

# 神经细胞凋亡与药物成瘾

张昌林<sup>1,2,3</sup> 韩爽<sup>1,2,4</sup> 杨红卫<sup>1,2</sup> 陈越<sup>1,2</sup> 李自成<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>三峡大学基础医学院机能学系, 宜昌 443002; <sup>2</sup>三峡大学国家中药管理局药理科研三级实验室, 宜昌 443002;

<sup>3</sup>宜昌市中心人民医院, 宜昌 443003; <sup>4</sup>宜昌市第一人民医院, 宜昌 443002)

**摘要** 药物成瘾是一种慢性复发性的大脑疾病, 更是一个严重的公共卫生和社会问题。目前药物成瘾的机制尚未被完全阐明, 临床上缺乏有效的干预手段。凋亡是由基因控制的细胞自主有序的主动死亡过程, 在生理和病理过程中具有广泛的作用。近年来研究发现, 神经细胞凋亡是神经系统的重要现象, 与多种脑部疾病的发生发展均密切相关, 其中神经细胞凋亡在药物成瘾中的作用正逐步受到重视。因此, 深入研究神经细胞凋亡与药物成瘾之间的相互作用关系, 对揭示药物成瘾的发生发展机制和采取药物成瘾的防治措施具有重要意义。该文简述神经细胞凋亡在成瘾性精神活性物质如可卡因、阿片类、苯丙胺类、酒精和烟草等中的作用, 并对神经细胞凋亡在药物成瘾中的神经生物学机制及潜在的治疗手段等方面的研究进展予以综述, 以期对药物成瘾的研究和治疗提供新的思路。

**关键词** 药物成瘾; 神经细胞凋亡; Caspase-3

## Neuronal Apoptosis and Drug Addiction

ZHANG Changlin<sup>1,2,3</sup>, HAN Shuang<sup>1,2,4</sup>, YANG Hongwei<sup>1,2</sup>, CHEN Yue<sup>1,2</sup>, LI Zicheng<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Functional Sciences, Basic Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443002, China;

<sup>2</sup>Third-Grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine,

China Three Gorges University, Yichang 443002, China; <sup>3</sup>Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, China;

<sup>4</sup>the First People's Hospital of Yichang, Yichang 443002, China)

**Abstract** Drug addiction is a chronic and recurrent brain disease which results in serious public health and social issues. At present, the mechanism of drug addiction has not been fully clarified, and there is no effective clinical intervention. Apoptosis refers to autonomous programmed cell death controlled by genes, which plays wide roles in physiological and pathological processes. In recent years, it has been found that neuronal apoptosis is an important phenomenon of the nervous system, which is closely concerned with the development of various brain diseases, and the role of neuronal apoptosis in drug addiction is receiving more attention. Therefore, intensive study on the interaction between neuronal apoptosis and drug addiction reveals the mechanism of occurrence and development of drug addiction, which is of great significance to explore the prevention and treatment of drug addiction. This review briefly describes the role of neuronal apoptosis in addictive psychoactive substances, such as cocaine, opioids, amphetamines, alcohol and tobacco as well as the research progress in neurobiological mechanism and potential treatment of neuronal apoptosis in drug addiction. This review may provide new ideas for the study and treatment of drug addiction.

**Keywords** drug addiction; neuronal apoptosis; Caspase-3

收稿日期: 2023-02-15

接受日期: 2023-04-17

国家自然科学基金(批准号: 81971248)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 13872471482, E-mail: zichengli@ctgu.edu.cn

Received: February 15, 2023

Accepted: April 17, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81971248)

\*Corresponding author. Tel: +86-13872471482, E-mail: zichengli@ctgu.edu.cn

根据联合国发布的《2021年世界毒品报告》, 2021年全球约有2.75亿人吸毒, 全球的吸毒人数比过去10年增加了22%, 预计未来10年吸毒人数还将继续增加11%<sup>[1]</sup>。报告还指出, 在2019年, 50万人因吸毒死亡, 3 600万人因吸毒而患精神障碍疾病<sup>[1]</sup>。药物成瘾不仅严重危害用药者身心健康, 更给社会带来了极大负担<sup>[2]</sup>。药物成瘾也称药物依赖或药物滥用, 是一种顽固性、慢性复发性的脑部疾病, 其特征是不顾后果的强迫性寻求和服用药物、对药物的摄入量失去控制、停药后的消极情绪状态以及药物治疗效果有限等<sup>[3-6]</sup>。精神活性物质如可卡因<sup>[7]</sup>、吗啡<sup>[8]</sup>、甲基苯丙胺<sup>[9]</sup>、酒精<sup>[9]</sup>和尼古丁<sup>[10]</sup>等滥用均可导致成瘾。药物成瘾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<sup>[11-13]</sup>。然而, 药物成瘾的机制尚未研究清楚, 临床上缺乏理想的治疗方法及干预手段。神经细胞凋亡自被提出以来一直是生物医学领域研究的热点, 且在生理和病理过程中具有广泛的作用<sup>[14-15]</sup>。有研究表明, 神经细胞凋亡与药物成瘾的发生发展密切相关<sup>[16-17]</sup>。现就近年来神经细胞凋亡与几种常见的精神活性物质的研究进展予以综述, 以期为药物成瘾的研究和治疗提供新的思路。

