纤维是到旧纹状体原盖类似于哺乳动物的苍白球。LPO是小鸡脑内DA受体分布最多的部位之一。DA神经系统的功能(如感觉运动的整合、注意和唤醒、学习和记忆等)与哺乳动物也是相似的(Durstewitz等, 1999)。

这些发现无疑为成瘾的学习和记忆研究开辟了新的道路,目前应用鸟类为研究模型在这方面的研究还很少,相信可以为以后的研究提供新的思路。

四、结语

联想性学习作为一种重要的学习形式,在成瘾行为的形成和发展中具有重要作用。纹状体主要通过多巴胺的作用参与了成瘾过程中的联想性学习:

NAc壳部在刺激奖赏学习中有重要作用,也参与了精神性刺激药物的强化效应,引起觅药行为的产生;NAc核部在成瘾行为的自动形成中有作用;而背侧纹状体主要参与了成瘾行为习惯的获得;此外,NAc核部与复吸的发生也密切相关。很多脑区如杏仁核、海马、扣带、前额叶皮层等通过与NAc之间的相互作用也参与了联想性学习过程,但它们与纹状体之间的联系和相互作用还有待进一步研究。此外,由于成瘾药物的广泛生物学基础,鸟类与成瘾有关的脑区和哺乳动物的相似性,以及应用小鸡研究学习和记忆的长久历史都使得以小鸡为模型研究成瘾有关的学习和记忆成为可能,也为以后相关方面的研究提供新的思路。

参 考 文 献

- Berke JD, Hyman SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanism of memory. *Neuron*, 2000, 25◇515~532
- Chiara GD. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioural Brain Res*, 2002, 137◇75~114
- Everitt BJ, Dickinson A, Robbins TW. The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res*, 2001, 36◇129~138
- Robbins TW, Everitt BJ. Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 78◇625~636
- Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci*, 2002, 22◇3312~3320
- Gregory L, Gerdeman, John G, et al. It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 2003, 26◇184~192
- Vanderschuren LJ, Di Ciano P, Everitt BJ. Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *J Neurosci*, 2005, 25◇8665~8670
- Fuchs RA, Evans KA, Parker MC. Differential involvement of the core and shell subregions of the nucleus accumbens in conditioned cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 176◇459~465
- Csillag A. Striato-telecephalic and striato-tegmental circuits: relevance to learning in domestic chicks. *Behavioural Brain Res*, 1999, 98◇227~236
- Akins CK, Levens N, Prather R, et al. Dose-dependent cocaine place conditioning and D1 dopamine antagonist effects in male Japanese quail. *Physiol Behav*, 2004, 82◇309~315