

海洛因依赖和甲基苯丙胺依赖患者的认知损伤特征 *

沈雯雯¹, 刘悦¹, 张建兵¹, 周文华^{1,2}

(1 宁波市微循环与莨菪类药研究所, 宁波戒毒研究中心, 315010)

【摘要】 目的: 探讨海洛因与甲基苯丙胺依赖者各自的认知功能损伤特征。**方法:** 对自愿戒毒的 32 名海洛因依赖者和 49 名甲基苯丙胺依赖者以及健康对照者进行问卷调查, 并以空间记忆任务检测空间工作记忆; 维转换任务测试检测认知灵活性; 剑桥赌博任务检测冒险性、理性思维与决策能力; 停止信号任务检测反应抑制能力; 并分析认知任务的完成水平与患者毒品使用特征之间的潜在关系。**结果:** 海洛因依赖者和甲基苯丙胺依赖者均出现工作记忆水平下降和认知灵活性下降, 且海洛因依赖者与甲基苯丙胺依赖者的认知受损程度相当。患者与健康人群在赌博任务中表现相当。相关性分析显示, 认知灵活性与患者既往的教育程度密切相关。而海洛因患者的反应抑制能力与其终身的海洛因用量相关。**结论:** 海洛因使用依赖者和甲基苯丙胺依赖者均有较低水平的工作记忆能力和认知灵活性, 未发现两类患者的认知损伤有明显差异。

【关键词】 海洛因; 甲基苯丙胺; 认知损伤; 工作记忆; 认知灵活性; 反应抑制

doi:10.15900/j.cnki.zylf1995.2020.01.002

Patterns of Cognitive Impairment in Heroin Users and Methamphetamine Users

SHEN Wenwen¹, LIU Yue¹, CUI Wei², ZHANG Jianbing¹, ZHOU Wenhua^{1,2}

(1 Ningbo Addiction Research and Treatment Center, Zhejiang Province, China

2 Ningbo University School of Medicine, Zhejiang Province, China)

[Abstract] Objective: Cognitive impairment has been reported in both heroin and methamphetamine use disorders. The patterns of cognitive impairment in heroin users and methamphetamine users are studied and compared. **Methods:** We assessed spatial working memory, risk-taking, quality of decision making, flexibility in learning, and inhibit control using Cambridge Cantab cognitive battery. 32 heroin users and 49 methamphetamine users were evaluated during their short-term hospitalization for withdrawal. Data were also compared with 87 healthy controls. **Results:** Compared to healthy subjects, heroin users and methamphetamine users did worse in a demanding spatial working memory task, and showed worse learning flexibility when it required a set-shifting. In a gambling test, drug users showed similar levels of risking-taking behavior to controls, and their scores of rational choices and strategy were not different from healthy ones. No difference was found between heroin users and methamphetamine users. **Conclusion:** Heroin users and methamphetamine users shared similar cognitive impairment in working memory and learning flexibility.

[Key words] heroin; methamphetamine; cognitive impairment; working memory; cognitive flexibility; response inhibition

作者简介: 沈雯雯, 女, (1982.10-), 学历及职称: 医学博士, 助理研究员, 主要研究方向: 物质成瘾的临床研究。邮箱: ww-shen@163.com,

* 基金项目: 宁波市自然科学基金, 项目编号: 2017A610224; 中国自然科学基金, 项目编号: 81671321。

一、背景

物质使用障碍,即物质依赖或滥用,是一种长期使用精神活性物质引起的慢性精神疾病。非法的精神活性物质,如海洛因、甲基苯丙胺等,可以通过大脑的纹状体-前额叶皮质的奖赏通路及其附属结构,减弱患者饮食、社交等日常需求的动机,选择性增强毒品使用动机,从而在临床上出现“冲动性觅药”和“强迫性觅药”等特征性行为^[1]。通常认为,这些行为与大脑前额叶皮质的功能减弱,纹状体的功能相对增强有关^[1]。

