

## 成瘾药物心理依赖及复发的脑机制研究\*

郑希耕 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)

**摘要** 围绕学习、记忆、情绪及应激等心理因素与复发的关系,应用阿片类物质心理依赖研究条件性位置偏爱,条件性位置厌恶, Morris 水迷宫量化觅药动机模型,行为及条件性行为敏感化等多种动物行为模型,从情绪相关学习、记忆在成瘾行为中的作用,不同神经核团与神经递质系统活动性的改变,应激相关因素易化的成瘾易感性,自然奖赏与成瘾药物奖赏相关记忆的比较研究等方面,对应激与记忆相关的吗啡心理依赖及复发的脑机制进行了系列研究。

**关键词** 学习记忆, 应激, 心理依赖, 成瘾易感性, 觅药动机, 自然奖赏。

**分类号** B845

随着对成瘾行为生物基础认识的逐渐深入,药物成瘾相关的渴求和复吸行为等心理依赖问题,受到了越来越多的重视。在成瘾药物作用下,神经系统发生长时程适应性改变,这种长时程的神经适应性改变,成为以强迫性觅药和复吸为核心特征的依赖行为的物质基础。特别是异常学习记忆的快速形成、长久保持和高度唤醒,与成瘾行为的发生与发展有着重要关系。这种联系体现在行为、细胞分子及基因表达与调控等不同方面。本课题围绕学习、记忆、情绪及应激等心理因素与复发的关系,建立了阿片类物质心理依赖的多种动物行为模型。在此基础上,从情绪相关学习、记忆在成瘾行为中的作用,不同神经核团与神经递质系统活动性的改变,应激相关因素易化的成瘾易感性,自然奖赏与成瘾药物奖赏相关记忆的比较研究等方面,对应激与记忆相关的吗啡心理依赖及复发的脑机制进行了系列研究。研究内容主要包括如下几个方面: 1) 空间及正负性情绪相关学习记忆与成瘾行为获得、保持及受环境调控的复发动机的关系; 2) 习惯化学习与习惯形成与阿片类物质心理依赖的关系; 3) 环境应激对成瘾行为获得、保持的影响及其中枢机制; 4) 成瘾易感性的行为遗传学基础及其与后天

环境因素的交互作用; 5) 学习记忆活动与药物心理依赖关系大鼠及小鸡模型的比较研究; 6) 人类成瘾患者情绪异常激活的功能影像学研究等。探索环境记忆或应激事件与心瘾产生,激活之间的本质联系,研究其生物本质,以寻找有效的对抗方法。

### 1 学习、记忆在成瘾行为中的作用及其相关脑结构

#### 1.1 空间学习记忆能力与成瘾行为效应的关系

研究表明成瘾药物导致的脑内神经递质系统的长时程适应性改变,其中大部分和脑内学习记忆环路的激活及分子改变存在重要的重合。药物成瘾的异常学习假说认为,强迫性觅药行为的形成、保持与复吸行为的发生,和成瘾药物作用下所形成的异常学习记忆有重要关系。在吗啡产生其致瘾性的同时,也改变动物脑内的学习记忆分子并影响动物的学习能力。这种在成瘾药物作用下改变了的学习记忆能力,会使成瘾相关环境线索及用药动机突显,影响到成瘾行为的保持和复吸行为的发生。我们实验室的研究工作表明,高空间学习能力的大鼠,较之低空间学习能力大鼠,其吗啡精神奖赏 CPP 效应显著为高,提示两者至少存在着部分相同的神经机制<sup>[1]</sup>。研究同时表明,吗啡以剂量依赖性的方式影响动物在 Morris 水迷宫学习任务中的获得能力。吗啡对动物空间学习能力的影响部分通过海马-中隔的胆碱系统调控。东莨菪碱加重 10 mg/kg 吗啡对空间学习能力的损害,此效应可以被胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱部分逆转<sup>[2]</sup>,提示吗啡导致的动物

收稿日期: 2006-05-28

\* 国家重点基础研究发展计划(2003CB515404), 国家自然科学基金(30230130, 30470578)资助项目。

通讯作者: 隋南, E-mail: Suin@psych.ac.cn 电话: (010) 64887112

空间学习能力的损害,部分通过胆碱 M 受体系统类药物在成瘾行为及学习记忆能力损害中的治疗作用与前景 (图 1、图 2)。

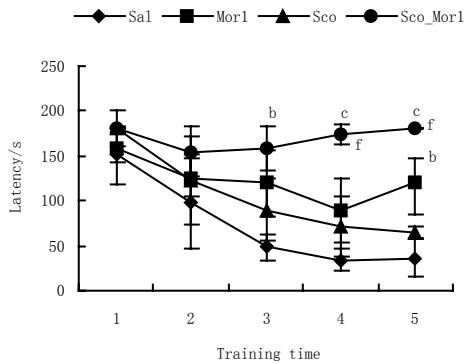


图 1 东莨菪碱加重吗啡对大鼠空间学习能力的损害<sup>[2]</sup>

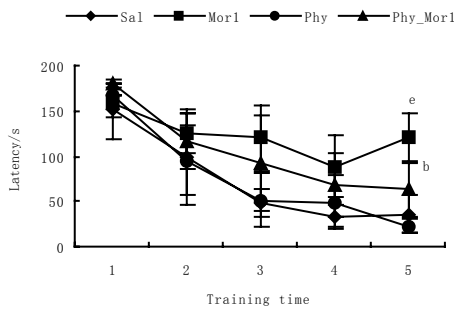


图 2 毒扁豆碱对吗啡抑制空间学习能力效应的逆转<sup>[2]</sup>

### 1.2 情绪相关学习记忆与药物成瘾

#### 1.2.1 负性情绪记忆与成瘾行为效应及其脑机制

逃避药物戒断产生的负性情绪是产生强迫性觅药行为的重要原因之一。戒断状态下非条件负性情绪的产生或条件性负性情绪的唤起,在成瘾药物复吸行为的产生中起到重要作用。我们以条件性位置厌恶(CPA)为药物戒断产生负性情绪状态的行为模型,研究 CPA 形成和表达的相关脑结构及神经递质基础。研究发现,小剂量纳络酮可以诱发吗啡处理大鼠产生 CPA 效应;同时在中央杏仁核(CeA)呈现 c-fos 表达的增加,说明 CeA 参与吗啡戒断诱发的厌恶效应<sup>[3]</sup>。另外,在海洛因成瘾患者的功能核磁共振研究中发现,负性情绪图片诱发腹内侧前额叶(VMPFC)的异常激活,中央杏仁核激活程度

