

药物成瘾的脑结构与功能影像学研究进展

袁艺 裴改改

近年来,大量药物成瘾的临床研究将心理药理学和行为学的知识联系起来,为脑成像研究提供了丰富的背景,而脑成像研究对阐述成瘾的机制也起到很大作用^[1]。目前脑成像对药物成瘾问题的研究可以分成三个方面:一是对于脑解剖结构的分析;二是基于各种任务的脑区激活情况分析;三是用示踪剂对脑区活动和神经递质的研究。虽然不同小组用各不相同的方法研究了不同的人群,但是他们都得到了同样的感兴趣脑区,说明成瘾药物的作用有共性和个性之分。本文针对目前的研究现状做一综述并对各种研究方法的优缺点加以分析,说明未来用脑成像研究药物成瘾的发展方向。

一、脑解剖结构的成像

多年来人们一直认为,毒品对中枢神经系统的影响主要是功能性的,一般不会造成神经细胞形态和结构的损害。但近年来的研究显示,所有被滥用的药物都具有神经毒性,可造成神经细胞形态和结构的改变,进而影响其功能。这种形态、结构和功能的损害,甚至是慢性、永久性和不可逆转的^[2]。目前从脑解剖结构变化角度开展的成像研究主要集中在两个方面:一是测量脑灰质白质的体积大小;二是用扩散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)成像对神经纤维进行追踪。

1. 用 voxel based morphometry (VBM) 方法测量脑灰白质体积改变:随着结构成像的空间分辨率提高, Friston 等^[3]发明了 VBM 算法,使得比较病患大脑灰质和脑脊液的体积改变成为可能。以往对大脑的结构学测量多采用基于感兴趣区的测量方法,而采用自动的、能逐像素分析 MRI 图像的 VBM 分析方法,克服了使用人工勾画感兴趣区方法所带来的不足,实现了同一标准来探测脑内是否具有因为灰质缺失所带来的特定部位的萎缩。

至今有不少药物成瘾研究使用 VBM 方法:比如 Franklin 等^[4]比较可卡因和正常被试的灰质白质密度,结果发现眶额叶腹侧中部,扣带前回,脑岛腹侧前部,颞叶上回的灰质密度降低,白质密度没有变化。Matochik 等^[5]考查可卡因成瘾者发现白质密度没有显著变化,灰质密度降低主要表现在:额叶特别是双侧扣带前回、眶额回中部、和右半球扣带中、背侧。Lyo 等^[6]发现,鸦片依赖被试在前额叶和颞叶的灰质密度显著低于健康被试组,白质和脑脊液密度差异不显著。

除灰质之外,也有一些关于白质密度的比较,比如 Thompson 等^[7]分析甲基苯丙胺(Methamphetamine, MA)滥用者发现在扣带回、边缘系统和副边缘系统存在严重的灰质缺陷,MA 滥用者比控制组被试的海马体积小 7.8%,而且白质过多。Lyo 等人^[8]分别评估可卡因和阿片依赖者白质密度,发现可卡因依赖组比阿片依赖组的白质密度更高,分别高于健康对照组,主

要集中在额叶,可卡因依赖比阿片依赖更严重。Bae 等^[9]研究 MA 滥用者发现他们比正常对照组有更高的白质密度,男性严重程度高于女性,并推测可能与雌激素有关。Schlaepfer 等^[10]考察海洛因、可卡因和大麻滥用者,测量了被试全脑灰质、白质体积、额叶灰质、白质体积、脑室体积和脑脊液体积,结果发现,药物滥用者额叶的白质体积百分比显著小于控制组。