物质使用障碍可导致认知功能损伤。甲基苯丙胺作为新型毒品,进入体内后可以迅速透过血脑屏障,并快速增加全脑多巴胺的浓度,从而引发兴奋、注意力集中等多种生理效应^[2]。而大量的多巴胺聚集可以引起强烈的氧化反应,损伤神经元,甚至导致神经元凋亡、坏死^[3]。而海洛因则是通过激活腹侧被盖区 GABA 神经元的 μ 型阿片受体,导致伏隔核的多巴胺神经元去抑制性放电^[4]。海洛因使用的即时正性症状包括愉悦感、满足感等,但不会像甲基苯丙胺一样引起精神兴奋、多动多语等全脑多巴胺释放引发的症状。甲基苯丙胺由于其多巴胺释放和神经损伤作用,也可导致长期使用者逐渐出现阳性精神病性症状,即幻觉、妄想等^[5]。这些症状通常在使用时急性出现,持续数小时至数天,在使用的间歇期往往残留有人格改变、多疑易怒等症状^[6-7]。而海洛因使用几乎不会导致精神病性症状^[8]。综上,我们推测,甲基苯丙胺导致的认知损伤可能较传统毒品海洛因更为明显。本文对海洛因和冰毒依赖患者的认知损伤特征进行评估,并初步分析这些损伤的原因。

二、对象与方法

(一) 研究对象

2016年1月—2018年6月间在宁波戒毒研究中心接受自愿戒毒治疗的海洛因使用者和冰毒使用者。入组标准:①年龄18~55岁,性别不限;②满足DSM-IV关于海洛因或冰毒依赖的使用标准;③受访时意识清晰;排除标准:①听力障碍;②合并酒精、大麻、氯胺酮等除烟草外的其他物质依赖;③排除HIV感染等可能影响认知功能的疾病状态。符合要求的患者81例,其中海洛因使用者32例,冰毒使用者49例。本研究方案获得宁波戒毒研究中心医学伦理委员会审查通过,所有受试者均在测试前签署知情同意书。

(二) 研究工具

调查采用面对面结构性访谈方式,通过0.5~1小时

的座谈,获取患者一般资料、疾病状态、意识状态等信息。建立信任关系后,采用汉化的剑桥大学 Cantab 认知检测系统进行半小时左右的认知功能测试。

1. 一般资料收集

采用自制问卷,包括受试者性别、年龄、婚姻状况、工作状况、教育程度、毒品和其他物质使用情况、精神疾病史及家族史等。

2. 认知功能测试

(1) 空间工作记忆任务:该任务由难度渐进的三组块构成,每组块有四次测试。组块一、二、三分别出现4、6、8个封闭“箱子”,点击各个“箱子”可见其中一个“箱子”中藏有目标物块。受试者需要记住哪些是已经出现过目标的“箱子”,以便在后续过程中不再点击,以最少次数找出所有目标物块。该任务指标为各个组块中,错误点击已经出现过目标的“箱子”的次数,记为BE4(between-error, 4 boxes)、BE6和BE8。BE数值越大,代表受试者的空间工作记忆水平越低。

(2) 剑桥赌博任务:该任务主要测试受试者的冒险性、理性思维和复杂决策能力。该任务由三个组块构成,每个组块由10次测试。每个测试均由选择、押注二部分构成。选择部分中,目标物置于10个箱子之一。箱子有 n 个为红色,其余为绿色。受试者需要猜测目标物所在箱子的颜色。因为受试者已知该颜色箱子的相对数量,从目标物随机摆放的前提考虑,选择其中数量多的颜色应为理性选择。押注部分,受试者可将自己当前代币收入总数的0~90%作为赌注,赢了获得同等金额代币,输了则失去同等金额代币。受试者根据赢面的可能性调整赌注的行为被视为复杂决策能力。冒险性得分为受试者在三组块中,选择为理性时的平均押注比例,得分范围0~1。理性思维得分为所有箱子数不对等的测试中,患者选择数量多的箱子的次数比例,得分范围0~1,得分高为理性程度高。复杂决策能力为受试者的选择赢的可能性与其押注的加权平均值,得分范围-1~+1,得分越高为复杂决策能力越好。

