

海洛因成瘾者前额叶内侧皮质的静息状态功能连接

刘海洪¹, 阎媛², 张会然³, 郝以辉^{*}, 刘哲宁³

(1.中南大学湘雅医院心理卫生中心,长沙 410008;2.广东工业大学心理健康教育与咨询中心,广州 510006;3.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,长沙 410011)

【摘要】 目的:探讨海洛因成瘾者脑默认网络静息状态功能连接的异常。方法:对正在接受美沙酮维持治疗的 15 例海洛因依赖者和 15 例健康对照进行静息状态脑功能磁共振扫描,以独立成分分析法获取每一个体的默认网络,并比较两组默认网络的功能连接差异。结果:与健康对照相比,海洛因成瘾者双侧前额叶内侧皮质、左侧颞中回和颞下回、小脑的功能连接升高。结论:前额叶内侧皮质可能是物质成瘾的关键脑区,可为成瘾的生物学诊断和靶向治疗提供线索。

【关键词】 前额叶内侧皮质;默认网络;功能连接;成瘾

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2013)04-0538-03

Resting-state Functional Connectivity of Medial Prefrontal Cortex in the Active Opiates User

LIU Hai-hong, YAN Yuan, ZHANG Hui-ran, HAO Yi-hui, LIU Zhe-ning

Mental Health Center, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of active opiates use on the resting-state functional connectivity of the default network. **Methods:** Resting-state functional images were obtained from 15 heroin-dependent subjects on methadone maintenance therapy and 15 healthy controls matched for sex, age and education years. Individual's default network was obtained by independent component analysis, and the default network difference between the two groups was explored by two sample *t* test. **Results:** Compared with the healthy controls, active opiates user showed increased resting-state functional connectivity in bilateral medial prefrontal cortex (MPFC), left middle and inferior temporal gyrus and cerebellum. **Conclusion:** The MPFC may be a crucial area of substance addiction. This findings provides cues for the biological diagnosis and region-targeted therapy of addiction.

【Key words】 Medial prefrontal cortex; Default network; Functional connectivity; Addiction

重复暴露于成瘾物质可致脑的结构和功能改变,损害认知功能,导致使用者出现冲动性的物质使用而不考虑其严重的不良后果^[1,2]。影像学研究表明,物质成瘾涉及多个神经环路,其中额叶和边缘皮质似乎为关键脑区^[1,3]。这些脑区也是默认网络(default network)的核心成分,如前额叶内侧皮质(medial prefrontal cortex, MPFC)、前扣带腹侧皮质等。默认网络的功能异常与多种精神疾病有关^[4],其与物质成瘾的关系尚不清楚。本研究拟探讨海洛因成瘾者的默认网络的静息状态功能连接是否存在异常及其特点。

1 对象与方法

1.1 对象

海洛因成瘾者来源于长沙市精神病院自愿戒毒中心,入组标准:①符合 DSM- 物质依赖的诊断标

准;②18-45岁;③汉族;④右利手;⑤持续使用海洛因至少6个月;⑥入院时海洛因尿检阳性;⑦正在接受美沙酮维持治疗;⑧自愿参与研究,签署知情同意书。排除标准:①除海洛因依赖外的其它精神疾病;②多种物质滥用史(尼古丁除外);③神经疾病史或严重躯体疾病史;④一级亲属精神疾病史;⑤磁共振检查禁忌。按入组标准②③④⑧和排除标准从社区中入组无物质依赖或滥用的健康对照。

1.2 方法

1.2.1 数据采集 使用 GE Signa Twinspeed 1.5T 磁共振成像系统,在标准头线圈内扫描。扫描时受试者仰卧,保持全身不动,尽量不思考,以泡沫垫限制头动。以平面回波成像(EPI)序列从轴位扫描静息状态功能图像,扫描参数为:重复时间 2000 毫秒,回波时间 40 毫秒,矩阵为 64×64,翻转角 90°,视野 240×240 毫米,共 20 层,层厚 5 毫米,间距 1 毫米,扫描持续 6 分钟,共得到 180 个时间点的图像。

