

沈宝玉,任雁明,杨根梦,等.大麻二酚减轻甲基苯丙胺诱导的大鼠单胺类神经递质改变[J].中国比较医学杂志,2022,32(11):18-25.

Shen BY, Ren YM, Yang GM, et al. Cannabidiol attenuates methamphetamine-induced changes in monoamine neurotransmitters in rats [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(11): 18-25.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.11.003

大麻二酚减轻甲基苯丙胺诱导的大鼠单胺类神经递质改变

沈宝玉,任雁明,杨根梦,于浩,董文娟,洪仕君*,张瑞林*

(昆明医科大学法医学院,国家卫生健康委员会毒品依赖和戒治重点实验室,昆明 650500)

【摘要】 目的 探索大麻二酚(cannabidiol, CBD)在甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)依赖大鼠中对中枢神经系统单胺类神经递质的影响,阐释CBD对METH依赖的治疗机制,为毒品依赖戒治药物的研发提供参考。**方法** 通过METH(2 mg/kg)重复腹腔注射和条件位置偏爱(conditioned place preference, CPP)建立METH依赖大鼠模型;提取大鼠伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、额叶皮质(frontal cortex, FC)、中脑腹侧被盖(ventral tegmental area, VTA)、纹状体(caudate putamen, CPu)和海马(hippocampus, Hip)等五个奖赏系统相关脑区,高效液相色谱法分离多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)三种单胺类神经递质;质谱分析定量三种单胺类神经递质水平。**结果** METH(2 mg/kg)重复给药可在大鼠NAc、FC、VTA、CPu和Hip中显著上调DA水平和下调5-HT水平,并伴随着NAc和VTA中NE水平上调;而CBD(10、20、40、80 mg/kg)前干预可剂量依赖性地削弱METH对上述单胺类神经递质的影响。**结论** CBD可能通过维持大鼠奖赏脑区中单胺类神经递质的稳态水平,削弱METH依赖导致的奖赏效应。

【关键词】 大麻二酚;甲基苯丙胺;毒品依赖;神经精神障碍;单胺类神经递质

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2022)11-0018-08

Cannabidiol attenuates methamphetamine-induced changes in monoamine neurotransmitters in rats

SHEN Baoyu, REN Yanming, YANG Genmeng, YU Hao, DONG Wenjuan, HONG Shijun*, ZHANG Ruilin*
(School of Forensic Medicine, Key Laboratory of Drug Addiction Medicine of National Health Commission (NHC), Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

【Abstract】 Objective This work was aimed at investigating the intervention effects of cannabidiol (CBD) on the monoamine neurotransmitter in a rat model of methamphetamine (METH) dependence, and we revealed the potential mechanism underlying the therapeutic effects of CBD. Our research will benefit the treatment of drug dependence in humans. **Methods** We constructed an animal model based on METH (2 mg/kg) exposure and the conditioned place preference procedure. We dissected the nucleus accumbens (NAc), frontal cortex(FC), ventral tegmental area (VTA), caudate putamen(CPu), and hippocampus(Hip). The dopamine, 5-hydroxytryptamine, and norepinephrine contents were separated using high-performance liquid chromatography and quantified with mass spectrometry. **Results** Repeated METH (2 mg/kg) exposure significantly increased dopamine content and decreased 5-hydroxytryptamine content in the NAc,

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81760337, 82002002);云南省教育厅科学研究基金项目(2019Y0343)。

【作者简介】 沈宝玉(1995—),男,博士研究生,研究方向:毒品依赖机制与戒断干预。E-mail: baoyu19950629@163.com

【通信作者】 洪仕君(1974—),男,教授,博士生导师,研究方向:毒品依赖机制与戒断干预。E-mail: kmhongshijun@126.com

张瑞林(1986—),男,副教授,硕士生导师,研究方向:有毒物质快速筛查与检测。E-mail: zrlorg@126.com

* 共同通信作者

frontal cortex, VTA, caudate putamen, and hippocampus but increased norepinephrine content in the NAc and VTA of rats. Pretreatment of rats with CBD (10, 20, 40, 80 mg/kg) dose-dependently reduced the impact of METH on these monoamine neurotransmitters. **Conclusions** CBD may attenuate the reward effect of METH by maintaining the homeostasis of monoamine neurotransmitters in the reward-related brain regions of rats.

【 Keywords 】 cannabidiol; methamphetamine; drug dependence; neuropsychiatric disorder; monoamine neurotransmitter

甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)依赖是一种苯丙胺相关障碍^[1],具有毒品依赖的普遍特性,即复发性和强迫性,涉及了多种神经回路和递质系统^[2]。其中,包括多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine/serotonin, 5-HT)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的单胺类神经递质(monoamine neurotransmitters)在毒品依赖中扮演重要角色^[3]。DA信号的长期激活在毒品依赖形成和强化中起主要作用^[4],而DA能神经元的信号传递受到NE能神经元的正向调控^[5]和5-HT神经元的负向调控^[6],它们共同构成了毒品依赖的神经网络结构。因此,系统地研究单胺类神经递质有助于阐明METH依赖机制。

