

DOI: 10.13376/j.cbls/2014084

文章编号: 1004-0374(2014)06-0593-10



马兰, 复旦大学脑科学研究院院长, 教育部长江学者奖励计划特聘教授。何梁何利科技进步奖、国家杰出青年基金获得者, 科技部“973”计划“阿片类药物精神依赖的神经生物学机制”项目首席科学家、国家自然科学基金委“精神药物成瘾和记忆机制”创新研究群体带头人。现任中国生理学会副理事长, *Neuropharmacology* 等国际刊物编委。主要研究方向为药物成瘾和记忆机制。研究组近年来的主要研究工作包括: (1)  $\beta$ -arrestin 的核信使功能和药物调控基因表达的表观遗传学机制; (2) 药物诱导的组蛋白表观遗传学修饰在药物成瘾中的作用; (3) GRK 和  $\beta$ -arrestin 介导的信号转导新通路及其在学习记忆中的作用。研究结果发表在 *Cell* 等刊物上, 科研成果先后获得国家自然科学二等奖和省部级科技一等奖多项。

## 药物成瘾的神经生物学机制研究

周雨青, 刘 星, 马 兰\*

(复旦大学药理研究中心, 上海 200032)

**摘 要:** 药物滥用既是全球普遍存在的公共卫生问题, 又是危害严重的社会问题。药物成瘾的本质是一种以药物引起的基因表达和神经突触可塑性改变为基础的病理性记忆。主要介绍国内外近年的重要研究成果。

**关键词:** 药物成瘾; 记忆; 神经生物学机制

**中图分类号:** Q427; R749.6 **文献标志码:** A

## Neurobiological mechanisms of drug addiction

ZHOU Yu-Qing, LIU Xing, MA Lan\*

(Pharmacology Research Center, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** Drug abuse has been a severe public health and social problem in the world. The essence of drug addiction is a pathological memory (addiction memory) based on alterations in gene expression and synaptic plasticity. Here we summarize recent findings in the neurobiological mechanisms of drug addiction.

**Key words:** drug addiction; memory; neurobiological mechanisms

药物成瘾是一种以不计后果的强迫性用药为特征的慢性复发性脑疾病, 同时引起严重的公共健康和社会问题。根据联合国毒品和犯罪问题办公室2013世界毒品报告, 2011年国际药物滥用人口占全球成年人总数的0.3%~0.9%。目前我国登记在册的吸毒人数为247.5万。根据抽样调查估算, 实际吸毒人数约为登记在册人数的4.3倍。吸毒患者的“高复吸率”是世界戒毒领域共同面对和亟待解决的关键问题。

药物滥用不仅对滥用者个体造成严重的躯体和  
精神危害, 而且给国民经济造成巨大损失。相关数  
据显示, 我国每年因吸毒造成的经济损失高达

收稿日期: 2014-05-14

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2009CB522000); 国家自然科学基金项目(3137-1136); 上海市科委2012年度“创新行动计划”基础研究重点项目

通信作者: E-mail: lanma@fudan.edu.cn

2 000 亿元。与此同时,吸毒严重危害社会稳定,诱发各种违法犯罪活动,引起艾滋病、乙肝、丙肝等多种传染病的广泛传播,导致沉重的社会公共卫生负担。据统计,我国新增艾滋病感染人群中超过 40% 是通过吸毒传播的,我国刑事案件中有 20%~50% 是由吸毒者引起。我国毒品滥用发展蔓延的总体趋势尚未得到根本扭转,面临的形势十分严峻。精神活性物质成瘾已成为制约我国经济发展、威胁社会治安、危害公众健康的重要因素。

当前,对于药物成瘾的防治,尤其是复吸的防治,尚缺乏有效方法。药物所致成瘾相关记忆的长期储存、消退抵抗、易于重建则是复吸率居高不下的关键问题。开展对药物成瘾的形成和消除机制的研究,提出选择性消除成瘾记忆的策略和手段,对于降低复吸率、防治药物成瘾具有重要的意义,是国家的重大需求。

药物成瘾的本质是一种以药物引起的基因表达和神经突触可塑性改变为基础的病理性记忆<sup>[1-2]</sup>。药物成瘾记忆受到成瘾性药物的正性奖赏和戒断负性情绪的综合强化,一旦形成便长期持续存在,很难消退。吸毒成瘾者一朝吸毒,终身想毒,一生戒毒。虽然通过戒断、脱毒治疗,毒品成瘾者对药物的躯体依赖症状可以减退甚至完全消失,但在应激事件、药物相关线索或药物本身诱导下,原有的成瘾记忆能重新被唤起(记忆提取和再巩固),导致复吸。

对药物成瘾机制的研究,不仅具有巨大的医学和药学应用价值,也是国际脑科学基础研究的重要前沿。药物成瘾涉及神经可塑性、奖赏、学习记忆和感觉,以及认知等重要脑科学前沿领域。“成瘾的生物学基础是什么”与“记忆是如何存储和提取的”等被 *Science* 选为近 25 年国际科学界面临的 125 个最重大的科学问题。研究药物成瘾的神经编码和神经环路,阐述药物对神经网络结构功能重塑的作用机制,探索药物成瘾依赖的细胞内信号通路和编码神经元的分子标记,阐述成瘾记忆存储、提取和消除的规律,探索选择性改变和消除成瘾记忆的治疗方案,对于理解药物成瘾的本质和机制,认识药物对于神经系统的重塑机制具有重大的科学意义。

近年来,国内外对药物成瘾机制进行了深入研究,取得了一系列进展。

## 1 药物成瘾的相关脑区及神经网络基础

研究表明,精神活性药物产生的欣快感在成瘾

记忆中主要起到正性强化作用。脑内负责药物奖赏的主要区域为中脑腹侧被盖区(VTA)和伏隔核(NAc),多巴胺神经递质系统在奖赏中起重要作用<sup>[3]</sup>。VTA 发出多巴胺能神经投射支配 NAc 和背侧纹状体<sup>[4]</sup>,同时也发出多巴胺神经投射支配海马(Hippocampus)、杏仁核(Amygdala)、前额叶皮层(mPFC)等其他多个脑区。而药物撤退则引起戒断等躯体症状并且导致负性情感的形成。负性情感成为药物成瘾记忆中的负性强化因素,主要是涉及杏仁核、终纹床核(BNST)和 NAc 壳核。杏仁核的主要神经输出脑区为下丘脑和脑干。对药物的渴求即获药动机是成瘾记忆的长期储存和消退后记忆重建的主要因素,而控制动机的主要脑区包括形成条件性记忆的基底腹侧杏仁核(BLA)、递呈环境线索的海马以及冲动控制中枢 mPFC 等脑区。应激在成瘾记忆形成中也起到促进的作用。应激中枢-HPA 轴、海马和杏仁核存在广泛投射。

