

[综述]

成瘾现象中的奖赏效应和神经系统适应性*

肖琳 谭北平 李勇辉 隋南**

(中国科学院心理研究所心理健康重点实验室,北京,100101)

除了可卡因、海洛因等毒品外,还有其它物质如酒精、尼古丁等能够导致程度不同的成瘾现象^[1],甚至某些行为如赌博、购物等也具有成瘾性^[2]。而且除人类之外,不同的成瘾物质对许多动物也能诱导出相应的成瘾行为^[3]。这些不同的成瘾现象提示在复杂的成瘾背后有相似的神经心理学基础。成瘾之所以发生首先与成瘾物质或行为的奖赏作用相关,介导自然奖赏的关键回路—中脑边缘多巴胺系统(mesolimbic dopamine system, MLDS)被认为是成瘾发生的关键回路^[4]。成瘾的另一个重要原因是成瘾物质或行为慢性作用能够对神经系统造成长期的改变^[5],并且影响自然奖赏效应^[6]。了解不同的成瘾现象和它们相似的神经心理学基础将有利于我们对成瘾本质的理解,因而本文对此进行综述。

1 成瘾现象的不同表现

1.1 成瘾物质

毒品包括精神兴奋剂(可卡因、苯丙胺等)、阿片类药物(海洛因、鸦片、吗啡等)、致幻剂和大麻类都具有强烈的成瘾性,在世界范围内形成物质滥用和物质依赖现象,严重威胁人类健康、社会安定和经济发展。研究者对这些物质进行了大量的研究,不同类型成瘾药物的作用各有不同,急性作用可能产生奖赏、强化、愉悦、欣快、兴奋、幻觉、错觉、抑制等不同的心理作用,但是慢性作用可能有相似的耐受、敏感化和条件化过程,而停止使用或者降低用量可能导致戒断反应,即使在长期没有使用药物恢复后随时可能因为环境、情绪、躯体等因素诱发复发。

其它如酒精、尼古丁、咖啡因等是在大多数国家不受管制的具有成瘾性的物质。使用酒精或者尼古丁都能够导致比较明显的耐受、撤药反应,并且可能严重影响使用者的生活^[1]。对咖啡和咖啡因使用的

调查和动物研究都表明咖啡因也有成瘾性。突然停止使用咖啡后,少部分人会出现撤药综合征,而且比较缓和且短暂。咖啡因的耐受现象在动物的自发活动量的研究中有发现。对人类来说,只有一些对咖啡的主观效应的耐受存在,但是对一些对中枢神经系统的效应中没有发现耐受。咖啡的强化作用在动物和人类上都有发现,但是这种作用与传统成瘾药物相比是非常有限的^[7]。

1.2 成瘾行为

药物成瘾主要有两大特征:(1)强迫性的用药行为和越来越狭隘的趋向于多用药的趋势;(2)削弱控制用药的能力^[8]。以这两个特性来考察,人类生活中存在的成瘾现象是非常广泛的,远不止于成瘾药物,某些行为也能够使人类成瘾^[2],如赌博、购物、上互联网等。病理性赌博和药物成瘾有很高的相似性,赌徒总是有强制性的行为,对赌博的主观渴求的强度相当于药物滥用者对药物的渴求,同时还表现出耐受现象,赌注需要越来越大,而且自我报告中赌博快感和药物的快感相当。超过一半的病理性赌博患者表现出和成瘾药物导致的轻度戒断反应相似的赌博戒断反应;他们甚至在多年戒赌之后突然复发^[9]。功能核磁共振(fMRI)的研究表明病理性赌博患者在观看赌博画面或者谈论赌博时,前脑和边缘脑表现出的兴奋和可卡因患者药物渴求时的区域相同^[10]。某些阻断药物成瘾的药物同样对赌徒和其他行为成瘾有效。阿片受体拮抗剂纳曲酮(naltrexone)能够将赌博的冲动和赌博的快感降低75%,而安慰剂只能降低24%^[11]。强迫性的入店行窃或者偷窃癖,经过11周纳曲酮治疗后10例偷窃癖的患者中有9例好转^[12]。