减弱<sup>[4]</sup>(图 3)。说明 VMPFC-CeA 环路参与吗啡戒断诱发的非条件负性情绪及厌恶效应的产生。

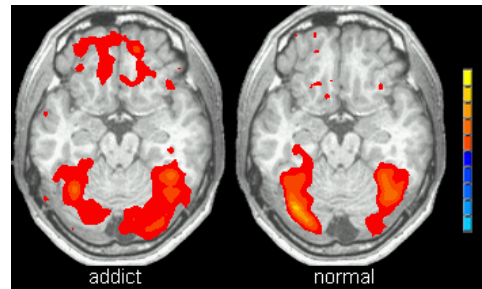


图 3 海洛因病人腹内侧前额叶对负性情绪图片反应的激活图<sup>[3]</sup>

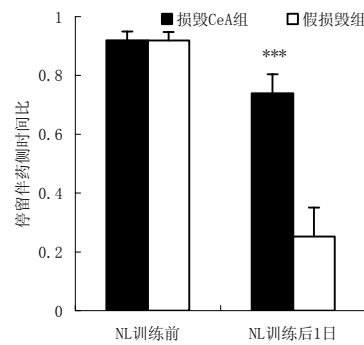


图 4 6-OHDA 对纳络酮诱发吗啡处理大鼠 CPA 反应的影响<sup>[5]</sup>

为了确认 CeA 中参与负性情绪产生的具体神经机制,我们采用 6-OHDA 特异性损毁 CeA 的 DA 神经元。结果发现,损毁 CeA 的 DA 系统显著抑制 CPA 的形成(图 4),表明 CeA 的多巴胺系统参与 CPA 效应的获得<sup>[5]</sup>。研究同时发现,拮抗 CeA 的 D<sub>1</sub> 受体,可以阻断 CPA 的形成,而阻断 D<sub>2</sub> 受体没有明显作用<sup>[6]</sup>(如图 5)。以上结果表明中央杏仁核的 D<sub>1</sub> 受体参与吗啡戒断导致的厌恶效应的产生。研究还表明,除外 DA 系统外,谷氨酸系统也参与负性情绪的产生过程,NMDA 受体拮抗剂 MK-801 阻断急性吗啡戒断导致 CPA 效应的获得,但是并不影响此效应的表达<sup>[7]</sup>。研究结果表明,谷氨酸系统促进吗啡戒断导致厌恶性情绪的产生,而当厌恶性情绪产生后,其条件性唤醒不受谷氨酸系统的调控,提示条件性负性情绪的唤起与非条件性负性情绪的产生可能存在不同的神经机制,其具体作用机制还有待进一步研究。

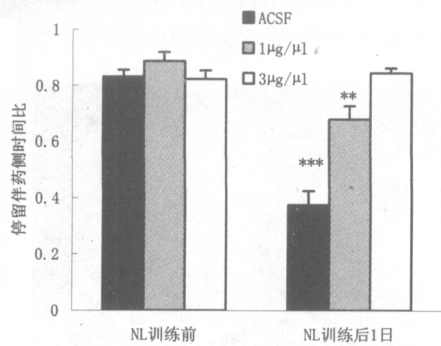


图 5 CeA 内给予 SCH23390 阻断阿片戒断诱发的 CPA 获得<sup>[6]</sup>

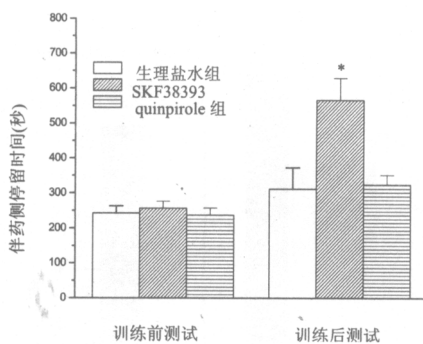


图 6 CeA 内给予雷氯必利对阿片戒断诱发的 CPA 获得的无影响<sup>[8]</sup>

抑郁症和药物成瘾存在着显著的共病现象。尽管各种成瘾药物导致的戒断症状显著不同，但其存在的抑郁性情绪及行为表现却是相同的。提示在成瘾药物戒断下出现的抑郁性神经机制改变可能和戒断之后的复吸动机关系密切。研究初步发现，抑郁状态削弱吗啡 CPP 的建立；伏隔核注射 D1 受体激动剂 SKF38393 能显著逆转抑郁状态对吗啡 CPP 建立的影响，D2 激动剂 quinpirole 无明显作用（图 6）。苍白球区注射 D1 激动剂 SKF38393、D2 激动剂 quinpirole 都无明显作用<sup>[8]</sup>。结果提示，抑郁对吗啡奖赏学习的弱化作用，是通过中脑腹侧被盖—伏隔核中伏隔核 D1 受体介导的，而黑质—纹状体 DA 神经传导通路不参与此过程。关于抑郁与成瘾的相互作用及其机制更深入的研究正在进行当中。

