

## 人脑功能显像研究药物成瘾的新进展

吕荣彬 韩梅 刘兴党

**【摘要】**神经功能影像技术为认识人类药物成瘾的神经药理学机制提供了很大帮助。该文在阅读神经功能影像技术在药物成瘾研究中应用的及国内外相关文献的基础上,探讨药物成瘾者在依赖、戒断、复发等不同状态下脑内血流灌注、葡萄糖代谢、神经受体及转运体等发生的形态和功能活动的改变,以寻求与药物成瘾相关的神经核团、神经通路以及受体作用系统,从而了解药物成瘾的神经生物学基础,为寻找有效的治疗措施提供理论基础。

**【关键词】**物质相关性障碍;放射性核素显像;体层摄影术,发射型计算机

### Advances on functional neuroimaging in substance misuse

LV Rong-bin<sup>1</sup>, HAN Mei<sup>2</sup>, LIU Xing-dang<sup>1</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**【Abstract】** Over the past decade, functional neuroimaging has contributed greatly to our knowledge about the neuropharmacology of substance misuse in man. In this review, discussed the application and the progress of the positron emission tomography, single photon emission computed tomography and functional magnetic resonance imaging in the substance misuse. After reading some papers, found that the dopamine transporter was significantly decreased in the brain of subjects with heroin abuse. Also observed a significant decrease of regional cerebral blood flow in bilateral cerebral frontal lobes, temporal lobes, the insula and the ipsilateral basal nuclei in substance misuse subjects. Taken together, functional images will lead the direction in future research for medication development of addiction treatment.

**【Key words】** Substance related disorders; Radionuclide imaging; Tomography emission computed

药物成瘾是一种慢性、复发性的脑部疾病,具有两个重要特征:①不顾后果的强迫性觅药行为;②极高的复发(吸)率<sup>[1]</sup>。其社会危害大,备受国际社会关注。药物成瘾和复发的机制至今尚未阐明,导致各种戒毒方法的针对性不强,因此应充分利用现代化科学手段来阐明药物成瘾和复发的机制,随着神经功能影像技术PET、SPECT和功能性MRI(functional MRI, fMRI)的发展,使人类有机会能够在活体内研究参与药物成瘾的脑区、核团,而且PET、SPECT可直接测出分子水平的神经生理和药理学参数的变化(如受体数量、神经递质的水平等)。总之,一系列先进功能成像技术的出现、发展,为研究药物成瘾提供了良好的契机。本文是关

于用不同的成像技术来研究参与药物成瘾的神经回路、脑区、核团和测定脑内相关神经药理学参数的变化。

### 1 研究药物成瘾的神经显像技术

药物成瘾者局部脑血流、代谢、神经递质及其受体的显像,以及针对成瘾环境刺激任务的脑区反应的定位和进一步对其反应的神经回路的相关研究是目前显像技术研究的主要方向。脑内血流、代谢的变化可以用放射性核素标记的示踪剂测量,如<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O和<sup>18</sup>F标记的示踪剂PET测定;<sup>99m</sup>Tc、<sup>123</sup>I、<sup>131</sup>I标记的示踪剂SPECT测定,相应测定数据的变化可能与神经的兴奋、抑制有相关性。PET与SPECT相比有更好的精确度和灵敏度,并且PET所应用的示踪剂更接近于人体的生理状态,因而PET具有更好的分子显像优势,但因其价格相对较贵而使其广泛应用受到限制。PET和SPECT可用

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.04.006

基金项目: 国家科技支撑计划(2008BA149B04)

作者单位: 1. 200040, 上海复旦大学附属华山医院核医学科(吕荣彬, 刘兴党); 2. 100875, 北京师范大学化学学院(韩梅)

通信作者: 刘兴党(E-mail: xingdliu@yahoo.com)

