

[综述]

药物成瘾引发欺骗行为的神经生物学基础*

陈晨^{1**} 刘冠志^{1**} 吕海侠^{2***}¹(西安交通大学侯宗濂医学实验班,西安 710061)²(西安交通大学基础医学院神经生物学研究所,西安 710061)

摘要 药物成瘾现象遍布全球,每年使用毒品的人数居高不下。药物成瘾,尤其是吸毒,不仅危害个人健康、家庭和谐,也对社会稳定造成严重影响。欺骗行为是药物成瘾群体人格中常见特点,其中“自我欺骗”与复吸密切相关。从神经生物学角度分析药物成瘾引起的大脑脑区功能及神经递质改变,对于探索有效的治疗策略有重要参考价值。本文将从欺骗行为的形成、参与欺骗行为的功能脑区以及神经递质改变三方面对药物成瘾个体产生欺骗行为的神经生物学基础进行综述,以期探索有效应对策略、降低药物成瘾的危害提供依据。

关键词 药物成瘾;欺骗;神经生物学

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.03.002

中图分类号 R338.62

药物成瘾(drug addiction)是指在反复使用依赖性药物后,滥用者趋于发展为一种强迫性的用药状态。其本质是中枢神经系统(central nervous system, CNS)发生适应性(adaptation)改变,是一种慢性、复发性脑病^[1]。药物成瘾不仅严重损害成瘾者自己的身心健康,同时也是影响家庭和谐、社会稳定及经济发展的危险因素。据《2017年中国禁毒报告》显示,2016年全国共查处有吸毒行为的人员100.6万名;截至2016年底,现有吸毒人员250.5万名。

有关药物成瘾的神经生物学机制研究已取得不少进展,现在认为药物成瘾主要与奖赏神经环路的适应性改变、奖赏相关学习记忆环路的病理性占用以及对奖赏相关的冲动行为的控制失调有关^[1-4]。成瘾性药物带来的欣快感较自然奖赏(如满足饥饿感等)更为强烈,产生的长时程记忆(long-term memory, LTM)较正常也更为持久;对此类药物的心理渴求(craving)或戒断症状(withdrawal syndrome)带来的生理痛苦,增加了他们选择继续服用药物的几率。同时,前额叶(prefrontal cortical, PFC)对抵制用药冲动的能力降低,更加强了用药的愿望。为满足这种愿望,成瘾者常被观察到采用欺骗行为以获取药物^[5]。欺骗行为在成瘾者群体中并不少见。PFC对冲动的控制力削弱,使得机体不能做出正确的决策。当产生

说谎动机时,在不能正确评估正负性后果的情况下,PFC即发出欺骗的指令。本文将主要针对药物成瘾者产生欺骗行为的神经生物学基础进行综述,以期探索有效应对策略、降低药物成瘾的危害提供依据。

1 欺骗行为产生的神经生物学基础

欺骗(deception)是指有意识地造成他人错误认知,使他人做出误判的行为,涉及复杂的高级认知过程,是一项需要多种执行功能共同参与的任务^[6]。从神经生物学角度研究欺骗行为,往往利用各种范式(如犯罪知识测验等)观察其行为,利用血流动力学变化(hemodynamics changes)观察大脑神经活动之间的联系,通过功能核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)观察脑部的区域化激活^[7-8],从而对参与欺骗行为的脑区进行解剖及功能定位。

欺骗行为的心理过程可分为隐藏真实信息、构建欺骗反应信息和执行欺骗行为三个阶段^[9]。实施欺骗行为的个体首先需要对刺激进行识别和加工;接着产生反应意向,并进行反应准备,包括预估实施说谎行为后双方可能作出的反应,进而在说谎与诚实之间进行协调,评估风险;最后形成说谎决策,抑制诚实反应,执行欺骗行为并进行反馈^[9]。在整个欺骗行为产生和执行的过程中,有多个脑区参与,彼此相互协作。研究发现欺骗相关的活动主要发生在额叶和扣带回(cingulate gyrus)^[10]。眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)负责成功隐藏真实信息;左额上回(left superior frontal gyrus, LSFG)负责暂存真实记忆并组织编造谎言;左额中回(left middle frontal gyrus,

* 国家自然科学基金资助项目(81571205, 31271151)

