

[论著]

海洛因成瘾者异常的灰质体积 ——基于体素形态学分析的元分析

苗 心¹ 朱 亮² 曾 红^{1*}¹(广州大学教育学院心理系 广州 510006)²(广州华美英语实验学校 广州 510520)

摘要 目的: 大脑结构与功能息息相关, 本文从异常的大脑结构入手对海洛因成瘾的机制进行探索。方法: 首先, 在 Web of science, Pubmed, Ebscco, CNKI、维普等数据库中检索文献库建库以来至 2017 年 10 月的基于体素的形态学分析方法(Voxel-based Morphometry)的海洛因成瘾者灰质变化的研究, 然后通过 GingerALE 软件包对所检索结果进行 Meta 分析和归纳。结果: 海洛因成瘾者相对于正常个体在额叶、扣带回、右侧颞上回、楔前叶、岛叶等脑区的灰质体积减小。结论: 海洛因成瘾者异常的较差的认知加工和抑制冲动, 造成成瘾者强烈的心理渴求和无法自控的自身给药行为, 这可能能够解释海洛因使用者较高的成瘾率和复吸率。

关键词 海洛因成瘾; 灰质体积; 元分析; 额叶-扣带回环路

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.01.004

中图分类号 R195.4

The abnormal gray matter volume in heroin addicts: a meta-analysis based on VBM

MIAO Xin¹, ZHU Liang², ZENG Hong¹¹(Guangzhou University, Guangzhou 510006)²(Guangzhou Huamei English Experimental School, Guangzhou 510520)

Abstract *Objective:* We aim to explore the mechanism of heroin addiction according to the abnormal brain structure. *Methods:* First, in the Web of science, Pubmed, Ebscco, CNKI, VIP database, we searched from the beginning till October 2017 in the method of Voxel based Morphometry with people whose grey matter changes because of heroin addiction, and then used the GingerALE software package for Meta analysis and summarized the search results. *Results:* Compared with normal individuals, heroin addicts had lower gray matter volume in frontal lobe, cingulate gyrus, right superior temporal gyrus, anterior lobe, insular lobe and other brain areas. *Conclusion:* Heroin addicts showed abnormal poor cognitive processing and inhibitory impulses, causing intense craving and addiction that can not be controlled which called self-administration behavior, this may explain the higher heroin users' addiction rate and relapse rate.

Keywords heroin addiction; gray matter volume; meta-analysis; the frontal-cingulate loop

1 前言

药物成瘾是一个世界难题。根据《2011–2015 年中国禁毒报告》显示, 每年新增的登记人数从 2011 年的 21 万上升到 2015 年的 46.3 万人, 中国登

记在册的吸毒总人数从 2011 年的 154.5 万上升到 2015 年的 295.5 万。其中, 滥用海洛因人员为 145.8 万名, 占总人数的 49.34%。而 Tang 等人^[1]的调查发现海洛因成瘾者占非法药物成瘾的 81.1%。因此, 药物滥用的形势十分严峻, 并且海洛因的使用比其他药物更多, 成瘾性更强。而目前海洛因对个体的作用机制, 以及成瘾的神经机制还不

* 通信作者: sezenghyj@gzhu.edu

完全清楚。

健康个体的大脑的结构和功能是紧密相关的,而在药物成瘾者的个体中,很多影像学的研究显示长期的海洛因暴露会改变大脑的灰质(gray matter,简称GM)结构^[2],这种结构的改变会造成成瘾者大脑功能的异常^[3-4]。即使戒断后,戒断者大脑的某些功能较正常人来说还是相对异常。因此,了解海洛因对成瘾者大脑结构的影响能促进对海洛因成瘾神经机制的认识、了解其发生发展机制,并为后续发展行之有效的戒断方法提供理论依据。

