



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105250285 B

(45)授权公告日 2019.09.06

(21)申请号 201510627336.5

A61K 31/426(2006.01)

(22)申请日 2008.04.11

A61K 45/06(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61P 25/30(2006.01)

申请公布号 CN 105250285 A

A61P 25/34(2006.01)

A61P 25/36(2006.01)

(43)申请公布日 2016.01.20

(30)优先权数据

60/911,201 2007.04.11 US

(62)分案原申请数据

200880019954.X 2008.04.11

(73)专利权人 奥默罗斯公司

地址 美国华盛顿州

(72)发明人 罗伯托·西科西奥普

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理  
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

A61K 31/4439(2006.01)

(56)对比文件

WO 2006029349 A1,2006.03.16,说明书第  
34-36页,第21页,权利要求11-16.

US 2004127443 A1,2004.07.01,说明书表  
II和表VIII,第0004,0099,0128,0130和0139段.

Takehiko Maeda et al..Peroxisome  
Proliferator-Activated Receptor Gamma  
Activation Relieves Expression of  
Behaviral Sensitization to  
Methamphetamine in Mice.

《Neuropsychopharmacology》.2006,第32卷  
1133-1140.

审查员 王芳菲

权利要求书1页 说明书56页 附图25页

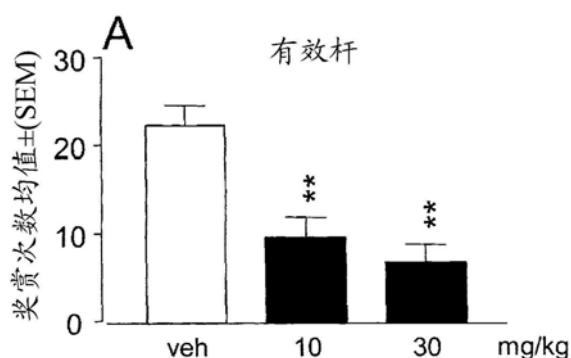
(54)发明名称

预防和治疗成瘾的组合物和方法

(57)摘要

本发明涉及治疗或预防成瘾于成瘾剂和复  
发使用成瘾剂、和治疗或预防成瘾性或强迫性行  
为和复发实施成瘾性或强迫性行为的方法,所述  
方法是通过单独或联合其它治疗剂如阿片类受  
体拮抗剂或抗抑郁剂给予过氧化物酶体增殖物  
激活受体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )激动剂。本发明还包括治疗  
或预防成瘾或复发的包含PPAR $\gamma$ 激动剂和一种  
或多种其它治疗剂的药物组合物,以及该药物组  
合物的单位剂量形式,其含有有效治疗或预防成  
瘾或复发的剂量。本发明的方法和组合物可用于  
治疗或预防对包括酒精、尼古丁、大麻、可卡因和  
安非他明在内的任何药物的成瘾以及对包括病  
理性赌博和病理性饱食在内的强迫性和成瘾性  
行为的成瘾。

吡格列酮对可卡因自我给药的影响



1. 有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  激动剂 (PPAR  $\gamma$  激动剂) 在制备用于治疗或预防成瘾的药物中的用途, 当确定个体成瘾或有出现成瘾的风险后, 将所述药物给予所述个体, 其中所述 PPAR  $\gamma$  激动剂为选自吡格列酮、罗格列酮、环格列酮的噻唑烷二酮 (TZD), 所述成瘾为对选自酒精和尼古丁的成瘾剂的成瘾。

2. 如权利要求1所述的用途, 其中所述个体还被给与成瘾治疗剂, 其中所述成瘾治疗剂是一种成瘾剂, 其中所述 PPAR  $\gamma$  激动剂的有效量为能有效预防所述个体成瘾于所述成瘾治疗剂或有效减小所述个体成瘾于所述成瘾治疗剂的可能性的量。

3. 有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  激动剂 (PPAR  $\gamma$  激动剂) 在制备用于治疗或预防复发使用成瘾剂的药物中的用途, 所述药物用于给予经历了一段时间的戒断、或限制或减少使用所述成瘾剂的个体, 其中所述 PPAR  $\gamma$  激动剂为选自吡格列酮、罗格列酮、环格列酮的噻唑烷二酮 (TZD), 所述成瘾为对选自酒精和尼古丁的物质的成瘾。

4. 如权利要求3所述的用途, 其中所述个体之前应答使用有效量的抗成瘾治疗的治疗而减少或消除使用所述成瘾剂, 并且其中所述个体不再暴露于有效量的所述抗成瘾治疗。

5. 有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  激动剂 (PPAR  $\gamma$  激动剂) 在制备用于减少与成瘾剂生理脱瘾相关的一种或多种症状的药物中的用途, 所述药物用于给予正经历成瘾剂生理脱瘾的个体, 其中所述 PPAR  $\gamma$  激动剂为选自吡格列酮、罗格列酮、环格列酮的噻唑烷二酮 (TZD), 所述成瘾剂为选自酒精和尼古丁的物质。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的用途, 所述个体还被给予其它治疗剂, 其中每种所述 PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于有效治疗或预防所述成瘾、或所述复发使用、或减少与成瘾剂生理脱瘾相关的一种或多种症状, 并且其中所述其它治疗剂选自安非拉酮、纳曲酮、伐伦克林、利莫那班、安他拉明、恩丹西酮、加巴喷丁、左乙拉西坦、托吡酯、米氮平和氟西汀。

7. 如权利要求1-5中任一项所述的用途, 其中所述成瘾剂为酒精。

8. 如权利要求1-5中任一项所述的用途, 其中所述成瘾剂为尼古丁。

## 预防和治疗成瘾的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请基于35U.S.C.§119(e) 要求2007年4月11日提交的美国临时专利申请第60/911,201号的权益,在此通过参考将该临时专利申请整体并入本文。

[0003] 背景

### 技术领域

[0004] 本发明主要涉及单独或联合其它治疗剂采用PPAR  $\gamma$  激动剂治疗或预防成瘾。

[0005] 相关技术说明

[0006] 世界卫生组织(WHO)将物质成瘾定义为反复地使用物质,尽管知道并经历有害作用。物质成瘾为慢性、复发性疾病,特征为无控制的药物使用,强迫觅药和渴求物质,不管不良后果继续使用,以及对物质的躯体和/或心理依赖。物质成瘾一般遵循忍耐、脱瘾、强迫药物使用行为、觅药行为和复发的过程。由于在暴力犯罪和传染性疾病预防方面起重要作用,物质滥用和成瘾为对成瘾者和社会具有重大社会和经济影响的公共卫生事件。成瘾物质包括酒精、咖啡因、尼古丁、大麻(cannabis (marijuana))和大麻衍生物、阿片剂和其它吗啡样阿片类激动剂如海洛因、苯环己哌啶和苯环己哌啶样化合物、镇静催眠药如苯并二氮革类和巴比妥类以及精神兴奋药如可卡因、安非他明和安非他明相关药物如右旋安非他明和甲基安非他明。

[0007] 酒精为全球最常见的滥用物质之一。此外,酒精中毒导致严重的肝和心血管疾病并产生依赖,导致重度精神病症、社会问题和不利后果,包括家庭解体、悲惨事故和工作表现降低。根据WHO,酒精消耗导致了世界范围20-30%的食道和肝癌、肝硬化、杀人、癫痫和机动车事故。酒精滥用在全球每年导致约180万人死亡。对酒精消耗的强迫性行为是这一失调的核心症状。近年来,已经研究了几种手段来帮助酗酒患者不仅控制饮酒,还控制酒精渴求和复发(Monti et al.,1993;Volpicelli et al.1992;O'Brien et al.1997)。

[0008] 测试了诸如纳曲酮、阿坎酸、恩丹西酮、戒酒硫、 $\gamma$  羟基丁酸(GHB)、和托吡酯的药物对酒精滥用的潜在治疗效果,这些药物属于不同类别(Volpicelli et al.1992;O'Brien et al.1997)。这些药物治疗剂中的几种如纳曲酮、阿坎酸和戒酒硫被证实为有某种功用并被批准用于治疗酒精中毒。这些药物中,非选择性阿片类拮抗剂纳曲酮在目前被认为是药理学金标准。尽管有一些有希望的结果,但是这些药物(包括纳曲酮)中没有一种在酒精中毒方面足够有效并且预后仍较差。

[0009] 尼古丁为最广泛使用的成瘾药物之一,并且尼古丁滥用为物质滥用的最常见形式。WHO估计,全球有12.5亿吸烟者,代表了年龄超过15岁的全球人口的1/3。WHO还估计,作为烟草使用的直接结果,全世界每年有5百万人死亡,使得尼古丁滥用为最大的单一可预防死因。在工业化国家,70-90%的肺癌、56-80%慢性呼吸系统疾病和22%的心血管疾病病例都归于尼古丁成瘾。吸烟仅在美国每年就与430,000人死亡相关,并且估计在卫生保健费用方面花费国家800亿美元。烟草使用对全部癌症的1/3负有责任,包括肺癌、口腔癌、咽癌、喉癌、食道癌、子宫颈癌、肾癌、输尿管癌和膀胱癌。吸烟者中癌症的总体死亡率比不吸烟者高

两倍。吸烟还引起肺病,如慢性支气管炎和肺气肿;恶化哮喘症状;并增加心脏疾病风险,包括中风、心脏病发作、血管病和动脉瘤。估计20%心脏病死亡可归因于吸烟。吸烟的怀孕妇女与不吸烟者相比有更大的早产、自然流产和婴儿出生重减小的风险。

[0010] 尼古丁使用导致升高水平的神经递质多巴胺,其激活奖赏途径(reward pathways)来调节愉悦感觉并介导消耗尼古丁的愿望。与尼古丁脱瘾相关的症状包括渴求、易怒、发怒、敌意、侵犯性、疲劳、抑郁和认知损伤,这导致滥用者寻求更多的尼古丁。环境条件因素和暴露于心理应激代表了诱发吸烟者使用尼古丁的其它因素。反复的尼古丁使用导致出现耐受,要求更高剂量的尼古丁来产生相同的初始刺激。

[0011] 针对尼古丁成瘾开发的大多数疗法仅显示出在预防复发方面适中的成功,导致戒烟尝试的高失败率。治疗包括使用尼古丁替代产品、抗抑郁剂、抗过敏剂和行为疗法。

[0012] 国立药物滥用研究所估计7200万美国人(约人口1/3)尝试过大麻。大麻使用的急性效应包括记忆和学习障碍、扭曲直觉、困难问题解决、丧失协调性和增加的心率。长期滥用可引起与在吸烟者中观察到的相同的呼吸问题,例如每天咳嗽、生痰、增加的肺感染风险和增加的出现头、颈和肺癌的风险。抑郁、焦虑和工作相关问题与大麻使用相关联。长期的大麻使用可导致成瘾,其具有干扰日常活动的强迫性使用。渴求和脱瘾症状如易怒、增加的侵犯性、失眠和焦虑使得成瘾者难以停止使用大麻。没有可用于治疗大麻成瘾和复发的药物治疗。

[0013] 根据WHO,估计全球有1300万人滥用阿片剂,包括900万海洛因成瘾者。高于25%的阿片剂滥用者在成瘾后10-20年内死于自杀、杀人或传染病,如HIV和肝炎。耐受和躯体依赖可在二至三天内出现。

[0014] 如同其它类型的物质成瘾,治疗阿片剂成瘾的目标是终止使用阿片剂,同时将痛苦的脱瘾症状减至最小并预防复发。当前的治疗涉及以阿片类受体激动剂或混合型激动剂/拮抗剂的替代品来代替成瘾药物。其它的手段包括使用阿片类受体拮抗剂来阻断激动剂的作用。拮抗剂不缓解疼痛或其它脱瘾症状;相反,其可促成脱瘾,并且它们的治疗使用与增加的意外阿片类激动剂用药过量和增加的致命性相关。使用与受体有较低亲和力的激动剂导致最少的重度脱瘾症状,但是可引起对替代品阿片剂的依赖。还有,很多替代疗法耗时3-6个月,为成瘾者中途停止治疗留出了时间。

[0015] 诸如可卡因和安非他明的精神兴奋药使人异常欣快、增加机敏性并增加体能。这些物质首先增加多巴胺传递,但是长期的药物使用导致多巴胺活性的降低,引起脑奖赏系统的调节失常和排便障碍。WHO估计全世界有3300万人滥用安非他明。

[0016] 慢性可卡因滥用可导致过度刺激、心动过速、高血压、瞳孔扩大、肌颤搐、失眠、极度神经紧张、幻觉、妄想狂、侵犯性行为 and 抑郁。可卡因用药过量可引起震颤、抽搐、谵妄以及由于心律失常和心血管衰竭导致的死亡。去郁敏、金刚烷胺和溴麦角环肽被证实减少可卡因脱瘾症状。

[0017] 安非他明脱瘾症状包括EEG改变、疲劳和精神抑郁。耐受随时间进展,可以与心动过速、幻听和幻视、妄想、焦虑反应、偏执型精神病、虚脱、精神错乱、记忆丧失和具有自杀倾向的长期抑郁相关。目前的安非他明成瘾治疗包括用于幻觉的吩噻嗪类、氟哌啶醇和氯丙嗪,但是这些药物的副作用包括体位性低血压和重度锥体外运动病症。

[0018] 过去,物质成瘾的治疗集中在行为疗法,但是对很多这些高度成瘾物质的依赖却

难以突破。具体地,对酒精、可卡因和海洛因的成瘾被认为是慢性、复发性病症。另外,同时滥用多种物质如尼古丁、海洛因、可卡因和酒精也是常见的。

[0019] 很多成瘾的长期、慢性性质和高再犯率对治疗药物和酒精成瘾带来重大挑战,以至于对复发的神经生物学基础的理解成为成瘾研究中的焦点。情绪和环境因子(条件刺激物)位列复发的主因中。例如,已知特定的应激条件如失业和经济困难、或之前与酒精使用相关的预示其存在的刺激物如首选酒的酒瓶和类似酒吧的环境可以强烈促进戒酒的早先酗酒者复发。

[0020] 存在两种主要的理论定位来解释成瘾行为的坚持和与药物和酒精成瘾相关的复发的易感性:稳态假说和条件作用假说。

[0021] 稳态假说将复发风险与神经适应性变化和神经内分泌稳态的打破联系起来,而该神经适应性变化和神经内分泌稳态的打破被认为是引起伴随急性脱瘾的焦虑、情绪调节失常和肉体症状的原因,这些症状可在称为“稽延性脱瘾(protracted withdrawal)”阶段持续相当长时期。因此,这种观点涉及改善作为复发动机基础的不适和负面影响。

[0022] 条件作用假说基于这样的观察结果:复发通常与暴露于药物相关环境刺激物有关。这种观点主张,通过经典的条件作用而与药物的奖赏作用相关的特异环境刺激物可引起触发重新开始药物使用的主观状态。稳态和条件作用假说并非相互排斥的。事实上,稳态和条件作用因子很可能发挥累加效应,因为暴露于药物相关环境刺激物可以增加稳态扰乱导致的复发的易感性。

[0023] 显然,本领域亟需治疗和预防成瘾于和复发使用成瘾剂的新方法。本发明通过提供可用于治疗和预防成瘾和再犯的方法和药物组合物而满足这些需求。

[0024] 简述

[0025] 本发明主要涉及单独或联合一种或多种其它治疗剂使用PPAR  $\gamma$  激动剂治疗和预防成瘾以及成瘾性使用或行为的复发。相应地,本发明提供了可用于治疗和预防成瘾以及治疗和预防复发使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为的方法和相关组合物、单位剂量形式和试剂盒。

[0026] 在一个实施方案中,本发明包括治疗或预防成瘾的方法,包括确定个体成瘾或有出现成瘾的风险;以及向该个体提供治疗或预防该成瘾有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  激动剂(PPAR  $\gamma$  激动剂)。

[0027] 在相关的实施方案中,本发明提供了治疗或预防成瘾的方法,包括向成瘾个体提供过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂) 和其它治疗剂,其中每种PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂都有助于有效治疗或预防该成瘾。

[0028] 在本发明治疗或预防成瘾方法的某些实施方案中,所述PPAR  $\gamma$  激动剂为噻唑烷二酮(TZD)。在特定实施方案中,该TZD为吡格列酮、罗格列酮、环格列酮、曲格列酮、恩格列酮、利格列酮(rivoglitazone)或达格列酮。在某些实施方案中,所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂、混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂、抗抑郁剂、抗癫痫药、止吐剂、促肾上腺皮质激素释放因子-1(CRF-1)受体拮抗剂、选择性血清胺-3(5-HT<sub>3</sub>)拮抗剂、5-HT<sub>2A/2C</sub>拮抗剂或大麻素1(CB1)受体拮抗剂。在特定实施方案中,所述阿片类拮抗剂为纳曲酮或纳美芬。在特定实施方案中,所述抗抑郁剂为氟西汀、米氮平或安非拉酮。在特定实施方案中,所述抗癫痫药为托吡酯、左乙拉西坦和加巴喷丁。在一个实施方案中,所述CRF-1受体拮抗剂为安他拉明

(antalarmin)。在另一实施方案中,所述选择性血清胺-3 (5-HT3) 拮抗剂为恩丹西酮。在特定实施方案中,所述大麻素-1 (CB1) 受体拮抗剂为利莫那班或泰伦那班。在一个实施方案中,所述混合型阿片类激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

[0029] 在本发明方法的某些实施方案中,个体成瘾于成瘾剂或者有复发使用成瘾剂的风险。在特定实施方案中,成瘾剂为酒精、尼古丁、大麻、大麻衍生物、阿片类激动剂、苯并二氮䓬、巴比妥酸盐或精神兴奋药。在某些实施方案中,所述阿片类激动剂选自:吗啡、美沙酮、芬太尼、舒芬太尼和海洛因。在某些实施方案中,所述精神兴奋药为可卡因、安非他明或安非他明衍生物。另外,所述个体可以成瘾于多于一种的成瘾剂,而所述药物组合物、单位剂量形式和试剂盒可以用于治疗或预防成瘾于或复发使用多于一种的成瘾剂。

[0030] 在本发明的其它实施方案中,个体成瘾于成瘾性或强迫性行为或有复发实施成瘾性或强迫性行为的风险。在特定实施方案中,所述成瘾性或强迫性行为为病理性赌博、病理性饱食、病理性使用电子设备、病理性使用电子视频游戏、病理性使用电子通讯设备、病理性使用移动电话、对色情作品成瘾、性成瘾、强迫症、强迫消费、厌食症、贪食症、间歇性爆发性病症、盗窃癖、放火症、拔毛发癖、强迫过度运动和强迫过度工作。另外,所述个体可以成瘾于多于一种的成瘾性或强迫性行为,而所述药物组合物、单位剂量形式和试剂盒可以用于治疗或预防成瘾于或复发使用多于一种的成瘾性或强迫性行为。

[0031] 在本发明任一方法的特定实施方案中,所述成瘾剂为酒精且所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂或混合型阿片类拮抗剂/部分激动剂。在一个实施方案中,所述阿片类拮抗剂为纳曲酮。在另一实施方案中,所述混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

[0032] 在本发明任一方法的其它特定实施方案中,所述成瘾剂为尼古丁,所述其它治疗剂为抗抑郁剂。在一个实施方案中,所述抗抑郁剂为安非拉酮。

[0033] 在本发明任一方法的其它特定实施方案中,所述成瘾剂为精神兴奋药,且所述其它治疗剂为抗抑郁剂。在一个实施方案中,所述抗抑郁剂为安非拉酮。

[0034] 在任一本发明的其它特定实施方案中,个体成瘾于两种或多种成瘾剂,且所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂或混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂。在某些实施方案中,所述阿片类拮抗剂为纳曲酮或纳美芬。在其它实施方案中,所述混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

[0035] 在其它的相关实施方案中,本发明提供了预防复发使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为的方法,包括向经历了一段时间的戒断、或限制或减少使用所述成瘾剂或实施所述成瘾性或强迫性行为的个体提供有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂)。在某些实施方案中,所述个体在戒断、或限制或减少使用所述成瘾剂的一段时间内或者由于不再暴露于有效量的抗成瘾治疗而经历对所述成瘾剂的生理脱瘾。所述抗成瘾治疗可以为抗成瘾药物或可以为非药物治疗,如心理咨询、心理疗法或催眠疗法。

[0036] 在相关实施方案中,本发明包括预防复发使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为的方法,包括向经历了一段时间的戒断、或限制或减少使用所述成瘾剂或实施所述成瘾性或强迫性行为的个体,提供有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂),还向所述个体提供其它治疗剂,其中每种所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于有效预防所述复发使用或实施。在某些实施方案中,所述个体在戒断、或限制或减少使用所述成瘾剂的一段时间内或者由于不再暴露于有效量的抗成瘾治疗而经历对所述成瘾剂的生理

脱瘾。

[0037] 在其它相关实施方案中,本发明提供了治疗复发使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为的方法,包括向经历了一段时间的戒断、或限制或减少使用所述成瘾剂或实施所述成瘾性或强迫性行为的个体,提供有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂)。在某些实施方案中,所述个体在戒断、或限制或减少使用所述成瘾剂的一段时间内或者由于不再暴露于有效量的抗成瘾治疗而经历对所述成瘾剂的生理脱瘾。

[0038] 在其它实施方案中,本发明包括治疗复发使用成瘾剂或或实施成瘾性或强迫性行为的方法,包括向经历了一段时间的戒断、或限制或减少使用所述成瘾剂或实施所述成瘾性或强迫性行为的个体,提供有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂),还向所述个体提供其它治疗剂,其中每种所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于有效治疗所述复发使用或实施。在某些实施方案中,所述个体在戒断、或限制或减少使用所述成瘾剂的一段时间内或者由于不再暴露于有效量的抗成瘾治疗而经历对所述成瘾剂的生理脱瘾。

[0039] 在另一相关实施方案中,本发明提供了预防复发使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为的方法,包括向个体提供有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂),其中所述个体之前应答利用有效量的抗成瘾治疗的治疗而减少或消除使用所述成瘾剂或实施所述成瘾性或强迫性行为,并且其中所述个体不再暴露于有效量的所述抗成瘾治疗。在某些实施方案中,所述个体不再暴露于有效量的抗成瘾剂,因为所述个体已适应于所述抗成瘾剂。在某些实施方案中,所述个体不再暴露于有效量的抗成瘾治疗,因为所述个体已减少或消除了对所述抗成瘾治疗的暴露。

[0040] 在相关实施方案中,本发明提供了预防复发使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为的方法,包括向个体提供有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂),其中所述个体之前应答利用有效量的抗成瘾治疗的治疗而减少或消除使用所述成瘾剂或实施所述成瘾性或强迫性行为,以及其中所述个体不再暴露于有效量的所述抗成瘾治疗,并且还向所述个体提供其它治疗剂,其中每种所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于有效预防所述复发使用或实施。在某些实施方案中,所述个体不再暴露于有效量的抗成瘾剂,因为所述个体已适应于所述抗成瘾剂。在某些实施方案中,所述个体不再暴露于有效量的抗成瘾治疗,因为所述个体已减少或消除了对所述抗成瘾治疗的暴露。

[0041] 在另外实施方案中,本发明包括治疗复发使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为的方法,包括向个体提供有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂),其中所述个体之前应答利用有效量的抗成瘾治疗的治疗而减少或消除使用所述成瘾剂或实施所述成瘾性或强迫性行为,并且其中所述个体不再暴露于有效量的所述抗成瘾治疗。在某些实施方案中,所述个体不再暴露于有效量的抗成瘾剂,因为所述个体已适应于所述抗成瘾剂。在某些实施方案中,所述个体不再暴露于有效量的抗成瘾治疗,因为所述个体已减少或消除了对所述抗成瘾治疗的暴露。

[0042] 在其它实施方案中,本发明包括治疗复发使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为的方法,包括向个体提供有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂),其中所述个体之前应答利用有效量的抗成瘾治疗的治疗而减少或消除使用所述成瘾剂或实施所述成瘾性或强迫性行为,以及其中所述个体不再暴露于有效量的所述抗成瘾治疗,并且还



向所述个体提供其它治疗剂,其中每种所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于有效治疗所述复发使用或实施。在某些实施方案中,所述个体不再暴露于有效量的抗成瘾剂,因为所述个体已适应于所述抗成瘾剂。在某些实施方案中,所述个体不再暴露于有效量的抗成瘾治疗,因为所述个体已减少或消除了对所述抗成瘾治疗的暴露。

[0043] 在本发明治疗或预防复发使用或实施的任一方法的特定实施方案中,所述PPAR  $\gamma$  激动剂为吡格列酮,所述其它治疗剂为纳曲酮。

[0044] 在本发明治疗或预防复发使用或实施的任一方法的特定实施方案中,所述复发使用或复发实施为应激诱导的。

[0045] 在另一实施方案中,本发明提供了减少与对成瘾剂生理脱瘾相关的一种或多种症状的方法,包括向经历对成瘾剂生理脱瘾的个体提供有效量的过氧化物酶体增植物激活受体 $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 激动剂。

[0046] 在相关实施方案中,本发明提供了减少与对成瘾剂生理脱瘾相关的一种或多种症状的方法,包括向经历对成瘾剂生理脱瘾的个体提供有效量的过氧化物酶体增植物激活受体 $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 激动剂和其它治疗剂,其中每种所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于减少与对所述成瘾剂躯体脱瘾相关的一种或多种症状。

[0047] 在本发明减少与对成瘾剂生理脱瘾相关的一种或多种症状的方法的特定实施方案中,所述PPAR  $\gamma$  激动剂为噻唑烷二酮 (TZD)。在某些实施方案中,所述TZD为吡格列酮、罗格列酮、环格列酮、曲格列酮、恩格列酮、利格列酮或达格列酮。在某些实施方案中,所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂、混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂、抗抑郁剂、抗癫痫药、止吐剂、促肾上腺皮质激素释放因子-1 (CRF-1) 受体拮抗剂、选择性血清胺-3 (5-HT3) 拮抗剂、5-HT<sub>2A/2C</sub>拮抗剂或大麻素1 (CB1) 受体拮抗剂。

[0048] 在其它实施方案中,本发明包括药物组合物,其包含过氧化物酶体增植物激活受体 $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 激动剂和其它治疗剂,其中每种所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于有效治疗或预防成瘾。在某些实施方案中,PPAR  $\gamma$  激动剂为噻唑烷二酮 (TZD)。在某些实施方案中,所述TZD为吡格列酮、罗格列酮、环格列酮、曲格列酮、恩格列酮、利格列酮或达格列酮。

[0049] 在一个实施方案中,所述药物组合物在治疗对成瘾剂的成瘾中有效。在特定实施方案中,所述成瘾剂为酒精、尼古丁、大麻、大麻衍生物、阿片类激动剂、苯并二氮草、巴比妥酸盐或精神兴奋药。

[0050] 在其它实施方案中,所述药物组合物在对成瘾性或强迫性行为成瘾的治疗中有效。在特定实施方案中,所述成瘾性或强迫性行为为病理性赌博、病理性饱食、病理性使用电子设备、病理性使用电子视频游戏、病理性使用电子通讯设备、病理性使用移动电话、对色情作品成瘾、性成瘾、强迫症、强迫消费、厌食症、贪食症、间歇性爆发性病症、盗窃癖、放火症、拔毛发癖、强迫过度运动和强迫过度工作。

[0051] 在本发明药物组合物的某些实施方案中,所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂、混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂、抗抑郁剂、抗癫痫药、止吐剂、促肾上腺皮质激素释放因子-1 (CRF-1) 受体拮抗剂、选择性血清胺-3 (5-HT3) 拮抗剂、5-HT<sub>2A/2C</sub>拮抗剂和大麻素-1 (CB1) 受体拮抗剂。在一个实施方案中,所述阿片类拮抗剂为纳曲酮或纳美芬。在一个实施方案中,



所述抗抑郁剂为氟西汀、米氮平或安非拉酮。在一个实施方案中,所述抗癫痫药选自:托吡酯、左乙拉西坦和加巴喷丁。在一个实施方案中,所述CRF-1受体拮抗剂为安他拉明。在一个实施方案中,所述选择性血清胺-3 (5-HT<sub>3</sub>) 拮抗剂为恩丹西酮。在一个实施方案中,所述大麻素-1 (CB<sub>1</sub>) 受体拮抗剂为利莫那班或泰伦那班。在一个实施方案中,所述混合型阿片类激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

[0052] 在本发明药物组合物的特定实施方案中,所述成瘾剂为酒精且所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂或混合型阿片类拮抗剂/部分激动剂。在一个实施方案中,所述阿片类拮抗剂为纳曲酮。在一个实施方案中,所述混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

[0053] 在本发明药物组合物的特定实施方案中,所述成瘾剂为尼古丁且所述其它治疗剂为抗抑郁剂。在一个实施方案中,所述抗抑郁剂为安非拉酮。

[0054] 在本发明药物组合物的特定实施方案中,所述成瘾剂为精神兴奋药且所述其它治疗剂为抗抑郁剂。在一个实施方案中,所述抗抑郁剂为安非拉酮。

[0055] 在本发明药物组合物的特定实施方案中,所述成瘾剂包含两种或多种成瘾剂,并且所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂或混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂。在一个实施方案中,所述阿片类拮抗剂为纳曲酮或纳美芬。在一个实施方案中,所述混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

[0056] 在本发明药物组合物的特定实施方案中,所述PPAR  $\gamma$  激动剂为吡格列酮且所述其它治疗剂为纳曲酮。

[0057] 在其它相关的实施方案中,本发明包括适合于治疗成瘾的药物组合物的单位剂量形式,其中所述单位剂量形式包含过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 激动剂和其它治疗剂,其中所述单位剂量形式包含治疗成瘾有效的组合量的所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂,以及其中每种所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于有效治疗或预防所述成瘾。在特定实施方案中,所述PPAR  $\gamma$  激动剂为噻唑烷二酮 (TZD)。在某些实施方案中,所述TZD为吡格列酮、罗格列酮、环格列酮、曲格列酮、恩格列酮、利格列酮或达格列酮。在某些实施方案中,所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂、混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂、抗抑郁剂、抗癫痫药、止吐剂、促肾上腺皮质激素释放因子-1 (CRF-1) 受体拮抗剂、选择性血清胺-3 (5-HT<sub>3</sub>) 拮抗剂、5-HT<sub>2A/2C</sub>拮抗剂或大麻素-1 (CB<sub>1</sub>) 受体拮抗剂。在一个实施方案中,所述阿片类拮抗剂为纳曲酮或纳美芬。在一个实施方案中,所述抗抑郁剂为氟西汀、米氮平或安非拉酮。在一个实施方案中,所述抗癫痫药选自:托吡酯、左乙拉西坦和加巴喷丁。在一个实施方案中,所述CRF-1受体拮抗剂为安他拉明。在一个实施方案中,所述选择性血清胺-3 (5-HT<sub>3</sub>) 拮抗剂为恩丹西酮。在一个实施方案中,所述大麻素-1 (CB<sub>1</sub>) 受体拮抗剂为利莫那班或泰伦那班。在一个实施方案中,所述混合型阿片类激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

[0058] 在本发明单位剂量形式的一个特定实施方案中,所述PPAR  $\gamma$  激动剂为吡格列酮且所述其它治疗剂为纳曲酮。

[0059] 在另一相关实施方案中,本发明包括可用于治疗或预防成瘾的试剂盒,其包括:包含过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 激动剂的第一容器;和包含其它治疗剂的第二容器,其中每种所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于有效治疗或预防成瘾。在特定实施方案中,所述PPAR  $\gamma$  激动剂为噻唑烷二酮 (TZD)。在某些实施方案中,所述TZD为吡格列酮、罗格列酮、环格列酮、曲格列酮、恩格列酮、利格列酮或达格列酮。在某些实施方案中,

所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂、混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂、抗抑郁剂、抗癫痫药、止吐剂、促肾上腺皮质激素释放因子-1 (CRF-1) 受体拮抗剂、选择性血清胺-3 (5-HT<sub>3</sub>) 拮抗剂、5-HT<sub>2A/2C</sub>拮抗剂或大麻素1 (CB1) 受体拮抗剂。在一个实施方案中,所述阿片类拮抗剂为纳曲酮或纳美芬。在一个实施方案中,所述抗抑郁剂为氟西汀、米氮平或安非拉酮。在一个实施方案中,所述抗癫痫药选自:托吡酯、左乙拉西坦和加巴喷丁。在一个实施方案中,所述CRF-1受体拮抗剂为安他拉明。在一个实施方案中,所述选择性血清胺-3 (5-HT<sub>3</sub>) 拮抗剂为恩丹西酮。在一个实施方案中,所述大麻素-1 (CB1) 受体拮抗剂为利莫那班或泰伦那班。在一个实施方案中,所述混合型阿片类激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

[0060] 在本发明试剂盒的一个特定实施方案中,所述PPAR  $\gamma$  激动剂为吡格列酮,且所述其它治疗剂为纳曲酮。

[0061] 在本发明试剂盒的一个特定实施方案中,所述成瘾剂为酒精且所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂或混合型阿片类拮抗剂/部分激动剂。在一个实施方案中,所述阿片类拮抗剂为纳曲酮。在一个实施方案中,所述混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

[0062] 在本发明试剂盒的一个特定实施方案中,所述成瘾剂为尼古丁且所述其它治疗剂为抗抑郁剂。在一个实施方案中,所述抗抑郁剂为安非拉酮。

[0063] 在本发明试剂盒的一个特定实施方案中,所述成瘾剂为精神兴奋药且所述其它治疗剂为抗抑郁剂。在一个实施方案中,所述抗抑郁剂为安非拉酮。

[0064] 在本发明试剂盒的一个特定实施方案中,所述成瘾剂包含两种或多种成瘾剂,并且所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂或混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂。在一个实施方案中,所述阿片类拮抗剂为纳曲酮或纳美芬。在一个实施方案中,所述混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

[0065] 在其它实施方案中,本发明包括试剂盒,所述试剂盒包含过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 激动剂的一种或多种单位剂量形式和尼古丁的一种或多种单位剂量形式。在一个实施方案中,所述尼古丁的一种或多种单位剂量形式包含两种或多种不同量的尼古丁。在一个实施方案中,所述PPAR  $\gamma$  激动剂为噻唑烷二酮 (TZD)。在一个实施方案中,所述TZD为吡格列酮、罗格列酮、环格列酮、曲格列酮、恩格列酮、利格列酮或达格列酮。

[0066] 在其它实施方案中,本发明包括预防个体成瘾于成瘾治疗剂或减小个体成瘾于成瘾治疗剂的可能性的方法,包括向有需要的个体提供成瘾治疗剂和有效量的过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂),其中所述PPAR  $\gamma$  激动剂的有效量为预防所述个体成瘾于所述成瘾治疗剂的或减小所述个体成瘾于所述成瘾治疗剂的可能性的有效量。在特定实施方案中,该方法还包括向所述个体提供其它治疗剂,其中每种所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于预防所述个体成瘾于所述成瘾治疗剂或减小所述个体成瘾于所述成瘾治疗剂的可能性。在一个实施方案中,所述成瘾治疗剂为阿片类激动剂。

[0067] 在本发明方法的某些实施方案中,个体成瘾于成瘾剂或有复发使用成瘾剂的风险。在多种实施方案中,本发明的药物组合物、单位剂量形式和试剂盒可用于治疗或预防对成瘾剂的成瘾或复发使用成瘾剂。在特定实施方案中,所述成瘾剂为酒精、尼古丁、大麻、大麻衍生物、阿片类激动剂、苯并二氮䓬、巴比妥酸盐或精神兴奋药。在某些实施方案中,所述阿片类激动剂选自:吗啡、美沙酮、芬太尼、舒芬太尼和海洛因。在某些实施方案中,所述精神兴奋药为可卡因、安非他明或安非他明衍生物。另外,所述个体可以成瘾于多于一种的成

瘾剂,而所述药物组合物、单位剂量形式和试剂盒可用于治疗或预防成瘾于或复发使用多于一种的成瘾剂。

[0068] 在本发明的其它实施方案中,个体成瘾于成瘾性或强迫性行为或有复发实施成瘾性或强迫性行为的风险。在多种实施方案中,本发明的药物组合物、单位剂量形式和试剂盒可用于治疗或预防对成瘾性或强迫性行为的成瘾或者复发使用成瘾性或强迫性行为。在特定实施方案中,所述成瘾性或强迫性行为为病理性赌博、病理性饱食、病理性使用电子设备、病理性使用电子视频游戏、病理性使用电子通讯设备、病理性使用移动电话、对色情作品成瘾、性成瘾、强迫症、强迫消费、厌食症、贪食症、间歇性爆发性病症、盗窃癖、放火症、拔毛发癖、强迫过度运动和强迫过度工作。另外,所述个体可以成瘾于多于一种的成瘾性或强迫性行为,而所述药物组合物、单位剂量形式和试剂盒可以用于治疗或预防成瘾于或复发使用多于一种的成瘾性或强迫性行为。

[0069] 附图简要说明

[0070] 图1显示了10.0mg/kg或30.0mg/kg吡格列酮(分别为Pio 10和Pio 30)急性给药对Marchigian Sardinian酒精偏爱(msP)大鼠酒精摄取的影响。对照仅以药物载体治疗(Veh)。数值表示酒精摄取量的均值 $\pm$ sem。指出了与对照的显著差异:\* $p<0.05$ 。

[0071] 图2显示了单独0.25mg/kg纳曲酮(Ntx)或联合10.0mg/kg或30.0mg/kg吡格列酮(分别为Pio 10和Pio 30)急性给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照仅以药物载体治疗(Veh+Veh)。数值表示酒精摄取量的均值 $\pm$ sem。指出了与对照的显著差异:\*\* $p<0.01$ 和\* $p<0.05$ 。

[0072] 图3A-图3D显示了10.0mg/kg或30.0mg/kg吡格列酮(分别为Pio 10和Pio 30)亚慢性给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照以药物载体治疗(Veh)。显示在图3A-图3C中的数值表示在以下时间测量的每日酒精摄取量的均值 $\pm$ sem:从每日光/暗循环的暗周期开始的2小时(图3A);8小时(图3B);24小时(图3C)。图3D显示每隔24小时测量的每日食物摄取。指出了与对照的显著差异:\* $p<0.05$ 。

[0073] 图4A-图4D显示了单独0.25mg/kg纳曲酮(Ntx)或联合10.0mg/kg或30.0mg/kg吡格列酮(分别为Pio 10和Pio 30)亚慢性给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照以药物载体治疗(Veh+Veh)。显示在图4A-图4C中的数值表示在以下时间测量的每日酒精摄取量的均值 $\pm$ sem:从每日光/暗循环的暗周期开始的2小时(图4A);8小时(图4B);24小时(图4C)。图4D显示每隔24小时测量的每日食物摄取。指出了与对照的显著差异:\* $p<0.05$ 。