** E-mail: ccxjtu2013@163.com; liuguanzhi1029@stu.xjtu.edu.cn

*** 通信作者: E-mail: hxl01@mail.xjtu.edu.cn

LMFG)与任务转换有关,负责产生合理的说谎反应^[11];左前额叶皮质(left prefrontal cortex, LPC)和顶叶皮质(parietal cortex, PC)与前扣带回皮质(anterior cingulate cortex, ACC)一起负责冲突监测和抑制诚实反应^[9,12]。除此之外,由边缘系统(limbic system) (包括通过 Papez 环相互联系的海马(hippocampus)、乳头体(corpus albicans)、扣带回(cingulate gyrus)、海马旁回(parahippocampal gyrus)、齿状回(dentate gyrus)、杏仁核(amygdaloid nucleus)等结构)以及伏隔核(nucleus accumbens, NAc)到腹内侧额叶(ventral medial prefrontal cortex, VMPFC)的多巴胺(dopamine, DA)投射也参与其中,通过奖赏机制完成对欺骗行为的评价和反馈^[10,13]。

从神经系统发育的角度分析,诚实反应没有特定的中枢激活或兴奋,属于人的本能反应(instinctive reaction),而欺骗行为是孩童时期自然发展而来的一种能力,属于一种执行功能(executive function)。欺骗行为随着年龄的增加而减少^[14],这与生长发育的逐渐完善、个体执行功能逐渐成熟有关。随年龄增长,奖赏机制的作用逐渐减弱,个体抵制诱惑能力逐渐增强,产生欺骗行为的频率相应地逐步减少。

2 药物成瘾导致的神经环路功能紊乱与欺骗行为的产生

2.1 药物成瘾与欺骗行为共有脑区结构

药物成瘾是一个复杂的病理过程,不同类型的依赖性药物作用方式也不尽相同。但尽管这些药物的作用位点可能不同,其最终环节几乎均与中脑皮层边缘叶的奖赏环路相关,其中涉及了 CNS 中多个脑区的适应性改变^[15]。中脑皮层边缘叶的奖赏系统,包括腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)到伏隔核(VTA - NAc)及纹状体的 DA 投射和 VTA - PFC 的 DA 投射。依赖性药物会促使奖赏神经环路发生易化(facilitation),除了造成对这些药物的渴求或复吸外,对欺骗行为的评价和反馈也将趋于乐观,增加了执行欺骗的可能性。因此,参与药物成瘾的脑区构成了成瘾者实施欺骗行为的结构基础(表 1)。

fMRI 技术的发展使脑区的正常或异常的功能实现可视化。从整体来说,药物成瘾对奖赏回路中某些环节的影响,对维持和强化成瘾及实施欺骗行为有重要促进作用^[7]。依赖性药物会增强 VTA - NAc 的 DA 投射,并对此种奖赏相关的刺激以及伴随获得该刺激的信息如特定的线索或环境及机体的相关反应等产生长期学习记忆,使得 VTA 和

NAc 更容易响应兴奋性的传入。生理情况下,DA 神经元仅对正性奖赏预期错误(即奖赏较预期好)进行相位性放电。而强化的 VTA - NAc 的 DA 投射使得中脑边缘 DA 系统在评价与反馈结果时,始终得到正性奖赏预期错误的信号。即无论欺骗行为后果的正、负性,欺骗行为都将得到正性强化,由此,欺骗行为发生率较正常人升高^[1]。

从环路上的单个脑区分析,也可得出药物成瘾者有更高的说谎倾向。有研究证实,药物成瘾者更倾向于选择危险性决策,如采用欺骗行为来获取药物即属于危险性决策。对多种药物成瘾的病人 PFC 体积减小, fMRI 显示药物成瘾者背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)钝化,额叶皮质功能异常削弱了判断力,其行为表现为选择决策、监测冲突、反应抑制过程异常^[16],不能有效地抑制强迫性用药等非理性行为。正因为青少年 PFC 发育尚未完善,因此成为了最易受到成瘾威胁的群体^[17]。除前额叶之外,腹侧纹状体(ventral striatum)也被认为参与促成其冒险决策^[18],两者共同作用大大增加了成瘾者选择风险性决策的可能,即更容易采取欺骗的行为来满足自己的需求。成瘾者的自我欺骗进一步延迟了个体接受客观事实的时间,从而加重依赖性药物对脑功能的损伤^[19]。

扣带回属于边缘系统的一部分,通过 DA 神经回路与 PFC、海马、下丘脑、杏仁核及其他脑区相互联系。药物成瘾者扣带回与其它脑区相互联系的减弱与其实施欺骗行为密切相关。有研究显示,药物滥用者前额叶和扣带回皮质体积明显缩小,男性以前扣带回为主,女性以后扣带回为主,在青少年中则表现为扣带回与额叶间的功能联系明显减弱^[20]。扣带回与 PFC 功能连接减弱引起对奖赏刺激的调节异常,与丘脑的功能连接减弱造成注意力和执行控制力的降低;而其与颞叶功能连接的增强则导致对成瘾学习记忆的强化,最终造成成瘾者情感调节、冲突监测、处理问题、工作记忆和奖赏通路等的障碍^[7,21],进而导致欺骗性交流和说谎行为的发生。

