



阿片类药物成瘾的运动干预及其作用机制 研究进展

Research Progress on Exercise Intervention and Mechanisms of Opioid Addiction

于志梅, 刘 军*

YU Zhimei, LIU Jun*

摘要:阿片类药物使用过程中的高度成瘾性,已成为当前严峻的公共卫生问题之一,严重危害人类健康与社会安全。阿片类药物通过激活 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能中间神经元上的 μ 阿片受体(μ -opioid receptor, MOR),减弱GABA对多巴胺(dopamine, DA)释放的抑制,以及通过抑制DA能神经元突触前膜的DT转运蛋白功能使突触间隙DA作用效能增强,同时作为外源性药物干扰并抑制机体内源性阿片肽(endogenous opioid peptide, EOP)正常生成,破坏DA和EOP系统的稳态,停药后产生生理、心理症状,损害健康。运动(有氧运动、抗阻运动和高强度间歇训练等)作为一种健康的非药理学干预方式,通过调节药物成瘾后的DA和EOP系统紊乱、增加催产素与脑源性神经营养因子水平、增强神经免疫系统机能等途径改善阿片类药物成瘾戒断症状,其作用已得到初步证实,但不同运动种类、周期、强度对药物依赖者脱瘾的效果及机制仍需深入研究。此外,运动方案的制定需做到个性化和科学化,同时应配合运动监控,在获得运动收益的同时防范运动风险。

关键词:阿片类药物;成瘾;奖赏效应;运动干预;催产素;脑源性神经营养因子

Abstract: The high degree of addiction in the use of opioids has become one of the most serious public health problems, which seriously endangers human health and social security. After opioids are ingested by users, the inhibition of γ -aminobutyric acid (GABA) on dopamine (DA) release is weakened by activating the μ -opioid receptor (MOR) on GABAergic interneurons, and the efficacy of DA in the synaptic cleft is enhanced by inhibiting the function of dopamine transporter in the presynaptic membrane of DAergic neurons. At the same time, due to the interference of exogenous drugs, the normal production of endogenous opioid peptide (EOP) is inhibited, which destroys the homeostasis of DA and EOP systems, and produces many physiological and psychological symptoms after drug withdrawal, damaging physical and mental health. Exercise includes aerobic exercise, resistance exercise and high-intensity interval training can be used as a healthy non-pharmacological intervention to improve the withdrawal symptoms of opioid addiction by regulating the disorder of DA and EOP systems after drug addiction, increasing the levels of oxytocin and brain-derived neurotrophic factor, and enhancing the function of the neuroimmune system. The effect has been preliminarily confirmed, but the effects and mechanisms of different types, different cycles, and different intensities of exercise on the withdrawal of drug addicts still need to be further studied. In addition, the formulation of exercise program should be personalized and scientific, and should cooperate with exercise monitoring, so as to prevent the occurrence of exercise risks while obtaining exercise benefits.

Keywords: opioid; addiction; reward effect; exercise intervention; oxytocin; brain-derived neurotrophic factor

中图分类号:G804.2 **文献标识码:**A

第一作者简介:

于志梅(1999-),女,在读硕士研究生,主要研究方向为运动人体科学,E-mail:1760213576@qq.com。

*通信作者简介:

刘军(1980-),男,教授,博士,主要研究方向为运动健康促进,E-mail:liujun_0215@hotmail.com。

作者单位:

西安体育学院,陕西 西安 710068
Xi'an Physical Education University, Xi'an 710068, China.

阿片类药物是指从罂粟中提取的天然生物碱以及具有类似性质的半合成或合成化合物。其中,最初由罂粟中分离得到吗啡,在对吗啡的结构进行分析和改良后获得海洛因、可待因、烯丙吗啡等衍生物(图1,表1)。阿片类药物通过内源性阿片肽(endogenous

opioid peptide, EOP) 系统发挥药理作用, 具有高度成瘾性, 可导致成瘾者产生强迫性觅药和复吸行为, 造成严重的公共安全卫生问题。运动已被证明可从不同方面对甲基苯丙胺和阿片类药物成瘾过程包括起始、维持、戒断以及复吸等各阶段起到保护作用(柯钰婷等, 2015; Morais et al., 2018)。运动具有成本低、安全、方便等优点, 已用于对药物依赖者的强制隔离戒毒过程中, 逐渐成为药物成瘾的有效干预措施之一。

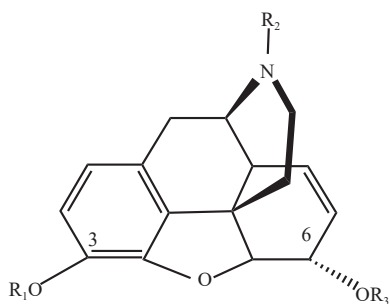


图 1 吗啡及其衍生物共同结构

Figure 1. Common Structure of Morphine and Its Derivatives

表 1 常见的阿片类药物化学结构

Table 1 The Chemical Structure of Common Opioids

药物名称	R ₁	R ₂	R ₃	7~8 位
吗啡	H	CH ₃	H	双键
可待因	CH ₃	CH ₃	H	双键
海洛因	Acetyl	CH ₃	Acetyl	双键
烯丙吗啡	H	Allyl	H	双键

1 阿片类药物成瘾的生理基础

奖赏效应是导致阿片类药物成瘾的直接原因, 药物的反复使用可提高大脑奖赏系统奖赏阈值, 成瘾的生理基础涉及多巴胺(dopamine, DA)能系统和 EOP 系统, 二者同时也是治疗阿片类药物成瘾的重要靶点。

1.1 奖赏产生的神经解剖学基础

奖赏系统被定义为“渴求”和“喜欢”。中枢神经系统(central nervous system, CNS)中涉及奖赏产生的脑区有前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)、杏仁核(amygdala, AMY)、中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、伏隔核(nucleus accumbens, NAc)等, 可产生 EOP 和 DA 等具有欣快感的物质, 在情感、动机和奖赏等相关生理和病理行为中发挥重要作用, DA 能系统主要作用表现为“渴求”, 带来短暂的快感, 而 EOP 物质主要作用表现为“喜欢”, 维持长久的愉悦(Berridge, 2009; Serafini et al., 2020)。奖赏性刺激通过作用于脑内奖赏系统, 引起 NAc 区 DA 释放量增加, 产生奖赏效应。其中, VTA 投射至 NAc 的 DA 能通路是大脑奖赏系统的核心部分, 也是各种奖赏效应产生的共同通路。内啡肽(endorphin, EP)、脑啡肽和强啡肽等 EOP 通过