但是 VBM 方法也有其局限性:它的统计效力依赖于不同被试之间脑结构的配准精确度,而且该算法对于脑深部核团的测量相对局限。

2. 用 DTI 成像对神经纤维进行测量和追踪:利用扩散张量成像(DTI)技术能测量脑组织水分子扩散运动的各向异性特征(FA),这种特征可以反映神经纤维束的走向^[11]。研究者对药物成瘾患者的大脑进行 DTI 成像研究,考察脑内白质纤维束的变化,如 FA 值的变化和对相应纤维进行示踪研究。重点考察多巴胺系统相关部位、边缘系统深入灰质内的纤维连接的变化,希望发现药物成瘾患者在核团之间的纤维连接不同于正常人的具体位置和病变程度。

Moeller 等^[12]用 DTI 成像研究了可卡因依赖者,结果发现胼胝体前部膝部和喙部的 FA 值显著降低,这一点与行为实验的冲动性呈负相关,与辨别力呈正相关。这个结果与先前认为额叶参与了可卡因依赖者抑制功能受损的理论相一致。Rosenbloom 等^[13]用 DTI 研究了酒精依赖者,发现了胼胝体膝部、压部和中部 FA 值(与弥散率负相关)的降低。

综合目前对药物依赖的脑解剖结构改变成像研究的结果,药物成瘾会导致以额叶为主的大面积皮层结构改变,也有相对少量的研究报导边缘系统核团结构变化以及白质改变情况。一般认为额叶皮层的异常和抑制功能受损有关,颞叶皮层的异常,或许在一定程度上与鸦片依赖被试的视觉空间/视觉运动功能和视觉记忆的受损有关,因为颞叶参与了感觉信息的加工。

二、基于 blood-oxygen level-dependent (BOLD) 信号的功能磁共振成像

1. 对药物的奖赏反应和对药物相关线索的渴求研究:所有的成瘾药物都参与奖赏系统,这也是早期研究的重点。主要是多巴胺能神经元包括腹侧纹状体的伏隔核还有中脑腹侧背盖区和眶额叶。这些区域也同样和欣快感有关,但最主要的研究还是集中在腹侧纹状体上。

药物带来的欣快感并不能解释药物成瘾的原因,因为不论是否成瘾都会有欣快感发生,且伴随着纹状体多巴胺的聚集。所以对药物成瘾的研究也要从奖赏机制到动机转移^[14]对药物的渴求在停药之后可以延续数年至终生,与药物相关的刺激可能引起强烈的用药动机,从而造成持续用药和复吸,所以渴求造成复吸的机制成为脑成像研究的一个重点。

目前成像研究的结果表明所有的成瘾药物的渴求都和几个脑区相关:腹侧纹状体,眶额叶皮层和杏仁核。线索反应研究表明,药物相关刺激主要激活扣带回前部和前额叶眶部。有意思的是扣带回前部即使是在没有渴求的患者中,激活也会升高,反应的强度和被试戒断时间长短有关。前额叶的反映强度

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2010.02.033

基金项目:“973”计划项目(2003CB515400);教育部哲学社会科学重大课题攻关项目(07JZD0029)

作者单位:100101 北京,中国科学院心理研究所,中国科学院研究生院(袁艺);武警特警学院(裴改改)

通信作者:袁艺, Email: yuanyi_psych@163.com

和被试的渴求程度相关^[15]。这些发现都表明这两个脑区都和药物相关反应有关,其他的激活脑区还有背外侧前额叶和杏仁核。

但是和渴求同时出现的心理成分往往包含记忆、注意等,因此无法确定这些脑区和药物成瘾关系的特异性,比如伏隔核就和渴求动机等都有关系。而且这些脑区在寻常的觅食反应中也有激活,所以有人认为药物的作用是抢占了这些脑区^[15]。

2. 药物成瘾中的注意与记忆机制:对药物和药物相关线索的注意偏向研究不少^[16-17],有人还研究了这种注意偏向和渴求的关系^[18],说明注意偏向和动机有关。扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)参与药物相关的注意过程^[19]尤其是选择性注意过程^[20]。它和杏仁核、伏隔核有纤维联系。Wexler 等^[21]发现 ACC 的激活早于渴求,这说明 ACC 是和药物线索引起的注意有关而不是和渴求有关。药物使用时候 ACC 区也发现了异常的多巴胺调控水平,药物相关刺激使得 ACC 激活增强,在没有渴求的时候 ACC 也激活说明它只与药物注意有关。