(3) 维度转换任务:此任务测试受试者的学习能力和认知灵活性。该任务通过反馈要求受试者学习一套关于正确与错误的规则,如形状区别。当初始规则建立后,第二种区别被引入(如线形),但不作为判断规则。当受试者对第一种区别的学习效果比较稳定后,规则转换至第二种区别,即跳出原有维度转到第二维度的判断。该任务要求受试者通过反馈,调整已经习得的规则,适应新规则,反映了其思维的灵活性。指标为维度内错误

数, 维度外错误数, 和维度转换得分。纬度转换得分为 0~3 分, 其中 3 分代表不能建立纬度转换, 1~2.9 分代表经过反复试错和提示能建立外纬度转换, 0~0.9 分代表经过试错, 可以不经提示建立外纬度转换。

(4) 停止信号任务: 此任务反应受试者反应抑制能力。受试者需以最快的速度按照屏幕提示进行简单操作。停止信号以不同的时间间隔滞后于反应刺激物的出现。当听觉停止信号出现时, 受试者需要暂停原本将要进行的对反应刺激物的简单操作。其指标主要为中位反应时间和停止信号反应时间。停止信号反应时间为中位反应时间和受试者 50% 的概率成功停止反应时的停止信号滞后时间的差值。

3. 数据分析

数据分析使用 SPSS20.0 统计软件分析。其中, 一般资料比较采用一般统计学描述, 数据比较在毒品使用组和健康对照组两组间进行, 使用 *t* 检验或者卡方分析比较健康对照组和毒品使用组的差异。认知任务的结果分析采用单因素独立样本方差分析, 两两比较采用 LSD 法。相关性分析采用 Pearson 相关性分析, 并对其多重的相关性分析结果进行 FDR 校正。分析结果以 $P < 0.05$ 或 $FDR q < 0.05$ 认为有统计学差异。

三、结果

受试者的一般情况见表 1。受试者以男性为主。海洛因依赖者共 32 人, 其中有 13 人既往曾使用甲基苯丙胺; 有 3 人发生过幻觉 / 妄想症状, 此 3 人均是在过去使用甲基苯丙胺后出现这些症状。甲基苯丙胺依赖者 49 人, 有 1 人曾使用海洛因, 共有 13 人发生过幻觉 / 妄想症状, 其中 4 人在本次入院时存在幻觉 / 妄想症状。对照组的年龄、性别与毒品依赖组无显著区别。

(一) 认知任务组间差异

相关结果见表 2。

1. 工作记忆任务。毒品使用组工作记忆低于正常对照, 主要区别发生于 8 箱任务, 而 6 箱任务和 4 箱任务均与对照组无显著区别。海洛因依赖者与甲基苯丙胺依赖者的表现接近。

2. 维度转换任务。毒品使用组维度内转化错误和维度外转化错误均增加, 同时维度转化得分远高于正常对照, 提示思维灵活性受损明显。海洛因依赖者和甲基苯丙胺依赖者的思维灵活性无显著区别。

3. 剑桥赌博任务。海洛因依赖者、甲基苯丙胺依赖者和正常对照在冒险性和选择理性、选择策略上均无显

著区别。

4. 停止信号任务。海洛因依赖者和甲基苯丙胺依赖者在反应时间和停止信号反应时间两项主要指标上均无显著性差异。所有对照组未进行停止信号任务。

海洛因使用者中, 是否存在甲基苯丙胺的使用史、是否曾有精神病史对各项认知任务的结果均无显著影响。甲基苯丙胺使用者中, 是否存在精神病史对各项认知任务的结果无显著影响。

(二) 认知任务表现与其他因素的相关性

经相关性分析发现 (表 3), 思维灵活性与受教育程度相关, 教育程度越低, 则维度转化能力越低 (Pearson $r = -0.539$, $FDR q < 0.01$)。而在停止信号任务中, 停止信号反应时间与海洛因的总用量存在正相关 (Pearson $r = -0.646$, $FDR q < 0.01$), 但与甲基苯丙胺的用量无明显相关性。未发现海洛因或冰毒的用量与工作记忆能力、思维灵活性和赌博任务的相关认知指标有显著相关。未发现精神病性症状与认知损伤有显著相关。

