

Drug Addiction-the Neurochemical Perspective of Brain in Drug-Seeking Behavior

SHI-KWANG LIN^{1,2}, SHIAO-HUA WU¹, YA-SHU YANG² AND WYNN H.T. PAN^{1*}

¹ Institute of Pharmacology, Yang Ming University, 155, Sec. 2, Linong St., Beitou District, Taipei City 112, Taiwan (R.O.C.)

² Department of Adult Psychiatry, Taipei City Psychiatric Center, 309 Songde Rd., Sinyi District, Taipei City 110, Taiwan (R.O.C.)

(Received: May 7, 2003; Accepted: July 14, 2003)

ABSTRACT

A critical challenge of the investigation in the neurobiological mechanism of drug addiction is how acute actions become transformed into chronic effects that underlie the compulsive drug-seeking and craving in addiction. Repeated administrations of psychostimulants can enhance the behavioral response upon reinstatement of the drug, a prominent phenomenon known as behavioral sensitization. It has been implicated that the neuronal changes brought about by sensitization in the mesocorticolimbic pathways have close relationship with compulsive drug seeking in addicts. Dopamine and glutamate are the two major neurotransmitters involved in the sensitization of abused drugs. The authors reviewed literature pertinent to amphetamine and cocaine addiction in order to address the recent important concepts and findings in dopaminergic and glutamatergic neurochemical systems of mesolimbic and mesocortical circuits associated with drug-related behavior. The present review also discusses the role of associative learning as manifested in the relationship between environmental cues of drug administration and intractable drug-seeking behavior.

Key words: addiction, drug-seeking behavior, sensitization, dopamine, glutamate, nucleus accumbens, ventral tegmental area, associative learning

前 言

藥物成癮 (drug addiction) 是指難以自我克制的尋求和攝取藥物，其特色是一個再發率很高的慢性疾病。會導致成癮的藥物 (或說物質，因為其中不見得都是一般觀念的「藥物」) 包括：(一)精神刺激劑 (psychostimulants)：例如，甲基/安非他命、古柯鹼；(二)鴉片類：如嗎啡、海洛因；(三)酒精；(四)尼古丁；(五)迷幻劑；(六)大麻；(七)鎮靜安眠劑。藥物成癮是人類社會長久以來的嚴重問題，上述物質何以會讓人上癮？一直是科學界苦心追尋，亟待解答的疑問。由於科學的突飛猛進，近幾年來吾人才得以在這領域有了一定程度的瞭解。

對這問題的觀念早先認為，由於成癮藥物使人產生暫時性的欣快感、降低對緊張與痛苦的察覺，或者進入飄飄然的迷幻狀態。且即使快感飄逝，個案仍食髓知味，反覆追尋使用這些藥物的快感，終於導致依賴性。當時的研究著重在對成癮性的藥物造成的依賴 (dependence) 和戒斷 (withdrawal) 現象的探討⁽¹⁻⁴⁾。藥物依賴的人，一旦停藥後，快者半天以內，慢則一、兩天內，便逐漸出現戒斷症狀。各類成癮物質之藥物依賴，所造成的戒斷症狀即或有所不同，然而都會或強或弱的令個案不舒服，甚至無法忍受。這種因出現戒斷症狀的不適和難忍，

固然也是促使藥物依賴者一再地濫用藥物的因素之一；然而並無法解釋何以當急性的戒斷症狀消逝之後 (通常數天到兩週內會過去)，即便停止使用成癮物質長達數月，甚至一、兩年或更久之後，曾經上癮的個案仍然容易被挑起對毒品的渴望 (craving)，以致有很高的再濫用藥物、復發 (relapse) 的比率^(5,6)。精神疾病的重要診斷準則系統，美國精神醫學會發行的精神疾病診斷手冊 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 也從第三版之修訂版 (DSM-III-R)⁽⁷⁾開始，對於成癮的認定採取「強烈、難以自制的自我給藥行為」，超過傳統以出現耐受性 (tolerance) 和戒斷症狀的生理依賴，作為成癮疾病的基本症狀。

究竟是怎樣的機制導致使用成癮藥物的人，由原先尚可自我節制的攝食這類藥物，進而形成無可自制、強烈渴求並一再地尋求和攝取藥物；即使濫用者 (abuser) 明知會傷身破財、家毀人離，甚至因而作奸犯科、琅瑯入獄，仍舊難以自拔？其中包含生理、心理、社會、及文化等因素多種層面的影響。從腦神經科學的領域，新近的研究趨勢認為，成癮性藥物會刺激腦內與酬賞 (reward) 有關的神經路徑，久而久之會改變這些路徑中的神經功能，稱之為神經調適 (neuroadaptation)，因而產生強烈、難以自制的求藥行為⁽⁸⁻¹¹⁾。探討和了解如何形成這些神經調適變化的機制，是開發對抗藥物成癮疾病的重要基石。

* Author for correspondence. Tel: 886-2-28267094; Fax: 886-2-28264372; E-mail: wynn@ym.edu.tw

在藥物成癮疾病的神經生物學的研究上，找出良好的動物模式，以提供成癮尋藥 (drug-seeking) 與取藥 (drug-taking) 行為 (以下用「求藥行為」統稱此兩項行為) 的研究工具，是相當重要的。目前科界學有兩個主要的動物觀測模式：一個為自我取藥 (self-administration) 模式，另一個是條件制約場地偏好試驗 (conditioned place preference, 以下簡稱 CPP)。這兩個模式分別著重成癮的尋藥行為和藥物酬賞 (drug reward) 反應^(12,13)。這些模式促成了成癮科學在神經化學、神經藥理、及基因調控影響等方面的研究，也對誘因 (incentive)、動機 (motivation) 因子、藥物濫用再發 (drug relapse) 機制的進一步了解，以及藥物治療的發展開拓出新的疆界⁽¹⁴⁾。