## 1 凋亡概述

凋亡(apoptosis)是根据死亡细胞的形态学特征于1972年被首次提出的<sup>[18]</sup>, 细胞凋亡是机体正常细胞受到生理和病理性刺激后出现的细胞内死亡程序活化的过程, 是由基因控制的细胞自主有序的主动死亡过程, 也称程序性的细胞死亡<sup>[19]</sup>。细胞凋亡的途径有三条: 内质网途径、死亡受体途径和线粒体途径, 其中以线粒体途径最为经典<sup>[20]</sup>。虽然三条途径的诱因及启动方式不同, 但最终都引起天门冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白酶(Caspase)家族的活化, Caspase家族是细胞凋亡的中心环节和执行者。其中Caspase-3是细胞凋亡的最终执行者, 能直接裂解多个重要的结构蛋白和功能蛋白, 因此Caspase-3是细胞凋亡的重要指标<sup>[21]</sup>。细胞的正常凋亡在多细胞生物的组织分化、生长发育及机体内环境稳态的维持中发挥着重要作用。但是凋亡的过多或过少都会引发疾病, 如凋亡功能亢进会导致神经退行性疾病的发生, 而其受到抑制将导致肿瘤的发生<sup>[22-23]</sup>。有研究表明, 神经细胞的异常凋亡与中枢神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血再灌注损伤和亨

廷顿病等的发生发展均密切相关, 且在中枢神经系统疾病的诊断和治疗中发挥着重要作用<sup>[24-27]</sup>。虽然神经细胞凋亡在药物成瘾中的作用研究起步较晚, 但它的重要性正逐步受到重视。

## 2 神经细胞凋亡在药物成瘾中的作用

### 2.1 神经细胞凋亡与可卡因成瘾

可卡因又名古柯碱, 是一种天然中枢兴奋剂, 其滥用后极易成瘾, 是世界性主要毒品之一<sup>[28-29]</sup>。长期暴露于低剂量的可卡因会导致药物依赖性, 而重复的亚惊厥剂量会增强对其惊厥效应的敏感性, 这种现象被称为“点燃”, 可卡因诱导的点燃(惊厥)行为被认为是研究可卡因成瘾精神病理学的模型<sup>[30]</sup>。有文献报道神经元异常凋亡与可卡因成瘾密切相关<sup>[31]</sup>。研究发现, 不同浓度可卡因(0~100 umol/L)处理人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y细胞)后, 肿瘤蛋白53(tumor protein 53, P53)的表达水平呈剂量依赖性增加, 并且发现P53在细胞中出现差异性的表达, 主要表现为P53在细胞核中表达水平增加而在胞质中无明显变化, 由Caspase-3水解引起的P53激活是细胞凋亡的重要标志, 这表明可卡因成瘾会导致神经细胞异常凋亡<sup>[32]</sup>。但是, 凋亡蛋白P53表达上调在可卡因成瘾中发挥怎样的作用还需后续研究。进一步的研究发现, 于可卡因中慢性暴露9天后, P53的表达呈现上调趋势并且在海马的变化比纹状体和皮层明显, C57BL/6N小鼠行为学实验表现出明显的点燃行为, 拮抗或基因敲除P53能够显著抑制海马脑区神经细胞凋亡进而改善可卡因诱导的点燃行为<sup>[30]</sup>。而在星形胶质细胞中, 氧化还原调节酶谷胱甘肽过氧化物酶1(glutathione peroxidase 1, GPx-1)过表达不仅对可卡因诱导的海马脑区Caspase-3和Bax的表达水平增加具有逆转效应, 而且可以有效抑制可卡因诱导的点燃行为, 因此GPx-1可能通过抑制神经细胞凋亡从而干预可卡因的成瘾进程, 其机制是GPx-1激活JAK2-STAT3信号通路<sup>[33]</sup>。

以上研究表明, 海马脑区的神经细胞异常凋亡在可卡因成瘾后的点燃行为中发挥了重要作用, 并且凋亡分子P53的变化可以直接影响到可卡因成瘾后的行为学变化。但是其具体的神经生物学机制目前还不清楚。

