



伏隔核缺失对海洛因成瘾者大脑低频振幅影响的静息态功能磁共振成像研究

王帆¹, 李小怀¹, 胡凤¹, 陈静¹, 刘为¹, 陈佳杰¹, 李强¹, 魏龙晓², 王玮²

(空军军医大学唐都医院 1 放射科; 2 核医学科, 陕西 西安 710038)

摘要:目的 利用低频振幅(ALFF)法探讨伏隔核缺失后海洛因成瘾者大脑的功能变化。方法 纳入 24 例“伏隔核毁损术”的海洛因成瘾者(NAC 组)、27 例海洛因成瘾短期戒断者(HD 组)及 32 例健康对照者(HC 组)。采集其 rs-fMRI 与行为学数据,对 rs-fMRI 进行 ALFF 处理,对组间差异采用单因素方差分析。结果 3 组间 ALFF 值有显著统计学差异的脑区包括:左侧小脑、尾状核及楔叶,右侧中央后回、额中回,双侧颞下回。在右侧中央后回,HD 组显著低于 NAC 组及 HC 组;在左侧小脑半球,HD 组显著高于 NAC 组及 HC 组;在左侧尾状核及双侧颞下回,NAC 组和 HD 组显著低于 HC 组;在左侧楔叶及右侧额中回,NAC 组和 HD 组显著高于 HC 组。结论 伏隔核缺失的海洛因依赖者,左侧小脑、右侧中央后回的 ALFF 值趋于正常。默认功能网络部分脑区的 ALFF 值与短期戒断的海洛因依赖者无明显差异。

关键词:海洛因成瘾;伏隔核;低频振幅;磁共振成像

DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2019.07.002

中图分类号:R996;R742;R445.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1671(2019)07-1034-05

Effects of nucleus accumbens ablative surgery on amplitude of low-frequency fluctuations of brain in heroin dependent patients: a resting-state functional magnetic resonance imaging study

WANG Fan¹, LI Xiaohuai¹, HU Feng¹, CHEN Jing¹, LIU Wei¹,
CHEN Jiajie¹, LI Qiang¹, WEI Longxiao², WANG Wei²

(1 Department of Radiology; 2 Department of Nuclear Medicine, Tangdu Hospital, the Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: Objective To investigate the changes in brain function of heroin dependent individuals after nucleus accumbens (NAC) ablative surgery. **Methods** Twenty-four heroin dependent individuals after NAC ablative surgery (NAC group), 27 heroin dependent individuals in short-term abstinence (HD group) and 32 healthy control (HC group) were included a resting-state fMRI study. Amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) values of each participants were calculated. Differences in ALFF value among the three groups were analyzed by One-Way ANOVA. **Results** Brain regions with statistically significant ALFF differences among the three groups included left cerebellum, right posterior central gyrus, left caudate nucleus, right middle frontal gyrus, left cuneus and bilateral inferior temporal gyrus. In the right central posterior gyrus, the ALFF value of HD group was lower than that of NAC and HC group. In the left cerebellum, the ALFF value of HD group was higher than that of NAC and HC group respectively. In bilateral inferior temporal gyrus and left caudate nucleus, ALFF values of NAC and HD groups were lower than HC group. ALFF values of NAC and HD groups were higher than HC group in right medial frontal gyrus and left cuneus. **Conclusion** In heroin dependent individuals after NAC ablative surgery, the ALFF values of left cerebellum and right posterior central gyrus tend to be normal. No difference in ALFF value in regions of default mode network between NAC and HD groups.

