

关于精神活性物质 使用与依赖的 神经科学

概 要



世界卫生组织
日内瓦

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Neuroscience of psychoactive substance use and dependence : summary.

1. Psychotropic drugs - pharmacology 2. Substance-related disorders -
physiopathology 3. Psychopharmacology 4. Brain - drug effects
I. World Health Organization.

ISBN 92 4 559124 7

(NLM classification: WM 270)

© 世界卫生组织，2004 年

版权所有。世界卫生组织出版物可从Marketing and Dissemination, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (电话: +41 22 791 2476; 传真: +41 22 791 4857; 电子邮件: bookorders@who.int) 获取。要获得复制或翻译世界卫生组织出版物的权利—无论是为了出售或非商业性分发, 应向出版办公室提出申请, 地址同上(传真: +41 22 791 4806; 电子邮件: permissions@who.int)。

本刊物采用的名称和陈述的材料并不代表世界卫生组织对任何国家、领地、城市或地区或其当局的合法地位, 或关于边界或分界线的规定有任何意见。地图上的虚线表示可能尚未完全达成一致的大致边界线。

凡提及某些公司或某些制造商的产品时, 并不意味着它们已为世界卫生组织所认可或推荐, 或比其它未提及的同类公司或产品更好。除差错和疏忽外, 凡专利产品名称均冠以大写字母, 以示区别。

世界卫生组织不保证本刊物中所含信息的完整性和正确性, 对因使用这些信息造成的任何损失不承担责任。

目录

前言	5
致谢	6
引言	7
全球精神活性物质使用情况及其对健康造成的负担	8
烟草使用情况	8
酒精使用情况	9
违禁物质使用情况	9
疾病负担	11
精神活性物质的不良后果及其作用机制	12
与神经科学相关的物质使用与依赖	13
神经解剖学、神经生物学和药理学	14
脑机制：神经生物学和神经解剖学	15
不同种类物质的依赖性的精神药理学	16
物质依赖性产生的神经生物学和生物行为基础	19
依赖性是关键脑区参与的学习过程	19
构成依赖性基础的生物行为过程	19
中脑边缘多巴胺通路	20
动机和激励	21
对物质依赖易感性的个体差异的遗传基础	21
物质依赖性和精神病的双重发病	24
治疗和预防：与神经科学的联系和伦理问题	25
治疗类型	25
物质依赖性的神经科学研究的伦理问题	30
物质依赖性的神经科学研究的伦理和类型	30
结论和对公共卫生政策的建议	31
参考文献	33

前言

物质使用和依赖对世界各地的个人和社会造成严重负担。《2002年世界卫生报告》表明，总疾病负担的 8.9%来自使用精神活性物质。报告显示，在 2000 年，烟草、酒精和非法药物分别占疾病负担的 4.1%、4%和 0.8%。由物质使用和依赖造成的许多负担是各种广泛的卫生和社会问题的结果，其中包括 HIV/艾滋病，它在许多国家由注射药品的使用所驱动。

本神经科学报告是世界卫生组织的首次尝试，通过总结过去 20 – 30 年里获得的大量知识，就与物质使用和依赖有关的生物因素提供全面综述。报告突出不同类型精神活性物质作用机理的知识现状，并阐明这些物质的使用如何能导致形成依赖综合征。

虽然重点在于脑机制，但是报告处理影响物质使用和依赖的社会和环境因素。它还处理干预的神经科学方面，特别是新的生物干预战略的伦理影响。

与烟草、酒精和违禁物质使用和依赖有关的各种卫生和社会问题要求公共卫生界予以更多关注，并且需要适当的政策应对以便在不同社会中处理这些问题。在我们对与物质使用和依赖有关问题的认识方面许多差距仍有待填补，但是本报告显示，我们已经对这些问题的性质有许多了解，可用于制定政策应对。

这是一份重要的报告，并且我将它推荐给卫生保健专业人员、决策人员、科学家和学生等广大读者。



李钟郁
总干事
世界卫生组织

致谢

本摘要是由加拿大多伦多成瘾与心理健康中心的 Franco Vaccarino 和 Susan Rotzinger 编撰的，其中包括 Isidore Obot 和 Maristela Monteiro 的贡献。Vladimir Poznyak 和 Nina Rehn 帮助提供其建议和评论。在摘要编撰和出版过程中，Mylene Schreiber 和 Tess Narciso 提供了后勤支持。

世界卫生组织还向下列个人对本概要以之为依据的专著所作贡献表示感谢：

Helena M. T. Barros, Lucy Carter, David Collier, Gaetano Di Chiara, Patricia Erickson, Sofia Gruskin, Wayne Hall, Jack Henningfield, Kathleen M. Katak, Brigitte Kieffer, Harald Klingemann, Mary Jeanne Kreek, Sture Liljequist, Rafael Maldonado, Athina Markou, Gina Morato, Katherine Morley, Karen Plafker, Robin Room, Andrey Ryabinin, Allison Smith, Rachel Tyndale, Claude Uehlinger, Frank Vocci 和 David Walsh。

本报告在 *Benedetto Saraceno* 的指导下在世界卫生组织精神卫生和物质滥用司精神卫生全球行动规划的框架内编印。

引言

本报告就当前有关精神活性物质使用与依赖的神经科学的认识做一描述¹。神经科学涉及神经系统，特别是脑的所有功能。精神活性物质具有改变意识、情绪和思维的能力。报告描述了近几十年来在神经科学方面迅速增长的知识，这些知识改变了我们对精神活性物质作用的看法，并使我们对为什么很多人使用精神活性物质和为何有些人会用到要伤害自己或成瘾的程度有了新的认识。

神经科学研究的进展表明物质依赖是有生物学和遗传学基础的慢性、复发性疾病，而不是简单的缺乏摆脱毒品的意志或愿望问题，为此有必要撰写本报告。对物质依赖的有效治疗和干预确实已经存在，包括药物和行为干预。与物质使用和依赖有关的坏名声阻碍人们寻求治疗和采取恰当的预防和治疗政策。世界卫生组织在 14 个国家进行的一项对 18 种残疾的态度调查发现：“物质成瘾”在社会不赞成或耻辱一项中几乎排在最前面；在大多数社会学研究中酒精依赖的排位也很靠前（1）。以神经科学为基础的物质依赖的知识为澄清和消除这些错误和有害的观念提供了机会。

本报告提供了物质使用和依赖在全球负担方面的信息，包括全球精神活性物质的急性和慢性使用方面的统计数据、给个体和社会带来的危害；阐述了物质依赖给全球造成的普遍而深入的影响。讨论了精神活性物质对大脑产生的作用，以及这种作用是如何促进物质依赖的形成和可能引起或避免个体对物质产生依赖的遗传和环境因素。对许多现有的治疗，包括生物学和心理学方面的，以及治疗中暗含的伦理问题也进行了讨论。本报告最后从对物质依赖的神经科学认识的角度，对公共卫生政策提出了重要的建议。

¹本报告使用了“物质使用”这一术语，指的是任何形式的自行使用精神活性物质。用该术语代替“物质滥用”，其包含的面更广，涉及各种程度和形式的物质使用，包括偶尔使用和长期使用。

全球精神活性物质使用情况及其对健康造成的负担

烟草使用情况

酒精、烟草以及其它管制物质的使用在全球迅速增长, 严重威胁人类的健康。表 1 列举了一些国家成人和青少年的吸烟率。

吸烟在发展中国家和女性中迅速蔓延。目前在发展中国家, 男性和女性的吸烟率分别为 50%和 9%, 发达国家分别为 35%和 22%。烟草使用在发展中国家出现的这种流行趋势, 与中国有很大的关系。的确, 亚洲和远东的人均香烟消耗比世界其它地区的消耗要高, 其次为美洲和东欧 (2)。

