

# 脑源性神经营养因子:治疗成瘾的潜在靶点

邓莉莎<sup>1</sup>(综述),王 鹏<sup>1</sup>,杨娟妮<sup>1</sup>,党永辉<sup>2\*</sup>(审校)

(1.陕西省西安市中心医院精神科,陕西 西安 710003;2.西安交通大学医学院,陕西 西安 710061)

**[摘要]** 物质成瘾不仅危害个人身体健康,还可造成严重的社会后果。当前物质成瘾的治疗以“替代治疗”为主,但是,该治疗方法存在不良反应多、患者依从性差等缺陷。因此,探索物质成瘾的新型治疗方法具有重要的现实意义。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)属于神经营养因子家族,是治疗物质成瘾的新靶点。本研究将对物质成瘾的危害进行概述,并对BDNF作为治疗物质成瘾靶点的依据、靶向BDNF治疗物质成瘾的可行性进行综述,为正确认识BDNF、推进治疗物质成瘾的药物研发提供有益的参考。

**[关键词]** 物质相关性障碍;脑源性神经营养因子;治疗 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.02.014

**[中图分类号]** R749.69 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2026)02-0215-06

物质成瘾(substance addiction)是一种慢性、复发性脑疾病<sup>[1-3]</sup>,其特征是使用者对寻求和使用成瘾物质失去控制,使用者不顾负面后果地持续摄取成瘾物质<sup>[4]</sup>。物质成瘾给个人、家庭、社会、国家带来巨大的危害。物质成瘾的治疗主要采取以“替代治疗(substitution therapies)”为代表的药物治疗。现有的物质成瘾的治疗,虽对物质成瘾有效,但不能产生长期、稳定的治疗效果。同时,现有的物质成瘾的治疗有不良反应多、难耐受,患者依从性差、脱落率高、复发率高,患者容易形成新的成瘾物质依赖、容易形成与其他成瘾物质的交叉依赖等缺陷。因此,探索成瘾新治疗具有重要的意义。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)属于神经营养因子家族(neurotrophin family)<sup>[5]</sup>,广泛参与认知<sup>[6]</sup>、学习<sup>[7]</sup>、记忆<sup>[8]</sup>、衰老<sup>[9]</sup>、成瘾<sup>[10]</sup>等活动,是治疗物质成瘾的潜在靶点。本文归纳了物质成瘾的危害,探讨当前物质成瘾治疗的局限性及探索新药物的必要性,介绍BDNF作为治疗成瘾的潜在靶点的依据,总结靶向BDNF治疗成瘾的机遇和挑战,以期为靶向BDNF治疗成瘾提供有益思考。

## 1 物质成瘾的危害

联合国毒品和犯罪问题办公室(united nations

office on drugs and crime, UNODC)发布的《2024年世界毒品报告(World Drug Report 2024)》显示:全球吸毒人数2022年增至2.92亿,10年间增长20%。

物质成瘾可对使用者及其家庭产生不良影响,如:成瘾物质使用可导致使用者死亡<sup>[11-13]</sup>、可造成个人及家庭的经济负担<sup>[11]</sup>。同时,物质成瘾也是宏大的社会问题,关系着国家安定、人民健康。现如今,我国在毒情控制方面取得重大进展。但是,我国毒情控制仍受严峻的国际毒情形势的影响。因此,探索物质成瘾的治疗对个人、社会、国家均具有重要的意义。

## 2 “替代治疗”的局限性及探索新药物的必要性

物质成瘾往往具有慢性、反复发作的特点<sup>[14]</sup>。因此,大多数物质成瘾的治疗不适用急性、以治愈为目标的治疗范式,而适用慢病管理的范式。物质成瘾的长期管理的目标包括:减少死亡和复发风险,增进精神健康水平,恢复社会角色,避免违法犯罪。

物质成瘾的治疗主要采取“药物治疗和心理社会干预相结合,以药物治疗为主”的方式。美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准的治疗药物中,最有效的是“替代治疗”。该疗法的机制是:治疗药物可以模拟成瘾物质的分子机制,它们与成瘾物质结合相同的受体。治疗药物的药理特性决定与相应受体结合后不易产生物质成瘾,从而达到治疗物质成瘾的目的。“替代治疗”广泛应用于阿片类物质成瘾和尼古丁成瘾的治疗,疗效显著。但是,