慢跑能提高多巴胺的含量,产生自然的快感。有报告易成瘾的大鼠在转轮上能跑动更长时间,而且这种跑动能增加酒精成瘾的可能性^[13]。所以有研究者总结成瘾是反复的、高情绪、高频率体验作用的结果^[7]。这些行为和经历可以引起神经适应,即让神经回路发生变化,从而让某种行为长期化。由此看来,属于行为成瘾的还有购物癖、网络成瘾等^[2]。

* 本研究受国家自然科学基金(30170324, 30230130)和中国科学院知识创新工程项目(KSCXZ2-03, KSCX2-SW-204-02)资助。

** 通讯作者:010-64850858;传真:010-64857369;E-mail: suin@psych.ac.cn

1.3 成瘾动物

除了人类以外,已经发现许多动物都有成瘾现象,经常有报道野生动物对酒精、香烟等有特别的嗜好。在成瘾研究中,经常使用灵长类动物和啮齿类动物进行试验来探讨成瘾的机制和治疗方法。成瘾药物的作用在更低等的生物中也有相似的表现。可卡因可以建立鸽子的自身给药^[14],也能诱导出鹌鹑的条件性位置偏爱(CPP)及行为敏感化^[15]。吗啡能诱导雏鸡出现 CPP^[16],而 D1 受体拮抗剂能够阻断小鸡 CPP 的表达^[17]。小剂量的吗啡腹腔连续注射能诱导小鸡产生行为敏感化,而且多巴胺转运体阻断剂(dopamine transporter, DAT) 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^[3]。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。甚至斑马鱼也可以形成对酒精的依赖,而且在可卡因诱导下形成 CPP,近年来已被运用于成瘾的基因研究中^[18]。

2 奖赏效应和神经系统适应性改变

2.1 奖赏效应与 MLDS

不同物质和行为之所以能够成瘾与它们的特殊作用密切相关,包括愉悦、兴奋性、幻觉、增加觉醒程度、提升情绪和运动性、增加探索行为等,其中最重要的是奖赏。奖赏能够指引行为的趋向,包括获得与愉快的体验相关的正性愉悦,同时也包括对负面情绪的逃避。奖赏有两个主要功能,一个是激活行为,立即改变行为的方向和活跃程度;另一个功能是强化作用,作用于学习,改变未来的行为。强化可以说是奖赏效应的一个部分,强化总是有奖赏存在,但并不是所有的奖赏都有强化功能,一些偶发性的奖赏就不具备强化作用。

在动物界中成瘾现象的存在及对成瘾药物的相近反应也表明不同成瘾现象可能有相似的神经基础。大量研究表明脑内存在奖赏系统,它是生物体在不断适应外界环境,维持机体存活及种族繁衍的进化过程中形成的。所有天然的奖赏性刺激(如食物、性等)都是通过作用于这个系统而引起奖赏效应^[19]。MLDS 是介导奖赏效应的关键回路,胞体位于腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA),属于 A10 群胞体,神经纤维上行路经内侧前脑束,投射至伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、终纹床核、隔核、嗅结节、杏仁核和前额叶。此外该奖赏系统还包括从前

额叶、杏仁核、海马、NAc 到 VTA 的长程的谷氨酸能回路和抑制性的 γ -氨基丁酸(GABA)神经回路^[4]。另外的研究表明,在鸟类与哺乳动物脑内,DA 系统中突触前后的基本特征是相似的。鸟类的 DA 系统有与哺乳动物相同或相似的受体亚型,而且这些受体亚型的分布区域都与哺乳动物的类似^[20]。这些神经解剖学的证据表明,成瘾可能是随着动物本能的进化一同获得的。

