

DOI: 10.13376/j.cblls/2014012

文章编号: 1004-0374(2014)01-0080-05

谷氨酸受体与药物成瘾的相关研究

周健康, 白洁*

(昆明理工大学医学院, 昆明 650500)

摘要: 谷氨酸是中枢神经系统中最重要的兴奋性神经递质, 其受体分为离子型和代谢型, 受体激活后通过对 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等阳离子调节或通过与 G 蛋白偶联, 从而激活一系列信号转导途径, 参与记忆形成。药物成瘾是一种慢性、复发性脑疾病, 以强迫性药物寻求以及丧失对药物使用控制能力为主要特征。研究表明谷氨酸受体与药物成瘾的发生发展有关, 就谷氨酸受体在药物成瘾中作用的研究做一综述。

关键词: 谷氨酸受体; 药物成瘾; NMDA; AMPA; mGluR

中图分类号: R749.6⁺1; Q42 **文献标志码:** A

The study on relationship between glutamate receptors and drug addiction

ZHOU Jian-Kang, BAI Jie*

(Medical Faculty, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract: Glutamate is the most important excitatory neurotransmitter in central nervous system. Glutamate receptors include ionotropic and metabotropic glutamate receptors. After receptors are activated, they regulate ion channels for Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} or couple with G protein and activate a series of series of complex signal transductions as well as are involved in memory formation. Drug addiction is a chronic, relapsing brain disease characterized by compulsive drug seeking and loss of ability to control drug use. It has been reported that glutamate receptors are closely related to drug addiction. This paper will review studies on the roles of glutamate receptors in drug addiction.

Key words: glutamate receptors; drug addiction; NMDA; AMPA; mGluRs

药物成瘾 (drug addiction) 又称药物依赖 (drug dependence) 或药瘾, 指长期重复使用某种药物而形成的一种慢性、复发性脑病, 表现为停用药物后产生戒断症状 (withdrawal symptom)、强迫性药物寻求, 以及对药物使用丧失控制能力等^[1]。

药物成瘾与遗传 (以及潜在的表观遗传) 和环境因素有关, 而这些因素在人体内的作用目前尚不清楚^[2]。此外, Li 等^[3]的研究表明, 呼吸链电子传递、突触传递、细胞迁移、神经生长因子、能量代谢、多巴胺受体与药物成瘾相关。中脑边缘多巴胺系统 (mesocorticolimbic dopamine system) 是脑内情绪和感情表达的中枢, 包括中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 及其主要投射区伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 和前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC)^[4],

在药物的奖赏、依赖以及成瘾导致的情绪改变中起重要作用。多数成瘾药物都可诱导 NAc 区多巴胺水平的升高^[5], 使个体获得愉悦兴奋的情绪体验。近来兴奋性神经递质在成瘾发生发展中作用的研究逐渐增多。谷氨酸作为脑内重要的兴奋性神经递质, 在药物成瘾中发挥着重要的作用, 如谷氨酸在自我给药、奖赏和复吸中起着关键作用^[6-7]。Zuo 等^[8]发现可卡因可以促进谷氨酸的转运。在海马中, 谷

收稿日期: 2013-05-07; 修回日期: 2013-07-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(81160162, U120-2227); 十二五支撑计划重点项目(2012ZX10001003-003-019); 昆明理工大学医学神经生物学重点实验室项目

*通信作者: E-mail: jiebai662001@126.com

氨酸与吗啡所致的行为敏化有关^[9]。成瘾形成导致谷氨酸能从前额叶皮层和其他边缘区向伏隔核区的投射增强^[10]。

1 谷氨酸受体

谷氨酸是哺乳类动物中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质, 介导多达 70% 的中枢神经系统的突触传递, 它通过两种不同类型的受体, 即离子型谷氨酸受体 (ionotropic glutamate receptors, iGluRs) 和代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluRs) 发挥功能。

1.1 离子型谷氨酸受体

iGluRs 是异源配体门控离子通道, 介导快兴奋性突触传递, 激活时增加横跨神经细胞膜的阳离子通量 (主要是 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+}), 从而增加细胞的兴奋性。iGluRs 包括三种亚型: *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA) 受体、 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑 (α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate, AMPA) 受体和海人藻酸 (kainate, KA) 受体。