一、耐受性、依賴性和成癮之間的關係

精神刺激劑在生理、神經、和行為有急性和慢性的作用。急性、短期的作用，在人可提高警覺，並產生舒服、欣悅感；在動物會減少其睡眠或靜處的時間，促進其局部移行活動 (locomotor activity)。若反覆、長期使用此類藥物，當單次再度給予的藥物反應，有些會削弱 (即出現耐受現象)，有些則會增強 (即有了致敏化)。反覆、長期使用這些藥物，其形成耐受性或致敏性的現象，有相當部分是與給藥的時間間隔有關。以精神刺激劑為例，在實驗動物的觀察，若給藥間隔一天或更久，可以呈現局部移行活動或刻板行動增加的致敏化行為反應；如果是持續的輸注 (continuous infusion) 或間隔時間短的密集方式給藥，則是呈現局部移行活動減少的耐受性現象^(15,16)。

造成耐受性或致敏化的神經調節變化，可以並存；與耐受性有關的神經機制反應，雖有可能一時掩蓋了致敏化的表現⁽¹⁷⁾，然而會較早消退⁽¹⁸⁾。而行為致敏現象則可持續較長時期，有實驗觀察到在接受激發劑量 (challenge dose) 下，大白鼠出現局部移行活動增加的現象，可以存在長達一年⁽¹⁹⁾。

戒斷症狀 (withdrawal symptom) 是指在習慣性地使用如精神刺激劑等藥物下，驟然停藥時產生的身體和情緒的不適反應。耐受現象與戒斷症狀，都是由於反覆接受藥物後，生理和神經形成的恆常調節 (homeostatic adaptation) 機制所造成的代償性反應。傳統的定義上，對藥物有耐受現象或戒斷症狀的出現，即是「藥物依賴」的界定；另一方面，「成癮」則是強調，有著難以自我克制、強烈的求藥行為。在此觀念定義下，有時人已達到藥物「依賴」的程度，但可以沒有「成癮」，例如在醫療需要下，長期以處方藥物合理地接受嗎啡，作為止痛治療的癌症病患等。「依賴」狀態在成癮的成立上，不僅是非充分，也是非必要。如前言所述，戒斷症狀或

耐受性，通常幾天或頂多幾個星期內就會消散；而往後的階段，成癮者對該藥物的渴望，仍然會明顯地持續。

二、致敏化 (sensitization) 與成癮之間的關係

在追求愉悅快感的經驗和行為之描述上，有兩個文獻上常出現的用詞：一為酬賞 (reward)，另一個是增強 (reinforce)，有時會彼此用為同義詞。若細論之，「酬賞」著重指會使個體主觀感受到欣悅、滿足快感的刺激 (如成癮藥物)；而「增強」是指會使個體出現某行為之頻率有所增加的刺激或方式。成癮藥物兼具促成這兩個情況的特性。

(一) 行為致敏化

成癮性的藥物在經反覆、間歇性地使用下，當再施以同一藥物刺激，則對該藥物刺激所產生之運動活性的反應，會出現漸進而持續的增強，此現象稱之為行為致敏化 (behavioral sensitization)。此一現象被認為與藥物成癮的機制有關，也因此動物實驗中，被視為是研究藥物成癮特性的一種動物行為觀測模式⁽²⁰⁾。研究發現，一再服用成癮性藥物會造成行為致敏化，例如，可增強實驗動物的局部移動的活動 (locomotor activity)、繞圈式的行為 (rotational behavior) 或刻板運動模式 (stereotype movement)^(21,22)。已知有多種具精神作用的藥物具有誘發行為致敏的效果，包括：安非他命、古柯鹼、尼古丁、嗎啡、methylphenidate、酒精、MDMA (methylenedioxymethamphetamine)、phencyclidine⁽²³⁾等。本文所回顧引用的文獻除非另有明示，以安非他命類和古柯鹼的精神刺激劑為主要內容。

1. 行為致敏化的現象，通常具有以下幾個特點：

- (1) 通常在藥物間歇性使用時較可觀察到⁽²²⁾。
- (2) 此現象在經過反覆使用藥物後，當中斷藥物超過一週，會較中斷少於三天者來得更明顯⁽²⁴⁾。
- (3) 可持續數月至數年⁽²²⁾，此為其重要特質。
- (4) 無論是經由實驗者給藥 (被動) 或是個體自我取藥 (主動)，均可誘發致敏化^(25,26)。
- (5) 行為致敏的誘發或表現，會受實驗動物對於給藥環境的記憶與關聯學習所影響^(27,28)。
- (6) 是複合的表現，可能包括了制約學習 (conditioned learning) 反應，以及與成癮藥物對於相關迴路之神經基質的直接激化⁽²⁹⁾。

(二) 行為致敏化與藥物成癮行為的關聯性

致敏化在藥物成癮的形成機制中，例如：藥物渴望⁽²⁰⁾及難以自我克制的求藥行為⁽³⁰⁾，均扮演了重要的角色。在生物正常的生活中，食物、性樂趣也具有酬賞的特性，何以卻不會形成個體之對於食物

或性樂趣產生無可控制的追求？學者認為主要是與成癮藥物會對相關神經系統造成致敏化，而食物與性刺激則不會有關⁽³¹⁾（參見Table 1）。

Robinson 和Berridge (1993)⁽²⁰⁾提出成癮行為的特徵為強烈、難以自我克制的求藥行為，而此行為的主要驅動力是個體的腦部酬賞神經系統，在經過反覆接受成癮藥物的刺激後，形成了強烈對藥物的需要（drug wanting），而並非主要以獲得快樂或緩解戒斷的不適為驅動力。但為何成癮者會難以自我克制、強烈渴望地尋求藥物呢？作者提出誘因性致敏化（incentive-sensitization）的假說來闡明。

1. 誘因性致敏化的理論，簡述如下：

- (1) 成癮性的藥物，具有可對大腦結構形成長期性改變的共通特性。
- (2) 成癮造成大腦的酬賞系統形成神經調適，使得相關腦部系統對成癮藥物所產生的相關刺激，產生了過度活化（hypersensitivity），亦即致敏化。
- (3) 產生致敏化改變的腦部系統，包括了平常負責處理誘因性動機（incentive motivation）和酬賞反應的神經路徑。
- (4) 這些被活化的腦部系統，並非只是對藥物產生愉悅、欣快感（drug "liking"），而是也包括會調控酬賞反應的部位，Robinson 等人稱之為誘因突顯（incentive salience）或企求（wanting）。