大麻二酚(cannabidiol, CBD)是植物大麻中主要的非精神活性大麻素,不具备滥用药物特性^[7],且在神经精神障碍疾病治疗方面具有可观的潜力^[8]。目前的证据表明,CBD可削弱METH的奖赏特性^[9]、METH诱导的神经毒性^[10]和神经炎症^[11]。然而,CBD治疗METH依赖的分子机制尚不清楚,进一步研究CBD治疗METH依赖的分子机制是必需且迫切的。此外,CBD在许多神经精神障碍疾病中对单胺类神经递质起到有益的调节作用^[12]。因此,全面研究CBD在METH依赖中对中枢神经系统单胺类神经递质的影响是研究CBD治疗机制的关键。

1 材料和方法

1.1 实验动物

70只SPF级雄性SD大鼠(180~220g,5~7周龄),购于昆明医科大学实验动物中心[SCXK(滇)K2020-0004]。动物饲养条件为:12h/12h的光/暗交替、湿度(50%±10%)、温度(22±1)℃,可自由获得食物和饮水,饲养环境为清洁环境,饲养于昆明医科大学[SYXK(滇)K2020-0006]。所有动物程序均按照美国国立卫生研究院(NIH)实验动物护理和使用指南进行,严格遵循实验动物使用的3R原则,并经昆明医科大学动物护理和使用委员会批准(kmmu2020249)。

1.2 主要试剂与仪器

盐酸甲基苯丙胺(#171212-200603,中国食品药品监督管理研究所,中国北京);CBD(#13956-29-1,河北范章堂商贸有限公司,中国河北);5%二甲苯亚砷(#D2650, Sigma-Aldrich, 美国密苏里州);5% Tween-80(#T8360,北京索莱宝科技有限公司,中国北京);氯化钠(#A501218-0001,上海生工股份有限公司,中国上海);甲醇(#34860, Sigma-Aldrich, 美国密苏里州);甲酸(#F0507, Sigma-Aldrich, 美国密苏里州);L-半胱氨酸(#C0012,北京索莱宝科技有限公司,中国北京);乙腈(#34851, Sigma-Aldrich, 美国密苏里州)等。动物建模使用CPP检测装置(#XR-XT401,上海欣软信息科技有限公司,中国上海),单胺类神经递质检测使用三重四极杆液质联用仪(#LCMS-8040, Shimadzu, 日本京都);色谱柱(#227-32021-03, Shimadzu, 日本京都)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物模型建立

样本来源于我们之前建立的动物模型^[13],采用条件位置偏爱(conditioned place preference, CPP)检测装置建立METH诱导CPP动物模型,行为学数据参见文献^[13]。CPP装置由等大的黑色或白色箱体和中间较小的缓冲箱体构成,通过监控设备可追踪大鼠的停留时间和运动轨迹,主要分为CPP前检测和CPP后检测。CPP前检测主要通过监测大鼠在黑白箱体的停留时间,确定大鼠对黑白箱体的天然偏爱箱,对侧则为METH伴药箱;大鼠在天然偏爱箱中接受生理盐水给药、在伴药箱中接受METH给药,通过重复给药形成奖赏记忆;给药程序完成后,通过CPP后检测再次监测大鼠在黑白箱体的停留时间,结合CPP前检测数据进行统计分析。具体实验流程如下:实验开始前,大鼠适应CPP装置3d,在第4天测量大鼠对两个实验箱的偏好,将偏好较高的实验箱指定为天然偏爱箱,并将偏好较低实验箱指定为伴药箱;大鼠在天然偏爱箱中接受生理盐水腹腔注射,在伴药箱中接受METH(2mg/kg)腹腔注射。对于CBD干预组而言,METH给药前1h腹腔注射CBD,剂量分别为10、20、40或80mg/

kg。在第 5、7、9、11 和 13 天,大鼠接受 METH 注射,并限制于伴药箱中 30 min;在第 6、8、10、12 和 14 天,大鼠接受生理盐水注射,并限制于天然偏爱箱中 30 min。最后,在第 15 天再次测量大鼠对两个试验箱的偏好;第 16 天取材,取出大脑,在冰上解剖出伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、额叶皮质(frontal cortex, FC)、中脑腹侧被盖(ventral tegmental area, VTA)、纹状体(caudate putamen, CPu)和海马(hippocampus, Hip),并立即置于 -80°C 保存。

1.3.2 样本预处理

样品预处理参照其他实验室的研究进行^[14]。将大鼠 FC (30 mg)、NAc (25 mg)、CPu (50 mg)、VTA (30 mg) 和 Hip (30 mg) 样品置于含 0.1% 甲酸和 0.1 g/L L-半胱氨酸的冰甲醇中超声破碎,并震荡 30 s。然后在 4°C 下以 15000 r/min 离心 15 min。将上清液转移至蒸发器皿中,于氮气流下挥干,并溶解于 1 mL 含 0.1% 甲酸和 0.1 g/L L-半胱氨酸的蒸馏水中,最后经液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)系统分析。

