

药物成瘾机制的脑成像研究

王磊 任丽敏 李新旺

药物成瘾是一种由于长期滥用成瘾性物质所引起的大脑神经细胞形态结构、生物化学和功能改变的大脑慢性疾病^[1]。脑成像技术的发展为研究药物成瘾机制提供了新的理论与方法,不但可以把人类自身作为研究对象;而且可以在整体、环路、细胞和分子各个水平上对脑的内部结构和生理特点进行深入而系统的观察,对全脑的活动过程进行探测分析,有利于发现影响成瘾的特定脑区,还可用于检测不同脑区在成瘾行为中的交互作用。脑成像技术在药物成瘾机制研究中的应用可分为两个层次:一个是深入到分子水平,即检测成瘾过程中脑内神经递质含量的变化、神经递质受体的上调、下调、受体亲和力等;另一个是对神经系统的宏观活动和整体结构的研究,通过测量大脑的血流量或新陈代谢等情况来反映大脑状态。本文从以上两个层次综述近年来应用脑成像技术研究药物成瘾脑机制所取得的成果。

一、药物成瘾过程中神经递质变化的功能成像

1. 药物成瘾者脑内多巴胺变化的成像研究:精神兴奋剂的强化效应一般是通过抑制多巴胺(DA)类神经元对递质的重摄取,从而使突触间隙的 DA 递质含量增多,产生欣快感^[2]。近期脑成像研究主要集中在药物产生的情绪体验与大脑边缘系统 DA 的升高之间的关系,并对突触间 DA 的含量和药物对 DA 转运体的占据之间的关系进行建模。研究发现被试主观“欣快(high)”的感受与可卡因和 DA 转运体的结合率呈正相关,并且主观感受的时间进程与纹状体(包括伏隔核)内可卡因浓度变化一致^[3];但是这种 DA 的增加不会受到先前 DA 转运体占据水平的影响^[4],由此解释了为何临床上使用 DA 转运体的阻断剂不会影响可卡因导致的欣快感。对药物的情绪体验还受到 DA 环路自然差异的影响,尤其是纹状体内 D₂ 受体含量^[5],受体含量较低的被试药物情绪体验更敏感。近期 Nader 等人进一步证实了这一结论^[6],并且发现这一先天差异还存在于戒断期 D₂ 受体功能的恢复速度,个体的复吸程度差别可能与此有关。D₂ 受体这种差异可能是多巴胺 D₂ 受体基因-141C Ins/Del 多态导致的,国外有研究显示,该基因多态与酒精依赖有关,近期国内研究发现虽然该基因多态与药物成瘾的易感性无关^[7],但这一基因多态可能影响成瘾行为某一性状。比如可卡因滥用者对天然奖赏敏感性的降低,可能是由于多巴胺 D₂ 受体含量较低、激活迟缓。

2. 药物成瘾者脑内 γ -氨基丁酸和阿片系统变化的成像研究:对 γ -氨基丁酸(GABA)的成像研究大多与酒精成瘾有关,对酒精的耐受可能就缘于 GABA 受体的改变^[8]。当酒精滥用者处于戒断期时,示踪剂与额叶部位的 GABA 受体结合率降低^[9]。这可能是这种受体数量的降低,也可能是内源性配体(endogenous ligands)竞争水平的改变,亦或是示踪剂与受体的亲和性发生变化。总之,受体数量或功能性的下降导致了对酒精的耐受,而且有共病历史(对两种物质有滥用行为)的滥用者

左前额叶的 GABA 水平更低^[10]。这些研究提示,提高脑内 GABA 水平的药物治疗也许能有效干预物质依赖。

对于阿片系统,它与多巴胺系统可能存在某种程度上的对抗关系,比如在戒断早期,滥用组多巴胺受体含量低于控制组,而 μ 阿片受体的含量却要远高于控制组;对被试脱毒四周后重新扫描,依旧能发现这种显著差异^[11]。这说明长期滥用药物已经使神经系统发生持续性改变。不过,对其他一般阿片类替代物如美沙酮的成像却没有得到类似明确的结果^[12]。这可能缘于示踪剂对不同受体不能进行特异性标记。

