

第四军医大学

硕士学位论文

药物依赖患者伏隔核毁损后行为选择变化的初步研究

姓名：侯远征

申请学位级别：硕士

专业：外科学（神经外科）

指导教师：高国栋;王学廉

20070501

独 创 性 声 明

秉承学校严谨的学风与优良的科学道德，本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，不包含本人或他人已申请学位或其他用途使用过的成果。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了致谢。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切相关责任。

论文作者签名：_____日期：_____

保 护 知 识 产 权 声 明

本人完全了解第四军医大学有关保护知识产权的规定，即：研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位属第四军医大学。本人保证毕业离校后，发表论文或使用论文工作成果时署各单位仍然为第四军医大学。学校可以公布论文的全部或部分内容（含电子版，保密内容除外），可以采用影印，缩印或其他复制手段保存论文。学校有权允许论文被查阅和借阅，并在校园网上提供论文内容的浏览和下载服务。

论文作者签名：_____导师签名：_____日期：_____

药物依赖患者伏隔核毁损后行为选择变化的初步研究

硕士研究生：侯远征

导师：高国栋 教授

第四军医大学唐都医院神经外科 西安 710038

中文摘要

研究背景：

行为选择（Decision making）是人类认知功能的一个重要组成部分。爱荷华赌博任务测验（IOWA Gambling Task, IGT）是模拟人类现实中行为选择的一种实验方法，1994年由Bechara等提出。最初被用于研究腹内侧前额叶皮质（VentralMedial Prefrontal Cortex, VMPC）毁损病人存在的行为选择缺陷^[97]，以后被应用于一系列神经精神性疾病（例如：病理性赌博（Pathological Gambling）、强迫性行为障碍（Obsessive Compulsive Disorder, OCD）的行为选择机制缺陷的研究，被证实是一种比较敏感、稳定、可信的测验工具^[101]。

药物成瘾患者 IGT 测验结果

不顾后果的觅药行为是药物成瘾的一个重要特点，同时也是复吸发生的一个重要影响因素。目前常规脱毒治疗复吸率高达 90%以上。脱毒患者再次面对药物诱惑时，会面临这样的选择：继续滥用药物以求一时之快以及由此可能带来的失去工作，家庭及财产的严重后果。但他们往往难以自控地选择药物，这一现象提示着药物成瘾患者存在行为选择缺陷^[101]。

应用IGT对药物成瘾患者进行测试，发现 63%的成瘾患者表现明显较正常对照组差，其余的 37%与正常对照无差别^[101]，这一结论被多个独立试验证实，并且与脱毒时间没有明显相关性^[98]，Antonio通过对各类药物成瘾患者

的神经心理研究的回顾，显示阿片（opiate）类药物造成的选择行为的缺陷，是一种持久型的缺陷^[137]。因此这一缺陷对于成功生理戒毒后的复吸可能起着重要的作用。

根据IGT测验结果，Bechara等提出对于药物成瘾的一种认识：药物成瘾患者中，根据事件的远期预测结果进行正常合理的行为选择的神经机制相对削弱，他们倾向于选择立即的奖赏效应，形成不顾后果的觅药行为，同时难以戒除^[101]。同一测验应用于健康对照组，27%的志愿者成绩不理想。Bechara认为个人日常的行为模式也会对测验结果产生影响，而这一部分人被认为更容易受到毒品的诱惑和影响^[101]。Whiteside 和 Lynam将冲动型性格特点进一步细分为急躁（urgency），缺乏考虑（Lack Of Premeditation），缺乏耐心（Lack Of Perseverance），和喜欢兴奋刺激的事物（Sensation Seeking）等四个方面^[104]，Ariane Z等通过对正常人群中冲动性性格与IGT测验的相关性研究发现，缺乏考虑（Lack Of Premeditation）对于IGT测验结果有着显著的影响，提示这种性格特点对于行为选择具有重要影响^[102]。

IGT试验虽然较好的模拟了现实中的选择行为，而且对于OFC毁损等患者的社会行为缺陷的敏感性很高。但其结果的理论解释，目前仍存在争议。Barnaby系统回顾了IGT相关研究提出：除Bechara对行为选择机制的解释，下面的因素同样也会对IGT试验结果产生影响：①教育程度；②年龄；③工作记忆（working memory）；④冒险行为（risk taking）；⑤逆转学习或行为抑制（reversal learning/behavior inhibition）^[98]。

我科从2000年开始进行采用双侧伏隔核定向射频毁损术戒毒，并对术后疗效进行了长期随访。我科一项对42例患者进行的为期一年以上的随访研究显示，该手术可以明显减低复吸率（1年复吸率仅为33.3%），同时并无明显的并发症以及人格智力改变^[125]。随着定位技术的进步以及手术适应证的严格把

握，手术疗效得到进一步提高。因此伏隔核毁损对于消除患者的心理依赖具有良好的疗效。对于成瘾患者伏隔核毁损术后行为选择的变化，尚无文献报道。本文拟对这一问题进行初步的临床研究。

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 Task, 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

- 1、 伏隔核毁损可以改善成瘾患者行为选择的缺陷。这可能是该项手术能够显著降低复吸率的原因之一。这种改善作用可以在一定程度上纠正阿片依赖患者再次面对毒品的诱惑时的行为模式，使他们能够减低对于一时之快的渴求，正确指导自己的行为。

- 2、 行为选择的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的改变无关。提示了伏隔核在行为选择相关神经机制中起着重要的作用。
- 3、 伏隔核毁损对于冒险行为，工作记忆及逆转学习/行为抑制等神经心理功能并没有显著影响。这一结论对关于伏隔毁损后患者生理心理变化的系列研究起到了一定的补充。

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

Study on decision-making alternation after bilateral Nucleus Accumbens ablation in drug addicts.

Candidate for master:Hou Yuanzheng

Supervisor:Gao Guodong

Department of Neurosurgery, Institute of Functional Neurosurgery,
Institute of Functional Cerebellar Disease,Tangdu Hospital,Fourth Military
Medical University, Xi'an.

Abstract

Background

Decision making is one of the most important parts of the human cognition function.IGT is a empirical method that simulates human's decision-making process in daily life.This test was first invented by Bechara in 1994.At first,it was used in the research on the decision-making deficit of the patients who had suffered VentralMedial Prefrontal Cortex(VMPC) injury^[97].Later ,it was utilized to study the decision-making deficit in other disease such as Pathological Gambling, Obsessive Compulsive Disorder, etc.It has been proved to be a sensitive and stable tool.^[101]。

IGT result of drug addicts

Compulsive drug-seeking behavior is a key character of drug addiction and a main reason leading to relapse.Now the relapse rate reach to 90% after ordinary therapy. When faced with the temptation of drug,even at the risk of incurring future negative outcomes,including loss of reputation,job,and family,they always can't stop themselves from choicing drug.This phenomenon indicate the dicision-making deficit of drug addicts.^[101]。

During Iowa gambling test, 63% of addicts performed abnormally and 27% performed normally^[101]. This result was proved by other independent experiments.^[98] Antoni's review showed that decision-making deficit caused by opiate is a long-lasting deficit^[137]. So this deficit may play an important role in the relaps.

Based on addicts' performance on IGT, Bechara raised a new theory: drug addicts can not make right choice according to the future outcomes. They prefer immediate reward and appear oblivious to the consequences of their actions. This deficit is hard to be erased^[101].

While during IGT, 27% of normal control performed abnormally. Bechara proposed that this result was caused by personal behavior mode and this part of people are thought to be more easily affected by drug^[101]. Whiside and Lynam divide the impulsive character into four parts, they are Urgency, Lack of premeditation, Lack of perseverance, and Sensation seeking^[104]. Ariane Z's research revealed that Lack Of Premeditation affected IGT result more obviously^[102].

Although IGT has been proved to be a sensitive and stable tool^[101], while how to explain its result is still in controversy. Barnaby's review proposed that Besides Bechara's decision-making deficit theory, other factors, such as education, age, working memory, risk taking, reversal learning/behavior inhibition, can also affect people's IGT result^[98].

Our department started to cure opiate dependence by ablating the nucleus accumbens bilaterally by stereotactic surgery from 2000. A follow-up more than one year showed that this surgery can lower the relaps rate to 33.3% with no obvious complication^[125]. Ablating the nucleus accumbens bilaterally has been

proves to be a effective therapy for drug addiction. But what happened to decision-making after surgery has not been reported. This research intend to explore decision-making alteration after bilateral Nucleus Accumbens ablation in drug addicts and analyse the reason.

Objective

To explore decision-making alteration after bilateral Nucleus Accumbens ablation in drug addicts and analyse the reason.

Method

We tested 15 opiate-dependent individuals by using Iowa gambling task, Cambridge gambling task, Go/no-go task and Digit span task 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 ($\alpha = 0.05$, $p < 0.01$) and had no significant difference compared with the controls ($\alpha = 0.05$, $p < 0.01$). While difference of their performances in other three tasks had no statistical sense ($\alpha = 0.1$, $p > 0.1$).

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.

Keyword Stereotactic Neurosurgery Nucleus Accumbens Drug Dependence Gambling task Decision making

前言及文献回顾

引言

药物滥用相关的神经心理缺陷

研究与成瘾药物滥用密切相关的神经心理缺陷是一个十分复杂的课题。因为有大量的影响因素需要考虑,同时对这些因素进行控制也十分困难。目前的研究都倾向于对个体及时间差别进行研究,原因也主要是出于方法学上的考虑。新的研究方法的引入对于进一步加深对于该课题的认识有着重要的意义。另一方面看,这一课题又显得十分重要,因为成瘾药物相关的神经心理缺陷可能是导致药物成瘾强迫性觅药行为的重要原因。

鉴于不同的物质的神经毒性,可能对神经行为造成的影响有着显著的不同,后文根据药物种类来组织不同研究中报道的神经心理发现。

需要说明的是那些对酒精滥用相关神经心理缺陷的研究。酒精造成的损害经过广泛的研究已经基本明确,其脑内的机制同其他成瘾药物是不同的。因此,本文总结最常见,社会危害性最大的几种成瘾药物,包括大麻,可卡因、MDMA(摇头丸)、阿片类药物这几类成瘾药物造成的神经心理缺陷。目的是对成瘾药物造成的神经心理缺陷有总体的认识,同时也进一步明确阿片类药物相关神经心理缺陷的共性和特性。

大麻

在 60 和 70 年代对于大麻滥用引起的神经心理缺陷的研究不断增多,然而这些研究成果之间常常会相互矛盾。从 80 年代至今,方法学的不断改进使得对于大麻相关的神经心理缺陷的界定更加准确^[65]。

一般对于大麻相关的神经心理缺陷的可以分为二类:①给予曾少量接触大麻的志愿者不同的控制剂量并观察反应②对于慢性大麻成瘾患者自身神经

心理缺陷的研究。当我们的研究目标是观察急性毒性效应时，控制剂量的研究方式更为有效。而后者则可以研究中枢神经系统在药物长期作用下发生的改变。许多研究最初在大麻被广泛使用的国家（印度，埃及，以及哥斯达黎加）进行，随后在西方国家中展开。

在 70 年代和 80 年代初开展的研究中，所有的控制剂量研究都没有发现大麻使用者和正常对照之间存在显著差异^{[7][17][23]}，而第二类研究得到的结论也莫衷一是，既有阳性结论^{[52][82][95]}也有同样数量的阴性结论^{[21][37][50]}。Carlin 和 Schaefer 等人甚至还报道大麻使用者有更好的神经心理表现^{[15][73]}。