[收稿日期]2025-11-12

[基金项目]国家自然科学基金(81771435)

[作者简介]邓莉莎(1991-),女,陕西汉中,陕西省西安市中心医院医师,医学博士,从事精神疾病诊治研究。

\*通信作者。E-mail:psydyh@mail.xjtu.edu.cn

“替代治疗”也有很多缺陷。以阿片类药物成瘾的“替代治疗”为例。阿片类药物成瘾的“替代治疗”药物主要包括美沙酮 (methadone)、丁丙诺啡 (buprenorphine) 和纳曲酮 (naltrexone)。美沙酮较少引起戒断症状, 较少引起复发, 可减少犯罪, 可提高生活质量。美沙酮在临床实践中常被视为阿片类药物成瘾治疗的“金标准 (gold standard)”。但是, 美沙酮是一种 $\mu$ 阿片受体激动剂, 具有与阿片类药物类似的不良反应。美沙酮“替代治疗”常见的不良反应包括便秘、认知下降、勃起功能障碍等。过量使用美沙酮, 可能会导致痛觉缺失、镇静、呼吸抑制等, 以上不良反应可导致患者满意度降低、患者依从性降低。丁丙诺啡是一种 $\mu$ 阿片受体部分激动剂, 常被用于治疗阿片类药物成瘾的戒断症状、也常被用于预防复发。丁丙诺啡是部分激动剂, 因此, 丁丙诺啡比美沙酮诱发心律失常和呼吸衰竭的风险更低。但是, 也因为丁丙诺啡是部分激动剂, 丁丙诺啡具有天花板效应 (ceiling effects)。因此, 在临床应用时, 不能通过增加丁丙诺啡剂量的方式增加疗效, 这使丁丙诺啡不适用于重症成瘾患者。与美沙酮一样, 丁丙诺啡“替代治疗”也具有患者高流失、低依从的缺陷。纳曲酮是一种 $\mu$ 阿片受体拮抗剂。纳曲酮作为一种辅助性药物, 可阻断阿片类药物诱导的愉悦感, 有预防复发的效果。纳曲酮不易与其他药物发生相互作用, 不致依赖、不致滥用, 使用更安全、更方便。患者甚至可在家使用纳曲酮。但是, 纳曲酮不能激动阿片受体, 不能产生“类药性”反应 (“drug-liking” responses), 这使患者易产生戒断症状、患者依从性低、患者早期停药率高。

具有一定证据支持、能够治疗成瘾的非“替代治疗”包括托吡酯 (topiramate) 用于治疗酒瘾, 双硫仑 (disulfiram) 用于治疗酒瘾, 安非他酮 (bupropion) 用于治疗烟瘾, 莫达非尼 (modafinil) 用于治疗甲基苯丙胺成瘾等。但是, 这些药物均有一定的缺陷。例如: 托吡酯是治疗酒瘾的一线用药, 适用于中到重度的酒精使用障碍 (alcohol use disorder), 但是, 托吡酯可导致感觉异常、嗜睡和记忆力障碍、视力模糊、近视、青光眼发作<sup>[15]</sup>。双硫仑也可用于治疗酒瘾, 但是双硫仑有体温升高、皮肤潮红、心率加快、心悸、血压下降、恶心、呕吐、呼吸短促、出汗、头晕、视力模糊等不良反应<sup>[15]</sup>。服用双硫仑时饮酒, 有可能产生双硫仑—酒精反应 (disulfiram-

ethanol reaction), 严重者可致死亡。安非他酮是FDA批准的烟瘾辅助用药, 其优点是耐受性好, 但其疗效不如“替代治疗”的药物伐尼克兰 (varenicline), 且常导致失眠、口干。安非他酮治疗烟瘾仍具有显著的缺陷。

现有的物质成瘾的治疗, 虽对物质成瘾有效, 但不能产生长期、稳定的治疗效果。同时, 现有的物质成瘾的治疗, 具有不良反应多、难耐受, 患者依从性差、脱落率高、复发率高, 患者容易形成新的成瘾物质依赖、容易形成与其他成瘾物质的交叉依赖等缺陷。因此, 探索成瘾新治疗具有重要的意义。

