



药物成瘾记忆的神经生物机制及临床干预方法*

刘 望^{1,2)} 陈 俏^{1,2)} 李勇辉^{1,2)**}

(1) 中国科学院心理健康重点实验室, 中国科学院心理研究所, 北京 100101; 2) 中国科学院大学心理系, 北京 100049)

摘要 药物成瘾者戒断后的持久复吸是治疗药物成瘾的难点. 成瘾者出现持续复吸的重要原因由于成瘾记忆的长期存在. 成瘾物质的长期反复使用导致前额叶-边缘多巴胺系统结构和功能的适应性改变, 这种改变是成瘾记忆形成的神经基础. 本文从学习记忆的角度来理解成瘾形成, 介绍了成瘾记忆的初始形成阶段、习惯化阶段和成瘾行为维持阶段及其相应的神经基础. 回顾了近年来成瘾记忆的临床干预方法, 包括消退干预方法、增强消退干预的多情境干预方法, 以及直接干预消除成瘾记忆的记忆再巩固干预方法, 并总结了虚拟现实、神经调控技术在成瘾记忆干预中的应用. 对记忆再巩固干预方法与虚拟现实、神经调控技术相结合干预成瘾记忆进行展望, 为药物成瘾的临床干预和治疗提供了新方法、新思路.

关键词 成瘾记忆, 神经生物机制, 消退干预, 记忆再巩固干预, 虚拟现实, 神经调控

中图分类号 B842, B845, B849

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0079

药物成瘾是一种长期持久的复发性脑疾病^[1-2], 成瘾者表现出不顾及负性后果的反复强迫性药物使用行为^[3-4]. 复吸一直是成瘾治疗中的关键难题. 成瘾者在长时间戒断后, 尽管急性戒断症状已得到明显缓解, 仍旧会保持复吸行为^[4]. 持续使用药物可能不仅是因为严重的药物戒断反应^[5], 以心理渴求为核心的精神依赖也是导致毒品滥用, 成瘾者持续用药和复吸的重要原因.

成瘾记忆的持久存在是成瘾者产生渴求、维持精神依赖及持续复吸行为的关键^[6]. 成瘾记忆形成后, 即使经过长期戒断, 一旦成瘾者暴露于药物相关线索中, 其成瘾记忆即被唤醒, 促使成瘾者产生一系列生理心理的渴求反应, 导致自动化的药物寻求及使用行为, 引发复吸^[6]. 成瘾者脑功能持久的神经适应性改变是成瘾记忆长期存在的神经基础^[7]. 阐明成瘾记忆形成的机制, 有利于理解成瘾复吸行为, 为成瘾治疗及干预指出潜在方向. 因此, 本文从适应不良的学习记忆角度理解成瘾形成过程, 分别从奖赏学习阶段、习惯化形成阶段和成瘾复吸行为的维持阶段介绍病理性成瘾记忆的形成与巩固, 及其相应的神经基础. 继而, 本文总结了近年来针对成瘾记忆的临床干预方法, 如消退干预、多情境消退干预以及记忆再巩固干预等方法,

并介绍了虚拟现实和神经调控等新技术在成瘾干预中的应用. 进一步展望了虚拟现实、神经调控等技术与成瘾记忆干预方法结合的可能, 为成瘾及复吸的临床干预及治疗提供了重要指导意义和有效干预手段.

1 药物成瘾记忆形成及其神经环路机制

药物成瘾被认为是一个异常的学习过程, 成瘾行为形成的各个阶段和学习记忆有着共享的机制^[3-6]. 学习记忆的关键脑区如海马、杏仁核、前额叶 (prefrontal cortex, PFC) 等, 同属于中脑边缘多巴胺系统, 是成瘾行为形成过程中的重要脑区, 参与奖赏动机行为的调节. 在成瘾记忆形成过程中, 中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 的多巴胺 (dopamine, DA) 神经元投射至皮层及皮层下边缘系统, 包括 PFC、前扣带回 (anterior cingulate cortex, ACC)、伏隔核

* 国家重点研发计划(2017YFC1310405, 2016YFC0800907)、国家自然科学基金(U1736124)和中国科学院心理健康重点实验室基金资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-64850437, E-mail: liyonghui@psy.ac.cn

收稿日期: 2019-07-10, 接受日期: 2019-08-05

(nucleus accumbens, NAc)、海马、下丘脑和杏仁核^[7-10], 这些结构通过彼此之间的兴奋和抑制投射形成功能网络来调控药物寻求及复吸行为^[11-12].

1.1 奖赏学习引发药物成瘾记忆的初始形成

在药物成瘾发展的初始阶段, 奖赏学习扮演着关键性角色. 使用成瘾药物为个体带来正性奖赏体验. 个体使用成瘾药物致使中脑边缘多巴胺系统的兴奋性递质增加, DA 释放增多^[13]. VTA 投射到 NAc 的 DA 浓度增加^[14], 个体产生主观欣快感^[15]. 这种欣快感, 强化了药物使用行为, 将药物使用与正性奖赏形成连接. 为追寻正性奖赏 (欣快感)^[16] 体验, 个体产生药物寻求及使用的冲动, 成瘾记忆初始形成. 成瘾初期, 急性戒断后出现的负性状态, 如易激惹、痛苦情感、焦虑、烦躁、压力等情形, 也是成瘾过程中促使成瘾记忆形成的重要因素. 动物研究发现, 急性戒断后, 中脑边缘多巴胺系统的激活降低, 其杏仁核和 NAc 中的其他兴奋性递质也降低^[17]. 人类影像学研究发现戒断期间多巴胺 D₂ 受体减少 (反映多巴胺能功能下调) 和眶额叶-边缘下区皮层系统的激活减退^[18]. 这使个体产生了负性状态, 负强化了个体的药物寻求及使用行为. 为避免负性刺激 (压力、戒断后的负性情绪)^[19-21], 个体出现强迫性的药物寻求及使用行为^[22], 成瘾记忆的初始形成得到促进.

1.2 药物相关线索与药物奖赏反复匹配形成习惯化成瘾记忆

随着成瘾的发展, 药物使用行为增多, 药物相关线索 (条件性刺激, conditioned stimulus, CS) 如药物使用时的环境、工具、动作等与药物奖赏 (非条件性刺激, unconditioned stimulus, US) 如药物本身、药物使用后的感受、反应等反复匹配, 产生自动化连接^[23-24], 巩固形成成瘾记忆. 长期药物使用使药物相关线索成为药物使用的预测信号, 药物相关线索逐渐取代药物本身, 产生奖赏预期, 诱发成瘾者的渴求反应, 促使成瘾者自动化的药物寻求及使用行为^[24]. 这种对药物相关线索的动机敏化现象在尼古丁成瘾者^[25-26]、阿片成瘾者^[27-28]以及可卡因成瘾者^[29], 甚至安非他命成瘾者中^[30]都有观察到. 这是由于药物使用促使 DA 水平升高, 同时伴随的主观欣快感会使多巴胺神经元在奖赏预期中激活^[31]. 因而即使在个体没有使用药物时, 预示奖赏的药物相关线索仍会促使 DA 释放^[31-32]. 药物相关线索与 DA 释放反复匹配, 成瘾者对药物

相关线索与药物奖赏之间的连接学习增强, 促使成瘾者形成异常的条件化反应^[33].