在 80 年代，由于方法的不断改进，包括严格的戒断期限制和严格匹配对照，一些研究开始报道大麻相关的神经心理缺陷。Varma 在监督了研究对象经过 12 小时的戒断期后，对他们进行神经心理测试，发现 3 种测试（Pencil Tapping, estimation of size and time）均存在缺陷^[51]。Page 在哥斯达黎加对一组应用大麻超过 25 年的对象进行研究，经过 12 到 24 小时无监督的戒断期，结果显示与对照组相比，这些人的某些功能存在明显的缺陷，例如信息处理、注意力、记忆力以及比较更差的社会能力^[58]。Fletcher 进行了一项前瞻性研究，检测到在自由回忆任务和词汇学习任务中的记忆缺陷以及选择和区分注意任务中的缺陷、他们的结果表明大麻引起的注意力和记忆的缺陷相对与其他功能的缺陷会存在更长的时间^[27]。

Schwartz 对比了 10 个已戒断的大麻使用者、8 个其他药物的成瘾者以及 9 个正常对照。他们发现大麻使用者在 2 天和 6 周戒断期后均存在视觉和词汇记忆缺陷^[74]。Block 和 Ghoneim 发现慢性使用者经过 24 小时戒断后，记忆恢复、词汇流畅性和抽象推理功能存在显著但轻微的损害^[12]。通过应用控制剂量的大麻与正常志愿者，结果也支持在自由回忆和其他记忆功能上存在缺陷^{[16][39]}。Yuille 的一项研究，同时也显示了短期记忆的缺陷（并不是存储而是提

取时间的缺陷)^[96]。Solowij发现大麻使用者从相关刺激中选择过滤信息的功能存在缺陷^[80]。

最近, Ehrenreich应用由计算机实现的成套测验来对99个单纯大麻使用者和49个正常对照进行测试。他们发现视觉注意缺陷与早期应用(16岁以前)大麻存在相关性。分割注意力(Divided attention, 也就是注意力的广度, 它是指在同一时限内, 能注意到的目标数量与范围)相位警觉性(phasic alertness)同样也受损, 但与早期滥用不相关, 然而灵活性和工作记忆能力并不存在缺陷^[24]。Croft对比了18个单纯大麻使用者, 11个MDMA—大麻使用者以及31个正常对照在记忆、注意力、执行功能、和运动功能检测中的表现。结果显示记忆和语言流畅性的缺陷与MDMA—大麻共用者的大麻使用的关系更明显^[20]。Tapert应用成套测试软件对65个青少年使用者和40个正常对照进行广泛的神经心理测验, 结果显示长期使用大麻与注意功能缺陷相关^[87]。总之, 这些结果支持最近根据影像学研究成果提出的长期慢性应用大麻可以造成特定额叶皮质的功能缺陷这一学说。

然而, 最近的研究表明大麻相关的神经心理缺陷很可能源于其残存效应。在这个意义上, Pope比较了45个曾大量应用大麻和63个正在使用者戒断28天后的神经心理表现, 同时参见测试的还有72个正常对照。测试使用成套神经心理测试工具, 包括智力, 记忆, 注意力以及执行功能。结果显示正在应用药物组在几种认知功能都有轻微的受损, 受损程度与尿内THC浓度相关(四氢大麻酚)。然而, 在28天戒断期后, 这些患者的神经心理表现同正常患者以及曾经大量应用大麻的患者无差别^[64]。

最近的一个meta分析回顾了上面提到的大多数文章, 但仍不能看出大麻使用对于某些神经心理功能具有显著的损害作用。唯一显著是长期应用大麻会造成轻度记忆损害。

总之，我们可以明确：①大麻对于几种神经生理功能，尤其是应用后的12到24小时后注意力，记忆还原（memory recovery）以及视觉运动协调能力的急性效应是存在的。②对于由于THC长期积累而对CNS（中枢神经系统）功能造成的损害，我们的态度必须谨慎，因为这些由于长期滥用而造成的神经心理缺陷通常不显著，而且主要集中在注意功能和记忆功能上^{[36][64][81]}。

可卡因

可卡因相关的神经心理缺陷的研究开始于80年代，随着这一时期该药的泛滥而兴起^[18]。随着研究的广泛展开，这一领域的研究逐渐集中于对记忆、学习、注意力、运动和执行功能等功能的研究，这些神经生理功能或多或少的都被显示可以被可卡因影响。早期的研究结论认为可卡因对于这些功能的损害作用是一致的。然而，后来的研究者逐渐注意到酒精和多药滥用对研究结果的影响，这种情况在很多研究都存在。因此，受损的功能的范围逐渐缩小并且逐渐被发现带有可逆性。

最初实验研究的结果表明近期应用可卡因会产生轻度但值得注意的视觉空间技能、注意力、短期记忆以及抽象能力方面的神经心理缺陷。另一方面，技能流畅度和长期记忆似乎并不受影响^[3]。但是这些研究中的大部分都采用小样本和短暂的戒断期，所以不能说明上述缺陷是否会随戒断时间的延长而恢复。

后来的研究在方法学上逐渐完善，结果仍显示记忆，注意力和抽象推理能力受可卡因的影响最大。Roselli和Ardila 进行了一项针对108例可卡因及多药依赖者的研究。他们制定了严格的纳入标准：要求至少2个月的戒断期。这些作者提出记忆受慢性可卡因使用的影响最大，然后是抽象能力和注意力^[71]。Gillen和Serper的研究也支持上述结论：他们都检测到记忆功能的缺陷，而其他认知功能则保持完整^{[33][78]}。Kouri确定戒断后还存在注意力受损。

Strickland通过一系列针对对注意力的持久性、语言及视觉记忆、认知灵活性的进行测试的任务，对戒断6个月后的可卡因成瘾者进行研究，同样发现了显著的缺陷^[83]。Beatty发现戒断5周后的成瘾者在运动知觉速度、学习、记忆、执行功能的缺陷^[9]。就在最近，数项研究还表明可卡因成瘾者反应抑制过程（response inhibition processes）存在缺陷^{[25][26]}。

然而，另外一系列研究对于可卡因对于认知功能的损害提出质疑。例如，Horner在一项区分可卡因和酒精造成的神经心理缺陷的研究中发现，发现立即和延迟语言记忆表现出缺陷，而注意力，视觉空间记忆，视觉构建技能（visual-constructional skills）或者抽象推理能力并没有发现缺陷^[41]。此外，Bolla通过控制酒精使用，应用回归分析，提出语言学习和记忆与可卡因呈剂量相关，而执行功能（executive functioning）缺陷则于酒精滥用有关^[13]。相反，Robinson报道单纯的可卡因滥用要比酒精和可卡因共用对一般神经心理功能，注意力，复杂心理活动以及简单运动能力的影响更显著^[68]。

考虑到更长的戒断期，Selby和Azrin 进行了一项研究：通过严格的方法学控制，对60个可卡因依赖对象，56个多药依赖对象，101个酒精滥用者和138个严格匹配的健康对照进行了研究，平均戒断期为40.5月。结果发现可卡因使用者和对照组在短期记忆，长期记忆，视觉运动能力以及执行功能方面并无明显差别。这些功能缺陷与酒精和多药依赖更加相关^[75]。Toomey进行了一项创新的研究，他通过50对双胞胎的研究，来观察经过1年戒断期后可卡因和安非他命对于神经心理功能的影响。这些双胞胎其中一个为药物使用者而另外一个为正常对照。他们使用了复杂的神经心理测试工具对智力，注意力，记忆力，执行功能和运动技能进行评测，结果显示仅仅注意力和运动技能显著受损^[89]。

还有一系列试验对可卡因对于记忆的影响提出质疑。Van Gorp检测到成

癯组陈述记忆(declarative memory)的缺陷但程序性记忆(procedural memory)正常^[90]。Robinson也报道在单纯和同时应用酒精的可卡因使用者中没有检测出记忆功能缺陷^[68]。相似的, Jasiukaitis和Fein 研究显示内隐记忆过程(implicit memory processes)并不受可卡因的影响, 甚至在那些已表现出严重神经心理缺陷的病例中^[42]。同样, Beatty和Borrell 的通过应用根据受试这的生活习惯和学历调整的内存检测方法, 显示可卡因使用者与对照组在表现无差别^[8]。

综上所述, 我们可以明确: ①尽管存在争议, 短期记忆, 注意力, 反应抑制, 抽象推理和运动功能是最有可能因为长期慢性可卡因应用而受损。②这些缺陷可以被同时应用的其他药物加强, 主要是酒精^{[13][41]}。③大部分缺陷随着戒断时间的延长可能部分恢复^{[75][89]}。

MDMA——摇头丸

人们对于MDMA相关的神经心理缺陷的研究相对时间较短但发展很快。一些证据表明偶而应用MDMA可以造成选择性记忆的缺陷, 而其他认知功能相对不受损害^{[14][48][56][60]}。这些内存缺陷被经典的和生态学内存检测方法发现, 并且影响到视觉和语言内存过程。一些研究还提出初次和经常使用MDMA者都会收到相同的影响, 而另外一些则指出其中存在计量相关性, 大量使用会造成更大的认知功能缺陷^{[14][49][57][91]}。

另一方面, 一些证据还表明MDMA使用者执行功能存在缺陷。Wareing应用对于工作记忆的中枢执行功能敏感的随机字母生成试验^[4]进行检测, 结果显示出于娱乐目的MDMA使用者生成的字母较少且冗余更多^[94]。Gouzoulis和Mayfrank 应用数字广度试验倒背的方式进行测试, 结果显示语言工作记忆受损可以持续到MDMA戒断6个月以后^[34]。Bhattachary和Powell报道了语言流畅性的缺陷^[11], Fox发现计划以及执行策略存在缺陷。这些发现表明MDMA

滥用也会影响中枢执行功能^[29]。

最近对记忆和执行功能的研究中，选择性记忆缺陷是否存在仍然难以确定。Fox应用计算机设计的针对记忆和执行功能的测试软件，检测了20名包括MDMA的多药依赖者20个不包括MDMA的多药依赖者（从没有服用过MDMA），2组均经过至少2周的戒断期，结果显示包括MDMA在内的多药依赖患者在视觉短期记忆，工作记忆和语言流畅性测试中表现显著较差。尽管工作记忆和流畅性的缺陷与前额叶执行功能受损有关，但这些人计划性，冲动控制或行为选择等其他执行功能方面并没有显示出显著的缺陷，作者将这种现象解释为暂时的选择性功能缺陷^[28]。

此外，Gouzoulis和Mayfrank对比了60个戒断后的MDMA使用者（30个重度使用者，30个中度使用者）和30个对照在智力，记忆力，工作记忆和执行控制功能上的表现，结果显示重度患者在智力和记忆方面存在显著损害，但在计划性，冲动控制和工作记忆方面并没有显著的受损^[35]。并且以智力水平协变量，记忆缺陷仍然显著，并与MDMA的使用频率相关。Thomasius 针对30个MDMA使用者、31个已戒断至少20周的MDMA使用者，29个至少戒断6天的从未使用过MDMA的多药依赖患者，30个正常对照进行了智力，学习和记忆，分割注意力，冲动控制以及心理应急能力的检测。结果显示曾经使用过MDMA组在记忆功能上明显受损，而多药依赖但未使用过MDMA这在Wisconsin Card Sorting Test（WCST）试验中出错明显更多，最后，在智力和注意力方面没有发现明显的组间差距^[88]。

相反，Simon和Mattick研究了40个至少戒断24小时MDMA使用者和37由正常人和刚接触MDMA的使用者组成的对照组，对他们进行Wechsler Memory Scale—III（WMS-III）检测，结果并没有显示出显著的组间差距^[79]。

另外，MDMA使用者存在的认知受损可能与它对于脑内5HT系统的神经

毒性有关^[55]。因此一些研究试图找到认知缺陷同5HT浓度之间的关系^{[14] [32] [82] [77]}。结果发现5羟吲哚乙酸 (5-HIAA)减少、5HT运载体水平下降、D苯氟拉明引起的皮质激素和催乳素反应下降均与MDMA造成的神经心理缺陷相关。然而，另外一些学者也对5HT浓度间接测量手段的有效性和可靠性提出质疑^[43]。