致敏化之被認為與成癮的求藥行為有關，主要是因為不少研究指出有關調控致敏化的反應和負責藥物酬賞（drug reward）效果的神經基質（neural substrate），彼此間有共同交疊之處^(11, 31-33)。受到成癮藥物所活化的神經系統，主要是在誘因-酬賞系統，而調控藥物主觀欣悅感的神經系統並未被致敏化，或甚至被鈍化。這就是為何在成癮行為的發展中，即使藥物導致的欣快感逐漸減少，而藥物形成的病態性渴望依然會持續⁽³⁰⁾。Kalivas, 等人（1993）⁽³⁴⁾也指出，致敏化會使得原來成癮的個案雖然只是再單次使用成癮藥物，也會使該成癮藥物對個案之求藥行為的增強（reinforcing）效應提昇，而造成求藥行為的復發。

三、與成癮有關的神經迴路

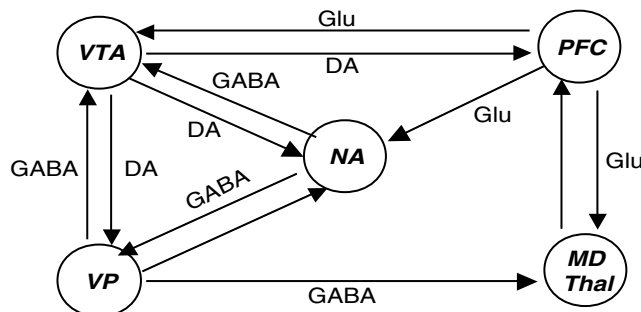
Pierce 和 Kalivas (1997)⁽³²⁾以安非他命類的藥物在腦部某些核區之神經傳導的調節變化為基礎，提出動機神經迴路（motive circuit）(Figure 1)；指出在腦部相關區域當接受到藥物或環境的刺激，而轉遞至此神經迴路處理訊息或產生神經調適反應，再進而傳遞神經訊息至投射區，產生相關行為反應。他們並且認為在反覆接受精神刺激劑後，會在

Table 1. Modulation of dopamine release in the nucleus accumbens by natural and drug rewards

Reward	Acute	Sensitization	Withdrawal
Natural reward	↑	—	—
Psychostimulants	↑↑	↑↑↑	↓
Opioids	↑	↑↑↑	↓
Alcohol	↑	↑	↓

↑ ↑, marked increase; ↑, increase; ↓, decrease; —, no change.

(A) NORMAL STATE



(B) SENSITIZATION

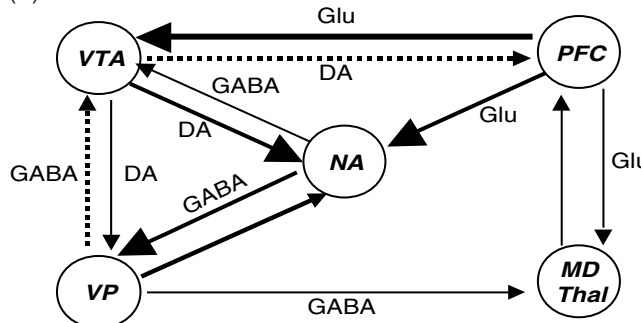


Figure 1. As depicted, above are the major brain areas and neurotransmitters involved in the motive circuit. Panel A illustrates the primary neurotransmitters and the major interconnections under the normal physiological state. Panel B shows the alterations in neurotransmission related to the expression of behavioral sensitization (bold lines represent increases, while dotted lines indicate decreases in neurotransmission). DA, dopamine; Glu, glutamate; GABA, gamma-aminobutyric acid; NA, nucleus accumbens; VTA, ventral tegmental area; PFC, prefrontal cortex; MD Thal, mediodorsal thalamus; VP, ventral pallidum. (Modified from Pierce & Kalivas, 1997)

動機神經迴路產生相關之各自神經傳導的長期性改變。而行為致敏化的表現，是由於在此神經迴路的敏感度有了升高，以致當再次接受同類的成癮藥物刺激，即出現行為增強的反應。這些神經系統在調控成癮性藥物或其他刺激的酬賞效果時，扮演了重要角色，故也有酬賞神經系統（reward system）之稱。

在上述的動機神經迴路或酬賞神經系統中，積核（nucleus accumbens, NA）具有樞紐的角色，其擔任與情緒、慾望（desire）有關的邊緣系統（limbic system）和動作系統之間的介面⁽³⁵⁾。積核的傳入

麩胺酸 (glutamate) 神經傳導，也與成癮行為中的求藥再發 (drug relapse) 行為有關⁽³⁶⁾。成癮藥物會在成癮者腦內，造成幾個主要與積核有關的神經傳導路徑產生異常狀態⁽¹¹⁾，進而促成個體之強烈、難以自我克制的求藥行為 (Figure 2)^(37,38)：(1) 在前額皮質區 (prefrontal cortex, PFC) 跟積核之間神經傳導的改變，使得原本對於酬賞刺激的正常抑制機制，出現了障礙；(2) 在腹側背蓋區 (ventral tegmental area, VTA) 跟積核間，經由和傳入麩胺酸對多巴胺的交互作用的致敏化，造成對成癮藥物的渴望；(3) 杏仁核的基底側邊區 (basolateral amygdala, BLA) 與海馬迴 (hippocampus) 跟積核之間的神經傳導異常，使得成癮藥物所造成的欣快、刺激感，與對接受該藥物時的環境記憶之間的關聯學習，形成了異常的強化，從而使取用藥物時的環境刺激 (drug-related stimuli) 也具激發求藥行為的驅動力。

四、成癮求藥行為的神經化學機制

多巴胺神經傳導在藥物成癮具有重要的角色，是久被認知的事實^(39,40)。Table 1 列出具酬賞性的自然刺激 (如食物、性) 與主要的成癮物質，分別在單次與重覆用藥後，在積核所釋出多巴胺濃度的反應，顯示出重覆用藥後，形成致敏化，在積核釋出的多巴胺有顯著增加的現象。Reid 與 Berger (1996) 報告⁽⁴¹⁾ 反覆給予古柯鹼 (cocaine) 造成的行為致