反复的药物使用过程中, 中脑边缘多巴胺系统的各个记忆关键脑区对药物相关线索的反应均被敏化, 药物相关线索的价值得到重新编码, 药物相关线索与药物的连接记忆得到增强. 成瘾药物的使用使 NAc 中产生过量的多巴胺信号, 眶额叶和 PFC 等其他区域多巴胺的释放增加. PFC 中大量的多巴胺信号, 使个体产生对药物相关线索的过度学习, 从而提高个体对药物相关线索的奖赏价值编码^[34-35]. VTA 与学习记忆的关键脑区海马相互投射, 对药物相关线索的动机和强化信号进行编码^[36]. 而基底杏仁核 (basolateral nucleus of amygdale, BLA) 则对药物相关线索的动机和情绪信号进行编码^[33].

成瘾发展产生的神经重塑在各研究中都得以证实, 为药物成瘾记忆的形成提供了细胞层面的依据. DA 调节皮层及皮层下结构的谷氨酸能和氨基丁酸能突触活动, 使杏仁核、NAc 以及 PFC 等区域发生长期的突触改变, 出现细胞突触长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 或长时程抑制现象 (long-term depression, LTD), 这是记忆存储的突触模型. 通过 LTP 和 LTD, 药物相关线索-药物之间的连接得以巩固^[37-38]. 至此, 药物相关线索逐渐取代最初的正性和负性强化刺激, 与药物奖赏形成直接连接^[7, 39-41], 习惯化成瘾记忆形成.

2 药物成瘾记忆维持药物寻求及使用行为

成瘾记忆形成后, 一旦成瘾者暴露于药物相关线索下, 成瘾记忆便会被唤醒, 促使成瘾者复吸^[1]. 首先, 药物相关线索出现时, 杏仁核和海马等感知信息输入的脑区会对药物相关线索进行加工. 海马对药物相关线索的环境成分进行感知, 与药物相关环境引发的复吸有关^[1]. 药物相关线索引发的情绪感受由管理重要情绪性记忆的杏仁核进行处理, 杏仁核与情绪诱发的复吸有关^[33]. 杏仁核和海马对药物相关线索的信息进行加工后, 投射到 NAc 的壳部和核部. NAc 的壳和核均参与环境和线索或压力诱发的复吸^[42-45]. NAc 壳和核在调节药物寻求行为中的作用尚存在一定争议. 一般认为, NAc 核部接收来自背内侧前额叶 (dorsomedial prefrontal cortex, dmPFC) 的投射, 促进药物寻求, 而 NAc 壳部接收来自腹内侧前额叶 (ventromedial prefrontal cortex, vmPFC) 的投射,

抑制药物寻求^[46]. 而最近研究证据提示, vmPFC-NAc 通路和 dmPFC-NAc 通路均会促使复吸行为^[47]. 这一不同的结果可能源于各研究中成瘾物质的不同, 如激活 vmPFC 到 NAc 壳部的谷氨酸能投射会促进海洛因寻求行为^[48], 抑制 vmPFC 则会削弱海洛因寻求^[49], 反之, 抑制 vmPFC 会促进可卡因寻求^[50].

PFC 在成瘾记忆被唤醒后的复吸中发挥着重要作用. 长期药物使用使 PFC 形成病理性适应, 其对于行为自上而下的调节控制功能受到损害^[51-52]. 有许多神经影像学研究表明成瘾药物的使用会降低 PFC 的激活^[51, 53]. 这使得 PFC 更少地去抑制药物相关线索引发的自动化行为反应, 促进了自动化的药物寻求及使用行为.

综上, PFC、NAc、杏仁核、海马等学习记忆重要脑区在成瘾记忆初始形成的奖赏学习阶段、药物相关线索-药物的习惯化反应阶段以及成瘾行为维持阶段发挥着关键作用. 药物相关线索唤醒成瘾记忆, 诱发成瘾者产生渴求反应, 促使自动化药物寻求及使用行为, 是由于成瘾记忆的持久存在及其带来的神经适应性改变^[1]. 因此, 从成瘾记忆角度对成瘾者进行临床干预, 为成瘾治疗提供了新思路. 本文从行为干预层面总结了现有的成瘾记忆干预方法以及虚拟现实技术、神经调控技术在成瘾干预中的应用.

3 成瘾记忆的临床干预方法

3.1 成瘾记忆的行为干预方法

从临床转化应用的角度考虑, 改变甚至消除成瘾记忆, 降低成瘾相关线索诱发的反应强度等针对成瘾记忆的有效行为干预方法应该得到推广应用. 现有的成瘾记忆行为干预方法包括: 基本的消退干预方法、增强消退记忆的多情境消退干预方法、直接干预成瘾记忆再巩固过程的记忆再巩固干预方法.

3.1.1 消退干预方法

消退干预, 也即线索暴露治疗 (cue exposure therapy, CET), 是指让成瘾者长时间暴露于药物相关线索中, 而不给予药物奖赏, 形成新的“药物相关线索-无药物奖赏” (CS-no US) 连接的消退记忆, 以抑制原有成瘾记忆的过程^[54]. 其原理可视为成瘾记忆形成的反向学习过程, 通过反复呈现药物相关线索, 而不匹配强化物, 消退成瘾者对药物相关线索的条件化渴求反应, 最终减少复吸的发

生^[55]. 消退干预可以反转长期药物使用所带来的中脑边缘系统的可塑性改变. 消退干预过程中涉及到 BLA、NAc 壳部和 vmPFC 的激活^[56-57], 如 NAc 壳部的谷氨酸能激活^[58-59] 和 BLA 中的谷氨酸能激活均参与成瘾记忆的消退过程^[60]. 这些脑区在消退干预过程中的激活, 为新的消退记忆形成提供了神经层面的依据.

消退干预被认为能有效抑制成瘾记忆^[61], 研究者常通过想象、图片、视频、仿真器具等线索呈现方式对成瘾者实施消退干预, 目前在尼古丁^[62]、酒精^[63]、可卡因^[64] 等成瘾研究中得到了广泛的应用, 并取得一定程度的成功. 但在以下几种情境中, 即使经过消退干预, 药物相关线索仍会重新引发渴求反应和药物寻求及使用行为, 如在消退后个体再次接触或使用药物 (重建, reinstatement), 个体暴露于不同于消退过程的药物相关环境中 (更新, renewal), 或者是在消退干预很长一段时间后个体再次面对药物相关线索 (自发恢复, spontaneous recovery)^[65-66]. 这些现象提示, 消退过程中形成的消退记忆可能并没有成功抑制原本的成瘾记忆, 成瘾记忆并没有发生改变或消失. 因此, 为了更好地降低线索诱发渴求反应, 降低复吸风险, 可从两方面着手对牢固而持久的成瘾记忆进行干预. a. 加强消退学习以巩固强化消退记忆, 使消退记忆更好地抑制原有成瘾记忆^[67]; b. 直接干预成瘾记忆, 抑制成瘾记忆中药物相关线索-药物奖赏连接的再巩固过程, 从而消除成瘾记忆^[68].

