

甲基苯丙胺成瘾者脑白质扩散张量特征与精神症状的相关性研究

陈静 李玮 党珊 刘艳 朱佳 李强 陈佳杰 李永斌 王伟

空军军医大学唐都医院放射科,西安 710038

陈静和党珊现在陕西中医药大学附属医院医学影像科,咸阳 712000

通信作者:李玮,Email:tlliwei@126.com

【摘要】目的 探讨甲基苯丙胺成瘾(MA)者大脑白质微结构变化特征,并分析其与精神症状的相关关系。**方法** 2015至2016年通过社区和戒毒所招募甲基苯丙胺成瘾(MA)者25例和健康被试25名,采用3.0 T MR进行全脑扩散张量成像(DTI)数据采集。所有被试采用症状自评量表(SCL-90)进行精神症状评定。组间各向异性分数(FA)比较采用基于纤维束的空间统计分析技术(TBSS),轴向扩散系数(AD)、径向扩散系数(RD)及临床资料进行正态分布及方差齐性分析,服从正态分布且方差齐性的参数组间比较采用独立样本 t 检验,不服从的参数组间比较采用Mann-Whitney秩和检验,采用Spearman相关分析进行白质差异脑区DTI指标与甲基丙胺使用剂量、时间及精神症状量表的相关性分析。**结果** MA组SCL-90多项评分显著高于健康对照组($P<0.05$)。相对于健康对照组,MA组胼胝体膝部右侧份FA值减低,RD值显著升高($P<0.05$),同时,AD值降低,但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组白质差异脑区的FA值与SCL-90中敌对评分呈正相关($r=0.450, P=0.024$),RD值与敌对及偏执评分呈负相关(敌对: $r=-0.590, P=0.002$;偏执: $r=-0.438, P=0.028$)。**结论** MA会造成连接大脑额叶区域的连合纤维完整性破坏,而这种白质微结构损伤与多项精神评分存在相关关系,提示其可能是甲基苯丙胺成瘾者精神障碍发生的神经机制之一。

【关键词】 甲基苯丙胺; 成瘾; 磁共振成像

基金项目:国家自然科学基金(81771813,81401393,81671661)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.03.004

Correlation between diffusion tensor imaging characteristics of brain white matter and mental symptoms in methamphetamine addiction

Chen Jing, Li Wei, Dang Shan, Liu Yan, Zhu Jia, Li Qiang, Chen Jiajie, Li Yongbin, Wang Wei

Department of Radiology, Tangdu Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

Chen Jing and Dang Shan are working in the Department of Radiology, Affiliated Hospital of Shanxi Chinese Medicine University, Xianyang 712000, China

Corresponding author: Li Wei, Email: tlliwei@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of brain white matter microstructures in patients with methamphetamine addiction and to analyze the correlation between the changes of brain white matter microstructures and mental symptoms. **Methods** Twenty-five methamphetamine addictions (MA) and twenty-five healthy controls (HC) were enrolled through community and treatment centres from 2015 to 2016. The data of diffusion tensor imaging (DTI) were obtained on 3.0 T MRI scanner. All the subjects' mental symptoms were assessed by symptom check list-90 (SCL-90). The fractional anisotropy (FA) was compared by the tract based spatial statistic (TBSS). For the comparison of the value of AD, the value of RD and clinical data between two groups, the normal distribution and homogeneity test of variance were carried out first. If the normal distribution and homogeneity of variance were satisfied, the two-sample t test was used, if not, the Mann-Whitney rank sum test was used. The correlation between FA, RD and AD values in white matter differential brain areas and methamphetamine dosage, time and psychosocial scale were analyzed by spearman test. **Results** SCL-90 scores in group MA were significantly higher than those in HC ($P<0.05$). Compared with HC group, FA value of right genu of corpus callosum in MA group decreased, and the value of RD value increased significantly ($P<0.05$). The AD value also decreased in MA group, but there

was no significant difference between two groups ($P>0.05$). There was a positive correlation between FA value of white matter of differential brain area and hostility score in SCL-90 ($r=0.450$, $P=0.024$), and a negative correlation between RD value and hostility and paranoid scores (hostility: $r=-0.590$, $P=0.002$; paranoid: $r=-0.438$, $P=0.028$). **Conclusion** MA can damage the integrity of the synaptic fibers connecting the frontal lobe of the brain, which is related to multiple mental scores. It suggests that decreased white matter integrity may be one of the neurological mechanisms of mental disorders related to methamphetamine addiction.

