

[综述]

阿片类药物依赖与中脑—边缘多巴胺系统回路

王惠玲 赵 晏

(西安交通大学医学院生理教研室, 西安, 710061)

阿片依赖是一种细胞适应性反应^[1], 包括细胞机能适应和形态适应, 从而导致细胞的生理生化过程及组织结构的代偿性改变, 最终达到病理状态的平衡。在这适应过程中有许多脑区参与, 如弓状核、兰斑核、中脑导水管周围灰质、中脑被盖脚桥核、中脑腹侧被盖区 (VTA)、伏隔核 (NAc)、下丘脑、杏仁核、黑质等脑区。近半个世纪的研究已初步公认^[2]: (1) 桥脑兰斑核去甲肾上腺素能神经元是阿片躯体依赖形成所必须的, 但不是唯一的; (2) 脑内奖赏或强化系统的主要结构中脑—边缘多巴胺 (DA) 神经系统是阿片类引起精神依赖作用的轴心部位, 且是阿片强化效应的最后通路。近期的研究还表明, 中脑—边缘多巴胺能神经系统在阿片依赖、戒断形成过程中所发挥的作用受其它神经递质的调节, 如: P 物质、谷氨酸。下面就以中脑—边缘 DA 系统为主概述 DA 神经系统在阿片依赖中的作用。

1 中脑—边缘 DA 奖赏回路与阿片依赖

中脑—边缘系统中 DA 奖赏回路 (强化回路) 主要由 VTA、NAc 和杏仁核等构成。该回路可分成 3 个组成部分: 第一部分是可被电刺激激活的前脑内侧束下行有髓神经纤维, 这些神经纤维投射到 VTA。第二部分是 VTA 内通过前脑内侧束投射到边缘系统和皮层的 DA 能神经元胞体, 是中脑奖赏通路药物敏感部位, 这些 DA 神经元纤维终止于 NAc。第三部分是 NAc 内 DA 能神经元, 还包括少数内啡肽能或 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经元, 这些神经元进一步投射到苍白球 (VP) 或通过 VP 投射到其他脑区, 如图 1 所示。在生理状态下, VTA 内 DA 神经元的活动受到 GABA 中间神经元的紧张性抑制。阿片类药物并不直接作用于 DA 神经元, 而是通过 GABA 中间神经元上的 μ 受体, 抑制该神经元活动, 从而解除 GABA 神经元对 DA 神经元的紧张性抑制。由此增加 VTA 内 DA 神经元活性, 使其投射区 NAc 内 DA 释放量增加, 从而强化吗啡的行为反应, 并产生奖赏效应, 吗啡拮抗剂可以减弱这一效应^[3]。Leite-Morris 等人^[4]发现 GABA 受体存在于 VTA 的 DA 神经元

上, 调制中脑—边缘系统中 DA 神经元的活性, GABA 受体激动剂可抑制 70 % 吗啡的运动增强效应, 可能通过抑制 DA 神经传递而实行。电生理实验证实吗啡依赖大鼠觅药行为与 VTA 内 DA 神经元电活动直接相关^[5]。形态学实验进一步证实吗啡慢性处理可造成 VTA 内 DA 能神经元结构改变, 导致神经元中神经纤维蛋白减少, 而胶质纤维酸性蛋白增多, 神经元胞体变小, 细胞骨架受损, 使 VTA 到 NAc 的神经传导通路受损, 推测这种损伤后细胞形态的适应性代偿, 可能与心理渴求及复吸有关^[6]。

NAc 不仅接受中脑 VTA 内 DA 神经元的抑制性投射, 而且汇集了前额叶皮层、海马、杏仁核等部位由兴奋性氨基酸介导的传入神经末梢, DA 和 GABA 等多种神经递质共同调制 NAc 突触后神经元, 使有关学习记忆和情绪活动的输入信息经过 NAc 的“过滤”和“把关”输入到腹侧苍白球和黑质致密区, 通过基底核回路的反馈调节 (如图 1) 转化为需要完成的行为反应。近期研究证明, NAc 内 DA 神经元直接参与阿片的急性奖赏作用及负性强化反应^[7]。Schoffelmeer 等人^[8]认为吗啡不仅引起 NAc 内 DA、GABA 等神经递质胞裂式释放, 而且可引起无囊泡 GABA 的持续释放, 从而导致行为敏感化等适应性变化。在 NAc 内微量注射 c-fos 反义链同样证实 NAc 在阿片类药物耐受、依赖形成过程中, 尤其是获

