

人类尼古丁成瘾行为相关岛叶皮质研究进展*

王育红¹ 郝伟²

【摘要】 亚皮质系统在动机性寻药和强迫性觅药行为中起重要作用，是药物依赖研究热点。岛叶与边缘前脑交互投射，并接受丘脑及顶、枕、颞叶皮层投射；近年证实，岛叶在迫促性觅药和风险抉择中起关键作用，其毁损使人类尼古丁成瘾者彻底忘却吸烟，同时使苯丙胺依赖大鼠停用苯丙胺，强烈提示岛叶在烟草“内感受性”和“线索诱导迫促性”及尼古丁“精神依赖”中的作用。

【关键词】 岛叶成瘾行为；内感受性；线索诱导迫促性

【中图分类号】 R749 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-2952(2013)02-0107-04

中脑边缘多巴胺(DA)系统是奖赏(自然奖赏、药物奖赏)的共同通路^[1]，药物成瘾研究基本集中在这些上行DA投射通路，一般认为药物成瘾是该通路功能紊乱的结果。岛叶作为大脑皮质中相对原始脑区与边缘系统存在广泛神经纤维交互投射并接受顶、枕、颞叶皮层纤维投射，此核团目前药物依赖领域研究较少^[2]。近年来fMRI研究证实岛叶在人类成瘾者迫促性觅药行为以及面对不良负性结局作出风险抉择方面起关键作用；然而岛叶在介导烟草内感受性、线索诱导迫促性、应激及戒断反应诱导觅药行为时fMRI显示处于激活状态^[3]。但是其激活的中枢神经作用和机制还不清楚，目前国际上还缺乏系统研究。

一、岛叶的解剖学、细胞构筑和生物学功能

岛叶属大脑皮质一部分，双侧对称，位于大脑

外侧裂深面，由额、颞、顶形成大脑盖附在其上；岛叶皮质与大脑前后叶、左右大脑半球以及皮质和亚皮质结构存在广泛神经纤维联系。接受额、颞、枕叶(包括躯体感觉皮质)、边缘系统(包括杏仁核、海马、丘脑、下丘脑、伏隔核和纹状体)神经纤维投射，传出神经纤维同样投射回这些脑区；根据其解剖学和细胞构筑划分为不同亚区，前端岛叶嗜碱性白细胞层与边缘脑区(前扣带回、腹内侧前额叶皮层、杏仁核及腹侧纹状体)交互连接，其发挥将植物神经和内脏信息整合为情绪和动机作用。后端岛叶颗粒细胞区主要接受丘脑以及顶、枕、颞叶皮层投射，其作用包括躯体感觉、前庭觉和运动觉整合^[3]。其皮质和亚皮质通路功能联系如图1^[3]。

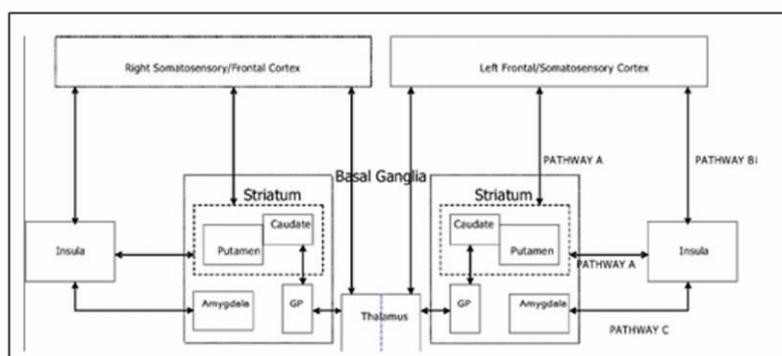


图1: 双侧岛叶与皮质和亚皮质功能通路联系示意图

* (基金项目) 国家十一五重大基础研究与发展项目(2007BAI07B01), 973; 子课题(2009CB52000), 广东省清远市科技局科技计划项目(No. 2010B92)。

(作者工作单位) 1. 暨南大学附属清远医院精神卫生中心(清远, 511518); 2. 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所。

(第一作者简介) 王育红(1970—), 女, 新疆克拉玛依人, 博士, 中心副主任, 研究方向: 药物依赖。

通路 A: 岛叶-纹状体-额叶; 通路 B: 岛叶-躯体化感觉皮质; 通路 C: 岛叶-杏仁核; Frontal: 额叶 Insula: 岛叶; Amvgdala: 杏仁核; Thalamus: 丘脑; Striatum: 纹状体; Caudate: 尾状核; Putamen: 壳核; GP: 苍白球

