

美沙酮维持治疗对男性海洛因依赖者决策倾向的影响

尹良爽 李泽爱 汪凯 朱春燕 范晔 庞良俊

【摘要】 目的 探讨参加美沙酮维持治疗(MMT)男性海洛因依赖患者的风险决策认知能力。方法 将 45 例参加 MMT 的男性患者及与其人口学资料相匹配的 32 例健康对照组(HC)作为研究对象,采用爱荷华博弈任务(IGT)进行风险决策行为能力的测试。结果 排除焦虑、抑郁情绪及尿液吗啡检测阳性情况下,MMT 组在 IGT 中净不利选牌数明显高于 HC 组[分别为(9.11 ± 19.60)次,(-4.25 ± 10.27)次],差异有统计学意义[$t=3.884, P<0.01$]。采用 2(组)×5(阶段)方差分析比较 2 组不同阶段的净不利选牌数,发现 2 组间的主效应显著($F=12.414, P=0.01$);不同阶段的主效应亦显著($F=6.871, P<0.01$)。MMT 患者净不利选牌数与首次吸毒年龄呈负相关($r=-0.320, P<0.05$)。MMT 剂量高低组间比较及 MMT 时间长短组间比较,均未发现存在决策功能差异。结论 男性海洛因依赖患者决策认知功能损伤可能是不可复性的,可能与前额叶腹内侧功能异常有关;MMT 不会加重男性海洛因依赖者决策功能损伤。

【关键词】 海洛因依赖; 美沙酮; 决策行为

The effect of methadone maintenance treatment on decision-making biases in male heroin dependent patients YIN Liang-shuang, LI Ze-ai, WANG Kai, ZHU Chun-yan, FAN Ye, PANG Liang-jun. Department of Psychology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of decision-making impairment in male patients with heroin dependence in methadone maintenance treatment(MMT). **Methods** A total of 45 male patients in MMT were compared with matched 32 health controls on the Iowa Gambling Task. **Results** Participants with anxiety or depression had to be excluded, MMT subjects were required to have negative urine toxicology screening tests. The MMT group selected more net disadvantageous cards (number of cards selected from the disadvantageous decks minus number of cards selected from advantageous decks) than health controls((9.11 ± 19.60, -4.25 ± 10.27 respectively), $t=3.884, P<0.01$). A 2(group) × 5(block) ANOVA (analysis of variance) on the cards of net disadvantageous from the gambling task revealed a significant main effect of group($F=12.414, P<0.01$). The ANOVA also revealed a significant main effect of block($F=6.871, P<0.01$). The study indicated the total number of net disadvantageous cards for MMT subjects was negative correlation to the age of initial drug use ($r=-0.320, P<0.05$). Meanwhile, methadone dose and the time of enrollment MMT did not reveal a significant main effect on decision-making biases. **Conclusion** The deficit of decision making for male heroin dependent patients might be attributed to the dysfunction of the ventromedial prefrontal cortex, and this effect does not resolve with abstinence, even very long term abstinence. Methadone may not get worse this impairment in male patients who have a history of heroin use during maintenance treatment intervention.

【Key words】 Heroin dependence; Methadone; Decision making

海洛因依赖(HD)是一类复吸率极高的慢性脑病。美沙酮维持治疗(MMT)因有效降低复吸率,提高HD患者的家庭和社会功能;减少了血源性传染病的传播,广泛用于海洛因依赖替代治疗。有研究发现长期MMT有助于脑部神经生化功能的改善^[1],但美沙酮长期使用亦具成瘾性。Curran等^[2]发现高剂量MMT对认知损伤要明显大于低剂量,相关研究却发现高剂量MMT有助减少治疗期间的偷吸率^[3]。既往研究没有考虑负面情绪对HD患者决策倾向的影响,本

研究排除了焦虑、抑郁情绪,评估男性HD患者决策倾向;并首次研究MMT剂量和时间因素对决策倾向影响,为MMT推广应用提供参考。

对象与方法

一、对象

MMT组:2010年5~10月在淮南社区药物维持治疗第二门诊的男性HD患者,共45例,入组标准:(1)符合中国精神障碍分类与诊断标准第三版的海洛因依赖诊断标准;(2)尿液吗啡检测阴性;(3)入组MMT2个月以上,服药剂量稳定。平均年龄(33.93 ± 5.59)岁,受教育年限(8.93 ± 2.17)年;首次吸毒年龄(25.02 ± 5.21)岁;吸毒时间(8.78 ± 3.05)年;吸毒日均花费(402.22 ± 193.64)元;MMT时间(19.27 ± 14.92)月;MMT剂量(45.33 ± 23.29)ml/d。排除标