3.1.2 多情境消退干预方法

伴随成瘾记忆形成的药物相关环境线索往往是复杂而非单一的^[69]. 消退干预后, 新形成的消退记忆通常只在原来的消退环境中才能被提取, 从而抑制原有的成瘾记忆; 一旦面临不同于消退过程的新环境, 消退记忆难以被提取唤醒, 而原有的成瘾记忆则会表达^[68, 70], 出现更新效应, 这大部分可归结于消退时环境的单一性^[71]. 多情境消退干预是增强消退学习、增加消退效果、应对更新效应的重要方法^[72-73]. 多情境消退干预过程中, 成瘾者在多个不同药物相关线索情境中持续暴露, 形成更强的消退记忆, 使消退记忆更有可能在新颖环境中被唤醒, 提高了抑制复吸的可能性. 目前, 多情境消退大多应用于恐惧记忆的研究中, 通过多种图片或者视频进行反复消退, 研究结果验证了多情境消退可降低更新效应的出现^[74-75].

尽管多情境消退干预增强消退记忆的效果在许

多记忆研究中得以检验,但这一现象在一些成瘾研究中并未能得到重复,如在一个酒精成瘾研究中,多情境消退并没有比单一消退更好地降低更新中的渴求反应^[76].这可能是由于方法学方面的原因,如有限的线索呈现方式,也有可能固有成瘾记忆过于顽固,以至于增强的消退记忆也并不能很好地抑制成瘾记忆.未来研究可以利用其他线索呈现方式结合多情境消退,加强消退记忆.

3.1.3 记忆再巩固干预方法

在消退干预中,利用多情境复合线索消退干预方法可增强消退记忆,但增强的消退记忆仍会与原有成瘾记忆进行拮抗,并不能确定消退后,药物相关线索会唤醒消退记忆还是成瘾记忆.从直接干预消除成瘾记忆的角度出发,记忆再巩固干预被认为通过抑制原有成瘾记忆的再巩固过程,可以修饰或改变原有成瘾记忆,降低记忆唤醒后的渴求反应,减少用药行为^[77].记忆再巩固过程是指记忆在经过提取激活后,趋于稳定重新储存原有记忆的过程,这一过程加强了药物相关线索-药物的连接,维持和巩固了原有成瘾记忆^[77-78].记忆再巩固干预通过对原有成瘾记忆进行提取(对成瘾者进行简短的药物相关线索暴露),使成瘾记忆激活至不稳定可更改的状态,在有效时间窗内(10 min ~ 6 h)对其进行干预,如实施消退干预,以改变或消除原有记忆连接,从而重新巩固形成新记忆^[79].记忆再巩固干预直接影响原始记忆痕迹,有可能克服消退干预的潜在局限性,更好地应对重建、更新及自发恢复等效应^[80-81].

近年来,记忆再巩固干预从恐惧记忆研究中被迁移应用于药物成瘾领域中,取得了比消退干预更好的效果.在成瘾的动物研究中, Ma等^[82] 2011年发现记忆提取-消退干预可以有效降低吗啡成瘾大鼠的条件性位置偏爱.这一结果在2012年得到重复验证,利用记忆提取-消退干预方法对可卡因和吗啡成瘾大鼠进行干预,发现记忆再巩固干预组在自发恢复测试和重建测试中的条件性位置偏爱反应较对照组明显降低,这表明记忆再巩固干预能比单一消退干预更好地降低成瘾动物的渴求^[83].记忆再巩固干预不仅可以更好地干预条件性位置偏爱训成的成瘾记忆,也可以干预自身给药模型训成的成瘾记忆.有研究采用自身给药模型训成可卡因和海洛因成瘾的大鼠,发现记忆再巩固干预会减少成瘾大鼠在重建、更新以及自发恢复测试中的药物寻求行为,并且其干预效果要优于单纯的消退干预^[83].

这些研究说明,记忆再巩固干预在成瘾的动物研究中取得了比消退干预更好的效果,能降低消退干预后出现的重建、更新、自发恢复等效应.

但记忆再巩固干预效应不一定每次都会出现,在一些成瘾的动物研究中,记忆再巩固干预并没有表现出比消退干预更优的干预效果.如 Ma等^[82]在吗啡成瘾研究中,并没有在干预4 w后的重建测试中发现记忆再巩固干预效应. Millan等^[84]在酒精成瘾研究中发现,记忆再巩固干预组的成瘾大鼠较对照组获取酒精的动机增强.记忆再巩固干预在成瘾动物研究中不一致的结果,可能是由于特定实验条件的限制,导致原有记忆无法激活,记忆再巩固过程没有发生,记忆再巩固干预失败.记忆再巩固干预的关键在于原有记忆是否被激活到不稳定状态^[85].记忆激活的方式如药物相关线索的呈现方式,可能导致成瘾记忆唤醒程度的不同,从而影响原有记忆的提取激活,最终影响记忆再巩固干预效果^[78].在未来研究中可进一步探索更好的方法以激活原有成瘾记忆,转化应用于人类成瘾治疗的临床干预中.

目前,记忆再巩固干预在人类成瘾干预研究和临床治疗中的应用有限,但取得了一定的效果. Xue等^[83]利用记忆再巩固干预海洛因成瘾者,记忆再巩固干预组线索诱发的渴求反应较单一消退组明显降低,这种降低效果维持到30 d和180 d后的检测中. Germeroth等^[86]在尼古丁成瘾人群中重复了此研究,并且进一步检验了记忆再巩固干预可降低新颖药物相关线索诱发的渴求反应,减少尼古丁使用行为.这些研究表明,记忆再巩固干预可以比消退干预更好地维持干预效果,应对自发恢复,并且更好地应对更新效应,是一种有前景的成瘾记忆干预方法.在未来研究中可进一步结合新技术新方法更好地激活原有成瘾记忆,确保记忆再巩固过程能够完成,促进记忆再巩固干预方法在成瘾临床治疗与干预中的发展和应用.

3.2 虚拟现实技术在成瘾记忆干预中的应用

虚拟现实(virtual reality, VR)技术以计算机技术为基础,在相应设备中生成一个在视、听、触感等方面与真实环境高度相似的三维立体环境,人们可以在环境中移动,同时与环境进行充分交互,产生身临其境的感受和体验^[87].通过VR可以向成瘾者呈现药物相关的复合线索.由于VR良好的生效度和可操纵性,相较于传统的药物相关线索呈现方式,如图片^[87]、视频^[88-89]等,它能够诱发成瘾

者产生更强的渴求反应. 这提示 VR 可以从方法层面提高记忆再巩固过程中成瘾记忆的激活程度, 从而确保记忆再巩固干预效果的实现. 有研究利用 VR 结合记忆再巩固干预对恐惧记忆进行治疗, 发现恐惧的生理反应能得到良好的抑制^[90]. 这提示运用 VR 有助于激活记忆再巩固干预过程中的成瘾记忆, 达到消除或改变成瘾记忆的目的.