Key words: heroin dependent; nucleus accumbens; amplitude of low-frequency fluctuations; magnetic resonance imaging

海洛因成瘾在我国及世界范围内都是一项重大医学和社会问题,目前学界普遍认为这是一种慢性复发

性脑病^[1],成瘾易,戒除难,且复吸率极高,目前尚无彻底治愈的方法。中脑边缘多巴胺系统是导致成瘾的关键神经环路,而伏隔核(nucleus accumbens, NAC)及中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)则是大脑奖赏环路中的重要核团。空军军医大学唐都医院开展了“立体定向伏隔核毁损术治疗海洛因成瘾”相关临床研究^[2]。由于伦理问题该研究早已被叫停,但却

作者简介:王帆(1982—),男,宁夏银川人,在读硕士,主治医师。研究方向:海洛因成瘾脑功能研究。

通信作者:魏龙晓, E-mail: weilx3245@163.com; 王玮, E-mail: tdwangw@126.com

基金项目:国家自然科学基金项目(81671661, 30870685)。

遗留下了一批失去伏隔核生物学活性的特殊患者,成为观察伏隔核功能的最佳对象。此前有研究发现伏隔核在线索诱导渴求过程当中发挥了重要作用^[3]。但在伏隔核缺失后,大脑功能发生怎样的变化,目前国内外研究还极其少见。

低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF)反映了静息状态下神经元自发活动水平的高低,从能量的角度来测量神经元活动范围和性质^[4]。本研究用 ALFF 的方法对海洛因成瘾者伏隔核缺失后渴求相关脑区功能的变化,旨在探求对成瘾相关环路的影响,进一步理解海洛因成瘾机制,优化成瘾治疗方案,提供神经影像学理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 招募并选取 2000—2004 年 24 例在空军军医大学唐都医院行“伏隔核毁损术”后伏隔核缺失的海洛因成瘾者(NAC 组),另招募性别、年龄、受教育程度相匹配的 27 例海洛因成瘾短期戒断者(heroine dependence, HD 组)及 32 例健康被试(healthy control, HC 组)作为对照组。NAC 组纳入标准:①符合《美国精神障碍诊断统计手册》第四版(DSM-IV)有关海洛因成瘾标准,且无其他成瘾;②年龄 18~50 岁;③右利手;④已脱毒无戒断症状,尿检阴性。HD 组与 HC 组的排除标准:①患其他精神疾病、神经系统疾病或心血管疾病;②头颅外伤史;③目前有临床疾病或正在使用药物;④MR 禁忌证。本研究方案经本院伦理委员会批准。

1.2 数据采集与处理

1.2.1 rs-fMRI 数据采集 采用 GE Signa 3.0T MR 扫描仪,要求受试者仰卧于扫描床上,保持头部静止并注视屏幕“十”字。静息态数据采用 EPI 序列,TR 2 000 ms, TE 30 ms,反转角 90°,层数 32,矩阵 64×64,FOV 256 mm×256 mm,层厚 4 mm,层间隔 0 mm。三维结构像采用三维梯度回波脉冲(3D-FSPGR)序列,TR 7.8 ms,TE 3.0 ms,反转角 20°,FOV 256 mm×256 mm,层厚 1 mm,

层间隔 0 mm。脑部结构像数据均由 2 名经验丰富的影像专业主治医师进行阅片以排除脑内器质性病变患者。

1.2.2 rs-fMRI 数据处理 运用 MATLAB、SPM12 及 DPABI(V3.1)等软件对 rs-fMRI 数据进行预处理,具体包括时间校正、头动校正、空间标准化及空间平滑(6 mm 平滑核),继而进行 ALFF 计算,并对其进低频滤波(0.01~0.08 Hz)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间的年龄、受教育时间采用单因素方差分析比较;NAC 组与 HD 组的海洛因食用情况采用两独立样本 *t* 检验比较, $P < 0.05$ 为有统计学意义。3 组间 ALFF 值的比较用单因素方差分析(单体素 $P < 0.001$),并经过高斯随机场校正。

