

• 研究构想(Research Plan) •

大脑皮层-背侧纹状体通路在吗啡强迫性觅药和 用药行为中的作用*

白云静 郑希耕

(中国科学院心理研究所健康与遗传心理学研究室, 北京 100101)

摘要 药物成瘾是以强迫性觅药和用药行为为核心特征的慢性脑疾病。从初始用药到强迫性用药是成瘾者的觅药行为从目标导向性向习惯化发展的过程。强迫性觅药和用药行为是依赖于背外侧纹状体的习惯化行为, 同时前额叶皮层-背内侧纹状体通路对行为的控制减弱, 导致感觉运动皮层-背外侧纹状体通路对行为的控制持续占主导地位, 是成瘾行为具有强迫性特征的重要神经基础。本项目围绕这一重要问题展开研究, 在建立具有成瘾特征的动物模型的基础上, 采用行为学、行为药理学和组织形态学等方法揭示皮层-纹状体通路在强迫性觅药和用药行为中的作用。研究结果有望为进一步寻找该神经网络参与成瘾行为的分子机制提供重要线索。

关键词 强迫性觅药行为; 背外侧纹状体; 前额叶皮层; 前额叶皮层-背内侧纹状体通路

分类号 B845

1 问题的提出

药物成瘾是以强迫性觅药和用药为主要特征的慢性复发性脑疾病, 给个人造成精神痛苦和功能缺损, 给社会带来巨大负担。其症状为: 1) 出现耐受性; 2) 断药后出现戒断症状; 3) 患者往往摄入较大剂量的药物; 4) 觅药动机增强, 且动机局限, 难以转移, 患者花费大量时间和精力来获取药物; 5) 不能戒除药物或曾戒除失败; 6) 即使可能面对严重的不良后果而仍继续使用药物(American Psychiatric Association, 2000)。其中, 除了耐受和戒断症状, 其他表现都可以归为具有强迫性特征的觅药和用药行为, 可见, “强迫性”是成瘾行为的核心特征, 也是诊断药物成瘾的必要症状。

临床研究发现, 在曾经有过药物接触经历的人中, 只有约 15%~20% 的人达到药物成瘾的诊断标准(Warner, Kessler, Hughes, Anthony, & Nelson, 1995), 也就是说, 接触药物(drug use)并不必然导

致成瘾(drug addiction), 一部分用药群体虽然存在觅药动机, 但其觅药和用药行为并不具有“强迫性”, 而成瘾研究的最大难题是那些达到成瘾核心诊断标准(强迫性特征)的用药个体。因此, 在实验室中区分日常用药(casual drug use)和强迫性用药(compulsive drug use)两种行为, 即建立真正具有“成瘾特征”的动物模型, 对于揭示药物成瘾的神经机制以及为临床治疗成瘾提供真正有价值的基础数据具有重要的理论和现实意义。

临床事实表明, 成瘾者往往有逐渐增加使用剂量的药物接触史, 动物研究也提示, 与短期和小剂量用药相比, 长期的递增大剂量用药会导致截然不同的精神后果和行为表现, 即出现了具有“强迫性”特征的觅药和用药行为(Ahmed & Koob, 1998; Ahmed, Walker, & Koob, 2000; Deroche-Gamonet, Belin, & Piazza, 2004; Heyne, 1996; Vanderschuren & Everitt, 2004)。因此, 在实验中建立递增大剂量用药模式是模拟临床患者的成瘾发展过程、诱导强迫性觅药行为的有效手段, 与小剂量用药相对比, 找出强迫性觅药行为特有的神经机制是具有重要意义的研究方向。

个体在用药初期体验的奖赏效应(欣快感)可

收稿日期: 2011-03-14

* 国家自然科学基金青年项目资助(31000463)。

通讯作者: 白云静, E-mail: baiyj@psych.ac.cn

强化觅药和用药行为,此时个体为了再次体验快感而用药。随着用药次数增多,虽然个体对药物的奖赏效应出现耐受,但其觅药动机的性质发生了关键性转变,此时,只要药物或药物相关信号(条件线索、戒断相关的信号等)一出现就可引发具有“强迫性”和“无法转移”的觅药动机,成瘾者即使面临极为不利的后果仍难以停止觅药和用药行为。可见,在用药初期,个体基于对奖赏的预期而发动觅药和用药行为,而随着用药进程的发展,个体越来越多地受药物相关刺激的支配,其觅药和用药行为表现出自动化、僵化和对行为结果不敏感的特点,这类类似于习惯行为的一般特征:属于刺激-反应过程(stimulus-response process)并对行为的结果不敏感。因而,成瘾的发展过程也是成瘾者的用药行为从目标导向性(go-directed)向习惯化(habitual)发展的过程。但是,习惯性觅药和用药行为与一般的习惯行为又存在本质的区别:正常情况下,后者具有高度的适应性(adaptive),个体依然具有调整行为策略的能力;而前者是病理性的,成瘾者对内部和外部的药物相关刺激保持着持久的高敏感性,并且难以控制其觅药和用药行为(loss of control),如不受外在环境的调控、不计后果,即表现出“强迫性”的特征。因此,成瘾行为可被视为一种适应不良的习惯(maladaptive habit)(Everitt & Robbins, 2005)。这一观点建立在逐渐增加的基础研究之上,并为研究药物成瘾提供了很好的理论框架,在此指导下进一步探索成瘾行为的神经机制有望取得重要进展。

长期用药破坏了控制主动行为(voluntary behavior)的心理过程,以致觅药和用药行为变得习惯化和具有强迫性。基底神经节(basal ganglia)在前额叶皮层的监控下控制主动行为的输出。其中,背侧纹状体(dorsal striatum)是公认的参与习惯行为建立和表达的重要脑结构。越来越多的研究发现,随着用药时程的延长,药物的影响逐渐从腹侧纹状体(ventral striatum)扩展到背侧纹状体,提示个体的用药行为逐渐向习惯化的方向发展。同时,长期接触药物又导致各种各样的前额叶皮层功能受损的临床表现,提示前额叶皮层对行为的下行控制能力受到严重破坏。因而,目前关于药物成瘾的主流观点是,成瘾的发展过程是大脑皮层-基底神经节网络对行为的控制,从前额叶皮层向纹状体迁移和从腹侧纹状体向背侧纹状体迁