1.1 成瘾者大脑功能的异常

海洛因成瘾者的功能异常与长期使用海洛因有关,其主要的表现包括:强迫性药物寻求和使用。尽管成瘾者知道用药的负面后果,比如社会地位下降、损害社会功能,成瘾者仍然会持续地用药^[5]。Lin等人^[6]的脑成像研究显示在急性和慢性海洛因暴露后,海洛因成瘾者表现出冲动控制功能的受损,且相关的活动模式类似于未成熟的大脑。与此同时,成瘾者更容易产生负性情绪,并对负性线索有注意偏向^[7]。在认知加工方面,表现为注意通道狭隘、对药物相关线索产生注意偏向,其记忆加工受限等,这些异常的功能与特定的功能脑区的异常激活有关^[8-9]。

1.2 成瘾者大脑结构的异常

对于海洛因成瘾者的结构异常可以通过灰质体积来进行计算和判断,一般采用VBM方法,即基于体素的形态学方法(voxel-based morphometry, VBM),这是一种能够客观地分析大脑体积变化的统计方法^[10]。在结构上,以往磁共振成像(MRI)研究中发现长期使用阿片样物质促使阿片样物质依赖性受试者显示出灰质体积的减少,减少的区域包括双侧前额叶皮层和双侧颞叶皮层、岛叶^[11]。而Qiu等人^[12]的研究发现海洛因成瘾者相对于正常个体在前额叶皮质上表现出灰质体积减小的现象。Gardini和Venneri^[13]的研究表明海洛因成瘾者相对于正常人在岛叶上表现出灰质体积减小的现象。此外,Wang等人^[14]的研究表明海洛因成瘾者相对于正常人在楔前叶、楔叶上表现出灰质体积减小的现象。

认知神经科学主要寻找个体不同认知加工活动与大脑空间位置的关系,且影像学通常通过对

比几种条件激活脑区的peak点坐标来达到这种研究目的。因此,综合多个研究中的激活脑区的坐标数据,并进行统一的统计分析,能够实现综合同质性研究的结果,找出关于某类研究的最终结论的目的。这种基于研究中的坐标数据的元分析法(coordinates-based meta-analysis,简称CBMA)目前也被越来越多地被运用。

以往对于可卡因成瘾者大脑结构异常的研究较多,而关于海洛因成瘾者大脑结构异常的研究较少。另外,对于海洛因成瘾者与正常人比较的大脑灰质异常的研究结果并不一致,主要集中在额叶、岛叶等区域。这可能有以下两个原因:(1)研究的被试个数较少,结果出现偏差;(2)研究的被试可能都来源与同一地区,研究结果可能受到地区文化、风俗等各方面的影响。因此,本文在前人使用VBM方法对海洛因成瘾者大脑结构研究的基础上,采用元分析,分析海洛因成瘾者大脑结构异常的研究结果,以期发现关于海洛因成瘾大脑结构异常变化的共通性及差异,确切了解海洛因成瘾对成瘾者脑结构的影响。

2 文献筛选和数据统计

2.1 Meta分析研究法

本研究中元分析主要采用激活可能性估计法(Activation Likelihood Estimation, ALE)对VBM数据进行分析处理,其原理是通过计算各个研究中大脑每个体素在实验条件下被激活的可能性,以此作为元分析的结果^[15]。

2.2 研究对象

搜集从所选用文献库建库以来到2016年9月关于在海洛因成瘾者大脑结构异常的文献,筛选出海洛因成瘾者与正常人的大脑结构比较的研究,再进一步筛选海洛因成瘾者相对于正常人灰质体积异常脑区的研究,并使用这些研究结果进行进一步的元分析。

2.3 文献的检索和筛选

文献的检索的范围,包括Web of science, Pubmed, Ebsco, CNKI、维普等数据库。检索的文献从建库的时间开始,检索截止的时间为2017年10月,英文文献搜索的关键词设定为heroin、gray matter volume以及VBM,中文文献搜索的关键词设定为海洛因成瘾、灰质体积以及VBM。