[0074] 图5的柱状图显示吡格列酮对育亨宾诱导的乙醇寻觅行为恢复(reinstatement)的影响。与消退(Ext)相比,育亨宾引起了显著的反应恢复,而其被10.0mg/kg和30.0mg/kg吡格列酮(分别为Pio 10和30)预治疗明显减弱。数值表示有效杆的平均( $\pm$ SEM)反应次数。指出了与对照(吡格列酮药物载体;Veh)的显著差异:\* $P<0.05$ 。

[0075] 图6的柱状图显示吡格列酮对线索诱导(cue-induced)的乙醇寻觅行为恢复没有影响。所显示的数值表示有效杆或无效杆的平均( $\pm$ SEM)反应次数。条件作用:区辨阶段最后10%酒精(实心圆)和水(空心圆)试验期的反应。消退(EXT):该阶段最后一天期间的反应。恢复:暴露于预示酒精( $S^+/CS^+$ )或水( $S^-/CS^-$ )可获得性的刺激物的大鼠的反应。指出了与Ext的显著差异:\*\* $P<0.01$ 。

[0076] 图7显示了以5.0mg/kg(Cig 5)或20.0mg/kg(Cig 20)环格列酮或其载体(Veh)治

疗对Wistar大鼠FR1乙醇自我给予的影响。每次杆反应导致输送0.1ml 10%乙醇。指出了与对照 (Veh) 的显著差异: \* $P < 0.05$ 。

[0077] 图8显示了7.5mg/kg或15.0mg/kg罗格列酮 (Ros) 给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照以药物载体治疗 (Veh)。数值表示在指出的时间点酒精摄取量 (g/kg) 的均值  $\pm$  sem。指出了与对照的显著差异: \*\* $p < 0.01$  和 \* $p < 0.05$ 。

[0078] 图9A和图9B显示了PPAR  $\gamma$  拮抗剂GW9662预处理对吡格列酮诱导的乙醇引用减少的影响。图9A显示了单独给予GW9662 (GW) (1.0和5.0mg/kg) 对msP大鼠乙醇摄取的影响。图9B显示了GW9662预处理对注射了30mg/kg吡格列酮 (Pio) 或其载体的动物的影响。对照组同时接受两种药物的载体 (Veh+Veh)。数值表示酒精摄取量 (g/kg) 的均值  $\pm$  sem。指出了与对照的显著差异: \*\* $p < 0.01$ 。

[0079] 图10显示了以ICV给予PPAR  $\gamma$  拮抗剂GW9662预处理对吡格列酮诱导的乙醇引用减少的影响。MsP大鼠接受单独的5.0 $\mu$ g/大鼠GW9662 (GW)、30mg/kg的吡格列酮 (Pio) 或其组合。对照组同时接受两种药物的载体 (Veh+Veh)。数值表示酒精摄取量 (g/kg) 的均值  $\pm$  sem。指出了与对照的显著差异: \* $p < 0.05$  和 \*\* $p < 0.01$ 。

[0080] 图11显示了纳曲酮 (Ntx) 对育亨宾诱导的酒精寻觅恢复的影响。与消退 (Ext) 相比, 育亨宾诱导了显著的反应恢复, 而其未被0.25mg/kg和1.0mg/kg纳曲酮预处理改变。数值表示有效杆的平均 ( $\pm$  SEM) 反应次数。与对照 (0.0) 的差异不显著。

[0081] 图12显示了纳曲酮 (Ntx) 对线索诱导的酒精寻觅恢复的影响。数值表示有效杆的平均 ( $\pm$  SEM) 反应次数。条件作用: 区辨阶段最后10%酒精 (实心圆) 和水 (空心圆) 试验期的反应。消退 (Ext): 该阶段最后一天期间的反应。恢复: 暴露于预示酒精 ( $S^+/CS^+$ ) 或水 ( $S^-/CS^-$ ) 可获得性的刺激物的大鼠的反应。0.25和1.0mg/kg纳曲酮治疗显著减少线索诱导的酒精寻觅恢复; \*\* $p < 0.01$ 。

[0082] 图13A和图13B显示了纳曲酮 (ntx) 加吡格列酮 (Pio) 的组合对育亨宾诱导的酒精寻觅恢复 (图13A) 或对线索诱导的酒精寻觅恢复 (图13B) 的影响。与消退 (Ext) 相比, 育亨宾引起了显著的反应恢复。纳曲酮 (1.0mg/kg) 加吡格列酮 (10mg/kg和30mg/kg) 的组合显著抑制了育亨宾诱导的酒精寻觅恢复 (图13A)。1.0mg/kg纳曲酮联合吡格列酮 (10.0mg/kg和30.0mg/kg) 的治疗还显著减少了线索诱导的酒精寻觅恢复。条件作用: 区辨阶段最后10%酒精 (实心圆) 和水 (空心圆) 试验期的反应。消退 (Ext): 该阶段最后一天期间的反应。恢复: 暴露于预示酒精 ( $S^+/CS^+$ ) 或水 ( $S^-/CS^-$ ) 可获得性的刺激物的大鼠的反应。数值表示有效杆的平均 ( $\pm$  SEM) 反应次数。指出了与Ext的显著差异: \* $P < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ 。

[0083] 图14显示了单独的10mg/kg吡格列酮 (Pio) 或单独的3mg/kg氟西汀或其组合的给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照以药物载体处理 (Veh+Veh)。数值表示酒精摄取量 (g/kg) 的均值  $\pm$  sem。指出了与对照的显著差异: \* $p < 0.05$  和 \*\* $p < 0.01$ 。

[0084] 图15显示了单独的10mg/kg吡格列酮 (Pio) 或单独的5mg/kg米氮平或其组合的给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照以药物载体处理 (Veh+Veh)。数值表示酒精摄取量 (g/kg) 的均值  $\pm$  sem。指出了与对照的显著差异: \* $p < 0.05$ 。

[0085] 图16显示了单独的10mg/kg吡格列酮 (Pio) 或单独的30mg/kg托吡酯或其组合的给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照以药物载体处理 (Veh+Veh)。数值表示酒精摄取量 (g/kg) 的均值  $\pm$  sem。指出了与对照的显著差异: \* $p < 0.05$ 。

[0086] 图17显示了单独的10mg/kg吡格列酮(Pio)或单独的100mg/kg左乙拉西坦(Leve)或其组合的给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照仅以载体处理(Veh+Veh)。数值表示酒精摄取量(g/kg)的均值±sem。指出了与对照的显著差异:\*p<0.05和\*\*p<0.01。

[0087] 图18显示了单独的10mg/kg吡格列酮(Pio)或单独的30mg/kg加巴喷丁或其组合的给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照以载体处理(Veh+Veh)。数值表示酒精摄取量(g/kg)的均值±sem。指出了与对照的显著差异:\*\*p<0.01和\*p<0.05。

[0088] 图19显示了单独的10mg/kg吡格列酮(Pio)或单独的1.0mg/kg恩丹西酮或其组合的给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照以药物载体处理(Veh+Veh)。数值表示酒精摄取量(g/kg)的均值±sem。指出了与对照的显著差异:\*\*p<0.01和\*p<0.05。

[0089] 图20显示了单独的10mg/kg吡格列酮(Pio)或单独的15mg/kg安他拉明或其组合的给药对msP大鼠酒精摄取的影响。对照以载体处理(Veh+Veh)。数值表示酒精摄取量(g/kg)的均值±sem。指出了与对照的显著差异:\*p<0.05和\*\*p<0.01。

[0090] 图21显示了10mg/kg和30mg/kg吡格列酮(Pio)给药对Wistar大鼠的酒精脱瘾分数的影响。对照接受酒精载体的口服给药。数值表示总脱瘾分数的均值±sem。指出了与对照的显著差异:\*\*p<0.01。

[0091] 图22A和图22B显示了使用10.0mg/kg或30.0mg/kg吡格列酮(分别为10和30)或其载体(veh)治疗对Wistar大鼠FR5可卡因自我给予的影响。图22A显示了有效杆的奖赏次数,其中每5次压杆反应产生1次奖赏输送(0.25mg/0.1ml可卡因)。图22B显示了左侧无效杆的反应次数。指出了与对照(Veh)的显著差异:\*\*p<0.01。

[0092] 图23A和图23B显示了使用吡格列酮(30.0mg/kg)或其载体(veh)治疗对Wistar大鼠FR5尼古丁自我给予的影响。图23A显示了有效杆的奖赏次数,并且每5次杆反应产生0.25mg/0.03ml尼古丁的输送。图23B显示了左侧无效杆的反应次数。指出了与对照(Veh)的显著差异:\*p<0.05。

[0093] 详细说明

[0094] 本发明主要基于本文描述的发现:过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )激动剂可用于治疗和预防成瘾于和复发使用成瘾剂或成瘾性行为。相应地,本发明提供了治疗和预防成瘾以及复发使用的方法和相关组合物、制剂、单位剂量形式以及试剂盒,它们包括单独的或者与一种或多种其它治疗剂联合的一种或多种PPAR $\gamma$ 激动剂,其中每种PPAR $\gamma$ 激动剂和其它治疗剂有助于有效治疗或预防成瘾。

[0095] 如所附实施例所证实的,多种不同的噻唑烷二酮类(TZD)在各种成瘾模型中显示出减少对成瘾剂的摄取。例如,TZD的每一种,吡格列酮、环格列酮和罗格列酮,都显著减少酒精成瘾大鼠模型中的乙醇消耗(实施例1、3、7和8)。该作用对于TZD的急性和亚慢性给药都是明显的(实施例1和2)。另外,在可卡因成瘾的大鼠模型(实施例23)和尼古丁成瘾的大鼠模型(实施例24)中TZD显示出减少可卡因使用。采用两种不同的PPAR $\gamma$ 激动剂(实施例9和10),证实了PPAR $\gamma$ 激动剂的这种作用是通过激活PPAR $\gamma$ 受体而介导的。另外,采用吡格列酮治疗糖尿病的人类患者观察研究确认,这种PPAR $\gamma$ 激动剂有效减少乙醇滥用(实施例22)。这些数据证实,PPAR $\gamma$ 激动剂可以用于治疗和预防对多种不同成瘾剂的成瘾。

[0096] 另外,所附的实施例表明,与多种不同的治疗剂联合使用的PPAR $\gamma$ 激动剂大大地减少了成瘾剂摄取。例如,以TZD吡格列酮进行的急性或亚慢性治疗显示出增加了阿片类拮

抗剂纳曲酮对乙醇摄取的抑制作用(实施例2和4)。这些数据表明,PPAR  $\gamma$  激动剂与阿片类拮抗剂联合使用在治疗或预防成瘾中具有增强的(即增加的或协同的)效果。

[0097] 除了减少成瘾剂的使用,PPAR  $\gamma$  激动剂还能够减少或预防成瘾剂的复发使用或恢复(reinstatement)。如实施例5中所描述的,以吡格列酮治疗显著减少应激诱导的(stress-induced)酒精使用的恢复。但是,有趣的是,它并不显著减少线索诱导的酒精使用的恢复(实施例6)。相反,阿片类拮抗剂纳曲酮减少线索诱导的酒精使用的恢复,但是不减少应激诱导的酒精使用的恢复(实施例12和11)。这些数据支持这样的观点,即PPAR  $\gamma$  激动剂和阿片类拮抗剂的组合具有增强的预防复发使用成瘾剂的能力,因为这种组合会预防应激诱导的和线索诱导的复发使用。事实上,以PPAR  $\gamma$  激动剂吡格列酮和阿片类拮抗剂纳曲酮的组合进行的治疗导致显著减少的应激诱导的和线索诱导的酒精使用恢复(实施例13)。

[0098] PPAR  $\gamma$  激动剂还与其它种类的治疗剂在减少或预防成瘾和复发使用方面协同作用。例如,TZD吡格列酮,与包括氟西汀和米氮平在内的多种不同种类的抗抑郁剂联合使用时,在减少乙醇成瘾动物模型中的乙醇消耗方面协同作用(实施例14和15)。包括托吡酯、左乙拉西坦和加巴喷丁在内的抗癫痫药与TZD联合在减少乙醇摄取方面显示出协同作用(实施例16-18),包括血清胺-3(5-HT<sub>3</sub>)受体选择性拮抗剂恩丹西酮和促肾上腺皮质激素释放因子1受体选择性拮抗剂安他拉明在内的止吐药与TZD联合也在减少酒精消耗方面显示出协同作用(实施例19和20)。

[0099] 有趣的是,所附实施例中描述的实验还显示PPAR  $\gamma$  激动剂显著减少酒精成瘾动物的脱瘾症状(实施例21)。

[0100] 总之,本发明证明,以PPAR  $\gamma$  激动剂治疗代表了治疗和预防成瘾的新药理学方法,因为其减少成瘾剂消耗和与应激暴露有关的重犯。

[0101] 另外,考虑到成瘾的病理生理学具有与所有药物滥用共同的特征(即药物渴求、药物欲望引起的强迫性行为、脱瘾、复发行为、神经学损伤、认知损害),有理由认为PPAR  $\gamma$  激动剂还可用于治疗对其它成瘾剂或行为的依赖,这包括例如阿片剂(吗啡、海洛因美沙酮)、精神兴奋药(大体上是可卡因、脱氧麻黄碱和安非他明相关化合物)、尼古丁、 $\gamma$  氨基丁酸盐(GHB)、苯环己哌啶和苯环己哌啶衍生物等。

[0102] PPAR  $\gamma$  激动剂还显示与阿片类拮抗剂联合的有效性;两种药物的共给药导致对乙醇饮用的作用方面的累加性,并扩大了阿片类拮抗剂对应激诱导的恢复的效果。在共给药方案中,有特别意义的是,注意到TDZ的神经保护性抗惊厥和脱瘾减轻(withdrawal-reducing)作用,尤其是在早期治疗阶段。事实上,阿片类拮抗剂并不产生脱瘾症状的任何改善,通常这可以促成针对这些药物经常报道的早期退出治疗和低依从性。

[0103] TDZ使肝功能正常化的能力也可以在组合治疗方法的利用中具有积极后果。实际上,酗酒患者的临床状况通常是受损的,尤其是在早期解毒阶段。因此,病理状态的快速康复和改善会改进治疗维持。

[0104] A. 采用PPAR  $\gamma$  激动剂治疗和预防成瘾的方法

[0105] 因此,本发明包括治疗或预防成瘾的方法,包括向成瘾或有出现成瘾风险的个体提供一种或多种PPAR  $\gamma$  激动剂。在多种实施方案中,该个体对成瘾剂或成瘾性行为成瘾,其包括但不限于任何本文描述的成瘾剂和成瘾性行为。该个体可以是身体上或生理上依赖于该物质或行为;该个体可以是心理上依赖的;或者该个体可以是身体上和心理上依赖的。该

个体可以对一种或多种成瘾剂或成瘾性行为成瘾。

[0106] 用在本文时,除非上下文另有解释,“treat(治疗)”和类似词语如“treatment(治疗)”、“treating(治疗)”等为获得有益或者期望结果(包括并优选临床结果)的方法。治疗可涉及任选地减弱或改善疾病或状况(例如成瘾、复发使用、脱瘾),或者延缓疾病或者状况(例如成瘾复发使用、脱瘾)的进展。

[0107] 用在本文时,除非上下文另有解释,“prevent(预防)”和类似词语如“prevention(预防)”、“preventing(预防)”等为预防疾病或状况(例如成瘾、复发使用、脱瘾)的发生或复发或者预防疾病或状况的症状的出现或复发的方法,或者任选地为延缓疾病或状况的发生或复发或者延缓疾病或状况的症状的出现或复发的方法。

[0108] 通常,向个体提供有效量的PPAR  $\gamma$  激动剂。用在本文时,物质如PPAR  $\gamma$  激动剂的“有效量”或“治疗有效量”为足以影响期望的生物或心理作用如包括临床结果的有益结果的量。例如,在采用本发明方法治疗成瘾情况下,PPAR  $\gamma$  激动剂的有效量为足以导致个体减少或者中断使用成瘾剂的量。

[0109] 根据本发明的某些实施方案,向个体提供单独的PPAR  $\gamma$  激动剂,而在其它实施方案中,联合其它的治疗剂向个体提供PPAR  $\gamma$  激动剂。应理解的是,与联合提供时相比,任何一种单独提供时,PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂之一或二者的有效量可以是不同的。例如,当PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂协同作用时,为了获得与单独的PPAR  $\gamma$  激动剂或该其它治疗剂相同的治疗效果,可能需要较低量的PPAR  $\gamma$  激动剂、较低量的该其它治疗剂,或者较低量的PPAR  $\gamma$  激动剂或该其它治疗剂二者。在其它实施方案中,相对于单独的PPAR  $\gamma$  激动剂或其它治疗剂提供的治疗效果,相同量的PPAR  $\gamma$  激动剂和该其它治疗剂被用于提供增强的治疗效果。作为另一实例,以下实施例中的数据表明,对酒精成瘾并以PPAR  $\gamma$  激动剂吡格列酮治疗的患者表现较少的抑郁,作为对成瘾病症的治疗的一部分,根据本发明以PPAR  $\gamma$  激动剂和抗抑郁剂的组合对成瘾患者的治疗可以提供增强的抗抑郁治疗效果。

[0110] 所述个体可以是任何动物,包括哺乳动物,特别地是人。

[0111] 在本发明的一方面,所述个体首先由医疗提供者通过诊断测试、观察或分析确认或诊断为成瘾或者有成瘾风险。然后向该个体提供有效量的PPAR  $\gamma$  激动剂或有效量的PPAR  $\gamma$  激动剂和一种其它治疗剂,来治疗或者预防成瘾。在本发明的另一方面,所述个体首先由医疗提供者通过诊断测试、观察或分析确认或诊断为成瘾或者有成瘾风险,但是该个体未被诊断或确认为具有糖尿病或其它胰岛素病症。然后向该个体提供有效量的PPAR  $\gamma$  激动剂或有效量的PPAR  $\gamma$  激动剂和一种其它治疗剂,来治疗或者预防成瘾。该PPAR  $\gamma$  激动剂或该PPAR  $\gamma$  激动剂和一种其它治疗剂的剂量可以由医师具体确定,用于治疗或预防该成瘾而不是用于任何其它病症或疾病。

[0112] 在特定方面,向所述个体单独或与其它治疗剂联合提供PPAR  $\gamma$  激动剂,其主要目的是治疗或预防成瘾。在本发明方法的相关方面,以前未向所述个体提供过PPAR  $\gamma$  激动剂,来治疗或预防不同于成瘾的任何疾病或病症。特别地,在某些实施方案中,以前未向所述个体提供过PPAR  $\gamma$  激动剂,来治疗胰岛素抵抗或糖尿病。在另一相关实施方案中,所述个体未被诊断为胰岛素抗性或糖尿病。

[0113] 在本发明的多种实施方案中,可以向所述个体提供任何PPAR  $\gamma$  激动剂,包括任何下文描述的具体PPAR  $\gamma$  激动剂。在特定实施方案中,所述PPAR  $\gamma$  激动剂为TZD,包括任何下



文描述的TZD。在某些实施方案中,该TZD为吡格列酮、环格列酮、罗格列酮或曲格列酮。

[0114] 在特定实施方案中,所述个体对任何身体成瘾剂或成瘾性或强迫性行为(包括,例如任何下文描述的那些)成瘾或有成瘾风险。在特定实施方案中,所述个体对酒精、可卡因、尼古丁、大麻、阿片剂或其它阿片类激动剂或脱氧麻黄碱或其它精神兴奋药、或苯环己哌啶和苯环己哌啶衍生物成瘾。

[0115] 在特定实施方案中,当个体以前对相同或不同成瘾剂或成瘾性或强迫性行为成瘾时,该个体被认为是使用成瘾剂或者实施成瘾性行为的成瘾或复发风险。在某些实施方案中,当个体心理上对成瘾剂或成瘾性或强迫性行为成瘾时,该个体被认为是使用成瘾剂或者实施成瘾性行为的成瘾或复发风险,即使该个体不再是身体上成瘾的。

[0116] 在某些实施方案中,所述个体对向患者提供的用于治疗疾病或病症的治疗剂如止痛药成瘾或有成瘾风险。在相关实施方案中,所述个体可以有滥用成瘾治疗剂如止痛药的风险。在某些实施方案中,滥用成瘾治疗剂被理解为表示出于不同于处方用途或者除了处方用途之外的原因而使用该药剂。在这种情况下,可以向个体提供成瘾治疗剂和PPAR  $\gamma$  激动剂,单独地或者与其它治疗剂联合。例如,可以向疼痛患者或有疼痛风险的患者提供阿片类激动剂和PPAR  $\gamma$  激动剂或TZD如吡格列酮,以同时提供止痛和预防或治疗对阿片类激动剂的成瘾。因为PPAR  $\gamma$  激动剂已经被证实能减弱神经病理性疼痛和炎性反应(参见,例如, Oliveira A. et al., Antinociceptive and antiedematogenic activities of fenofibrate, an agonist of PPAR alpha, and pioglitazone, an agonist of PPAR gamma (PPAR $\alpha$ 激动剂非诺贝特和PPAR  $\gamma$  激动剂吡格列酮的抗疼痛和抗水肿活性), Eur J Pharmacol. 561 (1-3): 194-201 (2007)), 所以可以添加PPAR  $\gamma$  激动剂来增强阿片类激动剂的止痛效果。

[0117] 在多种实施方案中,在个体使用成瘾剂的同时、在个体终止使用成瘾剂之后或者在个体开始使用成瘾剂之前,向所述个体提供PPAR  $\gamma$  激动剂。

#### [0118] 1. 成瘾剂

[0119] 术语成瘾被用来描述个体进行某种特定活动的反复出现的强迫性冲动,而不管对个体健康、精神状态或社会生活的有害后果。该术语常常专用于药物成瘾,但是有时也用于其它强迫性冲动,例如问题赌博和强迫饱食。所提出的作为成瘾原因的因素包括遗传、生物学/药理学和社会因素。

[0120] 现在医学界对身体或生理依赖(以脱瘾症状为特征)和心理依赖(有时简单地称为成瘾)做了仔细的理论区分。现在狭义上将成瘾定义为“无控制的强迫使用”。如果患者或另一方没有受到损害或者没有对患者或另一方造成伤害,则在临床上可以将其认为是强迫的,但是就某种定义来说其并不归类为“成瘾”。实际上,这两类成瘾(生理依赖和心理依赖)通常不容易区分。成瘾常常同时具有身体和心理成分。

[0121] 身体依赖(或药物依赖)指习惯性使用药物而导致的状态,其中突然终止会导致消极的身体脱瘾症状。使用者可以发展成身体依赖的成瘾剂的实例包括尼古丁、阿片类物质、巴比妥类、苯并二氮~~草~~类、酒精即乙醇、GHB和安眠酮。

[0122] 通常滥用的兴奋药如可卡因或安非他明类药物不被认为会引起明显的身体依赖。但是,它们的极端生理成瘾的可能性可驱使使用者消耗会损害身体的量,但是还未观察到危及生命的脱瘾效应。

[0123] 用在本文时,成瘾剂包括个体可对其成瘾的任何和全部试剂,无论是身体上或是心理上成瘾,或者二者。如上文所提到的,成瘾包括对化学实体的成瘾,例如药物,如乙醇、尼古丁或可卡因,以及对其它行为的成瘾,例如病理性赌博、病理性饱食、病理性使用电子设备如 BlackBerry®、病理性使用电子视频游戏、病理性使用电子通讯设备、病理性使用移动电话、对色情作品成瘾、性成瘾、强迫症、强迫消费、厌食症、贪食症、间歇性暴发性病症、盗窃癖、放火症、拔毛发癖、强迫过度运动和强迫过度工作。

[0124] 成瘾剂包括成瘾性娱乐药物,以及成瘾药物。成瘾剂的实例包括但不限于,酒精如乙醇、 $\gamma$  羟基丁酸盐 (GHB)、咖啡因、尼古丁、大麻 (cannabis (marijuana)) 和大麻衍生物、阿片剂和其它吗啡样阿片类激动剂如海洛因、苯环己哌啶和苯环己哌啶样化合物、镇静催眠药如苯并二氮䓬类、安眠酮、氯安眠酮、依他喹酮和巴比妥类和兴奋剂如可卡因、安非他明和安非他明相关药物如右旋安非他明和甲基安非他明。其它的实例包括 LSD、裸头草碱、摇头丸 (extasy) 和其它迷幻剂。成瘾药物的实例包括,例如,苯并二氮䓬类、巴比妥类和止痛药物包括阿芬他尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定苄吗啡、苯腈米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环唑辛、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙多、美沙醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚啉、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、纳洛芬、去甲吗啡、诺匹哌酮、鸦片、氧可酮、奥施康定 (OXYCONTIN®)、氧吗啡酮、阿片全碱、戊唑辛、非那多松、非诺啡烷、非那佐新、苯哌利定、皮米诺定、哌腈米特、普罗庚啉、普鲁米多、异丙哌替啶、丙吡胺、丙氧芬舒芬太尼、曲马朵、替利定,其盐、任何前述物质的混合物、混合型  $\mu$ -激动剂/拮抗剂,等等。

[0125] 在某些实施方案中,个体可能对阿片类激动剂成瘾。术语“阿片类激动剂”、“阿片类”和“阿片剂”在本文中可互换使用,并用于指一组药物,它们在性质上为鸦片样或吗啡样,尽管程度不同。它们的主要用途是缓解疼痛。这些试剂通过与阿片类受体结合而起作用,阿片类受体主要存在于中枢神经系统和胃肠道中。阿片剂也为成瘾剂。阿片剂包括阿芬他尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、阿朴吗啡、苄吗啡、 $\beta$ -羟基 3-甲基芬太尼、苯腈米特、卡芬太尼、氯尼他秦、可待因、地索吗啡、右吗拉胺、二乙酰吗啡 (海洛因)、地恩丙胺、二氢可待因、二氢埃托啡、二氢吗啡、地美沙多、美沙醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚啉、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、LMM、左啡诺、左旋芬纳西吗啡、罗芬太尼、哌替啶、metapon、美他佐辛、美沙酮、醋美沙朵、美托酮、吗啡、麦罗啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、去甲吗啡、诺匹哌酮、鸦片、氧可酮、氧吗啡酮、罂粟碱、非那多松、非诺啡烷、苯哌利定、皮米诺定、哌腈米特、普罗庚啉、普鲁米多、异丙哌替啶、丙氧芬、雷米芬太尼、舒芬太尼、蒂巴因、替利定 (tildine)、以及曲马朵。

[0126] 天然产生的阿片剂包括可待因、吗啡、诺斯卡品、罂粟碱、以及蒂巴因。半合成的阿片类包括二乙酰吗啡、氢可酮、氢吗啡酮、左啡诺、metapon、纳洛芬、纳洛酮、纳曲酮、氧可酮、氧吗啡酮、以及曲马朵。合成的阿片类包括依索庚啉、芬太尼、左啡诺、哌替啶、美沙酮、

非那佐新、丙氧芬和舒芬太尼。

[0127] 阿片剂的三个粗分类为菲类、苯基庚胺类、以及苯基哌啶类。菲类的实例包括可待因、埃托啡、氢可酮、氢吗啡酮、吗啡、氧可酮、以及氧吗啡酮。苯基庚胺类的实例包括 dimeheptanol、地美沙朵、地匹哌酮、异美沙酮、美沙酮、醋美沙朵、以及丙氧芬。苯基哌啶类的实例包括阿芬太尼、阿法罗定、 $\beta$ -普鲁米多、卡芬太尼、芬太尼、罗芬太尼、哌替啶、异丙哌替啶、以及舒芬太尼。

[0128] 作为实例，具体的精神兴奋药包括安非他明、可卡因、右旋安非他明、脱氧麻黄碱、匹莫林、以及亚甲基二氧基脱氧麻黄碱。

[0129] 尽管个体可以对单一的成瘾剂或成瘾性行为成瘾，但经常是个体对两种或多种成瘾剂或成瘾性行为成瘾。对两种或多种成瘾剂或成瘾性行为成瘾称为多重成瘾 (polyaddiction)。

[0130] 2.PPAR  $\gamma$  激动剂

[0131] 过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 为核激素受体超家族的配体激活转录因子。目前已经鉴定了三种不同的PPAR亚型，称为PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$ 和PPAR  $\gamma$  (Breidert et al., 2002; Feinstain et al. 2003)。PPAR  $\gamma$  受体亚型在肝和肾中高度表达，其调节脂肪酸分解代谢；PPAR $\beta/\delta$ 为普遍表达的，参与不同细胞过程的调节，包括脂肪细胞、角化细胞和少突细胞分化。最后，PPAR  $\gamma$  受体主要在脂肪组织和巨噬细胞中表达，在这里它们参与脂肪细胞分化、调节糖和脂的动态平衡并控制炎症反应 (Heneka et al. 1999; Landreth and Heneka 2001; Harris and Phipps 2002)。

[0132] PPAR受体的内源配体属于不同种类的不饱和脂肪酸化合物，包括白细胞三烯、视黄酸代谢物和前列腺素。例如，PPAR  $\gamma$  受体主要位于细胞浆组分内，并被15-deossi- $\Delta^{12-14}$ -前列腺素J<sub>2</sub> (Burstein 2005; Cernuda-Morollon, et al., 2002)。

[0133] 最近的研究还证实，除了多种外周组织，PPAR $\beta/\delta$ 和PPAR  $\gamma$  受体还在中枢神经系统 (CNS) 中的神经元和少突细胞 (但不在星形细胞) 中表达。这些受体在脑内的具体作用还未被充分了解 (Kainu et al. 1994)。

[0134] 已知，PPAR  $\gamma$  的激活介导了针对兴奋性毒性过程和炎症损伤的神经保护反应 (Butcher et al. 2002)。这些受体的激活还与认知行为的改善相关，并且具有针对癫痫损伤的保护性潜能 (Yu et al. 2008)。

[0135] 1997年，日本开发出了新型药物噻唑烷二酮类 (TZD)，最初是作为抗氧化剂。随后这些化合物的一些被批准用于临床治疗胰岛素抵抗和2型糖尿病。

[0136] 在分子水平上，TDZ以高亲和性结合并激活PPAR  $\gamma$  受体；这作为这些分子发挥它们的治疗作用的主要机制而被提出。目前，两种TDZ化合物在临床上被用于人类治疗：吡格列酮 (Actos®) 和罗格列酮 (Avandia®)。吡格列酮以及合成和配制吡格列酮及吡格列酮组合物的方法在美国专利4,687,777、5,965,584和6,150,383中有进一步的说明，在此将这些专利的每一个的公开内容通过参考并入本文。其它化合物 (即环格列酮、曲格列酮、阿格列扎 (aleglitazar)、莫格他唑、替赛格列他 (tesaglitazar)、罗格里扎 (ragaglitazar) 等) 处于开发过程中。适用于本发明的PPAR  $\gamma$  激动剂包括选择性PPAR  $\gamma$  激动剂，例如环格列酮、曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮、恩格列酮、利格列酮和达格列酮。

[0137] 其它类型的PPAR  $\gamma$  激动剂为双重作用PPAR激动剂。双重作用PPAR激动剂为激活核转录因子的新化合物群。通过激活PPAR $\alpha$ 和PPAR  $\gamma$  受体,它们同时降低致动脉粥样化的甘油三酸酯、升高保护心脏的HDL水平,并改善胰岛素抵抗。适合于用在本发明中的双重作用PPAR激动剂的实例包括替赛格列他、阿格列扎、莫格他唑和罗格里扎。

[0138] 根据本发明可以使用的其它PPAR  $\gamma$  激动剂包括,但不限于,在以下专利和专利申请中描述的那些:美国专利号6,294,580、7,067,530、6,582,738、6,794,154、4,812,570、4,775,687、4,725,610、4,582,839和4,572,912;以及美国专利申请公开号US2002/006942、US2007/0299047、US2004/0077525和US2008/0045580,在此将它们的公开内容通过参考并入本文。根据本发明可以使用的双重PPAR  $\gamma$  激动剂的实例包括例如在美国专利申请号2007/037882、US2006/0270722、US2006/0211749、US2006/0167045和US2005/0014833中描述的那些,在此将它们的公开内容通过参考并入本文。

[0139] B. 联合其它治疗剂采用PPAR  $\gamma$  激动剂治疗和预防成瘾的方法

[0140] 如所附实施例所证实的,PPAR  $\gamma$  激动剂可以有效地与一种或多种其它治疗剂联合使用来治疗或预防成瘾,包括对一种或多种下文描述的成瘾剂以及强迫性或成瘾性行为成瘾。相应地,本发明包括治疗或预防成瘾的方法,包括向成瘾于成瘾剂的个体提供一种或多种PPAR  $\gamma$  激动剂和一种或多种其它治疗剂,其中每种所述PPAR  $\gamma$  激动剂和所述其它治疗剂都有助于对成瘾的有效治疗或预防。在一个实施方案中,向个体提供或给予一种PPAR  $\gamma$  激动剂和一种其它治疗剂。在另一实施方案中,个体成瘾于两种或更多种成瘾剂。如以下实施例所证实的,PPAR  $\gamma$  激动剂和另一治疗剂的组合可以在治疗或预防对成瘾剂成瘾或复发使用方面具有有利的累加或协同效果。在一些实施方案中,所述其它试剂为另一抗成瘾剂。

[0141] PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂可以一起给药(即同时地),或者一种在另一种之前给药(即顺序地)。一般地,PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂在一段时间内以足以向个体提供治疗益处的水平同时存在于个体内,即用于治疗或预防对成瘾剂或强迫性或成瘾性行为的成瘾,或预防对成瘾剂或强迫性或成瘾性行为的复发使用(或恢复)。PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂可以通过相同或不同给药途径给药。典型地,按照可购得的或其它药学的组合物的标准给药途径,将每一PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂提供给个体。在一个实施方案中,采用包含PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂的组合物将它们共给药。

[0142] 与PPAR  $\gamma$  激动剂联合提供的所述其它治疗剂可以是有助于有效治疗或预防成瘾方面的任何治疗剂。例如,该其它治疗剂可以是用于治疗成瘾的药物或者用于缓解与成瘾剂生理脱瘾相关的副作用。另外,该其它治疗剂可以是影响脑血清胺神经传递的任何药物,例如下文描述的选择性血清胺再摄取抑制剂(SSRI)、三环和四环血清胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI),以及血清胺激动剂如舒马曲坦、麦角新碱、双氢麦角胺和丁螺环酮。在某些实施方案中,所述其它治疗剂为阿片类拮抗剂,包括混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂,抗抑郁剂,抗癫痫药,止吐剂,促肾上腺皮质激素释放因子-1(CRF-1)受体拮抗剂,选择性血清胺-3(5-HT<sub>3</sub>)拮抗剂,5-HT<sub>2A/2C</sub>拮抗剂如米安色林、米氮平和酮舍林,或大麻素-1(CB1)受体拮抗剂,包括但不限于在下文具体描述的那些治疗剂。

[0143] 在一个实施方案中,成瘾剂为酒精,其它治疗剂为阿片类拮抗剂或混合型阿片类拮抗剂/部分激动剂。在特定实施方案中,该阿片类拮抗剂为纳曲酮。在另一实施方案中,该混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。

- [0144] 在一个实施方案中,成瘾剂为酒精,其它治疗剂为托吡酯或左乙拉西坦。
- [0145] 在一个实施方案中,成瘾剂为尼古丁,其它治疗剂为抗抑郁剂。在特定实施方案中,该抗抑郁剂为安非他酮。
- [0146] 在一个实施方案中,成瘾剂为可卡因,其它治疗剂为丁丙诺啡。
- [0147] 在一个实施方案中,成瘾剂为神经兴奋药,其它治疗剂为抗抑郁剂。在特定实施方案中,该抗抑郁剂为安非他酮。
- [0148] 在一个实施方案中,个体成瘾于两种或更多种成瘾剂,其它治疗剂为阿片类拮抗剂或混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂。在特定实施方案中,该混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。
- [0149] 在特定实施方案中,向个体提供以下组合:吡格列酮和纳曲酮;环格列酮和纳曲酮;罗格列酮和纳曲酮;恩格列酮和纳曲酮;利格列酮和纳曲酮;达格列酮和纳曲酮;吡格列酮和氟西汀;环格列酮和氟西汀;罗格列酮和氟西汀;恩格列酮和氟西汀;利格列酮和氟西汀;达格列酮和氟西汀;吡格列酮和米氮平;环格列酮和米氮平;罗格列酮和米氮平;恩格列酮和米氮平;利格列酮和米氮平;达格列酮和米氮平;吡格列酮和托吡酯;环格列酮和托吡酯;罗格列酮和托吡酯;恩格列酮和托吡酯;利格列酮和托吡酯;达格列酮和托吡酯;吡格列酮和左乙拉西坦;环格列酮和左乙拉西坦;罗格列酮和左乙拉西坦;恩格列酮和左乙拉西坦;利格列酮和左乙拉西坦;达格列酮和左乙拉西坦;吡格列酮和加巴喷丁;环格列酮和加巴喷丁;罗格列酮和加巴喷丁;恩格列酮和加巴喷丁;利格列酮和加巴喷丁;达格列酮和加巴喷丁;吡格列酮和恩丹西酮;环格列酮和恩丹西酮;罗格列酮和恩丹西酮;恩格列酮和恩丹西酮;利格列酮和恩丹西酮;达格列酮和恩丹西酮;吡格列酮和安他拉明;环格列酮和安他拉明;罗格列酮和安他拉明;恩格列酮和安他拉明;利格列酮和安他拉明;达格列酮和安他拉明。
- [0150] 对于治疗酒精成瘾,根据本发明待给药的组合包括PPAR  $\gamma$  激动剂和阿片类激动剂或混合型阿片类拮抗剂/部分拮抗剂、PPAR  $\gamma$  激动剂和抗抑郁剂、PPAR  $\gamma$  激动剂和CB1受体拮抗剂/反向激动剂、PPAR  $\gamma$  激动剂和伐伦克林(varenicline)、PPAR  $\gamma$  激动剂和阿坎酸、以及PPAR  $\gamma$  激动剂和戒酒硫。
- [0151] 对于治疗精神兴奋药成瘾,根据本发明待给药的组合包括,例如PPAR  $\gamma$  激动剂和抗抑郁剂或PPAR  $\gamma$  激动剂和部分阿片类激动剂/拮抗剂,如丁丙诺啡。
- [0152] 对于治疗尼古丁成瘾,根据本发明待给药的组合包括,例如PPAR  $\gamma$  激动剂和抗抑郁剂、PPAR  $\gamma$  激动剂和尼古丁(作为替代,以口服、透皮或其它常规制剂的形式)、PPAR  $\gamma$  激动剂和阿片类拮抗剂、PPAR  $\gamma$  激动剂和CB1受体拮抗剂/反向激动剂、以及PPAR  $\gamma$  激动剂和伐伦克林。
- [0153] 对于治疗多物质成瘾(polysubstance addiction),根据本发明待给药的组合包括,例如PPAR  $\gamma$  激动剂和阿片类激动剂或混合型阿片类拮抗剂/部分拮抗剂。
- [0154] 对于治疗赌博成瘾,根据本发明待给药的组合包括,例如PPAR  $\gamma$  激动剂和抗抑郁剂或PPAR  $\gamma$  激动剂和影响多巴胺神经传递的试剂,例如直接或间接的多巴胺拮抗剂。
- [0155] 与任一种单独提供时相比,组合给药时PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂的任一种或两种的有效量可以减小。例如,当PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂累加或协同作用时,为了获得与单独的PPAR  $\gamma$  激动剂或该其它治疗剂相同的治疗效果,可能需要较低量的PPAR  $\gamma$  激动剂、