移的过程,即长期用药使得成瘾者建立起习惯性的觅药和用药行为,而前额叶受损导致行为抑制功能下降又使得觅药“习惯”变得异常牢固,因而成瘾者戒除毒瘾屡屡失败(Belin, Jonkman, Dickinson, Robbins, & Everitt, 2009; Everitt & Robbins, 2005)。但是,这一粗线条的理论观点尚缺少直接的证据,特别是长期用药导致的前额叶功能损害与强迫性觅药和用药行为的直接关系,以及前额叶损害与背侧纹状体如何交互作用参与强迫性觅药和用药行为的表达这些重要问题,尚缺乏系统而深入的研究。而且,以往将纹状体笼统地分为背侧和腹侧、其中背侧纹状体参与习惯行为这一观点也受到挑战,代替的是,背侧纹状体可进一步分为两个功能亚区:背内侧纹状体(dorsomedial striatum, DMS),主要参与执行目标导向行为(go-directed behavior);背外侧纹状体(dorsolateral striatum, DLS),主要控制习惯行为的输出,二者对行为的控制是以竞争的形式交互作用。从行为习得到习惯行为建立的过程,也是DMS将控制行为的“权力”逐渐让于DLS的过程。目前,成瘾领域内只有少量研究关注DLS的作用,至今未在DLS与强迫性觅药和用药行为之间建立直接的因果联系。因此,在前文的基础上,可进一步提出具体假设,即,强迫性觅药和用药行为是依赖于DLS的习惯化行为,同时前额叶皮层-DMS通路(前额叶皮层主要投射到DMS而非DLS)对行为的控制减弱,导致感觉运动皮层-DLS通路对行为的控制持续占主导地位,是成瘾行为具有强迫性特征的重要神经基础。未来可围绕这一重要问题展开研究,为进一步寻找该神经网络参与成瘾行为的分子机制提供研究基础。该领域的研究背景详见下文。

1.1 递增大剂量用药与强迫性觅药行为有重要关联

1.1.1 基于主动用药模型的研究

在实验室中建立真正的药物成瘾模型是研究药物成瘾神经机制的前提。然而,以往的大量研究通常给动物应用小剂量药物并在相对较短的时间内考察动物的觅药动机(Badiani, Oates, & Robinson, 2000),并未关心此觅药动机是否具有强迫性。临床研究表明,从初次用药到最终形成药物依赖,成瘾患者不断加大药物的使用剂量,其接触的药物总量远高于非成瘾的药物使用者

(American Psychiatric Association, 2000)。实际上, 用药剂量逐渐增大既是成瘾者用药行为逐渐失控的表现, 也是导致个体最终形成药物依赖的重要因素(Ahmed & Koob, 1998; Vanderschuren & Everitt, 2004)。在实验室中, 当给以动物长间接接触药物的机会时, 其用药量逐渐增加, 并且觅药和用药行为表现出强迫性特征。如, 允许动物长时间(23 小时/天)自我摄取(self-administration)精神兴奋性药物, 其用药剂量不断递增(Bozarth & Wise, 1985; Johanson, Balster, & Bonese, 1976)。使动物长期(30 周)自由摄入(口服, 24 小时/天)阿片类药物 etonitazene, 25 周后出现用药量逐渐增加, 经过递增用药的阶段, 其用药行为不再受环境(群居或社会隔离)或味觉厌恶(药物中掺杂奎宁)的影响(Heyne, 1996)。但因动物自残或中毒致死现象严重, 这种无限制的自我给药模型的应用受到限制。在此基础上, Koob 等随后在《Science》上发表的工作明确将动物区分为日常用药和强迫性用药两种模式, 即在长达 22 天的训练期间, 长时(6 小时/天)自我给药大鼠的可卡因摄入量随训练时程逐渐增加, 而短时(1 小时/天)自我给药大鼠的可卡因摄入量始终保持恒定水平, 前者的总摄入量明显高于后者(Ahmed & Koob, 1998)。此模型一经建立, 就在多个实验室中得以重复(Ahmed et al., 2000; Ferrario et al., 2005; Liu, Roberts, & Morgan, 2005; Paterson & Markou, 2003)。并且, 随后一系列的研究证实, 长时自我给药大鼠(也是递增大剂量用药的动物)可以被看作真正“成瘾”的个体, 而短时自我给药大鼠则未达到成瘾诊断的核心标准——强迫性觅药和用药行为。首先, 长时自我给药大鼠的觅药动机比短时自我给药大鼠更高, 愿意花更多的力气去获得可卡因或海洛因, 表现为在自我给药累进比率程序中的断点(breakpoint)提高(Liu et al., 2005; Paterson & Markou, 2003)。第二, 长时自我给药大鼠在无药环境中难以终止觅药行为(Deroche-Gamonet et al., 2004), 或表现为尽管在消退程序(extinction)中压杆不会得到药物, 动物的压杆行为仍持续很长时间(显著长于短时自我给药大鼠)(Ahmed et al., 2000)。第三, 长时自我给药大鼠具有不计负性后果的觅药特征。延长每天自我给药的时间(8 小时/天)或延长训练的总时程后, 大鼠面对预示足底电击的声音信号仍有觅药行为, 而短时自我给药大

鼠的觅药行为被显著抑制(Pelloux, Everitt, & Dickinson, 2007; Vanderschuren & Everitt, 2004)。以上研究都表明, 经过长时递增大剂量药物暴露的动物表现出符合成瘾主要诊断标准的强迫性特征, 即动物愿意冒更大的风险去觅药, 并且觅药行为变得不灵活。

1.1.2 大剂量被动用药诱导非情境特异性行为敏感化——可能具有强迫性特征的觅药动机

与上述大剂量用药和强迫性觅药行为之间的关系相似, 只有大剂量给药才能诱导出非情境特异性行为敏感化。行为敏感化(behavioral sensitization)是指反复用药导致药物的精神运动兴奋效应包括自发活动(locomotion)和刻板行为(stereotypy)增加, Robinson 等认为, 精神运动兴奋与药物诱发的觅药动机有关, 而行为敏感化反映了用药个体对药物的动机凸显(incentive salience), 因而可作为衡量动物觅药动机的行为指标(Robinson & Berridge, 1993; Wise & Bozarth, 1987)。小剂量接触药物也能诱导出行为敏感化, 可见它不是递增大剂量用药的特有现象, 这符合日常用药者也存在觅药动机这一临床现象。但小剂量药物诱导的行为敏感化受环境因素的高度调控(Badiani & Robinson, 2004), 如, 在没有明确用药相关线索提示的用药环境(饲养笼)中给以低剂量可卡因或安非他明不能诱导出行为敏感化, 只有在明确的用药环境(新颖环境, 存在明确用药相关线索)中给以药物才能诱导出行为敏感化表达。但是, 当增大药物剂量后, 无论在哪种环境下动物都能建立行为敏感化(Browman, Badiani, & Robinson, 1998a, 1998b; Li, Acerbo, & Robinson, 2004), 提示大剂量用药所诱导的行为敏感化不受用药环境的调控了。我们把前者称作情境特异性行为敏感化(context specific behavioral sensitization), 把后者称作非情境特异性行为敏感化(non-context specific behavioral sensitization)。本实验室的前期研究也发现, 大鼠在饲养笼中接受递增大剂量吗啡后, 在非用药环境中给以药物点燃可诱发非情境特异性行为敏感化表达, 而同样在笼中给以小剂量吗啡则不能诱导非情境特异性行为敏感化的表达(待发表的工作)。非情境特异性行为敏感化表达与大剂量药物接触经历有关并且不受用药环境的调控, 而小剂量接触药物诱发的觅药动机具有情境特异性, 这使我们前者与成瘾行为的强迫

