

强迫性用药行为的神经生物学机制研究进展

段颖^{①②†}, 沈芳^{①†}, 隋南^{①*}

① 中国科学院心理研究所, 中国科学院心理健康重点实验室, 北京 100101;

② 中国科学院大学, 北京 100049

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: suin@psych.ac.cn

2014-12-31 收稿, 2015-01-28 接受, 2015-03-11 网络版发表

国家自然科学基金(31170988)、国家自然科学基金重大研究计划培育项目(91332115)、国家重点基础研究发展计划(2014CB553500)和中国博士后基金(2014M550869)资助

摘要 药物成瘾行为的核心特征是强迫性用药, 即成瘾者对药物的寻求和摄取失控. 药物成瘾行为的形成过程是由最初的目标导向性模式(A-O)向习惯化模式(S-R)的过渡, 并最终发展为强迫性觅药和用药. 成瘾行为形成过程的演变伴随腹侧纹状体(VS)到背侧纹状体(DS)多巴胺(DA)系统控制的转移; 在DS中, 中外侧纹状体(MLS)与长时程训练的觅药过程有关, 而背外侧纹状体(DLS)则选择性参与强迫性觅药的调控. 最新的研究还发现, 长期用药导致的前额叶(PFC)功能的损害与强迫性行为的产生直接相关, 且PFC不同亚区到纹状体的谷氨酸能投射对于觅药行为的调控存在竞争关系. 此外, 除了DA系统, 五羟色胺(5-HT)系统对强迫性用药行为的形成也具有重要作用. 本文将重点讨论成瘾相关的脑环路在强迫性觅药或用药过程中发挥的调控作用及其功能转换的潜在分子机制.

关键词

强迫性用药行为
背侧纹状体
前额叶皮层
D₂多巴胺受体
五羟色胺

强迫性觅药及用药是诊断药物成瘾的核心指标^[1,2]. 对于药物成瘾者而言, 强迫性行为主要体现在无法将注意力从成瘾性药物上转移, 并不计负性后果去寻找或使用药物. 临床研究发现, 有药物接触史的人中只有约15%达到了药物成瘾的诊断标准^[3]. 由此可见, 接触药物并不必然导致成瘾. 即使部分用药个体存在觅药动机, 但并不具有强迫性特征. 而成瘾问题研究的焦点是达到成瘾核心诊断标准, 也就是具有强迫性觅药及用药特征的个体. 因此, 研究强迫性用药行为的神经生物学机制才是解决成瘾问题的关键.

强迫性用药行为主要基于腹侧纹状体(ventral striatum, VS)向背侧纹状体(dorsal striatum, DS)功能的转变, 以及前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)到纹状体的谷氨酸能投射. 以往关于成瘾行为机制的研究主要集中在VS, 而认为DS起次要作用^[4]. 但最新

研究表明, 随着用药时程的延长, DS在觅药过程发挥主导作用. 并且DS的2个亚区, 中外侧纹状体(midlateral striatum, MLS)参与长时程训练的觅药过程; 背外侧纹状(dorsolateral striatum, DLS), 选择性调控强迫性觅药行为^[5]. 此外, 人类影像学研究表明, 长期用药会导致PFC功能持久性损坏, 提示PFC功能受损可能是强迫性用药行为发生的神经学基础.

而多巴胺(dopamine, DA)受体系统可能是其形成的分子学基础. 临床研究发现, 很多成瘾者表现出高冲动的人格特质, 这可能与VS中D₂受体密度显著性降低有关^[6-8]. 此外, 五羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)作为一种广泛分布于大脑的神经递质, 其在强迫性用药行为中的调控作用也日益得到重视. 因此, 本文将概述皮层-纹状体通路在强迫性觅药及用药行为中的作用, 及该神经网络参与成瘾行为的内在分子基础, 为进一步探索成瘾行为的神经生物学机制

