

海洛因成瘾者停用海洛因后的脑功能情况 —静息状态下 fMRI 研究

王绪轶¹, 郝伟¹, 颜丽蓉², 胡德文², 刘铁桥¹, 谌红献¹, 向小军¹, 张登科¹

(1.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011;

2.国防科技大学机电工程与自动化学院, 湖南 长沙 410073)

【摘要】 目的 探讨海洛因成瘾者停止用药后静息状态下脑功能的变化情况。方法 对海洛因成瘾者在停止使用海洛因 3 天 (10 人), 1 个月 (10 人) 以及 2 个月 (14 人) 时分别在静息状态下进行功能磁共振检测。并与正常对照进行比较。结果 成瘾者停用海洛因 3 天出现额叶内侧、扣带回、颞上回等异常, 停用 1 个月, 额叶脑功能异常加重, 海马功能出现异常, 停用 2 个月, 脑功能逐步恢复。结论 脑区的变化可能反映出海洛因成瘾者停药后渴求和复发可能性先增加、再下降的变化过程。额叶和海马发生变化时有时间上的关联性。本研究结果一方面为成瘾的动机假说提供了新的支持, 另一方面提出海洛因依赖者在停药 1 个月左右复发的风险最大。

【关键词】 脑功能; 功能磁共振; 静息状态; 额叶; 海马

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2006)04-0428-03

The Brain Functional Changes in Heroin Dependent Patients at Conscious Resting State after withdrawal—A fMRI Research

WANG Xu-yi, HAO Wei, YANG Li-rong, et al

Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: To study the brain functional changes in heroin dependent patients at conscious resting state during 3 days (n=10), after one month (n=10), after two months (n=14) after getting rid of the drug use. Methods: We investigated the resting brain function with fMRI in three groups of heroin dependent patients and 12 normal controls. 10 heroin addicts were tested 3 days after the last use of heroin; 10 heroin addicts were tested 1 month after the last use of heroin; 14 heroin addicts were tested within 2 months after the last use of heroin. Results: Compared with controls, the heroin addicts had significant ($P<0.05$) BOLD signal in Medial Frontal Gyrus, Cingulate Gyrus, and Superior Temporal Gyrus in 3 days of abstinence. Frontal lobe deficits were further worsened and the hippocampus began to be abnormal one month after withdrawal; all the dysfunction of above-mentioned tended to become normalized two months after abstinence. Conclusion: This study shows that the function of resting brain in heroin dependent patients follows a similar U-shaped curve after withdrawal. It probably means that the intensity of craving and the possibility of relapse in heroin addicts have the same change pattern after withdrawal. In addition, the results of the study, which show the time causal relationship between worsen functioning in frontal lobe and the abnormality in hippocampus, provide the new evidence of motive theory of drug addiction.

【Key words】 Function of the brain; fMRI; Resting; Frontal lobe; Hippocampus

强制性的使用和高复发率是海洛因成瘾的主要特征。一般认为, 停止使用海洛因后所导致明显的戒断症状和负性情绪是导致成瘾行为的重要原因^[1], 成瘾的假说主要包括正-负性强化假说和动机假说, 强化假说认为用药减轻了戒断状态带来的不适的感觉, 所以这种行为被强化, 随着戒断症状的减轻, 强化作用也减轻。动机假说则认为戒断状态是通过戒断回避的学习过程增加了海洛因的动机价值, 导致用药行为变得具有强制性^[2,3]。用药行为应该在完成戒断回避学习过程后达到高峰。

【基金项目】 国家 973 项目 (项目号 2003C5154004) 和自然科学基金 (项目号 30370522); 通讯作者: 郝伟

动物实验发现, 戒断相关的记忆导致用药行为的复发^[4]。还发现既往的戒断经历能易化大鼠以后的成瘾行为。停止使用药物后, 成瘾动物渴求和复发的可能性随停药时间倒“U”形变化, 开始逐渐升高, 然后开始下降^[5]。我们以前的研究也有类似的发现^[6]。但是, 人类海洛因成瘾后, 渴求、复发在戒断后的变化情况仍不清楚, 成瘾者自我报告渴求主观性大, 不可控制的因素多, 所以很难精确的反映出停药后人类渴求变化的趋势。功能影像技术可以相对客观的反映出成瘾者在渴求时的状态^[7,8], 使得我们研究这个趋势及其机制成为可能。遗憾的是既往的功能影像研究大多是仅仅特定时间点的脑功能情况, 缺乏连