激活位于神经元细胞膜上的 μ 阿片受体(μ -opioid receptor, MOR)、 κ 阿片受体(κ -opioid receptor, KOR)以及 δ 阿片受体(δ -opioid receptor, DOR)调节多种情绪和生理反应, 其中 β -EP 是 EOP 系统的重要组成成分, 能够与阿片受体结合, 产生欣快感、满足感等奖赏效应(Conway et al., 2022; Gupta et al., 2021; Roth-Deri et al., 2008)。

1.2 阿片类药物成瘾的生理机制

阿片类药物摄入后作用于中枢, 改变 DA 能系统和 EOP 系统的稳态, 且二者作用交互增强, 产生毒瘾(Roth-Deri et al., 2008), 其成瘾涉及大脑奖赏系统。其中, DA 能系统奖赏效应是包括阿片类药物在内的许多成瘾性药物产生精神依赖的直接原因, 也是阿片类药物奖赏效应产生的最后通路(Koob et al., 2010)。此外, 有研究发现, 丘脑室旁核(paraventricular thalamus, PVT)是阿片类药物成瘾相关记忆网络的关键节点, PVT-NAc 通路可能参与介导吗啡成瘾的戒断反应, 抑制该通路可以消除由阿片类药物戒断产生的生理和心理上的负面作用(Zhu et al., 2016)。PVT 还可通过中央杏仁核(central amygdaloid nucleus, CeA)和 NAc 分别控制吗啡相关记忆的形成和维持, CeA 的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)神经元可通过抑制性环路调控 VTA 中吗啡激活的奖赏神经元集群, 介导吗啡戒断诱发的负性强化效应, 并确认了 PVT-NAc-外侧下丘脑(lateral hypothalamus, LH)神经环路是治疗阿片成瘾的潜在靶标(Jiang et al., 2021; Keyes et al., 2020)。

研究显示, 阿片药物可能存在独立于 DA 能系统的强化作用途径, 但通过与阿片受体结合直接或间接作用于 DA 能神经元, 增加 NAc 中 DA 水平, 产生奖赏效应, 这是阿片类药物成瘾的主要机制之一(图 2)。其途径包括: 1) 外源性阿片类药物摄入激活位于 VTA 尾部的喙内侧被盖核(rostromedial tegmental nucleus, RMTg)的 GABA 能中间神经元上的 MOR, 通过与 Gi/o 蛋白偶联抑制 GABA 能神经元活性, 使受其调节的 DA 能神经元脱抑制, 增加 DA 的释放, 作用于 DR 引起奖赏效应(吴静等, 2019; Le Merrier et al., 2009); 2) 阿片类药物还可抑制 DA 的重摄取, 增加胞外 DA 浓度, 产生奖赏效应。此外, 机体 EOP 水平下降是阿片类药物依赖和耐受的主要机制之一(Shi et al., 2009)。正常情况下, EOP 系统处于平衡状态, 长期使用外源性阿片类药物后会激活 EOP 系统引起奖赏效应, 还会与内源性阿片类物质竞争性结合阿片受体, 打破 EOP 系统的稳态, 抑制 β -EP 合成和释放, 导致内源性 EOP 系统功能受损(孙鲁月等, 2021)。

2 运动干预阿片类药物成瘾的可能机制

2.1 运动调节中枢神经系统递质稳态

阿片类药物长期作用于中枢神经系统会影响大脑的

自然奖赏系统,造成中枢神经递质系统稳态失衡,引起包括DA及其受体、阿片肽及其受体水平异常等改变,产生奖赏效应,引起欣快感。研究表明,运动可以通过调节体内与奖赏系统有关的DA及其受体水平,影响DA能信

号传导,以及通过调节EOP系统,释放内源性阿片类药物,并使谷氨酸和GABA水平及其功能正常化来改善奖赏系统功能,减少对成瘾药物的易感性和渴求(Weinstock et al., 2012; Zhou et al., 2016)。

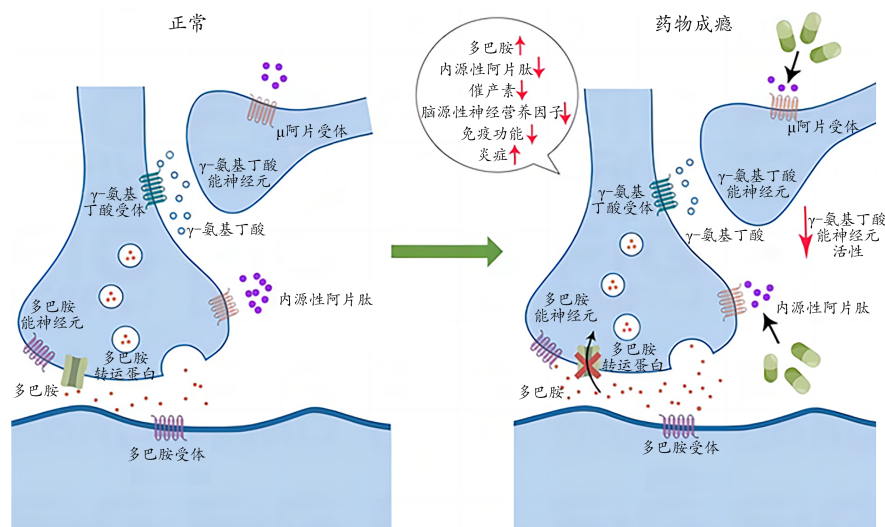


图2 阿片类药物成瘾的生理机制

Figure 2. Physiological Mechanisms of Opioid Addiction

2.1.1 运动通过调节DA及其受体表达恢复DA系统稳态

长期摄入阿片类药物会破坏DA能系统稳态,导致中脑边缘DA奖赏环路功能异常,包括突触多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)再摄取的减少、NAc内DA浓度增加、DA受体1(dopamine receptor 1, D₁R)表达增加、DA受体2(dopamine receptor 2, D₂R)表达减少、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)表达和DA能神经元自噬增加等(Li et al., 2018; Zhou et al., 2016),且VTA DA神经元胞体体积减小(Doyle et al., 2021)。通过吗啡建立条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)会增加腹侧海马(ventral hippocampus, vHip)和mPFC中D₁R-细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)-cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)通路的活性(Wang et al., 2019)。成瘾期,VTA区D₂R表达下调,其负反馈抑制作用减弱,药物高易感性可能与D₂R表达较低有关(王传升等, 2010),提示,通过提高D₂R的表达水平,可有效降低机体对药物的渴求程度。此外,在D₂R基因敲除小鼠中,吗啡等阿片类药物的奖赏效应可被抑制(De Mei et al., 2009)。在慢性暴露后阻断D₂R可恢复磷酸化Akt(p-Akt)/磷酸化糖原合成激酶-3β(p-GSK3β)水平,抑制吗啡CPP的恢复(Wang et al., 2019)。有研究发现,使用D₁R和D₂R拮抗剂可有效降低吗啡CPP的获得、表达并缩短其消退期和抑制消退期后的恢复,且D₂R对吗啡CPP恢复的影响大于D₁R,原因可能是药物的药理性不同或2种拮抗剂在海马CA1内

