

## 吗啡和精神兴奋剂的行为敏感化及其神经生物机制

李幼虹 郑希耕

反复注射精神兴奋剂如可卡因 (cocaine, COC)、安非他明 (amphetamine, AMPH), 会引起部分由药物导致的行为的逐渐增加, 这不是由运动中枢直接激发的简单运动, 而是由精神或心理因素诱发, 对环境刺激进行感知运动整合后产生的, 被称为精神运动 (psychomotor)<sup>[1]</sup>。中枢神经抑制剂如吗啡 (morphine, MOR) 等, 也具精神运动的兴奋效应, 但其药效的发挥是双阶段的 (biphasic): 在低剂量时刺激精神运动; 而在高剂量, 当药物尚未被完全吸收时, 也表现出刺激效应, 完全吸收后则抑制精神运动<sup>[2,3]</sup>。所谓行为敏感化 (behavioral sensitization, 下文简称为敏化) 即反复注射成瘾药物导致的精神运动逐渐增加。精神运动的具体表现视不同环境和动物种属而有所不同<sup>[3]</sup>, 如成瘾研究中常用的大鼠, 表现为在相对狭窄封闭的环境内水平和竖直运动量的增加, 或者反复小幅度刻板运动 (如咀嚼、摇头等) 的增多, 在实验中常以自发活动 (locomotor activity) 模型或旋转行为 (rotational behavior) 模型来测量<sup>[1,4,5]</sup>。研究显示反复使用成瘾药物会导致中脑腹侧被盖区 (VTA) 至伏隔核 (NAc), 和黑质 (SNr) 到尾壳核 (CPu) 的中脑边缘多巴胺系统 (MLDS) 过度活跃, 使其发生长期适应性改变, 这又称为神经敏化 (neural sensitization), 表现在行为上即随着给药次数增加, 在相同的药物剂量下, 动物的精神运动逐渐增加。研究神经敏化的机制时, 常将其划分为“形成” (initiation) 和“表达” (expression) 两个分离的阶段<sup>[6]</sup>。“形成”常被操作定义为由成瘾药物反复作用引发的一连串分子和细胞变化, 它是相关神经通路发生长期适应性改变的基础; “表达”则是由敏化形成过程中的分子变化导致的长时程神经结构和功能改变, 它可直接诱发精神运动增加<sup>[6,8]</sup>。

许多研究表明敏化会使动物对成瘾药物的渴求 (wanting) 增强<sup>[8,9]</sup>, 例如, 在条件性位置偏爱 (CPP) 模型中, 能导致大鼠出现敏化的前处理, 会使大鼠更快建立起药物及其匹配条件线索间的联系, 在更低药物剂量和更短训练时程内, 更易形成 CPP 效应<sup>[10]</sup>。又如敏化会促进大鼠在自身给药 (SA) 模型中的学习, 提高其对药物的敏感性<sup>[9]</sup>。由此推测敏化使药物、用药行为及其匹配线索的“诱因”凸显 (incentive salient), 使动物趋向这些刺激的动机增强<sup>[9]</sup>。因此可以把敏化看作成瘾的一种决定性特征, 它作为一种重要的动物模型, 既可单独使用, 也可与 CPP、SA、水迷宫等模型联合运用, 以考察用药行为 (drug-taking)、强迫性觅药行为 (drug-seeking) 和复吸 (relapse) 的产生及其性质, 对其神经机制的研究也有助于我们对成瘾生物学基础的理解。

### 一、行为表现

前述的敏化概念强调成瘾药物的无条件作用, 认为精神运动的逐渐增加完全是药物导致脑内特定神经通路适应性改变的结果。而研究发现, 反复注射药物时的情境, 包括给药前捉