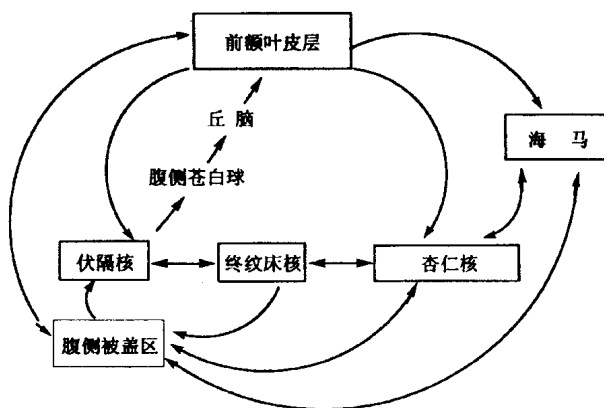


图1 中脑—边缘多巴胺系统奖赏回路示意图

得性记忆方面起决定性作用,若在吗啡给予前预防性注入 *c-fos* 反义链,则可抑制吗啡引起的行为效应,但当行为效应形成后注射 *c-fos* 反义链,则不能减弱或反转该效应^[9]。再者损毁吗啡依赖大鼠的 VP^[10],损毁二氢埃托啡依赖大鼠 NAc 中 DA 神经末梢^[11]均明显减少该大鼠的位置偏爱效应(CPP)。但损毁吗啡戒断状态大鼠 NAc 中 DA 神经末梢并未影响大鼠的觅药行为^[12],可见 NAc 中 DA 高水平是依赖形成的前提条件,而不是维持依赖所必需的。Georges 等人发现终纹床核的兴奋可调制 VTA 内 DA 神经元的兴奋性,且终纹床核短暂刺激,可引起 NAc 中 DA 持续高水平,并提出这一调制过程可能由兴奋性氨基酸介导^[13]。给 VTA 区微量注射 P 物质 N-末端活性片段(该片段具有 P 物质样作用)可以引起吗啡戒断鼠 NAc 区域 DA 及 DA 代谢物的含量增高,可见 P 物质 N-末端活性肽可以增加吗啡戒断鼠 NAc 区 DA 的释放和 DA 的代谢,且该活性物质还可减弱吗啡依赖鼠的戒断症状,这一过程也可能由兴奋性谷氨酸能神经传导^[14]。上述结果提示在药物依赖过程中,中脑—边缘系统 DA 回路受多个区域、多种递质调制。

总之,中脑—边缘系统 DA 能神经元在多种因素共同作用下参与阿片类药物的奖赏效应和行为反应,且该通路中 DA 能神经元结构的完整性是阿片类药物成瘾的必要条件。中脑—边缘系统 DA 能神经元的强化效应主要由 DA 受体介导,因此,通过受体调制 DA 能神经元活性,可对阿片类药物成瘾和复吸进行治疗。

2 DA 受体与阿片依赖

DA 受体亚型有两类:D 型(D₁ 和 D₅ 受体)和 D 型(D₂、D₃ 和 D₄ 受体)。不同的 DA 受体亚型在药物的奖赏效应中作用不同。利用 DA 受体拮抗剂、激动剂经中枢或外周给予的方法研究 DA 在阿片依赖中的作用,已被大家广泛接受;目前基因敲除技术培育出 D₁、D₂、D₃、D₄ 受体缺陷的实验小鼠及 DA 受体转基因动物,为探讨 DA 受体在药物依赖中的作用提供了更为有效的实验对象;同时利用反转录 PCR 技术研究慢性给予阿片类药物对中脑—边缘系统 DA 通路受体功能和形态的影响,为研究阿片类药物成瘾机制提供直接的神经生物学依据。

