

张鑫杰,侯真平,杨根梦,等. 神经肽对甲基苯丙胺使用障碍的调控作用及机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(11): 141-151.

Zhang XJ, Hou ZP, Yang GM, et al. Research progress on neuropeptides in methamphetamine use disorder [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(11): 141-151.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.11.013

## 神经肽对甲基苯丙胺使用障碍的调控作用 及机制研究进展

张鑫杰<sup>#</sup>, 侯真平<sup>#</sup>, 杨根梦, 侯雨含, 许婧, 李利华<sup>\*</sup>, 洪仕君<sup>\*</sup>

(国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室/昆明医科大学法医学院, 昆明 650500)

**【摘要】** 甲基苯丙胺使用障碍(MUD)是一种全球范围内的难治性疾病,目前治疗手段有限。研究发现神经肽可能是一个治疗MUD的新靶点,研究神经肽对MUD的调控作用机制可能会为MUD治疗提供新的选择。但神经肽种类繁多、作用机理复杂,临床用药参考有限,因此,本综述重点关注食欲素(OX)、催产素(OT)、加压素(VP)、神经降压素(NT)、神经肽S(NPS)、神经肽Y(NPY)、生长抑素(SST)、垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)、血管活性肠肽(VIP)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)等神经肽在MUD中的调控作用及机制。以期MUD的治疗选择提供新思考,推动其在MUD治疗中的应用。

**【关键词】** 甲基苯丙胺;甲基苯丙胺使用障碍;神经肽

**【中图分类号】** R749.6;R338;R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2025)11-0141-11

### Research progress on neuropeptides in methamphetamine use disorder

ZHANG Xinjie<sup>#</sup>, HOU Zhenping<sup>#</sup>, YANG Genmeng, HOU Yuhan, XU Jing, LI Lihua<sup>\*</sup>, HONG Shijun<sup>\*</sup>  
(NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

**【Abstract】** Methamphetamine use disorder (MUD) is a refractory disorder with limited treatment options. There are evidences that neuropeptides might be a new target for the treatment of MUD. Studying the regulatory mechanism of neuropeptides in MUD may provide new options for treatment. However, there are many kinds of neuropeptides, the mechanism of action is complex, and clinical drug references are limited. This review focuses on orexin (OX), oxytocin (OT), vasopressin (VP), neurotensin (NT), neuropeptide S (NPS), neuropeptide Y (NPY), somatostatin (SST), pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP), vasoactive intestinal peptide

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(82260336,82371898);云南省科技厅-昆明医科大学联合专项重点项目(202301AY070001-026);昆明医科大学法医毒物学一流学科团队资助项目(2024XKTDYS10)。

**【作者简介】** 张鑫杰(1999—),男,在读博士研究生,研究方向:毒品滥用/依赖机制及戒断干预。E-mail:jir0519@163.com  
侯真平(1997—),女,在读博士研究生,研究方向:毒品滥用/依赖机制及戒断干预。E-mail:1915044831@qq.com  
<sup>#</sup>共同第一作者

**【通信作者】** 李利华(1966—),男,教授,研究方向:毒品滥用/依赖机制及戒断干预。E-mail:lilihua1229@126.com  
洪仕君(1974—),男,博士,教授,研究方向:毒品滥用/依赖机制及戒断干预。E-mail:hongshijun@kmmu.edu.cn  
<sup>\*</sup>共同通信作者

(VIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and other neuropeptides as well. The regulatory role and mechanism of peptides in MUD are summarized, providing new directions for research and supporting the application of neuropeptides in the treatment of MUD.

**【Keywords】** methamphetamine; methamphetamine use disorder; neuropeptides

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)俗称“冰毒”,是一种具有高度成瘾性的苯丙胺类兴奋剂。其滥用常导致物质使用障碍(substance use disorders, SUDs),出现神经毒性(neurotoxicity)、全身多系统脏器损伤、免疫系统受损以及过量中毒致死等后果<sup>[1,2]</sup>。据《2024 年世界毒品报告》<sup>[3]</sup>显示,截止 2022 年,全球范围内吸毒人数较过往十年增长 10%,其中有 3000 万人使用过苯丙胺类药物。因此,寻求有效的甲基苯丙胺使用障碍(methamphetamine use disorder, MUD)<sup>[1]</sup>药物治疗靶点或方法极为重要。MUD 的作用机制复杂, METH 通过影响神经递质系统<sup>[4]</sup>和神经可塑性<sup>[5]</sup>诱导 METH 相关行为改变,还通过诱导氧化应激、线粒体功能障碍、炎症反应和细胞凋亡等多种机制导致神经毒性<sup>[6]</sup>。

神经肽(neuropeptides)是存在或分布于生物体神经系统内发挥递质、调质、激素、抗氧化、抗炎和神经营养作用的一类活性多肽。神经肽在调节大脑功能和行为,特别是对压力、奖励和成瘾的反应中发挥着重要作用<sup>[7]</sup>。研究表明,神经肽广泛影响了物质使用障碍的相关行为,包括焦虑、渴望、强化和复吸<sup>[8,9]</sup>,因此,神经肽可能是干预或治疗 MUD 的潜在药理学靶点。同时,神经肽在血液或脑脊液中稳定存在且可检测,能够作为诊断 MUD 和治疗效果评估的生物标志物。本综述围绕临床前和临床研究的最新进展,总结食欲素(orexin, OX)、神经降压素(neurotensin, NT)、生长抑素(somatostatin, SST)、催产素(oxytocin, OT)、加压素(vasopressin, VP)、垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胰高血糖素样肽-1(glucagon like peptide-1, GLP-1)和神经肽 S/Y(neuropeptide S/Y)在 MUD 中的作用及可能机制,丰富神经肽调控 MUD 的研究基础,为临床治疗 MUD 提供新思路。

## 1 神经肽参与 MUD 的发生发展

### 1.1 下丘脑神经肽

#### 1.1.1 OX 对 MUD 的影响和作用机制

OX 也称下丘脑分泌素,通过食欲素受体(orexin receptor, OXR)发挥生物学作用<sup>[10]</sup>。众多研究表明 OX 系统与 MUD 密切相关,无论是急性或慢性的 METH 给药,均会导致大鼠纹状体(striatum, Str)、皮质和杏仁核(amygdala)中 OX 神经元活化<sup>[11]</sup>;且检测 METH 暴露大鼠的血清与皮质中的 OX 含量也升高<sup>[12]</sup>。而在大鼠的腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、伏隔核(nucleus accumbens, NAc)和海马(hippocampus, Hip)等与成瘾相关的脑区使用 OXR 拮抗剂,能明显减少 METH 诱导的条件位置偏爱(conditioned place preference, CPP),缩短消退期限<sup>[13-15]</sup>。此外,CHEN 等<sup>[16]</sup>发现,在既往 3 周内使用 METH 的男性患者空腹 OX 水平升高;但 ZHANG 等<sup>[17]</sup>比较了 METH 和阿片类药物两类成瘾者以及正常健康人群血浆中的 OX 水平,发现成瘾者的 OX 水平降低,且 METH 成瘾者的 OX 降低程度较阿片类成瘾者更高。而 GUO 等<sup>[18]</sup>发现男性 METH 使用者 OX 水平的降低在最初的戒断阶段只是暂时的,最终经历持续戒断后 OX 恢复到接近正常水平。

