

· 药学前沿 ·

Sigma 受体拮抗剂在治疗成瘾性药物滥用致神经毒性中的研究进展

张 媛, 孙佳锐, 刘玉秋, 巢 杰, 姚红红*

(东南大学医学院药理学系, 南京 210009)

摘要 成瘾性药物滥用是全球普遍存在的社会问题, 已成为许多国家仅次于心脑血管疾病和恶性肿瘤的第3位致死病因, 在我国形势也日趋严峻。脑内奖赏系统单胺学说是早期认识成瘾性药物滥用的里程碑理论, 但这一学说无法解释成瘾性药物滥用者脑内由不同细胞间相互作用而引起的神经炎症级联反应最终导致的神经毒性。如何遏制成瘾性药物滥用过程中的神经炎症反应, 降低神经毒性反应, 是亟待解决的课题。目前, 国外有关这方面的研究还处于起步阶段, 仅限于大量临床病例报道; 国内研究尚属空白, 其确切的分子机制值得深入挖掘。本文主要针对 Sigma 受体拮抗剂在治疗成瘾性药物滥用导致的神经毒性中的研究进行综述, 为成瘾性药物滥用致神经毒性作用提供新的药物靶标和新的治疗策略。

关键词 Sigma 受体; 拮抗剂; 药物滥用; 神经毒性; 可卡因; 甲基苯丙胺; 吗啡

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2014)03-0253-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140301

Research progress of Sigma receptor antagonists in the drug abuse-mediated neurotoxicity

ZHANG Yuan, SUN Jiarui, LIU Yuqiu, CHAO Jie, YAO Honghong*

Department of Pharmacology, Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, China

Abstract Drug abuse represents a serious health issue worldwide resulting personal suffering, as well as social and economic burden. Drug abuse is considered the third killer in some western societies since it affects more and more people, compared with cerebral-cardiovascular disease or malignant cancer. China faces emerging epidemics of drug abuse as evidenced that drug abusers are on the rise in recent years. Despite the recognized impact of drug abuse on the brain reward system, mechanisms underlying the ability of drug abuse to initiate a cascade of neuroinflammatory response, which finally result in widespread neurotoxicity within the complex network of cell-to-cell interactions, have not yet been fully identified. Understanding the detailed mechanisms underlying neuropathological progression induced by drug abuse is thus the next logical step that is of paramount importance. The control and eradication of neurological complications associated with drug abuse continues to be an important goal toward improving the well-being of drug abusers. This review summarizes the potential role of Sigma receptor antagonists in drug abuse-mediated neuroinflammation and neurotoxicity, both of which comprise the hallmark features of drug abusers. These findings will set a stage for providing a new generation of novel therapeutic agents for drug abuse involving neuroinflammation and neurotoxicity.

Key words Sigma receptor; antagonist; drug abuse; neurotoxicity; cocaine; methamphetamine; morphine

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81322048)

* 收稿日期 2014-01-01 * 通信作者 Tel:025-83272551 E-mail:yao2h@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81322048)

药物成瘾是一种不顾后果强迫性追求用药的行为,是全球普遍存在的社会卫生问题,已成为严重危害人类健康的疾病之一,在许多国家成为仅次于心脑血管疾病和恶性肿瘤的第 3 位致死病因。根据联合国最新统计,全世界有两亿人滥用成瘾性药物,其中每年因滥用成瘾性药物而死亡的人数高达 10 万~12 万^[1-3]。成瘾性药物滥用在我国也是一个严重的社会问题,根据中国公安部发布的《2012 中国禁毒报告》,截至 2012 年底,全国共发现登记吸毒人员 179.4 万人(隐性药物成瘾者数量可能已超过此数字 3 倍),并且仍呈增长趋势。成瘾性药物滥用不仅给国家和人民带来沉重的经济负担和社会问题,也严重危害人类健康和生命安全。当前,成瘾性药物滥用及其危害人类健康的控制仍面临许多挑战,尤其是目前国际上关注的热点问题——中枢神经系统的毒性作用。因此,寻找预防和治疗成瘾性药物滥用的方法,遏制神经毒性反应,是我国和全球共同面临的重大课题。

