

丰富环境对吗啡成瘾干预的研究进展

梁碧雪, 陈艳梅, 陈壮飞

(昆明理工大学医学院神经生理学实验室, 昆明 650500)

【摘要】丰富环境对神经可塑性有重要影响, 丰富环境刺激可引起神经系统形态结构及行为功能的改变, 作用机制涉及遗传、表观遗传和神经生物学等层面的变化; 丰富环境能缓解甚至逆转吗啡暴露后的神经损害, 对相关行为认知障碍的治疗, 以及成瘾、复发的预防都有着潜在的指导意义。本文就丰富环境对吗啡成瘾干预的应用作一个简单的展望。

【关键词】丰富环境; 吗啡成瘾; 神经可塑性

【中图分类号】R363.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-11-22

Research advances in the interventional effect of environmental enrichment on morphine addiction

Liang Bixue, Chen Yanmei, Chen Zhuangfei

(Department of Neurophysiology, Faculty of Medicine, Kunming University of Science and Technology)

【Abstract】Environmental enrichment has a great influence on neural plasticity, and such stimulation can induce changes in the morphological structure and behavioral functions of the nervous system. The mechanism involves changes in genetics, epigenetics, and neurobiology. Environmental enrichment can alleviate or even reverse neurological damage after morphine exposure and has a potential guiding significance in the treatment of behavioral disorder and cognitive impairment and the prevention of addiction and recurrence. This article introduces the perspectives of environmental enrichment in the intervention of morphine addiction.

【Key words】environmental enrichment; morphine addiction; neural plasticity

丰富环境是指能够提高感觉认知行为能力的居住环境, 是与标准环境相对而言。丰富环境包括社会交际、身体活动和学习机会的增加^[1]。相对于一般的环境, 实验动物有更大的笼子且内置物体丰富而新奇, 提供给实验动物更多的交流和新奇性探索的环境, 周期性改变实验动物笼内的物体不仅提供了多感官刺激和运动的机会, 而且赋予了相互间社交性行为的可能^[2]。

丰富环境是一种低风险、低成本、无创性的治疗手段, 但是耗时较长, 效果不显著, 主要用于临床上的辅助康复。例如, 丰富环境改善了老年痴呆患者的认知能力、空间记忆能力和情绪等问题, 降低了老年痴呆患者的残疾水平^[3], 改善脑卒中后神经行为功能和学习能力, 并在临床上已有可行的干预^[4]。

吗啡成瘾的干预方法有药物治疗、脑外科手术治疗、针灸治疗、血液净化躯体排毒疗法、基因疗法和丰富环境。药物治疗使用阿片类的替代药物, 其中有西药和中药治疗, 主要是帮助成瘾者度过急性阶段期。脑外科手术治疗通过摧毁吸毒成瘾形成的病理性奖赏神经中枢, 消除成瘾者吸毒的病理性记忆, 缺点是方法不成熟并且涉及伦理问题, 我国禁止使用这种方法。针灸治疗是用针灸刺激人体穴位以改善对毒品的依赖, 此方法安全性高, 损伤小, 依从性好。血液净化躯体排毒疗法是通过激活相关免疫活性细胞达到自体排毒。基因疗法是敲除相关基因达到治疗的目的, 但是其副反应尚不清楚。丰富环境相比于其他的治疗手段简单、方便、易操作, 且无创, 促进机体自我调节功能。

1 丰富环境的作用和机制

1.1 丰富环境的作用

丰富环境相对于一般的环境, 能够增强感觉认知运动刺激, 改善学习和记忆能力, 能逆转大鼠神经紊乱引起的学习

作者介绍:梁碧雪, Email: liangbixue@yeah.net,

研究方向: 胚胎期吗啡暴露对大鼠前额叶、海马的影响。

通信作者:陈壮飞, Email: chen.zhif@foxmail.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 31760281, 31300926)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190510.1453.024.html>

(2019-05-13)

障碍,被证实对神经发育、脑损伤修复等有促进作用^[9]。

1.2 丰富环境的作用机制

1.2.1 丰富环境与突触的形态和功能 丰富环境对大脑的影响涉及形态结构的改变,相比于标准环境,大鼠解剖学结构显示大脑皮质区增大^[9],大鼠纹状体中型多棘神经元树突棘数量增加^[7],诱发成年小鼠^[8]齿状回神经再生,改善空间学习记忆能力。在衰老的小鼠海马齿状回中发现,丰富环境诱导形成的颗粒细胞能改善认知功能^[9],从而改善啮齿动物的记忆功能。