丘脑的 OX 神经元向 VTA、NAc、内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)等与奖赏行为相关的边缘脑区发出神经投射,这为 OX 系统参与成瘾行为发生奠定了解剖学基础。多巴胺(dopamine, DA)是脑内发挥奖赏效应主要的神经递质,研究发现 VTA 的 DA 神经元中存在 OXR,能被 OX 激活并通过磷脂酶-磷酸激酶-二酰基甘油脂肪酶级联反应和内源性大麻素系统解除  $\gamma$ -氨基丁酸对 DA 的抑制作用,进而增强 DA 释放<sup>[19]</sup>。此外,VTA 的 DA 神经元突触可塑性的形成也与 OX 有关,因为 OX 能够增强 DA 神经元的

兴奋性突触后电流,有助于神经元突触可塑性的形成<sup>[20,21]</sup>。再者,向外侧丘脑的 OX 神经元给予光刺激,可显著增强 NAc 中的 DA 传递,促进成瘾行为发生<sup>[22,23]</sup>。阻断 METH 滥用小鼠脑内的 OXR 有助于灭绝 METH 寻求行为的发生,可能是由于 OXR 拮抗剂阻断了谷氨酸能突触可塑性的改变<sup>[20]</sup>。以上研究说明,OX 主要通过调节神经元突触可塑性、神经递质及受体参与 MUD 的发生<sup>[24]</sup>。总之,干预 OX 系统可能是治疗药物成瘾的一种有前途的治疗策略,靶向 OX 系统的研究可能是 MUD 治疗的突破口。

### 1.1.2 NT 对 MUD 的影响和作用机制

NT 因其降压作用且存在于神经组织而得名。NT 在大脑中作为神经传递的调节剂发挥作用需要特异性的神经降压素受体 (neurotensin receptor, NTSR)。NT 神经元密集分布于 VTA、NAc 和 PFC 等成瘾相关脑区,可能与药物滥用的形成有关<sup>[25]</sup>。研究指出 METH 暴露大鼠的中脑边缘区域的 NT 组织含量增加<sup>[26,27]</sup>。选择性 NTSR 激动可减轻苯丙胺类药物诱导的小鼠多动症<sup>[28,29]</sup>,并且阻断 VTA 中的 NTSR 会延迟 METH 的自我给药,小鼠 METH 寻求行为减少<sup>[30]</sup>。此外,NT 还能通过 NTSR1 缓解 METH 诱导的小鼠纹状体神经毒性<sup>[31]</sup>。

研究表明,METH 可增加纹状体 NT 表达<sup>[32]</sup>。而低剂量的 METH 则会降低 NAc 中的神经降压素免疫反应<sup>[33]</sup>,同时 METH 成瘾者尾状核和皮质区域中的 NT 水平也降低<sup>[34]</sup>。此外,NT 系统与奖赏通路存在交互作用。在急性药物暴露情况下,NT 系统通过 NTSR1 增强 VTA 的 DA 神经元放电,促进成瘾药物诱导的 DA 释放<sup>[35]</sup>,而在精神兴奋剂滥用后的慢性适应过程中,因为长期药物滥用导致 NT 表达下调,伴随 NTSR1 脱敏,这可能导致了药物滥用的耐受<sup>[36]</sup>。因此,脑内 NT 系统可能调节 METH 滥用后中脑 DA 神经元放电活动和 METH 寻求行为的强度,可能是 MUD 治疗的重要突破口。

### 1.1.3 SST 对 MUD 的影响和作用机制

SST 在中枢神经系统中作为抑制性递质与细胞膜上的生长抑素受体 (somatostatin receptors, SSTRs) 结合,能调节神经递质和多种激素的释放、抑制细胞生长进而参与学习和记忆行为、认

知、痛觉、运动等诸多生理活动的调节<sup>[37,38]</sup>。既往研究发现 SST 在 METH 滥用毒性损害期间充当神经保护剂。AFANADOR 等<sup>[39]</sup>探索 SST 对 METH 诱导小鼠纹状体神经毒性的神经保护作用及机制,表明 SST 对 METH 引起的毒性作用具有神经保护作用。然而,其保护能力仅限于保护纹状体细胞免受 METH 损害死亡,并不能阻断纹状体内 DA 神经元末梢变性。此外,SST 可调节谷氨酸信号传导,SST 对谷氨酸释放的抑制可阻止 METH 诱导的谷氨酸释放,从而减轻 METH 的毒性损害作用。SST 系统也可通过与其他神经递质的交互作用影响物质使用障碍的相关行为,SST 作为 DA 释放的负性调节因子,在阿片类药物依赖大鼠的 VTA 和 NAc 中释放受抑<sup>[40]</sup>。上述研究表明 SST 作为神经保护剂在 METH 毒性损害中可能发挥作用,但 SST 是否在 METH 成瘾发生中发挥作用尚未见相关研究报道。

## 1.2 垂体神经肽

### 1.2.1 OT 对 MUD 的影响和作用机制

OT 是一种内源性神经肽,参与情绪、疼痛和奖赏等调节<sup>[41]</sup>。OT 在 METH 渴求、戒断及复吸过程中均发挥关键作用。临床前研究发现 OT 可以缓解或减轻 METH 的渴求行为。通过腹腔注射或外源性给予 OT 可减少大鼠的 METH 的寻求行为和 CPP 的获得<sup>[42,43]</sup>;HICKS 等<sup>[44]</sup>发现青春前期 OT 预处理可预防雌性大鼠成年后的 METH 寻求行为。此外,OT 治疗可缓解 METH 诱导的焦虑抑郁样行为并减轻 METH 的毒性作用。并且 OT 给药可降低 METH 复吸发生,有助于 METH 成瘾治疗。BARACZ 等<sup>[45]</sup>用 OT 治疗发现可阻断 METH 诱导的大鼠自我给药模型重建,说明调节 OT 可能是 METH 滥用复发的潜在靶点。因此,有研究聚焦了 OT 在 MUD 治疗的临床应用,STAUFFER 等<sup>[46]</sup>发现给予 OT 与团体心理治疗相结合,将增加 MUD 患者的治疗参与度,缓解成瘾行为。而 AZADBAKHT 等<sup>[47]</sup>调查发现,经过 4 周的 OT 治疗,显著降低了 MUD 患者对 METH 的渴望和抑郁评分。

