

甲基苯丙胺依赖与中脑边缘多巴胺神经系统相关研究

陈 群¹, 周文华^{2*}

(1. 宁波卫生职业技术学院 药理教研室, 浙江 宁波 315100; 2. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 以甲基苯丙胺为代表的苯胺类中枢兴奋剂滥用问题日益突出, 文章对甲基苯丙胺依赖的作用途径和机制进行了概述, 包括中脑边缘系统多巴胺神经通路、多巴胺受体、多巴胺转运体及其他神经递质, 最后提出了当前甲基苯丙胺成瘾治疗研究的主要方向。

关键词: 甲基苯丙胺; 中脑边缘多巴胺神经系统; 多巴胺受体; 多巴胺转运体

中图分类号: R964

文献标识码: A

文章编号: 1001-5132 (2012) 03-0062-05

甲基苯丙胺(Methamphetamine, MA)俗称“冰毒”, 属于苯丙胺类中枢兴奋剂(Amphetamine-type Stimulants, ATS)。20世纪90年代以来, 以MA为代表的ATS滥用增长势头迅猛, 超过海洛因、可卡因等传统非法精神活性物质, 成为21世纪的主流毒品。据有关资料显示: 我国苯丙胺类药物滥用人数快速上升, 已占登记在册的吸毒人数的25%。中脑边缘多巴胺神经系统是大多数成瘾药物强化等共性效应的基础, 也是形成条件信号的关联、觅药行为和复吸的神经基础。甲基苯丙胺长期滥用产生严重的精神依赖性, 主要通过增加中脑边缘系统的多巴胺起作用, 长时间过度激动多巴胺受体, 引起机体发生一系列的适应性变化。与此同时, 其他神经递质如5-羟色胺^[1]、谷氨酸^[2]、乙酰胆碱^[3-5]、组胺^[6-7]也参与其中, 使甲基苯丙胺成瘾的机制非常复杂。笔者就甲基苯丙胺对中脑边缘系统多巴胺以及受体和转运体的调节进行综述。

1 甲基苯丙胺依赖与中脑边缘系统多巴胺通路

中脑边缘系统多巴胺神经通路是介导药物依赖的关键部位, 中脑腹侧背盖区(VTA)多巴胺神经元的神经纤维投射到边缘系统, 包括伏隔核(NAc)、杏仁核(Amy), 嗅结节(OT)和终纹核, 还有部分投射到前额叶皮层(PFC)、海马(Hip)等与情绪、学习和记忆密切相关的神经核团。这一通路参与了强

化效应、记忆、与渴求相关联的条件反应和戒断症状中的恐惧、焦虑等情绪反应。甲基苯丙胺主要作用于NAc的多巴胺(DA)能神经末梢, 通过抑制多巴胺转运体(DAT)增加突触间隙的DA含量; 另一方面, 苯丙胺类药物亦可作为假性神经递质, 通过DAT进入神经元和神经末梢, 促使突触前DA加快释放, 增加突触间隙DA的浓度, 从而激活NAc的DA神经通路而产生依赖性。长期滥用以后, 突触后的DA转运系统会发生持久的特征性“神经适应性”改变, 如DA释放增加、对DA激动剂的电生理反应过度等, 由于苯丙胺类药物取代细胞内和囊泡内的DA结合于单胺转运体, 抑制DA的再摄取, 最终导致神经元末梢DA的耗竭^[8], 而突触后受体的敏感性提高, 当再次接触苯丙胺类药物, 药物诱导的精神运动的敏感性提高, 造成了所谓的药物依赖的敏感化。

2 甲基苯丙胺依赖与多巴胺受体

多巴胺受体为7个跨膜区域(72GM)组成的G蛋白偶联受体家族。目前已分离出5种多巴胺受体(DR), 根据它们的生物化学和药理学性质, 多巴胺受体分为D₁样和D₂样受体, 其中D₁样受体又分为D₁和D₅受体亚型, 主要位于突触后, 受体与腺苷酸环化酶正性耦联; D₂样受体可分为D₂、D₃、D₄受体亚型, 分别位于突触前和突触后, 与腺苷酸