总之，我们可以明确的是：①其他成瘾药物往往需要一定的时间和剂量才能造成神经心理的质变，但MDMA娱乐为目的的偶然应用即可造成显著的神经心理缺陷^{[55] [60]}；②这些认知功能缺陷主要与这种物质对5HT系统的损害有关，并且似乎主要作用与颞叶和记忆及工作记忆相关区域^[91]；③其长期应用对于脑功能造成的长期影响仍未明确^[43]。

阿片类药物

与大麻和其他中枢神经兴奋药物相比，阿片类药物相关的神经心理缺陷研究要少的多^[2]。相关研究在70年代的美国十分热门。这主要是因为大批越战老兵由于焦虑和精神崩溃病服用海洛因。然而，随着其他药物的流行，阿片类药物相关研究也逐渐减少。

关于药物造成的短期损害，阿片使用者在常用神经心理评测工具中例如HR成套神经心理评测工具以及韦氏成人智力量表存在缺陷。Hill和Mikhael发现一些记忆和精细动作速度方面受损的证据，但抽象思维和推理并不受损^[40]。Rodríguez-Alvárez发现应用BVRT发现短暂视觉空间记忆能力受损^[69]。在更近的研究中，Hanks 研究显示延迟语言和视觉记忆，注意力以及专心程度方面受损^[38]。Kouri发现戒断15天的阿片使用者事件相关电位P300的异常^[44]。Mintzer和Stitzer 应用对于工作记忆（working memory），元记忆（metamemory），反应抑制（response inhibition），心理应激能力（mental flexibility），时间估计（time estimation），行为选择（decision making）等

敏感的测试工具对18个阿片依赖同时正在进行美沙酮脱毒的患者以及21个正常对照进行了测试，戒断期为24小时。结果显示：成瘾组在工作记忆，元记忆和行为选择测试中的表现明显要差，而反应抑制轻度受损，时间估计和心理应激能力不受影响^[53]。

对于阿片药物造成长期损害，最近的一系列研究均集中在执行功能的缺陷上^[70]。尽管之前有研究提出长期来看这一功能并不受影响^[72]。Pau对30个海洛因依赖者和25个正常对照进行了持久和分割注意力、心理应激能力和冲动控制等执行功能检测。结果显示海洛因使用者显示出轻度的冲动控制缺陷，而其他执行功能似乎是无损的^[61]。另外，Lyvers和Yakimoff报道在39例美沙酮病人中，阿片依赖程度与WCST表现显著相关^[46]。

然而，阿片类药物造成的损害的持续时间和可逆性仍不确定。Gerra检测了27个戒断4月的阿片成瘾者和9个正常对照，结果没有发现在数字符号测验和分类测验上的显著差异。这一试验的结果提示阿片相关的神经心理缺陷可能具有时间依赖的可逆性^[31]。

总之，我们可以明确：1、海洛因依赖者表现出多种短期的神经心理损害；2、对于其长期效应，目前结论最为一致的是执行功能相关的受损；3、对于其造成的缺陷的可逆性，需要进一步研究。

评估药物成瘾患者的执行功能的新途径

执行功能是一系列高级神经活动，这些功能解剖学上被认为与包括前额叶皮质的多种不同神经通路的交互作用有关^[67]。近年来，一系列研究就执行功能的具体定义进行了讨论^{[5] [54] [59] [67] [86]}。Barkley将执行功能定义为自我指导的模式，可以就行为的立即和延迟结果同时加以考虑，从而最大化行为的社会性结果^[6]。执行功能还被认为与目标的预测和实现，计划和程序的设计，任务的自我指导和检测，正确的选择，行为的空间和时间的组织和排序，情

感和情绪状态监测，行为选择和高效的执行和反馈功能有关^{[97] [45] [136] [67]}。执行功能可能在成瘾的发展，不可抑制的觅药冲动和复吸发生中均扮演者重要的角色。

根据美国精神病协会的定义（APA, 1994），药物成瘾的一个关键症状是强迫性觅药行为和不顾一切后果的冲动性觅药行为。如果我们将药物成瘾患者的行为特点进行解析，可以看都由如下几部分构成a、一个关于奖赏及其强化作用大小的预测系统。b、一个强迫性的驱动系统，实质上就是动机系统。C、一个行为选择系统，基于外界刺激对于动机的激动作用和主体对于立即奖赏和远期可能造成的损失的附加的权重^[93]。药物依赖患者这三个系统均表现出受损，表明他们执行功能存在神经缺陷，特别是与眶额皮质相关的行为选择功能。

从对于执行功能缺陷的研究一直以来都被这一领域的研究者所忽视。原因可能是缺乏解释成瘾行为的神经心理模型和对于行为选择缺陷敏感的检测手段的缺乏。然而，在过去几年，通过新的理论模型的支持，几条不同的研究线路开始通过不同的针对行为选择的检测手段，对慢性药物使用患者执行功能缺陷进行研究。这些研究的数量还并不很多，并涉及到不同的成瘾药物。

这些研究中，Rogers的研究应用计算机实现的，对眶额皮质毁损敏感的测试工具，对比了18个慢性安非他明使用者，13个阿片使用者，10个眶额皮质受损和10个局部前额叶背外侧皮质受损患者的行为选择表现。结果显示两个药物使用组的思考时间同眶额皮质毁损病人一样延长，但在前额叶背外侧毁损的病人中并没有延长。同样，眶额皮质毁损的病人和安非他命使用者有明显进行不利选择的倾向，表明行为选择的质量的降低。而这种缺陷对于安非他明使用者来说，与药物的长期使用并不相关。通过对正常志愿者进行饮食色氨酸水平的控制，同样也可以表现出上述缺陷，表明中枢5-HT水平

的降低可以造成行为选择的缺陷^[127]。

在Damasio的躯体标志假说的基础上,Bechara等发现眶额皮质受损的病人和药物成瘾患者有着相似的行为:1、他们通常否认或者并不能意识到他们自身存在地问题。2、他们倾向于选择立即的奖赏而忽略可那个长期可能存在的负面结果。他们的研究到应用IGT和一些基本神经心理测验,同时还使用了其他一些对于执行功能缺陷敏感的测试对41个药物依赖者、5个眶额皮质受损的患者以及40个正常对照。他们的结果显示经典的执行功能检测结果显示在组间并没有显著差异,而对于GT, OF患者倾向于从不利组中抽牌,而药物依赖患者的表现较OF患者好,但较正常组差。统计分析显示2组于正常对照均有显著差异,但在OF病人和药物依赖患者之间并没有显著差异。

Iowa实验室的后续研究旨在明确是否行为选择受损的原因同根据躯体标志假设推论的情绪/情感信号的缺陷相关,同时对药物依赖患者进行进一步的分类,因为其中一些患者的表现同正常对照无明显差别。通过对SCR的测量和不同设计的GT试验,结果显示GT表现差药物成瘾者都表现出预测性SCR的缺陷但对于惩罚的SCR反应正常^[10]。这部分病人地SCR表现为2种形式a、对于将来结果(不论是积极的还是消极的)的不敏感和冷漠。b、对于奖赏的高敏感性^[10]。

同时许多其他的研究报道了可卡因和阿片成瘾者GT表现的缺陷,但是在经典的执行功能检测中的表现正常^[63]。应用其他类似于GT的行为选择测试任务,一些研究也显示出OF患者和药物依赖患者存在缺陷^{[47] [47] [127]}

几项神经影像学的研究显示OFC参与了药物依赖行为的不同方面,包括奖赏的预测,渴求以及主观的欣快体验^{[1] [22] [76] [92]}。这些影响学研究也显示了长期药物使用者存在眶额皮质的结构异常^{[19] [30]}。总之,这些发现似乎表明眶额皮质的功能异常可能是不顾后果的顽固觅药行为的原因。

Iowa实验室关于行为选择的评估

行为选择是人类认知功能的一个重要组成部分，一直以来都是认知领域研究的一个重要方面。爱荷华赌博任务试验（IOWA Gambling Task, IGT）是研究人类行为选择的一种试验工具，由Bechara等人在1994年提出。最初被用于研究腹内侧前额叶皮质（VentralMedial Prefrontal Cortex, VMPC）毁损病人存在的行为选择缺陷^[97]，其后这种方法被应用于一系列行为选择机制的研究，并被证实是一种敏感、稳定、可靠的研究方法^[98]。对于IGT试验中包含的认知过程的认识，目前仍存在争议，因此也形成了不同的理论解释。目前较为成熟的理论包括：Damasio提出的躯体标志（Somatic Marker）假设模型^[3]，这一假设不但对VMPC毁损患者的IGT试验结果进行了解释并提出了相关的神经解剖基础。Busemeyer 和Stout提出的Expectancy-Valence认知模型^[100]，将IGT的涉及的认知过程具体细分为3类，包括动机，学习与记忆以及性格因素，并提出了相应的根据IGT试验结果进行评估的公式，更为细致的对IGT的测试结果进行评估。

药物成瘾患者 IGT 试验结果以及理论解释

具体到药物依赖患者，根据美国精神障碍诊断和统计手册(DSM-IV)，不顾后果的觅药行为是药物成瘾的一个重要特点，同时也是复吸发生的一个重要影响因素。一段时间的生理脱毒后，躯体戒断反应会逐渐减轻，对于药物的生理依赖逐渐消失，但复吸率仍高达90%以上。当这些脱毒患者再次面对药物诱惑时，会面临这样的选择：继续滥用药物以求一时之快以及由此可能带来的失去工作，家庭及财产的严重后果。但他们往往难以自控，继续选择应用药物，这一过程反映了药物成瘾患者行为选择机制存在缺陷^[100]。

通过应用IGT对药物成瘾患者进行测试，发现有63%的成瘾患者在试验中的表现明显低于正常对照组，其余的37%与正常对照无差别^[100]，这一结

论被多个试验室证实，并且于脱毒时间没有明显相关性^[98]。

Bechara通过不同设计的IGT并结合皮肤导电系数以及心率变化等心理生理指标，根据躯体标志（Somatic Marker）假设模型，将成瘾患者选择行为缺陷的原因分为两种^[98]：一组病人表现出对于立即发生的奖赏的敏感性增加，而另外一组则表现为对于行为选择的远期结果（无论是鉴赏性还是惩罚性）的敏感性降低。而对于 37%的行为选择机制正常的成瘾患者，Bechara指出这部分患者在日常生活中可以避免不顾一切后果的觅药行为，他们通常会尽量保持他们的工作以及家庭的完整，具有对于药物一定的克制能力，也更容易成功脱毒。同一试验应用于健康对照组，有 27%的人在这一测验中成绩不理想。Bechara认为个人日常的行为模式也会对于该项试验结果产生影响，而这一部分人被认为更容易受到毒品的诱惑和影响^[101]。Whiteside 和 Lynam将冲动性性格细分为urgency（急躁），Lack Of Premeditation（缺乏考虑），Lack Of Perseverance（缺乏耐心），和 Sensation Seeking（喜欢兴奋刺激的事物）四个方面^[8]，Ariane Z等人通过对正常人群中冲动性性格与IGT试验的相关性研究发现，Lack Of Premeditation（缺乏考虑）对于IGT试验结果有着显著的影响，提示这种性格特点对于行为选择的做出具有重要的作用^[102]。事实上，对于药物成瘾患者，已有试验证实他们也存在Urgency(急躁)以及Lack Of Perseverance(缺乏耐心)的性格特点，表现为不假思索的行事以及很难转移对于药物相关信息的注意力，Bachara认为这些特点与眶额皮质（Orbital Frontal cortex ,OFC）以及背外侧额叶皮质（dorsolateral prefrontal cortex）功能异常有关，因为这些脑区毁损的病人的表现出相应的行为特点^[101]。根据IGT试验的结果，Bechara等人提出对于药物成瘾的一种认识：药物成瘾患者中，基于远期结果进行选择的神经机制相对削弱，他们倾向于选择立即的奖赏效应，形成不顾后果的觅药行为，同时难以戒除^[101]。Julie C. Stout

