



非药物干预治疗物质使用障碍

林姝均¹⁾ 俞昭颖¹⁾ 龚新双²⁾ 阮钰尔¹⁾ 钱黎银²⁾ 司紫珍³⁾ 刘 昱^{3)*}

(¹⁾ 宁波大学教师教育学院, 宁波 315211; (²⁾ 宁波大学医学部公共卫生学院, 宁波 315211; (³⁾ 宁波大学医学部基础医学院, 宁波 315211)

摘要 物质使用障碍 (substance use disorder, SUD) 是一个全球性的卫生和社会问题。针对大多数成瘾性物质, 目前还没有有效的治疗药物, 普遍还是采用心理治疗和行为矫治。近年来, 针刺、深部脑刺激 (DBS)、重复经颅磁刺激 (rTMS)、经颅直流电刺激 (tDCS) 和运动等非药物干预手段在治疗神经系统疾病的有效性逐渐得到重视。越来越多的研究也开始关注非药物干预手段在治疗 SUD 中的应用。本综述在文献检索 (如 PubMed、Google Scholar 等) 的基础上总结了针刺、DBS、rTMS、tDCS 和运动等非药物干预手段对阿片类药物、精神活性物质、尼古丁、酒精等不同成瘾性物质的心理渴求、戒断时间、使用剂量和成瘾伴随的情绪、认知功能障碍等的影响。研究表明, 针刺、DBS、rTMS、tDCS 和运动等非药物干预手段可以有效降低成瘾性物质引起的心理渴求、降低物质摄入量、增加戒断时间, 同时改善长期使用成瘾性物质引起的认知障碍、焦虑和抑郁样行为等。如果非药物干预手段结合药物、心理等治疗方式, 效果更佳。尽管非药物干预方法在现阶段主要作为辅助性治疗手段, 未来的研究应注重明确非药物干预手段的神经生物学机制, 并完善非药物干预的技术方法。

关键词 非药物干预, 物质使用障碍, 神经生物学机制, 心理渴求

中图分类号 R74

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0309

物质使用障碍 (substance use disorder, SUD), 又被称为药物依赖或者药物成瘾, 其行为特点包括强迫性觅药/给药行为、强烈的心理渴求和高复吸率等。引起 SUD 的物质包括但不限于阿片类药物 (海洛因、芬太尼、吗啡)、中枢神经系统兴奋剂 (甲基苯丙胺、可卡因)、尼古丁和酒精等。根据联合国发布的《2023 年世界毒品问题报告》, 在 2021 年, 全球有超过 2.96 亿人使用毒品, 患有 SUD 的人数增加到 3 950 万, 比 10 年前增加了 45%。由于毒品市场的扩大、治疗服务及其他干预措施的不完善, 截至 2021 年, 仅有 1/5 的 SUD 患者得到了有效治疗^[1]。因此, 完善并普及 SUD 的治疗方法是非常重要的。

阿片类物质和尼古丁使用障碍的治疗药物一般是使用与其作用机制相似的药物进行维持治疗。对于可卡因、甲基苯丙胺等精神活性物质, 尚无有效的药物治疗。目前, SUD 的主要治疗方式还是以心理治疗和行为矫治为主。大量的研究证明, 针刺、深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS)、经颅直流电刺激 (transcranial direct current

stimulation, tDCS)、重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 和运动等非药物干预手段在治疗中枢系统疾病的有效性, 例如抑郁症、焦虑症、阿尔茨海默病、帕金森病等。因此, 越来越多的研究开始关注上述非药物干预手段是否对 SUD 具有的潜在治疗或辅助治疗作用。

1 针 刺

针刺是在中医理论指导下, 运用捻转与提插等针刺手法将毫针刺入人体的一些特定穴位进行刺激并达到治疗效果 (图 1)。在 SUD 治疗中, 常用于缓解身体疼痛、改善睡眠和情绪方面等问题。针刺已经在治疗尼古丁使用障碍上应用了 50 余年, 针刺可以发挥麻醉剂一样的作用, 并且可以减轻患者戒断药物的反应。目前的针刺治疗已发展为手动针刺、穴位按摩、电针等多项创新性针刺治疗方法, 是 SUD 的潜在辅助治疗方法。

* 通讯联系人。

Tel: 0574-87600761, E-mail: liuyu@nbu.edu.cn

收稿日期: 2023-08-05, 接受日期: 2023-09-11

1.1 阿片类药物

阿片类药物使用障碍 (opioid use disorder, OUD) 模型动物在药物暴露后给予不同穴位的针刺, 通过观察实验动物行为改变, 评价针刺对 OUD 的潜在治疗作用。针刺吗啡自身给药模型大鼠的神门 (HT7) 穴位, 可以显著减少大鼠吗啡自身给药的次数^[2]。对吗啡条件位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 模型大鼠的下丘脑外侧 (lateral hypothalamus, LH) 进行电针 (electroacupuncture, EA) 治疗, 可以有效降低模型大鼠的 CPP 得分^[3]。针刺不仅可以降低阿片类药物产生的强化或奖赏效应, 同时可以缓解 OUD 伴随的情绪变化。比如, 针刺 HT7 穴位可以显著降低慢性吗啡暴露大鼠出现的焦虑样行为^[4]。针刺在 OUD 临床治疗应用主要是运用针刺的镇痛作用, 减少阿片类药物使用剂量和频率, 从而降低 OUD 的发生率。比如, 针刺合谷 (LI4) 和梁丘 (ST36) 穴位, 显著减少 OUD 患者使用美沙酮维持治疗的剂量^[5]。针刺和非甾体抗炎药联合使用, 可以减少患者阿片类药物使用频率和急诊次数^[6]。老年骨关节炎患者进行全膝关节置换, 术后 72 h 内使用低水平的激光针刺 (laser acupuncture, LA), 显著降低患者吗啡的使用量^[7]。

1.2 精神活性物质

动物和临床试验都证明了针刺对于精神活性物质使用障碍潜在的治疗作用, 但是结果的有效性仍然需要大规模临床试验验证。对可卡因自身给药 (self-administration, SA) 模型大鼠戒断期内进行 1 min HT7 穴位针刺, 显著降低可卡因或者压力诱导的 SA 行为重建^[8]。针刺可以通过激活中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 的 γ 氨基丁酸 (gamma amino butyric acid, GABA) 神经元来抑制伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 中可卡因诱导的多巴胺释放增加, 从而减少可卡因的奖赏效应和最终的摄入量。HT7 针刺同样可以抑制甲基苯丙胺 (methamphetamine, METH) SA 模型大鼠出现的行为敏化^[9]。单侧电针刺其他穴位, 包括筑宾 (KI9) 和太冲 (LR3) 穴位, 也可以显著降低 METH 诱导的行为敏化和 CPP 得分^[10]。合谷 (LI4) 针刺可以降低美沙酮维持的可卡因使用障碍患者的可卡因使用量^[11]。但是一个大型临床试验却给出了不同结论。对单纯的可卡因使用障碍或者可卡因/海洛因共用使用障碍患者耳部四点针刺, 并没有比假耳部针刺组或者放松治疗组在改变可卡

因使用量有显著差异^[12]。

1.3 尼古丁

大部分针刺对于尼古丁使用障碍的研究是在临床上完成的。少量动物实验发现, 针刺 HT7 穴位可以减轻焦虑行为诱导的尼古丁暴露大鼠的给药行为重建^[13]。对 195 名戒烟人员的研究发现, 耳穴位针刺组的戒断率明显高于尼古丁维持治疗组和耳穴位按摩组^[14]。针刺结合其他干预措施治疗尼古丁使用障碍的效果更佳。比如, 针刺结合耳穴位按摩比尼古丁替代疗法安全性更高, 副作用更少, 同时具有良好的成本效益^[15]。结合心理咨询的针刺疗法, 有效地减少了尼古丁使用障碍患者的尼古丁使用量和依赖评分^[16-17]。值得注意的是, 针刺治疗尼古丁使用障碍可能存在个体差异。个体尼古丁代谢物率越低, 针刺效果越好。尼古丁代谢率高的吸烟者在针刺高频干预中可能会获得更好的戒断效果^[18]。

1.4 酒精

HT7 穴位针刺可以有效降低酒精 SA 模型大鼠的酒精消耗量和伴随出现的焦虑样行为^[19]。HT7 穴位针刺结合低剂量的纳曲松和针刺治疗比单独针刺治疗, 可以更有效地减少模型大鼠的酒精的摄入^[20]。HT7 穴位可以有效缓解大鼠酒精中毒引起的空间记忆缺陷^[21]。HT7 穴位的针刺可能通过激活下丘脑弓形核 (arcuate nucleus of hypothalamus, ARC) 对伏隔核的 β 内啡肽输入来减弱酒精使用障碍的其他行为变化, 例如酒精戒断后的震颤、焦虑样行为等^[19]。临床研究发现, HT7 穴位针刺干预治疗可以减少患者对酒精的渴求程度, 以及提高患者对饮酒的自我控制^[22]。HT7 和经渠 (LU8) 穴位的针刺治疗效果比较发现, HT7 穴位针刺后酒精使用障碍 (alcohol use disorder, AUD) 患者看到酒精的相关线索诱发的使用酒精渴求降低程度更大^[22]。针刺其他穴位, 包括筑宾 (KI9) 穴位, 同样可以减少酒精使用障碍患者酒精渴求^[23]。