在急性给药的情况下,绝大多数成瘾药物可以激活 MLDS 中 NAc 的 DA 神经通路,这是奖赏、强化等效应的神经基础,也是形成条件信号的关联、诱导渴求或者觅药行为的神经基础^[21]。可卡因和 DAT 结合阻滞 DA 的重吸收,主要是使 NAc 突触间隙 DA 浓度升高;苯丙胺主要是促进 NAc 的 DA 释放。尽管阿片类药物可能有独立于 DA 系统的强化作用途径,但是作用于 GABA 中间神经元的 μ 受体,抑制该神经元的活动,从而解除 VTA 的 GABA 对 DA 神经元的抑制,使其投射靶区的 DA 神经元活性增高仍是阿片欣快作用的主要机制之一。尼古丁的首要作用部位是烟碱型乙酰胆碱受体,但同时增加上行中脑多巴胺系统末梢的 DA 释放。此外,酒精、咖啡因等都能不同程度地增加 NAc 的 DA 释放^[22]。从另一方面来看,损伤 NAc 则可以显著降低可卡因、苯丙胺、吗啡和尼古丁的自身给药行为^[7]。这两方面的实验有力地支持 MLDS 是药物成瘾产生的关键脑区。

成瘾物质一般具有强烈的奖赏性,但是许多自然物质或者行为也同样具有奖赏性。而且 MLDS 最初是作为介导自然奖赏的神经回路而被研究的^[21]。自然奖赏物如食物和水在急性作用后也可以激活 MLDS,导致愉悦效应。但成瘾物质的奖赏性远高于一般自然奖赏物,对 NAc 的微透析研究发现,可卡因、苯丙胺、海洛因的急性作用能够使 NAc 的 DA 水平增加 100% - 400%,而普通的自然奖赏物质只能增加 20% - 50%。但是这种成瘾物质和非成瘾的自然奖赏物之间的差异并不是绝对的,酒精、尼古丁、咖啡因等物质的奖赏性比可卡因等药物要弱得多,与比较强的自然奖赏物之间的差异不大。物质之所以具有成瘾性,奖赏性只是一个基本条件。

2.2 神经系统的适应性改变:敏感化和交叉敏感化

成瘾物质作用不仅是激活 MLDS,而且反复作用导致 MLDS 内相关核团或神经元突触发生持续的对抗性适应,特别是 DA 受体会发生一系列适应性变化,涉及受体的数量或活性、细胞内信号转导分子活性或信号转导途径,以及进一步的基因表达等的

改变,这些适应性变化构成了药物依赖的神经生物学基础^[5]。这些成瘾物质慢性作用将导致耐受、敏感化和条件化等效应。敏感化指在药物反复作用后药物效果的增加,而耐受是敏感化的反面,指在药物反复作用后药物效应的下降。实际上药物反复作用后,某些效应敏感化,而某些效应发生耐受,也有一些效应不发生变化^[23]。这是因为在反复的药物作用后,介导不同药物反应的神经系统发生了不同的适应性变化。而成瘾药物长期使用引起神经系统功能的敏感化,进而导致大脑对药物及与药物相关刺激敏感化,是成瘾动物产生药物渴求和复吸的神经基础^[23]。

能够敏感化的药物效应可以分为两类:精神运动兴奋性和奖赏。药物的急性作用能够导致运动量的增加、增加探索行为等,这种精神运动兴奋性很容易被测量,而且有大量证据表明在苯丙胺、可卡因、阿片、苯环利啶(PCP)、酒精和尼古丁等物质能够产生精神运动兴奋性,在经过这些物质处理后,它们的精神运动兴奋性会进一步增加^[22]。同样的这些药物反复作用能够导致奖赏的敏感化,使用苯丙胺、可卡因和吗啡对动物进行前处理能够使动物更容易建立CPP^[24]。同样,大鼠使用苯丙胺和可卡因前处理后能够更加迅速地建立这些药物的自身给药的模式,特别是使用高剂量或者递进剂量,反复的或者有间断的给药的情况下(连续给药相对无效)敏感化效应更加显著^[25]。