1.2.2 数据处理 基于 Matlab7.0(the Math Works)使用 SPM2(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)和 REST2007

【基金项目】 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81000587);高等学校博士学科点专项科研基金项目 (20100162120048)

通讯作者: 刘海洪, 刘哲宁

* 郑州大学第一附属医院精神医学科

(www.restfmri.net)进行数据预处理。考虑磁场达稳时间和被试对环境的适应,剔除前10个时点的图像,进一步预处理包括时间校正、头动校正、空间标准化到SPM2标准EPI模板、重采样(3mm×3mm×3mm)、滤波(0.01<f<0.08 Hz)以降低生理噪声、移除线性趋势、各向同性空间平滑(FWHM=8mm)。使用GIFT软件包(http://icatb.sourceforge.com),采用默认参数进行独立成分分析,并基于GIFT的DMN模板进行空间排序,获得每一个体的默认网络静息状态功能连接图。

1.2.3 统计分析 使用独立样本 t 检验($P<0.05$, FDR校正;K>30像素)检测海洛因成瘾组和对对照组的默认网络静息状态功能连接差异。

2 结 果

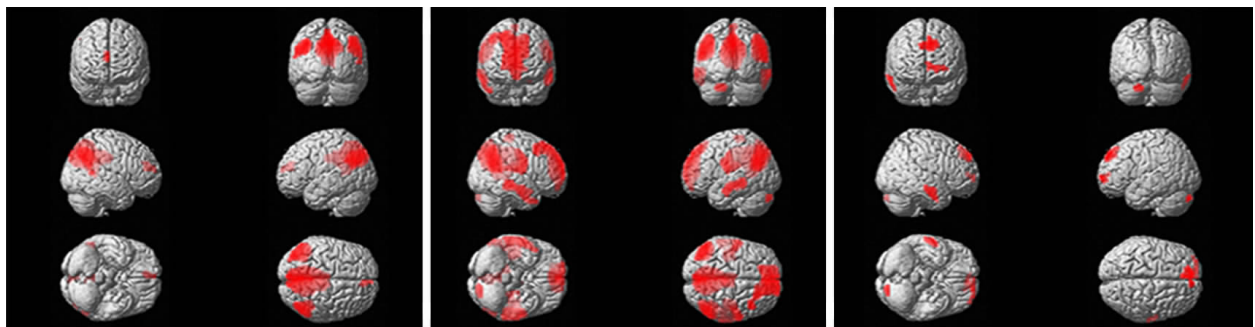
研究对象的一般资料见表1。独立样本 t 检验

显示,海洛因成瘾组和健康对照组的年龄($P=0.848$)和教育程度($P=0.082$)的差异无显著性。

与健康对照相比,海洛因成瘾者存在默认网络静息状态功能连接升高($P<0.05$,FDR校正;K>30像素),连接升高脑区位于双侧前额叶背内侧回、左侧前额叶内侧回、左侧颞中回和颞下回、左侧小脑后叶(附图,表2)。

表1 海洛因成瘾组和健康对照组的一般资料($\bar{x}\pm s$)

	海洛因成瘾组(范围)	健康对照组(范围)	P 值
男性/女性	10/5	10/5	-
年龄(年)	30.50±6.42 (24-42)	30.05±7.37 (21-46)	0.848
教育程度(年)	9.72±2.16 (6-12)	11.06±2.64 (8-15)	0.082
吸烟量(支/天)	21.11±4.71 (20-40)	-	-
海洛因使用时间(月)	80.33±56.81 (6-204)	-	-
最近一次海洛因剂量(克)	1.18±1.03 (0.1-4.0)	-	-
使用方式(静脉/鼻吸)	9/6	-	-
美沙酮使用时间(天)	4.00±1.57 (2-6)	-	-
美沙酮最高剂量(毫克)	24.78±5.98 (15-30)	-	-
扫描当天美沙酮剂量(毫克)	11.39±5.50 (5-18)	-	-



