

药物成瘾机制与治疗的研究进展

秦广彪, 马羽, 张伟

【摘要】 药物成瘾是慢性、复发性脑疾病, 严重损害健康, 并造成巨大的社会问题。复吸是药物成瘾的主要特征之一, 也是治疗药物成瘾要解决的主要问题。近二三十年来, 人们对成瘾的机制、高复吸率、戒断方法等各个方面都进行了研究。笔者对近年有关药物成瘾的机制以及治疗的研究成果进行综述, 为进一步的研究提供思路。

【关键词】 药物成瘾; 扣带回切除术; 伏隔核; 脑深部电刺激

Advance in Mechanism of Drug Addiction and Treatment (review) QIN Guang-biao, MA Yu, ZHANG Wei. The Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: Drug addiction is a chronic and relapsing brain disease, which causes damage to the health of addicts seriously, and causes huge social problems. Relapse is one of the major characteristics of drug addiction, and is the main problem to be solved. In the past several decades, the mechanisms, high relapse rates, abstinence of addiction were studied. The results of these research findings are summarized in this review to provide a better overview of the mechanisms and treatments of addiction in order to provide ideas for further research.

Key words: drug addiction; cingulotomy; nucleus accumbens; deep brain stimulation

[中国分类号] R749.6 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2009)12-1144-03

[本文著录格式] 秦广彪, 马羽, 张伟. 药物成瘾机制与治疗的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(12): 1144—1146.

药物成瘾是以失去控制地应用某种成瘾药物为特征的慢性、复发性疾病。近年来, 外源性阿片类药物(如吗啡、海洛因)滥用已成为日益严重的社会问题。它不仅严重摧残滥用者本人的身心健康, 同时也给家庭、社会带来灾难性后果。因为阿片类药物一旦滥用成瘾, 戒断极其困难。文献报道我国药物滥用的复吸率高达 95% 以上^[1]。目前, 阿片类药物依赖这一特殊的疾病正日益受到医学界的重视。近二三十年来人们对成瘾的机制、高复吸率、戒断方法等各个方面都进行了研究。本文是笔者对近年来有关药物成瘾的机制、内科治疗和外科治疗的研究成果进行的综述。

1 药物成瘾的机制

通过动物实验, 人们已经发现中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)、扣带回前部、杏仁核、海马、蓝斑核、中脑导水管周围灰质等结构与药物成瘾有关^[2]。

静脉注射或吸食后, 成瘾药物迅速作用于相关脑区的特异性受体, 增强中脑边缘多巴胺系统(mesolimbic dopamine system, MLDS)的活动, 引起 NAc 内多巴胺(dopamine, DA)水平升高^[2]。阿片类药物通过激活其 μ 受体, 解除了 VTA 内 γ -氨基丁酸(GABA)中间神经元对 DA 能神经元的抑制, 从而使 NAc 内 DA 的释放增加^[3]。增高的 DA 通过 D1、D2 受体激活或抑制 NAc 内中等大小的有棘神经元, 一部分神经元轴突再投射回到 VTA, GABA 与强啡肽共存于其轴突末梢, 反馈调节药物的强化作用。另一部分神经元将信息传递到前额叶皮质、扣带回前部皮质和其他前额叶功能皮质区, 对这些信息进行加工、整合、控制, 产生出对刺激做出反应的动机, 最终形成决定并启动运动系统完成对刺激的目标指向性行为(go-directed behavior)^[4], 在此表现为觅药行为。上述 VTA-NAc-PFC 通路就是 Olds ME 等提出的奖赏环路^[5]。完成奖赏过程的同时, 人脑将药物刺激信息和愉快的经历相联系、匹配并存储于记忆系统, 使两者形成一种暂时性的联系, 海马、杏仁核也在这一过程

中起重要作用。由于与成瘾有关的记忆奇特而稳固, 故称其为“成瘾记忆(addiction memory)”, 突触可塑性作为学习和记忆的神经生物学基础, 在整个药物成瘾中扮演重要的角色^[6]。大鼠模型研究表明, 成瘾记忆一旦形成, 大鼠将失去对药物的控制。当药物戒除后, 成瘾记忆仍处于潜伏状态, 当重新暴露于药物或其相关环境后, 成瘾记忆被唤起, 药理学上表现为神经回路及细胞的信号转导状态改变, 这可能是快速导致复吸的直接原因。