### 3 BDNF: 治疗物质成瘾的潜在靶点

BDNF 是一种神经营养因子 (neurotrophic factor)。全长的BDNF蛋白由247个氨基酸构成。BDNF蛋白产生于海马、大脑皮质、杏仁核、小脑等部位的神经元细胞和胶质细胞。BDNF蛋白广泛分布于大脑皮质、海马、视觉皮质、黑质、纹状体、腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 等大脑区域, 以及心、肝、脾、胃、肺、肾、睾丸、胸腺等 (非大脑的) 其他组织。BDNF蛋白既是一种神经营养信号, 也是一种神经调质 (neuromodulator)。BDNF蛋白在神经发生、分化、存活、生长, 谷氨酸能突触和 $\gamma$ -氨基丁酸能突触可塑性, 5-羟色胺能和多巴胺能神经传递等神经活动中起到重要的作用。BDNF蛋白可通过影响多种活动, 进而影响认知、学习、记忆、感觉、衰老。越来越多的证据表明, 中枢和外周BDNF水平变化与多种神经精神疾病有关。BDNF是中枢神经精神疾病的“生物标志物 (biomarker)”。

BDNF基因与成瘾息息相关<sup>[16-18]</sup>。BDNF基因是一种真核基因。人类BDNF基因位于11号染色体近端短臂 (11p13-14)。BDNF基因变异rs6265 (Val66Met) 是BDNF基因编码区第66个密码子的鸟嘌呤 (guanine) 被腺嘌呤 (adenine) 替代, 该变异可导致该位置原来编码的缬氨酸 (valine) 被甲硫氨酸 (methionine) 取代。BDNF rs6265是一种人类BDNF功能丧失突变, 这种突变可导致BDNF释放减少。BDNF rs6265可影响奖赏过程中的多种神经递质, 如5-羟色胺、多巴胺、谷氨酸。BDNF rs6265通过影响奖赏、冲动性、情感管理、执行功能来影响成瘾。携带这种突变 (BDNF rs6265) 的人群, 更早表现出酗酒行为, 且具有更高的复发风险。携带BDNF rs6265

突变的酒瘾患者，增加BDNF活性后可对酒瘾产生治疗作用。但也有研究<sup>[19]</sup>认为，BDNF rs6265突变与可卡因成瘾等成瘾无关。

BDNF蛋白可影响成瘾行为。有研究人员认为，BDNF蛋白水平增加，可增加可卡因诱导的成瘾行为。重复可卡因暴露后，伏隔核（nucleus accumbens, NAc）或VTA中BDNF暴露可使行为敏化增加<sup>[20]</sup>。在可卡因诱导的长时程自身给药模型中，“NAc中BDNF暴露”可使“摄取和寻求成瘾物质的行为”、“成瘾戒断后的、对成瘾物质的渴望”、“线索和压力诱导的复发”增加<sup>[21]</sup>。可卡因戒断期间，受试动物VTA中BDNF暴露后，受试动物寻求成瘾物质的行为增加<sup>[20]</sup>。BDNF蛋白水平增加，可减少酒精诱导的成瘾行为。内侧前额叶皮质中BDNF活动增强后，酒精摄入减少<sup>[22]</sup>。受试动物背外侧纹状体中，重复BDNF暴露后，大鼠经酒精诱导的自身给药行为减少<sup>[23]</sup>。BDNF蛋白水平增加，可减少吗啡诱导的成瘾行为<sup>[24-25]</sup>。BDNF功能具有多样性。不同条件下，BDNF的功能甚至可能完全相反<sup>[26]</sup>。BDNF具体产生何种作用，与具体的成瘾物质、发挥作用的核团、成瘾阶段等因素有关<sup>[26]</sup>。