除上述大脑结构之外,药物成瘾也明显减弱了顶叶和枕叶的活动,使个体对行为的抑制能力降低;成瘾者颞叶活动受损,认知功能下降;海马部位激活使其对药物反应的记忆日渐牢固;杏仁核体积缩小,增强对药物或毒品的渴求;小脑蚓体积增大、降低其执行能力等^[20,22]。

综上所述,依赖性药物增强了 VTA - NAc 的 DA 投射,使得机体评价反馈欺骗行为时获得正性

奖赏; 药物成瘾还削弱了 PFC 的冲突抑制、选择谋划能力, 使其倾向于执行欺骗等危险性决策; 另外, 依赖性药物改变了扣带回与其他脑区的功能连接, 其中与颞叶、海马及小脑等形成的学习记忆环路使

得成瘾者不能从欺骗过程中获得正确的经验, 而仅加强对上述正性奖赏的学习记忆。基于上述多方面的神经解剖学机制, 药物成瘾群体的欺骗行为变得可以理解。

表 1 参与药物成瘾及欺骗行为的脑功能区

功能区	前额叶 ^[16]	扣带回 ^[7, 21]		纹状体、伏隔核	其它 ^[20]		
		前扣带回	后扣带回		顶叶、枕叶	海马	颞叶
行为	冲突监测、 决策能力、 行为抑制	情感调节、 冲突监测、 问题解决	奖赏、 工作记忆	执行能力、 冲动性	行为抑制	工作记忆	认知

2.2 药物成瘾与欺骗行为共有的神经递质

药物成瘾者实施欺骗行为在实现神经环路的适应性改变时, 以多种神经递质的改变作为其物质基

础, 主要以 DA、 γ 氨基丁酸(*gamma* amino butyric acid, GABA) 及谷氨酸(*glutamate*, Glu) 为主。(表 2, 图 1)

表 2 参与药物成瘾及欺骗行为的脑功能区以及神经递质

功能区	前额叶 ^[25]	扣带回 ^[28]		纹状体、伏隔核 ^[10]	其它	
		前扣带回	后扣带回		海马 ^[22]	丘脑 ^[28]
神经递质	DA 及 DA 能神经通路、 D ₂ 受体表达	DA 能神经通路		DA 能神经通路	GABA、DA	GABA、Glu

奖赏行为及药物成瘾的形成与中脑皮层边缘叶的多巴胺系统密切相关, 依赖性药物均可直接或间接的增加 VTA 投射至 NAc 的 DA 能神经元末梢释放的 DA, 使得 NAc 内的 DA 水平升高。DA 的长时间释放, 放大并延长了 DA 的信号传递, 加之 PFC 抵制冲动的能力下降, 导致个体自我行为控制及选择决策方面出现缺陷, 表现为行为固执、冲动消费、过度纵欲及病理性赌博等^[23]; 同时盲目乐观, 对欲望的满足有积极的评估, 无视将来存在的祸患, 执着于眼前的蝇头小利, 放弃长远的利益。成瘾者额叶活动的长期降低和 DA 系统的长时程激活, 使个体获得的欣快感充足, 促使其形成选择即刻奖赏的习惯, 为形成“自我欺骗行为”奠定了基础。自我欺骗为成瘾者提供了暂时逃避压力和痛苦的唯一机会, 所以即使这种选择只能使其从问题或痛苦中短暂地解放出来, 他们也愿倾向于做出“因小失大”的决定^[24-25], 从而不断实施自我欺骗行为。与此同时, D2 受体表达下降, 成瘾者对社会的期许反应增高^[26], 因此在其寻求社会认同感的过程中, 往往倾

向于用说谎来使自己的行为适应所处的社会大环境, 其社会期许反应越强烈, 说谎的可能性越大。

除上述 DA 的变化之外, 成瘾者脑内 GABA 与 Glu 的平衡失调, 也构成了欺骗行为的基础。大多数 Glu 结合谷氨酸门控受体后, 通过允许钾离子内流介导兴奋性突触后电位(*excitatory postsynaptic potential*, EPSP), 而 GABA 通过使氯离子内流介导了脑内绝大部分的抑制性突触后电位(*inhibitory postsynaptic potential*, IPSP), 两者在功能上维持着脑的平衡^[27]。研究发现长期药物成瘾会严重损伤大脑皮质, 引起额叶皮层、NAc 和丘脑等 GABA 和 Glu 含量显著降低, 尤其以 GABA 为著。此时 GABA 与 Glu 之间的抑制性与兴奋性平衡被破坏, 个体冲动性升高, 控制功能降低。另一方面, GABA 神经元活性受到抑制, 亦会引起 DA 增多, 致使奖赏通路及盲目乐观的心理得到加强^[28]。综合以上两方面因素, 药物成瘾者往往兴奋性较高, 易于冲动, 加之过于乐观并沉迷奖赏, 导致其说谎的机率大大提高。