的扩散特性不同(Assar et al., 2016; Nazari-Serenjeh et al., 2021)。而在由食物剥夺(food deprivation, FD)和吗啡阈下剂量(0.5 mg/kg)联合诱导的吗啡CPP恢复实验中,D₁R的作用比D₂R更突出,是由于施加的应激源不同,D₂R拮抗剂不影响联合诱导的吗啡CPP恢复(Nazari-Serenjeh et al., 2020)。同时,在海马的齿状回和VTA也可观察到吗啡寻求恢复的抑制(Farahimanesh et al., 2018)、获得和表达减弱,以及消退期缩短(Katebi et al., 2018)。慢性阿片类药物暴露后,大鼠基底外侧杏仁核(basolateral nucleus of amygdala, BLA)D₃R的表达选择性下调,D₃R基因的缺失会增加对海洛因的易感性和海洛因寻求行为(Rosen et al., 2017; Zhan et al., 2018)。戒断期间,DA神经元放电和细胞外DA水平下降,产生戒断症状(Koob, 2020)。

研究表明,运动可以代替阿片类药物通过增加DA浓度和D₂R的表达等途径调节中脑DA稳态,使奖赏系统正常化(冯俊鹏等, 2019)。运动后即刻DA水平升高,并在运动结束后一段时间内逐渐下降(赵非一等, 2018)。大强度运动更有利于刺激DA生成(冯俊鹏等, 2019)。60 min的剧烈跑台运动会增强大鼠体内海马中DA的释放(Goekint et al., 2012)。有氧运动可减少D₁R水平和增加D₂R水平,调节DA稳态,减少药物的正性强化作用(Robison et al., 2018),抗阻运动可显著减少雌性大鼠海洛因自我给药,且NAc核心区中D₁R、D₂R和D₃R的mRNA表达显著降低,D₁R和D₂R的比例对成瘾易感性具有重要影响,抗阻运动可能通过降低大鼠DR基因表达进而降低海

洛因的正性强化作用,进而平衡 NAc 中腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 和 cAMP 依赖的蛋白激酶活性,此外还可增加 NAc 壳中的 D₂R mRNA 表达, D₂R 的激活可增强奖赏通路中的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 信号,使 NAc 中 BDNF 水平正常化 (Smith et al., 2018)。

2.1.2 运动调节 EOP 系统功能

外源性阿片类药物摄入会导致 EOP 系统功能损伤,造成奖赏环路异常 (孙鲁月等, 2021)。EOP 通过与位于神经元细胞膜上的阿片受体结合对奖赏和厌恶处理发挥关键作用, MOR 和 DOR 在药物奖赏中起作用,前者可促进药物使用并导致耐受和依赖,后者可改善情绪状态,调节学习和记忆; KOR 在药物厌恶中起作用,维持戒断的厌恶状态 (Darcq et al., 2018)。阿片类药物依赖遗传易感性的相关研究多集中在阿片受体的单核苷酸多态性上, MOR 基因 OPRM1、KOR 基因 OPRK1 和强啡肽原 (prodynorphin, PDYN) 基因以及孤啡肽受体基因均与阿片类药物成瘾密切相关 (Kreek et al., 2019)。其中, OPRM1 基因中的 A118G 等位基因可增加阿片类药物成瘾风险 (Taqi et al., 2019), 是相关研究中常见且广泛的与成瘾相关的候选基因。同时, 外源性阿片类药物摄入, 与阿片受体竞争结合, 导致 EOP 系统功能损伤, 使内源性 EP 生成受到抑制, 导致成瘾者出现相对的 EP 缺乏 (Reed et al., 2017)。β-EP 水平与欣快感呈正相关, 随着外源性阿片药物的不断摄入, 机体内 β-EP 浓度增加, 阿片受体逐渐产生耐受性, 使得依赖者的需求增加, 戒断情况下, EOP 不能满足机体正常功能活动的需要, 导致机体生理功能紊乱, 进而出现各种戒断症状。

目前, 阿片类成瘾药物治疗主要采用以阿片受体激动剂和拮抗剂为靶标的方式, 但两者的疗效均不理想, 而运动可激活奖赏系统, 以非药理学方式降低机体对毒品的渴求, 通过增强 EOP 的应答与分泌, 增加体内 β-EP 浓度, 合理调节下丘脑和血浆中 β-EP 含量, 提高机体运动能力, 形成良性循环 (朱浩, 2019)。研究认为, 运动促使机体对毒品诱导的渴求行为减弱是由于激活了 EOP 系统, 且运动强度与 EP 释放可能存在 U 型关系 (Ahmadi et al., 2018)。长期规律的中等强度有氧运动可以通过影响 DA 和 EOP 系统调节奖赏系统功能, 从而控制毒瘾的形成和减轻戒断症状 (冯俊鹏等, 2019)。有氧游泳训练能够显著提高吗啡依赖小鼠 β-EP 水平, 从而逆转依赖的形成 (于动震等, 2010)。抗阻运动能够降低海洛因暴露大鼠中 MOR mRNA 的表达, 导致海洛因自我给药显著减少 (Smith et al., 2018)。8 周有氧和力量运动后的血浆 β-EP 水平均提高, 但有氧运动组上升幅度大于力量运动组 (朱浩, 2019)。有氧运动的强度与 β-EP 及其他阿片肽的释放呈正相关 (Ahmadi et al., 2018)。通过运动产生的 β-EP 能