### 2.2 神经元凋亡与阿片类药物成瘾

阿片类药物如吗啡、海洛因、鸦片等既是药

也是毒,其成瘾性是当前全世界亟待解决的重要难题<sup>[34-37]</sup>。阿片类药物的正性强化效应即奖赏效应,是导致阿片类药物精神依赖并引起强迫性觅药行为主要原因,条件位置偏爱(conditioned place preference, CPP)实验是用于研究阿片类药物等精神活性物质奖赏效应的常用手段<sup>[38]</sup>。而伏隔核(nucleus accumbens, NAc)和内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)等脑区在阿片类药物诱导的奖赏效应中起着重要作用<sup>[39]</sup>。吗啡是临床上常用的阿片类药物,有研究表明褪黑素可以改善吗啡暴露诱导的奖赏效应、行为敏化和身体依赖性等,而这种保护作用的机制正与其抗线粒体依赖性细胞凋亡密切相关<sup>[17]</sup>。研究发现,吗啡慢性给药可以诱导成年雄性 Wistar 大鼠 CPP 的获得、表达和消退<sup>[40]</sup>。在 CPP 的获得和表达阶段,NAc 脑区神经元异常凋亡数量明显增多。在 NAc 双侧微量注射 ANA-12(BDNF 受体拮抗剂)阻断 TrkB-BDNF 信号通路后,异常凋亡的神经元数量显著减少, CPP 的获得和表达均受到抑制。在 CPP 的消退阶段,通过 TdT 介导的 dUTP 缺口末端标记法(TdT mediated-dUTP nick end labeling, TUNEL)染色观察到 mPFC 脑区神经元凋亡率明显增加,抑制 mPFC 的神经元异常凋亡后, CPP 的消退受到抑制。以上结果表明,吗啡可以通过 TrkB-BDNF 信号通路引起神经元的异常凋亡,而 NAc-mPFC 神经环路中神经元的异常凋亡在吗啡诱导的奖赏效应中发挥了重要作用。

除了奖赏效应外,突触的可塑性变化在吗啡成瘾中也具有重要作用<sup>[41]</sup>。有文献报道,吗啡慢性成瘾后戒断会促进 p75 神经营养因子受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)与其配体脑源性神经营养因子前体(pro-brain-derived neurotrophic factor, proBDNF)在海马突触中的积累,从而导致海马脑区突触可塑性降低<sup>[42]</sup>。进一步研究发现,吗啡慢性成瘾后戒断会导致海马齿状回分子层和颗粒层 p75NTR 阳性神经元的免疫荧光强度显著增加,同时发现 Caspase-3 阳性细胞数量明显增多,更重要的是 Caspase-3 和 p75NTR 共定位在同一细胞中<sup>[16]</sup>。这表明 proBDNF-p75NTR-Caspase-3 信号通路的激活可能是海马神经元凋亡导致突触可塑性降低的重要原因。此外,另有研究发现,吗啡急性暴露后通过 NO 生成增加和 TRPM2 通道激活促进线粒体膜去极化,从而启动 Caspase-3 经典凋亡途径引起海马脑区神经

元异常凋亡。用一氧化氮合酶抑制剂或 TRPM2 通道阻滞剂抑制神经元异常凋亡可以明显改善海马脑区突触可塑性改变和小鼠的认知功能障碍<sup>[43]</sup>。

上述研究表明,NAc-mPFC 神经环路中神经元的异常凋亡在吗啡的正性强化效应和奖赏效应中发挥了重要作用,而海马脑区神经元的异常凋亡在吗啡成瘾所致的突触可塑性变化中发挥了重要作用。这说明不同脑区神经元的异常凋亡在吗啡成瘾的不同进程中发挥着不同的作用。因此,还需更进一步的研究来阐明神经元异常凋亡介导成瘾行为的神经生物学机制。

### 2.3 神经细胞凋亡与苯丙胺类药物成瘾

甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)又称甲基安非他明,是苯丙胺的衍生物,在我国俗称“冰毒”<sup>[44]</sup>。药理学研究表明, METH 与多巴胺(dopamine, DA)结构相似,可以作为多巴胺转运体的底物,多巴胺转运体允许甲基苯丙胺进入多巴胺能轴突,并通过增加神经递质 DA 释放到突触间隙同时抑制 DA 再摄取而产生精神依赖性<sup>[45]</sup>。

有研究发现,慢性暴露 METH 后大鼠海马 CA1 区 Caspase-3 阳性细胞数明显增加,提示神经细胞异常凋亡与 METH 慢性成瘾密切相关<sup>[46]</sup>。体内研究发现,SD 大鼠慢性 METH 成瘾后,免疫印迹实验结果显示纹状体内 CCAAT 增强子结合蛋白 $\beta$ (CCAAT-enhancer binding protein, C/EBP $\beta$ )、Caspase-3 表达水平增加,免疫荧光结果显示 C/EBP $\beta$  和 Caspase-3 主要集中于多巴胺能神经元,这说明 METH 引起多巴胺能神经元凋亡;体外实验显示,不同剂量(0、0.5、1.0、1.5 mmol/L) METH 处理 SH-SY5Y 细胞 24 h 后, Caspase-3 的蛋白表达水平呈剂量依赖的方式增加; 2 mmol/L 的 METH 以不同的时间(0、2、4、8、16 h)处理 SH-SY5Y 细胞后, Caspase-3 的蛋白表达呈时间依赖的方式增加,在肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 PC12 细胞中也观察到上述类似结果<sup>[47]</sup>。以上结果表明, METH 以时间和剂量依赖的方式导致纹状体脑区多巴胺能神经元异常凋亡,但是关于神经细胞异常凋亡在 METH 成瘾中的作用有待进一步的研究。后续研究发现, CB1R 基因敲除小鼠不仅能够抑制 METH 诱导的小鼠自主活动下降,而且对于纹状体中的促凋亡变化(Bax 和 Caspase-3 水平增加, Bcl-2 水平下降)以及 DA 水平的下降具有翻转效应,因此 CB1R 可能通过抑制神经细胞异常凋亡进而干预 METH 的成瘾进程<sup>[48]</sup>。此外,研究发现,大鼠