1.5 机制

针刺 HT7 穴位主要治疗失眠、记忆力减退、老年痴呆症、精神分裂症等疾病。多个研究一致性发现, HT7 穴位可以减少不同滥用物质的复吸频率, 降低患者对药物的渴求程度, 可能是治疗 SUD 的关键穴位。针刺 HT7 穴位可以调节中枢多巴胺系统和谷氨酸系统。比如, 针刺 HT7 穴位抑制 NAc 脑区内多巴胺的释放, 可能与 mGluR2/3 的激活^[9]、中央杏仁核 (central amygdala, CeA) 神

经元的激活^[24]有关。针刺HT7穴位可以增强VTA脑区的GABA能神经元抑制作用^[2],可能与外侧缰核(lateral habenular nucleus, LHb)的谷氨酸能投射激活^[25]有关。针刺HT7穴位可以减少SUD引起的焦虑、抑郁等情绪样行为,可能与杏仁核脑区的成熟型脑源性神经营养因子(mature brain derived nutritional factors, mBDNF)和磷酸化原肌球蛋白受体激酶B(phosphorylated myosin receptor kinase B, pTrkB)的表达增加、室旁核(paraventricular nucleus, PVN)促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)的表达减少有关^[26-27]。针刺HT7穴位可以改善由药物使用引起的认知功能损伤,可能与乙酰胆碱酯酶的活性和丙二醛的水平降低,脑海马区过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性增加^[21],从而最终降低神经毒性。

针刺其他穴位也可能起到相似的作用。例如,筑宾(KI9)和太冲(LR3)穴位可以降低METH给药后NAc脑区中多巴胺和酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)水平,增加单胺氧化酶A(monoamine oxidase A, MAO-A)的水平^[10]。电针刺合谷(LI4)和曲池(LI11)穴位可以有效阻止线索诱导的可卡因CPP重建,可能与伏隔核的转录因子delta-FosB和GluR2表达及树突状突触密度有关^[28]。电针足三里(ST36)和三阴交(SP6)穴位可以有效抑制吗啡诱导的渴求行为,这可能与腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)中谷氨酸能神经元的抑制作用有关^[29]。大椎(GV14)和百会(GV20)穴位治疗可能通过抑制海马体和VTA脑区的c-Jun氨基端激酶(JNK)的水平^[21]或通过调节内质网应激反应起神经保护作用^[30],减少成瘾物质引起的神经元凋亡。

2 深部脑刺激(DBS)

DBS是一项侵入性治疗方法,需要进行神经外科手术将电极植入脑中,通过电脉冲传递到目标脑区调节神经回路并改变传递信号来达到治疗效果(图1)。DBS治疗已被证明可以改善抑郁、焦虑等症状。DBS治疗的目标脑区包括腹侧内囊(ventral capsule, VC)/腹侧纹状体(ventral striatum, VS)、NAc、丘脑下核(subthalamus nucleus, STN)和内囊前肢(the anterior limb of the internal capsule, ALIC)等,通过改变频率对

神经调节、突触可塑性和长期神经元重组等发挥治疗作用。

2.1 阿片类药物

DBS在动物不同脑区实施低频和高频的刺激,干预效果可能有所不同。对吗啡CPP模型大鼠的腹侧纹状体(VS)进行DBS干预,低频(20 Hz)而非高频(130 Hz)DBS会增强吗啡CPP相关记忆^[31]。对大鼠的NAc脑区使用120 Hz的DBS^[32]、LH使用130 Hz的DBS^[33-35]、前脑岛(anterior insula, AI)使用130 Hz的DBS^[36]和眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)进行130 Hz的DBS^[37]干预,均可以降低大鼠吗啡CPP行为形成和药物诱导的CPP行为重建。对NAc核区进行DBS干预,可以降低海洛因SA模型大鼠的海洛因摄入量^[38]。STN进行高频DBS干预,可以降低海洛因SA模型大鼠戒断后药物诱导的SA重建行为^[39]。在临床试验中,DBS主要应用在NAc、ALIC^[40]、VC等脑区。对8名长期使用海洛因和多次复吸的患者进行ALIC的DBS治疗,5名患者戒断时间超过3年且对药物使用的渴求程度明显降低^[41]。对4名患有OUD的男性患者进行NAc和VC的DBS治疗,患者对药物的渴求、由药物引起的焦虑和抑郁症状均显著减少^[42]。

2.2 精神活性物质

对可卡因SA模型大鼠的NAc壳区进行双侧160 Hz的DBS,可以显著减弱线索诱导的可卡因SA行为重建^[43]。然而,对NAc壳区使用130 Hz的DBS,虽然降低了可卡因SA模型大鼠的易怒样行为,但是可卡因SA行为和行为敏化却增加^[44]。对STN进行低频(6~13 Hz)和高频(30 Hz)的DBS干预,可以降低可卡因SA模型大鼠强迫性觅药行为^[45]。对前扣带、边缘下和前边缘皮质进行DBS干预研究发现,只有边缘下皮层DBS可以选择性减弱可卡因诱导的觅药行为,提示边缘下皮层可能是DBS治疗可卡因复发的关键脑区之一^[46]。对METH CPP模型大鼠的NAc壳区进行高频(130 Hz)和低频(10 Hz)的DBS治疗发现,大鼠的消退时间降低,而且高频DBS比低频DBS更有效^[47]。

2.3 酒精

对NAc的DBS干预可以显著减少大鼠的酒精摄入量^[48]。在酒精喜好(alcohol-preferring)大鼠模型中,对NAc核区进行140~150 Hz的DBS治疗,可以减少酒精喜好大鼠的酒精摄入量^[49]。在

临床方面, DBS对于酒精成瘾的治疗方面效果较显著。对酒精使用障碍患者的NAc进行DBS治疗, 患者主观报告对酒精的渴求明显降低^[50], 戒断时间增加^[51], 且有效改善酒精引起的强迫和焦虑症状^[52]。

2.4 机制

与针刺相似, DBS同样可能是通过调节脑内的多巴胺水平从而降低药物的渴求和复吸。DBS可以通过调节外侧下丘脑与VTA神经元投射^[53], 降低药物引起的多巴胺释放增加^[54]。而多巴胺D1和D2受体在不同频率DBS对酒精的治疗作用也扮演不同角色。运用光遗传等技术发现, 对包含多巴胺D2受体的NAc脑区进行高频DBS干预, 可以减弱大鼠可卡因觅药行为的恢复, 而包含多巴胺D1受体的NAc脑区的DBS刺激却没有出现相似结果^[55]。但是, 对NAc脑区多巴胺D1和D2受体进行低频DBS干预, 可以通过选择性扭转D2DR-MSNs中的突触可塑性缺陷, 抑制可卡因渴求^[55]。

3 重复经颅磁刺激 (rTMS)

rTMS是多次利用经颅磁技术(transcranial magnetic stimulation, TMS)进行治疗的方法, TMS是基于电磁感应与电磁转换的原理, 用刺激线圈中的电流产生的磁场穿透颅骨, 作用于大脑中枢神经系统, 改变大脑皮层神经细胞的膜电位, 使之产生感应电流, 影响脑内代谢和神经电活动(图1)。相比于DBS技术, TMS技术是无创性的刺激技术, 不用直接接触人体, 不用考虑手术风险。同时, 结合功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、脑电图(electroencephalogram, EEG)和事件相关电位(event-related potentials, ERPs)等方法来评估神经调节。rTMS的主要治疗靶点是背侧前额叶皮层, 且在治疗SUD临床研究中取得成效。

3.1 阿片类药物

大量rTMS治疗OUD的研究也是在临床试验中得到验证。接受美沙酮维持治疗的OUD患者进行左背侧PFC rTMS, 通过汉密尔顿抑郁评级量表(HDRS)、Barratt冲动量表II版(BIS-II)和连续性能测试(CPT)等量表发现, rTMS显著改善OUD患者的抑郁症状、冲动控制和注意力缺陷^[56]。海洛因使用障碍患者进行左背侧PFC的rTMS后, 可以减少患者对海洛因的渴求^[57], 这可能与大脑网络中的执行控制(executive control, ECN)-默认

模式(default mode, DMN)耦合的调节有关^[58]。

3.2 精神活性物质

对可卡因使用障碍患者进行PFC的双侧rTMS(10 Hz)治疗, 患者的可卡因摄入量显著减少^[59]。对可卡因使用障碍患者进行背侧PFC的高频(10 Hz)或低频(1 Hz)发现, 高频rTMS组的可卡因渴求随治疗次数增加而减少^[60]。但也有研究发现, 经过3个月的rTMS治疗后, 可卡因使用次数并没有伴随rTMS治疗次数的增加而降低^[61]。对METH早期戒断时期的患者进行10 d的10 Hz rTMS治疗发现可以减轻METH使用后的戒断症状、缓解抑郁和焦虑状态, 并有效改善睡眠质量^[62-63]。

3.3 尼古丁

背侧PFC进行高频(10 Hz) rTMS治疗后, 显著降低尼古丁使用障碍患者尼古丁的使用频率^[64], 以及对尼古丁的渴求和尼古丁相关线索诱导的复吸行为^[65-66]。一项研究将rTMS、颅电刺激(cranial electrical stimulation, CES)、tDCS或DBS对尼古丁使用障碍治疗效果的比较研究发现, rTMS是最有效减少对尼古丁使用障碍患者的尼古丁使用量的干预手段^[67]。