【Key words】 Methamphetamine; Addiction; Magnetic resonance imaging

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81771813, 81401393, 81671661)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.03.004

20 世纪 90 年代, 苯丙胺类兴奋剂滥用呈急速上升趋势, 其中又以甲基苯丙胺(俗称冰毒)为代表的新型合成毒品为著。相较传统毒品海洛因, 甲基苯丙胺成瘾(methamphetamine addiction, MA)可引起一系列急慢性中毒症状, 还可导致精神错乱、谵妄、幻听、被害妄想等典型精神分裂症症状、认知功能障碍等^[1]。MA 所致精神症状的发生对吸毒者本人及公共安全造成严重危害, 然而, MA 所致精神症状的潜在神经机制仍不明确, 其与经典精神障碍患者发病所涉及的关键脑区、征用的核心神经环路的异同未见系统研究报道。并且, 对于 MA 患者, 目前尚无有效可行的干预措施。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可揭示大脑白质微结构的完整性, 已被广泛应用于成瘾和精神障碍疾病的研究^[2-3]。因此, 本研究拟采用 DTI 基于纤维束的空间统计分析技术(tract based spatial statistic, TBSS)结合精神症状评价, 在全脑体素水平分析 MA 患者脑白质扩散张量变化特征及与临床精神评分间的相关关系, 深入探讨 MA 所致精神症状的潜在机制, 以期为临床干预提供依据。

资料与方法

一、一般资料

本研究属于前瞻性研究, 经唐都医院伦理委员会批准(伦理委员会编号: TDLL-2014089)。受试者通过社区和戒毒所招募, 所有被试均被告知研究流程, 自愿参加本研究并签署知情同意书。纳入男性 MA 患者 25 例, 临床特征匹配的健康志愿者 25 名, 两组临床资料见表 1。

MA 患者纳入标准: (1) 单纯甲基苯丙胺吸食者, 符合第 4 版美国精神疾病诊断与统计手册(the diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV) MA 的诊断标准^[4]; (2) 甲基苯丙胺吸食时间在 2 年以上; (3) 右利手; (4) 男性, 年龄 20~50

岁, 听力及视力正常, 瑞文标准推理测试判断智力正常。排除标准: (1) 存在非甲基苯丙胺所致的精神及神经疾病; 一级亲属存在精神障碍疾病。(2) 心功能不全(心功能为 II 级和 II 级以上)或心率 ≤ 50 次/min; 有 MR 检查禁忌证; 依从性差, 无法完成 MR 检查者; MR 扫描图像不合格。(3) MA 患者目前正处于精神障碍发作期, 无法完成检查。健康对照组纳入标准: (1) 右利手; (2) 男性, 年龄 20~50 岁; (3) 无非法药物滥用、精神病或神经病史。排除标准同 MA 组。

两组被试在影像检查前均采用症状自评量表(symptom check list-90, SCL-90)进行精神症状评定^[5]。所有被试于 2015 至 2016 年在唐都医院放射科进行 MR T₂WI 结构像及 DTI 扫描。MA 组共招募被试 28 例, 去除存在头动伪影被试 2 例, T₂WI 异常白质信号被试 1 例, 共纳入男性被试 25 例, 年龄 20~50(29±6)岁; 健康对照组共招募被试 29 名, 去除存在头动伪影被试 4 名, 共纳入男性被试 25 名, 年龄 20~50(31±6)岁。

二、仪器与方法

MR 扫描采用美国 GE Signa 3.0 T MR 成像系统, 8 通道标准头线圈。DTI 数据采用单次激发回波平面成像序列, TR 7 600 ms, TE 61.5 ms, 矩阵 128×128, FOV 240 mm×240 mm, 采集次数 2, b=1 000 s/mm², 扩散敏感梯度方向数 25 个, 层厚 4 mm, 无间隔扫描, 采集时间 6 min 51 s。