引用格式: 段颖, 沈芳 隋南. 强迫性用药行为的神经生物学机制研究进展. 科学通报, 2015, 60: 1160–1166

Duan Y, Shen F, Sui N. Neurobiological mechanisms involved in the development of compulsive drug use (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 1160–1166, doi: 10.1360/N972014-01410

拓展视角。

1 强迫性觅药及用药行为的假说与动物模型

强迫性觅药行为的假说随着研究的深入也在不断发展与补充。早先的观点认为,强迫性觅药是为了避免撤药后产生的负性戒断症状^[9],但这一观点并不能完全解释一部分人在面对用药环境或线索时自发产生的药物寻求行为,这种自发行为更像是由条件刺激产生的习惯化行为^[10]。因此,Vanderschuren等人^[11]提出,强迫性觅药及用药是由目标导向性模式(action-outcome association, A-O)过渡到习惯化模式(stimulus-response association, S-R)的最终阶段。另外,在用药时产生的欣快感与用药后引起的负性后果(身心健康、社会关系等)之间做出错误抉择也会导致强迫性用药^[12,13]。

建立具有强迫性觅药及用药特征的动物模型是研究其机制的前提。Deroche-Gamonet等人^[14]依据难以停止用药、强烈的用药动机及强迫性用药这3个成瘾特征衡量动物的成瘾程度。首先,大鼠(*Rattus norvegicus*)经过100 d(每次训练40 min,每天3次训练)的可卡因(每次注入0.8 mg kg⁻¹)自身给药(self-administration, SA)训练,3次训练的间隔(15 min)为不带药测试阶段(以笼灯变暗为信号),若大鼠在明知没有药物的情况下仍选择鼻触,则这一行为被认为是难以停止用药。随后,研究者用断点衡量用药动机。断点是获得最后一次药物时所需的鼻触数,断点的数值越大则表明用药动机越强。最后,将电击刺激与FR5程序匹配,当大鼠在电击线索出现时仍去寻求药物则被认为是强迫性觅药。大鼠在这3项测试中得分越高则成瘾程度越重,越符合强迫性觅药这一核心特征。这一范式较好地模拟了人类成瘾者的行为表现,但是,该范式训练时间长且测试程序复杂。

因此,Vanderschuren和Everitt^[12]采用了更为简便的觅药-用药范式(seeking-taking chain)。45 d长时程(6 h d⁻¹)可卡因(每次注入0.125 mg kg⁻¹) SA训练后,大鼠在50%概率遭受电击(负性后果)的条件下仍然坚持寻求药物,这一行为就是强迫性觅药行为。在此范式中,会用2个可伸缩的杆区分觅药与用药行为。这样既能更加符合现实社会中这2种不同的成瘾行为,又能更清楚地通过行为反映用药的内在动机。研究者认为,如果觅药行为随着药物奖赏作用的下降而减

少,说明该觅药行为是以目标为导向的,若觅药行为不再受到药物奖赏作用的影响,即表现出觅药行为的不能自控,则说明形成了强迫性^[15]。上述2种范式都可以研究强迫性觅药行为的机制,但第2种更为常用。

2 脑环路机制

2.1 VS到DS功能的转变

成瘾行为是由目标导向性向习惯性行为转变的连续过程,而强迫性觅药是该过程的最后阶段,这一行为的过渡可能是通过以伏隔核(nucleus accumbens, NAc)为代表的VS向DS功能迁移而实现的^[16]。大鼠可卡因SA建立的最初阶段,当用药线索出现时,在体微透析检测发现NAc壳部(nucleus accumbens shell, AcbS)与核心部(nucleus accumbens core, AcbC)的DA释放量显著增加^[17]。并且,AcbC与基底外侧杏仁核(basolateral amygdale, BLA)对觅药行为的维持起重要作用。Seeking-taking chain范式训练形成SA行为的大鼠双侧AcbC注射AMPA-kainate(KA)受体拮抗剂LY293558后其觅药行为显著降低,同时,单侧AcbC注射LY293558而对侧BLA注射DA受体拮抗剂α-flupenthixol会得到同样的结果^[18]。提示VS参与调控用药初期的觅药行为。