2.3.1 文献筛选标准

文献筛选的标准如下所示: (1) 选择海洛因成瘾者被试组作为实验组研究; (2) 来自自然人群的健康人类被试作为控制组的研究, 无先天缺陷、既往精神病史以及重大生理疾病史; (3) 所有被试都是成年人类, 排除以动物(如啮齿类动物等)作为实验对象的研究; (4) 所有被试均为右利手; (5) 文献中使用 VBM 方法分析海洛因成瘾者大脑结构异常的研究; (6) 研究中将海洛因成瘾者与正常人的大脑灰质体积情况进行对比的文献; (7) 使用相同样本数据的文献仅保留其中的一篇。

2.3.2 文献排除标准

文献排除标准如下: (1) 文献的类型为: 综述、会议、评论等; (2) 被试患有符合 DSM-V 中的精神疾病的文献; (3) 研究灰质密度的文章; (4) 文献中未给出明确的坐标点、坐标体系、以及被试具体信息的研究; (5) 只研究基因型的文献; (6) 被试样本中有未成年人; (7) 有多个实验组一起进行比较的实验; (8) 被试来自某些特殊群体,

比如某种特定基因的携带者; (9) 研究中没有对照组; (10) 未公开发表或者重复发表的国内外文献。

文献搜索结果一共得到 76 篇文献, 筛除 24 篇综述、会议和评论类文献后, 剩余 52 篇, 其中 6 篇被试为精神疾病患者, 筛除后剩余 46 篇, 8 篇文献属于其它成瘾行为, 筛除后剩余 38 篇, 筛除其他脑结构(即不涉及灰质体积)相关文献 5 篇, 剩余 33 篇, 筛除与灰质密度相关的文献 2 篇, 剩余 31 篇, 筛除被试为非海洛因物质成瘾者文献 14 篇, 剩余 17 篇, 最后筛除未给出明确坐标点、坐标体系的文献, 最终得到 8 篇文献。

2.3.3 文献筛选的结果

基于上述文献纳入和排除标准, 最后纳入分析的文献有 8 篇, 英文 7 篇, 均为 SCI 文献, 国内核心期刊 1 篇, 筛选结果如下表 1 所示。其中, 海洛因成瘾者为 185 名, 对照组被试为 173 名, 基于 VBM 分析得到灰质体积减少脑区的 28 个激活团块。

表 1 海洛因成瘾者体积异常的文献

研究	Heroin			Health		
	N	年龄	教育程度	N	年龄	教育程度
Wang(2015) [14]	30	40.7 ± 5.6	9.7 ± 1.3	30	38.9 ± 6.3	11.6 ± 2.2
Liu(2009) [16]	15	30.47 ± 6.17	10.13 ± 1.96	15	30.53 ± 6.70	11.73 ± 2.49
Qiu(2013) [12]	24	35.38 ± 6.02	11.21 ± 3.26	24	35.67 ± 2.66	10.79 ± 2.67
朱佳(2012) [17]	17	33.9 ± 6.3	10.2 ± 2.8	15	34.3 ± 7.3	10.6 ± 2.4
Marc(2014) [18]	27	41.1 ± 6.1	—	20	40.3 ± 10.9	—
Tumbwene(2016) [19]	15	30.47 ± 6.17	10.40 ± 1.55	15	30.60 ± 6.77	11.87 ± 2.50
Gardini(2012) [13]	24	31.33 ± 5.23	9.62 ± 2.81	24	33.21 ± 7.06	12.75 ± 2.47
Gordon(2015) [20]	33	35.17 ± 4.0	8.57 ± 1.8	30	33.17 ± 9.9	11.57 ± 2.9