对相关环境线索的回忆都能够引起药物渴求和复吸,对药物奖赏的外显性记忆会导致戒断后的觅药行为,而由于巴甫洛夫条件学习效应,可能中性事物由于内隐记忆也造成渴求和生理反应^[22]。被试在戒断阶段受到药物相关刺激,杏仁核会起反应,杏仁核被认为是和情绪、隐性记忆有关的区域,传统认为杏仁核是情绪有关的,也与刺激-奖赏条件形成有关,杏仁核参与情绪线索知觉和食欲条件反应,近来的成像研究表明杏仁核参与编码和提取情绪刺激。外显学习与背外侧前额叶、海马有关,他们也参与成瘾者暴露在药物相关线索反应中。

3. 成瘾与决策和冲动抑制:如果说奖赏渴求等是早期成瘾研究的焦点,那么现在对成瘾研究的焦点逐渐转移到了成瘾者的决策能力缺陷和情绪、冲动等研究上^[23],研究者所采用的认知任务也出现了很多新的范式。许多隐性认知任务逐渐被发展到成瘾研究中^[22,24-26]。所谓隐性认知任务就是不同于传统的显性认知的试验方法,以前成瘾患者的脑成像研究无非是药物直接引起的反应,或者是药物相关刺激引起反应等等,后来研究者发现成瘾参与和影响众多认知过程,于是一些隐性认知的任务运用到成瘾研究中。

药物依赖者往往更加注重短期的奖赏而忽视长期的影响,许多证据表明即便是欣快感消失,前额叶决策区的障碍仍然会导致持续主动用药,前额叶眶部和腹侧(OFC/VM, orbitalfrontal cortex/ventromedial)的功能丧失导致患者无法联想当前情绪和过去的负面经验^[27]。Bolla 等^[28]认为 OFC 缺陷和不断自取药有关。OFC/VM 和许多脑区之间有联系,连接了奖赏,决策和冲动行为。成瘾患者的背外侧前额叶和前额叶正中激活减少了,左侧 OFC 与毒品的用量负相关^[28]。但是也有些线索暴露实验中,右侧 OFC 激活加强,也许是因为 OFC 在成瘾中的作用不只一种,这个疑点还没有解决。

关于药物成瘾的理论,逐渐产生了一种被普遍认同的看法,认为冲动性的药物寻求行为是自下而上的冲动系统和自上而下的抑制系统这一对平衡的失调造成的^[29]。许多研究围绕这个观点展开,着重讨论成瘾过程中冲动性的强化和抑制功能的减弱机制,脑成像的研究更是提供了大量的证据支持此观点^[24,30-31]。综合各方面的研究结果,长期使用药物导致依赖者反应迟钝、冲动性增强、行为抑制能力下降,而这些行为表现背后的脑机制体现为以控制功能为主的右侧背外侧前额叶和右侧腹侧前额叶以及扣带回的活动降低和脑深部核团包括基底节和杏仁核的活动相应增强。这些研究基于不同的理论基础,

解决了一些现象,但是运用这些任务的脑成像研究中还不多,还需要大量的工作探讨相关脑区之间的关系。

三、分子影像

利用化学示踪剂进行的成像研究分为两种:一种是研究脑区激活情况,比如用做放射标记的($H_2^{15}O$) PET 研究血流,或者 ^{18}F -fluorodeoxy-glucose(^{18}FDG)标记研究葡萄糖代谢;SPECT 是用(^{99m}Tc -HMPAO)标记后脑血流量变化。另外一种就是用于 ^{11}C -Raclopride 做多巴胺成像或者用 ^{11}C -flumazenil 做 GABA 系统成像。

^{18}FDG PET 的研究表明,成瘾会导致脑激活的下降^[32],但是有的急性药物反应导致某些脑区的激活升高。有研究表明,甲基苯丙胺依赖者的 OFC 和纹状体葡萄糖代谢异常^[33]。

