

安非他命、古柯鹼或鴉片
為什麼會讓人上癮且難以
戒除？這些藥物對腦部造成了
什麼影響？讓我們一同來
探討成癮背後的奧秘。

【特別報導】

成癮的 大腦

撰文／內斯特（Eric J. Nestler）
曼能克（Robert C. Malenka）
翻譯／黃榮棋

對許多吸毒者而言，

光是看到毒品或其相關用具，像是鏡面上的白線，或是注射針頭與湯匙，就會因預期快感而興奮到發抖。一旦注射毒品之後，真正的快感就來了：通體溫暖、思考清晰、視覺敏銳，痛苦也得到了紓解，彷彿自己就是宇宙的中心，一時之間什麼都好。但若一再服用這些藥物，情形就會有所改變，不管是海洛因、古柯鹼、威士忌還是安非他命，都一樣。

曾經帶來快感的劑量不再靈通，而且，若不打上一針或吸上一劑，就會渾身不對勁。沒有了它，人們變得消沉，還會感到身體不舒服，然後便開始強迫自己嗑藥。到了這個階段就已經上癮、被藥物給控制了，甚至還會在快感消退之後感到強烈的藥物慾。而這種習性便開始傷害一個人的身體健康、財務狀況，以及人際關係。

神經生物學者很早就知道，濫用藥物之所以會引起快感，是因為這些藥最後都會增強腦部報償系統的活性。報償系統是一個由神經細胞（即神經元）構成的



導致成癮的部份原因，是成癮藥物會讓腦部的報償線路以為這些藥比生命裡的其他東西都來得更值得。

當藥物進入腦子

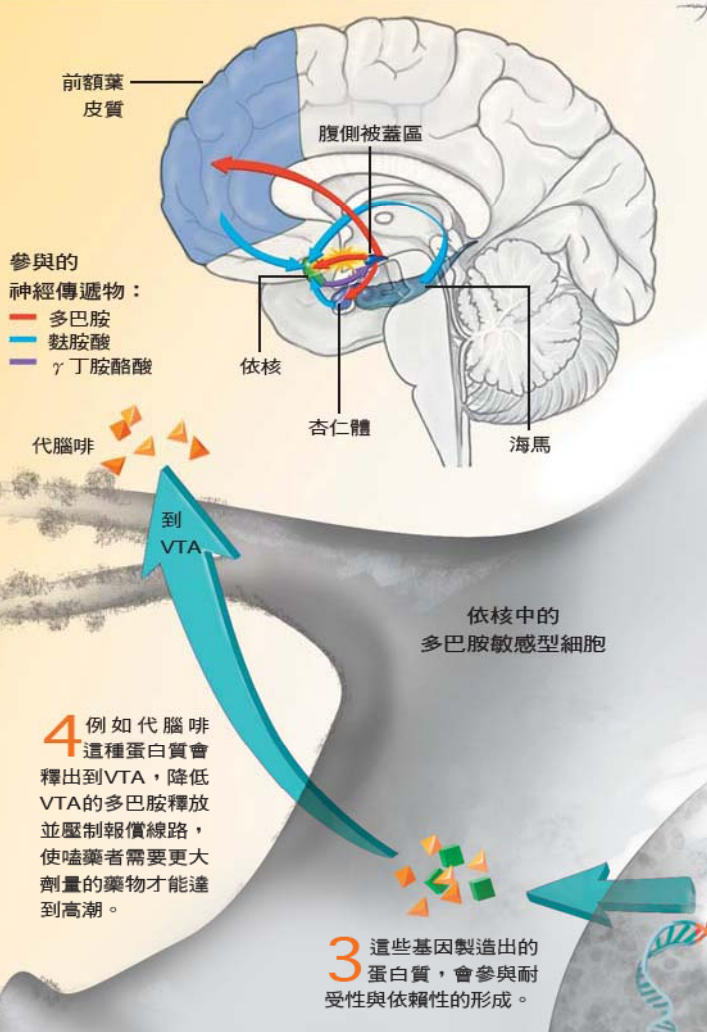
複雜迴路，目的是讓我們在食色之後感到精神勃勃，而食色正是我們能夠活著並將基因傳給下一代所不可或缺的。至少在一開始時，刺激這個系統會讓我們感到快樂，並鼓勵我們重複那些帶來快感的活動。