NMDA 受体是由 NR1、NR2A-D 和 NR3A-B 亚基组成的异四聚体, 功能性的 NMDA 受体由至少一个 NR1 亚基和一个或多个 NR2 或 NR3 亚基组成^[11]。NR1 是功能亚单位, NR2 是调节亚单位, 决定了 NMDA 受体的药理学特性。NMDA 受体对 Ca^{2+} 具有高度通透性, 在突触传递长时程增强 (long-term potentiation, LTP)、突触可塑性 (synaptic plasticity)、学习记忆、神经系统生长发育等复杂生理反应中起着关键作用。

AMPA 受体和 KA 受体常被称作非 NMDA 受体。AMPA 受体含有 GluR1-4 亚基, 在中枢神经系统的信号转导、神经发育及突触可塑性等中起重要作用。其在突触后膜的动态表达与长时程增强、长时程抑制 (long-term depression, LTD) 的诱发和维持有关, 参与调节学习记忆活动。

KA 受体包括 GluR5-7、KA1 和 KA2 亚基, 在突触前膜可调节抑制性神经递质的释放, 并在突触后膜突触传递中起作用。

1.2 代谢型谷氨酸受体

mGluRs 介导慢兴奋性信号传递, 它是一个与 G 蛋白偶联的受体家族, 通过胞内各种信使物质的变化介导多种反应^[12]。根据氨基酸序列的同源性, 以及信号转导机理及药理学特性, 将 mGluRs 分为

三组^[13], 通常同一组内 mGluRs 的氨基酸序列约有 70% 的同源性, 不同组之间只有约 45% 的同源性。第 I 组包括 mGluR1 和 mGluR5, 它们能与多种类型的 G 蛋白相偶联, 如 Gq/11, 一旦激活, 将刺激细胞内储存的钙释放。第 II 组包括 mGluR2 和 mGluR3, 第 III 组包括 mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8, 这两组 mGluR 偶联 Gi/o 蛋白, 激活后通过抑制腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 的活性减少细胞内环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的形成。

2 常见成瘾药物分类

根据来源及其精神活性作用成分的不同, 成瘾药物可分为以下五大类: 阿片类、大麻类、可卡因和苯丙胺类、酒精及其他成瘾物质。

3 药物成瘾的分子机制

药物成瘾的分子机制十分复杂, 所涉及的分子很多, 其中环磷酸腺苷应答元件结合蛋白 (cAMP responsive element binding, CREB) 和 Δ FosB 在药物成瘾中起重要的作用。CREB 是一个重要的核转录因子, 介导 cAMP 途径和基因的转录调控。阿片类和兴奋性的成瘾药物均可以作用于 CREB, 进而调节启动子区含有 CRE 元件的基因的转录。 Δ FosB 是 fos 转录因子家族成员之一, 是 FosB 基因发生替代性剪接的产物, 它具有较高的稳定性, 与成瘾和学习记忆相关。伏隔核区 CREB 和 Δ FosB 的改变与药物耐受和依赖有关, CREB 高表达抑制吗啡所致的行为敏化和戒断症状, 而 Δ FosB 与兴奋性药物长期敏化和自发性寻找的动机有关。细胞周期依赖蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 在药物成瘾中也起着重要作用, 它是 Δ FosB 的下游分子之一, Δ FosB 通过作用于其启动子的 AP-1 位点激活 CDK5。

此外, 长期滥用成瘾药物会导致 VTA、NAc、海马 (Hippocampus) 等脑区的神经元突触可塑性发生改变, 引发病理性的学习记忆。因此, 参与突触可塑性形成的分子与成瘾也密切相关。

4 谷氨酸受体与药物成瘾

谷氨酸作为大脑中主要的兴奋性神经递质, 在突触可塑性形成中起重要的调节作用。

4.1 iGlu受体与成瘾

谷氨酸受体的竞争性和非竞争性拮抗剂的使

用能显著抑制和消除阿片类戒断综合征。Coleman等^[14]发现,在大鼠侧脑室注射 NMDA 受体竞争性拮抗剂 AP5,可以阻断阿片的戒断症状。此外, NMDA 受体的竞争性抑制剂可以消除可卡因所引起的条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 和行为敏化^[15]。Kao 等^[16]发现当通过 siRNA 降低 NAc 中 NMDA 受体的 NR2B 亚基时,可以消除吗啡诱发的奖赏行为,这一作用与多巴胺代谢无关。