岛叶细胞化学构筑上由中间门部连接前端嗜碱性粒细胞层和后端颗粒细胞层, 首先, 前端嗜碱性白细胞层由多巴胺能神经支配, 且较高密度多巴胺 D1 受体, 在动机、情绪和成瘾行为方面起重要作用; 其次, 除神经可塑性是药物成瘾病理生理机制之外, 嗜碱性白细胞层的多巴胺神经功能也参与某些药物奖赏效应; 再次, 嗜碱性白细胞层也含有较高浓度内源性阿片肽和较高密度 μ -阿片受体, 在某些滥用药物痛觉调节和奖赏效应中起关键作用, 同时有高密度 CRF1 受体, 在应激相关觅药动机起作用, 且觅药动机能被合成 CRF1 受体拮抗剂阻滞。鉴于皮质醇激素在酒精摄取中起重要作用, 相关受体可能是治疗药物靶点。澄清岛叶的细胞化学构筑能够为药物依赖提供许多潜在治疗靶点^[3-4]。

岛叶的神经生物学功能包括运动性语言, 条件性味觉辨认和厌恶体验, 胃肠道、呼吸道和心血管系统功能, 疼痛辨别和记忆, 热觉体验, 触觉, 痒觉, 恐惧、愤怒、喜悦和悲伤以及饥饿、饥渴、性唤起和迫促性觅药行为^[2-4]。

二 成瘾行为中内感受作用

尽管已证实中脑边缘多巴胺系统是药物奖赏的最后共同通路, 药物依赖个体滥用药物不仅依赖多巴胺一种途径^[1]。药物成瘾个体深受各种正性和负性情绪影响, 几乎所有仪式性药物使用对机体都有奖赏和躯体化效应, 这些促进正性和负性情绪产生^[2-4]; 如吸食可卡因有苦味和鼻腔和咽喉刺激感, 且拟植物神经效应引起心律和血压增加; 酒精除植物神经效应之外, 尚有强烈的味觉和口咽部感觉效应; 静脉使用海洛因的针刺感以及吸烟引出诸多躯体效应, 包括尼古丁的自主神经作用和上呼吸道感觉效应引起的植物神经功能变化; 同时吸食大麻也有呼吸道感觉和自主神经效应; 除了使用药物躯体效应以外, 停药后可产生特征性植物神经效应—戒断综合症; 这些药物使用躯体效应和戒断症状所产生植物神经作用定义为“内感受性”^[5-7]。

Crag^[8-9]首先提出“内感受性”概念, 并证实岛叶参与“内感受性”功能, 同时阐明“内感受性”对维持躯体内环境稳态起重要作用。上述躯体状态变化信号(疼痛、温度、味觉、内脏感觉、炎症、躯体体触觉和痒觉)促进和推动着种族生

存和繁衍; 且这些躯体状态变化都有“快乐值”, 对应着不同个体“愉快感”或者“不愉快感”。运用精细的解剖学追踪技术, 他们发现“内感受性”由外周神经纤维通路编码, 且通过与外周神经纤维突触的脊髓、脑干通路及丘脑中继投射到岛叶皮质。且提出岛叶中一连串“内感受性”信号通过信息处理, 从岛叶后端或背侧到前腹侧, 再投射到右侧岛叶前端。

许多研究多集中在烟草成瘾的呼吸道感觉作用, 发现烟草对呼吸道强烈刺激是由于尼古丁作用于交感神经、咽喉部和上呼吸道三叉神经, 所体验的“愉悦感”能够降低迫促性吸烟行为。更重要的是, 在降低吸烟迫促性方面, 呼吸道感觉效应远远超过尼古丁药理学效应。且阻止呼吸道感觉效应可显著降低吸烟的“愉悦感”和“欲望(满足感)”, 制烟企业通过增加香料以增强烟草的香味及增加“品牌效应”目的旨在增加呼吸道感觉效应。尼古丁替代疗法因能够减轻呼吸道感觉效应而成为目前戒烟一线治疗药物, 研究证实其仅有中等改善戒断效应。新的去尼古丁香烟和刺激性吸入剂都是通过产生呼吸道感觉效应而没有尼古丁作用于大脑起戒烟作用, 临床实验显示尼古丁替代治疗是促进戒断及预防复吸有效的辅助治疗, 至少短期内是非常有效的。随后研究有发现呼吸道感觉效应定位于岛叶皮质^[2, 4, 6-9]。

三 岛叶与尼古丁成瘾的研究现状

fMRI 研究发现岛叶在药物依赖者迫促性觅药中处于激活状态, 然而, 这些研究仅阐明迫促性觅药和岛叶激活有关, fMRI 的局限性是不能阐明岛叶激活的原因(为什么会激活)。另外研究发现驱使觅药动机过程中, 无意识比有意识的迫促性觅药更重要。