BDNF蛋白可通过相应的神经信号通路作用于成瘾。BDNF与其受体原肌球蛋白相关激酶B（tropomyosin-related kinase B, TrkB）结合后，TrkB磷酸化，此时，TrkB被激活。TrkB激活后，其主要的下游信号通路包括磷脂酶C（phospholipase C, PLC）通路、丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号相关激酶（mitogen activated protein kinase/extracellular signal-related kinase, MAPK/ERK）通路和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT）通路，这3条通路，均可激活环磷酸腺苷反应元件结合蛋白（cAMP response element-binding protein, CREB）。转录激活因子CREB在细胞代谢、细胞存活、学习记忆等生理过程，焦虑、成瘾等病理过程中，均发挥重要的作用。CREB被激活后，发生核移位（信号转导的一部分，激活的蛋白进入细胞核，以改变基因表达等细胞功能），并随后和CREB调节的转录辅激活因子（CREB-regulated transcription coactivator, CRTC）结合。CRTC还可招募辅激活因子CREB结合蛋白（CREB binding protein, CBP）和p300等转录辅激活因子。CRTC在形成转录辅激活物复合体的过程中起关键作用。CREB、CRTC等分子

可产生一系列复杂的相互作用，最终产生相应的生理、病理作用。CREB发挥的具体作用主要与以下3个因素决定：发挥作用的区域/核团、CREB上游因子、CREB靶向的基因。BDNF激活CREB后，可产生复杂的功能。以酒精成瘾为例：BDNF蛋白信号通路激活后，CREB水平增加。CREB能够促使编码细胞骨架蛋白的基因表达，这些蛋白与突触形成有关，可进一步影响成瘾。同时，CREB还能激活Rho家族的小GTP酶，如Rac1和Cdc42，它们能刺激肌动蛋白和微管的合成，从而促进神经纤维的生长、维持长时程增强（long-term potentiation）。长时程增强是学习和学习背后的机制（谷氨酸突触强度增加）<sup>[27]</sup>。长时程增强常被认为与形成成瘾相关线索的记忆有关<sup>[28]</sup>。

BDNF蛋白可通过影响特定的脑区影响成瘾。BDNF作用于成瘾的主要脑区是VTA和NAc。VTA投射到NAc的多巴胺能神经通路是中脑边缘多巴胺系统的主要组成部分。所有成瘾物质均会激活中脑边缘多巴胺能系统。不同成瘾物质作用机制、靶向蛋白不同，但是，这些成瘾物质主要的、与成瘾有关的改变，都聚焦于VTA-NAc通路。因此，VTA-NAc是成瘾的共同通路。NAc中的细胞受VTA投射出的多巴胺能作用后，可以使机体产生满足感和“奖赏（reward）”效应。“奖赏”效应的生理功能是促进生物产生重要的、以目标为导向的生物行为，如生存、社交和繁衍，对生物体意义非凡。成瘾物质可以在非自然情况下使NAc中多巴胺堆积，并产生“奖赏”效应。值得一提的是，VTA-NAc通路在急性（单次）、慢性（重复）成瘾物质暴露时，均发挥重要作用。急性（单次）成瘾物质暴露，可使中脑多巴胺系统产生共同的改变，如NAc中多巴胺增加；慢性（重复）成瘾物质暴露，也可使中脑多巴胺系统产生共同的改变，如VTA-NAc多巴胺能功能减退。VTA-NAc多巴胺能功能减退可使成瘾物质使用者在成瘾物质戒断期间产生负面情绪，这种负面情绪可使成瘾患者渴求成瘾物质，并导致成瘾行为复发。VTA和NAc是BDNF蛋白作用于成瘾的主要脑区。以可卡因成瘾为例：可卡因暴露，可导致复发的发生率增加<sup>[29]</sup>，中脑皮质边缘系统<sup>[29]</sup>BDNF水平增加。短时程可卡因暴露后，BDNF杂合小鼠运动能力减弱<sup>[20]</sup>；重复可卡因暴露后，BDNF杂合小鼠运动敏化延迟<sup>[20]</sup>、条件位置偏爱（conditioned place preference, CPP）分数降低<sup>[20]</sup>。受试动物的NAc局部敲除BDNF后，在

可卡因诱导 CPP 模型中, 受试动物表现为 CPP 分数降低、复发减少。以吗啡成瘾为例: 慢性吗啡暴露可导致小鼠 VTA 中 BDNF 表达减少, 并导致多巴胺神经元兴奋性增加, 可使吗啡发挥其奖赏效应<sup>[30]</sup>。VTA 中 BDNF 过表达可对吗啡成瘾的形成和复燃产生保护作用<sup>[24-25]</sup>。NAc 中 BDNF 水平缺失能使吗啡奖赏效应增强<sup>[31]</sup>。