1.3.3 色谱及质谱条件

使用三重四极杆液质联用仪对样本中单胺类神经递质进行检测,分析物在色谱柱中进行分离,并在质谱仪中进行检测。进样体积为 10 μL ,流动相由溶剂 A (含 0.1% 甲酸的蒸馏水) 和溶剂 B (含 0.1% 甲酸的乙腈) 组成,并使用以下程序进行梯度洗脱:0~1 min, 5% 溶剂 B; 1~ min, 50% 溶剂 B; 4~ min, 5% 溶剂 B, 流速为 0.2 mL/min。质谱条件如下:雾化器流速 2.7 L/min, 干燥气体流速 15 L/min, 加热块温度 400°C , 毛细管温度 250°C , 碰撞诱导解离(CID)气压 230 kPa。三种单胺类神经递质分析参数如表 1 所示。

1.4 统计学方法

统计分析均采用 SPSS V26.0 统计软件进行,数据以平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多个组的均值比较采用两因素方差分析(two-way analysis of variance, two-way ANOVA),自变量设计为“CBD 给药”和“METH 给药”,多重比较采用 Tukey HSD, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 方法学验证

样品预处理中,选用含 0.1% 甲酸的冰甲醇进行简单的蛋白质沉淀,不仅操作简单,而且检测稳定。因为单胺类神经递质易氧化,在样本预处理和进样过程中均添加了 0.1 g/L 的 L-半胱氨酸作为抗氧化剂;由于 L-半胱氨酸的离子对与三种单胺类神经递质的检测离子对没有重合,故不会影响质谱仪对三种单胺类神经递质的检测。甲酸、乙腈组成的流动相和 Shim-pack Scepter PFPP 色谱柱为极性化合物提供了良好的分离条件。DA 标准品(图 1A)、FC 分析物(图 1B)、NAc 分析物(图 1C)、CPu 分析物(图 1D)、VTA 分析物(图 1E)及 Hip 分析物(图 1F)的保留时间均为 1.7 min;如图 2 所示,NE 标准品(图 2A)、FC 分析物(图 2B)、NAc 分析物(图 2C)、CPu 分析物(图 2D)、VTA 分析物(图 2E)及 Hip 分析物(图 2F)的保留时间均为 1.3 min;如图 3 所示,5-HT 标准品(图 3A)、FC 分析物(图 3B)、NAc 分析物(图 3C)、CPu 分析物(图 3D)、VTA 分析物(图 3E)及 Hip 分析物(图 3F)的保留时间均为 2.9 min。利用该分析条件可以成功地检测出大鼠几个脑区中的三种单胺类神经递质。对于三种单胺类神经递质的质谱分析而言,所有标准品的检测结果和实际浓度在 0~500 ng/mL 的浓度范围内均表现出良好的线性关系,所有分析物的相关系数(r)均在 0.999 以上。表 2 总结了标准曲线的相关参数。

表 1 单胺类神经递质质谱分析参数

Table 1 Parameters of monoamine neurotransmitters for MS condition

分析物 Analyte	离子对 1 Q1 m/z	离子对 2 Q2 m/z	碰撞能量 Collision energy
多巴胺 Dopamine	154.10	91.10	25
去甲肾上腺素 Norepinephrine	170.15	107.10	25
5-羟色胺 5-hydroxytryptamine	177.15	160.20	25

表 2 不同单胺类神经递质的线性数据及定量范围

Table 2 Linearity data and quantitation ranges of different monoamine neurotransmitters

分析物 Analyte	线性回归方程 Linear regression equation	线性范围(ng/mL) Linear range	相关系数 Correlation coefficient
多巴胺 Dopamine	$y = 3958.69x - 2178.19$	0~500	0.9999929
去甲肾上腺素 Norepinephrine	$y = 1248.12x + 3389.69$	0~500	0.9998453
5-羟色胺 5-hydroxytryptamine	$y = 2206.92x + 8864.27$	0~500	0.9993994