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2011.04.015

作者单位:230032 合肥,安徽医科大学医学心理学系(尹良爽、李泽爱、汪凯、朱春燕),公共卫生学院(范晔);安徽省精神卫生防治中心(李泽爱、庞良俊)

通信作者:李泽爱,Email:lizeaiahmc@126.com

准:神经系统疾病;有酒依赖史;焦虑、抑郁情绪者。健康对照组(HC):淮南社区的男性健康志愿者共 32 例,排除精神疾病及其他可能引起认知功能损伤的疾病,无药物依赖史且无焦虑、抑郁情绪。平均年龄(33.47±5.97)岁,受教育年限(9.75±1.52)年。所有对象均为右利者,获知情同意书,自愿参加本研究。MMT 组与 HC 组:2 组在年龄($t=0.349, P>0.728$)和受教育年限均差异无显著性。3 个月内无偷吸记录的 MMT 患者,共 22 人;平均年龄(33.27±5.40)岁,受教育年限(9.27±2.60)年;2 组在年龄($t=0.123, P=0.902$)和受教育年限($t=0.849, P=0.400$)均差异无显著性。MMT 组按服药剂量大小划分为 2 组:45 ml 以下 23 人为低剂量组;45 ml 及以上 22 人为高剂量组。2 组在年龄,受教育年限,首次吸毒年龄,时间,日均花费以及 MMT 时间方面均差异无显著性。见表 1。

表 1 不同剂量 MMT 组人口学资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	低剂量组(n=23)	高剂量组(n=22)	t 值	P 值
年龄(岁)	34.22±5.04	33.64±6.21	0.345	0.732
受教育年限(年)	8.74±2.00	9.14±2.36	0.610	0.545
首次吸毒年龄(岁)	25.57±5.43	24.45±5.04	0.711	0.481
吸毒时间(年)	8.61±3.03	8.95±3.14	0.376	0.709
吸毒日均花费(元)	391.30±208.70	413.64±180.73	0.383	0.704
MMT 时间(月)	19.35±14.30	19.18±15.87	0.037	0.971
MMT 剂量(ml/d)	26.96±11.15	64.55±15.80	--	--

MMT 组按入组时间长短划分为 2 组:入组时间 12 个月及以内者 20 人为短期组;入组时间 12 个月以上者 25 人为长期组。2 组在年龄,吸毒时间,首次吸毒年龄,吸毒日均花费以及 MMT 剂量方面差异均不显著。长期组受教育年限要略高于短期组。见表 2。

表 2 不同入组时间 MMT 组的人口学资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	短期组(n=20)	长期组(n=25)	t 值	P 值
年龄(岁)	34.55±5.11	33.44±6.00	0.658	0.514
受教育年限(年)	8.10±1.71	9.60±2.29	2.511	0.016
首次吸毒年龄(岁)	25.40±4.56	24.72±5.76	0.431	0.669
吸毒时间(年)	8.85±3.38	8.72±2.84	0.140	0.889
吸毒日均花费(元)	385.00±223.08	416.00±170.00	0.529	0.599
MMT 剂量(ml/d)	47.25±19.90	43.80±26.00	0.489	0.627
MMT 时间(月)	5.45±2.95	30.32±10.71	--	--

二、方法

1. 测评工具:(1)一般情况调查表:收集一般人口学资料(年龄、受教育年限),并调查其药物使用情况(首次吸毒年龄、日均吸毒花费,吸毒年限,入组 MMT 时间,MMT 剂量)。(2)简明智力量表(MMSE)^[4];(3)焦虑自评量表(SAS)^[4],取标准分小于 50 分为无焦虑情绪;(4)抑郁自评量表(SDS)^[4]:取标准分小于 50 分为无抑郁情绪。

2. 决策行为试验程序^[5]:采用爱德华博弈测试(IGT),被试从电脑中呈现的 4 叠卡片通过按键选牌,共 100 次。第 1,2 副牌每次奖励 100 元但惩罚频率

高,每选 10 次均会损失 250 元;这种奖励高但惩罚也高,会给被试带来损失的牌称为不利牌。第 3,4 副牌每次收益 50 元但惩罚频率低,每选 10 次均会有 250 元收益;后 2 种奖励低,但能给被试带来收益的牌称为有利牌。按选牌顺序每 20 张分为一个阶段,共分 5 个决策阶段。