### 1.2.2 正性情绪记忆与药物成瘾效应

追求成瘾药物产生的正性情绪体验是使用成瘾药物的始动因素。由病理性正性情绪所强化的异常学习、记忆的获得与巩固是成瘾产生的前提条

件，其中基底外侧杏仁核在情绪相关记忆方面起重要作用。我们的实验以条件性位置偏爱（CPP）为正性情绪研究模型，探讨了基底外侧杏仁核的 DA 传入纤维，在吗啡 CPP 效应的记忆巩固中的作用。结果发现，吗啡 CPP 训练后立即在基底外侧杏仁核给予选择性 D1 受体拮抗剂 SCH23390 显著抑制了咖啡因的 CPP 效应，而训练后 2 个小时给药则无此效应，提示 D1 受体系统的激活参与到吗啡 CPP 记忆的巩固过程。干扰此记忆巩固过程可以显著消退吗啡的成瘾行为效应<sup>[9]</sup>。基底外侧杏仁核与中央杏仁核的 DA 受体，两者在正性情绪记忆的提取与再巩固中的作用正在研究当中。

精神奖赏 CPP 效应存在显著的个体差异。我们应用基因芯片技术，考察了高、低精神奖赏 CPP 表达大鼠脑内基因表达的差异。结果发现，45 条基因序列参与 CPP 效应的表达，其中 29 条基因序列在 D1 受体拮抗剂 SCH23390 作用下表达下调，并导致大鼠吗啡 CPP 效应显著下降（如图 7）。在检测到的 29 条差异表达基因中，经聚类分析发现有两类大鼠吗啡精神奖赏效应的易感性基因，一类为编码细胞结构及非免疫类功能相关蛋白的序列，另一类为编码免疫功能相关蛋白的序列。提示吗啡作为外源性物质可调控免疫系统与神经内分泌功能，进而影响吗啡精神奖赏 CPP 效应。在上述 29 条差异表达基因序列中，7 条序列为未在 GENDBANK 中登录的新基因序列<sup>[10]</sup>。

由于药物成瘾奖赏与自然奖赏过程存在许多共同的神经基础，因此寻找相对特异、对自然奖赏无明显影响的治疗药物非常困难。而正性情绪记忆的获得是成瘾产生的前提条件，通过加速成瘾药物的代谢来降低其精神奖赏效应，是控制由偶然用药过渡到强迫性觅药，治疗药物成瘾的有效途径。可卡因水解酶（CocE）能够加速可卡因的代谢，我们通过转基因技术制造 CocE cDNA 转染大鼠，考察其对可卡因的代谢与行为效应的影响，结果发现大鼠血浆内酶活性在转染后第 5~7 天增加到 3000 倍，浓度达到 100mU/ml，半衰期 33 小时。此酶的活动性相当于 3mg/kg 纯化可卡因水解酶的作用，可以显著增强可卡因代谢，增加药物血浆清除率，降低可卡因的精神兴奋及其心血管效应（如图 8）<sup>[11]</sup>。上述结果提示，通过转基因技术加速成瘾药物代谢的基因治疗方法具有很好临床应用前景。

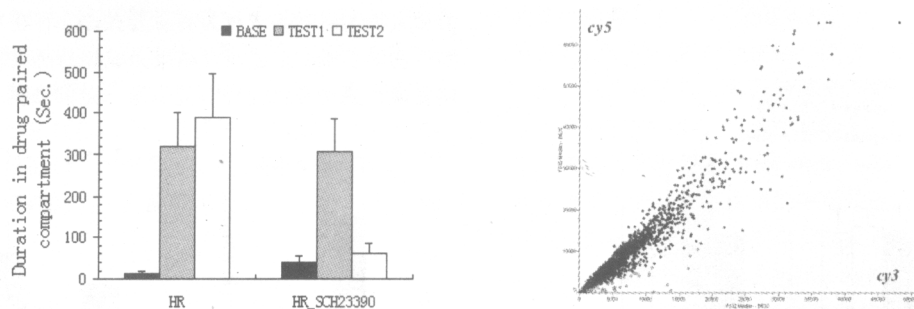


图 7 吗啡精神奖赏 CPP 效应高易感性大鼠在 SCH23390 干预下脑内基因表达的改变<sup>[10]</sup>

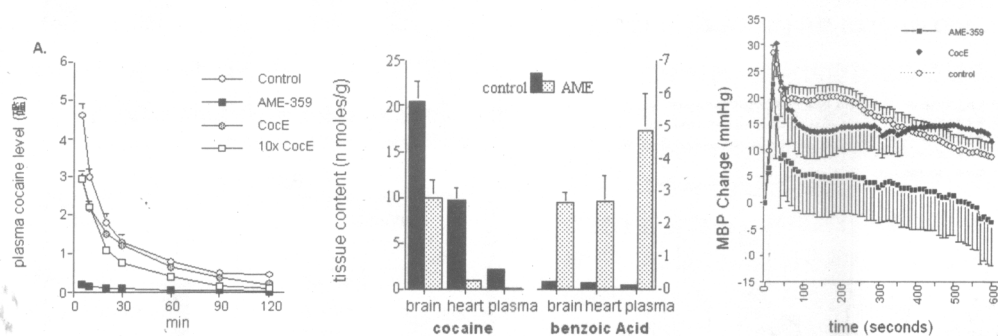


图 8 可卡因水解酶 cDNA 转染大鼠, 体内血浆及不同组织内可卡因的浓度显著下降, 可卡因所诱发的血压升高效应不明显<sup>[11]</sup>

### 1.3 小鸡成瘾行为效应的脑机制

虽然在药物成瘾的研究中常用哺乳类动物作为实验对象, 但成瘾药物的奖赏及致瘾作用等在其它较低等的生物 (包括鸟类) 中也同样存在。小鸡视觉辨别力强, 神经系统早熟, 纹状体多巴胺系统非常发达, 便于进行神经结构方面的研究。我们实验室的前期研究工作表明, 暗孵育鸡胚, 生后在被动回避任务和辨别任务中存在行为损害, 在 E19-20 日给予光照或给予皮质酮可以显著逆转这种损害; 皮质酮受体拮抗剂 RU38486 和蛋白合成抑制剂 anisomycin 可以逆转皮质酮或光照所促进的记忆保持, 提示皮质酮和光照促进的小鸡记忆保持通过皮质酮受体介导, 并通过相应的蛋白合成影响小鸡出生后记忆任务的完成<sup>[12-14]</sup>。同时, 我们实验室还建立了吗啡作用下小鸡的联想性学习记忆模型, 将吗啡产生的精神奖赏效应与特定颜色的小塑料珠建立联结, 吗啡产生的精神运动兴奋性通过小鸡的啄珠行为加以表现, 用来考察成瘾相关学习记忆的神经生物学机制。研究发现, 一日龄小鸡能够形成明显

