

下丘脑食欲素在药物成瘾中的作用*

韩 锦 李勇辉 白云静 隋 南

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

摘要 下丘脑是调控自然奖赏的重要脑区,它能特异性地表达一种神经肽——食欲素(orexin),这种神经肽在药物奖赏中的作用受到广泛关注。在成瘾研究中,发现不同脑区中的食欲素神经元对奖赏和动机行为的调节作用是不相同的:围穹窿区(PFA)和背内侧下丘脑区(DMH)的食欲素神经元主要参与激活应激系统,而外侧下丘脑(LH)的食欲素神经元主要通过激活与奖赏学习相关的大脑环路参与奖赏行为的调控。提示食欲素系统可在延长戒断防止复吸发生中成为新的研究目标,食欲素受体可以作为治疗药物成瘾的一种新的治疗靶标。

关键词 食欲素;药物成瘾;下丘脑

中图分类号 Q426

Role of Hypothalamic Orexin in Drug Addiction HAN Jin, LI Yong-Hui, BAI Yun-Jing, SU INan
(Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract Hypothalamus is considered as an important brain region regulating natural rewards. Orexin, a neuropeptide specifically expressed in hypothalamus, arrests investigators' much attention for its function in drug rewards. Orexin neurons in different brain regions exert different roles in regulating reward and motivation in the addiction research: orexin neurons in perifornical area (PFA) and dorsomedial hypothalamus (DMH) are mainly concerned with activating stress system, while orexin neurons in lateral hypothalamus participate in mediating reward-related behavior through activating brain circuitry involved in reward learning. The orexin system may therefore represent a target for preventing relapse to drug seeking during protracted abstinence. And targeting orexin receptors may provide new therapeutic strategies to treat addiction.

Key words orexin; addiction; hypothalamus

药物成瘾是以强迫性用药行为为主要特征的慢性复发性脑疾病。在成瘾研究中,有两大核心问题:一是相对于自然奖赏物为什么成瘾药物具有成瘾性;二是复吸发生的机制。成瘾药物和自然奖赏物产生奖赏效应的过程,既存在一些共同的神经机制,在某些具体的神经环路上也存在差异。因此研究自然奖赏的脑机制可以为药物成瘾研究提供切入点。

长久以来,下丘脑都被认为是调控摄食等自然奖赏的重要脑区。在下丘脑特异性表达的神经肽食欲素(orexin)和黑色素凝集激素(melanin-concentrating hormone, MCH),与饮食行为的调控相关,并且表达这些神经肽的神经元广泛投射到与成瘾行为相关的重要脑区,暗示这些通路可能在药物成瘾中也扮演重要角色。

食欲素(orexin, hypocretin),是由 de Lecea^[1]和

Sakurai^[2]领导的两个独立的科研小组在1998年分别发现的主要位于外侧下丘脑(lateral hypothalamus, LH)的神经肽。由于其分布区域的特异性和功能的多样性,发现之初就得到多方学者的关注。除了已知的对摄食行为、睡眠-觉醒周期、应激和内分泌的调节作用,最新的研究证据表明,食欲素参与了奖赏和动机行为的调控,使其在成瘾领域受到更加广泛的关注。

* 国家重点基础研究发展计划(973计划,2003CB515404)、国家自然科学基金重点项目(30230130)、中科院“西部之光”人才培养计划项目、国家自然科学基金面上项目(30600184)、中国科学院知识创新工程重要方向项目基金(KSCX1-YW-R-68)资助课题
通讯作者

一、食欲素的结构特征及分布

(一)食欲素及其受体的分子生物学特性 食欲素以两种形式存在: orexin A 和 orexin B^[3],二者来自同一种肽前体,是翻译后蛋白修饰的产物。作用于两种不同的 G 蛋白偶联受体,即 OX1R 和 OX2R。OX1R 对 orexin A 的亲合性远高于 orexin B,而 OX2R 对二者有着相近的亲合性^[4]。

(二)食欲素神经元及其受体的分布和神经联系 采用免疫组化方法对成年大鼠大脑研究发现^[3],食欲素神经元特异性分布于外侧下丘脑(LH)及其邻近的局限区域内,包括围穹窿区(perifornical area, PFA)和背内侧下丘脑区(dorsomedial hypothalamus, DMH)。除了与下丘脑内部的室旁核及弓状核等其它核团之间的神经联系,食欲素神经元向前脑和脑干广泛的中枢神经系统发出投射,包括前额叶皮层、伏隔核(NAc)壳部、腹侧被盖区(VTA)、中央杏仁核(CeA)、终纹床核、腹侧苍白球、海马等。其中 VTA 和 NAc 是奖赏相关脑区,是成瘾研究关注的重点脑区,已有实验表明除了维持和调节进食、睡眠与觉醒外,食欲素神经元可能在奖赏和动机行为中也起重要作用。另外,原位杂交研究发现 OX1R 分布对应于食欲素能神经元投射区域,但两种受体分布有所差异。