拿、针刺等操作, 由于反复与药效匹配, 经由联想学习起到条件刺激的作用。例如, 若训练时大鼠在饲养笼里接受反复药物注射, 在测试箱接受盐水注射, 经戒断后移至测试箱中接受相同剂量的药物点燃, 由于测试箱的环境与先前药物注射时的环境不匹配, 会抑制敏化的表达, 这称为非匹配 (unpair) 处理<sup>[1,4,11]</sup>; 而匹配 (pair) 处理则在训练阶段使大鼠在测试箱里接受反复药物注射饲养笼中注射盐水, 戒断后也在测试箱里接受相同剂量的药物点燃, 由于用药环境与先前的用药经历匹配, 敏化得以表达, 由此敏化的表达具有情境特异性 (context specific)<sup>[1,4,11,12]</sup>。敏化可以看作由药物的无条件作用与情境的条件作用相互影响的结果<sup>[5]</sup>。那么敏化的表达与否完全由情境因素的匹配与否来决定吗? 一系列细胞和电生理实验说明, 反复注射成瘾药物产生的神经敏化不依赖其注射环境, 如反复注射成瘾药物后 NAc、CPu 中多巴胺 (DA) 流量显著增加, 相关突触结构发生显著改变; 而在麻醉动物、离体脑片上也发现神经敏化现象<sup>[4,5,6]</sup>。行为学实验也显示, 若训练阶段每次用药时的情境都不同, 使大鼠无法在药效与情境间形成联想学习, 反复药物处理后敏化也能形成<sup>[4]</sup>, 这又称为多环境 (multiple world) 处理。以上证据都证明存在非情境特异性的敏化 (non context specific), 同时也说明了在非匹配组中敏化无法表达不是因为训练过程中没有形成敏化, 而是形成了的敏化由于药物点燃时的环境与之前用药环境不匹配而受到抑制。对于这个现象, 目前有三种解释模型。

1. 兴奋性条件反射模型 (exciting conditioning model): 该模型用经典条件反射解释, 认为成瘾药物是一种无条件刺激 (US), 与药物反复匹配的情境为条件刺激 (CS), 二者反复搭配后 CS 能诱发条件反应 (CR)。与此模型相一致的是, 若匹配组、非匹配组和多环境组训练结束经一段时间戒断后, 在测试箱中接受盐水点燃测试, 只有匹配组表现出 CR<sup>[4]</sup>。但是单一的兴奋性条件反射不能解释情境对敏化表达的影响。首先, 多环境组也出现敏化表达, 而其敏化表达中不包含 CR; 第二, CR 的反应幅度不足以解释匹配组与非匹配组之间的差距<sup>[1,4]</sup>; 另外, 给予盐水点燃时, 匹配组在头 30 min 内表现出 CR 增多, 而给予药物点燃时, 匹配组的敏化反应要到 40 ~ 60 min 时才能达到峰值, 而此模型不能解释 CR 和敏化反应峰值到达时间的不一致<sup>[1,11]</sup>。因此条件反射虽然在敏化表达的调控中起作用, 但不是最主要的。

2. 抑制性条件反射模型 (inhibitory conditioning model): 该模型认为, 当药物及其匹配环境建立起稳定联结后, 与药物注射不匹配的情境会作为一种抑制性条件刺激 (ICS), 抑制敏化的表达。有实验表明经点燃测试后, 使各组在测试箱中接受盐水注射, 一段时间后回饲养笼再次接受盐水注射, 这种处理被称为消退程序, 反复操作后发现非匹配组也能在后续点燃测试中出现敏化表达, 说明 ICS 的抑制经消退程序后减弱, 而释放了对敏化表达的抑制<sup>[4]</sup>。但是, 此模型也存在难以解释的问题。首先, 许多实验显示经消退程序后, 非匹配组在点燃测试时仍无敏化表达; 其次此模型无法解释多环境组为何出现敏化反应<sup>[4]</sup>。由于单一的兴奋性或抑制性条件反射模型都缺乏解

基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (30470578)

