

药物依赖与神经递质相关性研究进展

杨铮,覃斐章,黄仁彬(广西医科大学药理学教研室,南宁 530021)

摘要:目的 综述近 5 年来部分关于药物依赖与神经递质相关性的研究进展。方法 对近几年国内外文献资料进行总结和归纳。结果 阿片类药物产生依赖的机制与神经组织对药物产生适应性有关,目前较多研究集中在与药物依赖的强化效应和奖赏效应相关的递质方面,如单胺类递质、神经肽类递质、一氧化氮等。结论 药物依赖与体内神经递质变化关系非常密切。

关键词:药物依赖;神经递质;单胺类;神经肽

中图分类号:R996.5 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2008)02-0102-04

基金项目:中越政府间科技合作联委会第五次会议长期合作研究开发项目(编号:5-303J)

作者简介:杨铮,男,硕士研究生 * 通讯作者:黄仁彬,男,教授,博士生导师 Tel:(0771)5358272 E-mail:huangrenbin518@163.com

YANG Zheng, QIN Fei-zhang, HUANG Ren-bin (Department of Pharmacology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the research process between drug-dependence and neurotransmitter during the near five years. **METHODS** The literatures and data published in the recent years were summarized and analyzed. **RESULTS** The mechanism of opioid-dependence is relative to the adaptability between nerve tissues and drugs. Most attentions were paid to transmitters which relate to the enhancement and rewarding effect of drug-dependence, such as monoamines, neuropeptide, nitrogen monoxidum, etc. **CONCLUSION** It is extremely relative between drug-dependence and neurotransmitter.

KEY WORDS: drug-dependence; neurotransmitter; monoamines; neuropeptide

毒品问题对社会稳定的影响越来越大。每年 6 月 26 日是联合国确定的国际禁毒日,2006 年国际禁毒日的主题是“毒品不是儿戏”。据统计,全球每年因滥用毒品致死的人数高达 20 万,上千万人因吸毒丧失劳动能力。因此,告诫人们远离毒品、帮助成瘾者脱毒并回归社会显得尤为重要。近年来对于药物依赖的研究开展得很多,通过大量的动物实验及临床研究,多数学者认为阿片类药物产生依赖的机制与神经组织对药物产生适应性有关,目前虽然未能完全阐明它的作用机制,但在这一方面的研究取得了不少可喜的成果,多数集中在与药物依赖的强化效应和奖赏效应相关的递质方面,如单胺类递质、神经肽类递质、一氧化氮等等。笔者对近 5 年来部分关于药物依赖与神经递质相关性的研究进展进行回顾和总结。

1 单胺类递质与药物依赖相关性

1.1 多巴胺递质与药物依赖

药物的精神依赖性促使药物成瘾者复吸的关键因素。至今已有很多研究证实,递质多巴胺(Dopamine, DA)参与了药物精神依赖的形成。Venton等^[1]证实可卡因可以促进 DA 递质的释放。他们使用突触蛋白 I/II/III 基因敲除的小鼠作为模型,与正常组相比,这种基因敲除小鼠在应用可卡因后 DA 的释放明显减少。因此他们认为可卡因产生精神依赖性的重要原因可能是促进 DA 递质的释放。Bradberry^[2]通过可卡因复吸恒河猴模型的实验发现,可卡因和乙醇均可提高猴中脑纹状体胞外 DA 递质的水平。Hnasko等^[3]在对 DA 递质合成缺陷的小鼠模型研究中发现,给予这些吗啡复吸小鼠咖啡因或者左旋多巴后,它们表现出对吗啡强烈的条件位置偏爱(conditioned place preference, CPP)。这就证明了 DA 在吗啡依赖的奖赏系统中发挥了至关重要的作用。目前公认的与药物精神依赖性关系密切的重要脑区是中脑边缘 DA 系统(mesolimbic dopamine system, MLDS)。Homborg等^[4]在研究中发现,大鼠在应用可卡因后,DA 能神经元的反应性会发生改变,表现为一个诱导 DA 递质释放的去极化电位。与正常组比较,应用可卡因组产生的去极化电位在伏核区(nucleus accumbens, NAc)会产生超射,而电位在杏仁核逐渐消散。Roda等^[5]通过研究发现,中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)产生对可卡因的强化效应主要是通过激

活 5-HT₃受体和 DA 能神经元介导的。在应用 5-HT₃受体或 D₂, D₃受体拮抗剂后,自动觅药行为即被抑制。以上实验证实 MLDS 中,NAc 和 VTA 是药物引起奖赏效应的最后通路,绝大多数成瘾性药物通过激活上述部位来实现药物的奖赏与强化效应^[6-7]。