3.4 酒精

对AUD患者的背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)进行rTMS治疗发现, 酒精使用导致的抑郁症状减轻, 选择性注意力提高, 但是在减少酒精的渴求和酒精摄入方面没有显著治疗效果^[68]。对AUD男性患者进行奇球范式、Barratt冲动量表II版和蒙特利尔认知评估(MoCA)测试后发现, 高频rTMS可以改善AUD患者酒精相关线索和冲动的注意力偏差^[69]。在AUD患者的右侧DLPFC进行高频rTMS, 有效降低了AUD患者的酒精渴求和使用^[70], 减少了冲动和冒险行为^[71]。

3.5 机制

多项研究表明, 背侧PFC的rTMS是治疗SUD的关键脑区。比如, 左背侧PFC的rTMS可以降低酒精使用障碍患者的渴求和摄入量, 这可能与NAc和mOFC的激活^[72]、血清神经轻链(neurofilament light chain, NfL)的水平降低^[73]和大脑血流动力学改变^[74]有关。此外, 背侧前扣带回(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)的rTMS可以暂时抑制AUD患者对酒精的渴望^[75], 可能是加速高频rTMS影响dACC的激活, 激活水平随着rTMS的速度增加而升高^[76]。rTMS干预也

可以缓解SUD相关的神经回路异常。将rTMS与神经成像技术相结合, 将加速对SUD神经生物学和治疗的^[77]。对酒精使用障碍患者fMRI发现, 右侧DLPFC的加速高频rTMS会影响酒精相关的线索暴露期间的注意力网络, 但不会显著影响药物渴求相关的神经回路^[78]。通过静息状态功能磁共振成像(rsfMRI)发现, 单次TMS治疗在低频波动(fALFF)的分数振幅中抑制右岛和丘脑的大脑活动, rTMS可以减少左背侧PFC和内侧眶额叶皮层之间的静息态功能连接^[79]。

4 经颅直流刺激(tDCS)

tDCS由阳极和阴极两个表面电极组成, 利用恒定、低强度直流电(1~2 mA)调节大脑皮层神经元活动的非侵入性技术(图1)。阳极刺激通常是使皮层的兴奋性提高, 阴极刺激则是使皮层的兴奋性降低。不同于TMS技术通过阈上刺激引起神经元放电, tDCS是通过调节神经网络的活性而发挥作用。由于tDCS技术已经在神经康复领域得到应用并逐渐推广, 且有效治疗运动障碍、认知障碍、痴呆、抑郁等疾病, 为治疗SUD提供又一有发展前景的安全的非药物干预技术。

4.1 阿片类药物

对OUD男性患者在大脑的F3(阴极)和F4(阳极)区域进行7次tDCS治疗, 患者的抑郁和焦虑状态, 以及冲动性行为等显著降低^[80-81], 但是复发率没有显著变化^[82]。对接受美沙酮治疗的男性OUD患者进行双侧tDCS干预治疗, 患者前额叶、枕骨和顶叶区域的慢脑电波(δ 、 θ 和 α)的振幅显著下降, 顶叶、中央和颞叶区域的 β 、 δ 和 θ 频段一致性增加^[83], 说明tDCS能够有效调节OUD患者脑电波的振幅和连贯性。近几年临床上常将tDCS与心理治疗或药物治疗联合起来进行治疗。例如, 对OUD患者进行tDCS和美沙酮维持治疗发现, 共同治疗组的药物渴望、抑郁和焦虑症状显著降低^[84]。对OUD患者的背侧前额叶皮质进行20 min(2 mA)tDCS结合认知训练的发现, 联合治疗更有利于改善患者的决策和执行功能^[85]。

4.2 精神活性物质

tDCS可以通过改变背侧PFC的皮质兴奋性来调节精神活性使用障碍患者的主观渴求。多项研究表明, 在背侧PFC进行tDCS干预, 可以降低可卡因使用障碍患者的渴求程度和焦虑水平, 同时提高其生活质量^[86]。但是, tDCS对可卡因使用障碍患

者的复吸行为治疗效果不显著^[87]。右背侧PFC进行双侧tDCS治疗, 对METH患者出现药物渴求或者复吸的治疗效果存在差异。双侧tDCS干预降低METH使用障碍患者的药物渴求, 但是对线索诱导的立即渴望得分变高。说明在METH相关线索暴露时期给予双侧tDCS, 增加了患者对METH的渴求^[88]。

4.3 尼古丁

对尼古丁暴露的雌性小鼠PFC进行tDCS干预, 尼古丁CPP分数降低, 伴随抑郁样行为和工作记忆改善^[89]。临床试验也表明相似的结果。例如, 尼古丁SUD患者的左背侧PFC和眶额叶皮层进行5 d、20 min、2 mA的tDCS治疗, 患者对香烟的使用和渴求均降低^[90]。同样, 心理教育与tDCS结合治疗, 显著减少尼古丁使用障碍患者吸烟次数^[90]。

4.4 酒精

对神经损伤的雄性大鼠进行tDCS治疗发现, tDCS治疗导致自愿饮酒次数减少, 脑内IL-6和IL-10水平增加, 纹状体BDNF的水平减少^[91]。在额叶皮层对酒精SA模型小鼠进行重复tDCS, 可以显著减少小鼠酒精的摄入量和给药动机^[92]。临床研究表明, tDCS刺激左背侧PFC可以减少酒精使用障碍患者对酒精的渴求。对患者的PFC进行双侧tDCS干预, 也可以减少患者对酒精使用的渴求^[93]和增加戒断率^[94], 改善对生活质量的感知^[95]。

4.5 机制

对背侧PFC的左、右侧进行tDCS治疗发现, 左背侧PFC与抑郁、焦虑、压力和渴求水平减少有关, 右背侧PFC与焦虑和渴求减少有关, 但只有右背侧PFC的BDNF水平升高^[80]。治疗AUD与治疗OUD的机制不同。对背侧PFC进行tDCS治疗可以降低患者对阿片类药物的渴望, 可能的原因是IL-6和TNF- α 的表达水平降低^[81]。tDCS可以降低酒精的使用及渴望, 可能与小脑IL-6和IL-10的水平增加、纹状体BDNF水平减少^[91]有关。神经成像研究发现, 酒精的复吸率降低与左背侧PFC到激励显著性和负面情绪成瘾网络的平均连接强度增加有关^[96]。vmPFC是可卡因使用障碍使用背侧PFC的tDCS治疗的目标关键脑区之一。用扩散丈量成像(diffusion tensor imaging, DTI)发现, 对背侧PFC进行治疗后, vmPFC与伏隔核之间的扩散丈量成像参数增加, 同时药物成瘾患者的P3事

件相关电位发生变化,表明vmPFC是大脑区域在药物相关线索下激活变化最大的脑区,也是tDCS治疗的关键脑区^[97]。其他脑区,包括左背侧PFC和右腹内侧PFC的tDCS治疗可以改变与尼古丁使用障碍戒断相关的认知回路失调^[98]。

5 运 动

5.1 阿片类药物

临床前的研究表明,运动可以改善阿片类药物引起的抑郁、焦虑样行为和认知障碍。对吗啡暴露大鼠在戒断期内进行多项运动训练,运动训练显著改善吗啡暴露大鼠的空间学习和记忆能力损伤^[99-102],以及伴随的焦虑、抑郁样行为^[103]。运动也可以降低海洛因自身给药模型大鼠自身给药的行为,表现为剂量效应曲线向下移动^[104]。孕期暴露吗啡的大鼠在游泳运动后,所生后代自愿摄入吗啡量显著减少^[103]。运动的治疗作用也存在性别差异。例如,雌鼠自愿体育活动的次数要多于雄鼠,运动可以减少雌雄大鼠的海洛因渴求,但是雌性鼠的复吸率高于雄鼠^[105]。在临床试验中,ODU男性患者进行运动训练,患者的抑郁、焦虑症状和对海洛因的渴望程度显著降低^[106]。对ODU女性患者常进行有氧体操、户外瑜伽等运动方式进行治疗,改善阿片类药物使用障碍和情绪障碍外,还可以改善女性患者骨质疏松等问题^[107]。

5.2 精神活性物质

车轮运动可以减少戒断期间的可卡因SA模型大鼠的自身给药行为^[108]。慢性有氧运动可以抑制压力诱导的大鼠可卡因CPP行为重建^[109]。定期游泳运动可以减少METH戒断期间大鼠的焦虑、强迫症和抑郁样行为,以及METH自身给药的摄入量^[110]。在临床试验中,体育锻炼可以有效地增强可卡因使用障碍患者的认知功能,减少药物渴求、焦虑和抑郁症状,并改善生活质量。例如,对可卡因使用障碍患者进行跑步或者步行的训练发现,运动改善了患者在可卡因戒断期间的行为变化,以及减少可卡因的使用^[111]。对METH使用障碍患者进行12周的监督锻炼研究发现,运动干预可以缓解长期使用METH后戒断期间的抑郁和焦虑状态,降低复吸风险^[112]。使用功能性近红外光谱(fNIRS)评估METH使用障碍女性患者大脑中的有效连接发现,跆拳道运动使得METH使用障碍的女性患者大脑有效连接得到改善^[113]。

5.3 尼古丁

尼古丁暴露后戒断期内进行跑步机运动,可以增加大鼠的戒断时间,同时伴随焦虑样行为、短期记忆和空间学习能力损伤的改善^[114-115]。尼古丁不仅可以引起使用障碍、情绪或认知功能障碍,也会影响运动能力。电子烟暴露的雌鼠抓地力和游泳时间因尼古丁剂量的增加而减少^[116]。在临床试验中,运动作为辅助戒烟治疗的手段,专门对于早期急性尼古丁戒断期的睡眠障碍^[117]。运动可以显著改善尼古丁使用障碍患者的睡眠质量^[118]。尼古丁使用障碍患者的瑜伽治疗研究发现,瑜伽显著减少了尼古丁引起的情绪变化和对尼古丁的渴求。ERPs对结果分析也表示瑜伽后P3振幅低于有氧运动即瑜伽后的神经效率提高和神经活动减少^[119]。