作者单位: 100101 北京, 中科院研究生院; 中国科学院心理健康重点实验室

通讯作者: 郑希耕, Email: zhengxg@psych.ac.cn

释力度,现在倾向于认为敏化的情境特异性表达既受匹配环境的兴奋作用,也受非匹配环境的抑制作用。

3. 偶因设置模型 (occasional-setting model): 此模型认为与成瘾药物反复匹配的情境不但能作为一个兴奋性的 CS 诱发出 CR, 还能起到调节器 (modulator) 的作用以调节其他刺激诱发行为的能力, 并且这种调节器的作用是独立于它作为 CS 的性质或功能的<sup>[4]</sup>。由此就可以解释为什么情境作为 CS 只能诱发小幅度的 CR 仍可影响敏感化, 使其表达具有情境特异性, 因为匹配情境既作为 CS 引发 CR, 也作为调节器调节药物的刺激效应<sup>[4]</sup>。但是此模型只是根据一系列实验结果提出的一种后设解释, 它在某种程度上能解释这些实验并不代表这些实验是证明其正确的依据。另外假设情境作为条件刺激与作为调节器在性质上是分离的, 则应该给出它们在脑机制上分离的证据。由此关于情境对敏化表达的影响的解释模型目前尚不完善, 而其中涉及的神经机制更存在许多空白。

## 二、神经机制

MLDS 的过度活跃是敏化神经机制的基础。其中, 从 VTA 到 NAc 的 DA 投射介导水平运动的增加, SNr 的 DA 系统调节通常由大剂量药物引起的刻板运动的增加。从 VTA 发出的 DA 纤维还投射到 PFC、腹侧苍白球 (VP)、杏仁核、终纹床核; 这些核团与 VTA 都有往返的神经联系, 如 PFC 向 VTA 发出谷氨酸能投射, VP 到 VTA 有  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的投射纤维; 这些核团除了和 VTA 外, 相互间也存在复杂的神经联系, 还涉及到一些与 VTA 无直接联系的核团, 如中央背侧丘脑<sup>[6]</sup>。它们共同构成一个大的神经环路, 被认为与动机有关<sup>[6]</sup>。不同药物的敏化神经机制都有哪些核团参与, 涉及多少神经递质尚未得到明确阐述, 但能肯定干预此环路中的核团在一定程度上都能对敏化产生影响; 该环路涉及的神经递质, 除 DA 外, 一些调节 DA 传入或输出的递质如兴奋性氨基酸 (EAA)、GABA, 或与 DA 有相同分布的神经肽如缩胆囊素 (CCK) 等都对敏化有调节作用<sup>[8]</sup>。因此对敏化的神经机制研究可概括为两部分: 1. 研究成瘾药物诱发的从 VTA 到 NAc、PFC 的 DA 效应及其细胞、分子机制; 2. 研究动机环路内除 DA 投射外的其他神经递质通路, 包括涉及的核团、递质以及突触前后机制<sup>[6,7]</sup>。本节只讨论 DA 和 EAA 在敏化形成、表达中的作用及所涉及的机制。

1. 敏化形成: 大量实验证明, 反复使用成瘾药物都可导致 NAc 内 DA 释放的增加, 只是不同成瘾药物依赖不同机制: AMPH 与单胺类转运体结合直接促进 DA 的释放<sup>[6,13,14]</sup>; COC 通过阻断 DA 重摄取而间接提升 DA 胞外浓度<sup>[6,13,14]</sup>; MOR 通过与 VTA 内的  $\mu$  型阿片受体结合抑制 GABA 神经元, 从而对 DA 神经元去抑制以增加 DA 的胞外浓度<sup>[6,13]</sup>。

EAA 除谷氨酸和天冬氨酸外, 还包括 NMDA 和 AMPA, 它们在敏化中也有重要作用, 例如反复注射成瘾药物可导致 NAc 中谷氨酸的浓度增加<sup>[15]</sup>; EAA 到 VTA 的传入神经主要源于边缘结构, 如内侧前额叶皮层 (mPFC)、杏仁核等, 实验发现切除 mPFC 阻断 EAA 的传入可完全阻止 AMPH、COC 的敏化形成; 并且 EAA 这种作用很可能通过 VTA 内的 DA 神经元突触后的 NMDA 和非 NMDA 受体来调节<sup>[15]</sup>。在敏化形成中起主要作用的是 NMDA 受体, 实验发现大部分 NMDA 受体拮抗剂都能阻断 AMPH、COC 和 MOR 的敏化形成<sup>[13,14]</sup>。敏化的形成阶段因此被认为是成瘾药物与 DA 的一型受体、EAA 的 NMDA 受体相互作用的结果<sup>[15]</sup>。