表 1. 一些国家成年和年轻人烟草使用的流行情况

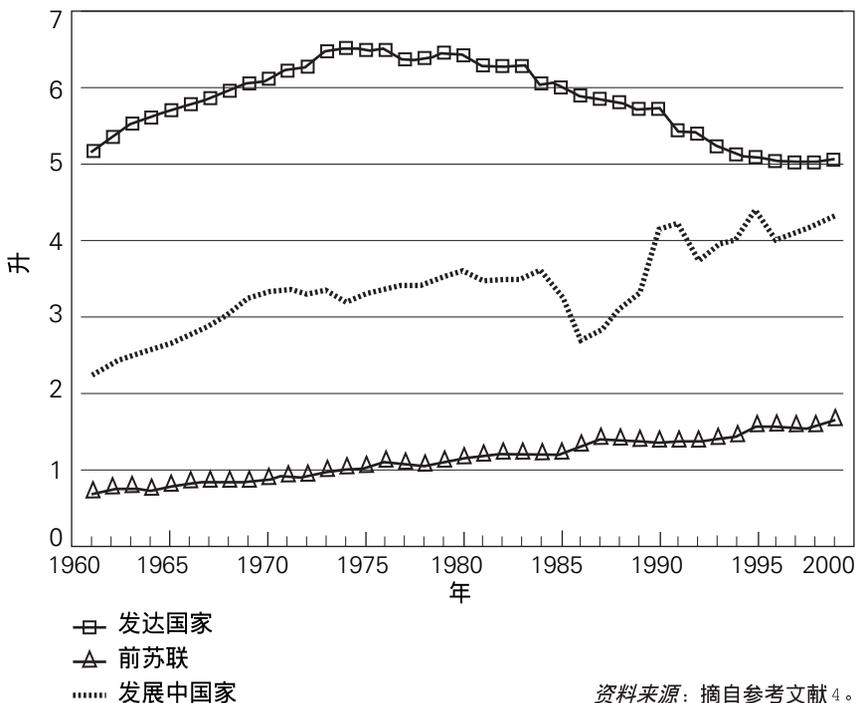
国家	年香烟 平均 消耗量	吸烟率 (%)			
		成人		年轻人	
		男性	女性	男性	女性
阿根廷	1495	46.8	34.4	25.7	30.0
玻利维亚	274	42.7	18.1	31.0	22.0
智利	1202	26.0	18.3	34.0	43.4
中国	1791	66.9	4.2	14.0	7.0
加纳	161	28.4	.5	16.2	17.3
印度尼西亚	1742	59.0	3.7	38.0	5.3
约旦	1832	48.0	10.0	27.0	13.4
肯尼亚	200	66.8	31.9	16.0	10.0
马拉维	123	20.0	9.0	18.0	15.0
墨西哥	754	51.2	18.4	27.9	16.0
尼泊尔	619	48.0	29.0	12.0	6.0
秘鲁	1849	41.5	15.7	22.0	15.0
波兰	2061	44.0	25.0	29.0	20.0
新加坡	1230	26.9	3.1	10.5	7.5
斯里兰卡	374	25.7	1.7	13.7	5.8
美国	2255	25.7	21.5	27.5	24.2

资料来源: 摘自参考文献 2

酒精使用情况

酒精与烟草有一些相似之处：都是合法物质；在世界大部分地区广泛易得；跨国公司都针对年轻人发动广告宣传攻势和开展市场促销活动。如图 1 所示，根据《全球酒精状况报告》(3)，在过去的 20 年，发达国家的酒精消耗水平下降，但是在发展中国家，特别是在西太平洋地区（年人均纯酒精消耗量为 5-9 升）和前苏联一些国家酒精消耗水平却在上升(3)。发展中国家的酒精消耗的上升，在很大程度上，是由于亚洲国家在这方面上升的结果。相比之下，非洲地区、东地中海和东南亚地区的酒精消耗水平就低得多。

图 1. 成人（15 岁以上）人均酒精消耗情况



违禁物质使用情况

联合国禁毒与犯罪办公室（UNODC）的资料表明，在世界各地收缴了大量的可卡因、海洛因、大麻和苯丙胺类兴奋剂。可卡因、海洛因和大麻的可获得性取决于原产地的种植情况和贩运组织的贩运活动成功与否。然而，尽管执法水平不断提高，但是似乎总有足够的非法物质供应。

据 UNODC 估计 (5)，全球有 2 亿人非法使用一种或多种违禁物质。从表 2 可以看出，大麻是使用最普遍的违禁物质，其次是苯丙胺

类、可卡因和阿片类。与吸烟和饮酒相比，违禁物质的使用更是以男性为主，在年轻人中比在年长者中更为流行。表 2 显示，全球人口的 2.7%，15 岁及 15 岁以上人口的 3.9%，在 2000-2001 年至少使用过一次大麻。在很多发达国家，例如加拿大、美国和欧洲国家 2% 以上的年轻人报告一生中曾使用过海洛因，近 5% 的人报告抽过可卡因。的确，在西欧有 8% 的年轻人，美国有 20% 的年轻人报告一生中至少使用过一种除大麻之外的违禁物质。有证据表明在亚洲和欧洲的青少年中，苯丙胺类兴奋剂使用迅速上升。注射方式的物质使用有上升趋势，越来越多的国家出现 HIV 感染传播的问题（见框图 1）。

框图 1.

注射方式的物质使用和 HIV/艾滋病

全球 HIV/艾滋病患者中伴注射精神活性物质者的比率为 5%，约 210 万人，分布在 100 多个国家。

全球因注射精神活性物质而感染 HIV/艾滋病的成年人的比例是 5%，但是，各地区的情况差异很大。东欧、中亚、东亚和太平洋地区的比例占 50%-90%；北美和西欧为 25%-50%。

治疗和预防注射精神活性物质有助于防止 HIV 传播。

HIV/艾滋病预防和治疗应该与物质依赖治疗相结合。

表 2. 2000-2001 年全球年违禁物质使用人数估计

	所有违禁物质	大麻	苯丙胺类兴奋剂		可卡因	所有阿片类物质	海洛因
			苯丙胺	摇头丸			
人数 (百万)	200	162.8	34.3	7.7	14.1	14.9	9.5
占全球总人口 百分比(%)	3.4	2.7	0.6	0.1	0.2	0.3	0.16
占全球 15岁及 15岁以上百 分比(%)	4.7	3.9	0.8	0.2	0.3	0.4	0.22

资料来源：摘自参考文献 5

疾病负担

估计酒精、烟草和违禁物质使用的全球疾病负担 (GBD) 现正已逐渐成为惯例。首次有意义的尝试是世界卫生组织的全球疾病和伤害负担项目 (6)。该项目以“残疾调整生命年”(DALYs) 为指标, 评估因过早死亡和残疾给社会造成的负担。全球疾病负担项目结果表明, 在发达国家, 烟草和酒精是造成死亡和残疾的主要原因, 在世界的其它地方, 预计烟草的影响也将上升。

表 3. 因烟草、酒精和违禁物质造成的全球总死亡和 DALYs 的百分比

危险因素	死亡率高的 发展中国家		死亡率低的 发展中国家		发达国家		全世界 范围
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	
死亡							
烟草	7.5	1.5	12.2	2.9	26.3	9.3	8.8
酒精	2.6	0.6	8.5	1.6	8.0	-0.3	3.2
违禁药物	0.5	0.1	0.6	0.1	0.6	0.3	0.4
DALYs							
烟草	3.4	0.6	6.2	1.3	17.1	6.2	4.1
酒精	2.6	0.5	9.8	2.0	14.0	3.3	4.0
违禁药物	0.8	0.2	1.2	0.3	2.3	1.2	0.8

资料来源: 摘自参考文献 7

从总体看, 使用精神活性物质造成疾病负担是相当可观的, 表 3 提供了充分的证据: DALYs 占 8.9%。然而, 全球疾病负担研究结果再次强调, 全球主要的对健康造成的负担是由合法物质所致, 而非违禁物质引起。

在可避免的疾病负担的 10 大危险因素中, 烟草和酒精在 2000 年分别排第四位和第五位, 在 2010 年和 2020 年的预测中其排位仍很靠前。2000 年疾病负担的 4.1% 和 4.0% 分别是因烟草和酒精造成的, 仅 0.8% 是违禁物质造成的。在发达国家男性中, 烟草和酒精造成的疾病负担非常明显 (主要是欧洲和北美)。其原因是, 发达国家的男性使用烟草和酒精的时间很长, 以及在发达国家人的寿命较长, 足以等到与物质使用有关的健康问题的发生。

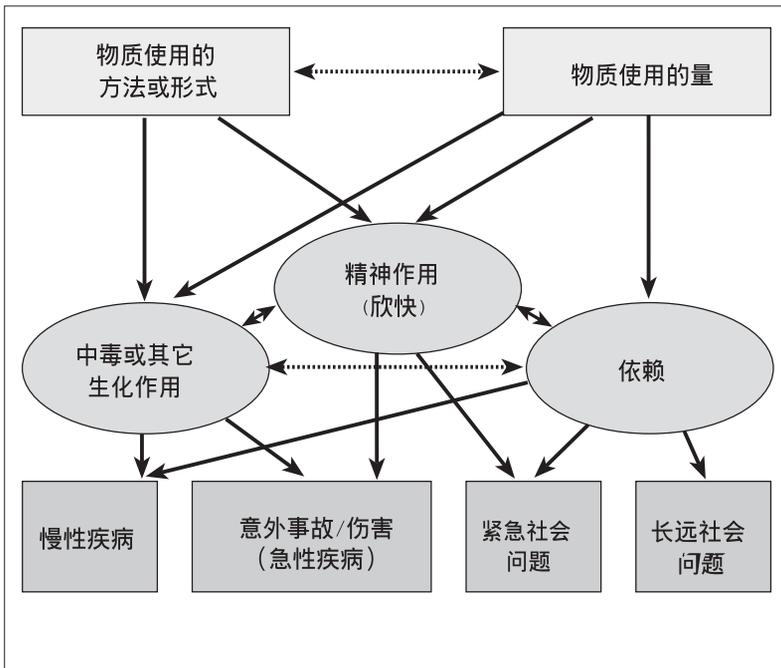
精神活性物质的不良后果及其作用机制

通常，使用精神活性物质，包括社交性使用，其目的是希望从中获益，或体验其愉悦效应，或避免疼痛。但是不论是短期使用还是长期使用都有潜在的危害。

物质使用的主要危害可分为 4 类（图 2）。第一类：对健康的长远影响。酒精的长远影响包括导致肝硬化和其它慢性疾病；烟草使用（以香烟的方式）可导致肺癌、肺气肿和其它慢性疾病。海洛因注射时，共用注射器是很多国家感染性疾病如艾滋病、乙肝和丙肝传播的主要途径（框图 1）。第二类：物质对健康的急性和短期生物效应。显然，阿片类药物和酒精的过量中毒属于此类。

分在这类的还有，在需要身体协调、集中注意力和判断能力的环境中，因物质使用的影响而造成的伤亡。此类中最具特征的例子是酒后或使用其它药物后驾车导致的伤亡，而且也包括其它事故、自杀和（至少是酒精引起的）攻击行为。第三和第四类包括物质使用的不良社会后果：紧急的社会问题，如人际关系的突然破裂或被逮捕；长远的社会问题，如不能工作或不能履行家庭义务。

图 2. 精神活性物质使用造成健康和社会问题的机制



资料来源：引自参考文献 8。

与神经科学相关的物质使用与依赖

如 ICD-10 定义，物质依赖的诊断标准包括 6 条（框图 2）；一个人如果至少符合其中三条，即可诊断为“依赖”。这与美国精神病学会使用的标准类似。

框图 2.