收稿日期: 2012-03-29.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://3xb.nbu.edu.cn>

基金项目: 国家自然科学基金(U1132602, 81071077); 科技部“十二五”支撑项目(2012BAI01B07)。

第一作者: 陈 群(1971-), 女, 浙江慈溪人, 硕士/副教授, 主要研究方向: 神经药理学。E-mail: misssqunchen@sina.com

*通讯作者: 周文华(1966-), 男, 浙江余姚人, 博导/教授, 主要研究方向: 药物依赖机制及防治。E-mail: whzhou@vip.163.com

环化酶负性耦联或无作用, D₂样受体可作用于电压依赖性的钙通道, 从而抑制递质释放或产生其他效应. 尽管 D₁样与 D₂样受体在生化方面具有显著差异, 在不同的部位可以发挥各自的作用, 甚至相反的作用, 但在整体效应中, 却表现出协同作用. 因此, 在某一功能活动中, 同时激活 D₁和 D₂受体可能产生协同效应.

2.1 D₁和 D₂受体作用

D₁和 D₂受体在成瘾药物的强化、奖赏、活动增强、行为敏化等方面都有重要的作用. 而两者机制的区别很可能是受体后机制, 一般认为 D₁受体可能参与与感觉成分有关的强化反应, 而 D₂受体可能更多地与成瘾过程中的运动行为有关. 甲基苯丙胺的强化(奖赏)效应主要是由多巴胺受体介导. 比较多巴胺 D₁样受体阻断剂 SCH23390 和 D₂样受体阻断剂依替必利, MA 自身给药改变对 D₁样受体阻断更为敏感^[9]. 在 MA 引起的觅药行为中, 多巴胺 D₁样受体阻断剂 SCH 23390 能降低 MA 的觅药行为, 而多巴胺 D₂样受体阻断剂依替必利则无效, 说明 MA 的觅药行为主要由 D₁介导, 这与文献报导的其他药物觅药行为介导的受体不同, 说明不同药物的复吸依赖于不同亚型的多巴胺受体^[10]. 大鼠 mPFC 部位注射多巴胺 D₁受体拮抗剂 SCH 23390, 剂量量依赖性与降低 MA 引起的运动增强, 由于 SCH 23390 能激动 5-HT(2C)受体, 进一步研究证实 SCH 23390 降低 MA 引起的运动增强作用与其激动 5-HT(2C)受体无关. 因 5-HT(2C)受体拮抗剂 RS 102221 与 SCH 23390 合用, SCH 23390 作用仍存在, 而 RS 102221 单用不会对运动有影响, 证明 mPFC 多巴胺 D₁受体激活能显著增强 MA 引起的活动增强^[11].

药物辨别试验主要反映药物的主观效应, 选择性多巴胺再摄取抑制药 GBR 12909 剂量依赖性产生 MA 样反应, 而去甲肾上腺素再摄取抑制剂托莫西汀和五羟色胺再摄取抑制剂氟西汀不能替代 MA, 在大部分的猴身上 D₁受体激动剂 SKF 81297、SKF 82958、D₂受体激动剂 PHNO 能替代 MA. 事先给予 D₁受体阻断剂 SCH 39166、D₂受体阻断剂瑞莫必利或奈莫必利、低效能 D₁受体激动剂 SKF77434、低效能 D₂受体激动剂 SDZ 208-911 或 SDZ 208-912 等都能拮抗 MA 的辨别反

应^[12].

多巴胺 D₁、D₂受体对于 MA 的神经毒性发挥也很重要, 多巴胺 D₁受体敲除(D₁KO)小鼠、多巴胺 D₂受体敲除(D₂KO)小鼠及野生小鼠给予 MA, D₂KO 小鼠体温没有升高, D₁KO 小鼠有轻微升高, 野生型的明显升高. 小鼠死亡率大约为: 野生小鼠 27%; D₁KO 型小鼠 7%; D₂KO 小鼠 4%. 提示多巴胺 D₂受体在 MA 的毒性反应中尤为重要^[13]. D₁受体拮抗剂 SCH23390 能对抗 MA 激动纹状体中 D₁受体引起内质网应激导致的神经凋亡^[14].

