

“获胜体验”有助降低成瘾风险

● 本报记者 刁雯蕙

药物成瘾是全球性健康难题,但为何有人更容易沉溺其中?又为何有人能“悬崖勒马”?

中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所研究员朱英杰团队发现,小鼠大脑中存在两条关键的多巴胺神经环路,能够调控毒品成瘾的发生发展,而在社会竞争中取得胜利体验能够重塑这两条神经通路,减少小鼠的毒品成瘾行为。该研究为成瘾易感性的社会因素提供了新的解释机制和理论模型,并为成瘾的干预治疗提供了新方案。近日,相关研究成果发表于《自然-神经科学》。

发现与成瘾有关的“油门-刹车”通路

联合国毒品和犯罪问题办公室发布的报告数据显示,全球使用毒品人数持续增加,2021年全球有超过2.96亿人使用毒品,比10年前高23%。药物成瘾受到生物、心理和社会等诸多因素影响,不同个体在成瘾易感性上存在差异。此前,来自人类和其他灵长类动物的研究显示,社会等级是影响成瘾易感性的一个重要因素,多巴胺系统可能参与其中,但具体的神经机制仍不清楚。

这项研究中,研究人员首先将两只体形相近的雄性小鼠配对饲养,并使用“钻管实验”衡量小鼠之间的社会等级。

简单来说,就是把两只小鼠头对头



图片来源:视觉中国

放进一根细管中,在实验中,将对方推出管子的小鼠被定义为“高等级小鼠”,另一只则为“低等级小鼠”。接着,研究人员对这些小鼠进行甲基苯丙胺(冰毒)自身给药实验,测试小鼠的成瘾行为。结果发现,“低等级小鼠”迅速习得甲基苯丙胺自身给药行为,而“高等级小鼠”则很少主动摄入甲基苯丙胺。

那么,这一现象背后的神经机制是什么?

基于多种神经科学技术,研究人员发现,小鼠大脑中两条重要的多巴胺能神经环路——“中脑-皮质”和“中脑-边缘”通路,发挥了关键作用。

多巴胺被称为“快乐递质”,其释放与奖赏、动机密切相关。连接中脑到伏隔核的“中脑-边缘”多巴胺通路就像“油门”,驱动对奖赏的渴求;而连接中脑与前额叶皮质的“中脑-皮质”多巴

胺通路就像“刹车”,负责增强对厌恶刺激的觉察。

研究显示,甲基苯丙胺在“高等级小鼠”的前额叶皮质释放更多的多巴胺,而在“低等级小鼠”的伏隔核释放更多的多巴胺。

“通俗地说,在‘低等级小鼠’中,‘中

脑-边缘’通路功能较强,而‘中脑-皮质’通路相对较弱,就如同强劲的‘油门’搭配松散的‘刹车’,使小鼠更容易对毒品产生渴求。”论文通讯作者朱英杰解释说,“相反,‘高等级小鼠’呈现出轻踩‘油门’而用力‘刹车’的状态,从而增强对毒品的抵抗力。”

加固“刹车”、削弱“油门”,重塑大脑成瘾防线

那么,调控这两条关键通路,会影响不同社会等级小鼠的觅药行为吗?

研究人员利用药理学和光遗传学手段,对这两条多巴胺能神经环路进行干预。结果表明,降低“低等级小鼠”大脑中伏隔核区的多巴胺相关蛋白表达水平,能够显著减少其对甲基苯丙胺的摄入;而损毁“高等级小鼠”大脑中前额叶皮质的多巴胺纤维,则会增加其对

甲基苯丙胺的摄入。更重要的是,激活“中脑-皮质”多巴胺通路,不仅提高了小鼠在钻管实验社交竞争中获胜的可能性,同时也显著抑制了后续的自身给药行为。

“有意思的是,在钻管实验中,我们让‘低等级小鼠’无法后退,逼迫‘高等级小鼠’退让。每天重复实验5次,几天之后,‘高等级小鼠’放弃挣扎,很快就主动退让了,而‘低等级小鼠’则信心满满地获胜了。”朱英杰说。

这样的行为学训练持续两周后,原来的“低等级小鼠”体验到胜利,觅药行为大大减少,而原来的“高等级小鼠”体验到失败,则倾向于形成高觅药行为。这一过程中还伴随着“中脑-皮质”和“中脑-边缘”两个多巴胺系统的重塑。

这些结果提示,社会竞争中获得胜利的体验或许可以通过重塑多巴胺系统,抑制觅药行为。

该研究为药物成瘾易感性的神经机制和社会因素提出了全新的理论框架,为成瘾的干预治疗提供了新方案。“例如,通过增强个体的社会成就感或模拟成功体验,从神经机制层面加固‘刹车’、削弱‘油门’,以降低成瘾风险。”朱英杰表示,该研究还为未来开发非侵入性刺激疗法干预成瘾提供了科学依据。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41593-025-01951-0>

模拟夜间分泌节律 科学家研发生长激素控释透皮贴

本报讯 浙江大学药学院、先进药物递释系统全国重点实验室教授顾臻、研究员张宇琪团队联合浙江大学医学院附属儿童医院教授傅君芬团队,发明了一种模拟生物节律的智能生长激素控释透皮贴——BRIGHT贴片,通过微针多模块整合技术实现“快速释放+延时释放”的三阶段脉冲给药模式,在健康大鼠和生长基因敲除小鼠模型中均展现出显著的促生长效果。近日,相关研究成果发表于《自然-材料》。

生长激素是人体促进骨骼生长、调

节代谢的关键激素,其分泌具有显著的昼夜节律性,夜间主要呈现三次脉冲式释放,尤其在青春期对身高增长至关重要。然而,临床上重组人生长激素的治疗仍依赖每日皮下注射,存在两大痛点。其一是依从性差,长期注射给患者(尤其是儿童)带来疼痛和心理负担,易导致治疗中断;其二是疗效受限,传统注射无法模拟激素自然分泌节律,致使激素浓度波动与生理节律错位,影响治疗效果。现有缓释技术难以实现数小时内多阶段脉冲释放,无法精准匹配夜间分泌高峰。

受泡腾片设计原理启发,研究团队将柠檬酸与碳酸氢钠引入高分子交联微针结构中,构筑“即时释放”模块,通过其与组织液迅速反应产生二氧化碳,形成多孔结构,加速激素从微针中突释,以模拟激素夜间第一个分泌高峰。

受口服延迟药片设计原理启发,研究团队采用核壳微针结构构筑“延时释放”模块,以模拟激素夜间第二个和第三个分泌高峰。

BRIGHT贴片在健康大鼠模型中展现出优异的生长促进效果,与每日皮下注

射组相比,在60天的检测周期内,其平均身长增加了10.1毫米,胫骨和股骨长度亦有显著增加,但体重未引起异常增加。BRIGHT贴片在生长基因敲除小鼠模型中同样展现出优异的促生长效果。

生物安全评估结果显示,使用BRIGHT贴片后皮肤残留成分极少,且所用辅料均为药用级,生物相容性良好,具备长期安全使用的潜力。(崔雪芹)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41563-025-02188-9>