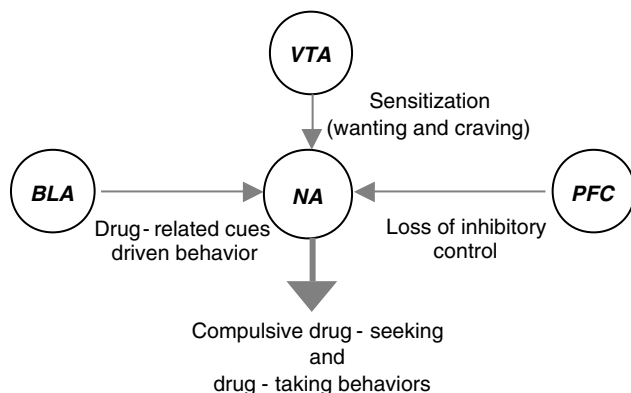


Figure 2. Possible relationships occur between neuronal plasticity of the pertinent pathways and behavioral changes that result in addiction. Drug-related behaviors may be contributed by several aspects of neural plasticity that are associated with repeated drug use in addicts. (1) Alterations in neurotransmission between VTA (ventral tegmental area) and NA (nucleus accumbens) in sensitization may increase the incentive-motivational effects of drugs and enhance craving for drugs. (2) Stimulus-reward learning may be enhanced by the changes in neurotransmission between BLA (basolateral amygdala) and NA and further increases the tendency of drug-related cues to drive drug-seeking behaviors. (3) Impairment of inhibitory control gating that normally govern reward-seeking behavior may be caused by alterations in neurotransmission between prefrontal cortex and NA.

敏，也觀察到在積核的細胞外液除了多巴胺外，麩胺酸濃度也會上升。近來陸續有報告指出，麩胺酸在致敏化也有明顯的參與⁽⁴²⁾，麩胺酸於積核之神經傳導的增強，在成癮的用藥再發⁽³⁶⁾也具有促發的角色；而多巴胺和麩胺酸兩者在成癮之求藥行為的延續上均相當重要⁽⁴³⁾。

(一) 行為致敏化與多巴胺及麩胺酸在動機迴路中的關係

行為致敏化是成癮類藥物誘發神經調適反應的結果，主要發生在腹側背蓋區、積核、前額皮質區及杏仁核，其中主要是影響多巴胺與麩胺酸彼此聯絡的網路⁽⁴⁴⁾。多巴胺在行為致敏化的誘發及表現中，扮演了重要的角色⁽²⁰⁾。和行為致敏化相關的多巴胺路徑有從腹側背蓋區投射到積核，以及由腹側背蓋區投射至前額皮質區，還有杏仁核 (amygdala)⁽¹¹⁾ (參見Figure 1)。成癮性的藥物經由中腦-皮質及中腦-杏仁核的多巴胺投射來影響麩胺酸的神經傳導⁽³²⁾。

本實驗室研究發現在腹側背蓋區的細胞本體釋出的多巴胺，會經由作用在細胞本體的D2 接受體，而對在積核與內側前額皮質區 (mPFC) 之多巴胺濃度，產生持續性的抑制。可推知腹側背蓋區、積核、和內側前額皮質區三個腦區的細胞外液多巴胺釋出，是彼此互相影響的⁽⁴⁵⁾。而在經過 (古柯鹼) 致敏化後，當在藥物戒斷後的第十四天，施予激發注射，發現腹側背蓋區的D1 接受體對中腦-皮質投射路徑的抑制性增強 (Chen & Pan, 投稿中資料)，而降低在內側前額皮質區的多巴胺釋出，進而讓從內側前額皮質區到腹側背蓋區的麩胺酸神經釋出增加。以上的發現，由接受體的敏感性神經調適，可以來解釋Figure 1-B 在經致敏化後，從內側前額皮質區到腹側背蓋區的麩胺酸神經傳導會有增強，而從腹側背蓋區到內側前額皮質區的多巴胺神經傳導其所以產生削弱現象的可能機制。

Vanderschuren 和 Kalivas⁽⁴⁴⁾ 又將致敏化依照發展的過程，分成兩個階段，誘發 (induction) 與表現 (expression)。Table 2⁽⁴⁴⁾ 整理了關於誘發安非他命、古柯鹼、鴉片類所引起的致敏化誘發和表現，在多巴胺及麩胺酸系統，以及主要腦神經部位和核區的神經傳導有無參與之情形。

1. 致敏化的誘發

成癮性藥物誘發致敏化的重要腦區在於腹側背蓋區，位於中腦腹側部位，是腦部之多巴胺細胞本體的主要集結區 (參見⁽⁴⁶⁾)。前額皮質區則與古柯鹼致敏化的誘發及表現均有關係，而在安非他命及鴉片類的資料則較不明確。另外，麩胺酸神經傳導在安非他命、古柯鹼、鴉片類的致敏化的誘發均有參

與；然而多巴胺傳導則只和安非他命的致敏化之誘發有關。以前認為中腦—積核之多巴胺神經傳導的活化與行為致敏化的誘發有關，雖然精神刺激劑和鴉片類藥物也有同樣的發現，然而多巴胺神經傳導，在古柯鹼和鴉片類的致敏化的誘發上，則似乎較不具有重要角色。

2. 致敏化的表現

相對於致敏化的誘發之神經調適變主要是在腹側背蓋區，致敏化的表現之神經調適則也發生在數個與動機、酬賞有關的腦區之間的神經傳導變化(見 Figure 1)。行為致敏化的表現和相關的神經調適之間具明顯的次序性。在藥物戒斷之後所發生的一連串神經調適，會造成個體對藥物的反應性，仍持續具有容易受到激化的傾向。在藥物短期戒斷期間，所發生一系列的神經調適會隨時間而消逝；但有了這些短期性的神經調適變化，才能進一步形成對於負責調控藥物之會長期過度反應的相關神經調適表現。(8,32)。致敏化的表現在動機迴路之重要神經傳導的變化，可以參見 Figure 1-B。而 Table 2 彙整了包括安非他命、古柯鹼、鴉片類的致敏化表現在多巴胺與麩胺酸系統的神經傳導，以及在腹側背蓋區，積核，PFC 的腦部位區，之有無重要的參與，較諸於在致敏化的誘發，各有所差異，不盡相同。這也顯示若要抑制致敏化的誘發、或者抑制其表現，很可能需要不同作用的治療。

3. 致敏化的神經生理機制

以下分別就多巴胺與麩胺酸接受體在致敏化所扮演的角色作說明。

(1) 多巴胺接受體與致敏化：

Table 2. Summary of distinction between involvement of dopamine and glutamate neurotransmissions, and the major areas in mesocorticolimbic circuit in the induction and expression of sensitization to psychostimulants and opioids

	Amphetamine	Cocaine	Opioids
Induction			
Dopamine transmission	Yes	No	No
Glutamate transmission	Yes	Yes	Yes
Ventral tegmental area	Yes	Yes	Yes
Nucleus accumbens	No	Yes	Yes/No
Prefrontal cortex	Yes/No	Yes	Yes/No
Expression			
Dopamine transmission	Yes	Yes	Yes
Glutamate transmission	Yes/No	Yes	?
Ventral tegmental area	No	No	Yes
Nucleus accumbens	Yes	Yes	Yes
Prefrontal cortex	No	Yes	?

