

海洛因成瘾的神经网络机制研究

郑亦男¹ 吕少博^{1*} 张好¹ 曾庆怡¹ 张浩东¹

(1 华北理工大学心理与精神卫生学院 河北唐山 063000)

摘要：成瘾是一种涉及生物和环境变量之间复杂相互作用的疾病[1]。这使得治疗特别难以捉摸，因为对成瘾的分类通常集中在一个层面的分析上，成瘾的作用机制十分复杂，涉及到中枢神经系统的多个脑区。海洛因作为传统毒品的代表，有着“毒品之王”的称号，其作用机制与苯丙胺类新兴毒品相比不尽相同。本文综述了不同回路下海洛因成瘾的神经机制，以期为更有针对性的干预海洛因成瘾提供理论基础和治疗方向。

关键词：海洛因成瘾；多巴胺；学习记忆；动机回路

Research on Neural network mechanism of heroin addiction

Zheng Yinan¹, Lv Shaobo^{1*}, Zhang Hao¹, Zeng Qingyi¹, Zhang Haodong¹

¹Department of Applied Psychology, College of Psychology and Mental Health, North China University of Science and Technology, Tangshan, HeBei

^{1*}Department of Applied Psychology, College of Psychology and Mental Health, North China University of Science and Technology, Tangshan, HeBei, Tangshan Key Laboratory of Mental Health and Cognitive Neuroscience, Tangshan Brain and Cognitive Function Research Foundation Innovation Team

Keywords: heroin addiction、dopamine、learning-memory behavior、Circuit of motivation

Fund Program: Hebei Provincial Social Science Foundation Project (HB21SH015)

1. 引言

海洛因成瘾是一种复杂的行为疾病，是以复吸为重要特征的慢性脑病。在一段时间内大量用药之后，突然停药会引发戒断综合征。短期如肌肉酸痛、胸闷气短、头疼烦躁、疲倦虚弱，甚至抽搐、神志不清、呼吸困难，长时间吸食会导致认知功能永久性改变，学习和记忆方式改变，失去做出正确决定或控制冲动的能力，同时也会造成身体各个器官和免疫系统严重受损[2]。海洛因成瘾的作用机制是由奖赏、记忆、动机决策、执行控制、内感受和情绪回路之间的信息加工和整合不平衡引起的[3]，各个回路涉及多个脑区，因此其神经机制十分复杂。本文从多个回路角度分析海洛因成瘾的作用机制，为解决海洛因成瘾提供多个方向的理论支持。

2.1 奖赏回路

奖赏回路主要涉及伏隔核、腹侧被盖区和腹侧苍白球。其中中脑边缘多巴胺系统最为关键。成瘾性药物的共同之处在于它们以中脑边缘多巴胺系统为目标。该系统起源于腹侧被盖区，主要投射到伏隔核和前额叶皮层。海洛因进入人体时，会直接作用于中脑边缘多巴胺系统中的多巴胺神经元增加背侧和腹侧纹状体的多巴胺浓度，多巴胺浓度越高，个体欣快感越强烈[4]。随着习惯性用药和多次复吸，多巴胺神经元会受到损伤，导致成瘾者必须加大剂量才能使多巴胺神经元释放足够多的多巴胺来满足快感，如果停止用药会导致多巴胺释放量突然减少进而产生戒断症状，就会提取海洛因相关信息，进而引起对海洛因的渴求。

Nora D. Volkow (2003) 等人研究表明，在成瘾和非成瘾的受试者中，多巴胺浓度的增加都发生在中毒过程中，所以这本身不能解释成瘾的过程。由于药物成瘾需要长期的药物管理，我们认为物质成瘾是由于奖励回路的反复扰动(显著的多巴胺增加，然后减少)和随之而来的它所调节的回路破坏，研究表明，海洛因成瘾者也会降低多巴胺细胞活性，在药物滥用者中会导致奖励回路对自然强化物刺激的敏感性下降。这种敏感性的降低会导致对普通(日常)环境刺激的兴趣下降，可能会使受试者倾向于寻求药物刺激作为暂时激活这些奖励回路的手[5]。