5.4 机制

运动对SUD的治疗机制离不开多巴胺系统和谷氨酸系统的改变。运动可以减少药物暴露后,实验动物的NAc核区的多巴胺D1、D2、D3受体mRNA表达减少和BDNF表达增加,NAc壳区的多巴胺D5受体含量增加^[104]。运动可以调节纹状体谷氨酸信号通路,激活GSK-3 β ^[120]。此外,运动特异性激活红核(red nucleus, RN)-VTA-谷氨酸能通路,产生运动奖励并减少药物的使用^[108]。适当的运动可以增强神经化学和神经内分泌信号传导,减少氧化应激和炎症反应带来的损伤,改善抑郁、焦虑、认知功能损害等。运动可以改善药物引起的空间记忆等认知障碍,可能与海马体的抗凋亡蛋白Bcl-2的表达^[100]、前额叶皮质的 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs)^[121]和海马体BDNF^[122]水平变化有关。产前接触丁丙诺啡导致抑郁的雌鼠在经过跑步机运动后,改善了神经元存活率、神经干细胞相关基因、BDNF和血清素的血浆水平、磷酸化肌球蛋白相关激酶受体B型(TrkB)、磷酸化细胞外信号调节激酶(ERK)、PKA活性、磷酸化cAMP反应元素结合蛋白(CREB)和CREB DNA结合活性,以及抑制元素1沉默转录因子(REST)、氧化应激和炎症反应等^[123]。运动可以减轻由药物诱导的神经毒性和药物引起的抑郁、焦虑症状,这些作用与运动后炎症性细胞因子水平的系统性增加^[124]、小胶质细胞激活减少及中枢和外周炎症反应的调节^[125]有关。运动强度不同,治疗的效果也不同。中强度运动可以降低中枢炎症因子的含量和神经炎症作用,而低强度运动的治疗效果较差^[126]。

Table 1 A summary table of preclinical studies related to non-pharmaceutical intervention therapy for substance use disorders

表1 非药物干预治疗物质使用障碍的相关临床前研究

干预方法	物质种类	研究设计	测量方法/测量指标	结果	参考文献
针刺	吗啡	吗啡自身给药模型SD雄鼠，HT7针刺	GABA受体拮抗剂	抑制吗啡服用行为	[2]
	吗啡	吗啡CPP模型大鼠，BL2和ST23针刺	免疫组织化学测下丘脑外侧的食欲素阳性细胞核	抑制CPP诱导的表达	[3]
	吗啡	吗啡自身给药模型SD雄鼠，HT7针刺	高架十字迷宫（EPM）	改善焦虑样行为	[4]
	可卡因	可卡因自身给药SD雄鼠，HT7针刺	脚震应激； c-Fos、CREB的表达	减轻应激诱导的复吸行为	[8]
	METH	注射METH，HT7针刺	快速扫描循环伏安法	抑制NAc细胞外DA释放	[9]
	尼古丁	注射尼古丁，HT7或ST36针刺	高架十字迷宫	改善焦虑样行为	[13]
	酒精	酒精中毒雄鼠，HT7针刺	莫里斯水迷宫	改善记忆缺陷	[21]
	酒精	注射酒精，HT7针刺	高架十字迷宫	缓解焦虑行为	[27]
DBS	吗啡	吗啡CPP模型大鼠，背侧纹状体和腹侧纹状体，130 Hz和20 Hz	CPP得分	130 Hz DBS损伤了CPP的戒断记忆；20 Hz DBS增强了戒断记忆	[31]
	吗啡	吗啡CPP模型大鼠，双侧伏隔核，120 Hz	CPP得分	120 Hz DBS戒断期抑制成瘾行为，戒断后期的120 Hz DBS抑制了觅药行为	[32]
	吗啡	吗啡CPP模型大鼠，外侧下丘脑，130 Hz和13 Hz	CPP得分	高频DBS促进吗啡CPP的戒断，抑制药物和压力诱导的复吸	[34]
	吗啡	吗啡CPP模型大鼠，前岛，130 Hz	CPP得分	高频DBS抑制CPP表达，抑制吗啡诱导的复吸行为	[36]
	吗啡	吗啡CPP模型大鼠，眶额叶皮层，130 Hz和13 Hz	CPP得分	高频DBS抑制了CPP表达，促进吗啡戒断，阻止吗啡诱导的复吸	[37]
	可卡因	可卡因自身给药模型大鼠，伏隔核壳区，160 Hz	自身给药有效杠杆数	减少可卡因觅药行为	[43]
	可卡因	可卡因自身给药模型大鼠，伏隔核壳区，130 Hz	瓶刷测试	减少使用可卡因18 h后的易怒样行为	[44]
	可卡因	可卡因自身给药模型大鼠，丘脑下核，130 Hz和30 Hz	完成周期数	30 Hz DBS减少强迫性给药的觅药行为	[45]
	METH	METH CPP模型大鼠，伏隔核壳区，130 Hz和10 Hz	CPP得分	高频DBS更有效阻止METH诱导的复吸	[47]
	酒精	酒精偏好模型大鼠，伏隔核，160 Hz	酒精摄入量	减少了酒精的摄入量	[48]
酒精	酒精偏好模型大鼠，伏隔核，140~150 Hz	酒精摄入量；酒精偏好	酒精偏好降低，摄入量降低	[49]	
tDCS	尼古丁	重复tDCS模型小鼠，前额叶皮层，0.2 mA	车轮运动；高架十字迷宫；强制游泳测试；莫里斯水迷宫；CPP得分	减少抑郁，改善工作记忆，减少CPP偏好	[89]
运动	酒精	重复tDCS模型雌鼠，前额叶皮层，0.2 mA	CPP得分	减少酒精摄入量和动机	[92]
	吗啡	吗啡成瘾大鼠，随机分为5组：久坐依赖（Sed-D）、耐力运动依赖（En-D）、力量运动依赖（St-D）和联合（并发）运动依赖（Co-D）	莫里斯水迷宫；穿梭箱	抑制吗啡诱导的认知功能缺陷	[97]
	吗啡	接受轻度跑步机运动或自愿车轮运动10 d	莫里斯水迷宫；抑制性回避任务	缓解记忆障碍	[100]
	吗啡	美沙酮维持治疗的大鼠，跑步机运动	高架十字迷宫	降低焦虑、抑郁样行为	[102]

续表1					
干预方法	物质种类	研究设计	测量方法/测量指标	结果	参考文献
	可卡因	可卡因CPP模型雌鼠, 跑步机运动	旷场测试 (OFT)	抑制压力诱导的可卡因CPP的恢复	[109]
	METH	注射METH雄鼠, 游泳	强制游泳测试 (FST); 高架十字迷宫; 梳理行为 (OCD); 自愿使用两瓶选择 (TBC) 范式	减少焦虑、强迫症和抑郁; 减少METH摄入量	[110]
	尼古丁	注射尼古丁雄鼠, 强迫游泳	高架十字迷宫; 旷场测试; 强制游泳测试 (FST); 尾部悬挂测试 (TST); 莫里斯水迷宫	减轻焦虑	[114]
	尼古丁	注射尼古丁大鼠, 跑步机运动	高架十字迷宫; 降压避免测试; 莫里斯水迷宫	缓解尼古丁戒断引起的焦虑、抑郁和记忆障碍	[115]

Table 2 A summary table of clinical studies related to non-pharmaceutical intervention therapy for substance use disorders
表2 非药物干预治疗物质使用障碍的相关临床研究

干预方法	物质种类	研究设计	测量方法/测量指标	结果	参考文献
针刺	海洛因	<i>n</i> =60, 随机分配为针刺组 (LI36、ST4、HT7) 和对照组	36项简短健康调查 (SF-36); 匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI)	美沙酮每日剂量减少; 改善睡眠潜伏期; 不良事件的严重程度为轻度	[5]
	阿片类	<i>n</i> =52 346, 分别接受针刺或非甾体抗炎药 (NSAIDs) /物理治疗 (PT)	住院或急诊次数; 阿片类药物的使用	减少阿片类药物使用; 减少急诊就诊频率	[6]
	可卡因	<i>n</i> =620, 随机分为耳穴位针刺、假针刺组和放松控制组	尿液检测	可卡因使用量减少	[12]
	尼古丁	<i>n</i> =195, 随机分为针刺组、耳穴位按摩组和NRT组	Fagerstrom尼古丁依赖性测试; 明尼苏达尼古丁戒断量表	提高戒断效果	[14]
	尼古丁	<i>n</i> =150, 随机分为激光针刺组、心理咨询组、激光针刺和心理咨询相结合组	Fagerstrom尼古丁依赖性测试; 视觉模拟量表 (VAS)	减少尼古丁依赖	[16]
	酒精	<i>n</i> =30, 随机分为HT7针刺组和LU针刺组	功能性磁共振成像 (fMRI); 视觉刺激测试	减少酒精渴求	[22]
	酒精	<i>n</i> =20, 随机分为KI9针刺组和安慰剂组	视觉模拟量表 (VAS)	减少酒精渴求	[23]
DBS	海洛因	<i>n</i> =8, NAc和ALIC	药物渴望的严重程度; 心理测量评估	改善了生活质量, 缓解精神症状	[41]
	酒精	<i>n</i> =6, NAc	正电子发射断层扫描 (FDG-PET); fMRI	酒精摄入、强迫症状和焦虑症状减少	[52]
rTMS	阿片类	<i>n</i> =22, 分为治疗组和对照组, 左背侧前额叶皮层, 15 Hz	渴求; 海洛因使用严重程度; 尿液检测; 汉密尔顿抑郁评级量表 (HDRS); Barratt冲动量表II版 (BIS-II); 连续性能测试 (CPT)	改善了抑郁症状、冲动控制和注意力	[56]
	海洛因	<i>n</i> =118, 分为10 Hz组、1 Hz组和对照组, 左背侧前额叶皮层	视觉模拟量表 (VAS)	降低海洛因的渴求	[57]
	海洛因	<i>n</i> =57, 分为治疗组和对照组, 左背侧前额叶皮层	静息状态功能磁共振成像	减少对海洛因的渴求	[58]
	可卡因	<i>n</i> =10, 分为治疗组和对照组, 前额叶皮层, 10 Hz	毛发检测	减少可卡因摄入量	[59]