其次, VR 可以增强消退干预效果, VR 诱发的渴求反应越明显, 成瘾者持续暴露于 VR 呈现的药物相关线索后, 其渴求反应降低越明显, 复吸可能性越低. 目前, VR 结合成瘾记忆的消退干预方法在成瘾的治疗中已取得一定效果. 如 Lee 等^[91-92]在尼古丁成瘾和酒精成瘾研究中发现, 结合 VR 的消退干预, 可减少尼古丁成瘾者的吸烟数量, 降低酒精成瘾者的主观渴求和酒精成瘾程度. Girard 等^[93]也在尼古丁成瘾研究中重复验证 VR 结合消退干预降低渴求的效果. 有研究报道, 利用 VR 对尼古丁、酒精等物质成瘾者进行单一药物相关情境的消退干预, 成瘾者的渴求反应明显降低^[94-95]. 也有研究将 VR 与多情境消退干预方法相结合, 对尼古丁成瘾者进行不同情境的逐级暴露, 发现成瘾者的主观渴求降低, 吸烟行为减少^[96]. Choi 和 Lee^[97]将 VR 与厌恶疗法相结合对酒精成瘾者进行干预, 内隐测试及眼动反应等结果显示, 酒精相关线索诱发的渴求反应明显降低. 这些研究说明, VR 有助于成瘾记忆的行为干预, 增强消退干预效果, 并且 VR 有可能更好地激活成瘾记忆, 提高记忆再巩固干预的效果, 是一种极具潜力的成瘾干预技术. 但目前为止, 借助 VR 来增强成瘾干预效果的研究有限^[79], 随着 VR 技术的飞速发展, 未来研究可以结合 VR 与记忆再巩固干预方法对成瘾记忆进行干预.

3.3 神经调控技术抑制成瘾记忆唤醒后诱发的自动化药物寻求及使用行为

药物成瘾记忆形成后, 成瘾者大脑神经系统发生适应性的病理变化, 如 NAc 中谷氨酸能和多巴胺能递质的改变, 促进了成瘾记忆唤醒后的复吸行为^[8, 98]. 同时, 中脑边缘神经环路系统出现功能失调, 其中 PFC 功能受损, 导致成瘾者自动化的药物寻求及使用行为不受控制^[99-100]. 成瘾记忆形成过程中的脑功能改变提示, 可以通过刺激脑区调节神经激活, 来抑制成瘾记忆唤醒后的药物寻求及使用行为. 深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 和经颅磁刺激 (repetitive transcranial

magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 被认为是成瘾治疗中有应用前景的三大神经调控技术. DBS 是指通过外科手术将电极埋入特定的皮层下脑区, 利用脉冲发射器传输高频刺激去极化或超极化特定神经元^[101], 对脑环路进行同步或去同步化, 以恢复受损伤的脑功能^[102]. 个案研究显示, DBS 在酒精、尼古丁及海洛因的成瘾治疗中初见成效. 一个酒精成瘾研究中, 利用 DBS 双侧刺激成瘾者的 NAc, 5 位被试均报告渴求降低, 其中 2 位保持长期戒断^[103]. 尼古丁成瘾研究发现, 经过 DBS 治疗的吸烟者其戒断率在 30 个月后远高于未参与治疗的群体 (30% vs 8.7%)^[104]. 对海洛因成瘾者的 NAc 进行 DBS 治疗后, 被试自我报告海洛因成瘾行为完全缓解^[105]. 综上, DBS 极有可能抑制成瘾记忆维持的复吸行为, 然而 DBS 的有效机制并不清楚. DBS 作为一种侵入性干预方法, 目前不能确定是否可以改变成瘾记忆的神经可塑性, 对药物寻求及使用行为进行调节.

不同于 DBS, rTMS 是一种非侵入脑刺激技术, 通过在颅骨上方的线圈生成电磁场发射脉冲, 激活 (高频) 或者抑制 (低频) 特定脑区的神经活动^[106]. rTMS 的作用因频率而异, 低频刺激 (<1 Hz) 减少神经激活, 高频刺激增加神经激活 (5~20 Hz)^[107-108]. 许多关于成瘾的临床研究, 利用高频 rTMS 作用于背外侧前额叶 (dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC) 以恢复 PFC 的抑制控制功能, 这一脑区涉及到认知处理、工作记忆及冲动控制^[109-110]. 在可卡因临床研究发现, 通过 rTMS 刺激 dlPFC 可降低可卡因渴求^[111]. 也有研究显示 rTMS 无法降低渴求^[112]. 尽管利用 rTMS 刺激脑部进行成瘾治疗的结果并不一致, 但 rTMS 仍有希望恢复成瘾记忆形成后的脑功能损伤, 从而抑制自动化药物寻求及使用行为. 未来可发展大样本的双盲随机对照实验来研究脑部刺激方法对于抑制成瘾记忆的唤醒, 减少复吸的有效性, 并了解其背后的机制.

tDCS 也是一种非侵入性脑刺激技术, 利用电极作用于大脑头皮上的目标区域, 通过电极两极的微电流刺激 (1~2 mA) 调节静息电位以改变皮层的兴奋性^[113]. 研究发现阳极刺激可以增加皮层兴奋性, 阴极刺激可以抑制皮层兴奋性^[114-115]. 近年来, 研究者将 tDCS 应用于成瘾治疗中, 同样发现 tDCS 刺激 dlPFC 可以提高成瘾者的执行控制功能,

降低成瘾记忆被唤醒后的渴求反应,这一结果在尼古丁^[116-117]、酒精^[118-119]、可卡因^[120-121]、海洛因^[122]、阿片^[123]、冰毒^[124]等不同类型的成瘾研究中均得到了证实.有研究总结,截至2017年16个应用tDCS刺激dlPFC的成瘾治疗研究中,有8个提示tDCS可降低成瘾者的渴求^[113].这说明tDCS在成瘾干预中的应用前景,然而也有研究显示tDCS刺激dlPFC没有改变成瘾者的渴求,如一些尼古丁成瘾研究^[125-126],或者只降低了成瘾者的渴求而未改变吸烟行为^[127].tDCS的疗效差异可能是由于目前成瘾治疗研究设置的电极刺激参数不一致,并且大部分研究样本量过小,无法进一步确定tDCS的长期效果.tDCS刺激在成瘾治疗应用中的有效性有待大样本双盲实验进行长效研究进一步确认.未来tDCS可结合神经影像学和电生理学理解成瘾记忆的病理生理机制,并确定治疗的刺激参数^[113].

4 总结与展望

成瘾记忆在物质成瘾中发挥着重要作用,成瘾行为发展的每一个阶段都有着相应的神经基础,其中PFC及NAc、海马、杏仁核等学习记忆关键脑区,在成瘾记忆形成及成瘾行为维持中发挥着重要作用.成瘾记忆形成后,药物相关线索唤醒成瘾记忆引发强烈渴求反应,促使成瘾者复吸.了解成瘾记忆形成过程及背后神经机制,对成瘾记忆的干预有着重要指导意义.寻求更优的成瘾记忆干预方法,成为目前成瘾临床治疗的重要方向.