够发挥心理代偿作用改善心理戒断症状, 还能与阿片受体结合激活奖赏系统, 促进 DA 释放 (孙鲁月等, 2021)。

2.2 运动增加催产素水平

催产素 (oxytocin, OT) 是一种下丘脑神经肽, 人类血浆 OT 水平存在显著个体差异, 是成瘾相关易感性的原因之一。阿片类药物会导致 OT 系统功能减退, 表现为 OT 合成与释放减少、OT 受体 mRNA 表达上调和活性增加, 进而使下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴和 DA 能系统过度激活等 (Che et al., 2021), 导致复吸。此外, OT 在减少阿片类药物使用方面具有积极作用, 可通过调节 DA 能系统和 5-羟色胺能神经传递抑制药物奖赏; 在戒断期, 通过抑制 HPA 轴促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotrophin releasing factor, CRF) 释放缓解戒断情绪; 还可防止药物相关线索诱导的药物寻求恢复 (Che et al., 2021)。急性 OT 给药可以减轻海洛因依赖患者的渴求、戒断症状并降低皮质醇水平, 改善皮质醇/脱氢表雄酮硫酸盐 (dehydroepiandrosterone-sulfate, DHEA-S) 比值 (Mocini et al., 2019)。卡贝缩宫素 (CBT) 是一种 OT 类似物, 可以减轻小鼠吗啡戒断引起的包括焦虑、抑郁样行为、社交能力降低等负面情绪以及阻止应激诱导的吗啡 CPP 的恢复 (Zanos et al., 2014)。

运动可以调节成瘾者血浆 OT 水平, 定期有氧运动会增加雌性小鼠的血浆 OT 水平, 减少焦虑 (Yüksel et al., 2019)。有氧运动与阻力训练和 8 周的递增负荷相结合, 可以增加血浆 OT 水平, 显著降低女性海洛因成瘾者社交焦虑障碍 (social anxiety disorder, SAD) 和线索诱导的渴望严重程度 (Wang et al., 2021), 提示, OT 是预测女性海洛因戒断患者社交焦虑严重程度的潜在外周生物标志物。OT 能系统在阿片类药物成瘾和复发中具有关键作用, 通过与单胺能、谷氨酸能等系统的相互作用及其对 HPA 轴等的影响有助于减轻戒断反应, 是运动治疗药物成瘾, 特别是预防复发的新靶点。

2.3 运动提高 BDNF 的表达

BDNF 是一种中枢神经营养因子, 可穿过血脑屏障参与许多神经过程, 与多种精神疾病和成瘾障碍有关。阿片类药物引起中枢神经系统的神经毒性, 与 BDNF 表达的改变有关 (Palma-Álvarez et al., 2017)。研究显示, 海洛因成瘾者血小板数量、转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 和血浆 BDNF 水平降低, 神经营养因子的保护作用降低, 进而导致执行功能被破坏 (Lu et al., 2017)。血浆 BDNF 水平不受 BDNF Val66Met 基因变异的影响, 与海洛因使用年限呈负相关, 超过 15 年的海洛因依赖患者血浆 BDNF 水平显著低于少于 5 年的患者 (Chen et al., 2015)。动物实验中, 大鼠大脑药物成瘾相关区域 BDNF 水平显著降低 (Chen et al., 2012)。在人类海洛因成瘾者、海洛因自我注射大鼠和重复吗啡治疗小鼠 VTA

的 BDNF mRNA 水平均显著降低,且慢性吗啡暴露导致 BDNF 外显子 II、IV 和 VI 的转录水平下降(Koo et al., 2015)。血清 BDNF 水平与 BDNF 启动子甲基化率呈负相关,阿片类药物使用者 BDNF 的甲基化水平升高(Schuster et al., 2017)。BDNF 基因启动子区 DNA 甲基化的增加与海洛因成瘾有关(Xiao et al., 2021)。由此可见,BDNF 的下调表明海洛因成瘾者有一定程度的神经元退化及神经营养因子保护作用降低,执行功能被破坏。Heberlein 等(2011)报道了阿片类药物依赖患者在阿片维持治疗期间血清 BDNF 水平的增加与对海洛因的渴望有关。海洛因依赖患者在早期戒断(1~7天)和戒断后1个月血清 BDNF 水平升高(Zhang et al., 2014)。BDNF 表达的增加可能会抵消慢性阿片类药物使用对神经元的影响,是一种对神经元损伤的代偿反应。

运动能增加慢性吗啡暴露下的海马 BDNF 水平,不同运动强度对海马 BDNF 水平的影响不同,定期适度的强迫运动有利于男性成瘾者克服认知和焦虑类行为缺陷(Shahroodi et al., 2020)。BDNF 通过酪氨酸激酶 B(TrkB)发挥作用,吗啡依赖大鼠自主运动可以通过 TrkB 介导的机制减轻吗啡依赖严重程度,改善认知障碍(Miladi-Gorji et al., 2011)。8周有氧和无氧运动通过刺激 TrkB 增加脑内 BDNF 的表达,显著提高血浆 BDNF 水平,抗阻运动未见显著影响(Hamedinia et al., 2017)。另一项研究表明,抗阻运动会增加海洛因暴露大鼠 NAc 核心区中 BDNF 外显子 I、IIB、IIC、IV、VI 和 IX 的 mRNA 表达(Smith et al., 2018)。运动中产生的代谢物乳酸通过血脑屏障,诱导一种重要的调节因子 NAD⁺ 依赖性去乙酰化酶 sirtuin1 (SIRT1) 激活,进而通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC1 α)/III 型纤维蛋白结构域结合蛋白 5 (fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5) 通路诱导 BDNF 表达来促进学习和记忆的形成(El Hayek et al., 2019)。运动可减轻长期吗啡接触后 BDNF 水平降低导致的焦虑和记忆受损的影响,但高强度运动可能由于皮质酮水平增加进一步降低后 BDNF 水平(Ghodrati-Jaldbakhan et al., 2017)。因此,运动通过影响 BDNF 水平而改善药物成瘾者症状,但具体运动方式的作用效果和机制仍待深入研究。

2.4 运动调节神经系统免疫机能

摄入大量阿片类药物会诱发成瘾相关脑区胶质细胞(小胶质细胞与星形胶质细胞)的防御反应,释放免疫相关的炎性细胞因子。吗啡摄入激活 MOR,通过蛋白激酶 C ϵ -Akt-ERK1/2 信号上调小胶质细胞中核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的活性及白介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin, IL-6)等由 NF- κ B 调节的促炎因