研究表明,OT 主要是通过调节神经递质系统来调控对 METH 的渴求和奖赏效应<sup>[48]</sup>。此外,OT 也可减弱 METH 成瘾的病理性记忆巩固与加强<sup>[49]</sup>,进而减轻 METH 诱导的渴求与奖赏效应。

关于 OT 改善 METH 戒断后焦虑抑郁样行为的机制,研究认为可能是通过抑制了下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的应激反应来改善戒断后焦虑抑郁样行为<sup>[50]</sup>,但 OT 对于其他戒断症状及机制还需进一步阐明。此外,CAI 等<sup>[51]</sup>在小鼠 CPP 消退期,双侧海马给予微量 OT 治疗可显著抑制环境线索相关 METH 诱导的 CPP 重建,其可能的机制与成年海马神经发生水平升高有关,归因于使用神经发生抑制剂替莫唑胺可以消除 OT 的治疗效应。而 QI 等<sup>[52]</sup>发现在脑室内给予 OT 治疗会抑制 mPFC 的细胞外谷氨酸水平升高,进而抑制小鼠 CPP 重建。

### 1.2.2 VP 对 MUD 的影响和作用机制

VP 是一种 9 个氨基酸组成的神经肽分子,参与昼夜节律、情绪调节与社会行为等调控<sup>[53,54]</sup>。LE ROUX 等<sup>[55]</sup>发现 METH 暴露显著降低了小鼠血浆 VP 浓度。此外,JOCA 等<sup>[56]</sup>发现青春期早期 METH 暴露会增加小鼠的抑郁样行为,并减少青春期晚期雄性小鼠下丘脑室旁核中的 VP 阳性细胞。METH 诱导的 VP 系统和 HPA 轴的改变可导致青少年 METH 暴露后抑郁样行为的增加。

研究表明,METH 暴露后血浆 VP 水平降低,可能是通过抑制单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MOA)、单胺转运蛋白和囊泡单胺转运蛋白-2(vesicular monoamine transporter-2, VMAT-2)破坏单胺类神经递质代谢,并间接激活单胺受体来发挥效用<sup>[57]</sup>。METH 诱导的血浆 VP 浓度降低可能是中枢和外周机制的结果,频繁 METH 滥用导致 HPA 轴形态和功能改变,从而影响 VP 合成和释放的控制方式<sup>[58]</sup>。此外,METH 可通过激活 HPA 轴和改变与 HPA 轴相关的激素水平来影响 METH 暴露后小鼠的行为改变<sup>[59,60]</sup>。

## 1.3 胰高血糖素相关肽家族

### 1.3.1 PACAP 对 MUD 的影响和作用机制

PACAP 作为一种神经递质、神经调质以及神经营养因子,参与神经发育和再生、神经保护、痛觉和温觉、能量平衡以及药物成瘾的调节<sup>[61]</sup>。

FUJII 等<sup>[62]</sup>研究了 METH 对 PACAP<sup>-/-</sup>小鼠的行为影响,发现单一或重复 METH 给药均能诱导野生型和 PACAP<sup>-/-</sup>小鼠的运动活动增多和行为敏化。GUILLOT 等<sup>[63]</sup>则重点关注了 PACAP 作为神经保护剂在 METH 神经毒性中的作用,发

现 PACAP38 全身给药能通过血脑屏障降低 METH 的神经毒性,主要表现出纹状体 DA 神经元损失的减弱,神经炎症和氧化应激水平降低。

虽然 METH 给药能够诱导 PACAP<sup>-/-</sup>小鼠运动活动增多和行为敏化,但并不是 PACAP 系统直接调控 PFC 的兴奋性神经递质水平来参与 METH 诱导的行为改变,因为检测两组小鼠 PFC 的细胞外 DA 和 5-HT 水平发现并无差异<sup>[62]</sup>。且 PACAP 系统在 METH 滥用中的神经保护作用也并非缓解 METH 诱导的高热来实现的,因为在 PACAP38 预先处理的小鼠中,观察到 METH 诱导的热反应并没有发生改变,PACAP38 预先处理后 28 d 才发生 METH 暴露,这表明神经保护作用是由基因表达调节的;此外,在进行 METH 给药时,PACAP38 处理的小鼠 VMAT-2 的表达增加、功能增强<sup>[63]</sup>。而 VMAT-2 的受抑和多巴胺耗竭减少是 METH 的神经毒性重要部分,因此,VMAT-2 的表达增加可能是 PACAP38 对 METH 滥用的神经保护作用基础。

### 1.3.2 VIP 对 MUD 的影响和作用机制

VIP 是一种由 28 个氨基酸组成的神经肽,主要参与调节神经元的兴奋性、突触可塑性和神经递质的释放<sup>[64,65]</sup>。VIP 系统在 MUD 中的作用知之甚少,少有研究揭示 VIP 与 MUD 二者之间的关系,但 VIP 与 PACAP 高度同源,在中枢神经系统中的作用相近,因此 VIP 系统可能也与 MUD 的发生发展相关。LEVRAN 等<sup>[66]</sup>已经发现 VIPR2 的 lincRNA 突变与阿片类药物成瘾有关,众多学者也发现酒精滥用后 VIP 系统的变化,发现 PFC 的 VIP 中间神经元兴奋参与了酒精使用障碍的调节<sup>[67]</sup>。

尽管没有直接证据表明 VIP 在 MUD 中发挥作用,但鉴于 VIP 对突触可塑性、神经兴奋性以及学习和记忆过程的重要调节剂<sup>[68]</sup>,推测 VIP 对 MUD 具有调控作用。研究表明 VIP 能够通过激活 cAMP-PKA-CREB 信号通路,调节突触可塑性相关蛋白(如 BDNF 和 PSD-95)的表达<sup>[69]</sup>,这些作用可能有助于缓解 METH 引起的突触损伤和神经环路重塑。VIP 还能通过抑制小胶质细胞活化和减少自由基生成来减轻神经炎症和氧化应激,进而发挥神经保护作用<sup>[70]</sup>,这或许也能够挽救由 METH 滥用所致的认知功能障碍。此外,研

究表明 METH 相关行为的发生与中脑边缘 DA 系统的调节有关,而 BAE 等<sup>[71]</sup>研究证实小鼠 PFC 表达 VIP 的神经元是调节皮质 DA 作用的关键节点,因此,VIP 系统或许在 MUD 中发挥一定的调控作用。

### 1.3.3 GLP-1 对 MUD 的影响和作用机制

GLP-1 是一种生理性多肽类肠-脑激素,参与神经可塑性、神经功能、炎症反应及奖赏效应等的调节<sup>[72]</sup>。研究发现,GLP-1 受体激动剂可显著减少 METH 诱导的小鼠 CPP<sup>[73]</sup>,提示 GLP-1 系统可能参与调节 METH 的奖赏效应。