但是，新的研究指出，長期使用藥物，會引發報償系統神經元的構造與功能產生變化，在停藥之後仍然持續數週、數月甚至數年之久。這些改變反倒會減弱長期濫用藥物的效果，同時又會加強藥物慾，成癮者因而必須加重劑量，愈陷愈深直至無法自拔，工作與家居生活也連帶受到影響。若能對這些神經變化有進一步的了解，應該有助於找到治療成癮的更好方法，讓不幸身陷成癮藥物泥沼之人，可以重建自己的腦子與生活。

為藥而死

各種不同的藥物濫用，最終都是經由同樣的路徑造成上癮，這樣的知識主要來自大約40年前開始的實驗動物研究：大鼠、小鼠或非人靈長類，一逮到機會就會自行注射人類會濫用的藥物。在這些實驗中，實驗動物給接上一條靜脈注射的管子，然後研究人員會訓練牠們按壓

從腦基部的腹側被蓋區（VTA）製造多巴胺的神經元，延伸到依核多巴胺敏感型神經元，這段路徑是腦部報償系統的關鍵部份。而長期使用成癮物質，會改變這個路徑的行為。這些改變部份可由圖右描述的分子機制所引起，且顯然會促進耐受性、依賴性與藥物慾的產生，而刺激藥物的重複使用並造成長期停藥之後的復發行為。腦子上的彩色箭頭，標示依核與VTA連絡其他腦區的其中幾條路徑，這些路徑會讓嗑藥者變得對聯想起昔日高潮的東西非常敏感，因而容易在受壓下復發，且無法控制自己的藥物慾。



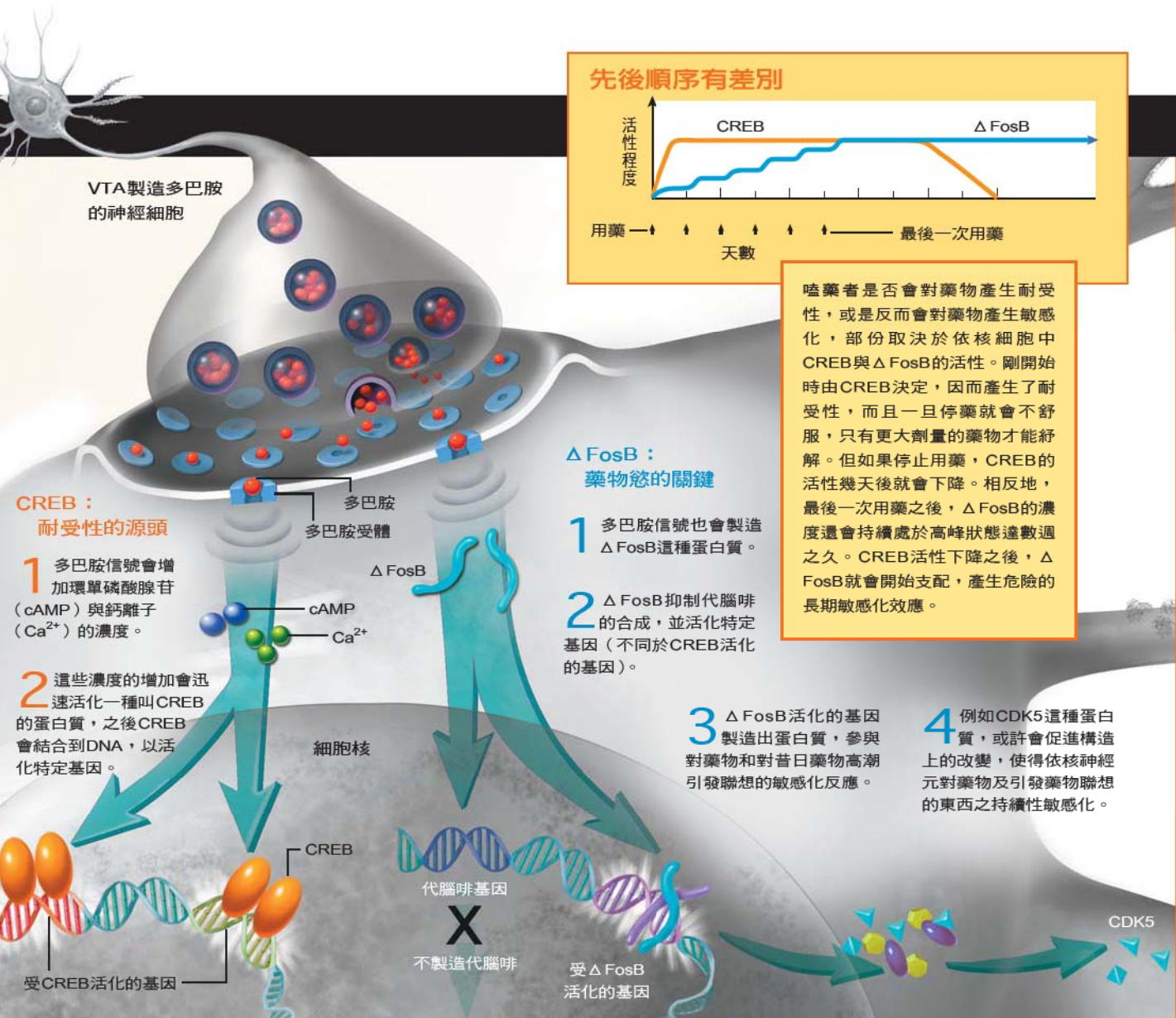
桿。按下其中一根壓桿，就能經由靜脈注射管注射藥物；按另一根壓桿，卻會注射比較沒啥意思的生理食鹽水；第三根壓桿則可以得到食