2.1 D 型 DA 受体的作用

近期实验研究证明:DA 通过 D 型受体参与吗

啡引起的运动增强效应,但从作用机理上看,只是对抗吗啡的运动增强效应,没有其它的特异始动作用^[15];同时 D 型 DA 受体拮抗剂,可减少吗啡成瘾大鼠对环境刺激的反应,即降低了该大鼠感受欣快的反应,增加了大鼠的觅药动机,又抑制了该大鼠的行为活动,但 D 型 DA 受体则不同,虽降低了该大鼠的觅药动机,却不影响该大鼠的行为活动^[16],可见不同 DA 受体亚型在吗啡依赖形成过程中发挥不同的作用;利用 D₁ 受体基因敲除小鼠研究发现:D₁ 受体基因敲除小鼠基础性活动多于野生型小鼠,可卡因能使野生型小鼠活动增加,而不能使 D₁ 受体基因敲除小鼠活动增加,但海洛因的 CPP 在两种小鼠均出现^[17]。这些实验更准确表明 D₁ 受体激活可能是阿片类或其他中枢兴奋性药物增强运动效应所必需的,而不是奖赏效应所必需的。

2.2 D 型 DA 受体的作用

D 型 DA 受体包括 D₂、D₃、D₄ 亚型。各亚型在阿片类药物的依赖形成过程中的作用不尽相同。应用 D₂、D₃ 受体拮抗剂中枢微量注射法研究证明:中脑—边缘系统 DA 能神经传递活动可抑制吗啡引起的自主运动增强效应,该抑制作用受 DA 能神经功能状态的影响,即耐受、依赖、戒断不同状态下,DA 能神经系统的敏感性不同^[18]。Lavioletter 等人近期的研究证实了这一点,动物所处的动机状态决定着中脑—边缘多巴胺系统在阿片奖赏过程的作用,且阿片戒断状态的厌恶动机由特异的 DA 能神经传导通路调节^[19]。在吗啡引起的 CPP 效应中 D₃ 受体不起作用,然而,D₂ 受体激动可拮抗吗啡的 CPP 效应^[20],D₂ 受体基因敲除小鼠研究证实了这一观点,可见 D₂ 受体在精神依赖中起重要作用。同样有实验证明 D₂ 样受体在阿片戒断过程中参与运动增强效应,在阿片戒断状态下给予 D₂ 样受体激动剂,可明显增强运动效应,而给予 D₂ 样受体拮抗剂可减弱运动强化效应^[21]。近几年大量药理实验、成瘾者尸检和遗传学研究证明 D₃ 受体参与阿片和中枢兴奋剂的依赖形成过程。D₃ 受体激动剂可以抑制吗啡引起的运动增强效应^[22],延缓吗啡耐受形成,但不能改变吗啡形成躯体依赖的特征^[23]。D₃ 受体基因敲除小鼠的基础活动增加,对海洛因、可卡因的敏感性增强,也证明了 D₃ 受体参与阿片成瘾^[24]。D₄ 受体基因敲除小鼠基础活动降低,对 D₄ 受体激动剂氯氮平的敏感性也降低,阿片使 D₄ 受体基因敲除小鼠活动增

多^[25],其机制还不清楚,关于 D₄ 受体基因敲除小鼠的阿片依赖性方面研究还缺乏资料。

总之,DA 受体各亚型在阿片类依赖形成过程中起着重要的作用。同时 DA 受体功能又受其它神经递质的调制及 DA 受体各型之间相互调制,Woo 等人^[26]实验证明 GABA 受体激动剂可抑制长期使用吗啡引起的突触后 DA 受体适应性敏化效应,可见 DA 在精神依赖形成过程中受 GABA 调制;另外缩胆囊素 2 受体(CCK₂-R)同样可抑制吗啡引起的 D₂ 受体敏化现象^[27];Xu 等人^[28]证明 D₂ 受体的功能之一是调制突触后 D 样和其它 D 样受体亚型的系统功能。但各 DA 受体发挥作用的共同物质基础,即精神依赖物质仍未找到,各神经递质相互作用的确切机制还有待进一步研究。

2.3 作用于 DA 受体药物与阿片依赖治疗

成瘾药物都可引起动物的自身给药行为,药理学实验已证明 DA 受体参与动物对成瘾药物的自身给药过程。那么 DA 受体的激动剂和拮抗剂就可能应用于阿片类药物成瘾的治疗研究。目前国内外学者进行了大量的研究,但是都没有明确的结论。这是由于药物成瘾过程中突触间隙 DA 变化的二重性决定的^[29]:药物戒断时,大脑细胞外 DA 水平比基础水平低,处于需要药物状态,表现为药物的正性强化效应;而在出现阿片类药物相关性暗示时 DA 水平增加,表现为条件性奖赏作用(正性强化),这两种状态都是产生依赖和复吸的主要原因。目前主张使用 DA 受体的部分激动剂来治疗阿片类药物成瘾^[30],如用丁丙诺啡治疗阿片类药物成瘾。因为部分激动剂是一种与受体有高度亲合力,但是内在活性较低的药物,随着体内 DA 水平的变化呈现双重药理作

