

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00969

海洛因成瘾者尾状核静息态功能连接的 fMRI 改变

黄玉芳¹, 王 玮^{2*}, 杨伟川³, 高文华¹, 张志浩⁴, 王亚蓉², 李 强²

1. 解放军第 422 医院放射科, 湛江 524022

2. 第四军医大学唐都医院放射科, 西安 710038

3. 解放军 95364 部队医院, 湛江 524129

4. 解放军南海舰队门诊部, 湛江 524000

[摘要] **目的** 以尾状核为感兴趣区进行静息态功能连接分析, 研究与海洛因成瘾相关的静息态功能连接异常。 **方法** 以 15 名男性慢性海洛因成瘾者以及 15 名年龄、性别和香烟吸食量相当的健康对照作为研究对象。以 3.0 T 磁共振对受试者进行静息态功能磁共振(fMRI)扫描, 利用 SPM 软件分析两组被试的静息态数据, 并在全脑范围内定位与尾状核存在功能连接的脑区。比较成瘾组与健康组之间尾状核功能连接差异。将差异脑区与尾状核之间的功能连接度与海洛因成瘾者吸食毒品时间进行相关分析。 **结果** 与健康对照组相比, 成瘾组尾状核与豆状核、杏仁核以及海马之间的功能连接强度明显上升($t=2.8, P<0.005; \text{voxel}>5$), 而与前扣带回的功能连接却显著降低($t=2.8, P<0.005$)。左侧杏仁核以及右侧海马与尾状核之间的功能连接度与吸食毒品的时间正相关($r=0.68, P<0.05; r=0.59, P<0.05$)。 **结论** 海洛因成瘾后涉及奖赏、记忆以及动机脑功能区之间的静息态功能连接上升, 涉及认知控制功能的脑区之间功能连接下降, 可能与海洛因成瘾相关。

[关键词] 静息态; 功能磁共振成像; 尾状核; 海洛因依赖

[中图分类号] R 749.61 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)09-0969-05

Alteration of functional connectivity of caudate nucleus in heroin-dependent individuals—a resting state fMRI study

HUANG Yu-fang¹, WANG Wei^{2*}, YANG Wei-chuan³, GAO Wen-hua¹, ZHANG Zhi-hao⁴, WANG Ya-rong², LI Qiang²

1. Department of Radiology, No. 422 Hospital of PLA, Zhanjiang 524022, Guangdong, China

2. Department of Radiology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China

3. Hospital of No. 95364 Troop of PLA, Zhanjiang 524129, Guangdong, China

4. The Clinic of South China Sea Fleet of Chinese Navy, Zhanjiang 524000, Guangdong, China

[Abstract] **Objective** To investigate the resting-state abnormalities of heroin addiction by analyzing resting-state functional connectivity of the caudate nucleus. **Methods** Fifteen male chronic heroin users and 15 age-, gender- and nicotine dependence-matched healthy subjects participated in the present resting-state functional connectivity analysis. All the participants undertook a resting-state fMRI scan with GE 3.0 T scanner and the obtained data were analyzed by Statistical Parametric Mapping (SPM) software. Functional connectivity was analyzed based on resting-state fMRI data to identify the correlation between the caudate and the other regions on the whole brain scale by SPM. Finally, *t*-test was applied to determine the functional connectivity of the caudate between the two groups. The relationship between the connectivity of specific regions and heroin-dependence period was investigated. **Results** Compared with the healthy control group, the caudate of heroin-dependent group had significantly enhanced functional connectivities with the lentiform nucleus, amygdala, hippocampus ($t=2.8, P<0.005; \text{voxel}>5$) and significantly decreased functional connectivity with the dorsal anterior cingulate cortex ($t=2.8, P<0.005$). Besides, the functional connectivity between the caudate and left amygdala ($r=0.68, P<0.05$) and right hippocampus ($r=0.59, P<0.05$) was positively correlated with the duration of heroin use. **Conclusion** The resting functional connectivities of the brain regions for rewarding, memory and motivation/drive are increased after heroin dependence, and those of the cognitive control region are decreased, which might be related to heroin dependence.