较低量的该其它治疗剂,或者较低量的PPAR  $\gamma$  激动剂或该其它治疗剂二者。

[0156] a.阿片类拮抗剂

[0157] 阿片类拮抗剂作用于一种或多种阿片类受体。已经报道了至少三种类型的阿片类受体, $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 阿片类受体,并根据它们对阿片类受体的作用对阿片类拮抗剂大体分类。阿片类拮抗剂可以拮抗中枢受体、外周受体或二者。纳洛酮和纳曲酮为常用的阿片类拮抗剂药物,它们以比激动剂更高的亲和性竞争性结合阿片类受体,但是不激活这些受体。这有效地阻断了受体,阻止了身体对阿片剂和内啡肽的反应。

[0158] 很多阿片类拮抗剂都不是纯的拮抗剂,而是还产生一些弱的阿片类部分激动剂作用,当以高剂量向无阿片类经历的个体给药时,可产生止痛效果。这样的化合物的实例包括纳洛芬和左洛啡烷。但是,这些药物的止痛效果有限,并且趋于伴随有烦躁不安,很可能是由于对 $\kappa$ 阿片类受体的作用。因为它们在正使用或之前使用过阿片类完全激动剂的人群中诱发阿片类脱瘾效应,所以这些药物被认为是拮抗剂。

[0159] 纳洛酮为不具有部分激动剂作用的阿片类拮抗剂的一个实例。相反,其为 $\mu$ 阿片类受体的弱反向激动剂,并被用于治疗阿片类用药过量。

[0160] 根据本发明可以使用的阿片类拮抗剂的具体实例包括爱维莫潘(alvimopan)、binaltorphimine、丁丙诺啡、环唑辛、赛克罗酚、cypridime、二烟酸盐、 $\beta$ -funaltrexamine、左洛啡烷、甲基纳曲酮、纳布芬、nalide、纳美芬、纳美酮、纳洛芬、纳洛芬二烟酸酯、纳洛酮、纳洛胍(naloxonazine)、naltrendol、纳曲酮、纳曲吡啶、环丙吗喃醇和喷他佐辛。

[0161] b.抗抑郁剂

[0162] 抗抑郁剂为用于治疗抑郁的药物。被认为参与了抑郁的三种神经递质为血清胺、多巴胺和去甲肾上腺素。某些类型的抗抑郁剂通过阻断它们的再吸收而增加了这些神经递质中的一种或多种在脑内的水平。

[0163] 已经鉴定了数种不同种类的抗抑郁剂,包括选择性血清胺再摄取抑制剂(SSRI)、三环和四环血清胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(NDRI)、阿扎哌隆类(azaspirones)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、以及非典型抗抑郁剂。

[0164] SSRI包括例如西文氯胺、西酞普兰、氯米帕明、氰基度硫平(cyanodothiepin)、达泊西汀、度洛西汀、依他普仑、苯哌甲氧苯、氟西汀、氟伏沙明、伊福西汀、丙咪嗪、吲达品、茚氯嗪、利托西汀、洛非帕明、米安舍林、米那普仑、米氮平、蔡发扎酮、去甲替林、帕罗西汀、舍曲林、西布曲明、托莫西汀、曲唑酮、文拉法辛和齐美定。

[0165] 阿密曲替林、阿莫沙平、布替林、氯米帕明、地美替林、地昔帕明、二苯西平、二甲他林、度硫平、多塞平、丙咪嗪、伊普吡啶、洛非帕明、马普替林、美利曲辛、美他帕明、米安舍林、米氮平、去甲替林、丙吡氮卓、普罗替林、奎纽帕明、司普替林、噻蔡普汀和三甲丙咪嗪均为三环和四环抗抑郁剂。

[0166] SNRI例如包括阿莫沙平、阿托西汀、比西发定、地昔帕明、去甲文拉法辛、度洛西汀、马普替林、米那普仑、蔡法唑酮、瑞波西汀、西布曲明和文拉法辛。

[0167] 尼索西汀、去甲替林、瑞波西汀、他舒普仑和托莫西汀均为NRI的实例。

[0168] NDRI例如包括安非他酮、羟基安非他酮和特索芬辛。

[0169] 阿扎哌隆类例如包括丁螺环酮、吉吡隆、伊沙匹隆、坦度螺酮和噻斯匹隆

(tiaspirone)。丁螺环酮为抗焦虑药(5-HT<sub>1</sub>自身受体的部分激动剂),其可以与抗抑郁剂如SSRI一同提供。

[0170] 具体的MAOI例如包括阿米夫胺、溴法罗明、氯吉灵、 $\alpha$ -乙基色胺、异丙氯胍、异丙烟胍、异卡波胍、美巴那胍、吗氯贝胺、尼阿拉米、帕吉林、苯乙胍、苯异丙胍、吡叻唑、哌异丙胍、司立吉林、托洛沙酮和反苯环丙胺。

[0171] 非典型抗抑郁剂例如包括安麦角、阿米庚酸、苯乃静、安非拉酮、氯氮平、非唑拉明、左丙替林、锂、美地沙明、米安舍林、米那匹林、奥氮平、奥沙氟生、羟色氨酸、咯利普兰、替尼沙秦、托芬那辛、曲唑酮、色氨酸和维路沙嗪。

[0172] c. 抗癫痫药

[0173] 抗惊厥药,也称为抗癫痫药(AED),为用于防止癫痫发作和双相型障碍的发生的不同类别的药物。AED遏制开始发作的神经元的快速和过度放电(firing)和/或防止发作在脑内的传播,并针对可以导致脑损伤的可能的兴奋性毒性效应提供保护。很多抗惊厥药阻断钠通道、钙通道、AMPA受体或NMDA受体。

[0174] 抗癫痫药包括但不限于,苯并二氮䓬类、巴比妥类、丙戊酸类、GABA药物、亚氨基芪类、乙内酰脲类、NMDA拮抗剂、钠通道阻断剂和琥珀酰胺类。

[0175] 苯并二氮䓬类例如包括阿普唑仑、利眠宁、氯拉卓酸、氯巴占、氯硝西泮、地西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、奥沙西泮和普拉西泮。

[0176] 用作抗癫痫药的巴比妥类例如包括异戊巴比妥、甲基苯巴比妥(mepobarbital, methylphenobarbital)、戊巴比妥、苯巴比妥和普里米酮。

[0177] 用作抗癫痫药的丙戊酸类例如包括丙戊酸钠、丙戊酸、丙戊酸半钠和丙戊酰胺。

[0178] 抗癫痫GABA药物例如包括加巴喷丁、氯西加酮、普加巴林、瑞替加滨、卢非酰胺和氨己烯酸。

[0179] 卡马西平和奥卡西平为亚氨基芪类的实例。

[0180] 乙内酰脲类例如包括磷苯妥英钠、苯妥英和苯妥英钠。

[0181] NMDA拮抗剂如harkoseramide被用作抗癫痫药。

[0182] 钠通道阻断剂如拉莫三嗪也是抗癫痫药。

[0183] 琥珀酰胺类例如包括乙琥胺、甲琥胺和苯琥胺。

[0184] 其它抗癫痫药包括乙酰唑胺、briveracetam、CBD大麻衍生物、氯美噻唑乙二磺酸酯、双丙戊酸钠、非氨酯、异戊酰胺、拉科酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、甲基磺酰胺、他仑帕奈、噻加宾、托吡酯、沙芬酰胺、seletracetam、索瑞托胺、司替戊醇、苏太明、丙戊塞胺和唑尼沙胺。

[0185] d. 止吐剂

[0186] 止吐剂为对呕吐和恶心有效的药物。止吐剂通常用于治疗晕动病和阿片类止痛药、全身麻醉药和化学疗法的副作用。

[0187] 止吐剂的分类包括,例如,5-羟色胺<sub>3</sub>(5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂、组胺受体拮抗剂、多巴胺受体拮抗剂、毒蕈碱受体拮抗剂、乙酰胆碱受体拮抗剂、大麻素受体拮抗剂、边缘系统抑制剂、NK-1受体拮抗剂、皮质类固醇、速激肽拮抗剂、GABA激动剂、大麻素、苯并二氮䓬类、抗胆碱能药和物质P抑制剂。



[0188] 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂包括例如阿洛司琼、阿扎司琼、贝美司琼、西兰司琼、多拉司琼、格拉司琼、吲地司琼、伊他司琼、恩丹西酮、帕洛诺司琼、propisetron、雷莫司琼、伦扎必利、托烷司琼和扎托司琼。

[0189] 皮质类固醇止吐剂包括地塞米松和甲基强的松龙。

[0190] 边缘系统抑制剂包括阿普唑仑、劳拉西泮和咪达唑仑。

[0191] 多巴胺受体拮抗剂包括苯海拉明、屈大麻酚、氟哌啶醇、甲氧氯普胺和甲哌氯丙嗪。

[0192] 用作止吐剂的NK-1受体拮抗剂包括阿瑞匹坦和吗啉，GABA激动剂的实例为异丙酚。

[0193] 硫乙哌丙嗪为一类组胺受体拮抗剂。

[0194] 用作止吐剂的大麻素受体拮抗剂包括屈大麻酚、大麻隆、利莫那班、tanarabout和四氢大麻酚。

[0195] 其它止吐剂的实例包括乙酰亮氨酸、乙醇胺、阿立必利、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、氯苯丁嗪、氯丙嗪、氯波必利、赛克利嗪、茶苯海明、地芬尼多、多潘立酮、格拉司琼、美其敏、methalltal、美托哌丙嗪、奥昔喷地、匹哌马嗪、哌海茶碱、东莨菪碱、硫丙拉嗪和曲美苳胺。

[0196] e. 大麻素受体拮抗剂

[0197] 大麻素受体为一类G蛋白偶联受体超家族。它们的配体称为大麻素。目前有两种已知亚型，CB<sub>1</sub>，其主要在脑内但也在肺、肝和肾中表达，以及CB<sub>2</sub>，其主要在免疫系统和造血细胞内表达。还认为存在有新的大麻素受体，即非-CB<sub>1</sub>和非-CB<sub>2</sub>，它们在内皮细胞中和CNS中表达。大麻素受体拮抗剂可以是对CB<sub>1</sub>或CB<sub>2</sub>受体选择性的。本发明考虑使用CB<sub>1</sub>和CB<sub>2</sub>受体拮抗剂之一或二者。

[0198] 成瘾剂（例如酒精、阿片剂、 $\delta$  (9)-四氢大麻酚 ( $\delta$  (9)-THC) 和精神兴奋药，包括尼古丁）通过在脑内与内源神经通路相互作用，而引起多种慢性复发性病症。特别地，它们共有激活中脑边缘多巴胺脑奖赏系统的共同性质，并且实际上所有的滥用药物都升高伏隔核内多巴胺水平。大麻素-1 (CB<sub>1</sub>) 受体在该脑奖赏回路中表达并调节 $\delta$  (9)-THC和尼古丁的多巴胺释放效应。

[0199] CB<sub>1</sub>受体拮抗剂利莫那班 (SR141716) 阻断了动物中多巴胺释放和 $\delta$  (9)-THC的识别和奖赏效应。尽管CB<sub>1</sub>受体阻断剂通常在减少啮齿动物和灵长类的可卡因自我给药方面无效，但是其减少可卡因相关条件刺激物和可卡因预注产生的消失的可卡因觅药行为的恢复。类似地，CB<sub>1</sub>受体阻断剂在减少再暴露于尼古丁相关刺激物诱导的尼古丁觅药行为方面有效。在人临床试验中，利莫那班显示出阻断了 $\delta$  (9)-THC在人体内的主观作用并预防戒烟者复吸。

[0200] 大麻素受体CB<sub>1</sub>拮抗剂的其它实例包括SR141716A (利莫那班)、rosanabant、泰伦那班和CP-945598。

[0201] C. 治疗和预防复发的方法

[0202] 复发使用或者恢复指，在戒断、限制或减少使用成瘾剂或实施成瘾性行为一段时间后，再回到使用酒精或其它成瘾剂或实施成瘾性行为的过程。在某些情况下，复发使用成瘾剂指经历了成瘾剂身体脱瘾的个体再返回到使用该成瘾剂。一般地，该个体在不使用或

限制或减少使用成瘾剂的一段时间内会已经经历成瘾剂身体脱瘾。在一个实施方案中,复发使用发生在这样的个体中,其之前经历过以有效量抗成瘾剂来减少或消除成瘾剂使用的治疗方案,但是其不再使用有效量的该抗成瘾剂。抗成瘾剂包括用于治疗或预防成瘾或脱瘾症状的任何和全部试剂。

[0203] 如同很多其它成瘾,酗酒为以高再犯比例为特征的慢性复发性病症。触发复发行爲的两主要因素为应激和环境条件经历 (O'Brien et al.1997;Monti et al.1993;Shaham et al.1995),它们很可能通过不同的脑机制促成觅酒精的复发。例如,通过阿片类依赖机制(或者通过杏仁体的基底外侧核内多巴胺传递的直接改变)激活中脑边缘多巴胺系统似乎介导了药物相关线索的作用 (Liu and Wiess 2002;Ciccocioppo et al.2001),而终纹床核和中缝正中核内的下丘脑外侧CRF很可能介导了应激诱导的觅药行为恢复 (Erb et al 1998;Shaham et al.1995;Lê et al.2000)。

[0204] 几个方面的证据提示,成瘾复发背后的分子机制对不同类别的药物滥用是共同的。与复发相关的药物渴求和无节制药物摄取行为受到应激和环境条件刺激物(影响药物使用重新开始的两个主要因素)的直接影响。

[0205] 慢性药物滥用不仅在涉及乙醇的急性增强效应的系统内产生神经适应性变化,还在其它动机系统、显著地脑应激调节机制内产生神经适应性变化。应激在药物滥用的起始和维持中具有公认的作用,并且为戒断个体中复发的主要决定因素 (Brown et al.1995;Marlatt et al.1985;McKay et al.1995;Wallace 1989)。应激在觅药行为中的重要性还在动物文献中有广泛记载。身体、社会 and 情绪应激可促使啮齿动物和非人灵长类对可卡因 (Goeders et al.1995;Haney et al.1995;Ramsey and VanRee 1993;Ahmed and Koob 1997)、海洛因 (Shaham and Stewart 2004)、以及乙醇 (Nash et al.1998;Mollenauer et al.1993;Blanchard et al.1987;Higley et al.1991))的获取或增加其自我给药。还证实应激刺激物会引起戒断后无药动物的可卡因、海洛因和乙醇寻觅行为的恢复 (Ahmed and Koob 1997;Shaham1993;Shaham and Stewart 1995;le et al.1998),这些发现对应激在复发中的作用提供了实验支持。

[0206] 传统上,认为应激相关觅药行为是通过对下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴的激活而介导的。但是,越来越多的证据表明,杏仁体的中央核 (CeA) 内非神经内分泌促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 系统可能与应激相关的成瘾性行为调节中起重要的独立作用。CeA富含CRF免疫反应性细胞体、末端和受体,并且这种神经元CRF系统还涉及对应激刺激物的行为和情绪应答的介导 (Dunn and Berridge 1990;Koob et al.1994)。例如,制动应激 (immobilization stress) 升高了CeA内细胞外CRF水平 (Merlo Pich et al.1995;Merali et al.1998),而CeA内注射CRF受体拮抗剂 $\alpha$ -螺旋CRF9-41减少了由于社会和环境应激物导致的焦虑行为迹象 (Heinrichs et al.1992;Swiergiel et al.1993)。焦虑和应激样症状为药物和酒精脱瘾症状的核心。考虑到CeA内CRF神经元在调节应激的情绪和致焦虑效应方面的作用的证据,药物滥用脱瘾的致焦虑和应激样后果很可能也通过CeA内CRF系统介导。

[0207] 改变CeA内CRF系统的活性的调节可能代表了负责依赖性和强迫觅药行为发展的关键的神经适应性机制。

[0208] 以上讨论的数据将脑通路内神经适应性变化和应激系统内的扰乱鉴定为强迫觅药行为和依赖性中的重要因素。药物滥用的长期成瘾可能性的另一重要因素为将它们的奖

赏行为适应于特定的环境刺激物。重复地与包括酒精在内的药物滥用的主观效应相关联的环境线索可引起药物渴求 (Childress et al.1988;Ehrman et al.1992;Monti et al.1993;Pomerleau et al.1983;Stormark et al.1995) 或者引起最终可以导致复发的自动行为反应 (Miller and Gold 1994;Tiffany and Carter 1998)。因此,习得的对药物相关刺激物的反应可能关键性地促成了与可卡因和其它药物成瘾相关的高复发率。

[0209] 从操作性反应-恢复模型(被开发用来研究大鼠中与暴露于药物相关环境线索有关的觅药行为)得到的数据表明,预兆可卡因 (Weiss et al.2000)、乙醇 (Katner et al.1999;Katner and Weiss 1999) 或海洛因 (Gracy et al.2000) 可得性的区辨刺激物 (discriminative stimuli) 可靠地引起没有进一步药物可得性情况下消退的觅药行为的强力恢复。这些刺激物的反应-恢复效应在反复暴露下显示出引人注目的对消退的抗性,对于可卡因,在强制戒断几个月后仍可观察到该效应。另外,对于乙醇,与酒精非偏爱 (NP) 和非选择Wistar大鼠相比,发现乙醇预示性区辨刺激物诱导的觅药行为在遗传上酒精偏爱P大鼠中增强 (Weiss and Ciccocioppo 1999)。这种观察结果证明,对提高的乙醇摄取的遗传倾向性也通过对乙醇线索的激发效应的更大易感性(即,在行为不是直接通过乙醇本身强化的条件下的增强的觅药)而反映出来。合起来,这些发现强烈支持这样的假设,即对药物相关刺激物的习得反应为长期易于复发的重要因素。

[0210] 对于人,复发风险涉及多个很可能相互作用的决定因素。例如,暴露于药物线索可以增强依赖性个体中神经适应性变化导致的脱瘾症状延长而引起的对复发的易感性。加剧复发风险的相互作用效应还可以存在于应激和药物相关线索的激发效应之间。针对这些问题的最近工作确认,乙醇相关线索和应激的反应-恢复效应之间的累加相互作用确实被证实,并且这些效应在有乙醇依赖史的大鼠中增强 (Liu and Weiss 2000)。

[0211] 在实验室中,通过给予 $\alpha$ -2肾上腺素受体拮抗剂育亨宾而实现觅药恢复,增强脑去甲肾上腺素细胞放电和释放的育亨宾用作药理学应激物。足部电击应激和育亨宾诱导的觅药行为恢复都代表了研究应激诱导的酒精复发的有效实验模型 (Lee et al.2004;Lê et al.2000)。

[0212] 如所附实施例所显示的,PPAR  $\gamma$  激动剂明显减少应激诱导的复发使用成瘾剂 (实施例5)。另外,在人类患者中,一种TZD,吡格列酮,一直减小OCDS评分 (实施例22)。迷恋酒精和饮用冲动(通过OCDS评分衡量)为复发的主要预示因子。因此,这些数据表明,吡格列酮具有抗复发性能。

[0213] 有趣的是,这些结果显示,吡格列酮不明显预防条件因素引起的复发。有趣的是,多种报告已显示,非选择性阿片剂受体拮抗剂纳曲酮减少人酗酒者由于酒精线索的表现而引起的饮用冲动 (Monti et al.1993),并在大鼠中降低酒精线索在恢复已消退的之前药物成对杆的反应反面的功效 (Katner et al.1999)。但是,纳曲酮不减少应激引起的复发行为 (Le A.D.Psychopharmacology 1998)。

[0214] 这些发现提示,吡格列酮和纳曲酮的组合使用应导致协同作用,来减少应激和条件因素两者引起的复发行为。

[0215] 因此,本发明提供了保护个体免于多于一种的单一环境风险因子(即,应激和环境条件因素)的的作用的治疗方法和药物组合。

[0216] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗或预防应激诱导的复发使用成瘾剂的方

法,包括向经历了成瘾剂生理脱瘾的个体提供PPAR  $\gamma$  激动剂。

[0217] 在相关实施方案中,本发明包括治疗或预防复发使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为的方法,包括向之前应答暴露于有效量的其它抗成瘾治疗而减少或消除了使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为的个体提供有效量的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$  激动剂),其中该个体不再暴露于有效量的该抗成瘾治疗。该抗成瘾治疗可以是抗成瘾药物或者可以是非药理学疗法例如咨询、心理疗法或催眠疗法。该复发使用可以通过应激触发。

[0218] 在某些实施方案中,所述个体不再暴露于有效量的抗成瘾剂,因为该个体变得耐受该试剂,以致之前在治疗该成瘾中有效的抗成瘾剂血浆浓度不再有效。在其它实施方案中,所述个体不再暴露于有效量的抗成瘾剂,因为该个体现在暴露于较低的血浆浓度的抗成瘾剂,而该较低的血浆浓度不是有效的。

[0219] 在本发明方法的某些实施方案中,所述个体经历了一段时间的戒断、限制或减少使用成瘾剂或实施成瘾性或强迫性行为。该戒断、限制或减少使用的时间段可以例如为至少24小时、至少48小时、至少3天、至少5天、至少1周、至少2周、至少1月、至少2月、至少4月、至少6月、至少9月、至少1年、至少2年、或至少5年。

[0220] 在另一实施方案中,本发明包括治疗或预防复发使用成瘾剂的方法,包括向经历了成瘾剂生理脱瘾的个体提供PPAR  $\gamma$  激动剂和阿片类拮抗剂。

[0221] 在其它实施方案中,本发明包括治疗或预防复发使用成瘾剂的方法,包括向经历了成瘾剂生理脱瘾的个体提供PPAR  $\gamma$  激动剂和CB1拮抗剂,如戒酒硫、托吡酯、左乙拉西坦、SSRI或恩丹西酮。

[0222] 在特定实施方案中,该复发使用通过应激、环境调节因素或二者触发。适合的PPAR  $\gamma$  激动剂的实例为TDZ,例如吡格列酮等。一个适合的阿片类受体拮抗剂为纳曲酮。

[0223] 尽管本发明的方法可以用在成瘾于单一成瘾剂的个体中,但是它们也可以用在成瘾于两种或多种成瘾剂的个体中。类似地,尽管这些方法可以用来预防经历了脱瘾的个体复发使用该成瘾剂,但是它们还可以适用于预防复发使用或开始使用与该个体经历生理脱瘾的成瘾剂不同的成瘾剂。

[0224] D. 减少脱瘾症状和治疗抑郁/焦虑的方法

[0225] 脱瘾,也称为脱瘾/戒断综合征,指当引起身体依赖的药物或成瘾剂定期使用一段时间后突然终止或减少剂量时出现的特征性征兆和症状。脱瘾综合征可在不同个体间有显著差异,但也具有一些共同特征。与脱瘾相关的脑功能障碍通常以抑郁、焦虑和渴求为特征,并且如果极端严重,可协助驱使个体继续使用该药物而不顾重大伤害—成瘾的定义—或甚至自杀。

[0226] 增加的心率和/或血压、发汗和发抖为脱瘾的共同征兆。更严重的症状例如精神错乱、发作和幻视表明了严重的紧急事件以及需要立即的医疗处理。酒精、阿片剂、苯并二氮䓬类和巴比妥类为仅有的在脱瘾中可致命的通常滥用物质。其它药物如尼古丁或精神兴奋药的突然脱瘾可由于体温过高和产生自由基而扩大温和至中度神经毒性副作用,但是危及生命的并发症还是极其少见。

[0227] 如所附实施例中所证实的,PPAR  $\gamma$  激动剂减少脱瘾症状(实施例21)。另外,它们减弱也与脱瘾有关的焦虑和抑郁(实施例22)。这些数据表明,PPAR  $\gamma$  激动剂可以成功地用于

减少脱瘾症状,包括抑郁和焦虑,这使得脱瘾对于个体来说更容易并激励他们完成脱瘾过程。

[0228] 本发明包括减少一种或多种与减少或终止使用成瘾剂相关的脱瘾症状的方法,包括向经历成瘾剂生理脱瘾的个体提供有效量的过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 激动剂。

[0229] 该PPAR  $\gamma$  激动剂可以在个体开始脱瘾之前和/或在脱瘾过程期间提供至该个体。在相关的方法中,在个体使用减少量的成瘾剂的一段时间内向个体提供PPAR  $\gamma$  激动剂。在一个实施方案中,所述个体在使用PPAR  $\gamma$  激动剂的同时使用逐步减少量的成瘾剂,直至身体脱瘾完成。然后该个体可以终止使用PPAR  $\gamma$  激动剂或者继续使用PPAR  $\gamma$  激动剂以预防复发。在一个特定实施方案中,该成瘾剂为尼古丁,所述个体在单独或联合另一治疗剂提供PPAR  $\gamma$  激动剂的一段时间内减少尼古丁的使用,该PPAR  $\gamma$  激动剂例如为TZD,如吡格列酮。

[0230] E. 药物组合物、给药途径、单位剂量形式、试剂盒

[0231] 本发明建立了采用PPAR  $\gamma$  激动剂联合一种或多种其它治疗剂的组合的功效,该PPAR  $\gamma$  激动剂例如为TZD,如吡格列酮,该其它治疗剂例如为阿片类拮抗剂、抗抑郁剂、抗癫痫药、止吐剂和CB1受体拮抗剂。因此,本发明还包括组合物,所述组合物包含一种或多种PPAR  $\gamma$  激动剂和一种或多种其它治疗剂,该其它治疗剂例如为阿片类拮抗剂、混合型阿片类拮抗剂/部分激动剂、抗抑郁剂、抗癫痫药、止吐剂、CRF1受体拮抗剂和CB1受体拮抗剂。

[0232] 在特定实施方案中,该组合物包含一种PPAR  $\gamma$  激动剂和一种其它治疗剂。在一个特定实施方案中,组合物包含TZD和一种其它治疗剂。在某些实施方案中,该其它治疗剂为阿片类拮抗剂或混合型阿片类拮抗剂/部分激动剂。在一个实施方案中,该阿片类拮抗剂为纳曲酮。在另一实施方案中,该混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂为丁丙诺啡。在某些实施方案中,该其它治疗剂为抗抑郁剂。在特定实施方案中,该抗抑郁剂为安非拉酮。在某些实施方案中,该其它治疗剂为抗癫痫药、止吐剂、或阿片类拮抗剂或混合型阿片类部分激动剂/拮抗剂。

[0233] 在多种实施方案中,组合物包含:吡格列酮和纳曲酮;环格列酮和纳曲酮;罗格列酮和纳曲酮;恩格列酮和纳曲酮;利格列酮和纳曲酮;达格列酮和纳曲酮;吡格列酮和氟西汀;环格列酮和氟西汀;罗格列酮和氟西汀;恩格列酮和氟西汀;利格列酮和氟西汀;达格列酮和氟西汀;吡格列酮和米氮平;环格列酮和米氮平;罗格列酮和米氮平;恩格列酮和米氮平;利格列酮和米氮平;达格列酮和米氮平;吡格列酮和托吡酯;环格列酮和托吡酯;罗格列酮和托吡酯;恩格列酮和托吡酯;利格列酮和托吡酯;达格列酮和托吡酯;吡格列酮和左乙拉西坦;环格列酮和左乙拉西坦;罗格列酮和左乙拉西坦;恩格列酮和左乙拉西坦;利格列酮和左乙拉西坦;达格列酮和左乙拉西坦;吡格列酮和加巴喷丁;环格列酮和加巴喷丁;罗格列酮和加巴喷丁;恩格列酮和加巴喷丁;利格列酮和加巴喷丁;达格列酮和加巴喷丁;吡格列酮和恩丹西酮;环格列酮和恩丹西酮;罗格列酮和恩丹西酮;恩格列酮和恩丹西酮;利格列酮和恩丹西酮;达格列酮和恩丹西酮;吡格列酮和安他拉明;环格列酮和安他拉明;罗格列酮和安他拉明;恩格列酮和安他拉明;利格列酮和安他拉明;达格列酮和安他拉明。

[0234] 本发明的组合物可以作为药物组合物或者制剂向个体给药。在特定实施方案中,本发明的药物组合物可以为任何使得该组合物能向个体给药的形式。例如,该组合物可以为固体、液体或者气体(气溶胶)形式。典型的给药途径包括但不限于,口服、局部的、胃肠

外、舌下、直肠、阴道和鼻内给药。用在本文时术语胃肠外包括皮下注射、静脉内、肌内、硬膜外、胸骨内注射或输注技术。

[0235] 根据本发明使用的药物组合物包含PPAR  $\gamma$  激动剂、其它治疗剂和药物上可接受的稀释剂、赋形剂或载体。治疗用途的“药学上可接受的载体”在制药领域是公知的,并例如在 Remingtons Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学), Mack Publishing Co. (A.R.Gennaro编.1985) 中记载。例如,可以使用生理pH的无菌盐水和磷酸盐缓冲盐水。防腐剂、稳定剂、染料和甚至调味剂都可以在该药物组合物中提供。例如,苯甲酸钠、山梨酸和对羟基苯甲酸的酯可以作为防腐剂添加。上述文献第1449页。另外,可以使用抗氧化剂和助悬剂。上述文献。

[0236] 本发明的药物组合物通常配制为使得将该组合物对个体给药时其中含有的活性成分是生物可利用的。待向个体给药的组合物可以呈现一种或多种剂量单位的形式,其中,例如片剂、胶囊、或扁囊剂可以为单个剂量单位,而包含气雾剂形式的本发明药物组合的容器可以容纳多个剂量单位。

[0237] 在特定实施方案中,包含PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂的组合物以一个或多个剂量的片剂给药,通常用于口服给药。该片剂可以例如为立即释放制剂、缓释剂或延释剂。在一个实施方案中,片剂包含有效量的组合物,该组合物包含PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂。在特定实施方案中,片剂包含约1、5、10、20、30、50、100、150、200、250、或300mg PPAR  $\gamma$  激动剂如吡格列酮和约1、5、10、20、30、50、100、150、200、250、或300mg其它治疗剂。

[0238] 本发明还包括药物组合物的单位剂量形式,所述药物组合物包含PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂。每一单位剂量形式当以建议量使用时包含治疗有效量的本发明药物组合物。例如,单位剂量形式可以在单个片剂中包含治疗有效量,或者单位剂量形式可以在两个或多个片剂中包含治疗有效量,这样处方量包含治疗有效量。

[0239] 许多本文描述的PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂被批准以特定剂量用于人体。本发明考虑以它们被批准的剂量或者以其它有效剂量使用这些药物。由于PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂的组合已被证实具有协同效果,因而可理解的是,与单独提供时每一种的有效剂量相比,一起提供时一种或两种药物的有效量可以降低。在特定实施方案中,以0.1-1000mg/天、1-1000mg/天、10-100mg/天或25-50mg/天范围的量向个体提供PPAR  $\gamma$  激动剂。在一个实施方案中,以约30mg/天向患者提供吡格列酮。

[0240] 表1列出了用在本发明中的代表性药物,并且提供了这些药物通常向成人给药用于其它适应症的日剂量,该剂量被认为可用于根据治疗或预防成瘾和复发使用或实施的本发明方法给药。除非另有说明,所列的剂量为口服的。当根据本发明以PPAR  $\gamma$  激动剂和其它治疗剂的组合递送这些药物以治疗或预防成瘾或者治疗或预防复发使用时,相信这些药物的剂量可以降低。这种降低可以高至传统剂量的10%、或者高至传统剂量的20%、或者高至传统剂量的1/3、或者高至传统剂量的一半或高至传统剂量的2/3。例如,吡格列酮用于治疗糖尿病最常见剂量为30mg/天,这种剂量被发现对于治疗酗酒有效(实施例22)。当根据本发明与50mg/天纳曲酮组合用于治疗成瘾时,认为以10-15mg/天的吡格列酮时就可以看到治疗效果。

[0241] 表1

[0242]

治疗剂	作为单一药物使用时的示例剂量
吡格列酮	15-45 mg
罗格列酮	2-8 mg
曲格列酮	200-600 mg
利莫那班	10-20 mg
丁丙诺啡	0.3 mg (IV 或 IM) 12-16 mg (舌下)
纳曲酮	25-50 mg
氟西汀	20-80 mg
米氮平	15-45 mg
托吡酯	400 mg
左乙拉西坦	1,000-6,000 mg
加巴喷丁	900-1,800 mg
恩丹西酮	8-24 mg
安非拉酮	200-400 mg

[0243] 在一个特定实施方案中,本发明药物组合物的单位剂量形式包含约30mg的吡格列酮和约50mg的纳曲酮。该单位剂量形式可以由一个或多个片剂组成。

[0244] 某些PPAR $\gamma$ 激动剂和其它治疗剂的组合可能不容易适合于一起配制。例如,药物中的一种可能更容易静脉内给药,另一种药物可能更适合于口服给药。或者,两种药物的血清半衰期可能为,以致一种药物必须比其它药物更频繁地给药。因此,本发明考虑了这样的试剂盒,其包含PPAR $\gamma$ 激动剂的一种或多种单位剂量形式和其它治疗剂的一种或多种单位剂量形式,以致两单位剂量形式可以以治疗有效方式提供至个体。在特定实施方案中,试剂盒包含以下的单位剂量形式:吡格列酮和纳曲酮;环格列酮和纳曲酮;罗格列酮和纳曲酮;恩格列酮和纳曲酮;利格列酮和纳曲酮;达格列酮和纳曲酮;吡格列酮和氟西汀;环格列酮和氟西汀;罗格列酮和氟西汀;恩格列酮和氟西汀;利格列酮和氟西汀;达格列酮和氟西汀;吡格列酮和米氮平;环格列酮和米氮平;罗格列酮和米氮平;恩格列酮和米氮平;利格列酮和米氮平;达格列酮和米氮平;吡格列酮和托吡酯;环格列酮和托吡酯;罗格列酮和托吡酯;恩格列酮和托吡酯;利格列酮和托吡酯;达格列酮和托吡酯;吡格列酮和左乙拉西坦;环格列酮和左乙拉西坦;罗格列酮和左乙拉西坦;恩格列酮和左乙拉西坦;利格列酮和左乙拉西坦;达格列酮和左乙拉西坦;吡格列酮和加巴喷丁;环格列酮和加巴喷丁;罗格列酮和加巴喷丁;恩格列酮和加巴喷丁;利格列酮和加巴喷丁;达格列酮和加巴喷丁;吡格列酮和恩丹西酮;环格列酮和恩丹西酮;罗格列酮和恩丹西酮;恩格列酮和恩丹西酮;利格列酮和恩丹西酮;达格列酮和恩丹西酮;吡格列酮和安他拉明;环格列酮和安他拉明;罗格列酮和安他拉明;恩格列酮和安他拉明;利格列酮和安他拉明;达格列酮和安他拉明。



[0245] 在一个实施方案中,本发明包括试剂盒,所述试剂盒包含PPAR  $\gamma$  激动剂的单位剂量形式和尼古丁的单位剂量形式。在一个实施方案中,该尼古丁的单位剂量形式包含尼古丁的多个不同单位剂量形式,其中该尼古丁的不同剂型代表了不断降低的量,它们可以在一段时间内相继使用,以便克服成瘾和完成尼古丁脱瘾。尼古丁的单位剂量形式可以例如以皮肤贴剂、口胶剂或锭剂的形式。

## 实施例

[0246] 以下实施例描述了所进行的大量研究,以证实多种PPAR  $\gamma$  激动剂在治疗广泛的成瘾剂成瘾和预防复发方面的效果。某些实施例描述了证实PPAR  $\gamma$  激动剂与其它治疗剂联合使用来治疗酒精成瘾效果的研究。这些研究采用用于酒精滥用和可卡因滥用的经充分验证的实验室动物模型来进行。

[0247] 实施例1-21中描述的大多数研究采用雄性、遗传上选择的酒精偏爱大鼠(也称为Marchigian Sardinian酒精偏爱(msP)大鼠)进行。从意大利卡利亚里大学的神经科学系提供的第13代Sardinian酒精偏爱大鼠开始,将这些动物在Camerino大学的药理科学和实验医学系(意大利马尔凯)饲养60代。实验时,它们的体重范围在300g至350g。将它们饲养在反转的12小时光/暗循环(上午9:00熄灯)、温度20-22°C和湿度45-55%的房间内。让这些大鼠自由获得自来水和食物小球(4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, 意大利)。在操作性自我给药实验中,使用了异种雄性Wistar大鼠(Charles River, 德国)。

[0248] 实验在上午9:30进行,这个时间是光/暗循环的暗期的开始。每个实验中使用独立的动物组。所有的操作都遵守European Community Council Directive for Care and Use of Laboratory Animals(实验动物管理和使用的欧洲共同体指令)和National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals(实验动物管理和使用的美国国立卫生研究院指南)进行。

[0249] 吡格列酮、罗格列酮、氟西汀、米氮平、托吡酯、加巴喷丁、恩丹西酮、和左乙拉西坦从商业途径获得。育亨宾和环格列酮购自SIGMA SRL (Mi, Italy)。纳曲酮和GW9662从TOCRIS (U.K) 获得。

[0250] 给药前,将吡格列酮悬浮在蒸馏水中,在持续搅动下维持获得的悬浮液,直至给药。通过管饲法以1.0ml/kg的体积口服(OS)给药。育亨宾溶解在蒸馏水中,以1.0ml/kg体积腹腔内(IP)给药。盐酸纳曲酮溶解在蒸馏水中,以1.0ml/kg的体积IP给药。罗格列酮、氟西汀、米氮平、托吡酯、加巴喷丁和左乙拉西坦悬浮在蒸馏水中,在持续搅动下维持获得的悬浮液,直至给药。这些药物通过管饲法以1.0ml/kg的体积口服(OS)给药。Yohimbina溶解在蒸馏水中,以1.0ml/kg的体积腹腔内(IP)给药。GW9662配制在5%DMSO和5%TWIN 80中,并且IP(1ml/kg)或脑室内(ICV, 1 $\mu$ l/大鼠)给药。安他拉明配制在10%TWIN 80中,IP给药(1ml/kg)。恩丹西酮配制在水溶液中,IP给药(1ml/kg)。