四、讨论

本研究发现, 海洛因依赖者和甲基苯丙胺依赖者的认知功能受损主要表现在工作记忆和认知灵活性上; 但是并未发现这两种物质依赖的认知损伤特征存在范围与程度的差异。

人的工作记忆能力受到多种因素影响。工作记忆任务范式以数字广度任务和空间工作记忆任务多见, 但前者更容易收到受试者所用语言和记忆策略的影响, 因此对真正工作记忆的反映往往不如空间任务敏感^[9-10]。本研究采用的是后一种范式, 可能更容易检出工作记忆的个体差异。从解剖学看, 工作记忆能力的变化反映了纹状体、丘脑、海马和岛叶等皮质下结构与背外侧前额皮质、顶叶皮质结构的功能连接的动态发展^[11]。正常人的工作记忆随年龄的增长而增长, 直到 20 岁左右达到人生中的峰值, 随后不断下降, 出现生理性的衰退。而毒品使用影响的, 同样是前额皮质 - 纹状体通路及其周边的丘脑、海马等脑区。因此, 毒品使用者的工作记忆下降, 可能可以作为毒品所致脑损伤的重要测量指标。

认知灵活性是一个较为复杂的概念, 大体是指选择性地改变思维路径以作出合适行为反应的能力^[12]。具体的实验范式可能包括了许多不同的认知过程。常用的范式包括威斯康星卡片分类任务和维度转换任务。威斯康星卡片分类任务的转换规则更为显性, 实验程序明确告知受试者需要在不同的维度 (形状、颜色、数量) 之

间转换注意力。并且,该任务有众多的维度和刺激物,导致实际测量时该任务主要体现了工作记忆负荷能力、持续注意力和选择注意力和执行功能。维度转换任务的规则说明未强调患者需注意跨维度的转化,因为考察的是受试者对新增维度和对反馈的敏感,需要患者适时地总结错误经验,归纳新规则,体现的是一种复杂学习能力。此外,维度转换任务对工作记忆的负荷要求很低,因此较不容易受到工作记忆损伤的影响。毒品使用者维度转换任务表现受损不仅表现在维度内,更表现在维度转换时,显示的是他们思考和反馈学习能力的降低。在临床上,可能与患者对认知行为干预等心理治疗手段的反应性有关,灵活性越低,越难以从这些心理治疗手段中获益。这一研究的发现与既往研究相符^[13]。本研究还发现,维度转换能力与教育水平密切相关,教育水平越高,则越容易和越快形成维度转换,提示教育对思维和学习能力的塑造作用。

赌博任务用以综合检测受试者的冒险性、理性思维能力和综合决策能力。大量流行病学研究显示毒品使用者的风险行为增加,主要体现在危险性行为、公用针头、违法行为增加等方面。另外,毒品使用常与追求感官刺激这一性格特征相关。有研究显示,使用大麻的青少年在一些任务中更容易显示冒险性行为^[14]。但患者进行赌博任务中所体现的冒险性与正常对照并无差异。说明长期毒品使用并不理所当然地增加患者的冒险倾向。而冒险行为的增加可能与毒品急性使用的兴奋效应、毒品使用造成的经济窘迫和急性渴求等更加相关。爱荷华博弈等任务显示毒品使用者更容易追求奖励但风险高的目标^[15],但近期有些研究显示其可能反映的是毒品使用者的工作记忆负荷减少,从而导致决策能力降低^[16]。

停止反应任务是测量反应抑制功能的重要指标。众多研究者认为,反应抑制功能减退是毒品使用的一个重要特征^[17]。甲基苯丙胺等兴奋剂使用者的反应抑制功能不仅出现在毒品使用后,也是其毒品使用的危险因素之一^[18]。本研究显示,甲基苯丙胺依赖者的反应抑制功能与海洛因使用者相似。另外,海洛因使用者的反应抑制能力与海洛因的终身使用量密切相关,提示海洛因的使用也是造成反应抑制能力下降的直接重要原因,其损伤机制有待进一步探索。