传统对药物成瘾的机制研究主要围绕脑内奖赏系统-多巴胺能神经通路,着重于体内神经递质、调质及胞内信号传导通路的调控,以期阐明成瘾性药物滥用的发生机制。但是,这一“经典”的研究学说很难完全解释临床上成瘾性药物滥用者脑内呈现的以神经炎反应为主的一系列神经病学异常,如小胶质细胞活化、巨噬细胞浸润、多巴胺能神经元和脑微血管内皮细胞功能退行性变化等^[4](如图 1 所示)。这些临床证据提示成瘾性药物滥用可诱发细胞毒性反应,最终导致整个中枢系统内细胞之间发生复杂的级联反应。本文针对“经典”学说无法解释的成瘾性药物滥用者脑内的神经炎性级联反应及最终导致神经毒性这一关键科学问题,系统总结国际上的最新研究理论,结合本课题组前期研究成果,揭示 Sigma 受体在药物成瘾致神经毒性中的重要功能,从分子、细胞和整体水平诠释该靶标分子在药物成瘾机制中的重要性,为药物成瘾的预防和治疗提供新的理论依据,对临床治疗策略的选择和药物治疗靶标的遴选具有重要的指导意义。

1 Sigma 受体

Sigma 受体于 1976 年首先发现,最初被归类为阿片类受体家族^[6]。目前则认为其是一独立的

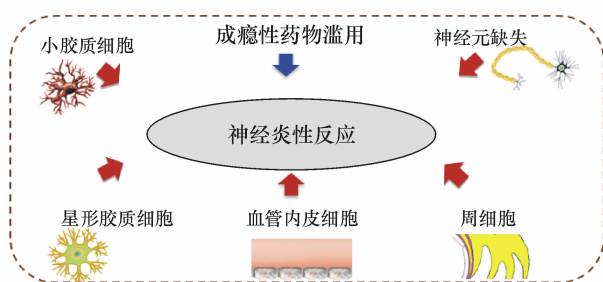


图 1 成瘾性药物滥用对中枢神经系统中不同细胞的功能调节而诱发神经炎性反应的示意图^[5]

实体家族,具有特定的药理学特性。Sigma 受体存在两种亚型:Sigma-1 受体和 Sigma-2 受体^[7]。Sigma-1 受体含有 223 个氨基酸残基,相对分子质量为 26 kD,在中枢神经系统和外周系统高表达^[7],主要分布于细胞膜、内质网和线粒体膜,有两个跨膜域,N 端有内质网停泊信号,其拓扑结构如图 2 所示^[8]。Sigma-1 受体是特异性精神类药物结合蛋白,分布于胞内的 Sigma-1 受体可再分布至细胞膜脂质筏,与 G-蛋白偶联受体、酪氨酸蛋白激酶及离子通道相互作用,启动下游信号传导^[3]。中枢神经系统中 Sigma-1 受体的功能包括调节神经递质释放、细胞膜离子通道、神经元放电活动等^[9],并参与多种生理和病理过程,如神经保护、学习记忆、药物成瘾和运动障碍等^[10-11]。外周的 Sigma-1 受体主要分布在淋巴组织,参与调节机体的免疫功能^[12]。Sigma-2 受体的相对分子质量为 18~22 kD,分布与 Sigma-1 受体类似,主要在线粒体、内质网、溶酶体和质膜,主要功能包括调节细胞周期、凋亡和存活的过程^[13]。新近研究表明,分布在脂质筏上的 Sigma-2 受体,可与孕酮受体膜元件 1 (PGRMC1) 复合体、表皮生长因子受体 (EGFR)、雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、Caspase 和离子通道等结合,参与调节肿瘤细胞凋亡,并被视为肿瘤诊断以及治疗的重要靶标分子^[14]。但由于该受体内源性配体的克隆和其内源性配体的鉴定都尚未成功,严重制约了对 Sigma-2 受体生理功能及其配体的研究。因此加速 Sigma-2 受体在肿瘤治疗方面的研究迫在眉睫。