慢性METH成瘾后氧化还原的失衡会介导中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)多巴胺能神经元损伤,具体表现为Caspase-3 mRNA以及蛋白表达水平增加,TUNEL阳性细胞数增多<sup>[49]</sup>。强迫游泳和悬尾实验进一步显示,VTA内多巴胺能神经元的凋亡会导致抑郁样行为的发生。另有研究发现,METH慢性成瘾后大鼠在强迫游泳实验和悬尾实验中表现出明显的抑郁样行为,12.5 mg/kg的叔丁基对苯二酚(tertiary butylhydroquinone, TBHQ)通过激活Nrf2-PI3K-AKT信号通路,从而抑制VTA脑区多巴胺能神经元的异常凋亡,最终改善抑郁样行为<sup>[49]</sup>。

上述研究表明纹状体的神经细胞异常凋亡和VTA脑区多巴胺能神经元的异常凋亡在METH成瘾中发挥了重要作用。METH通过VTA脑区多巴胺能神经元的异常凋亡导致抑郁样行为,TBHQ可以通过抑制多巴胺能神经元凋亡从而改善抑郁样行为,由于抑郁是引发复吸并阻碍成瘾治疗的关键因素,因此TBHQ有望成为治疗药物成瘾的新型药物。

## 2.4 神经细胞凋亡与酒精成瘾

酒精是世界范围内普遍滥用的物质,酒精的主要成分是乙醇,长期大量饮酒可导致成瘾<sup>[50]</sup>。在我国酒精滥用现象呈现增长趋势,青少年饮酒增长趋势更为明显<sup>[51]</sup>。在酒精诱导的脑损伤中,细胞凋亡发挥的作用取决于神经发育的状态<sup>[52]</sup>。研究表明,酒精处理神经祖细胞和未成熟神经元,能够诱导其大量凋亡,但成熟神经元对酒精的促凋亡作用表现出一定的抵抗性。免疫细胞化学显示,酒精主要通过经典的Caspase-3凋亡途径引发神经细胞的异常凋亡<sup>[53]</sup>。有研究发现,乙醇更容易损害发育中的大脑,增加促凋亡蛋白的表达量,并且乙醇的这种效应随年龄的增长而有所减弱,此外不同脑区也表现出不一样的易感性<sup>[52]</sup>。青少年期是神经发育的关键时期,过量饮酒会影响神经突触和大脑可塑性发展,显著降低认知功能,并导致不可逆的学习和记忆障碍<sup>[54]</sup>。研究发现,Wistar幼鼠连续9天的乙醇灌胃后,Morris水迷宫实验发现幼鼠表现出明显的空间记忆障碍<sup>[55]</sup>。免疫组化染色结果显示,右侧海马CA1区Caspase-3阳性细胞数量明显增加。神经肽Apelin-13通过抑制氧化应激和炎症减轻了神经细胞的异常凋亡,从而改善幼鼠的空间记忆障碍。此外,在酒精依赖模型中,大鼠慢性酒精暴露

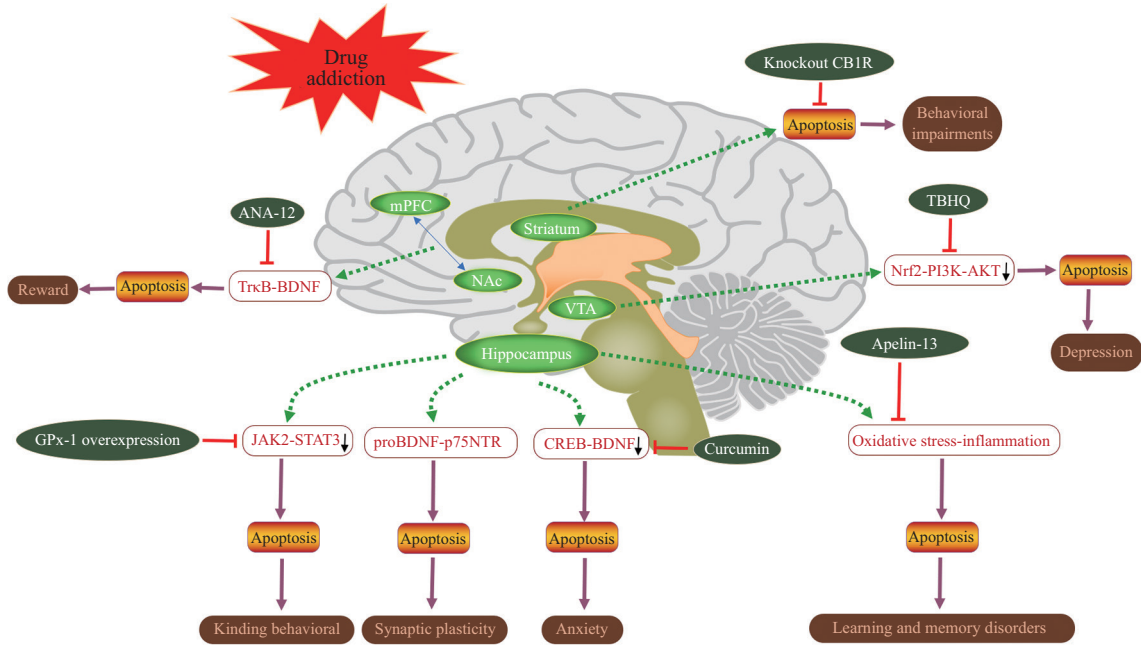
后mTOR-pBECN1信号通路诱导的自噬以及NLRP3炎性小体的活化会介导海马CA1区凋亡/抗凋亡蛋白表达失衡,具体表现为海马CA1区凋亡蛋白Bax和Caspase-3表达水平增加,而抗凋亡蛋白Bcl-2表达水平减少。Morris水迷宫实验进一步发现凋亡/抗凋亡蛋白在海马区域表达失衡会导致大鼠的学习记忆障碍<sup>[56]</sup>。