注: — 表示未给出实际数据, 文中已申明被试是匹配的。

2.4 数据处理与统计

根据以往研究显示海洛因成瘾者相对于正常人大脑灰质体积只有减小的结果, 因此, 只建立灰质减少脑区的 foci 文件。然后, 采用软件 GingerALE 把所有数据结果的坐标统一成 MNI 坐标体系, 并对 foci 文件进行 ALE Meta 分析, 检验方法为 Uncorrected P, P 值设置为 0.005, 最小的体素阈值设定为 200 mm³。

3 结果

数据分析结果如下表 2、图 1 和图 2 所示: 海洛因成瘾者相对于正常人在双侧额上回、双侧额中回、双侧额下回、右侧楔前叶、双侧舌回、右侧前扣带回、左侧扣带回和后扣带回、左侧岛叶、右侧颞上回这些脑区上表现出灰质体积减小。

表 2 海洛因成瘾者较正常被试大脑灰质体积减小的元分析

	Volume(mm ³)	BA	MNI			ALE 值(10 ⁻³)
			X	Y	Z	
额上回_L	1168	6	-4	15	60	14. 21
额上回_R	304	8	20	56	40	8. 57
额中回_L	480	9	-4	38	30	8. 52
额中回_R	448	9	42	32	22	7. 08
额下回_R	424	46	52	22	22	8. 38
舌回_L	448	19	-15	-63	3	7. 31
舌回_R	408	19	36	-62	-2	8. 42
扣带回_L	920	24	-1	14	28	8. 87
前扣带回_R	384	32	4	54	-4	8. 41
后扣带回_L	480	23	2	-63	20	8. 87
颞上回_R	408	41	56	-32	18	8. 57
岛叶_L	384	13	-36	16	10	7. 55
中央前回_R	384	4	24	-15	57	7. 50
中央前回_L	448	6	-41	-1	45	8. 41

