

中药通过调控脑细胞微环境治疗 药物依赖的研究现状与展望^{*}

彭 莎, 彭 壮, 石 哲, 廖端芳^{**}

(湘产大宗药材品质评价湖南省重点实验室 湖南中医药大学药学院 长沙 410208)

摘 要: 药物依赖是严重危害人类健康、增加社会经济和医疗压力的精神疾病。药物依赖严重损害中枢神经系统的形态与功能,引起脑部微环境稳态失衡。我国历史上对药物依赖的现象早有记录。近代以来,中医药界对药物依赖的理论与治疗也进行了积极的探索,积累了丰富的经验。本文就中药及方剂治法对脑部谷氨酸能系统和多巴胺能系统稳态调控治疗药物依赖的研究进展进行了概述,以为中医药戒毒研究提供参考。

关键词: 中医药 戒毒 成瘾 脑微环境

doi: 10.11842/wst.20190619005 中图分类号: R285.1 文献标识码: A

1 前言

成瘾的概念来源于药物依赖,主要定义为习惯性重复的寻求某药物,并且行为不受控制^[1],其表现出一种强迫性连续定期使用和寻求该药物的行为以及其他反应,常见的成瘾药物包括吗啡、甲基苯丙胺(冰毒)、可卡因等等,也就是常说的毒品。长期服用毒品不仅会对患者的生理和心理造成巨大伤害,对家庭和社会也具有不可忽视的危害性,所以毒瘾的治疗已经成为一个刻不容缓的社会问题。针对这一问题,西医主要采取递减或替代疗法来逐步缓解患者对于毒品的渴求^[2],例如美沙酮替代疗法,其对戒断症状具有一定的疗效,但对患者神经功能,身体以及矫正行为的疗效仍然欠佳^[3]。

在我国,中医界很早就对药物依赖进行了积极有效的探索,形成了有中医特色的诊疗理论并且积累了丰富的临床经验。中医讲究天人合一、形神合一的整

体论观点,尤为适合从脑部微环境调控的角度来深入探索药物依赖的病理机制与治疗方案。目前已有大量研究证实中药及方剂可以通过对脑部微环境稳态的调节来降低对成瘾药物的依赖程度,本文就这一研究进展做一简要概述。

2 中医认识药物依赖的历史

在我国历史上早有对药物依赖的记载。在魏晋时期就有“竹林七贤”服用“五石散”使自己拥有登峰造极的创作灵感,实则是服用毒品后麻痹神经的欣快感使然,魏晋名士何晏长期服用“五石散”变得“魂不守宅,血不华色,精爽烟浮,容若槁木,谓之鬼幽”,并且“五石散”甚至一度成为达官显贵的代表。在十九世纪初之前,我国人民对于毒品并不了解,中医也尚未对毒品有一个系统的认识,直到清代末期西方列强向我国大量倾销鸦片,鸦片从药品变成了毒品长期严重损害我国人民身体健康,中医药戒毒的研究才随之

收稿日期:2019-07-13

修回日期:2019-08-14

^{*} 航天医学基础与应用国家重点实验室开放基金资助(SMFA18K02):“低温休眠”对决策相关神经环路结构和功能影响的研究,负责人:石哲;湖南省教育厅湖南省研究生创新课题一般项目(CX2018B519):乙酰水杨酸姜黄素酯改善慢性束缚所致抑郁症状的作用效果及机制研究,负责人:彭壮。

^{**} 通讯作者:廖端芳,教授,博士研究生导师,主要研究方向:心脑血管药理。

展开^[4]。在之后的发展过程中,各类医家积极寻找戒毒药物,初步建立起了中医戒毒理论体系,逐步形成“气血津液受损说”、“脏腑受瘾说”,“三焦受瘾说”等理论^[5],撰写戒毒著作10余部,例如《王氏医存》、《救迷良方》等^[4]。经过不断地探索,目前中医药戒毒理论已走向成熟,并取得了一定的成果,开发出了如安君宁、济泰片、益安回生口服液等一系列中药戒毒复方制剂,对中药戒毒的具体作用机制也有了广泛而深入的研究。