3. 统计方法:SPSS13.0 软件统计学处理,采用方差分析(ANOVA)、t 检验以及 Spearman 相关分析,取 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。被试选牌及阶段趋势分析以净不利选牌数为主,净不利选牌数=不利牌的选择总数减去有利牌的选择总数。

结 果

一、MMT 组与 HC 组心理学量表评分比较

MMT 组与 HC 组在 SAS,SDS,MMSE 评分均差异无显著性。见表 3。

表 3 MMT 组与 HC 组 SAS,SDS,MMSE 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	MMT 组(n=45)	HC 组(n=32)	t 值	P 值
SAS	39.69±3.52	38.09±4.37	1.772	0.080
SDS	43.29±3.95	43.50±4.42	0.220	0.827
MMSE	28.02±0.94	28.25±0.98	1.027	0.308

二、各组决策试验结果

1. MMT 组与 HC 组:MMT 组净不利选牌数明显高于 HC 组,差异有显著性($t_{(75)} = 3.884, P<0.01$)。见表 4。2 组被试在 5 个决策阶段中的净不利选牌数进行 2(组)×5(阶段)方差分析显示,2 组间主效应显著 [$F_{(1,75)} = 12.414, P=0.001$],5 阶段的主效应亦显著 [$F_{(4,300)} = 6.871, P<0.01$],即净不利选牌数随决策进程发生显著改变。进一步分析发现除第 1 [$F_{(1,75)} = 2.889, P=0.093$] 和第 3 [$F_{(1,75)} = 3.595, P=0.062$] 阶段,2 组被试差异不显著,第 2,4,5 阶段,MMT 组净不利选牌数均显著高于 HC 组 [$F_{(1,75)}$ 阶段 2 = 8.849, $P=0.004$; $F_{(1,75)}$ 阶段 4 = 5.730, $P=0.019$; $F_{(1,75)}$ 阶段 5 = 5.358, $P=0.023$]。

2. 3 个月内无偷吸记录的 MMT 患者与 HC 组:5 (阶段)×2(组间)方差分析显示:2 组间主效应显著 [$F_{(1,52)} = 16.922, P<0.01$]。固定决策阶段的简单效应分析显示:2 组被试第 1 阶段差异无显著性 [$F_{(1,52)} = 2.319, P=0.134$];第 2~5 决策阶段,MMT 组净不利选牌数均显著高于 HC 组 [$F_{(1,52)}$ 阶段 2 = 7.369, $P=0.009$; $F_{(1,52)}$ 阶段 3 = 6.630, $P=0.013$; $F_{(1,52)}$ 阶段 4 = 10.452, $P=0.002$; $F_{(1,52)}$ 阶段 5 = 5.796, $P=0.020$]。2 组被试净不利选牌数随决策进程发生显著改变。戒断较好的患者仍倾向高风险选择。

3. 低剂量 MMT 组与高剂量 MMT 组:5(阶段)×2(剂量)方差分析显示,2 组间剂量主效应显著 [$F_{(1,43)} = 4.373, P=0.042$];固定决策阶段的简单效应分析显示:2 组被试仅第 2 阶段差异有显著性 [$F_{(1,43)} =$

4.643, $P=0.037$]; 第 1, 3~5 阶段, 2 组间净不利选牌数差异均无显著性 [$F_{(1,43)}$ 阶段 1 = 3.568, $P=0.066$; $F_{(1,43)}$ 阶段 3 = 0.788, $P=0.380$; $F_{(1,43)}$ 阶段 4 = 2.750, $P=0.105$; $F_{(1,43)}$ 阶段 5 = 0.609, $P=0.440$].

4. 短期 MMT 组与长期 MMT 组: 5(阶段) × 2(时间) 方差分析显示, 2 组间时间主效应不显著 [$F_{(1,43)} = 0.239, P = 0.627$]; 固定决策阶段的简单效应分析显示: 在第 1~5 决策阶段, 2 组被试差异均无显著性 [$F_{(1,43)}$ 阶段 1 = 2.785, $P=0.102$; $F_{(1,43)}$ 阶段 2 = 0.005, $P=0.942$; $F_{(1,43)}$ 阶段 3 = 0.534, $P=0.469$; $F_{(1,43)}$ 阶段 4 = 0.218, $P=0.643$; $F_{(1,43)}$ 阶段 5 = 0.145, $P=0.705$].

