

2022年美国国家药物滥用研究所重点资助方向

刘明子, 卫垆圻

美国国家药物滥用研究所 (National Institute on Drug Abuse, NIDA) 主要从事药物滥用与成瘾的科学研究, 并将其应用于改善个人健康和公共卫生。NIDA 所内包括三个部门: 医药部、公共卫生研究部、神经科学与行为部。

一、医药部 (Division of Therapeutics and Medical Consequences)

该部门包括化学和药剂学处、药物发现和毒理学处、临床研究资助处、临床医学研究处和监管事务处。另外, 该部门还负责监督 NIDA 药品供应计划。此部门 2022 年的研究重点包括以下 6 个方面:

- ❖ 针对物质使用障碍和药物过量, 开发新的治疗干预措施。
- ❖ 潜在新疗法的综合评估和临床预评估。
- ❖ 研发现有治疗物质使用障碍药物的新处方。
- ❖ 治疗物质使用障碍的新方法——药物治疗、免疫治疗 (疫苗和单克隆抗体)、神经调节技术 (如经颅磁刺激或周围神经刺激)、行为疗法、数字疗法 (包括了解多物质使用情况或追踪药物使用轨迹) 和个性化治疗。
- ❖ 药物滥用的医学后果, 包括相关的并发症, 如艾滋病、肝炎、结核病和性病。
- ❖ 确定和验证以患者为中心的物质使用障碍临床试验指标, 包括消除物质使用障碍症状的试验指标。

二、公共卫生研究部 (Division of Epidemiology Services and Prevention Research)

公共卫生研究部设有三个分支——流行病学研究处、预防研究处、服务研究处。

1) 流行病学研究处当前的重点为:

- ❖ 大麻研究: 更好地了解在医疗情境中使用大麻的情况, 包括使用哪些大麻以及使用原因、时间、使用结果和对其他不含大麻的药物的影响。
- ❖ 创伤研究: 与创伤反应相关的研究 (童年逆境经历、儿童虐待、创伤后应激障碍等)。
- ❖ 转化研究: 将流行病学研究成果转化为预防药物使用和成瘾的干预措施。

2) 预防研究处当前的研究重点:

- ❖ 政策研究: 研究政策在预防药物滥用的作用, 并测试政策的实施效果, 以确定其对药物使用的影响。
- ❖ 预防服务: 通过研究了解预防计划的实施情况, 提高预防项目的实施能力。

- ❖ 健康的社会决定因素：测试社会因素对药物使用的干预效果。

3) 服务研究处当前的优先研究方向：

- ❖ 以患者为中心的护理模式：了解如何将现有服务调整为更贴近患者为中心的护理模式（例如，使服务易获取，提供合适的干预措施，重视患者病耻感，提供远程护理，注意经济和体系因素对护理的影响等）。
- ❖ 劳动力问题：了解或提高物质使用障碍服务工作者的能力，或了解该项工作的角色及其对成瘾和康复的影响。
- ❖ 物质使用治疗结果的测量：研究促进客观结果测量的使用，以供患者和家属、供应商、监管机构和付款人对比物质使用障碍的治疗效果和康复服务水平。
- ❖ 司法相关研究：更好地理解（1）执法偏离模式，（2）创伤、受害以及相关法律和社会服务系统（如儿童福利、儿童和家事法庭等）对药物使用、成瘾、服务投入、康复的影响。

三、神经科学与行为部（Division of Neuroscience and Behavior）

神经科学与行为部共有四个研究处，分别是：化学、药理学和生理学研究处，遗传学、表观遗传学和发育研究处，整合神经学研究处，行为与认知神经科学研究处。

1) 化学、药理学和生理学研究处

化学、药理学和生理学研究处主要研究目的是：阐明成瘾药物的作用机制、构效关系、药理和毒性；开发新的受体类型和亚型特异性药物；促进治疗物质使用障碍的新药物疗法在临床前阶段的发展，强调在临床前阶段通过先导化合物进行靶标识别。

该研究处优先资助下列研究领域：

- ❖ 芬太尼和合成芬太尼类似物的基础研究：阐明由于过量使用芬太尼和芬太尼类似物导致药物滥用的可能性、躯体依赖、成瘾倾向和死亡的相关化学、细胞和神经生物学机制。
- ❖ 解决阿片类药物和多物质使用障碍的新靶点和机制：旨在阐明神经生物学机制和信号通路研究对同时使用兴奋剂和阿片类药物的药理和毒理学协同效应的贡献。
- ❖ 合成精神活性药物和抵消其有害影响的战略方法：研究合成精神活性药物的毒理学机制，并确定治疗中毒的潜在药理学方法。
- ❖ 开发用于神经科学药物发现的糖组：该部门感兴趣的研究领域是用聚糖的化学生物学、新的工具和技术来研究聚糖在物质使用障碍的背景下调节神经递质受体、神经元基质、转运蛋白、离子通道和细胞粘附分子中的作用。鼓励使用多学科方法来填补糖科学领域的研究和知识空白从而研究与物质使用障碍相关的生物过程。
- ❖ 神经科学药物发现中的变构调节：在药物使用障碍的背景下识别和验证新的化学序列