现代中医理论认为毒瘾形成的病机多是烟毒内蕴,脏腑阴阳失调,气血津液受损,气血瘀滞,阴阳俱损,最后见毒瘀互阻,寒热错杂,虚实互见^[6]。其理论注重辩证论治,遵循标本兼治原则^[3],相比之下在诊断过程中更注重个体差异,且中药大都为多靶点无成瘾性药物,在治疗成瘾方面具有较大优势。

3 脑部微环境稳态与多巴胺能系统和谷氨酸能系统的关系

脑细胞微环境是直径为20–60 nm的微观结构,大约占脑容积的15%–20%,是维系脑细胞生存内环境稳态结构的基本功能单元,也是脑部发挥各正常功能的生理基础。脑内由于缺少淋巴系统,其组织液的引流依靠细胞间隙内物质转运来实现,这是维系脑微环境稳态的保证^[7],而多巴胺(Dopamine, DA)和谷氨酸(Glutamate, Glu)在神经系统内都扮演了极为重要的转运角色,所以在脑微环境稳态中具有重要的地位。

多巴胺主要来源于黑质(substantia nigra, SN)和中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA),并且VTA中的多巴胺可以投射到伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)等脑区中^[8],这些脑区相互作用,介导奖赏行为和相关情绪反应^[9],在成瘾等一系列病理状态下,这些通路的功能受到影响引起多巴胺合成及释放水平异常,而多巴胺水平则直接影响靶细胞的突触可塑性以及兴奋性^[10],从而导致脑稳态的失衡。值得注意的是,多巴胺在释放的同时往往伴随着比较广泛的扩散,这就导致了多巴胺水平变化同时还具有较大的影响范围^[11],多巴胺能系统的调节直接关系到脑稳态的平衡。

谷氨酸作为一种兴奋性神经递质,由谷氨酸能神经元释放到突触间隙中,其在中枢神经系统中含量最

高,作用最广泛,大脑许多神经环路中都包含有谷氨酸能投射和表达谷氨酸受体的神经元^[12]。谷氨酸受体与谷氨酸结合后能启动钙离子或镁离子通道,产生特定的离子流,然后沿着预先生成的电化学梯度流入神经元,这种离子流具有重要的作用,包括激活钙调节系统:钙调节系统对神经元兴奋性有许多重要影响,能激活重要的突触后蛋白激酶^[13]。当机体出现应激或其他病理状态时,谷氨酸浓度和作用时限超出生理范围,则会产生兴奋性神经毒性,破坏神经元微环境,造成神经元损伤^[14]。

4 中药对多巴胺能系统的调控在药物依赖治疗中的作用

4.1 多巴胺能系统在成瘾中的重要性

自从20世纪70年代发现多巴胺(Dopamine, DA)在成瘾中的潜在作用之后^[15],多巴胺能系统成为了成瘾研究领域的一个热点。已有研究表明成瘾药物的奖赏效应与多巴胺的释放增加有关^[16,17],并且中脑多巴胺能奖赏回路在成瘾和压力应激方面都起着关键作用^[18]。多巴胺被认为是一种“动力系统”,其促成冲动的产生,强化动机从而导致了成瘾的初步发展^[19],在成瘾患者的伏隔核内可观察到多巴胺的一种超生理水平现象^[20],其多巴胺能回路与执行功能基础之间的不平衡以及中脑边缘多巴胺能系统的过度活化也被认为是成瘾的一个重要原因^[21,22]。实验证明缺乏DA的小鼠则不能对吗啡产生正常的运动反应^[23],所以多巴胺能系统在成瘾的形成中有至关重要的地位。

