

长效纳曲酮缓释剂治疗阿片依赖者情绪反应的事件相关电位研究

何胜昔 于龙川 王冬梅 胡疏 贾少微

【摘要】 目的 用事件相关电位(ERP)技术研究长效纳曲酮缓释剂(LSRNTX)植入治疗对调节阿片类药物依赖患者情绪感受能力的作用。方法 现场采集记录 3 组不同戒毒方式的阿片类药物依赖患者和正常对照组由 3 组不同情绪内涵的图片诱发的 ERP 波形。结果 ① LSRNTX 治疗组植入 6 个月以上者中性图片诱发的 P₂₀₀ 波形的潜伏期为(197.27 ± 41.30)ms,正常对照组为(196.36 ± 42.50)ms,两者差异无显著性(P > 0.05);而强制戒毒组为(213.91 ± 37.18)ms,阿片类药物依赖对照组为(216.00 ± 41.52)ms,与正常对照组比较差异有显著性(P < 0.01);② 正性情绪图片的源定位分析发现,正常对照组 P₂₀₀ 源发生点在大脑前额叶皮质,LSRNTX 治疗者的在内侧前额叶皮质后部;强制戒毒组和阿片类药物依赖对照组均在扣带回后部。结论 LSRNTX 能使患者情绪感受产生的脑电 ERP 波形倾向正常化,正性图片诱发的 P₂₀₀ 的神经定位由阿片类药物依赖患者的扣带回升高至内侧前额叶皮质。

【关键词】 长效纳曲酮缓释剂; 阿片类药物依赖; 情绪; 事件相关电位

The ERP study on the effective of LSRNTX treatment for opioid dependences on their emotion HE Sheng-xi, YU Long-chuan, WANG Dong-mei, et al. Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

【Abstract】 Objective To explore the effective of long-term sustained release naltrexone (LSRNTX) treatment for opioid dependences on their emotion. **Methods** The patients were divided into three groups: LSRNTX treatment group, incarcerated abstinent group and opioid dependence control group, and adding on healthy control group. Without any overt response on each picture subjects all were recorded scalp ERP when they saw three blocks pictures, including positive happy pictures, negative mutilated bodies, and neutral stimuli. **Results** Firstly, the latency of P₂₀₀ elicited by neutral pictures in the group treated with LSRNTX over 6 months was (197.27 ± 41.30)ms and healthy control was (196.36 ± 42.50)ms, which showed no significant different between two groups (P > 0.05). But incarcerated abstinent group and opioid dependence control group showed a significantly worse condition (P < 0.01). Secondly, BESA results on happy pictures P₂₀₀ showed that sources of P₂₀₀ in healthy control group were located at prefrontal cortex, LSRNTX treatment group at medial prefrontal cortex, incarcerated abstinent group and opioid dependence control group both at posterior cingulate cortex. **Conclusion** Present study proved that LSRNTX implants group could lead to significantly better psychological conditions than incarcerated abstinent group and non-treating group. After LSRNTX implant treatment, the patients showed a trend toward normalization of neuronal function.

【Key words】 Long-term sustained release naltrexone; Opiate dependence; Emotion; ERP

长期滥用阿片类药物可造成脑内神经递质及神经突触的分布异常,导致脑的运行机制障碍。因此,阿片类药物依赖患者实质是一种伴有特定情绪和症状的神经精神疾病^[1-2]。临床研究发现,植入长效纳曲酮缓释剂(long-term sustained release naltrexone, LSRNTX)的阿片类药物依赖患者,心理渴求减弱或消失,心境改善,情绪稳定,多数回归社会,恢复正常生活^[3,4]。为了评价 LSRNTX 对阿片类药物依赖患者情绪感受的疗效,本文应用情绪唤醒图片和事件相关电位 ERP 技术,分析采用不同戒毒方式治疗后的阿片类药物依赖