1.2 5-HT 系统与药物依赖

5-HT 系统在阿片类药物依赖形成过程中亦起重要作用。Sandrini等^[8]在研究吗啡依赖大鼠时发现,注射吗啡后大鼠皮质 5-HT 递质水平显著增高,而 5-HT 受体数目却显著减少,提示 5-HT 递质和受体与药物依赖密切相关。近年来不少学者的研究证实了部分 5-HT 受体与奖赏和强化效应有关。Yan等^[9]在研究 5-HT₂受体与 DA 递质的关系中发现,给可卡因成瘾大鼠注射 5-HT₂受体激动剂可促使 NAc 区胞外 DA 递质持续大量释放,而同时使用 5-HT_{2A}受体拮抗剂可减弱其对 DA 的促释放作用,证实持续应用可卡因可造成 NAc 区 5-HT_{2A}受体敏感性增强。Allan^[10]等利用 5-HT₃受体过度表达的转基因小鼠作为实验模型,发现低剂量应用可卡因的小鼠会产生 CPP。同时,他们在对这种小鼠脑的研究中还发现,脑内 DA 递质含量显著升高,而应用 5-HT₃受体拮抗剂可以降低 DA 的升高程度。即 5-HT₃受体很可能是通过促使 DA 释放来发挥其奖赏和强化效应的。Franz等^[11]给苯丙胺依赖 Wistar 大鼠应用 5-HT₆受体拮抗剂 SB258510A 后发现,SB258510A 除可使大鼠异常运动增强外,还可增加额皮质处苯丙胺诱导的 DA 释放量。这就是说 5-HT₆受体也参与药物依赖的强化效应。

1.3 去甲肾上腺素与药物依赖

自 20 世纪 90 年代可乐定作为一种非阿片类受体激动剂用于脱毒以来,大量关于去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)能神经元与药物依赖关系的研究也随即展开。Georges等^[12]证实,经过可乐定预处理吗啡依赖大鼠,其戒断症状引起的 VTA 区 DA 能神经元活动明显受到抑制,说明 NE 能神经与 DA 能神经在药物依赖过程中相互联系。此外,他们还发现联合应用 α_2 受体激动剂(可乐定)和 α_2 受体拮抗剂(RX821002)同样能够抑制 VTA 区 DA 能神经元活动,只不过这种抑制作用较前述稍弱,说明可乐定发挥脱毒作用并不仅仅是通过激动 α_2 受体,还存在其他路径,如与咪唑啉受体

结合发挥作用。Ventura等^[13]通过脑微透析技术发现,应用吗啡可以促使内侧前额皮质中 NE 和 DA 的释放,选择性阻断内侧前额皮质 NE 能传入神经不仅可以消除吗啡诱导伏核区 DA 的释放,还可以消除吗啡诱导的 CPP。这些结果提示,完整的内侧前额皮质 NE 能神经传输对于吗啡诱导的奖赏效应、CPP 以及 DA 的释放至关重要。同时也有部分学者研究证实,体内 NE 水平与药物依赖也有较密切的关系。Fuentralba 等^[14]研究发现,长期应用吗啡的大鼠,其纹状床核 (bed nucleus of the stria terminalis, BNST) 胞外 NE 水平显著升高,在使用纳洛酮催戒断后,这个数值会更进一步升高,而使用 α_2 受体激动剂 UK1 4304 后可降低 BNST 胞外 NE 水平,即 BNST 内 NE 水平与长期应用吗啡及吗啡戒断关系密切。Sofuoglu 等^[15]通过对 5 位男性可卡因依赖者进行的双盲实验中发现,与安慰剂组相比,应用可卡因者血浆肾上腺素和 NE 浓度显著升高,在静脉注射可卡因后 3 min 和 12 min 时达到高峰。同时他们还测得,NE 水平的变化与舒张压和心率关系密切。根据这个结果,可以推断血浆肾上腺素和 NE 水平有可能作为药物依赖研究的一个重要指标。

2 神经肽类物质与药物依赖相关性

除 DA 等单胺类递质参与药物依赖形成过程之外,人体内源性神经肽类物质与药物依赖的关系同样非常密切。人和动物主要有三种神经肽类物质,即 β -内啡肽、脑啡肽与强啡肽,不同的神经肽与不同的阿片受体结合会产生不同的生理效应。