ICD-10 物质使用依赖的诊断标准

在过去一年的某些时候体验过或表现出下列至少 3 条：

1. 对使用物质的强烈渴求或强迫性使用物质的欲望；
2. 对精神活性物质使用行为的开始、结束及剂量难以控制；
3. 当精神活性物质使用被终止或减少时出现生理戒断症状，其依据为：该物质的特征性戒断综合征；或使用同一种（或某种有密切关系的）物质，以缓解或避免戒断症状；
4. 明显耐受。例如，必须使用较高剂量的精神活性物质，才能获得过去较低剂量的效应；
5. 因使用精神活性物质而逐渐忽视其它的快乐或兴趣，在获取、使用该物质或从其作用中恢复过来所花费的时间逐渐增加；
6. 固执地使用精神活性物质而不顾其明显的危害性后果，如过度饮酒对肝的损害、重度使用导致抑郁或与药物有关的认知功能损害；应努力确定使用者是否已经了解或估计使用者已经了解损害的性质和严重程度。

资料来源：摘自参考文献 9

从框图 2 可见，从生物学角度最容易判断的 2 个标准是第 3 条和第 4 条：戒断症状——当减少或停止使用药物时出现不适的躯体和精神症状；耐受——必须加大剂量才能达到原有效果，或使用原有剂量效果减低。其它 4 条依赖的诊断标准包含认知要素，用生物学方法不易测评，但是可以用改进的神经影像学技术测评。还有一点非常重要且需要记住的是，物质依赖的诊断标准包括健康和社会后果。

神经解剖学、神经生物学和药理学

物质依赖是一种使用精神活性物质造成的脑功能障碍。这类物质影响脑的正常感知、情感和动机过程。

然而，象其它任何器官或系统障碍一样，只有了解这一器官或系统的正常功能，才能了解其功能障碍。因为大脑的工作体现在行为和思维，脑部疾患可引发非常复杂的行为症状。脑可患多种疾病和损伤，如神经学方面的卒中和癫痫；神经退行性疾病：帕金森病和阿尔茨海默病；脑创伤和感染。发生上述任何一种情况，都有行为表现，是脑功能障碍的一部分。

同样，物质依赖疾病，虽然行为表现复杂，但是大多与物质对脑的短期和长期作用有关。帕金森病的震颤，癫痫发作，甚至抑郁的发生都是脑病理变化的症状，这已经广泛为人们所认识和接受。如同过去对精神疾病没有认识一样，人们以前并没有认识到物质依赖是一种脑疾病。然而，随着近年来神经科学的进展，现已明确物质依赖与其它神经和精神疾病一样属于脑疾病。新的技术和研究使人们能够观察和测量分子和细胞水平的脑功能变化，以及短期和长期的物质使用所引起的复杂的认知过程的改变。

随着能清晰显现活体人脑功能和结构的神经影像学技术的开发和应用，物质依赖的神经科学研究取得了重大的进展。研究人员运用这些技术可以观察从受体到整个脑的新陈代谢变化和脑部各区的血流情况。可以通过成像看到给药时其在脑的作用部位，还可以观察长期给药对正常脑功能的影响。磁共振成像（MRI）是成像技术的一个例子。它利用磁场和无线电波释放高质量的二维或三维脑结构成像（10-12）。脑可以用高像素来显像。虽然磁共振成像只能提供脑解剖的静态画面，但是功能性磁共振成像（fMRI）可以通过比较血液氧化和去氧化提供脑活动的功能信息。

另一个重要而有用的成像技术是正电子发射断层扫描（PET）（10-12）。它可以提供特定脑区的代谢活动信息。通常给患者注射放射性活性化合物后，便可在脑部血流中对其进行追踪。PET 可以看到二维或三维成像，不同彩色显示不同水平的放射性（蓝色和绿色表示低放射性区，黄色和红色表示高放射性区）。使用不同的活性化合物，可以通过 PET 来显示活体脑组织中的血流、氧和糖代谢以及药物的浓度。

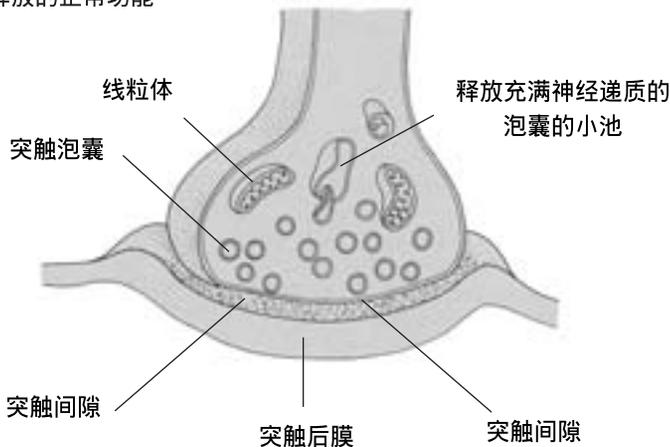
脑机制：神经生物学和神经解剖学

脑是由非常精密地划分为各具独特功能的不同区域构成。称为后脑的脑区里有维持生命的重要结构，如控制呼吸和觉醒的中枢。中脑是包含许多对我们所讨论的物质依赖至关重要的区域，因为这些区域参与动机和对重要环境刺激的学习，引导愉悦和维持生命所必需的行为活动，如吃饭喝水等。前脑则更为复杂，人前脑的脑皮质非常发达，它能使人进行抽象思维和考虑计划，并将思维与记忆连接。脑成像技术显示，物质依赖者的前脑特异区域可被引起“渴求”的刺激激活；急性和慢性物质使用和依赖，可使其它区域功能异常。

脑内的脑细胞或神经元之间发生信息联系。一个神经元与另一个神经元的联系是通过在突触释放的化学递质完成的（图3）。当一个神经元兴奋时，电信号将从细胞体向轴突传递，轴突可短距离延伸到附近的神经元，或长距离延伸到其它脑区。在轴突的末端有一终端按钮，亦称轴突末梢。信息从轴突末梢向另一神经元传递时必须通过一个间隙。这个间隙就是突触间隙。化学信使从神经元突触前神经元释放，将信息传递给接受或突触后神经元。这些化合物或神经递质具有特异结构和功能，释放哪一种化合物取决于神经元的类别。与精神活性物质有关的、且已进行深入研究的部分神经递质包括多巴胺、五羟色胺、肾上腺素、伽马氨基丁酸、谷氨酸盐和内源性阿片肽。

图3. 轴突末梢和突触

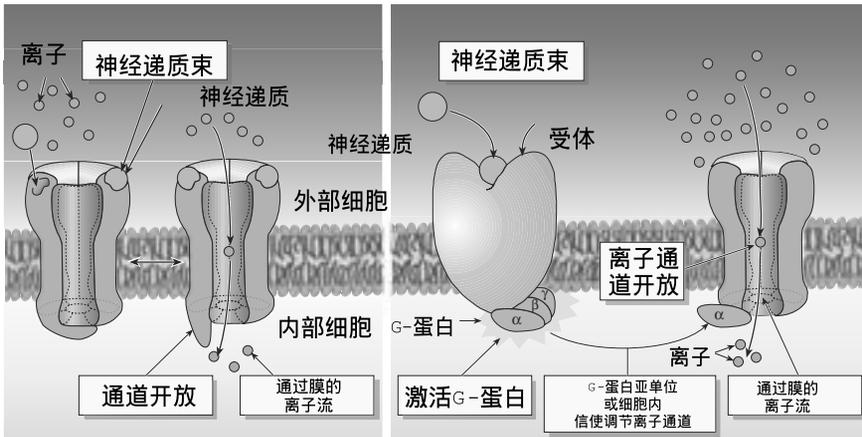
神经递质释放的正常功能



资料来源：Pinel JPJ (1990), *生物心理学*。波士顿，马萨诸塞州，Allyn & Bacon。经出版者同意复制。

图 4. 两类化学突触

左图显示结合和开放配基门控离子通道，右图证明激活 G-蛋白偶联受体，通过第二信使使开放离子通道



资料来源: Rosenzweig MR, Leiman AL, Breedlove SM (1999), *生物心理学*, 第二版。桑德兰, 马萨诸塞州, Sinauer Associates。经出版者同意复制。