表 4 MMT 组与 HC 组 IGT 结果比较 (次数, $\bar{x} \pm s$)

牌号	MMT 组 (n=45)	HC 组 (n=32)	t 值	P 值
1	22.18 ± 7.66	19.18 ± 4.82	1.541	0.128
2	32.44 ± 6.89	28.13 ± 4.94	3.204	0.002
3	21.40 ± 5.58	22.25 ± 3.89	0.743	0.460
4	24.04 ± 7.91	29.81 ± 5.59	3.750	0.000
净不利选牌数	9.11 ± 19.60	-4.25 ± 10.27	3.884	0.000

三、MMT 患者净不利选牌数与药物使用情况调查的相关分析

Spearman 相关分析显示, MMT 患者的净不利选牌数与患者首次吸毒年龄呈显著负相关。见表 5。

表 5 MMT 患者药物使用情况与净不利选牌数相关性分析 (r 值)

	首次吸毒 年龄	吸毒 时间	吸毒日 均花费	MMT 时间	MMT 剂量
r 值	-0.320	0.003	0.137	0.110	-0.140
P 值	0.032	0.984	0.370	0.470	0.358

讨 论

HD 患者具有明显的强迫性用药行为, 即对立即奖赏的渴求和长期身体损害的漠视, 即使戒断较长时间, 线索刺激仍可诱发明显的心理渴求^[6]。有研究认为决策功能的完整, 至少在短期内有助于患者抑制药物渴求, 保持戒断^[7]。近年来的研究发现 HD 患者在决策方面较正常被试明显倾向于高风险选择, 这种决策模式在戒断多年后持续存在^[8]。MMT 对 HD 患者决策倾向是否存在影响, 研究结果并不一致^[7,9]。本研究发现, MMT 组在决策选择方面, 净不利的选牌数显著高于 HC 组; 5 阶段选择趋势分析也发现, HC 组学习效应较明显, 渐倾向于对自己有利的选择模式, MMT 组这种效应却不明显; 明显倾向高风险选择, 对惩罚不敏感。这一点支持国外关于 MMT 患者决策倾向研究结果^[10]。Passetti 等^[7]对初入组维持治疗的 HD 患者 3 个月的纵向研究发现, 无偷吸记录的 HD 患者决策功能未见异常。本研究并无类似发现, 即使短期戒断保持较好的患者, 损伤依然可以观察到。HD

患者决策功能的损伤在戒断多年后持续存在。Yuan 等^[11]发现 HD 患者左前额叶腹内侧灰质密度降低; 相关研究发现前额叶腹内侧与决策功能关系密切^[5]; 影像学研究表明 HD 患者决策倾向的异常可能与前额叶腹内侧损伤有关。损伤可能是不可恢复性的。吴孝莘等^[12]研究发现 HD 患者的执行功能与海洛因戒断时间显著相关, 吸毒时间越长, HD 患者的注意和执行功能越差, 戒断时间越长, 执行功能恢复越好。本研究没有发现决策功能的损伤与吸毒时间及戒断时间的相关性, 但与首次吸毒年龄呈显著负相关, 显示首次吸毒年龄越小, 决策损伤越严重。与以往研究的不同之处, 本研究考察了 MMT 剂量和时间因素对男性 HD 患者决策倾向影响。研究显示 MMT 剂量大小, 时间长短可能与患者决策功能损伤无关; 即美沙酮不会加重患者决策功能损伤。Müller 等^[13]通过事件相关电位研究发现: 美沙酮对认知的损害可能小于尼古丁, 支持了本次研究结果。有研究发现 MMT 患者前额叶局部脑血流量与抑郁量表评分呈显著负相关^[14]。本次试验排除了焦虑、抑郁情绪对 MMT 患者的影响。研究局限之处在于样本的选择, 均为男性患者。