患者,旨在提供 LSRNTX 治疗阿片依赖的神经心理学证据。

对象与方法

一、对象

选自湖北、湖南和广东等地(参见致谢所列各单位),均是阿片类药物依赖患者,曾经吸食阿片类药物包括鸦片、吗啡、海洛因和美沙酮等。88 例患者全部为男性,年龄范围 21 ~ 34 岁(24.1 ± 4.3)岁,阿片滥用史 1 ~ 17 年(9.85 ± 3.81)年,戒毒次数(含自愿、强制和劳教戒毒)为 2 ~ 120 次(中位数 = 15 次)。所有患者皆符合中国精神疾病分类诊断标准(CCMD-3),国际疾病分类诊断标准(ICD-10)和美国精神疾病分类手册诊断标准(DSM-IV)。所有阿片类药物依赖者药物滥用前无神经精神疾病病史,视力或矫正视力正常,全部为右利手。

88 例患者包括 3 组,第 1 组 LSRNTX 治疗组 35

基金项目:广东省科技计划项目(2004B36001075);广东省医学科学基金项目(A2007592)

作者单位:518036 深圳,北京大学深圳医院核医学科,深圳北京大学香港科技大学医学中心(何胜昔、贾少微、胡疏);北京大学生命科学院(于龙川);中国科学院心理研究所(王冬梅)

通讯作者:贾少微, Email: jiashaowei2003@yahoo.com.cn

例患者,接受 LSRNTX(由深圳市思沃生命科学技术公司提供)皮下植入治疗达 6~14 个月(7.60 ± 0.25)月,现场进行尿液海洛因、美沙酮和丁丙诺啡定性检测全部为阴性,NTX 血药浓度 $1.57 \sim 26.11 \text{ ng/ml}$ (10.01 ± 5.67) ng/ml 。第 2 组强制戒毒组 26 例患者,接受全封闭强制戒毒时间达 6 个月,现场尿液海洛因、美沙酮和丁丙诺啡定性检测全部为阴性。第 3 组阿片类药物依赖对照组 27 名患者,仍处于阿片类药物滥用状态,现场进行尿液海洛因和美沙酮检测皆为阳性。

另取 22 例健康志愿者作为对照组(北京大学深圳医院职工和学生),皆为男性,年龄和阿片依赖患者各组基本匹配[(23.1 ± 3.5)岁, $P > 0.05$]。现场尿液海洛因、美沙酮和丁丙诺啡定性检测皆为阴性。无烟酒嗜好,无神经和精神疾病病史,视力或矫正视力正常,右利手。

对 2 组不同戒毒方式的阿片类药物依赖患者实施的是干预后的测试,数据收集地主要在湖北武汉市,还有湖南常德、河南郑州和广东阳江,从 2006 年 10 月至 12 月共历时 3 个月。阿片类药物依赖对照组采自湖北武汉市于 2006 年 12 月完成,健康对照组于 2006 年 10 月在深圳市完成。

二、方法

1. 刺激材料和实验程序:本实验所需的图片选自国际情感图片系统(IAPS)^[1,5],依据图片的情绪愉悦度(Valence)评分及其激活的情绪感觉选择 3 类图片,每种 15 张:正性愉快的图片(成功幸福的时刻);中性的图片(房屋风景照);负性不愉快图片(伤残肢体照)。用 E-Prime 程序将各组图片每 15 张以随机排列的顺序重复 6 遍,并分为 3 段分别呈现。每位被试完成任务后,书面报告其作业过程中的情绪感受,为以后的分析作参考。

2. 数据采集及处理:实验仪器为德国的 BrainProduct, BP-ERP 工作站,参照通用记录方法^[6-8],现场采集连续的脑电图(Electroencephalograph, EEG)。