BDNF 是干预物质成瘾的潜在靶点。BDNF 的下游信号, 同样是干预物质成瘾的潜在靶点。也有研究<sup>[32]</sup>显示, 对 CPP 形成至关重要的是 TrkB, 而不是 BDNF, 其依据是在可卡因成瘾时, 纹状体中酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 去磷酸化, 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase)、谷氨酸受体亚基 2A/B (glutamate receptor subunit 2A/B, GluN2A/B) 活性降低, 而谷氨酸受体亚基 2A/B 可通过 src 家族激酶调控 TrkB 的磷酸化。将 BDNF 及其下游信号分子作为成瘾治疗的潜在靶点, 还需在分子机制、环路水平等领域进一步探索。

#### 4 靶向 BDNF 治疗成瘾的机遇和挑战

生理状态下, 神经元中的 BDNF 水平维持在适当的范围。一些疾病与特定脑区的 BDNF 改变有关。应用 BDNF 治疗神经精神疾病时, 可能会面临: ①BDNF 分子及其信号增加或减少, 并超出了适当的范围; ②应用 BDNF 进行治疗时, 激活了错误的神经通路。这两种情况均可导致神经兴奋性中毒、肿瘤生长和存活、心血管不良反应。因此, 靶向 BDNF 治疗成瘾时需关注如何靶向正确的组织或细胞, 并维持 BDNF 的适宜浓度。

此外, BDNF 蛋白是一种大分子<sup>[33-34]</sup>。在临床应用层面, 还面临 BDNF 蛋白无法通过血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的问题。采用基于 mRNA 的治疗方法, 需要面临“BDNF mRNA 不易穿透血脑屏障、易降解、稳定性差”的问题。同时, BDNF mRNA 容易因“脱靶、刺激结缔组织、损害内皮细胞内平衡状态”而产生不良反应。采用基于 BDNF 蛋白的治疗方法, 需要考虑“BDNF 蛋白相对分子质量大, 该如何顺利、高效地通过血脑屏障”的问题。因此, “选择适当的载体, 将 BDNF 基因转移到靶细胞中, 并使 BDNF 基因稳定表达”是一个较好的解决方案。

载体系统主要分为非病毒和病毒载体系统, 它们帮助目的基因进入靶细胞的主要机制为细胞的内存作用。非病毒传递系统有纳米颗

粒 (nanoparticles)、外泌体 (exosomes)、阳离子脂质 (cationic lipid)、脂质体 (liposomes)、多聚体 (polymers)、类病毒粒子 (virus-like particles)、红细胞血影 (erythrocyte ghosts) 等。非病毒载体用于基因治疗的主要缺点是: 相对较低的基因传递效率、缺乏组织特异性和具有毒性。反之, 病毒载体在上述方面则具有优势。常见的病毒载体主要有慢病毒 (lentivirus)、腺病毒 (adenovirus)、腺相关病毒 (adeno-associated virus) 等<sup>[35-36]</sup>。其他可用于转染的病毒还包括单纯疱疹病毒、天花病毒等。这些病毒各有优缺。慢病毒等逆转录病毒可将目的基因整合到宿主基因组中, 从而使目的基因能够稳定、长期地表达; 但是, 该特性是一把“双刃剑”——宿主基因组也有发生插入突变的风险。腺病毒、腺相关病毒游离于宿主基因组, 这大大降低了插入突变的风险。腺病毒用于基因治疗的主要缺陷是: ①转染细胞低表达相应的腺病毒受体时, 转染效率低; 加大腺病毒的量来提高转染效率, 又会产生细胞毒性; ②大剂量的腺病毒会导致高免疫反应、高炎症反应; ③在一些理化条件下, 腺病毒不稳定; ④腺病毒在体外环境下长期存活所需环境 pH 条件, 与生物体内 pH 条件差异大。腺相关病毒免疫原性低、稳定性高, 具有非致病性和广泛的组织趋向性, 有广阔的应用前景。AAV 致病需要辅助病毒, AAV 的这一特性使研究人员能更好地控制病毒复制的过程, 安全性更高。BDNF 结合腺相关病毒可以长期、稳定地过表达 BDNF, 也解决了脑中和血液中 BDNF 半衰期短的缺陷。在实际应用中, 应根据成本、可重复性、毒性、转移机制、使用的难易程度、有效性等多方面考虑载体选择。