2. 敏化表达: 反复注射 AMPH、COC 会导致 DA 系统的过度反应, NAc 中 DA 浓度的增高部分依赖于钙调蛋白依赖性激酶

II (CaMKII), 即阻断 CaMKII 可减少 AMPH 或 COC 引发的 DA 释放, 且此作用不依赖于突触囊泡的影响<sup>[16]</sup>。药物的反复作用会增加 I 型突触中 CaMKII 的磷酸化, 进而增加 DA 转运子 (DAT) 的动力学, 促进 AMPH 或 COC 与 DA 的异源交换<sup>[13,16]</sup>。另外, 反复注射 AMPH、COC 会增加由去极化导致的、依赖于突触囊泡的 DA 释放, 并且这种释放不能被 CaMKII 的拮抗剂所阻断<sup>[16]</sup>。反复注射 MOR 也能引起 NAc 中 DA 神经元的过度反应, 且其反应性的变化在 NAc 壳区与核区不同。与 AMPH、COC 不同的是, DA 二型受体在 MOR 敏化表达中的作用大于一型受体<sup>[13]</sup>。

EAA 在不同药物敏化表达中的作用有巨大区别。对 AMPH, 起主要作用的是 AMPA 受体, 而对 COC 则是 NMDA 受体<sup>[13,14]</sup>。实验发现, 切除背侧 PFC 可抑制 COC 敏化表达, 而切除腹侧 PFC 则对其表达无影响, 由此推测背侧 PFC 在 COC 敏化表达中有重要影响, 并且这种作用是通过提升 NAc 核区的谷氨酸浓度, 导致皮层 DA 传递下降而实现的。但切除背侧 PFC 对 AMPH 的敏化表达却没有影响, 说明这两种药物涉及不同的 EAA 传递机制<sup>[14]</sup>。已知长期 MOR 处理可导致 NAc 中 NMDA 受体的敏感性降低<sup>[13]</sup>, 但 MOR 敏化表达中涉及 EAA 系统改变的数据较少。

## 三、个体差异

临床观察显示, 无论是人类还是实验动物, 对成瘾药物的行为和神经生化反应都存在巨大的个体差异。实验发现, 大鼠在不可逃脱的新颖环境下的活动量差异, 如水平活动距离的长短, 可预测随后动物在敏化程序中的表现<sup>[17]</sup>。若大鼠的活动量高于所来自样本的活动量中数则为高反应者 (high responders, HR), 其余为低反应者 (low responders, LR)。相比 LR, HR 更易形成低剂量 AMPH、COC 的敏化<sup>[9]</sup>, 且这种差异依赖于药物剂量: 低剂量时此个体差异显著, 但剂量加大时 (如 1.5mg/kg AMPH) HR/LR 在活动量及敏化的形成上都没有显著差异<sup>[17]</sup>。根据 Robinsons 等人的诱因敏化理论, 行为或神经敏化可易化觅药行为的产生<sup>[9]</sup>, 早期实验也证明, HR 比 LR 更易习得低剂量 AMPH 的 SA。因此推测 HR 也许代表一类易于成瘾的个体。

HR/LR 在对 MOR 精神运动效应的敏感性上也存在差异, 说明 HR/LR 模型不局限于 AMPH 等兴奋剂<sup>[18]</sup>, 提示不同药物引发的个体差异有共同的神经生物基础, 即 MLDS 的差异。研究表明, HR/LR 在 NAc 核区中的 DA 基线值, 以及注射 COC 后, DA 可增加到的最大值, HR 皆显著高于 LR。后续实验显示, HR 的 DA 内源抑制水平较 LR 低, 而外源促 DA 释放和活动的调节水平比 LR 高, 这二者共同作用可能是 HR 在基线情况下就比 LR 有更高 DA 活动水平的原因。