本研究发现工作记忆和认知灵活性下降是海洛因和甲基苯丙胺两种毒物共同导致的认知障碍,而患者的冒险性并不高于普通人群,理性决策的能力也与普通人群无差异。海洛因和甲基苯丙胺的认知损伤也无明显类

型或程度的差异。特别是在部分曾使用甲基苯丙胺的海洛因依赖者中,认知损伤程度与组内从未使用甲基苯丙胺者不相上下。精神病症状病史也不影响认知测量结果。提示海洛因与甲基苯丙胺导致的认知损伤虽然机制不同,但造成的结果是相当的。这与本研究中海洛因使用组和甲基苯丙胺使用组的认知损伤水平无差异是吻合的。海洛因所致认知损伤机制值得进一步关注。另一种可能是两组患者认知损伤差异存在,但是,此研究样本例数较低,尚不足以排除测量假阴性的可能,需要加大样本量继续观察。最后,停止信号反应与海洛因的用量有较强的相关性,但由于这一任务未能在健康人群中进行,因此目前尚不清楚海洛因和甲基苯丙胺使用是否明显导致了反应抑制能力的下降。我们需要继续深入挖掘海洛因导致反应抑制力降低的机制。

【参考文献】

- [1] VOLKOW N D, KOOB G F, MCLELLAN A T. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 363-371.
- [2] BRANCH S Y, BECKSTEAD M J. Methamphetamine produces bidirectional, concentration-dependent effects on dopamine neuron excitability and dopamine-mediated synaptic currents[J]. *J Neurophysiol*, 2012, 108: 802-809.
- [3] SHIN E J, TRAN H Q, NGUYEN P T, et al. Role of oxidative stress in methamphetamine-induced dopaminergic toxicity mediated by protein kinase C δ [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 232: 98-113.
- [4] VALENTINO R J, VOLKOW N D. Untangling the complexity of opioid receptor function[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(13): 2514-2520.
- [5] NAKATANI Y, YOSHIZAWA F, YAMADA H, et al. Methamphetamine psychosis in Japan: a survey[J]. *Br J Addict*, 1989, 84(12): 1548-1549.
- [6] YEH H S, LEE Y C, SUN H J, et al. Six months follow-up of patients with methamphetamine psychosis[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi Taipei*, 2001, 64: 388-394.
- [7] MCKETIN R, MCLAREN J, LUBMAN D I, et al. Hostility among methamphetamine users experiencing psychotic symptoms[J]. *Am J Addict*, 2008, 17: 235-240.
- [8] American Psychiatric Association. Substance-related and addictive disorder//Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 5th ed. American Psychiatric Publishing, 2013: 481-590.
- [9] DOLMAN R, ROY E A, DIMECK P T, et al. Age, gesture span, and dissociations among component subsystems of working memory[J]. *Brain Cogn*, 2000, 43: 164-168.
- [10] WILSON M, BETTGER J, NICULAE I, et al. Modality of language shapes working memory: evidence from digit span and spatial span in ASL signers[J]. *J Deaf Stud Deaf Educ*, 1997, 2: 150-160.