的吗啡 CPP 效应及吗啡的精神运动兴奋性与行为敏感化效应。多巴胺转运子拮抗剂诺米芬新显著增加吗啡处理小鸡的自发活动量<sup>[15]</sup>, 多巴胺 D1 受体拮抗剂 SCH23390 能阻断吗啡诱导小鸡 CPP 的表达, 而 D2 受体拮抗剂雷氯必利没有作用<sup>[16]</sup>。说明多巴胺 D1 受体参与小鸡的吗啡精神奖赏效应的联想学习。进一步研究发现, 小鸡的旁嗅叶球 (LPO) 和中间内侧上纹状体腹核 (IMHV) 在条件性位置偏爱及条件性精神兴奋性中具有重要作用, 其中 LPO 的 D1 和谷氨酸 NMDA 受体、IMHV 的 NMDA 受体同时参与上述两种联想性学习 (如图 9), 而 LPO 的 D2 受体参与精神兴奋性的联想性学习, 而 IMHV 的 D1 受体参与精神奖赏的联想性学习 (如图 10)<sup>[17]</sup>。以上结果提示, 在吗啡精神奖赏作用的联想学习和与吗啡条件性精神运动兴奋性的联想学习之间存在着分离效应。

## 2 应激、易感性与药物成瘾

### 2.1 新颖寻求与成瘾药物易感性

动物的新颖寻求行为相当于人类的感官寻求

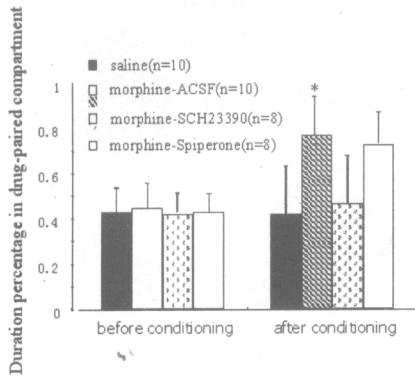


图9 IMHV、LPO 内注射 D1 受体拮抗剂阻断吗啡 CPP 的获得<sup>[17]</sup>

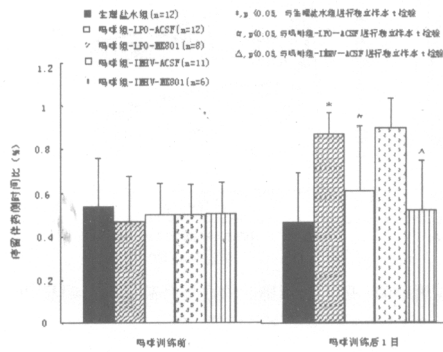


图10 拮抗 LPO 和 IMHV 的 NMDA 受体阻断吗啡 CPP 的获得<sup>[17]</sup>

状态。动物的新颖寻求行为增加动物探索新环境事物的机会，且和与成瘾易感性有重要关系的中脑 DA 系统的活动性有重要关系。动物在新颖环境中动物运动的多少不能代表新颖寻求能力的高低，其中混杂着动物在新颖情景中应激反应性。为了更好地研究新颖寻求与成瘾之间的关系，我们采用 Morris 水迷宫，通过连续适应，排除动物对应激反应的差异性，然后在迷宫内加入新颖物体建立了测量新颖寻求的行为模型。研究表明，新颖寻求高的大鼠吗啡 CPP 效应更强，而新颖环境中的自发运动与吗啡 CPP 无明显的相关关系（如图 11），表明新颖寻求行为可以有效地预测动物的成瘾药物奖赏效应。进一步研究表明，不论在大鼠青龄期还是成龄期，高新颖寻求的大鼠其吗啡 CPP 效应都较低新颖寻求动物更强（图 12），说明动物不同年龄发展阶段的新颖寻求都可以预测动物的成瘾性易感性<sup>[18]</sup>。研究同时还发现，青龄期新颖寻求高的大鼠在成龄期

后吗啡 CPP 效应更强<sup>[19]</sup>；考虑到动物的新颖寻求行为和人类的感觉寻求行为有重要关联，存在着相同的生物学基础，上述研究结果为成瘾易感人群的早期发现、甄别和社会控制提供了一定的依据。

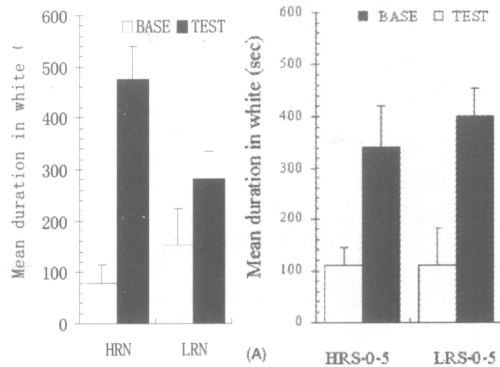


图11 新颖寻求与自发运动与吗啡 CPP 效应的关系<sup>[19]</sup>

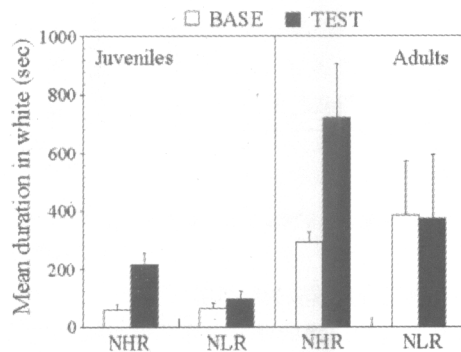


图12 青龄及成龄高新颖寻求大鼠吗啡 CPP 效应更强<sup>[18]</sup>

## 2.2 环境应激对药物成瘾的影响及机制

### 2.2.1 应激与成瘾药物的精神兴奋运动效应

应激不仅能诱发成瘾动物在戒断后的复吸，同时也促进成瘾现象的发生及发展。我们的研究表明，在轻微应激环境中自发运动性较高的大鼠（HR 与 LR 大鼠），对吗啡存在着更高的急性精神兴奋运动性，动物在更短的时间内产生行为敏感化反应。同时在连续给药下，动物保持在更高的精神兴奋状态。长时程戒断后，应激反应性较高的动物，依然维持更高水平的精神运动兴奋效应<sup>[20]</sup>。上述研究结果一致性地提示，对应激具有较高易感性的动物，其成瘾性更强，复吸的可能性更大。研究同时还发现，外源性行为应激，如社会拥挤程序，可以显著增加吗啡的急性精神兴奋效应，但存在明显的个体

