

· 论 著 ·

药物依赖患者伏隔核毁损后行为选择变化的初步研究

侯远征* 王学廉* 李 江* 衡立君* 王月平* 高国栋**

【摘要】 目的 探讨伏隔核毁损对于阿片类药物成瘾患者行为选择缺陷的影响并初步分析原因。**方法** 对伏隔核毁损前后阿片药物依赖患者(15例)以及正常对照组(14例)进行爱荷华赌博任务测验(IOWA gambling test, IGT), 剑桥赌博任务测验(Cambridge gambling test, CGT), go/nogo 逆转学习/行为抑制测验以及数字记忆广度的测评, 采用 LSD- t 检验、配对 t 检验以及 Levene 方差齐性检验法进行统计学分析。**结果** IGT 测试显示手术组术前较术后和正常组成绩均偏低, 术前与术后差异有统计学意义($t = 2.547, P < 0.01$), 术后与正常对照组差异无统计学意义($t = 0.746, P > 0.1$)。CGT 测试术前与术后差异无统计学意义($t = 1.254, P > 0.1$)。go/no-go 行为抑制测试术前与术后差异无统计学意义($t = 1.036, P > 0.1$)。数字广度测评手术组成绩较正常对照组偏低, 术前及术后差异无统计学意义($t = 1.126, P > 0.1$)。**结论** 伏隔核毁损可以改善成瘾患者行为选择的缺陷, 这种改善作用与冒险行为、工作记忆及逆转学习/行为抑制等神经心理机制无关。

【关键词】 立体定向手术 伏隔核 药物依赖 赌博任务测验 行为选择

【中图分类号】 R651

【文献标识码】 A

Study on decision-making alternation after bilateral nucleus accumbens ablation in drug addicts.

HOU Yuan-zheng, WANG Xue-lian, LI Jiang, HENG Li-jun, WANG Yue-ping, GAO Guo-dong. Department of Neurosurgery, Institute of Functional Neurosurgery, Institute of Functional Cerebellar Disease, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, 1 Xinsi Road, Baqiao District, Xi'an. 710038. Tel: 029-84777435

【Abstract】 Objective To explore decision-making alternation after bilateral nucleus accumbens ablation in drug addicts and analyse the reason. **Method** We tested 15 opiate-dependent individuals by using IOWA gambling test, Cambridge gambling task, Go/no-go test and digit span test before and 14 days after bilateral nucleus accumbens ablation and compared their performances with those of 14 normal controls. Levene test of homogeneity of variance and LSD- t test was used in statistics analysis. **Result** It was shown that the opiate-dependent subjects' IGT performances became better after surgery ($t = 0.05, P < 0.01$) and had no significant difference compared with the controls ($t = 0.05, P < 0.01$). While difference of their performances in other three test had no statistical significance ($t = 0.1, P > 0.1$). **Conclusions** Nucleus Accumbens ablation can improve opiate-dependent subjects' performances in IGT and has no effect on such neuropsychological functions as working memory, risk-taking and behavior inhibition.

【Key words】 Stereotactic neurosurgery Nucleus accumbens Drug dependence Gambling task Decision making

行为选择(decision making)缺陷是目前成瘾药物相关神经心理缺陷研究的一个重要方面,也是导致复吸的一个重要原因之一^[1,2]。定向伏隔核(nucleus accumbens, NAc)毁损术戒毒治疗作为一种新的戒毒方法,已被证明可以明显降低复吸率(1年复吸率仅为33.3%)^[3]。目前成瘾患者 NAc 毁损术后行为选择的变化,尚无文献报道。我们采用爱荷华赌博任务测验

(IOWA gambling test, IGT)、剑桥赌博任务测验(Cambridge gambling test, CGT)、go/no-go 逆转学习/行为抑制测评以及数字记忆广度测评等工具对15例患者进行了术前、术后测评,并与正常对照组比较,初步探讨手术对患者行为选择的影响,报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象 分为手术组和正常对照组。手术组:15例,均为男性,为2004年3~4月在我科接受手术戒毒治疗的部分患者。年龄19~35岁,平均28岁。受