2 结果

2.1 人口学特征 NAC 组在每日吸烟量上与 HD 组及 HC 组存在显著性差异($P < 0.01$),后期影像学分析时将作为协变量,控制其对研究目的的影响。年龄、受教育年限 3 组间无统计学差异($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 rs-fMRI 结果 NAC 组、HD 组及 HC 组 ALFF 值差异有统计学意义的脑区包括:左侧小脑、尾状核及楔叶,右侧中央后回、额中回,双侧颞下回(图 1;表 2)。

对 7 个存在显著差异脑区进行事后两两比较:左侧小脑,HD 组显著性高于 HC 组及 NAC 组;右侧额中回及左侧楔叶,HD 组与 NAC 组显著性均高于 HC 组;右侧中央后回,HD 组显著性低于 HC 组及 NAC 组;左侧尾状核,NAC 组显著低于 HD 组及 HC 组,HD 组显著性低于 HC 组;双侧颞下回,HD 组与 NAC 组显著性均低于 HC 组(图 2)。

3 讨论

本研究结果显示,NAC 组与 HD 组相比,左侧小脑及右侧中央后回的 ALFF 值改变更趋近 HC 组;双侧颞下回、右侧额中回及左侧楔叶 NAC 组与 HD 组间 ALFF 值无明显差异,但均与 HC 组存在显著差异。

表 1 NAC 组、HD 组及 HC 组受试者一般资料比较

	NAC 组(24 例)	HD 组(27 例)	HC 组(32 例)	F/t	P
年龄(岁)*	35.58±6.17	32.85±6.26	34.18±8.19	0.95	0.39
受教育年限(年)*	10.54±2.90	11.1±2.90	10.12±2.25	1	0.37
每日吸烟量(支)*	23.87±14.3 ^{a,b}	17.85±6.10	15.4±7.68	5.37	0.01
海洛因食用时间(月) [#]	116.79±57.17	66.7±49.14	N/A	3.36	0
海洛因每日使用量(g) [#]	0.96±0.55	0.57±0.36	N/A	2.91	0

注:* ,采用单因素方差分析检验;# ,采用两样本 *t* 检验;a ,表示 NAC 组与 HD 组存在显著性差异;b ,表示 NAC 组与 HC 组存在显著性差异

