

大麻素 CB1 受体对条件性药物渴求的控制作用

周培岚编译 苏瑞斌审校

(军事医学科学院毒物药物研究所,北京 100850)

摘要:最近研究表明,大麻素 CB1 受体是用于治疗药物成瘾的一个新靶标。CB1 受体存在于大脑激动环路,能调节药物摄取。在模拟人类成瘾的诱导复发动动物模型上,阻断 CB1 受体能减弱暗示诱导性药物渴求的恢复。在多种滥用药物如精神兴奋剂、阿片、尼古丁及酒精等均可观察到防复发的作用。此外,CB1 受体在奖赏相关性记忆中也有重要作用,这与内源性大麻素在记忆相关的可塑性中的作用相一致。临床试验证明,CB1 受体拮抗剂利莫那班能够抑制复发反应和体重增加。总之,临床及临床前研究均表明,CB1 受体拮抗剂为成瘾行为开辟了一种新的治疗途径。

关键词:大麻素;药物成瘾;复吸;记忆

中图分类号:R971 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2006)04-0294-03

药物成瘾的特点是长时间难以抑制的药物需求和对药物偶发的强烈渴求性行为紊乱。其持续性行为的神经生物学机制至今未明。新近的复发动动物模型表明,药物渴求复发在药物相关性暗示、应激和再次暴露于以前所用药物的情况下容易点燃,这些情况与人成瘾的药物渴求及复发点燃相一致。因此,刺激诱导下自身给药行为恢复的动物模型被广泛用于阐明人成瘾行为的复发。本文主要介绍大麻素系统对药物渴求行为的调节作用及可能的作用机制。

1 大麻素对复发行为的调节

最早研究发现,大麻素强效激动剂 HU210 能使自身静脉给药可卡因长时间(3周)消除的大鼠恢复对可卡因的渴求。在使用选择性的 CB1 受体拮抗剂利莫那班(rimonabant,SR141716A)后这一作用可被完全逆转,提示此类受体在可卡因复吸中发挥了重要作用。此外,阻断 CB1 受体可以减弱可卡因相关暗示及静脉注射可卡因激发的可卡因的渴求。在长时间海洛因自身给药的动物也观察到了相似的结果:大麻素受体激动剂能够恢复已经熄灭的海洛因渴求,而利莫那班能减弱注射海洛因及海洛因相关暗示激发的海洛因渴求。

有关甲基苯丙胺、酒精和尼古丁的复吸动物模型实验说明,阻断 CB1 受体能够抑制暗示诱导的

物复吸,这一作用与滥用药物的种类无关。

利莫那班的首次临床试验证实了 CB1 受体拮抗剂具有防复吸作用,与安慰剂组比较,利莫那班诱导的戒烟率提高了 1 倍。

2 大麻素对药物复吸调节的神经机制

大麻素对药物需求的调节作用基础仍未完全阐明。目前认为,实验动物 CB1 受体高表达的脑区在复发性行为及条件反射过程中具有重要作用,这些脑区包括前额叶皮质、杏仁核、伏隔核、纹状体和海马。更为重要的是,最近人的脑成像研究显示,药物成瘾时的暗示诱发性渴求也具有类似的线路。在上述脑区,激活 CB1 受体可以调节多种神经递质的释放,如多巴胺、GABA 和谷氨酸,这些物质与药物渴求的复发过程皆有一定的相关性。

分泌多巴胺(DA)的中脑腹侧背盖区(VTA)及其主要投射区伏隔核在成瘾药物的刺激效应中发挥重要作用。激活多巴胺能神经原能够模拟阿片制剂对海洛因成瘾及精神活性物质对可卡因成瘾的激发作用。于大鼠 VTA 内注射吗啡或伏隔核注射苯丙胺可恢复其对海洛因或可卡因的需求。中枢神经系统 GABA 中间神经元的轴突末梢含有大量 CB1 受体。激动这些受体可以抑制 GABA 的释放,而 GABA 对 DA 投射神经元能发挥抑制作用。也就是说,在 VTA 水平上激动 CB1 受体可以促进 DA 的释放。因此,大麻素受体激动剂是通过增强中间神经递质 DA 的释放而促进对海洛因或可卡因的渴求的。

在有关多巴胺与大麻素在纹状体的相互作用

收稿日期:2006-01-17

作者简介:周培岚,女,在读博士研究生,研究方向:神经药理学,

Tel:010-66930635

上,激动纹状体多巴胺神经元的突触后内源性大麻素受体也可引发药物渴求。因此,多巴胺激动 D2 受体后可以触发纹状体内源性大麻素释放。目前认为大麻素类花生四烯酸乙醇胺(anandamide)和花生四烯酸甘油(2-arachidonylglycerol)是通过激动 CB1 受体发挥中枢作用的。但是,需要进一步证明 SR141617A 究竟是通过竞争性拮抗内源性大麻素作用的 CB1 受体,还是作为反向激动剂发挥抗复吸作用的。