4.2 影响多巴胺的生物合成以及释放

大多数的成瘾性都与DA递质水平有密切的关系,有研究表明阿片类药物对DA的重吸收有显著抑制作用^[24],并且还可以促进DA的释放,增加多巴胺系统功能,从而加快奖赏效应的产生。络氨酸羟化酶是DA生物合成中一种关键酶,长期使用吗啡会使VTA区的络氨酸羟化酶表达增加,从而增加NAc中的DA含量^[9],所以VTA-NAc神经环路在吗啡奖赏效应中起到了重要作用,野生人参有效的阻碍了吗啡诱导的NAc中c-Fos蛋白表达增加,并且通过抑制VTA中的络氨酸羟化酶减少多巴胺的生物合成,以减弱突触后神经元活动抑制吗啡的成瘾作用^[22];人参总皂苷(GTS)对可卡因成瘾则通过影响多巴胺的释放来达到

抑制效果^[25],其作用机制可能是影响DA系统中的突触前信号转导途径^[26],阻碍 Ca^{2+} 释放和胞外 Ca^{2+} 进入^[27],降低可卡因介导的 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性激酶活性^[28];GTS对纹状体中尼古丁诱导的DA释放呈剂量依赖性抑制,但有趣的是,GTS并不影响纹状体的正常运动活动以及胞外的静息DA水平^[29]。

中药复方以多靶点,影响多种递质和受体功能在戒毒研究中占据了重要的地位^[30]。附子汤是《伤寒论》名方之一,其主要包括附子、人参、白芍、白术等,全方共奏补阳化湿、温经止痛之效,中医辨证认为阿片类戒断综合征与肾阳亏虚,阴寒内盛有着密切的关系,故可用附子汤温阳化湿,治病求本^[31];而现代药理学表明附子汤在小剂量时对神经系统具有兴奋作用,大剂量则呈现麻醉镇痛的功能^[32]。于丽秋^[31]发现附子汤对吗啡依赖大鼠戒断症状具有一定的治疗作用,其机制可能为抑制中枢神经系统单胺类神经递质(如多巴胺)的释放,以及维持和调节胞内游离 Ca^{2+} 浓度。复方中药制剂安君宁由延胡索、胆南星等中药组成,证属痰热毒淤证,用于缓解阿片类吸毒成瘾痰热毒淤证者停药或减量后的稽延性戒断症状,现代研究表明稽延性戒断症状是由于多巴胺系统功能的紊乱造成^[33],湛红献等人^[34]发现安君宁能使脑内多巴胺系统功能恢复,促进吗啡依赖大鼠相关脑区前脑啡肽原表达的恢复。另一方面,安君宁还被能有效的缓解巩固期的睡眠障碍问题^[35]。由党参、麦冬等多种药组成的纯中草药制剂Cedemex胶囊被证实有使多巴胺恢复正常的趋势,并能对抗吗啡引起的cAMP/cGMP含量比值升高^[36]。

4.3 影响多巴胺受体功能

多巴胺受体属于G蛋白偶联受体(GPCR)家族,参与多种神经活动,包括动机,记忆和愉悦^[37],特别是D1受体对可卡因的运动致敏和积极奖赏效应至关重要。延胡索中许多成分对多巴胺系统都具有调节作用,Wu等^[38]人通过建立CRE-荧光素酶报告基因和FLIPR测定系统从延胡索中分离出六种具有D1受体拮抗性的生物碱,并首次报道了四种化合物的多巴胺受体拮抗作用,包括13-甲基脱氢化合物,去氢氯氰菊酯,枸橼酸和氯化萘。其他人从延胡索中分离出来的生物碱1-ICP被发现是多巴胺受体D1部分激动剂和D2受体拮抗剂,虽然1-ICP是部分激动剂,但在体内不引起CPP,相反还可以减少急性可卡因诱导的过度运