[Key words] resting state; functional magnetic resonance imaging; caudate nucleus; heroin dependence

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(9):969-973]

[收稿日期] 2013-05-05

[接受日期] 2013-07-15

[作者简介] 黄玉芳, 博士, 主治医师. E-mail: 35810035@qq.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 029-84777933, E-mail: m_d_wang@hotmail.com

尾状核在成瘾中备受关注,正电子成像(positron emission tomography, PET)研究表明尾状核多巴胺受体有效数量决定成瘾易感性^[1],而且成瘾后尾状核功能与成瘾者奖赏、动机驱动和控制功能有着密切联系^[2]。海洛因成瘾者尾状核无法有效抑制默认网络自发活动,导致其无法对一些目标定向活动(如觅毒、吸毒)进行认知控制^[3-4]。为此,本研究以尾状核为感兴趣区(region of interest, ROI),在全脑范围内寻找与其功能连接有改变的脑区,从静息态功能连接角度分析其变化,探讨海洛因成瘾机制。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取男性海洛因成瘾者 15 人,年龄(32.4±5.7)岁,平均受教育(10.2±2.7)年,吸毒时间(96.9±54.4)个月。同时招募男性健康志愿者

15 名,年龄(33.3±7.5)岁,平均受教育(11.0±2.1)年。受试者均为右利手,组间严格匹配年龄、受教育年限及吸烟量。本研究通过第四军医大学唐都医院医学伦理委员会批准,受试者在检查前均被详细告知实验内容及方法,并签署知情同意书。

1.2 图像采集 利用 GE 3.0 T 磁共振,8 通道头线圈采集人脑结构以及功能图像。常规扫描脑解剖无异常者,行静息态功能扫描。扫描中要求被试保持清醒,闭眼,并嘱其不要进行剧烈思维活动。扫描采用梯度回波平面成像序列采集,重复时间:2 000 ms,回波时间:32 ms,视野:256 mm×256 mm,矩阵:64×64,层数:32 层,层厚:4 mm,扫描时间:310 s。目标区:依据解剖模板将双侧尾状核作为 ROI,计算其平均时间序列,并同其他区域每个体素时间序列进行相关分析(图 1)。

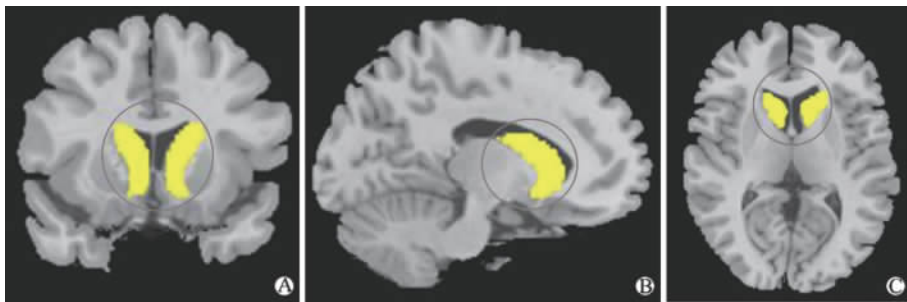


图 1 根据解剖分区将双侧尾状核作为功能连接分析的感兴趣区

Fig 1 Regions of interest for functional nucleusconnectivity analysis of bilateral caudate nucleus

A: Coronal view; B: Sagittal view; C: Horizontal view

1.3 静息态数据预处理 利用统计参数图谱(Statistical Parametric Mapping, SPM)将静息态扫描的前 10 个时间点剔除,以保证信号稳定及排除被试适应过程影响。首先进行时间校正,然后以第 1 个全脑图像为标准进行图像对齐并进行头动校正,被试头动在任意方向移动超过 1.5 mm 或旋转角度超过 1.5°将被排除在本研究之外;然后进行图像配准,并按体素 3 mm×3 mm×3 mm 大小重采样,利用 4 mm×4 mm×4 mm 大小的高斯平滑核进行空间平滑,以减少空间噪声。最后进行滤波(0.01 Hz<f<0.08 Hz),排除低频线性漂移以及高频噪声。

