

长期海洛因成瘾者前额叶功能连接的静息态 fMRI 研究

齐印宝 傅先明 钱若兵 魏祥品 牛朝诗 王昌新 曾飞雁 汪业汉

【摘要】 目的 利用静息态 fMRI 探讨长期海洛因成瘾者前额叶功能连接的变化情况。方法 13 例长期海洛因成瘾者和 14 例正常者接受静息态 fMRI 检查,对数据进行相关的预处理后,以前额叶为种子点与全脑每个体素进行相关分析,比较海洛因成瘾组与正常对照组前额叶功能连接的变化情况。结果 以左侧前额叶为种子点进行功能连接分析,海洛因成瘾组左侧前额叶与左侧海马、右侧前扣带回、左侧额中回、右侧额中回、右侧楔前叶功能连接明显低于正常对照组;以右侧前额叶为种子点进行功能连接分析,海洛因成瘾组右侧前额叶与左侧眶额叶、左侧额中回功能连接明显低于正常对照组。结论 长期海洛因成瘾者前额叶与相关脑区的功能连接减弱,前额叶可能参与了海洛因成瘾的维持与戒断后复吸。

【关键词】 海洛因成瘾; 前额叶; 静息态 fMRI; 功能连接

【中图分类号】 R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-8925-(2011)01-0076-04

Functional connectivity of prefrontal cortex in chronic heroin addicts: a resting-state functional MRI study

QI Yin-bao*, FU Xian-ming*, QIAN Ruo-bing*, WEI Xiang-pin*, NIU Chao-shi*, WANG Chang-xin, ZENG Fei-yan, WANG Ye-han*. *Department of Neurosurgery, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: FU Xian-ming, Email: fuxianmingah@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the changes of functional connectivity of the prefrontal cortex in chronic heroin addicts under resting-state functional MRI (fMRI). **Methods** Resting fMRI examination was performed on 13 chronic heroin addicts and 14 healthy volunteers. After pre-processing the resting-state fMRI data, the prefrontal cortex was selected as the seed region, with which a whole-brain voxel temporal correlation in low frequency fMRI fluctuations was analyzed and the changes of functional connectivity of the prefrontal lobe in both chronic heroin addicts and healthy volunteers were calculated with SPM5 software. **Results** Compared with that in the control group, the functional connectivity between the left prefrontal cortex and the left hippocampus, right anterior cingulate, left middle frontal gyrus, right middle frontal gyrus, right precuneus in the heroin addiction group was significantly decreased. The functional connectivity between the right prefrontal cortex and the left orbital frontal cortex, left middle frontal gyrus in the heroin addiction group was also significantly decreased as compared with that in the control group. **Conclusion** Functional connectivity of prefrontal cortex in chronic heroin addicts decreases, indicating that the prefrontal cortex may be involved in the maintenance of heroin addiction and relapse after withdrawal.

【Key words】 Heroin addiction; Prefrontal cortex; Resting state functional MRI; Functional connectivity

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2011.01.019

基金项目:国家自然科学基金(30973084);安徽省自然科学基金(070413264X);安徽省卫生厅医学科研课题(09B137)

作者单位:230001 合肥,安徽医科大学附属省立医院神经外科(齐印宝、傅先明、钱若兵、魏祥品、牛朝诗、汪业汉),磁共振室(王昌新、曾飞雁)

通信作者:傅先明,Email: fuxianmingah@163.com

海洛因成瘾是现代最严重的公共健康问题之一,它以强制性使用和高复发率为主要特征。既往研究已经发现在人脑中存在一个与海洛因成瘾相关的“奖赏系统”,其中前额叶在海洛因成瘾中起到了重要的作用。fMRI 研究发现,海洛因成瘾者在完成认知控制、反应抑制、决策等功能时,前额叶激活在反应过程中明显下降,这导致了对药物相关线索