而随着用药时间的延长,DS将替代VS主导对成瘾行为的调控。例如,正电子断层扫描技术(positron emission tomography, PET)检测慢性(100 d)可卡因SA训练的恒河猴(*Macaca mulatta*)脑部,结果发现,与仅经历5 d的SA训练组相比,DLS内的血糖代谢率显著升高,提示长时间用药后DLS的功能明显增强^[19]。同时,近期研究表明,多次可卡因处理后大鼠DS内的自发型兴奋性突触后电流(spontaneous excitatory postsynaptic currents, sEPSC)以及微小兴奋性突触后电流(miniature excitatory postsynaptic currents, mEPSC)的频率显著增加,提示慢性可卡因处理后DS区的神经元兴奋性增强^[20]。另外,当用药线索暴露时,经历45 d SA训练后的大鼠DLS(而非NAc)内的DA释放量显著增加^[21]。而且,用药后期双侧DLS(而非NAc)内显微注射α-flupenthixol或LY293558均显著减少大鼠的觅药行为^[11]。近期研究也发现,在SA训练早期(第1周),用药线索出现时腹内侧纹状体(ventromedial striatum, VMS)的DA释放量增加。但是,在SA训练后期(第2,3周),VMS内的DA释放量反

而显著下降;相反,DLS内DA的释放量在训练早期并没有明显上升,而在训练后期DA的释放量才显著增加^[22].上述结果表明,随着用药时间的延长,参与其中的纹状体区域主要体现在DA系统功能逐渐从NAc扩展到DS.

当用药进程进一步发展后,用药个体将形成习惯性的觅药行为.DLS在这一时期将发挥主导性的作用,但仍需来自VS的投射共同参与.在高架迷宫中寻找食物的大鼠,当寻找策略从结果导向过渡到习惯导向时,失活DLS能够减少由习惯导向控制的行为^[23].大鼠经过长时程可卡因SA训练后,化学损毁DLS会使习惯性觅药行为显著减少^[15].此外,NAc与DLS之间存在级联式串行连接(cascading serial connectivity),来源于腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的DA不仅能投射到AcbS,还能投射到AcbC及DLS^[24].单侧损毁AcbC同时拮抗对侧DLS内的DA受体能够显著降低已建立的觅药行为,但不影响新的操作性条件反射任务的学习^[25].但也有实验表明,阻断经历3周可卡因SA训练大鼠的VMS,只影响同侧DLS内DA的释放^[22].上述结果表明,VS向DS功能的转移调控习惯性觅药行为的发生,同时也提示了VS-DS间的级联式连接可能参与了习惯性觅药行为的发展,但具体的调控方式还有待进一步的研究.

强迫性觅药行为被认为是习惯性觅药行为发展的最终阶段,DS对它的调控具有明显的亚区特异性.近期研究表明,双侧DLS内显微注射 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体激动剂baclofen和muscimol抑制DLS的功能,仅显著抑制了大鼠的强迫性觅药行为.但是,MLS除了参与强迫性觅药以外,对长时程SA训练中的觅药行为也有调控作用^[5].综上,随着用药时程及药量的增加,DS将主导对强迫性觅药的调控,且DS的不同亚区对强迫性觅药(有负性结果)及一般觅药过程的调控具有选择特异性.