来测量分子水平神经生理和药理学参数,如可用于受体、吸收位点、酶和神经递质的转化等,其中用一个适当的配体来标记感兴趣的特异性靶点分子是测量的关键,但对于很多神经递质系统本身来说,这种特异性配体是不存在的,而且由于PET和SPECT的研究涉及放射性问题,因此,它们的应用受到了限制。相比之下,fMRI利用内源性血红蛋白作对比剂,通过测量氧化和去氧化血红蛋白(两者的水平随神经活动的变化而变化)之间相对水平的差异来成像,与PET相比,其是在结构成像基础上经过融合处理而进行功能显像,有更好的时间和空间分辨率,因此能测出脑区更小更快的活动变化。但fMRI只是通过药物对血流的影响来间接反映,很难研究神经系统分子水平的变化,在神经药理学机制研究方面受到很大限制。目前,fMRI技术在药物成瘾中的应用还处在起步阶段。

由于各种方法都有缺陷,近年来人们又把CT、MRI形态影像与PET功能影像联合应用,开发了PET-CT、PET-MRI,在结构、功能、敏感性、准确性上使其相互补充,为临床及研究工作提供了更多、更准确的信息。

## 2 药物成瘾的共同神经回路和理论

经大量动物实验和对病例的影像学观察发现,药物成瘾是通过多个受体系统介导引发的神经元适应性改变和突触的可塑性改变,其涉及到很多神经结构和神经递质,其中中脑-边缘多巴胺系统具有奖赏效应(产生“欣快感”等)阳性强化作用而被认为是药物成瘾形成过程中的首要环节。因此,许多神经刺激物对脑区效应的成像研究多集中在多巴胺系统。多巴胺是大脑内最重要的神经递质之一,脑内多巴胺的增加是药物成瘾中“强化”作用的关键,但是多巴胺增加的机制随成瘾药物的不同而不同:可卡因导致多巴胺的增加是通过阻断多巴胺转运体来实现;尼古丁通过刺激多巴胺分泌细胞,导致多巴胺分泌增加;阿片类和酒精通过使多巴胺能细胞不受抑制来增加多巴胺的量等。无论何种药物成瘾,多巴胺系统PET始终扮演着中心和关键角色,Volkow等<sup>[2]</sup>对此做了大量研究。虽然纹状体腹侧区多巴胺释放的增加在调节药物成瘾的强化中起关键作用,但这还不能充分解释药物成瘾的机制,因为在药物成瘾个体中此区多巴胺系统功能下

降也是常见的,而在非药物依赖人群中也可以见到此区多巴胺系统功能的增强。因此,其他多巴胺投射系统也被认为在药物成瘾中起着重要作用,像那些延伸到扣带回前部和额叶前皮质区的投射,导致脑对行为的抑制性控制减弱。同时,药物成瘾还涉及其他系统,如谷氨酸盐系统:谷氨酸盐多存在于与认知活动有关的区域,如皮质、海马、杏仁核等,谷氨酸及其受体在药物成瘾行为的神经可塑性中起着重要作用; $\gamma$ -氨基丁酸系统: $\gamma$ -氨基丁酸是大脑主要的抑制性神经递质, $\gamma$ -氨基丁酸受体的兴奋可以抑制多巴胺的释放,是药物成瘾脑回路的一个重要环节;还有5-羟色胺系统等。总之,药物成瘾是多受体间的相互作用、相互影响的结果。

在对药物成瘾的神经回路研究中,暴露、暗示因素常应用于对受试者的研究中<sup>[3]</sup>,用以确定与渴求相关的神经网络系统,明确其潜在的神经生物学过程。虽然患者样本不同、成瘾的药物不同、神经成像技术不同,但是因暗示、暴露和渴求作用而活性增加的脑区却有明显的一致性,这些区域有杏仁核、扣带回前部和额叶前皮质等。这些区域涉及到注意力、情绪过程、定向力、学习过程、信息整合、抑制反应等。由于额叶前皮质在冲动的控制和作出决定中起着极其重要的作用,故受到极大关注。