性特征、后者与灵活的、可自我控制的日常觅药行为联系起来。只有当觅药行为不再受环境等因素的调控,即变得僵化而难以自控(loss of control)时,才能称作成瘾行为(Heyne, 1996)。因此,我们认为,非情境特异性行为敏感化表达极可能代表了具有强迫性特征的觅药动机,将其作为强迫性觅药的行为模型之一纳入本研究。

1.2 习惯行为依赖于背外侧纹状体——与强迫性觅药行为的关系

1.2.1 背外侧纹状体参与习惯建立和表达

传统的观点认为背侧纹状体与海马是两个存在竞争关系的学习记忆系统(非陈述性记忆 vs 陈述性记忆),背侧纹状体参与习惯行为的习得和表达(Poldrack & Packard, 2003)。代表性的研究来自Packard 和 McGaugh 的工作,他们使用十字迷宫(cross maze)模型观察大鼠寻找食物时所使用的策略:位置策略(place strategy)或反应策略(response strategy),经过适度的训练后,在测试中多数动物采用位置策略,而经过大量的训练后,这些动物转为使用反应策略,说明随训练次数增加动物的行为从目标导向性控制转为习惯控制。在背侧纹状体内注射谷氨酸可选择性增加大鼠使用反应策略的行为(Packard, 1999),而失活背侧纹状体则减少对反应策略的使用(Packard & McGaugh, 1996)。然而矛盾的是,一些研究结果不能用背侧纹状体参与习惯行为这一观点来解释,背侧纹状体与某些不具有习惯特征的行为反应也有重要关系(Kawagoe, Takikawa, & Hikosaka, 1998; Lauwereyns, Takikawa, Kawagoe, Kobayashi, Koizumi, Coe, Sakagami, & Hikosaka, 2002; Lauwereyns, Watanabe, Coe, & Hikosaka, 2002)。实际上,背侧纹状体作为一个大的神经结构,如同大脑皮层一样存在功能特化区。目前,基于大量实验研究形成了新的认识,即啮齿类动物的背侧纹状体可分为背内侧纹状体(dorsomedial striatum, DMS)和背外侧纹状体(dorsolateral striatum, DLS),分别相当于灵长类的尾状核(caudate)和壳核(putamen),二者在神经联系、受体分布、突触可塑性的机制以及功能上都存在区别。DMS 属于“联合纹状体(associative striatum)”,接受大脑联合皮层(主要是内侧前额叶皮层)的投射,而 DLS 属于“感觉运动纹状体(sensorimotor striatum)”,接受来自感觉运动皮层(包括初级运动皮层和躯体

感觉皮层)的投射(Alloway, Lou, Nwabueze-Ogbo, & Chakrabarti, 2006; Yin & Knowlton, 2006) (见图1)。大量研究证明, DLS 和 DMS 确实存在功能上的分离。如,损毁 DMS 可导致大鼠在水迷宫(water maze)寻找隐藏站点的任务中使用位置策略的能力下降,并且在位置策略和反应策略竞争任务中更多地使用反应策略,因而研究者们认为, DMS 参与灵活的位置策略学习,与海马属于同一功能系统,而 DLS 参与不灵活(僵化)的反应策略学习(Devan, McDonald, & White, 1999; Devan & White, 1999)。因而, Yin 等人提出 DLS 参与刺激-反应连接(stimulus-response association, S-R)介导的习惯行为,而 DMS 参与行为-结果连接(action-outcome association, A-O)介导的目标导向行为(Yin & Knowlton, 2006),并在操作性学习模型(instrumental learning)中证实了这一假设。公认的两种方法被用来检验一种操作行为属于上述哪一类:行为产生的结果被贬值(outcome devaluation)和结果伴随行为出现的机率下降(contingency degradation)。个体基于对结果的预期而实施行为,这种目标导向行为受结果的调控,因此对这两种测试都很敏感;相反,如果行为不受 outcome devaluation 或 contingency degradation 的影响,则被认为是习惯行为。Yin 等发现,损毁 DLS 能提高动物对 contingency degradation 的敏感性(Yin, Knowlton, & Balleine, 2006),破坏习惯行为的形成(Yin, Knowlton, & Balleine, 2004),而阻断 DMS 内的谷氨酸 NMDA 受体可阻止目标导向行为的习得(Yin, Knowlton, & Balleine, 2005)。可见, DMS 和 DLS 分别参与目标导向行为和习惯行为的习得。同损毁背内侧纹状体对行为的影响一致,训练前损毁内侧前额叶皮层(尤其是前边缘皮层 prelimbic cortex),大鼠所习得的操作行为对 outcome devaluation 和 contingency degradation 都不敏感了(Balleine & Dickinson, 1998; Corbit & Balleine, 2003),而训练前损毁丘脑背内侧核(接受 DMS 输出的信息并投射到前额叶皮层),也得到同样的结果(Corbit, Muir, & Balleine, 2003)。以上研究表明,内侧前额叶皮层-DMS 和感觉运动皮层-DLS 是两条平行的、解剖和功能上分离的信息处理通路,并且存在着竞争关系,因为损毁一个通路,另一个通路所介导的行为习得过程并不受影响,而且主导了对行为的控制。但是,二者也