用。因此认为 DA 受体的部分激动剂可能是治疗阿片类药物成瘾的有效疗法^[31]。Pilla 等研究已证实 D₃ 受体部分激动剂 BP-897 可降低戒断过程中可卡因相关性暗示诱导的大鼠摄药行为,但对药物激发的复吸没有作用^[32]。总之,DA 受体激动剂应用于戒毒仍处于实验室研究阶段,尚未取得突破性进展。

3 结语

中脑—边缘系统中 VTA 和 NAc 的形态和功能改变是产生阿片类药物成瘾的重要神经基础。受体 DA 各亚型选择性地在中脑边缘多巴胺系统高度表达,同样提示 DA 在阿片类药物成瘾中发挥重要的作用。目前研制的 DA 受体部分激动剂,如 BP-897 本身没有成瘾潜力,也没有锥体外系不良反应。它通过调节 DA 受体功能影响阿片类成瘾药物相关暗示产生的奖赏作用,因此有治疗药物成瘾的潜在应用价值。药物成瘾的机制非常复杂,涉及生物学、社会学和心理学各个领域,多种神经递质和神经肽参与成瘾的形成过程,用某单一方法治疗阿片成瘾是不现实的。目前的基因敲除技术已为研究阿片类药物成瘾机制,揭示各递质受体,转运体及各种代谢酶在依赖中的作用提供了良好的手段。该方法特异性高,避免了受体拮抗剂特异性低的缺点,有利于研究单一目的基因特性,调控功能,以期寻找有效的治疗方法。随着分子生物学技术的迅速发展,利用基因敲除技术、条件性基因敲除技术和转基因动物,研究药物依赖性的机制乃至筛选治疗药物都将得到进一步发展,有望通过对中脑—边缘多巴胺系统及其它系统的深入研究获得有效的治疗药物,攻克阿片类成瘾这一难题。

4 参考文献

- 1 George F, Koob GF. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24: 97 - 129
- 2 韩济生. 神经科学原理 [M]. 第 2 版. 北京: 北京医科大学出版社, 1999, 1144 - 1149
- 3 Leri F, Franklin KB. Diazepam in the ventral striatum dissociates dopamine dependent and dopamine independent place conditioning [J]. *Neuroreport*, 2000, 3(11): 2553 - 2557
- 4 Leite-Morris KA, Fukudome EY, Kaplan CB. Opiate-induced motor stimulations regulated by gamma-aminobutyric acid type B receptors found in the ventral tegmental area in mice [J]. *Neurosci lett*, 2002, 317(3): 119 - 122
- 5 Kiyatkin EA, Rebec GV. Impulse activity of ventral tegmental area neurons during heroin self-administration in rats [J]. *Neuroscience*, 2001, 102(3): 565 - 580
- 6 周文华, 张富强, 杨国栋. 复吸的神经网络、神经元适应和复吸模型 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2001, 10: 8 - 11
- 7 David V, Cazala P. Anatomical and pharmacological specificity of the rewarding effect elicited by microinjections of morphine into the nucleus accumbens of mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000, 150(1): 24 - 34
- 8 Schoffelmeer AN, Warden G, Vanderschuren LJ. Morphine acutely and persistently attenuates nonvesicular GABA release in rat nucleus accumbens [J]. *Synapse*, 2001, 42(2): 87 - 94