脑含有数十种不同类型的化学递质。每一特异神经递质与一特异受体结合，正如一把钥匙开一把锁那样（图 4）。神经递质与受体结合可导致突触后膜上多种不同的变化。受体的命名根据神经递质与其选择结合的受体类型而定，如多巴胺受体、五色胺受体。每一类型的受体还包含很多亚型。精神活性物质能够模仿自然发生或内源性神经递质的作用，或通过阻断正常功能，或改变神经递质的存储、释放和转移而干扰正常脑功能。精神活性物质作用的一个重要机制是阻断神经递质从突触前末梢释放后再摄取。再摄取是递质通过突触前膜从突触转移的正常机制。阻断再摄取，神经递质的正常效应被放大。结合并增强受体功能的精神活性物质被称为激动剂，反之结合并阻断其正常功能的被称为拮抗剂。

不同种类物质依赖性的精神药理学

最常见的精神活性物质可分为抑制剂（如：酒精、镇静催眠药、挥发性溶剂），兴奋剂（如：尼古丁、可卡因、苯丙胺、摇头丸），阿片类（如吗啡和海洛因）以及致幻剂（如苯环利定，麦角酰二乙胺和大麻）。

不同的精神活性物质以在脑中不同的作用方式产生它们的效应。它们结合到不同类型的受体, 通过几种不同的机制增强或减少神经元的活性。因此, 它们有不同的行为效应, 不同的耐受发生率, 不同的戒断症状以及不同的短期和长期效应 (表 4)。

然而, 精神活性物质对与动机有关的重要脑区的影响方式却是相类似的, 这是物质依赖形成理论的重要特征。

表 4. 精神活性物质效应简表

物质	主要作用机制	耐受和戒断症状	长期使用
乙醇	增强伽马氨基丁酸的抑制作用, 降低谷氨酸的兴奋作用, 强化可能与增强中脑边缘多巴胺通路活性有关的效应。	因肝中代谢增强和脑中受体改变形成耐受。长期使用后的戒断症状有震颤、出汗、虚弱、激惹、头痛、恶心、呕吐, 痉挛大发作、震颤谵妄。	改变脑功能和结构, 特别是前额叶皮质、认知损伤和脑体积变小。
镇静催眠药	增强内源性抑制性神经递质的作用。	因脑受体的改变, 大多数效应 (抗惊厥除外) 的耐受性形成非常快。戒断症状主要表现为焦虑、觉醒、不安、失眠、兴奋和痉挛大发作。	记忆损伤。
尼古丁	激活烟碱样胆碱能受体, 增加多巴胺的合成与释放。	通过代谢和受体改变形成耐受。戒断症状主要表现为易怒、敌意、焦虑、烦躁不安、抑郁情绪、心率减慢和食欲增加。	吸烟对健康的影响文献已充分证明。很难将尼古丁的效应与烟草中其它成分的效应分开。

表 4.

物质	主要作用机制	耐受和戒断症状	长期使用
阿片类	激活 μ 和 δ 阿片受体。脑中应答精神活性物质的区域中这些受体非常丰富，如中脑边缘多巴胺通路。	因短期和长期受体改变和适应细胞内信号机制的形成耐受。戒断症状十分严重，主要表现为流泪、流涕、打哈欠、出汗、不安、寒战、抽搐和肌肉疼痛。	阿片受体和阿片肽长期改变；对奖赏、学习和应激反应的适应性。
大麻酚	激活大麻酚受体，增加中脑边缘通路的多巴胺活性。	大多数效应的耐受性形成非常快。戒断症状罕见，可能是其半衰期长的原因。	长期使用大麻可造成永久性认知损伤。有导致精神疾病恶化的危险。
可卡因	阻断递质如多巴胺的再摄取，延长其效应。	可能会发生短期急性耐受。没有多少资料证明其产生戒断症状，但是对其依赖者停止用药后普遍出现抑郁情绪。	认知缺乏，皮质特异区域异常，运动功能损伤，反应迟缓。
苯丙胺类	增加神经末梢多巴胺的释放，抑制多巴胺及相关递质的再摄取。	行为和生理效应耐受形成很快。戒断症状表现为疲乏、抑郁、焦虑和强烈的药物渴求。	睡眠紊乱。焦虑、食欲下降，脑多巴胺受体改变，局部代谢变化，运动和认知损伤(13, 14)。
摇头丸	增强 5-羟色胺释放，阻断再摄取。	有些人会出现耐受。最普遍的戒断症状表现为抑郁和失眠。	损害脑 5-羟色胺系统，造成行为和生理紊乱。出现长期精神和躯体问题，如损伤记忆、决策和自控能力，偏执，抑郁和恐惧发作等(15, 16)。

表 4.

物质	主要作用机制	耐受和戒断症状	长期使用
吸入剂	类似于其它镇静催眠药，影响抑制性递质，激活中脑边缘多巴胺。	有些有耐受形成，但很难评估。停用时出现痉挛大发作的可能性加大。	多巴胺受体结合和功能改变，认知功能下降，出现精神病学和神经病学问题。
致幻剂	该类中不同的物质作用于不同的脑受体，如五羟色胺、谷氨酸盐酯和乙酰胆碱受体。	躯体和神经效应耐受形成非常快。没有证据证明有戒断症状	急性和慢性精神病发作；停用后很长时间还会出现回闪或再次体验物质效应。

物质依赖性产生的神经生物学和生物行为基础

依赖性是关键脑区参与的学习过程

依赖性的产生可以看作是学习过程的一部分。从这个意义上讲，行为的持久改变是精神活性物质与它们的相关环境相互作用的结果。一个人服用某种物质体验到精神效应，表明该物质具有高度奖赏效应或强化作用，它激活脑内神经环路，使物质使用者重复出现使用物质的行为。

然而，单凭物质的奖赏效应无法解释为何某些精神活性物质能够导致出现与依赖性相关的行为（框图 2）。同样地，物质的身体依赖性归结于物质的使用和依赖性，其证据是停止连续使用物质后会出现戒断症状。但单凭身体依赖性也无法解释物质依赖性的产生和持续存在，尤其是长期戒断后的依赖性。那么，是什么原因使精神活性物质引起人们为追求这些物质而失去职业和家庭？某些人使用物质的行为逐渐发展为强迫性寻觅物质和使用物质的行为模式而不顾及对大多数活动的损害的过程是什么？又是什么原因使人们无法停止使用这类物质（即复吸问题）？看来这是由于复杂的心理学、神经生物学和社会因素相互作用的结果。

构成依赖性基础的生物行为过程

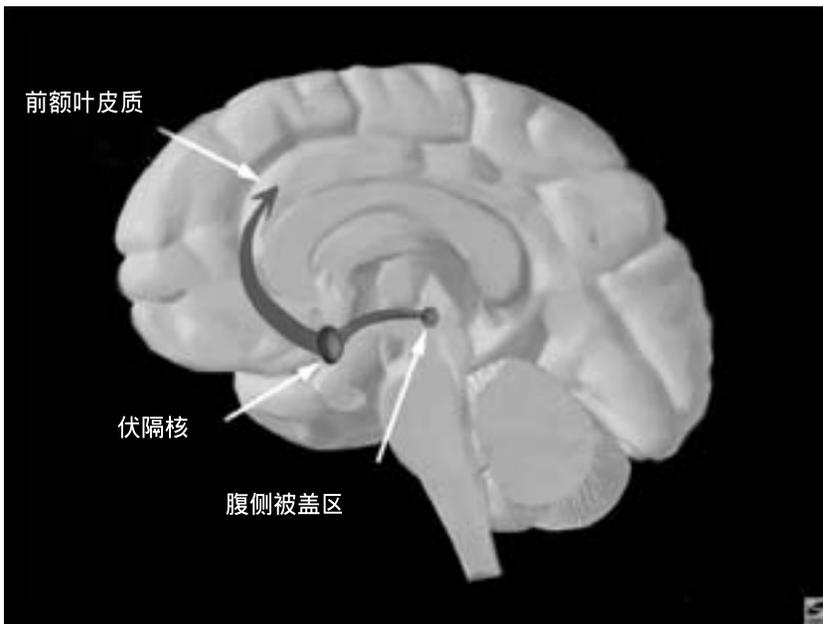
脑具有指挥机体对刺激作出反应的系统。这对机体的生存是至关重要的。例如，与食物、水和性伴接触相关的刺激均可激活特异的神经通

路和强化那些引导得到相应目标的行为。精神活性物质人为地、但非常强烈地激活同样的通路，引起继续这种行为的动机增强。根据这个理论，依赖性是在物质在与动机、情感有关的脑区内产生的生理效应的复杂相互作用的结果，同时伴有物质和与物质相关的暗示之间的相互关系的学习过程。

中脑边缘多巴胺通路

虽然每一类的精神活性物质有它自己的药理作用机制（表 4），但它们大多都能激活中脑边缘多巴胺通路（图 5）。中脑边缘多巴胺通路存在于中脑内，一般认为该通路是最有可能导致精神活性物质产生依赖性的系统（17），其中有两个区域——腹侧被盖区和与它相联系的伏隔核对物质依赖性的产生是非常重要的。腹侧被盖区是一个有丰富神经元的区域，这些神经元含有多巴胺神经递质。其细胞体发出突出到参与情感、思维、记忆活动和计划制定与实施的行为的脑区。伏隔核是非常重要的脑神经核团，它参与动机和学习，并标记刺激的动机值（18，19）。精神活性物质增加伏隔核多巴胺的释放，它被认为是物质强化效应的重要生理活动过程。

图 5. 中脑边缘多巴胺通路



资料来源: NIDA website <http://www.drugabuse.gov/pubs/teaching/largegifs/slide-9.gif>.