2.2 皮层-纹状体环路

纹状体背、腹侧功能之间的转变可能是强迫性觅药及用药行为产生的原因之一,但PFC等参与高级认知的皮层对觅药行为的调控同样发挥重要作用.研究表明,药物相关线索会诱导海洛因SA训练大鼠PFC突触膜上的AMPA受体GluA2亚基发生内吞,同时AMPA/NMDAR(AMPA receptor/NMDA receptor)的比率降低,提示成瘾药物使PFC突触膜上的受体重

排^[26].而近期研究显示,可卡因SA大鼠在戒断第7 d时与盐水组相比PFC内的突触密度降低且树突分支数目下降,提示此时PFC的突触传递效能减弱^[27].此外,大量影像学证据表明,长期使用毒品的成瘾者其眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)、前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)等功能显著下降^[28,29].另外,PFC与行为控制、动机、决策和工作记忆等功能都密切相关^[30],故有些研究者认为,强迫性觅药行为的产生也可能是由于长期使用成瘾性药物使PFC功能受损,这就导致了自上而下的认知系统的功能失调,最终个体将不能自控^[31].

虽然成瘾药物的使用会导致PFC的功能受损,但PFC对于觅药行为的控制主要是通过下行神经纤维投射完成.化学损毁OFC或内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)的大鼠依旧能形成稳定的可卡因SA行为^[32],提示OFC和mPFC并不直接参与调控奖赏系统.但是,大鼠mPFC对NAc的谷氨酸能投射对觅药过程的维持与发展发挥关键作用.mPFC包括背内侧前额叶皮层 prelimbic cortex, PrL)和腹内侧前额叶皮层(infralimbic, IL),其中PrL主要投射至AcbC,而IL主要投射至AcbS.大鼠可卡因SA消退训练后,药物、线索或应激诱发的复吸行为主要依赖于PrL-AcbC投射的激活^[33].但是,抑制IL-AcbS的投射会使大鼠已经消退的SA行为重新建立^[34].提示PrL-AcbC与IL-AcbS在觅药行为中的功能存在竞争关系:PrL-AcbC主要调控或驱使药物寻求;而IL-AcbS则抑制觅药行为的表达^[34].矛盾的是,PrL本身对强迫性觅药反而是发挥抑制作用.对于可卡因SA训练45 d形成强迫性觅药行为(即对电击抵抗)的大鼠,光遗传技术激活PrL能够抑制已经形成的强迫性觅药行为;反之,对于没有形成强迫性觅药行为(即对电击敏感)的大鼠,光遗传手段抑制PrL则能使其形成强迫性觅药行为^[35].PFC与BLA, NAc及DLS在解剖结构中都存在投射^[36].因此,PrL在强迫性觅药中功能不一致的原因可能是由于长期、大量用药导致PFC到NAc投射功能弱化,但PrL具体的作用方式及机制还需更深入的研究.

3 分子生物学机制

3.1 DA系统

中脑-边缘DA系统是各种成瘾性药物的共同奖

赏环路。DA受体包括D₁样(D₁和D₅)和D₂样(D₂, D₃, D₄) 2大类。D₁样受体主要分布于突触后膜,而D₂样受体在突触后膜和突触前膜都有分布。D₁样受体激活后与兴奋性G蛋白偶联,通过激活AC(adenylyl cyclase)促进cAMP的合成,引起一系列兴奋性事件。相反,D₂样受体与抑制性G蛋白偶联,通过抑制AC减少cAMP的合成,发挥与D₁样受体相反的作用^[37]。两者不仅分布及激活的分子机制不同,功能也不一样。D₁样受体基因敲除的小鼠(*Mus musculus*)不能获得可卡因SA行为,而D₂样受体的缺失并不影响小鼠可卡因SA行为的建立^[38]。

但是,D₁受体并不主导调控强迫性觅药行为。过量可卡因(24 h d⁻¹, >7 d)训练形成强迫性用药的大鼠,NAc内注射D₁受体拮抗剂SCH23390并不影响其用药行为^[39]。此外,可卡因成瘾者戒断后OFC及ACC内的D₂受体可用度显著下降。进一步研究发现,与健康对照相比,可卡因成瘾者静脉注射安非他命时,纹状体内的D₂(而非D₁)受体激活程度明显下降^[40]。提示D₂受体在强迫性觅药中发挥更为凸显的作用。