2.2 D₃受体作用

在多巴胺受体亚型中, 多巴胺 D₃受体选择性地在中脑边缘奖赏通路中高度表达, 实验证明多巴胺 D₃受体参与了成瘾药物的强化作用. 多巴胺受体基因敲除小鼠(D₃RKO)小鼠对于苯丙胺具有高度的敏感性, 孔晗^[15]等实验发现, MA 2 mg·kg⁻¹不能使野生型(WT)小鼠产生条件性位置偏爱(CPP)效应, 但能使 D₃RKO 小鼠产生 CPP 效应; CPP 消退后再次给药激发均无复吸效应; 5 mg·kg⁻¹的 MA 能使 WT 和 D₃RKO 小鼠均产生 CPP 效应, 消退后再次给药激发, WT 小鼠无复吸效应, 而 D₃RKO 小鼠出现复吸效应. 结果显示在 MA 诱导下 D₃RKO 小鼠较野生型小鼠更易形成 CPP 效应, 提示多巴胺 D₃受体对甲基苯丙胺成瘾和复吸具有抑制作用.

由于药物成瘾过程中突触间隙多巴胺变化呈现二重性, 药物戒断时, 大脑细胞外多巴胺水平比基础水平低, 处于需要药物状态, 表现为药物的负性强化效应; 而在出现药物相关性暗示, 包括以前用药时的环境或药物时则多巴胺水平增加, 表现为条件性奖赏作用(正性强化), 这 2 种状态都是导致渴求和复吸的重要原因. 部分激动剂在戒断状态(体内多巴胺水平低)时给药可以作为激动剂降低负性强化效应, 而在出现相关性暗示(体内多巴胺水平增加)时作为拮抗剂阻断条件性奖赏作用的发生, 故多巴胺受体的部分激动剂在治疗中枢神经兴奋剂成瘾中越来越受到重视. D₃受体部分激动剂 CJB090 选择性减少甲基苯丙胺固定比例 1(FR1)程序下的自身给药和降低累进比率程序的断点. D₃受体拮抗剂 PG01037 只降低累进比率程序下甲基苯丙胺的自身给药^[16]. 另有报道, D₃受体拮抗剂 PG01037、B-277011A 或 NGB 2904, D₃受体部分激

动剂 BP-897 能抑制条件线索触发的复吸和脑电刺激奖赏, 也有望成为 MA 成瘾的治疗药物^[17-18]。

2.3 其他 DA 受体

D₄ 受体基因极具多样性, 因而造成 D₄ 受体的多态性, 研究发现 D₄ 受体与人的基础活动密切相关, D₄ 受体敲除的小鼠基础活动下降, 而可卡因、甲基苯丙胺可使其活动增多^[19-20]。目前关于 D₅ 受体在 MA 依赖中的作用还未见相关报道。

3 甲基苯丙胺依赖与多巴胺转运体

在正常生理情况下, 胞质内合成的 DA 摄入多巴胺能神经元末梢的囊泡储存, 多巴胺能神经末梢突触前释放和重摄取多巴胺处于一个平衡状态。位于神经元囊泡上的 II 型单胺囊泡转运体 (VMAT-2) 其生理作用就是将胞质合成 DA、去甲肾上腺素、组胺储存于囊泡中, 并介导突触前膜囊泡内储存的 DA 释放到突触间隙中。DAT 是位于突触前膜上的一种跨膜蛋白, 属于 Na⁺/Cl⁻ 依赖性转运体家族成员, 其生理作用是将突触间隙中的 DA 重新摄入突触前胞质内, 终止 DA 的生理效应^[21-22]。