续表2

干预方法	物质种类	研究设计	测量方法/测量指标	结果	参考文献
	可卡因	$n=18$, 分为10 Hz组、1 Hz组和对照组, 内侧前额叶皮层和前扣带皮层	可卡因自我管理的选择数量	10 Hz组的可卡因选择数量减少	[60]
	METH	$n=29$, 分为治疗组和对照组, 左背侧前额叶皮层, 10 Hz	双选择奇球任务预测试	减少了错误后试验的反应时间	[62]
	尼古丁	$n=115$, 分为高频组、低频组和对照组, 前额叶皮层和脑岛	尿液检测; Fagerstrom尼古丁依赖性测试 (FTND); 烟草渴望问卷 (sTCQ)	高频rTMS减少香烟使用量和尼古丁依赖	[64]
	尼古丁	$n=16$, 分为治疗组和对照组, 左背侧前额叶皮层, 10 Hz	吸烟渴求简短问卷 (QSU-Brief)	减少由吸烟线索诱导的主观渴求	[65]
	尼古丁	$n=38$, 分为治疗组和对照组, 左背侧前额叶皮层, 10 Hz	主观视觉模拟量表 (VAS); Fagerstrom尼古丁依赖性测试 (FTND); 明尼苏达州尼古丁戒断量表 (MNWS); 吸烟渴求简短问卷 (QSU-Brief)	减少香烟使用; 减少香烟渴求	[66]
	酒精	$n=17$, 分为治疗组和对照组, 背侧前额叶皮层, 10 Hz	酒精渴望视觉模拟量表; 症状检查列表-90-R; 数字Stroop任务; Go/No-go任务	改善抑制性控制任务和选择性注意力, 减少抑郁症状	[68]
	酒精	$n=72$, 分为rTMS治疗组和对照组, 10 Hz	奇球范式; Barratt冲动量表II版 (BIS-II); 蒙特利尔认知评估 (MoCA)	改善酒精线索相关和冲动的注意力偏差	[69]
	酒精	$n=30$, 分为rTMS治疗组和对照组, 右背侧前额叶皮层, 10 Hz	视觉模拟量表 (VAS); 酒精渴求问卷 (AUQ); 强迫性饮酒量表-短版 (OCDS-5)	降低酒精渴求和摄入量	[70]
	酒精	$n=45$, 分为rTMS治疗组和对照组, 左背侧前额叶皮层, 20 Hz	视觉模拟量表 (VAS); 36项简短健康调查 (SF-36)	减少酒精使用和渴求	[73]
tDCS	阿片类	$n=30$, 分为左背侧前额皮层刺激组、右背侧前额皮层刺激组和对照组	BDNF血清水平; 药物需求问卷; 抑郁焦虑压力量表	BDNF水平增加; 减少焦虑、抑郁、渴求和压力症状	[80]
	阿片类	$n=31$, 分为左阳右阴组、左阴右阳组和对照组, 背侧前额叶皮层, 2 mA	ELISA; 药物需求问卷; Barratt冲动量表II版	减少渴求; 左阴右阳tDCS治疗组降低了冲动性	[81]
	阿片类	$n=27$, 分为治疗组和对照组, F3阴极、F4阳极	抑郁、焦虑和压力量表-21 (DASS-21)	减少抑郁、焦虑、压力	[82]
	鸦片	$n=60$, 分为美沙酮和tDCS治疗组、美沙酮和假tDCS治疗组、美沙酮治疗组	药物需求问卷; 强迫性药物使用量表; 贝克抑郁问卷II和贝克焦虑问卷	美沙酮和tDCS治疗组减少了渴求、抑郁和焦虑症状	[84]
	可卡因	$n=17$, 背侧前额叶皮层, 2 mA	强迫性饮酒量表; 汉密尔顿抑郁评级表 (HAM-D); 汉密尔顿焦虑评级表 (HAM-A); 世界卫生组织的生活质量 (WHOQOL-BREF)	减少可卡因的渴求; 减少了焦虑; 提高生活质量	[86]
	酒精	$n=21$, 分为治疗组和对照组, 前额叶皮层, 2 mA	静止状态功能性磁共振成像 (rsfMRI)	提高了大脑网络的全球效率, 同时显著降低了全球聚类	[98]
运动	阿片类	$n=22$, 分为高强度间歇训练HIIT组和对照组	成瘾概况指数 (API); 汉密尔顿抑郁评级量表 (HAM-D); 汉密尔顿焦虑评级量表 (HAM-A); 物质渴望量表 (SCS)	抑郁、焦虑和物质渴求的症状减少	[106]
	尼古丁	$n=49$, 早间锻炼、晚间锻炼或非锻炼杂志阅读	睡眠呼吸暂停筛查	改善睡眠障碍	[117]
	尼古丁	$n=32$, 分为有氧运动CA组、HIIT锻炼组和对照组	匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI); 失眠严重性指数 (ISI); Fitbit活动措施; 尼古丁依赖性测试 (MNWS); 明尼苏达州尼古丁戒断量表; 吸烟渴求问卷	改善睡眠质量; 降低戒断、渴求和吸烟冲动	[118]

参 考 文 献

- [1] United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2023[EB/OL]. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2023[2023-09-10].<https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>
- [2] Lee B H, Ku J Y, Zhao R J, *et al.* Acupuncture at HT7 suppresses morphine self-administration at high dose through GABA system. *Neurosci Lett*, 2014, **576**: 34-39
- [3] Wang X, Zhang B, Zhang L, *et al.* Electroacupuncture suppresses morphine reward-seeking behavior: lateral hypothalamic orexin neurons implicated. *Neurosci Lett*, 2017, **661**: 84-89
- [4] Kim D H, Kim N J, Zhao R J, *et al.* Effects of acupuncture on the anxiety-like behavior induced by withdrawal from chronic morphine use. *Neurosci Lett*, 2018, **664**: 38-42
- [5] Chan Y Y, Lo W Y, Li T C, *et al.* Clinical efficacy of acupuncture as an adjunct to methadone treatment services for heroin addicts: a randomized controlled trial. *Am J Chin Med*, 2014, **42**(3): 569-586
- [6] Pham T, Ma Q, Agiro A, *et al.* Do acupuncture services reduce subsequent utilization of opioids and surgical interventions compared to noninvasive therapies among patients with pain conditions?. *Pain Med*, 2021, **22**(11): 2754-2762
- [7] Huang C H, Yeh M L, Chen F P, *et al.* Low-level laser acupuncture reduces postoperative pain and morphine consumption in older patients with total knee arthroplasty: a randomized placebo-controlled trial. *J Integr Med*, 2022, **20**(4): 321-328
- [8] Yoon S S, Yang E J, Lee B H, *et al.* Effects of acupuncture on stress-induced relapse to cocaine-seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, **222**(2): 303-311
- [9] Kim N J, Ryu Y, Lee B H, *et al.* Acupuncture inhibition of methamphetamine-induced behaviors, dopamine release and hyperthermia in the nucleus accumbens: mediation of group II mGluR. *Addict Biol*, 2019, **24**(2): 206-217
- [10] Ho T J, Lee C W, Lu Z Y, *et al.* Effects of electroacupuncture on methamphetamine-induced behavioral changes in mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, **2017**: 5642708
- [11] Avants S K, Margolin A, Chang P, *et al.* Acupuncture for the treatment of cocaine addiction. Investigation of a needle puncture control. *J Subst Abuse Treat*, 1995, **12**(3): 195-205
- [12] Margolin A, Kleber H D, Avants S K, *et al.* Acupuncture for the treatment of cocaine addiction: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **287**(1): 55-63
- [13] Chae Y, Yeom M, Han J H, *et al.* Effect of acupuncture on anxiety-like behavior during nicotine withdrawal and relevant mechanisms. *Neurosci Lett*, 2008, **430**(2): 98-102
- [14] Wang Y Y, Liu Z, Wu Y, *et al.* Efficacy of acupuncture is noninferior to nicotine replacement therapy for tobacco cessation: results of a prospective, randomized, active-controlled open-label trial. *Chest*, 2018, **153**(3): 680-688
- [15] Zeng J, Liao Y, Wei X, *et al.* Efficacy and safety of acupuncture combined with auricular acupressure for smoking cessation: a study protocol of a multicentre, randomized, controlled clinical trial. *Front Neurol*, 2022, **13**: 921054
- [16] Velangi C S, Yavagal P C, Nagesh L. Role of auricular laser acupuncture and psychological counseling in reducing nicotine dependence due to smoking: a randomized controlled trial. *Indian J Public Health*, 2021, **65**(3): 243-249
- [17] Yavagal P C, Nagesh L. Efficacy of laser auricular acupuncture for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2021, **21**(2): e275-e281
- [18] 吉佳, 杨金生, 刘朝, 等. 尼古丁代谢率与针刺频次对针刺戒烟效果的影响: 随机对照试验. *中国针灸*, 2022, **42**(3): 271-276
- [18] Ji J, Yang J S, Liu Z, *et al.* Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2022, **42**(3): 271-276
- [19] Chang S, Ryu Y, Fan Y, *et al.* Involvement of the cuneate nucleus in the acupuncture inhibition of drug-seeking behaviors. *Front Neurosci*, 2019, **13**: 928
- [20] Kang S Y, Kwon O S, Moon J Y, *et al.* Mechanical stimulation of the HT7 acupuncture point to reduce ethanol self-administration in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, **2017**: 6578621
- [21] Phunchago N, Wattanathorn J, Chaisiwamongkol K, *et al.* Acupuncture reduces memory impairment and oxidative stress and enhances cholinergic function in an animal model of alcoholism. *J Acupunct Meridian Stud*, 2015, **8**(1): 23-29
- [22] Kwon H G, Choi S H, Seo J H, *et al.* Effects of acupuncture stimulation on brain activation induced by cue-elicited alcohol craving. *Neural Regen Res*, 2022, **17**(5): 1059-1064
- [23] Lee J S, Kim S G, Jung T G, *et al.* Effect of Zhubin (KI9) acupuncture in reducing alcohol craving in patients with alcohol dependence: a randomized placebo-controlled trial. *Chin J Integr Med*, 2015, **21**(4): 307-311
- [24] Kim M S, Fan Y, Lee S M, *et al.* Role of the central amygdala in acupuncture inhibition of methamphetamine-induced behaviors in rats. *Addict Biol*, 2021, **26**(1): e12862
- [25] Chang S, Ryu Y, Gwak Y S, *et al.* Spinal pathways involved in somatosensory inhibition of the psychomotor actions of cocaine. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 5359
- [26] Liu H F, Zhao Z, Zhang J, *et al.* Acupuncture reduces nicotine-induced norepinephrine release in the hypothalamus via the solitary NMDA receptor/NOS pathway. *Neurosci Lett*, 2019, **705**: 33-38
- [27] Seo S Y, Bang S K, Kang S Y, *et al.* Acupuncture alleviates anxiety and 22-kHz ultrasonic vocalizations in rats subjected to repeated alcohol administration by modulating the brain-derived neurotrophic factor/corticotropin-releasing hormone signaling pathway. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(8): 4037
- [28] Nguyen A T M, Quach T V B, Kotha P, *et al.* Electroacupuncture prevents cocaine-induced conditioned place preference reinstatement and attenuates ΔFosB and GluR2 expression. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 13694
- [29] 陈羽玟, 陈阳, 刘会, 等. 电针对大鼠吗啡条件性位置偏爱及腹内侧前额叶皮层谷氨酸能神经元激活的影响. *针刺研究*, 2021, **46**(1): 8-13