近年来对尼古丁暗示、暴露研究中发现,其具有中脑-边缘奖赏系统活性的增加,包括中脑腹侧被盖区、海马后区、杏仁核、额叶前皮质区域。同样的,阿片成瘾者听到录音带里他们的渴求时其扣带回前部兴奋性增加。更深入的研究发现,这些兴奋性脑区涉及记忆力、注意力和情感处理。对酒精依赖者的研究表明,治疗和未寻求治疗的个体对暗示的反应有相同的兴奋模式,在其他药物也是同样的。虽然上面的研究中有极大的一致性,但也存在很大不同,可能与不同的暗示和暴露方式、不同的研究对象、试验中或试验结束后药物的可获得性不同、不同的情绪等有关。另一个重要因素极容易被忽视,那就是受试者是否接受治疗,如果接受治疗,则带有什么目的(戒断、控制用量)。Wilson等<sup>[4]</sup>注意到一个现象:在未寻求治疗的试验对象中,暗示、暴露通常会引起前额背外侧和扣带回的兴奋,但在寻求治疗的患者中却不会出现。这就表明,前额背外侧皮质的兴奋性反映了获得奖赏目的

行为的产生和维持,额叶前皮质兴奋性反映对获得药物的渴求。因此,根据个体是否想再用成瘾药物,其渴求可能有不同的神经药理学机制。

### 3 成瘾药物

#### 3.1 可卡因

可卡因易进入脑组织,为中枢神经兴奋药,也是一种局部麻醉药。可卡因有很强的“奖赏”作用,可卡因通过阻断脑内多巴胺转运体,使脑内多巴胺增加。研究表明,多巴胺受体被阻断数量和时间会影响成瘾者的感受,因此可以推测大剂量可卡因的使用会更快、更多地阻断多巴胺转运体,产生更强的药物效应“欣快感”。对成瘾药物的渴求能增加药物的效应,Volkow等<sup>[9]</sup>研究了可卡因成瘾者渴求得到和不渴求得到(告诉他们那是安慰剂)与可卡因相似的药物麻黄碱时它在可卡因成瘾者PET脑代谢中的影响:渴求者的小脑和丘脑有更强的活性,而不渴求者额叶前皮质活性更强;丘脑皮质代谢的变化与自称的“极乐感”有关,渴求者比不渴求者活性高50%。Maas等<sup>[6]</sup>对6例男性可卡因成瘾者和6名健康对照者进行fMRI检测,让被试者观看与成瘾药物有关的线索和自然风光做成的10 min录像带,结果发现可卡因依赖者在观看与可卡因有关的刺激时,前扣带回、左侧背外侧额叶前皮质明显激活,而且可卡因成瘾者自我报告的渴求程度与脑区的激活程度相关。给大鼠反复注射可卡因后用fMRI发现,大鼠的前额叶、岛叶、伏隔核、苍白球和背侧丘脑中部信号下降,并且这种下降与血流无关,它反映了神经元功能的下降<sup>[7]</sup>。Volkow等<sup>[9]</sup>还发现,可卡因和多巴胺转运体的结合率与受试者的“欣快感”强度相关,而且受试者的感受时间与可卡因的浓度变化相关。

#### 3.2 麻黄碱

麻黄碱的使用增加已引起关注,因为它有极高的成瘾潜力,能损害多巴胺能神经元,导致潜在的成瘾效应。麻黄碱的成瘾机制尚未阐明,它似乎能增加多巴胺的合成。PET研究表明,在麻黄碱成瘾者中多巴胺转运体的数量明显减少。通过对白齿类动物、非人灵长类动物研究发现,经过长时间的戒断后,多巴胺转运体的数量会有明显的恢复,这就表明了由麻黄碱导致的多巴胺能神经终端和多巴胺转运体的损害是一种适应性改变,而不是神经毒