可见, 中脑边缘多巴胺环路是药物奖赏效应产生的神经解剖学基础, 其中 NAc 是最重要的核团, 在药物成瘾的形成中可能起了枢纽和中转站的作用, 一方面通过突触可塑性的改变形成成瘾记忆, 一方面通过奖赏机制强化成瘾记忆。

2 药物治疗

阿片类药物成瘾的治疗是一个长期而又艰难的过程。药物依赖性既有生理上的也有心理上的, 因此其治疗相应也包括两个阶段: 第一阶段为针对生理依赖的脱毒治疗, 目的是停止滥用药物, 治疗戒断症状; 第二阶段为脱瘾治疗, 治疗依赖者的心理依赖, 防止复吸。

2.1 脱毒治疗 脱毒治疗的药物包括阿片类和非阿片类。阿片类有美沙酮和丁丙诺啡; 非阿片类有可乐定和洛非西定。

美沙酮是一种最常用的阿片激动剂类麻醉药物, 其效果与吗啡类似, 但药效维持时间较长, 同时也能产生依赖性。美沙酮是公认的比较有效的治疗阿片类依赖的药物, 国内自上世纪 80 年代末就将其用于阿片类依赖的治疗。美沙酮能阻止应用外源性阿片所产生的欣快感^[7]。

丁丙诺啡是一种阿片受体的部分激动剂和部分拮抗剂, 临床应用剂型为注射液和舌下含片。它能明显缓解动物的吗啡样戒断症状^[8]。上世纪 80 年代, 美国开始应用了丁丙诺啡对阿片依赖者进行治疗^[9]。Bickel WK 等随机对 45 例海洛因依赖者进行丁丙诺啡(2 mg)或美沙酮(30 mg)治疗 3 周, 接着 4 周逐渐减量, 发现这两种疗法疗效相同^[10]。

可乐定为非阿片类药物, 是 α_2 肾上腺素受体激动剂, 它通过抑制去甲肾上腺素神经元的活动, 减轻阿片类依赖者的戒断症状^[11]。对海洛因依赖的躯体戒断症状疗效较好, 但对焦虑、渴求等精神性戒断症状效果较差, 低血压等副作用出现明显, 且停药后易出现反跳现象或迟发性戒断症状等^[12]。

2.2 脱瘾治疗 脱瘾治疗的药物包括阿片类受体拮抗剂和阿

作者单位: 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京市 100050。作者简介: 秦广彪(1983-), 男, 河南民权县人, 硕士研究生, 主要研究方向: 颅内肿瘤的治疗。通讯作者: 张伟。

片类受体激动剂。

纳曲酮是阿片 μ 受体特异性拮抗剂,对内外源性阿片样物质均有特殊拮抗作用。口服利用度高,作用时间长,多用于生理脱毒后的维持治疗。纳曲酮能减轻或消除海洛因止性强化作用,拮抗使用阿片类物质后的欣快感^[31],是目前使用最多的预防复吸药物。国内研究表明,纳曲酮治疗对那些有强烈戒毒动机,以及有良好家庭和社会心理支持的患者预防复吸的效果是肯定的,但大多数患者对纳曲酮治疗的依从性差,治疗效果并不理想^[12]。

美沙酮和丁丙诺啡是阿片类受体激动剂,用于戒毒治疗也已有多年,但对药物心理依赖的效果不尽如人意。

总之,目前国内外在戒毒治疗方面成绩斐然,而在戒毒治疗方面缺乏有效方法,都面临着药物依赖复吸率极高的问题。绝大多数陷于戒断治疗—复吸—再戒断治疗—再复吸的泥潭之中。寻找新的心理依赖治疗方法成为研究的重点和热点。

3 手术治疗

3.1 毁损术 在精神外科学中,毁损脑的特定区域来治疗某些精神疾病,包括情绪障碍、精神分裂症、强迫性神经失调(OCD)、焦虑症等。这种治疗方法基于精神障碍是脑特定区域的功能障碍的结果这一假想^[14]。随着对药物成瘾的神经生物学知识的增多,人们通过立体定向技术毁损某些关键部位来阻断神经信号的传递,从而达到减少或消除毒品成瘾的目的。用于治疗药物依赖的毁损术靶点有:扣带回、伏隔核、下丘脑、无名质等。