敏感化还有一个重要的特点是交叉敏感化(cross-sensitization)。也就是使用某种药物反复作用能够增加另一种药物或者行为的某种效应。敏感化特别是交叉敏感化的存在表明,药物成瘾、行为成瘾和一些很弱的成瘾物质之间有共同的神经基础。有实验证据表明成瘾药物之间有交叉敏感化存在,比如,使用吗啡反复作用能够增加苯丙胺的CPP效应和精神运动兴奋性等^[22]。另外药物和自然奖赏物之间也存在着交叉敏感化。药物慢性处理能够增加自然奖赏的激励效果,包括糖、食物、性、跑动和这些奖赏物的条件化效果。性行为能够促进大鼠NAC的DA释放,苯丙胺慢性处理的大鼠在交配前10 min NAc多巴胺释放量比对照组明显高^[26]。有研究发

现,苯丙胺慢性处理促进大鼠的性行为,接触鼠后出现爬背行为的潜伏期缩短,交配次数增加。

新颖环境的刺激是一种自然奖赏,研究者发现,大鼠在面临新的环境或物体时MLDS兴奋,NAC的DA含量增加^[27],这与成瘾药物兴奋是同一个奖赏区域。新颖寻求也被认为是一种奖赏寻求,与成瘾药物的作用有共同的神经基础,也有研究者建议高感觉寻求的人使用新颖刺激来达到替代或者减少毒品的使用的效果。有研究者发现新颖寻求的高低可以预测可卡因或者苯丙胺导致的CPP。一个新的研究表明10 mg·kg⁻¹吗啡慢性给药20 d会增加大鼠对旧环境中的新物体的探索反应^[6]。

蔗糖溶液是另一种典型的自然奖赏,饮用蔗糖溶液可以增加NAC的DA释放产生奖赏效应,而且注射DAT阻断剂诺米芬新导致NAC的多巴胺水平升高后进一步增加蔗糖水的饮用量^[28]。有研究表明吗啡慢性处理能够增强诺米芬新对蔗糖水饮用的促进作用,但是没有发现吗啡慢性处理对经过水剥夺后的蔗糖水饮用量^[29]。药物的敏感化还能够使许多人对性的感受更强^[30],某些物质依赖患者对金钱奖赏的反应性更强^[31]。

总之,成瘾是一种特殊的生理心理和社会现象。除了许多成瘾物质外,还有许多社会行为和活动能够导致成瘾。无论是物质成瘾还是行为成瘾,他们都有许多共同的特征,主要特征是强迫性行为 and 削弱控制该行为的能力。同时,自然界内除了人类之外,许多动物都被发现同样有成瘾现象。导致成瘾的物质和行为的多样性以及成瘾在自然界的广泛存在表明成瘾可能是脑长期进化的一个后效,与生物适应性生存密切相关。现在的研究表明成瘾的发生与MLDS密切相关。MLDS是介导奖赏、强化、学习等的关键脑区。目前对于成瘾研究的几个重要理论都是建立在MLDS的自然作用的基础上。从神经心理学上,成瘾应该关注的是药物反复作用后脑的改变导致的心理功能的变化。药物反复作用后,神经系统会产生敏感化和耐受等不同的适应性变化。交叉敏感化的存在进一步表明药物和自然奖赏物之间存在共性。这些都将成为成瘾研究提供新的途径和思路。

3 参考文献

- 1 Marra D, Warot D, Payan C, et al. Anhedonia and relapse in alcoholism[J]. *Psychiatry Res*, 1998, 80: 187-196
- 2 Holden C. 'Behavioral' addictions: Do they exist[J]? *Science*, 2001, 294: 980-983
- 3 肖琳,谭北平,隋南. 诺米芬新对慢性吗啡处理后小鸡自发活动量的影响[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2003, 12(3):173-176

