

# 长效纳曲酮缓释剂植入治疗阿片依赖渴求的线索诱发事件相关电位评价\*\*☆

何胜昔<sup>1,2</sup>, 于龙川<sup>2</sup>, 王冬梅<sup>3</sup>, 胡疏<sup>1</sup>, 贾少微<sup>1</sup>

## Cue-elicited event-related potential evaluation of long-term sustained release naltrexone treatment for opioid dependence

He Sheng-xi<sup>1,2</sup>, Yu Long-chuan<sup>2</sup>, Wang Dong-mei<sup>3</sup>, Hu Shu<sup>1</sup>, Jia Shao-wei<sup>1</sup>

### Abstract

**AIM:** To explore the neuropsychological mechanisms of long-term sustained release naltrexone (LSRNTX) treatment for opioid dependence response to cue-elicited event-related potential (ERP).

**METHODS:** ①Patients with opioid dependence syndrome from Hubei province, Hunan province and Guangdong province were divided into three groups: LSRNTX treatment group, forced abstinence group and dependence control group, adding on healthy control subjects. ②Without any overt response on each picture, all subjects were recorded for ERP waveform when they saw two blocks of pictures, including drug-relevant and neutral stimuli.

**RESULTS:** ①The latency and amplify of P200 for cue reactivity in patients treated with LSRNTX did not differ significantly from healthy control subjects ( $P > 0.05$ ); But dependence control group and forced abstinence group showed an extremely significant worse condition compared with healthy controls ( $P < 0.01$ ); In comparison with non-treated dependence controls, the forced abstinent subjects led to no significant improvement in P200 normalization. ②BESA 5.0 software results showed that sources of P200 response to drug-relevant pictures in healthy control subjects, LSRNTX treatment group, forced abstinence group and dependence control group were located at mid-brain periaqueductal gray, posterior cingulate cortex, medial prefrontal cortex and prefrontal cortex, respectively.

**CONCLUSION:** ①LSRNTX implants lead to lower craving and significantly better psychological conditions than forced abstinence. ②LSRNTX treatment can improve the neurological function of opioid addicts and inhibit their psychological craving.

He SX, Yu LC, Wang DM, Hu S, Jia SW. Cue-elicited event-related potential evaluation of long-term sustained release naltrexone treatment for opioid dependence. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu 2008;12(6):1027-1030(China) [www.zglckf.com/zglckf/ejournal/upfiles/08-6/6k-1027(ps).pdf]

<sup>1</sup>Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100112, China; <sup>3</sup>Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

He Sheng-xi ☆, Doctor, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China; School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100112, China  
hexstar@gmail.com

Correspondence to: Jia Shao-wei, Doctor, Professor, Chief physician, Tutor of doctor, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China  
jiashaowei2003@yahoo.com.cn

Supported by a grant by Guangdong Province Science and Technology Foundation, No.2004B36001075\*; Guangdong Province Medical Science and Technology Foundation, No.A2007592\*

Received: 2008-01-04  
Accepted: 2008-01-23

### 摘要

**目的:** 在前期成功研制出长效纳曲酮缓释剂植入剂型的基础上, 应用线索诱发事件相关电位观察长效纳曲酮缓释剂植入治疗阿片依赖者心理渴求的神经心理学作用。

**方法:** ①对象和分组: 阿片依赖综合征患者自湖北、湖南和广东等地, 包括两个不同戒毒方式的组, 即长效纳曲酮缓释剂治疗组和强制戒毒组, 同时设计一个未戒毒的阿片依赖对照组和一个健康对照组。②方法: 采用事件相关电位记录被试由图片的情绪内涵激发的脑内电活动, 无需被试对所观察的图片作出外显反应, 现场采集记录其观看药物相关情景线索图片和中性图片时产生的脑电事件相关电位波形。