GLP-1 可能通过多种途径影响 MUD 的病理过程。研究表明,GLP-1 受体激动剂能够抑制成瘾药物诱导 NAc 的 DA 释放<sup>[74,75]</sup>。其次,GLP-1 具有抗炎和神经保护作用。GLP-1 受体激动剂可减轻小胶质细胞激活和促炎性细胞因子的释放<sup>[76]</sup>,从而缓解神经炎症反应。此外,GLP-1 还可通过调节突触可塑性影响 MUD。GLP-1 受体激动剂可逆转成瘾药物诱导的突触可塑性改变,从而减弱成瘾药物的寻求行为<sup>[75,77-79]</sup>,有助于改善认知功能和减少复发风险。目前,GLP-1 系统在药物成瘾治疗中尤其是在 MUD 的作用仍有许多悬而未决的问题。

### 1.4 神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 基因家族

NPY 广泛参与情绪处理、记忆形成和能量调控<sup>[80-82]</sup>,其可能与药物成瘾有关,且在药物滥用毒性损伤中充当神经保护剂。研究表明,多次高剂量的 METH 会增加纹状体中表达 prepro-NPY mRNA 的神经元数量<sup>[83]</sup>; THIRIET 等<sup>[84]</sup>证明 METH 可诱导纹状体 NPY mRNA 上调,且 NPY 对 METH 诱导的神经毒性具有保护作用。GONÇALVES 等<sup>[85]</sup>研究了 NPY 系统对 METH 诱导小鼠海马的毒性损害的作用,发现 NPY 系统可对抗 METH 诱导的海马神经元细胞死亡,并对小胶质细胞反应具有调节作用。此外,NPY 系统也参与 METH 滥用并发症的调节。CUI 等<sup>[86]</sup>发现, METH 滥用后可诱导急性冠脉综合征,长期滥用 METH 可加重 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化斑块的形成。

NPY 在 MUD 中的作用机制较为复杂,其作为一把“双刃剑”参与 METH 滥用的调节。WANG 等<sup>[87]</sup>和 YAROSH 等<sup>[88]</sup>研究表明 NPY 系

统能抑制 METH 诱导的 NO 产生从而发挥神经保护作用。在海马区, NPY 的保护作用主要是介导谷氨酸释放减少,还能通过 NPY 受体 1 增加 DG 区细胞增殖和神经元分化,虽然 NPY 受体的激活能够防止 METH 诱导的细胞死亡,但 NPY 受体 1 单独负责阻止 METH 诱导的神经元分化减少<sup>[85]</sup>。总之, METH 会对 DG 细胞活力和神经发生产生负面影响,并且 NPY 被证明是一种很有前途的保护工具,可以防止 METH 对海马神经产生有害影响。此外, METH 对神经元和小胶质细胞具有毒性,而 NPY 主要通过 NPY 受体 2 对 METH 诱导的细胞死亡和小胶质细胞增殖发挥重要的保护作用<sup>[85]</sup>。尽管不少研究表明 NPY 系统在 METH 毒性损害期间发挥神经保护作用,但其在“抗成瘾”或作为戒断药物的治疗潜力尚未充分挖掘,并且其是否能作为 METH 滥用可靠的生物标记物仍有待考究。

### 1.5 其他神经肽

神经肽 S (neuropeptide S, NPS) 主要参与 Ca<sup>2+</sup> 动员、cAMP 合成、细胞兴奋、睡眠、焦虑、摄食、神经内分泌与免疫、运动和药物奖赏等病理生理过程<sup>[89]</sup>。NPS 系统可能参与调控药物奖赏及药物滥用后的神经毒性作用。LI 等<sup>[90]</sup>研究发现 NPS 能够减弱 METH 诱导的大鼠刻板行为和逆转 METH 对纹状体、海马的谷氨酸释放的促进作用,且 METH 还能够抑制纹状体和海马原代神经元中 NPSR 的表达。

谷氨酸的神经传递在 METH 介导的刻板行为和行为敏化中发挥重要作用<sup>[90,91]</sup>。而 NPS 系统与谷氨酸释放有关,通过影响谷氨酸的释放,进而参与 MUD 发生发展。研究表明, NPS 能减弱 METH 介导的大鼠精神行为改变,主要机制可能是纹状体和海马内 NPS 系统通过参与谷氨酸释放调节 METH 介导的精神行为改变<sup>[90]</sup>。

## 2 神经肽对 MUD 行为改变的调控

### 2.1 神经肽通过神经递质系统调控 MUD 的行为改变

#### 2.1.1 神经肽影响 DA 系统调控 METH 成瘾行为

中脑边缘 DA 系统是 METH 成瘾的核心神经基础。研究表明,神经肽在调控 METH 成瘾行为

中扮演着重要角色,通过微调奖赏神经环路以及  
与应激反应的交互作用来调节中脑边缘 DA 系  
统<sup>[92]</sup>,从而影响 METH 成瘾行为的发展和维持。  
已有研究明确 NT 和 NPS 可与 DA 共释放<sup>[35,93]</sup>,  
调节奖赏效应。其次,外源性地给予 OT 会阻断  
METH 诱导的小鼠 CPP 形成及小鼠对 METH 的  
寻求行为<sup>[42-44]</sup>,可能是 OT 调控了包括 DA 在  
内的多种神经递质参与 METH 成瘾的发展与维持。  
此外,OT 和 VP 等神经肽可通过调控 HPA 轴相  
关激素的释放来影响 DA 活性<sup>[50,59,60]</sup>,从而在  
METH 戒断复发期间发挥作用。再者,表达神经  
肽的神经元特异性分布在与奖赏有关的神经环  
路上,这种神经解剖基础使神经肽微调奖赏环  
路成为可能,并具有治疗 METH 成瘾的潜质。

### 2.1.2 神经肽通过调节神经递质系统调控 METH 诱导的情绪与行为改变

NPS 和 NPY 主要分布于情绪处理中心杏仁  
核,与相应的受体结合之后能够抑制杏仁核的过  
度兴奋,从而缓解情绪障碍的发生<sup>[81,94,95]</sup>;而 SST  
作为脑内的抑制性中间神经元通过调节神经递  
质系统的活性反应在调节情绪行为中同样也发  
挥重要作用<sup>[96]</sup>。此外,神经肽通过调节 DA 和谷  
氨酸系统影响 METH 诱导的情绪行为改变,  
METH 通过增加 DA 释放和抑制其再摄取,导致  
DA 系统的过度激活,进而引发情绪行为异常。  
而 OT 可通过抑制中脑边缘 DA 系统的过度激活,  
减少 METH 诱导的焦虑和抑郁行为<sup>[46,47,50,97,98]</sup>。  
VP 则是通过调节 METH 暴露后 HPA 轴的相关  
激素水平,进而影响 METH 诱导的情绪行为  
变化<sup>[59,60]</sup>。

