

综述·

## 应激易化药物成瘾的神经生物学机制\*

王冬梅 刘彩谊 李勇辉 郑希耕 隋南 \*\*

应激条件下,下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)的失调和很多精神病的症状相联系,包括情绪紊乱、创伤后应激障碍(post traumatic stress disorder, PTSD)、儿童的攻击性以及药物滥用者的反社会性等。可卡因依赖者 HPA 轴的活性异常,从而产生主要戒断症状包括焦虑、烦躁不安、抑郁等。应激会引发个体条件性或非条件性的情绪反应,例如恐惧、焦虑、愤怒、兴奋、愉快、沮丧等。这些反应的发生依赖于特定的应激环境、个体对应激事件的评价、可用的应对措施以及个体在应激前的情绪状态。许多研究表明,促肾上腺皮质激素释放因子(corticotrophin releasing factor, CRF)参与调节精神病症状,包括焦虑、抑郁等。应激引起的认知和情绪反应激活了 HPA 轴(尤其是应激环路中的 CRF 和去甲肾上腺素(noradrenalin, NA)及边缘自主神经系统产生一系列的外周反应,对于行为和生理学适应性有重要的作用。另外,脑内多巴胺(dopamine, DA)的释放,边缘前脑儿茶酚胺及内源性阿片增强了个体对应激的适应性。成瘾药物减弱负面情绪,增加正面情绪,而负面情绪的减弱和正面情绪的加强都可以增加滥用药物的倾向,同时应激产生的神经元的适应性变化导致脑的奖赏通路发生改变,进而增强个体对药物强化效应的敏感性,就增加了强迫性使用药物的动机,特别是在那些高易感性的个体中。尽管临床上观察到应激增加个体滥用药物的倾向,与成瘾者的渴求、复吸密切相关,但应激的神经环路和成瘾行为之间的关系还并不清楚。

### 1. 应激调控成瘾的行为表现

来自于动物研究的试验证据表明,早期特定的应激事件增加个体滥用药物

的倾向,早期社会隔离加速吗啡和可卡因的自身给药(self administration, SA)的形成。青少年的前瞻性研究表明,高强度的应激、不适宜的应对措施、以及父母忽视与青少年滥用尼古丁、酒精、大麻的倾向呈正相关<sup>[1]</sup>,药物滥用的频率的增加总是和问题行为及精神失调一并发生。有研究显示,焦虑、情绪紊乱是长期应激状态的表现,和脑的应激回路的失调相关<sup>[2]</sup>。Sinha 的研究表明,应激在可卡因依赖个体中诱发了多种情绪,例如恐惧、悲伤、愤怒等,生理上表现为心率加速,唾液中皮质酮水平增高,药物渴求和个体焦虑情绪增加。负性情绪、应激等诱发药物的渴求和生理上的反应<sup>[3]</sup>。尽管外部线索可以诱发渴求,临床前期实验的研究表明,应激和药物本身对于个体是有力的刺激,可以在药物依赖的动物体内重新产生觅药行为<sup>[4]</sup>。

社会认知研究结果显示,应激和认知具有相互作用,特别是在注意的保持和对行为的抑制方面,这种作用更加明显。文献表明,应激和负性情绪状态可以增加个体的冲动性,减弱自我控制<sup>[5]</sup>。损毁前额叶皮层会弱化注意的保持和反应的抑制。Arnster 等人的研究表明<sup>[6]</sup>,不可控制的噪音应激能使猴子前额叶皮层的认知功能减弱,而该认知功能受前额叶 DA 的调控。伏隔核、尾状核、前额叶皮层区等 DA 通路在长时间的药物滥用中发生了适应性变化。这些适应性的变化包括伏隔核 DA 传递增多,前额叶皮层 DA 释放减少。应激产生的神经适应性可能破坏了皮层和纹状体的神经回路,从而影响应激中认知和情感的加工过程。前额叶皮层参与解决问题、经受束缚、抑制反应等个体的适应性反应以及应激过程中行为的可塑性。以上的研究表明,应激诱导的前额

叶皮层认知功能的减弱,降低了个体应激条件下应对反应的能力。

应激条件下,糖皮质激素的反应将外界环境和脑中边缘 DA 能神经元联系起来,HPA 轴的异常在药物滥用的发病中有重要作用,其中涉及到的多种神经递质、神经肽,分别参与调节成瘾过程的不同阶段,影响成瘾过程的精神运动兴奋性、学习、记忆、情绪、动机等不同方面。