根据实验设计用 Analyse 分析软件对 EEG 分类叠加,可得到四组被试三类不同图片刺激产生的 ERP 波形。图片线索诱发的波形在大脑前部,根据潜伏期的时间(约 200ms)和波幅的极性(正性, Positive)命名为 P_{200} 。并以前额叶 Fz 为主,同时选取左侧 Fp1、F5、Fc5,右侧 Fp2、F6、Fc6 和中线 Fpz、Fcz、Cz 共 10 个电极位点分析 P_{200} 的波峰和潜伏期。根据总平均图的特点,设定峰值的测量窗口为平均峰值左右各 40ms。

3. BESA 源分析定位:用 BESA 源分析软件对各组被试观察愉悦图片产生的 P_{200} 进行源定位分析^[9]。采用四壳头颅模型(脑、头骨、脑脊液和头皮)进行最佳偶极子拟合。源定位的结果用 Talairach-Tournoux 坐标描述,以左右耳前点的中点为坐标原点,原点指向鼻根的直线为 X 正轴,原点指向左耳前点的直线为 Y 正轴,由原点向上、垂直于 XY 平面的直线为 Z 正轴。辅

以 MRI 图像定位描述。

4. 数据统计:采用 SPSS 12.0 软件包进行统计分析,本实验结果采用 MANOVA 的方差分析方法,两个自变量包括一个组间变量(四个水平, LSRNTX 治疗组、强制戒毒组、阿片类药物依赖对照组和正常对照组),一个组内变量(三个水平,正性、中性和负性情绪图片),因变量为 Fz 点 P_{200} 的潜伏期和波幅,也对其他电极位置 P_{200} 的潜伏期和波幅进行统计,以作参考。MANOVA 分析的 F 值如果达到显著,则对组间变量进行 Post Hoc 多重事后 Scheffe 比较 F 值检验法。

结果

一、4 组被试由三组图片诱发的 P_{200} 潜伏期比较(表 1)

表 1 4 组被试由三组图片诱发的 P_{200} 潜伏期比较(ms, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	负性图片	正性图片	中性图片
正常对照组	22	186.46 ± 36.46	188.48 ± 35.49	196.36 ± 42.50
LSRNTX 治疗组	35	189.00 ± 37.35	183.36 ± 28.38	197.27 ± 41.30
强制戒毒组	26	210.00 ± 29.54	208.36 ± 30.18	213.91 ± 37.18
阿片类药物依赖对照组	27	206.73 ± 42.92	190.27 ± 39.03	216.00 ± 41.52

对 P_{200} 的潜伏期进行的两因素方差分析表明“组别”主效应非常显著($F_{(3,318)} = 7.345$, $P < 0.01$),说明图片刺激作用于不同被试之间产生的 P_{200} 波形潜伏期具有显著的差异。其后进行 Post Hoc 多重比较 Scheffe 检验,正常对照组与阿片类药物依赖对照组之间($P < 0.01$)、与强制戒毒组间($P < 0.05$)具有显著差异,正常对照组的 P_{200} 潜伏期显著短于阿片类药物依赖对照组和强制戒毒组; LSRNTX 治疗组与强制戒毒组间($P < 0.05$)、与阿片类药物依赖对照组间($P < 0.01$)亦有显著差异,经 LSRNTX 治疗 6 个月后患者 P_{200} 的潜伏期显著短于强制戒毒组和阿片类药物依赖对照组;而 LSRNTX 治疗组与健康对照组之间没有显著差异($P > 0.05$),两者的潜伏期基本接近。

二、4 组被试由三组图片诱发的 P_{200} 波幅比较(表 2)

表 2 4 组被试由三组图片诱发的 P_{200} 波幅均值比较(μV)

组别	例数	残肢图片	愉悦图片	中性图片
正常对照组	22	2.974	3.756	2.676
LSRNTX 治疗组	35	4.201	5.072	4.675
强制戒毒组	26	3.463	5.693	2.73
阿片类药物依赖对照组	27	2.834	3.264	4.65