最近主要研究岛叶皮质的执行功能在药物依赖中如何起作用, Paulus^[10, 11]研究发现, 岛叶高水平激活参与甲基苯丙胺复吸相关的单纯决策任务, 提示岛叶功能紊乱是面临负性不良结局仍然持续性用药的异常决策基础; 另外一个证据, 慢性可卡因使用者岛叶白质和灰质比率降低^[2]; 同时也发现岛叶灰质水平降低的精神分裂症群体吸烟率较高也是证据之一^[11]。因此他们提出假设: 岛叶结构异常

是否促进迫切性觅药或减弱避免复吸的决策功能或两者均有。另外最近阐明岛叶损伤能使成瘾者彻底戒除吸烟,发现岛叶受损者戒烟率是岛叶完好无损者的100倍;临床表现很容易戒烟,没有复吸,没有持续迫切性吸烟欲望,其中一例宣称“其身体忘记迫切性吸烟欲望”^[2,4]。随后岛叶在药物依赖中引起国内外学者广泛关注。动物研究证实岛叶损伤可终止苯丙胺诱导的大鼠条件位置偏爱(Conditioned Place Preference, CPP)^[2]。总之fMRI提供证据表明:(1)岛叶是迫切性觅药行为形成中必要的中枢结构,(2)此觅药动机存在于所有滥用药物,(3)明确的觅药动机是促进药物依赖的重要因素^[3]。

从初次偶尔接触烟草和反复使用、逐渐发展到烟草成瘾的过程涉及复杂的神经生物学机制^[13]。在药物成瘾的发展过程中,建立了逐渐增强的觅药动机,同时环境因素通过条件机制获得了额外动机,表现为烟草的觅药行为具有强迫性和冲动性等特征^[9,10]。这些不同的行为学特征都可以通过自身给药技术建立相应动物模型。

四 药物成瘾研究需要回答的一些核心问题

自从2007年科学^[2]和2008年自然杂志报告岛叶损伤使得烟草成瘾彻底戒除以来,近年来,许多研究尼古丁成瘾行为精神依赖学者兴趣主要集中在维持“躯体内环境稳态”与“线索诱导迫切性”的中枢机制,推测促进和推动着种族生存和繁衍受躯体“快乐值”影响,而岛叶皮质作为“内感受性”重要中枢,在驱动个体“愉悦感”或者“不愉悦感”情绪反应中起重要作用。因此,岛叶皮质在尼古丁成瘾行为中发挥着关键性作用。

目前需要急切回答的问题是:使用烟草“内感受性”中枢位点不同于尼古丁对应的中枢位点,相应中枢神经系统核团是什么(除岛叶外)?药物使用内感受效应所产生“愉悦感”的中枢机制是什么?即这些内感受效应的记忆是如何形成和再回忆起来的?这些过程是如何促进迫切性用药和决定复吸的?调节这些过程药物使用的中枢神经系统作用机制是什么(除多巴胺释放外)?既然岛叶损伤似乎能够戒除吸烟成瘾,岛叶损伤是否也能够戒除其它药物成瘾?动物实验证据显示岛叶损伤也能够戒除苯丙胺成瘾?岛叶功能紊乱是否会影响自然奖赏行为?岛叶损伤是否对生存非必需的动机如:性行为或习得性“愉悦感”相关动机(喝咖啡或吃

巧克力以获得口腔味觉满足)有影响?^[2]

尽管神经外科损毁岛叶并不是合理的治疗手段,但是非侵入性岛叶功能操作——重复性经颅磁刺激或深部脑刺激中止成瘾行为是否有作用?另外,拥有复杂细胞化学构筑的岛叶皮质的药理学作用靶点是什么?

同时上世纪90年代中期,药物成瘾的研究热点开始从躯体依赖转向精神依赖性,从药物急性强化效应转向停药后的觅药动机研究,特别是2004年Deroche-Gamonet以及Vanderschuren & Everitt两个实验室的工作,提出大鼠奖赏行为和成瘾行为的区别模型标准^[1,7-10]。目前急切需要回答的问题有:为何长期接触药物奖赏会逐渐建立成瘾行为,而自然奖赏却不会,它们之间区别何在?介导成瘾和奖赏的中枢通路有何区别,成瘾行为的强迫性、冲动性的机制是什么?