差异,其中HR大鼠吗啡精神兴奋效应增加程度更大,而LR大鼠不存在此效应(如图13)。结果表明,应激程序不仅从整体上易化了吗啡的精神兴奋效应,同时扩大了HR和LR大鼠在吗啡精神兴奋效应上原本存在的个体差异性<sup>[21]</sup>(如图14)。这些研究结果提示,先天和后天的共同作用,决定了动物对成瘾药物的最终的易感性。

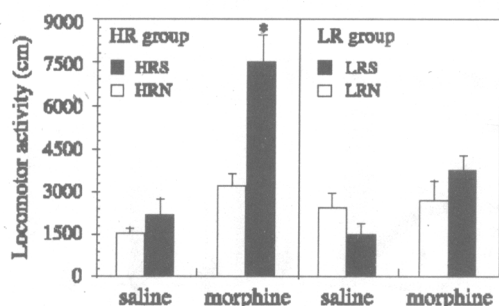


图13 应激选择性增加HR大鼠吗啡急性精神兴奋效应<sup>[21]</sup>

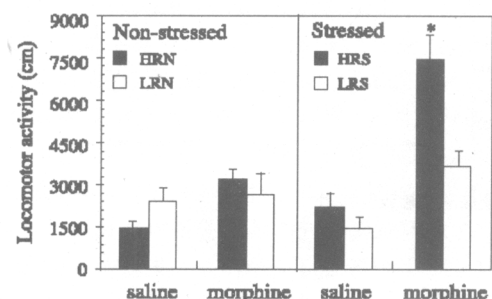


图14 应激扩大HR和LR大鼠吗啡精神兴奋效应上个体差异性<sup>[21]</sup>

### 2.2.2 应激调控觅药动机的中枢机制

强迫性觅药行为是成瘾的本质特征。动物在形成药物依赖行为后,会不惜代价地追求药物使用。我们实验室根据觅药动机与逃生动机对抗的原理,首次建立了Morris迷宫量化觅药动机模型。该模型通过求生与觅药动机的对抗,测量成瘾大鼠强迫性用药行为的强度。结果发现,在成瘾的早期阶段,吗啡和皮质酮反复同时用药,大鼠寻找站台的潜伏期显著延长,大鼠逃生行为减弱,并导致了戒断后吗啡持续觅药行为增强(如图15)<sup>[22]</sup>。提示应激状态增强了动物的觅药动机。

海马是调节应激反应的关键脑区,海马神经元的突触可塑性的变化在强迫性觅药行为的产生与

触发中起重要作用。我们进一步研究应激和吗啡对活体动物海马CA1区突触效能的影响,探讨应激调节觅药动机的中枢神经机制。结果表明,应激易化了低频刺激导致的突触效能降低,而急性吗啡却导致了突触效能增强。值得注意的是,应激使急性吗啡的效应从突触效能增强转变成了突触效能抑制,并且阻碍了低频刺激诱导的突触效能降低。这种突触可塑性可被糖皮质激素受体拮抗剂RU38486或NMDA受体拮抗剂AP-5阻断。慢性吗啡成瘾后,急性吗啡所致的突触效能增强和应激易化的突触效能均降低,但应激后急性吗啡导致的突触效能降低没有改变(如图16)<sup>[22]</sup>。上述结果提示,在应激条件下,海马突触可塑性对阿片类药物成瘾异常记忆的形成和发展中起着关键性作用。

### 2.2.3 皮质酮参与应激调控药物成瘾过程

应激可以在下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)不同层次上影响成瘾药物的精神兴奋性。我们的研究表明,急性注射皮质酮促进吗啡的急性精神运动,多次注射皮质酮对吗啡的行为敏感化效应没有影响<sup>[23]</sup>;束缚应激增加吗啡的精神运动兴奋性,但对吗啡的条件性精神兴奋性、行为敏感化无显著影响<sup>[24]</sup>。结果提示,皮质酮在急性精神运动中起重要作用,但不参与行为敏感化过程。应激在HPA轴其他层次上调控成瘾药物行为效应的机制有待进一步研究。

### 2.2.4 成瘾药物的无条件神经元敏感化与成瘾易感性

尽管成瘾相关行为效应受到药物相关环境的巨大调控,此效应依然以成瘾药物作用下脑内神经元无条件敏感化效应为基础。此效应在行为上表现为随着连续给药,动物的精神兴奋性逐步升高。且连续给药形成的无条件神经元敏感化及行为敏感化与强迫性觅药行为的最终形成有着重要关系。我们的研究表明,吗啡以剂量依赖的方式逐步增加动物的精神兴奋性<sup>[25]</sup>(图17),且这种精神兴奋性的逐渐增加表现出显著的个体差异性。对微弱应激环境产生较高的运动性反应的大鼠较之低反应大鼠具有更高的行为敏感化效应,同时在经过长时程药物戒断后,其行为敏感化效应维持更长时间(图18)。依据药物成瘾的精神兴奋性理论,其维持更久的神经适应性改变及行为敏感化效应应该和动物戒断后的复吸行为有重要的因果关系。