(chemical scaffolds) 和/或变构调节的新的靶标, 识别变构调节剂的结合位点和相互作用关系, 阐明其信号转导和通路、大分子靶标的变构调节作用。鼓励使用多学科方法来补充变构领域的研究和知识空白, 以研究物质使用障碍相关的生物过程。

- ❖ 大麻二酚和相关植物大麻素: 鉴于大麻二酚的治疗前景, 该研究的目标是更好地理解这类生物活性化合物, 特别是药物使用障碍或过量情况下的药物靶标作用, 并提供新的治疗选择。鼓励多学科化学生物学方法的使用, 以弥补与此类化合物使用障碍相关的生物过程中分子机制相关的研究和知识空白。

2) 遗传学、表观遗传学和发育研究处

遗传学、表观遗传学和发育研究处致力于成瘾和物质使用障碍的遗传学、表观遗传学和发育机制的研究。这包括:

- ❖ 成瘾易感人群和动物的遗传学研究
- ❖ 与成瘾药物反应相关的分子遗传和基因组研究
- ❖ 物质使用障碍和成瘾的表观遗传机制
- ❖ 成瘾的细胞生物学研究
- ❖ 神经通路和大脑结构的发育对物质使用障碍和成瘾的调节
- ❖ 通过生物信息学方法(包括数据整合、方法开发、上位性分析和机器学习)建模物质使用障碍的遗传特征

该研究中心鼓励在以下研究领域的申请:

- ❖ 用于治疗烟碱和烟草依赖的生物标志物: 鼓励对遗传、表观遗传、代谢组学、微生物学和其他组学特征的识别进行研究, 并将其作为诊断和治疗烟草和烟碱依赖的新的临床指标。
- ❖ 用全基因组测序研究识别在有无共病情况下物质使用障碍的罕见结构变异: 以家庭为单位, 在现有的样本收集中用全基因组测序识别可能与其他精神疾病共病的物质使用障碍的遗传变异, 如罕见变异、拷贝数变异、转座子、重复序列和其他结构变异。
- ❖ 用于精准医学诊断和治疗阿片类药物使用障碍的生物组学、机器学习和人工智能: 主要的研究领域是多组学特征的识别(表观基因组、转录组和微生物组、转录组学、蛋白质组、代谢组)可以区分阿片类药物使用和阿片类药物使用障碍, 并预测被诊断为终身药物使用障碍的戒断个体觅药行为的复发率。
- ❖ 从全基因组关联分析到成瘾和相关特征的因果关系——鼓励使用大数据方法、机器学习和新的遗传学方法来确定与各种物质成瘾相关特征的因果变异, 包括尼古丁和烟草、阿

片类药物和大麻素。

- ❖ 利用功能性方法快速发现物质使用障碍的遗传位点：利用 AI、组学数据和或动物遗传数据，从较大的全基因组测序研究中随机选取较小的样本以验证全基因组测序研究中的基因座。
- ❖ 使用障碍知识库 (SUDKB)：该平台包含与药物使用障碍相关的数据库和生物信息学工具。集成平台将获取所有可用的化学、生化、细胞、回路和行为层面的数据，包括临床数据。这个开源的、限制访问的知识库将包含所有目前可用的关于已知滥用药物以及用于药物滥用治疗的药物的数据。该知识库易于访问、分析和预测，预计将促进成瘾研究，并加速靶标、通路和先导分子的发现，以开发治疗物质使用障碍的新方法。
- ❖ 内源性大麻素、大麻素和胎儿大脑发育中的其他物质：使用基于人类细胞的平台或动物模型，研究大麻素以及和其他成瘾物质对发育中的大脑(产前、围产和产后大脑)的影响。内源性大麻素系统在中枢神经系统发育中起重要作用，包括胚胎和胎儿发育阶段神经元和胶质细胞的增殖、分化、迁移和突触形成。大麻素可在产前通过影响内源性大麻素系统，使多巴胺、氨基丁酸和阿片的神经递质系统失调，改变胎儿的大脑发育。需进一步了解内源性大麻素系统在大脑发育中的作用，在胎儿大脑发育过程中有无其他药物滥用情况对大麻素的影响，以及这些相互作用背后的细胞和分子机制。
- ❖ 成瘾药物对胎盘生物学和胎儿的影响：鼓励研究人员开发非侵入式方法可靠地识别、量化和确定药物暴露对胎盘和胎儿大脑的影响和长期后果。这可能包括：胎盘结构和功能的改变、受体和转运体的表达、营养物质的转运活动、气体交换；代谢副产物的排除；内分泌激素的生产。