消退干预作为干预成瘾记忆的一种基本方法,在人类的成瘾研究中取得了一定的效果及推广,然而在部分临床治疗应用中,成瘾者的复吸并未得到有效的改善^[128].消退干预后重建、更新、自发恢复等效应的出现,提示成瘾者是否复吸取决于消退干预过程中新形成的消退记忆与原有成瘾记忆相互竞争的结果^[79].因此,增强消退记忆或者直接干预原有成瘾记忆,为药物成瘾的临床治疗提供了重要依据和参考.

多情境消退被认为可以增强消退记忆,避免或减少消退干预中的情境单一性所带来的更新现象.然而多情境消退干预中的消退记忆是短期形成的,无法确定增强的消退记忆能否与成瘾记忆进行长期抗衡,较长时间维持干预效果.因此,研究者提出记忆再巩固干预方法直接从源头干预成瘾记忆,抑制成瘾记忆的再巩固过程.研究验证了记忆再巩固干预方法较消退干预能更好地干预成瘾记忆,降低

渴求反应,维持长期干预效果,并能迁移降低新颖药物相关线索诱发的渴求反应^[83, 86].

目前记忆再巩固干预方法在人类药物成瘾治疗中的临床应用有限^[84],并且记忆再巩固干预效果可能会由于原有成瘾记忆激活程度的限制而受到影响.虚拟现实技术可能更好地激活成瘾记忆,促进记忆再巩固过程的完成.因此,未来可利用虚拟现实技术与记忆再巩固干预方法相结合,对成瘾记忆进行干预,有利于降低线索诱发的渴求反应和减少自动化药物寻求及使用行为,维持长期稳定的干预效果,为成瘾治疗的临床干预提供了新思路和新策略.

由于成瘾记忆形成过程对应着神经功能的改变及损伤,无创神经调控技术如rTMS和tDCS可用来调控神经功能.如干预NAc以降低成瘾者的渴求反应,或恢复PFC等功能;如对自动化药物寻求行为的抑制控制功能.在恐惧记忆研究中发现,vmPFC在消退干预中发挥着重要作用^[129-130],激活vmPFC可以增加消退记忆的表达^[131].有成瘾动物研究也显示,激活vmPFC可增强消退学习,增加消退干预的效果^[132].最近有一个人类恐高研究,使用rTMS激活vmPFC,成功促进了消退干预效果^[133].之后的研究可以使用rTMS激活vmPFC,促进成瘾者的多情境消退干预或者记忆再巩固干预过程中的消退学习过程,加强成瘾记忆的干预效果.神经调控技术在成瘾治疗的临床干预中有待进一步验证推广,其背后作用机制也有待更多研究探明.

总之,未来可利用虚拟现实技术、神经调控技术等结合成瘾记忆干预方法对成瘾记忆进行干预,特别是与记忆再巩固干预方法的结合,为成瘾的临床干预和治疗提供有效方法及可靠依据.

参 考 文 献

- [1] Fuchs R A, Evans K A, Ledford C C, *et al.* The role of the dorsomedial prefrontal cortex, basolateral amygdala, and dorsal hippocampus in contextual reinstatement of cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*, 2005, **30**(2): 296-309
- [2] Preller K H, Wagner M, Sulzbach C, *et al.* Sustained incentive value of heroin-related cues in short- and long-term abstinent heroin users. *European Neuropsychopharmacology*, 2013, **23**(10): 1270-1279
- [3] Berke J D, Hyman S E, Berke J D, *et al.* Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*, 2000, **25**(3): 515-532
- [4] Hyman S E, Malenka R C. Addiction and the brain: the

- neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001, **2**(10): 695-703
- [5] Hyman S E, Malenka R C, Nestler E J. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 2006, **29**: 565-598
- [6] Robbins T W, Everitt B J. Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiology of Learning & Memory*, 2002, **78**(3): 625-636
- [7] Lüscher C, Malenka R C. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron*, 2011, **69**(4): 650-663
- [8] Pierce R C, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2006, **30**(2): 215-238
- [9] Wise R A. Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, 2004, **5**(6): 483-494
- [10] 肖琳, 隋南. 成瘾行为形成过程中学习记忆的参与及其相关的脑机制. *中国神经科学杂志*, 2003, **19**(1): 50-53
Xiao L, Sui N. *Chin J Neurosci*, 2003, **19**(1): 50-53
- [11] Thomas M J, Kalivas P W, Shaham Y. Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction. *British Journal of Pharmacology*, 2010, **154**(2): 327-342
- [12] Styliani V, Sebastian G, Wolfgang F, *et al.* Repeated administration of the GABA B receptor positive modulator BHF177 decreased nicotine self-administration, and acute administration decreased cue-induced reinstatement of nicotine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 2011, **215**(1): 117-128
- [13] Stuber G D, Klanker M, de Ridder B, *et al.* Reward-predictive cues enhance excitatory synaptic strength onto midbrain dopamine neurons. *Science*, 2008, **321**(5896): 1690-1692
- [14] Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, **85**(14): 5274-5278
- [15] Drevets W C, Gautier C, Price J C, *et al.* Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological Psychiatry*, 2001, **49**(2): 81-96
- [16] Hellems K G C, Everitt B J, Lee J L C. Disrupting reconsolidation of conditioned withdrawal memories in the basolateral amygdala reduces suppression of heroin seeking in rats. *Journal of Neuroscience*, 2006, **26**(49): 12694-12699
- [17] Koob G F, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nature Neuroscience*, 2005, **8**(11): 1442-1444
- [18] Volkow N D, Fowler J S, Wang G J. The addicted human brain: insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, **111**(10): 1444-1451
- [19] Goldberg S R, Hoffmeister F, Schlichting U T A, *et al.* Aversive properties of nalorphine and naloxone in morphine-dependent rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 1971, **179**(2): 268-276
- [20] Kenny P J, Chen S A, Kitamura O, *et al.* Conditioned withdrawal drives heroin consumption and decreases reward sensitivity. *Journal of Neuroscience*, 2006, **26**(22): 5894-5900
- [21] 郑希耕, 李勇辉, 隋南. 成瘾药物心理依赖及复发的脑机制研究. *心理科学进展*, 2006, **14**(4): 522-531
Zheng X G, Li Y H, Sui N. *Advances in Psychological Science*, 2006, **14**(4): 522-531
- [22] Koob G F, Volkow N D. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 2010, **35**(1): 217-238
- [23] Robinson T E, Berridge K C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 1993, **18**(3): 247-291
- [24] Robinson T E, Berridge K C. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, 2001, **96**(1): 103-114
- [25] Clarke P B S, Kumar R. The effects of nicotine on locomotor activity in non-tolerant and tolerant rats. *British Journal of Pharmacology*, 2012, **78**(2): 329-337
- [26] Hakan R L, Ksir C J. Nicotine induced locomotor activity in rats: the role of Pavlovian conditioning. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 1988, **29**(4): 661-665
- [27] De Vries T J, Schoffelemeier A N M, Binnekade R, *et al.* Drug-induced reinstatement of heroin- and cocaine-seeking behaviour following long-term extinction is associated with behavioural sensitization. *European Journal of Neuroscience*, 1998, **10**(11): 3565-3571
- [28] Lubman D I, Peters L A, Mogg K, *et al.* Attentional bias for drug cues in opiate dependence. *Psychological Medicine*, 2000, **30**(1): 169-175
- [29] Morgan D, Roberts D C S. Sensitization to the reinforcing effects of cocaine following binge-abstinent self-administration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2004, **27**(8): 803-812
- [30] Anagnostaras S G, Timothy S, Robinson T E. Memory processes governing amphetamine-induced psychomotor sensitization. *Neuropsychopharmacology*, 2002, **26**(6): 703-715
- [31] Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 1998, **80**(1): 1-27
- [32] Phillips P E M, Stuber G D, Heien M L A V, *et al.* Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature*, 2003, **422**(6932): 614-618
- [33] Everitt B J, Robbins T W. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 2005, **8**(11): 1481-1489
- [34] Cohen J D, Braver T S, Brown J W. Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 2002, **12**(2): 223-229
- [35] Montague P R, Hyman S E, Cohen J D. Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, 2004, **431**(7010): 760
- [36] Stringfield S J, Higginbotham J A, Wang R, *et al.* Role of glucocorticoid receptor-mediated mechanisms in cocaine memory enhancement. *Neuropharmacology*, 2017, **123**: 349-358
- [37] Chiu C Q, Puente N, Grandes P, *et al.* Dopaminergic modulation of endocannabinoid-mediated plasticity at GABAergic synapses in the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 2010, **30**(21): 7236-7248
- [38] Wang W, Dever D, Lowe J, *et al.* Regulation of prefrontal excitatory neurotransmission by dopamine in the nucleus accumbens core. *Journal of Physiology*, 2012, **590**(16): 3743-3769
- [39] Boudreau A C, Reimers J M, Milovanovic M, *et al.* Cell surface