的高度敏感化和无法控制的强迫性觅药行为。但是在静息状态下前额叶功能连接是否也发生了改变,目前尚少见相关报道。本研究利用静息态 fMRI 技术探讨海洛因成瘾者在静息状态下前额叶功能连接的变化情况。

资料与方法

一、临床资料

本研究共有 15 名海洛因成瘾者和 15 名正常者参加,其中有 2 名海洛因成瘾者和 1 名正常者由于 fMRI 扫描时头动(平动 $>1\text{ mm}$ 或转动 $>1.5^\circ$)而被剔除,总共 13 名海洛因成瘾者和 14 名正常者的数据进行了后续的数据分析。

海洛因成瘾者均来自安徽省戒毒和康复中心自愿戒毒的患者,共 13 例,其中男 10 例,女 3 例;年龄 25~45 岁;均为汉族,右利手;符合《美国精神障碍诊断统计手册》第 4 版关于物质成瘾的诊断标准,接受治疗前尿检均呈阳性,无神经、精神方面的疾病及相关病史;除少量吸食烟酒外,没有其他任何药物(包括乙醇和尼古丁)成瘾。所有被试者均为刚进戒毒所接受治疗者,尚未接受美沙酮替代治疗,并由戒毒中心医生确认其可以接受 fMRI 检查,检查前填写基本信息调查表和成瘾严重程度指数(addiction severity index, ASI)量表。海洛因成瘾组 ASI 量表得分分为 24.63 ± 6.78 , 每天吸食海洛因(0.93 ± 0.37) g, 成瘾年限为(8.38 ± 2.83)年。

正常对照组来自招募的志愿者,共 14 例,其中男 11 例,女 3 例;年龄 23~42 岁;均为汉族,右利手;年龄、性别和受教育程度尽量与海洛因成瘾组匹配。

海洛因成瘾组与正常对照组在性别、年龄、智力水平、受教育年限、饮酒量方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),海洛因成瘾组每天吸烟支数高于正常对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。(表 1)

研究者事先告知被试者该项研究的内容、fMRI 检查注意事项和检查过程中可能出现的不适。所有

被试者自愿参加本研究,并签署知情同意书。本研究经安徽医科大学附属省立医院医学伦理委员会批准通过。

二、方法

1. 检查方法:使用西门子 3.0T trio 磁共振成像系统,8 通道标准头线圈进行头部扫描。使用配套的泡沫海绵固定被试者的头部,以减少被试者头动。扫描前被试者佩戴 3M 降噪耳塞,扫描过程中处于静息状态,即被试者安静仰卧,闭上双眼,不给予认知任务,保持清醒,尽量不要思考任何事情。所有被试者先进行 T1 加权常规结构像扫描,扫面参数与功能像一致;然后进行 T2 加权单次激发-梯度回波平面序列(EPI)的静息态 fMRI 成像扫描,扫描参数:TR 2000 ms, TE 30 ms, 扫描层数 33 层,磁矩 64×64 , 层厚 3.7 mm, 体素 $3.75 \text{ mm} \times 3.75 \text{ mm} \times 3.7 \text{ mm}$, 扫描范围(FOV) $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, 偏转角 90 度,扫描时间为 8 min;最后沿矢状位扫描 T1 加权全脑解剖图像。

2. 数据分析:使用图像统计软件 SPM5 对静息态数据进行预处理;首先去除开始的 10 个时间点,以去除机器不稳定的影响;然后经过层间获取时间校正,采用刚体模型进行运动校正,标准化到蒙特利尔神经病学研究所(montreal neurological institute, MNI)标准脑空间的功能像模板,同时重采样至 $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$;最后以 4 mm 为半高全宽进行高斯平滑,以增加信噪比,使数据更加符合高斯场模型,以便进行统计推断。运用 Rest 软件首先对预处理后的数据进行去除线性漂移、低频滤波($0.01 \sim 0.08 \text{ Hz}$),以便去除低频漂移和呼吸、心跳等高频噪声的影响;然后提取全脑、脑白质和脑脊液的平均信号,与预处理生成的头动信号合并作为计算功能连接的协变量进行简单线性回归,以排除这些因素对结果造成的影响;然后提取 AAL 模板中的左右前额叶为种子点,提取种子点的平均时间曲线,然后与全脑所有体素进行相关分析,得到功能连接统计图,并将相关系数进行 Fisher Z 转换,使数据符合正态分布。