陈述性记忆形成的重要脑区为内侧颞叶(MTL),包括海马及其邻近皮层。大量研究表明成瘾和记忆脑区之间存在复杂的神经网络联系。例如,中脑多巴胺神经系统和 MTL 之间存在明确的解剖和功能联系。VTA 发出多巴胺能神经投射直接支配海马、杏仁核、前额叶皮层、内嗅皮层(Entorhinal cortex)等 MTL 脑区<sup>[5]</sup>。NAc 接受来自杏仁核、海马及 mPFC 的谷氨酸能神经支配,杏仁核、海马和 mPFC 之间形成的谷氨酸能交互网络受到 NAc 脑区 GABA 能和胆碱能中间神经元的调控。杏仁核中央核通过 GABA 能投射至下丘脑调控促肾上腺皮质激素释放激素、强啡肽等神经肽分泌。同时,上述脑区均受到来自脑桥蓝斑核去甲肾上腺素能等神经投射的支配和调控。研究发现奖赏脑区的多巴胺能神经投射能调控 MTL 依赖的学习记忆。结合人脑核磁共振结果发现,奖赏刺激促进记忆,同时增加中脑多巴胺释放<sup>[6]</sup>。减少 MTL 多巴胺受体的表达抑制记忆,而增加 MTL 多巴胺受体的表达则促进记忆<sup>[7]</sup>。而目前尚缺乏整体性和综合性解析成瘾记忆不同时间窗内各脑区核团间神经网络联系变化的研究。

## 2 药物诱导神经突触可塑性的变化

大量研究表明,记忆的基础是神经突触可塑性的改变,即在外界信息刺激下诱发的记忆相关脑区内神经突触传递功能的长时程增强(long-term potentiation, LTP)或长时程减弱(long-term depression, LTD),

这也是信号传递功能可塑性的重要表现形式, 同时反映了记忆进行存储和提取过程中所依赖的神经环路突触可塑性的改变, 包括海马、前额叶皮层、嗅皮层和杏仁核等脑区内及各脑区之间的神经投射。目前科学家们普遍认为突触可塑性 LTP 是形成长时记忆的关键机制, 而 LTD 对记忆形成的影响尚不清楚。研究认为 LTD 可能对新获得信息与原有记忆的关联和整合起重要作用, 从而促进记忆的巩固。中国科学院昆明动物研究所徐林研究组提出的组合突触可塑性假说认为, LTP 和 LTD 在记忆过程中同时发挥作用, 相辅相成, 从而能更有效地编码和提取记忆信息<sup>[8]</sup>。

精神活性物质能引起奖赏脑区神经元结构和功能的变化。急性安非他明给药能促进 VTA 多巴胺能神经元兴奋性突触的 LTP<sup>[9]</sup>。慢性可卡因暴露能导致 VTA 多巴胺能神经元和 NAc 中间棘神经元突触数目增多和树突分叉增加, 慢性吗啡暴露则减少 VTA 神经元胞体体积并降低 NAc 中间棘神经元突触数目<sup>[10]</sup>。复旦大学郑平研究组发现了吗啡激活 VTA 多巴胺能神经元的三重抑制机制, 揭示了 VTA 多巴胺能神经元的谷氨酸神经末梢存在 GABA 能抑制性神经突触。吗啡一方面解除中间神经元对 VTA 多巴胺能神经元胞体的抑制, 另一方面也解除了中间神经元对 VTA 多巴胺能神经元谷氨酸能兴奋性输入的抑制, 有效调控 VTA 多巴胺能神经元的兴奋性<sup>[11]</sup>。

中脑多巴胺能神经投射通路的功能是否正常在较大程度上取决于多巴胺稳态的维持, 例如细胞内外多巴胺的稳定与平衡等。多巴胺是儿茶酚胺类神经递质之一, 其合成、储存、释放、降解和重摄取是维持大脑多巴胺稳态的重要环节。以往的研究表明, 中脑多巴胺能神经元表达的特异基因对该脑区多巴胺的代谢颇为重要。中国科学院神经科学研究所周嘉伟研究组 2013 年在 *Nature* 发表的工作中, 通过大规模基因筛选, 鉴定了一批在中脑多巴胺能神经元富集表达的基因, 其中包括 *Vav2* 和 *Slc10a4*<sup>[12]</sup>。该研究小组最近获得的实验结果显示, 这两个基因因为中脑多巴胺能的多巴胺稳态维持所必需。*Vav2* 基因缺失可特异性地导致伏隔核多巴胺水平异常增高, 并表现出可卡因诱导的自主活动 (locomotion) 以及敏化的异常。而 *Slc10a4* 基因缺失小鼠则同时显现出伏隔核和纹状体多巴胺水平的异常下降。提示这两个基因所参与的多巴胺稳态的维持与调节过程是成瘾记忆相关神经网络的重要组成部分。

研究还发现, 精神活性物质能引起负责陈述性记忆脑区内神经突触功能的可塑性的改变。例如, 海洛因能诱导海马 CA1 兴奋性突触传递的 LTP<sup>[13]</sup>。海马既是记忆中枢又是应激调控中枢, 因此与成瘾长时记忆相关的海马功能网络的建立与调控, 是成瘾记忆异常保持的关键, 也是深入理解稳定记忆存储机理的关键。突触可塑性可能是学习过程中形成特定的功能环路的重要基础, 在很多形式的异常牢固记忆中均有突触可塑性的异常。中国科学院昆明动物研究所徐林研究组发现, 5-羟色胺 (5-HT) 能神经元缺失小鼠的创伤记忆无法消退, 同时这种小鼠的海马 CA1 突触可塑性发生异常<sup>[14]</sup>。该研究小组最近的研究发现, 5-HT 神经递质系统在吗啡诱导奖赏记忆的消退中发挥重要作用。5-HT 神经元特异敲除和 5-HT 合成酶敲除的小鼠对吗啡诱导的条件位置偏爱记忆不发生消退, 外源性补充 5-HT 或 5-HT<sub>1A</sub> 受体的激动剂均可改善该记忆的消退缺陷。同时 5-HT 能神经元缺失小鼠吗啡敏化作用增强, 提示 5-HT 系统可能作为一个抑制性因素在成瘾消退中发挥关键作用。