### 2. 应激调控成瘾行为相关的神经生化基础

通常滥用的药物有酒精、尼古丁、可卡因、安非他明、阿片以及大麻,它们在刺激脑的奖赏通路的同时,也激活了脑的应激系统<sup>[7]</sup>。应激也引起脑的应激回路激活:例如激活 CRF、随后激活 ACTH 及皮质酮、儿茶酚胺和 CRF 的共同释放及内源性阿片的释放,从而在边缘区域增加 DA 的释放<sup>[8]</sup>,中脑边缘 DA 能系统组成了脑的奖赏回路,对于药物的强化效应起重要的作用。所以应激条件下,应激回路的激活以及奖赏回路的激活导致个体对药物的强化效应更加敏感,进而增加了个体滥用药物的可能性。

#### 2.1 应激回路的激活

应激诱导的皮质酮的水平和药物滥用的倾向呈正相关<sup>[9]</sup>。切除肾上腺或者使用美替拉酮能够抑制可卡因自身给药的形成和保持,降低应激诱导的复吸。食物限制和束缚应激可以增加安非他明诱导的精神运动兴奋性。对新颖环境(novel environment)有高反应的大鼠,其血浆中皮质酮的水平较高,也更容易形成安非他明的自身给药<sup>[8]</sup>。Sapolsky 等人发现,长期的社会应激在野生的狒狒体内引起皮质醇过多症,而皮质醇过多症是在有抑郁症状和情绪紊乱的个体中出现的<sup>[10]</sup>。应激可导致焦虑、抑郁

\* 本研究受国家重点基础研究发展计划(973计划, CB515404)、国家自然科学基金重点项目(30230130, 30170324)、中科院知识创新工程项目(KSCX2-SW-204-02)资助 \*\* 通讯作者  
中国科学院心理研究所心理健康重点实验室 (100101) 中国科学院研究生院 (100039)

情绪, 表现为皮质醇分泌过多<sup>[2]</sup>。血浆中高水平的皮质醇可以调节个体的自身给药, 增加个体滥用药物的倾向。HPA轴的高反应导致血浆中皮质酮水平的提高, 从而刺激中脑边缘 DA 系统增强个体自身给药的倾向; 另一方面, HPA 轴的高反应和皮质醇的低反应和自身给药的增强也相关<sup>[11]</sup>。来自男青少年的研究也发现, 皮质酮分泌的低水平也和药物滥用频率的增加相关。这些不一致的结果可能是 HPA 轴失调的不同侧面的体现。所以, 不论是皮质醇的高反应还是低反应都是 HPA 轴对于应激反应失调的表现, 都会增加个体滥用药物的倾向。

虽然皮质酮的水平和药物滥用的倾向呈正相关, 然而越来越多的证据表明, 在应激诱导药物渴求和复吸过程中, CRF 和 NA 的激活起关键性作用<sup>[4]</sup>。长期应激使幼年猴脑脊液中 CRF 水平增高, 焦虑、情绪紊乱等这些长期的应激状态与 CRF-HPA 轴的高敏感性相关<sup>[2]</sup>。参与成瘾过程的 CRF 脑区有蓝斑、下丘脑室旁核、终纹床核以及杏仁中央核。包含 CRF 的神经元从基底前脑和杏仁核投射到室旁核, 损毁杏仁核导致 HPA 轴活性改变。酒精、精神兴奋剂、阿片、大麻的急性戒断激活了 CRF, 表明 CRF 可能对药物戒断的动机效应有作用。在高架十字迷宫 (elevated plus maze) 测试中发现, 杏仁核处注射 CRF 拮抗剂翻转了酒精戒断的焦虑效应, 削弱了阿片戒断产生的条件位置厌恶。分子遗传学模型表明, CRF 过表达的大鼠对应激源表现为高敏感性, 缺乏 CRF-1 受体的大鼠对应激源的反应降低, 缺乏 CRF-2 的大鼠无明显表现<sup>[12]</sup>。足电击诱发大鼠自身给药的恢复, 该应激诱发的复吸行为可以被 CRF 拮抗剂阻断, 但不受皮质酮水平的影响。2-肾上腺激动剂可乐定可以抑制 NA 的活性, 降低应激诱导的觅药行为的复吸<sup>[13]</sup>。以上表明, CRF 和 NA 直接参与应激诱发的觅药行为。应激激活脑的 NA 能系统, 显著地增加下丘脑、杏仁核及蓝斑处 NA 的释放, 参与动物应激状态下焦虑或恐惧情绪的激发。Tanaka 等人研究观察到 NA 的释放

和焦虑、恐惧等负面情绪的激发有紧密联系<sup>[14]</sup>。苯二氮䓬类抗焦虑药安定可以在下丘脑、杏仁核及蓝斑处削弱应激诱导的 NA 的释放, 调节动物的情绪变化。使用阿片类药物, 例如吗啡、内啡肽和脑啡肽, 同样可以减弱应激诱导的 NA 的释放以及应激诱发的情绪的变化。