表 1 海洛因成瘾组与正常对照组一般统计学资料的比较

Tab.1 Comparison of general statistical data between heroin addiction group and control group

项目	海洛因成瘾组(n=13)	正常对照组(n=14)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	10/3	11/3	0.011	1.000
年龄(岁)	33.63 ± 9.20	33.00 ± 10.51	0.165	0.870
智力水平(百分等级)	65.27 ± 8.37	70.18 ± 9.15	1.451	0.159
受教育年限(年)	7.38 ± 3.39	8.00 ± 2.61	0.535	0.598
吸烟(支/d)	23.74 ± 6.62	7.56 ± 3.72	7.906	0.000
饮酒(g/d)	83.45 ± 42.35	65.52 ± 35.16	1.200	0.241

三、统计学分析

运用 SPM5 对转换后的 Z 分数统计图进行两样本 t 检验, 功能连接差异有统计学意义的阈值设定为自由度 26, $P < 0.05$, $t > 2.06$, 激活体素范围大于 54(高斯平滑半高全宽为 4 mm, AlphaSim 校正), 最后结果叠加在 ch2.nii 模板上显示。

结 果

感兴趣种子点结果: 在 AAL 模板中分别提取左右前额叶种子点, 左侧前额叶种子点中心点坐标为(-33, 33, 35), 体素个数为 135; 右侧前额叶种子点中心点坐标为(37, 33, 34), 体素个数为 132。

以左侧前额叶为种子点功能连接分析结果: 海洛因成瘾组左侧前额叶与左侧海马、右侧前扣带回、左侧额中回、右侧额中回、右侧楔前叶功能连接明显低于正常对照组; 以右侧前额叶为种子点功能连接分析结果: 海洛因成瘾组右侧前额叶与左侧眶额叶、左侧额中回功能连接明显低于正常对照组。(图 1)