性作用;研究还表明,多巴胺转运体的下降经过12~17月的戒断后可能得到恢复,但其神经生理的表现可能不会有相对应的改善,由此可以推测,成瘾导致的神经功能损害不仅与多巴胺转运体的数量有关,还与其功能相关<sup>[9]</sup>。在一项回顾性研究中,用<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖PET在麻黄碱成瘾者中经过3个月和至少9个月的戒断前后来测量葡萄糖代谢:大脑半球葡萄糖代谢水平在健康对照组和麻黄碱应用者戒断组中没有明显差异,而麻黄碱应用者戒断组在下丘脑的代谢水平明显增加,这种下丘脑代谢的改变与记忆和定向力的好转有关;而纹状体的代谢水平却没有恢复,甚至经过更长时间的戒断也没有恢复。Vollm等<sup>[10]</sup>给药物依赖者静注麻黄碱后用fMRI检测发现,奖赏系统像前扣带回皮质、纹状体腹侧活性增强。

#### 3.3 尼古丁

尼古丁是烟草中导致成瘾的主要物质,可使吸烟者自觉喜悦、敏感、脑力增加、减轻焦虑等,也可使吸烟者产生精神和躯体的依赖。尼古丁可以刺激烟碱样乙酰胆碱受体,然后乙酰胆碱再作用于多巴胺能系统。近年来,在人脑中发现了单胺氧化酶能降解像多巴胺等的神经递质,因此开始研究其在尼古丁成瘾中的作用。单胺氧化酶有A、B两种亚型,用PET研究发现,在相同年龄条件下吸烟者单胺氧化酶A下降了28%、单胺氧化酶B下降了40%,单胺氧化酶的抑制能增加多巴胺系统的活性<sup>[11]</sup>。由于纹状体腹侧腹核区多巴胺的释放被认为是引起药物成瘾中强化作用的关键,所以很多试验用PET来研究尼古丁对多巴胺水平的影响。大部分物质依赖成像研究多巴胺释放的增加都用了刺激物质,这些物质直接作用在伏隔核。可是,吸烟不是一种单纯的药理效应,像环境、渴求都会有影响,可能吸一支烟比静脉注射更有效用,因为它复制了成瘾者平时如何接受尼古丁的过程,吸入和经静脉注射尼古丁对脑血流的影响模式是相同的,但是吸入尼古丁能带来更明显的激活。在额叶皮质、尼古丁受体丰富的脑桥网状系统、中脑、丘脑可以见到脑血流的增加,在杏仁核可以见到脑血流的减少。Due等<sup>[12]</sup>对12例吸烟成瘾者和6名健康者随机呈现给受试者香烟、中性、少见物刺激,fMRI的研究结果表明:剥夺香烟的成瘾者看到与香烟有关的刺激时不仅激活了中脑-边缘系统(奖赏有关的

区域), 如额叶前皮质、杏仁核后部、海马后部、腹侧被盖和丘脑内侧部, 还激活了视觉区域如锁状回后部、顶内沟及额叶前皮质。

### 3.4 阿片类药物

神经成像很少用于研究阿片成瘾者。而阿片替代药物如丁丙诺啡、叔丁啡和美沙酮等则被广泛应用于研究。在两个 PET 试验研究中, 分别用不同的示踪剂  $^{18}\text{F}$ -cyclofoxy 和  $^{11}\text{C}$ -diprenorphine 来研究用美沙酮维持的阿片成瘾者, 理论上所期望的现象(如果美沙酮占据了阿片受体, 在脑中示踪剂吸收减少)并没有出现。Kling 等<sup>[13]</sup> 发现了一个区域, 尾核、壳核, 在这里  $^{18}\text{F}$ -cyclofoxy 特异性结合有 19%~32% 减低与美沙酮的水平相关; Melichar 等<sup>[14]</sup> 在一个相同的患者组中却未发现  $^{11}\text{C}$ -diprenorphine 结合的减少, 在动物实验中也没有发现, 反而得出的假说是美沙酮只占据一小部分受体, 用  $^{11}\text{C}$ -diprenorphine PET 不能测出。相反, 用  $^{11}\text{C}$ -carfentanil PET 能清晰显示阿片受体占据的剂量依赖性。因此, 美沙酮的效果可能不依赖受体的阻断或减少, 而依赖与阿片受体的脱敏。在 fMRI 的研究中发现, 给未使用过海洛因的大鼠注射海洛因以后, 大鼠的前额叶、扣带回和嗅皮质信号增加, 而丘脑、尾状核、豆状核、下丘脑和伏隔核区域信号下降。