- 9 Tolliver BK, Sganga MW, Sharp FR. Suppression of *c-fos* induction in the nucleus accumbens prevents acquisition but not expression of morphine conditioned place preference [J]. *Eur J Neurosci*, 2000, 12(9): 3399 - 3406
- 10 贺世明, 高国栋, 王学廉. 损毁腹侧苍白球对大鼠觅药行为的影响 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2001, 10: 82 - 184
- 11 刘忠华, 张树平, 高华善. 损毁伏隔核多巴胺神经末梢对二氢埃托啡偏爱效应的影响 [J]. *滨州医学院学报*, 1998, 5: 82 - 84
- 12 湛红献, 郝伟. 吗啡依赖大鼠戒断状态时伏隔核中多巴胺水平与条件性位置偏爱的关系 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2001, 10: 97 - 10
- 13 Georges F, Astor-Jones G. Potent regulation of midbrain dopamine neurons by the bed nucleus of the stria terminalis [J]. *Neuroscience*, 2001, 21(160): 1 - 6
- 14 Qin Z, Nyberg F. Injection of substance P(sp) N-terminal fragment SP into the ventral tegmental area modulates the levels of nucleus accumbens dopamine and dihydroxyphenylacetic acid in male rats during morphine withdrawal [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 320: 117 - 120
- 15 Rodriguez-Arias M, Broseta I, Aguilar MA, et al. Lack of specific effects of selective D₁ and D₂ dopamine antagonists vs risperidone on morphine-induced hyperactivity. [J] *Pharmacol Biochem Behav*, 2000, 66(1): 189 - 197
- 16 Aguilar MA, Mari-Sanmillan MI, Morant-Deusa JJ, et al. Different inhibition of conditioned avoidance response by clozapine and DA D₁ and D₂ antagonists in male mice [J]. *Behav Neurosci*, 2000, 114(2): 389 - 400
- 17 Miner LL, Drago J, Chamberlain PM, et al. Retained cocaine conditioned place preference in D₁ receptor deficient mice [J]. *Neuroreport*, 1995, 6: 2314 - 2316
- 18 Manzanedo C, Aguilar MA, Minarro J. The effects of dopamine D₂ and D₃ antagonists on spontaneous motor activity and morphine-induced hyperactivity in male mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999, 143(1): 82 - 88
- 19 Laviolette SR, Nader K, Van der Kooy D. Motivational state determines the functional role of the mesolimbic dopamine system in the mediation of opiate reward processes [J]. *Behav Brain Res*, 2002, 129: 17 - 29
- 20 Manzanedo C, Aguilar MA, Rodriguez-Arias M, et al. Effects of dopamine antagonists with different receptor blockade profiles on morphine-induced place preference in male mice [J]. *Behav Brain Res*, 2001, 121(1 - 2): 189 - 197
- 21 Druhan JP, Walters CL, Aston-Jones G. Behavioral activation induced by D(2)-like receptor stimulation during opiate withdrawal [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 294: 531 - 538
- 22 Suzuki T, Maeda J, Funada M, et al. The D₃-receptor agonist 7-OH-DPAT attenuates morphine-induced hyperlocomotion in mice [J]. *Neurosci Lett*, 1995, 187: 45 - 48
- 23 Cook CD, Barrett AC, Syvanthong C, et al. The dopamine D₃/D₂ agonist 7-OH-DPAT attenuates the development of morphine tolerance but not physical dependence in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000, 152: 93 - 104
- 24 Xu M. Unraveling dopamine D₃ receptor function in response to psychostimulants using genetic approach [J]. *Ann NY Acad Sci*, 1998, 844: 27 - 39
- 25 Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow JR, et al. Mice lacking dopamine D₄ receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine [J]. *Cell*, 1997, 90: 991 - 1001
- 26 Woo SH, Kim HS. Inhibition of diazepam on morphine-induced hyperactivity, reverse tolerance and postsynaptic dopamine receptor supersensitivity [J]. *Pharmacol Res*, 2001, 44(6): 467 - 472
- 27 Dauge V, Beslot F, Matsui T, et al. Mutant mice lacking the cholecystokinin 2 receptor show a dopamine dependent hyperactivity and a behavioral sensitization to morphine [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 306(1 - 2): 41 - 44
- 28 Xu M, Koeltzow TE, Santiago GT, et al. Dopamine D₃ receptor mutant mice exhibit increased behavioral sensitivity to concurrent stimulation of D₁ and D₂ receptors [J]. *Neuron*, 1997, 19(4): 837 - 848
- 29 Childress AR, O'Brien CP. Dopamine receptor partial agonists could address the duality of cocaine craving [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2000, 21: 6 - 9
- 30 Pulvirenti L, Koob GF. Dopamine agonist, partial agonists and psychostimulant addiction [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1994, 15: 374 - 379
- 31 Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, et al. Possible implications of the dopamine D₃ receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000, 31: 277 - 287
- 32 Pilla M, Perachon S, Satal F, et al. Selective inhibition of cocaine seeking behavior by a partial dopamine D₃ receptor agonist [J]. *Nature*, 1999, 400: 371 - 375

收稿日期: 2002 - 02 - 26

修回日期: 2002 - 04 - 22