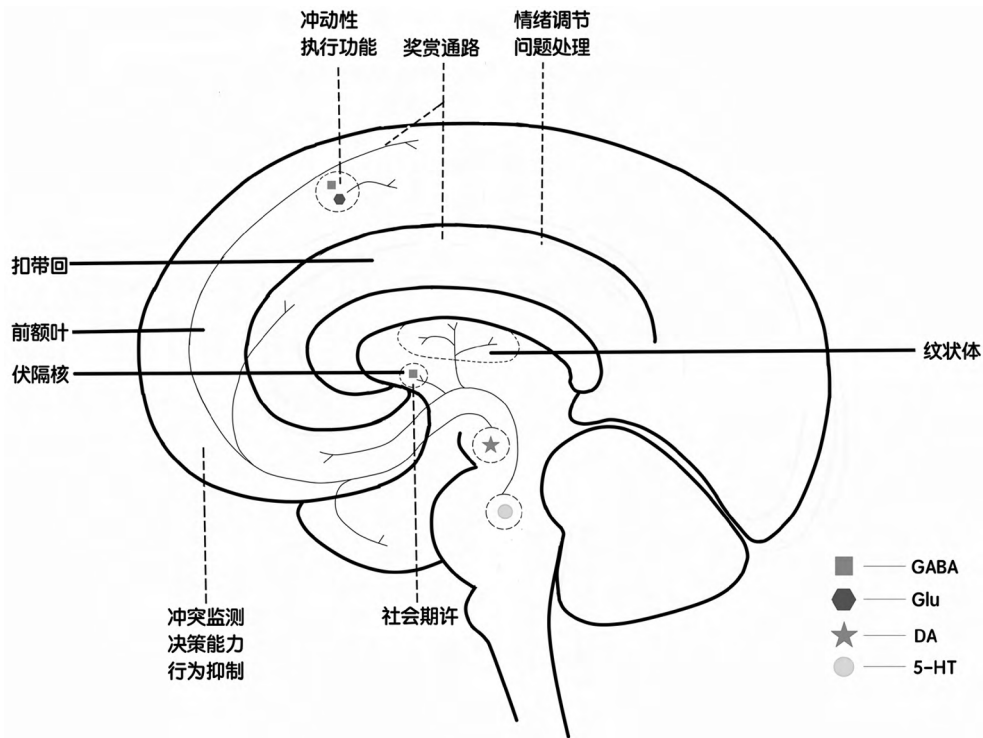


图1 参与药物成瘾及欺骗行为的脑功能区及神经环路

3 总结与展望

综上所述,药物成瘾对神经系统的损伤涉及多个脑区,VTA - NAc 的 DA 环路的增强,对欺骗后果的评价趋于正性;前额叶皮质和扣带回皮质的功能降低,引起执行功能、认知水平、行为抑制、合理决策能力降低,使个体倾向于选择新奇、危险的事物,对社会认同感的追求,强化了为适应社会大环境而产生的社会期许反应;与此同时,作为本能反应的诚实反应被抑制,增加了成瘾群体欺骗行为的发生率;从神经递质角度来说,DA 能神经活动增强以及 GABA

与 Glu 平衡的打破,导致成瘾者自我控制能力和合理决策能力的降低,更容易冲动,也更容易引发欺骗性交流和欺骗行为。

由此可以看出,欺骗行为是药物成瘾者必然出现的行为障碍,是大脑多个脑区以及神经递质系统异常的体现。因此,在对药物成瘾进行观察、评判时,可以从欺骗行为这一视角识别成瘾者对药物的渴求程度;但经有效治疗成瘾或复吸后,并不能改善个人的欺骗行为,其原因可能由于药物成瘾造成的脑区器质性改变并不能通过成瘾的治疗而恢复^[19]。

4 参考文献

[1] 韩济生. 神经科学(第三版) [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009.

[2] Ferrari JR, Groh DR, Rulka G, et al. Coming to terms with reality: predictors of self - deception within substance abuse recovery [J]. Addict Disord Their Treat, 2008, 7(4) : 210 - 218.