甲基苯丙胺对 DAT 具有高亲和力, 能够取代内源性多巴胺进入多巴胺能神经元, 消耗囊泡内储存的多巴胺, 并通过 DAT 逆向转运多巴胺, 既能抑制多巴胺的重摄取, 又能促进多巴胺释放^[23]。微透析实验显示 DAT 抑制剂 AM2517 在给予完全替代 MA 的剂量时, 可使尾状核的多巴胺水平升至对照组的 2.5 倍^[24]。MA 不仅可引起多巴胺递质的耗竭, 且能引起 DAT 结构的修饰, 形成高分子复合物。进一步研究发现, DAT 复合物形成具有一定的部位选择性, DAT 复合物与 DAT 活性呈负相关, 多巴胺 D₂ 受体介导了 MA 引起的 DAT 结构和功能的改变^[25]。另外, 6-羟基多巴胺(损伤多巴胺神经元药物)纹状体给药也可促使多巴胺转运蛋白复合物的形成。另有报道, 预先给予多巴胺 D₂ 受体拮抗剂依替必利能延缓 VMAT-2 免疫反应性降低和神经胶质原纤维酸性蛋白质(GFAP)的增加。这些结果提示不仅 D₂ 受体介导 MA 的作用, 同时也可能需要体内的多种因子相互作用^[8,26]。

洛贝林在细胞水平能直接抑制 DAT 介导的重摄取功能, 它具有抑制甲基苯丙胺的自身给药, 且不产生耐受性^[27]。洛贝林的脱氧化物 GZ-793A 与

VMAT2、DAT 有较强的亲和力, 也有类似作用, GZ-793A 还能阻断 MA 诱导的 CPP^[28-29]。研究还发现 MA 作用依赖于痕量胺关联受体(TAAR1)导致的 DAT 内陷, TAAR1 对 MA 引起的 DAT 改变起调节作用, 此介导作用能被蛋白激酶抑制剂 H89 或马来酰亚胺(Ro32-0432)所阻断。因此, DAT 的长效低活性的抑制剂有望成为新的干预药物靶点^[30]。

4 甲基苯丙胺依赖与其他神经递质

在脑内多巴胺传递以及传导的强度等会受到动机环路中各种调节因素的影响。VTA 将多巴胺递质传送到 PFC, 而部分前额叶神经核团又依托谷氨酸能锥体神经元投射到 NAc。此外, 伏隔核还接受从海马、丘脑背内侧核(MD)、杏仁核后下部(BLA)等神经核团的谷氨酸递质的传入, 在这些神经核团中, 除多巴胺、谷氨酸递质外, 尚有 40% 左右伴有 γ -氨基丁酸(GABA)传递^[31]。VTA 的主要传入纤维有来自前额叶皮质、杏仁核和海马的谷氨酸能神经元投射。另外它还接受来自中脑被盖背外侧核的胆碱能神经元投射。多巴胺能神经元的谷氨酸突触传入作用可以调节多巴胺能神经元的活动状态, 阻断腹侧被盖区的谷氨酸突触传入以降低多巴胺能神经元的活性可以抑制奖赏效应的生成。因此, 谷氨酸递质水平的高低影响多巴胺神经功能的发挥。mGluR 拮抗剂 α -甲基-4-羧基苯甘氨酸能显著抑制 MA 引起的纹状体多巴胺的增加, mGluR 激动剂能升高 DA 水平, I 组 mGluR 和 II 组 mGluR 拮抗剂均能降低 MA 敏化大鼠的 DA 释放^[32]。mGluR₅ 拮抗药 MTEP 剂量依赖性降低甲基苯丙胺自身给药的强化作用和防止环境和药物诱导的甲基苯丙胺觅药行为复燃^[2]。中脑被盖背外侧核的胆碱能神经元主要通过尼古丁受体抑制 MA 的自身给药行为^[33]。这些研究提示除了调节多巴胺受体外, 其他调节多巴胺受体的神经递质在 MA 的依赖过程中也发挥重要作用。