1.4 功能连接分析 根据 ROI 的模具(Mask)文件提供的坐标信息,计算出每个被试者 ROI 的平均时间序列(time series),依次为参考时间序列,将 ROI 的平均时间序列和全脑每个体素时间序列进行相关分析,计算相关系数。利用 Fisher's r -to- z $\{z=0.5 \times \log [(1+r)/(1-r)]\}$ 转换将相关系数进行近似正态性变

换,以便组内和组间的 t 检验分析。为排除脑脊液、脑白质、全脑平均信号变化及 6 个头动参数的影响,将它们作为协变量放入多元回归分析中。

1.5 统计学处理 被试人口学和临床资料组间进行两样本 t 检验,检验水准(α)为 0.05。健康组与成瘾组尾状核功能连接分析采用基于体素的单样本 t 检验,得到单组的组内分析结果,检验水准(α)为 0.001;两组间尾状核功能连接差异比较采用两样本 t 检验,检验水准(α)为 0.005。最后,计算出成瘾组各个被试显著性脑区(两组之间功能连接比较后具有显著性差异的脑区)与尾状核之间的功能连接度 $\{z=0.5 \times \log [(1+r)/(1-r)]\}$,将其与吸食毒品时间作简单相关分析,检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 基线资料对比 两组受试者在年龄、受教育年限、吸烟量差异无统计学意义(表 1),具有可比性。

表 1 被试人口学资料统计结果

Tab 1 Demographic and clinical details of participants
n=15, $\bar{x} \pm s$

	Heroin	Control	P value
Age(year)	32.40±5.7	33.3±7.5	>0.05
Education (year)	10.20±2.7	11.0±2.1	>0.05
Amount of cigarettes use per day	19.00±5.7	17.7±5.3	>0.05
Dosage of drug use per day m_B/g	1.33±1.38	—	—
Duration of drug use $t/month$	96.90±54.4	—	—

2.2 组内功能连接分析结果 与尾状核有功能连接的主要脑区分别为前额叶以及腹侧纹状体区(图 2)。

2.3 组间功能连接分析结果 结果(表 2、图 3)表明:与健康被试相比,慢性海洛因依赖者尾状核与豆状核、杏仁核以及海马之间的功能连接强度明显上升($t=2.8, P<0.005; voxel>5$),而与前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)的功能连接却显著降低($t=2.8, P<0.005$)。

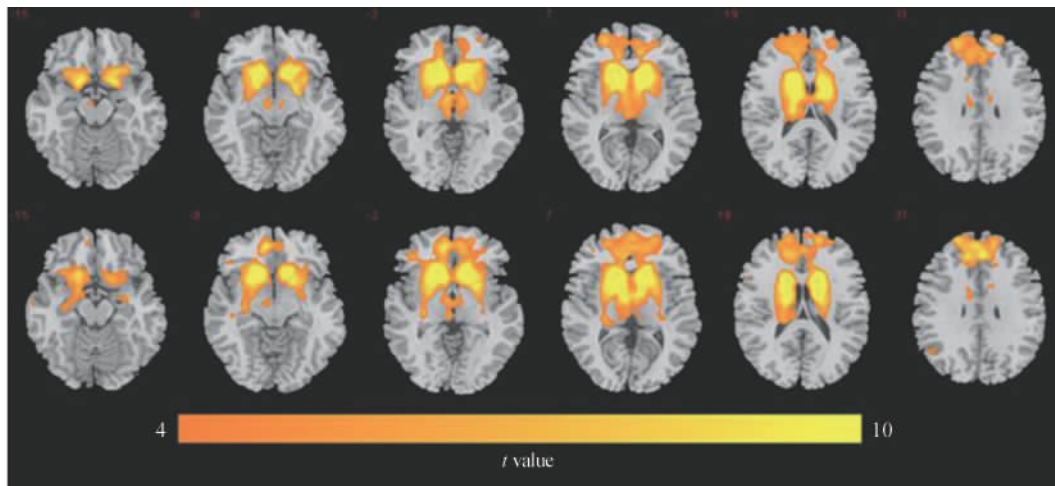


图 2 成瘾组和对照组分别进行单样本 t 检验后得到的有关尾状核的组内功能连接图

Fig 2 Regions showing functional connectivities of caudates in the control and heroin-dependent groups