动^[39],其可能成为一个可卡因成瘾治疗的潜在药物;另一方面,L-THP对伏隔核、纹状体这类DA受体丰富的脑区中的D2受体亚型有优先阻滞作用^[40],从而降低吗啡的奖赏效应。此外,有学者首次发现延胡索以及L-THP在抑制吗啡CPP效应的同时可以逆转多巴胺转运体(Dopamine Transporter, DAT)的下调;清代名方济泰片由延胡索(制)、珍珠粉、当归、人参等数十味中药组成,人参健脾补气,可改善吸毒后所导致的阴阳失衡,心神异常,济泰片入血后的代谢产物人参皂苷、生物碱等均有抑制戒断症状的活性,临床研究证实,济泰片亦可促进纹状体中的DAT水平的恢复,并促进血浆中皮质醇激素快速恢复至正常,从而改善机体免疫功能,提高机体抗病能力^[41]。这提示我们针对DAT的吗啡成瘾治疗可能成为一个新的靶点^[42]。

5 中药对谷氨酸能系统的调控在药物依赖治疗中的作用

5.1 谷氨酸能系统在成瘾中的重要性

随着近几年研究的深入,成瘾领域研究的焦点开始逐渐转向谷氨酸能系统,有学者在啮齿动物模型中考察了长期暴露于可卡因和甲基苯丙胺状态下突触外谷氨酸浓度,均显示有所降低^[43],说明成瘾药物可诱导调节突触前、突触后谷氨酸神经转运蛋白质功能发生变化^[44]。另外,精神依赖不仅包括控制奖赏效应的神经环路,还包括控制学习记忆的神经环路,因此,药物依赖从某种意义上可认为是患者对于某种药物所形成的顽固性记忆^[45]。正常情况下,突触和非突触谷氨酸之间的平衡被称为谷氨酸稳态^[43],谷氨酸稳态的失衡会导致突触可塑性的变化,而成瘾记忆的产生与突触可塑性之间具有密切的联系,其通过控制离子型谷氨酸受体(iGluR)和代谢型谷氨酸受体(mGluR)来影响突触的活动和可塑性,谷氨酸能突触可塑性的长期改变也被认为是成瘾的病理基础^[17]。

5.2 影响谷氨酸受体功能

N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)是一种谷氨酸促离子型受体,由NR1、NR2A-D和NR3A-B亚基组成的异四聚体,与奖赏效应和突触可塑性有重要的联系,是重要受体之一,其依赖的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, AMPAR)调控也是突触可塑性改变的重

要机制^[46],但目前对于AMPA的研究还比较少,主要是针对NMDA受体的研究。Qi等人^[47]发现人参皂苷Rg1可以改善吗啡所导致的大鼠空间学习障碍,并且这种改善作用是NMDA受体依赖性的。成瘾记忆的形成是成瘾中一个关键环节,而海马则是成瘾记忆形成的重要脑区^[48],已有研究表明,海马谷氨酸能神经元突触后膜的长时程增强(Long-term potentiation, LTP)和长期抑郁(long-term depression, LTD)与药物成瘾有密切的联系,例如复发和行为致敏^[49],而NMDA受体参与突触后膜LTP的形成^[50],在慢性吗啡的刺激下,胞内Ca²⁺内流增加,进一步激活CAMKII并启动一系列激酶级联信号通路从而导致CREB磷酸化^[51],CREB介导靶基因的转录并最终形成药物的奖赏记忆^[52];从青风藤中提取的青藤碱通过下调海马中NMDAR1/CAMKII/CREB信号通路减少新突触形成从而抑制成瘾^[53];NR1-ERK信号通路通常被认为是吗啡诱导条件性位置偏爱(Conditioned Place Preference, CPP)的重要信号通路^[54],Yayeh等人^[55]将吗啡注射到红参提取物预处理后的大鼠和小鼠体内发现,红参提取物不仅可以显著地改善吗啡所导致的躯体依赖性,恢复体内谷胱甘肽水平,并且可以降低吗啡所活化的NR1和细胞外调节蛋白激酶(Extracellular Regulated Protein Kinases, ERK)的表达,从而加速CPP的消退。通过在成年斑马鱼上建立的成瘾模型也证实了从钩藤中提取的总生物碱具有消退CPP效应的作用,并且同样作用于谷氨酸能系统降低NR2B以及AMPA2的表达^[56]。这些研究结果表明,通过调控NMDA受体及其下游的信号通路影响突触可塑性可能是中药治疗成瘾的机制之一。