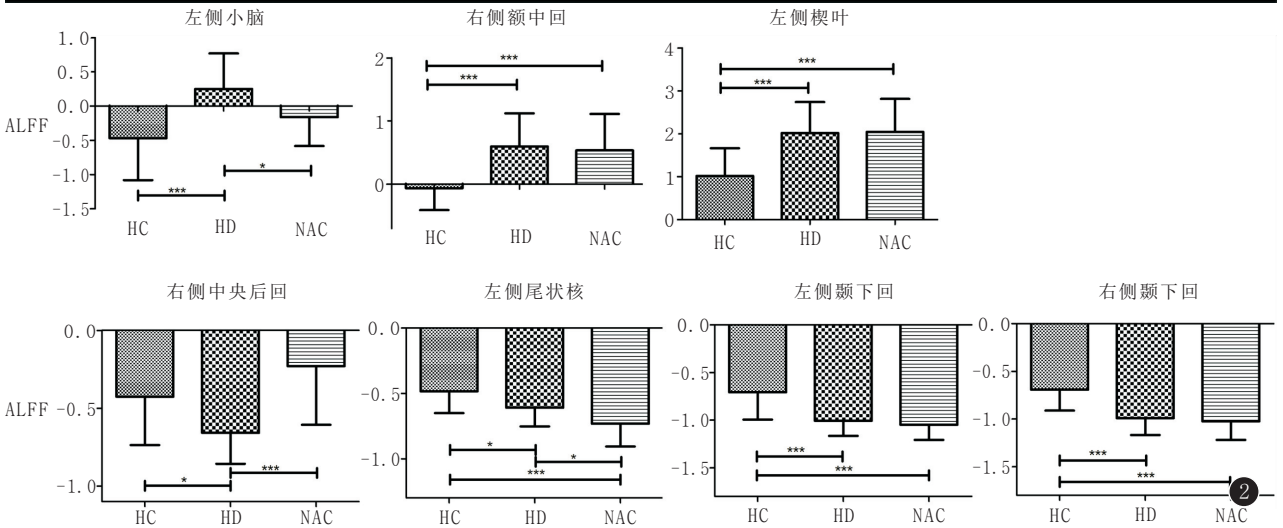
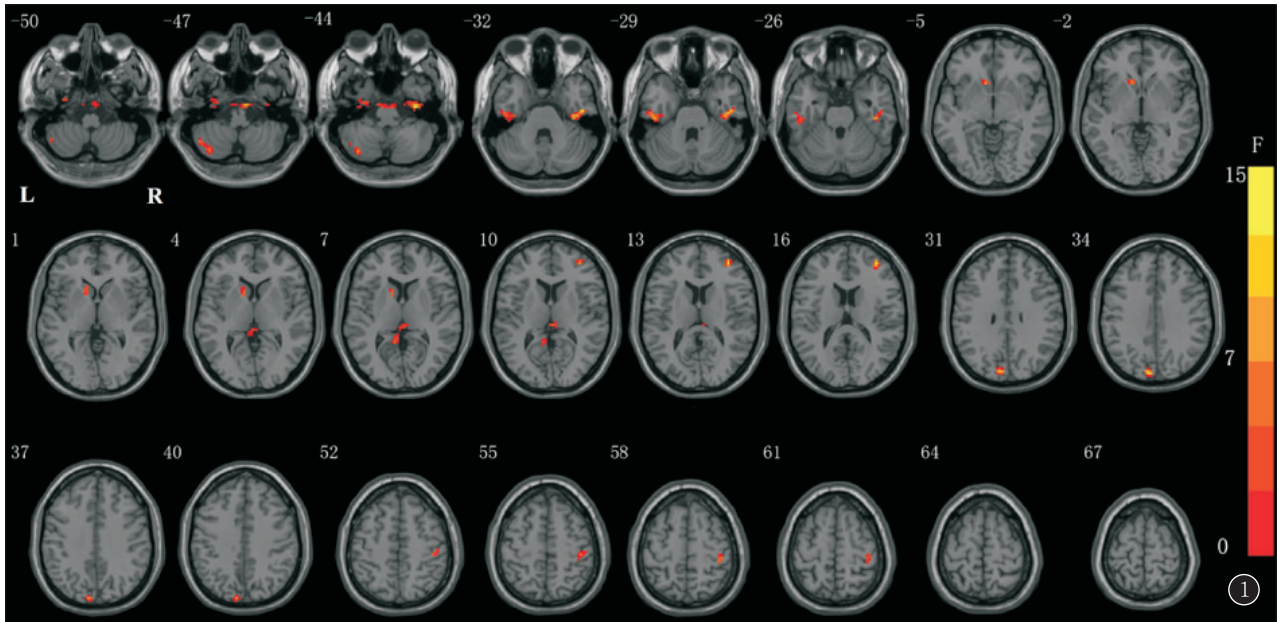


图 1 3 组受试者间 ALFF 值存在显著差异的脑区 图 2 3 组 ALFF 值显著性差异脑区事后分析。*, 为 $P < 0.05$; **, 为 $P < 0.01$; ***, 为 $P < 0.001$

表 2 NAC 组、HD 组及 HC 组间 ALFF 值存在差异的脑区分布

脑区	MNI 坐标			体素	F 值
	x	y	z		
左侧小脑	-36	-72	-45	26	12.183 6
右侧中央后回	39	-30	57	28	11.538
左侧颞下回	-45	-24	-30	74	13.626 2
右侧颞下回	48	-15	-33	89	14.947
左侧尾状核	-9	18	-9	39	13.868 2
右侧额中回	36	48	12	38	15.962 2
左侧楔叶	-6	-87	33	41	14.270 4