The upper portion of image represents the control subjects; the lower represents the heroin-dependent group. Color bar indicates the t -score. Minimum cluster size > 5 voxels, $t=3.8, P<0.001$

表 2 成瘾组与对照组两样本 t 检验分析结果

Tab 2 Significant cluster in the two-sample t -tests comparing functional connectivity between heroin-dependent and control groups

Brodmann area	Talairach			Peak t -score	Clusters
	x	y	z		
Heroin>Control					
L-amygdala	-21	-1	-18	3.9	15
R-hippocampus	27	-18	-12	4.8	39
Putamen	27	-6	-2	4.5	136
Control>Heroin					
Anterior cingulate	3	13	27	3.9	21

$t=2.8, P<0.005$; Minimum cluster size > 5 voxels

2.4 显著差异脑区功能连接度与海洛因吸食时间相关分析结果 本研究计算出尾状核与左侧杏仁核、右侧海马、壳核以及前扣带回之间的功能连接度,分别与被试吸食海洛因的时间进行分析发现,左侧杏仁核以及右侧海马与感兴趣区之间的功能连接度与被试吸食海洛因的时间显著正相关(图 4)。

3 讨论

静息状态下脑区血流具有一定的波动性,脑区之间血流波动在时间上的同步性意味着神经元之间功能上的内部联系,脑区之间血流波动的同步性称之为功能连接度。例如,左右侧大脑相对应的功能脑区其血流波动的同步性最高,功能连接度很强。本研究采用静息态 fMRI 中常用的种子相关分析方法,计算出与尾状核血流波动同步性显著的脑区,再比较被试组之间的差异。从这些差异中可推测长期海洛因成瘾对脑功能的影响。海洛因成瘾者尾状核同杏仁核、海马及豆状核的功能连接显著上升,而与前扣带回功能连接显著下降。有研究表明在成瘾者觅毒、吸毒的过程中尾状核、豆状核区细胞外多巴胺浓度上升明显,同时成瘾者强制性觅毒、吸毒的行为神经基础与尾状核、豆状核关系密切^[5]。海洛因成

瘾者长期接受毒品相关的奖赏刺激,尾状核与豆状核共同执行刺激反应功能,导致这种神经环路发生适应性改变。从静息态的角度,我们推测其脑区间的功能连接强度可能由于这种适应性改变而出现上升。Belin 等的研究显示,在成瘾最后阶段,强制性觅毒、吸毒行为已经转变为无法控制的条件反射行

为,其内在机制是以腹侧纹状体为主的多巴胺管理转为以尾状核、豆状核为主的多巴胺管理^[6]。以上提示尾状核与豆状核功能上相互协作强化可能是这种功能转变的基础,而本研究发现在成瘾组中二者之间功能连接显著增强,从侧面支持上述观点。

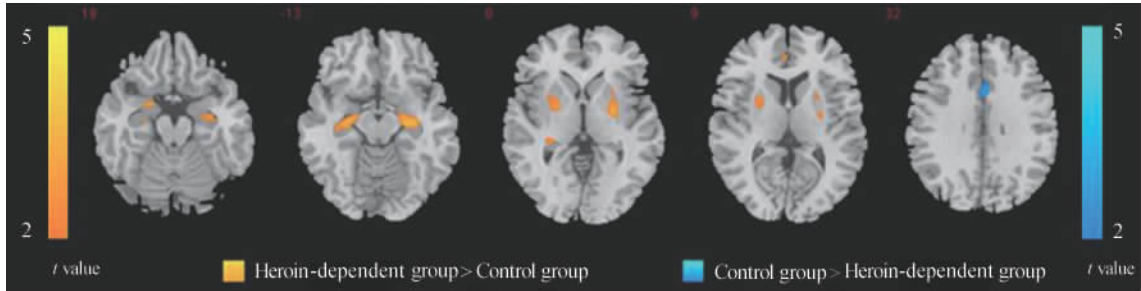


图 3 以双侧尾状核为种子区,成瘾组与对照组之间的功能连接度比较

Fig 3 Differences in functional connectivities with the bilateral caudates as seed area between control and heroin-dependent groups