三、数据处理

DTI 数据处理采用 TBSS 方法, 软件采用 FMRIB's Software Library (FSL, <http://fs1.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>)。具体过程: (1) 预处理: 采用 FMRIB's Diffusion Toolbox (FDT) 软件进行头动、涡流校正及剥除头皮等非脑组织以提高配准的准确性; (2) 大脑白质微结构分析: 首先非线性配准每一受试者的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)图像到蒙特利尔神经研究所(Montreal neurological

institute, MNI) 152空间的FMRIB 58标准模板。所有对齐的数据图像重采样为分辨率1 mm×1 mm×1 mm的图像。运用FSL内的dtifit计算生成DTI图,包括个体FA图、径向扩散系数(radial diffusivity, RD)图和轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)图。

四、统计学分析

1. 运用标准TBSS流程进行全脑像素统计分析,转换后的FA图像经均一化处理创建平均FA图像并投射到平均FA骨架。设定平均FA骨架阈值为0.2;RD图和AD图运用同样的非线性转换矩阵分别投射于总体AD骨架和总体RD骨架上。

2. 采用广义线性模型(generalized linear model, GLM)内的双样本非配对t检验模型对输出的FA进行组间分析,比较用体素-体素置换非参检验(5000次置换)来检验。组间差异的阈值设为P<0.05,使用无阈值聚类增强(threshold free cluster enhancement, TFCE)用来定义两组间有差异的cluster,结果用多重比较校正中的family-wise error (FWE)校正。运用FSL内的cluster output命令定位差异区坐标、体素数和P值。为进一步明确损伤的病理特征,利用FSL内的fslmeants工具提取差异区内的AD值及RD值,进行组间分析。

3. 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,临床资料中的年龄、吸烟时间、DTI参数AD值、RD值均符合正态分布且方差齐性检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用

独立样本t检验对其进行MA组与健康对照组间比较。受教育程度、吸烟量、甲基苯丙胺使用剂量和时间、SCL-90量表的各项指标不服从正态分布且方差齐性检验,以中位数(范围)表示,采用Mann-Whitney秩和检验进行两组间比较。对MA组甲基苯丙胺使用剂量、时间、两组间大脑白质差异区内的FA值、RD值和AD值与相关精神量表评分进行Spearman相关分析,P<0.05为差异有统计学意义。

结果

MA组与健康对照组的临床资料差异无统计学意义(P>0.05),包括年龄、受教育程度、吸烟量、吸烟年数(表1)。MA组SCL-90中的各项评分均高于健康对照组,在总分、强迫症状、人际关系敏感、焦虑、敌对、恐怖、偏执评分差异具有统计学意义(表2)。相对于健康对照组(FA值:0.74±0.02),MA组在胼胝体膝部右侧份的FA值减低(0.70±0.04, P<0.05, TFCE及FWE校正;体素大小为56,图1),同时,在此FA差异脑区内RD值升高(P<0.05),AD值降低,但两组间AD值比较差异无统计学意义(表3)。MA组与健康对照组白质差异脑区FA值与SCL-90中敌对评分呈正相关(r=0.450, P=0.024)(图2),RD值与敌对及偏执评分呈负相关(敌对:

表1 MA组与健康对照组临床资料的比较

组别	例数	年龄(岁)	受教育程度(年)	吸烟量(支/d)	吸烟时间(年)	吸毒总量(g)	吸毒时间(月)
MA组	25	29.00±5.60	9(0,12)	200(0,50)	12.52±6.02	48(6,980)	29(4,76)
健康对照组	25	31.10±6.50	9(6,15)	10(2,40)	12.76±5.97	—	—
统计值		-1.22 ^a	-1.80 ^b	1.84 ^b	-0.14 ^a		
P值		0.23	0.07	0.07	0.89		

注:MA:甲基苯丙胺成瘾;^a:t值;^b:Z值;—:无数据;正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数(范围)表示

表2 MA组与健康对照组精神评分结果[中位数(范围)]

组别	例数	SCL-90总分	躯体化	强迫症状	人际关系敏感	抑郁
MA组	25	0.53(0.07~2.73)	0.50(0~2.17)	0.90(0.10~3.30)	0.56(0~3.11)	0.54(0~2.75)
健康对照组	25	0.29(0.02~1.78)	0.33(0~1.83)	0.50(0~1.90)	0.33(0~1.77)	0.23(0~2.07)
Z值		-2.68	-1.59	-2.34	-2.01	-2.04
P值		<0.05	0.11	<0.05	<0.05	<0.05