5 结语

甲基苯丙胺成瘾与脑内多巴胺水平密切相关, 多巴胺水平过高或过低, 都会引起药物渴求或者觅药行为。在药物成瘾治疗中, 有奖赏作用的多巴胺完全激动剂大多本身具有成瘾性, 多巴胺完全

阻断剂则会导致一系列的情绪、生理运动的不良反应, 两者均未能达到理想的治疗效果. 寻找选择性多巴胺受体部分激动剂、长效低活性的 DAT 抑制剂以及受体外作用靶点, 是当前 MA 成瘾治疗研究的主要方向. 随着对 MA 成瘾机制分子细胞水平的认识不断深入, 有望 MA 成瘾治疗取得突破.

参考文献:

- [1] Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2011, 9(1):68-72.
- [2] Gass J T, Osborne M P, Watson N L, et al. mGluR5 antagonism attenuates methamphetamine reinforcement and prevents reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in rats[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(4):820-833.
- [3] Neugebauer N M, Harrod S B, Bardo M T. Nicotine elicits methamphetamine-seeking in rats previously administered nicotine[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2010, 106(1):72-78.
- [4] Glick S D, Sell E M, Maisonneuve I M. Brain regions mediating alpha3beta4 nicotinic antagonist effects of 18-MC on methamphetamine and sucrose self-administration [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 599(1-3):91-95.
- [5] Hiranita T, Nawata Y, Sakimura K, et al. Suppression of methamphetamine-seeking behavior by nicotinic agonists [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(22):8523-8527.
- [6] Munzar P, Tanda G, Justinova Z, et al. Histamine h3 receptor antagonists potentiate methamphetamine self-administration and methamphetamine-induced accumbal dopamine release[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(4):705-717.
- [7] Takino N, Sakurai E, Kuramasu A, et al. Roles of the histaminergic neurotransmission on methamphetamine-induced locomotor sensitization and reward: A study of receptors gene knockout mice[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2009, 85:109-116.
- [8] Krasnova I N, Justinova Z, Ladenheim B, et al. Methamphetamine self-administration is associated with persistent biochemical alterations in striatal and cortical dopaminergic terminals in the rat[EB/OL]. [2010-01-20]. <http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0008790>.
- [9] Brennan K A, Carati C, Lea R A, et al. Effect of D1-like and D2-like receptor antagonists on methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine self-administration in rats[J]. *Behav Pharmacol*, 2009, 20(8):688-694.
- [10] Carati C, Schenk S. Role of dopamine D1- and D2-like receptor mechanisms in drug-seeking following methamphetamine self-administration in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 98(3):449-454.
- [11] Hall D A, Powers J P, Gulley J M. Blockade of D1 dopamine receptors in the medial prefrontal cortex attenuates amphetamine- and methamphetamine-induced locomotor activity in the rat[J]. *Brain Res*, 2009, 1300: 51-57.
- [12] Tidey J W, Bergman J. Drug discrimination in methamphetamine-trained monkeys: Agonist and antagonist effects of dopaminergic drugs[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 285(3):1163-1174.
- [13] Ito M, Numachi Y, Ohara A, et al. Hyperthermic and lethal effects of methamphetamine: Roles of dopamine D1 and D2 receptors[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 438(3):327-329.
- [14] Jayanthi S, McCoy M T, Beauvais G, et al. Methamphetamine induces dopamine D1 receptor-dependent endoplasmic reticulum stress-related molecular events in the rat striatum[EB/OL]. [2009-06-30]. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0006092>.
- [15] 孔晗, 刘彦玲, 朱杰, 等. 甲基苯丙胺诱导的小鼠条件性位置偏爱及多巴胺 D3 受体的调制作用[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2009, 18(3):175-179.
- [16] Orio L, Wee S, Newman A H, et al. The dopamine D3 receptor partial agonist CJB090 and antagonist PG01037 decrease progressive ratio responding for methamphetamine in rats with extended-access[J]. *Addict Biol*, 2010, 15(3): 312-323.
- [17] Higley A E, Spiller K, Grundt P, et al. PG01037, a novel dopamine D3 receptor antagonist, inhibits the effects of methamphetamine in rats[J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(2):263-273.
- [18] Spiller K, Xi Z X, Peng X Q, et al. The selective dopamine D3 receptor antagonists SB-277011A and NGB 2904 and the putative partial D3 receptor agonist BP-897 attenuate methamphetamine-enhanced brain stimulation reward in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 196(4):533-542.
- [19] Kruzich P J, Suchland K L, Grandy D K. Dopamine D4