海马树突棘作为突触后形态结构是神经元信息交换的主要位点,是学习记忆的细胞基础。海马区在接受强化刺激后,产生长时程突触效能增强的现象,即长时程增强(long-term potentiation, LTP)。LTP 的形成包括 LTP 的诱导和维持两大阶段, LTP 的形成需要 Ca^{2+} 内流入突触后膜,在大多数 LTP 的诱导过程中,与 N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体偶联的离子通道起了重要作用。在突触后膜去极化使堵塞通道的 Mg^{2+} 移开后,谷氨酸与 NMDA 受体结合,才能使通道打开, Ca^{2+} 内流,胞内 Ca^{2+} 浓度升高,发生一系列生化反应导致 LTP 产生^[10]。LTP 可诱导突触大小、数量改变,通过诱导海马区 LTP 生成达到神经功能重塑,从而提高脑损伤后学习及记忆能力恢复^[11]。谷氨酸是人脑中的主要兴奋性神经递质,在突触可塑性中起着不可或缺的作用^[12],丰富环境显著增加了小鼠海马谷氨酸受体亚单位(NR2A、NR2B 和 GluR1)向突触后膜的运输,促进了高频电刺激引起的中枢 LTP^[13]。

1.2.2 丰富环境与突触可塑性相关蛋白 在神经可塑性的分子机制中,由早期基因编码的蛋白质作为转导因子,调节后期基因及蛋白产物的表达,蛋白产物介导神经重塑中稳定性的改变。在大脑发育期间发生神经结构重排和神经功能重塑,而丰富环境会刺激脑内各种神经营养因子的表达。研究表明,饲养于丰富环境中的健康大鼠,其神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经营养因子-3(neurotrophin 3, NT-3)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及神经生长因子诱导基因 A(nerve growth factor-induced gene A, NGFI-A)的表达增加^[14],BDNF 是神经元增殖分化及突触发生的分子,并起到滋养多巴胺神经元的作用。丰富环境增加了海马脑区 BDNF 的浓度并改善了在水迷宫中的表现,采用小鼠海马 CA1 切片时诱导出了 LTP^[15],且丰富环境能有效改善 BDNF 被凡德他尼阻断的过程。实验表明,丰富环境可逆转大鼠认知和视觉空间损伤引起的消极影响,激活由 BDNF-TrkB 介导的 PI3K-AKT 和 MAP 激酶途径^[16],提示丰富环境可能是以此调节脑内 BDNF 而起到作用。BDNF 受 cAMP 应答元件结合蛋白调控,滥用药物引起的神经可塑性似乎主要依赖特定转录因子的激活,如环腺苷酸反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)^[17]。CREB 作为细胞核内第三信使之一,在应激刺激后可诱发 ser-133 位

磷酸化,磷酸化的 CREB 激活 BDNF 等相关基因的转录,调节 BDNF 的表达,从而在海马的可塑性和空间学习记忆中发挥重要作用。

1.2.3 丰富环境与表观遗传学研究 表观遗传学是指在不改变 DNA 序列的前提下研究基因在转录能力及表观遗传性方面的变化。除了遗传图谱之外,多种类型的表观遗传都参与了生命的早期设计,并共同影响后来的发育过程和行为塑造,例如 BDNF 外显子启动子区域的表观遗传修饰似乎实质上调节 BDNF 的表达,从而调节突触发生、突触可塑性和记忆^[18]。

2 吗啡成瘾的病理机制

吗啡成瘾是成瘾记忆的综合体现,是一种渐进的病理学。无论是直接或是间接给予阿片类药物,滥用药物引起的神经生物学结果都会激活多巴胺中脑皮质/中脑边缘系统(mesolimbic dopamine system, MLDS),MLDS 是吗啡成瘾的神经解剖学基础。研究显示阿片是通过 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)神经元间接引起伏隔核(nucleus accumbens, NAc)中多巴胺(dopamine, DA)水平升高。阿片作用于 GABA 神经元上的 μ 受体,减少抑制性神经递质 GABA 在中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的释放,使伏隔核内多巴胺水平上升,促进了各种行为活动,包括奖赏及强化作用^[19]。多巴胺与谷氨酸存在大量直接或间接的纤维联系,阿片类药物对多巴胺神经元的激活作用需要谷氨酸调节,产生具有成瘾特征性的改变^[20]。