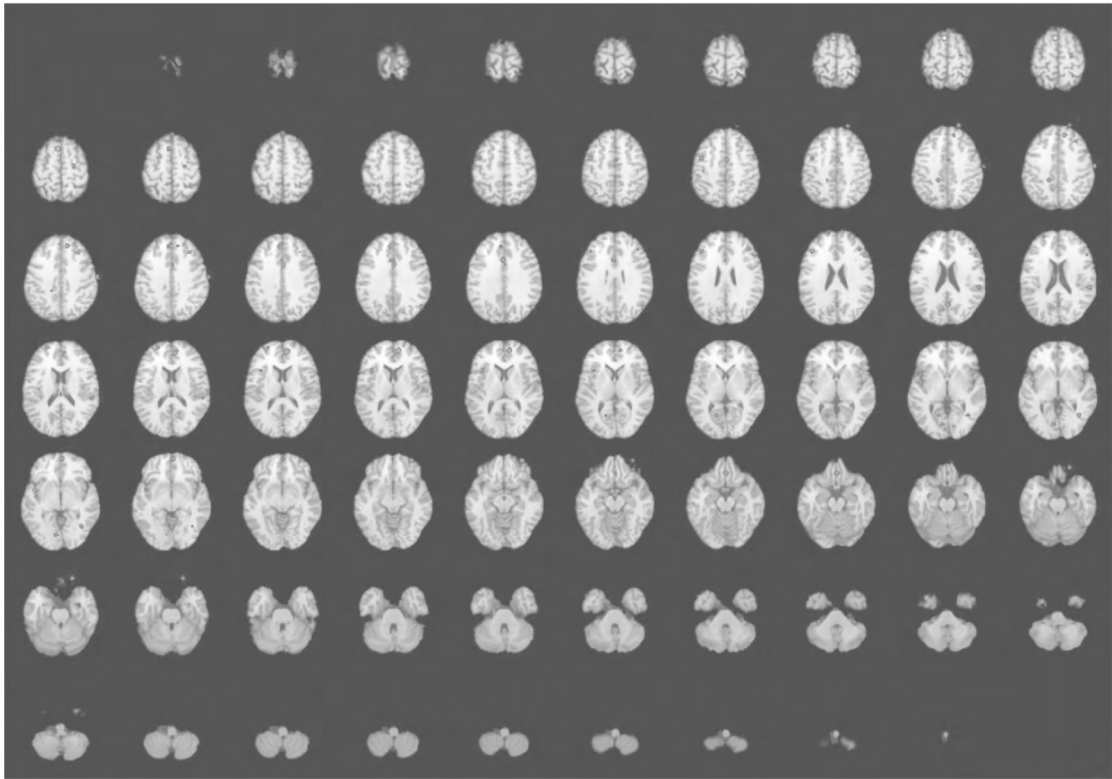


图 1 ALE 分析得到的海洛因成瘾者大脑灰质萎缩区域水平切面多层显示

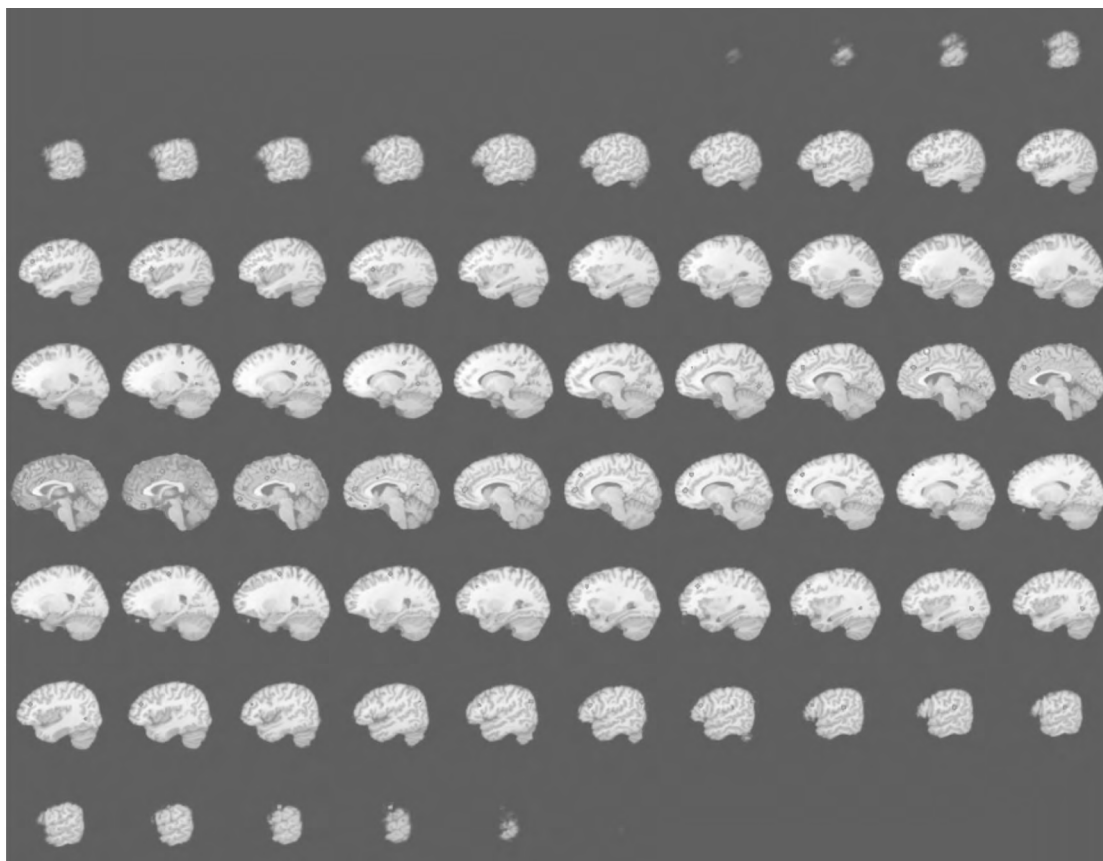


图2 ALE 分析得到的海洛因成瘾者大脑灰质萎缩区域矢状切面多层显示

4 讨论与结论

虽然之前的报告显示,成瘾者灰质体积减小的脑区主要是前额叶皮质。本研究的 meta 分析显示:右颞皮质、后扣带皮层和双侧额上回中灰质体积减小最严重,这些区域在最近的其他元分析中也得到相似的结果^[21]。