等人通过将Expectancy-Valence认知模型应用于对于成瘾患者IGT试验的结果的分析,得出的结论认为成瘾患者的行为选择缺陷的一个主要原因是对于奖赏性刺激的敏感性相对增加,同时他们也提出了另外一个原因:成瘾患者的行为选择稳定性降低,他们的选择更加随意和无序,更加不依赖于对于结果的预测。这些结论同Bechara等人的结论是基本是一致的^[103]。

该过程中涉及到的具体神经核团,目前绝大多数基于核团毁损以及神经影像学的研究成果对于躯体标志(Somatic Marker)假设都有良好的支持,这也是这一理论模型较以往的理论模型的优势所在^[98],因此可以应用这一假设来讨论成瘾患者的选择缺陷的神经解剖基础。

躯体标志(Somatic Marker)假设理论的内容

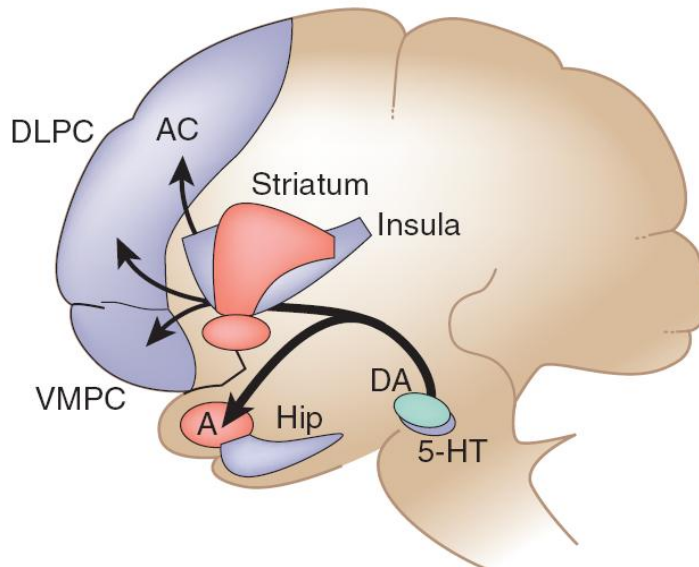
躯体标志(Somatic Marker)假设理论模型的基本观点认为行为选择的进行是基于选择主体各种躯体及脑内的状态改变,以及由此产生的各种情绪情感反应相互作用的最终结果。具体来说,在最终选择做出之前,对于选择的预测(包括立即的及长远可能的结果)都会引起选择主体躯体状态改变,进而表现为各种积极或消极的情绪情感反应,无论这些反应能不能到达意识层面,都将影响最终的选择偏向^[98]。这一过程涉及到情绪情感相关的各种神经结构,Damasio将之分成2个相互作用的神经系统。①冲动系统(Impulse System),其核心是杏仁核。②重现系统(Reflect System),其核心是OFC。冲动系统(Impulse System)形成对于Primary Stimulus的情绪情感体验,而重现系统(Reflect System)则会形成对于Secondary Stimulus的情绪情感体验^[101,105]。

Bechara将Primary Stimulus定义为本身或者通过学习而具有使人产生愉悦或厌恶等情绪的刺激或物体。例如一条蛇或可以预示蛇存在的刺激,这些刺激本身就可以引起人们的恐惧情绪。而赢得/失去许多财富这样的刺激则是通

过后天学习而具有使人欣喜或沮丧的作用。面对这些刺激或物体，人体会立即且不由自主的产生各种情绪情感反应。在这一转化过程中，最终的情绪形成依赖于下丘脑、脑干核团以及更高级的感觉皮质，杏仁核在这个过程中起到关键性的阀门作用^[105]。动物及人类杏仁核毁损试验结果，对上述理论有很好的支持。例如动物试验中，杏仁核毁损后的猴子，对于蛇等恐惧刺激的逃避反应消失，提示恐惧的情绪被阻断了^[106]。而对杏仁核毁损的病人的研究发现他们对于赢得或丧失金钱的情绪情感反应消失，同时也不形成对于赢得或丧失金钱时伴随的条件性刺激的反射^[107]。

Bechara将Secondary Stimulus定义为关于Secondary Stimulus的记忆或想象，例如关于蛇的记忆或关于赢得财富的记忆，或者想像中赢得了大笔财富都属于Secondary Stimulus。从前经历过并获得刺激会形成一定的情绪情感模式，对于这些经历的回忆就会激发这些情绪及情感体验。另外，通过后天的学习，即使没有以前的经历，同样也会形成对于某件事物的情绪及情感体验。这一过程的关键部位就在OFC，同时还涉及到的结构包括岛叶以及一部分躯体感觉皮质，尤其是位于右侧大脑半球的部分^[109]（他们对于情绪以及情感模式的形成表达起着关键作用）、前额叶皮质的背外侧部分及海马（它们是记忆维持的关键）。OFC将这些区域的功能联系为一个整体，共同参与对于Secondary Stimulus的反应^[9]。通过对于OFC毁损病人的研究，发现这些病人可以回忆起毁损之前或之后经历过的事件，例如结婚时的情景、车祸或亲人的葬礼，均表现出较正常对照组低的情绪情感反映^[105]。而神经影像学研究显示在回忆以前的情感时间时，可以观察到OFC区域的变化^[108]。在这一过程中二者的地位是不一致的，对于Secondary Stimulus反应的形成依赖于杏仁核，对于已经形成的Secondary Stimulus反应则对杏仁核没有明显的依赖性^[107]。最终，基于两个系统产生的各种情绪情感反应相互竞争，胜出者决定选择的结果。

Goto Y等人通过对边缘系统（主要是杏仁核）以及PFC相互作用的研究，提出当源刺激产生于边缘系统，形成边缘系统到PFC的信息流动，那么NAC内边缘系统投射会形成LTP（长时程突触增强），而PFC投射会形成LTD(长时程突触抑制)。这一作用是通过D₁/D₂比例的增加来介导。反过来，当源刺激形成于PFC，产生从PFC到边缘系统的信息流，在 NAc内的边缘系统投射会形成LTD（长时程突触抑制），而PFC投射会形成LTP(长时程突触增强)。这一作用是通过D₁/D₂比例的减少来介导，因此，最近的兴奋性刺激的传入位置以及中脑多巴胺系统的状态决定了谁的作用占主导^[112]。此结论显示了冲动系统（Impulse System）与重现系统（Reflect System）可能的作用方式。



成瘾患者相关神经核团的改变

根据既往的研究，成瘾患者的确存在冲动系统（Impulse System）以及重现系统（Reflect system）相关核团的改变。功能影像学研究发现成瘾患者面对药物相关刺激时杏仁核的反应性增加^[111]。这种致敏被认为可以对认知产生二方面的影响：①对于奖赏的高反应性以及注意偏好（Attention Bias）。②削

弱了重现系统（Reflect System）的作用^[101]。对于重现系统（Reflect System），功能影像学研究同样发现包括VMPC，扣带回前部，岛叶皮质在内的功能异常^[112]。Bowers等人发现大鼠成瘾及成瘾后相当长一段时间（8周），PFC一种G蛋白调节蛋白AGS3明显增加^[114]，根据seaman和yang的理论^[115]，AGS3的增加抑制D₂受体，从而使D₁受体占优势，PFC抑制作用增强，只有强刺激才能克服抑制，激活PFC到NAc的投射，而药物相关刺激则被实验证实具有很强的激活作用，同时成瘾时PFC内多巴胺水平的增加进一步加强了D₁优势，从而形成了成瘾患者对药物相关刺激的强化行为反应。这些异常会造成药物性奖赏引起的情绪情感作用的增强，同时削弱重现系统（Reflect System）对冲动系统（Impulse System）的作用^[101]。

伏隔核在行为选择过程中的作用

伏隔核（Nucleus accumbens，NAc）是奖赏环路的重要核团，也是成瘾中涉及的重要结构。NAc是边缘系统同运动调节系统的交汇点，是药物产生奖赏效应的最后共同通路。其在成瘾的形成过程中的作用十分关键。动物试验证实，NAc对于行为选择同样具有调节作用。一般的观点认为，NAc内多巴胺能神经元的活性对于奖赏具有预测作用^[117]。

Cardinal RN(2001)等人在对小鼠NAc核心部毁损的研究后发现行为选择的冲动性增加（倾向与立即可以得到的小的奖赏，忽略存在延迟的大的奖赏），而对NAc壳部的毁损则没有这种作用^[110]Cardinal RN（2005）发现NAC核心部毁损后小鼠倾向于选择程度小但确定的奖赏，而假手术组小鼠则倾向于选择程度大但不确定的奖赏^[116]。同时NAc核心部的毁损可以减弱次级强化程序模型（Second-Order Schedules，反应奖赏之间存在延迟）中可卡因及海洛因觅药行为的习得，对于简单的操作性条件发射（Instrumental Conditioning）过程中行为的习得却没有任何影响^[118]。Cardinal RN提出NAc核心部毁损不会影

响小鼠对于奖赏大小以及可能性的区分，NAc核心部更倾向于不确定或存在延迟的奖赏效应^[116]。另外，NAc核心部预测奖赏的大小，同时也预测惩罚的大小^[119]。NAc核心部毁损与杏仁核毁损具有相同的作用：削弱次级强化程序模型（Second-Order Schedules）中动物的反应、增加选择的冲动性。另外单侧毁损杏仁核结合对侧毁损NAc核心部可以减弱动物的觅药行为，但二者单独却没有这种作用^[118]，提示了杏仁核与NAc核心部的密切功能联系，也提示了NAc核心部可能影响冲动系统（Impulse System）的活动，进而影响行为选择机制。Ernst M等人应用影象学方法，对比成年人与青少年赢得或失去钱币是杏仁核与NAc活性的变化，指出对于成年人来说，杏仁核的在这一过程中的作用强于NAc，而对于青少年则NAc的作用更为明显，而青少年往往表现出对于奖赏性效应敏感并且很少顾虑将来后果的性格特点^[120]。这一现象也提示了NAc在行为选择机制调节上的作用。但对于成瘾患者，NAc核心部分毁损后对于冲动性行为选择的影响，尚需进一步研究。

对于NAc壳部的研究显示，其功能同NAc核心部是不同的，但可以通过到核心部直接或间接的投射影响核心部的功能。动物试验显示毁损NAc壳部可以减弱奖赏对于操作性反射的强化作用^[120]。Pothuizen等的试验显示壳部毁损并不会象核心部毁损那样造成行为选择冲动性的改变，从而提出核心部在选择以及目的地性行为的抑制方面发挥主要的作用^[122]。有证据显示壳部同海马具有密切的功能联系，阻断海马与壳部的联系，可以完全消除NAc内注射安非他明的运动反应，阻止其对条件性强化物（Conditioned Reinforcer）作用的强化^[118]。提示壳部分也可能对于重现系统（Reflect System）产生影响。具体有待进一步研究。

基于躯体标志（Somatic Marker）假设理论，目前对于成瘾患者存在的行为选择缺陷及相关的神经解剖基础的认识都有了进一步的深化，但各个结

构在这一过程中的明确的作用以及相互关系仍有待进一步研究。总得来说，从行为选择缺陷角度对于成瘾的机制展开的一系列研究，为药物成瘾的研究提供了一个新的视角。这一过程中涉及的认知功能缺陷以及相关的神经生物学基础对于解决成瘾患者的心理依赖问题提供了新的方向。

临床研究部分

行为选择 (Decision making) 缺陷是目前药物成瘾患者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^[123,124]。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%)^[125]。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 (IOWA Gambling Task, IGT), 剑桥赌博任务 (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 资料和方法