2 Sigma 受体与成瘾性药物滥用

成瘾性药物,如可卡因和甲基苯丙胺,均可作用于大脑和心脏的 Sigma-1 受体,提示其可能为成瘾性药物滥用的治疗靶标。随着药理学手段和分

子生物工具的发展,针对这一靶标的研究得到进一步发展。新近研究表明,可卡因和甲基苯丙胺等成瘾性药物在动物实验中,与 Sigma 受体的两个亚型具有相互作用,但是与 Sigma-1 受体的亲和力更高^[15-17],通过使用 Sigma 受体拮抗剂或反义寡核苷酸可减少成瘾性行为^[16,18],此外, Sigma 受体的配体可以调节成瘾性药物诱导的基因及和蛋白表达变化^[19-20]。最新研究表明, Sigma 受体拮抗剂所介导的神经保护作用也存在于 3,4-亚甲基二氧甲基苯丙胺 (MDMA)、乙醇、尼古丁等其他被滥用成瘾性物质引起的神经毒性中^[21]。综上所述,靶向 Sigma 受体的化合物极有可能是一类潜在的治疗成瘾性药物滥用的新型药物。

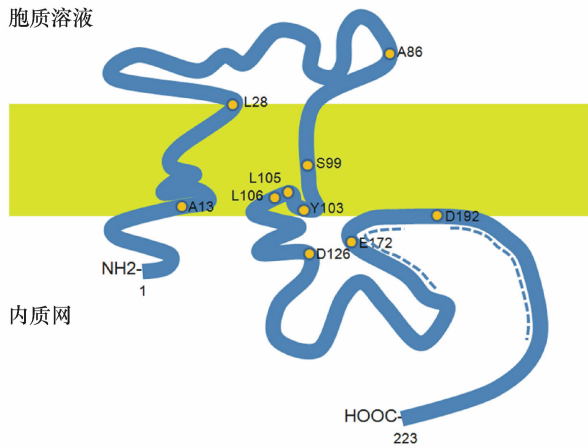


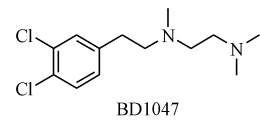
图2 Sigma-1 受体的拓扑结构示意图^[8]

2.1 Sigma 受体与可卡因滥用

可卡因,又称古柯碱,是最强的天然中枢兴奋剂,也是一种强效局麻药,自 1985 年来一直是世界主要毒品,其中枢兴奋作用与甲基苯丙胺基本相同。可卡因临床可作为一种精神系统药物,对 Sigma 受体有一定的结合力^[22]。Narayanan 等^[16]研究表明, Sigma 受体介导了可卡因引起的神经兴奋性毒性作用,对其机制研究不断深入,包括单核细胞浸润和胶质细胞活化介导的神经炎症反应、及其介导的神经毒性,尤其是血-脑脊液屏障损伤的作用越来越受到关注。

血-脑脊液屏障 (blood-brain barrier, BBB) 是维持中枢神经系统的动态平衡和微环境的稳定重要生理结构,人脑微血管内皮细胞 (HBMECs) 是支持 BBB 组成的重要细胞。可卡因的神经毒性产生是由于损伤 BBB 的完整性,同时上调内皮细胞间黏

附分子-1 (ICAM-1),血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和 E-选择素的表达,进而增加跨内皮细胞的白细胞游走^[23],加速神经炎性的发生发展。本研究也表明可卡因通过自分泌血管损伤因子,导致 BBB 损伤,进一步加速单核细胞迁移至中枢神经系统^[24]。此外,可卡因通过内皮细胞上的 Sigma 受体,上调新型黏附分子——活性白细胞黏附分子 (ALCAM) 表达,促进单核细胞黏附。同时可卡因可以引起 Sigma 受体和血小板衍生生长因子-B (PDGF-B) 受体相互作用,并激活 MAPKs、PI3K/Akt 及下游 NF- κ B 等一系列信号通路,调节 ALCAM 的表达。应用 Sigma 受体拮抗剂 BD1047 可显著降低可卡因引起的 ALCAM 表达上调,从而抑制外周单核细胞迁移至中枢神经系统,抑制神经炎症反应的发生^[25]。