伏隔核区的 AMPA 受体与可卡因类药物所致的相关行为有关。Conrad 等^[17]的研究证明,伏隔核中 AMPA 受体表达增加,可卡因所致觅药行为增强,可卡因戒断后,增加 GluR2 的 AMPA 受体表达,导致药物的渴求和复吸。可卡因可增强 VTA 内非多巴胺神经元 GluR1 的转运,从而增强中脑边缘区 AMPA 突触传递,进而导致觅药行为的增强^[18],而 AMPA/KA 受体拮抗剂 CNQX 的使用可以减弱这种觅药行为。

研究表明尼古丁可升高大脑皮层、VTA 等脑区的谷氨酸水平。对吸烟者大脑皮层的基因芯片研究表明, GluR1 和 NR2A 水平显著升高,而慢性大鼠尼古丁自我给药增加了 VTA 区 GluR2/3 的表达, NAc 区的表达无变化^[19-20]。Hemby 等^[21]研究发现,在可卡因戒断的早期阶段, VTA 区 NR1 和 GluR5 的表达降低, NAc 区亚基表达无变化。在额叶皮层, NR1 水平升高而 GluR2-6 和 KA2 水平降低。

研究发现 NMDA 受体通过激活 AC-cAMP-CREB 途径,导致神经元的突触可塑性变化,从而参与了阿片所致的依赖和戒断行为^[22-23]。NMDA 受体激动剂喹啉酸可以诱导 Δ FosB 的表达,而在伏隔核中, NMDA 受体拮抗剂 MK-801 和非 NMDA 受体拮抗剂 DNQX 降低了 Δ FosB 亚型的表达,显著缓解了吗啡所致的戒断症状^[24]。作为 Δ FosB 的下游作用靶标之一, CDK5 同样与 iGluRs 密切相关。在培养的大鼠海马神经元中, NMDA 受体和非 NMDA 受体激活,可通过钙激活蛋白酶 calpain, 引起 CDK5 激活因子 p35 的切割激活。

药物的反复使用可以激活 NMDA 受体,随后激活磷脂酰肌醇途径并增加 Ca^{2+} 的释放。 Ca^{2+} 与钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 结合激活 Ca^{2+} /CaM 复合物与一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS), 导致 NO 的增加。而 NO 可以作为一个反向调节因子,通过活化可溶性鸟苷酸环化酶增加第二信使环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 的浓度,从而参与药物成瘾。 Ca^{2+} 也可以激活 Ca^{2+}

敏感的 Ras 鸟嘌呤核苷酸释放因子、钙调蛋白激酶 II (CaM kinase II, CaMKII) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), 并介导细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的磷酸化,从而激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路参与药物成瘾形成。

4.2 mGlu受体与成瘾

I 组 mGluRs 可以促进可卡因导致的成瘾,其降低可能有助于成瘾的治疗^[25-26]。然而,Loweth 等^[27]发现, mGluR1 的激活可以降低线索诱发的对可卡因的渴求。这可能是由可卡因给药的条件不同所造成的。此外, mGluR5 在位置偏爱记忆的保持中发挥特异性作用,其负向变构剂 (negative allosteric modulators, NAMs) 可以作为冰毒成瘾治疗的一个有效靶点^[28]。其正向变构剂 (positive allosteric modulators, PAMs) 有助于消除可卡因诱发的条件性位置偏爱^[29],并且可恢复甲基苯丙胺自我给药引起的物体识别记忆的丧失^[30]。mGluR2/3 与 Gi/o 蛋白相偶联,通过抑制腺苷酸环化酶的活性降低环磷酸腺苷 cAMP 水平,直接调控离子通道及其下游信号通路^[13]。mGluR2/3 激活可以降低长时间药物处理后的奖赏和觅药行为^[31]。mGluR2/3 激动剂 LY379268 可以降低线索诱发的甲基苯丙胺觅药行为的复发^[32]。