### 3.5 酒精

酒精对人体的作用因摄入量的多少而不同, 长期、频繁饮酒可引起耐受性增加、躯体依赖、精神依赖, 并可引起许多躯体和精神疾病。大量研究表明, 中脑-边缘多巴胺系统是酒精依赖的神经生物学基础, 与其他药物成瘾有相同的效果。实验研究表明, 酒精促使多巴胺在伏隔核的释放, 产生所谓的奖赏效应。PET 显示, 酒精能导致纹状体腹侧多巴胺的释放。Weiss 等<sup>[15]</sup> 用微透析法证实, 大鼠摄取酒精导致伏隔核的多巴胺浓度升高; 通过腹腔注射或者伏隔核局部微量注射酒精的方法, 也可升高伏隔核的多巴胺浓度, 其机制被认为是酒精刺激中脑腹侧被盖区的多巴胺能神经末梢, 使多巴胺释放增加, 而不是抑制了多巴胺转运体; 相反, 酒精戒断后伏隔核的多巴胺释放降低。多数研究者认为酒精成瘾与多巴胺  $\text{D}_2$  受体等位基因相关。许多研究者对酒精成瘾进行了 fMRI 的研究, George 等<sup>[16]</sup> 的研究发现, 在酒精相关因素的刺激下, 受试者的额叶前皮质背外侧和下丘脑有明显激活。一种成瘾

物质的使用会导致其他成瘾物质的使用风险, 例如: 烟草成瘾和酒精成瘾就可能存有关联, 但其机制还不清楚, 目前大多数研究者主要针对烟草和酒精成瘾的共同易感性和共同的神经生物学基础和改变等方面进行研究。

## 4 结语

药物成瘾是一个非常复杂的过程, 涉及众多的脑和身体的生理及病理机制, 相互关系盘根错节。神经成像研究对我们认识药物成瘾对脑的影响和明确所涉及的脑区起了很大帮助作用, 特别是可以进行特异性分子靶向研究的 PET 和 SPECT 神经显像技术。因此, PET 和 SPECT 显像剂的发展是未来技术的关键, 寻找、研制更好的示踪剂, 特别是多个系统中各异的系列化示踪剂是实现突破的关键。fMRI 在此领域的研究尚处在初级阶段, 其不仅存在磁场强度较低、研究方案欠严密、后处理不理想等因素, 而且很难进行分子水平的机制研究, 但 fMRI 有其独特的优势: 可以无创、实时显示人脑的认知情况, 提供激活脑区定位定量指标。除此之外, PET-CT、PET-MRI 能提供更好的结构分辨能力, 在药物成瘾的研究中将发挥更大作用。

## 参 考 文 献

- [1] 王绪铁, 郝伟. 药物成瘾的功能影像学研究进展. 中国药物依赖性杂志, 2006, 15(1): 9-12.
- [2] Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 78(3): 610-624.
- [3] 田嘉禾. PET 与戒毒研究. 中国医学计算机成像杂志, 2004, 10(5): 345-351.
- [4] Wilson SJ, Sayette MA, Fiez JA. Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat Neurosci*, 2004, 7(3): 211-214.
- [5] Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci*, 2003, 23(36): 11461-11468.
- [6] Mass LC, Lukas SE, Kaufman MJ, et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*, 1998, 155(1): 124-126.
- [7] Febo M, Segarra AC, Nair G, et al. The neural consequences of repeated cocaine exposure revealed by functional MRI in awake rats. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(5): 936-943.
- [8] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 1997, 386(6627): 830-833.