在考虑基因治疗的方案时, 首先应该明晰, 基因治疗在治疗单基因突变疾病上具有显著优势。采用基因治疗应对成瘾在内的多基因疾病时, 需面临以下问题: ①同一疾病, 症状表现等方面有较大的异质性; ②易感基因尚不完全确定; ③已确定的致病基因, 其致病机制又不完全明晰。基于现阶段的知识、方法, 在确定 BDNF 具有切实的疗效的前提下, 通过基因治疗的方式治疗成瘾, 某种程度上来说, 距离实际的临床应用仍有不小的距离, 但是, 基于基因治疗的方法具有广阔的应用前景。

#### 5 小 结

物质成瘾不仅危害个人身体健康, 还可导致

严重的社会后果。当前物质成瘾的治疗以“替代治疗”为主,但是,该治疗方法存在不良反应多、患者依从性差等缺陷。BDNF可通过影响多种神经信号,进而影响认知、学习、记忆、感觉、衰老、成瘾等多种活动,是治疗物质成瘾的新靶点。靶向BDNF治疗物质成瘾需要解决如何靶向正确的组织或细胞并维持BDNF的适宜浓度,大分子BDNF如何通过血脑屏障等问题。采用病毒载体可能是解决上述问题的有效手段。但是,现阶段的研究较为初始,距离临床应用尚有一定差距。随着对BDNF的研究不断深入,随着BDNF的结构、功能、表达、作用机制等逐渐明晰,靶向BDNF以治疗物质成瘾有望进入临床研究阶段,并在未来的成瘾治疗中发挥优势。BDNF结合基因治疗的方法治疗成瘾,具有巨大的应用前景。

#### [参考文献]

- [1] Blithikioti C, Fried EI, Albanese E, et al. Reevaluating the brain disease model of addiction[J]. *Lancet Psychiatry*, 2025, 12(6):469-474.
- [2] Liu Y, Masina F, Ridderinkhof KR, et al. Addiction as a brain disease? A meta-regression comparison of error-related brain potentials between addiction and neurological diseases [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 148:105127.
- [3] O'Mahony S. The brain disease model of addiction and epistemic injustice[J]. *Int J Drug Policy*, 2025, 145:105015.
- [4] Galiatsatos P, Kaplan B, Lansley DG, et al. Tobacco use and tobacco dependence management[J]. *Clin Chest Med*, 2023, 44(3):479-488.
- [5] Trinh S, Keller L, Herpertz-Dahlmann B, et al. The role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in anorexia nervosa [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2023, 151:106069.
- [6] Wang W, Li Y, Ma F, et al. Microglial repopulation reverses cognitive and synaptic deficits in an Alzheimer's disease model by restoring BDNF signaling [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 113:275-288.
- [7] Omurtag A, Sunderland C, Mansfield NJ, et al. EEG connectivity and BDNF correlates of fast motor learning in laparoscopic surgery[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):7399.
- [8] Sun Z, Nie M, Wang X, et al. Aminooxyacetic acid ameliorates alcohol-induced learning and memory deficits through BDNF-TrkB pathway and calcium homeostasis [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1):365.
- [9] Zhang Q, Xue Y, Wei K, et al. Locus coeruleus-dorsolateral septum projections modulate depression-like behaviors via BDNF but not norepinephrine [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(10):e2303503.
- [10] Ornell F, Scherer JN, Schuch JB, et al. Serum BDNF levels increase during early drug withdrawal in alcohol and crack cocaine addiction [J]. *Alcohol*, 2023, 111:1-7.
- [11] Abdulmalek S, Hardiman G. Genetic and epigenetic studies of opioid abuse disorder-the potential for future diagnostics [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2023, 23(5):361-373.
- [12] Koob GF. Alcohol use disorder treatment: Problems and solutions [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2024, 64:255-275.
- [13] Hernández-Pérez A, García-Gómez L, Robles-Hernández R, et al. Addiction to tobacco smoking and vaping [J]. *Rev Invest Clin*, 2023, 75(3):158-168.
- [14] Bhatnagar A, Heller EA. Alternative splicing in addiction [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2025, 92:102340.
- [15] Kranzler HR. Overview of alcohol use disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2023, 180(8):565-572.
- [16] Strońska-Pluta A, Suchanecka A, Chmielowiec K, et al. The relationship between the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and substance use disorder and relapse [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2):788.
- [17] Ak M, Özer-Uzaldı G, Yıldırım MA, et al. Effects of PDYN 68-bpVNTR, BDNF rs6265, OPRD1 rs569356 and OPRM1 rs2075572 polymorphisms on opioid-methamphetamine co-use [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2025, 116:104714.
- [18] Borowy D, Boroń A, Chmielowiec J, et al. Exploring the relationship between brain-derived neurotrophic factor haplotype variants, personality, and nicotine usage in women [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(15):7109.
- [19] Rovaris DL, Schuch JB, Grassi-Oliveira R, et al. Effects of crack cocaine addiction and stress-related genes on peripheral BDNF levels [J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 90:78-85.
- [20] Corominas M, Roncero C, Ribases M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its intracellular signaling pathways in cocaine addiction [J]. *Neuropsychobiology*, 2007, 55(1):2-13.
- [21] Graham DL, Edwards S, Bachtell RK, et al. Dynamic BDNF activity in nucleus accumbens with cocaine use increases self-administration and relapse [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(8):1029-1037.
- [22] Haun HL, Griffin WC, Lopez MF, et al. Increasing Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in medial prefrontal cortex selectively reduces excessive drinking in ethanol dependent mice [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 140:35-42.
- [23] Jeanblanc J, He DY, Carnicella S, et al. Endogenous BDNF in the dorsolateral striatum gates alcohol drinking [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43):13494-13502.
- [24] Deng L, Chu Z, Li B, et al. BDNF-AAV has protective effects on morphine-induced conditioned place preference through BDNF, TrkB, and CREB concentration changes in the VTA and NAc [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 782:136701.
- [25] Deng L, Chu Z, Liu P, et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor and adeno-associated viral vector on morphine-induced condition through target concentration changes in the ventral tegmental area and nucleus accumbens [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 445:114385.
- [26] Wang CS, Kavalali ET, Monteggia LM. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders [J].