组别	焦虑	敌对	恐怖	偏执	精神病性	其他
MA组	0.58(0~2.92)	0.83(0~4.00)	0.29(0~3.43)	0.67(0~3.33)	0.40(0~3.70)	0.57(0~2.71)
健康对照组	0.16(0~1.41)	0.50(0~2.66)	0.00(0~1.28)	0.33(0~1.66)	0.30(0~1.70)	0.29(0~1.71)
Z值	-2.95	-2.40	-2.02	-1.98	-1.09	-3.26
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.28	<0.05

注:MA:甲基苯丙胺成瘾

表3 MA组与健康对照组RD和AD值的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RD值	AD值
MA组	25	3.88±0.45	15.08±0.08
健康对照组	25	3.47±0.34	15.39±0.79
t值		-3.67	1.33
P值		<0.05	0.189

注:MA:甲基苯丙胺成瘾;RD:径向扩散系数;AD:轴向扩散系数;因RD值和AD值较小,将数值均乘以 10^4

r值分别为-0.590、-0.438, $P<0.05$;图3,4)。

讨 论

本研究发现,MA患者在SCL-90评分中多项指标与健康被试存在显著差异,表明甲基苯丙胺能够导致MA患者精神症状的发生。同时,相比于健康对照组,MA组胼胝体膝部右侧份的FA及AD值减低,RD值升高,提示MA组受试者大脑白质完整性降低;两组间白质差异脑区的FA值与SCL-90中敌对评分呈正相关,RD值与敌对及偏执评分呈负相关,进一步反映了MA所致脑白质微结构的损伤可能与其相关精神症状的形成具有一定关系。

本研究显示,MA患者各项精神评分均高于健康对照组,且强迫症状、人际关系敏感、焦虑、敌对、恐怖、偏执等评分两组间差异有统计学意义,其中

以阳性症状的表现为主,这与既往报道的关于甲基苯丙胺所致精神症状的临床表现相似^[6]。既往的文献也同样证实,相比于传统毒品,MA更易造成攻击、易怒和冲动等阳性精神障碍表现^[7]。Sommers和Baskin^[8]研究发现,在其全部被试中,半数以上的MA被试存在敌对行为。动物实验也显示,吸食甲基苯丙胺的大鼠存在更强的攻击性和敌对行为^[9]。此外,临床研究发现,甲基苯丙胺持续使用可引起严重的精神分裂症样症状,即使停止滥用8~12年后,仍然存在一些精神症状^[10],且其造成精神症状的严重性与甲基苯丙胺使用频率、剂量和渴求程度相关^[11]。因此,在临床诊疗中,应高度重视对MA患者阳性精神症状的评估,针对性采取有效方式进行干预,以降低MA所致精神障碍带来的个人及社会危害。

本研究发现,相比于健康对照组,MA组胼胝体膝部右侧份的FA及AD值减低,RD值升高,提示MA组受试者大脑白质完整性降低。尽管我们并未直接观察到甲基苯丙胺神经毒性作用的病理改变,但既往的基础研究表明,甲基苯丙胺可以促使多巴胺从囊泡存储池中释放到细胞质中,随后被氧化成具有神经毒性的醌类和其他活性氧产物,造成活性氧产物堆积和严重的氧化应激反应,诱发神经末梢的持续损伤,引起神经胶质增生和细胞凋亡,从而