## 2.2 神经肽通过调节神经可塑性调控 MUD 行 为改变

### 2.2.1 神经肽可通过影响突触可塑性参与调控 METH 成瘾行为

研究表明,神经肽能通过调节神经可塑性影  
响 METH 成瘾的病理性记忆巩固和形成。如 OT  
通过影响成年小鼠海马神经发生来减弱对 METH  
的渴求<sup>[51]</sup>;而 PACAP、VIP 和 GLP-1 等神经肽则  
被证明是中枢神经系统突触可塑性的调节因子,  
能够逆转成瘾药物带来的突触树突棘密度减少  
和突触相关蛋白表达减少,从而减弱成瘾病理性  
记忆的形成与增强<sup>[69,72,99]</sup>。

### 2.2.2 神经肽通过调节神经可塑性参与调控 METH 诱导的情绪行为改变

神经肽通过促进神经可塑性缓解 METH 诱  
导的情绪行为改变。METH 的长期使用会导致  
Hip 和 PFC 的神经可塑性受损,进而引发情绪行  
为异常。PACAP 和 VIP 可能通过神经营养促进  
突触可塑性,能够修复 METH 诱导的 Hip 和 PFC  
神经损伤,从而缓解 METH 诱导的情绪行为  
改变<sup>[100]</sup>。

## 3 神经肽对 MUD 神经毒性的调控

研究表明,METH 通过诱导氧化应激、线粒体  
功能障碍、炎症反应和细胞凋亡等多种机制导  
致神经毒性。近年来,神经肽因其广泛的生物活  
性,包括抗氧化、抗炎和神经营养作用,成为治  
疗 METH 诱导神经毒性的潜在药物或分子靶点。  
首先,神经肽通过其抗氧化特性减轻 METH 诱  
导的氧化应激。NPY 能够通过激活抗氧化通路增  
强细胞的抗氧化能力,从而减少 ROS 的积累和氧  
化损伤<sup>[101]</sup>。其次,神经肽通过抗炎作用缓解  
METH 诱导的神经炎症。VIP 能够抑制促炎因子  
的释放,减轻 METH 诱导的神经炎症反应,从而  
保护神经元免受炎症损伤<sup>[100]</sup>。此外,METH 滥  
用可导致神经营养因子的减少,进而影响神经  
元的存活并改变突触可塑性。PACAP 和 VIP  
等神经肽能够刺激神经营养因子的分泌,促进  
神经元的存活并改善突触可塑性,挽救 METH  
诱导的神经毒性<sup>[100]</sup>。NPS、NPY 和 SST 可减  
少脑内的谷氨酸释放从而减轻 METH 诱导的  
神经毒性<sup>[39,90,102]</sup>。

## 4 神经肽治疗 MUD 的优势与劣势

神经肽治疗 MUD 的潜质和优势在于:(1)靶  
向性强。神经肽能够特异地作用于中枢神经  
系统中的特定受体,调节与成瘾相关的神经通  
路。例如,OT 在调节奖赏系统和减少药物渴求  
方面具有较大潜力。这种靶向性使得神经肽治  
疗能够更精确地干预成瘾机制,减少副作用。(2)  
调节情绪和应激反应。MUD 患者常伴有情绪  
失调和应激反应增强。而 OT 和 VP 能够调节  
这些反应,减轻焦虑和抑郁症状,从而降低复  
吸风险。(3)潜在的神经保护作用。例如 NPY、  
SST 和 VIP 通过抗氧化和抗炎机制保护神经  
元免受损伤,

PACAP 和 VIP 发挥神经营养作用,促进神经修复,NPY、NPS 和 SST 还能够减轻谷氨酸毒性发挥神经保护作用;(4)部分临床数据已证实神经肽具有治疗 MUD 的潜力。例如临床应用 OT 治疗,可提高 MUD 患者的治疗参与度并减少 MUD 患者戒断治疗期间的药物渴求和情绪障碍,这为 MUD 的康复治疗提供了希望。

尽管神经肽治疗 MUD 的潜力是显著的,但其自身的特性也限制了其应用。神经肽治疗 MUD 的劣势主要是:(1)生物利用度低。神经肽在体内的半衰期较短,易被酶降解,导致生物利用度低。这限制了其临床应用,需要通过药物递送系统或化学修饰来提高稳定性。(2)血脑屏障穿透性差。神经肽通常难以通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),限制了其在中枢神经系统中的作用。(3)潜在的副作用。

## 5 总结与展望

本文综述了十类神经肽在 MUD 中的作用研究进展,神经肽作为治疗 MUD 的药物或者药物开发的分子靶点具有显著潜力,随着药物递送技术和药理学的发展,神经肽可能会在成瘾药物开发领域掀起热潮。但是,神经肽治疗 MUD 的优势目前仅体现在实验研究,神经肽治疗 MUD 还面临诸多挑战,仍需大量的临床研究来验证神经肽治疗 MUD 的效果。同时,只有解决了提高神经肽的稳定性和生物利用度、优化递送系统、开发神经肽类似物并深入探索作用机制这些关键问题,神经肽作为 MUD 的临床治疗药物才有可能。

### 参考文献:

- [ 1 ] MOSZCZYNSKA A. Current and emerging treatments for methamphetamine use disorder [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(12): 2077-2091.
- [ 2 ] JAYANTHI S, DAIWILE A P, CADET J L. Neurotoxicity of methamphetamine: Main effects and mechanisms [J]. *Exp Neurol*, 2021, 344: 113795.
- [ 3 ] United Nations Office on Drugs and Crime(Unodc). World drug report 2024 [EB/OL]. [2024-6-26]. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2024.html>.
- [ 4 ] WANG H, DONG X, AWAN M U N, et al. Epigenetic mechanisms involved in methamphetamine addiction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 984997.
- [ 5 ] GODINO A, JAYANTHI S, CADET J L. Epigenetic landscape of amphetamine and methamphetamine addiction in rodents [J]. *Epigenetics*, 2015, 10(7): 574-580.
- [ 6 ] OMIDVARI S, AZIMZADEH Z, RASHNOO F, et al. Molecular mechanisms and treatment strategies for methamphetamine-induced neurodegeneration, inflammation and neurotoxicity [J]. *Acta Neurobiol Exp*, 2023, 83(4): 414-431.
- [ 7 ] VAN DEN POL A N. Neuropeptide transmission in brain circuits [J]. *Neuron*, 2012, 76(1): 98-115.
- [ 8 ] RUSYNIAK D E. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2013, 36(2): 261-275.
- [ 9 ] ALTSHULER R D, LIN H, LI X. Neural mechanisms underlying incubation of methamphetamine craving: a mini-review [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 199: 173058.
- [ 10 ] KOTASKA K, PR ŪSA R. Orexins and orexin receptors [J]. *Cesk Fysiol*, 1999, 48(3): 119-121.
- [ 11 ] CORNISH J L, HUNT G E, ROBINS L, et al. Regional c-Fos and FosB/ $\Delta$ FosB expression associated with chronic methamphetamine self-administration and methamphetamine-seeking behavior in rats [J]. *Neuroscience*, 2012, 206: 100-114.
- [ 12 ] TAVAKKOLIFARD M, VOUSOOGHI N, MAHBOUBI S, et al. Evaluation of the relationship between the gene expression level of orexin-1 receptor in the rat blood and prefrontal cortex, novelty-seeking, and proneness to methamphetamine dependence: a candidate biomarker [J]. *Peptides*, 2020, 131: 170368.
- [ 13 ] MOSHREFI F, FARROKHI A M, FATTAHI M, et al. The role of orexin receptors within the CA1 area in the acquisition and expression of methamphetamine place preference [J]. *J Psychiatr Res*, 2024, 172: 291-299.
- [ 14 ] ZAMANIRAD F, ESKANDARI K, MOUSAVI Z, et al. Blockade of the orexin-2 receptors within the ventral tegmental area facilitates the extinction and prevents the reinstatement of methamphetamine-seeking behavior [J]. *Physiol Behav*, 2024, 273: 114382.
- [ 15 ] KHOSROWABADI E, KARIMI-HAGHIGHI S, JAMALI S, et al. Differential roles of intra-accumbal orexin receptors in acquisition and expression of methamphetamine-induced conditioned place preference in the rats [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(9): 2230-2241.
- [ 16 ] CHEN W Y, KAO C F, CHEN P Y, et al. Orexin-a level elevation in recently abstinent male methamphetamine abusers [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 239: 9-11.
- [ 17 ] ZHANG H, LIAN Z, YAN S, et al. Different levels in