动机和激励

动机和激励是与物质依赖性有关的重要概念。脑内中脑边缘多巴胺通路是参与动机过程的，这就是说，被认为对生存是重要的刺激在脑内可出现特别重要的反应。动机是在预测某种刺激可能造成何种后果的基础上，针对刺激而作出的注意力和行为的分配。激励是在它们预测结果的基础上引出某种反应的刺激。例如，如果一个人不饿，与食物（激励）相关的视觉和嗅觉刺激在他们的行为和注意力（动机）上没有什么效应；然而，如果这个人饿了，看到或闻到食物就会引起他或她的注意，并采取去获得食物的步骤。如果一个人饿极了，又无法获得食物，他或她甚至去偷或干犯罪的事以获得食物。这就称作激励—动机反应，或称刺激的激励价值和得到刺激的动机的反应。

就依赖性来说，精神活性物质重复激活脑内的动机系统。在正常情况下，该系统是由诸如食物、水、危险和性伴接触等重要刺激激活的。脑受到精神活性物质的不良影响而做出错误的反应，好像物质及它们的相关刺激是生物需要。当重复使用时，它们的联系变得愈来愈强烈，引发更强烈的行为和神经化学反应。这就叫做激励敏化。由于激励敏化，精神活性物质和与物质使用相关的刺激促使增加动机和行为的意义（20）。通过关联性学习过程，使用精神活性物质的动机能被物质使用的相关刺激（环境、人和物体）强烈地激活，引起人们无法控制的对物质的渴求，导致恢复对物质的使用即复吸，甚至在很长的戒断期后仍然存在。这也有助于我们了解为什么单凭戒断症状不足以解释物质依赖性的全部内容。因为即使对某种物质完全戒断的人，作为对不同环境的反应也还会恢复对该物质的使用。

在考虑依赖性时，还应记住许多人在一生中体验过各种各样的有可能产生依赖性的物质，但大多数人没有对这些物质产生依赖性。由于环境和遗传因素的作用，对物质依赖性的易感性也有个体差异。

对物质依赖易感性的个体差异的遗传基础

使用精神活性物质和使用程度的差异受个人状况、文化、教育、生物学、社会和环境等诸因素的影响。列在框图3中的因素与激发物质使用的关系较多，与物质依赖性有关的较少，但许多因素对两者是共同的。

框图 3. 物质使用的危险因素和保护因素

危险因素	保护因素
环境因素 <ul style="list-style-type: none">• 药物可获得• 贫穷• 社会变化• 同伴影响• 职业• 文化规范和态度• 药物、烟草和酒精政策	环境因素 <ul style="list-style-type: none">• 经济状况• 环境控制• 社会支持• 社会整合• 正性生活事件
个人因素 <ul style="list-style-type: none">• 基因分布• 儿时受虐待• 人格障碍• 家庭破裂和依靠问题• 在校学业差• 社会遗弃• 抑郁和自杀行为	个人因素 <ul style="list-style-type: none">• 良好的应对技巧• 个人功效• 危险感知• 乐观• 与健康有关的行为• 应对社会压力的能力• 一般健康行为

资料来源：引自参考文献 21-24.

神经科学研究的一个方面是探讨精神活性物质是怎样根据人类具有的共同的生物学遗传产生作用的。与之相应的是遗传学的研究，其重点放在人与人之间物质作用的差异归因于不同的遗传。除了社会和教育因素外，遗传学的差异可以解释个体之间精神活性物质使用和依赖性差异的程度。然而，要发现参与的基因并不容易。

虽然某些疾病，（例如汉廷顿病）是由单一基因引起的，但其他复杂疾病似乎是由几个基因与环境相互作用引起的。物质依赖性就是这样一种复杂疾病。因此，带有对物质依赖性遗传易感性的某些人，使用精神活性物质出现的效应比不带对物质依赖性遗传易感性的人大得多。这就使得物质依赖性的遗传学研究更加复杂，不过近几年在寻找导致产生物质依赖性的基因方面的研究工作还是取得了较大进展。

家族的、同卵生的、孪生兄弟的、寄养的人的遗传方式的研究提供了关于遗传因素在物质依赖性发挥作用的程度的知识。另一类型研究的着眼点是放在与性格相关的遗传，试图去鉴别有重要意义的基因区段。候选基因的研究是考察有可能参与物质依赖性的基因，例如，参与阿片依赖性的阿片受体基因。

有证据表明，遗传对不同人群、性别和年龄间的烟草使用程度有显著的影响（25，26）。研究提示，可能有许多对吸烟行为的产生和维持有作用的基因（27—29）。参与尼古丁代谢的基因是吸烟的重要危险因素，这些基因的变异对决定脑尼古丁的水平和积累是至关重要的。

遗传对酒精依赖性及酒精消耗的频率和数量也有显著的作用（30—37）。对这种相关性至关重要的基因参与酒精的代谢（38），并且也和神经递质 GABA 受体（38）、5-TH 受体（39）和 DA 受体（38）有一定关系。酒精代谢酶的基因差异已被认为是酒量不同的基础（40—42）。某些研究已证明阿片依赖性的遗传率是高的，估计约 70%（43）。这可能是由于阿片受体和阿片代谢酶的遗传差异所致。

遗传也对酒精、烟草和其他多种物质的使用和依赖性有一定影响（30，43-48）。据估计，在使用包括阿片类物质、大麻、镇静剂和可卡因等多种物质时，物质依赖患者的亲属产生依赖性的危险性要比对照人群高 8 倍（49-50）。

遗传学研究的結果与我们的预期基本相吻合。这些遗传学资料能够，并且已经增进了我们对物质依赖性起因和个体之间危险性差异的认识。一旦发现能改变物质依赖性易感的基因，主要的挑战就是了解这些基因是怎样与影响依赖性的环境因素相互作用的（51）。这些知识可为开发新的诊断工具、设计新的行为和药物治疗方法奠定基础。

根据研究结果，遗传学筛选有可能发现有较大依赖性潜力和遭受精神活性物质伤害的亚人群。然而，这将出现许多伦理问题，因为鉴定是根据概率而不是确凿数据。根据阳性筛选结果采取的行动包括通知受影响的人（或其父母及儿童的监护人）和采取预防干预措施，例如治疗教育或以降低对物质使用和依赖性的易感性为目标的干预措施。从耻辱感、隐私和知情治疗的角度看，有明显的伦理方面的麻烦。

遗传上的差异可以影响物质使用的许多方面，例如主观的愉悦效应。遗传因素也能在很大程度上影响物质的毒性，包括过量使用和对健康的长期影响。遗传也影响所给物质剂型和剂量的精神活性效应、耐受性的形成、戒断反应和渴求。另外，物质依赖性可能与几种类型

的精神病有共同的神经生物学基础，提示采用共同的治疗和预防策略对这两种疾患都有帮助。

物质依赖性和精神病的双重发病

与没有精神疾病的人比较，有精神病的人更易并发物质依赖。这表明精神病和物质依赖性有共同的神经生物学基础，或在某些水平有效应的相互作用。研究精神病和物质依赖性的起因，将有助于为治疗和预防这两种疾病指明方向。关于为何精神病和物质依赖性有可能双重发病有以下一些假说：

1. 二者可能有共同的神经生物学基础。
2. 物质使用可能有助于缓解某些精神病症状，或减轻药物的副作用。
3. 物质使用可能诱发精神病，或导致与精神病有共同要素的神经生物学变化。

所有这些假设各持有一些证据。许多精神活性物质的作用能产生精神病样症状，例如，苯丙胺和可卡因能引起精神病样症状；致幻剂产生幻觉亦是某些精神病的特征。而且，精神活性物质有规律地改变情绪状态，产生欣快或愉快感觉，或引起抑郁症，尤其是在物质戒断期间。精神活性物质能改变认知功能，这也是许多精神疾病的重要特征。所有这些因素均表明，精神疾病和物质依赖性有共同的神经生物学物质。

美国的一些研究报道，有 50% 以上的精神病患者发生物质依赖，而普通人群仅有 6%；有精神障碍的人出现物质依赖的可能性比没有精神障碍的人高 4.5 倍 (52)。显然地，这些疾病有大量的重叠。