- [9] Friedman SD, Castañeda E, Hodge GK. Long-term monoamine depletion, differential recovery, and subtle behavioral impairment following methamphetamine-induced neurotoxicity. *pharmacol Biochem Behav* 1998, 61(1): 35-44.
- [10] Völlm BA, de Araujo IE, Cowen PJ, et al. Methamphetamine activates reward circuitry in drug-naïve human subjects. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(9): 1715-1722.
- [11] Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*, 1996, 379(6567): 733-736.
- [12] Due DL, Huettel SA, Hall WG, et al. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(6): 954-960.
- [13] Kling MA, Carson RE, Borg L, et al. Opioid receptor imaging with positron emission tomography and [<sup>18</sup>F]cycloxy in long-term, methadone-treated former heroin addicts. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295(3): 1070-1076.
- [14] Melichar JK, Hume SP, Williams TM, et al. Using [<sup>11</sup>C] diprenorphine to image opioid receptor occupancy by methadone in opioid addiction: clinical and preclinical studies. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(1): 309-315.
- [15] Weiss F, Lorang MT, Bloom FE, et al. Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: genetic and motivational determinants. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 267(1): 250-258.
- [16] George MS, Anton RF, Bloomer C, et al. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58(4): 345-352.

(收稿日期: 2009-01-24)

## SPECT-CT 在临床肿瘤学中的应用

孟德刚 孙晓光 黄钢

**【摘要】** 鉴于 PET-CT 应用的巨大成功, 人们对与其类似的 SPECT-CT 的兴趣越来越大。SPECT-CT 实现了 SPECT 功能信息与 CT 解剖信息的同机融合, 大大提高了诊断的敏感性和特异性。该文综述 SPECT-CT 的一些特点及目前在内分泌肿瘤、前哨淋巴结、肿瘤骨转移、淋巴瘤等方面的应用价值。

**【关键词】** 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 计算机体层成像, X 线计算机; 肿瘤

### The applications of SPECT-CT in clinical oncology

MENG De-gang, SUN Xiao-guang, HUANG Gang

(Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200127, China)

**【Abstract】** In view of the great success of integrated PET-CT scanners, there is an increasing interest in its "cousin"—SPECT-CT systems. SPECT-CT can fuse the function information by SPECT and the anatomy information by CT in the same machine, which enhanced the diagnosis sensitivity and the specificity greatly. This article summarized SPECT-CT some characteristics and the current clinical applications in the endocrine tumor, sentinel node, bone metastasis and lymphoma, et al.

**【Key words】** Tomography, emission-computed, single-photon; Tomography, X-ray computed; Neoplasms

自 2001 年 PET-CT 引入临床后, 它已成为发展最快的显像模式, CT 的融合进一步改善了 PET 的诊断, 使功能显像更多地被接受。近年来, SPECT-CT 开始出现并已在世界范围内安装使用<sup>[1]</sup>。

尽管 PET-CT 在肿瘤学方面表现优异, 但鉴于单光子药物应用的广泛性, 有理由相信 SPECT-CT 在肿瘤诊断、疗效检测及预后等方面一样大有可为。

### 1 SPECT-CT 概述

相对于价格昂贵的 PET-CT 而言, SPECT-CT 因其较高的性价比和广泛的用途, 成为实用的分子及功能影像学设备。就配置而言, 此融合显像器

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.04.007

基金项目: 1. 上海市重点学科建设项目 (S30203); 2. 上海市教育委员会科研项目 (07ZZ34)

作者单位: 200127, 上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科  
通信作者: 孙晓光 (E-mail: xgsun@vip.sina.com)