Christian Lüscher (2011) 指出，海洛因会对这三个大脑区域的谷氨酸和 gaba 能突触传递产生影响。诱发突触可塑性，它比药物在大脑中的存在更持久，并有助于神经回路的重组。虽然在大多数情况下，这些早期变化不足以诱发疾病，但随着反复接触药物，它们会累积起来，导致成瘾行为[6]。

2.2 学习记忆回路

涉及到学习记忆回路的系统有杏仁核和伏隔核调节的条件动机学习，尾状核和壳核调节的习惯学习以及与海马相关的陈述性记忆等。当海洛因成瘾者暴露于海洛因相关线索时，记忆相关的脑区就会被激活，就会提取毒品的相关信息，就会引起成瘾者对毒品的渴求。

学习和记忆与成瘾的相关性是显而易见的，一个地方，一个人，或一个线索，带回了毒品的记忆，可以对试图保持戒断的瘾君子产生有害的影响。这些因素会引发对毒品的强烈渴望，并且经常会复发。在药物成瘾中已经提出了多种记忆系统，包括条件激励学习(部分由伏隔核和杏仁核介导)、习惯学习(部分由尾状核和壳核介导)和陈述性记忆(部分由海马体介导)通过条件激励学习，中性刺激加上滥用药物，即使在没有药物的情况下也能获得强化特性和动机显著性。通过习惯学习，适当的刺激会自动引发良好的行为序列。最后，陈述性记忆与学习与药物摄入有关的情感状态有关[7]。

Nora D. Volkow (2003) 等人认为，在海洛因成瘾中，药物和药物相关刺激的价值是以牺牲其他强化物为代价而增强的。这是条件学习的结果，也是对滥用药物引起的高水平刺激的适应而重新设置奖励阈值的结果。在该回路中，当成瘾者接触海洛因或海洛因相关线索时，对预期奖励的记忆导致奖励和动机回路的过度激活，同时降低了认知控制回路的活动。这导致无法抑制寻求和消费海洛因的动力，并导致强迫性药物摄入[5]。

2.3 动机回路

参与动机回路的脑区有眶额皮层、背侧纹状体、皮质下皮层和运动皮层。动机驱动回路的功能是驱使人们不停努力来达到目的。MONIQUE (2002) 等人的研究表明，当海洛因吸食者渴求药物时，眶额叶皮层被激活，当戒毒时，它的功能活动被下调。这是因为吸食海洛因已经成为主要驱动力。为了拿到毒品，吸毒者会表现出强烈的动机。成瘾人员前额叶皮层对杏仁核自上而下的调控紊乱，会导致自控力缺失和冲动性决策行为[8]。这也是海洛因戒断者选择再次复吸的重要原因。

Charbogne (2016) 等人在大鼠实验中发现，Mu 阿片受体(MORs)是疼痛控制、药物奖励和成瘾行为的核心[9]。他们使用 Dlx5/6 介导的重组在 γ -氨基丁酸能前脑神经元中创建条件小鼠。通过组织学、电生理学和微透析来表征基因缺失；通过 c-Fos 免疫组织化学和静息状态功能磁共振成像探测神经元激活；并调查了对阿片类药物的主要行为反应，包括获取海洛因和可口食物的动机。结果显

示, 突变小鼠主要在纹状体中显示出 MOR 转录本缺失。在腹侧被盖区, 局部 MOR 活动完好无损, 仅在纹状体黑质传入水平上观察到活动减少。海洛因诱导的神经元激活在两个部位都得到了修改, 活体动物的全脑功能网络也发生了改变。与吗啡相比, 海洛因的运动作用被废除, 海洛因引起的僵住症增加。对海洛因的地方偏好没有改变, 在操作性自我管理程序中, 获得海洛因和可口食物的动机增强了。