* 西安第四军医大学唐都医院神经外科(西安 710038)

** 通信作者(E-mail: gguodong@fmmu.edu.cn)

教育程度除 1 例为本科外,其余为初中。其中阿片依赖 1 例,海洛因依赖 12 例,阿片加海洛因依赖 2 例。吸毒史 5~13 年,平均 7.8 年。纳入标准:①阿片类药物依赖诊断符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3);②无头部外伤及手术史,无神经系统严重疾患;③术前生理脱毒 10 d 以上,吗啡尿检及纳络酮催瘾试验阴性;④术前行艾森克人格测验、瑞文推理测验、汉密顿焦虑量表、汉密顿抑郁量表测评;⑤upps 冲动量表检测^[4],排除焦虑、抑郁及智力水平明显偏低患者,并排除经 upps 冲动量表测试缺乏考虑(lack of pre-meditation)一项得分明显偏高者。正常对照组纳入标准:①无成瘾药物使用史;②无酗酒史;③无头部外伤手术史,无神经系统严重疾患;④艾森克人格测验、瑞文智力测验、汉密顿焦虑量表、汉密顿抑郁量表测评结果正常。诊断由 1 名主任医师和 1 名高年资住院医师分别独立进行,各量表的测评由本校心理教研室协助完成。正常组纳入 14 例,均为男性,平均年龄 35 岁,受教育程度:初中 11 例,高中 3 例。经 *t* 检验,手术组与对照组年龄及受教育程度的差别无统计学意义。

1.2 手术方法 见参考文献[3]。

1.3 测评步骤与方法 术前 1 d 进行测试,记录结果。术后至少 2 周,患者头痛、头晕、恶心等反应消失,睡眠及精神状态良好,主观感觉无明显异常后再次测试,并进行统计学分析。

1.3.1 IGT 测评^[5] 对行为选择能力进行评测。

1.3.2 CGT 测评^[6] 对冒险行为(risk taking)进行评测。

1.3.3 Go/no-go 行为抑制测评^[2] 对逆转学习或行为抑制(reversal learning/behavior inhibition)功能进行评测。

1.3.4 数字记忆广度测评 对工作记忆(working memory)能力进行测评。

1.4 统计分析 IGT 测试结果采用 levene 法进行方差齐性检验,采用最小显著差异(least significant difference, LSD)*t* 检验比较。CGT、go/no-go 行为抑制测评,以及数字记忆广度测评结果对比采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 IGT 测评 见表 1,IGT 测试结果总体方差相等($F=2.63, P>0.1$),术前 IGT 测试成绩明显低于术后和正常对照组,术前与术后组差异有统计学意义($t=2.547, P<0.01$),术后与正常对照组差异无统计学意义($t=0.746, P>0.1$)。术前有 13 例倾向于从不利组中抽牌,术后有 5 例仍然倾向于从不利组中抽牌,正常对照组中有 4 例倾向于从不利组中抽牌。

2.2 CGT、go/no-go 及数字广度测评 见表 1,CGT 结果显示 3 组间并无明显差异。术前与术后差异无统计学意义($t=1.254, P>0.1$)。go/no-go 行为抑制测试结果术前和术后均较正常组低,术前与术后差异无统计学意义($t=1.036, P>0.1$)。数字广度测评

Table 1 Scores of IGT,CGT, go/no-go task and Number span test
表 1 IGT,CGT,go/no-go 行为抑制及数字广度测评结果