续的动态观察或观察次数较少, 研究结果也不一致^[9,10]。本研究采用具有相对更高的空间和时间分辨率的功能磁共振技术(fMRI)对海洛因成瘾者停止使用后的不同时间的静息状态下脑功能进行动态的连续观察, 以期找出其中的变化规律。

1 对象与方法

1.1 对象

三组海洛因成瘾者, 分别在停止使用海洛因 72 小时以内 ($n=10$), 1 个月 ($n=10$) 以及 2 个月时 ($n=14$) 完成 fMRI 扫描, 其中 5 例完成全部三次扫描, 9 例完成了前二次扫描。海洛因成瘾者来自湖南长沙市公安局强制戒毒所的强制戒毒人员, 均为男性, 符合 DSM- 关于海洛因依赖的诊断标准, 汉族, 右利手, 入所时尿检呈阳性, 目前已经可以确定没有海洛因的使用。体格检查、心电图及生化检查无异常, 排除其他精神疾病。平均年龄分别为 30.78 ± 6.65 岁, 29.6 ± 6.59 岁, 33.93 ± 6.32 岁。受教育年限分别为 9.44 ± 2.19 年, 9.40 ± 2.07 年, 9.07 ± 1.00 年。使用海洛因时间分别为 4.03 ± 3.60 年, 3.88 ± 3.43 年, 3.07 ± 2.53 年。平均每天使用海洛因的量为 1.06 ± 0.73 克, 1.07 ± 0.73 克, 0.82 ± 0.42 克。三组组间均无统计学差异。

对照组均为男性, 汉族, 右利手, 尽可能在年龄, 受教育等方面与成瘾组相匹配, 平均年龄 30.58 ± 7.94 岁, 受教育年限为 10.5 ± 2.91 年, 与三组成瘾者无统计学差异。

研究者事先告知被试参加此项研究的可能风险和不适, 所有被试都是自愿参加本研究。

1.2 磁共振检查方法

使用通用电器公司 (GE) 1.5T Signa 磁共振成像系统, 在标准的头线圈内完成扫描。扫描时受试者仰卧, 配套的泡沫垫固定头部位置。整个扫描过程被试处于静息状态: 即被试安静仰卧, 闭上双眼, 不给予任何认知任务, 嘱咐病人保持清醒, 不能入睡, 尽量避免思考问题。所有被试首先完成 T1 定位像扫描, 扫描参数为: $1924/7.5\text{ms}$ (TR/TE), 反转时间为 750ms , 20 层, 视野 $24\text{cm} \times 24\text{cm}$, 矩阵 256×256 , 层厚 5mm , 层距 1mm 。采用平面回波成像序列 (echo planar imaging, EPI) 在 T1 结构像相同平面扫描静息状态功能像, 扫描参数 $2000/40\text{ms}$ (TR/TE), 90° 翻转角, 20 层, 视野 $24\text{cm} \times 24\text{cm}$, 矩阵 64×64 , 层厚 5mm , 层距 1mm , 扫描时间 6min 。最后扫描矢状位全脑解剖图像, 扫描参数为: $12/4.2\text{ms}$ (TR/TE), 15° 翻转角,

172 层, 视野 $24\text{cm} \times 24\text{cm}$, 层厚 1.8mm , 层距 0mm 。

1.3 数据分析

第一组成瘾者中有一个被试的功能磁共振数据不全, 未进入统计分析。其余被试数据利用 SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology) 分析。首先利用空间变换 (对齐、空间标准化) 校正头动并映射到标准脑, 然后采用半高宽 (FWHM) 为 8 毫米的高斯滤波器对数据进行平滑处理。在数据预处理后进行模型设定和参数估计。采用 AR(1) 模型校正序列的自相关, 然后利用单样本 t 检验分析每个被试的脑血流 ($P < 0.001$, uncorrected)。最后对所得到的结果进行随机效应分析, 主要考察被试间的方差和组间差异。利用方差分析 (ANOVA) 考察病人组和正常组的血流是否有显著差异 ($P < 0.005$, uncorrected)。