何金彩等人(2014)使用多模态磁共振成像对海洛因短期戒断 (heroin-Short term-Abstinence, HSTA)患者、甲基苯丙胺短期戒断 (methylamphetamine-Short term-Abstinence, MSTA)患者和健康对照 (health comparison, HC)进行扫描研究发现, 与 HC 组相比, MSTA 和 HSTA 组在各种双侧皮质脊髓束 (CST) 和左上纵束 (SLT) 淋巴结中的扩散指标异常。与 HSTA 患者相比, MSTA 患者报告双侧前丘脑辐射和左下额枕束的某些节点的扩散指标受到更严重的破坏。MSTA 和 HSTA 组在梭状回和颞上回以及颞上回、小脑后部和中央前回中表现出相同的皮质损伤。在 MSTA 和 HSTA 组之间观察到灰质病变的广泛差异。短期禁欲的神经影像学机制可能有助于制定康复策略。在 MSTA 和 HSTA 组之间观察到灰质病变的广泛差异。短期禁欲的神经影像学机制可能有助于制定康复策略[10]。

3. 讨论

海洛因成瘾的神经机制十分复杂。目前我国乃至世界内针对海洛因成瘾的治疗方法主要包括药物脱毒 (美沙酮、纳曲酮), 暴露疗法、正念疗法、以及脑刺激等多种方式[11], 但大多只针对一种通路, 没有任何一种方式能够保证帮助成瘾者完全戒除毒瘾, 除去复杂的神经机制外, 遗传和“心瘾”也是影响海洛因成瘾的重要因素, 通过对海洛因成瘾者不同脑回路的神经机制研究, 有助于后续的成瘾临床干预和治疗提供广阔的思路, 也有助于针对不同的成瘾者制定更为有效合理的戒断方式。

参考文献:

[1]GNANAVEL S, ROBERT R S. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, and the impact of events scale-revised

[J]. Chest, 2013, 144(6): 1974-5.

[2]徐世伟, 文亮, 尹昌林. 例急性海洛因中毒急诊抢救分析 [J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(003): 276-7.

[3]VOLKOW N D, BALER R D. Addiction science: Uncovering neurobiological complexity [J]. Neuropharmacology, 2014, 76(0): 235-49.

[4]THOMPSON J L, URBAN N, SLIFSTEIN M, et al. Striatal dopamine release in schizophrenia comorbid with substance dependence [J]. Catecholamine Research in Century, 2013, 18(8): 909-15.

[5]Volkow N D, Fowler J S, Wang G J. The addicted human brain: insights from imaging studies[J]. Journal of Clinical Investigation, 2003, 111(10):1444-51.

[6]C L üscher, Malenka R C. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling.[J]. Neuron, 2011, 69(4):650-663.

[7]Park Y, Ho IK, Fan LW, Loh HH, Ko KH (2001): Region specific increase of dopamine receptor D1/D2 mRNA expression in the brain of mu-opioid receptor knockout mice. Brain Res. 894:311-315

[8]MONIQUE E, STEVEN J G, EDYTHE D L, et al. Decision making in adolescents with behavior disorders and adults with substance abuse [J]. American Journal of Psychiatry, 2002.

[9]Charbogne P, Gardon O, E Mart í n-Garc í a, et al. Mu Opioid Receptors in Gamma-Aminobutyric Acidergic Forebrain Neurons Moderate Motivation for Heroin and Palatable Food[J]. Biological Psychiatry, 2016, 81(9):778.

[10]谢莹, 何金彩. 甲基苯丙胺依赖者和海洛因依赖者戒断期情绪睡眠的比较研究[C] 中华医学会全国神经病学学术会议. 2014.

[11]许东滨, 梁明辉, 林悦铭. 经颅磁刺激仪的应用及关键技术 [J]. 医疗装备, 2018, 031(015): 195-7.

1*华北理工大学心理与精神卫生学院, 唐山心理健康与认知神经科学重点实验室, 唐山脑与认知功能研究基础创新团队, 河北 唐山, 063000

基金项目: 河北省社会科学基金项目 HB21SH015