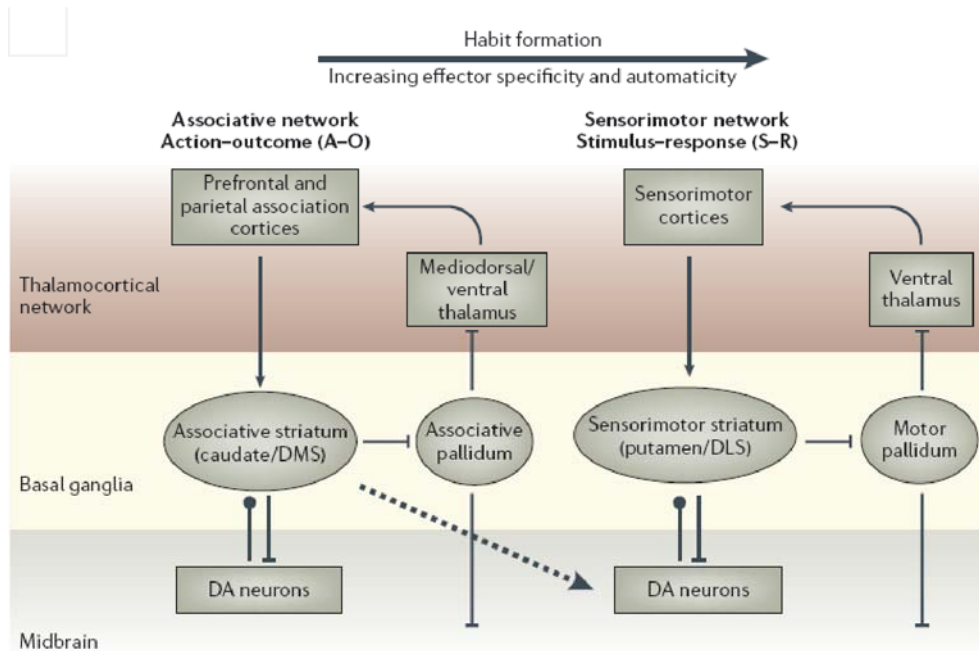


图1 习惯行为形成过程中大脑联合皮层-基底神经节逐渐向感觉运动皮层-基底神经节网络迁移

(Yin and Knowlton, 2006)

存在交互作用(Balleine, Lijeholm, & Ostlund, 2009)。例如,习惯行为建立后,可逆性失活 DLS 使动物对 contingency degradation 的敏感性立即增加,说明失活 DLS 导致对习惯行为的控制降低,此时,目标导向行为就会重新出现(Yin et al., 2006)。经过大量由糖水强化的操作性行为训练后,大鼠在消退程序中仍会习惯性的压杆,然而此时结果(糖水)已被贬值,大鼠会快速停止压杆行为(Dickinson, Nicholas, & Adams, 1983),可见,在正常情况下,内侧前额叶皮层-DMS 参与的目标导向过程能快速抑制感觉运动皮层-DLS 介导的习惯过程而重新控制行为,但损毁或失活 DMS 就会显著削弱动物快速调整行为的能力(Yin et al., 2005)。可见,DLS 和 DMS 分别接受大脑皮层不同区域的下行支配,构成了控制行为的基本功能单位。

1.2.2 内侧前额叶皮层-DMS 向感觉运动皮层-DLS 迁移与觅药行为的习惯化过程有关

如前文所述,内侧前额叶皮层-DMS 通路主要控制目标导向行为,即负责监控目前的行动以及对结果作出预期(A-O 连接),而感觉运动皮层-DLS 通路则与运动以及辨别性刺激更相关(S-R

连接),即控制习惯行为(Yin & Knowlton, 2006)。成瘾患者长久保持着对药物和药物相关刺激的敏感性,其觅药行为具有自动化、习惯化的特点,即使面对极为不利的结果(outcome devaluation)也无法停止觅药,这提示,DLS 在习惯性觅药和用药行为中可能起了重要作用。近年来,不少研究已发现,随着药物使用时间延长,参与的纹状体区域逐渐从腹侧纹状体扩展到背侧纹状体/背外侧纹状体。详见下文:

以往对于觅药行为神经机制的大量研究都集中于腹侧纹状体,即伏隔核,而认为背侧纹状体在药物成瘾中起次要作用(McBride, Murphy, & Ikemoto, 1999; Wise, 1998)。然而,越来越多的证据显示成瘾行为也依赖背侧纹状体。如,在人类成瘾者,由条件线索或可卡因诱发渴求时,背侧纹状体被激活(Garavan, Pankiewicz, Bloom, Cho, Sperry, Ross, Salmeron, Risinger, Kelley, & Stein, 2000);由可卡因的条件线索诱发渴求时,背侧纹状体(尾壳核)而不是腹侧纹状体内的多巴胺释放显著增加,而且戒断症状和成瘾严重性评分最高的患者其背侧纹状体内多巴胺释放量的改变最大(Volkow, Wang, Telang, Fowler, Logan, Childress,

Jayne, Ma, & Wong, 2006)。动物实验研究显示, 背侧纹状体是随着用药过程的进展逐渐参与进来的。例如, 经过长时间自我给药训练而建立的二级强化程序(second-order schedule of reinforcement)中, 由药物相关线索维持的大鼠觅药行为伴随背侧纹状体而不是伏隔核内的多巴胺释放显著增加(Ito, Dalley, Robbins, & Everitt, 2002)。更明确的结果来自 Porrino 和同事的研究, 他们发现, 恒河猴自我摄入可卡因 5 天后, 多巴胺转运体密度和脑代谢改变只局限于腹侧纹状体, 但经过 100 天的用药之后, 这些改变已扩展到尾壳核的大部分区域, 即随着用药时间延长, 纹状体的功能改变逐渐从边缘(limbic)扩展到联合(associative)和感觉运动(sensorimotor)区域, 提示慢性用药对初期对动机和情绪信息处理的影响发展到对感觉运动和认知信息处理也产生影响, 为用药过程伴随着 A-O 过程向 S-R 过程发展提供了的解剖基础(Letchworth, Nader, Smith, Friedman, & Porrino, 2001; Porrino, Lyons, Smith, Daunais, & Nader, 2004)。

尽管背侧纹状体在成瘾研究领域逐渐受到关注, 然而, 它的两个亚区: DMS 和(尤其是)DLS 的功能分离在成瘾研究领域还未受到足够的重视, 尽管有的研究选择 DLS 作为干预目标。如, DLS 内给以多巴胺受体拮抗剂或谷氨酸 AMPA 受体拮抗剂都削弱了由线索维持的可卡因觅药行为(二级强化程序)(Vanderschuren, Di Ciano, & Everitt, 2005); 失活 DLS 可抑制可卡因自然戒断后的觅药行为和已经消退后由情境和条件线索诱发的觅药行为(Fuchs, Branham, & See, 2006)。直到 2007 年, Jedynak 等有意对比了慢性用药对 DMS 和 DLS 的影响。他们发现, 以递增剂量的甲基安非他明连续注射 4 周(此程序能够诱导情境特异性敏感化)后, 大鼠 DLS 内中间棘神经元(medium spiny neuron)的树突棘密度增加, 而 DMS 内树突棘密度减少, 这个结果提示长期接触安非他明可能导致了 DLS 对行为的控制增加, 而 DMS 对行为的控制减弱(Jedynak, Uslaner, Esteban, & Robinson, 2007)。这项研究结果的意义在于将 DLS 和 DMS 作为分别介导 S-R 和 A-O 过程的区域对比考察长期用药的影响, 而以往的研究多集中于腹侧纹状体内的突触可塑性变化(Robinson & Kolb, 2004)或考察短期用药后 DMS 的神经元