**结果:** ①长效纳曲酮缓释剂治疗组各波形的潜伏期和波幅已接近健康对照组 ( $P > 0.05$ ); 而强制戒毒组和阿片依赖对照组的 P200 潜伏期与健康对照组差异非常显著 ( $P < 0.01$ ); 而且, 与未治疗的阿片依赖对照组比较, 强制戒毒组没有表现出显著的 P200 正常化的效应。②源定位分布表明, 观察药物相关线索图片 P200 的源发生点健康对照组在中脑导水管周围灰质, 长效纳曲酮缓释剂治疗组在扣带回后部, 强制戒毒者在内侧前额叶皮质, 阿片依赖对照组在大脑前额叶皮质。

**结论:** ①与强制戒毒比较, 长效纳曲酮缓释剂植入能降低心理渴求, 使患者的心理状况更好。②长效纳曲酮缓释剂治疗能有效改善阿片药物依赖者的神经系统功能, 抑制其心理渴求的高级神经活动。

**关键词:** 长效缓释剂; 纳曲酮; 植入; 阿片类药物依赖; 线索诱发; 事件相关电位

何胜昔, 于龙川, 王冬梅, 胡疏, 贾少微. 长效纳曲酮缓释剂植入治疗阿片依赖渴求的线索诱发事件相关电位评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(6):1027-1030 [www.zglckf.com/zglckf/ejournal/upfiles/08-6/6k-1027(ps).pdf]

### >>本文导读<<

**课题背景:** 本课题组于 2005 年成功研制出长效纳曲酮缓释剂植入剂型, 解决了纳曲酮口服剂型临床依从性差的关键问题。在科技部中国技术市场管理促进中心和湖北省禁毒委办公室的组织下, 2006-10/12 进行了第二次全国疗效调研。本实验使用事件相关电位客观地评估纳曲酮治疗阿片类药物依赖患者心理渴求的效果。

**应用要点:** 本文从研究方法上采用先进的脑电事件相关电位数据采集技术, 避免了阿片类药物依赖者在心理调查中掩饰自己心理渴求而产生的测量误差, 也不要求被试对图片刺激作出评价, 避免了被试的主观意识的参与, 使采集的数据更客观地反应被试的真实情况。从而可以对纳曲酮疗效做出更为客观的评估。

**术语解析:** 长效纳曲酮缓释剂植入剂型, 主料是纳曲酮, 辅料是聚乳酸, 皮下植入 3.1 g 于腹壁两侧, 可缓释长达 12 个月, 纳曲酮血药浓度达到 1.57~26.11  $\mu\text{g/L}$ , 平均  $(10.01 \pm 5.67) \mu\text{g/L}$ , 可有效阻断外源性阿片类药物 500 mg 与脑内阿片受体结合, 拮抗欣快效应, 达到戒除阿片类药物的效果。

<sup>1</sup> 北京大学深圳医院, 广东省深圳市 518036; <sup>2</sup> 北京大学生命科学院, 北京市 100112; <sup>3</sup> 中国科学院心理研究所, 北京市 100101

何胜昔<sup>\*</sup>, 女, 1968年生, 湖南省长沙市人, 汉族, 2006年中国科学院心理研究所毕业, 博士, 北京大学在读博士后, 主要从事成瘾医学研究。  
hesxstar@gmail.com

通讯作者: 贾少微, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 北京大学深圳医院核医学科, 广东省深圳市 518036  
jiashaowei2003@yahoo.com.cn

广东省科技计划项目 (2004B3600105)\*, 广东省医学科学基金项目 (A2007592)\*

中图分类号: R318.08  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2008)06-01027-04

收稿日期: 2008-01-04  
修回日期: 2008-01-23 (08-50-1-75/N·Y)