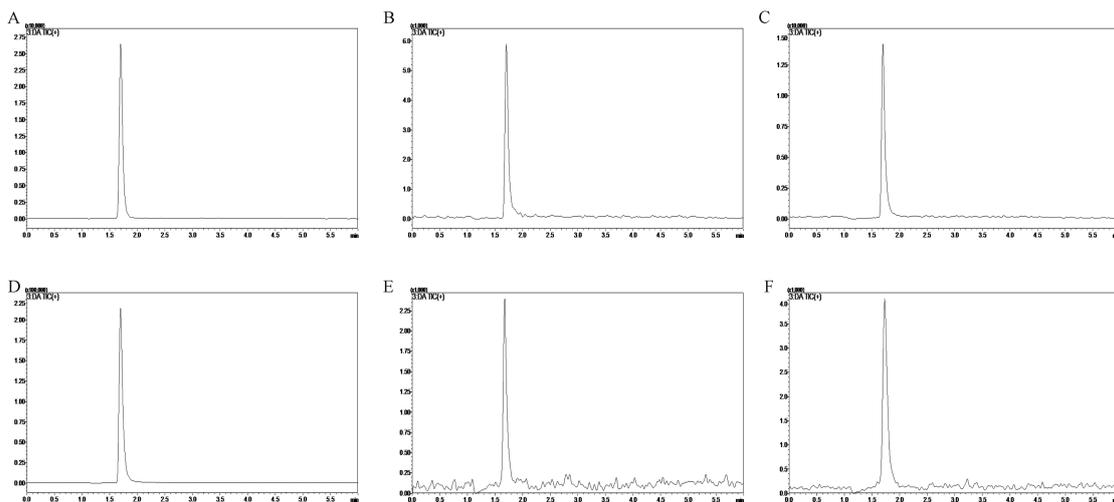


图 1 DA 标准品和检测物的色谱图

Figure 1 Chromatogram of DA standard and analytes

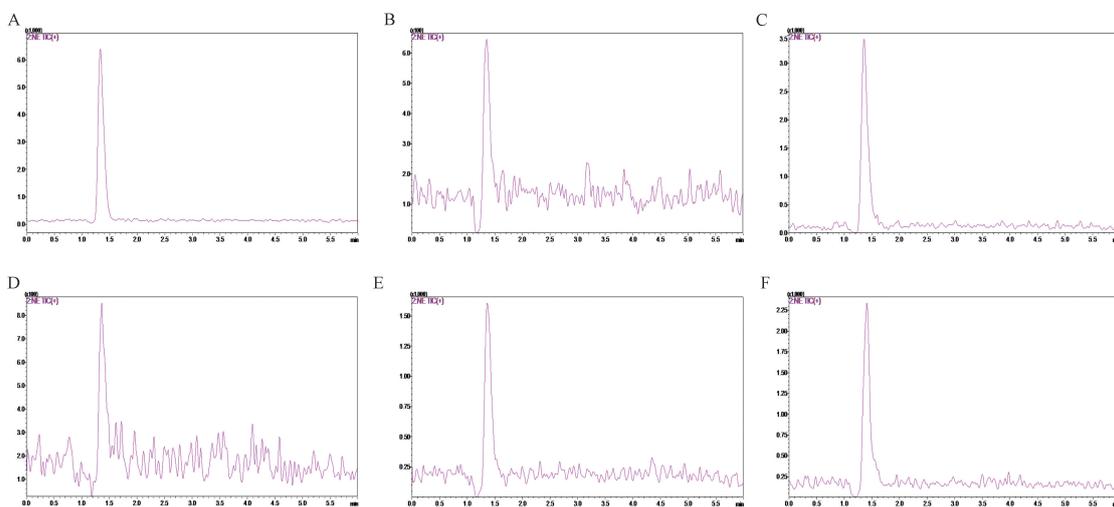


图 2 NE 标准品和检测物的色谱图

Figure 2 Chromatogram of NE standard and analytes

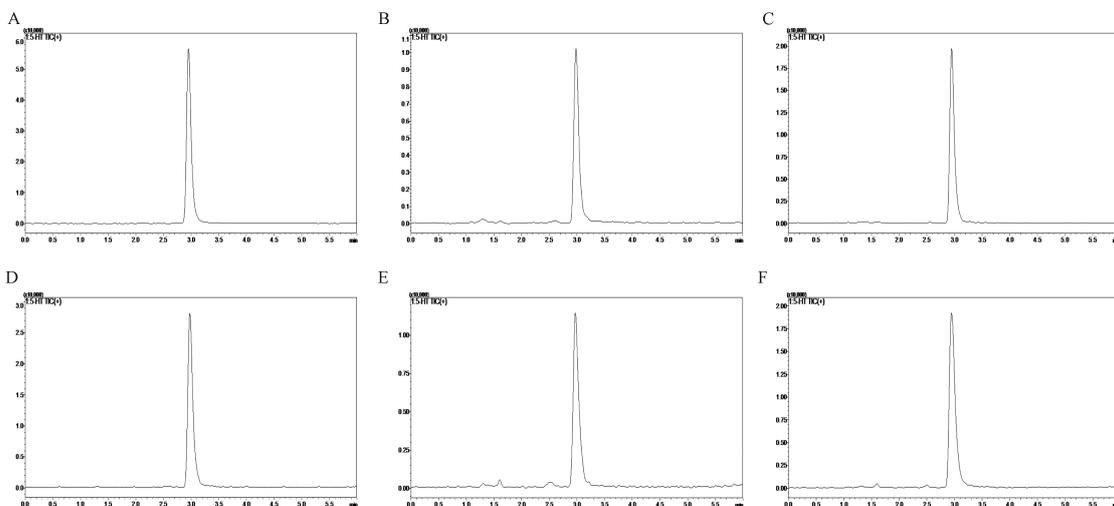


图 3 5-HT 标准品和检测物的色谱图

Figure 3 Chromatogram of 5-HT standard and analytes

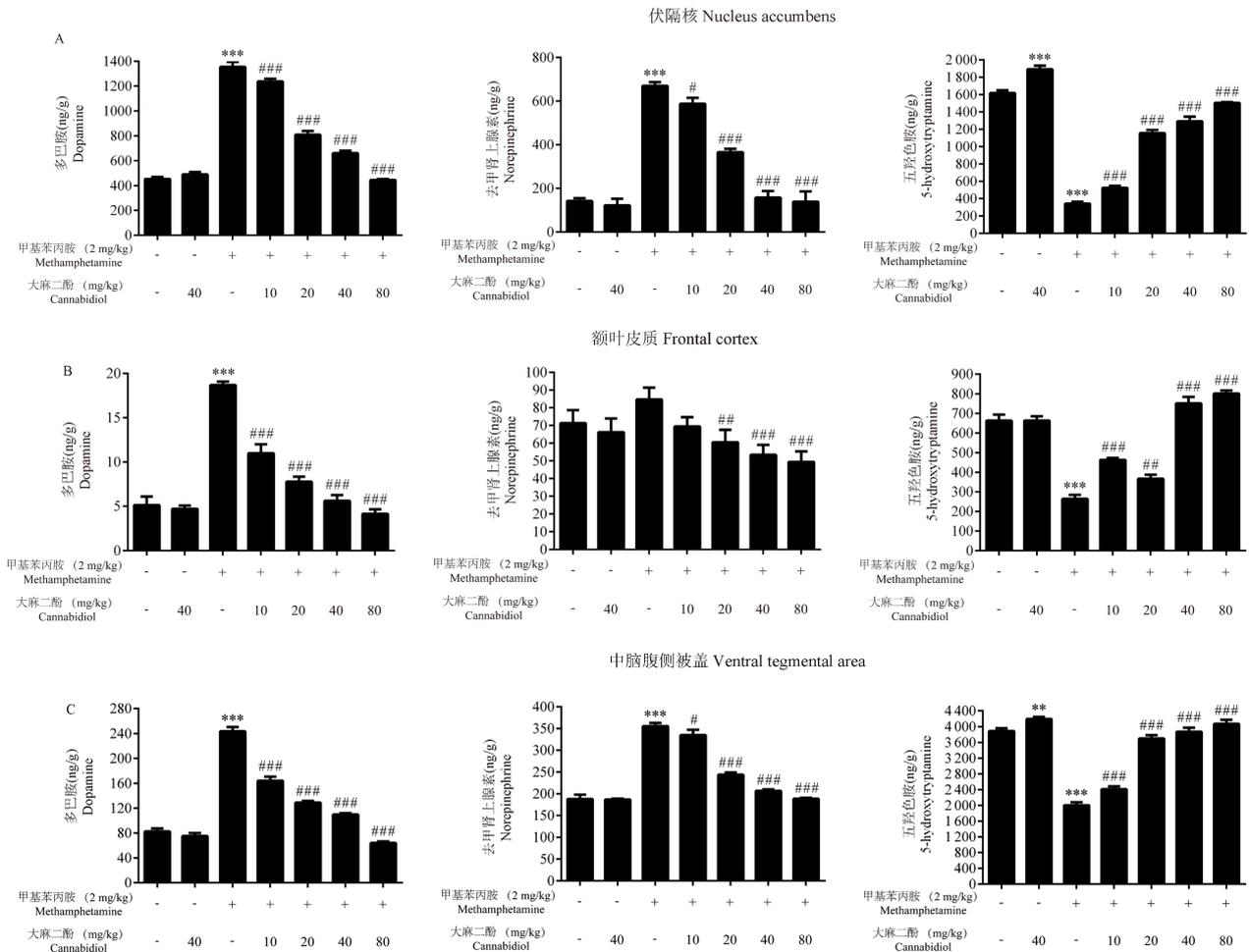
2.2 CBD 在大鼠 NAc、FC 和 VTA 中减轻三种单胺类神经递质的改变

由于 VTA 投射到 NAc 和 FC 中的 DA 信号分别在毒品依赖形成和强化中发挥重要作用^[2], 我们首先研究了 CBD 和/或 METH 在这些区域中对三种单胺类神经递质的影响(图 4)。与对照组相比, METH(2 mg/kg) 在 NAc、FC 和 VTA 中均显著诱导了 DA 上调($P < 0.001$); 而 CBD(10、20、40 和 80 mg/kg) 在 NAc、FC 和 VTA 中剂量依赖性地减弱了 DA 的高水平($P < 0.001$); CBD(40 mg/kg) 单独作用对 DA 水平没有明显影响($P > 0.05$)。