2 结 果

将停止使用海洛因 3 天, 1 个月以及 2 个月的成瘾者的脑功能分别同正常对照相比, 发现停用海洛因 3 天组和 1 个月组多处脑区出现 BOLD 信号下降, 见表 1。而停止使用海洛因 2 个月后的成瘾者与正常对照 BOLD 信号无统计学差异。三组成瘾者的 BOLD 信号无明显差异。

附表 停用海洛因 3 天组、1 个月组与正常对照相比 BOLD 信号下降的脑区

组别	部位	像素大小	脑区定位坐标			Z值
停药 3天组	左侧颞上回	78	-46	23	-15	2.99
	左侧颞枕交界	15	-48	-70	-10	2.89
	左、右扣带回 和额叶内侧	446	2	51	7	2.87
停药一 个月组	左侧颞上回	188	-57	5	-7	3.30
	左侧颞上回	202	18	26	47	2.97
	左侧颞枕交界	11	-48	-70	-10	2.82
	左侧扣带回	65	-4	1	52	2.79
	左侧颞上回	28	22	26	47	2.79
	左侧额中回	23	6	65	17	2.78
	左侧海马	129	-12	5	-7	2.77
	右侧顶叶中央后回	35	-44	-42	59	2.70
	右侧扣带回	58	2	51	3	2.69
	右侧额中回	4	53	40	11	2.67
	右侧海马	16	16	7	-5	2.64
	右侧中央旁小叶	3	6	16	49	2.61

3 讨 论

本研究发现, 同正常对照相比, 成瘾者在急性戒断期, 即停用海洛因 3 天以内有多个脑区出现 BOLD 信号的下降, 主要是双侧额叶内侧和扣带回, 左侧颞上回以及颞枕交界处, 与以前结果部分相符^[11-13]。相比较而言, 本研究的定位更加精确。本研

究还发现成瘾者停止使用海洛因 1 个月后,不但原有的 BOLD 信号下降的脑区仍然存在,而且有其它新的脑区出现 BOLD 信号下降,包括左右额上回、额中回、双侧海马、右侧中央后回,说明停止使用海洛因 1 个月后,成瘾者的脑部功能异常不但没有好转,反而加重。停止使用海洛因 2 个月时脑功能异常恢复,这与以前研究结果相符^[14,15]。上述情况说明:成瘾者停止使用海洛因后脑功能异常开始逐渐加重,然后才开始恢复,呈“U”型变化。大约在停止使用海洛因 1 个月时脑功能异常最严重。

本研究还发现:成瘾者停用海洛因后,额叶的功能异常先加重,同时海马功能出现异常,之后脑功能才逐步恢复。额叶功能包括作出决定和控制冲动等高级认知功能,还对外来刺激进行分析和整合,对其重要性和动机价值进行评判。额叶受损的病人决定能力下降,倾向于选择近期的犒赏而不顾远期的损害,对认识、行为的冲动抑制能力下降。这与成瘾者的渴求和易复发的行为特征类似,所以我们认为额叶损害导致药物的动机价值进一步增加,使得成瘾者对药物强化因子更加重视而对其他正常犒赏更加忽视,同时成瘾者决定能力下降,更加倾向于选择药物来得到即刻的满足而不顾用药后的一系列不良后果。加上成瘾者对认识上的冲动(用药的愿望)和用药行为的冲动控制能力下降,导致复发风险加大^[16,17]。

Leshner 认为,药物依赖形成的关键因素有二:一个是神经回路发生被动的适应性变化;另一个是发生在海马的记忆痕迹构建^[18]。成瘾涉及多个学习记忆系统,条件性刺激学习,习惯学习,陈述性记忆等^[19],海马是实现学习记忆功能的重要脑区,电生理研究表明用一波电刺激含谷氨酸能纤维的海马腹侧下脚,就可引起可卡因复吸^[20],观察渴求的影像学研究表明渴求时海马是激活的。这都表明海马在渴求和复发中发挥很大作用。