1.1 一般资料 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 月~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。受教育程度除 1 例为本科外,其余为初中。其中鸦片依赖 1 例,海洛因依赖 12 例,鸦片加海洛因依赖 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 10d 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、汉密尔顿焦虑量表、汉密尔顿抑郁量表测评; ⑤upps 冲动量表检测^[126],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 Premeditation) 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无头部外伤以手术史,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

局部麻醉，平行联合间径体表投影安装立体定向仪头环（Cosman-Roberts-Wells, CRW）。自蝶鞍底部向上行层厚2mm，层距4mm CT扫描，三维影像重建。靶点伏隔核坐标：连合间径线下7-9mm，大脑原点前19-23mm，中线旁开4-10mm。用模拟基座验证靶点。采用直径1.8mm、尖端裸露2mm的射频电极和Radionics射频热凝仪。在100MHz高频刺激和45℃，60秒预毁损无明显副作用后，行双侧伏隔核内、外双针道毁损，2针道间距1mm，温度75-80℃，时间60秒，每针道毁损6层^[125]。

1.3 测评步骤与方法

术前1天进行测试，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^[127]

对行为选择能力进行评测。计算机实现的IGT试验根据Bechara（2000）的描述进行设计。被试者在测试开始时拥有2000元，并要求在A、B、C、D共4叠牌中抽牌（图2），每次抽一张，由计算机根据设计的顺序（图1）给予奖励和/或惩罚。被试者可随意在四叠牌中变换，最终的目的是拥有尽量多的虚拟金钱量。从A中抽牌会被固定给予100元，同时有10%的几率会损失1250元。从B中抽牌会被给予固定的100元，但是有50%的几率会给予150、200、250、300、350几种惩罚中的一种。选C会给予固定的50元奖励，同时有10%

几率损失250元，选D同样给予50元固定奖励，但有50%的几率被给予25、50、75几种惩罚。测试共进行100次。根据设计，选择A、B虽然奖励数目大，但最终损失会更大。选择C、D虽然奖励较小，但是最终奖励大于损失。被试者开始测试时仅被提示从某些叠中抽牌比较不利。记录的指标为从有利组和不利用组抽牌的次数。为了排除记忆对于试验结果的影响，屏幕上并不显示A、B、C、D，而仅仅显示“第x叠牌“，每次测试，A、B、C、D的位置发生变化。

Deck	1234567891011121314151617181920																				40
A(+100)		-150	-300	-200	-250	-350	-350	-250	-200	-300	-150		-300	-350	-250	-250	-350	-200	-250	-150	-300
B(+100)	0	0	0	0	-125	0	0	-125	0	0		-125	0	0	0	0	0	-125	0	0	0
C(+50)		-50	-50	-50	-50	-50	-275	-275	-275	-50		-50	-275	-275	-275	-50	-50	-50	-50	-50	
D(+50)	0	0	0	0	-250	0	0	0	0	-250	0	0	0	0	0	-250	0	0	-250	0	

图1 Bechara（2000）中IGT测试奖励惩罚的设计

The Iowa Gambling Task

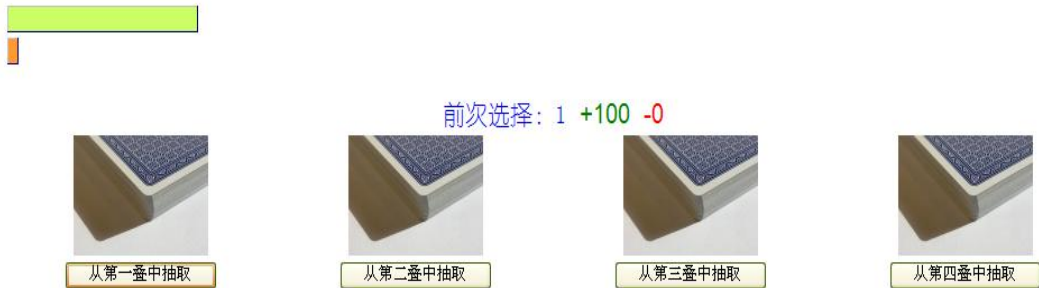


图2 计算机实现的IGT测试

1.3.2 CGT 测评^[128]

对冒险行为（risk taking）进行评测。计算机实现的CGT测验根据Rogers（1999）等人的描述设计。对被试者的冒险行为（risk taking）进行评测，试验开始被试者拥有100元，同时屏幕中间会出现6个带颜色的卡片，如图3，一些为红色，另一些为蓝色，一张黄色卡片随机的隐藏在某张卡片下，要求被试者猜测黄色卡片是被何种颜色的卡片所覆盖。试验共进行100次，每次两中颜色卡片的比例为1：5、2：4、3：3中的一种，同时每种选择会有相应的赌注，分别是10：90、20：80、30：70、40：60；50：50中的一种，猜测正确会得到相应的数量的奖励，错误将会损失同样数量的钱币。卡片比例及相应的赌注是假随机的，它们之间相互搭配的次数是相等的，同时比例大的颜色总是对应小的赌注。实验记录测试者选择可能性大的颜色的比例。

The Cambridge Gambling Task

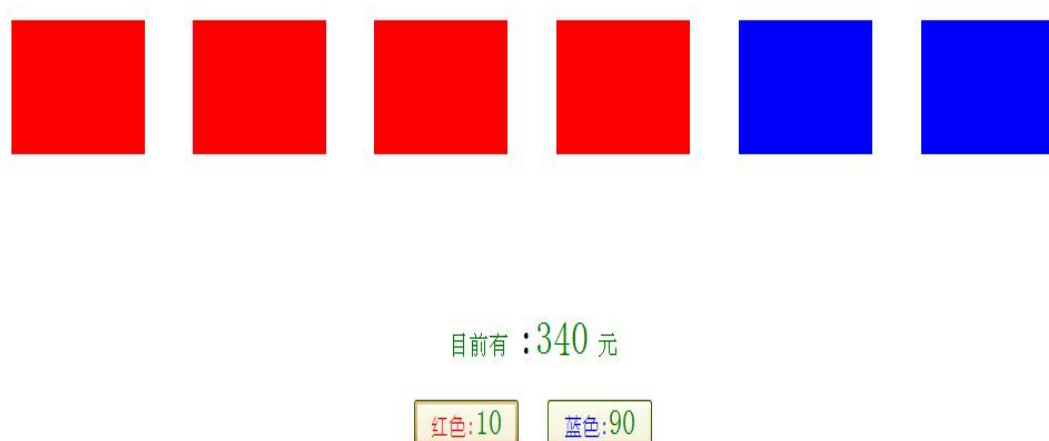


图3 计算机实现的CGT测试

1.3.3 go/no-go行为抑制测评^[124]

对逆转学习或行为抑制（reversal learning/behavior inhibition）功能进行评测。根据Mark T. Fillmore（2006）描述设计，并在Neurobehavioral Systems公司的Presentation软件上实现，对于被试者逆转学习或行为抑制（reversal learning/behavior inhibition）功能进行评测，测验分为2个阶段，见图4，图5，第一阶段为学习阶段，2种暗示信号（A和B）分别与Go信号和NoGo信号相关，Go与NoGo信号在暗示信号后显示，测试者会在测试过程中逐渐学习到这种关联，要求被试者根据屏幕上出现的Go信号很快做出反应(单击鼠标左键)，而出现NoGo信号时不做任何反应。第二阶段2种暗示信号与Go信号和NoGo信号的关联互换，其余过程同第一阶段。各阶段均进行500次测试，记

录数据为为第二阶段最后100次测试中B暗示信号出现时受试者对于NoGo信号反应的错误率。

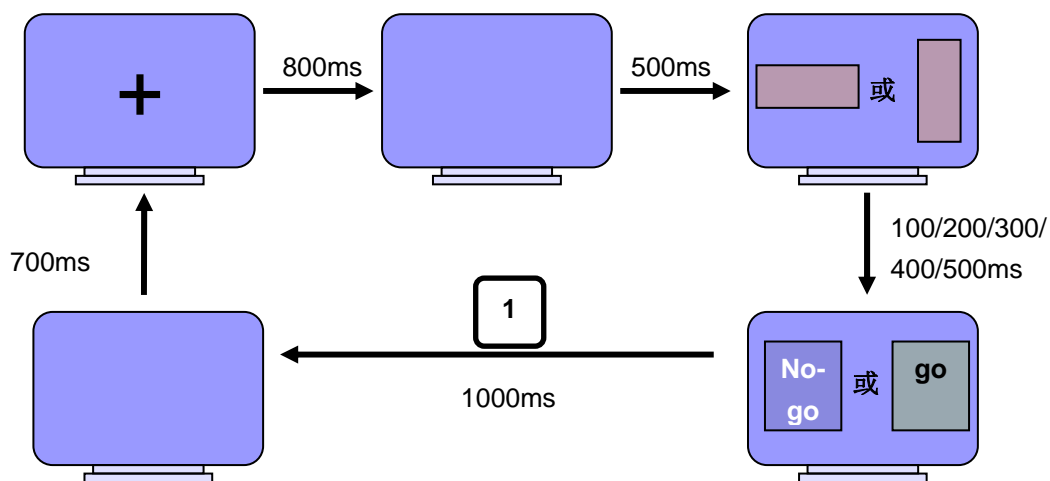


图4 go/no-go行为抑制测评的模拟图片

■ 第一阶段：学习阶段（500次）



■ 第二阶段：逆转阶段（500次）



图5 go/no-go行为抑制测评的2阶段设计

1.3.4 数字记忆广度测评

对工作记忆（working memory）能力进行测评。数字记忆广度试验来自

韦氏智力量表中的“背数”。由主试按1个/s的速度念出不同数目的数字，从3个数字开始，每个数目的数字进行测试2次，直到被试连续2次不能够正确回忆出，为被试能够正确回忆的数目，最多为9个数字。共有两种：正背和倒背。结果记录能正确倒背的数字数目。

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 测评结果

见表1，图6，图7，IGT测试结果总体方差相等($w = 2.63$, $P > 0.1$)，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及数字广度测评结果

见表1，图8，图9，图10 CGT结果显示三组间并无明显差距。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($t = 1.126$, $P > 0.1$)。