附图 海洛成瘾者默认网络功能连接升高的脑区

注:左图为健康对照组的默认网络功能连接图,中图为海洛成瘾组的默认网络功能连接图,右图为海洛成瘾者默认网络功能连接升高的脑区

表2 海洛因成瘾者默认网络功能连接升高的脑区

脑区大小	t 值	Z值	MNI定位	脑区位置	Broadmann分区
60	7.63	5.79	66 -21 -15	右侧颞中回和颞下回	20, 21
178	5.80	4.80	-9 54 39	左侧前额叶背内侧回	8, 9
	5.35	4.53	6 57 36	右侧前额叶背内侧回	9
68	5.73	4.76	-18 63 0	左侧前额叶内侧回	10
33	5.11	4.37	-15 -87 -33	左侧小脑后叶	

3 讨 论

本研究发现,与健康对照相比,海洛因成瘾者存在默认网络的静息状态功能连接升高,主要位于双侧前额叶内侧皮质(MPFC)、右侧颞中回和颞下回、左侧小脑。与以往的影像学研究显示前额叶是物质成瘾的关键脑区的发现相一致^[1,3],此结果也提示海洛因成瘾与默认网络功能异常有关。

MPFC接受来自中脑的多巴胺神经元投射。大量影像学研究提示MPFC参与成瘾物质的短时效应、渴求和戒断等各个阶段^[1]。Breiter等的功能磁共

振研究表明,静脉注射可卡因的急性效应可激活前额叶皮质和前扣带回^[5]。回忆可卡因的使用体验比回忆中性主题时,前额叶尤其是眶额皮质的激活增强^[6]。而戒断阶段因为存在时间因素的影响,戒断早期(<1周)眶额皮质的激活仍较强,而戒断后期(1-6周)其激活程度逐渐下降甚至低于正常对照^[7]。本研究的物质成瘾者为正在接受美沙酮维持治疗的海洛因成瘾者,即他们均正在使用阿片类成瘾物质。这些成瘾者此时并没有明显的戒断症状,但仍感受到成瘾物质的效应、存在渴求和可能冲动性使用成瘾物质。本研究发现接受美沙酮维持治疗的海洛因成瘾者其MPFC的功能连接增强与前人的影像学研究成果相一致。

海洛因成瘾者存在广泛的功能连接异常。Ma等运用独立成分分析法发现海洛因成瘾者默认网络中海马连接升高,而右侧前扣带背侧皮质和左侧尾状

核连接降低^[8]。图论分析发现其前额叶、前扣带等多个脑区之间的连接异常^[9]。静息状态功能连接分析发现右侧前额叶背外侧皮质和左侧顶下叶的连接降低并与海洛因使用的时间呈负相关^[10],前额叶与眶额皮质和前扣带皮质的连接降低,伏隔核与眶额皮质和前扣带皮质的连接升高^[11],杏仁核与双侧扣带回的连接降低^[12]。尽管这些研究中不仅海洛因成瘾者所处阶段不同,功能连接分析方法也存在差异,但均提示海洛因成瘾与默认网络相关脑区的功能连接异常密切相关。