物丸。幾天之後動物就上癮了，牠們輕易地為自己注射古柯鹼、海洛因、安非他命，以及其他許多常見的成癮藥物。

尤有甚者，牠們最後都會表現出上癮時的各種行為。動物可以為了嗑藥而犧牲吃飯、睡覺這類正常活動，有些甚至因為體力衰竭或營養不良致死。實驗動物會將醒著的大部份時間，都花在設法取得更多像古柯鹼之類的成癮藥物上，即使是要按幾百次的壓桿才能得到一次注射也一樣。而且，就像人類成癮者

成癮的發生

- 古柯鹼、酒精、鴉片類與安非他命等濫用藥物，都會霸佔腦部原有的報償線路。刺激這條路徑，會強化你的行為，不管你剛剛做了什麼事，保證讓你還會想再做一次。
- 重複使用這些藥物，會造成腦部化學與構造上的長期變化，因而改變報償系統神經元處理訊息與互動的方式。
- 若能了解長期藥物濫用如何重塑成癮者的腦子，就有可能找到更新更廣效的方法，來矯正導致成癮的細胞與分子脫序現象。



一碰上與藥物有關的器具，或回到他們取得藥物的環境時，所會發生的強烈藥物慾一樣，實驗動物也變得比較喜歡與藥物有關的場所，也就是籠子裡按壓桿時總會提供化學報償的地方。

若將藥拿走，實驗動物不久就會因得不到化學的安慰而停止努力，但快感並未被遺忘。一隻停藥已達數月之久的大鼠，只要讓牠再小嚐一口古柯鹼，或是把牠放在與嗑藥高潮有關的籠子之後，牠馬上就會恢復壓桿的動作。同時，某些精神

壓力，像是定期以電突擊大鼠的腳，也會讓大鼠很快恢復嗑藥行為。這些類型的刺激，包括接觸低劑量的藥物、引發藥物聯想的東西或是壓力，都會引發成癮者的藥物慾與復發 (relapse)。

研究人員利用這種自行給藥的裝置與相關技術，繪製了與成癮行為有關的腦區域圖，並發現腦部報償線路所扮演的關鍵角色。藥物霸佔了這整個系統，其對系統活性的刺激，要比任何一種天然報償來得更強、更持久。

報償系統的關鍵組成是中腦邊緣多巴胺系統 (mesolimbic dopamine system)，這是一群神經元，其神經元主體位於靠近腦基部的腹側被蓋區 (VTA)，而神經末梢則會延伸到大腦前方的目標區域，尤其是一個深埋在額葉皮質、稱為依核 (nucleus accumbens) 的構造。這些VTA神經元與依核神經元之間的溝通方式，是由VTA神經元長長的神經末梢，釋放出多巴胺這種化學訊息分子 (神經傳遞物) 到依核神經元上的受體。從VTA到依核的