药物成瘾是多种神经递质作用的结果,深入了解各种神经递质在成瘾中的作用可为药物成瘾提供更多的治疗方案^[13]。应用脑成像技术除了对 DA、GABA 系统和阿片系统的研究外,也有一些针对 3,4 亚甲基二氧基甲基苯丙胺(3,4-methylenedioxyamphetamine, MDMA)滥用者的实验,用于研究 5-羟色胺系统对于成瘾的影响^[14];此外乙酰胆碱系统示踪剂的出现也为研究该系统对成瘾的影响提供了条件^[15]。总之,脑成像技术在研究药物成瘾的相关神经递质中还有着很大的应用空间。

二、成瘾相关脑结构的功能成像研究

脑的许多功能都是定位于大脑的神经组织结构之中的,对不同脑结构功能的详细成像可为我们提供关于成瘾生理机制的可靠证据。其中,与奖赏相关的大脑结构是药物成瘾研究的一个关注点。药物对奖赏中枢的作用是产生精神依赖和觅药行为的根本动因,脑成像研究表明长期药物滥用会导致奖赏中枢的相关脑区出现激活异常,这种激活异常表现在激活区域、激活数量和激活条件的不同。Soelch 等^[16]发现,与控制组相比,尼古丁成瘾组小脑的局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)显著升高,但其丘脑、纹状体、枕叶、颞叶、顶叶却都没出现血流量的变化;与奖赏相关的脑区出现血流量显著变化的只有左眶额回,右扣带回和中脑左侧,而且这些脑区只有在高强度奖赏条件下出现反应;对于鸦片依赖组,脑区激活数量更少。这种激活数量的差异反映了尼古丁对大脑损伤的相对“良性”,而奖赏强度对激活区域的影响则说明了患者对奖赏的敏感性受到成瘾药物的损伤。成瘾药物对大脑造成的损伤与药物类型、剂量、使用时间、始用年龄和性别等因素相关。研究发现可卡因对脑血管的作用受到女性月经周期的影响^[17],这种影响导致了长期滥用可卡因对大脑的破坏出现性别上的差异。这一结果提示可以通过调节性腺类固醇或相关因素来降低可卡因导致的脑血管损伤。

近期,研究者不仅仅满足于药物对脑区激活数量和强度的影响,而是探讨激活差异背后的原因。Yacubian 等^[18]使用 fMRI 研究发现,这种激活差异在用药前就已经存在,奖赏相关脑区的激活强度受到多巴胺转运体和儿茶酚-O-甲基移位酶基因型依赖的影响,这种影响可能导致了个体药物体验敏感性差异。

三、成瘾者情绪和认知异常的脑成像研究

成瘾者的情绪和认知异常是对药物产生心理依赖的直接原因,如何戒除心理依赖是治疗成瘾行为的关键。相对于早先

基金项目:北京市教委科技发展计划项目(KM200710028021)

作者单位:100037 北京,首都师范大学教育科学学院心理系

通讯作者:李新旺,Email: pro_xwli@yahoo.com.cn

脑功能研究主要集中于定位药物对于特定认知功能的损伤和强调损伤区域与单一认知功能改变的关联,现在的脑功能研究更重视神经网络的并行性以及不同脑区之间的联系,把功能整合作为功能定位的补充,来更全面探索药物成瘾的脑机制。

1. 药物导致的情绪体验相关脑区研究:急性给药可产生强烈而短暂的愉快体验,这种特殊精神刺激导致了患者周期性、强迫性的用药行为。脑成像技术无创性、实时性的特点可以在清醒状态下分析药物导致的精神奖赏效应,确定大脑激活区域与药物情绪体验之间的关系。研究发现不同情绪体验“愉快(high)”、“渴求(craving)”、“上冲感(rush)”、“焦虑(anxious)”所激活的脑区存在差异^[19],这些差异包括激活程度和激活方向,被试用药状态的变化实质上反映了内部奖赏系统神经网络激活的不同。