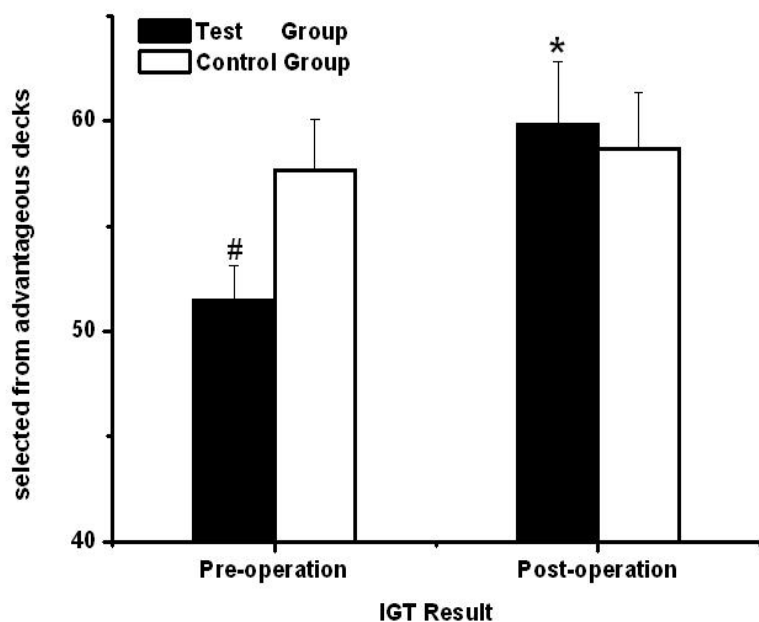


图 6 # & * $t=2.547$, $P < 0.01$ * $t=1.036$, $P > 0.1$

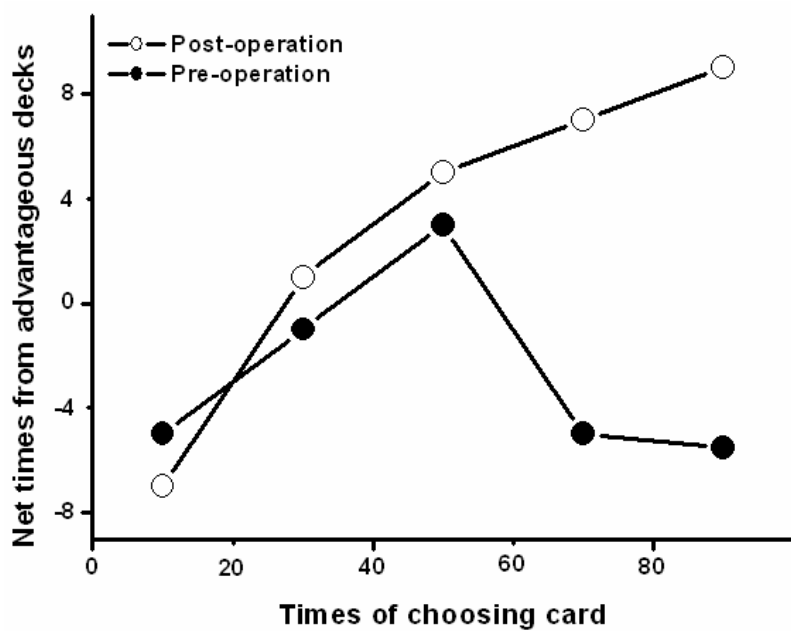


图 7 IGT 测试过程中从有利组中抽牌净次数的变化趋势

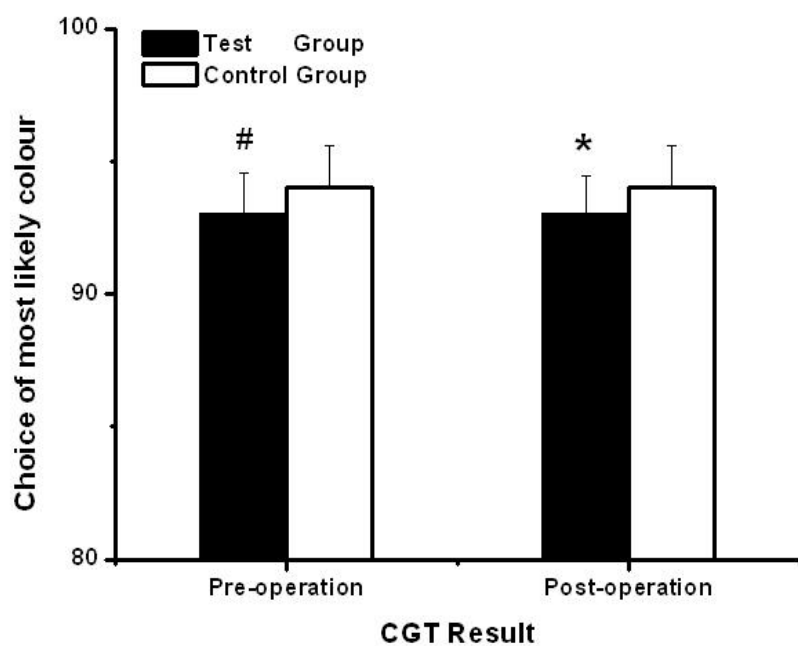


图 8 # & * $t=1.254$, $P>0.1$

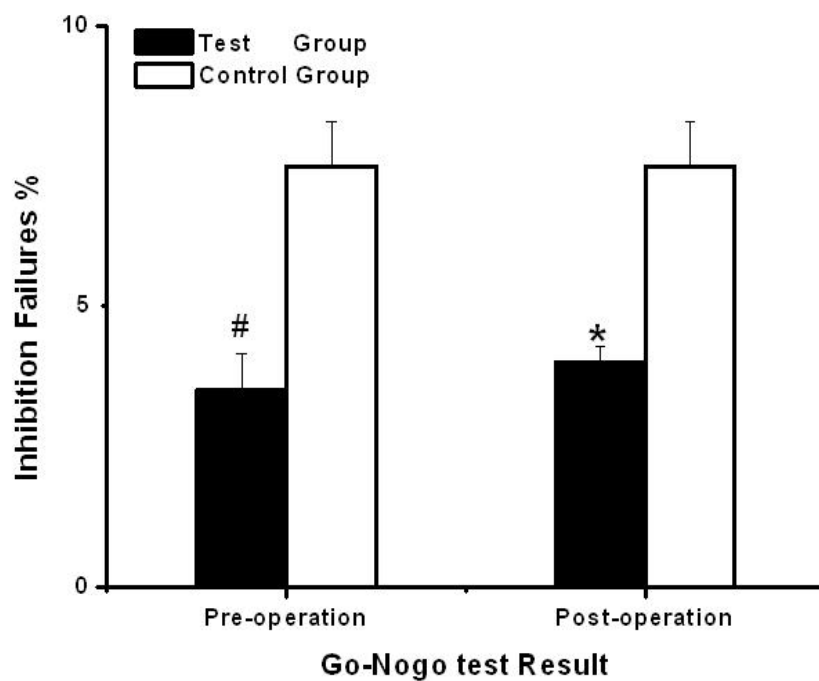


图 9 # & * $t=1.036$, $P>0.1$

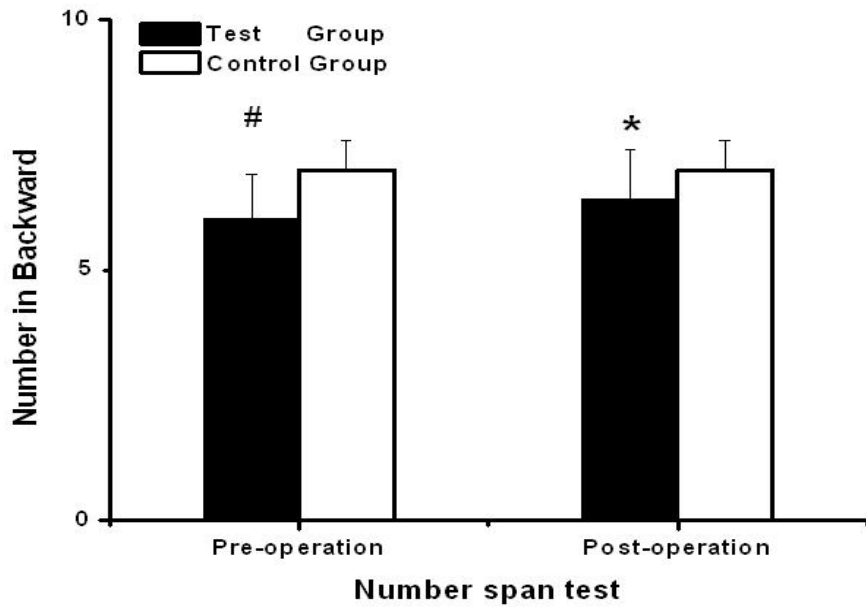


图 10 # & * $t=1.126$, $P>0.1$

Table1 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

	IGT 爱荷华赌博任务			CGT 剑桥赌博任务	go/no-go task go/no-go逆转学习 和行为抑制	Number span 数字记忆广度
	number of cards selected from disadvantageous decks 从不利组 (A、B) 抽牌的数量n2 (次)	number of cards selected from disadvantageous decks 从不利组 (A、B) 抽牌的数量n2 (次)	Net score 净次数n1- n2	(%)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NoGo反应的 错误率(%)	Number in Backward 倒背数字位数
Pre-operation 术前(n=15)	51.47±1.64	48.53±1.64	2.93 ±3.28	93±1.53	3.5±0.65	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±0.38	6.4±1.0
Controls 正常(n=14)	57.67±2.39	42.33±2.39	15.33±4.79	94±1.56	7.5±0.79	7.0±0.58

1) By LSD- t test, compared with pre-operation, $P<0.01$

3讨论

对于已完成生理脱毒的药物依赖患者，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 测试便是针对这种行为选择缺陷的测试工具，而躯体标志（Somatic Marker）理论模型^[98]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)^[130]、性别、年龄、教育程度、工作记忆（working memory）、冒险行为（risk taking）、逆转学习/行为抑制（reversal learning/behavior inhibition）^[98]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功能所涉及的脑内解剖结构复杂，NAc 毁损过程中可能会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，重点了解其他几种因素的是否对结果产生影响。

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^[129]。手术后患者正确倒背数字位数并没有显著改变，因此工作记忆并不是术后 IGT 改善的原因。

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（VentralMedial Prefrontal Cortex, VMPC）损伤患者(这类患者也表现出相同的行为选择缺陷)，仅部分表现出冒险性行为倾向，部分患者甚至有所降低。因此冒险性行为可以部分解释 IGT 测试结果，但不是唯一的影响因素^[7]。手术对于患者 CGT 测试成绩并没有显著影响，所以可排除冒险行为对 IGT 测试的干扰。

逆转学习/行为抑制是对已习得行为的抑制能力。部分研究认为这一能力对于IGT测试的完成十分重要：受试者必须能够根据选择过程中测试程序给予的反馈，逐渐改变开始阶段形成的选择倾向^[129]。从本次实验go/no-go测试数据来看，手术对于测试结果并没有影响，提示患者术后IGT成绩的变化与逆转学习/行为抑制并不相关。

下面根据躯体标志（Somatic Marker）理论，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^[126]。另外成瘾药物还会造成PFC的功能抑制^[132]，进一步削弱重现系统作对于冲动系统(Impulse System)的对抗作用^[123]。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），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^[134]。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^[135]。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，同时也消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 IGT 测试成绩，一定程度上纠正行为选择的缺陷，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的意义。

小 结

本课题通过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 Task, 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。结果显示, 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($t=1.126, P>0.1$)。本实验结论: 1、伏隔核毁损可以改善成瘾患者行为选择的缺陷。这可能是该项手术能够显著降低复吸率的原因之一。这种改善作用可以在一定程度上纠正阿片依赖患者再次面对毒品的诱惑时的行为模式, 使他们能够减低对于一时之快的渴求, 正确指导自己的行为。2、行为选择的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的改变无关。提示了伏隔核在行为选择相关神经机制中起着重要的作用。3、伏隔核毁损对于冒险行为, 工作记忆及逆转学习/行为抑等神经心理功能并没有显著影响。这一结论对关于伏隔毁损后患者生理心理变化的系列研究起到了一定的补充。

复习文献可以发现, 随着赌博测试 (GT) 这一方法的引入对于药物成瘾研究领域, 相关研究层出不穷, 大多数的研究重点都放在各类药物成瘾患者不同戒断时间后赌博测试的表现, 原因分析中也多归结为额叶皮质功能的异常。近年来有学者注意到伏隔核对于赌博测试影响, 有研究报道了伏隔核毁

损后动物的行为选择的变化。而本课题利用我科珍贵的临床病例，首次对药物成瘾患者伏隔核毁损前后行为选择变化的进行了对比研究，第一次明确了成瘾患者伏隔核毁损对于其行为选择的改善作用，这一结论在一定程度上解释和支持了伏隔核毁损对于阿片类药物依赖的治疗作用。

参考文献

1. Adinoff, B., Devous, M. D., Best, S. M., George, M. S., Alexander, D., and Payne, K.. Limbic responsiveness to procaine in cocaine-addicted subjects. *Am. J. Psychiatry*, 2001;158: 390–398.
2. Allen, D. N., and Landis, R. K. B.. Neuropsychological correlates of substance use disorders. In Snyder, P. J., and Nussbaum, P. D. (eds.), *Clinical Neuropsychology: A Pocket Handbook for assessment*, American Psychological Association, Washington, DC, 1998; pp. 591–612.
3. Ardila, A., Roselli, M., and Strumwasser, S.. Neuropsychological effects of cocaine abuse. *Int. J. Neurosci.*, 1991; 57: 73–79.
4. Baddeley, A. D.. Exploring the central executive. *Q. J. Exp. Psychol.*, 1996 ;49: 5–28.
5. Baddeley, A. D.. The central executive: A concept and some misconceptions. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 1998;4: 523–526.
6. Barkley, R. A. The executive functions and self-regulation: An evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychol. Rev*, 2001;11: 1–29
7. Barrat, E., Beaver, W., White, R., Blakeney, and Adams, P. The effects of the chronic use of marijuana on sleep and perceptual motor performance in humans. In: Lewis, M. F. (ed.), *Current Research in Marijuana*, Academic Press, New York, 1972; pp :163–193.
8. Beatty, W. W., and Borrell, G. K.. Forms of knowledge, cognitive impairment and drug abuse: A demonstration. *Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2000;24: 17–22.