- AMPA receptors in the rat nucleus accumbens increase during cocaine withdrawal but internalize after cocaine challenge in association with altered activation of mitogen-activated protein kinases. *Journal of Neuroscience*, 2007, **27**(39): 10621-10635
- [40] Mcracken C B, Grace A A. Persistent cocaine-induced reversal learning deficits are associated with altered limbic cortico-striatal local field potential synchronization. *Journal of Neuroscience*, 2013, **33**(44): 17469-17482
- [41] Saddoris M P, Sugam J A, Carelli R M. Prior cocaine experience impairs normal phasic dopamine signals of reward value in accumbens shell. *Neuropsychopharmacology*, 2016, **42**(3): 766-773
- [42] Cruz F C, Rubio F J, Hope B T. Using c-fos to study neuronal ensembles in corticostriatal circuitry of addiction. *Brain Research*, 2014, 1628(PtA): **157**-173
- [43] Fuchs R A, Ramirez D R, Bell G H. Nucleus accumbens shell and core involvement in drug context-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 2008, **200**(4): 545-556
- [44] Fuchs R A, Evans K A, Parker M C, *et al.* Differential involvement of the core and shell subregions of the nucleus accumbens in conditioned cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 2004, **176**(3-4): 459-465
- [45] Krista M F, Davidge S B, Lapish C C, *et al.* Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Journal of Neuroscience*, 2004, **24**(7): 1551-1560
- [46] Jamie P, Kalivas P W, Quirk G J. Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex. *Learning & Memory*, 2009, **16**(5): 279-288
- [47] Rich M T, Torregrossa M M. Maladaptive memory mechanisms in addiction and relapse/neural mechanisms of addiction. Netherlands: Academic Press, 2019: 103-122
- [48] Bossert J M, Laurent R M S, Marchant N J, *et al.* Role of projections from ventral subiculum to nucleus accumbens shell in context-induced reinstatement of heroin seeking. *Psychopharmacology*, 2015, **146**(10): e226-e227
- [49] Rogers J L, Ghee S, See R E. The neural circuitry underlying reinstatement of heroin-seeking behavior in an animal model of relapse. *Neuroscience*, 2008, **151**(2): 579-588
- [50] Peters J, Lalumiere R T, Kalivas P W. Infralimbic prefrontal cortex is responsible for inhibiting cocaine seeking in extinguished rats. *Journal of Neuroscience*, 2008, **28**(23): 6046-6053
- [51] Goldstein R Z, Volkow N D. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 2002, **159**(10): 1642-1652
- [52] Kalivas P W, Volkow N D. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 2005, **162**(8): 1403-1413
- [53] Kaufman J N, Ross T J, Stein E A, *et al.* Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 2003, **23**(21): 7839-7843
- [54] Bouton M E, Woods A M, Pineño O. Occasional reinforced trials during extinction can slow the rate of rapid reacquisition. *Learning & Motivation*, 2004, **35**(4): 371-390
- [55] Milton A L, Everitt B J. The persistence of maladaptive memory: addiction, drug memories and anti-relapse treatments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2012, **36**(4): 1119-1139
- [56] Koya E, Uejima J L, Wihbey K A, *et al.* Role of ventral medial prefrontal cortex in incubation of cocaine craving. *Neuropharmacology*, 2009, **56**(1): 177-185
- [57] Lindgren J L, Michela G, Holland P C. Lesions of basolateral amygdala impair extinction of CS motivational value, but not of explicit conditioned responses, in Pavlovian appetitive second-order conditioning. *European Journal of Neuroscience*, 2015, **17**(1): 160-166
- [58] Self D W, Choi K H. Extinction-induced neuroplasticity attenuates stress-induced cocaine seeking: a state-dependent learning hypothesis. *Stress*, 2004, **7**(3): 145-155
- [59] Sutton M A, Schmidt E F, Choi K H, *et al.* Extinction-induced upregulation in AMPA receptors reduces cocaine-seeking behaviour. *Nature*, 2003, **421**(6918): 70-75
- [60] Feltenstein M W, See R E. NMDA receptor blockade in the basolateral amygdala disrupts consolidation of stimulus-reward memory and extinction learning during reinstatement of cocaine-seeking in an animal model of relapse. *Neurobiology of Learning & Memory*, 2007, **88**(4): 435-444
- [61] Fucich E A, Paredes D, Morilak D A. Therapeutic effects of extinction learning as a model of exposure therapy in rats. *Neuropsychopharmacology*, 2016, **41**(13): 3092-3102
- [62] Kuntze M F, Stoermer R, Mager R, *et al.* Immersive virtual environments in cue exposure. *CyberPsychology & Behavior*, 2001, **4**(4): 497-501
- [63] Drummond D C, Glautier S. A controlled trial of cue exposure treatment in alcohol dependence. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 1994, **62**(4): 809-817
- [64] Araujo R B, Balbinot A D, Castro M G T, *et al.* Cue exposure treatment and coping skills training as adjuvant therapies in the management of craving in a crack cocaine addict. *Trends in Psychiatry & Psychotherapy*, 2011, **33**(3): 181-188
- [65] Bouton M E. Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biological Psychiatry*, 2002, **52**(10): 976-986
- [66] Todd T P, Vurbic D, Bouton M E. Behavioral and neurobiological mechanisms of extinction in Pavlovian and instrumental learning. *Neurobiology of Learning & Memory*, 2014, **108**(3): 52-64
- [67] Taylor J R, Olausson P, Quinn J J, *et al.* Targeting extinction and reconsolidation mechanisms to combat the impact of drug cues on addiction. *Neuropharmacology*, 2009, **56**(Suppl 1): 186-195
- [68] Torregrossa M M, Taylor J R. Learning to forget: manipulating extinction and reconsolidation processes to treat addiction. *Psychopharmacology*, 2013, **226**(4): 659-672
- [69] Niaura R S, Rohsenow D J, Binkoff J A, *et al.* Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *J Abnorm Psychol*, 1988, **97**(2): 133-152
- [70] Chandler L J, Gass J T. The plasticity of extinction: contribution of the prefrontal cortex in treating addiction through inhibitory learning. *Frontiers in Psychiatry*, 2013, **4**: 46
- [71] Bezzina L, Lee J C, Lovibond P F, *et al.* Extinction and renewal of