D₂受体功能的发挥主要依赖于受体所在的神经元通路。纹状体中90%~95%的神经元是GABA能的中型多棘神经元(medium spiny neurons, MSNs),且根据DA受体的类型分为D₁+MSNs与D₂+MSNs。其中D₁+MSNs所在的通路为直接通路,投射至中脑;而D₂+MSNs所在的通路为间接通路,通过苍白球及丘脑换元投射至中脑^[41]。光遗传学手段抑制小鼠NAc内的D₂+MSNs,能使其成瘾分数(依据成瘾的3个指标)更高,且表现出强迫性觅药行为;相反,激活D₂+MSNs则降低其成瘾分数。但激活D₁+MSNs对强迫性觅药行为并没有影响^[42]。说明D₂受体及其神经元所在的通路在成瘾发展阶段的后期较D₁受体发挥更加重要的功能,且D₂受体介导的间接通路主导对强迫性觅药行为的调控。

此外,D₂受体作为成瘾易感性的生物学标志也受到大量关注。临床研究表明,具有高冲动性人格的人更倾向于使用和滥用成瘾性药物^[43]。同时,动物实验也表明,高冲动性大鼠在可卡因SA训练过程中具有更高的用药频率^[44]。5-CSRTT范式筛选出的高冲动性大鼠更容易形成强迫性觅药,提示高冲动性与强迫性觅药密切相关^[45]。据报道,冲动性背后的神经生物学机制可能与D₂受体有关。高冲动性大鼠AcbS和VTA内的D₂受体mRNA较低冲动性大鼠显著减

少^[46]。高冲动性大鼠左侧VS内的D_{2/3}受体密度更低^[47]。此外,成瘾者中没有使用过成瘾药物的兄弟姐妹也表现出较高的冲动性^[48]。提示冲动性可能具有遗传表型,高冲动性也许能作为成瘾易感人群的人格标志^[49],而D₂受体密度可能是成瘾易感性的生物学标志。综上,纹状体D₂受体密度及D₂受体神经元所在通路功能下降可能是强迫性用药行为发生、发展的分子生物学机制之一。

3.2 五羟色胺(5-HT)及其受体

强迫性用药行为机制的研究除了集中在DA系统,5-HT这种在脑内广泛分布的神经递质也同样值得关注。中缝内侧及背侧(median and dorsal raphe nuclei)与大脑皮层间均有5-HT的神经纤维投射。研究发现,急性可卡因处理大鼠的NAc、DLS、腹侧苍白球、VTA、丘脑、下丘脑、中缝背侧及PFC、颞叶皮层等大脑皮层多个区域内5-HT的含量均显著增加。在大鼠可卡因SA训练过程中,NAc内的5-HT含量先是明显上升,随后进入平台期。表明5-HT参与调控可卡因初期的奖赏效应^[50]。

据报道,5-HT在成瘾行为的发展中也发挥关键作用。临床研究显示,可卡因成瘾者在戒断过程中会有烦躁不安、快感缺失、抑郁、焦虑等心理戒断症状。可卡因SA戒断2 h后的大鼠,其NAc胞外的5-HT释放量显著下降^[51]。说明随着成瘾进程的发展,5-HT的释放量也随之改变,这也可能是导致情绪变化的原因之一。此外,当PFC功能受损时,PFC内的5-HT含量也会下降,因此有研究者猜测,PFC内5-HT含量的降低可能促进了强迫性觅药行为的发展^[52]。可卡因SA训练后形成强迫性觅药的大鼠,其PFC、纹状体及杏仁核内的5-HT损耗率(5-HT/5-HIAA(5-hydroxyindoleacetic acid) ratio)显著升高。随后,研究者发现,5-HT系统损毁的大鼠,SA训练前腹腔注射5-HT_{2C}激动剂mCPP(m-chlorophenylpiperazine),能够促使原本对电击敏感的动物产生强迫性觅药行为。基于上述结果,研究者又探索了5-HT不同受体类型在这一行为中功能的特异性。化学损毁5-HT系统同时腹腔注射mCPP导致大鼠产生强迫性觅药后,再腹腔分别注射5-HT_{2C}拮抗剂SB 242084或5-HT_{2A}拮抗剂M100907,结果发现只有SB 242084能够显著降低其强迫性觅药行为,由此说明5-HT_{2C}在这一行为中发挥特定作用^[53]。综上,5-HT的损耗可能是强迫性觅药