药物渴求成是成瘾研究的主要方向之一,是复吸的主要因素。先前研究大多采用自我报告法对渴求进行评估,这种主观报告的指标受到许多其他心理因素的影响,而脑成像技术能够将药物渴求这种心理状态直观化并客观化了,为理解渴求的神经生理学机制和提出有效的复吸干预策略提供了新视角。用药相关线索和急性应激是药物渴求的两大诱因。研究发现,当相关线索诱发“渴求”时,额下回、眶额回、右前楔状核和左脑岛的 rCBF 显著升高^[20],这可能由于额下回和眶额回这两个区域都属于与条件反射和奖赏相关的中脑边缘多巴胺系统,右前楔状核通常参与情景记忆的提取,左脑岛则可能参与了对药物激发的情绪加工。并且这些激活的脑区与先前的点燃药物无关,这就提示了这些脑区对药物产生的“心瘾”的独特作用。Duncan 等人使用 fMRI 发现急性应激与相关线索激活的神经环路大致相同;并且,在线索和应激同时呈现下,与奖赏和情绪处理有关的环路出现更强的激活^[21]。近期研究表明,这两大因素的处理在皮质纹状体回路出现交迭^[22],国内使用近红外脑成像(NIRS)技术发现这一区域与情感处理有关^[23],这表明线索和应激对复吸的诱导都可能源于对特定情绪神经环路的触发。

2. 滥用者认知活动中脑激活的差异:通过不同的认知活动激活脑是成瘾研究中常用的实验手段,尤其适用于考察成瘾药物对脑功能(记忆、学习、情绪、运动等)的损害,但某些损伤由于过于轻微或者大脑产生了代偿,有时并不能在认知操作中反映出来。选择合适的精神和心理负荷技术,脑成像可以很好的检测这种容易被忽略的差异。例如,酒精滥用组(alcohol use disorders, AUD)、酒精和大麻滥用共病组(marijuana and alcohol use disorders, MAUD)、控制组在完成空间工作记忆任务(SWM)的成绩相似,但其 fMRI 脑区激活模式却出现很大差别^[24]。与控制组相比,MAUD 组在完成 SWM 时,前额叶背外侧激活显著,前扣带回出现失活,右额下区与颞上区的激活较低;与 AUD 相比,MAUD 表现为在右额下区和颞区较低的激活,中央前区出现更显著的失活。MAUD 在额区和颞区的激活降低可能是使用大麻导致注意力下降的原因,而其他区域激活的异常则可能是 MAUD 组在完成空间记忆任务时的代偿性反应。MAUD 与 AUD 的激活强度的差别则表明酒精和大麻共用比单独滥用酒精产生的损伤要大。而且,近期研究表明即便不同的药物对认知能力造成损伤是相同的,但损伤区域也有差异。例如,近期 Tomasi 等人使用 fMRI 的研究表明^[25],可卡因也会对空间知觉注意造成损伤,但其来源于丘脑皮层的活动异常。

对人脑结构和功能的深入研究,已经要求脑成像技术不能仅仅局限于研究简单的脑功能定位问题,而必须研究分析各功

能区间的动态功能连通和整合问题,即描述特定脑功能区区域间的交互作用以及这些交互作用如何受认知任务的影响。利用不同的认知任务激活的神经环路不同,成瘾者在不同认知任务中的成绩差异就可以反映药物对神经系统的损伤模式。例如,EEG alpha2 平均频率的移动很好的预测了海洛因成瘾者在汉诺塔测验中的成绩,而且它们之间的关系还受到海洛因滥用量的影响;但成瘾者在理解力测验、图形设计测验、物型配置测验中的成绩却不受滥用量的影响^[26]。进一步的数据分析发现海洛因的使用并不影响左半球的 alpha2 平均频率与认知操作之间的关系,而右半球 alpha2 频率的升高与海洛因的滥用量相关。认知操作与 alpha2 平均频率的关系在左右半球出现不同提示可能有两个产生 alpha2 的神经网络分别投射到大脑左右半球,这两个神经网络影响不同的认知功能。由于海洛因的使用对两个网络产生的影响不同,所以滥用组在不同的认知操作中,其表现也会出现不同。

滥用者在认知活动中的成绩差异,不仅反映了成瘾对于高级思维功能的损伤,一定程度上还反映了滥用者的人格异常。操作认知任务时的神经激活差异为确定导致病态人格的生理结构提供了依据。例如,成瘾组和控制组在执行认知反转任务时,行为反应和神经激活模式都存在着很大的差异^[27]。成瘾组行为模式具有脱抑制性人格的特征,他们的 fMRI 脑激活模式也与冲动性人格特征的成像模式很相似。背外侧前额叶皮质的激活与冲动性行为得分存在显著相关^[28],背侧前扣带皮层的乙酰天门冬氨酸和谷氨酸密度降低^[29],前额区腹外侧(ventrolateral prefrontal region, VLPFC)的激活程度降低。这些区域对动机系统有着关键的影响,比如在任务执行中作出最佳反应、决策的制定以及对抽象性强化物的理解。这些激活的降低可能导致患者控制行为的意志力削弱,因此,他们的行为更容易受到外界的偶然事件、相关线索所影响,而先前形成的自动化和习惯化行为也会对当下行为产生更大的干涉。所以当滥用者暴露在药物相关线索下或有应急事件发生时,由于抑制性控制的削弱因而导致了复吸。