精神活性物质能引起负责情感和条件性记忆脑区的神经可塑性变化。例如慢性可卡因暴露并长期戒断能诱导杏仁核中央核兴奋性突触的 LTP<sup>[15]</sup>, 可卡因自身给药能促进 BNST 内兴奋性突触 AMPAR/NMDAR 比率的改变<sup>[16]</sup>。而慢性可卡因暴露能促进 BNST 内兴奋性突触的 LTP 形成并抑制 LTD 形成<sup>[17]</sup>。在成瘾记忆形成过程中, 成瘾药物作用于中脑边缘多巴胺系统产生奖赏, 在戒断过程中作用于杏仁核产生负性情绪, 并编码为记忆存储到杏仁核中。证据表明杏仁核在成瘾记忆的获得、巩固和提取中发挥重要作用。中国科学院上海药物研究所刘景根研究组最近发现, 阿片类药物引起杏仁核突触结构重塑, 导致突触 Arc 蛋白富集, 促使突触膜上 AMPA 受体内吞。该研究组还发现, 负性加强记忆消退训练可促进前额叶皮层 BDNF 表达, BDNF 激活 Rac-Pak 信号通路引起前额叶皮层突触结构的重塑<sup>[18-19]</sup>。然而, 目前对精神活性药物引起杏仁核神经元结构和功能可塑性改变的机制仍不清楚。此外, 一些脑区, 如前额叶皮质和伏隔核等, 在成瘾记忆形成过程中也会发生突触可塑性改变, 但它们在成瘾记忆中的作用有待研究。

### 3 成瘾相关学习记忆的研究

各类记忆都经历一系列相似的神经生物学过

程, 如记忆的获得、巩固、提取、再巩固、消退等。一个新的记忆的形成通常经历两个阶段: 从信息编码后的不稳定阶段进入持久保持阶段, 整个过程称为记忆的巩固。目前认为记忆的巩固涉及短期的局部神经元突触可塑性改变和长期的各脑区联系的逐步重构<sup>[20]</sup>。精神活性物质依赖的本质是一种以神经突触可塑性改变为基础的病理性记忆<sup>[2]</sup>, 这种病理性记忆转化为长时程记忆并且产生消退抵抗是导致药物复吸的关键<sup>[21]</sup>。

根据巴普洛夫经典条件反射理论, 药物经历环境是药物相关记忆形成的重要因素之一, 并被称之为环境线索。药物成瘾这一病理性记忆正是基于环境线索和精神依赖的联合型记忆。如果反复多次获药后, 对获药环境线索的再暴露, 即该关联性记忆的再提取, 将诱发吸毒者对药物的渴求和觅药行为。而环境线索这个条件性刺激通过再次激活药物奖赏和戒断依赖的神经环路, 从而促进觅药行为的累积<sup>[22]</sup>, 临床上表现为吸毒者对药物的复吸。此外, 根据临床及动物实验结果发现, 情感也是促进觅药行为和药物复吸的重要因素<sup>[23]</sup>。动物实验结果提示, 足底电击、强迫游泳、空间限制、食物剥夺、社交失败和母爱剥夺等应激因素均可引起负性情绪从而导致复吸<sup>[24]</sup>。例如, 中低等强度的足底电击能促进大鼠自身给药消退后的觅药行为, 并且杏仁核的一过性抑制能抵消足底电击的这一作用<sup>[25]</sup>。

已形成的近期记忆的某些信息被再次提取将导致记忆的更新和加强, 并逐渐形成更为巩固的远期记忆<sup>[26]</sup>。研究发现损伤或抑制前额叶或前扣带回将无法再提取远期记忆, 即前额叶皮层是远期记忆再提取的重要脑区<sup>[27-28]</sup>; 而损伤海马则无法再提取近期记忆, 对远期记忆无明显影响, 即海马是近期记忆再提取的主要部位<sup>[29]</sup>。最近研究发现, 海马也是远期记忆再提取的重要脑区, 当海马功能被抑制后, 前扣带回皮层将成为备选的脑区进行记忆的再提取<sup>[30]</sup>。但目前远期记忆的形成及再提取所依赖的神经环路基础和分子机制仍不清楚。这些理论发现为深入研究成瘾的病理性记忆长期存储的神经生物学机理提供了一个新的视角, 但是同时也提出了一些亟待解决的科学问题: 成瘾记忆为什么长期存在并产生消退抵抗? 成瘾相关记忆的环境线索被提取后或应激导致药物复吸所依赖的神经环路基础是什么? 成瘾记忆和其他正常的记忆在神经环路的重塑方面有何不同?

研究已经证实成瘾记忆经过巩固过程 (consoli-

dation) 可被稳定地储存 (storage)。已储存的稳定记忆在一定条件下 (如暴露于药物相关的环境或线索) 可以被再次激活 (提取, retrieval) 而进入不稳定状态, 之后记忆需要经过再巩固过程 (reconsolidation) 才能再次稳定下来<sup>[31]</sup>。最近的研究表明, 再巩固过程重新启动了记忆的不稳定状态, 在这个过程中可以对记忆进行重塑 (modification)、更新 (update) 甚至完全消除 (erasure)<sup>[32-34]</sup>。病理性记忆可以篡夺并利用正常记忆相关的神经环路, 在脑内持久而强烈地存在, 不易消除, 并最终导致药物成瘾等一系列精神疾病。北京大学陆林研究组和时杰研究组联合应用记忆再巩固和消退理论, 即记忆唤起 - 消退心理学操纵模式, 有效地抹除其与毒品相关联的病理性记忆, 降低毒品相关的线索诱发的心理渴求。他们的研究发现, 记忆唤起 - 消退模式可以消除与药物相关联的记忆, 显著降低成瘾动物的觅药行为; 在戒断后的海洛因成瘾人群中, 记忆唤起 - 消退模式能降低药物成瘾者在看到成瘾药物相关联的线索后所诱发的心理渴求及生理指标的变化; 该模式为消除成瘾等病理性记忆提供了一种新的方法<sup>[35]</sup>。这一研究结果提示, 应用学习记忆理论, 采用药物相关线索激活成瘾记忆, 在记忆再巩固时间窗内进行消退训练, 可以显著地抑制部分成瘾相关的记忆, 尤其是条件线索诱发的复吸。尽管其所依赖的神经环路和分子基础尚待揭示, 记忆唤起 - 消退模式不失为具有应用潜力的消除成瘾记忆的行为学干预策略。