前额叶兼有学习记忆、执行控制和决策、动机功能。以往的研究发现海洛因成瘾者抑制控制功能降低,而这种功能异常与额下回的激活下降有关^[22];而额中回与个体的决策和动机功能有关,同时也是熟练工具使用的脑区^[23-24]。左侧额上回与个体的工作记忆有关;额下回的损伤可能导致成瘾者只能对药物相关线索进行加工,额下回同时也是镜像神经系统,负责对用药动作进行内隐地观察和模仿,并产生心理渴求^[25-26]。

扣带回灰质体积的减小包括前扣带回和后扣带回。后扣带回被认为负责动作-奖赏的监管与存储,与视觉定位和奖赏加工有关,并且对不可预测的奖赏异常敏感,对药物相关线索产生注意偏向^[27-28]。此外,额叶-扣带回环路的异常被认为会损害认知功能和增强冲动性^[29]。这些脑区的结构受损可能会造成海洛因成瘾者在成瘾的早期阶段对相关的线索产生注意偏向,加上海洛因作用于个体的中枢神经,个体产生巨大的愉快体验,从而让用药者不断寻求这种体验,同时

做出不计后果的冲动性用药行为。

Stoppel 等人^[30]的研究发现舌回是处理新奇事件的中心,并与空间定位有关,舌回的体积异常可能能够说明海洛因成瘾者较差的空间工作记忆,这也是海洛因成瘾者认知功能差的原因之一。右侧颞叶皮层也与这种视觉空间记忆功能有关^[31]。这些脑区的异常可能表明海洛因成瘾者对相关线索异常敏感和产生注意偏向,从而加速用药行为的发生。

这可能是导致海洛因成瘾者通常在博弈中做出较差的判断和决策,且只顾眼前的收益,忽视长期的更大收益的因素^[32]。中央前回是负责躯体运动的脑区,在协调肢体运动中发挥重要作用,是用药行为的神经基础。此外,双侧中央前回的活动通常会被认为与信息搜集有关^[33]。而背侧前扣带和背外侧前额叶也参与了这一过程,这两个区域均与抑制性控制功能有关,其中背侧前扣带与快速抑制有关^[34]。这两个区域的损伤导致抑制功能的减弱,造成不能控制的药物使用。脑岛是负责内感受的重要脑区,通过收集身体感觉调节来自多皮层区域的情绪和感觉,与由内感受刺激引起的复吸有关^[35]。此外,Naqvi 等人^[36]的研究表明岛叶是尼古丁成瘾的主要的解剖结构,岛叶的结构异常可能能够解释海

洛因使用者较高成瘾率和复吸率的现象。

综上所述,海洛因成瘾者相对于正常个体在额叶-扣带回、右侧颞上回、楔前叶、岛叶等脑区的灰质存在损伤减小的现象。这导致成瘾者工作记忆加工受限,注意通道狭隘、对药物相关线索和奖赏异常

敏感,对药物相关线索产生注意偏向,并产生强烈的用药渴求;此外,成瘾者负责抑制控制和决策功能的相关脑区受损,造成成瘾者强烈的心理渴求和无法自控的自身给药行为,这可能能够解释海洛因使用者较高的成瘾率和复吸率。