Groups 组 别	IQWA Gambling test 爱荷华赌博任务测验		Net score 净次数 $n_1 - n_2$	Cambridge Gambling test	Go/no-go task go/no-go	Number span
	Number of cards selected from advantageous decks 从有利组 (C、D) 抽牌的数量 n_1 (次)	Number of cards selected from disadvantageous decks 从不利组 (A、B) 抽牌的数量 n_2 (次)		剑桥赌博任务测验	逆转学习和行为抑制	数字记忆广度
				Choice of most likely colour 选择可能性大 的颜色的比例 (%)	During discrimination -reversal phase % inhibition failures 第二阶段 B 暗示 信号下 no-go 反应 的错误率 (%)	Number in Backward 倒背数字位数
Operation group 手术组						
Pre-operation 术前 ($n=15$)	51.47 ± 1.64	48.53 ± 1.64	2.93 ± 3.28	93 ± 1.53	3.5 ± 1.65	6.0 ± 0.9
Post-operation 术后 ($n=15$)	59.83 ± 2.66 ¹⁾	40.17 ± 2.66	19.67 ± 5.31	93 ± 1.42	4.0 ± 1.28	6.4 ± 1.0
Controls group 正常组 ($n=14$)	57.67 ± 2.39	42.33 ± 2.39	15.33 ± 4.79	94 ± 1.56	7.5 ± 1.79	7.0 ± 0.58

1) By LSD-*t* test, $P<0.01$ compared with pre-operation
经 LSD-*t* 检验,与术前比较, $P<0.01$

阿片成瘾患者成绩较正常对照组偏低,术前术后差异无统计学意义($t=1.126, P>0.1$)。

3 讨论

对于已完成生理服毒的药物依赖患者,复吸率仍高达90%以上。目前认为一个重要原因是他们存在行为选择的缺陷,即对于立即奖赏的渴求和对远期结果的漠视。IGT测试便是针对这种选择行为的测试工具,而躯体标志(somatic marker)理论模型^[7]是解释这种行为选择缺陷的经典理论。随着研究的深入,又发现性格特点(lack of premeditation)^[8]、性别、年龄、教育程度、工作记忆、冒险行为(risk taking)、逆转学习/行为抑制^[7]等因素也会影响IGT的测试结果。考虑到工作记忆、冒险行为、逆转学习/行为抑制等神经生理所涉及的脑内解剖结构复杂,NAc毁损过程中可能对这项功能造成影响,本次实验暂时排除性格、年龄、教育程度等次要因素的影响,重点了解其他几种因素的影响。

实验结果表明,术后IGT成绩的改善与冒险性行为、逆转学习/行为抑制以及工作记忆并不相关。研究证实工作记忆受损可影响IGT测试成绩^[7]。手术后患者能正确倒背数字位数并没有明显改变,说明手术对于工作记忆并没有直接影响,因此工作记忆并不是IGT改善的原因。另外可以看到阿片成瘾患者脱毒前,以及经过至少4周的脱毒后,其工作记忆与正常组比较都有较明显的差距,这提示了阿片类药物对于工作记忆的损害作用,并且这种影响会持续较长一段时间。冒险行为(risk taking)指对于强烈情绪情感体验的行为倾向,这种倾向强烈的受试者会进行更具冒险性的选择(即从不利组中抽牌)。这可以解释为什么部分正常人的IGT测试成绩欠佳。但有研究发现额叶皮质腹内侧部(ventral medial prefrontal cortex, VMPC)损伤患者,仅部分表现出冒险性行为倾向,部分患者甚至有所降低。因此虽然冒险性行为可以部分解释行为选择的缺陷,但不是唯一影响因素^[7]。手术对于患者冒险性行为倾向并没有显著影响,所以可排除这种因素对IGT测试的干扰。另外手术组与正常组CGT测试数据差别无统计学意义,也提示阿片类药物对于冒险行为并没有明显的损害作用。逆转学习/行为抑制是对已习得行为的抑制能力。部分研究者认为这一能力对于IGT测试的完成十分重要:受试者必须能够根据选择过程中的反馈,逐渐改变开始阶段形成的选择倾向。同时有证据表明,VMPC毁损病人确实存在逆

转学习/行为抑制的缺陷,并与他们日常表现出的行为选择缺陷相关,因此这些研究者认为逆转学习/行为抑制缺陷是行为选择异常的原因。但有实验研究指出IGT测试并没有逆转学习/行为抑制的参与,这部分研究者认为行为选择缺陷是逆转学习/行为抑制缺陷的原因,而不是结果^[7]。从本次实验go/no-go测试数据来看,手术对于逆转学习/行为抑制并没有影响,患者术后IGT成绩的变化与逆转学习/行为抑制并无关系。