在大脑与行为的关系研究中,ERPs 也是一个很有价值的方法。ERPs 反映了认知过程中大脑的神经生理改变,ERPs 的晚成分 P300 波与注意、认识、判断及思维等等高级神经活动相关。因此 P300 可以作为一个心理生理指标,通过能够反应 P300 成分的认知操作,可以对药物滥用的心理生理机制进行深入研究。例如,虽然在短时记忆成绩上,海洛因滥用组与控制组有显著差异,戒断组与其他 2 组之间的差异都没达到显著;但对于 ERP 的分析却发现滥用组与控制组的 P300 波幅之间不存在显著差异,而戒断组与其他 2 组相比,额区中央的 P300 波幅显著降低^[30]。戒断组 P300 波幅的降低可能说明他们存在注意障碍,并且涉及注意指向的神经机制受到影响,以及大脑灰质可能出现病变。因此,在检测戒断症状时,P300 被认为是比某些心理和行为测量更敏感的指标;同时,从另一个角度讲 P300 也可以作为判断阿片戒断者中枢神经系统从药物依赖中恢复的指标^[31],而对于在药物滥用期间 P300 呈现正常波幅,可能是由于滥用药物与自我施药(self-medication)的尝试有关,滥用药物被作为一种消除负面情绪的手段^[32]。

值得关注的是,对于酒精滥用者、精神分裂症患者、阿滋海默症患者以及帕金森症患者,他们的 P300 波幅也都出现了降低^[30]。P300 在这些病症中出现非特异性改变,说明大脑对不同的中枢神经损伤存在一种特定的调整,不管这种损伤是由于疾病、毒素、事故、某种物质的缺乏还是精神压力。因此,药物

滥用者 P300 的变化,可能是很多因素导致的,包括某些使人具有药物滥用倾向的先天因素、长期滥用药物的积累效应、与药物滥用相关的行为和饮食习惯以及对长期药物依赖的摆脱等。

四、脑成像技术在药物成瘾研究中的应用展望

脑成像技术在成瘾研究中会有很多发展方向。可以将不同的成像技术结合起来,例如把空间定位上具有高精确定性 fMRI 与时间定位较好的 ERP 技术结合,从静态和动态两方面共同研究成瘾的脑机制。另外可通过研究不同滥用物质之间的成瘾差异,发现各种成瘾药物独特的神经生理学机制,探究对某一种特定药物滥用偏好的原因,以提出更有针对性的治疗方案。而且,脑成像在药物成瘾治疗效果与治疗后脑功能恢复方面的监测,以及新的治疗方法、药物的开发研究等领域也有很广阔的应用前景。

总之,脑成像技术拓宽了我们对大脑的研究领域,这种通过神经系统的激活方式来研究环境和遗传对大脑相互作用的研究方法尚处于初步阶段。随着脑功能成像技术的不断发展,它将会为药物成瘾领域的研究提供更为完善的手段。

参 考 文 献

- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 2004, 47:3-13.
- Mateo Y, Budygin EA, John CE, et al. Voltammetric assessment of dopamine clearance in the absence of the dopamine transporter: no contribution of other transporters in core or shell of nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience Methods*, 2004, 140:183-187.
- Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*, 1997, 386:827-829.
- Gatry SJ, Volkow ND, Gifford AN, et al. Model for estimating dopamine transporter occupancy and subsequent increases in synaptic dopamine using positron emission tomography and carbon-11-labeled cocaine. *Biochemical Pharmacology*, 1997, 53:43-52.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D₂ receptor levels. *American Journal of Psychiatry*, 1999, 156:1440-1443.
- Nader MA, Morgan D, Gage HD, et al. PET imaging of dopamine D₂ receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nature Neuroscience*, 2006, 9:1050-1056.
- 邵春红, 李一峰, 江开达, 等. 多巴胺 D₂ 受体基因-141C Ins/Del 多态性与海洛因依赖的关系. *中国行为医学科学*, 2005, 14:885-886.
- Nutt DJ, Malizia AL. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *British Journal of Psychiatry*, 2001, 179:390-396.
- Lingford-Hughes AR, Acton PD, Gacinovic S, et al. Reduced levels of GABA-benzodiazepine receptor in alcohol dependency in the absence of grey matter atrophy. *British Journal of Psychiatry*, 1998, 173:116-122.
- Yong K, Streeter CC, Nassara LE, et al. Frontal lobe GABA levels in cocaine dependence: a two dimensional, J-resolved magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2004, 130:283-293.
- Zubieta JK, Gorelick DA, Stauffer R, et al. Increased (opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nature Medicine*, 1996, 2:1225-1229.
- Kling MA, Carson RE, Borg L, et al. Opioid receptor imaging with positron emission tomography and [¹⁸F] cyclofoxy in long-term, methadone-treated former heroin addicts. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000, 295:1070-1076.