对啮齿类动物而言, 暴露于不可逃脱的新颖环境是一种应激, 激活下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 释放出皮质酮 (CORT)。实验显示, HR/LR 的 CORT 释放在基线情况下无差异, 但在应激时, HR 比 LR 有更高和更为持久的 CORT 分泌。同时, 实验发现 CORT 也具有强化效应, 小剂量 CORT (25 $\mu$ g/inj) 下, HR 无论在 SA 的持续时间还是强度上都显著高于 LR, 提示 HR 对 CORT 的敏感性高于 LR<sup>[19]</sup>。

而 CORT 与 DA 存在交互影响。应激导致 NAc 中 DA 释放增加, 但切除肾上腺阻断 CORT 后, NAc 中无 DA 释放增加; 若切除肾上腺后于皮下埋入 CORT 颗粒, NAc 中又出现 DA 释放的增加。说明由应激导致的 DA 能改变是依赖于 CORT 的, 且对 HR/LR 有不同影响: 应激引发的 DA 释放、CORT 分泌在 HR

中高于 LR<sup>[17]</sup>,而阻断 CORT 会降低 HR 在应激下 DA 的释放量但对 LR 无影响,使二者的 DA 水平无显著差异。由此推测,HR/LR 的差异是由 MLDS 和应激引起的 CORT 分泌的交互作用导致<sup>[17,19]</sup>。有研究者对此做出如下解释:1. CORT 可能通过激活酪氨酸羟化酶来增加 DA 的合成;2. CORT 会增加单胺类氧化酶的活性;3. CORT 会降低 DA 的重摄取;4. CORT 很可能对一些与 DA 有相互作用的神经递质如 EAA、GABA、5-HT 等有影响<sup>[20]</sup>。

一般比较 HR/LR 形成 SA 差异的实验都使用小剂量药物,但在实际生活中,成瘾者所接触的药物剂量往往较大,若 HR/LR 是反映成瘾的易感性模型,则它在各剂量范围内都应有预测效度。Piazza 等人通过设计多剂量、多比率比较的 SA 实验发现,HR 不仅比 LR 更容易形成和保持小剂量药物的 SA,且对于各种剂量,HR 都比 LR 有更高的反应比率,更大的药物摄取量<sup>[21]</sup>;并且,当获得药物所要求的反应比率增加时,HR 比 LR 更努力去提高反应量<sup>[21]</sup>。说明此模型不仅在实验情境下有预测效应,在真实情境中也具有一定效度。

#### 四、小结

本文从敏化的行为表现、所涉及的神神经生物机制和其中的个体差异三方面对敏化做了初步讨论。许多研究表明,敏化涉及的特定神经通路的适应性改变是成瘾重要的脑基础。敏化涉及情境因素对药物无条件作用的影响,而应激导致的脑内改变与成瘾药物的脑机制有部分重合或交互影响,并且敏化中的个体差异与成瘾的易感性有关联,由此对敏化的深入研究和其中神经生物机制的澄清有助于我们考察成瘾的生物机制,并为临床治疗提供线索。

#### 参 考 文 献

- 1 李勇辉,郑希耕,隋南. 环境对成瘾药物精神运动兴奋性的调控及其机制. 中国药物依赖性杂志,2005,14:2-7.
- 2 Trujillo KA. Are NMDA receptors involved in opiate-induced neural and behavioral plasticity? *Psychopharmacology*, 2000,151:121-141.
- 3 Wise RA, Michael BA. A Psychomotor Stimulant Theory of Addiction. *Psychological Review*, 1987,94:469.
- 4 Anagnostaras SG, Robinson TE. Sensitization to the Psychomotor Stimulant Effects of Amphetamine: Modulation by Associative Learning. *Behav Neurosci*,1996,110:1397-1414.
- 5 Robinson TE, Browman KE, Crombag HS, et al. Modulation of the Induction or Expression of Psychostimulant Sensitization by the Circumstances Surrounding Drug Administration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1998,22:347-354.
- 6 Pierce RC, Kalivas PW. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Research Re-*