“Yes” indicates substantial evidence of involvement; “No” indicates lack of evidence of involvement.

“Yes/No” indicates roughly equivalent evidence supporting and disputing involvement.

“?” indicates lack of pertinent data.

目前已知依照多巴胺在中樞神經的藥理作用，多巴胺的接受體至少可以有五種亞型，分為 D1-D5。不過由於仍未能發現選擇性高的接合劑 (ligand)，目前通常按照生理角色，將多巴胺的接受體概分為兩類，D1 類型 (D1-like) 和 D2 類型 (D2-like)；前者包括 D1 與 D5，後者包括 D2、D3 與 D4。以下以 D1，D2 分別代表各自的類型。

較早時 Kalivas 和 Stewart (1991)⁽⁴⁶⁾ 的文獻回顧指出，在中腦的腹側背蓋區和黑質體 (substantia nigra) 的細胞本體樹突釋出 (somatodendritic release) 之多巴胺的增加，是對藥物導致致敏化的誘發之共同基礎。並認為此一細胞本體樹突釋出之多巴胺的增加，是經由對 D1 接受體的作用所致。至於當 D2 接受體受到阻斷，對於致敏化的生成是否會被抑制，研究報告結果則不一致 (會被抑制：^(47,48)；不會被抑制：^(49,50))。有意思的是，在老鼠以成癮藥物 (古柯鹼或海洛因) 達成自我取藥訓練後，經過停藥數天後，當施以 D2 接受體的促動劑時，這些老鼠的求藥行為會再度明顯出現，而且此時其局部活動性也有明顯的行為致敏化表現⁽⁵¹⁾。晚近 Capper-Loup 等人的研究，在已經誘發致敏的大白鼠，以選擇性 D1 或 D2 接受體的促動劑在周邊給藥，分別以單一的 D1 或 D2，或合併給予 D1、D2 兩種的促動劑。結果發現，需要 D1 和 D2 接受體同時皆受到活化，才會促發行為致敏的表現 (刻板行為 stereotypy)，和形成在相關神經部位 (紋狀體 striatum) 神經調適的特有基因表現形態⁽⁵²⁾。若只是單一給予 D1 或 D2 促動劑，並不會激發上述行為致敏的表現。以上研究顯示了，在多巴胺接受體的過度敏感化 (supersensitivity)，對成癮藥物所形成的致敏化乃至求藥行為的神經生物機制上，應該具有重要的基礎角色。

(2) 麩胺酸接受體與致敏化：

麩胺酸接受體分為兩大類，離子型 (ionotropic) 和代謝性 (metabotropic) 接受體。前者又分為 AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid)，NMDA (N-methyl-D-aspartic acid)，和 kainate 接受體。而代謝性接受體目前已知有八個亞型 (mGluR1-8)，分屬三個群組 (group 或 type I, II, III)。

以麩胺酸的 NMDA 接受體的非競爭性拮抗劑 MK-801，在以古柯鹼、安非他命或嗎啡進行致敏誘發時，可以抑制其致敏化誘發的形成⁽⁵³⁻⁵⁵⁾。以麩胺酸的 AMPA 接受體拮抗劑 DNQX (6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione) 可以對安非他命致敏的誘發與表現，都具有抑制、阻斷的作用；其對於古柯鹼的致敏之誘發可以抑制，但是不會阻斷古柯鹼致敏的表現⁽⁵⁶⁾。另一方面，報告指出用麩胺酸代謝性拮抗劑 MCPG (α -methyl-4-carboxyphenyl-glycine)，在當

以安非他命連續注射在腹側背蓋區時，予以合併局部注射給藥，則會抑制實驗動物之行為致敏的產生⁽⁵⁷⁾。以上研究顯示，引導誘發對於精神刺激劑的行為致敏化，需要在麩胺酸的離子型和代謝性接受體均有適當的活化（至少在腹側背蓋區）。同樣值得注意的是，在以觀測積核的麩胺酸和多巴胺D1接受體的活化，之對於以安非他命行為致敏化表現的實驗指出，要同時具備在積核的麩胺酸神經傳導的增加，以及D1接受體的活化，但是若僅有其一則不足，來促成對安非他命的行為致敏表現⁽⁵⁸⁾。當以安非他命合併麩胺酸代謝性接受體促動劑1S,3R-ACPD (1-amino cyclopentane-1,3-dicarboxylic acid) 在積核局部注射，可以導致實驗動物之局部活動性的協同增強 (synergistic effects)；而以麩胺酸代謝性接受體拮抗劑MCPG局部注射到積核，則會抵銷安非他命所引發實驗動物的局部活動增強現象 (Attarian & Amalric, 1997)⁽⁵⁹⁾。這些研究結果顯示，在積核的麩胺酸和多巴胺神經傳導的交互連動關係，在對於精神刺激劑之致敏化表現的重要⁽⁶⁰⁾。

會激發藥物酬賞反應和求藥行為的藥物，除了作用在多巴胺和麩胺酸神經傳導系統之外，亦包括了GABA (gamma aminobutyric acid)、血清素 (serotonin)、乙醯膽鹼 (acetylcholine)，以及一些神經peptides。而所牽涉的神經區域，除了中腦邊緣多巴胺系統之外，還有蒼白體 (ventral pallidum)，杏仁核，海馬迴，下視丘 (hypothalamus) 和橋腦被蓋核 (pedunculopontine tegmental nucleus) (參見⁽⁶¹⁾)。本文介紹的動機迴路或酬賞神經系統，一般認為是藥物成癮行為的共同神經基質；至於各別神經傳導物質在與藥物酬賞或動機有關的各神經區域的作用，以及彼此之交互關係和對於各類成癮求藥行為的影響，仍待將來繼續探討。