神经解剖学上其他可能参与的脑区有杏仁核基底外侧核和额叶前皮质。有文献报道在海洛因和可卡因暗示诱导性复吸过程中,杏仁核基底外侧区发挥了重要作用。有趣的是,杏仁核的联想可塑性环路包括内源性大麻素信号传递。前额叶皮质在刺激诱导的药物复吸过程发挥综合性作用,此区在重新暴露可卡因、可卡因相关暗示或应激诱发的可卡因复吸过程中具有重要作用。此外,从前额叶皮质区、杏仁核及海马投射到伏隔核和 VTA 区的谷氨酸能投射亦对复吸行为发挥着重要作用。

阻断 CB1 受体对温和的足刺激所导致的可卡因的复吸没有影响。许多文献报道,应激所致复吸与暗示或药物诱发的复吸在药理学上是不相关的。例如,全身给予 DA 受体拮抗剂对应激引起的海洛因复吸无影响,而如前面所提到的,DA 系统在药物诱发的复吸过程中具有重要作用。多巴胺 D1 受体拮抗剂 SCH23390、D2 受体拮抗剂雷氯必利及非选择性多巴胺受体拮抗剂氟哌噻吨(flupentixol)能减弱海洛因诱导的复吸,而只有氟哌噻吨在长期阻断 DA 受体的情况下才能减弱足刺激诱发的复吸。这可能是由于复吸时海洛因诱发伏隔核 DA 大量释放及大量自发性活动出现,而在足刺激条件下没有此现象。与此相应的是,脑内促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)和去甲肾上腺素系统与应激诱导的海洛因及可卡因复吸有相关性,但它们与药物或药物暗示诱发的复吸无关。局部注射 GABA 受体拮抗剂蝇蕈醇和巴氯芬用于脑区失活的解剖切断实验也证明,应激与药物或暗示性诱发复吸在药理学上不相关。这些研究结果提示,应激而非暗示或药物诱导性可卡因的复吸需要进一步激活杏仁核。

从长远观点看来,正如其他慢性疾病一样,药物渴求及复发的治疗可能需要多种药物联合作用。

3 原发性及继发性强化效应的分离

利莫那班对重新暴露于药物相关刺激或致敏剂

量药物所致的复吸效果较明显。这种药物滥用继发性强化效应衰减可能与大麻素对这些药物的初始强化效应无关。一般认为,通过静脉自身给药系统测得的可卡因首次强化效应不受阻断或缺失 CB1 受体的影响。CB1 受体拮抗剂对暗示诱导性可卡因复吸(如继发性强化:非可卡因自身的可卡因相关刺激)有作用,而对可卡因自身给药性复吸无作用;这一证据提示这些行为的神经机制是不相关的。例如,自身给药的 D1 受体激动剂,不能点燃可卡因的渴求,甚至减弱负荷剂量下可卡因诱导的复吸。另外,神经解剖学研究表明,杏仁核基底外侧核对条件性暗示的可卡因继发性强化效应有作用,而伏隔核与可卡因自身给药关系密切。

有关 CB1 受体对滥用药物(除可卡因外)的初期强化效应有许多模型。利莫那班对海洛因的持续给药的强化效应几乎没有影响。但是,这种效应在激发性成分参与时,CB1 受体拮抗剂就表现出明显的效果。例如,渴求海洛因注射的需求反应越来越强烈。

大麻素受体系统与酒精滥用的密切关系已经明确,在多数情况下,阻断 CB1 受体可以减少酒精的摄入量,尽管其中部分作用是归因于对饮食中枢的抑制。

CB1 受体对尼古丁强化效应的确切作用还未完全阐明。利莫那班可以减弱大鼠的尼古丁自身给药。尼古丁伴随的环境刺激对其自身给药行为似乎特别重要。在复燃实验中已经证明这一刺激的减弱能够导致尼古丁继发性强化效应的降低,Cohen 等也得到了类似的实验结果。然而,用 CB1 基因敲除小鼠实验发现 CB1 受体对尼古丁自身给药并非是必需的。

总的来说,阻断 CB1 受体对药物自身给药(初次强化效应)的作用与药物的特异性和(或)动物的激发状态有关。这些观察结果与大麻素受体拮抗剂对动物的操作反应能力的影响是相对立的,这种操作反应是受运动障碍或其他副反应影响的。与此相反,阻断 CB1 受体可以明显抑制滥用药物的继发性强化效应,这一结果可以很好地再现。