3 丰富环境与吗啡成瘾

目前,暴露于丰富环境后吗啡戒断症状减少的神经生物学机制尚不清楚,但是既往研究提示,丰富环境饲养条件可降低实验动物的药物成瘾性,研究涉及宏观和微观多个层面。丰富环境减少吗啡引起的条件性位置偏爱可能是通过改变中脑边缘多巴胺转运功能,改变了对多巴胺激动剂作用的敏感性。丰富环境还具有调节大脑某些区域内 DA 活性的能力。具体而言,生活在丰富环境中的小鼠显示前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)内的 DA 释放减少^[21]。环境对多巴胺系统有影响作用,已经确定环境中压力应激可以通过激活 VTA 神经元诱导 PFC 内的 DA 释放^[22],例如长期的产前慢性压力能对子代产生长时间行为学改变,加强吗啡诱导的行为位置偏好,但在丰富环境条件下能够缓解慢性应激引起的药物成瘾增强^[23],减轻吗啡依赖引起的空间记忆损害,改善空间学习和记忆的表现。

胚胎期吗啡暴露可导致子代大鼠海马 BDNF 及其前体表达下降,而出生后丰富环境可减轻这一缺陷^[24],说明丰富

环境可以激活重塑相关基因,引起与突触功能和细胞重塑相关的基因表达改变。而丰富环境条件下 BDNF 水平的增加可能是早期大脑可塑性导致认知转变的重要因素,这也可能是更好地处理消极因素和应激的分子基础^[24]。调节早期即刻基因(immediate early gene, IEG)的表达可能涉及药物成瘾的神经可塑性改变, Arc 主要参与由活动和某些形式的行为记忆引起的突触可塑性过程。在这个过程中发现其 mRNA 和蛋白质在突触活动位点的树突中积累^[25],丰富环境中成年大鼠中枢神经系统的即刻早期基因、NGFI-A 和 Arc 表达水平增加^[26]。

DNA 甲基化和羟甲基化在基因表达中有重要作用,且组蛋白和 DNA 的改变对海马突触可塑性和认知功能疾病至关重要^[27],涉及学习记忆(包括记忆的形成和学习记忆的维持方面)。阿片类药物治疗的患者出现 DNA 甲基化增加^[28],出生前阿片暴露比可卡因暴露者子代神经系统有着更严重的损害,尽管出生前阿片类暴露的表观遗传效应尚不清楚,但有研究指出阿片成瘾者精子 DNA 阿片 $\mu 1$ 受体启动子区甲基化升高,可能对控制物质依赖有着重要意义^[29]。有研究表明表观遗传修饰由转录因子组蛋白去乙酰化酶 2、甲基-胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (CpG) 结合蛋白 2 和 DNA 甲基转移酶 1 介导的 BDNF 基因启动子区域染色质重塑能调节多种神经障碍的海马区突触再生和认知功能^[30],在丰富环境下饲养的小鼠海马区则检测到 BDNF 基因的表观遗传修饰^[30],启动子区特定的组蛋白表观修饰有利于 BDNF 基因转录;且丰富环境还能调节 DNA 羟甲基化并参与海马轴突导向过程^[31]。这些研究强调了早期环境可通过表观调节影响本来由遗传决定的发育轨迹,且丰富环境同样可以通过调节表观遗传减轻甚至逆转该病理过程^[32]。类似的,丰富环境也可能通过表观遗传修饰对吗啡引起的损伤进行修复。

总之,丰富环境对吗啡诱导的行为和认知障碍的逆转或预防具有有效作用。

4 讨论

已知学习和环境刺激会增加记忆和突触的形成。新的行为任务的训练会形成新的树突棘,消除老的突触树突棘并改变 LTP 和 LTD 的发生^[33]。在动物实验中使用非药物增强剂替代药物显示动物对成瘾性药物的偏好性呈现明显的下降趋势,比如动物在药物和其他奖励之间有选择权,他们通常喜欢食物而不是药物等奖励^[34],说明环境的改变会影响成瘾性。但是一项实验研究把大鼠暴露于精神兴奋性药物下并检测树突棘密度,然后暴露于丰富环境中发现并没有产生新的树突棘^[35],这一现象可能是丰富环境作用于低剂量的药物,对高剂量的药物并无效果,高剂量吗啡引起的强吗啡寻求动机更强烈;且短期的丰富环境对抗吗啡引起的后果并不是很显