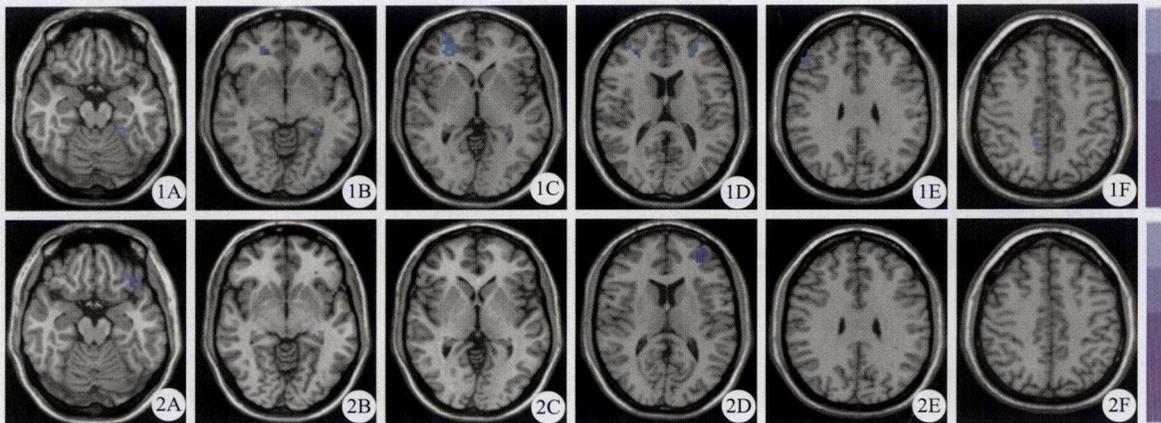
讨 论

海洛因成瘾以其强制性的药物使用和高复发率为特征^[1]。传统观点认为海洛因会提高伏核多巴胺浓度, 由于强化效应从而导致成瘾的发生, 但是这不能完全解释成瘾, 因为在正常人也存在这种效应。一种合理的假设是海洛因导致多巴胺系统的适应性改变, 摧毁了多巴胺调节的神经环路。前额叶是多巴胺神经环路中的重要结构之一, 它主要负责对药物渴求的抑制和认知控制。神经影像学研究揭示了可卡因依赖者前额叶脑区结构和代谢的异常^[2-3]。行为学和 fMRI 研究发现海洛因成瘾者认知控制、反

应抑制和决策等功能受损, 反应过程中前额叶激活明显下降^[4]。前额叶功能和结构的异常会导致神经环路的改变, 从而静息态时功能连接发生改变并导致成瘾行为的持续或戒断后的复吸。

静息态 fMRI 没有任务刺激, 避免了复杂的任务刺激导致的脑活动差异, 使不同的被试者处于条件一致的情况下, 更容易得到可靠的结论。目前认为静息态 fMRI 信号的低频波动反应了脑功能区的生理性自发活动。静息态功能连接测量是分析感兴趣脑区与全脑血氧水平依赖信号之间的关系, 它被认为是感兴趣脑区功能组织形式的一种有效的测量方式^[5]。海洛因成瘾者对药物的渴求一般都是在静息状态时发生, 而并不是在相关线索的刺激条件下才产生的, 因而静息态 fMRI 更能反映成瘾的实质。

静息态 fMRI 研究已经证实前额叶和扣带回存在功能连接^[6], 这一神经环路主要负责认知控制, 而前额叶与眶额叶的神经环路则与反应抑制和动机相关。本研究结果提示前额叶与扣带回、眶额叶功能连接减弱, 这与很多海洛因成瘾的神经影像学研究成果一致。PET 研究发现可卡因依赖者在进行 Stroop 实验时前额叶和扣带回激活明显减弱, 并且这种减弱的程度与海洛因的使用量呈正比^[7]。fMRI 研究证实海洛因成瘾者反应抑制功能受损, 反应过程中前额叶和扣带回激活明显下降^[8]。弥散张量成像研究提示海洛因依赖者前额叶和扣带回等区域白质完整性受损^[9]。综合以上研究, 本研究认为长期海洛因成瘾者认知控制功能受损和对药物渴求的抑制功能减弱, 这支持了海洛因成瘾理论: 对药物的渴求和动机增强, 而认知控制能力下降即抑制药物使用的能力下降, 从而导致了药物使用的持续和戒断后



1A~1F: 海洛因成瘾组左侧前额叶功能连接减弱的脑区; 2A~2F: 海洛因成瘾组右侧前额叶功能连接减弱的脑区

图 1 以左侧前额叶为种子点进行功能连接分析时海洛因成瘾组与正常对照组相比减弱的脑区 图 2 以右侧前额叶为种子点进行功能连接分析时海洛因成瘾组与正常对照组相比减弱的脑区

Fig.1 Decreased brain areas in functional connectivity of the left prefrontal cortex in heroin addiction group Fig.2 Decreased brain areas in functional connectivity of the right prefrontal cortex in heroin addiction group

的复吸。

本研究还发现前额叶与海马、楔前叶功能连接减弱,这可能反应了海洛因成瘾者存在学习记忆功能障碍。海马被认为是学习与记忆的关键结构,在成瘾记忆中起着重要的作用。而基于体素的形态学研究表明海洛因成瘾者楔前叶灰质密度下降,楔前叶与人类工作记忆和警觉功能密切相关^[10]。前额叶在学习记忆中起着调控作用,前额叶与海马、楔前叶的功能连接减弱提示前额叶对学习记忆的调控作用减弱,导致海洛因成瘾者对药物相关线索、场景的记忆和对药物强化效应显著增强,从而导致成瘾行为的产生。