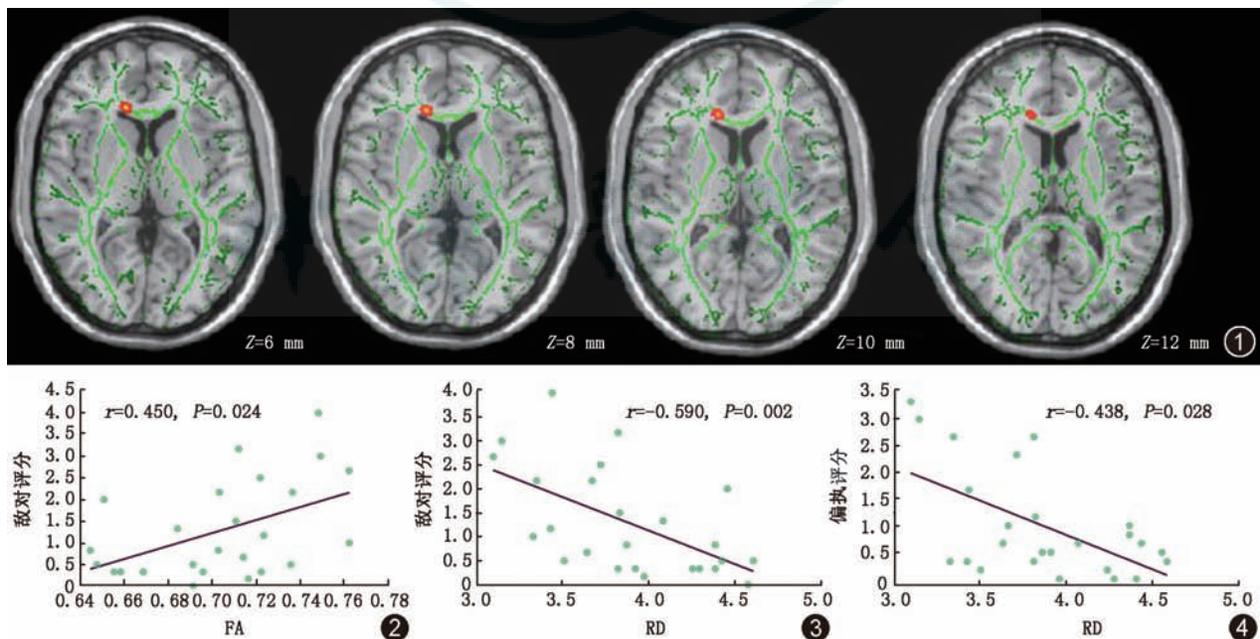


图1 与健康对照组相比,甲基苯丙胺成瘾组胼胝体膝部右侧份各向异性分数(FA)值显著降低($P<0.05$),体素大小为56, MNI坐标($X=76, Y=158, Z=77$) 图2 甲基苯丙胺成瘾组胼胝体膝部右侧份FA值与SCL-90量表敌对评分呈正相关, $r=0.450, P=0.024$ 图3 甲基苯丙胺成瘾组胼胝体膝部右侧份径向扩散系数(RD)值与SCL-90量表敌对评分呈负相关, $r=-0.590, P=0.002$ 图4 甲基苯丙胺成瘾组胼胝体膝部右侧份RD值与SCL-90量表偏执评分呈负相关, $r=-0.438, P=0.028$ (因RD值较小,将每一数值均乘以 10^4)

导致神经元轴突变性^[12]。因此,我们推测,本研究中观察到的 FA 值、AD 值减低和 RD 值升高,可能是甲基苯丙胺所致神经胶质增生等神经毒性作用的反映。这和 Krasnova 等^[13]的动物研究结果也比较一致,提示 MA 可导致多巴胺丰富的纹状体区域胶质细胞增生,从而继发轴索损伤。Tong 等^[14]的研究提示,在 MA 患者中存在小胶质细胞与星形胶质细胞的增生,可能与甲基苯丙胺神经毒性或神经重塑过程有关。此外,利用正电子发射计算机断层成像技术的相关研究也旁证了我们的研究结果,国外有研究显示,甲基苯丙胺激活了纹状体、丘脑和前额叶皮层中的小神经胶质细胞,释放过量的神经炎症细胞因子和趋化因子,导致神经轴索的损伤,同时小胶质细胞诱导神经炎症反应往往伴随着细胞体积的增加,这可能也是导致扩散减少的原因^[15-16]。因此,本研究发现的 MA 所致胼胝体膝部扩散特征的改变,可能归因于甲基苯丙胺的神经毒性和神经重塑作用导致的胶质细胞增生,这可能能够用以解释本研究发现的胼胝体膝部白质完整性降低潜在的病理特征。