III 组 mGluRs 在介导药物成瘾中的作用较少,这主要是因为针对 III 组 mGluRs 亚基的药物配体较少,并且 III 组 mGluRs 在大脑中的表达远远低于 I 组和 II 组。III 组 mGluRs, 尤其是 mGluR4, 可能参与了成瘾行为的发生^[33-34]。研究表明 mGluR7 可以作为药物依赖治疗的一个重要靶标, mGluR7 的变构激动剂 AMN082 或其他变构剂可能成为可卡因成瘾的新的治疗药物^[35]。在大鼠纹状体中,可卡因急性给药降低了 mGluR8 的表达水平^[36],说明 mGluR8 也与可卡因成瘾相关。

5 总结

谷氨酸作为脑中最重要的兴奋性神经递质,通过与离子型、代谢型谷氨酸受体的结合,在阿片类、可卡因类等的药物成瘾中起着重要作用。通过一种或多种途径调节谷氨酸的转运,从而影响药物奖赏、复吸等行为。离子型谷氨酸受体在药物成瘾中的作用已被广泛研究,通过激活 AC-cAMP-CREB 途径、NMDA- Ca^{2+} -NO-cGMP 途径和 MAPK 途径参

与了药物成瘾。代谢型谷氨酸受体的作用目前了解较少, 仍有待进一步研究。因此, 对谷氨酸受体在药物成瘾中作用的深入研究, 将有助于进一步明确药物成瘾的机制, 为药物成瘾的治疗提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Alleva L, Tirelli E, Brabant C. Therapeutic potential of histaminergic compounds in the treatment of addiction and drug-related cognitive disorders. *Behav Brain Res*, 2013, 237: 357-68
- [2] Vassoler FM, White SL, Schmidt HD, et al. Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype. *Nat Neurosci*, 2013, 16(1): 42-9
- [3] Li ZH, Liu YF, Li KN, et al. Analysis of functional and pathway association of differential co-expressed genes: a case study in drug addiction. *J Biomed Inform*, 2012, 45(1): 30-6
- [4] Lüscher C, Malenka RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron*, 2011, 69(4): 650-63
- [5] Bassareo V, Musio P, Di Chiara G. Reciprocal responsiveness of nucleus accumbens shell and core dopamine to food-and drug-conditioned stimuli. *Psychopharmacology*, 2011, 214(3): 687-97
- [6] Gass JT, Olive MF. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(1): 218-65
- [7] Kalivas PW, Lalumiere RT, Knackstedt L, et al. Glutamate transmission in addiction. *Neuropharmacology*, 2009, 56(1): 169-73
- [8] Zuo W, Chen L, Wang L, et al. Cocaine facilitates glutamatergic transmission and activates lateral habenular neurons. *Neuropharmacology*, 2013, 70: 180-9
- [9] Xia Y, Portugal GS, Fakira AK, et al. Hippocampal GluA1-containing AMPA receptors mediate context-dependent sensitization to morphine. *J Neurosci*, 2011, 31(45): 16279-91
- [10] Lees R, Hughes AL. Neurobiology and principles of addiction and tolerance. *Medicine*, 2012, 40(12): 633-6
- [11] Sava A, Formaggio E, Carignani C, et al. NMDA-induced ERK signalling is mediated by NR2B subunit in rat cortical neurons and switches from positive to negative depending on stage of development. *Neuropharmacology*, 2012, 62(2): 925-32
- [12] Huang CC, Hsu KS. Activation of NMDA receptors reduces metabotropic glutamate receptor-induced long-term depression in the nucleus accumbens via a CaMKII-dependent mechanism. *Neuropharmacology*, 2012, 63(8): 1298-307
- [13] Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol*, 2010, 50: 295-322
- [14] Coleman BR, Carlezon WA Jr, Myers KM. Extinction of conditioned opiate withdrawal in rats is blocked by intracerebroventricular infusion of an NMDA receptor antagonist. *Neurosci Lett*, 2013, 541: 39-42
- [15] Carmack SA, Kim JS, Sage JR, et al. The competitive NMDA receptor antagonist CPP disrupts cocaine-induced conditioned place preference, but spares behavioral sensitization. *Behav Brain Res*, 2013, 239: 155-63
- [16] Kao JH, Huang EY, Tao PL. NR2B subunit of NMDA receptor at nucleus accumbens is involved in morphine rewarding effect by siRNA study. *Drug Alcohol Depen*, 2011, 118(2-3): 366-74
- [17] Conrad KL, Tseng KY, Uejima JL, et al. Formation of accumbens GluR2-lacking AMPA receptors mediates incubation of cocaine craving. *Nature*, 2008, 454: 118-21
- [18] Lane DA, Reed B, Kreek MJ, et al. Differential glutamate AMPA-receptor plasticity in subpopulations of VTA neurons in the presence or absence of residual cocaine: Implications for the development of addiction. *Neuropharmacology*, 2011, 61(7): 1129-40
- [19] Mexal S, Frank M, Berger R, et al. Differential modulation of gene expression in the NMDA postsynaptic density of schizophrenic and control smokers. *Mol Brain Res*, 2005, 139(2): 317-32
- [20] Wang F, Chen H, Steketee JD, et al. Upregulation of ionotropic glutamate receptor subunits within specific mesocorticolimbic regions during chronic nicotine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32: 103-9
- [21] Hemby SE, Horman B, Tang W. Differential regulation of ionotropic glutamate receptor subunits following cocaine self-administration. *Brain Res*, 2005, 1064(1-2): 75-82
- [22] Wang MY, Rampil IJ, Kendig JJ. Ethanol directly depresses AMPA and NMDA glutamate currents in spinal cord motor neurons independent of actions on GABA_A or glycine receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 290(1): 362-7
- [23] Wang JQ, Fibuch EE, Mao L. Regulation of mitogen-activated protein kinases by glutamate receptors. *J Neurochem*, 2007, 100(1): 1-11
- [24] Wang HL, Xiang XH, Guo Y, et al. Ionotropic glutamatergic neurotransmission in the ventral tegmental area modulates Δ FosB expression in the nucleus accumbens and abstinence syndrome in morphine withdrawal rats. *Eur J Pharmacol*, 2005, 527(1-3): 94-104
- [25] Olive MF. Metabotropic glutamate receptor ligands as potential therapeutics for addiction. *Curr Drug Abuse Rev*, 2009, 2(1): 83-98
- [26] Olive MF. Cognitive effects of group I metabotropic glutamate receptor ligands in the context of drug addiction. *Eur J Pharmacol*, 2010, 639(1-3): 47-58
- [27] Loweth JA, Tseng KY, Wolf ME. Using metabotropic glutamate receptors to modulate cocaine's synaptic and behavioral effects: mGluR1 finds a niche. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23(4): 500-6
- [28] Herrold AA, Voigt RM, Napier TC. mGluR5 is necessary for maintenance of methamphetamine-induced associative learning. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 23(7): 691-6
- [29] Gass JT, Olive MF. Positive allosteric modulation of