精神病患者中一生的酒精依赖发生率为 22%，而普通人群为 14%。有任何精神病的人其酒精依赖发生率要比没有精神病患者高 2.3 倍 (52)。美国过去 20 多年的研究表明，酒精依赖患者一生中发生抑郁病的比率是 38%-44%，而没有酒依赖的人仅是 7% (35, 53-61)；大约 80% 的酒精依赖者有抑郁症状 (52, 62-64)。酒精依赖者患精神分裂症的比普通人群高 3.3 倍多，精神分裂症患者产生酒精依赖的也比普通人群要高 3.8 倍多 (52)。

精神病患者，尤其是精神分裂症患者吸烟的百分率比普通人群高得多。根据对精神病人的调查，有 26%-88% 的精神病人吸烟，而仅有 20%-30% 普通人群吸烟 (65-67)。严重的抑郁症与吸烟之间有几方面密切联系。在美国，严重吸烟者有精神病史的达 60% (67-68)；吸

烟人中患严重抑郁症的发生率是非吸烟者 2 倍 (65)。有临床抑郁症病史的吸烟者成功戒烟的比率只有无此病史的吸烟者的一半 (即 14% vs 28%) (65)。流行病学的资料显示, 32%的可卡因使用者患严重的抑郁症, 非可卡因使用者患抑郁症的仅有 8%-13%(52,54,56,58,69)。

精神兴奋剂的使用很大程度上增加了精神分裂症的发生率。精神分裂症病人中使用精神兴奋剂的比率比没有精神分裂症者高 2-5 倍, 也比患其他精神病的人群高 (70)。很显然, 物质依赖性与精神病有相当密切的联系。虽然有关增加疾病发生率的大多数研究仅在少数国家进行, 资料的文化价值尚不清楚, 但针对某种疾病的治疗与预防的神经科学研究对于其他疾病也是有帮助的。

治疗和预防：与神经科学的联系和伦理问题

神经科学研究使许多用于治疗物质依赖性的药物和行为干预方法得到开发。其中有许多药物和行为干预非常成功, 而某些干预由于伦理方面原因仍然有争论。新的治疗方法初露端倪, 随着大量研究的开展, 改进治疗是可能的。药物和行为治疗的结合似乎对治疗物质依赖最有效, 但出现了评价治疗成功标准问题: 是否只有完全戒断才可以被认为是治疗成功? 或者物质使用的数量、频率和伤害程度减轻是否足以作为成功的标志? 当前的药物治疗介绍见表 5。

治疗类型

有多种已被证实有效的药物治疗和行为治疗可以采用。在药物干预方面, 一个选择是用药物或用一种或其他方法抵消物质对机体的作用, 消除物质使用产生的正性奖赏效应, 使其变成厌恶效应。例如, 阿片受体拮抗剂纳洛酮和纳曲酮降低阿片类药物和乙醇的奖赏效应 (表 5)。另一个例子是双硫醒, 其干扰乙醇的代谢, 使得饮酒者对酒有厌恶感。然而, 这些药物仅分别对使用阿片或乙醇的人有效。大量的经验表明, 使用这些物质的主要问题是病人的依从性: 有大量使用这些物质历史的人常常无法维持不间断的药物治疗。

药物治疗的另一选择是, 用那些在某些方面拟似精神活性物质效应而没有较大伤害的药物。这就是所谓替代治疗或维持治疗。对阿片类药物已经最广泛地探索和使用这种治疗方法, 例如用可待因、美沙酮和丁丙诺啡替代海洛因及其他阿片类物质, 以降低阿片类物质的使用

和犯罪、死亡及与药物依赖性相关的疾病。美沙酮和丁丙诺啡是最普遍使用的两种作为短期脱毒药物。然而，许多仅进行脱毒的物质使用者，不管用什么方法治疗都会沦为重度使用。替代治疗寻找降低或消除非法的阿片使用，帮助他们避免以前物质使用模式及相关伤害，包括共用注射器。最普遍的治疗是美沙酮维持治疗，已在上百个科学研究中证明能有效地降低物质相关伤害，没有负性健康影响。与非法阿片使用者相比，得到美沙酮维持治疗的人在监狱或医院的时间短，融合社会较好，HIV 感染率低，较少犯罪，寿命较长。

替代治疗常常引起伦理上的争论，一方面，从国家和医疗工作者的角度看，让药物依赖继续，不符合国家的伦理道德，即使这仅仅是替代治疗。另一方面持相反观点的认为，替代治疗降低对社会（犯罪活动）或个人（HIV 感染）的危害，这本身就符合社会伦理道德。

在干扰精神活性物质效应的治疗或厌恶治疗上，主要的伦理问题是，病人对治疗和强迫性治疗伦理的知情程度。应用免疫治疗（例如对可卡因依赖的免疫治疗问题），尤其是它产生不可逆反应到什么程度，将面临很棘手的伦理问题。精神物质的使用与人的其他活动在脑中许多共同通路的神经科学研究，也提出了治疗有可能对其他愉悦感或活动产生不利影响。应用基因修饰技术，也会出现许多同样的伦理问题，诸如潜在的造成基因永久性改变的伦理问题。

在治疗物质依赖中，除采用药物治疗外还采用行为治疗。有趣的是，人们将这些治疗与所讨论的精神活性物质在脑中的效应的学习过程联系起来。让动机和认知治疗在精神物质影响脑区的动机程序中发挥作用。这些治疗试图让其他行为动机取代使用精神活性物质的动机。例如可能安排使用正性强化和惩罚的原理去控制行为。认知行为治疗和复吸预防有助于个人发展新的不包括物质使用或渴求的刺激—反应联系。采用这些原理来排斥与依赖相关的行为，学习更适合的应对方式。因此，参与依赖形成和参与学习摆脱依赖性的神经生物学机制是相类似的。

框图 4. 心理治疗和行为干预的类型

认知行为治疗

认知行为治疗重点：

- (a) 改变导致物质使用者不良行为的认知过程；
- (b) 干预导致物质使用事件的行为链；
- (c) 帮助病人成功地应付急性和慢性物质渴求；
- (d) 促进和强化社会活动技能的提高和与保持无物质使用相匹配的行为。
- (e) 认知治疗的基础是通过识别和随之改变不适宜的思维方式，病人可以降低和消除负性情绪和行为（即物质使用）。

复吸干预

采用认知行为技能的治疗手段试图帮助病人提高自我控制能力以避免复吸。特殊的复吸预防策略包括讨论矛盾心理，识别导致物质渴求和物质使用的心境和环境激发因素，并开发和评述特异的对付内部和外部应激的策略。

偶发事件处理

行为治疗是建立在奖赏戒断物质使用或惩罚药物相关行为（阻止）的正性或负性事件的基础上。奖赏包括发给尿检阴性者可以用于交换其他物品（如电影票）的奖券，家庭成员参与社区增援或证实和促进戒断的同伴增援活动（参与积极的活动）。恢复物质使用的负性事件包括通知法院，雇主和家庭成员。

动机强化治疗

这种简短的治疗方式具有动之以情，晓之以理的特征。在该治疗中治疗人员询问特殊行为的正反两方面结果，探讨病人的目标和到达这些目标的相关联的矛盾心理以及有回应的倾听等方法帮助和激励病人。动机强化治疗已经证明在物质依赖的治疗中确切有效。

表 5. 物质滥用的药物治疗

物质	治疗	效应
乙醇	<p>醋氨丙磺酸是一种合成的物质，其化学结构类似于天然存在的氨基酸。神经元长期暴露乙醇将出现过高兴奋，醋氨丙磺酸能使神经元恢复正常活性。</p>	<p>总的说来，用醋氨丙磺酸治疗的病人完成治疗率、恢复第一次饮酒的时间、戒断率和戒断持续时间都比安慰剂治疗的病人有显著的增加（73）。</p>
	<p>纳曲酮：阻断阿片受体。</p>	<p>纳曲酮在降低复吸和帮助人们保持戒断、以及减少乙醇使用都有效。</p>
	<p>双硫醒干扰乙醇的代谢物-乙醛的正常代谢，体内高水平的乙醛产生一种不愉快的反应，对乙醇使用出现厌恶感（75）。</p>	<p>双硫醒的有效性是可变的，需仔细滴定剂量和需要病人高度的依从性，否则疗效不肯定（75）。</p>
尼古丁	<p>用尼古丁贴剂和尼古丁胶替代。</p>	<p>各种尼古丁替代治疗对帮助戒烟是有效的，结合公共服务机构通过媒体大量宣传吸烟的危害，戒烟成功率显著增加。</p>
	<p>丁氨苯丙酮：一种弱的去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂和尼古丁受体阻断剂。</p>	<p>丁氨苯丙酮提高吸烟的戒断率，如果与尼古丁替代治疗结合，效果尤为显著（76，77）。</p>
	<p>免疫治疗：推荐能预防尼古丁作用于脑的疫苗。</p>	<p>疫苗尚未进行临床试验，小白鼠进行的试验显示效果明显。</p>
海洛因	<p>美沙酮（合成的阿片激动剂）。</p>	<p>美沙酮维持治疗对帮助海洛因使用者停用海洛因是安全和非常有效的，尤其是结合行为治疗或劝导和支持服务效果更好。</p>

表 5.