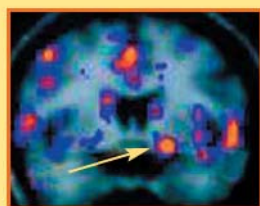
造影研究的洞見



依核



杏仁體



豆狀核下擴大杏仁區

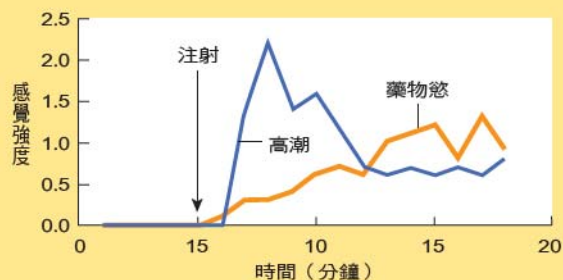


腹側被蓋區



前額葉皮質

古柯鹼成癮者腦部掃描的彩色部位，證實了實驗動物的研究：吸毒會使許多腦區立即產生強烈的活性變化，如上圖所示。色彩最明亮的部位代表改變最明顯之處。受測者接受掃描的同時，會以0-3來為他們的高潮與藥物慾評分，結果發現，VTA和豆狀核下擴大杏仁區與古柯鹼的高潮有重大關聯，杏仁體與依核則會影響高潮，以及渴求更大劑量的藥物慾，藥物慾會在快感減退之後變強（右側線形圖）。



多巴胺路徑是成癮的關鍵，如果實驗動物的這些腦區遭到破壞，就不會再對濫用藥物產生興趣。

報償變阻器

報償系統是個古老的演化，甚至那些生長於泥地、構造簡單的線蟲 (*Caenorhabditis elegans*)，也都有這個系統的雛型。只要抑制住這些蠕蟲身上4~8個含多巴胺的神經元，就能讓牠們一路穿過成堆最愛吃的細菌，也毫不留戀。

哺乳動物的報償系統就比較複雜，它會與其他幾個腦區整合在一起，那些腦區的工作，是為經驗添加情緒色彩，並影響動物對食物、交配與群體互動等報償性刺激的反應。例如，杏仁體 (amygdala) 會協助評估某個經驗是令人快樂、厭惡、可以再做，還是應該避免；並協助將某個經驗與其他線索聯想在一起。而海馬 (hippocampus) 則

參與記錄經驗的記憶，包括經驗發生的時間、地點與對象。額葉皮質則負責協調處理所有這些訊息，並決定動物最後的行為表現。同時，VTA - 依核路徑就像是報償的變阻器，它會告訴其他腦中樞某個行為究竟有多值得。被評定的報償性愈高，生物體就愈可能記得這個行為，並重複去做。

我們對腦部報償線路的知識大部份是來自實驗動物，而過去10年來腦部造影研究顯示，同樣路徑也控制了人類的自然與藥物報償作用。研究人員利用功能性磁共振造影 (fMRI) 或正子斷層掃描 (PET) 這兩種技術，藉由測量血流變化，來了解其對應的神經活性。結果發現，只要讓古柯鹼成癮者吸上一劑，就會看到他的依核亮了起來。若讓同一位成癮者觀看有人在吸食古柯鹼的錄影帶，或是鏡面上有白線的照片，依核、杏仁體以及皮質

的某些區域，也都會有類似的反應。而強迫性賭徒看到吃角子老虎的圖像時，同樣的腦區也會有反應，說明了這條VTA - 依核路徑，即使在與藥物無關的成癮上頭，也扮演了類似的重要角色。

來點多巴胺吧！

這些不同的成癮物質構造既不相似，對身體的作用也有所不同，怎麼可能會讓腦部報償線路產生類似的反應呢？古柯鹼是興奮劑，會加快心跳；而海洛因是鎮靜劑，可以用來止痛。這兩種物質在某些方面的作用是相反的，為什麼對報償系統會有相同的影響呢？答案是，除了其他作用之外，所有的濫用藥物都會讓依核接受到大量的多巴胺，有時還有假的多巴胺信號。

VTA神經元興奮時就會送出電訊，沿著軸突這條伸入依核的「傳訊高速公路」快速傳送。這個電訊



顯微照相顯示，服用非成癮藥物的動物，其依核神經元的樹突分支上，接收訊息的突起（稱為樹突棘）數目正常（左圖與中圖）。但對古柯鹼成癮的動物，其樹突分支有比較多的樹突棘，因此看起來比較毛茸茸的（右圖）。可想而知，這種形狀重塑會讓神經元對來自VTA與其他地方的信號，變得更為敏感，因此促成對藥物的敏感化。近來的發現暗示 Δ FosB 與突棘的生長有關。