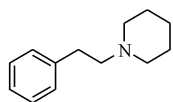


除了直接作用于内皮细胞外,可卡因也作用于小胶质细胞上 Sigma-1 受体,应用原位杂交、免疫组织化学等方法发现,小胶质细胞表达 Sigma-1 受体,但 Sigma-1 受体对小胶质细胞功能的调节研究仍处在初步阶段,初步研究表明,可卡因可以诱导小胶质细胞单核细胞趋化因子的释放,协同募集外周的单核细胞迁移至中枢神经系统。研究表明, Sigma-1 受体激活可引起小胶质细胞持续激活,并增加免疫炎性和神经毒性因子的表达,同时可以调控小胶质细胞迁移和细胞骨架蛋白重构^[26-27]。可卡因激活小胶质细胞上 Sigma-1 受体后,上调 CCR5 和 CXCR4 受体表达,促进 HIV 病毒复制,提示 Sigma-1 受体参与可卡因引起的免疫反应^[28-30]。与此结果相吻合,本课题组首先报道可卡因通过 Sigma 受体选择性地促进小胶质细胞表达 MCP-1^[3],并提示 Sigma-1 受体有望成为调控小胶质细胞活化的新靶标。此外,可卡因通过多巴胺受体,间接调控脑内星型胶质细胞中 Sigma 受体的表达^[31]。

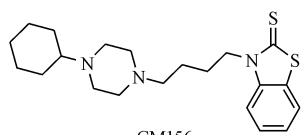
2.2 Sigma 受体与甲基苯丙胺滥用

甲基苯丙胺,俗称“冰毒”,是一种在全球范围内被广泛滥用的成瘾药物,据《国家药物滥用监测年度报告(2012 年)》提供的数据表明,“冰毒”已

经成为我国流通量最大的毒品之一,对其引起的精神障碍和神经毒性反应仍缺乏有效的治疗手段和药物^[32]。随着 Sigma 受体研究的不断深入,越来越多的证据表明 Sigma 受体参与了甲基苯丙胺引起的一系列精神障碍和神经毒性反应。甲基苯丙胺可以和分布在大脑、心、肺的 Sigma-1 受体相互作用,引起一系列不良反应^[10,33]。甲基苯丙胺作用于中枢神经系统 Sigma-1 受体,可引起精神障碍、抑郁症、精神病、认知和运动障碍^[21]。Sigma 受体拮抗剂 AC927 和 CM156 可以缓解甲基苯丙胺引起的药物成瘾以及体温升高,其中,CM156 是已知亲和力和选择性最高的受体拮抗剂,可以抑制甲基苯丙胺所产生的兴奋作用、发热以及神经毒性^[34]。CM156 也能与多巴胺能、5-羟色胺能神经元上的 Sigma-1 受体结合,改善甲基苯丙胺所产生的不良反应^[34]。上述结果提示 Sigma-1 受体可作为治疗甲基苯丙胺滥用潜在靶标^[35]。

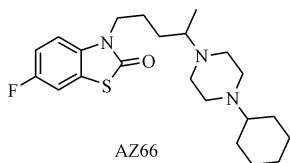


AC927



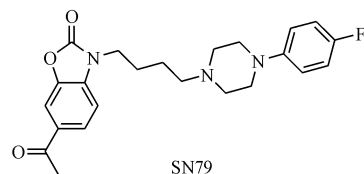
CM156

近年来甲基苯丙胺引起的神经毒性作用越来越受到关注,其机制与多巴胺的释放、氧化应激、内质网应激、激活线粒体死亡的级联、谷氨酸释放、细胞凋亡、小胶质细胞活化有关。研究发现, Sigma-1 受体在甲基苯丙胺加速天冬氨酸诱发的神经元损伤过程中起重要作用^[36]。大量和长期地接触甲基苯丙胺可减弱海马部位的天冬氨酸受体功能,影响天冬氨酸受体依赖性钙离子从三磷酸肌醇敏感的细胞内钙库释放^[36]。整体动物实验研究表明, Sigma-1 受体拮抗剂可显著缓解甲基苯丙胺引起的神经毒性^[21]。如在小鼠中, Sigma-1 受体拮抗剂 AZ66 显著改善甲基苯丙胺诱导的多巴胺能神经毒性和记忆障碍^[37]。新近研究表明 Sigma-1 受体拮抗剂 AZ66 和 AC927 缓解甲基苯丙胺引起的神经毒性作用与其调节体温升高有关^[38]。