著,特别是在突触的形态上。

一方面,有研究显示海马 CA1 亚区谷氨酸 NMDA 受体的遗传缺失与学习缺陷有关,在丰富环境 2 个月后可恢复大部分或完全恢复。另一方面,前脑中 NMDA 受体的 NR2B 亚基过度表达增强了学习和记忆能力,但在暴露于丰富环境后阻碍学习记忆能力。这种现象表明丰富环境与 NMDA 受体功能的遗传增强之间存在重叠作用,说明通过环境刺激可以补偿遗传因素,同时学习记忆的功能基因加强可以阻断环境方面的加强作用^[36]。其中,丰富环境引起的神经生物学研究需要进一步探讨。同样的,丰富环境对吗啡造成的损伤正向调节可能与其他的积极效果相重叠。

丰富环境是一种无创的综合干预手段,既可单独作为一种治疗策略,又可与药物结合治疗,比如丰富环境和脑活素的组合治疗提供了神经保护-神经修复机制的证据,该组合治疗手段通过帕金森综合征临床前模型中多巴胺耗尽后激活存活途径来促进形态功能改善。同样的,丰富环境与药物治疗、针灸治疗等组合也可能为物质依赖防治的研究提供新的思路和方法。未来的研究可基于不同的组合方案,从吗啡暴露后的神经损伤、成瘾行为、认知功能及复发预防等角度进行更深入的探索。

参 考 文 献

- [1] Mohammed AH, Zhu SW, Darmopil S, et al. Environmental enrichment and the brain[J]. Prog Brain Res, 2002, 138: 109-133.
- [2] Xu J, Sun J, Xue Z, et al. An enriched environment reduces the stress level and locomotor activity induced by acute morphine treatment and by saline after chronic morphine treatment in mice[J]. Neuroreport, 2014, 25(9): 701-709.
- [3] 邹陈君. 非药物干预中丰富环境治疗老年期痴呆有效性的临床研究[D]. 宁波: 宁波大学, 2017.
- [4] Janssen H, Ada L, Bernhardt J, et al. An enriched environment increases activity in stroke patients undergoing rehabilitation in a mixed rehabilitation unit: a pilot non-randomized controlled trial[J]. Disabil Rehabil, 2014, 36(3): 255-262.
- [5] 鲁利群, 赵聪敏. 丰富环境与神经可塑性[J]. 中国临床康复, 2005, 9(16): 141-143.
- [6] Bennett EL, Rosenzweig MR, Diamond MC. Rat brain: effects of environmental enrichment on wet and dry weights[J]. Science, 1969, 163(3869): 825-826.
- [7] Comery TA, Shah R, Greenough WT. Differential rearing alters spine density on medium-sized spiny neurons in the rat corpus striatum: evidence for association of morphological plasticity with early response gene expression[J]. Neurobiol Learn Mem, 1995, 63(3): 217-219.
- [8] Kempermann G, Gage FH. Experience-dependent regulation of adult hippocampal neurogenesis: effects of long-term stimulation and