行为产生的原因,但5-HT受体在此过程中发挥作用的方式及机制还需进一步研究.

4 结语

对于强迫性觅药及用药机制的研究是近年来成瘾领域的研究重点,主要是因为与娱乐性用药即目标导向性用药行为相比,以强迫性为特征的用药行为才是临床诊断的重要标准.因此建立具有强迫性觅药行为的动物模型并深入探索其神经生物学机制,能够为临床干预治疗人类成瘾者提供相应的实验依据.

目前,对于强迫性觅药及用药行为机制的研究主要集中在纹状体和前额叶皮层.但是,具体的神经环路以及不同递质系统间发挥的特定作用尚不清楚.所以,以下几个方面的研究值得期待:(i)DS有内侧与外侧之分,且功能不同,上文中也提到了mPFC不

同亚区的投射介导了不同的觅药行为,因此在环路水平上的研究需要细分核团,进行更细化的神经纤维投射研究,以便进一步研究强迫性行为背后的神经环路机制;(ii) D_2 受体密度的降低与功能减弱,5-HT释放量的下降与强迫性用药高度相关.但是,脑内各个分子间的相互作用及下游信号通路转导还需深入研究;(iii)关于强迫性觅药及用药机制的研究多以可卡因和酒精为主,而对其他成瘾性药物(如阿片类)的研究相对较少.因此,研究不同类型成瘾药物介导的强迫性觅药行为也是必要的;(iv)目前强迫性成瘾模型主要基于大鼠,所得到的研究结果并不能直接迁移到人类身上,故灵长类或近灵长类动物(如猿(Hominoidea)、猴(Cercopithecidae)或树鼩(*Tupaia belangeri*))强迫性用药模型的建立及其神经环路机制的研究也同样值得期待.

参考文献

- 1 APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association, 2013
- 2 APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision. DSM-IV-TR. Arlington: American Psychiatric Association, 2000
- 3 Warner L A, Kessler R C, Hughes M, et al. Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiat*, 1995, 52: 219–229
- 4 McBride W J, Murphy J M, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: Intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behav Brain Res*, 1999, 101: 129–152
- 5 Jonkman S, Pelloux Y, Everitt B J. Differential roles of the dorsolateral and midlateral striatum in punished cocaine seeking. *J Neurosci*, 2012, 32: 4645–4650
- 6 Martinez D, Saccone P A, Liu F, et al. Deficits in dopamine D_2 receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: Commonalities and differences with other types of addiction. *Biol Psychiatry*, 2012, 71: 192–198
- 7 Volkow N D, Chang L, Wang G J, et al. Low level of brain dopamine D_2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 2001, 158: 2015–2021
- 8 Volkow N D, Fowler J S, Wang G J, et al. Decreased dopamine D_2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 1993, 14: 169–177
- 9 Koob G F, Ahmed S H, Boutrel B, et al. Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004, 27: 739–749
- 10 Tiffany S T, Carter B L. Is craving the source of compulsive drug use? *J Psychopharmacol*, 1998, 12: 23–30
- 11 Vanderschuren L J, Di Ciano P, Everitt B J. Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *J Neurosci*, 2005, 25: 8665–8670
- 12 Vanderschuren L J, Everitt B J. Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science*, 2004, 305: 1017–1019
- 13 Everitt B J. Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories—indications for novel treatments of addiction. *Eur J Neurosci*, 2014, 40: 2163–2182
- 14 Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza P V. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science*, 2004, 305: 1014–1017
- 15 Zapata A, Minney V L, Shippenberg T S. Shift from goal-directed to habitual cocaine seeking after prolonged experience in rats. *J Neurosci*, 2010, 30: 15457–15463
- 16 Belin D, Belin-Rauscent A, Murray J E, et al. Addiction: Failure of control over maladaptive incentive habits. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23: 564–572