AZ66

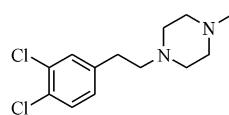
甲基苯丙胺滥用不仅直接引起神经毒性,也可以通过增加基质金属蛋白-9 (MMP-9) 的活性,降低脑微血管内皮细胞致密蛋白 (Zonula occludens, ZO-1; claudin-5 和 occludin) 的表达,增加 BBB 的通透性以及继发性神经退行性功能病变^[39-41]。此外,甲基苯丙胺可引起整体动物脑内小胶质细胞活化及巨噬细胞浸润^[42-43]。离体实验进一步证明,甲基苯丙胺处理后,小胶质细胞中钙离子结合衔接分子 1 (IBA-1) 表达增加, IL-6 家族促炎性细胞因子释放增加;这一作用可以被 Sigma-1 受体拮抗剂 SN79 所抑制^[20]。



SN79

2.3 Sigma 受体与其他成瘾性物质

Sigma 受体也参与了吗啡、酒精等其他成瘾性物质的病理生理过程,与这类药物对行为和食欲的影响有关。如吗啡是从鸦片中分离出来的一种生物碱,是精神科常用药物,临床具有镇痛、催眠、止咳、止泻等作用。作为毒品吸食,会产生欣快感,比鸦片容易成瘾,长期使用会引起精神失常、谵妄和幻想,过量使用会导致呼吸衰竭而死亡。研究发现, Sigma 受体可以被镇咳药美沙芬激活,从而阻断吗啡诱导的奖赏效应和行为敏化^[44]。Sigma 受体也可以调节酒精的刺激类型。目前有研究发现, Sigma 受体可以调节酒精过度摄入,如 Sabino 等报道 Sigma-1 受体拮抗剂 BD-1063 可显著降低大鼠对酒精的摄入量^[45]。通过对比嗜酒大鼠和急性酒精依赖大鼠,发现 Sigma 受体在奖赏系统相关脑区的基因表达与酒精使用有关。同时研究结果表明, Sigma 系统有助于先天或乙醇诱导的酒精易感性有助于酗酒和酒精依赖的治疗^[45]。



BD1063

3 结 语

成瘾性药物滥用是全球普遍存在的社会卫生问题,脑内奖赏系统单胺学说是早期认识成瘾性药物滥用的里程碑理论,但这一学说无法解释成瘾性药物滥用者脑内由不同细胞间相互作用而引起的神经炎症级联反应最终导致的神经毒性。如何遏制成瘾性药物滥用过程中的神经炎症反应,降低神经毒性反应,是亟待解决的课题。Sigma-1受体已经被发现三十多年了,许多成瘾性药物,如可卡因和甲基苯丙胺等,都和Sigma-1受体相互作用,导致中枢神经系统功能障碍。Sigma-1受体拮抗剂不仅能缓解成瘾性药物滥用诱发的与药物觅药行为有关的神经化学、基因和蛋白表达的变化,而且从不同层面调节成瘾性药物滥用导致 BBB 损伤、巨噬细胞浸润和胶质细胞活化,以及到最终神经毒性的发生,揭示Sigma-1受体作为治疗成瘾性药物滥用的重要靶点。但是,有关Sigma-1受体配体的功能在不同生理病理条件下发挥的作用不尽相同,如何确定具体情况和条件下Sigma-1受体药物干预最为有效,将有助于推动药物开发工作。总之,研究结果表明,靶向Sigma-1受体的化合物可能是一类潜在的治疗成瘾性药物滥用的新型药物。