据此,我们认为:停止使用海洛因后,成瘾者额叶和海马功能发生的变化可能反映出他们渴求和复发可能性的变化情况。

本研究的另一个发现是:停止使用海洛因后,成瘾者负责学习的脑区(海马)出现功能异常,而且此时负责判断动机价值的脑区(额叶)的异常进一步加重,两者具有时间的关联性,提示可能是某个学习过程的变化影响了动机功能。这符合成瘾的动机假说。这个结果一方面为成瘾的动机假说提供了新的支持,另一方面提出海洛因依赖者在停药 1 个月左右复发的风险最大。为预防海洛因成瘾的复发提供了

适当的干预时间点。

参 考 文 献

- 1 SE Hyman and RC Malenka. Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*, 2001,2: 695- 703
- 2 DM Hutcheson, BJ Everitt, TW Robbins, et al. The role of withdrawal in heroin addiction: enhances reward or promotes avoidance? *Nat Neurosci*, 2001,4: 943- 947
- 3 TE Robinson and KC Berridge. Addiction. *Annu Rev Psychol*, 2003,54:25- 53
- 4 L Lu, H Chen, W Su, et al. Role of withdrawal in reinstatement of morphine - conditioned place preference. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005,181:90- 100
- 5 L Lu, JW Grimm, BT Hope, et al. Incubation of cocaine craving after withdrawal: a review of preclinical data. *Neuropharmacology*, 2004, 47(1):214- 226
- 6 X Liu, Y Li, L Zhou, et al. Conditioned place preference associates with the mRNA expression of diazepam binding inhibitor in brain regions of the addicted rat during withdrawal. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005,137:47- 54
- 7 AC Magalhaes. Functional magnetic resonance and spectroscopy in drug and substance abuse. *Top Magn Reson Imaging*, 2005, 16:247- 251
- 8 TR Kosten, BE Scanley, KA Tucker, et al. Cue- Induced Brain Activity Changes and Relapse in Cocaine- Dependent Patients. *Neuropsychopharmacology*, 2005, on line:1- 7
- 9 TR Kosten, PC Gottschalk, K Tucker, et al. Rinder, Aspirin or amiloride for cerebral perfusion defects in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2003,71:187- 194
- 10 TR Kosten, K Tucker, PC Gottschalk, et al. Platelet abnormalities associated with cerebral perfusion defects in cocaine dependence. *Biol Psychiatry*, 2004, 55:91- 97
- 11 TR Kosten, C Cheeves, J Palumbo, et al. Regional cerebral blood flow during acute and chronic abstinence from combined cocaine- alcohol abuse. *Drug Alcohol Depend*, 1998, 50:187- 195
- 12 P Danos, S Kasper, F Grunwald, et al. Pathological regional cerebral blood flow in opiate- dependent patients during withdrawal: a HMPAO- SPECT study. *Neuropsychobiology*. 1998, 37:194- 199
- 13 AS Lowe, SC Williams, MR Symms, et al. Functional magnetic resonance neuroimaging of drug dependence: naloxone- precipitated morphine withdrawal. *Neuroimage*, 2002, 17:902- 910
- 14 JS Rose, M Branchey, Buydens- Branch, et al. A Werrell and ML Maayan, Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: A technetium- 99m- HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res*, 1996, 67:39- 47

(下转第 425 页)

进行测评 ,HAMA 14 分为明确的焦虑状态 ,HAMD 17 分为明确的抑郁状态。

治疗前 1 周内和疗程结束后分别进行消化道症状及临床心理学评定 ,并作相应比较。

2 结 果

2.1 消化道临床症状的评分与疗效

抗抑郁药治疗疗程结束后 ,IBS 患者以腹痛、排便习惯改变等为主的临床症状明显得到改善 ,表现为消化道临床症状严重度指数和频率指数均较治疗前显著降低(分别为 3.56 ± 1.41 比 1.84 ± 0.93 及 3.75 ± 1.52 比 2.02 ± 0.86 ,均 $P < 0.01$) ;对控制消化道临床症状的显效率、有效率、无效率分别为 39.1%(18/46)、54.4%(25/46)、6.5%(3/46) ,总有效率为 93.5(43/46)。