- cue-elicited reward-seeking. *Behaviour Research & Therapy*, 2016, **87**: 162-169
- [72] Fitzgerald P J, Seemann J R, Maren S. Can fear extinction be enhanced? A review of pharmacological and behavioral findings. *Brain Research Bulletin*, 2014, **105**: 46-60
- [73] Glautier S, Elgueta T, Nelson J B. Extinction produces context inhibition and multiple-context extinction reduces response recovery in human predictive learning. *Learning & Behavior*, 2013, **41**(4): 341-352
- [74] Siavash Bandarian B, Neumann D L, Boschen M J. Extinction treatment in multiple contexts attenuates ABC renewal in humans. *Behaviour Research & Therapy*, 2012, **50**(10): 604-609
- [75] Vansteenwegen D, Vervliet B, Iberico C, *et al.* The repeated confrontation with videotapes of spiders in multiple contexts attenuates renewal of fear in spider-anxious students. *Behaviour Research & Therapy*, 2007, **45**(6): 1169-1179
- [76] James M K, Lisman S A. Effects of a context shift and multiple context extinction on reactivity to alcohol cues. *Experimental & Clinical Psychopharmacology*, 2008, **16**(4): 322-331
- [77] Tronson N C, Taylor J R. Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, **8**(4): 262-275
- [78] 吴艳, 李勇辉, 隋南. 记忆再巩固现象及其生物学机制. *心理科学进展*, 2009, **17**(4): 699-705
Wu Y, Li Y H, Sui N. *Advances in Psychological Science*, 2009, **17**(4): 699-705
- [79] Chesworth R, Corbit L H. Recent developments in the behavioural and pharmacological enhancement of extinction of drug seeking. *Addiction Biology*, 2015, **22**(1): 3-43
- [80] Finnie P S B, Nader K. The role of metaplasticity mechanisms in regulating memory destabilization and reconsolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2012, **36**(7): 1667-1707
- [81] Kindt M, Soeter M. Reconsolidation in a human fear conditioning study: a test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology*, 2013, **92**(1): 43-50
- [82] Ma X, Zhang J J, Yu L C. Post-retrieval extinction training enhances or hinders the extinction of morphine-induced conditioned place preference in rats dependent on the retrieval-extinction interval. *Psychopharmacology*, 2012, **221**(1): 19-26
- [83] Xue Y X, Luo Y X, Wu P, *et al.* A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science*, 2012, **336**(6078): 241-245
- [84] Millan E Z, Milligan-Saville J, McNally G P. Memory retrieval, extinction, and reinstatement of alcohol seeking. *Neurobiology of Learning & Memory*, 2013, **101**(3): 26-32
- [85] Auber A, Tedesco V, Jones C E, *et al.* Post-retrieval extinction as reconsolidation interference: methodological issues or boundary conditions?. *Psychopharmacology*, 2013, **226**(4): 631-647
- [86] Germeroth L J, Carpenter M J, Baker N L, *et al.* Effect of a brief memory updating intervention on smoking behavior: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 2017, **74**(3): 214-223
- [87] Lee J H, Ku J, Kim K, *et al.* Experimental application of virtual reality for nicotine craving through cue exposure. *Cyberpsychology & Behavior*, 2003, **6**(3): 275-280
- [88] Culbertson C, Nicolas S, Zaharovits I, *et al.* Methamphetamine craving induced in an online virtual reality environment. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 2010, **96**(4): 454-460
- [89] Hone-Blanchet A, Wensing T, Fecteau S. The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders. *Front Hum Neurosci*, 2014, **8**: 844
- [90] Maples-Keller J L, Price M, Jovanovic T, *et al.* Targeting memory reconsolidation to prevent the return of fear in patients with fear of flying. *Depress Anxiety*, 2017, **34**(7): 610-620
- [91] Lee J, Lim Y, Graham S J, *et al.* Nicotine craving and cue exposure therapy by using virtual environments. *Cyberpsychology & Behavior*, 2004, **7**(6): 705-713
- [92] Lee J H, Kwon H, Choi J, *et al.* Cue-exposure therapy to decrease alcohol craving in virtual environment. *Cyberpsychology & Behavior*, 2007, **10**(5): 617-623
- [93] Girard B, Turcotte V, Bouchard S, *et al.* Crushing virtual cigarettes reduces tobacco addiction and treatment discontinuation. *CyberPsychology & Behavior*, 2009, **12**(5): 477-483
- [94] Choi J S, Park S, Lee J Y, *et al.* The effect of repeated virtual nicotine cue exposure therapy on the psychophysiological responses: a preliminary study. *Psychiatry Investig*, 2011, **8**(2): 155-160
- [95] Garcia-Rodriguez O, Weidberg S, Gutierrez-Maldonado J, *et al.* Smoking a virtual cigarette increases craving among smokers. *Addict Behav*, 2013, **38**(10): 2551-2554
- [96] Pericot-Valverde I, Secades-Villa R, Gutiérrez-Maldonado J, *et al.* Effects of systematic cue exposure through virtual reality on cigarette craving. *Nicotine & Tobacco Research*, 2014, **16**(11): 1470-1477
- [97] Choi Y J, Lee J-H. The effect of virtual covert sensitization on reducing alcohol craving in heavy social drinkers. *Virtual Reality*, 2015, **19**(2): 111-117
- [98] Shen H, Toda S, Moussawi K, *et al.* Altered dendritic spine plasticity in cocaine-withdrawn rats. *Journal of Neuroscience*, 2009, **29**(9): 2876-2884
- [99] Goldstein R Z, Volkow N D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, **12**(11): 652-669
- [100] Jentsch J D, Taylor J R. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, 1999, **146**(4): 373-390
- [101] McIntyre C C, Grill W M, Sherman D L, *et al.* Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *Journal of Neurophysiology*, 2004, **91**(4): 1457-1469
- [102] Murrow R W. Penfield's prediction: a mechanism for deep brain stimulation. *Frontiers in Neurology*, 2013, **5**: 213
- [103] Müller U J, Sturm V, Voges J, *et al.* Nucleus accumbens deep brain stimulation for alcohol addiction – safety and clinical long-term results of a pilot trial. *Pharmacopsychiatry*, 2016, **49**(04): 170-173
- [104] Kuhn J, Bauer R, Pohl S, *et al.* Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *European Addiction Research*, 2009, **15**(4): 196-201
- [105] Valencia-Alfonso C E, Luigjes J, Smolders R, *et al.* Effective deep brain stimulation in heroin addiction: a case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biological*