- mGluR5 receptors facilitates extinction of a cocaine contextual memory. *Biol Psychiat*, 2009, 65(8): 717-20
- [30] Reichel CM, Schwendt M, McGinty JF, et al. Loss of object recognition memory produced by extended access to methamphetamine self-administration is reversed by positive allosteric modulation of metabotropic glutamate receptor 5. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36: 782-92
- [31] Moussawi K, Kalivas PW. Group II metabotropic glutamate receptors (mGlu2/3) in drug addiction. *Eur J Pharmacol*, 2010, 639: 115-22
- [32] Kufahl PR, Watterson LR, Nemirovsky NE, et al. Attenuation of methamphetamine seeking by the mGluR2/3 agonist LY379268 in rats with histories of restricted and escalated self-administration. *Neuropharmacology*, 2013, 66: 290-301
- [33] Mao L, Wang JQ. Distinct inhibition of acute cocaine-stimulated motor activity following microinjection of a group III metabotropic glutamate receptor agonist into the dorsal striatum of rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000, 67(1): 93-101
- [34] Blednov YA, Walker D, Osterndorf-Kahanek E, et al. Mice lacking metabotropic glutamate receptor 4 do not show the motor stimulatory effect of ethanol. *Alcohol*, 2004, 34(2-3): 251-9
- [35] Li X, Xi ZX, Markou A. Metabotropic glutamate 7 (mGlu7) receptor: A target for medication development for the treatment of cocaine dependence. *Neuropharmacology*, 2013, 66: 12-23
- [36] Zhang GC, Vu K, Parelkar NK, et al. Acute administration of cocaine reduces metabotropic glutamate receptor 8 protein expression in the rat striatum *in vivo*. *Neurosci Lett*, 2009, 449(3): 224-7