3.1.1 扣带回切除术 早期应用扣带回切除术主要治疗精神性疾病和顽固性疼痛,如:情感障碍、慢性焦虑症、慢性疼痛、OCD等^[14]。近30多年来,把扣带回作为药物成瘾立体定向手术靶点的研究取得了很大的成效。在成瘾病例中,该手术的目的是通过在扣带回制造毁损灶阻断用药的强迫思维^[15-16]。

Balasubramaniam等分析了28例成瘾患者双侧扣带回切除术的效果。这是首批将成瘾作为主要指征进行扣带回切除术的研究之一。这些患者大多数对哌替啶或吗啡成瘾。28例患者在术后无一例出现不适,其中22例的治疗获得成功。随访4个月到2年不等,无远期并发症^[17]。Kanaka和Balasubramaniam报道1970~1976年间73例药物成瘾患者接受前扣带回毁损术后的效果。术后早期,没有人出现毒品渴求,大多数患者也没有出现戒断综合征。该手术在80%的啡啡成瘾者、90%的哌替啶成瘾者中获得成功。随访1~6年,复吸只发生在术后6个月内。患者术后没有心理或神经功能缺损。作者认为该手术在治疗药物成瘾上有广阔的应用前景^[18]。1998年~2002年,俄罗斯圣彼得堡脑外科研究所采用双侧扣带回切除术治疗348例毒品成瘾患者,其中45%病例完全摆脱戒毒,17%病例仅在术后2个月有过1~2次复吸,12%病例无改善,其他病例有部分改善^[19]。Medvedev等报道348例严重海洛因依赖患者双侧扣带回切除术后的远期疗效。这些患者成瘾时间在2~15年不等。有4例术后出现颅内或硬膜下水肿或术后感染的并发症。所有的患者在出院时都没有药物渴求的症状。2年后,接受随访的187例患者中的45%完全戒断毒品,17%患者在1~2次毒品摄入后戒断2年以上。13%患者获得部分改善。Medvedev等得出结论认为该手术的有效率是62%,包括术后有1次药物摄入的17%^[15]。

国内多家机构也分别对扣带回不同部位进行毁损治疗药物成瘾,大多联合伏隔核毁损,均取得较满意效果。因此对于药物成瘾性脑病的立体定向手术治疗,扣带回可认为是一个确切的靶点。

3.1.2 伏隔核毁损术 毁损伏隔核能阻断中央皮支边缘多巴胺环路,能预防成瘾者脱毒后对毒品的渴求,以此来降低复发率。2003年,Gao等对28例患者进行立体定向毁损伏核手术,这些患者成瘾至少有3年。术后平均随访时间15个月,7例完全缓解;10例在6个月内复发,但戒断症状有了缓解;2例结果较差,在6个月内复发,且戒断症状没有缓解;有7例患者没有纳入该分析,2例失访。术后,2例有轻微的人格改变,4例有暂

时性的记忆丧失,并发症的发生率为19.2%。但所有的患者均在1个月内恢复,且没有影响到患者的日常生活及学习功能。Gao等得出结论认为,双侧伏隔核毁损术是治疗成瘾的安全方法^[20]。徐纪文等报道,24例伏隔核扣带回毁损,3例单独伏隔核毁损,术后平均随访6个月以上,有效率84.6%^[21]。唐运林等报道2003年8月~2004年10月期间所做的185例患者(伏隔核扣带回毁损),截止到2005年4月的随访结果,发现140例未复吸,有效率84.3%,26例复吸,复吸率15.7%,复吸多发生在术后3~6个月内,术后1年的病例未见复吸^[22]。王学廉等报道2000年7月~2004年11月接受伏隔核毁损手术的60例患者的术后疗效,平均随访均在1年以上,2例失访,总有效率61.7%,复吸率35.0%^[23]。

关于具体毁损伏隔核哪一部份、毁损范围的大小等问题,高国栋等做了大量的摸索工作。最初将整个伏隔核作为毁损靶点。后来动物实验^[24]中发现,伏隔核壳部毁损效果好于核部毁损。动物实验及解剖学研究均表明:伏隔核的壳部与药物的心理依赖密切相关^[25,26]。目前多数毁损靶点选在伏隔核的壳部。

目前国内外以扣带回、NAc等为靶点治疗药物成瘾的临床和基础研究手段主要为立体定向毁损术,虽然戒除药物心理依赖效果显著,但因牵涉伦理学以及手术的探索性和不可逆性,有可能给成瘾者带来不可预知的后果,毁损术具有较大的争议性。鉴于此,卫生部在2004年11月2日紧急叫停毁损手术。