5 参考文献

- [1] Tang YL, Zhao D, Zhao C, et al. Opiate addiction in China: current situation and treatments [J]. *Addiction*, 2006, 101(5): 657.
- [2] Wang X, Li B, Zhou X, et al. Changes in brain gray matter in abstinent heroin addicts [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 126(3): 304.
- [3] Qiu YW, Jiang GH, Su HH, et al. The impulsivity behavior is correlated with prefrontal cortex gray matter volume reduction in heroin-dependent individuals [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 538(5): 43.
- [4] 邹凤. 长期戒断海洛因成瘾者的冲动性特征及脑结构和功能的 MRI 研究 [D]. 中国人民解放军军事医学科学院, 2015.
- [5] Koob GF. Negative reinforcement in drug addiction: the darkness within [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23(4): 559-563.
- [6] Lin B, Qian RB, Xu FU, et al. [Impulsive decision-making behaviors in heroin addicts: a study of functional magnetic resonance imaging] [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(15): 1033-1036.
- [7] Zhou Y, Zhu H, Jin X, et al. Biased attention towards negative schematic expression in abstinent heroin abusers [J]. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 2012, 43(2): 705-710.
- [8] Martin-Soelch C, Chevalley A F, Küni G, et al. Changes in reward-induced brain activation in opiate addicts [J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(8): 1360-1368.
- [9] Biernacki K, Terrett G, McLennan S, et al. Prospective memory impairment in long-term heroin users [C]// International Conference on Prospective Memory. 2014.
- [10] Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. [C]// IEEE Embs International Summer School on Biomedical Imaging. IEEE, 2001: 16 pp.
- [11] Lyoo IK, Pollack MH, Silveri MM, et al. Prefrontal and temporal gray matter density decreases in opiate dependence [J]. *Psychopharmacology*, 2006, 184(2): 139-144.
- [12] Qiu YW, Jiang GH, Su HH, et al. The impulsivity behavior is correlated with prefrontal cortex gray matter volume reduction in heroin-dependent individuals [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 538(5): 43.
- [13] Gardini S, Venneri A. Reduced grey matter in the posterior insula as a structural vulnerability or diathesis to addiction [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(2-3): 205-211.
- [14] Wang L, Zou F, Zhai T, et al. Abnormal gray matter volume and resting-state functional connectivity in former heroin-dependent individuals abstinent for multiple years [J]. *Addict Biol*, 2016, 21(3): 646.
- [15] Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, et al. Meta-Analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation [J]. *Neuroimage*, 2002, 16(3): 765-780.
- [16] Liu H, Hao Y, Kaneko Y, et al. Frontal and cingulate gray matter volume reduction in heroin dependence: optimized voxel-based morphometry [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 63(4): 563-568.
- [17] 朱佳, 王亚蓉, 李强 等. 海洛因依赖者脑灰质体积的 VBM 研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2012, 31(2): 175-179.
- [18] Walter M, Denier N, Gerber H, et al. Orbitofrontal response to drug-related stimuli after heroin administration [J]. *Addict Biol*, 2015, 20(3): 570.
- [19] Tumbwene Elieza Mwansisya, Huiran Zhang, Zhang Wang, et al. Major Depressive Disorder and Heroin-dependent Patients Share Decreased Frontal Gray Matter Volumes: A Voxel-Based Morphometry Study [J]. *International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience*, 2016, 18(1): 730-736.
- [20] Cheng GLF, Liu YP, Chan CCH, et al. Neurobiological underpinnings of sensation seeking trait in heroin abusers [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(11): 1968-1980.
- [21] Mackey S, Paulus M. Are there volumetric brain differences associated with the use of cocaine and amphetamine-type stimulants? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(3): 300-316.
- [22] Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(11): 652-669.
- [23] Camchong J, Bell C, Mueller B A, et al. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia [J]. *Schizophrenia*