[0251] 实验开始时,让msP大鼠一天24小时自由选择水和10%(v/v)酒精,持续至少15天。这些液体提供在标有刻度的饮用管中,该饮用管带有金属饮用管口。酒精和水饮用管的位置(左或右)每天改变,以避免出现一侧偏爱。水和食物可随意获取,而酒精则限制为2小时/天(实施例1和2),或者可一天24小时获得(实施例3和4)。测量酒精、水和食物的摄取量。

[0252] 训练和测试在位于消声、通风环境的小房间中的标准操作室(Med Associate)内

进行。每个操作室配备有饮用池(容积:0.30ml),位置离格子地板4cm高,在操作室面板中央,两可伸缩杆位于该饮用容器的右侧或左侧3cm处。听觉和视觉刺激通过位于面板上的扬声器和灯来提供。微型计算机控制液体的输送、听觉和视觉刺激的呈现以及行为数据的记录。

[0253] 以固定比率1的强化时间表,在每天30分钟试验期内训练大鼠自给予10%酒精(v/v),其中每次反应导致输送0.1ml的液体,如之前所述(Economidou et al.2006)。在头3天,让大鼠压杆以获得0.2%(w/v)糖精溶液,然后通过减少糖精训练大鼠自给予10%酒精(Weiss et al.1993)。在训练的头6天,让大鼠压杆以获得含有0.2%(w/v)糖精的5.0%(v/v)酒精溶液。从第7天起,酒精的浓度从5.0%逐渐增加至8.0%并最终至10.0%(w/v),而糖精的浓度相应地逐渐减少至0%。

[0254] 线索诱导的酒精寻觅行为恢复的实验过程由下文描述的3个阶段构成:(1)条件作用阶段(conditioning phase);(2)消退阶段(extinction phase);以及(3)恢复阶段。

[0255] 对于条件作用阶段,完成逐渐减少程序时(见上文),在每天30分钟试验期内,训练动物辨别10%酒精和水。从10%酒精浓度的自我给予训练开始,在酒精和水自我给予试验期期间,分别存在有预示酒精对水可获得性的区辨刺激物(SD)。用于酒精的区辨刺激物由柑橘提取物(S<sup>+</sup>)的气味组成,而水可获得性(即无奖赏)以茴香提取物(S<sup>-</sup>)为信号。通过将6至8滴的各提取物沉积进操作室的底层而产生这些嗅觉刺激物。另外,导致酒精输送的每一次压杆都伴随有5秒的操作室室内灯的照明(CS<sup>+</sup>)。水试验期的对应线索是5秒的声音(70dB)(CS<sup>-</sup>)。与这些刺激物同时存在的,还有生效的5秒暂停期,在这期间记录反应但是不强化。在杆伸长之前1分钟,将作用于酒精可获得性的S<sup>+</sup>或S<sup>-</sup>的嗅觉刺激物引入并保持存在于整个30分钟试验期。在试验期之间更换操作室的底层并清洁底层托盘。在条件作用阶段的前三天,仅给予大鼠酒精试验期。随后,在训练期随机进行酒精和水试验期,限制条件是所有大鼠接受总共10个酒精和10个水试验期。

[0256] 对于消退阶段,在最后的条件作用日之后,让大鼠接受30分钟消退试验期,持续15天。在这个阶段,通过杆的伸长开始试验期,但不存在SD。在杆上的反应启动输送机制,但是不导致液体输送或者出现伴随反应的线索(室内灯或声音)。

[0257] 在最后的消退试验期的后一天开始恢复试验阶段。该试验在与条件作用阶段相同的条件下持续30分钟,只是酒精和水不是可获得的。通过两杆的伸长和酒精S<sup>+</sup>或水S<sup>-</sup>成对刺激物的出现起始试验期。保持各SD存在于整个试验期,并且在之前工作的杆上的反应之后启动输送机制和S<sup>+</sup>条件下存在有5秒CS<sup>+</sup>或在S<sup>-</sup>条件下存在有5秒CS<sup>-</sup>(声音)。第一天在S<sup>-</sup>/CS<sup>-</sup>条件下试验大鼠,第二天在S<sup>+</sup>/CS<sup>+</sup>条件下试验大鼠。

[0258] 应激诱导的酒精寻觅恢复的实验过程由下文描述的3个阶段构成:(1)条件作用阶段;(2)消退阶段;以及(3)恢复阶段。

[0259] 对于条件作用阶段,完成逐渐减少程序后,在每天30分钟试验期内,以FR1强化时间表训练msP大鼠自给予10%(v/v)酒精15天。在注入期间,刺激物室内灯打开5s(暂停;T0)。在T0期对压杆次数计数,但是不导致进一步的注入。

[0260] 对于消退阶段,在最后的酒精自我给予试验期之后,动物接受30分钟的消退试验期,持续连续地15天。杆上的反应启动输送机制,但是不导致酒精输送。

[0261] 对于恢复阶段,在最后的消退试验期的后一天,向大鼠注射育亨宾(1.25mg/kg),

30分钟后,将大鼠置于操作室内并监测压杆30分钟。已知增加脑去甲肾上腺素细胞放电和释放的 $\alpha$ -2肾上腺素受体拮抗剂育亨宾的给药用作药理学应激物并促进酒精寻觅的复发(Le et al.2005)。

[0262] 数据的方差分析(ANOVA)被用于对结果进行评估。适合时,在ANOVA后接着进行事后检验(post-hoc test)。特别地,吡格列酮、纳曲酮或其组合的急性给药对酒精摄取的影响(实施例1和2)通过以两内在因素(时间和治疗)进行的两因素ANOVA来评估。吡格列酮、纳曲酮或其组合的慢性给药对酒精摄取的影响(实施例3和4)通过以一间因子(治疗)和两间因子(天数和小时数)进行的三因素ANOVA来评估。吡格列酮对酒精寻觅恢复的影响(实施例5和6)通过以重复测量进行的单因素ANOVA评估,其使用药物剂量作为个体内因子。通过一内因子(剂量)的单因素ANOVA研究了Wistar大鼠的酒精自我给予(实施例7)。采用Newman-Keuls检验进行事后分析。

#### [0263] 实施例1

##### [0264] 急性吡格列酮给药对自愿乙醇摄取的影响

[0265] 通过首先一天24小时训练大鼠喝10% (w/v) 酒精(在水和乙醇之间自由选择)来证实急性吡格列酮给药对自愿乙醇摄取的影响。在获得乙醇摄取的稳定基线(6-8g/kg bw;每天)后,在暗周期开始时将获取酒精限制在一天2小时。水和食物可自由获取。

[0266] 一旦达到稳定的乙醇饮用基线(也是处于限制获取条件下),采用个体内平衡拉丁方设计测试吡格列酮(0.0、10.0、30.0mg/kg)对大鼠( $n=7$ )的作用,其中每只动物都接受所有的药物剂量。开始治疗之前,训练大鼠管饲给药程序3天,期间它们接受药物载体(蒸馏水)。

[0267] 治疗以至少相隔3天进行。在每个乙醇饮用实验之前,让msP大鼠在能获得乙醇之前12小时和1小时接受两剂吡格列酮或药物载体。在暗周期开始时马上进行饮用实验。在使乙醇可获取之后的第30、60、90和120分钟时监测酒精、水和食物的摄取量。

[0268] 方差分析揭示对于乙醇摄取没有显著的治疗效果 $F(2,6)=1.22NS$ 。但是检测到显著的治疗时间相互作用 $[F(6,18)=6.87p<0.01]$ 。如图1所显示的,事后检验揭示,以30mg/kg吡格列酮进行的急性治疗在2小时时而不是在30、60或90分钟时显著减少乙醇消耗。缺乏对水和食物消耗的显著影响证实了选择性作用(数据未显示)。

#### [0269] 实施例2

##### [0270] 吡格列酮加纳曲酮给药对自愿乙醇摄取的影响

[0271] 在本实验中,研究了吡格列酮和纳曲酮的共给药对酒精消耗的影响,以证实PPAR $\gamma$ 激动剂可增强阿片类拮抗剂对乙醇摄取的抑制作用。用于这些研究的纳曲酮剂量(0.25mg/kg)先前在相同实验条件下在减少msP大鼠乙醇摄取方面表现甚微(Ciccocioppo et al.2007)。

[0272] 按实施例1所述准备用于本研究的msP大鼠( $n=8$ )。在获得乙醇摄取的稳定基线后,酒精可获取限制在每天暗周期开始的2小时。水和食物可自由获取。测试吡格列酮(0.0、10.0、30.0mg/kg)和纳曲酮(0.0和0.25mg/kg)的组合对动物的影响,吡格列酮在乙醇可获取前的12小时和1小时下给予,纳曲酮在第二次吡格列酮给药2分钟后注射。采用个体内平衡拉丁方设计进行实验,其中每只动物接受所有的药物剂量。

[0273] 在暗周期开始时进行这些实验,并且在使乙醇可获取之后的30、60、90和120分钟

时监测酒精、水和食物摄取量。各种治疗并未显著改变水和食物摄取。

[0274] 方差分析揭示了治疗对酒精摄取的显著的总体治疗效果 [ $F(3, 7) = 5.95, p < 0.01$ ]。如图2所显示的, 事后检验证实, 单独的纳曲酮和纳曲酮+吡格列酮均显著减少30、60和90分钟时的乙醇摄取。120分钟时, 单独的纳曲酮和纳曲酮+吡格列酮(10mg/kg) 的治疗没有显示出显著作用。相反, 与对照相比, 纳曲酮+吡格列酮(30mg/kg) 在120分钟时也显示出显著作用 ( $p < 0.05$ )。这些数据表明这两种药物的共给药导致它们作用的增强, 或者导致纳曲酮作用时间的延长。

#### [0275] 实施例3

[0276] 亚慢性吡格列酮给药对自愿乙醇摄取的影响

[0277] 采用训练为一天24小时喝10% (v/v) 酒精(在水和乙醇之间自由选择)的大鼠, 直至达到乙醇摄取的稳定基线, 来证实亚慢性吡格列酮给药的作用。在该时间点, 采用个体间设计, 测试msP大鼠 ( $N=9$ /组) 中吡格列酮(0.0、10.0或30.0mg/kg) 对乙醇摄取的影响, 其中每组动物接受不同剂量的药物。开始治疗之前, 训练大鼠管饲给药程序3天, 期间它们接受药物载体(蒸馏水)。

[0278] 吡格列酮治疗持续连续的7天, 并在光/暗循环的暗期开始前12小时和1小时时每天给药(或药物载体)两次。在2、8和24小时时监测酒精、水和食物摄取量。在药物治疗期结束后, 再监测液体和食物摄取3天。

[0279] 吡格列酮亚慢性(7天) 给药在msP大鼠中显著降低自愿乙醇摄取。方差分析揭示了显著的总体治疗效果 [ $F(2, 33) = 9.51; p < 0.01$ ]。如事后检验所显示的, 最高药物剂量时, 从治疗的第一天起就显现出效果(图3A、3B和3C)。该效果在治疗期间逐渐增强, 并且从治疗的第4天开始, 两种药物剂量(10mg/kg和30mg/kg) 都显著减少乙醇摄取。

[0280] 治疗过程中, 水的消耗相当少, 并且不显著受到药物治疗的影响。相反, 吡格列酮显著增加食物摄取量(图3D) [ $F(2, 33) = 7.34, p < 0.01$ ]。在给予最低剂量(10mg/kg) 药物后该作用更高。治疗结束时, 大鼠逐渐从药物作用中恢复, 乙醇摄取逐渐返回至治疗前水平(未显示数据)。

#### [0281] 实施例4

[0282] 亚慢性吡格列酮加纳曲酮给药对自愿乙醇摄取的影响

[0283] 研究了吡格列酮和纳曲酮的慢性共给药对酒精消耗的影响, 来评估PPAR  $\gamma$  激动剂是否也可在反复治疗后增强阿片类拮抗剂对乙醇摄取的抑制作用。如同在实施例2所描述的研究中, 采用先前在减少msP大鼠乙醇摄取方面表现的作用甚微的纳曲酮剂量(0.25mg/kg) (Ciccocioppo et al. 2007)。根据个体间设计, 按实施例3中所述准备四组msP大鼠 ( $N=9$ /组)。特别地, 一旦达到每日乙醇消耗的的稳定基线, 以不同组的msP大鼠测试吡格列酮联合纳曲酮的效果。让msP大鼠在光/暗循环的暗期开始前12和1小时时接受吡格列酮治疗(0.0、10.0或30.0mg/kg), 而在第二次吡格列酮给药2分钟后注射纳曲酮(0.0和0.25mg/kg), 持续连续的7天。在2、8和24小时监测酒精、水和食物摄取量。在药物治疗期结束后再监测液体和食物摄取3天。

[0284] 纳曲酮或纳曲酮+吡格列酮的亚慢性(7天) 给药显著降低msP大鼠的自愿乙醇摄取量。方差分析揭示了显著的总体治疗效果 [ $F(3, 32) = 9.59, p < 0.01$ ]。如通过事后检验显示的(图4A、4B和4C), 纳曲酮显著降低2小时 ( $p < 0.05$ ) 而不是8和24小时时的乙醇摄取。另外, 该

作用在治疗天期间逐渐减弱。相反,以吡格列酮加纳曲酮治疗动物显著降低它们在所有测试时间点(2、8和24小时)的饮用量。这种效果在整个治疗期间都保持显著性。这些结果表明,吡格列酮和纳曲酮共给药可以产生累加或协同效应。

[0285] 治疗过程中,水的消耗相当低,并且不显著受到药物治疗的影响。相反,吡格列酮显著增加食物摄取量 [ $F(3,32) = 5.34, p < 0.05$ ] (图4D)。在给予最低剂量(10mg/kg)药物后该作用更高。治疗结束时,大鼠逐渐从药物作用中恢复,乙醇摄取逐渐返回至治疗前水平。

#### [0286] 实施例5

[0287] 急性吡格列酮给药对育亨宾诱导的酒精寻觅恢复的影响

[0288] 为了证实TZD对应激诱导的酒精寻觅复发的作用,在获得10%乙醇的稳定基线后,让有反应的msP大鼠( $n=10$ )接受消退期(14天),期间乙醇反应逐渐减弱。在最后的消退试验期的一天后,让大鼠接受恢复试验。在恢复试验前的12小时和1小时,以吡格列酮(0.0、10.0或30.0mg/kg)通过OS治疗动物。在最后的吡格列酮给药30分钟后,给予育亨宾(1.25mg/kg, IP)。

[0289] 根据平衡拉丁方设计,所有动物接受所有的药物治疗。在药物测试之间允许有3天的间隔,期间让动物经历消退试验期。在恢复测试中,记录有效和无效杆反应。

[0290] 在15天内建立对10% (v/v) 酒精反应的稳定基线。该酒精自给予阶段之后,开始消退训练。在消退阶段中,反应逐渐减弱,最后消退日值为 $16.1 \pm 3.9$ 。 $\alpha$ -2肾上腺素受体拮抗剂育亨宾以1.25mg/kg剂量的腹膜内给药使对酒精的操作性反应显著地恢复 [ $F(1,18) = 22.78, p < 0.01$ ]。如通过方差分析显示的,以吡格列酮预处理显著降低育亨宾的作用 [ $F(2,9) = 12.21, p < 0.01$ ] (图5)。事后分析证实给予30mg/kg吡格列酮后显著抑制恢复 ( $p < 0.01$ )。

[0291] 在最低剂量(10mg/kg),吡格列酮显示出抑制育亨宾作用的明显趋势 ( $p = 0.07$ )。对无效杆反应的分析揭示在此杆上不存在治疗效果。这表明育亨宾在引起酒精寻觅恢复的作用的选择性。

#### [0292] 实施例6

[0293] 急性吡格列酮给药对线索诱导的酒精寻觅恢复的影响

[0294] 在本实验中,为了证实TZD对线索诱导的酒精使用复发的影响,以FR-1强化时间表训练msP大鼠( $n=14$ )在每天30分钟试验期内操作性地自我给予10%乙醇或水,其中每一反应导致输送0.1ml的液体。乙醇可获得性以柑橘提取物的气味为信号,其用作区辨刺激物。此外,导致输送乙醇的每次压杆伴随有室内灯照射5s ( $S^+/CS^+$ )。对于水,将茴香气味和5秒白噪声分别用作区辨和邻接线索(contiguous cues) ( $S^-/CS^-$ )。然后让大鼠接受每天的消退试验期,期间压杆逐渐减少。

[0295] 通过将它们再暴露于预示乙醇或水可获得性的条件刺激物下(但不存在该液体),来进行恢复试验。在恢复试验12小时和1小时前,给予吡格列酮(0.0、10.0、30.0mg/kg)。在光/暗循环的暗期开始时进行实验。根据平衡拉丁方设计,动物接受所有药物治疗,并且在恢复试验期之间允许有3天间隔。在这些恢复试验中,记录有效和无效杆反应。

[0296] 在动物辨别酒精或水可获得性的整个条件作用阶段,大鼠对酒精有较高水平的反应。ANOVA显示了显著的总体条件作用效果 [ $F(1,28) = 41.89, p < 0.01$ ]。在区辨期的最后一天,动物达到30分钟内约120的压杆反应,而对水的反应为20。在消退期,压杆逐渐降低至最后消退日的 $5.87 \pm 1.07$ 。在恢复试验中,ANOVA显示,线索对酒精寻觅具有显著的总体影响

[F (1.28) = 30.4,  $p < 0.01$ ].更详细的分析显示,与消退期的最后一天相比的、在 $S^+/CS^+$  ( $p < 0.01$ ) 而不是 $S^-/CS^-$ 下的强的反应恢复。如图6所示,以吡格列酮预处理没有显著地改变酒精寻觅的条件性恢复。在无效杆上的反应不受治疗的影响(未显示数据)。

#### [0297] 实施例7

[0298] 环格列酮给药对Wistar大鼠的乙醇自我给予的影响

[0299] 进行这项研究以证实吡格列酮对乙醇摄取的影响还扩展至其它PPAR  $\gamma$  激动剂。确定了一种结构上不同的TDZ,环格列酮,对乙醇自我给予的影响。此外,为了确认在吡格列酮上观察到的效果可扩展至其它实验性酒精摄取模型,在操作性自我给予条件下,在异种Wistar大鼠上进行这些研究。

[0300] 以FR1强化时间表训练Wistar大鼠 ( $n=7$ ) 每天30分钟自我给予乙醇。一旦达到稳定的反应水平,以个体内平衡顺序(拉丁方设计),在自我给予试验期开始30分钟前,以IP给药的环格列酮(0.0、5.0或20.0mg/kg) 治疗大鼠。记录对有效和无效杆反应的数量。在自我给予试验期之间允许有3天的间隔。

[0301] 在自我给予乙醇期间,Wistar大鼠获得强的操作性乙醇反应。这个阶段结束时,大鼠在30分钟内平均按压酒精杆30-35次。在该时间点,以环格列酮IP给药治疗动物。结果显示,环格列酮治疗显著降低乙醇自我给予[F (2,6) = 5.87 $p < 0.05$ ].无效杆上的反应非常低并且不受药物治疗的影响[F (2,6) = 1.52NS]。事后检验显示在给予最高剂量药物后显著降低了乙醇自我给予(图7)。

#### [0302] 实施例8

[0303] 急性罗格列酮给药对自愿乙醇摄取的影响

[0304] 证实了另一TZD,罗格列酮,减少乙醇摄取的能力。首先训练msP大鼠一天24小时喝10% (w/v) 乙醇(在水和乙醇之间自由选择)。一旦达到了乙醇饮用的稳定基线(6-8g/kg/天),采用个体间设计测试罗格列酮(0.0、7.5和15mg/kg) 对大鼠 ( $n=28$ ) 的作用。开始治疗前,训练大鼠管饲给药程序3天,期间它们接受药物载体(蒸馏水)。在可获取乙醇之前的12和1小时,两次给予罗格列酮。在暗周期开始时开始饮用实验。在让乙醇可获取之后的第2、8和24小时监测酒精、水和食物摄取量。

[0305] 方差分析揭示了对乙醇摄取的显著治疗效果[F (2,18) = 0.4 $p < 0.05$ ].如图8显示的,事后Newman-Keuls检验揭示,以15mg/kg罗格列酮急性治疗显著降低2小时时的乙醇消耗( $p < 0.05$ )。在24小时时对乙醇饮用的抑制是高度显著的( $p < 0.01$ )。缺乏对水和食物消耗的显著影响证实了选择性作用(未显示数据)。

#### [0306] 实施例9

[0307] PPAR  $\gamma$  拮抗剂GW9662的IP给药对吡格列酮诱导的乙醇摄取减少的影响

[0308] 本实验证实吡格列酮对乙醇摄取的影响是通过激活PPAR  $\gamma$  受体介导的。在获得乙醇摄取的稳定基线后,以msP大鼠 ( $n=22$ ) 测试GW9662对吡格列酮诱导的乙醇摄取减少的影响。在可获取乙醇1小时前,OS给予30mg/kg吡格列酮来治疗大鼠。在吡格列酮给药30分钟后,以IP给药GW9662,并且在让大鼠可获得乙醇之前再等待30分钟。在治疗前,训练大鼠管饲和IP给药程序3天。以个体间设计 ( $n=22$ ) 进行实验。另一组msP大鼠 ( $n=22$ ) 仅接受GW9662,以证实PPAR  $\gamma$  阻断剂对乙醇消耗的影响。在暗周期开始时开始饮用实验。在让乙醇可获取之后的2、8和24小时监测酒精、水和食物摄取量。

[0309] 如图9A所显示的,方差分析揭示GW9662对PPAR  $\gamma$  受体的阻断没有改变msP大鼠的乙醇饮用 [ $F(2,18) = 0.40\text{NS}$ ]。但是方差分析揭示了给予吡格列酮后对乙醇摄取的显著治疗作用 [ $F(3,24) = 18.64p < 0.01$ ] (图9B)。Newman-Keuls检验揭示,30mg/kg的吡格列酮治疗显著降低8和24小时时的乙醇消耗 ( $p < 0.01$ )。以GW9662进行的预处理以剂量相关方式阻断了吡格列酮的作用。药物治疗未影响到水和食物消耗(未显示数据)。

#### [0310] 实施例10

[0311] PPAR  $\gamma$  拮抗剂GW9662的ICV给药对吡格列酮诱导的乙醇摄取减少的影响

[0312] 本实验证实吡格列酮对乙醇摄取的影响是通过激活脑PPAR  $\gamma$  受体介导的。为此,用GW9662 (5 $\mu\text{g}$ /大鼠) ICV治疗msP大鼠 ( $n=6$ ),以选择性阻断脑PPAR  $\gamma$  受体,而吡格列酮 (30mg/kg) 为OS给药。采用个体内平衡拉丁方设计进行该实验,其中每只动物接受所有的药物剂量。

[0313] 在暗循环开始时进行饮用实验,在让乙醇可获取之后的2、8和24小时,监测酒精、水和食物摄取量。

[0314] 方差分析揭示对乙醇摄取的显著治疗效果 [ $F(3,5) = 12.93p < 0.001$ ]。如图10所显示的,事后Newman-Keuls检验揭示30mg/kg吡格列酮治疗显著降低2小时 ( $p < 0.05$ )、8小时 ( $p < 0.05$ ) 和24小时 ( $p < 0.01$ ) 时的乙醇消耗。GW9662ICV给药本身不显著影响乙醇摄取。但是它完全阻止了吡格列酮的作用。药物治疗未影响到水和食物消耗(未显示数据)。

#### [0315] 实施例11

[0316] 急性纳曲酮给药对育亨宾诱导的酒精寻觅恢复的影响

[0317] 证实了纳曲酮不能减少育亨宾诱导的酒精使用恢复。在获得10%乙醇的稳定基线后,让有反应的msP大鼠 ( $n=10$ ) 接受消退期 (14天),期间乙醇反应逐渐减弱。在最后的消退试验期一天后,让大鼠接受恢复试验。

[0318] 为了确认纳曲酮是否能够阻止药理学应激物育亨宾的作用,在恢复试验1小时前,以阿片类拮抗剂 (0.0、0.25和1.0mg/kg) IP处理动物 ( $n=7$ )。在纳曲酮给药30分钟后,给予育亨宾 (1.25mg/kg, IP)。根据平衡拉丁方设计,动物接受所有的药物治疗。在药物测试之间允许有3天的间隔,期间让动物经历消退试验期。在恢复试验中,记录有效和无效杆反应。

[0319] 在15天内建立10% (v/v) 酒精反应的稳定基线。在该酒精自我给予阶段之后,开始消退训练。在消退阶段中,反应逐渐减弱。 $\alpha$ -2肾上腺素受体拮抗剂育亨宾以1.25mg/kg剂量的腹膜内给药使对酒精的操作性反应显著地恢复 [ $F(1,8) = 19.99p < 0.01$ ]。如通过方差分析显示的,以纳曲酮预处理不显著降低育亨宾的作用 [ $F(2,8) = 0.46, \text{NS}$ ] (图11)。无效杆反应分析揭示不存在该杆的治疗效果(数据未显示)。这表明了育亨宾引起酒精寻觅恢复的作用的选择性。

#### [0320] 实施例12

[0321] 急性纳曲酮给药对线索诱导的酒精寻觅恢复的影响

[0322] 证实了纳曲酮减弱线索诱导的酒精寻觅恢复的能力。本实验中,以FR-1强化时间表训练msP大鼠 ( $n=9$ ) 在每天30分钟试验期内操作性地自我给予10%乙醇或水,其中每一反应导致输送0.1ml的液体。乙醇可获得性以柑橘提取物的气味为信号,其用作区辨刺激物。此外,导致输送乙醇的每次压杆伴随有室内灯照射5s ( $S^+/CS^+$ )。对于水,将茴香气味和5秒白噪声分别用作区辨和邻接线索。然后让大鼠接受每天的消退试验期,期间压杆逐渐减



少。

[0323] 通过将它们再暴露于预示乙醇或水可获得性的条件刺激物下(但是不存在该液体),来进行恢复试验。在恢复试验1小时前,给予纳曲酮(0.0、0.25和1.0mg/kg)。在光/暗循环的暗期开始时进行实验。根据平衡拉丁方设计,动物接受所有药物治疗,并且在恢复试验期之间允许有3天间隔。在这些恢复试验中,记录有效和无效杆反应。

[0324] 在动物辨别酒精或水可获得性的整个条件作用阶段,大鼠对酒精有较高水平的反应。在消退期,压杆逐渐减少。在恢复试验中,ANOVA显示了线索对酒精寻觅具有显著的总体作用[ $F(1,8) = 36.31, p < 0.01$ ]。更详细的分析显示了,与消退期的最后一天相比的、在 $S^+/CS^+$  ( $p < 0.01$ ) 而不是 $S^-/CS^-$ 下的强的反应恢复。如图12所示,纳曲酮显著减少酒精寻觅的条件性复发[ $F(2,8) = 15.90; p < 0.01$ ]。事后分析揭示,所测试的阿片类拮抗剂的两种剂量(0.25和1.0mg/kg)显著减少酒精寻觅的恢复( $p < 0.01$ )。在无效杆上的反应不受治疗的影响(未显示数据)。

[0325] 实施例13

[0326] 吡格列酮和纳曲酮共给药对育亨宾和线索诱导的酒精寻觅的恢复的影响

[0327] 确定PPAR  $\gamma$  激动剂吡格列酮和阿片类拮抗剂纳曲酮对多种恢复酒精寻觅的诱导物的组合作用。

[0328] 对于育亨宾诱导的乙醇寻觅的恢复,在获得10%乙醇反应的稳定基线后,让msP大鼠( $n=9$ )接受消退期(14天),期间乙醇反应逐渐减弱。在最后消退试验期一天后,让大鼠接受恢复试验。

[0329] 为了评估纳曲酮加吡格列酮的组合是否能够阻止药理学应激物育亨宾的作用,在恢复试验1小时前,以阿片类拮抗剂IP治疗(1.0mg/kg)和以TDZ OS治疗(30mg/kg)动物。在纳曲酮/吡格列酮给药30分钟后,给予育亨宾(1.25mg/kg, IP)。根据平衡拉丁方设计,动物接受所有药物治疗。在药物测试之间允许有3天的间隔,期间动物接受消退试验期。在恢复试验中,记录有效和无效杆反应。

[0330] 对于线索诱导的酒精寻觅恢复,以FR-1强化时间表训练另一组msP大鼠( $n=10$ )在每天30分钟试验期内操作性地自我给予10%乙醇或水,其中每一反应导致输送0.1ml的液体。乙醇可获得性以柑橘提取物的气味为信号,其用作区辨刺激物。此外,导致输送乙醇的每次压杆伴随有室内灯照射5s ( $S^+/CS^+$ )。对于水,将茴香气味和5秒白噪声分别用作区辨和邻接线索( $S^-/CS^-$ )。然后让大鼠接受每天的消退试验期,期间压杆逐渐减少。

[0331] 通过将它们再暴露于预示乙醇或水可获得性的条件刺激物下(但是不存在该液体),来进行恢复试验。在恢复试验1小时前,共给予纳曲酮(1.0mg/kg)和吡格列酮。在光/暗循环的暗期开始时进行实验。根据平衡拉丁方设计,动物接受所有药物治疗,并且在恢复试验期之间有3天的间隔。在这些恢复试验中,记录有效和无效杆反应。

[0332] 对于育亨宾诱导的酒精寻觅恢复,大鼠在15天内达到对10% (v/v) 酒精反应的稳定基线。这段时间之后,开始酒精自我给予阶段消退训练。在消退阶段中,反应逐渐减弱。 $\alpha$ -2肾上腺素受体拮抗剂育亨宾以1.25mg/kg剂量的腹膜内给药使对酒精的操作性反应显著地恢复[ $F(1,8) = 12.86, p < 0.01$ ]。如通过方差分析显示的,以纳曲酮加吡格列酮的预治疗显著减弱育亨宾的作用[ $F(2,8) = 5.71, p < 0.01$ ] (图13A)。对无效杆反应的分析揭示此杆上缺乏治疗效果。

[0333] 对于线索诱导的酒精寻觅恢复,msP大鼠快速学会区分酒精或水可获得性;大鼠对酒精有较高水平反应。在消退期,压杆逐渐减少。在恢复试验中,ANOVA显示了线索对酒精寻觅具有显著的总体作用 $[F(1,9) = 31.83, p < 0.01]$ 。更详细的分析显示了,与消退期的最后一天相比的、在 $S^+/CS^+$  ( $p < 0.01$ ) 而不是 $S^-/CS^-$ 下的强的反应恢复。如图13B所示,纳曲酮和吡格列酮的共给药显著减少酒精寻觅的条件性恢复 $[F(2,9) = 16.58; p < 0.01]$ 。在无效杆上的反应不受治疗的影响(未显示数据)。

#### [0334] 实施例14

[0335] 急性吡格列酮加氟西汀给药对自愿乙醇摄取的影响

[0336] 在本试验中,研究了吡格列酮和氟西汀的共给药对酒精消耗的影响,以证实利用PPAR  $\gamma$  激动剂如TZD和抗抑郁剂如选择性血清胺摄取抑制剂的共治疗对酒精摄取抑制有协同作用。为此,使用了的低剂量的氟西汀(3.0mg/kg,0S),在初步研究(pilot study)中该剂量在msP大鼠中不减少乙醇摄取。同样,也选择本身不显著影响酒精摄取的吡格列酮剂量(10mg/kg,0S)。

[0337] 首先训练msP大鼠一天24小时喝10% (w/v) 乙醇(在水和乙醇之间自由选择)。一旦达到了乙醇饮用的稳定基线(6-8g/kg/天),以个体间设计,试验msP大鼠( $n = 34$ )中吡格列酮、氟西汀或其组合的作用。以药物载体处理的大鼠用作对照。开始治疗前,训练大鼠管饲给药3天,期间它们接受药物载体(蒸馏水)。在可获取乙醇之前的12和1小时,两次给予吡格列酮和氟西汀。在暗周期开始时开始饮用实验。在让乙醇可获取之后的2、8和24小时,监测酒精、水和食物摄取量。

[0338] 方差分析揭示了对酒精摄取的显著总体治疗效果 $[F(3,30) = 5.37p < 0.01]$ 。如图14中所显示的,事后检验证实单独的低剂量吡格列酮或氟西汀不显著改变msP大鼠的酒精摄取。但是这两种药物的共给药导致2和8小时( $p < 0.01$ )以及24小时( $p < 0.05$ )的乙醇消耗的明显抑制。这些数据提示,这两种药物的共给药对酒精饮用有协同的抑制作用。

[0339] 在药物治疗后观察到有限的、不显著的增加食物摄取量的趋势(未显示数据)。水的消耗很少,给药不改变水的消耗(未显示数据)。

#### [0340] 实施例15

[0341] 急性吡格列酮加米氮平给药对自愿乙醇摄取的影响

[0342] 研究了吡格列酮和米氮平的共给药对酒精消耗的影响,以证实PPAR  $\gamma$  激动剂和该抗抑郁剂的共治疗对酒精摄取抑制有协同作用。为此,使用了低剂量的米氮平(5.0mg/kg,0S),在初步研究中该剂量在msP大鼠中不减少乙醇摄取。同样,也选择本身不显著影响酒精摄取的吡格列酮剂量(10mg/kg,0S)。

[0343] 首先训练msP大鼠一天24小时喝10% (w/v) 乙醇(在水和乙醇之间自由选择)。一旦达到了乙醇饮用的稳定基线(6-8g/kg/天),以个体间设计,试验msP大鼠( $n = 34$ )中吡格列酮、米氮平或其组合的作用。药物载体处理的大鼠用作对照。开始治疗前,训练大鼠管饲给药3天,期间它们接受药物载体(蒸馏水)。在可获取乙醇之前的12和1小时,两次给予吡格列酮和米氮平。在暗循环开始时开始饮用实验。在让乙醇可获取之后的2、8和24小时,监测酒精、水和食物摄取量。

[0344] 方差分析揭示了对酒精摄取的显著总体治疗效果 $[F(3,30) = 12.50p < 0.01]$ 。如图15中所显示的,事后检验证实单独的低剂量吡格列酮或米氮平不显著改变msP大鼠的酒精

摄取。但是这两种药物的共给药导致2和8小时 ( $p<0.05$ ) 的乙醇消耗的明显抑制;对于单独的吡格列酮也报告了乙醇摄取的显著减少 ( $p<0.05$ )。这些数据提示,这两种药物的共给药对酒精饮用有协同的抑制作用。

[0345] 在药物治疗后观察到不显著的增加食物摄取量的趋势(未显示数据)。水的消耗很少,给药不改变水的消耗(未显示数据)。

#### [0346] 实施例16

[0347] 急性吡格列酮加托吡酯给药对自愿乙醇摄取的影响

[0348] 在本试验中,研究了吡格列酮和托吡酯的共给药对酒精消耗的影响,以证实PPAR  $\gamma$  激动剂和这种抗癫痫药的共治疗对酒精摄取抑制有协同作用。为此,使用了低剂量的托吡酯(30.0mg/kg, 0S),在初步研究中该剂量在msP大鼠中不减少乙醇摄取。同样,也选择吡格列酮剂量(10mg/kg, 0S)使得其本身不显著影响酒精摄取。

[0349] 首先训练msP大鼠一天24小时喝10% (w/v) 乙醇(在水和乙醇之间自由选择)。一旦达到了乙醇饮用的稳定基线(6-8g/kg/天),以个体间设计,试验msP大鼠 ( $n=34$ ) 中吡格列酮、托吡酯或其组合的作用。药物载体处理的大鼠用作对照。开始治疗前,训练大鼠管饲给药3天,期间它们接受药物载体(蒸馏水)。在可获取乙醇之前的12和1小时,两次给予吡格列酮和托吡酯。在暗循环开始时开始饮用实验。在让乙醇可获取之后的2、8和24小时,监测酒精、水和食物摄取量。

[0350] 方差分析揭示了对酒精摄取的显著总体治疗效果 [ $F(3, 30) = 4.35p<0.01$ ]。如图16中所显示的,事后检验证实单独的低剂量吡格列酮或托吡酯不显著改变msP大鼠的酒精摄取。但是这两种药物的共给药导致2、8小时和24小时 ( $p<0.05$ ) 的乙醇消耗的明显抑制;对于单独的托吡酯也报告了2小时时乙醇摄取的显著减少 ( $p<0.05$ )。这些数据提示,这两种药物的共给药对酒精饮用有协同的抑制作用。

[0351] 在药物治疗后观察到不显著的增加食物摄取量的趋势(未显示数据)。水的消耗很少,给药不改变水的消耗(未显示数据)。

#### [0352] 实施例17

[0353] 急性吡格列酮加左乙拉西坦给药对自愿乙醇摄取的影响

[0354] 研究了吡格列酮和左乙拉西坦的共给药对酒精消耗的影响,以证实PPAR  $\gamma$  激动剂和这种抗癫痫药的共治疗对酒精摄取抑制有协同作用。为此,使用了低剂量的左乙拉西坦(100.0mg/kg, 0S),在初步研究中该剂量在msP大鼠中不减少乙醇摄取。同样,也选择吡格列酮剂量(10mg/kg, 0S)使得其本身不显著影响酒精摄取。

[0355] 首先训练msP大鼠一天24小时喝10% (w/v) 乙醇(在水和乙醇之间自由选择)。一旦达到了乙醇饮用的稳定基线(6-8g/kg/天),以个体间设计,试验msP大鼠 ( $n=33$ ) 中吡格列酮、左乙拉西坦或其组合的作用。药物载体处理的大鼠用作对照。开始治疗前,训练大鼠管饲给药3天,期间它们接受药物载体(蒸馏水)。在可获取乙醇之前的12和1小时,两次给予吡格列酮和左乙拉西坦。在暗循环开始时开始饮用实验。在让乙醇可获取之后的2、8和24小时,监测酒精、水和食物摄取量。

[0356] 方差分析揭示了对酒精摄取的显著总体治疗效果 [ $F(3, 39) = 3.76p<0.05$ ]。如图17中所显示的,事后检验证实单独的低剂量吡格列酮或左乙拉西坦不显著改变msP大鼠的酒精摄取。相反,这两种药物的共给药导致2小时 ( $p<0.01$ ) 以及8和24小时 ( $p<0.05$ ) 的乙醇

消耗的明显抑制。这些数据提示,这两种药物的共给药对酒精饮用有协同的抑制作用。

[0357] 给药没有改变食物和水的消耗(未显示数据)。

#### [0358] 实施例18

[0359] 急性吡格列酮加加巴喷丁给药对自愿乙醇摄取的影响

[0360] 研究了吡格列酮和加巴喷丁的共给药对酒精消耗的影响,以证实PPAR  $\gamma$  激动剂和这种抗癫痫药的共治疗对酒精摄取抑制有协同作用。为此,使用了低剂量的加巴喷丁(60.0mg/kg,OS),在初步研究中该剂量在msP大鼠中不减少乙醇摄取。同样,也选择吡格列酮剂量(10mg/kg,OS)使得其本身不显著影响酒精摄取。