3.2 脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS) DBS是在1987年引入临床用来治疗震颤的一种方法^[26]。DBS是在脑的特定部位埋置微电极,脑外刺激器控制,调整刺激的电压、脉宽、频率等参数,达到改善相应疾病症状的一种方法。DBS具有微损伤、可调节以及可逆性的特点,已经成为治疗神经外科功能性疾病的重要手段之一^[27]。在过去的20多年里,DBS还被研究用于治疗顽固性精神疾病^[28]。

徐纪文^[29]等在射频毁损手术的临床研究基础上,参照国外DBS治疗强迫症的经验^[30],进行了国内外首例DBS戒断阿片药物精神依赖手术。患者术后即停止吸毒,随访3个月无复吸现象。随机抽检尿样阿片均为阴性,纳洛酮诱发试验阴性,药物依赖诊断量表(SCID-DD)评估阴性。术后3个月心理量表评估,未发现记忆、智力和人格等方面影响。

2007年,Kuhn等报道1例54岁的患者,有严重的广场恐怖症,继发抑郁和酒精依赖。他接受双侧伏隔核DBS治疗,术后其焦虑症只有轻微减轻,但其物质依赖却有明显的改善。术后1年,该患者只是偶尔饮酒。作者认为,通过对这一偶然发现的探索,今后研究可以证实伏隔核在药物成瘾中的作用^[31]。

王丽丽等通过电刺激吗啡成瘾大鼠双侧伏核发现,高频刺激吗啡成瘾大鼠双侧伏核,能够有效地减轻大鼠吗啡心理依赖症状^[32]。进一步研究发现,吗啡成瘾大鼠伏核、海马神经元部分丢失,且水肿明显,细胞器减少;DBS后,细胞水肿明显减轻,以伏核变化最明显。DBS伏核可有效治疗大鼠的吗啡成瘾心理依赖作用^[33]。这为DBS伏核治疗吗啡等成瘾药物的心理依赖提供了实验依据。

这些无疑为该技术的深入研究,提供了实践依据。传统的核团毁损术,通过射频热凝使神经核团凝固坏死,造成永久性功能丧失,不可逆转。而DBS是通过植入直径1.2mm的刺激电极对神经核团进行长期的、体外可调节的持续刺激达到治疗目的。不需要破坏神经核团,与传统毁损术比较具有可逆性、治疗的可调节性和微创等突出优点。一旦患者痊愈,可拔除电极而患者不遗留脑部核团功能的损伤,因此,该手术是理想和有前景的治疗方法。

综上所述,药物成瘾是慢性、复发性脑疾病,严重损害健康,并造成巨大的社会问题。复吸是药物成瘾的主要特征之一,也是治疗药物成瘾要解决的主要问题,高复吸率是毒瘾医学面临的巨大挑战。药物治疗成瘾已取得较大发展,效果肯定,但仍缺乏有效预防复吸的方法。在过去几十年中,人们采用了几种不同的神经外科手术方法治疗药物成瘾,在被认为与

成瘾有关的脑的特定区域制造损毁灶。外科治疗成瘾的一个担忧就是手术造成的损害的不可逆性。DBS 可能是一种安全的选择。DBS 只在靶结构上制造一个微小损伤,在术后数周内消失。刺激器所造成的局部电流的影响完全可逆,只需关闭刺激装置即可。随着人们对与成瘾有关的神经元环路认识的深入,DBS 有望成为未来治疗药物成瘾的一种最有前途的、安全有效的治疗方法之一。

[参考文献]