小脑参与成瘾行为, 当成瘾物质作用于小脑中存在的成瘾物质分子靶点后, 产生分子和细胞水平效应, 引起神经递质、细胞内信号转导通路发生适应性改变, 导致小脑微区带结构出现重组及重塑^[5]。此前也有

fMRI 和 PET 研究报道^[6], 药物条件性环境线索能够引发小脑代谢增加, 也提示了小脑参与了成瘾者药物条件性记忆的形成, 并提示海洛因成瘾者小脑在抑制性控制和决策行为中的补偿作用。此前也有研究发现海洛因成瘾者小脑 ALFF 值出现增高, 提出这可能是由于长期慢性使用海洛因诱导的神经适应性改变以及小脑网络功能重组, 并且认为这种 ALFF 值的改变与成瘾的严重程度具有一定相关性^[7]。本研究发现 NAC 组受试者小脑的 ALFF 值改变更趋向于 HC 组, 可能提示伏隔核缺失的海洛因成瘾者小脑功能有部分恢复, 但网络功能的改变还需进一步研究。

中央后回属于躯体感觉皮层, 能精密定位体表位置, 在视觉识别和情绪管理中发挥作用。长期海洛因成瘾导致躯体运动和感觉功能障碍, 并由此产生躯体

依赖。本研究发 现 NAC 组右侧中央后回 ALFF 值升高并趋近于 HC 组,该结果与长期强制戒断海洛因成瘾者的结果相类似^[8],可能提示了伏隔核缺失的海洛因成瘾者在情绪管理及视觉识别上的功能有所恢复。与成瘾相关的尾状核是中央纹状体多巴胺通路中的主要脑区。有研究表明^[9],当成瘾者暴露于药物相关线索时,尾状核内的多巴胺变化介导了成瘾者屈从和强迫性觅药行为习惯的形成。也有研究表明,海洛因成瘾者尾状核 ALFF 值的变化可能反映了长期慢性使用海洛因所诱导的神经元损伤及多巴胺能神经元功能障碍^[7]。结合笔者的实验结果,NAC 组左侧尾状核 ALFF 值低于 HD 组,推测即使长期脱离海洛因环境,这些损伤依旧存在并且难以恢复,而功能的改变还需进一步验证。考虑到伏隔核毁损术的不同手术方式及毁损靶点与尾状核在解剖位置上临近或入路经过尾状核^[10],术后损伤恢复与之是否相关也是要考虑的因素,而与之相关的研究目前还比较缺乏。

Bartzokis 等^[11]研究发现,可卡因及安非他明成瘾者颞叶体积发生明显减少,且颞叶体积随着年龄增大而减小,并且也有研究提出这种由海洛因成瘾所致的颞叶损伤随着海洛因使用剂量增大而加重^[12]。本研究发 现 NAC 组双侧颞下回 ALFF 值减低程度大于 HD 组,可能提示海洛因成瘾导致了颞叶的损伤,由于颞下回是主要的听觉皮层,而海洛因成瘾者在负性情绪体验(如幻听)的诱发下反复用药,这可能加重了这种损伤并且在脱离海洛因后这种损伤在短时间内难以恢复。左侧楔叶、右侧额中回及双侧颞叶均属于默认模式网络(default mode network, DMN)的相关脑区,该网络包含一些功能紧密联系的脑区,如后扣带回/前楔叶、内侧前额叶、双侧角回、双侧外侧颞叶及双侧海马^[13]。此前也有相关研究发现,长期慢性海洛因成瘾者 DMN 部分脑区存在 ALFF 活动明显减弱的现象,这提示海洛因成瘾者 DMN 发生了改变,并导致了功能的失调。而 DMN 功能失调不仅导致海洛因成瘾患者内部心理加工的自我参照、情境记忆功能下降,并且还引起广泛持续性的对外界环境注意警戒能力下降,从而导致海洛因成瘾者在明知吸食海洛因对自己有害的情况下仍冲动地寻求和使用^[14]。所以笔者推测即使在失去伏隔核后,DMN 网络部分脑区的功能改变依然存在并难以恢复,这也许与长期使用成瘾物质所引起的局部脑区结构重塑有关,这需要进一步的研究来验证。