以上研究表明,海马脑区神经细胞异常凋亡在青少年酒精成瘾所致学习和空间记忆障碍中发挥了重要作用,但是具体的分子机制目前尚不清楚。由于海马是成瘾记忆形成的重要脑区,而神经细胞异常凋亡在酒精成瘾中发挥关键作用,因此深入研究神经细胞凋亡在成瘾记忆中的作用,以及如何调控海马脑区神经细胞凋亡以减少成瘾记忆导致的精神依赖可能为酒精成瘾的治疗提供新的思路。

## 2.5 神经细胞凋亡与尼古丁成瘾

吸烟是世界性的公共卫生威胁之一,尼古丁作为烟草中主要的活性成分,不仅给吸烟者带来身体和心理危害,同时也使吸烟者将来吸食其他成瘾性药物的可能性更大<sup>[57-59]</sup>。尼古丁的成瘾性归因于大脑中表达的烟碱型乙酰胆碱受体的激活,特别是在海马和下丘脑等区域<sup>[60]</sup>。体内实验发现,产前尼古丁暴露后幼鼠海马神经元体积缩小,线粒体膜电位消失,Bax/Bcl-2值增加,Caspase-3表达水平呈明显上调趋势,突触可塑性降低<sup>[61]</sup>。这表明神经元的异常凋亡在尼古丁成瘾所致突触可塑性变化中具有重要作用,但是具体的分子机制仍不清楚。体外研究表明,1 mmol/L的尼古丁作用于PC12细胞24 h后,线粒体膜电位降低,Caspase-3被广泛激活,PC12细胞发生异常凋亡<sup>[62]</sup>。以上研究从体内、外方面都表明凋亡与尼古丁成瘾有着密切关系。进一步研究发现,尼古丁慢性成瘾后,大鼠在旷场实验中表现出明显的焦虑样行为,姜黄素以剂量依赖的方式抑制海马神经细胞的异常凋亡后,大鼠的焦虑样行为得到明显缓解,此外,逆转录PCR(RT-PCR)和免疫印迹实验分别从基因和蛋白层面发现CREB-BDNF信号通路在尼古丁成瘾所致神经细胞异常凋亡中发挥了关键作用<sup>[63]</sup>。

上述研究表明海马脑区神经细胞的异常凋亡在尼古丁成瘾所致神经精神障碍如焦虑样行为中扮演着重要角色,而这种神经精神障碍正是药物成瘾难以彻底治疗的重要原因。因此对神经细胞凋亡在药物成瘾中的作用研究具有重要的意义。



药物成瘾可以通过不同的机制诱导神经细胞凋亡,海马、内侧前额叶皮层、伏隔核、中脑腹侧被盖区、纹状体等脑区的神经细胞凋亡在药物成瘾中发挥了重要作用,抑制神经细胞的异常凋亡可以改善成瘾行为。

Drug addiction can induce neuronal apoptosis through different mechanisms, neuronal apoptosis in hippocampus, medial prefrontal cortex, nucleus accumbens, ventral tegmental area and striatum plays an important role in drug addiction, and inhibiting abnormal apoptosis of neuronal cells can improve addictive behaviors.