活动性(Ferguson, Thomas, & Robinson, 2004)。

1.3 前额叶皮层下行控制功能受损可能是强迫性觅药和用药行为的重要神经基础之一

1.3.1 前额叶皮层负责行为的执行控制(executive control)过程

前额叶皮层, 主要指内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)和眶额皮层(orbitofrontal cortex, OFC), 负责控制多种认知过程以保证复杂行为被有序、适度地执行(称作 executive control), 其中, 行为抑制(behavioral inhibition)是一种重要的控制机制, 它通过调整认知和运动过程最终阻止外显行为的执行, 包括运动抑制、抵制诱惑、延迟满足和冲动控制, 如果前额叶不能正常启动行为抑制过程将导致冲动、强迫和注意缺陷等症状(Eagle & Baunez, 2010)。大量的动物研究使用前额叶损毁的方法在多种认知模型上观察到行为抑制失调的表现。如, 损毁 OFC 将增加大鼠在 stop-signal 任务中终止原有反应所需的时间(SSRT)(Eagle et al., 2008), 显著增加了大鼠在 5-CSRT 任务(5-choice serial reaction time task)中的冲动行为(premature responding)和固着行为(perseverative responding)(Chudasama et al., 2003), 并严重损害了反转学习(reversal learning)(Brown & Bowman, 2002)。尽管损毁前边缘皮层 prelimbic cortex, PrL)不会破坏反转学习, 却显著增加了动物在 5-CSRT 任务中的固着行为(Chudasama et al., 2003), 这可能是由于 PrL 损毁导致动物不能灵活采取其他的策略或选择, 因为, 损毁 mPFC/prelimbic/infralimbic)能够破坏动物在水迷宫任务中从空间策略向视觉线索策略的转换(de Bruin, Sanchez-Santed, Heinsbroek, Donker, & Postmes, 1994)。此外, PrL 还负责监控操作行为(action-outcome)中的 contingency, 因为损毁这一区域会导致大鼠对 contingency 的改变不再敏感(Balleine & Dickinson, 1998); 损毁前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)会破坏注意的选择(Passetti, Chudasama, & Robbins, 2002), 以及破坏动物辨别不同的条件信号的能力(Cardinal, Parkinson, Marbini, Toner, Bussey, Robbins, & Everitt, 2003), 这些能力的丧失导致无法提供及时、准确的信息以便启动行为抑制机制。从解剖关系来看, 主要是背内侧前额叶皮层区域, 包括 ACC 和 PrL 的背侧部分, 发出纤维平行地投射到 DMS 而不是 DLS(Voorn,

Vanderschuren, Groenewegen, Robbins, & Pennartz, 2004), 眶额皮层(orbitofrontal cortex)的大量投射也分布于DMS, 其投射区域与ACC和PrL有很大程度的重叠(Schilman, Uylings, Galis-de Graaf, Joel, & Groenewegen, 2008)。损毁DMS同样能够导致上述各种行为抑制失调的表现。因而, Eagle DM 和 Baunez C 认为, 前额叶-基底神经节网络是发挥行为抑制功能的基本机制(Eagle & Baunez, 2010)。

1.3.2 长期药物暴露导致持久的前额叶皮层功能损害

大量研究表明, 成瘾者的前额叶功能受损。如, 人类的脑成像研究显示, 药物成瘾者的前额叶皮层持续处于低功能状态(Goldstein & Volkow, 2002; Volkow, Fowler, & Wang, 2004)。可卡因成瘾者出现多种认知和行为损害, 包括注意、延迟奖赏、冲动和决策(Dom, D'Haene, Hulstijn, & Sabbe, 2006; Hester & Garavan, 2004; Kirby, Petry, & Bickel, 1999), 这些任务的完成都依赖于内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)和眶额皮层(orbitofrontal cortex, OFC)的功能完整性。动物研究也发现了相似的结果。如, 可卡因被动给药使得大鼠(Schoenbaum, Saddoris, Ramus, Shaham, & Setlow, 2004)和恒河猴(Jentsch, Olausson, De la Garza, & Taylor, 2002)在气味辨别任务中的反转学习(依赖于 OFC)能力被长期损害。更有说服力的是最近的两项研究, 发现动物经过慢性递增剂量的可卡因自我给药后其工作记忆受到损害, 背内侧前额叶皮层(dmPFC)以及 OFC 内的神经元和寡突胶质细胞密度下降, 并与工作记忆损害存在相关的关系(George, Mandyam, Wee, & Koob, 2008); 长时可卡因自我给药(呈递增剂量用药)的动物在持续注意(sustained attention)任务中的表现严重受损, 同时伴有 mPFC 和 OFC 内多巴胺 D2 受体表达水平的下降, 这些改变在戒断 30 天后仍然存在(Briand, Flagel, Garcia-Fuster, Watson, Akil, Sarter, & Robinson, 2008), 而短时自我给药(小剂量用药)的动物均无以上依赖于前额叶皮层的认知受损表现以及相应的生物学改变。上述人类和动物研究从相关或因果的角度说明, 长期暴露于成瘾药物导致前额叶皮层(mPFC 和 OFC)的结构和功能受损, 可能与成瘾者表现出的强迫性觅药和用药行为有直接关系。

一般认为, 大脑前额叶皮层功能损害/失调是成瘾者用药行为失控的重要原因。前额叶皮层向背侧纹状体的投射部位主要在 DMS, 那么长期用药导致的前额叶损害就可能使那些控制习惯建立的神经过程占主导, 或通过启动 A-O 过程抑制 S-R 过程来调整行为的能力下降, 从而促进强迫性觅药和用药行为的形成和表达。但目前几乎没有直接的证据来证实这一理论假设。