會促使軸突末梢釋出多巴胺到一個微小空間，也就是將神經末梢與依核神經元分隔開來的「突觸間隙」（synaptic cleft）。多巴胺在這兒會與依核神經元上的受體相接，並將訊息傳給這個依核神經元。之後為了停止訊號的傳送，VTA神經元會收回突觸間隙的多巴胺，並重新組裝以備再度需要的時刻。

古柯鹼及其他的興奮劑，會讓運送神經傳遞物回到VTA神經元末梢的轉運子（transporter）蛋白質暫時失效，因而留下過量的多巴胺作用在依核。至於海洛因與其他鴉片類的物質，則像細胞夾鉗般，與VTA中某些在常態下會抑制其他神經元釋放多巴胺的神經元結合，使得釋放多巴胺的細胞不再受到抑制，因而釋出過量的多巴胺到依核。鴉片類物質還會直接作用在依核上，產生一種強烈的報償訊號。

但藥物不只會造成多巴胺的變

動，來引發快感以及起初的報償和強化作用。在重複使用一段時間之後，藥物還會漸漸改變報償線路，最終導致成癮。

成癮者的誕生

成癮的早期癥兆是耐受性與依賴性。經過藥物的衝擊之後，成癮者需要更大劑量的藥物，才能在情緒或注意力等方面得到同樣的效果。這種耐受性便會使藥物的使用劑量暴增，最後造成依賴性。到了這個階段，如果無法取得藥物，成癮者會出現痛苦的情緒，有時還伴隨有身體反應。諷刺的是，耐受性與依賴性之所以會產生，乃是因為經常

使用藥物，會對報償線路中的某些部份產生壓抑作用。

這種造成痛苦的壓抑，源自一種叫做環單磷酸腺苷反應要素結合蛋白質（CREB）的轉錄因子。轉錄因子是一種蛋白質分子，會調節基因的表現（活性），進而調節細胞的整體行為。濫用藥物的使用，會增加依核的多巴胺濃度，促使多巴胺敏感型細胞製造更多環單磷酸腺苷（cAMP）這種小信號分子，接著這個小分子會去活化CREB。CREB一啟動，就會接上一組特定基因，而這些基因所編譯的蛋白質便受到觸發而開始生產。

藥物長期使用會造成CREB的持續活化，因而加強CREB目標基因的表現，其中有些基因製造出來的蛋白質會抑制報償線路。例如，CREB會控制代腦啡（dynorphin）的產量，代腦啡有著類似鴉片的作用，它是由依核中的一群神經元所製造，並會回過頭來抑制VTA神經元。因此，CREB引發代腦啡，因而抑制了大腦的報償線路，使得同樣劑量的藥物變得比較沒有作用，而造成耐受性。另外，因為報償路徑受到抑制，在未用藥時，人會變得消沉，無法享受原先用藥時進行各項活動所感受到的快感，於是也造成了成癮者對藥物的依賴性。