5.3 影响神经环路中的谷氨酸能系统功能

阿片类物质作用于中脑腹侧被盖区-伏隔核-前额叶皮质(VTA-NAc-PFC)神经奖赏环路所引起的奖赏效应是其产生精神依赖的重要原因^[57],此环路各脑区谷氨酸递质及其受体NR2B的上调在吗啡精神依赖形成中发挥重要作用^[58],延胡索是中国治疗药物成瘾最常用的10种草药之一^[59],其单味中药和其单体左旋延胡索乙素(L-tetrahydropalmatine, L-THP)在吗啡诱导的大鼠CPP模型中,被证实具有明显加速消退CPP效应的作用,进一步的研究表明其机制可能是降低了VTA、NAc和PFC中谷氨酸的浓度以及其受体NR2B的表达^[60],但针对突触前膜谷氨酸的释放,Ca²⁺依赖途径是其重要机制之一^[61],延胡索各活性成分通过拮抗

胞内Ca²⁺浓度,减少了谷氨酸递质的释放以抑制NR2B的激活,减弱APMA受体对谷氨酸的敏感性从而降低突触可塑性,最终抑制吗啡引起的成瘾效应,值得注意的是,延胡索发挥作用时是多种生物碱成分共同作用的结果,其单体在治疗时缺乏各种活性成分之间的相互作用,所以疗效不及延胡索整体^[62]。

6 总结与展望

本文从脑部微环境的角度出发对治疗成瘾的中药做了一个简要的概述,其主要包括谷氨酸能系统和多巴胺能系统。多巴胺系统参与成瘾药物的奖赏效应,而谷氨酸系统参与成瘾药物的学习和记忆环节^[45];从前文可看出治疗成瘾的中药主要包括人参、延胡索、清风藤以及附子汤等一系列复方制剂,其作用主要通过影响谷氨酸能突触可塑性、影响多巴胺递质的合成与释放以及作用于多巴胺受体三种机制实现抑制毒品所引起的药物奖赏效应,降低药物需求从而戒除成瘾。

脑微环境的研究为中药戒毒治疗也提供了一个全新的角度:关注脑部微环境的稳态有助于突破脑科学研究中只专注于脑细胞的局限性,兼顾脑细胞以及脑细胞微环境的脑科学,将推动脑部疾病诊治研究进入一个全新的发展阶段^[63]。中药戒毒在治疗稽延性症状和防复吸方面有疗效显著的特点^[64],从本文也可看出中药对于毒品多导致的脑稳态失衡有显著的恢复作用,除了多巴胺能系统和谷氨酸能系统外,中药对于脑部其他微环境也有调节作用,例如从西洋参中分离出来的一种皂苷(Pseudoginsenoside-F11, PF11)通过调节GABA能神经元和μ-阿片受体抑制甲基苯丙胺诱导的过度运动^[65];黄芪和丹参组成的小复方可能通过升高脑内GABA含量从而间接抑制吗啡引起的脑内DA水平增加^[66]。目前关于中药解毒的研究还处于一个发展的阶段,先研究中药单体的解毒机制,继而研发中药配伍复方制剂将是中药解毒研究的必经之路。中药复方既可以充分发挥其多靶点的优点,又可以弥补单味药的不足之处。中医理论的辩证疗法也更加符合目前“精准治疗”的发展趋势,另一方面,中医理论与现代医学理论结合指导用药也将是我国传统医药研究的一个发展方向。本文对中药主要戒毒机制进行一个大致的归纳与总结,旨在为之后的中药戒毒研究提供积极有益的参考。