参 考 文 献

- [1] Schmitt KC, Reith ME. Regulation of the dopamine transporter: aspects relevant to psychostimulant drugs of abuse[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, **1187**:316–340.
- [2] Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, **147**(Suppl 1):S82–88.
- [3] Yao H, Yang Y, Kim KJ, et al. Molecular mechanisms involving sigma receptor-mediated induction of MCP-1: implication for increased monocyte transmigration[J]. *Blood*, 2010, **115**(23):4951–4962.
- [4] Little KY, Ramssen E, Welchko R, et al. Decreased brain dopamine cell numbers in human cocaine users[J]. *Psychiatry Res*, 2009, **168**(3):173–180.
- [5] Buttner A. Review: the neuropathology of drug abuse[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, **37**(2):118–134.
- [6] Martin WR, Eades CG, Thompson JA, et al. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1976, **197**(3):517–532.
- [7] Su TP, London ED, Jaffe JH. Steroid binding at sigma receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems[J]. *Science*, 1988, **240**(4849):219–221.
- [8] Kourrich S, Su TP, Fujimoto M, et al. The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease[J]. *Trends Neurosci*, 2012, **35**(12):762–771.
- [9] Nuwayhid SJ, Werling LL. Sigma1 receptor agonist-mediated regulation of N-methyl-D-aspartate-stimulated [3H] dopamine release is dependent upon protein kinase C[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, **304**(1):364–369.
- [10] Matsumoto RR, Liu Y, Lerner M, et al. Sigma receptors: potential medications development target for anti-cocaine agents[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, **469**(1/2/3):1–12.
- [11] Hayashi T, Su TP. Regulating ankyrin dynamics: Roles of sigma-1 receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, **98**(2):491–496.
- [12] Su TP, Shukla K, Gund T. Steroid binding at sigma receptors: CNS and immunological implications[J]. *Ciba Found Symp*, 1990, **153**:107–113; discussion 113–106.
- [13] Hashimoto K, Ishiwata K. Sigma receptor ligands: possible application as therapeutic drugs and as radiopharmaceuticals[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, **12**(30):3857–3876.
- [14] Huang YS, Lu HL, Zhang LJ, et al. Sigma-2 receptor ligands and their perspectives in cancer diagnosis and therapy[J]. *Med Res Rev*, 2014, **34**(3):532–566.
- [15] Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, et al. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2008, **6**(4):344–366.
- [16] Narayanan S, Mesangeau C, Poupaert JH, et al. Sigma receptors and cocaine abuse[J]. *Curr Top Med Chem*, 2011, **11**(9):1128–1150.
- [17] Rodvelt KR, Miller DK. Could sigma receptor ligands be a treatment for methamphetamine addiction[J]? *Curr Drug Abuse Rev*, 2010, **3**(3):156–162.
- [18] Matsumoto RR. Targeting sigma receptors: novel medication development for drug abuse and addiction[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2009, **2**(4):351–358.
- [19] Xu YT, Robson MJ, Szeszel-Fedorowicz W, et al. CM156, a sigma receptor ligand, reverses cocaine-induced place conditioning and transcriptional responses in the brain[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, **101**(1):174–180.
- [20] Robson MJ, Turner RC, Naser ZJ, et al. SN79, a sigma receptor ligand, blocks methamphetamine-induced microglial activation and cytokine upregulation[J]. *Exp Neurol*, 2013, **247**:134–142.
- [21] Kaushal N, Matsumoto RR. Role of sigma receptors in methamphetamine-induced neurotoxicity[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2011, **9**(1):54–57.
- [22] Sharkey J, Glen KA, Wolfe S, et al. Cocaine binding at sigma receptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 1988, **149**(1/2):171–174.
- [23] Gan X, Zhang L, Berger O, et al. Cocaine enhances brain endo-