对 P_{200} 在 Fz 点的波幅进行的两因素方差分析表明,组间主效应显著($F_{(3,318)} = 2.802$, $P < 0.05$), Post Hoc 多重比较 Scheffe 检验对各组间的显著性差异没有清楚的区分,可以看出 LSRNTX 治疗组的波幅明显升高。图片的主效应显著($F_{(3,318)} = 3.814$, $P < 0.05$),

Post Hoc 多重比较 Scheffe 检验发现,正性愉悦的图片诱发的波形与负性残缺肢体诱发的波形间有显著的差异($P < 0.05$)。

三、BESA5.0 源定位分析结果

BESA 源定位方法对 P_{200} 分析的结果显示,正常对照组观看正性愉悦图片时 P_{200} 的源定位分析结果可以描述为 X-loc 为 -0.7 , Y-loc 为 31.2 , Z-loc 为 56.5 , 标准 MRI 头像定位于前额叶皮质;LSRNTX 治疗者为 X-loc 为 1.8 , Y-loc 为 -30.4 , Z-loc 为 36.6 , 定位于内侧前额叶皮质后部;强制戒毒者为 X-loc 为 5.8 , Y-loc 为 -34.0 , Z-loc 为 17.9 , 定位于扣带回后部;以及阿片类药物依赖对照组为 X-loc 为 0.2 , Y-loc 为 -35.8 , Z-loc 为 13.1 , 定位于扣带回后部。

讨 论

本实验利用事件相关电位 ERP 研究技术,采用国际情绪图片库的不同情绪类型的图片诱发不同的情绪感受,探索阿片类药物依赖者的情绪感受能力变化的神经心理学特征。结果发现阿片类药物依赖对照组与正常正常对照组的脑电波形差异主要表现为 P_{200} 的潜伏期显著延迟和波幅有所降低。已有的 ERP 研究发现阿片依赖者的 P_{300} 的波幅和潜伏期等方面均有异常改变,而且 P_{50} 、 P_{100} 、 N_{100} 、 P_{600} 、慢波电位、早期加工负波等皆有异常,这些 ERP 成分的异常不同程度地反映了阿片类药物依赖患者脑功能的缺陷,提示阿片类药物依赖可导致认知功能损害^[10-12]。结合已有的这些研究成果推论,本实验结果发现阿片类药物依赖患者的 P_{200} 波形的异常,说明了阿片类药物对依赖者认知功能的损害,这种损害可能正是导致阿片类药物依赖者的情绪感受能力异常的神经心理学原因。

经过 LSRNTX 治疗 6 个月以后的患者,情绪图片刺激诱发的 ERP 波形与正常对照组比较没有显著差异,其 P_{200} 潜伏期接近正常水平。强制戒毒者,虽然同样经过 6 个月的戒毒时间,但其 P_{200} 潜伏期与正常对照组和 LSRNTX 治疗者均有显著差异,而与阿片类药物依赖对照组没有显著差异。结合 Mannelli 等^[13]对纳曲酮在成瘾动物脑功能的基础研究,LSRNTX 治疗有助于戒毒者受损的神经系统的认知功能的恢复,促进患者的情绪感受能力的正常化,使患者获得重新开始新生活的信心,坚持戒毒治疗。

利用愉悦图片刺激产生的 ERP 波形 P_{200} 数据进行 BESA 源定位分析结果发现,正常对照组 P_{200} 源定位发生点在大脑前额叶皮质,阿片类药物依赖对照组患者和强制戒毒患者的均在扣带回后部,LSRNTX 治疗患者的在内侧前额叶皮质后部。此结果提示,愉悦快乐的情绪会激活大脑前额叶皮质,或者说大脑前额叶皮质的激活是愉悦情绪体验的一个重要高级神经调节中枢。已有研究认为前额叶皮质是内外部感觉信息的关键的整合器,它将各种信息协调整合之后输入到参与