子,以此来调节神经炎症反应(Gessi et al., 2016)。此外,慢性吗啡给药显著增加 NAc Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)的表达,TLR2 基因敲除小鼠戒断症状显著减弱,通过 TLR2 触发小胶质细胞激活,刺激炎性细胞因子产生,可显著增强野生型小鼠 TNF- α 和 IL-6 的表达(Zhang et al., 2011),抑制 VTA 中 TLR4/信号转导和转录激活因子 3(signal transducers and transcription activator 3, STAT3)信号通路可以抑制吗啡诱导的 CPP 的获得和维持(Chen et al., 2017)。同时,长期服用曲马多(为合成的可待因类似物)会使活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加,ROS 通过激活 NF- κ B 产生多种炎症介质来引发炎症,氧化应激和炎症可以协同作用,引起大脑脂质过氧化、炎症和凋亡标志物上调,表现为脑组织中 NF- κ B、TNF- α 和 IL-6 水平显著升高(Mohamed et al., 2019)。且海洛因成瘾者 B 细胞总数增加,IgG3、IgG4、IgM、转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)、TNF- α 、IL-8 和 sCD40L 水平显著升高(Piepenbrink et al., 2016),还会诱导皮质和纹状体中趋化因子 CCL5 的表达增加(Campbell et al., 2013)。

运动可以通过调节血液中免疫细胞的活性和免疫因子的含量增强机体免疫机能,代偿由于药物滥用导致的机体免疫力下降(石海旺等, 2021)。高强度间歇训练(high intensity interval training, HIIT)后,成瘾者抑郁、焦虑和物质渴求症状显著减少,血清胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)水平增加,但并未改变血清干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和 IL-17 水平(Taş Dürmüş et al., 2020)。相反,在吗啡戒断综合征期间进行 8 周适度运动后,小鼠 IFN- γ 水平增加、IL-17 血清水平降低(Heidarianpour et al., 2016),提示,通过适当强度的运动可以把增加 IFN- γ 水平作为一种减少炎症、改善免疫系统功能的方法。重复中等强度的运动可以增强免疫系统功能,增强抗氧化能力,减轻氧化应激损伤,提高能量产生效率,从而降低炎症性疾病的发病率(Scheffer et al., 2020)。

3 阿片类药物成瘾的运动干预形式

成瘾是一种慢性疾病,其治疗应遵循持续的干预模式(图 3),干预强度应个性化,并及时根据成瘾的严重程度及并发症等情况进行调整,保证运动的安全性和最佳康复效果。

3.1 有氧运动

有氧运动具有运动强度低,简便易行等优点,在运动干预药物成瘾中应用较多,主要包括跑步、游泳和太极拳等形式。大鼠进行每周 5 天、共 6 周的跑台训练(速度为 10 m/min),第 1 天训练 10 min,之后每天增加 10 min,增加到 60 min 后不再增加训练时间,大鼠总跑量约为 16.5 km,训练后大鼠 D₁R 水平降低,D₂R 水平增加,药物寻求行为

下降 (Robison et al., 2018)。Rosa 等 (2020) 对吗啡成瘾小鼠进行 1 h/天 (2 次 30 min, 中间休息 10 min), 5 次/周, 持续短期 (2 周)、中期 (4 周) 和长期 (6 周) 3 种不同时间的游泳干预, 运动后药物偏好均呈下降趋势, 且 NAc 和海马中的 DAT 和 D₁R 水平降低。海洛因成瘾者采用 70%~80% HR_{max} 强度进行 20 min 急性有氧运动, 可以减轻对海洛因

的渴望并促进抑制控制, 这种有益效果在运动后可持续 40 min (Wang et al., 2020)。综上, 研究显示, 有氧运动对于改善焦虑作用较为显著, 中到大强度有氧运动对成瘾者情绪性状态的改善效果优于低强度有氧运动 (邓晓琴等, 2021)。

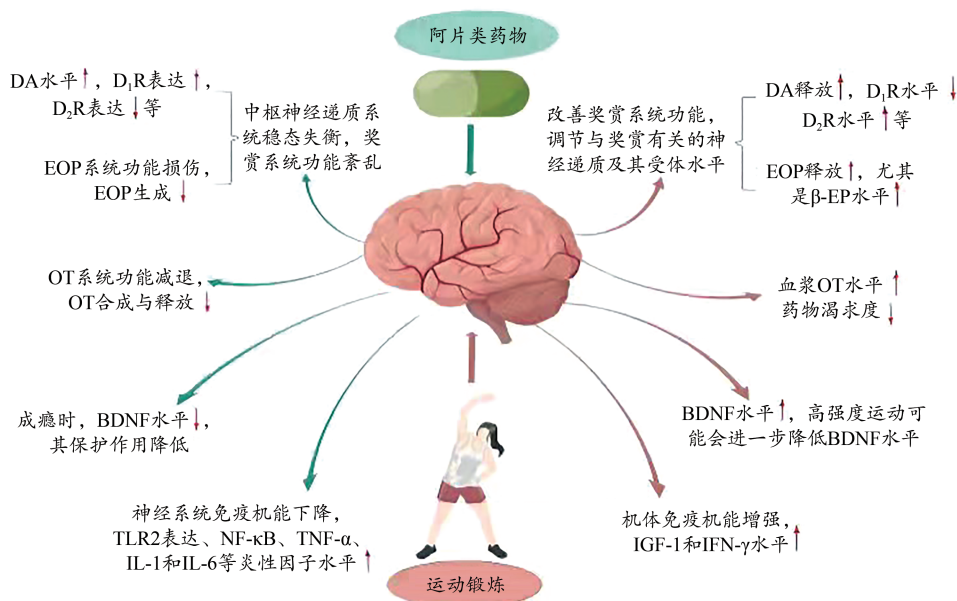


图3 阿片类药物成瘾及其运动干预机制

Figure 3. Mechanisms of Opioid Addiction and Exercise Intervention

3.2 抗阻运动

抗阻运动是指肌肉在克服外来阻力时进行的主动运动, 包括克服自身体质量以及借助训练器械等运动, 训练强度一般用 1RM 的百分比表示。海洛因成瘾者进行 40 min 低强度 (30%~35% 1RM)、中等强度 (55%~60% 1RM) 和高强度 (75%~80% 1RM) 的坐式胸肌推举、坐式蹬腿、高位下拉 3 项不同动作组成的上、下肢训练后, 发现不同强度抗阻运动对海洛因成瘾者心理渴求及执行功能具有剂量效应关系, 高强度抗阻运动对成瘾者渴求度减缓和改善抑制功能的效益更佳 (吕泽慧等, 2021)。通过让雌性海洛因成瘾 Long-Evans 大鼠穿着加重背心攀爬梯子进行持续 5 周、6 次/周的抗阻训练, 海洛因自我给药率显著下降, 且 NAc 中 D₁R mRNA、D₂R mRNA 和 D₃R mRNA 的表达显著降低, D₃R mRNA 和 BDNF 基因表达显著上升, 提示, 抗阻运动可以降低海洛因的积极强化作用 (Smith et al., 2018)。