仅有两项研究间接地支持这一点。一项研究是, 损毁 mPFC(包括 prelimbic 和 infralimbic)易化了可卡因自我给药行为的获得, 以及觅药行为对药物相关线索缺失(contingency degradation) (二级强化程序)的敏感性下降(Weissenborn, Robbins, & Everitt, 1997), 提示损毁 mPFC 导致对行为的控制(包括行为抑制过程)受到损害, 具有习惯特征的行为增强。在另一项研究中, Jedynak 等观察到长期安非他明用药大鼠的 DMS 内树突棘密度减少, 而 DLS 内的树突棘密度增多, 也间接提示长期用药导致 mPFC 对 DMS 的控制减弱, 而感觉运动皮层对 DLS 的控制增强, 因为这些树突棘主要接受来自皮层的谷氨酸能神经投射(Jedynak et al., 2007)。而前额叶皮层受损导致的行为控制能力下降与 DMS 一起到底是如何促进了强迫性觅药和用药行为, 仍需长期而深入的探索。

综上, 目前对成瘾行为的习惯化和强迫性特征的认识仍处于从“前额叶皮层向纹状体, 从腹侧纹状体向背侧纹状体迁移”这一粗线条的框架内, 并没有将这几个脑区的活动性改变与真正具有强迫性特征的成瘾行为之间建立因果联系。以往研究积累了一些证据, 表明背侧纹状体逐渐参与到成瘾发展过程中, 但没有将背内侧和背外侧纹状体看作两个功能不同的亚区去考虑它们可能分别与日常用药和强迫性用药有关。实际上, 这两个亚区, 接受不同的大脑皮层区域支配, 一个参与目标导向行为, 另一个参与习惯行为, 并且这两条下行通路以竞争和交互作用的形式对行为实行控制。正常情况下, 这两条信息处理通路的活动处于动态平衡(A-O 过程与 S-R 过程此消彼长), 尤其是前额叶皮层要适时地发挥下行抑制功能, 才能使有机体能够灵活、适度地从事各种行为活动。如果前额叶皮层受到损害, 这种平衡将被打破, 行为就向病理性方向发展(Eagle & Baunez, 2010; Everitt & Robbins, 2005)。然而, 长

期用药导致的前额叶受损是否与强迫性觅药行为有直接关系,以及前额叶与背内侧纹状体的神经联系是否是受损的前额叶参与强迫性觅药行为的神经基础,都是未知。因此,本研究将要考察的具体问题是:

(1) 强迫性觅药动机的表达是否依赖于背外侧纹状体。

(2) 强迫性觅药行为是否与长期接触药物导致的前额叶皮层受损有直接关系。

(3) 前额叶皮层-背内侧纹状体通路的行为抑制功能减弱是否促进了强迫性觅药行为的表达。

2 研究构想

2.1 建立递增大剂量用药诱导的强迫性觅药行为模型

在国外已有报道以及本实验室前期研究的基础上,探索真正具有成瘾特征的动物模型建立所需的长期大剂量用药模式,同时以长期小剂量用药模式作对比,用前述的“强迫性”标准衡量动物的觅药行为,建立具有良好效度的强迫性觅药行为模型。拟采用两种具有强迫性特征的行为模型:1)递增大剂量用药诱导的非情境特异性行为敏感化表达,即觅药行为不受情境线索(context cues)的调控;2)长时自我给药动物的觅药行为,包括两个行为指标:a.在明确提示无药的条件信号出现时难以停止觅药行为,即觅药动机不受CS-离散线索(discrete cues)的调控;b.不计后果的觅药行为。

2.2 考察背外侧纹状体与强迫性觅药行为的关系

首先利用免疫组织化学染色的方法考察背内侧纹状体和背外侧纹状体神经元的活动性是否分别与日常觅药行为和强迫性觅药行为存在相关关系。然后,利用可逆性损毁脑区的方法考察背外侧纹状体和背内侧纹状体在强迫性觅药行为和日常觅药行为表达中的作用,进一步确定背外侧纹状体是否是强迫性觅药行为表达所必需的脑结构。

2.3 考察前额叶皮层受损与强迫性觅药行为的关系

首先,采用免疫组织化学染色的方法观察长期用药导致的前额叶皮层损伤(神经元和神经胶质细胞数量下降),采用Morris水迷宫反转任务考察长期用药后前额叶皮层功能受损(行为策略转

换的灵活性下降),确定前额叶皮层结构和功能损伤是否与强迫性觅药行为之间存在相关关系。然后,考察可逆性损毁前额叶皮层各区域(背内侧前额叶皮层或眶额皮层)是否导致小剂量用药动物的觅药行为也表现出强迫性特征,同时在水迷宫反转任务中的表现变差,反证前额叶皮层受损与强迫性觅药行为的关系。

2.4 考察前额叶皮层-背内侧纹状体通路功能失调与强迫性觅药行为的关系

考察是否是由于前额叶皮层-背内侧纹状体通路的行为抑制功能下降导致强迫性觅药行为。首先,采用双标记免疫组织化学染色的方法考察强迫性觅药行为表达时,前额叶皮层、感觉运动皮层、背内侧纹状体和背外侧纹状体内神经元的活动性,观察在皮层的特定细胞层和相应的纹状体投射区之间是否存在正相关或负相关的关系。然后,采用神经束路示踪技术结合免疫组织化学染色方法观察长期大剂量用药后前额叶皮层-背内侧纹状体下行抑制功能减弱。最后,考察功能性切断(functional disconnection)前额叶皮层-背内侧纹状体联系后,小剂量用药动物的觅药行为是否出现强迫性特征;功能性增强前额叶皮层-背内侧纹状体联系是否改善大剂量用药动物的觅药行为,即不再表现出强迫性。

3 预期结果及研究意义

本研究利用行为敏感化和自我给药模型建立吗啡强迫性觅药行为,一方面,对比考察背内侧和背外侧纹状体这两个功能分离的亚区在日常觅药和强迫性觅药行为中的作用,试图证明大剂量用药诱发的觅药行为依赖于背外侧纹状体,以期在背外侧纹状体与觅药行为的“强迫性”特征之间建立联系;另一方面,试图证明长期大剂量用药导致前额叶功能受损与成瘾个体的强迫性觅药行为有直接关系,并且前额叶受损对成瘾行为的“贡献”至少是通过对背内侧纹状体的下行控制能力减弱实现的。研究结果有望为进一步寻找该神经网络参与成瘾行为的分子机制提供重要线索。

参考文献

- Ahmed, S. H., & Koob, G. F. (1998). Transition from moderate to excessive drug intake: Change in hedonic set point. *Science*, 282(5387), 298-300.