参 考 文 献


- [1] Kaufmana MJ, Pollack MH, Villafuerte RA, et al. Cerebral phosphorus metabolite abnormalities in opiate-dependent polydrug abusers in methadone maintenance. *Psychiatry Res*, 1999, 90:143-152.
- [2] Curran HV, Kleckman J, Beam J, et al. Effects of methadone on cognition, mood and craving in detoxifying opiate addicts: a dose-response study. *Psychopharmacology*, 2001, 154:153-160.
- [3] Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA, et al. Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *JAMA*, 1999, 281:1000-1005.
- [4] 张作记. 行为医学量表手册 [M/CD]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005:177-179, 213-214, 223-224.
- [5] Bechara A, Damasio H, Tranel D, et al. Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci*, 1998, 18:428-437.
- [6] 杜江, 范成路, 孙海明, 等. 海洛因依赖者环境线索诱发心理生理反应及相关因素分析. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19:27-29.
- [7] Passetti F, Clark L, Mehta MA, et al. Neuropsychological predictors of clinical outcome in opiate addiction. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 94:82-91.
- [8] Brand M, Roth-Bauer M, Driessen M, et al. Executive functions and risky decision-making in patients with opiate dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 97:64-72.
- [9] Pirastu R, Fais R, Messina M, et al. Impaired decision-making in opiate-dependent subjects: effect of pharmacological therapies. *Drug Alcohol Depend*, 2006, 83:163-168.
- [10] Yuan K, Qin W, Dong MH, et al. Gray matter deficits and resting-state abnormalities in abstinent heroin-dependent individuals. *Neurosci Lett*, 2010, 482:101-105.
- [11] 吴孝莘, 刘传新, 范富胜. 海洛因依赖患者吸毒年限与认知功能的相关性研究. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18:129-130.
- [12] Müller BW, Specka M, Steinchen N, et al. Auditory target processing in methadone substituted opiate addicts; the effect of nicotine in controls. *BMC Psychiatry*, 2007, 7:63-71.
- [13] Suh JJ, Langleben DD, Ehrman RN, et al. Low prefrontal perfusion linked to depression symptoms in methadone-maintained opiate-dependent patients. *Drug Alcohol Depend*, 2009, 99:11-17.

(收稿日期: 2010-11-22)

(本文编辑: 戚厚兴)

作者: [尹良爽](#), [李泽爱](#), [汪凯](#), [朱春燕](#), [范晔](#), [庞良俊](#), [YIN Liang-shuang](#), [LI Ze-ai](#),
[WANG Kai](#), [ZHU Chun-yan](#), [FAN Ye](#), [PANG Liang-jun](#)

作者单位: [尹良爽,汪凯,朱春燕](#), [YIN Liang-shuang,WANG Kai,ZHU Chun-yan\(安徽医科大学医学心理学系,合肥,230032\)](#), [李泽爱](#), [LI Ze-ai\(230032,合肥,安徽医科大学医学心理学系;安徽省精神卫生防治中心\)](#), [范晔](#), [FAN Ye\(安徽医科大学公共卫生学院,合肥,230032\)](#), [庞良俊](#), [PANG Liang-jun\(安徽省精神卫生防治中心\)](#)

刊名: [中华行为医学与脑科学杂志](#) 

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF BEHAVIORAL MEDICINE AND BRAIN SCIENCE](#)

年,卷(期): 2011,20(4)

参考文献(13条)

1. [Suh JJ;Langleben DD;Ehrman RN](#) [Low prefrontal perfusion linked to depression symptoms in methadone-maintained opiate-dependent patients](#) 2009
2. [Müller BW;Specka M;Steinchen N](#) [Auditory target processing in methadone substituted opiate addicts:the effect of nicotine in controls](#)[外文期刊] 2007
3. [吴孝苹;刘传新;范富胜](#) [海洛因依赖患者吸毒年限与认知功能的相关性研究](#) 3009
4. [Yuan K;Qin W;Dong MH](#) [Gray matter deficits and resting-state abnormalities in abstinent heroin-dependent individuals](#) 2010
5. [Pirastu R;Fais R;Messina M](#) [Impaired decision-making in opiate-dependent subjects:effect of pharmacological therapies](#) 2006
6. [Brand M;Roth-Bauer M;Driessen M](#) [Executive functions, and risky decision-making in patients with opiate dependence](#) 2008
7. [Passetti F;Clark L;Mehta MA](#) [Neuropsychological predictors of clinical outcome in opiate addiction](#) 2008
8. [杜江;范成路;孙海明](#) [海洛因依赖者环境线索诱发心理生理反应及相关因素分析](#)[期刊论文]-[中华行为医学与脑科学杂志](#) 2010(1)
9. [Bechara A;Damasio H;Tranel D](#) [Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex](#) 1998
10. [张作记](#) [行为医学量表手册](#) 2005
11. [Strain EC;Bigelow GE;Liebson IA](#) [Moderate-vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence:a randomized trial](#) 1999
12. [Curran HV;Kleckman J;Bearn J](#) [Effects of methadone on cognition,mood and craving in detoxifying opiate addicts:a dose-response study](#) 2001
13. [Kaufmana MJ;Pollack MH;Villafuertea RA](#) [Cerebral phosphorus metabolite abnormalities in opiate-dependent polydrug abusers in methadone maintenance](#) 1999

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwxxykx201104015.aspx