[0361] 首先训练msP大鼠一天24小时喝10% (w/v) 乙醇(在水和乙醇之间自由选择)。一旦达到了乙醇饮用的稳定基线(6-8g/kg/天),以个体间设计,试验msP大鼠(n=36)中吡格列酮、加巴喷丁或其组合的作用。药物载体处理的大鼠用作对照。开始治疗前,训练大鼠管饲给药3天,期间它们接受药物载体(蒸馏水)。在可获取乙醇之前的12和1小时,两次给予吡格列酮和托吡酯。在暗循环开始时开始饮用实验。在让乙醇可获取之后的2、8和24小时,监测酒精、水和食物摄取量。

[0362] 方差分析揭示了对酒精摄取的显著总体治疗效果[F(3,7)=3.31p<0.05]。如图18中所显示的,事后检验证实单独的低剂量吡格列酮或加巴喷丁不显著改变msP大鼠的酒精摄取。相反,这两种药物的共给药导致2和8小时(p<0.05)的乙醇消耗的明显抑制。这些数据提示,这两种药物的共给药对酒精饮用有协同的抑制作用。

[0363] 在药物治疗后观察到不显著的增加食物摄取量的趋势(未显示数据)。水的消耗很少,给药不改变水的消耗(未显示数据)。

#### [0364] 实施例19

[0365] 急性吡格列酮加恩丹西酮给药对自愿乙醇摄取的影响

[0366] 研究了吡格列酮和恩丹西酮的共给药对酒精消耗的影响,以证实PPAR  $\gamma$  激动剂和该血清胺-3(5-HT<sub>3</sub>)受体选择性拮抗剂的共治疗对酒精摄取抑制有协同作用。为此,使用了低剂量的恩丹西酮(1.0mg/kg,IP),在初步研究中该剂量在msP大鼠中不减少乙醇摄取。同样,也选择吡格列酮剂量(10mg/kg,OS)使得其本身不显著影响酒精摄取。

[0367] 首先训练msP大鼠一天24小时喝10% (w/v) 乙醇(在水和乙醇之间自由选择)。一旦达到了乙醇饮用的稳定基线(6-8g/kg/天),以个体间设计,试验msP大鼠(n=36)中吡格列酮、恩丹西酮或其组合的作用。药物载体处理的大鼠用作对照。开始治疗前,训练大鼠管饲给药3天,期间它们接受药物载体(蒸馏水)。在可获取乙醇之前的12和1小时,两次给予吡格列酮和恩丹西酮。在暗循环开始时开始饮用实验。在让乙醇可获取之后的2、8和24小时,监测酒精、水和食物摄取量。

[0368] 方差分析揭示了不显著的总体治疗效果[F(3,32)=2.73p<0.05],但是观察到对酒精摄取的显著的治疗时间相互作用[F(6,64)=2.29p<0.05]。如图19中所显示的,事后检验证实单独的低剂量吡格列酮或恩丹西酮不显著改变msP大鼠的酒精摄取。但是,这两种药物的共给药导致24小时(p<0.05)的乙醇消耗的明显抑制。水和食物消耗量很低,并且给药不改变水和食物消耗量(未显示数据)。这些数据提示,这两种药物的共给药对酒精饮用有协同的抑制作用。

#### [0369] 实施例20

[0370] 急性吡格列酮加安他拉明给药对自愿乙醇摄取的影响

[0371] 研究了吡格列酮和安他拉明的共给药对酒精消耗的影响,以证实PPAR  $\gamma$  激动剂和该促肾上腺皮质激素释放因子CRF1受体选择性拮抗剂的共治疗对酒精摄取抑制有协同作用。为此,使用了低剂量的安他拉明(15.0mg/kg, IP),在初步研究中该剂量在msP大鼠中温和地减少乙醇摄取。同样,也选择吡格列酮剂量(10mg/kg, OS),使得其本身不显著影响酒精摄取。

[0372] 首先训练msP大鼠一天24小时喝10% (w/v) 乙醇(在水和乙醇之间自由选择)。一旦达到了乙醇饮用的稳定基线(6–8g/kg/天),以个体间设计,试验msP大鼠(n=32)中吡格列酮、安他拉明或其组合的作用。药物载体处理的大鼠用作对照。开始治疗前,训练大鼠管饲给药3天,期间它们接受药物载体(蒸馏水)。在可获取乙醇之前的12和1小时,两次给予吡格列酮和安他拉明。在暗循环开始时开始饮用实验。在让乙醇可获取之后的2、8和24小时,监测酒精、水和食物摄取量。

[0373] 方差分析揭示了对酒精摄取的显著的总体治疗效果[F(3, 28) = 3.29p<0.05]。如图20中所显示的,事后检验证实单独的低剂量吡格列酮或安他拉明不显著改变msP大鼠的乙醇摄取。但是,这两种药物的共给药导致8(p<0.01)和24小时(p<0.05)的乙醇消耗的明显抑制;对于单独的安他拉明也报告了8小时酒精摄取的显著减少(p<0.05)。这些数据提示,这两种药物的共给药对乙醇饮用有协同的抑制作用。

[0374] 给药不改变水和食物消耗量(未显示数据)。

[0375] 实施例21

[0376] 吡格列酮给药对酒精脱瘾的影响

[0377] 在大鼠中确定了吡格列酮给药对酒精脱瘾的影响。让雄性Wistar大鼠接受6天的间歇性酒精中毒。在暗期内,大鼠接受4次2.5–3.0g/kg的20%乙醇口服给药。在暗期开始时给予第一乙醇剂量。其它的3次每日剂量间隔3小时给药。不在光/暗循环的光期内注射大鼠。目标血酒精水平为250–300mg/dl。在这种处理6天后,大鼠经历自发脱瘾,这通常出现在最后的酒精注射后的8至14小时。在对脱瘾症状评级12小时和1小时前,两次给药吡格列酮(0.0、10和30mg/kg)。脱瘾的行为征兆包括:(1)存在腹内侧远端屈曲反应;(2)尾强直/僵硬;以及(3)震颤(Schultheis et al.1995)。在3–5分钟的观察期内按0–2的等级对每种征兆评级(Macey et al.,1996;Schultheis,et al.,1995)。所有征兆累积起来以产生总体的脱瘾严重程度评分。

[0378] 在最后的乙醇给药12小时后,以吡格列酮载体治疗的动物显示出明显的脱瘾症状。方差分析显示了减少尾僵硬的吡格列酮治疗的总体效果[F(4, 25) = 11.98p<0.001](图21)。事后检验揭示,在给予10mg/kg和30mg/kg吡格列酮后酒精脱瘾征兆显著减少,对尾僵硬(p<0.01)、震颤(p<0.01)和腹内侧肢收缩(p<0.01)具有高度显著的作用。有趣的是,在测量脱瘾评分过程中,药物载体处理组7只动物中的两只表现出惊厥。相反,经吡格列酮治疗的12只大鼠均没有表现出发作。这些数据表明,吡格列酮不仅帮助减少乙醇饮用(见之前的实施例),还具有减少或控制酒精脱瘾症状和相关症状(包括发作)的能力。

[0379] 实施例22

[0380] 吡格列酮对人类酒精滥用的影响

[0381] 对采用吡格列酮(Actos®)治疗糖尿病的人类患者进行了观察性研究,以证实单

独的或者与阿片类拮抗剂联合的PPAR  $\gamma$  激动剂可有效减少乙醇滥用。

[0382] 该研究一共登记了12名患者。4名患者(2男2女)仅接受心理疗法(对照;CRT);4名患者(男)接受纳曲酮50mg/天(NTX)+心理疗法;4名患者(3男1女)接受吡格列酮30mg/天(Actos®;ACT)+心理疗法。患者年龄范围在25至45岁。所有患者之前都具有不成功的酒精解毒经历。没有鉴定出主要的精神病学共病(co-morbidity)。以Actos®治疗的患者都诊断为糖尿病。

[0383] 在0时间点对患者的多种心理指标评分(开始治疗之前马上进行)。采用S.T.A.I.-Y-1问卷确定焦虑;采用强迫饮用量表(Obsessive Compulsive Drinking Scale)问卷确定酒精迷恋;采用M.A.D.R.S 10项目问卷确定抑郁。也对每日和每周乙醇消耗评分。还对患者每周测试一次焦虑、抑郁和强迫饮酒。

[0384] 此外,在0时间点和治疗4周(T1)和12周(T2)后采集患者血液样品。测量的血液参数包括:平均血细胞比容(MCV); $\gamma$ -GT;天冬氨酸转氨酶(AST);丙氨酸转氨酶(ALT);以及糖缺失转铁蛋白(CDT)。MCV和CDT为酒精消耗的生物标志物,GGT、ALT和AST为肝功能的生物标志物。

[0385] 通过方差分析来分析数据,适当时,接着进行Newman-Keuls事后检验。

[0386] 结果证实经吡格列酮治疗的患者(ACT)中所有血液参数的快速正常化,如表2所显示。

[0387] 表2:血液测试的均值

[0388]

	T0			T1= 4 周			T2= 8 周		
	ACT	NTX	CTR	ACT	NTX	CTR	ACT	NTX	CTR
MCV	102.26	101.96	102.78	99.82	101.96	103.26	91.37	97.96	104.87
GGT	192.21	167.38	173.58	86.7	91.35	181.67	38.26	42.9	179.47
ALT	51.6	62.7	58.7	45.6	52.8	52	24.9	41.8	55.9
AST	69.2	49.3	82.1	51.9	41.5	78.4	29.3	38.3	77
CDT	3.2	3.6	3.8	2.9	3.0	3.7	2.1	2.5	3.1

[0389] MCV和CDT的下降表明在2个月的药物治疗期间,患者的乙醇饮用逐渐降低。GGT、ALT和AST的降低反映了肝功能的正常化。在纳曲酮治疗的患者(NTX)中,也观察到MCV和CDT的降低,但是降低程度比吡格列酮组弱。纳曲酮也改善了肝参数,但也是吡格列酮的效果更明显。仅接受心理疗法的对照组在2月的治疗期间没有显示任何的改善。

[0390] 统计分析揭示了针对所有测量的血液参数的总体治疗效果(MCV,  $[F(2,9) = 89.7P < 0.0001]$ ; GGT,  $[F(2,9) = 5328P < 0.0001]$ ; ALT  $[F(2,9) = 52.57P < 0.0001]$ ; AST  $[F(2,9) = 771P < 0.0001]$ ; CDT  $[F(2,9) = 26.54P < 0.0001]$ )。事后检验揭示,在对照(仅心理疗法)和纳曲酮( $P < 0.001$ )或吡格列酮( $P < 0.001$ )治疗患者之间,针对所有五个生物标志物都存在统计学差异( $P < 0.001$ )。在减小MCV( $P < 0.001$ )、GGT( $P < 0.001$ )和ALT( $p < 0.001$ )的值方面吡格列酮比纳曲酮更有效。对于CDT和AST,在纳曲酮和吡格列酮之间没有检测到显著差异。

[0391] 结果还显示了治疗期间焦虑分数的逐渐降低。如表3所示,吡格列酮显示了最好的效果。在对照患者(仅心理疗法)中,在治疗期间焦虑没有减弱。

[0392] 表3:采用STAY-Y1量表获得的焦虑分数(平均分)

[0393]

	ACT	NTX	CTR
T=0	59	61	63
T=1.1	58	61	64
T=1.2	55	59	62
T=1.3	54	53	69
T=1.4	56	52	65
	ACT	NTX	CTR
T=2.1	49	51	61
T=2.2	47	53	63
T=2.3	43	52	67
T=2.4	40	51	64

[0394] T=0对应于治疗开始;T=1.1对应于第一月第一周;T=1.2对应第一月第二周,以此类推。

[0395] 方差分析揭示了总体治疗效果 ( $[F(2,9) = 142.86, P < 0.0001]$ )。事后检验揭示了对照和纳曲酮 ( $P < 0.001$ ) 或吡格列酮 ( $P < 0.001$ ) 治疗患者之间的统计学显著差异。吡格列酮比纳曲酮更有效,在吡格列酮和纳曲酮之间也观察到显著差异 ( $p < 0.001$ )。

[0396] 结果还显示了酒精强迫 (obsessive compulsive) 分数的逐渐降低。吡格列酮的效果非常明显。如表4中所示。对照患者中OCDS保持在治疗前水平。

[0397] 表4:强迫饮用量表 (OCDS) (平均分)

[0398]

	ACT	NTX	CTR
T=0	50	49	52
T=1.1	45	47	49
T=1.2	37	45	48
T=1.3	36	41	49
T=1.4	34	40	47
	ACT	NTX	CTR
T=2.1	31	41	47
T=2.2	29	43	49
T=2.3	28	42	50
T=2.4	28	44	51

[0399] T=0对应于治疗开始;T=1.1对应于第一月第一周;T=1.2对应第一月第二周,以此类推。

[0400] 方差分析揭示了总体治疗效果 ( $[F(2,9) = 329.27, P < 0.0001]$ )。事后检验揭示了对照和纳曲酮 ( $P < 0.001$ ) 或吡格列酮 ( $P < 0.001$ ) 治疗患者之间的统计学显著差异。吡格列酮比纳曲酮更有效,在吡格列酮和纳曲酮之间也观察到显著差异 ( $p < 0.001$ )。

[0401] MADRS量表的起始分数表明该患者群没有严重的共病性抑郁。在以吡格列酮治疗期间,从治疗的第二周起抑郁分数降低,如表5所示。在第3周,其达到平稳期。但是地板效应可能促进了快速到达平稳期。

[0402] 表5:抑郁量表M.A.D.R.S (平均分)

[0403]

	ACT	NTX	CTR
T=0	21	19	20
T=1.1	15	16	18
T=1.2	13	18	19
T=1.3	10	16	17
T=1.4	11	17	19
	ACT	NTX	CTR
T=2.1	12	17	21
T=2.2	13	15	19
T=2.3	10	18	19
T=2.4	12	19	

[0404] T=0对应于治疗开始;T=1.1对应于第一月第一周;T=1.2对应第一月第二周,以此类推。

[0405] 方差分析揭示了总体治疗效果 ( $[F(2,9) = 42.12, P < 0.0001]$ )。事后检验揭示了对照和吡格列酮 ( $P < 0.001$ ) 但非纳曲酮治疗患者之间的统计学显著差异。吡格列酮也与纳曲酮有显著差异 ( $p < 0.001$ )。

[0406] 总的说来,这项研究过程中确定的血液参数表明了吡格列酮或纳曲酮治疗患者中不同饮酒相关标志物的正常化。吡格列酮的效果更明显。仅接受心理疗法的患者在治疗期间没有显示出改善。这说明对照和药物治疗患者之间的差异依赖于药理学介入。

[0407] 在酒精滥用、焦虑和抑郁之间存在高共病性。在早期酒精解毒阶段,这些情绪相关病症的症状趋于加重,因此促成了减弱的患者依从性。在这方面,高度相关的是,吡格列酮在酗酒患者中减少焦虑和抑郁症状。这也可以解释为什么在给药两月之后,吡格列酮治疗的4名患者仍在治疗,而对照组的2名患者和纳曲酮组的1名患者退出了治疗。还高度相关的是,吡格列酮持续减少OCDS分数。酒精迷恋和饮酒冲动(其由OCDS量表测量)为复发的主要预兆。因此,这些数据表明吡格列酮具有抗复发性能。

[0408] 对照(仅心理疗法)组中无安慰剂治疗,可能促进了药物治疗的高效,因为纳曲酮的效果比通常在受控随机临床试验中报告的效果好。但是,安慰剂效果不能解释吡格列酮和纳曲酮功效的差异。事实上,在这种情况下,两组患者都接受与心理疗法联合的药理学药物。基于这种考虑,尽管不能排除在这些研究中吡格列酮的效果有某种程度的高估,但是显然这种药物在控制酒精滥用方面有显著功效,并且其效果可以优于纳曲酮。

[0409] 实施例23

[0410] 吡格列酮对可卡因自我给药的影响

[0411] 在可卡因成瘾的大鼠模型中,证实了吡格列酮减少可卡因使用的能力。将盐酸可卡因(获得自National Institute on Drug Abuse,Bethesda,MD)溶解在无菌生理盐水中,



浓度0.25mg/0.1ml。在4s内注入0.1ml体积的药物或载体溶液。将从商业来源获得的吡格列酮悬浮在蒸馏水中,在恒定搅拌下维持得到的悬浮液,直至给药。在开始可卡因自我给药12小时和1小时前,通过管饲法口服(OS)给予吡格列酮。

[0412] 采用到达实验室时体重180至200g的雄性Wistar大鼠。在控制湿度和温度(22℃)以及12h:12h反转光/暗循环(17:00开;05:00关)的饲养室内饲养大鼠,三只一组,随意获取食物和水。到达一周后,对大鼠进行手术,将硅橡胶管植入右颈静脉。

[0413] 以固定比率5强化时间表在每天2小时试验期内,训练大鼠(n=6)自我给予可卡因,其中每次反应导致输送0.25mg/0.1ml的液体可卡因溶液。持续可卡因自我给药训练,直至达到反应的稳定基线(针对单只大鼠计算,连续3天小于10%的变化)。在该时间点,开始药物测试。

[0414] 以个体内平衡顺序(拉丁方设计),让大鼠接受吡格列酮(0.0、10.0或30.0mg/kg)治疗,在自我给予试验期开始前的12小时和1小时OS给药。记录有效和无效杆反应的数量。药物测试之间允许有3天的间隔。在这些间隔期,继续可卡因自我给予以重新建立基线杆反应。

[0415] 通过单因素内因子ANOVA(one-way within factor ANOVA)和随后的Newman-Keuls事后检验,评估吡格列酮给药对可卡因自我给予的影响。

[0416] 以吡格列酮治疗显著地降低可卡因自我给予[F(2,5)=13.189p<0.01]。事后检验揭示了在10.0和30.0mg/kg吡格列酮下,可卡因自我给予的显著(p<0.01)减少(图22A)。左侧无效杆上的反应非常低,并且不被吡格列酮治疗改变(图22B)。

[0417] 实施例24

[0418] 吡格列酮对尼古丁使用的影响

[0419] 在尼古丁成瘾动物模型中证实了PPAR  $\gamma$  激动剂和抗抑郁剂减少尼古丁使用的能力。

[0420] 将盐酸安非他酮(Sigma,米兰,意大利)溶解在盐水中。将酒石酸尼古丁(Sigma,米兰,意大利)溶解在等渗盐水中,浓度为0.03mg/0.1ml游离碱。用稀释NaOH将尼古丁溶液的pH调节至7。在4s内注入0.1ml体积的药物或载体溶液。吡格列酮从商业来源获得;将其悬浮在蒸馏水中,在恒定搅拌下维持得到的悬浮液,直至给药。在开始尼古丁自我给予之前的12小时和1小时,通过管饲法口服(OS)给予吡格列酮。

[0421] 采用到达实验室时体重180至200g的雄性Wistar大鼠。在控制湿度和温度(22℃)以及12h:12h反转光/暗循环(17:00开;05:00关)的饲养室内饲养大鼠,三只一组,随意获取食物和水。到达一周后,对大鼠进行手术,将硅橡胶管植入右颈静脉。

[0422] 以固定比率5强化时间表在每天2小时试验期内训练大鼠(n=9)一周,使其自我给予可卡因,其中每5次反应导致输送0.25mg/0.1ml的液体可卡因溶液。在成功完成可卡因训练后,通过将输送可卡因转换为输送尼古丁注入物而让大鼠以0.03mg/kg/注入的剂量自我给予尼古丁。持续尼古丁自我给予训练,直至建立反应的稳定基线(针对单只大鼠计算,连续3天小于20%的变化)。在该时间点,开始药物测试。

[0423] 以个体内平衡顺序(拉丁方设计),让大鼠接受吡格列酮(0.0和30.0mg/kg)治疗,在自我给予试验期开始前的12小时和1小时OS给药。记录有效和无效杆反应的数量。药物测试之间允许有3天的间隔。在这些间隔期,继续尼古丁自我给予以继续重新建立杆反应基

线。

[0424] 通过配对t检验,评估吡格列酮给药对尼古丁自我给予的影响。统计学显著性设为 $P<0.05$ 。

[0425] 训练几天后,Wistar大鼠获得对尼古丁的强操作性反应。如图23A所示,30mg/kg吡格列酮治疗显著减少尼古丁自我给予[ $t_{df8}=-2.70, p<0.05$ ]。左侧无效杆的反应非常低,并且不被吡格列酮治疗改变(图23B)。这些结果证实PPAR  $\gamma$  激动剂在减少尼古丁使用方面有效。

#### [0426] 实施例25

[0427] 吡格列酮和选择的治疗剂对尼古丁使用的影响

[0428] 在尼古丁成瘾大鼠模型中,确定了PPAR  $\gamma$  激动剂联合其它治疗剂来协同地减少尼古丁使用的能力,所述其它治疗剂例如为安非拉酮、尼古丁替换剂、纳曲酮、伐伦克林、和CB1受体拮抗剂/逆向激动剂,例如利莫那班、rosonabant、泰伦那班和CP-945598。

[0429] 采用操作性自我给予范式来进行实验,基本上如实施例23中所述(还参见Bruijnzeel and Markou,2003;Rauhut et al 2003)。简言之,在雄性Wistar大鼠右颈静脉内植入永久性硅橡胶管,用于静脉内尼古丁自我给予(0.03mg/注入)。采用操作性自我给予室,以固定比率5强化时间表(5次压杆获得1次尼古丁注入)训练大鼠自我注入尼古丁。持续尼古丁自我给予训练,直至建立反应的稳定基线。在该时间点,开始药物测试。

[0430] 以个体内平衡顺序(拉丁方设计),让大鼠接受吡格列酮(预计剂量范围5-30.0mg/kg)或其它PPAR  $\gamma$  激动剂联合安非拉酮、尼古丁(替换剂;即尼古丁贴剂)、纳曲酮、伐伦克林或利莫那班的治疗。为了评估PPAR  $\gamma$  激动剂和后面这些药物的协同作用,联合PPAR  $\gamma$  激动剂测试了所述化合物中每一种的最低有效剂量。安非拉酮的剂量范围为10-100mg/OS给药;纳曲酮剂量范围为0.25-2.5mg/kg,IP给药;伐伦克林剂量范围为0.25-2.5mg/kg,IP给药;以及利莫那班剂量范围为(0.1-3.0mg/kg,IP给药)(Bruijnzeel and Markou,2003;Rauhut et al.2003;Steensland P et al.2007;Cohen et al.2005)。记录有效和无效杆反应的数量。药物测试之间允许有3天的间隔。在这些间隔期,继续尼古丁自我给予以重新建立杆反应基线。

[0431] 通过方差分析来分析数据,适当时接着进行事后检验(Newman-Keuls或Dunnets)。统计学显著性设为 $P<0.05$ 。预期这些实验会证实PPAR  $\gamma$  激动剂与任何所列药物的组合将在减少尼古丁自我给予方面协同作用,因此证实采用PPAR  $\gamma$  和任何这些药物来治疗成瘾的功

#### [0432] 实施例26

[0433] 吡格列酮和抗抑郁剂或阿片类激动剂/拮抗剂部分激动剂对可卡因使用的影响

[0434] 在可卡因成瘾大鼠模型中确定了PPAR  $\gamma$  激动剂联合抗抑郁剂、安非拉酮、氟西汀或阿片类部分激动剂/拮抗剂丁丙诺啡来协同地减少尼古丁使用的能力。

[0435] 采用操作性自我给予范式来进行实验,基本上如实施例23中所述(还参见Glatz et al.2002;Peltier et al.1993)。简言之,在雄性Wistar大鼠右颈静脉内植入永久性硅橡胶管,用于静脉内可卡因自我给予(0.25mg/注入)。采用操作性自我给予室,以固定比率5强化时间表(5次压杆获得1次可卡因注入)训练大鼠自我注入可卡因。继续可卡因自我给予训练,直至建立反应的稳定基线。在该时间点,开始药物测试。

[0436] 以个体内平衡顺序(拉丁方设计),让大鼠接受吡格列酮(预计剂量范围5-30.0mg/kg)或另一PPAR  $\gamma$  激动剂联合安非拉酮、氟西汀或丁丙诺啡的治疗。为了评估PPAR  $\gamma$  激动剂和后面这些药物的协同作用,联合测试了每种所述化合物的最低有效剂量。安非拉酮的剂量范围为10.0-100.0mg/kg OS给药;氟西汀的剂量范围为3.0-15.0mg/kg,OS给药;以及丁丙诺啡的剂量范围为0.1-5.0mg/kg,IP给药(Glatz et al.2002;Peltier et al.1993;Sorge et al.2005)。记录有效和无效杆反应的数量。药物测试之间允许有3天的间隔。在这些间隔期,继续尼古丁自我给予以重新建立杆反应基线。

[0437] 通过方差分析来分析数据,适当时接着进行事后检验(Newman-Keuls或Dunnets)。统计学显著性设为 $P<0.05$ 。预期这些实验会证实PPAR  $\gamma$  激动剂与任何所列药物的组合将在减少可卡因自我给予方面协同作用,因此证实采用PPAR  $\gamma$  和任何所述药物来治疗成瘾的功效。

#### [0438] 实施例27

[0439] 吡格列酮对出现阿片类成瘾的影响

[0440] 在阿片类成瘾大鼠模型中确定了PPAR  $\gamma$  激动剂减少阿片类使用和预防阿片类成瘾的能力。

[0441] 采用条件化位置偏爱装置和良好建立的方法进行实验,以研究吗啡诱导的条件化位置偏爱(Ciccocioppo et al.2000)。简言之,采用两室位置条件作用装置,训练Wistar雄性大鼠将吗啡作用和盒子的一侧以及盐水与另一侧关联。使用多组大鼠,以个体间设计进行实验。在注射吗啡载体之前,以吡格列酮载体预处理动物。对照组在两室中接受吗啡和吡格列酮载体。

[0442] 在6天的条件作用阶段使大鼠条件化。每隔一天,大鼠接受3mg/kg吗啡或其载体的皮下注射,一共三次。在吗啡注射前1小时,注射吡格列酮(5.0-30.0mg/kg)。条件作用期间,闸门(guillotine door)保持关闭,将大鼠在盒子的一个室内关1h。在最后条件作用试验期一天后,让大鼠探究整个盒子15min,并测量在每一室内消耗的时间。

[0443] 通过消耗在与吗啡注射相关的室内的时间减去消耗在与吗啡载体相关的室内的时间,获得每只大鼠的位置偏爱分数(称为 $\Delta$ 时间)。对该 $\Delta$ 时间值进行统计学分析。通过方差分析来分析数据,适当时接着进行事后检验(Newman-Keuls或Dunnets)。统计学显著性设为 $P<0.05$ 。

[0444] 预测吗啡会引起明显的条件化位置偏爱,并且吡格列酮治疗会减少吗啡诱导的位置条件作用的获得(参见综述Sanchis-Segura and Spanagel2006)。这些结果会证实PPAR  $\gamma$  激动剂预防阿片类成瘾且更具体地吗啡成瘾的出现的的能力。

[0445] 可组合以上描述的各种实施方案来提供其它的实施方案。将本说明书中提及的和/或申请数据页中列出的所有美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物通过引用其整体并入本文。如果有必要,可以修改实施方案的各个方面以利用所述的各个专利、申请和出版物的思想来提供其它的实施方案。

[0446] 借助于以上详细的说明,可以对实施方案做出这样和那样的改变。一般来说,在以上的权利要求书中,所使用的术语不应被解释为将权利要求限制至说明书和权利要求书中公开的具体实施方案,而是应该解释为包括所有可能的实施方案连同这些权利要求被赋予的等同物的全部范围。因此,权利要求不被公开内容限制。

[0447] 引用的文献:

[0448] Ahmed,S.H.and Koob,G.F.,Cocaine-but not food-seeking behaviour is reinstated by stress after extinction(消退后应激恢复可卡因寻觅行为而不非食物寻觅行为),Psychopharmacology,132,289,1997.

[0449] Ang E,,Chen J,,Zagouras P,,Magna H,,Holland J,,Schaeffer E,et al.(2001).Induction of nuclear factor-kappaB in nucleus accumbens by chronic cocaine administration(慢性可卡因给药诱导伏核内核因子κB).J.Neurochem.79:221-224.

[0450] Asanuma M.,Cadet J.L.(1998).Methamphetamine-induced increase in striatal NF-kappaB DNA-binding activity is attenuated in superoxide dismutasetrangenic mice(脱氧麻黄碱诱导的纹状体NF-κB DNA结合活性的加强在超氧化物歧化酶转基因小鼠中减弱).Brain Res Mol Brain Res60:305-309.

[0451] Barroso,I.,Gurnell,M.,Crowley,V.E.Agostani,M.,Schwabe,J.W.,Soos,M.A.,Maslen,G.L.,Williams,T.D.Lewis,H.,Schafer,A.J.,et al.,Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension(人PPARγ的显性负突变与严重胰岛素抵抗、糖尿病和高血压相关).Nature.1999;402:880-3.

[0452] Blanchard,R.J.,Hori,K.,Tom,P.,and Blanchard,C.,Social structure and ethanol consumption in laboratory rats(实验室大鼠中的社会结构和乙醇消耗),Pharmacol.Biochem.Behav.,28,437,1987.

[0453] Bowers M.S.,Kalivas P.W.(2003).Forebrain astroglial plasticity is induced following withdrawal from repeated cocaine administration(反复可卡因给药脱瘾后诱导了前脑星形神经胶质可塑性).Eur J Neurosci17:1273-1278.

[0454] Breidert T.,Callebert J.,Heneka M.T.,Landreth G.E.,Launary J.M.,Hirsch E.C.:Protectiv action of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease(帕金森疾病小鼠模型中过氧化物酶体增植物激活受体γ激动剂吡格列酮的保护作用).J Neurochem 2002;82:615-624

[0455] Brown S.A.,Vik P.W.,Patterson T.L.,et al.Stress,vulnerability and adult alcohol relapse(应激、易感性和成人酒精复发).J Studies Alcohol1995;56:538.

[0456] Bruijnzeel A.W.,Markou A.Characterization of the effects of bupropion on the reinforcing properties of nicotine and food in rats(安非拉酮在大鼠中对尼古丁和食物的强化性能的作用表征).Synapse.2003;50:20-8.

[0457] Bucther,S.P.,Hensshall,D.C.,Teramura,Y,Iwasaki,K.,Sharkey,J.,1997.Neuroprotetive actions of FK501in experimental stroke:in vivo evidence against an antiexcitotoxic mechanism(FK501在实验性中风中的神经保护作用:违背抗兴奋毒性机制的体内证据).J Neurosci.17,6939-694.

[0458] Burstein S.PPAR-gamma:a nuclear receptor with affinity for

cannabinoids (PPAR- $\gamma$ :对大麻素有亲和性的核受体).Life Sci.2005;77:1674-84.

[0459] Cernuda-Morollon,E,Rodriguez-Pascual,F.,Klatt,lamas,Perez-Sala,D., 2002.PPAR agonists amplify iNOS expression while inhibiting NF-kappaB: implications for mesangial cell activation by cytokines (PPAR激动剂增强iNOS表达而抑制NF- $\kappa$ B:暗示细胞因子对系膜细胞的激活).J.Am.Soc.Nephrol.13,2223-2231.

[0460] Childress,A.R.,Ehrman,R.N.,McLellan,A.T.,and O'Brien,C.P.,Conditioned craving and arousal in cocaine addiction:A preliminary report,in NIDA Research Monograph 81,US Government Printing Office,Washington,DC(可卡因成瘾中的条件性渴求和唤醒:初步报告,NIDA研究专题论文81,美国政府出版办公室),1988,74.

[0461] Chinetti G,Fruchart J.C.,Staels B. (2000).Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs):nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation(过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs):在脂代谢和炎症间十字路口处的核受体).Inflamm Res 49:497-505.

[0462] Ciccocioppo R.,Angeletti S.,Sanna P.P.,Weiss F.,Massi M.Effect of nociceptin/orphanin FQ on the rewarding properties of morphine(痛敏肽/孤啡肽FQ对吗啡奖赏性能的影响).Eur J Pharmacol.2000;404:153-9.

[0463] Ciccocioppo R.,Katner S.N.,Weiss F.Relapse induced by alcohol-associated enviromental stimuli after extinction in rats(消退后酒精相关环境刺激物在大鼠中诱导的复发).Alcohol Clin Exp Res1999-c;23(Suppl):52A.

[0464] Ciccocioppo R.,Panocka I.,Polidori C.,Regoli D.,Massi M.Effect of nociceptin on alcohol intake in alcohol-preferring rats(痛敏肽对酒精偏爱大鼠中酒精摄取的影响).Psychopharmacology 1999-a;141:220-4.

[0465] Ciccocioppo R.,Sanna P.P.,Weiss F.Cocaine-predictive stimulus induces drug-seeking behaviour and neural activation in limbic brain regions after multiple months of abstinence:reversal by D(1)antagonists(数月的戒断:D(1)拮抗剂反转后可卡因预示性刺激物诱导觅药行为和边缘脑区域内的神经激活).Proc Natl Acad Sci U S A 2001-b;98(4):1976-81.

[0466] Cohen C.,Perrault G.,Griebel G.,Soubri P.Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal:reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist,rimonabant (SR141716)(尼古丁脱瘾:大麻素(CB1)受体拮抗剂利莫那班反转几周后尼古丁相关线索维持大鼠的尼古丁寻觅行为).Neuropsychopharmacology.2005;30:145-55.

[0467] Crews F.,Nixon K.,Kim D.,Joseph J.,Shukitt-Hale B.,Qin L.,Zou J.2006.BHT blocks NF-kappaB activation and ethanol-induced brain damage(BHT阻断NF- $\kappa$ B激活和乙醇诱导的脑损伤).Alcohol Clin Exp Res.30:1938-49.

[0468] Cristiano L.,Cimini A.,Moreno S.,Ragnelli A.M.,Paola Ceru M. (2005).Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)and related transcription factors in differentiating astrocyte cultures(分化的星形胶质细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)和相关转录因子).Neuroscience 131:577-587.

- [0469] Crosby M.B.,Zhang J.,Nowing T.M,Svenson J.L.,Nicol C.J.,Gonzalez F.J.et al.(2006).Inflammatory modulation of PPAR gamma expression and activity (PPAR  $\gamma$  表达和活性的炎性调节).Clin Immunol118:276-283[E-pub 2005November 2021].
- [0470] De Souza E.B.Corticotropin-releasing factor receptors:physiology, pharmacology,biochemistry and role in central nervous system and immune disorders (促肾上腺皮质激素释放因子受体:生理学、药理学、生物化学和在中枢神经系统和免疫病症中的作用).Psychoneuroendocrinology1995;20 (8) :789-819.
- [0471] Deeb,S.,Fajas,L.,Nemoto,M.,Laakso,M.,Fujimoto,W.&Auwerk,J., (1998) Nat Genet.20,284-287.
- [0472] Di Chiara G.,Imperato A.Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats (人类滥用的药物优先增加自由活动大鼠的中脑边缘系统中的突触多巴胺浓度).Proc Natl Acad Sci U S A.1988;85(14) :5274-8.
- [0473] Dunn,A.J.and Berridge,C.W.,Physiological and behavioural responses to corticotropin-releasing factor administration:is CRF a mediator of anxiety or stress responses? (对促肾上腺皮质激素释放因子给药的生理学和行为反应:CRF为焦虑或应激反应的介导者?),Brain Res Brain Res Rev,15,71,1990.
- [0474] Ehrman,R.N.,Robbins,S.J.,Childress,A.R.,and O'Brien,C.P.,Conditioned responses to cocaine-related stimuli in cocaine abuse patients (可卡因滥用患者对可卡因相关刺激物的条件性反应),Psychopharmacology,107,523,1992.
- [0475] Erb Suzanne,Shaham Yavin,Stewart Jane.The Role of Corticotropin-Releasing Factor and Corticosterone in Stress-and Cocaine-Induced Relapse to Cocaine Seeking in Rats (大鼠中促肾上腺皮质激素释放因子和皮质酮在应激和可卡因诱导的可卡因寻觅复发中的作用).J Neurosci 1998;18(14) :5529-3
- [0476] Feinstein D.L.(2003).Therapeutic potential of peroxisome proliferator-activated receptor agonists for neurological disease (过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂对于神经系统疾病的治疗可能性).Diabetes Technol Ther 5:67-73.
- [0477] Feinstein D.L.,Galea E.,Gavrilyuk V.,Brosnan C.F.,Whitacre C.C.,Dumitrescu-Ozimek L.,Landreth G.E.,Pershdsingh H.A.,Heneka M.T: peroxisomeproliferator-activated receptor-gamma agonists prevent experimental autoimmune encephalomyelitis (过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  激动剂预防实验性自身免疫脑脊髓炎).Ann Neuronal 2002;51:694-702.
- [0478] Furumaka,S.,et al.Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome (肥胖症中增加的氧化性应激极其对代谢综合征的影响).J.Clin.Invest.114:1752-1761.
- [0479] Glatz A.C.,Ehrlich M.,Bae R.S.,Clarke M.J.,Quinlan P.A.,Brown E.C.,Rada P.,Hoebel B.G.Inhibition of cocaine self-administration by fluoxetine or

D-fenfluramine combined with phentermine(与苯丁胺联合的氟西汀或氟苯丙胺对可卡因自我给药的抑制). *Pharmacol Biochem Behav.*2002;71:197-204.

[0480] Goeders,N.E.and Guerin,G.F.,Non-contingent electric shock facilitates the acquisition of intravenous cocaine self-administration in rats(持续点击促进大鼠习得静脉内可卡因自我给药), *Psychopharmacology*,114,63,1994.

[0481] Gonzalez-Zalueta,M.,Ensz,L.M.,Mukhina,G.,Lebovittz,R.M.,Zwacka,R.M., Engelhardt,J.F.,Oberley,L.W.,Dawson,V.L.,Dawson,T.M.,1998.Manganese superoxide dismutase protects nNOS neurons from NMDA and nitric oxide-mediated neurotoxicity(锰超氧化物歧化酶保护nNOS神经元免于NMDA和一氧化氮介导的神经毒性). *J.Neurosci.*18,2040-2055.

[0482] Gracy,K.N.,Dankiewicz,L.A.,Weiss,F.,and Koob,G.F.,heroin-specific cues reinstate heroin-seeking behaviour in rats after prolonged extinction(长时间消退后海洛因相关线索恢复大鼠海洛因寻觅行为), *Pharmacol.Biochem.Behav.*,65, 489,2000.

[0483] Haney,M.,Maccari,S.,Le Moal,M.,Simon,H.,and Piazza,P.V.,Social stress increases the acquisition of cocaine self-administration in male and female rats(社会应激增加雄性和雌性大鼠习得可卡因自我给药), *Brain Res.*,698,46,1995.