- 17 Ito R, Dalley J W, Howes S R, et al. Dissociation in conditioned dopamine release in the nucleus accumbens core and shell in response to cocaine cues and during cocaine-seeking behavior in rats. *J Neurosci*, 2000, 20: 7489–7495
- 18 Di Ciano P, Everitt B J. Direct interactions between the basolateral amygdala and nucleus accumbens core underlie cocaine-seeking behavior by rats. *J Neurosci*, 2004, 24: 7167–7173
- 19 Porrino L J, Lyons D, Smith H R, et al. Cocaine self-administration produces a progressive involvement of limbic, association, and sensorimotor striatal domains. *J Neurosci*, 2004, 24: 3554–3562
- 20 Corbit L H, Chieng B C, Balleine B W. Effects of repeated cocaine exposure on habit learning and reversal by *N*-acetylcysteine. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39: 1893–1901
- 21 Ito R, Dalley J W, Robbins T W, et al. Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *J Neurosci*, 2002, 22: 6247–6253
- 22 Willuhn I, Burgeno L M, Everitt B J, et al. Hierarchical recruitment of phasic dopamine signaling in the striatum during the progression of cocaine use. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 20703–20708
- 23 Poldrack R A, Packard M G. Competition among multiple memory systems: Converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia*, 2003, 41: 245–251
- 24 Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: Two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev*, 2007, 56: 27–78
- 25 Belin D, Everitt B J. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron*, 2008, 57: 432–441
- 26 Lüscher C, Malenka R C. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: From molecular changes to circuit remodeling. *Neuron*, 2011, 69: 650–663
- 27 Rasakham K, Schmidt H D, Kay K, et al. Synapse density and dendritic complexity are reduced in the prefrontal cortex following seven days of forced abstinence from cocaine self-administration. *PLoS One*, 2014, 9: e102524
- 28 Ersche K D, Barnes A, Jones P S, et al. Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence. *Brain*, 2011, 134: 2013–2024
- 29 Ersche K D, Jones P S, Williams G B, et al. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science*, 2012, 335: 601–604
- 30 Goldstein R Z, Volkow N D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12: 652–669
- 31 Everitt B J, Robbins T W. Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 1481–1489
- 32 Pelloux Y, Murray J E, Everitt B J. Differential roles of the prefrontal cortical subregions and basolateral amygdala in compulsive cocaine seeking and relapse after voluntary abstinence in rats. *Eur J Neurosci*, 2013, 38: 3018–3026
- 33 Kalivas P W. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 561–572
- 34 Peters J, Kalivas P W, Quirk G J. Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex. *Learn Memory*, 2009, 16: 279–288
- 35 Chen B T, Yau H J, Hatch C, et al. Rescuing cocaine-induced prefrontal cortex hypoactivity prevents compulsive cocaine seeking. *Nature*, 2013, 496: 359–362
- 36 Gabbott P L, Warner T A, Jays P R, et al. Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *J Comp Neurol*, 2005, 492: 145–177
- 37 Watts V J, Neve K A. Activation of type II adenylate cyclase by D₂ and D₄ but not D₃ dopamine receptors. *Mol Pharmacol*, 1997, 52: 181–186
- 38 Caine S B, Thomsen M, Gabriel K I, et al. Lack of self-administration of cocaine in dopamine D₁ receptor knock-out mice. *J Neurosci*, 2007, 27: 13140–13150
- 39 Ramoa C P, Doyle S E, Lycas M D, et al. Diminished role of dopamine D₁-receptor signaling with the development of an addicted phenotype in rats. *Biol Psychiatry*, 2014, 76: 8–14
- 40 Volkow N, Fowler J, Wang G, et al. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, 2009, 56: 3–8
- 41 Lobo M K, Nestler E J. The striatal balancing act in drug addiction: Distinct roles of direct and indirect pathway medium spiny neurons. *Front Neuroanat*, 2011, 5: 41
- 42 Bock R, Shin J H, Kaplan A R, et al. Strengthening the accumbal indirect pathway promotes resilience to compulsive cocaine use. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 632–638
- 43 Verdejo-Garcia A, Lawrence A J, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32: 777–810