- orexin concentrations and risk factors associated with higher orexin levels; comparison between detoxified opiate and methamphetamine addicts in 5 Chinese cities [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 282641.
- [18] GUO L, HU A, ZHAO X, et al. Reduction of orexin-a is associated with anxiety and the level of depression of male methamphetamine users during the initial withdrawal period [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 900135.
- [19] TUNG L W, LU G L, LEE Y H, et al. Orexins contribute to restraint stress-induced cocaine relapse by endocannabinoid-mediated disinhibition of dopaminergic neurons [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12199.
- [20] BAIMEL C, BARTLETT S E, CHIOU L C, et al. Orexin/hypocretin role in reward; implications for opioid and other addictions [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(2): 334–348.
- [21] BORGLAND S L, TAHA S A, SARTI F, et al. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine [J]. *Neuron*, 2006, 49(4): 589–601.
- [22] ASTON-JONES G, SMITH R J, SARTOR G C, et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: a role in reward-seeking and addiction [J]. *Brain Res*, 2010, 1314: 74–90.
- [23] THOMAS C S, MOHAMMADKHANI A, RANA M, et al. Optogenetic stimulation of lateral hypothalamic orexin/dynorphin inputs in the ventral tegmental area potentiates mesolimbic dopamine neurotransmission and promotes reward-seeking behaviours [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(3): 728–740.
- [24] MEHR J B, BILOTTI M M, JAMES M H. Orexin (hypocretin) and addiction [J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(11): 852–855.
- [25] KYRIATZIS G, KHRESTCHATISKY M, FERHAT L, et al. Neurotensin and neurotensin receptors in stress-related disorders: pathophysiology & novel drug targets [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2024, 22(5): 916–934.
- [26] FRANKEL P S, HOONAKKER A J, HANSON G R, et al. Differential neurotensin responses to low and high doses of methamphetamine in the terminal regions of striatal efferents [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 522(1/2/3): 47–54.
- [27] FRANKEL P S, HOONAKKER A J, HANSON G R. Differential response of neurotensin to methamphetamine self-administration [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1139: 112–117.
- [28] VADNIE C A, AYERS-RINGLER J, OLIVEROS A, et al. Antipsychotic-like effects of a neurotensin receptor type 1 agonist [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 305: 8–17.
- [29] BOULES M, LIANG Y, BRIODY S, et al. NT79: a novel neurotensin analog with selective behavioral effects [J]. *Brain Res*, 2010, 1308: 35–46.
- [30] DOMINGUEZ-LOPEZ S, PICCART E, LYNCH W B, et al. Antagonism of neurotensin receptors in the ventral tegmental area decreases methamphetamine self-administration and methamphetamine seeking in mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(4): 361–370.
- [31] LIU Q, HAZAN A, GRINMAN E, et al. Pharmacological activation of the neurotensin receptor 1 abrogates the methamphetamine-induced striatal apoptosis in the mouse brain [J]. *Brain Res*, 2017, 1659: 148–155.
- [32] HANSON G R, SINGH N, MERCHANT K, et al. Responses of limbic and extrapyramidal neurotensin systems to stimulants of abuse. Involvement of dopaminergic mechanisms [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1992, 668: 165–172.
- [33] ALBURGES M E, HOONAKKER A J, CORDOVA N M, et al. Responses of the rat basal ganglia neurotensin systems to low doses of methamphetamine [J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231(15): 2933–2940.
- [34] FRANKEL P S, ALBURGES M E, BUSH L, et al. Brain levels of neuropeptides in human chronic methamphetamine users [J]. *Neuropharmacology*, 2007, 53(3): 447–454.
- [35] SINGHAL S M, ZELL V, FAGET L, et al. Neurotensin receptor 1-biased ligand attenuates neurotensin-mediated excitation of ventral tegmental area dopamine neurons and dopamine release in the nucleus accumbens [J]. *Neuropharmacology*, 2023, 234: 109544.
- [36] FERRARO L, TIOZZO FASIOLO L, BEGGIATO S, et al. Neurotensin: a role in substance use disorder? [J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(2): 112–127.
- [37] PARK E, MOSSO M B, BARTH A L. Neocortical somatostatin neuron diversity in cognition and learning [J]. *Trends Neurosci*, 2025, 48(2): 140–155.
- [38] DOS SANTOS W O, JULIANO V A L, CHAVES F M, et al. Growth hormone action in somatostatin neurons regulates anxiety and fear memory [J]. *J Neurosci*, 2023, 43(40): 6816–6829.
- [39] AFANADOR L, MEXHITAJ I, DIAZ C, et al. The role of the neuropeptide somatostatin on methamphetamine and glutamate-induced neurotoxicity in the striatum of mice [J]. *Brain Res*, 2013, 1510: 38–47.
- [40] SCHLUSSMAN S D, CASSIN J, ZHANG Y, et al. Regional mRNA expression of the endogenous opioid and dopaminergic systems in brains of C57BL/6J and 129P3/J mice: strain and heroin effects [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 100(1): 8–16.
- [41] WANG P, WANG S C, LIU X, et al. Neural functions of hypothalamic oxytocin and its regulation [J]. *ASN Neuro*, 2022, 14: 17590914221100706.