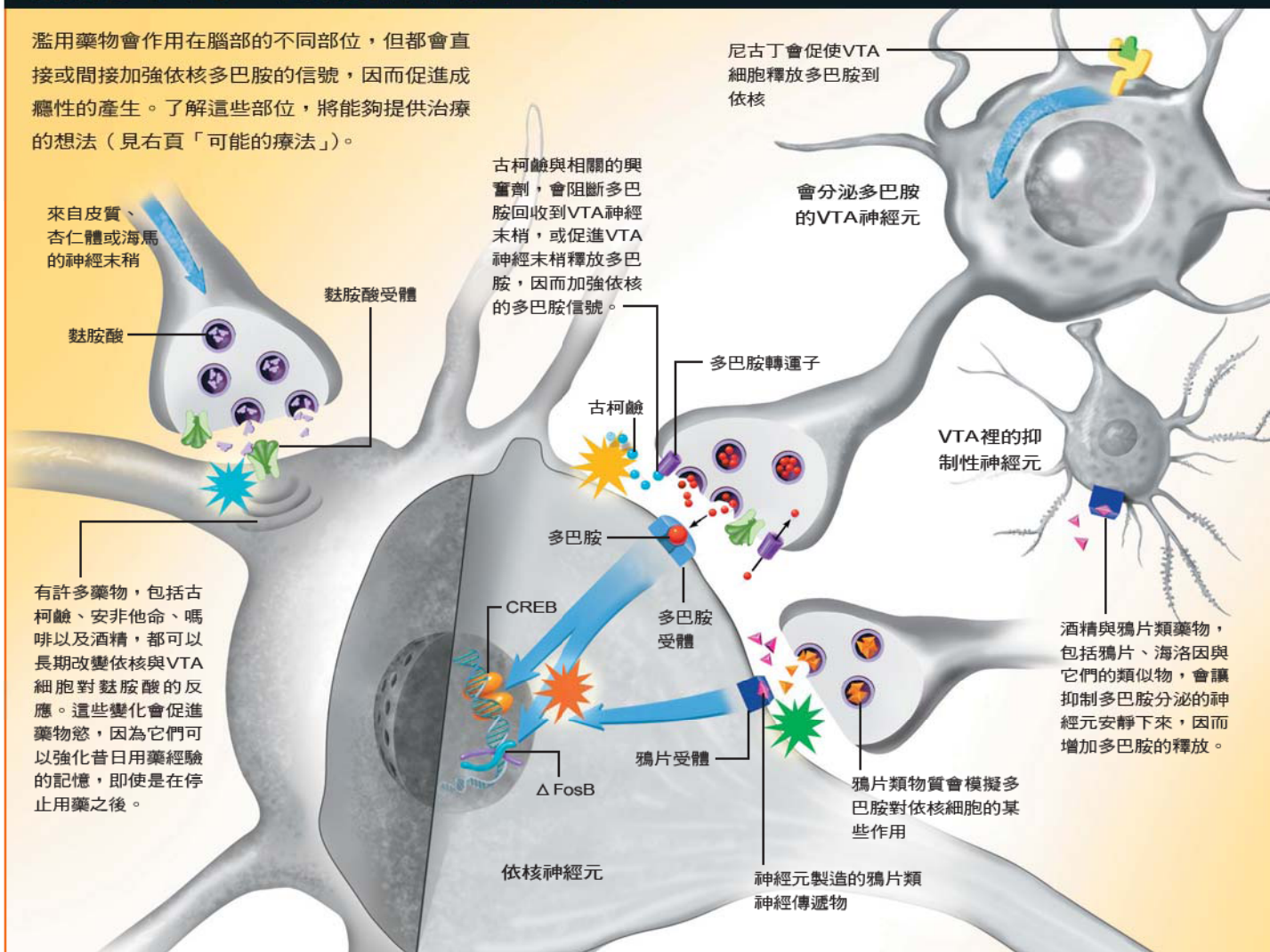
但CREB只不過是整個故事的一

關於作者

內斯特與曼能克兩人研究的是藥物成癮的分子機制。內斯特是美國德州達拉斯市德州大學西南醫學中心的精神科主任暨教授，1998年獲選成為美國國家醫學研究院院士。曼能克原為美國加州大學舊金山分校成癮神經生物中心主任，後來加入史丹佛大學醫學院，擔任精神病學與行為科學的教授。曼能克、內斯特與哈佛大學的海曼合寫了一本教科書，名為《神經藥理學的分子機制》。

藥物不同，最後作用卻相同！

濫用藥物會作用在腦部的不同部位，但都會直接或間接加強依核多巴胺的信號，因而促進成癮性的產生。了解這些部位，將能夠提供治療的想法（見右頁「可能的療法」）。



小部份。因為藥物停用後的幾天內，這個轉錄因子就不再活躍了；但腦部的變化卻會讓成癮者在停藥數年甚至數十年之後，還會再回頭用藥。所以，濫用藥物對大腦所造成的長期性影響並無法用CREB來解釋，反之，這種復發大部份是源自藥物作用加強的敏感化（sensitization）現象。

聽來雖有些不合理，但一樣的藥卻可能同時造成耐受性與敏感化。藥物高潮後不久，CREB的活性

高，於是耐受性支配一切，因此往後的幾天，使用者必須增加劑量才能刺激報償線路。但成癮者若不繼續用藥，CREB的活性就會下降。此時耐受性消退，由敏感化接手，啟動強烈的藥物癮，引發成癮者強迫性尋找藥物的行為，即使是在長期停藥之後，渴望藥物的念頭還是揮之不去。因此，光是淺嚐或憶起就足以讓成癮者重蹈覆轍。想了解敏感化的源頭，我們必須尋找變化可以持續幾天以上的分子，而其中