二、食欲素在药物成瘾中的作用

食欲素最初被发现是由于其促进摄食,增加进食量的作用,这也是命名为食欲素的原因^[5,6]。食欲素作为体内内稳态调控中心的下丘脑特异性表达的一种神经肽,后来逐渐被发现了多种其他的功能,包括参与调节能量代谢、调控睡眠-觉醒周期、影响神经内分泌和参加机体应激反应等。

近期的发现表明,食欲素似乎在药物成瘾中也扮演重要角色。人类缺失食欲素神经元将患上嗜睡症,应用安非他明治疗可改善症状,但患者很少对安非他明成瘾^[7]。安非他明或吗啡慢性给药可使食欲素神经元内 cAMP-CREB 通路激活^[8],而食欲素基因敲除小鼠对吗啡显示出较少的躯体依赖^[9]。于是食欲素进入了成瘾研究学者的视野。

食欲素对包括奖赏相关脑区的弥散性神经投射,提示了其对于奖赏寻求和动机行为可能的调控作用。早有研究表明食物和药物在脑内通过共同的分子机制起作用^[10],所以不难做出这样的推论——外侧下丘脑可能同时介导食物和成瘾药物的反应。已有研究表明,下丘脑与 NAc 之间的联系是自然奖赏和药物奖赏交叉敏化的基础,提示这个联系中已证

明的控制饮食行为的伽马氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)通路^[11],可能就是奖赏通路中的一部分。由此,DiLeone 等(2003)首次明确提出^[8]:食欲素在奖赏和药物成瘾中可能起到重要作用。

成瘾药物作用于机体的奖赏系统产生欣快感,个体反复体验欣快感后形成强烈的渴求而产生觅药行为。随着用药次数的增加,药物的欣快作用逐渐减弱,但机体渴求程度却越来越强,以致形成病理性渴求,产生不惜一切代价的强迫性觅药行为。甚至在停止药物使用后很长一段时间内,药物相关线索、应激事件或再次接触小剂量药物都能诱发强烈的渴求产生觅药行为,即诱发复吸。复吸的发生机制是成瘾研究中的核心问题之一。有实验表明下丘脑神经肽食欲素可能参与了多种途径诱发的复吸行为。

(一)食欲素在药物相关线索诱发的复吸中的作用和机制 2005 年《Nature》上发表的一篇关于食欲素神经元在奖赏寻求中的作用的指出,在药物匹配的条件性位置偏爱模型中,激活 LH 中的食欲素神经元,可以使经过特定训练程序(称为熄灭训练)已经不再表现觅药行为的大鼠,恢复原来的觅药行为;在 VTA 直接注射食欲素多肽(作用于 VTA 的 GABA 和 DA 神经元)也可以直接恢复大鼠的觅药行为。这些证据表明 LH 的食欲素神经元在奖赏寻求中发挥重要作用。但也并非所有的奖赏寻求行为都与 LH 的食欲素神经元激活增强有关,比如新颖物体的奖赏就没有这种效应,即只观察到在成瘾药物的奖赏效应中出现。这说明食欲素在药物相关线索诱发的复吸中有重要作用^[12]。

有人推断食欲素神经元通过中脑边缘系统的多巴胺通路调控成瘾行为。电生理方法证明食欲素可以直接激活 VTA 的多巴胺神经元^[13]。2006 年 1 月 Narita 等在《Neuroscience》上发表的研究结果表明,注射 DA 受体拮抗剂能削弱颅内注射食欲素引起的明显的过度活动^[14]。在 VTA 微注射 orexin A 和 orexin B,发现 NAc 中的多巴胺及其代谢产物都有显著的提高。在野生大鼠中观察到的皮下注射吗啡引起位置偏爱和过度活动,在食欲素前体基因缺失的大鼠上没有发现。结合前期的证据,食欲素可以直接投射到 VTA, LH 也检测到丰富的 μ 阿片受体,大约一半的食欲素神经元也表达 μ 阿片受体^[9]。于是推测,吗啡引起的奖赏效应、过度活动和 NAc 中的多巴胺释放,可能部分是通过激活 LH 中食欲素神经元的 μ 阿片受体,从而激活中脑多巴胺系统

进行调控的。所以 Narita 等认为这些发现为证明投射到 VTA 的食欲素神经元直接参与奖赏效应,并通过激活中脑多巴胺通路参与吗啡引起的过度活动提供了证据^[14]。