参 考 文 献

- Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 2002, 159: 1642-1652
- Hyman SE. Addiction: A Disease of Learning and Memory. *Am J Psychiatry*, 2005, 162: 1414-1422
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest*, 2003, 111(10): 1444-1451
- Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, et al. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33(3): 79-96
- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 1997, 19: 591-611
- Wang G-J, Volkow ND, Fowler JS, Cervany P, et al. Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sci*, 1999, 64: 775-784
- Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, et al. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry*, 1991, 148: 621-626
- Ma N, Liu Y, Fu X-M, Li N, et al. Abnormal brain default-mode network functional connectivity in drug addicts. *PLoS ONE*, 2011, 6(1): e16560
- Liu J, Liang J, Qin W, et al. Dysfunctional connectivity patterns in chronic heroin users: An fMRI study. *Neurosci Lett*, 2009, 460(1): 72-77
- Yuan K, Qin W, Dong M, et al. Gray matter deficits and resting-state abnormalities in abstinent heroin-dependent individuals. *Neurosci Lett*, 2010, 482(2): 101-105
- Ma N, Liu Y, Li N, et al. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity. *NeuroImage*, 2010, 49(1): 738-744
- 王绪轶, 李宝娟, 周旭辉, 等. 海洛因成瘾者静息状态下脑功能连接研究. *中国临床心理学杂志*, 2011, 20(1): 7-9
- (收稿日期:2013-01-15)
- (上接第 561 页)
- Binnema D. Interrelations of psychiatric patient experiences of boredom and mental health. *Issues in Mental Health Nursing*, 2004, 25(8): 833-842
- Seib HM, Vodanovich SJ. Cognitive correlates of boredom proneness: The role of private self-consciousness and absorption. *The Journal of Psychology: Interdisciplinary and Applied*, 1998, 132(6): 642-652
- Eastwood JD, Cavaliere C, Fahlman SA, et al. A desire for desires: Boredom and its relation to alexithymia. *Personality and Individual Differences*, 2007, 42(6): 1035-1045
- Newberry AL, Duncan RD. Roles of boredom and life goals in juvenile delinquency. *Journal of Applied Social Psychology*, 2001, 31(3): 527-541
- Belton T, Priyadharshini E. Boredom and schooling: A cross-disciplinary exploration. *Cambridge Journal of Education*, 2007, 37(4): 579-595
- 耿柳娜, 钱伯建, 沈晖. 毒品复吸高危量表的初步修订. *中国临床心理学杂志*, 2010, 18(3): 301-303
- 韩登亮, 齐志斐. 大学生手机成瘾症的心理学探析. *当代青年研究*, 2005, 12: 34-38
- 曹枫林, 苏林雁, 高雪屏. 网络成瘾的流行状况及成因. *中国临床心理学杂志*, 2007, 15(3): 297-299
- Kass SJ, Vodanovich SJ, Callender A. State-trait boredom: Relationship to absenteeism, tenure, and job satisfaction. *Journal of Business and Psychology*, 2001, 16(2): 317-327
- Vodanovich SJ. Psychometric measures of boredom: A review of the literature. *The Journal of Psychology: Interdisciplinary and Applied*, 2003, 137(6): 569-595
- Fahlman SA, Mercer-Lynn KB, Flora DB, et al. Development and validation of the multidimensional state boredom scale. *Assessment*, 2013, 20(1): 68-85
- 黄时华, 李冬玲, 张卫, 等. 大学生无聊倾向问卷的初步编制. *心理发展与教育*, 2010, 26(3): 308-314
- 宋晓燕, 朱莉娟, 秦建, 等. 大学生焦虑、抑郁与无聊倾向的相关研究. *贵州师范学院学报*, 2011, 27(3): 82-84
- 黄时华, 刘珍仪. 广州部分高校学生无聊倾向性和自杀意念现状调查. *医学与社会*, 2010, 23(8): 88-90
- 陈慧. 大学生无聊倾向性与神经质、述情障碍的关系研究. 长沙: 中南大学硕士学位论文, 2011
- 陈祉妍, 杨小冬, 李新影. 流调中心抑郁量表在我国青少年中的试用. *中国临床心理学杂志*, 2009, 17(4): 443-445
- 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 增订版. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999. 169-175
- 李文利, 钱铭怡. 状态特质焦虑量表中国大学生常模修订. *北京大学学报: 自然科学版*, 1995, 31(1): 108-114
- Sundberg ND, Latkin CA, Farmer RF, et al. Boredom in young adults gender and cultural comparisons. *Journal of Cross-cultural Psychology*, 1991, 22(2): 209-223
- (收稿日期:2013-02-01)