值得一提的是本研究结果提示长期海洛因成瘾者左右前额叶的功能连接存在差异,对于这种差异在成瘾性疾病中的具体机制目前还不是很清楚^[11],同时这种差异是否参与了海洛因成瘾的维持与复吸还有待于进一步研究。

本研究结果提示长期海洛因成瘾者前额叶功能连接减弱,进一步证实了海洛因成瘾者前额叶功能减退,前额叶参与了海洛因成瘾行为的持续和戒断后复吸。但是,这种功能减退是暂时的还是永久的还需要进一步的研究探索。目前有研究提示海洛因成瘾者阶段后脑功能呈 U 字型变化,即先加重然后出现减轻^[12]。对海洛因成瘾者和戒断者进行长期的队列研究将有助于该问题的解决。

参 考 文 献

[1] Volkow ND, Li TK. Drug addiction: the neurobiology of behaviour

gone awry[J]. Nat Rev Neurosci, 2004, 5(12): 963-970.

[2] 石金富,袁艺,邹枝玲,等.海洛因成瘾者的脑灰质密度下降[J].应用心理学,2008,14(2):99-103.

[3] Van den Oever MC, Spijker S, et al. Prefrontal cortex plasticity mechanisms in drug seeking and relapse [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2009,

[4] Lee TM, Zhou WH, Luo XJ, et al. Neural activity associated with cognitive regulation in heroin users: a fMRI study[J]. Neurosci Lett, 2005, 382(3): 211-216.

[5] Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, et al. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex[J]. Neuroimage, 2007, 37(2): 579-588.

[6] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(9): 700-711.

[7] Bolla K, Ernst M, Kiehl K, et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2004, 16(4): 456-464.

[8] Fu LP, Bi GH, Zou ZT, et al. Impaired response inhibition function in abstinent heroin dependents: an fMRI study[J]. Neurosci Lett, 2008, 438(3): 322-326.

[9] Liu H, Li L, Hao Y, et al. Disrupted white matter integrity in heroin dependence: a controlled study utilizing diffusion tensor imaging [J]. Am J Drug Alcohol Abuse, 2008, 34(5): 562-575.

[10] 蒋少艾,王绪轶,郝伟,等.海洛因成瘾者脑灰质密度的对照研究[J].中国药物依赖性杂志,2006,15(5):373-375.

[11] 黄敏,钱若兵,傅先明,等.网络游戏成瘾者相关脑区功能定位的 fMRI 研究[J].中华神经医学杂志,2010,9(2):167-171.

[12] Yang Z, Xie J, Shao YC, et al. Dynamic neural responses to cue-reactivity paradigms in heroin-dependent users: an fMRI study[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(3): 766-75.

(收稿日期:2010-09-24)

(本文编辑:刘凯)

· 读者·作者·编者 ·

《中华神经医学杂志》2011 年征订启事

《中华神经医学杂志》是中国科学技术协会主管,中华医学会主办,南方医科大学珠江医院承办的国家级神经医学专业学术期刊(CN 11-5354/R,ISSN 1671-8925),2004 年进入中国科技核心期刊目录,2008 年被《中文核心期刊要目总览》收录。杂志主要刊载神经医学的新理论、新进展、新技术、新业务等,内容涵盖神经外科、神经内科以及神经生物等基础神经科学领域,同时注重临床经验的总结和交流,关注临床难点和热点问题,开展学术讨论。其特点是神经内外科相结合,基础与临床相结合,适应了当前神经医学整合与发展的趋势。

本刊 2011 年为月刊,每期 108 页,全部铜版纸印刷,定价 15 元。每月 15 日出版,国内外公开发行。邮发代号:46-251。欢迎到当地邮局订阅。本刊编辑部常年办理邮购业务(免邮费)。欢迎订阅!

地址:广州市工业大道中 253 号珠江医院《中华神经医学杂志》编辑部,邮编:510282

电话:020-61643273,传真:020-61643272,Email:journal@126.com