Color bar indicates the *t*-score. The caudate of heroin-dependent group shows stronger functional connectivities between caudate and lentiform nucleus, amygdala, and hippocampus, and weaker one between the caudate and dorsal anterior cingulate cortex. Minimum cluster size > 5 voxels; *t*=2.8, *P*<0.005

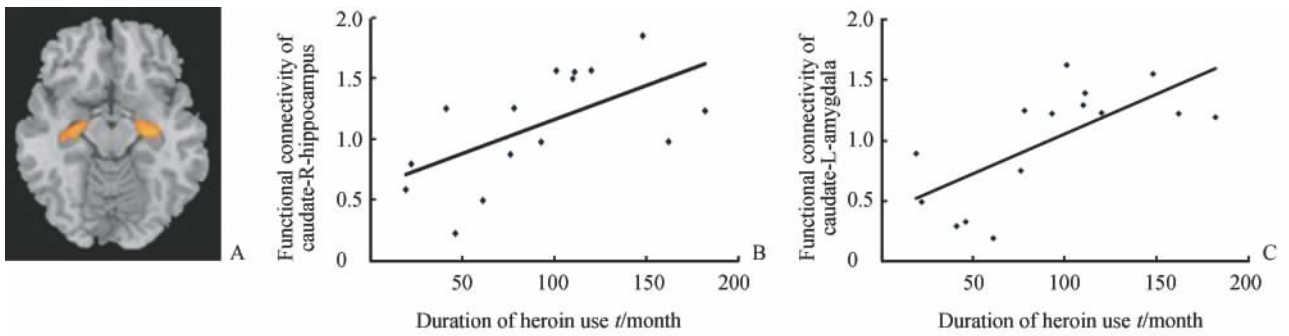


图 4 尾状核与右侧海马以及左侧杏仁核的功能连接度与海洛因吸食时间相关分析

Fig 4 Correlation between functional connectivity and duration of heroin use between the caudate and R-hippocampus or L-amygdala

A shows stronger functional connectivity between the caudate and R-hippocampus and L-amygdala in heroin-dependent group. The connectivity (B: caudate and R-hippocampus, C: caudate and L-amygdala) was positively correlated with the duration of heroin use (B: *r*=0.59, *P*<0.05; C: *r*=0.68, *P*<0.05)

杏仁核与海马主要执行条件激励学习及陈述性学习功能。在线索诱导渴求任务中,脱毒者和活动性成瘾者都出现杏仁核以及海马的异常活动。成瘾神经环路学说表明,尾状核涉及的奖赏环路与海马、杏仁核涉及的学习记忆环路之间存在双向性促进作用^[7-8]。通过条件激励学习,成瘾者获得海洛因所致“欣快感”体验记忆,奖赏环路中相关脑区在处理毒品有关线索时,该记忆的存留促使其产生强大的对毒品渴求的驱动力。在成瘾的过程中,奖赏环路与学习记忆环路有相互促进作用,毒品对成瘾者的异

常奖赏导致学习记忆环路形成毒品相关强化特性;同时,学习记忆脑区又促使奖赏脑区对毒品线索奖赏期待进行错误评估,从而产生对毒品强烈渴求及强迫性觅毒、吸毒行为。本研究发现,杏仁核、海马与尾状核之间的功能连接度和海洛因吸食时间显著正相关,这或许反映出学习记忆神经环路与奖赏环路之间相互作用随着吸毒时间延长不断加强,从而导致成瘾者在成瘾-戒断-复吸的恶性循环中无法自拔。本结果提示尾状核与杏仁核、海马之间的功能连接强度上升也许是由于这些脑区之间在成瘾过程