参考文献

- Everitt B J, Robbins T W. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 2005, 8(11): 1481-1489.
- 邓临新, 李崧. 阿片类物质依赖的诊断及戒毒康复治疗方法. 云南警官学院学报, 2019(1): 37-42.
- 陈亭亭, 王凯, 张建永, 等. 中医戒毒研究进展. 山东中医药大学学报, 2017, 41(2): 186-188.
- 金磊, 陈绍红, 高学敏, 等. 中医戒毒研究的思路与方法. 中华中医药杂志, 2009, 24(6): 757-761.
- 白晓菊, 宋树立. 浅谈中医戒毒常用治疗方法. 中国药物滥用防治杂志, 2001(5): 27-29.
- 张金玲, 宫璞, 林华坚, 等. 毒品成瘾的中医认识. 云南中医学院学报, 2016, 39(4): 99-102.
- 韩鸿宾. 细胞微环境成像新方法 with 脑分区稳态的发现. 武警医学, 2016, 27(4): 325-328.
- Kim J, Ham S, Hong H, et al. Brain reward circuits in morphine addiction. *Mol Cells*, 2016, 39(9): 645-653.
- 孙国林, 张咏梅. 中脑边缘奖赏系统参与阿片类药物成瘾的环路机制. 中国药理学通报, 2019, 35(5): 611-614.
- Berke J D. What does dopamine mean?. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(6): 787-793.
- Liu C, Kaeser P S. Mechanisms and regulation of dopamine release. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 57: 46-53.
- 杨黎华. 中枢神经递质在阿片类毒品成瘾中的作用. 云南警官学院学报, 2015(4): 36-38.
- Barnes G N, Slevin J T. Ionotropic glutamate receptor biology: effect on synaptic connectivity and function in neurological disease. *Curr Med Chem*, 2003, 10(20): 2059-2072.
- 王伟, 刘伟志. 星形胶质细胞在抑郁症发病机制中的研究进展. 第二军医大学学报, 2017, 38(12): 1549-1555.
- Nutt D J, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, et al. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(5): 305-312.
- Kelley A E. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron*, 2004, 44(1): 161-179.
- Kalivas P W. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(8): 561-72.
- 杨晓艳, 白洁. 多巴胺能神经传输在吗啡成瘾与应激性抑郁中的作用机制. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 314-317.
- Volkow N D, Wise R A, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(12): 741-752.
- Baler R D, Volkow N D. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med*, 2006, 12(12): 559-566.
- Volkow N D, Wang G J, Fowler J S, et al. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(37): 15037-15042.
- Lee B. Wild ginseng attenuates repeated morphine-induced behavioral sensitization in rats. *J Microbiol Biotechnol*, 2011, 21(7): 757-765.
- Hnasko T S, Sotak B N, Palmiter R D. Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature*, 2005, 438(7069): 854-857.
- Gawin F H. Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. *Science*, 1991, 251(5001): 1580-1586.
- Lee B, Yang C H, Hahm D H, et al. Inhibitory effects of ginseng total saponins on behavioral sensitization and dopamine release induced by cocaine. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(3): 436-441.
- Nah S Y, Bhatia K S, Lyles J, et al. Effects of ginseng saponin on acute cocaine-induced alterations in evoked dopamine release and uptake in rat brain nucleus accumbens. *Brain Research*, 2009, 1248: 184-190.
- Jeong S M, Lee J H, Kim S, et al. Ginseng saponins induce store-operated calcium entry in *Xenopus* oocytes. *Brit J Pharmacol*, 2004, 142(3): 585-593.
- Wei Y, Williams J M, Dipace C, et al. Dopamine transporter activity mediates amphetamine-induced inhibition of Akt through a Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II -dependent mechanism. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(3): 835-842.
- Kim S E, Shim I, Chung J K, et al. Effect of ginseng saponins on enhanced dopaminergic transmission and locomotor hyperactivity induced by nicotine. *Neuropsychopharmacol*, 2006, 31(8): 1714-1721.
- 肖文昊, 周华. 关于中医戒毒治疗及其对患者心理干预的相关研究. 中国实用医药, 2013, 8(34): 243.
- 于丽秋. 附子汤对吗啡类依赖动物戒断综合征治疗作用机制的探讨. 山东中医药大学硕士研究生学位论文, 2007.
- 周祖山, 许竹青. 《伤寒论》方治痹证. 湖北中医学院学报, 2004(4): 89.
- Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, et al. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*, 2004, 47(Suppl 1): 227-241.
- 湛红献, 郝伟, 刘铁桥, 等. 安君宁对吗啡依赖大鼠脑内前脑啡肽原表达的影响. 中国行为医学科学, 2005(12): 1063-1065.
- 王卓. 复方中药安君宁治疗海洛因依赖戒断症状临床研究. 中国药物滥用防治杂志, 2013, 19(5): 251-255.
- 黄建春, 黎昀, 黄仁彬. 中药戒毒制剂研发新进展. 亚太传统医药, 2007(6): 22-25.
- Beaulieu J M, Espinoza S, Gainetdinov R R. Dopamine receptors-IUPHAR Review 13. *Brit J Pharmacol*, 2015, 172(1): 1-23.
- Wu L, Zhang W, Qiu X, et al. Identification of Alkaloids from *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang as Dopamine D(1) Receptor Antagonists by Using CRE-Luciferase Reporter Gene Assay. *Molecules*, 2018, 23(10).
- Xu W, Wang Y, Ma Z, et al. L-isocorypalmine reduces behavioral sensitization and rewarding effects of cocaine in mice by acting on dopamine receptors. *Drug Alcohol Depend*, 2013, 133(2): 693-703.
- Liu X, Yang Z, Li R, et al. Responses of dopaminergic, serotonergic and noradrenergic networks to acute levo-tetrahydropalmatine