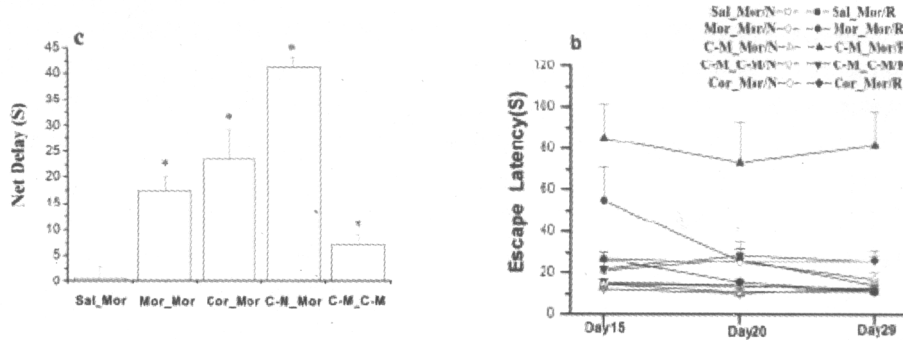


图 15 反复吗啡和皮质酮的共同处理后延缓了大鼠的逃避行为<sup>[22]</sup>

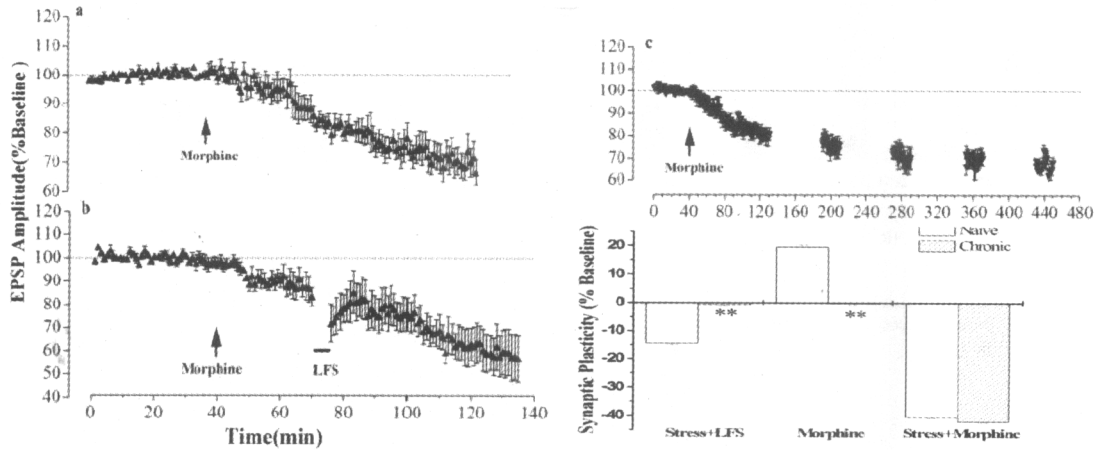


图 16 应激使急性吗啡的效应从突触效能增强转变成了突触效能抑制<sup>[22]</sup>

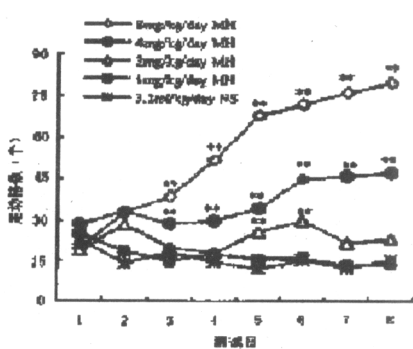


图 17 吗啡剂量依赖性地增强动物行为敏感化效应<sup>[25]</sup>

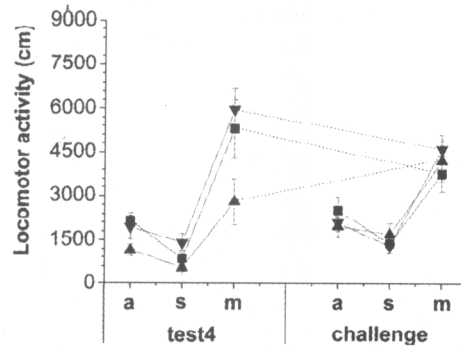


图 18 长时程戒断后吗啡精神兴奋效应的个体差异<sup>[20]</sup>

### 3 自然奖赏与成瘾药物奖赏相关记忆的比较研究

自然奖赏与成瘾药物奖赏的比较研究,可以揭示成瘾的特异性神经过程,并发现两者共同与分离

的神经机制。选择性干预成瘾药物的异常奖赏效应,避免对自然奖赏功能的影响,可为临床成瘾行为治疗提供依据。我们的研究表明,大鼠经过条件性训练,对吗啡与食物奖赏记忆的获得没有显著差

异,但对吗啡奖赏记忆保持的时间更长<sup>[26]</sup>。成瘾药物所引起的异常学习记忆可能是导致成瘾长期存在的重要原因。研究还发现,纳络酮显著增强大鼠的吗啡 CPP 效应,但对食物 CPP 没有影响;NMDA 受体拮抗剂 MK-801 完全抑制吗啡 CPP 的表达,但增强食物 CPP 的表达(如图 19);MK-801 能显著降低纳络酮对吗啡 CPP 表达的增强作用<sup>[27]</sup>。这些证据提示,内源性阿片或谷氨酸系统对自然和药物奖赏记忆的调控存在机制上的分离。