多巴胺 D2 受体示踪剂 ^{11}C -Raclopride 的 PET 研究表明当使用可卡因之后,可卡因成瘾者的多巴胺水平升高,多巴胺反应和被试自己的欣快体验经验有关,冲动使纹状体多巴胺水平增加,当压力增加时,纹状体多巴胺水平下降^[34]。

除多巴胺系统外还有人研究 GABA 系统,GABA_A-benzodiazepine(GABA-BDZ)受体系统现在可以用 SPECT 示踪剂 ^{123}I omazenil 和 PET 示踪剂 ^{11}C flumazenil 和 ^{11}C -Ro15-4513。GABA 已经被看做酒精作用媒介成为成像研究的目标^[35]。

有少量研究阿片系统的 PET 和 SPECT^[36],不同示踪剂标记不同的阿片受体。戒断时期升高的阿片受体和降低的多巴胺受体说明阿片和多巴胺存在某种拮抗关系。随着示踪剂的数量增加和使用技术的成熟,未来可以为治疗成瘾做出更大的贡献^[37]。

四、总结

脑成像技术促成了关于成瘾在神经解剖上和神经化学上的进步。除了经典的参与奖赏和动机的多巴胺代谢系统,还有一些脑区是和认知功能相关的:记忆、注意、决策等。目前的普遍认识比如杏仁核海马参与药物相关记忆、ACC 与药物相关注意有关、OFC 和决策的损伤有关等还存在一些更局部功能的争议;另一方面,现在研究的难点在于对不同脑区确切功能的认识以及所有这些相关的脑区与强迫性药物寻求行为和戒断症状、高复吸率等成瘾现象的联系如何,而且关于成瘾和认知、情绪等方面的问题还远远没有研究清楚,许多研究间接反映隐性认知过程^[38],因此我们需要更新异的设计来区分参与成瘾机制的不同成分。

多巴胺受体和多巴胺释放是成瘾机制的重点,对受体成像也已经可以实现,因此这是未来研究的热点。NMDA 和大麻受体成像也已经成为可能。还有几块空白的研究领域需要我们来填补,比如烟酒成瘾的 PET 研究、对阿片类药物的 fMRI 研究和各种成瘾物质的 SPECT 研究都还比较缺乏。成瘾的脑成像研究也需要更加贴近临床,以便能够在成瘾的诊断治疗方面取得更大进展。

参 考 文 献

- [1] Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest*, 2003, 111:1444-1451.
- [2] Poon HF, Abdullah L, Mullan MA, et al. Cocaine-induced oxidative stress precedes cell death in human neuronal progenitor cells. *Neurochem Int*, 2007, 50:69-73.
- [3] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 2000, 11:805-821.
- [4] Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, et al. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry*, 2002, 51:134-142.
- [5] Matochik JA, London ED, Eldreth DA, et al. Frontal cortical tissue

- composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 2003, 19: 1095-1102.
- [6] Lyoo IK, Pollack MH, Silveri MM, et al. Prefrontal and temporal gray matter density decreases in opiate dependence. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 184: 139-144.
- [7] Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, et al. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci*, 2004, 24: 6028-6036.
- [8] Lyoo IK, Streater CC, Ahn KH, et al. White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry Res*, 2004, 131: 135-145.
- [9] Bae SC, Lyoo IK, Sung YH, et al. Increased white matter hyperintensities in male methamphetamine abusers. *Drug Alcohol Depend*, 2006, 81: 83-88.
- [10] Schlaepfer TE, Lancaster E, Heidbreder R, et al. Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, 9: 147-153.
- [11] Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, 1994, 66: 259-267.
- [12] Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, et al. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30: 610-617.
- [13] Rosenbloom M, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. *Alcohol Res Health*, 2003, 27: 146-152.
- [14] Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5: 483-494.
- [15] Dagher MR, Weinstein A, Malizia AL, et al. Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: "more" rather than "different"? *Neuroimage*, 2003, 20: 1964-1970.
- [16] Ciano PD. Facilitated acquisition but not persistence of responding for a cocaine-paired conditioned reinforcer following sensitization with cocaine. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 1426-1431.
- [17] Martin-Fardon R, Ciccocioppo R, Aujla H, et al. The dorsal subiculum mediates the acquisition of conditioned reinstatement of cocaine-seeking. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 1827-1834.
- [18] Field M, Mogg K, Bradley BP. Cognitive bias and drug craving in recreational cannabis users. *Drug Alcohol Depend*, 2004, 74: 105-111.
- [19] 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. *Am J Addict*, 2007, 16: 174-182.
- [20] Payer DE, Lieberman MD, Monterosso JR, et al. Differences in cortical activity between methamphetamine-dependent and healthy individuals performing a facial affect matching task. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 93: 93-102.
- [21] Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, et al. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *Am J Psychiatry*, 2001, 158: 86-95.
- [22] Jager G, Van Hell HH, De Win MM, et al. Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17: 289-297.
- [23] Verdejo-Garcia A, Perez-Garcia M, Bechara A. Emotion, decision-making and substance dependence: A somatic-marker model of addiction. *Curr Neuropharmacol*, 2006, 4: 17-31.
- [24] Goldstein RZ, Tomasi D, Rajaram S, et al. Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience*, 2007, 144: 1153-1159.
- [25] Tanabe J, Thompson L, Claus E, et al. Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28: 1276-1286.
- [26] Bechara A, Damasio H, Tranel D, et al. The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends in Cogn Sci*, 2005, 9: 159-162.
- [27] Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*, 2000, 10: 295-307.
- [28] Bolla KI, Eldredh DA, London ED, et al. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*, 2003, 19: 1085-1094.
- [29] Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 1458-1463.
- [30] Bickel WK, Miller ML, Yi R, et al. Behavioral and neuroeconomics of drug addiction: competing neural systems and temporal discounting processes. *Drug Alcohol Depend*, 2007, 90 Suppl 1: S85-91.
- [31] Yucel M, Lubman DI, Harrison BJ, et al. A combined spectroscopic and functional MRI investigation of the dorsal anterior cingulate region in opiate addiction. *Mol Psychiatry*, 2007, 12: 611, 691-702.
- [32] Stapleton JM, Gilson SF, Wong DF, et al. Intravenous nicotine reduces cerebral glucose metabolism: a preliminary study. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28: 765-772.
- [33] Chang L, Alicata D, Ernst T, et al. Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse. *Addiction*, 2007, 102 Suppl 1: S16-32.
- [34] Oswald LM, Wong DF, Zhou Y, et al. Impulsivity and chronic stress are associated with amphetamine-induced striatal dopamine release. *Neuroimage*, 2007, 36: 153-166.
- [35] Fehr C, Hohmann N, Gründer G, et al. Tiagabine does not attenuate alcohol-induced activation of the human reward system. *Psychopharmacology*, 2007, 191: 975-983.
- [36] Gatley SJ, Volkow ND, Wang GJ, et al. PET imaging in clinical drug abuse research. *Curr Pharm Des*, 2005, 11: 3203-3219.
- [37] Martinez D, Kim JH, Krystal J, et al. Imaging the neurochemistry of alcohol and substance abuse. *Neuroimaging Clin N Am*, 2007, 17: 539-555.
- [38] 王磊, 任丽敏, 李新旺. 药物成瘾机制的脑成像研究. *中国行为医学科学*, 2008, 17: 89-91.

(收稿日期: 2009-07-29)

(本文编辑: 冯学泉)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊关于出示论文获基金资助证明的说明

根据中华医学会杂志管理办公室的有关规定及本刊稿约的要求, 凡投寄到我刊的获得国家或省部级以上各种基金资助的论文, 请于投稿时将资助证明(复印件)一并寄到本刊编辑部。

(本刊编辑部)