图1 成瘾性药物通过诱导不同脑区神经细胞凋亡进而介导不同的成瘾行为

Fig.1 Addictive drugs mediate different addictive behaviours by inducing apoptosis in different brain regions

### 3 总结与展望

药物成瘾是一种顽固性、慢性复发性的脑部疾病,是危害严重的社会和医学问题。目前临床上治疗药物成瘾的常用药物有美沙酮、丁丙诺啡、盐酸二氢埃托啡、可乐定和纳曲酮等,但是这些药物主要针对身体依赖而对精神依赖的治疗效果不佳,因此成瘾者在脱毒治疗后极易发生复吸,从而进入成瘾-戒断-复吸-成瘾的恶性循环。不同的成瘾性药物可通过不同的机制诱导不同脑区的神经细胞凋亡;与此同时,凋亡伴随着成瘾发生发展过程的各个阶段,抑制不同脑区、不同类型神经细胞凋亡对成瘾进程的影响也不尽相同(图1)。因此,神经细胞异常凋亡在药物成瘾中的作用尚未被完全揭示。目前的研究初步证实了Hippocampus、mPFC、NAc、Striatum和VTA等脑区核团的神经细胞凋亡在可卡因、阿片类、苯丙胺类、酒精、烟草等药物成瘾中都发挥了重要作用,但这些研究还存在一定的局限性。首先,目前的研究主要集中在从整体动物方面探讨神经细胞凋亡在成瘾行为中的作用,缺乏神经环路和分子机制的深入研究。其次,目前的研究方法相对局限缺乏特异性,可以在以后的研究中引入

基因敲除/过表达、电生理、光遗传学等技术手段,将凋亡相关分子变化与成瘾行为直接联系起来。最后,治疗药物成瘾的关键之一是解决成瘾所导致的神经精神障碍如焦虑和抑郁等,因此,探索神经细胞凋亡在这些关键问题中的作用对于深入研究药物成瘾的神经生物学机制以及进一步开发以调控神经细胞凋亡为靶点的治疗措施具有重要意义。

### 参考文献 (References)

- [1] UNODC. World drug report 2021 [Z]. 2022.1.19, <https://www.unodc.org/>.
- [2] BAEG E, JEDEMA H P, BRADBERRY C W. Orbitofrontal cortex is selectively activated in a primate model of attentional bias to cocaine cues [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(4): 675-82.
- [3] SCHALL T A, WRIGHT W J, DONG Y. Nucleus accumbens fast-spiking interneurons in motivational and addictive behaviors [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(1): 234-46.
- [4] KOOB G F, LE MOAL M. Addiction and the brain antireward system [J]. *Annu Rev Psychol*, 2008, 59: 29-53.
- [5] KOOB G F, BUCK C L, COHEN A, et al. Addiction as a stress surfeit disorder [J]. *Neuropharmacology*, 2014, doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.05.024.
- [6] KOOB G F, AHMED S H, BOUTREL B, et al. Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence

- [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004, 27(8): 739-49.
- [7] BLAZQUEZ-LLORCA L, MIGUÉNS M, MONTERO-CRESPO M, et al. 3D synaptic organization of the rat CA1 and alterations induced by cocaine self-administration [J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(4): 1927-52.
- [8] POMRENZE M B, CARDOZO PINTO D F, NEUMANN P A, et al. Modulation of 5-HT release by dynorphin mediates social deficits during opioid withdrawal [J]. *Neuron*, 2022, 110(24): 4125-43.e6.
- [9] SUN Y, CHANG S, LIU Z, et al. Identification of novel risk loci with shared effects on alcoholism, heroin, and methamphetamine dependence [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(4): 1152-61.
- [10] PROCHASKA J J, BENEWITZ N L. Current advances in research in treatment and recovery: nicotine addiction [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(10): eaay9763.
- [11] MAO K, MA J, LI X, et al. Rapid duplexed detection of illicit drugs in wastewater using gold nanoparticle conjugated aptamer sensors [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 688: 771-9.
- [12] CHANG R, PENG J, CHEN Y, et al. Deep brain stimulation in drug addiction treatment: Research progress and perspective [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 858638.
- [13] FENG Y M, JIA Y F, SU L Y, et al. Decreased mitochondrial DNA copy number in the hippocampus and peripheral blood during opiate addiction is mediated by autophagy and can be salvaged by melatonin [J]. *Autophagy*, 2013, 9(9): 1395-406.
- [14] WU L, YANG F, DU S, et al. Inorganic arsenic promotes apoptosis of human immortal keratinocytes through the TGF- $\beta$ 1/ERK signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(6): 1321-31.
- [15] LONG J Y, CHEN J M, LIAO Y J, et al. Naringin provides neuroprotection in CCL2-induced cognition impairment by attenuating neuronal apoptosis in the hippocampus [J]. *Behav Brain Funct*, 2020, 16(1): 4.
- [16] ASUNI G P, SPEIDELL A, MOCCHETTI I. Neuronal apoptosis induced by morphine withdrawal is mediated by the p75 neurotrophin receptor [J]. *J Neurochem*, 2021, 158(2): 169-81.
- [17] SU L Y, LIU Q, JIAO L, et al. Molecular mechanism of neuroprotective effect of melatonin on morphine addiction and analgesic tolerance: an update [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(9): 4628-38.
- [18] JAHAN S, MUKHERJEE S, ALI S, et al. Pioneer role of extracellular vesicles as modulators of cancer initiation in progression, drug therapy, and vaccine prospects [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 490.
- [19] WANG B, HAN D, LI F, et al. Elevated IL-22 in psoriasis plays an anti-apoptotic role in keratinocytes through mediating Bcl-xL/Bax [J]. *Apoptosis*, 2020, 25(9/10): 663-73.
- [20] WANG S, HU Y, YAN Y, et al. Sotetsuflavone inhibits proliferation and induces apoptosis of A549 cells through ROS-mediated mitochondrial-dependent pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 235.
- [21] LIANG W, HE X, BI J, et al. Role of reactive oxygen species in tumors based on the 'seed and soil' theory: a complex interaction [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(3): 208.
- [22] DU H X, ZHOU H F, YANG J H, et al. Preliminary study of Yinhuapinggan granule against H1N1 influenza virus infection in mice through inhibition of apoptosis [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 979-91.
- [23] DHURIYA Y K, SHARMA D, NAIK A A. Cellular demolition: proteins as molecular players of programmed cell death [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 138: 492-503.
- [24] CHU W, ROTHFUSS J, ZHOU D, et al. Synthesis and evaluation of isatin analogs as caspase-3 inhibitors: introduction of a hydrophilic group increases potency in a whole cell assay [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(8): 2192-7.
- [25] HE Q, LIU H, DENG S, et al. The golgi apparatus may be a potential therapeutic target for apoptosis-related neurological diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 830.
- [26] CHANG C P, LIU Y F, LIN H J, et al. Beneficial effect of astragaloside on alzheimer's disease condition using cultured primary cortical cells under  $\beta$ -amyloid exposure [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 7329-40.
- [27] ZHONG F, GAN Y, SONG J, et al. The inhibition of PGAM5 suppresses seizures in a kainate-induced epilepsy model via mitophagy reduction [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1047801.
- [28] WILLIAMS J, WASSERBERGER J. Crack cocaine causing fatal vasoconstriction of the aorta [J]. *J Emerg Med*, 2006, 31(2): 181-4.
- [29] ABNOUS K, ABDOLABADI A K, RAMEZANI M, et al. A highly sensitive electrochemical aptasensor for cocaine detection based on CRISPR-Cas12a and terminal deoxynucleotidyl transferase as signal amplifiers [J]. *Talanta*, 2022, 241: 123276.
- [30] MAI H N, SHARMA N, JEONG J H, et al. P53 knockout mice are protected from cocaine-induced kindling behaviors via inhibiting mitochondrial oxidative burdens, mitochondrial dysfunction, and proapoptotic changes [J]. *Neurochem Int*, 2019, 124: 68-81.
- [31] UDO M S B, DA SILVA M A A, DE SOUZA PRATES S, et al. Anhydroecgonine methyl ester, a cocaine pyrolysis product, contributes to cocaine-induced rat primary hippocampal neuronal death in a synergistic and time-dependent manner [J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(5): 1779-91.
- [32] DASH S, DASH C, PANDHARE J. Activation of proline metabolism maintains ATP levels during cocaine-induced polyADP-ribosylation [J]. *Amino acids*, 2021, 53(12): 1903-15.
- [33] MAI H N, NGUYEN L T T, SHIN E J, et al. Astrocytic mobilization of glutathione peroxidase-1 contributes to the protective potential against cocaine kindling behaviors in mice via activation of JAK2/STAT3 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 408-31.
- [34] LISTOS J, LUPINA M, TALAREK S, et al. The mechanisms involved in morphine addiction: an overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4302.
- [35] FAOUZI A, VARGA B R, MAJUMDAR S. Biased opioid ligands [J]. *Molecules*, 2020, 25(18): 4257.
- [36] KING S G, GAUDREAUULT P O, MALAKER P, et al. Prefrontal-habenular microstructural impairments in human cocaine and heroin addiction [J]. *Neuron*, 2022, 110(22): 3820-32.e4.
- [37] BRUCE D W. Amiphenazole in the treatment of morphine and opium addiction [J]. *Lancet*, 1964, 1(7341): 1010-2.
- [38] PERREY D A, DECKER A M, ZHANG Y. Synthesis and evaluation of orexin-1 receptor antagonists with improved solubility and CNS permeability [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(3): 587-602.
- [39] QU L, WANG Y, LI Y, et al. Decreased neuronal excitability in medial prefrontal cortex during morphine withdrawal is associat-