五、關聯學習 (associative learning) 與成癮求藥行為

在經過給藥環境與精神刺激劑之配對，而形成制約化 (conditioned) 的動物，若再接觸當初給藥情境相關的环境線索 (environmental cues or drug-related cues)，即便在經過長時間 (四個月) 停藥後，仍可以誘發其藥物渴望和求藥行為^(62,63)。當人類成癮個案暴露在過去曾接受成癮藥物的情境關聯線索時，也會引起其藥物渴望與制約性的情緒反應⁽⁶⁴⁾。陸續更有報告指出，對精神刺激劑的致敏化表現，也會強化了動物對於藥物的酬賞反應，以及此藥物酬賞反應與環境線索所形成的關聯學習效應^(27, 65-67)。對於關聯學習與成癮行為之關連性的探討，以呈現曾接受成癮性藥物時的情境線索，來觀測個體對於求藥行為的強度、藥物戒斷後求藥行為的再發，以及關聯學習對於酬賞神經系統的影響，也是

近來主要的研究趨勢⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾。

(一) 關聯學習的神經生物調適

Cornish 和 Kalivas (2001) 報告⁽⁴³⁾，精神刺激劑造成致敏化不單在於成癮物質的直接藥理作用，也受個體暴露於該藥物時的情境經驗的關聯學習所影響。他們更指出透過關聯學習，與藥物相關的环境線索會誘發藥物渴望，而引起的求藥行為，主要是因為在積核的麩胺酸神經傳導增加所致。Duvauchelle 等人 (2000)⁽⁷¹⁾更直接指出，在經過反覆靜注給予古柯鹼而形成了環境與給藥刺激有制約連結的大白鼠，當再次曝露於先前給藥的環境下 (相較於先前接受生理鹽水的環境)，雖未再接受古柯鹼，不僅會有活動性增強的行為表現，並且當以活體微透析技術偵測其積核的多巴胺釋放量，發現也會呈現明顯的增加。

Ciccocioppo 等人⁽⁶³⁾以訓練實驗大白鼠自我給藥模式 (self-administration)，訓練老鼠學習求得古柯鹼的靜脈輸注 (踩踏板之後得到)，來與特定的環境燈光和聲響產生關聯學習。然後再予以消除 (extinction) (此時踩同樣的踏板既沒得到古柯鹼，也不出現環境特定的刺激)。經過立即或四個月的長期停藥後，當老鼠再次接受當初與得到古柯鹼靜注連結的特定環境刺激時，則依舊會再出現強烈的求藥行為。值得注意的是，這些大白鼠的腦部組織切片在內側前額皮質區與杏仁核的基底側邊區，其 IEG fos (immediate early gene) 基因產物的免疫活性反應有明顯的增強。

以上實驗顯示關聯學習機制不僅能誘發成癮的求藥行為，也能在與記憶和執行功能有關的腦區，呈現出在神經調適方面的神經生物學證據⁽⁶²⁾。此報告更進一步指出，上述的求藥行為反應與Fos基因的表現，可以藉事先給予多巴胺D1拮抗劑 (SCH23390) 來抵消。連同報告D1拮抗劑 (SCH23390)，而非D2拮抗劑，可抑制以精神刺激劑methylphenidate產生的制約場地偏好試驗 (CPP)⁽⁷²⁾，多巴胺D1接受體在成癮機制與關聯學習和求藥行為的角色與影響，其未來進展值得特別留意^(73,74)。

結 論

藥物成癮之研究與治療的一個主要問題是：急性或短期使用藥物的作用，在到反覆服用成癮藥物的狀態，是經由什麼神經生物學的機制，使個體形成了出現難以自我克制的求藥行為；或者在即便經過治療急性戒斷症狀、或停藥相當時間之後，仍會有顯著的藥物渴望和很高比例的求藥行為重現。此一問題在近十餘年來已有相當的進展。行為致敏化

除了在局部移行活動性增加，也會促發對成癮藥物的求藥行為和酬賞反應。腦部管轄動機、酬賞的神經迴路，在經由成癮藥物的致敏化，會在其中腦邊緣、中腦皮質路徑之積核與前額皮質區的多巴胺神經傳導，產生活性激化的反應；而由前額皮質區投射到積核和腹側被蓋區的麩胺酸神經傳導，也有活性激化的反應。積核被認為是此一神經迴路中，統整相關之多巴胺與麩胺酸神經傳導，進而傳遞訊息促成了求藥或酬賞行為反應的重要腦區。再者，透過關聯學習使得個體對於與經常接觸成癮藥物的環境刺激，形成了刺激－反應的制約連結。與接觸藥物相關連的環境刺激，如同再次接觸成癮藥物一般，會促發藥物渴望和求藥行為，而這也是成癮者雖然在停止攝取成癮藥物相當時期之後，仍然容易再發求藥行為的重要因素。藉由觀測形成致敏化以後的求藥行為與藥物酬賞反應，以及動機、酬賞迴路之腦神經生物學的相關變化，的確提供了科學家們，在探討成癮問題上有效的研究模式。對於在反覆使用成癮藥物之後，經由抑制其所形成之致敏化的表現，或者阻斷在接觸成癮藥物的環境線索及刺激的關聯學習機制，來作為開發削弱對藥物渴望或阻斷求藥行為的治療，是值得注意和繼續研究的領域。