此外, 伴随着 DA 在 METH 组中的上调, NE 水平也在 NAc($P < 0.001$) 和 VTA($P < 0.001$) 中表现出不同程度的上调趋势; 而 METH(2 mg/kg) 在 FC 中对 NE 没有统计学意义的上调作用($P > 0.05$); CBD(10、20、40 和 80 mg/kg) 前干预也呈剂量依赖性地削弱了 NE 的

上调($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$); CBD(40 mg/kg) 单独作用对 NE 水平没有明显影响($P > 0.05$)。相反, 与对照组相比, METH 在 NAc、FC 和 VTA 中均显著诱导了 5-HT 上调($P < 0.001$); CBD 前干预也有效上调了 5-HT 的低水平($P < 0.01$ 、 $P < 0.001$); 此外, 在 NAc 和 VTA 中, CBD(40 mg/kg) 单独作用也能一定程度地上调 5-HT 水平($P < 0.01$ 、 $P < 0.001$); 而在 FC 中, CBD(40 mg/kg) 单独作用对 5-HT 水平没有明显影响($P > 0.05$)。总之, CBD 在大鼠 NAc、FC 和 VTA 中剂量依赖性地阻断了 METH 诱导的三种单胺类神经递质的改变。

2.3 CBD 在大鼠 CPu 和 Hip 中恢复 DA 和 5-HT 的改变

除了 NAc、FC 和 VTA 三个主要的多巴胺信号投射区域外, CPu 和 Hip 在毒品奖赏效应中也发挥重要作用^[2]。如图 5 所示, 我们进一步研究了 CBD 和/或