9. Beatty, W. W., Katzun, V. M., Moreland, V. J., and Nixon, S. J. Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend*, 1995; 37: 247–253.
10. Bechara, A., and Damasio, H. Decision-making and addiction. Part I: Impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*, 2002; 40: 1675–1689.
11. Bhattachary, S., and Powell, J. H. Recreational use of 3-4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or “ecstasy”: Evidence for cognitive impairment. *Psycholog. Med*, 2001; 31: 647–658.
12. Verdejo-García, L., López-Torrecillas, G., Giménez, and Pérez-García, R. L., and Ghoneim, M. M. Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology*, 1993; 110: 219–228.
13. Bolla, K. I., Funderburk, F. R., and Cadet, J. L. Differential effects of cocaine and cocaine C alcohol on neurocognitive performance. *Neurology*, 2000; 54: 2285–2292.
14. Bolla, K. I., McCann, U. D., and Ricaurte, G. A. Memory impairment in abstinent MDMA (“Ecstasy”) users. *Neurology*, 1998; 51: 1532–1537.
15. Carlin, A. S., and Trupin, E. W. The effects of long-term chronic marijuana use on neuropsychological functioning. *Int. J. Addict*, 1997; 12: 617–624.
16. Chait, L. D., and Pierri, J. Effects of smoked marijuana on human performance: A critical review. In: Murphy, L., and Bartke, A. (eds.), *Marihuana/Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1992; pp: 387–423.

17. Cohen, S., Lessin, P. J., Hahn, P. M., and Tyrrell, E. D. (1976). A 94-day cannabis study. In: Braude, M. C., and Szara, S. (eds.), *The Pharmacology of Marijuana*, Raven Press, New York, 1976; pp:621–626.
18. Cornish, J. W., and O'Brien, C. P. Crack cocaine abuse: An epidemic with many public health consequences. *Annu. Rev. Public Health* ,1996;17: 259–273.
19. Cowan, R. L., Lyoo, I. K., Sung, S. O., Ahn, K. H., Kim, M. J., Hwang, J., et al. Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: A voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend*,2003;72: 225–235.
20. Croft, R. J., Mackay, A. J., Mills, A. T. D., and Gruzelier, J. G. D. The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology*,2001; 153: 373–379.
21. Culver, C. M., and King, F. W. Neuropsychological assessment of undergraduate marijuana and LSD users. *Arch. Gen. Psychiatry* ,1974;31: 707–711.
22. Daglish, M. R. C., Weinstein, A., Malizia, A. L., Wilson, S., Melichar, J. K., Britten, S., et al. Changes in regional cerebral blood flow elicited by craving memories in abstinent opiate-dependent subjects. *Am. J. Psychiatry*,2001; 158: 1680–1686.
23. Dornbush, R. L., Clare, G., Zaks, A., Crown, P., Volavska, J., and Fink, M. 21-day administration of marijuana in male volunteers. In: Lewis, M. F. (ed.), *Current Research in Marijuana*, Academic Press, New York, 1972; pp. 115–128.
24. Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling,

- L., et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* ,1999;142: 295–301.
25. Fillmore, M. T., and Rush, C. R. Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug Alcohol Depend*,2002;66: 265–273
26. Fillmore, M. T., Rush, C. R., and Hays, L. Acute effects of oral cocaine on inhibitory control of behavior in humans. *Drug Alcohol Depend*,2002; 67: 157–167.
27. Fletcher, J. M., Page, B., Francis, D. J., Copeland, K., Naus, M. J., Davis, C. M., et al.. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch. Gen. Psychiatry* ,1996;53: 1051–1057.
28. Fox, H.C., McLean, A., Turner, J. J. D., Parrot, A. C., Rogers, R., and Sahakian, B. J.. Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA (“ecstasy”) polydrug users. *Psychopharmacology*,2002;162: 203– 214.
29. Fox, H.C., Parrot, A. C., and Turner, J. J. D. Ecstasy use: Cognitive deficits related to dosage rather than self-reported problematic use of the drug. *J. Psychopharmacol*,2001;15: 273–281.
30. Franklin, T. R., Acton, P. D., Maldjian, J. A., Gray, J. D., Croft, J. R., Dackis, C. A., et al. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biolog. Psychiatry* ,2002;51: 134–142.
31. Gerra, G., Calbani, B., Zaimovic, A., Sartori, R., Ugoletti, G., Ippolito, L., et al. Regional cerebral blood flow and comorbid diagnosis in abstinent opioid addicts. *Psychiatry Res.: Neuroimag. Sect.* (1998);83: 117–126

32. Gerra, G., Zaimovic, A., Ferri, M., Zambelli, U., Timpano, M., Neri, E., et al. Long-lasting effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biolog. Psychiatry* ,2000;47: 127–136.
33. Gillen, R. W., Kranzler, H. R., Bauer, L. B., Burleson, J. A., Samarel, D., and Morrison, D. J. Neuropsychological findings in cocaine-dependent outpatients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* ,(1998);22:1061–1076.
34. Gouzoulis-Mayfrank, E., Daumann, J., Tuchtenhagen, F., Pelz, S., Becker, S., Kunert, H. K., et al. Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* , 2000;68: 719–725.
35. Gouzoulis-Mayfrank, E., Thimm, B., Rezk, M., Hensen, G., and Daumann. Memory impairment suggest hippocampal dysfunction in abstinent ecstasy abusers. *Prog. Neuro- Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* ,2003;27: 819–827.
36. Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C. L., Natarajan, L., and Wolfson, T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta analytic review. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2003;9: 679–689.
37. Grant, I., Rochford, J., Fleming, T., and Stunkard, A. A neuropsychological assessment of the effects of moderate marijuana use. *J. Nerv. Ment. Dis.* (1973); 156: 278–280.
38. Hanks, G. W., O'Neill, W. M., Simpson, P., and Wesnes, K. The cognitive and psychomotor effects of opioids analgesics. A randomized controlled trial of single doses of morphine, lorazepam and placebo in healthy adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995;48: 455– 460.

39. Heishman, S. J., Arasteh, K., and Stitzer, M. L. (1996). Comparative effects of alcohol and marijuana on mood , memory and performance. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1996;58: 93–101.
40. Hill, S. Y., and Mikhael, M. A. Computerised transaxial tomographic and neuropsychological evaluations in chronic alcohol and heroin abusers. *Am. J. Psychiatry*, 1979;136: 598–602.
41. Horner, M. D. Cognitive functioning in alcoholic patients with and without cocaine dependence. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 1997;12: 667–676.
42. Jasiukaitis, P., and Fein, G. Intact visual word priming in cocaine dependent subjects with and without cognitive deficit. *Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1999;23: 1019–1036.
43. Kish, S.J. How strong is the evidence that brain serotonin neurons are damaged in human users of ecstasy *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002;71: 845–855.
44. Kouri, E. M., Lukas, S. E., and Mendelson, J. H. assessment of opiate and cocaine users: Effects of detoxification and buprenorphine treatment. *Biol. Psychiatry* ,1996;40: 617–628.
45. Lezak, M. D. *Neuropsychological Assessment*, 3rd edn., Oxford University Press, New York. 1995
46. Lyvers, M., and Yakimoff, M. Neuropsychological correlates of opioid dependence and withdrawal. *Addict. Behav.* 2003;28: 605–611.
47. Madden, G. J., Petry, N. M., Badger, G. J., and Bickel, W. K. Impulsive and self-control choices in opioid-dependent patients and non-drug-using control participants: Drug and monetary rewards. *Exp. Clin. Psychopharmacol.*

- ,1997;5: 256–262.
48. McGuire, P. Long-term psychiatric and cognitive effects of MDMA use. *Toxicol. Lett.* 2000;112–113: 153–156.
49. McKetin, R., and Mattick, R. P. Attention and memory in illicitamphetamine users: Comparison with non-drug-using-controls. *Drug Alcohol Depend.* ,1998;50: 181–184.
50. Mendelson, J.H., Babor, T.F., Kuehnle, J.C., Rossi, A.M., Bernstein, J.G., Mello, N. K., et al. Behavioral and biological aspects of marijuana use. *Annu. N. Y. Acad. Sci.* 1976;282: 186–210.
51. Mendhiratta, S. S., Varma, V. K., Dang, R., Malhotra, A. K., Das,K., and Nehra, R. Cannabis and cognitive functions: A re-evaluationstudy. *Br. J. Addict.* 1988;83: 749–753.
52. Mendhiratta, S. S., Wig, N. N., and Varma, V. K. Some psychological correlates of long-term heavy cannabis users. *Br. J.Psychiatry* ,1978;132: 482–486.
53. Mintzer, M. Z., and Stitzer, M. L. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* .2002;67: 41–51.
54. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzky, A. H., and Howerther, A. The unity and diversity of executive function and their contribution to complex frontal lobe tasks: A latent variable analysis.*Cogn. Psychol.* 2000;41: 49–100.
55. Morgan, A. B., and Lilienfeld, S. O. A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clin. Psychol.* 2000;20: 113–136.

56. Morgan, M. J. Memory deficits associated with recreational use of “ecstasy” (MDMA). *Psychopharmacology* ,1999;141: 30–36.
57. Morgan, M. J., McFie, L., Fleetwood, L. H., and Robinson, J. A. Ecstasy (MDMA): Are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology*,2001;159: 294–303.
58. Page, J. B., Fletcher, J., and True, W. R. Psychosociocultural perspectives on chronic cannabis use: The Costa Rican follow up. *J. Psychoactive Drugs* ,1988;20: 57–65.
59. Parkin, A. J. The central executive does not exist. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1998;4: 518–522.
60. Parrot, A. C., and Lasky, J. Ecstasy (MDMA) effects among mood and cognition: Before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology* ,1998;39: 261–268.
61. Pau, W. H., Lee, M. C., and Chan, S. F. The impact of heroin on frontal executive functions. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2002;17: 663–670.
62. Peroutka, S. J., Pascoe, N., and Faull, K. F. Monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of recreational users of 3,4-methylene-dioxymethamphetamine (MDMA; “Ecstasy”). *Res. Commun. Subst. Abuse* ,1987;8: 125–138.
63. Petry, N. M., Bickel, W. K., and Arnett, M. Shortened time horizons and insensitivity to future consequences in heroin addicts. *Addiction*,1998;93: 729–738.
64. Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. L., Huestis, M. A., and Yurgelun- Todd, D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch. Gen.*