- Daglish MRC, Melichar JK, Lingford-Hughes, et al. PET neuroimaging (11C-diprenorphine) of opioid receptors in chronic methadone treatment and early abstinence. *Journal of Nuclear Medicine*, 2000, 41:106-110.
- Szabo Z, McCann UD, Wilson AA, et al. Comparison of (+)-11C-McN5652 and 11C-DASB as serotonin transporter radioligands under various experimental conditions. *Journal of Nuclear Medicine*, 2002, 43:678-692.
- Lingford-Hughes A, Nutt DJ. Neurobiology of addiction and implications for treatment. *British Journal of Psychiatry*, 2003, 182:97-100.
- Soelch CM, Leenders KL, Chevalleyd AF, et al. Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Research Reviews*, 2001, 36:139-149.
- Kaufman MJ, Levin JM, Maas LC, et al. Cocaine-Induced Cerebral Vasoconstriction Differs as a Function of Sex and Menstrual Cycle Phase. *Biopsychiatry*, 2001, 49:774-781.
- Yacubian J, Sommer T, Schroeder K, et al. Gene-gene interaction associated with neural reward sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104:8125-8130.
- Gilberto GU, Calbiani B, Zaimovica A, et al. Regional cerebral blood flow and comorbid diagnosis in abstinent opioid addicts. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, 1998, 83:117-126.
- Sell LA, Morris JS, Bearn J, et al. Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 2000, 60:207-216.
- Duncan E, Boshoven W, Harenski K, et al. An fMRI Study of the Interaction of Stress and Cocaine Cues on Cocaine Craving in Cocaine-Dependent Men. *American Journal on Addictions*, 2007, 16:174-182.
- Sinha R, Li CSR. Imaging stress- and cue-induced drug and alcohol craving: association with relapse and clinical implications. *Drug & Alcohol Review*, 2007, 26:25-31.
- 杨宏宇, 王伟. 近红外脑成像技术研究情绪应激对大脑前额叶血红蛋白水平的影响. *中国行为医学科学*, 2007, 16:396-398.
- Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, et al. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry*, 2000, 157:1789-1798.
- Tomasi D, Goldstein RZ, Telang F, et al. Thalamo-cortical dysfunction in cocaine abusers: Implications in attention and perception. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, 2007, 155:189-201.
- Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, et al. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*, 2001, 158:86-95.
- Schweinsburg AD, Schweinsburg BC, Cheung EH, et al. fMRI response to spatial working memory in adolescents with comorbid marijuana and alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, 79:201-210.
- Valdes IH, Steinberg JL, Narayana PA, et al. Impulsivity and BOLD fMRI activation in MDMA users and healthy control subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, 2006, 147:239-242.
- Yucel M, Lubman DI, Harrison BJ, et al. A combined spectroscopic and functional MRI investigation of the dorsal anterior cingulate region in opiate addiction. *Molecular Psychiatry*, 2007, 12:691-702.
- Papageorgiou CC, Liappasa IA, Ventourasb EM, et al. Long-term abstinence syndrome in heroin addicts: indices of P300 alterations associated with a short memory task. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2004, 28:1109-1115.
- Bauer LO. CNS recovery from cocaine, cocaine and alcohol, or opioid dependence: a P300 study. *Clinical Neurophysiology - Shannon*, 2001, 112:1508-1515.
- Drummond DC. Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction*, 2001, 96:33-46.

(收稿日期:2007-06-07)

(本文编辑:冯学泉)