此外,在笔者所采集的人口学资料中,NAC 组被试者存在每日吸烟量较大的特点,虽然将其作为协变

量加以控制,ALFF 值的差异依然存在,这可能与长期物质依赖者 DMN 改变有关^[15]。

本研究的局限性:(1)由于招募女性被试非常困难,所以本研究仅限于男性;(2)采用了组间对照研究方式,由于条件所限无法开展自身对照的纵向研究;(3)样本量较小。

综上所述,本研究发 现,海洛因成瘾者在伏隔核缺失后,主要涉及成瘾形成及躯体感觉等功能的左侧小脑、右侧中央后回的 ALFF 值改变趋于正常,提示这些脑区的功能有部分恢复。伏隔核缺失的海洛因成瘾者 DMN 部分脑区的 ALFF 值与短期戒断的海洛因成瘾者无明显差异,可能提示长期慢性使用海洛因所造成的功能改变在短时间内难以恢复。

参考文献:

- [1] VOLKOW N D, BOYLE M. Neuroscience of addiction: relevance to prevention and treatment[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(8): 729-740. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.17101174.
- [2] 李江, 王学廉, 贺世明, 等. 立体定向伏隔核射频毁损术中毁损灶大小对手术疗效的影响[J]. *华南国防医学杂志*, 2006, 20(2): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2595.2006.02.003.
- [3] 常海峰, 王亚蓉, 李强, 等. 伏隔核缺失后海洛因成瘾者线索诱导渴求的 fMRI 研究[J]. *实用放射学杂志*, 2012, 28(4): 491-494. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2012.04.001.
- [4] 张志强, 卢光明, 钟元, 等. 低频振幅算法功能磁共振成像对双侧海马硬化颞叶癫痫的研究[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(23): 1594-1598. DOI: 10.3321/j.issn.0376-2491.2008.23.004.
- [5] BIOTA P, RADCLIFFE R A, CARTA M, et al. Modulation of GABAA receptors in cerebellar granule neurons by ethanol: a review of genetic and electrophysiological studies[J]. *Alcohol*, 2007, 41(3): 187-199. DOI: 10.1016/j.alcohol.2007.04.004.
- [6] HESTER R, GARAVAN H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(49): 11017-11022. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3321-04.2004.
- [7] 秦越, 朱佳, 王亚蓉, 等. 海洛因依赖者静息态下低频振幅及相关功能网络的 fMRI[J]. *实用放射学杂志*, 2014, 30(11): 1779-1782. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2014.11.001.
- [8] 李馨, 李强, 陈佳杰, 等. 强制戒断时间对海洛因成瘾者大脑局部一致性影响的静息态功能 MRI[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(8): 1171-1175. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201612103.
- [9] VOLLSTADT-KLEIN S, WICHERT S, RABINSTEIN J, et al. Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum[J]. *Addiction*, 2010, 105(10): 1741-1749. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2010.03022.x.
- [10] 王学廉, 常崇旺, 李楠, 等. 伏隔核毁损戒毒术不同毁损方法对疗效的影响(附 74 例报告)[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35(11): 687-689. DOI: 10.3760/j.issn.1001-2346.2005.10.002.