- administration in naive rats detected at 9.4 T. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(2): 261–270.
- 41 刘清. 戒毒中药济泰片的研究进展. *中成药*, 2019, 41(4): 884–887.
 - 42 余守洋, 白威峰, 涂平, 等. 延胡索及其有效成分抗吗啡成瘾多巴胺系统作用机制研究和效果比较. *中国中药杂志*, 2016, 41(19): 3643–3648.
 - 43 Scofield M D, Kalivas P W. Astrocytic dysfunction and addiction: consequences of impaired glutamate homeostasis. *Neuroscientist*, 2014, 20(6): 610–622.
 - 44 陈身健, 刘志强, 徐丽君. 药物成瘾与认知障碍的研究进展. *实用医学杂志*, 2017, 33(2): 324–327.
 - 45 郭萍, 吴明松, 罗素元. 谷氨酸及其受体与阿片类精神依赖. *中国药物依赖性杂志*, 2014, 23(1): 68–72.
 - 46 郝学超. NMDAR介导突触可塑性参与麻醉药保护抑郁大鼠学习记忆功能的机制. 重庆医科大学硕士研究生学位论文, 2017.
 - 47 Qi D, Zhu Y, Wen L, *et al.* Ginsenoside Rg1 restores the impairment of learning induced by chronic morphine administration in rats. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(1): 74–83.
 - 48 Kutlu M G, Gould T J. Effects of drugs of abuse on hippocampal plasticity and hippocampus-dependent learning and memory: contributions to development and maintenance of addiction. *Learn Memory*, 2016, 23(10): 515–533.
 - 49 Murphy G G, Glanzman D L. Mediation of classical conditioning in *Aplysia californica* by long-term potentiation of sensorimotor synapses. *Science*, 1997, 278(5337): 467–471.
 - 50 Volianskis A, France G, Jensen M S, *et al.* Long-term potentiation and the role of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Research*, 2015, 1621: 5–16.
 - 51 Wang Y, Yin F, Guo H, *et al.* The role of dopamine D1 and D3 receptors in N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)/GlycineB site-regulated complex cognitive behaviors following repeated morphine administration. *Int J Neuropsychoph*, 2017, 20(7): 562–574.
 - 52 Guitart X, Thompson M A, Mirante C K, *et al.* Regulation of cyclic AMP response element-binding protein (CREB) phosphorylation by acute and chronic morphine in the rat locus coeruleus. *J Neurochem*, 1992, 58(3): 1168–1171.
 - 53 Ou J, Zhou Y, Li C, *et al.* Sinomenine protects against morphine dependence through the NMDAR1/CAMKII/CREB pathway: a possible role of astrocyte-derived exosomes. *Molecules*, 2018, 23(9): 2370.
 - 54 Li F, Wang X S, Dai R P, *et al.* The activation of NMDA receptor-ERK pathway in the central amygdala is required for the expression of morphine-conditioned place preference in the rat. *Neurotox Res*, 2011, 20(4): 362–371.
 - 55 Yayeh T, Yun K, Jang S, *et al.* Morphine dependence is attenuated by red ginseng extract and ginsenosides Rh2, Rg3, and compound K. *J Ginseng Res*, 2016, 40(4): 445–52.