利用记忆再巩固理论消除药物记忆仍然存在较大的局限性。现实情况下成瘾者可能会在多个不同的环境中吸食毒品, 因此会有多种不同的条件性刺激与非条件性刺激相关联; 而条件性刺激暴露诱导药物记忆的再巩固过程是一个刺激特异性的过程, 只能诱导与暴露的条件性刺激相关记忆的再巩固过程, 而对于未暴露的条件性刺激关联记忆没有影响。因此, 在成瘾者中应用破坏记忆再巩固的治疗方法, 需要将其暴露于所有经历过的吸毒环境, 这就限制了此方法的临床应用。如何同时诱发所有与成瘾相关的记忆进入再巩固状态, 进而破坏再巩固, 成为现在亟待解决的关键科学问题。最近, Debiec 等<sup>[36]</sup>和 Diaz-Mataix 等<sup>[37]</sup>发现在大鼠条件恐惧记忆模型中, 非条件性刺激同样能够诱发记忆进入再巩固状态。但是与条件性刺激不同的是, 非条件性刺激可以诱导与非条件性刺激相关联的所有记忆进入再巩固阶段。在非条件性刺激诱导的再巩固时间窗内进

行药物干预(如蛋白质合成抑制剂),可以破坏所有与非条件性刺激相关联的记忆。对于恐惧记忆的这一研究结果提示:利用非条件性刺激(即成瘾性药物)可以激活最关键的成瘾相关的记忆进入再巩固阶段,在这个阶段进行干预可能同时破坏所有成瘾相关记忆,消除成瘾记忆,防治复吸。

#### 4 药物成瘾记忆的基因表达调控机制

研究证实,基因表达的改变是药物诱导脑区内神经可塑性改变的分子基础<sup>[38]</sup>。过去的研究发现,急性或慢性精神活性物质的暴露能稳定地上调或下调某些单个基因的 mRNA 水平<sup>[39]</sup>。精神活性物质引起 VTA-NAc 脑区 CREB 的激活,促进 CERB 和基因启动子区结合,从而促进相关基因的转录<sup>[40]</sup>。大量研究发现,精神活性物质能促进 Fos 家族和 Jun 家族蛋白表达上调,从而增强 AP-1 在 NAc 和纹状体内促进基因转录的作用<sup>[41]</sup>。NAc 脑区内 D1 受体的激活导致第二信使 cAMP 介导的即早基因表达,从而促进 Fos 家族蛋白的快速转录和表达<sup>[42-43]</sup>。激活的 AP-1 和  $\Delta$ FosB 表达异常稳定并促进基因转录,是药物成瘾记忆长期稳定储存的重要分子开关<sup>[40]</sup>。可卡因等药物能促发脑内的炎症反应,例如激活 NAc 脑区 NF- $\kappa$ B 信号通路和基因转录,进而增强 BDNF 的基因转录<sup>[44]</sup>。而且可卡因诱导 NF- $\kappa$ B 的激活还能导致 NAc 神经元形态结构的重塑和适应性改变,进而促进成瘾记忆的形成<sup>[45]</sup>。

表观遗传学是药物成瘾记忆过程中调控基因转录的一个重要机制。复旦大学马兰研究组 2005 年发现,阿片类药物激活脑内阿片受体,通过  $\beta$ -arrestin 这一受体信号分子直接招募乙酰基转移酶,上调组蛋白乙酰化,激活药物靶基因的转录,该结果揭示了药物调控基因转录的表观遗传学新机制及其信号通路<sup>[46]</sup>。精神活性物质能通过改变组蛋白赖氨酸残基乙酰化和甲基化水平,促进或抑制基因表达。全基因组染色质免疫沉淀芯片分析表明,急性可卡因暴露能促进 NAc 脑区内组蛋白 H3 和 H4 乙酰化水平的整体性升高;而具体观察相关基因时却发现,有些基因启动子区域组蛋白乙酰化水平显著升高,基因表达增强,而有些却相反<sup>[47-48]</sup>。马兰研究组新近发现,可卡因长期暴露能引起伏隔核脑区组蛋白的乙酰化水平上调并促进 CaMKII 等基因的转录,提示了组蛋白 H3 乙酰化以及基因转录激活在药物成瘾记忆中的关键作用<sup>[49]</sup>。

已有研究表明,抑制组蛋白乙酰化能抑制觅药

行为和复吸<sup>[50]</sup>,慢性可卡因暴露能降低 NAc 脑区内组蛋白甲基化水平。Nestler 研究团队最近发现,可卡因还抑制甲基转移酶 G9a 的表达和活性,从而改变基因表达,负性调控可卡因导致的突触及行为学的可塑性<sup>[51]</sup>。DNA 的甲基化可通过引起转录抑制因子的局部聚集而抑制基因转录。可卡因自身给药大鼠 NAc 脑区和纹状体内甲基化 CpG 结合蛋白(MeCP2)表达增强,抑制其表达能降低大鼠的觅药行为<sup>[52]</sup>。长期可卡因暴露还能降低 NAc 脑区 DNA 甲基转移酶 3A(DNMT3A)的表达,过表达或敲除基因 DNMT3a 则能抑制或促进对可卡因的觅药行为<sup>[53]</sup>。此外,越来越多的研究发现, microRNA 也参与药物诱导的奖赏记忆的形成和维持<sup>[54-55]</sup>。例如可卡因长期暴露上调脑内 miR-124 和下调 miR-181a 表达,NAc 脑区过表达 miR-124 或 miR-181a 则抑制或促进可卡因诱导的奖赏记忆<sup>[56]</sup>。