[0484] Harris S.G.,Phipps R.P.:Prostaglandin D(2),its metabolite 15-d-PGJ(2),and peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists induce apoptosis in trasformed,but not normal,human T lineage cells(前列腺素D(2)、其代谢物15-d-PGJ(2)和过氧化物酶体激活受体 $\gamma$ 激动剂在转化的但不在正常的人T系细胞中诱导凋亡). *Immunology* 2002;105:23-34.

[0485] Heinrichs,S.C.,Merlo Pich,E.,Miczek,K.A.,Britton,K.T.,and Koob,G.F., Corticotropin-releasing factor reduces emotionality in socially defeated rats via direct neurotropic action(促肾上腺皮质激素释放因子通过直接的向神经性作用减弱社会失败大鼠的情绪性), *Brain Res.*,581,190,1992.

[0486] Heneka M.T.,Feinstein D.L.,Gleichmann M.,Wullner U.,Klockgether T: Peroxide proliferator-activated receptor gamma agonists protect cerebellar granule cells from cytokine-induced apoptotic cell death by inhibition of inducible nitric oxide synthase(过氧化物酶体增植物激活受体 $\gamma$ 激动剂通过抑制诱导型一氧化氮合成酶而保护小脑颗粒细胞免于细胞因子诱导的凋亡性细胞死亡). *J Neuroimmunol* 1999;100:156-168.

[0487] Higley,J.D.,Hasert,M.F.,Suomi,S.J.,and Linnoila,M.,Nonhuman primate model of alcohol abuse:effect of early experience,personality,and stress on alcohol consumption(酒精滥用的非人灵长类模型:早期经历、个性和应激对酒精消耗的硬性)., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*,88,7261,1991.

[0488] Hofmann C.,Lorenz K.,Braithwaite S.S.et al.Altered gene expression for tumor necrosis factor- $\gamma$  and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance(在胰岛素抵抗的药物和饮食调节期间肿瘤坏死因

子- $\gamma$  和其受体改变的基因表达). *Endocrinology* 1994;134:264-270.

[0489] Hollenberg, A.N., Susulic, V.S., Madura, J.P., Zhang, B., Moller, D.E., Tontonoz, P., Sarraf, P., Spiegelman, (1997) *J. Biol. Chem.* 272, 5283-5290.

[0490] Hotta, K., et al. 2001. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys (猕猴2型糖尿病进展期间脂肪细胞蛋白脂联素的循环浓度在胰岛素敏感性减弱的同时下降). *Diabetes*. 50:1126-1133.

[0491] Hu, E., Liang, P., and Spiegelman, B.M. (1996) Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity (Adipo Q为肥胖症中调节失常的新脂肪细胞特异基因). *J. Biol. Chem.* 271:10697-10703.

[0492] Hwang, J., Kleinhenz, D.J., Lassegue, B., Griendling, K.K., Dikalov, S., Hart, C.M., 2005. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ligands regulate endothelial membrane superoxide production (过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 配体调节内皮细胞膜超氧化物生成) *Am. J. Physiol.: Cell Physiol.* 288, C899-C905.

[0493] Jiang C, Ting A.T., Seed B. (1998) PPAR $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines (PPAR $\gamma$ 激动剂抑制单核细胞炎性细胞因子的产生). *Nature* 391:82-86.

[0494] Kainu T, Wikstrom A.C., Gustafsson J.A., Peltö-Huikko M.: Localization of the peroxisome proliferator-activated receptor in the brain (过氧化物酶体增殖物激活受体在脑内的定位). *Neuroreport* 1994;5:2481-2485.

[0495] Katner, S.N., Magalong, J.G., and Weiss, F., Reinstatement of alcohol-seeking behaviour by drug-associated discriminative stimuli after prolonged extinction in the rat (长时间消退后药物相关区辨刺激物恢复大鼠的酒精寻觅行为), *Neuropsychopharmacology*, 20, 471, 1999.

[0496] Katner S.N. and Weiss F. Ethanol-associated olfactory stimuli reinstate ethanol-seeking behaviour after extinction and modify extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens (消退后乙醇相关嗅觉刺激物恢复乙醇寻觅行为并改变伏核内细胞外多巴胺水平). *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1751.

[0497] Kielian, T., Drew, P.D., 2003. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonists on central nervous system inflammation (过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 激动剂对中枢神经系统炎症的影响). *J. Neurosci. Res.* 71, 315-325.

[0498] Kliwer, S.A., Lenhard, J.M., Willson, T.M., Patel, I., Morris, D.C., Lehmann, J.M., 1995. A prostaglandin J<sub>2</sub> metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  and promotes adipocyte differentiation (前列腺素J<sub>2</sub>代谢物结合过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 并促进脂肪细胞分化). *Cell* 83, 813-819.

[0499] Koob G.F., Heinrichs S.C., Menzaghi F., et al. Corticotropin releasing factor, stress and behaviour (促肾上腺皮质激素释放因子、应激和行为). *Semin*



Neurosci 1994;6:221.

[0500] Koob G.F.,Sanna P.P.,Bloom F.E.Neuroscience of addiction(成瘾的神经科学).Neuron 1998;21:467-76.

[0501] Koob G.F.Drugs of abuse:Anatomy,pharmacology and function of reward pathways(药物滥用:奖赏途径的解剖学、药理学和功能).Trends Pharmacol Sci 1992;13:177-84.

[0502] Kubota,N.,et al.,Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin dependent and independent pathways(吡格列酮通过脂联素依赖和非依赖途径改善胰岛素抵抗和糖尿病).J.Biol.Chem.281:8748-8755.

[0503] Landreth G.E,Heneka M.T:Anti-inflammatory actions of the peroxisomepr.oliferator-activated receptor gamma agonists in Alzheimer's disease(过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 在Alzheimer病中的抗炎作用).Neurobiol Aging 2001;22:937-944.

[0504] Le A.D.,Harding S.,Juzytsch W.,Watchus J.,Shalev U.,Shaham Y.The role of corticotrophin-releasing factor in stress-induced relapse to alcohol-seeking behaviour in rats(促肾上腺素释放因子在应激诱导的大鼠酒精寻觅行为复发中的作用).Psychopharmacology (Berl) 2000;150 (3) :317-24.

[0505] LêA.D,Harding S.,Juzytsch W.,Funk D.,Shaham Y.Role of alpha-2adrenoceptors in stress-induced reinstatement of alcohol seeking and alcohol self-administration in rats( $\alpha$ -2肾上腺素受体在应激诱导的大鼠酒精寻觅和酒精自我给药恢复中的作用).Psychopharmacology (Berl) .2005;179:366-73.

[0506] Lee B.,Tiefenbacher S.,Platt D.M.,Spealman R.D.Pharmacological blockade of alpha2-adrenoceptors induces reinstatement of cocaine-seeking behavior in squirrel monkeys(药理学阻断 $\alpha$ 2-肾上腺素受体诱导松树猴可卡因寻觅行为的恢复).Neuropsychopharmacology.2004;29:686-93.

[0507] Letteron P.,Fromenty B.,Terris B.Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice(急性和慢性肝性脂肪变性导致小鼠中体内脂质过氧化).J Hepatol 1996;24:200-208.

[0508] Levine J.A.,Harris M.M.,Morgan M.Y.Energy expenditure in chronic abuse(慢性药物滥用中的能量消耗).Eur.J.Clin.Invest.2000;30:779-787.

[0509] Liu,X.and Weiss,F.,Reinstatement of ethanol-seeking behaviour by stress-and drug-related cues in rats with a history of ethanol dependence(应激和药物相关线索恢复有乙醇依赖史大鼠的乙醇寻觅行为),Soc.Neurosci.Abstr.26, 786,2000.

[0510] Liu X.,Weiss F.Reversal of ethanol-seeking behaviour by D1and D2antagonists in an animal model of relapse:differences in antagonist potency in previously ethanol-dependent versus nondependent rats(D1和D2拮抗剂在复发动物模型中反转乙醇寻觅行为:拮抗剂效力在曾有乙醇依赖的大鼠和非依赖大鼠中的差异).J Pharmacol Exp Ther 2002;300 (3) :882-9.

- [0511] Maeda,K.,et al.1996.cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor,apM1(Adipose most abundant Gene transcript 1)(新的脂肪细胞特异胶原样因子apM1(脂肪细胞最丰富的基因转录本1)的cDNA克隆和表达).Biochem.Biophys.Res.Commun.221:286-289.
- [0512] Maeda,N.,et al.2001.PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin,an adipose derived protein(PPAR $\gamma$ 配体增强脂肪细胞来源蛋白脂联素的表达和血浆浓度).Diabetes.50:2094-2099.
- [0513] Mao,X.,et al.2006.APPL1binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function(APPL1结合脂联素受体并介导脂联素信号转导和功能).Nat.Cell Biol.8:516-523.
- [0514] Marlatt,G.A.,Relapse prevention:introduction and overview of the model,in Relapse Prevention:Maintenance Strategies in the Treatment fo Addictive Behaviours(复发预防:成瘾行为治疗中的维持策略中的复发预防:模型引入和概述),Guilford,London,1985,3.
- [0515] McKay,J.R.,Rutherford,M.J.,Alterman,A.I.,Cacciola,J.S.,and Kaplan,M.R.,An examination of the cocaine relapse process(可卡因复发过程研究),Drug Alcohol Dep.,38,35,1995.
- [0516] McCusker C.G.,Brown K.The cue-responsivity phenomenon in dependent drinkers: 'personality' vulnerability and anxiety as intervening variables(依赖性酗酒者中的线索反应现象:作为中介变量的“个性”易感性和焦虑).Br J Addict 1991; 86:905-12.
- [0517] McEwen B.S.,Magarinos A.M.,Reagan L.P.2002.Studies of hormone action in the hippocampal formation:possible relevance to depression and diabetes(激素在海马结构中的作用:与抑郁和糖尿病的可能相关性).J Psychosom Res.;53(4):883-90.
- [0518] Merali,Z.,McIntosh,J.,Kent,P.,Michaud,D.,and Anisman,H.,Aversive and Appetitive Events Evoke the Release of Corticotropin-Releasing Hormone and Bombesin-Like Peptides at the Central Nucleus of the Amygdala(令人厌恶的和促进食欲的事件引起促肾上腺皮质激素释放激素和铃蟾肽样肽在杏仁体中央核的释放),J.Neurosci.,18,4758,1998.
- [0519] Merlo Pich,E.,Lorang,M.T.,Yeganeh,M.,De Fonseca,F.R.,Raber,J.,Koob,G.F.,and Weiss,F.,Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis(通过微透析测量的约束应激和乙醇脱瘾期间清醒大鼠杏仁体内细胞外促肾上腺皮质激素释放因子样免疫反应性水平的升高),J.Neurosci.,15,5439,1995.
- [0520] Miller,N.S.and Gold,M.S.,Dissociation of "conscious desire"(craving) from and relapse in alcohol and cocaine dependence("有意识期望"(渴求)脱离酒精和可卡因依赖以及酒精和可卡因依赖的复发),Ann.Clin.Psychiatry,6,99,1994.

- [0521] Mollenauer, S., Bryson, R., Robinson, M., Sardo, J., and Coleman, C., EtOH Self-administration in anticipation of noise stress in C57BL/6J mice (C57BL/6J 小鼠噪声预期应激中的EtOH自我给药), *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 46, 35, 1993.
- [0522] Monti P.M., Rohsenow D.J., Rubonis A.V., Niaura R.S., Sirota A.D., Colby S.M., Abrams D.B. Alcohol cue reactivity: effects of detoxification and extended exposure (酒精线索反应性: 戒酒治疗和长期接触的作用). *J Stud Alcohol* 1993; 54: 235-45.
- [0523] Nash, J., Jr. and Maickel, R.P., The role of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in post-stress induced ethanol consumption by rats (下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴在应激后诱导的大鼠乙醇消耗中的作用), *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 12, 653, 1988.
- [0524] Nishikawa T, Mataga N, Takashima M, Toru M (1993). Behavioural sensitization and relative hyperresponsiveness of striatal and limbic dopaminergic neurons after repeated MHET treatment (反复MHET处理后纹状体和边缘多巴胺能神经元的行为敏化和相对高反应). *Eur J Pharmacol* 188: 195-203.
- [0525] O'Brien CP (1997). A range of research-based pharmacotherapies for addiction (一系列基于研究的成瘾药物疗法). *Science* 278: 66-70.
- [0526] Oliveira A. et al., Antinociceptive and antiedematogenic activities of fenofibrate, an agonist of PPAR alpha, and Pioglitazone, an agonist of PPAR gamma (PPAR $\alpha$ 激动剂非诺贝特和PPAR $\gamma$ 激动剂吡格列酮的抗疼痛和抗水肿活性), *Eur J Pharmacol*. 561 (1-3): 194-201 (2007).
- [0527] Panocka I, Ciccocioppo R, Mosca M, Polidori C, Massi M. Effects of the dopamine D1 receptor antagonist SCH 39166 on the ingestive behaviour of alcohol-preferring rats (多巴胺D1受体拮抗剂SCH 39166对酒精偏爱大鼠摄食行为的影响). *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 120 (2): 227-35.
- [0528] Park, E.J., Park, S.Y., Jou, I., 2003 15d-PGJ2 and rosiglitazone suppress janus kinase-STAT inflammatory signaling through induction of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) and SOCS3 in glia (15d-PGJ2和罗格列酮通过诱导神经胶质内细胞因子信号转导抑制物1 (SOCS1) 和SOCS3来抑制janus激酶-STAT炎症信号转导). *J. Biol. Chem.* 278, 14747-14752.
- [0529] Peltier R, Schenk S. Effects of serotonergic manipulations on cocaine self-administration in rats (5-羟色胺操纵对大鼠可卡因自我给药的影响). *Psychopharmacology (Berl)*. 1993; 110: 390-4.
- [0530] Pomerleau, O.F., Fertig, J., Baker, L., and Cooney, N., Reactivity to alcohol cues in alcoholics and non-alcoholics: Implications for the stimulus control analysis of drinking (酗酒者和非酗酒者中对酒精线索的反应: 对饮酒的刺激物控制分析的暗示), *Addict. Behav.*, 8, 1, 1983.
- [0531] Ramsey, N.F. and Van Ree, M., Emotional but not physical stress enhances intravenous cocaine self-administration in drug naive rats (初次用药大鼠中情绪

而非躯体应激增强静脉可卡因自我给药), *Brain Res.*, 608, 216, 1993.

[0532] Rauhut A.S., Neugebauer N., Dwoskin L.P., Bardo M.T. Effect of bupropion on nicotine self-administration in rats (安非拉酮对大鼠尼古丁自我给药的影响). *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 169: 1-9.

[0533] Sanchis-Segura C., Spanagel R. Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview (啮齿类药物强化和成瘾特征的行为评估: 综述). *Addict Biol.* 2006; 11: 2-38.

[0534] Shaham, Y., Immobilization stress-induced oral opioid self-administration and withdrawal in rats: role of conditioning factors and the effect of stress on "relapse" to opioid drugs (大鼠中制动应激诱导的阿片类自我口服给药和脱瘾: 条件作用因子的作用和应激对阿片类药物“复吸”的影响), *Psychopharmacology*, 111, 477, 1993.

[0535] Shaham Y and Stewart J. Stress reinstates heroin-seeking in drug-free animals: an effect mimicking heroin, not withdrawal (应激在无药动物中恢复海洛因寻觅: 模拟海洛因的效果, 不是脱瘾). *Psychopharmacology* 1995; 119: 334.

[0536] Shalev U., Yap J., Shaham Y. 2001 Leptin attenuates acute food deprivation-induced relapse to heroin seeking (瘦素减弱急性食物剥夺诱导的海洛因寻觅的复发). *J Neurosci.* 15; 21 (4): RC129.

[0537] Sorensen T.I., Orholm M., Bentsen K.D., Hoybye G., Egghøj K., Christoffersen P. 1984 Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis (对作为男性出现肝硬化的预测物的酒精滥用和酒精肝损伤的前瞻性评估). *Lancet.* 2 (8397): 241-4.

[0538] Sorge R.E., Rajabi H., Stewart J. Rats maintained chronically on buprenorphine show reduced heroin and cocaine seeking in tests of extinction and drug-induced reinstatement (在消退和药物诱导恢复测试中慢性维持丁丙诺啡的大鼠显示出减少的海洛因和可卡因寻觅). *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30: 1681-92.

[0539] Souza S.C., Yamamoto M.T., Franciosa M.D., Lien P., BRL 49653 blocks the lipolytic actions of tumor necrosis factor- $\alpha$ : a potential new insulin sensitizing mechanism for thiazolidinediones (BRL 49653 阻断肿瘤坏死因子- $\alpha$  的脂肪分解作用: 噻唑烷二酮类可能的新胰岛素敏化机制). *Diabetes* 1998; 47: 691-695.

[0540] Steensland P., Simms J.A., Holgate J., Richards J.K., Bartlett S.E. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, selectively decreases ethanol consumption and seeking ( $\alpha 4\beta 2$  烟碱型乙酰胆碱受体部分激动剂伐仑克林选择性降低乙醇消耗和寻觅). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 12518-23.

[0541] Stormark, K.M., Laberg, J.C., Bjerland, T., Nordby, H., and Hugdahl, K., Autonomic cued reactivity in alcoholics: The effect of olfactory stimuli (酗酒者的自主线索反应性: 嗅觉刺激物的作用), *Addict. Behav.*, 20, 571, 1995.

[0542] Swiergiel, A.H., Takahashi, L.K., and Kalin, N.H., Attenuation of stress-

induced behaviour by antagonism of corticotropin-releasing factor receptors in the central amygdala in the rat (拮抗大鼠中央杏仁体内促肾上腺皮质激素释放因子受体减弱应激诱导的行为), *Brain Res*, 623, 229, 1993.

[0543] Takehara T., Nakamura T., Protective effect of hepatocyte growth factor on in vitro hepatitis in primary cultured hepatocytes (肝细胞生长因子对原始培养肝细胞的体外肝炎的保护作用). *Biomed. Res.* 1991; 12: 335-338.

[0544] Tiffany, S.T. and Carter, B.L., Is craving the source of compulsive drug use? (渴求为强迫药物使用的源头?), *J Psychopharmacol*, 12, 23, 1998.

[0545] Tsuchida, A., et al. 2005. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination (过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 的激活在脂肪组织中增加脂联素受体并减少肥胖症相关炎症: 比较对PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 和它们的组合的激活). *Diabetes*. 54: 3358-3370.

[0546] Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence (治疗酒精依赖中的纳曲酮). *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 876-880.

[0547] Wallace, B.C., Psychological and environmental determinants of relapse in crack cocaine smokers (快克可卡因吸食者复发的心理和环境决定因素), *J Subst Abuse Treat*, 6, 95, 1989.

[0548] Weiss, F. and Ciccocioppo, R., Environmental stimuli potently reinstate alcohol-seeking behaviour: Effect of repeated alcohol intoxication (环境刺激物强力恢复酒精寻觅行为: 重复酒精中毒的影响), *Soc. Neurosci. Abstr.*, 25, 1081, 1999.

[0549] Weiss F., Ciccocioppo R., Parsons L.H., Katner S., Liu X., Zorrilla E.P., Valdez G.R., Ben-Shahar O., Angeletti S., Richter R.R. Compulsive drug-seeking behaviour and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors (强迫觅药行为和复发. 神经适应、应激和条件作用因子). *Ann N Y Acad Sci* 2001; 937: 1-26.

[0550] Weiss F., Lorang M.T., Bloom F.E., Koob G.F. Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: genetic and motivational determinants (酒精自我口服给药刺激大鼠伏核中多巴胺释放: 遗传和动机决定因素). *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 250-8.

[0551] Weiss, F., Maldonado-Vlaar, C.S., Parsons, L.H., Kerr, T.M., Smith, D.L., and Ben-Shahar, O., Control of cocaine-seeking behaviour by drug-associated stimuli in rats: Effects on recovery of extinguished operant responding and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens (药物相关刺激物在大鼠中控制可卡因寻觅行为: 对消退的操作性反应的恢复和杏仁体及伏核内细胞外多巴胺水平的影响), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 4321, 2000.

[0552] Wise R.A. Drug activation of brain reward pathways (脑奖赏途径的药物激活). *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 13-22.

- [0553] Wu Z., Bucher N.L., Farmer S.R. (1996). Induction of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBP $\beta$ , C/EBP $\delta$ , and glucocorticoids (3T3成纤维细胞转变为脂肪细胞过程中对过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 的诱导是通过C/EBP $\beta$ 、C/EBP $\delta$ 和糖皮质激素介导的). *Mol Cell Biol* 16:4128-4136.
- [0554] Yamauchi, T., et al. 2001. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity (脂肪来源的激素脂联素反转与脂肪萎缩和肥胖都相关的胰岛素抵抗). *Nat. Med.* 7:941-946.
- [0555] Yamauchi, T., et al. 2003. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects (介导抗糖尿病代谢效应的脂联素受体的克隆). *Nat. Med.* 423:762-769.
- [0556] Yu X., Shao X.G., Sun H., Li Y.N., Yang J., Deng Y.C., Huang Y.G. Activation of cerebral peroxisome proliferator-activated receptors  $\gamma$  exerts neuroprotection by inhibiting oxidative stress following pilocarpine-induced status epilepticus (匹鲁卡品诱导的癫痫持续状态后激活脑过氧化物酶体增殖物受体 $\gamma$ 通过抑制氧化应激施加神经保护作用). *Brain Res.* 2008;1200C:146-58.
- [0557] Yu, J.G., et al. 2002. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects (噻唑烷二酮类对正常、肥胖和2型糖尿病个体中血浆脂联素水平的影响). *Diabetes.* 51:2968-2974.
- [0558] Zalcman S., Savina I., Wise R.A. (1999). Interleukin-6 increases sensitivity to the locomotor-stimulating effects of amphetamine in rats (白介素-6增加大鼠对安非他明的运动刺激效果的敏感性). *Brain Res* 847:276-283.
- [0559] Zhao, M.L., Brosnan, C.F., Lee, S.C., 2004. 15-Deoxy- $\delta$  (12-14)-PGJ<sub>2</sub> inhibits astrocyte IL-1 signaling: inhibition of NF- $\kappa$ B and MAP kinase pathways and suppression of cytokine and chemokine expression (15-脱氧- $\delta$  (12-14)-PGJ<sub>2</sub>抑制星形胶质细胞IL-1信号转导:抑制NF- $\kappa$ B和MAP激酶途径并抑制细胞因子和趋化因子表达). *J. Neuroimmunol.* 153, 132-142.