(二)食欲素在应激诱发的复吸中的作用及其机制 最近有证据表明食欲素与促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)系统有关,并可能参与应激诱发的药物复吸。实验表明,多种应激刺激如束缚、寒冷都能激活 LH 的食欲素神经元^[15]。Boutrel 等发现拮抗食欲素受体能阻断足电击导致的可卡因觅药恢复,侧脑室(intracerebroventricular, icv)注射食欲素能引起可卡因自我给药(self administration, SA)的恢复,并且恢复程度与食欲素的剂量有关,但是这种恢复可以被去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和 CRF 受体的拮抗剂所阻断^[16]。这与之前发现 orexinA 可以强烈激活 PVN(室旁核)和 CeA(中央杏仁核)的 CRF 神经元的结果相呼应^[14]。侧脑室注射 orexin A 同中枢注射 CRF 一样会提高颅内自我刺激(intracranial self-stimulation, ICSS)的起始点,说明下调了大脑奖赏环路的活性,这与可卡因的药物作用正好相反。说明 orexin A 诱发复吸的作用可能与食欲素激活了 CRF 神经元有关。以上实验发现表明,食欲素释放对可卡因觅药行为的恢复,可能与药物点燃不同,而是与应激诱发复吸的结果相似。因此,食欲素系统可能与大脑应激通路相协调在药物渴求和成瘾中发挥作用。

另一方面,根据 VTA 注射食欲素多肽和激活 LH 的食欲素神经元都可以恢复吗啡的觅药行为,不能推断食欲素一定通过激活中脑边缘多巴胺系统来调控奖赏过程。因为吗啡也能激活下丘脑的 CRF 和 NE 系统^[17],因此,吗啡引起的食欲素神经元的 c-Fos 激活可能是激活了大脑应激通路的二级反应,而与吗啡的奖赏效应无关。另外,应激也能激活中脑边缘多巴胺系统。Burlet 等报道食欲素和谷氨酸表现为协同增效,使 VTA 的多巴胺神经元去极化^[18],所以推断食欲素也有可能不是直接激活应激系统而是间接激活额叶皮层的多巴胺能应激反应。

可见,食欲素确实参与了诱发强烈的觅药渴求,并导致复吸。但是在这两种诱发觅药渴求中的作用机制却存在很大争议。以上两种观点都有充分的实验证据支持,提示食欲素功能的区域特异性可能是由于其作用机制的不同造成的。

前面提到食欲素神经元位于下丘脑的三个区

域:外侧下丘脑(LH)、围穹隆区(PFA)、背内侧下丘脑(DMH)。这种分布的特异性,在成瘾中的作用是否有所区别呢? Harris 等利用双标免疫的手段证明,在 LH 的食欲素神经元, Fos 激活比例与吗啡匹配环境的条件性位置偏爱分数有正相关,但在 PFA 和 DMH 的食欲素神经元, Fos 激活比例与偏爱分数不存在这种正相关。激活 LH 中的食欲素神经元可以恢复熄灭了的吗啡觅药行为,足电击等也能恢复吗啡的 CPP,但只能激活 PFA 和 DMH 的食欲素神经元。于是推断,食欲素功能的区域特异性可能就是源于其作用机制的不同: PFA 和 DMH 的食欲素神经元主要参与激活应激系统(CRF 和 NE),而 LH 的食欲素神经元主要通过激活与奖赏学习相关的大脑环路来调控奖赏行为^[19]。

(三)食欲素在成瘾相关学习和记忆中的作用及其机制 实验证据也提示了 LH 的食欲素神经元和 VTA 中的食欲素受体在奖赏相关的学习和记忆中的重要作用。食欲素神经元的激活对于学习与药物奖赏有关的特定环境线索是十分必要的。VTA 中谷氨酸受体相关的神经可塑性的变化可能介导这种作用。LH 的食欲素系统的激活能恢复药物寻求,提示该系统在对药物相关的刺激的记忆和药物复吸中的作用。