- views, 1997,25:192-216.
- 7 邵春红,李一峰,江开达,等. 多巴胺 D<sub>2</sub> 受体基因-141C Ins/Del 多态性与海洛因依赖的关系. 中国行为医学科学,2005,14:885-886.
- 8 Beinfeld MC. What we know and what we need to know about the role of endogenous CCK in psychostimulant sensitization. *Life Sciences*, 2003,73:643-654.
- 9 Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction mechanisms of action of addictive stimuli. *Addiction*,2001,96:103-114.
- 10 Powell KR, Holtzman SG. Parametric evaluation of the development of sensitization to the effects of morphine on locomotor activity. *Drug and Alcohol Dependence*, 2001,62:83-90.
- 11 Crombag HS, Badiani A, Maren S, et al. The role of contextual versus discrete drug-associated cues in promoting the induction of psychomotor sensitization to intravenous amphetamine. *Behavioural Brain Research*, 2000,116:1-22.
- 12 刘彩谊,王冬梅,李勇辉,等. 条件性线索诱发复吸的心理神经机制. 中国行为医学科学,2004,13:704-705.
- 13 Vanderschuren LJ, Kalivas PW. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology*, 2000,151:99-120.
- 14 Wolf ME. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Progress In Neurobiology*, 1998,54:679-720.
- 15 Cador M, Bijiou Y, Cailhol S, et al. D-Amphetamine-induced behavioral sensitization: implication of a glutamatergic medial prefrontal cortex-ventral tegmental area innervation. *Neuroscience*, 1999,94:705-721.
- 16 Kantor L, Hewlett GHK, Gnegy ME. Enhanced Amphetamine- and K1-Mediated Dopamine Release in Rat Striatum after Repeated Amphetamine: Differential Requirements for Ca<sup>2+</sup>- and Calmodulin-Dependent Phosphorylation and Synaptic Vesicles. *J Neurosci*, 1999,19:3801-3808.
- 17 Hooks MS, Jones GH, Neill DB, et al. Individual differences in amphetamine sensitization: Dose-dependent effects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1992,41:203-210.
- 18 Kalinichev MD, White SG. Individual differences in locomotor reactivity to a novel environment and sensitivity to opioid drugs in the rat. I. Expression of morphine-induced locomotor sensitization. *Psychopharmacology*, 2004,177:61-67.
- 19 Piazza PV, Deroche V, Jean-Marie D, et al. Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: Implications for sensation-seeking behaviors. *Neurobiology*, 1993,90:11738-11742.
- 20 Rouge-Pont F, Deroche V, Moal M, et al. Individual differences in stress-induced dopamine release in the nucleus accumbens are influenced by corticosterone. *European Journal of Neuroscience*, 1998,10:3903-3907.
- 21 Piazza PV, Deroche V, Rouge-Pont F, et al. Vertical shifts in self-administration dose-response functions predict a drug-vulnerable phenotype predisposed to addiction. *J Neurosci*, 2000,20:4226-4232.

(收稿日期:2006-03-26)

(本文编辑:冯学泉)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 2007 年《山东精神医学》杂志征订启事

《山东精神医学》杂志是经国家科技部和国家新闻出版总署批准国内外公开发行的精神医学专业学术性期刊杂志,系中国科技论文统计源期刊和中国核心期刊(遴选)数据库统计源期刊。中国标准刊号:ISSN 1009-7201 CN 37-1360/R。以“服务至上,质量第一。”为宗旨,着重报道精神病学、精神卫生学和医学心理学等相关学科的最新学术动态和科研信息。设论著、论文、学术交流、短著与个案报道、综述、学术论坛等栏目,适应于精神卫生工作者、临床心理学工作者、护理和其他相关专业工作者阅读,欢迎广大读者踊跃投稿和订阅。2007 年起改为双月刊,国际标准 A4 开本,每期 6 元,全年 36 元。全国各地邮局均可订阅。邮发代号:24-208。亦可直接与本刊编辑部联系订阅。

邮编:250014 地址:山东省济南市文化东路 49 号《山东精神医学》编辑部

银行帐号:招商银行济南分行营业部 168-2082028510001,山东省精神卫生中心

电话:0531-86336672,传真:0531-88932855;E-mail:sdjsyx@163.com

《山东精神医学》编辑部