中功能上的相互影响,共同促进,最终出现异常造成的。

前扣带回主要执行认知控制^[9],成瘾后其功能损害,执行抑制性控制能力下降,无法有效抑制吸毒行为。既往有关成瘾的影像学研究发现常人的前扣带回在高认知任务中出现显著活动,基于体素的形态学研究却发现前扣带回在长期成瘾后,灰质体积显著下降,在扩散张量成像研究中也发现部分扣带回对应的白质纤维束出现损害^[10-11]。Ma等研究认为认知控制对与渴求控制能力下降造成背侧扣带回与额眶回及腹侧扣带回的功能连接显著下降^[12],但并未阐述前扣带回与奖赏区(尾状核)之间关系。而本研究发现二者之间也出现了功能连接下降。这表明成瘾状态不仅导致抑制性控制脑区对于动机驱动力脑区作用下降,对奖赏有关脑区的作用也出现下降,二者之间功能连接异常可能是毒瘾者大脑适应性变化所致。

综上所述,本研究发现慢性海洛因成瘾者尾状核与豆状核以及杏仁核、海马之间的功能连接强度上升,提示奖赏环路与学习记忆环路在长期成瘾后相互作用被强化,可能是构成患者觅毒吸毒强大驱动力的神经基础;而尾状核与前扣带回之间的连接显著下降,可能反映其功能上的相互作用减少,这与长期成瘾后成瘾者认知控制能力下降关系密切。这些发现从静息态角度揭示了成瘾者部分关键性脑区之间的相互作用,为探索成瘾的神经机制提供了新视角。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Volkow N D, Wang G J, Begleiter H, Porjesz B, Fowler J S, Telang F, et al. High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: possible protective factors[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63:999-1008.
- [2] Volkow N D, Fowler J S, Wang G J, Swanson J M. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications[J]. Mol Psychiatry, 2004, 9:557-569.
- [3] Ma N, Liu Y, Fu X M, Li N, Wang C X, Zhang H, et al. Abnormal brain default-mode network functional connectivity in drug addicts [J]. PLoS One, 2011, 6: e16560.
- [4] Kelly C, de Zubicaray G, Di Martino A, Copland D, Reiss P, Klein D, et al. L-dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study[J]. J Neurosci, 2009, 29:7364-7378.
- [5] Fuchs R A, Branham R K, See R E. Different neural substrates mediate cocaine seeking after abstinence versus extinction training: a critical role for the dorsolateral caudate-putamen[J]. J Neurosci, 2006, 26: 3584-3588.
- [6] Belin D, Everitt B J. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum[J]. Neuron, 2008, 57: 432-441.
- [7] Kilts C D, Schweitzer J B, Quinn C K, Gross R E, Faber T L, Muhammad F, et al. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction[J]. Arch Gen Psychiatry, 2001, 58:334-341.
- [8] Wang G J, Volkow N D, Fowler J S, Cervany P, Hitzemann R J, Pappas N R, et al. Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences[J]. Life Sci, 1999, 64:775-784.
- [9] Apps M A, Balsters J H, Ramnani N. The anterior cingulate cortex: monitoring the outcomes of others' decisions[J]. Soc Neurosci, 2012, 7:424-435.
- [10] Romero M J, Asensio S, Palau C, Sanchez A, Romero F J. Cocaine addiction: diffusion tensor imaging study of the inferior frontal and anterior cingulate white matter [J]. Psychiatry Res, 2010, 181:57-63.
- [11] Liu H, Li L, Hao Y, Cao D, Xu L, Rohrbaugh R, et al. Disrupted white matter integrity in heroin dependence: a controlled study utilizing diffusion tensor imaging[J]. Am J Drug Alcohol Abuse, 2008, 34:562-575.
- [12] Ma N, Liu Y, Li N, Wang C X, Zhang H, Jiang X F, et al. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity[J]. Neuroimage, 2010, 49:738-744.

[本文编辑] 贾泽军