Borgland 等的研究证明,食欲素与谷氨酸受体具有协同增效的作用。NMDA(N-methyl-D-aspartate, N-甲基-D-天冬氨酸)影响长时程增强的产生和作用机制,是了解学习和记忆的神经生物学的重要分子。食欲素向 VTA 传入时,引起了 NMDA 受体(谷氨酸受体与 NMDA 结合而成)向 VTA 中兴奋性多巴胺细胞的传入,而 NMDA 受体的传入在成瘾和神经可塑性变化中是必需的。以上证据推论, LH 的食欲素神经元对于药物成瘾过程中 VTA 内谷氨酸能突触的神经可塑性变化有重要作用^[20]。食欲素和 CRF 都能调控谷氨酸盐激活中脑多巴胺神经元,二者引起的突触效能的变化,可能不仅仅是应激和觉醒反应的基础,也许在其他脑区,可促进巩固与用药经历相关的特定记忆。在 Borgland 等的研究中,食欲素作为一种肽类,被引入到成瘾的神经可塑性的研究领域。这将成瘾的神经适应性机制与学习和记忆的细胞基础相联系,揭示成瘾与学习和记忆机制的潜在联系,拓宽了成瘾研究的维度,但仍需进一步阐明。

三、食欲素研究展望

下丘脑作为参与调控自然奖赏的重要脑区,其

特异性表达的神经肽食欲素,已经证明在食物等自然奖赏物产生奖赏过程中有重要调控作用。在成瘾研究中,成瘾物质与自然奖赏物最大的区别在于,成瘾物质引发的病理性渴求需要高位脑区(前额叶、颞叶皮层)参与调控,但是这种渴求的基础还是缘于在低位脑区(LH、VTA、NAc等)产生的药物奖赏效应,因此可进一步研究食欲素对于其他自然奖赏物的调控作用,从而揭示自然奖赏与药物奖赏神经机制的分离,有利于阐明药物成瘾的机制。

食欲素在药物相关线索和应激诱发的复吸所起的作用,均有实验研究。尽管其诱发机制尚未有定论,但倾向于与其功能的区域特异性有关。但是小剂量药物点燃诱发的复吸还未见报道,尚待进一步的研究,提供有益补充和启示。

同时,食欲素的门控作用可以使VTA中的兴奋性神经元形成神经可塑性变化,而这种可塑性变化是药物成瘾所必需的,这提示食欲素受体可以作为治疗药物成瘾的一种新的靶标。食欲素可在延长戒断防止复吸发生中成为新的研究目标。

参 考 文 献

- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 322 ~ 327.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998, 92: 573 ~ 585.
- Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, et al Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res*, 1999, 827: 243 ~ 260.
- Siegel JM. Hypocretin (orexin): role in normal behaviour and neuropathology. *Annu Rev Psychol*, 2004, 55: 125 ~ 148.
- Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action. *Brain Res*, 1999, 842: 473 ~ 477.
- Edwards CM, Abusnana S, Sunter D, et al The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. *J Endocrinol*, 1999, 160: R7 ~ R12.
- Scammell TE, Saper CB. Orexin, drugs and motivated behaviors. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 1286 ~ 1288.
- DiLeone RJ, Georgescu D, Nestler EJ. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction. *Life Sci*, 2003, 73: 759 ~ 768.
- Georgescu D, Zachariou V, Barrot M, et al Involvement of the lateral hypothalamic peptide orexin in morphine dependence and withdrawal. *J Neurosci*, 2003, 23: 3106 ~ 3111.
- Carr KD. Augmentation of drug reward by chronic food restriction: behavioral evidence and underlying mechanisms. *Physiol Behav*, 2002, 76: 353 ~ 364.
- Stratford TR, Kelley AE. Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior. *J Neurosci*, 1999, 19: 11040 ~ 11048.
- Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A novel role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 2005, 437: 556 ~ 559.
- Korotkova TM, Sergeeva OA, Eriksson KS, et al Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and nondopaminergic neurons by orexins/hypocretins. *J Neurosci*, 2003, 23: 7 ~ 11.
- Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, et al Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. *J Neurosci*, 2006, 26: 398 ~ 405.
- Sakamoto F, Yamada S, Ueta Y. Centrally administered orexin-A activates corticotropin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and central amygdaloid nucleus of rats. *Regul Pept*, 2004, 118: 183 ~ 191.
- Boutrel B, Kenny PJ, Specio SE, et al Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 19168 ~ 19173.
- Guang-Ping Xu, Elisabeth Van Bockstaele, Beverly Reyes, et al Chronic Morphine Sensitizes the Brain Norepinephrine System to Corticotropin-Releasing Factor and Stress. *J Neurosci*, 2004, 24: 8193 ~ 8197.
- Burlet S, Tyler CJ, Leonard CS. Direct and indirect excitation of laterodorsal tegmental neurons by hypocretin/orexin peptides: implication for wakefulness and narcolepsy. *J Neurosci*, 2002, 22: 2862 ~ 2872.
- Harris GC, Aston-Jones G. Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends Neurosci*. Available online 14 August 2006, in press.
- Carr D, Kalivas PW. Orexin a gatekeeper of addiction. *Nat Med*, 2006, 12: 274 ~ 276.