- Chen M Y, Chen Y, Liu H, *et al.* Acupuncture Research, 2021, **46**(1): 8-13
- [30] Gao Y L, Zhang Y, Cao J P, *et al.* Regulation of the endoplasmic reticulum stress response and neuroprotective effects of acupuncture on brain injury caused by heroin addiction. *Acupunct Med*, 2017, **35**(5): 366-373
- [31] Martínez-Rivera F J, Rodríguez-Romaguera J, Lloret-Torres M E, *et al.* Bidirectional modulation of extinction of drug seeking by deep brain stimulation of the ventral striatum. *Biol Psychiatry*, 2016, **80**(9): 682-690
- [32] Yang C, Qiu Y, Hu X, *et al.* The effect of high-frequency electrical stimulation of bilateral nucleus accumbens on the behavior of morphine-induced conditioned place preference rats at extinction and reinstatement phases. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, **2020**: 8232809
- [33] Nikbakhtzadeh M, Ashabi G, Keshavarz M, *et al.* Deep brain stimulation of the lateral hypothalamus to block morphine reward: does the intensity of stimulation matter?. *Behav Brain Res*, 2023, **437**: 114159
- [34] Minbashi Moeini M, Sadr S S, Riahi E. Deep brain stimulation of the lateral hypothalamus facilitates extinction and prevents reinstatement of morphine place preference in rats. *Neuromodulation*, 2021, **24**(2): 240-247
- [35] Fattahi M, Ashabi G, Karimian S M, *et al.* Preventing morphine reinforcement with high-frequency deep brain stimulation of the lateral hypothalamic area. *Addict Biol*, 2019, **24**(4): 685-695
- [36] Chang H, Gao C, Sun K, *et al.* Continuous high frequency deep brain stimulation of the rat anterior insula attenuates the relapse post withdrawal and strengthens the extinction of morphine seeking. *Front Psychiatry*, 2020, **11**: 577155
- [37] Fakhrieh-Asl G, Sadr S S, Karimian S M, *et al.* Deep brain stimulation of the orbitofrontal cortex prevents the development and reinstatement of morphine place preference. *Addict Biol*, 2020, **25**(4): e12780
- [38] Schippers M C, Gaastra M, Mesman T, *et al.* Deep brain stimulation of the nucleus accumbens core but not shell reduces motivational components of heroin taking and seeking in rats. *Brain Neurosci Adv*, 2017, **1**: 2398212817711083
- [39] Wade C L, Kallupi M, Hernandez D O, *et al.* High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus blocks compulsive-like re-escalation of heroin taking in rats. *Neuropsychopharmacology*, 2017, **42**(9): 1850-1859
- [40] Ge S, Geng X, Wang X, *et al.* Oscillatory local field potentials of the nucleus accumbens and the anterior limb of the internal capsule in heroin addicts. *Clin Neurophysiol*, 2018, **129**(6): 1242-1253
- [41] Chen L, Li N, Ge S, *et al.* Long-term results after deep brain stimulation of nucleus accumbens and the anterior limb of the internal capsule for preventing heroin relapse: an open-label pilot study. *Brain Stimul*, 2019, **12**(1): 175-183
- [42] Rezai A R, Mahoney J J, Ranjan M, *et al.* Safety and feasibility clinical trial of nucleus accumbens deep brain stimulation for treatment-refractory opioid use disorder. *J Neurosurg*, 2023. doi: 10.3171/2023.4.JNS23114
- [43] Guercio L A, Schmidt H D, Pierce R C. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cue-induced reinstatement of both cocaine and sucrose seeking in rats. *Behav Brain Res*, 2015, **281**: 125-130
- [44] Kallupi M, Kononoff J, Melas P A, *et al.* Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine withdrawal but increases cocaine self-administration, cocaine-induced locomotor activity, and GluR1/GluA1 in the central nucleus of the amygdala in male cocaine-dependent rats. *Brain Stimul*, 2022, **15**(1): 13-22
- [45] Degoulet M, Tiran-Cappello A, Combrisson E, *et al.* Subthalamic low-frequency oscillations predict vulnerability to cocaine addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(14): e2024121118
- [46] Guercio L A, Wimmer M E, Schmidt H D, *et al.* Deep brain stimulation of the infralimbic cortex attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking. *Brain Res*, 2020, **1746**: 147011
- [47] Eskandari K, Fattahi M, Riahi E, *et al.* A wide range of deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell time independently reduces the extinction period and prevents the reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in rats. *Life Sci*, 2023, **319**: 121503
- [48] Knapp C M, Tozier L, Pak A, *et al.* Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, **92**(3): 474-479
- [49] Henderson M B, Green A I, Bradford P S, *et al.* Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurg Focus*, 2010, **29**(2): E12
- [50] 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**(4): 170-173
- [51] Bach P, Luderer M, Müller U J, *et al.* Deep brain stimulation of the nucleus accumbens in treatment-resistant alcohol use disorder: a double-blind randomized controlled multi-center trial. *Transl Psychiatry*, 2023, **13**(1): 49
- [52] Davidson B, Giacobbe P, George T P, *et al.* Deep brain stimulation of the nucleus accumbens in the treatment of severe alcohol use disorder: a phase I pilot trial. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**(10): 3992-4000
- [53] Nikbakhtzadeh M, Ashabi G, Saadatyar R, *et al.* Restoring the firing activity of ventral tegmental area neurons by lateral hypothalamic deep brain stimulation following morphine administration in rats. *Physiol Behav*, 2023, **267**: 114209
- [54] Yuen J, Goyal A, Rusheen A E, *et al.* High frequency deep brain stimulation can mitigate the acute effects of cocaine administration on tonic dopamine levels in the rat nucleus accumbens. *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1061578
- [55] Swinford-Jackson S E, Huffman P J, Knouse M C, *et al.* High frequency DBS-like optogenetic stimulation of nucleus accumbens dopamine D2 receptor-containing neurons attenuates cocaine reinstatement in male rats. *Neuropsychopharmacology*, 2023, **48**(3): 459-467