## 0 引言

纳曲酮 (Naltrexone, NTX) 是公认的阿片受体拮抗剂, 可有效治疗阿片类药物依赖综合征, 但由于口服剂型临床依从性差, 长期以来得不到推广应用, 更难以评估其治疗渴求的效果<sup>[1]</sup>。本课题组于2005年成功研制出长效纳曲酮缓释剂 (long-term sustained release naltrexone, LSRNTX) 植入剂型, 解决了临床依从性差的关键问题。为了确切评价阿片依赖者经长效纳曲酮缓释剂治疗后渴求的改善情况, 本实验采用线索诱发事件相关电位 (event related potential, ERP) 技术, 分析阿片依赖者由线索诱发生成的心理渴求与正常人在脑电ERP波形上的差异, 旨在获取LSRNTX治疗渴求的价值, 以指导临床戒毒治疗。

## 1 对象和方法

**设计:** 对比观察。

**单位:** 北京大学深圳医院核医学科。

**对象:** 观察对象选自湖北、湖南和广东等地 (参见致谢所列各单位), 他们均是阿片类药物依赖综合征患者, 曾经吸食的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, 平均 (24.1±4.3) 岁; 阿片类药物滥用史1~17年, 平均 (9.85±3.81) 年; 戒毒次数 (含自愿、强制和劳教戒毒) 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 (Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders, CCMD-3, 10.X3), 和美国精神疾病分类手册诊断标准 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, 304)。所有患者阿片类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例阿片依赖综合征患者包括3种情况: ① 第一组LSRNTX治疗组35例患者, LSRNTX由深圳市思沃生命科学技术公司提供, 主料是纳曲酮, 辅料是聚乳酸, 皮下植入3.1 g于腹壁两侧, 可缓释长达12个月。植入手术时间在测试前的2005-12/2006-05。自愿接受手术, 出院后他们会再次尝试滥用阿片类药物, 但因不能获得欣快感而被迫放弃吸毒。至测试之日止被动体内药物释放治疗达6~12个月, 平均 (7.60±0.25) 个月。

NTX血药浓度1.57~26.11 μg/L, 平均(10.01±5.67) μg/L。监控的措施为不定期地通知患者作尿液检查。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。②第二组强制戒毒组26例患者, 选自武汉市公安强制戒毒所, 他们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。③第三组阿片类药物依赖对照组27例患者, 选自刚到自愿戒毒所希望戒毒的患者, 他们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 (23.1±3.5) 岁, 与阿片类药物依赖患者各组匹配 ( $P > 0.05$ )。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。

**设计、实施、评估者:** 设计为第一、二、三作者, 实施为第一作者, 评估为全部作者。

**方法:** 对两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, 还有湖南常德市、河南郑州市和广东阳江市, 从2006-10/12共历时3个月。阿片依赖对照组采自湖北武汉市于2006-12完成, 健康对照组于2006-10在深圳市完成。

**刺激图片和实验程序:** 图片选自国际情感图片系统 (International affective pictures systems, IAPS)<sup>[2]</sup>, 依据图片的情绪内涵及其激活的情绪感觉, 选择房屋风景照一类, 情绪唤醒水平为中性。另外, 特别选取一组与药物成瘾相关的图片15张, 这些图片是沿用国际通用的功能磁共振成像 (Functional magnetic resonance imaging, fMRI) 研究药物依赖所用的具有线索特征, 并能激活依赖者渴求的图片<sup>[3]</sup>。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2段分别呈现。

**数据采集及处理:** 实验仪器为德国的BrainProduct, BP-ERP工作站, 64导电极帽的电极设置采用国际脑电10-20系统, 参照通用记录方法<sup>[4]</sup>, 现场采集连续的脑电图。

根据实验设计用Brain Analyse分析软件对脑电图分类叠加, 可得到4组被试两类不同图片刺激产生的ERP波形。药物线索图片诱发的波形在大脑前部, 根据潜伏期的时间 (约200 ms) 和波幅的极性 (正性, Positive) 命名为P200。并以前额叶Fz为主, 同时选取左侧电

Fp1、F5、Fc5, 右侧Fp2、F6、FC6和中线Fpz、Fcz、Cz共10个极位点分析P200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40 ms。