#### 5 药物成瘾相关受体和信号通路研究

精神活性物质诱导相关脑区内基因表达变化的上游信号通路的适应性变化是神经环路可塑性改变和最终成瘾记忆牢固形成和难以消退的生物学基础,也是治疗的重要靶点。大量分子层面的研究发现,相关脑区内受体的活化、信号通路的激活、基因转录的改变和蛋白质合成是神经网络重塑的基础和成瘾记忆形成所依赖的分子基础。以往的研究证明,脑内多种离子通道、神经递质系统和神经营养因子参与了成瘾记忆的存储。VTA 脑区乙酰胆碱受体(AchR)和 NMDA 谷氨酸受体参与可卡因奖赏记忆的形成、提取和再巩固<sup>[57-58]</sup>。NAc 脑区 AMPA 受体参与可卡因诱导 LTD 的形成<sup>[59]</sup>。NAc 代谢型谷氨酸受体 1 或 5(mGluR5)受体、多巴胺 D1 受体和 D2 受体、5-羟色胺受体 3(5-HT3)以及腺苷受体 A1 调控可卡因奖赏记忆的形成<sup>[60-64]</sup>。杏仁核内  $\beta$ -肾上腺素受体调控吗啡相关奖赏记忆的再巩固<sup>[65]</sup>。mPFC 的 D3 受体介导的信号通路激活参与可卡因条件性位置偏爱的形成和重建等过程<sup>[66]</sup>。研究发现, BDNF 和 GDNF 能促进可卡因奖赏记忆的形成<sup>[67-68]</sup>。

药理学和遗传学研究表明,离子通道受体、G 蛋白偶联受体和 BDNF 受体下游经典通路中的重要信号分子,如第二信使系统等,在精神活性物质成瘾记忆中发挥重要作用。研究发现,NAc 中间脊神经元多巴胺 D1 受体和 NMDA 受体激活导致细胞内 cAMP 水平和钙离子浓度升高,这些第二信使激活多种激酶,如 cAMP 依赖蛋白激酶(PKA)、钙调蛋

白激酶 (CaMK)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)-ERK 及其下游促进蛋白质合成的核糖体蛋白 S6 激酶 (RSK) 等<sup>[69]</sup>。复旦大学马兰研究团队发现杏仁核内  $\beta$ -arrestin 通过与 PDE4 结合, 负反馈抑制 PKA 激活和调控皮层-杏仁核及丘脑-杏仁核的长时程增强, 从而促进恐惧条件性记忆的长时程记忆的形成和巩固<sup>[70]</sup>; GRK 通过参与细胞骨架重塑调控神经元形态可塑性和长时记忆<sup>[71]</sup>。研究发现, 精神活性物质激活细胞信号通路, 促进了细胞骨架的重塑, 进而导致神经突触可塑性的改变<sup>[72]</sup>。多巴胺、阿片肽、BDNF 或其他神经营养因子通过结合相应受体, 激活第二信使如 cAMP、PI3K 等, 从而激活下游的 Ras/ERK、AKT 以及 NF- $\kappa$ B 等信号通路, 改变细胞内的基因转录活性和翻译水平, 影响细胞骨架动力学平衡和神经元结构可塑性。

军事医学科学院毒物药物研究所李锦研究团队发现, I1 咪唑啉受体 (I1R) 是胍丁胺调节阿片依赖的主要靶点, 提示 I1R 可能是一个理想的防阿片复吸候选靶标。同时研究发现, 敲除 I1R 基因能降低痛阈, 降低阿片类物质的镇痛作用, 加重阿片耐受和依赖。进一步证明了 I1R 对阿片成瘾的重要调节作用。机制研究揭示, I1R 与  $\mu$  阿片受体 (MOR) 存在相互作用并调节 MOR 的转运。该工作揭示了 I1R 作为抗阿片成瘾防复吸新药研发的新的潜在靶点的良好潜力。此外, 研究还发现外源给予胍丁胺具有明确的脱毒、防复吸、缓解稽延症状的作用<sup>[73-75]</sup>。

## 6 药物成瘾记忆的细胞编码

目前关于记忆的神经元编码研究主要采用恐惧记忆模型, 已经取得了一些令人鼓舞的进展。

记忆究竟存储在相关脑区的部分神经元, 还是所有神经元, 这是目前关于记忆存储的一个重要问题。在外界信息的刺激下, 即早基因 *c-fos*、*Arc*、*zif268* 等在神经元内的转录水平快速上调, 在记忆的机制研究中被作为神经元被激活的标志。通过电生理记录神经元的电发放情况和标记即早基因检测激活的神经元发现, 条件性恐惧习得后杏仁核内约 20% 的细胞 CREB 磷酸化水平上调, 并且在条件性恐惧记忆中高表达 CREB 的神经元更易被激活。该研究提示在记忆获得和提取过程中, 只有少量散在的神经元被激活。这些散在的神经元的组合被认为是记忆痕迹 (memory trace) 的物理表现 (physical representation), 即记忆被储存在复杂神经网络散在的神经元组合 (ensembles of neurons) 内<sup>[76]</sup>。

这些散在的、被激活的神经元在记忆中起什么作用? 它们是否就是参与条件性恐惧记忆编码的神经元? Han 等<sup>[77]</sup>通过标记恐惧记忆提取过程中杏仁核内激活的神经元 (CREB 激活), 并选择性地使之失活, 发现条件性恐惧记忆的提取受到抑制。这一研究提示, 这些散在的激活的神经元参与了条件性恐惧记忆的编码。Tonegawa 研究团队发现, 在条件性恐惧形成过程中海马齿状回一部分神经元被激活; 采用光遗传学方法, 选择性激活该脑区的这部分曾被激活的神经元, 能导致条件性恐惧记忆的提取<sup>[78]</sup>。

对编码记忆神经元的操控能提取条件性恐惧记忆或抑制其表达。Mayford 研究组发现在给予足底电击非条件性刺激的同时激活非关联性环境标记的神经元, 则该非关联的环境线索也能诱导条件性恐惧记忆的表达<sup>[79]</sup>。Tonegawa 实验室的最新研究发现, 在给予足底电击的同时选择性激活海马齿状回脑区内非相关环境标记的神经元, 能将该环境和足底电击形成新的关联性记忆<sup>[80]</sup>。他们通过标记和操控编码的神经元, 首次实现了记忆的人工改变或重编码。上述研究证明条件性恐惧记忆的形成过程中只有相关脑区内少量神经元特异性参与了记忆的编码, 并且通过操控这类神经元活性, 记忆能够被提取和重编码。那么, 成瘾记忆的编码方式是怎样的, 对成瘾记忆神经细胞进行重编码是否可以特异性地抑制或消除药物成瘾, 这方面的研究将对理解记忆的本质和成瘾机制具有重要的科学意义。