- ed with enhanced SK channel activity and upregulation of small GTPase Rac1 [J]. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7369-83.
- [40] JORJANI H, JONEIDI M, VAFAEI A A, et al. Microinjection of the BDNF receptor antagonist ANA-12 into the nucleus accumbens and medial-prefrontal cortex attenuates morphine-induced reward memory, and alterations of BDNF levels and apoptotic cells in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2021, 201: 173111.
- [41] CAI Y, YANG L, HU G, et al. Regulation of morphine-induced synaptic alterations: role of oxidative stress, ER stress, and autophagy [J]. *J Cell Biol*, 2016, 215(2): 245-58.
- [42] BACHIS A, CAMPBELL L A, JENKINS K, et al. Morphine withdrawal increases brain-derived neurotrophic factor precursor [J]. *Neurotox Res*, 2017, 32(3): 509-17.
- [43] OSMANLIOGLU H O, YILDIRIM M K, AKYUVA Y, et al. Morphine induces apoptosis, inflammation, and mitochondrial oxidative stress via activation of TRPM2 channel and nitric oxide signaling pathways in the hippocampus [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(8): 3376-89.
- [44] MOREIRA DA SILVA SANTOS A, KELLY J P, DOCKERY P, et al. Effect of a binge-like dosing regimen of methamphetamine on dopamine levels and tyrosine hydroxylase expressing neurons in the rat brain [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 89: 303-9.
- [45] SEGER D. Cocaine, metamfetamine, and MDMA abuse: the role and clinical importance of neuroadaptation [J]. *Clin Toxicol*, 2010, 48(7): 695-708.
- [46] SHAFABI M, VAEZI G, SHAJIEE H, et al. Crocin inhibits apoptosis and astrogliosis of hippocampus neurons against methamphetamine neurotoxicity via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(12): 2252-9.
- [47] XU X, HUANG E, LUO B, et al. Methamphetamine exposure triggers apoptosis and autophagy in neuronal cells by activating the C/EBPbeta-related signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2018, doi: 10.1096/fj.201701460RRR.
- [48] DANG D K, SHIN E J, MAI A T, et al. Genetic or pharmacological depletion of cannabinoid CB1 receptor protects against dopaminergic neurotoxicity induced by methamphetamine in mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108: 204-24.
- [49] MENG X, ZHANG C, GUO Y, et al. TBHQ attenuates neurotoxicity induced by methamphetamine in the VTA through the Nrf2/HO-1 and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8787156.
- [50] JADNANANSING R, BLANKERS M, DWARKASING R, et al. Prevalence of substance use disorders in an urban and a rural area in Suriname [J]. *Trop Med Health*, 2021, 49(1): 12.
- [51] TAVOLACCI M P, BERTHON Q, CERASUOLO D, et al. Does binge drinking between the age of 18 and 25 years predict alcohol dependence in adulthood? A retrospective case-control study in France [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e026375.
- [52] LOTFULLINA N, KHAZIPOV R. Ethanol and the developing brain: inhibition of neuronal activity and neuroapoptosis [J]. *Neuroscientist*, 2018, 24(2): 130-41.
- [53] DONADONI M, CICALESE S, SARKAR D K, et al. Alcohol exposure alters pre-mRNA splicing of antiapoptotic Mcl-1L isoform and induces apoptosis in neural progenitors and immature neurons [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 447.
- [54] CIPPITELLI A, DAMADZIC R, HAMELINK C, et al. Binge-like ethanol consumption increases corticosterone levels and neurodegeneration whereas occupancy of type II glucocorticoid receptors with mifepristone is neuroprotective [J]. *Addict Biol*, 2014, 19(1): 27-36.
- [55] MOHSENI F, GARMABI B, KHAKSARI M. Apelin-13 attenuates spatial memory impairment by anti-oxidative, anti-apoptosis, and anti-inflammatory mechanism against ethanol neurotoxicity in the neonatal rat hippocampus [J]. *Neuropeptides*, 2021, 87: 102130.
- [56] LIU Y, ZHANG Y, PENG J, et al. Autophagy alleviates ethanol-induced memory impairment in association with anti-apoptotic and anti-inflammatory pathways [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82: 63-75.
- [57] SHEN Z, HUANG P, WANG C, et al. Cerebellar gray matter reductions associate with decreased functional connectivity in nicotine-dependent individuals [J]. *Nicotine Tob Res*, 2018, 20(4): 440-7.
- [58] KLEIN P, LAWN S, TSOURTOS G, et al. Tailoring of a smartphone smoking cessation app (kick.it) for serious mental illness populations: qualitative study [J]. *JMIR Hum Factors*, 2019, 6(3): e14023.
- [59] GUYDISH J, PASSALACQUA E, PAGANO A, et al. An international systematic review of smoking prevalence in addiction treatment [J]. *Addiction*, 2016, 111(2): 220-30.
- [60] SMITH L C, KALLUPI M, TIEU L, et al. Validation of a nicotine vapor self-administration model in rats with relevance to electronic cigarette use [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(11): 1909-19.
- [61] PEI Y, JIAO Z, DONG W, et al. Excitotoxicity and compensatory upregulation of GAD67 in fetal rat hippocampus caused by prenatal nicotine exposure are associated with inhibition of the BDNF pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 123: 314-25.
- [62] AMINI K, ZHALEH H, TAHVILIAN R, et al. Low concentration of morphine protects against cell death, oxidative stress and calcium accumulation by nicotine in PC12 cells [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(4): 256-62.
- [63] MOTAGHINEJAD M, MOTEVALIAN M, FATIMA S, et al. The neuroprotective effect of curcumin against nicotine-induced neurotoxicity is mediated by CREB-BDNF signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10): 2921-32.