一個可能的對象，就是另一種轉錄因子 Δ FosB。

復發之路

Δ FosB在成癮過程中，扮演的角色似乎與CREB大不相同。小鼠與大鼠的研究指出，長期使用藥物之後，依核與其他腦區的 Δ FosB濃度會緩慢地逐漸上升。而且因為這個蛋白質非常穩定，即使是在藥物使用後的數週到數個月，依舊會活躍於神經元之內，這種持續性可

可能的療法



假想的抗古柯鹼藥物，會干擾古柯鹼對VTA神經元末梢回收多巴胺之阻斷能力，如此或許可以減少依核的多巴胺信號。



假想的廣效藥劑，可以防止CREB或 Δ FosB的累積，或防止這些分子作用在其目標基因，如此可以阻止多巴胺的作用。



假想的廣效藥劑，也許會干擾長期使用藥物所造成、對依核細胞的麩胺酸信號有害的改變。



已經上市的鴉片拮抗劑例如那曲酮(naltrexone)，會阻斷鴉片受體。這些藥用來對抗酒精中毒與菸癮，因為酒精與尼古丁會刺激腦內鴉片類分子的釋放。

以讓它在停藥許久之後，還能繼續影響基因的表現。

利用突變小鼠，讓牠們的依核製造出過量的 Δ FosB，結果顯示，延長對 Δ FosB的誘發，就會讓動物變得對藥物特別敏感。這些小鼠在停藥之後，若有機會就非常容易復發。這個發現暗示著， Δ FosB的濃度很可能與人類報償路徑的敏感度長期增加有關。有趣的是，對於重複性的非藥物報償刺激，像是過度跑輪子以及消耗醣類，小鼠依

核也會製造 Δ FosB。因此，在面對各種不同的報償性刺激而產生強迫行為的發展上， Δ FosB可能扮演著更全面的角色。

近來的證據還暗示了一種機制，可以解釋在 Δ FosB濃度已經回復正常之後，敏感化的現象還能持續下去的原因。目前已知，長期使用

樹突棘增加可放大神經元間的訊號，也可能讓腦部對引發聯想的東西過度反應，或許這便是成癮難以戒除的關鍵。

古柯鹼與其他濫用藥物時，會導致依核神經元中，樹突上接受訊息的分支（稱為樹突棘）長出新芽，以加強這個細胞與其他神經元之間的連結。即使已經停藥，在齧齒動物身上，這個長出新芽的現象還是可以持續達數月之久。這個發現暗示著， Δ FosB或許就是造成新樹突棘增生的原因。若將這些結果做更進一步的大膽推測，可以得到以下假說：也許 Δ FosB活性所造成的額外連結，會放大連結細胞間的訊號達數年之久，而這些增強的訊號也許會讓大腦對引發藥物聯想的東西產生過度反應。或許樹突的改變，才是最後導致成癮之所以難以戒除的關鍵。

學會上癮

到目前為止，我們都只談到藥物在腦部報償系統所引起、與多巴胺有關的變化。但不要忘了，杏仁體、海馬與額葉皮質等其他腦區，也都與成癮有關，而且還會與VTA

以及依核互相溝通。所有這些腦區都會釋放麩胺酸這種神經傳遞物來與報償路徑溝通。當濫用藥物促使VTA釋出較多的多巴胺到依核時，也會改變VTA與依核對麩胺酸的反應達數天之久。動物實驗結果指出，報償路徑對麩胺酸敏感度的改變，會增加VTA多巴胺的分泌，還

會增加依核對多巴胺的反應，因而加強CREB與 Δ FosB的活性，以及這些分子帶來的不愉快效應。另外，麩胺酸敏感度的改變，好像還會強化連結嗑藥經驗的記憶與高度報償之間的神經連線，因而餵養了尋藥的慾望。

藥物是如何改變報償路徑神經元對麩胺酸的敏感度，目前還無法確定。但是，根據麩胺酸對海馬神經元的作用，可以提出這麼一個假說：有某些型式的短期刺激，可以增強神經元對麩胺酸的反應達數小時之久。這種稱為長期增益的現象，可以幫助記憶的形成，而其作用機制似乎是將某些麩胺酸結合受體蛋白質，從未能發揮作用的細胞內儲存部位，轉運到細胞膜上，繼而能夠對分泌到突觸的麩胺酸做出反應。濫用藥物會影響報償系統中麩胺酸受體的輸送，有些研究發現還指出，它們也可以影響某些麩胺酸受體的合成。