- thelial adhesion molecules and leukocyte migration [J]. *Clin Immunol*, 1999, **91**(1):68-76.
- [24] Yao H, Duan M, Hu G, *et al.* Platelet-derived growth factor B chain is a novel target gene of cocaine-mediated Notch1 signaling; implications for HIV-associated neurological disorders [J]. *J Neurosci*, 2011, **31**(35):12 449-12 454.
- [25] Yao H, Kim K, Duan M, *et al.* Cocaine hijacks sigma1 receptor to initiate induction of activated leukocyte cell adhesion molecule; implication for increased monocyte adhesion and migration in the CNS [J]. *J Neurosci*, 2011, **31**(16):5 942-5 955.
- [26] Hall AA, Herrera Y, Ajmo CT Jr, *et al.* Sigma receptors suppress multiple aspects of microglial activation [J]. *Glia*, 2009, **57**(7):744-754.
- [27] Cuevas J, Rodriguez A, Behensky A, *et al.* Afobazole modulates microglial function via activation of both sigma-1 and sigma-2 receptors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, **339**(1):161-172.
- [28] Gekker G, Hu S, Sheng WS, *et al.* Cocaine-induced HIV-1 expression in microglia involves sigma-1 receptors and transforming growth factor-beta1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, **6**(6):1 029-1 033.
- [29] Roth MD, Tashkin DP, Choi R, *et al.* Cocaine enhances human immunodeficiency virus replication in a model of severe combined immunodeficient mice implanted with human peripheral blood leukocytes [J]. *J Infect Dis*, 2002, **185**(5):701-705.
- [30] Roth MD, Whittaker KM, Choi R, *et al.* Cocaine and sigma-1 receptors modulate HIV infection, chemokine receptors, and the HPA axis in the huPBL-SCID model [J]. *J Leukoc Biol*, 2005, **78**(6):1 198-1 203.
- [31] Ben-Ami O, Kinor N, Perelman A, *et al.* Dopamine-1 receptor agonist, but not cocaine, modulates sigma(1) gene expression in SVG cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2006, **29**(2):169-176.
- [32] Krasnova IN, Cadet JL. Methamphetamine toxicity and messengers of death [J]. *Brain Res Rev*, 2009, **60**(2):379-407.
- [33] Nguyen EC, McCracken KA, Liu Y, *et al.* Involvement of sigma (sigma) receptors in the acute actions of methamphetamine; receptor binding and behavioral studies [J]. *Neuropharmacology*, 2005, **49**(5):638-645.
- [34] Kaushal N, Seminerio MJ, Shaikh J, *et al.* CM156, a high affinity sigma ligand, attenuates the stimulant and neurotoxic effects of methamphetamine in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2011, **61**(5/6):992-1 000.
- [35] Matsumoto RR, Shaikh J, Wilson LL, *et al.* Attenuation of methamphetamine-induced effects through the antagonism of sigma (sigma) receptors; evidence from *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, **18**(12):871-881.
- [36] Smith KJ, Butler TR, Prendergast MA. Inhibition of sigma-1 receptor reduces *N*-methyl-D-aspartate induced neuronal injury in methamphetamine-exposed and -naive hippocampi [J]. *Neurosci Lett*, 2010, **481**(3):144-148.
- [37] Seminerio MJ, Hansen R, Kaushal N, *et al.* The evaluation of AZ66, an optimized sigma receptor antagonist, against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity and memory impairment in mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, **16**(5):1 033-1 044.
- [38] Robson MJ, Seminerio MJ, McCurdy CR, *et al.* sigma Receptor antagonist attenuation of methamphetamine-induced neurotoxicity is correlated to body temperature modulation [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, **65**(2):343-349.
- [39] Northrop NA, Yamamoto BK. Persistent neuroinflammatory effects of serial exposure to stress and methamphetamine on the blood-brain barrier [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, **7**(4):951-968.
- [40] Bowyer JF, Thomas M, Schmued LC, *et al.* Brain region-specific neurodegenerative profiles showing the relative importance of amphetamine dose, hyperthermia, seizures, and the blood-brain barrier [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, **1 139**:127-139.
- [41] Martins T, Baptista S, Goncalves J, *et al.* Methamphetamine transiently increases the blood-brain barrier permeability in the hippocampus; role of tight junction proteins and matrix metalloproteinase-9 [J]. *Brain Res*, 2011, **1 411**:28-40.
- [42] Bowyer JF, Robinson B, Ali S, *et al.* Neurotoxic-related changes in tyrosine hydroxylase, microglia, myelin, and the blood-brain barrier in the caudate-putamen from acute methamphetamine exposure [J]. *Synapse*, 2008, **62**(3):193-204.
- [43] Bowyer JF, Ali S. High doses of methamphetamine that cause disruption of the blood-brain barrier in limbic regions produce extensive neuronal degeneration in mouse hippocampus [J]. *Synapse*, 2006, **60**(7):521-532.
- [44] Chen SL, Hsu KY, Huang EY, *et al.* Low doses of dextromethorphan attenuate morphine-induced rewarding via the sigma-1 receptor at ventral tegmental area in rats [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2011, **117**(2/3):164-169.
- [45] Sabino V, Cottone P, Zhao Y, *et al.* The sigma-receptor antagonist BD-1063 decreases ethanol intake and reinforcement in animal models of excessive drinking [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, **34**(6):1 482-1 493.