- [42] HOLUBOVÁ A, PONIŠT S, JURČOVIČOVÁ J, et al. Different oxytocin responses to acute methamphetamine treatment in juvenile female rats perinatally exposed to stress and/or methamphetamine administration [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 305.
- [43] BARACZ S J, EVERETT N A, MCGREGOR I S, et al. Oxytocin in the nucleus accumbens core reduces reinstatement of methamphetamine-seeking behaviour in rats [J]. *Addict Biol*, 2016, 21(2): 316–325.
- [44] HICKS C, CORNISH J L, BARACZ S J, et al. Adolescent pre-treatment with oxytocin protects against adult methamphetamine-seeking behavior in female rats [J]. *Addict Biol*, 2016, 21(2): 304–315.
- [45] BARACZ S J, ROBINSON K J, WRIGHT A L, et al. Oxytocin as an adolescent treatment for methamphetamine addiction after early life stress in male and female rats [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(8): 1561–1573.
- [46] STAUFFER C S, MOSCHETTO J M, MCKERNAN S, et al. Oxytocin-enhanced group therapy for methamphetamine use disorder: Randomized controlled trial [J]. *J Subst Abuse Treat*, 2020, 116: 108059.
- [47] AZADBAKHT A, SALEHI M, MARACY M R, et al. The effects of oxytocin on craving, mental health parameters, and stress hormones in methamphetamine-dependent patients undergoing matrix treatment model: a randomized, double-blind clinical trial [J]. *Eur Addict Res*, 2022, 28(5): 340–349.
- [48] QI J, HAN W Y, YANG J Y, et al. Oxytocin regulates changes of extracellular glutamate and GABA levels induced by methamphetamine in the mouse brain [J]. *Addict Biol*, 2012, 17(4): 758–769.
- [49] FAN X Y, YANG J Y, DONG Y X, et al. Oxytocin inhibits methamphetamine-associated learning and memory alterations by regulating DNA methylation at the Synaptophysin promoter [J]. *Addict Biol*, 2020, 25(1): e12697.
- [50] KOVATSI L, NIKOLAOU K. Opioids and the hormone oxytocin [J]. *Vitam Horm*, 2019, 111: 195–225.
- [51] CAI J, CHE X, XU T, et al. Repeated oxytocin treatment during abstinence inhibited context- or restraint stress-induced reinstatement of methamphetamine-conditioned place preference and promoted adult hippocampal neurogenesis in mice [J]. *Exp Neurol*, 2022, 347: 113907.
- [52] QI J, YANG J Y, WANG F, et al. Effects of oxytocin on methamphetamine-induced conditioned place preference and the possible role of glutamatergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex of mice in reinstatement [J]. *Neuropharmacology*, 2009, 56(5): 856–865.
- [53] STEVENSON E L, CALDWELL H K. The vasopressin 1b receptor and the neural regulation of social behavior [J]. *Horm Behav*, 2012, 61(3): 277–282.
- [54] YAMAGUCHI Y. Arginine vasopressin: Critical regulator of circadian homeostasis [J]. *Peptides*, 2024, 177: 171229.
- [55] LE ROUX M, MÖLLER M, HARVEY B H. Prolonged efavirenz exposure reduces peripheral oxytocin and vasopressin comparable to known drugs of addiction in male Sprague Dawley rats [J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2021, 11: 56–63.
- [56] JOCA L, ZULOAGA D G, RABER J, et al. Long-term effects of early adolescent methamphetamine exposure on depression-like behavior and the hypothalamic vasopressin system in mice [J]. *Dev Neurosci*, 2014, 36(2): 108–118.
- [57] KULKARNI S K, DHIR A. Current investigational drugs for major depression [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(6): 767–788.
- [58] ITOI K, JIANG Y Q, IWASAKI Y, et al. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus [J]. *J Neuroendocrinol*, 2004, 16(4): 348–355.
- [59] GEORGIOU P, ZANOS P, GARCIA-CARMONA J A, et al. Methamphetamine abstinence induces changes in  $\mu$ -opioid receptor, oxytocin and CRF systems: Association with an anxiogenic phenotype [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 105: 520–532.
- [60] KING G, ALICATA D, CLOAK C, et al. Psychiatric symptoms and HPA axis function in adolescent methamphetamine users [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2010, 5(4): 582–591.
- [61] MOODY T W, JENSEN R T. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide/vasoactive intestinal peptide [Part I]: biology, pharmacology, and new insights into their cellular basis of action/signaling which are providing new therapeutic targets [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28(2): 198–205.
- [62] FUJII H, ISHIHAMA T, AGO Y, et al. Methamphetamine-induced hyperactivity and behavioral sensitization in PACAP deficient mice [J]. *Peptides*, 2007, 28(9): 1674–1679.
- [63] GUILLOT T S, RICHARDSON J R, WANG M Z, et al. PACAP38 increases vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) expression and attenuates methamphetamine toxicity [J]. *Neuropeptides*, 2008, 42(4): 423–434.
- [64] MULLER J M, LELIEVRE V, BECQ-GIRAUDON L, et al. VIP as a cell-growth and differentiation neuromodulator role in neurodevelopment [J]. *Mol Neurobiol*, 1995, 10(2/3): 115–134.
- [65] GOZES I, BRENNEMAN D E. VIP: molecular biology and neurobiological function [J]. *Mol Neurobiol*, 1989, 3(4): 201–236.