參考文獻

- Lewis, M. J., Costa, J. L., Jacobowitz, D. M. and Margules, D. L. 1976. Tolerance, physical dependence and opiod-seeking behavior: dependence of diencephalic norepinephrine. *Brain Res.* 107: 156-165.
- Wikler, A. 1976. Aspects of tolerance to and dependence on cannabis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 282: 126-147.
- Haefely, W. 1986. Biological basis of drug-induced tolerance, rebound, and dependence. Contribution of recent research on benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry* 19: 353-361.
- Ternes, J. W. and O'Brien, C. P. 1990. The opioids: abuse liability and treatments for dependence. *Adv. Alcohol Subst. Abuse.* 9: 27-45.
- De Vries, T. J., Schoffelmeer, A. N., Binnekade, R., Mulder, A. H. and Vanderschuren, L. J. 1998. Drug-induced reinstatement of heroin- and cocaine-seeking behaviour following long-term extinction is associated with expression of behavioural sensitization. *Eur. J. Neurosci.* 10: 3565-3571.
- Spealman, R. D., Barrett-Larimore, R. L., Rowlett, J. K., Platt, D. M. and Khroyan, T. V. 1999. Pharmacological and environmental determinants of relapse to cocaine- seeking behavior. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 64: 327-336.
- American Psychiatric Association. 1987. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd, revised ed. Washington DC.
- White, F. J. and Kalivas, P. W. 1998. Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend.* 51: 141-153.
- Spanagel, R. and Weiss, F. 1999. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci.* 22: 521-527.
- Hyman, S. E and Malenka, R. C. 2001. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat. Rev. Neurosci.* 2: 695-703.
- Everitt, B. J. and Wolf, M. E. 2002. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J. Neurosci.* 22: 3312-3320.
- Gardner, E. L. 2000. What we have learned about addiction from animal models of drug self- administration. *Am. J. Addict.* 9: 285-313.
- Bardo, M. T. and Bevins, R. A. 2000. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology (Berl)* 153: 31-43.
- Koob, G. F. 2000. Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 909: 170-185.
- Post, R. M. 1980. Intermittent versus continuous stimulation: effect of time interval on the development of sensitization or tolerance. *Life Sci.* 26: 1275-1282.
- Kuribara, H. 1996. Effects of interdose interval on ambulatory sensitization to methamphetamine, cocaine and morphine in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 316: 1-5.
- Dalia, A. D., Norman, M. K, Tabet, M. R., Schlueter, K.T., Tsibulsky, V. L. and Norman, A. B. 1998. Transient amelioration of the sensitization of cocaine-induced behaviors in rats by the induction of tolerance. *Brain Res.* 797: 29-34.
- Kalivas, P. W. and Duffy, P. 1993. Time course of extracellular dopamine and behavioral sensitization to cocaine. I. Dopamine axon terminals. *J. Neurosci.* 13: 266-275.
- Paulson, P. E., Camp, D. M. and Robinson, T. E. 1991. Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 103: 480-492.
- Robinson, T. E. and Berridge K. C. 1993. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 18: 247-291.
- Segal, D. S., Geyer, M. A. and Schuckit, M. A. 1981. Stimulant-induced psychosis: an evaluation of animal methods. *Essays Neurochem Neuropharmacol.* 1981; 5: 95-129.
- Robinson, T. E. and Becker, J. B. 1986. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res.* 396: 157-198.
- Robinson, T. E. and Berridge, K. C. 2000. The psychol-

- ogy and neurobiology of addiction: an incentive- sensitization view. *Addiction*. 95 Suppl 2: S91-117.
24. Antelman, S. M. 1994. Time-dependent sensitization in animals: a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. *Toxicol Ind Health* 10: 335-342.
 25. Kuribara, H. 1996. Effects of interdose interval on ambulatory sensitization to methamphetamine, cocaine and morphine in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 316: 1-5.
 26. Phillips, A. G. and Di Ciano, P. 1996. Behavioral sensitization is induced by intravenous self-administration of cocaine by rats. *Psychopharmacology (Berl)* 124: 279-281.
 27. Anagnostaras, S. G. and Robinson, T. E. 1996. Sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine: modulation by associative learning. *Behav Neurosci.* 110: 1397-1414.
 28. Robinson, T. E., Browman, K. E., Crombag, H. S. and Badiani, A. 1998. Modulation of the induction or expression of psychostimulant sensitization by the circumstances surrounding drug administration. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 22: 347-354.
 29. Anagnostaras, S. G., Schallert, T. and Robinson, T. E. 2002. Memory processes governing amphetamine-induced psychomotor sensitization. *Neuropsychopharmacology* 26: 703-715.
 30. Robinson, T. E. and Berridge, K. C. 2001. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 96: 103-114.
 31. Kelley, A. E. and Berridge, K. C. 2002. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J. Neurosci.* 22: 3306-3311.
 32. Pierce, R. C. and Kalivas, P. W. 1997. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 25: 192-216.
 33. Wise, R. A. and Bozarth, M. A. 1987. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol. Rev.* 94: 469-492.
 34. Kalivas, P. P., Sorg, B. B. and Hooks, M. M. 1993. The pharmacology and neural circuitry of sensitization to psychostimulants. *Behav. Pharmacol.* 4: 315-334
 35. Cunningham, S. T., Finn, M. and Kelley, A. E. 1997. Sensitization of the locomotor response to psychostimulants after repeated opiate exposure: role of the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 16: 147-155.
 36. Cornish, J. L., Duffy, P. and Kalivas, P. W. 1999. A role for nucleus accumbens glutamate transmission in the relapse to cocaine-seeking behavior. *Neuroscience* 93: 1359-1367.
 37. O'Donnell, P. and Grace, A. A. 1995. Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons: hippocampal gating of prefrontal cortical input. *J. Neurosci.* 15: 3622-3639.
 38. Wolf, M. E. 2002. Addiction: making the connection between behavioral changes and neuronal plasticity in specific pathways. *Molecular intervention* 2: 147-157.
 39. Wise, R. A. and Rompre, P. P. 1989. Brain dopamine and reward. *Annu. Rev. Psychol.* 40: 191-225.
 40. Koob, G. F. 1992. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 177-184.
 41. Reid, M. S. and Berger, S. P. 1996. Evidence for sensitization of cocaine-induced nucleus accumbens glutamate release. *Neuroreport* 7: 1325-1329.
 42. Battisti, J. J., Uretsky, N. J. and Wallace, L. J. 2000. NMDA glutamate receptor role in the development of context-dependent and independent sensitization of the induction of stereotypy by amphetamine or apomorphine. *Behav. Brain Res.* 114: 167-174.
 43. Cornish, J. L. and Kalivas, P. W. 2001. Cocaine sensitization and craving: differing roles for dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *J. Addict. Dis.* 20: 43-54.
 44. Vanderschuren, L. J. and Kalivas, P. W. 2000. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology (Berl)* 151: 99-120.
 45. Chen, N. N. and Pan, W. H. 2000. Regulatory effects of D2 receptors in the ventral tegmental area on the mesocorticolimbic dopaminergic pathway. *J. Neurochem.* 74: 2576-2582.
 46. Kalivas, P. W. and Stewart, J. 1991. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 16: 223-244.
 47. Ujike, H., Onoue, T., Akiyama, K., Hamamura, T., Otsuki, S. 1989. Effects of selective D-1 and D-2 dopamine antagonists on development of methamphetamine-induced behavioral sensitization. *Psychopharmacology (Berl)* 98: 89-92.
 48. Weiss, S. R., Post, R. M., Pert, A., Woodward, R. and Murman, D. 1989. Context-dependent cocaine sensitization: differential effect of haloperidol on development versus expression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34: 655-661.
 49. Drew, K. L. and Glick, S. D. 1990. Role of D-1 and D-2 receptor stimulation in sensitization to amphetamine-induced circling behavior and in expression and extinction of the Pavlovian conditioned response. *Psychopharmacology (Berl)* 101: 465-471.
 50. Vezina, P., Stewart, J. 1989. The effect of dopamine receptor blockade on the development of sensitization to the locomotor activating effects of amphetamine and morphine. *Brain Res.* 499: 108-120.
 51. De Vries, T. J., Schoffelmeer, A. N., Binnekade, R., Raaso, H. and Vanderschuren, L. J. 2002. Relapse to cocaine- and heroin-seeking behavior mediated by dopamine D2 receptors is time-dependent and associated with behavioral sensitization. *Neuropsychopharmacology* 26: 18-26.
 52. Capper-Loup, C., Canales, J. J., Kadaba, N. and Graybiel, A. M. 2002. Concurrent activation of dopamine D1 and D2 receptors is required to evoke neural and behavioral phenotypes of cocaine sensitiza-