用BESA 5.0源分析软件对各主要波形成分进行源定位分析<sup>[5]</sup>。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。

**主要观察指标:** P200的潜伏期和P200的波幅。

**统计学方法:** 将所得数据用SPSS 10.0统计学软件包进行统计学处理。并采用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、阿片依赖未治疗组、强制戒毒组和对照组), 一个组内变量(两个水平, 药物相关线索和中性对照), 因变量为Fz的潜伏期和波幅, 也考察其他电极位置的潜伏期和波幅。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。

## 2 结果

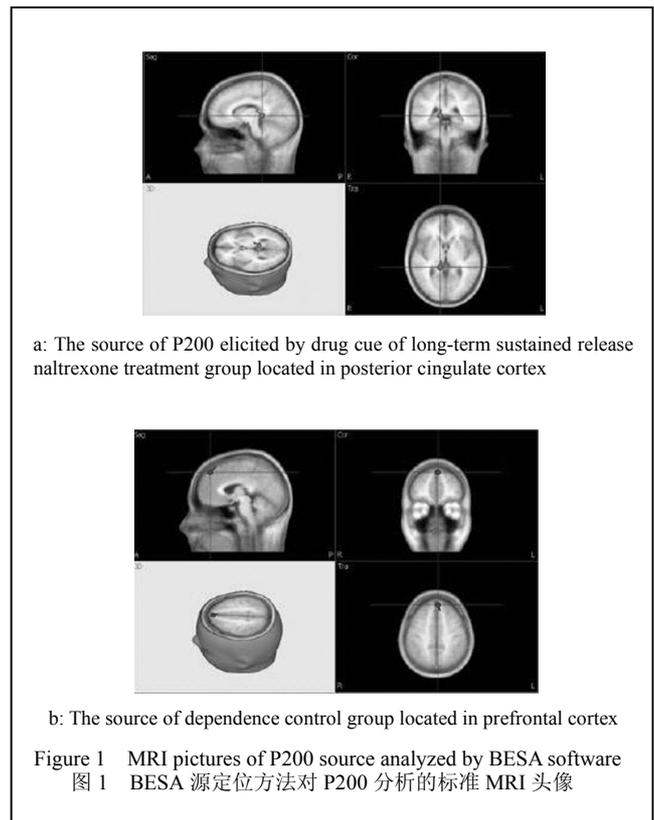
本实验采用ERP技术记录被试者由图片的情绪内涵激发的脑内电活动, 没有被试的外在行为反应, 以同类刺激引发的ERP波进行叠加平均同时排除伪迹干扰, 因而, 观测指标就是P200的潜伏期和波幅。

**2.1 P200潜伏期和波幅数据分析结果** 对P200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( $F(3, 212)=7.427, P < 0.001$ ), 说明图片刺激作用于不同被试之间产生的P200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, 健康对照组与依赖对照组之间差异具有显著性意义( $P < 0.01$ ), 健康对照组的P200潜伏期显著短于未治疗组; LSRNTX治疗组与强制戒毒组间差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 与依赖对照组间差异亦有显著性意义( $P < 0.01$ ); 而LSRNTX治疗组与健康对照组之间差异没有显著性意义( $P > 0.05$ ), 两者的潜伏期基本一致。

对P200在Fz点的波幅进行的两因素方差分析表明, “组别”主效应亦显著( $F(3, 212)=3.593, P < 0.05$ ), Post Hoc多重比较Scheffe检验发现, 健康对照组与依赖对照组之间差异具有显著性意义( $P < 0.05$ ), 尤其是在观察药物相关图片时, 依赖对照组的波幅显著高于健康对照组。大脑前部左右两侧P200的其他的电极位点波幅方差分析显示, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。在Fp1波幅的组间主效应显著( $F(3, 212)=4.915, P < 0.01$ ), Fp2波