- [1]秦伯益. 戒毒现状纵横谈[J]. 中国药物依赖性杂志, 1999, 8(2): 81-85.
- [2]高国栋, 王学廉, 衡立君, 等. 药物成瘾机制与手术戒毒研究进展[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2007, 28(12): 38-41.
- [3]Nestler EJ. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction[J]. Trends Pharmacol Sci, 2004, 25: 210-218.
- [4]金国章. 脑内多巴胺的成瘾医学[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1998: 197-207.
- [5]Olds ME. Reinforcing effects of morphine in the nucleus accumbens[J]. Brain Res, 1982, 237: 429-440.
- [6]Thomas MJ, Kalivas PW, Shaham Y. Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction[J]. Br J Pharmacol, 2008, 154: 327-342.
- [7]Dole VP, Nyswander ME, Kreek MJ. Narcotic blockade [J]. Arch Intern Med, 1966, 118: 304-309.
- [8]郑继旺, 张开镛. 丁丙诺啡治疗阿片依赖性的研究进展[J]. 中国药物依赖性通报, 1992, 2: 78-81.
- [9]Seow SS, Quigley AJ. Buprenorphine: a new maintenance opiate[J]. Med J Aust, 1986, 8: 407-411.
- [10]Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, et al. A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts[J]. Clin Pharmacol Ther, 1988, 43: 72-78.
- [11]Gossop M. Clonidine and the treatment of the opiate withdrawal syndrome[J]. Drug Alcohol Depend, 1988, 21: 253-259.
- [12]李培凯, 张存敏, 李建华, 等. 中国阿片类药物依赖治疗回顾[J]. 中国药物依赖性杂志, 2007, 16(3): 162-167.
- [13]Rounsaville BJ. Can psychotherapy rescue naltrexone treatment of opioid addiction? [J]. NIDA Res Monogr, 1995, 150: 37-52.
- [14]Christmas D, Matthews K, Eljamel MS. Neurosurgery for mental disorder[J]. Br J Psychiatry 2004, 185: 173-174.
- [15]Medvedev SV, Anichkov AD, Polyakov YI. Physiological mechanisms of the effectiveness of bilateral stereotactic cingulotomy against strong psychological dependence in drug addicts[J]. Human Physiology, 2003, 29: 492-497.
- [16]Foltz EL, White LE Jr. Pain "relief" by frontal cingulotomy[J]. J Neurosurg, 1962, 19: 89-100.
- [17]Balasubramaniam V, Kanaka TS, Ramanujam PB. Stereotaxic cingulotomy for drug addiction[J]. Neurol India, 1973, 21: 63-66.
- [18]Kanaka TS, Balasubramaniam V. Stereotactic cingulotomy for drug addiction[J]. Appl Neurophysiol, 1978, 41: 86-92.
- [19]Medvedev SV, Anichkov AD, Polyakov Iul, et al. Physiological mechanisms of the effectiveness of bilateral stereotactic cingulotomy in treatment of strong psychological dependence in drug addicts[J]. Fiziol Cheloveka, 2003, 29(4): 117-123.
- [20]Gao G, Wang X, He S, et al. Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2003, 81: 96-104.
- [21]徐纪文, 王桂松, 周洪语, 等. 双侧伏隔核立体定向射频损毁或 DBS 治疗海洛因精神依赖[J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21(10): 590-593.
- [22]唐运林, 刘伟钦, 周连银, 等. 外科手术治疗海洛因依赖 185 例临床总结[J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21(10): 600-602.
- [23]王学廉, 贺世明, 衡立君, 等. 定向伏隔核射频损毁戒毒的损毁情况与疗效关系探讨[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2006, 11(3): 108-111.
- [24]王庆丰, 高国栋. 伏隔核的外壳部和核心部损毁对大鼠吗啡觅药行为的影响[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(9): 773-775.
- [25]Alderson HL, Parkinson JA, Robbins TW, et al. The effects of excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core or shell regions on intravenous heroin self-administration in rats[J]. Psychopharmacology (Berl), 2001, 153(4): 455-463.
- [26]Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, et al. Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias[J]. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1993, 58: 39-44.
- [27]Breit S, Schulz JB, Benabid AL. Deep brain stimulation [J]. Cell Tissue Res, 2004, 318(1): 275-288.
- [28]Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target[J]. Neurosurgery, 2007, 61: 1-13.
- [29]徐纪文, 王桂松, 周洪语, 等. 深部脑刺激戒断阿片类药物精神依赖 1 例临床报道[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2005, 18(3): 140-144.
- [30]Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders[J]. J Chem Neuroanat, 2003, 26: 293-299.
- [31]Kuhn J, Lenartz D, Huff W, et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78: 1152-1153.
- [32]王丽丽, 王桂松, 赵永波, 等. 电刺激伏核对吗啡成瘾心理依赖大鼠行为学的影响[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2008, 21(2): 69-72.
- [33]王丽丽, 王桂松, 赵永波, 等. 伏核脑深部刺激对吗啡成瘾心理依赖大鼠的作用研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(5): 223-226.

(收稿日期: 2009-08-18)