3.3 HIIT

HIIT 是一种能够在较短时间内进行的全力、快速、爆发式训练方式。戒毒人员进行为期 16 周 4 个阶段的 HIIT, 3 次/周, 1 h/次, 适应阶段强度为 60% $\dot{V}O_{2max}$, 提高阶段强度为 60%~75% 最大心率 (maximal heart rate, MHR), 强化

阶段强度为 70%~85% MHR, 巩固阶段强度为 70%~80% MHR, 每个阶段都针对不同的素质进行训练, 发现肌肉力量、柔韧素质和平衡能力等身体素质和机能状态提高, 血常规指标和 SOD 活性显著增加, 丙二醛水平显著降低, 提示, HIIT 能够显著改善机体运输氧气的的能力, 增强机体抗氧化能力, 还可促进神经生物学机能的良性改变 (刘杨子纯等, 2021)。阿片类药物使用障碍患者进行为期 21 天的 HIIT 治疗, 在功率自行车上 (Monark) 进行连续 3 次 Wingate 无氧功率测试, 工作负荷为 0.05 kg/kg 体质量, 共 5 次, 每次运动后休息 3 天, 发现 HIIT 对细胞因子的平衡有较大的影响, 血清 IGF-1 水平增加, 可以显著减少患者的抑郁、焦虑和物质渴求症状 (Taş Dürmüş et al., 2020)。

4 总结

阿片类药物成瘾会破坏奖赏系统稳态, 不同形式运动针对阿片类药物成瘾的靶点, 通过调节中枢神经递质系统稳态、OT、BDNF 和免疫水平重建身体内生理功能的稳态, 有效减少药物渴求, 防止复吸发生, 但具体运动剂量效应和机制仍需进一步研究予以明确。运动干预需因人而异, 实时监控干预过程, 及时调整运动处方, 以在控制风险的情况下使运动效益最大化。

参考文献:

- 邓晓琴,刘宇晟,王姿入,等,2021.不同运动方式干预毒品依赖效果的网状Meta分析[J].中国体育科技,57(6):77-87.
- 冯俊鹏,严翊,路瑛丽,等,2019.运动戒毒研究进展[J].中国体育科技,55(11):3-11.
- 柯钰婷,周文华,2015.运动干预药物依赖的神经生物学机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,29(4):599-606.
- 刘杨子纯,韩雨梅,孟林盛,等,2021.16周高强度间歇训练对强制隔离戒毒人员身体健康的有益影响[J].中国体育科技,57(6):31-37.
- 吕泽慧,陶伟吉,肖娇娇,等,2021.不同强度抗阻运动改善海洛因成瘾者渴求度及执行功能的剂量效应[J].中国体育科技,57(6):23-30.
- 石海旺,李婕,吴冲云,等,2021.运动改善药物依赖者免疫功能障碍的研究进展[J].中国体育科技,57(6):38-45.
- 孙鲁月,周跃辉,2021.运动干预毒品成瘾环路:内啡肽的调节作用研究进展[J].中国运动医学杂志,40(4):298-305.
- 王传升,谌红献,张瑞玲,等,2010.海洛因成瘾易感性与腹侧被盖区多巴胺D2受体及多巴胺转运体的关系[J].中国神经精神疾病杂志,36(8):463-467.
- 吴静,崔睿思,孙翠琴,等,2019.奖赏环路与阿片成瘾:喙内侧被盖核的调节作用[J].心理科学进展,27(1):60-69.
- 于动震,陈佩杰,2010.有氧游泳训练对大鼠条件性位置偏爱及海马中内阿片肽水平的影响[J].中国药理学通报,26(7):978-979.
- 赵非一,周成林,刘天择,2018.运动锻炼抑制药物成瘾者心理渴求及复吸行为的神经生物学机制:基于运动对神经递质、激素和肽类物质的调节作用[J].体育科学,38(7):33-41.
- 朱浩,2019.有氧运动和力量训练对强制戒毒人员戒毒康复效果的影响研究[D].南京:南京体育学院.
- AHMADI S, RADAHMADI M, ALAEI H, et al., 2018. Effect of aerobic exercise on morphine self-administration and pain modulation in rats[J]. *Adv Biomed Res*, doi: 10.4103/abr.abr_181_17.
- ASSAR N, MAHMOUDI D, FARHOUDIAN A, et al., 2016. D1- and D2-like dopamine receptors in the CA1 region of the hippocampus are involved in the acquisition and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference[J]. *Behav Brain Res*, 312: 394-404.
- BERRIDGE K C, 2009. 'Liking' and 'wanting' food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders[J]. *Physiol Behav*, 97(5): 537-550.
- CAMPBELL L A, AVDOSHINA V, ROZZI S, et al., 2013. CCL5 and cytokine expression in the rat brain: Differential modulation by chronic morphine and morphine withdrawal[J]. *Brain Behav Immun*, 34: 130-140.
- CHE X, CAI J, LIU Y, et al., 2021. Oxytocin signaling in the treatment of drug addiction: Therapeutic opportunities and challenges[J]. *Pharmacol Ther*, doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107820.
- CHEN J X, HUANG K M, LIU M, et al., 2017. Activation of TLR4/STAT3 signaling in VTA contributes to the acquisition and maintenance of morphine-induced conditioned place preference[J]. *Behav Brain Res*, 335: 151-157.
- CHEN S L, LEE S Y, CHANG Y H, et al., 2015. The BDNF Val66Met polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese heroin-dependent patients[J]. *Sci Rep*, doi: 10.1038/srep08148.
- CHEN S L, TAO P L, CHU C H, et al., 2012. Low-dose memantine attenuated morphine addictive behavior through its anti-inflammation and neurotrophic effects in rats[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 7(2): 444-453.
- CONWAY S M, MIKATI M O, AL-HASANI R, 2022. Challenges and new opportunities for detecting endogenous opioid peptides in reward[J]. *Addict Neurosci*, doi: 10.1016/j.addicn.2022.100016.
- DARCQ E, KIEFFER B L, 2018. Opioid receptors: Drivers to addiction[J]. *Nat Rev Neurosci*, 19(8): 499-514.
- DE MEI C, RAMOS M, IITAKA C, et al., 2009. Getting specialized: Presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 9(1): 53-58.
- DOYLE M A, MAZEI-ROBISON M S, 2021. Opioid-induced molecular and cellular plasticity of ventral tegmental area dopamine neurons[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, doi: 10.1101/cshperspect.a039362.
- EL HAYEK L, KHALIFEH M, ZIBARA V, et al., 2019. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF)[J]. *J Neurosci*, 39(13): 2369-2382.
- FARAHIMANESH S, MORADI M, NAZARI-SERENJEH F, et al., 2018. Role of D1-like and D2-like dopamine receptors within the ventral tegmental area in stress-induced and drug priming-induced reinstatement of morphine seeking in rats[J]. *Behav Pharmacol*, 29(5): 426-436.
- GESSI S, BOREA P A, BENCIVENNI S, et al., 2016. The activation of μ -opioid receptor potentiates LPS-induced NF- κ B promoting an inflammatory phenotype in microglia[J]. *FEBS Lett*, 590(17): 2813-2826.
- GHODRATI-JALDBAKHAN S, AHMADALIPOUR A, RASHIDYPOUR A, et al., 2017. Low- and high-intensity treadmill exercise attenuates chronic morphine-induced anxiogenesis and memory impairment but not reductions in hippocampal BDNF in female rats[J]. *Brain Res*, 1663: 20-28.
- GOEKINT M, BOS I, HEYMAN E, et al., 2012. Acute running stimulates hippocampal dopaminergic neurotransmission in rats, but has no influence on brain-derived neurotrophic factor[J]. *J Appl Physiol*, 112(4): 535-541.
- GREENWOOD B N, FOLEY T E, LE T V, et al., 2011. Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway[J]. *Behav Brain Res*, 217(2): 354-362.
- GUPTA A, GULLAPALLI S, PAN H, et al., 2021. Regulation of opioid receptors by their endogenous opioid peptides[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 41(5): 1103-1118.
- HAMEDINIA M, SHARIFI M, HOSSEINI-KAKHAK A, 2017. The effect of eight weeks of aerobic, anaerobic and resistance training on some factor of endocannabinoid system, serotonin, beta-endorphin and BDNF in young men[J]. *Biosci Biotechnol Res Asia*, 14(3): 1201-1210.
- HEBERLEIN A, DÜRSTELER-MACFARLAND K M, LENZ B, et al., 2011. Serum levels of BDNF are associated with craving in opiate-dependent patients[J]. *J Psychopharmacol*, 25(11): 1480-1484.
- HEIDARIANPOUR A, REZAZADEH M V, ZAMANI A, 2016. Ef-