- Ahmed, S. H., Walker, J. R., & Koob, G. F. (2000). Persistent increase in the motivation to take heroin in rats with a history of drug escalation. *Neuropsychopharmacology*, 22(4), 413–421.
- Alloway, K. D., Lou, L., Nwabueze-Ogbo, F., & Chakrabarti, S. (2006). Topography of cortical projections to the dorsolateral neostriatum in rats: Multiple overlapping sensorimotor pathways. *Journal of Comparative Neurology*, 499(1), 33–48.
- Badiani, A., Oates, M. M., & Robinson, T. E. (2000). Modulation of morphine sensitization in the rat by contextual stimuli. *Psychopharmacology*, 151(2-3), 273–282.
- Badiani, A., & Robinson, T. E. (2004). Drug-induced neurobehavioral plasticity: the role of environmental context. *Behavioural Pharmacology*, 15(5-6), 327–339.
- Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, 37(4-5), 407–419.
- Balleine, B. W., Lijeholm, M., & Ostlund, S. B. (2009). The integrative function of the basal ganglia in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 43–52.
- Belin, D., Jonkman, S., Dickinson, A., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2009). Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: Relevance for the understanding of addiction. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 89–102.
- Bozarth, M. A., & Wise, R. A. (1985). Toxicity associated with long-term intravenous heroin and cocaine self-administration in the rat. *JAMA*, 254(1), 81–83.
- Briand, L. A., Flagel, S. B., Garcia-Fuster, M. J., Watson, S. J., Akil, H., Sarter, M., & Robinson, T. E. (2008). Persistent alterations in cognitive function and prefrontal dopamine D2 receptors following extended, but not limited, access to self-administered cocaine. *Neuropsychopharmacology*, 33(12), 2969–2980.
- Browman, K. E., Badiani, A., & Robinson, T. E. (1998a). The influence of environment on the induction of sensitization to the psychomotor activating effects of intravenous cocaine in rats is dose-dependent. *Psychopharmacology (Berl)*, 137(1), 90–98.
- Browman, K. E., Badiani, A., & Robinson, T. E. (1998b). Modulatory effect of environmental stimuli on the susceptibility to amphetamine sensitization: a dose-effect study in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 287(3), 1007–1014.
- Brown, V. J., & Bowman, E. M. (2002). Rodent models of prefrontal cortical function. *Trends in Neurosciences*, 25(7), 340–343.
- Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Marbini, H. D., Toner, A. J., Bussey, T. J., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2003). Role of the anterior cingulate cortex in the control over behavior by Pavlovian conditioned stimuli in rats. *Behavioral Neuroscience*, 117(3), 566–587.
- Chudasama, Y., Passetti, F., Rhodes, S. E. V., Lopian, D., Desai, A., & Robbins, T. W. (2003). Dissociable aspects of performance on the 5-choice serial reaction time task following lesions of the dorsal anterior cingulate, infralimbic and orbitofrontal cortex in the rat: differential effects on selectivity, impulsivity and compulsivity. *Behavioural Brain Research*, 146(1-2), 105–119.
- Corbit, L. H., & Balleine, B. W. (2003). The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, 146(1-2), 145–157.
- Corbit, L. H., Muir, J. L., & Balleine, B. W. (2003). Lesions of mediodorsal thalamus and anterior thalamic nuclei produce dissociable effects on instrumental conditioning in rats. *European Journal of Neuroscience*, 18(5), 1286–1294.
- de Bruin, J. P., Sanchez-Santed, F., Heinsbroek, R. P., Donker, A., & Postmes, P. (1994). A behavioural analysis of rats with damage to the medial prefrontal cortex using the Morris water maze: evidence for behavioural flexibility, but not for impaired spatial navigation. *Brain Research*, 652(2), 323–333.
- Deroche-Gamonet, V., Belin, D., & Piazza, P. V. (2004). Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science*, 305(5686), 1014–1017.
- Devan, B. D., McDonald, R. J., & White, N. M. (1999). Effects of medial and lateral caudate-putamen lesions on place- and cue-guided behaviors in the water maze: relation to thigmotaxis. *Behavioural Brain Research*, 100(1-2), 5–14.
- Devan, B. D., & White, N. M. (1999). Parallel information processing in the dorsal striatum: relation to hippocampal function. *Journal of Neuroscience*, 19(7), 2789–2798.
- Dickinson, A., Nicholas, D. J., & Adams, C. D. (1983). The effect of the instrumental training contingency on susceptibility to reinforcer devaluation. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B-Comparative and Physiological Psychology*, 35(FEB), 35–51.
- Dom, G., D'Haene, P., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2006). Impulsivity in abstinent early- and late-onset alcoholics: differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction*, 101(1), 50–59.
- Eagle, D. M., & Baunez, C. (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neuroscience and Biobehavioral*

- Reviews*, 34(1), 50–72.
- Eagle, D. M., Baunez, C., Hutcheson, D. M., Lehmann, O., Shah, A. P., & Robbins, T. W. (2008). Stop-signal reaction-time task performance: Role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cerebral Cortex*, 18(1), 178–188.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1481–1489.
- Ferguson, S. M., Thomas, M. J., & Robinson, T. E. (2004). Morphine-induced c-fos mRNA expression in striatofugal circuits: Modulation by dose, environmental context, and drug history. *Neuropsychopharmacology*, 29(9), 1664–1674.
- Ferrario, C. R., Gorny, G., Crombag, H. S., Li, Y. L., Kolb, B., & Robinson, T. E. (2005). Neural and behavioral plasticity associated with the transition from controlled to escalated cocaine use. [Article]. *Biological Psychiatry*, 58(9), 751–759.
- Fuchs, R. A., Branham, R. K., & See, R. E. (2006). Different neural substrates mediate cocaine seeking after abstinence versus extinction training: a critical role for the dorsolateral caudate-putamen. *Journal of Neuroscience*, 26(13), 3584–3588.
- Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J. K., Sperry, L., Ross, T. J., Salmeron, B. J., Risinger, R., Kelley, D., & Stein, E. A. (2000). Cue-induced cocaine craving: Neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American Journal of Psychiatry*, 157(11), 1789–1798.
- George, O., Mandyam, C. D., Wee, S., & Koob, G. F. (2008). Extended access to cocaine self-administration produces long-lasting prefrontal cortex-dependent working memory impairments. *Neuropsychopharmacology*, 33(10), 2474–2482.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642–1652.
- Hester, R., & Garavan, H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: Evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *Journal of Neuroscience*, 24(49), 11017–11022.
- Heyne, A. (1996). The development of opiate addiction in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53(1), 11–25.
- Ito, R., Dalley, J. W., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2002). Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *Journal of Neuroscience*, 22(14), 6247–6253.
- Jedynak, J. P., Uslander, J. M., Esteban, J. A., & Robinson, T. E. (2007). Methamphetamine-induced structural plasticity in the dorsal striatum. *European Journal of Neuroscience*, 25(3), 847–853.
- Jentsch, J. D., Olsson, P., De la Garza, R., & Taylor, J. R. (2002). Impairments of reversal learning and response perseveration after repeated, intermittent cocaine administrations to monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 26(2), 183–190.
- Johanson, C. E., Balster, R. L., & Bonese, K. (1976). Self-administration of psychomotor stimulant drugs: the effects of unlimited access. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 4(1), 45–51.
- Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (1998). Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, 1(5), 411–416.
- Kirby, K. N., Petry, N. M., & Bickel, W. K. (1999). Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *Journal of Experimental Psychology-General*, 128(1), 78–87.
- Lauwereyns, J., Takikawa, Y., Kawagoe, R., Kobayashi, S., Koizumi, M., Coe, B., Sakagami, M., & Hikosaka, O. (2002). Feature-based anticipation of cues that predict reward in monkey caudate nucleus. *Neuron*, 33(3), 463–473.
- Lauwereyns, J., Watanabe, K., Coe, B., & Hikosaka, O. (2002). A neural correlate of response bias in monkey caudate nucleus. *Nature*, 418(6896), 413–417.
- Letchworth, S. R., Nader, M. A., Smith, H. R., Friedman, D. P., & Porrino, L. J. (2001). Progression of changes in dopamine transporter binding site density as a result of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Journal of Neuroscience*, 21(8), 2799–2807.
- Li, Y., Acerbo, M. J., & Robinson, T. E. (2004). The induction of behavioural sensitization is associated with cocaine-induced structural plasticity in the core (but not shell) of the nucleus accumbens. *European Journal of Neuroscience*, 20(6), 1647–1654.
- Liu, Y., Roberts, D. C. S., & Morgan, D. (2005). Effects of extended-access self-administration and deprivation on breakpoints maintained by cocaine in rats. *Psychopharmacology*, 179(3), 644–651.
- McBride, W. J., Murphy, J. M., & Ikemoto, S. (1999). Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behavioural Brain Research*, 101(2), 129–152.
- Packard, M. G. (1999). Glutamate infused posttraining into the hippocampus or caudate-putamen differentially