- [56] Tsai T Y, Wang T Y, Liu Y C, *et al.* Add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with opioid use disorder undergoing methadone maintenance therapy. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2021, **47**(3): 330-343
- [57] Liu X, Zhao X, Liu T, *et al.* The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cue-induced craving in male patients with heroin use disorder. *EBioMedicine*, 2020, **56**: 102809
- [58] Jin L, Yuan M, Zhang W, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation modulates coupling among large-scale brain networks in heroin-dependent individuals: a randomized resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Addict Biol*, 2022, **27**(2): e13121
- [59] Bolloni C, Panella R, Pedetti M, *et al.* Bilateral transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cocaine intake: a pilot study. *Front Psychiatry*, 2016, **7**: 133
- [60] Martinez D, Urban N, Grasseti A, *et al.* Transcranial magnetic stimulation of medial prefrontal and cingulate cortices reduces cocaine self-administration: a pilot study. *Front Psychiatry*, 2018, **9**: 80
- [61] Madoe G, Terraneo A, Cardullo S, *et al.* Long-term outcome of repetitive transcranial magnetic stimulation in a large cohort of patients with cocaine-use disorder: an observational study. *Front Psychiatry*, 2020, **11**: 158
- [62] Liang Q, Lin J, Yang J, *et al.* Intervention effect of repetitive TMS on behavioral adjustment after error commission in long-term methamphetamine addicts: evidence from a two-choice oddball task. *Neurosci Bull*, 2018, **34**(3): 449-456
- [63] Du X, Xu W, Li X, *et al.* Sleep disorder in drug addiction: treatment with transcranial magnetic stimulation. *Front Psychiatry*, 2019, **10**: 848
- [64] Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, *et al.* Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 2014, **76**(9): 742-749
- [65] Li X, Hartwell K J, Owens M, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. *Biol Psychiatry*, 2013, **73**(8): 714-720
- [66] Li X, Hartwell K J, Henderson S, *et al.* Two weeks of image-guided left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation improves smoking cessation: a double-blind, sham-controlled, randomized clinical trial. *Brain Stimul*, 2020, **13**(5): 1271-1279
- [67] Wing V C, Barr M S, Wass C E, *et al.* Brain stimulation methods to treat tobacco addiction. *Brain Stimul*, 2013, **6**(3): 221-230
- [68] Del Felice A, Bellamoli E, Formaggio E, *et al.* Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2016, **158**: 147-153
- [69] Feng Z, Wu Q, Wu L, *et al.* Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visual selective attention in male patients with alcohol use disorder after the acute withdrawal. *Front Psychiatry*, 2022, **13**: 869014
- [70] Belgers M, Van Eijndhoven P, Markus W, *et al.* RTMS reduces craving and alcohol use in patients with alcohol use disorder: results of a randomized, sham-controlled clinical trial. *J Clin Med*, 2022, **11**(4): 951
- [71] Petit B, Soudry-Faure A, Jeanjean L, *et al.* Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for reducing consumption in patients with alcohol use disorders (ALCOSTIM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2022, **23**(1): 33
- [72] Li X, Sahlem G L, Badran B W, *et al.* Transcranial magnetic stimulation of the dorsal lateral prefrontal cortex inhibits medial orbitofrontal activity in smokers. *Am J Addict*, 2017, **26**(8): 788-794
- [73] Zhang T, Song B, Li Y, *et al.* Neurofilament light chain as a biomarker for monitoring the efficacy of transcranial magnetic stimulation on alcohol use disorder. *Front Behav Neurosci*, 2022, **16**: 831901
- [74] Mishra B R, Maiti R, Nizamie S H. Cerebral hemodynamics with rTMS in alcohol dependence: a randomized, sham-controlled study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2016, **28**(4): 319-324
- [75] De Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, *et al.* Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: an fMRI and LORETA EEG study. *Neurosci Lett*, 2011, **496**(1): 5-10
- [76] Herremans S C, De Raedt R, Van Schuerbeek P, *et al.* Accelerated HF-rTMS protocol has a rate-dependent effect on dACC activation in alcohol-dependent patients: an open-label feasibility study. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, **40**(1): 196-205
- [77] Li X, Du L, Sahlem G L, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex reduces resting-state insula activity and modulates functional connectivity of the orbitofrontal cortex in cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend*, 2017, **174**: 98-105
- [78] Herremans S C, Van Schuerbeek P, De Raedt R, *et al.* The impact of accelerated right prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cue-reactivity: an fMRI study on craving in recently detoxified alcohol-dependent patients. *PLoS One*, 2015, **10**(8): e0136182
- [79] Shen Y, Ward H B. Transcranial magnetic stimulation and neuroimaging for cocaine use disorder: review and future directions. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2021, **47**(2): 144-153
- [80] Eskandari Z, Dadashi M, Mostafavi H, *et al.* Comparing the efficacy of anodal, cathodal, and sham transcranial direct current stimulation on brain-derived neurotrophic factor and psychological symptoms in opioid-addicted patients. *Basic Clin Neurosci*, 2019, **10**(6): 641-650
- [81] Eskandari Z, Mostafavi H, Hosseini M, *et al.* A sham-controlled clinical trial to examine the effect of bilateral tDCS on craving, TNF- α and IL-6 expression levels, and impulsivity of males with opioid use disorder. *J Addict Dis*, 2021, **39**(3): 347-356
- [82] Sadeghi Bimorgh M, Omid A, Ghoreishi F S, *et al.* The effect of transcranial direct current stimulation on relapse, anxiety, and depression in patients with opioid dependence under methadone

- maintenance treatment: a pilot study. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 401
- [83] Mostafavi H, Dadashi M, Faridi A, *et al.* Using bilateral tDCS to modulate EEG amplitude and coherence of men with opioid use disorder under methadone therapy: a sham-controlled clinical trial. *Clin EEG Neurosci*, 2022, **53**(3): 184-195
- [84] Tareman F, Nazari S, Moradveisi L, *et al.* Transcranial direct current stimulation on opium craving, depression, and anxiety: a preliminary study. *JECT*, 2019, **35**(3): 201-206
- [85] Aksu S, Soyata A Z, Şeker S, *et al.* Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training improves decision making and executive functions in opioid use disorder: a triple-blind sham-controlled pilot study. *J Addict Dis*, 2023. doi: 10.1080/10550887.2023.2168991
- [86] Batista E K, Klauss J, Fregni F, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, **18**(12): pyv066
- [87] Klauss J, Anders Q S, Felipe L V, *et al.* Lack of effects of extended sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) over dorsolateral prefrontal cortex on craving and relapses in crack-cocaine users. *Front Pharmacol*, 2018, **9**: 1198
- [88] Shahbabaie A, Golesorkhi M, Zamanian B, *et al.* State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, **17**(10): 1591-1598
- [89] Pedron S, Monnin J, Haffen E, *et al.* Repeated transcranial direct current stimulation prevents abnormal behaviors associated with abstinence from chronic nicotine consumption. *Neuropsychopharmacology*, 2014, **39**(4): 981-988
- [90] Qin J, Chen J, Wang Y, *et al.* Effects of psychoeducation combined with transcranial direct current stimulation on reducing cigarette craving and consumption in male smokers. *Addict Behav*, 2023, **141**: 107643
- [91] Santos D S, Medeiros L F, Stein D J, *et al.* Bimodal transcranial direct current stimulation reduces alcohol consumption and induces long-term neurochemical changes in rats with neuropathic pain. *Neurosci Lett*, 2021, **759**: 136014
- [92] Pedron S, Dumontoy S, González-Marín M D C, *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces motivation to drink ethanol and reacquisition of ethanol self-administration in female mice. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 198
- [93] Klauss J, Anders Q S, Felipe L V, *et al.* Multiple sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) reduced craving and relapses for alcohol use: a randomized placebo-controlled trial in alcohol use disorder. *Front Pharmacol*, 2018, **9**: 716
- [94] Dubuson M, Kornreich C, Vanderhasselt M A, *et al.* Transcranial direct current stimulation combined with alcohol cue inhibitory control training reduces the risk of early alcohol relapse: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Brain Stimul*, 2021, **14**(6): 1531-1543
- [95] 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. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, **17**(11): 1793-1803
- [96] Camchong J, Roediger D, Fiecas M, *et al.* Frontal tDCS reduces alcohol relapse rates by increasing connections from left dorsolateral prefrontal cortex to addiction networks. *Brain Stimul*, 2023, **16**(4): 1032-1040
- [97] Nakamura-Palacios E M, Lopes I B, Souza R A, *et al.* Ventral medial prefrontal cortex (vmPFC) as a target of the dorsolateral prefrontal modulation by transcranial direct current stimulation (tDCS) in drug addiction. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, **123**(10): 1179-1194
- [98] Holla B, Biswal J, Ramesh V, *et al.* Effect of prefrontal tDCS on resting brain fMRI graph measures in alcohol use disorders: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, **102**: 109950
- [99] Zarrinkalam E, Heidarianpour A, Salehi I, *et al.* Effects of endurance, resistance, and concurrent exercise on learning and memory after morphine withdrawal in rats. *Life Sci*, 2016, **157**: 19-24
- [100] Mokhtari-Zaer A, Ghodrati-Jaldbakhan S, Vafaei A A, *et al.* Effects of voluntary and treadmill exercise on spontaneous withdrawal signs, cognitive deficits and alterations in apoptosis-associated proteins in morphine-dependent rats. *Behav Brain Res*, 2014, **271**: 160-170
- [101] Ghodrati-Jaldbakhan S, Ahmadiipour A, Rashidy-Pour A, *et al.* Low- and high-intensity treadmill exercise attenuates chronic morphine-induced anxiogenesis and memory impairment but not reductions in hippocampal BDNF in female rats. *Brain Res*, 2017, **1663**: 20-28
- [102] Alizadeh M, Zahedi-Khorasani M, Miladi-Gorji H. Treadmill exercise attenuates the severity of physical dependence, anxiety, depressive-like behavior and voluntary morphine consumption in morphine withdrawn rats receiving methadone maintenance treatment. *Neurosci Lett*, 2018, **681**: 73-77
- [103] Torabi M, Pooriamehr A, Bigdeli I, *et al.* Maternal swimming exercise during pregnancy attenuates anxiety/depressive-like behaviors and voluntary morphine consumption in the pubertal male and female rat offspring born from morphine dependent mothers. *Neurosci Lett*, 2017, **659**: 110-114
- [104] Smith M A, Fronk G E, Abel J M, *et al.* Resistance exercise decreases heroin self-administration and alters gene expression in the nucleus accumbens of heroin-exposed rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, **235**(4): 1245-1255
- [105] Smethells J R, Greer A, Dougen B, *et al.* Effects of voluntary exercise and sex on multiply-triggered heroin reinstatement in male and female rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, **237**(2): 453-463
- [106] Taş Dürmüş P, Vardar M E, Kaya O, *et al.* Evaluation of the effects of high intensity interval training on cytokine levels and clinical course in treatment of opioid use disorder. *Türk Psikiyatri Derg*, 2020, **31**(3): 151-158