[3] Meyers T. Promise and deceit: pharmacos, drug replacement therapy, and the perils of experience [J]. Cult Med Psychiatry, 2014. 38(2) : 182 - 196.

[4] 秦积涛. 基于脑电分析方法的海洛因成瘾者的决策障碍研究 [D]. 2016, 兰州大学.

[5] Stogner JM, Sanders A, Miller BL. Deception for drugs: self - reported "doctor shopping" among young adults [J]. J Am Board Fam Med, 2014, 27(5) : 583 - 593.

[6] Abe N. The neurobiology of deception: evidence from neuroimaging and loss - of - function studies [J]. Curr Opin Neurol, 2009. 22(6) : 594 - 600.

[7] 胡文富. 应用 fMRI 探讨海洛因成瘾者后扣带回相关功能变化 [D]. 2012, 安徽医科大学.

[8] Suckling J, Nestor LJ. The neurobiology of addiction: the perspective from magnetic resonance imaging present and future [J]. Addiction, 2017. 112(2) : 360 - 369.

- [9] 李冬,周婷,岳勤,等. 说谎行为的脑机制探讨[J]. 保健医学研究与实践 2012(01): 80-83.
- [10] 丁晓攀. 欺骗行为的发展及其社会认知神经机制[D]. 2012,华东师范大学.
- [11] Kim C, Cilles SE, Johnson NF, et al. Domain general and domain preferential brain regions associated with different types of task switching: a meta-analysis[J]. Hum Brain Mapp, 2012. 33(1): 130-142.
- [12] Cui Q, Vanman EJ, Wei D, et al. Detection of deception based on fMRI activation patterns underlying the production of a deceptive response and receiving feedback about the success of the deception after a mock murder crime[J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2014, 9(10): 1472-1480.
- [13] Rolls ET. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system[J]. Cortex, 2015, 62: 119-157.
- [14] Spence SA, Hunter MD, Farrow TF, et al. A cognitive neurobiological account of deception: evidence from functional neuroimaging[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2004, 359(1451): 1755-1762.
- [15] Stephen M STAHL. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications(3rd ed) [M]. Cambridge University Press, 2008.
- [16] Hayashi T, Ko JH, Strafella AP, et al. Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(11): 4422-4427.
- [17] Blum K, Febo M, Smith DE, et al. Neurogenetic and epigenetic correlates of adolescent predisposition to and risk for addictive behaviors as a function of prefrontal cortex dysregulation[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2015, 25(4): 286-292.
- [18] Yamamoto DJ, Woo C-W, Wager TD, et al. Influence of dorsolateral prefrontal cortex and ventral striatum on risk avoidance in addiction: A mediation analysis[J]. Drug Alcohol Depend, 2015, 149: 10-17.
- [19] Martinez-Gonzalez JM, Vilar Lopez R, Becona Iglesias E, et al. Self-deception as a mechanism for the maintenance of drug addiction[J]. Psicothema, 2016, 28(1): 13-19.
- [20] Silveri MM, Dager AD, Cohen-Gilbert JE, et al. Neurobiological signatures associated with alcohol and drug use in the human adolescent brain[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 70: 244-259.
- [21] Carey SE, Nestor L, Jones J, et al. Impaired learning from errors in cannabis users: Dorsal anterior cingulate cortex and hippocampus hypoactivity[J]. Drug Alcohol Depend, 2015, 155: 175-182.
- [22] Izumi Y, Zorumski CF. GABA and Endocannabinoids mediate depotentiation of schaffer collateral synapses induced by stimulation of temporoammonic inputs[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0149034.
- [23] Sharot T, Guitart-Masip M, Korn CW, et al. How dopamine enhances an optimism bias in humans[J]. Curr Biol, 2012, 22(16): 1477-1481.
- [24] Joutsa J, Voon V, Johansson J, et al. Dopaminergic function and intertemporal choice[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5(3): e520.
- [25] Lauria F, Preissmann D, Clement F. Self-deception as affective coping. An empirical perspective on philosophical issues[J]. Conscious Cogn, 2016, 41: 119-134.
- [26] Egerton A, Rees E, Bose SK, et al. Truth, lies or self-deception? Striatal D(2/3) receptor availability predicts individual differences in social conformity[J]. Neuroimage, 2010, 53(2): 777-781.
- [27] Mark F Bear, Barry W Connors, Michael A Paradiso. Neuroscience: Exploring the brain(2nd ed) [M]. Lippincott Williams & Wikins Inc, 2001.
- [28] 朱千. 海洛因戒治者隐藏信息的ERP研究[D]. 2014, 西南大学.

收稿日期: 2017-12-26

修回日期: 2018-05-03