- [66] LEVRAN O, RANDESI M, ROTROSEN J, et al. A 3' UTR SNP rs885863, a *Cis*-eQTL for the circadian gene *VIPR2* and lincRNA 689, is associated with opioid addiction [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0224399.
- [67] THOMPSON S M, FERRANTI A S, JOFFE M E. Acute alcohol and chronic drinking bidirectionally regulate the excitability of prefrontal cortex vasoactive intestinal peptide interneurons [J]. *Neuropharmacology*, 2023, 238: 109638.
- [68] CUNHA-REIS D, CAULINO-ROCHA A. VIP modulation of hippocampal synaptic plasticity: a role for VIP receptors as therapeutic targets in cognitive decline and mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 153.
- [69] LI H, YU F, SUN X, et al. Dihydropyridinone ameliorates memory impairment induced by acute sleep deprivation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 220–228.
- [70] GOKSU A Y, KOCANCI F G, AKINCI E, et al. Microglia cells treated with synthetic vasoactive intestinal peptide or transduced with LentiVIP protect neuronal cells against degeneration [J]. *Eur J Neurosci*, 2024, 59(8): 1993–2015.
- [71] BAE J W, YI J H, CHOE S Y, et al. Cortical VIP neurons as a critical node for dopamine actions [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(1): eadn3221.
- [72] KIM Y K, KIM O Y, SONG J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1270.
- [73] 张乐. 二甲双胍通过胰高血糖素样肽-1 受体调节甲基苯丙胺诱导的条件性位置偏爱的作用及机制研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2020.
- ZHANG L. The role and mechanism of metformin in regulating methamphetamine-induced conditioned positional preference via glucagon-like peptide-1 receptor [D]. Kunming: Kunming University of Science and Technology, 2020.
- [74] BRUNS VI N, TRESSLER E H, VENDRUSCOLO L F, et al. IUPHAR review-glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and substance use disorders: an emerging pharmacotherapeutic target [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 207: 107312.
- [75] HERNANDEZ N S, O' DONOVAN B, ORTINSKI P I, et al. Activation of glucagon-like peptide-1 receptors in the nucleus accumbens attenuates cocaine seeking in rats [J]. *Addict Biol*, 2019, 24(2): 170–181.
- [76] YI H, DUAN Y, SONG R, et al. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor in microglia exerts protective effects against sepsis-induced encephalopathy via attenuating endoplasmic reticulum stress-associated inflammation and apoptosis in a mouse model of sepsis [J]. *Exp Neurol*, 2023, 363: 114348.
- [77] ZHU C, HONG T, LI H, et al. Glucagon-like peptide-1 agonist exendin-4 facilitates the extinction of cocaine-induced condition place preference [J]. *Front Syst Neurosci*, 2021, 15: 711750.
- [78] EVANS B, STOLTZFUS B, ACHARYA N, et al. Dose titration with the glucagon-like peptide-1 agonist, liraglutide, reduces cue- and drug-induced heroin seeking in high drug-taking rats [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 189: 163–173.
- [79] DOUTON J E, AUGUSTO C, STOLTZFUS B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, reduces reinstatement of heroin-seeking behavior in rats [J]. *Behav Pharmacol*, 2021, 32(4): 265–277.
- [80] GÖTZSCHE C R, WOLDBYE D P D. The role of NPY in learning and memory [J]. *Neuropeptides*, 2016, 55: 79–89.
- [81] HEILIG M. The NPY system in stress, anxiety and depression [J]. *Neuropeptides*, 2004, 38(4): 213–224.
- [82] BI S, KIM Y J, ZHENG F. Dorsomedial hypothalamic NPY and energy balance control [J]. *Neuropeptides*, 2012, 46(6): 309–314.
- [83] HORNER K A, WESTWOOD S C, HANSON G R, et al. Multiple high doses of methamphetamine increase the number of preproneuropeptide Y mRNA-expressing neurons in the striatum of rat *via* a dopamine D1 receptor-dependent mechanism [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(1): 414–421.
- [84] THIRIET N, DENG X, SOLINAS M, et al. Neuropeptide Y protects against methamphetamine-induced neuronal apoptosis in the mouse striatum [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(22): 5273–5279.
- [85] GONÇALVES J, BAPTISTA S, OLESEN M V, et al. Methamphetamine-induced changes in the mice hippocampal neuropeptide Y system: implications for memory impairment [J]. *J Neurochem*, 2012, 123(6): 1041–1053.
- [86] CUI X, GAO B, YU Y, et al. Chronic administration of methamphetamine aggravates atherosclerotic vulnerable plaques in apolipoprotein E knockout mice fed with a high-cholesterol diet [J]. *Curr Mol Med*, 2024, 24(4): 495–504.
- [87] WANG J, XU W, ALI S F, et al. Connection between the striatal neurokinin-1 receptor and nitric oxide formation during methamphetamine exposure [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1139: 164–171.
- [88] YAROSH H L, ANGULO J A. Modulation of methamphetamine-induced nitric oxide production by neuropeptide Y in the murine striatum [J]. *Brain Res*, 2012, 1483: 31–38.
- [89] GUERRINI R, SALVADORI S, RIZZI A, et al.

- Neurobiology, pharmacology, and medicinal chemistry of neuropeptide S and its receptor [J]. *Med Res Rev*, 2010, 30(5): 751-777.
- [90] LI X, JIANG F, YAO K, et al. Neuropeptide S attenuates methamphetamine-induced stereotyped behavior in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(1): 98-103.
- [91] ZHANG S, JIN Y, LIU X, et al. Methamphetamine modulates glutamatergic synaptic transmission in rat primary cultured hippocampal neurons [J]. *Brain Res*, 2014, 1582: 1-11.
- [92] KELLEY A E, CADOR M. Behavioral evidence for differential neuropeptide modulation of the mesolimbic dopamine system [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1988, 537: 415-434.
- [93] SI W, ALUISIO L, OKAMURA N, et al. Neuropeptide S stimulates dopaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex [J]. *J Neurochem*, 2010, 115(2): 475-482.
- [94] HÖRMER B A, VERMA D, GASSER E, et al. Hippocampal NPY Y2 receptors modulate memory depending on emotional valence and time [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 143: 20-28.
- [95] NEUGEBAUER V, MAZZITELLI M, CRAGG B, et al. Amygdala, neuropeptides, and chronic pain-related affective behaviors [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 170: 108052.
- [96] 侯伟青, 刘佩佩, 王雪颖, 等. 前边缘皮质生长激素抑制素神经元在吗啡引起的行为学改变中的作用 [J]. *生理学报*, 2018, 70(5): 463-473.
- HOU W Q, LIU P P, WANG X Y, et al. Somatostatin interneurons of prelimbic cortex in regulating morphine-induced behavior changes [J]. *Acta Physiol Sin*, 2018, 70(5): 463-473.
- [97] EVERETT N A, BARACZ S J, CORNISH J L. The effect of chronic oxytocin treatment during abstinence from methamphetamine self-administration on incubation of craving, reinstatement, and anxiety [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(4): 597-605.
- [98] ALAVIJEH M M, VAEZI G, KHAKSARI M, et al. Berberine hydrochloride attenuates voluntary methamphetamine consumption and anxiety-like behaviors *via* modulation of oxytocin receptors in methamphetamine addicted rats [J]. *Physiol Behav*, 2019, 206: 157-165.
- [99] KAMBE Y, KURIHARA T, MIYATA A. Astrocyte-neuron lactate shuttle, the major effector of astrocytic PACAP signaling for CNS functions [J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2018, 151(6): 239-243.
- [100] DEJDA A, SOKOŁOWSKA P, NOWAK J Z. Neuroprotective potential of three neuropeptides PACAP, VIP and PHI [J]. *Pharmacol Rep*, 2005, 57(3): 307-320.
- [101] PROFUMO E, MAGGI E, ARESE M, et al. Neuropeptide Y promotes human M2 macrophage polarization and enhances p62/SQSTM1-dependent autophagy and NRF2 activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13009.
- [102] BAPTISTA S, BENTO A R, GONÇALVES J, et al. Neuropeptide Y promotes neurogenesis and protection against methamphetamine-induced toxicity in mouse dentate gyrus-derived neurosphere cultures [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(7): 2413-2423.

〔收稿日期〕2025-05-06