下面从躯体标志理论模型角度,初步探讨NAc毁损影响行为选择的原因。

功能影像学研究发现,成瘾患者杏仁核对于药物相关刺激的功能活性增强^[10]。这种现象可导致:①对于奖赏的高反应性以及注意偏好(attention bias);②削弱重现系统(reflect system)的作用^[4]。另外成瘾药物还会造成PFC的功能抑制^[11],进一步削弱重现系统对于冲动系统(impulse system)的对抗作用^[11]。最终造成部分药物依赖患者不计后果的觅药行为。

增强的冲动系统会在NAc内形成长时程突触后增强(LTP),而重现系统则会形成长时程突触后抑制(LTD)^[14],这说明NAc参与了两个系统的相互作用。杏仁核与NAc核心部有密切功能联系,NAc核心部与杏仁核毁损都会影响动物的行为选择^[12]。而NAc壳部可能参与了环境因素对于药物成瘾患者的冲动性行为选择的强化作用^[13]。因此推测NAc毁损能够削弱杏仁核的高活性状态的影响,平衡成瘾患者冲动系统与重现系统间的相互作用,从而一定程度上纠正成瘾患者存在的行为选择缺陷,同时也削弱了环境因素的强化作用。

总之,NAc毁损对于消除药物成瘾患者的心理依赖,有着良好的疗效,该方法可以改善成瘾患者的行为选择,使他们能够抵制毒品的诱惑,更好的适应社会。对接受戒毒治疗的患者进行IGT测试,对初步了解戒毒疗效具有积极意义。

参 考 文 献

- 1 Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*, 2005, 8 (11):1458.
- 2 Miller J, Schaffer R, Hackley SA. Effects of preliminary information in a go versus no-go task. *Acta Psychol*, 1991, 76(3):241.
- 3 王学廉, 贺世明, 衡立君, 等. 伏隔核毁损治疗药物依赖性脑病术后疗效随访分析. *中华神经外科杂志*, 2005, 21(10):579.
- 4 Stephen P, Donald R. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 2001, 30(4):669.

- 5 Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 2000, 123(11):2189.
- 6 Rogers RD, Owen AM, Middleton HC, et al. Choosing between Small, Likely Rewards and Large, Unlikely Rewards Activates Inferior and Orbital Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 1999, 20(19):9029.
- 7 Dunn BD, Dalgleish T, Lawrence AD. The somatic marker hypothesis: A critical evaluation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2006, 30(2):239.
- 8 Zermatten A, Van der Linden M, d'Acremont M, et al. Impulsivity and decision making. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 2005, 193(10):647.
- 9 Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the amygdala in decision-making. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 985(2):356.
- 10 London ED, Ernst M, Grant S. Orbitofrontal cortex and human drug abuse: Functional imaging. *Cereb Cortex*, 2000, 10(3):334.
- 11 Bowers MS, McFarland K, Lake RW, et al. Activator of G protein signaling 3: a gatekeeper of cocaine sensitization and drug seeking. *Neuron*, 2004, 42(2):269.
- 12 Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 2005, 8(11):1481.
- 13 Pothuizen HH, Jongen-Rejo AL, Feldon J, et al. Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive-choice behaviour and salience learning in rats. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(10):2605.
- 14 Goto Y, Grace AA. Dopamine-dependent interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: disruption by cocaine sensitization. *Neuron*, 2005, 47(2):255.
- (收稿日期:2006-07-12)
(责任编辑:甘章平)

· 短 著 述 ·

脑出血患者外周血 sIL-6R 和 sIL-2R 水平及相关性分析

王建祯* 金晓桦[△]