情绪和动机调节的各种神经结构^[14]。额叶皮质功能受损会出现认知和评价的分离,对自身行为及情绪控制能力减弱,决策能力下降等^[15]。阿片依赖未治疗者和强制戒毒者对自然奖赏刺激的感受能力降低,愉悦图片激活的神经部位在扣带回后部,前额叶皮层的情绪整合作用受损。LSRNTX 治疗 6 个月后,其愉悦图片的神经激活部位升高,提高了阿片类药物依赖者的前额叶皮质参与情绪整合的功能,说明他们神经系统功能已有部分恢复,促使他们对情绪感受的能力增强。

总之,纳曲酮治疗可以部分恢复阿片依赖所致的神经系统功能的损害,使戒毒患者的情绪认知能力增强,使愉悦图片激活的神经部位升高。

志谢 本项目得到湖北省公安厅禁毒总队干永平总队长、湖北省禁毒委员会办公室王代松主任、武汉公安强制戒毒所孙家富主任、解放军 193 医院自愿戒毒所乔石主任、武汉市和平自愿戒毒所鲁保忠所长孙志俊医师、武汉市康九自愿戒毒所的伍望桥主任文锐光医师、常德市第五人民医院自愿戒毒所的彭剑汉所长、深圳市思沃生命科技有限公司的尹述贵主任药师等的支持和帮助,在此表示衷心的感谢

参 考 文 献

- Francisco AA, Antonio VG, Miguel PG, et al. Experience of emotions in substance abusers exposed to images containing neutral, positive, and negative affective stimuli. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, 79: 159-167.
- 滕腾,何金彩,黄国胜,等. 强制戒毒人员对负性情绪图片的自主神经反应和愉悦度评价. *中国药物依赖性杂志*, 2007, 16: 57-62.
- 王彦昌,于敏. 快速脱毒加纳曲酮植入治疗海洛因依赖疗效观察. *牡丹江医学院学报*, 2006, 27: 44-46.
- Gary KH, Robert JT, Sandra DC, et al. Reducing hospital presentations for opioid overdose in patients treated with sustained release naltrexone implants. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, 79: 351-357.
- Lang PJ, Bradley M M, Cuthbert B N. International affective picture system (IAPS): instruction manual and affective ratings. Technical Report, A-4, The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, 1999.
- 何胜昔,尹文刚,杨志伟. 发展性阅读障碍儿童听觉功能的事件相关电位研究. *中国行为医学科学*, 2006, 15: 117-118, 181.
- 何胜昔,尹文刚,杨志伟. 发展性阅读障碍儿童视听觉整合的事件相关电位研究. *中国行为医学科学*, 2006, 15: 242-244.
- Tamas ZK, Zoltan Chadaide, Edina TV, et al. Task-related temporal and topographical changes of cortical activity during ultra-rapid visual categorization. *Brain Research*, 2006, 2: 191-200.
- Joseph Dien, Kevin Spencer, Emanuel Donchin. Localization of the event-related potential novelty response as defined by principal components analysis. *Cognitive Brain Research*, 2003, 17: 637-650.
- Franken IH, Stam CJ, Hendriks VM, et al. Neurophysiological evidence for abnormal cognitive processing of drug cues in heroin dependence. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003, 7: 25-27.
- 张昌勇,何纯正,田艳. 海洛因依赖者认知电位 P_{300} 初步研究. *中国药物依赖性杂志*, 2000, 9: 4-5.
- Attou A, Figiel C, Timsit-Berthier. Opioid addiction: P_{300} assessment in treatment by methadone substitution. *Neurophysiol Clin*, 2001, 31: 171-180.
- Mannelli P, Gottheil E, Peoples J, et al. Chronic very low dose naltrexone administration attenuates opioid withdrawal expression. *Biological Psychiatry*, 2004, 56: 261-268.
- Paul J. Kenny, Brain reward systems and compulsive drug use. *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2007, 28: 135-141.
- Veena K, Jeffrey AG, Dominic HF, et al. Cognitive effects of nicotine in humans: an fMRI study. *NeuroImage*, 2003, 11: 1002-1013.

(收稿日期: 2008-04-02)

(本文编辑: 冯学泉)