- 44 Dalley J W, Fryer T D, Brichard L, et al. Nucleus accumbens $D_{2/3}$ receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*, 2007, 315: 1267–1270
- 45 Belin D, Mar A C, Dalley J W, et al. High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*, 2008, 320: 1352–1355
- 46 Besson M, Pelloux Y, Dilleen R, et al. Cocaine modulation of frontostriatal expression of Zif268, D_2 , and 5-HT_{2c} receptors in high and low impulsive rats. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38: 1963–1973
- 47 Caprioli D, Hong Y T, Sawiak S J, et al. Baseline-dependent effects of cocaine pre-exposure on impulsivity and $D_{2/3}$ receptor availability in the rat striatum: Possible relevance to the attention-deficit hyperactivity syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38: 1460–1471
- 48 Ersche K D, Jones P S, Williams G B, et al. Distinctive personality traits and neural correlates associated with stimulant drug use versus familial risk of stimulant dependence. *Biol Psychiatry*, 2013, 74: 137–144
- 49 Jupp B, Dalley J W. Behavioral endophenotypes of drug addiction: Etiological insights from neuroimaging studies. *Neuropharmacology*, 2014, 76: 487–497
- 50 Müller C P, Homberg J R. The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav Brain Res*, 2015, 277: 146–192
- 51 Parsons L H, Koob G F, Weiss F. Serotonin dysfunction in the nucleus accumbens of rats during withdrawal after unlimited access to intravenous cocaine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 274: 1182–1191
- 52 Wilson J M, Kalasinsky K S, Levey A I, et al. Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users. *Nat Med*, 1996, 2: 699–703
- 53 Pelloux Y, Dilleen R, Economidou D, et al. Reduced forebrain serotonin transmission is causally involved in the development of compulsive cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37: 2505–2514

Neurobiological mechanisms involved in the development of compulsive drug use

DUAN Ying^{1,2}, SHEN Fang¹ & SUI Nan¹

¹Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Compulsive drug use, or continual drug use despite punishment, is the core symptom of addiction. Drug addiction is associated with a shift from the response-outcome (R-O) process to the stimulus-response (S-R) process, such that it becomes habitual and ultimately compulsive. Previous studies have shown that this shift represents a transition at the neural level from ventral to more dorsal domains of the striatum, which is mediated by dopaminergic circuitry. However, a recent study indicated novel differentiation in dorsal striatum function. The midlateral striatum is involved in all stages of drug seeking after chronic self-administration training, whereas the dorsolateral striatum selectively participates in compulsive drug seeking. In addition, there is increasing evidence that chronic drug use can damage the prefrontal cortex. Indeed, different glutamatergic projections from the prefrontal cortex to the striatum play competing roles in drug seeking. These neural transitions depend on molecular mechanisms of neuroplasticity. An increasing number of studies have shown that low levels of D_2 receptors predict a switch to compulsive drug use. Additionally, recent studies indicated that 5-hydroxytryptamine also plays an important role in compulsive drug use.

compulsive drug use, dorsal striatum, prefrontal cortex, D_2 receptor, 5-hydroxytryptamine

doi: 10.1360/N972014-01410