 - 56 Zhu W, Zhang Y, Huang Y, *et al.* Chinese Herbal Medicine for the Treatment of Drug Addiction. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 13(5): 279–95.
 - 57 Russo S J, Dietz D M, Dumitriu D, *et al.* The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. *Trends Neurosci*, 2010, 33(6): 267–276.
 - 58 郭萍. 延胡索与l-THP对大鼠吗啡CPP效应、VTA-NAc-PFC神经环路谷氨酸和NR2B的影响及比较. 遵义医学院硕士研究生学位论文, 2012.
 - 59 Min X, Lee D T, Jinhua X, *et al.* A database on treating drug addiction with traditional Chinese medicine. *Addiction*, 2007, 102(2): 282–288.
 - 60 罗素元, 郭萍, 钱刚, 等. 延胡索水提物及左旋延胡索乙素抗吗啡条件性位置偏爱效应机制研究和效果比较. *中国中药杂志*, 2012, 37(22): 3457–3461.
 - 61 杨明理, 钱刚, 罗素元, 等. 延胡索和左旋延胡索乙素对大鼠吗啡CPP效应、纹状体谷氨酸含量和NR2B表达的影响及比较. *中药药理与临床*, 2012, 28(1): 59–62.
 - 62 涂平, 白威峰, 余守洋, 等. 脱氢紫堇碱和巴马汀协同l-THP抗吗啡成瘾药效初探. *时珍国医国药*, 2014, 25(11): 2587–2589.
 - 63 韩鸿宾. 脑细胞微环境研究现状及展望. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(9): 897–898.
 - 64 夏宇, 侯小龙, 方建国, 等. 中药戒毒药的研究进展. *中草药*, 2016, 47(3): 519–527.
 - 65 Fu K, Lin H, Miyamoto Y, *et al.* Pseudoginsenoside-F11 inhibits methamphetamine-induced behaviors by regulating dopaminergic and GABAergic neurons in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 2016, 233(5): 831–840.
 - 66 陈明珠. 丹参、黄芪小复方对吗啡依赖小鼠位置偏爱效应的影响及作用机制探讨. 福建医科大学硕士研究生学位论文, 2008.

Progress of Traditional Chinese Medicine on Treatment of Drug Dependence by Regulating the Brain Microenvironment

Peng Sha, Peng Zhuang, Shi Zhe, Liao Duanfang

(Key Laboratory for Quality Evaluation of Bulk Herbs of Hunan Province, School of Pharmacy,
Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract: Drug dependence is a mental illness that seriously harms human health and increases social and medical

stress. Drug dependence severely impairs the morphology and function of the central nervous system, causing a steady imbalance of the brain microenvironment. The phenomenon of drug dependence in human history has long been recorded. In modern times, the Chinese medicine community has also actively explored the theory and treatment of drug dependence and accumulated rich experience. This paper summarized the research progress of traditional Chinese medicine and prescription treatment on the glutamate system and dopaminergic system steady-state regulation of therapeutic drug dependence in order to provide an reference for TCM detoxification research.

Keywords: Chinese medicine, Detoxification, Addiction, Brain microenvironment

(责任编辑: 周阿剑, 责任译审: 邹建华)