内源性阿片在应激反应以及内分泌系统、自主神经系统、行为反应上都有介导和调节作用。绝大多数的结果表明内源性阿片不仅能减少应激诱导的神经内分泌和自主反应, 而且在非应激的状态下, 也可刺激这些效应器官。脑啡肽在应激条件下对个体产生的生理反应起主要的调节作用<sup>[15]</sup>。和应激反应相关的脑啡肽能神经元分布于端脑包括大脑皮层和梨状皮层、下视丘内视前区、杏仁核、终纹床核。下丘脑室旁核作为主要的调节中心, 调节神经内分泌和自主神经系统的功能<sup>[15]</sup>。腹腔注射高渗盐水诱导的身体应激增加 PVH 处脑啡肽前体的 mRNA 水平, 给予糖皮质激素受体拮抗剂 RU-38486 阻断了应激诱导的脑啡肽前体 mRNA 水平的增加, 说明肾上腺皮质激素参与调节 PVH 脑啡肽前体的基因表达<sup>[16]</sup>。在其他脑区, 应激诱导大鼠杏仁核中央核处脑啡肽前体的 mRNA 水平增加, 在中脑水管周围灰质处无此变化。脑啡肽能神经元活性的改变对应激诱导的镇痛起到调节的作用。

## 2.2 奖赏回路的激活

脑的奖赏通路发生的长时程的改变在药物的渴求、复吸中起重要的作用。应激和精神兴奋剂都加强了伏隔核及中脑边缘奖赏通路的其它脑区处 DA 能的传递<sup>[7]</sup>。长期暴露于应激状态导致伏隔核 DA 释放增多, 而前额叶皮层的 DA 释放减少。

Noguchi 发现心理应激引起前额叶皮层和伏隔核处 DA 产生独特的变化, 这些变化在前额叶皮层和伏隔核的不同亚区有所不同。新颖应激只能特异地增加伏隔核壳区而不是核区 DA 的代谢; 心理应激只能引起前扣带回和缘前亚区处 DA 代谢的增加。DA 在中脑皮层和中脑伏隔核之间对应激反应的不平衡性

是精神病理学的重要致病原因。在群体居住的大鼠, 应激同时使皮层内和伏隔核处 DA 的代谢和释放增加; 而在单笼饲养的大鼠中, 应激增加皮层内 DA 的释放, 减少伏隔核内 DA 的释放<sup>[17]</sup>。

阿片、可卡因、酒精、大麻、尼古丁的急性戒断都会诱导伏隔核处 DA 传递的降低<sup>[18]</sup>。脑成像研究观察到人脑 DA 系统的短时程改变和长时程改变。可卡因急性戒断大脑前区葡萄糖代谢减弱。酒精和可卡因滥用者前额叶-纹状体区多巴胺 D<sub>2</sub> 受体数目显著降低。长期可卡因滥用纹状体处 DA 转运体的密度增加<sup>[19]</sup>。应激影响伏隔核和黑质的 DA 受体密度, 其作用是增多还是减少依赖于受体的类型、脑区的位置以及被试的种系。应激使大鼠腹侧背盖区的多巴胺 D<sub>2</sub> 受体降低而在小鼠中表现为增加, 这种现象说明, DA 受体的变化可能受个体基因型和应激的共同调控。以上说明, 前额叶及纹状体区域 DA 能通路发生了改变, 急性戒断也可能和正常戒断及复吸中的认知过程、情绪变化、行为表征相关联。

伏隔核 DA 的释放还参与调节厌恶刺激的条件强化效应, 从而产生觅药行为<sup>[20]</sup>。还有一些研究认为杏仁核参与条件强化效应, 可卡因相关的环境线索的出现增加了杏仁核 c-fos 的表达。而损毁杏仁核会破坏可卡因的条件位置偏爱, 损毁杏仁核外侧基底核会弱化线索诱导的觅药行为的获得和恢复<sup>[21]</sup>。See 的结果显示, 条件线索诱发的复吸依赖于杏仁核外侧基底核的多巴胺 D<sub>1</sub> 受体<sup>[22]</sup>。脑成像的研究表明, 和药物相关的条件线索激活成瘾者的杏仁核和前额叶皮层。以上结果表明, 杏仁核在解剖学上连接了前额叶皮层和伏隔核, 在条件性情绪反应和学习中起了重要的作用, 参与调节应激和药物线索对于药物渴求和复吸行为的作用。

## 3. 小结

目前对应激易化药物成瘾的机制已经有了广泛的研究。长期的药物滥用使得脑的应激和奖赏回路产生的神经适应性变化, 这些改变导致个体生物学功能、认知功能、行为学表现的改变。应激条件下, 应激回路的激活过程为: 首