4 大麻素与记忆相关的可塑性

巴甫洛夫的条件反射理论认为有关自身给药记忆的恢复对维持药瘾至关重要的,在记忆相关脑区及调节记忆区,广泛分布 CB1 受体和内源性大麻

素。例如 ,内源性大麻素系统控制厌恶性记忆的减退。大麻素可能是通过改变突触的可塑性来调节记忆的。内源性大麻素在不同的成瘾性及记忆相关脑区可以逆转信号传递、调节长期抑郁或加强突触传递 ,这些脑区包括伏隔核、前额叶皮质、杏仁核和海马。单独给予大麻的有效成分 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -THC) ,能够长时间阻断内源性大麻素对伏隔核和海马的逆行信号传递。因此 ,干扰内源性大麻素系统能够改变奖赏相关记忆。在此背景下 ,值得注意的是 ,连续几天单独注射大麻素激动剂增强了对海洛因的渴求 ,这可能由于衰减过程长时间中断所致。有趣的是 ,最近有报道显示 ,大麻素能够通过非大麻素受体途径使已经形成的可卡因的位置偏爱消退。

5 阻断大麻素受体的特殊效应

内源性大麻素对记忆相关过程如记忆减退、巩固及记忆恢复有广泛的作用 ,这些作用不仅可以解释利莫那班的防复吸效应 ,而且提示在这些过程中 ,大麻素不仅局限于强化药物的刺激作用。已经证明伏隔核及其相应环路与许多非药物相关行为有关。事实上 ,伏隔核对食物摄取、饮酒及性活动在内的奖赏及动机性行为有作用。与海洛因、可卡因或酒精成瘾复发相似 ,利莫那班同样能够减弱长时间消失的暗示诱导的蔗糖摄取。已经明确 ,在下丘脑水平

瘦素调节的内源性大麻素通过 CB1 受体对食物摄取发挥重要作用。这些观察结果加上利莫那班对脑电刺激奖赏的减弱及其对食物诱导的位置偏爱的阻断作用提示 ,CB1 受体拮抗剂所致的厌食反应部分是通过抑制摄食相关动机介导的。 Δ^9 -THC 能够恢复酒精和蔗糖需求与此结果是一致的。大麻素在条件性强化反应中广泛作用提示其调节作用不是通过药物诱导内源性大麻素系统改变引起的。

从治疗远景来看 ,大麻素对激发性活动过程的广泛作用可能会引起意想不到的副作用 ,如在长期应用大麻素受体拮抗剂的情况下可能会使性欲降低。但最近公布的利莫那班治疗肥胖患者长达 1 年的临床试验中(最大剂量 20mg) ,没有报道此类副作用。

6 结语

临床前试验已经全面证实了 CB1 受体在药物复吸 ,特别是在药物或相关刺激诱导的条件反应中的重要中枢作用。首批临床试验证实利莫那班对戒烟有效。此外 ,临床用药 1 年可以观察到具有临床意义的体重减轻。前述临床前试验结果提示 ,这两种临床作用至少部分作用机制是一致的(降低药物和食物相关刺激的影响)。最后 ,衰减复原模型提示 ,此类化合物在临床上对于防止药物滥用及饮食紊乱具有较好的应用前景。

关注药物安全性

美国 FDA 加强对葛兰素史克公司含沙美特罗制剂的警告

FDA 要求葛兰素史克公司在其产品 Advair(羟萘甲酸沙美特罗 + 丙酸氟替卡松)和 Serevent(羟萘甲酸沙美特罗单药)的新标签中加上更严格警告。新标签依据数年前进行的 SMART 临床试验的 26 000 名病人的结果。该试验因中间结果显示沙美特罗治疗病人出现较高但为数不多的威胁生命的哮喘有关的死亡危险而提早结束。因此 ,哮喘病人治疗时 ,医生只能对其他抗哮喘药不能恰当控制症状的病人使用此药。

贝伐珠单抗引起罕见脑病

最近 *N Engl J Med* 报道了 2 例与用贝伐珠单抗(bevacizumab)有关的可逆性大脑后白质脑病综合征 ,属脑毛细血管渗漏综合征 ,是高血压、体液潴留和免疫抑制剂细胞因子作用的综合结果。一例 59 岁妇女用贝伐珠单抗 8 d 后出现严重昏睡、高血压、强直与阵挛。MRI 检查显示广泛的白质脑病 ,病人康复很快 ,6 周后完全恢复。另 1 例 52 岁妇女 ,已接受 3 次化疗 ,用贝伐珠单抗首剂后 16 h 出现头痛、精神紊乱、高血压、肝肿大和病侧视力丧失 ,MRI 检查显示双枕叶有高亮区。该病人血压控制后 3 d ,视力迅速改善。