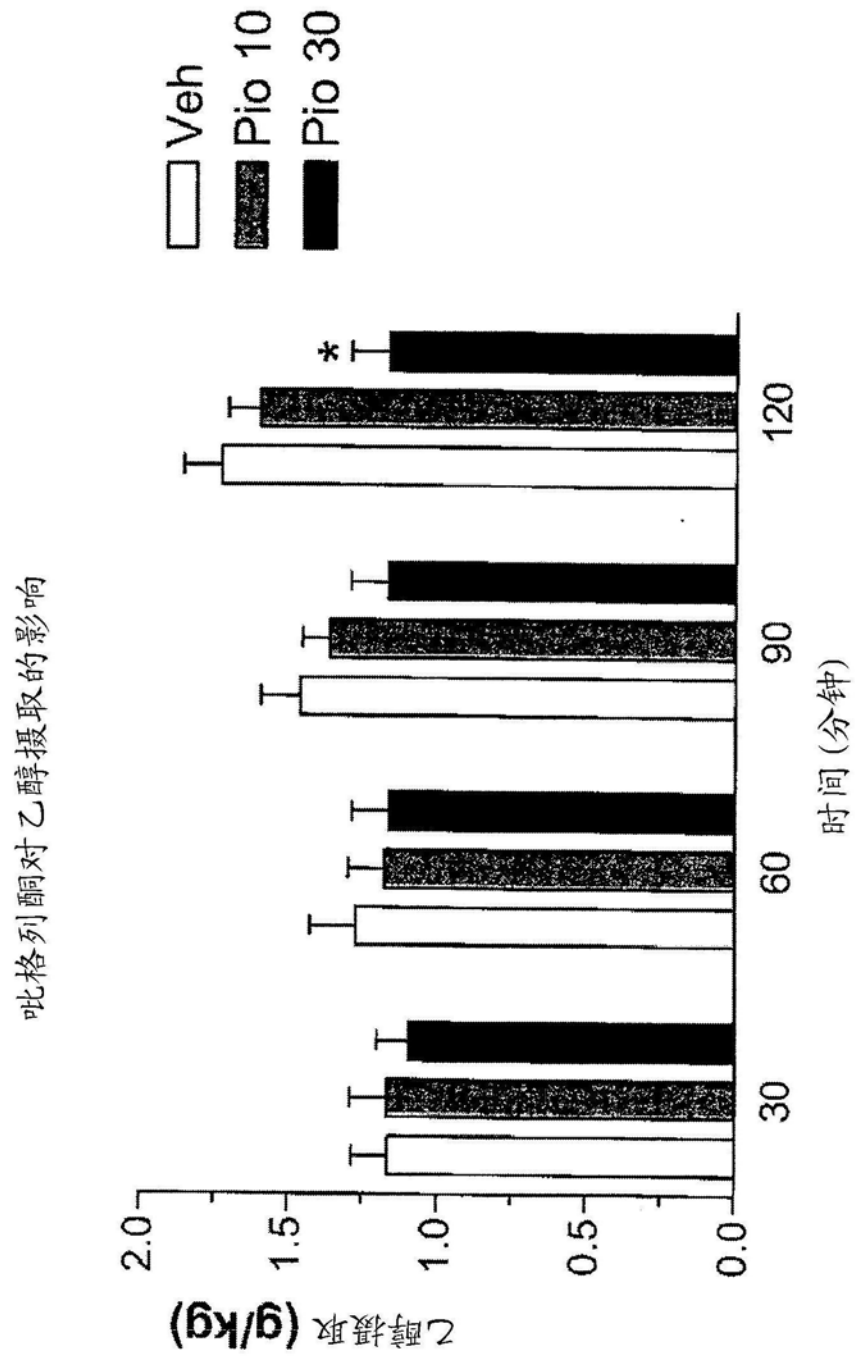


图1

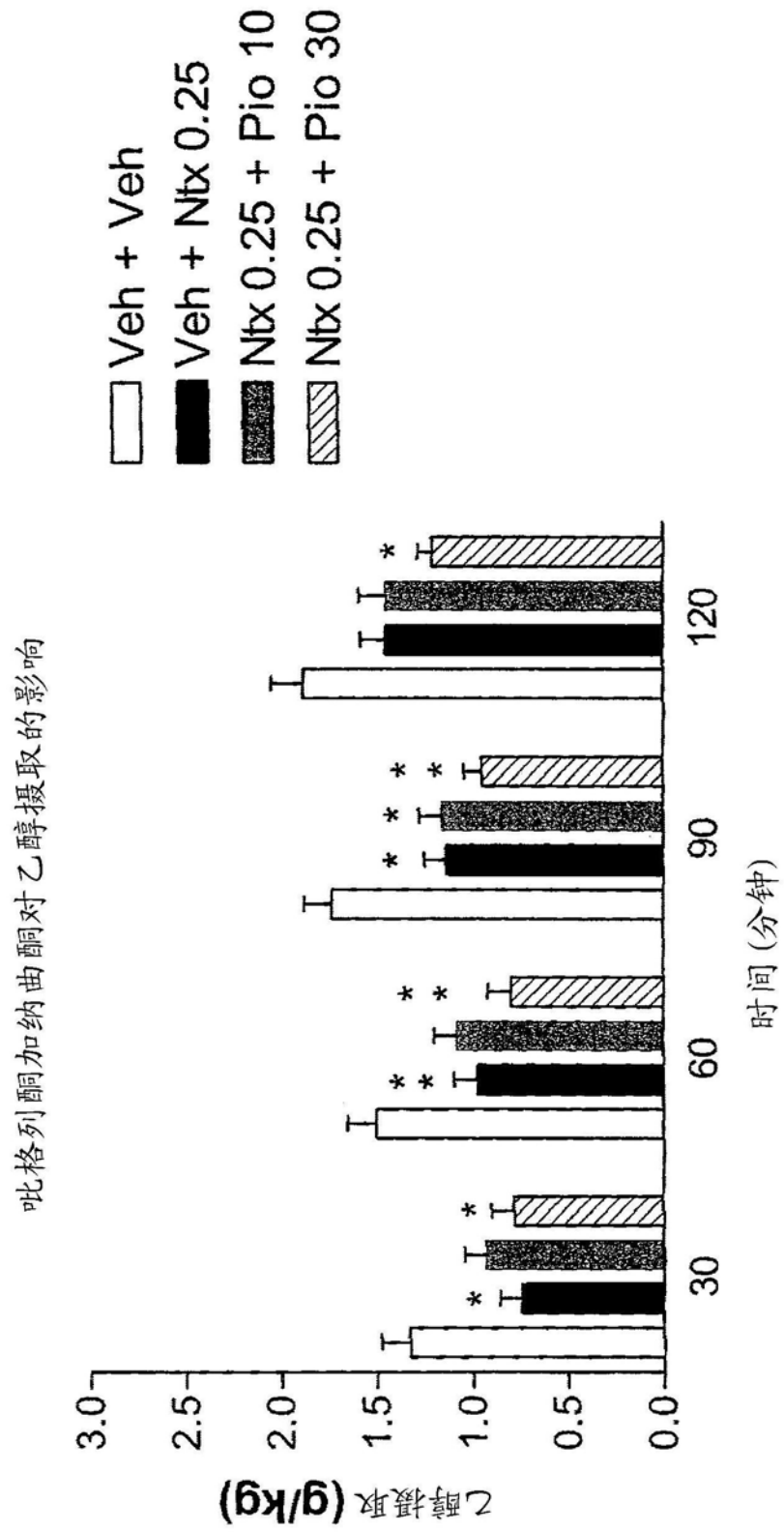


图2



2小时吡格列酮对乙醇摄取的影响

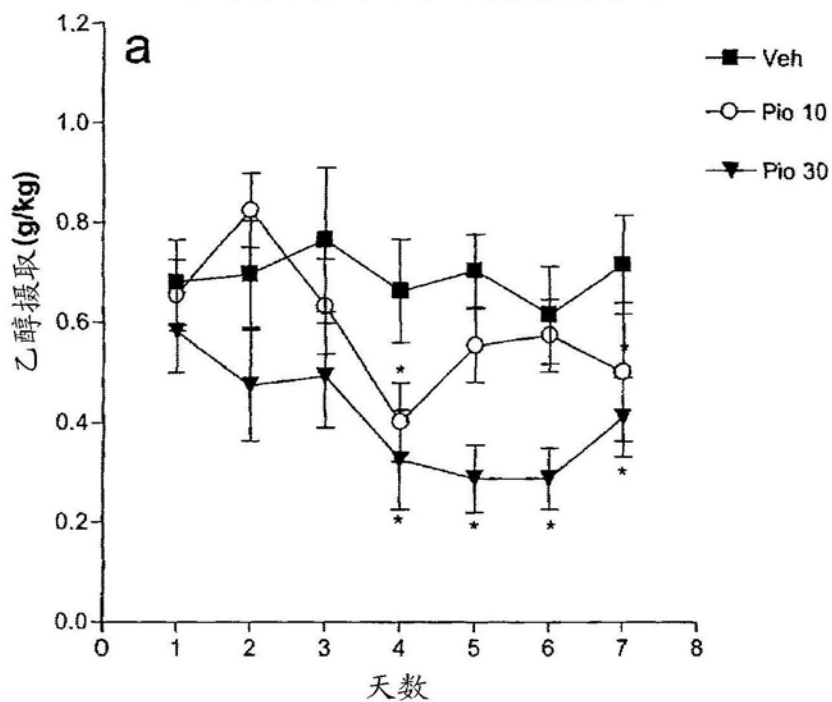


图3A

8小时吡格列酮对乙醇摄取的影响

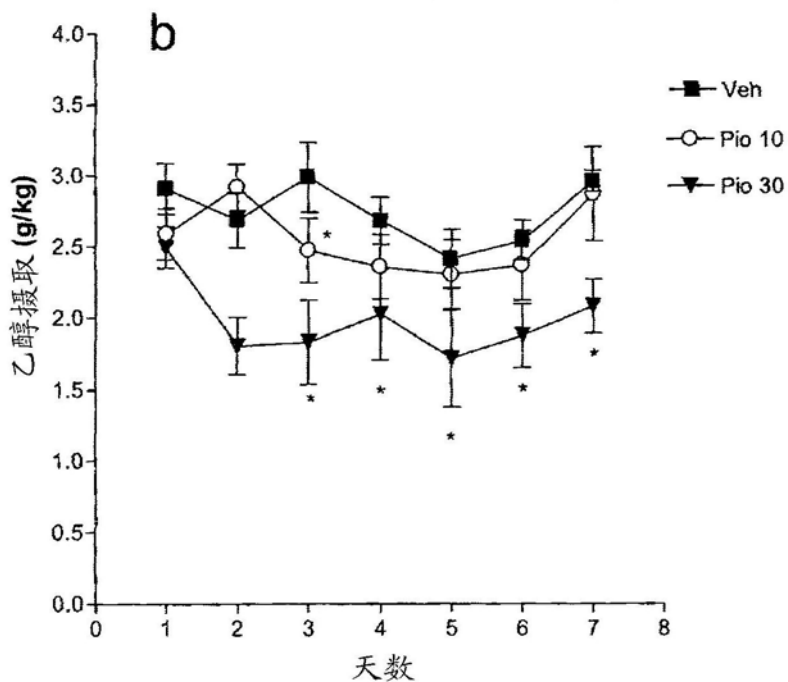


图3B

24小时吡格列酮对乙醇摄取的影响

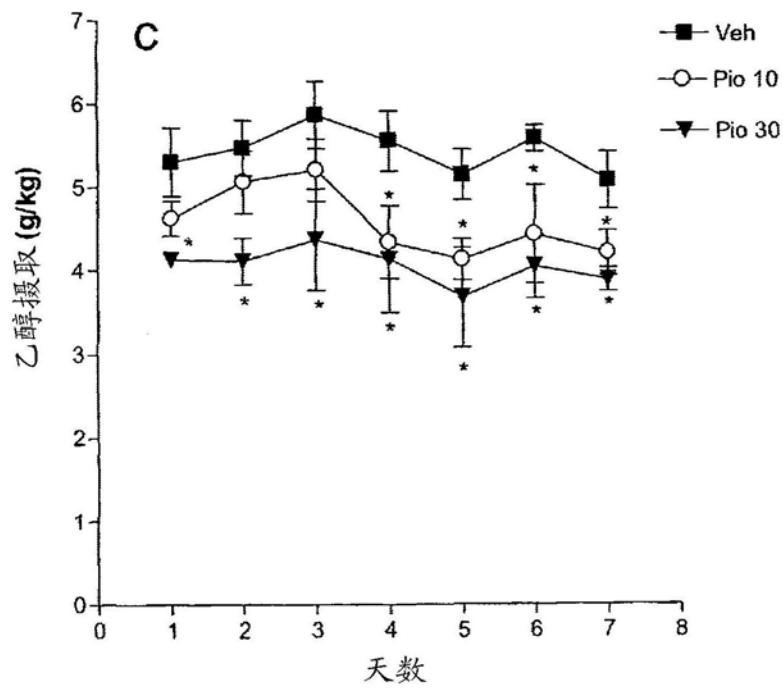


图3C

24小时吡格列酮对食物摄取的影响

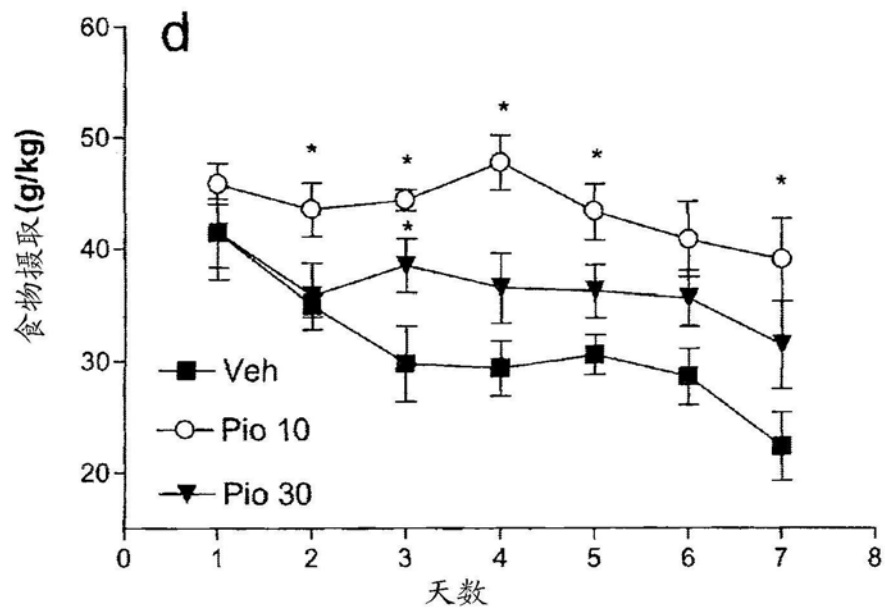


图3D

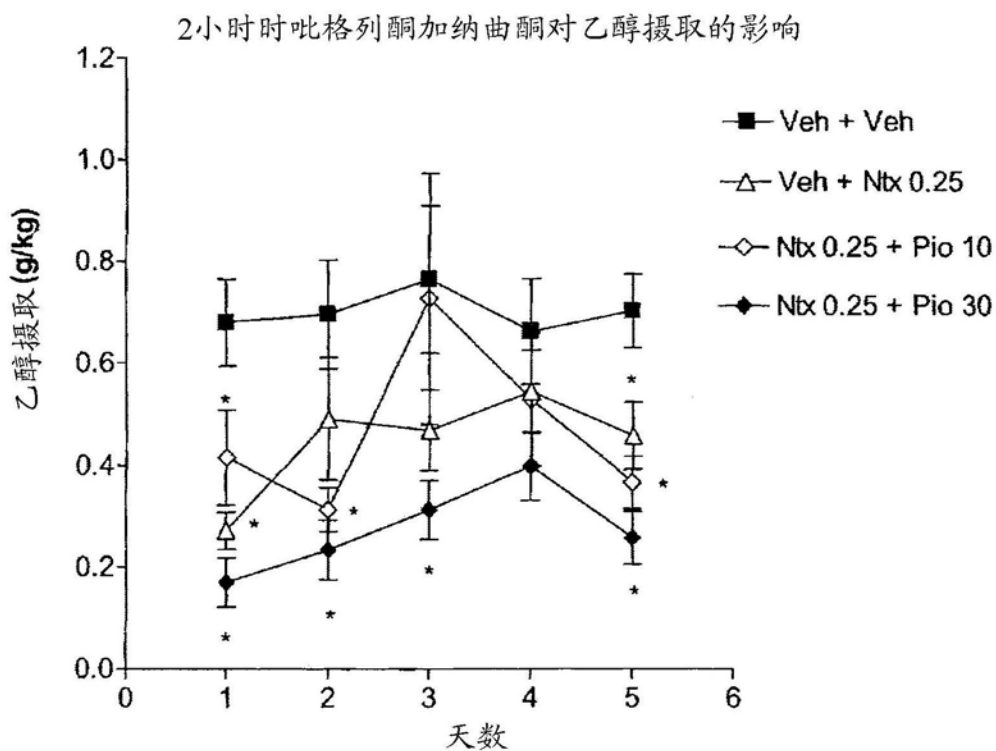


图4A

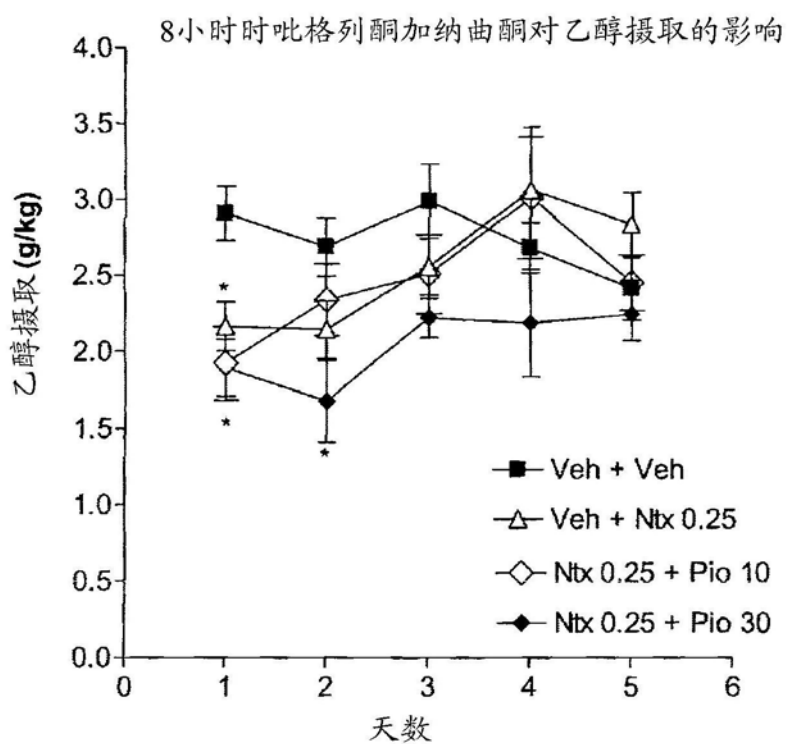


图4B

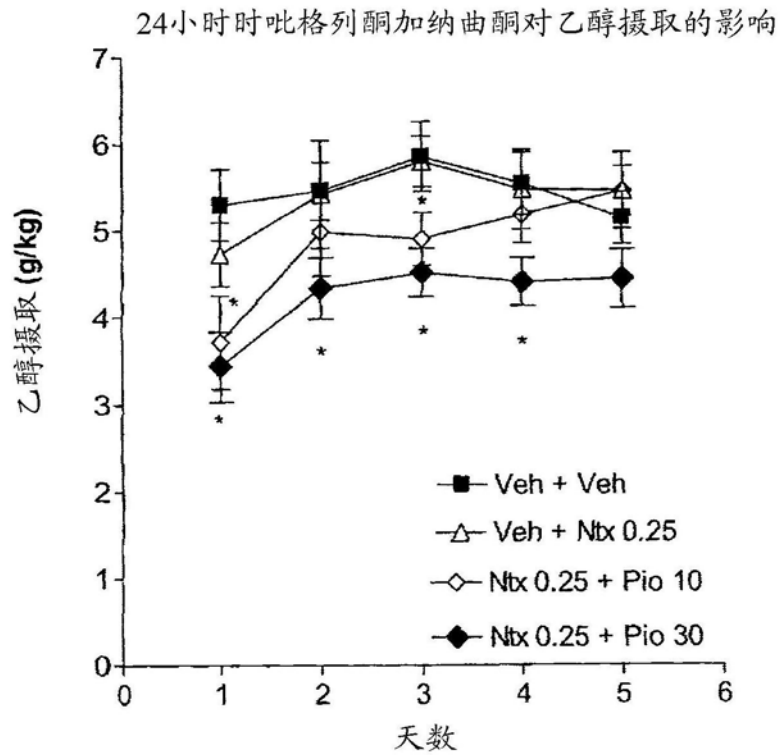


图4C

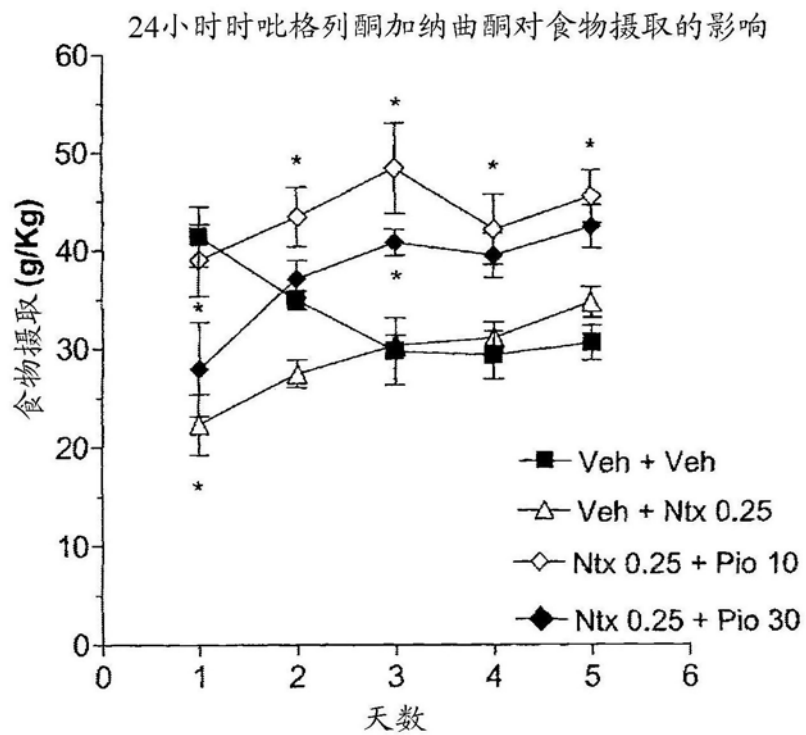


图4D

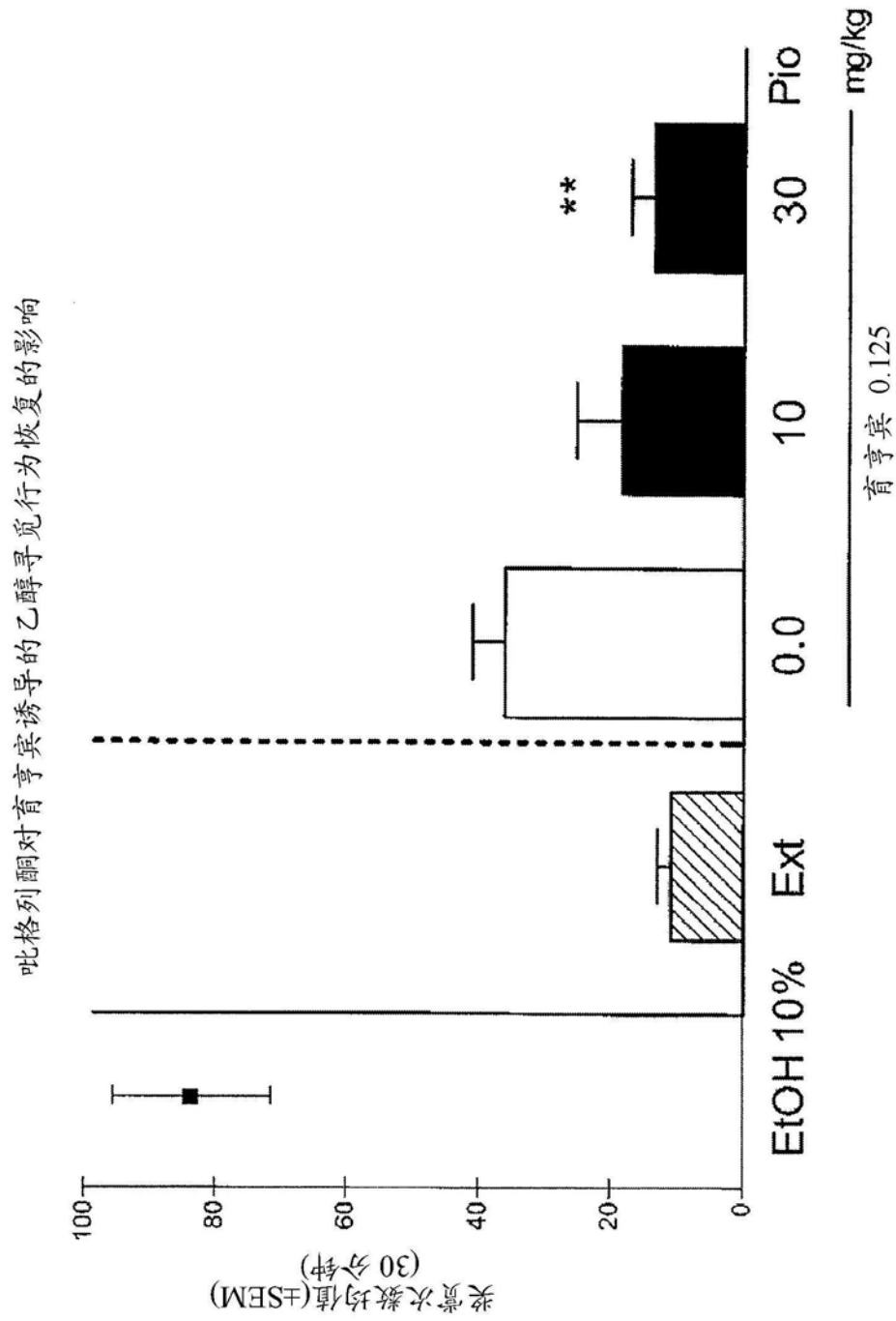


图5

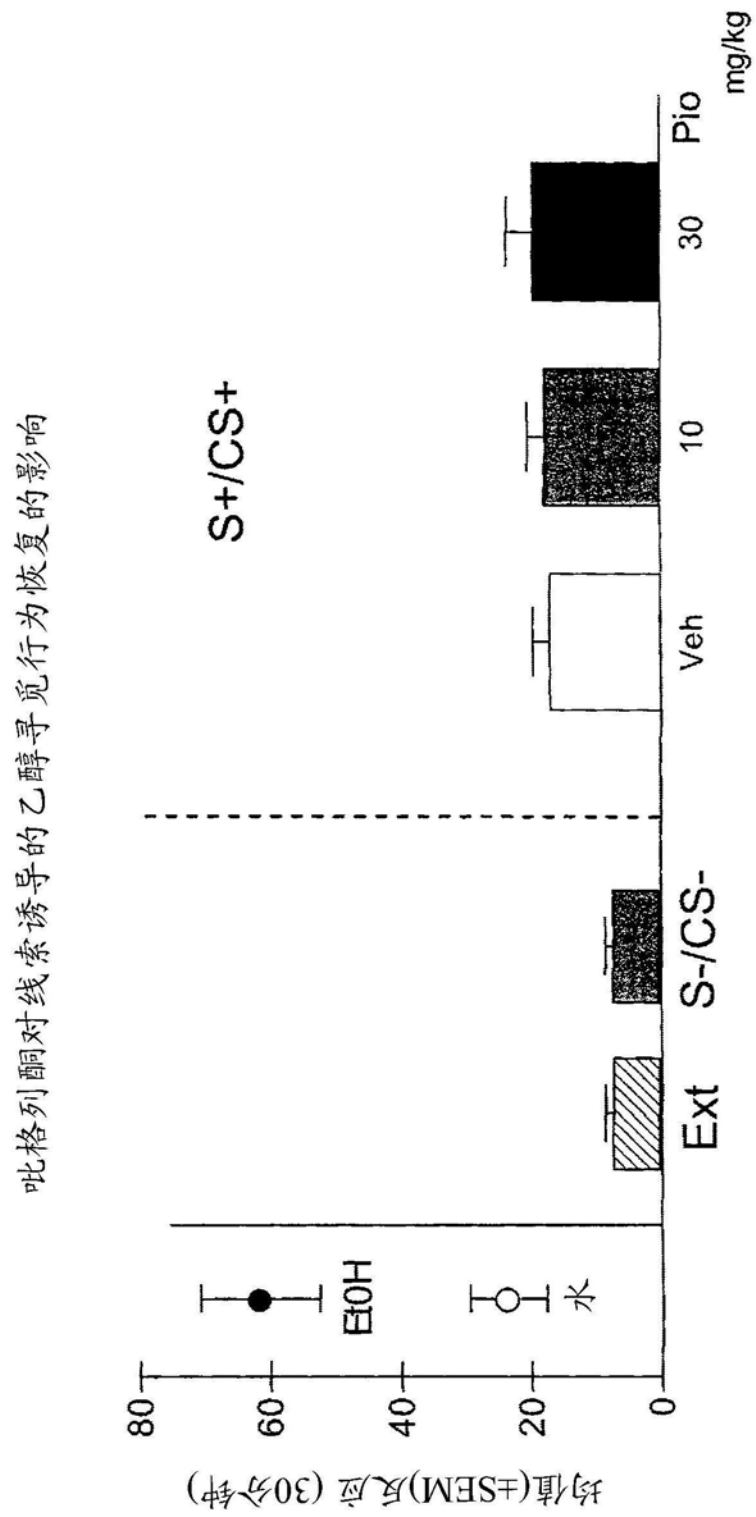


图6

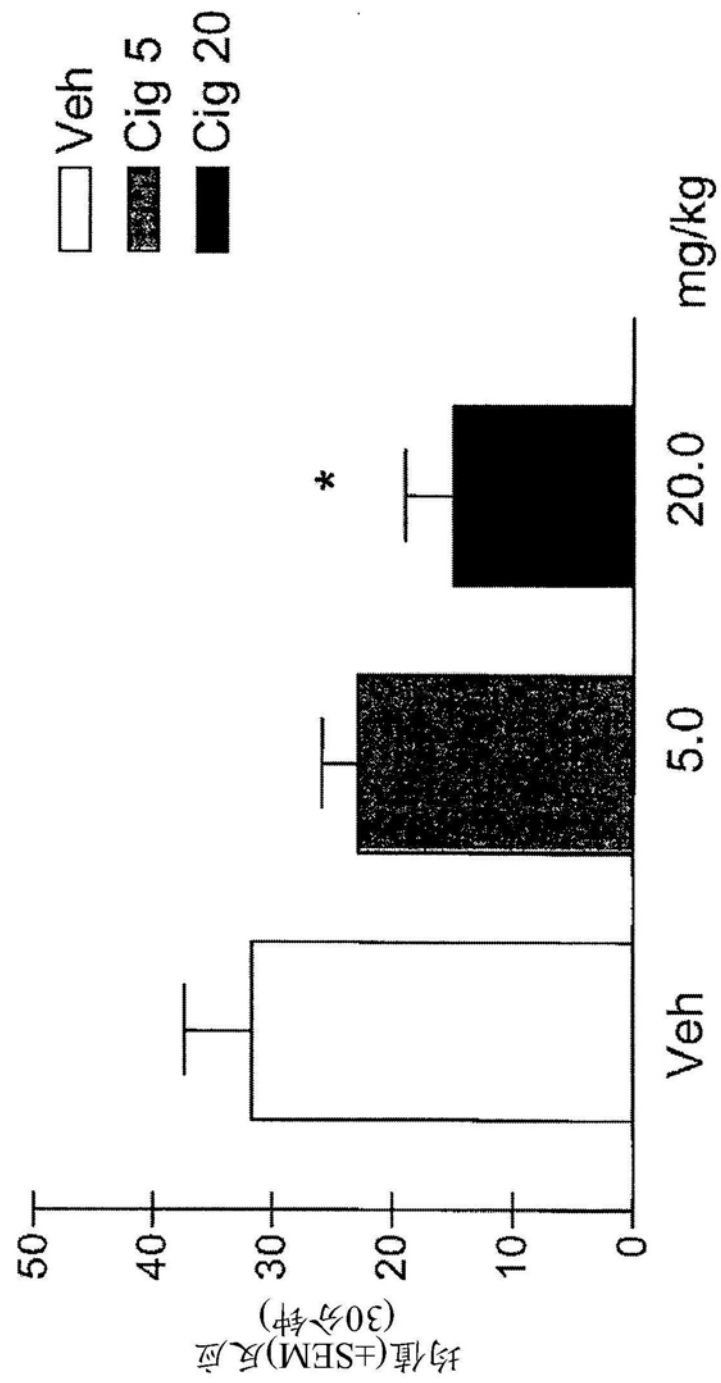


图7

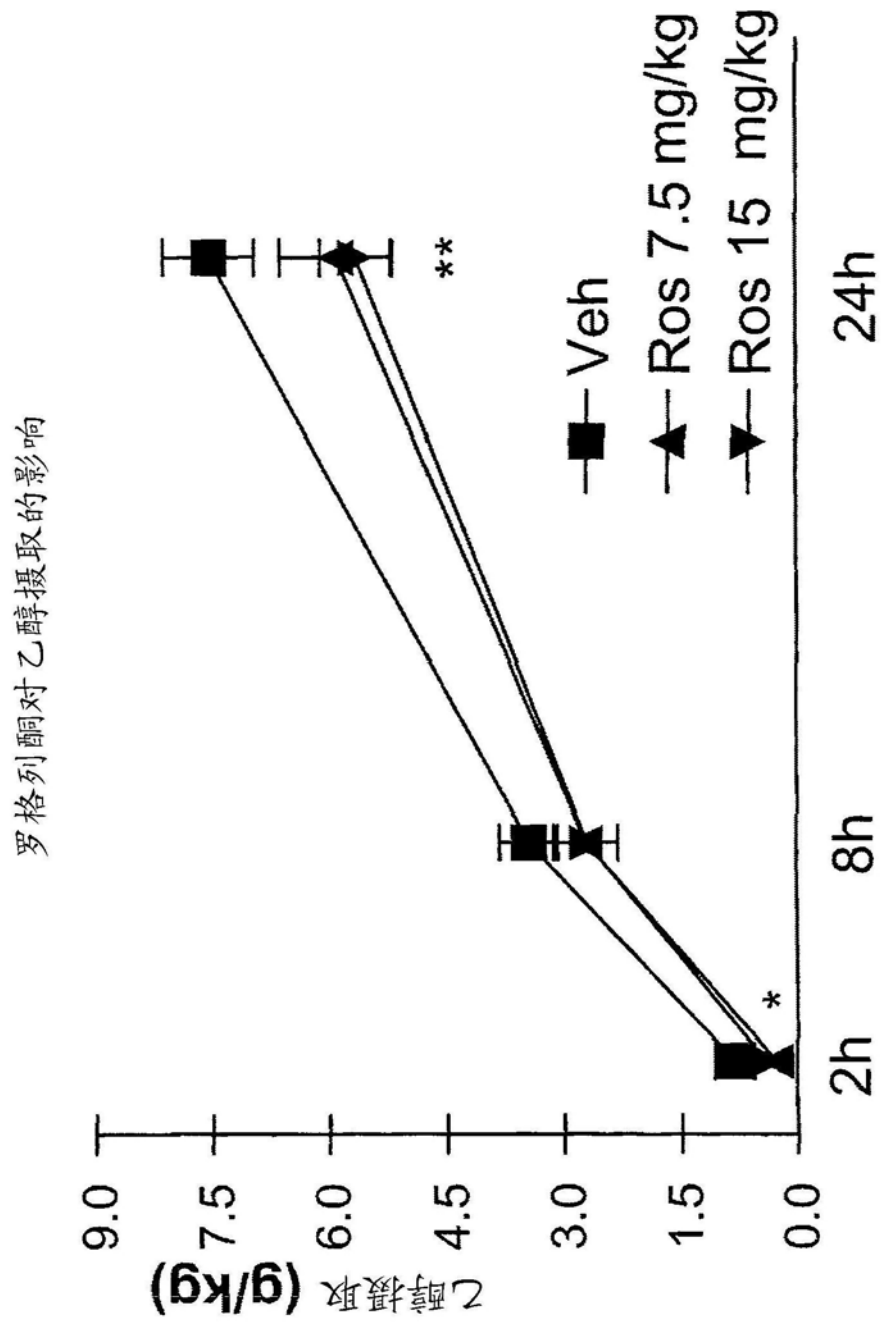


图8



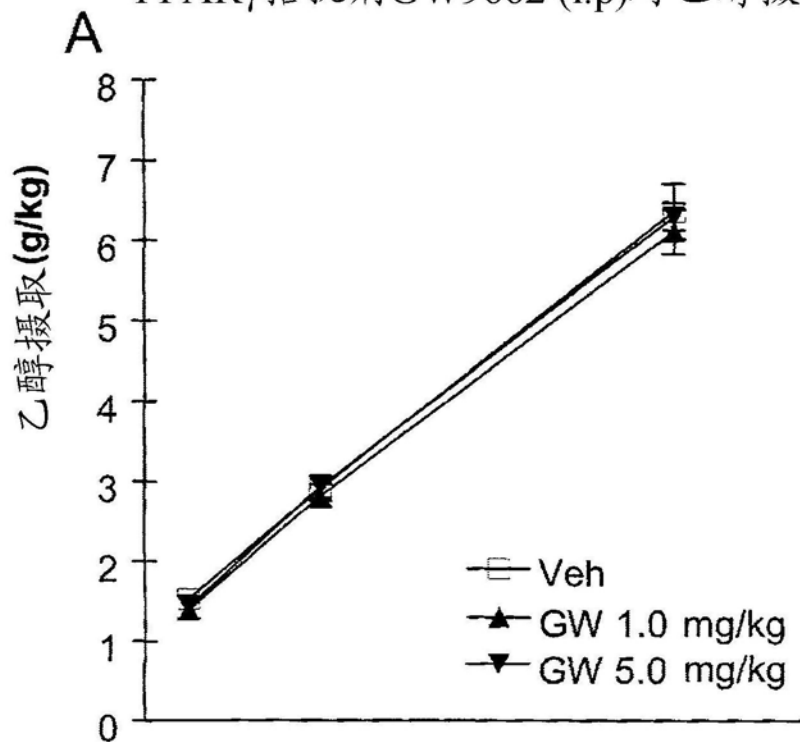
PPAR $\gamma$ 拮抗剂GW9662 (i.p)对乙醇摄取的影响

图9A

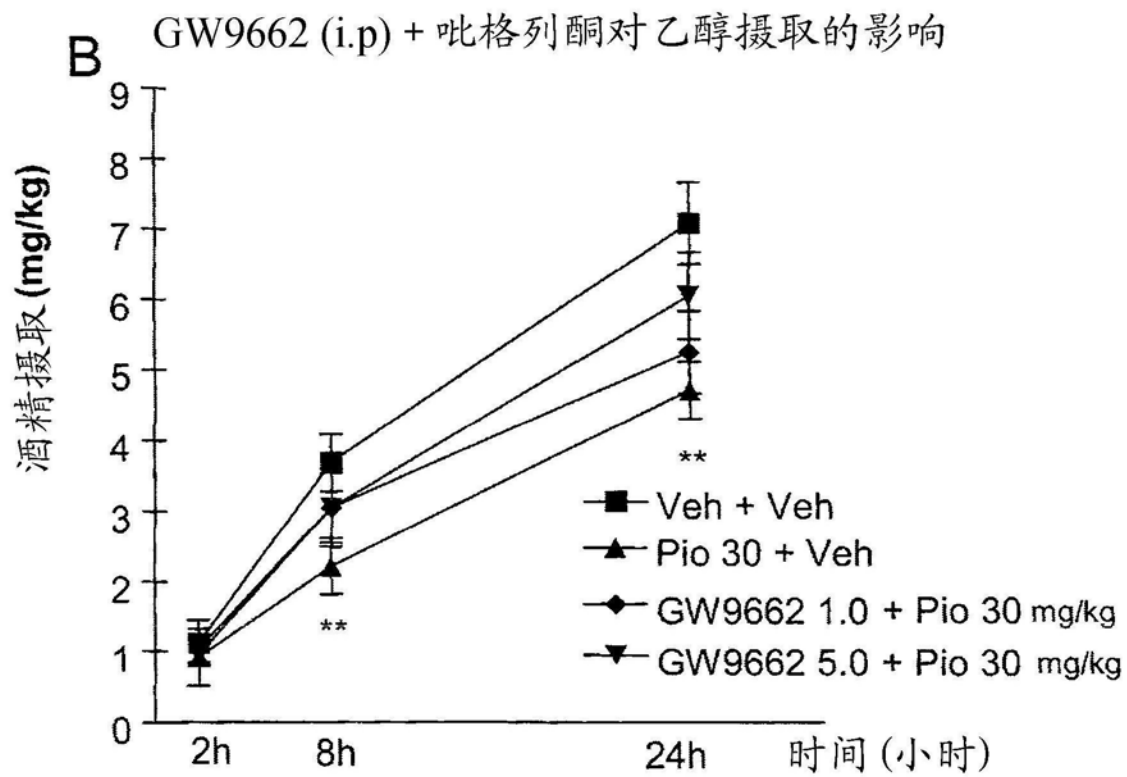


图9B