總而言之，所有我們討論到藥物

引發的報償線路改變，最後都會導致耐受性、依賴性、藥物慾、藥物癮復發，以及各種伴隨成癮而來的行為。雖然許多細節依舊是個謎，但有些事是我們可以確定的。在長期使用藥物的過程中，以及剛停藥

重要分子與細胞變化。

共同治癒之方

這些分子變化的發現，除了可以增進對藥物成癮的生物機制之了解外，還可以做為治療這種疾病的新

人類藥物成癮的風險，一半來自遺傳，若能辨識出易上癮的特癮，或許可及早發現容易上癮者，針對這類族群做預防。

不久，報償系統神經元中cAMP濃度與CREB活性的變化主宰了一切，這些改變造就了耐受性與依賴性，降低了對藥物的敏感度，因此讓成癮者變得消沉而缺乏活力。若停藥時間再長些， Δ FosB的活性與麩胺酸訊號的改變便成了主宰，這些變化似乎就是讓成癮者重蹈覆轍的元兇，因為它們會讓成癮者在停藥一段時間後再度用藥時，增強腦部對藥物作用的敏感性，也會對昔日嗑藥高潮的記憶和喚起這些回憶的聯想，產生強烈反應。

CREB、 Δ FosB與麩胺酸信號的改變是成癮的關鍵，但絕不是全部。神經科學家的持續研究，必然會在報償線路與其他相關腦區，發現到其他可以解釋成癮真正原因的

生化目標。新療法的需求極大，因為藥物成癮除了會造成身體與心理的明顯傷害之外，還是引發疾病的主要原因：酒精中毒者容易罹患肝硬化，吸菸者容易得到肺癌，海洛因成癮者若共用針頭還可能會傳播愛滋病。美國每年因為藥物成癮造成的健康與生產力損失，估計超過3000億美元，使得藥物成癮變成最嚴重的社會問題之一。若放寬成癮的定義，把過食與賭博等其他形式的強迫病態行為涵蓋進來，則造成的損失更遠超過3000億美元。所以如果可以找到治療方法，來矯正無論藥物、食物或牌桌上贏錢的快感所產生的異常成癮反應，將會是社會的一大福音。

現在的療法無法治癒多數的成癮

者。有些治療會阻止藥物到達目的地，但這些方法只會讓患者繼續擁有一顆「成癮的大腦」和強烈的藥物慾。其他的醫療干預則是模擬藥物的作用，來減弱患者的藥物慾，直到惡習完全革除為止。但這些替代化學物質，可能只不過是以一種習性換掉另一種罷了。雖然也有非醫藥性的復健療法（例如美國流行的12步驟方案），幫助許多人對抗藥癮，但復發率還是很高。

研究人員若能洞察成癮的生物機制，也許有一天就能夠設計出治療方法，來對抗或彌補濫用藥物對腦部報償系統的長期影響力。專門作用在依核的麩胺酸或多巴胺受體上的化學物質，或是可以阻止CREB或 Δ FosB作用到依核細胞基因的化學物質，都可能緩和藥物對成癮者的控制。

另外，我們必須知道如何辨識哪些人最容易上癮。雖然心理、社會與環境因子都很重要，但從易上癮家族的研究得知，人類藥物成癮的風險，有一半來自遺傳。成癮相關的特定基因尚未找到，但若有辦法及早發現易上癮者，就可以針對這個族群下手。

因為成癮摻雜有情緒與社會因素在內，我們不能預期醫療手段可以完全治療成癮的症狀。但我們可以希望，未來的治療方法能夠減低依賴性與藥物慾這兩股支配藥癮者的強勁生物力，讓心理療法得以更有效地幫助成癮者恢復身心健康。 **SA**

黃榮棋 長庚大學醫學院生理暨藥理學科副教授，主要研究哺乳動物生物時鐘細胞與離子通道表現。

延伸閱讀

1. Incentive-Sensitization and Addiction. Terry E. Robinson and Kent C. Berridge in *Addiction*, Vol. 96, No. 1, pages 103-114; January 2001.
2. Molecular Basis of Long-Term Plasticity underlying Addiction. Eric J. Nestler in *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 2, No. 2, pages 119-128; February 2001.
3. *Addiction: From Biology to Drug Policy*. Second edition. A. Goldstein. Oxford University Press, 2001.
4. 美國國家藥物濫用研究所提供常見濫用藥物資訊，請參考網站：www.nida.nih.gov/DrugPages/