2.1 β -内啡肽与药物依赖

β -内啡肽主要与 μ 受体和 δ 受体结合,产生奖赏作用,导致机体出现欣快感和满足感,从而产生药物依赖。脑内含 β -内啡肽的神经元主要位于下丘脑弓状核与伏核。Roth-Der 等^[16]在实验中发现,可卡因可以提高伏核区胞外 β -内啡肽的水平,而当全身应用 D_1 样受体阻断剂 SCH-23390 后可以阻断可卡因的上述效应。另外对机体局部应用多巴胺可模拟与可卡因相似的作用,即上面所述的促进 β -内啡肽释放,这种促释放作用同样可以被 SCH-23390 所阻断。以上结果提示,可卡因成瘾效应的神经生物化学机制可能与其激活 β -内啡肽神经元并促进其释放有关。Cavun 等^[17]在大鼠 CPP 实验中发现,使用内源性 β -内啡肽的一个二肽衍生物——甘氨酸谷氨酰胺 (glycyl-glutamine, Gly-Gln) 对吗啡依赖大鼠进行预处理后,大鼠 CPP 明显受到抑制,对吗啡的依赖性和吗啡引起的戒断症状明显减轻。由此可以得出应用内源性 β -内啡肽类物质可对抗药物依赖产生的戒断综合症。

2.2 脑啡肽与药物依赖

脑啡肽为另一类内源性阿片类物质,其生理功能涉及行为、心理、疼痛、神经和内分泌等等,它主要通过阿片受体结合而发挥其生理功能。Tsao 等^[18]使用甲基苯丙胺成瘾小鼠作为模型,通过利用 Western blot 以及酶测定法得出,使用 2, D-丙胺酰和 5, D-亮胺酰脑啡肽 (DADLE) 激活阿片受体后可以阻断甲基苯丙胺诱导的多巴胺转运蛋白功能的减退,并可阻止酪氨酸羟化酶活性的降低。说明脑啡肽与药物依

赖也密切相关。

2.3 强啡肽与药物依赖

作为特异性的 κ 受体激动剂,强啡肽在体内具有很强生理活性。Zhang 等^[19]在实验中发现,将强啡肽 A 注射到小鼠尾状壳核后,发现其可显著降低可卡因诱导小鼠纹状体内多巴胺水平,而在应用强啡肽 A 前若先用 κ 受体阻断剂去甲 BNI 预处理后,强啡肽 A 的效应完全被阻断。同时还发现,强啡肽 A 还可以阻断可卡因诱导的 CPP 的产生。Schlussman 等^[20]在分子生物学水平上研究发现,急性大量给予小鼠可卡因,其伏核及尾状壳核内前强啡肽原 mRNA 水平显著提高,表明强啡肽与依赖性药物的应用密切相关。Wan 等^[21]通过放射免疫检测法得出,应用 N 硝基-L 精氨酸可以显著抑制吗啡依赖大鼠的戒断症状,并可显著提高体内参与免疫反应的强啡肽的表达,提示内源性强啡肽神经系统在调节药物依赖方面起至关重要的作用。

3 结论与展望

综上所述,对于药物依赖形成过程与体内递质相关性的研究已取得了可喜的进展,药物依赖的机制正随着研究的进一步深入而慢慢变得明朗起来。目前,除了对上述递质的研究外,尚有不少学者正对 cAMP, cGMP, NO, PGE₂ 等信号转导物质进行研究,也获得了很多宝贵的实验资料。不过值得注意的是,药物依赖的形成是一个多因素参与的漫长过程,特别是上述各种递质之间存在着或多或少的联系,而目前的研究相对较片面,仅局限于某一种或某些递质对于中枢神经系统某些区域的作用,因此在这一方面的探索有待进一步深入。今后对于药物依赖的研究,需要汲取生理学、神经解剖学、神经生物化学及分子生物学等学科最新的研究成果,在此基础上从分子角度以及多基因、多递质方面展开研究,以期详尽阐明复杂的成瘾机制,为今后戒毒药物开发和评价药物临床疗效提供科学依据。