- Psychiatry ,2001;58: 909–915.
65. Pope, H. G., Gruber, A. J., and Yurgelun-Todd, D. The residual neuropsychological effects of cannabis. The current status of research. *Drug Alcohol Depend.* 1995; 38: 25–34.
66. Pope, H. G., Gruber, A. J., and Yurgelun-Todd, D. Residual neuropsychological effects of cannabis. *Curr. Psychiatry Rep.* 2001;3: 507–512.
67. Roberts, A. C., Robbins, T. W., and Weiskrantz, L. *The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions*, Oxford University Press, London. 1998
68. Robinson, J. E., Heaton, R. K., and O'Malley, S. S. Neuropsychological functioning in cocaine abusers with and without alcohol dependence. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1999; 5: 10–19.
69. Rodríguez-Alvárez, M. Evaluación neuropsicológica de la memoria viso-constructiva inmediata en heroinómanos. *Psiquis* ,1981;12: 55–62
70. Rogers, R. D., and Robbins, T. W. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr. Opin. Neurobio.* 2001;11: 250–257.
71. Roselli, M., and Ardila, A. Cognitive effects of cocaine and polydrug abuse. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2001;18: 122–135.
72. Rounsaville, B. J., Novelly, R., Kleber, H., and Jones, C. Neuropsychological impairment in opiate addicts: Risk factors. In: Millman, R.B., Cushman P., and Lowison, J. H. (eds.), *Research Developments in Drug and Alcohol Abuse*, New York Academy of Sciences, New York, pp. 1981;79–90.
73. Schaefer, J., Andrysiak, T., and Ungerleider, J. T. Cognitive and long-term use

- of ganja (cannabis). *Science* ,1981;213: 465–466.
74. Schwartz, R. H., Gruenewald, P. J., Klitzner, M., and Fedio, P. Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *Am. J. Dis. Child.* 1989;143: 1214–1219.
75. Selby, M. J., and Azrin, R. L. Neuropsychological functioning in drug abusers. *Drug Alcohol Depend.* 1998; 50: 39–45.
76. Sell, L. A., Morris, J. S., Bearn, J., Frackowiak, R. S. J., Friston, K.J., and Dolan, R. J. Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug Alcohol Depend.* 2000; 60:207–216.
77. Semple, D. M., Ebmeier, K. P., Glubus, M. F., O’Cairoll, R. F., and Johnstone, F. C. 1999). Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA (“ecstasy”) users. *Br. J. Psychiatry* ,1999;175: 63–69.
78. Serper, M. R., Copersino, M. L., Richarme, D., Vadhan, N., and Cancro, R. Neurocognitive functioning in recently abstinent cocaine-abusing schizophrenic patients. *J. Subst. Abuse* ,2000b;1: 205–213.
79. Simon, N. G., and Mattick, R. P. The impact of regular ecstasy use on memory function. *Addiction* ,2002;97: 1523–1529.
80. Solowij, N. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? *Life Sci.* 1995; 56: 2119–2126.
81. Solowij, N. *Cannabis and Cognitive Functioning*, Cambridge University Press, New York. 1998
82. Souief, M. I. Differential associations between chronic cannabis use and brain function deficits. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1976; 282: 323–343.

83. Strickland, T. L., Mena, I., Villanueva-Meyer, J., Cummings, J., Mehringer, C. M., Satz, P., et al. Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J. Neuropsychiatry*, 1993;5: 419–437.
84. Strickland, T. L., Miller, B. L., Kowell, A., and Stein, R. Neurobiology of cocaine-induced organic brain impairment: Contributions from functional neuroimaging. *Neuropsychol. Rev.* 1998; 8: 1–8.
85. Strickland, T. L., and Stein, R. Cocaine induced cerebrovascular impairment: Challenges to neuropsychological assessment. *Neuropsychol. Rev.* 1995;5: 69–79.
86. Stuss, D. T., and Alexander, M. P. Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychol. Res.* 2000;63: 289–298.
87. Tapert, S. F., Granholm, E., Leedy, N. G., and Brown, S. A. Substance use and withdrawal: Neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2002;8:873–883.
88. Thomasius, R., Petersen, K., Buchert, R., Andresen, B., Zapletalova, P., Wartberg, L., et al. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology* , 2003;67: 85–96.
89. Toomey, R., Lyons, M. J., Eisen, S. A., Xian, H., Chantarujipakong, S., Seidman, L. J., et al. A twin study of the neuropsychological consequences of stimulant abuse. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003;0: 303–310.
90. Van Gorp, W. G., Wilkins, J. N., Hinkin, C. H., Moore, L. H., Hull, J., Horner, M. D., et al. Declarative and procedural memory functioning in abstinent cocaine abusers. *Arch. Gen. Psychiatry* , 1999;56: 85–89.

91. Verkes, R. J., Gijsman, H. J., Pieters, M. S. M., Schoemaker, R. C., Visser, S., Kuijpers, M., et al. Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology* 2001;153: 196–202.
92. Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G., Fowler, J. S., Ding, Y., Sedler, M., et al.. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am. J. Psychiatry* ,2001;158: 2015–2021.
93. Volkow, N. D., and Fowler, J. S. Addiction: A disease of compulsion and drive: Involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex* .2000;10: 318–325.
94. Wareing, M., Fisk, J. E., and Murphy, P. N. Working memory deficits in current and previous users of MDMA (“ecstasy”). *Br. J. Psychol.* 2000;91: 181–188.
95. Wig, N. N., and Varma, V. K. Pattern of long term heavy cannabis use in North India and its effects on cognitive functions: A preliminary report. *Drug Alcohol Depend.* 1977;2: 211–219.
96. Yuille, J. C., Tollestrup, P. A., Marxsen, D., Porter, S., and Herve, H. M. F. An exploration of the effects of marijuana on eyewitnessmemory. *Int. J. Law Psychiatry* ,1998;21: 117–128.
97. Bechara A, Damasio A.R., Damasio H, et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* .1994; 50: 7 –15.
98. B Dunn BD, Dalglish T, Lawrence AD. The somatic marker hypothesis: A critical evaluation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2006, 30(2)

:239 ~ 271.

99. Damasio, A.R. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London (series B)*. 1996; 351 (1346):1413–1420.
100. Jerome R. Busemeyer, Julie C. Stout. A Contribution of Cognitive Decision Models to Clinical Assessment: Decomposing Performance on the Bechara Gambling Task. *Psychological Assessment* 2002; 14(3): 253–262
101. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*. 2005 Nov; 8(11):1458–63.
102. Ariane Zermatten, Martial Van der Linden, Mathieu d'Acremont, Franc, et al. Impulsivity and Decision Making. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2005; 193:647–650
103. Julie C. Stout, Jerome R. Busemeyer, Anli Lin. Cognitive modeling analysis of decision-making processes in cocaine abusers *Psychonomic Bulletin & Review*. 2004; 11 (4): 742–747
104. Whiteside SP, Lynam DR. The Five Factor Model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Dif*. 2001; 30:669–689.
105. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the amygdala in decision-making. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Apr; 985:356–69.
106. Alicia Izquierdo, Robin K. Suda, Elisabeth A. Murray. Amygdala Lesions on Emotional Responses in Rhesus Monkeys *The Journal of Neuroscience*. 2005; 25(37):8534–8542;
107. Antoine Bechara, Hanna Damasio, Antonio R. Damasio, et al. Different

- Contributions of the Human Amygdala and Ventromedial Prefrontal Cortex to Decision-Making *The Journal of Neuroscience*, 1999; 19(13):5473–5481
- 108.Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A,et al.Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions.*Nat Neurosci*. 2000 Oct;3(10):1049-56.
- 109.Bechara, A., Damasio, A.R.The somatic marker hypothesis: a neural theory of economic decision. *Games and Economic Behaviour* . 2005;52(2):336–372.
- 110.Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL,et al.Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core.*Science*. 2001 Jun 29;292(5526):2499-501.
- 111.London, E.D., Ernst, M., Grant, S., Bonson,et al.Orbitofrontal cortex and human drug abuse: Functional imaging .*Cereb. Cortex*, 2000;10 : 334-342
- 112.Goto Y, Grace AA.Dopamine-dependent interactions between limbic andprefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: disruption by cocaine sensitization.*Neuron*. 2005 Jul 21;47(2):255-66.
- 113.Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies.*Neuropharmacology*, 2004;47:3-13.
- 114.Bowers MS, McFarland K, Lake RW,et al.Activator of G protein signaling 3: a gatekeeper of cocaine sensitization and drug seeking.*Neuron*. 2004 Apr 22;42(2):269-81.
- 115.Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*. 2004 Sep;74(1):1-58.
- 116.Rudolf N Cardinal,Nathan J Howes.Effects of lesions of the nucleus

- accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats *BMC.Neuroscience* 2005; 6:37-39
- 117.John O'Doherty,Peter Dayan,Johannes Schultz et al. dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning.*science* 2004 april 16(304):452-454
- 118.Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion.*Nat Neurosci.* 2005 Nov;8(11):1481-9.
- 119.Geoffrey Schoenbaum ,Barry Setlow. Lesions of Nucleus Accumbens Disrupt Learning about Aversive Outcomes *The Journal of Neuroscience*, 2003 ;23(30):9833–9841
- 120.Ernst M, Nelson EE, Jazbec S. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents .*Neuroimage.* 2005 May 1;25(4):1279-91.
- 121.Laura H. Corbit, Janice L. Muir, Bernard W. Balleine.The Role of the Nucleus Accumbens in Instrumental Conditioning:Evidence of a Functional Dissociation between Accumbens Core and Shell.*The Journal of Neuroscience*, 2001, 21(9):3251–3260
- 122.Pothuizen HH, Jongen-Relo 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 Nov;22(10):2605-16.
- 123.Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*, 2005, 8(11):1458 ~ 1463
- 124.Miller J, Schaffer R, Hackley SA. Effects of preliminary information in a go

- versus no-go task. *Acta Psychol*, 1991, 76(3):241 ~ 292.
- 125.王学廉, 贺世明, 衡立君, 等.伏隔核毁损术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 ~ 584.
- 126.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 ~ 689.
- 127.Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 2000, 123(11):2189 ~ 2202.
- 128.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 ~ 9038
- 129.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 ~ 650.
- 130.Bechara A, Damasio H, Damasio AR.Role of the amygdala in decision-making. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 985:356 ~ 69.
- 131.London ED, Ernst M, Grant S.Orbitofrontal cortex and human drug abuse: Functional imaging .*Cereb. Cortex*, 2000, 10 (3): 334 ~ 342.
- 132.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 ~ 81.
- 133.Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 2005,

8(11):1481 ~ 1489.

- 134.Pothuizen HH, Jongen-Relo 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 ~ 2616.
- 135.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 ~ 266.
- 136.Pineda, D. A. (2000). La funci3n ejecutiva y sus trastornos. *Revista de Neurolog3a* 30: 764-768.
- 137.Antonio Verdejo-Garc3, Francisca L3pez-Torrecillas,Carmen Orozco Gimenez,and Miguel P3rez-Garc3.Clinical Implications and Methodological Challenges in the Study of the Neuropsychological Correlates of Cannabis,Stimulant, and Opioid Abuse *Neuropsychology Review*, Vol.14, No.1,March 2004.

个人简历和学习期间论文发表情况

个人简历

侯远征,男,1979年3月出生,河南省濮阳市人,汉族,团员

1998.8-2003.7 第四军医大学临床医学专业本科,获学士学位

2003.8-2004.7 解放军第一〇七医院

2004.8-至今 第四军医大学唐都医院神经外科专业硕士研究生

在读期间撰写论文

1. 侯远征,王学廉,李江,等.药物依赖患者伏隔核毁损后行为选择变化的初步研究.中国神经疾病杂志.2006,32(6) 494

致 谢

本课题的选题、实验设计及论文撰写均在导师高国栋教授的悉心指导下完成的。导师严谨的治学态度，勤奋的工作作风，深深影响着我，我的每一点进步都凝结着导师的心血，在此对他辛勤的劳动表示衷心的感谢和崇高的敬意。

衷心的感谢王学廉教授在本课题的选题、实验设计及论文写作过程中给予的无私帮助和指导。

感谢第四军医大学唐都医院神经外科全体医护人员在工作中给予我的帮助。

感谢我的父母和爱人对我生活上的关心和工作上的支持。

感谢我的同学王月平硕士、王超硕士、于嘉硕士、高波硕士的支持与帮助。