- fect of moderate exercise on serum interferon-gamma and interleukin-17 levels in the morphine withdrawal period[J]. *Int J High Risk Behav Addict*, doi: 10.5812/ijhrba.26907.
- JIANG C, YANG X, HE G, et al., 2021. CRH^{Ca^v1-VTA} inputs inhibit the positive ensembles to induce negative effect of opiate withdrawal[J]. *Mol Psychiatry*, 26(11): 6170-6186.
- KATEBI N, FARAHIMANESH S, FATAHI Z, et al., 2018. Involvement of D1-and D2-like dopamine receptors in the dentate gyrus in the acquisition, expression, and extinction of the morphine-induced conditioned place preference in rats[J]. *Behav Brain Res*, 353: 185-193.
- KEYES P C, ADAMS E L, CHEN Z, et al., 2020. Orchestrating opiate-associated memories in thalamic circuits[J]. *Neuron*, 107(6): 1113-1123.
- KOO J W, MAZEI-ROBISON M S, LAPLANT Q, et al., 2015. Epigenetic basis of opiate suppression of Bdnf gene expression in the ventral tegmental area[J]. *Nat Neurosci*, 18(3): 415-422.
- KOOB G F, VOLKOW N D, 2010. Neurocircuitry of addiction[J]. *Neuropsychopharmacology*, 35(1): 217-238.
- KOOB G F, 2020. Neurobiology of opioid addiction: Opponent process, hyperkatifeia, and negative reinforcement[J]. *Biol Psychiatry*, 87(1): 44-53.
- KREEK M J, REED B, BUTELMAN E R, 2019. Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research[J]. *Sci Adv*, doi: 10.1126/sciadv.aax9140.
- LE MERRER J, BECKER J A, BEFORT K, et al., 2009. Reward processing by the opioid system in the brain [J]. *Physiol Rev*, 89(4): 1379-1412.
- LI X, HUANG M, YANG L, et al., 2018. Overexpression of thioredoxin-1 blocks morphine-induced conditioned place preference through regulating the interaction of γ -aminobutyric acid and dopamine systems[J]. *Front Neurol*, doi: 10.3389/fneur.2018.00309.
- LU R B, LEE S Y, WANG T Y, et al., 2017. Long-term heroin use was associated with the downregulation of systemic platelets, BDNF, and TGF- β 1, and it contributed to the disruption of executive function in Taiwanese Han Chinese [J]. *Drug Alcohol Depend*, 179: 139-145.
- MILADI-GORJI H, RASHIDY-POUR A, FATHOLLAHI Y, et al., 2011. Voluntary exercise ameliorates cognitive deficits in morphine dependent rats: The role of hippocampal brain-derived neurotrophic factor[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 96(3): 479-491.
- MOEINI M, OMIDI A, SEHAT M, et al., 2019. The effects of oxytocin on withdrawal, craving and stress response in heroin-dependent patients: A randomized, double-blind clinical trial[J]. *Eur Addict Res*, 25(1): 41-47.
- MOHAMED H M, MAHMOUD A M, 2019. Chronic exposure to the opioid tramadol induces oxidative damage, inflammation and apoptosis, and alters cerebral monoamine neurotransmitters in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 110: 239-247.
- MORAIS A P D, PITA I R, FONTES-RIBEIRO C A, et al., 2018. The neurobiological mechanisms of physical exercise in methamphetamine addiction[J]. *CNS Neurosci Ther*, 24(2): 85-97.
- NAZARI-SERENJEH F, JAMALI S, REZAEI L, et al., 2020. D1-but not D2-like dopamine receptor antagonist in the CA1 region of the hippocampus reduced stress-induced reinstatement in extinguished morphine-conditioning place preference in the food-deprived rats[J]. *Behav Pharmacol*, 31(2-3): 196-206.
- NAZARI-SERENJEH F, ZARRABIAN S, AZIZBEIGI R, et al., 2021. Effects of dopamine D1- and D2-like receptors in the CA1 region of the hippocampus on expression and extinction of morphine-induced conditioned place preference in rats[J]. *Behav Brain Res*, doi: 10.1016/j.bbr.2020.112924.
- PALMA-ÁLVAREZ R F, ROS-CUCURULL E, AMARO-HOSEY K, et al., 2017. Peripheral levels of BDNF and opiate-use disorder: Literature review and update[J]. *Rev Neurosci*, 28(5): 499-508.
- PIEPENBRINK M S, SAMUEL M, ZHENG B, et al., 2016. Humoral dysregulation associated with increased systemic inflammation among injection heroin users[J]. *PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0158641.
- REED B, BUTELMAN E R, KREEK M J, 2017. Endogenous opioid system in addiction and addiction-related behaviors[J]. *Curr Opin Behav Sci*, 13: 196-202.
- ROBISON L S, SWENSON S, HAMILTON J, et al., 2018. Exercise reduces dopamine D1R and increases D2R in rats: Implications for addiction[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 50(8): 1596-1602.
- ROSA H Z, BARCELOS R C S, SEGAT H J, et al., 2020. Physical exercise modifies behavioral and molecular parameters related to opioid addiction regardless of training time [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 32: 25-35.
- ROSEN L G, RUSHLOW W J, LAVIOLETTE S R, 2017. Opiate exposure state controls dopamine D3 receptor and cdk5/calineurin signaling in the basolateral amygdala during reward and withdrawal aversion memory formation [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 79(Pt B): 59-66.
- ROTH-DERI I, GREEN-SADAN T, YADID G, 2008. β -endorphin and drug-induced reward and reinforcement [J]. *Prog Neurobiol*, 86(1): 1-21.
- SCHEFFER D D L, LATINI A, 2020. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165823.
- SCHUSTER R, KLEIMANN A, REHME M K, et al., 2017. Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 267(1): 33-40.
- SERAFINI R A, PRYCE K D, ZACHARIOU V, 2020. The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities[J]. *Biol Psychiatry*, 87(1): 64-73.
- SHAHROODI A, MOHAMMADI F, VAFAEI A A, et al., 2020. Impact of different intensities of forced exercise on deficits of spatial and aversive memory, anxiety-like behavior, and hippocampal BDNF during morphine abstinence period in male rats[J]. *Metab Brain Dis*, 35(1): 135-147.
- SHI J, LI S X, ZHANG X L, et al., 2009. Time-dependent neuroendocrine alterations and drug craving during the first month of abstinence in heroin addicts [J]. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 35(5): 267-272.
- SMITH M A, FRONK G E, ABEL J M, et al., 2018. Resistance exercise decreases heroin self-administration and alters gene expression