- Bull, 2011, 37(3): 640–650.
- [24] Wagner DD, Cin SD, Sargent JD, et al. Spontaneous action representation in smokers when watching movie characters smoke[J]. J Neurosci, 2011, 31(3): 894–898.
- [25] Boissguehenuec FD, Levy R, Volle E, et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study[J]. Brain, 2006, 129(Pt 12): 3315–3328.
- [26] Newlin DB, Renton RM. A self in the mirror: mirror neurons, self-referential processing, and substance use disorders[J]. Subst Use Misuse, 2010, 45(11): 1697–1726.
- [27] Kiefer F, Witt S H, Frank J, et al. Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate[J]. Pharmacogenomics J, 2011, 11(5): 368–374.
- [28] Spanagel R. A call for systems approaches in addiction research[J]. Addiction, 2010, 105(5): 791.
- [29] Cole MW, Schneider W. The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions[J]. Neuroimage, 2007, 37(1): 343.
- [30] Stoppel CM, Boehler CN, Strumpf H, et al. Neural correlates of exemplar novelty processing under different spatial attention conditions[J]. Human Brain Mapping, 2009, 30(11): 3759–3771.
- [31] Pakesch G, Loimer N, Grünberger J, et al. Neuropsychological findings and psychiatric symptoms in HIV-1 infected and noninfected drug users[J]. Psychiatry Res, 1992, 41(2): 163–177.
- [32] Li X, Zhang F, Zhou Y, et al. Decision-making deficits are still present in heroin abusers after short- to long-term abstinence[J]. Drug Alcohol Depend, 2013, 130(1–3): 61–67.
- [33] 曲粒. 大学生不同类型网络成瘾的认知神经机制及自信的中介作用[D]. 西南大学, 2016.
- [34] Garavan H, Ross TJ, Murphy K, et al. Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction[J]. Neuroimage, 2002, 17(4): 1820–1829.
- [35] Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions[J]. Nat Neurosci, 2000, 3(10): 1049–1056.
- [36] Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, et al. Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking[J]. Science, 2007, 315(5811): 531–534.

收稿日期: 2017-11-02

修回日期: 2017-12-29

(上接第 23 页)

- [53] Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, et al. Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs [J]. Ann N Y Acad Sci, 1999, 877: 49–63.
- [54] Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction [J]. Nat Rev Neurosci. 2009, 10(8): 561–572.
- [55] Luscher C. The Emergence of a Circuit Model for Addiction [J]. Annu Rev Neurosci, 2016, 39: 257–276.
- [56] Wang X, Liu L, Adams W, et al. Cocaine exposure alters dopaminergic modulation of prefronto-accumbens transmission [J]. Physiol Behav, 2015, 145: 112–117.
- [57] Seif T, Chang SJ, Simms JA, et al. Cortical activation of accumbens hyperpolarization-active NMDARs mediates aversion-resistant alcohol intake [J]. Nat Neurosci, 2013, 16(8): 1094–1100.
- [58] Keistler CR, Hammarlund E, Barker JM, et al. Regulation of Alcohol Extinction and Cue-Induced Reinstatement by Specific Projections among Medial Prefrontal Cortex, Nucleus Accumbens, and Basolateral Amygdala [J]. J Neurosci, 2017, 37(17): 4462–4471.
- [59] Ma YY, Lee BR, Wang X, et al. Bidirectional modulation of incubation of cocaine craving by silent synapse-based remodeling of prefrontal cortex to accumbens projections [J]. Neuron, 2014, 83(6): 1453–1467.
- [60] McGlinchey EM, James MH, Mahler SV, et al. Prelimbic to Accumbens Core Pathway Is Recruited in a Dopamine-Dependent Manner to Drive Cued Reinstatement of Cocaine Seeking [J]. J Neurosci, 2016, 36(33): 8700–8711.
- [61] Kalivas PW, Volkow ND. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity [J]. Mol Psychiatry, 2011, 16(10): 974–986.
- [62] Morais-Silva G, Alves GC, Marin MT. N-acetylcysteine treatment blocks the development of ethanol-induced behavioural sensitization and related DeltaFosB alterations [J]. Neuropharmacology, 2016, 110(PtA): 135–142.

收稿日期: 2017-12-03

修回日期: 2017-12-20