- strengthens place and response learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(22), 12881–12886.
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65(1), 65–72.
- Passetti, F., Chudasama, Y., & Robbins, T. W. (2002). The frontal cortex of the rat and visual attentional performance: Dissociable functions of distinct medial prefrontal subregions. *Cerebral Cortex*, 12(12), 1254–1268.
- Paterson, N. E., & Markou, A. (2003). Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport*, 14(17), 2229–2232.
- Pelloux, Y., Everitt, B. J., & Dickinson, A. (2007). Compulsive drug seeking by rats under punishment: effects of drug taking history. *Psychopharmacology*, 194(1), 127–137.
- Poldrack, R. A., & Packard, M. G. (2003). Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia*, 41(3), 245–251.
- Porriño, L. J., Lyons, D., Smith, H. R., Daunais, J. B., & Nader, M. A. (2004). Cocaine self-administration produces a progressive involvement of limbic, association, and sensorimotor striatal domains. *Journal of Neuroscience*, 24(14), 3554–3562.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving - an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247–291.
- Robinson, T. E., & Kolb, B. (2004). Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*, 47, 33–46.
- Schilman, E. A., Uylings, H. B., Galis-de Graaf, Y., Joel, D., & Groenewegen, H. J. (2008). The orbital cortex in rats topographically projects to central parts of the caudate-putamen complex. *Neuroscience Letters*, 432(1), 40–45.
- Schoenbaum, G., Saddoris, M. P., Ramus, S. J., Shaham, Y., & Setlow, B. (2004). Cocaine-experienced rats exhibit learning deficits in a task sensitive to orbitofrontal cortex lesions. *European Journal of Neuroscience*, 19(7), 1997–2002.
- Vanderschuren, L., Di Ciano, P., & Everitt, B. J. (2005). Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *Journal of Neuroscience*, 25(38), 8665–8670.
- Vanderschuren, L., & Everitt, B. J. (2004). Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science*, 305(5686), 1017–1019.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. J. (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 47, 3–13.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, A. R., Jayne, M., Ma, Y., & Wong, C. (2006). Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. *Journal of Neuroscience*, 26(24), 6583–6588.
- Voorn, P., Vanderschuren, L., Groenewegen, H. J., Robbins, T. W., & Pennartz, C. M. A. (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends in Neurosciences*, 27(8), 468–474.
- Warner, L. A., Kessler, R. C., Hughes, M., Anthony, J. C., & Nelson, C. B. (1995). Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 52(3), 219–229.
- Weissenborn, R., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1997). Effects of medial prefrontal or anterior cingulate cortex lesions on responding for cocaine under fixed-ratio and second-order schedules of reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 134(3), 242–257.
- Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Reviews*, 94(4), 469–492.
- Wise, R. A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, 51(1–2), 13–22.
- Yin, H. H., & Knowlton, B. J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(6), 464–476.
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2004). Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *European Journal of Neuroscience*, 19(1), 181–189.
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2005). Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *European Journal of Neuroscience*, 22(2), 505–512.
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2006). Inactivation of dorsolateral striatum enhances sensitivity to changes in the action-outcome contingency in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, 166(2), 189–196.

The Role of the Cortex-Dorsal Striatum Pathway in Morphine-Induced Compulsive Drug Seeking and Taking Behaviors

BAI Yun-Jing¹; ZHENG Xi-Geng¹

(The Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences; The Division of Mental Health and Behavior Genetics, Beijing 100101, China)

Abstract: Drug addiction is a chronic brain disease characterized by compulsive drug seeking and taking behaviors. From initially go-directed drug use to compulsive drug taking, the drug-seeking behavior in addicts becomes more and more habitual. Compulsive drug seeking and taking behaviors are habitual behaviors depending on dorsolateral striatum, and the impaired function of the prefrontal cortex-dorsomedial striatum pathway, which leads to persistent control of behavior by sensorimotor cortex-dorsolateral striatum pathway, is an important neural mechanism underlying compulsive addicted behaviors. The study will establish the animal model of drug addiction and adopt behavioral, behavioral pharmacological and morphological techniques to discover the role of the cortex-striatum pathway in compulsive drug seeking and taking behaviors. The results may shed light on the possible molecular mechanisms involved in drug addiction.

Key words: compulsive drug-seeking behavior; dorsolateral striatum; prefrontal cortex; prefrontal-dorsomedial striatum pathway

作者简介

白云静, 现为中国科学院心理研究所健康与遗传心理学研究室助理研究员。研究方向为阿片类药物成瘾的行为规律及其神经机制。