- in the nucleus accumbens of heroin-exposed rats[J]. *Psychopharmacology*, 235(4): 1245-1255.
- TAQI M M, FAISAL M, ZAMAN H, 2019. OPRM1 A118G polymorphisms and its role in opioid addiction: Implication on severity and treatment approaches[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 12: 361-368.
- TAŞ DÜRMÜŞ P, VARDAR M E, KAYA O, et al., 2020. Evaluation of the effects of high intensity interval training on cytokine levels and clinical course in treatment of opioid use disorder[J]. *Türk Psikiyatri Derg*, 31(3): 151-158.
- WANG D, ZHU T, CHEN J, et al., 2020. Acute aerobic exercise ameliorates cravings and inhibitory control in heroin addicts: Evidence from event-related potentials and frequency bands[J]. *Front Psychol*, doi: 10.3389/fpsyg.2020.561590.
- WANG J S, LIU J L, ZHANG J, et al., 2021. Descended social anxiety disorder and craving in women heroin dependence through exercise alerts plasma oxytocin levels[J]. *Front Psychiatry*, doi: 10.3389/fpsyg.2021.624993.
- WANG Y, ZHANG H, CUI J, et al., 2019. Opiate-associated contextual memory formation and retrieval are differentially modulated by dopamine D1 and D2 signaling in hippocampal-prefrontal connectivity[J]. *Neuropsychopharmacology*, 44(2): 334-343.
- WEINSTOCK J, WADESON H K, VANHEEST J L, 2012. Exercise as an adjunct treatment for opiate agonist treatment: Review of the current research and implementation strategies [J]. *Subst Abus*, 33(4): 350-360.
- XIAO Y, ZHU Y, LI Y, 2021. Elevation of DNA methylation in the promoter regions of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with heroin addiction[J]. *J Mol Neurosci*, 71(9): 1752-1760.
- YÜKSEL O, ATEŞ M, KIZILDAĞ S, et al., 2019. Regular aerobic voluntary exercise increased oxytocin in female mice: The cause of decreased anxiety and increased empathy-like behaviors[J]. *Balkan Med J*, 36(5): 257-262.
- ZANOS P, GEORGIU P, WRIGHT S R, et al., 2014. The oxytocin analogue carbetocin prevents emotional impairment and stress-induced reinstatement of opioid-seeking in morphine-abstinent mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 39(4): 855-865.
- ZHAN J, JORDAN C J, BI G H, et al., 2018. Genetic deletion of the dopamine D3 receptor increases vulnerability to heroin in mice[J]. *Neuropharmacology*, 141: 11-20.
- ZHANG J, ZHANG X Y, SU H, et al., 2014. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels during opiate withdrawal[J]. *Neurosci Lett*, 571: 61-65.
- ZHANG Y, LI H, LI Y, et al., 2011. Essential role of toll-like receptor 2 in morphine-induced microglia activation in mice[J]. *Neurosci Lett*, 489(1): 43-47.
- ZHOU Y, ZHAO M, ZHOU C, et al., 2016. Sex differences in drug addiction and response to exercise intervention: From human to animal studies[J]. *Front Neuroendocrinol*, 40: 24-41.
- ZHU Y, WIENECKE C F R, NACHTRAB G, et al., 2016. A thalamic input to the nucleus accumbens mediates opiate dependence[J]. *Nature*, 530(7589): 219-222.

(收稿日期:2022-07-25; 修订日期:2023-03-22; 编辑:尹航)