## 7 可应用于药物成瘾研究的新技术

目前由于实验技术手段的限制, 过去的信号通路研究多通过遗传学或药理学手段, 以脑核团为单位观察成瘾记忆形成过程中脑区内信号通路的改变, 或通过调节某些信号通路关键分子的活性, 来研究这些分子对神经活动和行为的影响, 但是这类方法的时间和空间分辨率比较低, 往往很难实现靶向治疗。近年来, 随着光遗传学技术和化学遗传技术的发展及其在脑功能环路中的运用, 使得在体特异、准确和实时操控神经元活性得以实现<sup>[81]</sup>。2005 年 Deisseroth 小组首次在技术上实现了光控制神经活动<sup>[82]</sup>, 此后该技术在神经科学领域得到广泛应用。2010 年, Tecuapetla 等<sup>[83]</sup>将此项技术用来研究中脑边缘系统的奖赏效应, 证明了谷氨酸递质的传递参与了 NAc 脑区的奖赏效应。2011 年, Koos 等<sup>[84]</sup>利用光遗传技术详细阐明了谷氨酸递质在中脑多巴

胺神经元中的传递对行为的影响以及调控的分子机制。2012年, Pascoli 等<sup>[85]</sup>在 *Nature* 上发表文章, 利用光遗传技术重置行为敏化行为, 探索了可卡因引起的突触可塑性增强机制, 证明了可卡因的行为敏化需要 NMDA 受体依赖的 LTP, 通过光遗传技术逆转可卡因诱导的神经可塑性变化能够重置药物所诱导的行为适应性改变。这些都为光遗传学技术在成瘾研究中的应用开辟了一个新的方向。2014年复旦大学马兰研究组应用光遗传学方法选择性抑制 NAc 脑区 GABA 能中间神经元, 抑制了可卡因奖赏记忆的形成<sup>[86]</sup>。通过光遗传学和化学遗传学技术能够准确和可逆地在清醒动物个体中进行相关核团内特异神经元活性及核团之间神经投射的实时操控, 该方法的广泛应用将为成瘾相关记忆的储存和提取的机制研究带来突破性进展。

近年发展起来的其他一些新技术也将对该领域研究起到重要推动作用。例如用小动物 PET 成像技术可以用来评价特定行为学阶段脑内网络活动的动态变化, 用神经活动特异的标记技术来特异标记特定时间窗内有活动的神经元 (TRAP), 用病毒示踪技术及细胞联结特异的损毁技术可以标记出神经元的结构联结以及特异损毁有突触联结的细胞等。这些新技术的应用将极大地提升成瘾记忆的形成和消除的研究水平。

目前, 基因芯片和小 RNA 芯片也已经被广泛地应用到了成瘾相关分子的筛选工作中。但是脑内的所有核团都是由大量的不同类型的胶质细胞和神经元所组成, 而且即使是同一类型的神经元, 也并不是所有这些神经元都参与了记忆的储存。直接以脑核团为样本的芯片分析势必会带来很高的背景和干扰信息。如何降低背景, 提高筛选方法的分辨率, 从而得到更可靠的数据, 是筛选新的参与成瘾记忆长期储存分子的关键技术问题。利用 *c-fos* 等即早基因驱动的报告基因小鼠和病毒可以实时特异性地标记记忆编码神经元和神经环路, 选择性地干预相关的神经元。我们预期随着新技术和新方法, 包括单细胞标记、分选和单细胞转录组测序、高分辨率的活体观察技术的研发和应用, 药物成瘾记忆形成和消除研究有望取得新的突破。

## 8 总结和展望

虽然现有的理论尚不能清楚地解释精神活性物质成瘾记忆形成和消除的机制, 但近年来国内外在阿片受体调控和信号转导新机制、神经环路重塑机

制、药物成瘾记忆的行为心理和药物干预模式等方面取得了突出成绩, 提出了一系列新的学术观点和思路, 为解释精神活性物质记忆形成和消除的机理奠定了基础。

## [参 考 文 献]

- [1] Boening JA. Neurobiology of an addiction memory. *J Neural Transm*, 2001, 108(6): 755-65
- [2] Hyman SE. Addiction: a disease of learning and memory. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(8): 1414-22
- [3] Hikosaka O, Bromberg-Martin E, Hong S, et al. New insights on the subcortical representation of reward. *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18(2): 203-8
- [4] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 217-38
- [5] Adcock RA, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, et al. Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron*, 2006, 50(3): 507-17
- [6] Schott BH, Sellner DB, Lauer CJ, et al. Activation of midbrain structures by associative novelty and the formation of explicit memory in humans. *Learn Mem*, 2004, 11(4): 383-7
- [7] Liu Z, Richmond BJ, Murray EA, et al. DNA targeting of rhinal cortex D2 receptor protein reversibly blocks learning of cues that predict reward. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(33): 12336-41
- [8] Xu L, Anwyl R, Rowan MJ. Spatial exploration induces a persistent reversal of long-term potentiation in rat hippocampus. *Nature*, 1998, 394(6696): 891-4
- [9] Faleiro LJ, Jones S, Kauer JA. Rapid synaptic plasticity of glutamatergic synapses on dopamine neurons in the ventral tegmental area in response to acute amphetamine injection. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(12): 2115-25
- [10] Russo SJ, Dietz DM, Dumitriu D, et al. The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. *Trends Neurosci*, 2010, 33(6): 267-76
- [11] Li Z, Luan W, Chen Y, et al. Chronic morphine treatment switches the effect of dopamine on excitatory synaptic transmission from inhibition to excitation in pyramidal cells of the basolateral amygdala. *J Neurosci*, 2011, 31(48): 17527-36
- [12] Shao W, Zhang SZ, Tang M, et al. Suppression of neuroinflammation by astrocytic dopamine D2 receptors via  $\alpha$ B-crystallin. *Nature*, 2013, 494(7435): 90-4
- [13] Pu L, Bao GB, Xu NJ, et al. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. *J Neurosci*, 2002, 22(5): 1914-21
- [14] Dai JX, Han HL, Tian M, et al. Enhanced contextual fear memory in central serotonin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(33): 11981-6
- [15] Fu Y, Pollandt S, Liu J, et al. Long-term potentiation (LTP) in the central amygdala (CeA) is enhanced after prolonged