- receptor-deficient mice, congenic on the C57BL/6J background, are hypersensitive to amphetamine[J]. *Synapse*, 2004, 53(2):131-139.
- [20] Rubinstein M, Phillips T J, Bunzow J R, et al. Mice lacking dopamine D₄ receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine[J]. *Cell*, 1997, 90(6):991-1001.
- [21] Fleckenstein A E, Volz T, Riddle E L, et al. New insight into the mechanism of action of amphetamine[J]. *J Pharmacol Sci*, 2003, 92(3):178-195.
- [22] Vol T J, Hanson G R, Fleckenstein A E. The role of the plasmalemmal dopamine and vesicular monoamine transporters in methamphetamine-induced dopaminergic deficits[J]. *Neurochem*, 2007, 101(4):883-888.
- [23] Tiller M R, Cagniard B, Zhuang X, et al. Cocaine reward and locomotion stimulation in mice with reduced dopamine transporter expression[J]. *BMC Neurosci*, 2007, 8:42.
- [24] Czoty P W, Makriyannis A, Bergman J. Methamphetamine discrimination and in vivo microdialysis in squirrel monkeys[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 175(2):170-178.
- [25] Hadlock G C, Baucum A J, King J L, et al. Mechanisms underlying methamphetamine-induced dopamine transporter complex formation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329(1):169-174.
- [26] Hadlock G C, Chu P W, Walters E T, et al. Methamphetamine-induced dopamine transporter complex formation and dopaminergic deficits: the role of D₂ receptor activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335(1):207-212.
- [27] Harrod S B, Dwoskin L P, Crooks P A, et al. Lobeline attenuates d-methamphetamine self-administration in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 298(1):172-179.
- [28] Beckmann J S, Denehy E D, Zheng G, et al. The effect of a novel VMAT2 inhibitor, GZ-793A, on methamphetamine reward in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 220(2):395-403.
- [29] Neugebauer N M, Harrod S B, Stairs D J, et al. Lobeline decreases methamphetamine self-administration in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 571(1):33-38.
- [30] Xie Z, Miller G M. A receptor mechanism for methamphetamine action in dopamine transporter regulation in brain[J]. *J Pharmacol Exp*, 2009, 330(1): 316-325.
- [31] 方贻儒, 王祖承. 谷氨酸、多巴胺、“动机环路”与物质依赖[J]. *国外医学精神病学分册*, 2003, 31(2):91-94.
- [32] Shimazoe T, Doi Y, Arai I, et al. Both metabotropic glutamate I and II receptors mediate augmentation of dopamine release from the striatum in methamphetamine-sensitized rats[J]. *Jpn J Pharmacol*, 2002, 89(1):85-88.
- [33] Hiranita T, Nawata Y, Sakimura K, et al. Suppression of methamphetamine-seeking behavior by nicotinic agonists [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(22):8523-8527.

Methamphetamine Dependence and Mesocorticolimbic Dopaminergic System

CHEN Qun¹, ZHOU Wen-hua^{2*}

(1.Ningbo College of Health Sciences, Ningbo 315100, China; 2.Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: As one of the amphetamine type stimulants, methamphetamine has been abused widely in China. The methamphetamine dependence is related to the mesocorticolimbic dopaminergic system. This paper describes the mechanisms underlying methamphetamine dependence on the dopamine release, dopamine receptors and dopamine transporter.

Key words: methamphetamine; mesocorticolimbic dopaminergic system; dopamine receptor; dopamine transporter

(责任编辑 史小丽)