- stimulus withdrawal[J]. *Hippocampus*, 1999, 9(3): 321–332.
- [9] Williams BM, Luo Y, Ward C, et al. Environmental enrichment; effects on spatial memory and hippocampal CREB immunoreactivity[J]. *Physiol Behav*, 2001, 73(4): 649–658.
- [10] 徐晓虹. 钙离子对学习记忆的影响[J]. *浙江师范大学学报(自然科学版)*, 2002, 25(4): 79–83.
- [11] Hosseiny S, Pietri M, Petit-Paitel A, et al. Differential neuronal plasticity in mouse hippocampus associated with various periods of enriched environment during postnatal development[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(6): 3435–3448.
- [12] Jewett BE, Thapa B. Physiology, NMDA receptor[M]. *Treasure Island(FL): Stat Pearls Publishing*, 2018.
- [13] Wang A, Nie W, Li H, et al. Epigenetic upregulation of corticotrophin-releasing hormone mediates postnatal maternal separation-induced memory deficiency[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94394.
- [14] 李 娟, 谢 斌. 丰富环境与脑卒中康复[J]. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(1): 47–52.
- [15] Lynch MA. Long-term potentiation and memory[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(1): 87–136.
- [16] Bengoetxea H, Rico-Barrio I, Ortuzar N, et al. Environmental enrichment reverses tyrosine kinase inhibitor-mediated impairment through BDNF-TrkB pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(1): 43–59.
- [17] Briand LA, Blendy JA. Molecular and genetic substrates linking stress and addiction[J]. *Brain Res*, 2010, 1314: 219–234.
- [18] Wu J, Bie B, Naguib M. Epigenetic manipulation of brain-derived neurotrophic factor improves memory deficiency induced by neonatal anesthesia in rats[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(3): 624–640.
- [19] 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.
- [20] Jalabert M, Bourdy R, Courtin J, et al. Neuronal circuits underlying acute morphine action on dopamine neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(39): 16446–16450.
- [21] Thanos PK, Hamilton J, O'Rourke JR, et al. Dopamine D2 gene expression interacts with environmental enrichment to impact lifespan and behavior[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 19111–19123.
- [22] Yang J, Li W, Liu X, et al. Enriched environment treatment counteracts enhanced addictive and depressive-like behavior induced by prenatal chronic stress[J]. *Brain Res*, 2006, 1125(1): 132–137.
- [23] Ahmadalipour A, Ghodrati-Jaldbakhan S, Samaei SA, et al. Deleterious effects of prenatal exposure to morphine on the spatial learning and hippocampal BDNF and long-term potentiation in juvenile rats: beneficial influences of postnatal treadmill exercise and enriched environment[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 147: 54–64.
- [24] Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 89(4): 369–382.
- [25] Li M, Hou YY, Lu B, et al. Expression pattern of neural synaptic plasticity marker-Arc in different brain regions induced by conditioned drug withdrawal from acute morphine-dependent rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(3): 282–290.
- [26] Pinaud R. Experience-dependent immediate early gene expression in the adult central nervous system: evidence from enriched-environment studies[J]. *Int J Neurosci*, 2004, 114(3): 321–333.
- [27] Grinan-Ferre C, Puigoriol-Illamola D, Palomera-Avalos V, et al. Environmental enrichment modified epigenetic mechanisms in SAMP8 mouse hippocampus by reducing oxidative stress and inflammaging and achieving neuroprotection[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 241.
- [28] Doehring A, Oertel BG, Sittl R, et al. Chronic opioid use is associated with increased DNA methylation correlating with increased clinical pain[J]. *Pain*, 2013, 154(1): 15–23.
- [29] Chorbov VM, Todorov AA, Lynskey MT, et al. Elevated levels of DNA methylation at the OPRM1 promoter in blood and sperm from male opioid addicts[J]. *J Opioid Manag*, 2011, 7(4): 258–264.
- [30] Kuzumaki N, Ikegami D, Tamura R, et al. Hippocampal epigenetic modification at the brain-derived neurotrophic factor gene induced by an enriched environment[J]. *Hippocampus*, 2011, 21(2): 127–132.
- [31] Irier H, Street RC, Dave R, et al. Environmental enrichment modulates 5-hydroxymethylcytosine dynamics in hippocampus[J]. *Genomics*, 2014, 104(5): 376–382.
- [32] Zhou FC, Resendiz M, Lo CL. Chapter 31—environmental influence of epigenetics[M]//*Handbooks of epigenetics*. Cambridge: Academic Press, 2017.
- [33] Xu T, Yu X, Perlik AJ, et al. Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories[J]. *Nature*, 2009, 462(7275): 915–919.
- [34] Ahmed SH. Validation crisis in animal models of drug addiction: beyond non-disordered drug use toward drug addiction[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35(2): 172–184.
- [35] Kolb B, Gorny G, Li Y, et al. Amphetamine or cocaine limits the ability of later experience to promote structural plasticity in the neocortex and nucleus accumbens[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(18): 10523–10528.
- [36] Sale A, Berardi N, Maffei L. Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(1): 189–234.

(责任编辑: 冉明会)