- withdrawal from chronic cocaine and requires CRF1 receptors. *J Neurophysiol*, 2007, 97(1): 937-41
- [16] Dumont EC, Mark GP, Mader S, et al. Self-administration enhances excitatory synaptic transmission in the bed nucleus of the stria terminalis. *Nat Neurosci*, 2005, 8(4): 413-4
- [17] Grueter BA, Gosnell HB, Olsen CM, et al. Extracellular-signal regulated kinase 1-dependent metabotropic glutamate receptor 5-induced long-term depression in the bed nucleus of the stria terminalis is disrupted by cocaine administration. *J Neurosci*, 2006, 26(12): 3210-9
- [18] Liu Y, Zhou QX, Hou YY, et al. Actin polymerization-dependent increase in synaptic Arc/Arg3.1 expression in the amygdala is crucial for the expression of aversive memory associated with drug withdrawal. *J Neurosci*, 2012, 32(35): 12005-17
- [19] Wang WS, Kang S, Liu WT, et al. Extinction of aversive memories associated with morphine withdrawal requires ERK-mediated epigenetic regulation of brain-derived neurotrophic factor transcription in the rat ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2012, 32(40): 13763-75
- [20] Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, 2004, 55: 51-86
- [21] Boning J. Addiction memory as a specific, individually learned memory imprint. *Pharmacopsychiatry*, 2009, 42 Suppl 1: S66-8
- [22] Frenois F, Le Moine C, Cador M. The motivational component of withdrawal in opiate addiction: role of associative learning and aversive memory in opiate addiction from a behavioral, anatomical and functional perspective. *Rev Neurosci*, 2005, 16(3): 255-76
- [23] Weiss F, Maldonado-Vlaar CS, Parsons LH, et al. Control of cocaine-seeking behavior by drug-associated stimuli in rats: effects on recovery of extinguished operant-responding and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(8): 4321-6
- [24] Carelli RM, Ijames SG. Selective activation of accumbens neurons by cocaine-associated stimuli during a water/cocaine multiple schedule. *Brain Res*, 2001, 907(1-2): 156-61
- [25] Adinoff B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry*, 2004, 12(6): 305-20
- [26] Miller RR, Matzel LD. Memory involves far more than 'consolidation'. *Nat Rev Neurosci*, 2000, 1(3): 214-6
- [27] Frankland PW, Bontempi B, Talton LE, et al. The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science*, 2004, 304(5672): 881-3
- [28] Takehara K, Kawahara S, Kirino Y. Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning. *J Neurosci*, 2003, 23(30): 9897-905
- [29] Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. Sustained dorsal hippocampal activity is not obligatory for either the maintenance or retrieval of long-term spatial memory. *Hippocampus*, 2010, 20(12): 1366-75
- [30] Goshen I, Brodsky M, Prakash R, et al. Dynamics of retrieval strategies for remote memories. *Cell*, 2011, 147(3): 678-89
- [31] Nader K, Schafe GE, Le Doux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 2000, 406(6797): 722-6
- [32] Alberini CM. Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci*, 2005, 28(1): 51-6
- [33] Nader K, Schafe GE, LeDoux JE. The labile nature of consolidation theory. *Nat Rev Neurosci*, 2000, 1(3): 216-9
- [34] Sorg BA. Reconsolidation of drug memories. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(5): 1400-17
- [35] Xue YX, Luo YX, Wu P, et al. A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science*, 2012, 336(6078): 241-5
- [36] Debiec J, Diaz-Mataix L, Bush DE, et al. The amygdala encodes specific sensory features of an aversive reinforcer. *Nat Neurosci*, 2010, 13(5): 536-7
- [37] Diaz-Mataix L, Debiec J, LeDoux JE, et al. Sensory-specific associations stored in the lateral amygdala allow for selective alteration of fear memories. *J Neurosci*, 2011, 31(26): 9538-43
- [38] Nestler EJ. Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues Clin Neurosci*, 2013, 15(4): 431-43
- [39] Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*, 2007, 447(7143): 407-12
- [40] Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*, 2006, 29: 565-98
- [41] Pitchers KK, Vialou V, Nestler EJ, et al. Natural and drug rewards act on common neural plasticity mechanisms with  $\Delta$ FosB as a key mediator. *J Neurosci*, 2013, 33(8): 3434-42
- [42] Konradi C, Leveque JC, Hyman SE. Amphetamine and dopamine-induced immediate early gene expression in striatal neurons depends on postsynaptic NMDA receptors and calcium. *J Neurosci*, 1996, 16(13): 4231-9
- [43] McClung CA, Ulery PG, Perrotti LI, et al.  $\Delta$ FosB: a molecular switch for long-term adaptation in the brain. *Brain Res Mol Brain Res*, 2004, 132(2): 146-54
- [44] Russo SJ, Wilkinson MB, Mazei-Robison MS, et al. Nuclear factor  $\kappa$ B signaling regulates neuronal morphology and cocaine reward. *J Neurosci*, 2009, 29(11): 3529-37
- [45] Ang E, Chen J, Zagouras P, et al. Induction of nuclear factor-kappaB in nucleus accumbens by chronic cocaine administration. *J Neurochem*, 2001, 79(1): 221-4
- [46] Kang J, Shi Y, Xiang B, et al. A nuclear function of beta-arrestin1 in GPCR signaling: regulation of histone acetylation and gene transcription. *Cell*, 2005, 123(5): 833-47
- [47] Kumar A, Choi KH, Renthal W, et al. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron*, 2005, 48(2): 303-14
- [48] McQuown SC, Wood MA. Epigenetic regulation in substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 2010, 12(2):