而回答这些问题可能还是首先需要明确参与药物成瘾的中枢通路。与药物急性强化效应的神经通路类似,中脑边缘皮质DA通路同样参与药物成瘾的复发行为。从VTA到Acb的DA投射在药物点燃(drug priming)的复发行为中起着重要作用,Acb和VTA都与岛叶有广泛神经纤维交互投射;而Amy参与了条件性环境线索诱导的复发行为,内侧Amy也与岛叶有交互投射;而包括纹状床核(BNST)在内的扩展Amy参与足电刺激诱导的复发行为,扩展Amy异常活动与药物相关线索“奖励凸现值”过度夸大有关;眶额皮层异常和可卡因成瘾之间有关,前额叶皮层活动异常能够抑制冲动性的寻药行为^[8-10]。

总之,在药物依赖领域,目前我国流行病学研究发现非法成瘾物质高发区阿片滥用趋势得到基本遏制^[14,15],无论是临床研究还是动物模型研究主要集中在躯体和神经依赖研究上,突破性研究进展任重道远;动物研究集中亚皮层作用如:杏仁核、伏隔核和边缘多巴胺系统^[12,13]。这些研究多集中在成瘾可观察的外在方面(如:以自身给药行为观察为基础);相反,人类药物滥用者fMRI研究多集中在暴露于药物相关线索(如线索诱导的迫切性用药)时个体内在体验,显示前扣带回皮质,眶额皮质和腹内侧前额叶皮质及岛叶激活^[2]。鉴于岛叶的生物学功能,以及与中脑边缘DA奖赏系统广泛的解剖学联系,开展岛叶在烟草“内感受性”及“线索诱导迫切性”的中枢机制以及尼古

丁精神依赖、复发行行为的神经生物学机制研究是有科学基础的, 同时有重大的理论意义和现实意义。

参 考 文 献

1. Pierce RC , Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30(2) : 215 - 238.
2. Naqvi NH. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* ,2007; 315: 531 - 534.
3. Nasir HN , Bechara A. The hidden island of addiction: the insula. *Trends in Neurosciences* 2008; 32: 56 - 67.
4. Schrand JR. Does insular stroke disrupt the self-medication effects of nicotine *Med Hypotheses* ,2010; 75(3) : 302 - 452.
5. Contreras M. Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium. *Science* 2007; 318: 655 - 658.
6. Gray MA. Interoceptive basis to craving. *Neuron.* 2007; 54: 183 - 186.
7. Kenny PJ. Tobacco dependence , the insular cortex and the hypocretin connection. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011; 97 (4) : 700 - 707.
8. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.*

- 2002; 3: 655 - 666.
9. Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003; 13: 500 - 505.
10. Paulus MP. Decision-making dysfunctions in psychiatry-altered homeostatic processing? *Science* ,2007; 318: 602 - 606.
11. Paulus MP , Stein MB. An insular view of anxiety. *Biol. Psychiatry* 2006; 60: 383 - 387.
12. Daniel GE. Continuous nicotine exposure produces structural modifications of dendrite morphology in the rostral agranular insular cortex of the rat. Thesis (M. A.) —George Mason University ,2011 ,130.
13. Mariella DB , John AD. Reward , Addiction , Withdrawal to Nicotine. *Annual Review of Neuroscience* 2011; 34: 105 - 130.
14. 郝伟 主编。精神病学第五版 ,人民卫生出版社 ,2004 , 125 - 128.
15. 范长河 郝伟 杨德森。我国部分地区非法成瘾物质使用第三次流行病学调查。中国药物依赖性杂志 ,2003; 12 (4) : 288 - 293.

(收稿日期: 2012 年 4 月 17 日)

躯体形式障碍的研究现状

秦 颖

【摘要】 躯体形式障碍 (somatoform disorders) 是一类以持久地担心或相信各种躯体症状的优势观念为特征的神经症。早期识别利于提高社会和非精神科医生对该病的认识, 减少医疗资源的过度消耗, 使疾病得到早期有效治疗。本文对国内外有关资料进行分析总结, 对躯体形式障碍的流行病学资料、临床分类和各类型临床表现及治疗做一综述。

【关键词】 躯体形式障碍; 疑病症; 认知行为治疗; 森田疗法

【中图分类号】 R749 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673 - 2952 (2013) 02 - 0110 - 03

躯体形式障碍 (somatoform disorders) 是一类以持久地担心或相信各种躯体症状的优势观念为特征的神经症。患者因这些症状反复就医, 尽管各种医学检查结果都是正常的, 尽管医生反复地说明和解释, 均不能打消患者的疑虑。即使患者确实存在某种躯体疾病, 其严重程度也远远不足以解释患者

感受到的痛苦和焦虑; 尽管患者症状的发生与不愉快的生活事件、艰难处境或心理冲突密切相关, 但患者常常否认心理因素的存在。病程多为波动性。

一、流行病学调查

Gureje 等报道 14 个国家利用 ICD-10 诊断标准进行调查发现, 2. 8% 被调查对象患躯体化障碍,

(作者工作单位) 天津市安定医院 (天津, 300222) 。

(第一作者简介) 秦颖 (1979—), 女, 江苏高邮人, 主管药师, 研究方向: 临床药学。