物质	治疗	效应
	<p>丁丙诺啡：mu 阿片受体部分激动剂和 kappa 阿片受体弱拮抗剂。</p> <p>左旋-α-乙酰美沙醇 (LAAM)：一种合成的阿片类药物。</p> <p>纳曲酮作为阿片受体拮抗剂而阻断吗啡、海洛因和其他阿片类药物的作用。</p>	<p>相对长的作用时间和较好的安全性。</p> <p>长效合成的阿片类药物，用于治疗海洛因依赖，每周仅需给药 3 次，非常方便于使用这种药治疗的患者。</p> <p>这种治疗是在医学脱毒治疗之后进行。因为纳曲酮不能防治戒断反应，反而会催促阿片依赖性患者的戒断症状。纳曲酮本身没有主观效应或没有产生依赖性的潜力，所以，病人的不依从性是一个普遍的问题。所以，满意的治疗结果需要有良好的治疗关系、有效的劝导或治疗和认真的药物依从性监控。</p>
可卡因	<p>GBR12909 是一种多巴胺再摄取抑制剂，其对抗可卡因在大鼠中脑边缘多巴胺神经元的作用 (78) 和阻断猴自身给药可卡因行为 (79)。</p> <p>免疫治疗：可卡因特异性抗体阻止它进入脑而使可卡因停留在血流中。</p>	<p>这种药的临床试验处在计划阶段。</p> <p>临床试验在进行中。</p>
镇静催眠药	<p>缓慢逐渐减少药物的用量，并结合行为治疗。</p>	<p>有效</p>

物质依赖性的神经科学研究的伦理问题

神经科学研究领域的快速变化，给研究和治疗带来大量的新的伦理问题，应引起注意。现已有颇具影响的一系列道德准则指导生物医学研究的伦理观（80，81），这就是自主性原则，非邪恶原则，行善原则和公正原则（82）。

尊重自主性的原则通常是，需要签订参加治疗或研究的知情同意书，自愿参加，对提供给研究者的个人信息保密。非邪恶性原则简单的意思就是“无伤害”，要求研究者最大限度地减少参试人员的风险。真实的行善要求我们所做的事情有利。研究的社会效益要远超过参加人员所承担的风险；参试者个人所获得的利益要大于他所承担的风险。公正原则就是参试者的风险与获利分配均等。

可能围绕基因筛选出现的伦理问题最突出。被基因筛选鉴定为易感或危险的人，会在很多方面产生不良后果。首先，这个人自尊心可能降低。如果鉴定结果被其他人获得，被鉴定人的经济和社会地位将受到不良的影响：保险公司拒绝受理投保，雇主不肯雇用，情侣拒绝结婚。当前，在许多国家这种鉴定的不良效应并不只是理论上的问题，例如，保险公司已经作为惯例可以查阅健康记录，或要求在投保时提供健康记录（强制同意）。

物质依赖性的神经科学研究的伦理和类型

物质依赖性的研究有许多类型，它们都会遇到独特的或共同的伦理问题。这包括动物实验，流行病学研究，人体试验研究和物质依赖性治疗的临床试验。

临床试验比较不同药物或行为治疗（有时也包括安慰剂）对物质依赖者在物质使用、健康、社会调节和福利等方面所产生的影响（80）。临床试验不同于实验室研究的一个关键问题是，临床试验的受试者有从他们参加的研究中得到一些好处的机会（80）。好的临床试验的标准要求将危险人群的代表样本吸收到研究中（80）。出现的伦理问题是，由于制药公司资助了临床试验，如何使公众对临床试验的结果保持信心。（83，84）。此外，有一些政策已经制订，但尚未得到切实执行。包括独立监测研究计划的依从性；尤其是报告受试者经受的所有不良事件；要求试验的研究者和资助者在完成资料收集的两年内公布研究结果，以此作为伦理委员会批准的条件（88）。

治疗物质依赖性的神经科学研究成果也必然带来伦理问题。其中之一就是保证需要治疗的人都能同等得到治疗。对公共资助物质依赖

者的治疗的经济和社会费用，因与司法制度不符，也会涉及伦理问题。此外，在法律强制下可能使用的药物治疗或所使用物质的免疫治疗也需要考虑。

结论和对公共卫生政策的建议

本报告概述了近 10 年来在精神活性物质使用和依赖性的神经科学研究方面的进展，讨论了与这些进展相联系的一些伦理问题。神经科学的发展极大地增加了我们对物质使用和物质依赖性的认识。当我们应用这些新的知识成果时，在伦理选择上又出现了巨大的挑战，无论是全球还是局部地区皆是如此。面对这些挑战，全球性的和当地的相关组织和专业部门应发挥指导作用。

全球疾病和伤残的负担的很大部分归结于精神活性物质的使用，而与物质使用相关的负担中大部分是由物质依赖性引起的。烟草和酒精的使用在全部负担中占首位。因此，减少来自烟草、酒精和其他精神活性物质的伤害是卫生政策的重要内容。

神经科学是一个快速发展的科学研究领域。虽然有关知识的基础还很不完全，但是，已经有了数量充足的有用数据，有可能显著影响相关的政策，减少与物质使用相关的疾病和残疾负担。下面的一些建议可使人们的视野更加开阔，并有助于推动所有的利益相关者采取措施。

- 所有精神活性物质都会损害健康，其损害程度取决于使用者所用的精神活性物质的方式、数量和频率。不同物质产生的危害是有差异的，公共卫生管理部门在应对物质使用这一问题时，应根据物质所致健康损害的程度确定反应力度。
- 精神活性物质的愉快效应、同伴的压力和他们使用这些物质的社会氛围可能是导致人们使用精神活性物质的原因。尝试性使用不一定会导致依赖，但是使用的频率越高，数量越大，产生依赖的危险性越大。
- 对社会的危害不仅仅是物质依赖者造成的。严重的危害也来自非依赖者，主要是急性中毒、过量使用，以及使用方式的问题（不安全注射）。然而，有效的公共卫生政策和规划会明显减少与物质使用相关的总的负担。

- 物质依赖是一种复杂的疾病，其生物学机制是影响脑并使脑失去控制物质使用的能力。物质依赖不仅是由生物学和遗传学因素决定的，精神的、社会的、文化的及环境的因素也起重要作用。目前，还没有方法辨别哪些人（无论是开始用药之前还是之后）会出现依赖。
- 物质依赖不是缺乏意志和力量的问题，而是一种能影响任何人的医学疾病。依赖是一种慢性、复发性疾病，常与其它身体和精神疾病伴发。
- 物质依赖与其它各种精神疾病有较高的并发率。如果采取综合方法评价、治疗和研究，会得到很好的效果。在预防和治理策略上可借鉴对其它精神疾病和物质依赖治疗和预防的做法。因此，必须注意物质使用这一疾病和其它精神疾病的并发，这对有效治疗或干预精神病或物质依赖十分重要。
- 治疗物质依赖不仅仅是将目标放在停止物质使用上，这个过程还应包括行为矫正、心理干预，并且常常要使用替代性精神药物。物质依赖可以得到经济有效的治疗和处理，包括挽救生命，改善受影响的人员及其家属的健康状况和减轻社会负担。
- 必须对所有需要的人提供治疗。已有现成的有效的干预方法，应将其整合到卫生体系，包括纳入初级卫生保健。卫生保健部门要提供最经济有效的治疗服务。
- 在治疗和关爱有物质依赖和其他相关问题人员时的一个主要障碍是对他们的非难和歧视。不管他们使用物质的程度如何，使用何种物质，他们和其他人一样有权利享有健康、接受教育、获得工作的机会和融入社会。
- 应继续加大对神经科学研究的投入，包括对社会学研究、预防研究、治疗和政策研究的投入。要降低物质使用及相关疾病所造成的负担，必须依靠以证据为基础的政策和规划，而这些正是科学研究的结果和应用。

最后，预防、治疗物质依赖及相关问题的技术和治疗方法正在不出现，同时也给人们提出了难度很大的伦理问题。对此，国家的和示的科学和政策机构应予以优先考虑。

参考文献

1. Room R et al. (2001) Cross-cultural views on stigma, valuation, parity and societal values towards disability. In: Üstün TB et al., eds. *Disability and culture: universalism and diversity*. Seattle, WA, Hogrefe & Huber:247–291.
2. Mackay J, Eriksen M (2002) *The tobacco atlas*. Geneva, World Health Organization.
3. WHO (1999) *Global status report on alcohol*. Geneva, World Health Organization.
4. Room R et al. (2002) *Alcohol and the developing world: a public health perspective*. Helsinki, Finnish Foundation for Alcohol Studies.
5. UNODC (2003) *Global illicit drug trends 2003*. New York, NY, United Nations Office on Drugs and Crime.
6. Murray CJ, Lopez AD (1996) *Global health statistics. Global burden of disease and injury series. Vol. 2*. Geneva, World Health Organization.
7. WHO (2002) *The world health report 2002*. Geneva, World Health Organization
8. Babor T et al. (2003) *No ordinary commodity: alcohol and public policy*. Oxford, Oxford University Press.
9. WHO (1992) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, World Health Organization.
10. Aine CJ (1995) A conceptual overview and critique of functional neuro-imaging techniques in humans. I. MRI/fMRI and PET. *Critical Reviews in Neurobiology*, **9**:229–309.
11. Volkow ND, Rosen B, Farde L (1997) Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**:2787–2788.
12. Gately SJ, Volkow ND (1998) Addiction and imaging of the living human brain. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:97–108.
13. Volkow ND et al. (2001a) Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, **158**:2015–2021.