- 145-53
- [49] Wang L, Lv Z, Hu Z, et al. Chronic cocaine-induced H3 acetylation and transcriptional activation of CaMKII $\alpha$  in the nucleus accumbens is critical for motivation for drug reinforcement. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(4): 913-28
- [50] Host L, Dietrich JB, Carouge D, et al. Cocaine self-administration alters the expression of chromatin-remodelling proteins; modulation by histone deacetylase inhibition. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(2): 222-9
- [51] Maze I, Covington HE 3rd, Dietz DM, et al. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science*, 2010, 327(5962): 213-6
- [52] Cassel S, Carouge D, Gensburger C, et al. Fluoxetine and cocaine induce the epigenetic factors MeCP2 and MBD1 in adult rat brain. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(2): 487-92
- [53] LaPlant Q, Vialou V, Covington HE, 3rd, et al. Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1137-43
- [54] Eipper-Mains JE, Kiraly DD, Palakodeti D, et al. microRNA-Seq reveals cocaine-regulated expression of striatal microRNAs. *RNA*, 2011, 17(8): 1529-43
- [55] Hollander JA, Im HI, Amelio AL, et al. Striatal microRNA controls cocaine intake through CREB signalling. *Nature*, 2010, 466(7303): 197-202
- [56] Chandrasekar V, Dreyer JL. Regulation of MiR-124, Let-7d, and MiR-181a in the accumbens affects the expression, extinction, and reinstatement of cocaine-induced conditioned place preference. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(6): 1149-64
- [57] Solecki W, Wickham RJ, Behrens S, et al. Differential role of ventral tegmental area acetylcholine and *N*-methyl-D-aspartate receptors in cocaine-seeking. *Neuropharmacology*, 2013, 75: 9-18
- [58] Zhou SJ, Xue LF, Wang XY, et al. NMDA receptor glycine modulatory site in the ventral tegmental area regulates the acquisition, retrieval, and reconsolidation of cocaine reward memory. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 221(1): 79-89
- [59] Brebner K, Wong TP, Liu L, et al. Nucleus accumbens long-term depression and the expression of behavioral sensitization. *Science*, 2005, 310(5752): 1340-3
- [60] Hobson BD, O'Neill CE, Levis SC, et al. Adenosine A1 and dopamine d1 receptor regulation of AMPA receptor phosphorylation and cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(10): 1974-83
- [61] Jung ES, Lee HJ, Sim HR, et al. Cocaine-induced behavioral sensitization in mice: effects of microinjection of dopamine d2 receptor antagonist into the nucleus accumbens. *Exp Neurobiol*, 2013, 22(3): 224-31
- [62] Loweth JA, Scheyer AF, Milovanovic M, et al. Synaptic depression via mGluR1 positive allosteric modulation suppresses cue-induced cocaine craving. *Nat Neurosci*, 2014, 17(1): 73-80
- [63] Martinez-Rivera A, Rodriguez-Borrero E, Matias-Aleman M, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 within nucleus accumbens shell modulates environment-elicited cocaine conditioning expression. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 110: 154-60
- [64] Neisewander JL, Cheung TH, Pentkowski NS. Dopamine D3 and 5-HT1B receptor dysregulation as a result of psychostimulant intake and forced abstinence: Implications for medications development. *Neuropharmacology*, 2014, 76 Pt B: 301-19
- [65] Debiec J, LeDoux JE. Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1071: 521-4
- [66] Peng XQ, Ashby CR Jr, Spiller K, et al. The preferential dopamine D3 receptor antagonist S33138 inhibits cocaine reward and cocaine-triggered relapse to drug-seeking behavior in rats. *Neuropharmacology*, 2009, 56(4): 752-60
- [67] Ghitza UE, Zhai H, Wu P, et al. Role of BDNF and GDNF in drug reward and relapse: a review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35(2): 157-71
- [68] St Laurent R, Helm SR, Glenn MJ. Reduced cocaine-seeking behavior in heterozygous BDNF knockout rats. *Neurosci Lett*, 2013, 544: 94-9
- [69] Miller CA, Marshall JF. Molecular substrates for retrieval and reconsolidation of cocaine-associated contextual memory. *Neuron*, 2005, 47(6): 873-84
- [70] Li Y, Li H, Liu X, et al. Regulation of amygdalar PKA by beta-arrestin-2/phosphodiesterase-4 complex is critical for fear conditioning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(51): 21918-23
- [71] Chen Y, Wang F, Long H, et al. GRK5 promotes F-actin bundling and targets bundles to membrane structures to control neuronal morphogenesis. *J Cell Biol*, 2011, 194(6): 905-20
- [72] Toda S, Shen HW, Peters J, et al. Cocaine increases actin cycling: effects in the reinstatement model of drug seeking. *J Neurosci*, 2006, 26(5): 1579-87
- [73] Li F, Wu N, Su R, et al. Imidazoline receptor antisera-selected/Nischarin regulates the effect of agmatine on the development of morphine dependence. *Addict Biol*, 2012, 17(2): 392-408
- [74] Li F, Wu N, Su RB, et al. Comparison of agmatine with moxonidine and rilmenidine in morphine dependence in vitro: role of imidazoline I(1) receptors. *Eur J Pharmacol*, 2009, 612(1-3): 1-8
- [75] Wang B, Liu Y, Shan Y, et al. Generation and characterization of novel human IRAS monoclonal antibodies. *J Biomed Biotechnol*, 2009, 2009: 973754
- [76] Silva AJ, Zhou Y, Rogerson T, et al. Molecular and cellular approaches to memory allocation in neural circuits. *Science*, 2009, 326(5951): 391-5
- [77] Han JH, Kushner SA, Yiu AP, et al. Selective erasure of a fear memory. *Science*, 2009, 323(5920): 1492-6
- [78] Liu X, Ramirez S, Pang PT, et al. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*, 2012, 484(7394): 381-5
- [79] Garner AR, Rowland DC, Hwang SY, et al. Generation of a synthetic memory trace. *Science*, 2012, 335(6075): 1513-6

- [80] Ramirez S, Liu X, Lin PA, et al. Creating a false memory in the hippocampus. *Science*, 2013, 341(6144): 387-91
- [81] Carter ME, de Lecea L. Optogenetic investigation of neural circuits *in vivo*. *Trends Mol Med*, 2011, 17(4): 197-206
- [82] Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*, 2005, 8(9): 1263-8
- [83] Tecuapetla F, Patel JC, Xenias H, et al. Glutamatergic signaling by mesolimbic dopamine neurons in the nucleus accumbens. *J Neurosci*, 2010, 30(20): 7105-10
- [84] Koos T, Tecuapetla F, Tepper JM. Glutamatergic signaling by midbrain dopaminergic neurons: recent insights from optogenetic, molecular and behavioral studies. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, 21(3): 393-401
- [85] Pascoli V, Turiault M, Luscher C. Reversal of cocaine-evoked synaptic potentiation resets drug-induced adaptive behaviour. *Nature*, 2012, 481(7379): 71-5
- [86] Wang L, Shen M, Yu Y, et al. Optogenetic activation of GABAergic neurons in the nucleus accumbens decreases the activity of the ventral pallidum and the expression of cocaine-context-associated memory. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(5): 753-63