幅的组间主效应显著( $F(3, 212)=4.760, P < 0.01$ ), F5波幅的组间主效应显著( $F(3, 212)=5.268, P < 0.01$ ), F6波幅的组间主效应显著( $F(3, 212)=5.996, P < 0.01$ ), Fc5波幅的组间主效应显著( $F(3, 212)=6.023, P < 0.01$ ), Fc6波幅的组间主效应显著( $F(3, 212)=5.535, P < 0.01$ )。其后对这些电极位点进行Post Hoc检验, 结果一致, 健康对照组与强制戒毒组和依赖对照组( $P < 0.05, 0.01$ )之间差异均有显著性意义; LSRNTX治疗组与健康对照组之间存在差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 BESA 5.0源定位分析结果** 当健康成年人组观看药物相关线索图片时对P200的源定位分析结果描述为X-loc为-0.6, Y-loc为6.2, Z-loc为-54.1; 定位在中脑导水管周围灰质。LSRNTX治疗组为X-loc为10.8, Y-loc为-34.4, Z-loc为3.1; 定位为扣带回后部。强制戒毒组为X-loc为11.9, Y-loc为-22.4, Z-loc为42.0; 定位为内侧前额叶皮质。依赖对照组为X-loc为-2.8, Y-loc为40.1, Z-loc为56.8; 定位为前额叶皮质(图1)。



## 3 讨论

本研究无需患者对呈现的图片做出外在的反应, 采用ERP直接客观的记录在观察这些药物线索相关的图片时产生的脑电变化, 通过比较各组间的差异评价纳曲酮对药物成瘾者心理渴求的影响。Chapman等<sup>[5]</sup>和Begleiter

等<sup>[6]</sup>已用类似的方法研究健康成年人的图片情绪评价, 发现脑电P200可反映和评价情绪。在本实验中, 总平均波形图显示突出的波峰为P200, 因此, 选用P200作为评价药物线索诱发情绪反应的指标。

本实验结果表明, 未治疗的阿片类药物依赖对照组药物相关的P200潜伏期更长, 波幅更高。Warren等<sup>[7]</sup>研究吸烟线索激发的ERP成分时也有类似的结果, 并把这种ERP成分的变化解释为吸烟者心理渴求的指标<sup>[8]</sup>。这种异常在已有的研究中也都存在, 认为这种ERP成分的变化反应了阿片类药物对神经系统或神经通路的损害。

在本实验中, LSRNTX治疗6个月后患者的P200波幅和潜伏期表现出正常化的趋势, LSRNTX植入组与健康对照组差异不显著 ( $P > 0.05$ )。同样戒毒6个月, 强制戒毒者ERP成分没有表现出与LSRNTX植入组类似的P200正常化, 反而与未治疗的对照组一样, 体现出显著异常的脑电变化。已有研究认为NTX不仅可以降低成瘾者的心理渴求<sup>[9]</sup>, 而且也能对脑电ERP成分产生效应。

Jaaskelainen等<sup>[10]</sup>探究NTX和酒精对听觉ERP成分的影响时发现, NTX不仅可以逆转酒精引起的某些ERP成分的损害, 并且还能改善这种损害。Mannelli等<sup>[11]</sup>和Van Bockstaele<sup>[12]</sup>进行的动物实验认为NTX的治疗作用可能是由于其对*c-fos*原癌基因等的调节作用, 延缓神经细胞凋亡过程。结合这些研究成果, 初步推断本实验中LSRNTX植入组的脑电P200在前额叶表现的这种改善, 可以解释为NTX治疗能阻止阿片类药物的效应, 降低依赖者的心理渴求, 发挥神经保护的作用, 以免除神经元的继续损伤。