- [11] FROUDIST-WALSH S, LÓPEZ-BARROSO D, JOSÉ TORRES-PRIORIS M, et al. Plasticity in the working memory system: life Span changes and response to injury[J]. Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry, 2018, 24: 261–276.
- [12] DAJANI D R, UDDIN L Q. Demystifying cognitive flexibility: implications for clinical and developmental neuroscience[J]. Trends Neurosci, 2015, 38: 571–578.
- [13] ORNSTEIN T J, IDDON J L, BALDACCHINO A M, et al. Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers[J]. Neuropsychopharmacology, 2000, 23(2): 113–126.
- [14] HANSON K L, THAYER R E, TAPERT S F. Adolescent marijuana users have elevated risk-taking on the balloon analog risk task[J]. J Psychopharmacol Oxf Engl, 2014, 28: 1080–1087.
- [15] VERDEJO-GARCÍA A J, PERALES J C, PÉREZ-GARCÍA M. Cognitive impulsivity in cocaine and heroin polysubstance abusers[J]. Addict Behav, 2007, 32: 950–966.
- [16] UPTON D J, KERESTES R, STOUT J C. Comparing the Iowa and Soochow gambling tasks in opiate users[J]. Front. Neurosci, 2012, 6: 34.
- [17] TANG Y Y, POSNER M I, ROTHBART M K, et al. Circuitry of self-control and its role in reducing addiction[J]. Trends Cogn Sci, 2015, 19(8): 439–444.
- [18] ERSCHKE K D, TURTON A J, CHAMBERLAIN S R, et al. Cognitive dysfunction and anxious-impulsive personality traits are endophenotypes for drug dependence[J]. Am J Psychiatry, 2012, 169(9): 926–936.

(收稿日期: 2019-09-02; 修回日期: 2019-10-14)

表 1 患者与健康对照者的一般情况比较

	海洛因依赖者	甲基苯丙胺依赖者	正常对照
人数	32	49	87
性别 (女性人数 / 总人数)	1/32	7/49	10/87
年龄 / 岁	38.6±5.6	30.6±6.8	33.8±10
教育水平	9.3±3.1	10.5±3.7	11.1±2.8*
海洛因终生使用总量 /g	2 375.8±2 394.2	153.6 (1 人曾用)	0
甲基苯丙胺终生使用总量 /g	234.3±425.7 (13 人曾用)	252.7±514.4	0
过去史中曾出现精神病性症状	3 人, 均在使用甲基苯丙胺后	13 人, 其中 4 人本次住院时存在症状	0 人

* $P<0.05$, 正常对照组 v.s. 毒品使用组。

表 2 海洛因、甲基苯丙胺依赖患者与正常对照的认知任务表现

受试者类别	空间工作记忆		赌博任务			认知灵活性			停止信号任务	
	6 箱错误数	8 箱错误数 *	冒险性	选择理性	选择策略	维度内转化错误数 *	维度外转化错误数 *	维度转化得分 *	反应时间	停止信号反应时间
海洛因依赖	1.49±1.82	4.11±3.20 [#]	0.54±0.22	0.77±0.20	0.18±1.21	7.89±7.69 [#]	72.3±57.5 [#]	1.83±1.39 [#]	465.6±104.1	218.2±109.5
甲基苯丙胺依赖	1.43±1.69	4.59±3.62 [#]	0.55±0.18	0.79±0.23	0.73±1.49	6.34±6.15 [#]	65.6±59.2 [#]	1.42±1.37 [#]	521.8±173.7	202.6±72.4
正常对照	1.13±2.15	2.58±3.20	0.54±0.22	0.83±0.18	0.76±1.23	2.65±5.14	39.6±46.6	0.74±0.96	—	—

* $P<0.05$, 三组间比较存在差异; # 与正常对照相比, 两两比较存在差异。

表 3 毒品使用与认知任务表现的相关性分析

		年龄	教育程度	海洛因使用量	甲基苯丙胺使用量	精神病性症状
空间工作记忆	6 箱错误数	-0.105	-0.083	-0.256	0.308	-0.119
	8 箱错误数	0.112	-0.099	-0.020	-0.060	-0.131
赌博任务	冒险性	-0.064	0.236	-0.126	0.153	0.049
	选择理性	-0.244	0.26	0.144	0.157	0.117
	选择策略	-0.225	0.060	-0.191	0.028	-0.032
思维灵活性	维度内转化错误数	-0.033	-0.045	-0.204	-0.111	-0.079
	维度外转化错误数	0.286	-0.467**	-0.025	-0.065	-0.101
	维度转化得分	-0.244	-0.476**	-0.010	-0.060	-0.071
停止信号任务	反应时间	0.115	-0.207	0.380	0.084	-0.020
	停止信号反应时间	-0.324	0.189	0.646**	0.199	-0.118

**FDR $q < 0.01$ 。