

揭密古柯鹼 成癮復發的機制

■ 郭朝禎

壓力對不同的個體通常會引起不同的效果，有的是產生令人喪失鬥志或害怕的感覺而逃避，有的是會驅使人們積極行動並突破困境。但對於經歷古柯鹼成癮並成功戒斷的人，壓力的造訪卻彷彿觸動了那一根根敏感的神經弦線，掀起腦海中塵封已久的癮頭，點燃心中那種沉澱已久的欲望。

壓力為何會讓癮頭再度甦醒，驅使已戒癮的人再度淪陷於致命的漩渦中呢？若能找出相關的機制或關鍵的元素，理論上應有機會消除或緩解癮頭復發的不幸。為解開這個謎團，臺灣大學腦與心智科學研究所邱麗珠教授以其腦科學與藥理學的專業，帶領藥理學研究所的博士生童力威進行了研究。他們以動物行為模式為基礎進行場地制約性偏好的實驗，測試小鼠對古柯鹼上癮的程度，證實了急性壓力的確會造成實驗動物古柯鹼成癮的復發，同時偵測到其腦部食慾素神經元被活化，以及食慾素分泌量有明顯增加的現象。邱教授團隊的這項研究成果已發表在 2016 年 7 月的 *Nature Communications*。

邱教授指出食慾素是由腦部下視丘區域分離出來的神經胜肽，又稱作下視丘素，屬於一短片段蛋白質，主要是由分布於下視丘外側區、下視丘腹背核及穹隆周區的



食慾素會引發飲食、回饋、止痛、覺醒、抗憂鬱或成癮等生理機能，並影響活動力、注意力等社交行為的表現。

食慾素神經元所分泌。當它作用於不同標的神經細胞時，會引發飲食、止痛、覺醒、抗憂鬱或成癮等生理機能，並影響活動力、注意力等社交行為。

食慾素神經元能調控這麼多種不同的生理行為，主要是透過神經軸突的結構與其他腦區不同神經元形成廣泛的連結。其中自腹側被蓋區到伏隔核的愉悅迴路是多巴胺神經元的聚集區，主導著動物的獎賞回饋效應，因此這迴路又稱作獎賞路徑。



藉由拮抗劑，也許可以抑制壓力所致的藥物成癮復發。
(圖片來源：種子發)

當個體從事喜歡的活動或沉浸在著迷的事物時，無論是學習、運動或當義工等正向行為，抑或是飆車、玩電動玩具、使用精神藥物或性刺激等負向行為，都足以活化這段愉悅迴路並造成神經傳導素多巴胺的增加，引發快樂及欣喜的感覺，惟若過度沉迷就會上癮。在眾多會上癮的物質中，由古柯葉所提煉的古柯鹼興奮劑就是會讓迴路中的多巴胺濃度提高的元素，會使個體沉浸在莫名的快感中。

這股難以捉摸的快感彷彿是千年的等待，容易使個體無法自拔，於是迫切地需求更多的古柯鹼。那麼食慾素與古柯鹼成癮復發，兩者之間是否有一定的關聯呢？

邱教授的團隊透過電生理、神經藥理學、生化學、病理染色等實驗首次證實，在急性壓力下食慾素神經元所分泌的食慾素，透過結合腹側被蓋區突觸後多巴胺神經元上的接受器，藉由磷脂酶 C 及後續的甘油二酯脂肪酶兩種酵素，活化了一連串的訊息傳導路徑並產生內生性大麻酯。這內生性大麻酯由突觸後往前擴散作用於突觸前的大麻接受器，導致多巴胺神經元上游的抑制性神經元無法釋放抑制性的神經傳導素。

這樣一來，由於多巴胺神經元失去了抑制性的控制，因此會一直處在興奮狀態，

於是腦海中那沉澱已久的感覺就再度被點燃了。由此看來，壓力誘導藥物成癮復發的現象，其實就是一連串腦部食慾素系統中眾多活性分子訊息的接力賽，一個接著一個依續活化。

邱教授指出，在這場接力賽的成員中若有一個受到損傷或罷工，訊息傳遞就被中斷，快感也就無法持續。依這神經活化的特性，若是在腹側被蓋區局部給予食慾素接受器、甘油二酯脂肪酶或大麻酯接受器的拮抗劑，應該可以有效阻斷食慾素系統的活性，抑制壓力所致的藥物成癮復發。

在毒品防治上，一般而言以古柯鹼引起的癮頭最難戒治，尤其是高張壓力下使已經平息的癮頭再度復發，往往是毒癮戒治計畫失敗的主因，也耗費了大量的社會成本。因此可穿透血腦障壁的拮抗劑在臨床上具有可開發為治療藥物的潛力，一旦經由人體試驗階段完成大規模的驗證與確效後，將能成為治療壓力撩起癮頭復發的新藥。

郭朝禎

本刊特約文字編輯