3) 整合神经学研究处

整合神经学研究处主要为了识别药物成瘾背后的神经回路和突触反应，以了解其基本机制、神经可塑性的适应能力，以及成瘾过程中物质使用障碍所导致的功能性结果。该研究处资助的科研方向包括：

- ❖ 长期接触成瘾物质和长期戒断引起的兴奋性和抑制性神经传递的调节和神经可塑性
- ❖ 间歇性反复接触药物导致的持续神经适应的研究，包括与长期用药和停药相关的大脑结构和功能变化，以及药物引起的神经毒性
- ❖ 成瘾物质对神经元、神经胶质细胞相互作用的影响
- ❖ 神经系统的神经内分泌调节以及与药物使用障碍和成瘾的关系
- ❖ 大脑的神经免疫调节，包括神经艾滋病和药物诱导的神经炎症的影响

研究处鼓励优先发展以下研究领域：

- ❖ 睡眠和物质使用障碍之间相互关系的神经生物学：物质使用障碍和睡眠障碍之间有着错综复杂的联系。接触成瘾物质会引起睡眠稳态调节机制紊乱，而睡眠紊乱会增加药物使用障碍的风险和严重程度。虽然，药物使用障碍和睡眠之间的关系是复杂的、双向的，但人们对两者间交叉的神经生物学机制知之甚少。有几个脑区和神经递质基质可调控睡眠的觉醒、稳态、生理性动机和奖励。理解睡眠和物质使用障碍之间神经生物学的内在关系将不仅洞察物质使用障碍和睡眠机制之间的关系，其研究成果也可用于物质使用障碍的风险管理及新靶标的识别。
- ❖ 物质使用障碍在性别差异下的神经生物学机制研究：物质使用障碍对女性和男性有不同的影响。尽管人们认识到对各种物质上瘾的特征存在显著的性别差异，但对驱动这些行为差异的分子、细胞和回路层面上的潜在二态性却知之甚少。虽然有几项研究记录了成瘾物质诱导的转录谱的性别差异，但尚不清楚这些转录谱如何转化为行为特征上的差异。导致物质使用障碍的起始、表达和轨迹的重要差异的脑离散区和神经回路的功能、性别的影响也缺乏基本的了解。阐明性别差异的机制不仅对指导个体化治疗至关重要，而且可以更好地理解物质使用障碍的基本神经生物学。

4) 行为与认知神经科学研究处

行为与认知神经科学研究处支持人类和动物的物质使用障碍及其潜在机制的实验研究。关注物质使用障碍的各个阶段，包括药物使用的初期、上瘾、戒断、复发和恢复期的行为、认知和神经生物学机制。研究部门还支持对药物使用障碍至关重要的神经认知过程的研究（如决策、奖惩学习、洞察）。

研究处的优先科研方向为：

- ❖ 物质使用障碍相关行为和潜在的神经机制的计算方法研究— 鼓励 HIV/AIDS 药物使用障碍的神经科学领域的定量和实验研究人员之间进行密切合作，包括来自统计、物理、数学、工程和计算机科学的科学家。这包括：（1）应用计算工具来理解与药物使用障碍相关的全脑动态；（2）通过人工智能工具在行为、神经影像和临床测量中识别药物使用障碍患者群体中的潜在亚型；（3）开发用于跟踪、识别、界定的新一代工具，以及与物质使用障碍相关的行为分析。
- ❖ 通过动物模型理解物质使用障碍的神经机制的易损性和抗逆性：该研究处从事非人类物种的刺激性研究，旨在模拟物质使用障碍的环境、生物风险因素，以阐明调节或预测这些因素对随后出现物质使用障碍相关行为产生影响的神经和认知发展机制。研究领域包

括：（1）识别存在风险性和抗逆性的神经生物学基质，以及它们是如何由早期生活经历决定的；（2）在青春期和成年期的发育过程中，建模遗传和环境因素之间的相互作用，分析影响与自闭症相关的神经认知、行为、心理与生理表型；（3）在物质使用障碍风险和抗逆性背景下，于自然状态的不同阶段中捕捉到的复杂行为的数据或其模型驱动分析。

原文标题：

FY22 Priority Research Areas

原文链接：

<https://nida.nih.gov/funding/fy22-research-priorities>

中科院心理所潘毅图书馆