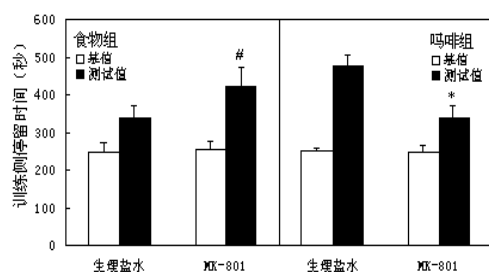


图 19 外周 MK-801 促进食物 CPP 表达抑制吗啡 CPP 表达<sup>[28]</sup>

中枢机制的研究进一步表明, MK-801 对食物 CPP 表达的促进作用是通过外侧下丘脑 NMDA 受体来调节的,而 MK-801 抑制吗啡渴求则是通过调节伏隔核 NMDA 受体来实现的<sup>[28]</sup>。同时还发现,外侧下丘脑到伏隔核的黑色素浓集素(MCH)投射,对食物与吗啡渴求存在相反的调节作用。激活伏隔核的 MCH 受体促进食物 CPP,抑制吗啡 CPP(如图 20)。结果提示,外侧下丘脑到伏隔核的 MCH 投射参与食物与成瘾药物渴求的表达<sup>[26]</sup>。推测外侧下丘脑的 MCH 投射可能是食物渴求发动与终止负反馈环路的重要环节之一。MCH 在治疗阿片类药物成瘾以及肥胖症等方面,具有一定的应用潜力。

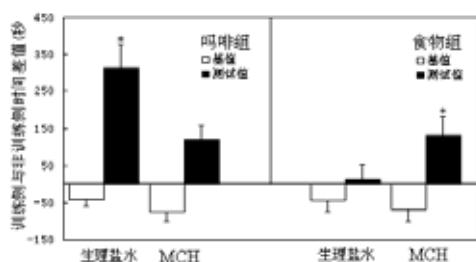


图 20 伏隔核注射 MCH 促进食物 CPP 表达抑制吗啡 CPP 表达<sup>[29]</sup>

## 4 研究展望

大量研究证明,在成瘾药物作用下,脑内形成的长时程适应性改变是药物依赖行为形成的基础。其中药物戒断后所形成的继时性改变,更成为药物心理依赖的本质,同时驱动复吸行为的发生。其中和环境应激和情绪相关学习记忆的异常表达,是药物成瘾长期存在的重要原因<sup>[25]</sup>。已经形成的成瘾相关记忆可逆性的变化及成瘾相关环境应激对成瘾行为的易化及其所唤醒的复吸行为及其神经机制,成为目前成瘾研究的热点,包括如下几方面的问题,一,既然成瘾行为的发生以神经元的无条件敏感化为基础,环境因素在其中只是起到对此敏感化是否表达和在多大程度上表达的作用,那么环境线索诱发的复吸行为和无条件神经元敏感化的关系及其神经机制是什么?二、成瘾药物作用下,情绪相关学习记忆的异常形成及表达和药物依赖过程中所形成的无条件神经元敏感化的关系是什么?三、既然成瘾记忆的形成是一个动态的过程,什么因素能够促进记忆的巩固,具体的作用机制是什么?四,基于临床治疗的意义,已经形成的成瘾记忆在什么状态下可以削弱或删除?具体作用机制是什么?五,相对于自然奖赏相关的记忆,成瘾相关记忆的神经机制是否有特异性?针对这些问题研究已经取得重大进展<sup>[28-34]</sup>。但对具体作用机制的阐明尚存在分歧,有待进一步研究。

致谢:感谢课题组其他成员:杨晓燕、须卫、谭北平、罗小景、肖琳、刘杰、郑瑞茂,王冬梅、鞠平、刘彩霞、白云静、鲍云非在本研究中付出的辛勤劳动!感谢中科院心理所翁旭初研究员,中科院昆明动物研究所徐林研究员,杨雅博士,宁波戒毒研究中心周文华教授,张富强教授,以及美国Department of Molecular Pharmacology, Mayo Clinic的高杨博士与S. Brimjoin教授为本课题提供的合作研究平台与技术条件。

## 参考文献

- [1] 鞠平, 隋南. 大鼠学习策略的个体差异与吗啡条件性位置偏爱的关系. 心理学报, (已投稿)
- [2] 郑希耕, 李新旺, 杨晓燕, 隋南. Effects of scopolamine and physostigmine on acquisition of morphine-treated rats in Morris water maze performance. Acta Pharmacologica Sinica, 2002; 23(5): 477-80