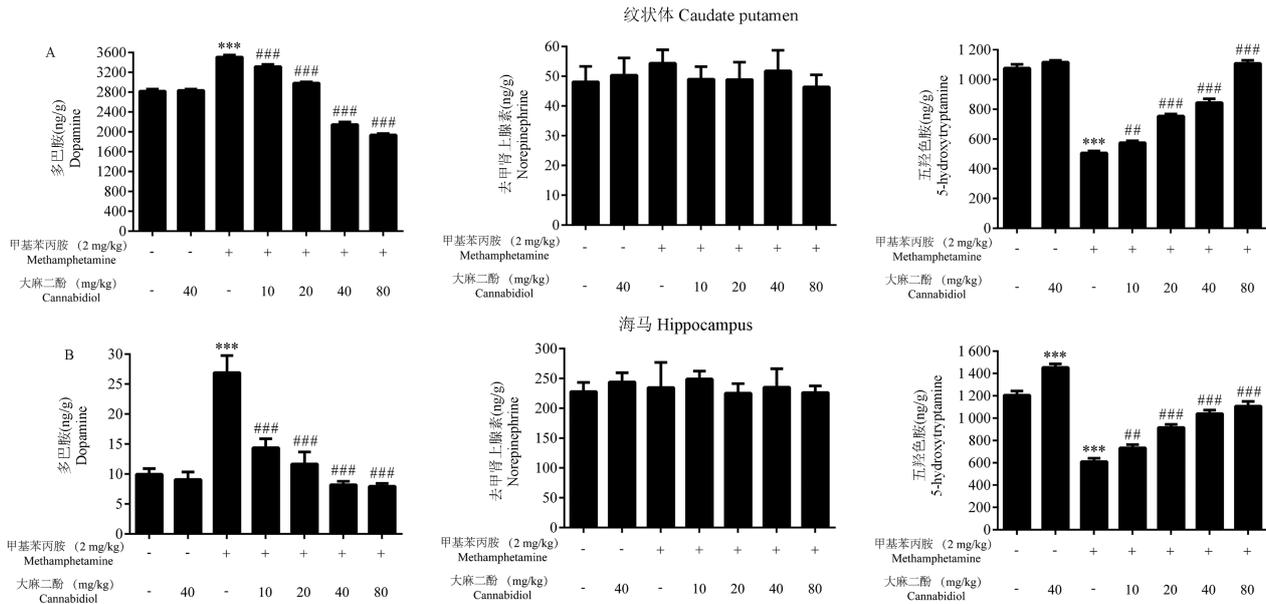


注: A: NAc; B: FC; C: VTA。与对照组相比, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与 METH 组相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

图 4 NAc、FC 和 VTA 中单胺类神经递质水平

Note. A, NAc. B, FC. C, VTA. Compared with control group, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. Compared with METH group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$.

Figure 4 Monoamine neurotransmitters levels in NAc, FC and VTA



注: A: CPu; B: Hip。与对照组相比, *** $P < 0.001$; 与 METH 组相比, ## $P < 0.05$, ### $P < 0.001$ 。

图 5 CPu 和 Hip 中单胺类神经递质水平

Note. A, CPu. B, Hip. Compared with control group, *** $P < 0.001$. Compared with METH group, ## $P < 0.05$, ### $P < 0.001$.

Figure 5 Monoamine neurotransmitters levels in CPu and Hip

METH 在 CPu 和 Hip 中对三种单胺类神经递质的影响。与对照组比, METH (2 mg/kg) 在 CPu 和 Hip 中也有效诱导了 DA 上调 ($P < 0.001$); 而 CBD (10、20、40 和 80 mg/kg) 在 CPu 和 Hip 中也呈剂量依赖性地减弱了 DA 的高水平 ($P < 0.001$); CBD (40 mg/kg) 单独作用对 DA 水平没有明显影响 ($P > 0.05$)。然而, CBD 和/或 METH 在 CPu 和 Hip 中对 NE 水平并没有明显的影响 ($P > 0.05$)。此外, 伴随着 DA 在 METH 组的高水平, 与对照组比, METH 组 5-HT 水平在 CPu 和 Hip 中表现出明显下调 ($P < 0.001$); 而 CBD 也呈剂量依赖性地上调了 5-HT 水平 ($P < 0.01$, $P < 0.001$); 在 Hip 中, CBD (40 mg/kg) 单独作用也能有效上调 5-HT 水平 ($P < 0.001$); 而在 CPu 中, CBD (40 mg/kg) 单独作用对 5-HT 水平没有明显影响 ($P > 0.05$)。因此, CBD 在大鼠 CPu 和 Hip 中剂量依赖性地阻断了 METH 诱导的 DA 和 5-HT 的改变。

3 讨论

我们的研究发现, METH 可在大鼠 NAc、FC、VTA、CPu 和 Hip 中显著上调 DA 水平、下调 5-HT 水平, 并伴随着 NAc 和 VTA 中 NE 的上调; 这些改变可被 CBD 前干预有效逆转。我们以往的研究表明, CBD 前干预可有效削弱 METH 诱导的 CPP 效应^[13], 而本研究发现 CBD 前干预显著阻断了 METH