- tion. *J. Neurosci.* 22: 6218-6227.
53. Kalivas, P. W., Alesdatter, J. E. 1993. Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor stimulation in the ventral tegmental area and amygdala in behavioral sensitization to cocaine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 267: 486-495.
54. Karler, R., Calder, L. D., Chaudhry, I. A. and Turkanis, S. A. 1989. Blockade of "reverse tolerance" to cocaine and amphetamine by MK-801. *Life Sci.* 45: 599-606.
55. Wolf, M. E., Jeziorski, M. 1993. Coadministration of MK-801 with amphetamine, cocaine or morphine prevents rather than transiently masks the development of behavioral sensitization. *Brain Res.* 613: 291-294.
56. Karler, R., Calder, L. D. and Turkanis, S. A. 1991. DNQX blockade of amphetamine behavioral sensitization. *Brain Res.* 552: 295-300.
57. Jolly, D. C., Kim, J.-H. and Vezina, P. 1997. Activation of metabotropic glutamate receptors in the rat ventral tegmental area is necessary for induction of behavioral sensitization to amphetamine. *Soc. Neurosci. Abstr.* 23: 1091.
58. Karler, R., Calder, L. D., Bedingfield, J. B. 1994. Cocaine behavioral sensitization and the excitatory amino acids. *Psychopharmacology (Berl)* 115: 305-310.
59. Attarain, S. and Amalric, M. 1997. Microinjection of the metabotropic glutamate receptor agonist 1S,3R-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid into the nucleus accumbens induces dopamine-dependent locomotor activation in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 9: 809-816.
60. Kim, J. H., Perugini, M., Austin, J. D. and Vezina, P. 2001. Previous exposure to amphetamine enhances the subsequent locomotor response to a D1 dopamine receptor agonist when glutamate reuptake is inhibited. *J. Neurosci.* 21: RC133.
61. Bardo, M. T. 1998. Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Crit. Rev. Neurobiol.* 12: 37-67.
62. Stewart, J. 1992. Neurobiology of conditioning to drugs of abuse. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 654: 335-346.
63. Ciccocioppo, R., Sanna, P. P. and Weiss, F. 2001. Cocaine-predictive stimulus induces drug-seeking behavior and neural activation in limbic brain regions after multiple months of abstinence: reversal by D(1) antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98: 1976-1981.
64. O'Brien, C. P., Childress, A. R., Ehrman, R. and Robbins, S. J. 1998. Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? *J. Psychopharmacol.* 12: 15-22.
65. Badiani, A., Camp, D. M. and Robinson, T. E. 1997. Enduring enhancement of amphetamine sensitization by drug-associated environmental stimuli. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282: 787-794.
66. Shimosato, K. and Ohkuma, S. 2000. Simultaneous monitoring of conditioned place preference and locomotor sensitization following repeated administration of cocaine and methamphetamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66: 285-292.
67. Nocjar, C. and Panksepp, J. 2002. Chronic intermittent amphetamine pretreatment enhances future appetitive behavior for drug- and natural-reward: interaction with environmental variables. *Behav. Brain Res.* 128: 189-203.
68. Di Chiara, G. 1999. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur. J. Pharmacol.* 375: 13-30.
69. Everitt, B. J., Parkinson, J. A., Olmstead, M. C., Arroyo, M., Robledo, P. and Robbins, T. W. 1999. Associative processes in addiction and reward: the role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877: 412-438.
70. Weiss, F., Martin-Fardon, R., Ciccocioppo, R., Kerr, T. M., Smith, D. L. and Ben Shahar, O. 2001. Enduring resistance to extinction of cocaine-seeking behavior induced by drug-related cues. *Neuropsychopharmacology* 25: 361-372.
71. Duvauchelle, C. L., Ikegami, A., Asami, S., Robens, J., Kressin, K. and Castaneda, E. 2000. Effects of cocaine context on NAcc dopamine and behavioral activity after repeated intravenous cocaine administration. *Brain Res.* 862: 49-58.
72. Meririnne, E., Kankaanpaa, A. and Seppala, T. 2001. Rewarding properties of methylphenidate: sensitization by prior exposure to the drug and effects of dopamine D1- and D2-receptor antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298: 539-550.
73. Beninger, R. J. and Miller, R. 1998. Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 22: 335-345.
74. Hummel, M. and Unterwald, E. M. 2002. D1 dopamine receptor: a putative neurochemical and behavioral link to cocaine action. *J. Cell Physiol.* 191: 17-27.