- [3] 须卫, 罗小景, 谭北平, 隋南. 纳络酮诱发吗啡成瘾大鼠 CPA 模型及影响因素. 中国疼痛医学杂志, 2004; 10(2): 105~109
- [4] 罗小景, 隋南. 阿片药物依赖的神经机制—内侧前额叶与药物的心理依赖. 博士学位论文, 中国科学院心理研究所, 2005
- [5] Wei Xu, Beiping Tan, Yonghui Li, Xiaojing Luo, Lin Xiao, Xigeng ZHeng, Xiaoyan Yang, Nan Sui. Effects of dopaminergic lesion of central nucleus of amygdala on acquisition of conditioned place aversion in morphine-treated rats. *J Psychopharmacol*, (submitted)
- [6] 须卫, 隋南. 杏仁中央核多巴胺系统对阿片戒断诱发负面情绪获得的影响. 博士学位论文, 中国科学院心理研究所, 2003
- [7] Liu Caiyi, Li Yonghui, Zheng Xigeng, Wang Dongmei, Bai Yunjing, Li Jie, Yang Xiaoyan, Sui nan. MK801 blocks acquisition but not expression of conditioned opiate withdrawal in acute-dependent rats. *Behav Processes*, (submitted)
- [8] 刘杰, 隋南. 抑郁状态对吗啡 CPP 建立的影响及其神经机制. 硕士学位论文, 中国科学院心理研究所, 2005
- [9] 王冬梅, 李杰, 白云静, 李勇辉, 郑希耕, 杨晓燕, 隋南. 基底外侧杏仁核的多巴胺受体活性对吗啡 CPP 记忆巩固的影响. 心理学报 (已投稿)
- [10] 郑希耕, 隋南. 大鼠成瘾易感性行为学特征及脑内相关基因表达的研究. 博士学位论文, 中国科学院心理研究所, 2003
- [11] Gao Y, Atanasova E, Sui N, et al. Gene transfer of cocaine hydrolase suppresses cardiovascular responses to cocaine in rats. *Mol Pharmacol*, 2005, 67 (1): 204~211
- [12] Sui N, Steven P R. Rose, Effects of dark rearing and light exposure on memory for a passive avoidance task in day-old chicks. *Neurobiology of Learning and Memory*, 1997, 68(3): 230~8.
- [13] Nan Sui, Steven, P. R. Rose, Interactions of corticosterone and embryonic light deprivation on memory retention in day-old chicks. *Brain Res Dev Brain Res*, 1997, 101(1-2): 269~72.
- [14] Nan Sui, Jiafen Hu, Jing Chen, Peizi Kuang, Darrell Joyce. Reversed effects of RU486 and anisomycin on memory retention of light exposure or corticosterone facilitation in the dark-incubated chicks. *J. Psychopharmacol*, 2001, 15(4): 287~291
- [15] 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. 中国药物依赖性杂志, 2003, 12(3): 173~176
- [16] 肖琳, 谭北平, 李勇辉, 隋南. 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. 中国药物依赖性杂志, 2004, 13(2): 96~99
- [17] Liu Jie, Xiao Lin, Sui Nan. Effect of SCH23390, Spiperone and MK-801 into IMHV and LPO on acquisition of morphine-induced conditioned place preference in Day-old chicks. *Pharmacol Biochem Behav*, (submitted)
- [18] Zheng Xigeng, Ke Xue, Tan Peiping, Luo Xiaojing, Xu Wei, Yang Xiaoyan, Sui Nan. Susceptibility to morphine place conditioning: relationship with stress-induced locomotion and novelty-seeking behavior in juvenile and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 75(4): 929~935
- [19] Zheng X G, Tan B P, Luo X J, Xu W, Yang X Y, Sui N. Novelty-seeking behavior and stress-induced locomotion in rats of juvenile period differentially related to morphine place conditioning in their adulthood. *Behav Processes*, 2004, 65(1): 15~23
- [20] 郑希耕, 李勇辉, 罗小景, 隋南, 吗啡行为及条件性行为敏感化效应及其个体差异. 心理学报, 2005; 37(3):357~361
- [21] Zheng Xigeng, Li Yonghui, Luo Xiaojing, Xiao Lin, Wang Dongmei, Liu Jie, Yang Xiaoyan, Sui Nan. Social crowding sensitizes high-responding rats to psychomotor stimulant effects of morphine. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004,79:213~218
- [22] Ya Yang, Xigeng Zheng, Yongfu Wang, Zhifang Dong, Jingxia Cai, Nan Sui, Lin Xu. Stress enables synaptic depression in CA1 synapses by acute and chronic morphine: possible mechanisms for corticosterone on opiate addiction. *J Neurosci*, 2004, 24(10): 2412~2420
- [23] 李勇辉, 郑希耕, 罗小景, 杨晓燕, 隋南. 皮质酮对吗啡条件性位置偏爱及条件性精神运动获得的影响. 中国药物依赖性杂志, 2004, (13)3: 183~186
- [24] 王冬梅, 李勇辉, 郑希耕, 隋南. 皮质酮对吗啡急性精神运动兴奋性及行为敏感化的影响. 中国心理卫生杂志, 2006, (1): 32~34
- [25] 陈晶, 胡家芬, 董田, 杨晓燕, 隋南. 小剂量吗啡对大鼠活动性的影响. 心理学报, 2000, 32(3): 296~300
- [26] 李勇辉, 郑希耕, 鞠平, 刘杰, 杨晓燕, 隋南. 吗啡、食物诱导的条件性位置偏爱获得与保持的比较. 中国科学院研究生院学报, 2005, 22(4): 467~471
- [27] 李勇辉, 郑希耕, 王冬梅, 刘彩谊, 白云静, 杨晓燕, 隋南. 纳络酮、地卓西平(MK-801)对大鼠食物渴求的影响. 心理学报, 2005, 37(3): 357~361

- [28] Li Yonghui, Zheng Xigeng, Bai Yunjing, Yang Xiaoyan, Sui Nan. Opposite Effects of MK-801 on The Expression of Food and Morphine-induced Conditioned Place Preference in Rats. *J Psychopharmacol*, 2006; 20(1): 40~46
- [29] Li Yonghui, Bai Yunjing, Zheng Xigeng, Yang Xiaoyan, Sui Nan. Lateral Hypothalamic Neuropeptide Melanin Concentrating Hormone Acts in the Nucleus Accumbens to Exert Opposite Control on Morphine and Food Seeking Behaviors in Rats. *Neuropsychopharmacology*, (submitted)
- [30] Nestler E J. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn. Mem.* 2002, 78, 637~647
- [31] Milekic M H, Brown S D, Castellini C, Alberini C M. Persistent disruption of an established morphine conditioned place preference. *J Neurosci.* 2006; 26(11): 3010~3020
- [32] Lee J L, Di Ciano P, Thomas K L, Everitt B J. Disrupting reconsolidation of drug memories reduces cocaine-seeking behavior. *Neuron*, 2005, 47: 795~801
- [33] Miller C A, Marshall J F. Molecular substrates for retrieval and reconsolidation of cocaine-associated contextual memory. *Neuron*, 2005, 47: 873~884
- [34] Valjent E, Corbille A G, Bertran-Gonzalez J, Herve D, Girault J A. Inhibition of ERK pathway or protein synthesis during reexposure to drugs of abuse erases previously learned place preference. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103(8): 2932~7

## The Brain Mechanisms of Psychological Dependence and Relapse of Abusive Drugs

Zheng Xigeng, Li Yonghui, Sui Nan

(*Institute of psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*)

**Abstract:** This project focuses on investigations of the brain mechanisms of the psychological dependence of abusive drugs. By using various animal models, such as conditioned place preference (CPP), conditioned place aversion (CPA), drug-seeking intensity gradation model of Morris water maze, behavioral and conditioned behavioral sensitization, the roles of environmental stress, positive and negative emotional states on psychological dependence and its relapse, neural mechanism comparisons between drug reward and natural reward were explored from behavioral to neuronal and genetic level.

**Key words :** Learning, Memory; Stress; Psychological dependence ;Individual differences ;Drug seeking ;Natural reward.