诱导的单胺类神经递质改变, 这可能部分解释了 CBD 对 METH 奖赏特性的抑制作用。

DA 主要在 SN 和 VTA 中合成, 以相位性神经放电的形式从 VTA 释放到 NAc、FC、CPu 和 Hip 中发挥生理作用^[15]。我们的研究发现, METH 可显著诱导大鼠 NAc、FC、VTA、CPu 及 Hip 中 DA 水平出现不同程度的上调, 该上调作用可被 CBD 前干预有效地削弱。而 METH 诱导的 DA 释放涉及许多分子机制, 包括 DA 转运体 (DA transporters, DAT)^[16]、囊泡单胺转运体-2 (vesicular monoamine transporter-2, VMAT-2)^[17]、脑源性神经营养因子-酪氨酸受体激酶 B (brain-derived neurotrophic factor-tyrosine receptor kinase B, BDNF-TrkB) 信号通路^[18]、sigma-1 受体^[19]、细胞色素 P450 2D (cytochrome P450 2D, CYP2D)^[20] 和 Ca^{2+} 信号^[21]。CBD 对 sigma-1 受体的调节作用可能解释了其对 DA 释放的抑制效果^[22]。因此, CBD 靶点分子的研究有助于解释 CBD 对 METH 奖赏特性的干预作用。

然而, 单胺类神经递质系统之间存在着复杂的相互作用。NE 系统对 DA 系统具有重要的协同作用, NE 神经元的损伤可降低 NAc 中 DA 的释放^[23], 而 NE 神经元的激活可上调 VTA 中 DA 神经元的活性^[24]。我们的研究发现, 伴随着 METH 对 DA 水平的上调作用, NE 在 NAc 和 VTA 中出现不同程度的

上调,而 CBD 削弱 DA 上调的同时,也减轻了 METH 诱导的 NE 上调。但是,在 CPu 和 Hip 中,我们并没有观察到明显 NE 变化。因为 NE 对 DA 的促进作用主要是 α 1-肾上腺素能受体 (α 1-adrenergic receptors) 介导的^[25],NE 在不同脑区的差异调节作用可能与 α 1-肾上腺素能受体在脑内的分布相关联。DA 和 5-HT 也存在着密切的联系。增强 5-HT 作用可显著降低 VTA 中 DA 神经元的放电率,导致 NAc 中 DA 水平降低^[26];相反,减弱 5-HT 作用可导致 NAc 中 DA 的释放增加^[27]。总之,脑内 5-HT 水平对 DA 释放具有重要的抑制作用。该抑制作用可能是 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 神经元介导的^[28]。我们的研究发现,METH 可在大鼠 NAc、FC、VTA、CPu 及 Hip 中不同程度地下调 5-HT 水平,而 CBD 前干预可减轻该下调作用。CBD 对 γ -氨基丁酸 A 受体 (γ -amino butyric acid A receptor, GABA_AR) 和 5-HT_{1A} 受体的调节作用可能是 CBD 阻止 5-HT 降低的原因^[22],CBD 作为 5-HT 受体的变构调节剂,并对 5-HT_{1A} 受体具有激动性,CBD 可以通过对突触后 5-HT_{1A} 受体的激动作用来阻止 METH 的奖励特性^[29]。

METH 依赖是具有复发性和强迫性的复合闭环,METH 强迫性复吸是治疗的最大难点^[30],目前针对 METH 依赖的治疗方式主要有:相关蛋白靶向药物、抗精神病药物、天然药物、免疫疗法、运动疗法以及物理疗法等^[31]。然而,在临床试验中,仍没有一种药物或疗法具有显著的治疗效果,一些临床前研究的天然药物和新型疗法可能更具前景,但同样面临着实践转化和临床试验的挑战^[31]。最近的研究发现,CBD 作为潜在神经精神疾病治疗药物,在毒品依赖中具有抗复发、作用持久等特点^[32],可能的干预机制有:预防毒品引起的神经适应性变化、作用于不同的神经递质系统和细胞内信号通路、逆转毒品诱导的神经炎症、减轻毒品相关记忆的整合、逆转毒品诱导的认知缺陷及精神障碍等^[29]。但 CBD 对 METH 依赖的干预研究较少,其背后的分子机制还有待进一步研究。总之,我们的研究表明 METH 可显著诱导大鼠脑内单胺类神经递质改变,而 CBD 前干预可有效地削弱这些变化。未来的研究将集中于不同神经细胞系在 METH 依赖中的相互作用以及基因表达变化,而研究 METH 依赖机制及药物干预治疗将有助于攻克毒品依赖这一世界性难题。

参考文献:

- [1] 沈宝玉,杨根梦,刘鹏亮,等. Mecp2 与物质相关障碍的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 115-121.
- [2] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction [J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35(1): 217-238.
- [3] 莫志贤,刘晔,陈晋. 两种吗啡依赖大鼠模型脑内单胺神经递质水平的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(3): 6-9, 24.
- [4] Chen W, Nong Z, Li Y, et al. Role of dopamine signaling in drug addiction [J]. Curr Top Med Chem, 2017, 17(21): 2440-2455.
- [5] Zhu MY. Noradrenergic modulation on dopaminergic neurons [J]. Neurotox Res, 2018, 34(4): 848-859.
- [6] Di Matteo V, Di Giovanni G, Pierucci M, et al. Serotonin control of central dopaminergic function: Focus on *in vivo* microdialysis studies [J]. Prog Brain Res, 2008, 172: 7-44.
- [7] Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Medrano-Relinque J, et al. Cannabidiol does not display drug abuse potential in mice behavior [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(3): 358-364.
- [8] Elsaid S, Kloiber S, Le Foll B. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 167: 25-75.
- [9] Hay GL, Baracz SJ, Everett NA, et al. Cannabidiol treatment reduces the motivation to self-administer methamphetamine and methamphetamine-primed relapse in rats [J]. J Psychopharmacol, 2018, 32(12): 1369-1378.
- [10] Razavi Y, Keyhanfar F, Haghparast A, et al. Cannabidiol promotes neurogenesis in the dentate gyrus during an abstinence period in rats following chronic exposure to methamphetamine [J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(6): 1381-1390.
- [11] Karimi-Haghighi S, Dargahi L, Haghparast A. Cannabidiol modulates the expression of neuroinflammatory factors in stress- and drug-induced reinstatement of methamphetamine in extinguished rats [J]. Addict Biol, 2020, 25(2): e12740.
- [12] Renard J, Norris C, Rushlow W, et al. Neuronal and molecular effects of cannabidiol on the mesolimbic dopamine system: Implications for novel schizophrenia treatments [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 75: 157-165.
- [13] Yang G, Liu L, Zhang R, et al. Cannabidiol attenuates methamphetamine-induced conditioned place preference via the sigma1r/akt/gsk3- β /creb signaling pathway in rats [J]. Toxicol Res (Camb), 2020, 9(3): 202-211.
- [14] Huang F, Li J, Shi HL, et al. Simultaneous quantification of seven hippocampal neurotransmitters in depression mice by lc-ms/ms [J]. J Neurosci Methods, 2014, 229: 8-14.
- [15] Wise RA, Robble MA. Dopamine and addiction [J]. Annu Rev Psychol, 2020, 71: 79-106.
- [16] Schmitt KC, Reith ME. Regulation of the dopamine transporter: Aspects relevant to psychostimulant drugs of abuse [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1187: 316-340.

- [17] Guillot TS, Shepherd KR, Richardson JR, et al. Reduced vesicular storage of dopamine exacerbates methamphetamine-induced neurodegeneration and astrogliosis [J]. *J Neurochem*, 2008, 106(5): 2205–2217.
- [18] Ren Q, Ma M, Yang C, et al. Bdnf-trkb signaling in the nucleus accumbens shell of mice has key role in methamphetamine withdrawal symptoms [J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(10): e666.
- [19] Sambo DO, Lebowitz JJ, Khoshbouei H. The sigma-1 receptor as a regulator of dopamine neurotransmission: A potential therapeutic target for methamphetamine addiction [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 152–167.
- [20] Stocco MR, El-Sherbeni AA, Zhao B, et al. The role of CYP2D in rat brain in methamphetamine-induced striatal dopamine and serotonin release and behavioral sensitization [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(7): 1791–1804.
- [21] Yorgason JT, Hedges DM, Obray JD, et al. Methamphetamine increases dopamine release in the nucleus accumbens through calcium-dependent processes [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237(5): 1317–1330.
- [22] Vitale RM, Iannotti FA, Amodeo P. The (poly)pharmacology of cannabidiol in neurological and neuropsychiatric disorders: Molecular mechanisms and targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4876.
- [23] Grenhoff J, Nisell M, Ferré S, et al. Noradrenergic modulation of midbrain dopamine cell firing elicited by stimulation of the locus coeruleus in the rat [J]. *J Neural Transm Gen Sect*, 1993, 93(1): 11–25.
- [24] Lategan AJ, Marien MR, Colpaert FC. Effects of locus coeruleus lesions on the release of endogenous dopamine in the rat nucleus accumbens and caudate nucleus as determined by intracerebral microdialysis [J]. *Brain Res*, 1990, 523(1): 134–138.
- [25] Drouin C, Darracq L, Trovero F, et al. α 1B-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(7): 2873–2884.
- [26] Prisco S, Pagannone S, Esposito E. Serotonin-dopamine interaction in the rat ventral tegmental area: An electrophysiological study *in vivo* [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 271(1): 83–90.
- [27] Di Matteo V, Di Giovanni G, Di Mascio M, et al. SB 242084, a selective serotonin_{2c} receptor antagonist, increases dopaminergic transmission in the mesolimbic system [J]. *Neuropharmacology*, 1999, 38(8): 1195–1205.
- [28] Howell LL, Kimmel HL. Monoamine transporters and psychostimulant addiction [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(1): 196–217.
- [29] Calpe-López C, García-Pardo MP, Aguilar MA. Cannabidiol treatment might promote resilience to cocaine and methamphetamine use disorders: A review of possible mechanisms [J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2583.
- [30] Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(8): 760–773.
- [31] 洪仕君, 沈宝玉, 孙荣基, 等. 甲基苯丙胺滥用现状及相关研究进展 [J]. *法医学杂志*, 2021, 37(6): 763–775.
- [32] Gonzalez-Cuevas G, Martin-Fardon R, Kerr TM, et al. Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: Preclinical proof of principle [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(10): 2036–2045.

〔收稿日期〕2022-02-28