本研究同时发现,MA 组胼胝体膝部右侧份白质完整性与敌对和偏执评分有关。胼胝体膝部纤维沟通额叶,与额叶功能联系密切,是两侧额叶信息传递的重要通路。当额叶组织的微观结构发生变化或其与下级神经元间的连合纤维损伤后,就会对某种行为的控制性降低,发生行为异常。在药物成瘾和精神疾病的发生过程中,额叶功能的改变发挥重要作用。额叶作为高级脑功能区之一,主要参与情感、记忆、专注、自制力等活动,前额叶皮层参与情绪与动机相关过程,它的相关认知信息主要通过胼胝体膝部传递^[17]。因此,我们推测,MA 造成的胼胝体膝部白质完整性降低和继发的前额叶功能改变,可能是患者出现敌对、偏执等临床精神障碍症状的潜在神经机制之一。既往的研究也证实了额叶及胼胝体在成瘾和精神疾病中的重要作用。国外有研究显示,左侧皮质脊髓束和胼胝体膝部及体部的完整性与多种认知任务相关,胼胝体的亚区-胼胝体中膝部的改变可能涉及多种认知损害^[18-19]。在以往对精神分裂症患者的研究中,一些神经影像学研究显示其前额叶皮质体积减少;功能神经影像学显示精神分裂症患者额叶活动降低,特别是在偏执型精神分裂症患者中,额叶功能不能有效激活,胼胝体膝部 FA 值减低,提示偏执型患者存在额叶功能低下^[20]。同时有研究报道,精神分裂症

患者右侧额下回、双相情感障碍患者的胼胝体膝部和前联合白质完整性减低,与敌对情绪有关^[21-22]。

本研究仅发现胼胝体膝部白质受损,与 Salo 等^[23]研究报道的 MA 水分子受限主要位于胼胝体膝部和下额枕束的结果相似,导致上述局部损害的原因可能在于胼胝体膝部的神经轴突直径较细,且通常无髓鞘包裹,或与甲基苯丙胺特异性的损伤靶点有关,而胼胝体膝部是否是 MA 脑白质损伤的特异性脑区,还需要后续更深入的研究进行验证。值得注意的是,相关性分析结果提示,胼胝体膝部右侧份 FA 值与敌对评分呈正相关, RD 值与敌对及偏执评分呈负相关,这可能与既往对于 FA 值降低和 RD 值的升高反映更重的临床特征的认识并不完全一致^[24]。我们推测其可能的原因是 MA 所致的胶质细胞增生对水分子扩散的影响,相似的研究结果在 Li 等^[25]的研究中也曾报道过,其研究发现 MA 患者丘脑和左侧眶额叶皮层的 FA 值与简明精神病评定量表中的猜疑和敌对性因子呈正相关, RD 值呈负相关。其分析认为,这可能归因于一种补偿机制,具有严重阳性精神症状的 MA 患者可能通过胶质增生的方式增强了丘脑微结构的完整性。对于 MA 所致的神经胶质增生和 MA 相关精神障碍之间的关系,还需要进一步的研究证实。此外,本研究存在一定的局限性,首先,纳入的受试者均为男性,研究结果是否在女性中也存在,需要更有针对性的研究;其次,本研究仅观察了脑白质扩散张量指标与精神症状评分的关系, MA 患者脑功能和灰质结构的变化特征及其与精神症状的潜在关系,还需要后续的研究进一步证实。

综上所述,MA 患者胼胝体膝部白质完整性降低,其损伤程度与敌对和偏执程度相关,提示脑白质完整性的降低与 MA 患者临床精神障碍症状有关,这可能是甲基苯丙胺所致精神异常的潜在生物学基础之一,对深入揭示甲基苯丙胺所致精神障碍的神经机制具有一定的帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature[J]. Drug Alcohol Depend, 2014, 143: 11-21. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.003.
- [2] Li W, Li Q, Wang Y, et al. Methadone-induced damage to white matter integrity in methadone maintenance patients: a longitudinal self-control DTI Study[J]. Sci Rep, 2016, 6:

19662. DOI:10.1038/srep19662.
- [3] Chhetry BT, Hezghia A, Miller JM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and white matter changes in major depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 75: 65-74. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.12.007.
- [4] Mittal VA, Walker EF. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 189(1): 158-159. DOI:10.1016/j.psychres.2011.06.006.
- [5] Vaurio R. Symptom Checklist-90-Revised[M]. New York: Springer, 2011.
- [6] Hides L, Dawe S, Mcketin R, et al. Primary and substance-induced psychotic disorders in methamphetamine users[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 226(1):91-96. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.11.077.
- [7] Panenka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, et al. Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2013, 129(3): 167-179. DOI: 10.1016/j.drugaledep.2012.11.016.
- [8] Sommers I, Baskin D. Methamphetamine use and violence[J]. *J Drug Issues*, 2006, 36(1):77-96.
- [9] Sokolov BP, Schindler CW, Cadet JL. Chronic methamphetamine increases fighting in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 77(2):319-326.
- [10] Deng X, Huang Z, Li X, et al. Long-term follow-up of patients treated for psychotic symptoms that persist after stopping illicit drug use[J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2012, 24(5): 271-278. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2012.05.004.
- [11] Nakama H, Chang L, Cloak C, et al. Association between psychiatric symptoms and craving in methamphetamine users [J]. *Am J Addict*, 2008, 17(5): 441-446. DOI: 10.1080 / 10550490802268462.
- [12] Schwartz DL, Mitchell AD, Lahna DL, et al. Global and local morphometric differences in recently abstinent methamphetamine-dependent individuals[J]. *Neuroimage*, 2010, 50(4):1392-1401. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.056.
- [13] Krasnova IN, Justinova Z, Ladenheim B, et al. Methamphetamine self-administration is associated with persistent biochemical alterations in striatal and cortical dopaminergic terminals in the rat[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8790. DOI:10.1371/journal.pone.0008790.
- [14] Tong J, Fitzmaurice P, Furukawa Y, et al. Is brain gliosis a characteristic of chronic methamphetamine use in the human? [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 67: 107-118. DOI: 10.1016 / j. nbd.2014.03.015.
- [15] Sekine Y, Ouchi Y, Sugihara G, et al. Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(22): 5756-5761. DOI: 10.1523 / JNEUROSCI.1179-08.2008.
- [16] Thomas DM, Walker PD, Benjamins JA, et al. Methamphetamine neurotoxicity in dopamine nerve endings of the striatum is associated with microglial activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(1): 1-7. DOI: 10.1124 / jpet.104.070961.
- [17] Seo YS, Chang CH, Jung YJ, et al. Injury of the oculomotor nerve after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: diffusion tensor tractography study[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2015, 94(6):e51-52. DOI:10.1097/PHM.0000000000000270.
- [18] Lebel C, Rasmussen C, Wyper K, et al. Brain microstructure is related to math ability in children with fetal alcohol spectrum disorder[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2010, 34(2): 354-363. DOI:10.1111/j.1530-0277.2009.01097.x
- [19] Denier N, Schmidt A, Gerber H, et al. Association of frontal gray matter volume and cerebral perfusion in heroin addiction: a multimodal neuroimaging study[J]. *Front Psychiatry*, 2013, 4: 135. DOI:10.3389/fpsy.2013.00135.
- [20] 陈希希. 电针对 IAD 患者脑功能影响的 fMRI 研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [21] Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, et al. Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study[J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(1):9-14.
- [22] Saxena K, Tamm L, Walley A, et al. A preliminary investigation of corpus callosum and anterior commissure aberrations in aggressive youth with bipolar disorders[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2012, 22(2): 112-119. DOI: 10.1089/cap.2011.0063.
- [23] Salo R, Nordahl TE, Buonocore MH, et al. Cognitive control and white matter callosal microstructure in methamphetamine-dependent subjects: a diffusion tensor imaging study[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(2):122-128. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.08.004.
- [24] Tobias MC, O'Neill J, Hudkins M, et al. White-matter abnormalities in brain during early abstinence from methamphetamine abuse[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, 209(1):13-24. DOI: 10.1007/s00213-009-1761-7.
- [25] Li Y, Dong H, Li F, et al. Microstructures in striato-thalamo-orbitofrontal circuit in methamphetamine users.[J]. *Acta Radiol*, 2017, 58(11):1378-1385. DOI:10.1177/0284185117692170.

(收稿日期:2018-03-31)

(本文编辑:张琳琳)