- 4 谭北平,李勇辉,隋南. 药物依赖过程中多巴胺受体的作用及其研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志, 2003, 12(2): 81 - 85
- 5 Berke JD, Hyman SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory[J]. Neuron, 2000, 25: 515 - 532
- 6 谭北平,隋南. 吗啡慢性给药对大鼠新颖寻求行为的促进作用[J]. 中国药物依赖性杂志, 2003, 12(4): 225 - 257
- 7 Nehlig A. Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data[J]. Neurosci Biobehav Rev, 1999, 23: 563 - 576
- 8 Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis[J]. Neuropsychopharmacology, 2001, 24: 97 - 129
- 9 Shaffer HJ. Strange bedfellows: a critical view of pathological gambling and addiction[J]. Addiction, 1999, 94: 1445 - 1448
- 10 Potenza MN. The neurobiology of pathological gambling[J]. Semin Clin Neuropsychiatry, 2001, 6: 217 - 226
- 11 Kim SW, Grant JE. An open naltrexone treatment study in pathological gambling disorder[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2001, 16: 285 - 289
- 12 Grant JE, Kim SW. An open - label study of naltrexone in the treatment of kleptomania[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63: 349 - 356
- 13 Wernke M, Lindholm S, Thoren P, et al. Running increases ethanol preference[J]. Behav Brain Res, 2002, 133: 301 - 308
- 14 Winsauer J, Thompson DM. Cocaine self - administration in pigeons[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1991, 40: 41 - 52
- 15 Levens N, Akins CK. Cocaine induces conditioned place preference and increases locomotor activity in male Japanese quail[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2001, 68: 70 - 80
- 16 Bronson ME, Wages TD, Beddingfield T, et al. Morphine, MDMA, and nucleus produce a conditioned place preference in newly hatched chickens[J]. Exp Clin Psychopharmacol, 1996, 4: 352 - 362
- 17 肖琳,李勇辉,谭北平,等. 多巴胺 D1 受体参与吗啡介导的小鸡条件性位置偏爱的表达[J]. 中国药物依赖性杂志, 2004, 13(2): 96 - 99
- 18 Darland T, Dowling JE. Behavioral screening for cocaine sensitivity in mutagenized zebrafish[A]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98: 11691 - 11696
- 19 Chiara GD. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction[J]. Behav Brain Res, 2002, 137: 75 - 114
- 20 Sun ZQ, Reiner A. Localization of dopamine D1A and D1B receptor mRNAs in the forebrain and midbrain of the domestic chick[J]. J Chem Neuroanat, 2000, 19: 211 - 224
- 21 Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs[J]. J Neurosci, 2002, 22: 3306 - 3311
- 22 Melichar JK, Daglish MR, Nutt DJ. Addiction and withdrawal - current views[J]. Curr opinion pharmacol, 2001, 1: 84 - 90
- 23 Robinson TE, Berridge KC. Addiction[J]. Ann Rev Psychol, 2003, 54: 25 - 53
- 24 Shippenberg TS, Heidbreder C, Lefevour A. Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics[J]. Eur J Pharmacol, 1996, 299: 33 - 39
- 25 Samaha AN, Li Y, Robinson TE. The rate of intravenous cocaine administration determines susceptibility to sensitization[J]. J Neurosci, 2002, 22: 3244 - 3250
- 26 Fiorino DF, Phillips AG. Facilitation of sexual behavior and enhanced dopamine efflux in the nucleus accumbens of male rat after D - amphetamine - induced behavioral sensitization[J]. J Neurosci, 1999, 19: 456 - 463
- 27 Rebec GV, Grabner CP, Pierce RC, et al. Voltammetry in freely moving rats: novelty - dependent increases in accumbal DOPAC[A]. The Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 1994
- 28 Hajnal A, Norgren R. Accumbens dopamine mechanisms in sucrose intake[J]. Brain Res, 2001, 904: 76 - 84
- 29 谭北平,隋南. 慢性吗啡处理对大鼠蔗糖水饮用的影响及其多巴胺机制[A]. 中国科学院心理研究所 2002 年学术年会, 2003 年 2 月
- 30 Washton AM, Stone - Washton N. Outpatient treatment of cocaine and crack addiction: a clinical perspective[J]. NIDA Res Monogr, 1993, 135: 15 - 30
- 31 Bechara A, Dolan S, Hinds A. Decisionmaking and addiction. Part II. Myopia for the future or hypersensitivity to reward[J]. Neuropsychologia, 2002, 40: 1690 - 1705

收稿日期:2003 - 08 - 11

修回日期:2003 - 10 - 25