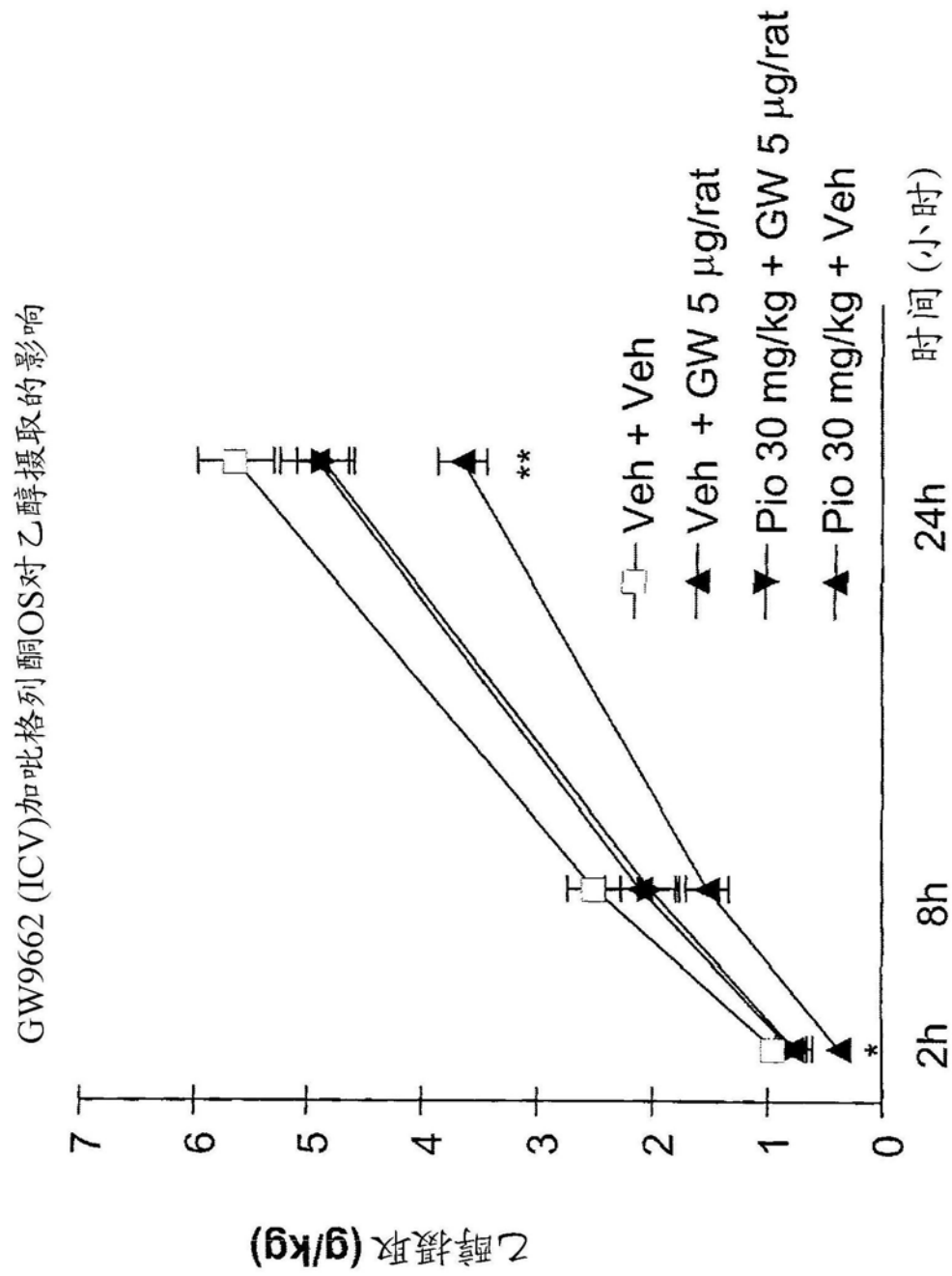


图10

纳曲酮对育亨宾诱导的乙醇寻求行为恢复的影响

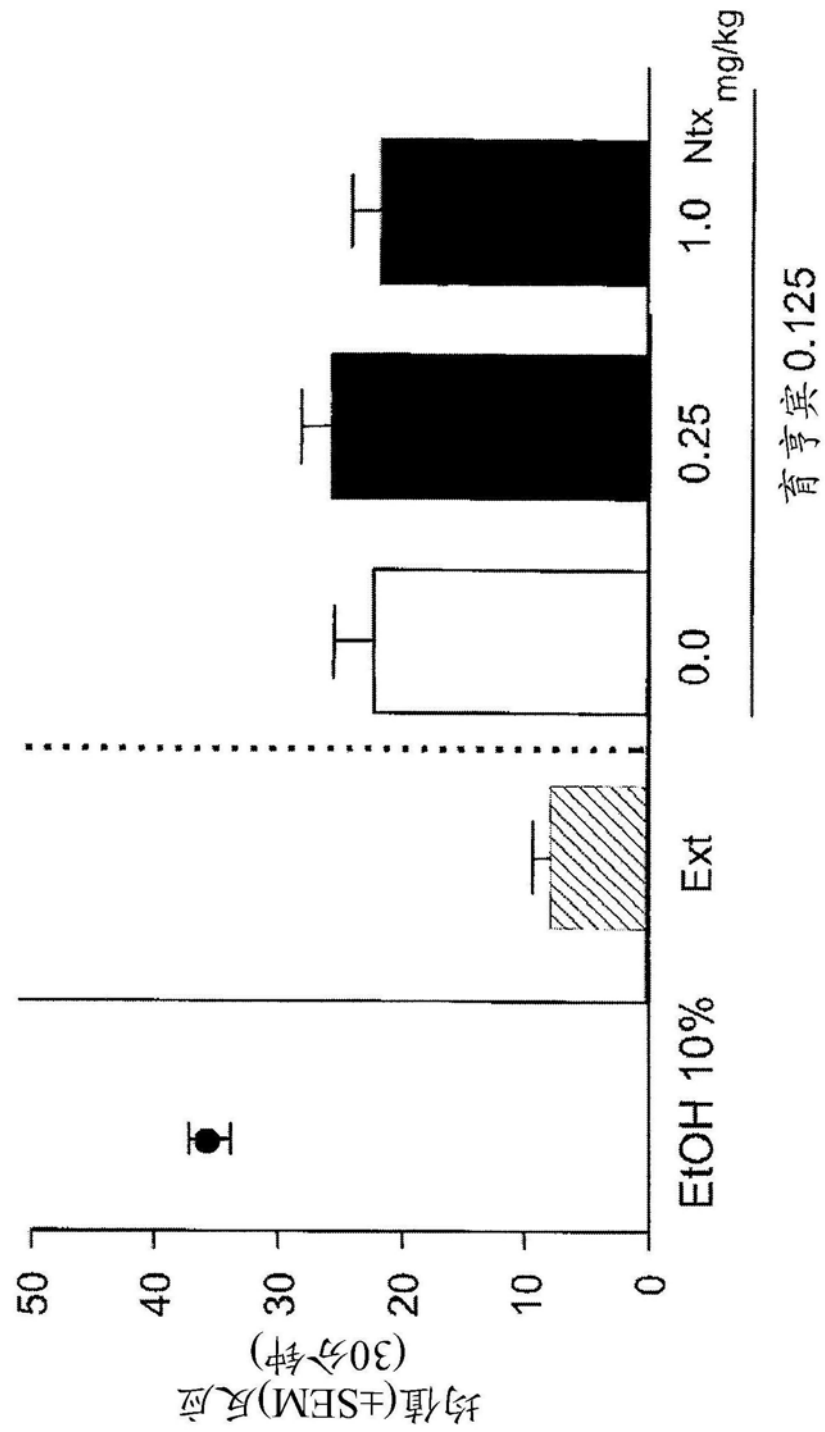


图11

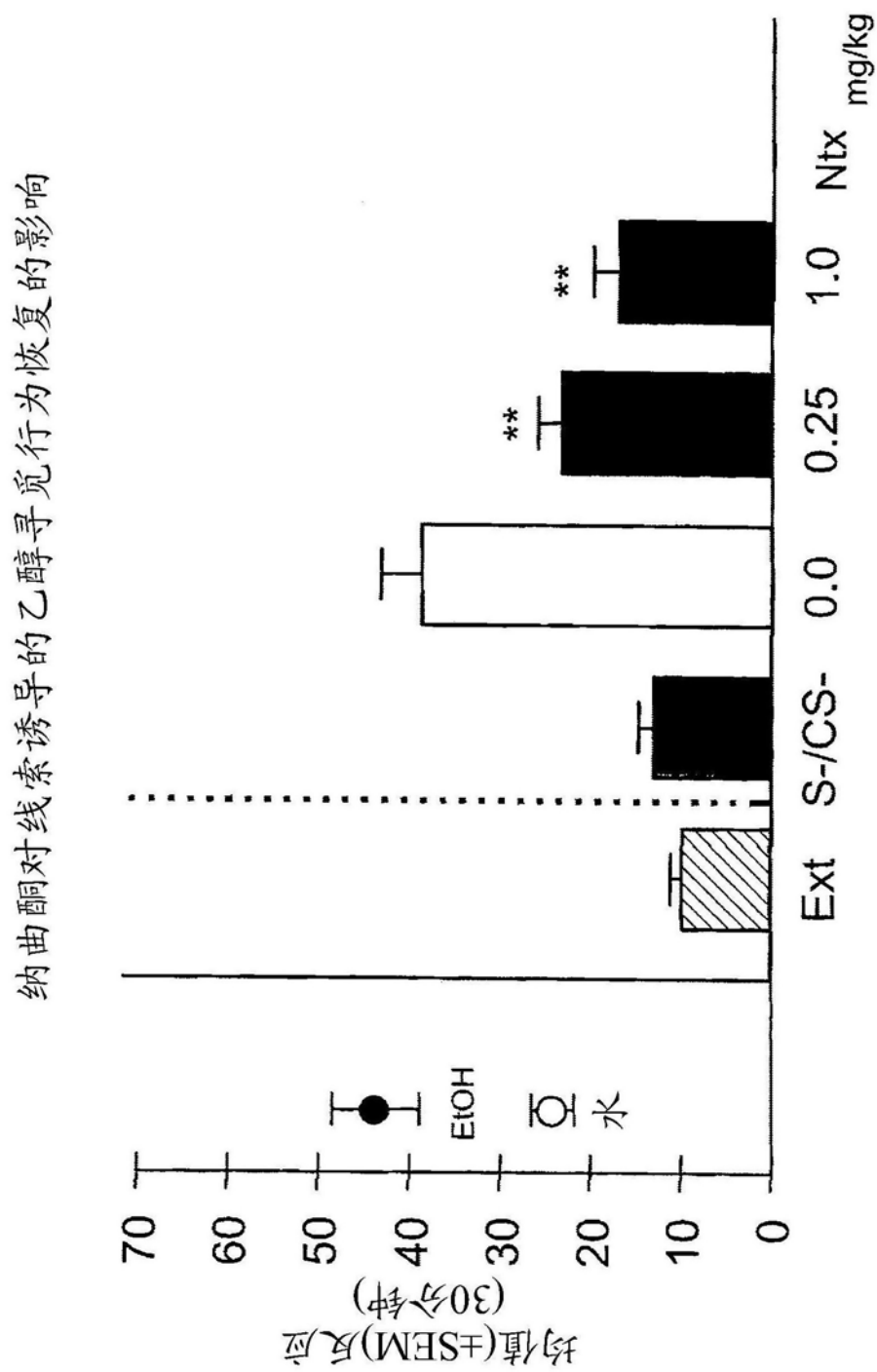


图12

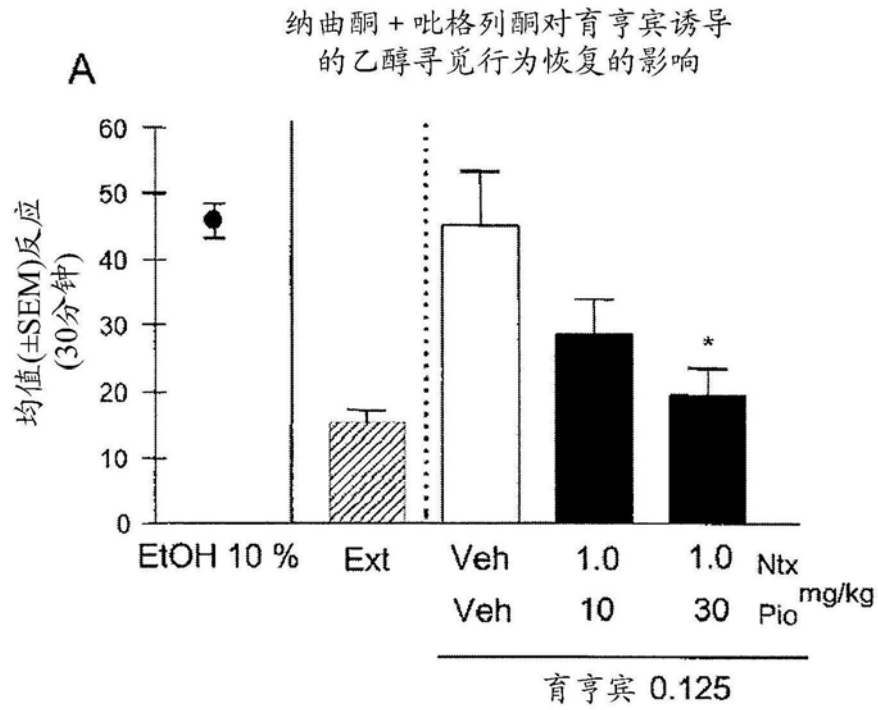


图13A

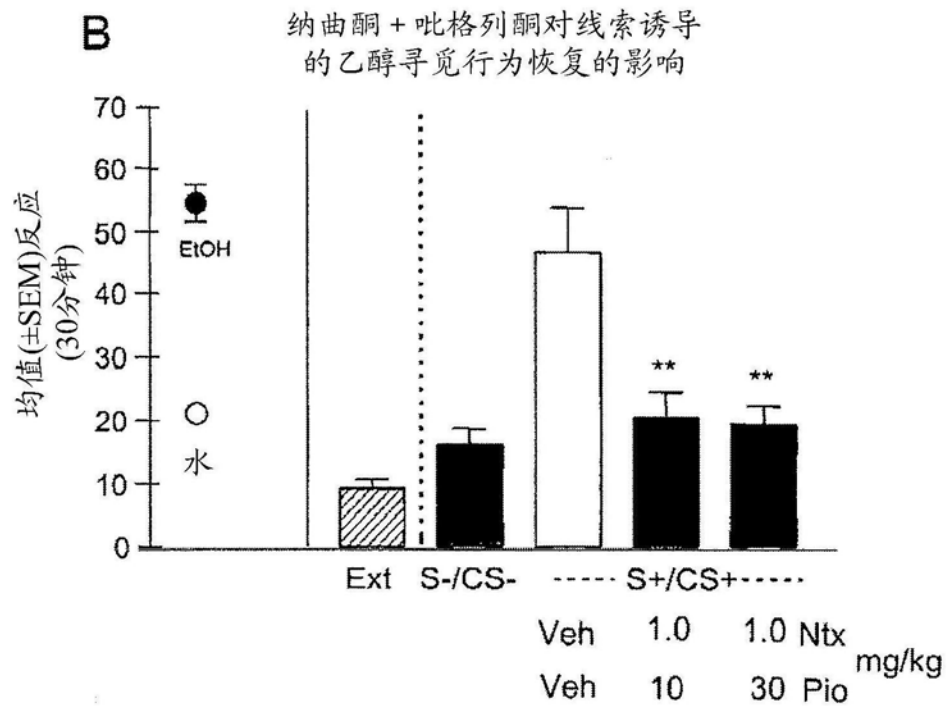


图13B

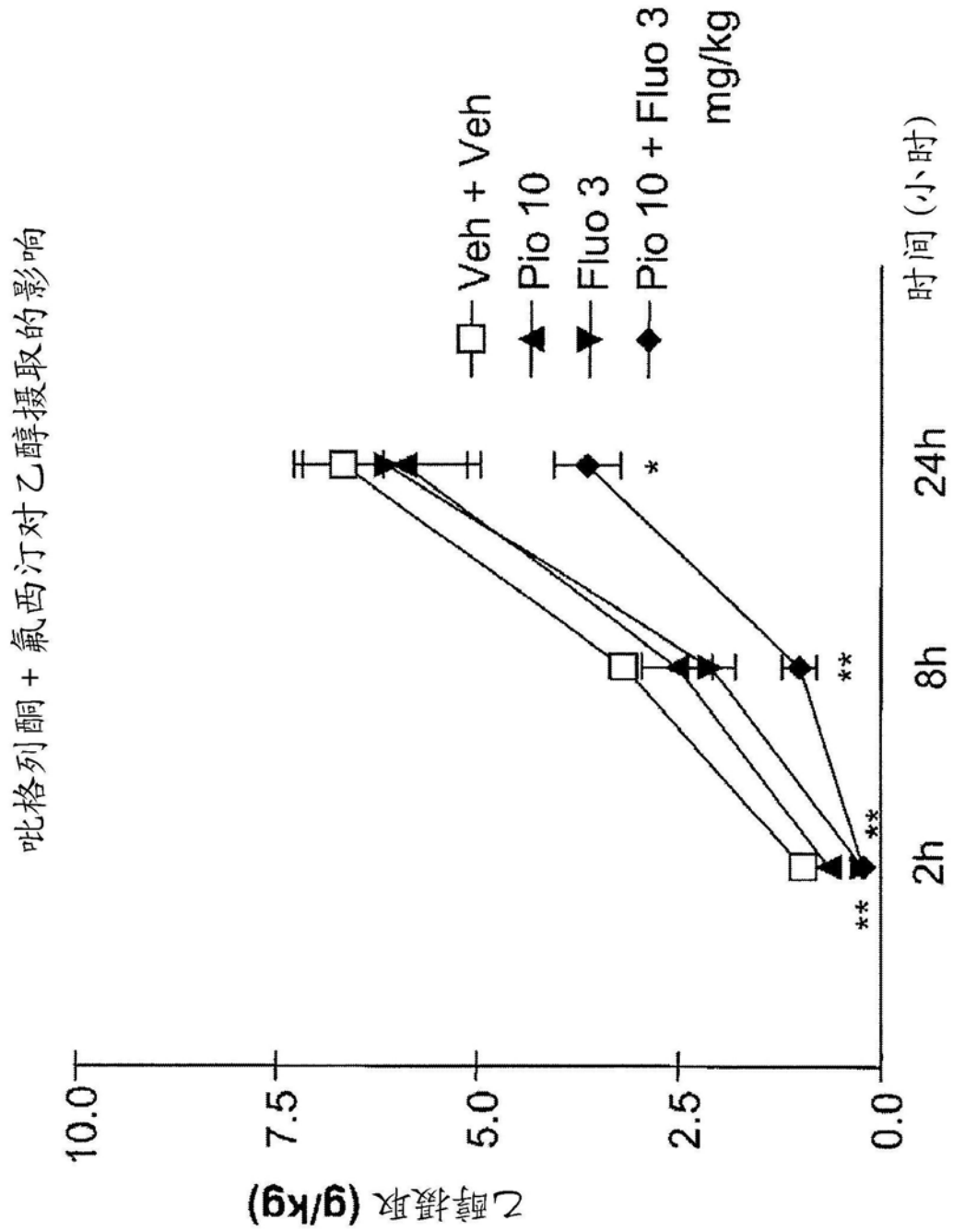


图14

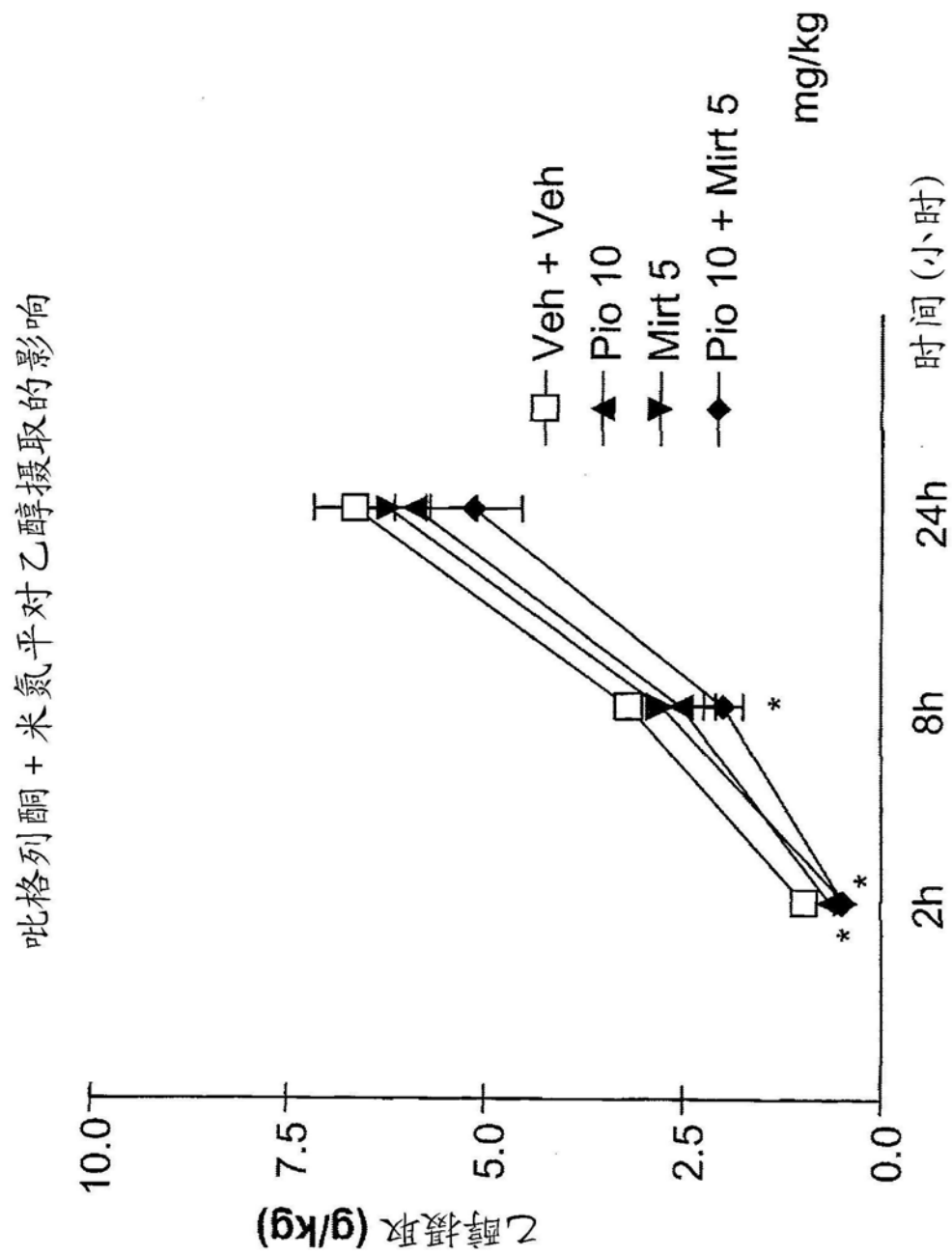


图15

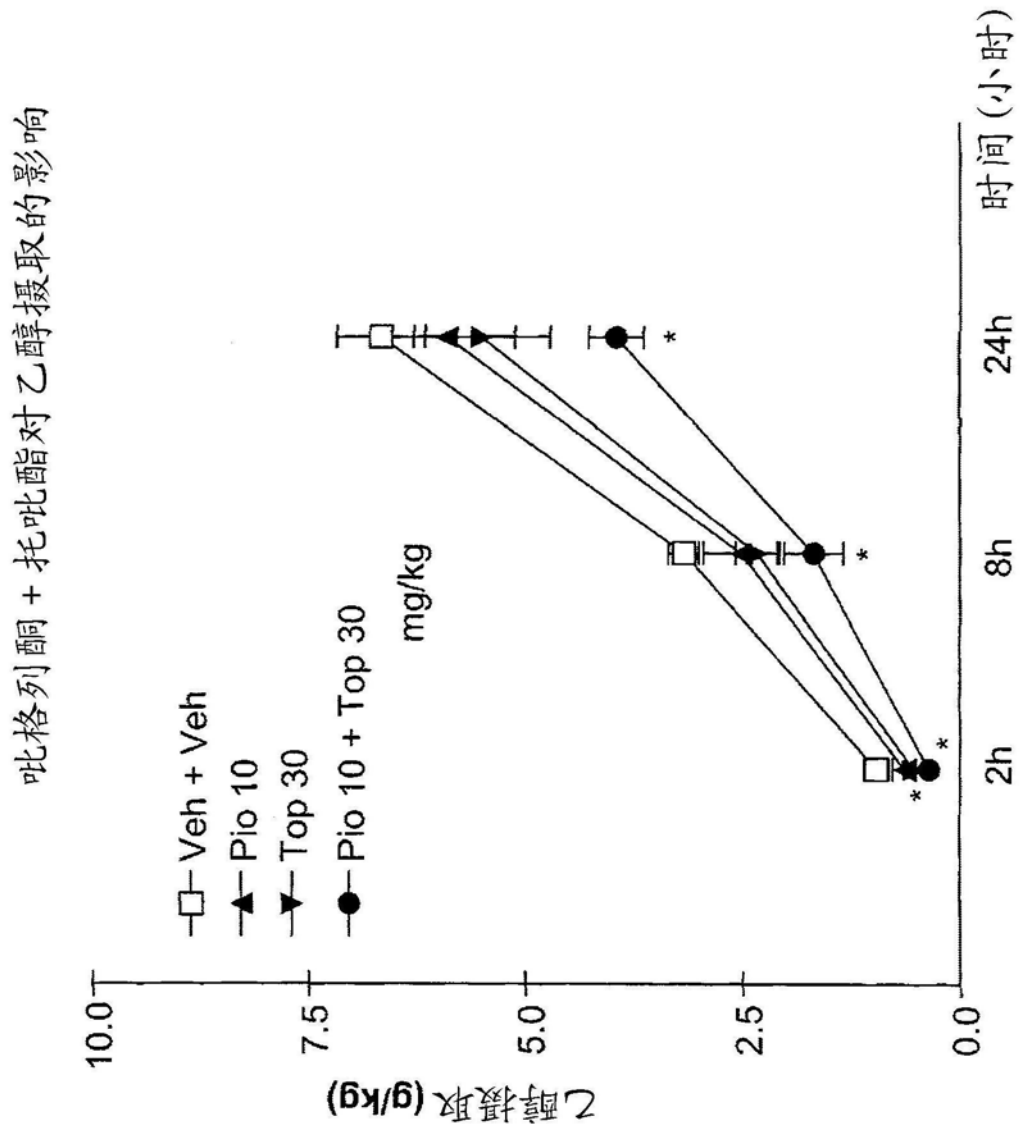


图16



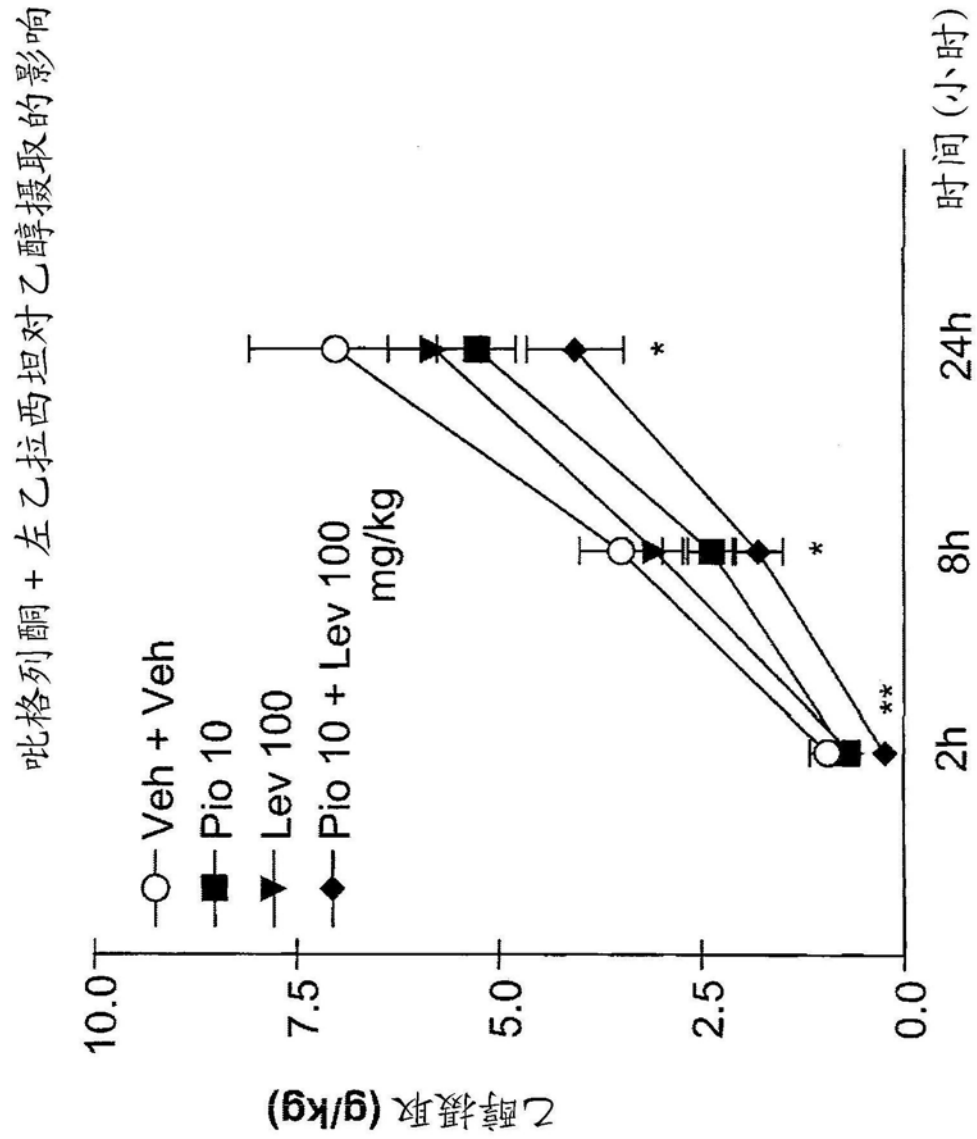


图17

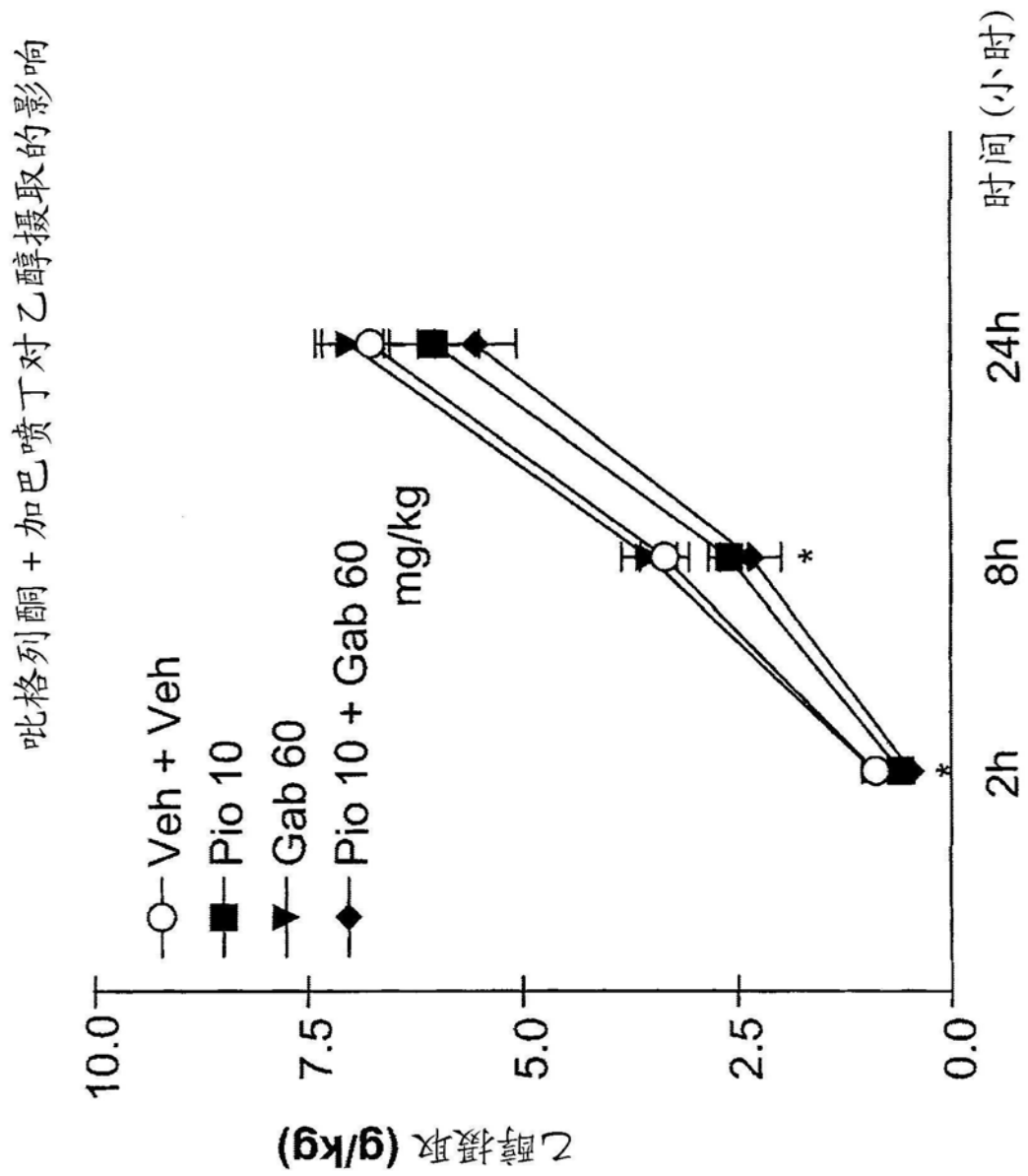


图18

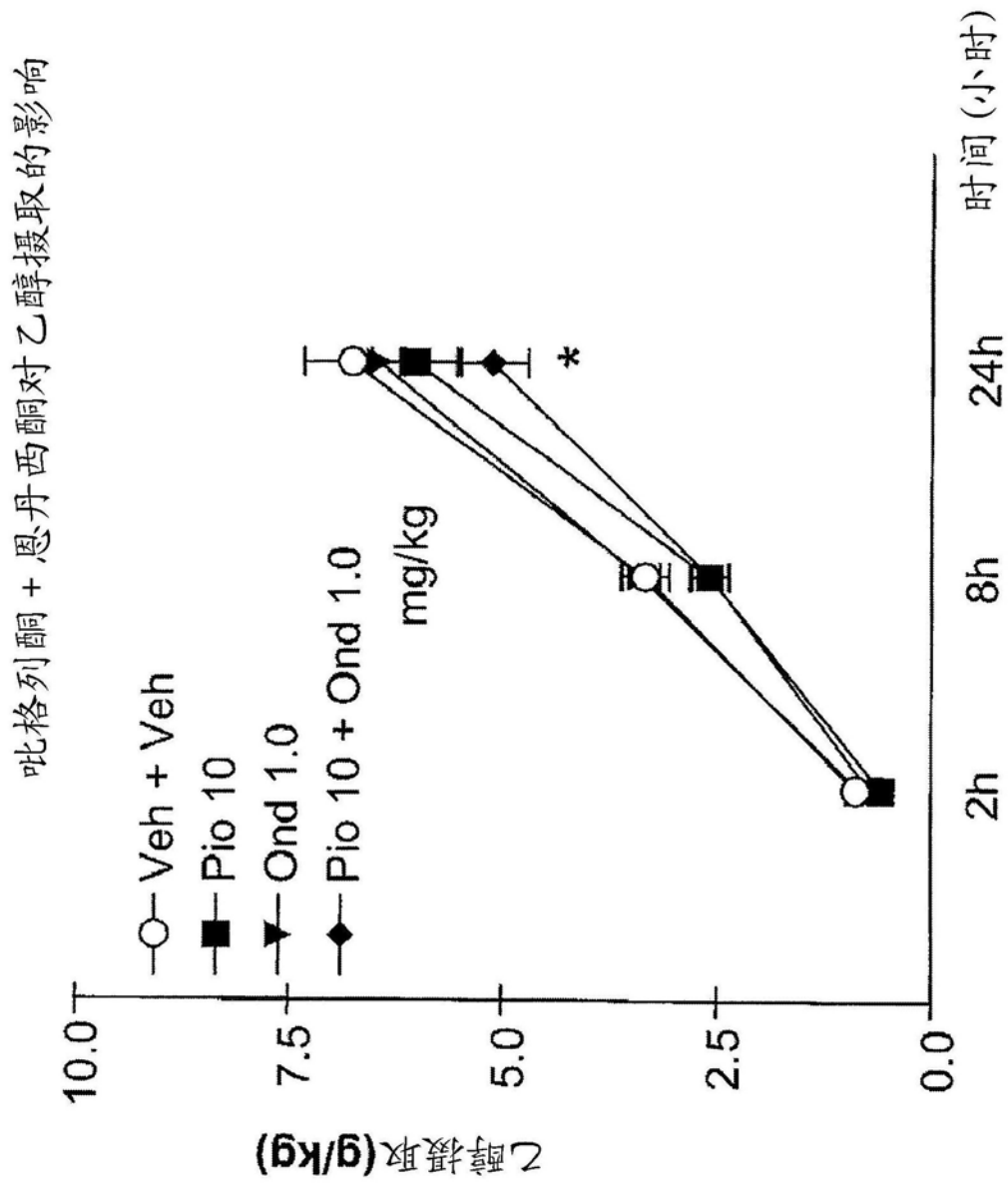


图19

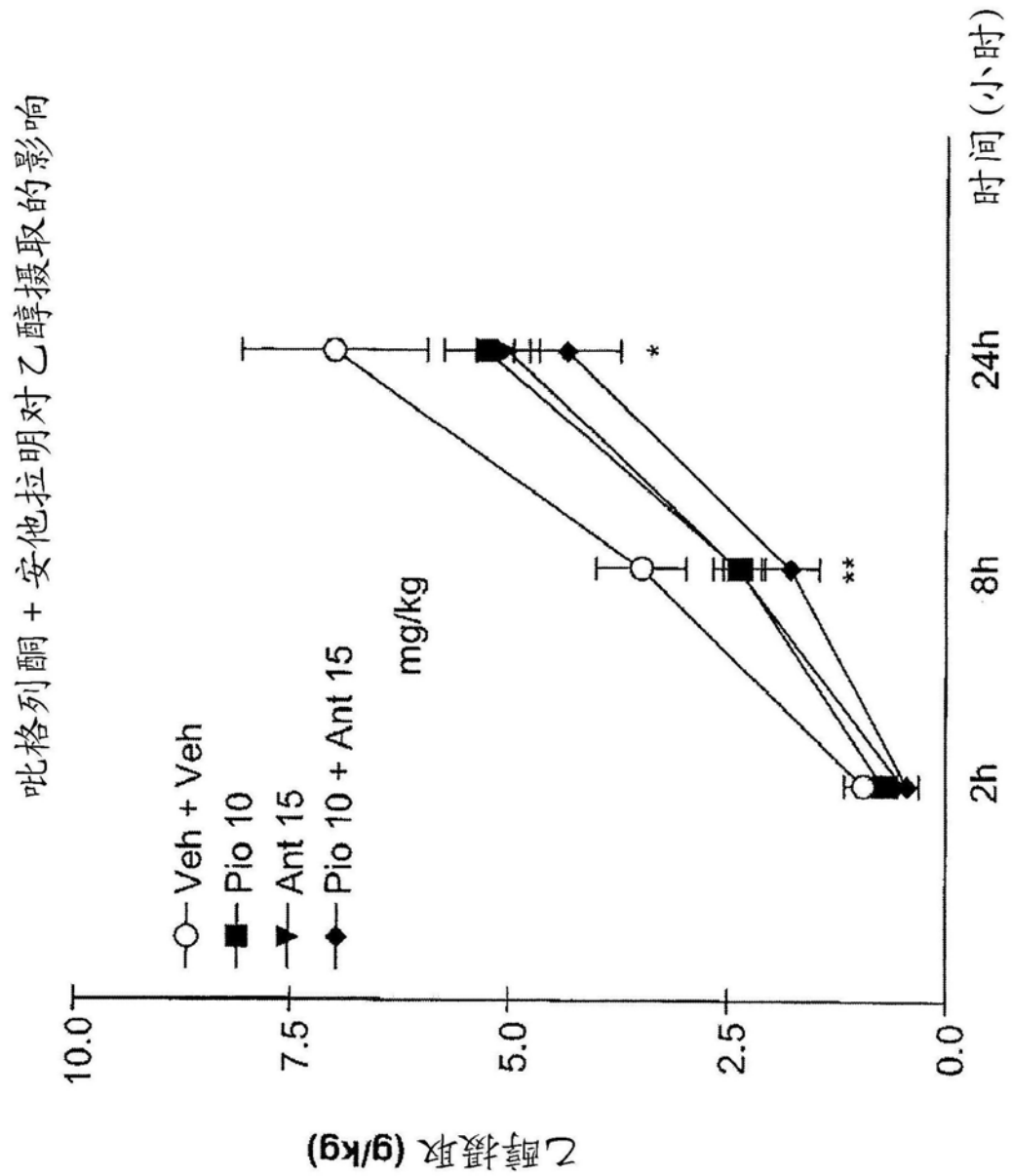


图20

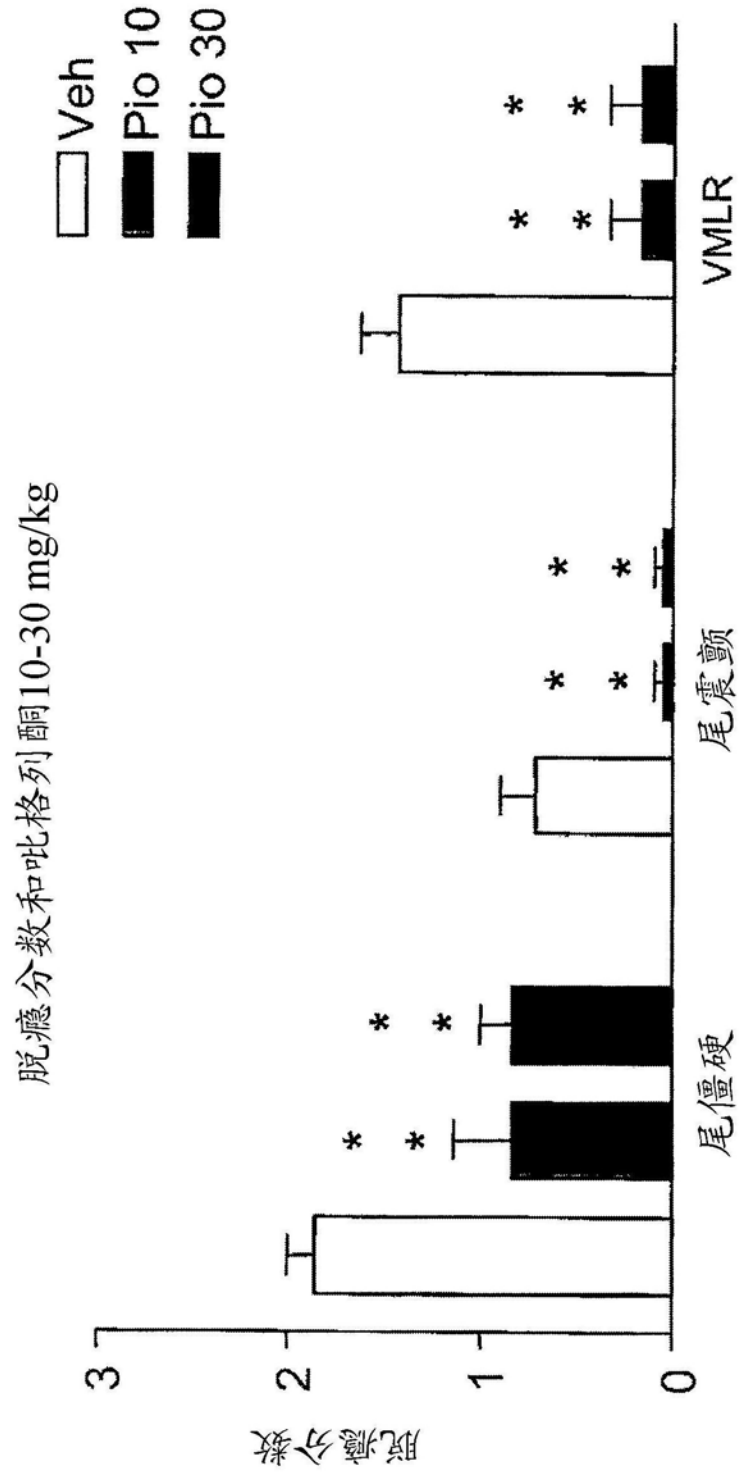


图21

## 吡格列酮对可卡因自我给药的影响

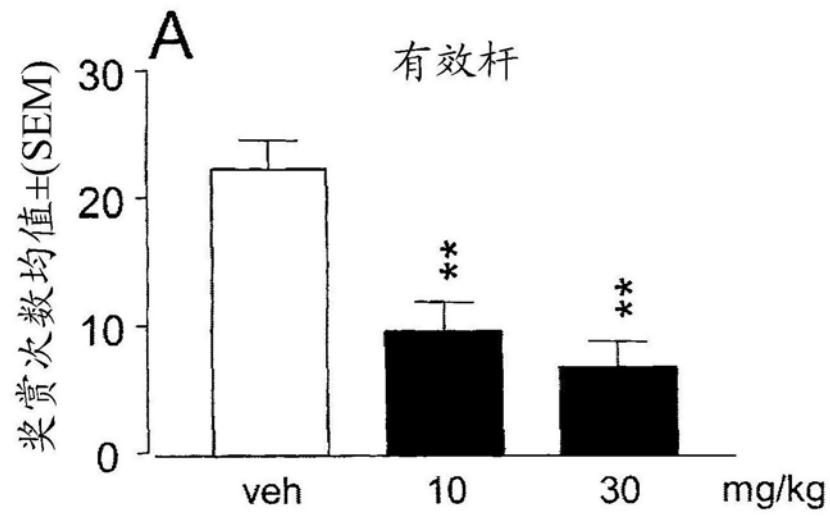


图22A

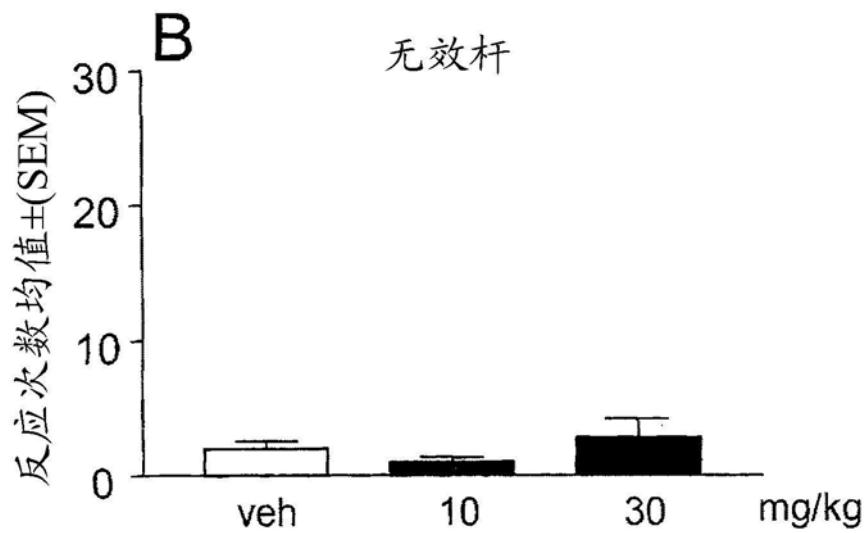


图22B

## 吡格列酮对尼古丁自我给药的影响

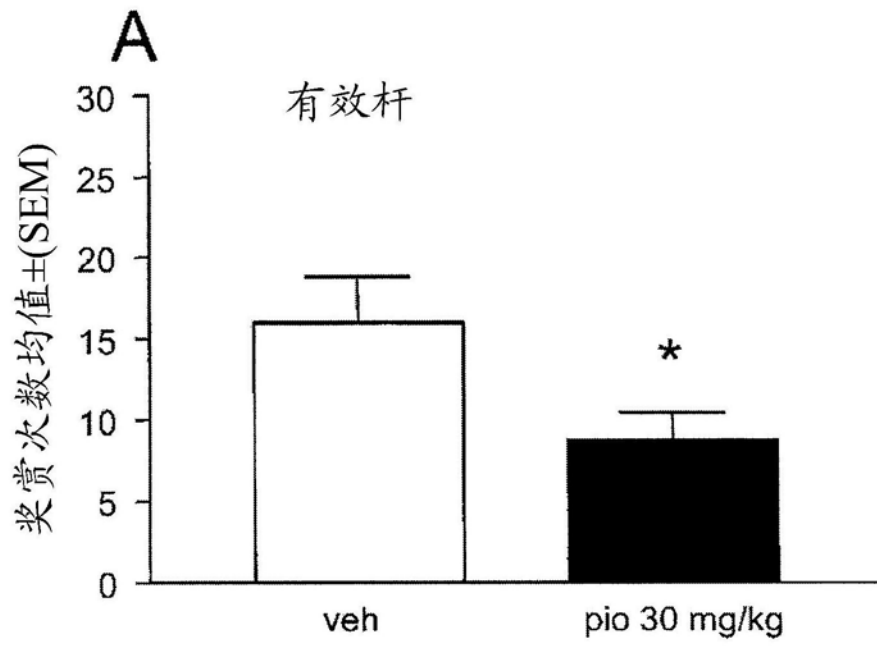


图23A

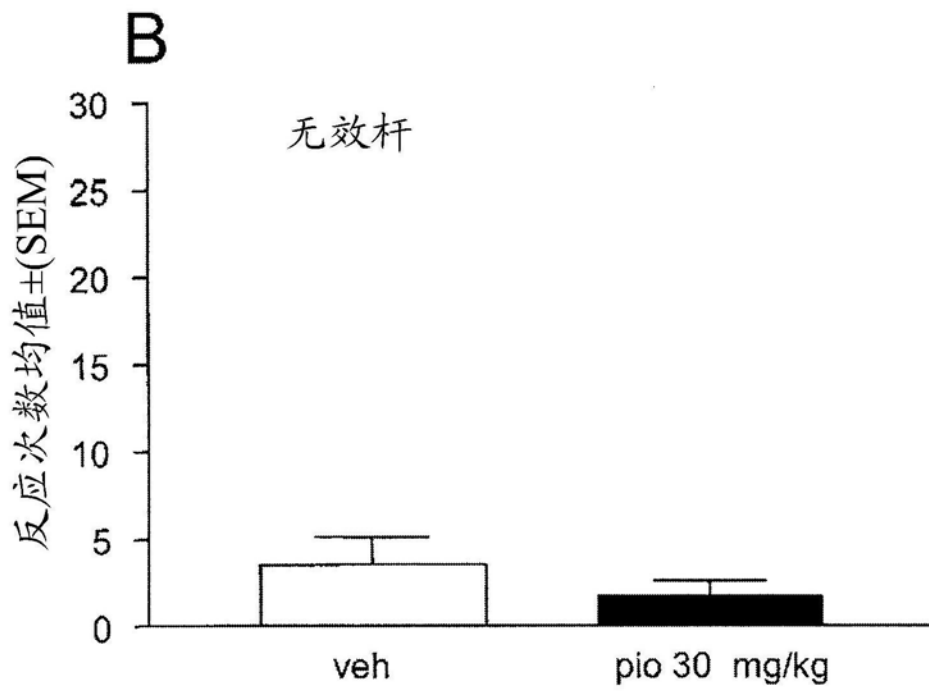


图23B