(下转第 1053 页)

- Graves' orbitopathy[J]. Arch Soc Esp Oftalmol, 2011, 86(11): 351-357. DOI: 10.1016/j.oftal.2011.06.010.
- [5] 胡 昊, 许晓泉, 吴飞云, 等. 3T-MRI 定量测量在 Graves 眼病诊断及分期中的价值[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(7): 1082-1085, 1099. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2015.07.006.
- [6] 陈燕萍, 林志春, 沈 洁, 等. MRI 眶内结构定量分析在 Graves 眼病的应用研究[J]. 临床放射学杂志, 2007, 26(4): 336-340. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9324.2007.04.007.
- [7] 马晓璐, 沈 浮, 陈玉坤, 等. 高分辨率 DWI-RESOLVE 序列对直肠癌术前分期的应用价值[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2017, 23(3): 232-236. DOI: 10.19627/j.cnki.cn31-1700/th.2017.03.007.
- [8] 钱伟亮, 许建铭, 卢艳丽. RESOLVE 序列 ADC 值在宫颈癌诊断中的价值[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(11): 1726-1728, 1772. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.11.019.
- [9] XU X Q, LIU J, HU H, et al. Improve the image quality of orbital 3T diffusion-weighted magnetic resonance imaging with readout-segmented echo-planar imaging[J]. Clin Imaging, 2016, 40(4): 793-796. DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.03.002.
- [10] XU X Q, HU H, SU G Y, et al. Diffusion weighted imaging for differentiating benign from malignant orbital tumors: diagnostic performance of the apparent diffusion coefficient based on region of interest selection method[J]. Korean J Radiol, 2016, 17(5): 650-656. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.5.650.
- [11] KILICARSLAN R, ALKAN A, ILHAN M M, et al. Graves' ophthalmopathy: the role of diffusion-weighted imaging in detecting involvement of extraocular muscles in early period of disease[J]. Br J Radiol, 2015, 88(1047): 20140677. DOI: 10.1259/bjr.20140677.
- [12] HAN J S, SEO H S, LEE Y H, et al. Fractional anisotropy and diffusivity changes in thyroid-associated orbitopathy[J]. Neuroradiology, 2016, 58(12): 1189-1196. DOI: 10.1007/s00234-016-1764-0.
- [13] ABDEL RAZEK A A, EL-HADIDY M, MOAWAD M E, et al. Performance of apparent diffusion coefficient of medial and lateral rectus muscles in Graves' orbitopathy[J]. Neuroradiol J, 2017, 30(3): 230-234. DOI: 10.1177/1971400917691993.
- [14] 付芳芳, 王梅云, 史大鹏, 等. 多种模型 MRI 扩散加权成像评估慢性乙型肝炎肝纤维化程度的价值[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(2): 113-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.02.007.
- [15] YOSHIKAWA K, HIGASHIDE T, NAKASE Y, et al. Role of rectus muscle enlargement in clinical profile of dysthyroid ophthalmopathy[J]. Jpn J Ophthalmol, 1991, 35(2): 175-181.

(收稿日期: 2018-05-01; 修回日期: 2018-07-07)

(上接第 1037 页)

- [11] BARTZOKIS G, BECKSON M, LU P H, et al. Cortical gray matter volumes are associated with subjective responses to cocaine infusion[J]. Am J Addict, 2004, 13(1): 64-73. DOI: 10.1080/10550490490265352.
- [12] 朱 佳, 王亚蓉, 李 强, 等. 功能磁共振评价海洛因依赖者脑局部一致性改变[J]. 中国医学影像技术, 2014, 30(12): 1801-1804. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2014.12.014.
- [13] MA X, QIU Y, TIAN J, et al. Aberrant default-mode functional and structural connectivity in heroin-dependent individuals[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0120861. DOI: 10.1371/journal.pone.0120861.
- [14] 邵春红, 彭毅华, 诸索宇, 等. 不同性别海洛因依赖者低频振幅的差异[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2017, 23(1): 19-25. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5741.2017.01.004.
- [15] 张 勇, 李颜良, 程敬亮, 等. 长期吸烟人群默认网络的静息态 fMRI 评价[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(6): 900-903. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2018.06.002.

(收稿日期: 2019-02-15; 修回日期: 2019-04-24)