先激活 CRF, 随后激活 ACTH 及皮质酮, 儿茶酚胺和 CRF 的共同释放及内源性阿片的释放, 从而引起奖赏回路的激活, 在边缘区域增加 DA 的释放。个体对药物的敏感性增加, 扩大了个体滥用药物的可能性。尽管如此, 有些问题还有待深入的研究, 比如, 急性应激和长期对于药物摄取的作用到底有什么不同? 应激和药物滥用的关系是否会因为应激事件的类型和强度的改变而改变? 什么类型的应激会加强药物的使用或者增加复吸的可能性等等。

总之, 应激调控药物成瘾机制研究, 已经抛开以往单纯从行为和生理方面的研究, 而是从分子、细胞和整体的不同层次进行系统的研究, 多学科的结合将为该机制的研究开创道路。

#### 参考文献

- 1 Wills TA, McNamara G, Vaccaro D, et al. Escalated substance use: a longitudinal grouping analysis from early to middle adolescence. *J Abnorm Psychol.* 1996, 5: 66 - 180.
- 2 Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, et al. The role of corticotrophin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999, 160:1 - 12.
- 3 Sinha R, Fuse T, Aubin L, et al. Psychological stress, drug-related cues and cocaine craving. *Psychopharmacology.* 2000a, 152:140 - 148.
- 4 Stewart J. Pathways to relapse: the neurobiology of drug and stress-induced relapse to drug-taking. *J Psychiatr Neurosci.* 2000, 25:125 - 136.
- 5 Muraven M, Baumeister RF. Self-regulation and depletion of limited resources: does self-control resemble a muscle? *Psychol Bull.* 2000, 126:247 - 259.
- 6 Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys. *Arch Gen Psychiatry.* 1998, 55:362 - 368.
- 7 Kreek MJ, Koob GF. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend.* 1998, 51:23 - 47.
- 8 Piazza PV, Le Moal M. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Ann Pharmacol Toxicol.* 1996, 36: 359 - 378.
- 9 Mantsch JR, Saphier D, Goeders NE. Corticosterone facilitates the acquisition of cocaine self-administration in rats: opposite effects of the type II glucocorticoid receptor agonist dexamethazone. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998, 287:72 - 80.
- 10 Sapolsky RM, Alberts SC, Altman J. Hypercortisolism associated with social subordination or social isolation among wild baboons. *Arch Gen Psychiatry.* 1997, 54:1137 - 1143.
- 11 Kosten TA, Miserendino MJD, Kehoe P. Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal stress experience. *Brain Res.* 2000, 875:44 - 50.
- 12 Koob GF. Corticotropin releasing factor, stress and allostasis. *Biological Psychiatry.* 2000, 47: S63 - S64.
- 13 Shaham Y, Highfield D, Delfs J, et al. Clonidine blocks stress-induced reinstatement of heroin seeking in rats: an effect independent of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Eur J Neurosci.* 2000, 12: 292 - 302.
- 14 Tanaka M, Yoshida M, Emoto H, et al. Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the prevention of anxiety: basic studies. *European Journal of Pharmacology.* 2000, 405:397 - 406.
- 15 Beaulieu J, Champagne D, Drolet G, et al. Enkephalin innervation of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: distribution of fibers and origins of input. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 1996, 10:79 - 92.
- 16 Garcia-Garcia L, Harbuz MS, Manzanares J, et al. RU-486 blocks stress-induced enhancement of proenkephalin gene expression in the paraventricular nucleus of rat hypothalamus. *Brain Research.* 1998, 786:215 - 218.
- 17 Cabib S, Ventura R, Puglisi-Allegra S. Opposite imbalances between mesocortical and mesoaccumbens dopamine responses to stress by the same genotype depending on living conditions. *Behavioural Brain Research.* 2000, 129:179 - 185.
- 18 Hildebrand BE, Nomikos GG, Hertel PK, et al. Reduced dopamine output in the nucleus accumbens but not in the medial prefrontal cortex in rats displaying mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. *Brain Res.* 1998, 779:214 - 225.
- 19 Little KY, Zhang L, Desmond T, et al. Striatal dopaminergic abnormalities in human cocaine users. *Am J Psychiatry.* 1999, 156: 238 - 245.
- 20 Salamone JD, Cousins MS, Snyder BJ. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997, 21:341 - 359.
- 21 Meil WM, See RE. Lesions of the basolateral amygdala abolish the ability of drug-associated cues to reinstate responding during withdrawal from self-administered cocaine. *Behav Brain Res.* 1997, 87:139 - 148.
- 22 See RE, Kruzich PJ, Grimm JW. Dopamine, but not glutamate, receptor blockade in the basolateral amygdala attenuates conditioned reward in a rat model of relapse to cocaine seeking behavior. *Psychopharmacology.* 2001, 154:301 - 310.

责任编辑 王希林