- Psychiatry, 2012, **71**(8): e35-e37
- [106] Rossini P M, Burke D, Chen R, *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee. *Clinical Neurophysiology*, 2015, **126**(6): 1071-1107
- [107] Salling M C, Martinez D. Brain stimulation in addiction. *Neuropsychopharmacology*, 2016, **41**(12): 2798-2809
- [108] Speer A M, Kimbrell T A, Wassermann E M, *et al.* Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 2000, **48**(12): 1133-1141
- [109] Barbey A K, Koenigs M, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, 2013, **49**(5): 1195-1205
- [110] Steinbeis N, Bernhardt B C, Singer T. Impulse control and underlying functions of the left DLPFC mediate age-related and age-independent individual differences in strategic social behavior. *Neuron*, 2004, **43**(4): 859-861
- [111] Terraneo A, Leggio L, Saladini M, *et al.* Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: a pilot study. *European Neuropsychopharmacology*, 2016, **26**(1): 37-44
- [112] Herremans S C, Baeken C, Vanderbruggen N, *et al.* No influence of one right-sided prefrontal HF-rTMS session on alcohol craving in recently detoxified alcohol-dependent patients: Results of a naturalistic study. *Drug & Alcohol Dependence*, 2012, **120**(1): 209-213
- [113] Lupi M, Martinotti G, Santacroce R, *et al.* Transcranial direct current stimulation in substance use disorders: a systematic review of scientific literature. *J ECT*, 2017, **33**(3): 203-209
- [114] Nitsche M A, Liebetanz D, Antal A, *et al.* Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects//Supplements to Clinical neurophysiology. Netherlands: Elsevier, 2003, **56**: 255-276
- [115] Nitsche M, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 2001, **57**(10): 1899-1901
- [116] Fregni F, Liguori P, Fecteau S, *et al.* Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2008, **69**(1): 32-40
- [117] Fecteau S, Agosta S, Hone-Blanchet A, *et al.* Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. *Drug & Alcohol Dependence*, 2014, **140**: 78-84
- [118] Nakamura-Palacios E M, de Almeida Benevides M C, da Penha Zago-Gomes M, *et al.* Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2012, **15**(5): 601-616
- [119] Klauss J, Penido Pinheiro L C, Silva Merlo B L, *et al.* A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014, **17**(11): 1793-1803
- [120] Conti C L, Moscon J A, Fregni F, *et al.* Cognitive related electrophysiological changes induced by non-invasive cortical electrical stimulation in crack-cocaine addiction. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014, **17**(9): 1-11
- [121] Conti C L, Nakamura E M. Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cue reactivity in the anterior cingulate cortex of crack-cocaine addicts. *Brain Stimulation*, 2014, **7**(1): 130-132
- [122] Wang Y, Shen Y, Cao X, *et al.* Transcranial direct current stimulation of the frontal-parietal-temporal area attenuates cue-induced craving for heroin. *Journal of Psychiatric Research*, 2016, **79**: 1-3
- [123] Tareman F, Nazari S, Moradveisi L, *et al.* Transcranial direct current stimulation on opium craving, depression, and anxiety: a preliminary study. *J ECT*, 2019 [Epub ahead of print] (DOI: 10.1097/YCT.0000000000000568)
- [124] Shahbabaie A, Golesorkhi M, Zamanian B, *et al.* State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014, **17**(10): 1591-1598
- [125] Kroczeck A M, Häußinger F B, Rohe T, *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on craving, heart-rate variability and prefrontal hemodynamics during smoking cue exposure. *Drug & Alcohol Dependence*, 2016, **168**: 123-127
- [126] Pripfl J, Lamm C. Focused transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex modulates specific domains of self-regulation. *Neuroscience Research*, 2015, **91**: 41-47
- [127] Mondino M, Luck D, Grot S, *et al.* Effects of repeated transcranial direct current stimulation on smoking, craving and brain reactivity to smoking cues. *Scientific Reports*, 2018, **8**(1): 8724
- [128] Conklin C A, Tiffany S T. Cue-exposure treatment: time for change. *Addiction*, 2002, **97**(9): 1219-1221
- [129] Raffael K, Elian K, Stephan K E, *et al.* Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *Journal of Neuroscience*, 2006, **26**(37): 9503-9511
- [130] Phelps E A, Delgado M R, Nearing K I, *et al.* Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 2004, **43**(6): 897-905
- [131] Rodriguez-Romaguera J, Do-Monte F H, Tanimura Y, *et al.* Enhancement of fear extinction with deep brain stimulation: evidence for medial orbitofrontal involvement. *Neuropsychopharmacology*, 2015, **40**(7): 1726-1733
- [132] Koya E, Uejima J L, Wihbey K A, *et al.* Role of ventral medial prefrontal cortex in incubation of cocaine craving. *Neuropharmacology*, 2009, **56**(1): 177-185
- [133] Herrmann M J, Katzorce A, Busch Y, *et al.* Medial prefrontal cortex stimulation accelerates therapy response of exposure therapy in acrophobia. *Brain Stimulation*, 2017, **10**(2): 291-297

Neurobiological Mechanism of Drug-associated Memories and Its Clinic Intervention*

LIU Wang^{1,2)}, CHEN Qiao^{1,2)}, LI Yong-Hui^{1,2)**}

⁽¹⁾CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract Relapse behavior after long-term abstinence is the key problem of addiction treatment. A major factor to induce relapse is the persistence of maladaptive drug-associated memories. Persistent changes in structure and function of prefrontal cortex-mesolimbic dopamine system caused by chronic drug abusing, lead to the formation of pathological drug-associated memories. This article reviews addiction with a focus on how it can be conceptualised as a disorder of maladaptive memory, considering the neural basis of drug-associated memories during the initial phase, the habituation phase and the maintenance phase of addictive behavior. The present review summarizes the clinical intervention methods of drug-associated memories in recent years including extinction training, extinction in multiple contexts to facilitate extinction and reconsolidation intervention to disrupt drug-associated memories directly, and the application of virtual reality technology and neuromodulation methods in addiction intervention. The intervention methods combined memory reconsolidation with virtual reality technology or neuromodulation methods are prospected to target drug-associated memories, providing new methods and new ideas to treat addiction in future clinical researches.

Key words drug-associated memories, neurobiological mechanism, extinction training, memory reconsolidation, virtual reality, neuromodulation

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0079

* This work was supported by grants from The National Key Research and Development Program of China (2017YFC1310405, 2016YFC0800907), The National Natural Science Foundation of China (U1736124), and The CAS Key Lab of Mental Health.

** Corresponding author.

Tel: 86-10-64850437, E-mail: liyonghui@psych.ac.cn

Received: July 10, 2019 Accepted: August 5, 2019