[关键词] 脑出血 sIL-6R sIL-2R

脑出血(ICH)是神经科常见、多发病之一,起病急、病情重,死亡率和致残率均较高,且预后不良^[1,2]。动物实验证实,ICH后存在炎症反应,且较非出血性脑损伤更为明显^[3]。许多学者^[4-7]对 ICH 患者 IL-1, IL-6, TNF- α 等细胞因子水平进行了细致的观察和分析。我们对脑出血病人外周血 sIL-6R 及 sIL-2R 水平进行检测,以期探讨两者在该疾病中的意义。

1 资料

1.1 一般资料:2004 年 10 月至 2006 年 2 月,河南省开封市第二人民医院收治的经 CT 证实为 ICH 患者 30 例为实验组,发病至入院时间为 4 h 内,其中男 20 例,女 10 例,年龄 32~68 岁,平均(50 \pm 10.5)岁;健康体检者 30 名作为正常对照组,其中男 18 例,女 12 例,年龄 35~64 岁,平均(49 \pm 9.6)岁,两组在年龄、性别和样本大小等无差异,具有可比性。

1.2 方法:外周静脉血 3 mL,分离血清, -20℃ 保存。sIL-6R、sIL-2R 采用双抗体夹心 ELISA 法检测, sIL-6R 试剂盒购自 IMMU-NOTECH 工程有限公司(法国), RT-2100C 酶标仪、RT-2600C 洗板机均购自美国 RAYTO 公司, sIL-2R 试剂盒由白求恩医科大学

免疫学教研室提供,操作严格按试剂盒说明进行。

1.3 脑出血患者 sIL-6R、sIL-2R 水平:脑出血患者和正常人外周血 sIL-6R 水平分别为 59.0 \pm 16.3, 21.5 \pm 15.8, 经 *t* 检验, *t* = 1.712, *P* < 0.05; 脑出血患者和正常人外周血 sIL-2R 水平分别为 671.0 \pm 249.0, 329.0 \pm 179.9, 经 *t* 检验, *t* = 2.561, *P* < 0.01。脑出血患者外周血 sIL-6R 和 sIL-2R 水平高于正常人,有统计学意义。

1.4 脑出血患者 sIL-6R 及 sIL-2R 的相关性:sIL-6R 及 sIL-2R 的相关系数 *r* 为 -0.06, *P* > 0.05, sIL-6R 和 sIL-2R 无相关性。

2 讨论

近年研究发现,脑卒中后多种免疫细胞、细胞因子和抗体均参与调节,其中参与调节的细胞因子有白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及肿瘤坏死因子 γ (TNF- γ) 等,其中 IL-6 起的作用最为重要^[4-7]。IL-6 可使被激活的 B 淋巴细胞变成抗体产生细胞,并在 IL-2 存在的条件下诱导 T 淋巴细胞增生和向细胞毒方向转化。sIL-6R 为一种 55 kD 的可溶性分子,正常人血清及尿中少量存在^[8]。IL-6-sIL-6R 复合物不仅能使 IL-6 在血中的时间延长,而且还能与细胞膜表面高亲和力 IL-6R 结合,介导传递增殖分化信号。IL-6R 具有多种生物学活性,其中之一是在炎症及创伤中诱导急性期蛋白合成即急性期反应,且 sIL-6R 直接影响(正调)IL-6R 对 HepG2 细胞急性期蛋白的合成^[9]。

sIL-2R 即游离的白细胞介素 2 受体 α 链(IL-2R α),在淋巴细胞活化过程中可大量产生,IL-6 可诱导 IL-2R α 链的合成。sIL-2R 的作用是双向调节 T 淋巴细胞反应:一方面与膜 IL-2R α 竞争,中和活化 T 淋巴细胞周围的 IL-2,抑制活化 T 细胞的克隆扩增—即负向调节,另一方面,作用于 IL-2 的转运蛋白,延长 IL-2 在体内的半衰期即正向调节。

我们通过对 30 例脑出血患者和 30 名健康人外周血 sIL-6R

(下转第 510 页)

* 首都医科大学宣武医院神经外科(北京 100053)

• 通信作者(E-mail: wangjianzhen200588@163.com)

[△] 河南省开封市第二人民医院急诊科