14. Volkow ND et al. (2001b) Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, **158**:377–382.
15. Kalant H (2001) The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal*, **165**:917–928.
16. Montoya AG et al. (2002) Long-term neuropsychiatric consequences of “ecstasy” (MDMA): a review. *Harvard Review of Psychiatry*, **10**:212–220.
17. Wise RA (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:13–22.
18. Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, **6**:228–236.
19. Cardinal RN et al. (2002) Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**: 321–352.
20. Robinson TE, Berridge KC (2000) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, **95**(Suppl 2):S91–S117.
21. Schmid H (2000) Protektive faktoren. [Protective factors.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.] Munich, Urban & Fischer Verlag:226–234.
22. Lloyd C (1998) Risk factors for problem drug use: identifying vulnerable groups. *Drugs: Education Prevention and Policy*, **5**:217–232.
23. Uchtenhagen A (2000a) Determinanten für drogenkonsum und -abhängigkeit. [Determinants of drug use and addiction.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.] Munich, Urban & Fischer Verlag:193–195.
24. Uchtenhagen A (2000b) Risikofaktoren und schutzfaktoren: eine übersicht. [Risk and protective factors: an overview.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutisches management*. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.] Munich, Urban & Fischer Verlag:195–198.
25. Cheng LS, Swan GE, Carmelli D (2000) A genetic analysis of smoking behavior in family members of older adult males. *Addiction*, **95**:427–435.

26. McGue M, Elkins I, Iacono WG (2000) Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:671-677.
27. Bergen AW et al. (1999) A genome-wide search for loci contributing to smoking and alcohol dependence. *Genetic Epidemiology*, **17**(Suppl.1):S55-S60.
28. Straub RE et al. (1999) Susceptibility genes for nicotine dependence: a genome scan and follow up in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Molecular Psychiatry*, **4**:129-144.
29. Duggirala R, Almasy L, Blangero J (1999) Smoking behavior is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genetic Epidemiology*, **17** Suppl 1:S139-S144.
30. Carmelli D et al. (1992) Genetic influence on smoking: a study of male twins. *New England Journal of Medicine*, **327**:829-833.
31. Enoch MA, Goldman D (2001) The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Current Psychiatry Reports*, **3**:144-151.
32. Han C, McGue MK, Iacono WG (1999) Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction*, **94**:981-993.
33. Heath AC et al. (1997) Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine*, **27**:1381-1396.
34. Johnson EO et al. (1998) Extension of a typology of alcohol dependence based on relative genetic and environmental loading. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **22**:1421-1429.
35. Kendler KS et al. (1994) A twin-family study of alcoholism in women. *American Journal of Psychiatry*, **151**:707-715.
36. Prescott CA, Kendler KS (1999) Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *American Journal of Psychiatry*, **156**:34-40.
37. Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS (1999) Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of US twins. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:1136-1144.

38. Long JC et al. (1998) Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:216-221.
39. Lappalainen J et al. (1998) Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in two populations. *Archives of General Psychiatry*, **55**:989-994.
40. Agarwal DP (2001) Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:703-709.
41. Li TK (2000) Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *Journal of Studies on Alcohol*, **61**:5-12.
42. Ramchandani VA, Bosron WF, Li TK (2001) Research advances in ethanol metabolism. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:676-682.
43. Tsuang MT et al. (2001) The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harvard Review of Psychiatry*, **9**:267-279.
44. Daepfen JB et al. (2000) Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women: the Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:171-175.
45. Hopfer CJ, Stallings MC, Hewitt JK (2001) Common genetic and environmental vulnerability for alcohol and tobacco use in a volunteer sample of older female twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **62**:717-723.
46. Reed T et al. (1994) Correlations of alcohol consumption with related covariates and heritability estimates in older adult males over a 14- to 18-year period: the NHLBI Twin Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **18**:702-710.
47. Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1996) The consumption of tobacco, alcohol, and coffee in Caucasian male twins: a multivariate genetic analysis. *Journal of Substance Abuse*, **8**:19-31.
48. Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1997) Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **58**:182-190.
49. Merikangas KR et al. (1998) Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, **55**:973-979.
50. Bierut LJ et al. (1998) Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, **55**:982-988.

关于精神活性物质使用与依赖的神经科学: 概要

51. Swan GE (1999) Implications of genetic epidemiology for the prevention of tobacco use. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl. 1):S49-S56.
52. Regier DA et al. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association*, **264**:2511-2518.
53. Myers JK et al. (1984) Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities, 1980 to 1982. *Archives of General Psychiatry*, **41**:959-967.
54. Robins LN et al. (1984) Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*, **41**:949-958.
55. Rounsaville BJ et al. (1982) Heterogeneity of psychiatric disorders in treated opiate addicts. *Archives of General Psychiatry*, **39**:161-168.
56. Rounsaville BJ et al. (1987) Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **44**:505-513.
57. Rounsaville BJ et al. (1991) Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*, **48**:43-51.
58. Robins LN, Regier DA, eds (1991) *Psychiatric disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study*. New York, NY, The Free Press.
59. Miller NS et al. (1996b) Prevalence of depression and alcohol and other drug dependence in addictions treatment populations. *Journal of Psychoactive Drugs*, **28**:111-124.
60. Schuckit MA et al. (1997a) Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2,945 alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, **154**:948-957.
61. Schuckit MA et al. (1997b) The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*, **92**:1289-1304.
62. Schuckit MA (1985) The clinical implications of primary diagnostic groups among alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **42**:1043-1049.
63. Roy A et al. (1991) Depression among alcoholics: relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables. *Archives of General Psychiatry*, **48**:428-432.
64. Kessler RC et al. (1996) The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *American Journal of Orthopsychiatry*, **66**:17-31.

65. Glassman AH et al. (1990) Smoking, smoking cessation, and major depression. *Journal of the American Medical Association*, **264**:1546-1549.
66. Breslau N (1995) Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behavior Genetics*, **25**:95-101.
67. Hughes JR et al. (1986) Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry*, **143**:993-997.
68. Glassman AH et al. (1988) Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, **259**:2863-2866.
69. Kessler RC et al. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, **51**:8-19.
70. Le Duc PA, Mittleman G (1995) Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology*, **121**:407-427.
71. Subata E (2002) Injecting drug users, HIV/AIDS treatment and primary care in Central and Eastern Europe and the former Soviet Union: results of a region-wide survey. <http://www.eurasianet.org/health.security/presentations/emilis.ppt>
72. American Journal of Psychiatry (1995) Practice guidelines for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *American Journal of Psychiatry*, **152**:1-59.
73. ason BJ et al. (1996) A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *Journal of the American Medical Association*, **275**:761-767.
74. Streeton C, Whelan G. (2001) Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol and Alcoholism*, **36**:544-552.
75. Kranzler H.R (2000) Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:537-547.
76. Hurt RD et al. (1997) A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **337**:1195-1202.
77. Jorenby DE et al. (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **340**:685-691.

78. Baumann MH et al. (1994) GBR12909 attenuates cocaine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **271**:1216–1222.
79. Rothman RB, Glowa JR (1995) A review of the effects of dopaminergic agents on humans, animals, and drug-seeking behavior, and its implications for medication development: focus on GBR 12909. *Molecular Neurobiology*, **11**:1–19.
80. Brody BA (1998) *The ethics of biomedical research: an international perspective*. Oxford, Oxford University Press.
81. Jonsen AR (1998) *The birth of bioethics*. Oxford, Oxford University Press.
82. Beauchamp TL, Childress JF (2001) *Principles of biomedical ethics*. Oxford, Oxford University Press.
83. Davidoff F et al. (2001) Sponsorship, authorship, and accountability. *New England Journal of Medicine*, **345**:825–827.
84. de Angelis CD, Fontanarosa PB, Flanagan A (2001) Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *Journal of the American Medical Association*, **286**:89–91.
85. Reidenberg MM (2001) Releasing the grip of big pharma. *Lancet*, **358**:664.
86. Gerstein DR, Harwood HJ (1990) *Treating drug problems. Vol. 1. A study of effectiveness and financing of public and private drug treatment systems*. Washington, DC, National Academy Press.
87. National Research Council (2001) *Informing America's policy on illegal drugs: what we don't know keeps hurting us*. Washington, DC, National Academy Press.
88. Cohen PJ (1997) Immunization for prevention and treatment of cocaine abuse: legal and ethical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, **48**:167–174.
89. Hall W (1997) The role of legal coercion in the treatment of offenders with alcohol and heroin problems. *Australian and New Zealand Journal of Criminology*, **30**:103–120.
90. Spooner C et al. (2001) An overview of diversion strategies for drug-related offenders. *Drug and Alcohol Review*, **20**:281–294.