2.2 HAMA、HAMD 评分

抗抑郁药治疗前患者 HAMA、HAMD 评分分别为 19.22 ± 3.32 、 20.56 ± 1.97 ,疗程结束后分为 9.03 ± 1.10 、 9.58 ± 1.21 ,均较治疗前显著降低(均 $P < 0.01$)。

2.3 药物不良反应

所有患者治疗前后血常规、肝肾功能及心电图检查均未见明显异常改变 ,治疗过程中 1 例出现恶心、头昏 ,1 例出现头痛、乏力 ,但均较轻微 ,经对症处理后症状消失 ,不影响继续服药。

3 讨 论

IBS 是目前最常见的功能性胃肠病之一 ,临床上表现为慢性反复发作的腹痛、腹胀以及排便频率和(或)粪便性状异常 ,并影响患者生活质量。近年来众多研究显示 ,心理社会因素与 IBS ,尤其是与非便秘型 IBS 的发生、发展和预后密切相关。本研究发现 ,用新型抗抑郁药 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)治疗难治性 IBS 患者 ,用药后一般 2 周左右开始感觉到症状减轻 ,药物疗程结束时 ,患者的 HAMA、HAMD 评分较治疗前明显降低 ;与此同时 ,消化道临床症状严重程度和频率指数明显下降 ,消化道临

床症状缓解的总有效率达到 93.5%。这说明小剂量抗抑郁药对难治性 IBS 患者具有良好的临床疗效 ,也进一步提示了情绪障碍对 IBS 的发病及其疗效的影响^[1]。

抗抑郁类药物治疗 IBS 的理论基础是 ,临床上就诊的患者常常伴有明显的以抑郁、焦虑为主的心理障碍。但新近的慢性躯体痛的研究结果显示 ,小剂量抗抑郁药用于慢性疼痛治疗的疗效与心理障碍的改善无关^[2] ,这说明抗抑郁药可能通过抗抑郁以外的途径发挥作用。国外研究结果显示 ,抗抑郁药可以提高下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的稳定性 ,减缓对应激的反应性 ,并可能参与中枢认识功能调节^[3,4]。胃肠道 5-羟色胺(5-HT)含量极为丰富 ,并且肠粘膜或肠神经系统有 5-HT 转运体。新近研究表明 SSRI 和三环类抗抑郁药对胃肠道感觉神经元有直接作用^[5]。Gorard 等发现抗抑郁药对正常人和 IBS 患者胃肠运动的影响不同。因此 ,我们认为小剂量抗抑郁药可能通过脑-肠互动联系 ,发挥中枢止痛、降低内脏敏感性、改善肠道运转、减轻并存的焦虑抑郁而起作用。

参 考 文 献

- 1 Jackson JL, O Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: A meta-analysis. *Am J Med*, 2000, 108:65- 72
- 2 Barkin BL, Fawcett J. The management challenges of chronic pain: the role of antidepressants. *Am J Therapeutics*, 2000, 7:31- 47
- 3 Barden N, Holsboer F. Do antidepressants stabilize mood through action on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Trends Neurosci*, 1995, 18:6- 11
- 4 Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, et al. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63:396- 402
- 5 Bielefeldt K, Ozaki N, Whites C, et al. Amitriptyline inhibits voltage-sensitive sodium currents in rat gastric sensory neurons. *Dev Dis Sci*, 2002, 47:959- 966

(收稿日期:2006- 03- 23)

(上接第 430 页)

- 15 ND Volkow, JS Fowler, AP Wolf, et al. Alpert and A Hoff, Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry*, 1991, 148:621- 626
- 16 A Bechara. Risky business: Emotion, decision-making, and addiction. *J Gambl Stud*, 2003, 19:23- 51
- 17 ND Volkow, JS Fowler and GJ Wang. The addicted human brain: Insights from imaging studies. *J Clin Invest*, 2003, 111:1444- 1451

- 18 C Holden. Drug addiction. Zapping memory center triggers drug craving. *Science*, 2001, 292:1039
- 19 NM White. Addictive drugs as reinforcers: Multiple partial actions on memory systems. *Addiction*, 1996, 91:921- 949
- 20 SR Vorel, X Liu, RJ Hayes, et al. Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science*, 2001, 292:1175- 1178

(收稿日期:2006- 01- 04)