- [107] Ding Z, Ma Z, Yang X, *et al.* Effect of eight-month exercise intervention on bone outcomes of young opioid-dependent women. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, **18**(21): 11336
- [108] He Y, Madeo G, Liang Y, *et al.* A red nucleus-VTA glutamate pathway underlies exercise reward and the therapeutic effect of exercise on cocaine use. *Sci Adv*, 2022, **8**(35): eabo1440
- [109] Robison L S, Alessi L, Thanos P K. Chronic forced exercise inhibits stress-induced reinstatement of cocaine conditioned place preference. *Behav Brain Res*, 2018, **353**: 176-184
- [110] Damghani F, Bigdeli I, Miladi-Gorji H, *et al.* Swimming exercise attenuates psychological dependence and voluntary methamphetamine consumption in methamphetamine withdrawn rats. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, **19**(6): 594-600
- [111] De La Garza R, 2nd, Yoon J H, Thompson-Lake D G, *et al.* Treadmill exercise improves fitness and reduces craving and use of cocaine in individuals with concurrent cocaine and tobacco-use disorder. *Psychiatry Res*, 2016, **245**: 133-140
- [112] Yang J, Tan J, Zheng L, *et al.* Plasma BDNF and TrkB mRNA in PBMCs are correlated with anti-depressive effects of 12-weeks supervised exercise during protracted methamphetamine abstinence. *Front Mol Neurosci*, 2020, **13**: 20
- [113] Bu L, Qi L, Yan W, *et al.* Acute kick-boxing exercise alters effective connectivity in the brain of females with methamphetamine dependencies. *Neurosci Lett*, 2020, **720**: 134780
- [114] Motaghinejad M, Fatima S, Karimian M, *et al.* Protective effects of forced exercise against nicotine-induced anxiety, depression and cognition impairment in rat. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016, **27**(1): 19-27
- [115] Park S S, Shin M S, Park H S, *et al.* Treadmill exercise ameliorates nicotine withdrawal-induced symptoms. *J Exerc Rehabil*, 2019, **15**(3): 383-391
- [116] Chen Y M, Huang C C, Sung H C, *et al.* Electronic cigarette exposure reduces exercise performance and changes the biochemical profile of female mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, **83**(12): 2318-2326
- [117] Soreca I, Conklin C A, Vella E J, *et al.* Can exercise alleviate sleep disturbances during acute nicotine withdrawal in cigarette smokers?. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2022, **30**(1): 82-92
- [118] Purani H, Friedrichsen S, Allen A M. Sleep quality in cigarette smokers: associations with smoking-related outcomes and exercise. *Addict Behav*, 2019, **90**: 71-76
- [119] Kim H, Kim J, Woo M, *et al.* Changes in inhibitory control, craving and affect after yoga vs. aerobic exercise among smokers with nicotine dependence. *Front Psychiatry*, 2022, **13**: 940415
- [120] Jung S, Kim Y, Kim M, *et al.* Exercise pills for drug addiction: forced moderate endurance exercise inhibits methamphetamine-induced hyperactivity through the striatal glutamatergic signaling pathway in male sprague dawley rats. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(15): 8203
- [121] Zhou Y, Li C, Li R, *et al.* Exercise improves nicotine reward-associated cognitive behaviors and related $\alpha 7$ nAChR-mediated signal transduction in adolescent rats. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(8): 5756-5767
- [122] Ahmadalipour A, Sadeghzadeh J, Vafaei A A, *et al.* Effects of environmental enrichment on behavioral deficits and alterations in hippocampal BDNF induced by prenatal exposure to morphine in juvenile rats. *Neuroscience*, 2015, **305**: 372-383
- [123] Wu C C, Hung C J, Lin S Y, *et al.* Treadmill exercise alleviated prenatal buprenorphine exposure-induced depression in rats. *Neurochem Int*, 2017, **110**: 91-100
- [124] Park M, Levine H, Toborek M. Exercise protects against methamphetamine-induced aberrant neurogenesis. *Sci Rep*, 2016, **6**: 34111
- [125] Re G F, Li H, Yang J Q, *et al.* Exercise modulates central and peripheral inflammatory responses and ameliorates methamphetamine-induced anxiety-like symptoms in mice. *Front Mol Neurosci*, 2022, **15**: 955799
- [126] Li X, Li K, Zhu Z, *et al.* Exercise regulates the metabolic homeostasis of methamphetamine dependence. *Metabolites*, 2022, **12**(7): 606

Non-pharmaceutical Intervention for The Treatment of Substance Use Disorders

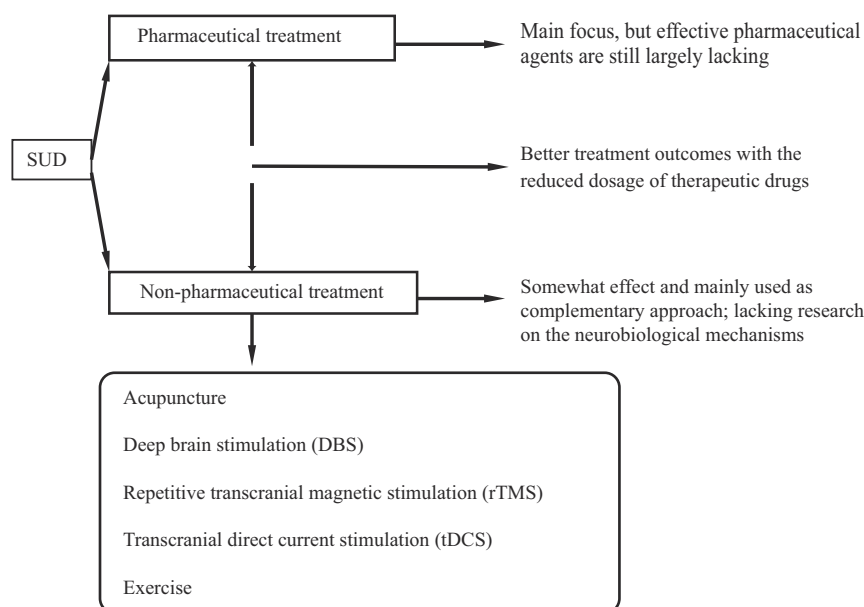
LIN Shu-Jun¹⁾, YU Zhao-Ying¹⁾, GONG Xin-Shuang²⁾, RUAN Yu-Er¹⁾, QIAN Li-Yin²⁾,
SI Zi-Zhen³⁾, LIU Yu³⁾*

¹⁾Department of Psychology, College of Teacher Education, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

²⁾School of Public Health, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo, 315211, China;

³⁾School of Basic Medicine Sciences, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Graphical abstract



Abstract Substance use disorder (SUD) is a global problem that is crucial to public health and security. Since the effective pharmaceutical agent is still largely lacking, behavioral therapy, psychotherapy, or rehabilitation has been the major approach for the treatment of SUD. In the recent years, there has been growing interest in the effectiveness of non-pharmaceutical intervention for the treatment of neurological and psychological disorders, including acupuncture, deep brain stimulation (DBS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS) and exercise. From both preclinical and clinical studies, the present review is focused on the studies which investigated the therapeutical potential of acupuncture, DBS, rTMS, tDCS and exercise on the withdrawal duration, craving, drug intake and comorbidity of other behavioral disorders of

* Corresponding author.

Tel: 86-574-87600761, E-mail: liuyu@nbu.edu.cn

Received: August 5, 2023 Accepted: September 11, 2023

SUD. The review included the studies involving different substances, including opioids, psychoactive substances, nicotine, alcohol, *etc.* The results showed that non-pharmacological intervention enabled to significantly reduce craving, drug consumption, prolong abstinence duration and improve cognitive impairment, anxiety and depression induced by substance exposure. Additionally, pharmaceutical treatment is a main therapeutic method, but effective pharmaceutical agents are still largely lacking. Non-pharmaceutical intervention has somewhat effect and mainly used as complementary approach, lacking research on the neurobiological mechanisms. Simultaneous use of pharmaceutical treatment and non-pharmaceutical intervention have better treatment outcomes with the reduced dosage of therapeutic drugs. Although non-pharmaceutical intervention is currently used as a complementary approach, future research is required to specifically examine the neurobiological mechanism underlying the effect of non-pharmaceutical intervention on SUD and improve the technical methods of non-pharmaceutical intervention.

Key words non-pharmaceutical intervention, substance use disorder, neurobiological mechanism, craving

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0309