BESA源定位分析的结果发现, 药物相关图片诱发的脑电P200波的源分析在未治疗的依赖对照组定位在大脑前额叶皮质, 强制戒毒组定位在内侧前额叶皮质, LSRNTX治疗组定位在扣带回后部, 而健康成年组定位在中脑导水管周围灰质。Lee等<sup>[2]</sup>以及Lingford-Hughes等<sup>[13]</sup>对阿片类药物依赖者的研究显示, 药物线索诱发依赖者的心理渴求和欣快期待, 激发中脑边缘奖赏环路、前额叶、海马和杏仁核、前后扣带回、眶额皮质、背侧前额叶以及中脑导水管周围灰质等广泛的区域。本实验中BESA源定位分析对药物线索P200的结果涉及的脑区也与这些fMRI结果一致。而且, BESA结果还提示采用不同戒毒方式的患者, 在线索诱发的P200的源定位互不相同, 在奖赏系统中定位较低者的心理渴求较低。这也

与本实验的ERP结果一致, LSRNTX治疗组的P200定位与健康对照组更接近, 比强制戒毒组和未治疗组的脑定位更低些。

**结论:** 本实验证明LSRNTX植入可产生更好的心理状况, 降低心理渴求。LSRNTX治疗6个月后, 阿片类药物依赖者表现出神经系统功能的正常化趋势。这些结果表明LSRNTX植入治疗可有效的降低心理渴求, 在临床应用中具有良好的前景。当然, 对于LSRNTX的治疗机理尚待深入的研究。

**致谢:** 本项目得到湖北省公安厅禁毒总队千永平总队长, 湖北省禁毒委员会办公室王代松主任, 武汉市公安强制戒毒所孙家富主任, 解放军第一九三医院自愿戒毒所乔一石主任, 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, 在此一并表示衷心的感谢。

#### 4 参考文献

- 1 Minozzi S, Amato L, Vecchi S, et al. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD001333
- 2 Lee TM, Zhou WH, Luo XJ, et al. Neural activity associated with cognitive regulation in heroin users: A fMRI study. *Neurosci Lett* 2005;382(3):211-216
- 3 He SX, Yin WG, Yang ZW. *Zhongguo Xingwei Yixue Kexue* 2006;15 (2): 117-118  
何胜普, 尹文刚, 杨志伟. 发展性阅读障碍听觉功能的ERP研究[J]. *中国行为医学科学*, 2006, 15 (2): 117-118
- 4 Dien J, Spencer KM, Donchin E. Localization of the event-related potential novelty response as defined by principal components analysis. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003;17(3):637-650
- 5 Chapman RM. Connotative meaning and averaged evoked potentials/Begleiter H, editor. *Evoked brain potentials and behavior*. New York: Plenum Press 1979:171-196
- 6 Begleiter H, Porjesz B, Garozzo R. Visual evoked potentials and affective ratings of semantic stimuli. In: Begleiter H, editor. *Evoked brain potentials and behavior*. New York: Plenum Press, 1979:127-142
- 7 Warren CA, McDonough BE, McDonough. Event-related brain potentials as indicators of smoking cue-reactivity. *Clin Neurophysiol* 1999;110(9):1570-1584
- 8 Ooteman W, Koeter MW, Verheul R, et al. The effect of naltrexone and acamprosate on cue-induced craving, autonomic nervous system and neuroendocrine reactions to alcohol-related cues in alcoholics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17(8):558-566
- 9 O'Brien CP. Anticraving medications for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry* 2005;162(8):1423-1431
- 10 Jaaskelainen IP, Hirvonen J, Kujala T, et al. Effects of naltrexone and ethanol on auditory event-related brain potentials. *Alcohol* 1998;15(2):105-111
- 11 Mannelli P, Gottheil E, Peoples JF, et al. Chronic very low dose naltrexone administration attenuates opioid withdrawal expression. *Biol Psychiatry* 2004;56(4):261-268
- 12 Van Bockstaele EJ, Rudoy C, Mannelli P, et al. Elevated mu-opioid receptor expression in the nucleus of the solitary tract accompanies attenuated withdrawal signs after chronic low dose naltrexone in opiate-dependent rats. *J Neurosci Res* 2006; 83 (3): 508-514
- 13 Lingford-Hughes A. Human brain imaging and substance abuse. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(1):42-46