- Cell, 2022, 185(1):62-76.
- [27] Hell JW. Binding of CaMKII to the NMDA receptor is sufficient for long-term potentiation [J]. *Sci Signal*, 2023, 16(808):eadk9224.
- [28] Khani F, Pourmotabbed A, Hosseinmardi N, et al. Acute adolescent morphine exposure improves dark avoidance memory and enhances long-term potentiation of ventral hippocampal CA1 during adulthood in rats [J]. *Addict Biol*, 2023, 28(8):e13308.
- [29] Gueye AB, Allain F, Samaha AN. Intermittent intake of rapid cocaine injections promotes the risk of relapse and increases mesocorticolimbic BDNF levels during abstinence [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(6):1027-1035.
- [30] Fatahi Z, Zeinaddini-Meymand A, Karimi S, et al. Impairment of cost-benefit decision making in morphine-dependent rats is partly mediated via the alteration of BDNF and p-CREB levels in the nucleus accumbens [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 194:172952.
- [31] Koo JW, Lobo MK, Chaudhury D, et al. Loss of BDNF signaling in D1R-expressing NAc neurons enhances morphine reward by reducing GABA inhibition [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(11):2646-2653.
- [32] Rezayof A, Ghasemzadeh Z, Sahafi OH. Addictive drugs modify neurogenesis, synaptogenesis and synaptic plasticity to impair memory formation through neurotransmitter imbalances and signaling dysfunction [J]. *Neurochem Int*, 2023, 169:105572.
- [33] Yu X, Liu J, Ge P, et al. American ginseng improves ovarian dysfunction through miR-151-5p activation of BDNF/AKT/BCI-2/Bax signaling pathway in premature ovarian failure model rats: protein macromolecules and expression [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 310(Pt 3):143475.
- [34] Jonk SM, Tribble JR, Swoboda P, et al. Amino acid neurotransmitters in sarcopenia and healthy aging [J]. *Brain Res Bull*, 2025, 229:111437.
- [35] Li X, Le Y, Zhang Z, et al. Viral vector-based gene therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):7736
- [36] Wang S, Liang B, Wang W, et al. Viral vectored vaccines: Design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):149.

(本文编辑:何祯)