REFERENCES

- [1] VENTON B J, SEIPEL A T, PHILLIPS P E, *et al.* Cocaine increases dopamine release by mobilization of a synapsin-dependent reserve pool [J]. *J Neurosci*, 2006, 26 (12): 3206-3209.
- [2] BRADBERRY C W. Dose-dependent effect of ethanol on extracellular dopamine in mesolimbic striatum of awake rhesus monkeys: comparison with cocaine across individuals [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002, 165 (1): 67-76.
- [3] HNASKO T S, SOTAK B N, PALMITER R D. Morphine reward in dopamine-deficient mice [J]. *Nature*, 2005, 438 (7069): 854-857.
- [4] HOMBERG J R, WARDEH G, RAASO H S, *et al.* Neuroadaptive changes in mesocorticolimbic dopamine and acetylcholine neurons following cocaine or saline self-administration are dependent on pre-existing individual differences [J]. *Neuroscience*, 2003, 121 (4): 829-836.
- [5] RODD Z A, BELL R L, KUC K A, *et al.* Intracranial self-administration of cocaine within the posterior ventral tegmental area of Wistar rats: evidence for involvement of serotonin-3 receptors

- and dopamine neurons[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 313 (1): 134-145.
- [6] KOOB G F, LE MOAL M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24 (2): 97-129.
- [7] KELLEY A E, BERRIDGE K C. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs[J]. *J Neurosci*, 2002, 22 (9): 3306-3311.
- [8] SANDRINI M, VITALE G. The potentiation of analgesic activity of paracetamol plus morphine involves the serotonergic system in rat brain[J]. *Inflamm Res*, 1999, 48(3): 133-140.
- [9] YAN Q, REITH M E, YAN S. Enhanced accumbal dopamine release following 5-HT(2A) receptor stimulation in rats pretreated with intermittent cocaine[J]. *Brain Res*, 2000, 863(1-2): 254-258.
- [10] ALLAN A M, GALINDO R, CHYNOWETH J, *et al*. Conditioned place preference for cocaine is attenuated in mice overexpressing the 5-HT(3) receptor[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001, 158(1): 18-27.
- [11] FRANTZ K J, HANSSON K J, STOFFER D G, *et al*. 5-HT(6) receptor antagonism potentiates the behavioral and neurochemical effects of amphetamine but not cocaine[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 42(2): 170-180.
- [12] GEORGES F, ASTON-JONES G. Prolonged activation of mesolimbic dopaminergic neurons by morphine withdrawal following clonidine: participation of imidazoline and norepinephrine receptors[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(6): 1140-1149.
- [13] VENTURA R, ALCARO A, PUGLISI-ALLEGRA S. Prefrontal cortical norepinephrine release is critical for morphine-induced reward, reinstatement and dopamine release in the nucleus accumbens[J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(12): 1877-1886.
- [14] FUENTEALBA J A, FORRAY M I, GYSLING K. Chronic morphine treatment and withdrawal increase extracellular levels of norepinephrine in the rat bed nucleus of the stria terminalis[J]. *J Neurochem*, 2000, 75(2): 741-748.
- [15] SOFUOGLU M, NELSON D, BABB D A, *et al*. Intravenous cocaine increases plasma epinephrine and norepinephrine in humans[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, 68(3): 455-459.
- [16] ROTH-DERI I, ZANGEN A, ALELI M, *et al*. Effect of experimenter-delivered and self-administered cocaine on extracellular beta-endorphin levels in the nucleus accumbens[J]. *J Neurochem*, 2003, 84(5): 930-938.
- [17] CAVUN S, GOKTALAY G, MILLINGTON W R. Glycyl-glutamine, an endogenous beta-endorphin-derived peptide, inhibits morphine-induced conditioned place preference, tolerance, dependence, and withdrawal[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 315(2): 949-958.
- [18] TSAO L I, HAYASHI T, SU T P. Blockade of dopamine transporter and tyrosine hydroxylase activity loss by [D-Ala(2), D-Leu(5)]enkephalin in methamphetamine-treated CD-1 mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 404(1-2): 89-93.
- [19] ZHANG Y, BUTELMAN E R, SCHLUSSMAN S D, *et al*. Effect of the endogenous kappa opioid agonist dynorphin A(1-17) on cocaine-evoked increases in striatal dopamine levels and cocaine-induced place preference in C57BL/6J mice[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 172(4): 422-429.
- [20] SCHLUSSMAN S D, ZHANG Y, YUFEROV V, *et al*. Acute 'binge' cocaine administration elevates dynorphin mRNA in the caudate putamen of C57BL/6J but not 129/J mice[J]. *Brain Res*, 2003, 974(1-2): 249-253.
- [21] WAN X, HUANG M, HE Y, *et al*. Involvement of dynorphin A in the inhibition of morphine physical dependence by N-nitro-L-arginine in rats[J]. *Chin Med J(中华医学杂志)*, 2003, 116(7): 1055-1058.